

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引（Q&A）

第 2 版

平成 30 年度

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「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

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) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)
 - 2) HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1-associated myelopathy (HAM)
 - 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)
 - 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/HAU 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) RA 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/HAU) 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	・・・・・・・・	11
------------------------------------	----------	----

1. HTLV-1 についての一般的なこと

- Q1: HTLV-1 とはどんなウイルスですか？
- Q2: HTLV-1 はどのように感染しますか？
- Q3: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか？
- Q4: HTLV-1 はどんな病気をおこしますか？
- Q5: ATL とはどんな病気ですか？
- Q6: HAM とはどんな病気ですか？
- Q7: HU/HAU とはどんな病気ですか？
- Q8: HTLV-1 感染の治療薬はありますか？
- Q9: ATL、HAM、HU/HAU 発症予防薬がありますか？
- Q10: 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？

2. HTLV-1 と RA

- Q1: RA 患者さんのうち HTLV-1 感染者の頻度はどのくらいありますか？
- Q2: HTLV-1 感染により RA が起こりますか？
- Q3: RA 患者さんでの ATL、HAM、HU/HAU 発症の報告がありますか？
- Q4: 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？
- Q5: RA 患者さんのご家族に ATL・HAM・HU/HAU 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？
- Q6: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

3. HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんの診療

- Q1: 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？
- Q2: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？
- Q3: HTLV-1 陽性 RA の診療時に必要な特別な検査や注意がありますか？
- Q4: HTLV-1 陽性 RA の診療時に患者さんに特別な説明が必要ですか？

4. 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

- Q1: HTLV-1 感染は RA の治療経過に影響を与えますか？
- Q2: 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？
- Q3: 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？
- Q4: RA の治療で ATL・HAM・HU/HAU が起こりやすくなりますか？
- Q5: 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？
- Q6: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？
- Q7: HTLV-1 抗体を調べていない RA 患者さんの治療中にリンパ節腫大やリンパ腫の発症を見た場合は HTLV-1 抗体検査が必要ですか？
- Q8: HTLV-1 陽性 RA の予後について、患者さんにどのように説明すればよいですか？

C. まとめ 22

D. 資料 24

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、特別な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ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) (ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type 1 と呼ばれていましたが上記に統一されようとしています) 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¹⁻⁴⁾。本邦の HTLV-1 感染者は 1980 年代には 120 万人とされていましたが、2006-2007 年の調査では約 108 万人と推定されています⁴⁾。また、2014-2015 年の調査ではその後も減少しているとされていますが、いまだ 80 万人程度の感染者がおられると推定されています⁵⁾。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 感染者が多数いると推測され、RA 患者さんのなかにも HTLV-1 感染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 (HTLV-1 感染者) 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を続けています。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⁶⁾、たくさんの疑問やご意見が寄せられました。

本小冊子は、このことに関する情報を 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 2016 年 3 月に作成・公表しました。今回新たな知見を加えて第 2 版を作製しました。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？³⁾

HTLV-1 は C 型レトロウイルスであり、主に CD4 陽性 T リンパ球へ感染しています。感染細胞では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。

HTLV-1 感染者の末梢血液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⁷⁾。すなわち HTLV-1 抗体が陽性であれば 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（2019 年 3 月現在、妊婦の抗体判定保留例の確認検査以外は保険適応外）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、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)、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) です⁸⁻¹⁰⁾。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（概ね 5% 以下）であり、大半の方は発症すること無く生涯を過ごされます。

HTLV-1 感染者（HTLV-1 キャリアと呼ばれることもあります）は 2006-2007 年の調査では約 108 万人と推定されました（図 1 参照）⁴⁾。その後も感染者数は減少しているとされていますが、2014-2015 年の調査ではいまだ約 80 万人の感染者がいると推定されています⁵⁾。HTLV-1 感染者は男性よりも女性、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。また、近年の調査で大都市圏において感染者が増加傾向にあることが報告されました⁴⁾。

