

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

研究代表 氏名 : 山野 嘉久
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学大学院 先端医療開発学
職名 : 教授

研究要旨

本研究では、HTLV-1 関連疾患において臨床的に緊急性の高い以下の課題：

- HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診断ガイドラインの確立
- HTLV-1 陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立
- 生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

について検討を行った。

ガイドラインの作成計画は、2016年度に臨床課題の抽出、2017年度にエビデンスの収集と質の評価、2018年度に推奨度の決定と総意形成といったロードマップを予定しており、2016年度は、日本神経学会より「HAM診療ガイドライン」作成の承認を得て、学会との連携を確立、またMinds推奨のGRADEシステムに準拠したスコープ案を作成し、重要臨床課題とクリニカルクエスチョン(CQ)、重要アウトカムの決定作業を進めた。またHAMの診断・重症度・疾患活動性の分類基準作成に関しては、患者レジストリデータの解析に基づき、世界初のHAMの排尿障害重症度分類の策定、自然歴の解明と予後因子の同定、運動障害重症度分類案の作成、疾患活動性分類案の作成、HAM患者の生命予後とATL発症率の解明などを達成した。特に排尿障害の新指標の策定は極めて画期的な成果であり、国際HTLV会議でのコンセンサス会議にて、国際的合意形成へ向けた高い評価を受けた。さらに患者レジストリでは、HAMの自然歴、治療の実態と経過、医療経済面など非常に多くの情報が得られており、希少難病研究における極めて有用性の高いツールとして注目を集めていることから、その更なる充実を図りたい。 については、免疫性難病患者において診療上の留意点となる問題を整理し、「HTLV-1陽性と既に判明している患者では免疫抑制治療の開始前にATL合併の有無に関する検査の実施が必要であるか？」といった疑問が、本テーマにおける最も肝要な臨床課題であるとの結論に至った。 生体腎移植におけるHTLV-1感染対策については、全国の移植施設を対象とした調査（湯沢班）の結果を評価・総括し、HTLV-1陽性ドナー（D+）から陰性レシピエント（R-）への生体腎移植によって極めて高率に、かつ移植後早期にHAMを発症することが判明し、D+/R-生体腎移植の危険性が証明された。一方、陽性レシピエントへの移植ではHAMやATLの高い発生は認められなかった。この極めて重要な世界初の知見を国際HTLV会議にて発表した。本研究では、生体腎移植におけるHTLV-1検査の勧奨の必要性、HTLV-1陽性対象者におけるATLスクリーニング検査の必要性、HTLV-1感染者における生体腎移植実施の是非を重要臨床課題として抽出し、これら課題に関連するCQを作成した。

本研究の実施により、HTLV-1 関連難治性疾患において臨床的に緊急性の高い課題に関して、その解決に向けた大きな進展を達成することが出来た。

研究分担者

中山 健夫 京都大学大学院健康情報学 教授
亀井 聡 日本大学医学部 内科学系神経内科学分野 主任教授
吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学分野 教授
郡山 達男 広島市立病院機構 広島市立リハビリテーション病院 病院長
岡山 昭彦 宮崎大学医学部 内科学講座免疫感染病態学分野 教授
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 教授
湯沢 賢治 国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部移植医療研究室 臨床研究部長
中川 正法 京都府立医科大学大学院医学研究科 医療フロンティア展開学教授
中村 龍文 長崎国際大学 人間社会学部 社会福祉学科 教授
久保田龍二 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 難治ウイルス病態制御研究センター 教授
松浦 英治 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座神経内科・老年病学 講師
松尾 朋博 長崎大学病院 泌尿器科・移植外科生化学室 助教
高田 礼子 聖マリアンナ医科大学医学部 予防医学教室 教授
井上 永介 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター データ管理部 生物統計室 室長
鴨居 功樹 東京医科歯科大学医学部附属病院 眼科学 講師
中島 孝 国立病院機構新潟病院 副院長

研究協力者

山内 淳司 横浜市立大学附属病院 腎臓・高血圧内科 助教
松崎 敏男 大勝病院 神経内科 部長
法化 陽一 大分県立病院 神経内科 部長
佐藤 知雄 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授
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 講師
新谷 奈津美 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 助教

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者は我が国に約 108 万人存在し、その一部に難治性の HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) や成人 T 細胞白血病 (ATL) を発症することから、この問題は厚生労働行政の上でも重要課題であるが、先進国で感染者や患者が多いのは日本のみということも影響し、未だ多くの課題が未解決である。

HAM はわが国で発見された難病であるが、これまで国際的な総意形成は必ずしも十分ではなく、診断基準や重症度分類基準が複数存在し、統一化されていないのが現状である。また HAM は多様な臨床経過を示すため、疾患活動性に基づいた治療方針決定が重要であるが、疾患活動性分類基準も確立されていないため、HAM の臨床研究や新薬開発、治療アルゴリズム確立に大きな支障を来している。さらに HAM は希少疾病であるため診療経験に富んだ医師が少なく、全国的な診療レベルの向上には診療ガイドラインの作成が必須である。

また近年、生物学的製剤等の普及により免疫性難病患者に対して強力な免疫抑制療法が実施されるようになってきている。HTLV-1 陽性の難病患者に対しても例外ではなく、診療現場ではこれら治療に際し、HTLV-1 感染症や ATL 発症リスクへの影響に関する指針のニーズが高い。すでに平成 28 年度 AMED 委託事業 (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 (岡山班) では関節リウマチや膠原病患者における調査を進めエビデンスを集積しており、今後は免疫性神経難病についても検討し、HTLV-1 陽性難病患者に対するガイドラインの作成が急がれる。

さらに最近、申請者らは生体腎移植での HTLV-1 新規感染が HAM 発症のリスクを高めることを強く示唆する調査結果を健康危険情報として報告し (山野班 H26) その後、湯沢班 (H26-27) にて移植学会と連携した調査が進められている。本問題は国際的な保

健行政において極めて重要であり、調査結果に基づいた指針作成が急務である。

本研究では、これら喫緊の課題を解決するために、国内外専門医、統計や臨床疫学の専門家、関連学会専門委員、患者代表から構成される学際パネルを組織し、我々が運営するHAM患者レジストリ（登録患者約500名）のデータベース等を活用した研究により、HAMの診断基準、重症度・疾患活動性分類基準を策定し国際的な総意形成を目指す。また、重要臨床課題を抽出してエビデンスの質の評価と推奨度の決定を行い、診療ガイドラインの作成を目指す。

B. 研究方法

本研究では、HTLV-1関連難治性疾患において臨床的に緊急性の高い以下の課題：

HAMの診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療ガイドラインの確立

HTLV-1陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立

生体腎移植におけるHTLV-1感染対策に関する指針の確立

について、倫理面（特に個人情報保護）に配慮して進めた（図1）。

HAMの診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療ガイドラインの確立

-a. HAM診療ガイドラインの作成

HAM診療ガイドラインの作成は、2016~18年度での実施を予定し、2016年度に臨床課題の抽出、2017年度にエビデンスの収集と質の評価、2018年度に推奨度の決定と総意形成といったロードマップを想定しており（図1）、当該年度は、日本神経学会との連携体制の確立、作成体制の確立、内容や構成（目次）の決定、重要臨床課題の抽出によるクリニカルクエスチョン（CQ）の決定、重要アウトカムの決定、CQと重要アウトカムの合意形成を行い、ガイドラインのスコープ案を作成した。また重要臨床課題、CQ、重要アウトカムについて国際的な総意形成を目指して、国際HTLV会議にてコンセン

