

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

HAM ならびに類縁疾患の
患者レジストリによる
相談機能の強化と
診療ガイドラインの改訂

令和 6 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 山野 嘉久

令和7年（2025年） 5月

目 次

- I. 総括研究報告書 別添 3
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制
および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究代表者 山野嘉久
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科 主任教授
- 資料 1
「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン
2025 改訂版」
- II. 分担研究報告書 別添 4
- HAM 患者登録システム (新 HAM ねっと) を用いた
HAM の疫学的解析
- 高田 礼子
聖マリアンナ医科大学 予防医学 主任教授
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 別添 5
- IV. その他研究成果 別添 6
- その他成果 1
HAM と HTLV-1 キャリアの鑑別方法に関する報告
(Sato T et al. Diagnostic Value of Anti-HTLV-1-
Antibody Quantification in Cerebrospinal Fluid for
HTLV-1-Associated Myelopathy. Viruses 2024)
- その他成果 2
CXCL10 ELISA キットの体外診断用医薬品製造販売承認申
請の根拠論文
(Ko R et al. Performance evaluation of CXCL10 ELISA
“cosmic” kit to measure CXCL10 in cerebrospinal
fluid of patients with HTLV-1-associated
myelopathy. Clin Exp Neuroimmunol. 2024)
- その他成果 3
世界 HTLV デー記念講演会
- その他成果 4
HTLV-1 関連疾患研究領域 研究班合同発表会

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 6 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による診療連携体制および
相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂

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医学部脳神経内科学
職名 : 主任教授

研究要旨

【目的】

本研究は、HAM および類縁疾患の診療水準向上と患者 QOL 向上を目的としている。具体的には、先行研究で明らかになった HAM 診療における課題（診療経験の少なさ、HTLV-1 感染に関する認知度の低さ、バイオマーカー測定の困難さ）を解決するため、運営するレジストリ（HAM ねっと）を活用した主治医への検査支援や相談対応による診療連携体制の強化を目指した。また、HAM ねっとを基盤とした患者相談体制の構築や、疫学情報と患者 QOL 等の現状把握も目的としている。さらに、AMED エビデンス創出班で得られた最新エビデンスに基づき、「HAM 診療ガイドライン」を 2024 年度目標に改訂することも重要な目的とした。加えて、最近バセドウ病との関連で重要な知見が得られた HTLV-1 ぶどう膜炎（HU）に関して他の類縁疾患同様に患者レジストリを構築し、疫学特性の解明を目指す。

【方法】

本研究は、以下の 3 つのテーマに分けて実施された。① HAM 診療ガイドラインの改訂：Minds の診療ガイドライン作成マニュアルを活用し、GRADE アプローチに基づいて作成を進めた。② HAM ねっとを基盤とした診療連携体制の強化：HAM の診療に重要なバイオマーカー測定を可能にした「新 HAM ねっとの構築と運営」および「主治医相談支援および患者相談支援のためのホームページ改修」を中心に、従来から継続している「HAM ねっとデータを用いた疫学調査」を実施した。③ HU 患者レジストリの構築と疫学解析：研究プロトコルを協議し、HTLV-1 感染者レジストリ（JSPFAD）（研究代表者：山野嘉久）内に HU レジストリを構築した。

【結果と考察】

① HAM 診療ガイドラインの改訂

昨年度作成したスコープ案に基づいて「HAM 診療ガイドライン 2025 改訂版」を作成し現在出版準備中である。作成委員会は、本研究班の班員を中心に、患者、神経内科医、泌尿器科専門医、眼科専門医、理学療法士、HTLV-1 の研究者などさまざまなステークホルダーから構成された。ガイドライン自体は基本情報（第 1 章）、HAM の薬物療法に関する CQ と推奨（第 2 章）、エビデンス不十分な重要臨床課題に関する Q&A（第 3 章）、患者と医療者の共有意思決定に関する内容（第 4 章）から構成された。主な改訂ポ

イントとして、ステロイドパルス療法に関する推奨文がエビデンス蓄積により追加された。HAM 診断アルゴリズム・治療アルゴリズムも改訂され、それに合わせて疾患活動性の再評価、ATL を含む合併しやすい疾患の定期的なスクリーニング、HAM の妊娠・出産など、新しい内容の Q&A が追加された。また、2022 年度に報告した HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析法 (RAISING 法) が ATL の発症リスク評価に有用であることも掲載された。さらに、意見交換会にて患者本人の意思が十分に考慮されない診療の事例が共有されたことを経て、患者と医療者の対等な関係性や共に治療方針を決定するプロセスである共有意思決定をテーマとした第 4 章が新設された。このように、患者中心の質の高い診療実現に向けた多角的な改訂ができた。

② HAM ネットを基盤とした診療連携体制の強化

「新 HAM ネットの構築と運営」に関して、2025 年 3 月 31 日時点で 125 施設の共同研究機関登録が完了し、順調に数を増やしている。都道府県別にみると 47 都道府県のうち 40 都道府県をカバーしており、新 HAM ネットの実施により HAM の全国診療ネットワークの構築につながっている。登録患者数も 678 名に達し、検査件数や主治医からの相談対応も順調に増加している。また、ホームページの改修により、主治医や患者への情報提供も強化された。さらに「HAM ネットデータを用いた疫学解析」では、HAM 患者の発症年齢が 1980 年代の 33.6 歳から 2010 年代には 56.9 歳へと高齢化し、若年発症が減少していることが明らかとなった。また、発症年齢が高いほど急速進行型 (運動障害発現から OMDS Grade 5 への移行 2 年以下) の割合が増加しており、これは発症年が新しいほど急速進行型が多いという結果とも一致した。さらに、発症から診断までの期間は、1980 年代の平均 13.7 年から年代が進むにつれて有意に短縮し、2010 年代では平均 2.5 年まで短縮し、診断年の OMDS (重症度) も軽症化傾向も見られた。こうした若年発症の減少は、母子感染対策や国の HTLV-1 総合対策の成果を示唆している一方で、発症年齢の高齢化と急速進行型の増加は、水平感染による高齢発症者の割合増加を示唆しており、今後の水平感染対策の重要性が示唆される。また、診断ラグの短縮と診断時重症度の軽症化は、患者会活動や国の対策に加え、レジストリ展開による全国診療ネットワーク形成推進が影響していると考えられる。QOL 評価では、HAM 患者の EQ-5D-5L スコアは 0.499 ± 0.217 であり、同年代の日本人一般集団と比べて、疾病/症状の最小重要差 (minimal important difference : MID) の推定値 (0.05-0.1) 以上に大きく低下していた。QOL 低下への影響は、移動の程度が最も大きく、ふだんの活動や痛み/不快感も大きく影響していた。今後、QOL 改善を目指す上で、EQ-5D-5L スコアを新規治療法や介入研究の評価に活用するため、HAM の症状や ADL が QOL に及ぼす影響の詳細な検討が求められる。(詳細は研究分担報告書参照 担当：高田礼子)。

③ HU レジストリの構築と疫学解析

HU レジストリを HTLV-1 感染者レジストリ (JSPFAD) 内に構築し、2025 年 3 月末時点で HU 患者 214 名、HTLV-1 陽性バセドウ病患者 46 名を登録、データ収集を継続している。別の長崎県五島コホートをを用いた解析では、HTLV-1 感染者のぶどう膜炎発症リスクが非感染者の約 3 倍であることを明らかにしている。

【結論】

本研究班は、AMED エビデンス創出班による新たな知見を反映し、「HAM 診療ガイ

向上を目指しており、今後は改訂ガイドラインの普及が重要な課題である。診療経験が乏しい医師が多いという先行研究の指摘に対し、新HAMねっとの参加施設や検査依頼の増加から旧ガイドラインの普及効果が認められる。また、主治医および患者双方への相談支援体制を整備・強化し、全国の患者のQOL向上に貢献する基盤が構築された。この支援体制は、今後のガイドラインを迅速に普及させることにも資するものである。さらに、HU発症とバセドウ病の因果関係解明のため、HTLV-1感染者レジストリ内にHUレジストリを構築し、継続的なデータ収集を進めている。以上、これらの取り組みは全国の診療体制強化とHTLV-1総合対策の前進に寄与するものである。

研究代表者

山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学医学部脳神経内科学・主任教授

研究分担者

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野・教授

原 誠 日本大学医学部神経内科・准教授

磯部 紀子 九州大学大学院医学研究院神経内科学・教授

青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科・教授

川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学・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・移植医療研究特任部長

笠井 高士 京都府立医科大学 大学院医学研究科脳神経内科学 准教授

久保田 龍二 鹿児島大学ヒトレトロウイルス学共同研究センター神経免疫学分野・教授

松浦 英治 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系神経病学講座神経内科・老年病学・客員研究員

松尾 朋博 長崎大学病院泌尿器科腎移植外科・講師

高田 礼子 聖マリアンナ医科大学予防医学教室・主任教授

田辺 健一郎 聖マリアンナ医科大学

難病治療研究センター・准教授

嶋居 功樹 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学・講師

中島 孝 国立病院機構新潟病院脳神経内科・院長

村井 弘之 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学・教授（代表）

内丸 薫 東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授

坪井 義夫 順天堂大学大学院医学研究科・特任教授

石原 聡 琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学・助教

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・特任教授

梅北 邦彦 宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野・准教授

竹之内 徳博 関西医科大学医学部微生物学講座・准教授

佐々木 信幸 聖マリアンナ医科大学医学部リハビリテーション医学・主任教授

曾根 正勝 聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科学・主任教授

勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学・教授

佐藤 克也 長崎大学大学院医歯薬学総

合研究科医療科学専攻保健科学分野（神経内科学専攻）・教授

A. 研究目的

我々はこれまでに HTLV-1 関連脊髄症 (HAM、告示番号 26) および類縁疾患である HTLV-1 陽性リウマチ、HTLV-1 陽性臓器移植について、エビデンスに基づいた「HAM 診療ガイドライン 2019」を作成した。本ガイドラインは、Minds による AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) でも高い評価を得たが、診療ガイドラインに基づく医療水準の向上および全国の患者の QOL 向上へと結びつけるためには、普及活動を続けて診療現場への導入を図り、また診療ガイドラインの活用実態や有効性を客観的・定量的に評価して改善していく必要がある。そのため先行研究では、HAM 診療ガイドラインの実践度を評価する診療の質評価指標 (Quality Indicator; QI) を作成し、全国の脳神経内科専門医を対象としたアンケート調査を行った。その結果、診療ガイドラインの認知度は高いものの、HAM の診療経験が少ないこと、HTLV-1 感染に関する認知度が低いこと、HAM の疾患活動性評価に重要なバイオマーカーの測定ができないことなどの問題が明らかになった (臨床神経学 2023)。そこで本研究では、我々が運営する HAM および類縁疾患のレジストリを活用し、主治医に対して検査支援、検査結果等の相談受け入れ等を行うことで、診療連携体制の強化をはかる。

また患者支援については、診療ガイドラインの内容をわかりやすく解説する患者相談体制の構築を目指す。患者 QOL の現状についても検証する。

さらに、AMED エビデンス創出班 (研究代表者 山野) にて、診療ガイドライン改訂に資する重大なエビデンスが得られたため、

本研究では 2024 年度を目標に診療ガイドラインの改訂を目指す。

また、HTLV-1 関連疾患である HTLV-1 ぶどう膜炎 (HU) はバセドウ病との合併が多く、バセドウ病の発症あるいはその治療薬が重度の HU を誘発する可能性があるという知見が蓄積し重大な問題として認識され始めている。HU は HAM との合併も多いため、本研究にて他の類縁疾患と同様に HU レジストリを構築し、その疫学特性を明らかにする。

B. 研究方法

本研究では、テーマ (内容) を大きく 3 つにわけ、以下の体制で実施する。

【役割分担】

テーマ 1 : HAM 診療ガイドラインの改訂

テーマ 2 : HAM ネットを基盤とした診療連携体制の強化

テーマ 3 : HU レジストリの構築と疫学解析

テーマ 1 の担当 : ガイドライン専門家 (中山)

テーマ 1 と 2 担当 : 原、磯部、青木、川上、湯沢、笠井、佐藤、久保田、松浦、松尾、鴨居、中島、村井、内丸、坪井、石原、新野、永井、梅北、竹之内、佐々木、勝野

テーマ 3 の担当 : 鴨居、曾根

テーマ 1 ~ 3 を担当 : 山野、疫学専門家 (高田)、生物統計家 (田辺)、患者会代表 (菅付、石母田)

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】

1. HAM 診療ガイドラインの改訂

ガイドラインの作成方針は、HAM 診療ガイドライン 2019 に準ずる。すなわち Minds 診療ガイドライン作成マニュアルの最新版である 2020 ver3.0 を活用し、

GRADE アプローチに基づいて作成する。この方針の元、利益相反を確認してガイドライン作成委員会を設立し、AMED エビデンス創出班（研究代表者 山野）等にて得られた新規のエビデンスを参考に、重要臨床課題を抽出し、これらの情報を元に「HTLV-1 診療ガイドライン 2025 改訂版」のスコープ案を決定した。今年度は、このスコープ案に則って、HAM 診療ガイドライン 2025 改訂版の作成を進めた。

まずガイドライン作成委員会は、本研究班の班員を中心に、委員長、委員、作成協力者、システマティックレビュー委員、外部委員（診療ガイドライン作成方法専門家）、評価・調整委員から構成された。構成員には患者、神経内科医、泌尿器科専門医、眼科専門医、理学療法士、HTLV-1 の研究者などさまざまなステークホルダーを含めた。

ガイドライン作成委員会は、スコープ案をもとにしたキックオフミーティングから始まり、2 回の意見交換会と 2 回のパネル会議を行った。会議はすべて web 開催とした。アウトカムの重要性評価は google フォームを用いて実施した。パネル会議はシステマティックレビューのサマリーレポートおよび推奨文章案について議論し、推奨を決定するための投票には Zoom の投票機能を用いた。作成されたガイドライン草案は作成委員会で承認を受けた後、2025 年 3 月に日本神経学会をはじめ、関連・協力学会（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、日本リウマチ学会、日本移植学会）の外部評価を受けた。その後、必要な修正を行い、掲載内容が決定した。

2. HAM ねつとを基盤とした診療連携体制の強化

a) 新 HAM ねつとの構築と運営

従来の電話による聞き取り調査に加えて、HAM 診療ガイドラインで推奨した重要な

検査（髄液 CXCL10 濃度、ネオプテリン濃度等）を HAM ねつとに参加することで可能となるような研究体制として新 HAM ねつとを構築し（第 4417 号）、共同研究機関の登録を進めた。

b) 主治医相談支援および患者相談支援のためのホームページ改修

これまでに厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症予防接種政策推進研究事業）『「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究』研究班（代表：渡邊俊樹）と共同で、HTLV-1 に関連する全ウェブサイトの見直し・統合を実施した。この HAM ねつとのページについて継続的な見直し、運営を行った。

c) HAM ねつとデータ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 ねつと」に登録された患者について、11 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 ねつと」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 688 名、2 年目調査では 643 名、3 年目調査では 597 名、4 年目調査では 546 名、5 年目調査では 512 名、6 年目調査では 470 名、7 年目調査では 427 名、8 年目調査では 378 名、9 年目調査では 338 名、10 年目調査では 259 名、11 年目調査では 192 名、12 年目調査では 163 名のデータについて疫学的解析を行った。その際、HAM 患者の運動障害重症度について、OMDS と IPEC-1 の歩行パートとの整合性を図るため、OMDS Grade 5 のうち、IPEC-1 の歩行パート Grade 4 に該当する場合を OMDS Grade 5.5（ときどき両手によるつたい歩き）に細分化した modified OMDS（mOMDS）を用いて評価を行った。

3. HU レジストリの構築と疫学解析

対象は、HU 患者および HTLV-1 陽性バセドウ病患者である。HU 患者は研究分担者（鴨居）が全国的なネットワークを有しており、バセドウ病患者は日本内分泌学会（担当：曾根）と連携する。

HU 患者および HTLV-1 陽性バセドウ病患者を対象としたレジストリ（HU/HAU ネット）構築のため、研究実施概要について協議を行い、プロトコル骨子を策定し、プロトコル骨子に従い収集項目を決定した。