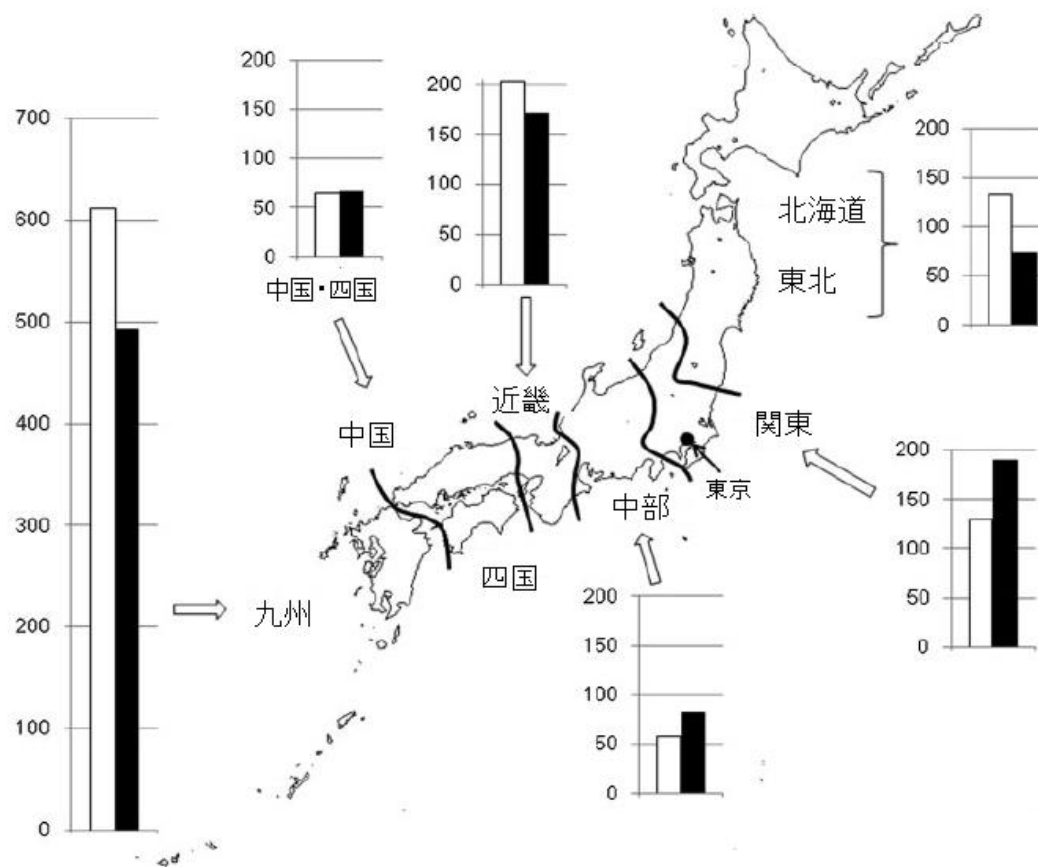


図1：献血データを基にした地域別 HTLV-1 陽性者数の推定（20年間の変化）

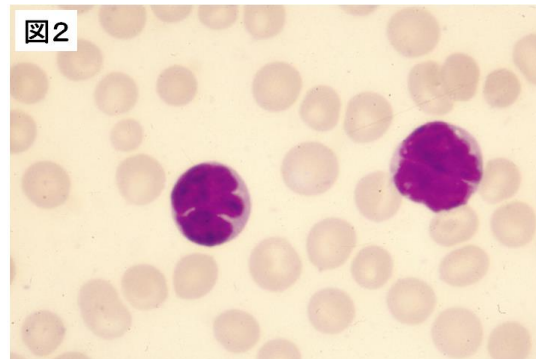
白い棒グラフは1988年、黒い棒グラフは2006-2007年の陽性者数を示す。単位（1000人）。

Satake M, et al. J Med Virol. 2012（文献4）より許可を得て変更、転載

2. HTLV-1 により引き起こされる病気とは？

1) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)⁸⁾

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子間で HTLV-1 に感染した感染者の中から発症すると考えられています。HTLV-1 感染者が 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 68 歳であり、40 歳未満での発症は稀です。主な所見としては、全身倦怠感、食欲不振、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変などがあり、末梢血液にフラワー細胞と呼ばれる特徴的な核を有する異常リンパ球 (図 2) が出現します。時に高カルシウム血症、日和見感染症などの合併がみられます。典型的な所見を呈する急性型、リンパ腫型のほかに、皮膚病変以外の症候は目立たず、血液中に少数の異常リンパ球しか認められなくすぶり型やリンパ球増加をきたす慢性型などの病型もあるため、注意が必要です¹¹⁾。急性型やリンパ腫型 ATL は抗がん剤による治療に抵抗性ですが、同種造血幹細胞移植療法の併用や抗体医薬などの新たな薬剤の開発により少しずつ予後の改善がみられています。一方、くすぶり型や慢性型は無治療でも長期生存する場合もあるので、病勢が進行するまでは慎重に経過観察されます。



2) HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1-associated myelopathy (HAM)⁹⁾

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 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、輸血による HTLV-1 新規感染はなくなりました。発症年齢は 30~50 歳代が多く、年間に感染者 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) 製剤 (2019 年 3 月現在保険適応外) 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) 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) ¹⁰⁾

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。霧視（かすんでみえる）、飛蚊症（眼の前に虫やゴミが飛んでいるようにみえる）、眼の充血、視力の低下、眼痛、羞明感などを両眼、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、30-40%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まれですが、眼圧上昇による視野欠損に注意する必要があります。

