

## HAM 患者登録システム(HAM ネット)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: 昭和大学 統括研究推進センター  
役職 : 教授
- 研究協力者 氏名: 佐藤知雄  
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
役職 : 准教授
- 研究協力者 氏名: 八木下尚子  
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
役職 : 講師
- 研究協力者 氏名: 山内淳司  
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
役職 : 講師
- 研究協力者 氏名: 鈴木弘子  
所属機関: 聖マリアンナ医科大学病院 難病相談  
役職 : 看護師主任

### 研究要旨:

HAM は、極めて深刻な難治性希少疾患であり、患者の身体機能の長期予後ならびに生命予後の改善を目指して治療を行う上で情報が不足しており、診療ガイドラインが果たす役割は重要である。そこで本研究では、我々が構築した HAM 患者レジストリ(HAM ネット)に登録された患者について、7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 ネットに登録後、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580名、2年目調査では544名、3年目調査では505名、4年目調査では442名、5年目調査では412名、6年目調査では340名、7年目調査では276名、8年目調査では232名のデータについて解析を行った。

HAM 登録患者の全死因の SMR を算出した結果、2.32(95%信頼区間 (CI): 1.73-3.05)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 51名(男性 18名、女性 33名)の死因のうち、ATL は6名で一番目に多く、重要な死因であると考えられた。また、観察期間中の ATL の発症率は 1000 人年あたり 4.01(95% CI: 2.24-7.18)と一般集団の HTLV-1 キャリアと比較しても高い傾向が示された。

HAM 患者の排尿障害について、新たに作成した HAM 排尿障害重症度 Grade 分類(HAM-BDSG)により治療状況等に応じて 5 つの Grade(0:無治療かつ下部尿路症状がない、I:下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている、II a:間欠的導尿を行っていて自排尿がある、II b:間欠的導尿を行っていて自排尿がない、III:尿道留置カテーテルを使用している)に分類し、各 Grade において HAM 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS:国際前立腺症状スコア (I-PSS)から 6 項目、過活動膀胱症状質問票 (OABSS)から 2 項目を抽出)を算出し、蓄尿症状および排尿症状の重症度を評価し、さらに健康関連 QOL(SF-36)および SF-36 より算出した効用値 SF-6D との関連を検討した。

HAM 患者の排尿障害は SF-36 下位尺度の身体機能(PF)だけでなく、精神的健康度にも関わる全体的健康感(GH)、活力(VT)、こころの健康(MH)も悪化させることが示された。とくに、HAM-BDSG の Grade が悪化すると QOL スコアの有意な低下が認められた。HAM-BDSG Grade I 以上の SF-6D の平均は Grade 0 に比較して 0.05 ポイント以上低下しており、その差は一般人口における疾病/症状の最小重要差(Minimal important difference: MID)の推定値(0.05-0.1)と同程度であったことから、臨床的に意味のある QOL の低下であると考えられた。

また、HAM-BDSS について、下部尿路症状の重症度を判定することを目的として既存の排尿障害評価指標である I-PSS をもとに、軽症(0~9 点)、中等症(10~22 点)、重症(23~40 点)の 3 群に分類した。1 年目に HAM-BDSG Grade I の患者における HAM-BDSS 重症度別の SF-6D の結果から、HAM-BDSS の中等症以上では軽症に比較して、SF-6D の平均が有意に低下しており、その差が 0.05 ポイント以上であったことから臨床的に意味のある QOL の低下であると考えられた。さらに、HAM-BDSS の中等症以上では 3 年後に HAM-BDSG Grade II 以上へ悪化しやすい傾向が示唆されたことから、早期に HAM の疾患活動性を評価し、病態に即した治療を行うことが必要であると思われた。今後、HAM 患者の QOL 低下に影響を与える下部尿路症状を明らかにし、HAM-BDSG や HAM-BDSS を評価指標として排尿障害の重症化を防ぐ排尿障害治療薬の開発やエビデンスに基づく治療ガイドラインの作成を行うことが HAM 患者の QOL の改善に重要である。

以上のように、全国の HAM 患者レジストリとして構築された HAM 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、QOL、重症度評価指標に関する情報、治療の有効性等に関する重要なエビデンスが提供可能であると考えられる。

## A. 研究目的

HAM は、有効な治療法がない極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発と治療法の確立に対するニーズが高い。しかしながら、治療薬を開発するために必要な自然経過や予後不良因子などの臨床情報は不足しており、また治療効果を判定するための標準的臨床評価指標、surrogate marker などが確立しておらず、新規治療薬の開発を困難としている。

これらの問題を解決するためには、HAM に関する様々な臨床情報の収集および解析が必要であるが、HAM は希少疾患であるため、患者は様々な医療機関に点在しており、情報が効率的に集約されず、これを阻む大きな要因となっている。

そこで本研究では、HAM 患者登録システム(HAM ねっと)を対象とし、(1) HAM ねっとの運営を円滑かつ効率的に行うためのデータシ

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 患者排尿障害重症度分類 (HAM-BDSG) および排尿障害症状スコア (HAM-BDSS) の特徴や有用性についての知見を得ること、の三つを目的とした。

## B. 研究方法

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

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

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

者に対しては、随時 2 回目の調査を行い、そのさらに 1 年後毎に 3 回目から 8 回目まで調査を行った。

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)<sup>1)</sup>

D) 納の運動障害重症度: OMDS(0～13、高いほど運動障害度が高い)<sup>2)</sup>。OMDS の経年変化を評価する際は 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)<sup>3)</sup>: 軽症 0～5 点、中等症 6～11 点、重症 12～15 点。

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

G) I-PSS(国際前立腺症状スコア、0～35 点、

高いほど悪い)<sup>5)</sup>:軽症 0~7 点、中等症 8~19 点、重症 20~35 点。

H) HAM 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS): HAM 患者の排尿障害症状の程度を評価するスコアとして、既存指標の排尿障害 8 項目を用いて新規に開発した<sup>6)</sup>。I-PSS から 6 項目、OABSS から 2 項目の計 8 項目を採用し、その合計得点を算出した。使用した項目は表に示す通り、蓄尿症状と排尿症状(各4項目)から成る(表 24)。スコアは 0 点から 40 点まで分布し、得点が高いほど排尿障害の症状が悪いことを表す。

I) HAM 排尿障害重症度 Grade 分類(HAM-BDSG):HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、無治療かつ下部尿路症状がない場合を Grade 0、下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている場合を Grade I、間欠的導尿を行っていて自排尿がある場合を Grade II a、間欠的導尿を行っていて自排尿がない場合を Grade II b、尿道留置カテーテルを使用している場合(尿道留置カテーテルに関連する合併症等により使用を中止した場合を含む。応急処置、全身管理のための一時的使用は除く)を Grade IIIと定義した(図 7)<sup>6)</sup>。HAM 患者から聞き取った排尿障害の治療状況等をもとに Grade 分類を行った。

J) N-QOL(夜間頻尿 QOL 質問票、100 点満点、各質問項目の素点(0~4 点)は高いほど QOL が低い。ただし、総得点は各質問回答の点数を反転し、最も高い QOL が 100 点になるよう算出されており、総得点が高いほど QOL が高くなる)<sup>7)</sup>

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

L) SF-36(健康関連 QOL 尺度 MOS 36 Item Short-Form Health Survey)、8 つの下位尺度得点について、日本人の国民標準値を 50、標準偏差を 10 としたスコアリング得点。8 つの下位尺度は下記の通り。PF:身体機能、RP:日常役割機能(身体)、BP:体の痛み、GH:全体的健康感、VT:活力、SF:社会生活機能、RE:日常役割機能(精神)、MH:こころの健康(表 53)。2017 年度国民標準値を用いたアルゴリズムで計算した。また、SF-36 を用いて推定した効用値 SF-6D スコア<sup>9)</sup>を算出した。

M) 服薬治療状況:ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン α、排尿障害関連の投薬状況について、初回調査時点(1 年目)の投薬状況と、2 年目から 8 年目調査時点でのそれぞれ過去 1 年間の服薬治療状況。各項目の単純集計については「不明」を入れて集計を実施した。

ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン α 治療について、8 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、7 年間の治療状況と OMDS の変化との関連を検討した。治療と患者特性の関係を検討するにあたっては、各項目の「不明」「欠損」は分析から除外した。

ステロイド使用用量の検討に際し、薬剤名、内服量、単位の 3 つすべての情報が判明する場合にプレドニゾロン換算の用量を算出し、隔日投与の場合は 2 で除して 1 日あたりの使用用量に換算した。2 年目から 8 年目にかけてのステロイド使用用量は個人の年間平均内服量を算出の上、該当調査年の年間平均内服量を対象に基本統計量を算出し、また、ステロイド内服治療実施月数の集計を行った。

排尿障害関連治療状況の把握のため、各調査年ならびに各患者直近の調査ごとに使用薬剤数を集計した。排尿障害治療薬は、「HTLV-1 関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン 2019」<sup>10)</sup>を参考に使用薬剤を一般名と薬理作用で整

