

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 )

HAM ならびに  
HTLV-1 陽性難治性疾患に関する  
国際的な総意形成を踏まえた  
診療ガイドラインの作成

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山野 嘉久

平成 29 年 ( 2017 年 ) 5 月

## 目 次

I.	総括研究報告書 .....	1
	HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する 国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成 研究代表者 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 大学院先端医療開発学 教授	
	図 1 流れ図 資料 1 スコープ案 資料 2 社会活動・啓蒙活動	
II.	分担研究報告書	
	HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」による リアルワールドデータを活用した 新たな HAM の排尿障害重症度分類の策定.....	30
	八木下 尚子 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 講師	
	HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を用いた HAM の疫学的解析 .....	50
	高田 礼子 聖マリアンナ医科大学予防医学教室 教授	
	HTLV-1 陽性難治性リウマチ性疾患の診療指針作成のための CQ の検討 .....	104
	岡山 昭彦 宮崎大学医学部 内科学講座 免疫感染病態学分野 教授	
	HTLV-1 陽性難治性慢性炎症性疾患の 診療ガイドラインの作成に関する研究 .....	108
	川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻 教授	

## 別添 2

HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成 .....	110
鴨居 功樹 東京医科歯科大学医学部附属病院 眼科学 講師	
HTLV-1 感染者における生体腎移植のリスクの検証および 診療指針作成のための CQ の検討.....	113
湯沢 賢治 国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室 臨床研究部長	
過活動膀胱を併発した HAM 患者における尿流動態検査と 尿中バイオマーカーの特徴と治療による変化について .....	118
松尾 朋博 長崎大学病院 泌尿器科 助教	
HAM 患者を対象とした治療の臨床試験に関して.....	124
井上 永介 国立成育医療研究センター・生物統計室 室長	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	127
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	133

## HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する 国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成

研究代表 氏名 : 山野 嘉久  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学大学院 先端医療開発学  
職名 : 教授

### 研究要旨

本研究では、HTLV-1 関連疾患において臨床的に緊急性の高い以下の課題：

- HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診断ガイドラインの確立
- HTLV-1 陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立
- 生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

について検討を行った。

ガイドラインの作成計画は、2016年度に臨床課題の抽出、2017年度にエビデンスの収集と質の評価、2018年度に推奨度の決定と総意形成といったロードマップを予定しており、2016年度は、日本神経学会より「HAM診療ガイドライン」作成の承認を得て、学会との連携を確立、またMinds推奨のGRADEシステムに準拠したスコープ案を作成し、重要臨床課題とクリニカルクエスチョン(CQ)、重要アウトカムの決定作業を進めた。またHAMの診断・重症度・疾患活動性の分類基準作成に関しては、患者レジストリデータの解析に基づき、世界初のHAMの排尿障害重症度分類の策定、自然歴の解明と予後因子の同定、運動障害重症度分類案の作成、疾患活動性分類案の作成、HAM患者の生命予後とATL発症率の解明などを達成した。特に排尿障害の新指標の策定は極めて画期的な成果であり、国際HTLV会議でのコンセンサス会議にて、国際的合意形成へ向けた高い評価を受けた。さらに患者レジストリでは、HAMの自然歴、治療の実態と経過、医療経済面など非常に多くの情報が得られており、希少難病研究における極めて有用性の高いツールとして注目を集めていることから、その更なる充実を図りたい。 については、免疫性難病患者において診療上の留意点となる問題を整理し、「HTLV-1陽性と既に判明している患者では免疫抑制治療の開始前にATL合併の有無に関する検査の実施が必要であるか？」といった疑問が、本テーマにおける最も肝要な臨床課題であるとの結論に至った。 生体腎移植におけるHTLV-1感染対策については、全国の移植施設を対象とした調査（湯沢班）の結果を評価・総括し、HTLV-1陽性ドナー（D+）から陰性レシピエント（R-）への生体腎移植によって極めて高率に、かつ移植後早期にHAMを発症することが判明し、D+/R-生体腎移植の危険性が証明された。一方、陽性レシピエントへの移植ではHAMやATLの高い発生は認められなかった。この極めて重要な世界初の知見を国際HTLV会議にて発表した。本研究では、生体腎移植におけるHTLV-1検査の勧奨の必要性、HTLV-1陽性対象者におけるATLスクリーニング検査の必要性、HTLV-1感染者における生体腎移植実施の是非を重要臨床課題として抽出し、これら課題に関連するCQを作成した。

本研究の実施により、HTLV-1 関連難治性疾患において臨床的に緊急性の高い課題に関して、その解決に向けた大きな進展を達成することが出来た。

## 研究分担者

中山 健夫 京都大学大学院健康情報学 教授  
亀井 聡 日本大学医学部 内科学系神経内科学分野 主任教授  
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野 教授  
郡山 達男 広島市立病院機構 広島市立リハビリテーション病院 病院長  
岡山 昭彦 宮崎大学医学部 内科学講座免疫感染病態学分野 教授  
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 教授  
湯沢 賢治 国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室 臨床研究部長  
中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 医療フロンティア展開学教授  
中村 龍文 長崎国際大学 人間社会学部 社会福祉学科 教授  
久保田龍二 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター 教授  
松浦 英治 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座神経内科・老年病学 講師  
松尾 朋博 長崎大学病院 泌尿器科・移植外科生化学室 助教  
高田 礼子 聖マリアンナ医科大学医学部 予防医学教室 教授  
井上 永介 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター データ管理部 生物統計室 室長  
鴨居 功樹 東京医科歯科大学医学部附属病院 眼科学 講師  
中島 孝 国立病院機構新潟病院 副院長

## 研究協力者

山内 淳司 横浜市立大学附属病院 腎臓・高血圧内科 助教  
松崎 敏男 大勝病院 神経内科 部長  
法化 陽一 大分県立病院 神経内科 部長  
佐藤 知雄 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授  
八木下 尚子 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師  
新谷 奈津美 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 助教

## A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者は我が国に約 108 万人存在し、その一部に難治性の HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) や成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症することから、この問題は厚生労働行政の上でも重要課題であるが、先進国で感染者や患者が多いのは日本のみということも影響し、未だ多くの課題が未解決である。

HAM はわが国で発見された難病であるが、これまで国際的な総意形成は必ずしも十分ではなく、診断基準や重症度分類基準が複数存在し、統一化されていないのが現状である。また HAM は多様な臨床経過を示すため、疾患活動性に基づいた治療方針決定が重要であるが、疾患活動性分類基準も確立されていないため、HAM の臨床研究や新薬開発、治療アルゴリズム確立に大きな支障を来している。さらに HAM は希少疾病であるため診療経験に富んだ医師が少なく、全国的な診療レベルの向上には診療ガイドラインの作成が必須である。

また近年、生物学的製剤等の普及により免疫性難病患者に対して強力な免疫抑制療法が実施されるようになってきている。HTLV-1 陽性の難病患者に対しても例外ではなく、診療現場ではこれら治療に際し、HTLV-1 感染症や ATL 発症リスクへの影響に関する指針のニーズが高い。すでに平成 28 年度 AMED 委託事業 (難治性疾患実用化研究事業) 「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」研究班 (岡山班) では関節リウマチや膠原病患者における調査を進めエビデンスを集積しており、今後は免疫性神経難病についても検討し、HTLV-1 陽性難病患者に対するガイドラインの作成が急がれる。

さらに最近、申請者らは生体腎移植での HTLV-1 新規感染が HAM 発症のリスクを高めることを強く示唆する調査結果を健康危険情報として報告し (山野班 H26) その後、湯沢班 (H26-27) にて移植学会と連携した調査が進められている。本問題は国際的な保

健行政において極めて重要であり、調査結果に基づいた指針作成が急務である。

本研究では、これら喫緊の課題を解決するために、国内外専門医、統計や臨床疫学の専門家、関連学会専門委員、患者代表から構成される学際パネルを組織し、我々が運営するHAM患者レジストリ（登録患者約500名）のデータベース等を活用した研究により、HAMの診断基準、重症度・疾患活動性分類基準を策定し国際的な総意形成を目指す。また、重要臨床課題を抽出してエビデンスの質の評価と推奨度の決定を行い、診療ガイドラインの作成を目指す。

## B. 研究方法

本研究では、HTLV-1関連難治性疾患において臨床的に緊急性の高い以下の課題：

HAMの診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療ガイドラインの確立

HTLV-1陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立

生体腎移植におけるHTLV-1感染対策に関する指針の確立

について、倫理面（特に個人情報保護）に配慮して進めた（図1）。

### HAMの診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療ガイドラインの確立

#### -a. HAM診療ガイドラインの作成

HAM診療ガイドラインの作成は、2016~18年度での実施を予定し、2016年度に臨床課題の抽出、2017年度にエビデンスの収集と質の評価、2018年度に推奨度の決定と総意形成といったロードマップを想定しており（図1）、当該年度は、日本神経学会との連携体制の確立、作成体制の確立、内容や構成（目次）の決定、重要臨床課題の抽出によるクリニカルクエスチョン（CQ）の決定、重要アウトカムの決定、CQと重要アウトカムの合意形成を行い、ガイドラインのスコープ案を作成した。また重要臨床課題、CQ、重要アウトカムについて国際的な総意形成を目指して、国際HTLV会議にてコンセン

サス会議を行った。

#### -b. HAM患者レジストリを活用した排尿障害重症度評価指標の策定

HAMねっとに2015年12月末までに登録し、既存の排尿障害を評価する指標であるOABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOLの4つの既存の排尿障害評価指標について電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、449名のデータについて解析を行った。調査結果を基に、主に因子分析の手法により既存の指標からHAMの排尿障害の重症度評価に有用な項目のみを抽出し、新規にHAMの排尿障害重症度評価指標を作成、その新たな指標の性能を信頼性・妥当性の観点から検証した。また新規の排尿障害重症度評価指標について国際的な総意形成を得るために、国際HTLV会議のコンセンサス会議にて公開した。

#### -c. HAM患者レジストリを用いたHAMの疫学的解析

我々が構築したHAM患者レジストリ（HAMねっと）に登録された患者について、3年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施した。HAMねっとに登録後、電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、1年目調査（登録時点）では449名、2年目調査では383名、3年目調査では320名、4年目調査では280名のデータについて解析を行った。具体的な解析項目は、登録患者の死亡状況、標準化死亡比、属性・特徴、既往歴・合併症、ATL合併率・発症率、関節リウマチの合併率、HAQによるADL調査、排尿障害の状況・経年変化、治療の実態、ステロイド継続治療の有効性解析、インターフェロン治療の解析、ステロイド治療と圧迫骨折の関連性、SF36によるQOL調査、HAMの指定難病の申請・認定状況の集計、運動障害重症度の分布・経年変化、各種運動障害重症度評価指標（OMDSとIPEC-1）の比較検討、を実施した。（詳細は、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」を参照）。なお、運動障

害重症度評価指標については、国際的な総意形成を得るために、国際 HTLV 会議のコンセンサス会議にて本研究成果を公開して議論した。

#### HTLV-1 陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立

平成 28 年度 AMED 委託事業（難治性疾患実用化研究事業）「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」研究班（岡山班）において実施された調査結果についてまず整理した。次にその情報に基づいて、診療上の重要臨床課題と重要アウトカムの候補を抽出してパネル会議にて提示し、デルファイ法により各委員の意見を集約した。さらにその結果に基づいて、CQ の内容を検討した。

#### 生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

平成 27 年度厚生労働科学研究「腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM および ATL 発症に関する研究」（湯沢班）による全国調査によって得られた結果についてまず整理した。次にその情報に基づいて、診療上の重要臨床課題と重要アウトカムの候補を抽出してパネル会議にて提示し、デルファイ法により各委員の意見を集約して決定した。さらにその結果に基づいて、CQ の内容を検討した。またこれらの内容について国際的な総意形成を得るために、国際 HTLV 会議のコンセンサス会議にて公開した。

#### **（倫理面への配慮）**

本事業で実施する研究は、聖マリアンナ医科大学ならびに各実施施設の生命倫理委員会で承認されている。いずれの研究も同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体や患者情報は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化する為、データの解析においては提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に十分な配慮を尽くした。

## **C. 研究結果**

### HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療ガイドラインの確立

#### -a. HAM 診療ガイドラインの作成

まず作成方針について 2016 年 6 月 26 日に第 1 回班会議を開催し合意形成した。HAM の診療ガイドラインを日本神経学会と連携して作成するために、日本神経学会ガイドライン総括委員会へ HAM 診療ガイドラインの作成を申請し、2016 年 9 月 24 日開催の日本神経学会ガイドライン総括委員会において、日本神経学会として「HAM 診療ガイドライン」を作成することが承認された。また研究代表者が当該委員会の委員となることが承認され、以後、進捗状況を報告することとなった。また Minds が主導する GRADE システムに準拠してガイドライン作成を進めるために、研究代表者は Minds 主催の GRADE システム・ワークショップに参加した（2016 年 10 月 20 日、11 月 26 日）。

第 2 回研究班会議を 2016 年 10 月 30 日に開催し、診療ガイドラインのスコープ案について検討した。具体的には、本診療ガイドラインは、Minds の希少疾患を対象とした診療ガイドライン作成に関する提言（2016 年 7 月 12 日）に則って作成することを確認した。また、ガイドラインの作成体制、目標、治療方針、内容や構成（目次）、重要臨床課題と CQ の作成方法や重要アウトカムの評価方法について基本的な合意を得た。特に作成方針については、本ガイドラインは 3 つの章から構成すること。第 1 章では HAM 患者を診療する上での標準的知識（バックグラウンドクエスチョン）を包括的に記載し、第 2 章では検査・治療における重要な CQ についてエビデンスや疫学調査に基づき GRADE システムで評価して推奨を記載すること。さらに第 3 章では、エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題について、Q&A 形式でガイドライン作成委員

会にて合意を得た内容を解説すること。また、参照文献は日本語論文も採用する、未承認薬も扱うがその旨を明記する、日本神経学会を通じてパブリックコメントを求める、CQは検査と治療に限定する、エビデンスのリソースは、ランダム化比較試験(RCT)、比較対照のある観察研究(患者レジストリに基づくデータを含む)とする、といった内容で合意形成し、これらの内容をスコープ案に記載した。

第3回班会議は2017年1月20日に開催し、重要臨床課題とCQ・重要アウトカムについて集中的に議論し、2017年3月6日に第4回班会議を開催し、スコープ案がほぼ完成した。また、2017年3月9日に開催した国際HTLV会議でのコンセンサス会議において、重要臨床課題とCQ・重要アウトカムについて国際的な合意形成を図った。

#### -b. HAM 患者レジストリを活用した排尿障害重症度評価指標の策定

HAM 患者に対して国際的な既存の排尿障害の評価指標(計28項目)を用いて調査したデータに基づき、HAMの排尿障害の重症度評価に有用な項目のみを抽出した。その結果、蓄尿症状に関する4項目、排尿症状に関する4項目の計8項目が抽出され、簡便にHAMの排尿障害の重症度の評価を行える指標となった。合計点は各質問項目の点数を加算して、0~40点の間で算出する方式とした。

新指標の性能評価では、クロンバック係数の結果から、内的整合性信頼性が保たれていることが示された。また探索的因子分析によって、因子的妥当性が保たれていることを確認できた。さらに、新指標の質問項目間のSpearmanの順位相関係数の解析から、構成概念妥当性が保証されることが示された。また各質問項目同士の相関性解析によって、点数を加算して算出する方式の妥当性が示された。新指標の内容的妥当性の評価においては、国際禁制学会で定義された下部尿路症状をバランス良く含んでいることが示され、

様々な排尿障害の症状を評価できる指標であることが確認された。最後に、排尿障害の治療状況に応じて新指標のスコアに点数を加算もしくは固定のスコアを付与するというスコア化方法を考案し、あらゆる治療状態のHAM患者において重症な患者ほど高い点数となるように評価することができた。

(詳細は、分担研究報告書「HAM患者レジストリ「HAMねっと」によるリアルワールドデータを活用した新たなHAMの排尿障害重症度分類の策定」を参照)。

また新指標について国際HTLV会議でのコンセンサス会議にて発表し、国際的な総意を得ることが出来、国際ヒトレトロウイルス学会(IRVA)の標準的な指標として、今後開発を進めていく方針となった。

#### -c. HAM 患者レジストリを用いた HAM の疫学的解析

HAM登録患者の全死因のSMRを算出した結果、1.58(95%信頼区間(CI):0.84-2.70)でHAM患者の生命予後は一般人口と比較して不良であることが示された。観察期間中に死亡が確認されたHAM登録患者15名(男性5名、女性10名)のうち、2名の死因はATLであった。また、観察期間中のATLの発症率は1000人年あたり3.04と判明した。

3年間の追跡調査において、納の運動障害重症度(OMDS)は経年的に有意な悪化が認められた。排尿障害症状も経年的に進行し、患者の約3割は自己導尿を必要としていた。既存の排尿障害関連指標では自己導尿が必要な者を適切に評価できない問題点が明らかとなり、HAMねっとのデータをもとに新たに開発された排尿障害重症度指標を用いると、排尿障害の重症度を反映した評価が可能であった。一方、運動障害重症度について、OMDSとブラジル、イギリスで用いられているIPEC-1を比較検討し、OMDSについて患者の約30%が集積しているグレード5は症状の進行を鋭敏に把握するために複数のグレードに分けることが望ましいことな



どの問題点が明らかになった。

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

また登録 HAM 患者の指定難病の申請状況は、有効な回答が得られた 435 名のうち、未申請 258 名(59.3%)、認定 161 名(37.0%)、申請中 9 名(2.1%)、不認定 7 名(1.6%)であり、OMDS グレードとの関連を確認したところ、運動障害重症度に応じて申請・認定が進んでいるわけではない状況が明らかとなった。一方、身体障害者手帳を取得している者は 346 名(79.5%)、指定難病未申請かつ身体障害者手帳を取得している者は 204 名(79.1%)と高かった。

(詳細は、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」を参照)。

#### HTLV-1 陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立

岡山班の研究成果から、免疫性難病患者(膠原病や関節リウマチなど)では一定頻度の HTLV-1 感染者が存在し、その一部に ATL、HAM、HTLV-1 ブドウ膜炎(HU)が発症していること、免疫抑制治療中に発症した ATL において治療中止が ATL の寛解を導いた症例の存在、生物製剤使用中に HAM と HU が悪化した症例の存在(Medicine, 2016)、HTLV-1 陽性の関節リウマチ患者では治療効果が減弱する傾向の存在、などが示

された。そこでこれら調査結果に基づいて診療上の留意点となる重要臨床課題を抽出し、さらに CQ の候補を吟味した結果、特に「HTLV-1 陽性と既に判明している患者では免疫抑制治療の開始前に ATL 合併の有無に関する検査の実施が必要であるか?」といった疑問が、本テーマにおける最も肝要な臨床課題であるとの結論に至った。

#### 生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

平成 27 年度厚生労働科学研究「腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM および ATL 発症に関する研究」(湯沢班)による全国の移植施設を対象とした調査結果を総括した。

2000 年から 2014 年の国内の生体腎移植症例において、HTLV-1 陽性ドナー(D+)から陰性レシピエント(R-)への移植、すなわち D+/R- は 33 症例(うちアンケートに回答が得られた症例:16 例)、D+/R+ 46 症例(同、26 例)、D-/R+ 107 症例(同、51 例)が同定された。D+/R- 16 症例のうち、10 例のレシピエントが HAM を発症しており、発症率は 62.5%と算出され D+/R- 生体腎移植の危険性が証明された。なお、D+/R- 16 症例のうち、ATL を発症した症例はなかった。一方、陽性レシピエントへの移植に関しては、D+/R+ 26 症例に HAM または ATL を発症した症例はなく、D-/R+ 51 症例のうち 1 例に HAM と ATL を両方発症した症例を認めただのみであり、移植前から HTLV-1 陽性であるレシピエントへの生体腎移植の危険性を示唆するエビデンスは得られなかった。

これらの結果を踏まえて研究班のパネル会議で議論し、ガイドラインのための CQ 作成を進め、以下の 3 項目の重要臨床課題について計 6 個の CQ を作成した

- 1) 生体腎移植前のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査は推奨されるか(CQ-1)。
- 2) HTLV-1 陽性ドナー(CQ-2)および HTLV-1 陽性レシピエント(CQ-3)において腎移植前に ATL スクリーニング検査は推奨される

か。

3) D+/R- (CQ-4)、D+/R+ (CQ-5)および D-/R+ (CQ-6)の生体腎移植は推奨されるか。

## D. 考察

### HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療ガイドラインの確立

#### -a. HAM 診療ガイドラインの作成

本研究では、HAM 診療ガイドラインの作成に向け、日本神経学会ガイドライン総括委員会の承認を得て連携体制構築を完了した。これにより、極めて明示的で透明性の高いプロセスに基づく、信頼性の高いガイドラインの作成が可能と期待される。

また重要臨床課題や CQ の整理等を進め、ガイドラインの企画書であるスコープ案の作成を達成した。この課程において、重要臨床課題としては挙げられたが、エビデンスが不十分であるためにガイドラインで CQ として取り上げることが出来ない課題が明らかとなってきた。これら課題については、最終的に「future research question」として、本分野における臨床研究を推進すべき課題として提言を行っていくことが重要と考える。

HAM は希少疾患であり、さらに先進国で患者が多いのは日本のみということも影響し、治療に関するエビデンスに乏しいという問題があり、その点が診療ガイドライン作成を困難にしている。しかしながら希少疾患であるが故に、診療経験の少ない専門医が多く、病気と闘っている患者・家族のためにも、限られたエビデンスを集約し、最善の方法を提示することが望まれる。そこで今回の HAM 診療ガイドラインでは、出来るだけ科学的根拠に基づいた推奨の提示を可能とするために、RCT あるいは比較対照のある観察研究によるエビデンス(患者レジストリを活用したエビデンスを含む)を対象に、エビデンスの確実性を評価することとした。これは、GRADE システムならびに Minds からの「希

少疾患などエビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成」に関する提言(2016年7月12日)に則っているものであり、これまで作成が困難とされてきた希少難病を対象としたガイドライン作成のモデルになり得る可能性がある。

#### -b. HAM 患者レジストリを活用した排尿障害重症度評価指標の策定

本研究では、HAM 患者に対して国際的な既存の排尿障害の評価指標を用いて調査したデータに基づき、HAM の排尿障害の重症度評価に有用な項目を抽出し、新規の評価指標を作成した。さらにこの新指標の信頼性と妥当性を検証し、HAM の排尿障害症状の網羅的な評価を可能とする、客観的かつ定量的な指標を確立することができた。この新指標の策定については本分野において極めて画期的な成果であり、国際 HTLV 会議でのコンセンサス会議でも非常に高い評価を受け、世界中の本分野の専門家がこの指標を用いて評価することを受諾し、現在、論文化を進めると同時に、国際ヒトレトロウイルス学会(IRVA)の推奨する指標として使用できるように、準備を進めている。

なお、今後のさらなる新指標の性能検証として、残尿量等の外的規準との相関により同時的妥当性、ならびに、薬物治療による点数の変化により反応性の評価を行うことが求められ、将来の臨床研究課題として提言したい。

#### -c. HAM 患者レジストリを用いた HAM の疫学的解析

HAM 患者の生命予後については、これまで全く不明であったが、患者レジストリを用いた前向き観察研究により、世界で初めて HAM の標準化死亡比(SMR)が判明し、HAM 患者の生命予後が一般人口と比較して不良であることが示された。観察期間中に死亡が確認された HAM 患者の死因として、希少がんである ATL が上位にあることが、HAM 患者の死因として特徴的であると考えられた。さらに HAM 患者における ATL

の発症率は 1000 人年あたり 3.04 であり、わが国の一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率(1000 人年あたり 0.6-1.5)と比較しても高いことが示された。この結果は、HAM 患者の診療において、生命予後に影響する ATL の発症リスクに関する注意喚起が必要であることを示唆しており、今後、本研究班で作成するガイドラインに記載することが必須と思われた。また 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発症予防法の開発が HAM 患者の生命予後改善に重要であると考えられた。さらに重要なことに、HAM 患者における ATL 発症例や合併例において、ステロイド治療の使用率は高くないことが判明し、ステロイド治療の ATL 発症に対する影響はないと思われ、この事実は、HAM に対するステロイド治療の推奨度を検討する上で重要な情報と考えられた。

HAM において運動障害は中核症状であり、ADL 障害要因の主因であるため、HAM の運動障害重症度評価指標は、治療効果判定指標としても primary endpoint となる極めて重要なものである。HAM の運動障害重症度分類には、日本で作成された納の運動障害重症度(OMDS)と、ブラジルを中心として海外で作成された IPEC-1 が存在する。これらの異なる指標を用いて各国の研究者らがデータを収集しているため、我々が明らかとした日本人 HAM 患者の自然歴についても海外データとの比較解析が困難であり、HAM の臨床研究や国際研究を推進していくうえで、指標の統一化が必要であることを論文にて指摘した(Orphanet J Rare Dis, 2016)。さらに本研究では、HAM ねっとの登録患者を対象に収集した OMDS と IPEC-1 のデータについて比較解析し、各指標の問題点を明らかにするとともに、それらの問題点について解決可能な新運動障害重症度指標が完成した。またその新指標を国際 HTLV 会議のコンセンサス会議にて提案し、概ね了承された。2017 年度は、この新指標を用い

てデータを収集し、信頼性、妥当性の検証を実施する予定である。

HAM 患者における治療の実態についても、極めて重要な情報が得られた。注目すべき結果は、HAM に対して保険承認されているインターフェロン 治療を受けている割合が約 3~4%と極めて少ないのに対して、保険承認されていないステロイド内服治療を受けている患者が約 40~50%も存在する点である。さらに、本研究では前向きコホート観察研究により、ステロイド内服継続群(107 例)は未治療群(129 例)に比較して重症例が多いにもかかわらず悪化率が低く、ステロイド内服治療による運動障害の進行抑制効果が示唆された。一方、患者数が少ないが、インターフェロン 治療経験者(12 例)の予後は不良であることが示された。インターフェロン 治療に関しては、RCT による有効性の報告があり、これまでのエビデンスレベルの評価によると高いエビデンスと評価されるが、real world data すなわち診療の実態にそぐわない可能性が示唆された。その原因としては副作用の影響なども考慮されるが、GRADE システムを用いてエビデンスの確実性を評価する本研究では、様々なバイアスリスク等を加味して、慎重に評価する必要があることが示唆された。一方、ステロイド内服治療に関しては、RCT によるエビデンスはまだ存在しないが、多施設共同の後ろ向きコホート研究(比較対照あり, n=86)においても、ステロイド低用量維持療法の進行抑制効果が証明されており(Neurotherapeutics, in press)、GRADE システムを用いることで、より診療の実態に沿ったエビデンスの評価が実施できる可能性がある。しかし、HAM 患者に対してステロイド治療を強く推奨するためには、RCT が必要である。また、「HAM 患者に対してインターフェロン とステロイド内服治療のどちらの治療が

より推奨されるか？」という CQ に対して結論を出すためには、head to head 試験の実施が必要となる可能性がある。本研究班では、これらのポイントについてもパネル会議で話し合い、将来の臨床研究を推進すべき課題としてどのような試験を提言すべきかについて検討したい。なお、このような head to head 試験を希少疾患である HAM で実施し、長期予後の改善効果を評価するのは困難であると予想され、患者レジストリを活用して実施するなど、HAM で既に構築された利点を活かして計画することが望ましいと考える。

HAM ねっと登録患者における社会保障・福祉制度の申請・認定状況については、指定難病の認定者の割合が約 37%と低かったのに対して、身体障害者手帳取得者の割合は約 80%と高かった。この結果から、身体障害者手帳をすでに取得していることで、指定難病の医療費助成申請の必要性が低いことが強く示唆された。指定難病の認定による HAM 患者への支援をさらに進めるためには、身体障害者手帳では十分にカバーできない難病ならではの困難を緩和し解決する施策が必要であると考えられた。また、HAM のような希少疾患の患者の実数を把握するためには、診療している医療機関からの報告を義務化するなど、何らかの別の方法を検討する必要性も考えられた。

#### HTLV-1 陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立

本研究班での議論に基づき、HTLV-1 陽性の難治性免疫性疾患患者の診療において、最も肝要な臨床課題として、課題 1：「HTLV-1 陽性の難治性免疫性疾患患者では ATL のスクリーニング検査が必要か？」を取り上げることとなった。その理由として、特に indolent ATL（くすぶり型、慢性型の一部）は自覚症状がない場合が多く、血液検査（白血球像）を実施して初めて存在を知ることとなるが、ATL を合

併した患者では治療方針が異なるからである。具体的には、免疫性難病に使用される免疫抑制剤や生物製剤の多くは、ATL を合併している患者への投与が禁忌となっている。以上より、課題 1 は、ガイドラインとして勧奨を行う CQ として成立するか否か、関連するエビデンスをさらに集積して議論する必要性が高いと考えられた。また、課題 1 について「推奨する」こととなれば、課題 2：「HTLV-1 感染が判明していない難治性免疫性疾患患者において、治療開始前に HTLV-1 抗体検査を行う必要性があるか？」という疑問も、ATL の合併をスクリーニングするためには必要な検査であることから、非常に重要な臨床課題となり、ガイドラインとして勧奨を行う CQ として成立するか否か、議論する必要性が高いと考えられた。ただし、これら課題については文献的なエビデンスが不足しており、「禁忌」などの情報の扱いについて議論する必要がある。またこれらの課題を検討する上で、「高浸淫地域出身、家族に HTLV-1 感染者が存在する」患者は HTLV-1 感染リスクがより高く、優先的に実施を勧奨される対象となる可能性が考えられる。

#### 生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

生体腎移植における HTLV-1 感染リスクに関するガイドラインを作成するにあたり、今回の腎移植臨床登録データを活用した全国的な調査によるデータは、これまでに類のない世界的にも最大規模かつ信頼性の高い研究成果と考えられる。この調査の結果、HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの（D+/R-）生体腎移植によって、レシピエントが HAM を極めて高率（62.5%）に、かつ移植後早期（中央値：24.5 ヶ月）に発症することが証明され、HAM は D+/R- 生体腎移植の重大な合併症であることが明らかとなった。一方、HTLV-1 陽性レシピエント（R+）

への生体腎移植では、HAM の発症はほとんど認められなかった。R+と R-は共に免疫抑制治療を受けているため、免疫抑制治療が HAM 発症の主要因とは考えにくく、むしろ免疫抑制状態における HTLV-1 の新規感染と、慢性拒絶反応という特殊な免疫状態の複合的な要因が、HAM 発症の高リスクに関与している可能性が考えられる。

生体腎移植による ATL の発症については、今回の調査では、D+/R-, D+/R+, D-/R+生体腎移植のいずれにおいても、高率な発症は認められず、1 例のみ認められた。ATL に関しては、発がんまでの課程に一定の潜伏期間が必要と考えられるため、新規感染での発症は考えにくい。文献的には陰性レシピエントからの ATL 発症も報告されている (Ichikawa et al, 2000, Ilona G et al, 2013)。これらの症例では、陽性ドナーの体内に既に ATL クローンが存在していた可能性が考えられ、これらの報告は、腎移植実施前に陽性ドナー/陽性レシピエントにおいては、ATL のスクリーニング検査を実施することが好ましい可能性を示唆している。従って本研究では、「HTLV-1 陽性ドナーおよび HTLV-1 陽性レシピエントにおいて腎移植前に ATL スクリーニングは推奨されるか？」を、重要臨床課題として取り上げることとした。なお、今回の調査では、D+/R-生体腎移植による HTLV-1 感染率は判明しておらず、また ATL の発症を確認する観察期間としては十分ではなく、引き続き継続的な調査研究が望まれる。

## E. 結論

HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する診療ガイドラインの作成に必要な研究を進めた。

ガイドラインの作成計画は、2016 年度に臨床課題の抽出、2017 年度にエビデンスの収集と質の評価、2018 年度に推奨度の決定と総意形成といったロードマップを予定している。2016 年度は、日本神経学会のガイ

ドライン総括委員会にて「HAM 診療ガイドライン」作成の承認を得て学会との連携を確立した。また Minds 推奨の GRADE システムに準拠したスコープ案を作成し、その中で重要臨床課題とクリニカルクエスチョン (CQ) 重要アウトカム の決定作業を進めた。

また HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準作成に関しては、2016 年度は患者レジストリデータの解析に基づき、世界初の HAM の排尿障害重症度分類の策定、HAM の運動障害重症度分類の改定案の作成、を達成した。

HAM のガイドライン作成に資する患者レジストリを活用した疫学解析については、HAM の生命予後と ATL 発症リスクの解明、自然歴の解明と予後因子の同定、治療実態の解明とステロイド治療の進行抑制効果に関する解析、社会保障・福祉制度の活用状況、などの情報を得ることができた。

HTLV-1 陽性難治性疾患への免疫抑制療法に関する診療指針については、「HTLV-1 陽性の難治性免疫性疾患患者では ATL のスクリーニング検査が必要か？」が、最も肝要な臨床課題であると整理することが出来た。

生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについては、生体腎移植症例の HTLV-1 感染に関する全国調査により、信頼性の高いデータが得られ、その結果等を踏まえて、ガイドライン作成に必要な重要臨床課題と CQ の作成を達成した。

以上のように、本研究の実施により、HTLV-1 関連難治性疾患において臨床的に緊急性の高い課題に関して、その解決に向けた大きな進展を達成することが出来た。今後は、これらの成果を踏まえて、2017 年度は、エビデンスの収集と吟味、安全性・コストに関する情報収集、患者の価値観や希望の調査、エビデンスの質の評価 (GRADE システム) を行いたい。また運動障害重症度分類の改訂、疾患活動性分類の策定を行い、2018 年度に診断基準を改訂し、これら基準をガイドライ

ンに掲載する。

本研究により、これまで診療経験の少ない医師も適切な対応が可能となり、患者の生活の質が大きく向上し、HTLV-1 総合対策を大きく前進させることが期待される。また HTLV-1 感染症および関連疾患の問題は先進国の中では日本特有であることから、日本が主導的に研究を行わなければ解決されない問題であり、この研究成果は日本のみならず国際的にも大きな貢献となるであろう。

## F. 健康危険情報

特記事項無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, Nakagawa M, Niino M, Nagai M, Nakamura T, Takenouchi N, Araya N, Yagishita N, Inoue E, Yamano Y. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. **Neurotherapeutics**, in Press.

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

Yamano Y, Coler-Reilly A. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+ CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. **J Neuroimmunol.**, 2017, 15:304:51-55.

Willems L, Hasegawa H, Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni

U, Carneiro-Proietti AB, Cheng H, Chieco-Bianchi L, Ciminale V, Coelho-Dos-Reis J, Esparza J, Gallo RC, Gessain A, Gotuzzo E, Hall W, Harford J, Hermine O, Jacobson S, Macchi B, Macpherson C, Mahieux R, Matsuoka M, Murphy E, Peloponese JM, Simon V, Tagaya Y, Taylor GP, Watanabe T, Yamano Y. Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action. **Antiviral Res**, 2016, 11(137):41-48.

Gallo RC, Willems L, Hasegawa H; Global Virus Network's Task Force on HTLV-1:Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U, Anna B, Cheng H, Chieco-Bianchi L, Ciminale V, Gessain A, Gotuzzo E, Hall W, Hermine O, Jacobson S, Macchi B, Mahieux R, Matsuoka M, McSweegan E, Murphy EL, Péloponèse JM, Reis J, Simon V, Tagaya Y, Taylor GP, Watanabe T, Yamano Y. Screening transplant donors for HTLV-1 and -2. **Blood**, 2016, 128(26):3029-3031.

Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, Miyata K, Yamano C, Coler-Reilly A, Yamano Y. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. **Medicine** (Baltimore), 2017, 96(6): e6021.

Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors. **J Neurovirol**, 2016, 22(4):416-30.

新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態と治療. **血液内科**, 2017, 74(3):373-379.

山野嘉久. HAM に対するヒト化 CCR4 抗体の医師主導治験. **臨床評価**, 2016, 43(2):418-421.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症の病態に基づいた疾患修飾薬の開発. **Modern Physician**, 2016, 36(7):682-687.

新谷奈津美, 佐藤知雄, アリエラ・コラライリー, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態解明による治療薬開発の新展開. **Jpn J Clin Immunol**, 2016, 39 (3):207-212.

山野嘉久, 齋藤滋. HTLV-1. **産科と婦人科**, 2016, 83 (9): 1021-1026.

Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, Yamamoto I, Kubo K, Nagatomo Y, Okayama A. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. **Clin Lab**. 2017 Feb 1;63(2):227-233.

Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamada A, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A. Infection of defective human T-lymphotropic virus type 1. **Hum Cell**. 2017 Apr;30(2):117-123. Epub 2017 Jan 9.

Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A. The diversity of the structure and genomic integration sites of HTLV-1 provirus in MT-2 cell lines. **Hum Cell**. 2016 Jul;29(3):122-9. Epub 2016 Mar 3.

岡山昭彦, 梅北邦彦. HTLV-1 感染と関節リウマチ. **臨床免疫・アレルギー科**. 2016; 66(5): 428-433.

Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, Kawakami A. Tumor necrosis factor alpha inhibitors have no effect on a human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cell line from patients with

HTLV-I-associated myelopathy. **BMC Immunol**. 2017; 18: 7.

中村英樹, 川上純. HTLV-1 関連疾患と病態. **臨床免疫・アレルギー科**. 2016; 66(1): 65-71.

中村英樹. 慢性炎症の病態 シェーグレン症候群. 別冊 **Bio Clinica**:慢性炎症と疾患. 2016; 5(3): 58-63.

湯沢賢治. 腎移植臨床登録集計報告 (2016)2015 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. **移植**, 2016, 51: 124-144.

Sugata K, Yasunaga J, Miura M, Akari H, Utsunomiya A, Nosaka K, Watanabe Y, Suzushima H, Koh KR, Nakagawa M, Kohara M, Matsuoka M. Enhancement of anti-STLV-1/HTLV-1 immune responses through multimodal effects of anti-CCR4 antibody. **Sci Rep**. 2016 Jun 2;6:27150.

Nakamura T, Satoh K, Fukushima N. Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. **Clin Exp Neuroimmunol** , 2016;7:69-74.

中村龍文, 中嶋秀樹. HTLV-I関連脊髄症. **免疫性神経疾患 病態と治療のすべて**. 2016; 264-269. 中山書店.

Eiji Matsuura, Yoshimi Enose-Akahata, Karen Yao, Unsong Oh, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima, Steven Jacobson. Dynamic acquisition of HTLV-1 tax protein by mononuclear phagocytes: Role in neurologic disease. **J Neuroimmunol**, 304:43-50, 2017.

Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Yuichi Tashiro, Ryuji Kubota, Shuji Izumo, Hiroshi Takashima. HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. **J Neurol Sci**, 15:112-116, 2016.

Yasuhiro Ishidou, Kanehiro Matsuyama, Eiji Matsuura, Takao Setoguchi, Satoshi Nagano, Hironori Kakoi, Masataka Hirotsu, Ichiro Kawamura, Takuya Yamamoto, Setsuro Komiya. Endemic impact of human T cell leukemia virus type 1 screening in bone allografts. **Cell Tissue Bank**, 17(4):555-560, 2016.

Nozuma S, Matsuura E, Kodama D, Tashiro Y, Matsuzaki T, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Effects of host restriction factors and the HTLV-1 subtype on susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Retrovirology**, 14(1):26, 2017.

Kamoi K\*, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. Emerging infectious uveitis. **Springer**. *in press* (\* Corresponding author)

Terada Y, Kamoi K, Komizo T, Miyata K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. **J Ocul Pharmacol Ther**. 33(4) : 216-223, 2017.

鴨居功樹\*, 高瀬博. アダリムマブ. あたらしい眼科. 2017;37(4):499-504.

Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K, Takase H. A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases. **Jpn J Ophthalmol**. 2017 Jan;61(1):1-20.

Kamoi K\*, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. Intraocular Inflammation. **Springer**. 2016 pp.61 - 69.

Kamoi K\*, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimarui K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane. **Cornea**. 2016 Jan;35(1):137-9.

鴨居功樹\*. 感染性眼内炎. 眼科 2016.58:301-306.

鴨居功樹\*, 大野京子. 眼炎症疾患における診療の進歩. 日本医事新報. 2016;4789:57-57.

井出光広, 鴨居功樹\*, 大野京子. HTLV-1ぶどう膜炎の再燃と同時に急激な乾性角結膜炎を発症した1例. **臨床眼科紀要**.2016;9:647-651.

遠藤寿子,中島孝,ロボットスーツ HAL による神経難病のリハビリテーション,最新医学, Volume 72, Issue 3, 461 - 466 (2017.3)

中島孝,HAL 医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か,**臨床評価**, 44(4):740-746,2017.2

中島孝, HAL 医療用下肢タイプによる歩行運動療法,**The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine** , 54(1):14-18, 2017.

遠藤寿子,中島孝, 歩行障害に対するロボットスーツ HAL,**月刊カレントセラピー**. 34(10):73-78, 2016.

中島孝, ニューロサイエンスの最新情報 ロボットスーツによる神経機能回復メカニズム,**Clinical Neuroscience** 月刊 臨床神経科学, Vol.34No.8, 936-937, 2016.8.1

中島孝, 難病(HAMを含む)に対する HAL 医療モデルを用いた多施設共同医師主導治験, **脊椎脊髄ジャーナル**, 29(7):707-713, 2016

中島孝,患者の主観評価に基づく難病ケア,快をささえる難病ケアスターティングガイド,医学書院, 編集:河原仁志/中山優季,222-223,2016.7.15

## 2. 学会発表

Viruses in neuroimmunological disorders. 口頭, Yamano Y. 13<sup>th</sup>



International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2016), 26-29 September 2016, 国外.

The New Phase of HAM/TSP Research. 口頭, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Prevalence, Incidence, and Evidence of High ATL Risk among HAM/TSP Patients. 口頭, Araya N, Sato T, Yagishita N, Coler-Reilly A, Uchimaru K, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

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

Daily Prednisolone Slows the Progression of HAM/TSP. ポスター, Coler-Reilly A, Sato T, Matsuzaki T, Nakagawa M., Niino M, Nagai M, Nakamura T., Takenouchi N, Araya N, Yagishita N, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

A New Index Describing Urinary Dysfunction in Patients with Human T-lymphotropic Virus Type 1-associated Myelopathy. ポスター, Yamakawa N, Amano S, Kawakami H, Yamashita H, Yagishita N, Araya N, Sato T, Takata A., Matsuo T., Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Progression Patterns of Osame's Motor

Disability Score for HAM/TSP Patients. ポスター, Inoue E., Coler-Reilly A, Araya N, Yagishita N, Sato T, Takata A., Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

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

Development of a New Assay for Quantification of HTLV-1 Proviral DNA. ポスター, Higashikuse Y, Nagai G, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

High Risk with Human T-cell Leukemia Virus Type 1 for HTLV-1 Associated Myelopathy after Living Kidney Transplantation in Japan. ポスター, Yuzawa K., Matsuoka M, Yamano Y., Ichimaru N, Nishikido M, Shibagaki Y, Sugitani A, Nakamura N, Mieno M, Yamauchi J. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

IL-10-mediated Signals as a Switch to Proliferation in HTLV-1-infected T Cells. 口頭, Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Ito S, Sato T, Yamano Y., Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Comparative Transcriptome Analysis of HTLV-1-infected Cells and ATL Cells. ポスター, Yamagishi M, Nakano K,

Fujikawa D, Kobayashi S, Araya N, Sato T, Yagishita N, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Yamano Y, Watanabe T, Uchimaru K. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Biomarkers for Predicting Treatment Response in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). ポスター, Tamaki K, Sato T, Coler-Reilly A, Inoue E, Tsugawa J, Yamano Y, Tsuboi Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Effect of Biologic Agents on HAM/TSP with Rheumatoid Arthritis. ポスター, Matsuzaki T, Saito M, Yamano Y, Nagai M, Takashima H, Izumihara T, Yoshitama T, Kubota R. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Investigation of Human Leukocyte Antigen on Human T-Lymphotropic Virus Type-1 Associated Myelopathy (HAM) by the Rare Disease Bank. ポスター, Tada M, Yamano Y, Sato T, Sasaki M, Sakate R, Hinomura A, Hirata M, Tanaka H, Kojima H, Kohara A, Matsuyama A. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

The Development of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Myelopathy (HAM)-Mimicking Myelitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Type Adult T-cell Leukemia-lymphoma (ATL). ポスター, Kawano N, Yamano Y, Kawano S, Kawamata T, Yoshida S, Kuriyama T, Uchimaru K, Marutsuka K, Minato S, Yamashita K, Ochiai H, Shimoda K, Ishikawa F, Kikuchi I. 18th

International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

HAM の分子病態解明による治療薬開発の新展開, 口頭, 山野嘉久. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HAS-Flow 法を用いた ATL 発症高危険度患者の予測, 口頭, 新谷奈津美、佐藤知雄、八木下尚子、高橋克典、内丸薫、山野嘉久. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

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

HAM 患者に対する経口ステロイド維持療法の長期的効果, 口頭, 佐藤知雄、Ariella Coler-Reilly、新谷奈津美、八木下尚子、中村龍文、永井将弘、新野正明、竹ノ内徳博、中川正法、松崎敏男、山野嘉久. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

HAM 患者における治療効果を予測するバイオマーカーの検討, ポスター, 玉木慶子、佐藤知雄、津川潤、山野嘉久、坪井義夫. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

希少難病 HAM の分子病態解明による治療薬開発の新展開, 口頭, 山野嘉久. 第 1 回日本臨床薬理学会関東・甲信越地方会, 2016 年 9 月 3 日, 国内.

HAM の CCR4 モノクローナル抗体療法, 口頭,山野嘉久. 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016 年 11 月 3 日 ~ 5 日 [4 日], 国内.

生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについて. 口頭, 山野嘉久. 第 53 回大阪

腎移植病理組織研究会, 2016年11月11日, 国内.

HAM患者レジストリ「HAMねっと」による難病医療の向上を目指して. 口頭, 山野嘉久. AMED 連携シンポジウム, 2017年1月6日, 国内.

HAMにおけるATLの合併率、発症率および高リスク群に関する解析. 口頭, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 八木下尚子, 渡邊俊樹, 内丸薫, 山野嘉久. 厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成28年度合同班会議, 2017年1月18~19日, 国内.

HAMの新しい排尿障害重症度評価指標の提案. 口頭, 山川奈津子, 天野佐亞哉, 川上仁美, 山下瞳, 八木下尚子, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 松尾朋博, 山野嘉久. 厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成28年度合同班会議, 2017年1月18~19日, 国内.

山野嘉久. 医師主導の開発: 市販薬の追加適応獲得, 平成28年度大阪大学MEIプロフェッショナルコース, 2017年1月14日, 国内.

鈴木貴久, 梅北邦彦, 福井翔一, 岩本直樹, 中村英樹, 岡田覚丈, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 塚田敏昭, 坪井雅彦, 松岡直樹, 中島宗敏, 植木幸孝, 江口勝美, 日高利彦, 岡山昭彦, 川上純. 抗HTLV-1抗体の有無が関節リウマチに対する抗TNF療法への反応性に与える影響についての検討: 多施設共同研究. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 関節リウマチの治療: 感染症. W55-1. 2016. (4月21-23日), 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜)

岡山昭彦, 梅北邦彦, 川上純. HTLV-1陽性関節リウマチ患者診察の留意点. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 臨床に役立つ感染症とリウマチ性疾患の関連. S9-2. 2016. (4月21-23日), 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜)

梅北邦彦, 宮内俊一, 野村創, 梅木一美, 橋倉悠輝, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子,

岩尾浩昭, 小村真央, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1感染細胞による関節リウマチ滑膜細胞の活性化機構. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016. (8月26-28日発表), 鹿児島県鹿児島市, 鹿児島県市町村自治会館)

Umekita K, Hashikura Y, Umeki K, Yamamoto I, Nomura H, Okayama A. Exosome Derived From HTLV-1 Infected Cell Acts As Inflammatory Mediator to Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast. 第18回国際ヒトレトロウイルスHTLV会議. 2017. (3月7-10日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)

Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, Kawakami A. Biologics Have No Effects to Human T-Lymphotropic Virus type-1 (HTLV-1)-Infected Cell Line from a Patient with HTLV-1-Associated Myelopathy. 第18回国際ヒトレトロウイルスHTLV会議. 2017. (3月7-10日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)

梅北邦彦, 日高利彦, 宮内俊一, 橋場弥生, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 小村真央, 岩尾浩昭, 高城一郎, 西英子, 甲斐泰文, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1陽性関節リウマチ患者の臨床的検討. 第53回九州リウマチ学会. 2017. (3月11-12日), 大分県別府市, 別府ビーコンプラザ)

中村英樹, 川上純. HTLV- とシェーグレン症候群の関連について. 第60回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016/4/21-23.

福井翔一, 中村英樹, 高橋良子, 長谷川寛雄, 川上純. HTLV- 感染細胞に対するTNF阻害剤の影響. 第60回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016/4/21-23.

橋場弥生, 西英子, 甲斐泰文, 黒田宏, 梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. 関節リウマチに対するインフリキシマブ治療中に発症したくすぶり型ATLの1例. 第53回九州リウマチ学会. 2017. (3月11-12日),

大分県別府市, 別府ビーコンプラザ)

松尾朋博、佐藤克也、中村龍文、宮田康好、酒井英樹：HTLV-I 関連脊髄症に随伴する神経因性過活動膀胱に対するプロスルチアミン経口薬の効果．第 28 回日本神経免疫学会学術集会、2016 年 9 月、長崎．

HAM 発症に關与する宿主防御因子と HTLV-1 ウイルス遺伝子の解析. 野妻智嗣, 松浦英治, 松崎敏男, 児玉大介, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博, 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016/8/28

Effects of Host Restriction Factors and the HTLV-1 Subtype on Susceptibility to HAM/TSP. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Kodama D, Kubota R, Izumo S, Takashima H, 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, 2017/3/7

Koju Kamoi, Mitsuhiro Ide, Manabu Mochizuki, Kaoru Uchimaruru, Arinobu Tojo, Kyoko Ohno –Matsui. ポスター Human T-cell leukemia virus type 1 uveitis in non-endemic metropolitan regions. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses. 2017.3.7 国内

Chenxi Wei, Koju Kamoi, Naoko Ando, Kyoko Ohno-Matsui. ポスター HTLV-1 virus infection to intraocular tissues contribute to the development of HTLV-1 uveitis. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses. 2017.3.7. 国内

安藤尚子, 鴨居功樹, 魏辰茜, 大野京子. ポスター HTLV-1 ぶどう膜炎発症における HTLV-1 感染細胞と眼内組織の関与. 第 3 回日本 HTLV-1 学会. 2016.08.27 国内

鴨居功樹、内丸薫、東條有伸、藤重夫、吉村亮一、大野 京子. ポスター 第 3 回日本 HTLV-1 学会. ATL 患者における対してメトトレキセート硝子体注射と放射線照射の併用による眼局所治療が有効であ

った一例. 2016.08.27 国内

鴨居功樹、安藤尚子、魏辰茜、堀江真太郎、大野京子. ポスター 成人 T 細胞白血病細胞の眼浸潤における網膜色素上皮細胞の関与. 2016.04.07 国内

中島孝. 4th World Centenarian Initiative, 第2回 弘前医療技術イノベーションシンポジウム、「HAL 医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か」(弘前大学医学部コミュニケーションセンター 2016.5.1)

中島孝. 第 57 回日本神経学会学術大会 「HAL 医療用下肢タイプの治験をめくって」(神戸国際展示場 2016.5.20)

中島孝. 第 57 回日本神経学会学術大会 シンポジウム講演「神経筋疾患に対するサイバニックニューロリハビリテーション：robot suit HAL の臨床」(ポートピアホテル 2016.5.21)

中島孝. 第57回日本神経学会学術大会 教育プログラム「神経・筋難病患者の歩行障害に対するロボットスーツHALの臨床効果について」(神戸国際会議場 2016.5.21)

中島孝. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会「HAL医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションについて」(国立京都国際会館 2016.6.11)

中島孝. 第2回リハビリテーション先端機器研究会「医療機器-HAL医療用下肢タイプによるサイバーニックニューロリハビリテーションについて」(国立京都国際会館 2016.6.12)

中島孝. 東京女子医科大学医学部人間関係教育 医学教養講義「ロボットスーツ HALの医療への応用」(東京女子医科大学 2016.6.29)

中島孝. 第7回PADMシンポジウム「ロボットスーツHAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法について」(品川インターシ

テイ 2016.7.2)

中島孝. 第27回日本末梢神経学会学術集会「末梢神経・中枢・Hybrid Assistive Limbのinteractive BiofeedbackによるCybernetic neurorehabilitationとは何か - 治験結果を通して」(大阪国際会議場 2016.8.26)

中島孝. 第6回 レギュラトリーサイエンス学会学術総会「運動機能改善装置の臨床評価指標と実用化における課題 - ロボットスーツHALの医療機器承認の経験から」(一橋大学一橋講堂2016.9.10)

中島孝. 次世代AIを考える 意見交換会「AIとウェアラブルロボットと神経可塑性をめぐって 人との接続のために人の主観評価を組み込むために」(神戸臨床研究情報センター 2016.10.3)

中島孝. 平成28年度神経・筋疾患研修会「神経筋難病に対する新たなニューロリハビリテーションについて HALを用いた歩行運動療法」(国立病院機構柳井医療センター2016.10.21)

中島孝. 第67回佐賀リハビリテーション研究会「ロボットスーツHALの医療機器承認とニューロリハビリテーション」(アバンセ・ホール2016.10.22)

中島孝. 第16回神奈川脳神経科医学会学術集会「HAL医療用下肢モデル：現状と未来」(ホテル横浜キャメロットジャパン 2016.10.27)

中島孝. 神経内科勉強会「ロボットスーツHAL」(済生会神奈川県病院 2016.10.27)

中島孝. 第51回臨床研究教育セミナー「HAL医療用下肢タイプ：現状とこれから」(国立病院機構名古屋医療センター 2016.11.9)

中島孝. 第51回日本脊髄障害医学会「HAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法の適応拡大に向けて」(幕張メッセ 2016.11.10)

中島孝. 第40回日本高次脳機能障害学会学術集会「ロボットスーツHALの臨床：サイバニックニューロリハビリテーションによる運動学習とは何か？」(キッセイ文化ホール 2016.11.11)

中島孝. 第2回北海道ロボットスーツHAL研究会「HAL医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か 検証と課題」(東京ドームホテル札幌 2016.11.12)

中島孝. 第3回つくばロボットスーツHALシンポジウム「HAL医療用下肢タイプによるサイバニクス治療とは何か ~ 治験と今後 ~」(筑波大学 2017.2.14)

中島孝. 第62回苫小牧リハビリテーション研究会「ロボットスーツHALによるニューロリハビリテーション(サイバニクス治療)とは何か？」(グランドホテルニュー王子 2017.2.18)

中島孝. 第2回医工連携人材育成セミナー「HAL医療用下肢タイプの治験実施とその後について」(伊藤忠メディカルプラザ 2017.2.25)

中島孝. 公明党 厚生労働部会・医療制度委員会ロボット産業振興推進PT合同会議「HAL医療用下肢タイプの医療機器治験の責任医師：治験調整医師から 治療法についての説明と普及に関する課題について」(参議院会館 2017.3.7)

Nakajima T. DIJ Workshop Humans & Machines in Medical Contexts: Case Studies from Japan 「Cybernetic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb (HAL) to enhance functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases」(上智紀尾井坂ビル 2017.3.31)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

HTLV-1 関連炎症性疾患を治療する  
医薬組成物  
特願 2016-158190  
出願日：平成 28 年 8 月 10 日

HTLV-1 関連脊髄症を治療すること  
に用いるための医薬組成物  
特願 2017-007887  
出願日：平成 29 年 1 月 19 日

HTLV-1 関連脊髄症の予防または治療剤  
登録番号：特許第 6024006 号  
登録日：平成 28 年 10 月 21 日

排尿障害の予防・治療剤  
登録番号：特許第 6032681 号  
登録日：平成 28 年 11 月 4 日

排尿障害の予防・治療剤(特許取得、公開  
番号 WO2013-084532)。

2. 実用新案登録  
なし

3. その他

社会活動、啓蒙活動

山野嘉久. 厚生労働省 第 10 回 HTLV-1  
対策推進協議会, 平成 28 年 7 月 8 日.

山野嘉久. 厚生労働省 第 11 回 HTLV-1  
対策推進協議会, 平成 29 年 3 月 22 日.

山野嘉久. HAM について～より良い治療  
を目指して～. 平成 28 年度 HTLV-1 対策

講演会「知りましょう！HTLV-1 のこと～  
ヒト T 細胞白血病ウイルスとは～」,  
2016 年 12 月 18 日, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 って何？第 40 回聖マ  
リアンナ医科大学公開講座, 2017 年 1 月  
25 日, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防, 平成  
28 年度不妊・不育・HTLV-1 相談に関す  
る研修, 2017 年 2 月 22 日, 国内.

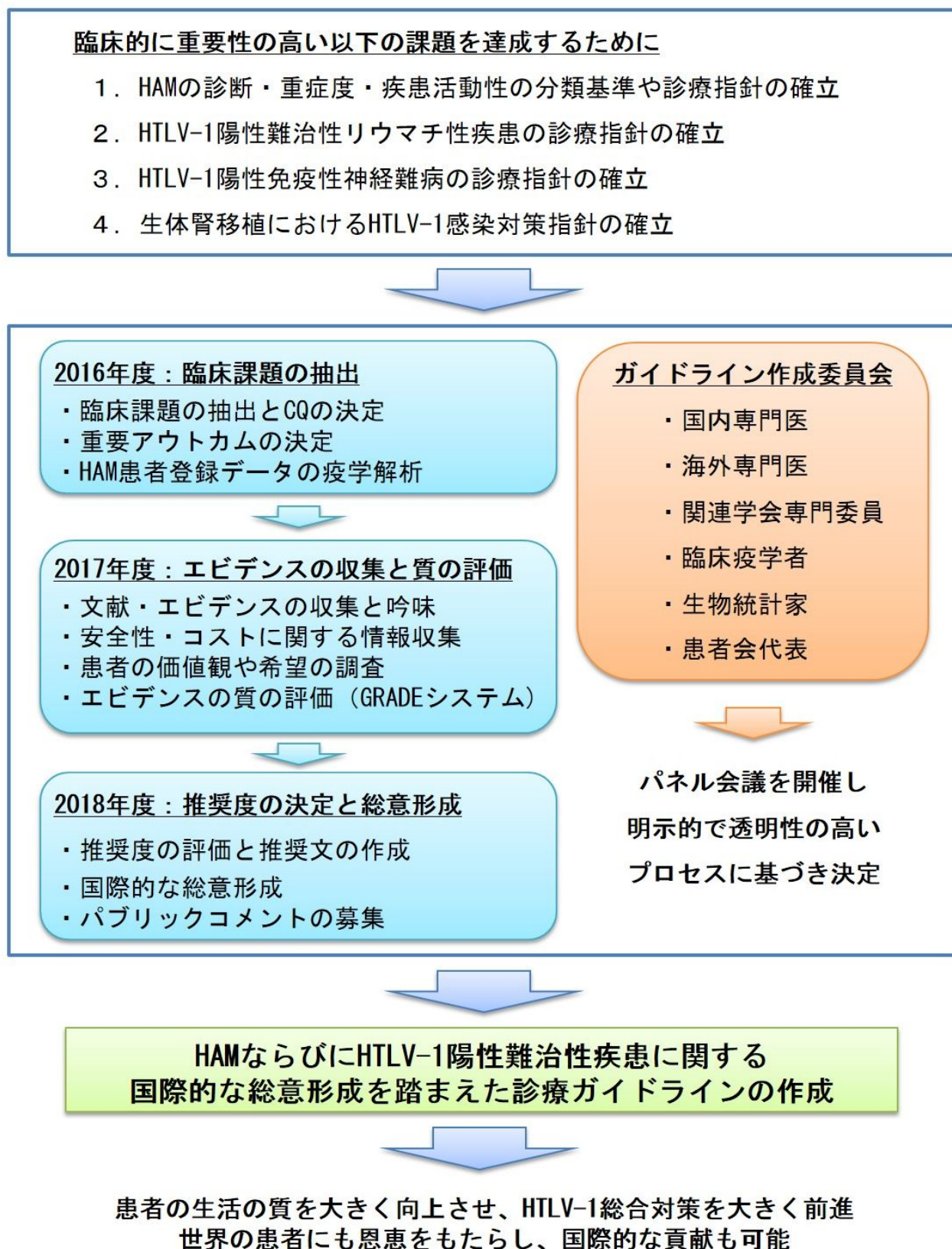
山野嘉久. HTLV-1 の基礎知識と最新情  
報について、キャリア妊産婦・患者への  
支援について, 平成 28 年度山梨県 HTLV-  
1 母子感染予防対策研修会, 2017 年 3 月  
14 日, 国内.

山野嘉久. HAM について, 第 1 回  
HTLV-1 治療研究講演会・第 1 回スマイル  
リボン全国大会, 2017 年 3 月 8 日, 国内.

中島孝. 第 1 回 HTLV-1 治療研究講演会、  
第 1 回スマイルリボン全国大会「ロボッ  
トスーツ HAL の HAM に対する適応拡大治験  
への参加の御願い」(ホテルグランドア  
ーク半蔵門 2017.3.8)

山野嘉久(大会長). 第 18 回国際ヒトレ  
トロウイルス HTLV 会議 (18th  
International Conference on Human  
Retrovirology: HTLV and Related  
Viruses), 7-10 March 2017, ホテルグ  
ランドアーク半蔵門 [学会運営・厚生労働  
省後援]

図1 流れ図



臨床的に重要性の高い以下の課題を達成するために

1. HAMの診断・重症度・疾患活動性の分類基準や診療指針の確立
2. HTLV-1陽性難治性リウマチ性疾患の診療指針の確立
3. HTLV-1陽性免疫性神経難病の診療指針の確立
4. 生体腎移植におけるHTLV-1感染対策指針の確立

2016年度：臨床課題の抽出

- ・ 臨床課題の抽出とCQの決定
- ・ 重要アウトカムの決定
- ・ HAM患者登録データの疫学解析

2017年度：エビデンスの収集と質の評価

- ・ 文献・エビデンスの収集と吟味
- ・ 安全性・コストに関する情報収集
- ・ 患者の価値観や希望の調査
- ・ エビデンスの質の評価（GRADEシステム）

2018年度：推奨度の決定と総意形成

- ・ 推奨度の評価と推奨文の作成
- ・ 国際的な総意形成
- ・ パブリックコメントの募集

ガイドライン作成委員会

- ・ 国内専門医
- ・ 海外専門医
- ・ 関連学会専門委員
- ・ 臨床疫学者
- ・ 生物統計家
- ・ 患者会代表

パネル会議を開催し  
明示的で透明性の高い  
プロセスに基づき決定

HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する  
国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成

患者の生活の質を大きく向上させ、HTLV-1総合対策を大きく前進  
世界の患者にも恩恵をもたらし、国際的な貢献も可能

**HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2018**

**スコープ**

**（素案）**

Ver.0.10, 2016年10月30日

Ver.0.20, 2017年01月04日

Ver.0.21, 2017年01月19日

Ver.0.22, 2017年03月05日

Ver.0.23, 2017年03月31日



## スコープ(案)

### 1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

#### 1) タイトル

HAM 診療ガイドライン

#### 2) 目的

本診療ガイドラインは、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) や HTLV-1 陽性難治性疾患の患者の診療において、患者の予後を改善させるために情報を整理して提示し、また重要な臨床課題についてはこれまでに与えられた利用可能なエビデンスを解釈し、それに基づいて診療の実態や患者の価値観を踏まえた上で適切な臨床上の判断を行うために情報や推奨を提供することを目的とするものである。

#### 3) 対象

本診療ガイドラインの利用者としては、HAM や HTLV-1 陽性難治性疾患の診療に従事する専門医が主であるが、非専門医 (総合診療医、家庭医、一般医、他領域専門医など)、看護師、薬剤師、理学療法士、検査技師などの医療従事者、ならびに患者やその家族を想定している。

#### 4) 治療目標

- 身体機能の長期予後の改善ならびに生命予後の改善を目指す

#### 5) 治療方針

- 身体機能障害をできるだけ速やかに改善し、改善した状態を長期間維持する
- 合併症の適切な管理によって QOL の改善に努める
- 薬剤の適正使用により有害事象の発現を予防あるいは低減し、生じた場合は適切に対応する
- 治療法の選択には患者と情報を共有し、協働的意思決定を行う

#### 6) 作成方針

本ガイドラインは、3つの章から構成する。第1章ではHAM患者やHTLV-1陽性難治性疾患患者を診療する上で基本となる包括的情報を記載し、第2章では検査・治療における重要な判断についてCQとしてエビデンスや疫学調査に基づく記載(推奨)をする。第3章では、エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題について、Q&A形式でガイドライン作成委員会にて合意を得た内容を解説する。また、参照文献は日本語論文も採用する、未承認薬も扱うがその旨を明記する、日本神経学会を通じてパブリックコメントを求める、CQは検査と治療に限定する。

#### 7) 重要臨床課題 (検討中)

##### a. HAM について

1. HAM患者において、プレドニゾロン内服の継続投与は長期予後の改善に有用か？
2. HAM患者において、インターフェロン注射の継続は長期予後の改善に有用か？

3. HAM 患者において、メチルプレドニゾンパルス療法の間欠的投与は長期予後の改善に有用か？
4. 疾患活動性の高い急速進行期の HAM 患者において、メチルプレドニゾンパルス療法の投与は、非投与に比較して、急速進行の抑制に有用か？
5. 疾患活動性の高い急速進行期の HAM 患者において、メチルプレドニゾンパルス療法の投与は、プレドニゾン内服に比較して、急速進行の抑制に有用か？
6. 疾患活動性が中程度の HAM 患者において、ステロイド内服治療とインターフェロン α 治療のどちらが推奨されるか？
7. 疾患活動性が低い HAM 患者において、どのような治療が推奨されるか？
8. HAM 患者において、自己導尿はどのような患者に推奨されるか？
9. HAM 患者において、補装具はどのような患者に推奨されるか？
10. HAM 患者において、ロボットスーツ HAL の歩行訓練はどのような患者に推奨されるか？
11. HAM 患者において、血液・髄液検査はどのような項目を実施すれば良いか？
12. HAM 患者において、深部静脈血栓症の検査や治療はどのような際に推奨されるか？

#### b. HTLV-1 陽性の免疫性難病患者における免疫抑制療法のリスクについて

1. HTLV-1 陽性の免疫性疾患患者では、ATL のスクリーニング検査が推奨されるか？
2. HTLV-1 感染が判明していない免疫性疾患患者において、治療開始前に HTLV-1 抗体検査を行うことが推奨されるか？
3. ATL 合併の免疫性疾患患者では、ステロイド治療、DMARDs、免疫抑制剤、生物学的製剤の治療は実施可能か？
4. HAM 合併の免疫性疾患患者では、ステロイド治療、DMARDs、免疫抑制剤、生物学的製剤の治療は実施可能か？
5. HU 既往（合併を含む）の免疫性疾患患者では、ステロイド治療、DMARDs、免疫抑制剤、生物学的製剤の治療は実施可能か？
6. HTLV-1 陽性の免疫性疾患患者では、HTLV-1 プロウイルス量の測定は推奨されるか？
7. HTLV-1 陽性の患者では、免疫抑制療法は実施可能か？
8. HTLV-1 感染の有無は、免疫性難病患者の治療効果に影響するか？

#### c. 生体腎移植における HTLV-1 感染のリスクについて

1. 生体腎移植希望のドナーおよびレシピエントに HTLV-1 検査は推奨されるか？
2. HTLV-1 陽性のドナーおよびレシピエントにおいて腎移植前に ATL スクリーニング検査は推奨されるか？
3. HTLV-1 陽性のドナー and/or レシピエントにおいて生体腎移植は推奨されるか？

### **8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト (検討中)**

#### a. HAM について

1. HAM 患者において、プレドニゾン内服の継続投与は、推奨されるか？

2. HAM 患者において、インターフェロン 注射治療の継続は、推奨されるか？

b. HTLV-1 陽性の免疫性難病患者における免疫抑制療法のリスクについて

1. HTLV-1 陽性の免疫性疾患患者では ATL のスクリーニング検査が推奨されるか？
2. HTLV-1 感染が判明していない免疫性疾患患者において、治療開始前に HTLV-1 抗体検査を行うことが推奨されるか？

c. 生体腎移植における HTLV-1 感染のリスクについて

1. 生体腎移植希望のドナーおよびレシピエントに HTLV-1 検査は推奨されるか？
2. HTLV-1 陽性のドナーにおいて腎移植前に ATL スクリーニング検査は推奨されるか？
3. HTLV-1 陽性のレシピエントにおいて腎移植前に ATL スクリーニング検査は推奨されるか？
4. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植は推奨されるか？
5. HTLV-1 陽性ドナーから陽性レシピエントへの生体腎移植は推奨されるか？
6. HTLV-1 陰性ドナーから陽性レシピエントへの生体腎移植は推奨されるか？

## 2. システマティックレビューに関する事項

### 1) 実施スケジュール

- ・文献検索は 1 か月、文献の選出に 2 か月
- ・エビデンス総体の評価と統合に 2 か月

### 2) エビデンスの検索

#### a) エビデンスタイプ

システマティックレビュー論文が極めて乏しい領域であるため、採用条件を満たすシステマティックレビュー論文は採用するが、原則として個別研究論文を検索する。また、論文化の間に合わない比較対照群のある観察研究結果（論文化されることを前提とする）も、採用条件を満たせば採用する。

個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究（対照群のある）、ケースシリーズ研究を検索の対象とする。

#### b) データベース

個別研究論文については、Medline、医中誌 web、CENTRAL

#### c) 検索の基本方針

介入の検索に関しては、PICO フォーマットを用いる。P と I と研究デザインの組み合わせが基本で、時に C も特定する。O については特定しない。

#### d) 検索対象期間

すべてのデータベースについて、2017 年 12 月末まで。

### 3) 文献（エビデンス）の選択基準・除外基準

システマティックレビュー論文が存在する場合でも、原則、個別研究論文を対象として、新た

にシステマティックレビューを実施する。新たなシステマティックレビューでは、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究（対照群のある）比較対照群のある観察研究結果（論文化されることを前提とする）を対象とし、ケースシリーズ研究はあくまでも参考とする。なお、採用条件を満たす論文化の間に合わない比較対照群のある観察研究結果（論文化されることを前提とする）以上のエビデンスがない場合は、システマティックレビューは実施しない。

