

## HAM 患者登録システム（HAM ねっと）を用いた HAM の疫学的解析

研究分担者 高田礼子 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室 教授  
研究協力者 佐藤知雄 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授  
八木下尚子 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師  
鈴木弘子 聖マリアンナ医科大学病院 難病相談 看護師主任  
井上永介 聖マリアンナ医科大学 医学教育文化部門 医学情報学 教授

### 研究要旨：

HAM は、極めて深刻な難治性希少疾患であり、患者の身体機能の長期予後ならびに生命予後の改善を目指して治療を行う上で情報が不足しており、診療ガイドラインが果たす役割は重要である。そこで本研究では、我々が構築した HAM 患者レジストリ（HAM ねっと）に登録された患者について、3 年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施した。

HAM ねっとに登録後、電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、1 年目調査（登録時点）では 449 名、2 年目調査では 383 名、3 年目調査では 320 名、4 年目調査では 280 名のデータについて解析を行った。HAM 登録患者の全死因の SMR を算出した結果、1.58（95% 信頼区間（CI）: 0.84-2.70）で HAM 患者の生命予後は一般人口と比較して不良であることが示された。観察期間中に死亡が確認された HAM 登録患者 15 名（男性 5 名、女性 10 名）のうち、2 名の死因は ATL であった。また、観察期間中の ATL の発症率は 1000 人年あたり 3.04 と一般集団の HTLV-1 キャリアと比較しても高いことが示された。

3 年間の追跡調査において、納の運動障害重症度（OMDS）は経年的に有意な悪化が認められた。排尿障害症状も経年的に進行し、患者の約 3 割は自己導尿を必要としていた。既存の排尿障害関連指標では自己導尿が必要な者を適切に評価できない問題点が明らかとなり、HAM ねっとのデータをもとに新たに開発された排尿障害重症度指標（国際前立腺症状スコア（I-PSS）から 6 項目、過活動膀胱症状質問票（OABSS）から 2 項目を抽出し、治療状態を加味した排尿障害重症度スコア）を用いると排尿障害の重症度を反映した評価が可能であった。一方、運動障害重症度について、OMDS とブラジル、イギリスで用いられている IPEC-1 を比較検討し、OMDS について患者の約 30% が集積しているグレード 5 は症状の進行を鋭敏に把握するために複数のグレードに分けることが望ましいことなどの問題点が明らかになった。今後、HAM の臨床病型診断および治療に関する国際研究を行う上で、HAM ねっとのデータをもとに新たに作成された運動障害重症度による測定尺度の統一化が求められる。

HAM 患者の治療状況について、インターフェロン治療の割合は 5% 未満であったのに対し、ステロイド内服治療は 40~50% と多かった。HAM 患者に対するステロイド内服治療の有効性について、前向き観察研究にて検討を行い、ステロイド内服治療継続群では、未治療群と比較して 3 年後の OMDS グレードが悪化した割合が低い傾向が認められ、ステロイド内服治療の継続は HAM 患者の運動障害の進行抑制効果があることが示唆された。さらに、ステロイド内服治療の安全性について、副作用の一つである圧迫骨折発生頻度を検討した結

果、ステロイド内服治療と圧迫骨折の発生との間に有意な関連は認められなかった。今後、HAM 患者においてステロイド治療と関連のある合併症の発症やステロイドの用量等に関する情報を集積し、ステロイド治療の安全性について詳細に解析していく必要がある。

以上のように、全国の HAM 患者レジストリとして構築された HAM ネットに集積された様々な臨床疫学情報をもとに解析を進めていくことで、HAM 患者の生命予後、身体機能の長期予後、診療や治験に必要な病型分類や重症度評価指標に関する情報、さらに治療の有効性や安全性に関する重要なエビデンスを提供することが可能であると考えられる。

## A. 研究目的

HAM は、有効な治療法がない極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発と治療法の確立に対するニーズが高い。しかしながら、治療薬を開発するために必要な自然経過や予後不良因子などの臨床情報は不足しており、また治療効果を判定するための標準的臨床評価指標、surrogate marker などが確立しておらず、新規治療薬の開発を困難としている。これらの問題を解決するためには、HAM に関する様々な臨床情報の収集および解析が必要であるが、HAM は希少疾患であるため、患者は様々な医療機関に点在しており、情報が効率的に集約されず、これを阻む大きな要因となっている。

そこで本研究では、HAM 患者登録システム (HAM ネット) を対象とし、(1) HAM ネットの運営を円滑かつ効率的に行うためのデータシステムの整備を進めること、(2) そのデータシステムを活用し前向き追跡調査で得られたデータを対象に分析を行い、登録時点の属性・特性を明らかにし、登録以降の推移を最大で3年間観察することでHAM患者の臨床的特徴、症状の自然歴ならびに投薬状況を明らかにすること、(3) 直近の調査データを対象とし、運動障害重症度2群での比較検討、運動障害重症度の評価尺度の検討、ならびにATL合併と関節リウマチの合併の影響の検討を行うこと、の三つを目的とした。

## B. 研究方法

「HAM ネット患者登録センター」事務局を

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内に設立し、全国でHAMと診断された患者を対象とするHAM患者登録ウェブサイト「HAM ネット」(<http://hamtsp-net.com/>)を、平成24年3月に開設した。登録希望者は電話、Fax、または電子メールで登録資料の申し込みができるような体制を整えた。

登録者のリクルートには、様々な年代、地域、および環境の患者に対し本研究内容の情報を効率的に提供することが必要不可欠である。そこで広報用チラシを作成し、1) 連携する全国規模の患者会、2) 本研究の分担研究者および研究協力者が診療する患者、3) 本研究班が主催するHAM関連の講演会で講演資料と合わせて配布した。

本人の自由意思で参加を希望する患者には、「HAM ネット患者登録センター」事務局より、当該研究の目的、内容について記載された説明文書、同意文書およびHAMの診断時期等を確認する登録票等の登録書類一式を郵送した。その後、書面での同意が得られ、かつHAMと診断された患者であることを書類で確認できた者を被験者として登録し、看護師およびCRC (clinical research coordinator)による電話での聞き取り調査を実施した。登録及び聞き取り調査は平成24年3月1日から継続して行っており、第1回の聞き取り調査終了後、1年を経過した被験者に対しては、随時第2回目の調査を行い、そのさらに1年後には3回目の調査を行い、同様にその1年後に4回目調査を行った。

なお、看護師等が聞き取り調査を実施する

にあたり、HAM 専門外来で診療を行っている医師が半年間にわたり質問票に関して適切な聞き取りができるよう要領を指導した。調査の所要時間は約 45～60 分であり、質問内容は以下の通りである。

