

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 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山野 嘉久

平成 30 年 (2018 年) 5 月

目 次

I.	総括研究報告書	
	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	1
	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	
	資料 1 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019 スコープ	21
	資料 2 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019 (第 1 章・素案)	31
	資料 3 HAM 診療ガイドライン作成に向けた患者の価値観と 意向に関する調査	97
II.	分担研究報告書 (資料 4)	
	HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を用いた HAM の疫学的解析	115
	高田 礼子 聖マリアンナ医科大学予防医学教室 教授	
III.	添付資料	
	資料 5 新聞記事	175
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	191
V.	研究成果の刊行物・別刷	199

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 陽性難病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 の感染リスクに関する指針の確立

を達成するために、これらを網羅した「HAM 診療ガイドライン」の作成を進めた。

我々は 2016 年度までに、日本神経学会で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上で、HAM ガイドライン作成委員会を構成した。ガイドラインの作成は、Minds 推奨の GRADE システムに準拠し、まず重要臨床課題すなわちクリニカルクエスチョン (CQ) の候補を挙げ、重要アウトカムの決定作業を進めた。2017 年度は、これまでに挙げられた重要臨床課題 (全 40 項目) のうち、信頼できるエビデンスを収集できる見込みのあるものを CQ として 4 項目抽出し、ガイドラインのスコープが完成した (資料 1)。さらにそのスコープを踏まえて、各 CQ に関連する文献検索について日本医学図書館協会と連携し着手した。また、本ガイドラインは 3 つの章から構成し、第 1 章では HAM 患者や HTLV-1 陽性患者を診療する上で基本となる包括的情報 (バックグラウンドクエスチョン) を記載し、第 2 章では治療における重要な判断について CQ としてエビデンスに基づく記載 (推奨) をし、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、という方針で作成を進めている。2017 年度は、第 1 章を各専門家で分担し作成 (資料 2) 本研究で新たに確立した HAM の疾患活動性や排尿障害重症度の分類基準、HTLV-1 陽性患者診療における注意点や移植における HTLV-1 感染リスクに関する情報も含めた。第 1 章に HAM の概論ともいえる総括的情報を記載することにより、これまで HTLV-1 陽性患者の診療経験に乏しい医師でも、患者を診療するために必要な知識を網羅的に得ることが可能になると期待される。

また本研究では、ガイドラインに患者の価値観や意向を出来るだけ反映させるために、HAM 患者レジストリ登録患者を対象として、「HAM 診療ガイドライン作成に向けた患者の価値観と意向に関する調査」を実施、2017 年度は、ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て、アンケート調査票が完成した (資料 3)。2018 年度は、本調査結果をガイドラインでの推奨を決定する際の参考資料とすることが可能となる。

さらに本研究では、HAM 患者レジストリの疫学的解析を実施し、HAM 患者の治療実態や生命予後等を明らかにした (資料 4)。これらのリアルワールドデータは、エビデンスの少ない希少疾患において、診療の実情に合った信頼性の高いガイドラインを作成するために極めて有益と思われ、患者レジストリデータを活用する方法は、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新しいモデルになり得る可能性がある。

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
村井 弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科学 主任教授
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 教授

研究協力者

新野 正明 国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部 部長

永井 将弘 愛媛大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 准教授
坪井 義夫 福岡大学 医学部医学科神経内科学教室 教授
崎間 洋邦 琉球大学医学部附属病院 第三内科 助教
佐藤 賢文 熊本大学大学院 エイズ学研究センター 准教授
竹之内 徳博 学校法人関西医科大学医学部医学研究科 微生物学講座 准教授
渡邊 俊樹 聖マリアンナ医科大学大学院 先端医療開発学専攻分野 特任教授
法化 陽一 大分県立病院 神経内科 部長
松崎 敏男 大勝病院 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
山内 淳司 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・リンパ腫 (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。

さらに最近、我々は生体腎移植での 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。本問題は国際的にも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「HAM ねっと（登録患者 500 名超）」のデータベース等を活用した研究により、HAM の重症度・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、重要臨床課題やクリニカルクエスチョン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 の重症度・疾患活動性の分類基準と診療指針の確立
HTLV-1 陽性難病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 感染のリスクに関する診療指針の確立
について、倫理面（特に個人情報保護）に配慮して進めた。

1. 診療ガイドラインの作成

本研究では、HAM&HTLV-1 陽性患者の診療ガイドラインを作成するために、2016 年度に、日本神経学会との連携体制の確立、作成委員会の体制の確立、作成方針や構成（目次）の検討、重要臨床課題候補の列挙、クリニカルクエスチョン（CQ）抽出方針の検討、重要アウトカムの検討などを行い、ガイドラインのスコープ案を作成した。

2017 年度は、これまでに列挙された重要臨床課題のうち、臨床的に特に重要なものを選別し、重要臨床課題を決定する。また重要アウトカムについては、HAM や HTLV-1 陽性患者を対象とするアウトカムと、臓器移植患者を対象とするアウトカムを別々に検討することとし、デルファイ法により各委員の意見を集約して決定する。CQ については、重要臨床課題のうち、エビデンスを収集して推奨を作成できる見込みのある項目を抽出して決定する。そしてこれらの作成方針や体制、構成（目次）、重要臨床課題、重要アウトカム、CQ、システムティックレビュー方法などをまとめた、本診療ガイドラインのスコープを完成させる。さらにそのスコープを踏まえて、CQ に関連する文献検索について日本医学図書館協会と連携し進める。

また、本ガイドラインは 3 つの章から構成し、第 1 章では HAM 患者や HTLV-1 陽性患者を診療する上で基本となる包括的情報（バックグラウンドクエスチョン）を記載し、第 2 章では治療における重要な判断について CQ としてエビデンスに基づく記載（推奨）をし、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、という方針で作成を進めており、2017

年度は、第1章を各専門家で分担して作成する。

さらに本研究では、ガイドラインに患者の価値観や意向を出来るだけ反映させるために、HAM 患者レジストリ登録患者を対象として、「HAM 診療ガイドライン作成に向けた患者の価値観と意向に関する調査」を実施する。2017年度は、ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て、アンケート調査票を作成する。

2. HAM の重症度・疾患活動性分類基準の策定

1) HAM 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。

2) HAM 疾患活動性分類基準の策定

HAM の発症早期の経過に基づいた疾患活動性分類が可能であるか検討するために、「HAM ねっと」登録患者の、症状発現から診断までの納の運動障害重症度 (OMDS) の経時的推移データについて、潜在クラス解析を実施する。そこでパターン分類される場合は、それぞれの群の定義をデータに基づいて決定し、さらに、発症早期の疾患活動性が長期予後と相関するか検討するために、各群の長期予後について Kaplan-Meier 法にて比較解析する。

次に、疾患活動性の識別に有用なバイオマーカーを決定するため、各群の検体を用いて、候補バイオマーカー (血清 sIL-2R、PBMC 由来プロウイルス量、髄液中のネオ

プテリン・CXCL10・細胞数・総タンパク・グルコース) について多重比較検定を実施する。群間のカットオフ値は ROC 曲線に元で決定。既存の基準値のないバイオマーカーは Control 群の平均値 + 2SD を基準値とし、疾患群を検出する感度を算出する。

3. HAM 患者レジストリを用いた HAM の疫学的解析

我々が構築・運営している HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」に登録された患者について、4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486名、2年目調査では435名、3年目調査では371名、4年目調査では304名、5年目調査では263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、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α治療の解析、ステロイドパルス治療の解析、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、などを実施した。

また、HAM ねっと登録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集計し検討を行った。

(詳細は、資料4: 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)

(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研究実施施設の生命

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

1. 診療ガイドラインの作成

重要臨床課題については、ガイドライン作成委員全員からその候補を集計し、共通性のある課題については一つにまとめる作業を経て、計 40 項目の重要臨床課題を決定した（資料 1 参照）。

重要アウトカムについては、本ガイドラインで取り扱う治療介入効果に対する、患者にとって重要アウトカムについて討議され、HAM ならびに HTLV-1 陽性患者を対象とする「重要アウトカム」は全部で 21 項目、HTLV-1 陽性生体腎移植者を対象とする「重要アウトカム」は全部で 11 項目が挙げられた。実際には、ガイドライン作成委員長が項目例を提示して点数付けを行うフォーマットを作成し、各委員（患者会代表 2 名を含む）が記載したフォーマットを回収後、委員長が集計結果を提示し、各委員が再度評価するというデルファイ法により重要アウトカムと各指標の重み付けに関する表を作成し、この結果について委員会で討議し、合意が得られた（2017.10.9）。点数は 1～9 点とし、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重要性が高いとする方法を用いており、付与した点数からアウトカムを選択する重み付けとしては、1～3 点は「重要でない（not important）」、4～6 点は「重要（important）」、7～9 点は「重大（critical）」として分類し、実際にシステマティックレビューを行うアウトカムは、「重大」なものと「重要」なものから採用することとした

（資料 1 参照）

CQ については、2017 年 10 月 9 日に第 1 回班会議を開催し、2016 年度に列挙した重要臨床課題（CQ 候補）の全 40 項目について検討し、そのうちエビデンスを収集できる見込みのある以下の 4 項目を CQ として抽出した。

CQ1. 成人 HAM 患者において、プレドニゾロン内服治療は推奨されるか？

CQ2. 成人 HAM 患者において、インターフェロン 治療は推奨されるか？

CQ3. 成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬は推奨されるか？

CQ4. 成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか？

ただし、CQ4 については、エビデンスが不十分で、第 3 章の Q&A に移動する可能性がある。なお、CQ として取り上げることの出来なかった 36 項目については、2018 年度に Q&A 形式で第 3 章に解説する予定である。

また本ガイドラインでは、HAM 患者や HTLV-1 陽性患者を診療する上で基本となる包括的情報（バックグラウンドクエスチョン）を第 1 章に記載する方針であり、HTLV-1 に関連する幅広いテーマに関して、各専門家に該当する箇所を分担して執筆を依頼し、第 1 稿が完成した（資料 2 参照）。ここでは、HAM の概論のみならず、本研究で新たに確立した HAM の疾患活動性や排尿障害重症度の分類基準、HTLV-1 陽性患者診療における注意点や臓器移植における HTLV-1 感染リスクに関する情報も記載した。

2. HAM の重症度・疾患活動性分類基準の策定

1) HAM 排尿障害重症度評価指標の策定

a) HAM 排尿障害重症度スコア（HAM Bladder Dysfunction Severity Scale: HAM-BDSS）の開発

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（論文投稿中）。

b) HAM 排尿障害重症度グレード (HAM Bladder Dysfunction Severity Grade: HAM-BDSG) の開発

HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) では治療状態に応じて 4 つの Grade (: 自己導尿の導入なし、 : 自己導尿を導入して自尿あり、 : 自己導尿を導入して自尿なし、 : バルーン留置) に分類した。また Grade およびと定義された場合は、HAM-BDSS による評価が可能であることが示され、HAM-BDSS と合わせて HAM 患者の排尿障害重症度を表現することとした（論文投稿中）。

興味深いことに、自己導尿をしていない HAM-BDSG Grade の患者を 4 年間追跡した結果、約 9 割が Grade のままであった。また、4 年間継続して HAM-BDSG

Grade の患者における HAM-BDSS の経年変化を検討することにより、自己導尿による影響を除いても HAM-BDSS は 5 年目で改善していることが示された（資料 4 参照）。

2) HAM 疾患活動性分類基準の策定

潜在クラス解析により、HAM 患者の発症早期の経過は 3 パターンに分かれることが判明した。臨床的には、運動障害発現から 2 年で OMDS 5 (片手杖歩行レベル) 以上に進行した患者を「rapid progressor」、10 年で OMDS 3 (かけ足不能) 以下を「very slow progressor」、それ以外を「slow progressor」と定義することができた。カプラン・マイヤー解析により、上記 3 群の経過は有意に異なり ($p < 0.0001$)。Rapid-, Slow-, Very slow-progressor の OMDS が grade 2 から grade 6 へ進行するまでの期間 (中央値) はそれぞれ 4 年・19 年・35 年であった。次にバイオマーカーの測定結果より、髄液ネオプテリンと髄液 CXCL10 が Rapid-, Slow-, Very slow-progressor のすべての対比較において有意差を認め、3 群の判別に最も有用なバイオマーカーであることが判明した。また、Rapid- と Slow-progressor を分ける至適カットオフ値は髄液ネオプテリンが 44 pmol/mL、髄液 CXCL10 が 4400 pg/mL であった。同様に、Slow-と Very slow-progressor を分ける至適カットオフ値は髄液ネオプテリンが 5.5 pmol/mL、髄液 CXCL10 が 320 pg/mL であった。次に、この両マーカーは既存の基準値がないことから、Control 群の値を用いて基準値 (平均値 + 2SD) を求めたところ、髄液ネオプテリンが 5.5 pmol/mL、髄液 CXCL10 が 319 pg/mL (≈ 320 pg/mL) であった。したがって、両マーカーの基準値は、いずれも上述の Slow-と Very slow-progressor を分ける至適カットオフ値とほぼ同じ値を示し、Very slow progressor の脊髄の炎症レベルは Control 群と同程度に低いことが判明した。以上より、HAM の

疾患活動性の程度を発症様式およびバイオマーカーにより、高(rapid progressor)、中(slow progressor)、低(very slow progressor)の3群に分けることに成功した(論文投稿中)。今回策定した新しい疾患活動性分類基準を用いることで、HAMの治療アルゴリズムをさらに良い形へ改善することができると考えられる。

3. 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、1.59(95%信頼区間(CI):0.99-2.40)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22名(男性8名、女性14名)のうち、ATLは4名で二番目に多く、重要な死因の一つであると考えられた。また、観察期間中のATLの発症率は1000人年あたり2.81と判明した。

4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。さらに本研究では、HAMねつのデータをもとに新たに策定したHAM排尿障害重症度グレード(HAM-BDSG)とHAM排尿障害重症度スコア(HAM-BDSS)を用いて経年的な変化を解析したところ、HAM-BDSGは経年的に進行していることが示されたが、興味深いことに、HAM-BDSGでGrade1の(自己導尿を必要としない)患者においては、HAM-BDSSが5年目で改善していることが示された。

HAM患者の治療状況については、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を行った結果、ステロイド内服治療継続群では、未治療群と比較して4年後のOMDS Gradeが改善した割合が高く、

悪化した割合が低い傾向が認められた。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約3割存在した。

最新調査回のデータを用いてHAMねつと登録患者の居住地域を集計した結果、居住地域は九州・沖縄地方43.7%、関東地方22.3%、関西地方13.7%の順に多かった。HAMねつと患者の居住地域とこれまでに報告されているHTLV-1キャリアの地方分布とを比較した。HAMねつと患者とHTLV-1キャリアの地域別割合はよく類似していた。

HAMねつと登録患者の指定難病の申請状況については、未申請者が約半数で、認定者が約3分の1であった。指定難病におけるHAMの重症度に関する認定要件は、OMDS Grade 5以上かBarthel Indexで85点以下である。そこで、OMDS Grade別に指定難病の申請状況を確認したところ、OMDS Grade 5以上であっても未申請者が半数以上であった。OMDS Grade 5の指定難病認定者の割合は45.4%と多く、さらにGrade 4の認定者の割合も42.6%と高かった。さらに、指定難病の未申請者における身体障害者手帳取得状況をOMDS Grade別に3群に分けて検討したところ、OMDS Grade 0~4の者では約35%が身体障害者手帳を取得していたのに対し、OMDS 5~8の者では約90%が、OMDS 9~13の者では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。

(詳細は、資料4:分担研究報告書「HAM患者登録システム(HAMねつ)を用いたHAMの疫学的解析」を参照)。

D. 考察

HAMは希少疾患で、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、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、病氣と闘っている患者・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を対象とし、さらに患者レジストリから得られるリアルワールドデータを参考にして、エビデンスの確実性を評価することとした。これは、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。

HAMの治療アルゴリズムは、既存のエビデンスに基づく、HAMと診断された患者は特に層別化されることなくIFN-治療という選択肢しかないのが現状である。しかしながら驚いたことに、「HAMねっと」による4年間の前向き調査によって、保険承認されているIFN-は全患者のわずか5%未満にしか使用されておらず、一方、保険未承認であるステロイドが約40~50%の患者に継続使用されているという実態が明らかとなった。この結果は、ステロイド治療がHAM患者に有益であることを示唆しているが、これまでHAMのステロイド治療に関する報告はケースシリーズ研究しか存在せず、比較対照のある研究報告が存在しなかったため、ステロイド治療を科学的に推奨することは出来なかった。ところが最近、重要なことに、HAM研究班の成果として、全国多施設共同の後ろ向きコホート調査において、ステロイド治療継続患者は無治療群と比較して有意に長期予後が良く、ステロイド内服治療の進行抑制効果が報告された（Neurotherapeutics, 2017）。さらに、本研究での「HAMねっと」による4年間の前向きデータを用い

た解析においても、ステロイド内服治療継続群は、予後の悪い急速進行群の患者が多く含まれているにもかかわらず、未治療群と比較して運動障害の悪化した割合が低い傾向が示され、これは、ステロイド内服治療の進行抑制効果に関するエビデンスの確実性を高めるものと考えられる。

このように、HAMの治療薬として推奨される選択肢は、IFN-に加えてステロイド内服薬が追加される可能性が出てきたが、診療ガイドラインでは、どちらがより好ましいか示唆することが求められる。理想的には、HAM患者を対象としたIFN-とステロイド治療のhead to head試験の実施が求められるが実現しておらず、今回のガイドラインでは、HAMねっとで得られた診療実態の結果をパネル会議で提示し、各専門家や患者代表らの意見を踏まえ、透明性の高いプロセスに基づき決定していきたい。

またHAMの治療における「層別化」に関しても、これまでエビデンスは存在しなかったが、本研究では、HAMねっとデータを用いた自然歴の数理モデルを用いた解析から、HAMは大きく3つの疾患活動性（急速進行群、緩徐進行群、進行停滞群）に分類されることを証明した。また臨床経過とリンクした生体試料を用いたバイオマーカーの後ろ向き解析により、この疾患活動性分類を反映するマーカーとして髄液CXCL10とネオプテリン濃度の有用性を示し、さらにそのカットオフ値を決定して疾患活動性分類基準案を作成した（論文投稿中）。以上より、HAMの新しい治療アルゴリズムとして、HAM診断後にまず臨床経過とバイオマーカーに基づき「急速進行群」、「緩徐進行群」、「進行停滞群」のいずれに該当するか判断し、疾患活動性に応じて治療を層別化するとの仮説が立てられる。またその第一選択薬として、予後との相関性の高い髄液CXCL10やネオプテリンの用量依存的な減少効果を明確に有しており、また安全性のプロファイル情報

やHAMに対する使用実績が豊富であるステロイドを、疾患活動性に応じて強度を変えて使用することが有用との仮説が成り立つ。現在、これらの仮説を前向きに検証することを目的として、「HAM患者を対象としたステロイド第b相試験」が医師主導治験として実施されている（UMIN000023798）。ステロイドはHAM患者の予後改善に重要な治療薬となることが期待されるが、保険承認を取得して質の高いエビデンスに基づく適切な医療として普及するためには、このようなランダム化比較試験の実施が極めて重要であり、今後の推移が注目される。

さらに、HAM ねっとデータによると、ステロイド内服治療継続群においても運動障害が経年的に悪化している患者が約3割存在することから、ステロイド治療を補完する新薬開発研究の推進も重要である。その意味で、近年、病因であるHTLV-1感染細胞を標的とした抗CCR4抗体療法の第1/2a相治験が実施されPOCが得られており（NEJM, 2018）、新規治療薬として注目される。

また本研究では、HAM患者の生命予後に関する重要な知見が得られている。HAM患者の標準化死亡比（SMR）を世界で初めて算出し、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、重要なことに、HAM患者の死因として、ATLが上位にあることが判明した。さらにHAM患者において、ATL合併率が約2%であること、ATL新規発症率は2.81/1000人年（一般のHTLV-1キャリアは約1/1000人年）と、決して少なくないことが示された。以上より、HAM患者の診療において、生命予後に影響するATLのリスク評価に関する注意喚起が必要であることが示唆され、本ガイドラインに記載することが必要と思われた。そのため本研究班では、HTLV-1感染症やATLの専門家も作成委員として参画し、HAM患者やHTLV-1陽性患者を診療する上で基本とな

る包括的情報（バックグラウンドクエスション）を記載する第1章に、診療におけるATLのリスク評価方法等について解説した。また重要なことに、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少ないと思われる。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。また今後の研究課題としては、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薬の開発が、HAM患者の生命予後改善に重要であると考えられる。HAM患者を対象とした抗CCR4抗体療法の第1/2a相治験では、ATL前駆細胞や感染細胞メジャークローンの減少効果が認められており（NEJM, 2018）、HAM患者において抗CCR4抗体による治療は、生命予後改善にも寄与する可能性が期待され、さらなる研究の進展が望まれる。

ガイドラインを作成する上で、患者の価値観や意向、好みを出来るだけ反映することは重要である。本研究でも、ガイドライン作成メンバーに患者代表が2名参加しており（資料1参照）、貴重な意見が反映される体制となっている。本研究では、さらに幅広くHAM患者の価値観や意向を知ることが目的として、「HAM診療ガイドライン作成に向けた患者の価値観と意向に関する調査」の調査票を作成した（資料3）。この調査結果は、患者の価値観や意向を理解するための指標となり、ガイドライン作成のパネル委員会で推奨を話し合う際の重要な参考資料となることが期待される。またその結果、本ガイドラインが、専門医と患者の情報共有に基づいたシェアード・ディシジョン・メイキングを推進するものとなることを期待したい。

E. 結論

以上のように本研究では、HAMや

HTLV-1 陽性難病患者の診療、腎移植における HTLV-1 感染対策といった、臨床的に重要性の高い課題について、患者レジストリを活用したエビデンスの創出と、世界初の国際的な合意形成を踏まえたガイドラインの作成を進めている。本研究で得られる HAM の重症度分類基準の策定は、国際的に統一した基準の使用により世界のデータを比較することが可能となり、臨床研究の飛躍的な促進をもたらすであろう。また疾患活動性分類基準の策定は、疾患活動性の層別化に応じた治療アルゴリズムの確立をもたらし、より患者に適した治療の普及を実現する。さらに本研究の主要テーマである診療ガイドラインの作成は、国内外の専門医、臨床疫学者、学会専門委員、患者代表からなる学際パネルを構成し、最新のガイドライン作成法である GRADE システムを用いて、明示的で透明性の高いプロセスに基づきエビデンスの質と推奨度の順序付けを行うもので、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 HAM 患者レジストリから得られるリアルワールドデータを活用する点は画期的であり、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もなり得るであろう。そして本疾患領域の診療ガイドラインの作成により、これまで HAM や HTLV-1 陽性難治性疾患患者の診療経験の少ない医師も適切な対応が可能となり、患者の生活の質を大きく向上させ、HTLV-1 総合対策を大きく前進させることが期待される。さらに 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、世界の感染者や患者にも恩恵をもたらす、国際的な貢献も可能となるであろう。

F. 健康危機情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
書籍

- 1) Kamoi K, Mochizuki M, 「Human T-cell leukemia virus type 1.」, Soon-Phaik Chee, Moncef Khairallah, Emerging infectious Uveitis, Springer, Switzerland, 2017, 143-148
- 2) 中山 健夫, 「総論 診療ガイドラインに関する基本知識」, 監修: 門脇孝、小室一成、宮地良樹, 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019, メディカルレビュー社, 東京, 2017, 1-6
- 3) 中島孝, 「サイボーグ型ロボット HAL による機能再生治療」, 水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘, 神経疾患最新の治療 2018-2020, 南江堂, 東京, 2018, 37-43

雑誌

- 4) Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimaru K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y., Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy., N Engl J Med, 378(6), 529-538, 2018
- 5) Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Kanai H, Nogami K, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M., IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell

- leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways., *PLoS Pathog*, 13(9), e1006597, 2017
- 6) 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*, 14(4), 1084-1094, 2017
- 7) Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh K, Ogata M, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, and Hamaguchi I., Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot analysis results., *J Clin Microbiol*, 55(9), 2838-2849, 2017
- 8) 山野嘉久., HTLV-1 関連脊髄症に対するヒト化抗 CCR4 抗体療法開発の背景., *神経治療学*, 34(4), 453-457, 2017
- 9) 山野嘉久., HTLV-1 関連脊髄症の診断と治療., *日本内科学会雑誌*, 106(7), 1404-1409, 2017
- 10) 八木下尚子, 山野嘉久., 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の活用., 月刊 PHARMSTAGE, 17(6), 19-22, 2017
- 11) Takajo I, Umekita K, Ikei Y, Oshima K, Okayama A., Adult T-cell leukemia/lymphoma as a methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis — A case report., *Int Med.*, In press, 2018
- 12) Suzuki T, Fukui S, Umekita K, Miyamoto J, Umeda M, Nishino A, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Fujikawa K, Aramaki T, Mizokami A, Matsuoka N, Ueki Y, Eguchi K, Sato S, Hidaka T, Origuchi T, Okayama A, Kawakami A, Nakamura H., Attenuated effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors for anti-human T-lymphotropic virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis., *Arthritis Rheumatol.*, In press, 2018
- 13) Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, Nishi E, Kai Y, Kubo K, Okayama A., Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report., *Mod Rheumatol Case Reports.*, 2472-5625, 2017
- 14) 梅北邦彦, 岡山昭彦., HTLV-1感染と関節リウマチ診療., *リウマチ科*, 58(3), 340-346, 2017
- 15) 梅木一美, 岡山昭彦., HTLV-1とその検査法., *日本検査血液学会雑誌*, 18(1), 96-104, 2017
- 16) 湯沢賢治., わが国における臓器移植のための臓器摘出の現状と実績 (2017)., *移植*, 52(2/3), 106-112, 2017

- 17) 湯沢賢治, 八木澤隆, 三重野牧子, 吉村了勇, 高原史郎., 腎移植臨床登録集計報告 (2017) 2016年実施症例の集計報告と追跡調査結果., 移植, 52(2/3), 113-133, 2017
- 18) Yamanashi H, Koyamatsu J, Nagayoshi M, Shimizu Y, Kawashiri SY, Kondo H, Fukui S, Tamai M, Sato S, Yanagihara K, Kawakami A, Maeda T., Human T-cell leukemia virus-1 infection is associated with atherosclerosis as measured by carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling older people., Clin Infect Dis, 26, 2018
- 19) Saito M, Sejima H, Naito T, Ushirogawa H, Matsuzaki T, Matsuura E, Tanaka Y, Nakamura T, Takashima H., The CC chemokine ligand (CCL) 1, upregulated by the viral transactivator Tax, can be downregulated by minocycline: possible implications for long-term treatment of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis., Virol J, 14, 234, 2017
- 20) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H., Prosultiamine for treatment of lower urinary tract dysfunction accompanied by human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis., Int J Urol, 25(1), 54-60, 2018
- 21) Kubota R., Pathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis., Clin Exp Neuroimmunol, 8(2), 117-128, 2017
- 22) 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., Retrovirol, 14(1), 26, 2017
- 23) Matsuura E, Enose-Akahata Y, Yao K, Oh U, Tanaka Y, Takashima H, Jacobson S., Dynamic acquisition of HTLV-1 tax protein by mononuclear phagocytes: Role in neurologic disease., J Neuroimmunol, 304, 43-50, 2017
- 24) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H., Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T-cell lymphotropic virus (HTLV) - 1 associated myelopathy., LUTS, in press, 2018
- 25) Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Fukushima N, Nishiura Y, Furuya T, Ichinose K., Role of integrin signaling activation on the development of human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Its relationship to HTLV-1-infected CD4+ T cell transmigrating activity into the tissues., AIDS Res Hum Retroviruses, in press, 2018
- 26) Nakamura H, Hasegawa H, Sasaki D, Takatani A, Shimizu T, Kurushima S, Horai Y, Nakashima Y, Nakamura T, Fukuoka J, Kawakami A., Detection of human T lymphotropic virus type-I bZIP factor and tax in the salivary glands

- of Sjögren's syndrome patients., Clin Exp Rheumatol, in press, 2018
- 27) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H., Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy., Low Urin Tract Symptoms., Epub ahead of print, 2018Feb22.
- 28) 松尾朋博, 宮田康好, 酒井英樹, 脊髄・脊椎疾患による神経因性膀胱 感染症 (脊髄炎・HTLV-1 関連脊髄症状), 臨床泌尿器科, 71, 161-166, 2017
- 29) Yamanaka H, Askling J, Berglind N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, Greenberg JD, Ho M, Holmqvist M, Novelli Horne L, Inoue E, Michaud K, Pappas DA, Reed G, Symmons D, Tanaka E, Tran TN, Verstappen SMM, Wesby-van Swaay E, Nyberg F, Infection rates in patients from five rheumatoid arthritis (RA) registries: contextualising an RA clinical trial programme, RMD Open, 10;3(2), e000498, 2017
- 30) Shimizu Y, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sugimoto N, Seto Y, Tanaka E, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H, Characteristics and risk factors of lymphoproliferative disorders among patients with rheumatoid arthritis concurrently treated with methotrexate: a nested case-control study of the IORRA cohort, Clinical Rheumatology, 36(6), 1237-1245, 2017
- 31) Hirano M, Ohno N, Tanosaki R, Mochizuki M, Ohno-Matsui K, Uchimaru K, Tojo A, Kamoi K, Adult T-cell leukemia cell-induced uveitis: rapid increase in adult T-cell leukemia cells disrupts the blood-ocular barrier, Int J Hematol, 106(6), 842-846, 2017
- 32) 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
- 33) 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, 1-20, 2017
- 34) 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
- 35) Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T, Role of up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: A decision analysis, Bone Marrow Transplant, in press, 2018
- 36) Kato T, Miyoshi H, Kobayashi S, Yoshida N, Imaizumi Y, Seto M, Uchimaru K, Miyazaki Y, Ohshima K, Clinicopathological analysis in PTCL-NOS with CADM1 expression, Virchows Arch, 471(5), 659-666, 2017
- 37) Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, Amano M, Ishida T, Uike N,