#### 4) エビデンスの評価と統合の方法

個々の研究のバイアスリスク評価には、Cochrane の評価ツールを利用し、エビデンス総体の評価には GRADE アプローチ（GRADE Handbook）の方法に原則として基づく。効果指標の統合は、質的な統合を基本とし、適切な場合は量的な統合も実施する。

### 3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項

#### 1) 推奨作成の基本方針

- ・ 推奨の決定は、ガイドライン作成グループ（GDG）のパネル会議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。
- ・ 推奨の決定は、エビデンスの評価と統合で作成された資料を参考に、「アウトカム全体にわたる総括的なエビデンスの確実性」、「望ましい効果と望ましくない効果のバランス」、「患者の価値観と希望」、「実態調査結果」、「資源の利用（コスト）」などを考慮して行う。
- ・ 具体的には、システマティックレビューによって作成された Evidence Profile や Summary of Findings (SoF) tableなどを参考に、Evidence to Decision (EtD) Framework を用いて、推奨とその強さを決定する。

#### 2) 最終化

- ・ 追加すべき事項（活用方法、評価方法など）を記載し、草案を作成する。
- ・ 草案に対して、外部評価、およびパブリックコメントを募集する
- ・ 上記評価を参考にして、診療ガイドラインを最終化する。

#### 3) 外部評価の具体的方法

- ・ 外部評価委員が個別にコメントを提出する。  
GDGは、各コメントに対して診療ガイドラインの内容を変更する必要性を討議して、対応を決定する。
- ・ パブリックコメントに対しても同様に、GDGは、各コメントに対して診療ガイドラインの内容を変更する必要性を討議して、対応を決定する。

#### 4) 公開の予定

- ・ 外部評価、パブリックコメントへの対応が終了したら、日本神経学会ガイドライン統括委員会が公開の最終決定をする。
- ・ 公開の方法は、GDGとガイドライン統括委員会が協議の上決定する。

## HAM 診療ガイドライン 2018 (目次素案)

### 第 1 章 バックグラウンドクエスチョン (HAM 患者を診療する上での基本情報を包括的に記載)

1. HTLV-1 について
  - 1) HTLV-1 とは
  - 2) HTLV-1 の疫学・感染経路
  - 3) HTLV-1 に起因する HAM 以外の疾患の概要
    - a) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)
    - b) HTLV-1 ぶどう膜炎 (HU)
    - c) その他 (シェーグレン症候群など)
  - 4) HTLV-1 感染の診断
  - 5) HTLV-1 感染者 (無症候性キャリア) の診療方法や検査について
  - 6) HTLV-1 感染者における ATL スクリーニング検査の方法について
  - 7) 生体腎移植における HTLV-1 感染のリスクと疫学について
  
2. HAM について
  - 8) 疾患概念・疫学・要因
  - 9) 診断基準
  - 10) 検査
  - 11) 画像所見
  - 12) 症状・症候
  - 13) 臨床的重症度評価指標と重症度分類
  - 14) 経過・疾患活動性分類
  - 15) 合併症
  - 16) 薬物治療
  - 17) 運動療法
  - 18) 神経因性膀胱の検査と治療
  - 19) その他の合併症に対する治療
  - 20) 社会福祉支援、患者会情報、関連情報サイト

### 第 2 章 フェアグラウンドクエスチョン

(検査・治療における重要な CQ についてエビデンスに基づく推奨をする)

### 第 3 章 Q&A

(エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題について、Q&A 形式でガイドライン作成委員会にて合意を得た内容を解説する)

## 第2章の構成（案）

- CQ
- 推奨（GRADE, 推奨の強さ、エビデンスの確信性）
- 付帯事項
  - 1．背景、この問題の優先度
  - 2．解説
  - 3．パネル会議
    - 1. アウトカム全般に関するエビデンスの質はどうか？
    - 2. 利益と害のバランスはどうか？
    - 3. 患者の価値観や好みはどうか？
    - 4. 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？
    - 5. 推奨のグレーディング
  - 4．関連する他の診療ガイドラインの記載
  - 5．治療のモニタリングと評価
  - 6．今後の研究の必要性
  - 7．文献検索式と文献選択
  - 8．本 CQ で対象とした論文

といった構成で、

各 CQ について上記内容を記載する。

## 作成体制(案) HTLV-1 関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン作成委員会委員一覧

監修:

日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、日本 HTLV-1 学会

総括: 日本神経学会ガイドライン総括委員会

編集: 「HAM 診療ガイドライン 2018」作成委員会

委員長: 山野嘉久・聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

委員

岡山昭彦・・・宮崎大学 医学部内科学講座 免疫感染病態学分野

鴨居攻樹・・・東京医科歯科大学 眼科

川上純・・・長崎大学大学院 先進予防医学講座

湯沢賢治・・・国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室

内丸薫・・・東京大学大学院 新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 病態医療科学分野

久保田龍二・・・鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター

郡山達男・・・広島市立病院機構広島市立リハビリテーション病院 脳神経内科

中島孝・・・国立病院機構新潟病院 神経内科

中村龍文・・・長崎国際大学 人間社会学部社会福祉学科

松浦英治・・・鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経病学講座神経内科・老年病学

松尾朋博・・・長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 泌尿器科学

松崎敏男・・・大勝病院 神経内科

村井弘之・・・国際医療福祉大学 医学部神経内科

法化図陽一・・・大分県立病院 神経内科

松下拓也・・・九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野

遠藤寿子・・・国立病院機構新潟病院 神経内科

梅北邦彦・・・宮崎大学 医学部内科学講座 免疫感染病態学分野

山内淳司・・・横浜市立大学附属病院 腎臓・高血圧内科

八木下尚子・・・聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター (事務担当者)

評価調整委員

日本神経学会、日本神経治療学会:

亀井聡・・・日本大学 神経内科学

日本神経免疫学会:

吉良潤一・・・九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野

日本神経感染症学会:

中川正法・・・京都府立医科大学大学院医学研究科 医療フロンティア展開学

日本 HTLV-1 学会:

渡邊俊樹・・・聖マリアンナ医科大学大学院 先端医療開発学

システマティックレビュー委員

井上永介・・・聖マリアンナ医科大学 医学部医学教育文化部門 医学情報学

佐藤知雄・・・聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

高田礼子・・・聖マリアンナ医科大学 医学部予防医学

長谷川大輔・・・聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

新谷奈津美・・・聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

外部委員

中山健夫・・・京都大学大学院 健康情報学 (診療ガイドライン作成方法専門家)

その他、臨時委員等

石母田衆(患者会代表)・・・アトムのか

菅付加代子(患者会代表)・・・スマイルリボン

ATL、HAM原因ウイルス

患者と研究者  
撲滅へ交流会

スマイルリボン全国大会



鹿児島など西日本に患者が多い成人T細胞白血病(ATL)と神経難病HAMの原因ウイルス「HTLV-1」の撲滅に取り組むNPO法人スマイルリボン(鹿児島市)の全国大会が、

東京都内であった。関連ウイルスの研究者が集まる国際学会に合わせて開かれ、患者らは活動をアピールした。

7、10日にあった国際ピトレトロウイルスHTLV会議で会長を務めた山野嘉久・聖マリアンナ医科大学教授が、患者と国内外の研究者が直接交流する機会を作ろうと8日に企画。約150人が集まった。スマイルリボンの菅付加代子代表は大会後、「外国の研究者から現地で患者会を作りたいという声も出た。私たちの活動を海外に発信することも考えたい」と話した。

研究者側はHTLV-1治療研究の最前線を講演したほか、臨床試験への協力を呼び掛けた。山野教授は講演で、発症後の進行状況は患者によって大きく異なると指摘し、「患者と協力して治療法を作りたい」と述べた。

国際学会には23カ国から患者を含め約420人が参加した。(種子島時大)

HTLV-1の患者と研究者が交流したスマイルリボンの全国大会 東京

18th International Conference on  
Human Retrovirology

**HTLV  
&LV  
Related Viruses**

March 7-10, 2017  
Hotel Grand Arc Hanzomon  
Tokyo, Japan

For more information  
<http://htlv2017.org>



## HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」によるリアルワールドデータを活用した 新たな HAM の排尿障害重症度分類の策定

研究協力者 氏名 : 山川奈津子  
所属機関: 聖マリアンナ医科大学  
職名 : 医学部生

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  
役職 : 講師

### 研究要旨

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、全国の患者数が約 3000 名の希少な難治性疾患である。HAM の症状 1 つに排尿障害があるが、その症状の進行には個人差がある。また症状が重症化すると導尿やバルーン留置が必要となり生活の質を大きく損なうため、排尿障害の管理や治療法の開発のためにも HAM の正確な排尿障害の状態を把握する必要があるが、これまで HAM に特化した排尿障害の評価指標は存在しなかった。

そこで本研究では、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」により集積した情報を活用し、HAM の新たな排尿障害評価指標を確立することを試みた。HAM ねっとに 2015 年 12 月末までに登録し、既存の排尿障害を評価する指標である OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOL の 4 つの既存の排尿障害評価指標について電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、449 名のデータについて解析を行った。調査結果を基に、主に因子分析の手法により既存の指標から HAM の排尿障害の重症度評価に有用な項目のみを抽出し、新規に HAM の排尿障害重症度評価指標を作成、その新たな指標の性能を検証したところ、信頼性・妥当性が担保された良好な指標であることが確認された。

以上の結果から、新指標を用いることで、HAM の排尿障害重症度のより正確な評価や、世界的な指標の統一が可能となり、HAM 患者の診療環境の向上や研究の推進に大きく貢献することが期待できる。

### A. 研究目的

HAM の中核症状の一つである排尿障害は、症状、進行度、治療状態が患者によって様々であり、これらを把握するためには排尿障害の重症度評価が必要となる。しかし、現在は HAM に特化した排尿障害の評価指標は確立しておらず、信頼性や妥当性の検証がなされていない簡易的な指標が用いられているの

みであり<sup>1) 2)</sup>、これらが HAM の示す様々な排尿障害の症状を正確に評価しているかは不明である。このことは、研究や診療の妨げになっているため、信頼性と妥当性が検証された新しい評価指標の確立が望まれる。

そこで本研究では、HAM に特化した客観的かつ定量的な排尿障害の新指標を作成するために、400 名以上の登録者を有する

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の登録者を対象として、頻尿、尿漏れ、排尿困難、夜間頻尿による QOL をそれぞれ評価する、国際的な既存の排尿障害の評価指標である Overactive bladder syndrome score<sup>3)</sup> (以下 OABSS)、International consultation on incontinence questionnaire short form<sup>4)</sup> (以下 ICIQ-SF)、International prostate symptom score<sup>5)</sup> (以下 I-PSS)、Nocturia quality of life questionnaire<sup>6)</sup> (以下 N-QOL) の 4 つの指標を用いた調査を行い、さらにそのデータに基づいて、HAM の排尿障害の重症度を評価するために有用な必須項目を抽出して新指標を作成し、その信頼性と妥当性を評価し HAM の新しい排尿障害重症度評価指標を提案することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 対象

HAM ねっとに 2015 年 12 月末までに登録され、OABSS (4 項目、0~15 点、高いほど悪い) ICIQ-SF (4 項目、0~21 点、高いほど悪い) I-PSS (7 項目、0~35 点、高いほど悪い) N-QOL (13 項目、0~100 点、低いほど悪い) の 4 つの既存の排尿障害評価指標の日本語版 (表 1) を用いた聞き取り調査を行った 449 名の患者を本研究の対象とした。表 2 に対象者の背景を記した。449 名の治療状況の内訳は、A 群: 自己導尿やバルーン留置を行っていない 322 名、B 群: 自己導尿有り・自尿有りの 11 名、C 群: 自己導尿有り・自尿無しの 104 名、D 群: バルーン留置有りの 12 名である。

### 2. 既存の排尿障害評価指標を用いた調査結果の解析

既存の指標に関する聞き取り調査データについて、治療処置による排尿障害の重症度の変化の影響を避けるために A 群のみを対象として、各指標の点数の分布、重複する質

問項目の有無、質問項目から抽出される因子の評価を行った。

### 3. HAM における新排尿障害評価指標の作成

既存の指標に関する聞き取り調査データの解析結果をもとに、既存の指標から HAM の排尿障害の重症度を評価するために有用な必須項目を選定し、新指標を作成した。

### 4. 新排尿障害評価指標の性能評価

新指標の性能を評価するために、既存指標による聞き取り調査データのうち新指標の項目に関するデータについて、A~D の各群を対象とした新指標の点数の分布の算出、ならびに、自己導尿やバルーン留置による影響を受けていない A 群を対象とした内的整合性信頼性、因子的妥当性、構成概念妥当性、重複する質問項目の有無、点数の算出方式の妥当性の評価を行った。また、新指標の内容的妥当性について検証するために、新指標で評価される排尿障害症状と、国際禁制学会で規定された下部尿路症状分類との比較を行った。

### 5. 新排尿障害評価指標のスコア化方法の検討

新指標を、HAM の排尿障害のあらゆる治療状況の患者に適用するために、スコア化方法を考案した。さらに、A~D の各群を全て合わせた群を対象として、考案したスコア化方法による新指標の点数の分布の算出を行った。

### (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、個人情報管理者が患者 ID 番号を付与し、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する。データ解析においては ID 番号を用いることにより個人を特定できないようにし、登録患者の秘密保護には十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象者が特定可能な情報は一切含まず、また本研究の目的以外に、得られた登録患者のデータを使用することはない。これらの方法によって人権擁護、およびプライバシーの保護に最大限の注意を払い、登録者に対して最大限配慮した。

## C. 研究結果

### 1. 既存の排尿障害評価指標を用いた調査結果の解析

#### 1) 点数の分布の評価

既存の指標が HAM 患者の排尿障害の重症度を適切に反映するかどうかを評価すべく、各指標における合計点の分布（図 1～図 4）、男女別の平均点（表 3）ならびに各質問項目の点数の分布（図 5～図 8）の算出を行った。OABSS（ $n=313$ ）、I-PSS（ $n=314$ ）では合計点が分散したが（図 1, 3）、ICIQ-SF（ $n=316$ ）では 0 点（図 2）に、N-QOL（ $n=316$ ）では 100 点付近に（図 4）合計点の分布が偏っていた。合計点の分布が偏っていた指標における各質問項目の点数の分布では、ICIQ-SF では Q3 で（図 6）、N-QOL では全ての質問項目で点数が偏っており（図 8）これらの質問は患者の QOL を問うものであった。この分析により、QOL に関する項目は HAM の排尿障害の重症度評価に有用でないと判断し、以降の分析から除外した。また、ICIQ-SF と I-PSS において男女別の平均値に統計的な有意差があった（表 3）。

#### 2) 質問項目から抽出される因子の評価

各質問項目がどのような因子からどの程度影響を受けているのかを評価すべく、既存の指標について探索的因子分析を行った（表 4）。このとき、I-PSS Q7 と全く同様の文言

の質問項目である OABSS Q2、ならびに、どのような状況で尿漏れが起きるかを答える項目であり重症度の点数化がされない ICIQ-SF Q4 は重症度評価に有用でないと判断し、因子分析の対象から外した。表中の数値は、因子の質問項目に対する影響の強さを示す。この分析により、既存の指標から 3 つの因子が抽出された（表 4）。

#### 3) 重複する質問項目の有無の評価

既存の指標において、異なる指標間で重複する可能性のある質問項目を見つけるべく、質問項目間の Spearman の順位相関係数を算出した（表 5）。このとき、尿漏れの量をなし / 少量 / 中程度 / 多量の中から選択して回答する ICIQ-SF Q2 は重症度評価に有用でないと判断し、分析の対象から外した。このうち、一般的に相関がやや強い～強いと言われる 0.4 以上の順位相関係数となった質問項目の組み合わせについて、重複する質問項目がないかを確認すべく、それぞれの質問項目がどのような症状を問うものであるかを評価した（表 6）。OABSS Q1 と I-PSS Q2、OABSS Q3 と I-PSS Q4、OABSS Q4 と ICIQ-SF Q1 の組み合わせでは重複する症状を問う質問項目であった（表 6）。

#### 2 .HAM における新排尿障害評価指標の作成

以上の既存の指標を用いた調査データの解析結果をもとに、既存の指標から、HAM の排尿障害の重症度評価に有用な項目のみを抽出した（表 7）。項目の抽出は、QOL 項目は重症度評価には有用でないと考えられるので除外、回答者の主観に依存する項目（尿漏れの量をなし / 少量 / 中程度 / 多量の中から選択して回答する ICIQ-SF Q2）は除外、どのような状況で尿漏れが起きるかを答える項目であり重症度の点数化がされない ICIQ-SF Q4 は除外、重複する質問項目からは、因子分析で因子の影響がより強いものを 1 項目選択するという方針のもとに行

った。この結果、Q1～Q4として蓄尿症状について、Q5～Q8として排尿症状について問う質問項目が抽出された。合計点は各質問項目の点数を加算して、0～40点の間で算出する方式とした。

### 3. 新排尿障害評価指標の性能評価

#### 1) 点数の分布の評価

新指標がHAM患者の排尿障害の重症度を適切に反映するかどうか、ならびに、治療状況に応じて重症度の反映状況がどのように変化するかを評価すべく、既存の指標に関する聞き取り調査のデータを用いて、A～D群における新指標における合計点の分布、ならびにA群における男女別の平均点について解析を行った。A群(n=316)は、0～40点まで広く点数が分布しており、点数の偏りは認められなかった(図9)。B群(n=11)もn数が少ないものの、点数の大きな偏りはなかった(図10)。一方、C群(n=101)は、低い点数に分布が偏り(図11)。D群は全員点数が欠損値となり分布の算出ができなかった(Data not shown)。A群については、新指標のうち蓄尿症状を質問するQ1～Q4の4項目と、排尿症状を質問するQ5～Q8の4項目のそれぞれにおける点数の分布の算出も行った。蓄尿症状の4項目では0～20点までに広く点数が分布しており、点数の偏りは認められなかった(図12)。一方、排尿症状の4項目では、0,5,10,15,20点にそれぞれピークがあった(図13)。

さらに、新指標の男女差について検討した結果、男女別の平均値は統計的な有意差があった(表8)。

#### 2) 内的整合性信頼性の評価

指標の各質問項目が同じような概念を測っているかを示す内的整合性信頼性を評価すべく、新指標において、内的整合性信頼性の指標となるクロンバック係数の算出を行った。算出したクロンバック係数の値は

0.7320であった。また、内的整合性信頼性の観点から削除すべき質問項目がないかを評価するために、新指標の各質問項目を削除した場合のクロンバック係数の値を算出した。その結果、削除することでクロンバック係数の値が大きく上昇する項目は存在しなかった(表9)。

#### 3) 因子的妥当性の評価

指標の質問項目から想定した因子が抽出されるかを示す因子的妥当性を評価すべく、新指標の探索的因子分析を行った(表10)。因子分析により、Q1～Q4と、Q5～Q8からそれぞれ構成される、2つの因子が抽出された。

#### 4) 構成概念妥当性 / 重複する質問項目の有無 / 点数の算出方式の妥当性の評価

構成概念妥当性を評価すべく、新指標の質問項目間のSpearmanの順位相関係数の算出を行った(表11)。構成概念妥当性は、同一の下位尺度内の質問項目同士の相関性が他の下位尺度の質問項目との相関性よりも強いことによって示される。ここでの下位尺度は、前述の探索的因子分析で抽出された、Q1～Q4で構成される蓄尿症状、Q5～Q8で構成される排尿症状が該当する。Spearmanの順位相関係数では、新指標の各質問項目が属する下位尺度に対する相関性は高く、一方で属さない下位尺度に対する相関性は低いこと、各質問項目同士の順位相関係数において、1.0に非常に近い相関を示す項目の組み合わせ、ならびに、負の相関を示す項目の組み合わせはないことが示された。

#### 5) 内容的妥当性の評価

指標の質問項目に評価したい内容を含んでいるかを示す内容的妥当性を評価すべく、排尿障害の症状の分類に一般的に用いられる国際禁制学会で定義された下部尿路症状<sup>7)</sup>のうち、どの症状が新指標の質問項目に含まれているかを検討した。新指標の各質問項目について、国際禁制学会で定義された下部尿

路症状の分類に対応させた結果を表 12 に示す。各質問項目がどの下部尿路症状に対応するかは、抽出元の既存の排尿障害評価指標の原著論文<sup>3) 5)</sup>における記載を参考にした。

#### 4. 新排尿障害評価指標のスコア化方法の検討

新指標を、HAM の排尿障害のあらゆる治療状況の患者に適用するために、重症度の階層と新指標を組み合わせてより重症な患者ほど高い点数となるスコア化方法を考案した(図 14)。この方式では、自己導尿やバルーン留置を行っていない群は新指標に従って 0~40 点で評価、自己導尿有り・自尿有りの群は新指標で評価した点数に 40 点を加算し 40~80 点で評価、自己導尿有り・自尿無しの群は、一律 90 点、バルーン留置有りの群は一律 100 点とする。さらに、A~D の各群を全て合わせた群を対象として、考案したスコア化方法による新指標の点数の分布の算出を行った(図 15)。

#### D. 考案

本研究では、HAM 患者に対して国際的な既存の排尿障害の評価指標を用いて調査したデータに基づき、HAM の排尿障害の重症度評価に有用な項目を抽出し、新規の評価指標を作成した。さらにこの新指標の信頼性と妥当性を検証し、HAM の排尿障害症状の網羅的な評価を可能とする、客観的かつ定量的な指標を確立することができた。

新指標の項目を選定するにあたり、はじめに既存の指標を用いた調査データの解析を行った。まずは点数の分布の評価において、ICIQ-SF(図 2)と N-QOL(図 4)では点数の偏りが生じたことから、QOL に関する質問項目は HAM の排尿障害の重症度評価には有用でないと考えられた。よって QOL に関する質問項目は、以降の分析や、新指標の質問項目として抽出する対象から外すことと

した。また重複する質問項目の有無の評価においては、Spearman の順位相関係数(表 4)と質問内容の評価により判断した。一般的に相関がやや強い~強いと言われる 0.4 以上の順位相関係数となった質問項目の組み合わせについて、重複する質問である可能性があるかと判断し、そのうち、同様の症状を問う質問項目の組み合わせを類似の内容を質問している項目として特定し(表 5)、新指標としてそのうち 1 項目のみを抽出することで、より簡易に重症度を評価できると判断した。さらに、探索的因子分析によって 3 つの因子から構成されていることが判明し(表 6)、各因子に含まれる質問内容から、それぞれの因子は尿漏れ、排尿症状、ならびに頻尿に対応すると考えられた。なお各因子に含まれる質問項目のうち、因子の影響の強さがより強い項目が、その因子が示す症状を評価するのに適していると考え、類似の質問項目から 1 項目を抽出する際の判断材料とした。そして以上の選定基準に基づいて HAM における排尿障害の重症度評価の必須項目を抽出し、その結果、新指標は 8 項目(表 7)に集約され、簡便に HAM の排尿障害の重症度の評価を行える指標となった。

続いて、新指標の性能を評価した。性能評価のうち、まずは点数の分布の評価を実施した(図 9~11)。自己導尿やバルーン留置を行っていない A 群では、その分布に大きな偏りは認められず(図 9)、新指標がこの群の HAM 患者の排尿障害の重症度を適切に反映していると考えられた。また自己導尿有り・自尿有りの B 群でも、n 数が少ないものの点数の分布に偏りは認められず(図 10)、新指標は有用であることが示唆された。一方、自己導尿有り・自尿無しの C 群では低い点数に偏っており(図 11)、またバルーン留置ありの D 群では全員点数が欠損となったことから、これらの患者群では新指標は排尿障害の重症度を適切に反映させることが困難と考えら

れた。次に、内的整合性信頼性の評価を実施した。新指標のクロンバック係数は 0.739 と算出され、通常 0.7 以上あると良いとされることから、新指標の内的整合性信頼性が保たれていることが示された。また、質問項目をそれぞれ削除することでクロンバック係数の値の大きな上昇は認められなかったことから(表 9)、内的整合性信頼性に負に寄与する削除すべき項目がないことも示された。さらに、新指標の因子的妥当性を評価するために探索的因子分析を実施し、新指標は Q1～Q4 と Q5～Q8 の二つの因子から構成されることが判明した(表 10)。この結果は、新指標の項目抽出時に Q1～Q4 が蓄尿症状、Q5～Q8 が排尿症状と想定した通りの因子に分類されていることを反映しており、新指標は因子的妥当性が保たれていることを確認できた。また新指標の構成概念妥当性を評価するために質問項目間の Spearman の順位相関係数を解析したところ(表 11)、各質問項目は、その所属する下位尺度(因子)との相関性が高く、所属しない下位尺度との相関性は低いことが明確に示され、構成概念妥当性が保証されることが示された。また表 11 における各質問項目同士の相関性解析において、1.0 に非常に近い相関を示す項目の組み合わせはないことから、質問内容が重複する項目はないこと、ならびに、負の相関を示す項目の組み合わせはないことから、点数を加算して算出する方式の妥当性が示された。新指標における男女間の合計点の平均値の比較では、新指標の項目の抽出元である I-PSS に比較して p 値が大きくなった(表 3、表 8)ことから、新指標は項目の抽出元の既存指標である I-PSS に比べて男女をより同等に評価できる指標であることが判明した。新指標の内容的妥当性の評価においては(表 12)、国際禁制学会で定義された下部尿路症状をバランス良く含んでいることが示され、様々な排尿障害の症状を評価できる指標で

あることが確認された。

最後に、新指標のスコア化方法を考案し、図 15 に示すように、あらゆる治療状態の HAM 患者において重症な患者ほど高い点数となるように評価することができた。なお、今後のさらなる新指標の性能検証として、残尿量等の外的規準との相関により同時的妥当性、ならびに、薬物治療による点数の変化により反応性の評価を行うことが求められる。

以上のようにこの新指標を用いることで、HAM の排尿障害重症度のより正確な評価や、世界的な指標の統一が可能となり、HAM 患者の診療環境の向上や研究の推進に大きく貢献することが期待できる。

## E. 結論

HAM 患者向けの排尿障害の新規の評価指標を作成し、妥当性・信頼性を確認することができた。また HAM 患者の排尿障害重症度を点数化する算出方法案を提案した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

該当なし

### 2. 学会発表

Natsuko Yamakawa, Saaya Amano, Hitomi Kawakami, Hitomi Yamashita, Naoko Yagishita, Natsumi Araya, Tomoo Sato, Ayako Takata, Tomohiro Matsuo, and Yoshihisa Yamano. A new index describing urinary dysfunction in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. 第 18 回国際ヒトレトロウイルス HTLV 会議. 2017. (3 月 7-10 日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)

## 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. 参考文献

- 1) Fabiola M, Hannah C, Carolyn G, et al. Ciclosporin A Proof of Concept Study in Patients with Active, Progressive HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. PLOS Negl Trop Dis 2012; 6: e1675.
- 2) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. Neurology 1996; 46: 1016-1021.
- 3) Homma Y, Yoshida M, Seki N, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome--overactive bladder symptom score. Urology 2006; 68: 318-323.
- 4) Karantanis E, Fynes M, Moore KH, et al. Comparison of the ICIQ-SF and 24-hour pad test with other measures for evaluating the severity of urodynamic stress incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2004; 15: 111-116.
- 5) Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The

Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol 1992; 148: 1549-1557.

- 6) Abraham L, Hareendran A, Mills IW, et al. Development and validation of a quality-of-life measure for men with nocturia. Urology 2004; 63: 481-486.
- 7) Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 116-126.

表 1 既存の排尿障害評価指標

評価指標	質問項目	
OABSS	Q 1	朝起きたときから寝るときまでに、何回くらい尿をしましたか
	Q 2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか
	Q 3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか
	Q 4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか
ICIQ-SF	Q 1	どのくらいの頻度で尿がもれますか
	Q 2	どのくらいの量の尿もれがあると思いますか（あてものを使う使わないにかかわらず、通常はどれくらいの尿もれがありますか
	Q 3	全体として、あなたの毎日の生活は尿もれのためにどのくらいそなわれていますか（該当する程度の数字を1つ選択して をつけてください）
	Q 4	どんなときに尿がもれますか（該当するものをすべて選択）
I-PSS	Q 1	この1か月の間に、尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがありましたか
	Q 2	この1か月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか
	Q 3	この1か月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか
	Q 4	この1か月の間に、尿を我慢するのが難しいことがありましたか
	Q 5	この1か月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか
	Q 6	この1か月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか
	Q 7	この1か月の間に、夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回尿をするために起きましたか
N-QOL	Q 1	翌日、ものごと集中することが難しかった
	Q 2	翌日、全般的に活力の低下を感じた
	Q 3	日中、昼寝が必要であった
	Q 4	翌日、ものごとがはかどらなかつた
	Q 5	楽しい活動（余暇活動など）に参加することが減った
	Q 6	水分をいつ、どれくらい飲むかについて気を遣わなければならなくなった
	Q 7	夜、十分な睡眠をとることが難しかった
	Q 8	夜間、尿をするために起きなければならないので、家族や同居者に迷惑をかけているのではないかと気になった
	Q 9	夜間、尿をするために起きなければならないことで、頭がいっぱいになった
	Q 1 0	今後、この状態がさらに悪くなるのが心配だった
	Q 1 1	この状態（夜間、尿をするために起きなければならないこと）に対する有効な治療法がないのが心配だった
	Q 1 2	全体として、この4週間に、夜間、尿をするために起きなければならないことは、どれくらい煩わしかったですか
	Q 1 3	全体として、夜間、尿をするために起きなければならないことは、どれくらい日常生活を妨げていますか（該当する程度の数字を1つ選択して をつけてください）



表 2 対象者の背景

	男性	女性	全体
年齢(平均±SD)	62.5±10.5	61.7±10.6	61.9±10.6
発症年齢(平均±SD)	45.3±15.4	44.5±14.5	44.7±14.7
発症から診断までの年数(平均±SD)	7.4±8.8	7.7±8.4	7.7±8.5
度数	111	338	449
自己導尿やバルーン留置を行っていない	89	233	322
自己導尿有り・自尿有り	0	11	11
自己導尿有り・自尿無し	20	84	104
バルーン留置有り	2	10	12

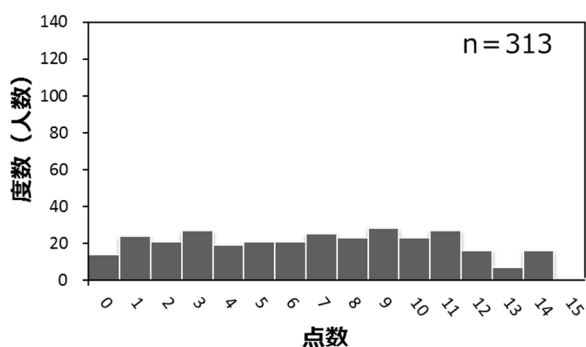


図 1 OABSS における点数の分布

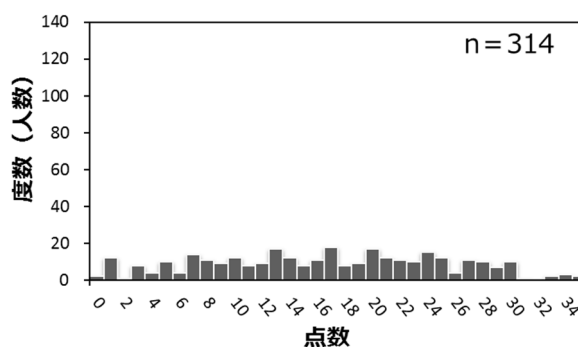


図 3 I-PSS における点数の分布

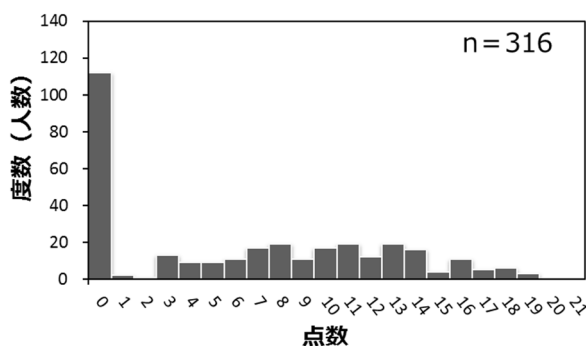


図 2 ICIQ-SF における点数の分布

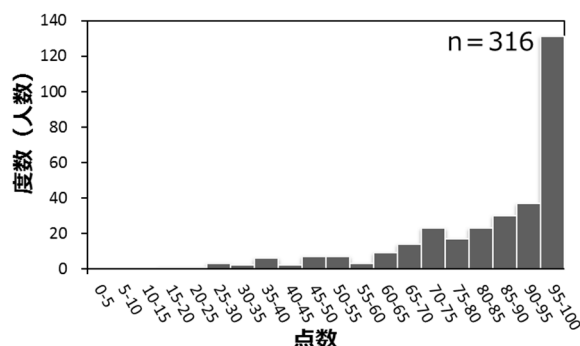


図 4 N-QOL における点数の分布

表 3 既存の排尿障害評価指標の男女別の平均点

		度数	平均値	標準偏差	平均値の標準誤差	p値
ICIQ-SF	男性	88	4.99	5.29	0.56	0.004
	女性	228	7.02	6.02	0.40	
I-PSS	男性	88	18.85	9.35	1.00	0.005
	女性	226	15.64	7.94	0.53	
OABSS	男性	88	6.74	4.00	0.43	0.966
	女性	225	6.76	4.04	0.27	
N-QOL	男性	88	83.15	19.44	2.07	0.263
	女性	228	85.68	17.36	1.15	