A) 患者の属性(氏名、生年月日、出身地、診断時期、発症時期、家族構成、家族歴、既往歴、合併症の有無等)。家族歴については、配偶者、第 1 度近親者(父母、兄弟、姉妹、子供)、第 2 度近親者(祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫)に分類した。既往歴・合併症については、C 型肝炎、B 型肝炎、結核、带状疱疹、ぶどう膜炎、ATL、シェーグレン症候群、間質性肺炎、関節炎、関節リウマチ、圧迫骨折、手の骨折、足の骨折、脊椎骨折、その他骨折の有無の聞き取りを行った。

B) 生活環境および生活状況(同居家族職業、雇用形態、公的支援受給状況、各種制度への加入状況、障害者手帳の受領状況等)

C) IPEC-1(高いほど歩行障害度が高い)<sup>1)</sup>

D) 納の運動障害重症度:OMDS(0～13、高いほど運動障害度が高い)<sup>2)</sup>。OMDS の経年変化を評価する際はグレード 1 から 2 および 2 から 1 への変動は「変化なし」とした。

E) OABSS(過活動膀胱症状質問票、0～15 点、高いほど悪い)<sup>3)</sup>

F) ICIQ-SF(尿失禁 QOL 質問票、0～21 点、高いほど悪い)<sup>4)</sup>

G) I-PSS(国際前立腺症状スコア、0～35 点、高いほど悪い)<sup>5)</sup>

H) 排尿障害新指標 8 項目:HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、既存指標の排尿障害 8 項目を用いて新規に開発した(論文作成中)。I-PSS から 6 項目、OABSS から 2 項目の計 8 項目を採用し、その合計得点を算出した。得点は 0 点から 40 点まで分布し、得点が高いほど排尿障害が重症であることを表す。

I) 排尿障害重症度得点:HAM 患者の排尿障害重症度を示すために新規に開発した重症

度得点(論文作成中)。バルーン留置の場合に 100 点、自己導尿をしていて自尿がない場合に 90 点と固定の得点を与え、自己導尿をしていて自尿があるものは排尿障害新指標 8 項目に 40 点を加えた得点を与え、それ以外の者には排尿障害新指標 8 項目の得点を与える。得点が高いほど排尿障害が重症であることを表す。

J) N-QOL(夜間頻尿 QOL 質問票、100 点満点、各質問項目の素点(0～4 点)は高いほど QOL が低い。ただし、総得点は各質問回答の点数を反転し、最も高い QOL が 100 点になるよう算出されており、総得点が高いほど QOL が高くなる)<sup>6)</sup>

K) HAQ(関節リウマチの生活機能評価、Health Assessment Questionnaire、HAQ-DI(Disability Index)は、8 項目(着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他)に分類された 20 設問に 0～3 点で回答し、各項目の中の最高点を求め、その平均点を算出する。点数が高いほど身体機能障害が重症となる)<sup>7)</sup>

L) SF-36(健康関連 QOL 尺度 MOS 36 Item Short-Form Health Survey、8 つの下位尺度得点について、日本人の国民標準値を 50、標準偏差を 10 としたスコアリング得点。8 つの下位尺度は下記の通り。PF:身体機能、RP:日常役割機能(身体)、BP:体の痛み、GH:全体的健康感、VT:活力、SF:社会生活機能、RE:日常役割機能(精神)、MH:こころの健康)

M) 服薬治療状況:ステロイド内服、ステロイドパルス、インターフェロンの投薬状況について、初回調査時点(1 年目)の投薬状況と、2 年目、3 年目、4 年目調査時点でのそれぞれ過去 1 年間の服薬治療状況。1 年目調査時点での治療の有無と、2 年目、3 年目、4 年目調査時点でのそれぞれ過去 1 年間の治療の有無を検討した。

4 年分の聞き取り調査を行ったものを対

象に、ステロイド治療において1年間で1度でも投薬治療があった場合をその年度に治療ありと定義したうえで、4年間で何年分ステロイド治療を行ったかを算出し、4年間の治療状況とOMDSの変化との関連を検討した。また、1年目調査時点におけるステロイド使用用量を検討した。その際、隔日投与の場合は2で除して1日あたりの使用用量に換算した。

N) その他HAMの症状、および治療状態等(HAMの初発症状や症状発現時の年齢、発症要因と思われる事項(輸血歴等)等も含む)。

聞き取り調査によって得られた回答は、本研究専用のデータシステムに入力された。入力されたデータは複数人での入力確認が行われた。データシステムへの入力の際には、基本的なデータバリデーションの仕組みがあり、取り得る範囲内のデータのみ入力可能になっている。必須入力項目も設定されているため、入力ミスが大幅に軽減された。入力されたデータは、集計を進める過程でさらに丹念にチェックされ、必要であれば再度聞き取り確認を行い、矛盾するデータ、欠損データを可能な限り除去してデータの信頼性を高めた。データシステムはウェブサーバー上に構築され、全ての通信は暗号化され、権限に応じてアクセスがコントロールされた。

## 分析方法

名義尺度の独立性の検定には2乗検定を、2群の平均値の比較はt検定を、3群以上の平均値の比較には一元配置分散分析を行った。経年的な比較には対応のあるt検定もしくは反復測定による一元配置の分散分析を行いその後の多重比較はBonferroni法を用いた。相関係数はスピアマンの $\rho$ を算出した。統計分析はIBM SPSS Statistics 22を用い、有意水準は両側5%とした。

## (倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第2044号)同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性の排除等について説明し、書面による同意を得た。

「HAMねっと患者登録センター」事務局に送付された患者情報は、個人情報管理者により連結可能匿名化の方法によって患者ID番号が付与される。データは、個人情報管理者が「本研究専用のコンピュータ」において管理し、同意書は鍵付の書棚で管理している。データ解析においてはID番号を用いることにより個人を特定できないようにし、登録患者の秘密保護には十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象者が特定可能な情報は一切含まず、また本研究の目的以外に、得られた登録患者のデータを使用することはない。これらの方法によって人権擁護、およびプライバシーの保護に最大限の注意を払い、登録者に対して最大限の配慮に努めた。

## C. 研究結果

(1) HAMねっとデータシステム登録状況  
平成24年3月1日から「HAMねっと」申し込みを開始し、平成27年12月末までに電話聞き取りを完了した453名分のデータを得た。そのうち、対象者が該当年度で死亡した場合、聞き取り調査が困難であったり調査協力を断ったりしたなど理由で調査出来ない場合、家族が代わりに回答した場合、認知症疑いで回答内容の信頼性が低い場合、などを分析対象から除外した449名を分析対象とした。4年間の聞き取りの結果、1年目分析対象者は449名、2年目分析対象者は383名、3年目分析対象者は320名、4年目分析対象者は280名であった。1年目から4年目までの4調査時点全てのデータが揃っている症例は278件であった。

## (2) HAM ねっと登録患者の死亡状況

HAM ねっと登録患者で死亡が確認された HAM 登録患者は 15 名 (男性 5 名、女性 10 名) であり、死亡時平均年齢は 69.5 歳 (男性 66.4 歳、女性 71.0 歳)、死因は老衰が 2 名、肺炎・腎不全が 2 名、大腸癌が 2 名、ATL が 2 名、食道癌、膀胱癌、肺塞栓症、肺炎、心臓病 (病名不明)、急性胃腸炎、誤嚥性窒息がそれぞれ 1 名であった。

## (3) HAM ねっと登録患者の標準化死亡比

HAM ねっとに登録され、少なくとも 2 時点の観察情報がある患者について、間接法による標準化死亡比 (Standardized mortality Ratio, SMR) を算出した。2 時点以上観察された対象者は 392 名 (女性 74.7%)、登録時の平均年齢は 62.7 ( $\pm 10.7$ ) 歳であり観察期間 (年) の中央値は 2.98 であった。観察期間中の死亡数は 13 (男性 4、女性 9) 名、観察期間 (人年) は 1010.4 (男性 259.0、女性 751.4)、間接法による SMR (95% 信頼区間 (CI)) は 1.58 (0.84-2.70)、男性 1.05 (0.29-2.70)、女性 2.03 (0.93-3.86) であった。

## (4) HAM ねっと登録時点の属性・特徴

表 1 に登録患者の属性を示した。計 449 名の性別は、男性 24.7%、女性 75.3% であり、平均年齢は 61.9 ( $\pm 10.6$ ) 歳であった。平均発症年齢は 44.7 ( $\pm 14.7$ ) 歳、発症から診断までに平均で 7.7 ( $\pm 8.5$ ) 年が経過していた。平均罹病期間は 17.3 ( $\pm 11.3$ ) 年であった。初発症状としては歩行障害が全体の 81.7% と最も多く、次いで排尿障害 (41.4%)、下肢の感覚障害 (15.1%) であり、初発症状の排尿障害で男女差が認められた (男性 25.2%、女性 46.7%、 $p < 0.001$ )。登録患者の中で、輸血歴がある者は全体の 19.0% であり、1986 年以前の輸血歴がある者は 8.3% であった。歩行障害以外の HAM の症状および治療状況については、排尿および排便障害で問題あ

り/投薬治療を行っている者の割合が最も多かった。足のしびれは 47.8% の患者が常であり、「ときどきある」も含めると 3 分の 2 の患者にみられた。足の痛みについては 23.2% の患者が常にあると回答しており、ときどきあるものも含めると 44.4% が足の痛みを訴えていた。

## (5) 既往歴・合併症

表 2 に既往歴・合併症についての集計結果を示した。1 年目調査時点における合併症をみると、ぶどう膜炎は 7.3%、シェーグレン症候群は 2.7% の有病率であった。年代別にみるとぶどう膜炎は 50 代で有病率が 13.6% と高かった。また、シェーグレン症候群の合併がある 12 名は全て女性であった (表 3)。

既往歴では、帯状疱疹 (10.9%)、ぶどう膜炎 (3.3%)、結核 (2.2%) が上位 3 つであった (表 2)。骨折について表 4 に示した。いずれかの部位での骨折既往がある者は 22.9% であり、その後の観察期間中にいずれかの部位での骨折は毎年 8% 前後発生していた。

## (6) ATL 発症率

少なくとも 2 時点の観察情報がある患者について、ATL 発症率を人年法により求めた。観察期間中の ATL 新規発症は 3 例であり、全て女性で、病型は急性型、リンパ腫型、くすぶり型がそれぞれ 1 名であった。総観察期間は 985.6 人年であり、観察期間を対象とした ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.04 であった。

## (7) 納の運動障害重症度 (OMDS)

1 年目 ~ 4 年目の各調査時点の OMDS の状況を表 5 に示した。最頻値は 1 年目から 4 年目にかけていずれも 5 であった (表 5、図 1)。4 年分のデータが揃っている「3 年間継続追跡群」278 名について OMDS グレード

の割合を検討したところ、グレード4、6は経年的に減少傾向、グレード5は横ばい、グレード7、8、10、13の患者が経年的に増加傾向を示した(図2)。

3年間継続追跡群のOMDS経年変化を検討したところ、毎年有意にOMDSグレードの平均値は上昇し、1年ごとに0.12から0.24ほど上昇していた。1年目から4年目にかけては0.51(95%CI: 0.34-0.68)上昇していた(表6)。

1年目調査時と4年目調査時のOMDSグレードの関連を表7に示した。3年後もOMDSが変わらない者が182名(65.5%)であり、悪化した者が89名(32.0%)、改善したものが7名(2.5%)であった。1年目のOMDSグレード4の患者では31.4%、グレード5の患者では19.6%が悪化していたのに対し、グレード6の患者では38.2%、グレード7の患者では47.6%、グレード8の患者では44.4%が悪化していた。

#### (8) HAQによるADLの状況

1年目~4年目の各調査時点のHAQ-DIの平均得点を表8に示した。さらに、3年間継続追跡群277名の経年変化を検討したところ、HAQ-DIの平均値は有意に1年目より2年目、3年目が高く、さらに4年目が高くなっていった(表9)。

#### (9) 排尿障害の状況

1年目~4年目の各調査時点における、排尿の際、失敗なく自力でタイミングよく排尿することができるかどうかの質問に対する回答状況を表10に示した。「問題ない」と回答した者の割合は、1年目調査時で7.6%であり、調査を重ねるにつれて割合が減少していた。4年目調査時には何らかの問題がある者が95%を占め、自己導尿が必要な者がおよそ3割、他人の管理が必要な者が約7%であった。さらに、投薬していることが判明し

ているかどうかで排尿障害状況を6群に分けた集計結果を表11に示した。

3年間継続追跡群278名について排尿障害状況の経年変化を検討したところ、「問題ない」と回答した者の割合は6.8%から4.3%に単調に減少しており、「時間がかかる/投薬している」と回答した者は6割前後で横ばい、自己導尿が必要な者は3割前後でほぼ横ばい、他人の管理が必要な者は1.4%から6.8%へと単調に増加していた(表12)。さらに、投薬していることが判明しているかどうかで排尿障害状況を6群に分けた集計結果を表13に示した。

#### (10) 排尿障害の状況と排尿指標との関連

1年目調査時点での排尿障害状況と年齢、OMDSおよび排尿障害関連指標との関連を検討したところ、排尿障害がある患者は年齢が高く、OMDSグレードが悪化していた。排尿障害関連指標について、OABSSは3群間全てで有意差が見られ、「時間がかかる/投薬している」群が最も得点が高く、「問題ない」群が最も得点が低かった。ICIQ-SFでは「問題ない」群が最も得点が低く、「時間がかかる/投薬している」群と「自己導尿が必要」群とでは有意な差はみられなかった。I-PSSでは「時間がかかる/投薬している」群が最も得点が高いが、「問題ない」群と「自己導尿が必要」群とでは有意な差はみられなかった。N-QOLでは「問題ない」群が「時間がかかる/投薬している」群に比べ有意に得点が高かった(表14)。さらに、投薬していることが判明しているかどうかで排尿障害状況を6群に分けた分析結果を表15に示した。