- Utsunomiya A, Ohshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K, Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey, *Cancer Sci*,108(12), 2478-2486,2017
- 38) Yasu T, Imai Y, Ohno N, Uchimaru K, Kurokawa Y, Tojo A, Hypersensitivity reaction to β -lactam antibiotics in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 55(10),807-810,2017
- 39) Ishihara Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Kawamura K, Nakasone H, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Harada N, Kusuda M, Kameda K, Ugai T, Wada H, Sakamoto K, Sato M, Terasako-Saito K, Kikuchi M, Kimura SI, Tanihara A, Kako S, Uchimaru K, Kanda Y, A unique T cell receptor amino acid sequence selected by HTLV-I Tax301-309-specific cytotoxic T-cells in HLA-A24:02+ asymptomatic carriers and adult T-cell leukemia/lymphoma patients, *J Virol*,91(19),e00974-17,2017
- 40) Shimada N, Ohno N, Tanosaki R, Fuji S, Suzuki Y, Yuji K, Uchimaru K, Tojo A, Therapy-related Acute Myeloid Leukemia after the Long-term Administration of Low-dose Etoposide for Chronic-type Adult T-cell Leukemia-lymphoma: A Case Report and Literature Review, *Intern Med*,56(14),1879-1884,2017
- 41) Farmanbar A, Firouzi S, Makalowski W, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T, Nakai K, Inferring clonal structure in HTLV-1-infected individuals: towards bridging the gap between analysis and visualization, *Hum Genomics*,11(1),15,2017
- 42) Yamagishi M, Uchimaru K, Targeting EZH2 in cancer therapy, *Curr Opin Oncol*,29,375-381,2017
- 43) Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Suzuki Y, Watanabe T, Clonality of HTLV-1-infected T-cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia, *Blood Adv*, 1(15),1195-1205,2017
- 44) Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Owatari S, Miyagi T, Taguchi J, Choi I, Otsuka E, Nakachi S, Yamamoto H, Kurosawa S, Tobinai K, Fukuda T, Development of a modified prognostic index of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: a possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation, *Haematologica*,103(5),e211-e214,2018
- 45) Farmanbar A, Firouzi S, Park SJ, Nakai K, Uchimaru K, Watanabe T, Multidisciplinary insight into clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia via

modeling by deterministic finite automata coupled with high-throughput sequencing, *BMC Med Genomics*,10(1),4,2017

2. 学会発表

- 1) Phase 1/2a study of Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). Yamano Y, Sato T, A. Coler-Reilly, Yanagisawa N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimaru K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y. XXIII World Congress of Neurology, 20 September 2017.
- 2) Umekita K, Miyauchi S, Kubo K, Kawano A, Iwao K, Komura M, Matsuda M, Takajo I, Nomura H, Nagatomo Y, Okayama A. HUMAN T CELL LEUKEMIA VIRUS TYPE 1 (HTLV-1) EXACERBATES RHEUMATOID ARTHRITIS; EXOSOMES AND IFN-GAMMA DERIVED FROM HTLV-1 INFECTED CELLS ENHANCE THE INFLAMMATORY RESPONSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS SYNOVIAL FIBROBLASTS VIA PATTERN RECOGNITION RECEPTOR, RIG-I. EULAR 2017. abstract. 2017. (6月14-17日, Madrid, Spain).
- 3) Yuichi Tashiro, Eiji Matsuura, Yasuko Sagara, Ryuji Kubota, Hiroshi Takashima. The estimated number of HTLV-1 carriers in Kagoshima. World Congress of Neurology 2017.9. Kyoto, Japan.
- 4) Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Kodama D, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Sequence analysis identified an HTLV-1 subtype and mutations of host restriction factors susceptible to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis World Congress of Neurology 2017.9. Kyoto, Japan.
- 5) Umekita K, Hashiba Y, Miyauchi S, Kubo K, Hidaka T, Okayama A. The Risk Factors of Developing Adult T Cell Leukemia (ATL) in Human T Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Positive Patients with Rheumatoid Arthritis in Endemic Area, Japan; A Retrospective Cohort Study. 2017 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. Poster. 2017. (November 3–8(5presentation), San Diego Convention Center, San Diego, CA)
- 6) M.Yamagishi, I.Ishizaki, H.Shiga, K.Nakano, D.Fujikawa, S.Kobayashi, K.Uchimaru, et al. NF-κB and JAK-STAT pathways shape transcription landscape in adult T-cell leukemia-lymphoma. 10th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2018/2/1-3, La Jolla, CA, USA.
- 7) 山野嘉久. HAM の患者レジストリによるリアルワールドデータを活用した治療薬開発の展望.第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月20日, 国内.
- 8) 宮地恵子, 東久世裕太, 小野達也, 永井豪, 篠田達也, 関野久邦, 井上恵, 三浦清徳, 小林誠一郎, 内丸薫, 山野嘉久. HTLV-1プロウイルスDNA検出キットの臨床的有用性の検討. 第4回日

- 本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 8 月 20 日, 国内.
- 9) 長谷川大輔, 八木下尚子, 井上永介, 新谷奈津美, 高田 礼子, 長谷川泰弘, 佐藤知雄, 山野嘉久. 臨床経過とパイオメーカーに基づく HAM の疾患活動性分類基準の提案. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 19 日, 国内.
 - 10) 平野光人, 今井陽一, 神保光児, 小川弥穂, 越智清純, 川俣豊隆, 横山和明, 大野伸広, 山野嘉久, 福田隆浩, 内丸薫, 東條有伸. ATL 患者の同種造血幹細胞移植後に慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーを発症した 3 症例の解析. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 19 日, 国内.
 - 11) Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. Potential contribution of IL-10-mediated STAT3 signals to push HTLV-1-infected cells towards proliferation by enhancing survivin and IRF4 expression. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 19 日, 国内.
 - 12) 八木下尚子, 佐藤知雄, 長谷川大輔, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新たな運動障害重症度評価指標の提案. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 18~20 日, 国内.
 - 13) 佐藤知雄, 井上永介, 八木下尚子, 新谷奈津美, 長谷川大輔, 高田礼子, 山野嘉久. HAM 患者レジストリを活用した低用量経口プレドニゾロン維持療法の有効性と安全性に関する検討. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 18~20 日, 国内.
 - 14) 山野嘉久. 希少難病 HAM の患者レジストリを活用した治療薬開発への取り組みと展望. 第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017, 2017 年 9 月 2 日, 国内.
 - 15) 山野嘉久. HAM に対する新規治療薬の開発. 第 22 回日本神経感染症学会, 10 月 14 日, 国内.
 - 16) 山野嘉久, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 古田梨愛, 渡邊俊樹, 内丸薫, 松岡雅雄, 松本直樹, 長谷川泰弘. HAM 患者に対するヒト化抗 CCR4 抗体の第 1/2a 相試験. 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 29 年度合同班会議, 2018 年 1 月 19 日, 国内.
 - 17) 佐藤知雄, 八木下尚子, 玉木慶子, 井上永介, 長谷川大輔, 新谷奈津美, 長谷川泰弘, 坪井義夫, 高田礼子, 山野嘉久. HAM の新しい疾患活動性分類基準の提案. 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 29 年度合同班会議, 2018 年 1 月 19 日, 国内.
 - 18) 佐藤賢文, 宮里パオラ, 勝屋弘雄, 稲田優紀, 宇都宮與, 佐藤和雄, 山野嘉久. HTLV-1 感染者末梢血中プロウイルス配列の網羅的解析. 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 29 年度合同班会議, 2018 年 1 月 19 日, 国内.
 - 19) 山岸誠, 新谷奈津美, 石崎伊純, 佐藤知雄, 八木下尚子, 中村龍文, 渡邊俊樹, 山野嘉久, 内丸薫. HAM 発症に至る遺伝子発現異常の推移と ATL 発症リスク因子の同定の試み. 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 29 年度合同班会議,

- 2018年1月19日, 国内.
- 20) 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. 山野嘉久. 平成29年度厚生労働省&AMED委託研究開発費「HTLV-1関連疾患研究領域」研究班合同発表会, 2018年2月24日, 国内.
- 21) Umekita K, Miyauchi S, Kubo K, Matsuda M, Kawano A, Iwao K, Komura M, Kariya Y, Takajo K, Takajo I, Nagatomo Y, Okayama A. Exosomes derived from HTLV-1 Infected cell Enhances IFN-Induced Expression of CXCL10 in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017. (4月20-22日(22日発表), 国内.
- 22) 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, 植木幸孝, 江口勝美, 塚田敏昭, 坪井雅彦, 松岡直樹, 中島宗敏, 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Tocilizumab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61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017. (4月20-22日(20日発表), 国内.
- 23) 金子浩之, 武井潤, 橋口昭大, 松浦英治, 大窪隆一, 高嶋博, 末原雅人. ミトコンドリア異常を伴う筋炎に対してL-アルギニンが有効であったHTLV-1 carrierの1例, 第218回日本神経学会九州地方会 2017.6, 国内.
- 24) 高城一郎, 川田千紘, 力武雄幹, 力武真央, 岩尾浩昭, 相澤彩子, 仮屋裕美, 川口剛, 松田基弘, 宮内俊一, 梅北邦彦, 高城佳人子, 池井義彦, 岡山昭彦. メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の自然寛解後にATLを発症したと考えられた関節リウマチの1例. 第4回日本HTLV-1学会学術集会. 2017. (8月18-20日(20日発表), 国内.
- 25) 梅北邦彦, 橋場弥生, 仮屋裕美, 宮内俊一, 梅木一美, 山本成郎, 野村創, 橋倉悠輝, 松田基弘, 久保和義, 相澤彩子, 高城一郎, 日高利彦, 岡山昭彦. 宮崎県HTLV-1陽性関節リウマチコホートにおけるATL発症リスク因子の検討. 第4回日本HTLV-1学会学術集会. 2017. (8月18-20日(20日発表), 国内.
- 26) 松尾朋博, 宮田康好, 佐藤克也, 中村龍文, 酒井英樹. HTLV-1関連脊髄症に随伴する過活動膀胱における3受容体刺激薬(ミラベグロン)の効果. 第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月20日, 国内.
- 27) 高城一郎, 川田千紘, 力武雄幹, 力武真央, 岩尾浩昭, 相澤彩子, 仮屋裕美, 川口剛, 松田基弘, 宮内俊一, 梅北邦彦, 高城佳人子, 池井義彦, 岡山昭彦. MTX-LPD自然寛解後ATLを発症したHTLV-1陽性関節リウマチ. 第54回九州リウマチ学会. 2017. (9月2-3日(3日発表), 国内.
- 28) 田代雄一, 松浦英治, 塗木薫, 橋口昭大, 中村友紀, 野妻智嗣, 松崎敏男, 兒玉大介, 久保田龍二, 高嶋博. HAM患者に対するアミノ酸内服治療の試み 第22回神経感染症学会 2017.10/13, 国内.
- 29) 水上拓郎, 野島清子, 蕎麦田理英子, 村田めぐみ, 栗林和華子, 松本千恵子, 佐藤結

- 子,鷺崎彩夏,佐々木永太,関洋平,古畑啓子,森本真弓,平舘裕希,松岡佐保子,夏目尊好,大隈和,内丸薫,佐竹正博. 抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリン製剤の開発.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20.千代田区、東京、国内.
- 30) 石垣知寛, 山崎聡, 内丸薫, 東條有伸, 中内啓光. アミノ酸依存性を利用した成人 T 細胞白血病(ATL)に対する新規治療レジメンの確率.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京、国内.
- 31) 平野光人, 今井陽一, 神保光児, 小川弥穂, 越智清純, 川俣豊隆, 横山和明, 大野伸広, 山野嘉久, 福田隆浩, 内丸薫, 東條有伸. 成人 T 細胞白血病リンパ腫患者の同種移植後に発症した慢性炎症性脱髄性多発神経炎.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京、国内.
- 32) 山岸誠, 堀真琴, 藤川大, 本間大輔, 安達宣明, 大杉剛生, 中野和民, 中島誠, 小林誠一郎, 岩永正子, 宇都宮與, 岡田誠治, 塚崎邦弘, 飛内賢正, 荒木一司, 渡邊俊樹, 内丸薫. EZH1/2 阻害による悪性リンパ腫のエピゲノム制御.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京、国内.
- 33) 中島誠, 渡邊真理子, 内丸薫, 堀江良一. CD30 シグナルにおけるリガンド・レセプター複合体の内在化と細胞内輸送. 第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京、国内.
- 34) 神保光児, 今井陽一, 小川弥穂, 平野光人, 越智清純, 川俣豊隆, 横山和明, 安井寛, 大野伸広, 内丸薫, 東條有伸. 成人 T 細胞白血病リンパ腫に合併した急性骨髄性白血病治療中のウイルス感染症の発症. 第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/21. 千代田区、東京、国内.
- 35) 藤重夫, 黒澤彩子, 稲本賢弘, 村田達教, 宇都宮與, 内丸薫, 山崎聡, 井上明威, 森内幸美, 崔日承, 緒方正男, 日高道弘, 山口拓洋, 福田隆浩. アグレッシブ ATL における同種造血幹細胞移植の意義を検討する臨床決断分析.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京、国内.
- 36) 今泉芳孝, 岩永正子, 野坂生郷, 伊藤薫樹, 石塚賢治, 宇都宮與, 戸倉新樹, 仲地佐和子, 下田和哉, 飛内賢正, 渡邊俊樹, 内丸薫, 塚崎邦弘. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (急性型・リンパ腫型) に対する治療と予後の実際に関する検討.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京、国内.
- 37) 四谷理沙, 平本貴史, 田垂敏, 宮本将平, 小原洋志, 鈴木早苗, 小林誠一郎, 永井悦子, 大田泰徳, 井上貴史, 岡原則夫, 佐々木えりか, 伊藤豊志雄, 内丸薫, 谷憲三朗. コモンマーモセットを用いた成人 T 細胞性白血病/リンパ腫病態モデルの作出.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/21. 千代田区、東京、国内.
- 38) 小川弥穂, 今井陽一, 平野光人, 神保光児, 越智清純, 川俣豊隆, 横山和明, 大野伸広, 福田隆浩, 内丸薫, 東條有伸. ATL 同種移植後単一臓器再発の臨床像. 第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京、国内.
- 39) 松尾朋博, 大庭康司郎, 佐藤克也, 宮田康好, 中村龍文, 酒井英樹. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に随伴する過活動膀胱におけるミラベグロンの効果. 第 69 回西日本泌尿器科学会, 2017 年 11

月 10 日, 国内.

- 40) 重久彩乃、堂園美香、谷口雄大、兒玉憲人、野妻智嗣、中村友紀、橋口昭大、松浦英治、高嶋博. HTLV-1 関連脊髄症に合併したネマリンミオパチーの 1 例. 第 221 回日本神経学会九州地方会 2018.3. 福岡市, 国内.

【社会活動】

- 1) 山野嘉久. 患者レジストリを活用した難病医療の充実と新薬開発の促進. 医療ビッグデータコンソーシアム 第 1 回ライブサイエンス部会. 2017 年 4 月 14 日, 国内.
- 2) 山野嘉久. 患者レジストリがもたらす難病医療の充実と新薬開発について. 中枢性尿崩症(CDI)の会総会・勉強会 難病医療の充実とネットワーク -患者登録サイト HAM ねっと-, 2017 年 6 月 25 日, 国内.
- 3) 山野嘉久. 難病患者さんの笑顔を目指して ~ 臨床と基礎の研究成果を活かした医師主導治験の軌跡 ~. 京都府立医科大学特別講義, 2017 年 7 月 11 日, 国内.
- 4) 山野嘉久. 医師主導治験の計画と実施 ~ 希少難病 HAM を例として ~. 愛媛大学医学部付属病院第 32 回創薬育薬セミナー. 2017 年 12 月 26 日, 国内.
- 5) 山野嘉久. HTLV-1 の基礎知識とキャリア妊産婦・患者への支援. 平成 29 年度 HTLV-1 母子保健感染予防対策研修会. 2018 年 1 月 23 日, 国内.
- 6) 山野嘉久. HTLV-1 母子感染予防対策について. 平成 29 年度神奈川県母子保健対策検討委員会. 2018 年 1 月 29 日, 国内.
- 7) 山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防と対

策. 平成 29 年度不妊・不育・HTLV-1 相談に関する研修. 2018 年 2 月 14 日, 国内.

- 8) 山野嘉久. HAM について. 第 2 回スマイルリボン全国大会. 2018 年 2 月 27 日, 国内.
- 9) 山野嘉久. HAM について. 第 2 回 HTLV-1 治療研究講演会. 2018 年 2 月 28 日, 国内.
- 10) 内丸薫. HTLV-1 と ATL について. 第 4 回埼玉血液疾患先進医療講演会, 2018/3/9, 浦和ロイヤルパインズホテル
- 11) 内丸薫. HTLV-1 感染症の現状とフローサイトメトリーを用いた HTLV-1 感染細胞の解析. 日本検査血液学会沖縄支部第 15 回学術集会, 2017/11/25, 琉球大学医学部.

A. 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

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 29 年度分担研究報告書

HAM 患者登録システム（HAM ねっと）を用いた HAM の疫学的解析

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

研究要旨 :

HAM は、極めて深刻な難治性希少疾患であり、患者の身体機能の長期予後ならびに生命予後の改善を目指して治療を行う上で情報が不足しており、診療ガイドラインが果たす役割は重要である。そこで本研究では、我々が構築した HAM 患者レジストリ（HAM ねっと）に登録された患者について、4 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 486 名、2 年目調査では 435 名、3 年目調査では 371 名、4 年目調査では 304 名、5 年目調査では 263 名のデータについて解析を行った。

HAM 登録患者の居住地の分布は、これまでに報告されている HTLV-1 キャリアの地方別分布と一致しており、HAM ねっとが全国からほぼ偏りなく HAM 患者を抽出できていることが示された。

HAM 登録患者の全死因の SMR を算出した結果、1.59（95%信頼区間（CI）: 0.99-2.40）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 22 名（男性 8 名、女性 14 名）の死因のうち、ATL は 4 名で二番目に多く、重要な死因の一つであると考えられた。また、観察期間中の ATL の発症率は 1000 人年あたり 2.81 と一般集団の HTLV-1 キャリアと比較しても高いことが示された。

4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。しかし、これまでにHAM登録患者のデータを用いた分析から、既存の排尿障害関連指標では自己導尿が必要な者が改善して評価されるなど、重症度が適切に評価できない問題点があることを明らかにしてきた。

そこで、本研究では、排尿障害の治療状態を加味した新たなHAM排尿障害重症度評価法を作成し、HAMねっとのデータをもとに信頼性と妥当性を検証してきた。まず、HAM排尿障害重症度Grade分類（HAM-BDSG）では、治療状態に応じて4つのGrade（Ⅰ：自己導尿の導入なし、Ⅱ：自己導尿を導入して自尿あり、Ⅲ：自己導尿を導入して自尿なし、Ⅳ：バルーン留置）に分類し、GradeⅠ、Ⅱについては、HAM排尿障害重症度スコア（HAM-BDSS:国際前立腺症状スコア（I-PSS）から6項目、過活動膀胱症状質問票（OABSS）から2項目を抽出）を算出し、蓄尿症状および排尿症状の重症度を評価した。自己導尿をしていないHAM-BDSG GradeⅠの患者を4年間追跡した結果、約9割がGradeⅠのままであった。また、4年間継続してHAM-BDSG GradeⅠの患者におけるHAM-BDSSの経年変化を検討することにより、自己導尿による影響を除いてもHAM-BDSSは5年目で改善していることが示された。HAM-BDSSの改善は排尿障害に対する薬物治療の効果による可能性も考えられることから、今後、排尿障害に対する投薬治療状況に関する情報を収集し、治療の有効性についても検討していく必要がある。

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を行った結果、ステロイド内服治療継続群では、未治療群と比較して4年後のOMDS Gradeが改善した割合が増加し、悪化した割合が減少する傾向が認められ、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。

HAM患者の指定難病の申請状況については、未申請者が約半数で、認定者が約3分の1であった。指定難病の認定要件であるOMDS Grade 5以上で未申請者のうち、身体障害者手帳の取得者が9割以上認められた。一方で、指定難病認定者の割合は、OMDS Grade 4、Grade 5で高く、4割を超えていた。OMDS Grade 4で指定難病に認定された者は、指定難病の認定要件であるBarthel Indexによる機能評価で認定されている可能性が示唆された。また、運動障害重症度が軽度のHAM患者では、身体障害者手帳2級以上の取得率が少ないことから、指定難病患者に対する医療費助成制度が重要な役割を果たしていると考えられた。

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ねっとに集積された様々な臨床疫学情報をもとに解析を進めていくことで、HAM患者の生命予後、身体機能の長期予後、重症度評価指標に関する情報、治療の有効性等に関する重要なエビデンスを提供可能であると考えられる。さらに、指定難病の臨床調査個人票のデータベースと連携して、HAMねっとで収集されていないBarthel Indexのデータを活用することにより、HAM患者の指定難病認定の現状を明らかにすることができるとともに、HAMの総合的な重症度評価法の開発などへの応用が期待できる。

A. 研究目的

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

そこで本研究では、HAM 患者登録システム (HAM ネット) を対象とし、(1) HAM ネットの運営を円滑かつ効率的に行うためのデータシステムの整備を進めること、(2) そのデータシステムを活用し前向き追跡調査で得られたデータを対象に分析を行い、登録時点の属性・特性を明らかにし、登録以降の推移を観察することで HAM 患者の臨床的特徴、症状の自然歴ならびに投薬状況を明らかにすること、(3) HAM 患者の予後、死亡に関しての知見を得る、とりわけ ATL 合併についての詳細な検討を行うこと、の三つを目的とした。

B. 研究方法

「HAM ネット事務局」を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内に設立し、全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者登録ウェブサイト「HAM ネット」(<http://hamtsp-net.com/>) を、2012 年 3 月に開設した。登録希望者は電話、Fax、または電子メールで登録資料の申し込みができるような体制を整えた。

登録者のリクルートには、様々な年代、地域、および環境の患者に対し本研究内容の情

報を効率的に提供することが必要不可欠である。そこで広報用チラシを作成し、1) 連携する全国規模の患者会、2) 本研究の分担研究者および研究協力者が診療する患者、3) 本研究班が主催する HAM 関連の講演会で講演資料と合わせて配布した。

本人の自由意思で参加を希望する患者には、「HAM ネット事務局」より、当該研究の目的、内容について記載された説明文書、同意文書および HAM の診断時期等を確認する登録票等の登録書類一式を郵送した。その後、書面での同意が得られ、かつ HAM と診断された患者であることを書類で確認できた者を被験者として登録し、看護師および CRC (clinical research coordinator) による電話での聞き取り調査を実施した。登録及び聞き取り調査は 2012 年 3 月 1 日から継続して行っており、第 1 回の聞き取り調査終了後、1 年を経過した対象者に対しては、随時第 2 回目の調査を行い、そのさらに 1 年後毎に 3 回目、4 回目、5 回目調査を行った。

なお、聞き取り調査を実施するにあたり、「聞き取り調査標準業務手順書」の手続きに従い、倫理的原則を理解して HAM の一般的な症状に対する臨床的判断基準に関する知識を備えた者が従事できるよう基準を定め聞き取りスタッフを指名して調査を実施した。調査の所要時間は約 45~60 分であり、質問内容は以下の通りであった。

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

行った。備考欄に上記項目に類する記載がある場合は、集計に加えた。ATLについてはその病型の聞き取りを行った。

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

C) IPEC-1 (高いほど歩行障害度が高い) ¹⁾

D) 納の運動障害重症度: OMDS (0~13、高いほど運動障害度が高い) ²⁾。OMDS の経年変化を評価する際は Grade1 から 2 および 2 から 1 への変動は「変化なし」とした。

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

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

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

H) HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS): HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、既存指標の排尿障害 8 項目を用いて新規に開発した(論文投稿中)。I-PSS から 6 項目、OABSS から 2 項目の計 8 項目を採用し、その合計得点を算出した。使用した項目は表に示した(表 13)。スコアは 0 点から 40 点まで分布し、得点が高いほど排尿障害が重症であることを表す。

I) HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG): HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、バルーン留置の場合に重症度 GradeIV、自己導尿をしていて自尿がない場合に重症度 GradeIII、自己導尿をしていて自尿がある者は重症度 Grade II、それ以外の者は重症度 Grade I と定義し、Grade I および II と定義された場合は、HAM-BDSS と合わせて HAM 患者の排尿障害重症度を表現することとした(図 4)。

J) N-QOL (夜間頻尿 QOL 質問票、100 点満点、各質問項目の素点(0~4 点)は高いほど QOL が低い。ただし、総得点は各質問回答

の点数を反転し、最も高い QOL が 100 点になるよう算出されており、総得点が高いほど QOL が高くなる) ⁶⁾

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

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

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 年目から 5 年目調査時点でのそれぞれ過去 1 年間の服薬治療状況。各項目の単純集計については「不明」を入れて集計を行った。

5 回分の聞き取り調査を行った者を対象に、1 年間で 1 度でも投薬治療があった場合をその年度に治療ありと定義したうえで、4 年間の治療状況と OMDS の変化との関連を検討した。治療と患者特性の関係を検討するにあたっては、各項目の「不明」およびそれに準ずる回答は、分析から除外した。

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、妊娠・出産

歴、移植歴等) 等も含む)。

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

本報告に際し、2012年3月1日から2016年12月31日までに調査が完了し得られたデータを対象に、入念なデータクリーニングを行った。2017年度中に、本期間中のデータを対象とした検討会を毎月実施し、研究責任者、研究分担者、聞き取り担当者、HAMねっと事務局スタッフ、データシステム担当者とで検討を行い、データの確認と検証、分析結果の確認と解釈、分析方針の検討を繰り返し、分析の正確性と妥当性を高めた。

分析対象

2012年3月1日から「HAMねっと」申し込みを開始し、2012年4月1日から2016年12月31日までに調査を行い、HAM患者491名のデータを得た(図1)。対象者が該当年度で死亡した場合、聞き取り調査が困難であったり調査協力を断ったりしたなどの理由で調査出来ない場合、認知症疑いの場合、調査が完了していない場合などは分析対象から除外した。さらに書面のみによる調査を分析対象から除外した

結果、1回目分析対象者は486名、2回目分析対象者は435名、3回目分析対象者は371名、4回目分析対象者は304名、5回目分析対象者は263名であった。1回目から5回目までの5調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は257件であった。

死亡例の分析並びにATL発症率計算の際には、書面のみによる調査や調査が完了していない場合でも観察期間を定義できるため分析対象に含めることとし、488名を対象とした。

指定難病認定申請状況に関連する分析では、一度でも聞き取り調査が行われた者から死亡が確認された者を除いた467名を対象に各々の最新調査回のデータセットを作成して分析を行った。すなわち、過去5回調査をした者については5回目の調査結果を、過去3回調査をした者については3回目の調査結果を対象とした。さらに、指定難病申請状況と他の項目を合わせて分析するにあたっては、HAM以外で指定難病を申請し認定された1名、疾患不明で認定されている1名および指定難病申請状況が不明であった78名を対象から除外し、406名を対象にした。

分析方法

名義尺度の独立性の検定には χ^2 乗検定とフィッシャーの正確確率検定、2群の平均値の比較はt検定、3群以上の平均値の比較には一元配置分散分析を行った。経年比較には対応のあるt検定もしくは反復測定による一元配置の分散分析を行いその後の多重比較はBonferroni法を用いた。統計分析はIBM SPSS Statistics 22、R version 3.4.2を用い、有意水準は両側5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会にて承認された(承認番号:第2044

号) 同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性の排除等について説明し、書面による同意を得た。

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

C. 研究結果

(A) HAM ねっと登録状況

2012 年 3 月に開設した HAM ねっとへの登録状況は、2017 年度末時点で申込者数 641 名、登録者数 535 名であった。なお、申込者のうち、対象外とみなされたものは、12 名であった。年度ごとの登録者数の推移をみると、2012 年度 318 名、2013 年度 353 名、2014 年度 409 名、2015 年度 467 名、2016 年度 494 名、2017 年度 535 名と順調に増加している (図 A)。過去の報告では、全国 HAM 患者は 3000 名と推計されている⁸⁾ことから、全国 HAM 患者約 6 人に 1 人という非常に多くの HAM 患者が HAM ねっとに登録していると考えられる。

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

(B) HAM ねっと登録患者の死亡状況 (488 名対象)

HAM ねっと登録患者で観察期間中に死亡が確認された者は 22 (男性 8、女性 14) 名であり、死亡時平均年齢は 69.1 (男性 68.1、女性 69.7) 歳、死因は肺炎が 5 名 (男性 2 名、女性 3 名)、ATL が 4 名 (男性 1 名、女性 3 名)、老衰が 2 名 (男性 1 名、女性 1 名)、大腸癌が 2 名 (女性 2 名)、膀胱癌が 2 名 (男性 1 名、女性 1 名)、心臓病・心不全が 2 名 (男性 2 名) であり、食道癌 (男性 1 名)、舌癌 (女性 1 名)、腎不全 (女性 1 名)、肺塞栓症 (女性 1 名)、急性胃腸炎 (女性 1 名) がそれぞれ 1 名であった (表 1)。

(C) HAM ねっと登録患者の標準化死亡比 (463 名対象)