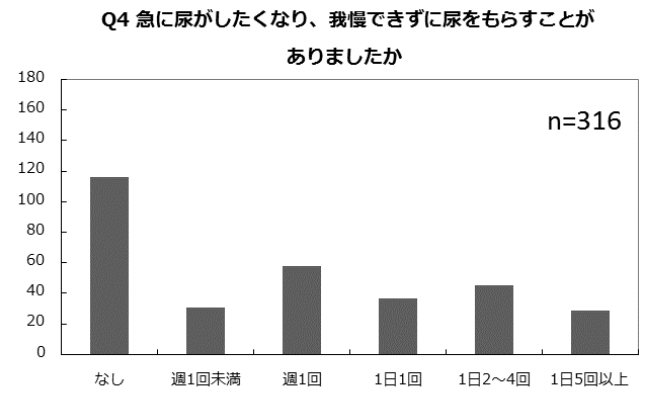
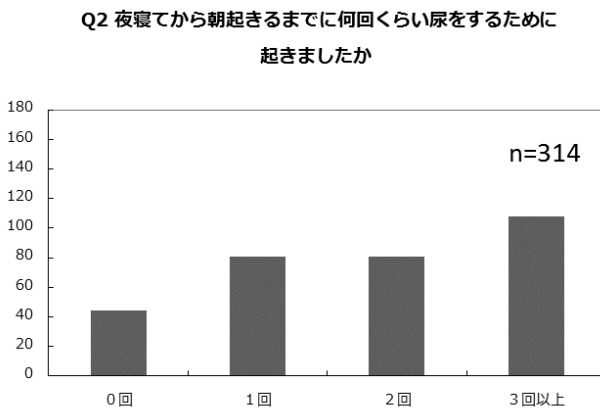
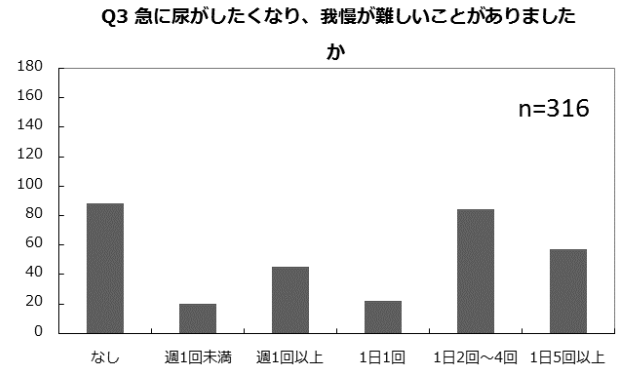
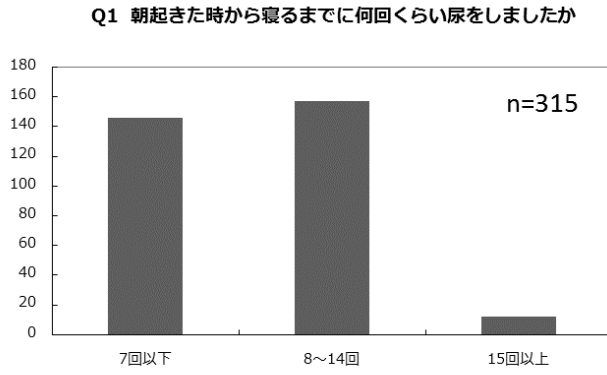
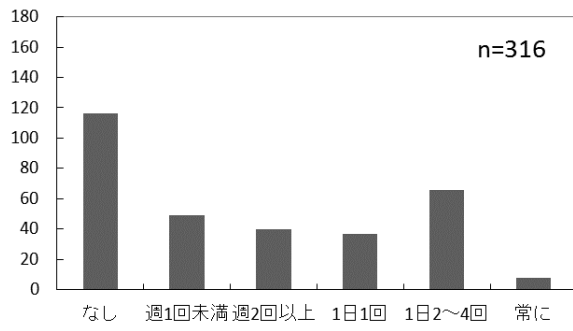
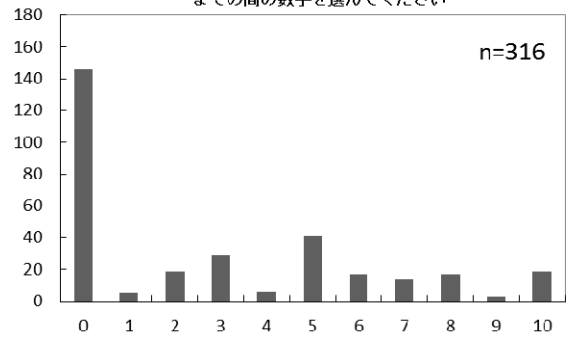


図 5 OABSS の各質問項目における点数の分布

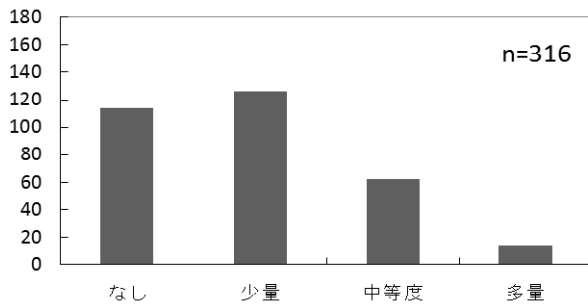
Q1 どれくらいの頻度で尿がもれますか



Q3 全体として、あなたの生活は尿もれのためにどれくらい  
いそがわれていますか。0 (全くない) から10 (非常に)  
までの間の数字を選んでください



Q2 どれくらいの量の尿もれがあると思いますか (あ  
てものを使う、使わずにかかわらず、通常どれくら  
いか)



Q4 どんな時に尿がもれますか。あてはまるもの全てを  
選択

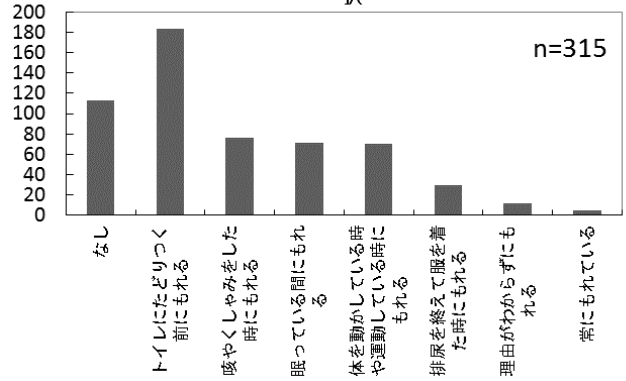


図 6 ICIQ-SF の各質問項目における点数の分布

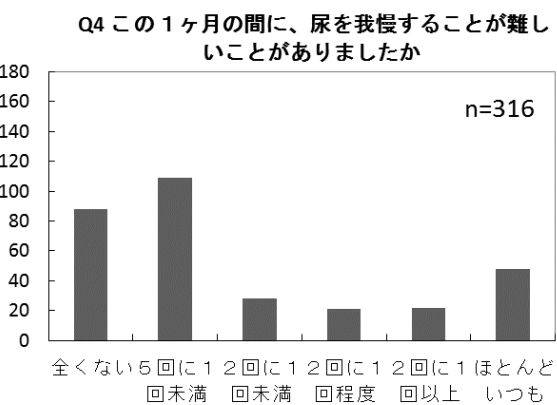
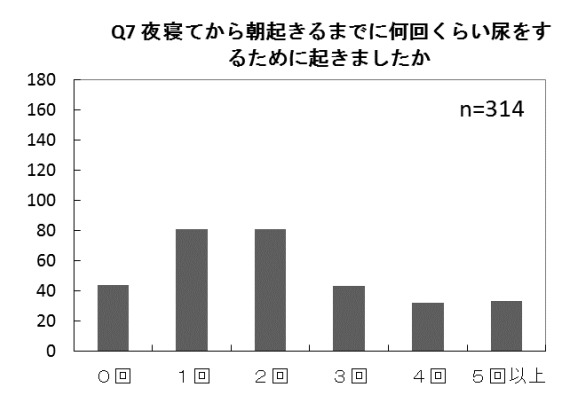
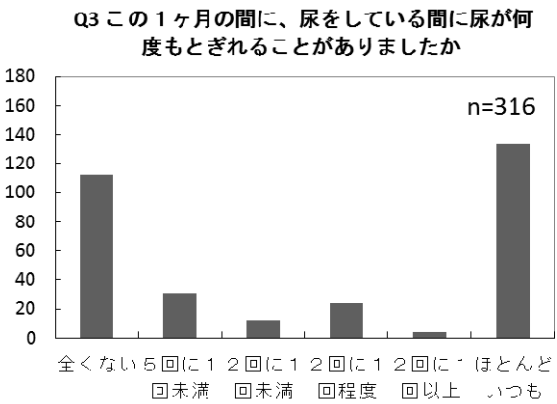
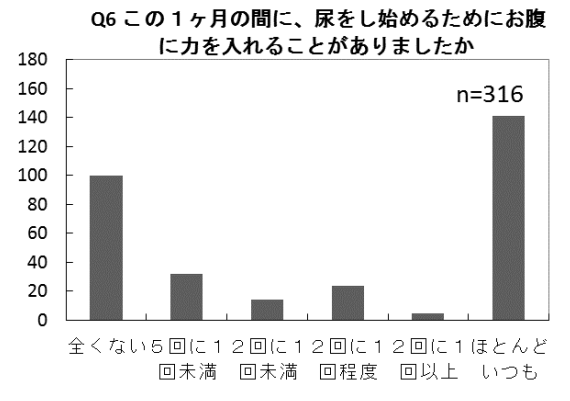
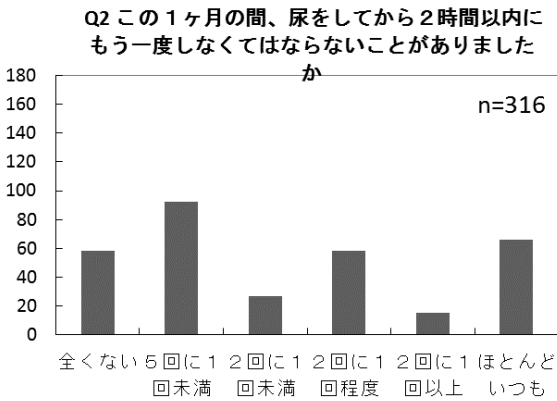
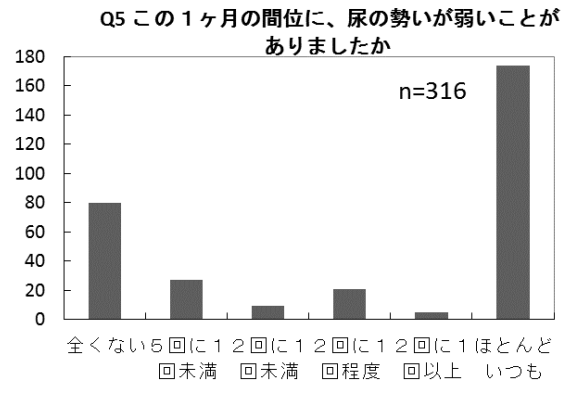
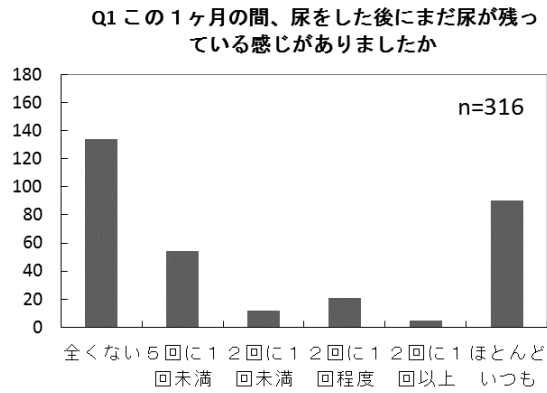
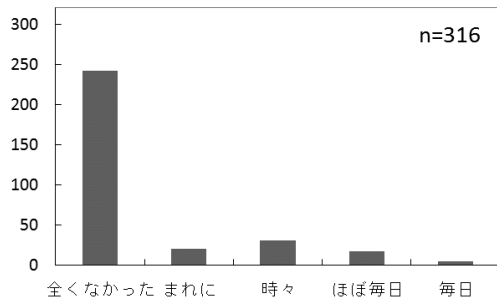
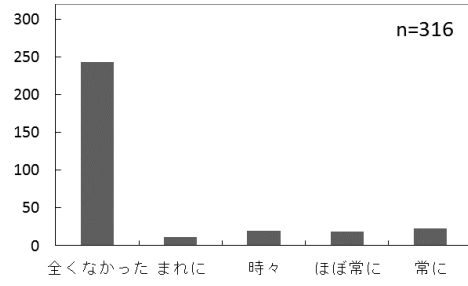


図 7 I-PSS の各質問項目における点数の分布

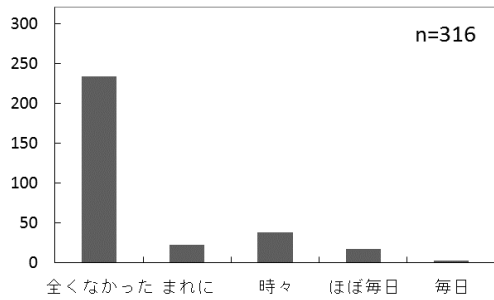
Q1 翌日、物事に集中することが難しかった



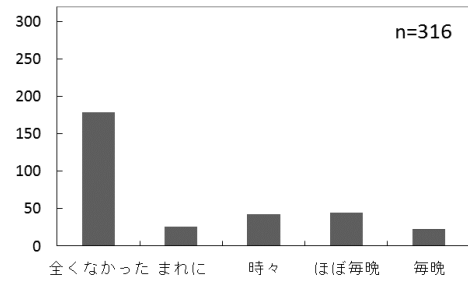
Q6 水分をいつ、どれくらい飲むかについて気を使わなければならなくなった



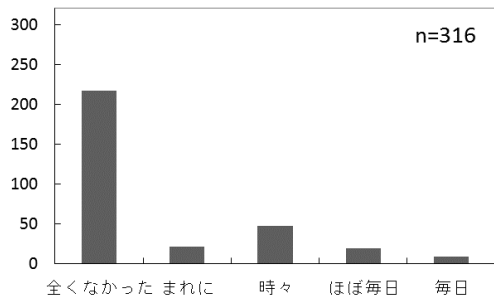
Q2 翌日、全般的に活力の低下を感じた



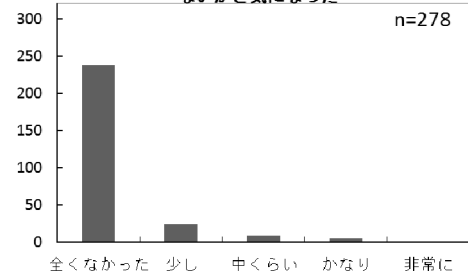
Q7 夜、十分睡眠を取ることが難しかった



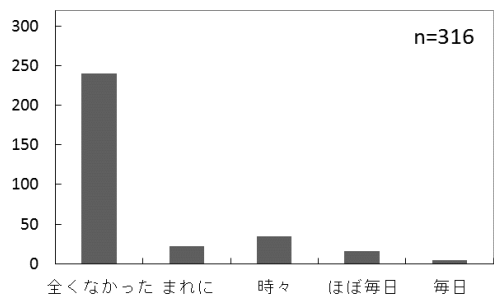
Q3 日中、昼寝が必要であった



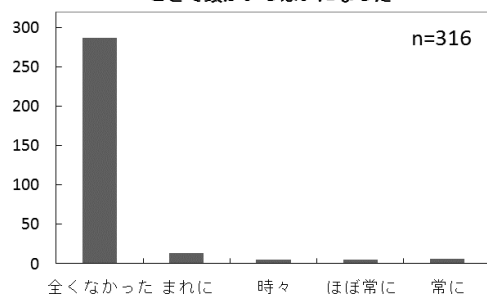
Q8 夜間、尿をするために起きなければならないので、家族や同居人に迷惑をかけているのではないかと気になった



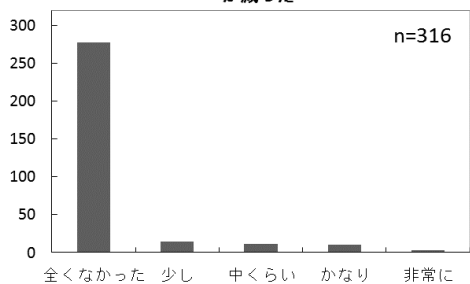
Q4 翌日、物事がはかどらなかつた



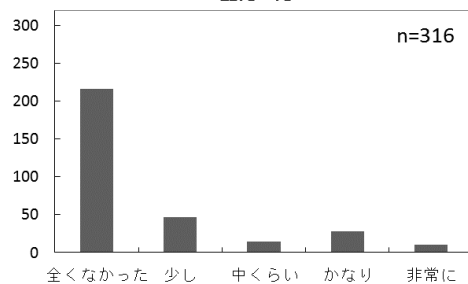
Q9 夜間、尿をするために起きなければならないことで頭がいっぱいになった



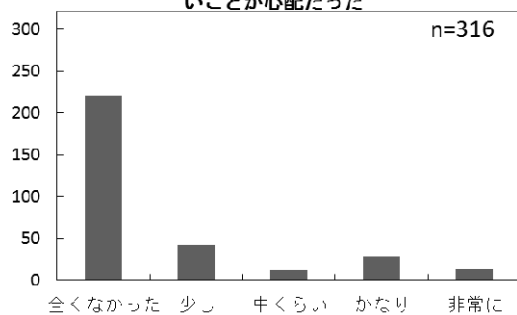
Q5 楽しい活動（余暇活動など）に参加することが減った



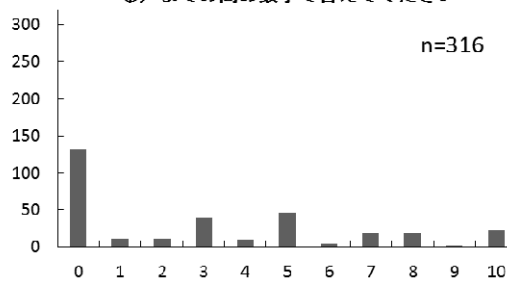
Q10 今後、この状態がさらに悪くなるのが心配だった



Q11 この状態（夜間、尿をするために起きなければならぬこと）に対する有効な治療法がないことが心配だった



Q13 全体として、夜間尿をするために起きなければならぬことは、どれくらい日常生活を妨げていますか。0（全くない）から10（非常にある）までの間の数字で教えてください



Q12 全体として、この4週間に、夜間、尿をするために起きなければならぬことは、どのくらい煩わしかったですか

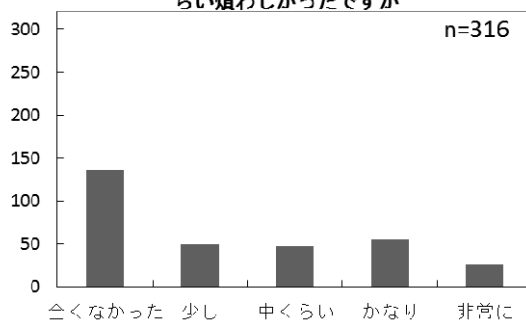


図 8 N-QOL の各質問項目における点数の分布

表 4 既存の排尿障害評価指標の探索的因子分析

質問項目	因子1	因子2	因子3
OABSS Q4	1.027	-0.058	-0.027
ICIQ-SF Q1	1.015	-0.049	-0.053
ICIQ-SF Q2	0.754	-0.053	0.000
OABSS Q3	0.649	0.158	0.083
I-PSS Q4	0.582	0.183	0.073
I-PSS Q2	-0.015	0.959	-0.024
OABSS Q1	-0.004	0.548	-0.130
I-PSS Q7	0.143	0.334	0.052
I-PSS Q5	-0.018	-0.046	0.781
I-PSS Q3	-0.035	0.027	0.707
I-PSS Q6	0.084	-0.170	0.499
I-PSS Q1	-0.009	0.257	0.342

表 5 既存の排尿障害評価指標の質問項目間の Spearman の順位相関係数

	OABSS Q1	OABSS Q3	OABSS Q4	ICIQ-SF Q1	I-PSS Q1	I-PSS Q2	I-PSS Q3	I-PSS Q4	I-PSS Q5	I-PSS Q6	I-PSS Q7
OABSS Q1	1.000	0.194	0.133	0.137	0.067	0.484	0.111	0.169	0.076	0.059	0.110
OABSS Q3	0.194	1.000	0.729	0.721	0.281	0.415	0.155	0.763	0.206	0.154	0.347
OABSS Q4	0.133	0.729	1.000	0.990	0.168	0.316	0.122	0.696	0.137	0.137	0.264
ICIQ-SF Q1	0.137	0.721	0.990	1.000	0.157	0.313	0.108	0.692	0.129	0.128	0.246
I-PSS Q1	0.067	0.281	0.168	0.157	1.000	0.360	0.289	0.267	0.343	0.187	0.168
I-PSS Q2	0.484	0.415	0.316	0.313	0.360	1.000	0.277	0.443	0.261	0.079	0.392
I-PSS Q3	0.111	0.155	0.122	0.108	0.289	0.277	1.000	0.198	0.545	0.284	0.148
I-PSS Q4	0.169	0.763	0.696	0.692	0.267	0.443	0.198	1.000	0.228	0.207	0.338
I-PSS Q5	0.076	0.206	0.137	0.129	0.343	0.261	0.545	0.228	1.000	0.308	0.131
I-PSS Q6	0.059	0.154	0.137	0.128	0.187	0.079	0.284	0.207	0.308	1.000	0.068
I-PSS Q7	0.110	0.347	0.264	0.246	0.168	0.392	0.148	0.338	0.131	0.068	1.000

表 6 相関がやや強い～強い質問項目の組み合わせで  
尋ねている症状

相関がやや強い～強い質問項目の 組み合わせ	質問で尋ねている症状
OABSS Q1 ----- I-PSS Q2	昼間頻尿
OABSS Q3 ----- OABSS Q4	尿意切迫感
OABSS Q3 ----- ICIQ-SF Q1	尿失禁
OABSS Q3 ----- I-PSS Q2	尿意切迫感
OABSS Q3 ----- I-PSS Q4	尿意切迫感
OABSS Q4 ----- ICIQ-SF Q1	尿失禁
OABSS Q4 ----- I-PSS Q4	尿失禁
ICIQ-SF Q1 ----- I-PSS Q4	尿失禁
ICIQ-SF Q1 ----- I-PSS Q4	尿失禁

表 7 新規の排尿障害評価指標

質問項目	選択肢	点数
Q1 この1か月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか (抽出元：I-PSS Q2)	全くない	0
	5回に1回未満	1
	2回に1回未満	2
	2回に1回程度	3
	2回に1回以上	4
	ほとんどいつも	5
Q2 この1か月の間に、夜寝てから朝起きるまでに普通何回尿をするために起きましたか (抽出元：I-PSS Q7)	0回	0
	1回	1
	2回	2
	3回	3
	4回	4
	5回	5
Q3 急に尿がしたくなり、がまんが難しいことがありましたか (抽出元：OABSS Q3)	なし	0
	週に1回より少ない	1
	週に1回以上	2
	1日に1回くらい	3
	1日2～4回	4
	1日5回以上	5
Q4 急に尿がしたくなり、がまんできずに尿をもらすことがありましたか (抽出元：OABSS Q4)	なし	0
	週に1回より少ない	1
	週に1回以上	2
	1日に1回くらい	3
	1日2～4回	4
	1日5回以上	5
Q5 この1か月の間に、尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがありましたか (抽出元：I-PSS Q1)	全くない	0
	5回に1回未満	1
	2回に1回未満	2
	2回に1回程度	3
	2回に1回以上	4
	ほとんどいつも	5
Q6 この1か月の間に、尿をしている間に、尿が何度もとぎれることがありましたか (抽出元：I-PSS Q3)	全くない	0
	5回に1回未満	1
	2回に1回未満	2
	2回に1回程度	3
	2回に1回以上	4
	ほとんどいつも	5
Q7 この1か月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか (抽出元：I-PSS Q5)	全くない	0
	5回に1回未満	1
	2回に1回未満	2
	2回に1回程度	3
	2回に1回以上	4
	ほとんどいつも	5
Q8 この1か月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか (抽出元：I-PSS Q6)	0回	0
	1回	1
	2回	2
	3回	3
	4回	4
	5回	5
合計点		/40



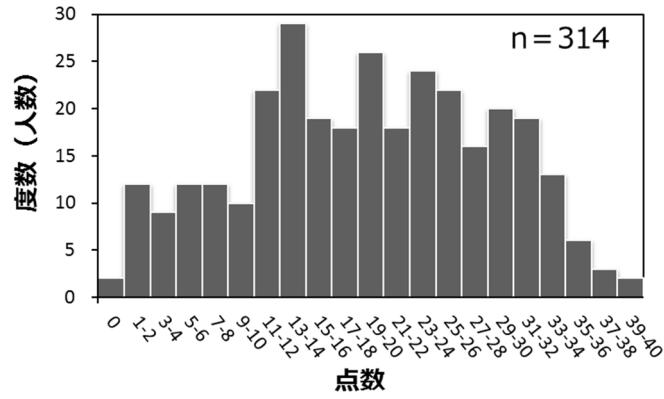


図 9 A 群の点数の分布

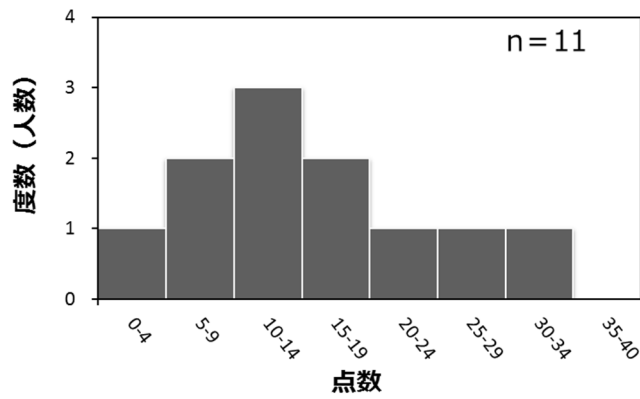


図 10 B 群の点数の分布

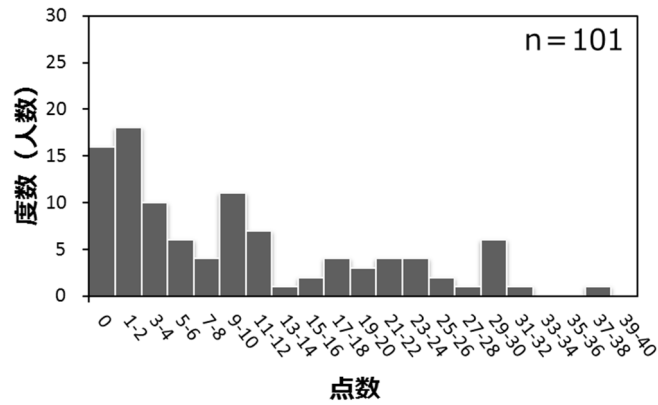


図 11 C 群の点数の分布

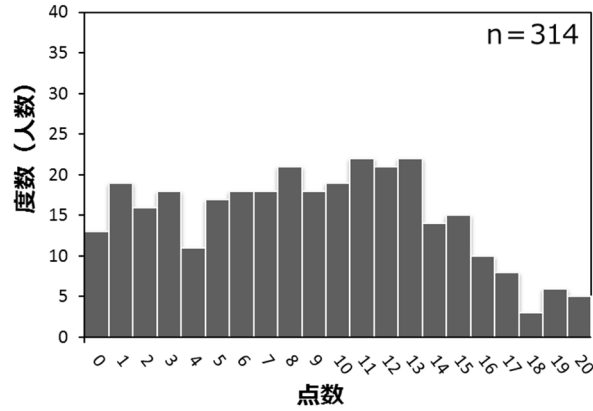


図 12 蓄尿症状 4 項目の点数の分布

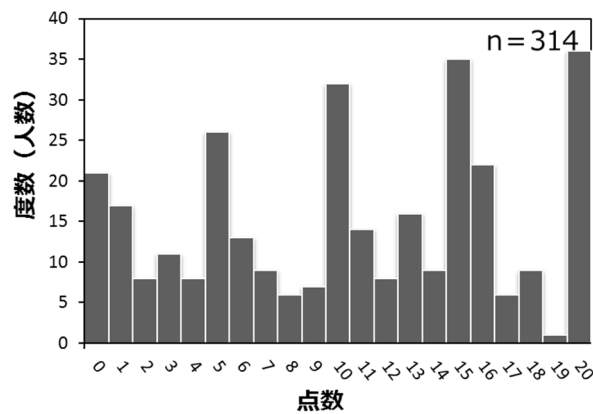


図 13 排尿症状 4 項目の点数の分布

表 8 新排尿障害評価指標の男女別の平均点

	度数	平均値	標準偏差	平均値の標準誤差	p値
男性	88	21.22	10.21	1.09	0.016
女性	226	18.36	8.98	0.60	

表 9 項目が削除された場合のクロンバックの係数

質問項目	項目が削除された場合のクロンバックの係数
Q1	0.6952
Q2	0.7202
Q3	0.6877
Q4	0.7099
Q5	0.7042
Q6	0.6944
Q7	0.6919
Q8	0.7327

表 10 新排尿障害評価指標の探索的因子分析

質問項目	因子1	因子2
Q3	0.947	0.006
Q4	0.765	-0.038
Q1	0.341	0.309
Q2	0.327	0.146
Q6	-0.025	0.749
Q7	0.002	0.739
Q5	0.192	0.399
Q8	0.058	0.392

表 11 新排尿障害評価指標の質問項目間の Spearman の順位相関係数

		蓄尿症状				排尿症状				蓄尿症状4項目 合計との相関	排尿症状4項目 合計との相関
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8		
蓄尿症状	Q1	1.0000	0.3916	0.4081	0.3141	0.3588	0.2793	0.2555	0.0712	0.7025	0.3504
	Q2	0.3916	1.0000	0.3470	0.2641	0.1679	0.1484	0.1313	0.0683	0.6242	0.1851
	Q3	0.4081	0.3470	1.0000	0.7309	0.2789	0.1557	0.2002	0.1478	0.8512	0.2688
	Q4	0.3141	0.2641	0.7309	1.0000	0.1647	0.1181	0.1328	0.1333	0.7837	0.1933
排尿症状	Q5	0.3588	0.1679	0.2789	0.1647	1.0000	0.2864	0.3398	0.1839	0.3317	0.6295
	Q6	0.2793	0.1484	0.1557	0.1181	0.2864	1.0000	0.5453	0.2829	0.2363	0.7598
	Q7	0.2555	0.1313	0.2002	0.1328	0.3398	0.5453	1.0000	0.3039	0.2410	0.7601
	Q8	0.0712	0.0683	0.1478	0.1333	0.1839	0.2829	0.3039	1.0000	0.1446	0.6316

表 12 下部尿路症状に対応する質問項目

国際禁制学会で定義された 下部尿路症状分類		新指標の 質問項目
蓄尿症状	昼間頻尿	Q1
	夜間頻尿	Q2
	尿意切迫感	Q3
	尿失禁	Q4
	膀胱知覚亢進	
	膀胱知覚低下	
	膀胱知覚消失	
排尿症状	尿勢低下	Q7
	尿線分割、尿線散乱	
	尿線途絶	Q6
	排尿遅延	
	腹圧排尿	Q8
	終末滴下	
排尿後症状	残尿感	Q5
	排尿後尿滴下	

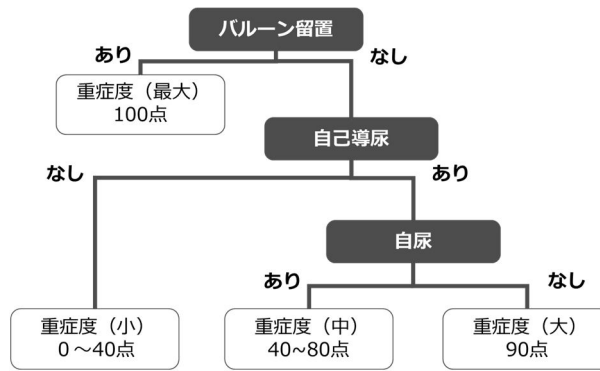


図 14 スコア化方法

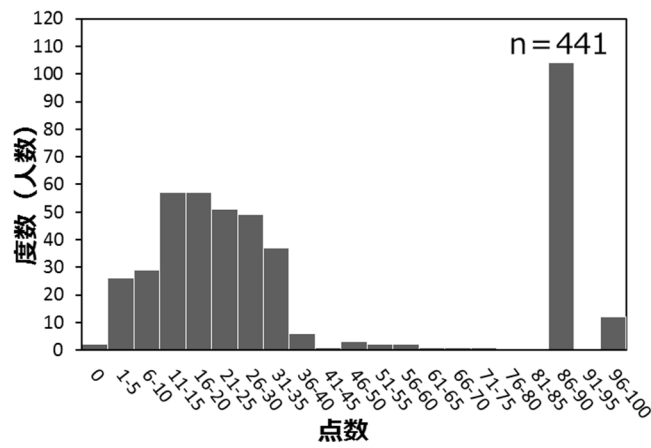


図 15 スコア化方法を適用した場合の A~D 群の点数の分布

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

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

### 研究要旨：

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

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

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

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

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

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

## A. 研究目的

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

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

## B. 研究方法

「HAM ネット患者登録センター」事務局を

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

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

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

なお、看護師等が聞き取り調査を実施する

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

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

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

C) IPEC-1(高いほど歩行障害度が高い)<sup>1)</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4 年分の聞き取り調査を行ったものを対

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

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

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

## 分析方法

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

## (倫理面への配慮)

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

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

## C. 研究結果

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



## (2) HAM ねっと登録患者の死亡状況

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

## (3) HAM ねっと登録患者の標準化死亡比

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

## (4) HAM ねっと登録時点の属性・特徴

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

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

## (5) 既往歴・合併症

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

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

## (6) ATL 発症率

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

## (7) 納の運動障害重症度 (OMDS)

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

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

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

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

#### (8) HAQによるADLの状況

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

#### (9) 排尿障害の状況

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

ているかどうかで排尿障害状況を6群に分けた集計結果を表11に示した。

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

#### (10) 排尿障害の状況と排尿指標との関連

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

#### (11) 排尿障害状況の経年変化

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

に示した。

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

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

#### (12) 排尿障害関連指標

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

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

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

#### (13) 排尿障害新指標8項目

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

#### (14) 排尿障害重症度得点

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

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

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

#### (15) 投薬治療状況4年分の実態

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

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

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

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

ン治療をしていない者と比較して有意差は認められなかった(表28)。

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

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

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

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

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

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

#### (18) インターフェロン治療経験と OMDS 変化の関連

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

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

#### (19) 骨折と OMDS 変化

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

あった。

#### (20) 圧迫骨折とステロイド治療

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

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

#### (21) SF-36 による健康関連 QOL の検討

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

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

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

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

#### (22) 各指標間の相関の検討

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

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

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

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

以降は直近に取得された 1 年分のデータを対象として分析を行った。

#### (23) OMDS グレード 4 以下と 5 以上の 2 群比較

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

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

#### (24) OMDS と IPEC-1 の関連の検討

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

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

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

#### (25) ATL 合併

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

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

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

#### (26) 関節リウマチ合併

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

#### D. 考案

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

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

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

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

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

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

3 年間の追跡調査において、OMDS およ

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

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

客観的かつ定量的に評価できる指標が必要である。

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

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

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



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

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

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

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

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

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

健康関連 QOL について、1 年目と 4 年目

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

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

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

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

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

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

## E. 結論

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

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

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

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

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

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

発症に関する情報を集積し、詳細に解析していく必要があると考えられた。

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

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

### 2. 学会発表

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

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

2017, 国内.

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

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

#### I. 引用文献

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

6:e1675, 2012.

- 2) 山野嘉久ら. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. 日本臨牀. 70: 705-713, 2012.
- 3) 山口脩ら, 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 . 過活動膀胱診療ガイドライン . 日排尿会誌 16: 225-252, 2005.
- 4) 後藤百万ら, 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF. 日神因膀会誌 12: 227-231, 2001.
- 5) 本間之夫ら, International Prostate Symptom Score と BPH Impact Index の日本語訳の言語的妥当性に関する研究 . 日泌尿会誌 93: 669-680, 2002.
- 6) 吉田正貴ら, Nocturia Quality of Life Questionnaire(N-QOL)の日本語版の作成と言語的妥当性の検討 . 日排尿会誌 20:317-324, 2009.
- 7) Wolfe F et al., The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 15: 1480, 1988.
- 8) Kondo T et al., Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. Int J Cancer 43: 1061-1104, 1989.
- 9) Tokudome S et al., Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type I carriers in Saga, Japan. Cancer Res 49: 226-228, 1989.
- 10) Arisawa K et al., Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. Int J Cancer 85: 319-324, 2000.