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 ¹²⁾、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や RA においても HTLV-1 感染者の頻度が高いと言う報告もあります ^{13,14)}。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というこ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、HU/HAU 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（妊婦さんの検診で全国的に HTLV-1 抗体検査が公費で行われるようになりました¹⁵⁾。RA は 30 歳以降の女性に多い疾患であるため、ご自身が HTLV-1 抗体陽性であることを御存知の RA 患者さんが増加する可能性があります）。
- 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）。
- ⑤ 臓器移植の際の感染症検査。

注意すべき点として、HTLV-1 抗体のスクリーニング検査が陽性であっても、ただちに HTLV-1 に感染していることを意味しない、とすることがあります。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¹⁶⁾。このため確認検査（ウエスタンプロット法ないしラインプロット法）を実施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。これらの確認検査は保険適応であり、外注検査として実施が可能です。

RA の診療の場において、HTLV-1 感染が判明していない RA 患者さんに一律に HTLV-1 抗体検査を勧めるエビデンスはありません。家族に HTLV-1 感染者がおられるなどの理由で、患者さん自身が検査を希望される場合は、スクリーニング検査を行い、陽性であれば、上記のように確認検査まで行います。

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どうするか？

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（感染者）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/HAU を疑う所見がないか確かめる

HTLV-1 感染が判明した理由が ATL、HAM、HU/HAU 等の疾患が疑われ(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 感染が判明していた場合は、ATL、HAM、HU/HAU を疑う下記の様な臨床所見（表1）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/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。

表1 ATL, HAM, HU/HAUを疑う主な症状、身体所見、検査所見

	症状・身体所見	一般検査所見
ATL	持続する発疹 リンパ節腫脹 肝脾腫	末梢血液リンパ球高値 異常リンパ球の出現 乳酸脱水素酵素(LD)上昇
HAM	歩行障害、下肢の筋力低下 排尿障害、便秘 両下肢の対称性痙性麻痺 両下肢腱反射の亢進、病的反射陽性	
HU/HAU	霧視 蚊飛症、視力低下 目の充血、眼痛、羞明感	

b) HTLV-1 感染についての説明事項

ATL、HAM、HU/HAU を発症していない HTLV-1 感染者に対しても、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。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 感染者は一定の確率で ATL、HAM、HU/HAU 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⁸⁾、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 等の発症の危険性があることを患者さんにご理解いただくことが重要です。

また、ATL、HAM、HU/HAU 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」)、医師向けパンフレット (D. 資料参照：「HTLV-1 感染者指導の手引」)、ホームページ (D. 資料参照：HTLV-1 情報サービス <http://www.htlv1joho.org/index.html>) もありますのでご活用ください。

なお、HTLV-1 感染の告知においてはプライバシーに十分配慮し、ご家族にも一緒に説明してもよいかは、事前に患者さんに確認しておく必要があると思われれます。

RA に対する薬物治療が ATL、HAM、HU/HAU 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 患者さんでは、RA に対する薬物治療効果が HTLV-1 陰性 RA 患者さんと異なるかどうか、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/HAU) に関する注意

RA 治療の一般的な注意に加え表 1 にまとめた様な ATL、HAM、HU/HAU 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が良いと思います。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 HTLV-1 陰性 RA 患者さんと異なるかどうか、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、日和見感染を起こしやすくなるか、等の疑問については少しずつ新たな研究成果が得られてきているものの、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。また、HTLV-1 陽性 RA 患者さんが RA 合併のない HTLV-1 感染者に比較して ATL の発症の危険率が高いのかも判明していません。

今後の研究の発展により、もし HTLV-1 陽性 RA 患者さんが HTLV-1 陰性 RA 患者さんに比べて、治療効果や薬剤の効果、副作用や予後に大きな差があり、治療を行う上で注意を要することが明らかとなれば、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 RA 患者さんに一律に HTLV-1 抗体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 RA の合併のない HTLV-1 感染者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)

1. HTLV-1 についての一般的なこと

Q1: HTLV-1 とはどんなウイルスですか？³⁾

A: ヒトのリンパ球に感染するウイルスですが、感染者の95%は生涯、症状なく過ごします。

解説: HTLV-1 (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 リンパ球へ感染しています²⁾。感染細胞では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。HTLV-1 感染者(HTLV-1 キャリアと呼ばれることも有ります)は1980年代には本邦に約120万人存在するとされていましたが、2006-2007年の調査での推定では約108万人でした⁴⁾。2014-2015年の調査ではその後も感染者数は減少しているとされていますが、いまだ約80万人の感染者がおられると推定されています⁵⁾。HTLV-1 感染者は男性よりも女性、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、大都市圏での増加があることも判明しています⁴⁾。

HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患の主なものは、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)、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)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、大半の方は生涯発症すること無く過ごされます。

