

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
平成 30 年度分担研究報告書

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

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、5 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 527 名、2 年目調査では 476 名、3 年目調査では 440 名、4 年目調査では 361 名、5 年目調査では 303 名、6 年目調査では 262 名のデータについて解析を行った。

HAM 登録患者の居住地域の分布は、これまでに報告されている HTLV-1 キャリアの地方別分布と一致しており、HAM ねっとが全国からほぼ偏りなく HAM 患者を抽出できていることが示された。また、HAM の発症から診断までにかかる年数は HAM 登録患者全体で平均 7.7 年であるが、発症年代が 1990 年代で平均 7.8 年、2000 年代で平均 3.7 年と発症年が近年になるにつれて有意に短縮されていることが明らかとなり、患者や医療従事者への HTLV-1 と HAM に関する知識の普及などによる効果であると考えられた。

HAM 登録患者の全死因の SMR を算出した結果、2.25（95%信頼区間（CI）: 1.57-3.20）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 33 名（男性 14 名、女性 19 名）の死因のうち、ATL は 5 名で

一番目に多く、重要な死因であると考えられた。また、観察期間中の ATL の発症率は 1000 人年あたり 3.81 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。

本研究では、HAM 患者の QOL に影響する排尿障害について、新たに作成した HAM 排尿障害重症度評価法を用いて、5 年間の排尿障害重症度の経年変化を検討した。なお、排尿障害重症度は、HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) により治療状態に応じて 4 つの Grade (I : 自己導尿の導入なし、II : 自己導尿を導入していて自尿あり、III : 自己導尿を導入していて自尿なし、IV : バルーン留置) に分類し、Grade I、II については、HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS : 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) を算出し、蓄尿症状および排尿症状の重症度を評価した。HAM-BDSG の Grade I の患者の約 1 割が 5 年間で Grade II 以上に、自己導尿をしている Grade II/III の患者の約 1 割が Grade IV に悪化していた。しかし、5 年間継続して HAM-BDSG Grade I であった比較的軽症の患者における HAM-BDSS の経年変化を検討した結果、自己導尿による影響を除いても HAM-BDSS は 5 年目、6 年目で有意に改善していることが示された。さらに、HAM-BDSG Grade I で排尿障害治療薬を 5 年間継続している患者では、5 年目で HAM-BDSS の改善がみられ、比較的軽症の排尿障害では対症療法としての薬物治療により症状が改善することが示唆された。今後、排尿障害に対する薬物治療内容に関して収集した情報をもとに、治療の有効性について詳細に検討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、重症度評価指標に関する情報、治療の有効性等に関する重要なエビデンスを提供可能であると考えられる。さらに、HAM 患者レジストリを活用することで、HAM の総合的な重症度評価法の開発などへの応用が期待できる。また、HAM の早期診断・早期治療は予後の改善に重要であることから、今後も診療ガイドラインの普及による HAM に関する診療の質の向上や国民への HTLV-1、HAM に関するヘルスリテラシーの向上を図っていくことが重要である。

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) HAM 患者の予後、死亡に関しての知見を得る、とりわけ ATL 合併に

についての詳細な検討を行うこと、の三つを目的とした。

B. 研究方法

「HAM ねっと事務局」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 ねっと」(<http://hamtsp-net.com/>) を、2012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 ねっと事務局」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 2012年3月1日から継続して行っており、1回目の聞き取り調査終了後、1年を経過した対象者に対しては、随時 2 回目の調査を行い、そのさらに 1年後毎に 3 回目、4 回目、5 回目、6 回目調査を行った。

なお、聞き取り調査を実施するにあたり、「聞き取り調査標準業務手順書」の手続きに従い、倫理的原則を理解して HAM の一般的な症状に対する臨床的判断基準に関する知識を備えた者が従事できるよう基準を定め

聞き取りスタッフを指名して調査を実施した。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った。

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、子ども)、第 2 度近親者 (祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫) までを対象にした。既往歴・合併症については、C 型肝炎、B 型肝炎、結核、帯状疱疹、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、骨折 (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。備考欄に上記項目に類する記載がある場合は、集計に加えた。ATL についてはその病型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、指定難病医療費助成受給状況等)

C) IPEC-1 (高いほど歩行障害度が高い) ¹⁾

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) ²⁾。OMDS の経年変化を評価する際は Grade1 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) ³⁾

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

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

H) HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS): 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 (論文投稿中)。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。使用した項目は表に示した (表 22)。スコアは 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) HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) : HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、バルーン留置の場合に重症度 GradeIV、自己導尿をしていて自尿がない場合に重症度 GradeIII、自己導尿をしていて自尿がある者は重症度 GradeII、それ以外の者は重症度 GradeI と定義し、GradeI およびII と定義された場合は、HAM-BDSS と合わせて HAM 患者の排尿障害重症度を表現することとした (図 5)。

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) ⁶⁾

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) ⁷⁾

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) (表 48)。

M) 服薬治療状況: ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン α 、排尿障害関連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 年目から 6 年目調査時点でのそれぞれ過去 1 年間の服薬治療状況。各項目の単純集計については「不明」

を入れて集計を実施。

ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン α 治療について、6 回分の聞き取り調査を行った者を対象に、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、5 年間の治療状況と OMDS の変化との関連を検討した。治療と患者特性の関係を検討するにあたっては、各項目の「不明」「欠損」は分析から除外した。

