

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
令和 6 年度分担研究報告書

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

研究分担者 氏名：高田礼子

所属機関：聖マリアンナ医科大学 予防医学教室

職名：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、患者の臨床情報に加えて生体試料から得られた情報を集約した患者レジストリの拡充が必要である。そこで本研究では、我々が構築した HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を難病プラットフォームに連携し、バイオレポジトリの情報と統合して再整備した「新 HAM ねっと」に登録された患者について、11 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 患者レジストリに登録後、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 688 名、2 年目調査では 643 名、3 年目調査では 597 名、4 年目調査では 546 名、5 年目調査では 512 名、6 年目調査では 470 名、7 年目調査では 427 名、8 年目調査では 378 名、9 年目調査では 338 名、10 年目調査では 259 名、11 年目調査では 192 名、12 年目調査では 163 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、 45.9 ± 15.2 歳であったが、発症年別にみると 1980 年代の発症年齢は 33.6 ± 8.9 歳であったのに対し、1990 年代は 43.9 ± 12.1 歳、2000 年代は 51.5 ± 12.4 歳、2010 年代は 56.9 ± 11.1 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13.7年であったが、年代が進むにつれて期間が短縮し、1990年代では平均8.9年、2000年代では平均5.2年、2010年代では平均2.5年、2020年代は平均1.0年であった。これまでの全国HAM患者会の活動やHAMの指定難病の認定、HTLV-1総合対策などの国の対策に加え、HAM患者レジストリの展開による全国レベルのHAM診療ネットワーク形成の推進が診断ラグの短縮に影響していると考えられた。さらに、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、1990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診療ガイドライン等を通じた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、3.05(95%信頼区間(CI):2.50-3.68)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109名(男性38名、女性71名)の死因のうち、ATLは9名であり、肺炎、誤嚥性肺炎に次いで3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2.96(95%CI:1.73-5.06)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患者の運動障害重症度について、OMDSとIPEC-1の歩行パートとの整合性を図るため、OMDS Grade 5のうち、IPEC-1の歩行パートGrade 4に該当する場合をOMDS Grade 5.5(ときどき両手によるつたい歩き)に細分化したmodified OMDS(mOMDS)を用いて評価を行い、OMDSと比較した。その結果、mOMDSは、OMDSよりも運動障害重症度の悪化を鋭敏に捉えやすくなることが判明し、mOMDS Grade 4~6の各Gradeにおいて2年以内にmOMDSのGradeが悪化する割合は約3割であった。mOMDSのGradeの悪化割合は、運動障害に対する治療やリハビリテーションの効果評価にも有効である可能性が示唆された。

HAM患者の包括的健康関連QOL尺度としてEQ-5D-5Lスコアを評価した結果、EQ-5D-5L調査1年目のHAM患者全体(年齢(平均±SD)67.2±10.8歳、OMDS Grade(平均±SD)6.0±2.4)のEQ-5D-5Lスコア(平均±SD)は0.499±0.217であり、日本人の一般人口と比較して疾病/症状の最小重要差(minimal important difference:MID)の推定値(0.05-0.1)以上に大きく低下していることが明らかとなった。また、HAM患者のEQ-5D-5Lスコアの低下には、5つの領域のうち、移動の程度が最も影響し、その他、ふだんの活動、痛み/不快感も大きく影響していることが示された。OMDS Grade間のEQ-5D-5Lスコア(平均)の低下は、Grade 2~Grade 7ではMIDと同程度であったことから、HAM患者の運動障害重症度の悪化によるQOL低下の評価に有用であることが示唆された。今後、HAM患者のQOL改善を目指す上で、EQ-5D-5LスコアをHAMの新規治療法の開発や進行抑制のための介入研究の評価に活用できるよう、HAMの主症状やADLがQOLに及ぼす影響の詳細な検討が求められる。

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。

これまで研究代表者らは 2012 年 3 月に HAM 患者登録システム「HAM ねっと」を開設し、独自のデータシステムを 11 年間にわたり運営し、同レジストリを活用して HAM 登録患者の前向き追跡調査で得られたデータの分析を行い、HAM 患者の臨床的特徴、症状の自然歴ならびに投薬状況等を明らかにしてきた。

一方で、2017 年に日本医療研究開発機構 (AMED) により、AMED および厚生労働省の難病研究班が収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約する情報統合基盤として難病プラットフォームが構築された。「HAM ねっと」についても難病プラットフォームに連携し、HAM 患者レジストリと、臨床情報にリンクした検体をあわせて収集したバイオレポジトリの情報を統合した「新 HAM ねっと」を再整備した。これにより、データシェアリングや二次利用を通じて、HAM の病態解明や創薬研究などの推進が期待される。

本研究では、2022 年度よりデータ入力が開始された「新 HAM ねっと」のデータについて、新たに追加された調査項目を含めて 11 年間の追跡調査を行い、HAM 患者の生命予後、機能予後、QOL やこれまでの治療状況等を明らかにすることで、今後の HAM の新規治療法の開発等に資することを目的とした。

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」(<https://htlv1.jp/hamnet/>)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

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 12 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 分である。「新 HAM ねっと」における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、帶状疱疹、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、バセドウ病、骨折(圧迫骨折等)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⁾(表 18-1)。

E) 納の運動障害重症度修正案(modified OMDS, mOMDS):第 18 回国際ヒトレトロウイルス HTLV 会議(2017 年開催)の HAM/TSP の診断・治療法のコンセンサス会議において、現在使用されている OMDS と IPEC-1 の歩行パートとの整合性を図るために OMDS の修正案として提案された。OMDS Grade 5 のうち、IPEC-1 の歩行パート Grade 4 に該当する場合を mOMDS Grade 5.5 に細分化した(表 18-2)。

なお、OMDS(mOMDS)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(mOMDS)は、HAM 患者レジストリに登録前の OMDS(mOMDS)の推移より算出した。診断年齢の年に OMDS(mOMDS)が変動して複数回答されている場合には、最も軽症な OMDS(mOMDS)を診断年の OMDS(mOMDS)とした。

F) 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。

G) I-PSS(国際前立腺症状スコア、0~35 点、高いほど悪い)⁴⁾: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⁵⁾。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。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-BDSS): 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 13)⁵⁾。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) 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)⁶⁾

K) 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 となるように変換して算出。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 46)。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⁷⁾を算出した。

L) EQ-5D-5L(健康関連 QOL 尺度、EuroQol 5 dimensions 5-level)による効用値: 線形関数によるスコアリング法⁸⁾により算出した。2022 年度調査から開始。

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 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 12 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、12 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、11 年間の治療状況と OMDS (mOMDS) 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、内服頻度の 4 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 12 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。

また、排尿障害治療薬の服薬状況は「HTLV-1 関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン 2019」¹¹⁾を参考に整理・分類して集計した。

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)

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) 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

Q) 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)。初発症状については、症状発現時の年齢が最も若い症状とし、発現年齢が同じ症状が複数ある場合には、いずれも初発症状とみなした。

なお、2021 年度までの調査での質問項目のうち、排尿障害について HAM-BDSG および HAM-BDSS が確立されたことを踏まえ、2022 年度から ICIQ-SF(尿失禁 QOL 質問票)⁹⁾、N-QOL(夜間頻尿 QOL 質問票)¹⁰⁾を実施しないこととした。

聞き取り調査によって得られた回答は、難病プラットフォームの標準データ入力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。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。

本報告に際し、2012 年 3 月 1 日から 2024 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。2024 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、聖マリアンナ医科大学臨床研究データセンターのデータマネージャーとで検討を行い、データの確認と検証、分析結果の確認と解釈、分析方針の検討を繰り返し、分析の正確性と妥当性を高めた。

分析対象

2012 年 4 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日ま

でに調査を行い、HAM 患者 694 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つ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 688 名、2 年目調査では 643 名、3 年目調査では 597 名、4 年目調査では 546 名、5 年目調査では 512 名、6 年目調査では 470 名、7 年目調査では 427 名、8 年目調査では 378 名、9 年目調査では 338 名、10 年目調査では 259 名、11 年目調査では 192 名、12 年目調査では 163 名であった。1 回目から 12 回目までの 12 調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は 155 名であった。

死亡率の分析の際には、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 665 名を対象とした。

分析方法

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)を行った。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。

(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、第 4417 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。これらの方針によって人権擁護、およびプライバシーの保護に最大限の注意を払い、登録者に対して最大限の配慮に努めた。

C. 研究結果

(A) HAM ねっと/新 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、「新 HAM ねっと」に移行後の 2024 年度末時点で 616 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 587 名、2023 年度 607 名、2024 年度 616 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¹²⁾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「新 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 98%、2019 年度 96%、2020 年度 97%、2021 年度 96%、2022 年度 96%、2023 年度 94%、2024 年度 94% と一定して高い水準により進捗している(図 B)。

(B) HAM 登録患者の死亡状況(109 名)

HAM 登録患者で観察期間中に死亡が確認された者は 109(男性 38、女性 71)名であり、死亡時の年代は表 1 の通り、死亡時平均年齢は 74.2 歳であった(表 2)。

死因は肺炎が 12 名(男性 5 名、女性 7 名)で最も多く、誤嚥性肺炎が 10 名(男性 3 名、女性 7 名)、成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)が 9 名(男性 4 名、女性 5 名)、心不全が 8 名(男性 3 名、女性 5 名)、膀胱癌が 5 名(男性 2 名、女性 3 名)、老衰が 5 名(男性 1 名、女性 4 名)、腎不全が 4 名(男性 1 名、女性 3 名)、心臓死(詳細不明)が 3 名(男性 1 名、女性 2 名)、敗血症が 3 名(男性 1 名、女性 2 名)、悪性リンパ腫が 2 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)、肝臓癌が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、脳梗塞が 2 名(男性 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)、虚血性心疾患が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、呼吸不全が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、誤嚥性窒息が 2 名(男性 2 名)、多臓器不全が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)であり、急性リンパ性白血病(ALL)(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)、くも膜下出血(女性 1 名)、急性心筋梗塞(女性 1 名)、心臓病(男性 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)、腎孟腎炎(男性 1 名)、急性胃腸炎(女性 1 名)、再生不良性貧血(女性 1 名)、低酸素脳症(女性 1 名)、溺死(女性 1 名)、窒息(女性 1 名)、死因不明(男性 1 名、女性 3 名)であった(表 3)。

(C) HAM 登録患者の標準化死亡比(665 名対象)

2024 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2024 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 665 名(男性 170 名、女性 495 名)であった。観察期間中の死亡数は 109(男性 38、女性 71)名、観察期間(人年)は 4793.3(男性 1181.6、女性 3611.6)、間接法による SMR(95% 信頼区間(CI))は 3.05(2.50-3.68)、男性 2.45(1.73-3.36)、女性 3.51(2.74-4.42)であった。

(D) HAM 患者レジストリ登録時点の属性・特徴(688 名対象)

688 名の性別は、男性 180(26.2%)、女性 508(73.8%)であり、平均年齢は 62.5(± 10.9)歳であった。平均発症年齢は 45.9(± 15.2)歳、発症から診断までに平均で 8.2(± 9.3)年が経過していた。平均罹病期間は 16.5(± 12.1)年であった。初発症状としては歩行障害が全体の 73.7% と最も多く、次いで排尿障害(44.6%)、下肢の感覺障害(19.9%)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 30.0%、女性 49.8%、 $p < 0.001$)、歩行障害(男性 81.7%、女性 70.9%、 $p = 0.004$)

であった。登録患者の中で輸血歴のある者は 17.7%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 73.8%であった。排尿障害については、時間がかかるか投薬を行っている者が 66.2%で最多、排泄障害については、便秘があり薬が必要な者が 58.9%で最多であった。足のしびれは 46.9%の患者が常にあり、足の痛みは 23.4%の患者が常にあると回答し、時々ある者も含めると 44.6%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 43.6%、関東地方 24.1%、関西地方 13.2%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 80.0%～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 40.4%～52.6%である一方、九州・沖縄地方出身者の割合が 28.9%～38.5%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 1951～2022 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、1950～1960 年代は 40 代、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(または mOMDS) 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 15.5%、50 代で 26.9%、60 代で 39.0%、70 代で 54.8%、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、1930 年代生まれでは 29.5%、1940 年代生まれでは 24.3%の患者が急速進行型であったところ、1950 年代生まれで 16.7%、1960 年代生まれで 18.6%、1970 年代生まれで 11.8%、1980 年代生まれで 13.3%であった。(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 34.4%、2000 年代は 26.7%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 33.3%、関西地方 25.3%、北海道地方 23.3%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 66.7 歳、中国・四国地方 63.8 歳、九州・沖縄地方 62.9 歳、関東地方 62.8 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 代の患者が多かつたが、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 26.9 ± 7.9 歳、1980 年代は 33.6 ± 8.9 歳、1990 年代は 43.9 ± 12.1 歳、2000 年代は 51.5 ± 12.4 歳、2010 年代は 56.9 ± 11.1 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(一元配置分散分析における多重比較の結果、1950-1980 年代、1950-1990 年代、1950-2000 年代、1950-2010 年代、1950-2020 年代、1960-1980 年代、1960-1990 年代、1960-2000 年代、1960-2010 年代、1960-2020 年代、1970-1980 年代、1970-1990 年代、1970-2000 年代、1970-2010 年代、1970-2020 年代、1980-1990 年代、1980-2000 年代、1980-2010 年代、1980-2020 年代、1990-2000 年代、1990-2010 年代、1990-2020 年代、2000-2010 年代、2000-2020 年代で有意差が認められた。1950-1980 年代は $p=0.0258$ 、1960-1980 年代は $p=0.0264$ 、1970-1980 年代は $p=0.0097$ 、2000-2010 年代は $p=0.0004$ 、2000-2020 年代は $p=0.0001$ 、それ以外の各年代間は $p<0.0001$ であった。)(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つた(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 31.9 年、1970 年代で 19.5 年、1980 年代で 13.7 年、1990 年代で 8.9 年、2000 年代で 5.2 年、2010 年代で 2.5 年、2020 年代で 1.0 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(1960 年代以降では、有意でなかつた 2000 年代と 2020 年代間及び 2010 年代と 2020 年代間を除き、1950-1960 年代は $p=0.0012$ 、2000-2010 年代は $p=0.0060$ 、それ以外の各年代間は $p<0.0001$ であった。)(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 4.2 であり、1980 年代の発症では OMDS 3.3、1990 年代の発症では OMDS 3.5、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 2000 年代間は $p=0.0237$ 、1970 年代と 2010 年代間は $p=0.0004$ 、1970 年代と 2020 年代間は $p=0.0353$ であった。)(表 14-1、図 8-1、表 14-3、図 9-1)。

また、mOMDS についても検討した結果、OMDS とほぼ同様の結果であった(表 14-2、図 8-2、表 14-4、図 9-2)。

(E)既往歴・合併症(685 名対象)

既往歴では帶状疱疹(25.7%)、骨折(25.0%)、が上位であった。骨折の内、圧迫骨折は 6.4% であった。続いて、ぶどう膜炎

(3.4%)、結核(2.8%)が既往歴として 10 名を超えていた(表 15-1)。

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 7.2%、シェーグレン症候群は 3.8%、関節リウマチは 3.2%、B 型肝炎 3.6%、C 型肝炎 3.4%、骨折は 7.0% であった。

また、2~12 年目調査における過去 1 年間の合併症は、帯状疱疹は 4.2~8.4%、ぶどう膜炎は 7.6~13.5%、シェーグレン症候群は 3.7~6.1%、関節リウマチは 3.6~6.1%、骨折は 12.0~20.1% の患者でみられた(表 15-2)。

(F)HAM 登録患者の ATL 発症率(634 名対象、645 名対象)

2024 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2024 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、634 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 6 名、女性 7 名であった。病型は急性型 7 名(発症時年齢:40 代 1 名、50 代 1 名、60 代 2 名、70 代 3 名)、リンパ腫型 3 名(発症時年齢:50 代 1 名、60 代 2 名)、くすぶり型が 3 名(発症時年齢:60 代 2 名、70 代 1 名)であった。観察期間(人年)は 4392.9(男性 1062.9、女性 3329.9)、ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.96(95%CI:1.73-5.06) であった。(表 16-1)

また、2024 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2024 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、645 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 11 例であり、男性 5 名、女性 6 名であった。病

型は急性型 7 名(発症時年齢:40 代 1 名、50 代 1 名、60 代 2 名、70 代 3 名)、リンパ腫型 4 名(発症時年齢:50 代 1 名、60 代 3 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 4479.5(男性 1071.1、女性 3408.4)、ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.46(95%CI:1.37-4.40)であった。(表 16-2)

(G) ATL 合併患者の特徴(688 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 12 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 25 例(3.6%)観察され、病型は、慢性型 1 名、急性型 8 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 35.0 歳、発症から診断までの年数中央値は 8.0 年、罹病期間中央値は 21.0 年、OMDS 中央値は 5.0、mOMDS 中央値は 5.5 であり、HAM 発症年齢($p=0.004$)及び罹病期間($p=0.010$)に ATL 合併を有しない HAM 患者と有意な差が見られた。

ATL 合併患者 25 名のうち 10 名が死亡し、9 名の死因は ATL(病型は、急性型 5 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) 運動障害重症度(OMDS および mOMDS)(688 名対象、155 名対象)

表 18-1 の分類に従って、1 年目~12 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 8 年目にかけて Grade 5 であり、9 年目から 12 年目にかけて最頻値は Grade 6 であった(表 19-1、図 10-1)。

11 年間継続追跡群 155 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 20-1、図 11-1)。

11 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、2 年目から 3 年目、5 年目から 6 年目、7 年目から 8 年目、10 年目から 11 年目、11 年目から 12 年目において有意に Grade 平均値が上昇し、1 年あたり 0.05~0.22 ほど上昇していた。1 年目から 12 年目にかけては 1.58(95%CI: 1.14-2.03) 上昇していた(表 21-1、図 12-1)。

1 年目調査時と 12 年目調査時の 11 年間の OMDS 推移を表 22-1 に示した。11 年後も OMDS が変わらない者が 43 名(27.7%)であり、悪化した者が 110 名(71.0%)、改善した者が 2 名(1.3%)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 3 で 100.0%、Grade 4 で 70.8%、Grade 5 で 72.1%、Grade 6 で 72.0%、Grade 7 で 72.7%、Grade 8 で 62.5%、Grade 9 で 66.7%、Grade 10 で 50.0% であった(表 23-1)。

また、表 18-2 の分類に従って、mOMDS についても同様に検討した。OMDS Grade 5 の患者が mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類された結果、1 年目~12 年目の各調査時点での mOMDS の最頻値は、1 年目から 5 年目にかけて Grade 5 であり、6 年目から 12 年目にかけて Grade 6 であった(表 19-2、図 10-2)。

11 年間継続追跡群 155 名について mOMDS 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 5.5 では 5 年目まで患者が増加し、その後減少傾向を示した。他方、Grade 6 以上では患者が経年的に増加する傾向を示した(表 20-2、図 11-2)。

また、11 年間継続追跡群の MMRM による mOMDS の経年変化は、1 年目から 2 年目、2 年目から 3 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、10年目から11年目、11年目から12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12年目にかけては1.59(95%CI:1.16-2.02)上昇しており、OMDS gradeとほぼ同様の結果であった(表21-2、図12-2)。

1年目調査時と12年目調査時の11年間のmOMDS推移を表22-2に示した。11年後もmOMDSが変わらない者が34名(21.9%)であり、悪化した者が119名(76.8%)、改善した者が2名(1.3%)であった。すなわち、OMDS Grade 5の患者がmOMDS Grade 5とGrade 5.5に分類された結果、mOMDSが変化しなかった者が減少し、悪化した者が増加していた。なお、mOMDS Grade 5の悪化割合は88.9%、Grade 5.5の悪化割合は81.3%であった(表23-2)。

そこで、mOMDS Gradeが1年以内および2年以内に悪化する割合について、追加で確認を行った。1年目および2年目調査時のmOMDS Gradeのデータを有する626名を対象とし、mOMDSのGrade毎に1年以内にmOMDSのGradeの悪化した割合を表23-3に示した。1年目調査時のmOMDS Grade1~12の患者全体でmOMDS gradeが1年以内に悪化した割合は16.5%であった。1年目調査時のmOMDS Grade 4~6の者での悪化割合は16.2%(範囲:12.1%~18.6%)であり、患者数は少ないがmOMDS Grade 7の者での悪化割合が28.9%で最も高かった。さらに、1年目、2年目および3年目調査時のmOMDS Gradeのデータを有する578名を対象とし、mOMDSのGrade毎に2年以内にmOMDSのGradeの悪化した割合を表23-4に示した。mOMDS Grade1~12の患者全体のmOMDS gradeの悪化割合は30.1%であった。1年目調査時のmOMDS Grade 4~6の者での悪化割合は31.1%(範囲:26.7%~33.3%)であり、mOMDS Grade 7の

悪化割合(33.3%)と大きな差はみられなかつた。

(I) HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG)と HAM 排尿障害症状スコア (HAM-BDSS) (688名対象、155名対象)

図13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、IIa、IIb、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～11年目の各調査時点でのHAM-BDSGのGrade毎の人数とGrade 0、I、IIa、IIb、IIIでのHAM-BDSSの基本統計量を表25に示した。

1年目～11年目まで継続して調査を受けた155名を対象に、各調査年のHAM-BDSGのGradeの分布(表26)と1年目と12年目の関連(表27)について検討を行った。1年目と12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11年後もGrade 0を維持した患者が26.3%、Grade Iへ移行が68.4%、Grade IIaに移行が0名、Grade IIbに移行が5.3%、Grade IIIに移行は0名であり、Grade Iで11年後にGrade 0に改善が1.1%、Grade I維持が78.5%、Grade IIaに移行した患者が10.8%、Grade IIbに移行した患者が2.2%、Grade IIIに移行した患者が7.5%、Grade IIaからGrade 0に改善は0名、Grade Iに改善が12.5%、Grade IIa維持が50.0%、Grade IIbに移行が18.8%、Grade IIIに移行したものは0名であった。Grade IIbからGrade 0に改善は0名、Grade Iに改善が0名、Grade IIaに改善が0名、Grade IIb維持が77.8%、Grade IIIに移行したものは22.2%であった。解析対象の中で1年目がGrade IIIであった患者は0名であった(表27)。

(J) 排尿障害関連指標(653名対象、141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、I-PSS の 2 指標それについて、1 年目～12 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、11 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、I-PSS の 2 指標それについて、MMRM により経年比較を行った結果を表 29、図 14 に示した。OABSS は 1 年目より 5 年目 ($p=0.0403$)、7 年目 ($p=0.0069$)、8 年目 ($p=0.0070$)、9 年目 ($p=0.0018$)、10 年目 ($p=0.0033$)、11 年目 ($p=0.0080$)、2 年目より 5 年目 ($p=0.0055$)、6 年目 ($p=0.0037$)、7 年目 ($p=0.0016$)、8 年目 ($p=0.0019$)、9 年目 ($p=0.0005$)、10 年目 ($p=0.0002$)、11 年目 ($p=0.0043$)、12 年目 ($p=0.0291$)、3 年目より 7 年目 ($p=0.0266$)、8 年目 ($p=0.0131$)、9 年目 ($p=0.0076$)、10 年目 ($p=0.0042$)、11 年目 ($p=0.0339$)、4 年目より 6 年目 ($p=0.0427$)、7 年目 ($p=0.0295$)、8 年目 ($p=0.0084$)、9 年目 ($p=0.0057$)、10 年目 ($p=0.0040$)、11 年目 ($p=0.0397$) の得点が有意に低下していた。I-PSS は 3 年目より 5 年目 ($p=0.0130$)、8 年目 ($p=0.0256$) の得点が有意に低下していた。

11 年間継続追跡群のうち 1 年目～12 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、I-PSS の 3 指標それについて MMRM による比較を行った結果を表 30、図 15 に示した。その結果、HAM-BDSS は 2 年目より 5 年目 ($p=0.0003$)、6 年目 ($p=0.0031$)、7 年目 ($p=0.0030$)、8 年目 ($p=0.0018$)、9 年目 ($p=0.0408$)、10 年目 ($p=0.0246$)、3 年目より 5 年目 ($p=0.0005$)、6 年目 ($p=0.0098$)、7 年目 ($p=0.0109$)、8 年目 ($p=0.0080$)、4 年目より 5 年目 ($p=0.0021$)、8 年目 ($p=0.0477$) の得点が有意に低下していた。また、OABSS は 2 年目より 6 年目 ($p=0.0379$)、7 年目 ($p=0.0031$)、8 年目 ($p=0.0070$)、9 年目

($p=0.0059$)、10 年目 ($p=0.0184$)、3 年目より 7 年目 ($p=0.0098$)、8 年目 ($p=0.0149$)、9 年目 ($p=0.0287$)、4 年目より 7 年目 ($p=0.0094$)、8 年目 ($p=0.0084$)、9 年目 ($p=0.0236$) の得点が有意に低下していた。I-PSS については、2 年目より 5 年目 ($p=0.0144$)、6 年目 ($p=0.0366$)、8 年目 ($p=0.0428$)、3 年目より 5 年目 ($p=0.0033$)、6 年目 ($p=0.0337$)、4 年目より 5 年目 ($p=0.0217$) の得点が有意に低下していた。

(K) HAM-BDSS と HAM-BDSS 下位尺度の経年比較(91 名対象)

11 年間継続追跡群のうち 1 年目～12 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、図 16)。

MMRM の結果から、HAM-BDSS 蓄尿症状スコアは 2 年目より 5 年目 ($p=0.0024$)、6 年目 ($p=0.0048$)、7 年目 ($p=0.0009$)、8 年目 ($p=0.0005$)、9 年目 ($p=0.0027$)、10 年目 ($p=0.0049$)、3 年目より 5 年目 ($p=0.0251$)、7 年目 ($p=0.0068$)、8 年目 ($p=0.0023$)、9 年目 ($p=0.0298$)、4 年目より 5 年目 ($p=0.0485$)、7 年目 ($p=0.0402$)、8 年目 ($p=0.0127$) の得点が有意に低下していた。

HAM-BDSS 排尿症状スコアは 2 年目より 5 年目 ($p=0.0128$)、3 年目より 5 年目 ($p=0.0152$)、4 年目より 5 年目 ($p=0.0246$) の得点が有意に低下していた。

(L) 服薬の状況(688 名対象)

1 年目～12 年目調査時点の治療状況を表 32 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 46.5% であり、2 年目～12 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 51.5%～57.9% であった。同様に 2 年目～12 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 1.2%～8.1%、インターフェロン α 投与を受けていた者は年間 1.6%～2.8%であった。

(M) 薬剤併用の状況(688名対象)

1 年目～12 年目調査時点の薬剤併用状況を表 33 に示した。2 年目～11 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 44.8%～54.0% であった。ステロイドパルス療法のみの者は 0.0%～1.6%、インターフェロン α のみの者は 0.7%～1.9% 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 0.6%～5.9%、ステロイドとインターフェロン α を併用している者は 0.0%～1.6% 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 40.2%～45.4% であった。

(N) 11 年間調査継続者におけるステロイド治療状況(155名対象)

11 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 34)。11 年間で、ステロイド内服をしていない者が 36.1%、11 年間ステロイド治療を継続した者が 41.9% であった。

(O) 11 年間のステロイド治療状況と患者特性(117名対象)

11 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 11 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 35)。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。

11 年間ステロイド治療を継続した者(以下治療継続群)は 64 名、11 年間ステロイド治療を行わなかった者(以下未治療群)は 53 名であった。

治療継続群は未治療群に比べ、有意に発症から診断までの年数が短く($p=0.045$)、罹病期間が短かった($p=0.002$)。

治療継続群と未治療群の 11 年間の OMDS の変化について分析した(表 36-1)。OMDS Grade の 1 年目から 12 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 2 名(3.1%)、変化なし 22 名(34.4%)、悪化 40 名(62.5%)、未治療群で改善 0 名(0.0%)、変化なし 16 名(30.2%)、悪化 37 名(69.8%) であった($p=0.4870$)。

また、mOMDS についても同様に検討した結果、治療継続群で改善 2 名(3.1%)、変化なし 13 名(20.3%)、悪化 49 名(76.6%)、未治療群で改善 0 名(0.0%)、変化なし 16 名(30.2%)、悪化 37 名(69.8%) であった($p=0.2558$) (表 36-2)。

(P) 初回調査時点までのステロイド治療経験と患者特性(115名対象)

11 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 37)。初回調査時点までにステロイド治療経験のある者は 86 名(74.8%)、ステロイド治療経験のない者は 29 名(25.2%) であった。ステロイド治療をしていた者はしていない者に比べ、有意に発症から診断までの年数が短かった($p=0.009$)。足のしづれについても有意な関連が見られた($p=0.018$)。

(Q) 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 320 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 94.1% であった(表 38)。

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 39)。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 7.15mg/day、中央値が 5.00mg/day、IQR は 5.00mg-10.00mg であり、最大用量は 30.0mg/day であった。5mg/day の者が 38.6% であり、10mg/day 以下の者で約 9 割(88.4%)を占めた。

また、2 年目～12 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 314 名、3 年目 316 名、4 年目 296 名、5 年目 288 名、6 年目 259 名、7 年目 233 名、8 年目 213 名、9 年目 185 名、10 年目 139 名、11 年目 103 名、12 年目 84 名であった。ステロイド内服用量の平均値は各調査年で 5.43mg から 6.79mg に分布し、中央値は各調査年とも 5.00mg であった(表 40)。

(R) 調査開始前後のステロイドパルス治療状況(155 名対象)

11 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 41)。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 134 名(86.5%) であり、11 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 21 名(13.5%)、11 年間継続した者は 1 名(0.6%) であった。

(S) 11 年間のステロイドパルス治療と OMDS(mOMDS) の変化(155 名対象)

11 年間調査継続者のうち、ステロイドパルス治療経験が全くない群(134 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(21 名)とで、OMDS の変化との関連を検討した(表 42-1)。ステロイドパルス治療経験があり OMDS Grade が改善した者は 1 名(4.8%) で、変化なしが 5 名(23.8%)、悪化が 15 名(71.4%) であった。

また、mOMDS についても同様に検討した(表 42-2)。OMDS Grade 5 の患者が mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類された

結果、ステロイドパルス治療経験が一度でもある群、治療経験がない群とともに mOMDS Grade が変化なしの者は減少し、悪化した者が増加した($p=0.1106$)。

(T) 調査開始前後のインターフェロン α 治療状況(155 名対象)

11 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 43)。11 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 148 名(95.5%) であり、11 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 7 名(4.5%)、11 年間継続した者は 2 名(1.3%) であった。

(U) 11 年間のインターフェロン α 治療と OMDS(mOMDS) の変化(155 名対象)

11 年間調査継続者のうち、インターフェロン α 治療経験が全くない群(148 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(7 名)とで、OMDS の変化との関連を検討した(表 44-1)。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(14.3%)、悪化が 6 名(85.7%) であった。

また、mOMDS についても同様に検討した(表 44-2)。OMDS Grade 5 の患者が mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類された結果、インターフェロン α 治療経験がない群で mOMDS Grade が変化なしの者は減少し、悪化した者が増加した($p=1.000$)。

(V) SF-36 による健康関連 QOL の検討(677 名対象、240 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 45)。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 19.85、18.56、15.55、14.35 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 MH のみ 50 点を超えた。1 年目、4 年目、7 年目、10 年目のすべての SF-36 が取得された 240 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 年目 ($p<0.0001$)、10 年目 ($p<0.0001$)、4 年目より 7 年目 ($p<0.0001$)、10 年目 ($p<0.0001$)、7 年目より 10 年目 ($p=0.0002$) の数値が有意に低下していた。RP は 1 年目より 4 年目 ($p=0.0057$) の数値が有意に増加していた。BP は 1 年目より 4 年目 ($p=0.0118$)、7 年目 ($p<0.0001$)、10 年目 ($p<0.0001$)、4 年目より 10 年目 ($p=0.0032$) の数値が有意に低下していた。GH は 1 年目より 7 年目 ($p<0.0001$)、10 年目 ($p=0.0004$)、4 年目より 7 年目 ($p=0.0001$) の数値が有意に増加していた。VT は 4 年目より 10 年目 ($p=0.0007$)、7 年目より 10 年目 ($p=0.0009$) の数値が有意に低下していた。SF は 1 年目より 7 年目 ($p<0.0001$) の数値が有意に増加していた。RE は 1 年目より 10 年目 ($p=0.0361$)、4 年目より 10 年目 ($p=0.0003$)、7 年目より 10 年目 ($p=0.0001$) の数値が有意に低下していた。MH は 4 年目より 10 年目 ($p=0.0219$)、7 年目より 10 年目 ($p=0.0434$) の数値が有意に低下していた。(表 47、図 17)。

(W) 1 年目、4 年目、7 年目、10 年目の SF-6D スコア(663 名対象)

1、4、7、10 年目の SF-6D スコアの基本統計量を表 48 および図 18 に示した。平均値は 1 年目 0.563 (± 0.093)、4 年目 0.569 (± 0.096)、7 年目 0.558 (± 0.084)、10 年目 0.554 (± 0.094) であった。

(X) SF-6D スコアの経年変化(239 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 による解析を行った。SF-6D スコアは 1 年目より 10 年目

($p=0.0252$)、4 年目より 7 年目 ($p=0.0173$)、4 年目より 10 年目 ($p<0.0001$) の数値が有意に低下していた(表 49、図 19)。

(Y) EQ-5D-5L による健康関連 QOL(484 名対象、433 名)

2022 年度より開始した EQ-5D-5L 調査 1 年目および 2 年目における調査対象者全体の属性を表 50 に、EQ-5D-5L による効用値(EQ-5D-5L スコア)の基本統計量を表 51、図 20 に示した。調査 1 年目の平均年齢は 67.2 (± 10.8) 歳、OMDS Grade の平均は 6.0 (± 2.4)、mOMDS Grade の平均は 6.0 (± 2.3) であり、EQ-5D-5L スコアの平均は 0.499 (± 0.217) であった。

EQ-5D-5L の調査 1 年目の健康状態の回答分布を図 21 に示した。5 つの領域について、何らかの影響がある割合が高かった順に、移動の程度(92.2%)、痛み/不快感(87.2%)、ふだんの活動(86.8%)、身の回りの管理(70.5%)、不安/ふさぎ込み(69.2%) であった。

移動の程度について、「歩き回るのに問題ない」と回答した割合は 7.8% であったのに対し、「歩き回るのにかなりの問題がある」と回答した割合が 38.1% と最も多く、「歩き回ることができない(17.7%)」と合わせると 50% 以上であった。また、「ふだんの活動を行うのに問題ない」と回答した割合は 13.2% と少なく、「かなり問題がある」+「できない」と回答した割合は 30% を超えていた。同様に、「痛みや不快感はない」と回答した割合は 12.8% と少なく、「かなりの痛みや不快感がある」+「極度の痛みや不快感がある」と回答した割合は約 30% であった。一方、身の回りの管理について、「自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない」と回答した割合が 29.5% と最も多く、「少し問題がある」と合わせると 50% を超えていた。また、不安/ふさぎ込みについて、「少し不安あるいはふさぎ込んでいる」と回答した割合は 34.1% と最も多く、「不安でもふさぎ込んでもいい」と合わせると 60% を超え

ていた。

EQ-5D-5L の調査 1 年目の OMDS Grade ごとの EQ-5D-5L スコアを表 52-1 に示した。OMDS Grade 別の EQ-5D-5L スコアの平均は、Grade 1 が 0.854 で最も高く、Grade 12 が 0.221 と最も低く、その差は 0.633 であった。OMDS の Grade 1 から Grade 7 まで上昇するにつれて、EQ-5D-5L スコアの平均は低下する傾向がみられた。Grade 1～Grade 7 の間で EQ-5D-5L スコアの平均の差を比較した結果、Grade 6 と Grade 7 の差は 0.119 で最も大きく、次いで Grade 4 と Grade 5 の差が 0.102、Grade 3 と Grade 4 の差が 0.091 であった。

また、一元配置分散分析における多重比較の結果、OMDS Grade 1 と Grade 7～13、Grade 2 と Grade 4～13、Grade 3 と Grade 5～13、Grade 4 と Grade 5～13、Grade 5 と Grade 7～13、Grade 6 と Grade 7、Grade 8、Grade 11 Grade 12、Grade 13 の間で EQ-5D-5L スコアが有意に低下していた(図 22-1)。

また、mOMDS Grade ごとの EQ-5D-5L スコアを表 52-2 に示した。mOMDS の Grade 1 から Grade 7 まで上昇するにつれて、EQ-5D-5L スコアの平均は低下する傾向がみられた。Grade 4～Grade 6 の間の EQ-5D-5L スコアの差をみると、OMDS Grade 4 と Grade 5 の差が 0.102、Grade 5 と Grade 6 の差が 0.066 であったのに対し、mOMDS Grade 4 と Grade 5 の差が 0.086、Grade 5 と Grade 5.5 の差が 0.036、Grade 5.5 と Grade 6 の差が 0.046 であった。

一元配置分散分析における多重比較の結果、mOMDS Grade 1 と Grade 7～13、Grade 2 と Grade 4～13、Grade 3 と Grade 5～13、Grade 4 と Grade 5.5～13、Grade 5 と Grade 7～13、Grade 5.5 と Grade 7、Grade 8、Grade 9、Grade 11、Grade 12、Grade 13、Grade 6 と Grade 7、Grade 8、Grade 11、Grade 12、Grade 13 の間で有意に低下していた(図 22-2)。

Visual Analogue Scale(VAS)を算出した患者の属性を表 53 に、EQ-5D-5L 調査 1 年目の VAS の基本統計量を表 54、図 23 に示した。調査対象者全体の VAS の平均値は 62.1(±21.6) であった。また、EQ-5D-5L スコアと VAS の相関係数は 0.3956(p<0.0001) であった(表 55)。

(Z) EQ-5D-5L による健康関連 QOL の経年変化(1 年間継続追跡群 429 名対象)

EQ-5D-5L の調査 1 年目および 2 年目の両方の EQ-5D-5L スコアが取得された 429 名を対象に、調査対象者全体の属性を表 56 に、調査年別の EQ-5D-5L スコアの基本統計量を表 57 に示した。調査 1 年目および 2 年目の OMDS Grade の平均値はそれぞれ 5.9(±2.3)、6.1(±2.4) であり、mOMDS Grade の平均値はそれぞれ 6.0(±2.3)、6.2(±2.3) であった。調査 1 年目および 2 年目の EQ-5D-5L スコアの平均値はそれぞれ 0.500(±0.209)、0.549(±0.215) であった。

また、1 年目および 2 年目の両方の EQ-5D-5L スコアが取得された 429 名を対象に、MMRM による解析を行った。1 年目より 2 年目の EQ-5D-5L スコアが有意に増加していた(p<0.0001)(図 24)。

EQ-5D-5L の調査年別の健康状態の回答分布を図 25 に示した。1 年目から 2 年目にかけて、移動の程度については、「歩き回るのに問題ない」と「少し問題がある」の回答割合が 23.8% から 31.7% に増加したのに対し、「かなり問題がある」、「中程度問題がある」の回答割合が減少した。また、痛み/不快感について、「痛みや不快感はない」と回答した割合は 10.3% から 20.5% に増えたほか、不安/ふさぎ込みについて、「不安でもふさぎ込んでもいない」の回答割合が 30.1% から 52.4% に増加していた。

D. 考案

これまでに我々が構築した HAM 患者レジス

トリ「HAM ねっと」を難病プラットフォームに連携させ、バイオレポジトリの情報と統合して「新 HAM ねっと」として再整備し、2022 年度からデータ入力を開始した。本研究では、「新 HAM ねっと」に登録された患者について、登録時点および 11 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

本研究の HAM 登録患者の発症年齢(平均 \pm SD)は 45.9 ± 15.2 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 \pm 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¹³⁾。

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 \pm SD)は 33.6 ± 8.9 歳であったのに対し、1990 年代は 43.9 ± 12.1 歳、2000 年代は 51.5 ± 12.4 歳、2010 年代は 56.9 ± 11.1 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¹⁴⁾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、本研究の HAM 登録患者が発症から診断までにかかった年数(平均 \pm SD)は、 8.2 ± 9.3 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 \pm 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¹³⁾。

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つた(表 13、図 7)。1980 年代に発症した患者では診断までに平均 13.7 年、1990 年代に発症した患者では平均 8.9 年であったのに対し、2000 年代では平均 5.2 年と 1990 年代の約 60% の期間に短縮し、2010 年代では平均 2.5 年、2020 年代では平均 1.0 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。1990 年代発症例の診断年の OMDS(平均)が 3.5 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、徐々に軽症となっており(表 14-1、図 8-1、表 14-3、図 9-1)、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、2003 年に全国 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。その後、2012 年に HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を開始し、2017 年に「新 HAM ねっと」に再整備を行うとともに

もに、診断時の支援として髄液の疾患活動性マーカー、末梢血および髄液の HTLV-1 プロウイルス量等のバイオマーカーの測定を開始した。さらに、2019 年には HAM 診療ガイドラインを刊行した。このような患者会の活動や国などの対策、HAM 診療ガイドラインの普及により、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に加え、HAM 患者レジストリの展開を介して全国レベルの HAM 診療ネットワーク形成が推進され、患者が HAM を専門的に診療できる医療機関へのアクセスが向上し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(または mOMDS) 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¹⁵⁾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 15.2% が急速進行型であったのに対し、2000 年代は発症者の 26.7%、2010 年代は発症者の 34.4% 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くことが影響している可能性も示唆された。

ただし、現時点での診断された HAM 患者を対象とした分析であり、まだ HAM の診断がつい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、本研究の HAM 登録患者における全死因の SMR を算出した結果、3.05(95%CI: 2.50-3.68)と高く、男性の SMR は 2.45(95%CI: 1.73-3.36)、女性の SMR は 3.51(95%CI: 2.74-4.42) 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 109 名の死因(表 3)についてみると、肺炎が 12 名と死因の中で最も多く、次いで誤嚥性肺炎が 10 名、ATL が 9 名、心不全が 8 名、膀胱癌、老衰が 5 名ずつ、腎不全が 4 名であった。これまでの報告¹⁶⁻¹⁸⁾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 11 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 2.96(95%CI: 1.73-5.06) であり、わが国的一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率(1000 人年あたり 0.6-1.5)¹⁹⁻²¹⁾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 2.46(95%CI: 1.37-4.40) 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 以外の悪性腫瘍が 21 例報告され、そのうち、膀胱癌が最も多く、悪性リンパ腫、食道癌、大腸癌、肝臓癌が次いで多く、その他、ALL、甲状腺癌、舌癌、胃癌、肺腺癌、胆管癌、肺癌、卵巣癌がみられた(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²²⁾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²³⁾。

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 患者における運動障害重症度

HAM 患者の機能予後として、運動障害重症度については、11 年間の追跡調査において OMDS が経年的に悪化し(表 21-1)、11 年間で OMDS の Grade が悪化していた患者の割合は 71.0%を占めていた(表 23-1)。

これまでの HAM 登録患者の後ろ向き調査から、運動障害の発症から OMDS Grade 5 に移行するまでの期間の中央値は 8 年、Grade 6 に移行するまでの期間の中央値は 12.5 年であった²⁴⁾。このことから、OMDS Grade 5 にとどまる期間は約 5 年と長く、Grade 5 と判定される患者の運動障害重症度に多様性があることが推測された。

一方、HAM 患者の運動障害重症度について、従来から HAM の臨床病型診断および治療に関する国際研究を行う上で測定尺度の統一化が求められている。これまでの研究において、HAM 患者の運動障害重症度について、わが国で用いられている OMDS とブラジル、イギリスで用いられている IPEC-1 との関連を検討した結果、HAM 患者が集積している OMDS Grade 5(片手によるつたい歩き)と判定された患者は、IPEC-1 では約 50%の患者が Grade 3(常に片手の支えが必要)、約 40%の患者が Grade 4(ときどき両手の支えが必要)と複数の Grade に判定されていることを報告し、OMDS Grade 5 については複数のグレードに分ける方が望ましいと考えられた²⁵⁾。

そこで、2022 年度より、OMDS Grade 5 のう

ち、IPEC の歩行パート Grade 4 に該当する場合を OMDS Grade 5.5(ときどき両手によるつたい歩き)に細分化した mOMDS を用いて運動障害重症度の評価を開始した。OMDS Grade 5 の患者が mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類された結果、11 年間の追跡調査で運動障害重症度の悪化した割合が OMDS では 71.0%であったのに対し、mOMDS では 76.8%に増加した(表 23-1、表 23-2)。

さらに、mOMDS Grade が 1 年以内および 2 年以内に悪化した割合について、追加で確認を行った結果、1 年目調査時点の mOMDS Grade 1~12 の者で 1 年以内に悪化した割合は 16.5%であったのに対し、2 年以内に悪化した割合は 30.1%と倍近く増加していた(表 23-3、表 23-4)。このうち、1 年目調査時の mOMDS Grade 4~6 の者(439 名、409 名)で 1 年以内に悪化した割合は 16.2% (範囲 : 12.1%~18.6%) であったのに対し、2 年以内に悪化割合は 31.1% (範囲: 26.7%~33.3%) であり、Grade 間での悪化割合の差は大きくなかった。このような HAM 登録患者の運動障害重症度の悪化に関する基礎的なデータは、今後の HAM の運動障害に対する治験の実施計画を策定する上で重要なデータといえる。

これまでに HAM 登録患者において、1 年目調査時点の OMDS Grade 4~6 の者(183 名)で 2 年後の OMDS Grade が悪化した割合は、23.5%であり、OMDS Grade 4 では 20.0%、Grade 5 では 16.3%、Grade 6 では 37.5%であり、Grade 5 の悪化割合が低かった²⁶⁾。しかし、HAM 登録患者のうち、OMDS Grade 4~6 の者(229 名)で 1 年後の OMDS Grade が悪化した割合は 14.4%であり、OMDS Grade 4 では 14.3%、Grade 5 では 12.3%、Grade 6 では 19.0%であった²⁷⁾。1 年間の観察では本研究における mOMDS Grade 4~6 の悪化割合と大きな差は認められなかった。さらに、OMDS Grade 4~6 の者(96 名)で 4 年後の OMDS Grade が悪化した割合は 32.3%であり、

