

## HTLV-1 感染とリウマチ性疾患

梅北邦彦\*

### HTLV-1 Infection and Rheumatic Disorders

*Kunihiko UMEKITA, MD, PhD\**

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) is the causative agent of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), HTLV-1-associated myelopathy, and HTLV-1-associated uveitis. Kyushu-Okinawa are HTLV-1 endemic areas in Japan. The number of HTLV-1 carriers is approximately 0.5 million in this area. Because the prevalence of HTLV-1 infection is higher in females, it is reasonable to assume that some Japanese patients with rheumatic disorders (RDs) are infected with HTLV-1. We have performed the Nagasaki-Miyazaki HTLV-1-positive rheumatoid arthritis (RA) cohort study since 2012. This cohort study suggests that HTLV-1 infection may be one of the factors modifying the pathogenesis of RA as follows: i) the values of inflammatory biomarkers in HTLV-1-positive RA patients were higher than those in HTLV-1-negative RA patients, ii) HTLV-1-positive RA patients showed an inadequate response to anti-TNF therapies compared with HTLV-1-negative RA patients. These findings indicate that HTLV-1 may play a role as a factor worsening the pathogenesis of RA. In addition, recent debate has focused on whether immunosuppressive (IS) agents for HTLV-1-positive RA patients increase the risk of developing ATL. Several case reports indicated that the development of ATL in HTLV-1-positive RA (RA-ATL) patients during anti-rheumatic therapies including methotrexate (MTX) and biologic agents. However, it remains unclear whether IS agents impact developing ATL in patients with inflammatory RDs. Because of the lack of evidence for answering clinical and research questions associated with HTLV-1 infection in RDs, we established an outpatient department for HTLV-1-positive RD patients in 2017. In this article, I would like to introduce our research projects to clarify the interactions among inflammatory conditions of RDs, HTLV-1 infection, and IS therapies, and contribute to improving daily clinical practice for HTLV-1-positive RD patients. **【Review】**

[Rinsho Byori 67 : 860 ~ 866, 2019]

Corresponding author: *Kunihiko UMEKITA*, MD, PhD, Department of Rheumatology, Infectious Diseases and Laboratory Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan.  
E-mail: kunihiko\_umekita@med.miyazaki-u.ac.jp

**【Key Words】** human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1 (ヒトT細胞白血病ウイルス1型)、HTLV-1-associated disorders (HTLV-1関連疾患)、rheumatoid arthritis: RA (関節リウマチ)、immunosuppressive therapy (免疫学的治療)、immunosuppressive therapy-associated lymphoproliferative disorders (免疫抑制薬関連リンパ増殖性疾患)

九州・沖縄はヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) の高浸淫地域であり、本邦のHTLV-1キャリアの約半数である50万人が存在する<sup>1)</sup>。このため、HTLV-1陽性の膠原病リウマチ患者の診療を行う機会は他の地域に比べて多い。近年、膠原病リウマチ性疾患の免疫学的治療には目覚ましい進歩

\* 宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野 (〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200)

が認められるが、一方でリンパ腫を含む悪性腫瘍や日和見感染症など免疫学的治療の影響を無視できない临床上の問題も存在する。HTLV-1は成人T細胞白血病(ATL)を含むHTLV-1直接関連疾患の原因ウイルスであるが、膠原病リウマチ性疾患患者の日常診療においてHTLV-1感染に特別な注意を払う必要があるのだろうか？本稿ではHTLV-1感染症について概説し、主にHTLV-1感染を合併した関節リウマチ(RA)についての我々の知見の紹介と日常RA診療におけるHTLV-1感染のアンメット・メディカル・ニーズについて触れたいと思う。

### I. HTLV-1 感染症と関連疾患

HTLV-1は自然界では主に家族内(母児間、配偶者間)でのみ伝播する。感染地域は限られており、世界的にはアフリカ、中南米、そして西南日本が主な浸淫地域とされる。2007年の報告では、国内の感染者数は全国に約108万人と推定されていたが、2015年の新たな調査では90万人以下と推定され、HTLV-1感染者数の減少が示された<sup>1)</sup>。同報告では九州・沖縄地域といった高浸淫地域の感染者数の減少傾向が示されたが、一方で大都市圏の感染者数はむしろ増加傾向であり、全国では年間約4,000人の新規感染者が発生していることが明らかとなった<sup>1)</sup>。

本ウイルスに感染すると抗体が陽転し無症候性キャリアとなる。HTLV-1感染の主な標的はCD4陽性Tリンパ球(ヘルパーT細胞)であり、HTLV-1はゲノムに組み込まれ(プロウイルス)、生涯にわたり宿主に存在する。基本的には血液中にフリーのウイルス粒子は検出されない。感染者ごとのウイルス量は大きく異なるが、母児感染によるHTLV-1感染者ではプロウイルス量が多いと報告されている<sup>2)</sup>。HTLV-1感染が原因とされる病態には、ATL以外にHTLV-1関連脊髄症(HTLV-1-associated myelopathy: HAM)と呼ばれる神経障害やHTLV-1ぶどう膜炎(HTLV-1-associated uveitis: HU)と呼ばれる炎症性眼疾患がある。無症候性HTLV-1キャリアにおけるATLの生涯発症率はおおよそ5%で母児感染者に多いとされる。一方、HAMやHUは母児感染、配偶者感染いずれの経路からでも発症すると考えられており、その発症率は各々0.2~0.3%とATLよりも低い。ATL、HAM、HUの病態はHTLV-1感染との関係が明確であり、一部のHTLV-1キャリアにおい

て遺伝素因や環境要因の影響が加わり発症すると推測されているが、その発症メカニズムは不明な点が多い。また、これらHTLV-1直接関連疾患に加えて、シェーグレン症候群などの膠原病やRAの病態とHTLV-1感染との関連が疑われてきたが、HTLV-1感染がこれら疾患の直接原因となり得るか否かは不明である。

### II. HTLV-1 感染による T 細胞の機能変化

HTLV-1に感染したヘルパーT細胞は、HTLV-1関連蛋白質であるTaxやHBZによりその機能が修飾される<sup>3)</sup>。TaxはNFκB経路の活性化を促進し、HBZはFoxp3の機能抑制やT細胞活性化調節因子であるNFATの活性化を誘導する。TaxあるいはHBZ遺伝子を導入したマウスでは、関節炎、皮膚炎、リンパ腫といった病態が認められ、HTLV-1関連蛋白質は炎症や腫瘍化に深く関与しているものと推測される<sup>3)</sup>。HTLV-1キャリア末梢血から分離した末梢血単核球を培養すると培養上清中のIFNγ、IL-6やTNF濃度の増加が認められ、これはHTLV-1感染T細胞の活性化を示唆している。したがって、HTLV-1陽性RAの関節炎において、サイトカイン産生の亢進したHTLV-1感染T細胞がRAの関節局所へリクルートされることにより、RAの炎症病態が悪化する可能性が推察される。では実際に、HTLV-1感染のあるRA患者の臨床像に何らかの違いが認められるのだろうか？

### III. HTLV-1 陽性 RA 患者の臨床像

RAは膠原病リウマチ性疾患の代表的疾患の1つである。進行性破壊性の多関節炎が特徴であり、関節破壊による機能障害は不可逆的である。一般人口におけるRA有病率は0.5~1.0%程度であり、本邦のRA人口は約70万人と推定される。したがって、HTLV-1キャリアにおけるRA有病率が一般人口のそれと同等と仮定すれば、本邦のHTLV-1陽性RA患者は7,000人ほど存在すると考えられる。我々はHTLV-1陽性RA患者の臨床的特徴を明らかにするため、HTLV-1陽性RA患者を対象としたコホート研究を長崎大学・宮崎大学の共同研究として進めている。宮崎HTLV-1陽性RAコホートには800例以上のRA患者(HTLV-1陽性率:約6%)が登録されており、HTLV-1陽性RA群と陰性RA群を対象とした臨床的特徴の比較検討を行った<sup>4)</sup>。両群とも女

性の割合が高く HTLV-1 陽性 RA 患者と陰性 RA 患者に差はなかったが、HTLV-1 陽性 RA 患者では年齢が高い傾向が認められた。HTLV-1 感染者の年齢分布についての献血者からのデータを見ると、現在の女性感染者のピークは 70 歳代となっており<sup>5)</sup>、HTLV-1 陽性 RA の年齢が高いことはこの感染者全般の高齢化を反映しているものと思われる。また、RA 関連自己抗体であるリウマトイド因子や抗環状シトルリン化蛋白抗体 (抗 CCP 抗体) の陽性率は、両群で同等であり、HTLV-1 感染は RA の血清免疫学的な病態には大きく影響しないと考えられた<sup>4)</sup>。さらに、生物学的製剤の導入が必要な高疾患活動性 RA 患者を対象とした症例対照研究において、HTLV-1 陽性 RA 患者は陰性 RA 患者と比べて CRP などの炎症マーカーが高値であり、生物学的製剤の 1 つである TNF 阻害薬に治療抵抗性を示すことが明らかとなった<sup>6)</sup>。TNF 阻害療法導入前の HTLV-1 陽性および陰性 RA 患者における血漿サイトカインの網羅的解析を行ったところ、HTLV-1 陽性 RA 患者の血漿 IL-6 濃度は陰性 RA 患者に比べて高値である傾向が認められた。血漿 IL-6 濃度の高値は、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤であるインフリキシマブへの治療抵抗性を予測するバイオマーカーと報告されている<sup>7)</sup>。したがって、HTLV-1 陽性 RA 患者における血漿 IL-6 濃度の増加は、TNF 阻害薬へ治療抵抗性を示す要因の 1 つである可能性がある。このように、HTLV-1 感染は RA の炎症病態の悪化や抗リウマチ療法の有効性に影響する可能性があるが、さらに大規模な臨床研究や基礎研究による病態解明が待たれる。

#### IV. リウマチ性疾患治療中における HTLV-1 関連疾患の発症例について

近年、免疫学的治療中のリウマチ性疾患患者における ATL や HAM といった HTLV-1 関連疾患の発症例が散見される。また我々は、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「HTLV-1 関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備」において、全国の日本リウマチ学会 (JCR) 教育認定施設 560 施設を対象とした HTLV-1 関連疾患の実態調査を実施した。251 施設より回答を得たが、その結果メトトレキサート (MTX) や生物学的製剤で治療中に HTLV-1 関連疾患を経験した施設はのべ 13 施設あり (ATL 10 施設、HAM 3 施設)、複数の施

設で RA 診療中に HTLV-1 関連疾患の診療の経験があることが明らかとなった<sup>8)</sup>。

リウマチ性疾患患者に発症した ATL の症例報告について、それらの臨床的特徴をまとめた (Table 1)<sup>9)~13)</sup>。検索した範囲では国内から 5 例、ブラジルから 1 例の症例報告があり、基礎疾患は RA が 5 例、強直性脊椎炎が 1 例であった。全例で MTX や生物学的製剤による何らかの免疫学的治療がなされていた。ATL の病型は急性型 1 例、リンパ腫型 2 例。慢性型が 3 例で、その内 1 例は急性型へ移行している。全例で ATL 発症時に免疫学的治療は中止されており、その後 ATL に対する化学療法が施行された症例は 4 例、経過観察は 2 例であった。ATL 4 例中 3 例が寛解に入っており、死亡は 3 例であった。Hashiba らの報告では、慢性型 ATL 発症時に MTX およびインフリキシマブを中止したところ、末梢血の ATL 細胞と血清可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) が減少、その後も ATL の寛解が維持されている<sup>9)</sup>。Takajo らは、MTX 中止によって一旦リンパ節腫脹は消失し、sIL-2R も低下したが、約 1 年後に頸部リンパ節腫脹が再発し、sIL-2R も著明に増加し死亡した症例 (リンパ腫型 ATL) を報告している<sup>10)</sup>。Okamoto らの報告症例も Takajo らの報告に類似した臨床経過を呈しており、MTX 中止によってリンパ増殖性疾患 (LPD) が軽快した数年後に LPD が再燃し、その際に急性型 ATL と診断されている<sup>11)</sup>。

MTX 中止による LPD 改善は、ATL と同様ウイルス感染が関与する Epstein-Barr ウイルス (EBV) 関連 LPD で認められる。RA 診療中に経験する LPD の約 40% が EBV 関連 LPD と報告されており、その特徴として 60 ~ 70 歳代の高齢者、RA 罹病期間が 10 年以上、MTX 高用量で治療中に発症し、MTX 休薬で寛解を呈する症例がある、などがあげられる<sup>14)~16)</sup>。加齢や MTX などによる免疫抑制状態が EBV 再活性化と EBV 感染細胞の増殖の誘因となり LPD を発症すると考えられているが、詳細なメカニズムは不明である。また、EBV 関連 LPD のほとんどは日本を含むアジアからの報告であり、EBV 感染と LPD 発症には地域性や遺伝的背景も考慮すべきかもしれない<sup>14)~16)</sup>。HTLV-1 と EBV はどちらも慢性ウイルス感染症であり、感染細胞の増殖は宿主の免疫機構によって抑制され、多くの感染者は無症候性であるが、一部のウイルス感染者では感染細

**Table 1** The clinical features of adult T-cell leukemia patients with rheumatic disorders, and a review of the literature

報告者	年齢	性別	基礎疾患	罹病期間	DMARDs (MTX 投与期間)	ATL 病型	可溶性 IL-2 受容体 (U/mL)	ATL 治療	転帰
Hashiba Y, et al <sup>9)</sup>	78	女	RA	8	MTX (6年) インフリキシマブ	慢性型	2,400	MTX、 インフリキシマブ中止 ↓ 化学療法なし	寛解
Takajo I, et al <sup>10)</sup>	75	女	RA	5	MTX (5年)	リンパ腫型	34,881 ↓ 663 ↓ 73,208	MTX 中止 ↓ 化学療法なし	軽快 ↓ 再燃・ 死亡
Okamoto M, et al <sup>11)</sup>	70	女	RA+IP	22	CPA (for IP) IGU アバタセプト	リンパ腫型	11,066	アバタセプト+ IGU 中止 ↓ 化学療法 (THP-COP)	死亡
Okamoto M, et al <sup>11)</sup>	71	男	RA	4	MTX (2年)	急性型	不明	LPD 疑いで MTX 中止 (69歳時) ↓ 化学療法	軽快 ↓ 再燃・ 死亡
Nakamura H, et al <sup>12)</sup>	63	女	RA	11	MTX (4 + 2年) トシリズマブ	慢性型 ↓ 急性型	11,000	MTX、 トシリズマブ中止 ↓ 化学療法 + 骨髄移植	寛解
Bittencourt AL, et al <sup>13)</sup>	48	女	AS	不明	アダリムマブ	慢性型	不明	アダリムマブ中止 ↓ IFN $\alpha$ + ジドブジン	寛解

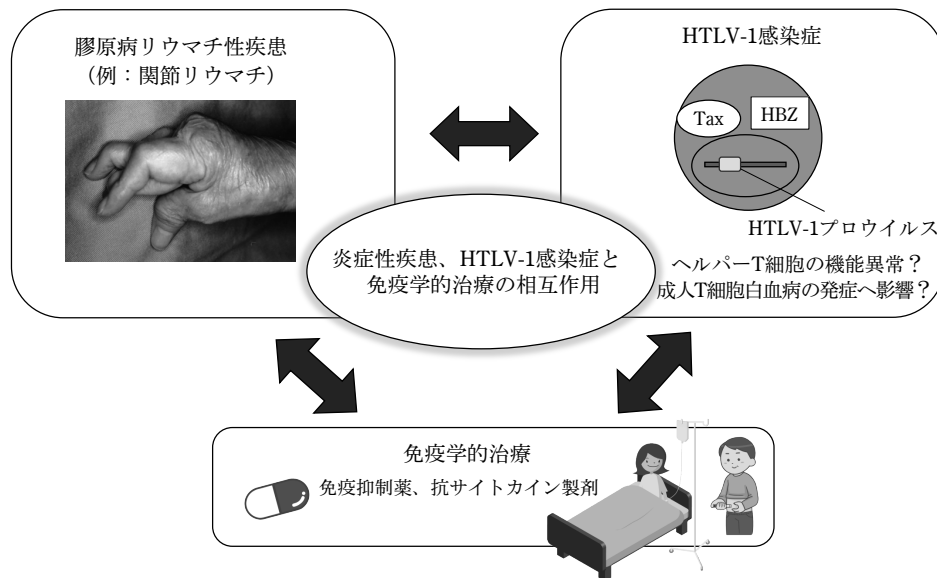
DMARDs: 疾患修飾性抗リウマチ薬、ATL: 成人 T 細胞白血病、RA: 関節リウマチ、IP: 間質性肺炎、AS: 強直性脊椎炎、MTX: メソトレキサート、CPA: シクロフォスファミド、IGU: イグラチモド、LPD: リンパ増殖性疾患、IFN: インターフェロン

胞のクローナルな増殖、LPD の発症が見られるという病態に共通する部分がある。高齢者に LPD が発症しやすい点においても、老化による宿主免疫機能の低下が発症要因の 1 つと考えられる。また、生体肝移植療法を受けた患者において ATL や EBV 関連 LPD が発症しており、免疫抑制療法はウイルス関連 LPD 発症に影響があると考えられる<sup>17) 18)</sup>。したがって、HTLV-1 感染症を合併した膠原病リウマチ性疾患患者においては、宿主免疫機能の老化、慢性炎症や免疫学的治療が HTLV-1 感染細胞の増殖と排除のバランスに影響を及ぼす可能性があるが、エビデンスに乏しいのが現状である。宮崎 HTLV-1RA コホート研究の検討では、MTX や生物学的製剤を含む標準的抗リウマチ療法は、ATL 発症リスク因子である HTLV-1 プロウイルス量や血清可溶性 IL-2 受容体濃度に顕著な影響を与えない結果であったが<sup>4)</sup>、免疫学的治療薬の HTLV-1 感染や ATL 発症への影響については、さらに多くの対象者と十分な観察期間による検証が必要と考えられる。

したがって、現時点で RA 患者が HTLV-1 陽性である場合、MTX 他の免疫学的治療を控えることを示唆するエビデンスは無いが、ATL をはじめとする HTLV-1 直接疾患の合併や発症の可能性を意識した注意深い診療が必要と思われる。

## V. RA 診療における HTLV-1 感染のアンメットニーズ

HTLV-1 感染は本邦の RA 診療において臨床的問題と認識されているのであろうか？先述した全国実態調査において、「リウマチ治療において HTLV-1 抗体を測定すべきか」を尋ねたところ、Yes: 21%、No: 12% に対して「わからない」という回答が 66% で最多であった。九州では Yes: 43% とその割合は高かった。しかし「HTLV-1 陽性患者の免疫学的治療において注意が必要か否か」との問いには 52% の施設から「Yes」、45% の施設が「わからない」と回答していた。最後に「HTLV-1 感染とリウマチ性疾患診療についての情報提供の必要性」について



**Figure 1** The interaction between inflammatory rheumatic disorders, HTLV-1 infection, and immunosuppressive therapy.

HTLV-1 感染のある膠原病・リウマチ性疾患の患者では、炎症病態、HTLV-1 感染症と免疫学的治療の相互作用が存在すると考えられるが不明な点が多い。HTLV-1 が感染したヘルパー T 細胞は、自己免疫現症や炎症反応を修飾し、膠原病リウマチ性疾患の病態に影響する可能性がある。一方、免疫抑制薬や抗サイトカイン製剤を含む免疫学的治療は、患者の免疫機能に作用し、HTLV-1 感染症を抑制する抗ウイルス免疫や抗腫瘍免疫へ影響する可能性がある。したがって、免疫学的治療や発癌リスク因子と考えられる慢性炎症が、成人 T 細胞白血病を含む HTLV-1 関連疾患の発症にどのような影響を与えるのかについては、大規模な臨床研究による詳細な検討が必要である。

の質問では、「必要である」との回答が 76% であり、これは地域に関係なく高い割合であった。情報提供を要する内容としては「何に注意すべきかわからないので知りたい」「免疫学的治療は HTLV-1 感染に影響があるのか?」「ガイドラインが必要」との意見が多く、RA 患者が HTLV-1 陽性である場合の診療に関する具体的な情報や指針が不足している実態が浮き彫りとなった<sup>8)</sup>。

## VI. HTLV-1 陽性膠原病 リウマチ専門外来の取り組み

我々は、日本医療研究開発機構委託費・厚生労働科学研究事業の一環として、HTLV-1 陽性 RA 患者診療に関する情報提供を目的とした「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 (Q&A)」を作成し、2016 年春に公表した。現在、同診療の手引きの改訂第 2 版が発刊されており、HTLV-1 の基本的知識および RA 診療に際して留意すべき問題点などが

簡潔にまとめられている<sup>20)</sup>。また、2017 年 4 月より我々は全国に先駆けて宮崎大学医学部附属病院に「HTLV-1 陽性膠原病リウマチ専門外来」を開設し診療を行っている (専門外来 URL: <http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/hospital/outpatient/7918/>)。宮崎県内外から HTLV-1 陽性の膠原病リウマチ性疾患患者の診療相談内容の 1 つに、当該疾患を発症時に患者自身が HTLV-1 陽性を認識しており、リウマチ専門医に HTLV-1 感染の相談を行うケースが認められる。現在、全国の妊婦健診で HTLV-1 抗体スクリーニング検査が実施されており<sup>19)</sup>、膠原病リウマチ性疾患を発症した患者自身が HTLV-1 抗体陽性であることを認識している場合がある。また、本邦の献血者を対象とした HTLV-1 抗体陽性率の調査では、HTLV-1 抗体陽転化は 50 歳代以降の女性で多く認められることが報告されている<sup>1)</sup>。したがって、女性に多い膠原病リウマチ性疾患において、患者自身が HTLV-1 抗体陽性であることを認識して主治医に

相談するケースが今後も増加することが予想され、リウマチ専門医が HTLV-1 感染とリウマチ治療に関する意見を求められる機会が増える可能性がある。我々の専門外来においても HTLV-1 陽性 RA の診療手引きを利用しながら診療、患者支援を行っているが、患者の紹介元の医療機関への返書にも同手引書を同封し、HTLV-1 感染のある膠原病リウマチ患者の診療に役立ていただくようお願いしている。

## VII. ま と め

膠原病リウマチ性疾患領域における免疫学的治療の進歩は目覚ましく、今後も様々な新規治療薬の臨床応用が期待されている。一方で、MTX や生物学的製剤が本邦の RA 患者に利用されるようになって 20 年に満たず、それまでの治療では問題とされなかった疾患や感染症に対する配慮が必要となってきた。HTLV-1 感染症を合併した RA 患者において、炎症病態、HTLV-1 感染および免疫学的治療の相互作用が存在すると想定しているが (Fig. 1)、HTLV-1 感染が RA の病態や治療にどのように影響するのか、免疫学的治療が ATL 発症リスク因子を含む HTLV-1 感染症にどのような影響を与えるのか、などについての詳細なエビデンスが不足しており、患者や医療者への十分な情報提供がなされていないのが現状である。今後も HTLV-1 高浸淫地域である九州・沖縄を中心に臨床データを集積し、日常診療におけるアンメット・メディカル・ニーズを満たすような診療指針やガイドラインの作成に資するエビデンスの創出を目指した研究を推進したいと考える。

本稿で紹介した研究は、平成 30 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)、平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)、2015 年度 日本医療研究開発機構委託研究 (難治性疾患実用化研究事業)、2014 年度～2016 年度 科学研究費助成事業 若手研究 (B)、2017 年度～2019 年度 科学研究費助成事業 基盤研究 (C)、宮崎大学医学部附属病院臨床研究支援経費の助成により行われた。

## Disclosure

No potential conflicts of interest were disclosed.

## 文 献

- 1) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (11): 1246-54.
- 2) Ueno S, Umeki K, Takajo I, et al. Proviral loads of human T-lymphotropic virus Type 1 in asymptomatic carriers with different infection routes. *Int J Cancer* 2012; 130 (10): 2318-26.
- 3) 松岡雅雄, 安永純一郎. トピックス II. HTLV-1 感染・複製機構と発がん. *日本内科学会雑誌* 2017; 106 (7): 1376-82.
- 4) Umekita K, Hashiba Y, Kariya Y, et al. The time-sequential changes of risk factors for adult T-cell leukemia development in human T-cell leukemia virus-positive patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol* 2018; 25: 1-7.
- 5) Satake M, Yamada Y, Atogami S, et al. The incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type 1 carriers in Japan. *Leuk Lymphoma* 2015; 56 (16): 1806-12.
- 6) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66 (5): 788-92.
- 7) Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, et al. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (9): 1583-5.
- 8) 岡山昭彦, その他. 平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金 [ 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) ] 「HTLV-1 関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備」総括研究報告書
- 9) Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, et al. Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report. *Modern Rheumatology Case Report (オンライン)*, 入手先 <<https://doi.org/10.1080/24725625.2017.1372060>>, (2017).
- 10) Takajo I, Umekita, K, Ikei, et al. Adult T-cell

- Leukemia/Lymphoma as a Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder in a Patient with Rheumatoid Arthritis—A Case Report. *Intern Med* 2018; 57 (14): 2071-5.
- 11) Okamoto M, Eguchi K, Hida A, et al. Development of adult T-cell leukaemia/lymphoma during the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Case Report* (オンライン), 入手先 <<https://doi.org/10.1080/24725625.2018.1549932>>, (2019).
  - 12) Nakamura H, Ueki Y, Saito S, et al. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Intern Med* 2013; 52 (14): 1983-6.
  - 13) Bittencourt AL, Oliveira PD, Bittencourt VG, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma triggered by adalimumab. *J Clin Virol* 2013; 58 (2): 494-6.
  - 14) Harigai M. Lymphoproliferative disorders in patients with rheumatoid arthritis in the era of widespread use of methotrexate: A review of the literature and current perspective. *Mod Rheumatol* 2018; 28 (1): 1-8.
  - 15) Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol* 2013; 91 (1): 20-8.
  - 16) Tokuhira M, Saito S, Okuyama A, et al. Clinicopathologic investigation of methotrexate-induced lymphoproliferative disorders, with a focus on regression. *Leuk Lymphoma* 2018; 59 (5): 1143-52.
  - 17) Taylor GP. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and solid organ transplantation *Rev Med Virol* 2018; 28 (2): e1970.
  - 18) Yoshizumi T, Takada Y, Shirabe K, et al. Impact of human T-cell leukemia virus type 1 on living donor liver transplantation: a multi-center study in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23 (6): 333-41.
  - 19) 齊藤 滋. トピックス IV. HTLV-1 の母児感染予防. *日本内科学会雑誌* 2017; 106: 1391-6.
  - 20) HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 Q&A (第2版). *日本リウマチ学会ホームページ* (オンライン), 入手先 <<https://www.ryumachi-jp.com/pdf/HTLV-1.pdf>>