

HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン

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

2025

監修 日本神経学会

編集 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン作成委員会



SOCIETAS
NEUROLOGICA
JAPONICA
Founded in 1960

監修

日本神経学会

[協力機関]

日本神経治療学会

日本神経免疫学会

日本神経感染症学会

日本 HTLV-1 学会

日本リウマチ学会

日本移植学会

厚生労働省「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」研究班 (JPMH22FC1013)

統括

日本神経学会ガイドライン統括委員会

編集

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン作成委員会

委員長

佐藤 知雄 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

委員

梅北 邦彦 宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野
片山 修一 全国 HAM 患者友の会「アトムの会」
鴨居 功樹 東京科学大学大学院医歯学総合研究科眼科学分野
久保田龍二 鹿児島大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター神経免疫学分野
佐々木信幸 聖マリアンナ医科大学リハビリテーション医学講座
佐藤 克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野 (神経内科学専攻)
佐藤 賢文 熊本大学ヒトレトロウイルス学共同研究センターゲノミクス・トランスクリプトミクス学分野
菅付加代子 NPO 法人スマイルリボン
竹之内徳博 関西医科大学微生物学講座
永井 将弘 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理神経内科
中島 孝 国立病院機構新潟病院脳神経内科
中村 英樹 日本大学医学部内科学系血液膠原病内科学分野
野坂 生郷 熊本大学病院血液内科
松浦 英治 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座脳神経内科・老年病学
松尾 朋博 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学
松崎 敏男 医療法人三州会大勝病院脳神経内科
山内 淳司 ユタ大学医学部腎臓高血圧内科学

ガイドライン作成協力者

石原 聡	琉球大学病院循環器・腎臓・神経内科（第三内科）
笠井 高士	京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学
田辺健一郎	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
渡嘉敷 崇	国立病院機構沖縄病院脳神経内科
中島 誠	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
新野 正明	国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
原 誠	日本大学医学部内科学系神経内科学分野
船本 桂子	NPO 法人スマイルリボン
松下 拓也	高知大学医学部脳神経内科学
村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
森尾 裕志	湘南医療大学保健医療学部リハビリテーション学科
八木下尚子	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
渡邊 充	九州大学病院脳神経内科

システマティックレビュー委員

鷹尾 直誠	聖マリアンナ医科大学脳神経内科学
高田 礼子	聖マリアンナ医科大学予防医学

外部委員（診療ガイドライン作成方法専門家）

中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
-------	------------------------------

評価・調整委員

青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
磯部 紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
橋詰 淳	名古屋大学大学院医学系研究科臨床研究教育学
福井 翔一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学
湯沢 賢治	社会医療法人財団古宿会小美玉市医療センター

パネル会議パネリスト

石原 聡	琉球大学病院循環器・腎臓・神経内科（第三内科）
梅北 邦彦	宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野
笠井 高士	京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経内科学
片山 修一	全国HAM患者友の会「アトムの会」
鴨居 功樹	東京科学大学大学院医歯学総合研究科眼科学分野
久保田龍二	鹿児島大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター神経免疫学分野
佐々木信幸	聖マリアンナ医科大学リハビリテーション医学講座
佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（神経内科学専攻）
菅付加代子	NPO 法人スマイルリボン

竹之内徳博	関西医科大学微生物学講座
田辺健一郎	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
永井 将弘	愛媛大学医学部附属病院臨床薬理神経内科
中島 誠	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
新野 正明	国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
野坂 生郷	熊本大学病院血液内科
原 誠	日本大学医学部内科学系神経内科学分野
松浦 英治	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座脳神経内科・老年病学
松尾 朋博	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学
松下 拓也	高知大学医学部脳神経内科学
村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
森尾 裕志	湘南医療大学保健医療学部リハビリテーション学科
渡邊 充	九州大学病院脳神経内科

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することが決定され、2002年に「慢性頭痛」「パーキンソン病」「てんかん」「筋萎縮性側索硬化症」「痴呆性疾患」「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

その後、日本神経学会では「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会で改訂を行うことを決定し、さらにそれ以降も関連学会と協力してガイドラインごとに作成委員会を設置して順次改訂や新規作成に取り組んできました。現在では18のガイドラインを出版本やホームページで公表しています。ガイドラインは、当初「治療ガイドライン」として作成されていましたが、2010年に改訂版として公表した「てんかん」「認知症疾患」「多発性硬化症」「パーキンソン病」のガイドラインからは、検査・診断を含めた「診療ガイドライン」として作成・公表されるようになりました。

HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) に関するガイドラインとしては、根拠に基づく医療 (evidence-based medicine : EBM) の考え方に基づいたQ&A方式 (質問と回答形式) を取り入れ、日本神経学会の監修のもと、「HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン2019」が作成され公表されました。

今回のガイドラインは、2019年版の改訂版で、日本神経学会監修のもと、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、日本HTLV-1学会、日本リウマチ学会、日本移植学会および厚生労働省「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」研究班 (研究代表者：山野嘉久) の協力によりガイドライン作成委員会を構成し、作業を進めて、「HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン2025」として公表するにいたったものです。

HTLV-1関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン作成委員会の委員長、委員、ガイドライン作成協力者、システマティックレビュー委員、外部委員、評価・調整委員は毎年日本神経学会代表理事に利益相反自己申告書を提出し、日本神経学会利益相反委員会がこれを審査し重大な利益相反が生じないようにマネジメントを行うとともに、その申告状況については本ガイドライン内で公表しています。

本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療 (EBM) の考え方に従い、日本医療機能評価機構による「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0」に準拠して作成されました。

診療ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです。個々の患者さんの診療はすべての臨床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません。診療ガイドラインはすべての患者に適応される

性質のものではなく、患者さんの状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考にされるために作成されたものです。

HAM の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要となります。本ガイドラインを各関係学会の皆様にご利用いただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はよりよいものになっていきます。本ガイドラインが、皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2025 年 9 月

日本神経学会 代表理事 **西山 和利**
日本神経学会ガイドライン統括委員会 委員長 **小野寺 理**

序

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) は、指定難病であり、希少疾患である。そのため、神経内科専門医であっても診療経験が乏しいことが多い。2019 年、全国的な HAM の診療の質向上を図るために、厚生労働省「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」研究班 (代表：山野嘉久) が、「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」(以下、2019 年版) を発刊した。それから 6 年が経過し、その間に HAM 患者を対象としたステロイド治療のランダム化比較試験の結果報告や、HAM における HTLV-1 感染細胞のクローナリティの重要性に関する報告など、新たなエビデンスが蓄積された。また、「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (第 2 版)」や「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」などの関連するマニュアルや診療ガイドラインの整備も進んだ。さらに、抗 HTLV-1 抗体検査である PA 法の終売など、HAM の診療を取り巻く様々な環境の変化が生じた。そうした変化を受けて、今回の改訂版を作成することになった。

「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2025」(以下、2025 年版) は、日本神経学会監修のもと、厚生労働省「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」研究班 (代表：山野嘉久) と関連・協力学会のご協力により、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン作成委員会の活動により作成された。

今回の改訂の主なポイントは以下のとおりである。

- 1) ステロイドパルス療法に関する推奨文の提示：2019 年版作成時点でエビデンスの不足により提示できなかった推奨文が追加された (第 2 章 CQ2 参照)。
- 2) HAM 診断アルゴリズムの改訂：抗 HTLV-1 抗体検査 PA 法 4 倍に代わる HAM の診断の目安となる陽性基準が提示された。
- 3) HAM 治療アルゴリズムの改訂と Q&A の追加：治療後など必要に応じた疾患活動性の再評価、ATL を含め HAM に合併しやすい疾患のスクリーニングの定期的な実施、HAM の妊娠・出産など、いくつかの新しい内容が追加された。
- 4) 共有意思決定をテーマとした第 4 章の新設：患者本人の意思を考慮せず治療方針が決定された事例が共有され、患者と医療者の対等な関係性や、ともに治療方針を決定していくプロセス、いわゆる患者と医療者の共有意思決定 (shared decision making : SDM) が必ずしも実行されていないのではないかとの議論を経て、章の新設にいたった。

これら HAM の診療に関することはもちろん、HTLV-1 陽性関節リウマチおよび HTLV-1 陽性臓器移植に関する診療の対応についても加筆修正された。

今後、厚生労働省研究班と HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の活動を通じて、本改訂版の普及・導入・評価をさらに進めることが重要であろう。これにより、全国的な HAM の診療のさらなる質の向上が期待される。また、AMED 研究班による新規エビデンスの創出により、HAM の治療薬開発が進み、本書改訂の必要に迫られる状況になることを期待したい。最後に、

本ガイドラインの作成にあたって多大なご協力をいただいたガイドライン作成委員会の構成員の皆様ならびに日本神経学会，関連・協力学会関係者の皆様に心からの謝意を表したい。

2025年9月

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン作成委員会 委員長
佐藤 知雄

本診療ガイドラインの基本理念および概要

目的

本診療ガイドラインは、HAM や HTLV-1 陽性患者の診療において、患者の身体機能の長期予後ならびに生命予後を改善させるために、適切な臨床上的判断を行うための情報や推奨を提供することを目的としている。本診療ガイドラインでは、現時点で利用可能なエビデンスに基づき、患者の価値観にも配慮したうえで推奨を提供するように努めた。

利用者

本診療ガイドラインの利用者は、主に HAM や HTLV-1 陽性患者の診療に従事する専門医を想定したが、総合診療医、家庭医、一般医、他領域専門医などの非専門医や、看護師、薬剤師、理学療法士、検査技師などの医療従事者、ならびに患者やその家族も利用できるように配慮した。

対象者

HAM 患者、HTLV-1 陽性の関節リウマチ患者、HTLV-1 陽性の臓器移植候補者（ドナーおよびレシピエント）を対象とした。HAM 患者のみ成人を対象とし、HTLV-1 陽性の関節リウマチ患者および臓器移植候補者の年齢は問わない。なお、性別・臨床状況・除外基準などは設定していない。

治療目標

身体機能の長期予後の改善ならびに生命予後の改善を目指す。

治療方針

- 身体機能障害をできるだけ速やかに改善し、改善した状態を長期間維持する。
- 合併症の適切な管理によって生活の質（quality of life：QOL）の改善に努める。
- 薬剤の適正使用により有害事象の発現を予防あるいは低減し、生じた場合は適切に対応する。
- 治療法の選択には患者と情報を共有し、共有意思決定（shared decision making：SDM）を行う。

作成方針

本診療ガイドラインの作成方針として、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業（Minds）の「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」に準拠することをガイドライン作成委員会にて合意した。

内容

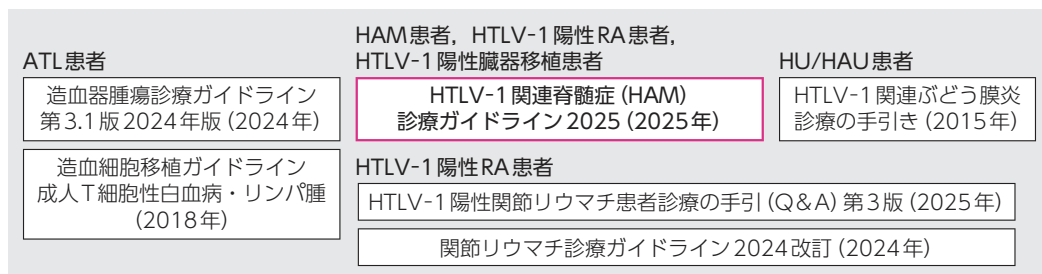
本診療ガイドラインは4章から構成されている。第1章には、HAM 患者および HTLV-1 陽

性患者を診療するうえでの基本情報を掲載した。第2章には、成人HAM患者の薬物療法に関するクリニカルクエスチョン（clinical question：CQ）について、システマティックレビューとパネル会議を経て決定した推奨文を掲載した。文献検索式などシステマティックレビューおよび推奨文作成に要した詳しい資料は日本神経学会のWebサイト上に掲載した。第3章には、エビデンスが不十分で推奨が作成できないが、重要な臨床課題をQ&A形式で解説した。第4章には、患者と医療者の共有意思決定（SDM）に関する内容を掲載した。エビデンスが不十分で推奨を提示できない重要臨床課題が多くあったが、基本情報やQ&Aを掲載することで、診療現場の支援となるように努めた。

本診療ガイドラインの位置づけ

本診療ガイドラインは、作成時点に存在したHTLV-1関連疾患・その他およびHTLV-1キャリアなどを対象とした複数のガイドライン、マニュアル、手引きなどとの整合性に注意して作成された（図1参照）。

HTLV-1 関連疾患・その他



HTLV-1 キャリア



図1 本診療ガイドラインの位置づけ

取り扱う臨床上の課題

本診療ガイドラインでは、成人HAM患者に対する薬物療法の以下の4つのCQに対してシステマティックレビューを行い、推奨を提示した（第2章）。

- CQ1 成人HAM患者において、ステロイド内服治療は推奨されるか
- CQ2 成人HAM患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか
- CQ3 成人HAM患者において、インターフェロンα治療は推奨されるか
- CQ4 成人HAM患者において、抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は推奨されるか

エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題は、以下の4つのテーマに分けてQ&Aとして取り上げた(第3章)。

1. HAMの診療に関するQ&A
2. HTLV-1陽性関節リウマチ(RA)患者の診療に関するQ&A
3. 臓器移植におけるHTLV-1感染への対応に関するQ&A
4. ATLのスクリーニングに関するQ&A

患者・市民参画(patient and public involvement : PPI)

「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0」において、PPIの重要性が説かれている。それによれば、診療ガイドラインの目的は、医療現場で医療利用者と医療提供者によるSDMを支援することであり、医療者からの視点だけではなく、当該疾患に罹患した経験のある人や、家族、ケア提供者、支援者(患者団体などの担当者)、一般市民の視点を反映することが求められる。本診療ガイドラインの作成にあたっては、HAM患者3名が意見交換会やパネル会議を通して、アウトカムの重要性評価や推奨決定のパネル会議に参画した。また、本診療ガイドラインは共有意思決定をテーマとした第4章を新設し、上記3名の方に「患者から医療者へ望むこと」というタイトルで原稿を執筆いただいた。

透明性の確保

本診療ガイドラインの作成にあたり、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームの構成員が、原則として独立してそれぞれの作業を進めることで、作成過程の透明性を確保した。また、推奨決定の過程をガイドライン本文中に記載した。

資金

本診療ガイドラインは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)「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」(JPMH22FC1013)の資金により作成され、ほかの組織・団体・企業からの資金提供は一切受けていない。本ガイドライン作成委員会の構成員に日当などは支払われていない。

利益相反(conflict of interest : COI)

本診療ガイドライン作成委員会のすべての構成員は、経済的COIについて、日本神経学会へCOI自己申告書を提出した。日本神経学会では、日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスの改正に伴い、2024年7月、日本神経学会理事会において、COI規程、診療ガイドライン規程、ガイドライン作成指針を改正する方針を決定し、同年11月に改正した。改正後の厳格なCOI管理にあわせて、COI自己申告額が参加資格基準を超えたものはガイドライン作成委員会の委員長・委員を担当できないため、作成委員会の構成員の見直しを行った。参加資格基準は以下のとおりである。(https://neurology-jp.org/gaiyo/kaisoku.html)

参加資格基準

申告項目	委員長 申告金額区分	委員等の構成員 申告金額区分
1 企業や営利団体の役員、顧問職の報酬額	①未満 100万円未満	①未満 100万円未満
2 株の保有と、その株式から得られる利益	①未満 100万円未満	①未満 100万円未満
3 企業や営利団体から特許権使用料等の報酬額	①未満 100万円未満	①未満 100万円未満
4 企業や営利団体より、会議の出席に対して支払われた日当、講演料等の報酬	②未満 100万円未満	③未満 200万円未満
5 企業や営利団体が作成するパンフレット、記事などの執筆等の原稿料	②未満 100万円未満	③未満 200万円未満
6 企業や営利団体が提供する研究費	②未満 1000万円未満	③未満 2000万円未満
7 企業や営利団体が提供する奨学（奨励）寄附金	②未満 500万円未満	③未満 1000万円未満
8 企業などが提供する寄附講座	100万円以上でない	100万円以上でない
9 その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）	②未満 20万円未満	③未満 50万円未満

注意 1：配偶者、1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者が申告する申告項目 1～3 の金額区分は①未満である。

注意 2：金額区分②を有する委員総数が委員総数の過半数を超えてはならない。

最終的に決定した作成委員会のすべての構成員における経済的 COI の具体的な状況は以下に示すとおりである。

COI 申告状況

2024 年申告分（2023 年 1 月～12 月分）、2023 年申告分（2022 年 1 月～12 月分）、2022 年申告分（2021 年 1 月～12 月分）申告内容（五十音順）

COI 申告基準

- ①顧問料：1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上
- ②株保有・利益：1 つの企業の 1 年間の利益が 100 万円以上のもの、あるいは当該株式の 5% 以上保有
- ③特許権使用料：1 つの特許使用料が年間 100 万円以上
- ④講演料：1 つの企業・団体からの講演料が年間合計 50 万円以上
- ⑤原稿料：1 つの企業・団体からの原稿料が年間合計 50 万円以上
- ⑥研究費：1 つの臨床研究（治験、共同研究、受託研究など）に対して総額年間 100 万円以上
- ⑦奨学寄附金：1 つの企業・団体から、所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間 100 万円
- ⑧寄付講座：実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた年間 100 万円以上
- ⑨旅行・贈答品等：1 つの企業・団体から受けた報酬が年間 5 万円以上

COI 申告状況の詳細

氏名	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨
佐々木信幸	-	-	-	帝人ファーマ	-	-	-	-	-
佐藤 賢文	-	-	-	-	-	KM バイオロジクス, Meiji Seika ファルマ, デンカ	-	-	-
永井 将弘	-	-	-	イーザイ, 小野薬品工業, 武田薬品工業	-	ルンドベック	-	-	-
中村 英樹	-	-	-	-	-	-	イーザイ, 中外製薬, 日本イーライリリー	-	-
松尾 朋博	-	-	-	キッセイ薬品工業, グラク ソスミスクライン, ファイ ザー	-	-	-	-	-
笠井 高士	-	-	-	-	-	環境衛生薬品	住友ファーマ	-	-
中島 誠	-	-	-	-	-	武田薬品工業	-	-	-
新野 正明	-	-	-	アレクシオンファーマ, 田 辺三菱製薬, 中外製薬, ノ バルティスファーマ, バイ オジェン・ジャパン	-	-	-	-	-
松下 拓也	-	-	-	ノバルティスファーマ	-	-	-	-	-
村井 弘之	-	-	-	アルジェニクスジャパン, アレクシオンファーマ, ユー シービージャパン	-	-	-	-	-
渡邊 充	-	-	-	バイオジェン・ジャパン	-	-	-	-	-
中山 健夫	-	-	-	小野薬品工業	-	I & H, NTT データ, 中 川調剤薬局, 阪神調剤 ホールディング	ユヤマ	-	-
青木 正志	-	-	-	第一三共, 田辺三菱製薬	-	-	-	-	-
磯部 紀子	-	-	-	アレクシオンファーマ, 田 辺三菱製薬, 中外製薬, ノ バルティスファーマ, バイ オジェン・ジャパン	-	住友ファーマ, 田辺三 菱製薬, ノバルティス ファーマ, バイオジェ ン・ジャパン	イーザイ, 中外製薬	-	-

法人表記は省略

下記の構成員については申告事項なし

委員長：佐藤知雄

委員：梅北邦彦，片山修一，鴨居功樹，久保田龍二，佐藤克也，菅付加代子，竹之内徳博，中島孝，野坂生郷，松浦英治，
松崎敏男，山内淳司

ガイドライン作成協力者：石原聡，田辺健一郎，渡嘉敷崇，原誠，船本桂子，森尾裕志，八木下尚子

システムティックレビュー委員：鷹尾直誠，高田礼子

評価・調整委員：橋詰淳，福井翔一，湯沢賢治

また，作成委員会のすべての構成員におけるシステムティックレビュー（systematic review：SR）作成・パネリストの担当状況および学術的 COI の具体的な状況を以下に示す。パネル会議のパネリストは，患者代表，神経内科医，泌尿器科専門医，眼科専門医，理学療法士，HTLV-1 の研究者など様々なステークホルダーから構成され，当該 CQ のシステムティックレビューに関与していない 22 名が参加した。22 名全員が診療ガイドライン策定参加資格基準を満たしていた。ただし，一部のメンバーは日本神経学会の COI 開示対象となる COI を有していた。COI マネジメント体制における課題があったことは，今後の改善点として留意する必要がある。

本診療ガイドラインの基本理念および概要

作成委員会のすべての構成員における SR 作成・パネリストの担当状況および学術的 COI の具体的な状況

氏名	SR 作成	パネリスト	学術的 COI (アカデミック COI)
佐藤 知雄	CQ 1～4	—	日本神経学会ガイドライン統括委員会委員 HAM 診療ガイドライン 2019 システマティックレビュー委員 HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024 システマティックレビュー委員
石原 聡	—	CQ 1～3	HAM 診療ガイドライン 2019 パネル会議パネリスト (崎間洋邦代理)
梅北 邦彦	—	CQ 1～3	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員 HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024 作成委員会委員
笠井 高士	—	CQ 1～4	なし
片山 修一	—	CQ 1～4	なし
鴨居 功樹	—	CQ 1～3	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員 HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024 作成委員会委員
久保田龍二	—	CQ 1～4	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員 HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024 作成委員会委員
佐々木信幸	—	CQ 1～4	なし
佐藤 克也	—	CQ 1～4	なし
佐藤 賢文	—	—	なし
菅付加代子	—	CQ 1～4	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員 HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024 作成委員会臨時委員
竹之内徳博	—	CQ 1～3	なし
田辺健一郎	—	CQ 1～4	なし
永井 将弘	—	CQ 1～4	Restless legs 症候群診療ガイドライン 2024 作成委員会委員
中島 孝	—	—	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員
中村 英樹	—	—	シェーグレン症候群診療ガイドライン 2025 年版作成委員会委員 抗 SS-A 抗体陽性妊娠の診療ガイドライン作成委員会委員
中島 誠	—	CQ 1～4	なし
新野 正明	—	CQ 1～4	日本神経学会ガイドライン統括委員会委員 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023 作成委員会委員長 日本神経学会重篤副作用疾患別対応マニュアル (進行性多巣性白質脳症) 作成委員会委員長
野坂 生郷	—	CQ 1～4	造血管腫瘍診療ガイドライン 2023 執筆委員
原 誠	—	CQ 1～4	なし
松浦 英治	—	CQ 4	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員
松尾 朋博	—	CQ 1～4	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員
松崎 敏男	—	—	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員
山内 淳司	—	—	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員 HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024 作成委員会委員
渡嘉敷 崇	—	—	なし
船本 桂子	—	—	なし
松下 拓也	—	CQ 1～4	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員
村井 弘之	—	CQ 1～4	日本神経学会ガイドライン統括委員会委員 HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員 重症筋無力症 / ランバート・イートン筋無力症診療ガイドライン 2022 作成委員会委員長
森尾 裕志	—	CQ 1～4	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会作成協力者
八木下尚子	—	—	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員 HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024 システマティックレビュー委員
渡邊 充	—	CQ 4	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023 システマティックレビュー委員
鷹尾 直誠	CQ 1～4	—	なし
高田 礼子	CQ 3, 4	—	HAM 診療ガイドライン 2019 システマティックレビュー委員
中山 健夫	—	—	診療ガイドライン作成委員: HAM, 特発性肺線維症, 重症筋無力症 / ランバート・イートン筋無力症候群, キャッスルマン病・TAFRO 症候群, シェーグレン症候群, 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 / 多巣性運動ニューロパチー, 多様性に配慮した循環器診療, 閉塞性睡眠時無呼吸症に対する口腔内装置に関する診療診療 ガイドライン評価委員: 慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH), 特発性 / 遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH), 肺静脈閉塞症 / 肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) アドバイザー: 高齢者におけるがん化学療法の診療ガイドライン
青木 正志	—	—	なし
磯部 紀子	—	—	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023 作成委員会副委員長
橋詰 淳	—	—	なし
福井 翔一	—	—	なし
湯沢 賢治	—	—	HAM 診療ガイドライン 2019 作成委員会委員

さらに、本診療ガイドラインの監修にあたった一般社団法人日本神経学会の組織のCOIに関する具体的な状況は以下に示すとおりである。

一般社団法人日本神経学会の組織のCOI状況開示

年	第三者組織・団体等の名称	内訳	提供額	対象となる事業活動
2025年	田辺三菱製薬	教育助成費	600万円	神経難病の疾患啓発・医療提供体制の充実につながる取り組み
2024年	田辺三菱製薬	教育助成費	300万円	神経難病の疾患啓発・医療提供体制の充実につながる取り組み
2023年	田辺三菱製薬	教育助成費	300万円	神経難病の疾患啓発・医療提供体制の充実につながる取り組み
2022年	ノバルティスファーマ	研究費	600万円	難治性神経疾患基礎研究支援事業

備考：学術集会開催に関連する企業提供資金以外となっている。

外部評価

本診療ガイドライン草案に、診療の専門家およびガイドラインの専門家の意見を取り入れて、より質の高いガイドラインとするための外部評価を受けた。具体的には、日本神経学会をはじめ、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、日本HTLV-1学会、日本リウマチ学会、日本移植学会による外部評価を受けた。外部評価の結果は、可能な限りガイドラインに反映させた。主なコメントとコメントに対する対応は外部評価返答リストにまとめて記載した（日本神経学会 Web サイト上に掲載予定）。また、次期改訂を見据えて Minds の公開後評価を受ける予定である。HTLV-1 陽性関節リウマチ患者に対する診療の対応については、リウマチ医が参照しやすいように、本ガイドラインの内容と整合性をとった「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引（Q&A）第3版」を作成し、日本リウマチ学会より外部評価を受ける予定である。

診療ガイドライン利用促進の工夫

本診療ガイドラインは書籍として刊行し、日本神経学会 Web サイト (<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/index.html>) および Minds Web サイト (<https://minds.jcqh.or.jp/>) にて公開の予定である。また、本診療ガイドラインの内容を患者向けにまとめた小冊子も改訂する (https://htlv1.jp/hamnet/hamnet_patient/hambrochure/)。さらに今後、ガイドラインのなかから“診療プロセスにおける重要項目”を抽出し、それらの実践度を定量的に評価する診療の質評価指標（quality indicator：QI）を開発し、全国調査を実施する計画である。

利用にあたっての注意

本診療ガイドラインは、あくまで臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援するものであり、すべての患者に適応されるものではなく、また医師の裁量を拘束するものでもない。個々の患者の診療は、すべての臨床データをもとに患者の状態を正確に把握し、さらに患者の価値観や診療の実態を踏まえたうえで、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、その過程で参考となるよう作成されたものである。

改訂予定

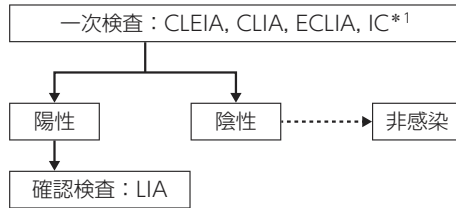
本診療ガイドラインは、新しい臨床試験や外部評価などの結果を受けて、日本神経学会ガイドライン統括委員会が主体となり、3～5年後に改訂予定である。ただし、重要な知見が得られた場合には、必要に応じて改訂時期の前倒しや部分改訂を検討する。

2025年9月

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン作成委員会

HAM の診療の流れ

<HTLV-1 感染の診断のためのフローチャート>



【HTLV-1 感染の判定】

陽性	判定保留	陰性
「陽性」と確定	PCRを実施*2	「陰性」と確定

陽性	陰性
「陽性」と確定	陰性もしくは検出感度以下

*1: 2023年1月薬事承認。

*2: 保険適用は妊婦、移植者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植または生体部分小腸移植の場合に限る）または臓器等提供者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植または生体部分小腸移植の場合に限る）。

CLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay: 化学発光酵素免疫測定法)

CLIA (chemiluminescence immunoassay: 化学発光免疫測定法)

ECLIA (electro-chemiluminescence immunoassay: 電気化学発光免疫測定法)

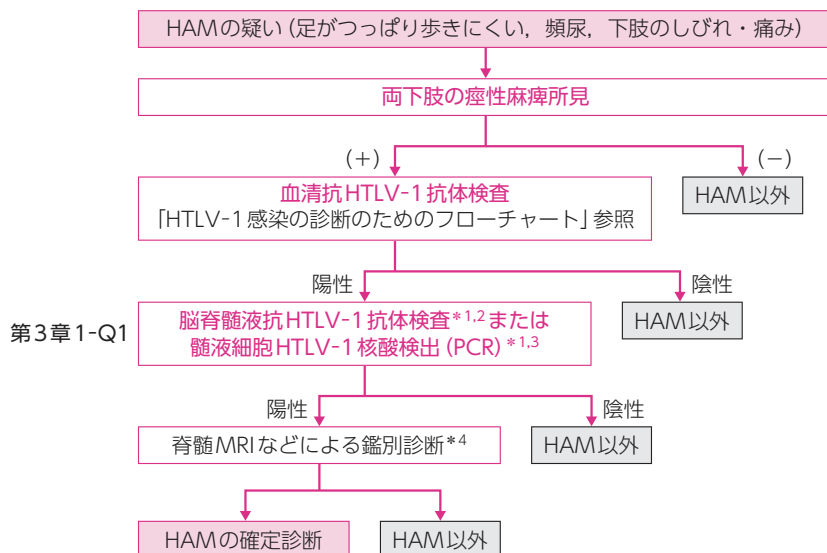
IC (immunochromatography: イムノクロマト法)

LIA (line immunoassay: ラインプロット法)

PCR (polymerase chain reaction: ポリメラーゼ連鎖反応)

(HTLV-1 感染の診断指針 (第3版) (2024年3月), 2023年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」(代表 三浦清徳) より引用)

<HAM の診断アルゴリズム>



*1：保険未承認(2025年4月現在)

*2：陽性の目安を以下に示す。

CLEIA：ルミパルス/ルミパルスプレストHTLV-I/II：COI 4.7以上

CLIA：HTLV・アボット：S/CO 2.5以上

ECLIA：エクルーシス試薬Anti-HTLV I/II：COI 2.5以上

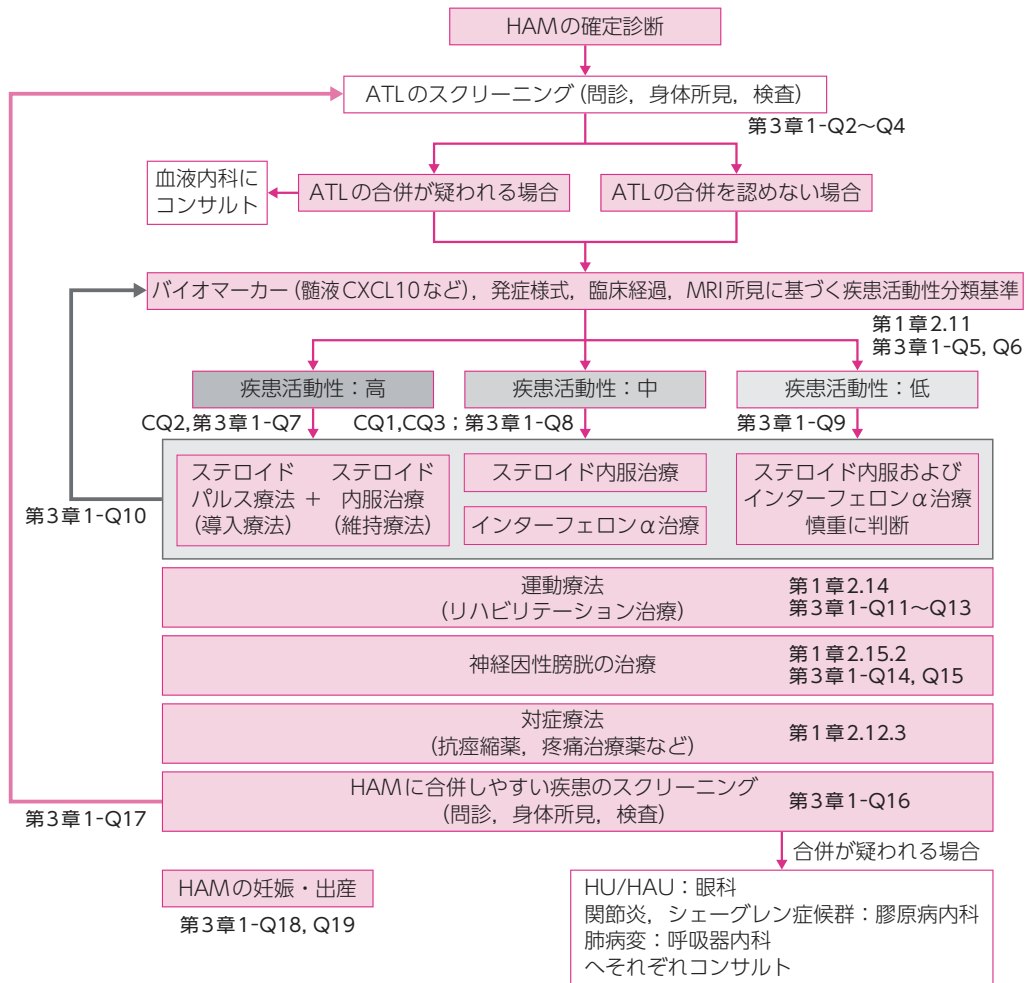
COI=カットオフインデックス, S/CO=サンプル発光強度/カットオフ値

HTLV-1キャリアであっても陽性となる場合がある点に注意

*3：HTLV-1キャリアであっても陽性となる場合がある点に注意

*4：他の脊髄疾患(遺伝性痙性対麻痺, 他の脊髄炎, 圧迫性脊髄障害, 脊髄腫瘍, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎スペクトラム障害, 亜急性連合性脊髄変性症, 脊髄小脳変性症, スモン, 副腎脊髄ニューロパチーなど)で同様の神経症状を示す可能性があるため, 脊髄MRI, 遺伝学的検査などの検査を行って他の疾患を鑑別し, 診断を確定することが望ましい

＜HAM の治療アルゴリズム＞



目次

第1章 HAMやHTLV-1陽性患者の診療における基本情報

1. HTLV-1について	1
1.1. HTLV-1とは	1
1.2. HTLV-1の疫学・感染経路	4
1.3. HTLV-1感染の診断と告知	5
1.3.1. HTLV-1感染診断の考え方	5
1.3.2. HTLV-1感染診断の実際	5
1.3.3. 留意事項	6
1.3.4. 感染の告知	8
1.3.5. HTLV-1キャリアから出生した児への対応	9
1.4. HTLV-1キャリアの診療方法や検査について	11
1.4.1. 問診	12
1.4.2. 診察・検査	12
【診療メモ：結核検査とHTLV-1感染】	13
1.5. HAM以外のHTLV-1関連疾患および関連が示唆される疾患の概要	15
1.5.1. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)	15
1.5.2. HTLV-1ぶどう膜炎/HTLV-1関連ぶどう膜炎(HU/HAU)	22
1.5.3. シェーグレン症候群	24
1.5.4. 関節炎・関節リウマチ	27
1.5.5. HTLV-1感染者にみられる肺病変	27
1.6. HTLV-1キャリアにおけるATLスクリーニングの方法について	32
1.7. 臓器移植におけるHTLV-1のリスクについて	33
1.7.1. 臓器移植ガイドラインにおけるHTLV-1の位置づけ	33
1.7.2. 臓器移植におけるHTLV-1感染のリスク	34
1.7.3. 臓器移植におけるHTLV-1感染への対応	35
2. HAMについて	38
2.1. 疾患概念・疫学・要因	38
2.1.1. 疾患概念	38
2.1.2. 疫学	38
2.1.3. 要因	38
2.2. 病理・病態	40
2.2.1. HAMの病理	40
2.2.2. HAMにおけるHTLV-1感染細胞の特徴	40
2.2.3. HAMにおける炎症慢性化機構	40
2.3. 診断基準	42
2.3.1. 厚生労働省研究班の診断基準	42
2.3.2. Belemの診断基準	42
2.4. 検査	44
2.5. 画像所見	46

2.6. 症状・症候	47
2.6.1. 運動障害	47
2.6.2. 感覚障害	48
2.6.3. 排尿障害と便秘	48
2.6.4. 自律神経障害	49
2.7. 初期症状 (HAM を見逃さないために)	50
2.8. 重症度分類基準 (臨床的重症度評価指標)	51
2.8.1. 運動障害重症度評価指標	51
2.8.2. 排尿障害重症度評価指標	51
2.8.3. 感覚障害重症度評価指標	52
2.9. 経過・予後	55
2.9.1. 経過・機能予後	55
2.9.2. 生命予後	56
2.10. 予後不良因子	57
2.10.1. HAM の予後不良因子	57
2.10.2. ATL 発症リスク因子	57
2.11. 疾患活動性分類基準	59
2.12. 薬物治療	60
2.12.1. HAM の治療薬	60
2.12.2. 疾患活動性に応じた治療法	61
2.12.3. 対症療法	62
2.13. 薬物治療の副作用対策	64
2.13.1. 副腎皮質ステロイド	64
2.13.2. インターフェロン α	65
2.14. 運動療法 (リハビリテーション治療)	66
2.14.1. 機能障害 (impairment) の進行予防	66
2.14.2. 運動療法の必要性	66
2.14.3. 適切な運動療法	66
2.14.4. HAL®医療用 (下肢タイプ) を用いた運動療法	67
2.14.5. 補装具の必要性	67
2.15. 神経因性膀胱の検査と治療	69
2.15.1. 神経因性膀胱の検査	69
2.15.2. 神経因性膀胱の治療	70
2.16. 注意すべき合併症とその治療	75
2.16.1. 尿路感染症	75
2.16.2. ATL	75
2.16.3. 深部静脈血栓症	76
2.17. 社会福祉支援	77
2.18. 患者会情報	79
2.19. 災害時の対応	80
2.20. HAM 患者レジストリ (HAM ねっと)	82
2.21. 関連情報サイト	83
2.22. 研究班による診療支援	84
2.22.1. ホームページの開設	84
2.22.2. 各種検査	84

第2章 HAM 診療の CQ と推奨

CQ の設定と推奨の作成方法	86
CQ 1 成人 HAM 患者において、ステロイド内服治療は推奨されるか	91
1. 背景, この問題の優先度	91
2. 解説	92
3. パネル会議	92
4. 関連するほかの診療ガイドラインの記載	93
5. 治療のモニタリングと評価	93
6. 今後の研究課題 (future research question)	94
CQ 2 成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか	95
1. 背景, この問題の優先度	95
2. 解説	95
3. パネル会議	96
4. 関連するほかの診療ガイドラインの記載	97
5. 治療のモニタリングと評価	97
6. 今後の研究課題 (future research question)	97
CQ 3 成人 HAM 患者において、インターフェロン α 治療は推奨されるか	99
1. 背景, この問題の優先度	99
2. 解説	99
3. パネル会議	100
4. 関連するほかの診療ガイドラインの記載	101
5. 治療のモニタリングと評価	101
6. 今後の研究課題 (future research question)	101
CQ 4 成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬 (逆転写酵素阻害薬) は推奨されるか	103
1. 背景, この問題の優先度	103
2. 解説	103
3. パネル会議	104
4. 関連するほかの診療ガイドラインの記載	105
5. 治療のモニタリングと評価	105
6. 今後の研究課題 (future research question)	105

第3章 HAM ならびに HTLV-1 陽性患者の診療における Q&A

1. HAM の診療に関する Q&A	108
1.1. HAM の診断に関する Q&A	108
[HAM の診断アルゴリズム]	108
Q1 HAM の診断に脳脊髄液抗 HTLV-1 抗体検査は有用か	109
1.2. HAM の治療に関する Q&A	111
[HAM の治療アルゴリズム]	112
Q2 HAM 患者に ATL のスクリーニングを行うべきか	114
Q3 HAM 患者の ATL 発症リスク評価に HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析は有用か	116
Q4 HAM・HTLV-1 陽性患者に対する免疫抑制療法は ATL 発症リスクに影響を与えるか	118
Q5 HAM 患者を疾患活動性に応じて分類することは有用か	119
Q6 血液検査・脳脊髄液検査は HAM の疾患活動性を判断するうえで有用か	121

Q7	疾患活動性の高いHAM患者に対する初期治療の第一選択として、ステロイドパルス療法、ステロイド内服治療、インターフェロン α 治療のいずれの治療を行うべきか	122
Q8	疾患活動性が中等度のHAM患者に対する治療の第一選択として、ステロイド内服治療、インターフェロン α 治療、ステロイドパルス間欠療法のいずれの治療を行うべきか	124
Q9	疾患活動性が低いHAM患者にどのような治療を行うべきか	126
Q10	HAM患者において、どのような場合に疾患活動性を再評価するのがよいか	127
Q11	HAM患者に運動療法(リハビリテーション治療)を行うべきか	128
Q12	HAMの治療として、HAL [®] 医療用(下肢タイプ)を用いた運動療法は有効か	130
Q13	HAMの治療として、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法は有効か	132
Q14	HAM患者の蓄尿障害の治療として、 β_3 受容体刺激薬、抗コリン薬、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法、仙骨神経刺激療法をどのように選択すべきか	134
Q15	HAM患者の排出障害の治療として、 α_1 受容体遮断薬、コリン作動薬、清潔間欠的自己導尿をどのように選択すべきか	136
Q16	HAM患者において、HAMに合併しやすい疾患のスクリーニングを行うべきか	138
Q17	HAM患者において、HAMに合併しやすい疾患のスクリーニングは、定期的を実施するのがよいか	140
Q18	HAM患者は治療を継続しながら妊娠・出産は可能か	141
Q19	HAM患者が妊娠・出産する際、気をつけるべきことは何か	143
2. HTLV-1 陽性関節リウマチ (RA) 患者の診療に関する Q&A 145		
	[HTLV-1 陽性 RA 患者来院時の診療フローチャート]	145
	【診療メモ：潜在性結核感染症 (LTBI) スクリーニング検査と HTLV-1 感染】	146
Q1	HTLV-1 陽性の RA 患者に ATL のスクリーニングを行うべきか	147
Q2	ATL 合併の RA 患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか	149
Q3	HTLV-1 陽性の RA 患者に HAM や HU/HAU のスクリーニングを行うべきか	150
Q4	HAM 合併の RA 患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか	151
Q5	HU/HAU 既往 (合併を含む) の RA 患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか	152
Q6	HTLV-1 陽性の RA 患者において、抗リウマチ薬治療は HTLV-1 感染の活性化や HTLV-1 関連疾患 (ATL, HAM, HU/HAU) の発症に影響を与えるか	153
Q7	HTLV-1 陽性 (ATL, HAM, HU/HAU 非合併) の RA 患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか	154
Q8	HTLV-1 の感染は RA 患者の抗リウマチ薬治療効果に影響するか	155
Q9	HTLV-1 陽性の RA 患者において、HTLV-1 プロウイルス量を測定すべきか	156
Q10	HTLV-1 感染が判明していない RA 患者において、全例に抗 HTLV-1 抗体検査を行うべきか	158
3. 臓器移植における HTLV-1 感染への対応に関する Q&A 160		
	[HTLV-1 陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズム (生体)]	160
Q1	臓器移植希望のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査を行うべきか	162
Q2	HTLV-1 陽性の臓器移植ドナーおよびレシピエントに対して、臓器移植前に ATL のスクリーニングを行うべきか	163
Q3	HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか	165
Q4	HTLV-1 陽性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか	167
Q5	HTLV-1 陰性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか	169

4. ATL のスクリーニングに関する Q&A	170
Q1 HTLV-1 感染者において, ATL のスクリーニングはどのような項目を行うべきか.....	170

第 4 章 患者と医療者の共有意思決定 (SDM) について

はじめに	174
1. EBM から共有意思決定 (SDM) に向けて	175
2. 患者から医療者へ望むこと (1)	179
3. 患者から医療者へ望むこと (2)	182
4. 患者から医療者へ望むこと (3)	183
5. HAM の診療で気をつけたいこと.....	187
索引	191

CQ ダイジェスト

CQ 1

成人 HAM 患者において，ステロイド内服治療は推奨されるか

推奨

- 成人 HAM 患者において，ステロイド内服治療を行うことを条件付きで推奨する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性：非常に低]

[付帯事項]

現在（2025年4月），保険未承認であることに注意を要する。長期の運動機能予後の改善が示された多施設共同後ろ向きコホート研究¹⁾におけるプレドニゾロン投与量は4.8 [3.0～5.75] mg/日（中央値 [四分位範囲]）であった。また，ステロイドの用量依存的な副作用発現を考慮して，プレドニゾロン内服投与量は3～10 mg/日が好ましいと考えられる。ただし，疾患活動性の個人差は幅広く，投与量は個別に慎重に判断する。ステロイドの作用機序から，脊髄の炎症レベルが正常範囲内の症例には有用性が少ないことが想定されるため，一律に使用するのではなく，現時点で最も妥当と考えられる本診療ガイドラインの治療アルゴリズムに基づいて使用するのが望ましい（第3章 1.2 「HAM の治療アルゴリズム」 [p.112] 参照）。また，本治療法の実施にあたっては，副作用予防に十分な対策を講じることが必須である。

文献

- 1) Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, et al. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2017; **14**: 1084-1094

CQ 2

成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか

推奨

- 成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法を行うことを条件付きで推奨する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：非常に低]

[付帯事項]

現在（2025年4月）、保険未承認であることに注意を要する。ステロイドの作用機序および益と害のバランスを考慮して、一律に使用するのではなく、脊髄の炎症レベルが高く、疾患活動性が高い症例に対して使用することが望ましい（第3章 1.2「HAMの治療アルゴリズム」[p.112] 参照）。本治療の有効性は、疾患活動性が高い急速進行 HAM 患者を対象としたステロイドパルス療法のランダム化比較試験¹⁾において示唆されている。当該ランダム化比較試験では、メチルプレドニゾン点滴静注 1g/日を3日間連日投与したあと、ステロイド内服維持療法を行うプロトコルで実施された。本治療の実施にあたっては、副作用の予防に十分な対策を講じることが必須である。本治療を複数回実施した場合の有効性や安全性は、現時点で不明である。

文献

- 1) Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). *Viruses* 2022; **14**: 136

CQ 3

成人 HAM 患者において、インターフェロン α 治療は推奨されるか

推奨

- 成人 HAM 患者において、インターフェロン α 治療を行うことを条件付きで推奨する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性：非常に低]

【付帯事項】

保険診療上，成人 HAM 患者に対しては 1 日 1 回 300 万国単位を皮下または筋肉内に投与するよう決められているが，ほとんどの文献において投与方法は筋注であることを付記しておく．投与を継続する期間に関して，年単位の長期投与の効果を確認したエビデンスは存在しない．また，投与終了後の年単位の長期的な有効性を確認したエビデンスも存在しない．本治療法の実施にあたっては，白血球減少，血小板減少などの重篤な副作用が生じる頻度が高いため，定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察する必要がある．

CQ 4

成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は推奨されるか

推奨

- 成人 HAM 患者において，抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）を使用しないことを推奨する。

[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性：低]

【付帯事項】

抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は，HTLV-1 プロウイルス量を低下させる効果や HAM の臨床的改善効果を認めず，副作用は一定の割合で患者に出現する．

本診療ガイドラインで用いる主な用語および略語

主な用語

ウイルスとその関連疾患の名称は、歴史的に様々なものが使用されてきたが、本診療ガイドラインでは以下の名称を用いる。

【ウイルス名】

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)
ヒト T 細胞好性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1)
ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1)
成人 T 細胞白血病ウイルス adult T-cell leukemia virus (ATLV)

【本診療ガイドラインで採用するウイルス名】

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)

【病名①】

HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1-associated myelopathy (HAM)
熱帯性痙性対麻痺 tropical spastic paraparesis (TSP)
HTLV-1 関連脊髄症/熱帯性痙性対麻痺 HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)
熱帯性痙性対麻痺/HTLV-1 関連脊髄症 tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM)

【本診療ガイドラインで採用する病名①】

HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

【病名②】

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)
成人 T 細胞白血病/リンパ腫 adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)
成人 T 細胞白血病 adult T-cell leukemia (ATL)

【本診療ガイドラインで採用する病名②】

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)

【病名③】

HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis/HTLV-1-associated uveitis (HU/HAU)
HTLV-1 ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis (HU)
HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1-associated uveitis (HAU)

[本診療ガイドラインで採用する病名③]

HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis/HTLV-1-associated uveitis (HU/HAU)

また、本診療ガイドラインで使用する用語の定義は以下に示すとおりである。

用語	定義
HTLV-1 関連疾患	HTLV-1 との関連が示され、疾患単位として確立している HAM, ATL, HU/HAU の 3 疾患をいう。
HTLV-1 感染者	HTLV-1 に感染しているすべての人を指す。
HTLV-1 キャリア	HTLV-1 感染者のうち、健常な HTLV-1 感染者を指す。
HTLV-1 陽性患者	HTLV-1 感染者のうち、HTLV-1 関連疾患を除く何らかの疾患を有する患者を指す。

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
2 MWT	2 minute walk test	2 分間歩行テスト
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	日本医療研究開発機構
AMP	doxorubicin, ranimustine, and prednisone/prednisolone	ドキシソルビシン, ラニムスチン, プレドニゾロン
AMPC	amoxicillin	アモキシシリン
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病・リンパ腫
ATL-PI	ATL-prognostic index	ATL 予後指標
AYA	adolescents and young adults	—
BI	Barthel Index	バーセルインデックス
Bi-CHOP	biweekly CHOP	—
CAC	cybernic autonomous control	サイバニック自律制御
CADM1	cell adhesion molecule 1	細胞接着分子 1
CAUTI	catheter-associated urinary tract infection	カテーテル関連尿路感染症
CAZ	ceftazidime	セフトアジジム
CCR4	C-C chemokine receptor type 4	C-C ケモカイン受容体 4
CCRCT	Cochrane Central Register of Controlled Trials	—
CDSR	The Cochrane Database of Systematic Reviews	—
CFPM	cefepime	セフェピム
CHOP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone	シクロホスファミド, ドキシソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロン
CIC	clean intermittent self-catheterization	清潔間欠の自己導尿
CLEIA	chemiluminescent enzyme immunoassay	化学発光酵素免疫測定法
CLIA	chemiluminescence immunoassay	化学発光免疫測定法
CLSS	core lower urinary tract symptom score	主要下部尿路症状スコア
COI	conflict of interest または cut of index	利益相反またはカットオフ値
CPFX	ciprofloxacin	シプロフロキサシン

本診療ガイドラインで用いる主な用語および略語

CQ	clinical question	クリニカルクエスション
CR	complete response	完全奏効
Cr	creatinine	血清クレアチニン
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTRX	ceftriaxone	セフトリアキソン
Cv	clonality value	クローナリティ値
CVA/AMPC	clavulanate/amoxicillin	クラバン酸 / アモキシシリン
CVC	cybernic voluntary control	サイバニック随意制御
CXCL10	C-X-C motif chemokine ligand 10	CXC ケモカインリガンド 10
CXCR3	C-X-C motif chemokine receptor 3	CXC ケモカイン受容体 3
D -	HTLV-1-negative donor	HTLV-1 陰性ドナー
D +	HTLV-1-positive donor	HTLV-1 陽性ドナー
DMARDs	disease modified anti-rheumatic-drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
DMAT	disaster medical assistance team	災害派遣医療チーム
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DO	detrusor overactivity	排尿筋過活動
DSD	detrusor sphincter dyssynergia	排尿筋 - 括約筋協調不全
EBM	evidence-based medicine	科学的根拠に基づく医療
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESSDAI	EULAR Sjögren's syndrome disease activity index	EULAR シェーグレン症候群疾患活動性指数
ESSPRI	EULAR Sjögren's syndrome patient reported index	EULAR シェーグレン症候群患者報告指数
EtD	evidence to decision	-
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会連合
EZH	enhancer of zeste homolog	-
FIM	functional independence measure	機能的自立度評価法
GDT	GRADEpro guideline development tool	-
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	-
GVHD	graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HAB	HTLV-1-associated bronchopneumonopathy	HTLV-1 関連気管支肺症
HABA	HTLV-1-associated bronchioloalveolar disorder	HTLV-1 関連細気管支・肺胞異常症
HAL	Hybrid Assistive Limb	-
HAM	HTLV-1-associated myelopathy	HTLV-1 関連脊髄症
HAM-BDSG	HAM-bladder dysfunction severity grade	HAM 膀胱機能障害重症度分類
HAM-BDSS	HAM-bladder dysfunction symptom score	HAM 膀胱機能障害症状スコア
HBZ	HTLV-1 bZIP factor	HTLV-1 塩基性ロイシンジッパー因子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type I	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
HU/HAU	HTLV-1 uveitis/ HTLV-1-associated uveitis	HTLV-1 ぶどう膜炎 / HTLV-1 関連ぶどう膜炎
IC	immunochromatography	イムノクロマト法
IC	informed consent	インフォームドコンセント
ICIQ-SF	International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form	尿失禁症状・QOL 評価質問票

IFN	interferon	インターフェロン
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
IMiDs	immunomodulatory drugs	免疫調整薬
IPEC	Instituto de Pesquisa Clinica Evandro Chagas	－
I-PSS	International Prostate Symptom Score	国際前立腺症状スコア
JAID/JSC	Japanese Association for Infectious Diseases/ Japanese Society of Chemotherapy	日本感染症学会 / 日本化学療法学会
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JCOG-PI	Japan Clinical Oncology Group-prognostic index	日本臨床腫瘍研究グループ 予後指 標
JMDP	Japan Marrow Donor Program	日本骨髄バンク
JSPFAD	Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development	HTLV-1 感染者コホート共同研究班
La/SS-B	Sjögren's syndrome antigen B (La antigen)	－
LD (LDH)	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIA	line immunoassay	ラインプロット法
LTBI	latent tuberculosis infection	潜在性結核感染症
LVFX	levofloxacin	レボフロキサシン
M ₃ R	M ₃ muscarinic acetylcholine receptor	M ₃ ムスカリン作動性アセチルコリ ン受容体
Minds	Medical Information Network Distribution Service	医療情報ネットワーク提供サービス (EBM 普及推進事業の愛称)
MMT	manual muscle testing	徒手筋力テスト
mPSL	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
MRC	Medical Research Council	－
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MST	mean survival time	生存期間中央値
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NGS	next-generation sequencer	次世代シーケンサー
NPO	non-profit organization	非営利団体
N-QOL	Nocturia-Quality of Life	夜間頻尿特異的 QOL 質問票
OABSS	overactive bladder symptom score	過活動膀胱症状スコア
OMDS	Osame's motor disability score	納の運動障害重症度
OS	overall survival	全生存期間
PA	particle agglutination method	ゼラチン粒子凝集法
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PET-CT	positron emission tomography-CT	陽電子放出断層撮影 -CT
PICO	Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome	－
PPI	patient and public involvement	患者・市民参画
PR	partial response	部分奏効
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses	－
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PSA	prostate-specific antigen	前立腺特異抗原
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
PVL	proviral load	プロウイルス量

QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
R -	HTLV-1-negative recipient	HTLV-1 陰性レシピエント
R +	HTLV-1-positive recipient	HTLV-1 陽性レシピエント
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RAISING	Rapid Amplification of Integration Site without Interference by Genomic DNA contamination	-
RANKL	receptor activator of NF-kappaB ligand	RANK リガンド
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
Ro/SS-A	Sjögren's syndrome antigen A (Ro antigen)	-
rTMS	repetitive transcranial magnetic stimulation	反復経頭蓋磁気刺激療法
SBTPC	sultamicillin	スルタミシリン
S/CO	signal-to-cutoff	サンプルの発光強度 / カットオフ値
SD	stable disease	安定
SDM	shared decision making	共有意思決定
SERM	selective estrogen receptor modulator	選択的エストロゲン受容体モジュレーター
sIL-2R	soluble interleukin-2 receptor	可溶性インターロイキン 2 受容体
SLR	straight leg raising	下肢伸展挙上
SNS	social networking service	ソーシャル・ネットワーキング・サービス
SR	systematic review	システマティックレビュー
SS	Sjögren's syndrome	シェーグレン症候群
TAZ/PIPC	tazobactam / piperacillin	タゾバクタム / ピペラシリン
Th	helper T	ヘルパー T
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
Treg	regulatory T cell	制御性 T 細胞
TUG	timed up and go test	タイムアップアンドゴーテスト
VAS	visual analog scale	視覚的評価スケール
VCAP	vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone/prednisolone	ビンクリスチン, シクロホスファミド, ドキソルビシン, プレドニゾロン
VECP	vindesine, etoposide, carboplatin, and prednisone/prednisolone	ビンデシン, エトポシド, カルボプラチン, プレドニゾロン
WB	western blotting	ウエスタンブロット法
% YAM	% young adult mean	若年成人比較%

第1章

HAM や HTLV-1 陽性患者の 診療における基本情報

1. HTLV-1 について

1.1. HTLV-1 とは

HTLV-1 はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type I) の略称である¹⁾。ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (human T-lymphotropic virus type I) とも呼ばれる。1980 年にはじめてヒトのレトロウイルスとして報告され²⁾、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL) の原因ウイルスであることが明らかとなった^{3~5)}。HTLV には type I (HTLV-1) から type IV (HTLV-4) まで報告されているが、type I 以外の病原性は明確でない。また HTLV-1 の genotype は subtype A (HTLV-1a) から G (HTLV-1g) の 7 つに大きく分かれ、地域性を反映する。日本の HTLV-1 は subtype A (HTLV-1a) に含まれる⁶⁾。サルには HTLV に非常に近縁の simian T-cell leukemia virus が存在する⁷⁾。

HTLV-1 は HTLV-1 感染者の主に CD4 陽性 T リンパ球より検出される⁸⁾。HTLV-1 が感染すると細胞のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ⁴⁾、プロウイルスとして細胞中に長期にわたり存在・維持される。HTLV-1 感染者の末梢血液中には HTLV-1 感染リンパ球が存在するが、B 型肝炎ウイルスなどと異なり、血清 (血漿) 中にはほとんどウイルスを検出できない。このため HTLV-1 感染の診断は、ウイルスそのものの検出ではなく、通常、HTLV-1 に対する抗体の検出 (血清学的検査) によって行われる⁹⁾。すなわち抗 HTLV-1 抗体陽性であれば HTLV-1 に感染していることを意味する。一度 HTLV-1 に感染すると自然にウイルスが消失することはないと考えられており、終生感染が持続する。また、HTLV-1 感染者の末梢血単核細胞 (peripheral blood mononuclear cell : PBMC) から、ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction : PCR) 法により HTLV-1 プロウイルス DNA を検出することが可能である。特にリアルタイム PCR 法を用いれば、HTLV-1 感染者における HTLV-1 プロウイルス量を定量的に評価することができる。具体的には、宿主ゲノムに組み込まれた HTLV-1 プロウイルス DNA を定量し、その結果を HTLV-1 プロウイルス量として表現する。HTLV-1 は多くの場合、1 細胞あたり 1 コピー組み込まれるため、HTLV-1 プロウイルス量は HTLV-1 感染細胞数を意味する¹⁰⁾。

HTLV-1 の遺伝子は全長約 9kb の 2 本のプラス鎖 RNA である。ウイルスゲノムはコア蛋白質、エンベロープ蛋白質、逆転写酵素などのほかに種々の機能性蛋白質をコードする。この機能性蛋白質のなかでも Tax 蛋白質は HTLV-1 プロウイルスの遺伝子発現促進に加えて、HTLV-1 感染細胞のヒトゲノム上の遺伝子にもトランスに働き、HTLV-1 感染細胞の増殖促進的な働きをする。また、Tax 蛋白質はヒト体内での免疫の標的としても重要であることが報告されている¹¹⁾。マイナス鎖がコードする HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は HTLV-1 感染細胞では恒常的に発現しており、免疫原性が弱く、HTLV-1 感染細胞の腫瘍化に重要であることが報告されている¹²⁾。

HTLV-1 感染が原因となって発症する主な疾患としては、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 [HTLV-1-associated myelopathy : HAM、別名：熱帯性痙性対麻痺 (tropical spastic paraparesis : TSP)]^{13,14)}、HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis/HTLV-1-associated uveitis : HU/HAU)^{15,16)} がある。しかし、

HTLV-1 キャリアのうち実際上記の疾患を発症するのはごく一部（おおよそ5%以下）であり、大半のHTLV-1 キャリアは生涯HTLV-1 関連疾患を発症することはない¹⁷⁾。なぜ一部のHTLV-1 キャリアからHTLV-1 関連疾患が発症するかはいまだ不明であるが、HTLV-1 プロウイルス量が高いHTLV-1 キャリアではHTLV-1 関連疾患の発症リスクが高いと考えられている^{18,19)}。また、HTLV-1 感染と関節、呼吸器、皮膚などの慢性炎症性疾患、一部の膠原病などとの関連も疑われており、これらの疾患とHAMとの合併頻度が高いことも知られている^{20,21)}。

文献

- 1) Gallo RC, Willems L, Tagaya Y. Time to Go Back to the Original Name. *Front Microbiol* 2017; **8**: 1800
- 2) Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; **77**: 7415-7419
- 3) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; **78**: 6476-6480
- 4) Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; **79**: 2031-2035
- 5) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; **50**: 481-492
- 6) Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* 2012; **3**: 388
- 7) Watanabe T, Seiki M, Tsujimoto H, et al. Sequence homology of the simian retrovirus genome with human T-cell leukemia virus type I. *Virology* 1985; **144**: 59-65
- 8) Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, et al. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type I. *J Virol* 1990; **64**: 5682-5687
- 9) Andersson S, Thorstensson R, Ramirez KG, et al. Comparative evaluation of 14 immunoassays for detection of antibodies to the human T-lymphotropic virus types I and II using panels of sera from Sweden and West Africa. *Transfusion* 1999; **39**: 845-851
- 10) Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, et al. Standardization of Quantitative PCR for Human T-Cell Leukemia Virus Type I in Japan: a Collaborative Study. *J Clin Microbiol* 2015; **53**: 3485-3491
- 11) Peloponese JM Jr, Kinjo T, Jeang KT. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax and cellular transformation. *Int J Hematol* 2007; **86**: 101-106
- 12) Ma G, Yasunaga J, Matsuoka M. Multifaceted functions and roles of HBZ in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology* 2016; **13**: 16
- 13) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; **1** (8488): 1031-1032
- 14) Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; **2** (8452): 407-410
- 15) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. HTLV-1 uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-1. *Jpn J Cancer Res* 1992; **83**: 236-239
- 16) Ohba N, Nakao K, Isashiki Y, et al. A multicenter case-control study of HTLV-I associated uveitis. Study Group for HTLV-I Associated Ocular Diseases. *Jpn J Ophthalmol* 1994; **38**: 162-167
- 17) Cassar O, Gessain A. Serological and Molecular Methods to Study Epidemiological Aspects of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Infection. *Methods Mol Biol* 2017; **1582**: 3-24
- 18) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; **116**: 1211-1219
- 19) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-1 proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; **4**: 586-593
- 20) Quaresma JA, Yoshikawa GT, Koyama RV, et al. HTLV-1, Immune Response and Autoimmunity. *Viruses* 2015; **8**: 5
- 21) Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; **10**: 1531-1546

1.2. HTLV-1 の疫学・感染経路

世界的には、日本、中南米、アフリカなどに HTLV-1 キャリアの多い地域があることがわかっている¹⁾。しかし、世界全体における HTLV-1 キャリアの分布については、未調査な地域が多く、また地域住民を網羅的に調査した研究がまれであるため、明確でない。日本国内の分布については比較的よく調査されており、西高東低、特に九州・沖縄地方に HTLV-1 キャリアが多く存在する²⁾。このように特定の地域に HTLV-1 キャリアが多い原因については諸説あるが、結論は出ていない。1985 年の調査では日本の HTLV-1 キャリア数は 120 万人程度とされていたが²⁾、2006 年から 2007 年の献血者のデータをもとにした推測では 108 万人程度存在することが報告された³⁾。その後、2020 年から 2021 年の調査では少なくとも 65.8 万人と推定されている⁴⁾。近年では、大都市圏で HTLV-1 キャリアが増加傾向にあることが判明しており、HTLV-1 キャリアの地域分布に変化がみられる。HTLV-1 キャリアの多い宮崎県における疫学調査では、若年者よりも高齢者、男性よりも女性に HTLV-1 キャリアの頻度が高いことが示されている⁵⁾。これは世代における感染率の違いや男女間の水平感染が影響しているためと考えられている。

HTLV-1 キャリアの体液中に遊離したウイルス粒子はほとんど検出されず、ウイルスの伝播には HTLV-1 感染細胞が非感染者の体内に入ることが必要である。そのため HTLV-1 の主な感染経路は、母子感染とパートナー間の水平感染である⁶⁾。母子感染に関しては母乳を介したウイルスの伝播が主であり、特に長期の母乳哺育は HTLV-1 感染成立のリスク因子である⁷⁾。母乳哺育を行わないことで児への感染をほぼ抑えることができるが、低率ではあるものの母乳以外の感染経路があることも判明している。水平感染は性行為に関連したパートナー間での伝播が主と考えられ、男性から女性へのウイルスの伝播が優位に起こりやすい⁸⁾。以前は輸血を介した感染も存在したが、1986 年以降は血液製剤に対する HTLV-1 スクリーニング検査が行われており、HTLV-1 陽性血液は除外されるため、現在では輸血感染の危険性はほとんどない⁹⁾。まれなウイルスの伝播経路として臓器移植による HTLV-1 陽性ドナーからレシピエントへの感染がある¹⁰⁾。