サス会議を行った。

-b. HAM患者レジストリを活用した排尿障害重症度評価指標の策定

HAMねっとに2015年12月末までに登録し、既存の排尿障害を評価する指標であるOABSS、ICIQ-SF、I-PSS、N-QOLの4つの既存の排尿障害評価指標について電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、449名のデータについて解析を行った。調査結果を基に、主に因子分析の手法により既存の指標からHAMの排尿障害の重症度評価に有用な項目のみを抽出し、新規にHAMの排尿障害重症度評価指標を作成、その新たな指標の性能を信頼性・妥当性の観点から検証した。また新規の排尿障害重症度評価指標について国際的な総意形成を得るために、国際HTLV会議のコンセンサス会議にて公開した。

-c. HAM患者レジストリを用いたHAMの疫学的解析

我々が構築したHAM患者レジストリ（HAMねっと）に登録された患者について、3年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施した。HAMねっとに登録後、電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、1年目調査（登録時点）では449名、2年目調査では383名、3年目調査では320名、4年目調査では280名のデータについて解析を行った。具体的な解析項目は、登録患者の死亡状況、標準化死亡比、属性・特徴、既往歴・合併症、ATL合併率・発症率、関節リウマチの合併率、HAQによるADL調査、排尿障害の状況・経年変化、治療の実態、ステロイド継続治療の有効性解析、インターフェロン治療の解析、ステロイド治療と圧迫骨折の関連性、SF36によるQOL調査、HAMの指定難病の申請・認定状況の集計、運動障害重症度の分布・経年変化、各種運動障害重症度評価指標（OMDSとIPEC-1）の比較検討、を実施した。（詳細は、分担研究報告書「HAM患者登録システム（HAMねっと）を用いたHAMの疫学的解析」を参照）。なお、運動障

害重症度評価指標については、国際的な総意形成を得るために、国際 HTLV 会議のコンセンサス会議にて本研究成果を公開して議論した。

HTLV-1 陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立

平成 28 年度 AMED 委託事業（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（岡山班）において実施された調査結果についてまず整理した。次にその情報に基づいて、診療上の重要臨床課題と重要アウトカムの候補を抽出してパネル会議にて提示し、デルファイ法により各委員の意見を集約した。さらにその結果に基づいて、CQ の内容を検討した。

生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

平成 27 年度厚生労働科学研究「腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM および ATL 発症に関する研究」（湯沢班）による全国調査によって得られた結果についてまず整理した。次にその情報に基づいて、診療上の重要臨床課題と重要アウトカムの候補を抽出してパネル会議にて提示し、デルファイ法により各委員の意見を集約して決定した。さらにその結果に基づいて、CQ の内容を検討した。またこれらの内容について国際的な総意形成を得るために、国際 HTLV 会議のコンセンサス会議にて公開した。

（倫理面への配慮）

本事業で実施する研究は、聖マリアンナ医科大学ならびに各実施施設の生命倫理委員会で承認されている。いずれの研究も同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体や患者情報は、個人情報管理者が連結可能匿名化により番号化する為、データの解析においては提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に十分な配慮を尽くした。

C. 研究結果

HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療ガイドラインの確立

-a. HAM 診療ガイドラインの作成

まず作成方針について 2016 年 6 月 26 日に第 1 回班会議を開催し合意形成した。HAM の診療ガイドラインを日本神経学会と連携して作成するために、日本神経学会ガイドライン総括委員会へ HAM 診療ガイドラインの作成を申請し、2016 年 9 月 24 日開催の日本神経学会ガイドライン総括委員会において、日本神経学会として「HAM 診療ガイドライン」を作成することが承認された。また研究代表者が当該委員会の委員となることが承認され、以後、進捗状況を報告することとなった。また Minds が主導する GRADE システムに準拠してガイドライン作成を進めるために、研究代表者は Minds 主催の GRADE システム・ワークショップに参加した（2016 年 10 月 20 日、11 月 26 日）。

第 2 回研究班会議を 2016 年 10 月 30 日に開催し、診療ガイドラインのスコープ案について検討した。具体的には、本診療ガイドラインは、Minds の希少疾患を対象とした診療ガイドライン作成に関する提言（2016 年 7 月 12 日）に則って作成することを確認した。また、ガイドラインの作成体制、目標、治療方針、内容や構成（目次）、重要臨床課題と CQ の作成方法や重要アウトカムの評価方法について基本的な合意を得た。特に作成方針については、本ガイドラインは 3 つの章から構成すること。第 1 章では HAM 患者を診療する上での標準的知識（バックグラウンドクエスチョン）を包括的に記載し、第 2 章では検査・治療における重要な CQ についてエビデンスや疫学調査に基づき GRADE システムで評価して推奨を記載すること。さらに第 3 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、Q&A 形式でガイドライン作成委員

会にて合意を得た内容を解説すること。また、参照文献は日本語論文も採用する、未承認薬も扱うがその旨を明記する、日本神経学会を通じてパブリックコメントを求める、CQは検査と治療に限定する、エビデンスのリソースは、ランダム化比較試験(RCT)、比較対照のある観察研究(患者レジストリに基づくデータを含む)とする、といった内容で合意形成し、これらの内容をスコープ案に記載した。

第3回班会議は2017年1月20日に開催し、重要臨床課題とCQ・重要アウトカムについて集中的に議論し、2017年3月6日に第4回班会議を開催し、スコープ案がほぼ完成した。また、2017年3月9日に開催した国際HTLV会議でのコンセンサス会議において、重要臨床課題とCQ・重要アウトカムについて国際的な合意形成を図った。

-b. HAM 患者レジストリを活用した排尿障害重症度評価指標の策定

HAM 患者に対して国際的な既存の排尿障害の評価指標(計28項目)を用いて調査したデータに基づき、HAMの排尿障害の重症度評価に有用な項目のみを抽出した。その結果、蓄尿症状に関する4項目、排尿症状に関する4項目の計8項目が抽出され、簡便にHAMの排尿障害の重症度の評価を行える指標となった。合計点は各質問項目の点数を加算して、0~40点の間で算出する方式とした。

新指標の性能評価では、クロンバック係数の結果から、内的整合性信頼性が保たれていることが示された。また探索的因子分析によって、因子的妥当性が保たれていることを確認できた。さらに、新指標の質問項目間のSpearmanの順位相関係数の解析から、構成概念妥当性が保証されることが示された。また各質問項目同士の相関性解析によって、点数を加算して算出する方式の妥当性が示された。新指標の内容的妥当性の評価においては、国際禁制学会で定義された下部尿路症状をバランス良く含んでいることが示され、

様々な排尿障害の症状を評価できる指標であることが確認された。最後に、排尿障害の治療状況に応じて新指標のスコアに点数を加算もしくは固定のスコアを付与するというスコア化方法を考案し、あらゆる治療状態のHAM患者において重症な患者ほど高い点数となるように評価することができた。

(詳細は、分担研究報告書「HAM患者レジストリ「HAMねっと」によるリアルワールドデータを活用した新たなHAMの排尿障害重症度分類の策定」を参照)。

また新指標について国際HTLV会議でのコンセンサス会議にて発表し、国際的な総意を得ることが出来、国際ヒトレトロウイルス学会(IRVA)の標準的な指標として、今後開発を進めていく方針となった。