OMDS Grade 4 では 26.1%、Grade 5 では 27.3%、Grade 6 では 44.8% であった²⁷⁾。OMDS Grade 4 の 4 年後の悪化割合は、本研究での mOMDS Grade 4 の 2 年以内の悪化割合と同程度であったが、OMDS Grade 5 の 4 年後の悪化割合は mOMDS Grade 5 の 2 年以内の悪化割合よりも低かった。これらの結果は直接比較することはできないものの、mOMDS では Grade 4~6 の悪化割合を OMDS よりも短い 2 年間で評価できる可能性が期待できる。このように mOMDS Grade を用いて、OMDS Grade 5 の患者を mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類して評価することにより、OMDS よりも運動障害重症度の悪化を鋭敏に捉えやすくなることで、運動障害に対する治療やリハビリテーションの効果評価にも有効である可能性が示唆された。

今後、mOMDS Grade 5.5 の患者の臨床的特徴や自然経過、ADL、健康関連 QOL、さらには HAM の疾患活動度に関するバイオマーカーについて解析して明らかにしていくことにより、HAM の mOMDS Grade 5.5 をアウトカムにして運動障害の進行抑制を目的とした新たな治験を実施しやすい環境が整うことが期待される。

(D) HAM 患者における健康関連 QOL

包括的健康関連 QOL 尺度のうち、効用値が算出できるインデックス型尺度として SF-36 から算出できる SF-6D⁷⁾、EQ-5D は疾患を問わず活用できることから、国際的に汎用されている。

これまで本研究の HAM 登録患者について、運動障害、排尿障害、下肢の感覺障害などの主症状による QOL への影響を身体的側面だけでなく、精神的側面、社会/役割的側面からも評価することを目的として、SF-36 を使用し、1 年目、4 年目、7 年目、10 年目に下位尺度のスコアおよび SF-6D を調査してきた。その結果、HAM 登録患者全体の 1 年目の SF-6D スコア（平均±SD）は、0.563±0.093 であり（表 48）、

日本人の一般人口の SF-6D の標準値（60 歳代の女性で 0.658 ± 0.112 ）²⁸⁾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 ）²⁹⁾、パーキンソン病（ 0.62 ± 0.01 ）³⁰⁾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 45）。

これまでに HAM 登録患者において、すべての主症状が SF-6D スコアの低下に有意に影響していることを明らかにした³¹⁾。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認められた³¹⁾。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。

一方、EQ-5D は、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎこみの 5 つの領域について回答することで効用値を求めることができ、SF-6D よりも簡便に測定できることから、医療分野の費用効用分析等で広範に用いられている。日本では、5 つの領域について 5 つのレベルで回答する EQ-5D-5L⁸⁾が開発されている。そこで、従来の HAM 患者登録システム「HAM ねっと」から「新 HAM ねっと」に移行する際に、難病プラットフォームの標準入力システムに導入され、難病で横断的に健康関連 QOL を評価可能である EQ-5D-5L スコアについて、今後の HAM の新規治療法の開発や進行抑制のための介入研究に資

することを目的として、2022 年度から調査を開始した。

EQ-5D-5L 調査 1 年目における対象者は 484 名であり、年齢(平均 \pm SD)は 67.2 ± 10.8 歳、OMDS Grade(平均 \pm SD)は 6.0 ± 2.4 、mOMDS Grade(平均 \pm SD)は 6.0 ± 2.3 の EQ-5D-5L スコア(平均 \pm SD)は 0.499 ± 0.217 であった(表 50、51)。日本人の一般人口の EQ-5D-5L スコアは、女性の方が男性よりも低く、年齢とともに低下し、60 歳代の女性で 0.899 ± 0.105 、70 歳以上の女性で 0.828 ± 0.202 であり、EQ-5D-5L の一般人口における疾病/症状の最小重要差(minimal important difference:MID)の推定値は $0.05\sim0.1$ であった²⁸⁾。疾患別にみると、脳卒中患者の EQ-5D-5L スコアは 0.52 ± 0.26 ³²⁾と低いことが報告されている。また、関節リウマチ患者のうち、SDAI(simplified disease activity index)の寛解基準に達していないかった患者の EQ-5D-5L スコア(中央値(四分位範囲))は $0.78(0.69\sim0.90)$ であったのに対し、寛解基準に達していた患者の EQ-5D-5L スコアは $1.00(0.87\sim1.00)$ であったことが報告されている³³⁾。本研究から、HAM 患者の EQ-5D-5L スコアは一般人口と比べて約 0.5 と大きく低下していることが示された。

本研究の HAM 患者(485 例)では、EQ-5D-5L の 5 つの領域について、何らかの影響がある割合が高かった順に、移動の程度(92.2%)、痛み/不快感(87.2%)、ふだんの活動(86.8%)、身の回りの管理(70.5%)、不安/ふさぎ込み(69.2%)であった(図 21)。さらに、移動の程度について、「歩き回るのにかなりの問題がある」または「歩き回ることができない」と回答した者が 50%以上を占めていた。HAM 患者における EQ-5D-5L スコアの低下には 5 つの領域の健康状態のうち、とくに移動の程度、痛み/不快感、ふだんの活動が大きく影響していることが示唆された。この結果は、HAM 患者の SF-36 の下位尺度において、PF の得点が著しく低く、BP、RP の得点が低い結果と矛盾しなかった(表

45)。

これまでにブラジルとイギリスの HAM 患者 79 例(年齢(中央値)59 歳、OMDS Grade(中央値)7)において EQ-5D を用いた QOL 評価の結果が報告されている³⁴⁾。EQ-5D の 5 つの領域で何らかの影響がある割合が高かった順は、ブラジル(57 例、EQ-5D-3L を使用)では、移動の程度(95%)、ふだんの活動(86%)、痛み/不快感(84%)、不安/ふさぎ込み(77%)、身の回りの管理(67%)、イギリス(22 例、EQ-5D-5L)では、移動の程度(100%)、ふだんの活動(95%)、痛み/不快感(86%)、不安/ふさぎ込み(73%)、身の回りの管理(73%)であった。

これらの結果は、本研究と比較して HAM 患者の症例数が少なく、人種や社会経済状況の差異はあるものの、本研究と同様の傾向であり、HAM 患者における EQ-5D-5L スコアの低下には、移動の程度が最も大きく影響すると考えられ、HAM の主症状である運動障害重症度との関連について詳細な検討が必要である。

前述のブラジルとイギリスの HAM 患者 79 例における EQ-5D index は 0.2991 ± 0.2597 であり、運動障害重症度(OMDS)との間で有意な逆相関が認められ、杖なし歩行、片手杖歩行、両手杖歩行の患者と比較して、車椅子の患者の EQ-5D index が有意に低下していたことが報告されている³⁴⁾。

本研究では、OMDS および mOMDS の Grade 別に EQ-5D-5L スコアを解析した。その結果、OMDS、mOMDS ともに Grade 1 から Grade 7 に悪化するにつれて、EQ-5D-5L スコア(平均)は 0.854 から 0.354 に大きく低下した(表 52-1、表 52-2)。OMDS Grade 間での EQ-5D-5L スコア(平均)の低下幅は、Grade 2 と Grade 3 の間が 0.086、Grade 3 と Grade 4 の間が 0.091、Grade 4 と Grade 5 の間が 0.102、Grade 5 と Grade 6 の間が 0.066、Grade 6 と Grade 7 の間が 0.119 であり、MID の推定値($0.05\sim0.1$)と同程度であった。

これまでの研究で、OMDS の Grade 別に

SF-6D スコアを解析した結果を報告している³⁵⁾。その結果、OMDS Grade 1 と Grade 7 の SF-6D スコア(平均)は 0.673 と 0.514 であり、その差は 0.159 であった。OMDS Grade 1～Grade 13 で Grade 間の SF-6D スコア(平均)の低下幅が MID の推定値(0.05～0.1)と同程度であったのは、Grade 1 と Grade 2 の間の 0.065 だけであった。調査時期が異なるものの、OMDS Grade 間の EQ-5D-5L スコア(平均)の低下は、Grade 1 と Grade 2 の間を除き、SF-6D スコア(平均)の低下よりも大きく、Grade 2～Grade 7 では MID と同程度であったことから、EQ-5D-5L スコアは SF-6D よりも HAM 患者の運動障害重症度の悪化による QOL 低下の評価に有用であることが示唆された。

なお、OMDS と mOMDS において Grade 5～Grade 6 の間の EQ-5D-5L スコアの差をみると、OMDS Grade 5 と Grade 6 の差が 0.066 であったのに対し、mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 の差が 0.036、Grade 5.5 と Grade 6 の差が 0.046 であり、Grade 5.5 を設けることで運動障害の悪化による QOL の低下をより詳細に評価可能であると考えられた。

今後、HAM 患者の QOL 改善を目指して治療効果を評価するためには EQ-5D-5L スコア低下に対する HAM の運動障害以外の主症状の影響について詳細に解析をすることが必要である。

今回、EQ-5D-5L 調査の継続調査群で 1 年目より 2 年目の EQ-5D-5L スコアが有意に増加していた。EQ-5D-5L の 5 つの領域の健康状態の回答のうち、大きく変化したのは痛み/不快感と不安/ふさぎ込みであり、1 年目から 2 年目にかけて「痛みや不快感はない」と回答した割合は 10.3% から 20.5% に増え、「不安でもふさぎ込んでもいない」の回答割合が 30.1% から 52.4% に増加していた。この変化の要因は明らかではないが、SF-36 から算出する SF-6D では過去 1 か月間の状態を評価しているのに対

し、EQ-5D-5L では回答した日の健康状態を評価している。また、これまでに EQ-5D-5L の 5 つの領域の再テスト信頼性について、痛み/不快感で低く、移動の程度で高い傾向が確認されている³⁶⁾。今後、HAM 登録患者での一時的な変化であるのか調査を継続するとともに、疼痛や精神的健康に関する他の項目を含めた検討が必要である。

E. 結論

本研究では、我々が構築した HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を難病プラットフォームに連携し、バイオレポジトリの情報と統合して再整備した「新 HAM ねっと」の登録患者について、11 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 33.6 歳であったのに対し、1990 年代では 43.9 歳、2000 年代では 51.5 歳、2010 年代では 56.9 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つたことから、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 13.7 年、1990 年代では平均 8.9 年であったのに対し、2000 年代では平均 5.2 年、2010 年代では平均 2.5 年、2020 年代は平均 1.0 年であり、有意に短縮していた。これまでの全国 HAM 患者会の活動や HAM の指定難病の認定、HTLV-1 総合対策などの国の対策に加え、HAM 患者レジストリの展開による全国レベルの HAM 診療ネットワーク形成の推進が診断ラグの短縮に影響していると考えられた。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、1990 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 診療ガイドライン等を通じた 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 3.05 であり男性の SMR は 2.45、女性の SMR は 3.51 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つた。観察期間中に 9 名が ATL による死亡と認められ、死因として肺炎の 12 名、誤嚥性肺炎の 10 名に次いで多かった。また、観察期間中の ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.96 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つた。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 患者の運動障害重症度について、OMDS と IPEC-1 の歩行パートの整合性を図るため、OMDS Grade 5 のうち、IPEC-1 の歩行パート Grade 4 に該当する場合を OMDS Grade 5.5 に細分化した mOMDS を用いて評価を行い、OMDS と比較した。その結果、mOMDS は、OMDS よりも運動障害重症度の悪化を鋭敏に捉えやすくなることが判明し、mOMDS Grade 4~6 の各 Grade において 2 年以内に mOMDS の Grade が悪化する割合は約 3 割であった。mOMDS の Grade の悪化割合をアウトカムとした運動障害に対する治療やリハビリテーションの効果評価が有効である可能性が示唆された。

HAM 患者の包括的健康関連 QOL について、従来実施していた SF-36 とその効用値 SF-6D に加えて、新たに EQ-5D-5L スコアについて評価した結果、EQ-5D-5L 調査 1 年目における HAM 患者全体の EQ-5D-5L スコア(平均±SD)は 0.499 ± 0.217 であり、日本人の一般人口と比較して MID の推定値(0.05-0.1)以上に大きく低下していることが明らかとなつた。また、HAM 患者の EQ-5D-5L スコアの低下には、5 つの領域のうち、移動の程度が最も影響し、その他、ふだんの活動、痛み/不快感も大きく影響していることが示された。OMDS Grade

間の EQ-5D-5L スコア(平均)の低下は、Grade 2~Grade 7 では MID と同程度であつたことから、HAM 患者の運動障害重症度の悪化による QOL 低下の評価に有用であることが示唆された。今後、HAM 患者の QOL 改善を目指す上で、EQ-5D-5L スコアを HAM の新規治療法の開発や進行抑制のための介入研究の評価に活用できるよう、HAM の主症状や ADL が QOL に及ぼす影響について、詳細な解析が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ko R, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanabe K, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Nakashima M, Horibe E, Shimizu T, Sato T, Yamano Y. Performance evaluation of CXCL10 ELISA "cosmic" kit to measure CXCL10 in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-1-associated myelopathy. Clin Exp Neuroimmunol, 2024 in press. doi: 10.1111/cen.12822.

2. 学会発表

[国際学会]

該当なし

[国内学会]

佐藤知雄、高梨世子、高橋克典、國友康夫、田辺健一郎、八木下尚子、新谷奈津美、中島誠、堀部恵梨佳、清水高弘、山野嘉久. HAM 患者 髄液における CXCL10 ELISA キットの性能評価. 厚生労働省難治性疾患政策研究班・AMED 難治性疾患実用化研究班 令和 6 年度 合同班会議, 2025 年 1 月 10 日, ステーションコンファレンス東京, 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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

H. 引用文献

- 1) Schmidt F et al. Development and validation of a neurological disability scale for patients with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): The IPEC-1 scale. *Neurology* 78(1 Suppl): P03.258, 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) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Brazier J et al. Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. *J Clin Epidemiol* 62: 1323-1331, 2009.
- 8) 池田俊也ら. 日本語版 EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開発. *保健医療科学*. 64 (1) : p.47-55, 2015.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Sato T et al. Proposal of classification criteria for HTLV-1-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis disease activity. Front Microbiol. 9: 1651, 2018.
- 16) 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.Nagasaki 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.
- 17) 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.
- 18) Nagasaki 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 infection and ATL in Japan. Front Microbiol 11: 1124, 2020.
- 24) Coler-Reilly ALG et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). Orphanet J Rare Dis 11: 69, 2016.
- 25) HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 平成 28 年度分担研究報告書, 2017.
- 26) HAM の革新的な医薬品等の開発促進に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患実用化研究事業) 平成 26 年度委託業務成果報告書, 2015.

- 27) Tsutsumi S et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 14: 227, 2019.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) Izumi R et al. Comparison of three utility measures in stroke patients using item response theory analysis. *Niigata J Health and Welfare* 13:1-12, 2013.
- 33) Sakai R et al. Subjective symptoms contributing to the quality of life of rheumatoid arthritis patients with clinical remission from the IORRA database. *Mod Rheumatol* 33: 496-502, 2023.
- 34) Rosadas C et al. Health state utility values in people living with HAM/TSP: The impact of a neglected disease on the quality of life. *PLOS Negl Trop Dis* 14: e0008761, 2020.
- 35) HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究. 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) 令和元年度分担研究報告書, 2020.
- 36) Feng YS et al. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Qual Life Res* 30: 647-673, 2021.