

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業) 難治性疾患実用化研究事業))
委託業務成果報告 (業務項目: 多施設共同前向き臨床研究)

HAM に対する臨床試験の主要評価項目:10m 歩行時間と 2 分間歩行距離の比較

研究分担者 氏名 : 井上 永介
所属機関 : 国立成育医療研究センター
職名 : 生物統計室 室長
研究協力者 氏名 : 佐藤 知雄
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学
役職 : 講師
研究協力者 氏名 : 山野 嘉久
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学
役職 : 部門長・准教授

研究要旨:

HAM を対象とした臨床試験を計画するとの主要評価項目として、10m 歩行時間と 2 分間歩行距離がある。これらを比較するためのデータ解析を行った。横断的に採取されたデータから分布の形状を把握し、ばらつきの情報を得た。経時的に採取されたデータから観察前後 6 か月間の相関係数を推定した。これらの情報をもとに必要患者数を計算すると、20～30 例で臨床試験が計画できるという結果が得られた。ただし、基となった数値は単施設研究のものである。今後、多施設研究を行い、継続的に主要評価項目の評価・比較を行っていくことが重要である。

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は成人 T 細胞白血病原因ウイルス (ヒトリンパ球向性ウイルス 1 型、HTLV-1) を原因とする慢性進行性の両下肢麻痺、排尿排便障害を来す難病で、2010 年に実施された調査によると全国に約 3000 名の患者がいると推測されている。HAM に対する有効な治療薬はいまだ存在せず、新規治療開発のための治験が行われている段階である。一刻も早く有効な治療を HAM 患者に届ける必要

があるものの、疾患の希少性ゆえに治験の計画を練るための十分な背景情報・研究が存在しないのが現状である。たとえこの問題を乗り越えたとしても、承認に至るまでに事務的な時間がかかるという問題もある。

HAM 患者を対象とした臨床試験を計画する際、主要評価項目として何を選択すべきかという問題がある。候補として、10m 歩行時間 (10mWT)、2 分間歩行距離 (2minWT)、納の運動障害重症度 (OMDS)、排尿障害を評価する

QOL スコア、Visual Analogue Scale に基づく感覚障害などがあり、それぞれ臨床的に意義がある指標であるから選択肢は広い。しかし、臨床的に最も意義ある指標であることと、臨床試験を計画する上でのメリット（定量性、連続性など）を考慮すると、10mWT と 2minWT は他の指標よりも有用であると考えられている。10mWT と 2minWT はそれぞれ歩行機能进行评估する指標である。前者が与えられた距離を歩くことができる時間である一方、後者は与えられた時間で歩くことができる距離进行评估するという違いがある。歩行のスピードや持久力という面で相違を見出すことはできるものの、どちらが HAM 患者の病態を感度よく示すかという評価は十分になされているとは言えない。

そこで、本分担研究では、データ解析に基づき 10mWT と 2minWT の比較を行う。様々な比較方法が考えられるが、本年度の分担研究では臨床試験計画を行う上での効率で比較していく。臨床試験の効率には様々な指標があり、本研究では必要患者数に焦点をあてる。なぜなら、コスト、時間、労力などの臨床試験の効率に関する事項はすべて被験者数に関係しているからである。従って、10mWT と 2minWT のどちらで臨床試験を計画すると必要患者数を少なくできるかという評価を行う。日常診療のデータに基づいてデータのばらつき（標準偏差、SD）を推定し、具体的に必要患者数を求めてみる。

B. 研究方法

本研究では聖マリアンナ医科大学 HAM 専門外来を受診した HAM 患者のデータを扱う。データセットは 2 組からなる。データセット A は横断的観察を行った患者のデータで、60 例からなる。データセット B は経時的観察を行った患者のデータで、33 例からなる。データセット B では観察開始時と開始後 6 か月時点でデータ採

取が行われている。それぞれのデータセットでは 10mWT と 2minWT が得られており、加えてデータセット A では OMDS と Health Assessment Questionnaire (HAQ) も得られている。

データ解析は次の手順で行う。まず、データセット A を用いてデータの記述的要約を行う。特に、各データの分布をヒストグラムで把握し、正規分布を仮定した統計解析手法が適用できるかどうかを確認する。次に、データセット B を用いて必要患者数を計算する。必要患者数は解析方法に応じて異なる。ここでは評価時点の t 検定、変化量の t 検定、治療前値を共変量とした共分散分析を考慮した。

解析方法の選択の際、治療前後の値のピアソン相関は重要な情報である。評価指標の分散を σ^2 、治療前後の相関係数を ρ としたとき、評価時点の t 検定では当然ながら σ^2 をもとに必要患者数を設計することになる。一方、変化量の t 検定で解析を行う時は $2\sigma^2(1-\rho)$ 、共分散分析では $\sigma^2(1-\rho^2)$ で設計することとなり従うことと、治療群に交互作用がないことを仮定した。図 1 に示すとおり、相関係数が 0.5 よりも小さい場合、変化量の検定は評価時点の検定よりも分散が大きくなり効率が悪くなる（被験者が多く必要となる）。だが、共分散分析を行うことが可能な場合は、他の検定に比べ常に効率が良くなる。ただし、相関が 0.8 を超える場合は変化量の検定と遜色ない効率となり、手法に関する仮定が多い共分散分析よりも実務的に有用である。

必要患者数を求める際の有意水準は両側検定で 0.05、検出力は 0.8 とした。期待される治療効果はステロイド治療群で治療前値から 20%減少、プラセボ群で変化なしとした。ばらつきは上記で検討した値を使用する。

（倫理面への配慮）

本分担研究では、倫理面に適切に配慮されたうえで採取されたデータを扱っている。

C. 研究結果

データセット A を用いて、10mWT と 2minWT のヒストグラムを描いた(図 2a、2b)。臨床試験の対象患者となる可能性の高い OMDS ≥ 5 の部分集団についても同様のヒストグラムを示す(図 2c、2d)。同様に、対数変換したデータに対するヒストグラムも示す(図 3a、3b、3c、3d)。10mWT と 2minWT は両方とも左右対称の分布をしているとは言えず、正規分布を仮定した統計解析手法を適用することが妥当であるとは言えなかった。ただし、対数変換を行うことで左右対称に近い分布を示した。加えて、10mWT と 2minWT の記述的要約を表 1-1、1-2 に示す。2minWT は平均値が大きいこともあって SD が大きな値を示したが、対数変換を行うことで 10mWT と 2minWT の SD はほぼ同等の値となった。これは OMDS が 5 以上の部分集団でも同じであった。

データセット B を用いて 6 か月間の 10mWT と 2minWT の変化に関してピアソン相関係数を推定したところ、それぞれ 0.950 (95%信頼区間: 0.952 to 0.992)、0.980 (0.889 to 0.980) であった。対数変換を行った場合、どちらも 0.970 (0.947 to 0.990) となった。したがって、統計解析手法としては共分散分析か変化量に対する t 検定が良いと考えられる。ただし、ここで推定した相関係数の推定値はかなり高いため注意が必要である。

続いて、データセット B に基づき必要患者数の算出を行った。対数変換を行った場合、SD と相関の強さはほぼ等しかったため、必要患者数は同じとなる。治療介入により 10mWT と 2minWT はベースライン値に対して 20%改善が得られると想定すると、有意水準 0.05 (両側

検定)、検出力 0.8 で 20 例、検出力 0.9 で 26 例が臨床試験を計画するときの必要患者数となる。治療に期待される効果を 10mWT と 2minWT で同等としたことに注意が必要である。

D. 考察

臨床試験を計画する上では、10mWT と 2minWT に大きな差はないことが示唆された。ただし、ここで置いた仮定には注意が必要であるから、改めて記載しておく。

- 対数変換を行ったこと
- 治療介入により双方で 20%改善が得られると仮定したこと
- 治療前後の各評価項目が二変量正規分布に従うとしたこと
- 治療介入の交互作用がないことを仮定したこと

対数変換を行うことで、次のようなメリットがあることが示された。

1. 正規分布を仮定した効率良い統計解析手法が適用できるようになること
2. データのばらつきと相関の情報が 10mWT と 2minWT で同等になること

対数変換は特に結果解釈時のメリットが大きい。臨床的に意味のある変化が定義されていない場合、「治療前値に対してどの程度の変化があったか」をもとに臨床的に要求される治療効果を定義することがある。その際、対数変換がされていけば直接的な表現が可能となり解釈がよくなる。ただし、ここで得られた結果にも限界がある。特に限られた患者数での検討であることである。今後、さらにデータを集積した上で分布の形状を評価する必要がある。

観察前後 6 か月間で 10mWT、2minWT のピアソンの相関係数を推定したところ、非常に強い値が得られた。この原因は、主として、観察を目的とした HAM 患者を対象としていること

と、単施設研究であることであると考えられる。ここで得られた相関と分散の情報をもとに臨床試験の必要患者数を求めたところ、20~30例となった。HAM という疾患の希少性を考慮すると現実的な患者数であるものの、様々な仮定を置いた数値であることに注意して解釈しなければならない。治験を行う際には多施設研究となることが予想される。よって、多施設で前向きにデータを収集し、観察前後の相関を推定した上で、あらためて臨床試験の計画および主要評価項目の比較を行う必要がある。

本分担研究では、10mWT と 2minWT の双方において、臨床的に要求される治療効果 (Minimal Clinically Important Difference、MCID) をベースライン値の 20%減少と粗く想定した。両者の MCID を適切に見積もることは、今後の重要な課題である。そのためには、アンケート調査を実施するのが単純かつ容易である。上で多施設研究の重要性を述べたが、同じことが MCID の推定にもあてはまる。本研究班では多施設研究を計画しており、その結果をもとに評価項目の開発と評価を行っていく予定である。MCID の評価も行えるような多施設研究の可能性について考えていきたい。

E. 結論

10mWT、2minWT どちらで臨床試験を計画しても、臨床試験の効率に差はなかった。今後、多施設臨床研究を行って、10mWT と 2minWT のばらつき、相関、MCID の情報を収集していくことが重要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

佐藤知雄、井上永介、新谷奈津美、高橋克典、國友康夫、Ariella Coler-Reilly、山内淳司、八木下尚子、山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会 2014 年 8 月 22 日-24 日 東京都 (港区) [東京大学医科学研究所]

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1-1. 10mWT、2minWT の要約 (全体)

	Mean	SD	Median	25%	75%
2minWT	79.15	38.57	75.60	49.50	101.10
10mWT	16.85	10.13	13.04	10.18	20.50
log(2minWT)	4.24	0.55	4.33	3.90	4.62
log(10mWT)	2.67	0.54	2.57	2.32	3.02

表 1-2. 10mWT、2minWT の要約 (OMDS \geq 5)

	Mean	SD	Median	25%	75%
2minWT	57.49	23.03	60.00	39.30	75.20
10mWT	21.32	10.46	18.31	13.02	29.00
log(2minWT)	3.96	0.47	4.09	3.67	4.32
log(10mWT)	2.95	0.46	2.91	2.57	3.37

