

HAM 診断基準の改定

分担研究者：久保田龍二

所属施設名：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター

研究要旨

HAM の診断基準は、現在までに WHO、1987 年厚生省研究班、Belem、特定疾患個人調査票のもの 4 つがあり、それぞれ一長一短である。国内では主に 1987 年の厚生省研究班による診断基準が使用されてきた。その後多くの臨床知見が蓄積され、HAM 診断基準の改定が必要となった。われわれは、全国の HAM 研究者および専門家でワーキンググループを組織し、診断基準の改定を行った。主要な変更点は、1) 急性に進行する HAM 症例が存在することを追加した。2) 発症初期には痙性麻痺はあるが排尿障害を伴わない例があることを考慮し、主要項目を変更した。HAM は平成 26 年より特定疾患に認定されたが、この改定 HAM 診断基準を特定疾患個人調査票申請書の診断基準と整合性を持たせるため、改定診断基準による特定疾患個人調査票の変更を提言した。

A. 研究目的

HAM は 1986 年に我が国で発見された。1987 年の厚生省研究班により HAM の診断基準が提唱され、HAM の診療に利用されてきた。しかしながら、現在までの間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、HAM の発見当初あまり強調されなかった、急性に進行する HAM 患者が少なからず存在することが明らかになってきた。HAM の診断基準に関して世界に WHO、Belem、厚生省研究班および、特定疾患個人調査票の 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、よりの確で簡便であり実臨床で用いやすいものが必要と考えられた。また、特定疾患個人調査票における診断基準との整合性を図る必要があった。これらの点を考慮した HAM 診断基準の改定が必要と指摘されてきた。

本研究では、厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業「HAM 及び HTLV-1 関連希

少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」班との共同作業として、全国の HAM 研究者や診療専門家で、ワーキンググループを組織し、討議を重ね改定作業を行った。

B. 研究方法

全国の HAM 研究者や診療の専門家によってワーキンググループを組織した。以下はそのメンバーである。

久保田龍二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター教授）、出雲周二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター前教授）、児玉大介（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター特任研究員）、齊藤峰輝（川崎医科大学微生物学教授）、高嶋 博（鹿児島大学神経内科・老年病学教授）、竹之内徳博（関西医科大学微生物学准教授）、中川正法

(京都府立医科大学附属北部医療センター一病院長)、中村龍文(長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科教授)、法化図陽一(大分県立病院神経内科部長)、松浦英治(鹿児島大学神経内科・老年病学講師)、松尾朋博(長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科助教)、松崎敏男(大勝病院神経内科部長)、山野嘉久(聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター教授)(敬称略)。

HAM 診療マニュアル初版を底本として、まず問題点を抽出し、HAM 診断基準について主にメーリングリストで討議をおこなった。HAM は希少性疾患であるがゆえに、疫学や治療法に関する患者群の規模は小さく、また論文数は限られておりエビデンスレベルは高いとはいえない。それゆえ、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、今まで報告されてきた論文、および各神経内科医の経験にもとづくため、HAM 患者個人が同定されるような情報は含んでいない。

C. 研究結果

1. HAM 診断基準の改定

特定疾患個人調査票の HAM 診断基準をもとに、以下の点を検討し改定した。

ア) 急速に進行する HAM 症例について

HAM 診断基準の主要項目に「緩徐進行性でかつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄症」とあるが、近年の研究で、数週間から数ヶ月で急速に進行する

症例が 2 割ほど存在することが明らかになってきており、この定義では急速に進行する HAM の患者を診断することができない。それゆえ、急速に進行する例があることを記載する必要がでてきた。

この事項に関しては、診断の参考となる事項の「通常、緩徐進行性の経過をとる」を、「通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある」に変更した。

イ) 膀胱直腸症状を認めない HAM 症例について

特定疾患個人調査票の診断基準では、「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」が主要項目となっており、膀胱直腸障害を伴わない HAM 患者は HAM と診断できない。膀胱直腸障害は最終的には HAM 患者の約 93% に認められる。一方、初発症状として、歩行障害は 65%、膀胱直腸障害は 33% と報告されている。これらのデータより HAM 患者の少なくとも約 3 割が初期には膀胱直腸障害を示さないと考えられる。従って現行の膀胱直腸障害を必須項目に入れると、初期の HAM 患者の約 3 割を診断することができない。それゆえ、膀胱直腸障害を必須項目から削除する必要ができた。

この事項に関しては、診断基準の主要項目 1 の「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」から膀胱直腸障害を削除し、「両下肢の痙性麻痺」のみとした。これに合わせ、診断の参考となる事項の「膀胱直腸障害が初発症状のこともある」を「膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある」に変更した。

上記の変更を加え、HAM の新しい診

断基準として「HAM 診療マニュアル第 2 版」に記載した。診療マニュアルは平成 28 年 3 月に発行し、全国の主要病院に配布した。また、本マニュアルを HTLV-1 情報サービスホームページよりダウンロード出来るようにした。

2. 特定疾患個人調査票の変更の提言

上記、新しい HAM 診断基準を HAM の特定疾患個人調査票での診断に反映させ整合性をえるため、指定難病の審議会に以下の新診断基準の提言を行った。

特定疾患書類（特定疾患個人調査票）申請用の診断基準の変更案：

<診断基準>

<HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の診断ガイドライン>

主要項目（診断基準）

下記の 1~3 を全て満たすものを HAM と診断する。

1. 両下肢の痙性麻痺
2. 抗 HTLV-1 抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる

（遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど）

診断の参考となる事項

- ・通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
- ・感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状

のこともある。

- ・下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- ・神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- ・上肢の障害は通常みられないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

D. 考察

本研究において近年の臨床知見を取り入れた HAM 診断基準の改定を行った。新診断基準により、急速に進行するため、または初期に膀胱直腸障害を伴わないため診断が先送りとなっていた HAM 患者さんも診断できることになり、早期に適切な治療が受けられるようになると考えられる。また、新 HAM 診断基準は特定疾患個人調査票の診断基準と一部合わないところがあるため、指定難病の審議会に診断基準の変更申請を提出した。受理されれば整合性が図られるものと考えられる。

HAM は希少性難治性疾患であるがゆえに、エビデンスが少ないことが現状である。今後も詳細な臨床データの蓄積が必要である。

E. 結論

全国の HAM の専門家と共同して、HAM 診断基準の改定を行い、特定疾患個人調査票の診断基準変更を提言した。

F. 研究発表

- 1) 国内
口頭発表

20 件

原著論文による発表 0 件
それ以外（レビューなど）の発表 1 件

そのうち主なもの

論文発表
該当なし。

学会発表

1. 久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM における HTLV-1 HBZ 特異的 CTL の検出。第 55 回日本神経学会学術大会。福岡、2014
2. 久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：マイクロアレイ解析による HAM 末梢血 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。新潟、2015
3. 久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：Gene expression profile of activated HTLV-1-infected cells from HAM patients。第 57 回日本神経学会学術大会。神戸、2016

2)海外

口頭発表 2 件
原著論文による発表 5 件
それ以外（レビューなど）の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H: Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS One. 9(5):e86144, 2014.

2. Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S: Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Neuropath Exp Neurol.74(1): 2-14, 2015.
3. Matsuura E, Nozuma S, Tashiro Y, Kubota R, Izumo S, Takashima H. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. J Neurol Sci. 371:112-116, 2016.

学会発表

1. Kodama D, Kubota R, Matsuzaki T, Takashima H, Izumo S: HTLV-1 infected CD4+ T cells of HAM/TSP patients are susceptible to tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Martinique, France, 2015
2. Matsuura E, Nozuma S, Kubota R, Izumo S, Takashima H: Analysis of the association between the sex and disease courses of 132 consequent patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). 17th International Conference on Human Retrovirology:

HTLV & Related Viruses, Martinique,
France, 2015

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。