

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
総合分担研究報告書

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

研究分担者 氏名 : 高田礼子  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室  
職名 : 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  
役職 : 准教授

研究協力者 氏名 : 八木下尚子  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
役職 : 講師

研究協力者 氏名 : 本橋隆子  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室  
役職 : 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（本研究班としては最後の 3 年間）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、 $45.9 \pm 15.2$  歳であったが、発症年別にみると 1980 年代の発症年齢は  $33.6 \pm 8.9$  歳であったのに対し、1990 年代は  $43.9 \pm 12.1$  歳、2000 年代は  $51.5 \pm 12.4$  歳、2010 年代は  $56.9 \pm 11.1$  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つた。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。

本研究は初年度のみ、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。その結果、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。

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（本研究班としては最後の3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な体制を整えた。

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

本人の自由意思で参加を希望する患者には、「HAM ねっと事務局」より、当該研究の目的、内容について記載された説明文書、同意文書および HAM の診断時期等を確認する登録票等の登録書類一式を郵送した。その後、書面での同意が得られ、かつ HAM と診断された患者であることを書類で確認できた者を被験者として登録し、看護師および CRC (clinical research coordinator)による電話での聞き取り調査を実施した。登録及び聞き取り調査は 2012 年 3 月 1 日から継続して行っており、1 回目の聞き取り調査終了後、1 年を経過した対象者に対しては、随時 2 回目の調査を行い、そのさらに 1 年後毎に 3 回目から 12 回目まで調査を行った（本研究班としては 10 回目から 12 回目）。

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）<sup>1)</sup>
- D) 納の運動障害重症度（OMDS）：0～13、高いほど運動障害度が高い<sup>2)</sup>（2024 年度 **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（2024 年度 **表 18-2**）。なお、OMDS（mOMDS）の経年変化を評価する際は Grade 1 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)<sup>3)</sup>：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)<sup>4)</sup>：軽症 0～7 点、中等症 8～19 点、重症 20～35 点。
- H) HAM 排尿障害症状スコア (HAM-BDSS)：HAM 患者の排尿障害症状の程度を評価するスコアとして、既存指標の排尿障害 8 項目を用いて新規に開発した<sup>5)</sup>。I-PSS から 6 項目、OABSS から 2 項目の計 8 項目を採用し、その合計得点を算出した。使用した項目は表に示す通り、蓄尿症状と排尿症状（各 4 項目）から成る（2024 年度\_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-BDSG)：HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、無治療かつ下部尿路症状がなく、HAM-BDSS が軽症である場合を Grade 0、無治療かつ下部尿路症状がなくかつ HAM-BDSS が中等症・重症である、もしくは下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている場合を Grade I、間欠的導尿を行っていて自排尿がある場合を Grade II a、間欠的導尿を行っていて自排尿がない場合を Grade II b、尿道留置カテーテルを使用している場合（尿道留置カテーテルに関連する合併症等により使用を中止した場合を含む。応急処置、全身管理のための一時的使用は除く）を Grade III と定義した（2024 年度\_図 13）<sup>5)</sup>。HAM 患者から聞き取った排尿障害の治療状況等をもとに Grade 分類を行った。
- J) HAQ（関節リウマチの生活機能評価、Health Assessment Questionnaire、HAQ-DI (Disability Index) は、8 項目（着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他）に分類された 20 設問に 0～3 点で回答し、各項目の中の最高点を求め、その平均点を算出した。点数が高いほど身体機能障害が重症となる<sup>6)</sup>
- 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（2024 年度\_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<sup>7)</sup>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<sup>8)</sup>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 mOMDS (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」<sup>9)</sup>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）<sup>10)</sup>、N-QOL（夜間頻尿QOL質問票）<sup>11)</sup>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。本研究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①

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（2024年度\_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つ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。

### 分析対象②（2022 年度のみの実施）

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、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（2022 年度のみの実施）

名義尺度の独立性の検定には  $\chi^2$  乗検定と Fisher の正確確率検定を行い、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、 $\chi^2$  乗検定と Fisher の正確確率検定、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（本項目の図表は 2024 年度分担研究報告書の図表参照）

#### (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<sup>12)</sup>ことから、全国 HAM 患者約 5 人に 1 人という非常に多くの HAM 患者が「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）、脾臓癌（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 ( $\pm 10.9$ ) 歳であった。平均発症年齢は 45.9 ( $\pm 15.2$ ) 歳、発症から診断までに平均で 8.2 ( $\pm 9.3$ ) 年が経過していた。平均罹病期間は 16.5 ( $\pm 12.1$ ) 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  $\pm$  SD) は 26.9  $\pm$  7.9 歳、1980 年代は 33.6  $\pm$  8.9 歳、1990 年代は 43.9  $\pm$  12.1 歳、2000 年代は 51.5  $\pm$  12.4 歳、2010 年代は 56.9  $\pm$  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)

既往歴では帯状疱疹 (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 : 1.87-4.40) 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に減少傾向にある一方、Grade 6 以上では患者が経年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 Grade 1～12 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 每に2年以内に mOMDS の Grade の悪化した割合を表 23-4 に示した。mOMDS Grade 1～12 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った。

(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～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指標それぞれについて、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指標それぞれについて、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指標それぞれについて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

#### (K) 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%）、変化無し22名（34.4%）、悪化40名（62.5%）、未治療群で改善0名（0.0%）、変化無し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%)、変化無し 13 名 (20.3%)、悪化 49 名 (76.6%)、未治療群で改善 0 名 (0.0%)、変化無し 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 ( $p=0.009$ )。足のしび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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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 ( $\pm 0.093$ )、4 年目 0.569 ( $\pm 0.096$ )、7 年目 0.558 ( $\pm 0.084$ )、10 年目 0.554 ( $\pm 0.094$ ) 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 ( $\pm 10.8$ ) 歳、OMDS Grade の平均は 6.0 ( $\pm 2.4$ )、mOMDS Grade の平均は 6.0 ( $\pm 2.3$ ) であり、EQ-5D-5L スコアの平均は 0.499 ( $\pm 0.217$ ) 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ない」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 ( $\pm 21.6$ ) 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 ( $\pm 2.3$ )、6.1 ( $\pm 2.4$ )であり、mOMDS Gradeの平均値はそれぞれ6.0 ( $\pm 2.3$ )、6.2 ( $\pm 2.3$ )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 ( $\pm 0.209$ )、0.549 ( $\pm 0.215$ )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も、「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. 研究結果②:分析対象②の結果(2022年度のみの実施、本項目の図表は2022年度分担研究報告書の図表参照)

(AA) 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）。

(AB) 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）。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）。

#### (AC) 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。

#### (AD) 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OMDS5とOMDS6の群間で有意な差がみられたが、OMDS0-4とOMDS5、OMDS6とOMDS7-13の群間に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、OMDS0-4の者の39.2%、OMDS5の者の55.6%、OMDS6の者の72.3%、OMDS7~13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、OMDS6とOMDS7-13では有意に多かった（p<0.001、表II-14、n=452）。

また、OMDS5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。OMDS5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。OMDS6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): $73.1\pm4.4$ 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): $60.1\pm10.6$ 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、変わらなかつた者は変化なし、減ったものは悪化が有意に多かつた( $p<0.001$ 、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つたが、OMDS 7-13では活動量が増えた者はOMDSが改善、変わらなかつた者

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と有意に多かった ( $p<0.001$ 、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)。

#### (AE) 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と回答した割合は 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)。

#### (AF) 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)。

#### (AG) 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と有意に多かった ( $p=0.038$ 、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）。

#### (AH) 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 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 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

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。

以下、(A)～(D) の図表は 2024 年度分担研究報告書の図表を参照されたい。

### (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±SD）は  $45.9 \pm 15.2$  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±SD）は  $53 \pm 13.1$  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  $52.1 \pm 13.5$  歳、2001 年～2010 年に発症した患者（25 名）の発症年齢は  $57.7 \pm 9.6$  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<sup>13)</sup>。

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  $33.6 \pm 8.9$  歳であったのに対し、1990 年代は  $43.9 \pm 12.1$  歳、2000 年代は  $51.5 \pm 12.4$  歳、2010 年代は  $56.9 \pm 11.1$  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 キヤ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<sup>14)</sup>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±SD）は、 $8.2 \pm 9.3$  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±SD）は  $4.9 \pm 3.2$  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  $5.1 \pm 3.1$  年、2001 年～2010 年に発症した患者の診断までの年数は  $4.2 \pm 3.5$  年であり、有意差は認められなかった<sup>13)</sup>。

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 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、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 (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<sup>15)</sup>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<sup>16-18)</sup>と同様に、HAM 患者の死因として ATL や肺炎は重要であると考えられた。

そこで、HAM 登録患者の ATL の発症について 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)<sup>19-21)</sup> 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 以外の悪性腫瘍として、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<sup>22)</sup>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<sup>23)</sup>。

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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。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つた。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<sup>27)</sup>。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つた。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 の疾患活動度に関連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-6D<sup>7)</sup>、EQ-5D は疾患を問わずに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）<sup>28)</sup>と比較して低く、他の神経疾患である多発性硬化症（0.62±0.015）<sup>29)</sup>、パーキンソン病（0.62±0.01）<sup>30)</sup>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<sup>31)</sup>。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<sup>31)</sup>。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-5L<sup>8)</sup>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±SD）は 67.2±10.8 歳、OMDS Grade（平均±SD）は 6.0±2.4、mOMDS Grade（平均±SD）は 6.0±2.3 の EQ-5D-5L スコア（平均±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 0.05-0.1 であった<sup>28)</sup>。疾患別にみると、脳卒中患者の EQ-5D-5L スコアは 0.52±0.26<sup>32)</sup> 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（0.69-0.90）であつ

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（0.87-1.00）であったことが報告されている<sup>33)</sup>。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）<sup>7)</sup>において EQ-5D を用いた QOL 評価の結果が報告されている<sup>34)</sup>。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  $0.2991 \pm 0.2597$  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<sup>34)</sup>。

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（0.05～0.1）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<sup>35)</sup>。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<sup>36)</sup>。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) HAM 患者における運動療法・リハビリデーション、自主トレーニングの実態（2022 年度のみ実施、以下、本項目の図表は 2022 年度分担研究報告書の図表を参照）

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<sup>37-39</sup>、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つたが、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っていない者では、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、要介護認定者と同等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つたが、歩行練習は、OMDS 6、7で行われている割合が有意に高かつた（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が変化なかつた割合、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ィ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、自宅で可能でかつ効果的な自主トレーニングを日常的に取り入れることが HAM の運動障害の進行を防ぐ上でも望ましい。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、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った。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  $0.499 \pm 0.217$  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 に及ぼす影響について、詳細な解析が求められる。

また、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. 総括報告書

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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.

八木下尚子, 山野嘉久. Human T-cell leukemia virus type I 関連脊髄症患者レジストリ「HAM ねっと」. 神經治療学, 40(1):28-31. 2023 年 4 月

山野嘉久. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を用いたデータベース研究. 保険医療科学, 72(4):317-326. 2023 年 10 月

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]

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.

山野嘉久. HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂. HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, オンライン開催, 2024 年 2 月.

山野嘉久. HAM の病態から臨床まで. 第 9 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 京都, 2023 年 11 月.

山野嘉久. 難病領域におけるレジストリ活用の動向 ~難病プラットフォームについて~. 第 41 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2023 年 11 月.

山野嘉久. HAM の研究から見えてきた新たな神経感染症の未来. 第 27 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 横浜, 2023 年 10 月.

山野嘉久. 「HAM 研究の基礎から臨床まで From Basic Research to Clinical Aspects of HAM Studies」. 第 64 回日本神経病理学会総会学術研究会/第 66 回日本神経化学会大会合同大会, 神戸, 2023 年 7 月.

山口泉, 八木下尚子, 古澤嘉彦, 丹澤和雅, 長崎正朗, 山野嘉久, 松田文彦. 難病レジストリ研究の運用構築支援とデータシェアリング推進(難病プラットフォーム活動報告). 第 27 回日本医療情報学会春季学術大会, 沖縄, 2023 年 6 月.

山野嘉久. HAM に対する疾患レジストリーを活用した創薬の推進. 第 65 回日本小児神経学会学術集会, 岡山, 2023 年 5 月.

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.

#### 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) 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) 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.
  - 10) 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.
  - 11) 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.
  - 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. 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.
  - 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) 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.
- 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.
- 37) 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.
- 38) Facchinetto LD et al., Home-based exercise program in TSP/HAM individuals: a feasibility and effectiveness study. Arq Neuro-Psiquiatr 75: 221-227, 2017.
- 39) 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.