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

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

表 1. HAM ねっと登録患者の属性、特性

		男性	女性	全体	p 値
度数		111(24.7%)	338(75.3%)	449(100.0%)	
年齢(平均 ± SD)		62.5 ± 10.5	61.7 ± 10.6	61.9 ± 10.6	0.488
発症年齢(平均 ± SD)		45.3 ± 15.4	44.5 ± 14.5	44.7 ± 14.7	0.614
発症から診断までの年数(平均 ± SD)		7.4 ± 8.8	7.7 ± 8.4	7.7 ± 8.5	0.737
罹病期間(平均 ± SD)		17.3 ± 11.8	17.3 ± 11.2	17.3 ± 11.3	0.996
OMDS		5.6 ± 2.5	5.8 ± 2.3	5.8 ± 2.3	0.436
初発症状(%)	歩行障害	97(87.4%)	270(79.9%)	367(81.7%)	0.076
	排尿障害	28(25.2%)	158(46.7%)	186(41.4%)	<0.001
	下肢の感覚障害	15(13.5%)	53(15.7%)	68(15.1%)	0.581
	その他	32(28.8%)	98(29.0%)	130(29.0%)	0.973
HAM 家族歴(%)		14(12.6%)	37(10.9%)	51(11.4%)	0.631
うち第 2 度近親者以内		13(11.7%)	30(8.9%)	43(9.6%)	0.378
ATL 家族歴(%)		6(5.4%)	21(6.2%)	27(6.0%)	0.756
うち第 2 度近親者以内		6(5.4%)	18(5.3%)	24(5.3%)	0.974
輸血歴(%)	あり	16(14.4%)	69(20.5%)	85(19.0%)	0.175
	うち 1986 年以前	10(9.0%)	27(8.0%)	37(8.3%)	0.741
排尿障害(%)	なし	11(9.9%)	23(6.8%)	34(7.6%)	0.118
	時間がかかる/投薬	77(69.4%)	205(60.8%)	282(62.9%)	
	導尿	21(18.9%)	98(29.1%)	119(26.6%)	
	他者管理	2(1.8%)	11(3.3%)	13(2.9%)	
排便障害(%)	なし	35(31.5%)	69(20.5%)	104(23.2%)	0.105
	投薬	68(61.3%)	233(69.1%)	301(67.2%)	
	浣腸	7(6.3%)	29(8.6%)	36(8.0%)	
	他者管理	1(0.9%)	6(1.8%)	7(1.6%)	
足のしびれ(%)	なし	39(35.1%)	107(31.8%)	146(32.6%)	0.680
	ときどきある	19(17.1%)	69(20.5%)	88(19.6%)	
	常にある	53(47.7%)	161(47.8%)	214(47.8%)	
足の痛み(%)	なし	73(65.8%)	176(52.2%)	249(55.6%)	0.037
	ときどきある	20(18.0%)	75(22.3%)	95(21.2%)	
	常にある	18(16.2%)	86(25.5%)	104(23.2%)	

表 2. HAM ねっと登録患者の既往歴・合併症

	既往歴		合併症							
			1 年目 (n=449)		2 年目 (n=383)		3 年目 (n=320)		4 年目 (n=280)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
C 型肝炎	8	(1.8)	7	(1.6)	6	(1.6)	14	(4.4)	14	(5.0)
B 型肝炎	5	(1.1)	1	(0.2)	1	(0.3)	9	(2.8)	7	(2.5)
結核	10	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
帯状疱疹	49	(10.9)	2	(0.4)	2	(0.5)	3	(0.9)	3	(1.1)
ぶどう膜炎	15	(3.3)	33	(7.3)	35	(9.1)	22	(6.9)	21	(7.5)
ATL	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(1.0)	8	(2.5)	7	(2.5)
シェーグレン症候群	2	(0.4)	12	(2.7)	9	(2.3)	12	(3.8)	13	(4.6)
間質性肺炎	1	(0.2)	3	(0.7)	2	(0.5)	3	(0.9)	4	(1.4)
関節炎	5	(1.1)	2	(0.4)	3	(0.8)	3	(0.9)	2	(0.7)
関節リウマチ	3	(0.7)	10	(2.2)	6	(1.6)	4	(1.3)	11	(3.9)

表 3. 年代別ぶどう膜炎およびシェーグレン症候群の合併状況(いずれも 1 年目)

	n	ぶどう膜炎		シェーグレン症候群	
		あり	%	あり	%
20 代	4	2	(50.0)	0	(0.0)
30 代	9	0	(0.0)	1	(11.1)
40 代	39	2	(5.1)	1	(2.6)
50 代	118	16	(13.6)	4	(3.4)
60 代	171	7	(4.1)	1	(0.6)
70 代	96	5	(5.2)	5	(5.2)
80 代	12	1	(8.3)	0	(0.0)
合計	449	33	(7.3)	12	(2.7)

シェーグレン症候群 12 名は全て女性であった。

表 4. 骨折の既往・合併と歩行への支障

		既往歴				合併症					
		n=449		1年目(n=449)		2年目(n=383)		3年目(n=320)		4年目(n=280)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
圧迫骨折	あり	35	(7.8%)	4	(0.9%)	11	(2.9%)	11	(3.4%)	11	(3.9%)
	(うち、歩行支障あり)	9	(2.0%)	1	(0.2%)	7	(1.8%)	8	(2.5%)	7	(2.5%)
	欠損(不明・未入力)	2	(0.4%)	2	(0.4%)	3	(0.8%)	2	(0.6%)	2	(0.7%)
手の骨折	あり	29	(6.5%)	0	(0.0%)	1	(0.3%)	1	(0.3%)	1	(0.4%)
	(うち、歩行支障あり)	2	(0.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.3%)	0	(0.0%)
	欠損(不明・未入力)	2	(0.4%)	2	(0.4%)	3	(0.8%)	2	(0.6%)	2	(0.7%)
足の骨折	あり	43	(9.6%)	5	(1.1%)	14	(3.7%)	9	(2.8%)	11	(3.9%)
	(うち、歩行支障あり)	19	(4.2%)	3	(0.7%)	10	(2.6%)	6	(1.9%)	11	(3.9%)
	欠損(不明・未入力)	2	(0.4%)	2	(0.4%)	3	(0.8%)	2	(0.6%)	2	(0.7%)
脊椎の骨折	あり	5	(1.1%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.4%)
	(うち、歩行支障あり)	1	(0.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	欠損(不明・未入力)	2	(0.4%)	2	(0.4%)	3	(0.8%)	2	(0.6%)	2	(0.7%)
その他骨折	あり	25	(5.6%)	2	(0.4%)	6	(1.6%)	2	(0.6%)	2	(0.7%)
	(うち、歩行支障あり)	5	(1.1%)	0	(0.0%)	1	(0.3%)	0	(0.0%)	2	(0.7%)
	欠損(不明・未入力)	2	(0.4%)	2	(0.4%)	3	(0.8%)	2	(0.6%)	2	(0.7%)
いずれかの部位で骨折あり		103	(22.9%)	11	(2.4%)	32	(8.4%)	23	(7.2%)	25	(8.9%)
うち、歩行障害あり		32	(7.1%)	4	(0.9%)	18	(4.7%)	15	(4.7%)	20	(7.1%)

歩行支障ありは骨折ありと回答した者のみ回答可能な設問

骨折による歩行障害は、合併症に一つ以上骨折ありと回答した者を集計



表 5. 納の運動障害重症度 (OMDS) (4 年分)

	1 年目 (n=449)		2 年目 (n=382)		3 年目 (n=320)		4 年目 (n=280)	
	平均 ± SD		平均 ± SD		平均 ± SD		平均 ± SD	
	n	%	n	%	n	%	n	%
0. 歩行、走行ともに異常を認めない	4	0.9%	3	0.8%	1	0.3%	1	0.4%
1. 走るスピードが遅い	5	1.1%	4	1.0%	2	0.6%	2	0.7%
2. 歩行異常(つまづき、膝のこわばり)あり、かけ足可	16	3.6%	9	2.4%	9	2.8%	6	2.1%
3. かけ足不能、階段昇降に手すり不要	15	3.3%	16	4.2%	11	3.4%	8	2.9%
4. 階段昇降に手すりが必要、通常歩行に手すり不要	61	13.6%	46	12.0%	33	10.3%	27	9.6%
5. 片手によるつたい歩き	156	34.7%	121	31.7%	96	30.0%	86	30.7%
6. 片手によるつたい歩き不能:両手なら 10m 以上可能	80	17.8%	69	18.1%	54	16.9%	48	17.1%
7. 両手によるつたい歩き 5m 以上、10m 以内可	25	5.6%	27	7.1%	27	8.4%	23	8.2%
8. 両手によるつたい歩き 5m 以内可	27	6.0%	28	7.3%	32	10.0%	24	8.6%
9. 両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可	20	4.5%	19	5.0%	15	4.7%	16	5.7%
10. 四つばい移動不能、いざり等移動可	20	4.5%	24	6.3%	24	7.5%	24	8.6%
11. 自力では移動不能、寝返り可	5	1.1%	4	1.0%	3	0.9%	5	1.8%
12. 寝返り不可能	5	1.1%	3	0.8%	3	0.9%	3	1.1%
13. 足の指も動かさない	10	2.2%	9	2.4%	10	3.1%	7	2.5%

表 6. OMDS の経年変化 (3 年間継続追跡群)

	n	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
OMDS	278	5.84	2.20	6.08	2.34	6.23	2.34	6.35	2.41

繰り返し測定による 1 元配置の分散分析、その後の多重比較は BONFERRONI 法

OMDS は有意に 1 年目 < 2 年目 < 3 年目 < 4 年目と数値が上昇 (1 年目-2 年目 p<0.001、2 年目-3 年目、3 年目-4 年目 p<0.01)

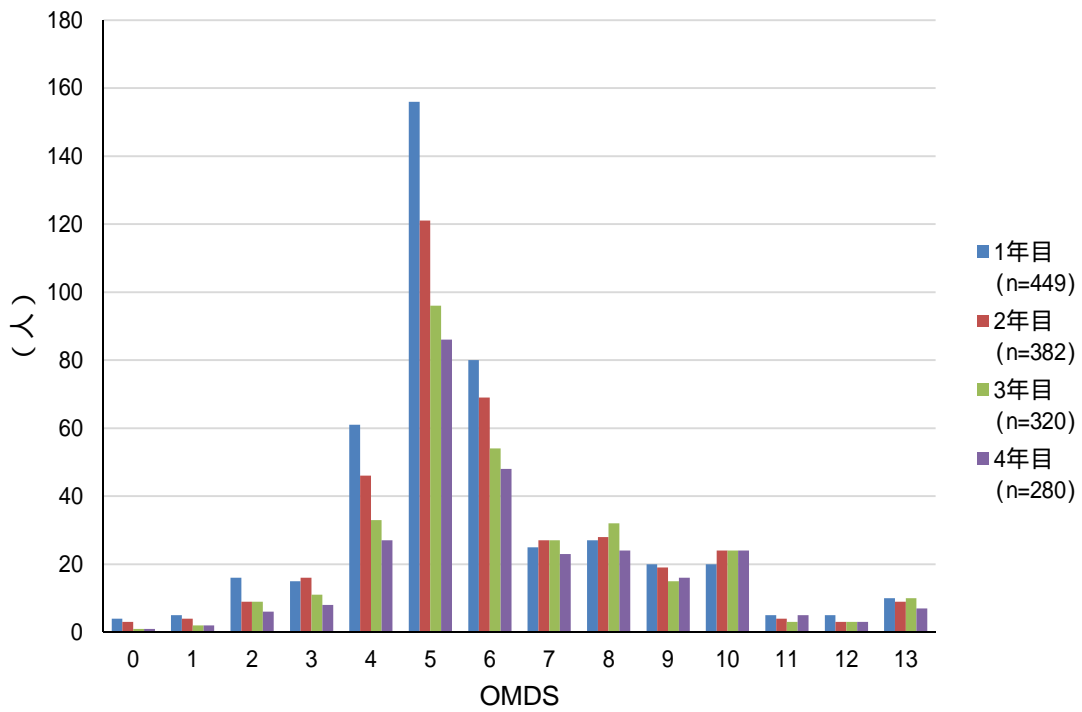


図 1. 納の運動障害重症度 (人数)

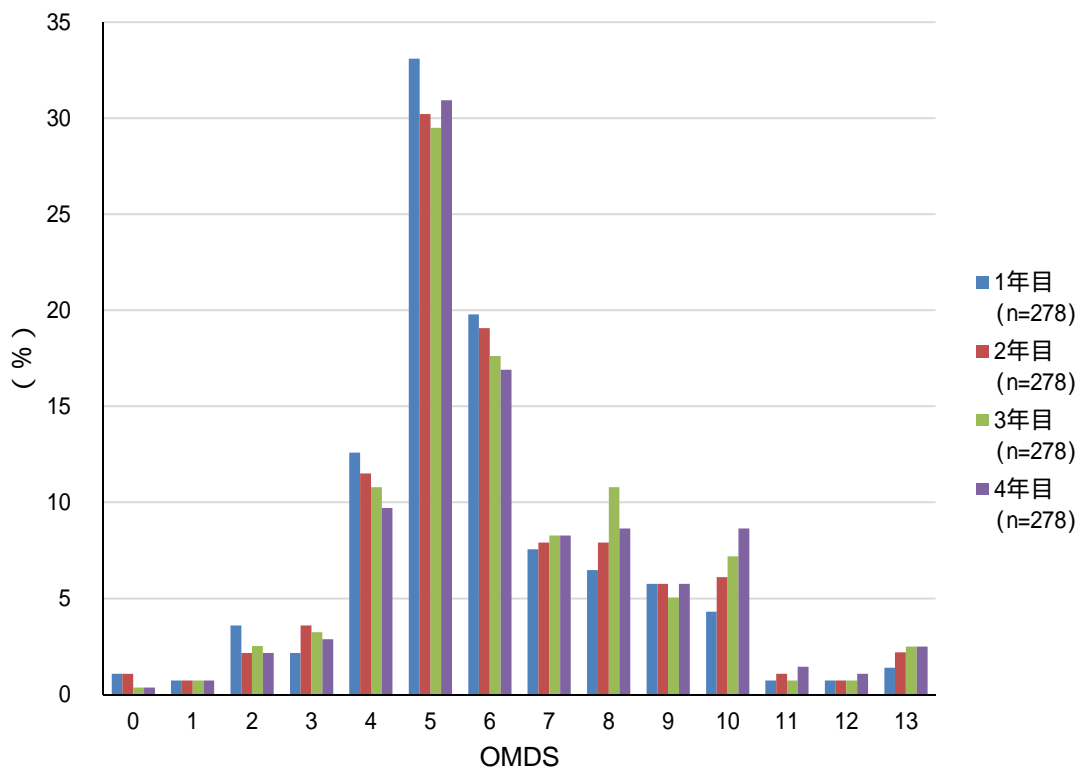


図 2. 納の運動障害重症度 (3年間継続追跡群 n=278, パーセント)

表 7.1 年目調査時の OMDS と 4 年目調査時の OMDS の関連の検討

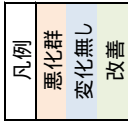
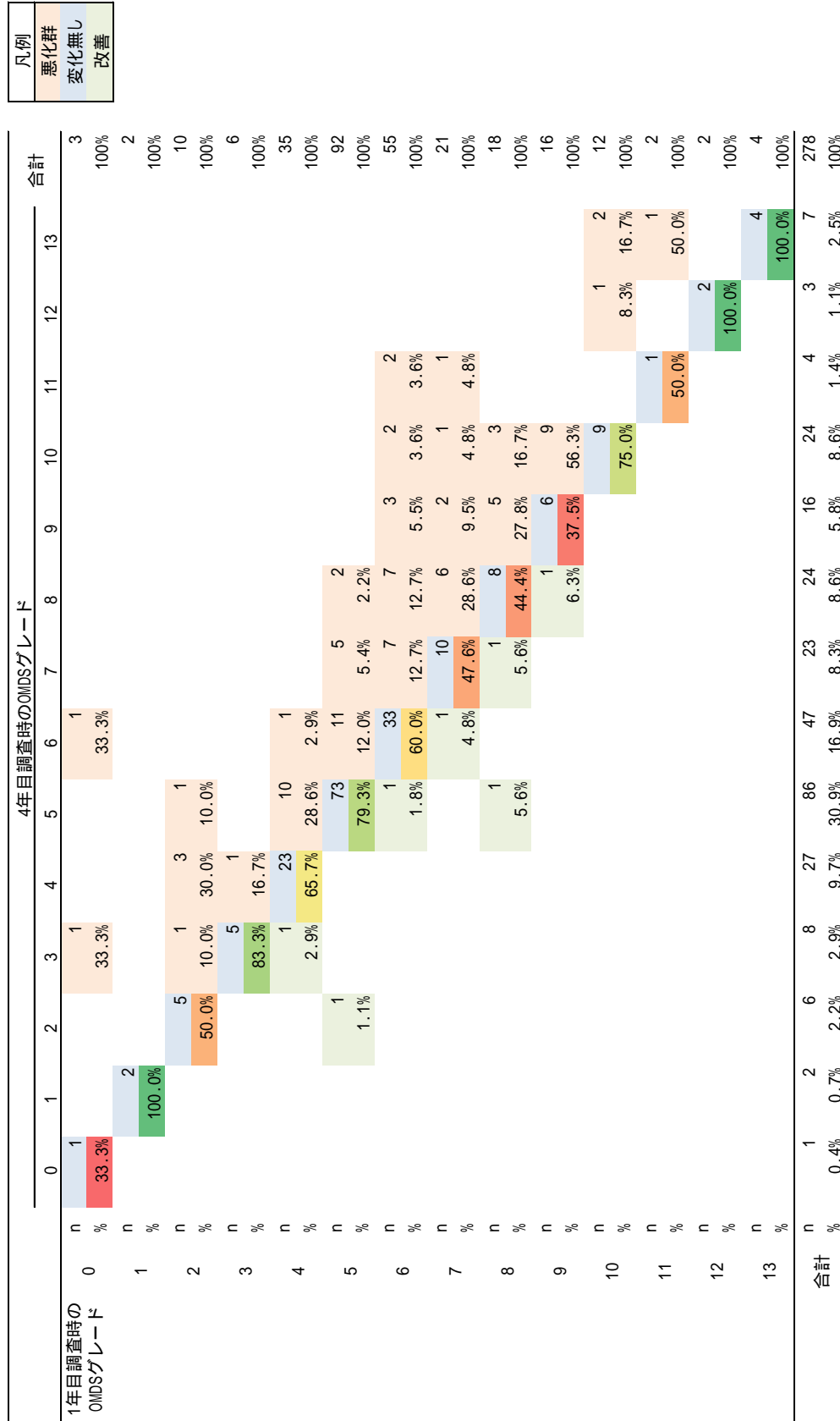


表 8. HAQ による ADL (4 年分)

	1 年目(n=448)		2 年目(n=382)		3 年目(n=320)		4 年目(n=280)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
HAQ-DI	1.15	0.69	1.20	0.69	1.24	0.67	1.30	0.68

表 9. HAQ による ADL の経年変化(3 年間継続追跡群)

	n	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
HAQ-DI	277	1.13	0.65	1.21	0.67	1.21	0.65	1.29	0.68

繰り返し測定による 1 元配置の分散分析、その後の多重比較は BONFERRONI 法  
 HAQ-DI の平均値は有意に 1 年目 < (2 年目, 3 年目) < 4 年目であった(2 年目と 3 年目以外の  
 ペアで  $p < 0.001$ )。

表 10. 排尿障害について、失敗なく自力でタイミングよく排尿することができることの4年分の集計

	1年目(n=448)		2年目(n=382)		3年目(n=320)		4年目(n=280)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
問題ない	34	(7.6%)	26	(6.8%)	14	(4.4%)	12	(4.3%)
時間がかかる/投薬している	282	(62.8%)	234	(61.3%)	189	(59.1%)	166	(59.3%)
自己導尿が必要	119	(26.5%)	105	(27.5%)	99	(30.9%)	83	(29.6%)
他人の管理が必要	13	(2.9%)	17	(4.5%)	18	(5.6%)	19	(6.8%)

表 11. 排尿障害について、失敗なく自力でタイミングよく排尿することができることの4年分の集計  
(投薬状況を加味した6群)

	1年目(n=448)		2年目(n=382)		3年目(n=320)		4年目(n=280)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
問題ない	34	(7.6%)	26	(6.8%)	14	(4.4%)	12	(4.3%)
時間がかかる	128	(28.6%)	111	(29.1%)	86	(26.9%)	80	(28.6%)
時間がかかる/投薬している のいずれか	36	(8.0%)	28	(7.3%)	23	(7.2%)	16	(5.7%)
投薬している	118	(26.3%)	95	(24.9%)	80	(25.0%)	70	(25.0%)
自己導尿が必要	119	(26.6%)	105	(27.5%)	99	(30.9%)	83	(29.6%)
他人の管理が必要	13	(2.9%)	17	(4.5%)	18	(5.6%)	19	(6.8%)

表 12．排尿障害について、失敗なく自力でタイミングよく排尿することの3年間継続追跡群の集計（n=278）

	1年目		2年目		3年目		4年目	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
問題ない	19	(6.8%)	18	(6.5%)	13	(4.7%)	12	(4.3%)
時間がかかる/投薬している	168	(60.4%)	163	(58.6%)	162	(58.3%)	164	(59.0%)
自己導尿が必要	87	(31.3%)	88	(31.7%)	90	(32.4%)	83	(29.9%)
他人の管理が必要	4	(1.4%)	9	(3.2%)	13	(4.7%)	19	(6.8%)

表 13．排尿障害について、失敗なく自力でタイミングよく排尿することの3年間継続追跡群の集計（n=278）  
（投薬状況を加味した6群）

	1年目		2年目		3年目		4年目	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
問題ない	19	(6.8%)	18	(6.5%)	13	(4.7%)	12	(4.3%)
時間がかかる	88	(31.7%)	86	(30.9%)	79	(28.4%)	80	(28.8%)
時間がかかる/投薬している のいずれか	13	(4.7%)	13	(4.7%)	15	(5.4%)	14	(5.0%)
投薬している	67	(24.1%)	64	(23.0%)	68	(24.5%)	70	(25.2%)
自己導尿が必要	87	(31.3%)	88	(31.7%)	90	(32.4%)	83	(29.9%)
他人の管理が必要	4	(1.4%)	9	(3.2%)	13	(4.7%)	19	(6.8%)



表 16. 排尿障害状況の 1 年目と 2 年目の関連

		排尿障害(2年目)				合計	
		問題ない	時間がかか る/投薬して いる	自己導尿 が必要	他人の管 理が必要		
排尿 障害 (1 年 目)	問題ない	n	18	9	1	0	28
		%	64.3%	32.1%	3.6%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	8	221	8	1	238
		%	3.4%	92.9%	3.4%	.4%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	3	96	8	107
		%	0.0%	2.8%	89.7%	7.5%	100.0%
	他人の管理が必要	n	0	0	0	8	8
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	26	233	105	17	381	
	%	6.8%	61.2%	27.6%	4.5%	100.0%	

表 17. 排尿障害状況の 2 年目と 3 年目の関連

		排尿障害(3年目)				合計	
		問題ない	時間がかか る/投薬して いる	自己導尿 が必要	他人の管 理が必要		
排尿 障害 (2 年 目)	問題ない	n	13	5	1	0	19
		%	68.4%	26.3%	5.3%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	1	183	3	4	191
		%	0.5%	95.8%	1.6%	2.1%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	0	95	1	96
		%	0.0%	0.0%	99.0%	1.0%	100.0%
	他人の管理が必要	n	0	0	0	13	13
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	14	188	99	18	319	
	%	4.4%	58.9%	31.0%	5.6%	100.0%	



表 18. 排尿障害状況の 3 年目と 4 年目の関連

		排尿障害(4年目)				合計	
		問題ない	時間がかか る/投薬して いる	自己導尿 が必要	他人の管 理が必要		
排尿 障害 (3 年目)	問題ない	n	11	2	0	0	13
		%	84.6%	15.4%	0.0%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	1	159	1	2	163
		%	0.6%	97.5%	0.6%	1.2%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	4	82	4	90
		%	0.0%	4.4%	91.1%	4.4%	100.0%
	他人の管理が必要	n	0	0	0	13	13
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	12	165	83	19	279	
	%	4.3%	59.1%	29.7%	6.8%	100.0%	

表 19. 排尿障害状況の 1 年目と 4 年目の関連

		排尿障害(4年目)				合計	
		問題ない	時間がかか る/投薬して いる	自己導尿 が必要	他人の管 理が必要		
排尿 障害 (1 年目)	問題ない	n	7	11	1	0	19
		%	36.8%	57.9%	5.3%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	5	152	6	5	168
		%	3.0%	90.5%	3.6%	3.0%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	1	76	10	87
		%	0.0%	1.1%	87.4%	11.5%	100.0%
	他人の管理が必要	n	0	0	0	4	4
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	12	164	83	19	278	
	%	4.3%	59.0%	29.9%	6.8%	100.0%	

表 20 . 排尿障害関連指標(4 年分)

	1 年目			2 年目			3 年目			4 年目		
	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD
OABSS 合計	425	6.31	4.15	355	6.27	4.01	284	6.02	4.06	222	6.37	3.89
ICIQ-SF 合計	430	6.31	6.03	363	6.02	6.05	295	5.86	5.86	226	6.44	5.84
I-PSS 合計	429	14.23	9.33	361	13.62	9.70	291	13.36	9.62	251	13.84	9.62
N-QOL 総得点	435	85.41	17.84	365	87.24	15.87	302	86.18	17.57	260	85.42	18.65

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外した。

表 21 . 排尿障害関連指標の経年比較(3 年間継続追跡群)

	1 年目			2 年目		3 年目		4 年目		
	n	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	
OABSS 合計	215	6.87	4.21	6.93	3.89	6.54	3.92	6.35	3.92	1
ICIQ_SF 合計	223	6.51	6.02	6.57	6.02	6.36	5.88	6.44	5.88	
I-PSS 合計	245	15.0	9.8	14.0	10.0	13.7	9.6	13.9	9.6	
N-QOL 総得点	258	85.2	17.6	87.7	14.6	85.6	17.9	85.5	18.6	2

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外した。

繰り返し測定による 1 元配置の分散分析、その後の多重比較は BONFERRONI 法

- 1 OABSS は 2 年目-4 年目 (p=0.007) で有意差あり
- 2 N-QOL 総得点は 1 年目-2 年目 (p=0.049)、2 年目-3 年目 (p=0.046) で有意差あり

表 22. 排尿障害新指標項目得点(1年目、n=314)と構成する各項目得点の男女比較

		度数	平均値	標準偏差	p 値	
排尿障害新指標 8 項目	男性	88	21.22	10.21	.016	*
	女性	226	18.36	8.98		
	合計	314	19.16	9.41		
この1ヶ月の間、尿をした後にまだ尿が残っている感じがありましたか。(I-PSS)	男性	88	2.55	2.28	.003	**
	女性	228	1.70	2.04		
この1ヶ月の間、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか。(I-PSS)	男性	88	2.75	1.94	.004	**
	女性	228	2.05	1.7		
この1ヶ月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか。(I-PSS)	男性	88	2.89	2.29	.109	N.S.
	女性	228	2.43	2.25		
この1ヶ月の間、尿の勢いが弱いことがありましたか。(I-PSS)	男性	88	3.72	2.07	.004	**
	女性	228	2.94	2.22		
この1ヶ月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか。(I-PSS)	男性	88	2.70	2.18	.971	N.S.
	女性	228	2.71	2.27		
夜寝てから朝起きるまでに何回くらい尿をするために起きましたか。(I-PSS)	男性	88	2.51	1.58	.006	**
	女性	226	1.96	1.47		
急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか。(OABSS)	男性	88	2.61	1.9	.599	N.S.
	女性	228	2.49	1.93		
急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか。(OABSS)	男性	88	1.49	1.65	.024	*
	女性	228	1.98	1.77		

排尿障害状況が、「問題ない」「時間がかかる/投薬している」いずれかに回答したものを対象とした。

\*: p<0.05    \*\*: p<0.01

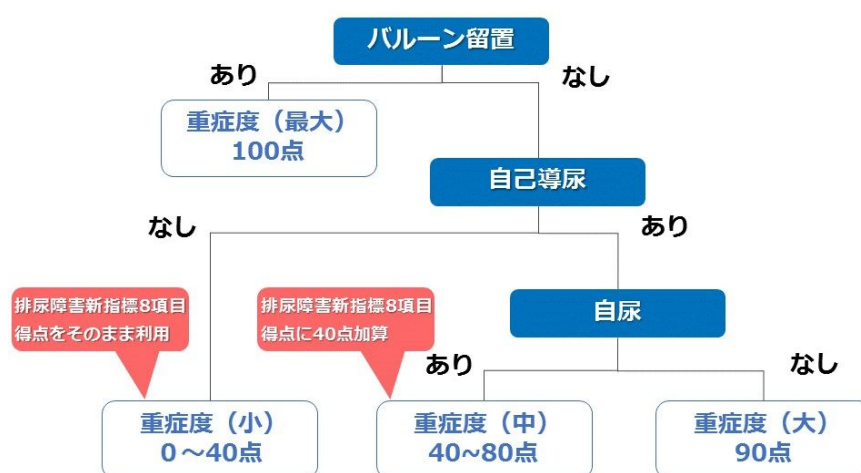


図 3. 排尿障害重症度得点のスコア算出方法

表 23. 排尿障害重症度得点の排尿障害状況毎の得点

		1 年目	2 年目	3 年目	4 年目	
排尿障害状況	全体	度数	441	370	312	271
		平均値	39.0	40.6	41.0	39.3
		中央値	25.0	26.0	29.0	28.0
		標準偏差	32.7	33.4	31.3	30.1
	問題ない	度数	34	26	14	12
		平均値	7.9	9.3	8.3	6.1
		中央値	7.5	8.0	4.5	2.0
		標準偏差	6.9	8.7	9.7	7.7
	時間がかかる/投薬している	度数	280	232	188	166
		平均値	20.5	20.9	21.6	21.0
		中央値	20.5	21.0	21.0	22.5
		標準偏差	8.7	10.4	12.3	9.3
	自己導尿が必要	度数	119	105	99	83
		平均値	87.1	88.0	75.8	73.4
		中央値	90.0	90.0	90.0	90.0
		標準偏差	10.9	9.1	17.9	18.4
他人の管理が必要	度数	8	7	11	10	
	平均値	100	100	100	100	
	中央値	100	100	100	100	
	標準偏差	0	0	0	0	

表 24. 排尿障害新評価指標得点による排尿障害重症度の経年変化(3年間継続追跡群、n=268)

		1年目	2年目	3年目	4年目
全体	度数	268	268	268	268
	平均値 <sup>1</sup>	41.8	43.4	40.0	39.2
	中央値	27.0	28.0	29.0	28.0
	標準偏差	33.6	34.3	30.4	30.0
問題ない	度数	19	18	13	12
	平均値	8.3	10.1	8.8	6.1
	中央値	8.0	8.0	6.0	2.0
	標準偏差	7.7	10.3	9.9	7.7
時間がかかる/投薬している	度数	166	161	161	164
	平均値	21.4	21.1	21.3	21.0
	中央値	23.0	23.0	22.0	22.5
	標準偏差	9.3	9.4	11.3	9.3
自己導尿が必要	度数	81	86	88	83
	平均値	90.1	90.1	74.8	73.4
	中央値	90.0	90.0	90.0	90.0
	標準偏差	1.1	1.1	18.1	18.4
他人の管理が必要	度数	2	3	6	9
	平均値	100.0	100.0	100.0	100.0
	中央値	100.0	100.0	100.0	100.0
	標準偏差	0.0	0.0	0.0	0.0

排尿障害状況ごとの得点

調査4時点全てにおいて得点を算出できる268名を対象に分析を行った。

- 1 繰り返し測定による1元配置の分散分析、その後の多重比較はBONFERRONI法を実施。  
排尿障害新評価指標得点の平均値は有意に2年目 > (3年目, 4年目)であった(p<0.01)。
- 2 排尿障害状況ごとに人数の推移と基本統計量を算出した。

表 25. 投薬治療状況の実態(4年分)

		1年目(n=449)		2年目(n=383)		3年目(n=320)		4年目(n=280)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ステロイド内服	有	192	(42.8%)	176	(46.0%)	161	(50.3%)	135	(48.2%)
	無	249	(55.5%)	194	(50.7%)	158	(49.4%)	144	(51.4%)
	不明	8	(1.8%)	13	(3.4%)	1	(0.3%)	1	(0.4%)
ステロイドパルス 投与	有	8	(1.8%)	29	(7.6%)	18	(5.6%)	10	(3.6%)
	無	431	(96.0%)	342	(89.3%)	299	(93.4%)	267	(95.4%)
	不明	10	(2.2%)	12	(3.1%)	3	(0.9%)	3	(1.1%)
インターフェロン投与	有	13	(2.9%)	14	(3.7%)	11	(3.4%)	8	(2.9%)
	無	431	(96.0%)	359	(93.7%)	308	(96.3%)	270	(96.4%)
	不明	5	(1.1%)	10	(2.6%)	1	(0.3%)	2	(0.7%)

表 26. ステロイド内服治療の有無 2 群比較 (1 年目、n=441)

		ステロイド内服 有	ステロイド内服 無	p 値
度数		192 (42.8%)	249 (55.5%)	
年齢(平均 ± SD)		61.8 ± 9.6	62.0 ± 11.1	0.850
発症年齢(平均 ± SD)		47.2 ± 13.7	42.7 ± 15.0	0.001
発症から診断までの年数(平均 ± SD)		6.0 ± 6.7	9.0 ± 9.5	<0.001
罹病期間(平均 ± SD)		14.6 ± 10.5	19.3 ± 11.6	<0.001
OMDS		5.7 ± 2.2	5.9 ± 2.5	0.341
初発症状(%)	歩行障害	163 (84.9%)	198 (79.5%)	0.146
	排尿障害	81 (42.2%)	102 (41.0%)	0.796
	下肢の感覚障害	32 (16.7%)	35 (14.1%)	0.449
	その他	58 (30.2%)	71 (28.5%)	0.698
HAM 家族歴(%)		17 (8.9%)	34 (13.7%)	0.118
うち第 2 度親近者以内		15 (7.8%)	28 (11.2%)	0.228
ATL 家族歴(%)		10 (5.2%)	17 (6.8%)	0.482
うち第 2 度親近者以内		8 (4.2%)	16 (6.4%)	0.300
輸血歴(%)	あり	38 (19.9%)	45 (18.1%)	0.684
	うち 1986 年以前	13 (6.8%)	23 (9.2%)	0.357
排尿障害(%)	なし	10 (5.2%)	23 (9.3%)	0.096
	時間がかかる/投薬	132 (68.8%)	145 (58.5%)	
	導尿	44 (22.9%)	74 (29.8%)	
	他者管理	6 (3.1%)	6 (2.4%)	
排便障害(%)	なし	43 (22.4%)	59 (23.8%)	0.415
	投薬	133 (69.3%)	162 (65.3%)	
	浣腸	15 (7.8%)	21 (8.5%)	
	他者管理	1 (0.5%)	6 (2.4%)	
足のしびれ(%)	なし	51 (26.6%)	91 (36.7%)	0.014
	ときどきある	34 (17.7%)	53 (21.4%)	
	常にある	107 (55.7%)	104 (41.9%)	
足の痛み(%)	なし	102 (53.1%)	142 (57.3%)	0.566
	ときどきある	41 (21.4%)	53 (21.4%)	
	常にある	49 (25.5%)	53 (21.4%)	

ステロイド内服状況が不明の 8 名を除いた。

表 27. ステロイドパルス療法の有無 2 群比較 ( 1 年目、n=439 )

		ステロイドパルス 有	ステロイドパルス 無	p 値
度数		8 (1.8%)	431 (98.2%)	
年齢(平均 ± SD)		64.0 ± 7.6	61.8 ± 10.5	0.562
発症年齢(平均 ± SD)		53.8 ± 13.3	44.5 ± 14.6	0.076
発症から診断までの年数(平均 ± SD)		2.4 ± 3.3	7.8 ± 8.6	0.077
罹病期間(平均 ± SD)		10.3 ± 6.4	17.3 ± 11.3	0.078
OMDS		7.5 ± 2.7	5.8 ± 2.3	0.036
初発症状(%)	歩行障害	7 (87.5%)	354 (82.1%)	0.694
	排尿障害	2 (25.0%)	181 (42.0%)	0.334
	下肢の感覚障害	4 (50.0%)	62 (14.4%)	0.005
	その他	2 (25.0%)	125 (29.0%)	0.805
HAM 家族歴(%)		1 (12.5%)	50 (11.6%)	0.937
うち第 2 度親近者以内		1 (12.5%)	42 (9.7%)	0.795
ATL 家族歴(%)		2 (25.0%)	25 (5.8%)	0.025
うち第 2 度親近者以内		2 (25.0%)	22 (5.1%)	0.014
輸血歴(%)	あり	2 (25.0%)	82 (19.1%)	0.886
	うち 1986 年以前	1 (12.5%)	35 (8.1%)	0.656
排尿障害(%)	なし	0 (0.0%)	32 (7.4%)	0.755
	時間がかかる/投薬	5 (62.5%)	271 (63.0%)	
	導尿	3 (37.5%)	114 (26.5%)	
	他者管理	0 (0.0%)	13 (3.0%)	
排便障害(%)	なし	2 (25.0%)	101 (23.5%)	0.940
	投薬	5 (62.5%)	289 (67.2%)	
	浣腸	1 (12.5%)	33 (7.7%)	
	他者管理	0 (0.0%)	7 (1.6%)	
足のしびれ(%)	なし	3 (37.5%)	136 (31.6%)	0.850
	ときどきある	1 (12.5%)	87 (20.2%)	
	常にある	4 (50.0%)	207 (48.1%)	
足の痛み(%)	なし	3 (37.5%)	239 (55.6%)	0.484
	ときどきある	3 (37.5%)	91 (21.2%)	
	常にある	2 (25.0%)	100 (23.3%)	

ステロイドパルス療法の実施状況が不明の 10 名を除いた。



表 28. インターフェロン治療の有無 2 群比較 (1 年目、n=444)

		インターフェロン 有	インターフェロン 無	p 値
度数		13 (2.9%)	431 (97.1%)	
年齢(平均 ± SD)		62.8 ± 8.4	61.9 ± 10.5	0.778
発症年齢(平均 ± SD)		42.8 ± 18.5	44.7 ± 14.5	0.635
発症から診断までの年数(平均 ± SD)		9.4 ± 11.7	7.7 ± 8.4	0.474
罹病期間(平均 ± SD)		20.0 ± 12.6	17.2 ± 11.3	0.382
OMDS		6.2 ± 2.2	5.8 ± 2.3	0.503
初発症状(%)	歩行障害	11 (84.6%)	354 (82.1%)	0.818
	排尿障害	4 (30.8%)	180 (41.8%)	0.428
	下肢の感覚障害	2 (15.4%)	65 (15.1%)	0.976
	その他	6 (46.2%)	123 (28.5%)	0.168
HAM 家族歴(%)		0 (0.0%)	50 (11.6%)	0.192
うち第 2 度親近者以内		0 (0.0%)	42 (9.7%)	0.237
ATL 家族歴(%)		0 (0.0%)	26 (6.0%)	0.361
うち第 2 度親近者以内		0 (0.0%)	23 (5.3%)	0.392
輸血歴 (%)	あり	2 (15.4%)	83 (19.3%)	0.879
	うち 1986 年以前	1 (7.7%)	36 (8.4%)	0.930
排尿障害(%)	なし	0 (0.0%)	32 (7.4%)	0.071
	時間がかかる/投薬	5 (38.5%)	275 (64.0%)	
	導尿	7 (53.8%)	111 (25.8%)	
	他者管理	1 (7.7%)	12 (2.8%)	
排便障害(%)	なし	2 (15.4%)	102 (23.7%)	0.851
	投薬	10 (76.9%)	286 (66.5%)	
	浣腸	1 (7.7%)	35 (8.1%)	
	他者管理	0 (0.0%)	7 (1.6%)	
足のしびれ(%)	なし	3 (23.1%)	141 (32.8%)	0.220
	ときどきある	5 (38.5%)	82 (19.1%)	
	常にある	5 (38.5%)	207 (48.1%)	
足の痛み(%)	なし	7 (53.8%)	240 (55.8%)	0.187
	ときどきある	5 (38.5%)	88 (20.5%)	
	常にある	1 (7.7%)	102 (23.7%)	

インターフェロン治療の実施状況が不明の 5 名を除いた。

表 29. 4年間のステロイド内服治療状況と OMDS の変化

		OMDS4年間の変化			合計 (%)
		改善	変化無し	悪化	
4年間のステロイド 治療状況	治療なし	n 1	84	48	133
		% 0.8%	63.2%	36.1%	(47.8%)
	1年間治療あり	n 0	5	1	6
		% 0%	83.3%	16.7%	(2.2%)
	2年間治療あり	n 0	8	3	11
		% 0%	72.7%	27.3%	(4.0%)
	3年間治療あり	n 1	9	6	16
		% 6.3%	56.3%	37.5%	(5.8%)
	4年間治療継続	n 5	76	31	112
		% 4.5%	67.9%	27.7%	(40.3%)
合計	n 7	182	89	278	
	% 2.5%	65.5%	32.0%	100.0%	

$\chi^2=7.457, df=8, p=0.488$

表 30. 4年間のステロイド内服治療状況(未治療群・治療継続群)とOMDSの変化

OMDS		OMDSの変化						合計 (%)
		改善		変化無し		悪化		
		1年目	4年目	1年目	4年目	1年目	4年目	
	平均	6.33	4.67	5.74	5.74	6.03	7.73	
	(±SD)	(±1.63)	(±1.86)	(±2.31)	(±2.31)	(±2.24)	(±2.27)	
4年間の ステロイド 治療状況	治療なし	n	1		84		48	133
		%	0.8%		63.2%		36.1%	54.3%
	4年間 治療継続	n	5		76		31	112
		%	4.5%		67.9%		27.7%	45.7%
合計		n	6		160		79	245
		%	2.4%		65.3%		32.2%	100.0%

$\chi^2=4.961$ ,  $df=2$ ,  $p=0.084$

表 31. ステロイド使用用量(1年目調査時点)

基本統計量

有効回答数	152
平均値(mg)	6.96
中央値(mg)	5.0
標準偏差	4.92
範囲(mg)	1.0 - 30.0

度数(%)

5mg未満	42(27.6%)
5mg	50(32.9%)
5mg超10mg以下	45(29.6%)
10mg超30mg以下	15(9.9%)

有効回答のあったもののみ対象とした。

隔日内服の場合は用量を2で除した。

表 32. ステロイド内服治療継続群と未治療群 2 群比較 (観察期間中にインターフェロンを使用した患者を除外した n=236)

度数		ステロイド 治療継続 107 (45.3%)	ステロイド 未治療 129 (54.7%)	p 値
年齢(平均 ± SD)		61.6 ± 9.8	62.9 ± 11.0	0.356
発症年齢(平均 ± SD)		46.8 ± 14.0	42.1 ± 14.6	0.012
発症から診断までの年数(平均 ± SD)		5.2 ± 5.3	8.8 ± 8.1	<0.001
罹病期間(平均 ± SD)		14.8 ± 9.8	20.8 ± 11.0	<0.001
OMDS		5.8 ± 2.2	5.9 ± 2.4	0.503
急速進行型		40 (37.4%)	26 (20.2%)	0.003
初発症状(%)	歩行障害	89 (83.2%)	99 (76.7%)	0.222
	排尿障害	39 (36.4%)	45 (34.9%)	0.803
	下肢の感覚障害	15 (14.0%)	18 (14.0%)	0.989
	その他	37 (34.6%)	32 (24.8%)	0.100
HAM 家族歴(%)		8 (7.5%)	18 (14.0%)	0.114
うち第 2 度親近者以内		6 (5.6%)	13 (10.1%)	0.209
ATL 家族歴(%)		5 (4.7%)	11 (8.5%)	0.241
うち第 2 度親近者以内		4 (3.7%)	10 (7.8%)	0.194
輸血歴 (%)	あり	24 (22.6%)	24 (18.6%)	0.445
	なし	11 (10.4%)	15 (11.6%)	0.761
排尿障害(%)	なし	6 (5.6%)	10 (7.8%)	
	時間がかかる/投薬	70 (65.4%)	80 (62.0%)	0.761
	導尿	29 (27.1%)	38 (29.5%)	
	他者管理	2 (1.9%)	1 (0.8%)	
排便障害(%)	なし	19 (17.8%)	30 (23.3%)	
	投薬	78 (72.9%)	89 (69.0%)	0.562
	浣腸	10 (9.3%)	10 (7.8%)	
足のしびれ(%)	なし	27 (25.2%)	41 (31.8%)	
	ときどきある	19 (17.8%)	28 (21.7%)	0.274
	常にある	61 (57.0%)	60 (46.5%)	
足の痛み(%)	なし	55 (51.4%)	71 (55.0%)	
	ときどきある	21 (19.6%)	27 (20.9%)	0.692
	常にある	31 (29.0%)	31 (24.0%)	

表 33.ステロイド内服治療継続群と未治療群 2 群と OMDS 変化との関連 (観察期間中にインターフェロンを使用した患者を除く n=236)

		OMDS1 年目から 4 年目の変化			合計	
		改善	変化無し	悪化		
4 年間のステロイド治療状況	ステロイド	n	1	82	46	129
	未治療	%	0.8%	63.6%	35.7%	100%
	ステロイド	n	5	74	28	107
	治療継続	%	4.7%	69.2%	26.2%	100%
	合計	n	6	156	74	236
		%	2.5%	66.1%	31.4%	100%

df=2,  $\chi^2=5.452$ , p=0.065

表 34-1. インターフェロン治療経験無とインターフェロン治療経験ありの 2 群と OMDS 変化との関連

		OMDS1 年目から 4 年目の変化			合計	
		改善	変化無し	悪化		
4 年間のインターフェロン治療状況	インターフェロン	n	7	177	82	266
	治療経験無	%	2.6%	66.5%	30.8%	100%
	インターフェロン	n	0	5	7	12
	治療経験あり	%	0%	41.7%	58.3%	100%
	合計	n	7	182	89	278
		%	2.50%	65.50%	32.00%	100%

df=2,  $\chi^2=4.115$ , p=0.128

表 34-2. インターフェロン治療経験無とインターフェロン治療経験ありの 2 群と OMDS 変化との関連 (ステロイド内服治療経験者を除く n=133)

		OMDS1 年目から 4 年目の変化			合計	
		改善	変化無し	悪化		
4 年間のインターフェロン治療状況	インターフェロン	n	1	82	46	129
	治療経験無	%	0.8%	63.6%	35.7%	100%
	インターフェロン	n	0	2	2	4
	治療経験あり	%	0%	50.0%	50.0%	100%
	合計	n	1	84	48	133
		%	0.8%	63.2%	36.1%	100%

df=2,  $\chi^2=0.365$ , p=0.833

表 35. 1 年目から 2 年目にかけての OMDS の変化と 2 年目時点骨折合併

		1 年目から 2 年目への OMDS 変化			合計
		改善	変化無し	悪化	
圧迫骨折	n	0	8	3	11
	%	0.0%	72.7%	27.3%	100%
手の骨折	n	0	1	0	1
	%	0.0%	100%	0.0%	100%
足の骨折	n	0	8	6	14
	%	0.0%	57.1%	42.9%	100%
その他骨折	n	0	5	1	6
	%	0.0%	83.3%	16.7%	100%
いずれかの部位で骨折あり	n	0	22	10	32
	%	0.0%	68.8%	31.3%	100%
HAM 患者全体	n	3	317	60	380
	%	0.8%	83.4%	15.8%	100%

表 36. 1 年目から 2 年目にかけてのステロイド内服治療と 2 年目時点の圧迫骨折合併

		ステロイド内服治療 (2 年目)		合計
		なし	あり	
圧迫骨折なし	n	187	170	357
	%	52.4%	47.6%	100%
圧迫骨折あり	n	6	5	11
	%	54.5%	45.5%	100%
合計	n	193	175	368
	%	52.4%	47.6%	100%

df=1,  $\chi^2=0.020$ , p=0.887

表 37. 2 年目から 3 年目にかけてのステロイド内服治療と 3 年目時点の圧迫骨折合併

		ステロイド内服治療（3 年目）		合計
		なし	あり	
圧迫骨折なし	n	151	155	306
	%	49.3%	50.7%	100%
圧迫骨折あり	n	6	5	11
	%	54.5%	45.5%	100%
合計	n	157	160	317
	%	49.5%	50.5%	100%

df=1,  $\chi^2=0.115$ , p=0.735

表 38. 3 年目から 4 年目にかけてのステロイド内服治療と 4 年目時点の圧迫骨折合併

		ステロイド内服治療（4 年目）		合計
		なし	あり	
圧迫骨折なし	n	139	127	266
	%	52.3%	47.7%	100%
圧迫骨折あり	n	4	7	11
	%	36.4%	63.6%	100%
合計	n	143	134	277
	%	51.6%	48.4%	100%

df=1,  $\chi^2=1.068$ , p=0.301

表 39. 1 年目から 4 年目にかけてのステロイド内服治療経験と観察期間中の圧迫骨折合併経験有無

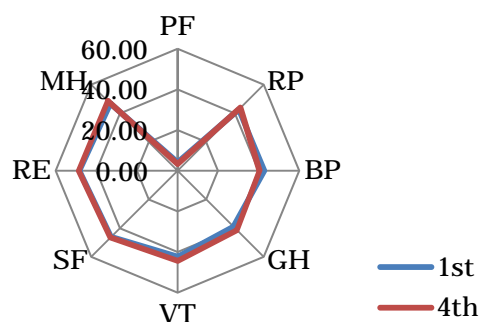
		ステロイド内服治療経験 （1 年目から 4 年目）		合計
		なし	あり	
圧迫骨折なし	n	124	136	260
	%	47.7%	52.3%	100%
圧迫骨折経験あり	n	9	9	18
	%	50.0%	50.0%	100%
合計	n	133	145	278
	%	47.8%	52.2%	100%

df=1,  $\chi^2=0.036$ , p=0.850

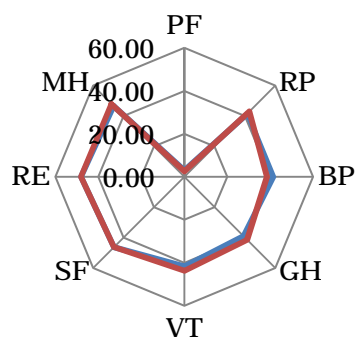
観察期間中に 1 度でも圧迫骨折がある者を「圧迫骨折経験あり」、1 度でもステロイド内服治療を行ったことがある者をステロイド内服治療経験「あり」とした。

表 40. SF-36 による健康関連 QOL の 2 時点比較

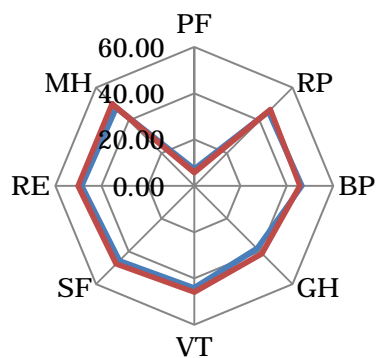
全体 (n=277)	1st	4th	p値
PF	4.06	3.37	0.259
RP	42.60	43.89	0.272
BP	42.77	40.37	0.002
GH	38.88	41.43	<0.001
VT	42.36	44.38	0.002
SF	46.18	46.65	0.664
RE	48.24	48.64	0.675
MH	46.80	48.50	0.006



女性 (n=206)	1st	4th	p値
PF	2.99	2.54	0.527
RP	41.63	42.98	0.327
BP	41.47	38.54	0.001
GH	39.05	41.44	0.001
VT	41.78	43.85	0.008
SF	46.32	46.29	0.980
RE	48.09	48.09	1.000
MH	46.49	47.93	0.043



男性 (n=71)	1st	4th	p値
PF	7.15	5.78	0.240
RP	45.38	46.50	0.622
BP	46.55	45.66	0.506
GH	38.40	41.38	0.007
VT	44.04	45.94	0.099
SF	45.77	47.67	0.335
RE	48.68	50.21	0.344
MH	47.70	50.16	0.048



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 41 . SF-36 による健康関連 QOL と OMDS3 群比較

		度数	平均	標準偏差	p 値
PF(1 年目)	OMDS 0~4	98	30.77	16.93	.000
	OMDS 5~8	279	0.50	13.12	
	OMDS 9~13	58	-11.99	3.68	
	合計	435	5.65	19.42	
RP(1 年目)	OMDS 0~4	98	44.43	14.40	.047
	OMDS 5~8	279	39.67	16.48	
	OMDS 9~13	58	40.54	19.01	
	合計	435	40.85	16.48	
BP(1 年目)	OMDS 0~4	98	46.12	11.26	.005
	OMDS 5~8	279	42.73	13.19	
	OMDS 9~13	58	39.33	12.90	
	合計	435	43.04	12.87	
GH(1 年目)	OMDS 0~4	98	43.37	10.80	.000
	OMDS 5~8	279	39.04	10.08	
	OMDS 9~13	58	36.72	11.91	
	合計	435	39.71	10.69	
VT(1 年目)	OMDS 0~4	98	45.90	11.06	.001
	OMDS 5~8	279	42.39	11.06	
	OMDS 9~13	58	38.87	12.23	
	合計	435	42.71	11.39	
SF(1 年目)	OMDS 0~4	98	47.35	12.66	.052
	OMDS 5~8	279	43.42	14.14	
	OMDS 9~13	58	45.24	15.08	
	合計	435	44.55	14.01	
RE(1 年目)	OMDS 0~4	98	48.30	11.69	.137
	OMDS 5~8	279	45.85	13.66	
	OMDS 9~13	58	48.75	12.96	
	合計	435	46.79	13.18	
MH(1 年目)	OMDS 0~4	98	48.64	11.18	.063
	OMDS 5~8	279	46.06	11.26	
	OMDS 9~13	58	44.70	10.66	
	合計	435	46.46	11.21	

一元配置分散分析

表 42. SF-36 による健康関連 QOL の 1 年目と 4 年目の差

	度数	平均値	標準偏差	パーセンタイル		
				25	中央値	75
PF(4 年目と 1 年目の差)	277	-0.69	10.17	-3.61	0	3.61
RP(4 年目と 1 年目の差)	276	1.29	19.45	-6.65	0	13.29
BP(4 年目と 1 年目の差)	277	-2.40	12.60	-9.60	0	4.46
GH(4 年目と 1 年目の差)	277	2.55	10.21	-2.66	2.66	7.99
VT(4 年目と 1 年目の差)	277	2.02	10.73	-5.89	0	9.63
SF(4 年目と 1 年目の差)	277	.47	17.81	-6.44	0	12.88
RE(4 年目と 1 年目の差)	276	.39	15.53	0	0	4.16
MH(4 年目と 1 年目の差)	277	1.70	10.17	-5.37	2.68	8.05

4 年目得点から 1 年目得点を減じた。

表 43. SF-36 による健康関連 QOL の 1 年目と 4 年目の差と OMDS 変化との関連

			度数	平均値	標準偏差	p 値
PF	OMDS	変化無し	189	0.38	10.40	0.007
(4 年目と 1 年目の差)	OMDS	悪化	88	-2.99	9.31	
RP	OMDS	変化無し	189	2.46	18.47	0.140
(4 年目と 1 年目の差)	OMDS	悪化	87	-1.26	21.32	
BP	OMDS	変化無し	189	-2.48	12.97	0.880
(4 年目と 1 年目の差)	OMDS	悪化	88	-2.24	11.83	
GH	OMDS	変化無し	189	3.47	10.36	0.027
(4 年目と 1 年目の差)	OMDS	悪化	88	0.56	9.65	
VT	OMDS	変化無し	189	2.54	10.49	0.241
(4 年目と 1 年目の差)	OMDS	悪化	88	0.91	11.19	
SF	OMDS	変化無し	189	2.86	16.23	0.002
(4 年目と 1 年目の差)	OMDS	悪化	88	-4.68	19.94	
RE	OMDS	変化無し	189	0.86	14.82	0.463
(4 年目と 1 年目の差)	OMDS	悪化	87	-0.62	17.02	
MH	OMDS	変化無し	189	1.14	9.98	0.182
(4 年目と 1 年目の差)	OMDS	悪化	88	2.90	10.53	

4 年目得点から 1 年目得点を減じた。

独立サンプルの t 検定

表 44. 年齢および各指標の相関行列

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1. 年齢	相関係数															
	p															
2. OMDS	相関係数	.224														
	p	.000														
3. IPEC1	相関係数	.239	.949													
	p	.000	.000													
4. OABSS合計	相関係数	.106	.114	.093												
	p	.030	.019	.055												
5. ICIQ-SF合計	相関係数	.061	.188	.164	.792											
	p	.207	.000	.001	.000											
6. I-PSS合計	相関係数	.022	.005	-.020	.591	.408										
	p	.647	.912	.681	.000	.000										
7. N-QOL総得点	相関係数	.042	-.016	-.022	-.482	-.355	-.408									
	p	.387	.735	.654	.000	.000	.000									
8. HAQ-DI	相関係数	.260	.841	.836	.132	.195	.018	-.039								
	p	.000	.000	.000	.006	.000	.710	.415								
9. PF(SF-36)	相関係数	-.225	-.813	-.817	-.141	-.215	-.004	.059	-.847							
	p	.000	.000	.000	.004	.000	.936	.223	.000							
10. RP(SF-36)	相関係数	.116	-.071	-.070	-.105	-.120	-.099	.240	-.085	.067						
	p	.015	.138	.143	.033	.014	.044	.000	.077	.164						
11. BP(SF-36)	相関係数	-.029	-.178	-.186	-.126	-.144	-.076	.251	-.252	.264	.291					
	p	.541	.000	.000	.010	.003	.119	.000	.000	.000	.000					
12. GH(SF-36)	相関係数	.036	-.184	-.184	-.050	-.073	-.062	.264	-.178	.263	.211	.297				
	p	.458	.000	.000	.312	.137	.203	.000	.000	.000	.000	.000				
13. VT(SF-36)	相関係数	-.076	-.191	-.175	-.116	-.155	-.113	.287	-.207	.263	.283	.411	.522			
	p	.116	.000	.000	.018	.001	.021	.000	.000	.000	.000	.000	.000			
14. SF(SF-36)	相関係数	.144	-.030	-.039	-.181	-.202	-.105	.314	-.039	.057	.429	.244	.301	.358		
	p	.003	.532	.418	.000	.000	.032	.000	.423	.232	.000	.000	.000	.000		
15. RE(SF-36)	相関係数	.046	-.005	-.002	-.089	-.084	-.107	.286	-.014	.037	.559	.243	.267	.347	.512	
	p	.336	.924	.964	.069	.088	.029	.000	.769	.441	.000	.000	.000	.000	.000	.000
16. IHI(SF-36)	相関係数	-.073	-.172	-.184	-.095	-.116	-.089	.308	-.226	.257	.269	.413	.497	.629	.374	.469
	p	.130	.000	.000	.053	.018	.068	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000

相関係数はスピアマンの絶対値が0.4以上の相関係数を太字で示した  
0.05未満のp値を赤字に、0.01未満のp値を赤字かつ背景色を赤にして示した

表 45 . OMDS グレード 4 以下と 5 以上の 2 群比較

		OMDS 4 以下 n=88(20.0%)	OMDS 5 以上 n=353(80.0%)	p 値
性別(%)	女性	58(65.9%)	274(77.6%)	0.081
年齢(平均 ± SD)		59.1 ± 11.1	65.2 ± 10.1	<0.001
発症年齢(平均 ± SD)		48.3 ± 13.9	46.5 ± 14.7	0.312
発症から診断までの年齢(平均 ± SD)		5.9 ± 7.2	8.1 ± 8.8	0.017
罹病期間(平均 ± SD)		12.7 ± 8.9	21.1 ± 11.4	<0.001
HAQ-DI		0.45 ± 0.39	1.44 ± 0.62	<0.001
初発症状(%)	歩行障害	64(72.7%)	296(83.9%)	0.016
	排尿障害	44(50.0%)	141(39.9%)	0.087
	下肢の感覚障害	17(19.3%)	49(13.9%)	0.201
	その他	25(28.4%)	104(29.5%)	0.846
HAM 家族歴(%)		8(9.1%)	43(12.2%)	0.417
うち第 2 度近親者以内		6(6.8%)	37(10.5%)	0.300
ATL 家族歴(%)		9(10.2%)	18(5.1%)	0.073
うち第 2 度近親者以内		9(10.2%)	15(4.2%)	0.027
輸血歴(%)	あり	13(15.3%)	70(19.9%)	0.327
うち 1986 年以前		3(3.4%)	32(9.1%)	0.079
排尿障害(%)	なし	13(14.8%)	12(3.4%)	<0.001
	時間がかかる/投薬	60(68.2%)	214(60.6%)	
	導尿	15(17.0%)	97(27.5%)	
	他者管理	0(0.0%)	30(8.5%)	
排便障害(%)	なし	30(34.1%)	80(22.7%)	0.008
	投薬	55(62.5%)	218(61.8%)	
	浣腸	3(3.4%)	42(11.9%)	
	他者管理	0(0.0%)	13(3.7%)	
足のしびれ(%)	なし	17(19.3%)	105(29.7%)	0.088
	ときどきある	27(30.7%)	79(22.4%)	
	常にある	44(50.0%)	169(47.9%)	
足の痛み(%)	なし	49(55.7%)	164(46.5%)	0.205
	ときどきある	23(26.1%)	96(27.2%)	
	常にある	16(18.2%)	93(26.3%)	
ステロイド内服	あり	38(43.2%)	154(43.6%)	0.351
ステロイドパルス投与	あり	0(0.0%)	0(2.3%)	0.257
インターフェロン投与	あり	2(2.3%)	11(3.1%)	0.916

表 46. OMDS と IPEC-1 の比較

	OMDS													合計	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13
0. 正常	n 行% (列%)	2 100% (100%)													2 0.5%
1. 何らかの異常があるが、特に支えは必要ない	n 行% (列%)	4 7.7% (100%)	9 17.3% (81.8%)	15 28.8% (83.3%)	24 46.2% (46.2%)										52 11.8%
2. ときどき、片手の支えが必要	n 行% (列%)		2 3.9% (18.2%)	3 5.9% (16.7%)	28 54.9% (53.8%)	18 35.3% (12.6%)									51 11.6%
3. 常に、片手の支えが必要	n 行% (列%)				71 100% (49.7%)										71 16.1%
4. ときどき、両手の支えが必要	n 行% (列%)				54 96.4% (37.8%)	2 3.6% (2.7%)									56 12.7%
5. 常に、両手の支えが必要	n 行% (列%)					29 76.3% (39.2%)	9 23.7% (29.0%)								38 8.6%
6. 常に両手の支えが必要で、ときどき車いすが必要	n 行% (列%)					30 66.7% (40.5%)	8 17.8% (25.8%)	7 15.6% (21.9%)							45 10.2%
7. 常に車いすが必要、支え無しで立ち上がり、支え無しで立位保持	n 行% (列%)					1 16.7% (1.4%)	1 16.7% (3.2%)	2 33.3% (6.3%)	2 33.3% (10.5%)						6 1.4%
8. 常に車いすが必要、立ち上がりに支えが必要、支え無しで立位保持	n 行% (列%)					9 23.1% (12.2%)	12 30.8% (38.7%)	15 38.5% (46.9%)	2 5.1% (10.5%)	1 2.6% (3.3%)					39 8.8%
9. 常に車いすが必要、立ち上がりに他人の補助が必要、支えにて立位保持	n 行% (列%)					3 8.1% (4.1%)	1 2.7% (3.2%)	8 21.6% (25.0%)	10 27.0% (52.6%)	12 32.4% (40.0%)	2 5.4% (22.2%)	1 2.7% (16.7%)			37 8.4%
10. 常に車いすが必要、立ち上がり不可、下肢を自分で動かすことは出来る	n 行% (列%)								5 25.0% (26.3%)	10 50.0% (33.3%)	4 20.0% (44.4%)	1 5.0% (16.7%)			20 4.5%
11. 常に車いすが必要、立ち上がり不可、下肢は自力で動かさない	n 行% (列%)									7 29.2% (23.3%)	3 12.5% (33.3%)	4 16.7% (66.7%)	10 41.7% (100%)		24 5.4%
合計	n %	2 0.5%	4 0.9%	11 2.5%	18 4.1%	52 11.8%	143 32.4%	74 16.8%	31 7.0%	32 7.3%	19 4.3%	30 6.8%	6 1.4%	10 2.3%	441 100.0%

IPEC-1

表 47. ATL 合併群と合併無し群の 2 群比較

度数		ATL 合併		p 値
		無 n=432 (97.7%)	有 n=10 (2.3%)	
性別(%)	女性	325(75.2%)	8(80.0%)	0.729
年齢(平均 ± SD)		64.0 ± 10.7	64.5 ± 9.3	0.880
発症年齢(平均 ± SD)		44.6 ± 14.6	43.9 ± 13.6	0.881
発症から診断までの年数(平均 ± SD)		7.7 ± 8.5	5.9 ± 7.5	0.508
罹病期間(平均 ± SD)		19.4 ± 11.4	20.6 ± 11.7	0.740
OMDS		6.1 ± 2.4	5.6 ± 2.6	0.507
初発症状(%)	歩行障害	355(82.2%)	6(60.0%)	0.073
	排尿障害	183(42.4%)	2(20.0%)	0.156
	下肢の感覚障害	64(14.8%)	2(20.0%)	0.649
	その他	126(29.2%)	3(30.0%)	0.954
HAM 家族歴(%)		49(11.3%)	2(20.0%)	0.397
うち第 2 度親近者以内		41(9.5%)	2(20.0%)	0.268
ATL 家族歴(%)		25(5.8%)	2(20.0%)	0.064
うち第 2 度親近者以内		23(5.3%)	1(10.0%)	0.519
輸血歴 (%)	あり	81(19.0%)	2(20.0%)	0.935
うち 1986 年以前		35(8.1%)	0(0.0%)	0.374

表 48. 関節リウマチ合併群と合併無し群の 2 群比較

度数	関節リウマチ		p 値
	無 n=425 (96.2%)	有 n=17 (3.8%)	
性別(%)	女性		
	316(74.4%)	17(100.0%)	0.016
年齢(平均 ± SD)	64.0 ± 10.7	63.3 ± 7.9	0.781
発症年齢(平均 ± SD)	44.4 ± 14.6	50.0 ± 14.2	0.130
発症から診断までの年数(平均 ± SD)	7.8 ± 8.6	3.6 ± 6.5	0.047
罹病期間(平均 ± SD)	19.7 ± 11.4	13.3 ± 10.5	0.024
OMDS	6.1 ± 2.4	5.9 ± 2.8	0.713
HAQ-DI	1.24 ± 0.70	1.15 ± 0.74	0.706
HAM 家族歴(%)	50(11.8%)	1(5.9%)	0.457
うち第 2 度近親者以内	42(9.9%)	1(5.9%)	0.585
ATL 家族歴(%)	27(6.4%)	0(0.0%)	0.283
うち第 2 度近親者以内	24(5.6%)	0(0.0%)	0.314
輸血歴 (%)	あり		
	80(19.0%)	3(17.6%)	0.885
うち 1986 年以前	33(7.8%)	2(11.8%)	0.549
ステロイド内服	あり		
	182(42.8%)	10(58.8%)	0.391
ステロイドパルス投与	あり		
	7(1.6%)	1(5.9%)	0.363
インターフェロン投与	あり		
	13(3.1%)	0(0%)	0.687

表 49 . 指定難病申請状況と性別

	指定難病申請状況									
	未申請		認定 (HAM)		申請中		不認定		合計	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
男性 (n=111)	76	68.5%	32	28.8%	1	0.9%	2	1.8%	111	100%
女性 (n=324)	182	56.2%	129	39.8%	8	2.5%	5	1.5%	324	100%
<b>合計 (n=435)</b>	<b>258</b>	<b>59.3%</b>	<b>161</b>	<b>37.0%</b>	<b>9</b>	<b>2.1%</b>	<b>7</b>	<b>1.6%</b>	<b>435</b>	<b>100%</b>

表 50 . 年代ごとの指定難病申請状況

	指定難病申請状況									
	未申請		認定 (HAM)		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
20代 (n=2)	0	(0.0%)	2	(1.2%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
30代 (n=10)	4	(1.6%)	4	(2.5%)	0	(0.0%)	2	(28.6%)	10	(2.3%)
40代 (n=27)	15	(5.8%)	10	(6.2%)	2	(22.2%)	0	(0.0%)	27	(6.2%)
50代 (n=82)	48	(18.6%)	29	(18.0%)	4	(44.4%)	1	(14.3%)	82	(18.9%)
60代 (n=170)	104	(40.3%)	64	(39.8%)	0	(0.0%)	2	(28.6%)	170	(39.1%)
70代 (n=114)	68	(26.4%)	42	(26.1%)	2	(22.2%)	2	(28.6%)	114	(26.2%)
80代 (n=29)	18	(7.0%)	10	(6.2%)	1	(11.1%)	0	(0.0%)	29	(6.7%)
90代 (n=1)	1	(0.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)
<b>合計 (n=435)</b>	<b>258</b>	<b>(100%)</b>	<b>161</b>	<b>(100%)</b>	<b>9</b>	<b>(100%)</b>	<b>7</b>	<b>(100%)</b>	<b>435</b>	<b>(100%)</b>

表 51 . 居住地域ごとの指定難病申請状況

	指定難病申請状況									
	未申請		認定 (HAM)		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
北海道 (n=12)	8	(3.1%)	3	(1.9%)	0	(0.0%)	1	(14.3%)	12	(2.8%)
東北地方 (n=27)	15	(5.8%)	12	(7.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	27	(6.2%)
関東地方 (n=98)	59	(22.9%)	33	(20.5%)	5	(55.6%)	1	(14.3%)	98	(22.5%)
中部地方 (n=29)	18	(7.0%)	11	(6.8%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	29	(6.7%)
関西地方 (n=64)	37	(14.3%)	25	(15.5%)	1	(11.1%)	1	(14.3%)	64	(14.7%)
中国地方 (n=17)	10	(3.9%)	6	(3.7%)	0	(0.0%)	1	(14.3%)	17	(3.9%)
九州・沖縄地方 (n=188)	111	(43.0%)	71	(44.1%)	3	(33.3%)	3	(42.9%)	188	(43.2%)
<b>合計 (n=435)</b>	<b>258</b>	<b>(100%)</b>	<b>161</b>	<b>(100%)</b>	<b>9</b>	<b>(100%)</b>	<b>7</b>	<b>(100%)</b>	<b>435</b>	<b>(100%)</b>



表 52. OMDS グレード(3 群)別の指定難病申請状況

	指定難病申請状況									
	未申請		認定 (HAM)		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
OMDS 0 ~ 4 (n=91)	55	(21.3%)	30	(18.6%)	3	(33.3%)	3	(42.9%)	91	(20.9%)
OMDS 5 ~ 8 (n=277)	162	(62.8%)	108	(67.1%)	4	(44.4%)	3	(42.9%)	277	(63.7%)
OMDS 9 ~ 13 (n=67)	41	(15.9%)	23	(14.3%)	2	(22.2%)	1	(14.3%)	67	(15.4%)
<b>合計 (n=435)</b>	<b>258</b>	<b>(100%)</b>	<b>161</b>	<b>(100%)</b>	<b>9</b>	<b>(100%)</b>	<b>7</b>	<b>(100%)</b>	<b>435</b>	<b>(100%)</b>

表 53. OMDS グレードごとの指定難病申請状況

	指定難病申請状況									
	未申請		認定 (HAM)		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0. 歩行、走行ともに異常を認めない (n=2)	2	(0.8%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(0.5%)
1. 走るスピードが遅い (n=4)	4	(1.6%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	4	(0.9%)
2. 歩行異常(つまづき、膝のこわばり)あり、かけ足可 (n=14)	10	(3.9%)	4	(2.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	14	(3.2%)
3. かけ足不能、階段昇降に手すり不要 (n=12)	8	(3.1%)	2	(1.2%)	2	(22.2%)	0	(0.0%)	12	(2.8%)
4. 階段昇降に手すりが必要、通常歩行に手すり不要 (n=59)	31	(12.0%)	24	(14.9%)	1	(11.1%)	3	(42.9%)	59	(13.6%)
5. 片手によるつたい歩き (n=138)	74	(28.7%)	61	(37.9%)	1	(11.1%)	2	(28.6%)	138	(31.7%)
6. 片手によるつたい歩き不能:両手なら 10m 以上可能 (n=76)	48	(18.6%)	27	(16.8%)	1	(11.1%)	0	(0.0%)	76	(17.5%)
7. 両手によるつたい歩き 5m 以上、10m 以内可 (n=28)	17	(6.6%)	9	(5.6%)	1	(11.1%)	1	(14.3%)	28	(6.4%)
8. 両手によるつたい歩き 5m 以内可 (n=35)	23	(8.9%)	11	(6.8%)	1	(11.1%)	0	(0.0%)	35	(8.0%)
9. 両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可 (n=18)	12	(4.7%)	4	(2.5%)	1	(11.1%)	1	(14.3%)	18	(4.1%)
10. 四つばい移動不能、いざり等移動可 (n=25)	14	(5.4%)	11	(6.8%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	25	(5.7%)
11. 自力では移動不能、寝返り可 (n=7)	3	(1.2%)	4	(2.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	7	(1.6%)
12. 寝返り不可能 (n=7)	5	(1.9%)	1	(0.6%)	1	(11.1%)	0	(0.0%)	7	(1.6%)
13. 足の指も動かせない (n=10)	7	(2.7%)	3	(1.9%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	10	(2.3%)
<b>合計 (n=435)</b>	<b>258</b>	<b>(100%)</b>	<b>161</b>	<b>(100%)</b>	<b>9</b>	<b>(100%)</b>	<b>7</b>	<b>(100%)</b>	<b>435</b>	<b>(100%)</b>

表 54 . 指定難病申請状況と身体障害者手帳取得状況

身体障害者手帳	指定難病申請状況									
	未申請		認定 (HAM)		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
なし、または申請中(n=88)	53	(20.5%)	27	(16.8%)	3	(33.3%)	5	(71.4%)	<b>88</b>	<b>(20.2%)</b>
1級 (n=51)	31	(12.0%)	19	(11.8%)	0	(0.0%)	1	(14.3%)	<b>51</b>	<b>(11.7%)</b>
2級 (n=220)	140	(54.3%)	74	(46.0%)	5	(55.6%)	1	(14.3%)	<b>220</b>	<b>(50.6%)</b>
3級～6級 (n=75)	33	(12.8%)	41	(25.5%)	1	(11.1%)	0	(0.0%)	<b>75</b>	<b>(17.2%)</b>
未回答 (n=1)	1	(0.4%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	<b>1</b>	<b>(0.2%)</b>
合計 (n=435)	258	(100%)	161	(100%)	9	(100%)	7	(100%)	<b>435</b>	<b>(100%)</b>

表 55 . OMDS グレード(3群)別の指定難病未申請者の身体障害者手帳取得状況

	未申請 (n=258)			
	n	(%)	累計 n	(累計%)
OMDS 0～4	55	(21.3%)		
(再掲)身体障害者手帳				
1級	3	(5.5%)	3	(5.5%)
2級	8	(14.5%)	11	(20.0%)
3級～6級	8	(14.5%)	19	(34.5%)
なし・申請中・未回答	36	(65.5%)	55	(100%)
OMDS 5～8	162	(62.8%)		
(再掲)身体障害者手帳				
1級	14	(8.6%)	14	(8.6%)
2級	106	(65.4%)	120	(74.1%)
3級～6級	24	(14.8%)	144	(88.9%)
なし・申請中・未回答	18	(11.1%)	162	(100%)
OMDS 9～13	41	(15.9%)		
(再掲)身体障害者手帳				
1級	14	(34.1%)	14	(34.1%)
2級	26	(63.4%)	40	(97.6%)
3級～6級	1	(2.4%)	41	(100%)
なし・申請中・未回答	0	(0.0%)	41	(100%)

## HTLV-1陽性難治性リウマチ性疾患の診療指針作成のためのCQの検討

研究分担者 氏名 : 岡山昭彦  
所属機関 : 宮崎大学医学部 内科学講座 免疫感染病態学分野  
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 梅北邦彦  
所属機関 : 宮崎大学医学部 内科学講座 免疫感染病態学分野  
役職 : 助教

### 研究要旨

HTLV-1 陽性膠原病および関節リウマチ、ぶどう膜炎等の難治性慢性炎症疾患の診療ガイドライン作成のエビデンスを得ることを目的として、平成 28 年度 AMED 委託事業（難治性疾患実用化研究事業）「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」研究班において得られた研究成果をもって重要エビデンスを評価し、ガイドラインにおける CQ 作成を試みた。その結果、膠原病・関節リウマチを中心とする難治性疾患において一定頻度の HTLV-1 感染者が存在し、ATL、HAM、HTLV-1 ブドウ膜炎が発症していることが改めて明らかとなった。また治療中に発症した ATL において治療中止が ATL の寛解を導いた症例の存在が示され、重要な情報と思われた。さらに関節リウマチ治療薬剤によっては HTLV-1 陽性例で効果の弱い傾向がみられ、診療の留意点とすべきか重要な疑問であった。HTLV-1 陽性膠原病・関節リウマチやぶどう膜炎ではサイトカインやエクソソームを介する異常があることが *in vitro* の研究からも推測され、臨床的観察の基礎的根拠となるデータと思われた。以上の結果は HTLV-1 陽性難治性疾患の診療を行ううえにおいて重要な所見と考えられ、「難治性炎症性疾患診療開始時には ATL のルールアウトを行う必要があるか」といった疑問がガイドラインとして勧奨を行う CQ となるか否か、今後エビデンスの質の評価を行う予定である。また現状では全体としてエビデンスが十分とは言えず、これを補うための研究を継続する必要がある。

### A. 研究目的

膠原病および関節リウマチ、ぶどう膜炎等の難治性慢性炎症疾患と HTLV-1 感染の相互作用や治療の影響を明らかにし、ガイドライン作成のエビデンスを得ることを目的とする。

平成 28 年度 AMED 委託事業（難治性疾患実用化研究事業）「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」研究班において得られた研究成果をもって重要エビデンスを評価し、ガイドラインにおける CQ 作成を試みた。

### （倫理面への配慮）

### B. 研究方法

エビデンスの基礎となる AMED 研究につ

いては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り行い、研究プロトコルは倫理委員会の承認をえた。

### C. 研究結果

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者の臨床的解析では HTLV-1 陽性患者では TNF 阻害剤による活動性抑制効果が陰性リウマチ患者に比して弱いことが示された。ATL や HAM の発症頻度については、代替マーカーである HTLV-1 プロウイルス量や感染細胞クロナリティが治療により変化しないこと、HTLV-1 陽性患者の年齢は高いことが示され、フォロー中の高ウイルス量患者 1 名において ATL 患者の発生がみられたことを見いだした。また、ATL、HAM 発症例を中心とした専門医診療に関する全国調査研究全国リウマチ研修病院における調査では、HTLV-1 陽性リウマチ患者の診療経験について調査し、実際に ATL、HAM、HTLV-1 ブドウ膜炎が発症していることが報告された。しかし、疫学的には HTLV-1 キャリアと HTLV-1 陽性関節リウマチ患者のウイルスマーカーには差はなく、全国 ATL 実態調査研究班で集積された ATL 患者の調査においても、疾患の合併およびその治療薬が HTLV-1 キャリアからの ATL 発症に促進的に働いているという明確なエビデンスは認められなかった。

基礎研究として、HTLV-1 感染細胞株と関節リウマチ滑膜細胞を共培養実験では真の感染は成立せず、HTLV-1 感染細胞株由来エクソゾームによりリウマチ滑膜細胞の炎症増強が誘導された。さらに HTLV-1 陽性リウマチ患者感染リンパ球においてもリウマチ滑膜細胞との共培養により炎症が惹起された。HAM 患者においてリウマチ発症率が高いことが示され、HAM をふくめた HTLV-1 陽性慢性炎症疾患群が共通の病態をもっている可能性が示唆された。HTLV-1 の眼病変においても炎症性サイトカインが重要な役

割を果たしていることが明らかになった。また治療に関連して、生物学的製剤は HTLV-1 感染細胞株に直接影響を及ぼさないことが示された。

### D. 考案

以上の結果より、膠原病・関節リウマチを中心とする難治性疾患において一定頻度の HTLV-1 感染者が存在し、ATL、HAM、HTLV-1 ブドウ膜炎が発症していることが改めて明らかとなった。また治療中に発症した ATL において治療中止が ATL の寛解を導いたと思われる症例の存在が明らかになり、MTX 関連リンパ増殖性疾患との類似性があり、重要な情報と思われた。治療においても薬剤によっては HTLV-1 陽性例で効果の弱い傾向がみられ、薬剤選択時の留意点となるかどうか重要な疑問である。また HTLV-1 陽性膠原病・関節リウマチやぶどう膜炎ではサイトカインやエクソゾームを介する異常があることが *in vitro* の研究からも示され、臨床的観察の基礎的根拠となるデータと思われた。リウマチ診療においては既にガイドラインで生物製剤などを使用する場合には悪性腫瘍の否定が必要であり、ATL もその一つと考えられる。HTLV-1 陽性者が多数存在する本邦においてこのような薬剤を使用する場合、「難治性炎症性疾患診療開始時には ATL のルールアウトを行う必要があるか、HTLV-1 感染を否定すべきか」といった疑問がガイドラインとして勧奨を行う CQ となりうるか否か、エビデンスの評価と十分な議論が必要である。

### E. 結論

以上の結果は HTLV-1 陽性難治性疾患の診療を行ううえにおいて重要な観察結果であると考えられた。「難治性炎症性疾患診療開始時には ATL のルールアウトを行う必要があるか、HTLV-1 感染を否定すべきか」とい

った疑問がガイドラインとして勧奨を行いうる CQ となりうるか否か、今後エビデンスの質を評価する。また不足しているエビデンスについてはこれを補う研究を継続する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, Yamamoto I, Kubo K, Nagatomo Y, Okayama A. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. *Clin Lab*. 2017 Feb 1;63(2):227-233. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160501.
2. Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamada A, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A. Infection of defective human T-lymphotropic virus type 1. *Hum Cell*. 2017 Apr;30(2):117-123. doi: 10.1007/s13577-016-0156-4. Epub 2017 Jan 9.
3. Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A. The diversity of the structure and genomic integration sites of HTLV-1 provirus in MT-2 cell lines. *Hum Cell*. 2016 Jul;29(3):122-9. doi: 10.1007/s13577-016-0136-8. Epub 2016 Mar 3.
4. 岡山昭彦, 梅北邦彦. HTLV-1 感染と関節リウマチ. *臨床免疫・アレルギー科*. 2016; 66(5): 428-433.
5. Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, Kawakami A. Tumor necrosis factor alpha inhibitors

have no effect on a human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cell line from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *BMC Immunol*. 2017, 18:7. doi: 10.1186/s12865-017-0191-2.

### 2. 学会発表

1. 鈴木貴久, 梅北邦彦, 福井翔一, 岩本直樹, 中村英樹, 岡田覚丈, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 塚田敏昭, 坪井雅彦, 松岡直樹, 中島宗敏, 植木幸孝, 江口勝美, 日高利彦, 岡山昭彦, 川上純. 抗 HTLV-1 抗体の有無が関節リウマチに対する抗 TNF 療法への反応性に与える影響についての検討: 多施設共同研究. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 関節リウマチの治療: 感染症. W55-1. 2016. (4月21-23日), 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜)
2. 岡山昭彦, 梅北邦彦, 川上純. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診察の留意点. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 臨床に役立つ感染症とリウマチ性疾患の関連. S9-2. 2016. (4月21-23日), 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜)
3. 梅北邦彦, 宮内俊一, 野村創, 梅木一美, 橋倉悠輝, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 岩尾浩昭, 小村真央, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1 感染細胞による関節リウマチ滑膜細胞の活性化機構. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2016. (8月26-28日発表), 鹿児島県鹿児島市, 鹿児島県市町村自治会館)
4. Umekita K, Hashikura Y, Umeki K, Yamamoto I, Nomura H, Okayama A. Exosome Derived From HTLV-1 Infected Cell Acts As Inflammatory Mediator to Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast. 第 18 回国際ヒトレトロウイルス HTLV 会議. 2017. (3月7-10日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)

5. Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, Kawakami A. Biologics Have No Effects to Human T-Lymphotropic Virus type-1 (HTLV-1)-Infected Cell Line from a Patient with HTLV-1-Associated Myelopathy. 第 18 回国際ヒトレトロウイルス HTLV 会議. 2017. (3 月 7-10 日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)
6. 梅北邦彦, 日高利彦, 宮内俊一, 橋場弥生, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 小村真央, 岩尾浩昭, 高城一郎, 西英子, 甲斐泰文 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者の臨床的検討. 第 53 回九州リウマチ学会. 2017. (3 月 11-12 日), 大分県別府

- 市, 別府ビーコンプラザ)
7. 橋場弥生, 西英子, 甲斐泰文, 黒田宏, 梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. 関節リウマチに対するインフリキシマブ治療中に発症したくすぶり型 ATL の 1 例. 第 53 回九州リウマチ学会. 2017. (3 月 11-12 日), 大分県別府市, 別府ビーコンプラザ)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
なし

## HTLV-I 陽性難治性慢性炎症性疾患の診療ガイドラインの作成に関する研究

研究分担者 氏名 : 川上 純  
所属機関 : 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻  
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 中村 英樹  
所属機関 : 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻  
役職 : 講師

研究協力者 氏名 : 福井 翔一  
所属機関 : 長崎大学保健・医療推進センター  
役職 : 助教

### 研究要旨

HTLV-I 陽性難治性慢性炎症性疾患の診療ガイドライン作成の重要臨床課題と重要アウトカムの抽出を試みた。これらの中でリウマチ・膠原病内科が担当する疾患としては関節リウマチ（RA）とシェーグレン症候群（SS）が最も患者数が多く、特に前者においては実地診療において分子標的治療薬が導入されていることが想定される。HTLV-I が疾患病態を修飾することも考えられ、HTLV-I 関連脊髄症（HAM）合併の報告もあり、全国調査においても関心が高いことが示されている。そこで今回、それらの調査内容も踏まえ、これら RA や SS を含む難治性慢性炎症性疾患治療開始時の HTLV-I 抗体検査を行う必要性があるか？、HTLV-I 陽性難治性慢性炎症性疾患患者では HTLV-I プロウイルス量の測定が必要か？の Key Clinical Issue を作成し、それをもとに、RA 患者の治療開始時に HTLV-I 抗体測定（保険適応外）を特定の集団（家族歴などのある場合）で行うことが推奨されるか？、HTLV-I 抗体陽性 RA 患者では HTLV-I プロウイルス量の測定（保険適応外）が推奨されるか？のクリニカルクエスチョン（CQ）を作成した。

### A. 研究目的

HTLV-I 陽性難治性慢性炎症性疾患には診療ガイドラインが存在しない。山野班では GRADE システムを用い HTLV-I 陽性難治性慢性炎症性疾患の診療ガイドライン（HAM 診療ガイドライン）の作成を計画するが、私たちはリウマチ・膠原病専門医として加わり、重要臨床課題と重要アウトカムの抽出を試みた。

### B. 研究方法

GRADE システムに則り、重要臨床課題を絞り込み、Key Clinical Issue とそれをもとに CQ の作成を試みた。

#### （倫理面への配慮）

上記の研究は長崎大学病院および当該施設の臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

### C. 研究結果

リウマチ・膠原病内科が担当する疾患とし

ては関節リウマチ（RA）とシェーグレン症候群（SS）が最も患者数が多く、特に前者においては分子標的治療薬が導入されていることが想定され、HTLV-I が疾患病態を修飾することも考えられ、HTLV-I 関連脊髄症（HAM）合併も報告もあり、全国調査においても関心が高いことが示されている。そこで今回、それらの調査内容も踏まえ、これら RA や SS を含む難治性慢性炎症性疾患治療開始時の HTLV-I 抗体検査を行う必要性があるか？、HTLV-I 陽性難治性慢性炎症性疾患患者では HTLV-I プロウイルス量の測定が必要か？の Key Clinical Issue を作成し、それをもとに、RA 患者の治療開始時に HTLV-I 抗体測定（保険適応外）を特定の集団（家族歴などのある場合）で行うことが推奨されるか？、HTLV-I 抗体陽性 RA 患者では HTLV-I プロウイルス量の測定（保険適応外）が推奨されるか？のクリニカルクエスト（CQ）を作成した。

#### D. 考案

今までの全国調査から得た専門医（リウマチ・膠原病内科）のアンメットニーズを反映した CQ が作成されたと考えられる。

#### E. 結論

リウマチ・膠原病内科のアンメットニーズを反映した CQ は作成された。今後はそれに対応した PICO に応じて文献レビュープロセスで、推奨文の作成を目指す。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

- ・Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, **Kawakami A**. Tumor necrosis factor alpha inhibitors have no effect on a

human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cell line from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *BMC Immunol.* 2017; 18: 7.

- ・中村英樹. 【リウマチ性疾患とウイルス感染の関連】HTLV-1 とシェーグレン症候群. *臨床免疫・アレルギー科.* 2016; 66(5): 419-427.
  - ・中村英樹. 慢性炎症の病態 シェーグレン症候群. 別冊 *Bio Clinica:慢性炎症と疾患.* 2016; 5(3): 58-63.
2. 学会発表
- ・中村英樹, **川上 純**. HTLV- とシェーグレン症候群の関連について. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016/4/15-17.
  - ・福井翔一, 中村英樹, 高橋良子, 長谷川寛雄, **川上 純**. HTLV- 感染細胞に対する TNF 阻害剤の影響. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016/4/15-17.
  - ・鈴木貴久, 梅北邦彦, 福井翔一, 岩本直樹, 中村英樹, 岡田覚丈, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 塚田敏昭, 坪井雅彦, 松岡直樹, 中島宗敏, 植木幸孝, 江口勝美, 日高利彦, 岡山昭彦, **川上 純**. 抗 HTLV-1 抗体の有無が関節リウマチに対する抗 TNF 療法への反応性に与える影響についての検討:多施設共同研究. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016/4/15-17.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特になし



## HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた 診療ガイドラインの作成

研究分担者 氏名 : 鴨居功樹  
所属機関 : 東京医科歯科大学  
職名 : 講師

### 研究要旨

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2018 のスコープ案に、HTLV-1 関連眼疾患を専門とする眼科医の観点から参画した。また眼科分野における HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成の前段階として、HTLV-1 関連眼疾患における症例の検討、現状の調査を通じて、2015 年度に作成した HTLV-1 関連ぶどう膜炎診断の手引きにおける問題点を検討し、改訂あるいは追加すべき点を抽出した。

### A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2018 のスコープ案の作成と、HTLV-1 関連眼疾患における症例の検討、現状の調査を通じて、2015 年度に作成した HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診断の手引きの問題点の抽出を行う。

### B. 研究方法

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2018 のスコープ案について、HTLV-1 ぶどう膜炎（HU）を診療する立場から必要事項について助言をおこなう。また、希少疾患である HTLV-1 関連眼疾患において、個々の症例の詳細な検討を行う。また、2 年前に作成した HTLV-1 ぶどう膜炎の診断の手引きについて現状の研究状況の進歩と臨床状況の変化に対応しているかについて検討した。

### （倫理面への配慮）

研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かまた、HTLV-1 ぶどう膜炎の診断の手引きについて「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。当該臨床研究の実施計画については、宮で認可されていなかった生物学的製剤（アダ田眼科病院倫理審査委員会に付議され、承認をリムマブ）の適応が 2016 年 9 月にあり、眼

得ている。

### C. 研究結果

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2018 のスコープ案について、HAM と HU の炎症発症メカニズムが近いと考えられることから、眼炎症の専門の観点から、これまでの報告と内容に矛盾がないかなど、詳細にレビューを行い、特に問題点がないことを確認した。これまで症例の検討を詳細に行ったところ、HAM と HU を合併する患者に生物学的製剤を使用によって、HU の再発、HAM の悪化が認められた症例が明らかになった。この事象に注目し、詳細な治療内容と採血データを解析するとともに論文を発表した。（論文発表・文献 5）本発表によって、HTLV-1 感染者に生物学的製剤を使用する場合、HTLV-1 関連炎症性疾患が悪化する可能性があるという注意喚起を行うことができた。

科を取り巻く状況の変化がみられている。今回の症例の検討によって明らかになったように、眼科領域においても生物学的製剤使用の際に HTLV-1 感染者の場合注意が必要であるなど、追記した方がよい可能性がある項目が明らかになった。また最新の調査によって、HTLV-1 の発症年齢がやや高齢化していることなどを明らかにし(論文発表・文献2)診療の手引きの改定への根拠となる情報の収集を行うことができた。

#### D. 考案

眼科の観点から HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2018 の作成に参画し、臨床で必要とされる事項について十分網羅したスコープ案を多くの知見を根拠に作成することができ、本ガイドラインは今後患者診療に大きく役立つと考えられる。

また、個々の症例の検討によって、生物学的製剤に対する注意事項など、将来の HTLV-1 関連眼疾患におけるガイドライン作成のための根拠となる知見を得ることができた。また新たな調査によってこれまでの報告と変化している点もみられ、これらをアップデートした情報を今後のガイドライン作成に反映するべきであると考えられた。

#### 結論

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2018 については、必要事項を網羅したスコープ案の作成することができた。また症例報告の検討で注意喚起すべき事項が明らかになり、今後眼科分野においては、HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診断の手引きの改訂やガイドライン作成に反映していくことが必要と考えられた。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Kamoi K\*, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. Emerging

infectious uveitis. Springer. *in press* (\* Corresponding author)

2. Terada Y, Kamoi K, Komizo T, Miyata K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. J Ocul Pharmacol Ther. *in press*.
3. 鴨居功樹\*, 高瀬博. アダリムマブ. あたらしい眼科. 2017;37(4):499-504.
4. 鴨居功樹\*. サルコイドーシス 眼底画像パーフェクトアトラス. 2017 pp244-246. 著書
5. Terada Y, Kamoi K\*, Ohno-Matsui K, Miyata K, Yamano C, Coler-Reilly A, Yamano Y. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. Medicine (Baltimore). 2017 Feb;96(6):e6021.
6. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K, Takase H. A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases. Jpn J Ophthalmol. 2017 Jan;61(1):1-20.
7. Kamoi K\*, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. Intraocular Inflammation. Springer. 2016 pp.61 - 69.
8. Karube H, Kamoi K\*, Ohno-Matsui K. Anti-TNF therapy in the management of ocular attacks in an elderly patient with long-standing Behçet's disease. Int Med Case Rep J. 2016 Sep 27;9:301-304.
9. Akaike S, Kamoi K\*, Tezuka M, Tomizawa D, Yoshimura R, Takagi M, Ohno-Matsui K. Ocular manifestation in myeloid/NK cell precursor acute leukemia: a case report. Diagnosed by flow cytometry and PCR from aqueous humor. Medicine (Baltimore). 2016 Sep;95(38):e4967.
10. Kamoi K\*, Nagata Y, Mochizuki M,

- Kobayashi D, Ohno N, Uchimaru K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane. *Cornea*. 2016 Jan;35(1):137-9.
11. 鴨居功樹\*. 感染性眼内炎. 眼科 2016.58:301-306.
  12. 鴨居功樹\*, 大野京子. 眼炎症疾患における診療の進歩. 日本医事新報. 2016;4789:57-57.
  13. 鴨居功樹\*, 大野京子. 緑内障. 病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程. 2016.1788-1790.
  14. 井出光広, 鴨居功樹\*, 大野京子. HTLV-1 ぶどう膜炎の再燃と同時に急激な乾性角結膜炎を発症した1例. 臨床眼科紀要.2016;9:647-651.
2. 学会発表
1. Koju Kamoi, Mitsuhiro Ide, Manabu Mochizuki, Kaoru Uchimaru, Arinobu Tojo, Kyoko Ohno –Matsui. ポスター Human T-cell leukemia virus type 1 uveitis in non-endemic metropolitan regions.18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses.2017.3.7 国内
  2. Chenxi Wei, Koju Kamoi, Naoko Ando, Kyoko Ohno-Matsui. ポスター HTLV-1 virus infection to intraocular tissues contribute to the development of HTLV-1 uveitis. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses.2017.3.7. 国内
3. 安藤尚子,鴨居功樹,魏辰茜,大野京子. ポスター HTLV-1 ぶどう膜炎発症における HTLV-1 感染細胞と眼内組織の関与. 第3回日本 HTLV-1 学会.2016.08.27 国内
  4. 鴨居功樹、内丸薫、東條有伸、藤重夫、吉村亮一、大野京子. ポスター 第3回日本 HTLV-1 学会.ATL 患者における対してメトトレキセート硝子体注射と放射線照射の併用による眼局所治療が有効であった一例. 2016.08.27 国内
  5. Yi-Hsia Liu, Kimmo Makinen, Koju Kamoi, Lucia Kuffova, John V Forrester. ポスター Progressive Retinal Damage in a Spontaneous Model of Autoimmune Uveoretinitis. 9th International Symposium on Uveitis. 2016.8.18. 国外
  6. 鴨居功樹、安藤尚子、魏辰茜、堀江真太郎、大野京子. ポスター 成人 T 細胞白血病細胞の眼浸潤における網膜色素上皮細胞の関与. 2016.04.07 国内
- F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得  
特になし
  2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし

## HTLV-1 感染者における生体腎移植のリスクの検証および 診療指針作成のための CQ の検討

研究分担者 氏名：湯沢賢治  
所属機関：国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室  
職名：臨床研究部長

研究協力者 氏名：山内淳  
所属機関：横浜市立大学附属病院 腎臓高血圧内科  
役職：助教

### 研究要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV-1)は臓器移植によって感染することが知られているが、現在のところ、生体腎移植ガイドラインに HTLV-1 感染症への対応に関する記載はなく、各施設の判断に委ねられている。しかしながら、平成 26 年の HAM の厚生労働科学研究班(代表：山野嘉久)および平成 26・27 年度の生体腎移植と HTLV-1 関連疾患発症に関する厚生労働科学研究班(代表：湯沢賢治)により、HTLV-1 感染者における腎移植の危険性が明らかになり、ガイドラインの必要性が認識されるようになった。

そこで本研究では、まず HTLV-1 感染者における生体腎移植の危険性に関するエビデンスとして、上記研究班による全国調査によって得られた結果を評価・総括した。更に生体腎移植における HTLV-1 感染者への対応に関するガイドライン作成のための CQ 作成を試みた。

2000 年から 2014 年の国内の生体腎移植症例において、D+/R- 33 症例(うち、臨床情報アンケートに回答が得られた症例：16 症例)、D+/R+ 46 症例(同、26 例)、D-/R+ 107 症例(同、51 例)が同定された。D+/R- 16 症例のうち、10 例のレシピエントが HAM を発症しており、発症率は 62.5%と算出され D+/R- 生体腎移植の危険性が証明された。D+/R- 16 症例のうち、ATL を発症した症例はなかった。D+/R+ 26 症例に HAM または ATL を発症した症例はなく、D-/R+ 51 症例のうち 1 例に HAM および ATL を両方発症した症例を認めたのみであり、移植前から HTLV-1 陽性のレシピエントへの生体腎移植が危険であるというエビデンスは得られなかった。

HTLV-1 感染症および生体腎移植の医学的特徴を踏まえ、生体腎移植における HTLV-1 感染への対応に関するガイドラインに記載すべき事項として、以下の 3 項目につき計 6 個の CQ を作成した：1) 生体腎移植前のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査は推奨されるか(CQ-1)；2) HTLV-1 陽性ドナー(CQ-2)および HTLV-1 陽性レシピエント(CQ-3)において腎移植前に ATL スクリーニングは推奨されるか；3) D+/R-(CQ-4)、D+/R+(CQ-5)および D-/R+(CQ-6)生体腎移植は推奨されるか。

今後は、今回作成した CQ に対するエビデンスの収集・評価を行い、安全な移植医療の普及に資するガイドラインの作成を進める予定である。D+/R- 生体腎移植によるレシピエントへの HTLV-1 感染率や HTLV-1 陽性腎移植症例の長期的な ATL 発症の危険性など、未解決の問題も残されており、エビデンス構築のための継続的な調査研究も必要であろう。

## A. 研究目的

腎移植は末期腎不全患者に対する最良の治療法であるが、感染症は腎移植に伴う重大な合併症の1つである。ドナーからレシピエントへの病原体の伝播および免疫抑制薬による感染症の悪化が問題となりうるため、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)や肝炎ウイルスなどの感染症の有無については、移植前に必ずスクリーニング検査が実施され、HIV感染者や活動性肝炎患者からの腎移植は禁忌であることが生体腎移植ガイドラインに明記されている。

ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)も輸血や臓器移植によって感染することが知られているが、腎移植に伴うHTLV-1関連疾患発症リスクに関するエビデンスは乏しく、今まで軽視されてきた。死体腎移植においては輸血に準じてHTLV-1感染者からの腎移植は禁忌とされている一方で、現在でも生体腎移植においてはHTLV-1感染症への対応に関する記載はガイドラインになく、各施設の判断に委ねられている。しかしながら、HTLV-1陽性ドナー(D+)から陰性レシピエント(R-)への生体腎移植(D+/R-生体腎移植)によりレシピエントが移植後早期に、しかも高率にHAMを発症する可能性があることが、平成26年度にHAMの厚生労働科学研究班(代表:山野嘉久)より健康危険情報として報告された。それを受け、HTLV-1感染者における生体腎移植の危険性を調査するため、平成26年度厚生労働科学研究「腎移植患者のHTLV-1感染とHAM発症に関する研究」および平成27年度厚生労働科学研究「腎移植患者のHTLV-1感染とHAMおよびATL発症に関する研究」(ともに代表は湯沢賢治)が行われ、国内のD+/R-、D+/R+およびD-/R+生体腎移植症例の予後調査が行われた。調査の結果、D+/R-生体腎移植後にレシピエントが高率にHAMを発症している実態が明らかになり、

生体腎移植におけるHTLV-1感染症への対応に関するガイドラインの必要性が認識されるようになった。

そこで本研究では、まずHTLV-1感染者における生体腎移植の危険性に関するエビデンスとして、上記全国調査によって得られた結果を評価・総括した。更に生体腎移植におけるHTLV-1感染症への対応に関するガイドライン作成のためのCQ作成を試みた。

## B. 研究方法

### 1) D+/R-、D+/R+およびD-/R+生体腎移植症例の全国調査結果の評価・総括

平成26年度厚生労働科学研究「腎移植患者のHTLV-1感染とHAM発症に関する研究」および平成27年度厚生労働科学研究「腎移植患者のHTLV-1感染とHAMおよびATL発症に関する研究」では、日本移植学会・日本臨床腎移植学会が管理する国内の腎移植症例登録データの解析および国内の腎移植実施施設へのアンケート調査により、D+/R-、D+/R+およびD-/R+生体腎移植症例およびHAM・ATLの発症例の把握が行われた。調査結果をもとに、HTLV-1感染者における腎移植後のHAMおよびATL発症率および移植からHTLV-1関連疾患発症までの期間を算出し、腎移植の危険性を評価した。

### 2) HTLV-1ガイドライン作成のためのCQ作成

生体腎移植診療の流れ、HTLV-1感染症の特徴を踏まえ、ガイドライン作成の基盤となるCQを作成した。

### (倫理面への配慮)

平成26年度厚生労働科学研究「腎移植患者のHTLV-1感染とHAM発症に関する研究」および平成27年度厚生労働科学研究「腎移植患者のHTLV-1感染とHAMおよびATL発症に関する研究」における研究計画は、日本

移植学会倫理委員会で承認されている。患者情報は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化し、提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に努めた。

### C. 研究結果

#### 1) D+/R-, D+/R+およびD-/R+生体腎移植症例の予後調査の評価・総括(表)

全国調査の結果、2000年から2014年に国内で施行された生体腎移植において、D+/R- 33症例、D+/R+ 46症例、D-/R+ 107症例が同定された。そのうち、D+/R- 16症例、D+/R+ 26症例、D-/R+ 51症例で臨床情報に関するアンケートに回答が得られた。

驚くべきことに、D+/R- 16症例のうち10例のレシピエントがHAMを発症しており、発症率は62.5%と算出された(回答の得られなかった17症例がHAM未発症と仮定しても30.3%と著しく高い発症率であった)。腎移植からHAM発症までの期間は中央値24.5か月(2-194か月)であった。D+/R- 16症例のうち、ATLを発症した症例はなかった。

移植前からHTLV-1に感染しているレシピエントに関しては、D+/R+ 26症例にHAMまたはATLを発症した症例はなく、D-/R+ 51症例のうち1例にHAM(移植後100か月)およびATL(移植後125か月)を両方発症した症例を認めた(発症率1.96%)。

以上の結果より、D+/R-生体腎移植により、高率にHAMを発症することが全国調査でも確認された。ATLの発症を確認する観察期間として十分とはいえないが、D+/R-生体腎移植によるATLの発症は認めなかった。R+症例では1例にのみHAMおよびATLを合併した症例を認め、移植前からHTLV-1に感染しているレシピエントへの生体腎移植が危険であるというエビデンスは得られなかった。

#### 2) HTLV-1ガイドライン作成のためのCQ作成

生体腎移植診療の流れ(ドナーおよびレシピエント候補のスクリーニング検査 腎移植の適応を判定 腎移植の実施)とHTLV-1感染症の特徴を踏まえ、以下の3項目をガイドラインを作成するためのkey clinical issueとした。

生体腎移植希望のドナーおよびレシピエントにHTLV-1検査を行うべきか?

HTLV-1陽性ドナーおよびHTLV-1陽性レシピエントにおいて、腎移植前にATLのスクリーニング検査が必要か?

腎移植は末期腎不全に対する最良の治療法であること、およびHAM・ATLの発症リスクを考慮したうえで、D+/R-, D+/R+およびD-/R+生体腎移植は、レシピエントの生命予後・QOLを改善するか?

key clinical issue および は腎移植前のスクリーニング検査に関するもので、 は腎移植の適応判定に関するものである。key clinical issue をもとに、以下に示す6項目のCQを作成した。

key clinical issue に対して:

CQ-1) 生体腎移植希望のドナーおよびレシピエントにおいて、移植術前にHTLV-1検査を行うことは推奨されるか?

key clinical issue に対して:

CQ-2) HTLV-1陽性の生体腎移植希望ドナーにおいて、ドナーおよびレシピエントの健康被害の観点から、ATLスクリーニング検査は推奨されるか?

CQ-3) HTLV-1陽性の生体腎移植希望レシピエントにおいて、レシピエントの健康被害の観点から、ATLスクリーニング検査は推奨されるか?

key clinical issue に対して:

CQ-4) HTLV-1陰性の生体腎移植希望レシピエントにおいて、腎代替療法として、HTLV-1陽性ドナーからの生体腎移植を施行することが推奨されるか?

CQ-5) HTLV-1陽性の生体腎移植希望レシ

ピエントにおいて、腎代替療法として、HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植を施行することが推奨されるか？

CQ-6) HTLV-1 陽性の生体腎移植希望レシピエントにおいて、腎代替療法として、HTLV-1 陰性ドナーからの生体腎移植を施行することが推奨されるか？

#### D. 考案

生体腎移植における HTLV-1 感染者への対応に関するガイドライン作成にあたり、生体腎移植を施行した HTLV-1 感染者の予後データは極めて重要な情報であるが、全国調査により得られたデータは、世界的にも最大規模かつ信頼性の高いものである。D+/R-生体腎移植では 62.5%（低く見積もっても 30.3%）のレシピエントが移植後早期（中央値 24.5 か月）に HAM を発症しており、HAM が D+/R-生体腎移植の重大な合併症であることが明らかになった。D+/R-生体腎移植による HAM の発症率を算出できたのは世界初であり、極めて重要な知見である。一方で、D+/R-生体腎移植において ATL の発症は認めなかったが、ATL の発症を確認する期間としては十分ではなく、引き続き注意深い経過観察とデータの集積が必要である。D+/R+および D-/R+生体腎移植では D-/R+の 1 例に HAM および ATL の合併例が出たのみであり、観察期間が十分とは言えないが、HTLV-1 感染レシピエントへの生体腎移植の短期的な危険性は高くないことが示唆された。以上の結果は、生体腎移植前の HTLV-1 感染スクリーニングおよび HTLV-1 感染者に対する対応がガイドラインに記載されていない現状は危険な状態であり、安全な移植医療のためにガイドライン作成が急務であることを示している。

そこで本研究では、ガイドライン作成のため 6 個の CQ を作成した。HTLV-1 感染率が高い本邦において、腎移植候補者の HTLV-1

感染スクリーニングは必須と考えられ、CQ-1 として、移植前の HTLV-1 検査の要否を取り上げた。CQ-2、3 は HTLV-1 陽性腎移植候補者の ATL スクリーニングに関する項目である。HTLV-1 キャリアーには ATL に近い状態の症例が存在するはずである。したがって、ドナーにおいては腎提供により ATL の治療に支障がでる可能性や、レシピエントにおいては腎移植後の免疫抑制により ATL の発症や進行が加速される懸念がある。エビデンスが乏しい領域であり、今後の前向きな観察研究が必要である。CQ4~6 は D+/R-、D+/R+および D-/R+生体腎移植が腎代替療法として推奨されるかという、治療選択にかかわる最も重要な CQ である。D+/R-生体腎移植によりレシピエントの 62.5%に HAM を発症したという事実は、D+/R-生体腎移植の妥当性を検証する上で極めて重要な情報である。D+/R+および D-/R+生体腎移植の危険性を示唆するエビデンスは今のところ得られていないが、安全性の検証には、レシピエントの QOL や HTLV-1 関連疾患発症に関する更に長期のフォローアップおよび情報収集が必要と考えられる。

今後は、予後調査で得られたデータと文献から得られるエビデンスをもとに、腎移植のメリットと腎移植後の HTLV-1 関連疾患発症のリスクとを評価し、日本移植学会とも議論を深めガイドラインを作成する必要がある。D+/R-生体腎移植による HTLV-1 感染率や長期的な ATL 発症のリスクなど不明な点も残されており、引き続き継続的な調査研究が望まれる。

#### E. 結論

HTLV-1 感染者の生体腎移植症例の調査により、D+/R-生体腎移植は、移植後早期に高率に HAM を発症することが証明された。観察期間が十分とは言えないが、D+/R+および D-/R+生体腎移植の短期的な危険性は低いことが示唆された。更に今回、生体腎移植にお

ける HTLV-1 感染者への対応に関するガイドライン作成のための CQ を作成した。今後は、今回作成した CQ に対するエビデンスの収集・評価を行い、安全な移植医療の普及に資するガイドラインの作成を進める予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. 山野嘉久, 山内淳司, 湯沢賢治: 腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症, 第 49 回日本臨床腎移植学会, 2016 年 3 月 24 日 ~ 3 月 26 日, 鳥取.

2. 湯沢賢治, 松岡雅雄, 山野嘉久, 市丸直嗣, 錦戸雅春, 柴垣有吾, 杉谷篤, 中村信之, 三

重野牧子, 山内淳司: 厚労科研「腎移植後の HTLV-1 感染と HAM、ATL 発症に関する研究」. 第 50 回日本臨床腎移植学会, 2017 年 2 月 15 日 ~ 17 日, 兵庫 .

3 . Yuzawa K, Matsuoka M, Yamano Y, Ichimaru N, Nishikido M, Shibagaki Y, Sugitani A, Nakamura N, Mieno M, Yamauchi J. High risk with human T-cell leukemia virus type-1 for HTLV-1-associated myelopathy after living kidney transplantation in Japan. 18th International Conference on Human Retrovirology HTLV & Related Viruses, 3-10 March 2017, Tokyo.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

表 本邦の HTLV-1 陽性生体腎移植症例における HAM および ATL 発症数(2000 年 ~ 2014 年)

	全症例	回答例	HAM		ATL		発症までの期間 (月)
			+	-	+	-	
D(+) R(-)	33	16	10	6	0	16	2,9,15,24,24,25,60,64,101,194
D(+) R(+)	46	26	0	26	0	26	
D(-) R(+)	107	51	1	50	1	50	同一症例 HAM100,ATL125



## 過活動膀胱を併発した HAM 患者における尿流動態検査と 尿中バイオマーカーの特徴と治療による変化について

研究分担者 氏名 : 松尾 朋博  
所属機関 : 長崎大学病院 泌尿器科  
職名 : 助教

研究協力者 氏名 : 宮田 康好  
所属機関 : 長崎大学病院 泌尿器科  
職名 : 准教授

### 研究要旨

HTLV-1関連脊髄症(HAM)患者では運動障害のみならず、排尿障害をも併発する。一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱症状が強く出現し、その重症度は患者の Quality of Lifeに多大なる影響を及ぼす。しかしながらHAMに併発した排尿障害の治療法は確立しておらず、重大の問題を孕む。われわれは以前より、経口プロスルチアミン内服療法がHAMによる運動障害のみならず排尿障害においても有効である可能性を報告してきた。今回、特に過活動膀胱症状を有した患者を対象に経口プロスルチアミン内服療法の効果を検討した。

症例は過活動膀胱に合致したHAM患者16例。過活動膀胱症状質問票(OABSS)による自覚症状、尿流動態検査による他覚症状、および最近過活動膀胱で注目されている、尿中バイオマーカー(Nerve Growth Factor, Adenosine triphosphate)を治療前後で比較検討した。その結果、治療によりOABSSの改善を認め、また尿流動態検査上、最大膀胱容量の改善、排尿筋圧の上昇をみた。さらに、尿中バイオマーカーの低下を認めた。

以上より、HAM患者に併発した過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効であることが示唆された。今後、効果発現の機序に関して検討する必要があるが本研究の成果はHAMに併発した排尿障害治療のガイドライン作成に関しても重要な位置づけを占める可能性がある。

### A. 研究目的

HTLV-1関連脊髄症(HAM)はHTLV-1感染

者のごく一部にしか発症しないものの、  
いったん発症すればそのほとんどが慢性

進行性である。下肢運動機能障害と膀胱機能障害によって、日常生活動作および Quality of life(QoL)が著しく阻害されるため、一刻も早い本疾患に対する治療法の確立が切望されている。現在、HAMに対する治療法としては副腎皮質ホルモンやインターフェロナー などによる免疫修飾療法が主流であるが、長期に亘る治療を必要とする本疾患であるが故に、その長期的効果の有効性への疑問視や副作用の出現など、多くの問題点を抱えている。

我々は以前より HTLV-1 感染細胞に対してアポトーシスを誘導できるビタミン B1 誘導体の一つである経口プロスルチアミン(アリナミン®)内服療法により、運動障害のみならず排尿障害をも改善することを見出した。HAMに随伴した排尿障害に関しては夜間頻尿や尿意切迫感をはじめとした過活動膀胱症状(OAB)が患者の QoL に大きく影響する。最近、神経伝達物質である Nerve growth factor(NGF) や Adenosine triphosphate(ATP)の過剰発現が過活動膀胱における症状の重症度と相関があり、抗コリン薬をはじめとする頻尿改善薬の投与により、頻尿の改善とともにこれらの尿中バイオ

マーカー産生もコントロールされることがわかっている。しかしながら、HAMに併発した過活動膀胱をはじめとする排尿障害に関して確立した治療法がないのが現状であり、治療法の開発は HAM 診療ガイドライン作成に関して必須項目であると考えられる。そこで、過活動膀胱症状を有した HAM 患者 16 名に対し、経口プロスルチアミン投与前後での尿流動態検査および尿中バイオマーカーである NGF および ATP を測定し、比較検討したので報告する。

## B. 研究方法

1) **対象:** 過活動膀胱症状質問票(Overactive Bladder Symptom Score; OABSS)で過活動膀胱に合致(質問 3: 尿意切迫感が 2 点以上、合計スコア: 3 点以上)した患者 16 名(女性 13 名: 男性 3 名)を対象とした。年齢は 31~80 歳(平均 61.5 歳)、罹病期間は 3~45 年であった。自己導尿施行患者は 9 名であった。表 1 に患者プロフィールを示す。

表1. 患者背景

症例	性別	年齢(歳)	罹患期間(年)	自己導尿
1	女	80	23	+
2	女	71	45	+
3	男	76	23	-
4	男	64	11	-
5	女	53	7	+
6	女	67	3	+
7	女	64	16	+
8	女	68	12	-
9	女	62	12	+
10	女	78	18	+
11	女	46	22	-
12	女	60	34	+
13	女	62	9	+
14	女	46	26	-
15	女	31	7	-
16	男	56	16	-
平均±SD		61.5±13.0	17.8±10.9	

2) 薬剤投与：カプセル化経口プロスルチアミン(登録商標 アリナミン)300mgを1日1回朝食前、連日12週間投与した。

3) 評価項目(表2)：以下の項目についてプロスルチアミン投与前と投与12週後で比較検討した。

< 自覚症状の評価項目 >

a) OABSS

< 尿中バイオマーカー >

a) 尿中 NGF/Crea

b) 尿中 ATP/Crea

< 他覚症状の評価項目 >

a) 尿流動態検査 Urodynamic study(UDS)

表2. 本試験のプロトコール

評価項目	0W	4W	8W	12W
過活動膀胱症状質問票	●	—	—	●
尿中 NGF/Crea	●	—	—	●
尿中ATP/Crea	●	—	—	●
尿流動態検査	●	—	—	●
有害事象	●	●	●	●

NGF; Nerve growth factor  
ATP; Adenosine triphosphate

(倫理面への配慮)

本研究は本大学病院倫理審査委員会の承認を受け、文書によるインフォームドコンセントを取得後、施行された。

C. 研究結果

1) 自覚症状の変化：OABSS

表3に示すように自覚症状の評価項目であるOABSSの合計スコアは有意に改善しており(P=0.0035)、夜間頻尿と尿意切迫感の項目で、有意に治療後に改善していた。16名中12名でOABSSが改善していた(P=0.0035)

表3. OABSSの変化

	0W	12W	P value
Q1. 昼間頻尿	0.7±0.5	0.4±0.5	0.0679
Q2. 夜間頻尿	2.4±1.3	1.6±1.0	0.0284
Q3. 尿意切迫感	3.1±0.9	1.6±1.5	0.0013
Q4. 切迫性尿失禁	1.8±1.4	1.4±1.4	0.2721
合計スコア	7.9±2.4	5.2±3.6	0.0035

2) 尿中バイオマーカーの変化(図1)

尿中バイオマーカーである、尿中NGF/Crea(図1-A)、尿中ATP/Crea(図1-B)のいずれも経口プロスルチアミン内服療法後に有意に低下していた。

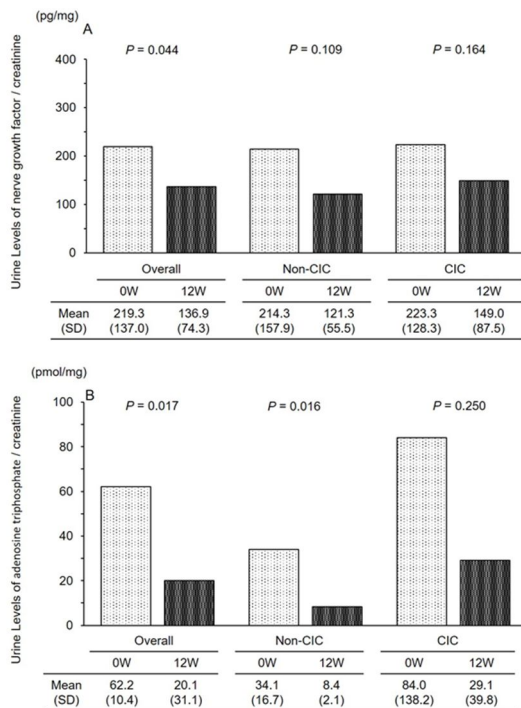


図 1

### 3) 尿流動態検査(UDS)における変化(表

#### 4)

UDS ではプロスルチアミン投与後 12 週目には最大膀胱容量は  $323.0 \pm 137.3\text{ml}$  から  $373.6\text{ml} \pm 145.2\text{ml}$  へ、最大尿流時排尿筋圧は  $20.5 \pm 17.6\text{cmH}_2\text{O}$  から  $30.3 \pm 16.3\text{cmH}_2\text{O}$  へそれぞれ有意に改善していた。最大尿流率に関しても  $7.7 \pm 6.7\text{ml/sec}$  から  $9.8 \pm 6.6\text{ml/sec}$  へ改善傾向を示していた。

また、HAM 患者の膀胱機能障害において特徴的とされる排尿筋括約筋強調不全(DSD)および排尿筋不随意収縮 (IDC)についても、前者では治療前に認められた 7 例中 3 例で消失( $P = 0.083$ )、後者では

治療前に認められた 10 例中 6 例で改善( $P = 0.014$ )を認めた。自己導尿の施行の有無別に関しても検討してみたがいずれも統計学的には有意な改善はないものもあつたがおおむね改善傾向にあつた。

表4 尿流動態検査の変化

	Baseline	12 weeks	P value
<b>蓄尿期</b>			
初発尿意 (ml)			
Overall	$174.8 \pm 68.2$	$198.2 \pm 34.3$	0.003
Non-CIC	$181.4 \pm 78.8$	$199.7 \pm 119.1$	0.500
CIC	$169.7 \pm 31.5$	$197.0 \pm 43.1$	0.002
最大膀胱容量 (ml)			
Overall	$323.0 \pm 137.3$	$373.6 \pm 145.2$	0.004
Non-CIC	$371.4 \pm 132.0$	$389.4 \pm 180.0$	0.469
CIC	$283.6 \pm 135.9$	$361.3 \pm 121.9$	0.039
排尿筋不随意収縮 (%)			
Overall	10 (62.5)	4 (25.0)	0.014
Non-CIC	5 (71.4)	2 (28.6)	0.083
CIC	5 (55.6)	2 (22.2)	0.083
膀胱コンプライアンス (ml/cmH <sub>2</sub> O)			
Overall	$15.3 \pm 11.2$	$22.0 \pm 15.3$	0.179
Non-CIC	$18.6 \pm 12.7$	$18.8 \pm 8.7$	1.000
CIC	$12.8 \pm 9.8$	$24.5 \pm 19.1$	0.129
<b>排尿期</b>			
最大尿流率 (ml/sec)			
Overall	$7.7 \pm 6.7$	$9.8 \pm 6.6$	0.064
Non-CIC	$12.6 \pm 5.5$	$14.5 \pm 5.5$	0.578
CIC	$3.9 \pm 5.0$	$6.1 \pm 5.0$	0.078
最大尿流時排尿筋圧 (cmH <sub>2</sub> O)			
Overall	$20.5 \pm 17.6$	$30.3 \pm 16.3$	0.005
Non-CIC	$29.1 \pm 20.4$	$37.6 \pm 16.3$	0.109
CIC	$13.8 \pm 12.3$	$24.6 \pm 14.6$	0.012
残尿量 (ml)			
Overall	$194.4 \pm 133.0$	$205.8 \pm 137.8$	0.352
Non-CIC	$132.6 \pm 112.3$	$156.0 \pm 160.0$	0.688
CIC	$242.6 \pm 133.2$	$244.4 \pm 112.1$	0.570
排尿筋括約筋協調不全 (%)			
Overall	7 (43.8)	4 (25.0)	0.083
Non-CIC	2 (28.6)	2 (28.7)	1.000
CIC	5 (55.6)	2 (22.2)	0.083
排尿筋収縮率			
Overall	$59.0 \pm 42.6$	$79.2 \pm 41.5$	0.004
Non-CIC	$92.1 \pm 28.8$	$110.0 \pm 26.1$	0.109
CIC	$33.2 \pm 32.7$	$55.2 \pm 35.1$	0.027

### 4) 安全性について：有害事象の発現はなく、

すべての症例で試験は完遂できた

### D. 考案

われわれは以前より、HAM に対するプロスルチアミン経口薬による治療の有効性と安全性を示してきた。この中で運動機能のみならず、排尿機能に関しても自他覚症状とも改善していることを見出した。特に排尿機能に関して、HAM 患者では夜

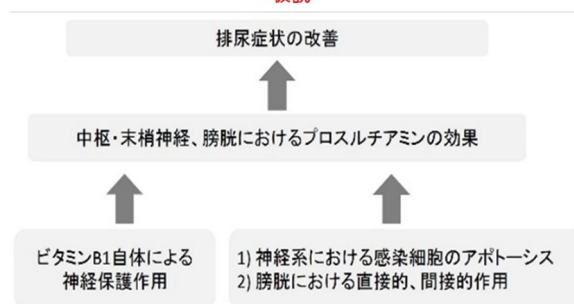
間頻尿や尿意切迫感をメインとした蓄尿症状が中心の症状であるが、プロスルチアミン経口投与により有意に改善していた。このことが今回、排尿機能を中心としたプロスルチアミンの効果を検討する動機となった。

今回 OAB を併発した HAM 患者 16 例を対象とした。プロスルチアミン内服投与にて 12 例で OABSS の合計スコアの改善を認めた。項目別比較においても、一般的な OAB 患者で、QOL にもっとも影響があるとされる夜間頻尿や、尿意切迫感が有意に改善していた。UDS を用いた他覚所見では、42.9%で IDC が消失し、最大尿意時膀胱容量の改善を認めた。排尿筋圧の上昇、60%の症例で DSD が消失した。このことはプロスルチアミン経口療法によって、排尿機能に関して、蓄尿症状および排出症状をも改善することを示唆するものである。また、過活動膀胱患者に最近有用な尿中バイオマーカーである尿中 NGF/Crea、ATP/Crea ともプロスルチアミン投与後有意に低下していた。

この結果より、HAM の主要な病巣として、胸髄側索であり、同部位にプロスルチアミンが作用し、自他覚所見における

蓄尿症状の改善を見た可能性は高い。しかしながら、17.8 年と比較的長い平均罹病期間の患者集団においては排尿筋圧の上昇を見たのは特筆すべき点である。プロスルチアミンの排尿障害に対する作用機序の仮説を図 2 に示す。

図2. 排尿障害に対するプロスルチアミンの作用機序  
~仮説~



元来プロスルチアミンはビタミン B1 の組織あるいは細胞移行を良くするために創薬されたものである。ビタミン B1 自体による神経保護作用による効果はあると考えられるが、今回の研究により、脊髄組織内あるいは膀胱組織内に移行したプロスルチアミンが組織レベルで効果を発揮している可能性も十分考えられる。いずれにせよ今後、この点については詳細な解析が必要である。通常、HAM 患者における蓄尿障害には抗コリン薬をはじめとした内服薬が、排出困難に関しては、薬剤療法で効果不十分であれば間歇的自己導尿が必要になってくる。抗コリン薬は便秘や口渇といった、HAM 患者に特有

な全身合併症の増悪に加担する可能性もあり、また間歇的自己導尿に関する患者 QoL の悪化の原因になる可能性がある。プロスルチアミンは副作用がほとんどなく、HAM 患者の排尿障害に関する有効な薬剤である可能性がある。

以上、HAM に対する新規治療法としての経口プロスルチアミン療法の有効性と安全性を報告した。プロスルチアミンについては既に安全性も確立され、長期間に亘る使用にも十分に耐えうる薬剤であり、HAM の新しい治療薬として開発可能な薬剤と考えられる。

## E. 結論

HAM に対するプロスルチアミン経口薬 12 週間投与による治療の有効性と安全性が示された。膀胱機能においても著明な改善が得られた。このことはプロスルチアミン経口薬が HAM 患者における排尿障害に対する有望な新規治療薬となり得る可能性を示していると考えられる。今後は HAM に対する治療薬としての認可・承認を見据えた case-control study を必要としている。さらに効果発現の機序に関して検討する必要があるが本研究の成果は HAM に併発した排尿障害治療のガ

イドライン作成に関する重要な位置づけを占める可能性がある。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)  
なし

## 2. 学会発表

1. **松尾朋博**、佐藤克也、中村龍文、宮田康好、酒井英樹：HTLV-1 関連脊髄症に伴う神経因性過活動膀胱に対するプロスルチアミン経口薬の効果(第 28 回日本神経免疫学会：2016 年 9 月 29-30 日、長崎県、)

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

- 1) 排尿障害の予防・治療剤(特許取得、公開番号 W02013-084532)。

### 2) 実用新案登録

なし

### 2. その他

なし

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 28 年度分担研究報告書

## HAM 患者を対象とした治療の臨床試験に関して

研究分担者 氏名 : 井上永介  
所属機関 : 国立成育医療研究センター・生物統計室  
職名 : 室長

### 研究要旨

HAM という疾患の希少性から、臨床試験・臨床研究の結果として出版された論文は少ないことが予想される。システマティックレビューにおける論文数は少ないであろう。そこで、限られた情報源からどのような点に気を付けてレビューをすべきか、最も知られているインターフェロン治療試験をもとに考察した。インターフェロン試験では納の運動機能障害度が利用されており、その解析方法は、出版当時としては、適切なものであった。現在は様々な統計手法が利用できるようになってきているため、時代の変遷とともに使われる手法にも変化があることが予想される。また、よく利用される評価項目も変化するだろう。したがって、HAM に対する治療のシステマティックレビュー時は、想定される研究数が少ないものの、副次評価項目や解析方法を含めた網羅的な情報収集が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

当研究班において、本分担研究者はシステマティックレビューを担当する予定である。HAM という疾患の希少性を考えると、HAM に対する治療の臨床研究は非常に限られていると考えられる。実際、本邦ではインターフェロンの試験が実施されたのみであり、他の試験は現在実施中とされている。インターフェロン治療の臨床試験（Izumo et al., Neurology, 1996）は、用量別にランダム化され、二重盲検で評価をされた試験であり、その用量は 0.3、1、3MU である。それぞれ 15、17、16 名が解析対象であった。有効性の主要評価項目は、明確に記載はないものの、納の運動障害度（OMDS）と読み取ることができた。ただし、OMDS は順序カテゴリ変数であるから、どのように解析をすればよいかは考慮すべき事項である。この事項は有効性を評価する上で吟味すべき重要な項目でもある。

そこで、インターフェロン治療の臨床試験を考

察し、次年度に行われるシステマティックレビューで可能な限り多くの情報を引き出せるよう、前段階の研究を実施することとした。ただし、この試験は比較的早期の探索的研究の部類に入るため、解釈には注意を要する。

### B. 研究方法

インターフェロン治療の臨床試験で行われた有効性の評価項目とその評価方法を吟味する。また、その結果をもとに、今後実施する HAM 治療のシステマティックレビュー時に注意すべき事項を抽出する。

#### （倫理面への配慮）

本研究には、倫理的考慮を必要とする内容は含まれていないものの、必要に応じて十分な配慮をして研究を実施する。

### C. 研究結果

インターフェロン試験では、OMDS の変化量を主として評価していた。順序カテゴリーの変化量であるから、変化量を算出しても離散値となる。たとえば、改善あり・不変・悪化それぞれの割合を算出することとなり、その情報量は少ない。また、OMDS の定義からわかるように、治療を行うことで水準が2 変化することはあまり期待できそうにない。だが、17 名の 1MU グループに 1 名の 2 水準改善があり、大きな治療効果であったものと考えられる。解析にはノンパラメトリック検定が用いられており、2 水準改善を単なる改善とは扱っておらず、少ない情報量をできるかぎり利用した解析であった。

その他の評価項目としては、排尿障害の程度と外部委員の主観的評価、および臨床検査値が評価されていた。10 メートル歩行時間など、歩行テストは含まれていなかった。

#### D. 考案

インターフェロン試験は、日本で行われた HAM 治療に対する研究で、かつ公表されている唯一の論文である。その中で、評価項目については治療感度が低いと思われる OMDS が主たる評価項目として利用されていた。本スコアは離散値であるため、有用な解析方法が乏しい。ところが、近年、ベースライン値で条件付けたノンパラメトリック解析手法が提案されたため、この論文が出版された当時よりは有用な解析方法があるのが現状である。時代の変遷にともない、適切な解析手法は変化していく。よって、システムティックレビュー時は、単に評価項目の効果量だけではなく、どのような手法で解析を行ったかも知る必要がある。当然ながら効果量もその推定方法に応じて変化するため、解析手法まで吟味することが重要である。

現在、HAM に対する臨床試験の評価項目に様々なものが提唱されており、どれが適切か研究さ

れている状況である。評価項目すべてを網羅した研究は存在しないと考えられるため、様々な研究で得られたデータをもとに各評価項目間の相関評価を継続しつつ、システムティックレビュー時に評価項目のことまで考慮した情報収集が重要である。具体的には、主要評価だけでなく、副次評価項目や探索的評価項目も綿密に情報収集する必要があると思われる。ただし、あくまで副次的な評価であることに注意する必要がある。

#### E. 結論

HAM に対する治療のシステムティックレビュー時は、想定される研究数が少ないものの、副次評価項目や解析方法を含めた網羅的な情報収集が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, Nakagawa M, Niino M, Nagai M, Nakamura T, Takenouchi N, Araya N, Yagishita N, Inoue E, Yamano Y. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. *Neurotherapeutics*, in Press.

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

##### 2. 学会発表

Effectiveness of Low-Dose Oral Prednisolone to Treat and Slow



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

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

Biomarkers for Predicting Treatment Response in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). ポスター, Tamaki K, Sato T, Coler-Reilly A, Inoue E, Tsugawa J, Yamano Y, Tsuboi Y. 18th International Conference on

Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

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

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
特になし。予定なし。

2. 実用新案登録  
特になし。予定なし。

3. その他  
特になし。予定なし。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中村龍文, 中嶋秀樹	HTLV-I関連脊髄症	辻省次 吉良潤一	免疫性神経疾患 病態と治療の すべて	中山書店		2016	264-269
中島孝	患者の主観評価に 基づく難病ケア	河原仁志 中山優季	快をささえる難 病ケアスターテ ィングガイド	医学書院		2016	222-223

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, <u>Nakagawa M</u> , Niino M, Nagai M, <u>Nakamura T</u> , Takenouchi N, Araya N, Yagishita N, <u>Inoue E</u> , <u>Yamano Y</u> .	Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multi-Center Retrospective Cohort Study.	Neurotherapeutics	in Press	in Press	
Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, <u>Inoue E</u> , <u>Takata A</u> , <u>Yamano Y</u> .	Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net).	Orphanet J Rare Dis	11(1)	69	2016
<u>Yamano Y</u> , Coler-Reilly A.	HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+ CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP.	J Neuroimmunol	304	51-55	2017

## 別添 5

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Willems L, Hasegawa H, Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U, Carneiro-Proietti AB, Cheng H, Chieco-Bianchi L, Ciminale V, Coelho-Dos-Reis J, Esparza J, Gallo RC, Gessain A, Gotuzzo E, Hall W, Harford J, Hermine O, Jacobson S, Macchi B, Macpherson C, Mahieux R, Matsuoka M, Murphy E, Peloponese JM, Simon V, Tagaya Y, Taylor GP, Watanabe T, Yamano Y.	Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action.	Antiviral Res	11(137)	41-48	2016
Gallo RC, Willems L, Hasegawa H; Global Virus Network's Task Force on HTLV-1:Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U, Anna B, Cheng H, Chieco-Bianchi L, Ciminale V, Gessain A, Gotuzzo E, Hall W, Hermine O, Jacobson S, Macchi B, Mahieux R, Matsuoka M, McSweegan E, Murphy EL, Péloponèse JM, Reis J, Simon V, Tagaya Y, Taylor GP, Watanabe T, Yamano Y	Screening transplant donors for HTLV-1 and -2.	Blood	128(26)	3029-3031	2016
Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, Miyata K, Yamano C, Coler-Reilly A, Yamano Y	Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report	Medicine (Baltimore)	96(6)	e6021	2017

## 別添 5

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuma K, Matsuzaki T, <u>Yamano Y</u> , Takashima H, Matsuoka M, Saito M	HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors	J Neurovirol	22(4)	416-30	2016
新谷奈津美, <u>山野嘉久</u>	HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の分子病態と治療	血液内科	74(3)	373-379	2017
<u>山野嘉久</u>	HAMに対するヒト化 CCR4抗体の医師主導治験	臨床評価	43(2)	418-421	2016
<u>山野嘉久</u>	HTLV-1関連脊髄症の病態に基づいた疾患修飾薬の開発	Modern Physician	36(7)	682-687	2016
新谷奈津美, 佐藤知雄, アリエラ・コラレイリー, 八木下尚子, <u>山野嘉久</u>	HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の分子病態解明による治療薬開発の新展開	Jpn J Clin Immunol,	39 (3)	207-212	2016
<u>山野嘉久</u> , 齋藤滋	HTLV-1	産科と婦人科	83 ( 9 )	1021-1026	2016
Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, Yamamoto I, Kubo K, Nagatomo Y, <u>Okayama A</u>	Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot	Clin Lab	63(2)	227-233	2017
Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamada A, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, <u>Okayama A</u>	Infection of defective human T-lymphotropic virus type 1	Hum Cell	30(2)	117-123	2017
Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, <u>Okayama A</u>	The diversity of the structure and genomic integration sites of HTLV-1 provirus in MT-2 cell lines	Hum Cell	29(3)	122-9	2016
<u>岡山昭彦</u> , 梅北邦彦	HTLV-1感染と関節リウマチ	臨床免疫・アレルギー科	66(5)	428-433	2016

## 別添 5

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, <u>Okayama A</u> , <u>Kawakami A</u>	Tumor necrosis factor alpha inhibitors have no effect on a human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cell line from patients with HTLV-I-associated myelopathy	BMC Immunol		18: 7	2017
中村英樹, <u>川上純</u>	HTLV-1関連疾患と病態	臨床免疫・アレルギー科	66(1)	65-71	2016
中村英樹	慢性炎症の病態 シェーグレン症候群	別冊Bio Clinica:慢性炎症と疾患	5(3)	58-63	2016
<u>湯沢賢治</u>	腎移植臨床登録集計報告(2016)2015年実施症例の集計報告と追跡調査結果	移植	51	124-144	2016
Sugata K, Yasunaga J, Miura M, Akari H, Utsunomiya A, Nosaka K, Watanabe Y, Suzushima H, Koh KR, <u>Nakagawa M</u> , Kohara M, Matsuoka M	Enhancement of anti-STLV-1/HTLV-1 immune responses through multimodal effects of anti-CCR4 antibody	Sci Rep	6	27150	2016
<u>Nakamura T</u> , Satoh K, Fukushima N	Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I	Clin Exp Neuroimmunol	7	69-74	2016
<u>Eiji Matsuura</u> , Yoshimi Enose-Akahata, Karen Yao, Unsong Oh, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima, Steven Jacobson	Dynamic acquisition of HTLV-1 tax protein by mononuclear phagocytes: Role in neurologic disease	J Neuroimmunol	304	43-50	2017
<u>Eiji Matsuura</u> , Satoshi Nozuma, Yuichi Tashiro, <u>Ryuji Kubota</u> , Shuji Izumo, Hiroshi Takashima	HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression	J Neurol Sci	15	112-116	2016

## 別添 5

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yasuhiro Ishidou. Kanehiro Matsuyama. Eiji Matsuura. Takao Setoguchi .Satoshi Nagano. Hironori Kakoi . Masataka Hirotzu. Ichiro Kawamura .Takuya Yamamoto. Setsuro Komiya	Endemic impact of human T cell leukemia virus type 1 screening in bone allografts	Cell Tissue Bank	17(4)	555-560	2016
Nozuma S, Matsuura E, Kodama D, Tashiro Y, Matsuzaki T, Kubota R, Izumo S, Takashima H	Effects of host restriction factors and the HTLV-1 subtype on susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	Retrovirology	14(1)	26	2017
Kamoi K* Mochizuki M	Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. Emerging infectious uveitis	Springer	in press (* Correspon ding author)	in press	
Terada Y, Kamoi K, Komizo T, Miyata K, Mochizuki M	Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases	J Ocul Pharmacol Ther	33(4)	216-223	2017
鴨居功樹*, 高瀬博	アダリムマブ	あたらしい眼科	37(4)	499-504	2017
Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K, Takase H	A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases	Jpn J Ophthalmol	61(1)	1-20	2017
Kamoi K* Mochizuki M	HTLV-1 uveitis. Intraocular Inflammation	Springer	pp	61-69	2016
Kamoi K*, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimar K, Tojo A, Ohno-Matsui K	Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane	Cornea	35 ( 1 )	137-9	2016
鴨居功樹*	感染性眼内炎	眼科	58	301-306	2016
鴨居功樹*, 大野京子	眼炎症疾患における診療 の進歩	日本医事新報	4789	57	2016
井出光広, 鴨居功樹*, 大野京子	HTLV-1ぶどう膜炎の再 燃と同時に急激な乾性角 結膜炎を発症した 1 例	臨床眼科紀要	9	647-651	2016

## 別添 5

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
遠藤寿子,中島孝	ロボットスーツHALによる神経難病のリハビリテーション	最新医学	Volume 72, Issue 3	461-466	2017
中島孝	HAL医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か	臨床評価	44(4)	740-746	2017
中島孝	HAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法	The Japanese Journal of Rehabilitation	54(1)	14-18	2017
遠藤寿子,中島孝	歩行障害に対するロボットスーツHAL	月刊カレントセラピー	34(10)	73-78	2016
中島孝	ニューロサイエンスの最新情報 ロボットスーツによる神経機能回復メカニズム	Clinical Neuroscience 月刊 臨床神経科学	34(8)	936-937	2016
中島孝	難病(HAMを含む)に対するHAL医療モデルを用いた多施設共同医師主導治験	脊椎脊髄ジャーナル	29(7)	707-713	2016