文献

- 1) Verdonck K, González E, Van Dooren S, et al. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007; **7**: 266-281
- 2) 重松逸造ほか。平成 2 年度厚生省心身障害研究「成人 T 細胞白血病 (ATL) の母子感染防止に関する研究」総括報告書 <https://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1990/h0211002.pdf> [最終閲覧日: 2025 年 4 月 3 日]
- 3) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 2012; **84**: 327-335
- 4) Satake M, Sagara Y, Hamaguchi I. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J Med Virol* 2023; **95**: e28606
- 5) Mueller N, Okayama A, Stuver S, et al. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; **13** (Suppl 1): S2-S7
- 6) Tajima K, Kamura S, Ito S, et al. Epidemiological features of HTLV-I carriers and incidence of ATL in an ATL-endemic island: a report of the community-based co-operative study in Tsushima, Japan. *Int J Cancer* 1987; **40**: 741-746
- 7) Hino S. 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* 2011; **87**: 152-166
- 8) Iga M, Okayama A, Stuver S, et al. Genetic evidence of transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 between spouses. *J Infect Dis* 2002; **185**: 691-695
- 9) Inaba S, Okochi K, Sato H, et al. Efficacy of donor screening for HTLV-I and the natural history of transfusion-transmitted infection. *Transfusion* 1999; **39**: 1104-1110
- 10) Taylor GP. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and solid organ transplantation. *Rev Med Virol* 2018; **28**. doi: 10.1002/rmv.1970

1.3. HTLV-1 感染の診断と告知

HTLV-1 キャリアは全国に少なくとも 65.8 万人存在する¹⁾。しかし、その多くは自分が HTLV-1 キャリアであることを知らないまま生活していると考えられる。HTLV-1 キャリアであること、もしくはその可能性があることを知るきっかけとして、①家族が HTLV-1 関連疾患を発症した、②家族が HTLV-1 キャリアと判明した、③献血時に日本赤十字社から HTLV-1 検査の陽性通知が送付された、④妊婦健診での検査で陽性であった、などの場面が考えられる。しかし、ATL や HAM などの HTLV-1 関連疾患が希少疾患であることから、HTLV-1 キャリアと診断・告知された本人はもちろん、医療者であっても HTLV-1 に関する知識が乏しい場合が多い。本邦では年間 2,800 人以上の新規水平感染が生じ、特に 16~34 歳の思春期・若年成人 (AYA) 世代で著増していると推測されていることから²⁾、医療者への早急な正しい知識の普及が求められている。このような現状に対応して、日本 HTLV-1 学会監修の「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」が発行され、無料公開されている³⁾。

1.3.1. HTLV-1 感染診断の考え方

HTLV-1 感染の診断は、一次検査 (スクリーニング検査) により血清抗 HTLV-1 抗体の有無を確認し、一次検査陽性者に対して、確認検査であるラインプロット法 (line immunoassay : LIA) を行い、陽性であった場合に感染の診断が確定する⁴⁾。一次検査陽性者のなかには、一定の「偽陽性者」が含まれるため、確認検査は必須である。確認検査は従来のウエスタンプロット法 (western blotting : WB) から LIA になり「判定保留」となる例が減った。しかし、頻度は減ったもののいまだ「判定保留」となることがある。この「判定保留」例に対し、血液中の細胞のゲノム DNA に組み込まれた HTLV-1 プロウイルス DNA を特異的に増幅させ検出する PCR が HTLV-1 感染の確定に有用である。2025 年現在、確認検査 (LIA) 判定保留の妊婦、移植者 (生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植または生体部分小腸移植の場合に限る) または臓器等提供者 (生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植または生体部分小腸移植の場合に限る) に対して、PCR による HTLV-1 核酸検出検査が保険適用となっている。

1.3.2. HTLV-1 感染診断の実際

HTLV-1 感染の診断方法としては、2023 年度 AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」研究班 (研究代表者：三浦清徳) より報告された「HTLV-1 感染の診断指針 (第 3 版)」がある⁴⁾。以下、その診断指針より抜粋した。

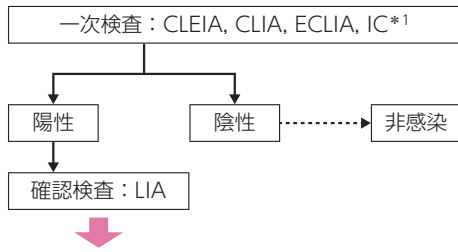
1) 一次検査

検査全体のフローを次ページの図 1-1 に示す。一次検査では CLEIA, CLIA, ECLIA, IC のなかから利用可能な抗体検査法を選択し、検査を行う。

一次検査の判定は以下のとおり (図 1-1)。

- ①一次検査「陽性」の場合：一次検査で「陽性」結果が出た場合、検査キットごとに一定の割合で「偽陽性」*1 が含まれるため、この時点で HTLV-1 感染が陽性であると確定することはできない。被検者の正確な診断を確定させるためには、必ず下記 2) の確認検査を行う。
- ②一次検査「陰性」の場合：「非感染 (感染はない)」と判定を確定する。

*1 偽陽性：検査対象者が感染していない場合でも検体と検査キットとの非特異的な反応に



【HTLV-1 感染の判定】

陽性	判定保留	陰性
「陽性」と確定	PCRを実施*2	「陰性」と確定

↓

陽性	陰性
「陽性」と確定	陰性もしくは検出感度以下

*1：2023年1月薬事承認。
 *2：保険適用は妊婦、移植者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植または生体部分小腸移植の場合に限る）または臓器等提供者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植または生体部分小腸移植の場合に限る）。

CLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay：化学発光酵素免疫測定法)
 CLIA (chemiluminescence immunoassay：化学発光免疫測定法)
 ECLIA (electro-chemiluminescence immunoassay：電気化学発光免疫測定法)
 IC (immunochromatography：イムノクロマト法)
 LIA (line immunoassay：ラインプロット法)
 PCR (polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応)

図 1-1 HTLV-1 感染の診断のためのフローチャート

(HTLV-1 感染の診断指針 (第3版) (2024年3月), 2023年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」(代表 三浦清徳) より引用)

より、一定の割合で陽性となることがあり、偽陽性といわれる（詳しくは、留意事項⑤参照）。

2) 確認検査

一次検査で「陽性」の結果の場合は、LIA で確認検査を行う。

確認検査 LIA の判定は以下のとおり (図 1-1)。

- ①LIA「陽性」の場合：陽性と判定を確定し、HTLV-1 感染 (症) と診断する。
- ②LIA「陰性」の場合：陰性と判定を確定し、非感染 (感染はない) と診断する。
- ③LIA「判定保留」の場合：追加の検査として、HTLV-1 核酸検出 (PCR) を行う。

PCR の判定は以下のとおり (図 1-1)。


- ア) PCR「陽性」の場合：陽性と判定を確定し、HTLV-1 感染 (症) と診断する。
- イ) PCR「陰性」の場合：陰性もしくは検出感度以下と判定する。

1.3.3. 留意事項

1) 検査における留意点

- ①一次検査の陽性者に対する説明：多くの被検者は、一次検査が陽性であっても、確認検査で陽性が確定されない限り「HTLV-1 感染 (症)」とは診断されないことを理解していない。そのため担当する医療者は、一次検査陽性者への説明に際しては、「一次検査の結果が陽性であり、これから確認検査を行うこと、確認検査の結果が出るまで感染は明らかでないこ

と」を、被検者が確実に理解できるようにする必要がある。説明を担当する医療者は、一次検査陽性の被検者に誤解や不安を与えないように配慮し、慎重に対処されたい。

- ②HTLV-1 感染の判定確定後の診療：キャリアの診療は、「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」に準拠して対応する³⁾。
- ③HTLV-1 相談窓口：各都道府県の相談窓口・医療機関は、厚生労働省のホームページ (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou29/>) に紹介されている。また、HTLV-1 情報ポータルサイト「HoT LiVes ほっとらいぶ」(<https://htlv1.jp/>) 内に、下記の無料電話相談とキャリア向けオンライン相談が案内されている。
 - ア) キャリアと医療従事者のための HTLV-1 無料電話相談
 - 対象：キャリアやご家族，パートナー，および対応する保健医療行政や医療従事者
 - <https://htlv1.jp/telcounseling/>
 - TEL：0120-870-556 (平日 14 時～17 時)
 - イ) 専門の医師が対応するオンライン相談 (オンライン受診勧奨に則って実施)
 - 対象：HTLV-1 の感染について様々な疑問や悩みを抱えるキャリア
 - <https://htlv1.jp/onlinecounseling/>
- ④抗 HTLV-1 抗体検査のウィンドウ期：一般的にウイルスの感染初期では、感染していても抗体価が検出できるレベルにいたらず検査で偽陰性となる期間があり、この期間をウィンドウ期という。HTLV-1 の場合、献血の抗体陽転者の解析から、CLIA や CLEIA ではウィンドウ期は新規感染後それぞれ 2.2 ± 0.6 および 2.6 ± 1.7 カ月の期間であると推定されている⁵⁾。
- ⑤偽陽性について：HTLV-1 (および HTLV-2) 感染をスクリーニングする一次検査においては、その性質上、高感度に抗体を検出する検査方式となっているため、感染していない場合でも検体と検査キットとの非特異的な反応により、陽性判定基準値以上を示す場合がある。このような事例は HTLV 特異抗体を検出する確認検査では陽性判定を得られないことから、一次検査での陽性判定は偽陽性と考えられる。
- ⑥PCR の感度・目的：PCR では、HTLV-1 感染の診断確定のための感度を得るには、 $1 \mu\text{g}$ 程度のゲノム DNA を使用することが望ましい⁶⁾。また、 1-1 に示す PCR は定性的な検査であり、HTLV-1 プロウイルス量の測定 (定量) を目的としたものではない。

2) 妊産婦診療における留意点

- ①HTLV-1 感染の判定確定後の妊産婦診療は、厚生労働科学研究班による「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (第 2 版)」(2022 年 11 月)⁷⁾ に準拠して対応する。
- ②妊婦健診で HTLV-1 感染と診断された妊婦のうち、6～10%が以前の妊娠時の検査で陰性であったことが示されており^{8,9)}、前回の妊娠時の抗体検査以降に HTLV-1 に感染し、抗体検査の結果が陽転化する場合があることに留意する。
- ③妊産婦診療において、PCR 検査の結果が検出感度以下である場合、母子感染の可能性は極めて低いと考えられているが*2、長期母乳の安全性について結論は出ていない。

*2 妊婦の末梢血単核球に $16 \text{ コピー}/10^5 \text{ 細胞未満}$ の HTLV-1 感染細胞が存在する母親が授乳した場合に、児が感染する可能性は約 3%とされている^{10,11)}。したがって、本確認検査の検出感度以下の場合にはさらにウイルス量が少ないことから、児が感染する可能性は 3%より低くなると考えられる。母子感染率 3%という値は HTLV-1 感染が確定した母親が完全人工乳栄養を選択した場合の母子感染率とほぼ同程度のリスクである^{7,12,13)}。

3) 保険診療上の留意点

2025年現在、LIA判定保留例に対するHTLV-1核酸検出(PCR)の保険適用は妊婦、移植者(生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植、または生体部分小腸移植の場合に限る)または臓器等提供者(生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植、または生体部分小腸移植の場合に限る)に限定されている。

4) その他の留意事項

HTLV-2感染の判定：現在利用可能な一次検査法および確認検査法LIAはHTLV-2抗体も検出可能であり、HTLV-1と同様のフローでHTLV-2の感染についても判定を確定することができる。HTLV-2感染者からATLやHAM、HU/HAUなどの発症の報告はなく、HTLV-2感染と疾患との関連は未解明な点が多い。

1.3.4. 感染の告知

確認検査まで実施しHTLV-1感染が確定した場合、本人にHTLV-1に感染していることを伝える。HTLV-1の感染を告げられた本人の不安は大きく、動揺して感情的に受け入れにくいケースも考えられる。HTLV-1に対する過剰な不安を可能な限り解消するには、的確な情報を十分納得がいくまで丁寧に説明する必要がある。ただし、このような対応はHTLV-1に詳しくない一般医療機関の医師にとって難しい可能性があることから、「HTLV-1キャリア診療ガイドライン2024」のHTLV-1キャリア診療アルゴリズムでは、診療経験がないなどの理由により対応困難な場合に「キャリア診療を行っている専門医療機関へ紹介」としている³⁾。キャリア診療を行っている専門医療機関としては、日本HTLV-1学会登録医療機関(<https://square.umin.ac.jp/htlv/>)、HTLV-1感染者コホート共同研究班(JSPFAD)参加医療機関(https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/jspfad_facilitylist/)などがある。専門医療機関が遠いなど、場合によってはHTLV-1情報ポータルサイト(<https://htlv1.jp/>)で案内する無料電話相談やオンライン相談が有用である。

HTLV-1キャリアへの告知に際しては、わかりやすく説明することが肝要である。そのうえで、HTLV-1キャリアであることを家族に説明するかどうかは、本人によく考えて決めてもらう。安易に告知すると、誤解や知識不足などから思わぬトラブルに発展することがあり、非常にデリケートな問題であると認識しておくべきであり、本人の許可なく家族、パートナーなどに話すことは絶対にあってはならない。以下に、わかりやすい説明の例をあげる。

- ①決してまれではないこと：HTLV-1キャリアは全国に70万人とも100万人ともいわれ、国民の100人から150人に1人の割合で存在しており、HTLV-1に感染していることが決してまれではないことを説明する。また、新興感染症ではなく、縄文時代から多くの日本人に受け継がれてきたウイルスであることを説明する。
- ②HTLV-1キャリアとは病気を発病していない状態であること：HTLV-1キャリアはウイルスが体内に潜伏している状態であり、病気を発症している状態ではないことを伝える。また、遺伝性のものではないことを伝える。
- ③HTLV-1キャリアの場合、将来多くの人が発症せず生涯を全うできること：ATLの発症率は約5%、HAMの発症率は約0.3%であり、多くの人がHTLV-1関連疾患を発症しないで生涯を送ることを説明する。
- ④これまで同様、普段どおりの生活をしてよいこと：一般的に授乳および性行為を除く日常生活において感染することはなく、感染させることもない。銭湯やプール、浴室やトイレの共有、握手やキスなどでもHTLV-1には感染しないことを伝える。なんら生活の制限

は必要なく、これまでどおりの生活を送ってよいことを伝える。必要に応じて性行為による感染の可能性と、それを防ぐためにはコンドームの使用が有効と考えられることも説明する。

- ⑤いつでも相談してくださいと伝える：感染を告げられた HTLV-1 キャリアは、その場で何を質問してよいかわからないことも多い。疑問が出てきたらいつでも相談できる体制を整えたい。HTLV-1 に関する Web サイト (HTLV-1 情報ポータルサイト [https://htlv1.jp/] など) を紹介することも有用である。本人の希望があれば相談をすることができるように、各医療機関で相談窓口を決め、その連絡先を伝えることが望ましい。
- ⑥パンフレットなどを読んでもらう：感染をはじめて告げられた HTLV-1 キャリアは、かなり動揺することが多いため、説明してもほとんど頭に残らないことも多い。パンフレットを利用することで、あとから落ち着いて見返すことができ、また家族などに説明する際にも役に立つ。HTLV-1 情報ポータルサイト (https://htlv1.jp/) や日本 HTLV-1 学会の Web サイト (https://square.umin.ac.jp/htlv/) からダウンロードできる。

1.3.5. HTLV-1 キャリアから出生した児への対応

出生後、児への HTLV-1 感染の有無に関する検査については、母親からの移行抗体が消失し、かつ HTLV-1 感染により抗体が確実に出現する満 3 歳以降に実施することが望ましい。ただし、幼少期にキャリアであるかどうかを知るメリットは少なく、両親が子供の検査をすることの意義を理解し、かつその結果を正しく理解し受け止められるように指導したうえで、児の検査を希望する場合に実施する。

文献

- 1) Satake M, Sagara Y, Hamaguchi I. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J Med Virol* 2023; **95**: e28606
- 2) Sagara Y, Nakamura H, Satake M, et al. Increasing horizontal transmission of human T-cell leukemia virus type 1 in adolescents and young adults in Japan. *J Clin Virol* 2022; **157**: 105324
- 3) 日本 HTLV-1 学会 (編). HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024
https://square.umin.ac.jp/htlv/data/HTLV-1_guidelines2024.pdf [最終閲覧日：2025 年 4 月 3 日]
- 4) HTLV-1 感染の診断指針第 3 版 (2024 年 3 月), 2023 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」(代表 三浦清徳)
- 5) Sagara Y, Nakamura H, Yamamoto M, et al. Estimation of the window period of human T-cell leukemia virus type 1 and 2 tests by a lookback study of seroconverters among Japanese voluntary blood donors. *Transfusion* 2021; **61**: 484-493
- 6) Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, et al. Proviral Features of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 in Carriers with Indeterminate Western Blot Analysis Results. *J Clin Microbiol* 2017; **55**: 2838-2849
- 7) 厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 2 版 (2022 年 11 月), 厚生労働科学研究費補助金 (健やか次世代育成総合研究事業) HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 (代表 内丸薫)
- 8) Suzuki S, Hoshi SI, Sekizawa A, et al. Recent Prevalence of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Carrier Associated with Horizontal Transmission in Pregnant Japanese Women. *Jpn J Infect Dis* 2021; **74**: 576-578
- 9) Komatsu N, Iwanaga M, Hasegawa Y, et al. Frequency of HTLV-1 seroconversion between pregnancies in Nagasaki, Japan, 2011-2018. *Front Microbiol* 2022; **13**: 1036955
- 10) Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2004; **190**: 1275-1278
- 11) Biggar RJ, Ng J, Kim N, et al. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breastfeeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2006; **193**: 277-282
- 12) HTLV-1 母子感染予防対策 保健指導マニュアル. 厚生労働科学特別研究事業「ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型 (HTLV-1) 母子感染予防のための保健指導の標準化に関する研究」班 (代表 森内浩幸) 平成 22 年度研

第1章 HAM や HTLV-1 陽性患者の診療における基本情報

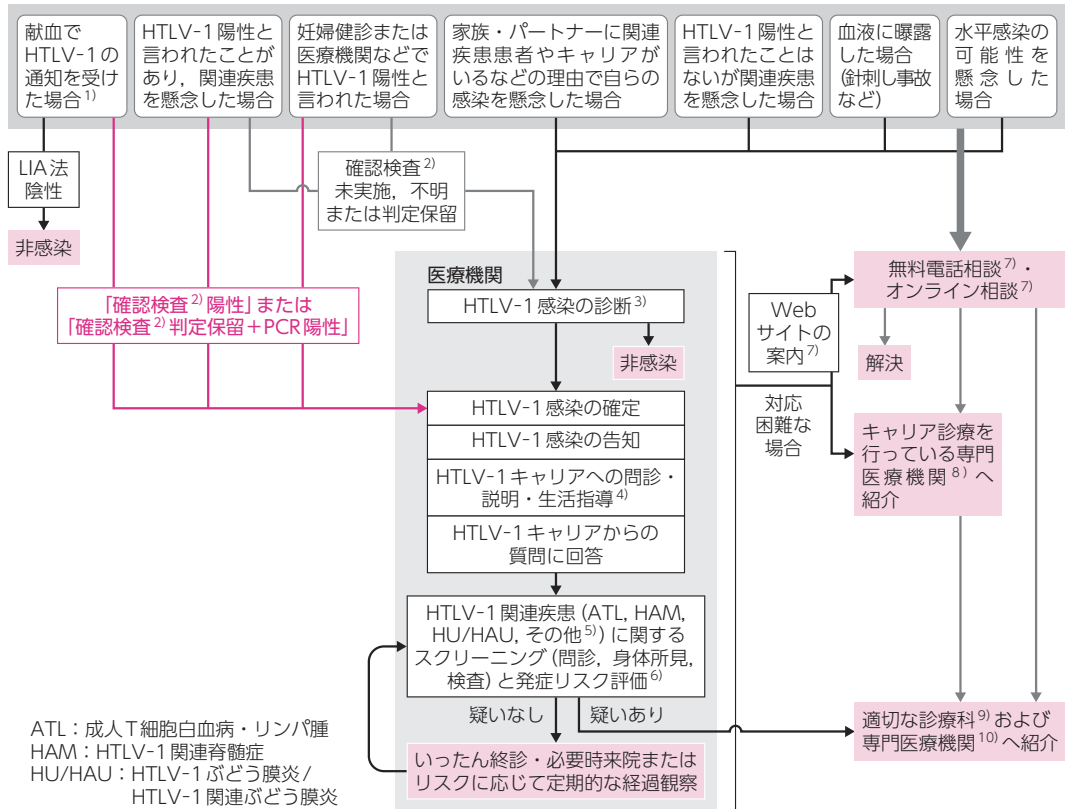
究報告書

- 13) 厚生労働省科学研究費補助金・特別研究事業「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究」班（代表 齋藤滋）平成 21 年度総括・分担研究報告書（医師向け手引き）

1.4. HTLV-1 キャリアの診療方法や検査について

HTLV-1 感染を告知された HTLV-1 キャリアは、様々な不安を抱いて来院することが多い。医療者は HTLV-1 キャリアがどのような目的で来院したかを把握し、正確な知識と情報を丁寧に説明し、HTLV-1 キャリアの疑問や不安を解消する努力をすることが最も重要である。HTLV-1 キャリアの診療方法に関しては、「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」に掲載されている HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム (図 1-2) とその解説が全体像を把握するのに有用である¹⁾。

受診理由



- 1) LIA 法陰性の偽陽性通知に注意する (非感染が確定)
- 2) 現在は LIA 法、以前は WB 法や IF 法
- 3) 「HTLV-1 感染の診断指針 (第 3 版)」に基づく (p.5~6 参照)
- 4) キャリア妊婦の場合には、児の栄養法の選択などの相談支援が必要で、産科・小児科との連携が望まれる
- 5) 肺病変、関節炎・関節リウマチ、シェーグレン症候群など
- 6) 「HTLV-1 キャリアにおける HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価とその後のフロー」 (p.13 参照)
- 7) HTLV-1 情報ポータルサイト (<https://htlv1.jp/>) を参照
- 8) 発症リスク評価や HTLV-1 関連疾患のスクリーニングが可能な日本 HTLV-1 学会登録医療機関 (https://htlv.umin.jp/info/hospital_ichiran.html)、JSPFAD 参加医療機関 (https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facilitylist/) など
- 9) ATL: 血液内科/皮膚科: HAM: 脳神経内科: HU/HAU: 眼科: 肺病変: 呼吸器内科: 関節炎・関節リウマチ、シェーグレン症候群: リウマチ・膠原病内科
- 10) ATL: アグレッシブ ATL レジストリ実施医療機関 (https://htlv1.jp/atl/atl_facility/)、HAM: HAM ねっと参加医療機関 (https://htlv1.jp/hamnet/hamnet_facility/) など

図 1-2 HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム

(日本 HTLV-1 学会 (監修). HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024, p.xii¹⁾ より引用)

1.4.1. 問診

HTLV-1 キャリアの診療において、問診は非常に重要である (図 1-2 中央)。下記のような項目を中心に聞き取りを行う。

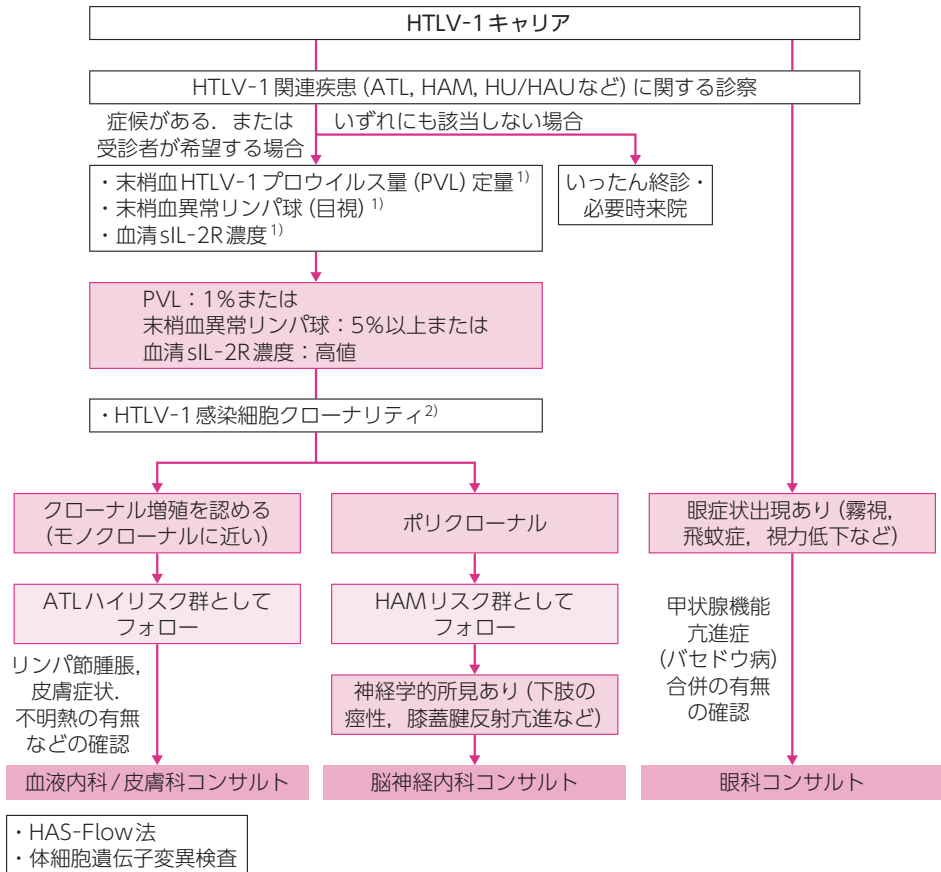
- ①HTLV-1 感染を知った経緯：献血，妊婦健診，家族が HTLV-1 キャリアなど，どのようなきっかけで知ったかを問う。
- ②本人や両親，配偶者の出身地：HTLV-1 キャリアの多い地域の出身かどうかを確認する。
- ③輸血の有無：輸血による HTLV-1 感染の有無，輸血を受けた場合，その時期を聞く (1986 年以降は，献血供給血に対し HTLV-1 スクリーニング検査が実施されている)。
- ④家族歴 (HTLV-1 関連疾患) の有無：HTLV-1 関連疾患の家族歴がある場合，HTLV-1 関連疾患の発症リスクは若干高い。
- ⑤これまでどのような検査を受けたか：HTLV-1 感染に対する確認検査まで行われているかは必ず確認すること。特に HTLV-1 キャリアの少ない地域の場合は抗体偽陽性者の頻度が高くなるため，スクリーニング検査が陽性というだけで HTLV-1 キャリアだと思い込んでいて，確認検査を実施したところ陰性であったという事例が時々みられる。
- ⑥気になる症状があるか：すでに HTLV-1 関連疾患を発症していないか確認する。
- ⑦どのようなことを知りたいか，不安に思うことがあるか：HTLV-1 に関することをどの程度知っているかを確認し，適切な対応を行う。

1.4.2. 診察・検査

HTLV-1 感染が確定していて，HTLV-1 キャリアとして現状の評価などを目的として受診している場合，あるいは相談目的の受診であっても医師の判断により必要に応じて，HTLV-1 関連疾患 (HAM, ATL, HU/HAU など) に関するスクリーニング (問診，身体所見，検査) と発症リスク評価を行う。

HAM のスクリーニングに関しては，歩行障害，排尿障害，下肢のしびれなどの有無，膝蓋腱反射亢進や Babinski 反射，下肢の痙性の有無を確認する。ATL に関しては，表在リンパ節腫脹や皮疹 (紅斑，局面，結節，腫瘤) の有無，血液像にて異常リンパ球の出現，LD (LDH) 上昇や可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) の増加がないかを確認する (詳細は第 1 章 1.6 [p.32]，第 3 章 4-Q1 [p.170] 参照)。なお，異常リンパ球は機械式の血液像検査では検出できない場合があり，目視 (鏡検) による血液像検査を実施することが望ましい。HU/HAU に関しては，目のかすみなど自覚症状の有無，眼球結膜の充血の有無を確認する。話を聞くだけでなく，身体的な診察を行うことにより初期症状の見逃しを防ぎ，また患者の安心感も得られる。

HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価において，末梢血 HTLV-1 プロウイルス量 (proviral load : PVL) 定量検査は有用である。PVL が高いほど HTLV-1 関連疾患の発症リスクが高いことが知られている。特に PVL 1% 以上が HAM の発症リスク因子であり²⁾，4% 以上が ATL の発症リスク因子である³⁾。PVL の定量検査は通常の検査機関では実施できず，特定の研究施設に限られているが，JSPFAD に登録された JSPFAD 参加医療機関 (https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/jspfad_facilitylist/) では PVL と sIL-2R が無料で測定可能である。また，発症リスク評価において，HTLV-1 感染細胞のクローナリティも有用で，正確な ATL 発症リスク評価を可能にする有益な情報を提供する。第 3 章 1-Q3 [p.116] において，HAM 患者を対象に HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析の有用性を詳しく解説しているが，HTLV-1 キャリアにもあてはまる内容となっているので参照されたい。



- 1) 日本HTLV-1学会登録医療機関 (http://htlv.umin.jp/info/hospital_ichiran.html) や JSPFAD参加医療機関 (https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/jspfad_facilitylist) では、ここに示す3つの検査が実施できる場合が多い
- 2) プロウイルスの挿入部位に基づくクローナリティ解析法は複数報告されているが、本邦で外注可能な検査法はサザンプロット法とRAISING-NGS法である。ただし、いずれも保険適用外である

図 1-3 HTLV-1 キャリアにおける HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価とその後のフロー
本フローチャートは保険適用外の検査を含み、すべての医療機関で実施できるものではないことに留意する。
(日本 HTLV-1 学会 (監修). HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024, p.xiii¹⁾ より引用)

HTLV-1 関連疾患に関するスクリーニングで HTLV-1 関連疾患を疑わせる所見を認められず、発症リスクも高くない場合はいったん終診・必要時来院とするが、その場合でも HAM や ATL の初期症状を十分説明し、気になる症状が生じたときや、健診で異常を指摘されたときなどに速やかに受診するように伝える。

以上の点が考慮された「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」の「HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価とその後のフロー」(図 1-3) は参考になる。

【診療メモ：結核検査と HTLV-1 感染】

HTLV-1 キャリアや HTLV-1 陽性関節リウマチ患者において、結核および潜在性結核感染症を診断する際、T-SPOT.TB®における陰性コントロールのスポット数が 10 を超え、判定不可に

なりやすいことが報告された⁴⁻⁶⁾。また、そのような患者の HTLV-1 PVL は高い傾向にある⁴⁻⁶⁾。T-SPOT.TB[®]以外のインターフェロン γ 遊離試験としてクオンティフェロン (QuantiFERON : QFT) があるが、T-SPOT.TB[®]が判定不可となった HTLV-1 陽性膠原病リウマチ性疾患患者においても QFT は判定可能であることが示されている⁶⁾。

文献

- 1) 日本 HTLV-1 学会 (編). HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024
https://square.umin.ac.jp/htlv/data/HTLV-1_guidelines2024.pdf [最終閲覧日 : 2025 年 4 月 3 日]
- 2) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; 4: 586-593
- 3) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al; Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116: 1211-1219
- 4) Umekita K, Hashiba Y, Okayama A, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 may invalidate T-SPOT.TB assay results in rheumatoid arthritis patients: A retrospective case-control observational study. *PLoS ONE* 2020; 15: e0233159
- 5) Herai Y, Yahaba M, Igari H, et al. Factors Influencing the Indeterminate Results in a T-SPOT.TB test: A Matched Case-control Study. *Intern Med* 2023; 62: 3321-3326
- 6) Kimura M, Umekita K, Iwao C, et al. Antiviral immune response against HTLV-1 invalidates T-SPOT.TB[®] results in patients with HTLV-1-positive rheumatic diseases. *Front Immunol* 2024; 15: 1480506

1.5. HAM 以外の HTLV-1 関連疾患および関連が示唆される疾患の概要

本項では HAM 以外の HTLV-1 関連疾患として、まず HTLV-1 が病因として明確な「成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)」および「HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HU/HAU)」を取り上げる。特に、ATL は HAM とまったく別の病態からなると考えられているが、HAM 患者が ATL を合併することもあるため、脳神経内科医であっても ATL に関する知識が求められる。また、HTLV-1 との関連が示唆される疾患 (あるいは病態) である「シェーグレン症候群」, 「関節炎・関節リウマチ」, 「HTLV-1 感染者にみられる肺病変」を取り上げた。その他にも筋炎、皮膚炎など HTLV-1 との関連が疑われている病態が知られている。

1.5.1. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)

1) 疾患概念

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma : ATL) は、病因である human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) に感染したリンパ球が腫瘍化して発症する末梢性 T 細胞腫瘍である。

2) 発症率、疫学情報

本邦において HTLV-1 キャリアは九州、沖縄地区に多く、全体の 40% 以上がその地域に集中しており、ATL 発症の地理的分布も HTLV-1 キャリアの分布を忠実に反映する。近年人口の大都市への移動に伴い、首都圏など大都市圏での患者数は増加傾向である。

HTLV-1 キャリアの大多数は生涯無症状で、HTLV-1 キャリアにおける ATL の生涯発症率は 3~5% と推定されている。患者年齢は高齢者に偏り、40 歳以下での発症は極めてまれで、発症ピークは 60 歳代の後半である (図 1-4)¹⁾。男女比は約 1.2 : 1 で HAM とは逆にやや男性に多い。

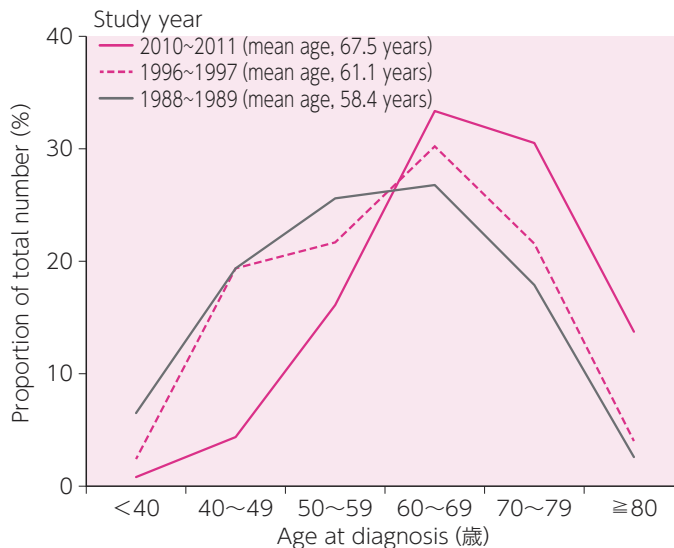


図 1-4 ATL 患者の年齢分布

(Nosaka K, et al. Cancer Sci 2017; 108: 2478-2486¹⁾ より引用)

3) 主な症候

ATL は、下山分類(表 1-1)に従って末梢血中の異常リンパ球の割合、リンパ球増多の有無、臓器浸潤の有無および部位、LD (LDH) やカルシウムの値などにより、①くすぶり型、②慢性型、③リンパ腫型、④急性型の4病型に分類され、病型によって症状、治療方針、予後が大きく異なる²⁾。ATL の代表的な病型といえる急性型、リンパ腫型では全身倦怠感、食欲不振、全身リンパ節腫脹、皮膚病変、肝脾腫などの所見・症状が認められ、またいわゆる腫瘍熱として発熱をみる症例が多い。ATL の皮膚病変には種々のものがみられ、紅斑型、多発丘疹型、結節腫瘍型、紅皮症型など様々な形態を取りうる事が知られている(図 1-5)³⁾。重要臓器に ATL 細胞が浸潤することによるこれらの症候のほか、高カルシウム血症を伴うときはそれによる口渇や意識障害が前景に立つこともあり、また細胞性免疫の低下により真菌症やニューモシスチス肺炎などの日和見感染を合併する例もあり、症候には症例差が大きい。一方、くすぶり型は無症状であることが多く、あってもほとんどは皮膚病変のみである。慢性型も同様であるが、リンパ節腫脹を伴うケースもある(表 1-1)。

4) 診察・検査所見

診察所見は、前述の「3) 主な症候」に記載したとおりである。検査所見は病型によって異なる。くすぶり型は末梢血液像で異常リンパ球(腫瘍細胞)が5%以上認められるのが唯一の異常所見であることが多い。この異常リンパ球は機械式の血液像検査では検出できない場合があり、目視(鏡検)による血液像検査を実施することが望ましい。慢性型は白血球、リンパ球増多がみられる。くすぶり型、慢性型ともにLD (LDH)、sIL-2Rの上昇を認めることがある。ATL の腫瘍

表 1-1 ATL の下山分類

		くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
抗 HTLV-1 抗体		陽性			
リンパ球数 (/ μ L)		4,000 未満	4,000 以上 ^(a)	4,000 未満	*
異常リンパ球 (%)		5%以上	あり ^(b)	1%以下	あり
フラワー細胞		時折	時折	なし	あり
LD (LDH)		正常上限の1.5 倍以下	正常上限の2 倍以下	*	*
補正カルシウム値 (mEq/L)		正常	正常	*	*
組織で確認されたリンパ節腫脹		なし	*	あり	*
腫瘍病変	皮膚病変	**	*	*	*
	肺病変	**	*	*	*
	リンパ節の腫れ	なし	*	あり	*
	肝腫大	なし	*	*	*
	脾腫大	なし	*	*	*
	中枢神経	なし	なし	*	*
	骨	なし	なし	*	*
	腹水	なし	なし	*	*
	胸水	なし	なし	*	*
消化管	なし	なし	*	*	

* : ほかの病型で規定される条件以外の制約はないことを示す。

** : ほかの条件を満たせば必須ではない。しかし、異常リンパ球が末梢血で5%以下の場合、組織で確認される腫瘍病変が必要。

^(a) : Tリンパ球増加 (3,500/ μ L) を伴う。

^(b) : 異常リンパ球が5%以下の場合、組織で確認される腫瘍病変が存在すること。(Shimoyama M. Br J Haematol 1991; 79: 428-437²⁾ より作成)



図 1-5 ATL の皮膚病変

a: 紅斑型, b: 局面型, c: 多発丘疹型, d: 結節腫瘤型, e: 紅皮症型, f: 紫斑型

(Sawada Y, et al. Blood 2011; 117: 3961-3967³⁾ より許諾を得て転載)

細胞は形態的には核に複雑な切れ込みのみられるフラワー細胞(図 1-6)が有名であるが、くすぶり型と慢性型ではフラワー細胞がみられることは少なく、ほとんどの腫瘍細胞は軽度の核のくびれがみられる異型性の軽いものであり、形態診断には注意を要する。急性型やリンパ腫型では、通常 LD (LDH), sIL-2R が著増する。リンパ腫型は末梢血に腫瘍細胞をほとんど認めない。急性型の定義は ATL のうち、ほかの 3 病型の定義を満たさないものということであるが、通常白血球増多を認め、末梢血中に多数の ATL 細胞が出現する。表面マーカー上、腫瘍細胞は通常 CD4 陽性であるが、まれに CD8 陽性、CD4/CD8 double positive, CD4/CD8 double negative などの症例も存在する。T 細胞マーカーの CD7 は通常陰性で、CD25 が陽性である。また、約 90% の症例は CCR4 が陽性であるが、新規治療薬モガムリズマブ投与の適応決定のためには CCR4 の発現を調べる必要がある。

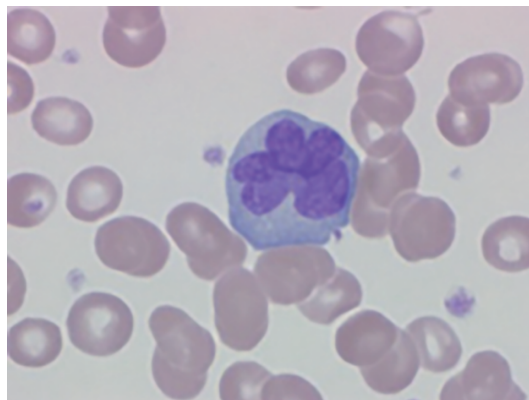


図 1-6 フラワー細胞

5) 画像所見

CT (computed tomography) などによりリンパ節腫脹, 肝脾腫などの症状に応じた所見が認められ, PET-CT (positron emission tomography-CT) による取り込みが陽性である. 肺は ATL の好発臓器であり, 基本的な病態はびまん性の浸潤で, 画像所見としてはすりガラス陰影となるが, 結節浸潤影も認められる. ATL では強い免疫不全のため, ほかの血液疾患でも合併がみられる細菌性肺炎, 真菌性肺炎以外に, 造血幹細胞移植後以外の通常の血液疾患化学療法ではほとんど問題にならないサイトメガロウイルス, ニューモシスチス・イロペチイ, 結核菌などによる感染症の合併がみられる. これらの画像所見が混在することによりさらに複雑な像を呈することがある.

6) 診断

ATL の診断は成熟 T 細胞性の腫瘍の患者で抗 HTLV-1 抗体が陽性であることを確認することから始まる. 具体的には, ①リンパ節腫脹や皮膚病変のある患者の生検病理診断で T 細胞リンパ腫と診断された場合, ②末梢血中にモノクローナルな T 細胞増加を認めた場合, ③末梢血中に ATL を疑わせる異常リンパ球を認めた場合に抗 HTLV-1 抗体をチェックして陽性であれば ATL を強く疑う. HTLV-1 キャリアに ATL 以外の T 細胞腫瘍が発生することも可能性としてはありうるので⁴⁾, 腫瘍細胞への HTLV-1 のモノクローナルな組み込みをサザンブロットで確認することで ATL の診断が確定する (図 1-7).

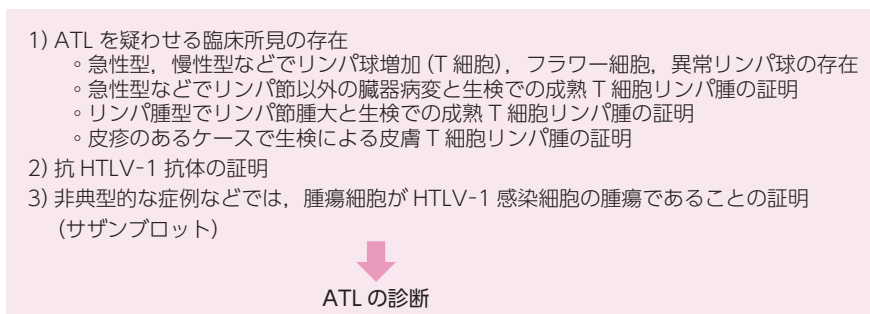


図 1-7 ATL の診断

7) 病型分類

前述の「3) 主な症候」で述べたように、ATLは下山分類(表 1-1)に従って、末梢血中の異常リンパ球の割合、リンパ球増多の有無、臓器浸潤の有無および部位、高LD(LDH)血症や高カルシウム血症の有無などにより、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4病型に分類される。慢性型ATL症例においてLD(LDH)の正常値を外れる高値、BUNの高値、アルブミンの低値のいずれかを有する症例は予後不良であることが報告されており⁵⁾、これらは予後不良慢性型ATLと呼ばれる。この予後不良慢性型ATLと急性型、リンパ腫型のATLは急激な経過をとりaggressive ATL、くすぶり型と予後不良因子を持たない慢性型ATLは比較的緩慢な経過をとるのでindolent ATLと分類されている。

8) 経過・予後

くすぶり型、予後不良因子を持たない慢性型のindolent ATLは無治療で経過観察されるが、経過中、急性型に進展する(急性転化)。急性転化までの期間は非常に症例間の差が大きいが、急性転化した症例の予後は不良である。2010年の報告ではindolent ATLの診断からの生存期間中央値は4.1年と報告されており⁶⁾(図 1-8)、この群に対する有効な治療の開発も待ち望まれる。一方、急性型やリンパ腫型、予後不良慢性型のいわゆるaggressive ATLの予後は不良であり(図 1-9)、標準的化学療法であるmLSG15療法(VCAP-AMP-VECP療法と同じ、VCAP[ビンクリスチン+シクロホスファミド+ドキシソルビシン+プレドニゾロン]-AMP[ドキシソルビシン+ラニムスチン+プレドニゾロン]-VECP[ビンデシン+エトポシド+カルボプラチン+プレドニゾロン]からなる)でも生存期間中央値は13ヵ月、3年生存率24%と満足できるものではない⁷⁾。同種造血幹細胞移植実施例では40%前後の長期生存が報告されており期待できるデータであるが、ドナーの適時の確保が問題である⁸⁾。aggressive ATLの予後分類についてはいくつか報告されている。代表的なものはAnn Arbor病期、performance status(PS)、年齢、血清アルブミン値、sIL-2R値から計算されるATL-PI⁹⁾、血清カルシウム濃度とPSから計算されるJCOG-PIなどがあり¹⁰⁾、indolent ATLに対するものとしてはindolent ATL-PIがあげられ、sIL-2R値が6,000 IU/L以上の症例は予後が不良である¹¹⁾。

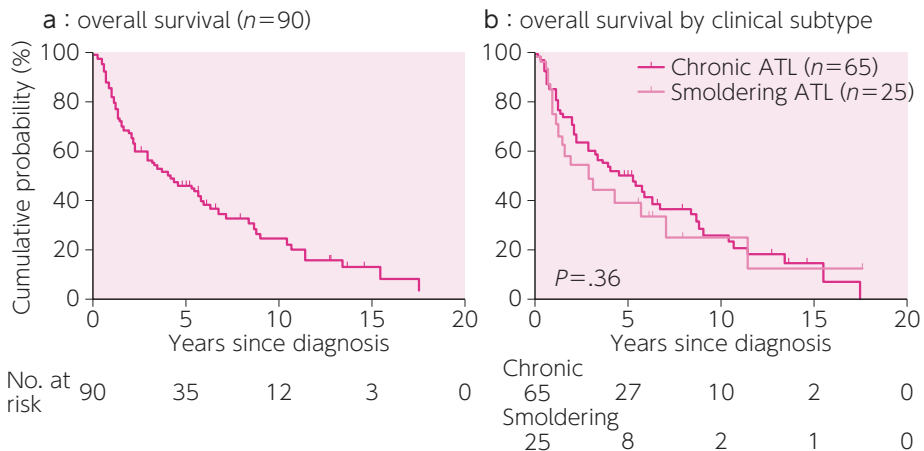


図 1-8 indolent ATL の生存曲線

(Takasaki Y, et al. Blood 2010; 115: 4337-4343⁶⁾ より引用)

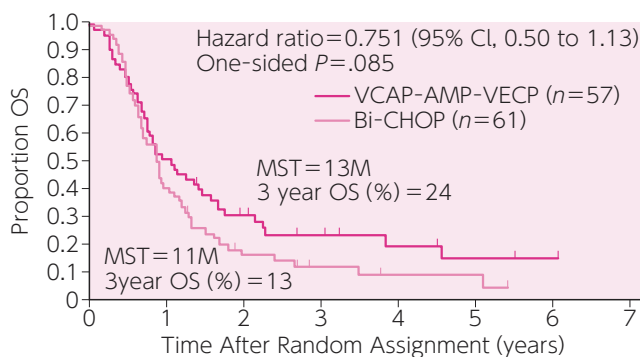


図 1-9 mLSG15 (VCAP-AMP-VECP) 療法の生存曲線
(Tsukasaki K, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 5458-5464⁷⁾より引用)

9) 治療

①くすぶり型, 予後不良因子を持たない慢性型 (indolent ATL)

通常無症状で緩慢な経過をたどり, 早期に治療介入することによる予後の改善がみられないため, 急性型に移行 (急性転化) するまで無治療経過観察 (watch and wait) される。皮膚病変があり有症状の場合は紫外線照射などの皮膚局所療法が行われる。またはエトポシド少量経口療法が行われることもある。

②予後不良慢性型, リンパ腫型, 急性型 (aggressive ATL)

ア) 化学療法: 多剤併用化学療法が行われるが, 成績は不良である。現在最もよい成績が報告されているのは mLSG15 療法であるが, それでも生存期間中央値 13 ヶ月と成績は不良である⁷⁾(図 1-9)。その他, CHOP (シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾン) 療法ベースの化学療法などが行われる。

イ) 同種造血幹細胞移植: 化学療法による成績が不良なため, 年齢が 70 歳以下で適切なドナーが得られる場合には同種造血幹細胞移植が検討される。55 歳以上の症例では骨髄非破壊的移植が行われるが, HLA 一致ドナーからの移植では 3 年生存率 40% 程度と期待できる成績が得られている⁸⁾(図 1-10)。ATL は早期に化学療法耐性になりやすく, 寛解導入療法中に化学療法に耐性化することも珍しくない。そのため早期に造血幹細胞移植を導入することが望ましく¹²⁾, 化学療法開始とともにドナーの検索にかかり, ドナーの準備ができ次第, partial response (PR) 以上の治療効果が得られていれば造血幹細胞移植を実施する方針がとられる。

ウ) モガムリズマブ: ATL 症例の約 90% でケモカイン受容体である CCR4 が ATL 細胞表面に発現しており, ヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体 (モガムリズマブ) が難治例, 再発例を中心に用いられる。再発 aggressive ATL を対象とした第 II 相臨床試験では有効率 50% であり, 病勢コントロールに果たす役割が期待されているが, 重篤な皮疹に注意を要する¹³⁾。さらに初発の aggressive ATL に対してモガムリズマブを mLSG15 療法と併用すると, その完全寛解率が高まった¹⁴⁾。一方, 同種造血幹細胞移植症例で移植前にモガムリズマブを投与すると移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) が増悪し治療関連死亡が増加することが報告されており¹⁵⁾, 造血幹細胞移植の方針を持つ症例ではモガムリズマブの投与は慎重に判断されなければならない。

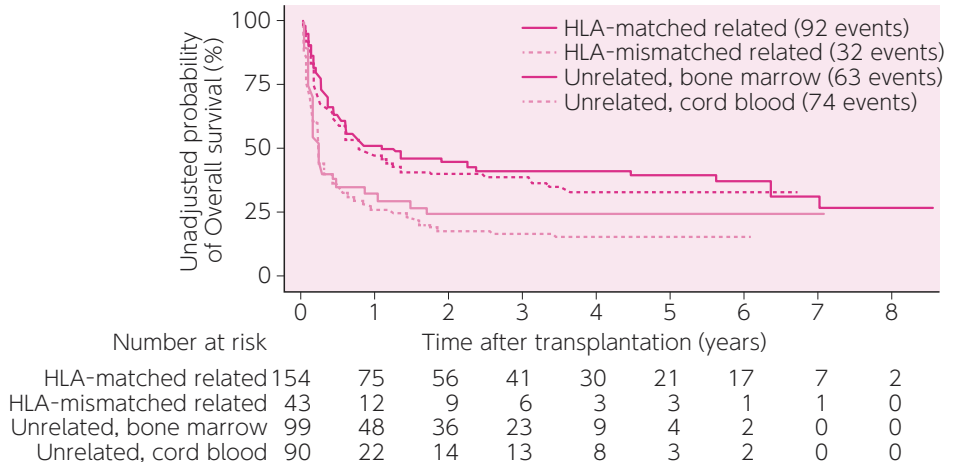


図 1-10 ATL に対する移植成績

(Hishizawa M, et al. Blood 2010; 116: 1369-1376⁸⁾ より引用)

- エ) レナリドミド：免疫調整薬 (immunomodulatory drugs : IMiDs) と位置づけられる薬剤であり、多発性骨髄腫に対して高い有効性が示されているが、最近、再発・難治の aggressive ATL に対しても有効であることが示され¹⁶⁾、2017 年 3 月から実臨床にも導入されている。
- オ) プレンツキシマブ・ベドチン：CD30 を標的とした抗 CD30 モノクローナル抗体に抗悪性腫瘍剤であるモノメチルアウリスタチン E (MMAE) を付加した薬剤である。CD30 陽性のホジキンリンパ腫や T 細胞リンパ腫に対して使用される。ATL についても効果を示しており¹⁷⁾、初発、再発、難治ともに使用される。
- カ) ツジジノスタット：ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬として作用する経口薬である。再発、難治例に対して第 II 相試験において 30% の全奏効割合、平均生存期間は 7.9 ヶ月と報告され¹⁸⁾、実臨床でも使用されている。
- キ) バレメトスタット：ヒストン H3K27 のトリメチル化に関与する EZH1 と EZH2 両方を抑制する経口薬である。第 II 相試験において、全奏効割合が 48%、平均生存期間が 15.6 ヶ月と報告され¹⁹⁾、実臨床において使用されている。

aggressive ATL に対する治療方針のアルゴリズムを図 1-11 に示す。

10) 今後の課題

ATL の治療に関しては今後取り組むべき課題が山積している。化学療法単独での治療成績には限界がみえてきていることから新規の薬剤の治療効果が期待される。モガムリズマブについては、その最も有効な使用方法の検討が必要であり、レナリドミドについては、どのような症例に有効かの検討などが早急に解決されるべき課題である。さらに新規の薬剤の開発も進められている。同種造血幹細胞移植に関しては、移植の至適時期での実施に向け、非血縁ドナーのコーディネート期間の短縮、臍帯血移植、HLA 半合致移植などの ATL 移植における有用性の検証による代替移植ソースの検討などが必要である。また、indolent ATL の予後の改善のため、これらに有効な治療の開発も重要であり、インターフェロン α + ジドブジンと無治療経過観察を比較する JCOG1111 試験の解析結果が待たれるところである。さらに indolent ATL と病態的に区別が困難な ATL 発症ハイリスクキャリアの同定と治療介入の検討も今後の課題となるであろう。

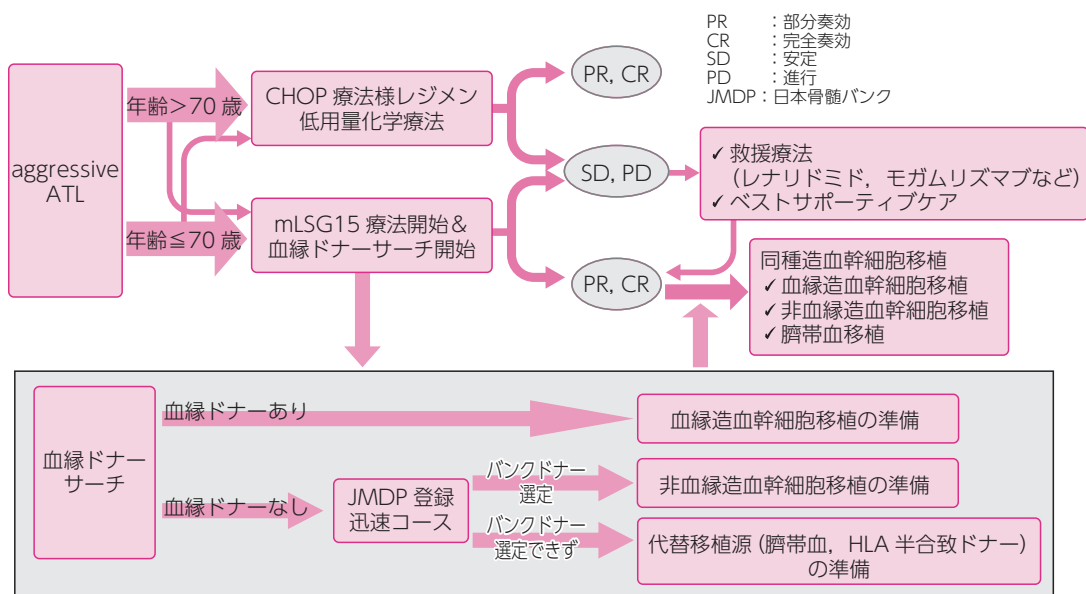


図 1-11 aggressive ATL の治療方針のアルゴリズム

1.5.2. HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HU/HAU)

1) 疾患概念

ぶどう膜炎は眼内組織に生じる炎症疾患の総称である。ぶどう膜炎の病因は人種 (ethnicity)、国、地域により差異があるが、一般的に感染性ぶどう膜炎は 15~20%、非感染性ぶどう膜炎は 35~40%、病因が特定できない特発性ぶどう膜炎は 30~40%である。また、炎症の部位によって、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、汎ぶどう膜炎の 4つの病型に分類される。

HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis/ HTLV-1-associated uveitis : HU/HAU) は、HTLV-1 キャリアに生じるぶどう膜炎で、眼内浸潤した HTLV-1 感染細胞が様々な免疫反応を介して眼内に炎症を引き起こし、中間部~汎ぶどう膜炎の病型を呈する^{20, 21)}。HU/HAU 患者の眼局所からは、HTLV-1 プロウイルス^{22, 23)}、ウイルス粒子²⁴⁾、ポリクローナルな HTLV-1 感染 T 細胞が検出される²⁵⁾。HTLV-1 プロウイルス量は、末梢血では HU/HAU 患者のほうが HTLV-1 キャリアよりも有意に高く²⁶⁾、HU/HAU 患者における眼内液と末梢血の比較では、眼内液のほうが有意に高い²³⁾。眼内浸潤した HTLV-1 感染 T 細胞は IL-1 α 、IL-6 など様々な炎症性サイトカインを産生する²⁴⁾。

ぶどう膜炎の発症機序としては、①末梢血の HTLV-1 プロウイルス量が増加、②血液眼関門が破綻、③眼内に HTLV-1 感染細胞が集積、④眼内で種々の炎症性サイトカインを産生、というプロセスを経て HU/HAU が発症すると考えられている。

2) 有病率、疫学情報

HU/HAU の有病率は、九州の筑後地方における調査によって、112.2 (男性 58.6、女性 152.0) 人/HTLV-1 キャリア人口 100,000 人と推計されている²⁷⁾。疫学情報として、直近の後ろ向き調査では、全国の大学病院を受診したぶどう膜炎患者のうち、HU/HAU と診断された患者は全体の

0.9%であった²⁸⁾。地域別の統計では、HTLV-1 キャリアの多い地域である九州南部では14.2%²⁹⁾、東京においては1.0%となっており³⁰⁾、地域によって隔たりがある。

3) 主な症状

主訴としては、霧視が最多で、次いで飛蚊症、視力低下、目の充血、眼痛、羞明感がみられる^{29, 31, 32)}。

4) 診察・検査所見

HU/HAU は女性に多く、罹患眼としては、片眼性と両眼性はほぼ同数程度である²⁹⁾。最も頻度の多い所見は、硝子体に炎症細胞が中等度～高度に浸潤することで生じる硝子体混濁である。網膜血管炎もみられることがある。また、前部ぶどう膜炎をごく軽度に伴うことが多い。このようにHTLV-1 ぶどう膜炎の大半の患者は「中間部ぶどう膜炎」あるいは「汎ぶどう膜炎」の病型を呈する^{31, 32)}。

眼合併症としては、白内障、緑内障、ドライアイ、黄斑浮腫、黄斑上膜などがみられる。特に視力低下が顕著となる緑内障、黄斑浮腫などには注意が必要である。全身合併症としては、甲状腺機能亢進症が最も多い。HAM の合併もみられるが、ATL の合併は少ない。他にも炎症性疾患である関節リウマチ、間質性肺炎、シェーグレン症候群の合併がみられる^{29, 33)}。

5) 画像所見

細隙灯顕微鏡検査で細胞浸潤が前房～硝子体に観察される。眼底写真では、硝子体混濁のために眼底の透見性が低下する。蛍光眼底造影検査では、網膜血管炎のため網膜血管からの蛍光色素の漏出がみられる^{20, 21, 34)} (図 1-12)。

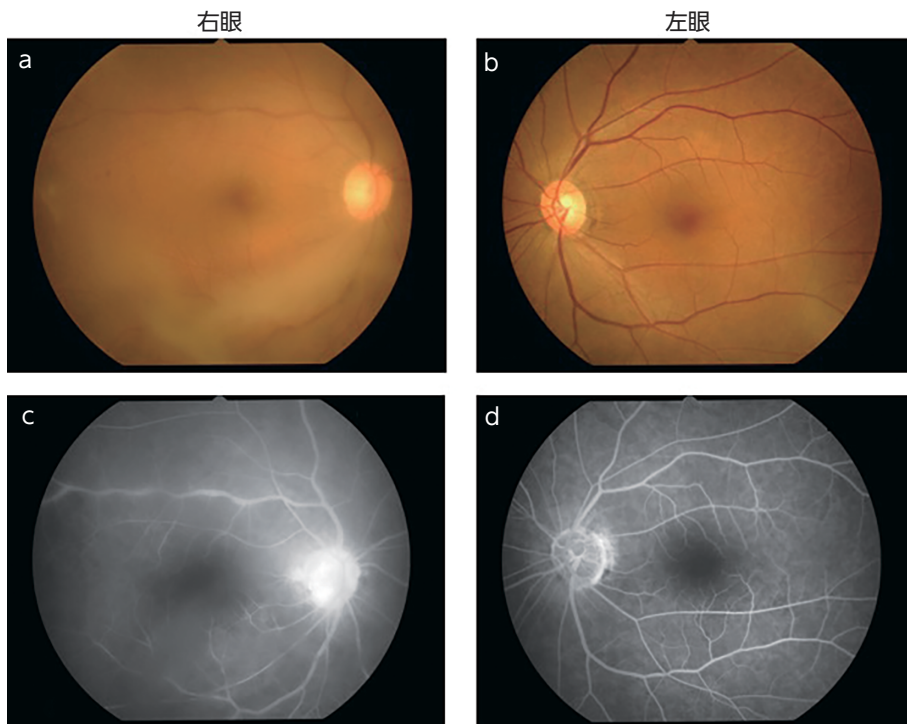


図 1-12 右眼に生じた HU/HAU

上列：眼底写真，下列：蛍光眼底造影写真

眼底写真において、硝子体混濁のため眼底の透見性が低下している (a)。蛍光眼底造影検査では、網膜血管炎による色素漏出がみられる (c)。

6) 診断基準

特徴的なぶどう膜炎所見が認められ、血清抗 HTLV-1 抗体が陽性 (HTLV-1 感染の診断方法は第1章 1.3.2 [p.5~6] 参照)。かつ HTLV-1 以外の病因を除外することで HU/HAU と診断される^{20,21)}。除外診断の際、最も多い原因疾患で、類似した硝子体混濁を呈するサルコイドーシスを鑑別することは特に重要である。血清アンジオテンシン変換酵素、胸部 X 線・CT 検査、ツベルクリン反応など全身検索の結果を考慮して鑑別する。

HU/HAU は除外診断であるため、HU/HAU と診断しても HTLV-1 キャリアに発症したほかの原因によるぶどう膜炎である可能性が残ることに留意しながら、経過を観察する必要がある。

7) 重症度分類

規定はないが、一般的に汎ぶどう膜炎の病型を呈する HU/HAU は重症度が高い。

8) 経過・予後

一般的に HU/HAU は副腎皮質ステロイドに比較的良好に反応し、視力予後は比較的良好である。一方、再発は 30~40% にみられ、続発緑内障など不可逆的な視力低下をきたす合併症を生じることがあり、長期的な経過観察を要する²⁹⁾。

9) 治療

HU/HAU は、副腎皮質ステロイドの点眼あるいは内服で治療を行う。眼内炎症の活動性が強い症例にはトリアムシノロンアセトニドの後部テノン嚢下注射、ステロイドパルス療法を選択する場合もある。基礎研究において、副腎皮質ステロイドは眼内浸潤した HTLV-1 感染 T 細胞から産生された IL-1 α 、IL-6 など様々な炎症性サイトカインを抑制することが証明されている²⁴⁾。

注) HU/HAU 診断時には HTLV-1 関連疾患である ATL や HAM の合併を評価するために専門医 (ATL は血液内科、HAM は脳神経内科) へコンサルトすることが望ましい。

10) 今後の課題

HU/HAU の発症機序はいまだ不明な点が多い。HU/HAU 患者の末梢血の HTLV-1 感染 T 細胞が増加する機序、血液眼関門の破綻の機序、HTLV-1 感染細胞が眼内に集積する機序など、多くが明らかではなく、今後の基礎研究の推進が期待される³¹⁾。

近年、ぶどう膜炎の治療に免疫抑制薬、生物学的製剤が導入され、多くのぶどう膜炎患者に使用されている。しかし、HU/HAU あるいは HTLV-1 キャリアに発症したほかの原因のぶどう膜炎における治療効果や安全性の詳細は明らかになっておらず、生物学的製剤の使用で HU/HAU が再燃したという報告もある³⁵⁾。一方で、一部の生物学的製剤においては、HTLV-1 キャリアに投与した際の眼における安全性が *in vitro* で確認されているものもある^{36~39)}。今後、長期的な視点で効果と安全性の検討が必要である。

1.5.3. シェーグレン症候群

1) 疾患概念 (病理・病態を含む)

シェーグレン症候群 (Sjögren syndrome : SS) は、口腔乾燥、眼乾燥を主徴とする自己免疫疾患であり⁴⁰⁾、間質性肺炎などの臓器障害、抗核抗体や抗 Ro/SS-A、La/SS-B 抗体などの自己抗体出現を特徴とする。発症原因としては、 α -フオドリン⁴¹⁾ や M₃ ムスカリン作動性アセチルコリン受容体 (M₃R)⁴²⁾ などの自己抗原を HLA-class II によって認識する獲得免疫が主体であるが、獲得免疫異常の契機として toll 様受容体などを介した自然免疫の関与が考えられる⁴³⁾。病理学的所見では、唾液腺や涙腺に単核球浸潤がみられ、多くは CD4+T 細胞であるが、浸潤巣の拡大に伴い B 細胞浸潤もみられるようになる。単核球浸潤により腺構造が破壊され、外分泌機能低

下を呈する。

2) HTLV-1 と SS のかわり (発症頻度, 疫学情報も含む)

抗 HTLV-1 抗体陽性 SS では、ぶどう膜炎、筋症、反復性の発熱が多いという臨床データもあり⁴⁴⁾、肺病変では細気管支病変が多い。長崎市の SS 患者では抗 HTLV-1 抗体陽性率が 23% と非 SS 患者と比して有意に高く⁴⁵⁾、放射線影響研究所の被爆者検診対象者において、HTLV-1 は SS 発症を 3.8 倍上昇させると示された⁴⁶⁾。HAM 患者では米国・欧州予備分類基準を用いた第一報では、60% と高率に SS が合併していた⁴⁷⁾。HAM における高率な SS 合併頻度は、2002 年の米国・欧州改訂分類基準による再検討の第二報でも示されたが⁴⁸⁾、抗 Ro/SS-A 抗体の出現頻度は 3 割と低頻度であった。