-c. HAM 患者レジストリを用いた HAM の疫学的解析

HAM登録患者の全死因のSMRを算出した結果、1.58(95%信頼区間(CI):0.84-2.70)でHAM患者の生命予後は一般人口と比較して不良であることが示された。観察期間中に死亡が確認されたHAM登録患者15名(男性5名、女性10名)のうち、2名の死因はATLであった。また、観察期間中のATLの発症率は1000人年あたり3.04と判明した。

3年間の追跡調査において、納の運動障害重症度(OMDS)は経年的に有意な悪化が認められた。排尿障害症状も経年的に進行し、患者の約3割は自己導尿を必要としていた。既存の排尿障害関連指標では自己導尿が必要な者を適切に評価できない問題点が明らかとなり、HAMねっとのデータをもとに新たに開発された排尿障害重症度指標を用いると、排尿障害の重症度を反映した評価が可能であった。一方、運動障害重症度について、OMDSとブラジル、イギリスで用いられているIPEC-1を比較検討し、OMDSについて患者の約30%が集積しているグレード5は症状の進行を鋭敏に把握するために複数のグレードに分けることが望ましいことな

どの問題点が明らかになった。

HAM 患者の治療状況について、インターフェロン治療の割合は 5%未満であったのに対し、ステロイド内服治療は 40~50%と多かった。HAM 患者に対するステロイド内服治療の有効性について、前向き観察研究にて検討を行い、ステロイド内服治療継続群では、未治療群と比較して 3年後の OMDS グレードが悪化した割合が低い傾向が認められ、ステロイド内服治療の継続は HAM 患者の運動障害の進行抑制効果があることが示唆された。さらに、ステロイド内服治療の安全性について、副作用の一つである圧迫骨折発生頻度を検討した結果、ステロイド内服治療と圧迫骨折の発生との間に有意な関連は認められなかった。

また登録 HAM 患者の指定難病の申請状況は、有効な回答が得られた 435 名のうち、未申請 258 名 (59.3%)、認定 161 名 (37.0%)、申請中 9 名 (2.1%)、不認定 7 名 (1.6%) であり、OMDS グレードとの関連を確認したところ、運動障害重症度に応じて申請・認定が進んでいるわけではない状況が明らかとなった。一方、身体障害者手帳を取得している者は 346 名 (79.5%)、指定難病未申請かつ身体障害者手帳を取得している者は 204 名 (79.1%) と高かった。

(詳細は、分担研究報告書「HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を用いた HAM の疫学的解析」を参照)。

HTLV-1 陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立

岡山班の研究成果から、免疫性難病患者 (膠原病や関節リウマチなど) では一定頻度の HTLV-1 感染者が存在し、その一部に ATL、HAM、HTLV-1 ブドウ膜炎 (HU) が発症していること、免疫抑制治療中に発症した ATL において治療中止が ATL の寛解を導いた症例の存在、生物製剤使用中に HAM と HU が悪化した症例の存在 (Medicine, 2016)、HTLV-1 陽性の関節リウマチ患者では治療効果が減弱する傾向の存在、などが示

された。そこでこれら調査結果に基づいて診療上の留意点となる重要臨床課題を抽出し、さらに CQ の候補を吟味した結果、特に「HTLV-1 陽性と既に判明している患者では免疫抑制治療の開始前に ATL 合併の有無に関する検査の実施が必要であるか?」といった疑問が、本テーマにおける最も肝要な臨床課題であるとの結論に至った。

生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

平成 27 年度厚生労働科学研究「腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM および ATL 発症に関する研究」(湯沢班) による全国の移植施設を対象とした調査結果を総括した。

2000 年から 2014 年の国内の生体腎移植症例において、HTLV-1 陽性ドナー (D+) から陰性レシピエント (R-) への移植、すなわち D+/R- は 33 症例 (うちアンケートに回答が得られた症例: 16 例)、D+/R+ 46 症例 (同、26 例)、D-/R+ 107 症例 (同、51 例) が同定された。D+/R- 16 症例のうち、10 例のレシピエントが HAM を発症しており、発症率は 62.5% と算出され D+/R- 生体腎移植の危険性が証明された。なお、D+/R- 16 症例のうち、ATL を発症した症例はなかった。一方、陽性レシピエントへの移植に関しては、D+/R+ 26 症例に HAM または ATL を発症した症例はなく、D-/R+ 51 症例のうち 1 例に HAM と ATL を両方発症した症例を認めただのみであり、移植前から HTLV-1 陽性であるレシピエントへの生体腎移植の危険性を示唆するエビデンスは得られなかった。

これらの結果を踏まえて研究班のパネル会議で議論し、ガイドラインのための CQ 作成を進め、以下の 3 項目の重要臨床課題について計 6 個の CQ を作成した

- 1) 生体腎移植前のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査は推奨されるか (CQ-1)。
- 2) HTLV-1 陽性ドナー (CQ-2) および HTLV-1 陽性レシピエント (CQ-3) において腎移植前に ATL スクリーニング検査は推奨される

か。

3) D+/R- (CQ-4)、D+/R+ (CQ-5)および D-/R+ (CQ-6)の生体腎移植は推奨されるか。

D. 考察

HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療ガイドラインの確立

-a. HAM 診療ガイドラインの作成

本研究では、HAM 診療ガイドラインの作成に向け、日本神経学会ガイドライン総括委員会の承認を得て連携体制構築を完了した。これにより、極めて明示的で透明性の高いプロセスに基づく、信頼性の高いガイドラインの作成が可能と期待される。

また重要臨床課題や CQ の整理等を進め、ガイドラインの企画書であるスコープ案の作成を達成した。この課程において、重要臨床課題としては挙げられたが、エビデンスが不十分であるためにガイドラインで CQ として取り上げることが出来ない課題が明らかとなってきた。これら課題については、最終的に「future research question」として、本分野における臨床研究を推進すべき課題として提言を行っていくことが重要と考える。

HAM は希少疾患であり、さらに先進国で患者が多いのは日本のみということも影響し、治療に関するエビデンスに乏しいという問題があり、その点が診療ガイドライン作成を困難にしている。しかしながら希少疾患であるが故に、診療経験の少ない専門医が多く、病気と闘っている患者・家族のためにも、限られたエビデンスを集約し、最善の方法を提示することが望まれる。そこで今回の HAM 診療ガイドラインでは、出来るだけ科学的根拠に基づいた推奨の提示を可能とするために、RCT あるいは比較対照のある観察研究によるエビデンス(患者レジストリを活用したエビデンスを含む)を対象に、エビデンスの確実性を評価することとした。これは、GRADE システムならびに Minds からの「希

少疾患などエビデンスが少ない領域での診療ガイドライン作成」に関する提言(2016年7月12日)に則っているものであり、これまで作成が困難とされてきた希少難病を対象としたガイドライン作成のモデルになり得る可能性がある。

-b. HAM 患者レジストリを活用した排尿障害重症度評価指標の策定

本研究では、HAM 患者に対して国際的な既存の排尿障害の評価指標を用いて調査したデータに基づき、HAM の排尿障害の重症度評価に有用な項目を抽出し、新規の評価指標を作成した。さらにこの新指標の信頼性と妥当性を検証し、HAM の排尿障害症状の網羅的な評価を可能とする、客観的かつ定量的な指標を確立することができた。この新指標の策定については本分野において極めて画期的な成果であり、国際 HTLV 会議でのコンセンサス会議でも非常に高い評価を受け、世界中の本分野の専門家がこの指標を用いて評価することを受諾し、現在、論文化を進めると同時に、国際ヒトレトロウイルス学会(IRVA)の推奨する指標として使用できるように、準備を進めている。