HTLV-1 感染者の末梢血液リンパ球からは PCR 法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 発症危険因子であるという報告があります¹⁷⁾。プロウイルス量は一般臨床検査では測定できませんが(2019年3月現在)、後述するように特定の施設では研究として測定できます。(2-Q6 HTLV-1 のウイルス量は測定できますか?参照)

Q2: HTLV-1 はどのように感染しますか？

A: 主な経路は母乳を介した母児感染、配偶者間感染です。

解説: 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および配偶者間感染です。1986 年以前には輸血を介した感染も存在しましたが、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。感染が起こるのは授乳や性行為が主とされており、通常的生活（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。稀な感染経路として、HTLV-1 感染者をドナーとした臓器移植ではレシピエントに新規感染が成立しうることが判明しています¹⁸⁾。

Q3: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか？

A: 病院受診、献血、妊婦検診の際に、抗体検査を受けて判明します。

解説: HTLV-1 関連疾患を発症していない HTLV-1 感染者には特別な症状はありません。このため以下の様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、HU/HAU などの HTLV-1 関連疾患を疑われ、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（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）。
- ⑤ 臓器移植の際の感染症検査

Q4: HTLV-1 はどんな病気をおこしますか？

A: 主な疾患は ATL（白血病リンパ腫）、HAM（神経疾患）、HU/HAU（ぶどう膜炎）です。

解説: HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患としては、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)、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)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。ATL、HAM、HU/HAU を疑う症状を表 1 (P.8) にまとめています。

Q5: ATL とはどんな病気ですか？^{3,8)}

A: 全身倦怠感、食欲不振、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変、末梢血液の異常リンパ球などがみられる白血病・リンパ腫です。典型的な所見を呈する急性型、リンパ腫型のほかに、慢性型、くすぶり型等の病型があります。

解説: 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 に感染した感染者の中から発症すると考えられています。HTLV-1 感染者が 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 68 歳であり、40 歳未満での発症はまれです。主な所見としては、全身倦怠感、食欲不振、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変などがあり、末梢血液にフラワー細胞と呼ばれる特徴的な核を有する異常リンパ球が出現します (P. 2, 図 2)。時に高カルシウム血症、日和見感染症などの合併がみられます。典型的な所見を呈する急性型、リンパ腫型のほかに、皮膚病変以外の症候は目立たず、血液中に少数の異常リンパ球しか認められないくすぶり型やリンパ球増加をきたす慢性型などの病型もあるため、注意が必要です¹⁾。急性型やリンパ腫型 ATL は抗がん剤による治療に抵抗性ですが、同種造血幹細胞移植療法の併用や抗体医薬などの新たな薬剤の開発により少しずつ予後の改善がみられています。一方、くすぶり型や慢性型は無治療でも長期生存する場合もあるので、病勢が進行するまでは慎重に経過観察されます。

Q6: HAM とはどんな病気ですか？⁹⁾

A: 緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺、下肢筋力低下、歩行障害、膀胱直腸障害を主な症状とする脊髄疾患です。

解説: 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 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輸血による HTLV-1 新規感染は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、年間に感染者 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) 製剤 (2019 年 3 月現在保険適応外) 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。最近、腎移植において HTLV-1 に感染しているドナーから感染していないレシピエントに移植した場合、レシピエントに HAM 発症の頻度が高いことが判明し、病態解明、予防方法の確立が急がれています¹⁹⁾。

Q7: HU/HAU とはどんな病気ですか？¹⁰⁾

A: 飛蚊症、眼の充血、視力の低下、眼痛、羞明感などを症状とする目の炎症（ぶどう膜炎）です。

解説: 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。霧視（かすんでみえる）、飛蚊症（眼の前に虫やゴミが飛んでいるようにみえる）、眼の充血、視力の低下、眼痛、羞明感などを両眼、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、30-40%の患者さんに再発がみられます。本疾患で失明する患者さんはまれですが、眼圧上昇による視野欠損に注意をする必要があります。

Q8: HTLV-1 感染の治療薬はありますか？

A: 現在（2019年3月）、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。

Q9: ATL、HAM、HU/HAU 発症予防薬がありますか？

A: 現在（2019年3月）、HTLV-1 感染者から ATL、HAM、HU/HAU の発症を予防する方法はありません。

Q10: 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 感染者であっても日常生活で特別な注意は必要ありません。

解説: HTLV-1 は日常生活で他人に感染が起こることがないため、性交渉や授乳以外他人への感染を防ぐ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/HAU の発症を予防するための特別な注意はありません。

2. HTLV-1 と RA

Q1: RA 患者さんのうち HTLV-1 感染者の頻度はどのくらいありますか？

A: HTLV-1 感染者は国内に約 80 万人存在すると報告されており、これは人口の約 0.6% となるため、RA 患者さんにおいても同程度が HTLV-1 陽性と推定されます。

解説: HTLV-1 感染者の頻度は国内でも地域差が大きく、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¹⁴⁾。

Q2: HTLV-1 感染により RA が起こりますか？

A: HTLV-1 が直接 RA を引き起こす原因ウイルスとは考えられていません。

解説: RA の発症には遺伝的素因、喫煙や感染症等の環境要因など、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や RA 患者さんに HTLV-1 感染者が多く見られたといった報告はありますが^{13,14)}、現在のところ HTLV-1 感染が直接 RA を引き起こす原因ウイルスとは考えられていません。

Q3: RA 患者さんでの ATL、HAM、HU/HAU 発症の報告がありますか？

A: RA 患者さんのなかで ATL、HAM、HU/HAU が発症したという報告があります。しかし RA 患者でない HTLV-1 感染者からの発症よりも高頻度であるかどうかはわかっていません。

解説: 治療中の RA 患者さんから ATL や HAM が発症したという症例報告が複数あります²⁰⁻²³⁾。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⁶⁾。また HAM 患者さんの基礎疾患・合併疾患に関する調査でも RA の合併が複数の患者さんで認められました。このため RA 患者さんの中からも一定頻度で 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/HAU の大半は、RA 罹患とは無関係に、一定の頻度で HTLV-1 感染者から発症します。RA が合併していると ATL、HAM、HU/HAU の発症頻度が増加するかどうかについてはわかっていません。

Q4: 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: 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。HAM、HU/HAU、ATL 等の発症が疑われる場合や患者さんの検査の希望がある場合は、HTLV-1 抗体を測定します。

解説: 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わかっていません。また 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いません。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ところです。

このため、現時点では 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。この考え方は、今後、疫学的データが集積され、HTLV-1 に対する抗ウイルス療法や ATL、HAM、HU/HAU の発症予防法等の開発が進めば、変化する可能性があります。

ATL、HAM、HU/HAU 等の発症が疑われる症状、身体所見、検査異常がある場合は HTLV-1 抗体検査を行います。家族歴などから HTLV-1 感染の疑いの強い例で患者さん

ご本人の検査の希望が強い場合は、HTLV-1 抗体検査を行っても良いと思われま

Q5: RA 患者さんのご家族に ATL、HAM、HU/HAU 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: 検査希望のない方に積極的に HTLV-1 抗体検査を勧めるエビデンスはありません。

解説: 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/HAU 発症を予防する方法は確立されていません。また HTLV-1 感染の有無により RA 診療内容を変更する必要はないため、積極的に HTLV-1 抗体検査を勧めるエビデンスはありません。患者さんご本人の検査の希望が強い場合は、HTLV-1 抗体検査を行っても良いと思われま

Q6: HTLV-1 のプロウイルス量は測定できますか？

A: HTLV-1 のプロウイルス量測定は PCR 法を用いて可能ですが、RA 診療の臨床検査としては行えません（2019 年 3 月現在）。研究検査としてのみ測定可能です。

解説: 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 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が、RA の臨床検査としては行えません。

HTLV-1 プロウイルス量が高いことは、一般の HTLV-1 感染者において ATL や HAM の発症危険因子であることが知られています^{17,24)}。また RA 治療中に ATL を発症した患者さんでは発症前の HTLV-1 プロウイルス量が高かったと言う症例報告もあります²⁰⁾。ATL や HAM の濃厚な家族歴が判明しているなど特に測定が必要と思われる場合や患者さんに検査希望がある場合は、患者さんの同意を得て、HTLV-1 感染者の大規模疫学研究組織である JSPFAD (Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development) に参加している医療機関 (<http://www.htlv1.org/index.html>) に紹介し、研究として測定することが可能です。

3. HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんの診療

Q1: 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: 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。

解説: 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 CLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay) 法、CLIA (chemiluminescent immunoassay) 法、ECLIA (electrochemiluminescence immunoassay) 法、PA (particle agglutination) 法等が行われています。スクリーニング検査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ないしライ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確かめます。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 感染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¹⁵⁾。HTLV-1 抗体確認検査は 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 遺伝子検査は保険適応となっておりません (妊婦において HTLV-1 抗体が確認検査で判定保留の場合は保険適応)。

Q2: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？

A: HTLV-1 陽性 RA に特別な症状や特徴があるかどうかはいまだ不明です。

解説: 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²⁵⁾、さらに検討が必要です。1990 年代に 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¹³⁾、HTLV-1 陽性 RA との異同については明確ではありません。