#### (11) 排尿障害状況の経年変化

1年目から2年目、2年目から3年目、3年目から4年目にかけての1年間の排尿障害状況の経年変化をそれぞれ表16、17、18

に示した。

1年目から2年目にかけての経年変化をみると、「問題ない」と回答した者で「問題ない」ままである者は18名(64.3%)であった。「時間がかかる/投薬している」者は92.9%が「時間がかかる/投薬している」のままであったが、状態が改善した者が8名(3.4%)おり、悪化した者が9名(3.8%)いた。自己導尿が必要な者では、89.7%が自己導尿を続けていたが、自己導尿が不要になった者が3名(2.8%)、他人の管理が必要になった者が8名(7.5%)であった。1年目に他人の管理が必要な者は、2年目も全員が他人の管理が必要であった。また、新たに他人の管理が必要になった者が1年間で9名増加していた(表16)。なお、2年目から3年目、3年目から4年目にかけての変化は、1年目から2年目にかけての変化と同様の傾向であった(表17、18)。

1年目から4年目にかけての排尿障害状況の経年変化を表19に示した。「問題ない」と回答した者のうち、4年目も「問題ない」と回答した者は7名(36.8%)と減少した。一方、「時間がかかる/投薬している」状態が持続している者は90.5%、自己導尿が必要な状態が持続している者は87.4%であった。他人の管理が必要な者は4年目も全員が他人の管理が必要であった。

#### (12) 排尿障害関連指標

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外し、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOLの4指標それぞれについて、1年目~4年目の各調査時点の平均得点を表20に示した。

さらに、3年間継続追跡群について、排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外し、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOLの4指標それぞれについて、経年比較を行った。OABSSは2年目と4年目の間で有意に減少

し( $p=0.007$ )、N-QOL総得点は1年目と2年目( $p=0.049$ )、2年目と3年目( $p=0.046$ )の間で有意差が認められ、2年目が高かった(表21)。

#### (13) 排尿障害新指標8項目

1年目の調査時点で排尿障害状態が「問題ない」、「時間がかかる/投薬している」のいずれかに回答した314名を対象として、排尿障害新指標8項目の総得点と、構成する8項目の得点を算出し、男女比較を行った(表22)。排尿障害新指標8項目の総得点は19.16( $\pm 9.41$ )であり、性別にみると男性21.2( $\pm 10.21$ )、女性18.4( $\pm 8.98$ )であり、男性で有意に得点が高かった( $p=0.016$ )。構成する8項目について、「この1ヶ月の間、尿をした後にまだ尿が残っている感じがありましたか。(I-PSS)」、「この1ヶ月の間、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか。(I-PSS)」、「この1ヶ月の間位に、尿の勢いが弱いことがありましたか。(I-PSS)」、「夜寝てから朝起きるまでに何回くらい尿をするために起きましたか。(I-PSS)」では男性で有意に得点が高かった。一方、「急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか。(OABSS)」では女性で有意に得点が高かった。

#### (14) 排尿障害重症度得点

図3に示す手順に従い、排尿障害状況を加味した排尿障害重症度得点を算出し、1年目~4年目の各調査時点の結果を表23に示した。いずれの調査時点でも、排尿障害状況が悪化すると排尿障害重症度得点が高くなっており、重症度を反映している事が示された。

3年間継続追跡群268名の排尿障害重症度得点の経年変化ならびに排尿障害状況ごとの得点を表24に示した。全体で見ると、

排尿障害重症度得点自体は、1年目から2年目にかけて上昇したものの有意な差はなく、2年目から3年目、4年目にかけて有意に減少している事が観察された。排尿障害状況ごとには、「問題ない」と回答した人数が19名から12名に減って得点は減少傾向にあること、「時間がかかる/投薬している」では人数、得点も変動が小さいこと、「自己導尿が必要」では人数の変動は小さいものの得点平均値は下がっているため自己導尿が必要であるが自尿がある者が増加している様子がうかがわれること、「他人の管理が必要」の人数が2名から9名へと増加していることが明らかとなった。

#### (15) 投薬治療状況4年分の実態

ステロイド内服治療を行っている者は、1年目42.8%、2年目46.0%、3年目50.3%、4年目48.2%であった。ステロイドパルス療法は4年間を通して1.8%~7.6%、インターフェロン治療は4年間を通して2.9%~3.7%であった(表25)。

1年目調査においてステロイド内服をしている者は、していない者に比べ、発症年齢が高く、発症から診断までの年数が短く、罹病期間が短かった( $p<0.001$ )。また、ステロイド内服をしている者は、足のしびれのある割合が有意に高かった( $p=0.014$ )(表26)。

1年目調査においてステロイドパルス療法を行っている者は8名(1.8%)であり、発症から診断までの年数は短い傾向、発症年齢が高い傾向があり、罹病期間が短いにもかかわらず運動障害重症度(OMDS)は高くなっている傾向が認められた。そのうち2名にATL家族歴が認められた(表27)。

1年目調査においてインターフェロン治療を行っている者は13名(2.9%)であり、全員が排尿障害を持っていた。また、発症年齢、発症から診断までの年数、罹病期間、OMDSグレードについて、インターフェロ

ン治療をしていない者と比較して有意差は認められなかった(表28)。

4年間のステロイド内服治療状況を検討したところ、4年間治療なしが47.8%、1年間治療ありが2.2%、2年間治療ありが4.0%、3年間治療ありが5.8%、4年間継続して治療していた者が40.3%であった。ステロイド内服治療状況とOMDSグレードの1年目から4年目の変化との関連を検討したところ、4年間未治療群で悪化している者が36.1%、4年間治療継続群で悪化している者が27.7%であった。また、治療継続群では改善した者が4.5%いたものの、ステロイド内服治療とOMDSの変化に有意な関連は見られなかった(表29、表30)。

また、1年目調査時のステロイド治療における使用用量は、平均値が6.96mg/day、中央値が5.0mg/dayであったがばらつきが大きく、最大用量は30mg/dayの者もいた。ただし、5mg/dayの者が全体の3分の1であり、10mg/day以下の者で9割を占めた(表31)。

#### (16)ステロイド内服治療の継続群と未治療群の比較(インターフェロン治療経験者を除く)

観察期間中のインターフェロン治療経験者を除いた、ステロイド内服治療継続群107名と未治療群129名の患者の特徴を表32に示した。ステロイド内服治療継続群は未治療群に比べ、発症年齢が有意に高く、発症から診断までの年数が短く、罹病期間が短かった。また、運動障害発現からOMDSグレード5への移行年数が2年以下の急速進行型を示す者の割合が37.4%と、未治療群の20.2%よりも有意に高かった。

#### (17)ステロイド内服治療の継続群と未治療群の2群とOMDS変化の関連(インターフェロン治療経験者を除く)



観察期間中のインターフェロン治療経験者を除いた、ステロイド内服治療継続群 107 名と未治療群 129 名における OMDS グレードの 1 年目から 4 年目の変化を表 33 に示した。ステロイド内服未治療群では、OMDS グレードが悪化した者の割合が 35.7%であったのに対し、ステロイド内服治療継続群では OMDS グレードが悪化した者が 26.2%と低い傾向がみられた。OMDS グレードが改善した者は、ステロイド内服未治療群では 1 名 (0.8%) しかいなかったのに対し、治療継続群では 5 名 (4.7%) 観察された。

#### (18) インターフェロン治療経験と OMDS 変化の関連

1 年目から 4 年目にかけてインターフェロン治療経験が全くない群 (266 名) と観察期間中にインターフェロン治療経験が一度でもある群 (12 名) とで、OMDS グレードの変化との関連を検討した (表 34-1)。インターフェロン治療経験があり OMDS グレードが改善した者は 0 名で、悪化した者が 7 名 (58.3%) であった。

さらに、インターフェロン治療とステロイド内服治療の両方を経験したことがある患者を除外すると、観察期間中にインターフェロン治療経験が一度でもある者は 4 名であった (表 34-2)。観察期間中に OMDS グレードが悪化した 2 名はそれぞれ OMDS グレードが 6 から 7 へ、OMDS グレード 9 から 10 へと変化し、残り 2 名は OMDS グレードが 6、10 のまま変化がなかった。

#### (19) 骨折と OMDS 変化

2 年目調査時点の骨折と、1 年目から 2 年目にかけての OMDS グレード変化との関連を検討した (表 35)。足の骨折がある者で OMDS グレードが悪化した割合が 42.9%であり、いずれかの部位で骨折があると OMDS グレードが悪化した割合が 31.3%で

あった。

#### (20) 圧迫骨折とステロイド治療

観察期間の圧迫骨折の発生とその期間中のステロイド内服治療との関連を検討した (表 36~39)。1 年目から 2 年目、2 年目から 3 年目、3 年目から 4 年目にかけて、各 1 年間におけるステロイド内服治療と圧迫骨折の発生には有意な関連が見られなかった (表 36~38)。さらに、1 年目から 4 年目にかけての 3 年間におけるステロイド内服治療経験と圧迫骨折発生との有意な関連も認められなかった (表 39)。

なお、3 年間の観察期間中のステロイド内服治療群と未治療群の圧迫骨折発生率は、ステロイド未治療群で 1000 人年あたり 32.5 件、ステロイド内服治療群で 1000 人年あたり 36.2 件であった。

#### (21) SF-36 による健康関連 QOL の検討

1 年目調査時と 4 年目調査時の SF-36 の下位尺度スコアを全体および男女別に比較検討した。PF (身体機能) は 1 年目、4 年目調査ともに得点が著しく低かった。全体として、BP (体の痛み) は有意に悪化しているが、GH (全体的健康感)、VT (活力)、MH (こころの健康) は良好化していた (表 40)。

1 年目の SF-36 下位尺度スコアと OMDS グレードの関連を検討したところ、PF、RP (日常役割機能 (身体))、BP、GH、VT において OMDS グレード別の 3 群間で平均値に有意な差が認められ、運動障害が重症の群で得点が低下していたが、SF (社会生活機能)、RE (日常役割機能 (精神))、MH では関連は見られなかった (表 41)。

1 年目から 4 年目にかけての SF-36 下位尺度スコアの増減を検討し、表 42 に示した。さらに、1 年目から 4 年目にかけての SF-36 下位尺度スコアの差と OMDS グレード変化との関連を検討したところ、PF、GH、SF に

において 1 年目から 4 年目にかけての SF-36 下位尺度スコアの差の平均値に有意差が認められた(表 43)。上記 3 つの下位尺度について、OMDS 変化なし群でスコアが良好化しているもしくは OMDS 悪化群でスコアが悪化している可能性が示された。

#### (22) 各指標間の相関の検討

年齢、運動障害重症度(OMDS、IPEC-1)、排尿障害関連指標(OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOL)、HAQ-DI、および SF-36 下位尺度スコアとの相関を検討した(表 44)。

年齢と OMDS、IPEC-1、OABSS、HAQ-DI と正の相関が見られ、SF-36 下位尺度のうち RP、SF と正の相関、PF と負の相関が見られた。

OMDS は IPEC-1、HAQ-DI および PF と絶対値が 0.8 以上の強い相関が見られた。また、OMDS は、OABSS、ICIQ-SF とは正の相関が、BP、GH、VT、MH とは負の相関が見られた。さらに、IPEC-1 は HAQ-DI と 0.836 の相関を、PF と -0.817 の相関を示し、HAQ-DI は PF と -0.847 の相関係数を示した。すなわち、OMDS、IPEC-1、HAQ-DI、PF の 4 変数はそれぞれ強く相関していた。

排尿障害関連の 4 指標は相互に全て有意に相関しており、相関係数の絶対値は 0.355 から 0.792 であり、OABSS と ICIQ-SF が最も強く相関していた。SF-36 の下位尺度とも有意な相関を示したが、とくに N-QOL は PF 以外の 7 つの下位尺度と有意に相関していた。

以降は直近に取得された 1 年分のデータを対象として分析を行った。

#### (23) OMDS グレード 4 以下と 5 以上の 2 群比較

OMDS グレード 4 以下と 5 以上の 2 群比較を行ったところ、グレード 4 以下の群では

下記のような特徴が認められた(表 45)。発症年齢には違いが見られないが、年齢が若く、発症から診断までの期間が短く、罹病期間も短く、初発症状で歩行障害が見られる割合が低かった。また、有意ではないが ATL 家族歴が約 10% でみられた。さらに、排尿障害、排便障害がない割合が高かった。なお、投薬治療状況には有意な関連は見られなかった。

#### (24) OMDS と IPEC-1 の関連の検討

OMDS と IPEC-1 との関連を検討した(表 46)。OMDS はグレード 5 に 32.7% 集中するのに対し、IPEC-1 は最頻値のグレード 3 でも 16.1% であった。OMDS はグレード 5 をピークにして両端に比較的緩やかなカーブを描いて分布するが、IPEC-1 ではグレード 7 が 1.4% しか存在せず分布が谷になっており、また、最高グレードである 11 に 5.4% 判定されていた。

各グレードの対応についてみると、OMDS グレード 0 と IPEC-1 グレード 0 は完全に一致した判定がなされており、IPEC-1 グレード 3 であれば OMDS グレード 5 に、OMDS グレード 1 であれば IPEC-1 グレード 1 に、OMDS グレード 13 であれば IPEC-1 グレード 11 に一致して判定されていた。

一方、全体の 32.4% が集中している OMDS グレード 5 と判定された患者は、IPEC-1 ではグレード 3 に判定される場合(49.7%)とグレード 4 と判定される場合(37.8%)が多くみられた。また、IPEC-1 では、グレード 1 の患者が OMDS グレード 1~4 にまたがって判定されており、グレード 9 の患者は OMDS グレード 6~12 の 7 グレードにまたがって判定されていた。

#### (25) ATL 合併

ATL 合併の有無別に患者の特徴を表 47 にまとめた。HAM と ATL を合併する症例は 10 例(2.3%)観察された。ATL を合併する

群で ATL の家族歴がある者が 2 例 (20%) あった。ATL 合併症例の 10 例全てで HAM を先に発症しており、平均では HAM 発症が 12.8 年早かったものの、ばらつきが大きかった。ATL 発症前にステロイド内服治療を実施していたのが 4 例であり、ATL 発症以降にステロイド治療を行っていた症例は 3 例であった。HAM 診断以降、ステロイド内服治療を全く実施していない症例は 5 例であった。

なお、観察期間中に ATL を発症した 3 例についてのステロイド内服治療は以下の通りであった。急性型、リンパ腫型の 2 例はいずれもステロイド治療経験がなく、くすぶり型の 1 例は ATL 発症以前からステロイド内服治療を行っており、ATL 発症後もステロイド内服治療を継続していた。

#### (26) 関節リウマチ合併

関節リウマチ合併の有無別に患者の特徴を表 48 にまとめた。関節リウマチを合併する者は 17 名 (3.8%) で、全員が女性であり性別と有意に関連がみられた。HAM 発症から診断までの年数が短く、HAM 罹病期間も短かった。7 名が先に HAM を発症、9 名が先に関節リウマチを発症、同年に発症が 1 名であった。先に HAM を発症した場合は平均 12.7 年後に関節リウマチを発症しており、先に関節リウマチを発症している場合は平均 8.4 年後に HAM を発症していた。

#### D. 考案

本研究では、我々が構築した HAM 患者レジストリ (HAM ねっと) に登録された患者について、登録時点および 3 年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施した。

これまでに HAM 患者の生命予後に関する報告は少ない。そこで、HAM ねっとに登録された HAM 患者における全死因の SMR を算出した結果、1.58 (95%CI: 0.84-2.70)

と高く、男性の SMR が 1.05 (95%CI: 0.29-2.70) であるのに対して、女性の SMR は 2.03 (95%CI: 0.93-3.86) と高かった。本研究では、HAM 患者の SMR の算出を初めて行い、HAM 患者の生命予後が一般人口と比較して不良であることが示された。

観察期間中に死亡が確認された HAM 登録患者は 15 名であり、悪性腫瘍が死因である 6 名のうち、ATL は 2 名であり、HAM 患者の死因として特徴的に多いと考えられた。また、直近 1 年間の調査では、HAM 登録患者における ATL 合併率は 2.3% であり (表 47) HAM 発症から ATL 発症までの期間は平均 12.8 年でばらつきが大きかった。さらに、3 年間の観察期間中の ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.04 であり、わが国の一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率 (1000 人年あたり 0.6-1.5)<sup>8-10)</sup> と比較しても高いことが示された。

このように HAM 患者の診療において、生命予後に影響する ATL の発症リスクに関する注意喚起が必要であり、今後、ATL 発症リスクの高い HAM 患者のスクリーニング方法の確立が重要であると考えられた。本研究では、ATL を合併している HAM 患者は、ATL を合併していない HAM 患者と比較して ATL の家族歴が多い傾向があることが示唆されたものの、HAM の発症年齢、罹病期間等で有意な差は認められなかった (表 47)。また、ATL 発症前にステロイド内服治療を実施していたのは 10 例中 3 例であった。今後さらなる研究が必要であるものの、HAM 患者での ATL 発症リスクに対するステロイド内服治療の影響は低い可能性が考えられた。

本研究では、HAM 患者の機能予後として、OMDS を用いた運動障害重症度および HAQ-DI を用いた ADL の経年変化、さらに、排尿障害の経年変化などの検討を行った。

3 年間の追跡調査において、OMDS およ

び HAQ-DI は経年的に有意な悪化が認められた(表 6、表 9)。OMDS のグレードが改善せずに悪化していた患者の割合は 32.0% を占めており(表 7)、1 年目調査時の OMDS グレード 4、5 の患者では 3 年間で約 20~30% の者が悪化していたのに対し、グレード 6~8 の患者では 3 年間で約 40~50% の者が悪化しており、HAM の運動障害の進行を抑制するための有効な治療の確立が急務である。また、指定難病医療費助成の対象基準に達しない OMDS グレード 4 以下の軽症例でも 3 年間で運動障害が悪化し、OMDS グレード 5 以上になる症例が見られていることから、運動障害進行抑制のため、早期に適切な治療介入が必要であると考えられた。

一方、排尿障害に関して、1 年目の調査時点で何らかの排尿障害がある者は 9 割以上であり、排尿に問題ない者に比べて年齢および OMDS のグレードは高かった(表 14)。3 年間の追跡調査の結果、排尿に問題ない者の割合は経年的に減少し(表 12)、1 年目調査時点で問題ないと回答した者のうち、4 年目調査時点でも問題ないと回答した者の割合は 36.8% と減少した(表 19)。また、排尿障害がある者に関しては、1 年目の調査時点で「時間がかかる/投薬している」と回答した者の約 7% は 3 年間で自己導尿か他人の管理が必要な状態に悪化していた。さらに、1 年目の調査時点で自己導尿が必要な者の約 1 割が 3 年間で他人の管理が必要な状態に悪化しており、他人の管理が必要な者の割合が全体の約 7% まで増加した(表 12、表 19)。HAM 患者の排尿障害に対して、現在行われている薬物治療によりある程度対処できるものの、排尿障害は経年的に進行し、全体の 3 割の患者は自己導尿が必要な状態となっていた。HAM 患者の QOL 向上のためには、9 割以上の患者が有している排尿障害症状に対して適切な診療が行われることが重要である。そのためには、排尿障害の重症度を

客観的かつ定量的に評価できる指標が必要である。

しかし、これまでに HAM に特化した排尿障害重症度の評価指標が確立されていない。本研究では、既存の 4 つの排尿障害関連指標(OABSS、I-PSS、ICIQ-SF、N-QOL)について、3 年間継続追跡群で経年変化を検討した結果、運動障害重症度(OMDS)や ADL 関連指標(HAQ-DI)と異なり、経年的に一貫した悪化傾向が認められず、OABSS は 2 年目調査よりも 4 年目調査で有意に改善が認められた( $p < 0.01$ ) (表 21)。また、OABSS、I-PSS といった排尿障害症状の評価指標では、自己導尿が必要な者は排尿に時間がかかるあるいは投薬している患者に比較して改善して評価されており(表 14)、HAM 患者の排尿障害の重症度を適切に評価できない問題点が明らかとなった。

そこで、HAM ねっと登録患者のデータを用いて、I-PSS から 6 項目、OABSS から 2 項目の計 8 項目を抽出し、信頼性と妥当性を検証した排尿障害新指標(表 22)を作成し、図 3 に示すような排尿障害の治療状況を反映した排尿障害重症度スコアを提案した。新排尿障害重症度スコアを用いて HAM 登録患者の排尿障害を評価した結果、排尿障害の状況が悪化するごとに排尿障害重症度得点が高くなっており、重症度を反映している事が示された(表 23)。現在、HAM に特化した新排尿障害重症度スコアについて、第 18 回国際 HTLV 会議で世界の研究者のコンセンサスを得て、論文を作成中である。

さらに、HAM 患者の運動障害重症度についても、今後、HAM の臨床病型診断および治療に関する国際研究を行う上で測定尺度の統一化が求められる。本研究では、HAM の運動障害重症度について、わが国で用いられている OMDS とブラジル、イギリスで用いられている IPEC-1 の運動障害重症度を比較検討した(表 46)。HAM 患者の約 30%

が集積している OMDS グレード 5 (片手によるつたい歩き)と判定された患者について、IPEC-1 では約 50%の患者がグレード 3 (常に片手の支えが必要)、約 40%の患者がグレード 4 (ときどき両手の支えが必要)と複数のグレードに判定されており、OMDS グレード 5 については複数のグレードに分ける方が望ましいと考えられた。同様に、IPEC-1 グレード 1 (何らかの異常があるが特に支えは必要ない)については、OMDS グレード 1~4 にまたがって判定されており、運動障害の軽症例における症状の進行が把握できていない可能性が示唆された。また、IPEC-1 ではグレード 7 に判定される患者が非常に少ないといった問題点も明らかになった。現在、OMDS、IPEC-1 の重症度判定における問題点について解決可能な新運動障害重症度指標が完成し、HAM ねっと登録患者のデータを用いて信頼性、妥当性の検証が行われているところである。

HAM 患者における服薬治療状況について、1 年目~4 年目の調査においてステロイド内服治療を行っている者の割合は 40~50%と多く、ステロイドパルス療法、インターフェロン治療の割合は 10%未満であった。1 年目調査時点におけるステロイド用量を検討した結果、中央値が 5mg/day であったがばらつきが大きかったことから、HAM 患者に対するステロイド治療に関するガイドラインの確立が急務であると考えられた。

HAM に対するステロイド内服治療の有効性について、これまで後ろ向きの症例対照研究による短期的効果を示した報告<sup>11), 12)</sup>しかなかったが、HAM の治療実態に関する多施設共同の後ろ向きコホート研究の実施により、ステロイド維持療法患者は無治療患者と比較して有意に長期予後が良いことが明らかにされたところである<sup>13)</sup>。さらに、本研究では、HAM ねっと登録患者を対象とした前向きコホート観察研究により、HAM 患者に

対するステロイド内服治療の有効性と安全性に関するデータの解析を行った。1 年目調査時点では、ステロイド内服治療継続群は、未治療群と比較して高齢で発症し、発症から診断までの年数および罹病期間が短く、急速進行型の割合も高く(表 32)、疾患活動性の高い患者が多く含まれていると考えられた。ステロイド内服治療継続群と未治療群で 3 年後の OMDS グレードの変化を検討した結果、ステロイド内服治療継続群では未治療群と比較して、OMDS グレードが改善および変化なしの割合が高く、悪化した割合が低い傾向が認められ(表 33)、ステロイド内服治療の継続が HAM 患者の運動障害の進行抑制効果があることが示唆された。現在、HAM に対するステロイド治療の疾患活動性別の有効性に関する医師主導治験が行われており、その結果が期待されている。さらに、ステロイド内服治療継続群においても運動障害が経年的に悪化している患者が 20%以上存在することから、ステロイド治療を補完する新薬開発研究の推進も重要である。

なお、インターフェロン治療の有効性については、インターフェロン治療経験がある者が 12 名と少なかったが、3 年間の観察期間で OMDS グレードが悪化した者が 50%を超えており、改善した者は 0 名であった(表 34-1)。インターフェロン治療の運動障害の長期予後改善効果はステロイド内服治療継続に比べて劣っている可能性が示唆された。

ステロイド内服治療の安全性として、副作用の一つである圧迫骨折発生頻度を検討した結果、ステロイド内服治療と圧迫骨折の発生との間に有意な関連は認められなかった(表 36~39)。今後、ステロイド内服治療に関連する他の副作用も含めて、HAM 患者における合併症に関する情報を集積し、ステロイドの用量等に関する情報とともに詳細に解析していく必要がある。

健康関連 QOL について、1 年目と 4 年目

調査時点に聴取した SF-36 の 8 つの下位尺度スコアを比較検討した。「身体機能(PF)」の平均はいずれの調査時点も得点が 5 点未満で著しく低かった。また「体の痛み(BP)」は 4 年目調査時点の方が悪化しているが、「全体的健康感(GH)」、「活力(VT)」、「こころの健康(MH)」の得点は 4 年目調査時点の方が改善していた。今後、HAM 患者の QOL の向上に関わる背景因子や治療による QOL への効果についての解析が必要であると考えられた。

HAM ねっと登録患者への年 1 回の電話聞き取り調査では、患者が利用可能な指定難病医療費助成を含む社会保障、福祉制度の申請・認定状況等についても調査している。本報告に用いた平成 27 年 12 月末までに電話聞き取りを完了した対象者に、平成 28 年 2 月 14 日までに HAM ねっとデータシステムに登録された最新年のデータを追加し、HAM の指定難病の申請・認定状況の集計・検討を行った。

有効な回答が得られた 435 名の申請状況は、未申請 258 名(59.3%)、認定 161 名(37.0%)、申請中 9 名(2.1%)、不認定 7 名(1.6%)であった(表 49)。年代、居住地域ごとに顕著な特徴は見られなかった(表 50、表 51)。

OMDS グレードとの関連を確認したところ、運動障害重症度に応じて申請・認定が進んでいるわけではない状況が明らかとなった(表 52、表 53)。一方、身体障害者手帳取得者は、1 級 51 名(11.7%)、2 級 220 名(50.6%)であり、1 級から 6 級いずれかの身体障害者手帳を取得している者は 346 名(79.5%)、指定難病未申請でかつ身体障害者手帳を取得している者は 204 名(79.1%)であった(表 54)。未申請である者の身体障害者手帳取得状況を OMDS グレード別に 3 群に分けて検討したところ、OMDS グレー

ド 0~4 の者では 19 名(34.5%)が、OMDS グレード 5~8 の者では 144 名(88.9%)が、OMDS グレード 9~13 の者では 41 名(100%)が身体障害者手帳を取得していたことが明らかになった(表 55)。

以上のことから、身体障害者手帳をすでに取得していることで、指定難病の医療費助成申請の必要性が低いことが強く示唆された。指定難病の認定による HAM 患者への支援をさらに進めるためには、身体障害者手帳では十分にカバーできない難病ならではの困難を緩和し解決する施策が必要であると考えられた。

## E. 結論

本研究では、HAM 患者レジストリ(HAM ねっと)の登録患者について 3 年間の追跡調査を実施した。

HAM 登録患者の全死因の SMR は 1.58 と高く、とくに女性の SMR は 2.03 であり、HAM 患者の生命予後が一般人口と比較して不良であることが明らかとなった。また観察期間中に死亡した 15 名のうち、ATL による死亡が 2 名に認められた。観察期間中の ATL 新規発症は 3 例で、ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.04 であり、一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率と比較しても高いことが明らかとなった。HAM 患者の生命予後を考える上で ATL の発症は重要な問題の一つであり、HAM 患者の診療において ATL 発症リスクの高い患者のスクリーニング方法の確立と ATL 発症予防法の開発が HAM 患者の生命予後改善に重要であると考えられた。

HAM 患者の適切な治療方法の選択および治療効果の判定において、HAM の主要症状である運動障害および排尿障害重症度の客観的かつ定量的な指標が求められている。本研究では、排尿障害症状について、既存の排尿障害関連指標では、患者の約 3 割を占

める自己導尿が必要な患者の重症度を適切に評価できない問題点を明らかにした。さらに、新たに提案された HAM に特化した排尿障害重症度評価指標が排尿障害の悪化状況を反映した重症度評価が可能であることを示した。

また、運動障害重症度について、わが国で用いられている OMDS とブラジル、イギリスで用いられている IPEC-1 の運動障害重症度を比較検討し、IPEC-1 ではグレード 1 の軽症例において症状の進行を早期に把握できない可能性、OMDS では患者が集積しているグレード 5 を複数のグレードに分けることが可能であるなど、運動障害重症度指標の問題点や課題が明らかになった。今後、これらの問題点を解決するために新たに作成提案された運動障害重症度指標を用いて HAM の臨床病型診断および治療に関する国際研究が進展することが期待される。

HAM 患者の治療状況を調査した結果、40～50%の患者でステロイド内服治療が行われているにもかかわらず、これまで HAM に対するステロイド治療の有効性についての質の高いエビデンスが存在しないため、ステロイド治療に関するガイドラインが確立されていない。本研究では、前向きコホート観察研究により、HAM 患者に対するステロイド内服治療の有効性と安全性に関するデータの解析を行った。その結果、ステロイド内服治療継続群では未治療群と比較して、3年後の OMDS グレードが改善および変化なしの割合が高く、悪化した割合が低い傾向が認められ、ステロイド内服治療の継続が HAM 患者の運動障害の進行抑制効果があることが示唆された。さらに、ステロイド内服治療の安全性について、副作用の一つである圧迫骨折発生頻度を検討した結果、ステロイド内服治療と圧迫骨折の発生との間に有意な関連は認められなかった。今後、HAM 患者においてステロイド治療に関連する合併症の

発症に関する情報を集積し、詳細に解析していく必要があると考えられた。

以上のように、難治性希少疾患である HAM に関するエビデンスが少ないことから、全国の HAM 患者レジストリとして構築された HAM ネットデータシステムに集積されていく様々な臨床疫学情報について、今後も解析を進め、HAM 診療ガイドライン作成において重要なエビデンスを創出していくことが望まれる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, Inoue E, Takata A, Yamano Y. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). **Orphanet J Rare Dis**, 2016, 11(1):69.

### 2. 学会発表

Effectiveness of Low-Dose Oral Prednisolone to Treat and Slow Progression of HAM/TSP: A Nationwide Prospective Cohort Study. ポスター, Sato T, Inoue E, Yagishita N, Araya N, Takata A, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

A New Index Describing Urinary Dysfunction in Patients with Human T-lymphotropic Virus Type 1-associated Myelopathy. ポスター, Yamakawa N, Amano S, Kawakami H, Yamashita H, Yagishita N, Araya N, Sato T, Takata A, Matsuo T, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March

2017, 国内.

Progression Patterns of Osame's Motor Disability Score for HAM/TSP Patients. ポスター, Inoue E, Coler-Reilly A, Araya N, Yagishita N, Sato T, Takata A, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants. ポスター, Suzuki H, Sato K, Kikuchi T, Kimura M, Arifuku H, Komita M, Shimada K, Seki K, Tachibana M, Yagishita N, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Takata A, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

HAM 発症から診断までの期間における納の運動障害重症度の経時推移の解析, 口頭, 井上永介、Ariella Coler-Reilly、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄、高田礼子、山野嘉久. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016年8月26日~28日, 国内.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

#### I. 引用文献

1) Martin F et al., Cyclosporin A proof of concept study in patients with active, progressive HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS Negl Trop Dis.

6:e1675, 2012.

2) 山野嘉久ら. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. 日本臨牀. 70: 705-713, 2012.

3) 山口脩ら, 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 . 過活動膀胱診療ガイドライン . 日排尿会誌 16: 225-252, 2005.

4) 後藤百万ら, 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF. 日神因膀会誌 12: 227-231, 2001.

5) 本間之夫ら, International Prostate Symptom Score と BPH Impact Index の日本語訳の言語的妥当性に関する研究 . 日泌尿会誌 93: 669-680, 2002.

6) 吉田正貴ら, Nocturia Quality of Life Questionnaire(N-QOL)の日本語版の作成と言語的妥当性の検討 . 日排尿会誌 20:317-324, 2009.

7) Wolfe F et al., The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 15: 1480, 1988.

8) Kondo T et al., Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. Int J Cancer 43: 1061-1104, 1989.

9) Tokudome S et al., Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type I carriers in Saga, Japan. Cancer Res 49: 226-228, 1989.

10) Arisawa K et al., Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. Int J Cancer 85: 319-324, 2000.



- 11) Osame M et al., HTLV-I-associated myelopathy (HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev.* 3: 271-284, 1990.
- 12) Nakagawa M, et al., Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2: 345-355, 1996.

- 13) Coler-Reilly ALG et al., Effectiveness of daily prednisolone to slow progression of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a multicenter retrospective cohort study. *Neurotherapeutics* (in press).