（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もしくは京都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。

C. 研究結果

1. HAM 診療ガイドラインの改訂

「HAM 診療ガイドライン 2025 改訂版」の原稿が完成し、南江堂にて出版準備中である（資料 1）。

本診療ガイドラインは、4 章から構成されている。第 1 章には、HAM 患者及び HTLV-1 陽性患者を診療する上での基本情報を掲載した。第 2 章には、成人 HAM 患者の薬物療法に関するクリニカルクエスション（clinical question : CQ）について、システムティックレビューとパネル会議を経て決定した推奨文を掲載した。第 3 章には、エビデンスが不十分で推奨が作成できないが、重要な臨床課題を Q&A 形式で解説した。第 4 章には、患者と医療者の共有

意思決定（SDM）に関する内容を掲載した。エビデンスが不十分で推奨を提示できない重要臨床課題が多くあったが、基本情報や Q&A を掲載することで、診療現場の支援となるように努めた。

今回の改訂の主なポイントは以下の通りである。

- 1) ステロイドパルス療法に関する推奨文の提示：2019 年版作成時点でエビデンスの不足により提示できなかった推奨文が追加された（第 2 章 CQ2 参照）。
- 2) HAM 診断アルゴリズムの改訂：抗 HTLV-1 抗体検査 PA 法 4 倍に代わる HAM の診断の目安となる陽性基準が提示された。
- 3) HAM 治療アルゴリズムの改訂と Q&A の追加：治療後など必要に応じた疾患活動性の再評価、ATL を含め HAM に合併しやすい疾患のスクリーニングの定期的な実施、HAM の妊娠・出産など、いくつかの新しい内容が追加された。また、最新のエビデンスとして、RAISING 法など HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析が ATL の発症リスク評価に有用であることも掲載した。
- 4) 共有意思決定をテーマとした第 4 章の新設：患者本人の意思を考慮せず治療方針が決定された事例が共有され、患者と医療者の対等な関係性や、共に治療方針を決定していくプロセス、いわゆる患者と医療者の共有意思決定（shared decision making : SDM）が必ずしも実行されていないのではなかとの議論を経て、章の新設に至った。これら HAM の診療に関することはもちろん、HTLV-1 陽性関節リウマチおよび HTLV-1 陽性臓器移植に関する診療の対応についても加筆修正された。

2. HAM ネットを基盤とした診療連携体制

の強化

a) 新 HAM ネットの構築と運営

2024年度は17施設から新規申し込みがあり、2025年3月31日時点で125施設の共同研究機関登録が完了し、順調に数を増やしている。これらの施設から測定依頼のあった検査はすべて実施し報告できた。具体的には登録患者が97名増加した（全登録患者：678名）。2024年度の血液のウイルス量測定：1,108件（全ウイルス量測定4,838件）、髄液検査（CXCL10・ネオプテリン濃度・抗体価）測定件数：108件（全髄液検査測定436件）であった。また、主治医からの検査結果にもとづく治療方針等の相談については、2024年度は4件の相談対応を行った。

また、HAM ネットの臨床情報・生体試料を提供する「共同研究申込み」ページ（https://htlv1.jp/hamnet/hamnet_researcher/）より、1件の共同研究の申込みを受けた。運営会議にて承認が得られ、共同研究が開始された。

b) 主治医相談支援および患者相談支援のためのホームページ改修

HTLV-1 情報ポータルサイト内に設置し直した HAM ネットウェブサイトについて（<https://htlv1.jp/hamnet/>）、お知らせなどの更新を行い情報発信に努めた。

主治医からの相談支援については、新 HAM ネットの共同研究機関登録方法、検査依頼後の相談申し込み方法をホームページに掲載した。

患者からの相談支援については、HAM に関する基礎的情報は、HTLV-1 情報ポータルサイト内に、HAM 独自の情報については HAM ネット内に Q&A を設置し、情報更新の要否があるか定期的な確認を行った。

c) HAM ネットとデータを用いた疫学的解析

HAM 患者レジストリを活用した疫学解

析において、登録患者の発症年齢（平均±SD）は、45.9±15.2歳であったが、発症年別にみると1980年代の発症年齢は33.6±8.9歳であったのに対し、1990年代は43.9±12.1歳、2000年代は51.5±12.4歳、2010年代は56.9±11.1歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていった。さらに2010年代になると20歳代以下の発症が見られなかった。また、発症年齢が高くなるほど急速進行型（運動障害発現から OMDS Grade 5 への移行年数が2年以下）の割合が増えており、30代までは急速進行型の割合は10%未満であったが、40代で15.5%、50代で26.9%、60代で39.0%、70代で54.8%、80代では100%となっていた。これらの点を反映し、発症年が最近になるほど急速進行型の割合が多く、2010年代の発症者は34.4%、2000年代は26.7%が急速進行型であった。

次に、登録患者の HAM の発症から診断までの期間と発症年別の関連を検討したところ、診断までに1980年代は平均13.7年であったが、年代が進むにつれて有意に短縮し、1990年代では平均8.9年、2000年代では平均5.2年、2010年代では平均2.5年、2020年代は現時点で平均1.0年であった。この点に関連して、発症年別に、診断年の OMDS を確認すると、1970年代の発症では診断年の OMDS（平均）は4.2であり、1980年代の発症では OMDS 3.3、1990年代の発症では OMDS 3.5、2000年代の発症では OMDS 3.3、2010年代の発症では OMDS 2.9であった。

HAM 患者の包括的健康関連 QOL 尺度である EQ-5D-5L スコアを評価した結果、HAM 患者全体（年齢（平均±SD）67.2±10.8歳、OMDS Grade（平均±SD）6.0±2.4）の EQ-5D-5L スコア（平均±SD）は0.499±0.217であった。

※詳細は研究分担報告書（HAM 患者登録

システム(新HAMねっと)を用いたHAMの疫学的解析：高田礼子)を参照。

3. HU レジストリの構築と疫学解析

HTLV-1 感染者レジストリ (JSPFAD) (研究代表者：山野嘉久) に HU レジストリを構築し、HU 特有の収集項目を追加し、HU 患者レジストリを開始した。2025 年 3 月 31 日時点で HU 患者 214 名、HTLV-1 陽性バセドウ病患者 46 名の登録を達成し、データ収集を継続した。また長崎県五島コホートデータを基にロジスティック回帰分析を用いた年齢・性別調整モデルにより、HTLV-1 感染者では非感染者と比較してぶどう膜炎発症リスクが 3 倍高いことを証明した (J Med Virol 2024)。

D. 考案

現在、本研究班では次の 3 つのテーマに取り組んでいる。1 つ目が、AMED 山野班から創出されたエビデンスに基づき HAM 診療ガイドラインの改訂を目指すこと、2 つ目が HAM および類縁疾患のレジストリを活用した主治医に対する検査・検査結果相談支援、患者に対する患者相談体制の構築により診療連携体制の強化をはかること、3 つ目が HU はバセドウ病との合併が多く、バセドウ病の治療薬が HU を誘発する可能性があることから、HU レジストリを構築し疫学特性を解明する。それぞれ今年度得られた結果について考察を加える。

1. HAM 診療ガイドラインの改訂

HAM は希少疾患であり、いわゆる common disease と比べて研究者の数は限定的である。それにも関わらず、「HAM 診療ガイドライン 2019」発刊後の 6 年間にステロイド内服治療のランダム化比較試験や新規検査法 (RAISING 法) の開発に加え、HAM と遺伝性瘧疾性対麻痺の鑑別方法や髄液抗 HTLV-1 抗体検査の診断カットオ

フ値などの新規エビデンスが創出され、これらを反映した「HAM 診療ガイドライン 2025 改訂版」を作成することができた。これは AMED 研究班とうまく協調することで可能になったと考えられる。

現在、疾患活動性の把握に重要な髄液 CXCL10 濃度は HAM ねっとの活動の一環として中央測定しているが、我々と企業の共同開発した CXCL10 ELISA キットが体外診断用医薬品製造販売承認され、近い将来保険承認されることが見込まれる。今回の改訂版では、これを見越して、ELISA キットで測定した値に基づいた疾患活動性分類基準を掲載するとともに、診断時だけでなく治療後も疾患活動性を再評価する必要性を認めることから、その点を治療アルゴリズムに反映し、疾患活動性の評価のタイミングに関する Q&A を第 3 章に設けた。これ以外にも、HAM 患者の妊娠・出産に関する新たな Q&A も追加する等、より質の高い HAM の診療を実現するためのガイドライン改訂を行うことができた。

2. HAM ねっとを基盤とした診療連携体制の強化

a) 新 HAM ねっとの構築と運営

順調に共同研究機関の登録数が伸びている。これを都道府県別にみると 47 都道府県のうち 40 都道府県をカバーしており、新 HAM ねっとの実施により HAM の全国診療ネットワークの構築につながっている。また、これまでの HAM ねっとでは聞き取り調査項目に基づく疫学解析しか実施できなかったが、新 HAM ねっとが拡大することにより、疫学情報を検査データとリンクさせた形での解析が可能となり、新たな発見が期待される。

b) 主治医相談支援および患者相談支援のためのホームページ改修

HAM ねっとは、共同研究機関登録方法、

検査依頼後の相談申し込み方法を掲載したことにより、共同研究機関の登録数が順調に増加しており、また主治医からの検査結果に関する相談も稼働している。ホームページを活用しながら HAM ネットの運営を続けることで、HAM の全国診療ネットワークの構築が実現し、全国 HAM 患者に対する恩恵となることが期待される。

c) HAM ネットデータを用いた疫学的解析

HAM 患者レジストリを活用した疫学解析において、1990 年代までは 20 歳代での発症が一定数認められていたにも関わらず、2000 年代以降は 20 歳代での発症が減少し始め、2010 年代では 10 歳代、20 歳代の発症は認められなかった。これは 1980 年代から高浸淫地域を中心に開始された母子感染対策、2009 年の HAM の指定難病認定、2010 年に開始された HTLV-1 総合対策の成果を示唆している。また、HAM の発症から診断までにかかった年数は、年代が進むにつれ有意に短縮され、診断時の重症度も軽症化していることから、HAM の診断が以前よりも短期間に、より早期の段階で下されるようになった。この点は、これまでの全国 HAM 患者会の活動や HAM の指定難病の認定、HTLV-1 総合対策などの国の対策に加え、HAM 患者レジストリの展開による全国レベルの HAM 診療ネットワーク形成の推進が診断ラグの短縮に影響していると考えられた。本研究で行った診療ガイドラインの普及による HAM の医療水準の均てん化により今後の更なる効果が大きいと期待される。

また、平均発症年齢が 1980 年代の 33.6 歳から 1990 年代は 43.9 歳、2000 年代は 51.5 歳、2010 年代は 56.9 歳と、年代が進むにつれ発症年齢は有意に高くなっていた。また、HAM の「高齢発症」は進行が速いことが多く、予後不良因子の 1 つであるが、

実際、急速進行型の割合が増加していた。この点は母子感染による若年発症者が減少し、相対的に水平感染による高齢発症者の割合が増加した可能性があり、今後の水平感染対策の重要性を示唆している。

今年度の調査対象者の EQ-5D-5L スコア（平均±SD）は 0.499 ± 0.217 であった。日本人の一般人口の EQ-5D-5L スコアは、女性の方が男性よりも低く、年齢とともに低下し、60 歳代の女性で 0.899 ± 0.105 、70 歳以上の女性で 0.828 ± 0.202 であり、EQ-5D-5L の一般人口における疾病/症状の最小重要差 (minimal important difference : MID) の推定値は 0.05-0.1 である。したがって、HAM 患者の EQ-5D-5L スコアは日本人の一般人口と比べて、MID 以上に大きく低下していることが示された。

また、HAM 患者の EQ-5D-5L スコアの低下には、5 つの領域のうち、移動の程度が最も影響し、その他、ふだんの活動、痛み/不快感も大きく影響していることが示された。OMDS Grade 間の EQ-5D-5L スコア（平均）の低下は、Grade 2~Grade 7 では MID と同程度であったことから、HAM 患者の運動障害重症度の悪化による QOL 低下の評価に有用であることが示唆された。

今後、HAM 患者の QOL 改善を目指す上で、EQ-5D-5L スコアを HAM の新規治療法の開発や進行抑制のための介入研究の評価に活用できるよう、HAM の主症状や ADL が QOL に及ぼす影響の詳細な検討が求められる。

3. HU レジストリの構築と疫学解析

われわれは HTLV-1 高浸淫地域である長崎県五島の住民コホートにおけるぶどう膜炎の有病割合が HTLV-1 感染の有無によって明確に異なり、HTLV-1 感染者におけるぶどう膜炎保有リスクは、非感染者の約 3

倍と高いことを明らかにした (J Med Virol 2024)。本研究は、これまでの研究よりも HTLV-1 感染とぶどう膜炎リスクの関係性をより明確にしたものである。

上記の長崎五島コホートとは別に、我々は HTLV-1 感染者レジストリ (JSPFAD) (研究代表者：山野嘉久) 内に HU レジストリを構築し、効率のよりデータ収集を進めることができている。

これまで我々は、HU 患者にバセドウ病の合併が多く、バセドウ病の発症あるいはその治療薬が HU の発症を誘発する可能性を示す症例を報告しているが (Lancet 2022)、この仮説を長崎県五島コホートや上記 HU レジストリを用いた大規模調査を行うことで明らかにすることは非常に意義深いと考えられる。

E. 結論

エビデンスに基づく医療において診療ガイドラインは重要な位置を占めるが、よりよい医療を実現するには一旦完成したら 10 年、20 年同じという訳にはいかず、常に新しいエビデンスを取り込んで反映していく必要がある。そこで本研究班は、日本の HAM の診断・治療レベル全体が向上するように、AMED エビデンス創出班から出された新たな知見を取り込んで、今年度、診療ガイドラインの改訂を行い、「HAM 診療ガイドライン 2025 改訂版」を作成した。今後は本診療ガイドライン改訂版の普及を進め、診療現場への導入を促進する必要がある。

一方で、以前我々が作成した HAM 診療ガイドライン 2019 の内容に関する診療現場への導入は、今年度も新 HAM ねっとの参加施設や検査依頼が順調に増え、本ガイドラインの普及を実感している。先行研究の Quality Index 調査から、診療経験が乏しく検査結果の解釈に説明を要する医師も

多いという問題点が明らかになったが、本研究班で、主治医に対する相談支援を行う体制を整備し、現在その活動を継続している。また患者に対しても相談体制を構築したため、本研究により、主治医と患者の両面から支援体制基盤の強化を行うことで全国の患者の QOL 向上につながることを期待される。加えて、この強化した支援体制整備は、今後改訂されたガイドラインを迅速に普及させるための基盤となることも期待できる。

また、HU 発症におけるバセドウ病発症とその治療薬との因果関係については、HU レジストリの構築による疫学的解析が喫緊の課題であるが、HTLV-1 感染者レジストリ (JSPFAD) (研究代表者：山野嘉久) 内に HU レジストリを構築し、そのデータ収集を継続的に進めることができた。

以上のように、本研究の内容はすべてが有機的につながることで、全国の診療体制強化と患者の QOL 向上に寄与し、HTLV-1 総合対策を大きく前進させることが期待される。

F. 健康危惧情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ko R, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanabe K, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Nakashima M, Horibe E, Shimizu T, Sato T, Yamano Y. Performance evaluation of CXCL10 ELISA "cosmic" kit to measure CXCL10 in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-1-associated myelopathy. Clin Exp Neuroimmunol, 2024 in press. doi: 10.1111/cen3.12822.

Fuji S, Tokunaga M, Utsunomiya A, Makiyama J, Suehiro Y, Koh KR,

- Nakashima M, [Yamano Y](#), [Uchimaru K](#). Improving outcome prediction in indolent ATL by subdividing intermediate risk into low- and high-intermediate groups. *Ann Hematol*. Epub ahead of print , 2025. doi: 10.1007/s00277-025-06319-9.
- Sugata K, Takatori M, Reda O, Tan BJY, Tokunaga M, Sato T, Ueda M, [Yamano Y](#), Utsunomiya A, Satou Y. Effect of viral antigen mismatch affects antiviral T-cell response and may impair immunotherapeutic efficacy against adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Infect Dis*, 231(3):816-821, 2025. doi: 10.1093/infdis/jiae457.
- Asigbee TW, Nakamura-Hoshi M, Kuse N, Ishii H, Ishikawa K, Kawana-Tachikawa A, Horibe E, Nakashima M, [Yamano Y](#), [Uchimaru K](#), Matano T. Virus-host immune interaction in HTLV-1 carriers. *Microbiol Spectr*, 13(3):e0250724, 2025. doi: 10.1128/spectrum.02507-24.
- Jimbo K, Nojima M, Toriuchi K, Yamagishi M, Nakashima M, [Yamano Y](#), [Uchimaru K](#), Nannya Y. Long-term kinetics of proviral load in HTLV-1 carriers: defining risk for the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Biomark Res*. 13(1):34, 2025. doi: 10.1186/s40364-025-00747-5.
- Da Silva SJ, Cabral-Castro MJ, Faria LC, Rosadas C, de Araújo MFL, Dutra ACS, [Yamano Y](#), Taylor G, Puccioni-Sohler M. CXCL-10 in Cerebrospinal Fluid Detects Neuroinflammation in HTLV-1-Associated Myelopathy with High Accuracy. *Viruses*. 17(1):89, 2025. doi: 10.3390/v17010089.
- Sato T, Yagishita N, Araya N, Nakashima M, Horibe E, Takahashi K, Kunitomo Y, Nawa Y, Hamaguchi I, [Yamano Y](#). Diagnostic Value of Anti-HTLV-1-Antibody Quantification in Cerebrospinal Fluid for HTLV-1-Associated Myelopathy. *Viruses*, 16(10):1581, 2024. doi.org/10.3390/v16101581.
- Sagara Y, Nakamura H, Shitsuta E, Sagara Y, [Uchimaru K](#), [Yamano Y](#), Watanabe T, Miura K, Matsuzaki K. Plasma vitamin D levels correlated the pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *J Med Virol*, 96(9):e29898, 2024. doi: 10.1002/jmv.29898.
- Sato T, [Nagai M](#), Watanabe O, Misu T, [Takenouchi N](#), Ohkubo R, [Ishihara S](#), [Tsuboi Y](#), [Katsuno M](#), Nakagawa M, Matsushita T, Aso Y, [Matsuura E](#), Tokashiki T, Mukaino A, Adachi H, Nakanishi K, Yamaguchi Y, Yamaguchi S, [Yamano Y](#). Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of mogamulizumab with open-label extension study in a minimum number of patients with human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy. *J Neurol*. 271(6):3471-3485, 2024. doi: 10.1007/s00415-024-12239-x.
- Imoto K, Yamamoto H, Ohkawa C, Shimada N, Ikuzawa R, Takeda H, Ohhara T, Kojima Y, Furuya N, Motoyoshi A, Migita O, Kuga A, Keira T, Wakamatsu H, Sato T, Oike N, Koike J, [Yamano Y](#), Sunakawa Y. An approach for improvement of the accuracy of cancer gene panel testing. *Int J Clin Oncol*. 29(5):571-581, 2024. doi: 10.1007/s10147-024-02483-6.
- Shoji H, [Yamano Y](#). The history of the Japanese Society for Neuro-infectious Diseases: Foundation, objectives, and legacy. *Intractable Rare Dis Res*. 13(2):129-132, 2024. doi: 10.5582/irdr.2024.01008.
- Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T,

- Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N. A Retrospective Cohort Study of a Newly Proposed Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Diagnostics (Basel)*. 14(21):2424, 2024. doi: 10.3390/diagnostics14212424.
- Tanaka M, Takenouchi N, Arishima S, Matsuzaki T, Nozuma S, Matsuura E, Takashima H, Kubota R. HLA-A*24 increases the risk of HTLV-1-associated myelopathy despite reducing HTLV-1 proviral load. *Int J Mol Sci*. 25(13):6858, 2024.
- Hiyoshi M, Eltakhawy YM, Abdelnaser RA, Ono A, Monde K, Maeda Y, Mahmoud RM, Takahashi N, Hatayama Y, Ryo A, Nozuma S, Takashima H, Kubota R, Suzu S. M-Sec promotes the accumulation of intracellular HTLV-1 Gag puncta and the incorporation of Env into viral particles. *PLOS Pathogens*. 21(1):e1012919, 2025.
- Nozuma S, Matsuzaki M, Tanaka M, Kodama D, Dozono M, Yoshida T, Takashima H, Kubota R. T-cell receptor/CD3 downregulation and impaired signaling in HTLV-1-infected CD4+ T cells of HAM patients. *Int J Mol Sci*. 26(4):1706, 2025.
- Hobara T, Higuchi Y, Yoshida M, Suehara M, Ando M, Yuan JH, Yoshimura A, Kojima F, Matsuura E, Okamoto Y, Mitsui J, Tsuji S, Takashima H. Genetic and pathophysiological insights from autopsied patient with primary familial brain calcification: novel MYORG variants and astrocytic implications. *Acta Neuropathol Commun*. 12(1):136, 2024. doi: 10.1186/s40478-024-01847-3.
- Hobara T, Ando M, Higuchi Y, Yuan JH, Yoshimura A, Kojima F, Noguchi Y, Takei J, Hiramatsu Y, Nozuma S, Nakamura T, Adachi T, Toyooka K, Yamashita T, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Matsuura E, Okamoto Y, Takashima H. Linking LRP12 CGG repeat expansion to inherited peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 96(2):140-149, 2025. doi: 10.1136/jnnp-2024-333403.
- Matsui N, Tanaka K, Kokubun N, Hatanaka Y, Ishida M, Osaki Y, Watanabe T, Watanabe O, Matsuura E, Takashima H, Sato Y, Kuwabara S, Izumi Y, Japanese Isaacs study group. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Isaacs syndrome: A nationwide survey study in Japan. *J Neurol Sci*. 472:123442, 2025. doi: 10.1016/j.jns.2025.123442.
- Sakiyama Y, Yuan JH, Yoshimura A, Takeuchi M, Maki Y, Mori T, Takei J, Ando M, Hiramatsu Y, Nozuma S, Higuchi Y, Yonezawa H, Kirishima M, Suzuki M, Kano T, Tarisawa M, Hashiguchi S, Kunii M, Sato S, Takahashi-Iwata I, Hashiguchi A, Matsuura E, Izumo S, Tanimoto A, Takashima H. Brain biopsy and metagenomic sequencing enhance aetiological diagnosis of encephalitis. *Brain Commun*. 7(3):fcaf165, 2025. doi: 10.1093/braincomms/fcaf165. eCollection 2025.
- Yano C, Matsuura E, Nakamura T, Sonoda A, Shigehisa A, Ando M, Nozuma S, Higuchi Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Michizono K, Takashima H. Visual evoked potential in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord*. 98:106408, 2025. doi: 10.1016/j.msard.2025.106408.
- Matsuo T, Kakita S, Honda H, Mori S,

- Araki K, Mitsunari K, Ohba K, Mochizuki Y, Imamura R. Relationship Between Tooth Loss Due to Chronic Periodontitis and Lower Urinary Tract Symptoms. *Medicina (Kaunas)*. 60(11):1829, 2024. doi: 10.3390/medicina60111829.
- Niimi A, Akiyama Y, Tomonori Y, Furuta A, Matsuo T, Tomoe H, Kakizaki H, Matsukawa Y, Ogawa T, Mitsui T, Masumori N, Inamura S, Enomoto Y, Nomiya A, Maeda D, Igawa Y, Kume H, Homma Y. Clinical manifestations of interstitial cystitis and bladder pain syndrome: Analysis of a patient registry in Japan. *Int J Urol*. 32(1):103-109, 2025. doi: 10.1111/iju.15603.
- Mori S, Matsuo T, Honda H, Araki K, Mitsunari K, Ohba K, Imamura R. Relationship Between Overactive Bladder and Bone Fracture Risk in Female Patients. *In Vivo*. 38(4):2031-2040, 2024. doi: 10.21873/invivo.13661.
- Matsuo T, Mori S, Honda H, et al. Effectiveness of Japanese traditional medicine yokukansan for nocturia due to sleep disorders. *Traditional & Kampo Medicine*. 11(2):139-146, 2024.
- Zhang J, Kamoi K*, Zong Y, Yang M, Zou Y, Ohno-Matsui K. Evaluating tocilizumab safety and immunomodulatory effects under ocular HTLV-1 infection in vitro. *Int Immunopharmacol*. 137:112460, 2024. doi: 10.1016/j.intimp.2024.112460. Epub 2024 Jun 21. PMID: 38908082.
- Yang M, Kamoi K*, Zong Y, Zhang J, Zou Y, Ohno-Matsui K. Ripasudil as a Potential Therapeutic Agent in Treating Secondary Glaucoma in HTLV-1-Uveitis: An In Vitro Analysis. *Int J Mol Sci*. 25(6):3229, 2024.
- Zong Y, Kamoi K*, Miyagaki M, Zhang J, Yang M, Zou Y, Ohno-Matsui K. Applications of Biological Therapy for Latent Infections: Benefits and Risks. *Int J Mol Sci*. 25(17):9184, 2024.
- Nakajima T, Saito T, Hashiguchi A, Nakabayashi T, Kodera K, Utsumi K, Kanayama T, Urabe H, Kinoshita S. Enhancing the effects of nusinersen with cybernic treatment using Hybrid Assistive Limb (HAL) in spinal muscular atrophy: a real-world case series and exploratory cohort analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 20(1):194, 2025. doi: 10.1186/s13023-025-03681-9.
- Hirayama T, Morioka H, Sugisawa T, Shibukawa M, Ebina J, Hanashiro S, Nagasawa J, Yanagihashi M, Okuni I, Nakajima T, Murakami Y, Yamanaka K, Ebihara S, Kano O. A preliminary study on the effects of long-term robot suit exercise training on gait function and quality of life in patients with spinal and bulbar muscular atrophy. *J Clin Neurosci*. 128:110778, 2024. doi: 10.1016/j.jocn.2024.110778.
- Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 11(5):1338-1346, 2024.
- Sugimoto T, Suzuki S, Uzawa A, Yamawaki T, Masuda M, Minami N, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Konno S, Kimura T, Samukawa M, Ishizuchi K, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Nagane Y, Maruyama H, Murai H, Utsugisawa K. Worsening of myasthenic symptoms associated with

statins. *J Neurol Sci.* 464: 123154, 2024.

Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N. A Retrospective Cohort Study of a Newly Proposed Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Diagnostics (Basel).* 14(21): 2424, 2024.

Watanabe G, Takai Y, Nagane Y, Kubota T, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Uzawa A, Kawaguchi N, Masuda M, Konno S, Amino I, Minami N, Kimura T, Samukawa M, Sugimoto T, Suzuki Y, Takahashi MP, Suzuki S, Murai H, Aoki M, Utsugisawa K. Cutoffs on severity metrics for minimal manifestations or better status in patients with generalized myasthenia gravis. *Front Immunol.* 15: 1502721, 2024.

Habib AA, Zhao C, Aban I, França MC, Jr., José JG, Zu Hörste GM, Klimiec-Moskal E, Pulley MT, Tavolini D, Krumova P, Lennon-Chrimes S, Smith J, Thanei GA, Blondeau K, Vodopivec I, Wolfe GI, Murai H. Safety and efficacy of satralizumab in patients with generalised myasthenia gravis (LUMINESCE): a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 24(2): 117-127, 2025.

Mizuike J, Suzuki K, Tosaka S, Kuze Y, Kobayashi S, Nakashima M, Jimbo K, Nannya Y, Suzuki Y, Uchimaru K, Yamagishi M. Rewired chromatin structure and epigenetic gene dysregulation during HTLV-1 infection to leukemogenesis. *Cancer Sci.* Online ahead of print, 2024. doi: 10.1111/cas.16388.

Kamoi K, Uchimaru K, Nannya Y, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Sexual transmission of HTLV-1 resulting in uveitis with short-term latency and low proviral load. *J Med Virol.* 96(10):e70000, 2024. doi: 10.1002/jmv.70000.

Jimbo K, Kawamata T, Inamoto Y, Ito A, Yokoyama K, Sato A, Fukuda T, Uchimaru K, Nannya Y. Flow cytometric profiles with CD7 and CADM1 in CD4+ T cells are promising indicator for prognosis of aggressive ATL. *Blood Adv.* Online ahead of print.2024. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013089.

Tamaki K, Ouma S, Takahashi N, Fujioka S, Tsuboi Y. Association between Brain White Matter Lesions and Disease Activity in HAM/TSP Patients. *Neurol Int.* 16(1):202-209, 2024. doi: 10.3390/neurolint16010013.

Miyae N, Yamanishi Y, Ito Y, Ando R, Nagai M. CSF Neopterin Levels Are Elevated in Various Neurological Diseases and Aging. *Clin Med*, 13(15):4542, 2024. doi: 10.3390/jcm13154542

Tanaka A, Ishitsuka Y, Ohta H, Takenouchi N, Nakagawa M, Koh KR, Onishi C, Tanaka H, Fujimoto A, Yasunaga JI, Matsuoka M. Integrative analysis of ATAC-seq and RNA-seq for cells infected by human T-cell leukemia virus type 1. *PLoS Comput Biol.* 21(1):e1012690, 2025. doi: 10.1371/journal.pcbi.1012690.

中川由紀, 三重野牧子, 市丸直嗣, 西田隼人, 中村道郎, 堀田記世彦, 尾本和也, 田崎正行, 伊藤泰平, 奥見雅由, 荒木元朗, 祖父江理, 山田保俊, 島袋修一, 剣持敬, 湯沢賢治. 腎移植臨床登録集計報告(2024) 2023年実施症例の集計報告と追跡調査結果, 移植, 59(3):217-236, 2024年.

DOI :

https://doi.org/10.11386/jst.59.3_217

松尾朋博, 今村亮一. 男性下部尿路症状における生活指導, 行動療法について. 臨泌. 78(8):546-550,2024.

松尾朋博, 今村亮一. 夜間頻尿に対する薬剤(ミニリンメルト以外). 泌外. 37(特別号):308-310,2024.

鴨居 功樹*. HTLV-1 と眼疾患. Skin Cancer. 30 :125-128, 2024.

鴨居 功樹*. HTLV-1 感染症:眼科学からの新展開. Bio Clinica. 39; 858-859, 2024.

鴨居 功樹*. HTLV-1 感染による後眼部病変. あたらしい眼科. 41: 491-497, 2024.

鴨居 功樹*. HTLV-1 感染症の新しいパラダイム. Bio clinica. 39: 253-254, 2024.

中島孝. 生体信号反応式運動機能改善装置 (サイバーダイン社製、HAL 医療用下肢タイプ) を使用した CMT 等神経筋難病へのニューロリハビリテーションの基礎から実際. Peripheral Nerve 末梢神経. 52(12), 2024.

中島孝. 遺伝学を対人支援カウンセリングに活かすためのナラティブ理論. 日本遺伝カウンセリング学会誌. 44:143-156,2024.

梅北邦彦. HTLV-1 感染症～現状と課題～. シンポジウム 3 HTLV-1 と関連疾患. Skin Cancer. 39(2), 2024.

梅北邦彦. HTLV-1 と関節リウマチ. 特集ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 : HTLV-1. 機器・試薬. 47(4), 2024.

ルーシー・ジョンストン, ルディ・ダロス 編, 大野裕 監訳, 坂戸美和子 監訳・訳, 中島孝 ほか 訳, ケースフォーミュレーション-6 つの心理学派による事例の見立てと介入 金剛出版 20241220, ISBN9784772420839

2. 学会発表

《国際学会》

Sato T, Saito M, Yamano Y. ATL risk assessment using RAISING, a novel

clonality analysis method for HTLV-1-infected cells. HTLV Conference 2024, 2-5 Jun 2024, London, UK.

Araya N, Yamagishi M, Nakashima M, Asahara N, Kiyohara K, Aratani S, Yagishita N, Sato T, Uchimaru K, Yamano Y. Virus-induced RGMa is a key mediator of Neuronal Damage and Therapeutic Target in HAM. HTLV Conference 2024, 2-5 Jun 2024, London, UK.

Sugata K, Tan BJY, Takanori M, Hossain MB, Rajib SA, Reda O, Tokunaga M, Nomura T, Masuda T, Nakashima M, Sato T, Ueda M, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y. Integrated single cell analysis of HTLV-1 specific CD8 T cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients. HTLV Conference 2024, 2-5 Jun 2024, London, UK.

Nakashima M, Nagai K, Takao N, Araya N, Kuze Y, Suzuki Y, Uchimaru K, Yamagishi M, Yamano Y. Integrated multi-omics analyses to explore a novel inflammatory-inducing factor in HAM/TSP. HTLV Conference 2024, 2-5 Jun 2024, London, UK.

Rahman A, Sugata K, Niimura K, Monde K, Ueno T, Rajib SA, Sakhor W, Belal MH, Sithi SN, Jahan MI, Yamano Y, Tanaka Y, Tokunaga M, Utsunomiya A, Okuma K, Ono M, Satou Y. Intragenic silencer of HTLV-1 play a key role in retroviral latency by recruiting cellular transcription factors, RUNX1, GATA3 and ETS1. HTLV Conference 2024, 2-5 Jun 2024, London, UK.

Kubota R, Tanaka M, Kodama D, Dozono M, Nozuma S, Takashima H. Comparison of phenotypes and functions in HTLV-1 Tax-specific cytotoxic T-lymphocytes between HAM patients and carriers. 21th International Conference on Human

Retrovirology: HTLV & Related Viruses, London, UK, 2024, June

Tanaka M, Arishima S, Kodama D, Nozuma S, Takashima H, Miwa M, Kubota R. Investigation of HAM pathogenesis due to PARP-mediated neuronal death. 21th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, London, UK, 2024, June

Nozuma S, Matsuura E, Dozono M, Yoshida T, Tanaka M, Kodama D, Kubota R, Takashima H. Characterizing pathological HTLV-1-infected T cell clones in HAM/TSP. 21th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, London, UK, 2024, June

Dozono M, Nozuma S, Matsuura E, Yoshida T, Tanaka M, Kodama D, Kubota R, Takashima H. Efficacy of l-arginine in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. 21th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, London, UK, 2024, June

Matsuo T, Honda H, Mori S, et al. Urinary Na/K ratio as a predictive tool in diagnosing overactive bladder. International Continence Society 2024. 口頭. 現地, マドリード, 2024年10月25日.

Matsuo T, Mori S, Honda H, et al. Relationship between salt intake and overactive bladder. International Continence Society 2024. 口頭. 現地, マドリード, 2024年10月25日.

Murai H, Howard JF, Pasnoor M, Bril V, Karam C, Peric S, De Bleeker JL, Meisel A, Beydoun S, Vu T, Ulrichs P, Van Hoorick B, Guptill J, T'joen C, Utsugisawa K, Mantegazza R. Long-Term Safety and

Efficacy of Efgartigimod in Generalized Myasthenia Gravis During the ADAPT+ Study. ICNMD 2024. 2024.10.25-29, Perth, Australia.

《国内学会》

山野嘉久. HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂. HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2025年2月15日 オンライン (Zoom) 配信

山野嘉久. レトロウイルスによる脊髄の慢性炎症性疾患: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態解明に基づく創薬への挑戦. International Conference on Immunity and Cognition: integration of multidisciplinary approaches in Neuroscience, Endocrinology, Metabolic biology and Osteoimmunology (IC2NEMO), 2025年1月29日, 朝日屋旅館, 長野.

佐藤知雄, 高梨世子, 高橋克典, 國友康夫, 田辺健一郎, 八木下尚子, 新谷奈津美, 中島誠, 堀部恵梨佳, 清水高弘, 山野嘉久. HAM 患者髄液における CXCL10 ELISA キットの性能評価. 厚生労働省難治性疾患政策研究班・AMED 難治性疾患実用化研究班 令和6年度合同班会議, 2025年1月10日, ステーションコンファレンス東京, 東京.

中島誠, 永井香帆, 鷹尾直誠, 新谷奈津美, 久世裕太, 佐藤知雄, 鈴木穰, 内丸薫, 山岸誠, 山野嘉久. HAM におけるクロマチン構造異常を介した炎症促進機序の解明と分子標的治療法の開発. 厚生労働省難治性疾患政策研究班・AMED 難治性疾患実用化研究班 令和6年度合同班会議, 2025年1月10日, ステーションコンファレンス東京, 東京.

鈴木佳子, 久世裕太, 儀武黎, 神保光児, 南谷泰仁, 鈴木穰, 山野嘉久, 内丸薫, 山岸誠. HTLV-1 感染者のゲノム異常の実態評価と ATL 発症リスク因子の検討. 厚生労働省難治性疾患政策研究班・AMED 難治性疾患実用化研究班 令和6年度合同班会議, 2025年

1月10日、ステーションコンファレンス東京、東京。

佐藤賢文、菅田謙治、新村光輝、ベンジー タン ジェック ヤン、中島誠、佐藤知雄、山野嘉久。HAM 患者脳脊髄液のシングルセル解析による HAM 病態解明研究。厚生労働省難治性疾患政策研究班・AMED 難治性疾患実用化研究班 令和6年度合同班会議，2025年1月10日，ステーションコンファレンス東京，東京。

山野嘉久。HTLV-1の病態と感染予防。第36回日本神経免疫学会学術集会，第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月10日。

中島誠、荒谷聡子、菅田謙治、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄、佐藤賢文、山野嘉久。HAM 患者脳脊髄液細胞のシングルセルトランスクリプトームによる感染細胞特異的分子標的の探索。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月10日。

新谷奈津美、山岸誠、中島誠、荒谷聡子、堀部恵梨佳、八木下尚子、内丸薫、佐藤知雄、山野嘉久。HAM 神経障害因子 RGMA の HTLV-1 による発現制御機構の解析。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月10日。

宮田潤、山梨啓友、野中文陽、有馬和彦、玉井慎美、嵩義則、林田直美、柳原克紀、吉浦孝一郎、北岡隆、青柳潔、川上純、山野嘉久、前田隆浩。HTLV-1 キャリアにおけるチアマゾール内服とぶどう膜炎との関連：Nagasaki Islands Study。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月10日。

中嶋伸介、竹之内徳博、日野正基、山野嘉久、山岸誠、上野孝治、大高時文、内丸薫、藤澤順一、大隅和。末梢血の CD4⁺T 細胞に発現する TFR は HAM の疾患活動マーカーである。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月10日。

山野嘉久。HAM の病態理解に基づく新たな治療薬の展望。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月9日。

荒谷聡子、佐藤知雄、中島誠、新谷奈津美、八木下尚子、Martin Frith、三橋里美、山野嘉久。ロングリードシーケンサーを用いた包括的 HTLV-1 プロウイルスゲノム解析法の構築。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月9日。

菅田謙治、ラマン アキヌール、新村光輝、上野孝治、山野嘉久、田中勇悦、徳永雅仁、宇都宮與、大隈和、小野昌弘、佐藤賢文。HTLV-1 潜伏感染を規定するプロウイルス内サイレンサー領域の同定。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月9日。

菅田謙治、タン ジェックヤン、新村光輝、高鳥光徳、徳永雅仁、中島誠、佐藤知雄、植田光晴、宇都宮與、山野嘉久、佐藤賢文。HAM 患者脳脊髄液での特異的 CD8T 細胞の遺伝子発現と TCR avidity の解析。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月9日。

神保光児、野島正寛、鳥内恵子、山岸誠、山野嘉久、内丸薫、南谷泰仁。HTLV-1 キャリアの長期プロウイルス量動態モデルを用いた ATL 発症危険度の推定。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月9日。

相良康子、中村仁美、志津田恵津子、相良康弘、内丸薫、山野嘉久、渡邊俊樹、三浦清徳、松崎浩史。血中ビタミン D レベルと HTLV-1 関連疾患発症の関係。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月8日。

堀部恵梨佳、相良康子、佐藤知雄、八木下尚子、内丸薫、渡邊俊樹、山野嘉久。JSPFAD レジストリにおける症例・検体登録数の現状。第10回日本 HTLV-1 学会学術集会，一橋講堂，東京，2024年11月8日。

山野嘉久. 希少難病のドラッグラグ・ドラッグロスの解決に資する基盤を目指して ～ 難病プラットフォームについて～. 第 42 回日本神経治療学会学術集会, 2024 年 11 月 8 日, 幕張メッセ, 千葉. 〈シンポジウム〉

山野嘉久. HTLV-1 の病態と感染予防. 第 28 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2024 年 10 月 12 日, 一橋講堂, 東京.

山野嘉久. HAM 診療におけるバイオマーカーの最新トピックス. 第 36 回日本神経免疫学会学術集会, 2024 年 10 月 4 日, 富山国際会議場, 富山.

蛭田興明, 八木下尚子, 佐藤知雄, 鷹尾直誠, 白石眞, 秋山久尚, 秋場正博, 山野嘉久. 眼底 OCT データを活用した機械学習モデルによる HAM の診断補助への可能性. 第 36 回日本神経免疫学会学術集会, 2024 年 10 月 4 日, 富山国際会議場, 富山.

鈴木真紀, 小野紘彦, 菅野直人, 三須建郎, 青木正志. 全身性エリテマトーデス (SLE) の経過中に発症した進行性多層性白質脳症 (PML) の一例. 日本神経感染症学会. 2024 年 10 月 11 日, 東京.

金子仁彦, 三須建郎, 大友瑞貴, 松本勇貴, 生田目知尋, 高井良樹, 青木正志. 当院における抗神経抗体陽性自己免疫性脳炎 19 例の検討. 日本神経免疫学会. 2024 年 10 月 3 日～5 日, 富山.

玉井慎美, 辻 良香, 野中文陽, 川尻真也, 有馬和彦, 青柳 潔, 前田隆浩, 川上 純. 地域における関節リウマチの発症追跡研究: Nagasaki Island Study. 第 35 回日本疫学会学術総会. 2025 年 2 月 12 日-14 日, 高知.

宮田 潤, 山梨 啓友, 野中 文陽, 有馬 和彦, 玉井 慎美, 柳原 克紀, 吉浦 孝一郎, 青柳 潔, 川上 純, 山野 嘉久, 前田 隆浩. HTLV-1 感染と薬物療法を要する甲状腺疾患との関連の検討: Nagasaki Islands Study. 日本臨床疫学会 第 7 回年次学術大会. 2024 年 11

月 3 日, 東京.

辻 良香, 玉井慎美, 野中文陽, 川尻真也, 山梨啓友, 有馬和彦, 青柳 潔, 前田隆弘, 川上 純. Nagasaki Islands cohort の健常者における抗 SS-A/Ro 抗体陽性と抗 CCP 抗体の関連. 第 32 回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2024 年 9 月 27 日, 淡路市.

玉井慎美, 野中文陽, 辻 良香, 川尻真也, 古藤世梨奈, 有馬和彦, 青柳 潔, 川上 純. 健常人における高リスク群からの関節リウマチ発症予測: Nagasaki Island Study. 第 68 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2024 年 4 月 18 日-20 日, 神戸市.

辻 良香, 玉井慎美, 野中文陽, 川尻真也, 川上 純. Nagasaki Islands cohort の健常者における抗 SS-A 抗体陽性と喫煙の関連. 第 68 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2024 年 4 月 18 日-20 日, 神戸市.

久保田龍二. HAM の臨床と病態. 第 40 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会. 2024 年 5 月 11 日, 宮崎.

野妻智嗣, 堂園美香, 吉田崇志, 田中正和, 児玉大介, 松崎敏男, 松浦英治, 道園久美子, 久保田龍二, 高嶋博. HAM におけるウイルス特異的 CTL の動態と神経障害への関与. 第 36 回日本神経免疫学会学術集会 2024 年 10 月, 富山.

堂園美香, 野妻智嗣, 吉田崇志, 松浦英治, 児玉大介, 田中正和, 久保田龍二, 高嶋博. Parkinsonism を合併した HTLV-1 関連脊髄症の臨床像. 第 28 回日本神経感染症学会学術大会, 2024 年 10 月, 東京.

Kodama D, Tanaka M, Matsuzaki T, Nozuma T, Matuura E, Takashima H, Izumo S, Kubota R. Development of molecular-targeted drug for HTLV-1-associated myelopathy. 第 65 回日本神経学会学術大会 2024 年 5 月, 東京.

吉田崇志, 松浦英治, 野妻智嗣, 堂園美香, 児玉大介, 田中正和, 久保田龍二, 高嶋博.

HTLV-1 脊髄症 (HAM) における筋力低下の分布：診断マーカーとしての腸腰筋について. 第 65 回日本神経学会学術大会, 2024 年 5 月, 東京.

堂園美香, 野妻智嗣, 平方翔太, 吉田崇志, 松浦英治, 久保田龍二, 高嶋博.

Parkinsonism を合併した HTLV-1 関連脊髄症の検討. 第 65 回日本神経学会学術大会, 2024 年 5 月, 東京.

野妻智嗣, 堂園美香, 吉田崇志, 田中正和, 児玉大介, 松崎敏男, 松浦英治, 高嶋博, 久保田龍二. HAM における HTLV-1 特異的 CTL の動態と神経障害への関与. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2024 年 11 月, 東京.

堂園美香, 野妻智嗣, 吉田崇志, 児玉大介, 田中正和, 松浦英治, 久保田龍二, 高嶋博. Parkinsonism を合併した HAM の検討. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2024 年 11 月, 東京.

児玉大介, 田中正和, 松崎敏男, 野妻智嗣, 松浦英治, 高嶋博, 出雲周二, 久保田龍二. HAM/TSP の分子標的治療. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2024 年 11 月, 東京.

田中正和, 堂園美香, 吉田崇志, 野妻智嗣, 児玉大介, 松浦英治, 高嶋博, 久保田龍二. HAM における L-アルギニン有効性の作用機序について. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2024 年 11 月, 東京.

松尾朋博. 特に高齢者を中心とした清潔間欠的導尿のスムーズな導入とカテーテル挿入と. 第 37 回日本老年泌尿器科学会. 現地, 和歌山市, 2024 年 5 月 17 日.

松尾朋博, 柿田聖太, 本多弘幸ら. 食塩摂取量と過活動膀胱との関連について. 第 31 回日本排尿機能学会. 郡山市, 2024 年 9 月 5 日.

森慎太郎, 松尾朋博, 柿田聖太ら. 過活動膀胱の診断予測ツールとしての尿中 Na/K 比の有用性に関して. 第 31 回日本排尿機能

学会. 郡山市, 2024 年 9 月 5 日.

柿田聖太, 松尾朋博, 森慎太郎ら. 過活動膀胱に対する $\beta 3$ アドレナリン受容体刺激薬が腎機能および肝機能に及ぼす影響について. 第 31 回日本排尿機能学会. 郡山市, 2024 年 9 月 5 日.

本多弘幸, 松尾朋博, 柿田聖太ら. エクオール産生の有無は過活動膀胱の発症を抑制し, 治療効果にも影響する可能性がある. 第 31 回日本排尿機能学会. 郡山市, 2024 年 9 月 7 日.

松尾朋博. 夜間多尿/夜間頻尿と塩分摂取との関係について. 第 31 回日本排尿機能学会. 郡山市, 2024 年 9 月 7 日.

鴨居功樹. ぶどう膜炎・リンパ腫の最新知見. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術講演会 2024.11.08. 東京.

Zou Y, Kamoi K, Zong Y, Zhang J, Yang M, Miyagaki M, Ohno Matsu K. 東京における高齢者の HTLV-1 ぶどう膜炎の疫学. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術講演会 2024.11.08. 東京.

Yang M, Kamoi K, Zong Y, Zhang J, Zou Y, Miyagaki M, Ohno-Matsui K. Co-infection and Systematic Disease in Ophthalmic Patients with Retroviral Infection. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術講演会 2024.11.08. 東京.

鴨居功樹. HTLV-1 と眼疾患. 第 40 回 日本皮膚悪性腫瘍学会 学術大会 2024.05.11, 宮崎.

