

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
令和元年度総括研究報告書

HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築による
ガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究

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

【目的】

本研究班は、H28-H30 難治性疾患政策研究班（代表：山野嘉久）にて「HAM 診療ガイドライン 2019」を作成しエビデンスに基づいた標準的診療アルゴリズムを示した。しかしながら、患者を取り巻く診療の質を真に向上させるためには、診療ガイドラインを作成し公開するのみでは不十分であり、診療現場における普及活動の実施、さらには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。そこで本研究では、HAM 診療ガイドラインの「普及→導入→評価→改訂」といった PDCA サイクルを実現し、HAM ならびに類縁疾患の医療水準の向上と均てん化を目指す。

【方法】

全国へ向けガイドラインの普及啓発活動を実施する。またガイドラインで推奨した重要な検査について患者レジストリを活用して提供する体制を整備することでガイドラインの導入を促す。さら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」の診療現場における実践度や有効性を定量的に評価する指標（Quality Indicator: QI）を開発し、その全国調査を行う。また患者レジストリの疫学的解析より、診療ガイドラインの改訂に必要な情報を得る。

【結果と考察】

診療ガイドラインの「普及」については、関連学会ならびに Minds のウェブサイトでの公開を実現した。また診療ガイドラインの英語版を世界の HAM 研究者とコンセンサスを得て完成させ、アメリカ神経学会誌（Neurology Clinical Practice, 2020）に掲載した。この成果により、世界中の専門医への波及効果が期待される。また HTLV-1 陽性者の臓器移植に関するエビデンス（New Engl J Med, 2019）がアメリカ移植学会ガイドライン 2019 にも大幅に引用され、世界の医療レベル向上にも貢献できた。

診療ガイドラインの「導入」については、HAM 患者レジストリ「新 HAM ねっと」、HTLV-1 陽性リウマチ患者レジストリ、HTLV-1 陽性臓器移植レジストリについて、倫理委員会の承認を得た。これらのレジストリに全国の医療機関が参加することにより、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供が実現し、レジストリを介した質の高い医療の導入につながると期待される。

診療ガイドラインの「評価」については、ガイドライン掲載内容との「ギャップの定量化」

と、「課題の抽出やニーズの把握」が重要と考え、質問項目を大きくこの二つに分類した。「ギャップの定量化」は、HAM 診療ガイドラインに記載した確定的な内容である、感染や診断のアルゴリズムに関する実施率を測定することとし、これを“QI 類似項目”とした。また「課題の抽出、ニーズの把握」は、診療ガイドラインで示した治療方針に対する同意率を測定し、専門医がこの治療方針を妥当と考えているか、すなわち妥当性について調査することとした。本研究で開発したこの評価方針は、エビデンスが不十分である様々な希少難病において、「ガイドライン・プラクティスギャップ」を評価する際に参考となるであろう。

さらに HAM 患者レジストリを活用した疫学解析では、HAM 患者の生命予後が悪いこと、死因として ATL が多いことを証明し、ATL ハイリスク集団の同定方法を示した。今後、HAM 患者や HTLV-1 陽性患者における「ATL ハイリスクの同定方法」ならびに「ATL ハイリスク患者への治療方針」に関するエビデンスの集積は急務と考えられる。また HAM 患者の排尿障害評価指標を国際的なコンセンサスの元に確立し、さらに HAM 患者における QOL の解析から、HAM 患者では、運動障害や排尿障害のみならず、痛み・しびれも QOL に大きく影響していることが示された。この結果は、HAM 患者において痛み・しびれに関する調査研究や評価指標の確立の必要性を示唆する。

【結論】

本研究で開発した「診療の質評価指標」は、ガイドラインから“診療プロセスにおける重要項目”を抽出して作成し調査を行うため、「調査項目 = 診療上の重要性が高い」ことを調査対象者（医療者）に意識付けでき、さらに調査結果の公開により、医療者自身の診療プロセス改善や、実情を踏まえたガイドラインへの継続的な改訂へと繋がり、豊富なエビデンスを得にくい希少難病の診療環境を改善させるユニークな手法となる可能性がある。さらに、HAM 患者レジストリの解析から得られた結果は、診療ガイドラインの改訂に資する情報を提供するだけでなく、2020 年度以降の重要な検討課題も示した。このように本研究の遂行は、診療ガイドラインの普及や改善を促進し、患者の QOL を大きく向上させることが期待される。

京都大学・大学院医学研究科・教授 中山 健夫

日本大学・医学部内科学系神経内科学分野・教授 亀井 聡

九州大学・大学院医学研究院・教授 吉良 潤一

脳神経センター大田記念病院・脳神経内科・院長 郡山 達男

宮崎大学・医学部・教授 岡山 昭彦

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科先進予防・教授 川上 純

国立病院機構水戸医療センター・臨床研究部・部長 湯沢 賢治

京都府立医科大学・医学研究科医療フロンティア・教授 中川 正法

長崎国際大学・人間社会学部社会福祉学科・教授 中村 龍文

鹿児島大学・学術研究院総合科学域総合研究系・教授 久保田 龍二

鹿児島大学・学術研究院医歯学域医学系・准教授 松浦 英治

長崎大学・病院・助教 松尾 朋博

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授 高田 礼子

聖マリアンナ医科大学・医学情報学・教授 井上 永介

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科眼科学・講師 鴨居 功樹

国立病院機構新潟病院・神経内科・院長 中島 孝

国際医療福祉大学・医学部・主任教授 村井 弘之

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授 内丸 薫

福岡大学・医学部医学科脳神経内科学教室・教授 坪井 義夫
琉球大学医学部附属病院・第三内科・助教 石原 聡
北海道医療センター・臨床研究部・部長 新野 正明
愛媛大学・医学部附属病院臨床研究支援センター・准教授 永井 将弘
宮崎大学・医学部・准教授 梅北 邦彦
関西医科大学・医学部・准教授 竹之内 徳博

A. 研究目的

我々は、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) ならびに類縁疾患において臨床的重要性の高い課題である、HAM 患者および HTLV-1 陽性難治性疾患患者の診療指針の確立、臓器移植における HTLV-1 感染への対応法の確立を目指し、H28-H30 難治性疾患政策研究班 (研究代表: 山野嘉久) にて「HAM 診療ガイドライン 2019」を作成した。このガイドラインでは、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実施不可など、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出来た。

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。

そこで本研究では、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。

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する。最終年度には、これら調査結果や診療環境の変化を踏まえて診療ガイドラインの改訂を検討し、ガイドラインの「普及→導入→評価→改訂」といった PDCA サイクルを実現することで、HAM ならびに類縁疾患の医療水準の均てん化を目指す。

