

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)
令和四年度分担研究報告書

HAM 患者登録システム(HAM ねっ)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 : 主任教授
- 研究分担者 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: 本橋隆子
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室
職名 : 講師

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)に登録された患者について、9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635名、2年目調査では589名、3年目調査では548名、4年目調査では505名、5年目調査では469名、6年目調査では417名、7年目調査では377名、8年目調査では307名、9年目調査では246名、10年目調査では196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、 46.5 ± 15.4 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 ± 9.0 歳であったのに対し、1990年代は 44.0 ± 11.9 歳、2000年代は 51.9 ± 12.3 歳、2010年代は 57.4 ± 11.4 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12.2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8.1年、2000年代では平均4.5年、2010年代では平均1.9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、3.04(95%信頼区間(CI): 2.43-3.75)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87名(男性30名、女性57名)の死因のうち、ATLは8名であり、誤嚥性肺炎、肺炎に次いで三番目に多く、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3.34(95%CI: 1.91-5.85)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、9年間の追跡調査では患者の65.6%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。OMDS Grade 6、7の重症な患者では運動療法・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る者の割合は高く、運動療法・リハビリテーションとして歩行練習を実施している者の割合が高かった。一方、OMDS Grade 5では自主トレーニングのみの者の割合が高く、運動療法・リハビリテーションが必要な患者に実施されていない実態が明らかとなった。その要因として、OMDS Grade 5で運動療法・リハビリテーションを実施していない者は、平均年齢が65歳未満で介護保険認定を受けていない者の割合が高く、HAM患者の運動療法・リハビリテーションの実施には介護保険の適応が影響していることが示唆された。今後、65歳未満のHAM患者に対して継続的に運動療法・リハビリテーションを実施していく支援体制の整備が求められる。一方で直近1年間の身体活動量の維持・増加は、HAMの運動障害の進行予防・改善に効果があることが示唆された。今後、ウェアラブル端末、その他ICT技術を活用し、運動障害の進行予防・改善に効果がある身体活動量の解明や自主トレーニングプログラム開発のための研究が必要である。

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

者の日常生活における活動量の変化、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検討すること、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、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10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診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ネット登録前の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自排尿がある場合を Grade II a、間欠的導尿を行っ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 14)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 10 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、10 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、9 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 10 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 2019¹⁰⁾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 2022 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。2022 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 2022 年 3 月 31 日までに調査を行い、HAM 患者 635 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 635 名、2 年目調査では 589 名、3 年目調査では 548 名、4 年目調査では 505 名、5 年目調査では 469 名、6 年目調査では 417 名、7 年目調査では 377 名、8 年目調査では 307 名、9 年目調査では 246 名、10 年目調査では 196 名であった。1 回目から 10 回目までの 10 調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は 189 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 606 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 582 名を、Aggressive ATL 発症率計算の際には登録以前に Aggressive ATL 発症した症例を除いた 591 名を対象とした。

分析対象②

分析対象①のうち、2022 年 4 月 21 日まで

に運動療法・自主トレーニングの調査を行った467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409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:分析対象①

名義尺度の独立性の検定には Fisher の正確確率検定、2群の平均値の比較は対応のない 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-Kramer の方法を用いた。なお、多重比較の際に示された P 値は、0.05 と比較するために調整された値(見かけ上大きくした値)である。中央値、IQR を示す場合の二群比較には Wilcoxon 順位和検定を行った。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。経年比較には混合効果モデルによる反復データ解析法(MMRM: mixed effects model for repeated measures)を行いその後の多重比較は Tukey-Kramer 法を用いた。多重比較の際に示された P 値については、一元配置分散分析の場合と同様である。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可能性がある。統計分析は SAS Version 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用い、有意水準は両側 5%とした。

分析方法:分析対象②

名義尺度の独立性の検定には χ^2 乗検定と Fisher の正確確率検定を行い、その後残差分析を行った。2群の平均値の比較は対応のない 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。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 を用い、 χ^2 乗検定と Fisher の正確確率検定、一元配置分散分析では有意水準は両側 5%とし、残差分析では有意水準は $r > 1.96$ ならば $p < 0.05$ 、 $r > 2.58$ ならば $p < 0.01$ 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 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、2022年度末時点で611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、2022年度611名と推移している(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%、2022 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(87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 87(男性 30、女性 57)名であり、死亡時の年代は表 1 の通り、死亡時平均年齢は 73.7 歳であった(表 2)。

死因は誤嚥性肺炎が 9 名(男性 3 名、女性 6 名)及び肺炎が 9 名(男性 3 名、女性 6 名)で最も多く、ATL が 8 名(男性 3 名、女性 5 名)、心不全が 7 名(男性 3 名、女性 4 名)、膀胱癌が 5 名(男性 2 名、女性 3 名)、腎不全が 4 名(男性 1 名、女性 3 名)、老衰が 4 名(男性 1 名、女性 3 名)、肝臓癌が 2 名(男性 1 名、女性 1 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)、心臓突然死が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、誤嚥性窒息が 2 名(男性 2 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)、胆管癌(女性 1 名)、肺癌(男性 1 名)、卵巣癌(女性 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)、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)、肺血栓塞栓症(女性 1 名)、間質性肺炎(女性 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(606名対象)

2022 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2022 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 606 名(男性 152 名、女性 454 名)であった。観察期間中の死亡数は 87(男性 30、女性 57)名、観察期間(人年)は 3795.6(男性 942.0、女性 2853.6)、間接法による SMR(95%信頼区間(CI))は 3.04(2.43-3.75)、男性 2.38(1.60-3.39)、女性 3.56(2.69-4.61)であった。

(D) HAM ネット登録時点の属性・特徴(635名対象)