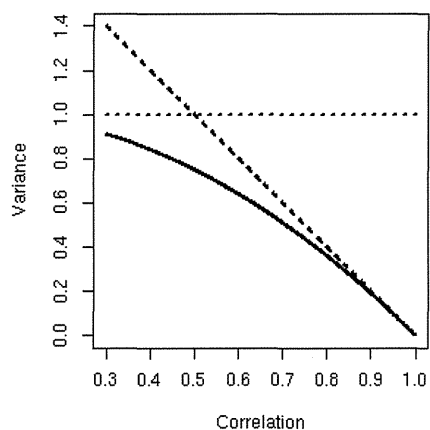


図 1. 相関 (x 軸) と分散 (y 軸) の対応。細点線は評価時点での t 検定、太点線は変化量の t 検定、実線は共分散分析に対応する。

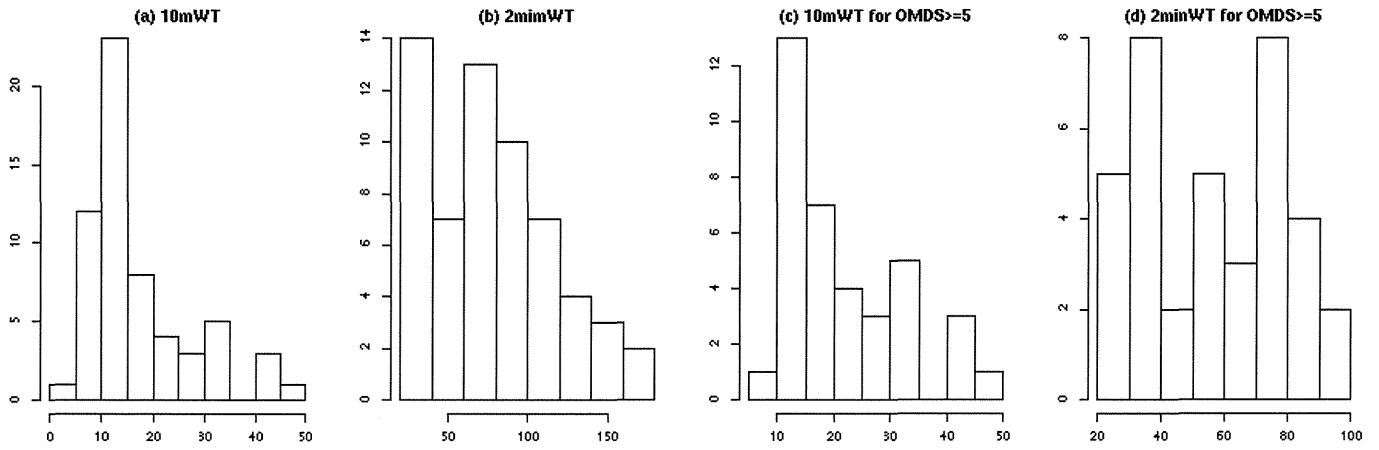


図 2. 10mWT と 2minWT のヒストグラム

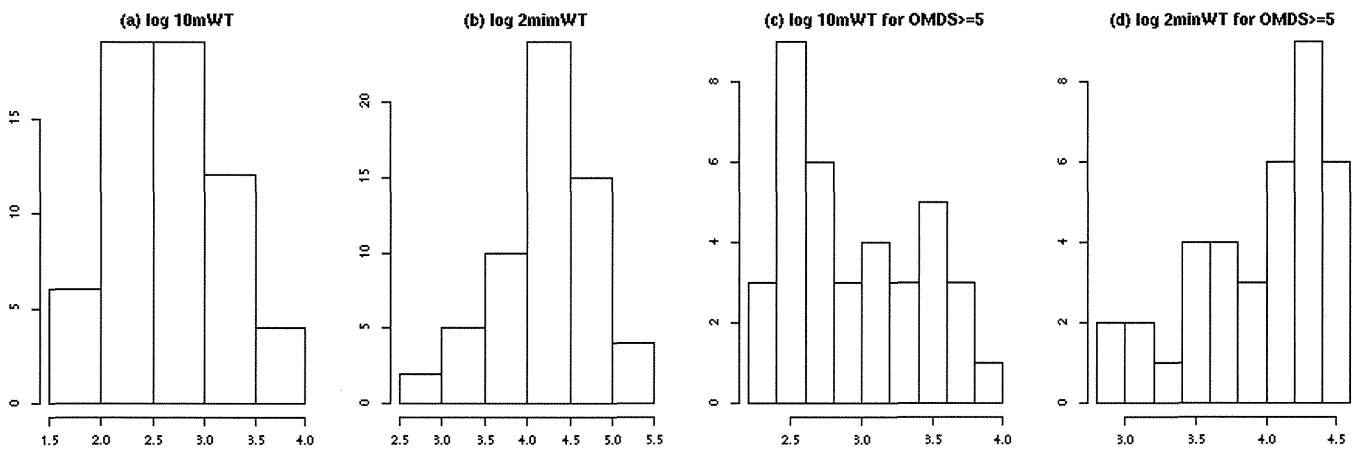


図 3. 対数変換した 10mWT と 2minWT のヒストグラム

有効性評価指標の開発

研究分担者 氏名 : 松田文彦
所属機関 : 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 田原康玄
所属機関 : 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター
役職 : 准教授

研究要旨: HAM 患者を対象とした前向きコホート研究の一環として、患者血液検体のマルチオミックス解析から、HAM の有効性評価指標の開発を目指す。本年度は、コントロール群 (一般地域住民) のオミックス解析を進め、質量分析法による低分子化合物の分析方法を確立するとともに、ゲノム網羅的な関連解析から、血中化合物と遺伝因子との関連理解を進めた。当該成果は、今後の HAM のコホート研究において、貴重な基礎データとなる。

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態や病勢を精度良く評価しうる有効性評価指標やサロゲートマーカーは確立されておらず、それが新規治療薬・診断薬開発の大きな阻害要因となっている。そこで本研究では、多施設共同で HAM の臨床情報とそれにリンクした患者検体を収集し、HAM の有効性評価指標を開発するための前向きコホート研究を実施する。特に当施設ではマルチオミックス解析を担当し、病態解明と治療薬開発に向けた新規バイオマーカーの同定を目指す。

B. 研究方法

統計解析を行うために十分な検体が収集された時点で、水溶性低分子化合物、脂質、ペプチド、末梢血 RNA 発現、ゲノム解析等のマルチオミックス解析を実施する。これらの

測定結果と、①検体採取時 (登録時) までの病気の進行度との関連解析 (後ろ向き研究)、②登録後 2 年間と 5 年間の進行度との関連解析 (前向き研究) とから、HAM の病勢や予後と関連する因子の同定を進める。平成 26 年度は、一般地域住民由来の検体を用いたマルチオミックス解析を行い、今後の本研究におけるコントロールデータを得た。

(倫理面への配慮)

京都大学医学研究科が、滋賀県長浜市民を対象として実施している“ながはま 0 次コホート”の検体をコントロール群として使用した。当該コホートは、対象者の個人情報厳密に保護しつつ、研究者の自由な発送に基づく研究を担保するために、国の関係指針を踏まえた独自の倫理基準“ながはまルール”を市の条例として制定し、遵守している。具体的には、個人情報は市の担当課のみが管理

するようにルール化し、研究者は個人情報に一切触れることができないようにすることで、個人情報の厳密な保護を図っている。加えて、0次コホートで行う健診等の事業は、市が設置する事業審査会および京都大学医の倫理委員会で承認を得ており、総じて十分な倫理的配慮がなされているといえる。

C. 研究結果

ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC-MS) (島津製作所製 GCMS-QP2010) を用いて、血液中の水溶性低分子化合物の分析方法を確立した。これまでに118種の化合物について、GC-MSの溶出ピークとの対応付けが完了し、第1期ながはま0次コホート事業(平成19~23年)で収集した10,082人分の血液検体の分析(相対定量法)を進めている(2,075検体で分析済み)。

ゲノム解析に関しては、約4,000例で網羅的な一塩基多型(SNP)のタイピングを終えた(illumina社製SNPタイピングアレイ)。一例として、GC-MSで測定した化合物Aのゲノム網羅的関連解析(GWAS)の結果を図示する。7番染色体上に化合物Aと強く関連するSNPが観察された。他の化合物についても、同様に強い関連を示すSNPが幾つか同定されている。

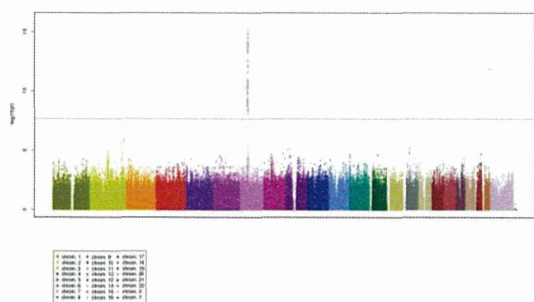


図 化合物AのGWAS

D. 考案

HAMの有効性評価指標の開発において、コントロール群として使用する地域住民検体のオミックス解析を進めた。これまでに得られた測定結果の予備的解析から、血中低分子化合物量と強く関連するSNPが幾つか同定されている。このような関連性を事前に理解しておくことは、生体分子と疾患表現型との関連を正しく理解する上で不可欠である。今後、残りの検体で低分子化合物の分析を進めるとともに、転写物(末梢血RNA発現)やペプチド、脂質の分析も進め、それらの相互関係を包括的に理解しておくことが、HAMの有効性評価指標の開発には不可欠である。

GC-MSによる分析では、まずは化合物を同定した相対定量を行った。しかし、この方法では、同時に検出される数千のピークが見落とされたままになっている。次年度以降、ガスクロマトグラフの溶出時間と質量分析の質量電荷比(m/z)との二次元座標上で個々のピークを機械的に同定・相対定量する技術を開発し、事前に化合物を特定しない網羅的なGC-MS解析を実用化していく計画である。

液体クロマトグラフ-質量分析計を用いた脂質やタンパク質(ペプチド)の分析方法の確立と検体測定も平行して行い、蓄積したナレッジと分析技術とをHAMのコホート研究に応用していく。

E. 結論

コントロール群のオミックス解析を進め、GC-MSによる低分子化合物の分析方法を確立するとともに、GWASによって化合物と遺伝因子との関連理解が進んだ。当該成果は、今後のHAMのコホート研究において、貴重な基礎的データとなる。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. Marina Penova, Jun-ichiro Yasunaga, Mineki Saito, Tomoo Sato, Satoshi Nozuma, Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Toshio Matsuzaki, Shuji Izumo, Hiroshi Takashima, Yoshihisa Yamano, Masao Matsuoka, Fumihiko Matsuda, Yasuharu Tabara. Genome-wide association study of HTLV-1 associated myelopathy reveals association in the HLA locus in Japanese population、第1回日本HTLV-1学会学術集会、平成26年8月22～24日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

HAM の有効性評価指標に関する共同研究、3 軸加速度センサーを用いた評価

研究分担者 氏名 : 長谷川泰弘
所属機関: 聖マリアンナ医科大学神経内科
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 白石眞
所属機関: 聖マリアンナ医科大学神経内科
役職 : 講師

研究要旨: 本年度は、主任研究者の計画に従って「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の有効性評価指標に関する前向き多施設共同研究」を遂行した。また、運動障害の評価指標として 3 軸加速度センサーを用いた長時間運動モニターの評価法と価値について検討を行った。一定条件下で 3 軸加速度センサーを用いた長時間モニターを行えば、0.25G 以上の加速度変化をカットオフとして、安静時、睡眠時の運動量を評価できることが示唆された。安静時、睡眠時の運動量の意義はほとんど知られておらず、今後、片麻痺と対麻痺、固縮などの麻痺の種類による違い、経時的変化の評価における定量性、信頼性を検証し、新たな臨床指標としての価値を明らかにする。

A. 研究目的

HAM 患者の治療効果を客観的に評価する方法として、10m 歩行時間や 2 分間歩行距離等の候補となる指標の価値を明らかにすべく、主任研究者の計画に従ってデータが集積され、生物統計学的解析が予定されている。

一般に麻痺を有する症例の治療効果は日中活動時の運動能力で評価すべきことは当然であるが、安静時、夜間睡眠中の体動、寝返り等の運動の変化についても評価することにより、更に運動機能の評価を精緻化することができるものと思われる。本研究では、3 軸加速度センサーによる長時間モニターによる安静時、睡眠中の運動機能の客観的評価法とその妥当性について検討した。

B. 研究方法

健康人 7 例、脳血管障害による片麻痺患者 2 例、脊髄障害による対麻痺患者 2 例、計 11 例を対象とした。3 軸加速度センサーを腰部に装着し覚醒運動時と夜間安静、睡眠時に長時間モニターを行い、片麻痺と対麻痺の比較、覚醒時と安静時、睡眠時の比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得て行った。研究の詳細を十分説明し、同意書に署名を得た上で研究に登録した。匿名化したデータを登録することで個人情報保護を厳守した。

C. 研究結果

日中活動時の運動能力と安静時の運動、睡眠時の体動は有意に相関した。安静時、睡眠

中の寝返りを含む体動は、0.25G以上の加速度を伴う運動により解析が可能であった。これにより。片麻痺、対麻痺患者の安静時、夜間体動は正常人に比し低値を示した。

D. 考案

今回の探索的断面調査研究により、安静時、睡眠中の体動の客観的定量的評価として3軸加速度センサーが利用できることが確認された。今後日中に測定した10m歩行時間や2分間歩行距離等の改善が、安静時の体動にも有意な改善をもたらすかについて検討を行う価値がある。3軸加速度センサーによる長時間モニターの評価の精度、Test-retest variability について検証を加える必要がある。

E. 結論

安静時、睡眠時の運動量の評価を、3軸加速度センサーによる長時間モニターで行うことが可能と思われ、日中の活動度に加え新たな指標となる可能性がある。

F. 健康危惧情報

分担研究報告書のため省略。

* 研究班共同研究課題「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の有効性評価指標に関する前向き多施設共同研究」に関する関与

上記試験の多施設共同研究施設として、症例登録を進めた。成果は主任研究者の報告書のとおりである。

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Hagiwara Y, Imai T, Yamada K, Sakurai K, Atsumi C, Tsuruoka A, Mizukami H, Sasaki N, Akiyama H, **Hasegawa Y**. Impact of life and family background on delayed presentation to

hospital in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(4):625-9.