なお、今後のさらなる新指標の性能検証として、残尿量等の外的規準との相関により同時的妥当性、ならびに、薬物治療による点数の変化により反応性の評価を行うことが求められ、将来の臨床研究課題として提言したい。

-c. HAM 患者レジストリを用いた HAM の疫学的解析

HAM 患者の生命予後については、これまで全く不明であったが、患者レジストリを用いた前向き観察研究により、世界で初めて HAM の標準化死亡比(SMR)が判明し、HAM 患者の生命予後が一般人口と比較して不良であることが示された。観察期間中に死亡が確認された HAM 患者の死因として、希少がんである ATL が上位にあることが、HAM 患者の死因として特徴的であると考えられた。さらに HAM 患者における ATL

の発症率は 1000 人年あたり 3.04 であり、わが国の一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率(1000 人年あたり 0.6-1.5)と比較しても高いことが示された。この結果は、HAM 患者の診療において、生命予後に影響する ATL の発症リスクに関する注意喚起が必要であることを示唆しており、今後、本研究班で作成するガイドラインに記載することが必須と思われた。また ATL 発症リスクの高い患者のスクリーニング方法の確立と発症予防法の開発が HAM 患者の生命予後改善に重要であると考えられた。さらに重要なことに、HAM 患者における ATL 発症例や合併例において、ステロイド治療の使用率は高くないことが判明し、ステロイド治療の ATL 発症に対する影響はないと思われ、この事実は、HAM に対するステロイド治療の推奨度を検討する上で重要な情報と考えられた。

HAM において運動障害は中核症状であり、ADL 障害要因の主因であるため、HAM の運動障害重症度評価指標は、治療効果判定指標としても primary endpoint となる極めて重要なものである。HAM の運動障害重症度分類には、日本で作成された納の運動障害重症度(OMDS)と、ブラジルを中心として海外で作成された IPEC-1 が存在する。これらの異なる指標を用いて各国の研究者らがデータを収集しているため、我々が明らかとした日本人 HAM 患者の自然歴についても海外データとの比較解析が困難であり、HAM の臨床研究や国際研究を推進していくうえで、指標の統一化が必要であることを論文にて指摘した(Orphanet J Rare Dis, 2016)。さらに本研究では、HAM ねっとの登録患者を対象に収集した OMDS と IPEC-1 のデータについて比較解析し、各指標の問題点を明らかにするとともに、それらの問題点について解決可能な新運動障害重症度指標が完成した。またその新指標を国際 HTLV 会議のコンセンサス会議にて提案し、概ね了承された。2017 年度は、この新指標を用い

てデータを収集し、信頼性、妥当性の検証を実施する予定である。

HAM 患者における治療の実態についても、極めて重要な情報が得られた。注目すべき結果は、HAM に対して保険承認されているインターフェロン 治療を受けている割合が約 3~4%と極めて少ないのに対して、保険承認されていないステロイド内服治療を受けている患者が約 40~50%も存在する点である。さらに、本研究では前向きコホート観察研究により、ステロイド内服継続群(107 例)は未治療群(129 例)に比較して重症例が多いにもかかわらず悪化率が低く、ステロイド内服治療による運動障害の進行抑制効果が示唆された。一方、患者数が少ないが、インターフェロン 治療経験者(12 例)の予後は不良であることが示された。インターフェロン 治療に関しては、RCT による有効性の報告があり、これまでのエビデンスレベルの評価によると高いエビデンスと評価されるが、real world data すなわち診療の実態にそぐわない可能性が示唆された。その原因としては副作用の影響なども考慮されるが、GRADE システムを用いてエビデンスの確実性を評価する本研究では、様々なバイアスリスク等を加味して、慎重に評価する必要があることが示唆された。一方、ステロイド内服治療に関しては、RCT によるエビデンスはまだ存在しないが、多施設共同の後ろ向きコホート研究(比較対照あり, n=86)においても、ステロイド低用量維持療法の進行抑制効果が証明されており(Neurotherapeutics, in press)、GRADE システムを用いることで、より診療の実態に沿ったエビデンスの評価が実施できる可能性がある。しかし、HAM 患者に対してステロイド治療を強く推奨するためには、RCT が必要である。また、「HAM 患者に対してインターフェロン とステロイド内服治療のどちらの治療が

より推奨されるか？」という CQ に対して結論を出すためには、head to head 試験の実施が必要となる可能性がある。本研究班では、これらのポイントについてもパネル会議で話し合い、将来の臨床研究を推進すべき課題としてどのような試験を提言すべきかについて検討したい。なお、このような head to head 試験を希少疾患である HAM で実施し、長期予後の改善効果を評価するのは困難であると予想され、患者レジストリを活用して実施するなど、HAM で既に構築された利点を活かして計画することが望ましいと考える。

HAM ねっと登録患者における社会保障・福祉制度の申請・認定状況については、指定難病の認定者の割合が約 37%と低かったのに対して、身体障害者手帳取得者の割合は約 80%と高かった。この結果から、身体障害者手帳をすでに取得していることで、指定難病の医療費助成申請の必要性が低いことが強く示唆された。指定難病の認定による HAM 患者への支援をさらに進めるためには、身体障害者手帳では十分にカバーできない難病ならではの困難を緩和し解決する施策が必要であると考えられた。また、HAM のような希少疾患の患者の実数を把握するためには、診療している医療機関からの報告を義務化するなど、何らかの別の方法を検討する必要性も考えられた。

HTLV-1 陽性難治性疾患患者への免疫抑制療法に関する診療指針の確立

本研究班での議論に基づき、HTLV-1 陽性の難治性免疫性疾患患者の診療において、最も肝要な臨床課題として、課題 1：「HTLV-1 陽性の難治性免疫性疾患患者では ATL のスクリーニング検査が必要か？」を取り上げることとなった。その理由として、特に indolent ATL（くすぶり型、慢性型の一部）は自覚症状がない場合が多く、血液検査（白血球像）を実施して初めて存在を知ることとなるが、ATL を合

併した患者では治療方針が異なるからである。具体的には、免疫性難病に使用される免疫抑制剤や生物製剤の多くは、ATL を合併している患者への投与が禁忌となっている。以上より、課題 1 は、ガイドラインとして勧奨を行う CQ として成立するか否か、関連するエビデンスをさらに集積して議論する必要性が高いと考えられた。また、課題 1 について「推奨する」こととなれば、課題 2：「HTLV-1 感染が判明していない難治性免疫性疾患患者において、治療開始前に HTLV-1 抗体検査を行う必要性があるか？」という疑問も、ATL の合併をスクリーニングするためには必要な検査であることから、非常に重要な臨床課題となり、ガイドラインとして勧奨を行う CQ として成立するか否か、議論する必要性が高いと考えられた。ただし、これら課題については文献的なエビデンスが不足しており、「禁忌」などの情報の扱いについて議論する必要がある。またこれらの課題を検討する上で、「高浸淫地域出身、家族に HTLV-1 感染者が存在する」患者は HTLV-1 感染リスクがより高く、優先的に実施を勧奨される対象となる可能性が考えられる。

生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

生体腎移植における HTLV-1 感染リスクに関するガイドラインを作成するにあたり、今回の腎移植臨床登録データを活用した全国的な調査によるデータは、これまでに類のない世界的にも最大規模かつ信頼性の高い研究成果と考えられる。この調査の結果、HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの（D+/R-）生体腎移植によって、レシピエントが HAM を極めて高率（62.5%）に、かつ移植後早期（中央値：24.5 ヶ月）に発症することが証明され、HAM は D+/R-生体腎移植の重大な合併症であることが明らかとなった。一方、HTLV-1 陽性レシピエント（R+）

への生体腎移植では、HAM の発症はほとんど認められなかった。R+と R-は共に免疫抑制治療を受けているため、免疫抑制治療が HAM 発症の主要因とは考えにくく、むしろ免疫抑制状態における HTLV-1 の新規感染と、慢性拒絶反応という特殊な免疫状態の複合的な要因が、HAM 発症の高リスクに関与している可能性が考えられる。

生体腎移植による ATL の発症については、今回の調査では、D+/R-, D+/R+, D-/R+生体腎移植のいずれにおいても、高率な発症は認められず、1 例のみ認められた。ATL に関しては、発がんまでの課程に一定の潜伏期間が必要と考えられるため、新規感染での発症は考えにくい。文献的には陰性レシピエントからの ATL 発症も報告されている (Ichikawa et al, 2000, Ilona G et al, 2013)。これらの症例では、陽性ドナーの体内に既に ATL クローンが存在していた可能性が考えられ、これらの報告は、腎移植実施前に陽性ドナー/陽性レシピエントにおいては、ATL のスクリーニング検査を実施することが好ましい可能性を示唆している。従って本研究では、「HTLV-1 陽性ドナーおよび HTLV-1 陽性レシピエントにおいて腎移植前に ATL スクリーニングは推奨されるか？」を、重要臨床課題として取り上げることとした。なお、今回の調査では、D+/R-生体腎移植による HTLV-1 感染率は判明しておらず、また ATL の発症を確認する観察期間としては十分ではなく、引き続き継続的な調査研究が望まれる。

E. 結論

HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する診療ガイドラインの作成に必要な研究を進めた。

ガイドラインの作成計画は、2016 年度に臨床課題の抽出、2017 年度にエビデンスの収集と質の評価、2018 年度に推奨度の決定と総意形成といったロードマップを予定している。2016 年度は、日本神経学会のガイ

ドライン総括委員会にて「HAM 診療ガイドライン」作成の承認を得て学会との連携を確立した。また Minds 推奨の GRADE システムに準拠したスコープ案を作成し、その中で重要臨床課題とクリニカルクエスチョン (CQ) 重要アウトカム の決定作業を進めた。

また HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準作成に関しては、2016 年度は患者レジストリデータの解析に基づき、世界初の HAM の排尿障害重症度分類の策定、HAM の運動障害重症度分類の改定案の作成、を達成した。

HAM のガイドライン作成に資する患者レジストリを活用した疫学解析については、HAM の生命予後と ATL 発症リスクの解明、自然歴の解明と予後因子の同定、治療実態の解明とステロイド治療の進行抑制効果に関する解析、社会保障・福祉制度の活用状況、などの情報を得ることができた。

HTLV-1 陽性難治性疾患への免疫抑制療法に関する診療指針については、「HTLV-1 陽性の難治性免疫性疾患患者では ATL のスクリーニング検査が必要か？」が、最も肝要な臨床課題であると整理することが出来た。

生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについては、生体腎移植症例の HTLV-1 感染に関する全国調査により、信頼性の高いデータが得られ、その結果等を踏まえて、ガイドライン作成に必要な重要臨床課題と CQ の作成を達成した。

以上のように、本研究の実施により、HTLV-1 関連難治性疾患において臨床的に緊急性の高い課題に関して、その解決に向けた大きな進展を達成することが出来た。今後は、これらの成果を踏まえて、2017 年度は、エビデンスの収集と吟味、安全性・コストに関する情報収集、患者の価値観や希望の調査、エビデンスの質の評価 (GRADE システム) を行いたい。また運動障害重症度分類の改訂、疾患活動性分類の策定を行い、2018 年度に診断基準を改訂し、これら基準をガイドライ

ンに掲載する。

本研究により、これまで診療経験の少ない医師も適切な対応が可能となり、患者の生活の質が大きく向上し、HTLV-1 総合対策を大きく前進させることが期待される。また HTLV-1 感染症および関連疾患の問題は先進国の中では日本特有であることから、日本が主導的に研究を行わなければ解決されない問題であり、この研究成果は日本のみならず国際的にも大きな貢献となるであろう。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, Nakagawa M, Niino M, Nagai M, Nakamura T, Takenouchi N, Araya N, Yagishita N, Inoue E, Yamano Y. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. **Neurotherapeutics**, in Press.

Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, Inoue E, Takata A, Yamano Y. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). **Orphanet J Rare Dis**, 2016, 11(1):69.

Yamano Y, Coler-Reilly A. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+ CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. **J Neuroimmunol.**, 2017, 15:304:51-55.

Willems L, Hasegawa H, Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni

U, Carneiro-Proietti AB, Cheng H, Chieco-Bianchi L, Ciminale V, Coelho-Dos-Reis J, Esparza J, Gallo RC, Gessain A, Gotuzzo E, Hall W, Harford J, Hermine O, Jacobson S, Macchi B, Macpherson C, Mahieux R, Matsuoka M, Murphy E, Peloponese JM, Simon V, Tagaya Y, Taylor GP, Watanabe T, Yamano Y. Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action. **Antiviral Res**, 2016, 11(137):41-48.

Gallo RC, Willems L, Hasegawa H; Global Virus Network's Task Force on HTLV-1:Accolla R, Bangham C, Bazarbachi A, Bertazzoni U, Anna B, Cheng H, Chieco-Bianchi L, Ciminale V, Gessain A, Gotuzzo E, Hall W, Hermine O, Jacobson S, Macchi B, Mahieux R, Matsuoka M, McSweegan E, Murphy EL, Péloponèse JM, Reis J, Simon V, Tagaya Y, Taylor GP, Watanabe T, Yamano Y. Screening transplant donors for HTLV-1 and -2. **Blood**, 2016, 128(26):3029-3031.

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(6): e6021.

Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors. **J Neurovirol**, 2016, 22(4):416-30.

新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態と治療. **血液内科**, 2017, 74(3):373-379.

山野嘉久. HAM に対するヒト化 CCR4 抗体の医師主導治験. **臨床評価**, 2016, 43(2):418-421.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症の病態に基づいた疾患修飾薬の開発. **Modern Physician**, 2016, 36(7):682-687.

新谷奈津美, 佐藤知雄, アリエラ・コラライリー, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態解明による治療薬開発の新展開. **Jpn J Clin Immunol**, 2016, 39 (3):207-212.

山野嘉久, 齋藤滋. HTLV-1. **産科と婦人科**, 2016, 83 (9): 1021-1026.

Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, Yamamoto I, Kubo K, Nagatomo Y, Okayama A. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. **Clin Lab**. 2017 Feb 1;63(2):227-233.

Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamada A, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A. Infection of defective human T-lymphotropic virus type 1. **Hum Cell**. 2017 Apr;30(2):117-123. Epub 2017 Jan 9.

Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A. The diversity of the structure and genomic integration sites of HTLV-1 provirus in MT-2 cell lines. **Hum Cell**. 2016 Jul;29(3):122-9. Epub 2016 Mar 3.

岡山昭彦, 梅北邦彦. HTLV-1 感染と関節リウマチ. **臨床免疫・アレルギー科**. 2016; 66(5): 428-433.

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.

中村英樹, 川上純. HTLV-1 関連疾患と病態. **臨床免疫・アレルギー科**. 2016; 66(1): 65-71.

中村英樹. 慢性炎症の病態 シェーグレン症候群. 別冊 **Bio Clinica**:慢性炎症と疾患. 2016; 5(3): 58-63.

湯沢賢治. 腎移植臨床登録集計報告 (2016)2015 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. **移植**, 2016, 51: 124-144.

Sugata K, Yasunaga J, Miura M, Akari H, Utsunomiya A, Nosaka K, Watanabe Y, Suzushima H, Koh KR, Nakagawa M, Kohara M, Matsuoka M. Enhancement of anti-STLV-1/HTLV-1 immune responses through multimodal effects of anti-CCR4 antibody. **Sci Rep**. 2016 Jun 2;6:27150.

Nakamura T, Satoh K, Fukushima N. Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. **Clin Exp Neuroimmunol**, 2016;7:69-74.

中村龍文, 中嶋秀樹. HTLV-I関連脊髄症. **免疫性神経疾患 病態と治療のすべて**. 2016; 264-269. 中山書店.

Eiji Matsuura, Yoshimi Enose-Akahata, Karen Yao, Unsong Oh, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima, Steven Jacobson. Dynamic acquisition of HTLV-1 tax protein by mononuclear phagocytes: Role in neurologic disease. **J Neuroimmunol**, 304:43-50, 2017.

Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Yuichi Tashiro, Ryuji Kubota, Shuji Izumo, Hiroshi Takashima. HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. **J Neurol Sci**, 15:112-116, 2016.

Yasuhiro Ishidou, Kanehiro Matsuyama, Eiji Matsuura, Takao Setoguchi, Satoshi Nagano, Hironori Kakoi, Masataka Hirotsu, Ichiro Kawamura, Takuya Yamamoto, Setsuro Komiya. Endemic impact of human T cell leukemia virus type 1 screening in bone allografts. **Cell Tissue Bank**, 17(4):555-560, 2016.

Nozuma S, Matsuura E, Kodama D, Tashiro Y, Matsuzaki T, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Effects of host restriction factors and the HTLV-1 subtype on susceptibility to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Retrovirology**, 14(1):26, 2017.

Kamoi K*, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. Emerging infectious uveitis. **Springer**. *in press* (* Corresponding author)

Terada Y, Kamoi K, Komizo T, Miyata K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. **J Ocul Pharmacol Ther**. 33(4) : 216-223, 2017.

鴨居功樹*, 高瀬博. アダリムマブ. あたらしい眼科. 2017;37(4):499-504.

Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K, Takase H. A new era of uveitis: impact of polymerase chain reaction in intraocular inflammatory diseases. **Jpn J Ophthalmol**. 2017 Jan;61(1):1-20.

Kamoi K*, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. Intraocular Inflammation. **Springer**. 2016 pp.61 - 69.

Kamoi K*, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimarui K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane. **Cornea**. 2016 Jan;35(1):137-9.

鴨居功樹*. 感染性眼内炎. 眼科 2016.58:301-306.

鴨居功樹*, 大野京子. 眼炎症疾患における診療の進歩. 日本医事新報. 2016;4789:57-57.

井出光広, 鴨居功樹*, 大野京子. HTLV-1ぶどう膜炎の再燃と同時に急激な乾性角結膜炎を発症した1例. **臨床眼科紀要**.2016;9:647-651.

遠藤寿子, 中島孝, ロボットスーツ HAL による神経難病のリハビリテーション, 最新医学, Volume 72, Issue 3, 461 - 466 (2017.3)

中島孝, HAL 医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か, **臨床評価**, 44(4):740-746, 2017.2

中島孝, HAL 医療用下肢タイプによる歩行運動療法, **The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine**, 54(1):14-18, 2017.

遠藤寿子, 中島孝, 歩行障害に対するロボットスーツ HAL, **月刊カレントセラピー**. 34(10):73-78, 2016.

中島孝, ニューロサイエンスの最新情報 ロボットスーツによる神経機能回復メカニズム, **Clinical Neuroscience** 月刊 臨床神経科学, Vol.34No.8, 936-937, 2016.8.1

中島孝, 難病(HAMを含む)に対する HAL 医療モデルを用いた多施設共同医師主導治験, **脊椎脊髄ジャーナル**, 29(7):707-713, 2016

中島孝, 患者の主観評価に基づく難病ケア, 快をささえる難病ケアスターティングガイド, 医学書院, 編集: 河原仁志 / 中山優季, 222-223, 2016.7.15

2. 学会発表

Viruses in neuroimmunological disorders. 口頭, Yamano Y. 13th

International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2016), 26-29 September 2016, 国外.

The New Phase of HAM/TSP Research. 口頭, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Prevalence, Incidence, and Evidence of High ATL Risk among HAM/TSP Patients. 口頭, Araya N, Sato T, Yagishita N, Coler-Reilly A, Uchimaru K, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Effectiveness of Low-Dose Oral Prednisolone to Treat and Slow Progression of HAM/TSP: A Nationwide Prospective Cohort Study. ポスター, Sato T, Inoue E., Yagishita N, Araya N, Takata A., Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Daily Prednisolone Slows the Progression of HAM/TSP. ポスター, Coler-Reilly A, Sato T, Matsuzaki T, Nakagawa M., Niino M, Nagai M, Nakamura T., Takenouchi N, Araya N, Yagishita N, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

A New Index Describing Urinary Dysfunction in Patients with Human T-lymphotropic Virus Type 1-associated Myelopathy. ポスター, Yamakawa N, Amano S, Kawakami H, Yamashita H, Yagishita N, Araya N, Sato T, Takata A., Matsuo T., Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Progression Patterns of Osame's Motor

Disability Score for HAM/TSP Patients. ポスター, Inoue E., Coler-Reilly A, Araya N, Yagishita N, Sato T, Takata A., Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants. ポスター, Suzuki H, Sato K, Kikuchi T, Kimura M, Arifuku H, Komita M, Shimada K, Seki K, Tachibana M, Yagishita N, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Takata A., Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Development of a New Assay for Quantification of HTLV-1 Proviral DNA. ポスター, Higashikuse Y, Nagai G, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

High Risk with Human T-cell Leukemia Virus Type 1 for HTLV-1 Associated Myelopathy after Living Kidney Transplantation in Japan. ポスター, Yuzawa K., Matsuoka M, Yamano Y., Ichimaru N, Nishikido M, Shibagaki Y, Sugitani A, Nakamura N, Mieno M, Yamauchi J. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

IL-10-mediated Signals as a Switch to Proliferation in HTLV-1-infected T Cells. 口頭, Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Ito S, Sato T, Yamano Y., Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Comparative Transcriptome Analysis of HTLV-1-infected Cells and ATL Cells. ポスター, Yamagishi M, Nakano K,

Fujikawa D, Kobayashi S, Araya N, Sato T, Yagishita N, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Yamano Y, Watanabe T, Uchimaru K. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Biomarkers for Predicting Treatment Response in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). ポスター, Tamaki K, Sato T, Coler-Reilly A, Inoue E, Tsugawa J, Yamano Y, Tsuboi Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Effect of Biologic Agents on HAM/TSP with Rheumatoid Arthritis. ポスター, Matsuzaki T, Saito M, Yamano Y, Nagai M, Takashima H, Izumihara T, Yoshitama T, Kubota R. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Investigation of Human Leukocyte Antigen on Human T-Lymphotropic Virus Type-1 Associated Myelopathy (HAM) by the Rare Disease Bank. ポスター, Tada M, Yamano Y, Sato T, Sasaki M, Sakate R, Hinomura A, Hirata M, Tanaka H, Kojima H, Kohara A, Matsuyama A. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

The Development of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Myelopathy (HAM)-Mimicking Myelitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Type Adult T-cell Leukemia-lymphoma (ATL). ポスター, Kawano N, Yamano Y, Kawano S, Kawamata T, Yoshida S, Kuriyama T, Uchimaru K, Marutsuka K, Minato S, Yamashita K, Ochiai H, Shimoda K, Ishikawa F, Kikuchi I. 18th

International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

HAM の分子病態解明による治療薬開発の新展開, 口頭, 山野嘉久. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HAS-Flow 法を用いた ATL 発症高危険度患者の予測, 口頭, 新谷奈津美、佐藤知雄、八木下尚子、高橋克典、内丸薫、山野嘉久. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

HAM 発症から診断までの期間における納の運動障害重症度の経時推移の解析, 口頭, 井上永介, Ariella Coler-Reilly, 新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄、高田礼子、山野嘉久. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

HAM 患者に対する経口ステロイド維持療法の長期的効果, 口頭, 佐藤知雄、Ariella Coler-Reilly、新谷奈津美、八木下尚子、中村龍文、永井将弘、新野正明、竹ノ内徳博、中川正法、松崎敏男、山野嘉久. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

HAM 患者における治療効果を予測するバイオマーカーの検討, ポスター, 玉木慶子、佐藤知雄、津川潤、山野嘉久、坪井義夫. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016 年 8 月 26 日 ~ 28 日, 国内.

希少難病 HAM の分子病態解明による治療薬開発の新展開, 口頭, 山野嘉久. 第 1 回日本臨床薬理学会関東・甲信越地方会, 2016 年 9 月 3 日, 国内.

HAM の CCR4 モノクローナル抗体療法, 口頭,山野嘉久. 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016 年 11 月 3 日 ~ 5 日 [4 日], 国内.

生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについて. 口頭, 山野嘉久. 第 53 回大阪

腎移植病理組織研究会, 2016年11月11日, 国内.

HAM患者レジストリ「HAMねっと」による難病医療の向上を目指して. 口頭, 山野嘉久. AMED 連携シンポジウム, 2017年1月6日, 国内.

HAMにおけるATLの合併率、発症率および高リスク群に関する解析. 口頭, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 八木下尚子, 渡邊俊樹, 内丸薫, 山野嘉久. 厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成28年度合同班会議, 2017年1月18~19日, 国内.

HAMの新しい排尿障害重症度評価指標の提案. 口頭, 山川奈津子, 天野佐亞哉, 川上仁美, 山下瞳, 八木下尚子, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 松尾朋博, 山野嘉久. 厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成28年度合同班会議, 2017年1月18~19日, 国内.

山野嘉久. 医師主導の開発: 市販薬の追加適応獲得, 平成28年度大阪大学MEIプロフェッショナルコース, 2017年1月14日, 国内.

鈴木貴久, 梅北邦彦, 福井翔一, 岩本直樹, 中村英樹, 岡田覚丈, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 塚田敏昭, 坪井雅彦, 松岡直樹, 中島宗敏, 植木幸孝, 江口勝美, 日高利彦, 岡山昭彦, 川上純. 抗HTLV-1抗体の有無が関節リウマチに対する抗TNF療法への反応性に与える影響についての検討: 多施設共同研究. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 関節リウマチの治療: 感染症. W55-1. 2016. (4月21-23日), 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜)

岡山昭彦, 梅北邦彦, 川上純. HTLV-1陽性関節リウマチ患者診察の留意点. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 臨床に役立つ感染症とリウマチ性疾患の関連. S9-2. 2016. (4月21-23日), 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜)

梅北邦彦, 宮内俊一, 野村創, 梅木一美, 橋倉悠輝, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子,

岩尾浩昭, 小村真央, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1感染細胞による関節リウマチ滑膜細胞の活性化機構. 第3回日本HTLV-1学会学術集会. 2016. (8月26-28日発表), 鹿児島県鹿児島市, 鹿児島県市町村自治会館)

Umekita K, Hashikura Y, Umeki K, Yamamoto I, Nomura H, Okayama A. Exosome Derived From HTLV-1 Infected Cell Acts As Inflammatory Mediator to Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast. 第18回国際ヒトレトロウイルスHTLV会議. 2017. (3月7-10日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)

Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, Kawakami A. Biologics Have No Effects to Human T-Lymphotropic Virus type-1 (HTLV-1)-Infected Cell Line from a Patient with HTLV-1-Associated Myelopathy. 第18回国際ヒトレトロウイルスHTLV会議. 2017. (3月7-10日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)

梅北邦彦, 日高利彦, 宮内俊一, 橋場弥生, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 小村真央, 岩尾浩昭, 高城一郎, 西英子, 甲斐泰文, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1陽性関節リウマチ患者の臨床的検討. 第53回九州リウマチ学会. 2017. (3月11-12日), 大分県別府市, 別府ビーコンプラザ)

中村英樹, 川上純. HTLV- とシェーグレン症候群の関連について. 第60回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016/4/21-23.

福井翔一, 中村英樹, 高橋良子, 長谷川寛雄, 川上純. HTLV- 感染細胞に対するTNF阻害剤の影響. 第60回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016/4/21-23.

橋場弥生, 西英子, 甲斐泰文, 黒田宏, 梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. 関節リウマチに対するインフリキシマブ治療中に発症したくすぶり型ATLの1例. 第53回九州リウマチ学会. 2017. (3月11-12日),

大分県別府市, 別府ビーコンプラザ)

松尾朋博、佐藤克也、中村龍文、宮田康好、酒井英樹：HTLV-I 関連脊髄症に随伴する神経因性過活動膀胱に対するプロスルチアミン経口薬の効果。第 28 回日本神経免疫学会学術集会、2016 年 9 月、長崎。

HAM 発症に關与する宿主防御因子と HTLV-1 ウイルス遺伝子の解析。野妻智嗣、松浦英治、松崎敏男、児玉大介、久保田龍二、出雲周二、高嶋 博、第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2016/8/28

Effects of Host Restriction Factors and the HTLV-1 Subtype on Susceptibility to HAM/TSP. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Kodama D, Kubota R, Izumo S, Takashima H, 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, 2017/3/7

Koju Kamoi, Mitsuhiro Ide, Manabu Mochizuki, Kaoru Uchimaruru, Arinobu Tojo, Kyoko Ohno -Matsui. ポスター Human T-cell leukemia virus type 1 uveitis in non-endemic metropolitan regions. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses. 2017.3.7 国内

Chenxi Wei, Koju Kamoi, Naoko Ando, Kyoko Ohno-Matsui. ポスター HTLV-1 virus infection to intraocular tissues contribute to the development of HTLV-1 uveitis. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses. 2017.3.7. 国内

安藤尚子、鴨居功樹、魏辰茜、大野京子。ポスター HTLV-1 ぶどう膜炎発症における HTLV-1 感染細胞と眼内組織の関与。第 3 回日本 HTLV-1 学会。2016.08.27 国内

鴨居功樹、内丸薫、東條有伸、藤重夫、吉村亮一、大野 京子。ポスター 第 3 回日本 HTLV-1 学会。ATL 患者における対してメトトレキセート硝子体注射と放射線照射の併用による眼局所治療が有効であ

った一例。2016.08.27 国内

鴨居功樹、安藤尚子、魏辰茜、堀江真太郎、大野京子。ポスター 成人 T 細胞白血病細胞の眼浸潤における網膜色素上皮細胞の関与。2016.04.07 国内

中島孝. 4th World Centenarian Initiative, 第2回 弘前医療技術イノベーションシンポジウム、「HAL 医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か」(弘前大学医学部コミュニケーションセンター 2016.5.1)

中島孝. 第 57 回日本神経学会学術大会 「HAL 医療用下肢タイプの治験をめくって」(神戸国際展示場 2016.5.20)

中島孝. 第 57 回日本神経学会学術大会 シンポジウム講演「神経筋疾患に対するサイバニックニューロリハビリテーション：robot suit HAL の臨床」(ポートピアホテル 2016.5.21)

中島孝. 第57回日本神経学会学術大会 教育プログラム「神経・筋難病患者の歩行障害に対するロボットスーツHALの臨床効果について」(神戸国際会議場 2016.5.21)

中島孝. 第53回日本リハビリテーション医学会学術集会「HAL医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションについて」(国立京都国際会館 2016.6.11)

中島孝. 第2回リハビリテーション先端機器研究会「医療機器-HAL医療用下肢タイプによるサイバーニックニューロリハビリテーションについて」(国立京都国際会館 2016.6.12)

中島孝. 東京女子医科大学医学部人間関係教育 医学教養講義「ロボットスーツ HALの医療への応用」(東京女子医科大学 2016.6.29)

中島孝. 第7回PADMシンポジウム「ロボットスーツHAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法について」(品川インターシ

テイ 2016.7.2)

中島孝. 第27回日本末梢神経学会学術集会「末梢神経・中枢・Hybrid Assistive Limbのinteractive BiofeedbackによるCybernetic neurorehabilitationとは何か - 治験結果を通して」(大阪国際会議場 2016.8.26)

中島孝. 第6回 レギュラトリーサイエンス学会学術総会「運動機能改善装置の臨床評価指標と実用化における課題 - ロボットスーツHALの医療機器承認の経験から」(一橋大学一橋講堂2016.9.10)

中島孝. 次世代AIを考える 意見交換会「AIとウェアラブルロボットと神経可塑性をめぐって 人との接続のために人の主観評価を組み込むために」(神戸臨床研究情報センター 2016.10.3)

中島孝. 平成28年度神経・筋疾患研修会「神経筋難病に対する新たなニューロリハビリテーションについて HALを用いた歩行運動療法」(国立病院機構柳井医療センター2016.10.21)

中島孝. 第67回佐賀リハビリテーション研究会「ロボットスーツHALの医療機器承認とニューロリハビリテーション」(アバンセ・ホール2016.10.22)

中島孝. 第16回神奈川脳神経科医会学術集会「HAL医療用下肢モデル：現状と未来」(ホテル横浜キャメロットジャパン 2016.10.27)

中島孝. 神経内科勉強会「ロボットスーツHAL」(済生会神奈川県病院 2016.10.27)

中島孝. 第51回臨床研究教育セミナー「HAL医療用下肢タイプ：現状とこれから」(国立病院機構名古屋医療センター 2016.11.9)

中島孝. 第51回日本脊髄障害医学会「HAL医療用下肢タイプによる歩行運動療法の適応拡大に向けて」(幕張メッセ 2016.11.10)

中島孝. 第40回日本高次脳機能障害学会学術集会「ロボットスーツHALの臨床：サイバニックニューロリハビリテーションによる運動学習とは何か？」(キッセイ文化ホール 2016.11.11)

中島孝. 第2回北海道ロボットスーツHAL研究会「HAL医療用下肢タイプによるサイバニックニューロリハビリテーションとは何か 検証と課題」(東京ドームホテル札幌 2016.11.12)

中島孝. 第3回つくばロボットスーツHALシンポジウム「HAL医療用下肢タイプによるサイバニクス治療とは何か ~ 治験と今後 ~」(筑波大学 2017.2.14)

中島孝. 第62回苫小牧リハビリテーション研究会「ロボットスーツHALによるニューロリハビリテーション(サイバニクス治療)とは何か？」(グランドホテルニュー王子 2017.2.18)

中島孝. 第2回医工連携人材育成セミナー「HAL医療用下肢タイプの治験実施とその後について」(伊藤忠メディカルプラザ 2017.2.25)

中島孝. 公明党 厚生労働部会・医療制度委員会ロボット産業振興推進PT合同会議「HAL医療用下肢タイプの医療機器治験の責任医師：治験調整医師から 治療法についての説明と普及に関する課題について」(参議院会館 2017.3.7)

Nakajima T. DIJ Workshop Humans & Machines in Medical Contexts: Case Studies from Japan 「Cybernetic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb (HAL) to enhance functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases」(上智紀尾井坂ビル 2017.3.31)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

HTLV-1 関連炎症性疾患を治療する
医薬組成物
特願 2016-158190
出願日：平成 28 年 8 月 10 日

HTLV-1 関連脊髄症を治療すること
に用いるための医薬組成物
特願 2017-007887
出願日：平成 29 年 1 月 19 日

HTLV-1 関連脊髄症の予防または治療剤
登録番号：特許第 6024006 号
登録日：平成 28 年 10 月 21 日

排尿障害の予防・治療剤
登録番号：特許第 6032681 号
登録日：平成 28 年 11 月 4 日

排尿障害の予防・治療剤(特許取得、公開
番号 WO2013-084532)。

2. 実用新案登録
なし

3. その他

社会活動、啓蒙活動

山野嘉久. 厚生労働省 第 10 回 HTLV-1
対策推進協議会, 平成 28 年 7 月 8 日.

山野嘉久. 厚生労働省 第 11 回 HTLV-1
対策推進協議会, 平成 29 年 3 月 22 日.

山野嘉久. HAM について～より良い治療
を目指して～. 平成 28 年度 HTLV-1 対策

講演会「知りましょう！HTLV-1 のこと～
ヒト T 細胞白血病ウイルスとは～」,
2016 年 12 月 18 日, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 って何? 第 40 回聖マ
リアンナ医科大学公開講座, 2017 年 1 月
25 日, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防, 平成
28 年度不妊・不育・HTLV-1 相談に関す
る研修, 2017 年 2 月 22 日, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 の基礎知識と最新情
報について、キャリア妊産婦・患者への
支援について, 平成 28 年度山梨県 HTLV-
1 母子感染予防対策研修会, 2017 年 3 月
14 日, 国内.

山野嘉久. HAM について, 第 1 回
HTLV-1 治療研究講演会・第 1 回スマイル
リボン全国大会, 2017 年 3 月 8 日, 国内.

中島孝. 第 1 回 HTLV-1 治療研究講演会、
第 1 回スマイルリボン全国大会「ロボッ
トスーツ HAL の HAM に対する適応拡大治験
への参加の御願い」(ホテルグランドア
ーク半蔵門 2017.3.8)

山野嘉久(大会長). 第 18 回国際ヒトレ
トロウイルス HTLV 会議 (18th
International Conference on Human
Retrovirology: HTLV and Related
Viruses), 7-10 March 2017, ホテルグ
ランドアーク半蔵門 [学会運営・厚生労働
省後援]