635 名の性別は、男性 163(25.7%)、女性 472(74.3%)であり、平均年齢は 62.2(±11.0)歳であった。平均発症年齢は 45.8(±14.9)歳、発症から診断までに平均で 7.7(±8.7)年が経過していた。平均罹病期間は 16.3(±11.9)年であった。初発症状としては歩行障害が全体の 79.2%と最も多く、次いで排尿障害(40.2%)、下肢の感覚障害(14.2%)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 27.6%、女性 44.5%、 $p<0.001$)であった。登録患者の中で輸血歴のある者は 18.1%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 76.8%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 66.5%で最多、排便障害については薬が必要な者が 59.8%で最多であった。足のしびれは 47.6%の患者が常にあり、足の痛みは 22.9%の患者が常にありと回答し、時々あ

る者も含めると 44.3%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 42.7%、関東地方 24.7%、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 72.0%~94.8%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 41.4%~52.6%である一方、九州・沖縄地方出身者の割合が 28.0%~37.2%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 1956~2021 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 15.6%、50 代で 27.6%、60 代で 40.6%、70 代で 48.1%、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 年代生まれでおよそ 15%、1960 年代生まれでおよそ 20%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 36.4%、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%、関西地方 26.7%、北海道地方 25.0%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 66.5 歳、関東地方 62.6 歳、九州・沖縄地方 62.6 歳、中国・四国地方 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、図 6 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 27.4±8.0 歳、1980 年代は 33.7±9.0 歳、1990 年代は 44.0±11.9 歳、2000 年代は 51.9±12.3 歳、2010 年代は 57.4±11.4 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(一元配置分散分析における多重比較の結果、1970 年代と 1990 年、2000 年、2010 年、2020 年代間、1980 年代と 1990 年、2000 年、2010 年、2020 年代間、1990 年代と 2000 年、2010 年、2020 年代間、2000 年代と 2010 年代間は $p<0.001$ 、1970 年代と 1980 年代間は $p<0.05$) (表 11-2、図 6)。

一方、2000 年代以降 20 代の発症が減り、2010 年代では 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 17.4 年、1980 年代で 12.2 年、1990 年代で 8.1 年、2000 年代で 4.5 年、2010 年代で 1.9 年であった。一元配置分散分析における多重比較の結果、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(1990 年代と 2020 年代間、2000 年代と 2010 年代間は $p<0.05$ 、それ以外の各年代間は $p<0.001$) (図 7)。

発症年別に、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 4.3 であり、1980年代の発症では OMDS 3.4、1990年代の発症では OMDS 3.6、2000年代の発症では OMDS 3.3、2010年代の発症では OMDS 2.9 であった。(一元配置分散分析における多重比較の結果、1970年代と2010年代間は $p < 0.001$ 、1970年代と2000年代間は $p < 0.01$ 、1990年代と2010年代間は $p < 0.05$) (表 14-1、図 8、表 14-2、図 9)。

(E) 既往歴・合併症 (633 名対象)

既往歴では帯状疱疹 (25.4%)、骨折 (24.2%) が上位であった。骨折の内訳は、足の骨折 (10.6%)、手の骨折 (7.6%)、圧迫骨折 (6.8%)、その他の骨折 (6.5%)、脊椎骨折 (0.5%) の順であった。続いて、ぶどう膜炎 (3.9%)、結核 (2.8%) が既往歴として 10 名を超えていた (表 15-1、表 15-2)。

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 6.5%、関節リウマチは 3.3%、シェーグレン症候群は 3.2%、骨折は 5.2% であった。

また、2~10 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 6.5~9.2%、シェーグレン症候群は 3.6~5.8%、関節リウマチは 3.5~5.1%、骨折は 10.5~21.5% の患者でみられた。

(F) HAM ねっと登録患者の ATL 発症率 (582 名対象、591 名対象)

2022 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2022 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、582 名を対象とした。

観察期間中の ATL 新規発症は 12 例であり、男性 5 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 3 名 (50 代 1 名、60 代 2 名)、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 3588.0 (男性 879.1、女性 2708.9)、ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.34 (95%CI: 1.91-5.85) であった。(表 16-1)

また、2022 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2022 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、Aggressive ATL (急性型およびリンパ腫型 ATL) 発症率を人年法により求めた。観察開始前に Aggressive ATL を発症していた患者は算出から除外し、591 名を対象とした。なお、観察期間以前に Aggressive ATL 以外の ATL を発症していた症例は除外せず対象とした。

観察期間中の Aggressive ATL 新規発症は 10 例であり、男性 4 名、女性 6 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 4 名 (50 代 2 名、60 代 2 名) であった。リンパ腫型 4 名のうちの 1 例は 1~6 年目に慢性型であったが、7 年目にリンパ腫型に転化したため発症例とした。観察期間 (人年) は 3651.5 (男性 886.3、女性 2765.2)、ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.74 (95%CI: 1.49-5.04) であった。(表 16-2)

(G) ATL 合併患者の特徴 (635 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 10 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 24 例 (3.8%) 観察され、病型は、慢性型 1 名、急性型 7 名、リンパ腫型 3 名、くすぶり型 10 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 36.5 歳、発症から診断までの年数中央値は 6.5 年、罹病期間中央値は 18.0 年、OMDS 中央値は 5.0 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 24 例中 11 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 635 例中 426 例(71.0%)が治療経験ありであった(表 18)。

ATL 合併患者 24 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) (635 名対象、189 名対象)

1 年目～10 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、9 年目、10 年目の最頻値は Grade 6、次いで Grade 5 であった(表 19、図 10)。

9 年間継続追跡群 189 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 11)。

9 年間継続追跡群の MMRM による OMDS の経年変化は、1 年目から 2 年目、4 年目から 5 年目、5 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 0.05～0.20 ほど上昇していた。1 年目から 10 年目にかけては 1.25(95%CI:0.88-1.61) 上昇していた(表 21、図 12)。

1 年目調査時と 10 年目調査時の 9 年間の OMDS 推移を表 22 に示した。9 年後も OMDS が変わらない者が 61 名(32.3%)であり、悪化した者が 124 名(65.6%)、改善した者が 4 名(2.1%)であった。悪化割合が 5 割以上の Grade は、1 年目 Grade 0、1 で 100.0%、1 年目 Grade 2 で 75.0%、Grade 4 で 60.7%、Grade 5 で 70.7%、Grade 6 で 65.6%、Grade 7 で 72.7%、Grade 8 で 72.7%、Grade 10 で 50.0%であった(表 23)。