ステロイド使用量の検討に際し、薬剤名、内服量、単位の 3 つすべての情報が判明する場合にプレドニゾロン換算の用量を算出し、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。2 年目から 6 年目にかけてのステロイド使用用量は個人の年間平均内服量を算出の上、該当調査年の年間平均内服量を対象に基本統計量を算出し、また、ステロイド内服治療実施月数の集計を行った。

排尿障害関連治療状況の把握のため、各調査年ならびに各患者直近の調査ごとに使用薬剤数を集計。使用薬剤の実態把握のため、使用薬剤を一般名と薬理作用で整理したうえで、各患者直近の調査で排尿障害治療薬を用いた者を対象に排尿障害治療薬一般名の度数分布を作成した。

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、妊娠・出産歴、移植歴等) 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。

本報告に際し、2012年3月1日から2018年3月31日までに調査が完了し得られたデータを対象に、入念なデータクリーニングを行った。2018年度中に、本期間中のデータを対象とした検討会を毎月実施し、研究責任者、研究分担者、聞き取り担当者、HAMねっと事務局スタッフ、データシステム担当者として検討を行い、データの確認と検証、分析結果の確認と解釈、分析方針の検討を繰り返し、分析の正確性と妥当性を高めた。

分析対象

2012年3月1日から「HAMねっと」申し込みを開始し、2012年4月1日から2018年3月31日までに調査を行い、HAM患者531名のデータを得た(図1)。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の理由で調査出来ない場合、認知症疑いの場合、調査が完了していない場合などは分析対象から除外した。さらに書面のみによる調査を分析対象から除外した結果、1回目分析対象者は527名、2回目分析対象者は476名、3回目分析対象者は440名、4回目分析対象者は361名、5回目分析対象者は303名、6回目分析対象者は262名であった。1回目から6回目までの6調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は257件であった。

死亡率の分析並びにATL発症率計算の際には、書面のみによる調査や調査が完了していない場合でも観察期間を定義できるHAM患者を分析対象とした。死亡率の分析では観

察期間を定義できる487名を、ATL発症率計算の際には登録以前にALT発症した症例を除いた479名を対象とした。

分析方法

名義尺度の独立性の検定には χ^2 乗検定とフィッシャーの正確確率検定、2群の平均値の比較はt検定、3群以上の平均値の比較には一元配置分散分析を行いその後の多重比較にTukeyの方法を用いた。中央値、IQRを示す場合の二群比較にはMann-WhitneyのU検定を行った。経年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。HAM-BDSSの排尿障害治療薬使用状況別の経年変化について、繰り返しのある二元配置の分散分析を行った。なお、球面性が仮定できない場合、Greenhouse-Geisserの ϵ 修正を用いた。統計分析はIBM SPSS Statistics 25、R version 3.4.2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ねっと事務局」に送付された患者情報は、個人情報管理者により直接個人を特定できないように患者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た。データ解析においては直接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した。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禁止した。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

(A) HAM ねっと登録状況

2012年3月に開設したHAMねっとへの登録状況は、2018年度末時点で申込者数675名、登録者数576名であった。なお、申込者のうち、対象外とみなされたものは、16名であった。年度ごとの登録者数の推移をみると、2012年度318名、2013年度353名、2014年度409名、2015年度467名、2016年度494名、2017年度535名、2018年度560名と順調に増加している(図A)。過去の報告では、全国HAM患者は約3,000名と推計されている⁸⁾ことから、全国HAM患者約6人に1人という非常に多くのHAM患者がHAMねっとに登録していると考えられる。

登録者に対する年1回の聞き取り調査による臨床情報の収集の達成率は、2012年度100%、2013年度99%、2014年度99%、2015年度99%、2016年度98%、2017年度97%、2018年度96%と一定して高い水準により進捗している(図B)。

(B) HAM ねっと登録患者の死亡状況 (33名)

HAMねっと登録患者で観察期間中に死亡が確認された者は33(男性14、女性19)名であり、死亡時の年代は表1の通り、死亡時平均年齢は70.8(男性71.9、女性70.1)歳であった(表2)。

死因はATLが5名(男性2名、女性3名)で最も多く、肺炎が4名(男性1名、女性3名)、誤嚥性肺炎が4名(男性2名、女性2名)、心不全が4名(男性2名、女性2名)、食道癌が2名(男性2名)、大腸癌が2名(女性2名)、膀胱癌が2名(男性1名、女性1名)、で

あり、舌癌(女性1名)、脳梗塞(男性1名)、肺血栓塞栓症(女性1名)、心臓病(男性1名)、腎不全(女性1名)、誤嚥性窒息(男性1名)、急性胃腸炎(女性1名)、死因不明(女性1名)であった(表3)。

(C) HAM ねっと登録患者の標準化死亡比 (487名対象)

2018年3月31日で観察を打ち切り、初回調査から2018年3月31日までの期間で観察期間を定義できる患者について、間接法による標準化死亡比(Standardized mortality ratio, SMR)を算出した(表4)。2時点以上観察された分析対象者は487名(男性123名、女性364名)であった。観察期間中の死亡数は33(男性14、女性19)名、観察期間(人年)は1881.5(男性467.3、女性1414.2)、間接法によるSMR(95%信頼区間(CI))は2.25(1.57-3.20)、男性2.10(1.19-3.61)、女性2.37(1.47-3.78)であった。

(D) HAM ねっと登録時点の属性・特徴 (527名対象)

527名の性別は、男性133名(25.2%)、女性394名(74.8%)であり、平均年齢は62.1(±10.8)歳であった。平均発症年齢は45.2(±14.9)歳、発症から診断までに平均で7.7(±8.6)年が経過していた。平均罹病期間は16.9(±11.6)年であった。初発症状としては歩行障害が全体の80.3%と最も多く、次いで排尿障害(41.9%)、下肢の感覚障害(15.2%)であり、初発症状の排尿障害で男女に有意な差が認められた(男性27.8%、女性46.7%、 $p<0.001$)。登録患者の中で輸血歴のある者は20.1%であり輸血歴に有意な性差が見られた(男性13.3%、女性22.3%、 $p=0.027$)。1986年以前の輸血歴のある者は輸血歴のある患者の77.7%であった。排尿障害については排尿に時間がかかるか投薬を行っている

者が 62.5%で最多、排便障害については薬が必要な者が 66.9%で最多であった。足のしびれは 47.1%の患者が常にあり、足の痛みは 21.9%の患者が常にあると回答し、時々ある者も含めると 42.8%が足の痛みを訴えていた (表 5)。

登録患者の居住地は九州・沖縄地方に 43.3%、関東地方 22.8%、関西地方 13.9%の順に分布していた (表 6)。出身地域は患者本人、その父母ともに九州・沖縄地方が過半数を占めていた (表 7)。居住地域別の出身地域について、北海道、東北地方、中国・四国地方、九州・沖縄地方では居住地と出身地が一致する割合が 72.2%~94.7%と高く、関東地方・中部地方・関西地方居住者においては居住地と出身地が一致する割合が 41.7%~50.7%である一方、九州・沖縄地方出身者の割合が 28.3%~39.4%と高い傾向にあった (表 8)。

登録患者の発症年と診断年の関係を表 9 に示し、発症から診断までかかった年数について発症年ごとに表 10 と図 2 に示した。発症から診断までかかった年数は、発症が 1950 年代で平均 40 年、1960 年代で 32.8 年、1970 年代で 16.3 年、1980 年代で 12.2 年、1990 年代で 7.8 年、2000 年代で 3.7 年、2010 年代で 1.8 年であった。多重比較の結果、1950 年代/1960 年代、1970 年代、1980 年代、1990 年代、2000 年代/2010 年代と年代が進むと有意に発症から診断までの年数が短縮されていた (1970 年代と 1980 年代間は $p=0.008$ 、それ以外の各年代間は $p<0.001$ 。1950 年代と 1960 年代間は $p=0.733$ 、2000 年代と 2010 年代間は $p=0.328$)。

(E) 既往歴・合併症 (527 名対象)

既往歴では骨折のある者が 23.7%で最多であり、内訳では足の骨折 (10.8%)、圧迫骨折 (7.2%)、手の骨折 (6.6%)、その他の骨折 (5.7%)、脊椎骨折 (0.9%) の順であった。骨折を除いた上位 3 つは、帯状疱疹 (16.3%)、

ぶどう膜炎 (4.2%)、結核 (2.3%) であった (表 11)。

1 年目調査時点における合併症の有病率について、ぶどう膜炎は 6.6%、関節リウマチは 2.3%、シェーグレン症候群は 2.3%、骨折は 3.0%であった。

(F) HAM ねっと登録患者の ATL 発症率 (479 名対象)

2018 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2018 年 3 月 31 日までに 2 時点の観察期間を定義できる患者について、ATL 発症率を人年法により求めた。観察開始前に ATL を発症していた患者は算出から除外し、479 名を対象とした。

観察期間中の ATL 新規発症は 7 例であり、男性 3 名、女性 4 名であった。病型は急性型 4 名 (40 代 1 名、50 代 1 名、70 代 2 名)、リンパ腫型 2 名 (2 例とも 60 代)、くすぶり型が 1 名 (70 代) であった。観察期間 (人年) は 1839.5 (男性 455.6、女性 1383.8)、ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.81 (95%CI : 1.84-7.86) であり、そのうち Aggressive ATL (急性型およびリンパ腫型 ATL) 発症率は 1000 人年あたり 3.26 (95%CI : 1.49-7.12) であった (表 12)。

(G) ATL 合併患者の特徴 (527 名対象)

ATL 合併の有無別に 1 年目調査時点での特徴を表 13 にまとめた。1 年目から 6 年目の調査のいずれかの時点で HAM と ATL を合併していた症例は 16 例 (3.0%) 観察され、病型は、急性型 5 名、リンパ腫型 2 名、くすぶり型 5 名、病型不明が 4 名であった。年齢中央値は 64 歳、発症年齢中央値は 37.5 歳、発症から診断までの年数中央値は 6 年、罹病期間中央値は 20.5 年、OMDS 中央値は 5 で、ATL 合併を有しない HAM 患者と有意な差は見られなかった。

ATL 発症前にステロイド内服治療を実施

していたのが 16 例中 8 例 (50%) であり、ATL 発症を有しない HAM 患者における調査登録以前のステロイド内服治療歴は 511 例中 350 例 (68.5%) が治療経験ありであった (表 14)。

ATL 合併患者 16 名のうち 6 名が死亡し、5 名の死因は ATL (病型は、急性型 2 名、リンパ腫型 2 名、病型不明が 1 名)、1 名は脳梗塞であった。

(H) 納の運動障害重症度 (OMDS) (527 名対象、257 名対象)

1 年目～6 年目の各調査時点での OMDS の状況を表と図に示した。最頻値は 1 年目から 6 年目にかけていずれも Grade 5 であり次いで Grade 6 であった。(表 15、図 3)。

5 年間継続追跡群 257 名について OMDS Grade を検討したところ、Grade 6 以下では患者が経年的に減少傾向にある一方、Grade 7 以上では患者が経年的に増加する傾向を示した。(表 16、図 4)。

5 年間継続追跡群の OMDS の経年変化は、毎年有意に Grade 平均値は上昇し、1 年あたり 0.11～0.22 ほど上昇していた。1 年目から 6 年目にかけては 0.77 (95%CI : 0.52-1.01) 上昇していた (表 17)。

1 年目調査時と 6 年目調査時の 5 年間の OMDS 推移を表 18 に示した。5 年後も OMDS が変わらない者が 138 名 (53.7%) であり、悪化した者が 111 名 (43.2%)、改善した者が 8 名 (3.1%) であった。Grade ごとの悪化割合は、1 年目 Grade 2 で 63.6%、Grade 4 で 42.4%、Grade 5 で 36.8%、Grade 6 で 48.1%、Grade 7 で 47.1%、Grade 8 で 50.0% が悪化していた (表 19)。

(I) HAQ による ADL の状況 (527 名対象、

257 名対象)

1 年目～6 年目の各調査時点での HAQ-DI の平均得点を表 20 に示した。

5 年間継続追跡群 257 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、5 年目、さらに 6 年目が高くなっていった (表 21)。

(J) HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG) と HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS) (527 名対象、257 名対象)

図 5 に示す手順に従い、HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG) を定義し、Grade I、II について表 22 に示す HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS) を算出した。1 年目～6 年目の各調査時点での HAM-BDSG の Grade 毎の人数と Grade I、II での HAM-BDSS の基本統計量を表 23 に示した。また、1 年目の HAM-BDSG Grade I、II について HAM-BDSS の分布を確認するためヒストグラムを描画した (図 6、図 7)。1 年目～6 年目まで継続して調査を受けた 257 名を対象に、各調査年の HAM-BDSG の Grade の分布 (表 24) と 1 年目と 6 年目の関連 (表 25) について検討を行った。1 年目から 6 年目にかけて Grade I の人数は 178 名から 161 名に減少したが、Grade IV の人数が増加していることが確認された (表 24)。1 年目と 6 年目の変化をクロス表で確認したところ、1 年目に Grade I で 5 年後も Grade I を維持した患者が 89.3%、Grade II/III に移行した患者が 6.7%、Grade IV に移行した患者が 3.9% であり、Grade II/III から Grade I に改善した者が 1.3%、Grade II/III のままであったものが 88.2%、Grade IV に移行したものは 10.5% であった。Grade IV の患者 2 名は 5 年後も Grade IV であった (表 25)。

(K) 排尿障害関連指標 (527 名対象、257 名

対象)

排尿障害状況が「他人の管理が必要」である者を除外して、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOLの4指標それぞれについて、1年目～6年目の各調査時点の平均得点を算出し、表26に示した。

さらに、5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」である者を除外して、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOLの4指標それぞれについて、経年比較を行った結果を表27に示した。OABSSは5年目、6年目とそれ以前の年との比較において有意に得点が低下していた($p<0.001$)。I-PSSでは5年目、6年目の得点が、1年目、4年目との比較で有意に低かった(1年目と5、6年目との比較で $p<0.05$ 、4年目と5年目との比較で $p<0.01$ 、4年目と6年目との比較で $p<0.05$)。

5年間継続追跡群のうち1年目～6年目までHAM-BDSGがGrade Iである者を対象に、HAM-BDSSと、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOLの4指標それぞれについて比較を行った結果を表28に示した。その結果、HAM-BDSSは2、3、4年目と比較し5、6年目で有意に低下していた(2年目、4年目と5年目との比較で $p<0.001$ 、2年目と6年目との比較、3年目と5年目との比較、および4年目と6年目との比較で $p<0.01$ 、3年目と6年目との比較で $p<0.05$)。また、OABSSについても2、3、4年目と比較し5、6年目で有意に低下していた(2年目と5、6年目との比較および3年目と5、6年目との比較で $p<0.01$ 、4年目と5、6年目との比較で $p<0.05$)。I-PSSについては、2年と比較して5年目、4年目と比較して5、6年目で有意に低下していた(4年目と5年目との比較で $p<0.01$ 、2年目と5年目および4年目と6年目との比較で $p<0.05$)。

(L) 排尿障害治療薬の使用状況 (527名対象)

調査開始前後および2年目～6年目の排尿障害治療薬の使用状況を表29、表30に示した。調査開始前に排尿障害関連治療を行っていた者は35.9%、調査開始時点では32.8%であった。2年目～6年目調査において38.7%～50.4%が排尿障害治療薬を使用しており、いずれの調査年も使用薬剤は1剤の者が66.3%～73.5%と最多であった。

(M) 5年間調査継続者における排尿障害治療薬の使用状況と排尿障害関連指標の経年変化 (140名対象)

5年間継続して調査を受けた者のうち、5年間Grade Iを維持した患者を対象に、排尿治療薬の使用状況ごとのHAM-BDSSの推移を検討した(表31)。

繰り返しのある二元配置の分散分析の結果から、排尿障害治療薬の使用状況ではHAM-BDSSの有意差はみられなかったが、HAM-BDSSの経年変化では有意差がみられた($p<0.001$)。なお、排尿治療薬の使用状況別に各群のHAM-BDSSの経年変化について多重比較を行った結果、5年間継続使用群で有意差が認められ、HAM-BDSSは3年目、4年目と比較して5年目で有意に低下していた(3-5年目($p=0.026$)、4-5年目($p=0.013$))。

(N) 最新調査年における排尿障害治療薬使用状況の詳細 (242名対象)

各患者直近(以下、最新調査年)の調査で排尿障害治療薬を使用しているのは242名(45.9%)であり、使用薬剤が1つの者は157名(64.9%)であった(表32)。排尿障害治療薬を使用している242名を対象に、排尿治療薬剤の利用実態を調査した(表33)。使用者の多い順に、「ウラピジル」26.9%、「ミ

ラベグロン」26.0%、「ジスチグミン臭化物」12.8%、「コハク酸ソリフェナシン」11.6%であった。

(O) 服薬の状況 (527 名対象)

1年目～6年目調査時点の治療状況を表34に示した。ステロイド内服治療について、1年目（初回調査時点）で内服している者は42.7%であり、2年目～6年目調査においてステロイド内服治療を行っていた者は、それぞれ48.7%、51.1%、51.0%、49.8%、48.5%であった。同様に2年目～6年目調査における治療状況をみると、ステロイドパルス療法を受けていた者は年間2.3%～7.6%、インターフェロン α 投与を受けていた者は年間2.5%～3.2%であった。

(P) 薬剤併用の状況 (527 名対象)

1年目～6年目調査時点の薬剤併用状況を表35に示した。2年目～6年目調査で過去1年間の治療状況をみると、何らかの治療を行っている者の中ではステロイド内服のみの者が最も多く、年間で41.6%～46.3%であった。ステロイドパルス療法のみのは0.8%～1.7%、インターフェロン α のみのは1.1%～1.9%であった。2治療を併用している者のうちステロイド内服とステロイドパルス療法を併用している者は1.5%～5.5%、ステロイドとインターフェロン α を併用している者は1.1%～1.4%であった。ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン α のいずれも行っていない者は、年間で46.2%～47.7%であった。

(Q) 5年間調査継続者におけるステロイド治療状況 (257 名対象)

5年間調査継続者における調査期間中のステロイド内服治療について治療の実態を集計・分類した(表36)。5年間で、ステロイド内服をしていない者が43.6%、5年間ス

テロイド治療を継続した者40.1%であり、4年間治療ありが5.1%であった。

(R) 5年間のステロイド治療状況と患者特性 (198 名対象)

5年間ステロイド治療を継続している者ならびに5年間ステロイド治療を行っていないものを対象にその患者特性を分析した(表37)。分析に際して、期間中にインターフェロン α 治療を行った者は除外した。

5年間ステロイド治療を継続した者(以下治療継続群)は91名、5年間ステロイド治療を行わなかった者(以下未治療群)は107名であった。治療継続群は未治療群に比べ、発症年齢が有意に高く($p=0.045$)、発症から診断までの年数が短く($p<0.001$)、罹病期間が短かった($p<0.001$)。また、運動障害発現からOMDS Grade5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24.2%と、未治療群の11.2%よりも有意に高かった($p=0.016$)。

治療継続群と未治療群の5年間のOMDSの変化について分析した(表38)。OMDS Gradeの1年目から6年目の変化との関連を検討したところ、未治療群で改善1名(0.9%)、変化無し61名(57.0%)、悪化45名(42.1%)、治療継続群で改善4名(4.4%)、変化無し51名(56.0%)、悪化36名(39.6%)であった($p=0.330$)。

(S) 初回調査時点までのステロイド治療経験と患者特性 (249 名対象)

5年間調査継続者のうち初回調査時点までのステロイド治療の経験があるかどうかで二群に分け、患者特性について分析した(表39)。初回調査時点までにステロイド治療経験のある者は185名(74.3%)、ステロイド治療経験のない者は64名(25.7%)であった。ステロイド治療をしていた者はしていなかった者に比べ、有意にOMDSが高く

($p < 0.001$)、初発症状において歩行障害を持つ割合が高かった ($p = 0.034$)。排尿障害、足の痛みについても有意な関連が見られた (それぞれ $p = 0.018$, $p = 0.027$)。

(T) ステロイド内服治療の詳細

初回調査時点でステロイド内服ありの 225 名を対象としてステロイド内服治療に用いられる薬剤名を整理した結果、プレドニン/プレドニゾロン/プレドハンを内服していた者は 89.3%であった (表 40)。

初回調査時点におけるステロイド内服治療の一日あたり使用量 (プレドニゾロン換算) を算出しヒストグラムに示した (表 41、図 8)。初回調査時のステロイド治療における使用用量は、平均値が 6.8mg/day、中央値が 5.0mg/day、IQR は 4mg-10mg であり、最大用量は 30.0mg/day であった。5mg/day の者が 36.0%であり、10mg/day 以下の者で約 9 割を占めた。

また、2 年目～6 年目の各調査年のステロイド内服用量を算出した。分析対象数は 2 年目 201 名、3 年目 209 名、4 年目 174 名、5 年目 145 名、6 年目 125 名であった。ステロイド内服用量の平均値は各調査年で 5.34mg から 6.31mg に分布し、中央値は各調査年も 5.0mg であった (表 42)。

(U) 調査開始前後のステロイドパルス治療状況 (257 名対象)

5 年間調査継続者における調査開始前後のステロイドパルス治療状況を調査した (表 43)。調査期間中一度もステロイドパルス治療を行わなかった者は 224 名 (87.2%) であり、5 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 27 名 (10.5%)、5 年間継続した者は 4 名 (1.6%) であった。

(V) 5 年間のステロイドパルス治療と

OMDS の変化 (251 名対象)

5 年間調査継続者のうち、期間中 1 年でもステロイドパルス治療が不明である 6 名を除く 251 名を対象に、ステロイドパルス治療経験が全くない群 (224 名) と観察期間中にインターフェロン α 治療経験が一度でもある群 (27 名) とで、OMDS の変化との関連を検討した (表 44)。ステロイドパルス治療経験があり OMDS Grade が改善した者は 0 名で、変化なしが 15 名 (55.6%)、悪化が 12 名 (44.4%) であった。

(W) 調査開始前後のインターフェロン α 治療状況 (257 名対象)

5 年間調査継続者における調査開始前後のインターフェロン α 治療状況を調査した (表 45)。5 年間調査継続者のうち、調査期間中一度もインターフェロン α 治療を行わなかった者は 242 名 (94.2%)、であり、5 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 12 名 (4.7%)、5 年間継続した者は 7 名 (2.7%) であった。

(X) 5 年間のインターフェロン α 治療と OMDS の変化 (254 名対象)

5 年間調査継続者のうち、期間中 1 年でもインターフェロン α 治療が不明である 3 名を除く 254 名を対象に、インターフェロン α 治療経験が全くない群 (242 名) と観察期間中にインターフェロン α 治療経験が一度でもある群 (12 名) とで、OMDS の変化との関連を検討した (表 46)。インターフェロン α 治療経験があり OMDS Grade が改善した者は 0 名で、変更なしが 5 名 (41.7%)、悪化が 7 名 (58.3%) であった。

(Y) SF-36 による健康関連 QOL の検討 (343 名対象)

1 年目調査時と 4 年目調査時に取得した、SF-36 の下位スコアを比較検討した (表 47)。

PFは1年目、4年目調査ともに得点が著しく低く平均値はそれぞれ5.89、4.73であった。他7つの下位スコアについて50点を越えたスコアは無かった。2時点の経時変化について、BPは有意に悪化しており、GH、VT、MHは有意に良好化していた。

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5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患者の居住地域を集計した結果、居住地域は九州・沖縄地方43.3%、関東地方22.8%、関西地方13.9%の順に多かった（表6）。HAMねっと患者の居住地域とこれまでに報告されているHTLV-1キャリアの地方分布とを比較した。HAMねっと患者（表6）とHTLV-1キャリア⁸⁾の地域別割合はそれぞれ、北海道地方で3.4%と2.6%、東北地方で5.9%と4.3%、関東地方で22.8%と17.7%、中部地方で6.3%と7.6%、関西地方で13.9%と15.9%、中国・四国地方で4.6%と6.2%、九州・沖縄地方で43.3%と45.7%でよく類似していた。このことから、「HAMねっと」は全国から偏りなくHAM患者を抽出しているレジストリであることが示唆された。

また、HAM患者の出身地について、九州・沖縄地方居住者の94.7%は同地方の出身であった。しかし、関東地方・中部地方・関西地方居住者では、同地方の出身者はそれぞれ41.7%、48.5%、50.7%に留まり、九州・沖縄地方出身者の割合はそれぞれ28.3%、39.4%、35.6%であり、一般人口と比較して高い傾向にあった。さらに、HAM患者の母の出身地については、関東地方居住者の39.2%、中部地方居住者の54.5%、関西地方居住者の47.9%が九州・沖縄地方であり、九州・沖縄地方出身者の割合は本人よりも高か

った（表8）。このようにHAM患者の分布は、HTLV-1エンデミック地域である九州・沖縄地方から関東地方、中部地方、関西地方への人口の移動を反映していると考えられた。

HAMねっとに登録されたHAM患者が発症から診断までにかかった年数（平均±SD）は、7.7年±8.6年であった（表10）。これまでにマルティニーク島のHAM患者のコホート研究では、HAMが発見された1986年から2010年までに発症したHAM患者153名における発症から診断までの年数（平均±SD）は4.9±3.2年であり、そのうち1986年～2000年までに発症した患者の診断までの年数は5.1±3.1年、2001年～2010年までに発症した患者の診断までの年数は4.2±3.5年であり、有意差は認められなかった⁹⁾。

そこで、本研究のHAM登録患者の発症年代ごとに診断までにかかる年数について解析を行ったところ、発症年代が進むにつれ診断までの年数が有意に短縮されている事が明らかとなった（表10）。1980年代に発症した患者では診断までに平均12.2年、1990年代に発症した患者では平均7.8年であったのに対し、全国HAM患者会が発足した2000年代では平均3.7年と1990年代の約半分の期間に短縮した。さらに、HAMが指定難病に認定され、HTLV-1総合対策が開始された2010年代では1.8年であった。本邦では、患者会の活動や国などの対策により、患者や医療従事者にHAMの疾患概念や診断に関する知識が普及してきたことで診断までの年数が短縮された可能性が考えられる。ただし、現時点で診断されたHAM患者を対象とした分析であり、まだHAMの診断がしていない患者を評価できないという限界があるため、近年の発症から診断までの年数を過小評価している可能性がある。今後も追跡調査を行い、実態把握を進める必要がある。

HAM患者の生命予後に関して、HAMね

つとに登録された HAM 患者における全死因の SMR を算出した結果、2.25 (95%CI: 1.57-3.20) と高く、男性の SMR が 2.10 (95%CI: 1.19-3.61)、女性の SMR は 2.37 (95%CI: 1.47-3.78) であった (表 4)。本研究で算出した HAM 患者の SMR の結果から、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。

これまでに HAM 患者の生命予後に関する報告は少ない。マルティニーク島では、HAM 患者 123 名を 14 年間追跡した結果、17.8%が死亡し、死因の 86.4%が HAM の合併症 (寝たきりの患者に生じる肺炎、腎炎、敗血症など) であり、死亡年齢の平均は 63 歳で平均寿命より約 15 歳若かったことが報告されている¹⁰⁾。一方、イギリスでは、48 名の HAM 患者を 15 年間追跡した結果、10.6%が死亡し、イギリスの年齢調整死亡率よりも高く、死因の多くは HTLV-1 感染に直接関連し ATL も認められたことが報告されている¹¹⁾。

観察期間中に死亡が確認された HAM 登録患者 33 名の死因 (表 3) についてみると、ATL は 5 名と死因の中で最も多く、次いで肺炎、誤嚥性肺炎は 4 名ずつであった。これまでの報告と同様に、HAM 患者の死因として ATL や肺炎は重要であると考えられた。

HAM 登録患者の ATL の発症に関して 5 年間の観察期間中の発症率を検討した結果、1000 人年あたり 3.81 (95%CI : 1.84-7.86) 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)¹²⁻¹⁴⁾ と比較しても高いことが示された。そのうち、生命予後が不良な Aggressive ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.26 (95%CI: 1.49-7.12) であり、ATL が HAM 患者の死因の上位であることに影響していると考えられた。

このように HAM 患者の診療において、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。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 16 例中 8 例であった (表 14)。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。

5 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 17、表 21)。5 年間で OMDS の Grade が悪化していた患者の割合は 43.2% を占めており (表 19)、1 年目調査時の OMDS Grade 4、5 の患者では 5 年間で約 40%前後の者が悪化し、さらに Grade 6~8 の患者では 5 年間で約 50%前後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。

HAM 患者の治療状況について、2 年目~6 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を受けた者の割合は 10%未満、インターフェロン α 治療を受けた者の割合は 5%未満であった (表 34)。

HAM に対するステロイド内服治療の有効性について、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¹⁵⁾。さらに、本研究では、HAM ねつ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による運動機能障害の進行への影響に関するデータの解析を行ってきた。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 37)、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 5 年後の OMDS Grade 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 Grade が改善した割合が高く、悪化した割合が低い傾向が見られるものの有意な関連ではなかった(表 38)。ステロイド内服治療の継続による HAM 患者の運動障害の進行抑制効果が示唆されるものの、ステロイド内服治療の有効性を評価するためには治療開始時点からのデータを解析する研究の実施が必要であり、引き続き検討が必要であると考えられた。また、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約 4 割存在することから、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。

一方、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が、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かった。

これまでに、HAM 登録患者の排尿障害について、既存の 4 つの排尿障害関連指標 (OABSS、I-PSS、ICIQ-SF、N-QOL) を用いて評価した結果、OABSS、I-PSS といった既存の排尿障害関連指標では、自己導尿が必要な者が、「排尿に時間がかかるあるいは投薬している者」に比較して改善して評価され、排尿障害の重症度を適切に評価できない問題点を明らかにした。

そこで、排尿障害の治療状態を加味した新たな HAM の排尿障害重症度評価法を作成した。まず、HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) では、治療状態に応じて 4 つの Grade (I : 自己導尿の導入なし、II : 自己導尿を導入して自尿あり、III : 自己

導尿を導入して自尿なし、IV : バルーン留置) に分け (図 5)、Grade I、II については、I-PSS 質問票から 6 項目、OABSS 質問票から 2 項目を抽出した HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS) (表 22) を算出し、蓄尿症状と排尿症状の重症度について評価した。

5 年間の継続追跡群における HAM-BDSG の経年変化をみると、1 年目調査時に HAM-BDSG Grade I で 5 年後も Grade I を維持した患者が約 9 割で、悪化した者が約 1 割みられた。また、1 年目調査時に自己導尿をしている Grade II/III では 5 年後に 1 割が Grade IV (バルーン留置) に悪化し、Grade が改善した症例は 1 例のみであった(表 25)。全体として 5 年間の継続追跡群で約 1 割の患者で 5 年後の排尿障害の Grade の悪化がみられた。このように運動障害だけでなく排尿障害も経年的に悪化し、QOL に影響することから、排尿障害に対してこれまでの薬物による対症療法以外の新たな治療法の開発が必要であると考えられた。

1 年目～6 年目まで継続して HAM-BDSG Grade I の患者において、HAM-BDSS の経年変化を検討した結果、HAM-BDSS は 5、6 年目で 2～4 年目と比較して有意に改善していた (表 28)。なお、既存の排尿障害関連指標について、自己導尿による指標の改善を除くため、5 年間継続して HAM-BDSG Grade I の患者に限って経年変化を分析した結果、OABSS 5、6 年目で 2～4 年目と比較し有意な改善がみられた。同様に、I-PSS については、5 年目は 2、4 年目と比較して、6 年目は 4 年目と比較して有意に改善していた (表 28)。

このように 5 年間継続して自己導尿を行っていない HAM-BDSG Grade I の HAM 患者における排尿障害の経年変化を評価したところ、排尿障害が 5 年目、6 年目に改善しており、排尿障害が比較的軽症の患者では

何らかの排尿障害に対する薬物療法が有効であった可能性も示唆された。そこで、排尿障害治療薬の治療実態についての検討を行った。

排尿障害治療薬は、治療開始前の治療経験が 35.9%、1 年目調査時点では 32.8%、2 年目から 6 年目にかけて投薬治療を受けている割合も 42.3%から 50.4%に増加傾向にあり、1 剤使用は約 7 割であり、2 剤使用が 2～3 割であった (表 29、30)。5 年間継続して HAM-BDSG Grade I であった HAM 患者の HAM-BDSS の経年変化を排尿障害治療薬の使用状況ごとに解析した。その結果、排尿障害治療継続群では、5 年目に HAM-BDSS が低くなっており、比較的軽症の排尿障害に対しては薬物療法により症状が改善していることが示唆された (表 31)。今年度は排尿障害治療薬の使用の有無でしか解析を行っていないが、HAM 患者では蓄尿症状や排尿症状にあわせて、表 33 に示すように薬理作用の異なる治療薬が 1 種類または 2 種類以上組み合わせて使用されていることから、今後、HAM 患者における排尿障害治療薬の効果について治療内容を含めた詳細な検討を行っていく必要がある。

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 5 年間の追跡調査を実施した。

HAM 登録患者の全死因の SMR は 2.25 であり男性の SMR は 2.10、女性の SMR は 2.37 と男女とも高く、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。

ATL は、観察期間中に 5 名の死亡が認められ、死因として一番目に多かった。また、観察期間中の ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.81 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、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求められる。

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必要である。

このうち排尿障害について、新たに開発した HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) と HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS) を組み合わせた治療状態を加味した重症度評価法を用いて、5 年間の経年変化を検討した。その結果、5 年後には HAM-BDSG Grade I の約 1 割が Grade II 以上に、Grade II/III の約 1 割が Grade IV に進行していた。一方、5 年間継続して HAM-BDSG Grade I の患者における HAM-BDSS の経年変化から、自己導尿による影響を除いても HAM-BDSS は 5 年目、6 年目で改善していることが明らかとなったことから、排尿障害に対する薬物治療の効果に関する分析を行った。その結果、5 年間継続して HAM-BDSG Grade I であった比較的軽症の患者では、排尿障害投薬治療を継続している群で 5 年目の HAM-BDSS の改善がみられた。今後、排尿障害に対する薬物治療状況に関して収集した情報をもとに、治療の有効性について検討していく必要がある。

HAM 登録患者の居住地域の分布は、これまでに報告されている HTLV-1 キャリアの地方別分布とよく類似していた。このように HAM 患者レジストリである HAM ねっとは、全国からほぼ偏りなく HAM 患者を抽出できており、HAM ねっと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、重要なエビデンスを創出していくことが望まれる。

また、HAM 登録患者の発症年代ごとに診

断までにかかる年数について解析を行ったところ、HAM が発見された 1980 年代に発症した患者は平均 12.2 年、1990 年代では平均 7.8 年、2000 年代では平均 3.7 年と発症年が進むにつれて診断までの年数が有意に短縮されていた。HAM の早期診断・早期治療は予後の改善に重要であることから、今後も診療ガイドラインの普及による HAM に関する診療の質の向上や国民への HTLV-1、HAM に関するヘルスリテラシーの向上を図っていくことが重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, Inoue E, Hasegawa D, Nagasaka M, Suzuki H, Araya N, Coler-Reilly AL, Hasegawa Y, Tsuboi Y, Takata A, Yamano Y. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. **Front Microbiol**, 9:1651, Published online 2018. doi:10.3389/fmicb.2018.01651
- 2) 高田礼子. HAM の疫学的特徴. **医学のあゆみ**. 267: 751-755, 2018.

2. 学会発表

なし

G. 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

H. 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. *日神因勝会誌* 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) 山口一成, 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成 20 年度~22 年度 厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 総合研究報

- 告書, 2011.
- 9) Olindo S, et al, Temporal trends in Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986-2010). *PLoS Negl Trop Dis.* 12: e0006304, 2018.
 - 10) Olindo S, et al., Natural History of Human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy A 14-year follow-up study. *Arch Neurol.* 63: 1560-1566, 2006.
 - 11) Martin F, et al, A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81: 1336-1340, 2010.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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* 14: 1084-1094, 2017.