2016 年 12 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2016 年 12 月 31 日までに 2 時点の観察期間を定義できる患者について、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分析対象者は 463 名 (女性 75.2%) であった。

観察期間中の死亡数は 22 (男性 8、女性 14) 名、観察期間 (人年) は 1450.6 (男性 370.8、女性 1079.8)、間接法による SMR (95%信頼区間(CI)) は 1.59 (0.99-2.40)、男性 1.26 (0.55-2.49)、女性 1.86 (1.02-3.12) であった (表 2)。

(D) HAM ねっと登録時点の属性・特徴 (486 名対象)

486 名の性別は、男性 25.3%、女性 74.7% であり、平均年齢は 62.0 (± 10.7) 歳であった。平均発症年齢は 44.8 (± 14.9) 歳、発症から診断までに平均で 7.7 (± 8.6) 年が経過していた。平均罹病期間は 17.1 (± 11.6) 年であった。初発症状としては歩行障害が全体の 81.1%と最も多く、次いで排尿障害

(41.8%)、下肢の感覚障害(15.0%)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 47.4%、 $p<0.01$)。登録患者の中で輸血歴のある者は 19.5%であり、1986 年以前の輸血歴のある者は 15.3%であった。排尿障害については排尿に時間がかかるか投薬を行っている者が 62.7%で最多、排便障害については薬が必要な者が 68.0%で最多であった。足のしびれは 47.0%の患者が常にあり、足の痛みは 22.3%の患者が常にあると回答し、時々ある者も含めると 42.9%が足の痛みを訴えていた(表 3)。

(E) 既往歴・合併症 (486 名対象)

既往歴では骨折のある者が 23.0%で最多であり、内訳では足の骨折(9.7%)、圧迫骨折(7.8%)、手の骨折(6.2%)、その他の骨折(5.6%)、脊椎骨折(1.0%)の順であった。骨折を除いた上位 3 つは、帯状疱疹(12.8%)、ぶどう膜炎(3.9%)、結核(2.7%)であった(表 4)。

1 年目調査時点における合併症を見ると、ぶどう膜炎は 6.8%、関節リウマチは 2.5%、シェーグレン症候群は 2.5%、骨折は 2.5%の有病率であった。

(F) HAM ねっと登録患者の ATL 発症率 (457 名対象)

2016 年 12 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2016 年 12 月 31 日までに 2 時点の観察期間を定義できる患者について、ATL 発症率を人年法により求めた。観察開始前に ATL を発症していた患者 6 名は算出から除外し、457 名を対象とした。

観察期間中の ATL 新規発症は 4 例であり、男性 1 名、女性 3 名であった。病型は急性型 1 名(50 代)、リンパ腫型 2 名(2 例とも 60 代)、くすぶり型が 1 名(70 代)であった。観察期間(人年)は 1423.8(男性 366.8、女性 1057.1)であり、ATL 発症率は 1000 人

年あたり 2.81 であり、そのうち Aggressive ATL(急性型およびリンパ腫型 ATL) 発症率は 1000 人年あたり 2.11 であった(表 5)。

なお、観察期間中に ATL を発症した 4 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。くすぶり型の 1 例は、ATL 発症前からステロイド内服治療を受けており、ATL 発症後もステロイド内服治療を継続していた。リンパ腫型の 1 例は、調査以前にステロイド治療経験があり、初回調査時点ではステロイド内服治療は行っておらず、ATL 発症前後でのステロイド内服治療状況は不明であった。リンパ腫型、急性型の 2 例は、ステロイド内服治療経験はなかった。

(G) ATL 合併患者の特徴 (486 名対象)

ATL 合併の有無別に 1 年目調査時点での特徴を表 6 にまとめた。1 年目～5 年目の調査のいずれかの時点で HAM と ATL を合併していた症例は 10 例(2.1%) 観察された。病型は、急性型 1 名、リンパ腫型 2 名、くすぶり型 5 名、病型不明が 2 名であった。初発症状で排尿障害を訴える者が ATL 合併なし群では 4 割を超える一方、ATL 合併あり群では初発症状で排尿障害を訴える者は 1 名(10%)であった。ATL 患者の家族歴がある者は ATL 合併例中 1 例(10%)であった。

ATL 発症前にステロイド内服治療を実施していたのが 10 例中 4 例であった(表 7)。

ATL 合併患者 10 名のうち、4 名が死亡し 4 名とも死因は ATL(病型は、急性型 1 名、リンパ腫型 2 名、病型不明が 1 名)であった。

(H) 納の運動障害重症度 (OMDS) (486 名対象、257 名対象)

1 年目～5 年目の各調査時点での OMDS の状況を表 8 に示した。最頻値は 1 年目から 5 年目にかけていずれも Grade 5 であり次いで Grade 6 であった。(表 8、図 2)。

4年間継続追跡群 257 名について OMDS Grade を検討したところ、Grade 6 以下では患者が経年的に減少傾向にある一方、Grade 7 以上では患者が経年的に増加する傾向を示した。(図 3)。

4年間継続追跡群の OMDS の経年変化は、毎年有意に Grade 平均値は上昇し、1年あたり 0.10~0.23 ほど上昇していた。1年目から 5年目にかけては 0.61 (95%CI : 0.39-0.83) 上昇していた (表 9)。

1年目調査時と 5年目調査時の OMDS の推移を表 10 に示した。4年後も OMDS が変わらない者が 161 名 (62.6%) であり、悪化した者が 88 名 (34.2%)、改善した者が 8 名 (3.1%) であった。Grade ごとの悪化割合は、1年目 Grade 4 で 32.3%、Grade 5 で 23.5%、Grade 6 で 37.7%、Grade 7 で 47.4%、Grade 8 で 37.5% が悪化していた。

(I) HAQ による ADL の状況 (486 名対象、257 名対象)

1年目~5年目の各調査時点での HAQ-DI の平均得点を表 11 に示した。

4年間継続追跡群 257 名の経年変化を検討したところ、HAQ-DI の平均値は有意に 1年目より 2年目、3年目が高く、さらに 4年目、5年目が高くなっていた (表 12)。

(J) HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG) と HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS) (486 名対象)

図 4 に示す手順に従い、HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG) を定義し、Grade I、II について表 13 に示す HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS) を算出した。

1年目~5年目の各調査時点での HAM-BDSG の Grade 別人数と Grade I、II での HAM-BDSS の基本統計量を表 14 に示した。また、1年目の HAM-BDSG Grade I、II に

ついて HAM-BDSS の分布を確認するためヒストグラムを描画した (図 5、図 6)。HAM-BDSG の Grade の経年変化を 1年毎にクロス集計によって確認し、1年目から 5年目への経年変化も確認した (表 15~19)。

Grade を定義するためには、バルーン留置の有無、自己導尿の有無、自己導尿の際の自尿の有無を正確に把握する必要がある。今回用いたデータでは、特に 1年目、2年目において Grade を定義できない Grade 不明のケースが多く見られたことを考慮し、Grade の経年変化の検討では 4年目と 5年目の関連 (表 18) を確認し、さらに 1年目から 5年目への変化の確認のため表 19 を参照した。4年目から 5年目にかけて Grade I から悪化した者は 5%程度で、Grade II から改善した者と悪化した者はそれぞれ 1名ずつ、Grade III から改善した者は 4名で悪化した者が 3名いることが確認された。1年目から 5年目にかけての変化では、1年目に Grade III、IV と定義されるケースが欠損している事に注意が必要であるが、Grade I のまま変化しない者が 90.3%、Grade I から II に進行した者が 5.5%、III に進行した者が 1.2%、IV に進行した者が 3% 観察され、Grade II の 2名は 5年目にも Grade II のままであった。

(K) 排尿障害関連指標 (468 名対象、257 名対象、176 名対象)

排尿障害状況が「他人の管理が必要」である者を除外して、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOL の 4 指標それぞれについて、1年目~5年目の各調査時点の平均得点を算出し、表 20 に示した。

さらに、4年間継続追跡群について、排尿障害状況が「他人の管理が必要」である者を除外して、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOL の 4 指標それぞれについて、経年比較を行った結果を表 21 に示した。OABSS は 5年目と他の年との比較におい

て有意に得点が低下していた($p<0.001$)。I-PSS では 5 年目の得点が、3 年目以外の他の年との比較で有意に低かった(1-5 年目、4-5 年目 $p<0.001$ 、2-5 年目 $p=0.048$)。

4 年間継続追跡群のうち 1 年目に HAM-BDSG が Grade I である者を対象に、HAM-BDSS と、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOL の 4 指標それぞれについて比較を行った結果を表 22 に示した。なお、HAM-BDSS は同一 Grade での比較に意味があるため、HAM-BDSS の比較に際しては 1 年目から 5 年目まですべて Grade I である者を対象とした。その結果、HAM-BDSS は 2, 3, 4 年目と比較し 5 年目で有意に低下しており、OABSS については 5 年目の得点が他の年と比較して有意に低下しており、I-PSS については 2-5 年目 ($p=0.046$)、4-5 年目 ($p=0.002$) の比較で 5 年目の得点が有意に低く、N-QOL については 2-3 年目 ($p=0.036$) の比較で 3 年目の総得点が有意に低かった。

(L) 排尿障害状況の経年変化 (257 名対象)

1 年目から 2 年目、2 年目から 3 年目、3 年目から 4 年目、4 年目から 5 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 23～表 26 に示した。また、4 年間の推移を確認するため、1 年目から 5 年目の排尿障害状況の変化を表 27 に示した。

1 年目から 5 年目にかけての変化をみると、1 年目に「問題ない」と回答した者で 5 年目も「問題ない」のままである者は 5 名 (31.3%) へと減少していた。「時間がかかる/投薬している」状態が持続している者は 87.5%、「自己導尿が必要」状態が持続している者は 89.7%であった。他人の管理が必要な者は 5 年目も全員が他人の管理が必要であった。1 年目と比較し、5 年目において排尿障害状況が改善している者は 257 人中

4 名 (1.6%) であり、悪化している者は 35 名 (13.6%) であった。

(M) 服薬の状況 (486 名対象)

1 年目～5 年目調査時点の治療状況を表 28 に示した。ステロイド内服治療について、1 年目 (初回調査時点) で内服している者は 41.8%であり、2 年目～5 年目調査で過去 1 年間にステロイド内服治療を行っていた者は、それぞれ 48.3%、50.4%、50.7%、47.9%であった。同様に 2 年目～5 年目調査において過去 1 年間の治療状況をみると、ステロイドパルス療法を受けていた者は年間 3.6%～7.6%、インターフェロン投与を受けていた者は年間 2.6%～3.4%であった。

(N) 薬剤併用の状況 (486 名対象)

1 年目～5 年目調査時点の薬剤併用状況を表 29 に示した。2 年目～5 年目調査で過去 1 年間の治療状況をみると、何らかの治療を行っている者の中ではステロイド内服のみの者が最も多く、年間で 40.7%～46.1%であった。ステロイドパルスのみの者は 0.7%～1.4%、インターフェロンのみの者は 1.0%～1.6%であった。2 治療を併用している者のうちステロイド内服とステロイドパルスを併用している者は 3.0%～5.7%、ステロイドとインターフェロンを併用している者は 1.4%～1.6%であった。

なお、ステロイド内服、ステロイドパルス、インターフェロンのいずれも行っていない者は、年間で 46.2%～48.7%であった。

(O) 調査開始前後のステロイド治療状況 (257 名対象)

4 年間調査継続者における調査開始前後のステロイド治療状況について、調査開始前にステロイド内服を行っていた者は 71.2%であった。調査開始後の治療状況について、割合の高い順に、ステロイド内服をしていな

い者 44.7%、4年間ステロイド治療を継続した者 42.8%であった（表 30）。

(P) 4年間のステロイド治療状況と患者特性（198名対象）

4年間調査継続者かつインターフェロン治療を行っていない者における、4年間のステロイド治療状況と患者特性について分析した（表 31）。4年間ステロイド治療を継続した者は 48.0%、4年間ステロイド治療を行わなかった者は 52.0%であった。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 Grade5 への移行年数が 2年以下の急速進行型を示す者の割合が 27.4%と、未治療群の 12.6%よりも有意に高かった。

さらに、4年間調査継続者のうち初回調査時点までのステロイド治療状況と患者特性について分析した（表 32）。初回調査時点までにステロイド治療をしていた者は 74.4%、ステロイド治療をしていなかった者は 25.6%であった。ステロイド治療をしていた者はしていなかった者に比べ、有意に発症から診断までの年数が短く、運動障害重症度（OMDS）が高く、初発症状の歩行障害が多かった。排尿障害、足のしびれ、足の痛みについても差が見られた。

(Q) 4年間のステロイド内服と OMDS の変化（198名対象）

4年間調査継続者かつインターフェロン治療を行っていない者における、4年間のステロイド内服と OMDS の変化について分析した。ステロイド内服治療状況と OMDS Grade の 1年目から 5年目の変化との関連を検討したところ、悪化している者は 4年間治療なし群で 35.0%、治療継続群で 29.5%であり、改善した者は治療なし群で 0%、治

療継続群で 6.3%であった（ $p=0.028$ ）（表 33）。

(R) 初回調査時点におけるステロイド治療の詳細（203名対象、167名対象）

初回調査時点におけるステロイド内服の薬剤別用量を調査した。初回調査時点にステロイド内服ありの者のうち、プレドニソロンを内服していた者は 89.7%であった（表 34）。

初回調査時点におけるステロイド内服治療の一日あたり使用量（プレドニソロン換算）を算出した。初回調査時のステロイド治療における使用用量は、平均値が 7.4mg/day、中央値が 5.0mg/day であった。ばらつきが大きく、最大用量は 30.0mg/day であった。5mg/day の者が全体の約 3割であり、10mg/day 以下の者で約 9割を占めた（表 35、図 7）。

(S) 調査開始前後のステロイドパルス治療状況（257名対象）

4年間調査継続者における調査開始前後のステロイドパルス治療状況を調査した（表 36）。調査開始前にステロイドパルス治療を行っていた者は 34.6%であった。調査開始後、一度もステロイドパルス治療を行わなかった者は 88.7%であり 4年間治療継続した者は 2.7%であった。

(T) ステロイドパルスの治療状況と患者特性（232名対象）

4年間調査継続者のうちインターフェロン治療を行っていない者における、初回調査でのステロイドパルスの治療状況と患者特性について分析した（表 37）。4年間調査継続者かつインターフェロン治療を行っていない者のうち、初回調査時点にステロイドパルス治療を行っていたのは 3名であった。ステロイドパルス治療を行っていた者は、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、罹病期間が短い傾向が認められた。

さらに、4年間調査継続者のうち、初回調査時点までのステロイドパルス治療経験の有無と患者特性について分析した（表 38）。初回調査時点までにステロイドパルス治療経験のある者は 89 名であった。ステロイドパルス治療経験があった者は、発症年齢が高く、発症から診断までの年数や罹病期間が短く、急速進行群である割合が有意に高かった。

(U) 4年間のステロイドパルス治療と OMDS の変化 (252 名対象)

4年間調査継続者における、4年間のステロイドパルス治療と OMDS の変化について分析した（表 39）。1年目から5年目にかけてステロイドパルス治療経験が全くない群（228名）と観察期間中にステロイドパルス治療経験が一度でもある群（24名）とで、OMDS Grade の変化との関連を検討した。ステロイドパルス治療経験があり OMDS Grade が改善した者は 1 名（4.2%）で、悪化した者が 6 名（25.0%）であった。治療経験のなかった者との有意な差はみられなかった。

(V) 調査開始前後のインターフェロン治療状況 (257 名対象)

4年間調査継続者における調査開始前後のインターフェロン治療状況を調査した（表 40）。4年間調査継続者のうち、初回調査前にインターフェロン治療を行っていた者は 41.6%であった。調査開始後、インターフェロン治療を行わなかった者が 93.8%を占めた。

(W) インターフェロンの治療状況と患者特性 (138 名対象)

4年間調査継続者かつ初回調査時点ステロイド治療を行っていない者における、初回

調査でのインターフェロンの治療状況と患者特性について分析した（表 41）。4年間調査継続者かつ初回ステロイド治療者を除いた者のうち、1年目（初回調査時点）においてインターフェロン治療を行っている者は 6 名であった。発症年齢、発症から診断までの年数、罹病期間、OMDS Grade 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。

さらに、4年間調査継続者のうち、初回調査時点までのインターフェロン治療経験の有無と患者特性について分析した（表 42）。初回調査時点までにインターフェロン治療経験のある者は 107 名であった。インターフェロン治療経験があった者は、治療経験がなかった者と比較して発症年齢、発症から診断までの年数、罹病期間、急速進行群の割合に有意な差がなかった。

(X) 4年間のインターフェロン治療と OMDS の変化 (253 名対象)

4年間調査継続者における、4年間のインターフェロン治療と OMDS の変化について分析した（表 43）。1年目から5年目にかけてインターフェロン治療経験が全くない群（241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 Grade の変化との関連を検討した。インターフェロン治療経験があり OMDS Grade が改善した者は 0 名で、悪化した者が 7 名（58.3%）であった。

(Y) SF-36 による健康関連 QOL の検討 (291 名対象)

1年目調査時と4年目調査時に取得した、SF-36 の下位スコアを比較検討した（表 44）。PF は 1 年目、4 年目調査ともに得点が著しく低かった。また、BP は有意に悪化しているが、GH、VT、MH は有意に良好化していた。

(Z) 最新調査回における患者の属性 (467 名対象)

1 度でも調査が行われた者のうち、2016 年 12 月 31 日までに死亡が確認されなかった者の、最新調査回における属性について分析した。分析対象 467 名のうち、男性 24.8%、女性 75.2%であった (表 45)。年代は 60 代が最多で 37.9%を占め、60 代以上で 71.7%を占めた (表 46)。

居住地域は九州・沖縄地方 43.7%、関東地方 22.3%、関西地方 13.7%の順に多かった (表 47)。都道府県別では、鹿児島県 12.8%、福岡県 10.3%、神奈川県 8.1%の順に分布していた (表 48)。

OMDS は Grade 5 が 31.9%、Grade 6 が 17.1%、Grade 4 が 13.3%と、Grade 4 ~6 で 62.3%を占めた (表 49、50)。

身体障害者手帳の取得状況は、1 級 11.8%、2 級 50.5%であった。身体障害者手帳を持っていない、または申請中である者は 20.6%であった (表 51)。

(AA) 指定難病の性年代別申請状況 (467 名対象、405 名対象)

最新調査回では、指定難病について、未申請 50.7%、認定されている者 33.4% (HAM で認定されている者 33.0%)、申請中 1.5%、不認定 1.5%、不明 12.8%であった (表 52)。

以降、HAM 以外での認定者、不明の者を除いた 405 名で分析を行った。男性は未申請 67.7%、認定 29.3%、女性は未申請 55.6%、認定 40.8%であった (表 53)。年代別にみると、およそどの年代でも同様の分布となっていた (表 54)。

対象者の居住地域について、関東地方の者のうち未申請 58.4%、認定 36.0%、関西地方の者のうち未申請 56.7%、認定 40.0%、九州・沖縄地方の者のうち未申請 59.3%、認定

37.9%であり、未申請者、認定者の割合は地方による偏りはみられなかった (表 55、56)。

(AB) 指定難病申請状況と OMDS および身体障害者手帳の取得状況 (405 名対象)

OMDS Grade 0~4 の者のうち指定難病について未申請 59.0%、認定 33.7%であり、OMDS 5~8 の者のうち未申請 57.3%、認定 40.5%、OMDS 9~13 の者のうち未申請 63.3%、認定 33.3%であった (表 57)。OMDS Grade 0~3 に比較して、OMDS Grade 4、Grade 5 では、指定難病認定者の割合がそれぞれ 42.6%、45.4%と高かった (表 58)。

身体障害者手帳なし、または申請中の者のうち、指定難病について未申請 58.2%、認定 32.9%であった。身体障害者等級 1 級の者のうち、指定難病について未申請 59.6%、認定 38.3%であり、身体障害者等級 2 級の者のうち、指定難病について未申請 63.0%、認定 34.1%であった。これに対して、身体障害者等級 3 級~6 級の者のうち、指定難病について未申請 44.3%、認定 55.7%と認定者の割合が高かった (表 59)。

指定難病未申請者に着目し、OMDS 別に身体障害者手帳の取得状況を分析すると、OMDS 0~4 ではなし、または申請中が 65.3%で最多、OMDS 5~8 では 2 級が 66.7%で最多、OMDS 9~13 では 2 級が 65.8%で最多であった (表 60)。

なお、指定難病未申請でかつ身体障害者手帳も取得していない者は患者全体の約 1 割であり、そのうち OMDS 0~4 の者が多かった (表 59、60)。

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 4 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 ねつとに登録された HAM 患者における全死因の SMR を算出した結果、1.59 (95%CI: 0.99-2.40) と高く、男性の SMR が 1.26 (95%CI: 0.55-2.49) であるのに対して、女性の SMR は 1.86 (95%CI: 1.02-3.12) と有意に高かった (表 2)。本研究で算出した HAM 患者の SMR の結果から、HAM 患者の生命予後が一般人口と比較して不良であることが示された。

観察期間中に死亡が確認された HAM 登録患者は 22 名の死因 (表 1) についてみると、ATL は 4 名であり、肺炎に次いで 2 番目に多く、HAM 患者の死因として重要であると考えられた。また、4 年間の観察期間中の ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.81 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)⁹⁻¹¹⁾ と比較しても高いことが示された。そのうち、生命予後が不良な Aggressive ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.11 であり、ATL が HAM 患者の死因の上位であることに影響していると考えられた。

このように HAM 患者の診療において、ATL の発症リスクに関する注意喚起が必要であり、今後、ATL 発症リスクの高い HAM 患者のスクリーニング方法の確立が重要であると考えられた。また、ATL 発症前にステロイド内服治療を実施していたのは 10 例中 4 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。

4 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 9、表 12)。OMDS の Grade が改

善せず悪化していた患者の割合は 34.2% を占めており (表 10)、1 年目調査時の OMDS Grade4、5 の患者では 4 年間で約 20~30% の者が悪化していたのに対し、Grade6~8 の患者では 4 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。

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 割以上であった。4 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、1 年目調査時点で問題ないと回答した者のうち、5 年目調査時点でも問題ないと回答した者の割合は 31.3% と減少していた。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 1 割は 4 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。HAM 登録患者全体の 3 割の患者は自己導尿が必要な状態であった (表 27)。

HAM 患者の QOL 向上のためには、9 割以上の患者が有している排尿障害症状に対して適切な診療が行われることが重要である。そのためには、排尿障害の重症度を客観的かつ定量的に評価できる指標が必要であるが、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、HAM 患者の排尿障害について、既存の 4 つの排尿障害関連指標 (OABSS、I-PSS、ICIQ-SF、N-QOL) を用いて評価してきた。これまでに、OABSS、I-PSS といった既存の排尿障害関連指標では、自己導尿が必要な者が、排尿に時間がかかるあるいは投薬している者に比較して改善して評価され、排尿障害の重症度を適切に評価できない問題点が明らかになった。

そこで、排尿障害の治療状態を加味した新たな HAM の排尿障害重症度評価法を作成した。まず、HAM 排尿障害重症度 Grade 分

類 (HAM-BDSG) では、治療状態に応じて 4 つの Grade (I : 自己導尿の導入なし、II : 自己導尿を導入して自尿あり、III : 自己導尿を導入して自尿なし、IV : バルーン留置) に分け (図 4)、Grade I、II については、I-PSS 質問票から 6 項目、OABSS 質問票から 2 項目を抽出し、HAM ねっとのデータを用いて信頼性と妥当性を検証した HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS) (表 13) を算出し、蓄尿症状と排尿症状の重症度について評価した。自己導尿をしていない HAM-BDSG Grade I の患者を 4 年間追跡した結果、約 9 割が Grade I のままであった (表 19)。また、1 年目調査時点から継続して Grade I の患者では、5 年目調査時点の HAM-BDSS は 2~4 年目調査時点に比較して有意に改善していた (表 22)。

一方、4 年間継続追跡群で排尿障害関連指標の経年変化を検討した結果、OABSS は 2 年目調査以降で経年的に改善し、5 年目調査は 1~4 年目よりも有意に改善が認められた。また、I-PSS は 5 年目調査時点では 1, 2, 4 年目に比較して有意に改善がみられた (表 21)。さらに、1 年目から 5 年目まで継続して HAM-BDSG Grade I の患者においても、5 年目調査時点の OABSS は 1~4 年目よりも有意に低下するなど、排尿障害関連指標の改善が認められた (表 22)。

このように HAM-BDSG Grade I の患者で自己導尿による影響を除いて排尿障害の経年変化を評価したところ、排尿障害が 5 年目に改善しており、何らかの排尿障害に対する投薬治療が有効であった可能性も示唆された。今後、HAM の排尿障害に対する投薬治療状況に関する情報を収集し、治療効果について検討していく必要がある。

HAM 患者における治療状況について、2 年目~5 年目の調査においてステロイド内服治療を行っている者の割合は 40~50% と多く、ステロイドパルス療法を受けた者の割

合は 10%未満、インターフェロン治療を受けた者の割合は 5%未満であった (表 28)。

HAM に対するステロイド内服治療の有効性について、HAM の治療実態に関する多施設共同の後ろ向きコホート研究の実施により、ステロイド維持療法患者は無治療患者と比較して有意に長期予後が良いことが明らかにされたところである¹²⁾。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 31)、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 4 年後の OMDS Grade の変化を検討した結果、ステロイド内服治療継続群では未治療群と比較して、OMDS Grade が改善した割合が増加し、悪化した割合が減少する傾向が認められた (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。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約 3 割存在することから、ステロイド治療を補完する新薬開発研究の推進も重要である。

最新調査回のデータを用いて HAM 患者の居住地域を集計した結果、居住地域は九州・沖縄地方 43.7%、関東地方 22.3%、関西地方 13.7%の順に多かった (表 47)。HAM ねっと患者の居住地域とこれまでに報告されている HTLV-1 キャリアの地方分布とを比較した。HAM ねっと患者 (表 47) と HTLV-1 キャリア⁸⁾の地域別割合はそれぞれ、北海道地方で 3.2%と 2.6%、東北地方で 6.2%と 4.3%、関東地方で 22.3%と 17.7%、中部地方で 6.2%と 7.6%、関西地方で 13.7%と

15.9%、中国・四国地方で 4.7%と 6.2%、九州・沖縄地方で 43.7%と 45.7%でよく類似していた。このことから、「HAM ねっと」は全国から偏りなく HAM 患者を抽出しているレジストリであることが示唆された。

HAM ねっと登録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集計し検討を行った。最新調査回での HAM 患者の指定難病の申請状況については、未申請者が約半数で、認定者が約 3 分の 1 であった (表 52)。

指定難病における HAM の重症度に関する認定要件は、OMDS Grade 5 以上か Barthel Index で 85 点以下である。そこで、OMDS Grade 別に指定難病の申請状況を確認したところ、OMDS Grade 5 以上であっても未申請者が半数以上であった (表 57)。

OMDS Grade 5 の指定難病認定者の割合は 45.4%と多く、さらに Grade 4 の認定者の割合も 42.6%と高かった (表 58)。OMDS Grade 4 でも指定難病に認定されている者については、Barthel Index による機能評価で認定されている可能性が考えられた。しかし、HAM ねっと登録患者に対する年 1 回の聞き取り調査では、Barthel Index を調査していない。今後、指定難病の臨床調査個人票のデータベースと連携して、Barthel Index のデータを活用することにより、指定難病の認定の現状が明らかになることが期待できる。

一方、HAM ねっと登録患者における身体障害者手帳取得者の割合については、1 級が約 1 割、2 級が半数であり、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約 8 割であった (表 51)。また、指定難病未申請で身体障害者手帳を取得している者は約 8 割であった (表 59)。身体障害者等級が 1 級、2 級に比較して、障害が軽度の 3 級～6 級の方が指定難病の未申請者の割合は減少し、認定者の割合が多かった。

さらに、指定難病の未申請者における身体障害者手帳取得状況を OMDS Grade 別に 3 群に分けて検討したところ、OMDS Grade 0～4 の者では約 35%が身体障害者手帳を取得していたのに対し、OMDS 5～8 の者では約 90%が、OMDS 9～13 の者では 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 60)。

以上のことから、すでに身体障害者手帳 1 級および 2 級を取得している場合、指定難病の医療費助成申請の必要性が低いことが示唆された。一方で、運動障害重症度が軽症の OMDS Grade 4 や身体障害等級 3 級～6 級の患者で指定難病の認定者の割合が多かったことから、軽症の HAM 患者に対する医療費助成制度として、指定難病は重要な役割を果たしていると考えられた。

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 4 年間の追跡調査を実施した。

HAM 登録患者の全死因の SMR は 1.59 と高く、とくに女性の SMR は 1.86 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。

ATL は、観察期間中に 4 名の死亡が認められ、死因として二番目に多かった。また、観察期間中の ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.81 であり、一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率と比較しても高いことが明らかとなった。HAM 患者の生命予後を考える上で ATL の発症は重要な問題の一つであり、ATL 発症リスクの高い患者のスクリーニング方法の確立と ATL 発症予防法の開発が求められる。

HAM 患者の適切な治療方法の選択および治療効果の判定において、HAM の主要症状である運動障害および排尿障害重症度の客観的かつ定量的な指標が必要である。

このうち、排尿障害重症度について、患者の約 3 割を占める自己導尿を導入した者では、既存の排尿障害関連指標が改善して評価されるなど重症度が適切に評価できない問題点が明らかになった。そこで、本研究では HAM に特化した排尿障害重症度評価法として、HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG: 自己導尿やカテーテル留置といった治療状態に応じて Grade I~IV に分類) と HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS: I-PSS と OABSS から計 8 項目を抽出して蓄尿および排尿症状を評価) を組み合わせて、新たに治療状態を加味した重症度評価法を作成した。

4 年間継続して自己導尿をしていない HAM-BDSG Grade I の患者における HAM-BDSS の経年変化から、自己導尿による影響を除いても HAM-BDSS は 5 年目で改善していることが明らかとなった。HAM-BDSS の改善が排尿障害に対する薬物治療の効果による可能性も考えられ、今後、排尿障害に対する投薬治療状況に関して収集した情報をもとに、治療の有効性について検討していく必要がある。

HAM 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、前向きコホート観察研究を行った結果、ステロイド内服治療継続群では未治療群と比較して、4 年後の OMDS Grade が改善した割合が増加し、悪化した割合が減少する傾向が認められた。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。

HAM 患者の指定難病の申請・認定状況を調査した結果、OMDS Grade 4、Grade 5 の認定者の割合はそれぞれ 42.6%、45.4% と高かった。OMDS Grade 4 で指定難病に認定された者は、指定難病の認定要件である

Barthel Index による機能評価で認定されている可能性が示唆された。また、運動障害重症度が軽度で身体障害者手帳 2 級以上の取得が困難な HAM 患者において、指定難病患者に対する医療費助成制度が重要な役割を果たしていると考えられた。

HAM 登録患者の居住地の分布は、これまでに報告されている HTLV-1 キャリアの地方別分布とよく類似していた。このように HAM 患者レジストリである HAM ねっとは、全国からほぼ偏りなく HAM 患者を抽出できており、HAM ねっとデータシステムに集積されていく様々な臨床疫学情報について、今後も解析を進め、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。さらに、指定難病の臨床調査個人票のデータベースと連携して、HAM ねっとで収集されていない Barthel Index のデータを活用することにより、指定難病の認定の現状を明らかにでき、HAM 患者の総合的な重症度評価法の開発などが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimaru K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y., Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy., *N Engl J Med*, 378(6), 529-538, 2018
- 2) 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*, 14(4), 1084-1094, 2017

案. 佐藤知雄、八木下尚子、玉木慶子、井上永介、長谷川大輔、新谷奈津美、長谷川泰弘、坪井義夫、高田礼子、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 29 年度合同班会議, 2018 年 1 月 19 日, 国内.

