

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 (Q&A)

平成 27 年度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 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく
診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」 研究班

2015 年度日本医療研究開発機構委託研究 (難治性疾患実用化研究事業)

「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」 研究班

目次

はじめに	1
------	---

A. 概要	2
-------	---

1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか？
2. HTLV-1 により引き起こされる病気とは？
 - 1) ATL (成人 T 細胞白血病：adult T-cell leukemia あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫：adult T-cell leukemia-lymphoma)
 - 2) HAM (HTLV-1 関連脊髄症：HTLV-1 associated myelopathy)
 - 3) HU (HTLV-1 ぶどう膜炎：HTLV-1 uveitis あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎：HTLV-1 associated uveitis)
 - 4) 上記以外で関連が疑われている病気
3. HTLV-1 感染はどのようなきっかけで見つかるか？
4. HTLV-1 陽性と判明している RA 患者さんが来院された場合にどうするか？
 - 1) RA 治療開始前に行うことは？
 - a) ATL、HAM、HU を疑う所見がないか確かめる
 - b) HTLV-1 感染についての説明事項
 - 2) 治療中に注意すべきことは？
 - a) RA 治療の一般的な注意
 - b) HTLV-1 関連疾患 (ATL、HAM、HU) に関する注意
5. 今後の課題

B. HTLV-1 陽性 RA についての (医師向け) Q & A	10
------------------------------------	----

■HTLV-1 についての一般的なこと

- Q: HTLV-1 とはどんなウイルスですか？
- Q: HTLV-1 はどのように感染しますか？
- Q: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか？
- Q: HTLV-1 はどんな病気をおこしますか？
- Q: ATL とはどんな病気ですか？
- Q: HAM とはどんな病気ですか？
- Q: HU とはどんな病気ですか？
- Q: HTLV-1 感染の治療薬はありますか？
- Q: ATL、HAM、HU 発症予防薬がありますか？
- Q: HTLV-1 に感染していると一般日常生活で何か注意が必要ですか？

■HTLV-1 と RA

- Q: RA 患者さんのうち HTLV-1 陽性者の頻度はどのくらいありますか？
- Q: HTLV-1 感染により RA が起こりますか？
- Q: RA 患者さんでの ATL、HAM、HU 発症の報告がありますか？
- Q: RA 患者さんの診療開始前に全員に HTLV-1 抗体検査を行ったほうが良いですか？
- Q: RA 患者さんのご家族に ATL・HAM・HU の患者さんがいますが、患者さんご本人に HTLV-1 の検査を勧めたほうが良いですか？
- Q: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

■HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんが来院した場合

- Q: HTLV-1 スクリーニング検査陽性の場合、確認検査が必要ですか？
- Q: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？
- Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時に行う必要のある特別な検査がありますか？
- Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時には患者に特別な説明が必要ですか？

■HTLV-1 陽性 RA 患者さんの抗リウマチ薬（生物学的製剤をふくむ）治療

- Q: HTLV-1 感染は RA の治療経過に影響を与えますか？
- Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんには使ってはいけない薬剤がありますか？
- Q: RA の治療による HTLV-1 感染の活性化がありますか？
- Q: RA の治療で ATL・HAM・HU が起こりやすくなりますか？
- Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんでは抗リウマチ薬で特別な副作用が起こりますか？
- Q: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？
- Q: HTLV-1 陽性 RA の予後については患者さんにどのように説明すればよいですか？

C. まとめ **18**

D. 資料 **19**

1. 参考文献
2. 参考となる資料、WEB サイト

はじめに

本邦には約 70 万人と推測される関節リウマチ（RA）の患者さんがおられます。RA の診療は近年著しく進歩し、抗リウマチ薬、免疫抑制薬、生物学的製剤が積極的に治療薬として使われ、大きな成果を上げています。また、RA 治療において患者さんが B 型肝炎ウイルス陽性の場合や潜在性結核などの感染症を有する場合には、特段の注意が必要であることが判明し、治療のガイドラインも作成されています。

一方、日本に感染者が多い HTLV-1（ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type 1 あるいはヒト T 細胞白血病ウイルス human T-cell leukemia virus type 1 とよばれますが、同じものです）は、T リンパ球に感染するウイルスであり、ほとんどの感染者は無症状ですが、一部の方は後に述べるように重篤な疾患を発症することがあります。1980 年代に 120 万人と推測された HTLV-1 陽性者は約 20 年後の調査でもあまり減少しておらず、現在本邦に約 108 万人存在すると推定されています。このため一般の疾患で診療を受けている患者さんの中にも HTLV-1 陽性者が多数いると推測され、RA 患者さんのなかにも HTLV-1 陽性者がいることが判明しています。しかし、そのような HTLV-1 陽性 RA 患者さんの診療にどのような注意が必要かということに関して、明確なガイドライン等は現在ありません。

このような状況の下、「RA 患者さんが HTLV-1 陽性である場合の診療において特別な配慮が必要であるか否か」という疑問について、厚生労働科学研究費補助金事業・日本医療研究開発機構委託研究として検討中です。平成 25 年度に全国の RA 専門医にご協力いただいてアンケート調査を行ったところ、たくさんの疑問やご意見が寄せられました。

本小冊子は、現時点での情報を Q&A の形でまとめ、HTLV-1 陽性 RA 患者さんを診療されておられる医師に提供することを目的として作成しました。いまだ結論が出ていない点が多く不完全なものですが、今後さらにエビデンスを積み重ね、将来的には診療ガイドラインが作成できるよう努力したいと考えています。

A. 概要

1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか？²⁾

HTLV-1 は C 型レトロウイルスであり、主に CD4 T リンパ球へ感染します。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、プロウイルスとして感染細胞中に長期にわたり存在・維持されます（持続感染）。主な感染経路は母乳を介した母子感染と配偶者間感染です。1986 年以前には輸血を介した感染も存在しましたが、現在は献血された血液の HTLV-1 スクリーニング検査によって新たな感染の危険性はほとんどないと考えられています。

B 型肝炎ウイルスなどと異なり、HTLV-1 陽性者の末梢血液中には感染リンパ球が存在しますが、血清（血漿）中にはほとんどウイルスを検出できません。このため HTLV-1 感染者の診断は、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によって行われます。すなわち HTLV-1 抗体陽性であれば HTLV-1 に感染していることを意味します。一度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、終生感染が持続します。HTLV-1 抗体陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法（2016 年 3 月現在保険適応外）により HTLV-1 の遺伝子を検出することができます。

HTLV-1 感染が原因となって発症する主な疾患は、ATL（成人 T 細胞白血病：adult T-cell leukemia あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫：adult T-cell leukemia-lymphoma と呼ばれますが同じものです）、HAM（HTLV-1 関連脊髄症：HTLV-1 associated myelopathy）、HU あるいは HAU（HTLV-1 ぶどう膜炎：HTLV-1 uveitis あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎：HTLV-1 associated uveitis と呼ばれますが同じものです）です。しかし、HTLV-1 感染者のうち実際に上記の疾患を発症するのはごく一部であり、大半の方は生涯症状無く過ごされます。

無症状の HTLV-1 感染者を無症候性 HTLV-1 キャリアと呼び、最新の調査では本邦に約 108 万人存在すると推定されています（図 1 参照）¹⁾。無症候性キャリアは男性よりも女性、若年者よりも高齢者に頻度が高く、国内の分布は西高東低であり、特に九州・沖縄地方に多く存在します。ただし最近、大都市圏で感染者が増加傾向にあることが判明しています。

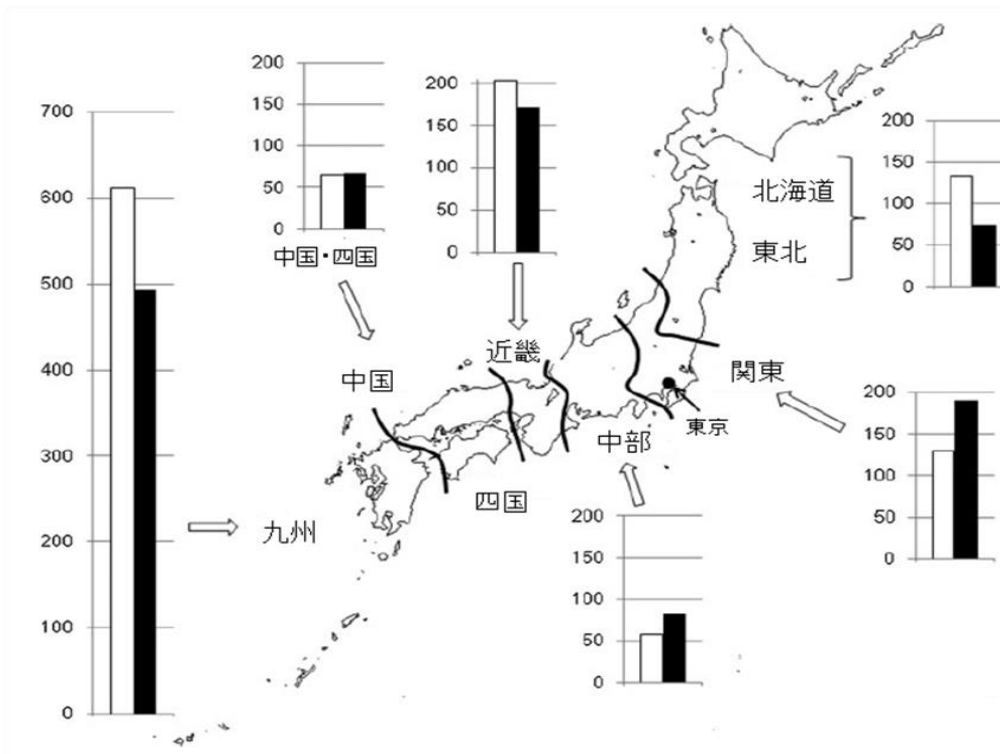


図1: 献血データを基にしたHTLV-1陽性者の地域別陽性率の推定(20年間の変化)
 白い棒グラフは1988年、黒い棒グラフは2006-2007年の陽性率を示す。単位(1000人)。
 Satake M, et al. J Med Virol. 2012(文献1)より著者の許可を得て変更、転載

2. HTLV-1 により引き起こされる病気とは？

1) ATL (成人 T 細胞白血病 : adult T-cell leukemia あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫 : adult T-cell leukemia-lymphoma) ³⁾

成熟 T 細胞由来の白血病・リンパ腫であり、主に乳児期以前に母児間で HTLV-1 に感染したキャリアの中から発症すると考えられています。HTLV-1 キャリアが ATL を発症する危険率は、成人では年間 1000 人に一人、生涯においては 5%程度と考えられています。男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67 歳であり、40 歳未満での発症は稀です。症状としては、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、末梢血液に特徴的な異常リンパ球が出現し、高カルシウム血症、日和見感染症などの合併がみられます。抗がん剤による治療に抵抗性で予後不良です。

2) HAM (HTLV-1 関連脊髄症 : HTLV-1 associated myelopathy) ⁴⁾

慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す疾患で国の指定難病です。ATL と異なり、女性に多く、母子感染のみならず、輸血、性交渉のいずれの感染後においても発症します。しかし輸血後発症は 1986 年以降、日本赤十字血液センターでの HTLV-1 スクリーニング検査により、発生がなくなったと考えられています。発症年齢は 30～50 歳代が多く、年間にキャリア 10 万人に 3 人程度、生涯においては約 0.25%程度発症すると推定されています。症状は一般に緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、下肢筋力低下と歩行障害を示します。排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられます。進行例では下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められます。感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多いです。治療として副腎皮質ホルモン（ステロイド）やインターフェロン α が用いられ、一定の症状改善が得られています。基本的に生命予後は良好ですが、生活に大きな支障をきたします。

3) HU (HTLV-1 ぶどう膜炎 : HTLV-1 uveitis あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 : HTLV-1 associated uveitis) ⁵⁾

HTLV-1 感染が原因で生じる眼内の炎症（ぶどう膜炎）です。女性に多く、主に成人に発症しますが小児に発病することもあります。飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）、霧視（かすんでみえる）、眼の充血、視力の低下などを両眼、あるいは片眼に急に生じて発病します。治療としてステロイドの点眼あるいは内服が有効ですが、約半数の患者さんに再発がみられます。本疾患で失明する症例は極めて稀です。

4) 上記以外で関連が疑われている病気

シェーグレン症候群のような膠原病、慢性呼吸器疾患、慢性皮膚疾患等との関連が報告されています。HTLV-1 が関節炎の原因となるという報告もあります。しかし、これらの疾患における HTLV-1 感染の頻度や疾患とのかかわりについては結論がまだ得られていません。

3. HTLV-1 感染はどのようなきっかけで見つかるか？

RA の症状で来院された患者さんに対して、RA の診療の場で HTLV-1 抗体を全例測定することとは一般的ではありません。しかし RA 患者さんのほうから、HTLV-1 陽性であることを主治医にお話しになる場合があると考えられます。RA 患者さんが HTLV-1 陽性を知るきっかけとなるのは、RA 発症前・後に以下の様な理由で HTLV-1 抗体検査を受けた場合が考えられます。

- ① ATL、HAM、ぶどう膜炎などの疾患を疑われ、検査を受けた。
- ② ご家族に上記の様な疾患があり検査を希望した（現在、一部の保健所などで無料の HTLV-1 抗体検査を受けることが可能です）。
- ③ 妊婦検診（現在、母子感染予防のため、妊婦さんには公費補助のもと HTLV-1 抗体スクリーニング検査が産婦人科において実施されています）。
- ④ 献血（献血者には HTLV-1 スクリーニング検査が行われ、希望者には結果が通知されます）。

ただし通常の酵素抗体法等の HTLV-1 抗体スクリーニング検査が陽性であっても、ただちには HTLV-1 に感染していることを意味しません。HTLV-1 抗体スクリーニング検査では偽陽性が少なからず存在するためです⁹⁾。このためウエスタンブロット法等の 2 次検査で確認することが勧められます。特に九州・沖縄以外の地域では、スクリーニング検査が陽性であっても、偽陽性のほうがむしろ多いほどです。確認検査としてのウエスタンブロット法は HTLV-1 抗体スクリーニング検査陽性者では保険適応であり、外注検査として実施が可能です。

4. HTLV-1 陽性と判明している RA 患者さんが来院された場合にするか？

1) RA 治療開始前に行うことは？

RA の診断が確定し、これから治療を開始しようとする患者さんが、何らかの理由で HTLV-1 陽性であることが判明している場合、以下の様な注意を払うことが勧められます。

a) ATL、HAM、HU を疑う所見がないか確かめる

HTLV-1 陽性が判明した理由が ATL、HAM、HU 等の疾患の疑いであり（上記 3-①）、その診断が既に確定している場合は、検査された医療機関で既に診療が開始されていると思われます。しかし、それ以外の理由（上記 3-②、③、④）で HTLV-1 陽性と判明していた場合は、ATL、HAM、HU を疑う下記のような臨床所見がないかどうかを確かめ、もしこれらの疾患が疑われた場合は、それぞれ血液内科、神経内科、眼科に相談を行います。

ATL を疑う所見としては、持続する発疹やリンパ節腫脹などの病歴・身体診察、末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多や異常リンパ球の出現などがあります。

HAM については、歩行障害（歩行時の足のもつれ、足の脱力感）や排尿障害（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痙性所見、両下肢腱反射の亢進、バビンスキー反射などの病的反射陽性などがあります。詳しい情報が必要な場合は難病情報センターHP もご参照ください（難病情報センターHP: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/50>）。

HU では通常、飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）や霧視（かすんで見える）、あるいは視力の低下などがみられます。

b) HTLV-1 感染についての説明事項

ATL、HAM、HU が発症していない HTLV-1 陽性者に対しても、RA 治療開始前に HTLV-1 感染について説明することが望ましいと考えられます。もっとも重要な点は、RA に対する薬物治療を行うにしろ、行わないにしろ、HTLV-1 陽性者は一定の確率で ATL、HAM、HU を発症するおそれがあるということです。ATL の発症率は年間 1000 人に 1 人と低率ですが³⁾、年齢が上昇するにつれて累積リスクは上昇するため、特に診療が長期に及ぶ RA では、治療の有無にかかわらず ATL の発症の危険性があることを患者さんにご理解していただくことが重要です。

また、ATL、HAM、HU の症状を患者さんに説明し、そのような症状が診療開始後に出現した場合は、すみやかに主治医に報告するか、専門医を受診するようにお話しします。HTLV-1 と疾患については、わかりやすい言葉で説明した一般向けパンフレット（D. 資料参照：「よくわかる詳しくわかる HTLV-1」）や医師向けパンフレット（D. 資料参照：「HTLV-1 キャリア指導の手引」）もありますのでご活用ください。

RA に対する薬物治療が ATL、HAM、HU の発症リスクを上昇させるかどうかは現在のところわかっていません。また HTLV-1 陽性 RA では、RA に対する薬物治療効果が HTLV-1 陰性 RA と異なるかどうか、いまだ結論が出ていません。さらに検討を進める必要のある課題です。

2) RA 治療中に注意すべきことは？

a) RA 治療の一般的な注意

HTLV-1 陽性であっても、現在のところ使用できない抗リウマチ薬等はなく、通常の RA 治療を行って構いません。もちろん HTLV-1 感染の有無にかかわらず、病勢評価、薬剤の副作用、感染症対策など RA 診療に必須の項目については注意しながら診療を行います。

b) HTLV-1 関連疾患（ATL、HAM、HU）に関する注意

RA 治療の一般的注意に加え 4-1)-a) に挙げた様な ATL、HAM、HU を疑う所見についても注意をはらいます。治療開始前にこのような病状についてあらかじめ患者さんに説明し、病状が出現した場合は速やかに主治医に伝えるよう説明しておくと思います。疑わしい所見が出現した場合は専門医に相談します。

5. 今後の課題

HTLV-1 陽性 RA 患者さんの病態や予後が陰性者と異なるかどうか、特に ATL の発症危険率が高いのか、RA の治療効果が異なるのか、薬剤によって違いがあるのか、日和見感染を起しやすくなるか、等の疑問については、いくつかの小規模研究の結果があるものの、現時点では明確な結論はありません。このため、現在のところ HTLV-1 感染に配慮しながらも、通常の RA 治療を行って良いと考えられます。

今後の研究の発展により、もし HTLV-1 陽性 RA 患者さんは陰性 RA 患者さんに比して治療効果や予後に差があり、特定の薬剤では効果や副作用が異なるようであれば、将来 RA 患者さんの治療開始前に、結核や B 型肝炎と同じように HTLV-1 のスクリーニング検査が必要になると考えられます。しかし、現時点では検査を推奨する様な十分なエビデンスは得られていません。

あるいは、研究の進展により HTLV-1 が陽性であっても、RA の治療には影響がなく、また ATL や HAM の発症についても無症候性キャリアと同程度の注意を払うだけで良い、というエビデンスが得られるかもしれません。

今後、研究をさらに進め、その成果を RA 診療に携わっておられる医師と治療を受けておられる患者さんへ還元したいと思います。

B. HTLV-1 陽性 RA についてのQ & A (医師向け)

■HTLV-1 についての一般的なこと

Q: HTLV-1 とはどんなウイルスですか？²⁾

A: HTLV-1 (ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type 1 あるいはヒト T 細胞白血病ウイルス human T-cell leukemia virus type 1) は C 型レトロウイルスであり、主に CD4 陽性 T リンパ球へ感染します²⁾。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、プロウイルスとして感染細胞中に長期にわたり存在・維持されます (持続感染)。感染者の末梢血中には感染リンパ球が存在しますが、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ません。このため HTLV-1 感染者の診断は、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によって行われます。一度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、終生感染が持続します。無症状の HTLV-1 感染者を無症候性 HTLV-1 キャリアと呼び、最新の調査では本邦に約 108 万人存在すると推定されています¹⁾。無症候性キャリアは男性よりも女性、若年者よりも高齢者に頻度が高く、国内の分布は西高東低であり、特に九州・沖縄地方に多く存在しますが、最近大都市圏での増加があることが判明しています。

HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患の主なものは、ATL (成人 T 細胞白血病 : adult T-cell leukemia あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫 : adult T-cell leukemia-lymphoma)、HAM (HTLV-1 関連脊髄症 : HTLV-1 associated myelopathy)、HU あるいは HAU (HTLV-1 ぶどう膜炎 : HTLV-1 uveitis あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 : HTLV-1 associated uveitis) です。しかし HTLV-1 感染者のうち実際に上記の疾患を発症するのはごく一部であり、大半の方は生涯症状無く過ごされます。

HTLV-1 陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法 (2016 年 3 月現在保険適応外) によりゲノムに組み込まれた HTLV-1 遺伝子を検出することができます。一般に定量的に HTLV-1 遺伝子を測定したものをプロウイルス量と言い、コピー数として表現します。プロウイルス量は HTLV-1 感染細胞数を意味すると考えられ、これが多いことは ATL 発症の危険因子であるという報告があります¹⁾。

Q: HTLV-1 はどのように感染しますか？

A: HTLV-1 の感染力はきわめて弱く、主な感染経路は母乳を介した母児感染、配偶者間感染です。また 1986 年以前には輸血を介した感染も存在しましたが、日本赤十字血液センターでの HTLV-1 スクリーニングにより現在はなくなったと考えられています。感染が起こるのは長期にわたる授乳や性行為に限られるとされており、通常の生活（握手、お風呂の共有、鍋物を一緒に食べる、など）で HTLV-1 が感染することはありません。

Q: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか？

A: 疾患を発症していない HTLV-1 陽性者には特別な症状はありません。このため以下のような機会に抗体検査を受けた場合に判明することが多いと考えられます。

- ① ATL、HAM、ぶどう膜炎などの疾患を疑われ、検査を受けた。
- ② ご家族に上記のような疾患があり、検査を希望した（現在、一部の保健所などで無料の HTLV-1 抗体検査を受けることが可能です）。
- ③ 妊婦検診（母子感染予防のため、現在妊婦さんには公費補助のもと HTLV-1 抗体スクリーニング検査が産婦人科において実施されています）。
- ④ 献血（献血者には HTLV-1 スクリーニング検査が行われ、希望者には結果が通知されます）。

Q: HTLV-1 はどんな病気をおこしますか？

A: HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患としては、ATL（成人 T 細胞白血病：adult T-cell leukemia あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫：adult T-cell leukemia-lymphoma）、HAM（HTLV-1 関連脊髄症：HTLV-1 associated myelopathy）、HU あるいは HAU（HTLV-1 ぶどう膜炎：HTLV-1 uveitis あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎：HTLV-1 associated uveitis）が知られています。これらの疾患すべてをあわせると、生涯発症率はおおよそ 5%と推測されています。

Q: ATL とはどんな病気ですか？³⁾

A: 成熟 T 細胞由来の白血病・リンパ腫であり、主に乳児期以前に母児間で HTLV-1 に感染したキャリアの中から発症すると考えられています。HTLV-1 キャリアが ATL を発症する危険率は、成人では年間 1000 人に 1 人、生涯においては 5%程度と考えられています。男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67 歳であり、40 歳未満での

発症は稀です。症状としてはリンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、末梢血液に異常リンパ球が出現し、高カルシウム血症、日和見感染症などの合併がみられます。抗がん剤による治療に抵抗性で予後不良です。

Q: HAM とはどんな病気ですか？⁴⁾

A: 慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す疾患で国の指定難病です。ATL と異なり、女性に多く、母子感染のみならず、輸血、性交渉のいずれの感染後においても発症します。しかし輸血後発症は1986年以降、日本赤十字血液センターのHTLV-1スクリーニングによりなくなったと考えられています。発症年齢は30～50歳代が多く、年間にキャリア10万人に3人程度、生涯においては約0.25%程度発症すると推定されています。症状は一般に緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、下肢筋力低下と歩行障害を示します。排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられます。進行例では下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められます。感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多いです。治療として副腎皮質ホルモン（ステロイド）やインターフェロン α が用いられ、一定の症状改善が得られています。基本的に生命予後は良好ですが、生活に大きな支障をきたします。

Q: HU とはどんな病気ですか？⁵⁾

A: HTLV-1感染が原因で生じる眼内の炎症（ぶどう膜炎）です。女性に多く、主に成人に発症しますが小児に発症することもあります。飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）、霧視（かすんでみえる）、眼の充血、視力の低下などを両眼、あるいは片眼に急に生じて発症します。治療としてステロイドの点眼あるいは内服が有効ですが、約半数の患者さんに再発がみられます。本疾患で失明する症例は極めて稀です。

Q: HTLV-1感染の治療薬はありますか？

A: 現在のところ、HTLV-1感染を直接治療する薬剤（抗ウイルス薬）はありません。

Q: ATL、HAM、HU 発症予防薬がありますか？

A: 現在のところ、HTLV-1陽性者からATL、HAM、HUの発症を予防する方法はありません。

Q: HTLV-1 に感染していると一般日常生活で何か注意が必要ですか？

A: HTLV-1 は日常生活では感染しないため、性交渉を除き、他人に感染させないための特別な注意は必要ありません。また他人に自分が HTLV-1 陽性であることを知らせる必要もありません。ATL、HAM、HU の発症を予防するための特別な注意はありません。

■HTLV-1 と RA

Q: RA 患者さんのうち HTLV-1 陽性者の頻度はどのくらいありますか？

A: HTLV-1 陽性者は国内に約 108 万人存在すると報告されており、これは人口の約 1% となるため、RA 患者さんにおいても 1% 程度が HTLV-1 陽性と推定されます。しかし、地域差が大きく、九州、沖縄では頻度が高く、高齢者では陽性率が高いことが知られています。さらに長崎県における疫学研究では RA 患者さんの HTLV-1 陽性率が一般集団に比して 2-3 倍高かったことが報告されています⁸⁾。

Q: HTLV-1 感染により RA が起こりますか？

A: RA の発症には遺伝的素因や感染症等、様々な要因が報告されています。HTLV-1 が関節炎の要因の一つである可能性は報告されていますが⁹⁾、現在のところ HTLV-1 感染が直ちに RA を引き起こす原因ウイルスとは考えられていません。

Q: RA 患者さんでの ATL、HAM、HU 発症の報告がありますか？

A: 治療中の RA 患者さんから ATL が発症したという症例報告はあります¹⁰⁾。また平成 25 年度に行った HTLV-1 感染と RA 診療に関する全国調査においても ATL、HAM の発症例が報告されています。このため一定頻度で RA 患者さんの中からも HTLV-1 関連疾患が発症していると考えられます。しかしながら、ATL、HAM、HU の大半は、RA に罹患していない一般集団の HTLV-1 陽性者から発症します。RA が合併していると ATL、HAM、HU の発症頻度が増加するかどうかについて現時点ではお答えできるエビデンスはありません。

Q: RA 患者さんの診療開始前に全員に HTLV-1 抗体検査を行ったほうが良いですか？

A: 現時点では HTLV-1 感染の有無によって RA の診療内容を変更する必要があるかどうか判明していません。このため RA 患者さんすべてに HTLV-1 抗体検査を行う必要があるというエビデンスはありません。しかし今後の研究の進捗によっては考え方が変更される可能性があります。

Q: RA 患者さんのご家族に ATL、HAM、HU の患者さんがいますが、患者さんご本人に HTLV-1 の検査を勧めたほうが良いですか？

A: 現在のところ、HTLV-1 感染を直接治療する薬剤（抗ウイルス薬）や ATL、HAM、HU 発症を予防する方法は知られていません。また HTLV-1 感染の有無により RA 診療内容を変更する必要もないため、積極的に HTLV-1 抗体検査を行うことを勧めるエビデンスはありません。

Q: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

A: HTLV-1 は陽性者の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・維持されます。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ません。そのかわりに、HTLV-1 陽性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す。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言い、コピー数として表現します。プロウイルス量は一般に HTLV-1 感染細胞数を意味すると考えられます。HTLV-1 のプロウイルス量測定は PCR 法を用いて可能です（2016 年 3 月現在保険適応外）。何らかの理由で特に測定が必要な場合や患者さんに希望がある場合は、HTLV-1 陽性者の大規模疫学研究組織である JSPFAD（Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development）<http://www.htlv1.org/index.html> に参加している医療機関に紹介し、研究として測定することが可能です。

■HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんが来院した場合

Q: HTLV-1 スクリーニング検査陽性の場合、確認検査が必要ですか？

A: HTLV-1 感染を調べる主な方法としては、抗体スクリーニング検査、抗体確認検査、PCR 法があります。通常抗体スクリーニング検査として EIA 法、CLIA 法、CLEIA 法、

粒子凝集法等が行われています。スクリーニング陽性であった場合は、確認検査（2次検査）としてウエスタンブロット法が行われます。患者さんから HTLV-1 陽性である旨申告があった場合は、確認検査も行われているかどうかを伺うことが勧められます。確認検査が行われていない場合、または、はっきりしない場合は患者さんの同意をいただいたうえで確認検査を行うことが勧められます。これは特に HTLV-1 陽性者の少ない地域では、スクリーニング検査陽性の場合であっても、高い確率で偽陽性が報告されているためです⁹⁾。HTLV-1 抗体確認検査としてのウエスタンブロット法は HTLV-1 抗体陽性者では保険適応であり、外注検査として実施が可能です。PCR 法による HTLV-1 遺伝子の検出は 2016 年 3 月現在、保険適応となっておりません。

Q: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？

A: これまでのところ HTLV-1 陽性 RA と陰性 RA の間に臨床的な違いがあるかどうかということに関しては、小規模の症例対照研究しかなく¹¹⁾、さらに検討が必要です。1990 年代から HTLV-1 関連関節炎（HTLV-1 associated arthropathy, HAAP）という概念が報告されていますが⁹⁾、HTLV-1 陽性 RA との異同については明確ではありません。

Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時に行う必要のある特別な検査や注意がありますか？

A: HTLV-1 抗体の確認検査が行われていなければ、まだ HTLV-1 感染が確実ではないため、患者さんの同意をいただいて 2 次（確認）検査（ウエスタンブロット法）を行うことが勧められます。また ATL、HAM、HU を疑う臨床所見がある場合は、それぞれ血液内科、神経内科、眼科に相談を行います。ATL を疑う場合としては、持続する発疹やリンパ節腫脹などの病歴・身体所見、末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多や異常リンパ球の出現などがあります。HAM については、歩行障害（歩行時の足のもつれ、足の脱力感）や排尿障害（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、下肢痙攣不全麻痺などがあります。HU では通常、飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）や霧視（かすんで見える）、あるいは視力の低下などがみられます。

Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時には、患者さんに特別な説明が必要ですか？

A: HTLV-1 感染が RA 治療の効果や副作用に影響するかはまだわかっていません。また RA の罹患やその治療が ATL、HAM、HU の発症リスクを変化させるかどうか不明です。しかし、HTLV-1 陽性者である限り、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 が発症する可能性を有しています。このことについて患

者さんをご存じない場合は、治療前に説明することが望ましいと思われま

■HTLV-1 陽性 RA 患者さんの抗リウマチ薬（生物学的製剤をふくむ）治療

Q: HTLV-1 感染は RA の治療経過に影響を与えますか？

A: 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、小規模症例対照研究しかありません¹¹⁾。HTLV-1 感染が RA の治療効果や副作用に影響するかどうかについてはさらに検討が必要ですが、現在のところ通常の RA 治療を行って良いと考えられます。

Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんに使ってはいけない薬剤がありますか？

A: 現在のところ、HTLV-1 感染により特定の薬剤による RA の治療効果や副作用が変化するというエビデンスはありません（さらに検討が必要な課題となっています）。このため、HTLV-1 陽性を理由に使用できない薬剤はありません。

Q: RA の治療によって HTLV-1 感染が活性化することがありますか？

A: RA の治療によって HTLV-1 に感染しているリンパ球にどのような変化が起こるかはわかっていません。現時点では B 型肝炎ウイルス陽性者の抗リウマチ治療などで報告されているウイルスの再活性化、de novo 肝炎の発症に相当するような HTLV-1 感染の事例の報告はありません。

Q: RA の治療で ATL、HAM、HU が起こりやすくなりますか？

A: 現時点では、HTLV-1 陽性 RA 患者さんに治療を行うことで ATL、HAM、HU の発症リスクが上昇するエビデンスはなく、小規模研究では感染細胞数（プロウイルス量）等の変化もみられていません¹²⁾。今後さらに検討が必要です。

Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんでは抗リウマチ薬で特別な副作用が起こりますか？

A: HTLV-1 陽性の患者さんでは抗リウマチ薬で特別な副作用が起こるというエビデンスはありません。さらに検討が必要な課題となっています。

Q: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？

A: 現時点で、HTLV-1 感染 RA 患者さんの治療中に HTLV-1 のウイルスマーカー（抗体価やウイルス量）の測定が必要であるというエビデンスはありません。しかし、一定の確率で ATL、HAM、HU を発症することがあることを意識し、リンパ節腫大や発疹、神経症状や眼症状などに注意し、末梢血液像でのリンパ球増多、異型リンパ球の出現、乳酸脱水素酵素（LD）の増加などに注意を払うことが勧められます。ATL、HAM、HU の発症を疑う場合は、それぞれの専門家に相談されることをお勧めします。

Q: HTLV-1 陽性 RA の予後について、患者さんにはどのように説明すればよいですか？

A: 現時点では、HTLV-1 陽性であることで RA の予後が HTLV-1 陰性の患者さんと異なることを示唆するエビデンスはありません。このため、HTLV-1 陽性と RA の予後についての特別な説明はありません。

C. まとめ

- 1) 現時点で、RA 診療開始時に HTLV-1 抗体スクリーニングを積極的に行うことを支持するエビデンスはありません。また HTLV-1 陽性であることを理由に使用できない薬剤はなく、通常の RA 診療を行って良いと考えられます。
- 2) すでに HTLV-1 陽性が判明している RA 患者さんが来院した場合は、治療開始前に以下のようなチェックを行うことが好ましいと思われます (図2 フローチャート)。
 - ① HTLV-1 抗体陽性が、スクリーニング検査のみでなく、ウエスタンブロット法などの 2 次検査でも確認されているかどうかを確認めます。2 次検査が行われていない場合は偽陽性の可能性がありますので、確認検査をお勧めします。
 - ② 抗体陽性と確認され、症状や身体所見、検査で ATL、HAM、HU の発症が疑われる場合は専門医に相談します。
 - ③ RA 治療の有無にかかわらず、一定の確率で ATL、HAM、HU などが発症してくる可能性があることを、必要に応じて専門医の助けも借りて、説明しておくことが望ましいと思われます。
- 3) RA 治療は年余にわたるため、治療期間を通じて、通常の RA の評価に加えて、ATL、HAM、HU などの HTLV-1 関連疾患の発症についても注意を払います。

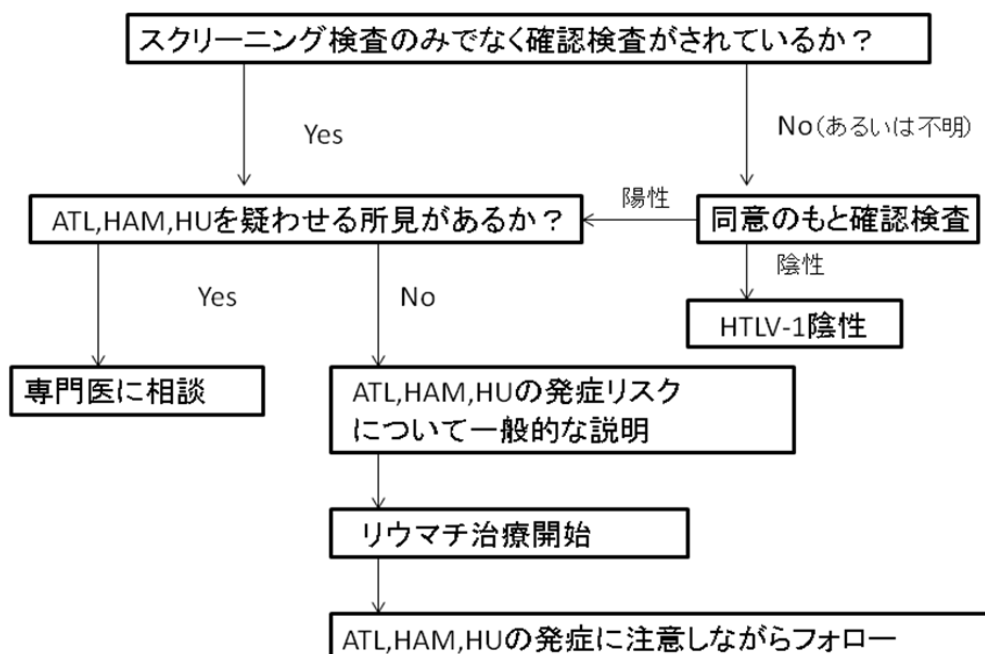


図2 HTLV-1陽性RA患者来院時のフローチャート

D. 資料

■参考文献

- 1) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol.* 2012;84:327-35.
- 2) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol.* 2011;94:430-4.
- 3) Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5217-25.
- 4) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol.* 2012; 3:389.
- 5) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23:557-61.
- 6) Ishihara K, Inokuchi N, Tsushima Y, Tsuruda K, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening. *J Immunoassay Immunochem.* 2014;35:74-82.
- 7) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Ki-Ryang Koh, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, and Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell Leukemia virus type 1 (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV - 1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood.* 2010; 116: 1211-9.
- 8) Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:463-66.
- 9) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet.* 1989; 25:441.

- 10) Nakamura H, Ueki Y, Saito S, Horai Y, Suzuki T, Naoe T, Eguchi K, Kawakami A. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Intern Med.* 2013;52:1983-6.
- 11) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:788-92.
- 12) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo Y, Okayama A. 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;25:794-7.

■参考となる文献資料、WEB サイト（2015 年 12 月現在）

厚生労働省 HTLV-1 に関する情報 HP

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>

JSPFAD（Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development：HTLV-1 感染者共同研究）

<http://www.htlv1.org/index.html>

HTLV-1 情報サービス

<http://www.htlv1joho.org/index.html>

HAM について

難病情報センターHP: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/50>

HTLV-1 キャリア指導（医師向け）

- 1) 平成 22 年度厚生労働省研究費補助事業（山口班）

「HTLV-1 キャリア指導の手引」

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf

- 2) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助事業（内丸班）

「HTLV-1 キャリア相談支援（カウンセリング）に役立つ Q&A 集」

http://www.htlv1joho.org/medical/medical_material.html

一般向け情報提供

- 1) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助事業（渡邊班）

「よくわかる詳しくわかる HTLV-1」

<http://www.htlv1joho.org/img/general/illustration/carrier1.pdf>

謝 辞

本「手引」の作成に際しては、日本リウマチ学会、日本 HTLV-1 学会の先生方より多大な貢献をいただいたことを記し、深謝いたします。

作 成

平成 27 年度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 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」

研究代表者：出雲周二 (鹿児島大学)

分担研究者：岡山昭彦 (宮崎大学)

川上 純 (長崎大学)

2015 年度日本医療研究開発機構委託研究 (難治性疾患実用化研究事業)

「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」(分科会 1)

研究代表者：岡山昭彦 (宮崎大学)

分担研究者：川上 純 (長崎大学)

鴨居功樹 (東京医科歯科大)

渡邊俊樹 (東京大学)

岩永正子 (長崎大学)

山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学)

2016 年 3 月 作成