理・分類した。利尿薬など排尿障害の治療を目的としない薬剤は排尿障害治療薬とは計数せず、使用薬剤名が不明の場合には計数した。使用薬剤名が全く不明である場合は、使用ありのうち薬剤名不明として別途集計を行った。

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

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

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

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

本報告に際し、2012年3月1日から2020年3月31日までに調査が完了し得られたデータを対象に、入念なデータクリーニングを行った。2020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などで検討を行い、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①

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2020年3月31日までに調査を行い、HAM患者584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分析対象者数は、1年目調査(登録時点)では580名、2年目調査では544名、3年目調査では505名、4年目調査では442名、5年目調査では412名、6年目調査では340名、7年目調査では276名、8年目調査では232名であった。1回目から8回目までの8調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は228件であった。

死亡率の分析並びにATL発症率計算の際には、書面のみによる調査や調査が完了していない場合でも観察期間を定義できるHAM患者を分析対象とした。死亡率の分析では観察期間を定義できる560名を、ATL発症率計算の際には登録以前にATL発症した症例を除いた546名を対象とした。

### 分析対象②

分析対象①のうち、2019年3月31日までに調査が完了したHAM患者555名を対象とした。1年目調査は555名、2年目調査は515名、3年目調査は464名、4年目調査は419名、5年目調査は357名、6年目調査は288名、7年目調査は249名であり、1年目から7年目までの7調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は241件のデータセットを用いた。

さらに、観察期間中にHAM-BDSGが

Grade I から II に変化した患者 27 名を抽出し、HAM-BDSS スコアを比較した。

### 分析方法

名義尺度の独立性の検定には  $\chi^2$  乗検定と Fisher の正確確率検定、2 群の平均値の比較は t 検定、3 群以上の平均値の比較には一元配置分散分析を行いその後の多重比較に Tukey の方法を用いた。中央値、IQR を示す場合の二群比較には Mann-Whitney の U 検定を行った。二変量間の相関は Pearson の積率相関係数もしくは Spearman の順位相関係数を算出した。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 法もしくは Tukey 法を用いた。二群以上の経年比較では、繰り返しのある二元配置の分散分析を行った。なお、球面性が仮定できない場合、Greenhouse-Geisser の  $\epsilon$  修正を用いた。HAM-BDSS を従属変数、I-PSS スコアを説明変数とした回帰分析を行った。数値は四捨五入して表記したため、割合の合計が 100%にならない箇所、各種統計量を加算減算した際の数値が一致しない箇所があった。統計分析は IBM SPSS Statistics 25、R version 3.4.2 を用い、有意水準は両側 5%とした。

### (倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会承認された(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①:分析対象①の結果

### (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、2020 年度末時点で申込者数 758 名、登録者数 628 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、25 名であった。年度ごとの登録者数の推移をみると、2012 年度 318 名、2013 年度 353 名、2014 年度 409 名、2015 年度 467 名、2016 年度 494 名、2017 年度 535 名、2018 年度 560 名、2019 年度 578 名、2020 年度 603 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 3,000 名と推計されている<sup>1)</sup>ことから、全国 HAM 患者約 5 人に 1 人という非常に多くの HAM 患者が HAM ねっとに登録していると考えられる。

登録者に対する年 1 回の聞き取り調査による臨床情報の収集の達成率は、2012 年度 100%、2013 年度 99%、2014 年度 99%、2015 年度 98%、2016 年度 98%、2017 年度 97%、2018 年度 96%、2019 年度 94%、2020 年度 96%と一定して高い水準により進捗している(図 B)。

### (B)HAM ねっと登録患者の死亡状況(51 名)

HAM ねっと登録患者で観察期間中に死亡が確認された者は 51(男性 18、女性 33)名であり、死亡時の年代は表 1 の通り、死亡時平均年齢は 72.7 歳であった(表 2)。

死因は ATL が 6 名(男性 2 名、女性 4 名)で最も多く、誤嚥性肺炎が 5 名(男性 2 名、女性 3 名)、心不全が 5 名(男性 2 名、女性 3 名)、

肺炎が4名(男性1名、女性3名)、膀胱癌が3名(男性2名、女性1名)、老衰が3名(男性1名、女性2名)、食道癌が2名(男性2名)、大腸癌が2名(女性2名)、腎不全が2名(女性2名)、敗血症が2名(男性1名、女性1名)であり、甲状腺癌(女性1名)、舌癌(女性1名)、脳腫瘍(男性1名)、脳梗塞(男性1名)、急性心筋梗塞(女性1名)、急性心不全(女性1名)、心臓突然死(男性1名)、心臓病(男性1名)、心臓死(詳細不明)(女性1名)、肺血栓塞栓症(女性1名)、肝性脳症(女性1名)、出血性ショック死(消化管出血による)(女性1名)、誤嚥性窒息(男性1名)、腎盂腎炎(男性1名)、急性胃腸炎(女性1名)、死因不明(女性2名)であった(表3)。

#### (C) HAM ネット登録患者の標準化死亡比(560名対象)

2020年3月31日で観察を打ち切り、初回調査から2020年3月31日までの期間で観察期間を定義できる患者について、間接法による標準化死亡比(Standardized mortality ratio, SMR)を算出した(表4)。2時点以上観察された分析対象者は560名(男性140名、女性420名)であった。観察期間中の死亡数は51(男性18、女性33)名、観察期間(人年)は2868.9(男性707.9、女性2160.9)、間接法によるSMR(95%信頼区間(CI))は2.32(1.73-3.05)、男性1.86(1.10-2.93)、女性2.68(1.85-3.77)であった。

#### (D) HAM ネット登録時点の属性・特徴(580名対象)

580名の性別は、男性147名(25.3%)、女性433名(74.7%)であり、平均年齢は62.0(±10.9)歳であった。平均発症年齢は45.4(±14.9)歳、発症から診断までに平均で7.7(±8.4)年が経過していた。平均罹病期間は16.5(±11.7)年であった。初発症状としては歩

行障害が全体の80.2%と最も多く、次いで排尿障害(41.9%)、下肢の感覚障害(13.8%)であり、初発症状の排尿障害で男女に有意な差が認められた(男性28.6%、女性46.4%、 $p<0.001$ )。登録患者の中で輸血歴のある者は18.3%であり、1986年以前の輸血歴のある者は輸血歴のある患者の77.4%であった。排尿障害については排尿に時間がかかるか投薬を行っている者が64.7%で最多、排便障害については薬が必要な者が61.4%で最多であった。足のしびれは46.7%の患者が常にあり、足の痛みは22.1%の患者が常にあると回答し、時々ある者も含めると43.0%が足の痛みを訴えていた(表5)。

登録患者の居住地は九州・沖縄地方に41.6%、関東地方24.8%、関西地方13.4%の順に分布していた(表6)。出身地域は患者本人、その父母ともに九州・沖縄地方が過半数を占めていた(表7)。本人の居住地域別の出身地域について、北海道、東北地方、中国・四国地方、九州・沖縄地方では居住地と出身地が一致する割合が68.2%~95.0%と高く、関東地方・中部地方・関西地方居住者においては居住地と出身地が一致する割合が42.4%~51.4%である一方、九州・沖縄地方出身者の割合が27.8%~37.8%と高い傾向にあった(表8)。

1年ごとのHAM発症者数の推移を図2に、登録患者の生年と発症年の関係を表9に示した。発症年は1956~2019年に分布していた。生年別の発症年について、1930年~1969年までに生まれた対象者は、1990~1999年および2000~2009年の発症が多かった。1970~1989年までに生まれた対象者は、2000~2019年の発症が多かった。

HAM発症年齢の分布を図3に、登録患者の発症年齢と発症年の関係を表10、図4に示した。発症年齢が40歳代、50歳代の患者が最も多く130名を超えていた。また、1980年代発症の患者では30歳代の発症が最も多く、1990年代発症では40歳代の発症が最も多く、2000年代発症では50歳代の発症が最も多く、2010

年代発症では 60 歳代、次いで 50 歳代の発症が多く、年代が進むと発症年齢が高くなる傾向がみられた。

登録患者の発症年と診断年の関係を表 11 に示し、発症から診断までかかった年数について発症年ごとに表 12 に示した。発症から診断までかかった年数は、発症が 1950 年代で平均 40.0 年、1960 年代で 31.3 年、1970 年代で 16.6 年、1980 年代で 12.1 年、1990 年代で 7.9 年、2000 年代で 4.1 年、2010 年代で 1.9 年であった。多重比較の結果、1960 年代、1970 年代、1980 年代、1990 年代、2000 年代と年代が進むと有意に発症から診断までの年数が短縮されていた(1950 年代と 1960 年代間は  $p=0.484$ 、1970 年代と 1980 年代間は  $p=0.001$ 、2000 年代と 2010 年代間は  $p=0.052$ 、それ以外の各年代間は  $p<0.001$ )。