2. 学会発表

- 1) Phase 1/2a study of Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). Yamano Y, Sato T, A. Coler-Reilly, Yanagisawa N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimaru K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y. XXIII World Congress of Neurology, 20 September 2017, 国内.
- 2) 臨床経過とバイオマーカーに基づく HAM の疾患活動性分類基準の提案. 長谷川大輔, 八木下尚子, 井上永介, 新谷奈津美, 高田礼子, 長谷川泰弘, 佐藤知雄, 山野嘉久. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 19 日, 国内.
- 3) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新たな運動障害重症度評価指標の提案. ポスター. 八木下尚子, 佐藤知雄, 長谷川大輔, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 18~20 日, 国内.
- 4) HAM 患者レジストリを活用した低用量経口プレドニゾロン維持療法の有効性と安全性に関する検討. ポスター. 佐藤知雄, 井上永介, 八木下尚子, 新谷奈津美, 長谷川大輔, 高田礼子, 山野嘉久. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017 年 8 月 18~20 日, 国内.
- 5) HAM の新しい疾患活動性分類基準の提

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

H. 引用文献

- 1) Martin F et al., Cyclosporin A proof of concept study in patients with active, progressive HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 6:e1675, 2012.
- 2) 山野嘉久ら, HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. *日本臨牀*. 70: 705-713, 2012.
- 3) 山口脩ら, 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会. 過活動膀胱診療ガイドライン. *日排尿会誌* 16: 225-252, 2005.
- 4) 後藤百万ら, 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF. *日神因勝会誌* 12: 227-231, 2001.
- 5) 本間之夫ら, International Prostate Symptom Score と BPH Impact Index の日本語訳の言語的妥当性に関する研

- 究. 日泌尿会誌 93: 669-680, 2002.
- 6) 吉田正貴ら, Nocturia Quality of Life Questionnaire(N-QOL)の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿会誌 20:317-324, 2009.
- 7) Wolfe F et al., The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 15: 1480, 1988.
- 8) 山口一成, 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成 20 年度~22 年度 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 総合研究報告書, 2011.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Coler-Reilly ALG et al., Effectiveness of daily prednisolone to slow progression of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a multicenter retrospective cohort study. *Neurotherapeutics* 14: 1084-1094, 2017.

図 A : HAM ネット登録者数の推移

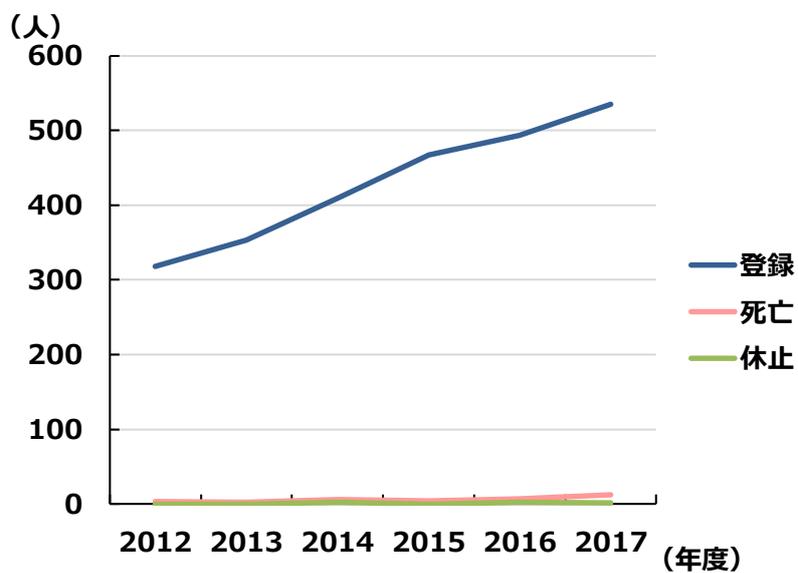


図 B : HAM ネット聞き取り調査達成状況

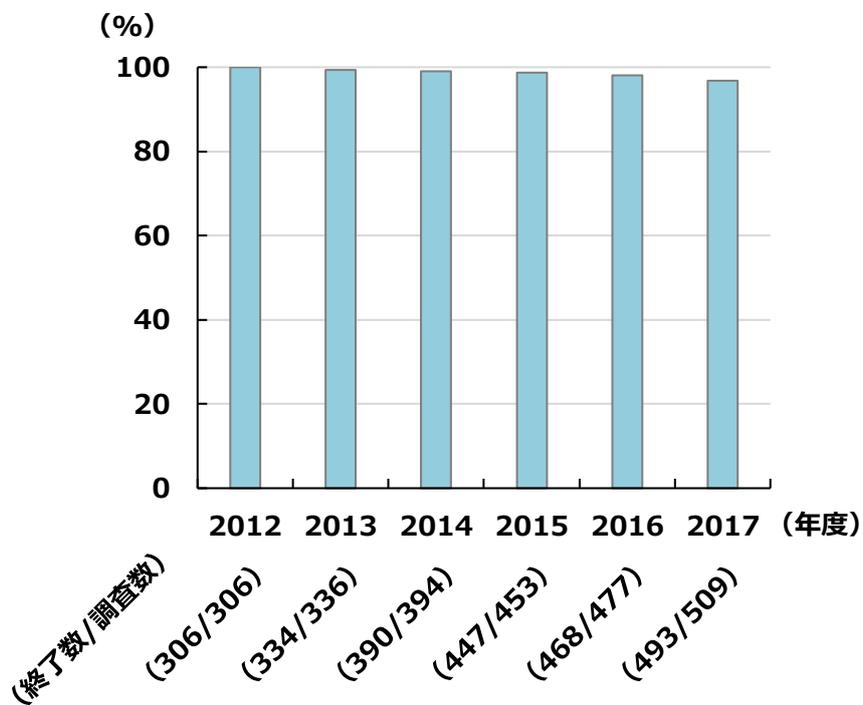


図 1 : 分析対象者決定フロー

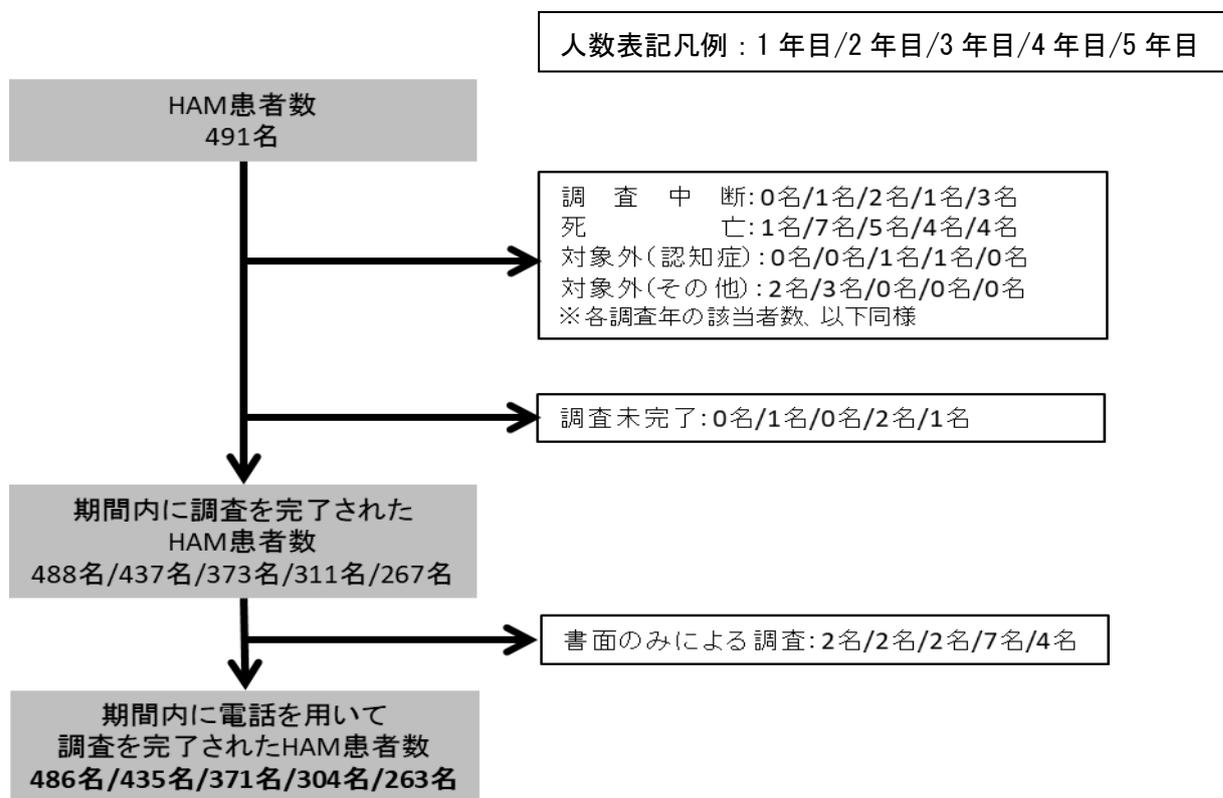


表 1 : 死因集計 (n=22)

死因	男性	女性	合計
肺炎	2	3	5
ATL	1	3	4
老衰	1	1	2
大腸癌	0	2	2
膀胱癌	1	1	2
心臓病・心不全	2	0	2
食道癌	1	0	1
舌癌	0	1	1
腎不全	0	1	1
肺塞栓症	0	1	1
急性胃腸炎	0	1	1

表 2 : HAM ねっと登録患者の死亡と標準化死亡率、SMR (n=463)

	人数	死亡数	観察期間 (人年)				粗率 (10万人年)		標準化死亡率			SMR		
			合計	25%値	50%値	75%値	標準集団	HAMねっと	推定値	95%下限	95%上限	推定値	95%下限	95%上限
Total	463	22	1450.6	725.5	1435	1470	1029.4	1516.6	1010.6	553.9	1692.3	1.59	0.99	2.40
Male	115	8	370.8	758.5	1448	1487	1092.0	2157.3	922.7	393.5	1832.3	1.26	0.55	2.49
Female	348	14	1079.8	722.8	1432.5	1464	969.9	1296.6	1094.0	431.5	2280.5	1.86	1.02	3.12

表 3 : HAM ねつと登録患者の属性・特徴 (n=486)

	男性	女性	合計	p 値	検定
n(%)	123(25.3%)	363(74.7%)	486(100.0%)		
年齢(平均±SD)	62.6±10.4	61.7±10.8	62.0±10.7	0.437	a
発症年齢(平均±SD)	45.5±15.6	44.6±14.6	44.8±14.9	0.592	a
発症から診断までの年数(平均±SD)	7.6±8.8	7.8±8.5	7.7±8.6	0.840	a
罹病期間(平均±SD)	17.1±12.3	17.1±11.4	17.1±11.6	0.967	a
OMDS(平均±SD)	5.6±2.5	5.8±2.3	5.7±2.3	0.353	a
病型					
急速進行群	22(17.9%)	73(20.1%)	95(19.5%)	0.591	b
初発症状					
歩行障害	106(86.2%)	288(79.3%)	394(81.1%)	0.094	b
排尿障害	31(25.2%)	172(47.4%)	203(41.8%)	0.000	b
下肢の感覚障害	17(13.8%)	56(15.4%)	73(15.0%)	0.667	b
その他	32(26.0%)	102(28.1%)	134(27.6%)	0.655	b
HAM 家族歴					
第 1 度親近者以内	15(12.5%)	30(8.5%)	45(9.5%)	0.200	b
ATL 家族歴					
第 1 度親近者以内	8(6.7%)	19(5.4%)	27(5.7%)	0.605	b
輸血歴	15(12.4%)	78(21.9%)	93(19.5%)	0.022	b
うち 1986 年以前	13(10.7%)	60(16.9%)	73(15.3%)	0.107	b
排尿障害					
問題なし	12(9.8%)	27(7.5%)	39(8.0%)	0.047	b
時間がかかる/投薬している	87(70.7%)	217(59.9%)	304(62.7%)		
自己導尿	22(17.9%)	103(28.5%)	125(25.8%)		
他者管理	2(1.6%)	15(4.1%)	17(3.5%)		
排便障害					
問題なし	38(30.9%)	68(18.8%)	106(21.9%)	0.038	b
薬が必要	76(61.8%)	254(70.2%)	330(68.0%)		
自己浣腸	8(6.5%)	34(9.4%)	42(8.7%)		
他者管理	1(0.8%)	6(1.7%)	7(1.4%)		
足のしびれ					
なし	45(36.6%)	117(32.3%)	162(33.4%)	0.687	b
時々ある	23(18.7%)	72(19.9%)	95(19.6%)		
常にある	55(44.7%)	173(47.8%)	228(47.0%)		
足の痛み					
なし	82(66.7%)	195(53.9%)	277(57.1%)	0.036	b
時々ある	22(17.9%)	78(21.5%)	100(20.6%)		
常にある	19(15.4%)	89(24.6%)	108(22.3%)		

a: 対応のない t 検定、b: カイ二乗検定

表 4 : HAM ねつと登録患者の既往歴・合併症 (n=486)

	既往歴		合併症									
	1 年目(n=486)		1 年目(n=486)		2 年目(n=435)		3 年目(n=371)		4 年目(n=304)		5 年目(n=263)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
C 型肝炎	9	(1.9%)	7	(1.4%)	8	(1.8%)	15	(4.0%)	14	(4.6%)	13	(4.9%)
B 型肝炎	6	(1.2%)	1	(0.2%)	2	(0.5%)	9	(2.4%)	8	(2.6%)	7	(2.7%)
結核	13	(2.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
帯状疱疹	62	(12.8%)	4	(0.8%)	4	(0.9%)	5	(1.3%)	5	(1.6%)	12	(4.6%)
ぶどう膜炎	19	(3.9%)	33	(6.8%)	35	(8.0%)	27	(7.3%)	21	(6.9%)	23	(8.7%)
ATL	6	(1.2%)	6	(1.2%)	6	(1.4%)	7	(1.9%)	7	(2.3%)	5	(1.9%)
シェーグレン症候群	2	(0.4%)	12	(2.5%)	11	(2.5%)	14	(3.8%)	13	(4.3%)	11	(4.2%)
間質性肺炎	1	(0.2%)	3	(0.6%)	2	(0.5%)	3	(0.8%)	4	(1.3%)	5	(1.9%)
関節炎	5	(1.0%)	3	(0.6%)	3	(0.7%)	3	(0.8%)	2	(0.7%)	2	(0.8%)
関節リウマチ	2	(0.4%)	12	(2.5%)	12	(2.8%)	5	(1.3%)	12	(3.9%)	11	(4.2%)
骨折	112	(23.0%)	12	(2.5%)	39	(9.0%)	35	(9.4%)	27	(8.9%)	41	(15.6%)
(内訳) 圧迫骨折	38	(7.8%)	5	(1.0%)	13	(3.0%)	16	(4.3%)	10	(3.3%)	20	(7.6%)
(内訳) 手の骨折	30	(6.2%)	0	(0.0%)	1	(0.2%)	3	(0.8%)	2	(0.7%)	1	(0.4%)
(内訳) 足の骨折	47	(9.7%)	5	(1.0%)	17	(3.9%)	11	(3.0%)	10	(3.3%)	16	(6.1%)
(内訳) 脊椎骨折	5	(1.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(0.3%)	0	(0.0%)
(内訳) その他骨折	27	(5.6%)	2	(0.4%)	8	(1.8%)	7	(1.9%)	6	(2.0%)	8	(3.0%)

合併症について、1 年目は調査時点で「合併している」と回答した件数を、2 年目以降は前回調査から調査時点までの過去 1 年で「合併している」と回答した件数を集計した。

表 5 : 観察期間中のと ATL 発症例数、ATL 発症率 (n=457)

	男性	女性	全体
分析対象(例)	114	343	457
観察期間平均値(年)	3.22	3.08	3.12
観察期間中央値(年)	3.96	3.92	3.93
観察人年(人年)	366.8	1057.1	1423.8
期間中 ATL 発症例(例)	1	3	4
ATL 発症率(1000 人年)	2.73	2.84	2.81

表 6 : ATL 合併群と合併無し群の 1 年目調査時点での HAM 患者特性 (n=486)

度数		ATL 合併		p 値	検定
		無 n=476 (97.9%)	有 n=10 (2.1%)		
性別(%)	女性	355(74.6%)	8(80%)	0.696	a
年齢(平均±SD)		62.0±10.8	60.7±8.1	0.706	a
発症年齢(平均±SD)		44.9±14.9	41.9±13.3	0.528	a
発症から診断までの年数(平均±SD)		7.8±8.6	5.5±7.3	0.406	a
罹病期間(平均±SD)		17.0±11.6	18.8±12.4	0.637	a
OMDS(平均±SD)		5.8±2.3	4.8±2.9	0.196	b
初発症状(%)	歩行障害	387(81.3%)	7(70%)	0.367	b
	排尿障害	202(42.4%)	1(10%)	0.040	b
	下肢の感覚障害	71(14.9%)	2(20%)	0.656	b
	その他	131(27.5%)	3(30%)	0.862	b
HAM 家族歴	第 1 度親近者以内	44(9.2%)	1(10%)	0.858	b
ATL 家族歴	第 1 度親近者以内	26(5.5%)	1(10%)	0.719	b
輸血歴(%)		91(19.1%)	2(20%)	0.907	b
	うち 1986 年以前(%)	73(15.3%)	0(0.0%)	0.373	c

a:対応のない t 検定、b:カイ二乗検定、c:フィッシャーの正確確率検定

1 年目～5 年目の調査のいずれかで「ATL を合併している」と回答した者を合併ありとした。

表 7 : ATL 発症前のステロイド内服治療 (n=486)

		ステロイド内服治療歴			合計	
		有	無	不明/無回答		
ATL 合併	無	n	320	130	26	476
		%	67.2%	27.3%	5.5%	100.0%
	有	n	4	5	1	10
		%	40.0%	50.0%	10.0%	100.0%
合計	n	324	135	27	486	
	%	66.7%	27.8%	5.6%	100.0%	

フィッシャーの正確確率検定、 $p=0.159$

ATL 合併有は ATL 発症以前の治療歴、ATL 合併無は調査開始前の治療歴を示す。

表 8 : 納の運動障害重症度 (OMDS) (5 年分、n=486)

	1 年目 (n=486)		2 年目 (n=435)		3 年目 (n=371)		4 年目 (n=304)		5 年目 (n=263)	
	平均±SD		平均±SD		平均±SD		平均±SD		平均±SD	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0. 歩行、走行ともに異常を認めない	4	0.8%	4	0.9%	1	0.3%	1	0.3%	1	0.4%
1. 走るスピードが遅い	5	1.0%	4	0.9%	4	1.1%	2	0.7%	2	0.8%
2. 歩行異常(つまづき、膝のこわばり)あり、かけ足可	19	3.9%	11	2.5%	10	2.7%	7	2.3%	5	1.9%
3. かけ足不能、階段昇降に手すり不要	18	3.7%	19	4.4%	15	4.0%	8	2.6%	2	0.8%
4. 階段昇降に手すりが必要、通常歩行に手すり不要	70	14.4%	58	13.3%	39	10.5%	30	9.9%	29	11.0%
5. 片手によるつたい歩き	166	34.2%	140	32.2%	115	31.0%	97	31.9%	77	29.3%
6. 片手によるつたい歩き不能:両手なら 10m 以上可能	86	17.7%	80	18.4%	62	16.7%	52	17.1%	47	17.9%
7. 両手によるつたい歩き5m 以上、10m 以内可	26	5.3%	29	6.7%	31	8.4%	25	8.2%	21	8.0%
8. 両手によるつたい歩き5m 以内可	28	5.8%	30	6.9%	36	9.7%	24	7.9%	27	10.3%
9. 両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可	23	4.7%	19	4.4%	16	4.3%	16	5.3%	14	5.3%
10. 四つばい移動不能、いざり等移動可	21	4.3%	24	5.5%	25	6.7%	28	9.2%	19	7.2%
11. 自力では移動不能、寝返り可	5	1.0%	4	0.9%	3	0.8%	4	1.3%	5	1.9%
12. 寝返り不可能	4	0.8%	3	0.7%	3	0.8%	3	1.0%	5	1.9%
13. 足の指も動かさない	11	2.3%	10	2.3%	11	3.0%	7	2.3%	9	3.4%

表 9 : OMDS の経年変化 (4 年間継続追跡群、n=257)

	n	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目		5 年目	
		平均	SD								
OMDS	257	5.86	2.23	6.09	2.36	6.23	2.34	6.33	2.39	6.47	2.44

繰り返し測定による一元配置の分散分析、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<5 年目と数値が上昇 (1 年目・2 年目 p<0.01、2 年目・3 年目 p<0.05、3 年目・4 年目 p<0.05、4 年目・5 年目 p<0.01)

図 2 : 納の運動障害重症度 (n=486、人数)

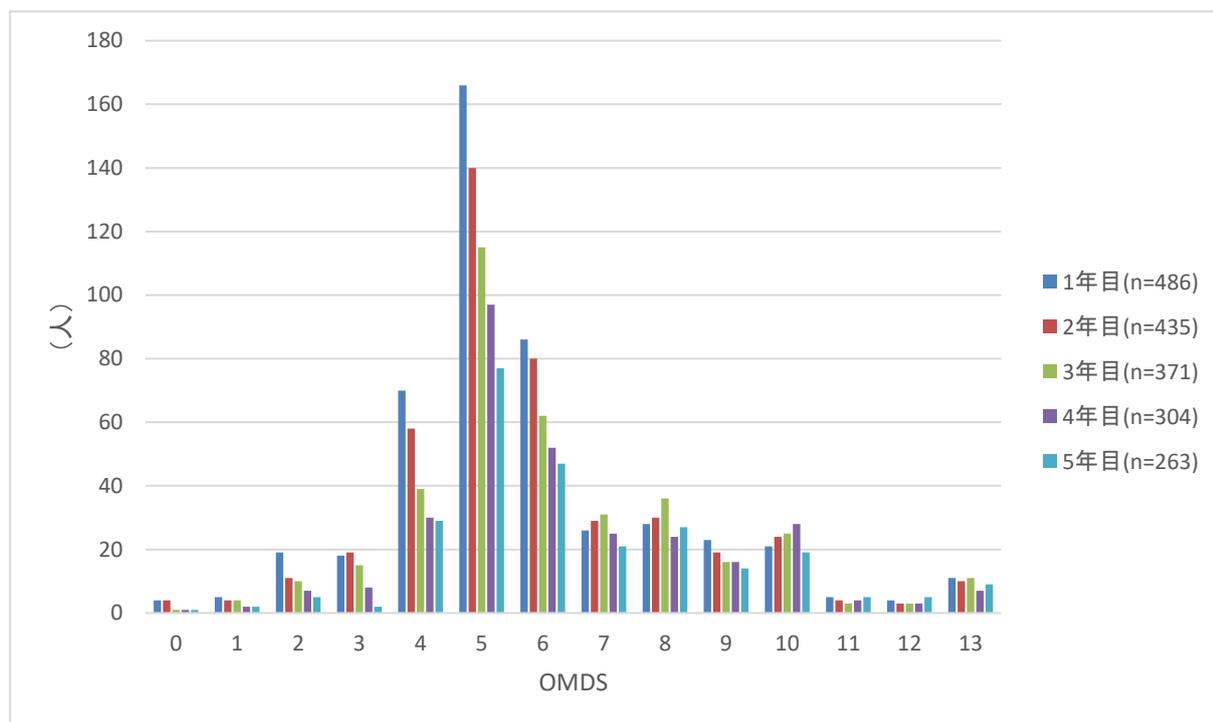


図 3 : 納の運動障害重症度 (4年間継続追跡群 n=257、パーセント)

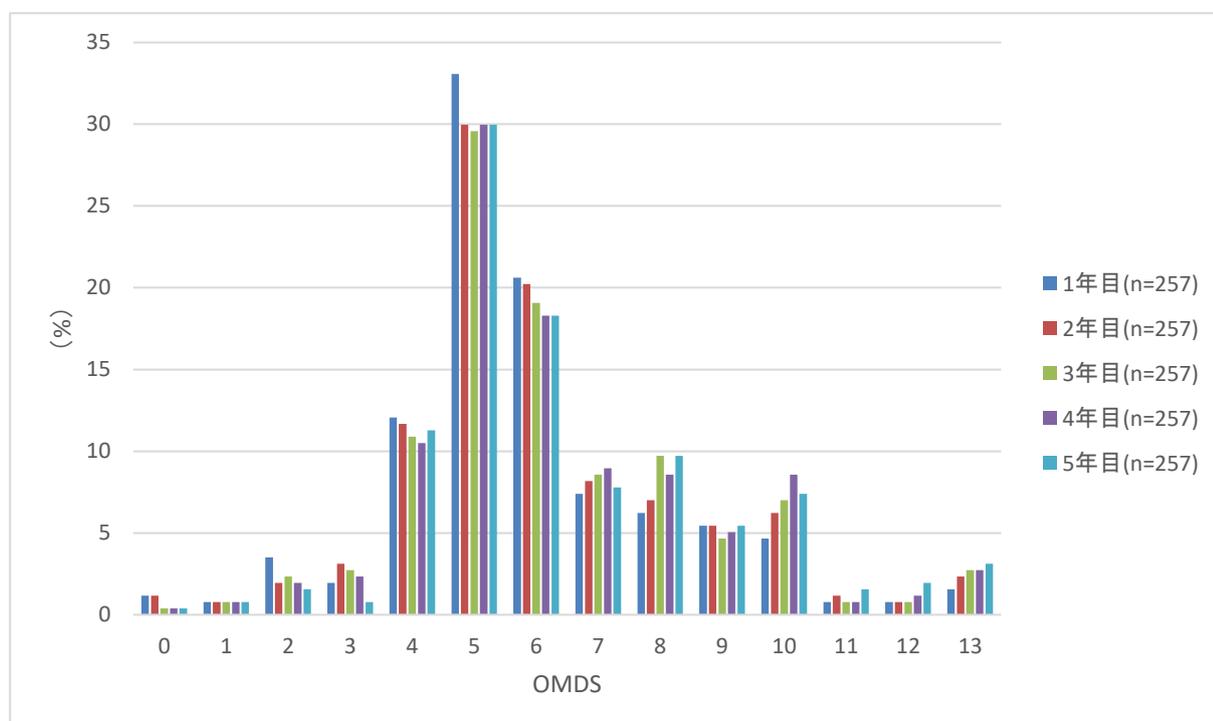


表 10 : 1年目調査時の OMDS と 5年目調査時の OMDS の関連 (n=257)

表 11 : HAQ による ADL の状況 (5年分、n=486)

1年目調査時の OMDSのグレード	5年目調査時のOMDSのグレード														合計
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
n	1				1										3
%	33.3%				33.3%										100.0%
n		2													2
%		100.0%													100.0%
n			3		5	1									9
%			33.3%		55.6%	11.1%									100.0%
n				2	2	1									5
%				40.0%	40.0%	20.0%									100.0%
n					21	8	1								31
%					67.7%	25.8%	3.2%								100.0%
n						64	11	5	4						85
%						75.3%	12.9%	5.9%	4.7%						100.0%
n			1			1	32	7	6	4	1				53
%			1.2%			1.9%	60.4%	13.2%	11.3%	7.5%	1.9%				100.0%
n					1	2	7	6	1	2					19
%					5.3%	10.5%	36.8%	31.6%	5.3%	10.5%					100.0%
n					1	1	8	3	2	2	1				16
%					6.3%	6.3%	50.0%	18.8%	12.5%	6.3%	6.3%				100.0%
n						1	6	6	6	1					14
%						7.1%	42.9%	42.9%	7.1%	7.1%					100.0%
n							8	8	1	1	2				12
%							66.7%	66.7%	8.3%	8.3%	16.7%				100.0%
n							1	1	1	1	1				2
%							50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%				100.0%
n								2	2	2	2				2
%								100.0%	100.0%	100.0%	100.0%				100.0%
n											4				4
%											100.0%				100.0%
n	1	2	4	2	29	77	47	20	25	14	19	4	5	8	257
%	0.4%	0.8%	1.6%	0.8%	11.3%	30.0%	18.3%	7.8%	9.7%	5.4%	7.4%	1.6%	1.9%	3.1%	100.0%

	1 年目 (n=485)		2 年目 (n=435)		3 年目 (n=371)		4 年目 (n=304)		5 年目 (n=263)	
	平均	SD								
HAQ-DI	1.13	0.69	1.18	0.68	1.21	0.68	1.28	0.67	1.32	0.68

表 12 : HAQ による ADL の経年変化 (4 年間継続追跡群、n=257)

	n	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目		5 年目	
		平均	SD								
HAQ-DI	257	1.13	0.66	1.22	0.66	1.21	0.64	1.29	0.66	1.31	0.67

繰り返し測定による一元配置の分散分析、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、5 年目) であった。(2 年目と 3 年目、4 年目と 5 年目以外のペアで $p < 0.001$)

表 13 : HAM 排尿障害重症度スコア (HAM-BDSS) (8 項目)

出典	質問	選択肢とスコア					
		0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点
I-PSS Q1	この1ヶ月の間、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	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
I-PSS Q2	この1ヶ月の間に、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	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
I-PSS Q3	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	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
I-PSS Q5	この1ヶ月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
I-PSS Q6	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	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
I-PSS Q7	この1ヶ月の間に、夜寝てから朝起きるまでにふつう何回くらい尿をするために起きましたか	0回	1回	2回	3回	4回	5回以上
OABSS Q3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	なし	週に1回より少ない	週に1回以上	1日1回くらい	1日2回~4回	1日5回以上
OABSS Q4	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すか	なし	週に1回より少ない	週に1回以上	1日1回くらい	1日2回~4回	1日5回以上

図 4 : HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) のアルゴリズム

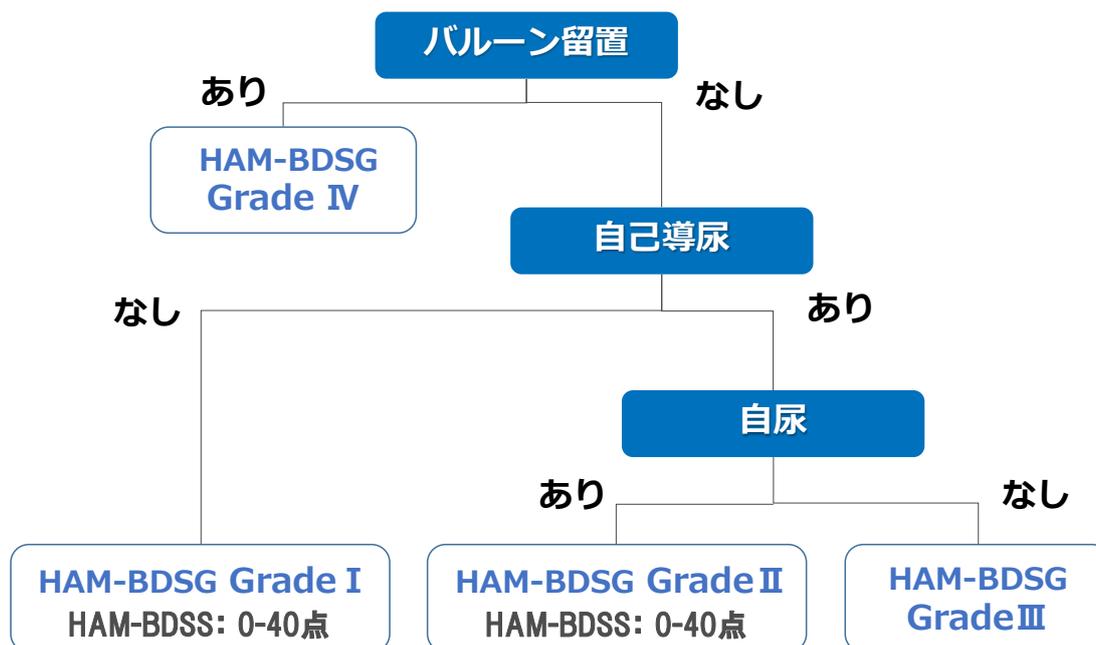


表 14 : 1~5 年目での HAM-BDSG Grade と Grade I、II での HAM-BDSS 基本統計量 (n=486)

		1 年目 (n=486)	2 年目 (n=435)	3 年目 (n=371)	4 年目 (n=304)	5 年目 (n=263)	
Grade I	度数	有効	339	299	239	192	156
		欠損値	0	0	0	0	0
	HAM-BDSS	平均値	18.6	19.2	19.1	19.5	17.4
		中央値	19.0	20.0	20.0	20.0	18.0
		標準偏差	9.6	9.4	9.5	9.8	9.9
		最小値	0	0	0	0	0
		最大値	40	39	39	39	40
Grade II	度数	有効	18	15	48	38	42
		欠損値	0	0	0	0	0
	HAM-BDSS	平均値	16.2	15.3	14.0	13.6	12.1
		中央値	17.5	14.0	14.5	13.5	11.5
		標準偏差	7.9	9.6	8.8	8.1	9.2
		最小値	1	3	1	2	1
		最大値	32	32	33	32	31
Grade III	度数	11	15	61	57	37	
Grade IV	度数	2	1	3	3	13	
Grade 不明	度数	116	105	20	14	15	

図 5 : 1年目の HAM-BDSG Grade I での HAM-BDSS のヒストグラム (n=339)

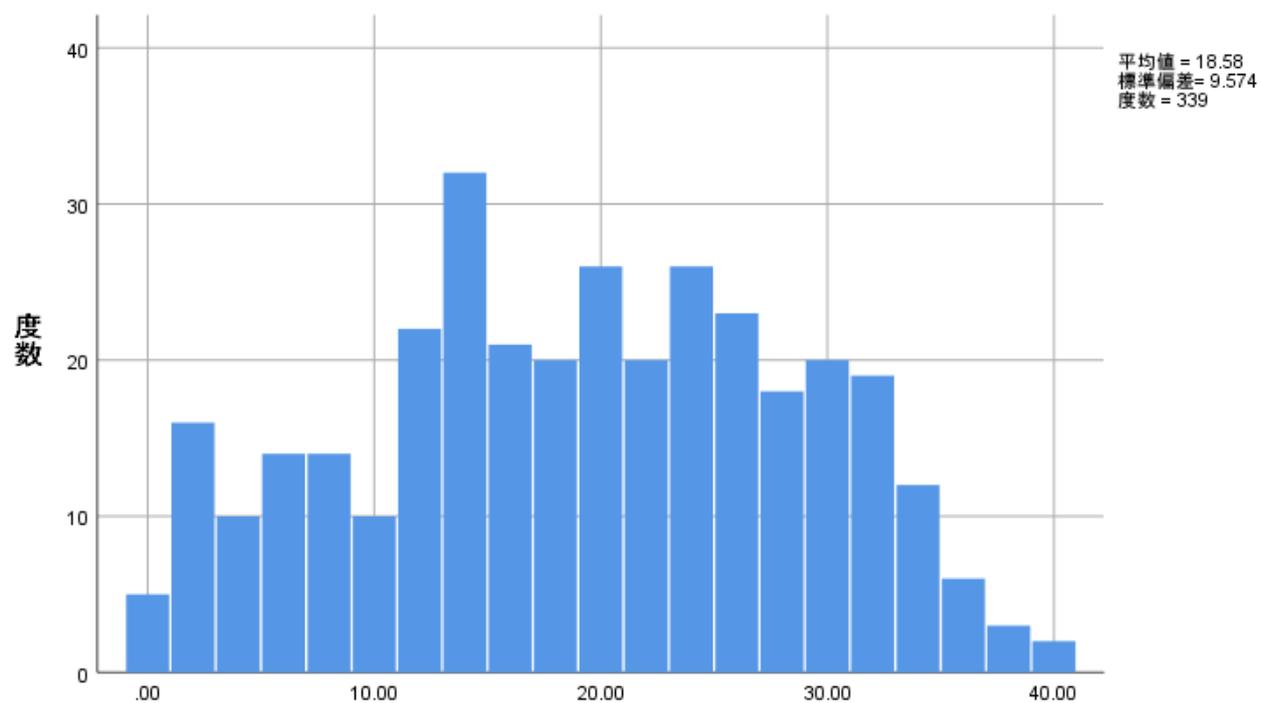


図 6 : 1年目の HAM-BDSG Grade II での HAM-BDSS のヒストグラム (n=18)

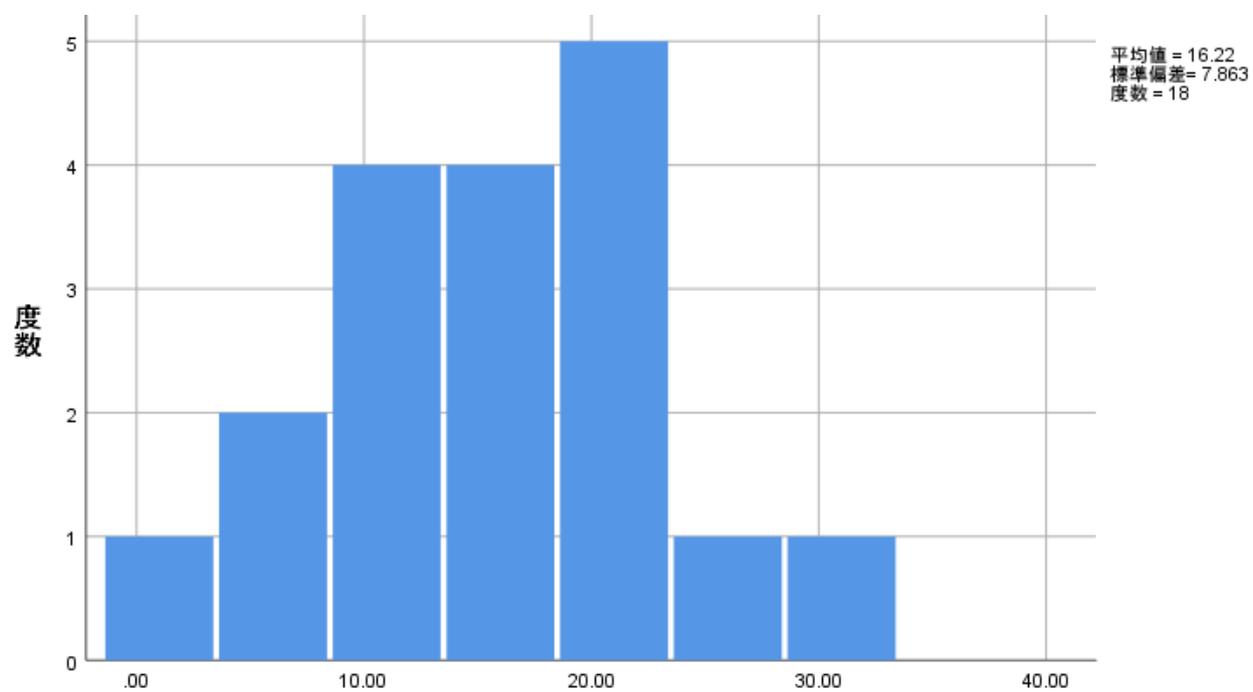


表 15 HAM 排尿障害重症度 (HAM-BDSG) の 1 年目と 2 年目の関連 (n=319)

		HAM-BDSG (2 年目)				合計	
		Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV		
HAM-BDSG (1 年目)	Grade I	n	295	2	0	0	297
		%	99.3%	0.7%	0.0%	0.0%	100.0%
	Grade II	n	1	12	0	0	13
		%	7.7%	92.3%	0.0%	0.0%	100.0%
	Grade III	n	0	0	8	1	9
		%	0.0%	0.0%	88.9%	11.1%	100.0%
合計	n	296	14	8	1	319	
	%	92.8%	4.4%	2.5%	0.3%	100.0%	

Grade 不明を除いて集計。

1 年目 GradeIV の患者については、2 年目に追跡できず欠損。

表 16 HAM-BDSG の 2 年目と 3 年目の関連 (n=261)

		HAM-BDSG (3 年目)				合計	
		Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV		
HAM-BDSG (2 年目)	Grade I	n	236	3	1	1	241
		%	97.9%	1.2%	0.4%	0.4%	100.0%
	Grade II	n	0	9	0	1	10
		%	0.0%	90.0%	0.0%	10.0%	100.0%
	Grade III	n	0	0	9	1	10
		%	0.0%	0.0%	90.0%	10.0%	100.0%
合計	n	236	12	10	3	261	
	%	90.4%	4.6%	3.8%	1.1%	100.0%	

Grade 不明を除いて集計。

2 年目 GradeIV の患者については、3 年目に追跡できず欠損。

表 17 HAM-BDSG の 3 年目と 4 年目の関連 (n=283)

		HAM-BDSG (4 年目)				合計	
		Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV		
HAM-BDSG (3 年目)	Grade I	n	185	2	1	0	188
		%	98.4%	1.1%	0.5%	0.0%	100.0%
	Grade II	n	2	35	3	0	40
		%	5.0%	87.5%	7.5%	0.0%	100.0%
	Grade III	n	3	0	51	1	55
		%	5.5%	0.0%	92.7%	1.8%	100.0%
合計	n	190	37	55	1	283	
	%	67.1%	13.1%	19.4%	0.4%	100.0%	

Grade 不明を除いて集計。

3 年目 GradeIV の患者については、4 年目に追跡できず欠損。

表 18 HAM-BDSG の 4 年目と 5 年目の関連 (n=239)

		HAM-BDSG (5 年目)				合計	
		Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV		
HAM-BDSG (4 年目)	Grade I	n	153	6	0	2	161
		%	95.0%	3.7%	0.0%	1.2%	100.0%
	Grade II	n	1	32	0	1	34
		%	2.9%	94.1%	0.0%	2.9%	100.0%
	Grade III	n	0	4	37	3	44
		%	0.0%	9.1%	84.1%	6.8%	100.0%
合計	n	154	42	37	6	239	
	%	64.4%	17.6%	15.5%	2.5%	100.0%	

Grade 不明を除いて集計。

4 年目 GradeIV の患者については、5 年目に追跡できず欠損。

表 19 HAM-BDSG の 1 年目と 5 年目の関連 (n=167)

		HAM-BDSG (5 年目)				合計	
		Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV		
HAM-BDSG (1 年目)	Grade I	n	149	9	2	5	165
		%	90.3%	5.5%	1.2%	3.0%	100.0%
	Grade II	n	0	2	0	0	2
		%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
合計	n	149	11	2	5	167	
	%	89.2%	6.6%	1.2%	3.0%	100.0%	

Grade 不明を除いて集計。

1 年目 Grade III および IV の患者については、5 年目に追跡できず欠損。

表 20 : 排尿障害関連指標 (5 年分、n=468)

	1 年目			2 年目			3 年目			4 年目			5 年目		
	n	平均	SD												
OABSS 合計	456	6.2	4.1	401	6.2	4.0	332	5.9	4.0	240	6.2	3.9	215	5.0	4.0
ICIQ-SF 合計	458	6.0	6.0	401	5.9	5.9	335	5.6	5.7	240	6.2	5.7	221	5.5	5.9
I-PSS 合計	460	14.0	9.3	410	13.4	9.6	339	13.4	9.4	273	13.6	9.6	229	12.7	9.5
N-QOL 総得点	468	86.0	17.4	416	87.2	16.0	350	86.2	17.6	282	86.1	18.0	245	85.2	19.1

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 (4 年間継続追跡群、n=257)

	1 年目			2 年目		3 年目		4 年目		5 年目		
	n	平均	SD									
OABSS 合計	194	6.7	4.2	6.8	3.9	6.3	3.9	6.1	3.9	5.2	4.1	※1
ICIQ-SF 合計	200	6.2	5.9	6.2	5.9	6.0	5.8	6.1	5.8	5.6	5.9	
I-PSS 合計	221	14.9	9.7	14.1	9.9	13.7	9.5	13.9	9.7	12.7	9.5	※2
N-QOL 総得点	241	85.1	18.0	87.6	14.8	85.4	18.3	85.6	18.6	85.5	19.0	

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外し、各指標で欠損が全くないケースを対象とした。

繰り返し測定による一元配置の分散分析、その後の多重比較は Bonferroni 法

※1 OABSS は 2-3 年目 ($p=0.031$)、2-4 年目 ($p=0.005$)、5 年目と各年 (全て $p<0.001$) で有意差あり

※2 I-PSS は 1-5 年目 ($p<0.001$)、2-5 年目 ($p=0.048$)、4-5 年目 ($p<0.001$) で有意差あり

表 22 : 排尿障害関連指標の経年比較 (HAM-BDSG Grade I、4 年間継続追跡群、n=176)

	1 年目			2 年目		3 年目		4 年目		5 年目		
	n	平均	SD									
HAM-BDSS 合計	145	19.5	9.8	20.1	9.0	19.5	9.3	19.6	9.5	17.6	9.7	※1
OABSS 合計	157	6.5	4.2	6.6	3.8	6.4	3.8	6.2	3.8	5.4	4.0	※2
ICIQ-SF 合計	157	5.6	5.7	5.8	5.8	5.8	5.7	5.9	5.7	5.5	5.8	
I-PSS 合計	157	17.4	8.7	17.3	8.5	16.9	8.5	17.2	8.6	15.6	8.9	※3
N-QOL 総得点	170	85.0	18.4	87.2	14.4	84.1	18.7	85.5	17.9	84.8	18.5	※4

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外し、各指標で欠損が全くないケースを対象とした。

繰り返し測定による一元配置の分散分析、その後の多重比較は Bonferroni 法

HAM-BDSS の算出に際しては 5 回分すべての調査で HAM-BDSG Grade I である 145 名を対象とした。

※1 HAM-BDSS は 2-5 年目 ($p<0.001$)、3-5 年目 ($p=0.001$)、4-5 年目 ($p<0.001$) で有意差あり

※2 OABSS は 1-5 年目 ($p=0.001$)、2-5 年目 ($p<0.001$)、3-5 年目 ($p=0.001$)、4-5 年目 ($p=0.003$) で有意差あり

※3 I-PSS は 2-5 年目 ($p=0.046$)、4-5 年目 ($p=0.002$) で有意差あり

※4 N-QOL 総得点は 2-3 年目 ($p=0.036$) で有意差あり

表 23 : 排尿障害状況の 1 年目と 2 年目の関連 (n=257)

		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	8	8	0	0	16
		%	50.0%	50.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	7	146	7	0	160
		%	4.4%	91.3%	4.4%	0.0%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	1	73	4	78
		%	0.0%	1.3%	93.6%	5.1%	100.0%
	他人の管理が必要	n	0	0	0	3	3
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	15	155	80	7	257	
	%	5.8%	60.3%	31.1%	2.7%	100.0%	

表 24 : 排尿障害状況の 2 年目と 3 年目の関連 (n=257)

		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	10	4	1	0	15
		%	66.7%	26.7%	6.7%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	1	149	2	3	155
		%	0.6%	96.1%	1.3%	1.9%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	0	80	0	80
		%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
	他人の管理が必要	n	0	0	0	7	7
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	11	153	83	10	257	
	%	4.3%	59.5%	32.3%	3.9%	100.0%	

表 25 : 排尿障害状況の 3 年目と 4 年目の関連 (n=257)

		排尿障害(4 年目)					合計
		問題ない	時間がか			合計	
			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	9	2	0	0	11
		%	81.8%	18.2%	0.0%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	1	151	0	1	153
		%	0.7%	98.7%	0.0%	0.7%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	4	77	2	83
		%	0.0%	4.8%	92.8%	2.4%	100.0%
	他人の管理が必要	n	0	0	0	10	10
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	10	157	77	13	257	
	%	3.9%	61.1%	30.0%	5.1%	100.0%	

表 26 : 排尿障害状況の 4 年目と 5 年目の関連 (n=257)

		排尿障害(5 年目)					合計
		問題ない	時間がか			合計	
			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 (4 年目)	問題ない	n	8	2	0	0	10
		%	80.0%	20.0%	0.0%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	0	149	7	1	157
		%	0.0%	94.9%	4.5%	0.6%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	0	76	1	77
		%	0.0%	0.0%	98.7%	1.3%	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	8	151	83	15	257	
	%	3.1%	58.8%	32.3%	5.8%	100.0%	

表 27 : 排尿障害状況の 1 年目と 5 年目の関連 (n=257)

		排尿障害(5 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	5	10	1	0	16
		%	31.3%	62.5%	6.3%	0.0%	100.0%
	時間がかかる/投薬している	n	3	140	12	5	160
		%	1.9%	87.5%	7.5%	3.1%	100.0%
	自己導尿が必要	n	0	1	70	7	78
		%	0.0%	1.3%	89.7%	9.0%	100.0%
	他人の管理が必要	n	0	0	0	3	3
		%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	8	151	83	15	257	
	%	3.1%	58.8%	32.3%	5.8%	100.0%	

表 28 : ステロイド、ステロイドパルス、インターフェロン別の調査開始前後の年次治療状況 (n=486)

		調査開始前 (n=486)		1年目(初回 調査時点) (n=486)		2年目 (n=435)		3年目 (n=371)		4年目 (n=304)		5年目 (n=263)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
		ステロイド内服	あり	326	(67.1%)	203	(41.8%)	210	(48.3%)	187	(50.4%)	154	(50.7%)
	なし	134	(27.6%)	257	(52.9%)	214	(49.2%)	182	(49.1%)	148	(48.7%)	134	(51.0%)
	不明	26	(5.3%)	26	(5.3%)	11	(2.5%)	2	(0.5%)	2	(0.7%)	3	(1.1%)
ステロイドパルス 投与	あり	191	(39.3%)	7	(1.4%)	33	(7.6%)	21	(5.7%)	11	(3.6%)	10	(3.8%)
	なし	267	(54.9%)	449	(92.4%)	392	(90.1%)	346	(93.3%)	292	(96.1%)	250	(95.1%)
	不明	28	(5.8%)	30	(6.2%)	10	(2.3%)	4	(1.1%)	1	(0.3%)	3	(1.1%)
インターフェロン 投与	あり	170	(35.0%)	14	(2.9%)	15	(3.4%)	12	(3.2%)	8	(2.6%)	8	(3.0%)
	なし	295	(60.7%)	448	(92.2%)	411	(94.5%)	357	(96.2%)	295	(97.0%)	253	(96.2%)
	不明	21	(4.3%)	24	(4.9%)	9	(2.1%)	2	(0.5%)	1	(0.3%)	2	(0.8%)

2年目から5年目は、各調査時点での過去1年間の治療状況

表 29 : 薬剤併用に関する年次治療状況 (n=486)

	1年目(初回調 査時点) (n=486)		2年目 (n=435)		3年目 (n=371)		4年目 (n=304)		5年目 (n=263)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	1 治療のみ									
ステロイド	190	(39.1%)	177	(40.7%)	161	(43.4%)	140	(46.1%)	113	(43.0%)
パルス	2	(0.4%)	6	(1.4%)	3	(0.8%)	2	(0.7%)	2	(0.8%)
IFN	8	(1.6%)	7	(1.6%)	5	(1.3%)	3	(1.0%)	4	(1.5%)
2 治療併用										
ステロイド、パルス	4	(0.8%)	25	(5.7%)	17	(4.6%)	9	(3.0%)	8	(3.0%)
ステロイド、IFN	5	(1.0%)	6	(1.4%)	6	(1.6%)	5	(1.6%)	4	(1.5%)
パルス、IFN	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
3 治療併用										

ステロイド、パルス、 IFN	0	(0.0%)	2	(0.5%)	1	(0.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
いずれも治療なし	242	(49.8%)	201	(46.2%)	174	(46.9%)	143	(47.0%)	128	(48.7%)
1つでも不明あり	35	(7.2%)	11	(2.5%)	4	(1.1%)	2	(0.7%)	4	(1.5%)
合計	486	(100.0%)	435	(100.0%)	371	(100.0%)	304	(100.0%)	263	(100.0%)

2年目から5年目は、各調査時点での過去1年間の治療状況

表 30 : 4年間調査継続者における調査開始後のステロイド治療状況 (n=257)

調査開始後の治療状況	n	(%)
治療なし	115	(44.7%)
1年間治療あり	8	(3.1%)
2年間治療あり	6	(2.3%)
3年間治療あり	12	(4.7%)
4年間治療あり	110	(42.8%)
(参考)不明あり※1	6	(2.3%)
合計	257	(100.0%)

※1 「非該当」「無回答」「システム欠損値」はすべて「不明」とし、1年でも「不明」であるケースを「不明あり」として集計した。

表 31 : 4 年間調査継続者かつインターフェロン治療を行っていない者における、4 年間のステロイド治療状況と患者特性 (n=198)

	4 年間ステロイド	4 年間ステロイド	合計	p 値	検定	
	継続 n=95	なし n=103				
年齢(平均±SD)	62.5±8.4	62.7±10.9	62.6±9.8	0.907	a	
発症年齢(平均±SD)	47.0±14.2	41.2±14.3	44.0±14.5	0.005	a	
発症から診断までの年数(平均±SD)	5.4±5.6	9.3±8.4	7.4±7.4	<0.001	a	
罹病期間(平均±SD)	15.6±10.5	21.5±10.9	18.7±11.1	<0.001	a	
OMDS(平均±SD)	5.9±2.3	5.9±2.3	5.9±2.3	0.953	a	
病型	急速進行群	26(27.4%)	13(12.6%)	39(19.7%)	0.009	b
初発症状	歩行障害	80(84.2%)	79(76.7%)	159(80.3%)	0.184	b
	排尿障害	32(33.7%)	36(35.0%)	68(34.3%)	0.851	b
	下肢の感覚障害	13(13.7%)	16(15.5%)	29(14.6%)	0.713	b
	その他	35(36.8%)	23(22.3%)	58(29.3%)	0.025	b
HAM 家族歴	第 1 度親近者以内	4(4.2%)	10(9.7%)	14(7.1%)	0.132	b
ATL 家族歴	第 1 度親近者以内	3(3.2%)	8(7.8%)	11(5.6%)	0.157	b
輸血歴		22(23.4%)	19(18.4%)	41(20.8%)	0.392	b
排尿障害	うち 1986 年以前	17(18.1%)	18(17.5%)	35(17.8%)	0.911	b
	問題なし	4(4.2%)	8(7.8%)	12(6.1%)	0.370	c
	時間がかかる/投薬している	64(67.4%)	65(63.1%)	129(65.2%)		
	自己導尿	25(26.3%)	30(29.1%)	55(27.8%)		
排便障害	他者管理	2(2.1%)	0(0.0%)	2(1.0%)		
	問題なし	18(18.9%)	24(23.3%)	42(21.2%)	0.723	c
	薬が必要	69(72.6%)	72(69.9%)	141(71.2%)		
	自己浣腸	8(8.4%)	7(6.8%)	15(7.6%)		
足のしびれ	他者管理	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)		
	なし	20(21.1%)	33(32.0%)	53(26.8%)	0.198	b
	時々ある	20(21.1%)	21(20.4%)	41(20.7%)		
足の痛み	常にある	55(57.9%)	49(47.6%)	104(52.5%)		
	なし	51(53.7%)	58(56.3%)	109(55.1%)	0.790	b
	時々ある	15(15.8%)	18(17.5%)	33(16.7%)		
	常にある	29(30.5%)	27(26.2%)	56(28.3%)		

a:対応のない t 検定、b:カイ二乗検定、c:フィッシャーの正確確率検定

表 32 : 4 年間調査継続者のうち初回調査時点までのステロイド治療状況と患者特性 (n=246)

	ステロイドあり n=183	ステロイドなし n=63	合計 n=246	p 値	検定
年齢(平均±SD)	62.2±9.2	61.2±11.3	62.0±9.8	0.490	a
発症年齢(平均±SD)	43.6±14.9	43.6±14.1	43.6±14.7	0.990	a
発症から診断までの年数(平均±SD)	7.0±7.0	9.0±8.4	7.5±7.4	0.070	a
罹病期間(平均±SD)	18.6±11.1	17.6±10.2	18.3±10.8	0.543	a
OMDS(平均±SD)	6.2±2.3	5.0±1.7	5.9±2.2	0.000	a
病型					
急速進行群	35(19.1%)	8(12.7%)	43(17.5%)	0.247	b
初発症状					
歩行障害	154(84.2%)	45(71.4%)	199(80.9%)	0.027	b
排尿障害	65(35.5%)	22(34.9%)	87(35.4%)	0.932	b
下肢の感覚障害	25(13.7%)	7(11.1%)	32(13.0%)	0.604	b
その他	52(28.4%)	23(36.5%)	75(30.5%)	0.229	b
HAM 家族歴					
第 1 度親近者以内	14(7.7%)	4(6.3%)	18(7.3%)	0.732	b
ATL 家族歴					
第 1 度親近者以内	7(3.8%)	5(7.9%)	12(4.9%)	0.191	b
輸血歴	36(19.9%)	13(20.6%)	49(20.1%)	0.899	b
うち 1986 年以前	31(17.1%)	11(17.5%)	42(17.2%)	0.952	b
排尿障害					
問題なし	7(3.8%)	8(12.7%)	15(6.1%)	0.007	c
時間がかかる/投薬している	123(67.2%)	30(47.6%)	153(62.2%)		
自己導尿	50(27.3%)	25(39.7%)	75(30.5%)		
他者管理	3(1.6%)	0(0.0%)	3(1.2%)		
排便障害					
問題なし	31(16.9%)	15(23.8%)	46(18.7%)	0.222	c
薬が必要	137(74.9%)	43(68.3%)	180(73.2%)		
自己浣腸	15(8.2%)	4(6.3%)	19(7.7%)		
他者管理	0(0.0%)	1(1.6%)	1(0.4%)		
足のしびれ					
なし	46(25.1%)	27(42.9%)	73(29.7%)	0.010	b
時々ある	35(19.1%)	14(22.2%)	49(19.9%)		
常にある	102(55.7%)	22(34.9%)	124(50.4%)		
足の痛み					
なし	94(51.4%)	42(66.7%)	136(55.3%)	0.022	b
時々ある	34(18.6%)	13(20.6%)	47(19.1%)		
常にある	55(30.1%)	8(12.7%)	63(25.6%)		

a:対応のない t 検定、b:カイ二乗検定、c:フィッシャーの正確確率検定

表 33 : 4 年間調査継続者かつインターフェロン治療を行っていない者における、4 年間のステロイド内服と OMDS の変化 (n=198)

		OMDS の 4 年間の変化			合計 (%)
		改善	変化なし	悪化	
4 年間治療なし	n	0	67	36	103
	%	(0.0%)	(65.0%)	(35.0%)	(100.0%)
4 年間治療継続	n	6	61	28	95
	%	(6.3%)	(64.2%)	(29.5%)	(100.0%)
合計	n	6	128	64	198
	%	(3.0%)	(64.6%)	(32.3%)	(100.0%)

フィッシャーの正確確率検定、 $p=0.028$

表 34 : 初回調査時点におけるステロイド薬剤名 (n=203)

薬剤名	n	(%)
プレドニゾロン	182	(89.7%)
ベタメタゾン・d-クロルフェニラミン マレイン酸塩配合剤	1	(0.5%)
ヒドロコルチゾン	1	(0.5%)
不明	17	(8.4%)
欠損	2	(1.0%)
合計	203	(100.0%)

初回調査時点にステロイド内服「あり」と答えた者を対象とした。

「プレドニン/プレドニゾロン」「不明」の両方にチェックされた者が 1 名いた。当該の対象者は、プレドニン/プレドニゾロンとして集計した。

表 35 : 初回調査時点におけるステロイド使用用量の基本統計量 (n=167)

項目	基本統計量(mg)	内服量	n(%)
平均値(mg)	7.38	5mg 未満	42(25.1%)
中央値(mg)	5.00	5mg	51(30.5%)
標準偏差	5.21	5mg 超 10mg 未満	15(9.0%)
最小値-最大値(mg)	1.00-30.00	10mg	40(24.0%)
		10mg 超 30mg 以下	19(11.4%)
		30mg 超	0(0.0%)
		合計	167(100.0%)

プレドニゾン換算の内服量。隔日投与は用量を 0.5 倍して算出した。

薬剤名、内服量、単位のすべてそろった 167 ケースを対象とした。

図 7 : 1 日あたりのステロイド内服量 (プレドニゾン換算、隔日投与は用量を 0.5 倍、n=167)

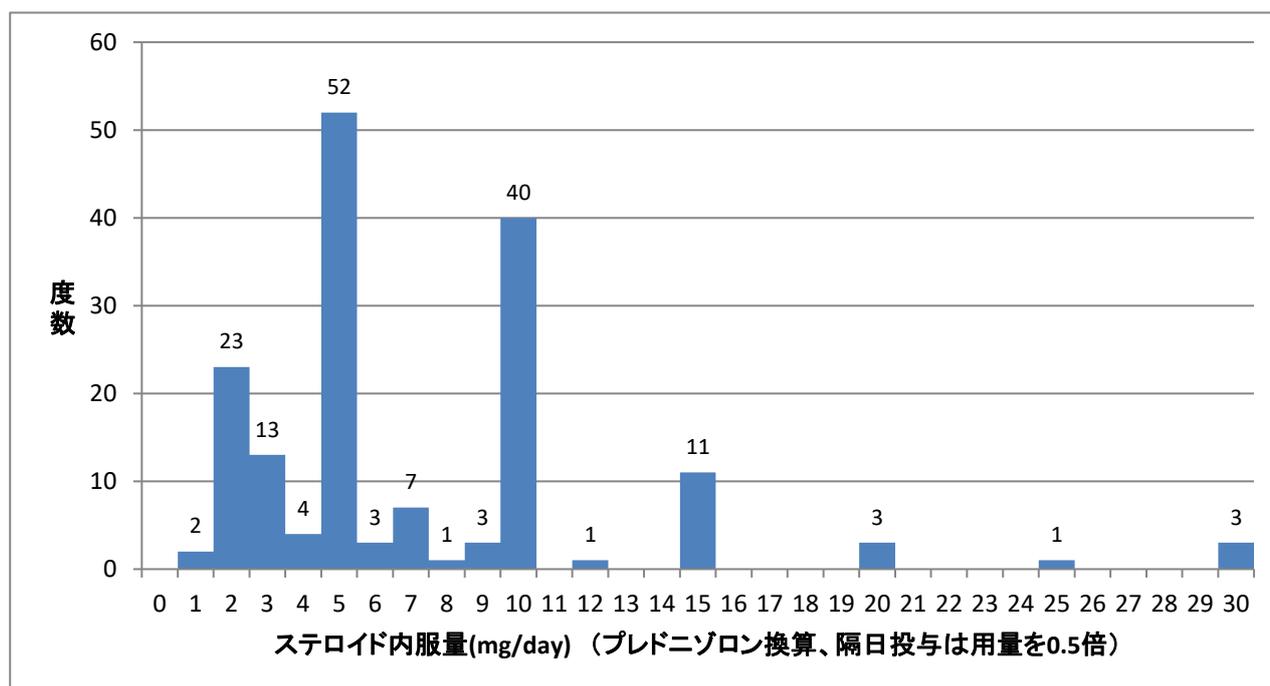


表 36 : 4 年間調査継続者における調査開始後のステロイドパルス治療状況 (n=257)

調査開始後の治療状況	n	(%)
治療なし	228	(88.7%)
1 年間治療あり	10	(3.9%)
2 年間治療あり	6	(2.3%)
3 年間治療あり	1	(0.4%)
4 年間治療あり	7	(2.7%)
(参考)不明あり※1	5	(1.9%)
合計	257	(100.0%)

1 年間に 1 度でもステロイドパルス治療があった場合をその年の調査で治療ありと定義した。

※1 「非該当」「無回答」「システム欠損値」はすべて「不明」とし、1 年でも「不明」であるケースを「不明あり」として集計した。

表 37 : 4 年間調査継続者のうちインターフェロン治療を行っていない者における、初回調査時点でのステロイドパルスの治療状況と患者特性 (n=232)

		初回ステロイド パルスあり n=3	初回ステロイド パルスなし n=229	合計 n=232	p 値	検定
年齢(平均±SD)		67.3±3.1	61.7±10.3	61.8±10.3	0.348	a
発症年齢(平均±SD)		57.0±9.5	43.3±14.8	43.5±14.8	0.111	a
発症から診断までの年数(平均±SD)		3.7±4.0	7.3±7.3	7.3±7.2	0.384	a
罹病期間(平均±SD)		10.3±6.5	18.4±10.8	18.3±10.8	0.196	a
OMDS(平均±SD)		7.3±4.0	5.8±2.2	5.8±2.3	0.250	a
病型	急速進行群	2(66.7%)	40(17.5%)	42(18.1%)	0.028	b
初発症状	歩行障害	2(66.7%)	186(81.2%)	188(81.0%)	0.523	b
	排尿障害	0(0.0%)	86(37.6%)	86(37.1%)	0.297	c
	下肢の感覚障害	2(66.7%)	27(11.8%)	29(12.5%)	0.004	b
	その他	1(33.3%)	69(30.1%)	70(30.2%)	0.904	b
HAM 家族歴	第 1 度親近者以内	0(0.0%)	18(7.9%)	18(7.8%)	1.000	c
ATL 家族歴	第 1 度親近者以内	1(33.3%)	12(5.2%)	13(5.6%)	0.036	b
輸血歴		0(0.0%)	49(21.6%)	49(21.3%)	0.364	b
	うち 1986 年以前	0(0.0%)	43(18.9%)	43(18.7%)	0.403	b
排尿障害	問題なし	0(0.0%)	15(6.6%)	15(6.5%)	1.000	c
	時間がかかる/投薬している	2(66.7%)	144(62.9%)	146(62.9%)		
	自己導尿	1(33.3%)	67(29.3%)	68(29.3%)		
	他者管理	0(0.0%)	3(1.3%)	3(1.3%)		
排便障害	問題なし	0(0.0%)	46(20.1%)	46(19.8%)	0.298	c
	薬が必要	2(66.7%)	167(72.9%)	169(72.8%)		
	自己浣腸	1(33.3%)	15(6.6%)	16(6.9%)		
	他者管理	0(0.0%)	1(0.4%)	1(0.4%)		
足のしびれ	なし	1(33.3%)	64(27.9%)	65(28.0%)	1.000	c
	時々ある	0(0.0%)	49(21.4%)	49(21.1%)		
	常にある	2(66.7%)	116(50.7%)	118(50.9%)		
足の痛み	なし	1(33.3%)	126(55.0%)	127(54.7%)	0.725	b
	時々ある	1(33.3%)	43(18.8%)	44(19.0%)		
	常にある	1(33.3%)	60(26.2%)	61(26.3%)		

a:対応のない t 検定、b:カイ二乗検定、c:フィッシャーの正確確率検定

表 38 : 4 年間調査継続者のうち初回調査時点までのステロイドパルスの治療状況と患者特性(n=245)

		ステロイドパルス あり	ステロイドパルス なし	合計	p 値	検定
		n=89	n=156	n=245		
年齢(平均±SD)		62.6±9.8	61.3±10.3	61.7±10.1	0.342	a
発症年齢(平均±SD)		46.3±16.0	41.9±14.0	43.5±14.9	0.025	a
発症から診断までの年数(平均±SD)		5.4±6.0	8.3±7.6	7.3±7.2	0.001	a
罹病期間(平均±SD)		16.2±11.4	19.4±10.1	18.2±10.7	0.026	a
OMDS(平均±SD)		6.0±2.3	5.8±2.2	5.9±2.2	0.394	a
病型	急速進行群	25(28.1%)	19(12.2%)	44(18.0%)	0.003	b
初発症状	歩行障害	75(84.3%)	124(79.5%)	199(81.2%)	0.399	b
	排尿障害	27(30.3%)	60(38.5%)	87(35.5%)	0.214	b
	下肢の感覚障害	11(12.4%)	19(12.2%)	30(12.2%)	1.000	b
	その他	28(31.5%)	45(28.8%)	73(29.8%)	0.666	b
HAM 家族歴	第 1 度親近者以内	5(5.6%)	14(9.0%)	19(7.8%)	0.459	b
ATL 家族歴	第 1 度親近者以内	4(4.5%)	9(5.8%)	13(5.3%)	0.774	b
輸血歴		20(22.5%)	29(18.8%)	49(20.2%)	0.496	b
	うち 1986 年以前	15(16.9%)	28(18.2%)	43(17.7%)	0.794	b
排尿障害	問題なし	6(6.7%)	9(5.8%)	15(6.1%)	0.218	b
	時間がかかる/投薬している	62(69.7%)	90(57.7%)	152(62.0%)		
	自己導尿	20(22.5%)	55(35.3%)	75(30.6%)		
	他者管理	1(1.1%)	2(1.3%)	3(1.2%)		
排便障害	問題なし	15(16.9%)	31(19.9%)	46(18.8%)	0.554	b
	薬が必要	70(78.7%)	112(71.8%)	182(74.3%)		
	自己浣腸	4(4.5%)	12(7.7%)	16(6.5%)		
	他者管理	0(0.0%)	1(0.6%)	1(0.4%)		
足のしびれ	なし	25(28.1%)	47(30.1%)	72(29.4%)	0.042	b
	時々ある	12(13.5%)	40(25.6%)	52(21.2%)		
	常にある	52(58.4%)	69(44.2%)	121(49.4%)		
足の痛み	なし	45(50.6%)	91(58.3%)	136(55.5%)	0.107	b
	時々ある	15(16.9%)	33(21.2%)	48(19.6%)		
	常にある	29(32.6%)	32(20.5%)	61(24.9%)		

a:対応のない t 検定、b:カイ二乗検定

表 39 : 4 年間調査継続者における、4 年間のステロイドパルス治療と OMDS の変化(n=252)

		OMDS の 4 年間の変化			合計
		改善	n(%)		
			変化なし	悪化	
4 年間のステロイドパルス治療状況	治療なし	7(3.1%)	141(61.8%)	80(35.1%)	228(100.0%)
	少なくとも 1 回治療あり	1(4.2%)	17(70.8%)	6(25.0%)	24(100.0%)
	(再掲)4 年間治療継続	0(0.0%)	5(71.4%)	2(28.6%)	7(100.0%)
	合計	8(3.2%)	158(62.7%)	86(34.1%)	252(100.0%)

カイ二乗検定:p=0.604

表 40 : 4 年間調査継続者における調査開始後のインターフェロン治療状況 (n=257)

調査開始後の治療状況	n	(%)
調査開始後		
治療なし	241	(93.8%)
1 年間治療あり	2	(0.8%)
2 年間治療あり	2	(0.8%)
3 年間治療あり	1	(0.4%)
4 年間治療あり	7	(2.7%)
(参考)不明あり※1	4	(1.6%)
合計	257	(100.0%)

1 年間に 1 度でもインターフェロン治療があった場合をその年の調査で治療ありと定義した。

※1 「非該当」「無回答」「システム欠損値」はすべて「不明」とし、1 年でも「不明」であるケースを「不明あり」として集計した。

表 41: 4 年間調査継続者における、初回調査時点でのインターフェロンの治療状況と患者特性 (初回ステロイド治療者を除く) (n=138)

		初回インター フェロンあり n=6	初回インター フェロンなし n=132	合計 n=138	p 値	検定
年齢 (平均±SD)		61.3±7.5	61.8±10.9	61.8±10.7	0.913	a
発症年齢 (平均±SD)		41.2±18.0	40.9±14.5	40.9±14.6	0.969	a
発症から診断までの年数 (平均±SD)		9.7±8.0	9.2±8.3	9.2±8.2	0.894	a
罹病期間 (平均±SD)		20.2±11.1	20.9±10.9	20.9±10.9	0.874	a
OMDS (平均±SD)		6.5±2.2	5.9±2.3	5.9±2.3	0.544	a
病型	急速進行群	1(16.7%)	15(11.4%)	16(11.6%)	0.692	b
初発症状	歩行障害	6(100.0%)	100(75.8%)	106(76.8%)	0.336	c
	排尿障害	0(0.0%)	53(40.2%)	53(38.4%)	0.082	c
	下肢の感覚障害	1(16.7%)	16(12.1%)	17(12.3%)	0.740	b
	その他	3(50.0%)	36(27.3%)	39(28.3%)	0.227	b
HAM 家族歴	第 1 度親近者以内	0(0.0%)	13(9.8%)	13(9.4%)	1.000	c
ATL 家族歴	第 1 度親近者以内	0(0.0%)	10(7.6%)	10(7.2%)	1.000	c
輸血歴		1(16.7%)	26(19.8%)	27(19.7%)	0.848	b
	うち 1986 年以前	1(16.7%)	25(19.1%)	26(19.0%)	0.883	b
排尿障害	問題なし	0(0.0%)	9(6.8%)	9(6.5%)	0.076	c
	時間がかかる/投薬している	1(16.7%)	81(61.4%)	82(59.4%)		
	自己導尿	5(83.3%)	41(31.1%)	46(33.3%)		
	他者管理	0(0.0%)	1(0.8%)	1(0.7%)		
排便障害	問題なし	0(0.0%)	27(20.5%)	27(19.6%)	0.361	c
	薬が必要	5(83.3%)	94(71.2%)	99(71.7%)		
	自己浣腸	1(16.7%)	10(7.6%)	11(8.0%)		
	他者管理	0(0.0%)	1(0.8%)	1(0.7%)		
足のしびれ	なし	2(33.3%)	44(33.3%)	46(33.3%)	0.685	b
	時々ある	2(33.3%)	26(19.7%)	28(20.3%)		
	常にある	2(33.3%)	62(47.0%)	64(46.4%)		
足の痛み	なし	3(50.0%)	74(56.1%)	77(55.8%)	0.139	c
	時々ある	3(50.0%)	26(19.7%)	29(21.0%)		
	常にある	0(0.0%)	32(24.2%)	32(23.2%)		

a:対応のない t 検定、b:カイ二乗検定、c:フィッシャーの正確確率検定

表 42 : 4 年間調査継続者のうち初回調査時点までのインターフェロンの治療状況と患者特性 (n=254)

		インターフェロ ン あり n=107	インターフェロ ン なし n=147	合計 n=254	p 値	検定
年齢(平均±SD)		61.9±9.6	62.0±10.5	62.0±10.1	0.911	a
発症年齢(平均±SD)		42.5±15.4	44.1±14.5	43.5±14.9	0.399	a
発症から診断までの年数(平均±SD)		7.5±7.9	7.4±7.1	7.5±7.4	0.903	a
罹病期間(平均±SD)		19.3±11.3	17.9±10.5	18.5±10.9	0.292	a
OMDS(平均±SD)		6.4±2.2	5.5±2.2	5.9±2.2	0.002	a
病型	急速進行群	21(19.6%)	23(15.6%)	44(17.3%)	0.408	b
初発症状	歩行障害	88(82.2%)	119(81.0%)	207(81.5%)	0.871	b
	排尿障害	37(34.6%)	51(34.7%)	88(34.6%)	1.000	b
	下肢の感覚障害	14(13.1%)	18(12.2%)	32(12.6%)	0.850	b
	その他	36(33.6%)	42(28.6%)	78(30.7%)	0.411	b
HAM 家族歴	第 1 度親近者以内	10(9.3%)	9(6.1%)	19(7.5%)	0.346	b
ATL 家族歴	第 1 度親近者以内	5(4.7%)	8(5.4%)	13(5.1%)	1.000	b
輸血歴		24(22.4%)	28(19.3%)	52(20.6%)	0.545	b
排尿障害	うち 1986 年以前	21(19.6%)	24(16.6%)	45(17.9%)	0.529	b
	問題なし	5(4.7%)	10(6.8%)	15(5.9%)	0.175	b
	時間がかかる/投薬している	65(60.7%)	95(64.6%)	160(63.0%)		
	自己導尿	34(31.8%)	42(28.6%)	76(29.9%)		
排便障害	他者管理	3(2.8%)	0(0.0%)	3(1.2%)		
	問題なし	12(11.2%)	37(25.2%)	49(19.3%)	0.030	b
	薬が必要	85(79.4%)	100(68.0%)	185(72.8%)		
	自己浣腸	10(9.3%)	9(6.1%)	19(7.5%)		
足のしびれ	他者管理	0(0.0%)	1(0.7%)	1(0.4%)		
	なし	32(29.9%)	45(30.6%)	77(30.3%)	0.594	b
	時々ある	19(17.8%)	33(22.4%)	52(20.5%)		
足の痛み	常にある	56(52.3%)	69(46.9%)	125(49.2%)		
	なし	53(49.5%)	88(59.9%)	141(55.5%)	0.262	b
	時々ある	24(22.4%)	26(17.7%)	50(19.7%)		
	常にある	30(28.0%)	33(22.4%)	63(24.8%)		

a:対応のない t 検定、b:カイ二乗検定

表 43 : 4 年間調査継続者における、4 年間のインターフェロン治療と OMDS の変化(n=253)

		OMDS の 4 年間の変化			合計
		改善	n(%) 変化なし	悪化	
4 年間のインター フェロン治療状況	治療なし	8(3.3%)	154(63.9%)	79(32.8%)	241(100.0%)
	少なくとも 1 回治療あり	0(0.0%)	5(41.7%)	7(58.3%)	12(100.0%)
	(再掲)4 年間治療継続	0(0.0%)	4(57.1%)	3(42.9%)	7(100.0%)
	合計	8(3.2%)	159(62.8%)	86(34.0%)	253(100.0%)

フィッシャーの正確確率検定, $p = 0.223$

表 44 : SF-36 (n=291)

	度数	1 年目		4 年目		t 値	自由度	p 値
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差			
PF: 身体機能	291	4.15	18.18	3.47	18.17	1.148	290	0.252
RP: 日常役割機能(身体)	291	42.62	15.42	43.82	15.63	-1.057	290	0.291
BP: 体の痛み	291	42.77	12.53	40.48	13.36	3.063	290	0.002
GH: 全体的健康感	291	39.16	10.20	41.58	11.06	-4.037	290	0.000
VT: 活力	291	42.48	11.01	44.53	11.56	-3.327	290	0.001
SF: 社会生活機能	291	46.15	12.57	46.86	15.45	-0.693	290	0.489
RE: 日常役割機能(精神)	291	48.36	11.66	48.68	12.77	-0.355	290	0.723
MH: こころの健康	291	46.82	10.71	48.67	11.08	-3.077	290	0.002

SF-36 は 1 年目と 4 年目に調査実施されており、2 回とも回答した 291 名を対象とした。

SF-8の8つの下位尺度			
下位尺度名	略号	得点の解釈	
		低い	高い
身体機能 Physical functioning	PF	入浴または着替えなどの活動を自力で行うことが、とてもむずかしい	激しい活動を含むあらゆるタイプの活動を行うことが可能である
日常役割機能(身体) Role physical	RP	過去1ヵ月間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題があった	過去1ヵ月間に仕事やふだんの活動をした時に、身体的な理由で問題がなかった
体の痛み Bodily pain	BP	過去1ヵ月間に非常に激しい体の痛みのためにいつもの仕事が非常にさまたげられた	過去1ヵ月間に体の痛みはぜんぜんなく、体の痛みのためにいつもの仕事がさまたげられることはぜんぜんなかった
全体的健康感 General health	GH	健康状態が良くなく、徐々に悪くなっていく	健康状態は非常に良い
活力 Vitality	VT	過去1ヵ月間、いつでも疲れを感じ、疲れはてていた	過去1ヵ月間、いつでも活力にあふれていた
社会生活機能 Social functioning	SF	過去1ヵ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で非常にさまたげられた	過去1ヵ月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由でさまたげられることはぜんぜんなかった
日常役割機能(精神) Role emotional	RE	過去1ヵ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題があった	過去1ヵ月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題がなかった
心の健康 Mental health	MH	過去1ヵ月間、いつも神経質でゆううつな気分であった	過去1ヵ月間、おちついていて、楽しく、おだやかな気分であった

表 45：最新調査回における性別

性別	n	(%)
男性	116	(24.8%)
女性	351	(75.2%)
合計	467	(100.0%)

表 46：最新調査回における年代

年代	n	(%)
20代	2	(0.4%)
30代	10	(2.1%)
40代	31	(6.6%)
50代	89	(19.1%)
60代	177	(37.9%)
70代	128	(27.4%)
80代	29	(6.2%)
90代	1	(0.2%)
合計	467	(100.0%)

表 47：最新調査回における居住地域

居住地域	n	(%)
北海道地方	15	(3.2%)
東北地方	29	(6.2%)
関東地方	104	(22.3%)
中部地方	29	(6.2%)
関西地方	64	(13.7%)
中国・四国地方	22	(4.7%)
九州・沖縄地方	204	(43.7%)
合計	467	(100.0%)

表 48：最新調査回における居住都道府県

居住都道府県	n	(%)
北海道	15	(3.2%)
岩手県	9	(1.9%)
宮城県	16	(3.4%)
山形県	1	(0.2%)
福島県	3	(0.6%)
茨城県	2	(0.4%)
栃木県	1	(0.2%)
群馬県	1	(0.2%)
埼玉県	14	(3.0%)
千葉県	23	(4.9%)
東京都	25	(5.4%)
神奈川県	38	(8.1%)
新潟県	2	(0.4%)
富山県	2	(0.4%)
石川県	1	(0.2%)
長野県	1	(0.2%)
岐阜県	3	(0.6%)
静岡県	4	(0.9%)
愛知県	16	(3.4%)
三重県	3	(0.6%)
滋賀県	3	(0.6%)
京都府	6	(1.3%)
大阪府	24	(5.1%)
兵庫県	16	(3.4%)
奈良県	6	(1.3%)
和歌山県	6	(1.3%)
鳥取県	3	(0.6%)
岡山県	1	(0.2%)
広島県	6	(1.3%)
山口県	2	(0.4%)
徳島県	3	(0.6%)
愛媛県	6	(1.3%)
高知県	1	(0.2%)
福岡県	48	(10.3%)
佐賀県	5	(1.1%)
長崎県	26	(5.6%)
熊本県	13	(2.8%)
大分県	22	(4.7%)
宮崎県	19	(4.1%)
鹿児島県	60	(12.8%)
沖縄県	11	(2.4%)
合計	467	(100.0%)

表 49：最新調査回における OMDS（3 群）

OMDS(3 群)	n	(%)
OMDS 0～4	97	(20.8%)
OMDS 5～8	293	(62.7%)
OMDS 9～13	77	(16.5%)
合計	467	(100.0%)

表 50：最新調査回における OMDS

OMDS	n	(%)
0. 歩行、走行ともに異常を認めない	2	(0.4%)
1. 走るスピードが遅い	5	(1.1%)
2. 歩行異常(つまづき、膝のこわばり)あり、かけ足可	14	(3.0%)
3. かけ足不能、階段昇降に手すり不要	14	(3.0%)
4. 階段昇降に手すりが必要、通常歩行に手すり不要	62	(13.3%)
5. 片手によるつたい歩き	149	(31.9%)
6. 片手によるつたい歩き不能:両手なら 10m 以上可能	80	(17.1%)
7. 両手によるつたい歩き5m 以上、10m 以内可	27	(5.8%)
8. 両手によるつたい歩き5m 以内可	37	(7.9%)
9. 両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可	21	(4.5%)
10. 四つばい移動不能、いざり等移動可	29	(6.2%)
11. 自力では移動不能、寝返り可	8	(1.7%)
12. 寝返り不可能	6	(1.3%)
13. 足の指も動かさない	13	(2.8%)
合計	467	(100.0%)

表 51：最新調査回における身体障害者手帳の取得状況

身体障害者手帳の取得状況	n	(%)
なし、または申請中	96	(20.6%)
1級	55	(11.8%)
2級	236	(50.5%)
3級～6級	79	(16.9%)
未回答	1	(0.2%)
合計	467	(100.0%)

表 52：指定難病申請状況（n=467）

	未申請	認定			申請中		不明	合計
		申請疾患			申請疾患	不認定		
		HAM	HAM 以外の疾患	疾患不明				
n	237	154	1	1	7	7	60	467
(%)	(50.7%)	(33.0%)	(0.2%)	(0.2%)	(1.5%)	(1.5%)	(12.8%)	(100.0%)

表 53：性別指定難病申請状況（n=405）

	未申請		認定		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
男性	67	(67.7%)	29	(29.3%)	1	(1.0%)	2	(2.0%)	99	(100.0%)
女性	170	(55.6%)	125	(40.8%)	6	(2.0%)	5	(1.6%)	306	(100.0%)
合計	237	(58.5%)	154	(38.0%)	7	(1.7%)	7	(1.7%)	405	(100.0%)

表 54：年代別指定難病申請状況（n=405）

	未申請		認定		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
20代	0	(0.0%)	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
30代	2	(25.0%)	4	(50.0%)	0	(0.0%)	2	(25.0%)	8	(100.0%)
40代	14	(53.8%)	10	(38.5%)	2	(7.7%)	0	(0.0%)	26	(100.0%)
50代	44	(57.9%)	28	(36.8%)	3	(3.9%)	1	(1.3%)	76	(100.0%)
60代	96	(60.4%)	61	(38.4%)	0	(0.0%)	2	(1.3%)	159	(100.0%)
70代	66	(60.0%)	41	(37.3%)	1	(0.9%)	2	(1.8%)	110	(100.0%)
80代	14	(58.3%)	9	(37.5%)	1	(4.2%)	0	(0.0%)	24	(100.0%)
90代	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
合計	237	(58.5%)	154	(38.0%)	7	(1.7%)	7	(1.7%)	405	(100.0%)

表 55：居住地域別指定難病申請状況（n=405）

	未申請		認定		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
北海道地方	7	(63.6%)	3	(27.3%)	0	(0.0%)	1	(9.1%)	11	(100.0%)
東北地方	13	(52.0%)	12	(48.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	25	(100.0%)
関東地方	52	(58.4%)	32	(36.0%)	4	(4.5%)	1	(1.1%)	89	(100.0%)
中部地方	16	(59.3%)	11	(40.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	27	(100.0%)
関西地方	34	(56.7%)	24	(40.0%)	1	(1.7%)	1	(1.7%)	60	(100.0%)
中国・四国地方	10	(62.5%)	5	(31.3%)	0	(0.0%)	1	(6.3%)	16	(100.0%)
九州・沖縄地方	105	(59.3%)	67	(37.9%)	2	(1.1%)	3	(1.7%)	177	(100.0%)
合計	237	(58.5%)	154	(38.0%)	7	(1.7%)	7	(1.7%)	405	(100.0%)

表 56：居住都道府県別指定難病申請状況（n=405）

	未申請		認定		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
北海道	7	(63.6%)	3	(27.3%)	0	(0.0%)	1	(9.1%)	11	(100.0%)
岩手県	3	(37.5%)	5	(62.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	8	(100.0%)
宮城県	8	(57.1%)	6	(42.9%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	14	(100.0%)
福島県	2	(66.7%)	1	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(100.0%)
茨城県	1	(50.0%)	0	(0.0%)	1	(50.0%)	0	(0.0%)	2	(100.0%)
栃木県	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
群馬県	0	(0.0%)	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
埼玉県	3	(27.3%)	8	(72.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	11	(100.0%)
千葉県	14	(77.8%)	2	(11.1%)	1	(5.6%)	1	(5.6%)	18	(100.0%)
東京都	12	(60.0%)	8	(40.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	20	(100.0%)
神奈川県	21	(58.3%)	13	(36.1%)	2	(5.6%)	0	(0.0%)	36	(100.0%)
新潟県	0	(0.0%)	2	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(100.0%)
富山県	1	(50.0%)	1	(50.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(100.0%)
石川県	0	(0.0%)	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
長野県	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
岐阜県	2	(66.7%)	1	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(100.0%)
静岡県	3	(75.0%)	1	(25.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	4	(100.0%)
愛知県	9	(64.3%)	5	(35.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	14	(100.0%)
三重県	2	(66.7%)	1	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(100.0%)
滋賀県	1	(33.3%)	1	(33.3%)	0	(0.0%)	1	(33.3%)	3	(100.0%)
京都府	3	(50.0%)	3	(50.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	6	(100.0%)
大阪府	12	(54.5%)	10	(45.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	22	(100.0%)
兵庫県	10	(66.7%)	5	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	15	(100.0%)
奈良県	3	(50.0%)	2	(33.3%)	1	(16.7%)	0	(0.0%)	6	(100.0%)
和歌山県	3	(60.0%)	2	(40.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	5	(100.0%)
鳥取県	0	(0.0%)	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
広島県	3	(75.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(25.0%)	4	(100.0%)
山口県	0	(0.0%)	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
徳島県	1	(33.3%)	2	(66.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	3	(100.0%)
愛媛県	6	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	6	(100.0%)

高知県	0 (0.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)
福岡県	21 (52.5%)	18 (45.0%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	40 (100.0%)
佐賀県	2 (40.0%)	3 (60.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (100.0%)
長崎県	17 (77.3%)	5 (22.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	22 (100.0%)
熊本県	9 (75.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	12 (100.0%)
大分県	13 (61.9%)	7 (33.3%)	1 (4.8%)	0 (0.0%)	21 (100.0%)
宮崎県	6 (42.9%)	8 (57.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	14 (100.0%)
鹿児島県	31 (59.6%)	19 (36.5%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)	52 (100.0%)
沖縄県	6 (54.5%)	5 (45.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11 (100.0%)
合計	237 (58.5%)	154 (38.0%)	7 (1.7%)	7 (1.7%)	405 (100.0%)

表 57：最新の OMDS（3 群）別指定難病申請状況（n=405）

	未申請		認定		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
OMDS 0～4	49	(59.0%)	28	(33.7%)	3	(3.6%)	3	(3.6%)	83	(100.0%)
OMDS 5～8	150	(57.3%)	106	(40.5%)	3	(1.1%)	3	(1.1%)	262	(100.0%)
OMDS 9～13	38	(63.3%)	20	(33.3%)	1	(1.7%)	1	(1.7%)	60	(100.0%)
合計	237	(58.5%)	154	(38.0%)	7	(1.7%)	7	(1.7%)	405	(100.0%)

表 58：最新の OMDS ごとの指定難病申請状況（n=405）

OMDS	未申請		認定		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	2	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	2	(100.0%)
1. 走るスピードが遅い	4	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	4	(100.0%)
2. 歩行異常(つまづき、膝のこわばり)あり、かけ足可	9	(75.0%)	3	(25.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	12	(100.0%)
3. かけ足不能、階段昇降に手すり不要	7	(63.6%)	2	(18.2%)	2	(18.2%)	0	(0.0%)	11	(100.0%)
4. 階段昇降に手すりが必要、通常歩行に手すり不要	27	(50.0%)	23	(42.6%)	1	(1.9%)	3	(5.6%)	54	(100.0%)
5. 片手によるつたい歩き	69	(53.1%)	59	(45.4%)	0	(0.0%)	2	(1.5%)	130	(100.0%)
6. 片手によるつたい歩き不能:両手なら 10m 以上可能	44	(61.1%)	27	(37.5%)	1	(1.4%)	0	(0.0%)	72	(100.0%)
7. 両手によるつたい歩き5m 以上、10m 以内可	15	(57.7%)	9	(34.6%)	1	(3.8%)	1	(3.8%)	26	(100.0%)

8. 両手によるつたい歩き5m 以内可	22	(64.7%)	11	(32.4%)	1	(2.9%)	0	(0.0%)	34	(100.0%)
))))))))
9. 両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可	11	(68.8%)	3	(18.8%)	1	(6.3%)	1	(6.3%)	16	(100.0%)
))))))))
10. 四つばい移動不能、いざり等移動可	14	(58.3%)	10	(41.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	24	(100.0%)
))))))))
11. 自力では移動不能、寝返り可	3	(50.0%)	3	(50.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	6	(100.0%)
))))))))
12. 寝返り不可能	4	(80.0%)	1	(20.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	5	(100.0%)
))))))))
13. 足の指も動かさない	6	(66.7%)	3	(33.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	9	(100.0%)
))))))))
合計	237	(58.5%)	154	(38.0%)	7	(1.7%)	7	(1.7%)	405	(100.0%)
))))))))

表 59 : 指定難病申請状況と身体障害者手帳の取得状況 (n=405)

身体障害者手帳	指定難病申請状況									
	未申請		認定		申請中		不認定		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
なし、または申請中	46	(58.2%)	26	(32.9%)	2	(2.5%)	5	(6.3%)	79	(100.0%)
1級	28	(59.6%)	18	(38.3%)	0	(0.0%)	1	(2.1%)	47	(100.0%)
2級	131	(63.0%)	71	(34.1%)	5	(2.4%)	1	(0.5%)	208	(100.0%)
3級～6級	31	(44.3%)	39	(55.7%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	70	(100.0%)
未回答	1	(100.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(100.0%)
合計	237	(58.5%)	154	(38.0%)	7	(1.7%)	7	(1.7%)	405	(100.0%)

表 60 : OMDS 3 群別にみた指定難病未申請者の身体障害者手帳の取得状況 (n=237)

	指定難病未申請(n=237)	
	n	(%)
OMDS 0～4	49	(100.0%)
【再掲】身体障害者手帳	なし、または申請中	32 (65.3%)
	1級	3 (6.1%)
	2級	6 (12.2%)
	3級～6級	8 (16.3%)
OMDS 5～8	150	(100.0%)
【再掲】身体障害者手帳	なし、または申請中	14 (9.3%)
	1級	13 (8.7%)
	2級	100 (66.7%)
	3級～6級	22 (14.7%)
OMDS 9～13	38	(100.0%)
【再掲】身体障害者手帳	なし、または申請中	0 (0.0%)
	1級	12 (31.6%)
	2級	25 (65.8%)
	3級～6級	1 (2.6%)

本課題の研究成果が、下記の新聞に記事として掲載されました。

<掲載記事一覧>

新聞名	掲載日
日経産業新聞	2017年6月6日
読売新聞	2018年1月14日
西日本新聞	2018年2月9日
南日本新聞	2018年2月9日
南日本新聞	2018年2月21日
読売新聞	2018年2月21日
デーリー東北	2018年3月5日
山口新聞	2018年3月5日
奈良新聞	2018年3月9日
岩手日報	2018年3月11日
新潟日報	2018年3月12日
山陽新聞	2018年3月13日
宮崎日日新聞	2018年3月13日
埼玉新聞	2018年3月14日
室蘭民報	2018年3月14日
愛媛新聞	2018年3月20日
京都新聞	2018年3月20日
産経新聞	2018年3月22日

下記新聞については、著作権の都合上、記事は転載しておりません。

- ・日経産業新聞 2017年6月6日
- ・読売新聞 2018年2月21日
- ・宮崎日日新聞 2018年3月13日

読売新聞 2018年1月14日(日) 12面

からだの質問箱

「HAM」の確定診断すべきか



40歳の母が血液検査で「HAM」の疑いを指摘されました。確定診断には脊髄液を採取する必要があるのでありますが、ゆっくり進行する病気のようでも、負担がかかる診断を行うかどうかとも迷っています。現在、歩行の際に足が上がり、つかえる程度です。どんな病気で、どうすればいいのでしょうか。
(44歳女性)

山野 嘉久

聖マリアンナ医科大学
難病治療研究センター教授

(川崎市宮前区)

HAM (HTLV-1関連脊髄症) はHTLV-1というウイルスが脊髄で炎症を起こし、その神経を傷つけ、両足のまひ、頻尿、便秘などの症状が出る病気です。

多くは足がつっぱる、転びやすい、頻尿などの症状が始まり、ゆっくり進行して歩行困難となります。お母さまは軽度の両足の症状が出て、検査で血液中のウイルスの抗体が陽性と判明した状況と推測されます。確定診断には、抗体が脊髄液でも陽性かを調べる必要があります。この診断はぜひ受けてください。なぜなら、進行具合は個人差が大きく、出来るだけ早く病

早い病状把握へぜひ受けて

状を把握し、治療を始めることが重要だからです。厚生労働省の研究班で病状を詳しく把握できる特殊検査を実施し、その結果を主治医に提供し、よりきめ細かい治療を行えるようにしています。詳しくは主治医に相談、もしくは専用サイト「HAMねっと」(<http://hamisp-net.com>)をご覧ください。主な治療はステロイド療法、インターフェロンα療法です。また並行して、頻尿や便秘などに対する治療やリハビリも行います。現状では、治療により進行を遅らせ、症状を緩和することはできますが、完治は困難です。一方、新薬の研究も進んでいますので、主治医と相談しながら治療を継続していくことが大切です。

「からだの質問箱」へのご質問は、住所、名前(紙上は匿名)、年齢、電話番号を明記の上、〒100・8055 読売新聞東京本社医療部へ。ファクスは03・3217・1960、電子メールはiryuu@yomiuri.com

なお、回答は紙上に限りません。また、質問のすべてにはお答えできません。

西日本新聞 2018年2月9日（金） 日刊32面

HAM進行阻止に成果

研究グループ「根治新薬へ可能性」

成人T細胞
白血病ウイルス
HTLVI
制圧へ

九州に感染者が多い厚生労働省の指定難病「HTLV-1関連脊髄症(HAM)」の患者に、白血病治療薬として開発された薬を投与して症状の進行を阻止する治療法の研究成果を嶋マリア（山崎）教授の研究グループがまとめた。7日付の米医学誌「ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン」に論文を発表した。山崎教授によると、今回使用した薬は、HAMと同じくウイルスHTLV-1が原因の難治性血液がん・成人T細胞白血病(ATL)の治療薬として、国内の製薬企業が開発した「抗CD4抗体KW-0761」。ATL治療に使う分量の千分の3から10分の3まで5段階に薄め、男女21人のHAM患者に約1年間、2ヶ月ごと投与した。

ワードBOX HTLV-1関連脊髄症(HAM) HTLV-1というウイルスが、血液中のリンパ球に感染して脊髄に慢性的な炎症を起こす神経難病。つえや痺いすが必要になる下半身まひと排尿・排便障害が主症状で、進行すると寝たきりになる。HTLV-1は主に母乳を介して母子感染し、国内感染者は推計100万人を超すとされる。2010年の全国疫学調査によると、HAMを発症した国内患者数は推計約3千人。九州や西国に多いが、東京や大阪、名古屋などの大都市圏でも増加し、全国へ拡散傾向にある。

その結果、患者の病理性細胞が著しく減少し、脊髄の炎症を増幅させる「CXCL10」というタンパク質が激減することも確認できた。副作用については軽度の皮膚の発疹が出た程度で、重篤な症状は出なかったという。21人の一部にはATLを発症するリスクの高い患者がいたが、投与でATL前駆細胞が減少。薬がATLへの進行も防ぐ可能性があることも発見した。

薬は現在、製薬会社主導で最終段階の臨床試験が行われており、数年内の実用化を目指している。山崎教授は「今回の研究成果で、血液中のHTLV-1感染細胞を大きく減少させることを証明し、根本的な治療薬開発につながる可能性がある」としている。

(堀入雄一氏)

聖マリアンナ医科大・山野氏(始良)ら

HAM新薬有効性証明

感染細胞減、炎症を改善

鹿児島など西日本に患者が多い「HTLV-1関連奇難症(HAM)」に対する新薬の治験を進めていた聖マリアンナ医科大学の山野篤久教授(始良市出身)ら研究グループは、新薬に原因ウイルスであるHTLV-1の感染細胞を減少させ、奇難の炎症を改善させる働きがあることを証明した。初の根本的な治療薬となると期待されており、数年内の保険適用を目指す。



山野篤久教授
7日(現地時間)の米国際医学誌「ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン」に発表した。

HAMは患者数が全日本に推定3千人の希少難病。奇難が次第に顕著され、歩行困難や排尿・排便障害、足のしびれや痛みの症状が進む。寝たきりなび生

療では効果が不十分だったHAM患者約20人に対して、同じHTLV-1を原因とする成人T細胞白血病(ATL)の治療用薬剤「抗CCR4抗体」を使用。感染細胞だけを標的とする特性を生かす一方、慢性疾患であるHAM患者に繰り返し安全に投与できる用法・用量などの開発を進めてきた。

研究成果によると、血中の感染細胞量は投与1週間後に平均60%以上減少。やや遅れて髄液中の感染細胞量や炎症を示す数値も低下した。奇難内の感染細胞は血中から日々供給

されていることも示唆された。発症からの期間が短い患者ほど新薬への反応が良く、一部で皮疹やリンパ球減少の副作用が起きたもののいずれも軽度だった。さらに、HAM患者の死亡上位というATL発症の予防効果をもたらす可能性も示された。山野篤久教授は「希少難病の治療薬開発は進みにくかったが、風穴を開けた。また、HAMの治療薬にとまらない可能性も示せた」と話している。聖マリアンナ医科大学薬治ウイルス病態制御研究センターの馬場昌範教授は「今回の研究結果にHAMの進行を止めたり、速度を遅らせたりする可能性を秘めている。多くのHAM患者がいる鹿児島にとつて、大きな希望となる」と期待する。HTLV-1の撲滅や対策推進に向け活動をしているNPO法人スマイルリボン(鹿児島市)の理事長で、自身もHAM患者である菅付加代子さんは「患者みんなが待ち望んでいた薬。早く保険適用になり、普通に治療薬として使えるようになってほしい」と声を弾ませた。(種子島時大、川畑美佳)

南日本新聞 2018年2月21日（水）日刊2面

鹿兒島などに患者が多い神経難病「HTLV-1関連脊髄症（HAM）」の根本的な治療が期待される新薬の治療で、有効性を証明した。生活に深刻な支障をきたす慢性疾患だけに、成果が「治療薬を待っている患者の希望になれば」。顔をほころばせつつ、数年内の保険適用を見据える。

原因ウイルスHTLV-1に感染した細胞の減少などにとどまらず、同じウイルスを原因とする成人T細胞白血病（ATL）への進展を予防する可能性も示した。「HT

HAM新薬の有効性を証明した医師

かお

山野 嘉久さん



LV-1関連の治療をがらっと変えるかもしれない」と、さらなる研究に意欲をみせる。

聖マリアンナ医大教授。製薬会社主導でなく、医師の企画立案による治療だったため、研究費の確保や膨大な事務手続き

にも奔走した。薬が想定通り効くか、期待と不安の中で始めたが、患者と接する中で好感を得ていった。2013年に開

始して以来、「走り抜けた感じだ」と振り返る。製薬会社による開発が進みにくかった要因は、

患者が先進国で日本にのみ集中する一方、国内で推計3千人という少なさにある。「専門家として役立ちたい」と、ウイルス撲滅に取り組む患者団体と交流を図ってきたことが、根気強さの求められる開発を支えた。

始良市加治木出身。HAM研究で活気があったという鹿兒島大学の医学部と大学院で学んだ。「難病に向き合うのに、あきらめない心をたたき込んでくれたことは今も忘れない」と語る。48歳。横浜市在住。

（種子島時大）

医療新世紀

神経難病「HAM」治療に光

原因ウイルスへの感染者は国内に100万人近くいるとみられるが、発症していくため一般に知られていない「HAM（ハム）」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験（治験）の結果がこのほどまとまり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認されれば患者への福音になるだけでなく、従来は不十分だった感染予防の啓発も進めやすくなること注目される。

▽進行止められず
HAMの原因は、白血球から、西日本を中心に10種類のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。0万人近い感染者がいると感染リンパ球が骨髄に入り込んで慢性的な炎症を起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に、国内の感染者は約3千人に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病状。



既存の抗がん剤が有効



山野 嘉久氏

医師主導の治験で判明

主治の治験を計画した。2014年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤で使う濃度の3分の1〜30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重く副作用なしに血液の中のウイルスを減らすことができた。筋肉の硬直が減るなど症状の改善が、患者の8割近くみられた。20歳でHAMを発症した横濱市の榎野昌枝さん(71)は、治療やリハビリを続けながらも病気の進行が止まらないう不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば薬持ちは全然違います」と新薬に強い期待を寄せる。

▽適正濃度を発見
聖マリアンナ医科大学の山野嘉久教授らは、感染リンパ球の表面に表れる「CCR4」というタンパク質に着目。CCR4を標的に、がん化したリンパ球を攻撃する「モカムリズマブ」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を薄めることでHAM患者の治療に使えるかをみる医師主導の治験を計画した。2014年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤で使う濃度の3分の1〜30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重く副作用なしに血液の中のウイルスを減らすことができた。筋肉の硬直が減るなど症状の改善が、患者の8割近くみられた。20歳でHAMを発症した横濱市の榎野昌枝さん(71)は、治療やリハビリを続けながらも病気の進行が止まらないう不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば薬持ちは全然違います」と新薬に強い期待を寄せる。

自分の意思で下半身を動かすことはほとんどできなくなっていたが、車いすで同じ姿勢を続けていると脚が突っ張り、突然いれんが始まったり、突然後ろも腰返りが打てないため、腰やかかとにできる床ずれに苦しむ。生活全般を支える夫の「薬を飲んでおれ」も「蛇の年殺し」

のよくな毎日。年齢的にも限界です」と言う。

▽予防薬にも影響

HAMの発症は、感染リンパ球が骨髄に入り込んで慢性的な炎症を起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に、国内の感染者は約3千人に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病状。

HAMの発症は、感染リンパ球の表面に表れる「CCR4」というタンパク質に着目。CCR4を標的に、がん化したリンパ球を攻撃する「モカムリズマブ」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を薄めることでHAM患者の治療に使えるかをみる医師主導の治験を計画した。

話。

今回の結果は、感染防止にもインパクトを与えよう。HAMは母乳を介した感染が多いため、母乳を粉ミルクに替えるなど乳児への感染予防策が重視されてきた。

しかし、近年、献血者の調査で、年間約4千人が新たに感染している可能性が判明した。多くは性交渉が原因とみられる。HAMの発症率は低いとはいえ、現在、自分やパートナーの感染を知る機会に限られており、広く啓発もされてい

ない。山野教授は「今回の成果が治療法として確立し、発症予防も可能になれば、性交渉などの水平感染対策が効果的に進められ、現状を改善していくことになるのではないか」と話している。

医療新世紀

原因ウイルスへの感染者は国内で100万人近くいると推定されるが、重症化しないため一般に知られていない「HAM(ハンパ)と」は稀な神経病である。少数の患者への臨床試験(治験)の結果がどの程度をとり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認できれば患者への福音になるだけでなく、従来採り分けた「感染予防の義務を進めやすくなる」と期待される。

進行止められず

HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染リンパ球が骨髄に入り込んで慢性的な炎症を起こす結果、足のしびれや痺れ、排せつ障害などが徐々に進行して、最終的に歩行不能になる可能性がある。深刻な病状だ。

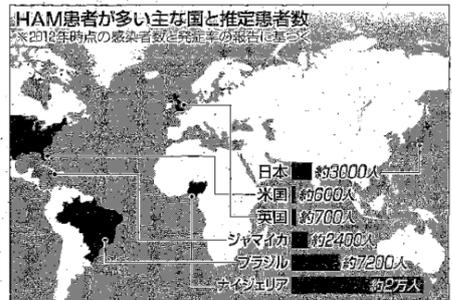


山野健久氏

HAM、既存薬に期待 医師主導の治験で判明

HTLV-1は母系性感染で感染する。各種の研究から、日本を中心に100万人近い感染者がいるとの見方が有力。うちHAMを罹患するのは0.3%で、国内の患者数は約3千人という。希少疾患だが、国際的に日本が患者数は多く、先進国では突出している。

ルスや癌細胞といった原因に感染細胞の活性化が促進され、患者がほとんど進行は認められない。ウイが薬を開発する望みは薄



HAM患者が多い主な国と推定患者数 ※2012年時点の感染者数と発症率の報告に基づく

適正濃度を発見 山梨県山梨市医師の山野健久氏は、感染リンパ球の濃度を表れる「CDR4」というマーカーに着目し、CCR4を標的にがん化したリンパ球を攻撃する「エムリスミア」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を導くことでHAM患者の治療に使えるかを多量投与試験の治験を計画した。

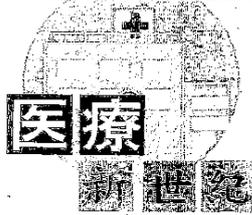
2014年から1人の患者に約10日間、抗がん剤を使う濃度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重い副作用なしに血液中のウイルスを減らすことが、筋力の回復が著しいなどの効果が認められた。患者の8割近くは



下半身にかけて的刺激を与えつつ、歩行器に体を預けるようにして立つ。山野健久氏(右)と患者。

「症状が改善する可能性が少しでもあれば試してみよう」と患者に強い期待を寄せ、自分の意思

予防策にも影響 HAM(ハンパ)は「急性黒・東京大激発」(急性の黒)であるが、HAM患者は約1万人、HTLV-1感染者は約100万人と推定される。HAMの発症率は約0.3%と推定される。安全性や効果からいって、感染予防が難しいと見られる。予防策には「感染予防の義務を進めやすくなる」と期待される。



HTLV-1は母乳や性交渉で感染する。各種の研究から、日本を中心に100万人近い感染者がいるとの見方が有力。うちHAMを発症するのは0.3%で、国内の患者数は約3千人

▽適正用量を発見
聖マリアンナ医科大学の山野素久教授らは、感染リンパ球の表面に表れるCCR5とCXCR4を標的に、がん化したりリンパ球攻撃する三カムリンマニトという抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を調整することでHAM患者の治療に使われるかをみる医師主導の治療を計画



山野素久・聖マリアンナ医大教授

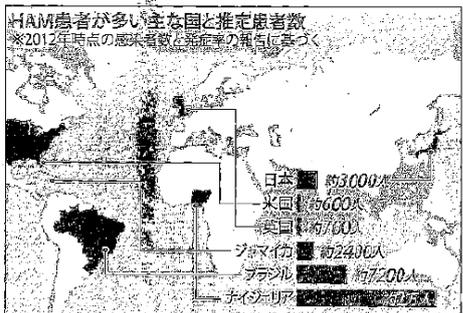
医師主導の HAM、既存薬に期待

希少神経難病の治療に光

▽進行止められず
HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染リンパ球が骨髄に入り込んで増殖的な炎症を起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病状。

▽進行止められず
HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染リンパ球が骨髄に入り込んで増殖的な炎症を起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病状。

原ウイルスへの感染者は国内に100万人近くいるとみられるが、発症して来たため一般に知られていない「HAM(ハム)」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験治療の結果が「ほぼまとまり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認されれば患者への福音になるだけでなく、従来は不十分だった感染予防の政策も進めやすくなる」と注目される。



HAM患者が多い主な国と推定患者数
*2012年時点の感染患者数と推定患者数に基づく
20歳でHAMを発症した横浜市の笹野昌枝さん(71)は、治療が止まらない不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちは全然違います」と新薬に強い期待を寄せる。
自分の意思で下半身を動かすことがほとんどできないが、車いすで同じ姿勢を続けていると脚が突っ張り、突然けいれんが始まったりする。脱履後も寝返りが打てないため、腰やかかとにできる菜づれに苦しむ。生活全般を支える夫の



20歳でHAMを発症した横浜市の笹野昌枝さん(71)は、治療が止まらない不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちは全然違います」と新薬に強い期待を寄せる。

今回の結果は、感染防止にもインパクトを与えた。HTLV-1は母乳を介した感染が多いため、母乳を約ミルクに替えるなどの乳児への感染予防策が重視されてきた。
しかし近年、献血者の調査、年間約2千人が新たに感染している可能性が判明した。多くは性交渉が原因とみられる。HAMの発症率は低いとはいえ、現在、自分やパートナーの感染を知る機会が限られており、広く啓発もされていない。
山野教授は「今回の政策が治療法として確立し、発症予防も可能になれば、性交渉などの水平感染対策が効果的に進められ、現状を改善できるのではないか」と話している。

20歳でHAMを発症した横浜市の笹野昌枝さん(71)は、治療が止まらない不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちは全然違います」と新薬に強い期待を寄せる。

▽予防策にも影響
HTLV-1に詳しい内丸薫・東京大教授は「治療の道があれはHAM患者はもう一人、HTLV-1感染を全員に大きな安心感を与える。ただHAMの経過は数十年と長い。安全性も効果がどれくらい続くか慎重に見極める必要がある」と話。

神経難病「HAM」

原因ウイルスへの感染者は国内に100万人近くいるとみられるが、発症しにくいため一般に知られていない「HAM（ハム）」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験（治験）の結果がこのほどまとまり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認されれば患者への福音になるだけでなく、従来は不十分だった感染予防の啓発も進めやすくなる注目される。

HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染リンパ球が脊髄に入り込んで慢性的な炎症を起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病気だ。HTLV-1は母乳や性交渉で感染する。各種の研究から、西日本を中心に100万人近い感染者がいるとの見方が有

抗がん剤 治療に光

力。うちHAMを発症するのは0.3%で、国内の患者数は約3千人という希少疾患だが国際的に日本の患者数は多く、先進国では突出している。ステロイドなど炎症を抑える薬はあるものの病気の進行は止められない。ウイルスや感染細胞といった、原因に直接働き掛ける治療が有望だが、患者がほとんどいない日本以外の先進国が薬を開発する望みは薄い。

◇適正濃度を発見

聖マリアンナ医大の山野嘉久



に約10カ月間、抗がん剤を使用した。2014年から21人の患者



聖マリアンナ 久野嘉久 教授

久教授らは、感染リンパ球の表面に表れる「CCR4」というタンパク質に着目。CCR4を標的に、がん化したりリンパ球を攻撃する「モガムリズマブ」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を薄めることでHAM患者の治療に使えるかをみる医師主導の治験を計画した。

治験で効果 高まる期待

う濃度の3分の1〜30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重い副作用なしに血液中のウイルスを減らすことができ、筋肉の硬直が減るなど症状の改善が、患者の8割近くにみられた。

29歳でHAMを発症した横浜市の笹野昌枝さん(71)は、治療やリハビリを続けても病気の進行が止まらない不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちはずっと楽になります」と新薬に強い期待を寄せる。

自分の意思で下半身を動かすことはほとんどできないうちが、車いすで同じ姿勢を続けていると脚が突っ張り、突っ張り始めたりする。就寝後も寝返りが打てないため、腰やかかとにできる床ずれに苦しむ。生活全般を支える夫の一城さん(80)も「蛇の生殺しのような毎日。年齢的にもう限界です」と言

下半身に少しでも刺激を与えようと、歩行器に体を預けるようにして立つ笹野昌枝さん

HAMの経過は数十年と長い。安全性や効果がどれくらい続くか慎重に見極める必要がある」と話す。

今回の結果は、感染防止にもインパクトを与えそうだ。HTLV-1は母乳を介した感染が多いため、母乳を粉ミルクに替えるなど乳児への感染予防策が重視されてきた。しかし近年、献血者の調査で、年間約4千人が新たに感染している可能性が判明。多くは性交渉が原因とみられる。HAMの発症率は低いとはいえ、現在、自分やパートナーの感染を知る機会に限られており、広く啓発もされていない。

山野教授は「今回の成果が治療法として確立し、発症予防も可能になれば、性交渉などの水平感染対策が効果的に進められ、現状を変えることにつながるのではないかと話している。

横浜市

原因ウイルスへの感染者は国内に100万人近くいるとみられるが、発症しにくいため一般に知られていない「HAM(ハム)」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験(治療)の結果がこのほどまとまり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性を有効性が確認されれば患者への福音になるだけでなく、従来は不十分だった感染予防の啓発も進めやすくなるという注目される。

希少神経難病「HAM」

既存抗がん剤で治療に光

HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染は0.3%で、国内の患者数は約3千人という希少疾患だ。慢性的な炎症を起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に進行し、最終的には歩けず寝たきりになる可能性がある深刻な病気だ。

■進行止められず

HTLV-1は母乳や性交渉で感染する。各種の研究から、西日本を中心に100万人近くは止められない。ウイルスや



下半身に少しでも刺激を与えようと、歩行器に体を預けるようにして立つ笹野昌枝さん(横浜)

■8割に症状改善

2014年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤を使う濃度の3分の1、30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて服用したところ、重い副作用なしに血液中のウイルス

薬の濃度薄め使用

医師主導の治験で判明

を減らすことができ、筋肉の硬直が減るなど症状の改善が、患者の8割近くにみられた。29歳でHAMを発症した横浜市の笹野昌枝さん(71)は、治療やリハビリを続けても病気の進行が止まらない不安の中で40年余りを過ごしてきた。症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちは全然違います」と新薬に強い期待を寄せる。

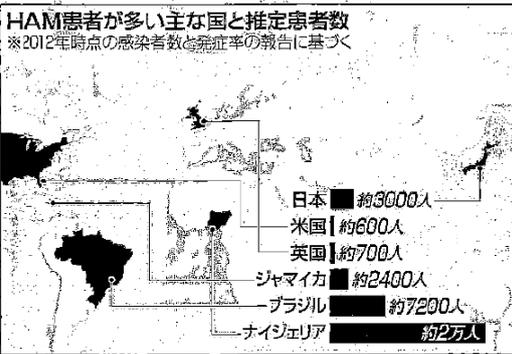
■啓発で感染予防

HTLV-1に詳しい内丸薫・東京大教授は「治療の道があればHAM患者はもっと少なく、HAM患者全員に大きな安心感を与える。ただHAMの経過は数十年と長い。安全性や効果がどれくらい続くか慎重に見極める必要がある」と話す。

今回の結果は、感染防止にもインパクトを与えそうだ。HTLV-1は母乳を介した感染が多いため、母乳を粉ミルクに替えるなど乳児への感染予防策が重視されてきた。

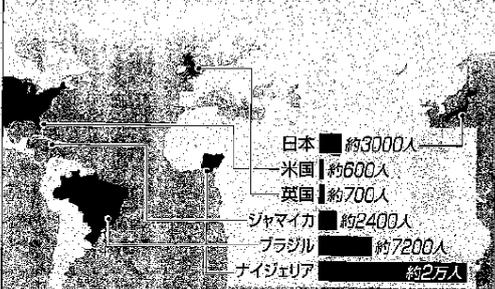
しかし近年、献血者の調査で、年間約5千人が新たに感染している可能性が判明した。多くは性交渉が原因とみられる。HAMの発症率は低いとはいえ、現在、自分やパートナーの感染を知る機会に限られており、広く啓発もされていない。

山野教授は「今回の成果が治療法として確立し、発症予防も可能になれば、性交渉などの水平感染対策が効果的に進められ、現状を変えることがつながるのではないかと話している。



HAM患者が多い主な国と推定患者数 ※2012年時点の感染者数と発症率の報告に基づく

HAM患者が多い主な国と推定患者数
※2012年時点の感染者数と発症率の報告に基づく



国内患者3000人の希少神経難病

「HAM」治療に光

原因ウイルスへの感染者は国内に100万人近くいるとみられるが、発症してはじめて知られていない「HAM（ハム）」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験（治験）の結果がこのほど明らかになり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認されれば患者への福音になるだけでなく、従来は十分だった感染予防の啓発も進めやすくなる見込みだ。

HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染リンパ球が有髄に入り込み慢性的な炎症を起す結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に進行して、最終的には歩けず寝てまひになる可能性が高い深刻な病だ。

HTLV-1は母乳や性交渉で感染する。各種の研究から、西日本を中心に100万人近い感染者がいるとの見方が有力。またHAMを発症するのは0.3%で、国内の患者数は約3千人という希少疾患だが、国際的

に日本の患者数は多く、先進国では突出している。ステロイドなど免疫を抑える薬はあっても病気の進行は止められない。ウイルスや感染細胞といった原因に直接働きかける治療が有望だが、患者がほとんどいない日本以外の先進国が薬を開発する望みは薄い。

適正濃度を発見
聖マリアンナ医科大学の「野藤久教授は、感染リンパ球の表面に表れる「CDR4」というタンパク質に着目。CCR4を標的に、かんじたりリンパ球を攻撃する「モカムリズマブ」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を薄めることでHAM患者の治療に使えるかをみる医師主導の治療を計画した。

2014年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤で使う濃度の3分の1、30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重い副作用なしに血液中のウイルス量を減らすことができ、筋肉の硬直が緩むなど症状の改善が、患者の6割近くにみられた。

山野教授は「今回の成果が治療法として確立し、発症予防も可能になれば、性交渉などの水平感染対策が効果的に進められ、現状を変えることがつながらないか」と話している。

既存の抗がん剤有効か 感染予防も期待

20歳でHAMを発症した横浜市の笹野昌哉さん（71）は、治療よりハビリを続けても病気の進行が止まらない不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性

が少しでもあれば気持ちはずっと楽になります」と新薬に強い期待を寄せる。自分の意思で下半身を動かすことはほとんどできないが、車いすで同じ姿勢を続けていると脚が突っ張り、突然けいれんが始まったりする。尻裏後も寝返りが打てないため、腰もかかごにできる床ずれに苦しむ。生活全般を支える犬の「珠さん（80）」も一晩の生殺しのような毎日。年齢的にもう限界です」と言う。

インパクト

HTLV-1に詳しい内丸蔵・東京大教授は「治療の道があればHAM患者はもちろんだが、HTLV-1感染者全員に大きな安心感を与える。ただHAMの経過は数十年と長い。安全性と効果とをどれくらい確かめたいか、見極める必要がある」と話す。

共同：吉本明美

希少神経難病 治療に光

原因ウイルスへの感染者は国内に100万人近いとみられるが、発症しにくい一般に知られていない「HAM(ハム)」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験(治験)の結果がこのほどまとまり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認されれば患者への福音になるだけでなく、従来は不十分だった感染予防の啓発も進めやすくなると注目される。

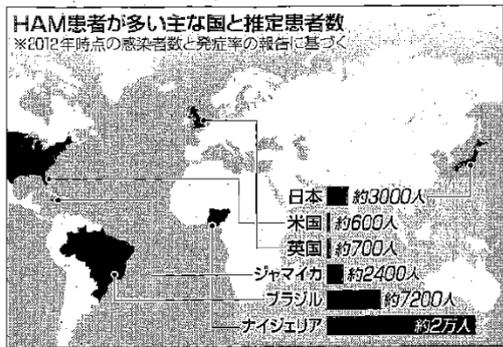
HAM 既存薬に期待

■進行止められず HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV」。感染リンパ球が脊髄に入り込んで慢性的な炎症を引き起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病状だ。

山野嘉久・聖マリアンナ医科大学教授



HTLVは母乳や性交渉で感染する。各種の研究から、西日本を中心に100万人近い感染者がいるとの見方が有力。うちHAMを発症するのは0.3%で、



下半身に少しでも刺激を与えようと、歩行器に体を預けるように立つ笹野昌枝さん(横浜)

医師指導の治験で判明

国内の患者数は約3千人と目。CCR4を標的に、がん化したリンパ球を攻撃する「モガムリスマブ」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を薄めることでHAM患者の

■適正濃度を発見 聖マリアンナ医科大学の山野嘉久教授らは、感染リンパ球の表面に表れる「CCR4」というタンパク質に着目。CCR4を標的に、がん化したリンパ球を攻撃する「モガムリスマブ」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を薄めることでHAM患者の

進行は止められない。ウイルスや感染細胞といった原因に直接働き掛ける治療が有望だが、患者がほとんどいない日本以外の先進国が薬を開発する望みは薄い。

治療に使えるかをみる医師主導の治験を計画した。2014年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤で使う濃度の3分の1〜30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重い副作用なしに血液中のウイルスを減らすことができ、筋肉の硬直が減るなど症状の改善が、患者の8割近くに見られた。

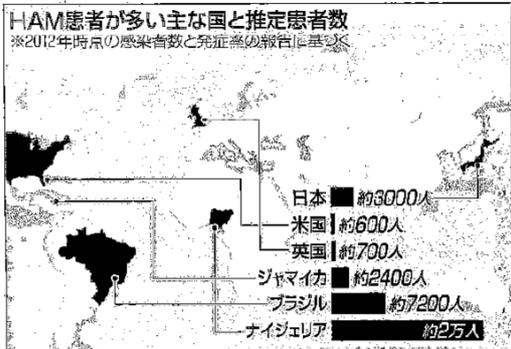
28歳でHAMを発症した横浜市の笹野昌枝さん(71)は、治療やリハビリを続けても病気の進行が止まらないう不安の中で40年余りを過ごしてきた。症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちには全然違いませうと新薬に強い期待を寄せる。自分の意思で下半身を動かすことはほとんどできないが、車いすで同じ姿勢を続けていると脚が突っ張り、突然いれんがはじまつた。就寝後も繰り返す。治療に使えるかをみる医師主導の治験を計画した。2014年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤で使う濃度の3分の1〜30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重い副作用なしに血液中のウイルスを減らすことができ、筋肉の硬直が減るなど症状の改善が、患者の8割近くに見られた。

今回の結果は、感染防止にもインパクトを与えそうだ。HTLVは母乳を介した感染が多いため、母乳を粉ミルクに替えるなど乳児への感染予防策が重視されてきた。しかし近年、献血者の調査で、年間約4千人が新たに感染している可能性が判明した。多くは性交渉が原因とみられる。HAMの発症率は低いとはいえ、現在、自分やパートナーの感染を知る機会に限られており、広く啓発もされていない。山野教授は「今回の成果が治療法として確立し、発症予防も可能になれば、性交渉などの水平感染対策が効果的に進められ、現状を変えたい」と話している。

(共同)吉本明美

希少神経難病 治療に光

原因ウイルスへの感染者は、国内に100万人近くいるとみられるが、発症しにくいいため一般に知られていない「HAM（ハム）」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験(治験)の結果がこのほどまとまり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認されれば患者への福音になるだけでなく、従来は不十分だった感染予防の啓発も進めやすくなると注目される。



既存の抗がん剤が有効

聖マリアンナ医科大学の山野嘉久教授らは、感染リンパ球の表面に表れる「CCR4」というタンパク質に着目。CCR4を標的に、がん化したリンパ球を攻撃する「モガムリズマブ」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を薄めることでHAM患者の治療に使えるかをみる医師主導の治験を計画した。

HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染リンパ球が骨髄に入り込んで慢性的な炎症を起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病気だ。

HTLV-1は母乳や性交渉で感染する。各種の研究から、西日本を中心に100万人近い感染者がいるとの見方が有力。うちHAMを発症するのは0.3%で、国内の患者数は約3千人といわれる。希少疾患だが、国内的に日本の患者数は多く、先進国では突出している。

ステロイドなど炎症を抑える薬はあるものの病気の進行は止められない。ウイルスや感染細胞といった原因に直接働き掛ける治療が有望だが、患者がほとんどいない日本以外の先進国が薬を開発する望みは薄い。

医師主導の治験で判明



下半身に少しでも刺激を与えようと、歩行器に体を預けるようにして立つ佐野昌枝さん＝横浜市

2014年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤で使う濃度の3分の1〜30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重い副作用なしに血液中のウイルスを減らすことができ、筋肉の硬直が減るなど症状の改善が、患者の8割近くみられた。

20歳でHAMを発症した横浜市の佐野昌枝さん(71)は、治療やリハビリを続けても病気の進行が止まらないう不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちには全然違い、まっとうな新薬に強い期待を寄せる。」

自分の意識で下半身を動かすことはほとんどできず、車いすで同じ姿勢を続けていると脚が突っ張り、突然いれんが打ったりする。就寝後も寝返りが打てないため、腰やかかとにできる床ずれに苦しむ。生活全般を支える夫の一英さん(80)も「蛇の生殺しのような毎日。年齢的にもう限界です」と言う。

HTLV-1に詳しい内丸薫・東京大教授は「治療の道があればHAM患者はもちろん、HTLV-1感染者全員に大きな安心感を与える。ただHAMの経過は数十年と長い。安全性や効果がどれくらい続くか慎重に評価する必要がある」と話す。

今回の結果は、感染防止にもインパクトを与えそうだ。HTLV-1は母乳を介した感染が多いため、母乳を粉ミルクに替えるなど乳児への感染予防策が重視されてきた。

しかし近年、献血者の調査で、年間約4千人が新たに感染している可能性が判明した。多くは性交渉が原因と考えられる。HAMの発症率は低いとはいえ、現在、自分やパートナーの感染を知る機会に限られており、広く啓発もされていなく、

山野教授は「今回の成果が治療法として確立し、発症予防も可能になれば、性交渉などの水平感染対策が効果的に進められ、現状を変えることにつながるのではないかと話している。」

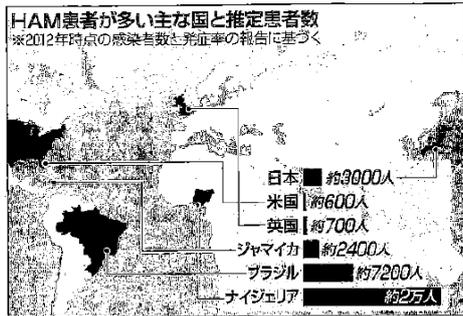
(共同)吉本明美

神経難病 HAM

既存の抗がん剤で改善

医師の治験で分かる

原因ウイルスへの感染者は国内に100万人近くいるとみられるが、発症していくため一般に知られていない「HAM（ハム）」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験（治験）の結果がこのほどまとまり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認されれば患者への福音となるだけでなく、従来は不十分だった感染予防の啓発も進むとみられると注目される。



HAMの原因は、白血球の一環のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染リンパ球が脊髄に入り込んで慢性的な炎症を起こす結果、足のしびれや痛み、排せつ障害などが徐々に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病気だ。

HTLV-1は母乳や性交渉で感染する。各種の研究から、西日本を中心に100万人近い感染者がいるとの見方がある。うちHAMを発症するのは0.3%で、国内の患者数は約3千人という希少疾患だが、国際的に日本の患者数は多く、先進国では突出している。

ステロイドなどを炎症を抑える薬はあるものの病気の進行は止められない。ウイルスや感染細胞といった、原因に直接働きかける治療が有望だと、患者がほとんどいない日本以外の先進国が薬を開発する望みは薄い。

聖マリナ大学大の山野嘉久教授らは、感染リンパ球の表面に表れる「CCR4」というタンパク質に着目。CCR4を標的に、がん化したリンパ球を攻撃する「マウス抗がん剤」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度を薄めることでHAM患者の治療に使えるかをみる医師士

導の治験を計画した。

2014年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤を使う濃度の3分の1、30分の1程度を2〜3カ月の間隔を空けて点滴したところ、重い副作用なしに血液中のウイルス量を減らすことができ、筋肉の硬直が緩むなど症状の改善が、患者の8割近くみられた。

29歳でHAMを発症した横浜市神奈川区の佐藤さん（47）は、治療もリハビリを続けても病気の進行が止まらない不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちは全然違います」と新薬に強い期待を寄せる。

自分の意思で下半身を動か

することはほとんどできないが、車いすで同じ姿勢を続けていると脚が突っ張り、突っ張れば足が痛まったりする。就寝後も寝返りが打てないため、腰やかかとが痛い。床ずれに苦しむ。生活全般を支える夫の「一英さん（80）」も足の生殺しのような毎日。年齢的にも限界です」と言う。

HTLV-1に詳しい内丸繁・東京大学教授は「治療の道があれはHAM患者はもうもうん、HTLV-1感染者全員に大きな安心感を与える。またHAMの経過は数十年と長い。安眠薬効果が出にくい病気が慎重に扱われる必要がある」と話す。

今回の結果は、感染防止に

もインパクトを与えそうだ。HTLV-1は母乳を介した感染が多いため、母乳を絞ミルクに替えるなど乳児への感染予防策が重視されてきた。しかし近年、献血者の調査で、年間約4千人が新たに感染している可能性が判明した。多くは性交渉が原因とみられる。HAMの発症率は低いとはいえ、現在、自分やパートナーの感染を知る機会に限られており、広く啓発もされている。

山野教授は「今回の成果が治療法として確立し、感染予防も可能になれば、性交渉などの本平感染対策が効果的に進められ、現状を変えることにつながるのではないか」と話している。

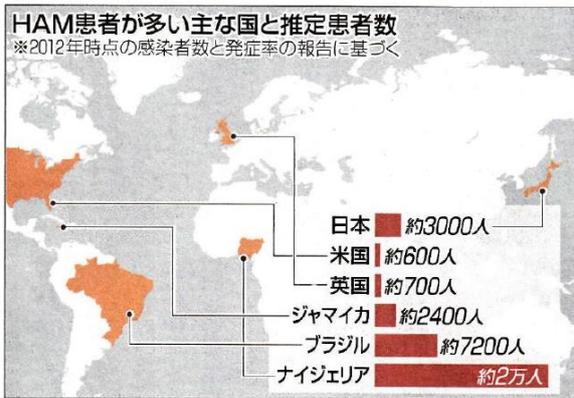
既存の抗がん剤に期待

原因ウイルスへの感染者は国内に100万人近くいるとみられるが、発症しにくい「HAM（ハム）」という神経難病がある。少数の患者への臨床試験（治療）の結果がこのほどまとまり、既存の抗がん剤が有効な治療法になる可能性が明らかになった。安全性と有効性が確認されれば患者への福音になるだけでなく、従来は不十分だった感染予防の啓発も進めやすくなる注目される。

▽進行止められず

HAMの原因は、白血球の一種のリンパ球に感染するウイルス「HTLV-1」。感染リンパ球が脊髄に入り込んで慢性的な炎症を起す結果、足のしびれや痛み、排泄障害などが徐々に進行して、最終的には歩けず寝たきりになる可能性が高い深刻な病気だ。HTLV-1は母乳や性交渉で感染する。各種の研究から、西日本を中心に100万人近い感染者がいるとの見方が有力。うちHAM

希少神経難病HAMの治療に光



の発症は0.3%で、国内の患者数は約3千人という希少疾患だが、国際的に日本患者数は多く、先進国では突出している。ステロイドなど炎症を抑える薬はあるが、病気の進行は止められない。ウイルスや感染細胞といった、原因に直接働き掛ける治療が有望だが、患者がほとんどいない日本以外の先進国が薬を開



発する望みは薄い。▽適正濃度を発見 聖マリアンナ医大の山野嘉久教授（写真）らは、感染リンパ球の表面に表れる「CCR4」というタンパク質に着目。CCR4を標的に、がん化したリンパ球を攻撃する「モガムリズマブ」という抗がん剤が実用化されているため、この薬の濃度



下半身に少しでも刺激を与えようと、歩行器に体を預けるようにして立つ笹野昌枝さん＝横浜市

を薄めることでHAM患者の治療に使えるかをみる医師主導の試験を計画した。平成28年から21人の患者に約10カ月間、抗がん剤で使う濃度の3分の1〜30分の1程度を2〜3カ月の間隔をあけて点滴したところ、重い副作用なしに血液の中のウイルスを減らすことができ、筋肉の硬直が減るなど症状の改善が、患者の8割近くにもみられた。29歳でHAMを発症した横浜市の笹野昌枝さん（71）は、治療やリハビリを続けても病気の進行が止まらな不安の中で40年余りを過ごしてきた。「症状が改善する可能性が少しでもあれば気持ちは全然違います」と新薬に強い期待を寄せる。

自分の意思で下半身を動かすことはほとんどできないが、車いすで同じ姿勢を続けると脚が突っ張り、突然いれんが始まったりする。就寝後も寝返りが打てないため、腰やかかとにできる床ずれに苦しむ。生活全般を支える夫の一瑛さん（80）も「蛇の生殺しのような毎日。年齢的にもう限界です」と言う。▽予防策にも影響 HTLV-1に詳しい内丸薫・東京大教授は「治療の道があればHAM患者はもちろん、感染者全員に大きな安心感を与える。ただHAMの経過は数十年と長い。安全性や効果がどれくらい続くか慎重に見極める必要がある」と話す。今回の結果は、感染防止にもインパクトを与えそうだ。HTLV-1は母乳を介した感染が多いため、母乳を粉ミルクに替えるなど乳児への感染予防策が重視されてきた。しかし近年、献血者の調査で、年間約4千人が新たに感染している可能性が判明した。多くは性交渉が原因とみられる。HAMの発症率は低いとはいえ、現在、自分やパートナーの感染を知る機会は限られており、広く啓発もされていない。山野教授は「今回の成果が治療法として確立し、発症予防も可能になれば、性交渉などの水平感染対策が進められ、現状を変えることにつながるのではないかと話している。」

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
Kamoi K, Mochizuki M.	Human T-cell leukemia virus type 1.	Soon-Phaik Chee, Moncef Khairallah	Emerging infectious Uveitis	Springer	Switzerland	2017	143-148
中山 健夫	総論 診療ガイドラインに関する基本知識	監修：門脇孝、小室一成、宮地良樹	日常診療に活かす診療ガイドラインUP-TO-DATE 2018-2019	メディカルレビュー社	東京	2017	1-6
中島孝	サイボーグ型ロボットHALによる機能再生治療	水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘	神経疾患最新の治療2018-2020	南江堂	東京	2018	37-43

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
Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, <u>Inoue E</u> , Furuta R, Watanabe T, <u>Uchimaru K</u> , Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y, <u>Yamano Y</u> .	Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy.	N Engl J Med	378(6)	529-538	2018
Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Kanai H, Nogami K, Ito S, Sato T, <u>Yamano Y</u> , Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M.	IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways.	PLoS Pathog	13(9)	e1006597	2017
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	14(4)	1084-1094	2017

Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh K, Ogata M, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, and Hamaguchi I.	Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot analysis results.	J Clin Microbiol	55(9)	2838-2849	2017
山野嘉久.	HTLV-1関連脊髄症に対するヒト化抗CCR4抗体療法開発の背景.	神経治療学	34(4)	453-457	2017
山野嘉久.	HTLV-1関連脊髄症の診断と治療.	日本内科学会雑誌	106(7)	1404-1409	2017
八木下尚子, 山野嘉久.	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の活用.	月刊PHARMSTAGE	17(6)	19-22	2017
Takajo I, Umekita K, Ikei Y, Oshima K, Okayama A.	Adult T-cell leukemia/lymphoma as a methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis — A case report.	Int Med.		In press	2018
Suzuki T, Fukui S, Umekita K, Miyamoto J, Umeda M, Nishino A, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Fujikawa K, Aramaki T, Mizokami A, Matsuoka N, Ueki Y, Eguchi K, Sato S, Hidaka T, Origuchi T, Okayama A, Kawakami A, Nakamura H.	Attenuated effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors for anti-human T-lymphotropic virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheumatol.		In press	2018

Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, Nishi E, Kai Y, Kubo K, Okayama A.	Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report.	Mod Rheumatol Case Reports.		2472-5625	2017
梅北邦彦, 岡山昭彦.	HTLV-1感染と関節リウマチ診療.	リウマチ科	58(3)	340-346	2017
梅木一美, 岡山昭彦.	HTLV-1とその検査法.	日本検査血液学会雑誌	18(1)	96-104	2017
湯沢賢治.	わが国における臓器移植のための臓器摘出の現状と実績 (2017).	移植	52(2/3)	106-112	2017
湯沢賢治, 八木澤隆, 三重野牧子, 吉村了勇, 高原史郎.	腎移植臨床登録集計報告 (2017) 2016年実施症例の集計報告と追跡調査結果.	移植	52(2/3)	113-133	2017
Yamanashi H, Koyamatsu J, Nagayoshi M, Shimizu Y, Kawashiri SY, Kondo H, Fukui S, Tamai M, Sato S, Yanagihara K, Kawakami A, Maeda T.	Human T-cell leukemia virus-1 infection is associated with atherosclerosis as measured by carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling older people.	Clin Infect Dis	26		2018
Saito M, Sejima H, Naito T, Ushirogawa H, Matsuzaki T, Matsuura E, Tanaka Y, Nakamura T, Takashima H.	The CC chemokine ligand (CCL) 1, upregulated by the viral transactivator Tax, can be downregulated by minocycline: possible implications for long-term treatment of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Virol J	14	234	2017
Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H.	Prosultiamine for treatment of lower urinary tract dysfunction accompanied by human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis.	Int J Urol	25(1)	54-60	2018
Kubota R.	Pathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	Clin Exp Neuroimmunol	8(2)	117-128	2017
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.	Retrovirol	14(1)	26	2017

<u>Matsuura E</u> , Enose-Akahata Y, Yao K, Oh U, Tanaka Y, Takashima H, Jacobson S.	Dynamic acquisition of HTLV-1 tax protein by mononuclear phagocytes: Role in neurologic disease.	J Neuroimmunol	304	43-50	2017
<u>Matsuo T</u> , Miyata Y, <u>Nakamura T</u> , Satoh K, Sakai H.	Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T-cell lymphotropic virus (HTLV) - 1 associated myelopathy.	LUTS	in press		2018
<u>Nakamura T</u> , Satoh K, Nakamura H, Fukushima N, Nishiura Y, Furuya T, Ichinose K.	Role of integrin signaling activation on the develop ment of human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Its relationship to HTLV-1-infected CD4+ T cell transmigrating activity into the tissues.	AIDS Res Hum Retroviruses	in press		2018
Nakamura H, Hasegawa H, Sasaki D, Takatani A, Shimizu T, Kurushima S, Horai Y, Nakashima Y, <u>Nakamura T</u> , Fukuoka J, Kawakami A.	Detection of human T lymphotropic virus type-I bZIP factor and tax in the salivary glands of Sjögren's syndrome patients.	Clin Exp Rheumatol	in press		2018
Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H.	Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy.	Low Urin Tract Symptoms.	Epub ahead of print		2018 Feb 22.
松尾朋博，宮田康好， 酒井英樹．	脊髄・脊椎疾患による神経因 性膀胱 感染症（脊髄炎・ HTLV-1関連脊髄症状）．	臨床泌尿器科	71	161-166	2017
Yamanaka H, Askling J, Berglind N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, Greenberg JD, Ho M, Holmqvist M, Novelli Horne L, <u>Inoue E</u> , Michaud K, Pappas DA, Reed G, Symmons D, Tanaka E, Tran TN, Verstappen SMM, Wesby-van Swaay E, Nyberg F.	Infection rates in patients from five rheumatoid arthritis (RA) registries: contextualising an RA clinical trial programme.	RMD Open	10;3(2)	e000498	2017

Shimizu Y, Nakajima A, <u>Inoue E</u> , Shidara K, Sugimoto N, Seto Y, Tanaka E, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H.	Characteristics and risk factors of lymphoproliferative disorders among patients with rheumatoid arthritis concurrently treated with methotrexate: a nested case-control study of the IORRA cohort.	Clinical Rheumatology	36(6)	1237-1245	2017
Hirano M, Ohno N, Tanosaki R, Mochizuki M, Ohno-Matsui K, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A, <u>Kamoi K</u> .	Adult T-cell leukemia cell-induced uveitis: rapid increase in adult T-cell leukemia cells disrupts the blood-ocular barrier.	Int J Hematol	106(6)	842-846	2017
Terada Y, <u>Kamoi K</u> , 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
Mochizuki M, Sugita S, <u>Kamoi K</u> , Takase H.	A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases.	Jpn J Ophthalmol	61	1-20	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 Medicine	54(1)	14-18	2017
Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, <u>Uchimaru K</u> , Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T.	Role of up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: A decision analysis.	Bone Marrow Transplant		In press	2018
Kato T, Miyoshi H, Kobayashi S, Yoshida N, Imaizumi Y, Seto M, <u>Uchimaru K</u> , Miyazaki Y, Ohshima K.	Clinicopathological analysis in PTCL-NOS with CADM1 expression.	Virchows Arch	471(5)	659-666	2017
Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, <u>Uchimaru K</u> , Tsukasaki K.	Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey.	Cancer Sci	108(12)	2478-2486	2017

Yasu T, Imai Y, Ohno N, <u>Uchimaru K</u> , Kurokawa Y, Tojo A.	Hypersensitivity reaction to β -lactam antibiotics in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab.	Int J Clin Pharmacol Ther	55(10)	807-810	2017
Ishihara Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Kawamura K, Nakasone H, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Harada N, Kusuda M, Kameda K, Ugai T, Wada H, Sakamoto K, Sato M, Terasako-Saito K, Kikuchi M, Kimura SI, Tanihara A, Kako S, <u>Uchimaru K</u> , Kanda Y.	A unique T cell receptor amino acid sequence selected by HTLV-I Tax301-309-specific cytotoxic T-cells in HLA-A24:02+ asymptomatic carriers and adult T-cell leukemia/lymphoma patients.	J Virol	91(19)	e00974-17	2017
Shimada N, Ohno N, Tanosaki R, Fuji S, Suzuki Y, Yuji K, <u>Uchimaru K</u> , Tojo A.	Therapy-related Acute Myeloid Leukemia after the Long-term Administration of Low-dose Etoposide for Chronic-type Adult T-cell Leukemia-lymphoma: A Case Report and Literature Review.	Intern Med	56(14)	1879-1884	2017
Farmanbar A, Firouzi S, Makalowski W, Iwanaga M, <u>Uchimaru K</u> , Utsunomiya A, Watanabe T, Nakai K.	Inferring clonal structure in HTLV-1-infected individuals: towards bridging the gap between analysis and visualization.	Hum Genomics	11(1)	15	2017
Yamagishi M, <u>Uchimaru K</u> .	Targeting EZH2 in cancer therapy.	Curr Opin Oncol	29	375-381	2017
Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, Iwanaga M, <u>Uchimaru K</u> , Utsunomiya A, Suzuki Y, Watanabe T.	Clonality of HTLV-1-infected T-cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia.	Blood Adv	1(15)	1195-1205	2017
Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, <u>Uchimaru K</u> , Owatari S, Miyagi T, Taguchi J, Choi I, Otsuka E, Nakachi S, Yamamoto H, Kurosawa S, Tobinai K, Fukuda T.	Development of a modified prognostic index of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: a possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation.	Haematologica	103(5)	e211-e214	2018

Farmanbar A, Firouzi S, Park SJ, Nakai K, <u>Uchimaru K</u> , Watanabe T.	Multidisciplinary insight into clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia via modeling by deterministic finite automata coupled with high-throughput sequencing.	BMC Med Genomics	10(1)	4	2017
---	--	------------------	-------	---	------