(I) HAQ による ADL の状況(634 名対象、189 名対象)

1 年目～10 年目の各調査時点での HAQ-DI の平均得点を表 24 に示した。

9 年間継続追跡群 189 名の MMRM による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、3 年目より 4 年目、5 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、さらに 10 年目と高くなっていった(表 25、図 13)。

(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) (635 名対象、189 名対象)

図 14 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～10 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～10 年目まで継続して調査を受けた 189 名を対象に、各調査年の HAM-BDSG の Grade の分布(表 28)と 1 年目と 10 年目の関連(表 29)について検討を行った。1 年目から 10 年目にかけて Grade 0 の人数は 20 名でほぼ横ばいであり、Grade I の人数は 114 名から 95 名に減少したが、Grade II (以下、Grade II a、II b を含む)の人数は 52 名から 56 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 10 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 9 年後も Grade 0 を維持した患者が 47.6%、Grade I へ移行が 47.6%、Grade II に移行が 4.8%、Grade III に移行は 0 名であり、Grade I で 9 年後に

Grade 0 に改善が 8.8%、Grade I 維持が 72.8%、Grade II に移行した患者が 11.4%、Grade III に移行した患者が 6.1%、Grade II から Grade 0 に改善は 0 名、Grade I に改善が 3.8%、Grade II 維持が 80.8%、Grade III に移行したものは 11.5%であった。Grade III の患者 1 名は 9 年後も Grade III であった(表 29)。

(K) 排尿障害関連指標 (605 名対象、187 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～10 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、9 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、MMRM により経年比較を行った結果を表 31、図 15 に示した。OABSS は 1 年目より 5、6、7、8、9、10 年目、2 年目より 5、6、7、8、9、10 年目、3 年目より 5、6、7、8、9、10 年目、4 年目より 7、8、9、10 年目の得点が有意に低下していた(1-7、8、9、10 年目、2-5、6、7、8、9、10 年目で $p<0.001$ 、1-5、6 年目、3-7、8、9、10 年目、4-8、9、10 年目で $p<0.01$ 、3-5、6 年目、4-7 年目で $p<0.05$)。I-PSS は 1 年目より 5、6、7、8、9、10 年目、2 年目より 6、8、10 年目、3 年目より 5、6、7、8、9、10 年目、4 年目より 5、6、7、8、10 年目の得点が有意に低下していた(1-6、8、10 年目、3-6、8、10 年目、4-6、8 年目で $p<0.01$ 、1-5、7、9 年目、2-6、8、10 年目、3-5、7、9 年目、4-5、7、10 年目で $p<0.05$)。

9 年間継続追跡群のうち 1 年目～10 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 MMRM による比較を行った結果を表 32、図 16 に示した。その結果、HAM-BDSS は 2 年目と比較して 5、6、7、8、9、10 年目で、3 年目と比較して 5、6、7、8、9、10 年目で、4 年目と比較して 5、6、7、8、9 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 $p<0.001$ 、2-7、9、10 年目、3-6、7 年目、4-6、8 年目で $p<0.01$ 、3-9、10 年目、4-7、9 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、10 年目で、3 年目と比較して 7、8、9、10 年目で、4 年目と比較して 8、9 年目で有意に低下していた(2-9 年目は $p<0.001$ 、2-7、8、10 年目、3-8、9 年目、4-9 年目は $p<0.01$ 、1-9 年目、2-5、6 年目、3-7、10 年目、4-8 年目で $p<0.05$)。ICIQ-SF は 5 年目に比べ 8、9 年目のスコアが増加していた(5-8、9 年目で $p<0.05$)。I-PSS については、2、3、4 年目と比較して 5、6、8 年目で有意に低下していた(2-8 年目で $p<0.01$ 、2-5、6 年目、3-5、6、8 年目、4-5、6、8 年目で $p<0.05$)。

(L) HAM-BDSS と HAM-BDSS 下位尺度の経年比較 (109 名対象)

9 年間継続追跡群のうち 1 年目～10 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、図 17)。

MMRM の結果から、HAM-BDSS 蓄尿症状スコアは、1 年目より 5、6、7、8、9、10 年目、2 年目より 5、6、7、8、9、10 年目、3 年目より 5、6、7、8、9、10 年目、4 年目より 5、6、7、8、9、10 年目のスコアが有意に低下していた(2-6、7、8、9、10 年目、3-8、9 年目、4-8 年目は $p<0.001$ 、1-7、8、9 年目、2-5 年目、3-6、7、10 年目、4-7、9 年目で $p<0.01$ 、1-5、6、10 年目、3-5 年目、4-5、6、10 年目で $p<0.05$)。

HAM-BDSS 排尿症状スコアは、2、3、4 年目に比較して 5 年目で有意に低下していた(2-5 年目、3-5 年目、4-5 年目で $p < 0.05$)。

(M) 排尿障害治療薬の使用状況(635 名対象)

調査開始前後および 2 年目～10 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 39.4%、調査開始時点では 33.4%であった。2 年目～10 年目調査において 39.4～52.0%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 65.1%～70.7%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(635 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 279 名(43.9%)であり、そのうち使用薬剤が1つの者は 188 名(67.4%)であり、2 つ以上の者は 70 名(25.1%)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 20 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 16 件と続いた(表 38)。排尿障害治療薬を使用している 279 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」86 件、「ミラベグロン」83 件、「ジスチグミン臭化物」32 件、「コハク酸ソリフェナシン」25 件、「八味地黄丸」25 件であった。

(O) 9 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(189 名対象)

9 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(13 件)

から 10 年目(28 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 6～11 名であるのに対し、5～10 年目については 21～28 名と増加していた。

(P) 服薬の状況(635 名対象)

1 年目～10 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 45.8%であり、2 年目～10 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 51.0%～56.4%であった。同様に 2 年目～10 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 1.9%～7.6%、インターフェロン α 投与を受けていた者は年間 2.0%～3.3%であった。

(Q) 薬剤併用の状況(635 名対象)

1 年目～10 年目調査時点の薬剤併用状況を表 42 に示した。2 年目～10 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%～52.1%であった。ステロイドパルス療法のみの方は 0.3%～1.7%、インターフェロン α のみの方は 0.8%～2.0%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%～5.4%、ステロイドとインターフェロン α を併用している者は 0.4%～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 α のいずれも行っていない者は、年間で 41.7%～45.9%であった。

(R) 9 年間調査継続者におけるステロイド治療状況(189 名対象)

9 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)。9 年間で、ステロイド内服をし

ていない者が 38.6%、9 年間ステロイド治療を継続した者が 41.3%であり、8 年間治療ありが 3.7%であった。

(S) 9 年間のステロイド治療状況と患者特性 (146 名対象)

9 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 9 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。

9 年間ステロイド治療を継続した者(以下治療継続群)は 76 名、9 年間ステロイド治療を行わなかった者(以下未治療群)は 70 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($p=0.022$)、発症から診断までの年数が短く($p=0.003$)、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 27.6%と、未治療群の 11.4%よりも有意に高かった($p=0.021$)。

治療継続群と未治療群の 9 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 10 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(5.3%)、変化無し 27 名(35.5%)、悪化 45 名(59.2%)、未治療群で改善 0 名(0.0%)、変化無し 26 名(37.1%)、悪化 44 名(62.9%)であった($p=0.202$)。

(T) 初回調査時点までのステロイド治療経験と患者特性(144 名対象)

9 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 110 名(76.4%)、ステロイド治療経験のない者は 34 名(23.6%)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かった($p=0.006$)。足のしびれについても有意な関連が見られた($p=0.024$)。また、有意ではなかったが、OMDS が高い傾向がみられた($p=0.072$)

(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 291 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/プレドニゾロンを内服していた者は 93.8%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 38.5%であり、10mg/day 以下の者で約 9 割(89.5%)を占めた。

また、2 年目~10 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 280 名、3 年目 286 名、4 年目 272 名、5 年目 254 名、6 年目 225 名、7 年目 205 名、8 年目 170 名、9 年目 129 名、10 年目 100 名であった。ステロイド内服用量の平均値は各調査年で 5.35mg から 6.57mg 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 (189 名対象)

9 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 165 名(87.3%)であり、9 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 23 名(12.2%)、9 年間継続した者は 1 名(0.5%)であった。

(W) 9 年間のステロイドパルス治療と OMDS の

変化(188名対象)

9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188名を対象に、ステロイドパルス治療経験が全くない群(165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(23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(8.7%)で、変化なしが5名(21.7%)、悪化が16名(69.6%)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(189名対象)

9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)。9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180名(95.2%)であり、9年間で少なくとも1回は治療経験のある者が8名(4.2%)、9年間継続した者は3名(1.6%)であった。

(Y)9年間のインターフェロンα治療とOMDSの変化(188名対象)

9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188名を対象に、インターフェロンα治療経験が全くない群(180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(8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1名(12.5%)、悪化が7名(87.5%)であった。

(Z)SF-36による健康関連QOLの検討(632名対象、189名対象)

1年目、4年目、7年目、10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、10年

目ともに得点が著しく低く平均値はそれぞれ19.42、18.25、14.81、13.23であった。他7つの下位スコアは大部分が50点を下回り、4年目のMH、7年目のSFおよびMH、10年目のSFおよびMHのみ50点を超えた。1年目、4年目、7年目、10年目のすべてSF-36を取得された189名を対象に、SF-36下位尺度それぞれについて、MMRMによる解析を行った。PFは1年目より7、10年目、4年目より7、10年目、7年目より10年目の数値が有意に低下していた(1-7、10年目、4-7、10年目は $p<0.001$ 、7-10年目で $p<0.01$)。RPは1年目より4、7、10年目の数値が有意に増加していた(1-4、10年目で $p<0.01$ 、1-7年目で $p<0.05$)。BPは1年目より7、10年目の数値が有意に低下していた(1-10年目で $p<0.001$ 、1-7年目で $p<0.01$)。GHは1年目より4、7、10年目、4年目より7、10年目の数値が有意に増加していた(1-4、7、10年目で $p<0.001$ 、4-7、10年目で $p<0.01$)。VTは1年目より4年目の数値が有意に増加していた(1-4年目で $p<0.05$)。SFは1年目より7、10年目、4年目より10年目の数値が有意に増加していた(1-10年目で $p<0.001$ 、1-7年目で $p<0.01$ 、4-10年目で $p<0.05$)。(表56、図18)。

(AA)1年目、4年目、7年目、10年目のSF-6Dスコア(619名対象)

1、4、7、10年目のSF-6Dスコアの基本統計量を表57および図19に示した。平均値は1年目0.565(±0.091)、4年目0.571(±0.095)、7年目0.563(±0.082)、10年目0.568(±0.090)であった。

(AB)SF-6Dスコアの経年変化(189名対象)

1年目、4年目、7年目、10年目がすべて分析対象の者を対象に、MMRMにより4地点のSF-6Dスコアを比較したところ、7年目のSF-6Dスコアは4年目のSF-6Dスコアよりも有意

に減少していた($p<0.05$) (表 58、図 20)。

D. 研究結果②:分析対象②の結果

(AC) 身体活動の状況

普段の生活における運動(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た(表 I-1、 $n=436$)。一方、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 I-2、 $n=440$)。

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 I-3-1、 $n=434$)。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 5 名、「その他」を挙げた者は 35 名であった(表 I-3-2、 $n=40$)。活動量が増えた者の「その他」の原因として、運動療法・リハビリテーションや自主トレーニングの開始や増加を挙げた者が多かった(表 I-3-2)。一方で、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 88 名、「その他」を挙げた者は 89 名、「HAM の症状による」と「その他」の両方を挙げた者は 37 名であった(表 I-3-3、 $n=215$)。活動量が減った者の「その他」の原因として、約 6 割が新型コロナウイルス流行による行動制限を挙げ、また HAM の症状以外の体調不良という回答も見られた。さらに、「HAM の症状による」と「その他」の両方に回答した者の原因として、約 5.5 割が新型コロナウイルス流行による行動制限を挙げ、身体機能の低下や歩行状態の悪化、HAM 以外の疾患(骨折など)という回答も見られた(表 I-3-2、表 I-3-3)。

(AD) 運動療法・リハビリテーションの状況

現在運動療法・リハビリテーションを行っているという回答した割合は 62.5%であった(表 II-1、 $n=453$)。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・診療所(外来)(95 名)、訪問リハ(83 名)、通所リハ(44 名)、その他(39 名)、病院・診療所(入院)(20 名)となっ

た(表 II-2-1、 $n=281$)。その他の場所としては、整骨院・接骨院・鍼灸整骨院・鍼灸院・整体院・マッサージ、デイサービス、スポーツジム・フィットネスジムなどが挙げられた(表 II-2-2、 $n=39$)。場所別の運動療法・リハビリテーションの内容では、病院・診療所(外来)と訪問リハでは、腕や足の曲げ伸ばし+筋力トレーニング+その他の組み合わせが、病院・診療所(入院)と通所リハでは腕や足の曲げ伸ばし+筋力トレーニング+歩行練習+その他の組み合わせが最も多かった(表 II-2-1)。

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 II-3、 $n=282$)。週 1 回以上と回答した者の運動療法・リハビリテーションの内容は、腕や足の曲げ伸ばし+筋力トレーニング+歩行練習+その他の組み合わせが最も多かった(表 II-3)。

運動療法・リハビリテーションの時間は、約 4 割の者が 21 分以上 40 分以下、約 3 割が 41 分以上 60 分以下と回答した(表 II-4、 $n=281$)。場所別・頻度別の運動療法・リハビリテーションの時間は、病院・診療所(外来)では週 1 回の 21 分以上 40 分以下、通所リハでは週 2 回の 21 分以上 40 分以下、訪問リハでは週 2 回の 41 分以上 60 分以下が最も多かった(表 II-5、病院・診療所(外来) $n=94$ ・病院・診療所(入院) $n=20$ ・通所リハビリテーション $n=39$ ・訪問リハビリテーション $n=82$)。

(AE) 運動療法・リハビリテーションの状況と個人属性

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有意に多かったのは、年代は 60 代と 70 代($p=0.001$ 、表 II-6、 $n=452$)、罹病期間は 21 年以上 30 年以下($p=0.005$ 、表 II-7、 $n=450$)、収入なし($p<0.001$ 、表 II-9、 $n=452$)の者であった。居住地域では有意な差はみられなかった(表 II-8、 $n=452$)。

次に、運動療法・リハビリテーションの有無と制度利用状況（難病認定、介護保険認定、身体障害者手帳）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有意に多かったのは、難病認定を受けている者（ $p=0.001$ 、表Ⅱ-10、 $n=452$ ）、介護保険認定の要支援1、または要介護1、2、3、4の認定を受けている者（ $p<0.001$ 、表Ⅱ-11、 $n=452$ ）、身体障害者手帳の1級と2級の者（ $p<0.001$ 、表Ⅱ-12、 $n=452$ ）であった。

(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

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(4群)と年齢の関係を確認した(表Ⅱ-13、 $n=464$)。OMDS(4群)はOMDS 5とOMDS 6の群間で有意な差がみられたが、OMDS 0-4とOMDS 5、OMDS 6とOMDS 7-13の群間には有意な差は見られなかった。

OMDS(4群)別に運動療法・リハビリテーションの有無をみると、OMDS 0-4の者の39.2%、OMDS 5の者の55.6%、OMDS 6の者の72.3%、OMDS 7~13の者の80.5%が運動療法・リハビリテーションありと回答し、OMDS 6とOMDS 7-13では有意に多かった($p<0.001$ 、表Ⅱ-14、 $n=452$)。

また、OMDS 5と6の者のみを対象として、運動療法・リハビリテーションの有無と属性(年齢、罹病期間、介護保険認定の有無、身体障害者手帳の有無、自主トレーニングの有無、急速進行型の有無)を検討した。OMDS 5で運動療法・リハビリテーションを行っている者の割合が有意に多かったのは、介護保険認定ありの者であった($p=0.015$ 、表Ⅱ-14-A、 $n=126$)。その他では有意な差はみられなかった。OMDS 6で運動療法・リハビリテーションを行っている者の割合が有意に多かったのは、介護保険認定ありの者であった($p=0.005$ 、表Ⅱ-14-B、 $n=101$)。その他では有意な差はみられ

なかった。さらに、OMDS 5で運動療法・リハビリテーションを実施している者($n=70$)について、介護保険認定の有無別に運動療法・リハビリテーションの実施場所と頻度を集計した。その結果、介護保険認定を受けている者($n=20$ 、年齢(平均±SD): 73.1 ± 4.4 歳)では、通所リハビリテーションが40.0%と最も多く、次いで病院・診療所(外来)25.0%、訪問リハビリテーション20.0%の順で多かった。運動療法・リハビリテーションの頻度は全員が週1回以上であり、週2回以上の者の割合は65.0%であった。一方、介護保険認定を受けていない者($n=50$ 、年齢(平均±SD): 60.1 ± 10.6 歳)では、病院・診療所(外来)が60.0%と最も多く、次いで訪問リハビリテーション16.0%、その他(整骨院・接骨院・鍼灸院・整体院、スポーツジム・フィットネスジム等)16.0%が多かった。運動療法・リハビリテーションの頻度は週1回以上の者の割合は78.0%で、週2回以上の者の割合は42.0%であったが、週1回未満の者が22.0%でみられた。

OMDSのグレード別では、OMDS 6、7、12、13では運動療法・リハビリテーションありと回答した者が有意に多く、OMDS 2、3、4では運動療法・リハビリテーションなしと回答した者が有意に多かった($p=0.001$ 、表Ⅱ-15、 $n=452$)。

直近1年間のOMDSの変化は、OMDSが改善した者の9名のうち、6名が運動療法・リハビリテーションを行っていたが、運動療法・リハビリテーションの有無で有意な差はみられなかった(表Ⅱ-16、 $n=421$)。

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、OMDS 0-4では1名、OMDS 5では2名、OMDS 7-13では6名であった。そのうち運動療法・リハビリテーションありの者はOMDS 0-4が1名、OMDS 5が0名、OMDS 7-13が5名であったが、運動療法・リハビリテーションの有無で有意な差はみられなかった(表Ⅱ-17、OMDS 0-4 $n=95$ ・OMDS 5 $n=130$ ・

OMDS 6 n=85・OMDS 7-13 n=111)。

IPEC のグレード別にみると、運動療法・リハビリテーションを行っている者の割合が有意に多かったのは、IPEC 9と11であり、IPEC 1、2、3 では運動療法・リハビリテーションなしと回答した者が有意に多かった(p<0.001、表Ⅱ-18、n=452)。

直近1年間のIPECの変化は、IPECが改善した者の5名のうち、4名が運動療法・リハビリテーションを行っていたが、運動療法・リハビリテーションの有無で有意な差はみられなかった(表Ⅱ-19、n=421)。

この1年の活動量の変化と運動療法・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9.9%は活動量が増えたと回答し、51.5%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みられなかった(表Ⅱ-20、n=432)。

直近1年間のOMDSの変化と、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16.7%、変化なしの者が72.2%、悪化した者が11.1%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81.9%であり、OMDSが悪化した者は17.6%であった。活動量が増えた者はOMDSが改善、変わらなかった者は変化なし、減ったものは悪化が有意に多かった(p<0.001、表Ⅱ-21、n=405)。

最新調査年の1年前のOMDS(4群)別にみると、OMDS 0-4、5、6では、活動量の変化によってOMDSの変化に有意な差はみられなかったが、OMDS 7-13では活動量が増えた者はOMDSが改善、変わらなかった者はOMDSが変化なし、減った者はOMDSが悪化した者が有意に多かった(p<0.001、表Ⅱ-22、OMDS 0-4 n=90・OMDS 5 n=123・OMDS 6 n=84・OMDS 7-13 n=108)。

直近1年間のIPECの変化とこの1年の活動量変化を見ると、活動量が増えた者でIPEC

が改善した者が11.1%、変化なしの者が66.7%、悪化した者が22.2%であった。活動量が変わらない者では9割以上がIPECに変化がなかった。活動量が減った者で、IPECが改善した者は0%、変化なしの者は84.4%、悪化した者は15.6%であった。活動量が増えた者はIPECが改善、変わらなかった者は変化なしが有意に多かった(p<0.001、表Ⅱ-23、n=405)。

OMDS別の運動療法・リハビリテーションの内容をみると、OMDS 6と7では歩行練習を行っている者が有意に多く、OMDS 3、9、10、11では歩行練習を行っていない者が有意に多かった(表Ⅱ-24②、n=282)。

IPEC別の運動療法・リハビリテーションの内容をみると、IPEC 6では筋力トレーニングと歩行練習を行っている者が有意に多かった(表Ⅱ-25①②、n=282)。また、HALによる訓練は、IPEC 1では2名、IPEC 4では1名、IPEC 5と6では各2名、IPEC 8では1名が行われていた(表Ⅱ-25②、n=282)。

(AG) 自主トレーニングの状況

現在自主トレーニングを行っている割合は67.9%であった(表Ⅲ-1、n=452)。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219名で最も多く、次いでその他149名、筋力トレーニング144名、歩行練習94名であった(複数回答、表Ⅲ-2、n=306)。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は、9割弱が週3回以上と回答した(表Ⅲ-3-1、n=307)。週3回以上と回答した者の自主トレーニングの内容は、腕や足の曲げ伸ばし+筋力トレーニングの組み合わせが最も多かった(表Ⅲ-3-2、n=306)。自主トレーニングの時間は、11分以上20分以下が25.9%、6分以上10分以下が19.3%、31分以上60分以下が19.0%、21分以上30分以下が18.7%であった(表Ⅲ-4-1、n=305)。6

分以上 20 分以下と回答した者の自主トレーニングの内容は、腕や足の曲げ伸ばし+筋力トレーニングの組み合わせが最も多かった(表Ⅲ-4-2、n=304)。

(AH) 自主トレーニングの状況と個人属性

自主トレーニングの有無と個人属性を検討した。自主トレーニングの有無で年代、罹病期間、収入の有無に有意な差はみられなかった(表Ⅲ-5、n=451・表Ⅲ-6、n=449・表Ⅲ-8、n=451)。一方、居住地域では中国・四国地方で自主トレーニングを行っていない者の割合が有意に多かった(p=0.022、表Ⅲ-7、n=451)。

(AI) 自主トレーニングの状況と運動障害の状況

OMDS(4群)別に自主トレーニングの有無をみると、OMDS 0-4の者の71.6%、OMDS 5の者の72.2%、OMDS 6の者の71.3%、OMDS 7-13の者の57.4%が自主トレーニングありと回答し、OMDS 7-13では自主トレーニングなしが有意に多かった(p=0.038、表Ⅲ-9、n=451)。特に、OMDS 9、10、11は自主トレーニングなしと回答した者が有意に多かった(表Ⅲ-10、n=451)

直近1年間のOMDSの変化は、OMDSが改善した者の9名のうち、8名が自主トレーニングを行っていたが、自主トレーニングの有無で有意な差はみられなかった(表Ⅲ-11、n=420)。

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、OMDS 0-4では1名、OMDS 5では2名、OMDS 7-13では6名であった。そのうち自主トレーニングありの者はOMDS 0-4が1名、OMDS 5が2名、OMDS 7-13が5名であったが、自主トレーニングの有無で有意な差はみられなかった(表Ⅲ-12、OMDS 0-4 n=95・OMDS 5 n=130・OMDS 6 n=85・OMDS 7-13 n=110)。

IPECのグレード別にみると、自主トレーニン

グを行っている者の割合が有意に多かったのはIPEC 5であり、IPEC 10では自主トレーニングなしと回答した者が有意に多かった(p=0.002、表Ⅲ-13、n=451)。

直近1年間のIPECの変化は、IPECが改善した者の5名のうち、4名が自主トレーニングを行っていたが、自主トレーニングの有無で有意な差はみられなかった(表Ⅲ-14、n=420)

この1年の活動量の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11.0%は活動量が増えたと回答し、47.4%は活動量が減ったと回答し、変わらないが41.6%であり、自主トレーニングの有無で有意差はみられなかった(表Ⅲ-15、n=431)。

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28.7%であった(表Ⅲ-16、n=307)。

(AJ) 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

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68.6%、なしと回答したのは31.4%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66.9%、なしと回答したのは33.1%であった(表Ⅲ-17、n=452)。

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この1年間の活動量の変化をみたところ、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で有意な差は見られなかった(表Ⅲ-18、n=431)。

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の変化を見たところ、改善していた9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、3名は自主トレーニングのみを行っていた(表Ⅲ-19、n=420)。

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 0-4で改善した1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おり、OMDS 5で改善した2名は自主トレーニングのみ、OMDS 7-13で改善した6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のが4名、運動療法・リハビリテーションのみが1名、自主トレーニングのみが1名であったが、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で有意な差は見られなかった(表III-20、OMDS 0-4 n=95・OMDS 5 n=130・OMDS 6 n=85・OMDS 7-13 n=110)。

OMDSのグレード別では、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いる者はOMDS 6と7に有意に多く、運動療法・リハビリテーションのみを行っている者はOMDS 9、10、11に有意に多く、自主トレーニングのみを行っている者はOMDS 1、2、5に有意に多く、いずれも行っていないものはOMDS 2に有意に多かった($p<0.001$ 、表III-21、n=451)。

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IPECの変化を見たところ、改善していた5名のうち3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、1名は自主トレーニングのみを行っていたが、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で有意な差は見られなかった(表III-22、n=420)。

IPECのグレード別にみると、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いる者はIPEC 5と9に有意に多く、運動療法・リハビリテーションのみを行っている者はIPEC 10と11に有意に多く、自主トレーニングのみを行っている者はIPEC 1と3に有意に多く、いずれも行っていないものはIPEC 1に有意に多かった($p<0.001$ 、表III-23、n=451)。

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9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45.8±14.9歳であった(表5)。これまでにマルティニク島の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±9.0歳であったのに対し、1990年代は44.0±11.9歳、2000年代は51.9±12.3歳、2010年代は57.4±11.4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(表11-2、図6)。さらに、2000年代以降は20歳代の発症が減り、2010年では10歳代、20歳代の発症はみられなかった(表11-1、図5)。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 ねつとに登録された HAM 患者が発症から診断までにかかった年数(平均±SD)は、7.7±8.7 年であった(表 5)。前述のマルチニーク島の 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、図 7)。1980 年代に発症した患者では診断までに平均 12.2 年、1990 年代に発症した患者では平均 8.1 年であったのに対し、2000 年代では平均 4.5 年と 1990 年代の約半分の期間に短縮し、2010 年代では平均 1.9 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 3.4 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 3.3、2.9 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 8、表 14-2、図 9)、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 15.7%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 36.4%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 の診断がしてい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、3.04(95%CI: 2.43-3.75)と高く、男性の SMR は 2.38(95%CI: 1.60-3.39)、女性の SMR は 3.56(95%CI: 2.69-4.61)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 87 名の死因(表 3)についてみると、誤嚥性肺炎、肺炎が 9 名ずつと死因の中で最も多く、

次いで ATL が 8 名、心不全が 7 名、膀胱癌が 5 名、腎不全、老衰が 4 名ずつであった。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 9 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 3.34 (95%CI: 1.91-5.85) 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 (表 16-1)。また、生命予後が不良な Aggressive ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.74 (95%CI: 1.49-5.04) 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 16-2)。

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、肝臓癌、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、膵臓癌、胆管癌、肺癌、卵巣癌などがみられた (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、9 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)、9 年間で OMDS の Grade が悪化していた患者の割合は 65.6% 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²⁷⁻²⁹⁾、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 62.5%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 II-1、表 II-3)。また、運動療法・リハビリテーションの場所については、病院・診療所(外来)、訪問リハビリテーション、通所リハビリテーションの順に多かった(表 II-2-1)。一方、自主トレーニングを行っている者は全体の 67.9%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 III-1、表 III-3-1)。また、運動療法・リハビリテーションを行っている者のうち、68.6%が自主トレーニングも行っていた(表 III-17)。

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を行っている者の割合が 60 歳代で約 7 割、70 歳代で約 8 割と高齢者で有意に高かったのに対し、自主トレーニングを行っている者の割合は年代による有意差はみられなかった(表 II-6、表 III-5)。高齢者で運動療法・リハビリテーションを行っている割合が高かった理由として、介護保険認定の要支援 1、または要介護 1~4 の認定を受けている者で運動療法・リハビリテーションを行っている割合が有意に高かったことが考えられた(表 II-11)。

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高く、OMDS 0~4 の者では 39.2%であったのに対し、OMDS 5 では 55.6%、OMDS 6 では 72.3%、OMDS 7 では 82.1%であった(表 II-14、表 II-15)。なお、歩行障害の重症度を評価する IPEC の Grade 別では、OMDS 1~3、4、5 に相当する IPEC 1、2、3 で運動療法・リハビリテーションを行っていない割合が有意に高かった(表 II-18)。一方、自主

トレーニングを行っている割合は、OMDS 0~4、5、6、7、8 では約 7 割であったのに対し、運動障害が重症で歩行不能である OMDS 9、10、11 では約 4 割と低かった(表 III-9、表 III-10)。とくに OMDS 6、7 では運動療法・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る者の割合が有意に高かったのに対し、OMDS 5 では自主トレーニングのみを行っている者の割合が有意に高かった(表 III-21)。

OMDS 5 で運動療法・リハビリテーションを行っている者と行っていない者で患者の属性を比較したところ、年齢、罹病期間で有意差はみられなかったが、介護保険認定の割合は運動療法・リハビリテーションを行っている者で有意に高かった(表 II-14-A)。この傾向は OMDS 6 の患者でも同様であった。とくに OMDS 5 で運動療法・リハビリテーションを行っている者について、介護保険認定の有無別に運動療法・リハビリテーションの実施場所(サービス)と頻度を確認した結果、介護保険認定を受けている者では、介護保険サービスとして提供される通所リハビリテーションや訪問リハビリテーションを利用している者の割合が 6 割を占め、運動療法・リハビリテーションを週 2 回以上実施している者の割合も 6 割を超えていた。一方、介護保険認定を受けていない者では、訪問リハビリテーション・通所リハビリテーションの利用は少なく、病院・診療所(外来)の利用が 6 割を占めていた。運動療法・リハビリテーションを週 2 回以上実施している者の割合は半数以下であり、週 1 回未満の者も約 2 割存在した。

以上のことから、HAM 患者の運動療法・リハビリテーションを継続的に実施する場合、介護保険制度のサービスの利用が重要な役割を果たしていることが示唆された。しかし、HAM は介護保険制度の特定疾病に規定されていないことから、要介護認定を受けられない 65 歳未満の第 2 号被保険者に対して、要介護認定者と同様なサービスが利用できるようにするなど、運動療法・リハビリテーションもしくは効果的な自

主トレーニングを継続的に行うことが運動障害の重症化を予防する上で求められる。

なお、運動療法・リハビリテーションの内容について、腕や足の曲げ伸ばし、筋力トレーニングは、OMDS Grade 別で実施割合に有意差は認められなかったが、歩行練習は、OMDS 6、7で行われている割合が有意に高かった(表II-24)。「HAM 診療ガイドライン 2019」¹⁰⁾では、症状に合わせて両下肢のストレッチング、筋力トレーニング、歩行練習を継続的に行うことが望ましいとされており、痙性麻痺性の歩行パターンを修正するため、正しい歩行パターンを繰り返し練習する必要があることから、運動障害重症度が軽症のうちから歩行練習を実施できるような体制が必要であると考えられた。現在、HAM の治療として標準化された運動療法・リハビリテーションプログラムがない。今回、HALを使用している症例数は少ないが、今後保険適用されて普及することにより、運動障害の改善効果が期待される。

また、歩行障害が悪化し ADL が低下して廃用症候群が起きることを予防する上では、家庭での日常的な運動療法により身体活動量を維持することが重要である¹⁰⁾。これまでに HAM 患者の家庭での日常的な運動療法が歩行障害および QOL の改善に実行可能かつ効果的であることが報告されている²⁸⁾。また、家庭での日常的な運動療法の無作為化比較試験では、理学療法士の監督下で行ったほうがより運動障害の改善効果があることが報告されている²⁹⁾。本研究では、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いるが、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者は約3割にとどまっていた(表III-16)ことから、自主トレーニングの効果を高めるために、理学療法士等のリハビリテーション専門職による適切な指導が必要と考えられた。

本研究では、1年間の活動量の変化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 Grade 別に分けて分析を行った(表II-21)。その結果、活動量が増えた者で OMDS が改善した割合、活動量が変わらない者で OMDS が変化なかった割合、活動量が減った者で OMDS が悪化した割合が有意に高く、身体活動量を維持・増加させることは運動障害の進行予防・改善に効果があることが示唆された。今後、ウェアラブル端末等を活用して運動障害の進行予防・改善に効果がある身体活動量の解明や自主トレーニングプログラムの開発に関する研究が必要である。なお、この1年間の活動量が減ったと回答した者が約半数おり、その原因として約3分の1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I-3-1、表I-3-3)。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た(表I-3-2)。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があることから、自宅で可能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。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 ネット)の登録患者について9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44.0歳、2000年代では51.9歳、2010年代では57.4歳、2020年代では61.3歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていた。さらに、2010年代以降になると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 12.2 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 8.1 年、2000 年代では平均 4.5 年、2010 年代では平均 1.9 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 3.04 であり男性の SMR は 2.38、女性の SMR は 3.56 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、死因として誤嚥性肺炎、肺炎の 9 名ずつに次いで、三番目に多かった。また、観察期間中の ATL 発症率は 1000 人年あたり 3.34 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。OMDS Grade 6、7 の重症な患者では運動療法・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る者の割合は高く、運動療法・リハビリテーションとして歩行練習を実施している者の割合が高かった。一方、OMDS Grade 5 では自主トレーニングのみの者の割合が高く、運動療法・リハビリテーションが必要な患者に実施されていない実態が明らかとなった。その要因として、OMDS Grade 5 で運動療法・リハビリテ

ーションを実施していない者は、平均年齢が 65 歳未満であり、介護保険認定を受けていない者の割合が高く、HAM 患者の運動療法・リハビリテーションの実施には介護保険の適応が影響していることが示唆された。今後、65 歳未満の HAM 患者に対して継続的に運動療法・リハビリテーションを実施していく支援体制の整備が求められる。一方で直近 1 年間の身体活動量の維持・増加は、運動障害の進行予防・改善に効果があることが示唆された。今後、ウェアラブル端末、その他 ICT 技術を活用し、運動障害の進行予防・改善に効果がある身体活動量を明らかにし、自主トレーニングプログラムを開発するために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.

2. 学会発表

山徳雅人, 萩原悠太, 長谷川大輔, 桑島規夫, 高田礼子, 山野嘉久. 脳神経内科における両立支援外来の重要性. 第 63 回日本神経学会学術大会, 2022 年 5 月 18 日 東京国際フォーラム.

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., 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. *Clinico econ 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.
- 28) Facchinetti LD et al., Home-based
exercise program in TSP/HAM
individuals: a feasibility and
effectiveness study. *Arq Neuro-
Psiquiatr* 75: 221-227, 2017.
- 29) Mota RS et al., The effect of home
exercise on the posture and mobility
of people with HAM/TSP: a
randomized clinical trial. *Arq
Neuro-Psiquiatr* 78: 149-157, 2020.