

HAM 患者登録システム(HAM ねっど)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
職名 : 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
職名 : 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
職名 : 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
職名 : 講師
- 研究協力者 氏名: 田辺健一郎
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
職名 : 准教授

研究要旨:

HAM は、極めて深刻な難治性希少疾患であり、患者の身体機能の長期予後、生命予後や、QOL 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 ねっど)に登録された患者について、8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 ねっどに登録後、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607名、2年目調査では566名、3年目調査では534名、4年目調査では487名、5年目調査では440名、6年目調査では403名、7年目調査では332名、8年目調査では266名、9年目調査では228名のデータについて解析を行った。

HAM 登録患者の発症年齢(平均±SD)は、 45.5 ± 14.9 歳であったが、発症年別にみると1980年代の発症年齢は 33.7 ± 9.1 歳であったのに対し、1990年代は 44.1 ± 11.9 歳、2000年代は 52.1 ± 12.1 歳、2010年代は 57.3 ± 11.5 歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていた。さらに2010年代になると20歳代以下の発症が見られなかった。このことから、わが国での母子感染予防対策の効果が現れている可能性が示唆された。また、HAM の発症から診断までの期間を発症

年別にみると 1980 年代は平均 12.1 年であったが、年代が進むにつれて期間が有意に短縮し、1990 年代では平均 7.9 年、2000 年代では平均 4.3 年、2010 年代では平均 1.8 年であった。発症年齢の高齢化に伴い、急速進行型(運動障害発現から OMDS Grade 5 への移行年数が 2 年以下)の割合が増加するだけでなく、1980 年代と比較して 2010 年代発症例で HAM と診断された年の OMDS が軽症となる傾向がみられたことから、HAM の疾患概念や診断に関する知識の普及の重要性が認識された。

HAM 登録患者の全死因の SMR を算出した結果、2.71 (95%信頼区間 (CI): 2.12-3.41) 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 72 名(男性 26 名、女性 46 名)の死因のうち、ATL は 8 名で一番目に多く、重要な死因であると考えられた。また、観察期間中の ATL の発症率は 1000 人年あたり 3.90 (95% CI: 2.28-6.68) 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 の運動障害は経年的に悪化しており、8 年間の追跡調査では患者の 62.4% で 1 年目調査よりも OMDS の Grade が悪化していた。そのため、HAM の機能予後および QOL の改善において運動障害の進行抑制は重要である。本研究では、運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングに関して実態調査を行った結果、HAM 登録患者の約 6 割が運動療法・リハビリテーションを行っており、そのうちの約 7 割が自主トレーニングも行っていた。運動療法・リハビリテーションは 70 歳以上の高齢者や OMDS Grade 6 以上の重症な者で行っている割合が高く、自主トレーニングは OMDS Grade 5 以下の軽症な者で行っている割合が高かった。また、OMDS Grade 7~10 と運動障害が重症な者のうち、運動療法・リハビリテーションに加えて、自主トレーニングを行い、活動量が増えたことにより、OMDS の Grade が 1 年間で改善した症例が認められた。一方で OMDS Grade 5、6 で運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングを行っても OMDS の Grade が悪化した症例が認められており、HAM の疾患活動性にあわせて適切な薬物療法と運動療法・リハビリテーションを組み合わせる治療を行うことが重要であると考えられた。今後、運動療法・リハビリテーションや自主トレーニングの効果を明らかにするため、詳細な検討を行うことが必要である。

また、この 1 年間で活動量が低下したと回答した者の約 4 割は新型コロナウイルス感染症流行による行動制限の影響を受けており、運動療法・リハビリテーションの機会の減少等による身体機能の低下が危惧されることから、ICT 技術等を活用し、効果的な自主トレーニングを指導できる体制づくりが求められる。

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 患者の運動療法・リハビリテーション、自主トレーニングの実態について、新型コロナウイルス感染症流行による影響を含めて検討すること、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9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)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。

診断時の OMDS は、HAM ねっと登録前の OMDS の推移より算出した。診断年齢の年に OMDS が変動して複数回答されている場合には、最も軽症な OMDS を診断年の OMDS 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⁾: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)⁴⁾

G) I-PSS(国際前立腺症状スコア、0～35 点、高いほど悪い)⁵⁾: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⁶⁾。I-PSS から 6 項目、OABSS から 2 項目の計 8 項目を採用し、その合計得点を算出した。使用した項目は表に示す通り、蓄尿症状と排尿症状(各4項目)から成る(表 26)。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。2020 年度報告書の通り、I-PSS の重症度をもとに検討し、0～9 点を軽症、10～22 点を中等症、23～40 点を重症とした。

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く、HAM-BDSS が軽症である場合を Grade 0、無治療かつ下部尿路症状がなくかつ HAM-BDSS が中等症・重症である、もしくは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 9)⁶⁾。HAM 患者から聞き取った排尿障害の治療状況等をもとに Grade 分類を行った。

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

高くなる)⁷⁾

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

L) SF-36(健康関連 QOL 尺度 MOS 36 Item Short-Form Health Survey)、8 つの下位尺度得点について、日本人の国民標準値を 50、標準偏差を 10 としたスコアリング得点。8 つの下位尺度は下記の通り。PF:身体機能、RP:日常役割機能(身体)、BP:体の痛み、GH:全体的健康感、VT:活力、SF:社会生活機能、RE:日常役割機能(精神)、MH:こころの健康(表 55)。2017 年度国民標準値を用いたアルゴリズムで計算した。また、SF-36 を用いて推定した効用値 SF-6D スコア⁹⁾を算出した。

M) 服薬治療状況:ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン 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、9 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、8 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」¹⁰⁾を参考に使用薬剤を一般名と薬理作用で整理・分類した。利尿薬など排尿障害の治療を目的としない薬剤は排尿障害治療薬とは計数せず、使用薬剤名が不明の場合には計数した。使用薬剤名が全く不明である場合は、使用ありのうち薬剤名不明として別途集計を行った。

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

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)。

Q) 運動療法・リハビリテーション(実施の有無と内容、場所、頻度、時間等)、自主トレーニング(実施の有無と内容、頻度、時間等)、1 年間の活動量の変化等

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 2021 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。2021 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 2021 年 3 月 31 日までに調査を行い、HAM 患者 609 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 607 名、2 年目調査では 564 名、3 年目調査では 531 名、4 年目調査では 478 名、5 年目調査では 434 名、6 年目調査では 397 名、7 年目調査では 327 名、8 年目調査では 260 名、9 年目調査では 222 名であった。1 回目から 9 回目までの 9 調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は 213 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 588 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 571 名を対象とした。

分析対象②

分析対象①のうち、2021 年 3 月 31 日までに運動療法・自主トレーニングの調査を行った 380 名を対象とした。運動療法・自主トレーニングとそれ以外の聞き取り調査を分析する際には、各ケースの最新年のデータを用いた。さらに、2 回以上調査を行った患者 358 名を抽出して、最新 1 年間の OMDS 変化を分析に用いた。

分析方法

名義尺度の独立性の検定には χ^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 ϵ 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 24、R version 3.6.1 を用い、有意水準は両側 5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第 2044 号)同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性

の排除等について説明し、書面による同意を得た。

「HAM ネット事務局」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 ネット登録状況

2012 年 3 月に開設した HAM ネットへの登録状況は、2021 年度末時点で申込者数 797 名、登録者数 660 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、33 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 412 名、2015 年度 470 名、2016 年度 497 名、2017 年度 536 名、2018 年度 560 名、2019 年度 579 名、2020 年度 603 名、2021 年度 627 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¹¹⁾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 ネットに登録していると考えられる。

登録者に対する年 1 回の聞き取り調査による臨床情報の収集の達成率は、2012 年度 100%、2013 年度 99%、2014 年度 99%、2015 年度 98%、2016 年度 98%、2017 年度 97%、2018 年度 98%、2019 年度 96%、2020 年度 97%、2021 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 ネット登録患者の死亡状況(72名)

HAM ネット登録患者で観察期間中に死亡が確認された者は72(男性26、女性46)名であり、死亡時の年代は表1の通り、死亡時平均年齢は72.3歳であった(表2)。

死因はATLが8名(男性3名、女性5名)で最も多く、肺炎が7名(男性2名、女性5名)、誤嚥性肺炎が6名(男性2名、女性4名)、心不全が6名(男性3名、女性3名)、膀胱癌が4名(男性2名、女性2名)、老衰が4名(男性1名、女性3名)、腎不全が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)、急性心不全が2名(男性1名、女性1名)、敗血症が2名(男性1名、女性1名)であり、悪性リンパ腫(女性1名)、甲状腺癌(女性1名)、舌癌(女性1名)、胃癌(男性1名)、膵臓癌(女性1名)、肺癌(男性1名)、脳腫瘍(女性1名)、脳梗塞(男性1名)、くも膜下出血(女性1名)、急性心筋梗塞(女性1名)、虚血性心疾患(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)、急性動脈瘤(女性1名)、肺血栓塞栓症(女性1名)、出血性ショック死(消化管出血による)(女性1名)、循環不全(女性1名)、誤嚥性窒息(男性1名)、肝性脳症(女性1名)、腎盂腎炎(男性1名)、急性胃腸炎(女性1名)、再生不良性貧血(女性1名)、死因不明(男性1名、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(588名対象)

2021年3月31日で観察を打ち切り、初回調査から2021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588名(男性148名、女性

440名)であった。観察期間中の死亡数は72(男性26、女性46)名、観察期間(人年)は3447.0(男性851.1、女性2595.9)、間接法によるSMR(95%信頼区間(CI))は2.71(2.12-3.41)、男性2.23(1.45-3.26)、女性3.08(2.26-4.11)であった。

(D)HAM ネット登録時点の属性・特徴(607名対象)

607名の性別は、男性152(25.0%)、女性455(75.0%)であり、平均年齢は62.1(±11.0)歳であった。平均発症年齢は45.5(±14.9)歳、発症から診断までに平均で7.8(±8.7)年が経過していた。平均罹病期間は16.5(±11.8)年であった。初発症状としては歩行障害が全体の79.9%と最も多く、次いで排尿障害(40.4%)、下肢の感覚障害(13.8%)であった。男女間に有意な差が認められたのは、初発症状の排尿障害(男性28.3%、女性44.4%、 $p<0.001$)、歩行障害(男性86.2%、女性77.8%、 $p=0.026$)であった。登録患者の中で輸血歴のある者は18.6%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76.4%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66.4%で最多、排便障害については薬が必要な者が60.0%で最多であった。足のしびれは47.3%の患者が常にあり、足の痛みは22.6%の患者が常にありと回答し、時々ある者も含めると43.9%が足の痛みを訴えていた(表5)。

登録患者の居住地は九州・沖縄地方に42.5%、関東地方24.5%、関西地方13.5%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%~94.6%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41.6%~

52.6%である一方、九州・沖縄地方出身者の割合が27.5%~39.0%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、HAM発症年齢の分布を図3に、登録患者の生年と発症年の関係を表9-1に示した。発症年は1956~2020年に分布していた。生年別の発症年齢について、1920~1930年代生まれの発症年齢中央値は60代、1940年代生まれは50代、1950年代は40代、1960~1970年代生まれは30代、1980年代生まれは20代となっていた(表9-2、図4)。

発症時期と急速進行型(運動障害発現からOMDS Grade 5への移行年数が2年以下)との関連について検討した。発症年齢が高くなるほど急速進行型の割合が増えており、30代までは急速進行型の割合は10%未満であったが、40代で14.6%、50代で26.4%、60代で37.8%、70代で50.0%、80代では100%となっていた(表10-1)。一方、生年が最近になるほど、急速進行型の割合が減少しており、1940年代生まれまではおよそ4分の1以上の患者が急速進行型であったところ、1950~1960年代生まれでおよそ15%であり、1970年代以降は10%を下回っていた(表10-2)。また発症年齢が最近になるほど急速進行型の割合が多く、2010年代の発症者は33.7%、2000年代は27.9%が急速進行型であった(表10-3)。居住地域別で急速進行型が多かったのは、中国・四国地方36.0%、北海道地方22.7%、関西地方22.0%であった。なお、居住地域別の平均年齢は、高い順に北海道地方65.4歳、関東地方62.8歳、中国・四国地方62.5歳、九州・沖縄地方62.5歳であった(表10-4)。

登録患者の発症年と発症年齢の関係を表11-1、図5、表11-2に示した。患者全体では発症年齢が40代、50代の患者が多かったが、発症年齢別にみると、発症年齢の分布に違いが見られた。1970年代の発症年齢(平均±SD)は27.3±8.0歳、1980年代は33.7±9.1歳、1990年代は44.1±11.9歳、2000年代は52.1±

12.1歳、2010年代は57.3±11.5歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていた(1970年代と1990年、2000年、2010年代間、1980年代と1990年、2000年、2010年代間、1990年代と2000年代、2010年代間は $p<0.001$ 、1970年代と1980年代間は $p=0.018$ 、2000年代と2010年代間は $p=0.002$) (表11-2)。

一方、2000年代以降20代の発症が減り、2010年代発症では10代、20代の発症はみられなかった(表11-1、図5)。

登録患者の発症年と診断年の関係を表12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13に示した。発症から診断までかかった年数の平均は、発症が1960年代で33.9年、1970年代で17.7年、1980年代で12.1年、1990年代で7.9年、2000年代で4.3年、2010年代で1.8年であった。多重比較の結果、1960年代、1970年代、1980年代、1990年代、2000年代、2010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(2000年代と2010年代間は $p=0.019$ 、それ以外の各年代間は $p<0.001$)。

発症年齢別に、診断年のOMDSを確認すると、1970年代の発症では診断年のOMDS(平均)は4.33であり、1980年代の発症ではOMDS 3.31、1990年代の発症ではOMDS 3.61、2000年代の発症ではOMDS 3.25、2010年代の発症ではOMDS 2.98であった。(1970年代と1980年代間は $p=0.043$ 、1980年代と2010年代間は $p=0.062$) (表14-1、図6、表14-2)。

(E) 既往歴・合併症(607名対象)

既往歴では帯状疱疹(25.9%)、骨折(23.9%)が上位であった。骨折の内訳は、足の骨折(10.4%)、手の骨折(7.4%)、圧迫骨折(6.8%)、その他の骨折(6.4%)、脊椎骨折(0.5%)の順であった。続いて、ぶどう膜炎(4.3%)、結核(2.8%)が既往歴として10名を超えていた(表

15)。

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 5.9%、関節リウマチは 3.3%、シェーグレン症候群は 3.3%、骨折は 4.8%であった。

また、2~9 年目調査における過去 1 年間の合併症は、帯状疱疹は 3.9~7.6%、ぶどう膜炎は 6.3~8.6%、シェーグレン症候群は 3.4~6.1%、関節リウマチは 3.2~4.5%、骨折は 10.6~19.8%の患者でみられた。

(F)HAM ねっと登録患者の ATL 発症率(571 名対象)

2021 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2021 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、571 名を対象とした。

観察期間中の ATL 新規発症は 13 例であり、男性 5 名、女性 8 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 3 名(50 代 1 名、60 代 2 名)、くすぶり型が 4 名(50 代 2 名、60 代 1 名、70 代 1 名)であった。観察期間(人年)は 3330.8(男性 826.6、女性 2504.2)、ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.90(95%CI:2.28-6.68)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 2.70(95%CI:1.42-5.14)であった(表 16)。

(G)ATL 合併患者の特徴(607 名対象)

ATL 合併の有無別に 1 年目調査時点での特徴を表 17 にまとめた。1 年目から 9 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 22 例(3.6%)観察され、病型は、急性型 7 名、リンパ腫型 4 名、くすぶり型 8 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 47.0 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 22 例中 12 例(54.5%)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 585 例中 408 例(69.7%)が治療経験ありであった(表 18)。

ATL 合併患者 22 名のうち 9 名が死亡し、8 名の死因は ATL(病型は、急性型 4 名、リンパ腫型 3 名、病型不明 1 名)、1 名は脳梗塞であった。

(H)納の運動障害重症度(OMDS)(607 名対象、213 名対象)

1 年目~9 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 であり、1 年目は次いで Grade 4、2 年目から 7 年目にかけては次いで Grade 6 であった。8 年目と 9 年目の最頻値は Grade 6、次いで Grade 5 であった(表 19、図 7)。

8 年間継続追跡群 213 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 20、図 8)。

8 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 6 年目、7 年目から 8 年目において有意に Grade 平均値が上昇し、1 年あたり 0.06~0.22 ほど上昇していた。1 年目から 9 年目にかけては 1.19(95% CI:0.85-1.54)上昇していた(表 21)。

1 年目調査時と 9 年目調査時の 8 年間の OMDS 推移を表 22 に示した。8 年後も OMDS が変わらない者が 75 名(35.2%)であり、悪化した者が 133 名(62.4%)、改善した者が 5 名(2.3%)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 75.0%、Grade 4 で 60.0%、Grade 5 で 64.6%、Grade 6 で 64.1%、Grade 7 で 71.4%、Grade 8 で 72.7%、Grade 9 で 50.0%であった(表 23)。

(I) HAQ による ADL の状況 (606 名対象、213 名対象)

1年目～9年目の各調査時点での HAQ-DI の平均得点を表 24 に示した。

8年間継続追跡群 213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、4年目、5年目よりも6年目が高く、さらに7年目、さらに8年目、さらに9年目と高くなっていた(表 25)。

(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) (607 名対象、213 名対象)

図 9 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 26 に示す HAM 排尿障害症状スコア (HAM-BDSS) を算出した。

1年目～9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 27 に示した。

1年目～9年目まで継続して調査を受けた213名を対象に、各調査年の HAM-BDSG の Grade の分布(表 28)と1年目と9年目の関連(表 29)について検討を行った。1年目から9年目にかけて Grade 0 の人数は9名から6名に減少、Grade I の人数は141名から122名に減少したが、Grade II (以下、Grade II a、II b を含む) の人数は61名から65名と増加、Grade III の人数は1名から14名へと増加していることが確認された(表 28)。1年目と9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8年後も Grade 0 を維持した患者が44.4%、Grade I へ移行が44.4%、Grade

II へ移行が11.1%、Grade III へ移行は0名であり、Grade I で8年後に Grade 0 に改善が1.4%、Grade I 維持が82.3%、Grade II へ移行した患者が10.6%、Grade III へ移行した患者が4.3%、Grade II から Grade 0 に改善は0名、Grade I に改善が3.3%、Grade II 維持が80.3%、Grade III へ移行したものは11.5%であった。Grade III の患者1名は8年後も Grade III であった(表 29)。

(K) 排尿障害関連指標 (607 名対象、213 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～9年目の各調査時点の平均得点を算出し、表 30 に示した。

さらに、8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 31 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(1-5、7、8、9年目、2-5、6、7、8、9年目で $p < 0.001$ 、1-6年目、3-5、6、7、8、9年目、4-8、9年目で $p < 0.01$ 、4-5、6、7年目で $p < 0.05$)。I-PSS では3年目より8年目、4年目より5、8年目の得点が有意に低かった(いずれも $p < 0.05$)。

8年間継続追跡群のうち1年目～9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 32 に示した。その結果、HAM-BDSS は2年目と比較して5、6、7、8、9年目で、3年目と比較して5、6、8年目で、4年目と比較して5、6、8年目で有意に低下した(2-5、6、8年目、3-5、8年目、4-5年目で $p < 0.01$ 、2-7、9年目、3-6年目、4-6、8年

目で $p < 0.05$)。また、OABSS についても1年目と比較して9年目で、2年目と比較して5、6、7、8、9年目で、3年目と比較して6、7、8、9年目で、4年目と比較して7、8、9年目で有意に低下した(2-8、9年目は $p < 0.001$ 、2-6、7年目、3-7、8、9年目、4-8、9年目で $p < 0.01$ 、1-9年目、2-5年目、3-6年目、4-7年目で $p < 0.05$)。ICIQ-SF は5年目に比べ8、9年目のスコアが高かった(5-8年目で $p = 0.011$ 、5-9年目で $p = 0.050$)。I-PSS については、3、4年目と比較して5年目で有意に低下していた(3-5年目 $p = 0.046$ 、4-5年目 $p = 0.020$)。

(L)HAM-BDSS と HAM-BDSS 下位尺度の経年比較(120名対象)

8年間継続追跡群のうち1年目～9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 33)。

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年目より5、6、7、8、9年目、3年目より7、8、9年目、4年目より8年目のスコアが有意に低かった(p 値は2-7、8年目、3-8年目で $p < 0.01$ 、2-5、6、9年目、3-7、9年目、4-8年目で $p < 0.05$)。