中島孝. 装着型サイボーグ HAL による神経・筋疾患と痙攣性対麻痺に対する機能再生治療. 第 65 回日本神経学会学術大会. シンポジウム. 東京国際フォーラム. 2024 年 5 月 30 日.

中島孝. 筋ジストロフィー、神経難病、認知症など治らない病気に対する QOL 向上のためのケアとリハビリテーション(HAL を合

む)のポイント.難病における QOL と最新の医療を考える特別講演会. 国立病院機構北海道医療センター.2024 年 6 月 28 日.神経筋/成育センター・難病診療センター(北海道難病医療提供体制整備事業)共催.

中島孝. ロボットスーツ医療用下肢タイプの臨床と機能再生メカニズム-痙縮におけるリハビリテーション. 第 81 回日本リハビリテーション医学会関東地方会. 山梨県立図書館 1F イベントスペース. 2024 年 9 月 8 日.

中島孝. HAL 医療用下肢タイプの現状と今後の展開 ~神経筋難病、脳卒中、HAM など脊髄疾患を含めて~. 令和 6 年度鹿児島県リハビリテーション施設協議会研修会. 鹿児島県医師会館 4 階大ホール. 2024 年 11 月 3 日.

中島孝. 患者主体の QOL 評価法「SEIQoL-DW」を学び、活かす実習セミナー. 11 月 23 日.

中島孝. 神経筋難病における生体信号反応式運動機能改善装置の実用開発により明確となったニューロリハビリテーションの原理と実際. 第 16 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. シェーンバッハ・サボー (砂防会館). 2025 年 2 月 15 日.

山西祐輝, 宮上紀之, 越智智佳子, 伊藤裕子, 多田聡, 安藤利奈, 永井将弘. 神経疾患における髄液ネオブテリンの検討. 第 65 回日本神経学会学術大会. 現地開催, 東京, 2024 年 5 月 29 日-6 月 1 日.

竹永絢音, Mohammed E Choudhury, 宮上紀之, 阿部尚紀, 永井将弘, 西原佑, 田中潤也. ドパミン D1 様受容体作動薬 SKF-81297 は脳外傷モデルラットにおいて抗酸化および抗炎症作用を介して回復を促進する.

Ameliorative effects of a dopamine D1-like receptor agonist SKF-81297 on traumatic brain injury model rats by preventing neuroinflammatory reactions.

NEURO2024 /The 47th JNS /The 67th JSN /The 46th JSBP. 現地開催, 福岡, 2024 年 7 月.

梅北邦彦. HTLV-1 感染症~現状と課題~. 第 40 回日本皮膚悪性腫瘍学会. シンポジウム 3 (SY3-1) 【HTLV-1 と関連疾患】. シーガイアコンベンションセンター・サミットホール樹葉 (宮崎). 2024 年 5 月 11 日.

竹之内徳博, 中嶋伸介, 日野正基, 大隈 和. 抗原提示細胞を介した cell-free in vitro HTLV-1 感染モデルの構築. 第 36 回日本神経免疫学会学術集会. 現地開催, 富山, 2024 年 10 月 3 日~5 日.

竹之内徳博, 中嶋伸介, 上野孝治, 大高 時文, 薬師寺祐介, 大隈和. 長期 follow された HAM 患者での疾患活動性バイオマーカーの探索. 第 10 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 現地開催, 東京, 2024 年 11 月 8 日~10 日.

《その他》

山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防と対策. 令和 6 年度 神奈川県性と健康の相談支援者研修, 2025 年 2 月 5 日, オンライン.

山野嘉久. HTLV-1 の基礎知識とキャリア妊娠産婦・患者への支援. 令和 6 年度山梨県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2024 年 7 月 17 日, オンライン.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

HTLV-1 関連脊髄症（HAM） 診療ガイドライン 2025

～HTLV-1 陽性関節リウマチ&HTLV-1 陽性臓器移植 診療の対応を含めて～

（校正前表紙見本、南江堂より発刊済）

監修：日本神経学会

編集：「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2025 改訂版」作成委員会

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 6 年度分担研究報告書

HAM 患者登録システム(新 HAM ネット)を用いた HAM の疫学的解析

- 研究分担者 氏名: 高田礼子
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室
職名 : 主任教授
- 研究分担者 氏名: 田辺健一郎
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
職名 : 准教授
- 研究協力者 氏名: 佐藤知雄
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
職名 : 准教授
- 研究協力者 氏名: 八木下尚子
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
職名 : 講師
- 研究協力者 氏名: 本橋隆子
所属機関: 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室
職名 : 講師

研究要旨:

HAM は、極めて深刻な難治性希少疾患であり、患者の身体機能の長期予後、生命予後や、QOL の改善を目指して治療を行う上で情報が不足しており、患者の臨床情報に加えて生体試料から得られた情報を集約した患者レジストリの拡充が必要である。そこで本研究では、我々が構築した HAM 患者レジストリ「HAM ネット」を難病プラットフォームに連携し、バイオレポジトリの情報と統合して再整備した「新 HAM ネット」に登録された患者について、11 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 患者レジストリに登録後、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 688 名、2 年目調査では 643 名、3 年目調査では 597 名、4 年目調査では 546 名、5 年目調査では 512 名、6 年目調査では 470 名、7 年目調査では 427 名、8 年目調査では 378 名、9 年目調査では 338 名、10 年目調査では 259 名、11 年目調査では 192 名、12 年目調査では 163 名のデータについて解析を行った。

HAM 登録患者の発症年齢(平均±SD)は、 45.9 ± 15.2 歳であったが、発症年別にみると 1980 年代の発症年齢は 33.6 ± 8.9 歳であったのに対し、1990 年代は 43.9 ± 12.1 歳、2000 年代は 51.5 ± 12.4 歳、2010 年代は 56.9 ± 11.1 歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていた。さらに 2010 年代になると 20 歳代以下の発症が見られなかった。このことから、わが国での母子感染予防対策の効果が現れている可能性が示唆された。また、HAM の発症から診断までの期間を発症

年別にみると1980年代は平均13.7年であったが、年代が進むにつれて期間が短縮し、1990年代では平均8.9年、2000年代では平均5.2年、2010年代では平均2.5年、2020年代は平均1.0年であった。これまでの全国HAM患者会の活動やHAMの指定難病の認定、HTLV-1総合対策などの国の対策に加え、HAM患者レジストリの展開による全国レベルのHAM診療ネットワーク形成の推進が診断ラグの短縮に影響していると考えられた。さらに、発症年齢の高齢化に伴い、急速進行型(運動障害発現からOMDS Grade 5への移行年数が2年以下)の割合が増加するだけでなく、1990年代と比較して2010年代発症例でHAMと診断された年のOMDSが軽症となる傾向がみられたことから、HAM診療ガイドライン等を通じたHAMの疾患概念や診断に関する知識の普及の重要性が認識された。

HAM登録患者の全死因のSMRを算出した結果、3.05(95%信頼区間(CI): 2.50-3.68)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109名(男性38名、女性71名)の死因のうち、ATLは9名であり、肺炎、誤嚥性肺炎に次いで3番目に多く、重要な死因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2.96(95%CI: 1.73-5.06)と一般集団のHTLV-1キャリアと比較しても高い傾向が示された。

HAM患者の運動障害重症度について、OMDSとIPEC-1の歩行パートとの整合性を図るため、OMDS Grade 5のうち、IPEC-1の歩行パートGrade 4に該当する場合をOMDS Grade 5.5(ときどき両手によるつたい歩き)に細分化したmodified OMDS (mOMDS)を用いて評価を行い、OMDSと比較した。その結果、mOMDSは、OMDSよりも運動障害重症度の悪化を鋭敏に捉えやすくなることが判明し、mOMDS Grade 4~6の各Gradeにおいて2年以内にmOMDSのGradeが悪化する割合は約3割であった。mOMDSのGradeの悪化割合は、運動障害に対する治療やリハビリテーションの効果評価にも有効である可能性が示唆された。

HAM患者の包括的健康関連QOL尺度としてEQ-5D-5Lスコアを評価した結果、EQ-5D-5L調査1年目のHAM患者全体(年齢(平均±SD) 67.2±10.8歳、OMDS Grade(平均±SD) 6.0±2.4)のEQ-5D-5Lスコア(平均±SD)は0.499±0.217であり、日本人の一般人口と比較して疾病/症状の最小重要差(minimal important difference: MID)の推定値(0.05-0.1)以上に大きく低下していることが明らかとなった。また、HAM患者のEQ-5D-5Lスコアの低下には、5つの領域のうち、移動の程度が最も影響し、その他、ふだんの活動、痛み/不快感も大きく影響していることが示された。OMDS Grade間のEQ-5D-5Lスコア(平均)の低下は、Grade 2~Grade 7ではMIDと同程度であったことから、HAM患者の運動障害重症度の悪化によるQOL低下の評価に有用であることが示唆された。今後、HAM患者のQOL改善を目指す上で、EQ-5D-5LスコアをHAMの新規治療法の開発や進行抑制のための介入研究の評価に活用できるよう、HAMの主症状やADLがQOLに及ぼす影響の詳細な検討が求められる。

A. 研究目的

HAMは、有効な治療法がない極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発と治療法の確立に対するニーズが高い。しかしながら、治療薬を開発するために必要な自然経

過や予後不良因子などの臨床情報は不足しており、また治療効果を判定するための標準的臨床評価指標、surrogate markerなどが確立しておらず、新規治療薬の開発を困難としている。これらの問題を解決するためには、HAMに関

する様々な臨床情報の収集および解析が必要であるが、HAM は希少疾患であるため、患者は様々な医療機関に点在しており、情報が効率的に集約されず、これを阻む大きな要因となっている。

これまで研究代表者らは 2012 年 3 月に HAM 患者登録システム「HAM ネット」を開設し、独自のデータシステムを 11 年間にわたり運営し、同レジストリを活用して HAM 登録患者の前向き追跡調査で得られたデータの分析を行い、HAM 患者の臨床的特徴、症状の自然歴ならびに投薬状況等を明らかにしてきた。

一方で、2017 年に日本医療研究開発機構 (AMED) により、AMED および厚生労働省の難病研究班が収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約する情報統合基盤として難病プラットフォームが構築された。「HAM ネット」についても難病プラットフォームに連携し、HAM 患者レジストリと、臨床情報にリンクした検体をあわせて収集したバイオレポジトリの情報を統合した「新 HAM ネット」を再整備した。これにより、データシェアリングや二次利用を通じて、HAM の病態解明や創薬研究などの推進が期待される。

本研究では、2022 年度よりデータ入力が始まった「新 HAM ネット」のデータについて、新たに追加された調査項目を含めて 11 年間の追跡調査を行い、HAM 患者の生命予後、機能予後、QOL やこれまでの治療状況等を明らかにすることで、今後の HAM の新規治療法の開発等に資することを目的とした。

B. 研究方法

「HAM ネット事務局」を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内に設立し、全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者登録ウェブサイト「HAM ネット」(<https://htmlv1.jp/hamnet/>)を、2012 年 3 月に開設した。登録希望者は電話、FAX、または電子メールで登録資料の申し込みができるような

体制を整えた。

登録者のリクルートには、様々な年代、地域、および環境の患者に対し本研究内容の情報を効率的に提供することが必要不可欠である。そこで広報用チラシを作成し、1) 連携する全国規模の患者会、2) 本研究の分担研究者および研究協力者が診療する患者、3) 本研究班が主催する HAM 関連の講演会で講演資料と合わせて配布した。

本人の自由意思で参加を希望する患者には、「HAM ネット事務局」より、当該研究の目的、内容について記載された説明文書、同意文書および HAM の診断時期等を確認する登録票等の登録書類一式を郵送した。その後、書面での同意が得られ、かつ HAM と診断された患者であることを書類で確認できた者を被験者として登録し、看護師および CRC (clinical research coordinator) による電話での聞き取り調査を実施した。登録及び聞き取り調査は 2012 年 3 月 1 日から継続して行っており、1 回目の聞き取り調査終了後、1 年を経過した対象者に対しては、随時 2 回目の調査を行い、そのさらに 1 年後毎に 3 回目から 12 回目まで調査を行った。

なお、聞き取り調査を実施するにあたり、「聞き取り調査標準業務手順書」の手続きに従い、倫理的原則を理解して HAM の一般的な症状に対する臨床的判断基準に関する知識を備えた者が従事できるよう基準を定め聞き取りスタッフを指名して調査を実施した。調査の所要時間は約 45~60 分である。「新 HAM ネット」における質問内容は以下の通りであった。

A) 患者の属性(氏名、生年月日、出身地、診断時期、発症時期、家族構成、家族歴、既往歴、合併症の有無等)。家族歴については、配偶者、第 1 度近親者(父母、兄弟、姉妹、子ども)、第 2 度近親者(祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫)までを対象にした。既往歴・合併症については、C 型肝炎、B 型肝炎、結核、带状疱疹、ぶどう膜炎、ATL、シェーグレン症候群、間質

性肺炎、関節炎、関節リウマチ、バセドウ病、骨折(圧迫骨折等)の有無の聞き取りを行った。備考欄に上記項目に類する記載がある場合は、集計に加えた。ATL についてはその病型の聞き取りを行った。

B) 生活環境および生活状況(同居家族職業、雇用形態、公的支援受給状況、各種制度への加入状況、障害者手帳の受領状況、指定難病医療費助成受給状況等)

C) IPEC-1(高いほど歩行障害度が高い)¹⁾

D) 納の運動障害重症度(OMDS):0~13、高いほど運動障害度が高い²⁾(表 18-1)。

E) 納の運動障害重症度修正案(modified OMDS, mOMDS):第 18 回国際ヒトレトロウイルス HTLV 会議(2017 年開催)の HAM/TSP の診断・治療法のコンセンサス会議において、現在使用されている OMDS と IPEC-1 の歩行パートとの整合性を図るために OMDS の修正案として提案された。OMDS Grade 5 のうち、IPEC-1 の歩行パート Grade 4 に該当する場合を mOMDS Grade 5.5 に細分化した(表 18-2)。

なお、OMDS(mOMDS)の経年変化を評価する際は Grade1 から 2 および 2 から 1 への変動は「変化なし」とした。

診断時の OMDS(mOMDS)は、HAM 患者レジストリに登録前の OMDS(mOMDS)の推移より算出した。診断年齢の年に OMDS(mOMDS)が変動して複数回答されている場合には、最も軽症な OMDS(mOMDS)を診断年の OMDS(mOMDS)とした。

F) OABSS(過活動膀胱症状質問票、0~15 点、高いほど悪い)³⁾:軽症 0~5 点、中等症 6~11 点、重症 12~15 点。

G) I-PSS(国際前立腺症状スコア、0~35 点、高いほど悪い)⁴⁾:軽症 0~7 点、中等症 8~19 点、重症 20~35 点。

H) HAM 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS):HAM 患者の排尿障害症状の程度を評価するスコアとして、既存指標の排尿障害 8 項目を用

いて新規に開発した⁵⁾。I-PSS から 6 項目、OABSS から 2 項目の計 8 項目を採用し、その合計得点を算出した。使用した項目は表に示す通り、蓄尿症状と排尿症状(各 4 項目)から成る(表 24)。スコアは 0 点から 40 点まで分布し、得点が高いほど排尿障害の症状が悪いことを表す。2020 年度報告書の通り、I-PSS の重症度をもとに検討し、0~9 点を軽症、10~22 点を中等症、23~40 点を重症とした。

I) HAM 排尿障害重症度 Grade 分類(HAM-BDSG):HAM 患者の排尿障害重症度を示すため、無治療かつ下部尿路症状がなく、HAM-BDSS が軽症である場合を Grade 0、無治療かつ下部尿路症状がなくかつ HAM-BDSS が中等症・重症である、もしくは下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている場合を Grade I、間欠的導尿を行っていて自排尿がある場合を Grade II a、間欠的導尿を行っていて自排尿がない場合を Grade II b、尿道留置カテーテルを使用している場合(尿道留置カテーテルに関連する合併症等により使用を中止した場合を含む。応急処置、全身管理のための一時的使用は除く)を Grade III と定義した(図 13)⁵⁾。HAM 患者から聞き取った排尿障害の治療状況等をもとに Grade 分類を行った。