B. 研究方法

本研究では、我々が作成した「HAM 診療ガイドライン 2019」の、普及、導入 (患者レジストリを活用した診療連携ネットワークの構築など)、評価 (QI の開発による、診療現場や患者の活用度や有用性の評価)、改訂 (評価結果や新たなエビデンスに基づいた改訂) を実施し、上記目的を達成する。

【役割分担】

テーマ 1: HAM の診療指針

新野、亀井、村井、中川、中島、郡山、永井、吉良、坪井、中村、松尾、久保田、松浦、石原、佐藤、八木下

テーマ 2: HTLV-1 陽性難治性疾患の診療指針

岡山、川上、梅北、鴨居

テーマ 3: 臓器移植における HAM 発症リスク予防の診療指針

湯沢、山内

また研究代表者 (山野)、疫学専門家 (高田)

生物統計家(井上)、ガイドライン専門家(中山)、患者会代表(菅付、石母田)は、テーマ1~3の全てを担当する。なお研究協力者は、多角的な検討を実現するために専門領域や地域性などの多様性に配慮して選出する。

【具体的方法】

普及

ガイドラインを出版し、日本神経学会等の関連学会やMindsのホームページに掲示する。また関連学会の学術大会や分担者の地域などでシンポジウムや講演を開催する。

導入

a) 患者レジストリを活用した診療連携ネットワークの構築

HAM診療ガイドラインでは、疾患活動性の評価に応じた層別化治療やATLのリスク評価等の実施を推奨しているが、本領域は希少疾患であることも影響し、これらの評価に重要な検査項目は未だ保険未承認で、患者に質の高い医療を実現するうえで大きな障壁となっている。

そこで本研究では、患者レジストリの協力医療機関においてガイドラインで推奨する重要な検査を提供できる環境を整備することで、難病診療連携拠点病院等の参加促進、さらにはガイドラインの活用促進につながる全国的な体制を構築する。

b) 簡易版ガイドラインの作成

日常診療の現場で迅速に活用できるクイックリファレンスとしての簡易版ガイドラインを作成し公開する。

a) 英語版ガイドラインの作成

簡易版ガイドラインを英訳し、論文公開する。

評価

a) QIの開発

国際標準的なQI作成手法であるRAND/UCLA適切性評価法を用いて、HAMならびに類縁疾患の診療の質の評価に適した指標を開発する。まず診療ガイドラインからQI候補を抽出し、その根拠についてエビデンスに基づいたレポートを作成する。次に各委員に送

付して適切性を評価し、検討会議を開催して評価結果の集計を参照しながらQI候補を検討し、QIとして合意が得られたものを決定し評価指標を完成させる。

b) 患者への調査

ガイドラインの満足度やQOL改善効果、また難病患者を取り巻く診療環境として注目されるオンライン診療やリハビリ等のニーズに関する調査を実施する。

c) ガイドラインの活用度評価(2020年度)

ガイドラインによる診療内容の変化を明らかにするために、各分野の専門医を対象にQI項目や満足度に関する調査票を送付し、分母を専門医数、分子をQIの実施数とし、各QIについてガイドライン作成前後の実施率を算出し、その効果を評価する。

b) ガイドラインの有用性の評価(2020年度)

患者レジストリを活用して、症例登録時にQI項目の実施の有無を入力することで臨床指標の実施を促し、また最終目標である患者のQOLや予後の変化を評価する。

改訂

新たなエビデンスの評価やレビューのみならず、臨床現場や患者からのフィードバックを反映した改訂版を作成する(2021年度)。

HAM患者レジストリを用いた疫学的解析

HAMの診療ガイドライン改訂に必要な情報を得るために、HAM患者レジストリ「HAMねっと」における疫学情報を整理する。

HAM患者レジストリ「HAMねっと」に登録された患者について、6年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施する。「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555名、2年目調査では515名、3年目調査では464名、4年目調査では419名、5年目調査では357名、6年目調査では288名、7年目調査では249名のデータについて疫学的解析を行った。

(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 の診療指針について

普及

本研究班が作成した世界初の「HAM 診療ガイドライン 2019」の普及を促進するため、2019年5月末に南江堂から出版、同年12月に日本神経学会のウェブサイトで公開した (<https://neurology-jp.org/guidelinem/index.html>)。Minds においては診療ガイドライン評価専門部会での評価が同年12月に実施され、今年度の評価対象ガイドラインのうちトップの評価を得て、Minds サイトで公開した (<https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0390/G0001128>)。その他の普及活動として、様々な学会等の講演で本ガイドラインの内容を紹介し、またガイドライン簡易版の作成を進め、英語版については世界のHAM研究者とコンセンサスを得た内容を論文化し、アメリカ神経学会誌にアクセプトされた (Neurology Clinical Practice, 2020: 資料1)。

導入

ガイドラインの診療現場への導入を促進するために、HAM 診療ガイドラインで推奨した重要な検査を HAM 患者レジストリ (HAM ねっと) に参加することで可能となるよう新規にプロトコール・同意説明文書を作成した。これは中央倫理委員会 (京都大学) の承認を得ており、2020 年度から本格的に全国の医療機関の

参加体制を整備していく。

評価

本ガイドラインの普及度や妥当性を評価するために、診療の質評価指標 (QI) の開発方針を策定し (資料2)、班員のコンセンサスを得て QI を完成させた (資料3)。具体的には、a) エビデンス・プラクティスギャップの定量化、b) HAM 診療ガイドラインの実践にあたっての課題の抽出・ニーズの把握、c) 普及活動によるギャップの解消、から構成することとした。2020 年度は QI を用いた調査を実施してその結果をまとめ、ガイドラインの改訂に向けた提案を作成する見込みである。

また、HAM 患者を対象としたオンライン診療のニーズに関する調査を実施し、オンライン診療活用のニーズが高いことを明らかとし、第431回中央社会保険医療協議会 (中医協) 総会 (2019年11月8日) の資料として活用された。

2. HTLV-1 陽性患者の免疫抑制療法について

普及

HTLV-1 陽性の関節リウマチ患者に免疫抑制療法を行う際に必要な情報やリスク評価方法についてまとめた「HAM 診療ガイドライン 2019 ~HTLV-1 陽性関節リウマチ 診療の対応を含めて~」(2019年5月末に出版) を普及促進するため、これら情報を「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 (Q&A) 第2版」として、日本リウマチ学会のウェブサイトに公開した (<https://www.ryumachi-jp.com/information/2019/page/2/>)。その他、様々な学会等の講演で本ガイドラインの内容を紹介し普及活動を推進した。

導入

ガイドラインの診療現場への導入を促進するために、「HTLV-1 陽性リウマチ患者レジストリ」を構築してプロトコール・同意説明文書を新規に作成し、中央倫理委員会 (京都大学) への申請を進めており、2020 年度から多施設の医療機関での実施体制を整備していく。

評価

本ガイドラインの普及と評価を実施するために評価指標(QI)を作成し、班員のコンセンサスを得て完成させた(資料4)。2020年度はQIを用いた調査を実施してその結果をまとめ、ガイドラインの改訂に向けた提案をする見込みである。

3. HTLV-1 陽性臓器移植について

普及

本研究班が世界に先駆けて証明した腎移植におけるHTLV-1感染・HAM/ATL発症のリスクに関するエビデンス(New Engl J Med 2019:資料5)等に基づいて作成した「HAM診療ガイドライン2019～HTLV-1陽性臓器移植診療の対応を含めて～」(2019年5月末出版)では、臓器移植の診療現場におけるHTLV-1の正しい検査方法を徹底し、HTLV-1陽性の臓器移植患者を適切に対応するために必要な情報についてまとめている。本ガイドラインの内容の普及促進を図るため、関連学会で発表し(国際HTLV学会、日本透析医学会、臨床腎移植学会)、また日本語で日本移植学会の学術誌に論文を記載した(移植,2020)。このエビデンスはアメリカ移植学会ガイドライン2019にも大きく引用され、世界の医療レベル向上に貢献した。

導入

本ガイドラインの診療現場への導入を促進するために、「HTLV-1陽性臓器移植患者レジストリ」を構築してプロトコール・同意説明文書を新規に作成し、中央倫理委員会(京都大学)に申請し承認を得ており、2020年度から全国の臓器移植実施施設での体制を整備していく。

評価

本診療ガイドラインの普及と評価を実施するために評価指標(QI)を作成し、班員のコンセンサスを得て完成させた(資料6)。2020年度はQIを用いた調査を実施してその結果をまとめ、ガイドラインの改訂に向けた提案をする見込みである。

4. HAM患者レジストリを用いた疫学的解析

HAM患者の生命予後(標準化死亡比)、死因に関するエビデンスを世界で初めて示した。注目すべきことに、HAM患者の死因として成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)が最も多いことが判明し、さらに、ATL関連遺伝子変異を伴うHTLV-1感染細胞のクローナルな増殖を来しているHAM患者がATL発症ハイリスク群であることを証明した。これらの結果を論文化し、国際一流雑誌にアクセプトされた(Proc Natl Acad Sci USA, 2020)。

またHAM患者の排尿障害評価指標について、HAMねっとデータの解析に基づき、世界のHAM研究者のコンセンサスを得て作成し、国際一流雑誌にアクセプトされた(Orphanet J Rare Dis. 2020)。

この排尿障害評価指標は、HAM排尿障害の重症度Grade分類(HAM-BDSG)と、症状スコア(HAM-BDSS)から構成されており、本研究ではさらに、この新指標を用いた解析により、HAMの排尿障害に対して有効な薬剤がリアルワールドデータから示唆された。

また本研究ではHAM患者の健康関連QOLについて、SF-36の下位尺度スコアおよびSF-36より算出した効用値SF-6Dを測定し、HAMの主症状がQOLに及ぼす影響を検討し、世界で初めてHAM患者におけるSF-36スコアの経年的変化、ならびに効用値SF-6Dスコアを明らかにした。本解析により、HAMの主症状のうち、運動障害、排尿障害のみならず「痛み・しびれ」がQOLに大きく影響していることが示され、さらに「痛み・しびれ」は、身体機能だけでなく、精神的健康度にも影響を及ぼしていることが示された。

詳細は研究分担報告書(高田礼子)を参照。

D. 考案

近年、最新の臨床知識であるガイドラインが現場で十分に活用されていない”Evidence-

practice gap”が世界的に問題となっている。HAM ならびに類縁疾患においても、全国の患者を取り巻く診療の質を真に向上させるためには、診療ガイドラインを作成し公開するのみでは不十分であり、現場での普及を実現する必要がある。そのため本研究は、HAM 診療ガイドラインの「普及→導入→評価→改訂」といった PDCA サイクルを実現することで、HAM ならびに類縁疾患の医療水準の向上を目指す。希少難病ではガイドラインの普及や活用促進が特に難しいが、本研究はその困難を打破するモデルになり得ると期待される。

普及について

HAM 診療ガイドラインの普及については、日本神経学会ならびに Minds のウェブサイトでの公開を実現し、多くの脳神経内科専門医や医療スタッフ、患者やその家族が閲覧可能な状況を達成することが出来た。また学会と連携した診療ガイドラインの啓発活動も、関連学会の多大なる支援のお陰で順調に進めることが出来た。また、診療ガイドラインの英語版を世界の HAM 研究者とコンセンサスを得て完成させ、その内容がアメリカ神経学会誌 (Neurology Clinical Practice, 2020 : 資料 1) に掲載されたのは、特筆すべき成果である。当初、本活動は 2020 年度 (2 年目) に達成の見込みであったが、予定よりも早く達成することが出来た。この成果により、世界中の脳神経内科専門医への大きな波及効果が期待される。

HTLV-1 陽性リウマチ患者の診療に関する普及活動についても、情報を「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 (Q&A) 第 2 版」として、日本リウマチ学会のウェブサイトに公開することが出来た。HTLV-1 陽性患者において「免疫抑制療法の是非」は、重要な臨床課題であるが、本公開情報は、HTLV-1 陽性患者に免疫抑制療法を実施する全国の医師に対して、有益な情報になると思われる。

HTLV-1 陽性者の臓器移植に関する普及についても、複数の関連学会において発表し、普及

活動に努めた。特に、我々が創出したエビデンス (New Engl J Med 2019 : 資料 5) がアメリカ移植学会ガイドライン 2019 の改訂の際に大きく引用され、世界の医療レベル向上に貢献したのは特筆すべき成果である。

導入について

診療ガイドラインの導入に関する活動についても、ガイドラインで推奨した重要な検査を患者レジストリに参加することで可能となるよう新規にプロトコール・同意説明文書を作成し、倫理委員会の承認を得ることが出来た。2020 年度から本格的に稼働する予定であり、全国の医療機関の参加により、ガイドラインで記載した内容の活用促進につながることを期待される。

評価について

HAM 診療ガイドラインの評価に関しては、QI を設定することは決して容易ではなかった。通常、QI とは、病院単位で当然実施されるべきイベント・疾患に関する診療内容について、レセプトなどを用いて、どこの病院でも同じ方法で毎年測定して病院の診療レベルを評価し、向上を目指すための指標として用いられることが多い。しかしながら希少疾患である HAM においては、ガイドラインで推奨する診療行為はエビデンスレベルが低い場合が多いため、QI の項目として適切であるか、かなりの議論が必要であった。

そこで本研究班では、全国の HAM 患者の QOL 向上を図るためには、診療ガイドラインの掲載内容との「ギャップの定量化」と、「課題の抽出やニーズの把握」が重要と考え、質問項目を大きくこの二つに分類することで質問内容を吟味した。「ギャップの定量化」は、HAM 診療ガイドラインに記載した確定的な内容である、感染や診断のアルゴリズムに関する実施率を測定することとし、これを“QI 類似項目”とした。また「課題の抽出、ニーズの把握」は、HAM 診療ガイドラインで示した治療方針に対する同意率を測定し、専門医がこの治療方針を

妥当と考えているか、すなわち妥当性について調査することとした。また、QI 類似項目の不実施や妥当性調査の不同意についてはその理由を調査することとし、診断・治療のアルゴリズムの問題点については自由記載欄を設けた。さらに、保険未承認の検査や治療に対する保険承認の希望の有無を調査することとした。これらの調査方針は、様々な希少難病において、「ガイドライン・プラクティスギャップ」を把握する手法のモデルの一つになると思われる。

HAM 患者レジストリを用いた疫学的解析

疾患の生命予後について、一般集団と年齢をマッチさせた「標準化死亡比」を算出するためには、ある一定規模の患者コホートの経年的な前向きデータが必須である。HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」は、世界で唯一の大規模な HAM 患者の前向きコホート研究であり、その利点を活かし、HAM 患者の生命予後（標準化死亡比）が悪いことを世界で初めて明らかにした。さらに、死因として ATL が多いことを証明し、ATL 発症ハイリスク集団の同定方法を確立したことは特筆すべき成果である。今後、HAM 患者や HTLV-1 陽性患者における「ATL ハイリスクの同定方法」、ならびに「ATL ハイリスク患者に対する治療方針」に関するエビデンスの集積は急務と考えられる。

HAM 患者の排尿障害評価指標について、国際的なコンセンサスの元に確立したのは意義深い。本研究ではさらに、この新しい指標が HAM の治療効果判定に有用であることや QOL 値との関連性が高いことを示唆する結果が得られたことから、この新指標を次の HAM 診療ガイドラインの改訂に追記可能となることが期待される。

また HAM 患者における SF-36 とその効用値 SF-6D スコアを用いた QOL の解析から、HAM 患者では、運動障害や排尿障害のみならず、痛み・しびれも QOL に大きく影響していることが示された。この結果は、HAM 患者において痛み・しびれに関する詳細な調査研究や

評価指標の確立の必要性を示唆すると考えられる。

E. 結論

エビデンスに基づく医療においてガイドラインは重要な位置を占めるが、希少難病ではその普及や活用促進が特に難しい。本研究では、HAM 診療ガイドラインの「普及→導入→評価→改訂」といった PDCA サイクルを実現することが、その解決に繋がると考えた。

しかしながら、ガイドラインの「普及」については、希少難病も最近では活発に実施されるようになってきたものの、その「導入」については決して容易ではない。そこで本研究では、患者レジストリを「導入」に活用することを提案した。すなわち、レジストリに参加する医療機関に対して、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供を実現させることで、レジストリを介した質の高い医療の普及につながるという手法である。本研究ではこの手法の有用性について評価する。

またガイドラインで示した内容の診療現場における実践度や有効性を定量的に「評価」する指標の開発も、希少難病では前例がなく挑戦的である。本研究の初年度の研究によって、希少難病で QI の項目を決定することの困難さがあらためて浮き彫りとなったが、様々な工夫を施すことで調査指標の作成に成功した。本研究で開発した「診療の質評価指標」は、ガイドラインから「診療プロセスにおける重要項目」を抽出して作成し調査を行うため、「調査項目＝診療上の重要性が高い」ことを調査対象者（医療者）に意識付けでき、さらに調査結果の公開により、医療者自身の診療プロセス改善や、実情を踏まえたガイドラインへの継続的な改訂へと繋がり、豊富なエビデンスを得にくい希少難病の診療環境を改善させるユニークな手法となる可能性がある。

さらに、HAM 患者レジストリの疫学的解析から得られた研究成果は、診療ガイドラインの

改訂に資する情報を提供するだけでなく、2020年度以降の重要な検討課題も得られた。

このように本研究の遂行は、診療ガイドラインの普及や改善を促進し、患者の QOL を大きく向上させることが期待される。HTLV-1 及び関連疾患の問題は HTLV-1 感染者が多い唯一の先進国である日本が主導して解決すべきであり、この成果は日本のみならず世界の患者にも恩恵をもたらす国際貢献となるであろう。

F. 健康危機情報

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)

Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Proc Natl Acad Sci U S A**. in press 2020.

Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Penalva A, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y. Management of HAM/TSP. systematic review and consensus-based recommendations 2019. **Neurology Clinical Practice**, in press 2020.

Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, Araya N, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A. Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient. **Int J Hematol (International Journal of Hematology)**, in press 2020.

Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Hasegawa D, Tsutsumi S, Nagasaka

M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Hasegawa Y, Yamano Y. Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 91(3):321-323, 2020.

Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaru K, Fujisawa JI, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y. The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA-Capture-Seq Approach. **Cell Rep**, 29(3):724-735.e4, 2019.

Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Hasegawa D, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Yamano Y. Real-World Clinical Course of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Japan. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 14(1):227, 2019.

Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, Fujioka S, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Nagasaka M, Hasegawa Y, Yamano Y, Tsuboi Y. Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Front Microbiol**, 10:2110, 2019.

Yamaguchi I, Furusawa Y, Kawaguchi T, Yagishita N, Tanzawa K, Yamano Y, Matsuda F. Establishment of a Comprehensive Information Infrastructure and a Support Organization for Rare Disease Research in Japan (RADDAR-J). **Stud Health Technol Inform**, 264:1080-1083, 2019.

Umekita K, Okayama A. HTLV-1 Infection and Rheumatic Diseases. **Frontiers in Microbiology**, 11:152, 2020.

Shimizu Y, Yamanashi H, Kitamura M, Furugen R, Iwasaki T, Fukuda H,

Hayashida H, Kawasaki K, Kiyoura K, Kawashiri SY, Saito T, Kawakami A, Maeda T. Association between human T cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) infection and advanced periodontitis in relation to atherosclerosis among elderly Japanese: a cross-sectional study. **Environ Health Prev Med**, 24(1):81, 2019.

Shimizu Y, Yamanashi H, Kitamura M, Furugen R, Iwasaki T, Fukuda H, Hayashida H, Kawasaki K, Kiyoura K, Kawashiri SY, Saito T, Kawakami A, Maeda T. Association between human T-cell leukemia virus 1 (HTLV-1) infection and advanced periodontitis in relation to hematopoietic activity among elderly participants: a cross-sectional study. **Environ Health Prev Med**, 24(1): 42, 2019.

Nakamura H, Shimizu T, Takatani A, Suematsu T, Nakamura T, Kawakami A. Initial human T-cell leukemia virus type 1 infection of the salivary gland epithelial cells requires a biofilm-like structure. **Virus Res**, 269:197643, 2019.

Takenouchi N, Tanaka M, Sato T, Yao J, Fujisawa JI, Izumo S, Kubota R, Matsuura E. Expression of TSLC1 in patients with HAM/TSP. **J Neurovirology**, in press 2020.

Matsuo T, Miyata Y, Sakai H. Effect of salt intake reduction on nocturia in patients with excessive salt intake. **Neurourol Urodyn**, 38(3):927-933, 2019.

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. **Lower Urinary Tract Symptoms**. 11(2):065-070, 2019.

Kamoi K. HTLV-1 in Ophthalmology. **Front Microbiol**, 11:388, 2020.

Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in

an endemic country, Japan. **Br J Ophthalmol**, Epub ahead of print 2020.

Kamoi K, Ohno-Matsui K. Intraocular Infiltration. **Am J Trop Med Hyg**, 102: 7~8, 2020.

Uchida M, Kamoi K, Ando N, Wei C, Karube H, Ohno-Matsui K. Safety of Infliximab for the Eye Under Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infectious Conditions in vitro. **Front Microbiol**, 10:2148, 2020.

Ikeda T, Fujinaka H, Goto K, Nakajima T and Ozaw T. Becker muscular dystrophy caused by exon 2-truncating mutation of DMD. **Human Genome Variation**, 6:52, 2019.

Ito J, Shimizu H, Ohta K, Idezuka J, Tanaka H, Kondo H, Nakajima T, Takahashi H, Akazawa K, Onodera O and Kakita A. Amyotrophic Lateral Sclerosis with Pallidonigroluysian Degeneration: A Clinicopathological Study. **Annals of NEUROLOGY**, 87(2):302 - 312, 2019.

Murai H, Hasebe M, Murata A, Utsugisawa K. Clinical burden and healthcare resource utilization associated with myasthenia gravis: assessments from a Japanese claims database. **Clin Exp Neuroimmunol**, 10(1): 61-68, 2019.

Murai H, Uzawa A, Suzuki Y, Imai T, Shiraishi H, Suzuki H, Okumura M, O'Brien F, Wang JJ, Fujita KP, Utsugisawa K. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: A subgroup analysis of the REGAIN open-label extension study. **J Neurol Sci**, 407:116419, 2019.

Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, Nerome Y, Uchimaru K, Watanabe T. A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. **Front. Microbiol**, 11:595, 2020.

Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano

H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. **Cell Rep**, 29:2321-2337, 2019.

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. A decision analysis comparing unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation in patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. **Int J Hematol**, 111(3):427-433, 2020.

Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Kawamata T, Nakashima M, Yamagishi M, Nakano K, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CD4+ CADM1+ cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Sci**, 110:3746-3753, 2019.

Yao J, Tanaka M, Takenouchi N, Ren Y, Lee SI, Fujisawa JI. Induction of APOBEC3B cytidine deaminase in HTLV-1-infected humanized mice. **Exp Ther Med**, 17(5):3701-3708, 2019.

Tanaka M, Tanaka K, Ida C, Oue A, Yamashita S, Yao J, Takenouchi N, Miwa M. Conflicting effects of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor on cell-mediated and virion-mediated HTLV-1 infection. **Virus Res**, 270:197653, 2019.

Tanaka M, Kawazu Y, Yoshida T, Konishi T, Takenouchi N, Miwa M. Effects of radiation based on whole-body irradiation in HTLV-1-infected mice. **J Radiat Res**, 60(5):705-708, 2019.

「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」作成委員会. **HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019**. 編集: 「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイド

ライン 2019」作成委員会, 監修: 日本神経学会, 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, 日本移植学会. 1-181, 2019/6.

山野嘉久. HTLV-1. **産科と婦人科 増刊号**, 87:25-28, 診断と治療社, 2020.

八木下尚子, 山野嘉久. 患者レジストリの分類. **脳神経内科**, 92(3):271-275, 2020.

山内淳司, 山野嘉久. HAM の病態と HTLV-1 感染細胞の異常. **細胞**, 51(10):20-23, 2019 年 9 月.

山内淳司, 山野嘉久, 湯沢賢治. 腎移植における HTLV-1 感染のリスク. **移植**. 54(6):305-307, 2019. doi: https://doi.org/10.11386/jst.54.6_305.

山野嘉久. 痙性対麻痺 (HAM を含む). 今日の治療方針 2020 年度版, 62:980-981, 2020/1.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. 内科学書改訂第 9 版, 総編集: 南学 正臣, 386-387, 2019/8.

山野嘉久. 15 HTLV-1 関連脊髄症 [指定難病 26]. 指定難病ペディア 2019, 水澤英洋, 五十嵐 隆, 北川泰久, 高橋和久, 弓倉 整 監修・編集 .95-97, 日本医師会、東京、2019/7.

木村賢俊, 梅北邦彦, 他. TNF 阻害療法経過中に肺 Mycobacterium avium complex 感染症を発生した HTLV-1 陽性関節リウマチ患者への生物学的製剤治療経験. **九州リウマチ**, 40 (1) :34-40, 2020.

梅北邦彦. HTLV-1 感染とリウマチ性疾患. **臨床病理**, 67 (8) :860-866, 2019.

清水俊匡, 中村英樹, 川上 純. 特集 1/ リウマチ性疾患におけるゲノム関連発症メカニズム 1. シェーグレン症候群. **臨床免疫・アレルギー科**, 72(4):351-356, 2019.

湯沢賢治. 臓器移植における組織適合性検査の意義. **BIO Clinica**, 35:13-17, 2020.

湯沢賢治. 腎移植の動向. **腎疾患・透析最新の治療**, 323-327, 2020.

湯沢賢治. 日本移植学会 2018 年症例登録

統計報告. **移植**, 54:51-52, 2019.

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 (2019). **移植**, 54:53-59, 2019.

松浦英治、高嶋博. HIV 感染症/AIDS HTLV-1 感染症. **新臨床内科学**, 医学書院, 東京, 1646-1649, 2020.

2. 学会発表

〔国際学会〕

Yamano Y. Treatment of HAM/TSP. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, 国外, 口頭.

Sato T, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Inoue E, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y. Progress report on a long-term study of anti-CCR4 antibody (mogamulizumab) in patients with HAM/TSP. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, 国外, 口頭.

Yamauchi J, Yamano Y., Matsuoka M, Ichimaru N, Nishikido M, Shibagaki Y, Sugitani A, Nakamura N, Mieno M, Yuzawa K. High risk of HAM/TSP after HTLV-1 infection via kidney transplantation: A nationwide survey in Japan. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, 国外, 口頭.

Yamagishi M, Kobayashi S, Makiyama J, Araya N, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T, Yamano Y., Uchimaru K. Transcriptomic and epigenomic characteristics of HTLV-1-infected cells in asymptomatic carriers, HAM/TSP, and ATL. The 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 24-26 April 2019, 国外, 口頭.

Yamauchi J, Yamano Y., Matsuoka M, Ichimaru N, Nishikido M, Shibagaki A, Nakamura N, Mieno M, Yuzawa K. Nationwide survey of HTLV-1-infected

kidney transplant recipients in Japan. The 2019 American Transplant Congress (ATC), 1-5 June 2019, 国外, 口頭.

Yamano Y. Anti-CCR4 monoclonal antibody therapy in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. 2019 NIH-Japan-JSPS Symposium, 28-29 October 2019, 国外, 口頭.

Yamano Y. Recent Progress of therapeutic strategy for a rare disease HTLV-1-associated myelopathy. The 7th McGill-Kyoto Training Course & Symposium Genomics and Data: The Future for Health Care Health Innovation through genomics, 31 October 2019, 国外, 口頭.

Umekita K. HTLV-1 infection and rheumatic diseases. HTLV PERU 2019. 2019/4/25, 国外, 口頭.

Yuzawa K. Making registry for harmonization in Asia transplant society: Current progress in ASTREG. Asian Transplantation Week 2019, 10/19/2019, 国外, 口頭.

Yuzawa K. Developing Harmony among Asian Transplantation Registres. 16th Congress of The Asian Society of Transplantation, 10/2/2019, 国外, 口頭.

Yuzawa K. Why are Japan's long-term kidney transplantation results good? 16th Congress of The Asian Society of Transplantation, 10/1/2019, 国外, 口頭.

Yuzawa K. Present status of deceased donor transplantation in Japan, 16th Congress of The Asian Society of Transplantation, 9/30/2019, 国外, 口頭.

Kubota R., Tanaka M, Kodama D, Matsuura E., Takashima H. Microarray analysis reveals down-regulation of Toll-like receptor genes in activated HTLV-1-infected cells from patients with HTLV-1-associated neurological disease. 52th Annual Meeting of the Society for Leukocyte Biology, 2019/11/18, 国外, ポスター.

Kubota R. HAM: the inflammatory neurological disease caused by HTLV-1.

4th Precision Medicine Conference in Fujian, 2019/9/28, 国外, 口頭.

Kubota R, Tanaka M, Kodama D, Matsuura E, Takashima H. Microarray analysis reveals down-regulation of Toll-like receptor genes in activated HTLV-1-infected cells from HAM/TSP patients. 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, 2019/4/24, 国外, 口頭.

Kodama D, Tanaka M, Matsuzaki T, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Inhibition of ABL1 decreases proviral load in HTLV-1 infected CD4+ T cells of HAM/TSP. 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, 2019/4/24, 国外, ポスター.

Tanaka M, Kodama D, Matsuura E, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Effect of neuraminidase inhibitors on HTLV-1 infection and lymphocyte chemotaxis in HAM/TSP. 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, 2019/4/24, 国外, ポスター.

Matsuura E, Tashiro Y, Kodama K, Hiramatsu Y, Ando M, Nozuma S, Higuchi Y, Sakiyama Y, Nakamura T, Yoshimura M, Arata H, Hashiguchi A, Okamoto Y, Matsuzaki T, Kodama D, Tanaka M, Kubota R, Takashima H. Open label clinical trial of oral high dose L-arginine for the patients with HAM/TSP. 19th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, 2019/4/24, 国外, ポスター.

Matsuo T, Ohtsubo A, Mitsunari K, Ohba K, Miyata Y, Sakai H. Effect of Salt Intake Reduction on Overactive Bladder. International Continence Society 2019, 2019年9月5日, 海外, ポスター.

Uchida M, Kamoi K, Ando N, Wei C, Karube H, Ohno-Matsui K. Effect of anti-TNF- α antibody on the ocular inflammation complicated by HTLV-1 infection. 第123回日本眼科学会総会, 2019.04.18, 国内, ポスター.

Nakajima T. Cybernic treatment using the

cyborg-type robot Hybrid Assistive Limb enhanced functional regeneration in patients with neuromuscular and neurological diseases. 13th International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, 2019年6月10日, 国内, 口頭.

Uchimaru K. Diagnostic discrimination between indolent ATL and asymptomatic carrier. The 19th. International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, 2019/4/25, 国外, Oral.

Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, Fujioka S, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Nagasaka M, Tsutsumi S, Yamano Y, Tsuboi Y. Cerebrospinal fluid CXCL10 as a surrogate marker of therapy-response and therapy- predict for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. 第24回世界神経学会議, 2019年10月27-31日, 国外, ポスター.

〔国内学会〕

山内淳司, 八木下尚子, 佐藤知雄, 山野嘉久, 湯沢賢治. 臓器移植候補者の HTLV-1 感染診療アルゴリズムの普及・啓発. 第53回日本臨床腎移植学会, 2020年2月19~20日, 国内, 口頭.

山野嘉久. HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパッショネートコースによる長期投与試験. 令和元年度厚生労働省&AMED支援課題HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2020年2月15日, 国内, 口頭.

山野嘉久. HAM・HAMの革新的治療となる抗CCR4抗体製剤のコンパッショネートコースによる長期投与試験. AMED難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究事業 2019年度合同成果報告会, 2020年2月7日, 国内, ポスター.

佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HAM患者レジストリより得られたHAMのリアルワールドデータ. 令和元年度神経免疫疾患研究班合同班会議, 2020年1月17日, 国内, 口頭.

山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 長谷川泰弘, 山野嘉久. ステロイド治療中 HAM 患者における歩行機能予後予測マーカーの検討. 令和元年度神経免疫疾患研究班合同班会議, 2020年1月17日, 国内, 口頭.

松浦英治, 松元陸, 眞弓芳子, 古園麻衣, 田代雄一, 荒田仁, 山野嘉久, 田中正和, 久保田龍二, 高嶋博. HAM の初発症状は疾患進行の予測因子である. 令和元年度神経免疫疾患研究班合同班会議, 2020年1月17日, 国内, 口頭.

佐藤賢文, ベンジー・タン・ジェック・ヤン, 山野嘉久. HAM 病態解明に向けた感染者末梢血および脳脊髄液細胞のシングルセルトランスクリプトーム解析. 令和元年度神経免疫疾患研究班合同班会議, 2020年1月17日, 国内, 口頭.

山岸誠, 鈴木穰, 藤澤順一, 小林誠一郎, 中島誠, 窪川美雪, 水池潤, 新谷奈津美, 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 患者及び HTLV-1 感染モデルの多層的オミックス解析による HAM の分子病態解析. 令和元年度神経免疫疾患研究班合同班会議, 2020年1月17日, 国内, 口頭.

山野嘉久. 難病プラットフォームについて. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」令和元年度全体班会議, 2019年12月6日, 国内, 口頭.

山野嘉久. リアルワールドエビデンスを活用した希少難病の診療ガイドライン作成～HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を例に～. 第 37 回 愛媛大学創薬・育薬セミナー, 2019年11月28日, 国内, 口頭.

山野嘉久. 新ガイドラインを踏まえた HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の診断と治療. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日～7日, 国内, 口頭.

佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症のヒストリカルコントロールとして利用可能な病歴データの収集分析. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日～7日, 国内, ポスター.

山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 山野嘉久. HAM の短期歩行機能変化の指標としての髄液 CXCL10 およびネオプテリンの有用性. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日～7日, 国内, ポスター.

八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. HAM 診療ガイドライン策定のための患者の関心・価値観にかかわる調査. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, 2019年11月5日～7日, 国内, ポスター.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症の病態と治療法の開発. 第 47 回日本臨床免疫学会総会, 2019年10月18日, 国内, 口頭.

山野嘉久. 患者レジストリを活用した HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新薬開発. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 2019年9月26日, 国内, 口頭.

佐藤知雄, 八木下尚子, 山内淳司, 堤俊太郎, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HAM 患者レジストリより収集分析された HAM 患者のリアルワールドデータ. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 2019年9月26日, 国内, ポスター.

山野嘉久. 新ガイドラインを踏まえた HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の診断と治療. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019年8月23日～25日, 国内, 口頭.

八木下尚子, 高橋克典, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. HAM 診療ガイドライン 2019 策定のための患者の関心・価値観にかかわる調査. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019年8月23日～25日, 国内, ポスター.

山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 山野嘉久. HAM 患者における短期の歩行機能変化の指標としての髄液 CXCL10 およびネオプテリンの有用性. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019年8月23日～25日, 国内, ポスター.

滝澤絵梨菜, 山岸誠, 石崎伊純, 志賀遥菜, 中島誠, 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 感染細胞における IFN-JAK1-STAT1 経路の機能的意義. 第 6 回日本 HTLV-1 学会

学術集会, 2019年8月23日~25日, 国内, ポスター.

水池潤, 山岸誠, 小林誠一郎, 中島誠, 新谷奈津美, 牧山純也, 宇都宮與, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 山野嘉久, 内丸薫. HTLV-1 感染初期において Tax が宿主に与える影響の解析. 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019年8月23日~25日, 国内, ポスター.

山野嘉久. 希少難病 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の患者参加型の研究と創薬. 第26回 HAB 研究機構学術年会, 2019年6月20日~22日, 国内, 口頭.

山野嘉久. HAM の病態と治療. 第60回日本神経学会学術大会, 2019年5月22日~25日, 国内, 口頭.

Furusawa Y, Yamaguchi I, Yagishita N, Tanzawa K, Kamatani Y, Natsukawa M, Takahashi Y, Kosugi S, Yamano Y, Matsuda F. An Integrative Platform for Rare Diseases Research of Japan. 第60回日本神経学会学術大会, 2019年5月22日~25日, 国内.

Nakamura H, Takeuchi F, Furusawa Y, Yamaguchi I, Yamano Y, Matsuda F. The current situation and needs of rare disease registries in Japan. 第60回日本神経学会学術大会, 2019年5月22日~25日, 国内.

梅北邦彦. HTLV-1 感染とリウマチ性疾患. 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2019/8/23, 国内, 口頭.

岩尾浩昭, 梅北邦彦, 他. HTLV-1 陽性全身エリテマトーデスの免疫抑制療法中に発症した成人 T 細胞白血病. 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2019/8/24, 国内, ポスター.

岩尾千紘, 宮内俊一, 梅北邦彦, 他. トシリズマブが有効であった HTLV-1 関連脊髄症を合併した関節リウマチ. (宇都宮賞) 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2019/8/24, 国内, ポスター.

木村賢俊, 梅北邦彦, 他. 肺 MAC 感染症を合併する HTLV-1 陽性関節リウマチ患者へのアパタセプト治療経験. 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2019/8/24, 国内, ポスター.

宮内俊一, 梅北邦彦, 他. HTLV-1 陽性全身性強皮症の臨床的特徴. 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2019/8/24, 国内, ポスター.

岡山昭彦. HTLV-1 感染症アップデート. 第36回日本産婦人科感染症学会学術集会. 2019/7/5, 国内, 口頭.

梅北邦彦, 他. HTLV-1 陽性膠原病リウマチ性疾患専門外来の設置と課題. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2019年4月15日, 国内, ポスター.

遠藤友志郎, 中村英樹, 梅北邦彦, 宮本潤哉, 岡田覚丈, 古賀 智裕, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 溝上明成, 松岡直樹, 植木幸孝, 仮屋裕美, 橋場弥生, 日高利彦, 岡山昭彦, 川上純. 抗 HTLV-1 抗体陽性関節リウマチにおける非 TNF 阻害薬の臨床効果. 第6回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019/8/23-8/25, 国内, 口演.

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, 有馬和彦, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 川上純, 植木幸孝. 抗 HTLV-1 抗体陽性 RA 患者における HTLV-1 プロウイルス DNA 量と臨床像との検討. 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2019/4/15-4/17, 国内.

湯沢賢治. レシピエント移植コーディネーターが決める移植患者の長期予後: あなたの活躍が必要です! 第55回日本移植学会総会, 2019/10/11, 国内, 口頭.

小崎浩一. 当院の献腎移植症例からみるわが県の献腎移植の現状. 第55回日本移植学会総会, 2019/10/11, 国内, ポスター.

湯沢賢治. 腎代替療法の情報提供推進と腎移植の現状. 第64回日本透析医学会学術集会・総会, 2019/6/28, 国内, 口頭.

山内淳司. 腎移植レシピエントにおける HTLV-1 感染の危険性. 第64回日本透析医学会学術集会・総会, 2019/6/28, 国内, 口頭.

松崎敏男, 池上真弓, 久保田龍二. 鹿児島県霧島市でのキャリアママの会カラコエがごしまによる HTLV 1 キャリア相談事業. 第6回日本 HTLV-1 学会, 2019/8/25, 国内, ポスター.

松浦英治、田代雄一、相良康子、久保田龍二、高嶋 博. 鹿児島県の HTLV-1 感染率について 高い HTLV-1 感染率を示す鹿児島県の高齢者 . 第 61 回日本老年医学会学術集会, 2019.6.8, 国内, 口演.

久保田龍二, 田中正和, 春口志門, 児玉大介, 松浦英治, 高嶋 博. HTLV-1 感染細胞のマイクログレイ解析による治療標的分子の探索, 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019.8, 国内, 口演.

松元 陸, 眞弓芳子, 古園麻衣, 田代雄一, 松浦英治, 荒田 仁, 山野嘉久, 田中正和, 久保田龍二, 高嶋 博. HTLV-1 関連脊髄症の初発症状は疾患進行の予測因子である. 第 24 回神経感染症学会, 2019.10.10, 国内.

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 60 回日本神経学会学術大会, 2019.5, 国内.

松尾朋博、大坪亜紗斗、迎祐太、湯野努、光成健輔、大庭康司郎、宮田 康好、酒井英樹. 過活動膀胱に対する減塩の効果, 第 26 回日本排尿機能学会, 2019 年 9 月 12 日, 国内, 口演.

松尾朋博、大坪亜紗斗、迎祐太、湯野努、光成健輔、大庭康司郎、宮田康好、酒井英樹. HTLV-1 関連脊髄症に随伴した過活動膀胱に対する抗コリン薬および 3 受容体作動薬の併用療法について. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019 年 8 月 25 日, 国内, 口演.

松尾朋博、光成健輔、大庭康司郎、宮田康好、酒井英樹、竹中晴美. 長崎発 トイレからはじまるまちづくり 自己導尿患者にもやさしいトイレ環境の提供を目指して. 第 32 回日本老年泌尿器科学会, 2019 年 6 月 15 日, 国内, 口演.

牧山純也, 鴨居功樹, 小林誠一郎, 渡辺恵理, 石垣知寛, 中島誠, 山岸誠, 中野和民, 東條有伸, 渡邊俊樹, 内丸 薫, 大野京子. 末梢血 CD4+CADM1+細胞集団の割合とぶどう膜炎の重症度に関する検討. 第 6 回日本

HTLV-1 学会学術集会, 2019.08.24, 国内, 口演.

軽部央子、鴨居功樹、安藤尚子、内田南、大野京子. TNF 阻害薬：アダリムマブが HTLV-1 感染者の眼に及ぼす影響の検討. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019.08.23, 国内, ポスター.

軽部央子、鴨居功樹、安藤尚子、魏辰茜、大野京子. HTLV-1 感染細胞の眼組織への影響の検討. 第 123 回日本眼科学会総会, 2019.04.19, 国内, 口演.

中島 孝. リアルワールドエビデンスだけでなく治験の必要性：HAL 医療用下肢タイプの治験から使用成績調査へ. 第 10 回横断科学連合コンファレンス, 2019 年 12 月 1 日, 国内, 口演.

中島 孝. Hybrid Assistive Limb によるサイバニクス治療の臨床効果 その仮説と臨床試験（治験）をめぐる. IT ヘルスケア学会第 13 回学術大会, 2019 年 7 月 20 日, 国内, 口演.

中島 孝. サイバニクスによる新しい機能再生医療の進歩-医師主導治験の経験から. 日本医学会総会 2019 中部, 2019 年 4 月 28 日, 国内, 口演.

村井弘之. 重症筋無力症に対するエクリズマブ治療：これまでにわかったこと、わからないこと. 第 60 回日本神経学会学術大会, 2019.5.22-25, 国内, 口演.

村井弘之. 免疫性神経疾患診療の最前線 重症筋無力症の治療アルゴリズム. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, 2019.11.6, 国内, 口演.

内丸 薫. HTLV-1 キャリア診療の拠点化構想. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019/8/25, 国内, 口演.

柳本祥三郎, 玉木慶子, 土井まいこ, 藤岡伸助, 山野嘉久, 坪井義夫. HAM の急速進行例における頸胸椎 MRI 所見の検討. 第 60 日本神経学会学術大会, 2019 年 5 月 22-25 日, 国内, ポスター.

玉木慶子, 佐藤知雄, 津川潤, 藤岡伸助, 八木下尚子, 新谷奈津美, 山内淳司, Ariella

L.G. Coler-Reilly, 長阪美沙子, 堤俊太郎, 山野嘉久, 坪井義夫. HAM/TSP の治療応答のサロゲートマーカーとしての髄液 CXCL10. 第 6 回 日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019 年 8 月 23-25 日, 国内, ポスター.

玉木慶子. HAM におけるバイオマーカーとしての髄液 CXCL10 の有用性. AMED・厚生労働省費 HAM 関連研究班合同班会議, 2019 年 12 月 24 日, 国内, 口頭.

〔講演〕

山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防と対策. 令和元年度神奈川 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2020 年 2 月 18 日, 国内.

山野嘉久. HTLV-1 の母子感染予防対策 ~ 臨床に根差した研究の視点から ~. 2019 年度北海道 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2020 年 1 月 25 日, 国内.

山野嘉久. 難病プラットフォームの紹介. MS/NMO レジストリ Kick-off Meeting, 2020 年 1 月 24 日, 国内.

山野嘉久. これからの難病医療 難病領域データベースの展望と課題 . IQVIA セミナー「製薬企業の希少疾病用医薬品戦略 ~ 難病法改正から希少疾病患者のサポートまで ~」, 2019 年 12 月 17 日, 国内.

山野嘉久. 難病プラットフォームについて. 第 8 回トランスレーショナルリサーチ・コロキアム, 米国研究製薬工業協会 (PhRMA) 主催, 2019 年 12 月 7 日, 国内.

山野嘉久. 新ガイドラインに基づく HAM の診断・治療と均てん化への試み. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会学術シンポジウム, 2019 年 8 月 25 日, 国内.

HAM の診断と治療) を開催した。また 2019 年 11 月 10 日、世界 HTLV デー記念講演会を日本 HTLV-1 学会と共催し、広く啓発活動を行った。

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得

該当なし

実用新案登録

該当なし

患者向けの公開講座の実施

2019 年 8 月 25 日、患者会ならびに日本 HTLV-1 学会と連携して、宮崎のニューウェルシティ宮崎にて患者向けの公開講座 (タイトル: 新ガイドラインを踏まえた