Q3: HTLV-1 陽性 RA の診療時に必要な検査や注意がありますか？

A: ATL、HAM、HU/HAU を疑う臨床所見がないかどうかを確認し、疑いがある場合は、それぞれ血液内科、神経内科、眼科に相談を行います。

解説: HTLV-1 抗体の確認検査が行われていなければ、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ないしラインブロット法) を行うことが勧められます。また ATL、HAM、HU/HAU を疑う臨床所見がないかどうかを確認し、疑いがある場合は、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。特に RA のアンカードラッグであるメトトレキサートについて、日本リウマチ学会ガイドラインでは過去 5 年以内のリンパ増殖性疾患の診断あるいは治療歴のある場合を禁忌としています²⁶⁾。また生物学的製剤、タクロリムスや JAK 阻害薬は添付文書上、リンパ腫を注意すべき疾患としています。このため多くの場合、RA 治療開始時にはリンパ増殖性疾患のルールアウトが必要となります。この一環として HTLV-1 陽性患者さんにおいて抗リウマチ薬を用いた治療を開始する場合は ATL を疑う臨床所見がないかどうかを確認することが望ましいと思われます。疑いがある場合は、治療開始前に血液内科医師に紹介します。ATL を合併した RA 患者さんでのリウマチ治療方針については一定の見解はありませんが、血液内科医師の意見を参考に行うことが必要と思われます。

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、下肢痙性不全麻痺などがあります。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。TNF 阻害療法は脱髄性神経疾患を合併する RA では禁忌となっています。HAM は脱髄性疾患とは言えませんが、HAM 合併 RA 患者さんに生物学的製剤（IL-6 レセプター阻害薬）治療を行った後 HAM や HU/HAU の増悪が見られた報告があります²⁷⁾。HAM 合併 RA 患者さんに対する抗リウマチ薬の影響については不確定でありさらに検討が必要です。HAM や HU/HAU の合併が疑われる場合は、神経内科医師、眼科医師に紹介します。HAM や 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ありませんが、神経内科医師、眼科医師の意見を参考に、慎重な検討とフォローアップが必要と思われます。

Q4: HTLV-1 陽性 RA の診療時に患者さんへの特別な説明が必要ですか？

A: 患者さんが HTLV-1 感染症の直接関連疾患についてご存じない場合は、RA の合併や治療の有無にかかわらず、将来、一定の確率で ATL、HAM、HU/HAU が発症する可能性があることを説明します。

解説: 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/HAU の発症リスクを変化させるかどうかは明らかではありません。しかし、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 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がご存じない場合は、治療前に説明することが望ましいと思われます。

4. 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

Q1: HTLV-1 感染は RA の治療経過に影響を与えますか？

A: HTLV-1 感染が RA の治療経過に影響を与えるかどうかはいまだ不明です。

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ありません。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 陽性患者さんでは陰性患者さんよりも治療効果が得られにくかったという結果が得られています^{25,28)}。しかしこの結果は HTLV-1 陽性 RA 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ではありません。このため、この結果だけから HTLV-1 陽性 RA における TNF 阻害薬の位置づけを決めることはできません。また HTLV-1 陽性患者さんは陰性患者さん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不明であり、検討が必要です。

このようなことから HTLV-1 感染が RA の治療効果に及ぼす影響についてはさらに検討が必要です。現在のところ HTLV-1 陽性 RA 患者さんに対して陰性患者さん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、通常の治療を行って良いものと考えられます。

Q2: 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: HTLV-1 感染を理由に使用できない薬剤はありません。

解説: 現在のところ、HTLV-1 感染により特定の薬剤による有害事象が増加するというエビデンスはありません。また特定の薬剤が他の薬剤に比べて HTLV-1 陽性 RA に対する効果が異なるかどうか判明しておらず、さらに検討が必要な課題となっています。

Q3: 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 の治療による HTLV-1 感染活性化事例の報告はありません。

解説: 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は無かったという報告があります²⁹⁾。また生物学的製剤使用中の患者さんでの経過を見た小規模研究では感染細胞数（プロウイルス量）等の変化もみられませんでした^{30,31)}。しかし実際の臨床での RA の治療全般において、HTLV-1 陽性患者さんのリンパ球にどのような変化が起こるかについては大規模な研究結果はまだありません。

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ような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 感染の活性化事例の報告はありません。

Q4: RA の治療で ATL、HAM、HU/HAU が起こりやすくなりますか？

A: RA の治療で ATL、HAM、HU/HAU が起こりやすくなるというエビデンスはありません。

解説: 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/HAU 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^{30,31}。今後さらに検討が必要です。

Q5: 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。

Q6: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？

A: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要であるというエビデンスはありません。

解説: 現時点で、HTLV-1 陽性 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、HTLV-1 陽性の患者さんでは一定の確率で ATL、HAM、HU/HAU 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ます。

またメトトレキサート等の抗リウマチ薬使用時には白血球分類を含む定期的な血液検査を行うことがガイドラインにおいても推奨されています。HTLV-1 陽性 RA 患者さんでは ATL の早期発見の観点から、特に末梢血液像でのリンパ球増多、異常リンパ球の出現、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¹⁴。メトトレキサート等による治療中の RA 患者さんにおいて異常リンパ球の増加から ATL の発症を疑い、リウマチ治療薬中止のみで改善した症例が報告されています²¹。

経過中に ATL、HAM、HU/HAU の発症を疑う事態となった場合は、それぞれの専門家に相談されることをお勧めします。

Q7: HTLV-1 抗体を調べていない RA 患者さんの治療中にリンパ節腫大やリンパ腫の発症を見た場合は HTLV-1 抗体検査が必要ですか？

A: HTLV-1 抗体検査を行うことが、ATL の診断に役立つ可能性があります。

解説: RA の疾患自体がリンパ腫発症の危険因子であることが知られています。また RA 治療中に見られる免疫抑制薬関連リンパ増殖性疾患（immunosuppressive drug-associated lymphoproliferative disorder）として EB ウイルス関連の B 細胞性リンパ腫が多いですが、T 細胞性のそれもみられています³²。このため、T 細胞性リンパ腫の一部には ATL が含まれている可能性があります。特に HTLV-1 感染者の多い地

域で RA 患者さんにリンパ節腫大や皮膚病変、血液検査で異常リンパ球の出現や原因不明のLD上昇、またリンパ腫の発症を見た場合には、HTLV-1 抗体検査を行うことが ATL の診断とその後の治療方針決定などに役立つ可能性があります。EB ウイルス関連リンパ腫と同様に、メトトレキサート等の治療中の RA 患者さんにおいて ATL を発症し、RA 治療薬中止のみで改善した症例が報告されています^{21,22)}。

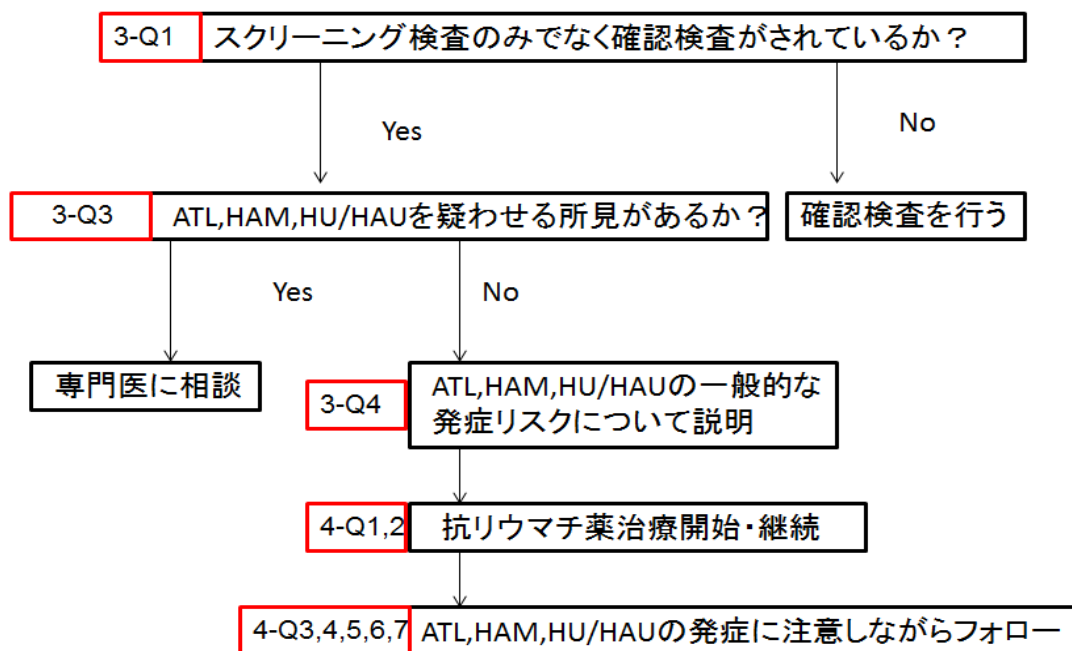
Q8: HTLV-1 陽性 RA の予後について、患者さんにはどのように説明すればよいですか？

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示唆するエビデンスはありません。また HTLV-1 感染者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、診療開始時に以下のようなチェックを行うことが望ましいと思われます (図 3 フローチャート)。
 - ① 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、スクリーニング検査しか実施されていない場合は、確認検査 (ウエスタンブロット法ないしラインプロット法) を行うことが勧められます。
 - ② HTLV-1 抗体陽性と確認され、症状や身体所見、検査から ATL、HAM、HU/HAU 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/HAU などが発症す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、HTLV-1 陽性が判明している RA 患者さんでは治療期間を通じて、通常の RA の評価に加えて、ATL、HAM、HU/HAU などの HTLV-1 感染に直接関連する疾患の発症についても注意を払います。

図3: HTLV-1陽性RA患者来院時の診療フローチャート



*図のQ番号はB. HTLV-1 陽性 RA についてのQ&A (医師向け) 番号に対応

D. 資料

1. 参考文献

- 1) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Nat Acad Sci USA 1980;**77**: 7415-9.
- 2) Gallo RC, Willems L, Tagaya Y. Time to Go Back to the Original Name. Front Microbiol. 2017;**22**:1800.
- 3) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. Int J Hematol. 2011;**94**:430-4.
- 4) 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.
- 5) 浜口功,他. 平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (新興・再興感染症に関する革新的医薬品等開発推進研究事業) 成果報告書「HTLV-1 疫学研究及び検査法の標準化に関する研究」https://www.amed.go.jp/content/files/jp/houkoku_h28/0106022/h27_018.pdf (参照 2018-0801)
- 6) 岡山昭彦, 他. 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)) 「HTLV-1 関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備」総括研究報告書
- 7) Andersson S, Thorstensson R, Ramirez KG, Krook A, von Sydow M, Dias F, Biberfeld G. 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**:845-51.
- 8) 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.
- 9) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Front Microbiol. 2012; **3**:389.
- 10) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. Curr Opin Ophthalmol. 2012;**23**:557-61.

- 11) 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**:428–37.
- 12) Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjogren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;**69**:2056-7.
- 13) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet*. 1989;**25**:441.
- 14) 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.
- 15) 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014:CQ612
<http://www.google.co.jp/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0aHUKewiosMXx9OjaAHUCiLwKHUVGBp0QFgg0MAI&url=http%3A%2F%2Fwww.jaog.or.jp%2Fwp%2Fwp-content%2Fuploads%2F2017%2F01%2Fimg-31020320.pdf&usq=AOvVaw2xDOdoKhsUST65PIvyna3z> (参照 2018-08-01).
- 16) 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.
- 17) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimar 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.
- 18) Taylor GP. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and solid organ transplantation. *Rev Med Virol*. 2018 ;**28**(2). doi: 10.1002/rmv.1970. Epub 2018 Jan 29.
- 19) 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**: 296-98.

- 20) 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.
- 21) Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, Nishi H, Kai F, Kubo K, Okayama A. 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.* 2018;**1**:9-13
- 22) Takajo I, Umekita K, Ikei Y, Oshima K, Okayama A. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma as a Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2018;**57**:2071-75.
- 23) Okamoto M, Eguchi K, Hida A, Terada K, Aramaki T, Nonaka F, Taniguchi H, Moriuchi Y, Nakamura H, Kawakami A, Ueki Y. Development of adult T-cell leukaemia/lymphoma during the treatment of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Case Report.* 2019 (Published online)
- 24) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, Usuku K, Higuchi I, Arimura K, Kubota H, Izumo S, Akiba S, Osame M. 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**:228-34.
- 25) 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 I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;**66**:788-92.
- 26) 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版【簡易版】. 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会／編 http://www.ryumachi-jp.com/publication/book/newMTX-text_2016.html (参照 2018-04-21) .
- 27) Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, Miyata K, Yamano C, Coler-Reilly A, Yamano Y. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;**96**:e6021.
- 28) Suzuki T, Fukui S, Umekita K, Miyamoto J, Umeda M, Nishino A, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Fujikawa K, Aramaki T, Mizokami A, Matsuoka N, Ueki Y, Eguchi K, Sato S, Hidaka T, Origuchi T, Okayama A, Kawakami A, Nakamura H. 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**:1014-21.

- 29) Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, Kawakami A. 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.
- 30) 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.
- 31) Umekita K, Hashiba Y, Kariya Y, Kubo K, Miyauchi S, Aizawa A, Umeki K, Nomura H, Matsuda M, Takajo I, Hidaka T, Okayama A. 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.
- 32) Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J, Sato K, Miyoshi H, Niino D, Kimura Y, Takeuchi M, Yoshida M, Ishibashi Y, Nakashima S, Sugita Y, Miura O, Ohshima K. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol.* 2013;**91**:20-8.

2. 参考となる文献資料、WEB サイト (2019 年 3 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 感染者指導 (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 感染者指導の手引」

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 感染者相談支援 (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、HAM 患者会、日本リウマチ友の会の皆様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

第 2 版

平成 30 年度 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「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

研究代表者：山野嘉久（聖マリアンナ医科大学）

分担研究者：岡山昭彦（宮崎大学）

川上 純（長崎大学）

研究協力者：梅北邦彦（宮崎大学）

中村英樹（長崎大学）

第 1 版

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（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 第1版作成

2019年3月 第2版作成