#### (E) 既往歴・合併症(580 名対象)

既往歴では帯状疱疹(26.7%)、骨折(23.8%)が上位であった。骨折の内訳は、足の骨折(10.2%)、手の骨折(7.6%)、圧迫骨折(6.4%)、その他の骨折(6.4%)、脊椎骨折(0.7%)の順であった。続いて、ぶどう膜炎(4.5%)、結核(2.9%)が既往歴として 10 名を超えていた(表 13)。

1 年目調査時点における合併症の有病率について、ぶどう膜炎は 6.4%、関節リウマチは 3.4%、シェーグレン症候群は 3.3%、骨折は 4.8%であった。

また、2~8 年目調査における過去 1 年間の合併症は、帯状疱疹は 3.7~7.2%、ぶどう膜炎は 6.3~8.8%、シェーグレン症候群は 3.7~5.8%、関節リウマチは 3.4~4.7%、骨折は 10.1~19.6%の患者でみられた。

#### (F) HAM ねっと登録患者の ATL 発症率(546 名対象)

2020 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回

調査から 2020 年 3 月 31 日までに 2 時点の観察期間を定義できる患者について、ATL 発症率を人年法により求めた。観察開始前に ATL を発症していた患者は算出から除外し、546 名を対象とした。

観察期間中の ATL 新規発症は 11 例であり、男性 4 名、女性 7 名であった。病型は急性型 6 名(40 代 1 名、50 代 1 名、60 代 2 名、70 代 2 名)、リンパ腫型 2 名(2 例とも 60 代)、くすぶり型が 3 名(50 代 1 名、60 代 1 名、70 代 1 名)であった。観察期間(人年)は 2744.6(男性 671.2、女性 2073.3)、ATL 発症率は 1000 人年あたり 4.01(95%CI:2.24-7.18)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 2.91(95%CI:1.48-5.75)であった(表 14)。

#### (G) ATL 合併患者の特徴(580 名対象)

ATL 合併の有無別に 1 年目調査時点での特徴を表 15 にまとめた。1 年目から 8 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 20 例(3.4%)観察され、病型は、急性型 7 名、リンパ腫型 3 名、くすぶり型 7 名、病型不明が 3 名であった。年齢中央値は 63.0 歳、発症年齢中央値は 46.0 歳、発症から診断までの年数中央値は 5.0 年、罹病期間中央値は 14.0 年、OMDS 中央値は 5 で、ATL 合併を有しない HAM 患者と有意な差は見られなかった。

ATL 発症前にステロイド内服治療を実施していたのが 20 例中 10 例(50.0%)であり、ATL 発症を有しない HAM 患者における調査登録以前のステロイド内服治療歴は 560 例中 390 例(69.6%)が治療経験ありであった(表 16)。

ATL 合併患者 20 名のうち 7 名が死亡し、6 名の死因は ATL(病型は、急性型 2 名、リンパ腫型 2 名、病型不明が 2 名)、1 名は脳梗塞であった。

(H) 納の運動障害重症度(OMDS) (580 名対象、228 名対象)

1 年目～8 年目の各調査時点での OMDS の状況を表と図に示した。最頻値は 1 年目から 7 年目にかけて Grade 5、次いで Grade 6 であった。8 年目の最頻値は Grade 6、次いで Grade 5 であった(表 17、図 5)。

7 年間継続追跡群 228 名について OMDS Grade を検討したところ、Grade 5 以下では患者が経年的に減少傾向にある一方、Grade 6 以上では患者が経年的に増加する傾向を示した(表 18、図 6)。

7 年間継続追跡群の OMDS の経年変化は、1 年目から 2 年目、4 年目から 8 年目まで有意に Grade 平均値は上昇し、1 年あたり 0.06～0.25 ほど上昇していた。1 年目から 8 年目にかけては 1.13(95%CI:0.93-1.33) 上昇していた(表 19)。

1 年目調査時と 8 年目調査時の 7 年間の OMDS 推移を表 20 に示した。7 年後も OMDS が変わらない者が 89 名(39.0%)であり、悪化した者が 134 名(58.8%)、改善した者が 5 名(2.2%)であった。悪化割合が 5 割を超えている Grade は、1 年目 Grade 0、1 で 100.0%、1 年目 Grade 2 で 71.4%、Grade 4 で 58.1%、Grade 5 で 60.2%、Grade 6 で 62.2%、Grade 7 で 53.3%、Grade 8 で 76.9%、Grade10 で 50.0%であった(表 21)。

(I) HAQ による ADL の状況(579 名対象、228 名対象)

1 年目～8 年目の各調査時点での HAQ-DI の平均得点を表 22 に示した。

7 年間継続追跡群 228 名の経年変化を検討したところ、HAQ-DI の平均値は有意に 1 年目より 2 年目、3 年目が高く、さらに 4 年目、5 年目、さらに 6 年目、さらに 7 年目が高くなっていた(表 23)。

(J) HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG) と HAM 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS) (580 名対象、228 名対象)

図 7 に示す手順に従い、HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG) を定義し、Grade 0、I、II a、II b、III について表 24 に示す HAM 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS) を算出した。

1 年目～8 年目の各調査時点での HAM-BDSG の Grade 毎の人数と Grade 0、I、II a、II b、III での HAM-BDSS の基本統計量を表 25 に示した。

1 年目～8 年目まで継続して調査を受けた 228 名を対象に、各調査年の HAM-BDSG の Grade の分布(表 26)と 1 年目と 8 年目の関連(表 27)について検討を行った。1 年目から 8 年目にかけて Grade 0 の人数は 17 名から 7 名に減少、Grade I の人数は 142 名から 136 名に減少したが、Grade II (以下、Grade II a、II b を含む) の人数は 67 名から 74 名と増加、Grade III の人数は 1 名から 11 名へと増加していることが確認された(表 26)。1 年目と 8 年目の変化をクロス表で確認したところ、1 年目に Grade 0 で 7 年後も Grade 0 を維持した患者が 23.5%、Grade I へ移行が 70.6%、Grade II に移行が 5.9%、Grade III に移行は 0 名であり、Grade I で 7 年後に Grade 0 に改善が 2.1%、Grade I 維持が 84.5%、Grade II に移行した患者が 10.6%、Grade III に移行した患者が 2.8%、Grade II から Grade 0 に改善は 0 名、Grade I に改善が 4.5%、Grade II 維持が 86.6%、Grade III に移行したものは 9.0%であった。Grade III の患者 1 名は 7 年後も Grade III であった(表 27)。

(K) 排尿障害関連指標(580 名対象、228 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～8

年目の各調査時点の平均得点を算出し、表 28 に示した。

さらに、7 年間継続追跡群について、排尿障害状況が「他人の管理が必要」である者を除外して、OABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOL の 4 指標それぞれについて、経年比較を行った結果を表 29 に示した。OABSS は 1 年目より 5、6、7、8 年目、2 年目より 5、6、7、8 年目、3 年目より 5、6、7、8 年目、4 年目より 5、6、7、8 年目の得点が有意に低下していた(全て  $p < 0.01$ )。I-PSS では 5 年目の得点が、4 年目との比較で有意に低かった ( $p = 0.036$ )。

7 年間継続追跡群のうち 1 年目～8 年目まで HAM-BDSG が Grade 0 または 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 30 に示した。その結果、HAM-BDSS は 2、4 年目と比較し 5、6、7、8 年目で有意に低下し、3 年目と比較し 5、8 年目で有意に低下した(4 年目と 5 年目との比較で  $p < 0.001$ 、2 年目と 5 年目、2 年目と 8 年目の比較で  $p < 0.01$ 、2 年目と 6 年目、2 年目と 7 年目、3 年目と 5 年目、3 年目と 8 年目、4 年目と 6 年目、4 年目と 7 年目、4 年目と 8 年目の比較で  $p < 0.05$ )。また、OABSS についても 2、3 年目と比較し 5、6、7、8 年で有意に低下し、4 年目と比較し 5、7、8 年目で有意に低下した(3 年目と 7 年目、3 年目と 8 年目との比較で  $p < 0.001$ 、2 年目と 7、8 年目との比較、4 年目と 7、8 年目との比較で  $p < 0.01$ 、2 年目と 5、6 年目との比較、3 年目と 5、6 年目との比較、4 年目と 5 年目との比較で  $p < 0.05$ )。ICIQ-SF は 5、7 年目に比べ 8 年目のスコアが高かった(5 年目と 7 年目で  $p = 0.002$ 、7 年目と 8 年目で  $p = 0.032$ )。I-PSS については、4 年目と比較して 5 年目で有意に低下していた ( $p = 0.002$ )。

(L) HAM-BDSS と HAM-BDSS 下位尺度の

経年比較(121 名対象)

7 年間継続追跡群のうち 1 年目～8 年目まで連続で HAM-BDSG が Grade 0 または I である者を対象に、HAM-BDSS 下位尺度の蓄尿症状スコア、排尿症状スコアの推移を検討した(表 31)。

繰り返し測定による一元配置の分散分析の結果から、HAM-BDSS 蓄尿症状スコアは、2、3、4 年目と比較して 5、7、8 年目で有意に低下した( $p$  値はそれぞれ 2 年目と 5 年目 ( $p < 0.05$ )、2 年目と 7、8 年目 ( $p < 0.01$ )、3 年目と 5 年目 ( $p < 0.05$ )、3 年目と 7、8 年目 ( $p < 0.01$ )、4 年目と 5、7、8 年目 ( $p < 0.05$ )。

HAM-BDSS 排尿症状スコアは、4 年目と比較して 5 年目で有意に低下した(4-5 年目  $p = 0.008$ )。

(M) 排尿障害治療薬の使用状況(580 名対象)

調査開始前後および 2 年目～8 年目の排尿障害治療薬の使用状況を表 32、表 33、表 34 に示した。調査開始前に排尿障害関連治療を行っていた者は 37.2%、調査開始時点では 31.7%であった。2 年目～8 年目調査において 38.4～50.0%が排尿障害治療薬を使用しており、いずれの調査年も排尿障害治療薬使用者のうち使用薬剤が 1 剤の者は 67.5%～73.4%と最多であった。

(N) 最新調査年における排尿障害治療薬使用状況の詳細(580 名対象)

各患者直近(以下、最新調査年)の調査で排尿障害治療薬を使用しているのは 254 名(43.8%)であり、そのうち使用薬剤が 1 つの者は 171 名(67.3%)であり、2 つ以上の者は 83 名(32.7%)であった(表 35)。併用薬剤の薬理作用別の組み合わせは、 $\alpha_1$  受容体遮断薬と  $\beta_3$  受容体刺激薬の 2 剤の組み合わせが 18 件、次いで  $\alpha_1$  受容体遮断薬とコリン作動薬の組み合わせが 14 件と続いた(表 36)。排尿障害治

療薬を使用している 254 名を対象に、排尿治療薬剤の利用実態を調査したところ(表 37)、使用者の多い順に、「ウラピジル」79 件、「ミラベグロン」76 件、「ジスチグミン臭化物」30 件、「コハク酸ソリフェナシン」27 件であった。

(O) 7 年間調査継続者における排尿障害治療薬の年次使用状況 (228 名対象)

7 年間調査継続者における排尿障害治療薬の年次使用状況を集計し、薬剤の使用状況の変化について検討した(表 38)。最も多く使用されていたのはウラピジルであり、1 年目(16 件)から 8 年目(31 件)にかけて使用人数が漸増していた。一方、ミラベグロンの使用人数の変化は特徴的であり、1~4 年目では 6~10 名であるのに対し、5~8 年目については 21~29 名と増加していた。

(P) 服薬の状況 (580 名対象)

1 年目~8 年目調査時点の治療状況を表 39 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 44.7%であり、2 年目~8 年目調査においてステロイド内服治療を行っていた者は、それぞれ 51.3%、52.5%、54.1%、54.6%、51.8%、51.1%、52.6%であった。同様に 2 年目~8 年目調査における治療状況をみると、ステロイドパルス療法を受けていた者は年間 1.8%~6.8%、インターフェロン  $\alpha$  投与を受けていた者は年間 2.0%~3.9%であった。

(Q) 薬剤併用の状況 (580 名対象)

1 年目~8 年目調査時点の薬剤併用状況を表 40 に示した。2 年目~8 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 44.3%~49.8%であった。ステロイドパルス療法のみのは 0.4%~1.5%、インターフェロン  $\alpha$  のみのは 0.9%~1.8%であっ

た。2 治療を併用している者のうちステロイド内服とステロイドパルス療法を併用している者は 1.3%~4.8%、ステロイドとインターフェロン  $\alpha$  を併用している者は 1.1%~1.7%であった。ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン  $\alpha$  のいずれも行っていない者は、年間で 42.7%~46.4%であった。

(R) 7 年間調査継続者におけるステロイド治療状況 (228 名対象)

7 年間調査継続者における調査期間中のステロイド内服治療について治療の実態を集計・分類した(表 41)。7 年間で、ステロイド内服をしていない者が 40.8%、7 年間ステロイド治療を継続した者が 40.8%であり、6 年間治療ありが 4.4%であった。

(S) 7 年間のステロイド治療状況と患者特性 (170 名対象)

7 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 7 年間ステロイド治療を行っていないものを対象にその患者特性を分析した(表 42)。分析に際して、期間中にインターフェロン  $\alpha$  治療を行った者は除外した。

7 年間ステロイド治療を継続した者(以下治療継続群)は 81 名、7 年間ステロイド治療を行わなかった者(以下未治療群)は 89 名であった。治療継続群は未治療群に比べ、有意に発症年齢が高く( $p=0.006$ )、発症から診断までの年数が短く( $p<0.001$ )、罹病期間が短かった( $p<0.001$ )。また、運動障害発現から OMDS Grade5 への移行年数が 2 年以下の急速進行型を示す者の割合が 27.2%と、未治療群の 11.2%よりも有意に高かった( $p=0.008$ )。

治療継続群と未治療群の 7 年間の OMDS の変化について分析した(表 43)。OMDS Grade の 1 年目から 8 年目の変化との関連を検討したところ、治療継続群で改善 4 名(4.9%)、変化無し 35 名(43.2%)、悪化 42 名(51.9%)、

未治療群で改善 1 名 (1.1%) 変化無し 37 名 (41.6%)、悪化 51 名 (57.3%) であった ( $p=0.322$ )。

(T) 初回調査時点までのステロイド治療経験と患者特性 (223 名対象)

7 年間調査継続者のうち初回調査時点までのステロイド治療の経験があるかどうかで二群に分け、患者特性について分析した (表 44)。初回調査時点までにステロイド治療経験のある者は 168 名 (75.3%)、ステロイド治療経験のない者は 55 名 (24.7%) であった。ステロイド治療をしていた者はしていなかった者に比べ、有意に OMDS が高く ( $p=0.004$ )、初発症状において歩行障害を持つ割合が高かった ( $p=0.022$ )。排尿障害、足のしびれ、足の痛みについても有意な関連が見られた (それぞれ  $p=0.010$ 、 $p=0.021$ 、 $p=0.032$ )。

(U) ステロイド内服治療の詳細

初回調査時点でステロイド内服ありの 259 名を対象としてステロイド内服治療に用いられる薬剤名を整理した結果、プレドニン/プレドニゾロン/プレドハンを内服していた者は 92.3% であった (表 45)。

初回調査時点におけるステロイド内服治療の一日あたり使用量 (プレドニゾロン換算) を算出した (表 46)。初回調査時のステロイド治療における使用量は、平均値が 7.0mg/day、中央値が 5.0mg/day、IQR は 5.0mg-10.0mg であり、最大用量は 30.0mg/day であった。5mg/day の者が 36.4% であり、10mg/day 以下の者で約 9 割を占めた。

また、2 年目～8 年目の各調査年のステロイド内服用量を算出した。分析対象数は 2 年目 246 名、3 年目 252 名、4 年目 232 名、5 年目 220 名、6 年目 174 名、7 年目 138 名、8 年目 119 名であった。ステロイド内服用量の平均値は各調査年で 5.3mg から 6.5mg に分布し、中

央値は各調査年とも 5.0mg であった (表 47)。

(V) 調査開始前後のステロイドパルス治療状況 (228 名対象)

7 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 48)。調査期間中一度もステロイドパルス治療を行わなかった者は 199 名 (87.3%) であり、7 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 27 名 (11.8%)、7 年間継続した者は 3 名 (1.3%) であった。

(W) 7 年間のステロイドパルス治療と OMDS の変化 (226 名対象)

7 年間調査継続者のうち、期間中 1 年でもステロイドパルス治療が不明である 2 名を除く 226 名を対象に、ステロイドパルス治療経験が全くない群 (199 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 (27 名) とで、OMDS の変化との関連を検討した (表 49)。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 (3.7%) で、変化なしが 12 名 (44.4%)、悪化が 14 名 (51.9%) であった。

(X) 調査開始前後のインターフェロン  $\alpha$  治療状況 (228 名対象)

7 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  $\alpha$  治療状況を調査した (表 50)。7 年間調査継続者のうち、調査期間中一度もインターフェロン  $\alpha$  治療を行わなかった者は 216 名 (94.7%) であり、7 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 11 名 (4.8%)、7 年間継続した者は 7 名 (3.1%) であった。

(Y) 7 年間のインターフェロン  $\alpha$  治療と OMDS の変化 (227 名対象)

7 年間調査継続者のうち、期間中 1 年でもインターフェロン  $\alpha$  治療が不明である 1 名を除く 227 名を対象に、インターフェロン  $\alpha$  治療経験