3) 主な症状 (どのようなときにシェーグレン症候群を疑うか)

眼や口腔の乾燥症状は SS の主な腺症状であり、SS の 70~80% にみられる⁴⁹⁾。口腔乾燥に関連して、齲歯の多発で SS が疑われる場合もある。眼乾燥も同様に SS の主な腺症状であるが、涙が出ない、眼が充血する、まぶしい、眼の異物感で気づかれることが多い。唾液腺・涙腺以外の臓器障害を腺外症状と呼称する。腺外症状の代表的なものとして呼吸器病変がある。SS の 3~11% 程度に間質性肺炎が合併し、乾性咳嗽や呼吸困難を呈する⁵⁰⁾。間質性腎炎では自覚症状に乏しいが、尿細管アシドーシスをきたすと四肢脱力や多尿がみられる。神経症状では、末梢神経障害が 10~35% にみられ、感覚失調性ニューロパチーが多いが、三叉神経炎など多彩である。ほかに自他覚的に気づかれやすいものとして、皮膚の環状紅斑や高 γ グロブリン性紫斑があり、これらの存在から SS が疑われる場合がある。また、自覚的であるが、倦怠感の割合が高いのも SS の特徴である。

4) 診察・検査所見

口腔では、口腔・舌乾燥、舌乳頭萎縮や口角炎が特徴的である。口腔乾燥に伴い歯肉炎や口腔カンジダ症を呈することもある。唾液分泌量測定は後述する厚生省診断基準にも取り入れられているサクソテストがあり、毎秒 1 回の速さで 2 分間ガーゼを噛み、測定した唾液量が 2g 以下であれば陽性と判断する。眼科的検査では、専用の試験紙を用いたシルマーテストが行われ、5 分間で 5mm 以下であれば陽性である。角結膜染色検査も診断上重要であり、眼科で施行するフルオレセイン染色などがある。腺外症状の検査所見は、呼吸器・腎・神経・皮膚などそれぞれの臓器に応じて行われる。血液検査では、白血球や血小板の減少がよくみられ、赤沈、免疫グロブリン IgG の上昇がみられる。抗核抗体やリウマトイド因子も高率に陽性となる。また、自己抗体である抗 Ro/SS-A 抗体が 70~80%、抗 La/SS-B 抗体が 10~20% にみられ、抗セントロメア抗体も SS の 10% 程度にみられる。

5) 画像所見

日本の診断基準に含まれている唾液腺造影は、カテーテルを用いて唾液腺開口部より逆行性に造影剤を注入し、stage I : punctate, stage II : globular, stage III : cavitory, stage IV : destructive の 4 つの stage に分類される。唾液腺シンチグラフィーはテクネシウムを用いた唾液腺への核種の集積や洗い出し率をみるものであり、SS では集積低下が特徴的である。

6) 診断基準

SS は 2015 年 1 月に指定難病に登録され、その診断には日本の厚生省診断基準 (1999 年) が用いられる (図 1-13)。4 項目のうち 2 項目陽性であれば SS と診断する単純なものであるが、複数の検査が必要な点が特徴的である。厚生省基準以外にも 2002 年の米国・欧州改訂分類基準⁵¹⁾ や 2016 年の米国・欧州リウマチ学会によるスコアリング化を用いた分類基準⁵²⁾ があり、2016 年

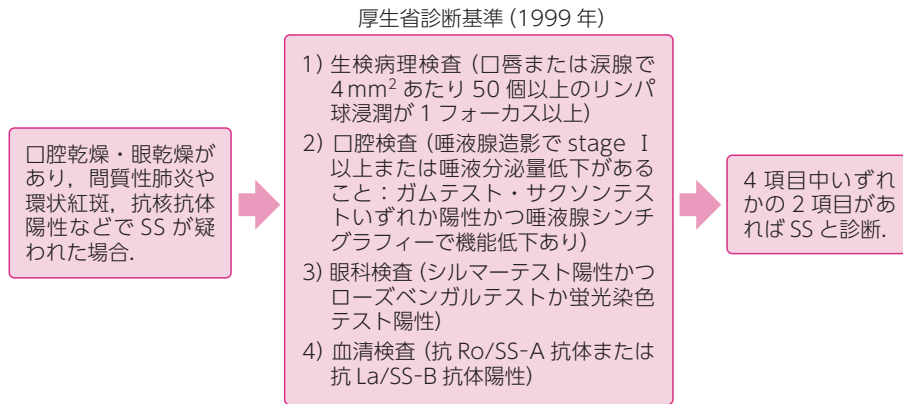


図 1-13 厚生省診断基準 (1999 年)

基準と日本基準の整合性について現在検討が進んでいる。欧米の基準は診断基準ではなく分類基準であるため、除外基準が設けられている。

7) 重症度分類

重症度・活動性についての日本独自の分類は存在しないが、欧州リウマチ学会 (The European League Against Rheumatism : EULAR) が作成した 2 つの国際的指標として、患者による自覚症状評価のための EULAR Sjögren's syndrome patient reported index (ESSPRI) と、医師が SS 活動性を評価するための EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI) がある^{53,54)}。ESSDAI は乾燥症状による長期病変ではなく、現在の SS の疾患活動性を評価するものである。ESSDAI 5 点以上の患者が指定難病として医療費助成の対象となる。

8) 経過・予後

口腔乾燥症状や眼乾燥症状などの腺症状についての正確な長期経過や予後は知られていない。しかし、小児 SS では乾燥症状に乏しいことがひとつの特徴であることから⁵⁵⁾、成人期のある時期に乾燥症状が顕在化し、その後数十年に及んで乾燥症状が持続すると考えられる。予後に関しては、SS 診断時のクリオグロブリン血症や高い疾患活動性が死亡率に関連するリスク因子であるという報告が 27 ヶ国、11,372 名の患者データをもとに公表された⁵⁶⁾。

9) 治療

現時点で HTLV-1 感染や HAM 合併の有無により、SS に対する治療方針の変更を示唆するエビデンスは存在しないため、以下に一般的な SS に対する治療方針を示す。口腔乾燥症状に対する治療は麦門冬湯などの漢方薬や人工唾液など補充療法が主であったが、セビメリン塩酸塩やピロカルピン塩酸塩などのムスカリンアゴニストが使用されるようになった。眼乾燥についても古くから自己血清点眼法やヒアルロン酸ナトリウム点眼・レバミピド点眼が使用されてきたが、近年ジクアホソルナトリウム点眼が使用されるようになってきた。腺外症状について、現状では、間質性肺炎や筋炎などの腺外症状が目立つ場合は、ステロイドや免疫抑制薬が使用される。

10) 今後の課題

欧米で CD40 に対するモノクローナル抗体イスカリマブの SS 疾患活動性に対する効果が報告され⁵⁷⁾、現在、日本でも分子標的治療薬の治験がようやく開始されたが、抗 HTLV-1 抗体陽性

の場合に抗体陰性者と同様に投与可能であるか臨床および基礎的検討が必要である。長期的に抗 HTLV-1 抗体陽性 SS では、非 SS 患者と比較して ATL や HAM の発症頻度が多いかについても検討が待たれる。

1.5.4. 関節炎・関節リウマチ

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は、多関節の滑膜炎を主体とする自己免疫病態である。関節の痛みと機能障害、長期的には関節の破壊が起こり著しい生活の質の低下をきたす炎症性疾患である。1990 年代に RA 患者において抗 HTLV-1 抗体の陽性率が対照献血者集団よりも高いことが報告され⁵⁸⁾、HTLV-1 感染と RA の発症との関連が疑われた。また、HTLV-1 陽性関節炎患者のなかに、関節液中の異型リンパ球や滑膜組織における HTLV-1 遺伝子が検出される症例が報告され、HTLV-1 associated arthropathy (HAAP) という概念も提唱された⁵⁹⁾。

しかしながら、RA は比較的ありふれた疾患 (日本の有病率約 0.5%) であり、最近の検討では、HTLV-1 キャリアの多い地域であっても RA 患者全体に占める HTLV-1 キャリアの割合は限られている (10% 以下)⁶⁰⁾。さらに (抗 HTLV-1 抗体を測定することなしに) HTLV-1 陽性 RA を診断できるほど特徴的な臨床症状や検査所見はない。したがって、HTLV-1 キャリアの多発関節炎をひとつの疾患概念とすることは困難であり、現在までに HTLV-1 感染が多発関節炎や RA の直接的な原因であることを示すエビデンスは存在しない⁶¹⁾。一方で、本邦は HTLV-1 蔓延国であり、RA 患者のなかに HTLV-1 キャリアが一定の割合で存在する。長崎県原爆者健診コホートにおいて、RA 患者における抗 HTLV-1 抗体検査の陽性率は非 RA 対照集団よりも高い (27.3% vs. 10.1%) ことが報告されている⁶²⁾。また、HAM 患者において、関節炎・RA を合併する頻度が高いという報告が複数みられる⁶³⁻⁶⁵⁾。さらに、HTLV-1 陽性 RA 患者は陰性患者に比べて CRP で代表される炎症所見が強いことが報告されている⁶⁶⁾。HTLV-1 感染は、その関連疾患以外の炎症病態 (シェーグレン症候群による唾液腺炎や慢性気管支炎) と関連する可能性も論じられており⁶⁷⁾、HTLV-1 の主な感染標的 T 細胞の活性化や形質の変化などが慢性炎症に影響することは十分考えられる。したがって、HTLV-1 感染が関節炎・RA の発症や増悪の共因子 (環境要因) である可能性は否定できない。

さらに近年、RA を中心とした膠原病およびその類縁疾患に対する免疫学的治療法の進歩に伴い、再度 HTLV-1 陽性 RA 患者の病態についての検討が行われている。HTLV-1 陽性 RA 患者は、陰性患者に比べて生物学的製剤のひとつである TNF 阻害療法に治療抵抗性を示すことが報告されている^{66,68)}。また、HTLV-1 陽性 RA 患者は、入院を要する重篤な感染症を起こしやすい可能性も示された⁶⁹⁾。そして、免疫抑制 (調整) 薬や生物学的製剤による治療を行う場合に、HAM や ATL のような HTLV-1 関連疾患の発症が増加しないかは重要な問題であるが、これらの clinical questions について結論を下せるようなエビデンスはいまだ得られていない。第 3 章「2. HTLV-1 陽性関節リウマチ (RA) 患者の診療に関する Q&A」[p.145] において現状を解説する。

1.5.5. HTLV-1 感染者にみられる肺病変

HTLV-1 感染者は、様々な肺病変を合併することが報告されている^{70,71)}。古くは HAM 患者に合併した T 細胞性肺胞炎 (T cell alveolitis) の報告があり⁷²⁾、その後、HAM 患者のみならず HTLV-1 キャリアにおいても肺病変をしばしば認めることが報告されている。HAM および HTLV-1 キャリアの肺病変を示す HTLV-1-associated broncho-pneumonopathy (HAB) あるい

は HTLV-1-associated bronchioloalveolar disorder (HABA) という概念がある。胸部 CT にて HTLV-1 キャリアに認める肺の異常所見としては、小葉中心性結節、気管支血管束の肥厚、すりガラス陰影など、気管支炎/細気管支炎パターンまたは間質性肺炎パターンの頻度が高く、それらの病変は病理学的にはリンパ球の浸潤であることが示されている^{73,74)}。また、気管支拡張症の頻度も高い^{73,74)}。

肺病変への HTLV-1 の関与は、HTLV-1 感染に起因した活性化 T 細胞による免疫応答が想定されており、気管支肺胞洗浄液などを用いて検討されている。小葉中心性結節、すりガラス状影、気管支拡張などの肺病変を有する HTLV-1 キャリアから採取した気管支肺胞洗浄液中の細胞に、HTLV-1 ウイルス蛋白である Tax の発現を認めること⁷⁵⁾、びまん性汎細気管支炎の気管支肺胞洗浄液を HTLV-1 感染者と非感染者で比較した研究において、HTLV-1 感染者では活性化リンパ球比率が有意に高いことなどが報告されている⁷⁶⁾。また、疫学的には、オーストラリア中央部の住民の胸部 CT の検討で、HTLV-1c 感染者は非感染者と比較して気管支拡張症および気管支炎/細気管支炎の頻度が有意に高いこと⁷⁷⁾、英国において HAM 患者に気管支拡張症が多いことなどが報告されている⁷⁸⁾。以上のように、HTLV-1 感染と、気管支炎/細気管支炎、間質性肺炎、気管支拡張症などの肺病変との関連が示唆されているが、現在のところ HAB や HABA は確実な疾患概念としては確立されておらず、今後のさらなる研究が必要である。

一方で、HTLV-1 感染者にみられる肺病変は、ATL の肺浸潤やニューモシスチス肺炎などの感染症の場合もある⁷⁹⁾。ATL の肺病変としては、胸部 CT にてすりガラス状影、小葉中心性結節、気管支血管束の肥厚、浸潤影などを呈する頻度が高く、ときに胸水やリンパ節腫脹を認めることがある⁸⁰⁾。また、HTLV-1 感染は肺結核症⁸¹⁾ や非結核性抗酸菌症⁸²⁾、市中肺炎⁸³⁾ の危険因子である可能性が報告されている。HTLV-1 陽性 RA 患者では、肺炎による入院治療を要するリスクが高いことも示唆された⁸⁴⁾。肺感染症を HAB や HABA と診断してステロイド治療を行うと、肺感染症を悪化させる危険があり注意が必要である。したがって、HTLV-1 感染者に肺病変を認めた場合には、ATL や感染症である可能性も慎重に評価・鑑別する必要がある。

文献

- 1) Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. *Cancer Sci* 2017; **108**: 2478-2486
- 2) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991; **79**: 428-437
- 3) Sawada Y, Hino R, Hama K, et al. Type of skin eruption is an independent prognostic indicator for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2011; **117**: 3961-3967
- 4) Ishigaki T, Isobe M, Kobayashi S, et al. Development of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified in an HTLV-1 carrier. *Int J Hematol* 2013; **97**: 667-672
- 5) 山田恭暉. 悪性リンパ腫の治療戦略—高悪性度リンパ腫 (成人 T 細胞白血病). *臨床血液* 2001; **42**: 293-298
- 6) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al. Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2010; **115**: 4337-4343
- 7) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al; Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5458-5464
- 8) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia: a nationwide retrospective study. *Blood* 2010; **116**: 1369-1376
- 9) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 1635-1640
- 10) Fukushima T, Nomura S, Shimoyama M, et al. Japan Clinical Oncology Group (JCOG) prognostic index and characterization of long-term survivors of aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma (JCOG0902A). *Br J Haematol* 2014; **166**: 739-748

- 11) Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood* 2017; **130**: 39-47
- 12) Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, et al. Role of up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: a decision analysis. *Bone Marrow Transplant* 2018; **53**: 905-908
- 13) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 837-842
- 14) Ishida T, Jo T, Takemoto S, et al. Dose-intensified chemotherapy alone or in combination with mogamulizumab in newly diagnosed aggressive adult T-cell leukaemia-lymphoma: a randomized phase II study. *Br J Haematol* 2015; **169**: 672-682
- 15) Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, et al. Pretransplantation Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab Against Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Is Associated With Significantly Increased Risks of Severe and Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Overall Mortality. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 3426-3433
- 16) Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al. Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 4086-4093
- 17) Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; **393**: 229-240
- 18) Utsunomiya A, Izutsu K, Jo T, et al. Oral histone deacetylase inhibitor tucidinostat (HBI-8000) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma: Phase IIb results. *Cancer Sci* 2022; **113**: 2778-2787
- 19) Izutsu K, Makita S, Nosaka K, et al. An open-label, single-arm phase 2 trial of valemetostat for relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2023; **141**: 1159-1168
- 20) Kamoi K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. *Emerging Infectious Uveitis*, Chee S-P, Khairallah M (eds), Springer, 2017: p.143-148
- 21) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Intraocular Inflammation*, Zierhut M et al (eds), Springer, 2016: p.1197-1201
- 22) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. Uveitis associated with human T lymphotropic virus type I: seroepidemiologic, clinical, and virologic studies. *J Infect Dis* 1992; **166**: 943-944
- 23) Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Immunological and virological characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type-1 uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; **38**: 676-689
- 24) Sagawa K, Mochizuki M, Masuoka K, et al. Immunopathological mechanisms of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis: detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J Clin Invest* 1995; **95**: 852-858
- 25) Masuoka K, Sagawa K, Mochizuki M, et al. Polyclonal use of T-cell receptor alpha for human T-cell lymphotropic virus type 1-infected T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; **36**: 254-258
- 26) Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Increased number of circulating HTLV-I infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol* 1995; **79**: 270-276
- 27) 池田英子, 小野綾子, 疋田直文ほか. 福岡県筑後地方における HTLV-1 ぶどう膜炎の推定有病率. *日眼会誌* 1998; **102**: 327-332
- 28) Sonoda KH, Hasegawa E, Namba K, et al. Epidemiology of uveitis in Japan: a 2016 retrospective nationwide survey. *Jpn J Ophthalmol* 2021; **65**: 184-190
- 29) Terada Y, Kamoi K, Komizo T, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 and eye diseases. *J Ocular Pharmacol Therapeutics* 2017; **33**: 216-223
- 30) 宮永 将, 高瀬 博, 川口龍史ほか. 東京医科歯科大学眼科におけるぶどう膜炎臨床統計—1998年～2001年と2007年～2011年の比較. *日眼会誌* 2015; **119**: 678-685
- 31) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol* 2012; **23**: 557-561
- 32) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol* 2012; **3**: 270
- 33) Nakao K, Abematsu N, Sakamoto T. Systemic diseases in patients with HTLV-1-associated uveitis. *Br J Ophthalmol* 2018; **102**: 373-376
- 34) Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. *Prog Retin Eye Res* 2013; **33**: 10-27
- 35) Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e6021
- 36) Uchida M, Kamoi K, Ando N, et al. Safety of Infliximab for the Eye Under Human T-Cell Leukemia Virus

- Type 1 Infectious Conditions in vitro. *Front Microbiol* 2019; **10**: 2148
- 37) Kurozumi-Karube H, Kamoi K, Ando N, et al. In vitro Evaluation of the Safety of Adalimumab for the Eye Under HTLV-I Infection Status: A Preliminary Study. *Front Microbiol* 2020; **11**: 522579
 - 38) Zong Y, Kamoi K, Kurozumi-Karube H, et al. Safety of intraocular anti-VEGF antibody treatment under in vitro HTLV-I infection. *Front Immunol* 2023; **13**: 1089286
 - 39) Zhang J, Kamoi K, Zong Y, et al. Evaluating tocilizumab safety and immunomodulatory effects under ocular HTLV-I infection in vitro. *Int Immunopharmacol* 2024; **137**: 112460
 - 40) Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; **366** (9482): 321-331
 - 41) Haneji N, Nakamura T, Takio K, et al. Identification of alpha-fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science* 1997; **276** (5312): 604-607
 - 42) Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, et al. Functional role of M3 muscarinic acetylcholine receptor (M3R) reactive T cells and anti-M3R autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010; **9**: 615-617
 - 43) Shimizu T, Nakamura H, Takatani A, et al. Activation of Toll-like receptor 7 signaling in labial salivary glands of primary Sjogren's syndrome patients. *Clin Exp Immunol* 2019; **196**: 39-51
 - 44) Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, et al. Primary Sjögren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis* 1992; **51**: 769-776
 - 45) Terada K, Katamine S, Eguchi K, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet* 1994; **344** (8930): 1116-1119
 - 46) Hida A, Imaizumi M, Sera N, et al. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 2056-2057
 - 47) Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, et al. High prevalence of Sjögren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann Rheum Dis* 1997; **56**: 167-172
 - 48) Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, et al. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; **16**: 335
 - 49) Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med* 2018; **378**: 931-939
 - 50) Roca F, Dominique S, Schmidt J, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2017; **16**: 48-54
 - 51) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 554-558
 - 52) Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; **69**: 35-45, *Ann Rheum Dis* 2017; **76**: 9-16
 - 53) Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2011; **70**: 968-972
 - 54) Seror R, Theander E, Brun JG, et al; EULAR Sjögren's Task Force. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* 2015; **74**: 859-866
 - 55) Tomiita M, Saito K, Kohno Y, et al. The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; **39**: 268-272
 - 56) Brito-Zerón P, Flores-Chávez A, Horváth IF, et al. Mortality risk factors in primary Sjogren syndrome: a real-world, retrospective, cohort study. *EClinicalMedicine* 2023; **61**: 102062
 - 57) Fisher BA, Mariette X, Papas A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous icalimab (CFZ533) in two distinct populations of patients with Sjogren's disease (TWINSS): week 24 results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study. *Lancet* 2024; **404** (10452): 540-553
 - 58) Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, et al. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; **39**: 463-466
 - 59) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet* 1989; **25**: 441
 - 60) Umekita K, Hashiba Y, Kariya Y, et al. The time-sequential changes of risk factors for adult T-cell leukemia development in human T-cell leukemia virus-positive patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol* 2019; **29**: 795-801
 - 61) Umekita K. Effect of HTLV-I Infection on the Clinical Course of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Viruses* 2022; **14**: 1460
 - 62) Hida A, Imaizumi M, French B, et al. Association of human T-cell leukemia virus type 1 with prevalent rheumatoid arthritis among atomic bomb survivors: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2021;

- 100: e26297
- 63) Araujo AQ, Silva MT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 1068-1076
 - 64) Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; **10**: 1531-1546
 - 65) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 227
 - 66) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; **66**: 788-792
 - 67) Schierhout G, McGregor S, Gessain A, et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis* 2020; **20**: 133-143
 - 68) Suzuki T, Fukui S, Umekita K, et al. Brief Report: Attenuated Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Anti-Human T Lymphotropic Virus Type I Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018; **70**: 1014-1021
 - 69) Hashiba Y, Umekita K, Kimura M, et al. High incidence of serious infections requiring hospitalisation in human T-cell leukaemia virus type I-positive rheumatoid arthritis: A case-controlled observational study. *Mod Rheumatol* 2022; **32**: 866-874
 - 70) Einsiedel L, Chiong F, Jersmann H, et al. Human T-cell leukaemia virus type I associated pulmonary disease: clinical and pathological features of an under-recognised complication of HTLV-1 infection. *Retrovirology* 2021; **18**: 1
 - 71) Dias ÁRN, Falcão LFM, Quaresma JAS. An Overview of Human T-Lymphotropic Virus Type I Lung Injury. *Front Immunol* 2022; **13**: 914498
 - 72) Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, et al. T lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet* 1987; **2**: 1220
 - 73) Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al. Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type I. *Radiology* 2006; **240**: 559-564
 - 74) Yamashiro T, Kamiya H, Miyara T, et al. CT scans of the chest in carriers of human T-cell lymphotropic virus type I: presence of interstitial pneumonia. *Acad Radiol* 2012; **19**: 952-957
 - 75) Yamazato Y, Miyazato A, Kawakami K, et al. High expression of p40(tax) and pro-inflammatory cytokines and chemokines in the lungs of human T-lymphotropic virus type I-related bronchopulmonary disorders. *Chest* 2003; **124**: 2283-2292
 - 76) Yamamoto M, Matsuyama W, Onakahara K, et al. Influence of human T lymphotropic virus type I on diffuse pan-bronchiolitis. *Clin Exp Immunol* 2004; **136**: 513-520
 - 77) Einsiedel L, Pham H, Wilson K, et al. Human T-Lymphotropic Virus type I_c subtype proviral loads, chronic lung disease and survival in a prospective cohort of Indigenous Australians. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; **12**: e0006281
 - 78) Honarbakhsh S, Taylor GP. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease. *BMC Infect Dis* 2015; **15**: 258
 - 79) Yoshioka R, Yamaguchi K, Yoshinaga T, et al. Pulmonary complications in patients with adult T-cell leukemia. *Cancer* 1985; **55**: 2491-2494
 - 80) Okada F, Ando Y, Kondo Y, et al. Thoracic CT findings of adult T-cell leukemia or lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2004; **182**: 761-767
 - 81) Marinho J, Galvão-Castro B, Rodrigues LC, et al. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-I infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; **40**: 625-628
 - 82) Matsuyama W, Mizoguchi A, Iwami F, et al. Clinical investigation of pulmonary Mycobacterium avium complex infection in human T lymphotropic virus type I carriers. *Thorax* 2000; **55**: 388-392
 - 83) Atsumi E, Yara S, Higa F, et al. Influence of human T lymphotropic virus type I infection on the etiology of community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2009; **48**: 959-965
 - 84) Hashiba Y, Umekita K, Kimura M, et al. High incidence of serious infections requiring hospitalisation in human T-cell leukaemia virus type I-positive rheumatoid arthritis: A case-controlled observational study. *Mod Rheumatol* 2022; **32**: 866-874

1.6. HTLV-1 キャリアにおける ATL スクリーニングの方法について

本邦において HTLV-1 感染が判明する機会としては、①HTLV-1 関連疾患である HAM, ATL, HU/HAU が疑われ医療機関で検査を受けた場合、②家族が HTLV-1 関連疾患であることが判明し検査を受けた場合、③献血や妊婦検診を受けた場合、④臓器移植のドナーまたはレシピエントとなった場合などがある。HTLV-1 感染が新たに判明した場合、一度は ATL のスクリーニング（問診，身体所見，検査）を受けておくことが望ましいと思われる（第1章 1.4.2 [p.12]，第3章 4-Q1 [p.170] 参照）。

HTLV-1 キャリアにおける ATL スクリーニングの手順は、①念のため、HTLV-1 抗体の確認検査が行われているかどうか確かめる、②病歴聴取と診察、③血液検査や画像検査となる。

まず、ほかの医療機関などからの紹介の場合、HTLV-1 抗体の確認検査が行われているかどうかを確かめる。確認検査で抗 HTLV-1 抗体が陽性であった場合は、例外なく HTLV-1 キャリアである。最初に、病歴を聴取し、症状、身体所見で発熱、発疹、リンパ節腫脹、肝臓、脾臓の腫大などが無いことを確かめる¹⁾。慢性型、くすぶり型の ATL では症状が無いことも多い²⁾。また、深部カンジダ症やニューモシスチス肺炎のような日和見感染を合併することもあるので、念頭に置く必要がある。ATL の家族歴がある場合は、発症リスクが高いとされており³⁾、家族歴の有無について確認することが望ましい。

ATL スクリーニングのための検査としては、最初に末梢血液検査を行い、白血球分類でフラワー細胞と呼ばれる核に切れ込みのある異常リンパ球（第1章 1.5.2 図 1-6 [p.18] 参照）の有無を確かめる。異常リンパ球は検査機器による判読ではみつけられないこともあり、目視（鏡検）で確認することが望ましい。フラワー細胞は ATL 診断の決め手となることが多いが、リンパ腫型では認められないこともある。次に生化学検査を行う。通常の白血病やリンパ腫と同様に LD (LDH) の上昇などがみられないか注意する。ATL では高カルシウム血症を認めることがあり⁴⁾、著しい場合は意識障害をきたすことがある。必要に応じて胸部 X 線を撮影し、縦隔リンパ節腫脹や日和見感染などを含めた肺野病変がないか確認する。ここまでがスクリーニング検査であり、以上のような症状、身体所見、スクリーニング検査において、ATL が疑われる場合は血液内科専門医に紹介する。専門医において ATL の疑いが強まれば、末梢血液白血球のフローサイトメトリー、サザンブロット法、RAISING 法などによる感染細胞のクローナリティ解析、CT、ガリウムシンチグラフィ、PET-CT、リンパ節や発疹の生検など確定診断、病変の広がりを知るための検査が行われる。

文献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50: 481-492
- 2) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991; 79: 428-437
- 3) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al; Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116: 1211-1219
- 4) Takatsuki K. Adult T-cell leukemia. *Intern Med* 1995; 34: 947-952

1.7. 臓器移植における HTLV-1 のリスクについて

1.7.1. 臓器移植ガイドラインにおける HTLV-1 の位置づけ

臓器移植とは、重要臓器が機能不全に陥った患者に対して、ほかの方の臓器を移植して機能を回復する医療である。移植が行われる臓器には、心臓・肺・肝臓・腎臓・膵臓・小腸および眼球がある。また、臓器提供者（ドナー）の種類により、死後に臓器提供を行う死体移植と、生きている親族が臓器提供を行う生体移植に分類される。学会などが定めた適応基準を参考に、移植の可否が判定される。日本国内の死体移植の臓器の分配は、(公社)日本臓器移植ネットワークが管理している。一方、生体移植は各移植施設が管理しており、死体移植と生体移植で異なる適応基準が使用されている。ここでは、現在（2025年4月時点）の適応基準における HTLV-1 の取り扱いについて整理する。

まずドナーの適応基準についてであるが、HTLV-1 は臓器移植によりドナーから臓器受領者（レシピエント）に感染する可能性があるため、日本国内の死体移植においては HTLV-1 感染者からの臓器は使用しないことが定められている（表 1-2）¹⁾。一方、生体移植では、膵臓移植でのみ HTLV-1 感染者からの提供は禁忌となっており²⁾、その他の臓器では HTLV-1 に関する記載はない³⁻⁶⁾。

次にレシピエントの適応基準であるが、心臓移植では移植前 HTLV-1 検査は必須とされているが、「陽性の場合は個別に移植適応の判断」と記載されている⁷⁾。その他の臓器では、移植前 HTLV-1 検査および HTLV-1 陽性レシピエントへの対応に関する記載はない^{2-4,6,8)}。したがって、臓器移植の可否は各移植施設の判断に委ねられている。

海外の主要なガイドライン（表 1-2）においても、HTLV-1 の取り扱いは様々である⁹⁻¹³⁾。生体腎移植ドナーを対象とした Amsterdam Forum report（2005年）では、HTLV-1 検査を行うこと

表 1-2 臓器移植ガイドラインにおける HTLV-1 に関する記載

組織	臓器	移植前検査・HTLV-1 陽性ドナーの取り扱い
厚生労働省通知	死体移植：全臓器（2023年） ¹⁾	HTLV-1 陽性ドナーは禁忌
日本膵・膵島移植研究会	生体膵臓移植（2010年） ²⁾	HTLV-1 陽性ドナーは禁忌
日本移植学会	生体部分肺移植（2008年） ³⁾	記載なし
日本移植学会	生体肝移植（2008年） ⁴⁾	記載なし
日本移植学会・日本臨床腎移植学会	生体腎移植（2010年） ⁵⁾	記載なし
日本小腸移植研究会	生体小腸移植（2016年） ⁶⁾	記載なし
Amsterdam Forum	生体腎移植（2005年） ⁹⁾	検査は実施するが、感染ドナーの取り扱いに関する記載はなし。
American Society of Transplantation	全臓器（2019年） ¹⁰⁾	感染リスクが高い場合は検査を考慮する。HTLV-1 感染が確認されたドナーの臓器は特殊な状況でのみ使用を検討する。
British Transplantation Society	生体肝移植（2015年） ¹¹⁾	全例検査を実施する。HTLV-1 陽性ドナーは禁忌。
	生体腎移植（2018年） ¹²⁾	全例検査を実施する。HTLV-1 陽性ドナーは禁忌。
Kidney Disease: Improving Global Outcomes	生体腎移植（2017年） ¹³⁾	記載なし

を推奨しているものの、HTLV-1 陽性ドナーの取り扱いに記載されていない⁹⁾。American Society of Transplantation (米国) 臓器移植ガイドライン (2019 年) では、北米の HTLV-1 感染率は低い
ためドナー候補者全例の HTLV-1 検査は推奨していないが、感染率の高い地域からの移民など
ハイリスク集団には HTLV-1 検査を考慮することを提案している¹⁰⁾。なお、同ガイドラインに
は HTLV-1 陽性ドナーからの移植は、特殊な状況でのみ行われるべきと記載されている。British
Transplantation Society (英国) の生体肝移植 (2015 年) および生体腎移植 (2018 年) ドナーガイ
ドラインでは、全例での HTLV-1 検査を推奨しており、HTLV-1 陽性ドナーからの移植は禁忌
となっている^{11,12)}。

以上のように、世界的にも臓器移植における HTLV-1 への対応は十分に整備されていない。
日本は HTLV-1 感染率が高い地域であり、臓器移植の安全性確保のためにガイドラインによる
医療の標準化が必要である。

1.7.2. 臓器移植における HTLV-1 感染のリスク

臓器移植における HTLV-1 感染のリスクは2つにわけて考える必要があり、ひとつは HTLV-
1 陽性ドナー (D+) から HTLV-1 陰性レシピエント (R-) への移植 (D+/R- 移植) によって、
ドナーからレシピエントに HTLV-1 が感染するリスクである。もうひとつは、HTLV-1 陽性レ
シピエント (R+) が臓器移植を受ける (D-/R+ または D+/R+ 移植) 場合に、移植後に HTLV-
1 関連疾患を発症するリスクである。レシピエントは移植臓器に対する拒絶反応を抑制するた
めに生涯にわたって免疫抑制薬の服用が必要で、免疫抑制状態にあることから HTLV-1 関連疾患
の発症率が増加する可能性が懸念される。実際に、D+/R- 移植によって HTLV-1 に感染し移
植後数ヶ月から数年で HAM を発症した症例^{14~19)} や、移植後に HAM²⁰⁾ または ATL^{21~25)} を発
症した HTLV-1 キャリアの症例が報告されている。

HTLV-1 キャリアをドナーまたはレシピエントとする国内の腎移植症例の全国調査が 2016 年
に実施されている (観察期間中央値 4.5 年, 表 1-3)²⁶⁾。D+/R- 腎移植 10 例のうち、移植後に
HTLV-1 感染の有無を評価した 8 例中 7 例のレシピエントに HTLV-1 感染を認めた。さらに、
そのうち 4 例に移植後中央値 3.8 年で HAM の発症を認め、D+/R- 腎移植によってレシピエ
ントは高率に HTLV-1 に感染し、比較的早期に HAM を発症する危険性が示された。この結果は
腎移植後 HAM の症例報告に D+/R- 移植症例が多いことと一致する。一方で、HTLV-1 キャ
リアへの腎移植 (D+/R+ 腎移植 30 例, D-/R+ 腎移植 59 例) では、D-/R+ 腎移植の 1 例にの
み HAM と ATL を合併した症例を認めた。単施設の症例集積報告においても、HTLV-1 キャ
リアへの腎移植において HTLV-1 関連疾患の発症は少ないことが報告されており^{27~32)}、HTLV-1

表 1-3 HTLV-1 陽性腎移植の予後調査 (日本国内)

	抗 HTLV-1 抗体		
	D+ /R- (n = 10)	D+ /R+ (n = 30)	D- /R+ (n = 59)
HAM 発症数 (%)	4 (40.0%)	0 (0%)	1 (1.7%)
HAM 発症までの期間 (年)	1.3, 2.1, 5.4, 8.4	—	8.3
ATL 発症数 (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.7%)
ATL 発症までの期間 (年)	—	—	10.2

D: ドナー, R: レシピエント, +: 抗 HTLV-1 抗体陽性, -: 抗 HTLV-1 抗体陰性
(Yamauchi J, et al. N Engl J Med 2019; 380: 296-298²⁶⁾ より作成)

表 1-4 HTLV-1 陽性肝移植の予後調査 (日本国内)

	抗 HTLV-1 抗体		
	D+ /R- (n = 6)	D+ /R+ (n = 12)	D- /R+ (n = 70)
HAM 発症数 (%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (1.4%)
HAM 発症までの期間 (年)	-	1.3	3.8
ATL 発症数 (%)	0 (0%)	2 (16.7%)	3 (4.2%)
ATL 発症までの期間 (年)	-	0.5, 2.3	0.7, 0.8, 3.6

D: ドナー, R: レシピエント, +: 抗 HTLV-1 抗体陽性, -: 抗 HTLV-1 抗体陰性
(Yoshizumi T, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016; 23: 333-341³³⁾ より作成)

キャリアが移植後に HTLV-1 関連疾患を発症する頻度が特に高いということはなさそうである。

HTLV-1 キャリアの肝移植に関しても、国内から多施設共同研究が報告されている(移植後観察期間平均値 4.5 年, 表 1-4)³³⁾。D+/R- 肝移植 6 例のうち HAM・ATL を発症した症例はなかったが、4 例は移植後早期に死亡しており、D+/R- 肝移植のリスク評価は難しい。ただし、D+/R- 肝移植後 1~2 年で HAM を発症した症例が報告されており^{14,19)}、D+/R- 腎移植と同様の注意が必要と考えられる。HTLV-1 キャリアへの肝移植に関しては、D+/R+ 肝移植 12 例のうち HAM 1 例、ATL 2 例、D-/R+ 肝移植 70 例のうち HAM 1 例、ATL 3 例の発症を認めたが、この頻度が高いか否かを評価することもまた難しい。ただし、ATL 5 例のうち 3 例は移植後 1 年以内の早期に発症しており、移植前から ATL に近い状態であった可能性や、肝移植または免疫抑制療法が ATL の発症に影響した可能性なども危惧される。

以上から、D+/R- 移植は、レシピエントが高率に HTLV-1 に感染し移植後比較的早期に HAM を発症する可能性がある。少数ながら D+/R- 移植後 2~3 年で ATL を発症した症例報告もあり^{25,34)}、頻度は不明だが ATL のリスクも否定はできない。一方、D+/R+ および D-/R+ 移植のレシピエントは、当然ながら移植後に HTLV-1 関連疾患を発症する可能性はあるが、その発症率が特に高いというエビデンスは現在のところ得られていない。ただし、移植後比較的早期に ATL を発症した HTLV-1 キャリア症例も報告されていることから、ATL に関する慎重な術前評価と術後のフォローアップが必要と考えられる。HTLV-1 プロウイルス量や HTLV-1 感染細胞のクローナリティの検査によって ATL 発症の高危険群を同定できる可能性が報告されているが、研究段階であり保険未承認である(第 3 章 1-Q3 [p.116] 参照)。

1.7.3. 臓器移植における HTLV-1 感染への対応

現在のところ、HAM や ATL に対する治療法は確立されておらず、感染予防が最も重要であるが、感染予防法も確立されていない。そのような現状を踏まえ、エビデンスは十分ではないが、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019 作成委員会において「HTLV-1 陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズム (生体)」が作成されており、本ガイドラインにおいてもそれを踏襲する(第 3 章「3. 臓器移植における HTLV-1 感染への対応に関する Q&A」[p.160] 参照)。また、臓器移植における HTLV-1 感染リスクに関するエビデンスを蓄積し診療ガイドラインに反映させることを目的として、HTLV-1 陽性臓器移植患者を長期間にわたってフォローアップするレジストリが 2020 年より開始されている。

文献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク. 臓器提供者 (ドナー) 適応基準
https://www.jotnw.or.jp/files/page/medical/manual/doc/donor_adjustment_standard.pdf [最終閲覧日:

- 2025年4月3日]
- 2) 日本移植学会. 日本膝・膝島移植研究会生体膝臓移植ガイドライン http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_004.pdf [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 3) 日本移植学会. 生体部分肺移植ガイドライン http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_003haiishoku.pdf [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 4) 日本移植学会. 生体肝移植ガイドライン http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_001kanishoku.pdf [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 5) 日本移植学会. 生体腎移植のドナーガイドライン <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/manual/008.pdf> [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 6) 日本移植学会. 日本小腸移植研究会生体小腸移植実施指針 http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20180401.pdf?isbn=9784307470421 [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 7) 日本循環器学会ほか. 2025年改訂版心臓移植に関するガイドライン https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Saiki.pdf [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 8) 日本移植学会. 生体腎移植ガイドライン http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_002jinishoku.pdf [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 9) A Report of the Amsterdam Forum On the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2005; **79** (Suppl 2): S53-S66
 - 10) Kaul DR, Sharma TS. Human T-cell lymphotropic virus in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019; **33**: e13575
 - 11) British Transplantation Society. BTS UK Guidelines Living Donor Liver Transplantation, July 2015 https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2016/09/03_BTS_LivingDonorLiver-1.pdf [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 12) British Transplantation Society. BTS/RA Living Donor Kidney Transplantation Guidelines 2018 https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/03/BTS_RA_LDKT_Guidelines_FINAL_12.03.18.pdf [最終閲覧日: 2025年4月3日]
 - 13) Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017; **101** (8S Suppl 1): S7-S105
 - 14) Toro C, Rodés B, Poveda E, et al. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation* 2003; **75**: 102-104
 - 15) Ramanan P, Deziel PJ, Norby SM, et al. Donor-transmitted HTLV-I-associated myelopathy in a kidney transplant recipient-case report and literature review. *Am J Transplant* 2014; **14**: 2417-2421
 - 16) Nagamine Y, Hayashi T, Kato Y, et al. Human T lymphotropic virus type-I-associated myelopathy manifesting shortly after living-donor renal transplantation. *Intern Med* 2015; **54**: 75-78
 - 17) Gövert F, Krumbholz A, Witt K, et al. HTLV-I associated myelopathy after renal transplantation. *J Clin Virol* 2015; **72**: 102-105
 - 18) Tajima Y, Matsumura M, Yaguchi H, et al. Two cases of human T-Lymphotropic virus type I-associated myelopathy /tropical spastic paraparesis caused by living-donor renal transplantation. *Case Rep Neurol Med* 2016; **2016**: 4203079
 - 19) Wakabayashi T, Obara H, Seki M, et al. Myelopathy due to human T-cell leukemia virus type-I from the donor after ABO-incompatible liver transplantation. *Ann Hepatol* 2019; **18**: 397-401
 - 20) Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M, et al. Human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy following living-donor liver transplantation. *Liver Transplant* 2008; **14**: 647-650
 - 21) Tsurumi H, Tani K, Tsuruta T, et al. Adult T-cell leukemia developing during immunosuppressive treatment in a renal transplant recipient. *Am J Hematol* 1992; **41**: 292-294
 - 22) Jenks PJ, Barrett WY, Raftery MJ, et al. Development of human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive treatment following renal transplantation. *Clin Infect Dis* 1995; **21**: 992-993
 - 23) Suzuki S, Uozumi K, Maeda M, et al. Adult T-cell leukemia in a liver transplant recipient that did not progress after onset of graft rejection. *Intern J Hematol* 2006; **83**: 429-432
 - 24) Motomura T, Yoshizumi T, Kosai-Fujimoto Y, et al. Adult T-cell leukemia after deceased donor liver transplantation for acute liver failure: a case report. *Transplant Proc* 2019; **51**: 1978-1981
 - 25) Kawano N, Yamada K, Miyoshi H, et al. The development of adult T-cell leukemia/lymphoma in renal transplant recipients; Report of two cases with literature review. *Ren Replace Ther* 2023; **9**: 36
 - 26) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of human T-cell leukemia virus type I infection in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2019; **380**: 296-298

- 27) Tanabe K, Kitani R, Takahashi K, et al. Long-term results in human T-cell leukemia virus type 1-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; **30**: 3168-3170
- 28) Nakamura N, Tamaru S, Ohshima K, et al. Prognosis of HTLV-I-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; **37**: 1779-1782
- 29) Naghibi O, Nazemian F, Naghibi M, et al. Prognosis of HTLV-I-positive renal transplant recipients in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; **22**: 670-674
- 30) Shirai H, Suzuki M, Tomita Y, et al. Renal transplantation in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Transplant Proc* 2012; **44**: 83-86
- 31) Simkins J, Morillas-Rodriguez JA, Morris MI, et al. Screening of human T-lymphotropic virus among solid organ transplant candidates at a large transplant center. *Clin Transplant* 2020; **34**: e13825
- 32) Goto N, Uchida K, Tomosugi T, et al. Long-term prognosis in kidney transplant recipients with human T-cell leukemia virus type 1 infection. *Transpl Infect Dis* 2020; **22**: e13314
- 33) Yoshizumi T, Takada Y, Shirabe K, et al. Impact of human T-cell leukemia virus type 1 on living donor liver transplantation: a multi-center study in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; **23**: 333-341
- 34) Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, et al. Delayed seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human t-cell lymphotropic virus type 1 from a multiorgan donor. *Clin Infect Dis* 2013; **57**: 1417-1424

2. HAM について

2.1. 疾患概念・疫学・要因

2.1.1. 疾患概念

HAM は、HTLV-1 によって発症する両下肢の痙性麻痺を主徴とする慢性炎症性脊髄疾患である。膀胱直腸症状や下肢の感覚障害を高頻度に合併する。また、HU/HAU、シェーグレン症候群、筋炎、細気管支炎など、HTLV-1 との関連が示唆される炎症性疾患が HAM 発症の前後に併発することがある。なお、ATL による腫瘍細胞の脊髄浸潤による神経症状とは区別される。

2.1.2. 疫学

1987 年および 1988 年の全国調査によると、HTLV-1 キャリアにおける HAM の生涯発症率は約 0.3%、有病率は一般人口 10 万人あたり約 3 人と報告されている。2009 年の全国調査でも同様に、有病率は 10 万人あたり約 3 人、総患者数は約 3,000~3,600 人と推定されている¹⁾。患者は HTLV-1 キャリアの多い九州、沖縄を中心とした西日本に多いが、1990 年代の調査と比較すると 2009 年の調査では東京や大阪などの大都市で顕著に増加が確認されている。HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を用いた疫学調査 (2012 年 3 月~2016 年 12 月; $n=486$) では、男女比 1:3 で女性に多く、平均発症年齢は 44.8 歳であった²⁾。HAM は母子感染、輸血、性行為のいずれの感染経路でも発症し、発症までの期間にばらつきがある。輸血後や腎移植後に HTLV-1 に感染し、数週間で発症した例も報告されており、この点で感染後長期間経過してから発症する ATL とは異なっている。1986 年 11 月以降、日本赤十字社による献血者の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングが開始され、抗 HTLV-1 抗体陽性の血液は使用されなくなったため、その後、輸血による HAM 発症は報告されていない。

2.1.3. 要因

HAM では、HTLV-1 キャリアと比較して末梢血リンパ球中の HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) が有意に高値であり、PVL 1% 以上は HAM 発症の重要なリスク因子と考えられている³⁾。HAM の発症危険因子に関する研究では、感染ウイルスのサブタイプや宿主の遺伝子多型が発症リスクに影響を与えることが示されている。日本人の感染者に多い HTLV-1a サブタイプには、大陸横断型サブタイプ (主に tax A) と日本型サブタイプ (主に tax B) が存在し、tax A の感染者は tax B の感染者に比べて 2.46 倍高い HAM 発症リスクを持つと報告されている⁴⁾。宿主因子として、HLA-A*02 および Cw*08 は発症抑制に、HLA-B*54 および DRB1*0101 は発症促進に関与していると示されている⁵⁾。さらに、HTLV-1 に対する細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の頻度が高いことが、HAM 発症に関与していると考えられている⁶⁾。

文献

- 1) 平成 21 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「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」総合研究報告書 (研究代表者: 山口一成)

- 2) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 227
- 3) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; **4**: 586-593
- 4) Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, et al. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2000; **182**: 1343-1349
- 5) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15012
- 6) Nozuma S, Kubota R, Jacobson S. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and cellular immune response in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 2020; **5**: 652-663

2.2. 病理・病態

HAM の主な病態は、HTLV-1 感染細胞の増加と活性化に起因する脊髄の慢性炎症によって、脊髄組織の破壊と変性が引き起こされ、病態が形成されると考えられる。

2.2.1. HAM の病理

病理学的特徴として、肉眼的所見では、慢性期には頸髄下部から腰髄上部までびまん性の萎縮がみられ、脊髄の横断面では両側索の萎縮と変性が観察される。病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部に優位にみられる。病変は左右対称性で、小血管周囲から脊髄実質に広がる炎症細胞浸潤と周囲の脊髄実質、すなわち髄鞘や軸索の変性脱落がみられる。主として両側側索に強くみられ、灰白質にも及んでいる¹⁾。HTLV-1 の感染は浸潤した T 細胞にのみ確認され、周辺の神経細胞やグリア細胞には確認されておらず、HTLV-1 が直接的に神経細胞を傷害するのではなく、浸潤した感染 T 細胞を中心とした免疫応答が過剰となり、慢性炎症病巣を形成・維持することが病態の中心であることを示唆している。

2.2.2. HAM における HTLV-1 感染細胞の特徴

HTLV-1 は獲得免疫系の司令塔である CD4⁺ ヘルパー T (Th) 細胞に持続感染する。この Th 細胞はナイーブ T 細胞から Th1, Th2, Th17, 制御性 T 細胞 (Treg) などの Th サブセットに分化し、それぞれ特徴的な転写因子やサイトカイン、ケモカイン受容体を発現している。通常、Th サブセットはバランスを保って存在しているが、そのバランスが破綻すると宿主の免疫異常が引き起こされると考えられており、このバランス破綻に Th 細胞の分化異常の重要性が注目されている²⁾。HAM における HTLV-1 感染細胞は、主に Treg や Th2 細胞に発現するケモカイン受容体 CCR4 陽性の CD4⁺ T 細胞であり、また HAM の脳脊髄液 (髄液) や脊髄病変部における CCR4⁺CD4⁺ T 細胞は、Th1 マーカーである CXCR3 を共発現し、炎症性サイトカイン IFN- γ を産生する Th1 細胞様の異常細胞に変化し増加していた。その分子機序として、HTLV-1 由来の機能遺伝子 Tax が、転写因子 Sp1 を介して Th1 マスター転写因子 T-bet の発現を誘導することで、HAM 患者の HTLV-1 感染細胞が Th1 様の異常分化を示すことが明らかとなっている³⁾。また、Tax と同様、HTLV-1 由来の機能遺伝子 HBZ の発現も、Treg の免疫制御機能の低下を誘導することが報告されている⁴⁾。このように HAM 患者における感染 T 細胞は炎症促進的な機能異常を伴って増加しており、それが Th サブセットのバランスに影響を与え免疫の恒常性を破綻し、HAM 発症の引き金になっていると予想される。

2.2.3. HAM における炎症慢性化機構

HAM の病態の特徴のひとつは、脊髄での慢性的な炎症である。脊髄の慢性炎症に関与するケモカインを網羅的に解析した結果、HAM 患者の髄液中で高値を示す炎症性ケモカインのなかで、CXCR3 のリガンドである CXCL10 だけが、血清よりも髄液中で高い濃度勾配を示した⁵⁾。HAM 患者の髄液や脊髄病変には、CXCR3 を発現する T 細胞が優先的に占拠しており、髄液中 CXCL10 濃度と髄液中細胞数は強い相関を示すため、CXCL10 が病変部への細胞浸潤や遊走に重要な役割を担っていると考えられる。CXCR3⁺CD4⁺ T 細胞の一部には HTLV-1 感染細胞が含まれており、HTLV-1 感染細胞が脊髄へ遊走する機序も同様に CXCL10 が中心的な役割を果たしていると予想される。脊髄病変部での CXCL10 の主な産生源は、アストロサイトと呼ばれる

グリア細胞の一種であり、アストロサイトは浸潤した HTLV-1 感染細胞や炎症細胞が産生する IFN- γ により刺激されることで、CXCL10 を過剰に産生する⁵⁾。

これらの知見をまとめると、異常な Th1 様細胞へ変化した HTLV-1 感染 T 細胞が脊髄病巣へ浸潤し、IFN- γ により刺激されたアストロサイトが CXCL10 を過剰産生することで、さらに多くの Th1 様の HTLV-1 感染細胞や炎症細胞が脊髄病巣へと遊走する。このような炎症のポジティブフィードバックループ (IFN- γ -CXCL10-CXCR3 ループ) が、HAM における炎症の分子基盤の主軸であり、脊髄病巣の形成・維持に決定的な役割を果たしていると考えられる。

文献

- 1) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000; **20** (Suppl): S65-S68
- 2) Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* 2009; **10**: 1000-1007
- 3) Araya N, Sato T, Ando H, et al. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest* 2014; **124**: 3431-3442
- 4) Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, et al. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS Pathog* 2013; **9**: e1003630
- 5) Ando H, Sato T, Tomaru U, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013; **136** (Pt 9): 2876-2887

2.3. 診断基準

HAM は両下肢の痙性麻痺所見に加え、血清抗 HTLV-1 抗体が陽性で、髄液抗 HTLV-1 抗体または髄液細胞 HTLV-1 核酸検出 (PCR) が陽性の場合、ほかの類似疾患を除外して診断される。日本では、WHO の診断基準¹⁾ に則って作成された以下の厚生労働省研究班の診断基準 (本研究班により一部改変) が用いられる²⁾。この診断基準に基づく HAM の診断アルゴリズムは p.xviii に示した。その他には、海外で使用される Belem の診断基準 (第1章 2.3.2 [p.42] 参照) がある³⁾。なお、いずれの診断基準も感度や特異度について検証された報告はないが、この2つの診断基準を比較した報告では、definite HAM の診断精度については差が認められなかった⁴⁾。なお、HTLV-1 に感染している場合、ほかの神経疾患であっても、髄液の抗 HTLV-1 抗体や髄液細胞 HTLV-1 核酸検出 (PCR) が陽性となる場合があるので、典型的な臨床的特徴を示していない症例については慎重な判断が求められる。

2.3.1. 厚生労働省研究班の診断基準

- a. 主要事項 (下記の1~4をすべて満たすものを HAM と診断する。)
 1. 両下肢の痙性麻痺
 2. 血清抗 HTLV-1 抗体が陽性
 3. 髄液抗 HTLV-1 抗体または髄液細胞 HTLV-1 核酸検出 (PCR) が陽性
 4. ほかの脊髄疾患を除外できる (遺伝性痙性対麻痺, ほかの脊髄炎, 圧迫性脊髄障害, 脊髄腫瘍, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎スペクトラム障害, 亜急性連合性脊髄変性症, 脊髄小脳変性症, スモン, 副腎脊髄ニューロパチーなど)
- b. 診断の参考となる事項
 - ・ 通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
 - ・ 感覚障害は軽度であることが多く、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
 - ・ 直腸膀胱障害をしばしば伴い、初発症状のこともある。
 - ・ 下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
 - ・ 神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
 - ・ 上肢の障害は通常みられないか軽微にとどまるが、しばしば腱反射は亢進し、病的反射が陽性となることがある。

2.3.2. Belem の診断基準

ブラジルの研究者らを中心としたグループが2006年に発表した診断基準がある³⁾。この基準は、definite, probable, possible に分類されており、上記の厚生労働省の診断基準に該当する患者は、Belem の基準の definite に該当する。以下に、Belem の基準を示す。ただし、日本では血清抗 HTLV-1 抗体の一次検査が陽性であった場合の確認検査に、現在ウエスタンブロット法を用いることはなく、LIA を用いる (「HTLV-1 感染の診断のためのフローチャート」第1章 1.3.2 図 1-1 [p.6] 参照)。また、髄液抗 HTLV-1 抗体の陽性をウエスタンブロット法で確認することもなく、一次検査法 (CLEIA, CLIA, ECLIA) を用いて、「HAM の診断アルゴリズム」 [p.xviii 参照] の注釈2で示したカットオフを HAM の診断の目安を用いることが望ましい。

a. definite HAM

1. 寛解のない進行性の痙性対麻痺で、患者の自覚する明らかな歩行障害を伴う。感覚障害は伴うことがある。伴う場合は軽度であることが多く、クリアカットなレベルを伴わない。排尿障害と排便障害は伴うことがある。
2. 血清と髄液で抗 HTLV-1 抗体が陽性（ウエスタンブロット法で要確認）かつ/あるいは血液と髄液で HTLV-1 PCR 陽性
3. 類似の疾患を除外

b. probable HAM

1. 寛解のない臨床症候：両下肢の痙性あるいは腱反射亢進あるいは Babinski 反射陽性（軽度の感覚障害は伴うことがある）。あるいは、urodynamic study で確認できた膀胱機能障害
2. 血清かつ/あるいは髄液で抗 HTLV-1 抗体が陽性（ウエスタンブロット法で要確認）かつ/あるいは血液と髄液で HTLV-1 PCR 陽性
3. 類似の疾患を除外

c. possible HAM

1. 臨床症候がすべてあるいは一部揃う
2. 血清かつ/あるいは髄液で抗 HTLV-1 抗体が陽性（ウエスタンブロット法で要確認）かつ/あるいは血液と髄液で HTLV-1 PCR 陽性
3. 類似の疾患を除外できていない

文献

- 1) Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. Human Retrovirology: HTLV, Blattner W (ed), Raven Press, 1990: p.191-197
- 2) HAM 診療マニュアル第2版, 2016
- 3) Castro-Costa CM, Araújo AQC, Barreto MM, et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/ HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). AIDS Res Human Retrovirus 2006; 22: 931-935
- 4) Slater CM, Ribeiro LC, Puccioni-Sohler M. Difficulties in HAM/TSP diagnosis. Arq Neuropsiquiatr 2012; 70: 686-690

2.4. 検査

HAM の診断には「血清抗 HTLV-1 抗体が陽性」、すなわち HTLV-1 感染の証明が必須である。感染の診断は「HTLV-1 感染の診断のためのフローチャート」(第1章 1.3.2 図 1-1 [p.6] 参照)に従う。一次検査だけでなく必ず確認検査も実施する。次に、「髄液抗 HTLV-1 抗体または髄液細胞 HTLV-1 核酸検出 (PCR) が陽性」が HAM の診断に有用である。これまで髄液抗 HTLV-1 抗体は PA 法により測定され、診断の目安に抗体価 4 倍以上が用いられてきた。しかし、2024 年 4 月以降、PA 法は利用できなくなったため、一次検査に用いられる CLEIA, CLIA, ECLIA を用いる。その際、血清の陽性基準である COI 1.0 または S/CO 1.0 を用いると特異度が低くなり、HTLV-1 キャリアが多く含まれてしまうため、「HAM の診断アルゴリズム」[p.xviii] 注釈 2 で示したカットオフを HAM の診断の目安として用いることが望ましい¹⁾。一方、髄液細胞 HTLV-1 プロウイルス核酸検出 (PCR) は、HAM をキャリアと分ける感度・特異度は不明であるが、髄液抗 HTLV-1 抗体出現以前に PCR 陽性で、のちに髄液抗 HTLV-1 抗体が検出され HAM の診断にいたった症例が報告されている²⁾。

血液検査では、HTLV-1 プロウイルス量が HTLV-1 キャリアに比して高値のことが多く、長期予後との相関が報告されている³⁾。また、血清中の sIL-2R 濃度が高いことが多く、末梢レベルでの HTLV-1 感染細胞の活性化やウイルスに起因する免疫応答の亢進を非特異的に反映していると考えられる。末梢血所見では、核の分葉化を示すリンパ球が散見される例があるが、ATL でみられるフラワー細胞はまれで、典型的なフラワー細胞 (第1章 1.5.2 図 1-6 [p.18] 参照) の出現は ATL の合併を考える必要がある。一般的に HAM および HTLV-1 キャリアでの末梢血異常リンパ球の出現は 5% 未満であるが、異常リンパ球は末梢血スメアの機械判定では検出されないことがあり、目視 (検鏡) による検査が望ましい。異常リンパ球が 5% を超えるときには ATL の鑑別が必要になる。また、HAM では一般的に aquaporin (AQP)-4 抗体は陰性であり⁴⁾、この特徴は視神経脊髄炎スペクトラム障害との鑑別が必要な場合に有用である。

髄液検査では細胞数増加 (単核球優位) を約 3~4 割に認めるが、HAM の炎症を把握するには感度が低い。一方、髄液中の CXCL10 やネオプテリンの増加は多くの患者に認め、これらの濃度は進行度と相関が強く、感度も優れている。よって、CXCL10 やネオプテリンは HAM の脊髄炎症レベルを把握し疾患活動性の評価や治療効果を判定するうえでバイオマーカーとなりうる重要な検査であり、測定することを強く推奨する^{5,6)}。なお、髄液 CXCL10, HTLV-1 プロウイルス量定量 (末梢血および髄液) の検査は保険未承認であるが、厚生労働省研究班の活動として、聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センターにて研究目的の測定を受け付けている (第1章 2.2.2.2 [p.84] 参照)。

文献

- 1) Sato T, Yagishita N, Araya N, et al. Diagnostic Value of Anti-HTLV-1-Antibody Quantification in Cerebrospinal Fluid for HTLV-1-Associated Myelopathy. *Viruses* 2024; **16**: 1581
- 2) Akino K, Tanigawa K, Shibata H, et al. Time to consider additional diagnostic criteria for HTLV-1-associated myelopathy? *Lancet* 1995; **345** (8964): 1570
- 3) Olindo S, Lézin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005; **237**: 53-59
- 4) von Glehn F, Jarius S, Penalva de Oliveira AC, et al. Aquaporin-4 antibodies are not related to HTLV-1 associated myelopathy. *PLoS One* 2012; **7**: e39372
- 5) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**:

e2479

- 6) Da Silva SJ, Cabral-Castro MJ, Faria LC, et al. CXCL-10 in Cerebrospinal Fluid Detects Neuroinflammation in HTLV-1-Associated Myelopathy with High Accuracy. *Viruses* 2025; **17**: 89

2.5. 画像所見

すでに HAM と診断されている患者の脊髄 MRI 検査では全脊髄が萎縮しているため髄液領域が広くみえる。しかし、逆に広範囲にわたる脊髄腫脹をみることもある。これらは HAM の炎症が局所的ではないことを示唆している。海外では急性期の HAM 患者の半数前後に脊髄高信号を認めたという報告もある¹⁾。一方、局所あるいは数椎体にわたる T2 強調画像での高信号も国内外において多数報告されている。多くは頸髄ないし頸髄から胸髄に広がる異常信号であり、ときにガドリニウム造影効果を認めることもあるが²⁾、これらの異常信号はステロイドなどの投与により改善することが多く、脊髄の強い炎症を反映したものと考えられている。

HAM 患者の脳 MRI 検査では、T2 強調画像で脳白質の高信号病変が古くから指摘されてきた²⁾。病理学的に脳白質への炎症細胞浸潤が確認され³⁾、HAM の病勢との関連も報告されているため⁴⁾、これらの白質病変は HTLV-1 感染に関連していると考えられる。同病変により神経学的巣症状や認知機能低下を呈した患者は国内から報告されていない。一方、海外からは HTLV-1 感染が認知機能低下に関連したとする報告⁵⁾と関連しないとする報告⁶⁾があり、一定の見解をみていない。さらに海外においては HTLV-1 脳症とする症例報告もあるが⁷⁾、自己免疫性脳炎などを十分に除外したものか不明であり、これも今後の知見の蓄積が待たれる。

文献

- 1) Dixon L, McNamara C, Dhasmana D, et al. Imaging Spectrum of HTLV-1-Related Neurologic Disease: A Pooled Series and Review. *Neurol Clin Pract* 2023; **13**: e200147
- 2) Stack EH, Okar SV, Wu T, et al. Radiological Changes in the Spinal Cord and Brain of Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Pathogens* 2024; **13**: 920
- 3) Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol* 2000; **100**: 245-252
- 4) Tamaki K, Ouma S, Takahashi N, et al. Association between Brain White Matter Lesions and Disease Activity in HAM/TSP Patients. *Neurol Int* 2024; **16**: 202-209
- 5) Kalil RS, Vasconcellos I, Rosadas C, et al. Association between high proviral load, cognitive impairment, and white matter brain lesions in HTLV-1-infected individuals. *J Neurovirol* 2021; **27**: 810-819
- 6) Erickson LD, Hedges DW, Brown BL, et al. Association between Cognitive Function and Depression with Human T-Cell Lymphotropic Virus 1 Seropositivity and Serointensity in UK Adults. *Pathogens* 2021; **10**: 1409
- 7) Crawshaw AA, Dhasmana D, Jones B, et al. Human T-cell lymphotropic virus (HTLV)-associated encephalopathy: an under-recognised cause of acute encephalitis? Case series and literature review. *J Neurol* 2018; **265**: 871-879

2.6. 症状・症候

HAMは胸髄中下部を中心とした脊髄組織傷害による両下肢の痙性脊髄麻痺を主徴とする疾患である。運動障害は必発であるが、感覚障害や膀胱直腸障害、自律神経障害などが併存することが多く、その症状は多彩である。

2.6.1. 運動障害

臨床症状の中核は進行性の痙性対麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。初期症状として歩行障害が目立たない場合もあるが¹⁾、一般的には歩行の違和感、足のつっぱり感、転びやすいなどの症状で始まり、大腿部や腰部部の筋力低下により階段昇降が困難となってくる。痙性による夜間の筋硬直もしばしばみられるが、痙性が進行すると、大腿内転筋群の緊張が亢進するため、典型的なはさみ足歩行に移行する場合もある。多くは進行し、杖歩行、さらには車椅子が必要となり、重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下により坐位保持困難となり、寝たきりになる場合もある。

神経所見は、典型例では両下肢の痙性が著明であり、腸腰筋や大腿二頭筋など両下肢屈筋群の筋力低下が特徴的である。上肢は基本的には正常であるが、手指振戦を認めるケースがわずかにある。腱反射は両下肢で亢進し、両足クローヌスも出現しやすい。Babinski反射やChaddock反射の出現も特徴的であり、HAMの診断に重要である。下肢に加え上肢腱反射も亢進する例が多いが、上肢の筋力低下は目立たない。下顎反射の亢進もみられることがある。長期進行例では、Babinski反射は示すものの、下肢の痙性は減弱し、むしろ弛緩性麻痺に移行する例もある。腹壁反射消失は高頻度にもみられる。これらの症状は基本的には左右対称的であるが、軽度の左右差が認められることもある。HAMの運動障害の評価には納の運動障害重症度(Osame's motor disability score: OMDS)(表2-1)²⁾が広く用いられており、病勢の進行と治療による改善をよく反映するため、治療効果の判定にも用いられる。図2-1に、OMDSスコア6以下の判断に有用な評価手順を示した。

表2-1 納の運動障害重症度

重症度	運動機能
0	歩行、走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常（つまずき、膝のこわばり）
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すりが必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能：両手なら10m以上可能
7	両手によるつたい歩き5m以上、10m未満可能
8	両手によるつたい歩き5m未満可能
9	両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可能
10	四つばい移動不能、両手による移動可能
11	自力では移動不能、寝返り可能
12	寝返り不可能
13	足の指も動かせない

(Osame M, et al. Hematol Rev 1990; 3: 271-284²⁾より引用)

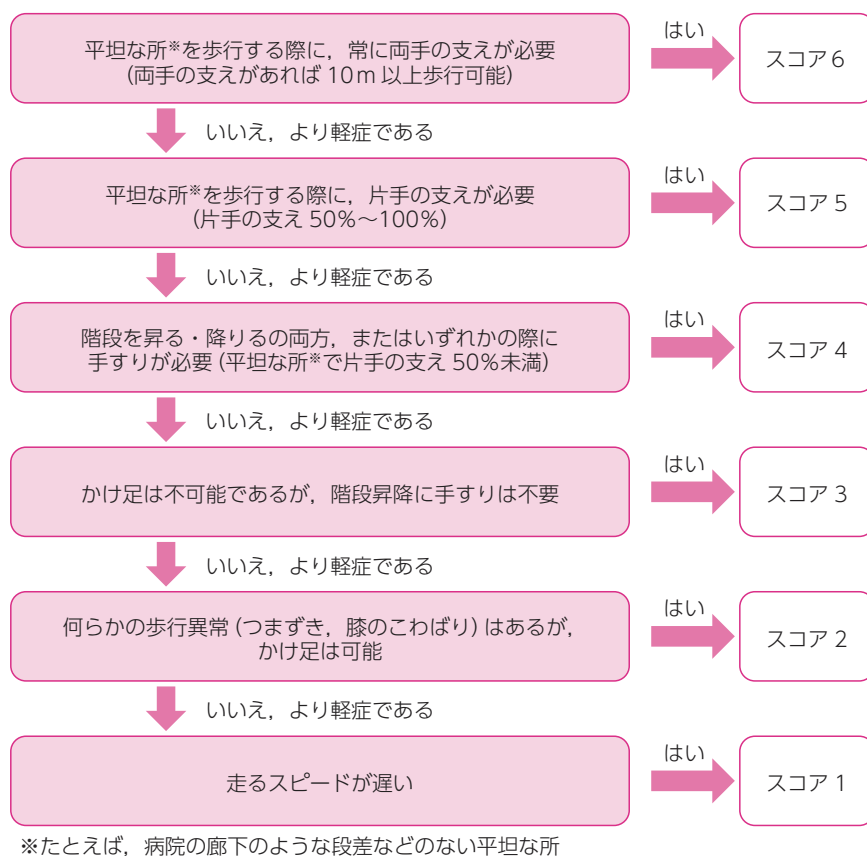


図 2-1 納の運動障害重症度の評価手順 (スコア 6 以下)

2.6.2. 感覚障害

下半身の触覚、温痛覚や振動覚の低下、しびれ、疼痛などの感覚障害は約 6 割に認められる^{1,2)}。下肢の遠位に強く、その境界は不明瞭のことが多いが、ときに胸腹部から両下肢に広く認めることもある。特に下肢の疼痛が強いケースでは日常生活に支障をきたすこともあり、疼痛コントロールが必要な場合もある。

2.6.3. 排尿障害と便秘

排尿障害は 9 割以上にみられ、病初期より出現する。症状は様々で、頻尿、切迫性尿失禁、排尿困難など、蓄尿障害および排出障害のいずれも呈し、また合併することも多い。歩行障害などの運動障害に先行して、排尿障害を初発症状として発症する例もあり、繰り返す膀胱炎などで泌尿器科を受診するケースもある。多くが排尿筋過活動による過活動膀胱であるが、排尿筋低(無)活動の場合もあり、重症例では自己導尿が必要な例もある。便秘も高率に出現し、病状の進行に伴い、治療に難渋する場合もある^{1,3)}。

2.6.4. 自律神経障害

HAMの症状のなかで自律神経障害としての下半身の発汗障害は特徴的である。代償的に上半身の発汗過多がみられることがあるが、体温調整が困難となる場合もある。その他、起立性低血圧やインポテンツがしばしばみられる¹⁾。

文献

- 1) Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). Orphanet J Rare Dis 2016; 11: 69
- 2) Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. Hematol Rev 1990; 3: 271-284
- 3) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy: Analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. J Neurovirol 1995; 1: 50-61

2.7. 初期症状 (HAM を見逃さないために)

初期症状は、歩行の違和感、足のつっぱり感、転びやすい、足のしびれなどであり、整形外科をはじめに受診するケースも多い。また、頻尿などの排尿障害が初発症状の場合もしばしばみられ、泌尿器科を受診する場合も多く、繰り返す膀胱炎や排尿障害を呈する患者では、足のつっぱり感や転びやすいなどの症状がないか気をつけたい。

なお、HAM は、早期の診断と治療介入が極めて重要で、病気を見逃さない注意が必要であるため、このような症状の患者を診たら HAM の可能性も検討し、できるだけ早めに脳神経内科に紹介する。

2.8. 重症度分類基準（臨床的重症度評価指標）

2.8.1. 運動障害重症度評価指標

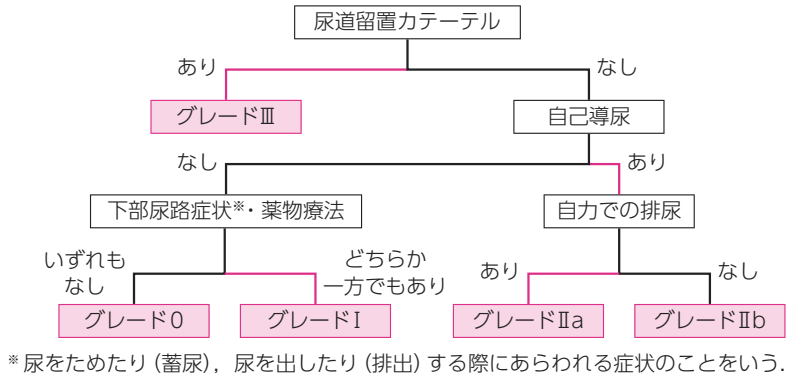
HAMの運動障害を評価する指標には、日本で開発された「納の運動障害重症度（Osame's motor disability score：OMDS）」がある（第1章2.6.1表2-1 [p.47] 参照)¹⁾。主に下肢の運動障害を、0点（正常）から13点（足の指も動かさない）の14段階で評価する。その他の指標に、ブラジルで開発されたIPEC-1（Insituto de Pesquisa Clinica Evandro Chagas disability scale）がある²⁾。IPEC-1は、HAMで認められる運動、痙性、感覚、括約筋の機能障害に関する全10項目のスコアを合計して0～29点で評価するものであるが、このうち運動機能障害の歩行に関する評価項目（歩行パート）では、主に下肢の運動機能を0点（正常）から11点（下肢は自力で動かない）の12段階で評価しており、OMDSと類似する。たとえば、IPEC-1の5はおおよそOMDS6に相当する。IPEC-1を採用した論文を読む際の参考として、以下に両指標を比較した表を示す（表2-2）。

2.8.2. 排尿障害重症度評価指標

HAMの排尿障害に有用な重症度評価指標としては、①国際前立腺症状スコア（I-PSS）、②過活動膀胱症状スコア（OABSS）、③主要下部尿路症状スコア（CLSS）、④尿失禁症状・QOL評価質問票（ICIQ-SF）、⑤夜間頻尿特異的QOL質問票（N-QOL）などがある。実際、I-PSSとOABSSはHAM患者の排尿障害に対する過活動膀胱治療薬の治療効果判定に用いられている³⁾。

表2-2 納の運動障害重症度（OMDS）とIPEC-1（歩行パート）の比較

納の運動障害重症度（OMDS）		IPEC-1（歩行パート）	
スコア	状態	スコア	状態
0	歩行、走行ともに異常を認めない	0	正常
1	走るスピードが遅い	1	何らかの異常があるが、特に支えは必要ない
2	歩行異常（つまずき、膝のこわばり）		
3	かけ足不能		
4	階段昇降に手すりが必要	2	時々片手の支えが必要
5	片手によるつたい歩き	3	常に片手の支えが必要
		4	時々両手の支えが必要
6	片手によるつたい歩き不能：両手なら10m以上可能	5	常に両手の支えが必要
7	両手によるつたい歩き5m以上、10m未満可能	6	常に両手の支えが必要で時々車椅子が必要
8	両手によるつたい歩き5m未満可能	7	常に車椅子が必要、支えなしで立ち上がり、支えなしで立位保持
9	両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可能	8	常に車椅子が必要、立ち上がりに支えが必要、支えなしで立位保持
10	四つばい移動不能、両手による移動可能		
11	自力では移動不能、寝返り可能	9	常に車椅子が必要、立ち上がりに他人の補助が必要、支えありで立位保持
12	寝返り不可能	10	常に車椅子が必要、立ち上がり不可、下肢を自分で動かすことはできる
13	足の指も動かさない	11	常に車椅子が必要、立ち上がり不可、下肢は自力で動かない



HAM膀胱機能障害重症度分類 (HAM-BDSG)	グレード
尿道カテーテルを留置している	III
自己導尿を行っているが, 自力での排尿はない	IIb
自己導尿を行っている, 自力での排尿がある	IIa
排尿に関する障害がある, もしくは薬物治療を行っている	I
排尿に関する障害がなく, 薬物治療も行っていない	0

図 2-2 HAM 膀胱機能障害重症度分類 (HAM-BDSG)
(Yamakawa N, et al. Orphanet J Rare Dis 2020; 15: 175⁴⁾ より引用)

しかし, これらの評価指標は個々に着目する症状が異なり, また重複する質問項目もあり, そのすべてがHAMの排尿障害の重症度評価に適しているわけではない。そこでHAMに特化した排尿障害重症度評価指標が作成された⁴⁾。ひとつはHAM膀胱機能障害重症度分類 (HAM/TSP-bladder dysfunction severity grade : HAM-BDSG) で, HAM患者をグレード0 (排尿に関する障害がなく, 薬物治療も行っていない) からグレードIII (尿道カテーテルを留置している) まで5段階に分類する (図 2-2)。もうひとつがHAM膀胱機能障害症状スコア (HAM/ TSP-bladder dysfunction symptom score : HAM-BDSS) で, 蓄尿症状と排出症状をそれぞれ20点, 計40点満点で評価する (図 2-3)。HAM-BDSSは蓄尿症状と排出症状に分けて評価できるため, 排尿障害に対する治療方針の決定を容易にし, 患者の症状に応じた治療を可能にする。これら評価指標は2025年現在, 患者向け冊子「HAMと診断された患者さまへ」 (https://htlv1.jp/hamnet/hamnet_patient/hambrochure/) やHAM手帳 (https://htlv1.jp/pdf/ham-techou_20230524ver.pdf) にも掲載されている。

2.8.3. 感覚障害重症度評価指標

HAMでは下半身の触覚や温痛覚の低下, しびれ, 疼痛などの感覚障害は約6割に認められるが, 感覚障害の重症度評価指標は現在のところ確立されていない。しびれおよび疼痛はvisual analog scale (VAS) によりその程度を評価し, さらにその頻度 (なし・時々・常に) を聴取する。触覚低下は, 下肢と健常部 (上肢など) と比較し, 健常部を100としてVASにより評価する。振動覚の異常は音叉を用いて評価する。

質問		点数	回答
蓄尿症状スコア	この1カ月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか	0	全くない
		1	5回に1回の割合より少ない
		2	2回に1回の割合より少ない
		3	2回に1回の割合くらい
		4	2回に1回の割合より多い
		5	ほとんどいつも
	この1カ月の間に、夜寝てから朝起きるまでに、ふつう何回尿をするために起きましたか	0	0回
		1	1回
		2	2回
		3	3回
		4	4回
		5	5回以上
	この1週間で、急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	0	なし
		1	週に1回より少ない
		2	週に1回以上
		3	1日に1回くらい
4		1日2~4回	
5		1日5回以上	
この1週間で、急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	0	なし	
	1	週に1回より少ない	
	2	週に1回以上	
	3	1日1回くらい	
	4	1日2~4回	
	5	1日5回以上	
合計点数	蓄尿症状スコア	小計④	点

質問		点数	回答	
排出症状スコア	この1カ月の間に、尿をしてあとにまだ尿が残っている感じがありましたか	0	全くない	
		1	5回に1回の割合より少ない	
		2	2回に1回の割合より少ない	
		3	2回に1回の割合くらい	
		4	2回に1回の割合より多い	
		5	ほとんどいつも	
	この1カ月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか	0	全くない	
		1	5回に1回の割合より少ない	
		2	2回に1回の割合より少ない	
		3	2回に1回の割合くらい	
		4	2回に1回の割合より多い	
		5	ほとんどいつも	
	この1カ月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか	0	全くない	
		1	5回に1回の割合より少ない	
		2	2回に1回の割合より少ない	
		3	2回に1回の割合くらい	
4		2回に1回の割合より多い		
5		ほとんどいつも		
この1カ月の間に、尿をし始めるまえにお腹に力を入れることがありましたか	0	全くない		
	1	5回に1回の割合より少ない		
	2	2回に1回の割合より少ない		
	3	2回に1回の割合くらい		
	4	2回に1回の割合より多い		
	5	ほとんどいつも		
合計点数	排出症状スコア	小計⑤	点	
			合計④+⑤	点

図 2-3 HAM 膀胱機能障害症状スコア (HAM-BDSS)

(Yamakawa N, et al. Orphanet J Rare Dis 2020; 15: 175⁴⁾ より引用)

文献

- 1) Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev* 1990; **3**: 271-284
- 2) Schmidt F, Oliveira AL, Araujo A. 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* 2012; **78** (1 Suppl): P03.258
- 3) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, et al. Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; **11**: O65-O70
- 4) Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, et al. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Orphanet J Rare Dis* 2020; **15**: 175

2.9. 経過・予後

2.9.1. 経過・機能予後

HAM の経過は一般に緩徐進行性と考えられているが、実は“経過に個人差が大きい”という特徴があり、HAM 患者を診療するうえではその点に留意することが推奨される。

HAM の自然経過に関する追跡調査研究には、フランスと英国、日本の研究グループからの報告がある。フランス（マルティニーク島）における無治療の HAM 患者 123 例を長期追跡した報告によると、歩行障害発現から片手杖歩行レベルまでの移行期間（中央値）が約 6 年、両手杖歩行レベルまでに約 13 年、歩行不能レベルまでに約 21 年と示されている¹⁾。また、英国における HAM 患者 48 例を長期追跡した報告では、歩行障害発現から片手杖歩行レベルまでの移行期間（中央値）が約 11 年、車椅子レベルまでに約 18 年と示されている²⁾。また、重要なことに、これらの報告では発症してから急速に症状が進行する患者群の存在が示されており、発症から 3 年以内に片手杖歩行レベルへ進行が全体の 30.1%（フランス）¹⁾、発症から 2 年以内に歩行不能が全体の 6.3%（英国）²⁾であった。このような急速進行例の報告はほかにもあり、発症から 2 年以内に片手杖歩行レベルへ進行した例が全体の 21.5%（ペルー）³⁾、日本からも初診前 2 年間に納の運動障害重症度（OMDS）が 3 段階以上悪化した症例が全体の 9.3% 存在したと報告⁴⁾されている。一方で、歩行障害が長期にわたりほとんど進行しない患者群の存在も、仏英からの報告で示されている^{1,2)}。近年、日本における HAM 患者の臨床経過に関する知見は、全国規模の HAM 患者レジストリ（HAM ねっと：<https://htlv1.jp/hamnet/>、第 1 章 2.20 [p.82] 参照）により蓄積されている。このレジストリを用いた 484 例の疫学的解析によると、歩行障害の進行速度は、中央値で発症から片手杖歩行まで 8 年、両手杖歩行まで 12.5 年、歩行不能まで 18 年であった⁵⁾。また、発症後急速に進行し 2 年以内に片手杖歩行レベル以上に悪化する患者が全体の 19.7% 存在し、その集団の長期予後は有意に悪く、高齢発症や輸血歴のある患者が多いことが示された^{5,6)}。一方で、発症後 20 年以上経過しても杖なしで歩行可能な集団も存在した。このように、日本の HAM 患者の経過の特徴は諸外国の特徴とほぼ共通している。

これらの特徴を整理すると、HAM 患者の約 7~8 割は発症後緩徐に進行し（②緩徐進行例）、約 2 割弱は発症後急速に進行し 2 年以内で自立歩行不能になる（①急速進行例）（図 2-4）。一方

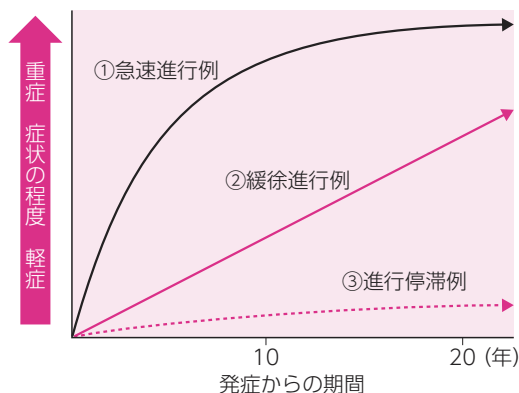


図 2-4 HAM の臨床経過の特徴

で頻度は全体の1割弱と少ないが、運動障害が軽度のまま進行しない例（③進行停滞例）もある。このようにHAMの経過は個人差が大きく、予後と相関することから、治療方針を決定するうえで考慮する必要がある。

2.9.2. 生命予後

HAMはATLと異なり、生命予後は悪くないと考えられてきたが、HAM患者レジストリ（HAMねっと）による5年間の前向きコホート研究の結果、HAM患者の標準化死亡比は2.25と一般集団よりも生命予後が悪いことが判明した⁷⁾。その死亡原因としてATLが最も多く、HAM患者におけるATLの発生率は1,000人年あたり約3.8であった。また、HTLV-1感染細胞クローナリティ解析の研究から、HAM患者の4%がATL発症ハイリスク群に属したとのデータが示された⁸⁾。したがって、HAM患者を診察する医師は、HAM患者のなかにATLを発症するリスクの高い一群が存在すること、その発症が患者の生命予後に重大な影響を及ぼすことに注意を払う必要がある。

文献

- 1) Olindo S, Cabre P, Lézin A, et al. Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: A 14-year follow-up study. *Arch Neurol* 2006; **63**: 1560-1566
- 2) Martin F, Fedina A, Youshya S, 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* 2010; **81**: 1336-1340
- 3) Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, et al. Clinical characteristics of patients in Peru with Human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 939-944
- 4) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-1-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; **1**: 50-61
- 5) Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* 2016; **11**: 69
- 6) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* 2018; **9**: 1651
- 7) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, 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* 2020; **117**: 11685-11691
- 8) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol* 2022; **5**: 535

2.10. 予後不良因子

2.10.1. HAM の予後不良因子

「急速発症」, 「脊髄炎症マーカー高値」, 「高齢発症」, 「末梢血 HTLV-1 プロウイルス量高値」が予後不良因子として考えられている。「急速発症」を示す疾患活動性の高い患者は長期の機能予後が不良である¹⁾。この「急速発症」と同じく、高い疾患活動性を意味する「脊髄炎症マーカー(髄液中の CXCL10, ネオプテリン, 細胞数, 抗 HTLV-1 抗体価, または総蛋白)の高値」も、HAM の予後不良因子と考えられる¹⁻³⁾。また、高齢(50歳以上)で発症した HAM 患者は若年(50歳未満)で発症した患者と比べて急速に進行することが多く、「高齢発症」は予後不良因子である⁴⁻⁶⁾。さらに、発症年齢や罹病期間に有意差のない HAM の進行群と非進行群の2群を比較したところ、進行群の末梢血 HTLV-1 プロウイルス量は非進行群よりも有意に高いことから、「末梢血 HTLV-1 プロウイルス量高値」は発症年齢や罹病期間とは独立した予後不良因子であることが示唆されている^{7,8)}。こうした予後不良因子を有する症例では、早期からより適切な治療の導入が求められる。

2.10.2. ATL 発症リスク因子

前項「2.9.2. 生命予後」で述べたように、HAM 患者であっても ATL を発症するリスクを有する。ATL 発症リスク因子としては「高齢」, 「ATL の家族歴」, 「HTLV-1 プロウイルス量 4% (4 コピー/100 cells) 以上」, 「免疫抑制状態」が知られ、最近になって「HTLV-1 感染細胞のクローン増殖」も発症リスク因子と考えられるようになった。「高齢」, 「ATL の家族歴」, 「4%以上の HTLV-1 プロウイルス量」が ATL 発症のリスク因子であることは、JSPFAD の疫学調査より明らかにされている⁹⁾。特に HTLV-1 プロウイルス量は、年齢、性別、家族歴で補正しても ATL 発症に関与したことから、独立したリスク因子とされている。「免疫抑制状態」が ATL 発症リスク因子と考えられるのは、抗リウマチ薬による免疫抑制療法中の HTLV-1 キャリアから ATL を発症した例や生体肝移植後の免疫抑制療法中の HTLV-1 キャリアから移植後早期に ATL を発症した例が複数報告されているからである¹⁰⁾。なお、HAM から ATL を発症した患者群と ATL 未発症の HAM 患者群を比較して、ステロイド内服治療を受けていた割合に差はなく、ステロイド内服治療が ATL の発症リスクを高めていることを示すデータは認められていない¹¹⁾。

「HTLV-1 感染細胞のクローン増殖」は、HTLV-1 感染細胞のクローナリティが高いと表現することができ、クローナリティが高いほど ATL で認められる「モノクローナル」に近く、逆にクローナリティが低いほど「ポリクローナル」であることを意味する。クローナリティを調べる方法には、サザンブロット法や RAISING 法があるが、いずれも保険未承認である。「HTLV-1 感染細胞のクローン増殖」が ATL の発症リスクに関連することは複数の報告がある¹¹⁻¹⁶⁾。そのなかのひとつ、RAISING 法を用いた研究において、ATL 発症者は発症前からクローナリティが高く、その状態は HTLV-1 プロウイルス量や sIL-2R の上昇前から認められることが多いことが示された¹⁶⁾。

文献

- 1) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* 2018; **9**: 1651
- 2) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e2479

- 3) Matsuura E, Nozuma S, Tashiro Y, et al. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. *J Neurol Sci* 2016; **371**: 112-116
- 4) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; **1**: 50-61
- 5) Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, et al. Clinical characteristics of patients in Peru with Human T cell lymphotropic virus type I-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 939-944
- 6) Olindo S, Cabre P, Lézin A, et al. Natural history of human T-lymphotropic virus I-associated myelopathy: A 14-year follow-up study. *Arch Neurol* 2006; **63**: 1560-1566
- 7) Olindo S, Lézin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005; **237**: 53-59
- 8) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 2001; **7**: 228-234
- 9) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; **116**: 1211-1219
- 10) Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 Infection and ATL in Japan: An Update. *Front Microbiol* 2020; **11**: 1124
- 11) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, 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* 2020; **117**: 11685-11691
- 12) Gillet NA, Malani N, Melamed A, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood* 2011; **117**: 3113-3122
- 13) Firouzi S, López Y, Suzuki Y, et al. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. *Genome Med* 2014; **6**: 46
- 14) Rosewick N, Hahaut V, Durkin K, et al. An Improved Sequencing-Based Bioinformatics Pipeline to Track the Distribution and Clonal Architecture of Proviral Integration Sites. *Front Microbiol* 2020; **11**: 587306
- 15) Wolf SN, Haddow J, Greiller C, et al. Quantification of T cell clonality in human T cell leukaemia virus type-I carriers can detect the development of adult T cell leukaemia early. *Blood Cancer J* 2021; **11**: 66
- 16) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol* 2022; **5**: 535

2.11. 疾患活動性分類基準

HAM の疾患活動性には個人差があり、適切な治療強度は患者ごとに異なる。このいわゆる個別化医療 (personalized medicine) を進めるには、個々の患者の疾患活動性を正しく判断する必要がある。また、不可逆的な神経障害を引き起こす本疾患においては、急速進行例のように疾患活動性が高く病状の進行が速い場合もあり、速やかな治療方針の決定が求められ、そのため、できるだけ早期に疾患活動性を把握する必要がある。

この疾患活動性の判定には、①バイオマーカー (髄液 CXCL10、髄液ネオプテリン)、②発症様式、③臨床経過、④MRI 画像所見を指標とした以下の分類基準を用いるとよい (表 2-3)。髄液 CXCL10 や髄液ネオプテリンと比較して感度、特異度に劣るが、疾患活動性を判断するうえで参考となるその他の指標として、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量、髄液細胞数、髄液抗 HTLV-1 抗体価や髄液総蛋白がある。

※疾患活動性分類基準を用いる際の留意事項

判定の際、すべての項目を満たす必要はなく、総合的に判断する。バイオマーカーの髄液 CXCL10 および髄液ネオプテリンの測定については現時点 (2025 年 4 月現在) で保険未承認であるが、髄液 CXCL10 (CBA 法) は厚生労働省研究班の活動 (HAM ねっと) として、聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センターにて研究目的の測定を受け付けている (第 1 章 2.22.2 [p.84] 参照)。なお、2024 年 7 月に CXCL10 ELISA 「コスミック」が体外診断用医薬品製造販売承認を取得したため、近い将来、髄液 CXCL10 (ELISA 法) が保険適用となると考えられる。

表 2-3 HAM の疾患活動性分類基準

疾患活動性	①バイオマーカーに基づく分類基準			②発症様式に基づく分類基準	③臨床経過に基づく分類基準	④MRI 画像所見
	髄液 CXCL10* pg/mL (ELISA 法)	髄液 CXCL10** pg/mL (CBA 法)	髄液ネオプテリン† pmol/mL			
高	2,500 以上	4,400 以上	44 以上	急速進行例： 運動障害発現から 2 年以内に OMDS grade 5 以上	直近 2 年未満で OMDS が 2 段階以上進行	脊髄の腫大あるいは T2WI で高信号域
中	180 以上 2,500 未満	320 以上 4,400 未満	6 ~ 43	緩徐進行例： 急速進行群、進行停滞群のいずれにも該当せず		
低	180 未満	320 未満	5 以下	進行停滞例： 運動障害発現から 10 年で OMDS grade 3 以下		

* 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センターにて CXCL10 ELISA 「コスミック」を用いた測定値に基づく。

** 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センターにて BD 社 cytometric bead array を用いた測定値に基づく。

† 株式会社エスアールエルにおいて測定された値に基づく。

2.12. 薬物治療

HAM の治療の最終目的は、HTLV-1 感染細胞を除去し、脊髄神経組織の破壊を抑制し、運動機能、生活動作などの QOL を維持し、さらには生命予後を改善することである。しかし、いまだ HTLV-1 感染細胞を除去する根治療法は開発されていない。これまでの研究から、脊髄組織の損傷は HTLV-1 感染細胞による炎症に起因しており、また臨床的な進行度（疾患活動性）も脊髄の炎症レベルと相関していることが報告されているので、脊髄の炎症を抑えることが現時点で最適な HAM の治療戦略と考えられる。

HAM では免疫調整作用を主とした治療法が選択されるが、そのなかでは後述のようにプレドニゾロン内服治療による奏効率が最も高い。特に進行期においては顕著に効果があらわれるが、慢性期でも効果は期待できる。抗ウイルス効果が期待されるインターフェロン α は、HAM の治療法として唯一のランダム化比較試験によって効果が確認された薬剤であり、HAM に対して保険適用のある薬剤である。HAM 患者レジストリ (HAM ねっと) を用いた研究では、2012～2016 各年におけるプレドニゾロン使用率は 48.2～50.7%、インターフェロン α 使用率は 2.6～3.5% と日常診療において約半数の患者でプレドニゾロンが使用されている¹⁾。また、プレドニゾロンの平均用量は 5.0mg/日と比較的低用量で治療が行われている¹⁾。その他、痙性による歩行障害の改善のためにエペリゾン塩酸塩やバクロフェンなどが使用され、一定の効果をあげている。一方、現在までに HTLV-1 に有効な抗ウイルス薬は開発されていない。HIV-1 の逆転写酵素阻害薬であるジドブジンとラミブジンやテノホビルを使用した臨床試験（ランダム化比較試験を含む）が行われたが、HTLV-1 プロウイルス量の低下効果や臨床的な効果は認められなかった。抗 CCR4 抗体製剤モガマリズマブは、現在 ATL 治療薬として使用されているが、HTLV-1 感染細胞を破壊することで脊髄の慢性炎症や症状の改善をもたらすことが期待され、HAM に対する臨床試験が行われた。第 I/IIa 相臨床試験では下肢痙性と運動機能に有意な改善がみられたが²⁾、国内多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験では、血中 HTLV-1 プロウイルス量、髄液ネオプテリンおよび髄液 CXCL10 値の有意な低下はみられたが、主要評価項目である納の運動障害重症度 (OMDS) に有意な改善がみられず³⁾、薬事承認にはいたらなかった。

2.12.1. HAM の治療薬

1) 副腎皮質ステロイド (第2章 CQ1 [p.91] および CQ2 [p.95] 参照)

HAM を対象としたステロイド治療の有効性に関する報告は古くからある⁴⁻⁸⁾。最初の報告では、4例に経口プレドニゾロン 30～60mg/日を投与し著明な効果を示し、早期の減量によって悪化したので、再び増量して漸減したと報告されている⁴⁾。また、規模の大きなものでは、HAM 131例を対象として経口プレドニゾロン 1～2mg/kg 連日または隔日投与で治療開始され、1ヵ月投与後に6ヵ月かけて減量し、81.7%に有効、特に OMDS で1段階以上改善した症例が 69.5%と、高い有効率が示された⁶⁾。この報告でも、ステロイドの減量によって悪化し、再投与となった症例の存在が指摘されている。さらに、急速進行の経過を示す症例に対して、経静脈的メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法 (500～1,000mg/日を3日間連日) が10例中6例で有効であったと報告されている⁶⁾。

HAM においてステロイド治療は短期的な有効性のみでなく、継続投与によって機能障害の進行を抑制する効果を有することが多施設で示されている。HAM でのプレドニゾロン内服では、髄液ネオプテリン値は有意に低下し、プレドニゾロン 5～20mg/日内服では、治療開始5年

後に、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が治療前と比較し有意に低下したとの報告がある⁹⁾。また、HAM の治療の最終目標は長期予後の改善であるが、ステロイド内服治療の継続群は、無治療群と比較して長期予後改善効果を有することが後ろ向きコホート調査研究によって示された¹⁰⁾。

最近、初の HAM を対象とした経口プレドニゾロンを用いた無作為化比較試験の結果が報告された¹¹⁾。緩徐進行症例に対するプラセボ対照二重盲検試験では、実薬群 (15 例) とプラセボ群 (15 例) における 10m 歩行時間の変化 (主要評価項目) は、実薬群で -13.8% (95%CI -20.1~7.1, $p < 0.001$)、プラセボ群で -6.0% (95%CI -12.8~1.3, $p = 0.10$) であった。このように実薬群において 10m 歩行時間の短縮率が大きかったが、2 群間に有意差はみられなかった ($p = 0.12$)¹¹⁾。また、急速進行症例は 3 日間の mPSL パルス療法施行群 (4 例)、非施行群 (4 例) の 2 群に割り付けられ、その後全例で経口プレドニゾロンが使用された。パルス療法施行群 4 例全例と非施行群 4 例中 1 例が主要評価項目を達成したが、2 群間に有意差はみられなかった ($p = 0.14$)¹¹⁾。しかし、緩徐進行症例 30 例、急速進行症例 8 例とサンプルサイズが十分でなく、本試験の結果のみで HAM に対する経口プレドニゾロンおよび mPSL パルス療法の有効性の有無を判断することは困難である。

上記無作為化比較試験で経口プレドニゾロンの有効性は立証されなかったが、いくつかの臨床研究の結果から、HAM に対するステロイド治療の有効性は示唆されており、ステロイド治療を超える薬物治療がない現時点においては、今後もステロイド治療は第一選択療法であり続けられると思われる。しかし、ステロイドは様々な副作用があるため、常に治療の有効性と患者の不利益を検討しながら治療を行うべきである (第 1 章 2.13 [p.64] 参照)。

2) インターフェロン α (第 2 章 CQ3 [p.99] 参照)

抗ウイルス作用と免疫調整作用の両者を期待した治療として、天然型インターフェロン α (シミフェロン[®]) について、日本で多施設ランダム化二重盲検法による比較用量設定試験が行われた。その結果は 300 万単位/回を 1 日 1 回筋肉内注射し 4 週間連日投与したあとの有効率が 40.0% であり、投与終了 4 週間後も有効率は 46.2% 保たれていた¹²⁾。この結果に基づき、インターフェロン α は日本で保険適用となった。その後の効果の持続は 1~3 ヶ月の間確認されたが¹²⁾、長期的投与による効果を確認したエビデンスは今のところない。また、インターフェロン α 治療で末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が低下したとの報告がある¹³⁾。

2.12.2. 疾患活動性に応じた治療法

HAM はできるだけ発症早期に疾患活動性を判定し、治療内容を検討することが求められる。現時点では、これらのステロイドやインターフェロン α などの既存の薬剤に関して、疾患活動性別の患者を対象とした臨床試験はこれまで実施されておらず、治療対象となる基準、投与量、投与期間などに関するエビデンスに乏しいが、本ガイドラインでは、作成委員会でコンセンサスを得た以下の疾患活動性に応じた治療を提案する (第 3 章 1-Q7~Q9 [p.122~126] 参照)。

1) 「疾患活動性が高い」の症例

疾患活動性が高い症例は、OMDS が数ヶ月単位、ときには数週間単位で悪化し、髄液検査ではネオプテリン濃度、CXCL10 濃度が高く、細胞数や蛋白濃度も高いことが多い。治療はステロイドパルス療法後にプレドニゾロン内服維持療法が一般的である。疾患活動性が高い症例は、発症早期に歩行障害が進行し 2 年以内に片手杖歩行レベル (OMDS 5) 以上となる症例が多く、治療の window of opportunity (好機) が存在すると考えられ、治療によって改善が見込める時

期を逃さないこと、すなわち早期発見・早期治療が強く求められる。

2) 「疾患活動性が中」の症例

疾患活動性が中の症例は症状が緩徐に進行する 경우가多く、HAM 患者の約7~8割を占める。一般的に OMDS のレベルが1段階悪化するのに数年を要するので、臨床的に症状の進行具合を把握するのは容易でなく、疾患活動性を評価するうえで髄液検査の有用性は高い。髄液検査では、ネオプテリン濃度、CXCL10 濃度は中等度増加を示し、細胞数は正常から軽度増加を示す。髄液細胞数は炎症を検出するためには感度の低い検査であるため、ネオプテリンや CXCL10 を測定することを強く推奨する。治療前に髄液検査(ネオプテリンや CXCL10)でステロイド治療を検討すべき炎症の存在について確認し、有効性の評価についても髄液検査での把握が望まれる。治療は、プレドニゾン内服かインターフェロン α が有効な場合がある。

プレドニゾン3~10mg/日の継続投与で効果を示すことが多いが、疾患活動性の個人差は幅広く、投与量は個別に慎重に判断する。ステロイドの長期内服に関しては、継続することで長期予後改善効果(進行抑制効果)が示されているが、常に副作用を念頭に置き、症状や髄液所見を参考に維持量はできるだけ減量の可能性を検討する。インターフェロン α は、300万単位を28日間連日投与し、その後週2回の間欠投与が行われるのが一般的である。

3) 「疾患活動性が低」の症例

HAM 患者には、疾患活動性が低く発症後長期にわたり症状がそれほど進行しない、あるいはある程度の障害レベルに到達したのち、数年間以上症状がほとんど進行しないケースがある。このような症例では、髄液検査でも、細胞数は正常範囲で、ネオプテリン濃度・CXCL10 濃度も低いあるいは正常範囲であり、ステロイド治療やインターフェロン α 治療の適応は乏しいと考えられている。ただし、髄液炎症所見が乏しくても HTLV-1 プロウイルス量が高い症例では症状の進行が認められる場合があり、このような症例の治療方針については一定の見解がない。

2.12.3. 対症療法

下肢痙縮に対して、経口薬治療としてエペリゾン塩酸塩 150~300mg/日、バクロフェン 30mg/日、チザニジン 6~9mg/日、ダントロレン 75~150mg/日などが選択される。経口薬治療は最も簡便である一方で、効果は上肢も含めた全身に及ぶ点に注意が必要である。経口薬以外の治療として、バクロフェン髄注療法とボツリヌス毒素治療がある。バクロフェン髄注療法は体内に埋め込んだポンプで脊髄腔内にバクロフェンを投与するものであり、脊髄腔内チューブの先端から下の広範囲の痙縮に持続的な効果を得られるメリットがある一方で、手術が必要となる。ボツリヌス毒素治療は注射で目的の痙縮筋のみをそれぞれ治療するものであり、局所の筋肉ごとに筋力と痙縮を調整できるメリットがある一方で、数ヶ月に一度繰り返し注射する必要がある。痙縮すべてが有害なわけではなく、過度の治療により逆に立位が困難になる場合もあるため、それぞれの痙縮治療のメリット・デメリットを把握したうえで目的にあった治療を選択する。

下肢の疼痛に対しては、プレガバリンやデュロキセチンの投与が有効な場合がある。

いずれの治療法も HAM 患者を対象とした十分なエビデンスが得られているわけではないが、HAM 患者が呈する下肢の痙縮や疼痛などの症状緩和に有効な場合がある。

文献

- 1) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 227
- 2) Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated

- Myelopathy. *N Engl J Med* 2018; **378**: 529-538
- 3) Sato T, Nagai M, Watanabe O, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of mogamulizumab with open-label extension study in a minimum number of patients with human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy. *J Neurol* 2024; **271**: 3471-3485
 - 4) Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia like cells. *Ann Neurol* 1987; **21**: 117-122
 - 5) Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev* 1990; **3**: 271-284
 - 6) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; **2**: 345-355
 - 7) Duncan J, Rudge P. Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; **53**: 173-174
 - 8) Croda M, de Oliveria A, Vergara M, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci* 2008; **269**: 133-137
 - 9) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 2001; **7**: 228-234
 - 10) Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, et al. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2017; **14**: 1084-1094
 - 11) Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). *Viruses* 2022; **14**: 136
 - 12) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996; **46**: 1016-1021
 - 13) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2004; **189**: 29-40

2.13. 薬物治療の副作用対策

2.13.1. 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドには多彩な副作用があるため、常に治療の有効性と患者の不利益を検討しながら治療を行うべきである。投与開始後、比較的早期に起こる副作用として、糖尿病、精神障害（うつ状態を含む）、高血圧症、消化性潰瘍、ステロイド筋症などがある。長期投与による重要な副作用として、骨粗鬆症、無菌性骨壊死、肥満、白内障、緑内障、易感染性、動脈硬化などがある。その他、脂肪肝、満月様顔貌、多毛、不眠、紫斑、月経異常、脱毛、浮腫、低カリウム血症などの頻度が高い。さらに重篤な副作用として、細菌性肺炎、B型肝炎の再活性化、結核の再燃、ニューモシスチス肺炎、真菌症などの免疫力低下に伴う疾患に十分留意する。ステロイドの急激な減量・休薬により副腎不全をきたすこともあり、患者教育も十分に行う必要がある。

長期ステロイド治療における最も重要な副作用のひとつがグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症である。ステロイド治療開始後の骨量減少率ははじめの数ヶ月間は8~12%と高く、その後は2~4%/年の割合で減少する¹⁾。プレドニゾロン (PSL) 換算 5mg/日以上ステロイドを3ヵ月以上内服すると、骨折率は50%増加し、長期使用患者の30~50%に骨折が発生する²⁾。したがって、ステロイド治療開始後速やかに骨密度低下を予防し、骨折リスクを低下させることが重要である。日常診療においては、「グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023」に則った早期の対応が望まれる(図2-5)²⁾。長期経口ステロイド投与が必要な症例においては、早期からの速やかな経口ビスホスホネート製剤の開始が骨粗鬆症関連骨折の抑制に有

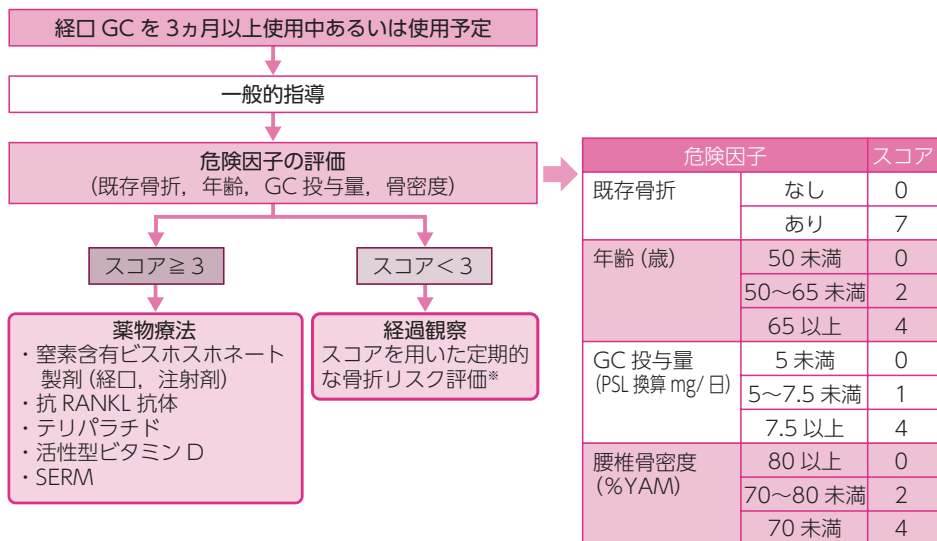


図 2-5 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の診療アルゴリズム

GC : グルココルチコイド, RANKL : receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, SERM : 選択的エストロゲン受容体モジュレーター, PSL : プレドニゾロン, YAM : young adult mean

* : 6ヵ月から1年ごとの腰椎単純X線撮影, 骨密度測定

(日本骨代謝学会 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員(編), グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023, 南山堂, p.xiii, 図2, 2023²⁾より許諾を得て転載)

効であることが報告されており使用が推奨されている³⁾。活性型ビタミンDは腰椎骨密度増加効果、非椎体骨折予防効果を示すため使用が推奨されている。副甲状腺ホルモン1型(PTH1)受容体作動薬のうちテリパラチドは腰椎骨密度の増加効果や椎体骨折の予防効果のエビデンスがあり、骨折の危険性の高い症例への使用が推奨されている。抗RANKL抗体は、腰椎・大腿骨密度の増加効果や椎体骨折予防効果のエビデンスがあることから使用が推奨されている。選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)はグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症のリスクのある閉経後女性において、椎体、非椎体骨折予防効果のエビデンスはないが、腰椎・大腿骨骨密度の増加を認めるため使用が提案されている。

<グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症に対する処方例>

- アレンドロネート経口(錠剤またはゼリー) 1回 35mg 週1回 起床時
または点滴静注 1回 1バッグ(900 μ g) 4週に1回
- リセドロネート経口 1回 17.5mg 週1回 起床時 または 経口 1回 75mg 月1回 起床時

2.13.2. インターフェロン α

インターフェロン α には多彩な副作用があるため、投与時には注意深い副作用モニターが必要である。頻度の高い副作用として、発熱・全身倦怠感などのインフルエンザ様症状、頭痛、白血球減少、血小板減少があげられる。そのほかに、精神障害(抑うつなど)、眼の障害(網膜出血など)、間質性肺炎、肝機能障害、貧血、脱毛、皮疹などを起こすことがある。また、インターフェロン α は自己抗体の産生や自己免疫疾患の増悪および新規発症を引き起こすことがあり、甲状腺機能異常や1型糖尿病などが報告されている。インターフェロン α 投与前の既往歴の確認および治療開始後の注意深い経過観察が重要である。

文献

- 1) LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990; 8: 39-51
- 2) 日本骨代謝学会 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員(編). グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023. 南山堂, 2023
- 3) Amiche MA, Lévesque LE, Gomes T, et al. Effectiveness of Oral Bisphosphonates in Reducing Fracture Risk Among Oral Glucocorticoid Users: Three Matched Cohort Analyses. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 419-429

2.14. 運動療法 (リハビリテーション治療) (第3章 1-Q11 [p.128] 参照)

2.14.1. 機能障害 (impairment) の進行予防

HAM 患者では、発病前から脊髄側索に炎症が認められ、これが痙性対麻痺、膀胱直腸障害、感覚障害などの機能障害を引き起こしている。これらの機能障害により歩行能力や日常生活動作が阻害されると、廃用性の筋力低下や関節可動域制限を生じやすくなる¹⁾。このように機能障害と日常生活活動性の低下は、相互に悪影響を及ぼす悪循環の関係にある²⁾。したがって、脊髄の炎症を抑制する根本的な治療に加えて、この悪循環の進行を抑制するリハビリテーション治療が不可欠である。

HAM の運動機能障害の評価として、納の運動機能障害重症度 (第1章 2.6.1 表 2-1 [p.47] 参照) が一般的に用いられる。個別の筋力評価には、徒手筋力テスト (manual muscle testing : MMT) が最も一般的であるが、さらに詳細な評価として、ギラン・バレー症候群や ICU acquired weakness の筋力評価に用いられる Medical Research Council (MRC) スケールも有用であろう³⁾。歩行障害の評価には、10m 歩行テスト、timed up and go test (TUG)、6 分間歩行テストなどが用いられる。日常生活動作の評価には、Barthel Index (BI) や functional independence measure (FIM) が頻用される。発症早期からの継続的な評価は、障害の進行と治療効果を把握するうえで重要であり、リハビリテーション治療において不可欠な要素となっている。

2.14.2. 運動療法の必要性

HAM 患者の痙性対麻痺による歩行障害は、現代の医学では完全な抑制が困難であり、リハビリテーション治療が不可欠である。痙性対麻痺は単なる筋力低下ではなく、異常な筋緊張である「痙縮」を特徴とする。痙縮筋は伸張されると脊髄反射により過剰な筋収縮が惹起され、歩行パターンの変化と伸張痛が生じやすくなる。さらに、この異常歩行パターンが持続すると、中枢神経系がそれを学習し、改善が困難となりやすい。そのため、正しい歩行パターンへの回復を目指し、筋・関節の状態に応じた綿密なリハビリテーション治療計画が必要である。下肢筋力の低下は、腸腰筋、ハムストリングス筋、中臀筋といった近位帯から始まり、発症初期から末期まで一貫して認められる⁴⁾。また、痙縮が顕著な部位は、股関節内転筋群と足関節底屈筋群に多い⁵⁾。こうした HAM 患者に対するリハビリテーション治療を実施するうえで、長時間・長距離の歩行は膝折れするなど転倒リスクが高まるため、十分な注意が必要である。

2.14.3. 適切な運動療法

現在、標準的な運動療法は存在せず、症例ごとに適切な運動療法が工夫されている⁶⁾(第3章 1-Q11 [p.128] 参照)。近年、保険適用を取得した HAL[®]医療用 (下肢タイプ) を含む歩行支援ロボットの活用により、正しい歩行パターンの反復学習と筋力増強が可能となり、歩行持続時間の延長が実現可能となっている (第1章 2.14.4 [p.67]、第3章 1-Q12 [p.130] 参照)。また、反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS) 療法は歩行障害が比較的軽度な HAM 患者に実施することで歩行速度の改善を認め、治療法のひとつとして期待されている (第3章 1-Q13 [p.132] 参照)⁷⁾。今後、薬物療法と正しい歩行パターン学習を含めた様々なリハビリテーション治療の組み合わせによって、歩行自立期間を延長できる可能性がある。

歩行障害は日常生活動作全般に影響するため、二次性に両下肢以外の廃用性変化も生じる。この機能障害から来る廃用性変化を予防するためには、医療機関で実施されるリハビリテーショ

ン治療のみならず、家庭における日常的な運動習慣も重要である⁸⁾。また、痙縮による疼痛や脊髄症による神経障害性疼痛は日常生活動作および歩行の阻害となるため、痛みを軽減する工夫が必要である⁹⁾。これには持続伸張や振動刺激などの併用が有用である。しかし、それだけでは筋力強化にはつながらないため、筋力増強トレーニングとの併用が重要である。

2.14.4. HAL[®]医療用(下肢タイプ)を用いた運動療法

HAL[®] (Hybrid Assistive Limb[®]) は山海が提唱する、サイバニクス (Cybernetics) 概念により開発された装着型サイボーグ[®] (wearable cyborg[®]) の総称であり、大学発スピンオフ企業のサイバーダイン株式会社が医療機器製造販売を行っている。HAL[®]医療用(下肢タイプ)は人と機器との interactive biofeedback 理論に基づき、随意運動改善効果と脊髄 central pattern generator の再調整により歩行障害を改善すると考えられている¹⁰⁾。

多施設共同医師主導治験の NCY-3001 試験(脊髄性筋萎縮症, 筋萎縮性側索硬化症, 球脊髄性筋萎縮症, シャルコー・マリー・トゥース病, 筋ジストロフィー, 遠位型ミオパチー, 先天性ミオパチー, 封入体筋炎の神経筋8疾患を対象)¹⁰⁻¹³⁾ および NCY-2001 試験 (HAM, 遺伝性痙性対麻痺などの痙性対麻痺を対象) により¹¹⁻¹³⁾, 歩行持久力の指標である2分間歩行テストを主要評価項目として, HAL[®]医療用(下肢タイプ)による歩行運動療法がホイスト歩行運動療法(対照)に比して, 有意な改善効果と安全性が検証された。HAMを含む上記の10疾患に対する医療機器承認により診療報酬(J118-4歩行運動処置)が適用され医療現場に普及してきている。

今まで, HAMなどの痙性麻痺に対する運動療法は模索されてきたが, 無作為化比較対照試験で有効性が検証されたものはなかった。HAL[®]医療用(下肢タイプ)は検証された唯一の運動療法である¹⁰⁻¹³⁾。HAL[®]医療用(下肢タイプ)による運動療法は, サイバニックインピーダンス制御(CIC)により装着者の自己固有受容器が乱されず, 歩行状態が装着者に感覚フィードバックされると同時に, サイバニック自律制御(CAC)による正しい歩行運動学習と装着者の随意意図に基づくサイバニック随意制御(CVC)が, サイバニクス技術により融合しており, 他の歩行運動療法と画期的に異なる^{10,13)}。今まで, HAMなど歩行障害患者の歩行運動療法は身体的負担が大きかったが, HAL[®]医療用(下肢タイプ)の特徴は, 正しい歩行運動学習が疲労なく長期間繰り返して継続できることである。

2.14.5. 補装具の必要性

装具や歩行補助具はHAM患者の症状に応じて適切に選択することが重要である。患者の多くは上肢機能に問題がないため, 装具や歩行補助具の取り扱いには支障ないが, 使用する装具・歩行補助具によって体重支持性や重心移動のしやすさが大きく異なる。そのため, 医師や理学療法士などの専門家の助言のもと, 様々な装具・歩行補助具を試すことが望ましい。重要なことは立位・歩行時における努力性を最小限に抑えることである。本来の立位・歩行は, 力を必要とせず半自動的に行われるべきで, 過剰な努力性のもと行えば痙縮筋の強化, つまり痙縮の悪化を招く可能性がある。したがって, 無理なく立位・歩行できる装具や歩行補助具を慎重に選択する必要がある。

立位を無理なく維持するためには, 踵がしっかり接地した状態でも膝関節が完全に伸展し, 重心垂直線の少し後方に膝関節が位置するような肢位をとる必要がある。足関節の痙縮や可動域制限により尖足となった場合は, 踵を高くする足底板や靴(補高靴), 短下肢装具などを用いてその肢位に調整する。膝関節伸展筋力が不十分な場合は, 膝関節伸展装具の利用を検討する

が、装着が困難なケースも少なくない。短下肢装具のみでも、その材質や角度設定により荷重時の膝関節伸展や歩行時の重心推進を補助できる。膝関節可動域が制限され完全伸展が不能となった場合、立位はスクワット姿勢となり、通常以上の筋力が要求される。このため、上肢で体重を支える歩行補助具の検討が必要となる。軽度の補助であればT字杖やストックが適しているが、手関節に過剰な負荷がかかる場合は、ロフストランド・クラッチなどでより高い体重支持性を得られる。臀筋群の低下により体幹が前傾する場合、杖のみでの支持が困難となることがある。このような状況では歩行器が有効だが、ピックアップ歩行器、サークル型歩行器、シルバーカーにはそれぞれ長所と短所があり、使用環境（屋内外・床材）によって適性が大きく異なるため注意が必要である。立位移動が著しく困難な場合は、普通型または電動型車椅子を検討する。ただし、車椅子生活による坐位時間の延長は、股関節・膝関節の屈曲拘縮を進行させるため、関節可動域維持のためのリハビリテーション治療を十分に行うことが重要である。

繰り返しになるが、最も重要なのは過剰な努力性の軽減である。自力のみで立位・歩行に固執し、生活活動性が低下してしまつては本末転倒である。装具・歩行補助具・車椅子などの使用は、訓練と生活で分けて考える、屋内外で使い分けるといったような、症状に合わせた柔軟な対応が望ましい。

文献

- 1) Sá KN, Macêdo MC, Andrade RP, et al. Physiotherapy for human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: review of the literature and future perspectives. *J Multidiscip Healthc* 2015; **8**: 117-125
- 2) Kimura M, Yamauchi J, Sato T, 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 (Lausanne)* 2022; **9**: 879379
- 3) Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991; **14**: 1103-1109
- 4) Matsuura E, Nozuma S, Dozono M, et al. Iliopsoas Muscle Weakness as a Key Diagnostic Marker in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Pathogens* 2023; **12**: 592
- 5) Caiafa RC, Orsini M, Felicio LR, Puccioni-Sohler M. Muscular weakness represents the main limiting factor of walk, functional independence and quality of life of myelopathy patients associated to HTLV-1. *Arq Neuropsiquiatr* 2016; **74**: 280-286
- 6) Britto VL, Correa R, Vincent MB. Proprioceptive neuromuscular facilitation in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2014; **47**: 24-29
- 7) Sasaki N, Sato T, Yamatoku M, Yamano Y. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait disturbance in HTLV-1 associated myelopathy. *NeuroRehabilitation* 2022; **51**: 519-526
- 8) Facchinetti LD, Araújo AQ, Silva MT, et al. Home-based exercise program in TSP/HAM individuals: a feasibility and effectiveness study. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; **75**: 221-227
- 9) Santos DN, Santos KO, Paixão AB, et al. Factors associated with pain in individuals infected by human Tcell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). *Braz J Infect Dis* 2017; **21**: 133-139
- 10) Nakajima T, Sankai Y, Takata S, et al. Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 2021; **16**: 304
- 11) HAL 医療用下肢タイプ添付文書
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/331437_22700BZX00366000_A_03_03
[最終閲覧日：2025年4月5日]
- 12) HAL 医療用下肢タイプ使用ガイド、改訂第3版
https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010911A-U01_R3.pdf [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 13) Nakajima T. Chapter 11, Innovative technology, clinical trials and the subjective evaluation of patients: the cyborg-type robot HAL and the treatment of functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases in Japan. In: Brucksch S, Sasaki K, editors. *Humans & Machines in Medical Contexts - Case Studies from Japan*. UK: Palgrave Macmillan, 2021

2.15. 神経因性膀胱の検査と治療

2.15.1. 神経因性膀胱の検査

HAM 患者は、程度の差こそあれ初期より神経因性膀胱による膀胱機能障害をほぼ必発する。また、膀胱機能障害のみで発症するケースや、運動障害は無～軽度にもかかわらず、膀胱機能障害のみが進行する場合もあり注意を要する。排出障害および蓄尿障害のいずれも出現し、HAM の病状の進行や経過によりその症状も変化することがわかっている^{1~4)}。さらに HAM の発症年齢時期は前立腺肥大症や過活動膀胱のそれともオーバーラップするため、これらの疾患との鑑別も重要である。排尿筋過活動や残尿過多による膀胱尿管逆流症が5～10%、水腎症を約5%に認める⁵⁾。

以下のような検査を行い、適切に診断を行うことは排尿障害の鑑別や十分な排尿管理だけでなく、尿路感染症や腎機能障害を予防するうえでも非常に重要である。尿流動態検査は泌尿器科領域で行う検査であるが、泌尿器科非専門医であっても十分な問診、尿検査、ベッドサイドでの腹部超音波検査は施行可能である。

1) 問診

外来での医療面接時の一般的な問診で症状や病歴の聴取を行うが、下記に示す質問票を使用した症状の把握が有用であることが多い。代表的な問診票としては、①国際前立腺症状スコア (IPSS)、②過活動膀胱症状スコア (OABSS)、③主要下部尿路症状スコア (CLSS)、④尿失禁症状・QOL 評価質問票 (ICIQ-SF) などがある。また最近、これらの質問票をもとに HAM 患者に特化した HAM 膀胱機能障害症状スコア (HAM-BDSS) および HAM 膀胱機能障害重症度分類 (HAM-BDSG) が開発された (第1章 2.8.2 図 2-2 [p.52], 図 2-3 [p.53] 参照)⁶⁾。これは排尿障害のスクリーニングにとどまらず、治療および経過観察の過程においても使用でき、非常に有用である。

2) 排尿日誌

①排尿時刻、②1回排尿量、③尿意切迫感の有無、④尿失禁の有無、⑤飲水量、⑥その他排尿に関する生活上の変化を3日間程度日誌に記載してもらう。日誌の記載にあたり患者の負担も少なくはないが、生活習慣を見直すきっかけにもなり、各種排尿症状の鑑別にも非常に有用な診断ツールである。排尿日誌に関しては日本排尿機能学会のホームページ (<https://japanese-continence-society.or.jp>) より無料でダウンロード可能である。

3) 尿検査

HAM 患者のみではなく、尿路感染や尿路悪性腫瘍、尿路結石の存在下では頻尿や尿意切迫感を訴えることがあるため、尿検査でのスクリーニングは重要である。

尿中白血球や細菌尿の出現時には膀胱炎をはじめとする尿路感染症の存在を疑う。また、尿中赤血球の出現は感染症、膀胱腫瘍、膀胱結石などの可能性を示唆する。尿路感染があれば尿培養を提出し適切な抗生剤を投与する。尿中赤血球が持続する場合には尿細胞診によって尿路悪性腫瘍の鑑別を行うべきである⁷⁾。

4) 血液検査

残尿過多や排尿筋過活動の影響により慢性的な膀胱尿管逆流症をきたした場合、腎機能障害を発症するリスクが高い。そのため血清クレアチニン (Cr) や推算糸球体濾過量 (eGFR) を測定し腎機能評価を行っておく。HAM 患者では下肢の筋肉が萎縮している症例も比較的多く、血清 Cr や eGFR が見かけ上、基準値内におさまっている場合もある。筋肉量の低下が著明な患者

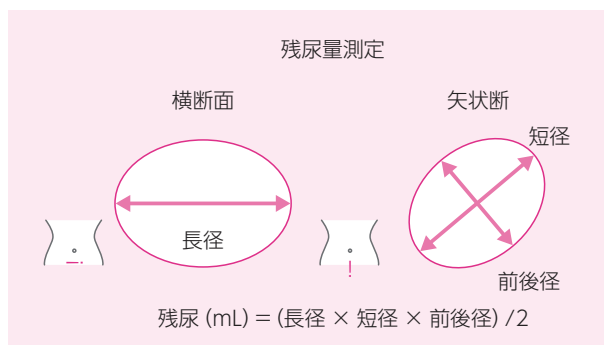


図 2-6 排尿直後の膀胱部超音波検査による残尿量測定

では筋肉の影響を受けない血清シスタチン C での検討が必要である⁸⁾。また、排尿困難を訴える中高年の男性には前立腺癌の鑑別目的に血清前立腺特異抗原 (PSA) の測定が強く推奨される⁹⁾。PSA は重度の排尿困難や尿道カテーテル操作、強い便秘などにより左右されることもあるので、それらの影響がなくなってから検査する⁹⁾。PSA が基準値以上の場合には泌尿器科専門医へ紹介する。

5) 腹部超音波検査

腹部超音波検査は侵襲が少なく、得られる情報も多いため非常に有用である。実際には尿路結石や水腎症、尿路悪性腫瘍のスクリーニングを行う。排尿困難が強い場合には膀胱憩室がみられる場合もある。また、排尿直後に膀胱部の超音波検査を行うことにより、残尿の測定が可能であり (図 2-6)、排出障害の有無の鑑別が容易となる。実臨床では排尿直後の残尿が 100 mL 以上の場合を残尿過多と判断することが多い。

6) 排尿時膀胱造影検査

膀胱の形態の観察が可能である。排尿時に連続撮影することで膀胱の動的観察ができ、水腎症や尿路感染の原因となりうる膀胱尿管逆流症や膀胱憩室、尿道狭窄の存在や残尿の有無を確認する。また、同時に撮影する尿路単純 X 線写真により尿路結石なども診断できる。さらに簡易的ではあるが、蓄尿時に、膀胱の膀胱容量や膀胱の膨らみやすさ (コンプライアンス) の測定も可能である。

7) 尿流動態検査 (図 2-7)

この検査は泌尿器科専門医が主体となって行う検査である。膀胱容量や、膀胱の収縮力をあらかず排尿筋圧、尿流測定、排尿筋過活動 (DO)、排尿筋-括約筋協調不全 (DSD) の存在などが検出可能である¹⁰⁾。HAM による神経因性膀胱患者の尿流動態検査所見に特徴的なものは少なく、その所見は実に多彩であり、前立腺肥大症やほかの疾患により誘発される過活動膀胱などの鑑別には包括的な判断が求められる¹¹⁾。

2.15.2. 神経因性膀胱の治療

一般的に神経因性の下部尿路機能障害 (神経因性膀胱) では、原疾患の治療を優先させて行うことにより排尿障害に対する効果も期待できる。HAM においても例外ではないと考えられるが、HAM 治療薬であるステロイドやインターフェロン α の投与により排尿障害が改善したと

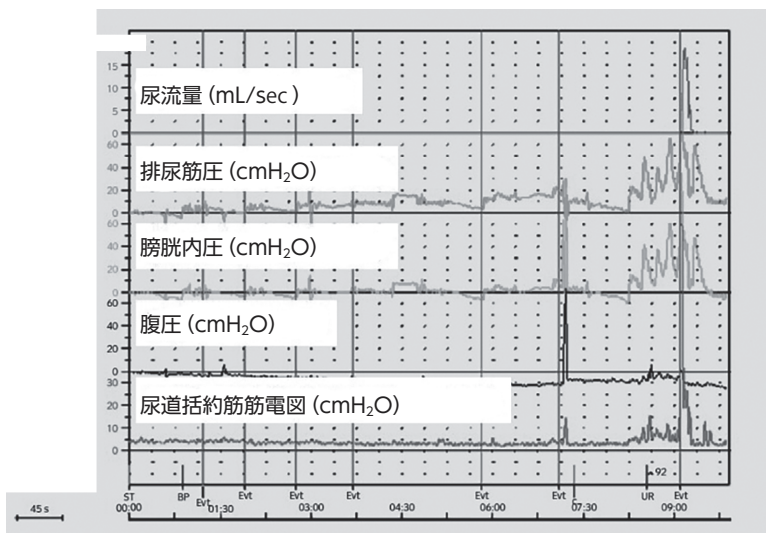


図 2-7 尿流動態検査

の報告がある一方で^{3,12)}、十分な効果が確認されなかったという報告もある^{13,14)}。すなわち、HAM 治療薬の排尿障害に対する効果に関しては一定の見解を得られていないのが現状である。

HAM における膀胱機能障害に対する各治療効果のエビデンスは非常に少ないが、一般的に行われている泌尿器科的な治療としては、①行動療法、②薬物療法、③神経変調療法、④清潔間欠的自己導尿があげられる。以下各治療方法について述べる。

1) 行動療法

複数の方法を、医療従事者が十分な時間をかけ①患者教育（病態の理解）、②過度な塩分や水分摂取制限、③アルコール、カフェイン摂取制限、④排尿指導・膀胱訓練、⑤便秘改善などの指導を包括的に組み合わせた場合、症状が改善することがある^{15,16)}。また、長時間の坐位や下半身の冷えの回避、適度な運動の促し、外出時のトイレ位置の確認などの生活指導などが有用となる場合がある。

2) 薬物療法 (表 2-4)

一般的には下記に示すような薬物療法が HAM で出現する膀胱機能障害の治療の中心である。低活動膀胱、過活動膀胱、排尿筋-括約筋協調不全など症例ごとに症状が多彩であり、経過とともに症状も変化するため、泌尿器科医と連携して治療することが望ましい。

①排出障害に対する治療薬

ア) α_1 受容体遮断薬：HAM 患者では排尿筋-括約筋協調不全などを合併した場合、容易に排尿困難に陥る。 α_1 受容体遮断薬は前立腺、膀胱頸部、尿道における内因性的のカテコラミンと α_1 受容体との結合を阻害することにより効果を発現する。一般的に α_1 受容体の効果は比較的早期に出現するが起立性低血圧や低血圧の発症には注意が必要である。近年、使用可能となった薬剤はいずれも受容体の選択性や臓器特異性が高いため有害事象は比較的少ない。

イ) コリン作動薬：低活動膀胱を有する患者に対して使用する。膀胱収縮力を強める薬剤である。禁忌は消化管または尿路に器質的閉塞のある患者で副作用は下痢、発汗などである。

表 2-4 一般的に使用される内服薬とその投与量

薬剤の分類	一般名	一般的な投与量	主な有害事象
排出障害に対して			
α ₁ 受容体遮断薬*	タムスロシン	1回 0.1～0.2mg 1日1回	血圧低下, 起立性低血圧, 鼻閉感, 頭痛, 射精障害など
	ナフトピジル	1回 25～75mg 1日1回	
	シロドシン	1回 2～4mg 1日2回	
	ウラピジル	1回 15～45mg 1日2回	
コリン作動薬	臭化ジスチグミン	1回 5mg 1日1回	下痢, 徐脈, 唾液分泌過多など
蓄尿障害に対して			
β ₃ 受容体刺激薬**	ミラベグロン	1回 25～50mg 1日1回	血圧上昇, 頻脈など
	ビベグロン	1回 50mg 1日1回	
抗コリン薬***	ソリフェナシン	1回 5～10mg 1日1回	便秘, 口渴, 眼圧上昇, 排尿困難, 認知機能低下など
	フェソテロジン	1回 4～8mg 1日1回	
	イミダフェナシン	1回 0.1～0.4mg 1日2回	
	プロピペリン	1回 10～40mg 1日1回	
	オキシブチニン	1回 2～3mg 1日3回	
	オキシブチニン	1日1枚 (73.5mg) 貼付	
漢方薬	八味地黄丸	6.0g, 7.5g を1日2～3回分割投与	肝機能障害, 間質性肺炎など
	牛車腎気丸	1日 7.5g 2～3回分割投与	

* ウラピジル以外のα₁ 受容体遮断薬は「前立腺肥大症に伴う排尿障害」にのみ保険適用あり, 女性に使用不可。ウラピジルは「神経因性膀胱」での保険適用もあり。

** ミラベグロンおよびビベグロンは「過活動膀胱」に保険適用あり。

*** オキシブチニン, プロピペリンは「神経因性膀胱」に保険適用がある。ほかの抗コリン薬は「過活動膀胱」に保険適用。

コリン作動性クリーゼを発症することがあるため注意が必要である。

②蓄尿障害に対する治療薬

ア) β₃ 受容体刺激薬：蓄尿期の膀胱容量を増やし、排尿期には影響をほとんど与えない。さらに全身の有害事象も少ない薬剤として期待され、第一選択薬として現在本邦ではミラベグロンとビベグロンの2剤が使用可能である。日本人の過活動膀胱を有する HAM 患者を対象とした前向き研究でも有効性が確認されている¹⁷⁾。ミラベグロンの禁忌は重篤な心疾患などであり、生殖可能な患者への投与は避けること、および抗不整脈薬投与中の患者では注意を要する。一方、ビベグロン使用に関する禁忌はないが、尿閉などの有害事象が出現することがある。

イ) 抗コリン薬：頻尿や尿意切迫感を中心とした過活動膀胱を有する患者に使用する。抗コリン薬は特に蓄尿時に膀胱平滑筋に作用し、アセチルコリンのムスカリン作動性アセチルコリン受容体への結合を遮断することで効果を発現する。残尿の増加や排尿困難から尿閉にいたる可能性もあるため、定期的に超音波検査などで残尿量をフォローしながら処方する必要がある。ムスカリン受容体は全身に存在し、膀胱以外にも腸管や唾液腺、認知機能などに影響を及ぼす可能性があり注意が必要である。

③漢方薬

過活動膀胱などの症状緩和目的や、有害事象などにより他剤の内服ができない場合に牛車腎気丸や八味地黄丸などの漢方薬が使用されることがある。尿勢や残尿量など他覚所見の改善ま

では期待できない。

④ボツリヌス毒素膀胱壁内注入

過活動膀胱症状の改善が期待される。コリン作動性神経の神経終末に結合し、アセチルコリン放出を阻害して筋弛緩作用を示す。眼瞼痙攣、顔面痙攣、痙性斜頸などで治療薬として用いられている。本治療はボツリヌス毒素を膀胱鏡を用い膀胱筋層内に注入する手術療法のひとつで、やや侵襲度が高い。よって適応は既存の治療法に不応性の過活動膀胱や神経因性膀胱の患者である。HAM患者に対する治療応用について本邦からも報告¹⁸⁾されており、十分な効果が期待される一方で、効果は可逆的とされ、再発を繰り返す場合、6~12ヵ月おきに再投与が必要である。また有害事象として排尿困難、尿閉に陥る場合もあり^{19,20)}、一時的であっても導尿やカテーテル留置の必要性があることを術前にしっかりインフォームドコンセントしておく。また、ボツリヌス毒素の使用は、日本泌尿器科学会認定専門医で、規定の資格セミナー（講習・実技セミナー）を修了した医師に認められている。

3) 神経変調療法

膀胱・尿道機能を支配する末梢神経を様々な方法で刺激し、神経変調により膀胱・尿道機能の調整を図る治療法である。主に過活動膀胱症状に有効である。

①干渉低周波療法

約4,000 Hzの中周波電流を体内で交差するように流し、うなり様に発生する干渉波により体内深部にある対象器官を刺激する治療法である。

②仙骨神経刺激療法

保存的治療が無効であった難治性過活動膀胱症例に対し、先に述べたボツリヌス毒素療法とともに、近年、選択症例が増加している。これは体内電気刺激装置を仙骨孔（通常はS3）に埋め込み、持続電気刺激することで排尿反射を抑制する方法である。内服療法やボツリヌス毒素療法などと比べ、治療効果が優れている。HAM患者に対する有用性を示す報告は現時点ではないが、同様の下部尿路症状をきたす多発性硬化症患者を含んだ検討においても本治療は有効であった²¹⁾。一方、ボツリヌス毒素療法との比較に基づく費用対効果に関しては、依然として明確な結論にいたっていない。本治療法は他の治療法と比較し、侵襲性は高い。主な合併症は①電極の移動、②疼痛、③感染などであり、重度の場合にはデバイスの抜去が必要である。デバイスの改良に伴い、特定の条件下ではあるもののMRIの撮像も可能である。

4) 清潔間欠的自己導尿 (clean intermittent self-catheterization : CIC)

各種治療に抵抗性を示し、残尿が多い(100 mL以上が大まかな目安)場合には本治療法の適応となる。また、過活動膀胱症状が強い場合には、抗コリン薬や β_3 受容体刺激薬などの保存的療法や上述の他の治療法と自己導尿を併用する。本治療法のメリットは、①膀胱機能と腎機能の温存、②残尿や頻尿による尿路感染症や尿失禁の予防、③留置カテーテルによる体動の制限がなく(早期の社会復帰が可能)、④尿閉の自己解除(緊急時に通院する必要がない)などである。膀胱容量や、尿意の間隔にもよるが1日3~5回程度(1回導尿量が400 mL以下)から開始する。使用するカテーテルの種類には、①再利用型、②使い捨て型があり、さらに使い捨て型には、親水性コーティングが施されており、カテーテルの尿道抵抗を抑える工夫がされたものもある。夜間頻尿が強い場合には間欠式バルーンカテーテル(ナイトバルーン)を使用すると、夜間の導尿の煩わしさから解放され、安眠を得られることも多い。

文献

- 1) WHO. Virus disease: Human T-lymphotropic virus type I, HTLV-I. WHO Weekly Epidemiol Rec 1989; **49**: 382-383
- 2) De Castro-Costa CM. Tropical spastic paraparesis: a necessary redefinition. Arq Neuropsiquiatr 1996; **54**: 131-135
- 3) 波間孝重, 相馬文彦, 今林健一ほか. HTLV-1 associated myelopathy (HAM) による神経因性膀胱の2例. 日泌会誌 1990; **81**: 475-478
- 4) Oliveira P, Castro NM, Carvalho EM. Urinary and sexual manifestations of patients infected by HTLV-I. Clinics (Sao Paulo) 2007; **62**: 191-196
- 5) 今村 章. Human T-lymphotropic Virus Type 1 Associated Myelopathy (HAM) による神経因性膀胱の検討. 日泌会誌 1994; **85**: 1106-1115
- 6) Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, et al. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Orphanet J Rare Dis 2020; **15**: 175
- 7) 日本腎臓学会/日本泌尿器科学会/日本小児腎臓病学会/日本臨床検査医学会/日本臨床衛生検査技師会血尿診断ガイドライン編集委員会(編). 血尿診断ガイドライン 2013. ライフサイエンス出版, 2013
- 8) 波間孝重, 佐竹洋平. 脊髄損傷患者におけるクレアチニンとシスタチンCを用いた推定子宮体濾過量の比較. 日排尿機能会誌 2012; **25**: 66-67
- 9) 日本泌尿器科学会(編). 前立腺がん検診ガイドライン 2010年増補版. 金原出版, 2010
- 10) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, et al. Prosultiamine for treatment of lower urinary tract dysfunction accompanied by human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Int J Urol 2018; **25**: 54-60
- 11) 松尾朋博, 宮田康好, 酒井英樹. <脊髄・脊椎疾患による神経因性膀胱>感染症(脊髄炎・HTLV-1関連脊髄症). 臨泌 2017; **71**: 161-166
- 12) Viana GM, Silva MA, Souza VL, et al. Interferon beta-1a treatment in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a case report. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2014; **56**: 443-445
- 13) 斎藤政彦, 加藤久美子, 近藤厚生ほか. HAM (HTLV-1-associated myelopathy) に合併した神経因性膀胱. 泌紀 1991; **37**: 1005-1008
- 14) Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, et al. Human T-lymphotropic virus (HTLV-I) associated myelopathy in Nagasaki: Clinical features and treatment of 21 cases. Jpn J Med 1989; **28**: 328-334
- 15) Breyer BN, Phelan S, Hogan PE, et al; Look AHEAD Research Group. Intensive lifestyle intervention reduces urinary incontinence in overweight/obese men with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. J Urol 2014; **192**: 144-149
- 16) Khoo J, Piantadosi C, Duncan R, et al. Comparing effects of a low-energy diet and a high-protein low-fat diet on sexual and endothelial function, urinary tract symptoms, and inflammation in obese diabetic men. J Sex Med 2011; **8**: 2868-2875
- 17) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, et al. Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy. Low Urin Tract Symptoms 2019; **11**: O65-O70
- 18) Matsuo T, Nakamura T, Sato K, et al. Intravesical injection of onabotulinumtoxinA in neurogenic overactive bladder patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy: A single-institution case series. IJU Case Reports 2021; **4**: 251-254
- 19) Carneiro Neto JA, Bittencourt VG, de Oliveira C, et al. The use of botulinum toxin type A in the treatment of HTLV-1-associated overactive bladder refractory to conventional therapy. Rev Soc Bras Med Trop 2014; **47**: 528-532
- 20) Carneiro Neto JA, Santos SB, Orge GO, et al. Onabotulinumtoxin type A improves lower urinary tract symptoms and quality of life in patients with human T cell lymphotropic virus type 1 associated overactive bladder. Braz J Infect Dis 2018; **22**: 79-84
- 21) Wang CN, Chung DE. Neuromodulation for lower urinary tract symptoms in special populations. Neurol Urodyn 2022; **41**: 1948-1957

2.16. 注意すべき合併症とその治療

2.16.1. 尿路感染症

HAM 患者では各種排尿障害を高率に有しており、排出障害による残尿過多から膀胱炎を、蓄尿障害による過活動膀胱、腎盂尿管逆流症から腎盂腎炎などを発症しやすい。HAM 患者の場合、これらの感染症は反復性に起こることが多く、また難治例も少なくない。HAM を基礎疾患とするいわゆる複雑性尿路感染症を疑った場合には尿検査は必須の項目で、有熱性病変であれば血液検査を施行し、炎症の重症度を把握する。また、水腎症や腎盂腎炎に及んだ場合には患側背部の叩打痛を認めることがあり、診断の一助となる¹⁾。超音波検査などの画像所見で尿路結石や水腎症、著明な残尿など尿路感染のリスク因子になりうるものがあつた場合や、治療抵抗性の患者は泌尿器科専門医へ紹介する。

治療に関しては複雑性膀胱炎の治療指針に沿い、セフェム系やニューキノロン系抗生剤の経口投与で治療開始する²⁾。高齢者や再発を繰り返す患者の場合には薬剤耐性を有していることもあり、治療開始前に、尿培養を提出し、薬剤感受性試験の結果に基づき治療を継続する。腎盂腎炎の場合には、水腎症や結石など尿のドレナージが必要な場合には泌尿器科へ紹介する。また、HAM 患者では排出障害を有する場合、カテーテルが留置されていることも多い。何らかの症状を有するカテーテル関連尿路感染症 (catheter-associated urinary tract infection : CAUTI) をきたした場合には、迅速にカテーテルを交換したうえで薬物療法を行う一方で、自己導尿の導入も含めた尿路管理を泌尿器科に委ねるほうがよい。治療の詳細に関しては、「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023」を参照されたい²⁾。

< 複雑性膀胱炎に対する代表的な処方例 >

- CVA/AMPC 経口 1 回 (AMPC として) 250mg・1 日 3 回・7~10 日間
- SBTPC 経口 1 回 375mg・1 日 3 回・7~10 日間
- LVFX 経口 1 回 500mg・1 日 1 回・7~10 日間
- CPFY 経口 1 回 200mg・1 日 2~3 回・7~10 日間

< 複雑性腎盂腎炎に対する代表的な処方例 * >

- CAZ 点滴静注 1 回 1~2g・1 日 3 回 (最大 4g/日まで、ただし保険適用外)
- CTRX 点滴静注 1 回 1~2g・1 日 1~2 回
- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3 回

* : 治療開始後 3 日目後を目安に効果を判定し、尿培養の結果を参考に治療を継続し、解熱などの症状緩解を目処に内服抗生剤に変更し合計 14 日間投与する。

< カテーテル関連尿路感染症に対する代表的な処方例 >

- TAZ/PIPC 点滴静注 1 回 4.5g・1 日 3 回・7~14 日
- CAZ 点滴静注 1 回 1~2g・1 日 3 回・7~14 日 (最大 4g/日まで、ただし保険適用外)
- CFPM 点滴静注 1 回 1~2g・1 日 3 回・7~14 日 (最大 4g/日まで、ただし保険適用外)

2.16.2. ATL

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」のデータに基づくと、HAM 患者 527 名中 16 名 (3.0%) が ATL を合併していた³⁾。また、HTLV-1 キャリアの ATL 発症率が 1,000 人年あたり 1.08 という過去の報告⁴⁾ と比べて、HAM 患者の ATL 発症率は 1,000 人年あたり 3.81 と高かった³⁾。このように HAM であっても ATL を発症する患者がある一定の割合で存在する。したがって、脳

神経内科医により行われることの多い HAM 患者の診療においても、血液疾患である ATL の発症可能性を念頭に置いて、定期的な検査（異常リンパ球の割合、HTLV-1 プロウイルス量など）を実施することが望まれる。第1章 2.10.2「ATL 発症リスク因子」[p.57] で述べたように、特に、ATL の発症リスク因子である「高齢」、「ATL の家族歴」、「HTLV-1 プロウイルス量 4%（4 コピー/100 cells）以上」、「免疫抑制状態」、「HTLV-1 感染細胞のクローン増殖」を有する例には注意を要する。なお、異常リンパ球は機械式の血液像検査では検出できない場合があり、目視（鏡検）による血液像検査を実施することが望ましい。

2.16.3. 深部静脈血栓症⁵⁾

HAM 患者の深部静脈血栓症に関する疫学は明らかではないが、下肢麻痺による歩行能力の低下や長時間の車椅子の使用および臥床などにより静脈の血液停滞が起こりやすいため、下肢深部静脈血栓症の発症に注意が必要である。急性期の主な症状は、患肢の腫脹、疼痛、色調変化であるが、無症状のことも多い。慢性期には慢性還流障害による静脈瘤、色素沈着、皮膚炎などがみられる。身体所見として、患肢の浮腫腫脹、下腿筋の硬化や圧痛が重要である。深部静脈血栓症が疑われる場合には、Wells スコアなどを用いて検査前臨床的確率を評価し、低～中確率の場合は、血液中 D ダイマーの測定を行う。陰性であれば深部静脈血栓症はほぼ除外できるが、陽性であれば下肢静脈超音波検査や造影 CT 検査により確定診断する。高確率の場合は、D ダイマー陰性でも否定できないため、上述の検査を行う。深部静脈血栓症は、血栓中枢端が膝窩静脈より中枢側に及ぶ中枢型と、及ばない末梢型に分けられ、特に中枢型の場合には肺塞栓症の合併に注意する必要がある。

治療は中枢型に対しては一般的に抗凝固療法（ヘパリン、フォンダパリヌクス、ワルファリン、直接作用型経口抗凝固薬）を行う。抗凝固療法が施行されていれば歩行を行っても肺塞栓症は増加せず、ベッド上安静よりも早期歩行が推奨されるが、巨大な浮遊血栓がある場合は症例ごとに判断する。末梢型は画一的に抗凝固療法を施行することは避け、①抗凝固療法を行わずに7～14日後に超音波で中枢伸展の経過観察を施行する、②再発の高リスク症例のみに抗凝固療法を施行することが妥当と考えられる。圧迫療法に弾性ストッキングがあるが、深部静脈血栓症急性期では一律の着用は推奨されていない。慢性期では、血栓後症候群予防には有用の報告がある。

文献

- 1) Pietrucha-Dilanchian P, Hooton TM. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectr* 2016; 4: 10
- 2) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会（編）. 尿路感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2023; p.280-304
- 3) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, 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* 2020; 117: 11685-11691
- 4) Kondo H, Soda M, Sawada N, et al. Smoking is a risk factor for development of adult T-cell leukemia/lymphoma in Japanese human T-cell leukemia virus type-1 carriers. *Cancer Causes Control* 2016; 27: 1059-1066
- 5) 日本循環器学会, ほか. 2025 年改訂版肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症および肺高血圧症に関するガイドライン https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Tamura.pdf [最終閲覧日：2025 年 4 月 3 日]

2.17. 社会福祉支援

1) 指定難病の医療費助成

HAMは指定難病に指定されている。指定難病の医療費助成を受けるには、特定医療費（指定難病）受給者証（以下「医療受給者証」）が必要である。住民票のある都道府県・指定都市の窓口、保健所など（自治体により異なる）にて申請し、認定されると「医療受給者証」が交付され、医療費の負担額が自己負担限度額を超えた場合、超過した自己負担額が支給される。現在の制度では、①重症度分類に照らして病状の程度が一定程度以上、②軽症高額該当（重症度分類を満たさないものの、月ごとの医療費総額が33,330円を超える月が年3回以上）の場合に受けることができる。HAMの場合、上記①の認定基準は、運動機能障害の重症度が片手によるつたい歩き（納の運動障害重症度5）以上、あるいはパーセルインデックス85点以下が対象である。なお、申請には難病指定医に臨床調査個人票を作成してもらう必要がある。

2) 身体障害者福祉法

身体障害者のための福祉制度では、身体障害者手帳の交付申請をし、交付されると障害の程度（等級）に応じて各種福祉サービスや税の控除などを受けることができる。また、重度心身障害者医療費助成制度（自治体により名称は異なる）では、身体障害者手帳1～2級（一部3級）の交付を受けている人などが、医療機関に通院・入院した際にかかる費用の一部もしくは全額が補助される場合がある。対象者や補助額は自治体により異なる。

3) 障害者総合支援法

障害者総合支援法では障害者の範囲に難病が加わり、HAMは障害者総合支援法の対象となる難病のひとつでもある。住民票のある市区町村の担当窓口にて申請し、障害支援区分の認定や支給認定などの手続きを経て、必要と認められたサービスを使用することができる。この制度を利用できる場合は、介護保険が申請できない65歳未満であっても、補装具（短下肢装具や足底板）・歩行器・車椅子・電動車イス・日常生活用具などの補助を受けることができる。

4) 介護保険

介護保険は、65歳以上で介護を必要とする人が介護サービスを受けられるようにサポートする制度であるが、介護保険を申請し、認定されると1割から3割の自己負担で介護度に応じた介護サービスを受けることができる。自己負担割合は前年度の所得により変わる。なお、65歳以下でも制度を利用できる16の特定疾病があるが、HAMはこの特定疾病には含まれていない。

5) 税金の医療費控除

税金の医療費控除では、1年間の医療費の自己負担額が一定額を超えた場合、確定申告することにより所得税などが還付される場合がある。また身体障害者の認定を受けている場合は、障害者控除が受けられる。

6) 障害年金

障害年金は初診時に加入している年金保険より、障害の程度に応じて年金が支給される場合がある制度である。年金の加入、保険料の納付、障害認定日に法令で定められた等級に該当などの要件がある。

7) その他の支援

その他、病院で支払う1ヵ月の健康保険の自己負担額が一定の限度額を超えた場合に超過した自己負担額を支給する高額医療費制度がある。

リハビリテーション治療は公的医療保険または介護保険により受けることが可能である。た

だし、公的医療保険の場合、期間の制限を受ける場合がある。2023年10月から、HAL[®]医療用（下肢タイプ）が公的医療保険のもとで受けられるようになった。しびれや除痛、痙性緩和を目的として行うマッサージあるいは鍼灸治療は一般的に公的医療保険外であるが、主治医の同意書または診断書があると公的医療保険で受けられる場合があるため、治療施設に相談してみるのもよい。

職場での環境整備に関しては、職場内での移動手段、職場までの通勤手段、就労中の補助具などの使用など、事前に職場の産業医および職場責任者と話し合うことで、安全に仕事ができる環境を整備できる場合がある。病院によっては治療と仕事の両立について相談する専門窓口がある場合や、専門のソーシャルワーカーが勤務している場合もある。治療と仕事の両立を考えている場合には、病院に勤務しているスタッフに声をかけてみるのもよい。

2.18. 患者会情報

2003年6月7日、「全国HAM患者友の会」(アトムの会)が設立された。HAMの国の難病への指定を目指して、患者会は医療従事者や行政の方々に様々な形で働きかけ、2009年からHAMは難病に指定された。この結果、厚生労働省は正式にHAMを研究対象として認定し、現在の研究推進につながっている。またアトムの会では、長年、全国各地のHAM患者からの相談窓口として患者自身が活躍している。患者同士でしかわかり合えないことは多く、様々な悩みに真摯に向き合い、これまで数え切れないくらいの患者相談の経験を積み重ねてきている。患者会は次第に大きくなり、関東や関西、福岡、名古屋などに支部が増えていったが、近年は患者会メンバーの高齢化やコロナ感染症蔓延の影響が重なり、関東、関西・愛知、福岡、鹿児島支部において活動を続けている状況である。それでもHAM患者のみならず、HTLV-1キャリアやATL患者、さらにはその家族らからの相談を受け付け、また厚生労働省や日本HTLV-1学会と協力しながら、啓発活動にも積極的に取り組んでいる。また、様々な研究者への協力を惜しまず、治験や「HAMねっと」などの観察研究への参加を会員の皆さんに案内している。HAMの病態解明や治療薬開発、そして診療ガイドライン作成への貢献度は大きい。

2005年11月、アトムの会だけではHTLV-1の撲滅を目指すことは難しいといった背景から、NPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」(スマイルリボン)が設立された。スマイルリボンの活動によって、2010年から国がHTLV-1総合対策を決定し、今にいたっている。

現在、アトムの会は、スマイルリボンの活動の一部として活動を継続しており、以下のURLから連絡することが可能となっている。

●HAM患者会関連サイト

全国HAM患者友の会(アトムの会)：<https://www.smileribbon.or.jp/pa.php#atom>

●一般向けの読み物

①成人T細胞白血病(ATL)とHAM 吉嶺明人(著) 南方新社

[HAM患者、HAM患者会、ATL患者による主な出版物]

①教えて!HTLV-1のこと 菅付加代子(著) トライ社

②患者と作る医学の教科書 坂巻哲夫(編) 日経研出版

③運命を生きる 浅野史郎著 岩波書店

④教えて!先生ATL(成人T細胞白血病)のこと 宇都宮 與(著) 南方新社

⑤教えて!先生HAM(HTLV-1関連脊髄症)のこと 松崎敏男(著) 南方新社

⑥教えて!先生HTLV-1の母子感染とキャリアのこと 根路銘安仁(著) 南方新社

④~⑥:「教えて!HTLV-1のこと」シリーズ(2023年発刊)

2.19. 災害時の対応

わが国は、その位置、地形、地質、気象などの自然的条件から、台風、豪雨、豪雪、洪水、土砂災害、地震、津波、火山噴火など、様々な災害が発生しやすい国土である。災害が発生した際に、いかに少ない被害にとどめるかは、平時からの備えと、災害発生時の適切な判断、適切な行動が重要であるのはいうまでもない。災害発生時、周囲はHAM患者に対して特に配慮することが必要であるが、常に周囲が完全に支援できる状況にあるとは限らない。そのため、HAM患者自身の災害に対する備えもまた重要である。以下に、災害への対策について概説する。

大地震は、高い確率で発生することが予測されている。地震発生時にどこにいるのか、誰にも予測することはできない。そしてまた、自宅の備えは、HAM患者自身とその家族でしか行うことができない。自宅にいるときに地震が発生したことを想定した平時からの備えは、HAM患者とその家族が行うべき大切なことである。

HAM患者にとっては、避難経路の確保がとりわけ重要となる。そのため、なるべく部屋にものを置かない、家具の配置を工夫する、家具の転倒・落下・移動を防ぐ対策をする、出火・延焼を防ぐ対策をするなどの「室内の備え」が必要である。

備蓄品、非常持ち出し品など「物の備え」もまた重要であるが、特にHAM患者のなかでステロイドを服用している患者、自己導尿をしている患者は注意が必要である。ステロイドを服用しているHAM患者が、突然服用をやめることは危険であるため、少なくとも1週間分の薬は常備しておく必要がある。また、非常時には処方せんがなくてもおくすり手帳の提示で薬を提供してもらえる可能性が高い。1週間分の薬、おくすり手帳はすぐに持ち出せるよう備えておく必要がある。自己導尿をしているHAM患者は、少なくとも(1日に導尿をする回数)×3日分の導尿器具を常備し、すぐに持ち出せるよう備えておく必要がある。

さらに、居住地域がどのような危険性がある地域なのかを、市町村などから配布されるハザードマップや国土交通省ハザードマップポータルサイト (<https://disaportal.gsi.go.jp/hazardmap/>) などであらかじめ把握しておくことが大切である。そして、居住地域の危険性を知ったうえで、地域の一時避難場所、避難場所などへの避難ルートを平時より確認しておき、自宅の倒壊、火災などにより危険が増した際には、その避難ルートで速やかに避難することが求められる。特にHAM患者は、静脈血栓塞栓症(エコノミッククラス症候群)を起しやすいため、車中泊などは避け、避難所などへ避難するべきである。

また、平時より近隣住民とのコミュニケーションを密にとり、災害発生時の要配慮者であることをあらかじめ知っておいてもらうこともまた重要である。災害発生時は、助け合いがすべてである。HAM患者が要配慮者であることに遠慮をする必要はない。人の助けたいと思う気持ちを引き出せるように、謙虚な態度を示す、感謝の気持ちを正確に伝えるなど、上手に支援が受けられるようなふるまいができるよう、日頃から心がけておくことが大切である。現在、全国的に広まっている「ヘルプマーク」があるが、これは東京都が「義足や人工関節を使用している方、内部障害や難病の方、または妊娠初期の方など、外見からわからなくても援助や配慮を必要としている方々が、周囲の方に配慮を必要としていることを知らせることで、援助を得やすくなるよう、作成したマーク」である。災害時にHAM患者がこのヘルプマークを所持することも、上手に支援を受けやすくする方策のひとつである。災害発生時の急性期には、トレーニングを受けた医療チームである disaster medical assistance team (DMAT) などの救護班が支

援に入る。HAM患者自身は、地域にある医療機関を日頃から調べておき、どの医療機関が災害拠点病院になるのかを知っておくと有用である。

地震以外の災害には、台風、豪雨、豪雪、洪水、土砂災害、火山噴火などがあるが、これらの災害に対しては情報収集と避難の判断がとりわけ重要となる。地震への備えと同様に、居住地域がどのような危険性がある地域なのかを、ハザードマップであらかじめ把握し、居住地域の危険性を知ったうえで、地域の一時避難場所、避難場所などへの避難ルートを平時より確認しておく必要がある。避難情報は、警戒レベル1「早期注意情報」、警戒レベル2「大雨・洪水・高潮注意報」、警戒レベル3「高齢者等避難」、警戒レベル4「避難指示」、警戒レベル5「緊急安全確保」の5段階で発令される¹⁾。HAM患者は、警戒レベル3「高齢者等避難開始」に該当するため、この避難情報が発令された際には、躊躇せず、あらかじめ確認しておいた避難ルートで速やかに避難を開始することが望ましい。どのような状況になったら避難するかを、家族や介護者とあらかじめ十分に話し合っておくことも必要である。

文献

- 1) 内閣府. 防災情報のページ「避難勧告等に関するガイドライン」
<https://www.bousai.go.jp/oukyu/hinankankoku/index.html> [最終閲覧日：2025年4月3日]

2.20. HAM 患者レジストリ (HAM ねっと)

HAM は、全国の患者数が推定約 3,000 名の希少疾患であるため、患者が全国の医療機関に点在してしまい、治療薬の開発に必要な HAM の自然歴や予後因子、治療効果、治療効果判定指標など、疾患にかかわるあらゆる情報が集約できないという大きな問題がある。さらに、希少疾患では治験を行うための症例数の確保が難しく、治験が実施できないという問題もある。そこで、これらの問題を解決するために、2012 年から全国的な HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の研究が開始され (UMIN000028400)、2019 年からは生体試料に臨床情報をリンクさせた新たな「HAM ねっと」の研究に移行した (UMIN000039930, <https://htlv1.jp/hamnet/>)。

HAM ねっとでは、患者情報や HAM の症状などを 1 人の登録患者につき年に 1 回、電話による聞き取り調査を実施しているが、質の高い情報を、高い充足率で継続的に得るために、患者より臨床情報を聴取する立場となる「キュレーター (看護師・CRC などの医療知識を有する者)」を設けている。また、得られた情報は、アクセスがコントロールされ、矛盾したデータの入力が制限されるデータシステムに入力し、さらに入力データのダブルチェックを行うことで、情報管理体制および情報の信頼性を高める工夫をしている。なお、データシステムは Web サーバー上に構築し、すべての通信を暗号化している。これら HAM ねっとの運営にかかわる業務全般について、手順書および運営マニュアルを整備することで、業務の標準化を図っている。

HAM ねっとへの登録申し込みは、郵送、電話、FAX、Web サイト、Eメールのいずれの手段でも可能としている。なお、登録患者に対しては、広報誌「HAM ねっと通信」を通じて HAM の知識や HAM にかかわる治療薬開発などの最新情報の提供を行っている。すなわち患者にとっては、「HAM ねっと」に登録し、調査に協力することで、われわれ医療関係者がいち早く入手できる情報を得られるしくみとなっている。

近年、患者レジストリのデータの重要性が広く認識されるようになってきており、レジストリにより収集したデータは、真の実態を示す有効なデータ、すなわちリアルワールドデータとして考えられている¹⁾。HAM ねっとからもリアルワールドデータが得られており²⁾、その成果のひとつとしてステロイド療法の多施設共同医師主導治験の開始がある (UMIN000023798)。この治験へのリクルートに対する HAM ねっとの役割も大きく、今後の HAM ねっとの発展が大いに期待される。

文献

- 1) Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Eng J Med* 2016; **375**: 2293-2297
- 2) Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* 2016; **11**: 69

2.21. 関連情報サイト

HAMに関連するインターネット上の情報サイトとして以下のサイトがある。

- ①難病情報センター：HTLV-1 関連脊髄症（HAM）（指定難病 26）
公益財団法人 難病医学研究財団が運営する「難病情報センター」内にあるページ。
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/50>
- ②HAM ねっと
「HAM ねっと」の研究を紹介するホームページ。
HAM ねっとへの登録患者方法，主治医に向けた検査依頼方法，研究者へ向けた利用申請方法などを掲載している。
<https://htlv1.jp/hamnet/>
- ③HTLV-1（ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型）に関する情報
厚生労働省のサイト内にあるページ。
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou29/>
- ④HTLV-1 情報ポータルサイト HoT LiVes（ほっとらいぶ）
HTLV-1 や HTLV-1 キャリア，HTLV-1 関連疾患を幅広く取り扱う HTLV-1 に関する総合ページ。
<https://htlv1.jp>
- ⑤HTLV-1 感染症とは
国立健康危機管理研究機構（JIHS）感染症情報提供のサイト内にあるページ。
<https://id-info.jihs.go.jp/diseases/alphabet/htlv/010/htlv-1-gintro.html>
- ⑥日本 HTLV-1 学会
日本 HTLV-1 学会が運営するサイト。
<https://square.umin.ac.jp/htlv/>

2.22. 研究班による診療支援

2.22.1. ホームページの開設

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業および日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業における HAM 関連の研究班は、HAM 患者登録サイトとして「HAM ネット (<https://htlv1.jp/hamnet/>)」を開設し、HAM ネットへの登録患者を募集するとともに、HAM に関連する事項や最新の研究成果などを解説している。また、次項「2.22.2. 各種検査」で解説する各種検査の依頼方法を掲載している。

2.22.2. 各種検査

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業および日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業における HAM 関連の研究班は、HAM 患者の診療を行ううえで重要であるにもかかわらず、保険承認されていない検査を請け負うことで、全国の医師の HAM の診断・診療を支援している。

具体的な項目は以下のとおり。

- 血液：HTLV-1 プロウイルス量, プロウイルス量 1% 以上の場合：HTLV-1 感染細胞クロマトリティ (RAISING-サンガー法)
- 髄液：CXCL10 濃度, 抗 HTLV-1 抗体価 (初回のみ), HTLV-1 プロウイルス量

連絡先：聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因・病態解析部門

〒216-8512 川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL 044-977-8111 (内線 4007)

FAX 044-977-9772

<http://nanchiken.jp/ham/>

第2章 HAM 診療の CQ と推奨

CQ の設定と推奨の作成方法

本章では、HAM に対する薬物療法に関する以下の4つの臨床課題 (clinical question : CQ) を取り上げ、システマティックレビューを行って推奨を提示している。また、CQ とその推奨を示すだけでなく、背景、解説、パネル会議、関連するほかの診療ガイドラインの記載、治療のモニタリングと評価、今後の研究課題 (future research question) について簡潔に示した。システマティックレビューおよび推奨文作成に要した詳しい資料は日本神経学会の Web サイト上に掲載した。

A. 取り扱う臨床上の課題

1. 成人 HAM 患者において、ステロイド内服治療は推奨されるか
2. 成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか
3. 成人 HAM 患者において、インターフェロン α 治療は推奨されるか
4. 成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬 (逆転写酵素阻害薬) は推奨されるか

B. 推奨作成方法の概略

推奨作成方法を含めた本診療ガイドラインの作成方針として、公益財団法人日本医療機能評価機構 EBМ 普及推進事業 (Minds) の「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」¹⁾ に準拠することをガイドライン作成委員会にて合意した。そのため、エビデンスの確実性と推奨の強さをグレーディングする方法は、上記マニュアルに準拠した。

C. CQ の設定

HAM 患者、HTLV-1 陽性関節リウマチ患者および HTLV-1 陽性臓器移植候補者の診療現場における重要臨床課題について「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」(以下、2019 年版) で取り上げた項目に加え、追加すべき項目をガイドライン作成委員会のキックオフミーティング (2024 年 8 月 4 日) と意見交換会 (2024 年 8 月 21 日) において検討した。提案された多くの重要臨床課題はエビデンスが不十分で推奨を作成できないため、第3章「HAM ならびに HTLV-1 陽性患者の診療における Q&A」で取り上げることとなった。一方、推奨を作成できる可能性のある重要臨床課題として、2019 年版で取り上げた HAM の薬物療法に関する4つの CQ を取り扱うことが決定された。

次に、患者にとって重要と考えられるアウトカムについて、ガイドライン作成委員会で討議し、その重要度については Google フォームを用いたデルファイ法にて決定した。具体的には、決められた期間内に各委員が電子メールにあるリンクから Web 上の入力フォームにアクセスし、その重要性の点数を入力する形式で1回の評価を行った。集計結果を返すとともに、点数の範囲が3点以内に全員の回答が集約されるまで繰り返した。ただし、投票回数は最大5回までとした。採用する点数は最終投票結果の中央値とした。点数は1~9点とし、得点が高いほどそのアウトカムはキャリアにとって重要性が高いとした。この方法で付与した点数からアウトカム

を選択する重みづけとしては、1～3点は「重要でない (not important)」、4～6点は「重要 (important)」、7～9点は「重大 (critical)」として分類した。システマティックレビューを行うアウトカムは「重大」なもの、「重要」なものから採用することとした。実際、システマティックレビューを行うアウトカムは、システマティックレビュー時に入手可能なエビデンスを踏まえて再評価し、システマティックレビューチームが決定した。採用したアウトカムはいずれも「重大」なアウトカムとなり(表1, 表2)、パネル会議にて承認を得た。

表1 ガイドライン作成委員会が決定したアウトカムと重要度

	アウトカムの内容	重要度
意思決定として重大 (7～9点)	死亡	9
	ATLの発症	8
	長期の運動機能予後の改善	8
	長期臥床への進展	8
	短期の運動機能予後の改善	7
	疾患活動性(進行速度)の改善	7
	ADL(日常生活動作)の改善	7
	QOL(生活の質)の改善	7
	全般的機能障害の改善	7
	患者全般評価(患者満足度)	7
	排尿障害の改善	7
	排便障害の改善	7
	両下肢の痛みの改善	7
	腰背部痛の改善	7
	重篤な副作用の発生	7
	重篤な感染症の発生	7
就業の継続	7	
意思決定として重要 だが重大ではない (4～6点)	しびれの改善	6
	骨折の発生	6
	薬剤の継続	6
	医療費の負担(保険外によるものも含む)	6
	HTLV-1プロウイルス量の改善	6
	糖尿病の発生	5
	倦怠感の発生	5
	抑うつ	5
	髄液CXCL10濃度の改善	5
	髄液ネオプテリン濃度の改善	5

表2 システマティックレビューに採用されたアウトカムと重要度

アウトカムの内容	益 or 害	重要度
長期の運動機能予後の改善	益	8
短期の運動機能予後の改善	益	7
排尿障害の改善	益	7
全般的機能障害の改善	益	7
重篤な副作用の発生	害	7

D. 文献検索と文献（エビデンス）の選択基準・除外基準

2019年版と同じ文献検索式を用いて、系統的な文献検索を実施した。データベースはPubMed/Medline, 医中誌 Web, Cochrane Library (CDSR, CCRCT) を用い, 検索対象は2024年11月末までの英語または日本語で記載された文献とした。2018年5月末までは2019年版で検索・抽出された論文を採用した。文献検索式および文献選択の流れ (PRISMA チャート) はほかの資料と合わせて日本神経学会の Web サイト上に掲載した。

システマティックレビュー論文も検索に含めるが、原則として個別研究論文を検索した。個別研究論文としては、ランダム化比較試験, 非ランダム化比較試験, 対照群のある観察研究, 症例集積研究を検索対象とした。1st スクリーニングおよび 2nd スクリーニングには Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) を用いた。スクリーニングは1つの CQ に対して 2 名が独立して行った。意見が割れた場合は 2 名で話し合いのうえ、採用か不採用かを決定した。

E. システマティックレビューの方針

システマティックレビュー論文が存在する場合でも、原則、個別研究論文を対象として、新たにシステマティックレビューを実施する方針とした。新たなシステマティックレビューでは、ランダム化比較試験, 非ランダム化比較試験, 比較対照群のある観察研究を対象とし, 症例集積研究はあくまでも参考とした。なお、採用条件を満たす比較対照群のある観察研究結果以上のエビデンスがない場合は、システマティックレビューを実施しない方針とした。

F. エビデンスの統合とエビデンスの確実性の評価

各 CQ に合致した論文について、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の研究に対する評価は、Minds の評価シートを利用した。エビデンス総体の評価には GRADEpro GDT を利用しエビデンスプロファイルを作成した。同時に、定性的システマティックレビューも行い、これらの結果より、SR レポートのまとめを作成した。効果指標の統合は、質的な統合を基本とした。量的な統合には通常メタアナリシスが用いられるが、いずれの CQ も 2 つ以上のランダム化比較試験が存在するアウトカムが存在しなかったため、メタアナリシスは実施しなかった。

エビデンスの確実性の評価においては、「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」に従い、表 3 のように 4 段階にグレーディングした。

表 3 エビデンスの確実性の評価

高	効果の推定値に強く確信がある
中	効果の推定値に中程度の確信がある
低	効果の推定値に対する確信は限定的である
非常に低	効果の推定値がほとんど確信できない

G. エビデンスの総括および推奨草案の作成

エビデンスプロファイルと SR レポートのまとめを踏まえて、CQ ごとに GRADE Evidence to Decision (EtD) テーブル (問題の優先度, 介入の望ましい効果・望ましくない効果, エビデンスの確実性, 価値観, 効果のバランス, 費用対効果, 必要資源量, 容認性, 実行可能性の要約と評価) の原案を作成した。その後、CQ, 推奨文, CQ に対するエビデンスの総括などからなる推奨草案を作成した。

H. パネル会議による推奨の決定

パネル会議のパネリストは、患者代表、神経内科医、泌尿器科専門医、眼科専門医、理学療法士、HTLV-1 の研究者など様々なステークホルダーから構成され、当該 CQ のシステマティックレビューに関与していない 22 名が参加した。22 名全員が診療ガイドライン策定参加資格基準を満たしていた。ただし、一部のメンバーは日本神経学会の COI 開示対象となる COI を有していた。その詳細は p.xii～xiv に掲載した。パネル会議 (CQ 1～CQ 3 : 2025 年 1 月 6 日, CQ 4 : 2025 年 1 月 15 日) は Zoom を用いて Web 上で開催され、エビデンスプロファイル、EtD テーブル原案および推奨文草案を共有・閲覧し、討論を行い、推奨を決定した。

具体的には、EtD テーブル原案をもとに EtD テーブルの各項目について討論し、各項目に対する判断を決定した。討論で合意が得られなかった項目は投票を行った。EtD テーブルのすべての項目について討論を行ったあと、CQ に対する推奨を投票にて決定した。投票には、Web 会議ツール Zoom の投票機能を利用した。このような手順で CQ 1 から CQ 4 すべてに関して討論し推奨を決定した。

パネル会議では、冒頭に以下の 4 項目についてパネリスト全員の合意を得てから、CQ の討論に入った。

1) パネル会議における推奨決定のプロセス

GRADE grid 法を用いて推奨を決定する。パネリストが EtD テーブルや推奨草案をもとに討論し、その結果をもとに推奨決定のための投票 (Web 会議ツール Zoom の投票機能を利用) を行う。投票があらかじめ決めておいた一定の集中を得た場合に合意とするが、集中が得られなかった場合は、投票結果を提示後に再度討論を行い再投票する。3 回の投票を行っても合意が得られない場合は、「推奨なし」とする。

2) 推奨の強さの表現方法

推奨は表 4 のいずれかの表現で提示する。

表 4 推奨の強さ

- ・推奨する (強い推奨)
- ・条件付きで推奨する (弱い推奨)

3) 投票による推奨決定の基準

パネリストは以下の 4 つの選択肢から 1 つを選択して投票する。特定の介入に対して、その介入に賛成する人が 50% 以上、かつ比較対照の介入のほうが「強く好ましい」とする人が 20% 未満の場合に、その介入を支持する推奨を採択する。加えて、70% 以上の人が「強い推奨」を支持した場合に、「強い推奨」を採択する (表 5)。

表 5 推奨決定

- ・行うことを推奨する (強い推奨)
- ・行うことを条件付きで推奨する (弱い推奨)
- ・行わないことを条件付きで推奨する (弱い推奨)
- ・行わないことを推奨する (強い推奨)

4) EtD 項目の投票による判断決定の基準

EtD の各項目について討論によって合意が得られなかった場合は、投票によってパネル会議

の判断を決定する。1回の投票によって1つの判断に過半数の集中が得られた場合には、その判断を採択する。1回の投票で集中が得られなかった場合は、集計結果を提示後に上位2位の判断のみで再投票を行い、過半数の集中が得られた判断を採択する。

1. 診療ガイドラインの執筆

パネル会議で決定した推奨をもとに、各種資料をまとめて診療ガイドラインを作成した。

文献

- 1) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部
<https://minds.jcqh.or.jp/methods/cpg-development/minds-manual/> [最終閲覧日：2025年4月5日]

CQ 1

成人 HAM 患者において、ステロイド内服治療は推奨されるか

推奨

- 成人 HAM 患者において、ステロイド内服治療を行うことを条件付きで推奨する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性：非常に低]

【付帯事項】

現在（2025年4月），保険未承認であることに注意を要する．長期の運動機能予後の改善が示された多施設共同後ろ向きコホート研究¹⁾におけるプレドニゾン投与量は4.8 [3.0～5.75] mg/日（中央値 [四分位範囲]）であった．また，ステロイドの用量依存的な副作用発現を考慮して，プレドニゾン内服投与量は3～10 mg/日が好ましいと考えられる．ただし，疾患活動性の個人差は幅広く，投与量は個別に慎重に判断する．ステロイドの作用機序から，脊髄の炎症レベルが正常範囲内の症例には有用性が少ないことが想定されるため，一律に使用するのではなく，現時点で最も妥当と考えられる本診療ガイドラインの治療アルゴリズムに基づいて使用するのが望ましい（第3章 1.2「HAMの治療アルゴリズム」[p.112] 参照）．また，本治療法の実施にあたっては，副作用予防に十分な対策を講じることが必須である．

1. 背景，この問題の優先度

HAMの病態は，HTLV-1感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症と，それによる神経の破壊・変性と考えられている^{2,3)}．実際，脊髄の炎症レベルはHAMの進行度や予後とも相関している^{4,5)}．経口ステロイドによる強力な抗炎症作用は，脊髄の炎症レベルを低下させ，HAMの病態を改善する可能性があると考えられ，全国規模のHAM患者レジストリ「HAMねっと」の情報をもとめた報告によれば，約半数のHAM患者がステロイド内服治療を受けている⁶⁾．

実際ステロイド内服治療は，日本でのHAMの発見に関する最初の論文⁷⁾にも掲載されるほど古くからHAMに使用されている治療法である．当時HAMに対して高用量のプレドニロンを比較的長期間使用したあと，減量し，6～12ヵ月後に中止する方法がとられていた．この減量・中止により悪化することから，ステロイドの効果は用量依存性で，骨粗鬆症に伴う骨折，消化性潰瘍，耐糖能障害などの副作用の懸念があり，その使用については一定の見解がない状態が続いた．しかし近年，ステロイドの副作用に対する予防・治療法としてビスホスホネート製剤，抗RANKL抗体製剤，プロトンポンプ阻害薬，経口血糖降下薬などの選択肢も増え，副作用へ対処しやすい状況となった．そうしたなか，5 mg/日程度の低用量プレドニロンを継続的に使用することで長期の運動機能予後を改善できる可能性が示された¹⁾．さらに最近，緩徐進行HAM患者を対象としたステロイド内服治療のプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験⁸⁾が実施され，本治療法の有効性，安全性を改めて見直すことが必要と考えられた．

2. 解説

エビデンスの要約

HAM患者を対象としたステロイド治療に関する文献を網羅的に検索し、「HTLV-1関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン2019」(以下、2019年版)作成後に公開され、選択基準を満たした新規文献4編を抽出した。2019年版の採用文献10編と合わせて計14編となった。内訳は、1編がシステマティックレビュー(SR)論文、1編がランダム化比較試験(RCT)、2編が対照群のある観察研究、残り10編が症例集積研究であった。SR論文が1編存在したが、「CQの設定と推奨の作成方法」に記載したとおり、個別研究論文を対象として新たにSRを実施した(注:当該SR論文のステロイド内服治療に関して取り上げられた論文は、すべて2019年版の採用文献中に含まれていた)。文献検索式および文献選択の流れ(PRISMAチャート)はほかの資料と合わせて日本神経学会のWebサイト上に掲載した。

SRの実施にあたって、HAM患者における①長期の運動機能予後の改善(年単位)、②短期の運動機能予後の改善(月単位)、③排尿障害の改善、④重篤な副作用の発生という4つのアウトカムを評価した。対照群のある観察研究2編が、4つのアウトカムのうち、最も重要度が高いアウトカムである長期の運動機能障害の改善を取り扱っていた。このうち1編(Tamaki 2019)⁸⁾はバイアスリスクが非常に深刻であり、非直接性も深刻であったため、もう1編(Coler-Reilly 2017)¹⁾のデータと統合せず、効果量の推定に採用しなかった。結果的に残った1編(Coler-Reilly 2017)¹⁾によると、低用量のステロイド内服治療は、長期の運動機能障害を改善する患者を増やし、悪化する患者を減らす結果であった(改善:リスク比10.18 [1.44~72.09], 悪化:リスク比0.55 [0.30~1.01])。また、短期の運動機能予後の改善に関して検討されたRCT1編(Yamauchi 2022)⁹⁾において、緩徐進行HAM患者に対するプレドニゾロン内服治療は主要評価項目(24週時点での10m歩行時間の変化)を達成できなかったが、改善傾向を認めた($p=0.12$)。

害のアウトカムである重篤な副作用の発生に係る文献は、RCT1編⁹⁾と参考としての症例集積研究3編であった。RCT1編⁹⁾は、二重盲検期である24週時点までプレドニゾロン群とプラセボ群の両群において重篤な副作用の発生を認めなかった。参考とした症例集積研究3編において骨折の記載が多く認められた。しかし、いずれも初期投与量が30~80mg/連日or隔日と高用量であり、ステロイド性骨粗鬆症の治療薬であるビスホスホネート製剤、抗RANKL抗体製剤がまだ使用できない時代の報告であったことに留意する必要がある。

3. パネル会議

a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

「長期の運動機能予後の改善」と「短期の運動機能予後の改善」のエビデンスの確実性がバイアスリスク、不精確さなどの問題により、それぞれ「非常に低(弱い)」と「低(弱)」となり、システマティックレビュー段階のエビデンスの確実性はより低い方を採用し、「非常に低」となった。しかし、「低」でよいのではないかという意見、逆に「低」といってもRCT1編のみのエビデンスしかないのではないかといった意見が出た。そこでパネリストに対して、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性に関して投票を実施したところ、「非常に低」12票、「低」8票となったことから、「非常に低(D)」に決定した。

b) 利益と害のバランスはどうか

望ましい効果については、エビデンスの要約で記載したとおり、ステロイド内服治療は長期の運動機能障害を改善する患者を増やし、悪化する患者を減らす結果(改善:リスク比10.18

[1.44~72.09], 悪化: リスク比 0.55 [0.30~1.01]) が得られ, 短期の運動機能障害も 1 編ではあるが, RCT により改善傾向を認めていることから, 全会一致で「中」となった. 一方, 望ましくない効果については, 少し議論があったものの最終的に 2019 年版作成時のパネル会議の結果と同じ「さまざま」と判断された. これらの結果を踏まえ, 効果のバランスについては, 全会一致で「おそらく介入が優位」に決定した.

c) 患者の価値観や好みはどうか

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」登録 HAM 患者を対象とした「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」(2019 年版 第 4 章 図 4-2) によれば, HAM 診療において最も重視する点として「症状の改善」(85.1%), 「副作用が少ない」(33.7%) があげられ, 本 CQ で評価した 4 つのアウトカムを患者が重視していることは確からしい. また, 患者 2 名を含むガイドライン作成委員会メンバーによるアウトカムの重要性評価において, 4 つのアウトカムはいずれも重大なアウトカムと評価されている. これらを踏まえて, 全会一致で「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断された.

d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

費用の面では, プレドニゾロン自体の薬価は月額 294~1,290 円 (3~10 mg/日を想定) と安価であるが, 副作用の予防に必要な薬剤費や外来通院費も考慮に入れる必要がある. しかし, 指定難病や身体障害者の医療費助成を受けられる方もいるため, 必要資源量は患者により「さまざま」と判断された. 本治療の施行に, 特別な医療施設・医療資器材を必要とせず, HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の情報によれば, HAM 患者の約半数がステロイド内服治療を受けており, 他疾患でも一般的に行われている. ただし, 本薬剤は HAM に対して保険未承認である. パネル会議では, こうした点が考慮され, 容認性, 実行可能性とともに「おそらく, はい」に決定した.

e) 推奨のグレーディング

パネル会議では, 上記の点についての話し合いが行われたあと, 推奨決定に関する投票を実施した. その結果, 全会一致で「行うことを条件付きで推奨する(弱い推奨)」に決定した.

4. 関連するほかの診療ガイドラインの記載

「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」¹⁰⁾ において, HAM 患者に対するステロイド内服治療に関する記載がある. 記載内容は, 本診療ガイドラインの 2019 年版に基づいた記載となっている.

5. 治療のモニタリングと評価

ステロイド内服治療の有効性に関しては, 臨床症状(納の運動障害重症度, 10m 歩行時間など)や神経学的所見(modified ashworth scale, 徒手筋力テストなど)により評価可能である. さらに, 治療のモニタリングのためには, 脊髄の炎症レベルを反映する髄液中の CXCL10 濃度またはネオブテリン濃度を測定することが望ましい(2025 年 4 月現在, いずれも保険未承認). 髄液 CXCL10 濃度は聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センターにて研究目的の受託測定を受け付けている(第 1 章 2.22.2 [p.84] 参照). 髄液 CXCL10 と比較して感度, 特異度に劣るが, 治療効果を判断するうえで参考となるその他の指標として, 末梢血 HTLV-1 プロウイルス量, 髄液細胞数, 髄液抗 HTLV-1 抗体や髄液総蛋白がある. 副作用に関しては, ステロイド性骨粗鬆症とそれによる骨折, 易感染性, 糖尿病, 消化性潰瘍, 高脂血症などがあるため, 副作用予防

対策を行うとともに定期的な血液検査，骨塩定量検査を実施し，早期の副作用発見に努める（第1章2.13.1 [p.64] 参照）。また，眼科的副作用（緑内障，白内障）もあるため，眼科の定期受診が勧められる。

6. 今後の研究課題 (future research question)

今回の改訂において，ステロイド内服治療の有効性を検証するランダム化比較試験（HAM患者を対象としたステロイド第Ⅱb相試験）の結果を反映することができた⁹⁾。しかしながら，当該試験は主要評価項目を達成せず，有効性を示唆する結果にとどまった。この理由として，登録症例数が限定的であった点もあるが，一方でステロイドは用量依存的に副作用が出現するため，高用量を継続できず，脊髄で生じている炎症を抑えきれないというステロイド内服治療の限界を示している可能性がある。実際，低用量のステロイド内服治療ではHAMの進行を阻止できていないことを示すリアルワールドデータが報告された¹¹⁾。したがって，今後はHAMの進行を阻止可能な，ステロイドに代わる，あるいはステロイドと併用する新規薬剤の開発が求められる。HAMの新規治療薬として可能性のある薬剤としては，B細胞を標的とする治療薬¹²⁾やカンナビノイド受容体作動薬¹³⁾などがある。

文献

- 1) Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, et al. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2017; **14**: 1084-1094
- 2) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol* 2012; **3**: 389
- 3) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; **1**: 15012
- 4) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; **7**: e2479
- 5) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* 2018; **9**: 1651
- 6) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 227
- 7) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; **1**: 1031-1032
- 8) Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, et al. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Front Microbiol* 2019; **10**: 2110
- 9) Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). *Viruses* 2022; **14**: 136
- 10) 日本HTLV-1学会（編）. HTLV-1キャリア診療ガイドライン2024
https://square.umin.ac.jp/htlv/data/HTLV-1_guidelines2024.pdf [最終閲覧日：2025年4月3日]
- 11) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 227
- 12) Lv A, Fang Y, Lin X, et al. B-cell depletion limits HTLV-1-infected T-cell expansion and ameliorate HTLV-1-associated myelopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2024; **11**: 2756-276
- 13) Fadaee A, Mohammadi FS, Ariaee N, et al. Cannabinoid receptors as new targets for HTLV-1 associated myelopathy (HAM/TSP) treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2024; **87**: 105659

CQ 2

成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか

推奨

- 成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法を行うことを条件付きで推奨する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性：非常に低]

【付帯事項】

現在（2025年4月），保険未承認であることに注意を要する。ステロイドの作用機序および益と害のバランスを考慮して，一律に使用するのではなく，脊髄の炎症レベルが高く，疾患活動性が高い症例に対して使用することが望ましい（第3章 1.2「HAM の治療アルゴリズム」 [p.112] 参照）。本治療法の有効性は，疾患活動性が高い急速進行 HAM 患者を対象としたステロイドパルス療法のランダム化比較試験¹⁾において示唆されている。当該ランダム化比較試験では，メチルプレドニゾロン点滴静注 1g/日を3日間連日投与したあと，ステロイド内服維持療法を行うプロトコルで実施された。本治療法の実施にあたっては，副作用の予防に十分な対策を講じることが必須である。本治療法を複数回実施した場合の有効性や安全性は，現時点で不明である。

1. 背景，この問題の優先度

HAM の病態は，HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症と，それによる神経の破壊・変性と考えられている^{2,3)}。実際，脊髄の炎症レベルは HAM の進行度や予後とも相関している^{4,5)}。ステロイドパルス療法は 500mg から 1g の大量のメチルプレドニゾロンを短期間（通常 3 日間）連日投与する治療法で，その強力な抗炎症作用により，脊髄の炎症レベルを低下させ，HAM の病態を改善すると考えられている。一方，本治療法は大量のステロイドを集中的に投与するため，安全性にも注意を払う必要がある。そのような背景から，「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2019」（以下，2019 年版）においてすでに本 CQ を取り上げているが，その時点ではエビデンスが不足し，本 CQ に対する推奨を出すことができなかった。しかし，6 年が経過し，新たなエビデンスが追加された。こうした現状を踏まえ，これまでのステロイドパルス療法の有効性と安全性に関する報告を改めて評価し，HAM の治療薬としての位置づけを明確化する必要性は高いと考えられた。

2. 解説

エビデンスの要約

HAM 患者を対象としたステロイドパルス療法に関する文献を網羅的に検索し，2019 年版作成後に公開され，選択基準を満たした新規文献 3 編を抽出した。2019 年版の採用文献 6 編と合わせて計 9 編となった。内訳は，1 編が SR 論文，1 編がランダム化比較試験（RCT），残り 7 編

が症例集積研究であった。SR 論文が1編存在したが、「CQ の設定と推奨の作成方法」に記載したとおり、個別研究論文を対象として新たに SR を実施した（注：当該 SR 論文のステロイドパルス療法に関して取り上げられた論文は、すべて 2019 年版の採用文献中に含まれていた）。文献検索式および文献選択の流れ（PRISMA チャート）はほかの資料と合わせて日本神経学会の Web サイト上に掲載した。

SR の実施にあたって、HAM 患者における①長期の運動機能予後の改善（年単位）、②短期の運動機能予後の改善（月単位）、③排尿障害の改善、④重篤な副作用の発生という4つのアウトカムを評価した。4つのアウトカムのうち、最も重要度が高いアウトカムである長期の運動機能障害の改善を評価した RCT および対照群のある観察研究は存在しなかった。しかし、ステロイドパルス療法の長期の運動機能予後は、パルス療法後のステロイド内服維持療法の有無により左右されることが、1編の採用文献（Tamaki 2019）⁶⁾ に示されている。したがって、単回のステロイドパルス療法自体の効果は短期の運動機能予後で評価する必要がある。この短期の運動機能予後に関して検討された RCT 1編（Yamauchi 2022）¹⁾ において、急速進行 HAM 患者に対するステロイドパルス療法は2週目の運動機能障害を改善する患者を増やす傾向を認めた（リスク比 4.00 [0.73~21.8]）。排尿障害の改善に関しては、一定の傾向は認められなかった。

害のアウトカムである重篤な副作用の発生に関係する文献は、RCT 1編¹⁾ と参考としての症例集積研究3編であった。RCT 1編¹⁾ において、24週間ではステロイドパルス療法実施群と未実施群の2群とも重篤な副作用は発生せず比較できなかった。参考とした症例集積研究3編の計42例において、重篤な副作用と判断される例は1例のみであった。

3. パネル会議

a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

「短期の運動機能予後の改善」、「排尿障害の改善」、「重篤な副作用の発生」という3つのアウトカムに関して、エビデンスが存在した。この3つのアウトカムに関するエビデンスの確実性は、いずれもバイアスリスク、不精確さなどの問題により「非常に低」であった。そのため、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性も、全会一致で「非常に低 (D)」と判断された。

b) 利益と害のバランスはどうか

望ましい効果については、エビデンスの要約に記載したとおり、急速進行 HAM 患者に対するステロイドパルス療法が2週目の運動機能を改善する患者を増やす傾向（リスク比 4.00 [0.73~21.8]）を認めたため、システムティックレビュー時点において「中」と判断された。しかし、パネル会議において、先に検討したインターフェロン α 治療（CQ 3 [p.99] 参照）は、リスク比が4と比べて高いにもかかわらず望ましい効果が「小」となっていて一貫性がないのではないかと、一方で、経験的にはステロイドパルス療法の効果を実感しているとの意見があがった。こうした議論を経て、また本治療法を疾患活動性の高い症例に対して実施することを付帯事項に記載することを前提として、望ましい効果の大きさに関する投票を実施した。結果は「中」13票、「小」6票、「分からない」1票となったことから、望ましい効果は「中」に決定した。一方、望ましくない効果は、単回のステロイドパルス療法自体の評価であるが、重篤な副作用の発生はほとんど報告されていないこと、また他の疾患において一般的に使用され、重篤な副作用の頻度は比較的まれと考えられていること⁷⁾ から、「小」と判断された。これらの結果を踏まえ、効果のバランスについては、全会一致で「おそらく介入が優位」に決定した。

c) 患者の価値観や好みはどうか

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」登録 HAM 患者を対象とした「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」(2019 年版 第 4 章 図 4-2) によれば、HAM 診療において最も重視する点として「症状の改善」(85.1%)、「副作用が少ない」(33.7%) があげられ、本 CQ で評価した 4 つのアウトカムを患者が重視していることは確からしい。また、患者 2 名を含むガイドライン作成委員会メンバーによるアウトカムの重要性評価において、4 つのアウトカムはいずれも重大なアウトカムと評価されている。これらを踏まえて、全会一致で「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断された。

d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

メチルプレドニゾン 500~1,000 mg, 3 日間投与を想定したステロイドパルス療法自体の薬価として 6,000~10,000 円かかり、その他に入院費用または外来通院費などが発生する。しかし、指定難病や身体障害者の医療費助成を受けられる方もいるため、必要資源量は患者により「さまざま」と判断された。本薬剤は HAM に対して保険未承認であるが、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の情報によれば、HAM 患者の約 40% が本治療法を受けた経験があり、本治療法自体は他疾患でも一般的に行われている。また、本治療の施行に、特別な医療施設・医療資器材を必要としない。パネル会議ではこうした点が考慮され、容認性、実行可能性とともに「おそらく、はい」に決定した。

e) 推奨のグレーディング

パネル会議では、上記の点についての話し合いが行われたあと、推奨決定のための投票が実施された。その結果、「行うことを条件付きで推奨する(弱い推奨)」19 票、「行うことを推奨する(強い推奨)」1 票となり、事前に決めておいた判断基準に基づいて「行うことを条件付きで推奨する(弱い推奨)」に決定した。

4. 関連するほかの診療ガイドラインの記載

「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」⁸⁾ に HAM 患者に対するステロイドパルス療法に関する記載がある。記載内容は、本診療ガイドラインの 2019 年版に基づいた記載となっている。

5. 治療のモニタリングと評価

CQ 1 [p.91] のステロイド内服治療に準じた治療のモニタリングや評価を実施する。

6. 今後の研究課題 (future research question)

特になし

文献

- 1) Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). *Viruses* 2022; 14: 136
- 2) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol* 2012; 3: 389
- 3) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15012
- 4) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2479
- 5) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopa-

- thy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* 2018; **9**: 1651
- 6) Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, et al. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Front Microbiol* 2019; **10**: 2110
 - 7) Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. *Ann Pharmacother* 1992; **26**: 316-320
 - 8) 日本 HTLV-1 学会 (編). HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024
https://square.umin.ac.jp/htlv/data/HTLV-1_guidelines2024.pdf [最終閲覧日 : 2025 年 4 月 3 日]

CQ 3

成人 HAM 患者において、インターフェロン α 治療は推奨されるか

推奨

- 成人 HAM 患者において、インターフェロン α 治療を行うことを条件付きで推奨する。

[推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性：非常に低]

【付帯事項】

保険診療上，成人 HAM 患者に対しては 1 日 1 回 300 万国単位を皮下または筋肉内に投与するよう決められているが，ほとんどの文献において投与方法は筋注であることを付記しておく。投与を継続する期間に関して，年単位の長期投与の効果を確認したエビデンスは存在しない。また，投与終了後の年単位の長期的な有効性を確認したエビデンスも存在しない。本治療法の実施にあたっては，白血球減少，血小板減少などの重篤な副作用が生じる頻度が高いため，定期的に臨床検査を行うなど患者の状態を十分に観察する必要がある。

1. 背景，この問題の優先度

HAM の病態は，HTLV-1 感染細胞の増加と活性化，それによる脊髄の慢性炎症から神経組織の破壊・変性が引き起こされると考えられている^{1,2)}。インターフェロン α は，抗ウイルス作用，免疫調整作用が知られており，こうした作用が HAM の病態改善に寄与していると考えられている³⁾。実際，本治療は現在 HAM に対して唯一保険適用されている治療法である。これは 1996 年に出雲らによって報告されたランダム化比較試験の結果に基づいている⁴⁾。その有効性は 2007 年の市販後調査の結果により再確認されたが，一方で白血球減少，血小板減少，抑うつなど重篤な副作用の出現が比較的高い頻度で認められた⁵⁾。また，本治療法は筋肉内注射による苦痛や費用の負担もあることなどから，患者がデメリットを受ける可能性も懸念される。したがって，HAM 患者に対する限られた治療の選択肢のなかで，インターフェロン α 治療をどのように位置づけるかを明らかにするために，本治療の有効性，安全性を改めて見直すことが必要と考えられた。

2. 解説

エビデンスの要約

HAM 患者を対象としたインターフェロン α 治療に関する文献を網羅的に検索し，「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」(以下，2019 年版)作成後に公開され，選択基準を満たした新規文献 1 編を抽出した。しかし，抽出された新規文献は SR 論文で，本 SR 論文の中でインターフェロン α 治療に関して取り上げられた論文は，すべて 2019 年版の採用文献中に含まれていた。したがって，今回の改訂で追加すべき個別研究論文はなく，2019 年版の採用文献 13 編 (内訳：RCT 1 編，症例集積研究 12 編)を対象として，改めて SR を実施した。文献検索式お

よび文献選択の流れ (PRISMA チャート) はほかの資料と合わせて日本神経学会の Web サイト上に掲載した。

SR の実施にあたっては、HAM 患者における①長期の運動機能予後の改善 (年単位)、②短期の運動機能予後の改善 (月単位)、③排尿障害の改善、④全般的機能障害の改善、⑤重篤な副作用の発生という5つのアウトカムを評価した。5つのアウトカムのうち、最も重要度が高いアウトカムである長期の運動機能障害の改善を評価した RCT および対照群のある観察研究は存在しなかった。1編の RCT⁴⁾において、インターフェロン α 高用量群 (300万国際単位、28日間連日投与) は低用量群 (30万国際単位、28日間連日投与) と比較して、運動機能予後、全般的機能障害の短期的な改善を認めた (リスク比: 10.31 [1.19~105.3], 23.44 [3.36~227.9])。同じ1編に記載された副作用に関する記述では、高用量群 (16例) において白血球減少4例 (25%)、血小板減少3例 (18.8%) を認め、臨床検査値異常全体の頻度も低用量群と比較して高用量群で有意に高かった ($p=0.037$)。また、市販後調査結果をまとめた症例集積研究1編 (Arimura 2007)⁵⁾ において、重篤な副作用が167名中24名 (14.4%) 計46件認められた。46件のうち8件は白血球減少、4件は血小板減少であった。

3. パネル会議

a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

SR の対象となった RCT が1編にとどまること、また、この RCT は益と害のアウトカムが異なる方向を示している、そのなかで害に関する重大なアウトカム「重篤な副作用の発生」に関するエビデンスの確実性が「非常に低 (D)」であることから、5つのアウトカム全般に関するエビデンスの確実性は、非常に低 (D) と考えられた。この点を踏まえて、全会一致で「非常に低 (D)」と判断された。

b) 利益と害のバランスはどうか

望ましい効果については、文献上、短期的な効果を認めたものの、最も重要視している長期的な運動機能予後に関するエビデンスはなく、2019年版でのパネル会議の結果も踏まえて、システマティックレビュー段階では「小さい」とした。今回のパネル会議では、「小さい」という判断でよいという意見もあれば、1編の RCT のみで短期 (4週間) の運動機能障害の改善ではあるが、このデータに基づけば効果の大きさは「中」程度あるのではないかといった議論があった。こうした議論を経て、望ましい効果の大きさに関する投票を実施した。結果は「小さい」10票、「中」9票、「分からない」1票となったことから、過半数に達した「小さい」に決定した。一方、望ましくない効果については、現在あるエビデンスに基づいて、「さまざま」と判断された。議論のなかで、重篤ではないが、投与を継続できない副作用 (熱発、倦怠感など) が比較的多いという意見があがった。これらの議論を経て、効果のバランスについては、「さまざま」に決定した。

c) 患者の価値観や好みはどうか

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」登録 HAM 患者を対象とした「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」(2019年版第4章図4-2)によれば、HAM 診療において最も重視する点として「症状の改善」(85.1%)、「副作用が少ない」(33.7%) があげられ、本 CQ で評価した5つのアウトカムを患者が重視していることは確からしい。また、患者2名を含むガイドライン作成委員会メンバーによるアウトカムの重要性評価において、5つのアウトカムはいずれも重大なアウトカムと評価されている。これらを踏まえて、全会一致で「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断された。

d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

インターフェロン α は筋肉内注射を連日あるいは週2~3回投与するのが一般的であるが、在宅での自己注射が可能になっている。インターフェロン α の薬価は月額11万~42万円(週2回から連日投与を想定)と費用がかかるが、HAMは指定難病であるため、医療費の補助を受けられる方もいる。そのため、必要資源量は患者により「さまざま」と判断された。費用面では、上記「必要資源量」で述べたとおり「さまざま」であるが、HAM患者レジストリ「HAMねっと」の情報によれば、インターフェロン α 治療を受けているHAM患者は約3%前後で、費用面も含めて、容認性も患者により「さまざま」と判断された。実行可能性については、本治療がHAMを含めていくつかの疾患に対して保険適用されており、その施行に特別な医療施設・医療資器材を必要としない点から「はい」とされた。

e) 推奨のグレーディング

パネル会議では、上記の点についての話し合いが行われたあと、推奨決定に関する投票を実施した。その結果、「行うことを条件付きで推奨する(弱い推奨)」19票、「行わないことを条件付きで推奨する(弱い推奨)」1票となり、事前に決めておいた判断基準に基づいて「行うことを条件付きで推奨する(弱い推奨)」に決定した。

4. 関連するほかの診療ガイドラインの記載

「HTLV-1キャリア診療ガイドライン2024」⁶⁾にHAM患者に対するインターフェロン α 治療に関する記載がある。記載内容は、本診療ガイドラインの2019年版に基づいた記載となっている。

5. 治療のモニタリングと評価

インターフェロン α 治療の有効性に関しては、臨床症状(納の運動障害重症度、10m歩行時間など)や神経学的所見(modified ashworth scale、徒手筋力テストなど)により評価可能である。副作用に関しては、骨髄抑制、肝機能障害などを見逃さないために、定期的な血液検査を実施する。間質性肺炎の増悪や抑うつ、自殺企図などの副作用もあるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には減量、休薬などの適切な処置を行う。

6. 今後の研究課題(future research question)

インターフェロン α 治療がHAM患者の長期運動機能予後に与える影響に関して比較検討された研究が存在しないことが明らかとなった。この点は今後の研究課題であると考えられる。インターフェロン α 治療はHAMに対して唯一保険適用となっている治療法であるが、HAM患者レジストリ「HAMねっと」の情報からインターフェロン α 治療を受けているHAM患者は3%前後しかいない現状が判明している。したがって、インターフェロン α 治療に関する研究の実施には困難が予想されるが、HAM患者に対する限られた治療選択肢のなかで、インターフェロン α 治療をどのように位置づけるか明らかにすることが求められる。

文献

- 1) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol* 2012; 3: 389
- 2) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15012
- 3) Ijichi S, Izumo S, Nagai M, Shinmyozu K, Hall WW, Osame M. Anti-viral and immunomodulatory effects

- of interferon-alpha on cultured lymphocytes from patients with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy (HAM/TSP). *J Neuroimmunol* 1995; **61**: 213-221
- 4) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multi-center, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996; **46**: 1016-1021
 - 5) Arimura K, Nakagawa M, Izumo S, et al. Safety and efficacy of interferon-alpha in 167 patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neurovirol* 2007; **13**: 364-372
 - 6) 日本 HTLV-1 学会 (編). HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024
https://square.umin.ac.jp/htlv/data/HTLV-1_guidelines2024.pdf [最終閲覧日 : 2025 年 4 月 3 日]

CQ 4

成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は推奨されるか

推奨

- 成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）を使用しないことを推奨する。

[推奨の強さ：強い，エビデンスの確実性：低]

【付帯事項】

抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は、HTLV-1 プロウイルス量を低下させる効果や HAM の臨床的改善効果を認めず、副作用は一定の割合で患者に出現する。

1. 背景，この問題の優先度

HTLV-1 プロウイルス量は HAM の長期機能予後と相関することが報告されているため^{1,2)}、プロウイルス量を低下させることは HAM の有効な治療法になると考えられてきた。そのため、同じレトロウイルスである HIV の制御に有用な抗レトロウイルス薬が、HTLV-1 プロウイルス量を低下させることで HAM の治療薬になる可能性が考えられ、主に海外において臨床研究が行われてきた。そのような背景から、本 CQ は「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」(以下、2019 年版) に取り上げられた。2019 年版作成から 6 年が経過し、新たなエビデンスが追加された可能性もあることから、これまでの抗レトロウイルス薬の有効性と安全性に関する報告を改めて評価し、HAM の治療薬としての位置づけを明確化する必要性は高いと考えられた。

2. 解説

エビデンスの要約

HAM 患者を対象とした抗レトロウイルス薬治療に関する文献を網羅的に検索し、2019 年版作成後に公開され、選択基準を満たした新規文献 1 編を抽出した。しかし、抽出された新規文献は SR 論文で、抗レトロウイルス薬投与に関して取り上げられた論文は、すべて 2019 年版の採用文献中に含まれていた。したがって、今回の改訂で追加すべき個別研究論文はなく、2019 年版の採用文献 5 編 (内訳：RCT 1 編、症例集積研究 4 編) を対象として、改めて SR を実施した。文献検索式および文献選択の流れ (PRISMA チャート) はほかの資料と合わせて日本神経学会の Web サイト上に掲載した。

SR の実施にあたって、HAM 患者における①長期の運動機能予後の改善 (年単位)、②短期の運動機能予後の改善 (月単位)、③排尿障害の改善、④重篤な副作用の発生という 4 つのアウトカムを評価した。採用された 1 編の RCT³⁾ では、介入群 (ジドブジン 300 mg とラミブジン 150 mg, 1 日 2 回) はプラセボ対照群と比較して、短期の運動機能障害の改善および排尿障害の

改善を認めなかった（いずれも $p > 0.05$ ）。最も重要視するアウトカムである長期の運動機能予後の改善に関するエビデンスは存在しなかったが、短期の改善が期待できないため、長期も期待できないことが想定される。一方で、同じ1編に記載された副作用に関する記述では、計16名中5名に貧血2名（1名を輸血を要した）、胃腸症状1名、動作緩慢と知覚異常1名、傾眠1名が生じ、ジドブジンの投与を中止している。

3. パネル会議

a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

アウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの確実性は、分析対象となった1編のランダム化比較試験においてすべてのアウトカムが害の方向へ向いていて、そのなかで最も高いエビデンスの確実性が非直接性、不精確さの問題により低（C）であったため、全体的なエビデンスの確実性としても低（C）と考えられた。この点を踏まえて、全会一致で「非常に低（D）」と判断された。

b) 利益と害のバランスはどうか

望ましい効果については、上記ランダム化比較試験1編において、プラセボ対照群と介入群の間で、短期の運動機能障害および排尿機能障害の変化量に全く差が認められなかったが、文献から効果量を推定することができないため、「分からない」という判断で全会一致となった。一方、望ましくない効果については、現在あるエビデンスに基づいて、全会一致で「中」と判断された。その後、効果のバランスについては全会一致で「比較対照がおそらく優位」という判断に決定した。

c) 患者の価値観や好みはどうか

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」登録 HAM 患者を対象とした「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」(2019 年版 第 4 章 図 4-2) によれば、HAM 診療において最も重視する点として「症状の改善」(85.1%)、「副作用が少ない」(33.7%) があげられ、本 CQ で評価した4つのアウトカムを患者が重視していることは確からしい。また、患者2名を含むガイドライン作成委員会メンバーによるアウトカムの重要性評価において、4つのアウトカムはいずれも重大なアウトカムと評価されている。これらを踏まえて、全会一致で「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断された。

d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

ジドブジン、ラミブジン、テノホビルといった抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）を HIV 感染症と同じ用量で使用した場合にかかる薬価はいずれも月額3万～4万円である。その他に検査費用、外来受診料などが発生する。しかし、指定難病や身体障害者の医療費助成を受けられる方もいるため、必要資源量は患者により「さまざま」と判断された。しかし、HAM 患者に対する抗レトロウイルス薬治療は、症状改善効果が認められないので、副作用やコスト、通院や連日服用の負担に見合うものではないことが想定される。そのため、容認性は「おそらく、いいえ」となった。実行可能性についても、抗レトロウイルス薬（逆転写酵素阻害薬）は HTLV-1 感染症に対する保険適用がなく、日常臨床の場において使用することは困難であることから、「おそらく、いいえ」と判断された。

e) 推奨のグレーディング

パネル会議では、上記の点についての話し合いが行われたあと、推奨決定に関する投票を実施した。その結果、「行わないことを推奨する（強い推奨）」15票、「行わないことを条件付きで

推奨する(弱い推奨)」3票となり、事前に決めておいた判断基準に基づいて「行わないことを推奨する(強い推奨)」に決定した。

4. 関連するほかの診療ガイドラインの記載

HAM 患者に対する抗レトロウイルス薬(逆転写酵素阻害薬)投与について記載しているガイドラインはない。

5. 治療のモニタリングと評価

HAM 患者に対して抗レトロウイルス薬(逆転写酵素阻害薬)を使用しないことを推奨するため、特になし。

6. 今後の研究課題(future research question)

HAM 患者の HTLV-1 プロウイルス量は、HTLV-1 キャリアよりも有意に高値⁴⁾で、長期機能予後とも相関^{1,2)}し、病態との関連も示唆されている。したがって、HTLV-1 プロウイルス量を低下させる薬剤の開発が求められている。HTLV-1 プロウイルス量を低下させる薬剤として考えられるもののひとつが抗レトロウイルス薬である。今後、HIV に対する薬剤で HTLV-1 にも効果が期待される抗レトロウイルス薬や、HTLV-1 特異的な抗レトロウイルス薬が開発された場合には、HAM 患者を対象とした新規薬剤の有用性や安全性が調べられることが期待される。

文献

- 1) Olindo S, Lézin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005; **237**: 53-59
- 2) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 2001; **7**: 228-234
- 3) Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 2006; **3**: 63
- 4) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; **4**: 586-593



第3章

HAM ならびに HTLV-1 陽性患者の診療における Q&A

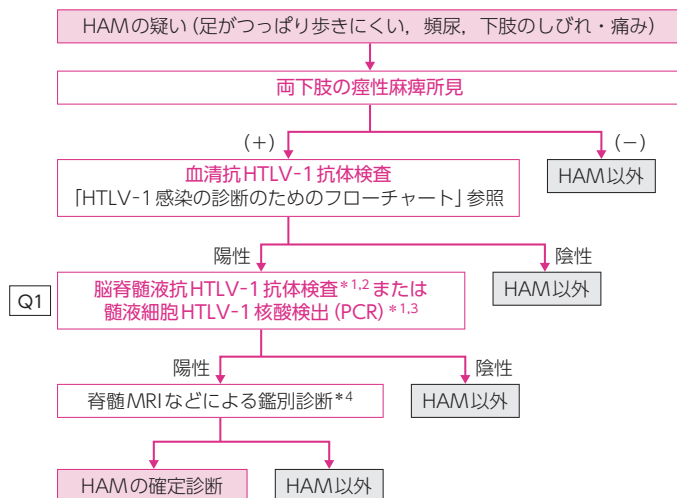
1. HAM の診療に関する Q&A

本章では、エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題について、ガイドライン作成委員会にて合意を得た内容を Q&A 形式で解説する。

1.1. HAM の診断に関する Q&A

HAM を診断するために、厚生労働省研究班の診断基準（第1章 2.3.1 [p.42] 参照）に基づいて「HAM の診断アルゴリズム」が作成された（**図 3-1**）。ここでは、この診断アルゴリズムを用いて HAM を診断するにあたり、重要なポイントとなる以下の臨床課題（Q1）について、Q&A 方式で解説する。

Q1：HAM の診断に脳脊髄液抗 HTLV-1 抗体検査は有用か



*1：保険未承認（2025年4月現在）

*2：陽性の目安を以下に示す。

CLEIA：ルミパルス/ルミパルスプレストHTLV- I / II：COI 4.7以上

CLIA：HTLV・アボット：S/CO 2.5以上

ECLIA：エクルーシス試薬Anti-HTLV I / II：COI 2.5以上

COI=カットオフインデックス，S/CO=サンプル発光強度/カットオフ値

HTLV-1キャリアであっても陽性となる場合がある点に注意

*3：HTLV-1キャリアであっても陽性となる場合がある点に注意

*4：他の脊髄疾患（遺伝性痙性対麻痺，他の脊髄炎，圧迫性脊髄障害，脊髄腫瘍，多発性硬化症，視神経脊髄炎スペクトラム障害，亜急性連合性脊髄変性症，脊髄小脳変性症，スモン，副腎脊髄ニューロパチーなど）で同様の神経症状を示す可能性があるため，脊髄MRI，遺伝学的検査などの検査を行って他の疾患を鑑別し，診断を確定することが望ましい

図 3-1 HAM の診断アルゴリズム

Q1 HAMの診断に脳脊髄液抗HTLV-1抗体検査は有用か

回答

- HAMの診断に脳脊髄液抗HTLV-1抗体検査は有用である。ただし、陽性とする基準が血液の抗HTLV-1抗体検査とは異なること、本検査結果をもって確定診断にはいたらないことに注意する。

[解説]

これまでHAMの診断に、脳脊髄液（以下、髄液）を用いた抗HTLV-1抗体検査として粒子凝集法（PA法）が採用され、診断の目安として抗体価4倍以上が用いられてきた¹⁾。しかし、キットの終売に伴い、2024年4月以降、PA法は利用できなくなった。現在、「HTLV-1感染の診断」において、血液を用いた1次検査として化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）、化学発光免疫測定法（CLIA）、電気化学発光免疫測定法（ECLIA）が定性検査として保険承認されている。近年、HAM患者とHTLV-1キャリア由来の髄液検体を用いて、これら検査法の測定値であるCOI（カットオフインデックス）やS/CO（サンプルの発光強度/カットオフ値）には定量性があり、いずれもPA法と同等かそれ以上の性能でHAMとHTLV-1キャリアを判別できることが報告された^{2,3)}。また、血清抗HTLV-1抗体検査の陽性基準であるCOI 1.0（CLEIA、ECLIA）またはS/CO 1.0（CLIA）を、そのまま髄液検査の陽性基準としてHAMの診断に用いた場合には、特異度が低くHTLV-1キャリアが多く含まれてしまうことも判明した³⁾。例として、CLIAでHAM患者69例、HTLV-1キャリア23例の髄液抗HTLV-1抗体を測定した結果を示す（図3-2）。

S/CO 1.0をカットオフとした場合、感度100%、特異度18.2%と多くのHTLV-1キャリアが陽性と判断されるが、S/CO 2.5の場合、感度100%のまま、特異度が54.5%へ上昇する。この研究

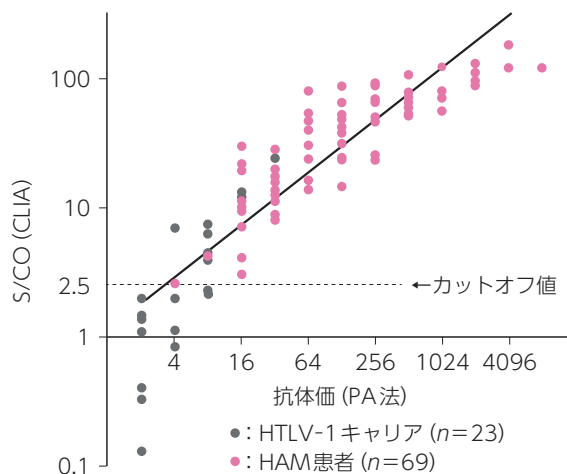


図3-2 HAM患者とHTLV-1キャリアの髄液検体を用いたPA法とCLIAの測定値の比較

により、HAMの診断アルゴリズムの注釈に示したカットオフ値は決定された。ただし、**図3-2**で示したように一部のHTLV-1キャリアはこのカットオフ値を上回り陽性と判断されるため、HAMの確定診断には、本検査結果だけでなく、臨床所見と脊髄MRIなどの検査による鑑別診断を行い、総合的に判断する必要がある。

脳脊髄液抗HTLV-1抗体検査の実施にあたって、検査の信頼性を高めかつ不要な検査の実施を減らすため、臨床所見からHAMが十分疑われ、HTLV-1感染が証明された症例に対し、本抗体検査を実施することが望ましい。2025年5月現在、本抗体検査は、厚生労働省研究班の活動(HAMねっと)として、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターにて研究目的の測定(初回のみ)を受け付けている。

[今後の研究課題]

HAMの診断の目安としていたPA法4倍に代わるCLEIA、CLIA、ECLIAそれぞれの適切なカットオフ値が決定された³⁾。一方で、HTLV-1キャリアであっても髄液抗HTLV-1抗体価が高くHAMと区別できないこともあることが判明した。したがって、今後はより高い感度と特異度を兼ね備えたHAMの診断マーカーの探索に向けて、さらなる研究が求められる。

文献

- 1) 「HTLV-1関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン2019」作成委員会(編). HTLV-1関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン—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
- 2) Kodama D, Tanaka M, Matsuzaki T, et al. Anti-Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Antibody Assays in Cerebrospinal Fluid for the Diagnosis of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Clin Microbiol* 2021; **59**: e03230-20
- 3) Sato T, Yagishita N, Araya N, et al. Diagnostic Value of Anti-HTLV-1-Antibody Quantification in Cerebrospinal Fluid for HTLV-1-Associated Myelopathy. *Viruses* 2024; **16**: 1581

1.2. HAMの診療に関するQ&A

HAMの確定診断後、どのように治療方針を決定し診療を進めるか、その流れを示した「HAMの診療アルゴリズム」(図3-3)とその解説が作成された。これをもとにHAMの診療を進めていくにあたって重要なポイントとなる以下の臨床課題(Q2~Q19)について、Q&A方式で解説する。

Q2：HAM患者にATLのスクリーニングを行うべきか

Q3：HAM患者のATL発症リスク評価にHTLV-1感染細胞のクローナリティ解析は有用か

Q4：HAM・HTLV-1陽性患者に対する免疫抑制療法はATL発症リスクに影響を与えるか

Q5：HAM患者を疾患活動性に依じて分類することは有用か

Q6：血液検査・脳脊髄液検査はHAMの疾患活動性を判断するうえで有用か

Q7：疾患活動性の高いHAM患者に対する初期治療の第一選択として、ステロイドパルス療法、ステロイド内服治療、インターフェロン α 治療のいずれの治療を行うべきか

Q8：疾患活動性が中等度のHAM患者に対する治療の第一選択として、ステロイド内服治療、インターフェロン α 治療、ステロイドパルス間欠療法のいずれの治療を行うべきか

Q9：疾患活動性が低いHAM患者にどのような治療を行うべきか

Q10：HAM患者において、どのような場合に疾患活動性を再評価するのがよいか

Q11：HAM患者に運動療法(リハビリテーション治療)を行うべきか

Q12：HAMの治療として、HAL®医療用(下肢タイプ)を用いた運動療法は有効か

Q13：HAMの治療として、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法は有効か

Q14：HAM患者の蓄尿障害の治療として、 β_3 受容体刺激薬、抗コリン薬、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法、仙骨神経刺激療法をどのように選択すべきか

Q15：HAM患者の排出障害の治療として、 α_1 受容体遮断薬、コリン作動薬、清潔間欠的自己導尿をどのように選択すべきか

Q16：HAM患者において、HAMに合併しやすい疾患のスクリーニングを行うべきか

Q17：HAM患者において、HAMに合併しやすい疾患のスクリーニングは、定期的実施するのがよいか

Q18：HAM患者は治療を継続しながら妊娠・出産は可能か

Q19：HAM患者が妊娠・出産する際、気をつけるべきことは何か

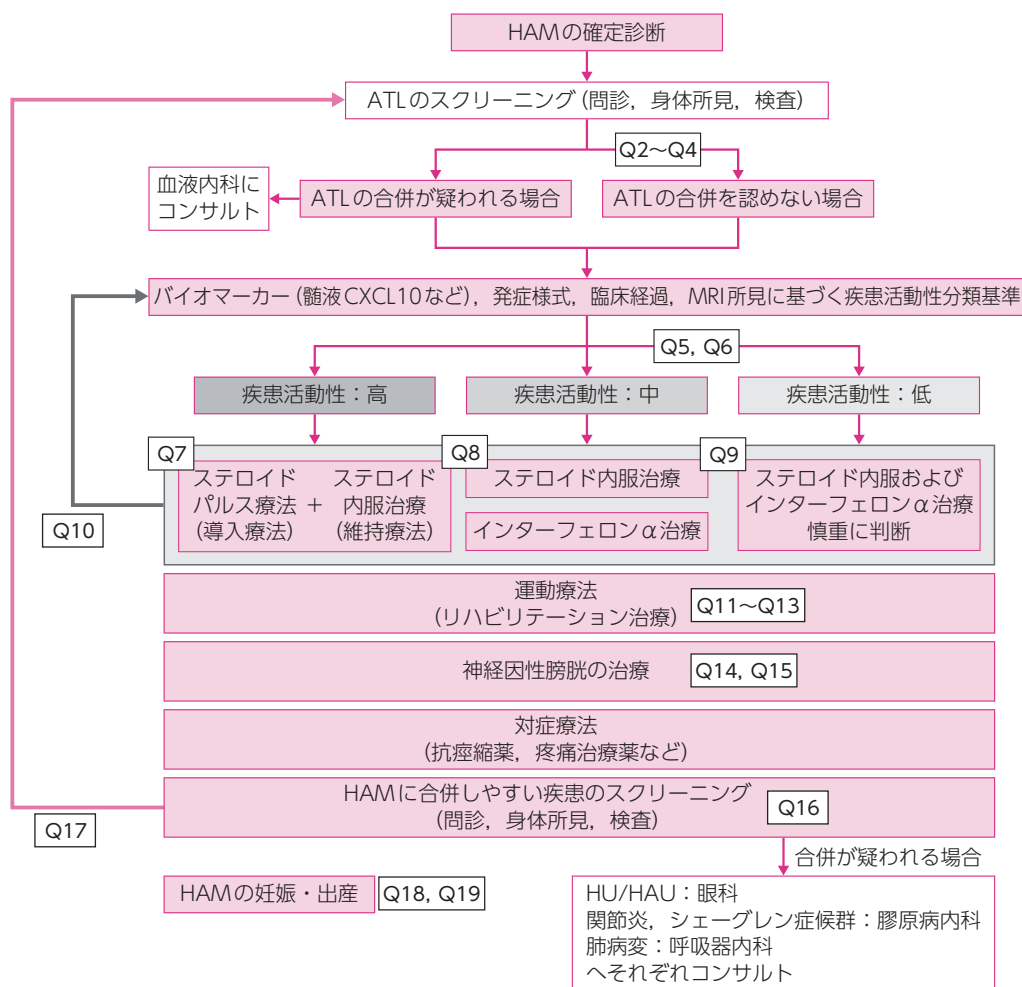


図 3-3 HAM の治療アルゴリズム

【解説】

HAM は HTLV-1 キャリア同様、生命予後にかかわる ATL の発症リスクを有するため、確定診断後、まず ATL のスクリーニング (問診、身体所見、検査) を行うことが望ましい (Q2)。実施する内容としては、リンパ節腫脹や皮膚病変などの身体所見に加えて、白血球数、異常リンパ球数、LD (LDH) などの検査がある (4-Q1)。実施可能な施設は限られるが、スクリーニングと同時に ATL の発症リスクを評価するとよい。その指標として主なものに HTLV-1 プロウイルス量、血清 sIL-2R 濃度や HTLV-1 感染細胞のクローン構成を調べるクローナリティ解析などがある (Q3)。ATL の合併が疑われる場合には、血液内科に相談することが勧められる。ATL 発症ハイリスクと考えられる場合、免疫抑制療法の実施はかなり慎重に判断する必要がある (Q4)。

次に、HAM の進行には個人差があるため、疾患活動性分類基準 (第 1 章 2.11 表 2-3 [p.59] 参照) に基づいて疾患活動性を評価し、それに応じた治療を行うことは有用である (Q5)。HAM の疾患活動性を判断するうえで、特に脳脊髄液 (髄液) 検査は有用である (Q6)。

2025年現在、疾患活動性に応じた治療とは以下のとおりである。

- 疾患活動性（高）：ステロイドパルス療法後にプレドニゾン内服維持療法を行うことが一般的である（Q7）。【第1章2.12.2 [p.61]，第2章CQ2 [p.95] 参照】
- 疾患活動性（中）：プレドニゾン内服治療が一般的であるが、インターフェロン α 治療が用いられることもある。プレドニゾンは3～10mg/日の継続投与で効果を示すことが多いが、疾患活動性には個人差があり、投与量は個別に慎重に判断する（Q8）。【第1章2.12.2 [p.61]，第2章CQ1 [p.91] 参照】
- 疾患活動性（低）：ステロイド内服治療やインターフェロン α 治療の適応に乏しく、実施は慎重に判断する（Q9）。【第1章2.12.2 [p.61] 参照】

HAM患者の疾患活動性は治療により変動するため、治療開始後、治療内容の変更後、または臨床症状増悪時に、バイオマーカーを用いて疾患活動性を再評価することは臨床上有用である（Q10）。

HAMの治療は、疾患活動性にかかわらず上記治療に加えて、運動療法（リハビリテーション治療）（Q11～Q13，第1章2.14 [p.66] 参照），神経因性膀胱の治療（Q14，Q15，第1章2.15.2 [p.70] 参照），下肢の痙縮やしびれ・疼痛に対する対症療法（第1章2.12.3 [p.62] 参照）を適宜行う。神経因性膀胱の薬物治療が無効な場合には、清潔間欠的自己導尿の導入が必要となるため、泌尿器科に相談することが望ましい。

またHAMは発症前から、あるいはその経過中に、ATLやHU/HAU、関節リウマチ・関節炎、シェーグレン症候群、肺病変などHAMに合併しやすい疾患を発症することがある。そのため、これらの疾患に対するスクリーニング（問診、身体所見、検査）を定期的に行うことが望ましい（Q16，Q17）。特にATLのスクリーニングは、たとえば年1回、発症リスクの高い症例では数ヵ月おきに実施することで早期発見・早期治療に結びつく可能性がある（Q17）。その他として、HAMの妊娠・出産についてはQ18，Q19を参照されたい。

Q2 HAM 患者に ATL のスクリーニングを行うべきか

回答

- HAM 患者の診療においては、ATL のスクリーニングを行うことが望ましい。ATL を疑う臨床所見（検査所見，症状，身体所見）がないかを確認し，疑いがある場合は血液内科に相談することが勧められる。

[解説]

HAM 患者において ATL の合併は生命予後を左右する重要な合併症である¹⁾。そのため、HAM の治療アルゴリズム（図 3-3 [p.112] 参照）に示されているように、HAM の診療では ATL 発症の可能性を念頭に置いて、定期的なスクリーニング（問診，身体所見，検査）を実施することが望ましい。スクリーニングの内容については、第3章 4-Q1「HTLV-1 感染者において、ATL のスクリーニングはどのような項目を行うべきか」を参照されたい。簡潔にまとめると、ATL を疑う所見としては、以下の検査・身体所見があげられる。

- 末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多（4,000/mm³ 以上）または異常リンパ球数の増加
- 血清 LD (LDH) 濃度の増加（正常上限値 1.5 倍以上）
- 高カルシウム血症
- 持続する発疹やリンパ節腫脹

これらの所見が認められ ATL の疑いがある場合は、治療開始前に血液内科に紹介することが重要である。なお、異常リンパ球は機械式の血液像検査では検出できない場合があるため、目視（鏡検）による血液像検査を実施することが望ましい。

また近年、ATL の発症リスクを評価することが、ATL の早期診断や早期治療介入を可能にするため、有益と考えられるようになってきた²⁾。最も広く知られている指標は末梢血の HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) であり、4% 以上の場合、ATL 発症のハイリスク群と報告されている³⁾。ただし、PVL 4% 以上は HTLV-1 感染者コホートである JSPFAD (Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development) の約 4 分の 1 の症例が該当するため、リスクを絞り込むためには HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析が有用である。感染細胞のクローナリティ解析の詳細については次項 (Q3) に譲る。

[今後の研究課題]

ATL の診断において、末梢血スミアでの異常リンパ球の存在は重要である。しかし、異常リンパ球が ATL 細胞かどうかの判断が難しい場合があり、より精度の高い ATL スクリーニング検査方法の開発が望まれる。また、ATL の発症リスク評価において PVL や HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析は有用であるが、それによって同定される ATL 発症ハイリスク群に対する発症予防薬の開発研究の推進は重要であり、HAM 患者の生命予後改善に結びつくことが期待される。

文献

- 1) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, 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 2020; **117**: 11685-11691
- 2) 日本HTLV-1学会(編). HTLV-1キャリア診療ガイドライン2024
https://square.umin.ac.jp/htlv/data/HTLV-1_guidelines2024.pdf [最終閲覧日: 2025年4月3日]
- 3) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. Blood 2010; **116**: 1211-1219

Q3 HAM 患者の ATL 発症リスク評価に HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析は有用か

回答

- HAM 患者の ATL 発症リスク評価には、HTLV-1 プロウイルス量とともに、HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析が有用で、より正確な ATL 発症リスク評価を可能にする有益な情報を提供する。

[解説]

HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析とは、感染細胞が単一のクローンから構成されているか（モノクローナル）、それとも多数の異なるクローンから構成されているか（ポリクローナル）を解析するものである。この解析は、HTLV-1 プロウイルス量 4%以上など ATL 発症リスクの高い HAM 患者の ATL の診断補助やより正確な発症リスクの評価に有用である。

HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析手法としては、古くからサザンプロット法がある。この手法は現在も ATL の診断補助に使用されていて、造血器腫瘍診療ガイドライン第 3.1 版（2024 年版）においても「測定可能な施設では、サザンプロット法により、HTLV-1 provirus の ATL 細胞への組み込みを確認する」と記載されている¹⁾。また、クローナリティ解析に Inverse PCR 法も使用されているが²⁾、これらの方法は定性的な測定法で、検出感度があまり高くなく ATL 発症リスクの評価には適していない。近年、感染細胞のクローナリティ解析に次世代シーケンサー（NGS）を利用した方法（NGS clonality analysis）が複数報告されている³⁻⁷⁾。なかでも RAISING-NGS 法は高感度で、サザンプロット法と同じく検査会社で解析可能となっている（ただし、いずれも保険未承認）。RAISING 法には、サンガー法を用いた RAISING-サンガー法も存在し、この方法を用いると 0 から 1 の範囲でクローナリティを定量化できる。クローナリティ値（Cv）が 1 に近いほどモノクローナルであることを示し、この性質を利用して ATL 発症リスクを評価することが可能である。HTLV-1 感染者の追跡コホート（JSPFAD）における ATL 発症者と非発症者との比較研究から、Cv 0.5 以上である場合に ATL 発症リスクが高いことが示された⁷⁾。この Cv 0.5 以上は、RAISING-NGS 法における第 1 クローンの占める割合が 40% 以上に相当する。このように、HTLV-1 感染細胞がクローナルな増殖を示している HTLV-1 感染者（HAM 患者を含む）では ATL 発症リスクが高いことが複数の研究で証明されている³⁻⁷⁾。2025 年 4 月現在、HTLV-1 プロウイルス量定量と HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析は保険未承認であるため、測定には HAM ねっとの共同研究機関（<https://htlv1.jp/hamnet/>）となり研究として実施するか、自費で臨床検査会社へ依頼する必要がある。

[今後の研究課題]

HAM・HTLV-1 陽性患者のうち、ATL 発症リスクの高い症例（たとえば Cv 0.5 以上）に対する免疫抑制療法（ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤、JAK 阻害薬など）が ATL の発症リスクを上昇させるか否かについて、大規模な症例対照研究や長期的な前向きコホート研究によって検証される必要がある。

文献

- 1) 日本血液学会(編). 造血器腫瘍診療ガイドライン第3.1版(2024年版)
http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/2_9.html#soron [最終閲覧日: 2025年4月3日]
- 2) Ohshima K, Mukai Y, Shiraki H, et al. Clonal integration and expression of human T-cell lymphotropic virus type I in carriers detected by polymerase chain reaction and inverse PCR. *Am J Hematol* 1997; **54**: 306-312
- 3) Gillet NA, Malani N, Melamed A, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood* 2011; **117**: 3113-3122
- 4) Firouzi S, López Y, Suzuki Y, et al. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. *Genome Med* 2014; **6**: 46
- 5) Rosewick N, Hahaut V, Durkin K, et al. An Improved Sequencing-Based Bioinformatics Pipeline to Track the Distribution and Clonal Architecture of Proviral Integration Sites. *Front Microbiol* 2020; **11**: 587306
- 6) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, 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* 2020; **117**: 11685-11691
- 7) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol* 2022; **5**: 535

Q4 HAM・HTLV-1陽性患者に対する免疫抑制療法はATL発症リスクに影響を与えるか

回答

- 現時点でHAM・HTLV-1陽性患者に対する免疫抑制療法がATLの発症リスクを上げる明確なエビデンスはないが、ATL発症ハイリスク症例に対する免疫抑制療法の実施はかなり慎重に判断する必要がある。

[解説]

HAM・HTLV-1陽性患者は、合併する免疫性疾患（関節リウマチ・関節炎、シェーグレン症候群、筋炎など）に対して、免疫抑制療法（免疫抑制薬、生物学的製剤、JAK阻害薬など）を必要とする場合がある。こうした免疫抑制療法は宿主免疫を低下させると考えられるが、ATLの発症リスクを上昇させるかどうかについては明確なエビデンスがなく、現時点で一定の見解は得られていない。しかし、これまでにHTLV-1陽性関節リウマチ患者がメトトレキサートや抗IL-6受容体抗体などの治療中にATLを発症したとする症例報告^{1,2)}や、慢性型ATLを発症したHTLV-1陽性関節リウマチ患者で、免疫抑制療法の中止に伴い寛解にいたった症例報告³⁾などが存在する。

元来、HTLV-1感染細胞のクローン増殖を認めたHAM・HTLV-1陽性患者はATLの発症リスクが高いことが知られている⁴⁾。したがって、ATL発症ハイリスク症例が免疫抑制療法を契機にATLを発症する可能性は否定できない。そのため、ATL発症リスクが高いと考えられるHAM・HTLV-1陽性患者に対する免疫抑制療法の実施は、かなり慎重に判断する必要がある。

[今後の研究課題]

HAM・HTLV-1陽性患者のうち、ATL発症リスクの高い症例（たとえばCv 0.5以上）に対する免疫抑制療法がATLの発症リスクを上昇させるか否か、上昇させる場合は、その薬剤の種類と用量用法について、大規模な症例対照研究や長期的な前向きコホート研究によって検証される必要がある。

文献

- 1) Takajo I, Umekita K, Ikei Y, et al. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma as a Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder in a Patient with Rheumatoid Arthritis. Intern Med 2018; 57: 2071-2075
- 2) Nakamura H, Ueki Y, Saito S, et al. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Intern Med 2013; 52: 1983-1986
- 3) Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, et al. Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report. Modern Rheumatology Case Report. 2017
<https://doi.org/10.1080/24725625.2017.1372060> [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 4) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. Commun Biol 2022; 5: 535

Q5 HAM 患者を疾患活動性に応じて分類することは有用か

回答

- HAM は症状の進行度の個人差が大きいため、疾患活動性を分類し、それに応じた治療を行うことは有用である。

[解説]

HAM の経過は、一般に緩徐進行性といわれてきたが、実は個人差が大きいという特徴があり、急速に進行する症例や経過の遅い症例が存在することが国内外から報告された¹⁻⁴⁾。その後、HAM 患者レジストリ (HAM ネット) によって収集された、発症から治療開始までの経過に関する後ろ向きデータの統計学的解析から、HAM は大きく 3 つの疾患活動性から構成され、発症早期の経過が緩徐に進行する緩徐進行例、発症後急速に進行し 2 年以内に OMDs 5 (片手杖レベル) 以上になる急速進行例、運動障害が軽度のまま進行しにくい進行停滞例に大別されることが判明した⁵⁾。重要なことに、これら発症早期の疾患活動性は長期予後と相関する。さらにこの報告では、これら 3 群の患者を分別するバイオマーカーとして、髄液 CXCL10 濃度およびネオプテリン濃度の有効性が示された⁵⁾。HAM は、特に急速進行例のような疾患活動性が高く症状の進行が速い症例では治療の window of opportunity (好機) が存在し、不可逆的な神経障害を防ぐためには、できるだけ発症早期に疾患活動性を把握して治療する必要があると考えられている。一方、疾患活動性の低い患者 (進行停滞例) は、脊髄での炎症の程度が低いので、抗炎症作用としてのステロイドなどの治療適応は乏しいと考えられている。このように患者の状態に応じて層別化治療を実施することは重要である。また、ステロイド治療は髄液 CXCL10 濃度を低下させ、疾患活動性を抑えるが、それでもなお高値を示す疾患活動性の高い HAM 患者はその後の予後も悪いことも判明した⁶⁾。以上より、HAM 患者では診断時だけでなくステロイドなどの治療中であっても、適宜、疾患活動性を評価することは重要と考えられる。なお、HAM は慢性疾患であるため、長期にわたる治療継続が必要である。そのため、治療の効果と副作用を十分考慮し、適切な強度で治療を行う必要がある。本診療ガイドラインでは、バイオマーカー、発症様式、臨床経過、MRI 画像所見を指標とした疾患活動性分類基準を策定しており、ぜひ参照されたい (第 1 章 2.11 [p.59] 参照)。

[今後の研究課題]

上述したように、HAM 患者の疾患活動性の把握には髄液 CXCL10 濃度など髄液マーカーが非常に有用であるが、測定には髄液検査が必須となる。髄液検査は比較的侵襲性の高い検査であり、髄液の CXCL10 やネオプテリンに匹敵する性能を有し、血液検査など、より侵襲性の低い検査で測定可能なマーカーの開発が望まれる。

文献

- 1) Olindo S, Cabre P, Lézin A, et al. Natural history of human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: A 14-year follow-up study. Arch Neurol 2006; 63: 1560-1566
- 2) Martin F, Fedina A, Youshya S, 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 2010; 81: 1336-1340

- 3) Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, et al. Clinical characteristics of patients in Peru with Human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 939-944
- 4) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-1-associated myelopathy: Analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; **1**: 50-61
- 5) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* 2018; **9**: 1651
- 6) Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, et al. Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 321-323

Q6 血液検査・脳脊髄液検査は HAM の疾患活動性を判断するうえで有用か

回答

●HAM の疾患活動性を判断するうえで、特に脳脊髄液（髄液）検査は有用である。

[解説]

HAM は疾患活動性の違いが予後に反映されることから¹⁾、できるだけ早期に疾患活動性を把握し治療方針を決定することが求められる。しかし、HAM の進行度を症状で把握することは長期間を要する場合もあるため、進行度や予後と相関するバイオマーカーにて判断することが必要となる。これまで複数のバイオマーカー候補について進行度との相関に関する後ろ向きデータを用いた研究が実施されており、特に髄液中の CXCL10、ネオプテリン濃度が進行度と相関が高く、また感度も優れており、HAM の疾患活動性の把握に有用であることが示されている^{1,2)}。現在、髄液バイオマーカー、発症様式、臨床経過、MRI 画像所見を指標とした疾患活動性分類基準を策定しおり、ぜひ参照されたい（第 1 章 2.11 [p.59] 参照）。また、末梢血の HTLV-1 プロウイルス量については、長期予後と相関するとの報告があり HAM の予後を予測する因子として重要と考えられるが³⁾、進行度との相関性は傾向が認められるものの髄液マーカーほど強くはなかった^{1,2)}。なお髄液 CXCL10、HTLV-1 プロウイルス量定量（末梢血および髄液）の検査は保険未承認であるが、厚生労働省研究班の活動として、聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センターにて研究目的の受託測定を受け付けている（第 1 章 2.22.2 [p.84] 参照）。この点に関して、2024 年 7 月に CXCL10 ELISA キットが HAM の疾患活動性分類の補助を目的とする体外診断用医薬品製造販売承認を取得している⁴⁾。近い将来、髄液 CXCL10 測定が保険適用となることが期待される。

[今後の研究課題]

現在、疾患活動性を評価するバイオマーカーとして有用な髄液中の CXCL10 やネオプテリン濃度の測定には髄液検査が必須となるが、髄液検査は比較的侵襲性の高い検査であり、髄液の CXCL10 やネオプテリンに匹敵する性能を有し、血液検査など、より侵襲性の低い検査で測定可能なマーカーの開発が望まれる。

文献

- 1) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* 2018; 9: 1651
- 2) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2479
- 3) Olindo S, Lézin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005; 237: 53-59
- 4) CXCL10 ELISA「コスミック」：HAM の疾患活動性分類の補助を目的とする体外診断用医薬品製造販売承認取得に関するお知らせ
<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000023.000012359.html> [最終閲覧日：2025 年 4 月 3 日]

Q7 疾患活動性の高いHAM患者に対する初期治療の第一選択として、ステロイドパルス療法、ステロイド内服治療、インターフェロンα治療のいずれの治療を行うべきか

回答

- 疾患活動性の高いHAM患者に対しては、発症早期にステロイドパルス療法（保険未承認）を行うことが望ましい。（第2章CQ2 [p.95] 参照）

【解説】

疾患活動性の高い患者は、納の運動障害重症度（OMDS）が数週間から数ヶ月単位で悪化し臨床症状の進行が明らかに早い。このような症例は髄液検査でネオプテリン濃度、CXCL10濃度が極めて高く、また細胞数や蛋白濃度が高いことも多く、髄液の炎症レベルが高いと考えられる。さらに発症早期に治療の window of opportunity（好機）が存在すると考えられ、改善が見込める時期を逃さず強い抗炎症療法を行う必要があるため、導入治療はステロイドパルス療法（通常メチルプレドニゾロン 500～1,000 mg を 3 日間連日点滴静注する）が勧められる。疾患活動性の高い患者に対してステロイド内服治療のみであっても抗炎症作用によりある程度の有効性が期待される。しかしながら疾患活動性の高い患者の髄液炎症レベルは極めて高いことが多く、治療の window of opportunity を考慮すると、導入治療はステロイドパルス療法のほうが好ましいと考えられている。このコンセプトを支持する報告としては、少数例であるが、急速進行例においてステロイド内服のみよりも、ステロイドパルス療法を追加した群で運動機能がより改善したとするランダム化比較試験がある¹⁾。また、疾患活動性の高い患者の一部にステロイドパルス療法の有効性を示したケースシリーズ研究もある²⁾。疾患活動性の高い患者に対するインターフェロンα治療の有効性について検討した報告はないが、炎症レベルの高いHAMに使用し悪化したケースが報告されており³⁾、作用機序から考えても優先度は低いと考えられる。

また疾患活動性の高い患者に対してステロイドパルス療法による導入治療後は、ステロイド内服維持療法を継続するのが一般的である。通常、ステロイド治療を中止すると炎症が悪化し、症状も悪化することが多いので十分に観察しながら維持量を決定することが必要である。

なお興味深いことに、疾患活動性の高い患者は末梢血のHTLV-1プロウイルス量も高い値を示す患者が多い傾向にあるが⁴⁾、メチルプレドニゾロンによるパルス療法を含むステロイド治療によって、HTLV-1プロウイルス量が低下する場合がある。

【今後の研究課題】

「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2019」作成時点において、疾患活動性の高いHAM患者に対するステロイドパルス療法の有効性に関する前向き介入試験によるエビデンスの創出が望まれていた。この点については、今回、上述したようにランダム化比較試験¹⁾のエビデンスが追加された。今後は、ステロイドパルス療法後のプレドニゾロン内服維持療法の必要性や至適用量に関するエビデンスの創出が望まれるが、それ以上にプレドニゾロン内服を補完・代替する治療法の開発が求められている。

文献

- 1) Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). *Viruses* 2022; **14**: 136
- 2) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; **2**: 345-355
- 3) Yamasaki K, Kira J, Koyanagi Y, et al. Long-term, high dose interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. *J Neurol Sci* 1997; **147**: 135-144
- 4) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/ Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* 2018; **9**: 1651

Q8 疾患活動性が中等度のHAM患者に対する治療の第一選択として、ステロイド内服治療、インターフェロン α 治療、ステロイドパルス間欠療法のいずれの治療を行うべきか

回答

- 疾患活動性が中等度のHAM患者に対しては、脊髄の炎症レベルの評価を行い、その程度に応じて、ステロイド内服維持療法（保険未承認）を行うことが望ましい。

（第2章CQ1 [p.91] 参照）

[解説]

HAM患者における治療の最終目標は長期機能予後の改善と考えられている。疾患活動性が中程度で症状が緩徐に進行する症例（緩徐進行例）は、一般的に納の運動障害重症度のレベルが1段階悪化するのに数年を要するので、治療薬の有効性を評価するためには、数年間以上の観察データに基づくことが理想である。ステロイド内服治療、インターフェロン α 治療、ステロイドパルス間欠療法のうち、長期機能予後の改善効果が比較対照群と比較して示されているのはステロイド内服治療のみであり¹⁾、その意味で、ステロイド内服維持療法の実施は好ましいと考えられる。通常、緩徐進行例に対してプレドニゾロン3~10mg/日の投与が継続される。ステロイドの長期内服維持量に関しては、症状や髄液所見の改善した状態が維持されることを目標として決定することが重要である。ただし、常に副作用を念頭に置き、症状や髄液所見を参考にできるだけ減量の可能性を検討することが望ましい。一方、緩徐進行例に対するインターフェロン α 治療は短期的な有効性が示されており²⁾、保険承認されている。300万単位を28日間連日投与し、その後週2回の間欠投与が行われるのが一般的であるが、治療の継続が困難な例が多く、長期投与による効果を確認したエビデンスは今のところない。

これまで疾患活動性が中等度のHAM患者に対するステロイド内服治療とインターフェロン α 治療の優越性に関する比較試験は存在しない。しかし、HAM患者レジストリを用いたリアルワールドデータからは、登録HAM患者の約半数がステロイド治療を受け、継続率が90%超であるのに対し、インターフェロン α 治療を受けているのは約3%であり、その継続率も低いという報告がある³⁾。この点からもインターフェロン α 治療よりもステロイド内服維持療法の実施が好ましい可能性がある。

HAMに対するステロイドパルス間欠療法の有効性を示したケースシリーズ研究もあるが、効果は一過性と報告されており⁴⁾、長期投与による効果を確認したエビデンスは今のところない。

なお、疾患活動性が中等度の緩徐進行例のHAM患者は基本的に髄液炎症所見を認めるため、中には急速進行例と匹敵するほど髄液炎症レベルが高い患者も存在し、特にそのような症例に対してステロイドパルス療法による導入療法の有用性は高い可能性がある。

[今後の研究課題]

HAMはステロイド内服治療やインターフェロン α 治療を継続しても症状が進行する症例が多く、真に有効な画期的新薬の開発研究の推進が望まれる。

文献

- 1) Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, et al. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of Human T-Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2017; **14**: 1084-1094
- 2) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multi-center, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996; **46**: 1016-1021
- 3) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 227
- 4) Croda M, de Oliveria A, Vergara M, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci* 2008; **269**: 133-137

Q9 疾患活動性が低いHAM患者にどのような治療を行うべきか

回答

- 疾患活動性が低いHAM患者は、ステロイド治療やインターフェロン α 治療の適応に乏しく実施は慎重に判断する。運動療法や対症療法を行うことが望ましい。

[解説]

発症後長期にわたり症状がそれほど進行しない患者（進行停滞例）や、またある程度の障害レベルに到達したのち、数年間以上ほとんど症状が進行しない症例がある。このような症例では髄液検査において、細胞数は正常範囲内、CXCL10濃度、ネオプテリン濃度も低値あるいは正常範囲内であることも多く、ステロイド治療やインターフェロン α 治療の適応は乏しいと考えられる。しかしながら、下肢の痙性や筋力低下に対する運動療法や、感覚障害、膀胱直腸障害などに対する対症療法はADLおよびQOLを維持するためには非常に重要であり^{1,2)}、必要に応じて他科と連携しながらきめ細やかな対応を行うことが望ましい。

[今後の研究課題]

HAMに対する対症療法の有効性に関するエビデンスは乏しく、今後のエビデンスの創出が期待される。

文献

- 1) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, et al Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; **11**: O65-O7
- 2) Klautau AV, da Silva Pinto D, Santana BB, et al. Pilates exercise improves the clinical and immunological profiles of patients with human T-cell lymphotropic virus 1 associated myelopathy: A pilot study. *J Bodyw Mov Ther* 2020; **24**: 1-8

Q10 HAM患者において、どのような場合に疾患活動性を再評価するのがよいか

回答

- HAM患者の疾患活動性は、ステロイド内服などの治療により変動することが知られている。そのため、治療開始後または治療内容の変更後に、バイオマーカーを用いて疾患活動性を再評価することは、治療効果判定や予後予測を行ううえで有用である。さらに、臨床症状が増悪した際、原因が脊髄の炎症悪化によるものかを判断する場合にも、バイオマーカーによる評価は重要な役割を果たす。

[解説]

HAM患者において、疾患活動性を把握することの意義は、治療方針を決定するだけではない。長期の機能予後を悪化させないためには、疾患活動性を低い状態に保つことが重要であるため、適宜、疾患活動性が悪化していないことを確認することが望ましい。この点で、髄液CXCL10や髄液ネオプテリンといったバイオマーカーを用いて疾患活動性を評価することは有用である。これらのマーカーは、ステロイドパルス療法やステロイド内服治療により低下し、その低下が機能予後を反映すること、また低下が維持されている間、症状の悪化が抑制されていたとの報告がある^{1,2)}。したがって、治療開始後または治療内容の変更後に、バイオマーカーを用いて疾患活動性を再評価することは、治療効果を判定し、機能予後を予測するうえで有用である。バイオマーカー測定 of 適切なタイミングに関するエビデンスはないが、腰椎穿刺の侵襲性を考えると治療開始後または治療内容の変更後、数ヶ月経過し、ある程度状態が安定した時点で測定するのがよいと考えられる。

さらに、歩行能力が低下するなど臨床症状が増悪した際、その原因がHAMによる脊髄の炎症悪化によるものかどうかを判断する場合にも、バイオマーカーによる疾患活動性の評価は重要な役割を果たす。

[今後の研究課題]

現在、疾患活動性を反映するバイオマーカーとしてCXCL10やネオプテリンがあるが、いずれも髄液中の濃度を測定するため、侵襲性のある腰椎穿刺が必要である。この点で、今後は疾患活動性を反映する血液由来のバイオマーカーの発見が求められている。

文献

- 1) Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, et al. Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 321-323
- 2) Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, et al. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Front Microbiol* 2019; **10**: 2110

Q11 HAM患者に運動療法（リハビリテーション治療）を行うべきか

回答

- HAM患者に運動療法（リハビリテーション治療）は有用であり、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。

[解説]

HAMは両下肢痙性麻痺を主徴としており、OMDS 1～2のうちから運動療法を実施し、こわばりを軽減することが望ましい。運動療法の方法はいくつかあるが、在宅で行えるトレーニングが継続可能であり、週3～5回の実施が効果的である¹⁾。運動を継続させるためには、歩数などの運動記録をつけることもよい。

OMDS 0～4（平地は杖がなくとも自立できる）

痙性の影響を受ける下腿三頭筋（アキレス腱）やハムストリングスのストレッチング、そして抗重力筋（大臀筋、大腿四頭筋、下腿三頭筋）の筋力トレーニング、および歩行が望ましい。ストレッチングはゆっくり伸張することを心がけ、痛みが増強しない範囲で10～30秒止める。これを3セット/日実施する²⁾。筋力トレーニングは、軽度スクワット（膝関節を60°屈曲程度）や、つま先立ち（下腿三頭筋）の実施が望ましく、5秒止める運動を20回/日繰り返す。ただし、立位が不安定な場合には壁などを利用し、転倒に留意しながら実施するべきである。また、排尿・排便機能を改善するために骨盤底筋トレーニングの実施も推奨される³⁾。その他、歩行の励行も重要である。身体運動機能の低下は、疾病そのものの進行もあるが、不活動に伴う廃用（disuse）の因子も高いと思われる。身体活動量を保つためには、歩行が一般的であり、歩数計を用いた歩数が目標設定に役立つ。具体的には歩数計を装着し1日あたり6,000歩程度を目指す⁴⁾。到達できれば賞賛し、1週間ごとに500歩/日ずつ増加する。歩行が不安定な場合には、歩行補助具で代償する。

OMDS 5～8（両手の支えがあれば、立位保持が可能）

立位バランス能力の低下もあることから、両手支持でのトレーニングを前提とする。ストレッチングと筋力トレーニングに関しては、上記OMDS 0～4の方法に準じて実施できるが、転倒リスクが高いことから安全面には、より配慮が必要となる。

骨盤底筋トレーニングは、仰臥位から肩幅に膝を立てて行うブリッジ（ヒップリフト）が実施できる。排尿を途中で止める感覚で骨盤底筋を締める。肛門を締めるように5秒間収縮し、ゆっくりと緩める。10回を1セットとし、これを3セット/日繰り返す。

OMDS 9～11（自力での坐位は可能）

背もたれ肘掛け付きの椅子を用いて、トレーニングを実施することが望ましい。移乗動作能力を保つことが目標となる。坐位での膝伸展運動や、つかまっでの立ち上がり練習が適応となる。体幹トレーニングとして、椅子坐位にて体幹を前後にゆっくり動かし、背もたれから離すこともトレーニングになる。骨盤底筋トレーニングは椅子坐位でも実施できる。椅子に深く腰

掛け、肛門を締めるように骨盤底筋を意識し、息を吐きながらゆっくりと収縮する運動を繰り返す。

OMDS 12~13 (自力での寝返りが不可能)

自力での運動は困難であり、他動でのストレッチングや、マッサージが適応となる。下腿三頭筋やハムストリングスだけでなく、股関節内転筋群も筋緊張が亢進している。足関節背屈ストレッチングやSLR(膝伸展位での一側下肢挙上)、股関節外転ストレッチングを愛護的に実施することが望ましい。

[今後の研究課題]

HAMの運動障害重症度別の運動療法に関するエビデンスは乏しく、今後のエビデンスの創出が期待される。

文献

- 1) Macedo MC, Mota RS, Patricio NA, et al. Pain and Quality of Life in Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1-Associated Myelopathy or Tropical Spastic Paraparesis After Home-Based Exercise Protocol: A Randomized Clinical Trial. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019; **52**: e20180270
- 2) 日本体力医学会体力科学編集委員会(監訳). 健康関連体力テストおよびその解釈. 運動処方指針—運動負荷試験と運動プログラム, 原書第8版 (ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 8th Ed), 南江堂, 2011: p.57-108
- 3) Andrade RC, Neto JA, Andrade L, et al. Effects of Physiotherapy in the Treatment of Neurogenic Bladder in Patients Infected With Human T-Lymphotropic Virus 1. *Urology* 2016; **89**: 33-38
- 4) Izawa KP, Watanabe S, Oka K, et al. Relation between physical activity and exercise capacity of ≥ 5 metabolic equivalents in middle- and older-aged patients with chronic heart failure. *Disabil Rehabil* 2012; **34**: 2018-2024

Q12 HAMの治療として、HAL[®]医療用（下肢タイプ）を用いた運動療法は有効か

回答

- HAL[®]医療用（下肢タイプ）を用いた運動療法の有効性は、ランダム化比較試験により実証されている。具体的には、2分間歩行テストの有意な改善が観察された。本治療法はHAMに対して保険適用が認められている。

【解説】

HAL[®]医療用（下肢タイプ）については、有効性と安全性の検証を目的として、運動単位に病変のある進行性の神経筋8疾患（①脊髄性筋萎縮症，②筋萎縮性側索硬化症，③球脊髄性筋萎縮症，④シャルコー・マリー・トゥース病，⑤筋ジストロフィー，⑥遠位型ミオパチー，⑦先天性ミオパチー，⑧封入体筋炎）の歩行障害を対象とする多施設共同比較対照クロスオーバー試験が、医師主導治験（NCY-3001）として厚生労働省の難治性疾患実用化研究事業の支援で行われた。ホイスト歩行運動療法を比較対照，2分間歩行テスト（2MWT）を主要評価項目とし，2MWTの有意な改善効果（対照治療と比べ約10%の上乗せ改善効果）と安全性が実証され¹⁻³⁾，2015年に医療機器承認され，2016年から保険適用された。米国FDAも2020年に上記を承認した。

さらに，HAMなどの痙性対麻痺による歩行障害に対しても，多施設共同無作為化比較対照並行群間試験（NCY-2001）が医師主導治験としてAMED難治性疾患実用化研究事業の支援で行われ，有効性と安全性が検証された^{2,3)}。これらの結果を受け，2022年にHAMと遺伝性痙性対麻痺が適応追加され，2023年に保険適用された。米国FDAは2024年HAM，遺伝性痙性対麻痺，脳性麻痺に対して適応拡大を行っている。

NCY-2001では，発症してから2年以上経過し，杖，歩行器などを使わず10mを安全に自立歩行できない患者で，つかまるか，歩行器または移動型ホイストで，10m以上歩行が可能な患者（OMDSはおおよそ5~6相当）が，HAL[®]群とホイスト群（対照群）に1:1に割り付けられ，9回の歩行運動療法での2MWTの変化量が共分散分析法により統計比較された。最大解析集団（ $n=41$ ）はHAM層（ $n=31$ ）と遺伝性痙性対麻痺などのその他層（ $n=10$ ）だった。HAL[®]群は，対照群に比して，全体集団で最小2乗平均値14.6mの有意な改善効果が得られた（ $p<0.0001$ ）。HAM層ではHAL[®]群に19.5mの有意な改善効果が認められた（ $p<0.0001$ ）。安全性評価集団（ $n=33$ ）での主な副作用は接触性皮膚炎（15.2%）と筋肉痛（9.1%）が認められたが速やかに改善した^{2,3)}。副次評価項目のOMDSおよびBarthel indexにおいてもHAL[®]群は有意な改善効果を示した。

現在，日本国内の導入施設は70施設（2024年12月時点）以上とされている。HAMを含む上記の10疾患に対して，J118-4歩行運動処置（ロボットスーツによるもの）が医療保険で実施されている。長期の有効性を含めリアルワールドでの臨床効果については重要であり⁴⁾，厚生労働省難治性疾患政策研究事業の三班により収集・分析が継続されている（jRCT1092220433）。

[今後の研究課題]

上記の多施設共同観察研究・実態調査 (jRCT1092220433) により、今後、継続使用において有効性を最大化する HAL[®]の最適な使用頻度などの長期の標準的使用法が明らかにされることが望まれる。

文献

- 1) Nakajima T, Sankai Y, Takata S, et al. Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001). *Orphanet J Rare Dis* 2021; **16**: 304
- 2) HAL 医療用下肢タイプ添付文書
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/331437_22700BZX00366000_A_03_03
[最終閲覧日：2025年4月5日]
- 3) HAL 医療用下肢タイプ最適使用ガイド、改訂第3版
https://www.cyberdyne.jp/products/pdf/HT010911A-U01_R3.pdf [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 4) Nakajima T. Chapter 11, Innovative technology, clinical trials and the subjective evaluation of patients: the cyborg- type robot HAL and the treatment of functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases in Japan. In: Brucksch S, Sasaki K, editors. *Humans & Machines in Medical Contexts - Case Studies from Japan*. UK: Palgrave Macmillan, 2021

Q13 HAMの治療として、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法は有効か

回答

- 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法は、HAM患者の下肢痙縮および歩行障害の改善に有効であることが期待されている。

[解説]

反復経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation : rTMS)は、脳局所の神経活動性を変化させる新たなニューロモジュレーション治療である。本邦においてはうつ病に対してのみ保険適用が認められているが、脳血管障害による麻痺やパーキンソン病の運動障害、失語症など、様々な中枢神経症状に対する有効性が認められている¹⁾。

HAMの痙性対麻痺に対するrTMSの適用報告は現在まで2件のみである。いずれも賦活性の高頻度rTMSを下肢運動野に適用したものであり、痙縮の評価であるmodified Ashworth scale(MAS)の改善²⁾、歩行速度と歩幅の改善³⁾が報告されている。HAMに対する適用研究はわずかであるものの、脊髄損傷に対して同様の賦活性rTMSが下肢痙縮⁴⁾や歩行速度・下肢機能⁵⁾の改善に有効であることがメタアナリシスで示されており、特に不全損傷に対する有効性は高いことがわかっている。また、賦活性rTMSにはapoptosis⁶⁾、pyroptosis⁷⁾を阻害する抗炎症作用があることが報告されている。そのため、脊髄側索に炎症性に変性・萎縮をきたすHAMに対しても有益であることが期待される。

[今後の研究課題]

HAMに対するリハビリテーション治療の研究報告が極めて少ない現状において、むしろrTMSの適用研究は進んでいるほうともいえるが、前述のとおりrTMSの適用報告数は少ない。希少疾患であるうえにrTMS機器を有している医療機関は限られるため、大規模研究の遂行には困難が予想される。一方でrTMSは非侵襲性であり安全性は高いため、未承認医療機器治療としての導入の敷居は高くないと考える。

HAMに対するrTMSの適用で、脊髄病変における病理学的な改善が得られるか否かについては不明である。rTMSが直接賦活しているのは大脳皮質であり、痙縮にかかわる皮質延髄網様体路、下肢運動機能にかかわる皮質脊髄路の興奮性が⁸⁾、大脳皮質側でのみモジュレートされている可能性も否定できない。遠隔部の脊髄病変部における病理学的変化が得られているかどうかについての検討が今後の課題である。

文献

- 1) Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Corrigendum to "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)" [Clin Neurophysiol. 131 (2020) 474-528]. Clin Neurophysiol 2020; 131: 1168-1169
- 2) Amiri M, Nafissi S, Jamal-Omidi S, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on reducing spasticity in patients suffering from HTLV-1-associated myelopathy. J Clin Neurophysiol 2014; 31: 547-551
- 3) Sasaki N, Sato T, Yamatoku M, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for gait disturbance in HTLV-1 associated myelopathy. NeuroRehabilitation 2022; 51: 519-526

- 4) Korzhova J, Sinitsyn D, Chervyakov A, et al. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018; **54**: 75-84
- 5) Duan R, Qu M, Yuan Y, et al. Clinical Benefit of Rehabilitation Training in Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2021; **46**: E398-E410
- 6) Sasso V, Bisicchia E, Latini L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces remote apoptotic cell death and inflammation after focal brain injury. *J Neuroinflammation* 2016; **13**: 150
- 7) Luo L, Liu M, Fan Y, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NF κ B/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice. *J Neuroinflammation* 2022; **19**: 141
- 8) 佐々木信幸 (編). リハに活かす!機能解剖から学ぶ脳画像の読み方, 羊土社, 2024

Q14 HAM患者の蓄尿障害の治療として、 β_3 受容体刺激薬、抗コリン薬、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法、仙骨神経刺激療法をどのように選択すべきか

回答

- 行動療法および β_3 受容体刺激薬や抗コリン薬による内科的治療を優先して開始する。これらが効果不十分な場合には、ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法や仙骨神経刺激療法の適応を検討する。

[解説]

HAMの下部尿路症状は多彩である。特に運動障害のある患者では下部尿路症状の増悪は生活の質に大きく影響する。HAMでは蓄尿障害が先行して発症することが多いが、すでに排尿困難を合併していることもあり、治療開始の際には超音波などで残尿量を把握しておく（第1章2.15.1 [p.69] 参照）。行動療法で効果が期待できない場合、 β_3 受容体刺激薬や抗コリン薬を開始する。 β_3 受容体刺激薬および抗コリン薬の多くは“神経因性膀胱のみの病名では保険適用がない”ことに注意する。近年、HAMに随伴する過活動膀胱に対して、 β_3 受容体刺激薬が排尿筋過活動を抑制し、膀胱容量を増大させることで治療効果を示す^{1,2)}ことが報告され、多くの症例で第一選択薬として使用されている。一方、抗コリン薬は、有害事象として短期的には便秘、口腔内乾燥、残尿などの出現や増悪が、長期的には認知機能への影響が懸念される。HAM患者ではこれらの症状をすでに有している可能性が高く、抗コリン薬の使用に関して十分な注意を要する。単剤で無効な場合には β_3 受容体刺激薬と抗コリン薬との併用を検討することがあるが、その際には泌尿器科専門医へ紹介することが望ましい。

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法および仙骨神経刺激療法は少なくとも12週以上の保存的治療を行っても効果を認めない、あるいは有害事象などで治療継続困難な難治性過活動膀胱や神経因性膀胱の患者に適応のある手術療法である。いずれの手術も実施条件が定められており、適応患者がいる場合には泌尿器科専門医に相談する。HAM患者に対するボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法は、排尿筋過活動の抑制および膀胱容量の増大に寄与する一方で、残尿量の増加や尿閉のリスクがある³⁾。よって、一時的ではあっても自己導尿やカテーテル留置のリスクがあることの理解を得たうえで施行する。効果は可逆的で、その期間は最長1年程度である。患者の症状に合わせ、複数回の施注が必要となることも多い。HAM患者の過活動膀胱に対する仙骨神経刺激装置の有用性を示した報告はないが、仙骨神経刺激装置の最大の特長は尿閉のリスクがないことで、治療の有効性も70~80%と高い⁴⁾。しかし、基本的に手術は2期的に行われ、患者への侵襲が若干大きい点には注意を要する。

[今後の研究課題]

HAM患者の蓄尿障害に対しては、行動療法や内服療法などの内科的治療が第一選択で、それらに応性の難治性過活動膀胱の患者に対する有用性に関しては不明な点が多い。今後、症例の蓄積によるエビデンスの確立が期待される。

文献

- 1) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, et al. Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy. *LUTS Low Urin Tract Symptoms* 2019; **11**: O65-O70
- 2) Kumekawa T, Akaihata H, Natsuya H, et al. Urodynamic findings and vibegron effects on neurogenic lower urinary tract dysfunction caused by human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *IJU Case Reports* 2024; **3**: 4-7
- 3) Matsuo T, Nakamura T, Sato K, et al. Intravesical injection of onabotulinumtoxinA in neurogenic overactive bladder patients with human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy: A single-institution case series. *IJU Case Reports* 2021; **4**: 251-254
- 4) Wang CN, Chung DE. Neuromodulation for lower urinary tract symptoms in special populations. *Neurourol Urodyn* 2022; **41**: 1948-1957

Q15 HAM患者の排出障害の治療として、 α_1 受容体遮断薬、コリン作動薬、清潔間欠的自己導尿をどのように選択すべきか

回答

- 尿の排出障害に対しては α_1 受容体遮断薬を第一選択とする。膀胱排尿筋の収縮力低下が疑われる場合にはコリン作動薬の使用を検討する。薬剤無効例や有害事象が強く出現した際には残尿量の程度に応じて清潔間欠的自己導尿の導入を検討する。

[解説]

尿勢低下や腹圧排尿などの排出障害が認められる場合には残尿量を測定する。概ね残尿量100mLを基準として治療介入を検討する¹⁾。HAMによる神経因性膀胱患者の排出障害に対しては α_1 受容体刺激薬を第一選択として投与することが望ましい。 α_1 受容体遮断薬は膀胱頸部の弛緩作用を示し、尿道抵抗を低下させることで残尿の軽減が期待できる。また蓄尿障害に対しても α_1 受容体遮断薬が効果を発揮する。したがって排出障害と蓄尿障害が併発している患者において、 β_3 受容体刺激薬や抗コリン薬の投与により残尿の増加や尿閉のリスクが高い場合には、 α_1 受容体遮断薬を優先して開始するほうが望ましい。一方、 α_1 受容体遮断薬には血圧低下や起立性低血圧などの有害事象があり、自律神経障害をきたしやすいHAM患者では慎重な観察が求められる。なお、神経因性膀胱に保険適用があり、女性に使用可能な α_1 受容体遮断薬は現在ウラピジルのみである点を考慮する必要がある(第1章2.15.2 [p.70] 参照)。

排出障害の原因として低活動膀胱が疑われる場合、コリン作動薬の使用を検討する。これは副交感神経を刺激し、排尿筋の収縮を促進することで効果を示すが、HAMをはじめとした神経因性膀胱の患者ではその効果は限定的である。また、コリン作動薬の有害事象としては悪心、嘔吐、下痢、唾液分泌、発汗、徐脈があげられ、重症化するとコリン作動性クリーゼに陥る可能性がある。薬剤投与中は血清コリンエステラーゼ値の推移をモニタリングし、有害事象の出現に十分留意する。

薬物療法が無効な場合には清潔間欠的自己導尿(CIC)の導入を検討する。自排尿が完全に困難な場合の具体的な導尿の回数は4~6回/日が一般的で、1回の導尿量が400mLを超えないように導尿回数を調整する。自排尿がある場合には α_1 受容体遮断薬などの薬物療法とCICを併用する。この場合、1日の導尿回数は排尿直後の残尿量で決定し、残尿量が200mL台であれば2回、300mL台であれば3回と、残尿量の100の位の値を参考にするとよい²⁾。

[今後の研究課題]

尿の排出障害は生活の質を直接的に低下させる一方で、現時点では有効性が確立された薬剤が存在しないのが現状である。ただし、近年、低活動膀胱に対する薬剤の開発が進展しており、新たな治療法の確立が期待されている。

文献

- 1) 日本排尿機能学会/日本脊髄障害医学会/日本泌尿器科学会 脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン作成委員会(編). 脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン [2019年版], 中外医学社, 2019

1. HAMの診療に関するQ&A

- 2) 鈴木基文, 青木芳隆(監修), 一般社団法人日本排尿デザイン研究所(編), みんなで取り組む排尿管理 チームづくりから実践指導例まで, 日本医療企画, 2018

Q16 HAM患者において、HAMに合併しやすい疾患のスクリーニングを行うべきか

回答

- HAMに合併しやすい疾患として、ATLやHU/HAU、関節リウマチ・関節炎、シェーグレン症候群、肺病変などが知られている。これらの疾患を念頭においたスクリーニング（問診、身体所見、検査）を行うことが望ましい。

（ATLのスクリーニングについては第3章1-Q2 [p.114] 参照）

【解説】

HTLV-1感染は、脊髄を病変としたHAMのみならず、全身の様々な組織（眼のぶどう膜、唾液腺・涙腺、関節滑膜、肺胞、皮膚、筋肉など）に慢性炎症を起こす可能性が指摘されている¹⁾。これらの組織に生じる炎症性疾患とHTLV-1感染との関連は必ずしも明らかではないが、HAM患者で高い有病率が報告されている疾患がある。たとえば、HAM患者におけるぶどう膜炎の有病率は2~7.6%と報告があり²⁾、HTLV-1キャリアの有病率0.1%³⁾と比較して、かなり高い。また、シェーグレン症候群もHAM患者レジストリ「HAMねっと」の調査でHAM患者の3.7%が合併していた²⁾。これも一般集団における有病率0.05%⁴⁾と比較して高い。同様に、日本における関節リウマチの有病率は0.6~1.0%⁵⁾であるが、「HAMねっと」の調査でHAM患者の有病率は2.7%であった²⁾。肺病変については、有病率の報告はないが、HAM患者に合併したT細胞性肺炎（T cell alveolitis）の報告⁶⁾や、HTLV-1キャリアにおいて胸部CT上、気管支炎/細気管支炎パターンまたは間質性肺炎パターンを高頻度に認める報告^{7,8)}などがある（第1章1.5.5 [p.27] 参照）。したがって、HAMの診療にあたっては、これらの疾患についてスクリーニング（問診、身体所見、検査）を行うことが望ましい。

スクリーニングは各疾患を念頭において実施する。HU/HAUであれば、霧視、飛蚊症などの自覚症状や眼球結膜の充血の有無などを確認し、疑いがあれば眼科へコンサルトする。その際、ステロイド治療に伴う緑内障や白内障について併せて診察してもらうとよい。関節リウマチ・関節炎、シェーグレン症候群であれば、関節痛、眼や口の乾燥などの自覚症状、小・大関節の炎症所見や血液検査にて炎症反応亢進の有無などを確認し、疑いがあれば膠原病内科、場合によっては眼科や耳鼻咽喉科へコンサルトする。肺病変は、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、呼吸音や胸部X線などの異常の有無を確認し、疑いがあれば呼吸器内科へコンサルトする。HTLV-1感染者に合併しやすいとされる肺結核や非結核性抗酸菌症、ATLの肺浸潤やニューモシチス肺炎などの感染症にも注意する（第1章1.5.5 [p.27] 参照）。

【今後の研究課題】

上述したように、HAMに合併しやすい疾患として、HU/HAU、関節リウマチ・関節炎、シェーグレン症候群、肺病変などがあるが、なぜ合併しやすいのか、その原因はよくわかっていない。HAMとこれらの疾患では、HTLV-1の関与を含め、共通の分子メカニズムが存在する可能性が考えられるが、この点については今後の研究課題である。

文献

- 1) Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; **10**: 1531-1546
- 2) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 2019; **14**: 227
- 3) Ikeda E, Ono A, Hikita N, et al. Estimated prevalence rate of HTLV-I uveitis in Chikugo. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998; **102**: 327-332
- 4) Tsuboi H, Asashima H, Takai C, et al. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. *Mod Rheumatol* 2014; **24**: 464-470
- 5) Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol* 2014; **24**: 33-40
- 6) Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, et al. T lymphocyte alveolitis in HTLV-I-associated myelopathy. *Lancet* 1987; **2**: 1220
- 7) Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al. Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type 1. *Radiology* 2006; **240**: 559-564
- 8) Yamashiro T, Kamiya H, Miyara T, et al. CT scans of the chest in carriers of human T-cell lymphotropic virus type 1: presence of interstitial pneumonia. *Acad Radiol* 2012; **19**: 952-957

Q17 HAM患者において、HAMに合併しやすい疾患のスクリーニングは、定期的実施するのがよいか

回答

- HAM患者は、ATLを含めHAMに合併しやすい疾患を経過中、常に発症するリスクを有することから、定期的スクリーニングを実施することが望ましい。早期発見・早期治療に結びつけることがHAM患者の予後やQOLを改善する可能性がある。

【解説】

HAM患者では、その経過中に、ATLを含めHAMに合併しやすい疾患を常に発症するリスクを有する。ATLの場合、特に発症リスク因子である「高齢」,「ATLの家族歴」,「HTLV-1プロウイルス量(PVL)4%以上」¹⁾,「免疫抑制状態」,「HTLV-1感染細胞のクローン増殖」を有する例には注意する(第1章2.10.2 [p.57] および第3章1-Q3, Q4 [p.116, 118] 参照)。これらリスク因子を有する症例はスクリーニング(実施内容は第3章4-Q1 [p.170] 参照)をたとえば年1回、特に発症リスクの高い症例では数ヵ月おきに実施することで早期発見・早期治療に結びつく可能性がある。実際、PVLの増加やクローン増殖が認められた症例で1年以内の発症もまれではない²⁾。そのため、現状、実施可能な施設は限られるが、PVLやHTLV-1感染細胞のクローナリティ解析などによるATLの発症リスク評価の定期的な実施が望ましい。注意すべき点としては、くすぶり型ATLや慢性型ATLは自覚症状がない場合が多く、血液検査を実施しない限り早期発見できない点があげられる。特に、くすぶり型ATLでPVL、血清sIL-2R濃度や感染細胞のクローナリティまで調べていない状況においては末梢血液像で「異常リンパ球5%以上」といった所見のみが異常である場合が多い。この異常リンパ球は機械式の血液像検査では検出できない場合があり、目視(鏡検)による血液像検査を実施することが望ましい。より病状が進んだATLの場合、血液検査で白血球やリンパ球の増加、血清のLD(LDH)やカルシウムの増加、血清sIL-2R濃度の著明な増加を示すようになり、リンパ節腫脹や特徴的な皮疹などの身体症状を認めるようになる(第1章1.6 [p.32] および第3章4-Q1 [p.170] 参照)。ATLが疑われた場合は速やかに血液内科へ紹介し、連携して診療することが望まれる。その他のHAMに合併しやすい疾患においても定期的なスクリーニングが望まれるが、適切な頻度に関するエビデンスはない。具体的なスクリーニングの内容については前項(第3章1-Q16 [p.138])を参照されたい。

【今後の研究課題】

定期的なスクリーニングの実施が、最終的な予後改善に明確に結びつくためには、ATLを含めたHAMに合併しやすい疾患の発症予防法を開発し確立することが極めて重要である。

文献

- 1) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; **116**: 1211-1219
- 2) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol* 2022; **5**: 535

Q18 HAM 患者は治療を継続しながら妊娠・出産は可能か

回答

- HAM 患者は治療を継続しながら妊娠・出産は可能である。ただし治療薬の胎児への影響については個別に検討が必要である。

[解説]

HAM 患者の妊娠・出産に関連する報告は少ないが、Mori らは、若年発症の HAM 患者で、車椅子の ADL まで進行していながら、問題なく 3 回の妊娠・出産を行い、かつ症状の増悪もなかった症例を報告している¹⁾。Ando らも、妊娠前から HAM によると考えられる症状を発症し、妊娠時に HAM と診断された 2 例について、特に妊娠・出産に問題はなかったと報告している²⁾。一方で、第 3 章 1-Q19 [p.143] で示すとおり妊娠・出産後に症状が増悪した症例の報告も複数ある点には注意が必要である^{3,4)}。ただ現時点で、どのくらいの割合の患者が妊娠・出産後に症状増悪をきたすのかについてはわかっていない。

なお、HAM 患者において使用されうる治療薬のうち、グルココルチコイドについては妊娠初期の使用において口唇口蓋裂の発生率が数倍高くなる可能性が否定できないとされているが、重大な催奇形性リスクは示されていない。妊娠中・後期以降は胎盤を介して胎児に薬剤が移行する胎児毒性が問題となる。グルココルチコイドの胎児毒性は胎児発育不全であるが、プレドニゾロンは胎盤でほとんど不活化されるため、胎児への移行はわずかである。一方、ステロイドパルス療法に用いられるメチルプレドニゾロンでは、1/3 程度とそれ相応のメチルプレドニゾロンが胎児に移行しうるため注意が必要である。インターフェロン α 製剤については、原疾患によって治療上の有益性がある場合には、妊婦への投与は可能と考えられている。その他、下肢痙性や疼痛、神経因性膀胱などに対する対症療法も行われることが想定される。たとえば、HAM 患者の過活動膀胱症状に対してミラベグロンが使用されることがある。この薬剤は、妊婦および妊娠の可能性のある女性および授乳婦に対して禁忌であり、生殖可能な年齢の患者への投与はできる限り避けることとされている(第 1 章 2.15.2 [p.70] 参照)。HAM 患者で使用されうるその他の薬剤と妊娠・胎児への影響に関しては、「薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂 4 版」⁵⁾ など他書を参照されたい。

また、HAM 患者における児の分娩方法について、特定のものを推奨するデータはない。「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」においては、HTLV-1 キャリアであることが児の分娩方法の決定には影響しない、母体と胎児の状態を勘案して産科的適応を考慮して決定されるべき、と記載されている⁶⁾。

[今後の研究課題]

HAM 患者コホートをを用いた妊娠・出産後の治療状況と予後に関する研究が求められる。

文献

- 1) Mori H, Shibata E, Kuwazuru T, et al. Pregnancy complicated by HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A case report. Clin Case Rep 2021; 9: e04511
- 2) Ando Y, Matsumoto Y, Kakimoto K, Tangigawa T. Pregnancy complicated by HTLV-I associated

- myelopathy: two cases. Arch Gynecol Obstet 2003; **268**: 61-64
- 3) Jacquerioz FA, La Rosa M, González-Lagos E, et al. Progression of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis after Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. Pathogens 2024; **13**: 731
 - 4) Mizokami T, Okamura K, Sato K, et al. Postpartum exacerbation of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis followed by an episode of painless thyroiditis. Intern Med 1994; **33**: 703-705
 - 5) 伊藤真也, 村島温子, 後藤美賀子 (編). 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳, 改訂4版, 南山堂, 2025
 - 6) 日本 HTLV-1 学会 (編). HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024
https://square.umin.ac.jp/htlv/data/HTLV-1_guidelines2024.pdf [最終閲覧日: 2025 年 4 月 3 日]

Q19 HAM患者が妊娠・出産する際、気をつけるべきことは何か

回答

- HAM患者は妊娠・出産後に症状が増悪する可能性があることに注意を要する。また出産後、児へのHTLV-1垂直感染を予防するためには、完全人工栄養が最も確実な方法ではあるが、90日以内の短期母乳栄養を含めた各栄養方法のメリットとデメリットについて十分に説明し、母親が自らの意志で選択できるよう支援する。妊娠中のMRI検査については、必要に応じて施行できる（ただしガドリニウム造影剤の使用は、医療上の必要性がリスクを上回る場合に限って使用すべきである）。

【解説】

HAM患者の妊娠・出産に関するデータは十分ではなく、まとまった報告は以下の1報のみである。

ペルーにおけるHTLV-1感染女性1,439人を対象としたコホート試験において、333人が妊娠の経験があり、15人が出産後にHAMを発症もしくは増悪したと報告している¹⁾。出産後にHAMを発症したのは10人で、平均年齢は29.5歳、出産後発症までの中央値は2週間（範囲：0.5～16週）と報告されている。歩行障害が最も多い症状とされている。残りの5人中2人は妊娠前に、3人は妊娠中にHAMと診断され（発症は平均26.2歳）、出産後（平均33.2歳時、出産後中央値で1週後）に症状が増悪している。もともと全例で歩行障害があり、それが出産後に増悪していた。うち1人は出産後歩くことができなくなり、車椅子生活となった。患者の自己評価では、脱力の悪化が92%、ふらつきが67%、しびれが42%で報告された。さらに本調査で評価された15人のうち4人で、2回目以降の妊娠・出産でも症状増悪が報告されている。

この報告から、妊娠・出産はHAMを増悪させる（特に歩行障害）ことが考えられるが、本コホートで症状が増悪していない例がどれだけいたのかは報告されておらず、HAM患者の妊娠・出産により、どのくらいの割合で症状の増悪をきたすのかについては不明である。

このほか、Mizokamiらも、出産後に歩行障害を発症し、次の妊娠で一時的に改善したものの、出産後に再度歩行障害の悪化をきたしHAMと診断された患者を報告している²⁾。一方、Moriらは、若年発症のHAM患者で、車椅子のADLまで進行しながら、問題なく3回の妊娠・出産を行い、かつ症状の増悪もなかった症例を報告している³⁾。Andoらも、妊娠前からHAMによると考えられる症状を発症し、妊娠時にHAMと診断された2例について、特に妊娠・出産に問題はなかったと報告している⁴⁾。

これらの報告から、HAM患者の妊娠および出産後には症状増悪のリスクがあるものの、全例で症状が増悪するわけではないと考えられる。現状、どのような患者で症状が増悪するか、それを防ぐためにどうしたらよいかについてはわかっておらず、今後の研究が待たれる。

HTLV-1の垂直感染の主な感染経路は経母乳感染である。HAM患者を含むHTLV-1陽性例では、経母乳母子感染に注意が必要であり、「産婦人科診療ガイドライン産科編2023」や「HTLV-1母子感染予防対策マニュアル（第2版）」では、母子感染予防のためには完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立された方法として推奨されている。一方で、完全人工栄養を実施しても母乳以外の経路でおおよそ3～6%に母子感染が起ころうこと、90日未満の

短期母乳栄養と完全人工栄養で母子感染率に有意な差がなかったとする報告もあることから、短期母乳栄養を希望する場合には、生後90日未満までには完全人工栄養に移行できるようにすることも選択肢となりうる。ただし生後90日後までに母乳栄養を終了し完全人工栄養に移行することは容易ではないこと、母乳栄養が90日を超えて長期化することで母子感染のリスクが上昇しうることには注意が必要である。そのため、各栄養方法のメリットとデメリットについて十分に説明し、母親が自らの意志で選択できるように共有意思決定支援を行うとともに、母親の選択を最大限に尊重する姿勢が求められる^{5,6)}。

妊娠・授乳時に使用している薬剤の影響に関しては、「薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳改訂4版」⁷⁾など他書を参照されたい。

また妊娠中のMRI検査に関しては、3T以下の装置による検査で胎児への有害性を示す報告はない。そのため、「産婦人科診療ガイドライン産科編2023」では「MRI検査は妊娠全期間を通じて明らかな胎児への影響は報告されておらず必要に応じて施行できる」と記載されている⁵⁾。ガドリニウム造影剤の使用に関しては、死産、新生児死亡、出生後のリウマチ様皮疹・炎症性皮膚症状の発生率が上昇するとの報告⁸⁾はあるが、異論もあり、現時点では造影MRIを禁忌とするほどの有害性は証明されておらず⁹⁾、医療上の必要性がリスクを上回る場合に限り使用すべきとされている⁵⁾。また、放射線被曝による発がんリスクは成人に比して胎児で高いと報告されており、不要な妊婦被曝を抑制する努力は必要であるが、臨床上必要があると判断される場合には、CTなどの検査を控えるべきではないとされている⁵⁾。

[今後の研究課題]

HAM患者コホートを用いた妊娠・出産後の治療状況と予後に関する研究が求められる。また出産後の症状増悪リスクの高い患者を事前に予測し、増悪を防ぐ治療法の開発が望まれる。

文献

- 1) Jacquierioz FA, La Rosa M, González-Lagos E, et al. Progression of HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis after Pregnancy: A Case Series and Review of the Literature. *Pathogens* 2024; **13**: 731
- 2) Mizokami T, Okamura K, Sato K, et al. Postpartum exacerbation of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis followed by an episode of painless thyroiditis. *Intern Med* 1994; **33**: 703-705
- 3) Mori H, Shibata E, Kuwazuru T, et al. Pregnancy complicated by HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A case report. *Clin Case Rep* 2021; **9**: e04511
- 4) Ando Y, Matsumoto Y, Kakimoto K, Tangigawa T. Pregnancy complicated by HTLV-I associated myelopathy: two cases. *Arch Gynecol Obstet* 2003; **268**: 61-64
- 5) 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会(編集・監修). 産婦人科診療ガイドライン産科編2023, 杏林舎, 2023
- 6) 厚生労働科学研究班によるHTLV-1母子感染予防対策マニュアル第2版(2022年11月), 厚生労働科学研究費補助金(健やか次世代育成総合研究事業)HTLV-1母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究(代表内丸薫)
- 7) 伊藤真也, 村島温子, 後藤美賀子(編). 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳, 改訂4版, 南山堂, 2025
- 8) ACOG committee on obstetric practice. Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol* 2017; **130**: e210-e216
- 9) 日本医学放射線学会(編). 画像診断ガイドライン2021年版(第3版), 金原出版, 2021

2. HTLV-1 陽性関節リウマチ (RA) 患者の診療に関する Q&A

ATL, HAM, HU/HAU は HTLV-1 関連疾患であり、HTLV-1 陽性の RA 患者においてもこれら関連疾患の合併に留意する必要がある。抗リウマチ薬治療がこれらの疾患に及ぼす影響についてはエビデンスが乏しく、現時点では一定の治療指針を提案することは困難である。しかし、抗リウマチ薬のなかには、リンパ増殖性疾患、脊髄脱髄疾患、および日和見感染症に対して禁忌または慎重投与とされるものも存在する。HTLV-1 陽性 RA 患者の日常診療においては、HTLV-1 関連疾患の発症を疑わせる臨床徴候に留意し、血液内科、脳神経内科や眼科などの各専門分野の医師との連携が必要と考えられる。HTLV-1 陽性 RA 患者来院時の診療フローチャート (図 3-4) は、HTLV-1 陽性 RA 患者の診療にあたり、留意すべきポイントを要約したものである。次項から、このフローチャートに対応したクリニカルクエスションについて解説する。

* ここでいう抗リウマチ薬治療は、日本の RA の一般的治療として用いられるグルココルチコイド (ステロイド) や疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) を指す。DMARDs には、免疫抑制薬、免疫調節薬と分子標的治療薬 (生物学的製剤や JAK 阻害薬) がある。

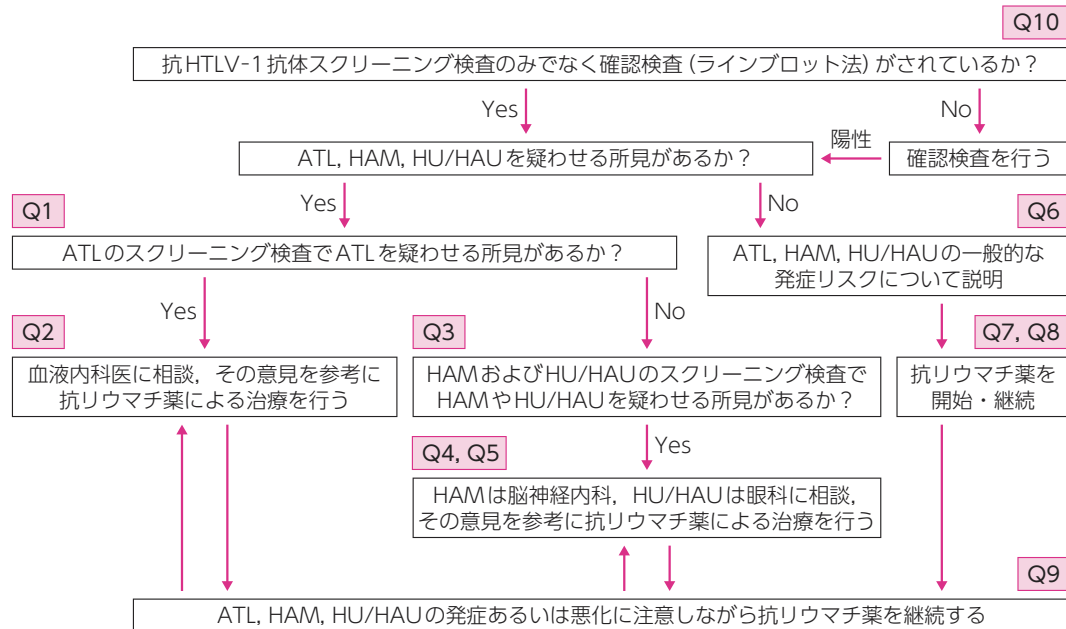


図 3-4 HTLV-1 陽性 RA 患者来院時の診療フローチャート

- Q1：HTLV-1陽性のRA患者にATLのスクリーニングを行うべきか
Q2：ATL合併のRA患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか
Q3：HTLV-1陽性のRA患者にHAMやHU/HAUのスクリーニングを行うべきか
Q4：HAM合併のRA患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか
Q5：HU/HAU既往（合併を含む）のRA患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか
Q6：HTLV-1陽性のRA患者において、抗リウマチ薬治療はHTLV-1感染の活性化やHTLV-1関連疾患（ATL、HAM、HU/HAU）の発症に影響を与えるか
Q7：HTLV-1陽性（ATL、HAM、HU/HAU非合併）のRA患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか
Q8：HTLV-1の感染はRA患者の抗リウマチ薬治療効果に影響するか
Q9：HTLV-1陽性のRA患者において、HTLV-1プロウイルス量を測定すべきか
Q10：HTLV-1感染が判明していないRA患者において、全例に抗HTLV-1抗体検査を行うべきか

【診療メモ：潜在性結核感染症（LTBI）スクリーニング検査とHTLV-1感染】

RAを含む膠原病リウマチ性疾患の患者に対して免疫抑制療法や生物学的製剤を導入する際には、LTBIのスクリーニング検査を実施することが推奨されている¹⁾。近年、HTLV-1感染者およびHTLV-1陽性RA患者では、LTBIのスクリーニング検査のひとつであるT-SPOT.TB[®]が判定不可となりやすいことが報告されている²⁻⁴⁾。さらに、そのような患者ではHTLV-1プロウイルス量（PVL）が高い傾向にあることが示されている^{2,4)}。T-SPOT.TB[®]の判定不可の原因は、陰性コントロールパネルのスポット数が10よりも多くなることであり、これはHTLV-1感染細胞に対する抗HTLV-1免疫応答によってCD8陽性T細胞がインターフェロン γ を産生することに起因するとされている⁴⁾。

したがって、日常診療においてT-SPOT.TB[®]が判定不可となったRA患者を診療した際には、高PVLのHTLV-1キャリアである可能性が高いため、抗HTLV-1抗体スクリーニング検査を検討してもよいと考えられる。また、T-SPOT.TB[®]以外のインターフェロン γ 遊離試験としてクオンティフェロン（QFT）があるが、T-SPOT.TB[®]が判定不可となったHTLV-1陽性RAにおいてもQFTは判定可能であることが示されている⁴⁾。

文献

- 1) Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl* 2014; **91**: 41-46
- 2) Umekita K, Hashiba Y, Okayama A, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 may invalidate T-SPOT.TB assay results in rheumatoid arthritis patients: A retrospective case-control observational study. *PLoS ONE* 2020; **15**: e0233159
- 3) Herai Y, Yahaba M, Igari H, et al. Factors Influencing the Indeterminate Results in a T-SPOT.TB test: A Matched Case-control Study. *Intern Med* 2023; **62**: 3321-3326
- 4) Kimura M, Umekita K, Iwano C, et al. Antiviral immune response against HTLV-1 invalidates T-SPOT.TB[®] results in patients with HTLV-1-positive rheumatic diseases. *Front Immunol* 2024; **15**: 1480506

Q1 HTLV-1 陽性の RA 患者に ATL のスクリーニングを行うべきか

回答

- HTLV-1 陽性 RA 患者の診療においては、ATL のスクリーニングを行うことが望ましい。ATL を疑う臨床所見（検査所見，症状，身体所見）がないかを確認し，疑いがある場合には血液内科に相談することが勧められる。

[解説]

RA のアンカードラッグであるメトトレキサート (MTX) は，日本リウマチ学会ガイドラインにおいて，過去5年以内にリンパ増殖性疾患の診断または治療歴がある場合に禁忌とされている¹⁾。また，生物学的製剤，タクロリムス，JAK 阻害薬は添付文書上，リンパ腫の発症に注意が必要な薬剤とされている。このため多くの場合，RA 診療においてはリンパ増殖性疾患の発症に注意を払う必要がある。この一環として，HTLV-1 陽性 RA 患者においても，ATL を含むリンパ増殖性疾患を疑う臨床所見の有無を確認することが望ましい。ATL を疑う所見としては，以下の検査・身体所見があげられる。

- 末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多 (4,000/mm³ 以上) または異常リンパ球数の増加
- 血清 LD (LDH) 濃度の増加 (正常上限値 1.5 倍以上)
- 高カルシウム血症
- 持続する発疹やリンパ節腫脹

これらの所見が認められ ATL の疑いがある場合は，治療開始前に血液内科に紹介することが重要である。なお，異常リンパ球は機械式の血液像検査では検出できない場合があるため，目視 (鏡検) による血液像検査を実施することが望ましい。

また近年，ATL の発症リスクを評価することが，ATL の早期診断や早期治療介入を可能にするため，有益と考えられるようになってきた²⁾。最も広く知られている指標は末梢血の HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) であり，4% 以上の場合，ATL 発症のハイリスク群と報告されている³⁾。ただし，PVL 4% 以上は HTLV-1 感染者コホートである JSPFAD の約 4 分の 1 の症例が該当するため，リスクを絞り込むためには HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析が有用である³⁾。

感染細胞のクローナリティ解析には，次世代シーケンサー (NGS) を利用した方法 (NGS clonality analysis) が複数報告されている⁴⁻⁸⁾。なかでも RAISING-NGS 法は高感度であり，サザンプロット法と同じく検査会社で解析可能となっている (ただし，いずれも保険未承認)。RAISING 法には，サンガー法を用いた RAISING-サンガー法も存在し，この方法を用いると 0 から 1 の範囲でクローナリティを定量化できる。クローナリティ値 (Cv) が 1 に近いほどモノクローナルであることを示し，この性質を利用して ATL 発症リスクを評価することが可能である。JSPFAD における ATL 発症者と非発症者との比較研究では，Cv 0.5 以上である場合に ATL 発症リスクが高いことが示された⁸⁾。この Cv 0.5 以上は，RAISING-NGS 法における第 1 クローンの占める割合が 40% 以上に相当する。このように，HTLV-1 感染細胞がクローナルな増殖を示して

いる HTLV-1 キャリアでは、ATL 発症リスクが高いことが複数の研究で証明されている^{4~8)}。HTLV-1 陽性 RA 患者についても同様のリスクが想定される。

2025年4月現在、PVL 定量と HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析は保険未承認であるため、測定には自費で臨床検査会社へ依頼するか、日本 HTLV-1 学会登録医療機関 (https://square.umin.ac.jp/htlv/info/hospital_ichiran.html) において JSPFAD へ参加する研究として実施する必要がある。また、宮崎大学医学部附属病院「HTLV-1 陽性膠原病リウマチ専門外来」(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/hospital/outpatient-consultation/specialty-outpatient/htlv-outpatient/>) の受診および研究参加でも測定が可能である。

[今後の研究課題]

ATL の診断において、末梢血スミアでの異常リンパ球の存在は重要である。しかし、異常リンパ球が ATL 細胞かどうかの判断が難しい場合があり、より精度の高い ATL スクリーニング検査方法の開発が望まれる。また、ATL の発症リスク評価において PVL や HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析は有用であるが、HTLV-1 陽性 RA 患者における重要性についてはさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

文献

- 1) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会 (編). 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) の使用と診療の手引き 2023 年版 【簡易版】
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTX2023_kannibann_final.pdf [最終閲覧日: 2025 年 4 月 3 日]
- 2) 日本 HTLV-1 学会 (編). HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024, p.142
https://square.umin.ac.jp/htlv/data/HTLV-1_guidelines2024.pdf [最終閲覧日: 2025 年 4 月 3 日]
- 3) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; **116**: 1211-1219
- 4) Gillet NA, Malani N, Melamed A, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood* 2011; **117**: 3113-3122
- 5) Firouzi S, López Y, Suzuki Y, et al. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. *Genome Med* 2014; **6**: 46
- 6) Rosewick N, Hahaut V, Durkin K, et al. An Improved Sequencing-Based Bioinformatics Pipeline to Track the Distribution and Clonal Architecture of Proviral Integration Sites. *Front Microbiol* 2020; **11**: 587306
- 7) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, 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* 2020; **117**: 11685-11691
- 8) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol* 2022; **5**: 535

Q2 ATL 合併の RA 患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか

回答

- ATL 合併の RA 患者に抗リウマチ薬治療は控えることが望ましい。ただし、一部の病型の ATL では実施可能な場合がある。治療を行う場合には十分な注意が必要であり、血液内科医の意見を参考に判断することが望ましい。

[解説]

ATL の病型診断は下山分類に基づいて行われる (第 1 章 1.5.1 表 1-1 [p.16] 参照)。この分類において、急性型やリンパ腫型などの aggressive タイプでは通常 ATL の治療が優先される。一方、くすぶり型や予後不良因子を有さない慢性型の場合は経過が緩やかなことが多く、RA の症状が強い場合には、リウマチ治療の開始または継続が必要となる場合がある。その際には、リウマチ治療による益と害のバランスを慎重に考慮し、実施の可否を判断する必要がある。

ATL 合併の RA 患者における抗リウマチ薬治療で特に注意すべき害は、aggressive ATL への進展である。この進展は、感染細胞がクローナルに増殖した症例で多くみられるため、そのリスクを適切に評価することが重要である。抗リウマチ薬治療の開始または継続を判断する際には、前項第 3 章 2-Q1 [p.147] で示したスクリーニングと、実施可能な場合は発症リスク評価 (PVL, HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析など) を実施し、これらのデータをもとに aggressive ATL への進展リスクを判断することが望ましい。

ATL 合併の RA 患者に抗リウマチ薬治療を行う際には以下の点に注意が必要である。RA 治療のアンカー薬である MTX の適正使用について、日本リウマチ学会ガイドラインでは、過去 5 年以内にリンパ増殖性疾患 (ATL も含まれる) の診断または治療歴がある場合を禁忌としている¹⁾。したがって、MTX は ATL 合併の RA 患者には使用できない。また、生物学的製剤、タクロリムス、JAK 阻害薬についても、添付文書上、リンパ腫の発症に注意が必要とされている。これらの点を踏まえ、ATL 合併 (疑いも含む) RA 患者のリウマチ治療は、ATL の病型診断など血液内科医の意見を参考に慎重に実施することが望ましい。

[今後の研究課題]

ATL を含む HTLV-1 関連疾患に対する MTX、生物学的製剤、タクロリムスや JAK 阻害薬の影響は不明であり、さらなる臨床研究が必要である。

文献

- 1) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会 (編)。関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) の使用と診療の手引き 2023 年版 【簡易版】
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTX2023_kannibann_final.pdf [最終閲覧日：2025 年 5 月 16 日]

Q3 HTLV-1陽性のRA患者にHAMやHU/HAUのスクリーニングを行うべきか

回答

- HTLV-1陽性RA患者の診療においては、HAMやHU/HAUのスクリーニングを行うことが望ましい。これらの疾患を疑う臨床所見（症状、身体所見、検査所見）がないかを確認し、疑いがある場合には、HAMは脳神経内科に、HU/HAUは眼科に相談することが勧められる。

[解説]

HAMを疑う臨床所見としては、以下があげられる。

- 歩行障害（歩行時の足のもつれ、足のつっぱり感や脱力感）
- 排尿障害（尿の回数が多くなったり、逆に尿の出が悪くなったりなど）
- 排便障害（便をうまく出せないなど）
- 神経学的診察で両下肢の腱反射の亢進、Babinski反射などの病的反射陽性

HAM患者はRAやシェーグレン症候群を合併しやすい可能性が示唆されており、HTLV-1陽性RA患者の治療中にはHAMを疑う臨床徴候に注意する必要がある¹⁾。

HU/HAUを疑う臨床所見としては、以下があげられる。

- 飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるようにみえる）
- 霧視（かすんでみえる）
- 羞明感（まぶしく感じる）
- 眼の充血
- 視力の低下
- 眼痛

これらは両眼あるいは片眼に急に発症することが多い。

HAMやHU/HAUの合併が疑われる場合は、それぞれ脳神経内科医または眼科医に紹介することが望ましい。

[今後の研究課題]

MTX、生物学的製剤、タクロリムスやJAK阻害薬がHAMやHU/HAUに与える影響についての報告は少ない。これらの治療薬の影響を明らかにするためには、大規模な検討が必要である。

文献

- 1) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 227

Q4 HAM 合併の RA 患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか

回答

- 一部注意を要するが実施してよい。HAM と診断された RA 患者のリウマチ治療については、脳神経内科医による症状や検査所見の経過観察結果に基づく意見を参考に行うことが望ましい。

[解説]

HAM の診断がなされた場合のリウマチ治療について一定の見解はない。HAM の症状である歩行障害（歩行時の足のもつれ、足のつっぱり感や脱力感）や排尿障害（尿の回数が多くなった、逆に尿の出が悪くなったりなど）、排便障害（便をうまく出せないなど）、神経学的診察で見られる両下肢の腱反射の亢進、下肢痙性不全麻痺などは RA の症状と類似点もあるので、注意する。ステロイドは HAM の治療薬としても用いられることから、通常的使用方法であれば問題は無いと考えられる。生物学的製剤である TNF 阻害療法は脱髄性神経疾患を合併する RA では禁忌である。HAM は典型的な脱髄性疾患とはいえないが¹⁾、治療に際しては脳神経内科医への相談が望ましい。また、HAM 合併 RA 患者に IL-6 阻害療法を行ったあと、HAM や HU/HAU の増悪がみられた症例が報告されている¹⁾。一方、同じく IL-6 阻害療法によって、HAM の神経症状は悪化することなく RA の関節炎が改善した症例報告もある²⁾。しかし、HAM 合併 RA に対する生物学的製剤を含む抗リウマチ薬療法の有効性や安全性を検証する大規模な臨床研究は存在しないため、HAM 合併 RA 患者の治療については、脳神経内科医による症状や検査所見の経過観察結果に基づく意見を参考に、慎重な検討とフォローアップを行うことが望ましい。その他の注意点としては、HAM も HTLV-1 キャリアと同様に、ATL の発症リスクを有する点がある³⁾。抗リウマチ薬治療に際しては、HAM の治療アルゴリズム（第3章 1.2 [p.112] 参照）に示されているように、ATL 発症の可能性を念頭に置いて、定期的なスクリーニング（第3章 1-Q4 [p.118], 1-Q17 [p.140], 2-Q1 [p.147] 参照）を実施することが望ましい。

[今後の研究課題]

MTX、生物学的製剤、タクロリムスや JAK 阻害薬の HAM に対する影響についての報告は少なく、さらなる臨床研究が必要である。

文献

- 1) Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e6021
- 2) Iwao C, Umekita K, Miyauchi S, et al. Effective Treatment with Tocilizumab in a Rheumatoid Arthritis Patient Complicated with Human T-cell Leukemia Virus Type 1-associated Myelopathy. *Intern Med* 2020; **59**: 1891-1897
- 3) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, 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* 2020; **117**: 11685-11691

Q5 HU/HAU 既往（合併を含む）のRA患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか

回答

- 一部注意を要するが実施してよい。HU/HAUと診断されたRA患者のリウマチ治療については、眼科医による症状や検査所見の経過観察結果に基づく意見を参考に行うことが望ましい。

[解説]

HU/HAUの診断がなされた場合のリウマチ治療について一定の見解はない。HU/HAUでは通常、飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるようにみえる）や霧視（かすんでみえる）、あるいは視力の低下などがみられる。これらの症状はRAの関節外症状やRAに合併しやすいシェーグレン症候群などの症状と類似点もあるので、注意する。

ステロイドはHU/HAUの治療薬としても用いられることから¹⁾、RA診療における適切なステロイドの使用方法であれば問題はないと考えられる。

HAMとHU/HAUが合併したRA患者に生物学的製剤（IL-6阻害薬）治療を行ったあと、HAMやHU/HAUの増悪がみられた症例が報告されている²⁾。しかし、大規模な検討はなされておらず、その他の抗リウマチ薬がHU/HAUに及ぼす影響については未確定である。HU/HAU合併RA患者の治療においては、眼科医による症状や検査所見の経過観察結果に基づく意見を参考に、慎重な検討とフォローアップを行うことが望ましい。

その他の注意点としては、HU/HAU既往（合併を含む）のRA患者もHTLV-1キャリアと同様に、ATLの発症リスクを有すると考えられる。抗リウマチ薬治療に際しては、ATLのスクリーニング（第3章2-Q1 [p.147]、4-Q1 [p.170] 参照）と、実施可能な場合は発症リスク評価（PVL、HTLV-1感染細胞のクローナリティ解析など）まで実施することが望ましい。

[今後の研究課題]

MTX、生物学的製剤、タクロリムスやJAK阻害薬のHU/HAUに対する影響についての報告は少なく、さらなる臨床研究が必要である。

文献

- 1) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol* 2012; **3**: 270
- 2) Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e6021
- 3) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, 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* 2020; **117**: 11685-11691

Q6 HTLV-1 陽性の RA 患者において、抗リウマチ薬治療は HTLV-1 感染の活性化や HTLV-1 関連疾患 (ATL, HAM, HU/HAU) の発症に影響を与えるか

回答

- 現時点で、抗リウマチ薬治療により HTLV-1 感染が活性化した事例や HTLV-1 関連疾患が発症しやすくなるというエビデンスはない。ただし、HTLV-1 感染者である限り、一定の確率で HTLV-1 関連疾患を発症する可能性がある。

[解説]

現時点では、B 型肝炎ウイルス陽性者に対する抗リウマチ薬治療などで報告されている *de novo* 肝炎の発症に相当するような HTLV-1 感染の活性化事例の報告はない。試験管内の実験で HTLV-1 感染細胞株に TNF 阻害薬を添加した場合も、プロウイルス量や関連遺伝子に変化がなかったという報告がある¹⁾。また、HTLV-1 陽性 RA 患者に抗リウマチ薬治療を行うことで ATL, HAM, HU/HAU の発症リスクが上昇することを示すエビデンスはない。生物学的製剤を含む抗リウマチ薬治療中の HTLV-1 陽性 RA 患者の経過をみた小規模な観察研究では、感染細胞数 (プロウイルス量) などの明らかな変化はみられなかった^{2,3)}。

ただし、HTLV-1 感染者である限り、RA の合併や治療の有無にかかわらず、一定の確率で ATL, HAM, HU/HAU を発症する可能性がある。こうした HTLV-1 感染症に関する一般的な説明は、抗リウマチ薬治療の開始前に患者へ実施されることが望ましい。

[今後の研究課題]

HTLV-1 陽性 RA 患者における HTLV-1 関連疾患の罹患率や発症率などは不明であり、大規模な臨床研究が必要である。

文献

- 1) Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitors have no effect on a human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cell line from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *BMC Immunol* 2017; **18**: 7
- 2) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, et al. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. *Mod Rheumatol* 2015; **25**: 794-797
- 3) Umekita K, Hashiba Y, Kariya Y, et al. The time-sequential changes of risk factors for adult T-cell leukemia development in human T-cell leukemia virus-positive patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol* 2018; **25**: 1-7

Q7 HTLV-1陽性(ATL, HAM, HU/HAU非合併)のRA患者に抗リウマチ薬治療を行ってもよいか

回答

- 一部注意を要するが実施してよい。現時点では、HTLV-1感染を理由に使用できない特定の免疫抑制薬や生物学的製剤はない。これら治療の有無にかかわらずHTLV-1関連疾患の発症には注意が必要である。

【解説】

現在のところ、特定の抗リウマチ薬による有害事象やATLなどのHTLV-1関連疾患の発症が増加するというエビデンスはない。したがって、HTLV-1陽性RAにおいても免疫抑制薬や生物学的製剤による治療の有益性が、治療しない害を上回る可能性が高いと考えられる¹⁾。小規模な観察研究によって、HTLV-1陽性RA患者は入院を要する感染症のリスクが高い可能性が示されているが、さらに検討が必要である²⁾。

メトトレキサート、生物学的製剤、タクロリムスやJAK阻害薬は添付文書上、リンパ腫などの悪性腫瘍の発生に十分注意すべき薬剤であり、これら治療薬がATL発症のリスクではないというエビデンスもないため、慎重な経過観察が必要である。実際に、抗リウマチ薬治療中にATLを発症したRA症例が散見される³⁻⁵⁾。そのため、抗リウマチ薬治療に際しては、ATLのスクリーニング(第3章2-Q1 [p.147], 4-Q1 [p.170] 参照)と、実施可能な場合は発症リスク評価(PVL, HTLV-1感染細胞のクローナリティ解析など)まで実施することが望ましい。

元来、HTLV-1感染者は抗リウマチ薬治療の有無にかかわらず、HTLV-1関連疾患を発症するリスクがあるため、常にHTLV-1関連疾患の発症に注意が必要である。

【今後の研究課題】

HTLV-1陽性RA患者に対する抗リウマチ薬治療の有効性および安全性に関する大規模な臨床研究が必要である。

文献

- 1) 日本リウマチ学会, 厚生労働科学研究費補助金(免疫・アレルギー疾患政策研究事業) 関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究班(編). 推奨43合併症6「CQ43. HTLV-1陽性RA患者にDMARDの投与は安全か?」. 関節リウマチ診療ガイドライン2024, 診断と治療社, 2024
- 2) Hashiba Y, Umekita K, Kimura M, et al. High incidence of serious infections requiring hospitalisation in human T-cell leukaemia virus type 1-positive rheumatoid arthritis: A case-controlled observational study. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 866-874
- 3) Nakamura H, Ueki Y, Saito S, et al. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Intern Med* 2013; 52: 1983-1986
- 4) Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, et al. Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report. *Mod Rheum Case Rep* 2018; 2: 9-13
- 5) Takajo I, Umekita K, Ikei Y, et al. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma as a Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med* 2018; 57: 2071-2075

Q8 HTLV-1 の感染は RA 患者の抗リウマチ薬治療効果に影響するか

回答

●現時点で、HTLV-1 感染が RA の治療効果に影響を与えるかどうかは不明である。

[解説]

これまでのところ、HTLV-1 陽性 RA と陰性 RA で治療効果を比較した研究は限られたものしかない。TNF 阻害薬の効果について2つの症例比較研究があり、HTLV-1 陽性 RA 患者では陰性 RA 患者よりも治療効果が得られにくかったと報告されている^{1,2)}。しかし、この結果は、HTLV-1 陽性 RA 患者において TNF 阻害薬の効果がそれ以外の生物学的製剤よりも劣るということの意味しない。このため、この結果だけから HTLV-1 陽性 RA 患者における TNF 阻害薬の位置づけを決めることはできない。

また、HTLV-1 陽性 RA に対する IL-6 阻害薬や T 細胞共刺激因子阻害薬は、HTLV-1 陰性の RA と同等の有効性が期待できることを示した臨床研究が存在する³⁾。しかしながら、小規模な観察研究の結果であって、さらに検討が必要である。HTLV-1 陽性 RA 患者は陰性 RA 患者に比べて、その他の抗リウマチ薬においても効果が異なるかどうかは不明である。

このため HTLV-1 感染が RA の治療効果に及ぼす影響については今後の検討が必要である。現在のところ HTLV-1 陽性 RA 患者に対して陰性患者とは異なる治療を行うべきであるというエビデンスはなく、HTLV-1 関連疾患の発症に注意しながら、通常の治療を行ってよいと考えられる。

[今後の研究課題]

HTLV-1 陽性 RA 患者に対する抗リウマチ薬療法の有効性および安全性に関する大規模な臨床研究が必要である。

文献

- 1) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; **66**: 788-792
- 2) Suzuki T, Fukui S, Umekita K, et al. Brief Report: Attenuated Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Anti-Human T Lymphotropic Virus Type I Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018; **70**: 1014-1021
- 3) Endo Y, Fukui S, Umekita K, et al. Effectiveness and safety of non-tumor necrosis factor inhibitor therapy for anti-human T-cell leukemia virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2021; **31**: 972-978

Q9 HTLV-1陽性のRA患者において、HTLV-1プロウイルス量を測定すべきか

回答

- すべてのHTLV-1陽性RA患者にプロウイルス量測定を行うべきであるというエビデンスはない。また(2025年4月現在)、プロウイルス量測定は臨床検査としては行えず、研究検査としてのみ可能である。

[解説]

HTLV-1が感染するとリンパ球のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして存在し感染が維持される。B型肝炎ウイルスなどと異なり、血清(血漿)中にはほとんどウイルスを検出できないが、HTLV-1感染者の末梢血液リンパ球からはPCR法によりHTLV-1遺伝子を検出することが可能である。

定量的にHTLV-1遺伝子を測定したものをプロウイルス量といい、コピー数として表現する。HTLV-1は多くの場合、1細胞あたり1コピーのプロウイルスが存在するため、プロウイルス量は一般にHTLV-1感染細胞数を意味する。HTLV-1のプロウイルス量測定はPCR法を用いて可能であるが、一般の臨床検査としては行えない(2025年4月現在)。

一般のHTLV-1キャリアにおいてHTLV-1プロウイルス量が高いことはATLやHAMの発症危険因子であることが知られている^{1,2)}。また、抗リウマチ薬治療中にATLを発症したRA患者では発症前のHTLV-1プロウイルス量が高かったという症例報告もある³⁾。

ATLやHAMの濃厚な家族歴が判明しているなど特にプロウイルス量測定が必要と思われる場合や患者にプロウイルス量の検査希望がある場合は、患者の同意のもと、HTLV-1感染者の大規模疫学研究組織であるJSPFADに参加している医療機関(https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/)に紹介し、研究として測定することが可能である。また、宮崎大学医学部附属病院「HTLV-1陽性膠原病リウマチ専門外来」(<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/home/hospital/outpatient-consultation/specialty-outpatient/htlv-outpatient/>)の受診および研究参加でも測定が可能である。

[今後の研究課題]

プロウイルス量測定¹⁾を含むHTLV-1関連疾患の発症予測が可能な臨床検査が開発されれば、今後、上記の考え方が変化する可能性がある。プロウイルス量の測定¹⁾、フローサイトメトリーを利用したHAS-Flowによる評価⁴⁾、RAISING法によるHTLV-1感染細胞のクローナリティの検討⁵⁾がATLの発症リスクの評価に有用であることが報告されており、ATLのスクリーニング検査としても期待されるが、現時点では保険適用となっていない。

文献

- 1) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; **116**: 1211-1219
- 2) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; **4**: 586-593

2. HTLV-1 陽性関節リウマチ (RA) 患者の診療に関する Q&A

- 3) Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, et al. Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report. *Modern Rheumatology Case Report*. 2017
<https://doi.org/10.1080/24725625.2017.1372060> [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 4) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, et al. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 2851-2861
- 5) Wada Y, Sato H, Hasegawa T, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol* 2022; **5**: 535

Q10 HTLV-1感染が判明していないRA患者において、全例に抗HTLV-1抗体検査を行うべきか

回答

- すべてのRA患者に抗HTLV-1抗体検査を行うべきであるというエビデンスはない。ただし、HTLV-1関連疾患(ATL, HAM, HU/HAU)の発症が疑われる場合や患者本人から検査の希望がある場合は抗HTLV-1抗体検査を行うことが望ましい。

[解説]

日本に居住する約66万人¹⁾のHTLV-1キャリアのうち、RAの有病率0.6~1.0%^{2,3)}から推定されるHTLV-1陽性RAは4,000~7,000人程度である。したがって、約60万~100万人^{1,2)}と推定される本邦のRA患者の多くはHTLV-1陰性であることが予想される。抗HTLV-1抗体検査をRA患者すべてに実施することに臨床的意義を見出すことは難しい。HTLV-1感染者であることが判明した場合にも、HTLV-1感染を直接治療する薬剤(抗ウイルス薬)やATL, HAM, HU/HAU発症を予防する方法は確立されておらず、この点が免疫学的治療を行う場合に推奨されているB型肝炎ウイルス検査などと大きく異なる。このため現時点では、RA患者すべてを対象に抗HTLV-1抗体検査を行う必要があるというエビデンスは存在しない。しかしながらこの考え方は、今後、疫学的データが集積されRA患者におけるHTLV-1感染の臨床的意義が明らかとなり、HTLV-1に対する抗ウイルス療法やATL, HAM, HU/HAUの発症予防法などの開発が進めば変化する可能性がある。

従来どおり、ATL, HAM, HU/HAUなどの発症が疑われる場合は、抗HTLV-1抗体検査を行う。また、出身地やATL, HAM, HU/HAUの家族歴などからHTLV-1感染が強く疑われる例で、患者本人の検査の希望がある場合は抗HTLV-1抗体検査を行ってもよいと考えられる。これらの場合以外に、潜在性結核感染症スクリーニング検査として実施されるT-SPOT.TB[®]が判定不可となるRA患者は、PVL高値のHTLV-1感染者である可能性が報告されているため、抗HTLV-1抗体検査を行う参考になるかもしれない⁴⁻⁶⁾(第3章2「診療メモ：潜在性結核感染症(LTBI)スクリーニング検査とHTLV-1感染」[p.146]参照)。

[今後の研究課題]

HTLV-1陽性のRA患者が、HTLV-1陰性RA患者と比べて生命予後や機能予後が悪いかどうか、また無症候性HTLV-1キャリアと比べてATLなどのHTLV-1関連疾患の発症リスクが高いかどうかなど、RA患者におけるHTLV-1感染の臨床的意義を明らかにする大規模な臨床研究が必要である。また、HTLV-1に対する抗ウイルス療法やHAM, HU/HAU, ATLの発症予防法などの開発研究が望まれる。

文献

- 1) Satake M, Sagara Y, Hamaguchi I. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J Med Virol* 2023; **95**: e28606
- 2) 平成30年度厚生科学審議会疾病対策部会。リウマチ等対策委員会報告書
- 3) Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M. Prevalence of patients with rheumatoid arthritis and age-stratified trends in clinical characteristics and treatment, based on the National Database of Health Insurance

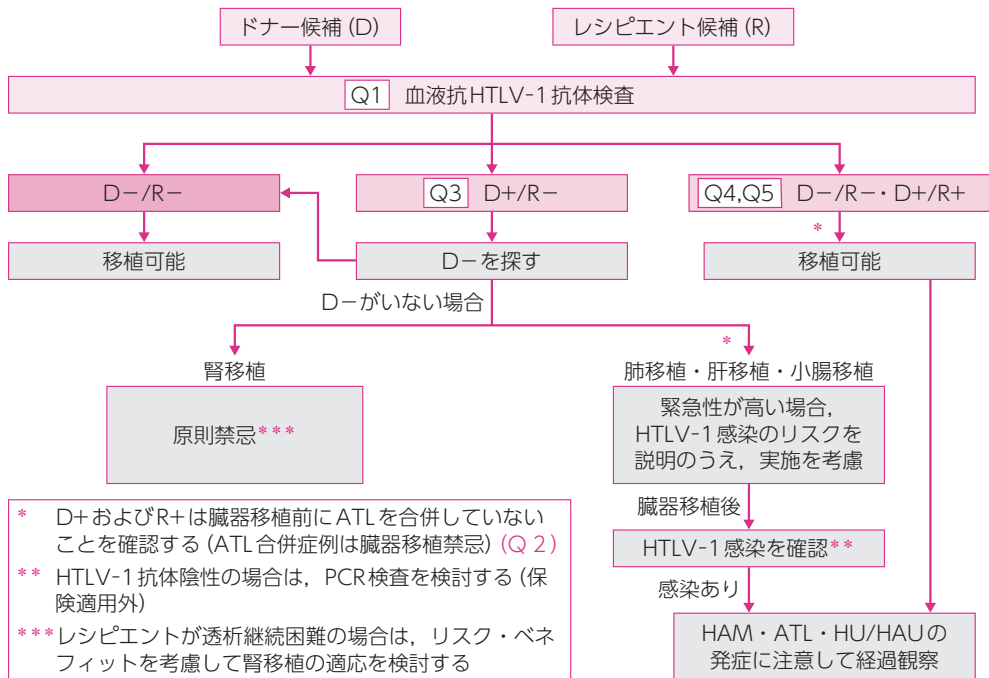
2. HTLV-1 陽性関節リウマチ (RA) 患者の診療に関する Q&A

Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Int J Rheum Dis* 2020; **23**: 1676-1684

- 4) Umekita K, Hashiba Y, Okayama A, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 may invalidate T-SPOT.TB assay results in rheumatoid arthritis patients: A retrospective case-control observational study. *PLoS ONE* 2020; **15**: e0233159
- 5) Herai Y, Yahaba M, Igari H, et al. Factors Influencing the Indeterminate Results in a T-SPOT.TB test: A Matched Case-control Study. *Intern Med* 2023; **62**: 3321-3326
- 6) Kimura M, Umekita K, Iwao C, et al. Antiviral immune response against HTLV-1 invalidates T-SPOT.TB® results in patients with HTLV-1-positive rheumatic diseases. *Front Immunol* 2024; **15**: 1480506

3. 臓器移植におけるHTLV-1感染への対応に関するQ&A

HTLV-1感染は、ATL・HAM・HU/HAUといった生命予後およびQOLに重大な影響を及ぼす疾患を引き起こす可能性があるため、臓器移植診療においても注意が必要である。特に、悪性腫瘍であるATLを合併している場合には臓器移植は禁忌であり、移植前の除外が重要である。一方、HAMおよびHU/HAUは移植の可否に直接的には影響しないが、日常臨床においては臨床症状に注意し、合併が疑われる場合には脳神経内科（HAM）や眼科（HU/HAU）との連携が必要である（第1章1.4 [p.11] 参照）。ここでは、生体臓器移植候補者（腎移植・肝移植・肺移植・小腸移植のドナーおよびレシピエント）のHTLV-1感染のスクリーニングから移植の可否、さらに移植後のフォローアップに関して留意すべき要点を、HTLV-1陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズム（図3-5）として示し、診療において特に重要なポイントをQ&A形式で解説し



Q1. 血液抗HTLV-1抗体検査：まずスクリーニング検査（CLEIA, CLIA, ECLIA, ICのいずれか）を行い、陰性の場合は感染なしと診断する。陽性の場合は確認検査（ラインプロット法）を行い、陽性であればHTLV-1感染ありと診断する。確認検査が判定保留の場合は核酸検査（PCR法）を行う（第1章1.3.2 図1-1 [p.6] 参照）。確認検査判定保留時の核酸検査は、生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植、生体部分小腸移植のドナーおよびレシピエントに対して2022年に保険適用となっている。死体移植（全臓器）および生体臓器移植では保険適用外であることに注意が必要である。

Q2. ATLを合併していないことの確認方法：第1章1.6 [p.32] および第3章4-Q1 [p.170] 参照

注：死体移植（全臓器）および生体臓器移植では、HTLV-1感染ドナーからの移植は禁忌となっており、ガイドラインに従って、D+/R-およびD+/R+移植は行わない（D-/R+移植は可能）

図3-5 HTLV-1陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズム（生体）

た。なお、死体臓器移植および生体臓器移植では、HTLV-1 陽性ドナーからの臓器提供は禁忌と記載されているため、本アルゴリズムでは扱わない。

Q1：臓器移植希望のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査を行うべきか

Q2：HTLV-1 陽性の臓器移植ドナーおよびレシピエントに対して、臓器移植前に ATL のスクリーニングを行うべきか

Q3：HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか

Q4：HTLV-1 陽性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか

Q5：HTLV-1 陰性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか

Q1 臓器移植希望のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査を行うべきか

回答

- 臓器移植希望のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査を行うことが望ましい。

[解説]

日本国内の HTLV-1 感染者数は約 66 万人と推定されており、世界的にみても感染率が高い¹⁾。日本国内の腎移植症例の全国調査により、D+/R-腎移植レシピエントの 87.5%が HTLV-1 に新規感染し、40%が HAM を発症していたこと、一方で移植前から HTLV-1 陽性のレシピエントでは腎移植後の HAM の発症率は高くないことが報告されている²⁾。腎移植以外の情報は乏しいが、HTLV-1 感染率の高い日本において、臓器移植前の HTLV-1 検査は移植後の HAM 発症の危険性を評価するうえで重要であり、実施することが望ましい。

[今後の研究課題]

臓器移植ドナーおよびレシピエント候補者における HTLV-1 感染率や、臓器移植後の HTLV-1 関連疾患発症者数や発症リスクを明らかにする研究が必要ある。

文献

- 1) Satake M, Sagara Y, Hamaguchi I. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J Med Virol* 2023; **95**: e28606
- 2) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of human T-cell leukemia virus type 1 infection in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2019; **380**: 296-298

Q2 HTLV-1 陽性の臓器移植ドナーおよびレシピエントに対して、臓器移植前に ATL のスクリーニングを行うべきか

回答

- HTLV-1 陽性の臓器移植ドナーおよびレシピエントに対して、臓器移植前に ATL のスクリーニングを行うことが望ましい。

[解説]

固形臓器移植のガイドラインにおいて、悪性腫瘍を有するドナーからの臓器移植、および悪性腫瘍を有するレシピエントへの臓器移植は禁忌である¹⁻⁸⁾。HTLV-1 感染者の一部はすでに ATL を発症している可能性があるため、HTLV-1 感染が判明した場合には移植前に ATL のスクリーニングを行うことが望ましい（スクリーニング方法は、第1章 1.6 [p.32] および第3章 4-Q1 [p.170] 参照）。

Yoshizumi らの報告によると、HTLV-1 陽性レシピエントに対する肝移植 82 例において、5 例に ATL を認め、そのうち 3 例は移植から 1 年以内に ATL を発症し死亡していた⁹⁾。移植から ATL 発症までの期間が極めて短いことから、移植前にすでに ATL を発症していた、もしくは ATL に近い状態であった可能性も否定できず、ATL スクリーニングの重要性を示唆している。また、ATL を発症した 5 例全例で肝不全の原疾患が劇症肝不全であったため、劇症肝不全の場合には ATL に対する注意が特に必要となる可能性がある。

[今後の研究課題]

HTLV-1 陽性臓器移植ドナーおよびレシピエント候補者における、ATL の合併率を明らかにする研究が必要である。また、ATL 合併症例を効率よく抽出するための、精度の高い ATL 診断方法の開発が望まれる。

【参考：HTLV-1 陽性ドナーからの造血幹細胞移植における、ドナーに対する ATL スクリーニング】

造血幹細胞移植において HTLV-1 感染者はドナー不適格であるが¹⁰⁾、ATL に対する治療においてのみ HTLV-1 陽性血縁者をドナーとする造血幹細胞移植が認められている¹¹⁾。HTLV-1 陽性ドナーから造血幹細胞移植を受けたレシピエントが、ドナーの HTLV-1 感染細胞由来と考えられる ATL を発症した症例が報告されている^{12,13)}。そのため、成人 T 細胞白血病・リンパ腫造血細胞移植ガイドライン（日本造血細胞移植学会、2018 年 2 月）では、HTLV-1 陽性ドナーからの造血幹細胞移植を行う場合には、末梢血のサザンブロット解析（保険未承認）でドナーにモノクローナル/オリゴクローナルな HTLV-1 感染細胞が検出されないことを確認することが推奨されている¹¹⁾。

文献

- 1) 日本臓器移植ネットワーク. 臓器提供者（ドナー）適応基準
http://www.jotnw.or.jp/jotnw/law_manual/pdf/DonorAdjustmentStandard.pdf [最終閲覧日：2025 年 4 月 5 日]
- 2) 日本移植学会. 生体腎移植のドナーガイドライン
<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/manual/008.pdf> [最終閲覧日：2025 年 4 月 5 日]

- 3) 日本移植学会. 生体腎移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_002jinishoku.pdf [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 4) 日本移植学会. 生体肝移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_001kanishoku.pdf [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 5) 日本移植学会. 日本脾・膵島移植研究会生体膵臓移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_004.pdf [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 6) 日本移植学会. 生体部分肺移植ガイドライン
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_003haiishoku.pdf [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 7) 日本移植学会. 日本小腸移植研究会生体小腸移植実施指針
http://www.asas.or.jp/jst/pdf/info_20180401.pdf?isbn=9784307470421 [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 8) 日本循環器学会ほか. 2025年改訂版心臓移植に関するガイドライン
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Saiki.pdf [最終閲覧日：2025年4月3日]
- 9) Yoshizumi, T, Takada, Y, Shirabe, K, et al. Impact of human T-cell leukemia virus type 1 on living donor liver transplantation: a multi-center study in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; **23**: 333-341
- 10) 公益社団法人日本骨髄バンク. ドナー適格性判定基準 (2018.10.15)
<https://www.jmdp.or.jp/medical/work/qualification.html> [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 11) 日本造血細胞移植学会(編). 造血細胞移植ガイドライン 成人T細胞白血病・リンパ腫. 2018: p.8
- 12) Tamaki H, Matsuoka M. Donor-Derived T-Cell Leukemia after Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1758-1759
- 13) Nakamizo A, Akagi Y, Amano T, et al. Donor-derived adult T-cell leukaemia. *Lancet* 2011; **377** (9771): 1124

Q3 HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか

回答

- 原則として、HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの臓器移植は行わないことが望ましい。

[解説]

D+/R-腎移植および肝移植後のレシピエントが移植後短期間で HAM を発症し、HAM の特徴である歩行障害が急速に進行した症例が複数例報告されている¹⁾。日本国内の全国調査(腎移植)では、D+/R-生体腎移植レシピエントの 40% (10 名中 4 名)に HAM の発症を認めた(第 1 章 1.7.2 [p.34] 参照)²⁾。また、一般に HTLV-1 の水平感染による ATL の発症リスクは低いといわれているが³⁾、D+/R-腎移植後に ATL を発症した症例も報告されており⁴⁾、ATL を発症する可能性がまったくないわけではない。以上から、D+/R-では高率に HAM を発症する可能性があり、頻度は不明だが ATL を発症する可能性もあると考えられる。

以上のリスクを考慮すると、腎移植においては D+/R-移植は行うべきではなく、HTLV-1 陰性ドナーを探すことが望ましい。なお、透析療法があるため末期腎不全患者の生存にとって腎移植は必須の治療法ではないが、透析困難症など透析療法の継続が極めて困難な症例も存在するので、そのような症例で D-がない場合には、HTLV-1 感染のリスクと腎移植によって得られるベネフィットを考慮し、腎移植の適応を慎重に判断する必要がある。腎移植を行う場合には、HAM、ATL および HU/HAU を発症する可能性があることを患者に説明する(第 1 章 1.7.2 [p.34] 参照)。

腎移植以外の D+/R-臓器移植については、そのリスクに関する情報は乏しいが、腎移植同様のリスクがある可能性が考えられるので、可能であれば D-を探すのが望ましい。しかし、腎臓以外の臓器には透析療法のような代替療法が存在せず時間的な余裕がない場合も多い。したがって、リスクを説明のうえ、救命目的に D+/R-臓器移植を行うことは許容されると考えられる。

D+/R-臓器移植を行ったあと、レシピエントが HTLV-1 に感染したにもかかわらず、免疫抑制薬の影響により長期に抗 HTLV-1 抗体が検出されない症例が報告されている⁴⁾。そのような症例がどの程度存在するのかわからないが、抗 HTLV-1 抗体検査では感染を見逃す可能性があるため、抗 HTLV-1 抗体検査が陰性であっても核酸検査(PCR 検査)を行うことが望ましい(保険未承認)。PCR 検査は、HTLV-1 陽性臓器移植レジストリにて測定が可能である(「HTLV-1 陽性臓器移植レジストリ」を活用した臓器移植における HTLV-1 感染のリスクの解明に関する研究【RADDAR-J [0-3]】、代表：山野嘉久)。

[今後の研究課題]

D+/R-臓器移植によるレシピエントの HTLV-1 感染率、移植後の HTLV-1 関連疾患発症率、生存率および QOL を明らかにする、より大規模の研究が必要である。また、HTLV-1 キャリアに対する免疫抑制薬の影響と、最適な免疫抑制療法を明らかにする研究が必要である。さらに、

臓器移植による HTLV-1 感染を予防する治療法の開発が望まれる。

文献

- 1) Ramanan P, Deziel PJ, Norby SM, et al. Donor-transmitted HTLV-1-associated myelopathy in a kidney transplant recipient-case report and literature review. *Am J Transplant* 2014; **14**: 2417-2421
- 2) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of human T-cell leukemia virus type 1 infection in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2019; **380** 296-298
- 3) Iwanaga, M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol* 2012; **3**: 322
- 4) Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, et al. Delayed seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human t-cell lymphotropic virus type 1 from a multiorgan donor. *Clin Infect Dis* 2013; **57**: 1417-1424

Q4 HTLV-1 陽性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか

回答

●HTLV-1 陽性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいと考えられる。

[解説]

HTLV-1 陽性レシピエントは、臓器移植の有無にかかわらず将来的に HAM, ATL および HU/HAU を発症する可能性があるが、移植により明らかに発症率が上昇するというデータは現在のところ得られていない。

腎移植については、日本国内の全国調査で D+/R+ 腎移植 30 例において HAM および ATL の発症は認めなかった¹⁾。また、複数の症例集積報告でも HAM や ATL の発症は報告されていない²⁻⁶⁾。D+/R+ では D+/R- と異なり HAM の発症は多くないようである。長期間の追跡調査データはないが、現在のところ D+/R+ 腎移植を禁忌とするエビデンスはなく、実施可能と考えられる。

腎移植以外の臓器移植においては、Yoshizumi らの報告によると D+/R+ 肝移植 12 症例のうち 1 例に HAM を、2 例に ATL を発症している⁷⁾。症例数が少ないため、発症率の評価は困難であるが、肝不全の生命予後が不良であることを考慮すると、肝移植を行うことは許容されることが考えられる。その他の臓器移植における HTLV-1 のリスクに関するデータはないが、肝移植と同様、救命の観点から移植が必要な場合には移植を行うことは許容されることが考えられる。

ただし、臓器移植の有無にかかわらず将来的に HAM や ATL および HU/HAU を発症する可能性があること、HTLV-1 感染に対する臓器移植の影響は現在のところ明らかになっていないことを患者に説明することが望ましい。

[今後の研究課題]

D+/R+ 臓器移植の長期的な安全性を明らかにするための、長期的な症例集積研究が必要である。また D+/R+ 臓器移植の安全性が証明されれば、死体移植で禁忌とされている HTLV-1 陽性ドナーからの臓器移植を、HTLV-1 陽性レシピエントに限って実施可能となり、ドナーの拡大につながる。また、HTLV-1 陽性レシピエントに対する免疫抑制薬の影響と、最適な免疫抑制療法を明らかにする研究が必要である。

文献

- 1) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of human T-cell leukemia virus type 1 infection in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2019; **380**: 296-298
- 2) 新垣義孝, 宮里義久, 中村信之ほか. 腎移植と HTLV-1 (human T-lymphotropic virus-type 1). *今日の移植* 1995; **8**: 119-122
- 3) Nakamura N, Tamaru S, Ohshima K, et al. Prognosis of HTLV-I-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; **37**: 1779-1782
- 4) Naghibi O, Nazemian F, Naghibi M, et al. Prognosis of HTLV-1 positive renal transplant recipients in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; **22**: 670-674
- 5) Shirai H, Suzuki M, Tomita Y, et al. Renal transplantation in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Transplant Proc* 2012; **44**: 83-86

- 6) Goto N, Uchida K, Tomosugi T, et al. Long-term prognosis in kidney transplant recipients with human T-cell leukemia virus type 1 infection. *Transpl Infect Dis* 2020; **22**: e13314
- 7) Yoshizumi T, Takada Y, Shirabe K, et al. Impact of human T-cell leukemia virus type 1 on living donor liver transplantation: a multi-center study in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; **23**: 333-341

Q5 HTLV-1 陰性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか

回答

●HTLV-1 陰性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいと考えられる。

[解説]

HTLV-1 陽性レシピエントは、臓器移植の有無にかかわらず将来的に HAM, ATL および HU/HAU を発症する可能性があるが、移植により明らかに発症率が上昇するというデータは現在のところ得られていない。

腎移植については、日本国内の全国調査で D-/R+ 腎移植 59 例のうち 1 例にのみ HAM および ATL の発症を認めた¹⁾。また、複数の症例集積報告でも HAM や ATL の発症率は低い²⁻⁷⁾。長期間の追跡調査データはないが、現在のところ D-/R+ 腎移植は実施可能と考えられる。

腎移植以外の臓器移植においては、Yoshizumi らの報告によると D-/R+ 肝移植 70 症例のうち 1 例に HAM を、3 例に ATL の発症を認めた⁸⁾。肝移植後に特に発症率が高いというデータはなく、肝移植を行うことは許容されると考えられる。その他の臓器移植における HTLV-1 のリスクに関するデータはないが、救命の観点から移植が必要な場合には移植を行うことは許容されると考えられる。

ただし、臓器移植の有無にかかわらず将来的に HAM, ATL および HU/HAU を発症する可能性があること、HTLV-1 感染に対する臓器移植の影響は現在のところ明らかになっていないことを患者に説明することが望ましい。

[今後の研究課題]

HTLV-1 陽性レシピエントへの臓器移植の安全性を明らかにするための、長期的な症例集積研究が必要である。また、HTLV-1 陽性レシピエントに対する免疫抑制薬の影響と、最適な免疫抑制療法を明らかにする研究が必要である。

文献

- 1) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of human T-cell leukemia virus type 1 infection in kidney transplantation. *N Engl J Med* 2019; **380**: 296-298
- 2) Tanabe, K, Kitani, R, Takahashi, K, et al. Long-term results in human T-cell leukemia virus type 1-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; **30**: 3168-3170
- 3) Nakamura N, Tamaru S, Ohshima K, et al. Prognosis of HTLV-1-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; **37**: 1779-1782
- 4) Naghibi O, Nazemian F, Naghibi M, et al. Prognosis of HTLV-1 positive renal transplant recipients in Iran. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; **22**: 670-674
- 5) Shirai H, Suzuki M, Tomita Y, et al. Renal transplantation in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Transplant Proc* 2012; **44**: 83-86
- 6) Simkins J, Morillas-Rodriguez JA, Morris MI, et al. Screening of human T-lymphotropic virus among solid organ transplant candidates at a large transplant center. *Clin Transplant* 2020; **34**: e13825
- 7) Goto N, Uchida K, Tomosugi T, et al. Long-term prognosis in kidney transplant recipients with human T-cell leukemia virus type 1 infection. *Transpl Infect Dis* 2020; **22**: e13314
- 8) Yoshizumi T, Takada Y, Shirabe K, et al. Impact of human T-cell leukemia virus type 1 on living donor liver transplantation: a multi-center study in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; **23**: 333-341

4. ATLのスクリーニングに関するQ&A

Q1 HTLV-1感染者において、ATLのスクリーニングはどのような項目を行うべきか

回答

- 内科的診察とともに、血液像を含む血算、LD (LDH) を含む肝機能、腎機能、血中カルシウム濃度などを含む一般生化学検査などによるスクリーニングを実施する。

[解説]

抗HTLV-1抗体陽性者に対するATL発症の診断は、病型分類である下山分類を参照してなされる(第1章1.5.1表1-1 [p.16] 参照)。下山分類では、ATLは急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の4病型に分類され、このうち急激な経過をとる急性型、リンパ腫型および予後不良慢性型ATLはaggressive ATL、比較的緩慢な経過をとるくすぶり型と予後不良因子を持たない慢性型ATLはindolent ATLと呼ばれる。

最も経過が穏やかなくすぶり型の診断においては末梢血液像で異常リンパ球が5%以上認められる、あるいはATLに特徴的な皮膚病変(生検による確認が必要)の存在がキーポイントとなる。慢性型の診断はリンパ球増加がキーポイントであり、血液検査で白血球増加および/またはリンパ球増加(4,000/mm³以上)を認める場合に疑う必要がある。リンパ腫型の場合はリンパ節腫脹が認められることで疑い、生検で確定診断を行うことになる。リンパ腫型はaggressive ATLであり、通常LD (LDH)の上昇などの異常を伴う。急性型は除外診断であり、ATLと診断された症例のうち、くすぶり型、慢性型、リンパ腫型の定義にあてはまらないものと定義されるが、一般的には末梢血の異常リンパ球を伴う白血球増加、LD (LDH)の上昇、リンパ節腫脹や皮膚病変などにより発症が見逃される可能性は少ないと考えられる。

これらを考慮するとATLの合併の有無のスクリーニングとしては、身体所見の診察とともに、血液像を含む血算、LD (LDH)を含む肝機能、腎機能、血中カルシウム濃度などを含む一般生化学検査などを実施することが必要である。また、必要に応じて、胸部X線写真による縦隔リンパ節腫脹や肺野病変の有無のチェックも実施する。なお、異常リンパ球は機械式の血液像検査では検出できない場合があり、目視(鏡検)による血液像検査を実施することが望ましい。

それ以上の検査については、ATLの発症が疑われるときに必要に応じて実施されるべきと考えられる。具体的には、末梢血液白血球のフローサイトメトリー、サザンブロット法、CT、ガリウムシンチグラフィ、PET-CT、リンパ節や発疹の生検などである。

[今後の研究課題]

HTLV-1感染者のなかでも、HTLV-1プロウイルス量が高く、かつHTLV-1感染細胞のモノクローナルな増殖に加え、末梢血CD4陽性細胞のCADM1陽性細胞率をフローサイトメトリー法で評価する解析¹⁾により、CADM1陽性細胞の比率が高い場合はATLの発症リスクが高いことが示唆されてきている²⁾。また、HTLV-1感染細胞のクローン増殖の状態も、RAISING-サンガー法でクローナリティ値0.5以上であるとATLの発症リスクが高いことも示唆されてきている³⁾。そのため、今後はATL合併の評価のみでなく、ATL発症ハイリスク群の評価法の確立も検討課題と考えられる。

文献

- 1) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, et al. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 2851-2861
- 2) Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, et al. Advanced human T-cell leukemia virus type 1 carriers and early-stage indolent adult T-cell leukemia-lymphoma are indistinguishable based on CADM1 positivity in flow cytometry. *Cancer Sci* 2015; **106**: 598-603
- 3) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol* 2022; **5**: 535



第4章

患者と医療者の共有意思決定 (SDM) について

はじめに

近年、診療ガイドライン作成における患者・市民参画（patient and public involvement：PPI）の重要性が強調されている¹⁾。本診療ガイドライン作成委員会も、PPIの重要性を認識し、医療者だけでなく患者を交えた意見交換会を開催し、患者会に届けられる様々な意見を共有した。そのなかで、患者への薬の処方に必要な説明がなされていないのではないか、説明されたとしても患者が理解できていない状況があるのではないか、という問題提起がなされた。この点について、ガイドライン作成委員会では、患者と医療者の対等な関係性や、ともに治療方針を決定していくプロセス、すなわち患者と医療者の共有意思決定（shared decision making：SDM）が、必ずしも実行されていないのではないかとの議論を経て、本診療ガイドラインにおいて、この問題を取り上げることになった。

本診療ガイドラインは、HAMとHTLV-1陽性患者の診療に関する課題について、患者と医療者の意思決定を支援するための情報や推奨を提供するものである。つまり、本診療ガイドラインはあくまで診療を支援する目安を提示するに過ぎず、記載された内容をただ機械的に実行すればよいというものではない。本診療ガイドラインの効果を高め、実臨床においてよりよい意思決定がなされるためにも、SDMとは何かを知り、HAM患者は医療者へどのようなことを望んでいるのかという患者の価値観への理解を深めることは極めて有意義である。そこで本章では以下の内容を取り上げることにする。

1. EBMから共有意思決定（SDM）に向けて
2. 患者から医療者へ望むこと（1）
3. 患者から医療者へ望むこと（2）
4. 患者から医療者へ望むこと（3）
5. HAMの診療で気をつけたいこと

文献

- 1) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会（編）. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部, 2021

1. EBM から共有意思決定 (SDM) に向けて

京都市大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野/医学部附属病院倫理支援部

中山健夫

1. EBM の原点から

1991年にカナダのGuyattの提唱後¹⁾、EBM (evidence-based medicine) は多くの臨床家の関心と社会的な意識の高まりとともに、多様な分野で普及した。EBMは「臨床家の勘や経験ではなくエビデンスを重視して行う医療」といわれる場合があるが、本来のEBMは、「臨床研究によるエビデンス、医療者の熟練・専門性、患者の価値観・希望、そして患者の臨床的状況・環境を統合し、よりよい患者ケアのための意思決定を行うもの」である²⁾。臨床家の経験を軽視して研究によるエビデンスばかりを偏重することは、この定義に立ち戻れば誤解といえる。EBMの主導者であるSackettらは、1996年のBMJ誌で「EBMとは個々の患者のケアに関する意思決定過程に、現在得られる最良の根拠 (current best evidence) を良心的 (conscientious)、明示的 (explicit)、かつ思慮深く (judicious) 用いること」であると述べ、ランダム化比較試験の絶対視や、患者の多様性・個性を尊重しないcook-book的な扱いに警鐘を鳴らしている³⁾。EBMのバイオニアによる本論文からは、「思慮深く (judicious)」という言葉を通して、「私たちが良かれと信じて行ったことが、本当に患者にとって良かったのか、本当に、本当に良かったのか、問い続けよ」という強く、真摯なメッセージが読み取れる。その後もHaynesらが“Evidence does not make decisions, people do”, すなわち研究による一般論であるエビデンスがあれば、物事が自動的に決まるわけでは決してなく、決めるのは常に人間の総合判断であることを強調し、EBMのあるべき姿の再考を促している⁴⁾。

臨床場におけるEBMの実践手順としては5つのステップが広く知られている²⁾。ステップ1は臨床における疑問(問題)の定式化であり、ステップ2はその疑問に対する文献や情報の収集、ステップ3で収集した情報を批判的に吟味、ステップ4で吟味した情報の患者への適応、ステップ5でステップ1から4を反芻 (reflection) して全体を評価し、その一連の取り組みから学びを深めていくプロセスとされている。

2. EBM と診療ガイドライン

日本では1999年に厚生省(現・厚生労働省)がEBMの手法を用いた診療ガイドライン作成に着手した。

2002年から日本医療機能評価機構Mindsが、診療ガイドラインや関連情報、一般向け解説などを提供するとともに、診療ガイドライン作成の人材育成も進めており、国内の拠点となっている。Mindsによる診療ガイドラインの定義は「健康に関する重要な課題について、医療利用者と提供者の意思決定を支援するために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示する文書」である⁵⁾。

診療ガイドラインを適切に用いれば、現場での臨床判断が円滑化・効率化され、患者アウトカムの向上が期待できる。社会的には臨床行為やその結果が、臨床家の個人的信念や技能によっ

て過剰にばらつく事態を改善できる。しかし診療ガイドラインはあくまでも一般論であり、現場の経験や裁量に基づく判断を抑制するものではない。診療ガイドラインで十分なエビデンスに基づき、幅広い関係者の慎重な議論による合意形成で「強い推奨」とされた治療法であっても、個々の患者への適用は常に慎重さが必要であることは、研究による「エビデンス」と、総合判断による実践である「EBM」は同義ではないというEBMの基本と共通である。たとえば肥満した糖尿病の患者に対して運動療法は、確実性の高いエビデンスに基づいて一般的に強く推奨されているが、臨床の場で接した患者が、変形性膝関節症で歩行も容易でない状況であれば、患者が受け入れられる別の方法を中心に治療にあたる必要がある。

臨床現場では無批判に診療ガイドラインを利用するのではなく、EBMの4要素に立ち戻り、個別の患者に慎重に適用し活用することで(推奨を「行わない」という選択も含めて)、よりよい医療判断に役立てることが求められる。

3. 共有意思決定 (shared decision making : SDM) に向けて

SDMは「患者と医療者が、対話を通して、ご本人の考え方や価値観、医学研究によるエビデンス、医療者の専門的経験を合わせて、患者自身が納得できる治療方針を決めていくこと」とされる。日本語では共有意思決定、協働的意思決定とされることが多い。EBMの実践では、治療の選択肢、益と害、患者の価値観を共有して意思決定を行うSDMは本来切り離せない⁶⁾。

2014年にHoffmanがJAMA誌に発表した論考⁷⁾で指摘した「SDMがなければEBMはエビデンスによる圧政 (evidence tyranny) に転ずる」という警鐘を医療者は自戒を以て傾聴すべきであろう。HoffmanはEBMと患者を尊重するコミュニケーションの合流点でSDMが行われ、それによって最適な患者ケアが実現することを述べている。Hoffmanは女性の作業療法士であり、その論文がJAMA誌に発表されることは、海外では多職種連携としてSDMが議論されていることがうかがわれる。

「エビデンス=EBM」という誤解に象徴されるように、これまでEBMへの関心の多くが、「エビデンスをつくる」研究の方法論に向けられ、医療者と患者が向き合う臨床現場で「エビデンスをつかう」局面での検討が遅れていた。医療者が研究によるエビデンスのみを提示し、それに対して意思決定の過程を十分共有できずに患者が(何らかの不安や疑問を抱いていても、それを表明できずに)その提示に同意したとしたり、それはネガティブな意味で父権的で強制的なインフォームドコンセント(IC)の側面の色濃いものとなる。患者は、エビデンスで示された臨床的アウトカムの限られた改善よりも、入院の必要性や副作用のリスク、医療費のように、その治療を受けることの負担、そして自分自身の社会的な役割や自尊感情、アイデンティティ、または家族との関係性を重視するかもしれない。

不確実性が高い、しかし決断を下さなければならない状況に置かれたとき、医療者と患者は、立ち位置と視点は異なるが、何をしたらよいかかわからず、心のなかで困惑していることは同じである。そこでできることは、協力して、その状況にともに向き合うことであろう。臨床家がEBMの知識に加えて、SDMの意識を持って、患者と力を合わせることができれば、不確実性の高い困難な現実自体は変えられなくても、それに向き合う人間の力を変えていける。EBMにおけるSDMの実践、特に定量的な方法はStrausらのEBMの代表的なテキスト²⁾に紹介されており、関心のある方々に参照を勧めたい。

4. IC と SDM

IC は医療者が勧める治療に対し、適切な情報開示のうえでなされる患者の自発的な受諾とされる。しかし医療者に説明された治療に、患者が同意の署名をするだけであれば、医療者の法的な免責の意味合いが増し、患者の意思を尊重しようとする当初の目的から逸れていく。SDM は、患者と医療者の中で選択される治療の決定過程の共有を重視し、双方それぞれの意思決定と、両者の合意形成が並行して行われる。IC では、医療者が最良と考える方法を提示し、(患者の納得が尊重されるにせよ) 最終的にはそれに対する患者の「同意する・しない」が結論となる。十分な臨床的エビデンスに基づき、慎重に作成された診療ガイドラインで強く推奨されている治療法であれば、医療者の行う基本的なコミュニケーションは IC である。一方、SDM では患者と医療者が解決策を協力して見つけ出そうとする点で、医療者の主導する IC と異なる。つまり「患者だけでなく医療者自身も、どうしたらよいか本当にはわかっていないときに、協力して解決策を探す」取り組みが SDM といえる。

SDM の過程は双方向的で、相互作用を持つものであり、「得られた同意」のように固定された結果ではなく、患者と医療者が「ともに変わる」過程を共有すること、その過程を通した両者の関係性の構築が重要な意味を持つ。

5. SDM の実施ステップと臨床倫理

SDM の実施ステップには Elwyn のスリートーク・モデル (チームトーク・オプショントーク・ディビジョントーク)⁸⁾、Kriston らの 9 ステップモデル⁹⁾ はじめいくつかの提案がある。表 4-1 に 9 ステップモデルを示す。

臨床倫理で著名な Jonsen らは、意思決定に関与する要因として、医学的適応 (medical indications)、患者の意向 (patient preferences)、生活・人生の質 (quality of life)、そして周囲の状況 (contextual features) をあげている¹⁰⁾。Kriston の 9 ステップを進める際に、これらの視点を踏まえることは重要である。Jonsen らは、治療方針の決定に際して患者の意向・希望を尊重することの 4 つの重要な意義を述べている。第 1 に臨床的重要性、すなわち臨床アウトカムの改善につながる可能性であり、第 2 に患者の自律性の尊重、第 3 に患者の権利の法的な保護と、その結果として医療訴訟の予防、第 4 に患者の自尊心への配慮である。患者の意向・希望は言い換えれば、患者が自ら認識する自分の欲求であり、その欲求に医療者が配慮することは、患者自身の精神面だけでなく、治療を選択したあとの行動にも影響する。特に、薬の服用アドヒア

表 4-1 SDM の 9 ステップ (Kriston ら)

要素	内容
1	意思決定の必要性を認識する
2	意思決定の過程において、対等なパートナーであることを認識する
3	可能なすべての選択肢を同等のものとして述べる
4	選択肢のメリット・デメリットの情報を交換する
5	理解と期待を吟味する
6	希望・意向を特定する
7	選択肢と合意にむけて話し合う
8	意思決定を共有する
9	共有した意思決定のアウトカムを評価する時期を相談する

(Kriston L, et al. Patient Educ Couns 2010; 80: 94-99⁹⁾ より引用)

ンス、セルフケア、リハビリテーションをはじめとする患者の行動が鍵となる課題では、患者の意向・希望が反映された治療に対して、一般的に患者のモチベーションを得やすい。もちろん、患者の希望をすべて最優先することは現実的でも、適切でもない。目指すところは患者の意向・希望をすべて反映することではなく、医療者と患者が向き合い、コミュニケーションを行い、不確実性の高い現実の問題に、協力して向き合う関係を築いていくことがSDMの目標であり、意義といえる。

6. HAM患者でSDMが想定される場面

HAM患者でSDMが想定される場面として、以下のような例が考えられる。

過去にインターフェロン α を用いても症状の改善がみられなかったHAM患者で、最近はい片手杖でなんとか自力歩行ができています。髄液検査では中～高度の疾患活動性が示されており、このままだとADL低下の進行が予想される。疾患活動性の改善にはステロイドが選択肢になりうるが、患者は高血圧と糖尿病の併存、骨折の既往を持ち、ステロイド使用によりそれらの悪化が心配される。ステロイド使用についてエビデンスの不確実性は高く、診療ガイドラインでは条件付きの(弱い)推奨とされている。このような場面では、患者自身とその置かれた状況を総合的に考慮して処方するか、処方せずに対症的・保存的な治療を選ぶか、患者・家族の理解、心配・不安、希望、医療者・医療機関の経験、特性などを総合的に考慮して意思決定を行い、コミュニケーションを大事にして、経過に応じて慎重に対応していくことが求められる。

おわりに

以上、EBMの原点から診療ガイドライン、そして臨床倫理の視点からSDMを紹介した。

本稿がHTLV-I/HAM診療にあたられる臨床家の日常の医療を見直す手がかりになることを願い、結びとしたい。

文献

- 1) Guyatt G. Evidence-based medicine. ACP Journal Club 1991; **114**: A-16
- 2) Straus SE, et al. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach it, 5th Ed, Churchill Livingstone, 2019 (中山健夫監訳. EBM: 根拠に基づく医療—実践と教育の方法, インターメディカ, 2023)
- 3) Sackett DL, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996; **312** (7023): 71-72
- 4) Haynes RB, et al. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; **324** (7350): 1350
- 5) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会 (編). Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0, 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部, 2021
<https://minds.jcqh.or.jp/methods/cpg-development/minds-manual/> [最終閲覧日: 2025年4月3日]
- 6) 藤本修平, 中山健夫 (編著). 実践 シェアード・デシジョンメイキング 改題改訂第2版, 日本医事新報社, 2024
- 7) Hoffmann TC, et al. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. JAMA 2014; **312**: 1295-1296
- 8) Elwyn G, et al. Shared Decision Making in Health Care: Achieving Evidence Based Patient Choice, 3rd Ed, Oxford University Press, 2016
- 9) Kriston L, et al. The 9-item Shared Decision Making Questionnaire (SDM-Q-9). Development and psychometric properties in a primary care sample. Patient Educ Couns 2010; **80**: 94-99
- 10) Jonsen AR (白浜雅司・赤林朗ほか監訳). 臨床倫理学: 臨床医学における倫理的決定のための実践的なアプローチ, 第5版, 新興医学出版社, 2000: p.13

2. 患者から医療者へ望むこと (1)

NPO 法人スマイルリボン 理事長
菅付加代子

このたびは「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2025」の作成に患者自身が参加させていただいたことに深く感謝申し上げます。

私は発症して 34 年になる HAM 患者です。2003 年に全国 HAM 患者会「アトムの会」を発足し、会長に就任しました。その後、HTLV-1 総合対策を求めて、アトムの会 (HAM 患者) が中心になり「NPO 法人スマイルリボン」を設立し、理事長に就任しました。スマイルリボンは、HTLV-1 ウイルスの撲滅を目指すことを目的として設立した NPO 法人です。HAM、ATL、HTLV-1 にかかわる患者やキャリア、支援者が会員になって会を支え HTLV-1 撲滅につながる様々な事業を行っています。そのひとつに相談事業があり、会員や会員以外の患者やキャリアの方からの相談を、電話やメールで受けてきました。

医師と患者にとってよりよい医療を目指すためには相互のコミュニケーションが大切ですが、それらの相談のなかには、医師と患者との間において必要なコミュニケーションが取れていたのか疑問に思うことも多くあります。ここでは、そのなかでもよく相談としてあがるステロイドと自己導尿について、患者の声をもとにコミュニケーション不足に陥った原因と対策について考えます。私自身も、30 年以上もステロイドを服用し自己導尿を継続している実体験者であり、相談を受けるなかで、医師と患者の理想のかかわり方をみつけていきたいと思っています。

1. ステロイドについて

患者の声	筆者の考える問題点
処方されたがどういう薬が知らない	<ul style="list-style-type: none"> 医師から薬の説明を受けていないのではないか 説明されていたとしても、患者が理解できるような説明ではなかったのではないか
処方されたけど副作用が怖く飲んでよいのか迷っている、断った	<ul style="list-style-type: none"> 副作用について悪い情報のみが伝わってしまったのではないかと
服用していたが効果が感じられず途中でやめた	<ul style="list-style-type: none"> 長期服用の効果と副作用への対応などの医師からの説明が不足しているのではないかと

<問題を解消するためには>

①ステロイドについて HAM への効用や副作用を医師が患者にわかりやすく伝える

患者にわかりやすい説明とは、患者の視点に立って話すことだと思います。私が相談を受けた場合、HAM に詳しい医師から聞いたこれまでの経験から「HAM は HTLV-1 が神経に悪さをし、炎症を起こさせている状態であり、歩きづらくなったり、排尿しづらくなったり様々な症状を引き起こします。その炎症を抑えるための薬がステロイドで、服用することで HAM の進行を抑えられます」と説明しています。

②副作用（高血圧・糖尿病・骨粗鬆症・うつ病など）が出たときの対応について理解できるよう説明する

患者が服用拒否する原因は副作用への不安なので、それを払拭する説明が必要です。人によってステロイドを服用する期間や薬の量などで違いがあるので、医師が血液検査や診察で異常がないかチェックしながら、薬の量を増減する、やめるなどの対応をすることを丁寧に説明してほしいと思います。また、骨粗鬆症などの副作用が軽減されるよう予防のための投薬や高血圧や糖尿病、うつ病などには特に注意して対応していることを伝えると、ひとまず安心すると思います。

他の薬でもいえますが、薬には効果と副作用があります。その匙加減を上手に調節することが、薬の効果を引き出しよい治療に結びつくと考えます。よい治療を目指すには医師の一方通行でなく、患者との相互理解が大切だと思います。

③患者が服用を拒否した場合でも必要性和有効性を十分に説明し、話し合ったうえで決断する

患者の考えをそのまま受け入れてしまうことは、治療の選択肢をひとつなくすことになり、患者にとって不利益になります。必要性和有効性を丁寧に説明する必要があると考えます。

2. 自己導尿について

患者の声	筆者の考える問題点
自己導尿をすると膀胱炎になると聞いているからやりたくない	• 自己導尿の目的や必要性を知らないために拒否しているのではないか
自己導尿をするようになったら自尿が出なくなるのではないか	• 間違った情報をもとに自己判断しているのではないか • 医師から丁寧な説明がなされていないのではないか
お腹を押さえれば尿は出るから必要ない	• 説明されていたとしても、患者が理解できるような説明ではなかったのではないか
怖くてできない	• 自己導尿に対して強い抵抗感を持っているのではないか

<問題を解消するためには>

①医師から自己導尿という選択肢があることを、患者が理解できるような説明をする

私は発症初期から30年以上、毎日自己導尿で排尿しています。その経験から排尿障害で悩んでいる患者さんに、自己導尿というよい方法があることを紹介しています。「膀胱炎を繰り返す原因は、膀胱にたまった尿が排出しきれずに、残った尿に細菌が繁殖するからです。膀胱内の尿を空にするために、自己導尿をすることが膀胱炎を予防し、ひいては腎臓が悪くなることの予防にもなります。自己導尿は慣れると難しいものではないし、正しく使用すれば膀胱炎を引き起こすことはないです」と説明しています。自己導尿の効果、必要性を患者の目線でわかりやすく説明することが大切だと考えます。

②患者は、自己導尿に対する強い抵抗感を持っている可能性があるため、その必要性や生活の質が改善することなどをわかりやすく伝える

頻尿、切迫性尿失禁、排尿困難など、投薬で症状が改善しない場合、膀胱炎を繰り返す、頻尿や圧迫しても少量しか尿が出ない場合など「自己導尿」をすることで驚くほど改善されます。多くの患者はこのことを知らず、自己導尿に先入観や抵抗感を持っていることがわかりました。そのため、自己導尿が特別なことではなく、むしろ腎機能が悪くなることを防ぎ、生活の質が改善することなど排尿障害の悩みが解消されることを説明して、抵抗感を払ってもらいたいと

思います。

3. まとめ

医師と患者とのコミュニケーションで大切なことは、患者の目を見て会話することだと思います。診察時、机の上のパソコンを操作しながら「お変わりないですか？」と聞き、患者は「あまり変わらないです」と答えると、「それではいつもの薬を出しておきましょう」で終わっていないでしょうか。こうした冷ややかな雰囲気では会話は成立しません。

HAM 患者の大多数は症状がゆっくり進行するため、患者自身でも自分の変化に気づかないことがあります。それを気づかせるのは医者役ではないかと思います。医師から患者に「痛みはありますか？ しびれは？ 尿の回数は？ 排便は？ 足のつっぱりは？」などとキーワードを投げかけてほしいです。「よく眠れていますか？」でもよいので、患者に共感しようとする温かい雰囲気をつくってほしいと思います。

最後に、多くの患者さんと話しましたが、特に長期にわたって様々な症状を抱える HAM 患者は、根本的な治療薬がないことに「あきらめ感」を抱いています。そして、同様に医師のほうにも「あきらめ感」があるのではと疑心暗鬼になっている人もいます。医師と患者にコミュニケーションがあれば、希望を捨てず、また、治療の選択肢を失うこともなく、よりよい医療につながると思っています。

3. 患者から医療者へ望むこと（2）

全国HAM患者友の会「アトムの会」

片山修一

HTLV-1の感染がわかったのがいつ頃だったかわかりませんが、HAMとわかったのは、もう20年以上も前になります。少しの段差でつまずき、転倒することが多くなり、買ったばかりの革靴の靴先が10日くらいで穴があくといったことがありました。また、足が上がりづらくなり、だんだん階段の上り下りや通勤時の公共交通機関を使うことが辛くなってきました。父親や友人から歩き方がおかしいと指摘されたことをきっかけに、かかりつけの病院でX線とMRIの検査を受け、3回目受診したときに異常があるとわかりました。それから、総合病院を紹介され、1週間検査入院をしてHAMと診断されました。

診断されてからこれまで、幸いよい先生に巡り合い、私自身は不適切な対応を受けることはありませんでした。HAMとわかり、はじめて鹿児島に行き、何もわからない状況で受診しましたが、病気について丁寧に説明をしてもらい、不安が和らいだ記憶があります。そのときの先生の優しくゆっくりとした話し方により落ち着いて冷静に話を聞くことができたと思います。また、その後は別の先生にみてもらっていますが、いつも前向きで明るく元気をもらっています。

一方で、患者会のグループにおいてSNSでやり取りするのですが、様々なことに困っていたり、悩んでいたりとすることがあるようです。それをまとめた患者が望むこと、悩んでいることを下記に記します。

- HAMを知らない医師のほうが多い
- 患者と認識の違いがある
- HAMの障害について理解されていない、特に排尿障害
- 担当医に素人が聞きたくても聞けない
- 情報が少なく心細い
- しびれ、痛みが強い → 難病情報では軽度となっている
- 排便、排尿障害、自己導尿 → 病気のことよりメンタル面で辛く感じる
- 合併症のシェーグレン症候群、喘息、白内障で困っている
- 頻尿による行動、生活の不自由さがある
- 足のしびれ、浮腫、感覚麻痺で困っている
- 褥瘡、クローヌスで困っている
- 歩行が難しいことによる成人病の加速が心配
- 薬の処方に関して、効果、副作用の細かな説明がほしい
- 医療費の負担が大きい

4. 患者から医療者へ望むこと (3)

NPO 法人スマイルリボン

船本桂子

HAM は、患者の身体的な困難だけでなく、経済的・心理的な負担も大きい病気です。そのため、医療者との共有意思決定 (shared decision making : SDM) は、患者が納得し、安心して治療に取り組むための重要なプロセスです。本稿では、私が患者として経験した具体的な場面をあげながら、医療者に求める配慮や取り組みについてお伝えします。

1. 検査を受けたとき

HAM の診断や病状の評価には、髄液検査や MRI 検査などの高度な医療が必要とされます。しかし、これらの検査は身体的苦痛に加え、経済的負担が大きい場合もあります。

- 検査の必要性や目的を具体的に説明し、患者が納得したうえで受けられる環境を整えてほしい。
- 痛みを伴う検査に対して、患者の不安を軽減する配慮（麻酔の有無や事前の説明など）、または副作用の説明をお願いしたい。
- 高額な検査に対して、医療費助成制度や自治体の支援制度の利用方法を案内してほしい。

2. 入院を決めたとき

HAM の進行や症状の管理のため、入院が必要になることがあります。しかし、入院は患者や家族の生活に大きな影響を与えるため、慎重な判断が求められます。特に入院費の問題が患者にとって大きなハードルとなることも少なくありません。

- 入院が必要な場合、その理由や目的、入院期間、期待される効果をわかりやすく説明してほしい。
- 入院費用の概算や利用可能な公的支援制度（高額療養費制度など）についての情報を提供してほしい。
- 外来診療で代替可能な場合、その選択肢についても相談できる機会を設けてほしい。

3. 治療方針を決定したとき

HAM の治療には、ステロイド療法やインターフェロン α 治療など、高額で長期的な費用がかかる場合があります。また、進行した症状への対応として自己導尿を導入するかどうかといった生活にかかわる選択も、患者にとって負担が大きい決断です。

- 治療の効果や副作用，経済的な負担について具体的に説明し，患者が自分の意思で選択できるようにしてほしい。
- 長期にわたる治療にかかる費用や公的支援制度（特定疾患治療研究事業など）についての情報提供をお願いしたい。
- 経済的理由で治療を躊躇する場合，相談窓口や患者会などの支援ネットワークを紹介してほしい。

4. HTLV-1 感染について相談したとき

HAM 患者は，家族やパートナーへの感染リスクについて強い不安を抱えています。特に，母乳を介した感染リスクや，家族への告知については，患者一人では判断が難しいことが多いです。また，感染症や病気の進行について周囲から質問されたとき，どのように説明するか悩む患者も少なくありません。

- 感染に関する正確で最新の情報を提供し，患者が納得した形で家族と向き合えるサポートをお願いしたい。
- 母乳を避ける選択肢を提案する際，粉ミルクや栄養サポートに関する具体的な情報を提供してほしい。
- 家族やパートナーへの感染告知について，患者の希望に寄り添った相談をしてほしい。
- 「なぜ母乳をあげられないのか」「なぜ足が不自由なのか」と周囲に聞かれた際，患者が簡潔かつ正確に説明できるような情報を提供してほしい。特に，一般の人が理解しやすい言葉で記された説明資料や，相談窓口の紹介があると心強い。

5. 医療者との共有意思決定への期待

HAM 患者にとって，医療者との信頼関係は，病気に対する不安を軽減し，日常生活の質を向上させるための基盤です。特に，医療費や生活支援の問題に直面した際，医療者が積極的にサポートしてくれることは，患者の安心感につながります。医療者の皆様が患者一人ひとりの声に耳を傾け，ともに最善の道を模索してくださることを心より期待しています。

6. これまでに経験した不適切な対応とその心情

私がこれまでに経験した不適切な対応の一例として，大学病院での定期受診時の出来事があります。あるとき，これまで担当していた医師が転勤してしまい，後任の医師に再度病歴を最初から説明しなければならない状況になりました。その際，後任の医師は HTLV-1 に関してあまり詳しくない方でした。そのため，自分の病気に対する理解が不足している医師に話をしなければならぬという事実が，私にとって非常に大きな不安をもたらしました。

転勤そのものは医療機関の事情として理解できますが，希少な難病を抱える患者として，病歴をはじめから話す負担や，それを医師にどの程度理解してもらえるのかという不安は計り知れません。

HAM という病気は患者にとって生活全般に影響を与えるものです。そのなかで「この医師なら安心して任せられる」と感じる存在は，患者にとって希望の支えとなります。その頼りにしていた医師がいなくなり，さらに後任の医師が病気に詳しくない場合，孤独感や不安感が強くな

るばかりでした。

この経験から、医療者間での情報共有や患者の病状に対する知識の引き継ぎが、どれほど重要であるかを痛感しました。最終的には、転勤した医師を追いかけて新たな病院へ通院することになりましたが、それには多大な労力と時間がかかり、患者としての負担は非常に大きかったです。

7. そうした対応を受けたとき、どのように対処しましたか

先ほども述べたように、私はもともと主治医を追いかけて転勤先の病院へ通院することになりました。しかし、同じ県内であっても、通院には非常に時間がかかりました。また、足が不自由になってからはじめて訪れる病院に対しては、バリアフリーの状況やトイレへのアクセスがどうなっているのかといった懸念があり、強い苦手意識を感じました。特に、駐車場から病院内への移動に関して、車椅子での移動がスムーズに行えるのかが大きな不安要素でした。駐車場が遠い、スロープが適切でない、段差が多いといった可能性を考えるだけで気持ちが重くなり、通院自体をためらいそうになることもありました。

さらに、車椅子ユーザー初心者として、一人で行くことには大きな不安を抱えていました。そのため、家族に仕事を休んでもらい、付き添いをお願いすることでなんとか通院することができました。

今後は、主治医の転勤や所属病院の変更について事前に確認し、駐車場から病院内へのアクセスを含めてバリアフリーの状況を調べることが必要だと感じました。病院とはいえ、車椅子ユーザー初心者には不安を感じる医療施設もあるのが事実ですので、自身が安心して通えるよう準備を整えてから通院することを心がけたいとも思いました。

8. 逆に、これまでに経験した非常によかった対応としては、どのようなものがありましたか、そのときの心情はどうでしたか

障害年金の更新の際、提出期限が迫っていたため診断書が必要になり、主治医がいる病院を受診しました。しかし、その病院は遠方で、再度診断書を受け取りに訪れるのは身体的にも時間的にも非常に困難な状況でした。そのため、診察の際に診断書の発行をお願いしましたが、通常であれば後日郵送や別の日に受け取りに来る形になると説明されました。それでも、私の事情を理解してくださった主治医は、「診察後に少しお待ちいただければ、今日中にお渡しします」と提案してくださいました。その結果、午前の診察後に診断書をその場で受け取ることができました。遠方からの通院や診断書の発行にかかる手間を考慮し、即日対応していただけたことは本当にありがたい対応でした。

このような柔軟な対応を受けられたことに、心から感謝の気持ちが湧きました。HAM患者として、日々の生活や通院に伴う身体的な負担を抱えるなかで、こうした配慮をしてもらえる本当に救われる思いがしました。また、提出期限が迫っていたため不安を感じていましたが、当日中に診断書を受け取れたことで、心からホッとすることができました。

この対応を通じて、患者一人ひとりの状況に合わせた柔軟な対応が、どれほど患者に安心感と信頼感をもたらすかを改めて実感しました。「また何かあったら主治医に相談しよう」と思える気持ちになれたことは、今後の治療へのモチベーションにもつながっています。

9. 医療者とのコミュニケーションにおいて、特に印象に残った言葉やフレーズはありましたか。それがどのようにあなたの治療や気持ちに影響を与えましたか

結婚後、HTLV-1 キャリアであることが判明し、その後 HAM を発症しました。症状は軽症であり、ステロイドを服用しながら経過を観察していました。しかし、子供がほしいという希望があり、主治医に「ステロイド治療を出産後にしたい」と相談した際のことです。そのとき、主治医から「妊娠や出産により HAM の症状が進む可能性があります」と告げられました。その言葉は正直ショックでしたが、リスクについて率直に伝えていただいたことに感謝しました。

私が「自分の体の不自由さを覚悟してでも子供がほしい」と伝えると、主治医は「必ずフォローをする」と約束してくれました。また、主治医自身も小さな娘さんがいることを話してくださり、「子供はかけがえのない存在だ」と温かい言葉を添えてくれました。そのおかげで、妊娠・出産に向けた覚悟を決めることができました。

実際に主治医の言葉どおり、2人目出産後には症状がかなり悪化しました（杖なしでゆっくり歩行から両杖歩行）。しかし、成長した子供たちは、不自由な私を自然とサポートしてくれる存在になり、まさに主治医が言っていた「かけがえのないもの」を実感しています。今でも、主治医がかけてくれた言葉を励みに、不自由ながらも生活を続けています。

10. 治療や診断の過程で、医療者との関係がどのように変化しましたか。信頼関係が築かれた場面や、逆に不安を感じた場面について教えてください

先に述べた主治医との信頼関係は、特に子供に関する話が大きなきっかけとなりました。出産後も、症状の進行状況の報告や障害年金の更新に必要な診断書ををお願いするために受診するたび、主治医とお互いの子供について話をする時間がありました。これがとても和やかなひとときであり、病気についての不安な気持ちを軽減してくれました。治療や症状に進展がなくても、主治医との会話が楽しく、憂鬱だった病院通いが少し楽しみになるほどでした。

一方で、不安を感じたのは主治医の転勤でした。主治医は定期的に分院などに転勤される方で、特に遠方の病院に移られると、通院の負担が大きくなるため心配が増しました。HAM のような希少難病は専門医が少なく、地方においてはさらにその傾向が顕著です。そのため、主治医の異動は患者にとって避けられない不安材料です。とはいえ、これは地方の医療体制や希少難病の専門医の不足によるものであり、仕方のないことだと理解しています。それでも、希少難病に対応できる専門医がもっと増え、患者が安心して診療を受けられる環境が整備されることを心から願っています。

11. 他の患者さんから聞いた類似の体験談について教えてください

私の姉も HAM の患者で、大学病院を受診した際に「ATL（成人 T 細胞白血病リンパ腫）になる可能性はない」と医師に言われたそうです。しかし、どの病気でも「可能性が 0」ということは断言できないはずです。患者に期待を持たせ過ぎるような発言は、後々不信感や混乱を招く原因となると思います。可能性が低いとしても、「0 ではない」と伝えることが、患者にとって適切かつ誠実な対応ではないかと感じました。

5. HAMの診療で気をつけたいこと

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
佐藤知雄

本章の冒頭で中山健夫先生より、EBMや共有意思決定 (SDM) とは何か、EBM 実践における SDM の重要性などについて、詳しくご教授いただいた。また、3名の患者さんより、これまでの経験や患者会でのやり取りに基づいて、医療者へ求める様々な声も届けていただいた。本稿では、そこから得られた私なりに気づいた点、特に HAM の診療で気をつけたいことについて、皆さんと共有したいと思う。

1. SDM の失敗と根本的問題

SDM を考えたときに、ステロイドを自己中断し状態が悪化して来院された患者のことが思い出された。当初は患者の自己判断による中断であり、患者側に非があると考えた。しかし、十分聴取すると、患者はステロイドの副作用に対する強い不安を抱えていた一方で、私が伝えたと思っていたことは伝わっておらず、適切に意思疎通を図ることができていなかったことがわかった。伝えたと思っていた内容としては、たとえば、私が副作用への注意と必要な対策を実施していることや、ステロイドによる継続的な炎症の抑制が長期予後の改善に重要と考えていることなどである。

この事例を振り返れば、患者と私の間で治療方針を共有できていなかった。明らかな SDM の失敗例である。しかし、よくよく考えると、主たる問題は SDM の実践以前に存在していたのではないか。菅付氏の指摘 [p.181 参照] に、「診察時、机の上のパソコンを操作しながら『お変わりないですか?』と聞き、患者は『あまり変わらないです』と答えると、『それではいつもの薬を出しておきましょう』で終わっていないでしょうか。こうした冷ややかな雰囲気では会話は成立しません。」とあるが、これと同じ状況であった可能性がある。加えて、難解な医学用語を用いて一方的な説明を行い、相手が理解したと誤認していた可能性すらある。

2. 効果的なコミュニケーションの重要性

この問題に対する解決策のひとつとして、片山氏の経験が示唆に富む。「病気について丁寧に説明してもらい、不安が和らいだ記憶があります。そのときの先生の優しくゆっくりとした話し方により落ち着いて冷静に話を聞くことができたと思います。」という記述 [p.182 参照] は、効果的なコミュニケーションを成立させるために重要な以下の要素を示している。

- ゆっくりとした、平易な言葉での説明
- 患者への共感的態度
- ラポール (心理的つながり) の形成

これらの要素により、伝えたいことが相手に伝わりやすくなると同時に、患者が心を開き、

自身の価値観を表出しやすい関係性を築くことができる。このような点がSDMの実践に必要なと考えられる。これらを踏まえて、日常臨床では以下の点も意識してみたい。

- 患者の発言の傾聴と理解
- 患者とのコミュニケーションの質の確認
- 医療者側の説明に対する患者の理解度の確認

3. HAMにおける「患者と医療者のSDM」実践の難しさ

上述したように、患者と医療者がお互いの信頼関係を構築し、話しやすい雰囲気づくりができれば、SDMが実践できるかといえば、そうではなく、あくまで必要条件であるだろう。そもそも患者と医療者の間には「情報の非対称性」があるという¹⁾。疾患とその治療法など医療に関しては医療者が詳しく、一方、患者の価値観、考え方は患者自身のなかにある。したがって、両者はこれらの情報のやり取りを行って、向かうべき方向性を決めていくことになる。しかし、希少な慢性疾患であるHAMという疾患の特性上、このようなSDMの実践には難しい面がある。医療者側の理由としては、HAMが希少疾患であるために、そもそも治療法が限られている。それに加え、診療経験が乏しい場合、治療法の選択やその後の経過について、患者に十分説明することが困難な点があげられる。

また、船本氏の指摘 [p.183 参照] にある「医療費助成制度や自治体の支援制度の利用方法を案内してほしい」といった点も求められているが、難病に関する医療費助成制度や自治体の支援制度などの公的支援制度は複雑で、すべての選択肢を提案し、詳しく説明することは難しい。一方、患者側も、慢性疾患で完治が難しく徐々にQOLが低下するため、患者自身も自分の変化に気づきにくく、それを言葉にして医療者に伝えることが難しい面がある。さらに、将来への不安や生活上の困難さなど自身が抱える問題や置かれた状況を限られた時間のなかで医療者に十分理解してもらうことが困難といった点も考えられる。こうした状況を裏付けるように実際、患者会の声として、「HAMを知らない医師のほうが多い」、「患者と認識の違いがある」、「HAMの障害について理解されていない」といったことがあげられている [p.182 参照]。

4. HAMの診療における「患者と医療者のSDM」実践にむけて

では、HAMの診療においてSDMをより効果的に行うためには、どのようなことが有用であろうか。前述した効果的なコミュニケーションの実践に加えて、ひとつは、患者が必要とする治療法や支援に関する情報を入手し、わかりやすい形で提供することが必要である。その点で、「診療ガイドラインは、診療における補助的な役割を示すだけでなく、患者と医療者のコミュニケーションを促進しうる。」といわれている²⁾。そのため、ぜひ、本診療ガイドラインを活用していただきたい。本書第2章にEBM実践のもととなるHAMの治療に関するCQとその推奨が掲載されている。また、第3章1.2「HAMの治療アルゴリズム」とその解説 [p.111~113 参照] によりHAMの診療の流れがわかり、各ステップに対応するQ&Aは第3章に示されている。さらに、公的支援制度の概要については、第1章2.17「社会福祉支援」 [p.77 参照] が参考になる。

もうひとつは、ガイドライン以外の様々なリソースを活用して、情報を入手するだけでなく、患者とのコミュニケーションツールとして用いる方法もある。いくつかの例をあげる。

- 患者向け小冊子「HAM と診断された患者様へ」：HTLV-1 に関する基本的な情報、HAM や HTLV-1 と関連する病気のこと、HAM の患者さんが受けられる支援制度などを Q&A 方式でまとめた患者向け小冊子 (https://htlv1.jp/hamnet/hamnet_patient/hambrochure/)
- HAM 手帳：月に 1 回、患者さん自身が日々の症状や生活の質を記録し、主治医と共有するためのツール (https://htlv1.jp/pdf/ham-techou_20230524ver.pdf)

さらにもうひとつ、患者との治療方針の共有を進める際、医療者ひとりの対応には限界があるため、積極的に関係する専門家と連携することも重要であろう。HAM は脳神経内科医が対応することが多いが、HAM 患者に生じる障害をすべて脳神経内科で対応することは難しい。たとえば、運動機能障害に関してはリハビリテーション科、排尿障害は泌尿器科など、適切な科につなぐ必要性は高い。菅付氏の指摘 [p.180 参照] にもあるが、排尿障害で QOL が低下している場合、間欠的清潔自己導尿が効果的な場合がある。自己導尿の導入や、その相談するための泌尿器科受診に対して抵抗感を覚える患者は多いが、患者の希望を単に受け入れるのではなく、意義や効果を伝え、その重要性を理解してもらったうえで、患者の価値観に配慮し判断を求める場面もある。また、様々な公的支援制度をうまく利用してもらうためには、医師ひとりで対応するには限界がある。医療機関は限られるが、メディカルソーシャルワーカーと連携し、HAM 患者の状態（年齢、重症度）に応じた利用可能な公的支援制度の選択肢を患者に提示してもらうことは有用である。

5. HAM の診療における SDM の重要性

前述したように疾患の特性上、HAM の診療における SDM の実践は難しい。しかし一方で、HAM は特に SDM が必要な疾患でもある。SDM とは別に、「医療者が勧める治療に対し、適切な情報開示のうえでなされる患者の自発的な受諾とされる」、いわゆるインフォームドコンセント (IC) がある。もし十分な臨床的エビデンスがある疾患で、エビデンスに基づいた診療ガイドラインで強く推奨されている治療法がいくつもあるれば、医療者の行う基本的なコミュニケーションは IC で事足りる。しかし、HAM のような希少難病で、エビデンスが限られた状況においては IC だけで済む話ではない。中山先生の記載 [p.177 参照] に「『患者だけでなく医療者自身も、どうしたらよいか本当にはわかっていないときに、協力して解決策を探す』取り組みが SDM といえる。」とある。この点で、まだ様々なことがわかっていない HAM の診療において SDM は重要な位置を占めると考えられるため、積極的な SDM の実践が求められる。

6. おわりに

今回、これまで何となくわかった気になっていた SDM について、実はよくわかっていなかったのだと気づかされた。様々なことを学ばせていただいたなかで、特に中山先生の記載にあった「臨床家が EBM の知識に加えて、SDM の意識を持って、患者と力を合わせることができれば、不確実性の高い困難な現実自体は変えられなくても、それに向き合う人間の力を変えていく。」という言葉が印象に残った。私自身も HAM の診療に携わる医師として、患者さんにとって最良の選択ができる、その力になれるよう、日々の診療に SDM の考え方を取り入れていきたい。本稿が医療者の皆さんにとっても参考になれば幸甚である。

文献

- 1) がん検診における 'Shared decision making' 推進のためのホームページ
<https://sdm-gankenshin.com/concept-1/> [最終閲覧日：2025年4月5日]
- 2) 藤本修平・中山健夫（編著）. 実践 シェアード・デシジョンメイキング 改題改訂第2版. 日本医事新報社, 2024

索引

欧文索引

A

adult T-cell leukemia virus (ATLV) xxviii
adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) xxviii, 2,
15, 75, 138
aggressive ATL 19, 20
 α_1 受容体遮断薬 136
aquaporin (AQP)-4 抗体 44
ATL スクリーニング 32, 114, 147, 163, 170

B

Babinski 反射 47
Barthel Index (BI) 66
Belem の診断基準 42
 β_3 受容体刺激薬 134

C

catheter-associated urinary tract infection (CAUTI)
75
CCR4 40
Chaddock 反射 47
CHOP 療法 20
clean intermittent self-catheterization (CIC) 73
CLEIA 6
CLIA 6
CXCL10 40, 44, 59
CXCR3 40

E

ECLIA 6
EULAR Sjögren's syndrome disease activity index
(ESSDAI) 26
EULAR Sjögren's syndrome patient reported index
(ESSPRI) 26
evidence-based medicine (EBM) 175

F

functional independence measure (FIM) 66

G

graft-versus-host disease (GVHD) 20

H

HAL (Hybrid Assistive Limb) 67, 130
HAM/TSP-bladder dysfunction severity grade
(HAM-BDSG) 52
HAM/TSP-bladder dysfunction symptom score
(HAM-BDSS) 53
HAM ねっと 38, 82
HAM 膀胱機能障害重症度分類 52
HAM 膀胱機能障害症状スコア 53
HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 2
HTLV-1 uveitis/HTLV-1-associated uveitis (HU/HAU)
xxix, 2, 22, 138, 150, 152
HTLV-1-associated bronchioloalveolar disorder
(HABA) 28
HTLV-1-associated broncho-pneumonopathy (HAB)
27
HTLV-1-associated myelopathy (HAM) xxviii, 2, 38,
150, 151
HTLV-1 関連脊髄症 xxviii, 2, 38
HTLV-1 キャリア 4, 5, 8, 11, 12, 27, 32, 34, 38
HTLV-1 抗体検査 109, 158
HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 xxviii,
2, 22, 138, 150, 152
HTLV-1 プロウイルス量 156
HTLV-1 陽性関節リウマチ 13, 145
HTLV-1 associated arthropathy (HAAP) 27
HTLV-2 8
human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) xxviii,
2

I

IC 6
immunomodulatory drugs (IMiDs) 21
indolent ATL 19, 20
IPEC-1 (Insituto de Pesquisa Clinica Evandro Chagas
disability scale) 51

L

LIA 5, 6
LTBI 146

M

manual muscle testing (MMT) 66
Medical Research Council (MRC)スケール 66
mLSG15 療法 19

O

Osame's motor disability score (OMDS) 47, 51, 128

P

PCR 6
personalized medicine 59
proviral load (PVL) 12

Q

QuantiFERON (QFT) 14

R

repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)
132
rheumatoid arthritis (RA) 27

S

SERM 65
shared decision making (SDM) 174, 176
Sjögren syndrome (SS) 24

T

T-SPOT.TB 13, 146
tropical spastic paraparesis (TSP) xxviii, 2
T細胞性肺炎 27

V

visual analog scale (VAS) 52

W

WB (western blotting) 5

和文索引

あ

アストロサイト 40
アトム一会 79
アレンドロネート 65

い

移植片対宿主病 20
イスカリマブ 26
イムノクロマト法 6
インターフェロン α (治療) 61, 65, 99, 122, 124
インポテンツ 49

う

ウエスタンプロット法 5
運動障害 47
運動療法 66, 128

え

エベリゾン塩酸塩 62

お

黄斑上膜 23
黄斑浮腫 23
納の運動障害重症度 47, 51, 66

か

化学発光酵素免疫測定法 6
化学発光免疫測定法 6
過活動膀胱 75
画像所見 46
カテーテル関連尿路感染症 75
感覚障害 48, 52, 66
患者会 79
干渉低周波療法 73
関節炎 27, 138
関節リウマチ 27, 138
眼痛 23

き

逆転写酵素阻害薬 103
偽陽性 7
共有意思決定 174
霧視 23
起立性低血圧 49

く

クオンティフェロン 14, 146
 グリア細胞 41
 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 64
 クローナリティ解析 116

け

痙性対麻痺 47, 66
 痙性麻痺 42
 血液検査 121
 結核検査 13

こ

抗 RANKL 抗体 65
 抗コリン薬 134
 抗リウマチ薬治療 149, 151, 152, 153, 154, 155
 抗レトロウイルス薬 103
 個別化医療 59
 コリン作動薬 136

さ

災害時の対応 80
 細隙灯顕微鏡検査 23
 サクソントテスト 25

し

シェーグレン症候群 24, 138
 ジクアホソルナトリウム 26
 自己血清点眼法 26
 自己導尿 180
 視神経脊髄炎スペクトラム障害 44
 疾患活動性 119, 121, 122, 126, 127
 疾患活動性分類基準 59
 指定難病の医療費助成 77
 下山分類 16
 社会福祉支援 77
 羞明感 23
 出産 141, 143
 自律神経障害 49
 視力低下 23
 シルマーテスト 25
 腎盂腎炎 75
 神経因性膀胱 69
 神経変調療法 73
 深部静脈血栓症 76

す

ステロイド 179
 ステロイド内服治療 91, 122, 124
 ステロイドパルス療法 95, 122, 124

せ

清潔間欠的自己導尿 73, 136
 成人 T 細胞白血病ウイルス xxviii
 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 xxviii, 2, 15
 セビメリン塩酸塩 26
 仙骨神経刺激療法 73, 134
 潜在性結核感染症 146
 選択的エストロゲン受容体モジュレーター 65

そ

臓器移植 33, 160
 造血幹細胞移植 163

た

ダントロレン 62

ち

蓄尿障害 72
 チザニジン 62

つ

ツシジノスタット 21

て

デュロキセチン 62
 テリパラチド 65
 電気化学発光免疫測定法 6

と

同種造血幹細胞移植 20
 徒手筋力テスト 66
 ドライアイ 23
 トリアムシノロンアセトニド 24

に

尿流動態検査 71
 尿路感染症 75
 妊産婦検査 7
 妊娠 141, 143

ね

ネオプテリン 44, 59

熱帯性瘧疾対麻痺 xxviii, 2

の

脳脊髄液検査 121

は

排出障害 71

排尿時膀胱造影検査 70

排尿障害 48, 51

排尿日誌 69

白内障 23

バクロフェン 62

はさみ足歩行 47

バレメトスタット 21

反復経頭蓋磁気刺激 132

ひ

ヒアルロン酸ナトリウム点眼 26

ヒトT細胞好性ウイルス1型 xxviii

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 xxviii, 2

ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 xxviii, 2

飛蚊症 23

ピロカルピン塩酸塩 26

ふ

副腎皮質ステロイド 60, 64

フラワー細胞 18, 32

ブレガバリン 62

ブレドニゾロン 60

ブレンツキシマブ・ベドチン 21

へ

便秘 48

ほ

膀胱炎 75

膀胱直腸障害 66

歩行障害 47

補装具 67

ボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法 73, 134

ポリメラーゼ連鎖反応 6

ま

末梢血 HTLV-1 プロウイルス量定量検査 12

む

ムスカリンアゴニスト 26

め

メトトレキサート 147

目の充血 23

免疫調整薬 21

免疫抑制状態 57

免疫抑制療法 118

も

モガムリズマブ 20, 60

や

薬物治療 60

よ

予後不良因子 57

ら

ラインプロット法 5, 6

り

リセドロネート 65

リハビリテーション治療 66, 128

緑内障 23

れ

レシピエント適応基準 33

レナリドミド 21

レバミピド 26

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2025
～ 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～

2025 年 10 月 15 日 発行

監修者 日本神経学会

発行者 小立健太

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7198 (営業)03-3811-7239

ホームページ <https://www.nankodo.co.jp/>

印刷・製本 真興社

装丁 葛巻知世 (Amazing Cloud Inc.)

Practical Guideline for HTLV-1-associated myelopathy (HAM) 2025
© Societas Neurologica Japonica, 2025

定価は表紙に表示してあります。

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

Printed and Bound in Japan

ISBN978-4-524-27436-9

本書の無断複製を禁じます。

JCOPY (出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構 (TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書の複製 (複写、スキャン、デジタルデータ化等) を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」等) を除き禁じられています。大学、病院、企業等の内部において、業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。