

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 陽性難病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 の感染リスクに関する指針の確立

を達成するために、これらを網羅した「HAM 診療ガイドライン」の作成を進めた。

我々は 2016 年度までに、日本神経学会で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上で、HAM ガイドライン作成委員会を構成した。ガイドラインの作成は、Minds 推奨の GRADE システムに準拠し、まず重要臨床課題すなわちクリニカルクエスチョン (CQ) の候補を挙げ、重要アウトカムの決定作業を進めた。2017 年度は、これまでに挙げられた重要臨床課題 (全 40 項目) のうち、信頼できるエビデンスを収集できる見込みのあるものを CQ として 4 項目抽出し、ガイドラインのスコープが完成した (資料 1)。さらにそのスコープを踏まえて、各 CQ に関連する文献検索について日本医学図書館協会と連携し着手した。また、本ガイドラインは 3 つの章から構成し、第 1 章では HAM 患者や HTLV-1 陽性患者を診療する上で基本となる包括的情報 (バックグラウンドクエスチョン) を記載し、第 2 章では治療における重要な判断について CQ としてエビデンスに基づく記載 (推奨) をし、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、という方針で作成を進めている。2017 年度は、第 1 章を各専門家で分担し作成 (資料 2) 本研究で新たに確立した HAM の疾患活動性や排尿障害重症度の分類基準、HTLV-1 陽性患者診療における注意点や移植における HTLV-1 感染リスクに関する情報も含めた。第 1 章に HAM の概論ともいえる総括的情報を記載することにより、これまで HTLV-1 陽性患者の診療経験に乏しい医師でも、患者を診療するために必要な知識を網羅的に得ることが可能になると期待される。

また本研究では、ガイドラインに患者の価値観や意向を出来るだけ反映させるために、HAM 患者レジストリ登録患者を対象として、「HAM 診療ガイドライン作成に向けた患者の価値観と意向に関する調査」を実施、2017 年度は、ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て、アンケート調査票が完成した (資料 3)。2018 年度は、本調査結果をガイドラインでの推奨を決定する際の参考資料とすることが可能となる。

さらに本研究では、HAM 患者レジストリの疫学的解析を実施し、HAM 患者の治療実態や生命予後等を明らかにした (資料 4)。これらのリアルワールドデータは、エビデンスの少ない希少疾患において、診療の実情に合った信頼性の高いガイドラインを作成するために極めて有益と思われ、患者レジストリデータを活用する方法は、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新しいモデルになり得る可能性がある。

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
村井 弘之 国際医療福祉大学医学部神経内科学 主任教授
内丸 薫 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻 病態医療科学分野 教授

研究協力者

新野 正明 国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部 部長

永井 将弘 愛媛大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 准教授
坪井 義夫 福岡大学 医学部医学科神経内科学教室 教授
崎間 洋邦 琉球大学医学部附属病院 第三内科 助教
佐藤 賢文 熊本大学大学院 エイズ学研究センター 准教授
竹之内 徳博 学校法人関西医科大学医学部医学研究科 微生物学講座 准教授
渡邊 俊樹 聖マリアンナ医科大学大学院 先端医療開発学専攻分野 特任教授
法化 陽一 大分県立病院 神経内科 部長
松崎 敏男 大勝病院 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
山内 淳司 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・リンパ腫 (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。

さらに最近、我々は生体腎移植での 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。本問題は国際的にも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「HAM ねっと（登録患者 500 名超）」のデータベース等を活用した研究により、HAM の重症度・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、重要臨床課題やクリニカルクエスチョン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 の重症度・疾患活動性の分類基準と診療指針の確立
HTLV-1 陽性難病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 感染のリスクに関する診療指針の確立
について、倫理面（特に個人情報保護）に配慮して進めた。

1. 診療ガイドラインの作成

本研究では、HAM&HTLV-1 陽性患者の診療ガイドラインを作成するために、2016 年度に、日本神経学会との連携体制の確立、作成委員会の体制の確立、作成方針や構成（目次）の検討、重要臨床課題候補の列挙、クリニカルクエスチョン（CQ）抽出方針の検討、重要アウトカムの検討などを行い、ガイドラインのスコープ案を作成した。

2017 年度は、これまでに列挙された重要臨床課題のうち、臨床的に特に重要なものを選別し、重要臨床課題を決定する。また重要アウトカムについては、HAM や HTLV-1 陽性患者を対象とするアウトカムと、臓器移植患者を対象とするアウトカムを別々に検討することとし、デルファイ法により各委員の意見を集約して決定する。CQ については、重要臨床課題のうち、エビデンスを収集して推奨を作成できる見込みのある項目を抽出して決定する。そしてこれらの作成方針や体制、構成（目次）、重要臨床課題、重要アウトカム、CQ、システムティックレビュー方法などをまとめた、本診療ガイドラインのスコープを完成させる。さらにそのスコープを踏まえて、CQ に関連する文献検索について日本医学図書館協会と連携し進める。

また、本ガイドラインは 3 つの章から構成し、第 1 章では HAM 患者や HTLV-1 陽性患者を診療する上で基本となる包括的情報（バックグラウンドクエスチョン）を記載し、第 2 章では治療における重要な判断について CQ としてエビデンスに基づく記載（推奨）をし、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、という方針で作成を進めており、2017

年度は、第1章を各専門家で分担して作成する。

さらに本研究では、ガイドラインに患者の価値観や意向を出来るだけ反映させるために、HAM 患者レジストリ登録患者を対象として、「HAM 診療ガイドライン作成に向けた患者の価値観と意向に関する調査」を実施する。2017年度は、ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て、アンケート調査票を作成する。

2. HAM の重症度・疾患活動性分類基準の策定

1) HAM 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。

2) HAM 疾患活動性分類基準の策定

HAM の発症早期の経過に基づいた疾患活動性分類が可能であるか検討するために、「HAM ねっと」登録患者の、症状発現から診断までの納の運動障害重症度 (OMDS) の経時的推移データについて、潜在クラス解析を実施する。そこでパターン分類される場合は、それぞれの群の定義をデータに基づいて決定し、さらに、発症早期の疾患活動性が長期予後と相関するか検討するために、各群の長期予後について Kaplan-Meier 法にて比較解析する。

次に、疾患活動性の識別に有用なバイオマーカーを決定するため、各群の検体を用いて、候補バイオマーカー (血清 sIL-2R、PBMC 由来プロウイルス量、髄液中のネオ

プテリン・CXCL10・細胞数・総タンパク・グルコース) について多重比較検定を実施する。群間のカットオフ値は ROC 曲線を元に決定。既存の基準値のないバイオマーカーは Control 群の平均値 + 2SD を基準値とし、疾患群を検出する感度を算出する。

3. HAM 患者レジストリを用いた HAM の疫学的解析

我々が構築・運営している HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」に登録された患者について、4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486名、2年目調査では435名、3年目調査では371名、4年目調査では304名、5年目調査では263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、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 α 治療の解析、ステロイドパルス治療の解析、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、などを実施した。

また、HAM ねっと登録患者が利用可能な指定難病医療費助成を含む社会保障・福祉制度の申請・認定状況等についても集計し検討を行った。

(詳細は、資料4: 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)。

(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研究実施施設の生命

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

1. 診療ガイドラインの作成

重要臨床課題については、ガイドライン作成委員全員からその候補を集計し、共通性のある課題については一つにまとめる作業を経て、計 40 項目の重要臨床課題を決定した（資料 1 参照）。

重要アウトカムについては、本ガイドラインで取り扱う治療介入効果に対する、患者にとって重要アウトカムについて討議され、HAM ならびに HTLV-1 陽性患者を対象とする「重要アウトカム」は全部で 21 項目、HTLV-1 陽性生体腎移植者を対象とする「重要アウトカム」は全部で 11 項目が挙げられた。実際には、ガイドライン作成委員長が項目例を提示して点数付けを行うフォーマットを作成し、各委員（患者会代表 2 名を含む）が記載したフォーマットを回収後、委員長が集計結果を提示し、各委員が再度評価するというデルファイ法により重要アウトカムと各指標の重み付けに関する表を作成し、この結果について委員会で討議し、合意が得られた（2017.10.9）。点数は 1～9 点とし、得点が高いほどそのアウトカムは患者にとって重要性が高いとする方法を用いており、付与した点数からアウトカムを選択する重み付けとしては、1～3 点は「重要でない（not important）」、4～6 点は「重要（important）」、7～9 点は「重大（critical）」として分類し、実際にシステムティックレビューを行うアウトカムは、「重大」なものと「重要」なものから採用することとした

（資料 1 参照）

CQ については、2017 年 10 月 9 日に第 1 回班会議を開催し、2016 年度に列挙した重要臨床課題（CQ 候補）の全 40 項目について検討し、そのうちエビデンスを収集できる見込みのある以下の 4 項目を CQ として抽出した。

CQ1. 成人 HAM 患者において、プレドニゾロン内服治療は推奨されるか？

CQ2. 成人 HAM 患者において、インターフェロン 治療は推奨されるか？

CQ3. 成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬は推奨されるか？

CQ4. 成人 HAM 患者において、ステロイドパルス療法は推奨されるか？

ただし、CQ4 については、エビデンスが不十分で、第 3 章の Q&A に移動する可能性がある。なお、CQ として取り上げることの出来なかった 36 項目については、2018 年度に Q&A 形式で第 3 章に解説する予定である。

また本ガイドラインでは、HAM 患者や HTLV-1 陽性患者を診療する上で基本となる包括的情報（バックグラウンドクエスチョン）を第 1 章に記載する方針であり、HTLV-1 に関連する幅広いテーマに関して、各専門家に該当する箇所を分担して執筆を依頼し、第 1 稿が完成した（資料 2 参照）。ここでは、HAM の概論のみならず、本研究で新たに確立した HAM の疾患活動性や排尿障害重症度の分類基準、HTLV-1 陽性患者診療における注意点や臓器移植における HTLV-1 感染リスクに関する情報も記載した。

2. HAM の重症度・疾患活動性分類基準の策定

1) HAM 排尿障害重症度評価指標の策定

a) HAM 排尿障害重症度スコア（HAM Bladder Dysfunction Severity Scale: HAM-BDSS）の開発

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（論文投稿中）。

b) HAM 排尿障害重症度グレード (HAM Bladder Dysfunction Severity Grade: HAM-BDSG) の開発

HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) では治療状態に応じて 4 つの Grade (: 自己導尿の導入なし、 : 自己導尿を導入して自尿あり、 : 自己導尿を導入して自尿なし、 : バルーン留置) に分類した。また Grade およびと定義された場合は、HAM-BDSS による評価が可能であることが示され、HAM-BDSS と合わせて HAM 患者の排尿障害重症度を表現することとした（論文投稿中）。

興味深いことに、自己導尿をしていない HAM-BDSG Grade の患者を 4 年間追跡した結果、約 9 割が Grade のままであった。また、4 年間継続して HAM-BDSG

Grade の患者における HAM-BDSS の経年変化を検討することにより、自己導尿による影響を除いても HAM-BDSS は 5 年目で改善していることが示された（資料 4 参照）。

2) HAM 疾患活動性分類基準の策定

潜在クラス解析により、HAM 患者の発症早期の経過は 3 パターンに分かれることが判明した。臨床的には、運動障害発現から 2 年で OMDS 5 (片手杖歩行レベル) 以上に進行した患者を「rapid progressor」、10 年で OMDS 3 (かけ足不能) 以下を「very slow progressor」、それ以外を「slow progressor」と定義することができた。カプラン・マイヤー解析により、上記 3 群の経過は有意に異なり ($p < 0.0001$)。Rapid-, Slow-, Very slow-progressor の OMDS が grade 2 から grade 6 へ進行するまでの期間 (中央値) はそれぞれ 4 年・19 年・35 年であった。次にバイオマーカーの測定結果より、髄液ネオプテリンと髄液 CXCL10 が Rapid-, Slow-, Very slow-progressor のすべての対比較において有意差を認め、3 群の判別に最も有用なバイオマーカーであることが判明した。また、Rapid- と Slow-progressor を分ける至適カットオフ値は髄液ネオプテリンが 44 pmol/mL、髄液 CXCL10 が 4400 pg/mL であった。同様に、Slow- と Very slow-progressor を分ける至適カットオフ値は髄液ネオプテリンが 5.5 pmol/mL、髄液 CXCL10 が 320 pg/mL であった。次に、この両マーカーは既存の基準値がないことから、Control 群の値を用いて基準値 (平均値 + 2SD) を求めたところ、髄液ネオプテリンが 5.5 pmol/mL、髄液 CXCL10 が 319 pg/mL (≈ 320 pg/mL) であった。したがって、両マーカーの基準値は、いずれも上述の Slow- と Very slow-progressor を分ける至適カットオフ値とほぼ同じ値を示し、Very slow progressor の脊髄の炎症レベルは Control 群と同程度に低いことが判明した。以上より、HAM の

疾患活動性の程度を発症様式およびバイオマーカーにより、高(rapid progressor)、中(slow progressor)、低(very slow progressor)の3群に分けることに成功した(論文投稿中)。今回策定した新しい疾患活動性分類基準を用いることで、HAMの治療アルゴリズムをさらに良い形へ改善することができると考えられる。

3. 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、1.59(95%信頼区間(CI):0.99-2.40)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22名(男性8名、女性14名)のうち、ATLは4名で二番目に多く、重要な死因の一つであると考えられた。また、観察期間中のATLの発症率は1000人年あたり2.81と判明した。

4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。さらに本研究では、HAMねっとのデータをもとに新たに策定したHAM排尿障害重症度グレード(HAM-BDSG)とHAM排尿障害重症度スコア(HAM-BDSS)を用いて経年的な変化を解析したところ、HAM-BDSGは経年的に進行していることが示されたが、興味深いことに、HAM-BDSGでGrade1の(自己導尿を必要としない)患者においては、HAM-BDSSが5年目で改善していることが示された。

HAM患者の治療状況については、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を行った結果、ステロイド内服治療継続群では、未治療群と比較して4年後のOMDS Gradeが改善した割合が高く、

悪化した割合が低い傾向が認められた。さらに、ステロイド内服治療継続群においても運動障害が経年的に悪化している患者が約3割存在した。

最新調査回のデータを用いてHAMねっと登録患者の居住地域を集計した結果、居住地域は九州・沖縄地方43.7%、関東地方22.3%、関西地方13.7%の順に多かった。HAMねっと患者の居住地域とこれまでに報告されているHTLV-1キャリアの地方分布とを比較した。HAMねっと患者とHTLV-1キャリアの地域別割合はよく類似していた。

HAMねっと登録患者の指定難病の申請状況については、未申請者が約半数で、認定者が約3分の1であった。指定難病におけるHAMの重症度に関する認定要件は、OMDS Grade 5以上かBarthel Indexで85点以下である。そこで、OMDS Grade別に指定難病の申請状況を確認したところ、OMDS Grade 5以上であっても未申請者が半数以上であった。OMDS Grade 5の指定難病認定者の割合は45.4%と多く、さらにGrade 4の認定者の割合も42.6%と高かった。さらに、指定難病の未申請者における身体障害者手帳取得状況をOMDS Grade別に3群に分けて検討したところ、OMDS Grade 0~4の者では約35%が身体障害者手帳を取得していたのに対し、OMDS 5~8の者では約90%が、OMDS 9~13の者では100%が身体障害者手帳を取得していたことが明らかになった。

(詳細は、資料4：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)。

D. 考察

HAMは希少疾患で、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、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、病氣と闘っている患者・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を対象とし、さらに患者レジストリから得られるリアルワールドデータを参考にして、エビデンスの確実性を評価することとした。これは、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。

HAMの治療アルゴリズムは、既存のエビデンスに基づくと、HAMと診断された患者は特に層別化されることなくIFN-治療という選択肢しかないのが現状である。しかしながら驚いたことに、「HAMねっと」による4年間の前向き調査によって、保険承認されているIFN-は全患者のわずか5%未満にしか使用されておらず、一方、保険未承認であるステロイドが約40~50%の患者に継続使用されているという実態が明らかとなった。この結果は、ステロイド治療がHAM患者に有益であることを示唆しているが、これまでHAMのステロイド治療に関する報告はケースシリーズ研究しか存在せず、比較対照のある研究報告が存在しなかったため、ステロイド治療を科学的に推奨することは出来なかった。ところが最近、重要なことに、HAM研究班の成果として、全国多施設共同の後ろ向きコホート調査において、ステロイド治療継続患者は無治療群と比較して有意に長期予後が良く、ステロイド内服治療の進行抑制効果が報告された(Neurotherapeutics, 2017)。さらに、本研究での「HAMねっと」による4年間の前向きデータを用い

た解析においても、ステロイド内服治療継続群は、予後の悪い急速進行群の患者が多く含まれているにもかかわらず、未治療群と比較して運動障害の悪化した割合が低い傾向が示され、これは、ステロイド内服治療の進行抑制効果に関するエビデンスの確実性を高めるものと考えられる。

このように、HAMの治療薬として推奨される選択肢は、IFN-に加えてステロイド内服薬が追加される可能性が出てきたが、診療ガイドラインでは、どちらがより好ましいか示唆することが求められる。理想的には、HAM患者を対象としたIFN-とステロイド治療のhead to head試験の実施が求められるが実現しておらず、今回のガイドラインでは、HAMねっとで得られた診療実態の結果をパネル会議で提示し、各専門家や患者代表らの意見を踏まえ、透明性の高いプロセスに基づき決定していきたい。

またHAMの治療における「層別化」に関しても、これまでエビデンスは存在しなかったが、本研究では、HAMねっとデータを用いた自然歴の数理モデルを用いた解析から、HAMは大きく3つの疾患活動性(急速進行群、緩徐進行群、進行停滞群)に分類されることを証明した。また臨床経過とリンクした生体試料を用いたバイオマーカーの後ろ向き解析により、この疾患活動性分類を反映するマーカーとして髄液CXCL10とネオプテリン濃度の有用性を示し、さらにそのカットオフ値を決定して疾患活動性分類基準案を作成した(論文投稿中)。以上より、HAMの新しい治療アルゴリズムとして、HAM診断後にまず臨床経過とバイオマーカーに基づき「急速進行群」、「緩徐進行群」、「進行停滞群」のいずれに該当するか判断し、疾患活動性に応じて治療を層別化するとの仮説が立てられる。またその第一選択薬として、予後との相関性の高い髄液CXCL10やネオプテリンの用量依存的な減少効果を明確に有しており、また安全性のプロファイル情報

やHAMに対する使用実績が豊富であるステロイドを、疾患活動性に応じて強度を変えて使用することが有用との仮説が成り立つ。現在、これらの仮説を前向きに検証することを目的として、「HAM患者を対象としたステロイド第b相試験」が医師主導治験として実施されている（UMIN000023798）。ステロイドはHAM患者の予後改善に重要な治療薬となることが期待されるが、保険承認を取得して質の高いエビデンスに基づく適切な医療として普及するためには、このようなランダム化比較試験の実施が極めて重要であり、今後の推移が注目される。

さらに、HAM ねっとデータによると、ステロイド内服治療継続群においても運動障害が経年的に悪化している患者が約3割存在することから、ステロイド治療を補完する新薬開発研究の推進も重要である。その意味で、近年、病因であるHTLV-1感染細胞を標的とした抗CCR4抗体療法の第1/2a相試験が実施されPOCが得られており（NEJM, 2018）新規治療薬として注目される。

また本研究では、HAM患者の生命予後に関する重要な知見が得られている。HAM患者の標準化死亡比（SMR）を世界で初めて算出し、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、重要なことに、HAM患者の死因として、ATLが上位にあることが判明した。さらにHAM患者において、ATL合併率が約2%であること、ATL新規発症率は2.81/1000人年（一般のHTLV-1キャリアは約1/1000人年）と、決して少なくないことが示された。以上より、HAM患者の診療において、生命予後に影響するATLのリスク評価に関する注意喚起が必要であることが示唆され、本ガイドラインに記載することが必要と思われた。そのため本研究班では、HTLV-1感染症やATLの専門家も作成委員として参画し、HAM患者やHTLV-1陽性患者を診療する上で基本とな

る包括的情報（バックグラウンドクエスション）を記載する第1章に、診療におけるATLのリスク評価方法等について解説した。また重要なことに、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少ないと思われる。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。また今後の研究課題としては、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薬の開発が、HAM患者の生命予後改善に重要であると考えられる。HAM患者を対象とした抗CCR4抗体療法の第1/2a相試験では、ATL前駆細胞や感染細胞メジャークローンの減少効果が認められており（NEJM, 2018）HAM患者において抗CCR4抗体による治療は、生命予後改善にも寄与する可能性が期待され、さらなる研究の進展が望まれる。

ガイドラインを作成する上で、患者の価値観や意向、好みを出来るだけ反映することは重要である。本研究でも、ガイドライン作成メンバーに患者代表が2名参加しており（資料1参照）貴重な意見が反映される体制となっている。本研究では、さらに幅広くHAM患者の価値観や意向を知ることが目的として、「HAM診療ガイドライン作成に向けた患者の価値観と意向に関する調査」の調査票を作成した（資料3）。この調査結果は、患者の価値観や意向を理解するための指標となり、ガイドライン作成のパネル委員会で推奨を話し合う際の重要な参考資料となることが期待される。またその結果、本ガイドラインが、専門医と患者の情報共有に基づいたシェアード・ディシジョン・メイキングを推進するものとなることを期待したい。

E. 結論

以上のように本研究では、HAMや

HTLV-1 陽性難病患者の診療、腎移植における HTLV-1 感染対策といった、臨床的に重要性の高い課題について、患者レジストリを活用したエビデンスの創出と、世界初の国際的な合意形成を踏まえたガイドラインの作成を進めている。本研究で得られる HAM の重症度分類基準の策定は、国際的に統一した基準の使用により世界のデータを比較することが可能となり、臨床研究の飛躍的な促進をもたらすであろう。また疾患活動性分類基準の策定は、疾患活動性の層別化に応じた治療アルゴリズムの確立をもたらし、より患者に適した治療の普及を実現する。さらに本研究の主要テーマである診療ガイドラインの作成は、国内外の専門医、臨床疫学者、学会専門委員、患者代表からなる学際パネルを構成し、最新のガイドライン作成法である GRADE システムを用いて、明示的で透明性の高いプロセスに基づきエビデンスの質と推奨度の順序付けを行うもので、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 HAM 患者レジストリから得られるリアルワールドデータを活用する点は画期的であり、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もなり得るであろう。そして本疾患領域の診療ガイドラインの作成により、これまで HAM や HTLV-1 陽性難治性疾患患者の診療経験の少ない医師も適切な対応が可能となり、患者の生活の質を大きく向上させ、HTLV-1 総合対策を大きく前進させることが期待される。さらに 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、世界の感染者や患者にも恩恵をもたらす、国際的な貢献も可能となるであろう。

F. 健康危機情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
書籍

- 1) Kamoi K, Mochizuki M, 「Human T-cell leukemia virus type 1.」, Soon-Phaik Chee, Moncef Khairallah, Emerging infectious Uveitis, Springer, Switzerland, 2017, 143-148
- 2) 中山 健夫, 「総論 診療ガイドラインに関する基本知識」, 監修: 門脇孝、小室一成、宮地良樹, 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2018-2019, メディカルレビュー社, 東京, 2017, 1-6
- 3) 中島孝, 「サイボーグ型ロボット HAL による機能再生治療」, 水澤英洋, 山口修平, 園生雅弘, 神経疾患最新の治療 2018-2020, 南江堂, 東京, 2018, 37-43

雑誌

- 4) Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimaru K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y., Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy., N Engl J Med, 378(6), 529-538, 2018
- 5) Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Kanai H, Nogami K, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M., IL-10-mediated signals act as a switch for lymphoproliferation in Human T-cell

- leukemia virus type-1 infection by activating the STAT3 and IRF4 pathways., *PLoS Pathog*, 13(9), e1006597, 2017
- 6) 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*, 14(4), 1084-1094, 2017
- 7) Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh K, Ogata M, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, and Hamaguchi I., Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot analysis results., *J Clin Microbiol*, 55(9), 2838-2849, 2017
- 8) 山野嘉久., HTLV-1 関連脊髄症に対するヒト化抗 CCR4 抗体療法開発の背景., *神経治療学*, 34(4), 453-457, 2017
- 9) 山野嘉久., HTLV-1 関連脊髄症の診断と治療., *日本内科学会雑誌*, 106(7), 1404-1409, 2017
- 10) 八木下尚子, 山野嘉久., 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の活用., 月刊 PHARMSTAGE, 17(6), 19-22, 2017
- 11) 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 — A case report., *Int Med.*, In press, 2018
- 12) 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., Attenuated effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors for anti-human T-lymphotropic virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis., *Arthritis Rheumatol.*, In press, 2018
- 13) Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, Nishi E, Kai Y, 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., *Mod Rheumatol Case Reports.*, 2472-5625, 2017
- 14) 梅北邦彦, 岡山昭彦., HTLV-1 感染と関節リウマチ診療., *リウマチ科*, 58(3), 340-346, 2017
- 15) 梅木一美, 岡山昭彦., HTLV-1 とその検査法., *日本検査血液学会雑誌*, 18(1), 96-104, 2017
- 16) 湯沢賢治., わが国における臓器移植のための臓器摘出の現状と実績 (2017)., *移植*, 52(2/3), 106-112, 2017

- 17) 湯沢賢治, 八木澤隆, 三重野牧子, 吉村了勇, 高原史郎., 腎移植臨床登録集計報告 (2017) 2016年実施症例の集計報告と追跡調査結果., 移植, 52(2/3), 113-133, 2017
- 18) Yamanashi H, Koyamatsu J, Nagayoshi M, Shimizu Y, Kawashiri SY, Kondo H, Fukui S, Tamai M, Sato S, Yanagihara K, Kawakami A, Maeda T., Human T-cell leukemia virus-1 infection is associated with atherosclerosis as measured by carotid intima-media thickness in Japanese community-dwelling older people., Clin Infect Dis, 26, 2018
- 19) Saito M, Sejima H, Naito T, Ushirogawa H, Matsuzaki T, Matsuura E, Tanaka Y, Nakamura T, Takashima H., The CC chemokine ligand (CCL) 1, upregulated by the viral transactivator Tax, can be downregulated by minocycline: possible implications for long-term treatment of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis., Virol J, 14, 234, 2017
- 20) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H., Prosultiamine for treatment of lower urinary tract dysfunction accompanied by human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis., Int J Urol, 25(1), 54-60, 2018
- 21) Kubota R., Pathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis., Clin Exp Neuroimmunol, 8(2), 117-128, 2017
- 22) 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., Retrovirol, 14(1), 26, 2017
- 23) Matsuura E, Enose-Akahata Y, Yao K, Oh U, Tanaka Y, Takashima H, Jacobson S., Dynamic acquisition of HTLV-1 tax protein by mononuclear phagocytes: Role in neurologic disease., J Neuroimmunol, 304, 43-50, 2017
- 24) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H., Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T-cell lymphotropic virus (HTLV) - 1 associated myelopathy., LUTS, in press, 2018
- 25) Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Fukushima N, Nishiura Y, Furuya T, Ichinose K., Role of integrin signaling activation on the development of human T-cell leukemia virus-1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Its relationship to HTLV-1-infected CD4+ T cell transmigrating activity into the tissues., AIDS Res Hum Retroviruses, in press, 2018
- 26) Nakamura H, Hasegawa H, Sasaki D, Takatani A, Shimizu T, Kurushima S, Horai Y, Nakashima Y, Nakamura T, Fukuoka J, Kawakami A., Detection of human T lymphotropic virus type-I bZIP factor and tax in the salivary glands

- of Sjögren's syndrome patients., Clin Exp Rheumatol, in press, 2018
- 27) Matsuo T, Miyata Y, Nakamura T, Satoh K, Sakai H., Efficacy of mirabegron for overactive bladder with human T cell lymphotropic virus-1 associated myelopathy., Low Urin Tract Symptoms., Epub ahead of print, 2018Feb22.
- 28) 松尾朋博, 宮田康好, 酒井英樹, 脊髄・脊椎疾患による神経因性膀胱 感染症 (脊髄炎・HTLV-1 関連脊髄症状), 臨床泌尿器科, 71, 161-166, 2017
- 29) Yamanaka H, Askling J, Berglind N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, Greenberg JD, Ho M, Holmqvist M, Novelli Horne L, Inoue E, Michaud K, Pappas DA, Reed G, Symmons D, Tanaka E, Tran TN, Verstappen SMM, Wesby-van Swaay E, Nyberg F, Infection rates in patients from five rheumatoid arthritis (RA) registries: contextualising an RA clinical trial programme, RMD Open, 10;3(2), e000498, 2017
- 30) Shimizu Y, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sugimoto N, Seto Y, Tanaka E, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H, Characteristics and risk factors of lymphoproliferative disorders among patients with rheumatoid arthritis concurrently treated with methotrexate: a nested case-control study of the IORRA cohort, Clinical Rheumatology, 36(6), 1237-1245, 2017
- 31) Hirano M, Ohno N, Tanosaki R, Mochizuki M, Ohno-Matsui K, Uchimaru K, Tojo A, Kamoi K, Adult T-cell leukemia cell-induced uveitis: rapid increase in adult T-cell leukemia cells disrupts the blood-ocular barrier, Int J Hematol, 106(6), 842-846, 2017
- 32) 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
- 33) 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, 61, 1-20, 2017
- 34) 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
- 35) Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T, Role of up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: A decision analysis, Bone Marrow Transplant, in press, 2018
- 36) Kato T, Miyoshi H, Kobayashi S, Yoshida N, Imaizumi Y, Seto M, Uchimaru K, Miyazaki Y, Ohshima K, Clinicopathological analysis in PTCL-NOS with CADM1 expression, Virchows Arch, 471(5), 659-666, 2017
- 37) Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, Amano M, Ishida T, Uike N,

- Utsunomiya A, Ohshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K, Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey, *Cancer Sci*,108(12), 2478-2486,2017
- 38) Yasu T, Imai Y, Ohno N, Uchimaru K, Kurokawa Y, Tojo A, Hypersensitivity reaction to β -lactam antibiotics in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 55(10),807-810,2017
- 39) Ishihara Y, Tanaka Y, Kobayashi S, Kawamura K, Nakasone H, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Harada N, Kusuda M, Kameda K, Ugai T, Wada H, Sakamoto K, Sato M, Terasako-Saito K, Kikuchi M, Kimura SI, Tanihara A, Kako S, Uchimaru K, Kanda Y, A unique T cell receptor amino acid sequence selected by HTLV-I Tax301-309-specific cytotoxic T-cells in HLA-A24:02+ asymptomatic carriers and adult T-cell leukemia/lymphoma patients, *J Virol*,91(19),e00974-17,2017
- 40) Shimada N, Ohno N, Tanosaki R, Fuji S, Suzuki Y, Yuji K, Uchimaru K, Tojo A, Therapy-related Acute Myeloid Leukemia after the Long-term Administration of Low-dose Etoposide for Chronic-type Adult T-cell Leukemia-lymphoma: A Case Report and Literature Review, *Intern Med*,56(14),1879-1884,2017
- 41) Farmanbar A, Firouzi S, Makalowski W, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T, Nakai K, Inferring clonal structure in HTLV-1-infected individuals: towards bridging the gap between analysis and visualization, *Hum Genomics*,11(1),15,2017
- 42) Yamagishi M, Uchimaru K, Targeting EZH2 in cancer therapy, *Curr Opin Oncol*,29,375-381,2017
- 43) Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Suzuki Y, Watanabe T, Clonality of HTLV-1-infected T-cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia, *Blood Adv*, 1(15),1195-1205,2017
- 44) Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Owatari S, Miyagi T, Taguchi J, Choi I, Otsuka E, Nakachi S, Yamamoto H, Kurosawa S, Tobinai K, Fukuda T, Development of a modified prognostic index of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: a possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation, *Haematologica*,103(5),e211-e214,2018
- 45) Farmanbar A, Firouzi S, Park SJ, Nakai K, Uchimaru K, Watanabe T, Multidisciplinary insight into clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia via

modeling by deterministic finite automata coupled with high-throughput sequencing, *BMC Med Genomics*,10(1),4,2017

2. 学会発表

- 1) Phase 1/2a study of Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). Yamano Y, Sato T, A. Coler-Reilly, Yanagisawa N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimaru K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y. XXIII World Congress of Neurology, 20 September 2017.
- 2) Umekita K, Miyauchi S, Kubo K, Kawano A, Iwao K, Komura M, Matsuda M, Takajo I, Nomura H, Nagatomo Y, Okayama A. HUMAN T CELL LEUKEMIA VIRUS TYPE 1 (HTLV-1) EXACERBATES RHEUMATOID ARTHRITIS; EXOSOMES AND IFN-GAMMA DERIVED FROM HTLV-1 INFECTED CELLS ENHANCE THE INFLAMMATORY RESPONSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS SYNOVIAL FIBROBLASTS VIA PATTERN RECOGNITION RECEPTOR, RIG-I. EULAR 2017. abstract. 2017. (6月14-17日, Madrid, Spain).
- 3) Yuichi Tashiro, Eiji Matsuura, Yasuko Sagara, Ryuji Kubota, Hiroshi Takashima. The estimated number of HTLV-1 carriers in Kagoshima. World Congress of Neurology 2017.9. Kyoto, Japan.
- 4) Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Kodama D, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Sequence analysis identified an HTLV-1 subtype and mutations of host restriction factors susceptible to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis World Congress of Neurology 2017.9. Kyoto, Japan.
- 5) Umekita K, Hashiba Y, Miyauchi S, Kubo K, Hidaka T, Okayama A. The Risk Factors of Developing Adult T Cell Leukemia (ATL) in Human T Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) Positive Patients with Rheumatoid Arthritis in Endemic Area, Japan; A Retrospective Cohort Study. 2017 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. Poster. 2017. (November 3–8(5presentation), San Diego Convention Center, San Diego, CA)
- 6) M.Yamagishi, I.Ishizaki, H.Shiga, K.Nakano, D.Fujikawa, S.Kobayashi, K.Uchimaru, et al. NF-κB and JAK-STAT pathways shape transcription landscape in adult T-cell leukemia-lymphoma. 10th Annual T-cell Lymphoma Forum, 2018/2/1-3, La Jolla, CA, USA.
- 7) 山野嘉久. HAM の患者レジストリによるリアルワールドデータを活用した治療薬開発の展望.第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月20日, 国内.
- 8) 宮地恵子, 東久世裕太, 小野達也, 永井豪, 篠田達也, 関野久邦, 井上恵, 三浦清徳, 小林誠一郎, 内丸薫, 山野嘉久. HTLV-1プロウイルスDNA検出キットの臨床的有用性の検討. 第4回日

- 本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月8月20日, 国内.
- 9) 長谷川大輔, 八木下尚子, 井上永介, 新谷奈津美, 高田 礼子, 長谷川泰弘, 佐藤知雄, 山野嘉久. 臨床経過とパイオメーカーに基づくHAMの疾患活動性分類基準の提案.第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月19日, 国内.
 - 10) 平野光人, 今井陽一, 神保光児, 小川弥穂, 越智清純, 川俣豊隆, 横山和明, 大野伸広, 山野嘉久, 福田隆浩, 内丸薫, 東條有伸. ATL患者の同種造血幹細胞移植後に慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーを発症した3症例の解析.第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月19日, 国内.
 - 11) Sawada L, Nagano Y, Hasegawa A, Ito S, Sato T, Yamano Y, Tanaka Y, Masuda T, Kannagi M. Potential contribution of IL-10-mediated STAT3 signals to push HTLV-1-infected cells towards proliferation by enhancing survivin and IRF4 expression.第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月19日, 国内.
 - 12) 八木下尚子, 佐藤知雄, 長谷川大輔, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)の新たな運動障害重症度評価指標の提案. 第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月18~20日, 国内.
 - 13) 佐藤知雄, 井上永介, 八木下尚子, 新谷奈津美, 長谷川大輔, 高田礼子, 山野嘉久. HAM患者レジストリを活用した低用量経口プレドニゾロン維持療法の有効性と安全性に関する検討.第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月18~20日, 国内.
 - 14) 山野嘉久. 希少難病HAMの患者レジストリを活用した治療薬開発への取り組みと展望. 第17回CRCと臨床試験のあり方を考える会議2017, 2017年9月2日, 国内.
 - 15) 山野嘉久. HAMに対する新規治療薬の開発.第22回日本神経感染症学会, 10月14日, 国内.
 - 16) 山野嘉久, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 古田梨愛, 渡邊俊樹, 内丸薫, 松岡雅雄, 松本直樹, 長谷川泰弘. HAM患者に対するヒト化抗CCR4抗体の第1/2a相試験.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29年度合同班会議, 2018年1月19日, 国内.
 - 17) 佐藤知雄, 八木下尚子, 玉木慶子, 井上永介, 長谷川大輔, 新谷奈津美, 長谷川泰弘, 坪井義夫, 高田礼子, 山野嘉久. HAMの新しい疾患活動性分類基準の提案.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29年度合同班会議, 2018年1月19日, 国内.
 - 18) 佐藤賢文, 宮里パオラ, 勝屋弘雄, 稲田優紀, 宇都宮與, 佐藤和雄, 山野嘉久. HTLV-1感染者末梢血中プロウイルス配列の網羅的解析.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29年度合同班会議, 2018年1月19日, 国内.
 - 19) 山岸誠, 新谷奈津美, 石崎伊純, 佐藤知雄, 八木下尚子, 中村龍文, 渡邊俊樹, 山野嘉久, 内丸薫. HAM発症に至る遺伝子発現異常の推移とATL発症リスク因子の同定の試み.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29年度合同班会議,

- 2018年1月19日, 国内.
- 20) 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. 山野嘉久. 平成29年度厚生労働省&AMED委託研究開発費「HTLV-1関連疾患研究領域」研究班合同発表会, 2018年2月24日, 国内.
- 21) Umekita K, Miyauchi S, Kubo K, Matsuda M, Kawano A, Iwao K, Komura M, Kariya Y, Takajo K, Takajo I, Nagatomo Y, Okayama A. Exosomes derived from HTLV-1 Infected cell Enhances IFN-Induced Expression of CXCL10 in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017. (4月20-22日(22日発表), 国内.
- 22) 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, 植木幸孝, 江口勝美, 塚田敏昭, 坪井雅彦, 松岡直樹, 中島宗敏, 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Tocilizumab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61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017. (4月20-22日(20日発表), 国内.
- 23) 金子浩之, 武井潤, 橋口昭大, 松浦英治, 大窪隆一, 高嶋博, 末原雅人. ミトコンドリア異常を伴う筋炎に対してL-アルギニンが有効であったHTLV-1 carrierの1例, 第218回日本神経学会九州地方会 2017.6, 国内.
- 24) 高城一郎, 川田千紘, 力武雄幹, 力武真央, 岩尾浩昭, 相澤彩子, 仮屋裕美, 川口剛, 松田基弘, 宮内俊一, 梅北邦彦, 高城佳人子, 池井義彦, 岡山昭彦. メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の自然寛解後にATLを発症したと考えられた関節リウマチの1例. 第4回日本HTLV-1学会学術集会. 2017. (8月18-20日(20日発表), 国内.
- 25) 梅北邦彦, 橋場弥生, 仮屋裕美, 宮内俊一, 梅木一美, 山本成郎, 野村創, 橋倉悠輝, 松田基弘, 久保和義, 相澤彩子, 高城一郎, 日高利彦, 岡山昭彦. 宮崎県HTLV-1陽性関節リウマチコホートにおけるATL発症リスク因子の検討. 第4回日本HTLV-1学会学術集会. 2017. (8月18-20日(20日発表), 国内.
- 26) 松尾朋博, 宮田康好, 佐藤克也, 中村龍文, 酒井英樹. HTLV-1関連脊髄症に随伴する過活動膀胱における3受容体刺激薬(ミラベグロン)の効果. 第4回日本HTLV-1学会学術集会, 2017年8月20日, 国内.
- 27) 高城一郎, 川田千紘, 力武雄幹, 力武真央, 岩尾浩昭, 相澤彩子, 仮屋裕美, 川口剛, 松田基弘, 宮内俊一, 梅北邦彦, 高城佳人子, 池井義彦, 岡山昭彦. MTX-LPD自然寛解後ATLを発症したHTLV-1陽性関節リウマチ. 第54回九州リウマチ学会. 2017. (9月2-3日(3日発表), 国内.
- 28) 田代雄一, 松浦英治, 塗木薫, 橋口昭大, 中村友紀, 野妻智嗣, 松崎敏男, 兒玉大介, 久保田龍二, 高嶋博. HAM患者に対するアミノ酸内服治療の試み 第22回神経感染症学会 2017.10/13, 国内.
- 29) 水上拓郎, 野島清子, 蕎麦田理英子, 村田めぐみ, 栗林和華子, 松本千恵子, 佐藤結

- 子,鷺崎彩夏,佐々木永太,関洋平,古畑啓子,森本真弓,平舘裕希,松岡佐保子,夏目尊好,大隈和,内丸薫,佐竹正博. 抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリン製剤の開発.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20.千代田区、東京、国内.
- 30) 石垣知寛, 山崎聡, 内丸薫, 東條有伸, 中内啓光. アミノ酸依存性を利用した成人 T 細胞白血病(ATL)に対する新規治療レジメンの確率.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京、国内.
- 31) 平野光人, 今井陽一, 神保光児, 小川弥穂, 越智清純, 川俣豊隆, 横山和明, 大野伸広, 山野嘉久, 福田隆浩, 内丸薫, 東條有伸. 成人 T 細胞白血病リンパ腫患者の同種移植後に発症した慢性炎症性脱髄性多発神経炎.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京、国内.
- 32) 山岸誠, 堀真琴, 藤川大, 本間大輔, 安達宣明, 大杉剛生, 中野和民, 中島誠, 小林誠一郎, 岩永正子, 宇都宮與, 岡田誠治, 塚崎邦弘, 飛内賢正, 荒木一司, 渡邊俊樹, 内丸薫. EZH1/2 阻害による悪性リンパ腫のエピゲノム制御.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京、国内.
- 33) 中島誠, 渡邊真理子, 内丸薫, 堀江良一. CD30 シグナルにおけるリガンド・レセプター複合体の内在化と細胞内輸送. 第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/20. 千代田区、東京、国内.
- 34) 神保光児, 今井陽一, 小川弥穂, 平野光人, 越智清純, 川俣豊隆, 横山和明, 安井寛, 大野伸広, 内丸薫, 東條有伸. 成人 T 細胞白血病リンパ腫に合併した急性骨髄性白血病治療中のウイルス感染症の発症. 第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/21. 千代田区、東京、国内.
- 35) 藤重夫, 黒澤彩子, 稲本賢弘, 村田達教, 宇都宮與, 内丸薫, 山崎聡, 井上明威, 森内幸美, 崔日承, 緒方正男, 日高道弘, 山口拓洋, 福田隆浩. アグレッシブ ATL における同種造血幹細胞移植の意義を検討する臨床決断分析.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京、国内.
- 36) 今泉芳孝, 岩永正子, 野坂生郷, 伊藤薫樹, 石塚賢治, 宇都宮與, 戸倉新樹, 仲地佐和子, 下田和哉, 飛内賢正, 渡邊俊樹, 内丸薫, 塚崎邦弘. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (急性型・リンパ腫型) に対する治療と予後の実際に関する検討.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京、国内.
- 37) 四谷理沙, 平本貴史, 田垂敏, 宮本将平, 小原洋志, 鈴木早苗, 小林誠一郎, 永井悦子, 大田泰徳, 井上貴史, 岡原則夫, 佐々木えりか, 伊藤豊志雄, 内丸薫, 谷憲三朗.コモンマーモセットを用いた成人 T 細胞性白血病/リンパ腫病態モデルの作出.第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/21. 千代田区、東京、国内.
- 38) 小川弥穂, 今井陽一, 平野光人, 神保光児, 越智清純, 川俣豊隆, 横山和明, 大野伸広, 福田隆浩, 内丸薫, 東條有伸. ATL 同種移植後単一臓器再発の臨床像. 第 79 回日本血液学会学術集会. 2017/10/22. 千代田区、東京、国内.
- 39) 松尾朋博、大庭康司郎、佐藤克也、宮田康好、中村龍文、酒井英樹. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に随伴する過活動膀胱におけるミラベグロンの効果. 第 69 回西日本泌尿器科学会, 2017 年 11

月 10 日, 国内.

- 40) 重久彩乃、堂園美香、谷口雄大、兒玉憲人、野妻智嗣、中村友紀、橋口昭大、松浦英治、高嶋博. HTLV-1 関連脊髄症に合併したネマリンミオパチーの 1 例. 第 221 回日本神経学会九州地方会 2018.3. 福岡市, 国内.

【社会活動】

- 1) 山野嘉久. 患者レジストリを活用した難病医療の充実と新薬開発の促進. 医療ビッグデータコンソーシアム 第 1 回ライブサイエンス部会. 2017 年 4 月 14 日, 国内.
- 2) 山野嘉久. 患者レジストリがもたらす難病医療の充実と新薬開発について. 中枢性尿崩症(CDI)の会総会・勉強会 難病医療の充実とネットワーク -患者登録サイト HAM ねっと-, 2017 年 6 月 25 日, 国内.
- 3) 山野嘉久. 難病患者さんの笑顔を目指して ~ 臨床と基礎の研究成果を活かした医師主導治験の軌跡~. 京都府立医科大学特別講義, 2017 年 7 月 11 日, 国内.
- 4) 山野嘉久. 医師主導治験の計画と実施 ~ 希少難病 HAM を例として~. 愛媛大学医学部附属病院第 32 回創薬育薬セミナー. 2017 年 12 月 26 日, 国内.
- 5) 山野嘉久. HTLV-1 の基礎知識とキャリア妊産婦・患者への支援. 平成 29 年度 HTLV-1 母子保健感染予防対策研修会. 2018 年 1 月 23 日, 国内.
- 6) 山野嘉久. HTLV-1 母子感染予防対策について. 平成 29 年度神奈川県母子保健対策検討委員会. 2018 年 1 月 29 日, 国内.
- 7) 山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防と対

策. 平成 29 年度不妊・不育・HTLV-1 相談に関する研修. 2018 年 2 月 14 日, 国内.

- 8) 山野嘉久. HAM について. 第 2 回スマイルリボン全国大会. 2018 年 2 月 27 日, 国内.
- 9) 山野嘉久. HAM について. 第 2 回 HTLV-1 治療研究講演会. 2018 年 2 月 28 日, 国内.
- 10) 内丸薫. HTLV-1 と ATL について. 第 4 回埼玉血液疾患先進医療講演会, 2018/3/9, 浦和ロイヤルパインズホテル
- 11) 内丸薫. HTLV-1 感染症の現状とフローサイトメトリーを用いた HTLV-1 感染細胞の解析. 日本検査血液学会沖縄支部第 15 回学術集会, 2017/11/25, 琉球大学医学部.

A. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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