が全くない群(216名)と観察期間中にインターフェロンα治療経験が一度でもある群(11名)とで、OMDSの変化との関連を検討した(表51)。インターフェロンα治療経験がありOMDS Gradeが改善した者は0名(0.0%)で、変化なしが2名(18.2%)、悪化が9名(81.8%)であった。

#### D. 研究結果②:分析対象②の結果

(AA) SF-36による健康関連QOLの検討(539名対象、241名対象)

1年目、4年目、7年目調査時に取得したSF-36の下位スコアを比較検討した(表52)。PFは1年目、4年目、7年目ともに得点が著しく低く平均値はそれぞれ18.94、17.28、13.64であった。他7つの下位スコアは大部分が50点を下回り、7年目のSFおよびRE、4年目と7年目のMHのみ50点を超えた。1年目、4年目、7年目のすべてSF-36を取得された241名を対象に、SF-36下位尺度それぞれについて、繰り返し測定における一元配置の分散分析を行った。PFおよびBPは経年により有意に数値が低下し、その他の下位尺度はREを除いて経年により有意に数値が増加した(表54)。

(AB) 1年目、4年目、7年目のSF-6Dスコア(538名対象)

1、4、7年目のSF-6Dスコアの基本統計量を表55および図8に示した。平均値は1年目0.565(±0.091)、4年目0.571(±0.098)、7年目0.560(±0.081)であった。

(AC) SF-6Dスコアの経年変化(404名対象、240名対象)

1年目、4年目がいずれも分析対象の者を対象に、2地点のSF-6Dスコアを比較した。1年目のSF-6Dスコアの平均値と、4年目のSF-6Dスコアの平均値には有意な差がなかった(表56)。また、1年目、4年目、7年目がすべ

て分析対象の者を対象に、3地点のSF-6Dスコアを比較したところ、4年目のSF-6Dスコアの平均値は7年目のSF-6Dスコアの平均値よりも有意に高値であった( $p=0.02$ ) (表57)。

(AD) HAM-BDSSの度数分布(343名対象)

1年目のHAM-BDSGがGrade Iであり、HAM-BDSSスコアおよびSF-6Dを算出可能な343名を対象に、HAM-BDSSスコア(図9)、HAM-BDSS蓄尿症状スコア(図10)、HAM-BDSS排尿症状スコア(図11)の度数分布をそれぞれ描画した。

(AE) HAM-BDSGがGrade IからIIに変化した患者のHAM-BDSSスコア比較(27名対象)

観察期間中に、HAM-BDSGがGrade IからGrade IIへと変化した27名を対象に、Grade Iである調査年時点とGrade IIである調査年時点のHAM-BDSS、蓄尿症状スコア、排尿症状スコアの2時点比較を行った(表58)。HAM-BDSSは23.3(±7.9)から14.4(±11.4)に( $p<0.001$ )、HAM-BDSS蓄尿症状スコアは10.9(±4.2)から7.1(±5.2)に( $p<0.001$ )、HAM-BDSS排尿症状スコアは12.4(±5.5)から7.3(±7.6)に( $p=0.002$ )、それぞれ有意に減少した。

(AF) HAM-BDSSとOABSS、I-PSS、ICIQ-SFの相関(343名対象)

1年目のHAM-BDSGがGrade Iの者を対象に、HAM-BDSSと排尿障害関連指標との相関を検討した(表59、図12、図13、図14)。HAM-BDSSとの相関係数は、OABSSと $r=0.681(p<0.001)$ 、I-PSSと $r=0.964(p<0.001)$ 、ICIQ-SFと $r=0.499(p<0.001)$ であり、I-PSSとの相関が最もよかった。

(AG) HAM-BDSSを従属変数としI-PSSを説

明変数とした回帰分析と、I-PSS 重症度との関連(343名対象)

HAM-BDSS を従属変数とし I-PSS を説明変数とした回帰分析を実施した(表 60、図 15)。その結果、 $y = 1.066x + 1.482$  という回帰式を得られ、その調整済み  $R^2$  は 0.929 であった。

I-PSS は、0～7 点が軽症、8～19 点が中等症、20～35 点が重症とされる。その得点に対応する HAM-BDSS の推定値を算出した(表 61)。その算出結果より、HAM-BDSS 得点が 0～9 点を I-PSS 軽症、HAM-BDSS 得点が 10～22 点を I-PSS 中等症、HAM-BDSS 得点が 23～40 点を I-PSS 重症と対応するものとし、以降は I-PSS の重症度に基づいて、HAM-BDSS 0-9 点を「HAM-BDSS(軽症)」、HAM-BDSS 10-22 点を「HAM-BDSS(中等症)」、HAM-BDSS 23-40 点を「HAM-BDSS(重症)」の 3 群に分類した。

(AH) HAM-BDSS 重症度別 3 群ごとの SF-6D スコア(343名対象)

1 年目の HAM-BDSG が Grade I の者を対象に、HAM-BDSS の重症度別 3 群ごとの SF-6D スコアの平均値の比較を行った(表 62、図 16)。SF-6D スコアは、HAM-BDSS(軽症)で  $0.618 \pm 0.085$ 、HAM-BDSS(中等症)で  $0.566 \pm 0.085$ 、HAM-BDSS(重症)で  $0.553 \pm 0.080$  であり、HAM-BDSS(軽症)の者は HAM-BDSS(中等症)、HAM-BDSS(重症)の者よりも有意に SF-6D スコアが高かった(それぞれ  $p < 0.001$ )。

(AI) OABSS 重症度別 3 群の SF-6D スコア(342名対象)

1 年目の HAM-BDSG が Grade I の者について、OABSS を重症度別に 3 群に分けて SF-6D のスコアの平均値を比較した(表 63、図 17)。SF-6D スコアは、OABSS 軽症(0～5 点)で  $0.585 \pm 0.094$ 、OABSS 中等症(6～11 点)

で  $0.557 \pm 0.080$ 、OABSS 重症(12～15 点)で  $0.559 \pm 0.070$  であり、OABSS(軽症)の者は OABSS(中等症)の者よりも有意に SF-6D スコアが高かった( $p = 0.013$ )。

(AJ) I-PSS 重症度別 3 群の SF-6D スコア(343名対象)

1 年目の HAM-BDSG が Grade I の者について、I-PSS を重症度別に 3 群に分けて SF-6D のスコアの平均値を比較した(表 64、図 18)。SF-6D は I-PSS 軽症で  $0.613 \pm 0.081$ 、I-PSS 中等症で  $0.566 \pm 0.083$ 、I-PSS 重症で  $0.552 \pm 0.085$  であり、I-PSS 軽症の者は、I-PSS 中等症の者よりも有意に SF-6D スコアが高く( $p = 0.001$ )、I-PSS 重症の者よりも有意に SF-6D スコアが高かった( $p < 0.001$ )。

(AK) HAM-BDSS 重症度別 3 群の分布と推移(222名対象)

1 年目から 4 年目まで HAM-BDSG が Grade I の者のうち、1 年目から 4 年目までの HAM-BDSS スコアが 4 回とも欠損ではない 222 名を対象に、1、2、3、4 年目の HAM-BDSS 重症度別 3 群の分布(表 65、図 19)を確認した。

1 年目は HAM-BDSS(軽症)が 9.9%、HAM-BDSS(中等症)が 47.3%、HAM-BDSS(重症)が 42.8%であり、4 年目には HAM-BDSS(軽症)が 14.0%、HAM-BDSS(中等症)が 47.7%、HAM-BDSS(重症)が 38.3%であった。

さらに、1 年目から 4 年目までの HAM-BDSS スコアの 4 時点の推移パターンを確認した(表 66)。1 年目から 4 年目まで重症度の変化がない者が最も多く、「軽軽軽軽」3.6%、「中中中中」25.7%、「重重重重」26.1%を合わせ 55.4%であった。1 年目と 4 年目の 2 時点の変化では、1 年目軽症では 22 名中 11 名が悪化、1 年目中等症では改善 15 名、変化なし 73 名、

悪化 17 名、1 年目重症では改善が 28 名、変化なしが 67 名であった(表 67)。

(AL)HAM-BDSS 重症度別 3 群の 4 年目の HAM-BDSG (254 名対象)

1 年目の HAM-BDSG が Grade I であり、4 年目の HAM-BDSG が算出できる 254 名を対象に、HAM-BDSS 重症度別 3 群ごとの HAM-BDSG の変化を検討した(表 68)。4 年目も Grade I のままの者が 230 名と最も多かった。HAM-BDSS が軽症の場合、3 年後の HAM-BDSG 改善が 5 名、変化なしが 22 名、悪化が 1 名 (Grade III) であった。HAM-BDSS が中等症の場合、3 年後の HAM-BDSG 改善が 1 名、変化なしが 108 名、悪化が 10 名 (Grade II 7 名、Grade III 3 名) であった。HAM-BDSS が重症の場合、3 年後の HAM-BDSG 改善 0 名、変化なし 100 名、悪化 7 名 (Grade II 5 名、Grade III 2 名) であり、有意な関連が認められた ( $p=0.001$ )。

(AM)HAM-BDSS 重症度別 3 群の 1 年目と 4 年目の SF-6D (254 名対象)

1 年目の HAM-BDSG が Grade I の者を対象に、HAM-BDSS 重症度別 3 群ごとに 1 年目から 4 年目にかけての SF-6D スコアの変化を検討した(表 69)。HAM-BDSS 軽症では  $0.613(\pm 0.084)$  から  $0.635(\pm 0.098)$  に、HAM-BDSS 中等症では  $0.569(\pm 0.079)$  から  $0.573(\pm 0.087)$  に、HAM-BDSS 重症では  $0.553(\pm 0.080)$  から  $0.566(\pm 0.084)$  にそれぞれ上昇していたものの、有意な差ではなかった。

(AN)HAM-BDSS 重症度別 3 群の 1 年目 4 年目の変化パターンと SF-6D の変化 (214 名対象)

1 年目から 4 年目まで HAM-BDSG が Grade I であり、1 年目から 4 年目までの HAM-BDSS スコアが 4 回とも欠損ではない

222 名のうち、1 年目 4 年目ともに SF-6D スコア算出可能な 214 名を対象に、SF-6D のスコアの変化を検討した(表 70)。HAM-BDSS 重症度が変化しない「軽軽」「中中」「重重」の SF-6D スコアはそれぞれ 0.001、0.014、0.020 とわずかに上昇し、HAM-BDSS 重症度が悪化した「軽中」「軽重」「中重」の SF-6D スコアはそれぞれ -0.037、0.054、-0.011 と変化(ただし「軽重」は 1 名のみ)し、HAM-BDSS 重症度が改善した「中軽」「重軽」「重中」の SF-6D スコアはそれぞれ 0.018、-0.045、0.032 と変化していた。ただしいずれも有意な変化ではなかった。

(AO)1 年目の HAM-BDSG 別の SF-36 下位尺度得点分布 (531 名対象)

1 年目の HAM-BDSG 別に SF-36 下位尺度得点の比較検討を行った(表 71、図 20)。PF、GH、VT、MH において HAM-BDSG の Grade 間に有意な差が認められた。多重比較の結果、PF は Grade 0 > Grade I ( $p<0.001$ )、Grade 0 > Grade II ( $p<0.001$ )、Grade 0 > Grade III ( $p<0.001$ )、Grade I > Grade II ( $p<0.001$ )、Grade I > Grade III ( $p=0.001$ ) で有意差があり、GH は Grade 0 > Grade II ( $p<0.001$ )、Grade I > Grade II ( $p<0.001$ ) で有意差があり、VT は Grade 0 > Grade I ( $p=0.025$ )、Grade 0 > Grade II ( $p<0.001$ )、Grade I > Grade II ( $p=0.005$ ) で有意差があり、MH は Grade 0 > Grade I ( $p=0.039$ )、Grade 0 > Grade II ( $p<0.001$ )、Grade I > Grade II ( $p=0.018$ ) で有意差が認められた。

(AP)1 年目の HAM-BDSG 別の SF-6D スコア (530 名対象)

1 年目の HAM-BDSG 別に SF-6D スコアの比較検討を行った(表 72、図 21)。HAM-BDSG の Grade 間に有意な差が認められ、多重比較の結果、Grade 0 > Grade I ( $p<0.001$ )、Grade 0 > Grade II ( $p<0.001$ )、Grade 0

>Grade III (p=0.001) で有意な差が認められた。

(AQ) 1年目の HAM-BDSG 別の 1年目から4年目の HAM-BDSG 変化と SF-6D スコアの変化(402名対象)

HAM-BDSG の変化と SF-6D スコアの変化の関連を検討するため、1年目の HAM-BDSG 別に、1年目から4年目の HAM-BDSG 変化と SF-6D スコアの変化を確認した(表 73、図 22)。

1年目の HAM-BDSG が Grade 0 の 32名を検討した結果(表 74、図 23)、HAM-BDSG に変化しない者の SF-6D スコアは1年目 0.663 (±0.119)、4年目 0.668(±0.137)と 0.004ポイント上昇、HAM-BDSG が悪化した者の SF-6D スコアは1年目 0.620(±0.118)、4年目 0.567(±0.132)と 0.053ポイント下降したものの、有意な変化ではなかった。

1年目 HAM-BDSG が Grade I の 256名を検討した結果(表 75、図 24)、BDSG が改善した者の SF-6D スコアは1年目 0.555 (±0.041)、4年目 0.682(±0.127)と 0.127ポイント有意に上昇(p=0.001)、HAM-BDSG に変化しない者の SF-6D スコアは1年目 0.568 (±0.084)、4年目 0.576(±0.086)と 0.008ポイント上昇、HAM-BDSG が悪化した者の SF-6D スコアは1年目 0.553(±0.065)、4年目 0.545(±0.088)と 0.008ポイント下降しており、群間の検討の結果、4年目において、HAM-BDSG 改善群は、HAM-BDSG 悪化群よりも SF-6D スコアが有意に高く(p=0.003)、HAM-BDSG 変化なし群よりも SF-6D スコアが有意に高かった(p=0.011)。

## E. 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7年間の追跡調査で得ら

れた疫学情報の解析を実施した。

HAM 患者の生命予後に関して、HAM ねっとに登録された HAM 患者における全死因の SMR を算出した結果、2.32 (95%CI: 1.73-3.05)と高く、男性の SMR が 1.86 (95%CI: 1.10-2.93)、女性の SMR は 2.68 (95%CI: 1.85-3.77)であった(表 4)。本研究で算出した HAM 患者の SMR の結果から、HAM 患者の生命予後が一般人口と比較して不良であることが示された。

観察期間中に死亡が確認された HAM 登録患者 51名の死因(表 3)についてみると、ATL は6名と死因の中で最も多く、次いで誤嚥性肺炎、心不全が5名ずつ、肺炎が4名であった。これまでの報告<sup>12),13)</sup>と同様に、HAM 患者の死因として ATL や肺炎は重要であると考えられた。

そこで、HAM 登録患者の ATL の発症に関して7年間の観察期間中の発症率を検討した結果、1000人年あたり 4.01 (95%CI: 2.24-7.18)であり、わが国の一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率(1000人年あたり 0.6-1.5)<sup>14-16)</sup>と比較しても高い傾向が示された。そのうち、生命予後が不良な Aggressive ATL 発症率は1000人年あたり 2.91 (95%CI: 1.48-5.75)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(表 14)。

また、HAM 患者の機能予後として、運動障害重症度については、7年間の追跡調査において OMDS が経年的に有意に悪化し(表 19)、7年間で OMDS の Grade が悪化していた患者の割合は 58.8%を占めており(表 21)、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、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。そこで、新たに作成した HAM 排尿障害重症度 Grade 分類(HAM-BDSG)<sup>6)</sup>により、治療状態

等に応じて 5 つの Grade (0: 無治療かつ下部尿路症状がない、I: 下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている、II a: 間欠的導尿を行っていて自排尿がある、II b: 間欠的導尿を行っていて自排尿がない、III: 尿道留置カテーテルを使用している) に分類した (図 7)。さらに、各 Grade において、I-PSS 質問票から 6 項目、OABSS 質問票から 2 項目を抽出した HAM 排尿障害症状スコア (HAM-BDSS) (表 24) を算出し、蓄尿症状と排尿症状の重症度について評価し、排尿障害重症度や下部尿路症状の経年変化と治療状況、排尿障害の予後や QOL への影響について検討したので以下に考察する。

#### (A) HAM 患者の排尿障害重症度、治療状況

7 年間の継続追跡群における HAM-BDSG の経年変化をみると、全体として約 17% の患者で 7 年後の排尿障害の Grade の悪化がみられた (表 27)。このように排尿障害についても経年的に悪化する患者がみられることから、これまでの薬物による対症療法以外の新たな治療法の開発が必要であると考えられた。

また、1 年目～8 年目まで継続して HAM-BDSG Grade I 以下の患者において、HAM-BDSS およびその下位尺度の蓄尿症状スコアと排尿症状スコアの経年変化を検討した結果、HAM-BDSS は 5～8 年目で 2～4 年目と比較して有意に改善し、蓄尿症状スコアは 5、7～8 年目で 2～4 年目と比較して有意に改善しており、排尿症状スコアは、5 年目で 4 年目と比較して有意に改善していた (表 31)。このように 7 年間継続して間欠的導尿を行っていない HAM-BDSG Grade I 以下の HAM 患者における下部尿路症状の経年変化から、排尿障害が比較的軽症の患者では何らかの排尿障害に対する薬物療法が有効であった可能性が示唆された。

一方、これまでに HAM 患者の排尿障害治療薬の使用状況に関する調査はほとんどない。そこで、排尿障害治療薬の治療実態について

の検討を行った。排尿障害治療薬は、治療開始前の治療経験が 37.2% (表 32)、1 年目調査時点では 31.7% (表 33)、2 年目から 8 年目にかけて投薬治療を受けている割合も約 40% から約 50% に増加傾向にあり、1 剤使用は約 7 割であり、2 剤使用が 2～3 割であった (表 34)。また最新調査年での結果から、HAM 患者では蓄尿症状や排尿症状にあわせて、表 36 に示すように薬理作用の異なる治療薬が 1 種類または 2 種類以上組み合わせて使用されており、その中でも、 $\alpha_1$  受容体遮断薬であるウラピジル、次いで  $\beta_3$  受容体刺激薬であるミラベグロンの使用患者数が多かった (表 37)。とくに、排尿障害治療薬の年次使用状況をみると、HAM-BDSG Grade I 以下の患者で HAM-BDSS の有意な改善を認めた 4 年目から 5 年目にかけて、ミラベグロンの使用患者数が顕著に増加していた (表 38)。

これまでに HAM 患者の排尿障害に対する排尿障害治療薬の有効性に関する研究は少なく、Matsuo ら<sup>17)</sup> は過活動膀胱症状を有する HAM 患者 19 例に対するミラベグロンの投薬により 12 週後に OABSS、I-PSS のスコアが有意に改善したことを報告しているが、間欠的導尿を行っている患者が 19 例中 14 例含まれていた。しかし、HAM の排尿障害に対して間欠的導尿を行っている患者では、行っていない患者に比べて OABSS、I-PSS のスコアが低くなる<sup>6)</sup> が報告されている。そこで、我々は 2019 年度の検討において、ミラベグロンの使用開始により間欠的導尿を導入していない HAM 患者において HAM-BDSS スコアが低下し、排尿障害症状の改善につながることをリアルワールドデータにより示唆することができた。

#### (B) HAM 患者の排尿障害症状スコアの分類と特徴の検討

我々は HAM 患者に特化した排尿障害重症度評価指標の開発とその評価を行ってきたが、さらに実臨床での排尿障害の治療による症状

や QOL の改善の評価などへの活用を目指し、HAM-BDSS スコアを用いた下部尿路症状の重症度分類を行い、排尿障害の予後や QOL に与える影響について、2019 年度報告データを用いて検討を行った。

なお、本研究で用いた QOL 効用値の SF-6D については、EQ-5D と比較した研究において、疾患の特徴により使い分けことが望ましいとされ<sup>18)</sup>、これまでに、慢性腰痛および脊椎疾患など腰痛、下肢の運動障害・感覚障害をきたす患者において利用されている。本研究では、日本人一般人口における SF-6D の標準値測定の結果から推定された疾病/症状の最小重要差 (Minimal important difference: MID) の推定値 0.05-0.1<sup>19)</sup>を参考に HAM 患者における SF-6D の特徴について検討した。

まず、間欠的導尿の導入が排尿障害症状に与える影響を検討するため、HAM-BDSG の Grade が I から II へと変化した 27 名を対象に HAM-BDSS スコアを比較したところ、間欠的導尿を導入することにより、HAM-BDSS スコア、その下位尺度である蓄尿症状スコア、排尿症状スコアが、いずれも有意に改善されることを明らかにした(表 58)。

また、下部尿路症状の重症度について、既存の OABSS や I-PSS では軽症、中等症、重症に分けて判定することが可能である。そこで、HAM-BDSS との相関が 0.964 と非常に高かった I-PSS(表 59)を用い、I-PSS による軽症・中等症・重症の分類を HAM-BDSS に応用するための回帰分析を実施し(表 60、図 15、表 61)、HAM-BDSS が 0~9 点を軽症、10~22 点を中等症、23~40 点を重症と分類を行い、その特性を評価した。

HAM-BDSG Grade I の患者において、HAM-BDSS の重症度別 3 群ごとの SF-6D スコアの間に有意な差がみられ、HAM-BDSS 軽症群に比べ、HAM-BDSS 中等症・重症の患者の SF-6D は 0.05 ポイント以上悪化していた(表 62)。これは、一般人口における疾病/症状

の MID の推定値(0.05-0.1)<sup>19)</sup>と同程度であり、臨床的に意味がある QOL の低下と考えられた。なお、OABSS スコア重症度別 3 群による比較では、OABSS 軽症の群に比べ OABSS 中等症の群で SF-6D スコアは有意に悪化したもののその差は 0.028 であり(表 63)、I-PSS スコア重症度別 3 群の場合は HAM-BDSS と同様に、I-PSS 軽症群に比べ、I-PSS 中等症・重症の患者の SF-6D が有意に悪化していたものの、その差が 0.05 ポイント以上であったのは I-PSS 軽症と I-PSS 重症の間のみであった(表 64)。以上のことから、HAM-BDSS について、排尿障害を有する HAM 患者における QOL を反映した下部尿路症状の重症度分類を提案することができた。

なお、HAM-BDSG Grade 0 は、図 7 に示す通り、無治療かつ下部尿路症状がないとしているが、表 25 の HAM-BDSG Grade 0 の患者における HAM-BDSS スコアの最大値は 10 点を超えており、HAM-BDSS 中等症の者が含まれていた。今後は排尿障害に対し無治療であっても HAM-BDSS の重症度が中等症以上の者は HAM-BDSG Grade 0 には分類しないように HAM-BDSG を改良することが HAM の排尿障害の重症度の判定で必要であると考えられた。

さらに、1 年目に HAM-BDSG が Grade I である患者の HAM-BDSS の重症度別 3 群ごとに 3 年後の HAM-BDSG の Grade を検討したところ、HAM-BDSG Grade 改善例は HAM-BDSS 軽症で 28 名中 5 名、HAM-BDSS 中等症で 119 名中 1 名、HAM-BDSS 重症で 107 名中 0 名であり、HAM-BDSG Grade 悪化例は HAM-BDSS 軽症では 28 名中 1 名、HAM-BDSS 中等症では 119 名中 10 名、HAM-BDSS 重症では 107 名中 7 名という結果であった(表 68)。今回の分析では排尿障害治療薬の服用状況を考慮できていない限界はあるものの、HAM-BDSS 中等症以上では軽症に比較して 3 年後に間欠的自己導尿や尿

道留置カテーテルが必要な HAM-BDSG Grade II 以上へ悪化している割合が多い傾向がみられた。

このように HAM-BDSG Grade I の時点での下部尿路症状の重症度によりその後の排尿障害の進行を予測できる可能性が示唆された。今後、HAM-BDSS による下部尿路症状の重症度をもとに、早期に HAM の疾患活動性を評価し、病態に即した治療を行うことが患者の QOL および予後の改善において重要になると考えられた。

### (C) HAM 患者の排尿障害重症度と健康関連 QOL との関連

本研究では、2019 年度報告データを用いて HAM 患者の包括的健康関連 QOL について、SF-36 および SF-36 より算出した効用値 SF-6D により検討した。その結果、HAM 登録患者全体の 1 年目の SF-6D (平均±SD) は、 $0.565\pm 0.091$  であり(表 56)、日本人の一般人口の SF-6D の標準値<sup>19)</sup>と比較して低く、他の神経疾患である多発性硬化症( $0.62\pm 0.015$ )<sup>20)</sup>、パーキンソン病( $0.62\pm 0.01$ )<sup>21)</sup>、整形外科疾患である変形性関節症( $0.69\pm 0.12$ )<sup>22)</sup>、慢性腰痛( $0.67\pm 0.12$ )<sup>23)</sup>と比較しても QOL が低下していることが示唆された。また、HAM 患者における SF-36 の下位尺度について検討した結果、PF (身体機能)の平均スコアは 20 未満で著しく低下しており、他の尺度、とくに身体的健康度を構成する尺度の平均スコアは 50 を下回り、QOL が悪化していた(表 52)。

これまでに HAM 患者以外で下部尿路症状が健康関連 QOL である SF-36 に与える影響について複数報告されており<sup>24), 25)</sup>、下部尿路症状を有する患者では健康人に比べて健康関連 QOL は有意に低下し、重症であるほど QOL への影響も大きかった。とくに蓄尿症状は排尿症状に比べて影響が大きく、尿失禁は SF-36 の複数の下位尺度得点を有意に低下させていた<sup>26)</sup>。しかし、HAM 患者の排尿障害が QOL

に及ぼす影響について詳細な検討報告はなされていない。

そこで、本研究では、HAM-BDSG の Grade と SF-36 の 8 つの下位尺度について検討を行った結果、排尿障害重症度は、PF、GH (全体的健康感)、VT (活力)、MH (こころの健康)のスコアに有意な影響がみられた。とくに、PF では HAM-BDSG Grade が 0、I、II、III と悪化するにつれスコアが有意に低下していた。さらに、GH、VT、MH では Grade 0 から I、II に悪化するに従いスコアが有意に低下することが明らかとなった(表 71、図 20)。さらに、SF-6D においては、Grade が 0、I、II、III と悪化するにつれてスコアが有意に低く、Grade 0 と I の差は 0.061、Grade 0 と II の差は 0.084、Grade 0 と III の差は 0.100 であり、0.05 ポイント以上の差が見られた。これは、一般人口における疾病/症状の MID の推定値(0.05-0.1)<sup>19)</sup>と同程度であり、臨床的に意味がある QOL の低下と考えられた(表 72、図 21)。

さらに、経年比較として 1 年目から 4 年目にかけての HAM-BDSG の Grade 変化が QOL に与える影響を検討した。1 年目に HAM-BDSG Grade 0 の患者では、4 年目に Grade に変化がない場合は SF-6D スコアは 0.004 ポイント上昇し、Grade が悪化すると 0.053 ポイント低下したものの、有意な差ではなかった(表 74)。一方、1 年目に HAM-BDSG が Grade I の患者では、Grade 0 に改善すると SF-6D スコアは 0.127 ポイント上昇し、Grade に変化しない場合は 0.008 ポイント上昇、悪化の場合は 0.008 ポイント低下しており、HAM-BDSG Grade が改善することで有意に SF-6D スコアが上昇し、HAM-BDSG Grade が変化なし、悪化群よりも 4 年目の SF-6D スコアが有意に高かった(表 75)。以上のことから、経年変化においては、HAM-BDSG Grade 0 からの悪化や Grade I からの改善は HAM 患者の QOL に対して臨床的に意味のある影響を及ぼしていると考えられた。

このように HAM の排尿障害重症度評価として開発した HAM-BDSG の Grade 別の SF-6D スコアの検討から、HAM-BDSG の Grade が臨床的に意味のある QOL の影響を評価できることが示唆されたことから、今後、HAM-BDSG や HAM-BDSS を評価指標として活用した排尿障害治療法の開発が期待される。

また、HAM 患者では、間欠的導尿により、下部尿路症状の指標である HAM-BDSS スコアは蓄尿症状、排尿症状ともに改善するものの、健康関連 QOL では PF だけでなく、精神的健康度に関わる GH、VT、MH にも影響が認められた。これまでに HAM 以外の神経因性膀胱の治療に関して、脊髄損傷の患者では随意排尿に比較して間欠的導尿や尿道留置カテーテルによる排尿管理により、SF-36 の下位尺度の PF、MH、身体的健康スコア、精神的健康スコアが有意に低下すること、尿失禁の有無が MH に大きく影響することが報告されている<sup>27)</sup>。HAM 患者においても適切な排尿管理が継続できるように支援をしていくことが QOL の改善に必要であると考えられた。

本研究から、HAM の排尿障害は、身体機能だけでなく、精神的健康度に関わる全体的健康感、活力、こころの健康にも影響を与えており、排尿障害が重症であるほど QOL が低下することが示された。今後、下部尿路症状のうち、QOL 低下に影響を与える症状について明らかにし、HAM の排尿障害治療薬の開発やエビデンスに基づく治療ガイドラインの作成を行うことが HAM 患者の QOL 改善に重要であると考えられた。

## F. 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7年間の追跡調査を実施した。

HAM 登録患者の全死因の SMR は 2.32 であり男性の SMR は 1.86、女性の SMR は 2.68 と男女とも高く、HAM 患者の生命予後が

一般人口と比較して不良であることが明らかとなった。

観察期間中に6名がATLによる死亡と認められ、死因として一番目に多かった。また、観察期間中のATL発症率は1000人年あたり4.01であり、一般集団のHTLV-1キャリアのATL発症率と比較しても高いことが明らかとなった。HAM患者の生命予後を考える上でATLの発症は重要な問題の一つであり、ATL発症リスクの高い患者のスクリーニング方法の確立とATL発症予防法の開発が求められる。

本研究では、新たに開発したHAM排尿障害重症度Grade分類(HAM-BDSG)とHAM排尿障害症状スコア(HAM-BDSS)による重症度評価法について、排尿障害の治療による症状やQOLの改善の評価などへの応用を目指し、2019年度報告データを用いて検討を行った。

HAM排尿障害重症度Grade分類(HAM-BDSG)について、健康関連QOL(SF-36)およびSF-36より算出した効用値SF-6Dへの影響を検討した結果、排尿障害はSF-36下位尺度の身体機能だけでなく、精神的健康度にも関わる全体的健康感、活力、こころの健康に影響を与えていた。排尿障害重症度が悪化するほどSF-6Dの低下が有意に認められ、HAM-BDSGのGrade I以上は臨床的に意味のあるQOLへの影響を及ぼすと考えられた。

また、HAM排尿障害スコア(HAM-BDSS)について、下部尿路症状の重症度を判定できるような既存の排尿障害評価指標であるI-PSSをもとに軽症(0~9点)・中等症(10~22点)・重症(23~40点)の3群に分類した。1年目にHAM-BDSG Grade Iの患者のHAM-BDSS重症度別のSF-6Dの結果から、HAM-BDSSの中等症以上では軽症に比較して、臨床的に意味のあるQOLの有意な低下が認められた。さらに、3年後にHAM-BDSG Grade II以上へ悪化しやすい傾向が示唆された。

今後、HAM患者のQOL低下に影響を与え

る下部尿路症状を明らかにし、HAM-BDSG や HAM-BDSS を評価指標として排尿障害の重症化を防ぐ排尿障害治療薬の開発やエビデンスに基づく治療ガイドラインの作成を行うことが HAM 患者の QOL の改善に重要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimarui K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 117(21): 11685-11691, 2020.
- 2) Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, Yamauchi J, Ueno T, Inoue E, Takata A, Nagasaka M, Araya N, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Sato T, Araujo A, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y; Japan Clinical Research Group on HAM/TSP. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Orphanet J Rare Dis, 15(1): 175, 2020.

### 2. 学会発表

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## I. 引用文献

- 1) Martin F et al., Cyclosporin A proof of concept study in patients with active, progressive HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS Negl Trop Dis 6: e1675, 2012.
- 2) 山野嘉久ら, HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. 日本臨牀. 70: 705-713, 2012.
- 3) 山口脩ら, 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会. 過活動膀胱診療ガイドライン. 日排尿会誌 16: 225-252, 2005.
- 4) 後藤百万ら, 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF. 日神因勝会誌 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) Yamakawa N et al., Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Orphanet J

- Rare Dis 15: 175, 2020.
- 7) 吉田正貴ら, Nocturia Quality of Life Questionnaire(N-QOL)の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿会誌 20: 317-324, 2009.
  - 8) Wolfe F et al., The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 15: 1480, 1988.
  - 9) Brazier J et al., Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. J Clin Epidemiol 62: 1323-1331, 2009.
  - 10) 日本神経学会他監修, HTLV-1 関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン 2019～HTLV-1 陽性関節リウマチ&HTLV-1 陽性臓器移植診療の対応を含めて～. 南江堂, 2019.
  - 11) 山口一成, 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成 20 年度～22 年度 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)総合研究報告書, 2011.
  - 12) Olindo S et al., Natural History of Human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy A 14-year follow-up study. Arch Neurol 63: 1560-1566, 2006.
  - 13) Martin F et al., A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 81: 1336-1340, 2010.
  - 14) 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.
  - 15) 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.
  - 16) 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.
  - 17) Matsuo T et al., Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy. Low Urin Tract Symptoms 11: O65-O70, 2019.
  - 18) Johnsen LG et al., Comparison of the SF6D, the EQ5D, and the oswestry disability index in patients with chronic low back pain and degenerative disc disease. BMC Musculoskelet Disord 14: 148, 2013.
  - 19) Shiroiwa T et al., Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. Qual Life Res 25: 707-719, 2016.
  - 20) Yamabe K et al., Health-related outcomes, health care resource utilization, and costs of multiple sclerosis in Japan compared with US and five EU countries. Clinicoecon Outcomes Res 11: 61-71, 2019.

- 21) Yamabe K et al., Health-related quality-of-life, work productivity, and economic burden among patients with Parkinson's disease in Japan. *J Med Econ* 21: 1206-1212, 2018.
- 22) Nakata K, et al. Work impairment, osteoarthritis, and health-related quality of life among employees in Japan. *Health Qual Life Outcomes* 16: 64, 2018.
- 23) Montgomery W, et al. The economic and humanistic costs of chronic lower back pain in Japan. *Clinicoecon Outcomes Res* 9: 361-371, 2017.
- 24) Engström G, et al. Impact on quality of life of different lower urinary tract symptoms in men measured by means of the SF 36 questionnaire. *Scand J Urol Nephrol* 40: 485-494, 2006.
- 25) Araki I, et al. Differential impact of lower urinary tract symptoms on generic and disease-specific quality of life in men and women. *Urol Int* 81: 60-5, 2008.
- 26) O'Connor RM, et al. Urge incontinence. Quality of life and patients' valuation of symptom reduction. *Pharmacoeconomics* 14: 531-539, 1998.
- 27) Liu C-W, et al. The relationship between bladder management and health-related quality of life in patients with spinal cord injury in the UK. *Spinal Cord* 48: 319-324, 2010.