2. Imai T, Sakurai K, Hagiwara Y, Mizukami H, **Hasegawa Y**. Specific needs for telestroke networks for thrombolytic therapy in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(5):811-6.
3. Kobayashi J, Koga M, Tanaka E, Okada Y, Kimura K, Yamagami H, Okuda S, **Hasegawa Y**, Shiokawa Y, Furui E, Nakagawara J, Kario K, Okata T, Arihiro S, Sato S, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Continuous antihypertensive therapy throughout the initial 24 hours of intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014; 45(3): 868-70.
4. Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, Kario K, Kamiyama K, Furui E, Shiokawa Y, **Hasegawa Y**, Okuda S, Todo K, Kimura K, Okada Y, Okata T, Arihiro S, Sato S, Yamagami H, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk -factor Assessment and Improvement- intracerebral hemorrhage study. *Stroke.* 2014;45(8):2275-9.
5. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, **Hasegawa Y**, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Mogamulizumab, an Anti-CCR4 Antibody, Targets Human T-Lymphotropic Virus Type 1-infected CD8+ and CD4+ T Cells to Treat Associated Myelopathy. *J Infect Dis.* 2015 15; 211(2): 238-48.
6. Mizukami H, Shimizu T, Maki F, Shiraishi M, **Hasegawa Y**. Progression of Intracranial Major Artery Stenosis is Associated with Baseline Carotid and Intracranial Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2014 Sep 8.e-pub

7. Tsuruoka A, Atsumi C, Mizukami H, Imai T, Hagiwara Y, **Hasegawa Y**. Effects of Edaravone, a Free Radical Scavenger, on Circulating Levels of MMP-9 and Hemorrhagic Transformation in Patients with Intravenous Thrombolysis Using Low-dose Alteplase. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(10):2894-9.
 8. Koga M, Arihiro S, **Hasegawa Y**, Shiokawa Y, Okada Y, Kimura K, Furui E, Nakagawara J, Yamagami H, Kario K, Okuda S, Tokunaga K, Takizawa H, Takasugi J, Sato S, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Intravenous Nicardipine Dosing for Blood Pressure Lowering in Acute Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(10):2780-7.
 9. Tsuchiya A, Akiyama H, **Hasegawa Y**. Spinal sarcoidosis presenting with epiconus syndrome. *Intern Med.* 2014;53(21):2529-32.
 10. Atsumi C, **Hasegawa Y**, Tsumura K, Ueda T, Suzuki K, Sugiyama M, Nozaki H, Suzuki S, Nakane M, Nagashima G, Kitamura T, Nikaido H, Sasanuma J. Quality Assurance Monitoring of a Citywide Transportation Protocol Improves Clinical Indicators of Intravenous Tissue Plasminogen Activator Therapy: A Community-based, Longitudinal Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(1):183-8.
 11. Miyagi T, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, **Hasegawa Y**, Kario K, Arihiro S, Sato S, Minematsu K, Toyoda K. Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate Affects Outcomes 3 Months after Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(1):176-82
2. 学会発表
(口頭・ポスター発表の別も記入)
 1. Okada Y, **Hasegawa Y**, Mori E, Nagahiro S, Truelsen T, Lindsten A, Yamaguchi T, on behalf of DIAS-J Investigators. The Japanese Desmoteplase DIAS-J Safety and Tolerability Trial Has Been Completed. Asia Pacific Stroke Conference, Sept 12-14, 2014, Taipei, Taiwan
 2. Suzuki Y, Atsumi C, Shimizu T, Yamada K, Sasaki N, **Hasegawa Y**, for the KSN investigators. NIH-time Score Predicts Outcomes of Patients with Iv-tPA Therapy in Real World Clinical Practice: The Kawasaki Stroke Network registry the 9th World Stroke Congress in Istanbul, October 22-25, 2014
 3. Shinohara K, Shiraishi M, **Hasegawa Y**. Changes in salivary stress biomarkers after Stroop test in patients with acute ischemic stroke. The 9th World Stroke Congress in Istanbul, October 22-25, 2014
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

HAM 患者治療の現状と課題

研究分担者 氏名 : 新野 正明
所属機関 : 北海道医療センター
職名 : 臨床研究部長

研究要旨: HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対する治療としては、現在のところ、ステロイドやインターフェロン α が主に使用されているが、これらの薬剤は効果が不十分で、また、副作用の問題もあり、継続が困難なことが少なくない。このことは、患者の生活の質 (QOL) の低下と密接に関係している。今回の研究では、当院で診療している患者のこれまでの治療、並びにその効果等を検討し、現状を把握することとした。その結果、当院ではステロイドを使用することが多いが、その効果は限定的なものになっており、HAM 患者は高度な障害を呈していることが示唆された。これらのことから、より安全で、効果や長期認容性に優れ、患者の長期予後の改善に結びつく新規治療薬開発が望まれる。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) は、進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする疾病で、有効な治療法がなく患者の生活の質 (QOL) は大きく損なわれており、アンメットニーズの高い、極めて深刻な難治性希少疾患である。HAM に対する治療としては、現在のところ、ステロイドやインターフェロン (IFN) α が主に使用されているが、これらの薬剤は効果が不十分で、また、副作用の問題もあり、継続が困難なことが少なくない。ひいては、患者の生活の質 (QOL) を大きく低下させており、HAM に対する有効な新薬の開発が期待されている。今回の研究では、現在使用できる HAM に対する効果、副作用を含めた治療薬の現状を把握することを目的とした。

B. 研究方法

当院にて、2013 年 1 月～2014 年 12 月まで外来・入院にて診療した診療録から、病名に HTLV-I 関連脊髄症が記載されている患者の病歴を調べ、HAM 確実例を抽出し、治療歴の有無、及びそれらに対する効果を調査した。

(倫理面への配慮)

HAM の有効性評価指標に関する前向き他施設共同臨床研究の実施計画にあたって当院の倫理審査委員会で審議され、研究実施の承認を得た。また、データ収集に当たっては、個人名などが特定されないよう、細心の注意を払って行った。

C. 研究結果

当院にて、2013 年 1 月～2014 年 12 月の間で

診療した HAM 患者は 7 名で、そのうち、HAM に対して何らかの治療を行ったことがあるのは 6 名であった。IFN α は一人の患者で 5 年前に 1 度行われたことがあるが、このときは足の痛みが軽度改善した程度であった。これまでステロイド治療を受けたことがあるのは 5 名で、現在もステロイドを継続しているのは 2 名であった。それぞれ、プレドニン 2mg/日、プレドニン 7mg/隔日と少量であった。しかし、そのうち 1 名はステロイド内服中に胸椎圧迫骨折を来し、それを期に ADL が急激に低下したことがあった。さらに白内障にて手術も行っている。経口ステロイドをこれまで使用した 2 名の納の運動障害重症度は、Grade 6 と Grade 11 であった。一方、これまで経口ステロイドを使用していることがあるが、現在は使用していない 2 名の患者の納の運動障害重症度は、Grade 10 と Grade 11 であった。また、1 名の患者は亜急性期にステロイドパルスを行っているが、それにより症状はかなり改善している。

D. 考案

当院で IFN α を使用した患者は 1 名しかおらず、効果も限定的であったことから、その効果を論じることは、当院の診療歴では現時点では出来ない。経口ステロイドを過去、ないし現在も使用している患者の運動障害重症度は重い患者が多く、その効果も決して期待できるほどのものは出していない可能性がある。さらに長期使用による弊害（脊椎圧迫骨折、糖尿病や白内障など）も懸念される。ただ、亜急性期に対するステロイドパルスは、効果が出る可能性もあり、症状出現時には、行う必要はあると考えられる。

E. 結論

HAM に対するステロイドや IFN α の効果、安全性は十分でなく、より安全で、効果や長期認容性に優れ、患者の長期予後の改善に結びつく新規治療薬開発が望まれる。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

当研究に関する発表はなし

2. 学会発表

（口頭・ポスター発表の別も記入）

当研究に関する発表はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患等実用化研究事業) 難治性疾患実用化研究事業))
委託業務成果報告 (業務項目: 多施設共同前向き臨床研究)

東北大学神経内科における HAM 前向き・病態研究の進捗状況

研究分担者 氏名 : 藤原一男
所属機関: 東北大学多発性硬化症治療学
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 三須建郎¹⁾、中島一郎²⁾、青木正志³⁾
所属機関: 東北大学多発性硬化症治療学¹⁾、神経内科^{2,3)}
役職 : 助教¹⁾、准教授²⁾、教授³⁾

研究要旨:

H26 年度の東北大学神経内科における本研究班の HAM 前向き・病態研究の進捗状況についてまとめた。H26 年秋に東北大学医学部倫理委員会にて「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の有効性評価指標に関する前向き多施設共同臨床研究」に関する承認を得た。また本研究実施に必要な資材をアタライフ株式会社研究支援部平山佑三子氏から提供していただき、平山氏と共に実施に向けて当院で説明会を開催した。現在、当科外来にてフォローしている HAM は 7 例であり、また 1 例が HAM 疑いで精査中である。少量のステロイドを内服しているものが多いが、5 例が車いすで家族が付き添い受診しており、2 例は歩行しており今後とも新規治療薬の治験の候補者になりうると考えられた。また福島県いわき市の関連施設では、2 例の HAM の診療を継続して行っているが車いすでの受診である。4 名が「HAM ねっと」に登録している。本研究について関連施設への広く周知し、症例を集積する努力を続けたい。

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は HTLV-1 キャリアの一部に発症する慢性進行性の脊髄炎であり、痙性対麻痺と神経因性膀胱を主徴とする。HAM 症例は西日本に多いが、東北地方を含めて全国に分布しており、最近では都市部でも症例が増加も指摘されている。HAM の臨床経過は、数年のうちに歩行困難になるものから 10 年以上にわたり独歩可能であるかなり緩徐に進行する症例まで様々である、また治療は、ステロイドやインター

フェロン α 、痙縮や排尿障害などに対症療法が行われてきており、ある程度有効であるが、根本的な治療法の開発が求められている。またそのためには治療の有効性評価するため適切な指標を用いることが重要である。H26 年度の東北大学神経内科における本研究班の HAM 前向き・病態研究の進捗状況についてまとめた。

B. 研究方法

1. 当院における本前向き研究に関する東北大学医学部倫理委員会の承認

H26 年秋に東北大学医学部倫理委員会にて「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の有効性評価指標に関する前向き多施設共同臨床研究」に関する承認を得た。班全体では 150 例、東北大学神経内科では 3 例での検討を目標にすることとした。

本調査の概要を以下に示す。

選択基準

(1) HAM/TSP 診断指針 (1988 年鹿児島 WHO 学術会議) を満たす

(2) 同意取得時に歩行補助具の要否に関係なく 10メートル以上歩行可能な患者

(3) 本研究への参加について本人から自由意思による文書同意が得られている患者 (未成年者の場合、法定保護者の同意が必要)

中止・脱落基準

被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合。及び、その他の理由により医師が試験を中止することが適当と判断した場合。

A：共同研究医療機関：

担当医師は、患者に試験の内容を説明し、文書による同意を取得する。

歩行の評価 (OMDS 判定、10m 歩行時間、2 分間歩行距離) を実施する。

血液 (ヘパリン加 10ml 採血管 2 本、血清 10ml 採血管 1 本、EDTA-2Na 加 7ml 採血管 1 本、PAXgene 採血管 2.5ml 1 本:通常 39.5ml、状況に応じて減量) と髄液 (3ml) を採取する (任意)。

検体と臨床情報、登録票を「研究機関」へ郵送する。

B：研究機関：聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

<患者検体の取り扱い>

検体を受け取り、個人情報管理者により連結可能匿名化法によって本研究専用の登録番号 (患者コード) が付与される。

研究機関では、番号化された検体を用いて研究を施行する。

実験は、難病治療研究センターP2 実験室にて行う。

末梢血と髄液のウイルス量定量値、髄液のネオプテリン濃度、CXCL10 濃度、抗体価の結果を担当医師へ報告する。

番号化された検体の一部を、連結可能匿名化な状態で、「共同研究機関」(東京大学大学院新領域創成科学研究科ファンクショナルプロテオミクスセンター、京都大学医学部ゲノム医学センター) に提供する。

<臨床情報の取り扱いと、HAM ねっと登録センターによる聞き取り調査>

HAM ねっと登録センター (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター、責任者：山野嘉久) は、担当医師から送付された臨床情報、登録票を受領し、登録票の内容を確認して、登録完了票を担当医師へ FAX する。

HAM ねっと登録センターは、登録患者へ電話による聞き取り調査を 1 年毎に実施する。

臨床情報と聞き取り調査の結果は、HAM ねっと登録センターで患者毎にファイルで整理し、鍵付きの棚に保管する。

臨床データに関しては、個人情報管理者により連結可能匿名化法によって本研究専用の登録番号 (患者コード) が付与され、情報は患者コードを用いて管理し、本研究専用のコンピュータと記憶媒体に保存する。解析する際は患者コードを用いて実施する。匿名化された臨床データを、北里大学薬学部臨床医学 (臨床統計学)、聖マリアンナ医科大学予防医学 (疫学解析) に提供する。

試験担当医師は、適格性が確認できた患者より文書による同意が得られたら、登録センター (聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター「HAM ねっと」登録センター) に登録票を郵送する。また試験担当医師は、血液および髄液サンプルの採取^{a)}、納の運動障害重症度 (OMDS) 判定、10m 歩

行時間、2分間歩行距離の測定を実施する。以後、定期受診毎に10m歩行時間、2分間歩行距離の測定を2年間実施する^{b)}。登録後2年目に、血液および髄液サンプルの採取とOMDS判定を実施する^{c)}。

HAMねっと登録センターは、登録書類を受領後、登録完了票を担当医師宛にFAX、初回は受領後速やかに電話による聞き取り調査を実施し、以降1年毎に同様の調査を実施する。

a) 血液及び髄液サンプルの採取は原則任意とするが、過去6ヶ月以上HAMに対するステロイドまたはインターフェロンの治療歴のない患者については可能な限り実施する。

b) 被験者の来院のタイミングに応じて実施時期は変更可能とするが、可能な限り、定期的な来院は1~3か月に1回実施する。

c) 登録後2年目の検査のタイミングは前後1ヶ月の範囲内で実施とする。

注) 本試験期間中の治療内容は特に制限せず、治療内容の変更も可とする。

被験者の試験参加予定期間

参加予定期間：登録から終了まで約5年間ただし、5年目の被験者の来院が遅延した場合にはその日までの延長を可とする。

併用薬剤、併用療法

試験担当医師の判断による一般的な治療とし、内容を制限しない。

症例登録の方法

試験担当医師は同意取得後に登録票を記載し、登録センター（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内「HAMねっと登録センター」）に必要書類を郵送する。登録センターは書類受領後、実施施設宛に登録完了票をFAXする。

検体の処理方法

1) 末梢血単核球細胞 (PBMC)

ヘパリン加採血管(10ml)2本に採血し、聖マリアンナ医科大学 難病治療研究セン

ターへ室温の状態で郵送する。難病治療研究センターで、比重法によりPBMCを分離し、 3×10^6 PBMC からDNAを抽出、その一部をHTLV-1プロウイルス量定量測定に使用し、一部をゲノム解析へ送付、残存DNAについては -20°C で保存。残存PBMCは、 1×10^7 /tubeずつセルバンカーに入れ、液体窒素タンク内で保存。

2) 血清

血清採血管(10ml)1本に採血し、遠心($3000\text{rpm} \times 10\text{min}$)した後、ただちに 4°C で保管する。保冷剤を入れた宅急便(冷蔵便)で聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センターへ郵送。 $500\text{ul}/\text{tube}$ ずつ6本に分注し、液体窒素で瞬間凍結後に -80°C に保存。1本をsIL-2R, CXCL10, CXCL9濃度測定に使用。1本をプロテオーム解析(東京大学)へ送付、残り4本を将来の解析(validation)用に -80°C 冷凍庫に保存。

3) 血漿

EDTA-2Na加採血管(7ml)1本に採血し、速やかに転倒混和を行う。 4°C で遠心($1500-2000\text{rpm} \times 10\text{min}$)した後、得られた血漿を別のスピッツに移し、ただちに 4°C で保管する。保冷剤を入れた宅急便(冷蔵便)で聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センターへ郵送。 $250\text{ul}/\text{tube}$ ずつ4本に分注し、液体窒素で瞬間凍結後に -80°C に保存。1本をプロテオーム解析(東京大学)へ送付、1本をペプチド・脂質解析(京都大学)へ送付。残り2本を将来の解析(validation)用に -80°C 冷凍庫に保存。

4) RNA

PAXgene RNA採血管(BD:2.5ml)1本に翼状針で採血し、静かに8~10回転倒混和する。採血管をまっすぐに立て、室温($18 \sim 25^{\circ}\text{C}$)で最低2時間放置する(RNA安定化目的)。採取当日に検体を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターへ、保冷剤を入れた宅急便(冷蔵便)にて郵送する。聖

マリアンナ医科大学難病治療研究センターで、-20℃の冷凍庫に 24 時間置いてから、-80℃冷凍庫に保存し、RNA 解析へ（京都大学）へ冷凍で送付する。

5) 髄液

髄液採取用のスピッツに髄液を 3ml（約 100 滴）採取して、氷上または 4℃におく。4℃で遠心（1500rpm x 10min）して、上清を採って別のスピッツに移し、採取当日に検体を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターへ、保冷剤を入れた宅急便（冷蔵便）にて送付する。（ただし、各医療機関で凍結保存した場合は、ドライアイスを入れた宅急便（冷凍便）にて送付する）。難病治療研究センターで 500ul/tube ずつ 6 本に分注し、液体窒素で瞬間凍結後に -80℃に保存。1 本を抗 HTLV-1 抗体価（PA 法）、ネオプテリン、CXCL9、CXCL10、CXCL13 濃度測定に使用。1 本をプロテオーム解析へ送付。残りの 4 本を将来の解析（validation）用として -80℃冷凍庫に保存。

また、遠心後に上清を回収したスピッツの底に残っている細胞成分は、採取当日に検体を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターへ、保冷剤を入れた宅急便（冷蔵便）にて送付する。（ただし、各医療機関で凍結保存した場合は、ドライアイスを入れた宅急便（冷凍便）にて送付する。難病治療研究センターで DNA を抽出し、HTLV-1 プロウイルス量を定量測定する。

臨床情報の収集

(1) 試験担当医師による調査

被験者背景：氏名、性別、生年月日、郵便番号、住所、連絡先（TEL、FAX、メールアドレス）、治療歴、合併症の有無、登録時の血液・髄液一般検査所見

納の運動障害重症度（OMDS）、10m 歩行時間、2 分間歩行距離

ステロイド、インターフェロン、及び抗

痙縮薬の治療状況

(2) HAM ねっと登録センターによる調査（聞き取り）

被験者背景（登録時）：既往歴、HAM と診断された時期及び診断された医療機関、

登録以前の歩行障害の経過（登録時）：歩行障害の出現時期、納の運動障害重症度（OMDS）の各グレードに変化のあった時期

家庭環境及び生活状況（登録時）：職業、雇用形態、収入の有無、家族構成、同居家族、公的支援受給状況、各種制度への加入状況、障害者手帳の受領の有無とその程度
QOL 調査（登録時ならびに 1 年毎）：OMDS、IPEC（HAM 障害度スコア）、OABSS（過活動膀胱症状スコア）、I-PSS（国際前立腺症状スコア）、ICIQ-SF（尿失禁 QOL 質問票）、N-QOL（夜間頻尿 QOL 質問票）

(3) 歩行評価尺度の測定方法

納の運動障害重症度（OMDS）

試験担当医師が、診察時に下記 scale から該当する scale を確認する。

10m 歩行時間

直線 10 メートルの始点と終点の床にテープ等で印をつけ、歩行に要する時間をストップウォッチで測定する。測定方法は下記とする。尚、歩行できない場合には測定できない理由を記録する。

2 分間歩行距離

直線 10 メートルの始点と終点の床にテープ等で印をつけ、始点-終点間を往復してもらい、2 分間の間に歩行できた距離を計測する。測定方法は下記とする。尚、歩行できない場合には測定できない理由を記録する。

(4) 観察及び検査スケジュール

解析方法

(1) 歩行評価尺度の解析

10m 歩行時間・2 分間歩行距離に関して対数変換を施し、登録時と 1 年後および 2 年後の間で Pearson の相関係数とその 95%

信頼区間を求める。加えて、すべての時点のデータを用いて、個体内変動と個体間変動を混合効果線形モデルで算出する。この解析からは経時的推移のデータも得られるため、各時点の平均値およびその 95%信頼区間も算出する。個体間変動と個体内変動の値は臨床試験を行うときのサンプルサイズ設計に用いることを想定し、様々なモデル条件のもとで算出する。さらに、納の運動障害重症度と 10m 歩行時間・2 分間歩行距離の関係を Spearman の相関係数とその 95%信頼区間を用いて表現する。

(2) prognostic marker の解析

進行度に関連するバイオマーカーを探索するために、進行度のサブグループ（進行群 vs 非進行群）それぞれにおいてバイオマーカーの記述統計量を算出し、ノンパラメトリック検定を行って比較する。進行度を予測するバイオマーカーを探索するために、ベースラインのバイオマーカーと背景情報を説明変数、進行度のサブグループを目的変数としたロジスティック回帰を実施し、c 統計量 (ROC-AUC) が最大となるバイオマーカーおよびその組み合わせを探索する。評価はクロスバリデーションに基づき行う。検定を行うときの有意水準は 0.05 とする。

(3) 治療効果判定因子、治療効果予測因子の解析

治療効果判定因子を探索するために、治療前後の各マーカー測定値の変化量を要約し、変化量が 0 かどうかの検定を行う。マーカーに対する治療効果が臨床的な治療効果と相関することを解析するために、マーカーおよび臨床的治療効果尺度の変化量を治療前後で算出し、Pearson の相関係数と 95%信頼区間を算出する。検定を行うときの有意水準は 0.05 とする。

治療効果予測因子を探索するために、ベースラインの治療効果尺度、ベースラインのマーカーと治療の交互作用項を説明変数、

1 年後および 2 年後の治療効果尺度の変化量を目的変数とした重回帰を実施する。副次的に、マーカーのベースライン値で 4 サブグループを構成し、そのそれぞれで治療効果を推測する。検定を行うときの有意水準は 0.05 とする。

2. 本研究実施の支援会社との懇談

本研究実施に必要な資材をアタライフ株式会社研究支援部平山佑三子氏から提供していただき、平山氏と共に実施に向けて当院で説明会を H27 年 1 月中旬に開催した。当科での実施に関して外来担当医から、歩行評価の実施がなかなか困難であることが予想され、外部 CRC の支援が得られることが望ましいとの意見があった。この点に関して、平山氏にも検討していただいたが経費の問題等で困難とのことであった。そこで、外来医同士で協力して歩行評価の時間を設けるように務めることになった。

また歩行評価の実施が困難な場合は、これを実施せず、採血・髄液検査、及び OMS、治療内容データの収集のみを行うことの可能性も検討した。

3. 外来フォロー中の HAM 症例のまとめ

現在、当科外来にてフォローしている HAM は 7 例であり、また 1 例が HAM 疑いで精査中である。少量のステロイドを内服しているものが多いが、5 例が車いすで家族が付き添い受診しており、2 例は歩行しており今後とも新規治療薬の治験の候補者になりうると考えられた。また福島県いわき市の関連施設では、2 例の HAM の診療を継続して行っているが車いすでの受診である。4 名が「HAM ねっと」に登録している。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日改正)、

「疫学研究に関する倫理指針」（平成 20 年 12 月改正）、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（平成 25 年 2 月 8 日改正）に基づいた倫理原則を遵守し実施する。個人情報および診療情報等のプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシーの保護に努める。個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：平成 21 年 6 月 5 日法律第 49 号）に従う。

データを解析する際の患者識別は、症例登録時に付与した本研究専用の登録番号（患者コード）と施設患者 ID を併記した、対応表でのみ可能である。対応表は個人情報管理者が適切に管理する。患者データのやりとりにおいては、最大限プライバシーを保護する。また、本研究結果の発表・報告に際して、被験者の氏名をはじめとする個人を特定されるような情報は一切公表されない。

C. 研究結果

東北大学医学部倫理委員会にて「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の有効性評価指標に関する前向き多施設共同臨床研究」に関する承認を得た。本研究の実施支援会社と説明会を実施し、実施上の課題等について話し合った。当科で現在フォロー中の HAM は 7 例である。その多くは、長い病歴を有し車いすで受診しているが、2 例は歩行可能である。

D. 考案

当科で外来フォロー中の HAM 症例の多くは発症から長期間が経過し歩行困難あるい

は歩行不能の重症例である。本疾患の根本的な治療を開発し、発症早期から開始することが重要である。そのためには治療の有効性評価の適切な指標を設定することが重要であり、本研究はそれに向けた取り組みである。当科での予定症例を組み入れに努力し、さらに関連施設へも呼びかけ HAM 症例の集積に努める必要がある。

E. 結論

H26 年秋に東北大学医学部倫理委員会にて「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の有効性評価指標に関する前向き多施設共同臨床研究」に関する承認を得た。また本研究実施に必要な資材をアタライフ株式会社研究支援部平山佑三子氏から提供していただき、実施に向けて当院で説明会を開催した。現在、当科外来にてフォローしている HAM は 7 例であるが、関連施設と協力しさらに症例の集積に努力していく必要がある。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし