

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

研究代表者 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 : 大学院教授

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：

1. 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
2. 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
3. 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。当該年度は、H29 年度までに決定した成人 HAM 患者に対する薬物療法の 4 つの CQ に対してシステマティックレビューを行い、推奨を提示した。また、GRADE システムでは、ガイドライン作成に際して患者の価値観や希望、重要視する点などに配慮して患者関連アウトカムを検討することが求められているため、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」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」を実施した。これらのシステマティックレビュー結果および「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」調査結果を用いてパネル会議を開催し、4 つの CQ に対する推奨を決定した。さらに、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は Q&A として取り上げ、ガイドラインの作成を完遂した。

本研究の成果により、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。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し、国際的な貢献も可能となる。

研究代表者

山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学・大学院医学研究科先端医療開発学・大学院教授

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 脳神経センター大田記念病院脳神経内科・院長

研究分担者

中山 健夫 京都大学・大学院医学研究科健康情報学・教授

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

亀井 聡 日本大学・医学部内科学系神経内科学分野・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・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・学術研究院
医歯学域医学系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・医歯学域医学系
神経病学講座神経内科・老年病学・准教授

松尾 朋博 長崎大学・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 聖マリアンナ医科大学・医学
部医学教育文化部門医学情報学・教授

鴨居 功樹 東京医科歯科大学・大学院医
歯学総合研究科眼科学分野・講師

中島 孝 国立病院機構新潟病院・神経
内科・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

崎間 洋邦 琉球大学・琉球大学医学部附
属病院第三内科・助教

坪井 義夫 福岡大学・医学部医学科神経
内科学教室神経内科学教室・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

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
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 細胞好性ウイルス (HTLV-1) は、その感染者の一部に難治性の 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、未だその多くが未解決である。HAM は多彩な臨床経過を呈するため、疾患活動性に基ついた治療が重要であるが、疾患活動性分類が確立されておらず、また国際的にも HAM の診療に関する総意形成は不十分で、診断基準や重症度分類が統一化されていないため、診療や研究に大きな支障を来している。さらに HAM は希少疾病ゆえに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ガイドラインの作成が必須である。また近年、免疫難病患者に生物学的製剤等の強力な免疫抑制療法が実施されているが、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、申請者らは腎移植での HTLV-1 新規感染による HAM 発症の高リスクを示唆する調査結果を報告したが (山野班 H26)、本問題は保健行政において極めて重要であり、調査結果に基ついた指針作成が急務である。

本研究は、これら緊急性の高い 3 つの課題:

1. HAM の診断・重症度・疾患活動性の分類基準と診療指針の確立
2. 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
3. 生体腎移植における HTLV-1 感染対策に関する指針の確立

を達成するために、専門家や患者代表の総意形成のもと、世界初のガイドライン作成を目的とした。

B. 研究方法

1. HAM 診療ガイドラインの作成

文献検索はシステマティックレビュー委員である HAM 研究者と情報検索専門家（日本医学図書館協会）の 2 人が独立して行った。CQ を PICO（患者 Patients, 介入 Intervention, 比較 Comparison, アウトカム Outcomes）の形式で定式化し、P と I に関する検索語を用いて検索式を立て、系統的な文献検索を実施した。データベースは Pubmed/Medline、医中誌 web、Cochrane Library (CDSR, CCRCT) を用い、検索対象は 2018 年 4 月末までの文献とした。

システマティックレビュー論文が極めて乏しい領域であるため、採用条件を満たすシステマティックレビュー論文は採用するが、原則として個別研究論文を採用した。また、論文化の間に合わない比較対照群のある観察研究結果（論文化されることを前提とする）も、採用条件を満たせばパネル会議の参考にすることとした。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、対照群のある観察研究、症例集積研究を検索対象としたが、システマティックレビューはランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、対照群のある観察研究を対象とし、症例集積研究は参考とした。

エビデンスデータの統合は、通常メタアナリシスが用いられるが、いずれの CQ も 2 つ以上の研究（対照群のある観察研究以上のエビデンスレベルの文献）が存在するアウトカムがなかったため、メタアナリシスは実施しなかった。

システマティックレビュー委員が、各研究のエビデンスの確実性を評価した。具体的に

は、各 CQ に対してアウトカムごとにエビデンスの確実性を評価した Summary of finding table (SoF table) と GRADE Evidence Profile を作成し、その結果からアウトカム全般に関するエビデンスの質を決定した。SoF table と GRADE Evidence Profile の作成には、作成支援ツールとして GRADEpro Guideline Development Tool (G2DT) を用いた。エビデンスの質の評価においては、GRADE working group の提唱する方法に従い、4 段階にグレーディングした。

システマティックレビュー委員が、ガイドライン作成委員長及び委員の助言を受けつつ、CQ ごとに GRADE Evidence to Decision (EtD) テーブル（問題の優先度、介入の望ましい効果・望ましくない効果、エビデンスの確実性、価値観、効果のバランス、容認性、実行可能性の要約と評価）の原案を作成した。その後、CQ、推奨文、CQ に対するエビデンスの総括などからなる、推奨文草案を作成した。

パネル会議では、システマティックレビュー委員が作成した SoF table、GRADE Evidence Profile、EtD テーブル原案、推奨文草案、患者意向調査結果を用いて討論を行い、推奨を決定した。

まず、EtD テーブル原案を元に EtD テーブルの各項目について討論し、各項目に対する判断を決定した。討論で合意が得られなかった項目は投票を行った。EtD テーブルのすべての項目について討論を行った後、CQ に対する推奨を GRADE grid 法を用いて決定した。

2. HAM 患者レジストリを用いた HAM の疫学的解析

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」に登録された患者について、5 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 527 名、2 年目調査では 476 名、3 年目調査では 440 名、4 年目調査では 361 名、5 年目調査では 303 名、6 年目調査では 262 名のデータについて疫学的解析を行った。

3. HAM 診療ガイドライン策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査

質問項目の検討に際しては、専門家と患者の意見を反映するため、ガイドライン班班会議にて、患者代表や HAM の専門家に意見を募った。ガイドライン班班会議内で提示された調査票案について、意味がわかりにくい項目、優先度が低いと考えられる項目、患者の現状や価値観を知るために追加することが望ましい項目についての意見、また、設問案の選択肢のわかりやすさや調査の必要性に対する意見を集約して、質問項目案を修正した。

HAM 患者会にて、HAM 患者・家族 20 名に対して質問項目案を用いたプレテストを実施し、回答のしやすさ、項目の重要性、他に取り入れたい項目などについて意見を集め、再度調査票案に反映した。研究者により項目や質問の配置順などを検討し、ガイドライン班会議のメンバーの確認を得て、調査票を確定した。

この調査票を用いて、2018 年 5 月 30 日までに HAM ねっとに登録された全国の HAM 患者 496 名に対し、無記名自記式質問紙を送付した。調査期間は 2018 年 5 月 30 日から 7 月 5 日とした。

（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ため、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。また、質問紙調査では、調査票に設けた調査協力への同意欄に同意のチェックが得られたケースのみ解析を行った。

C. 研究結果

1. HAM 診療ガイドラインの作成

それぞれの CQ について、パネル会議により以下のとおり推奨を決定した。

CQ1 成人 HAM 患者において、ステロイド内服治療は推奨されるか

推奨の作成にあたっては、HAM 患者における①運動機能予後の改善（長期：年単位）、②運動機能予後の改善（短期：月単位）、③排尿機能障害の改善、④重篤な副作用頻度という 4 つのアウトカムを評価した。分析対象である 1 編の対照群のある観察研究において、4 つのアウトカムすべてのエビデンスの確実性がバイアスリスク、不精確さ等の問題により非常に低（D）であったため、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性も、全会一致で非常に低（D）と判断された。

望ましい効果については、対照群のある観察研究において示された OMDS 悪化のリスク比 0.55（オッズ比 0.40）という効果推定量より、全会一致で「中」となった。一方、望ましくない効果については、SR レビューは害に関する文献の乏しさから「分からない」とされたが、パネル会議において HAM に限らず多くの疾患で使用されるステロイド内服治療の副作用はよく知られているため、「分からない」という判断は否定された。その後、パネリストより、ステロイドの副作用は予防する方法は確立できているので望ま

しくない効果は「小さい」のではないか、あるいは投与量や個々の患者により「さまざま」ではないか、という意見がでた。投票の結果、「さまざま」11票、「小さい」3票で、「さまざま」に決定した。効果のバランスについては、以前とは違い、投与量が減り、副作用へ対処しやすくなったため「介入が優位」という意見、「介入が優位」とするならば推奨用量、副作用対策の必要性を示すべきという意見がでた。推奨の付帯事項に記載される点が述べられた後、投票となった。「おそらく介入が優位」12票、「介入が優位」1票、棄権1票となり、「おそらく介入が優位」と決定した。

HAM患者レジストリ「HAMねっと」へ登録したHAM患者を対象に実施した「HAM診療ガイドライン2019策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」によれば、HAM診療において最も重視する点として「症状の改善」(85.1%)、「副作用が少ない」(33.7%)が挙げられ、上記4つのアウトカムを患者が重視していることに確信がもてる。実際、パネル会議においても全会一致で「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断された。

費用の面では、副作用の予防に必要な薬剤費や外来通院費も考慮に入れる必要があるが、プレドニゾロン自体の薬価は月額576-1260円(3-10mg/日を想定)と安価である。本治療の施行に、特別な医療施設・医療資器材を必要とせず、ステロイド内服治療は他疾患でも一般的に行われている。ただし、本薬剤はHAMに対して保険未承認である。パネル会議では、こうした点が考慮され、容認性、実行可能性ともに「おそらく、はい」に決定した。

パネル会議では、上記の点についての話し合いが行われた後、推奨決定に関する投票を実施した。その結果、「行うことを推奨する(強い推奨)」1票、「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」13票となり、「行

うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」と決定した。

CQ2 成人HAM患者において、インターフェロンα治療は推奨されるか

推奨の作成にあたっては、HAM患者における①運動機能予後の改善(長期:年単位)、②運動機能予後の改善(短期:月単位)、③排尿機能障害の改善、④全般的機能障害の改善、⑤重篤な副作用頻度という5つのアウトカムを評価した。この5つのアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性は、対象となった1編のランダム化比較試験において益と害のアウトカムが異なる方向を示している、その中で害に関する重大なアウトカム「重篤な副作用頻度」に関するエビデンスの確実性が非直接性、不精確さの問題により非常に低(D)であったため、全体的なエビデンスの確実性としても非常に低(D)と判断された。

望ましい効果については、文献上、短期的な効果を認めたものの、最も重要視している長期的な運動機能予後に関するエビデンスはなく、パネル会議において真のエンドポイントに対して予想される効果サイズを議論し、投票を行った。その結果、「小さい」8票、「中」6票となり、望ましい効果は「小さい」と判断された。一方、望ましくない効果については、現在あるエビデンスに基づいて、全会一致で「中」と判断された。効果のバランスについては、インターフェロンα治療の長期投与の成績がない現状などを含め議論し、投票を行った。結果は「介入も比較対照もいずれも優位でない」2票、「介入が優位」3票、「さまざま」7票、「分からない」1票であった。退席者1名の計13名による投票で過半数を超えた「さまざま」に決定した。

HAM患者レジストリ「HAMねっと」へ登録したHAM患者を対象に実施した「HAM診療ガイドライン2019策定のための患者の

関心・価値観に関わる質問紙調査」によれば、HAM 診療において最も重視する点として「症状の改善」(85.1%)、「副作用が少ない」(33.7%)が挙げられ、上記5つのアウトカムを患者が重視していることに確信がもてる。実際、パネル会議においても全会一致で「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断された。

インターフェロン α は筋肉内注射を連日あるいは週 2~3 回投与するのが一般的であるが、在宅での自己注射が可能になっている。インターフェロン α の薬価は月額 5-20 万円(週 2 回から連日投与を想定)と費用がかかるが、HAM は指定難病であるため、医療費の補助を受けられる方もいる。そのため、容認性は患者により「さまざま」と考えられた。実行可能性については、本治療が HAM を含めていくつかの疾患に対して保険適用されている点、その施行に特別な医療施設・医療資器材を必要としない点から、実行可能性は「はい」とされた。

パネル会議では、上記の点についての話し合いが行われた後、推奨決定に関する投票を実施した。その結果、「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」11票、「行わないことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」2票となり、「行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨)」に決定した。

CQ3 成人 HAM 患者において、抗レトロウイルス薬(逆転写酵素阻害薬)は推奨されるか

推奨の作成にあたっては、①HAM 患者の運動機能予後の改善(長期:年単位)、②運動機能予後の改善(短期:月単位)、③排尿機能障害の改善、④重篤な副作用頻度という4つのアウトカムを評価した。これら4つのアウトカム全般にわたる全体的なエビデンスの確実性は、分析対象となった1編のランダム化比較試験においてすべてのアウトカムが

害の方向へ向いていて、その中で最も高いエビデンスの確実性が非直接性、不精確さの問題により低(C)であったため、全体的なエビデンスの確実性としても低(C)と判断された。

望ましい効果については、上記ランダム化比較試験1編において、プラセボ対照群と介入群の間で、短期の運動機能障害および排尿機能障害の変化量に全く差が認められなかったが、文献から効果量を推定することができないため、「分からない」という判断で全会一致となった。一方、望ましくない効果については、現在あるエビデンスに基づいて、全会一致で「中」と判断された。その後、効果のバランスについては全会一致で「比較対照がおそらく優位」という判断に決定した。

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」へ登録した HAM 患者を対象に実施した「HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査」によれば、HAM 診療において最も重視する点として「症状の改善」(85.1%)、「副作用が少ない」(33.7%)が挙げられ、上記4つのアウトカムを患者が重視していることに確信がもてる。実際、パネル会議においても全会一致で「重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし」と判断された。

費用の面では、ジドブジン、ラミブジン、テノホビルといった抗レトロウイルス薬(逆転写酵素阻害薬)を HIV 感染症と同じ用量で使用した場合にかかる薬価はいずれも月額 4~6 万円である。HAM 患者に対する抗レトロウイルス薬治療は、症状改善効果が認められないので、副作用やコスト、通院や連日服用の負担に見合うものではないことが想定される。そのため、容認性は全会一致で「おそらく、いいえ」となった。実行可能性についても、抗レトロウイルス薬(逆転写酵素阻害薬)は HTLV-1 感染症に対する保険適応がなく、日常臨床の場において使用することは

困難であることから、全会一致で「おそらく、いいえ」と判断された。

パネル会議では、上記の点についての話し合いが行われた後、推奨決定に関する投票を実施した。その結果、「行わないことを条件付きで推奨する（条件付き推奨）」3票、「行わないことを推奨する（強い推奨）」9票となり、事前に決めていた判断基準に基づいて「行わないことを推奨する（強い推奨）」に決定した。

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

パネル会議においては、文献検索により採用文献が症例集積研究6編のみで定量的な評価が実施できないことを報告し、推奨を決定しないことに対して、全会一致で同意を得た。

パネル会議で決定した推奨を元に、各種資料をまとめて診療ガイドラインを作成した。さらに、日本神経学会のガイドライン統括委員会の評価・調整委員により外部評価を実施した。また関連学会（日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、日本 HTLV-1 学会）および Minds による外部評価も実施した。また日本神経学会のサイトを通じて本ガイドラインに対するパブリックコメントを募集し、これら評価の結果は、討議の上、可能な限りガイドラインに反映させた。反映できなかった部分に関しては、次回の改訂時の検討事項とした。

本ガイドラインでは、HTLV-1 陽性関節リウマチおよび HTLV-1 陽性臓器移植の診療の対応について、重要臨床課題を抽出し、第3章に Q&A 形式で解説した。HTLV-1 陽性関節リウマチの対応に関する内容については、「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成し、日本リウマチ学会、日本 HTLV-1 学会の外部評価を実施して、各学会のウェブサイト公開した。また HTLV-1 陽性臓器移植の診療の対応についても、本ガイドラインの重要臨床課題を抽出し、第3章に Q&A 形式で解説し、その内容について日本移

植学会の外部評価を実施し、また日本移植学会のサイトを通じて本ガイドラインに対するパブリックコメントを募集した。

2. HAM 患者レジストリを用いた HAM の疫学的解析

本研究では、HAM 患者レジストリ（HAM ねっと）の登録患者について5年間の追跡調査を実施した。

HAM 登録患者の全死因の SMR は 2.25 であり男性の SMR は 2.10、女性の SMR は 2.37 と男女とも高く、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明らかとなった。

ATL は、観察期間中に5名の死亡が認められ、死因として一番目に多かった。また、観察期間中の ATL 発症率は1000人年あたり3.81であり、一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率と比較しても高いことが明らかとなった。HAM 患者の生命予後を考える上で ATL の発症は重要な問題の一つであり、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 ATL 発症予防法の開発が求められる。

また、HAM 登録患者の発症年代ごとに診断までにかかる年数について解析を行ったところ、HAM が発見された1980年代に発症した患者は平均12.2年、1990年代では平均7.8年、2000年代では平均3.7年と発症年が進むにつれて診断までの年数が有意に短縮されていることが明らかとなり、患者や医療従事者への HTLV-1 と HAM に関する知識の普及などによる効果であると考えられた。

3. HAM 診療ガイドライン策定のための患者の関心・価値観に関わる質問紙調査

本調査により、HAM 診療ガイドラインで取り上げた内容は、いずれも HAM 患者の関心度の高い内容であることが確認された。これらの結果は、HAM 診療ガイドラインの作成にあたり、設定した CQ に対する推奨を決

定するパネル会議における参考資料とし、患者の価値観や希望として反映させた。

また、その他の調査結果として、HAM の診療において重視する点では、85.1%の者が「症状の改善」を、43.3%の者が「専門性が高い医療」を挙げた。自由記載には専門医を受診するため数時間かけて通院している旨の記載が複数寄せられ、専門性が高く効果のある治療を求めて負担を余儀なくされている現状があることも明らかとなった。そのため、今回作成したガイドラインがHAM診療の均てん化、HAM診療の質の向上に果たす役割は大きいと考えられた。さらに、治療方針の決定や治療目標の設定については、現状と希望が一致していることで、診療満足度が高められることが明らかとなった。今回作成したガイドラインが、患者と医療者とのよりよい意思決定の助けになるよう、HAM診療に携わる医療従事者に広く活用されることが期待される。

D. 考案

本研究により作成したガイドラインでは、HAMの疾患活動性を評価し活動性に応じた層別化治療の実施、HTLV-1陽性患者における免疫抑制療法導入前のHAMやATLのスクリーニング検査の実施、臓器移植前のHTLV-1抗体検査の実施と陽性ドナーから陰性レシピエントへの腎移植の不実施など、エビデンスに基づいた標準的な診療アルゴリズムを、専門家や患者会、関連学会の合意を得て示すことができた。

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。

しかしながら、質の高い医療が現場で実践され、全国の患者のQOL向上へと結びつけるためには、診療ガイドラインを作成し公開するだけでは不十分で、普及活動の実施、さらには診療現場における活用の実態や満足度を定量的に把握し、ガイドラインの有効性を客観的に評価することで、さらなる改善へとつなげていくことが重要である。そのため今後は、全国へ向けたガイドラインの普及啓発活動の実施ならびに、ガイドラインの中から抽出した”診療プロセスにおける重要項目”の実践度を定量的に評価する診療の質評価指標(Quality Indicator: QI)の開発および、その全国調査を行うことが課題となる。

また我々はこれまでの研究で、難病プラットフォームと連携し、HAM患者およびHTLV-1陽性リウマチ性疾患患者、HTLV-1陽性の臓器移植者のレジストリの構築を進めている。本研究では、これらレジストリの参加医療機関に対して、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供環境の整備を目指す。これにより、難病診療連携拠点病院等にもレジストリへの参加を促すことにつながり、結果的にガイドラインの活用促進につながる全国的な診療連携モデルとなることが期待される。さらに、レジストリ登録患者に対して、ガイドラインの満足度やQOL改善効果、ニーズについても調査し、診療ガイドラインを改訂していくことで、HAMならびに類縁疾患の医療水準の均てん化が可能になるものと期待される。

E. 結論

本研究により、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を作成することができた。これにより、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。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。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. **N Engl J Med**, 380(3): 296-298, 2019. DOI:10.1056/NEJMc1809779

Sato T, Yagishita N, Tamaki K, Inoue E, Hasegawa D, Nagasaka M, Suzuki H, Araya N, Coler-Reilly AL, Hasegawa Y, Tsuboi Y, Takata A, Yamano Y. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. **Front Microbiol**, 9:1651, Published online 2018. doi:10.3389/fmicb.2018.01651

Sato T, Yamano Y. Targeting human T - lymphotropic virus type 1 - infected cells with an anti - C - C chemokine receptor 4 antibody in T - lymphotropic virus type

1 - associated myelopathy. **Clin Exp Neuroimmunol**, 9(3): 153-154, 2018. doi: 10.1111/cen3.12467

Furusawa Y, Yamaguchi I, Yagishita N, Tanzawa K, Matsuda F, Yamano Y, RADDAR - J Research and Development Group. National platform for Rare Diseases Data Registry of Japan. **Learning Health Systems**, e10080, 2019. doi: 10.1002/lrh2.10080

Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sasada K, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Tezuka K, Matsuoka S, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Ishitsuka K, Taki M, Nosaka K, Uchimaruk K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Development of reference material with assigned value for human T-cell leukemia virus type 1 quantitative PCR in Japan. **Microbiol Immunol**, 62(10):673-676, 2018. doi: 10.1111/1348-0421.12644.

Hirano M, Jimbo K, Ogawa M, Ochi K, Makiyama J, Kawamata T, Yokoyama K, Tanaka T, Inamoto Y, Yamano Y, Fukuda T, Uchimaruk K, Imai Y, Tojo A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult T-cell leukemia-lymphoma patients following allogeneic stem cell transplantation Bone Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplant**, 53(11), 1470-1473,2018. doi: https://doi.org/10.1038/s41409-018-0202-9.

Kawano N, Yoshida S, Kawano S, Kuriyama T, Tahara Y, Toyofuku A, Manabe T, Doi A, Terasaka S, Yamashita K, Ueda Y, Ochiai H, Marutsuka K, Yamano Y, Shimoda K, Kikuchi I. The clinical impact of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection on the development of adult T-cell leukemia-

lymphoma (ATL) or HTLV-1-associated myelopathy (HAM) / atypical HAM after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and renal transplantation: 11 years of experience. **J Clin Exp Hematop**, 58(3):107-121, 2018. doi: 10.3960/jslrt.18011.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する新規治療法. **Annual Review 神経** 2019, 149-154, 2019.

山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・診断・治療. **神経内科**, 89(3):297-303, 2018.

山野嘉久. 特集 HTLV-1 関連脊髄症—病態解明と治療の最新情報 はじめに. **医学のあゆみ**, 267(10):735, 2018.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. **感染症**, 48(6):25-28, 2018.

八木下尚子, 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. **Jpn Pharmacol Ther** (薬理と治療), 46(7):1113-1116, 2018.

Nakashima A, Yamauchi A, Matsumoto J, Dohgu S, Takata F, Koga M, Fukae J, Tsuboi Y, Kataoka Y. Feeding-produced subchronic high plasma levels of uric acid improve behavioral dysfunction in 6-hydroxydopamine-induced mouse model of Parkinson's disease. **Behav Pharmacol**. 2019;30(1):89-94.

Takeuchi M, Kanda T, Kaburaki T, Tanaka R, Namba K, Kamoi K, Maruyama K, Shibuya E, Mizuki N. Real-world evidence of treatment for relapse of noninfectious uveitis in tertiary centers in Japan: A multicenter study., **Medicine** (Baltimore), 98 (9):e14668, 2019.

Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-Related Ocular Manifestations: Analysis of the First Large-Scale Nationwide Survey, **Front Microbiol**, 9:3240, 2019.

Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, Horwitz S, Fields P, Tanase A, Bumbea H, Cwynarski K, Taylor G, Waldmann TA, Bittencourt A, Marcais A, Suarez F, Sibon D, Phillips A, Lunning M, Farid R, Imaizumi Y, Choi I, Ishida T, Ishitsuka K, Fukushima T, Uchimaru K, Takaori-Kondo A, Tokura Y, Utsunomiya A, Matsuoka M, Tsukasaki K, Watanabe T., Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report., **J Clin Oncol**, Epub ahead of print, 2019.

湯沢賢治. ABO 血液型不適合腎移植. **腎臓内科・泌尿器科**, 9:170-176, 2019.

松浦英治. 痙性対麻痺 (HAM 含む). 福井次矢他., **今日の治療指針 2019**, 医学書院, 東京, 2019, 958-960.

松尾朋博. 性別・年代別に特有な排尿症状. 松尾朋博., **明日から使える排尿障害診療ガイド**, 日本医事新報社, 東京, 2019, 82-129.

鴨居功樹. ぶどう膜炎診療のアップデート. **江東区医師会会報**, 42:43-44, 2019.

中島孝. 難病ケアにおける先端医療ロボットの活用と共生社会～ロボットスーツ HAL とサイバニックインターフェースが開くもの～. **日本難病看護学会誌**, 23(3):215-221, 2019.

Mishima T, Deshimaru M, Watanabe T, Kubota K, Kinoshita-Kawada M, Yuasa-Kawada J, Takasaki K, Uehara Y, Jinno S, Iwasaki K, Tsuboi Y. Behavioral defects in a DCTN1G71A transgenic mouse model

of Perry syndrome. **Neurosci Lett.** 2018;666:98-103

Yabe I, Yaguchi H, Kato Y, Miki Y, Takahashi H, Tanikawa S, Shirai S, Takahashi I, Kimura M, Hama Y, Matsushima M, Fujioka S, Kano T, Watanabe M, Nakagawa S, Kunieda Y, Ikeda Y, Hasegawa M, Nishihara H, Ohtsuka T, Tanaka S, Tsuboi Y, Hatakeyama S, Wakabayashi K, Sasaki H. Mutations in bassoon in individuals with familial and sporadic progressive supranuclear palsy-like syndrome. **Scientific Reports**, 2018;8(1):819.

Ouma S, Suenaga M, Bölükbaşı Hatip FF, Hatip-Al-Khatib I, Tsuboi Y, Matsunaga Y. Serum vitamin D in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Brain Behav.** 2018;8(3):e00936.

Umekita K, Hashiba Y, Kariya Y, Kubo K, Miyauchi S, Aizawa A, Umeki K, Nomura H, Kawaguchi T, Matsuda M, Takajo I, Hidaka T, Okayama A. The time-sequential changes of risk factors for adult T-cell leukemia development in human T-cell leukemia virus-positive patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. **Mod Rheumatol**, [Epub ahead of print], 2018.

Aramaki T, Ueki Y, Kojima K, Kurushima S, Tsuji Y, Kawachi N, Iwamoto N, Ichinose K, Terada K, Eguchi K, Kawakami A. Clinical predictors of inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) including methotrexate (MTX) in untreated rheumatoid arthritis patients – A single-center observational study-. 桑名正隆, 渥美達也, 田中榮, 亀田秀人, 川上純, 川人豊, 熊ノ郷淳, 高木理彰, 田中良哉, 桃原茂樹., **Mod Rheumatol.**, Taylor & Francis, England, 2018, 1-18.

Naito T, Yasunaga J, Mitobe Y, Shirai K, Sejima H, Ushirogawa H, Tanaka Y, Nakamura T, Hanada K, Fujii M, Matsuoka M, Saito M. Distinct gene expression signatures induced by viral transactivators of different HTLV-1 subgroups that confer a different risk of HAM/TSP. **Retrovirology**, 15, 72, 2018.

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**, 34:331-336, 2018.

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**, 112: 51-60, 2018.

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**, 2018. doi: 10.1111/luts.12218.

Goto H, Zako M, Namba K, Hashida N, Kaburaki T, Miyazaki M, Sonoda K, Abe T, Mizuki N, Kamoi K, Brézin AP, Dick AD, Jaffe GJ, Nguyen QD, Inomata N, Kwatra NV, Camez A, Song AP, Kron M, Tari S, Ohno S. Adalimumab in Active and Inactive, Non-Infectious Uveitis: Global Results from the VISUAL I and VISUAL II Trials. **Ocul Immunol Inflamm**, 7: 1-11, 2018.

Nakashima M, Yamochi T, Watanabe M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Higashihara M, Watanabe T, Horie R. CD30 Characterizes Polylobated Lymphocytes and Disease Progression in HTLV-1-Infected Individuals., **Clin Cancer Res**, 24(21): 5445-5457, 2018.

Yamagishi M, Fujikawa D, Watanabe T, Uchimaru K, HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. **Front Microbiol**, 9: 1686, 2018.

Hirano M, Ota Y, Koibuchi T, Takei T, Takeda R, Kawamata T, Yokoyama K, Uchimaru K, Yotsuyanagi H, Imai Y, Tojo A., Nested polymerase chain reaction with specific primers for Mucorales in the serum of patients with hematological malignancies. **Jpn J Infect Dis**, Epub ahead of print, 2018.

梅北邦彦, 岡山昭彦. リウマチ性疾患の免疫学的治療とHTLV-1感染., **九州リウマチ**, 38(2), 75-79,2018.

湯沢賢治. 臓器移植症例の登録事業. **別冊医学のあゆみ**, 1:24-31, 2018.

湯沢賢治. 日本移植学会 2017 年症例登録統計報告. **移植**, 52:79-80, 2018.

八木沢隆、三重野牧子、市丸直嗣、森田研、中村道郎、堀田記世彦、剣持敬、湯沢賢治. 腎臓移植臨床登録集計報告 (2018)2017 年実施症例の集計報告と追跡調査結果. **移植**, 52, 89-108, 2018.

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 (2018). **移植**, 52, 81-87, 2018.

久保田龍二. HTLV-1 関連脊髄症. 永井良三/水澤英洋/他, **今日の疾患辞典～検査処方例つき**, エイド出版, 東京, 2018.

久保田龍二. HAM の臨床像と発症病理。HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) . **医学のあゆみ**, 267(10): 737-40, 2018.

松浦英治, 高嶋 博. HTLV-1 関連脊髄症. 水澤英洋他., **神経疾患最新の治療 2018-2020**, 南江堂, 東京, 2018, 237-239.

松尾朋博. 【HTLV-1 関連脊髄症-病態解明と治療の最新情報】 HAM における排尿障害の診断と治療. **医学のあゆみ**, 267(10):761-765, 2018.

中島孝. ロボットリハビリテーションの成果と展望. **総合リハビリテーション**,46(11): 1033-1037, 2018.

内丸薫. 成人 T 細胞白血病リンパ腫におけるフローサイトメトリー検査と応用. **臨床病理**, 60(8): 867-875, 2018.

2. 学会発表

Yamano Y. Treatment of HAM/TSP. 口頭, IRVA Tokyo Conference 2018 & International Symposium , 2018/7/12.

Yamano Y. Recent progress of therapeutic strategy for HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). 口頭, The 14th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2018), 2018/8/27-31.

Yamano Y. Current situation of patient centered medicines development in Japan. 口頭, The 19th International Conference on Pharmaceutical Medicine (ICPM2018), 2018/9/27.

Yamano Y. Anti-C-C chemokine receptor 4 monoclonal antibody therapy in human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy (HAM/TSP). 口頭, 11th Pan-Asian Committee on Treatment and

Research in Multiple Sclerosis
(PACTRIMS CONGRESS 2018),
2018/11/1-3.

山野嘉久. 患者レジストリが支える HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 研究の最近の進歩
Recent Progress in the research for HTLV-1-associated Myelopathy (HAM) brought by patient registry. 第 59 回日本神経学会
学術大会, 2018/5/23-26.

山野嘉久. 希少難病 HAM に対する新規治療薬の開発. 第 75 回聖マリアンナ医科大学
医学会学術集会, 2018/7/14.

山野嘉久. HAM の病態に基づく治療薬開発.
口頭, 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会,
2018/8/31-9/2.

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、山野嘉久.
HAM 患者に対する抗 CCR4 抗体製剤 (モガムリズマブ) の安全性と有効性. 第 5 回
日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018/8/31-9/2.

八木下尚子、高橋克典、山内淳司、佐藤知雄、山野嘉久. HAM 患者レジストリ
「HAM ねっと」の運営. 第 5 回日本
HTLV-1 学会学術集会, 2018/8/31-9/2.

山内淳司、山野嘉久、佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、松岡雅雄、市丸直嗣、錦戸雅春、柴垣有吾、杉谷 篤、中村信之、三重野牧子、湯沢賢治. 腎移植における
HTLV-1 感染症の危険性. 第 5 回日本
HTLV-1 学会学術集会, 2018/8/31-9/2.

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、山野嘉久.
HTLV-1 関連脊髄症に対する抗 CCR4 抗体製剤 (モガムリズマブ) の医師主導治験.
第 30 回日本神経免疫学会, 2018/9/20-21.

八木下尚子、山内淳司、佐藤知雄、山野嘉久. 希少疾患 HAM に対する患者レジスト

リの活用. 第 30 回日本神経免疫学会,
2018/9/20-21.

山内淳司、山野嘉久、佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、松岡雅雄、市丸直嗣、錦戸雅春、柴垣有吾、杉谷 篤、中村信之、三重野牧子、湯沢賢治. 腎移植後 HTLV-1 関連疾患の発症に関する全国調査. 第 30 回日本神経免疫学会, 2018/9/20-21.

山野嘉久. 医師主導治験の実際～希少難病 HAM を例に～. 日本線維筋痛症学会第 10 回学術集会, 2018/9/29-30.

山内淳司、山野嘉久、佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、松岡雅雄、市丸直嗣、錦戸雅春、柴垣有吾、杉谷篤、中村信之、三重野牧子、湯沢賢治. HTLV-1 陽性臓器移植患者レジストリの構築. 第 54 回日本移植学会, 2018/10/3-5.

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、山野嘉久.
HAM 治療薬としての抗 CCR4 抗体製剤 (モガムリズマブ). 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2018/10/19-20.

山内淳司、山野嘉久、佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、松岡雅雄、市丸直嗣、錦戸雅春、柴垣有吾、杉谷篤、中村信之、三重野牧子、湯沢賢治. 腎移植患者の HTLV-1 関連疾患発症に関する全国調査. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2018/10/19-20.

山野嘉久, 神経難病 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の患者が支える研究と創薬. 第 92 回日本薬理学会年会, 2019/3/16.

Kubota R: HTLV-1-specific inflammation in the spinal cord of HAM. Recent Advances in HTLV-1 Research, Kagoshima, Japan. April 12, 2018.

Matsuura E, Tashiro Y, Tanaka M,

Kubota R, Takashima H. HTLV-1-SPECIFIC CTLs IN THE SPINAL CORDS OF ASYMPTOMATIC HTLV-1 CARRIERS. The 15th international congress on neuromuscular diseases (ICNMD2018), 2018.7. in Vienna, Austria.

Matsuura E, Tashiro Y, Kubota R, Takashima H. Recent asymptomatic HTLV-1 carrier number in Kagoshima, Southern Japan. The 14th. International Congress of Neuroimmunology (14th ISNI) in Brisbane. 2018.8.

Tsuboi Y. Perry Disease: clinical, neuropathological and genetic aspects. HALLYM University, Korea 2018.8.24.

Yuzawa K, Risk Of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney and Liver Transplantation, Transplantation Science Symposium(Asian Regional Meeting2018), Taipei, Taiwan, 2018.11.25.

Kamoi K. HTLV-1 related ocular diseases. Alice Springs Hospital Educational Lecture 2018.11.27 Alice Springs, Australia.

鴨居功樹, Sergio Schwartzman, Irene Van der Horst-Bruinsma, Alfredo Adan, Hiroshi Goto, Martina Kron, Alexandra P. Song, Kevin Douglas, Sophia Pathai, C. Stephen Foster. 中間部、後部または汎ぶどう膜炎に対するアダリムマブと免疫調節剤併用療法の検討. 第 122 回日本眼科学会総会 2018.04.19.

江口勝美, 寺田馨, 荒牧俊幸, 辻良香, 來留島章太, 小島加奈子, 川内奈津美, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 川上純, 植木幸孝. 長崎県北医療圏における関節リウマチ患者の抗 HTLV-1 抗体陽性患者の臨床的特徴, 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会,

2018/4/26-28.(東京).

田中正和、児玉大介、松浦英治、高嶋博、久保田龍二. The effects of neuraminidase inhibitors on HTLV-1 infection and lymphocyte chemotaxis in HAM/TSP. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月, 札幌.

田代雄一、松浦英治、橋口昭大、中村友紀、野妻智嗣、松崎敏男、児玉大介、田中正和、久保田龍二、高嶋 博. HAM 患者に対する L-アルギニン内服治療の試み. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月, 札幌.

児玉大介、松崎敏男、田中正和、松浦英治、高嶋 博、久保田龍二、出雲周二. Inhibition of survival gene ABL1 dramatically decreases HTLV-1 infected CD4+ T cells in HAM/TSP. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月, 札幌.

久保田龍二、児玉大介、田中正和、高嶋博. HTLV-1 reduces the expression of Toll-like receptor genes in HAM/TSP patients. 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月, 札幌.

古園麻衣, 眞弓芳子, 松元陸, 樋口雄二郎, 野妻智嗣, 田代雄一, 中村友紀, 橋口昭大, 松浦英治, 児玉大介, 田中正和, 久保田龍二, 高嶋博. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者の臨床経過における排尿障害の意義について 排尿障害の意義について 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月, 札幌.

崎山佑介, 橋口昭大, 児玉憲人, 岡本裕嗣, 松浦英治, 高嶋博. 封入体筋炎と傍脊柱筋萎縮の関連性についての検討 第 59 回日本神経学会学術大会. 2018 年 5 月, 札幌.

田代雄一, 松浦英治, 橋口昭大, 中村友紀, 野妻智嗣, 松崎敏雄, 児玉大介, 田中正和, 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-HTLV-1 関連脊髄症(HAM/TSP)患者を対象とした L-アルギニンの有効性を検討する投与試験 13 例の報告・

第59回日本神経学会学術大会. 2018年5月, 札幌.

中島孝. HAL 医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療とは何かー現状と今後. 第59回日本神経学会学術大会. 2018年5月, 札幌.

中島孝. 第9回日本ニューロリハビリテーション学会 シンポジウム1「サイバニクス治療-HAL を使用した運動学習について」, 2018年5月12日, いわて県民情報交流センター (アイーナ) .

中島孝. 神経疾患、神経・筋疾患等に対するサイバニクス治療ーCyborg 型ロボット HAL の臨床. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2018年6月29日, 福岡.

中島孝. シンポジウム「HAL 医療用下肢タイプによる機能再生」. 第55回日本リハビリテーション医学会学術集会 (第4回日本リハビリテーション先端機器研究会合同企画), 2018年6月30日, 福岡.

坪井義夫. 実臨床における HAL リハビリテーション: Responder / Non-responder の解析からみた適応と効果について. 日本リハビリテーション学会, 2018.6.29.

梅北邦彦, 橋場弥生, 仮屋裕美, 宮内俊一, 松田基弘, 久保和義, 川口剛, 河野彩子, 高城一郎, 日高利彦, 岡山昭彦. HTLV-1 陽性関節リウマチにおける ATL 発症リスク因子の経時的変化〜宮崎県 HTLV-1 陽性関節リウマチコホート研究〜. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018. (東京).

橋場弥生, 南寛之, 河野敦子, 宮田義史, 日高利彦, 長安英治, 丸山治彦, 梅北邦彦, 岡山昭彦. ゴリムマブ治療中に重症糞線虫感染と診断した HTLV-1 抗体陽性関節リウマチの1例. 第5回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2018. (東京).

野坂生郷, 岩永正子, 岡山昭彦, 今泉芳孝, 渡邊俊樹, 内丸薫, 塚崎邦弘. ATL 発症者の自己免疫疾患合併とその治療薬に関するアンケート調査結果報告. 第5回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2018. (東京).

久保田龍二, 児玉大介, 田中正和, 松浦英治, 高嶋博. HAM患者由来HTLV-1感染細胞のウイルス活性化によるToll様受容体の発現低下. 第5回日本HTLV-1学会学術集会, 2018年8月, 東京.

高宏志, 邢惠琴, 久保田龍二. Clinical experience of human amniotic epithelial cells transplantation in a Chinese HAM/TSP patient. 第5回日本HTLV-1学会学術集会, 2018年8月, 東京.

倉光球, 大隈和, 内丸薫, 山野嘉久, 長谷川寛雄, 野坂生郷, 岡山昭彦, 久保田龍二, 佐竹正博, 金子紀章, 渡邊俊樹, 浜口功: HTLV-1定量PCRの標準化のための参照品の作製. 第5回日本HTLV-1学会学術集会, 2018年8月, 東京.

蓮井和久, 佐藤榮一, 宇都宮與, 木脇祐俊, 満田稔, 斎藤稔, 原博満, 久保田龍二, 出雲周二: HTLV-1関連細胞株と成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) に於けるサバイビンの抗原回復免疫組織化学. 第5回日本 HTLV-1学会学術集会, 2018年8月, 東京.

山岸誠, 新谷奈津美, 石崎伊純, 小林誠一郎, 牧山純也, 佐藤知雄, 八木下尚子, 宇都宮與, 中村龍文, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 山野嘉久, 内丸薫. 「ATL及びHAM発症に至る遺伝子発現異常の推移と運命制御メカニズム」, 第5回日本HTLV-1学会学術集会, 2018年8月, 東京.

石崎伊純, 山岸誠, 志賀遥菜, 新谷奈津美, 宇都宮與, 中村龍文, 田中勇悦, 山野嘉久, 渡邊俊樹, 内丸薫. 「HTLV-1関連疾患の発症メカニズムにおけるJAK-STAT経路の機能的意義の検討」, 第5回日本 HTLV-1学会学術集会, 2018年8月, 東京.

山岸誠、新谷奈津美、石崎伊純、小林誠一郎、牧山純也、佐藤知雄、八木下尚子、宇都宮與、中村龍文、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸薫、「ATL 及び HAM 発症に至る遺伝子発現異常の推移と運命制御メカニズム」、第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2018 年 8 月、東京。

牧山純也、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、水島万智子、中野和民、東條有伸、山野嘉久、渡邊俊樹、内丸薫、「抗リウマチ薬使用後に HTLV-1 感染細胞クローンが消失した関節リウマチ合併 ATL くすぶり型」、第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2018 年 8 月、東京。

勝屋弘雄、イスラム サイフル、宮里パオラ、タン ベンジー、ジェック ヤング、岩瀬早織、松尾美沙希、佐藤知雄、野坂生郷、徳永雅仁、宇都宮與、山岸誠、内丸薫、渡邊俊樹、山野嘉久、佐藤賢文、「The nature of HTLV-1 provirus in infected individuals analyzed by HTLV-1 DNA capture sequencing」、第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2018 年 8 月、東京。

牧山純也、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、川俣豊隆、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、内丸薫、「CD4+CADM1+細胞集団の割合は HTLV-1 キャリアおよび indolent ATL の予後を予測する」、第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2018 年 8 月、東京。

岩永正子、内丸薫、中島誠、堀部恵梨佳、中野和民、山岸誠、高 起良、相良康子、宇都宮與、渡邊俊樹、JSPFAD 研究協力施設、「JSPFAD データベースの現状報告」、第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2018 年 8 月、東京。

成人 T 細胞白血病・リンパ腫診療の現状と今後～HTLV-1 キャリアから ATL 治療まで～、第 5 回日本 HTLV-1 学会ランチョンセミナー、2018.9.2、東京。

久保田龍二：HTLV-1 で起こる神経難病：

HAM. 日本学術会議九州・沖縄地区会議学術講演会、2018 年 9 月 10 日、鹿児島。

鴨居功樹。ぶどう膜炎診療のアップデート。第 5 回江東区医師会眼科医会学術講演会、2018.09.26。

石崎伊純、山岸誠、志賀遥菜、宇都宮與、田中勇悦、渡邊俊樹、内丸薫、「HTLV-1 感染細胞における JAK-STAT 経路の重要性」、第 77 回日本癌学会学術総会、大阪、2018 年 9 月。

ゲノムシーケンス時代における成人 T 細胞白血病・リンパ腫の病態研究、第 77 回日本癌学会ランチョンセミナー、2018.9.28、大阪。

Ishizaki I, Yamagishi M, Shiga H, Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T, Uchimaruk, “Functional importance of JAK-STAT pathways in HTLV-1 infected cells”, 第 77 回日本癌学会学術総会、2018 年 9 月。

大和田洋平、大城幸雄、稲垣勇紀、高橋一広、湯沢賢治、大西浩史、長嶋茂雄、高橋雅春、岡本宏明、大河内信弘。わが国における心・腎移植患者の E 型肝炎ウイルス感染の全国実態調査最終方向、第 54 回日本移植学会総会、東京都港区、2018 年 10 月 4 日。

シンポジウム、湯沢賢治、わが国の臓器移植における組織適合性検査の変遷と問題点、第 54 回日本移植学会総会、東京都港区、2018 年 10 月 5 日

坪井義夫。レビー小体型認知症に対する治療戦略脳神経内科の立場から、日本脳神経外科学会第 77 回学術総会 ～運動症状の診かた～、2018.10.10。

中村龍文。(教育講演)長崎県に多い神経難病 HTLV-1 関連脊髄症について、フォーラム 2018：衛星薬学・環境トキシコロジー、佐世保。

神経疾患患者における排尿障害 OAB Forum , 2018.4. 鹿児島.

HTLV-1関連脊髄症について, 県医師会平成30年度HTLV-1対策講演会, 2018.11,鹿児島.

東京・モスクワ国際医学フォーラム 2018 「Cybernic treatment using the cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb enhanced functional regeneration in patients with rare incurable neuromuscular diseases (nanbyo)」, 2018年11月24日, 政策研究大学院大学.

鴨居功樹. ぶどう膜炎を引き起こす新興・再興感染症. 第5回 TMDU 眼科病診連携の会, 2019.01.31.

高齢者の排尿障害治療について. 鹿児島市内科医会・鹿児島市泌尿器科医会合同学術講演会, 2019.3, 鹿児島.

鴨居功樹. レトロウイルスによるぶどう膜炎: HTLV-1関連眼疾患. 第20回 Tokyo Retina League, Keynote lecture 2019.03.15 東京

【社会活動】

山野嘉久. HTLV-1 関連難病の新たな治療戦略. 「世界 HTLV デー」制定記念講演会, 2018/11/10, 国内.

山野嘉久. 難病 HAM 患者さんの笑顔を目指して. 第43回宮崎大学医学部第二内科開講記念講演会, 2018/11/10, 国内.

山野嘉久. ～治療、そして予防まで～医師主導治験によるマリアンナ発の医療イノベーションへの挑戦. 第9回オールマリアンナ・ナレッジフェア講演会, 2018/11/12, 国内.

山野嘉久. ～治療、そして予防まで～ 医

師主導治験による医療イノベーションへの挑戦. 2018/11/14, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防と対策. 神奈川県母子学術研修会, 2018/11/21, 国内.

山野嘉久. How to develop novel therapy for rare diseases. 京都大学ゲノム医学講座特別講義, 2018/12/13, 国内.

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30年度山梨県母子感染予防対策研修会, 2019/1/22, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 母子感染予防対策について. 平成30年度神奈川県母子保健対策検討委員会, 2019/2/7, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防と対策. 平成30年度不妊・不育・HTLV-1 相談に関する研修, 2019/2/12, 国内.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許

発明の名称: 「HTLV-1関連脊髄症(HAM)治療又は予防剤」

出願番号: 特願2018-135925

出願人: 国立大学法人東京大学、学校法人聖マリアンナ医科大学

発明者: 内丸 薫、山岸 誠、石崎伊純、山野嘉久

出願日: 平成30年7月19日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし