

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
令和元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 : 講師
- 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、6 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 555 名、2 年目調査では 515 名、3 年目調査では 464 名、4 年目調査では 419 名、5 年目調査では 357 名、6 年目調査では 288 名、7 年目調査では 249 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、2.39 (95%信頼区間 (CI): 1.34-2.73) 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 43 名 (男性 18 名、女性 25 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 3.50 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。

HAM 患者の排尿障害について、新たに作成した HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) により治療状況等に応じて 5 つの Grade (0 : 無治療かつ下部尿路症状がない、 :

下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている、 a：間欠的導尿を行っていて自排尿がある、 b：間欠的導尿を行っていて自排尿がない、 c：尿道留置カテーテルを使用している)に分類し、各 Grade において HAM 排尿障害症状スコア (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。6 年間継続して追跡した患者のうち、Grade 0 の患者の約 7 割、Grade 1 の患者の約 1 割、Grade 2 (a, b を含む) の患者の約 1 割で Grade 3 の悪化がみられた。しかし、6 年間継続して Grade 3 以下の患者で HAM-BDSS の経年変化を検討した結果、5 年目以降で HAM-BDSS とくに蓄尿症状の改善が認められた。一方、排尿障害治療薬の使用割合は経年的に増加し、5 割程度の患者が服用していた。このうち、HAM 患者での使用数が増加していた。3 受容体刺激薬のミラベグロンの効果について、間欠的導尿を行っていない HAM-BDSS Grade 3 以下の患者で検討した結果、ミラベグロンの使用開始により HAM-BDSS スコアおよび下位尺度の蓄尿症状、排尿症状が改善することがリアルワールドデータから示唆された。今後、ミラベグロンの治療の有効性について詳細に検討していく必要がある。

HAM 患者の健康関連 QOL について、SF-36 の下位尺度スコアおよび SF-36 より算出した効用値 SF-6D を測定し、HAM の主症状が QOL に及ぼす影響を検討した。SF-36 の下位尺度の検討から、HAM 患者では身体機能 (PF) の平均スコアは 20 未満で著しく制限されており経年的に悪化すること、体の痛み (BP) も経年的に悪化することが示された一方、日常役割機能 (身体) (RP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、社会的身体機能 (SF)、心の健康 (MH) は改善する傾向が認められた。HAM の症状としての運動障害、排尿障害、疼痛、しびれが、HAM 患者の QOL を低下させていることが明らかになった。運動障害について、とくに PF の悪化には納の運動障害重症度 (OMDS) grade の悪化が影響を与えていることが示唆された。排尿障害について、身体的健康度を構成する PF だけでなく、精神的健康度にも関わる VT、MH も悪化させることが示された。疼痛と足のしびれについて、SF-36 のほぼすべての下位尺度の悪化が認められ、運動障害とは独立して QOL に影響している可能性が示唆された。

さらに、HAM 患者において SF-36 より算出した効用値 SF-6D スコアを検討し、その特性を初めて明らかにした。HAM 登録患者全体の 1 年目の SF-6D スコア (平均 \pm SD) は 0.565 ± 0.091 であり、一般人口の標準値と比較して低下していた。HAM の症状が SF-6D へ及ぼす影響について評価した結果、運動障害について OMDS grade が悪化すると SF-6D は有意に低下していた。指定難病の基準の一つである OMDS Grade 5 では Grade 0~4 と比較して SF-6D スコアの平均が低下し、その差は一般人口における疾病/症状の最小重要差 (Minimal important difference: MID) の推定値 (0.05-0.1) と同程度であったことから、HAM 患者の QOL 低下を防ぐため、運動障害の進行を抑制する治療の重要性が示された。

一方、排尿障害についても同様に、重症であるほど SF-6D スコアの平均が有意に低下し、その差は一般人口における疾病/症状の MID の推定値と同程度であった。また、体の痛み、足の痛み、足のしびれがある者では症状のない者と比較して、SF-6D スコアの平均が有意に低下し、その差は一般人口における疾病/症状の MID の推定値と同程度であった。とくに疼痛は軽度であっても QOL が低下することから、治療によりコントロールする必要があると考えられた。このように、SF-6D スコアについて一般人口の疾病/症状の MID と比較するこ

とで、HAM の主症状である運動障害、排尿障害、疼痛、しびれにより臨床的に意味のある QOL の低下が生じていることが示唆された。排尿障害、疼痛、しびれといった HAM の症状は、身体機能だけでなく、精神的健康度にも影響を及ぼしていることから、QOL 改善のためには身体面だけでなく精神的・社会的側面に配慮した包括的ケアが求められる。

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、QOL、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。今後、HAM 患者の QOL 改善を目指す上で、治療効果を評価するために SF-6D などの QOL 効用値を用いた HAM の臨床的最小重要差 (MID) を明らかにし、さらに QALY (質調整生存年、Quality-adjusted life year) を用いた費用効用分析研究に発展させていくことが期待される。

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 QOL、予後、死亡に関しての知見を得る、とりわけ SF-36 を用いた効用値 (SF-6D) について検討を行

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、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 ネット事務局」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、7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 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS): HAM患者の排尿障害症状の程度を評価するスコアとして、既存指標の排尿障害8項目を用いて新規に開発した⁶⁾。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す通り、蓄尿症状と排尿症状(各4項目)から成る(表24)。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の症状が悪いことを表す。

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、無治療かつ下部尿路症状がない場合をGrade 0、下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている場合をGrade a、間欠的導尿を行っていて自排尿がある場合をGrade b、尿道留置カテーテルを使用している場合(尿道留置カテーテルに関連する合併症等により使用を中止した場合を含む。応急処置、全身管理のための一時的使用は除く)をGrade cと定義した(図10)⁶⁾。HAM患者から聞き取った排尿障害の治療状況等をもとにGrade分類を行った。

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)⁷⁾

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、その平均点を算出した。点数が高いほど身体機能障害が重症となる)⁸⁾

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 64)。2017 年度国民標準値を用いたアルゴリズムで計算した。また、SF-36 を用いて推定した効用値 SF-6D スコア⁹⁾を算出した。

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、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 7 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した。

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 治療について、7 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、6 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 7 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した。排尿障害治療薬は、「HTLV-1 関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン 2019」¹⁰⁾を参考に使用薬剤を一般名と薬理作用で整理・分類した。利尿薬など排尿障害の治療を目的としない薬剤は排尿障害治療薬とは計数せず、使用薬剤名が不明の場合には計数した。使用薬剤名が全く不明である場合は、使用ありのうち薬剤名不明として別途集計を行った。

N) 痛み: IPEC の足の痛み 3 件法(「ない」「ときどきある」「常にある」) IPEC の足の痛みの程度(範囲: 0-100) SF-36 の痛みの程度(6 件法)(表 88)

O) 足のしびれ: IPEC の足のしびれ 3 件法(「ない」「ときどきある」「常にある」)

P) 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 2019

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。2019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で検討を行い、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2019年3月31日までに調査を行い、HAM患者558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555名、2回目分析対象者は515名、3回目分析対象者は464名、4回目分析対象者は419名、5回目分析対象者は357名、6回目分析対象者は288名、7回目分析対象者は249名であった。1回目から7回目までの7調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は241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526名を、ATL発症率計算の際には登録以前にATL発症した症例を除いた517名を対象とした。

分析方法

名義尺度の独立性の検定には2乗検定とFisher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。二変量間の相関はPearsonの積率相関係数もしくはSpearmanの順位相関係数を算出した。HAM-BDSSの排尿障害治療薬使用状況別の経年変化、1年目にOMDSが5である患者を対象とした1年目から4年目のOMDS変化とSF-36下位尺度スコアの変化、1年目にOMDSが5である患者を対象とした1年目から4年目のOMDS変化SF-6Dスコアの変化、OMDS4,5,6の者の自己導尿状況とSF-6Dスコアについて、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の修正を用いた。SF-6Dスコアを従属変数、SF-36下位尺度8項目を説明変数とした重回帰分析、並びに、HAM-BDSS5年目スコアを従属変数、HAM-BDSS4年目スコアとミラベグロン5年目の使用ダミー変数(使用開始を1)を説明変数とした重回帰分析を行った。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、2019年度末時点で申込者数708名、登録者数596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、18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、2019年度578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3000名と推計されている¹⁾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98%、2016年度98%、2017年度97%、2018年度98%、2019年度94%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(43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43(男性18、女性25)名であり、死亡時の年代は表1の通り、死亡時平均年齢は72.2(男性72.3、女性72.1)

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)、膀胱癌が3名(男性2名、女性1名)、老衰が3名(男性1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)、心疾患(詳細不明)が2名(男性1名、女性1名)、腎不全が2名(女性2名)、敗血症が2名(男性1名、女性1名)であり、甲状腺癌(女性1名)、舌癌(女性1名)、脳梗塞(男性1名)、急性心筋梗塞(女性1名)、心臓性突然死(男性1名)、肺血栓塞栓症(女性1名)、誤嚥性窒息(男性1名)、急性胃腸炎(女性1名)、腎盂腎炎(男性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(526名対象)

2019年3月31日で観察を打ち切り、初回調査から2019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526名(男性134名、女性392名)であった。観察期間中の死亡数は43(男性18、女性25)名、観察期間(人年)は2334.3(男性577.7、女性1756.6)、間接法によるSMR(95%信頼区間(CI))は2.39(1.34-2.73)、男性2.22(1.36-3.59)、女性2.52(1.66-3.78)であった。

(D) HAM ねっと登録時点の属性・特徴(555名対象)

555名の性別は、男性140名(25.2%)、女性415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45.4(±14.8)歳、発症から診断までに平均で7.7

(± 8.5)年が経過していた。平均罹病期間は16.6(± 11.6)年であった。初発症状としては歩行障害が全体の80.2%と最も多く、次いで排尿障害(42.0%)、下肢の感覚障害(15.0%)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28.6%、女性46.5%、 $p < 0.001$)。登録患者の中で輸血歴のある者は19.3%であり輸血歴に有意な性差が見られた(男性12.6%、女性21.5%、 $p = 0.023$)。1986年以前の輸血歴のある者は輸血歴のある患者の76.9%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64.3%で最多、排便障害については薬が必要な者が65.9%で最多であった。足のしびれは46.9%の患者が常にあり、足の痛みは22.2%の患者が常にあると回答し、時々ある者も含めると42.4%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42.3%、関東地方23.8%、関西地方13.7%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)。本人の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68.4%~94.9%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42.4%~51.4%である一方、九州・沖縄地方出身者の割合が28.8%~37.1%と高い傾向にあった(表8)。

1年ごとおよび10年ごとのHAM発症者数の推移を図2および図3に示した。1980年代の発症者数は年平均8.7(± 2.3)人、1990年代の発症者数は年平均15.0(± 5.4)人、2000年代の発症者数は年平均17.9(± 6.3)人であった。登録患者の生年と発症年の関係を表9および図4に示した。発症年は1950~2019年に分布していた。生年別の発症年について、1930年~1969年までに生まれた

対象者は、1990~1999年および2000~2009年の発症が多かった。1970~1989年までに生まれた対象者は、2000~2019年の発症が多かった。

登録患者の初回調査時年齢と発症年の関係を表10および図5に示した。40~80代においては、2000~2009年の発症が最も多かった。80代は1990~1999年の発症が最も多かった。

登録患者の発症年と診断年の関係を表11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12と図6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40.0年、1960年代で32.0年、1970年代で16.8年、1980年代で12.0年、1990年代で7.9年、2000年代で4.0年、2010年代で1.8年であった。多重比較の結果、1960年代、1970年代、1980年代、1990年代、2000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(1950年代と1960年代間は $p = 0.601$ 、1970年代と1980年代間は $p = 0.001$ 、2000年代と2010年代間は $p = 0.111$ 、それ以外の各年代間は $p < 0.001$)。

(E) 既往歴・合併症(555名対象)

既往歴では骨折のある者が24.0%で最多であり、内訳では足の骨折(10.8%)、手の骨折(7.2%)、圧迫骨折(7.0%)、その他の骨折(5.4%)、脊椎骨折(0.7%)の順であった。骨折を除いた上位3つは、帯状疱疹(19.1%)、ぶどう膜炎(4.3%)、結核(2.5%)であった(表13)。

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6.5%、関節リウマチは3.1%、シェーグレン症候群は2.5%、骨折は3.8%であった。

(F) HAM ねっと登録患者のATL発症率

(517名対象)

2019年3月31日で観察を打ち切り、初回調査から2019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、517名を対象とした。

観察期間中のATL新規発症は8例であり、男性3名、女性5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2名(60代1名、70代1名)であった。観察期間(人年)は2283.5(男性565.3、女性1718.2)、ATL発症率は1000人年あたり3.50(95%CI:1.78-6.91)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2.63(95%CI:1.20-5.73)であった(表14)。

(G)ATL合併患者の特徴(555名対象)

ATL合併の有無別に1年目調査時点での特徴を表15にまとめた。1年目から7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17例(3.1%)観察され、病型は、急性型5名、リンパ腫型3名、くすぶり型6名、病型不明が3名であった。年齢中央値は63.0歳、発症年齢中央値は37.0歳、発症から診断までの年数中央値は6.0年、罹病期間中央値は21.0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17例中9例(52.9%)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538例中367例(68.2%)が治療経験ありであった(表16)。

ATL合併患者17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)(555名対象、241名対象)

1年目~7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7年目にかけていずれもGrade5であり次いでGrade6であった。(表17、図7)。

6年間継続追跡群241名についてOMDS Gradeを検討したところ、Grade5以下では患者が経年的に減少傾向にある一方、Grade6以上では患者が経年的に増加する傾向を示した。(表18、図8)。

6年間継続追跡群のOMDSの経年変化は、1年目から2年目、4年目から7年目まで有意にGrade平均値は上昇し、1年あたり0.09~0.20ほど上昇していた。1年目から7年目にかけては0.89(95%CI:0.71-1.08)上昇していた(表19)。

1年目調査時と7年目調査時の6年間のOMDS推移を表20に示した。6年後もOMDSが変わらない者が118名(49.0%)であり、悪化した者が116名(48.1%)、改善した者が7名(2.9%)であった。Gradeごとの悪化割合は、1年目Grade2で70.0%、Grade4で48.5%、Grade5で48.8%、Grade6で47.9%、Grade7で46.7%、Grade8で57.1%が悪化していた(表21)。

(I)HAQによるADLの状況(553名対象、241名対象)

1年目~7年目の各調査時点でのHAQ-DIの平均得点を表22に示した。

6年間継続追跡群241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、さらに7年目が高くなっていた(表23、図9)。

(J) HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG)と HAM 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS)(555 名対象、241 名対象)

図 10 に示す手順に従い、HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG) を定義し、Grade 0、
、 a、 b、 について表 24 に示す HAM 排尿障害症状スコア (HAM-BDSS) を算出した。

1 年目～7 年目の各調査時点での HAM-BDSG の Grade 毎の人数と Grade 0、
、 a、 b、 での HAM-BDSS の基本統計量を表 25 に示した。また、Grade 不明がなく、自排尿の有無の不明が少なかった 3 年目の HAM-BDSG Grade 0、
、 a、 b 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 11、図 12、図 13、図 14)。HAM-BDSS の平均値は Grade では 18～19 点台であるが、Grade a は 11～16 点台、Grade b は 2～8 点台と Grade より低い傾向がみられた。

1 年目～7 年目まで継続して調査を受けた 241 名を対象に、各調査年の HAM-BDSG の Grade の分布(表 26)と 1 年目と 7 年目の関連(表 27)について検討を行った。1 年目から 7 年目にかけて Grade 0 の人数は 18 名から 7 名に減少、Grade の人数は 149 名から 147 名、Grade (以下、Grade a、 b を含む) の人数は 72 名から 74 名とほぼ横ばい、Grade の人数は 1 名から 13 名へと増加していることが確認された(表 26)。1 年目と 7 年目の変化をクロス表で確認したところ、1 年目に Grade 0 で 6 年後も Grade 0 を維持した患者が 27.8%、Grade へ移行が 66.7%、Grade に移行が 5.6%、Grade 移行は 0 名であり、Grade で 6 年後に Grade 0 に改善が 1.3%、Grade 維持が 87.9%、Grade に移行した患者が 7.4%、Grade に移行した患者が 3.4%、Grade から Grade 0 に改善は 0 名、Grade に改善

が 4.2%、Grade 維持が 86.1%、Grade に移行したものは 9.7%であった。Grade の患者 1 名は 6 年後も Grade であった(表 27)。

(K)排尿障害関連指標(555 名対象、241 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～7 年目の各調査時点の平均得点を算出し、表 28 に示した。

さらに、6 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 29 に示した。OABSS は 1～4 年目と 5 年目、1～4 年目と 6、7 年目との比較において有意に得点が低下していた(4-5 年目は $p=0.001$ 、その他は $p<0.001$)。I-PSS では 5 年目の得点が、4 年目との比較で有意に低かった ($p=0.008$)。

6 年間継続追跡群のうち 1 年目～7 年目まで HAM-BDSG が Grade 0 または 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 30 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、4 年目と比較し 5、6、7 年目で有意に低下した(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、2 年目と 7 年目との比較、3 年目と 5 年目との比較、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、4 年目と 7 年目との比較で $p<0.05$)。また、OABSS についても 1 年目と 7 年目の比較で有意に低下し、2、3、4 年目と比較し 5、6、7 年目で有意に低下した(2 年目と 7 年目との比較、3

年目と7年目との比較で $p < 0.001$ 、2年目と5、6年目との比較、3年目と6年目との比較、4年目と7年目との比較で $p < 0.01$ 、1年目と7年目との比較、3、4年目と5年目との比較、4年目と6年目との比較で $p < 0.05$ 。I-PSSについては、4年目と比較して5年目で有意に低下していた ($p = 0.004$)。

(L) HAM-BDSS と HAM-BDSS 下位尺度の経年比較 (129名対象)

6年間継続追跡群のうち1年目～7年目まで連続でHAM-BDSGがGrade 0またはである者を対象に、HAM-BDSS と HAM-BDSS 下位尺度の推移を検討した (表 31)。

繰り返し測定による一元配置の分散分析の結果から、HAM-BDSS は、2、3、4年目と比較して5、6年目、2、4年目と比較して7年目で有意に低下した (2年目と5、6、7年目、4年目と5年目の比較で $p < 0.001$ 、3年目と5年目、4年目と6年目の比較で $p < 0.01$ 、3年目と6年目、4年目と7年目の比較で $p < 0.05$)。

また、HAM-BDSS 蓄尿症状スコアは、2、3、4年目と比較して5年目、2、3年目と比較して6年目、1、2、3、4年目と比較して7年目で有意に低下した (2、3年目と5年目、2、3、4年目と7年目の比較で $p < 0.01$ 、1年目と7年目、2、3年目と6年目、4年目と5年目の比較で $p < 0.05$)。HAM-BDSS 排尿症状スコアは、4年目に比較して5年目で有意に低下した ($p = 0.003$)。

(M) 排尿障害治療薬の使用状況 (555名対象)

調査開始前後および2年目～7年目の排尿障害治療薬の使用状況を表 32、表 33、表 34 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 36.6%、調査開始時点では

32.3%であった。2年目～7年目調査において 39.7%～50.4%が排尿障害治療薬を使用しており、いずれの調査年も排尿障害治療薬使用者のうち使用薬剤が1剤の者は 65.5%～71.7%と最多であった。

(N) 最新調査年における排尿障害治療薬使用状況の詳細 (247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 247名 (44.5%) であり、そのうち使用薬剤が1つの者は 168名 (68.0%) であり、2つ以上の者は 79名 (32.0%) であった (表 35)。併用薬剤の薬理作用別の組み合わせは、₁受容体遮断薬と₃受容体刺激薬の2剤の組み合わせが 17件、次いで₁受容体遮断薬とコリン作動薬の組み合わせが 14件と続いた (表 36)。排尿障害治療薬を使用している 247名を対象に、排尿治療薬剤の利用実態を調査したところ (表 37) 使用者の多い順に、「ミラベグロン」70件、「ウラピジル」67件、「ジスチグミン臭化物」27件、「コハク酸ソリフェナシン」27件であった。

(O) 6年間調査継続者における排尿障害治療薬の年次使用状況 (247名対象)

6年間調査継続者における排尿障害治療薬の年次使用状況を集計し、薬剤の使用状況の変化について検討した (表 38)。最も多く使用されていたのはウラピジルであり、1年目 (17件) から7年目 (33件) にかけて使用人数が漸増していた。一方、ミラベグロンの使用人数の変化は特徴的であり、1～4年目では5～9名であるのに対し、5～7年目については 22～29名と増加していた。

(P) HAM-BDSS および HAM-BDSS 下位尺度とミラベグロン使用状況の経年比較 (129名対象)

ミラベグロンの排尿障害改善への影響を

検討するため、6年間継続追跡群のうち1年目～7年目まで連続でHAM-BDSGがGrade 0または である者を対象とし、4年目と5年目のミラベグロン使用状況に着目して4年目無5年目無群(117名)、4年目無5年目有群(7名)、4年目有5年目有群(5名)の3つの群に分け、HAM-BDSSならびにHAM-BDSS下位尺度を検討した。各群の基本属性は表39に示した通りであり、4年目無5年目有群の性別、年齢、発症年齢、罹病期間、OMDSは4年目無5年目無群と大きな差はみられなかった。また、5年目にミラベグロン使用有りの2群の4年目と5年目の薬剤使用状況を表40に示した。4年目無5年目有群(7名)のうち4名は、4年目で排尿障害治療薬を一切使用しておらず、そのうち3名は5年目でミラベグロンを単独使用しており、1名は5年目でミラベグロンとウラピジルを使用していた。

4年目から5年目にかけてのHAM-BDSSスコアの平均値は、4年目無5年目有群において19.9から12.3へと低下し(表41、図15)、5年目からミラベグロンを使用開始することが有意に5年目HAM-BDSSスコアの低下に影響していた($p<0.001$)(表42)。5年目からミラベグロンを使用開始した患者のHAM-BDSSスコアは、改善6名(スコア変化量-18~-1)、悪化1名(スコア変化量+1)であった(表43、図16)。

4年目から5年目にかけてのHAM-BDSS蓄尿症状スコアの平均値は4年目無5年目有群において10.4から6.3と低下し(表44、図17)、5年目からミラベグロンを使用開始することが有意に5年目HAM-BDSS蓄尿症状スコアの低下に影響していた($p=0.020$)(表45)。5年目からミラベグロン使用開始した患者のHAM-BDSS蓄尿症状スコアは、改善6名(スコア変化量-12~-1)、悪化1名(スコア変化量+1)であった(表46、図18)。

4年目から5年目にかけてのHAM-BDSS排尿症状スコアは4年目無5年目有群において9.4から6.0と変化し(表47、図19)、5年目からミラベグロンを使用開始することが有意に5年目HAM-BDSS排尿症状スコアの低下に影響していた($p=0.008$)(表48)。5年目からミラベグロン使用開始した患者のHAM-BDSS排尿症状スコアは、改善4名(スコア変化量-13~-2)、変化なし2名、悪化1名(スコア変化量+1)であった(表49、図20)。

(Q) 服薬の状況(555名対象)

1年目～7年目調査時点の治療状況を表50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43.4%であり、2年目～7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49.3%、51.9%、52.7%、52.1%、49.7%、50.6%であった。同様に2年目～7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2.0%～7.2%、インターフェロン投与を受けていた者は年間2.1%～3.6%であった。

(R) 薬剤併用の状況(555名対象)

1年目～7年目調査時点の薬剤併用状況を表51に示した。2年目～7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42.5%～48.7%であった。ステロイドパルス療法のみの者は0.7%～1.6%、インターフェロン みの者は1.0%～1.7%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1.7%～5.2%、ステロイドとインターフェロン を併用している者は1.2%～1.7%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 のいずれも行っていない者は、年間

で 44.8%～46.9%であった。

(S) 6 年間調査継続者におけるステロイド治療状況 (241 名対象)

6 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 52)。6 年間で、ステロイド内服をしていない者が 41.9%、6 年間ステロイド治療を継続した者が 39.4%であり、5 年間治療ありが 5.4%であった。

(T) 6 年間のステロイド治療状況と患者特性 (179 名対象)

6 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 6 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 53)。分析に際して、期間中にインターフェロン治療を行った者は除外した。

6 年間ステロイド治療を継続した者 (以下治療継続群) は 96 名、6 年間ステロイド治療を行わなかった者 (以下未治療群) は 83 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 ($p=0.023$)、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 25.6%と、未治療群の 12.7%よりも有意に高かった ($p=0.024$)。

治療継続群と未治療群の 6 年間の OMDS の変化について分析した (表 54)。OMDS Grade の 1 年目から 7 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 (1.0%)、変化無し 51 名 (53.1%)、悪化 44 名 (45.8%)、治療継続群で改善 5 名 (6.0%)、変化無し 42 名 (50.6%)、悪化 36 名 (43.4%) であった ($p=0.212$)。

(U) 初回調査時点までのステロイド治療経

験と患者特性 (234 名対象)

6 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 55)。初回調査時点までにステロイド治療経験のある者は 173 名 (73.9%)、ステロイド治療経験のない者は 61 名 (26.1%) 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 ($p=0.018$)。排尿障害、足のしびれ、足の痛みについても有意な関連が見られた (それぞれ $p=0.024$ 、 $p=0.041$ 、 $p=0.012$)。

(V) 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 241 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 90.0%であった (表 56)。

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 57、図 21)。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 7.1mg/day、中央値が 5.0mg/day、IQR は 5.0mg-10.0mg であり、最大用量は 30.0mg/day であった。5mg/day の者が 34.9%であり、10mg/day 以下の者で約 9 割を占めた。

また、2 年目～7 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 222 名、3 年目 225 名、4 年目 211 名、5 年目 180 名、6 年目 140 名、7 年目 123 名であった。ステロイド内服用量の平均値は各調査年で 5.3mg から 6.3mg に分布し、中央値は各調査年とも 5.0mg であった (表 58)。

(W) 調査開始前後のステロイドパルス治療

状況（241名対象）

6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59）。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210名（87.1%）であり、6年間で少なくとも1回は治療経験のある者が15名（6.2%）、6年間継続した者は3名（1.2%）であった。

（X）6年間のステロイドパルス治療とOMDSの変化（238名対象）

6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3名を除く238名を対象に、ステロイドパルス治療経験が全くない群（210名）と観察期間中にステロイドパルス治療経験が一度でもある群（28名）とで、OMDSの変化との関連を検討した（表60）。ステロイドパルス治療経験がありOMDS Gradeが改善した者は1名で、変化なしが13名（46.4%）、悪化が14名（50.0%）であった。

（Y）調査開始前後のインターフェロン治療状況（241名対象）

6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治療状況を調査した（表61）。6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治療を行わなかった者は228名（94.6%）であり、6年間で少なくとも1回は治療経験のある者が12名（5.0%）、6年間継続した者は8名（3.3%）であった。

（Z）6年間のインターフェロン治療とOMDSの変化（240名対象）

6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治療が不明である1名を除く240名を対象に、インターフェロン治療経験が全くない群（228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の変化との関連を検討した（表62）。インターフェロン治療経験がありOMDS Gradeが改善した者は0名で、変化なしが5名（41.7%）、悪化が7名（58.3%）であった。

（AA）SF-36による健康関連QOLの検討（539名対象、417名対象、247名対象）

1年目、4年目、7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63）。PFは1年目、4年目、7年目ともに得点が著しく低く平均値はそれぞれ18.94、17.28、13.64であった。他7つの下位スコアは大部分が50点を下回り、7年目のSFおよびRE、4年目と7年目のMHのみ50点を超えた。1年目、4年目、7年目のすべてSF-36を取得された241名を対象に、SF-36下位尺度それぞれについて、繰り返し測定における一元配置の分散分析を行った。PFおよびBPは経年により有意に数値が低下し、その他の下位尺度はREを除いて経年により有意に数値が増加した（表65）。

（AB）OMDS変化とSF-36変化の検討（143名対象）

OMDSの変化とSF-36下位尺度スコアの変化を検討するため、1年目におけるOMDS Gradeを0~4、5、6、7~13の4群に分けてSF-36の8つの下位尺度スコアを比較した（表66、図22）。PF、RP、BP、GH、VT、SF、MHにおいて、それぞれOMDS Grade 4区分の群間に有意な差がみられた。とくにPFはすべての群間で、OMDS Gradeが大きい群ほど有意にPFスコアが小さかった。REはOMDS Grade 4区分の群間に有意な差がみられなかった。次に、1年目調査時にOMDS Gradeが5であった者を対象に、1年目から4年目のOMDSの変化パターン別にSF-36下位尺度スコアを比較した（表67、図23）。OMDSの変化パターンは、

4年目 OMDS が Grade 0～4の者を「改善」、4年目 OMDS が Grade 5の者を「変化なし」、4年目 OMDS が Grade 6～13の者を「悪化」とした。RP と MH には交互作用が存在した。RP は OMDS Grade が改善または変化なしの場合、スコアが改善し、OMDS Grade が悪化の場合、スコアが悪化する傾向があった。MH は OMDS Grade が変化なしの場合はスコアが横ばいになり、OMDS Grade が改善または悪化の場合スコアが改善する傾向があった。PF は OMDS の変化パターンに主効果が認められ、1年目において、OMDS 改善は悪化よりも有意にスコアが高かった ($p=0.012$)。4年目において、OMDS 改善 > 変化なし ($p=0.001$)、改善 > 悪化 ($p<0.001$)、変化なし > 悪化 ($p=0.005$) で有意にスコアが高かった。

(AC) 1年目、4年目、7年目の SF-6D スコア (538名対象)

1、4、7年目の SF-6D スコアの基本統計量を表 68 および図 24 に示した。平均値は1年目 $0.565 (\pm 0.091)$ 、4年目 $0.571 (\pm 0.098)$ 、7年目 $0.560 (\pm 0.081)$ であった。

(AD) OMDS 別の SF-6D スコア (538名対象)

1年目における OMDS 別に、1年目の SF-6D の基本統計量を算出した(表 69)。OMDS Grade が悪化するに従い、SF-6D スコアが悪化する傾向がみられた。1年目における OMDS Grade を 0～4、5、6、7～13 の 4群に分けてそれぞれの SF-6D スコアの基本統計量を算出し、各群の平均値を比較した(表 70、図 25)。OMDS Grade 0～4群 (0.615 ± 0.099) に比較して OMDS Grade 5 (0.559 ± 0.082)、Grade 6 (0.547 ± 0.084)、Grade 7～13群 (0.532 ± 0.074) の SF-6D スコアが有意に低かった ($p<0.001$)。また、OMDS 5群に比較して OMDS 7～13群の SF-6D ス

コアが有意に低く ($p=0.040$)、OMDS Grade が悪化すると SF-6D スコアが有意に悪化した。

(AE) SF-6D の構造の検討 (538名対象)

SF-6D スコアを従属変数、SF-36 下位尺度を説明変数とした重回帰分析を行った(表 71)。VT、RE 以外のスコアは SF-6D スコアに有意に関連していた。調整済み R^2 は 0.795 であった。

(AF) SF-6D スコアの経年変化 (404名対象、240名対象)

1年目、4年目がいずれも分析対象の者を対象に、2地点の SF-6D スコアを比較した。1年目の SF-6D スコアの平均値と、4年目の SF-6D スコアの平均値には有意な差がなかった(表 72)。また、1年目、4年目、7年目がすべて分析対象の者を対象に、3地点の SF-6D スコアを比較したところ、4年目の SF-6D スコアは7年目の SF-6D スコアよりも有意に高値であった ($p=0.02$) (表 73)。

(AG) OMDS 変化と SF-6D スコア変化の検討 (143名対象)

OMDS の変化と SF-6D スコアの変化を検討するため、1年目調査時に OMDS Grade が 5 であった者を対象に、4年目の OMDS 別に SF-6D スコアを比較した(表 74)。4年目の OMDS により1年目の SF-6D スコアと4年目の SF-6D スコアの間には有意差が見られなかった。1年目から4年目の OMDS の変化パターン別に SF-6D スコアを比較した(表 75)。OMDS が1年目から4年目にかけて「悪化」の場合、「変化なし」の場合よりも有意に SF-6D スコアが低かった ($p=0.032$)。

(AH) 排尿障害と SF-36、SF-6D スコアと

の関連の検討 (539 名対象)

排尿障害と QOL の関連を検討するため、1 年目の排尿障害の状況別の SF-36 の 8 つの下位尺度および SF-6D スコアを比較した。SF-36 の 8 つの下位尺度について、排尿障害の状況で有意にスコアが異なっていたのは PF、GH、VT、MH であり、いずれも排尿障害が重度であるほどスコアが低い傾向がみられた (表 76、図 26)。排尿障害の状況別に SF-6D スコアの平均値を比較したところ、排尿障害に「問題ない」と回答した者 (0.629 ± 0.110) に比較して、「時間がかかる/投薬している」 (0.568 ± 0.086)、「自己導尿が必要」 (0.545 ± 0.087)、「他人の管理が必要」 (0.516 ± 0.092) のいずれかを回答した者の SF-6D スコアは有意に低かった (表 77、図 27)。

(AI) 排尿障害と SF-6D スコアの経年変化の検討 (143 名対象、201 名対象、13 名対象)

排尿障害と SF-6D スコアの関連を検討するため、HAM-BDSG が 6 年間連続で Grade の者の 1、4、7 年目の SF-6D スコアを比較した (表 78)。7 年目は 4 年目に比べて有意に SF-6D スコアが低かった。自己導尿の状況と SF-6D スコアの関連を検討するため、1 年目と 4 年目ともに OMDS が 4、5、6 のいずれかであり、1 年目と 4 年目で排尿障害の状況 (自己導尿の有無) に変化がない者を対象に、1 年目の自己導尿の状況と、1 年目の SF-6D スコアと 4 年目の SF-6D スコアの関連を検討した (表 79)。「時間がかかる/投薬している」群と、「自己導尿が必要」群の間で、SF-6D スコアには差がなかった。

さらに自己導尿の状況と SF-6D スコアの状況を検討するため、1 年目には自己導尿がなく 4 年目に自己導尿がある患者 13 名を対象として、排尿障害、SF-36 下位尺度スコア、SF-6D スコアならびに OMDS の値を一覧と

した (表 80)。SF-6D スコアが上昇した者が 6 名、悪化した者が 7 名であり、OMDS 変化なしが 7 名、OMDS 悪化が 6 名であった。また、SF-36 の下位尺度のうち MH のスコアが改善した症例が 8 例みられた。

(AJ) 痛みと属性、HAM 症状との関連の検討 (555 名対象)

HAM 患者の痛みについて、SF-36 において痛みの程度を 6 件法で質問する「過去 1 ヶ月間に、体の痛みをどのくらい感じましたか。」を用いて検討した。「ぜんぜんなかった」と回答した者を「痛みなし」、「かすかな痛み」かそれ以上の痛みを回答した者を「痛みあり」と区分した (以下、SF-36 の痛みの有無)。「痛みあり」は 407 名 (75.5%) であった (表 81)。性別の痛みの有無については、女性では 321 名 (79.7%) が「痛みあり」、男性では 86 名 (63.2%) が「痛みあり」であり、女性は痛みを感じている割合が有意に高かった ($p < 0.001$ 、表 82)。年代別の痛みの有無を検討したところ、年代による痛みの有無の差はみられなかった ($p = 0.746$ 、表 83)。

SF-36 の痛みと運動障害重症度との関連について、OMDS の Grade の違いによる痛みの有無の違いは明らかにならなかった ($p = 0.428$ 、表 84)。しかし、痛みと急速進行群について有意な関連が見られ ($p = 0.047$)、急速進行群の方が「非常に激しい強い痛み」があると回答する傾向が見られた (表 85)。

SF-36 の痛みと IPEC の足のしびれの状況 (「ない」「時々ある」「常にある」の 3 件法で回答) について関連が見られ ($p < 0.001$)。「強い痛み」「非常に激しい痛み」を感じる者は足のしびれを感じる傾向が見られたが、足のしびれを感じる者が必ずしも痛みを感じるわけではなかった (表 86、図 28)。

また、足の痛みと足のしびれについて、IPEC の足の痛みと IPEC の足のしびれの設

間でそれぞれの関係を検討した(表 87)。足の痛みが常にある者のうち、足のしびれが常にある者は 87.8%であった。足の痛みがない者のうち、足のしびれがない者は 44.5%であり、足の痛みがない者のうち 55.5%は足のしびれが「時々ある」または「常にある」と回答した。

(AK) 痛み尺度の検討 (555 名対象)

HAM ねっと聞き取り調査において用いられる痛みに関連した 4 つの指標(表 88)それぞれの関連を検討した。各変数間にすべて有意な相関がみられ、それぞれの組の相関係数は IPEC の足の痛みの有無と IPEC の足の痛みの程度で 0.903 ($p<0.001$)、IPEC の足の痛みの有無と SF-36 の痛みの程度で 0.560 ($p<0.001$)、IPEC の足の痛みの有無と SF-36 下位尺度の BP で -0.562 ($p<0.001$)、IPEC の足の痛みの程度と SF-36 の痛みの程度で 0.567 ($p<0.001$)、IPEC の足の痛みの程度と SF-36 下位尺度の BP で -0.571 ($p<0.001$)、SF-36 の痛みの程度と SF-36 下位尺度の BP で -0.933 ($p<0.001$)であった(表 89)。また、SF-36 の痛みの有無(2 区分)と IPEC の足の痛みの有無との関連をみたところ、SF-36 の痛みの有無で「痛みなし」に区分された者のうち 93.2%が IPEC の足の痛みの有無で「ない」と回答していたが、SF-36 の痛みの有無で「痛みあり」に区分された者のうち IPEC の足の痛みの有無で「時々ある」または「常にある」と回答した者は 54.3%であった(表 90)。SF-36 の痛みの有無(2 区分)別に、IPEC の足の痛みの程度、SF-36 下位尺度の BP の平均値を比較したところ、いずれの尺度の間でも SF-36 の「痛みあり」の者が「痛みなし」の者よりも痛みを強く評価していた(いずれも $p<0.001$ 、表 91)。さらに、OMDS Grade と IPEC における足のしびれの有無(3 件法)、4 つの痛み変数(IPEC の足の痛みの有無、IPEC の

足の痛みの程度、SF-36 の痛みの程度、SF-36 下位尺度の BP)との間の相関を検討した(表 92)。OMDS Grade と他変数の間にはすべて有意な相関があったが、相関係数は -0.2~0.2 であった。IPEC の足のしびれの有無と他変数の間にはすべて有意な相関があり、相関係数の絶対値が 0.3 を超えたものは IPEC の足の痛みの有無(相関係数 0.366、 $p<0.001$)、IPEC の足の痛みの程度(相関係数 0.347、 $p<0.001$)であった。また、足のしびれの有無と OMDS Grade との間の相関係数は 0.094 ($p<0.05$)であった。

(AL) 痛み・しびれと SF-36 下位尺度との関連 (555 名対象)

SF-36 の痛みの程度と、SF-36 の 8 つの下位尺度との関連を検討した。SF-36 の痛みの程度(6 件法)と 8 つの下位尺度との相関を確認したところ、すべての尺度との間に有意な相関がみられた。相関係数の絶対値が 0.4 を超えた尺度は BP(相関係数 -0.944、 $p<0.001$)であった(表 93)。VT は相関係数 -0.365 ($p<0.001$)、MH は相関係数 -0.329 ($p<0.001$)であった。

また、SF-36 の痛みの有無(2 区分)別に SF-36 の 8 つの下位尺度の平均値を比較したところ、すべての下位尺度において「痛みあり」の者は「痛みなし」の者と比較して有意にスコアが低かった(表 94)。SF-36 の痛みの有無(2 区分)別に SF-6D スコアの平均値を比較したところ、痛みのある者(0.545 ± 0.082)が痛みのない者(0.630 ± 0.086)と比較して有意に SF-6D スコアが低かった($p<0.001$ 、表 95)。

さらに、SF-36 の痛みの程度を、「ぜんぜんなかった」、かすかな痛み+軽い痛み、中くらいの痛み、強い痛み+非常に激しい痛みの 4 群に分け、それぞれの SF-36 の 8 つの下位尺度スコアの平均値を比較したところ、すべての下位尺度において痛み程度区分の

群間に有意差がみられた(表 96、図 29)。特に BP(体の痛み)においては、痛みの程度のすべての群間において、痛みの程度が大きいほどスコアが低かった。SF-36の痛みの程度(4値)別に SF-6D スコアを比較したところ、痛みの程度のすべての群間において、痛みが強くなるほど SF-6D スコアが有意に低かった(表 97、図 30)。

IPECの足の痛みが「常にある」、「時々ある」と回答した者を「痛みあり」、「ない」と回答した者を「痛みなし」と区分した。IPECの足の痛みの有無(2区分)別に SF-36の下位尺度を比較したところ、SF以外の7つの下位尺度において、痛みのある者が痛みのない者と比較して有意にスコアが低かった(表 98)。IPECの足の痛みの有無(2区分)別に SF-6D スコアの平均値を比較したところ、痛みのある者(0.531±0.087)が痛みのない者(0.591±0.085)と比較して有意に SF-6D スコアが低かった(p<0.001、表 99)。

IPECの足のしびれが「常にある」、「時々ある」と回答した者を「しびれあり」、「ない」と回答した者を「しびれなし」と区分した。IPECの足しびれの有無(2区分)別に SF-36の8つの下位尺度を比較したところ、すべての下位尺度において、足のしびれのある者が足のしびれのない者と比較して有意にスコアが低かった(表 100)。IPECの足のしびれの有無別に SF-6D スコアの平均値を比較したところ、しびれのある者(0.552±0.090)がしびれのない者(0.593±0.086)と比較して有意に SF-6D スコアが低かった(p<0.001、表 101)。

続いて、1年目のIPECの足の痛み・足のしびれそれぞれの有無で4群に分類し、SF-36の8つの下位尺度並びに SF-6D スコアとの関連を検討した。SF-36下位尺度では、PF、RP、BP、GH、VT、RE、MHにて有意差が認められた(表 102、図 31)。SF-6D スコアでも有意差が認められ、足の痛みもしびれも

ある者(0.530±0.089)は、足の痛みがなくしびれのある者(0.575±0.086)、足の痛みもしびれもない者(0.611±0.080)に比べて有意に SF-6D スコアが低く(それぞれ p<0.001)、足の痛みがありしびれのない者(0.537±0.082)は、足の痛みもしびれもない者より有意に SF-6D スコアが低く(p<0.001)、足の痛みがなくしびれのある者は足の痛みもしびれもない者より有意に SF-6D スコアが低いことが示された(p=0.001)(表 103、図 32)。

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6年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施した。

(A) HAM患者の居住地、出身地

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42.3%、関東地方23.8%、関西地方13.7%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¹¹⁾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23.8%と17.7%、中部地方で6.5%と7.6%、関西地方で13.7%と15.9%、中国・四国地方で4.3%と6.2%、九州・沖縄地方で42.3%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94.9%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42.4%、51.4%、50.0%に留まり、九州・沖縄地方出身者の割合はそれぞれ28.8%、37.1%、

36.8%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 38.9%、中部地方居住者の 52.9%、関西地方居住者の 50.0%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。

(B) HAM 発症から診断までの期間

HAM ねつとに登録された 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±8.5 年であった(表 12)。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¹²⁾。

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 12)。1980 年代に発症した患者では診断までに平均 12.0 年、1990 年代に発症した患者では平均 7.9 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 4.0 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 の診断がつい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。

(C) HAM 患者の生命予後

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、2.39 (95%CI: 1.34-2.73) と高く、男性の SMR が 2.22 (95%CI: 1.36-3.59)、女性の SMR は 2.52 (95%CI: 1.66-3.78) 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¹³⁾。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¹⁴⁾。

観察期間中に死亡が確認された HAM 登録患者 43 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、心不全は 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。

(D) HAM 患者の ATL 発症

HAM 登録患者の ATL の発症に関して 6 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 3.50 (95%CI: 1.78-6.91) 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)¹⁵⁻¹⁷⁾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2.63(95%CI:1.20-5.73)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17例中9例であった(表16)。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。

(E) HAM患者の運動障害重症度、治療状況

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。

6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19、表23)。6年間でOMDSのGradeが悪化していた患者の割合は48.1%を占めており(表21)、1年目調査時のOMDS Grade 4~8の患者では6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~7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、インターフェロン治療を受けた者の割合は5%未満であった(表50)。

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¹⁸⁾。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53)、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6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54)。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。

(F) HAM患者の排尿障害重症度、治療状況

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」に比較して症状が改善して評価され、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⁶⁾。HAM 排尿障害重症度 Grade 分類(HAM-BDSG)では、治療状態等に応じて5つのGrade(0:無治療かつ下部尿路症状がない、1:下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている、2a:間欠的導尿を行っていて自排尿がある、2b:間欠的導尿を行っていて自排尿がない、3:尿道留置カテーテルを使用している)に分類した(図10)。さらに、各Gradeにおいて、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 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS)(表24)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。

6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 0で6年後もGrade 0を維持できる患者は3割以下であり、約7割は悪化していた。HAM-BDSG Grade 1で6年後もGrade 1を維持した患者が約9割で、悪化した者が約1割、わずか2例で改善がみられた。また、1年目調査時に間欠的導尿をしているGrade 2では6年後に1割がGrade 3(尿道留置カテーテル使用)に悪化し、Grade 2が改善した症例は3例のみであった(表27)。全体として6年間の継続追跡群で約15%の患者で6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~7年目まで継続してHAM-BDSG Grade 以下(Grade 0, 1)の患者において、HAM-BDSSの経年変化を検討した結果、HAM-BDSSは5~7年目で2~4年目と比較して有意に改善していた(表31)。HAM-BDSSの構成要因を蓄尿症状スコアと排尿症状スコアに分けて検討した結果、蓄尿症状スコアは5~7年目で2~4年目と比較して有意に改善しており、排尿症状スコアは、5年目で4年目と比較して有意に改善していた。HAM-BDSSスコアの改善は蓄尿症状の改善をより反映している事が示唆された。なお、既存の排尿障害関連指標について、間欠的導尿による指標の改善を除くため、6年間継続してHAM-BDSG Grade 以下(Grade 0, 1)の患者に限って経年変化を分析した結果、OABSS 5~7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4年目と比較して有意に改善していた(表30)。

このように6年間継続して間欠的導尿を行っていないHAM-BDSG Grade 以下(Grade 0, 1)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、特に蓄尿症状が5、6、7年目に改善していた。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。これまでにHAM患者の排尿障害治療薬の使用状況に関する調査はほとんどない。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36.6%(表32)、1年目調査時点では32.3%(表33)、2年目から7年目にかけて投薬治療を受けている割合も約40%から約50%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34)。また最新調査年での結果から、HAM患者では蓄尿症状や排尿症状にあわせて、表36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お

り、その中でも、³ 受容体刺激薬であるミラベグロンの使用患者数が最も多かった(表 37)。とくに、排尿障害治療薬の年次使用状況をみると、HAM-BDSG Grade 以下の患者で HAM-BDSS を始めとする排尿障害症状の指標に有意な改善を認めた4年目から5年目にかけて、ミラベグロンの使用患者数が顕著に増加していた(表 38)。

これまでに HAM 患者の排尿障害に対する排尿障害治療薬の有効性に関する研究は少なく、Matsuo ら¹⁹⁾は過活動膀胱症状を有する HAM 患者 19 例に対するミラベグロンの投薬により 12 週後に OABSS、I-PSS のスコアが有意に改善したことを報告しているが、間欠的導尿を行っている患者が 19 例中 14 例含まれていた。しかし、HAM の排尿障害に対して間欠的導尿を行っている患者では、行っていない患者に比べて OABSS、I-PSS のスコアが低くなることが報告されている⁶⁾。さらに、間欠的導尿をしている HAM-BDSG Grade a および b の患者では、間欠的導尿をしていない Grade の患者に比べ、HAM-BDSS スコアの分布が低い方に歪んでいた(図 13、図 14)。

そこで、本研究ではミラベグロンの有効性について、間欠的導尿による影響を除外して評価するため、6年間継続して HAM-BDSG Grade 以下の患者を対象として、HAM-BDSS を用いて排尿障害症状の改善効果を検討した。ミラベグロンを調査4年目に使用しておらず、5年目に使用開始した患者と使用しなかった患者との間で、性別、年齢、発症年齢、罹病期間、OMDS、4年目の HAM-BDSS に大きな差は見られなかった(表 39、表 41)。ただし、5年目にミラベグロンを使用開始した患者は使用しなかった患者と比較して、有意差がみられなかったものの4年目の HAM-BDSS 下位尺度の蓄尿症状スコアが高く排尿症状スコアが低い傾向がみられた(表 44、表 47、蓄尿症状 $p=0.128$ 、排

尿症状 $p=0.458$)。分析の結果、5年目にミラベグロンを使用開始することにより、5年目の HAM-BDSS スコア、HAM-BDSS 下位尺度である蓄尿症状スコア、排尿症状スコアの低下に有意な影響を及ぼすことが示された(表 42、表 45、表 48)。

本研究では、年次調査における排尿障害症状の評価である点、排尿障害治療薬としてミラベグロンの単独使用でない症例を含んでいる点に留意する必要があるものの、ミラベグロンの使用開始により間欠的導尿を導入していない HAM 患者における排尿障害症状の改善につながることをリアルワールドデータにより示唆することができた。今後、排尿障害治療薬の併用状況も考慮し、症例数を集積して詳細な検討を行う必要がある。

(G) HAM 患者の健康関連 QOL (SF-36、SF-6D): 運動障害、排尿障害、疼痛・感覚障害との関連

本研究では、HAM 患者の健康関連 QOL について、SF-36 および SF-6D より算出した効用値 SF-6D により検討した。これまでに SF-36 について、ブラジルの HAM 患者を対象とした報告²⁰⁾⁻²⁵⁾があるが、横断研究が多く、症例数も 100 例以下である。本研究では、すでに 383 例の HAM 患者の SF-36 の横断研究結果を報告²⁶⁾しているが、今回は 500 例を超える HAM 患者を 6 年間追跡して SF-36 スコアの経年変化を含めて詳細に検討した初めての研究である。また、QOL 効用値の SF-6D については、EQ-5D と比較した研究において、疾患の特徴により使い分けることが望ましいとされ²⁷⁾、これまでに、慢性腰痛および脊椎疾患など腰痛、下肢の運動障害・感覚障害をきたす患者において SF-6D が利用されているが、HAM 患者で検討した報告はない。そこで、日本人一般人口における SF-6D の標準値測定の結果から推定された疾病/症状の最小重要差 (Minimal

important difference: MID) の推定値 0.05-0.1²⁸⁾を参考に HAM 患者における SF-6D の特徴についても初めて明らかにした。

本研究では、HAM 登録患者全体 (平均年齢 62.1 ± 10.8 歳、女性割合 74.8%) の 1 年目の SF-6D (平均 ± SD) は、0.565 ± 0.091 であった。日本人の一般人口の SF-6D の標準値²⁸⁾は、男性よりも女性の方が低く、年齢とともに低下することが報告されており、50 歳代、60 歳代、70 歳以上 (いずれも女性) で 0.704、0.658、0.635 である。これらの標準値と比較して、HAM 患者では一般人口に比べて QOL が低下していることが示された。

SF-36 の下位尺度について検討した結果、PF (身体機能) の平均スコアは 20 未満で著しく低下しており、他の尺度、とくに身体的健康度を構成する尺度の平均スコアは 50 を下回り、QOL が悪化していた。1 年目、4 年目、7 年目の 3 時点すべてにおいて SF-36 を測定された患者における下位尺度スコアの経年変化では、下位尺度のうち、PF、BP (体の痛み) は有意に悪化し、RP (日常役割機能 (身体))、GH (全体的健康感)、VT (活力)、こころの健康 (MH) は有意に改善していた (表 65)。本研究では、HAM 患者の SF-36 下位尺度のうち、PF、BP が経年的に悪化していたことから、身体機能の低下の予防、疼痛に対する治療が HAM 患者の QOL 向上において重要であると考えられた。

これまでにブラジルの HAM 患者を対象とした横断研究では、Shublaq ら²⁰⁾が HAM 患者 30 名 (OMDS 平均 8 ± 2.4) において、SF-36 の PF スコア、RP スコア、RE (日常役割機能 (精神)) スコアの平均値が 20 未満で低かったこと、Caiafa ら²¹⁾が HAM 患者 26 名 (Barthal Index 中央値 70) において、SF-36 の PF スコア (95%CI: 5.1-18.3) と RP スコア (95%CI: 21.3-57.5) が低く、Barthal Index と PF スコア、SF (社会生活機能) スコアで有意な相関がみられたことを

報告している。本研究と同様に PF の著しい低下が認められたが、RP、RE の結果については本研究の HAM 患者とは社会経済的背景が異なることが考えられた。

本研究では、SF-36 および SF-6D のスコアに影響を与える要因として、HAM の主症状である運動障害、排尿障害、疼痛・しびれとの関連について検討した。

運動障害について、OMDS Grade の 4 群間で SF-36 下位尺度を検討した結果、運動障害が重症なほど RE を除く SF-36 の下位尺度スコアが低くなり、とくに PF ではすべての群間で有意差がみられた (表 66、図 22)。なお、OMDS Grade 0 ~ 4 群と比較して、OMDS Grade 5 群では PF、RP、GH、SF のスコアが有意に低下していた。一方、運動障害重症度が変化した場合の影響を検討するため、1 年目の OMDS Grade 5 である患者を対象に 4 年目の OMDS の変化による影響を検討したところ、PF に有意な影響を与えることが確認された (表 67)。

また、SF-6D スコアにおいても、OMDS Grade の 4 群間で運動障害が重症であるほど有意な低下がみられた。指定難病の基準の一つである OMDS Grade 5 では Grade 0 ~ 4 と比較して SF-6D スコアの平均が 0.056 低下していた ($p < 0.001$ 、表 70)。この SF-6D スコアの差は、一般人口における疾病/症状の MID の推定値 (0.05-0.1)²⁸⁾と同程度であり、臨床的に意味がある QOL の低下と考えられた。同様に 1 年目の OMDS Grade が 5 である患者を対象に 4 年目の OMDS の変化による SF-6D の影響を検討したところ、OMDS Grade が悪化した群は変化なしの群よりも SF-6D スコアが低下していることが確認された (表 75)。

これらのことから、運動障害が HAM 患者の QOL 全体に影響を及ぼし、運動障害が悪化することで身体機能に関する QOL が低下することが明らかにされた。運動障害の治療

においては、OMDS Grade 4 から 5 への進行を抑制するように治療することが QOL 改善においても重要であると考えられた。

これまでに、HAM 患者の排尿障害について SF-36 の下位尺度との詳細な検討は報告されていない。本研究では、排尿障害の重症度と SF-36 下位尺度の検討を行った結果、排尿障害は PF、VT、MH のスコアに有意な影響を与えていることを明らかにした。排尿障害が重症であるほどスコアが低い傾向がみられ、とくに PF で顕著であった(表 76、図 26)。また、排尿障害がある者の方が排尿に問題がない者よりも SF-6D スコアが有意に低下していることも初めて明らかにした(表 77)。排尿障害の状況について「時間がかかる/投薬している」と回答した者は、「問題ない」と回答した者に比較して SF-6D スコアの平均が 0.061 低く ($p < 0.001$)、一般人口における疾病/症状の MID の推定値 (0.05-0.1)²⁸⁾と同程度で臨床的に意味がある QOL の低下と考えられた。このことから、排尿障害のコントロールは、HAM 患者の QOL 改善に重要であると考えられた。

一方、SF-6D スコアの経年変化について、HAM-BDSG が 6 年間継続して Grade の患者において検討した結果(表 78)患者全体のスコア変動(表 73)と同様の推移であり、4 年目より 7 年目の方が有意に低下していた。しかし、HAM-BDSG が 6 年間継続して Grade 以下の患者において、排尿障害症状スコアである HAM-BDSS は 7 年目で 4 年目と比較して有意に改善していたことから(表 31) SF-6D には、排尿障害以外の要因が影響していることが考えられた。HAM 患者の QOL の改善には排尿障害症状の改善だけではなく、運動障害など他に QOL に影響する症状も含めて包括的な治療を行う必要がある。

さらに、HAM 患者における疼痛としびれについて SF-36 の下位尺度、SF-6D への影

響を詳細に検討した。SF-36 の「体の痛みの程度」の質問を用いて評価した結果、HAM 患者の 4 人に 3 人は「体の痛み」を訴えており、性差がみられ、女性の割合が有意に高いことが確認された(表 81、82)。なお、OMDS grade と痛みとの関連は弱かったが(表 92)急速進行群では激しい痛みを訴える者が有意に多かった(表 85)。また、「足のしびれ」と「足の痛み」には関連がみられたが、OMDS grade との関連はほとんどみられなかった(表 92)。これらのことから、HAM の重症度評価において、痛み・足のしびれは運動障害重症度と分けて評価をしていく必要があると考えられた。

「体の痛み」は SF-36 のすべての下位尺度スコアに有意に影響し(表 94)痛みの程度が大きいほど、SF-36 の下位尺度のスコアは有意に低下する傾向がみられた(表 96)。また、IPEC の「足の痛み」がある場合、SF-36 の SF 以外の下位尺度のスコアが有意に低下していた。これまでに HAM 患者の疼痛と SF-36 との関連について、ブラジルの HAM 患者での横断研究が複数報告されている²²⁾⁻²⁵⁾。Martins ら²²⁾は、HAM 患者 57 名を対象とし、腰痛、下肢の疼痛がある者は、疼痛のない者に比較して SF-36 の GH、BP、VT、MH のスコアが有意に低下したことを報告している。本研究においても、「体の痛み」の強さと下位尺度の低下との関連は、BP、VT、MH で明らかであり、同様な結果であった。

さらに、本研究では、HAM 患者において疼痛により SF-6D スコアが有意に低下したことを明らかにした。「体の痛み」がある者では「体の痛み」のない者と比較して、SF-6D スコアの平均が 0.085 低下し ($p < 0.001$ 、表 95)、「足の痛み」がある者では「足の痛み」がない者と比較して、SF-6D スコアの平均が 0.06 低下した ($p < 0.001$ 、表 99)とくに、「体の痛み」の強さは軽度(かすかな痛

み+軽い痛み)であってもSF-6Dスコアの平均が0.051低下していた($p<0.001$ 、表97)。これらのSF-6Dスコアの差は、日本人一般人口の疾病/症状のMIDの推定値(0.05-0.1)²⁸⁾と同程度であり、HAM患者のQOL改善のため、疼痛が軽度であっても治療によりコントロールする必要があると考えられた。

これまでHAM患者の足のしびれとSF-36について検討した研究は報告されていない。本研究ではIPECの「足のしびれ」がある者は「足のしびれ」がない者に比べてSF-36のすべての下位尺度スコアが有意に低下した(表100)。「足のしびれ」がある者では「足のしびれ」がない者に比べてSF-6Dスコアの平均は0.071低かったことから($p<0.001$ 、表101)足のしびれは疼痛と同様にHAM患者のQOL低下において臨床的に問題となることが示唆された。なお、足の痛みとしびれがある患者では、足の痛みもしびれもない者に比べてSF-36のSFを除く下位尺度のスコアが有意に低下し、SF-6Dスコアの平均は0.081低下していた($p<0.001$)。足の痛みだけ、足のしびれだけがある場合でもQOLが低下していることが示された(表102、103、図31、32)。今後、HAM患者の疼痛やしびれの治療法、治療効果の評価について詳細な検討が必要と考えられる。

以上のことから、HAMの症状としての運動障害、排尿障害、疼痛、しびれが、HAM患者のQOLを損ねていることが示唆された。QOL向上の観点からも、HAMの主症状に対する革新的な治療方法の確立が喫緊の課題である。また、HAMの症状は、身体機能だけでなく、精神的健康度にも影響を及ぼしていることから、精神的・社会的側面に配慮した包括的ケアが求められる。HAM患者のQOLを構成する要因やその変動要因については社会経済的状況など症状以外の要因も考えられることから、HAM患者のQOLについてさらなる検討が必要である。

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6年間の追跡調査を実施した。

HAM登録患者の全死因のSMRは2.39であり男性のSMRは2.22、女性のSMRは2.52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3.50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。

本研究では、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排尿障害症状スコア(HAM-BDSS)による重症度評価法を用いて、6年間の経年変化を検討した。6年間でHAM-BDSGは約15%でGradeが悪化していた。6年間継続してHAM-BDSG Grade以下の患者におけるHAM-BDSSの経年変化から、HAM-BDSSは5~7年目で改善しており、とくに蓄尿症状が改善していることが明らかとなった。HAM患者での排尿障害治療薬の年次使用状況から4年目から5年目にかけて使用者が急増したミラベグロンの効果について検討を行い、HAM-BDSG Grade以下の患者では、5年目にミラベグロンを使用開始することによりHAM-BDSSおよび下位尺度の蓄尿症状・排尿症状のスコアの改善に有意に影響することがリアルワールドデータから示唆された。

HAM患者の健康関連QOLについて、SF-

36 の下位尺度スコアおよび SF-36 より算出した効用値 SF-6D を測定し、HAM の主症状が QOL に及ぼす影響を検討した。SF-36 の下位尺度の検討から、HAM 患者では身体機能 (PF) の平均スコアは 20 未満で著しく制限されており経年的に悪化すること、体の痛み (BP) も経年的に悪化することが示された一方、日常役割機能 (身体) (RP)、全体的健康感 (GH)、活力 (VT)、社会的身体機能 (SF)、心の健康 (MH) は改善する傾向が認められた。

HAM の症状としての運動障害、排尿障害、疼痛、しびれが、HAM 患者の QOL を低下させていることが明らかになった。運動障害について、とくに PF の悪化には OMDS grade の悪化が影響を与えていることが示唆された。排尿障害について、身体的健康度を構成する PF だけでなく、精神的健康度にも関わる VT、MH も悪化させることが示された。疼痛と足のしびれについて、SF-36 のほぼすべての下位尺度の悪化が認められ、運動障害とは独立して QOL に影響している可能性が示唆された。

さらに、HAM 患者において SF-36 より算出した効用値 SF-6D スコアを検討し、その特性を初めて明らかにした。HAM 登録患者全体の 1 年目の SF-6D スコア (平均 ± SD) は、 0.565 ± 0.091 であり、一般人口の標準値と比較して低下していることが示された。HAM の症状が SF-6D へ及ぼす影響について評価した結果、運動障害について OMDS grade が悪化すると SF-6D は有意に低下していた。指定難病の基準の一つである OMDS Grade 5 では Grade 0~4 と比較して SF-6D スコアの平均が低下し、その差は一般人口における疾病/症状の最小重要差 (MID) の推定値 (0.05-0.1) と同程度であったことから、HAM 患者の QOL 低下を防ぐため、運動障害の進行を抑制する治療は重要である。

一方、排尿障害についても同様に、重症であるほど SF-6D スコアの平均が有意に低下し、その差は一般人口における疾病/症状の MID の推定値と同程度であったことから、排尿障害に対して QOL 改善のための有効な治療法の確立が必要である。また、体の痛み、足の痛み、足のしびれがある者では症状のない者と比較して、SF-6D スコアの平均が有意に低下し、その差は一般人口における疾病/症状の MID の推定値と同程度であった。HAM 患者の QOL 改善のため、疼痛が軽度であっても治療によりコントロールする必要があると考えられた。

このように本研究では、SF-6D スコアについて一般人口の疾病/症状の MID と比較することで、HAM の主症状である運動障害、排尿障害、疼痛、しびれにより臨床的に意味のある QOL の低下が生じていることが示唆された。今後、HAM 患者の QOL 改善を目指す上で、治療効果を評価するために SF-6D などの QOL 効用値を用いた HAM の臨床的最小重要差 (MID) を明らかにし、さらに QALY (質調整生存年、Quality-adjusted life year) を用いた費用効用分析研究に発展させていくことが期待される。

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) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaruru K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

in press 2020.

- 2) Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Hasegawa D, Tsutsumi S, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Hasegawa Y, Yamano Y. Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 91(3):321-323, 2020 Mar.
- 3) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Hasegawa D, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Yamano Y. Real-World Clinical Course of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Japan. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 14(1):227, 2019 Oct.
- 4) Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, Yamauchi J, Ueno T, Inoue E, Takata A, Nagasaka M, Araya N, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Sato T, Araujo A, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y and the Japan Clinical Research Group on HAM/TSP. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 15:175, 2020 Jul.

2. 学会発表

- 1) 佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HAM 患者レジストリより得られたHAMのリアルワールドデータ. 令和元

年度神経免疫疾患研究班合同班会議, 2020年1月17日, 国内, 口頭.

- 2) 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 長谷川泰弘, 山野嘉久. ステロイド治療中HAM患者における歩行機能予後予測マーカーの検討. 令和元年度神経免疫疾患研究班合同班会議, 2020年1月17日, 国内, 口頭.
- 3) 佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症のヒストリカルコントロールとして利用可能な病歴データの収集分析. 第37回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日~7日, 国内, ポスター.
- 4) 佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HAM 患者レジストリより収集分析された HAM 患者のリアルワールドデータ. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 2019年9月26日, 国内, ポスター.

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) Yamakawa N et al., Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Orphanet J Rare Dis 15: 175, 2020.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) Brazier J et al., Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. J Clin Epidemiol 62: 1323-1331, 2009.
 - 10) 日本神経学会他監修, HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019 ~ HTLV-1 陽性関節リウマチ & HTLV-1 陽性臓器移植診療の対応を含めて ~ . 南江堂, 2019 .
 - 11) 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 .
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
- 18) 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.
 - 19) Matsuo T et al., Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy. *Low Urin Tract Symptoms* 11: O65-O70, 2019.
 - 20) Shublaq M, et al., Implications of HAM/TSP functional incapacity in the quality of life. *Arq Neuropsiquiatr* 69: 208-211, 2011.
 - 21) Caiafa RC, et al., Muscular Weakness Represents the Main Limiting Factor of Walk, Functional Independence and Quality of Life of Myelopathy Patients Associated to HTLV-1. *Arq Neuropsiquiatr* 74: 280-286, 2016.
 - 22) Martins JV et al., Quality of life in patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Arq Neuropsiquiatr* 70: 257-261, 2012.
 - 23) Tavares IR et al., Low-back pain in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: nociceptive or neuropathic? *Spinal Cord* 48: 134-137, 2010.
 - 24) Netto EC et al., Characteristics of chronic pain and its impact on quality of life of patients with HTLV-1-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin J Pain* 27: 131-135, 2011.
 - 25) Macêdo MC et al., Quality of life and pain multidimensional aspects in individuals with HTLV-1. *Braz J Infect Dis* 20: 494-498, 2016.
 - 26) Coler-Reilly ALG et al., Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* 11: 69, 2016.
 - 27) Johnsen LG et al., Comparison of the SF6D, the EQ5D, and the oswestry disability index in patients with chronic low back pain and degenerative disc disease. *BMC Musculoskelet Disord* 14: 148, 2013.
 - 28) Shiroiwa T et al., Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. *Qual Life Res* 25: 707-719, 2016.