HAM-BDSS 排尿症状スコアは、2、4年目に比較して5年目で有意に低下した(2-5年目 $p = 0.021$ 、4-5年目 $p = 0.004$)。

(M)排尿障害治療薬の使用状況(607名対象)

調査開始前後および2年目～9年目の排尿障害治療薬の使用状況を表 34、表 35、表 36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38.6%、調査開始時点では32.1%であった。2年目～9年目調査において38.3～50.9%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66.7%～71.0%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(607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258名(42.5%)であり、そのうち使用薬剤が1つの者は169名(65.5%)であり、2つ以上の者は89名(34.5%)であった(表 37)。併用薬剤の薬理作用別の組み合わせは、 α_1 受容体遮断薬と β_3 受容体刺激薬の2剤の組み合わせが15件、次いで α_1 受容体遮断薬とコリン作動薬の組み合わせが13件と続いた(表 38)。排尿障害治療薬を使用している258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 39)、使用者の多い順に、「ウラピジル」81件、「ミラベグロン」79件、「ジスチグミン臭化物」29件、「コハク酸ソリフェナシン」27件であった。

(O)8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(213名対象)

8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 40)。最も多く使用されていたのはウラピジルであり、1年目(14件)から9年目(29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、5～9年目については21～30名と増加していた。

(P)服薬の状況(607名対象)

1年目～9年目調査時点の治療状況を表 41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45.3%であり、2年目～9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51.4%～55.5%であった。同様に2年目～9年目調査における治療

状況をみると、ステロイドパルス療法を受けていた者は年間2.1%~7.1%、インターフェロンα投与を受けていた者は年間2.1%~3.5%であった。

(Q) 薬剤併用の状況(607名対象)

1年目~9年目調査時点の薬剤併用状況を表42に示した。2年目~9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45.0%~50.8%であった。ステロイドパルス療法のみの方は0.3%~1.6%、インターフェロンαのみの方は0.8%~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1.5%~5.0%、ステロイドとインターフェロンαを併用している者は0.5%~1.5%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αのいずれも行っていない者は、年間で41.9%~45.9%であった。

(R) 8年間調査継続者におけるステロイド治療状況(213名対象)

8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43)。8年間で、ステロイド内服をしていない者が39.9%、8年間ステロイド治療を継続した者が40.8%であり、7年間治療ありが5.2%であった。

(S) 8年間のステロイド治療状況と患者特性(160名対象)

8年間ステロイド治療を継続している者ならびに8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44)。分析に際して、期間中にインターフェロンα治療を行った者は除外した。

8年間ステロイド治療を継続した者(以下治療継続群)は79名、8年間ステロイド治療を行

わなかった者(以下未治療群)は81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($p=0.013$)、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26.6%と、未治療群の11.1%よりも有意に高かった($p=0.012$)。

治療継続群と未治療群の8年間のOMDSの変化について分析した(表45)。OMDS Gradeの1年目から9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(5.1%)、変化無し30名(38.0%)、悪化45名(57.0%)、未治療群で改善1名(1.2%)、変化無し30名(37.0%)、悪化50名(61.7%)であった($p=0.406$)。

(T) 初回調査時点までのステロイド治療経験と患者特性(210名対象)

8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46)。初回調査時点までにステロイド治療経験のある者は159名(75.7%)、ステロイド治療経験のない者は51名(24.3%)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が高かった($p=0.002$)。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 $p=0.015$ 、 $p=0.020$ 、 $p=0.048$)。

(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275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、プレドニソロン/プレドニゾロン/プレドハンを内服していた者は93.5%であった(表47)。

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 48)。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 7.0mg/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 37.8%であり、10mg/day 以下の者で約 9 割を占めた。

また、2 年目～9 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 265 名、3 年目 273 名、4 年目 252 名、5 年目 236 名、6 年目 210 名、7 年目 173 名、8 年目 138 名、9 年目 114 名であった。ステロイド内服用量の平均値は各調査年で 5.5mg 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 49)。

(V) 調査開始前後のステロイドパルス治療状況 (213 名対象)

8 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 50)。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 185 名(86.9%)であり、8 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 27 名(12.7%)、8 年間継続した者は 3 名(1.4%)であった。

(W) 8 年間のステロイドパルス治療と OMDS の変化(212 名対象)

8 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 1 名を除く 212 名を対象に、ステロイドパルス治療経験が全くない群(185 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 51)。ステロイドパルス治療経験があり OMDS Grade が改善した者は 2 名(7.4%)で、変化なしが 12 名(44.4%)、悪化が 13 名(48.1%)であった。

(X) 調査開始前後のインターフェロン α 治療状

況(213 名対象)

8 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 α 治療状況を調査した(表 52)。8 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 α 治療を行わなかった者は 203 名(95.3%)であり、8 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 9 名(4.2%)、8 年間継続した者は 3 名(1.4%)であった。

(Y) 8 年間のインターフェロン α 治療と OMDS の変化(212 名対象)

8 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 α 治療が不明である 1 名を除く 212 名を対象に、インターフェロン α 治療経験が全くない群(203 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(9 名)とで、OMDS の変化との関連を検討した(表 53)。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(22.2%)、悪化が 7 名(77.8%)であった。

(Z) SF-36 による健康関連 QOL の検討(598 名対象、320 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 54)。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 19.09、18.00、14.20 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 320 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 VT と RE を除いて経年により有意に数値が増加した(表 56)。

(AA) 1 年目、4 年目、7 年目の SF-6D スコア (596 名対象)

1、4、7 年目の SF-6D スコアの基本統計量を表 57 および図 10 に示した。平均値は 1 年目 0.565(±0.091)、4 年目 0.572(±0.096)、7 年目 0.561(±0.083)であった。

(AB) SF-6D スコアの経年変化(474 名対象、319 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 58)。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($p=0.024$) (表 59)。

D. 研究結果②:分析対象②の結果

(AC) 身体活動の状況(n=363)

普段の生活の中で運動(身体活動)について、6 割の者がやや不足またはかなり不足と回答し(表 60)、日頃から身体を動かすように意識していると約 9 割の者が回答した(表 61)。前の 1 年と比べた活動量について、減ったと回答した者が最も多く、約半数を占めた。4 割強が変わらないと回答し、1 割程度が増えたと回答した(表 62)。活動量が増えた原因として、「HAM の症状による」を挙げた者は 2 名、「その他」を挙げた者は 32 名であった。活動量が減った原因として、「HAM の症状による」を挙げた者は 101 名、「その他」を挙げた者は 105 名であった。うち、新型コロナウイルスの影響を挙げた者は 66 名いた(表 63)。活動量が増えた者の活動量変化の原因として、リハビリテーションや自主トレーニングの開始を挙げた者が多かった。一方、活動量が減った者の活動量変化の原因として、6 割ほどが HAM の症状とくに歩行症状

の悪化を原因に挙げただけでなく、4 割強が新型コロナウイルス流行による行動制限の影響として外出や活動、リハビリテーションが減り、身体機能が低下したことなどを挙げた。また、リハビリテーションはどの程度やってよいか加減が分からないためできていないという意見も見られた。

(AD) 運動療法・リハビリテーションの状況(n=380)

63.4%が現在運動療法・リハビリテーションを行っていると回答した(表 64)。運動療法・リハビリテーションを行っている場所は、多い順に病院(外来)(82 名)、訪問リハ(71 名)、その他(37 名)、通所リハ(34 名)、病院・診療所(入院)(16 名)となった(表 65-1)。その他の場所としては、整骨院・接骨院・鍼灸整骨院・鍼灸院、デイサービス、デイケア、スポーツジムなどが挙げられた(表 65-2)。運動療法・リハビリテーションの頻度としては、9 割以上の者が週 1 回以上と回答し、約 6 割が週 2 回以上と回答していた(表 66)。運動療法・リハビリテーションの時間は、約 3 割の者が 40 分未満、約 3 割が 40 分以上 60 分未満と回答し、約 4 割が 60 分以上と回答した(表 67)。

(AE) 運動療法・リハビリテーションの状況と個人属性(n=380)

運動療法・リハビリテーションの有無と個人属性を検討した。運動療法・リハビリテーションを行っている者の割合が多かったのは、年代は 70 代以上、居住地域は中部地方、関西地方、中国地方、九州・沖縄地方、職業は無職、収入はなしの者であった(表 68、69、70、71)。

運動療法・リハビリテーションの費用は、医療保険を用いている者が 48.5%、介護保険を用いている者が 42.7%であった(表 72-1)。医療保険を用いている者の平均年齢は 63.5±10.1 歳、介護保険を用いている者の平均年齢は 73.8±6.6 歳であった(表 72-2)。

(AF) 運動療法・リハビリテーションの状況と運動障害の状況 (n=380)

運動障害と運動療法・リハビリテーションとの関連では、足のしびれが「ない」者の 62.3%、「時々ある」者の 57.1%、「常にある」者の 66.8%が運動療法・リハビリテーションありと回答した (p=0.294、表 73)。足の痛みが「ない」者の 58.3%、「時々ある」者の 68.7%、「常にある」者の 64.9%が運動療法・リハビリテーションありと回答した (p=0.201、表 74)。

OMDS と運動療法・リハビリテーションについて検討するにあたり、OMDS と年齢の関係を確認した (表 75)。OMDS が 0~4、5、6 と上がるにつれ、年齢は有意に高くなった。しかし、OMDS 6 と OMDS 7~13 の群間で年齢に有意差はみられなかった (p=0.691)。

OMDS 別にみると、OMDS 0~4 の者の 37.0%、OMDS 5 の者の 56.6%、OMDS 6 の者の 74.1%、OMDS 7~13 の者の 82.9%が運動療法・リハビリテーションありと回答した (p<0.001、表 76)。

OMDS と運動療法・リハビリテーションの費用について検討した。各 OMDS のグループで最も利用が多い費用区分は、OMDS 0~4 では医療保険 (56.7%)、OMDS 5 では医療保険 (60.9%)、OMDS 6 では介護保険 (60.0%)、OMDS 7~13 では介護保険 (51.7%) であった。自費の利用は全体では 5.4%であり、OMDS 0~4 の者では 20.0%が自費であった (表 77)。

直近 1 年間の OMDS 変化は、OMDS が改善した者は、全員が運動療法・リハビリテーションを行っていた。また、運動療法・リハビリテーションありの者のうち、OMDS が悪化していたのは 12.7%であり、運動療法・リハビリテーションがなされたもののうち、OMDS が悪化していたのは 9.3%であった (表 78)。最新調査年の 1 年前の OMDS 別に直近 1 年間の OMDS の変化をみると、OMDS が改善していた者は、全員が OMDS 7~13 で運動療法・リハビリテーシ

ョンありの者であった (表 79)。

この 1 年の活動量変化と運動療法・リハビリテーションの状況では、運動療法・リハビリテーションありの者のうち 10.3%は活動量が増えたと回答し、49.8%は活動量が減ったと回答したが、運動・リハビリテーションの有無で有意な差はられなかった (表 80)。

直近 1 年間の OMDS 変化と、この 1 年の活動量変化を見ると、活動量が増えた者では OMDS が改善した者が 17.2%、変化なしの者が 65.5%、悪化した者が 17.2%であった。活動量が変わらない者では 9 割以上が OMDS に変化がなかった。活動量が減った者のうち、OMDS に変化がなかった者は 83.6%であり、OMDS が悪化した者は 15.8%であった (表 81)。最新調査年の 1 年前の OMDS 別にみると、OMDS 0~4、5、6 の場合、活動量が増えた者の OMDS は変化なしまたは悪化であったが、OMDS 7~13 の場合、活動量が増えた者の OMDS は改善または変化なしであった (表 82)。

(AG) 自主トレーニングの状況 (n=380)

67.4%が現在自主トレーニングを行っている と回答した (表 83)。自主トレーニングの内容としては、腕や足の曲げ伸ばしを挙げた者が 188 名で最も多く、次いでその他 135 名、筋力トレーニング 118 名であった (複数回答、表 84)。その他の内容としては、マッサージ、エアロバイク、水泳、立位などが挙げられた。自主トレーニングの頻度としては、9 割弱が週 3 回以上と回答した (表 85)。自主トレーニングの時間は、15 分以下が 42.2%、15 分より長く 30 分以下が 34.0%、30 分より長く 60 分以下が 17.2%であった (表 86)。

(AH) 自主トレーニングの状況と個人属性 (n=380)

自主トレーニングの有無と個人属性を検討した。自主トレーニングは 67.4%の者が実施して

いた。年代では 40 代と 70 代、居住地域は中部地方・東北地方、職業は会社員や非正規雇用職員、収入はありの者で、自主トレーニングが多く行われる傾向にあった(表 87、88、89、90)。

(AI) 自主トレーニングの状況と運動障害の状況 (n=380)

運動障害と自主トレーニングとの関連では、足のしびれが「ない」者の 60.4%、「時々ある」者の 70.2%、「常にある」者の 70.0%が自主トレーニングありと回答した(p=0.195、表 91)。足の痛みが「ない」者の 62.3%、「時々ある」者の 71.3%、「常にある」者の 70.2%が自主トレーニングありと回答した(p=0.221、表 92)。

OMDS 別にみると、OMDS 0~4 の者の 72.8%、OMDS 5 の者の 72.6%、OMDS 6 の者の 67.9%、OMDS 7~13 の者の 57.1%が自主トレーニングありと回答した(p=0.058、表 93)。

直近 1 年間の OMDS 変化は、OMDS が改善した者の 6 名のうち、5 名が自主トレーニングを行っていた(表 94)。最新調査年の 1 年前の OMDS 別にみると、OMDS 7~13 では、自主トレーニングを行っている者で OMDS が改善した割合が 9.3%と自主トレーニングを行っていない者に比べて高く、自主トレーニングを行っていない者において OMDS が悪化した者の割合が 23.3%と高かった。一方、OMDS 5 の者では、自主トレーニングを行っている者で自主トレーニングを行っていない者に比べて OMDS が悪化した者の割合が高かった(表 95)。

この 1 年の活動量変化との自主トレーニングの状況では、自主トレーニングありの者のうち 10.8%は活動量が増えたと回答し、47.3%は活動量が減ったと回答し、変わらないが 41.9%であった(表 96)。

自主トレーニングありの者のうち、運動療法・リハビリテーションのメニューまたは指導されている自宅トレーニングに該当すると回答した者は 30.1%であった(表 97)。

(AJ) 運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングの状況

運動療法・リハビリテーションを行っている者のうち、自主トレーニングありと回答したのは 67.2%、なしと回答したのは 32.8%であった。また、運動療法・リハビリテーションを行っていない者のうち、自主トレーニングありと回答したのは 67.6%、なしと回答したのは 32.4%であった(表 98)。

運動療法・リハビリテーションおよび自主トレーニングの状況と直近 1 年間の OMDS 変化を見たところ、改善していた 6 名のうち 5 名は運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングの両方を行っており、1 名は運動療法・リハビリテーションのみを行っていた(表 99)。

最新調査年の 1 年前の OMDS 別に検討すると、OMDS 7~13 において、運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングのいずれも行っている者のうち、OMDS が改善した者の割合は 11.1%であり、運動療法・リハビリテーション、自主トレーニングのいずれか、または両方なしの者と比較して高かった。一方、OMDS 5 においては、運動療法・リハビリテーション、自主トレーニングのいずれもありの者のうち、OMDS の悪化した者の割合が 12.8%であり、運動療法・リハビリテーションまたは自主トレーニングのいずれかを行っていた者より高い割合であった(表 100)。

直近 1 年間で OMDS が改善した 6 名について、この 1 年の活動量の変化、運動療法・リハビリテーションの状況、自主トレーニングの状況を表 101 に示した。全員が運動療法・リハビリテーションを行っており、このうち 5 名はこの 1 年の活動量が増加したと回答していた。また残りの 1 名は、HAM の症状等により活動量は減ったと回答していたものの、運動療法・リハビリテーションを週 2 回、自主トレーニングを週 3 回以上行っていた。

一方、最新調査年の 1 年前の OMDS が 5

または6であり1年間でOMDSが悪化した14名について、この1年の活動量の変化、運動療法・リハビリテーションの状況、自主トレーニングの状況を表102、表103に示した。OMDS5から悪化した者8名のうち、運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングのいずれも行っている者は6名であるが、このうち3名は運動療法・リハビリテーションの頻度が週1回であった。また、この1年の活動量が減ったものが5名おり、HAMの運動障害症状の悪化によるものが3名みられた。また、OMDS6から悪化した者6名のうち、この1年間の活動量が減った者が3名おり、うち2名はHAMの運動障害症状の悪化によるものであった。

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8年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施した。

(A) HAM患者の発症年齢、発症から診断までの期間

HAMねっとに登録されたHAM患者の発症年齢(平均±SD)は45.5±14.9歳であった(表5)。これまでにマルティニーク島のHAM患者のコホート研究では、HAMが発見された1986年から2010年までに発症したHAM患者153名における発症年齢(平均±SD)は53±13.1歳であり、そのうち1986年～2000年に発症した患者(128名)の発症年齢は52.1±13.5歳、2001年～2010年に発症した患者(25名)の発症年齢は57.7±9.6歳であり、有意差は認められなかった。しかし、1986年～2000年の発症年齢は14歳～77歳の範囲であったのに対し、2001年～2010年の発症年齢の範囲は42歳～72歳の範囲であり、30歳代までの発症が認められなかった。同地域では献血でのHTLV-1抗体陽性率が1996年～2000年に比較して、2011年～2015年で有意に減少していたことが

報告されている¹²⁾。

そこで、本研究のHAM登録患者において、発症年代別に発症年齢をみると、1980年代の発症年齢(平均±SD)は33.7±9.1歳であったのに対し、1990年代は44.1±11.9歳、2000年代は52.1±12.1歳、2010年代は57.3±11.5歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていた。さらに、2000年代以降は20歳代の発症が減り、2010年代では10歳代、20歳代の発症はみられなかった(表11-1、図5、表11-2)。わが国でも1980年代以降、妊婦健診でのHTLV-1抗体検査とHTLV-1キャリア妊婦への授乳指導により、HTLV-1の母子感染が減少してきたこと¹³⁾から、母子感染予防対策の推進により若年層でのHAMの発症が減少した可能性が示唆された。

また、HAMねっとに登録されたHAM患者が発症から診断までにかかった年数(平均±SD)は、7.8±8.7年であった(表5)。前述のマルティニーク島のHAM患者のコホート研究では、1986年～2010年までに発症したHAM患者における発症から診断までの年数(平均±SD)は4.9±3.2年であり、そのうち1986年～2000年に発症した患者の診断までの年数は5.1±3.1年、2001年～2010年に発症した患者の診断までの年数は4.2±3.5年であり、有意差は認められなかった¹²⁾。

一方、本研究のHAM登録患者について、発症年代ごとに診断までにかかる年数を解析したところ、発症年代が進むにつれ診断までの年数が有意に短縮されていることが明らかとなった(表13)。1980年代に発症した患者では診断までに平均12.1年、1990年代に発症した患者では平均7.9年であったのに対し、2000年代では平均4.3年と1990年代の約半分の期間に短縮し、2010年代では平均1.8年であった。

発症から診断までの期間の短縮の要因の一つとして、HAMによる運動障害が早期に診断されているかを検討するため、HAMと診断され

た年の OMDS を発症年代別に算出した。1980 年代発症例の診断年の OMDS (平均) が 3.31 であったのに比較して、2000 年代、2010 年代発症例の診断年の OMDS (平均) はそれぞれ 3.25、2.98 であり、2010 年代発症例で軽症となる傾向がみられ(表 14-1、図 6、表 14-2)、HAM の運動障害が軽症のうちに診断されるようになった可能性が考えられた。わが国では、2000 年代に全国 HAM 患者会が発足し、2009 年に HAM が指定難病に認定され、2010 年より HTLV-1 総合対策が開始された。このような患者会の活動や国などの対策により、患者や医療従事者に HAM の疾患概念や診断に関する知識が普及してきたことで診断までの年数が短縮された可能性が考えられた。

また、発症から診断までの期間の短縮のもう一つの要因として、急速進行型(運動障害発現から OMDS Grade 5 への移行年数が 2 年以下)の割合の影響について検討した。これまでに、急速進行型では、非急速進行型よりも発症年齢が高齢であることが報告¹⁴⁾されており、本研究においても、HAM 登録患者の発症年齢が高くなるほど急速進行型の割合が増えている(表 10-1)。前述の通り、発症年代が進むにつれて発症年齢が高齢化してきていることから、発症年代別の急速進行型の割合をみると、発症年が最近になるほど急速進行型の割合が増加しており、1990 年代は発症者の 15.9% が急速進行型であったのに対し、2000 年代は発症者の 27.9%、2010 年代は発症者の 33.7% が急速進行型であった(表 10-3)。このことから、発症から診断までにかかる年数の短縮には急速進行型の割合が増加してきていることが影響している可能性も示唆された。

ただし、現時点で診断された HAM 患者を対象とした分析であり、まだ HAM の診断がつかない患者を評価できないという限界があるため、近年の発症から診断までの年数を過小評価している可能性がある。今後も追跡調査を行い、実態把握を進める必要がある。

(B) HAM 患者の生命予後

HAM 患者の生命予後に関して、HAM ねつとに登録された HAM 患者における全死因の SMR を算出した結果、2.71 (95%CI: 2.12-3.41) と高く、男性の SMR は 2.23 (95%CI: 1.45-3.26)、女性の SMR は 3.08 (95%CI: 2.26-4.11) 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 72 名の死因(表 3)についてみると、ATL は 8 名と死因の中で最も多く、次いで肺炎が 7 名、誤嚥性肺炎、心不全が 6 名ずつ、膀胱癌、老衰が 4 名であった。これまでの報告¹⁵⁻¹⁷⁾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 8 年間の観察期間中の発症率を検討した結果、1000 人年あたり 3.90 (95%CI: 2.28-6.68) 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)¹⁸⁻²⁰⁾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 2.70 (95%CI: 1.42-5.14) 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 16)。

また、HAM 登録患者の死因として、ATL 以外の悪性腫瘍として、膀胱癌が最も多く、食道癌、大腸癌が次いで多く、悪性リンパ腫、甲状腺癌、舌癌、胃癌、膵癌、肺癌などがみられた(表 3)。

これまでに、HTLV-1 感染者の死亡率に関するメタアナリシスの結果²¹⁾から、全死因での死亡の相対危険が 1.57 (95%CI: 1.70-8.50) と増加することが報告されているが、ATL 以外の悪性腫瘍との関連のエビデンスは非常に限定的であり、1 つの症例対照研究で ATL 以外のリンパ腫との関連が指摘されているがエビデンス

スが限定的であった。

また、わが国で 2010 年～2011 年に ATL と診断された患者では、非血液悪性腫瘍の併存は 12.3% に認められており、結腸直腸癌が最も多かったことが報告されている²²⁾。

しかし、HAM 患者に関する ATL 以外の悪性腫瘍との関連については、ほとんど報告されておらず、今後も追跡調査や ATL 以外の発がんの機序についての研究が必要である。

(C) HAM 患者における運動療法・リハビリテーション、自主トレーニングの実態

HAM 患者の機能予後として、運動障害重症度については、8 年間の追跡調査において OMDS が経年的に有意に悪化し(表 21)、8 年間で OMDS の Grade が悪化していた患者の割合は 62.4% を占めていた(表 23)。

また、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 により検討した結果、HAM 登録患者全体の 1 年目の SF-6D (平均±SD) は、 0.565 ± 0.091 であり(表 57)、日本人の一般人口の SF-6D の標準値²³⁾と比較して低く、他の神経疾患である多発性硬化症(0.62 ± 0.015)²⁴⁾、パーキンソン病(0.62 ± 0.01)²⁵⁾と比較しても QOL が低下していることが示唆された。さらに、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 54)。

これまでに運動障害について、OMDS Grade の 4 群間(OMDS 0～4、5、6、7～13)で SF-36 下位尺度を検討した結果、OMDS 0～4 群と比較して、OMDS 5 以上は、PF、RP、GH、SF スコアの低下に有意に関連しており、OMDS 7～13 のみ、BP、VT スコアの有意な低下がみられたことを報告している²⁶⁾。HAM 患者では運動障害が悪化することで身体機能に関する QOL が低下し、HAM 患者の QOL

全体に影響を及ぼすことが明らかにされ、運動障害の治療においては、OMDS Grade 4 から 5 への進行を抑制するように治療することが QOL 改善においても重要であると考えられた。

そのため、HAM 患者の機能予後および QOL の改善のため、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。運動障害に対する治療としては、薬物療法のほか運動療法・リハビリテーションも行われるが、これまでに HAM 患者における運動療法・リハビリテーションの介入研究はわずかであり²⁷⁾、HAM 患者における運動療法・リハビリテーションに関する大規模な調査は行われていない。

そこで、HAM 登録患者に対して、運動療法・リハビリテーション、自主トレーニングの実態に関する調査を行った。

運動療法・リハビリテーションを行っている者は全体の 63.4% であり、そのうち、9 割以上の者が運動療法・リハビリテーションを週 1 回以上行っており、約 6 割が週 2 回以上行っていた(表 64、表 66)。一方、自主トレーニングを行っている者は全体の 67.4% であり、そのうち、9 割弱が自主トレーニングを週 3 回以上行っていた(表 83、表 85)。なお、運動療法・リハビリテーションを行っている者のうち、67.2% が自主トレーニングも行っていた(表 98)。

運動療法・リハビリテーションを行っている者と自主トレーニングを行っている者との間で特徴が異なっていた。年齢については、運動療法・リハビリテーションの方が高齢者の割合が多く、70 歳代以上の患者では、7 割以上が運動療法・リハビリテーションを行っていたのに対し、自主トレーニングは 40 歳代で行っている者の割合が多かった。(表 68、表 87)。70 歳代以上で運動療法・リハビリテーションを行っている割合が高かった背景として、介護保険制度のサービスにおける通所・訪問リハビリテーションの実施体制が整っていることが考えられた。

運動障害重症度については、OMDS が重症である方が運動療法・リハビリテーションを行っ

ている割合が有意に高く、OMDS 0~4 の者では 37.0%であったのに対し、OMDS 5 では 56.6%、OMDS 6 では 74.1%、OMDS 7~13 では 82.9%であった(表 76)。一方、OMDS が軽症である方が自主トレーニングを行っている割合が高い傾向がみられ、OMDS 0~4 では 72.8%、OMDS 5 では 72.6%、OMDS 6 では 67.9%、OMDS 7~13 では 57.1%であった(表 93)。

1 年間の活動量の変化、運動療法・リハビリテーションの状況、自主トレーニングの状況が運動障害の重症度の変化に関連しているかを検討するため、1 年前の OMDS 別に分けて分析を行った(表 100)。その結果、直近 1 年間で OMDS が改善していた者は 6 名であり、全て OMDS 7~10 と運動障害が重症であった。そのうち、1 年間で OMDS 10 から 6 まで改善がした例もみられた。OMDS が改善した者すべてが運動療法・リハビリテーションを行っており、そのうち 5 名は自主トレーニングも行っていた。また、5 名がこの 1 年の活動量が増加したと回答しており、活動量は減ったと回答した者も運動療法・リハビリテーションを週 2 回、自主トレーニングを週 3 回以上行っていた(表 101)。

このことから、OMDS が 7~10 の患者に対する適切な運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングによる活動量の増加は、身体機能の維持だけではなく、運動障害の進行を抑制する上で効果的である可能性が示唆された。今後、運動療法・リハビリテーションの効果を明らかにするため、頻度、時間や内容についての詳細な検討を進めていく予定である。

一方、1 年前の OMDS 5 から 1 年間で OMDS が悪化した者は 8 名おり、そのうち 5 名は運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングのいずれも行っていたが、運動療法・リハビリテーションの頻度は週 1 回と少なかった。また 5 名は HAM の運動障害症状の悪化などにより、1 年間の活動量が減っていた(表 102)。1 年前の OMDS 6 から 1 年間で OMDS が悪化

した者についても HAM の運動障害症状の悪化などにより 1 年間の活動量が減った者がみられていた(表 103)。これらの患者は HAM の疾患活動性が高い可能性があり、運動療法・リハビリテーションや自主トレーニングだけでは、運動障害の進行を抑制することができないことが示唆され、適切な薬物療法との組合せが必要であると考えられた。

そのほか、この 1 年間の活動量の変化について調査した結果、活動量が減ったと回答した者が約半数おり、その原因として 4 割弱の者が新型コロナウイルス感染症流行による行動制限の影響として外出や活動、運動療法・リハビリテーションが減り、身体機能が低下したことを挙げていた(表 63)。一方で、1 年間の活動量が増えたと回答した者の中で自主トレーニングを開始した者が多くみられている。今後も新興・再興感染症の流行により、行動制限される可能性はあることから、自宅で可能でかつ効果的な自主トレーニングを日常的に取り入れることが HAM の運動障害の進行を防ぐ上でも望ましい。

また、自主トレーニングを行っている者のうち、約 6 割は運動療法・リハビリテーションを行っており、3 割は、運動療法・リハビリテーションのメニューまたは指導されている自宅トレーニングに該当していた。今後、ICT 技術を活用し、オンラインで自主トレーニングの状況を確認し、適切な指導ができるようなシステムの構築など新たな展開が期待される。

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 8 年間の追跡調査を実施した。

HAM 登録患者の発症年齢を発症年別にみると 1980 年代の発症年齢の平均は 33.7 歳であったのに対し、1990 年代では 44.1 歳、2000 年代では 52.1 歳、2010 年代では 57.3 歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていった。さらに、2010 年代になると 20 歳代以下

の発症が見られなかったことから、わが国での母子感染予防対策の効果が現れている可能性が示唆された。また、HAM の発症から診断までの期間を発症年別にみると 1980 年代は平均 12.1 年であったが、年代が進むにつれて期間が有意に短縮し、1990 年代では平均 7.9 年、2000 年代では平均 4.3 年、2010 年代では平均 1.8 年であった。発症年齢の高齢化に伴い、急速進行型の割合が増加するだけでなく、1980 年代と比較して 2010 年代発症例で HAM と診断された年の OMDS が軽症となる傾向がみられたことから、HAM の疾患概念や診断に関する知識の普及の重要性が認識された。

HAM 登録患者の全死因の SMR は 2.71 であり男性の SMR は 2.23、女性の SMR は 3.08 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 8 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 3.90 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。その他の死因として、膀胱癌など ATL 以外の悪性腫瘍も認められており、今後も追跡調査が必要である。

HAM 患者の機能予後および QOL の改善で重要な運動障害について、運動療法・リハビリテーション、自主トレーニングの実態を調査した。HAM 登録患者の約 6 割が運動療法・リハビリテーションを行っており、そのうちの約 7 割が自主トレーニングも行っていた。運動療法・リハビリテーションは 70 歳以上の高齢者や OMDS Grade 6 以上の重症な者で行っている割合が高く、自主トレーニングは OMDS Grade 5 以下の軽症な者で行っている割合が高かった。また、OMDS Grade 7~10 と運動障害が重症な者のうち、運動療法・リハビリテーションに加えて、自主トレーニングを行い、活動量が増えたことにより、OMDS の Grade が 1 年

間で改善した症例が認められた。一方で OMDS Grade 5、6 で運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングを行っても 1 年後の OMDS の Grade が悪化した症例が認められており、HAM の疾患活動性にあわせて適切な薬物療法と運動療法・リハビリテーションを組み合わせ治療することが重要であると考えられた。今後、運動療法・リハビリテーションや自主トレーニングの効果を明らかにするため、詳細な検討を行うことが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y. Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. **Front. Med**, 9,879379, 2022.

Iijima N, Yamauchi J, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Sato T, Takata A, Yamano Y. Clinical course of neurogenic bladder dysfunction in human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: A nationwide registry study in Japan. **Orphanet J Rare Dis**, 16(1)355, 2021.

2. 学会発表

飯島直樹, 山内淳司, 高梨世子, 太刀川慶史, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 田辺健一郎, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. リアルワールドデータにより示された HAM の排尿障害に対するミラベグロンの有用性. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2021 年 11 月

6日 熊本城ホール<ポスター> [ハイブリッド開催・現地発表]

飯島直樹, 山内淳司, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 田辺健一郎, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. リアルワールドデータにより示された HAM の排尿障害に対するミラベグロンの有用性. 第 62 回日本神経学会学術大会, 2021 年 5 月 22 日 国立京都国際会館 <口頭・一般> ハイブリッド開催

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

I. 引用文献

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

Symptom Score と BPH Impact

Index の日本語訳の言語的妥当性に関する研究. 日泌尿会誌 93: 669-680, 2002.

- 6) Yamakawa N et al., Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Orphanet J Rare Dis 15: 175, 2020.
- 7) 吉田正貴ら, Nocturia Quality of Life Questionnaire(N-QOL)の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿会誌 20: 317-324, 2009.
- 8) Wolfe F et al., The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 15: 1480, 1988.
- 9) Brazier J et al., Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. J Clin Epidemiol 62: 1323-1331, 2009.
- 10) 日本神経学会他監修, HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019~HTLV-1 陽性関節リウマチ & HTLV-1 陽性臓器移植診療の対応を含めて~. 南江堂, 2019.
- 11) 山口一成, 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成 20 年度~22 年度 厚生労働科学研究費補助金(新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)総合研究報告書, 2011.
- 12) Olindo S et al., Temporal trends in Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated

- myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986-2010). *PLoS Negl Trop Dis* 12: e0006304, 2018.
- 13) Hino S et al., Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 87: 152-166, 2011.
 - 14) Sato T et al., Proposal of classification criteria for HTLV-1-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis disease activity. *Front Microbiol.* 9: 1651, 2018.
 - 15) 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. Nagasaka M et al., 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: 11685-11691, 2020.
 - 16) 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.
 - 17) Nagasaka M et al., 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: 11685-11691, 2020.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) Schierhout G et al., Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis.* 20:133-143, 2020.
 - 22) Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 infection and ATL in Japan. *Front Microbiol* 11: 1124, 2020.
 - 23) 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.
 - 24) 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.

- 25) 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.
- 26) Kimura M et al. Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with Human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Front Med* 9:879379, 2022.
- 27) 武澤信夫、他. HAM (HTLV-1 associated myelopathy)患者に対するリハビリテーションの有効性. *Jpn J Rehabil Med* 47: 239-244, 2010.