J) HAQ(関節リウマチの生活機能評価、Health Assessment Questionnaire、HAQ-DI(Disability Index)は、8 項目(着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他)に分類された 20 設問に 0~3 点で回答し、各項目の中の最高点を求め、その平均点を算出した。点数が高いほど身体機能障害が重症となる)⁶⁾

K) SF-36(健康関連 QOL 尺度、MOS 36 Item Short-Form Health Survey):8 つの下位尺度得点について、日本人の国民標準値を 50、標準偏差を 10 となるように変換して算出。8 つの下位尺度は下記の通り。PF:身体機能、RP:日常役割機能(身体)、BP:体の痛み、GH:全体的健康感、VT:活力、SF:社会生活

機能、RE: 日常役割機能(精神)、MH: ころの健康(表 46)。2017 年度国民標準値を用いたアルゴリズムで計算した。また、SF-36 を用いて推定した効用値 SF-6D スコア⁷⁾を算出した。

L) EQ-5D-5L(健康関連 QOL 尺度、EuroQol 5 dimensions 5-level)による効用値: 線形関数によるスコアリング法⁸⁾により算出した。2022 年度調査から開始。

M) 服薬治療状況: ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン α の投薬状況について、初回調査時点(1 年目)の投薬状況と、2 年目から 12 年目調査時点でのそれぞれ過去 1 年間の服薬治療状況。各項目の単純集計については「不明」を入れて集計を実施した。

ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン α 治療について、12 回分の聞き取り調査を行った者を対象に、1 年間で 1 度でも投薬治療があった場合をその年度に治療ありと定義したうえで、11 年間の治療状況と OMDS (mOMDS) の変化との関連を検討した。治療と患者特性の関係を検討するにあたっては、各項目の「不明」「欠損」は分析から除外した。

ステロイド使用用量の検討に際し、薬剤名、内服量、単位、内服頻度の 4 つすべての情報が判明する場合にプレドニゾロン換算の用量を算出し、隔日投与の場合は 2 で除して 1 日あたりの使用用量に換算した。2 年目から 12 年目にかけてのステロイド使用用量は個人の年間平均内服量を算出の上、該当調査年の年間平均内服量を対象に基本統計量を算出し、また、ステロイド内服治療実施月数の集計を行った。

また、排尿障害治療薬の服薬状況は「HTLV-1 関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン 2019」¹¹⁾を参考に整理・分類して集計した。

N) 痛み:IPEC の足の痛み 3 件法(「ない」「ときどきある」「常にある」)、IPEC の足の痛みの程度(範囲:0-100)

O) 足のしびれ:IPEC の足のしびれ 3 件法(「ない」「ときどきある」「常にある」)

P) 運動療法・リハビリテーション(実施の有無と

内容、場所、頻度、時間等)、自主トレーニング(実施の有無と内容、頻度、時間等)、1 年間の活動量の変化等

Q) その他 HAM の症状、および治療状態等(HAM の初発症状や症状発現時の年齢、発症要因と思われる事項(輸血歴、妊娠・出産歴、移植歴等)等も含む)。初発症状については、症状発現時の年齢が最も若い症状とし、発現年齢が同じ症状が複数ある場合には、いずれも初発症状とみなした。

なお、2021 年度までの調査での質問項目のうち、排尿障害について HAM-BDSG および HAM-BDSS が確立されたことを踏まえ、2022 年度から ICIQ-SF(尿失禁 QOL 質問票)⁹⁾、N-QOL(夜間頻尿 QOL 質問票)¹⁰⁾を実施しないこととした。

聞き取り調査によって得られた回答は、難病プラットフォームの標準データ入力システムに入力された。入力されたデータは複数人での入力確認が行われた。入力されたデータは、集計を進める過程でさらに丹念にチェックされ、必要であれば再度聞き取り確認を行い、矛盾するデータ、欠損データを可能な限り除去してデータの信頼性を高めた。

本報告に際し、2012 年 3 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日までに調査が完了し得られたデータを対象に、入念なデータクリーニングを行った。2024 年度中に、本期間中のデータを対象とした検討会を毎月実施し、研究責任者、研究分担者、聞き取り担当者、HAM ねっと事務局スタッフ、聖マリアンナ医科大学臨床研究データセンターのデータマネージャーとで検討を行い、データの確認と検証、分析結果の確認と解釈、分析方針の検討を繰り返し、分析の正確性と妥当性を高めた。

分析対象

2012 年 4 月 1 日から 2024 年 3 月 31 日ま

で調査を行い、HAM 患者 694 名のデータを得た(図 1)。対象者が該当年度で死亡した場合、聞き取り調査が困難であったり調査協力を断ったりしたなどの理由で調査出来ない場合、認知症疑いの場合、調査が完了していない場合などは分析対象から除外した。さらに書面のみによる調査を分析対象から除外した分析対象者数は、1 年目調査(登録時点)では 688 名、2 年目調査では 643 名、3 年目調査では 597 名、4 年目調査では 546 名、5 年目調査では 512 名、6 年目調査では 470 名、7 年目調査では 427 名、8 年目調査では 378 名、9 年目調査では 338 名、10 年目調査では 259 名、11 年目調査では 192 名、12 年目調査では 163 名であった。1 回目から 12 回目までの 12 調査時点全てにおいて分析対象に含まれた症例は 155 名であった。

死亡率の分析の際には、書面のみによる調査や調査が完了していない場合でも観察期間を定義できる HAM 患者を分析対象とした。死亡率の分析では観察期間を定義できる 665 名を対象とした。

分析方法

名義尺度の独立性の検定には Fisher の正確確率検定、2 群の平均値の比較は対応のない t 検定、3 群以上の平均値の比較には一元配置分散分析を行いその後の多重比較に Tukey-Kramer の方法を用いた。なお、多重比較の際に示された P 値は、0.05 と比較するために調整された値である。中央値、IQR を示す場合の二群比較には Wilcoxon 順位和検定を行った。二変量間の相関は Pearson の積率相関係数もしくは Spearman の順位相関係数を算出した。経年比較には混合効果モデルによる反復データ解析法(MMRM: mixed effects model for repeated measures)を行いその後の多重比較は Tukey-Kramer 法を用いた。多重比較の際に示された P 値については、一元配置分散分析の場合と同様である。数値

は四捨五入して表記したため、割合の合計が 100%にならない箇所、各種統計量を加算減算した際の数値が一致しない可能性がある。統計分析は SAS Version 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.)を用い、有意水準は両側 5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第 2044 号、第 4417 号)同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性の排除等について説明し、書面による同意を得た。

「HAM ねっと事務局」に送付された患者情報は、個人情報管理者により直接個人を特定できないように患者 ID 番号が付与される。データは、個人情報管理者が「本研究専用のコンピュータ」において管理し、同意書は鍵付の書棚で管理した。データ解析においては直接個人を特定できないようにし、登録患者の秘密保護には十分配慮した。研究結果を公表する際は、対象者が特定可能な情報は一切含まず、また本研究の目的以外に、得られた登録患者のデータを使用することは禁止した。これらの方法によって人権擁護、およびプライバシーの保護に最大限の注意を払い、登録者に対して最大限の配慮に努めた。

C. 研究結果

(A)HAM ねっと/新 HAM ねっと登録状況

2012 年 3 月に開設した「HAM ねっと」への登録状況は、「新 HAM ねっと」に移行後の 2024 年度末時点で 616 名であった。年度ごとの登録者数の推移をみると、2012 年度 318 名、2013 年度 353 名、2014 年度 412 名、2015 年度 470 名、2016 年度 497 名、2017 年度 536 名、2018 年度 560 名、2019 年度 579 名、2020 年度 603 名、2021 年度 627 名、2022 年度 587 名、2023 年度 607 名、2024 年度 616 名と推移している(図 A)。過去の報告では、全

国 HAM 患者は 3000 名と推計されている¹²⁾ことから、全国 HAM 患者約 5 人に 1 人という非常に多くの HAM 患者が「新 HAM ネット」に登録していると考えられる。

登録者に対する年 1 回の聞き取り調査による臨床情報の収集の達成率は、2012 年度 100%、2013 年度 99%、2014 年度 99%、2015 年度 98%、2016 年度 98%、2017 年度 97%、2018 年度 98%、2019 年度 96%、2020 年度 97%、2021 年度 96%、2022 年度 96%、2023 年度 94%、2024 年度 94%と一定して高い水準により進捗している(図 B)。

(B) HAM 登録患者の死亡状況(109 名)

HAM 登録患者で観察期間中に死亡が確認された者は 109(男性 38、女性 71)名であり、死亡時の年代は表 1 の通り、死亡時平均年齢は 74.2 歳であった(表 2)。

死因は肺炎が 12 名(男性 5 名、女性 7 名)で最も多く、誤嚥性肺炎が 10 名(男性 3 名、女性 7 名)、成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)が 9 名(男性 4 名、女性 5 名)、心不全が 8 名(男性 3 名、女性 5 名)、膀胱癌が 5 名(男性 2 名、女性 3 名)、老衰が 5 名(男性 1 名、女性 4 名)、腎不全が 4 名(男性 1 名、女性 3 名)、心臓死(詳細不明)が 3 名(男性 1 名、女性 2 名)、敗血症が 3 名(男性 1 名、女性 2 名)、悪性リンパ腫が 2 名(女性 2 名)、食道癌が 2 名(男性 2 名)、大腸癌が 2 名(女性 2 名)、肝臓癌が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、脳梗塞が 2 名(男性 2 名)、急性心不全が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、心臓突然死が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、虚血性心疾患が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、呼吸不全が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)、誤嚥性窒息が 2 名(男性 2 名)、多臓器不全が 2 名(男性 1 名、女性 1 名)であり、急性リンパ性白血病(ALL)(女性 1 名)、甲状腺癌(女性 1 名)、舌癌(女性 1 名)、胃癌(男性 1 名)、膵臓癌(女性 1 名)、胆管癌(女性 1 名)、肺癌(男性 1 名)、卵巣癌(女性 1 名)、脳腫瘍(女性 1

名)、くも膜下出血(女性 1 名)、急性心筋梗塞(女性 1 名)、心臓病(男性 1 名)、急性動脈瘤(女性 1 名)、出血性ショック死(消化管出血による)(女性 1 名)、循環不全(女性 1 名)、肺血栓塞栓症(女性 1 名)、間質性肺炎(女性 1 名)、肝性脳症(女性 1 名)、腎盂腎炎(男性 1 名)、急性胃腸炎(女性 1 名)、再生不良性貧血(女性 1 名)、低酸素脳症(女性 1 名)、溺死(女性 1 名)、窒息(女性 1 名)、死因不明(男性 1 名、女性 3 名)であった(表 3)。

(C) HAM 登録患者の標準化死亡比(665 名対象)

2024 年 3 月 31 日で観察を打ち切り、初回調査から 2024 年 3 月 31 日までの期間で観察期間を定義できる患者について、間接法による標準化死亡比(Standardized mortality ratio, SMR)を算出した(表 4)。2 時点以上観察された分析対象者は 665 名(男性 170 名、女性 495 名)であった。観察期間中の死亡数は 109(男性 38、女性 71)名、観察期間(人年)は 4793.3(男性 1181.6、女性 3611.6)、間接法による SMR(95%信頼区間(CI))は 3.05(2.50-3.68)、男性 2.45(1.73-3.36)、女性 3.51(2.74-4.42)であった。

(D) HAM 患者レジストリ登録時点の属性・特徴(688 名対象)

688 名の性別は、男性 180(26.2%)、女性 508(73.8%)であり、平均年齢は 62.5(±10.9)歳であった。平均発症年齢は 45.9(±15.2)歳、発症から診断までに平均で 8.2(±9.3)年が経過していた。平均罹病期間は 16.5(±12.1)年であった。初発症状としては歩行障害が全体の 73.7%と最も多く、次いで排尿障害(44.6%)、下肢の感覚障害(19.9%)であった。男女間に有意な差が認められたのは、初発症状の排尿障害(男性 30.0%、女性 49.8%、 $p<0.001$)、歩行障害(男性 81.7%、女性 70.9%、 $p=0.004$)

であった。登録患者の中で輸血歴のある者は17.7%であり、1986年以前の輸血歴のある者は輸血歴のある患者の73.8%であった。排尿障害については、時間がかかるか投薬を行っている者が66.2%で最多、排泄障害については、便秘があり薬が必要な者が58.9%で最多であった。足のしびれは46.9%の患者が常にあり、足の痛みは23.4%の患者が常にあると回答し、時々ある者も含めると44.6%が足の痛みを訴えていた(表5)。

登録患者の居住地は九州・沖縄地方に43.6%、関東地方24.1%、関西地方13.2%の順に分布していた(表6)。出身地域は患者本人、その父母ともに九州・沖縄地方が過半数を占めていた(表7)。本人の居住地域別の出身地域について、北海道、東北地方、中国・四国地方、九州・沖縄地方では居住地と出身地が一致する割合が80.0%~95.0%と高く、関東地方・中部地方・関西地方居住者においては居住地と出身地が一致する割合が40.4%~52.6%である一方、九州・沖縄地方出身者の割合が28.9%~38.5%と高い傾向にあった(表8)。

1年ごとのHAM発症者数の推移を図2に、HAM発症年齢の分布を図3に、登録患者の生年と発症年の関係を表9-1に示した。発症年は1951~2022年に分布していた。生年別の発症年齢について、1920~1930年代生まれの発症年齢中央値は60代、1940年代生まれは50代、1950~1960年代は40代、1970年代生まれは30代、1980年代生まれは20代となっていた(表9-2、図4)。

発症時期と急速進行型(運動障害発現からOMDS(またはmOMDS) Grade 5への移行年数が2年以下)との関連について検討した。発症年齢が高くなるほど急速進行型の割合が増えており、30代までは急速進行型の割合は10%未満であったが、40代で15.5%、50代で26.9%、60代で39.0%、70代で54.8%、80代では100%となっていた(表10-1)。一方、生年が最近になるほど、急速進行型の割合が減

少しており、1930年代生まれでは29.5%、1940年代生まれでは24.3%の患者が急速進行型であったところ、1950年代生まれで16.7%、1960年代生まれで18.6%、1970年代生まれで11.8%、1980年代生まれで13.3%であった。(表10-2)。また発症年が最近になるほど急速進行型の割合が多く、2010年代の発症者は34.4%、2000年代は26.7%が急速進行型であった(表10-3)。居住地域別で急速進行型が多かったのは、中国・四国地方33.3%、関西地方25.3%、北海道地方23.3%であった。なお、居住地域別の平均年齢は、高い順に北海道地方66.7歳、中国・四国地方63.8歳、九州・沖縄地方62.9歳、関東地方62.8歳であった(表10-4)。

登録患者の発症年と発症年齢の関係を表11-1、図5、表11-2、図6に示した。患者全体では発症年齢が40代、50代の患者が多かったが、発症年別にみると、発症年齢の分布に違いが見られた。1970年代の発症年齢(平均±SD)は26.9±7.9歳、1980年代は33.6±8.9歳、1990年代は43.9±12.1歳、2000年代は51.5±12.4歳、2010年代は56.9±11.1歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていった(一元配置分散分析における多重比較の結果、1950-1980年代、1950-1990年代、1950-2000年代、1950-2010年代、1950-2020年代、1960-1980年代、1960-1990年代、1960-2000年代、1960-2010年代、1960-2020年代、1970-1980年代、1970-1990年代、1970-2000年代、1970-2010年代、1970-2020年代、1980-1990年代、1980-2000年代、1980-2010年代、1980-2020年代、1990-2000年代、1990-2010年代、1990-2020年代、2000-2010年代、2000-2020年代で有意差が認められた。1950-1980年代は $p=0.0258$ 、1960-1980年代は $p=0.0264$ 、1970-1980年代は $p=0.0097$ 、2000-2010年代は $p=0.0004$ 、2000-2020年代は $p=0.0001$ 、それ以外の各年代間は $p<0.0001$ であった。)(表11-2、図

6)。

一方、2000年代以降20代の発症が減り、2010年代では10代、20代の発症はみられなかった(表11-1、図5)。

登録患者の発症年と診断年の関係を表12に示し、発症から診断までかかった年数について発症年ごとに表13に示した。発症から診断までかかった年数の平均は、発症が1960年代で31.9年、1970年代で19.5年、1980年代で13.7年、1990年代で8.9年、2000年代で5.2年、2010年代で2.5年、2020年代で1.0年であった。一元配置分散分析における多重比較の結果、1960年代、1970年代、1980年代、1990年代、2000年代、2010年代と年代が進むと有意に発症から診断までの年数が短縮されていた(1960年代以降では、有意でなかった2000年代と2020年代間及び2010年代と2020年代間を除き、1950-1960年代は $p=0.0012$ 、2000-2010年代は $p=0.0060$ 、それ以外の各年代間は $p<0.0001$ であった。)(図7)。

発症年別に、診断年のOMDSを確認すると、1970年代の発症では診断年のOMDS(平均)は4.2であり、1980年代の発症ではOMDS 3.3、1990年代の発症ではOMDS 3.5、2000年代の発症ではOMDS 3.3、2010年代の発症ではOMDS 2.9であった。(一元配置分散分析における多重比較の結果、1970年代と2000年代間は $p=0.0237$ 、1970年代と2010年代間は $p=0.0004$ 、1970年代と2020年代間は $p=0.0353$ であった。)(表14-1、図8-1、表14-3、図9-1)。

また、mOMDSについても検討した結果、OMDSとほぼ同様の結果であった(表14-2、図8-2、表14-4、図9-2)。

(E)既往歴・合併症(685名対象)

既往歴では帯状疱疹(25.7%)、骨折(25.0%)、が上位であった。骨折の内、圧迫骨折は6.4%であった。続いて、ぶどう膜炎

(3.4%)、結核(2.8%)が既往歴として10名を超えていた(表15-1)。

1年目調査時点における合併症の有病率について、ぶどう膜炎は7.2%、シェーグレン症候群は3.8%、関節リウマチは3.2%、B型肝炎3.6%、C型肝炎3.4%、骨折は7.0%であった。

また、2~12年目調査における過去1年間の合併症は、帯状疱疹は4.2~8.4%、ぶどう膜炎は7.6~13.5%、シェーグレン症候群は3.7~6.1%、関節リウマチは3.6~6.1%、骨折は12.0~20.1%の患者でみられた(表15-2)。

(F)HAM登録患者のATL発症率(634名対象、645名対象)

2024年3月31日で観察を打ち切り、初回調査から2024年3月31日までに2時点の観察期間を定義できる患者について、ATL発症率を人年法により求めた。観察開始前にATLを発症していた患者は算出から除外し、634名を対象とした。

観察期間中のATL新規発症は13例であり、男性6名、女性7名であった。病型は急性型7名(発症時年齢:40代1名、50代1名、60代2名、70代3名)、リンパ腫型3名(発症時年齢:50代1名、60代2名)、くすぶり型が3名(発症時年齢:60代2名、70代1名)であった。観察期間(人年)は4392.9(男性1062.9、女性3329.9)、ATL発症率は1000人年あたり2.96(95%CI:1.73-5.06)であった。(表16-1)

また、2024年3月31日で観察を打ち切り、初回調査から2024年3月31日までに2時点の観察期間を定義できる患者について、Aggressive ATL(急性型およびリンパ腫型ATL)発症率を人年法により求めた。観察開始前にAggressive ATLを発症していた患者は算出から除外し、645名を対象とした。なお、観察期間以前にAggressiveATL以外のATLを発症していた症例は除外せず対象とした。

観察期間中のAggressive ATL新規発症は11例であり、男性5名、女性6名であった。病

型は急性型 7 名(発症時年齢:40 代 1 名、50 代 1 名、60 代 2 名、70 代 3 名)、リンパ腫型 4 名(発症時年齢:50 代 1 名、60 代 3 名)であった。リンパ腫型 4 名のうちの 1 例は 1~6 年目に慢性型であったが、7 年目にリンパ腫型に転化したため発症例とした。観察期間(人年)は 4479.5(男性 1071.1、女性 3408.4)、ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.46(95%CI:1.37-4.40)であった。(表 16-2)

(G) ATL 合併患者の特徴(688 名対象)

ATL 合併の有無別に 1 年目調査時点での特徴を表 17 にまとめた。1 年目から 12 年目の調査のいずれかの時点で HAM と ATL を合併していた症例は 25 例(3.6%)観察され、病型は、慢性型 1 名、急性型 8 名、リンパ腫型 3 名、くすぶり型 10 名、病型不明が 3 名であった。年齢中央値は 63.0 歳、発症年齢中央値は 35.0 歳、発症から診断までの年数中央値は 8.0 年、罹病期間中央値は 21.0 年、OMDS 中央値は 5.0、mOMDS 中央値は 5.5 であり、HAM 発症年齢(p=0.004)及び罹病期間(p=0.010)に ATL 合併を有しない HAM 患者と有意な差が見られた。

ATL 合併患者 25 名のうち 10 名が死亡し、9 名の死因は ATL(病型は、急性型 5 名、リンパ腫型 3 名、病型不明 1 名)、1 名は脳梗塞であった。

(H) 運動障害重症度(OMDS および mOMDS) (688 名対象、155 名対象)

表 18-1 の分類に従って、1 年目~12 年目の各調査時点での OMDS の状況を表と図に示した。最頻値は 1 年目から 8 年目にかけて Grade 5 であり、9 年目から 12 年目にかけて最頻値は Grade 6 であった(表 19-1、図 10-1)。

11 年間継続追跡群 155 名について OMDS Grade を検討したところ、Grade 5 以

下では患者が経年的に減少傾向にある一方、Grade 6 以上では患者が経年的に増加する傾向を示した(表 20-1、図 11-1)。

11 年間継続追跡群の MMRM による OMDS の経年変化は、1 年目から 2 年目、2 年目から 3 年目、5 年目から 6 年目、7 年目から 8 年目、10 年目から 11 年目、11 年目から 12 年目において有意に Grade 平均値が上昇し、1 年あたり 0.05~0.22 ほど上昇していた。1 年目から 12 年目にかけては 1.58(95%CI: 1.14-2.03)上昇していた(表 21-1、図 12-1)。

1 年目調査時と 12 年目調査時の 11 年間の OMDS 推移を表 22-1 に示した。11 年後も OMDS が変わらない者が 43 名(27.7%)であり、悪化した者が 110 名(71.0%)、改善した者が 2 名(1.3%)であった。悪化割合が 5 割以上の Grade は、1 年目 Grade 0、1 で 100.0%、1 年目 Grade 2 で 75.0%、Grade 3 で 100.0%、Grade 4 で 70.8%、Grade 5 で 72.1%、Grade 6 で 72.0%、Grade 7 で 72.7%、Grade 8 で 62.5%、Grade 9 で 66.7%、Grade 10 で 50.0%であった(表 23-1)。

また、表 18-2 の分類に従って、mOMDS についても同様に検討した。OMDS Grade 5 の患者が mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類された結果、1 年目~12 年目の各調査時点での mOMDS の最頻値は、1 年目から 5 年目にかけて Grade 5 であり、6 年目から 12 年目にかけて Grade 6 であった(表 19-2、図 10-2)。

11 年間継続追跡群 155 名について mOMDS Grade を検討したところ、Grade 5 以下では患者が経年的に減少傾向にある一方、Grade 5.5 では 5 年目まで患者が増加し、その後減少傾向を示した。他方、Grade 6 以上では患者が経年的に増加する傾向を示した(表 20-2、図 11-2)。

また、11 年間継続追跡群の MMRM による mOMDS の経年変化は、1 年目から 2 年目、2 年目から 3 年目、4 年目から 5 年目、5 年目か

ら6年目、7年目から8年目、10年目から11年目、11年目から12年目において有意にGrade 平均値が上昇し、1年あたり0.06～0.22ほど上昇していた。1年目から12年目にかけては1.59(95%CI:1.16-2.02)上昇しており、OMDS grade とほぼ同様の結果であった(表 21-2、図 12-2)。

1年目調査時と12年目調査時の11年間のmOMDS 推移を表 22-2 に示した。11年後もmOMDS が変わらない者が34名(21.9%)であり、悪化した者が119名(76.8%)、改善した者が2名(1.3%)であった。すなわち、OMDS Grade 5 の患者がmOMDS Grade 5 とGrade 5.5 に分類された結果、mOMDS が変化しなかった者が減少し、悪化した者が増加していた。なお、mOMDS Grade 5 の悪化割合は88.9%、Grade 5.5 の悪化割合は81.3%であった(表 23-2)。

そこで、mOMDS Grade が1年以内および2年以内に悪化する割合について、追加で確認を行った。1年目および2年目調査時のmOMDS Grade のデータを有する626名を対象とし、mOMDS のGrade 毎に1年以内にmOMDS のGrade の悪化した割合を表 23-3 に示した。1年目調査時のmOMDS Grade1~12 の患者全体でmOMDS grade が1年以内に悪化した割合は16.5%であった。1年目調査時のmOMDS Grade 4~6 の者での悪化割合は16.2%(範囲:12.1%~18.6%)であり、患者数は少ないがmOMDS Grade 7 の者での悪化割合が28.9%で最も高かった。さらに、1年目、2年目および3年目調査時のmOMDS Grade のデータを有する578名を対象とし、mOMDS のGrade 毎に2年以内にmOMDS のGrade の悪化した割合を表 23-4 に示した。mOMDS Grade1~12 の患者全体のmOMDS grade の悪化割合は30.1%であった。1年目調査時のmOMDS Grade 4~6 の者での悪化割合は31.1%(範囲:26.7%~33.3%)であり、mOMDS Grade 7 の

悪化割合(33.3%)と大きな差はみられなかった。

(I) HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG)と HAM 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS) (688名対象、155名対象)

図 13 に示す手順に従い、HAM 排尿障害重症度 Grade (HAM-BDSG)を定義し、Grade 0、I、II a、II b、IIIについて表 24 に示す HAM 排尿障害症状スコア(HAM-BDSS)を算出した。

1年目~11年目の各調査時点でのHAM-BDSG のGrade 毎の人数とGrade 0、I、II a、II b、IIIでのHAM-BDSS の基本統計量を表 25 に示した。

1年目~11年目まで継続して調査を受けた155名を対象に、各調査年のHAM-BDSG のGrade の分布(表 26)と1年目と12年目の関連(表 27)について検討を行った。1年目と12年目の変化をクロス表で確認したところ、1年目にGrade 0 で11年後もGrade 0 を維持した患者が26.3%、Grade Iへ移行が68.4%、Grade II aに移行が0名、Grade II bに移行が5.3%、Grade IIIに移行は0名であり、Grade Iで11年後にGrade 0 に改善が1.1%、Grade I維持が78.5%、Grade II aに移行した患者が10.8%、Grade II bに移行した患者が2.2%、Grade IIIに移行した患者が7.5%、Grade II aからGrade 0 に改善は0名、Grade Iに改善が12.5%、Grade II a維持が50.0%、Grade II bに移行が18.8%、Grade IIIに移行したものは0名であった。Grade II bからGrade 0 に改善は0名、Grade Iに改善が0名、Grade II aに改善が0名、Grade II b維持が77.8%、Grade IIIに移行したものは22.2%であった。解析対象の中で1年目がGrade IIIであった患者は0名あった(表 27)。

(J) 排尿障害関連指標 (653名対象、141名対

象)

排尿障害状況が「他人の管理が必要」である者を除外して、OABSS、I-PSS の 2 指標それぞれについて、1 年目～12 年目の各調査時点の平均得点を算出し、表 28 に示した。

さらに、11 年間継続追跡群について、排尿障害状況が「他人の管理が必要」である者を除外して、OABSS、I-PSS の 2 指標それぞれについて、MMRM により経年比較を行った結果を表 29、図 14 に示した。OABSS は 1 年目より 5 年目 ($p=0.0403$)、7 年目 ($p=0.0069$)、8 年目 ($p=0.0070$)、9 年目 ($p=0.0018$)、10 年目 ($p=0.0033$)、11 年目 ($p=0.0080$)、2 年目より 5 年目 ($p=0.0055$)、6 年目 ($p=0.0037$)、7 年目 ($p=0.0016$)、8 年目 ($p=0.0019$)、9 年目 ($p=0.0005$)、10 年目 ($p=0.0002$)、11 年目 ($p=0.0043$)、12 年目 ($p=0.0291$)、3 年目より 7 年目 ($p=0.0266$)、8 年目 ($p=0.0131$)、9 年目 ($p=0.0076$)、10 年目 ($p=0.0042$)、11 年目 ($p=0.0339$)、4 年目より 6 年目 ($p=0.0427$)、7 年目 ($p=0.0295$)、8 年目 ($p=0.0084$)、9 年目 ($p=0.0057$)、10 年目 ($p=0.0040$)、11 年目 ($p=0.0397$) の得点が有意に低下していた。I-PSS は 3 年目より 5 年目 ($p=0.0130$)、8 年目 ($p=0.0256$) の得点が有意に低下していた。

11 年間継続追跡群のうち 1 年目～12 年目まで HAM-BDSG が Grade 0 または I である者を対象に、HAM-BDSS と、OABSS、I-PSS の 3 指標それぞれについて MMRM による比較を行った結果を表 30、図 15 に示した。その結果、HAM-BDSS は 2 年目より 5 年目 ($p=0.0003$)、6 年目 ($p=0.0031$)、7 年目 ($p=0.0030$)、8 年目 ($p=0.0018$)、9 年目 ($p=0.0408$)、10 年目 ($p=0.0246$)、3 年目より 5 年目 ($p=0.0005$)、6 年目 ($p=0.0098$)、7 年目 ($p=0.0109$)、8 年目 ($p=0.0080$)、4 年目より 5 年目 ($p=0.0021$)、8 年目 ($p=0.0477$) の得点が有意に低下していた。また、OABSS は 2 年目より 6 年目 ($p=0.0379$)、7 年目 ($p=0.0031$)、8 年目 ($p=0.0070$)、9 年目

($p=0.0059$)、10 年目 ($p=0.0184$)、3 年目より 7 年目 ($p=0.0098$)、8 年目 ($p=0.0149$)、9 年目 ($p=0.0287$)、4 年目より 7 年目 ($p=0.0094$)、8 年目 ($p=0.0084$)、9 年目 ($p=0.0236$) の得点が有意に低下していた。I-PSS については、2 年目より 5 年目 ($p=0.0144$)、6 年目 ($p=0.0366$)、8 年目 ($p=0.0428$)、3 年目より 5 年目 ($p=0.0033$)、6 年目 ($p=0.0337$)、4 年目より 5 年目 ($p=0.0217$) の得点が有意に低下していた。

(K) HAM-BDSS と HAM-BDSS 下位尺度の経年比較 (91 名対象)

11 年間継続追跡群のうち 1 年目～12 年目まで連続で HAM-BDSG が Grade 0 または I である者を対象に、HAM-BDSS 下位尺度の蓄尿症状スコア、排尿症状スコアの推移を検討した(表 31、図 16)。

MMRM の結果から、HAM-BDSS 蓄尿症状スコアは 2 年目より 5 年目 ($p=0.0024$)、6 年目 ($p=0.0048$)、7 年目 ($p=0.0009$)、8 年目 ($p=0.0005$)、9 年目 ($p=0.0027$)、10 年目 ($p=0.0049$)、3 年目より 5 年目 ($p=0.0251$)、7 年目 ($p=0.0068$)、8 年目 ($p=0.0023$)、9 年目 ($p=0.0298$)、4 年目より 5 年目 ($p=0.0485$)、7 年目 ($p=0.0402$)、8 年目 ($p=0.0127$) の得点が有意に低下していた。

HAM-BDSS 排尿症状スコアは 2 年目より 5 年目 ($p=0.0128$)、3 年目より 5 年目 ($p=0.0152$)、4 年目より 5 年目 ($p=0.0246$) の得点が有意に低下していた。

(L) 服薬の状況 (688 名対象)

1 年目～12 年目調査時点の治療状況を表 32 に示した。ステロイド内服治療について、1 年目 (初回調査時点) で内服している者は 46.5%であり、2 年目～12 年目調査においてステロイド内服治療を行っていた者は 51.5%～57.9%であった。同様に 2 年目～12 年目調査

における治療状況をみると、ステロイドパルス療法を受けていた者は年間 1.2%~8.1%、インターフェロン α 投与を受けていた者は年間 1.6%~2.8%であった。

(M) 薬剤併用の状況 (688 名対象)

1 年目~12 年目調査時点の薬剤併用状況を表 33 に示した。2 年目~11 年目調査で過去 1 年間の治療状況をみると、何らかの治療を行っている者の中ではステロイド内服のみの者が最も多く、年間で 44.8%~54.0%であった。ステロイドパルス療法のみの方は 0.0%~1.6%、インターフェロン α のみの方は 0.7%~1.9%であった。2 治療を併用している者のうちステロイド内服とステロイドパルス療法を併用している者は 0.6%~5.9%、ステロイドとインターフェロン α を併用している者は 0.0%~1.6%であった。ステロイド内服、ステロイドパルス療法、インターフェロン α のいずれも行っていない者は、年間で 40.2%~45.4%であった。

(N) 11 年間調査継続者におけるステロイド治療状況 (155 名対象)

11 年間調査継続者における調査期間中のステロイド内服治療について治療の実態を集計・分類した(表 34)。11 年間で、ステロイド内服をしていない者が 36.1%、11 年間ステロイド治療を継続した者が 41.9%であった。

(O) 11 年間のステロイド治療状況と患者特性 (117 名対象)

11 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 11 年間ステロイド治療を行っていないものを対象にその患者特性を分析した(表 35)。分析に際して、期間中にインターフェロン α 治療を行った者は除外した。

11 年間ステロイド治療を継続した者(以下治療継続群)は 64 名、11 年間ステロイド治療を行わなかった者(以下未治療群)は 53 名であった。

治療継続群は未治療群に比べ、有意に発症から診断までの年数が短く($p=0.045$)、罹病期間が短かった($p=0.002$)。

治療継続群と未治療群の 11 年間の OMDS の変化について分析した(表 36-1)。OMDS Grade の 1 年目から 12 年目の変化との関連を検討したところ、治療継続群で改善 2 名(3.1%)、変化なし 22 名(34.4%)、悪化 40 名(62.5%)、未治療群で改善 0 名(0.0%)、変化なし 16 名(30.2%)、悪化 37 名(69.8%)であった($p=0.4870$)。

また、mOMDS についても同様に検討した結果、治療継続群で改善 2 名(3.1%)、変化なし 13 名(20.3%)、悪化 49 名(76.6%)、未治療群で改善 0 名(0.0%)、変化なし 16 名(30.2%)、悪化 37 名(69.8%)であった($p=0.2558$)(表 36-2)。

(P) 初回調査時点までのステロイド治療経験と患者特性 (115 名対象)

11 年間調査継続者のうち初回調査時点までのステロイド治療の経験があるかどうかで二群に分け、患者特性について分析した(表 37)。初回調査時点までにステロイド治療経験のある者は 86 名(74.8%)、ステロイド治療経験のない者は 29 名(25.2%)であった。ステロイド治療をしていた者はしていなかった者に比べ、有意に発症から診断までの年数が短かった($p=0.009$)。足のしびれについても有意な関連が見られた($p=0.018$)。

(Q) ステロイド内服治療の詳細

初回調査時点でステロイド内服ありの 320 名を対象としてステロイド内服治療に用いられる薬剤名を整理した結果、プレドニソロンを内服していた者は 94.1%であった(表 38)。

初回調査時点におけるステロイド内服治療の一日あたり使用量(プレドニソロン換算)を算出

した(表 39)。初回調査時のステロイド治療における使用用量は、平均値が 7.15mg/day、中央値が 5.00mg/day、IQR は 5.00mg-10.00mg であり、最大用量は 30.0mg/day であった。5mg/day の者が 38.6%であり、10mg/day 以下の者で約 9 割(88.4%)を占めた。

また、2 年目～12 年目の各調査年のステロイド内服用量を算出した。分析対象数は 2 年目 314 名、3 年目 316 名、4 年目 296 名、5 年目 288 名、6 年目 259 名、7 年目 233 名、8 年目 213 名、9 年目 185 名、10 年目 139 名、11 年目 103 名、12 年目 84 名であった。ステロイド内服用量の平均値は各調査年で 5.43mg から 6.79mg に分布し、中央値は各調査年とも 5.00mg であった(表 40)。

(R) 調査開始前後のステロイドパルス治療状況 (155 名対象)

11 年間調査継続者における調査開始前後のステロイドパルス治療状況を調査した(表 41)。調査期間中一度もステロイドパルス治療を行わなかった者は 134 名(86.5%)であり、11 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 21 名(13.5%)、11 年間継続した者は 1 名(0.6%)であった。

(S) 11 年間のステロイドパルス治療と OMDS (mOMDS) の変化(155 名対象)

11 年間調査継続者のうち、ステロイドパルス治療経験が全くない群(134 名)と観察期間中にステロイドパルス治療経験が一度でもある群(21 名)とで、OMDS の変化との関連を検討した(表 42-1)。ステロイドパルス治療経験があり OMDS Grade が改善した者は 1 名(4.8%)で、変化なしが 5 名(23.8%)、悪化が 15 名(71.4%)であった。

また、mOMDS についても同様に検討した(表 42-2)。OMDS Grade 5 の患者が mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類された

結果、ステロイドパルス治療経験が一度でもある群、治療経験がない群ともに mOMDS Grade が変化なしの者は減少し、悪化した者が増加した($p=0.1106$)。

(T) 調査開始前後のインターフェロン α 治療状況(155 名対象)

11 年間調査継続者における調査開始前後のインターフェロン α 治療状況を調査した(表 43)。11 年間調査継続者のうち、調査期間中一度もインターフェロン α 治療を行わなかった者は 148 名(95.5%)であり、11 年間で少なくとも 1 回は治療経験のある者が 7 名(4.5%)、11 年間継続した者は 2 名(1.3%)であった。

(U) 11 年間のインターフェロン α 治療と OMDS (mOMDS) の変化(155 名対象)

11 年間調査継続者のうち、インターフェロン α 治療経験が全くない群(148 名)と観察期間中にインターフェロン α 治療経験が一度でもある群(7 名)とで、OMDS の変化との関連を検討した(表 44-1)。インターフェロン α 治療経験があり OMDS Grade が改善した者は 0 名(0.0%)で、変化なしが 1 名(14.3%)、悪化が 6 名(85.7%)であった。

また、mOMDS についても同様に検討した(表 44-2)。OMDS Grade 5 の患者が mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類された結果、インターフェロン α 治療経験がない群で mOMDS Grade が変化なしの者は減少し、悪化した者が増加した($p=1.000$)。

(V) SF-36 による健康関連 QOL の検討(677 名対象、240 名対象)

1 年目、4 年目、7 年目、10 年目調査時に取得した SF-36 の下位スコアを比較検討した(表 45)。PF は 1 年目、4 年目、7 年目、10 年目ともに得点が著しく低く平均値はそれぞれ 19.85、18.56、15.55、14.35 であった。他 7 つ

の下位スコアは大部分が 50 点を下回り、4 年目の MH、7 年目の MH のみ 50 点を超えた。1 年目、4 年目、7 年目、10 年目のすべての SF-36 が取得された 240 名を対象に、SF-36 下位尺度それぞれについて、MMRM による解析を行った。PF は 1 年目より 7 年目 ($p<0.0001$)、10 年目 ($p<0.0001$)、4 年目より 7 年目 ($p<0.0001$)、10 年目 ($p<0.0001$)、7 年目より 10 年目 ($p=0.0002$) の数値が有意に低下していた。RP は 1 年目より 4 年目 ($p=0.0057$) の数値が有意に増加していた。BP は 1 年目より 4 年目 ($p=0.0118$)、7 年目 ($p<0.0001$)、10 年目 ($p<0.0001$)、4 年目より 10 年目 ($p=0.0032$) の数値が有意に低下していた。GH は 1 年目より 7 年目 ($p<0.0001$)、10 年目 ($p=0.0004$)、4 年目より 7 年目 ($p=0.0001$) の数値が有意に増加していた。VT は 4 年目より 10 年目 ($p=0.0007$)、7 年目より 10 年目 ($p=0.0009$) の数値が有意に低下していた。SF は 1 年目より 7 年目 ($p<0.0001$) の数値が有意に増加していた。RE は 1 年目より 10 年目 ($p=0.0361$)、4 年目より 10 年目 ($p=0.0003$)、7 年目より 10 年目 ($p=0.0001$) の数値が有意に低下していた。MH は 4 年目より 10 年目 ($p=0.0219$)、7 年目より 10 年目 ($p=0.0434$) の数値が有意に低下していた。(表 47、図 17)。

(W) 1 年目、4 年目、7 年目、10 年目の SF-6D スコア (663 名対象)

1、4、7、10 年目の SF-6D スコアの基本統計量を表 48 および図 18 に示した。平均値は 1 年目 0.563 (± 0.093)、4 年目 0.569 (± 0.096)、7 年目 0.558 (± 0.084)、10 年目 0.554 (± 0.094) であった。

(X) SF-6D スコアの経年変化 (239 名対象)

1 年目、4 年目、7 年目、10 年目がすべて分析対象の者を対象に、MMRM による解析を行った。SF-6D スコアは 1 年目より 10 年目

($p=0.0252$)、4 年目より 7 年目 ($p=0.0173$)、4 年目より 10 年目 ($p<0.0001$) の数値が有意に低下していた(表 49、図 19)。

(Y) EQ-5D-5L による健康関連 QOL (484 名対象、433 名)

2022 年度より開始した EQ-5D-5L 調査 1 年目および 2 年目における調査対象者全体の属性を表 50 に、EQ-5D-5L による効用値 (EQ-5D-5L スコア) の基本統計量を表 51、図 20 に示した。調査 1 年目の平均年齢は 67.2 (± 10.8) 歳、OMDS Grade の平均は 6.0 (± 2.4)、mOMDS Grade の平均は 6.0 (± 2.3) であり、EQ-5D-5L スコアの平均は 0.499 (± 0.217) であった。

EQ-5D-5L の調査 1 年目の健康状態の回答分布を図 21 に示した。5 つの領域について、何らかの影響がある割合が高かった順に、移動の程度 (92.2%)、痛み/不快感 (87.2%)、ふだんの活動 (86.8%)、身の回りの管理 (70.5%)、不安/ふさぎ込み (69.2%) であった。

移動の程度について、「歩き回るのに問題ない」と回答した割合は 7.8% であったのに対し、「歩き回るのにかなりの問題がある」と回答した割合が 38.1% と最も多く、「歩き回ることができない (17.7%)」と合わせると 50% 以上であった。また、「ふだんの活動を行うのに問題ない」と回答した割合は 13.2% と少なく、「かなり問題がある」+「できない」と回答した割合は 30% を超えていた。同様に、「痛みや不快感はない」と回答した割合は 12.8% と少なく、「かなりの痛みや不快感がある」+「極度の痛みや不快感がある」と回答した割合は約 30% であった。一方、身の回りの管理について、「自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない」と回答した割合が 29.5% と最も多く、「少し問題がある」と合わせると 50% を超えていた。また、不安/ふさぎ込みについて、「少し不安あるいはふさぎ込んでいる」と回答した割合は 34.1% と最も多く、「不安でもふさぎ込んでもいない」と合わせると 60% を超え

ていた。

EQ-5D-5L の調査 1 年目の OMDS Grade ごとの EQ-5D-5L スコアを表 52-1 に示した。OMDS Grade 別の EQ-5D-5L スコアの平均は、Grade 1 が 0.854 で最も高く、Grade 12 が 0.221 と最も低く、その差は 0.633 であった。OMDS の Grade 1 から Grade 7 まで上昇するにつれて、EQ-5D-5L スコアの平均は低下する傾向がみられた。Grade 1～Grade 7 の間で EQ-5D-5L スコアの平均の差を比較した結果、Grade 6 と Grade 7 の差は 0.119 で最も大きく、次いで Grade 4 と Grade 5 の差が 0.102、Grade 3 と Grade 4 の差が 0.091 であった。

また、一元配置分散分析における多重比較の結果、OMDS Grade 1 と Grade 7～13、Grade 2 と Grade 4～13、Grade 3 と Grade 5～13、Grade 4 と Grade 5～13、Grade 5 と Grade 7～13、Grade 6 と Grade 7、Grade 8、Grade 11 Grade 12、Grade 13 の間で EQ-5D-5L スコアが有意に低下していた(図 22-1)。

また、mOMDS Grade ごとの EQ-5D-5L スコアを表 52-2 に示した。mOMDS の Grade 1 から Grade 7 まで上昇するにつれて、EQ-5D-5L スコアの平均は低下する傾向がみられた。Grade 4～Grade 6 の間の EQ-5D-5L スコアの差をみると、OMDS Grade 4 と Grade 5 の差が 0.102、Grade 5 と Grade 6 の差が 0.066 であったのに対し、mOMDS Grade 4 と Grade 5 の差が 0.086、Grade 5 と Grade 5.5 の差が 0.036、Grade 5.5 と Grade 6 の差が 0.046 であった。

一元配置分散分析における多重比較の結果、mOMDS Grade 1 と Grade 7～13、Grade 2 と Grade 4～13、Grade 3 と Grade 5～13、Grade 4 と Grade 5.5～13、Grade 5 と Grade 7～13、Grade 5.5 と Grade 7、Grade 8、Grade 9、Grade 11、Grade 12、Grade 13、Grade 6 と Grade 7、Grade 8、Grade 11、Grade 12、Grade 13 の間で有意に低下していた(図 22-2)。

Visual Analogue Scale (VAS) を算出した患者の属性を表 53 に、EQ-5D-5L 調査 1 年目の VAS の基本統計量を表 54、図 23 に示した。調査対象者全体の VAS の平均値は 62.1(±21.6)であった。また、EQ-5D-5L スコアと VAS の相関係数は 0.3956($p < 0.0001$)であった(表 55)。

(Z) EQ-5D-5L による健康関連 QOL の経年変化(1 年間継続追跡群 429 名対象)

EQ-5D-5L の 調査 1 年目および 2 年目の両方の EQ-5D-5L スコアが取得された 429 名を対象に、調査対象者全体の属性を表 56 に、調査年別の EQ-5D-5L スコアの基本統計量を表 57 に示した。調査 1 年目および 2 年目の OMDS Grade の平均値はそれぞれ 5.9(±2.3)、6.1(±2.4)であり、mOMDS Grade の平均値はそれぞれ 6.0(±2.3)、6.2(±2.3)であった。調査 1 年目および 2 年目の EQ-5D-5L スコアの平均値はそれぞれ 0.500(±0.209)、0.549(±0.215)であった。

また、1 年目および 2 年目の両方の EQ-5D-5L スコアが取得された 429 名を対象に、MMRM による解析を行った。1 年目より 2 年目の EQ-5D-5L スコアが有意に増加していた($p < 0.0001$) (図 24)。

EQ-5D-5L の調査年別の健康状態の回答分布を図 25 に示した。1 年目から 2 年目にかけて、移動の程度については、「歩き回るのに問題ない」と「少し問題がある」の回答割合が 23.8%から 31.7%に増加したのに対し、「かなり問題がある」、「中程度問題がある」の回答割合が減少した。また、痛み/不快感について、「痛みや不快感はない」と回答した割合は 10.3%から 20.5%に増えたほか、不安/ふさぎ込みについても、「不安でもふさぎ込んでもいない」の回答割合が 30.1%から 52.4%に増加していた。

D. 考案

これまでに我々が構築した HAM 患者レジス

トリ「HAM ねっと」を難病プラットフォームに連携させ、バイオレポジトリの情報と統合して「新 HAM ねっと」として再整備し、2022年度からデータ入力を開始した。本研究では、「新 HAM ねっと」に登録された患者について、登録時点および11年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施した。

(A) HAM 患者の発症年齢、発症から診断までの期間

本研究の HAM 登録患者の発症年齢(平均±SD)は 45.9±15.2 歳であった(表 5)。これまでにマルティニーク島の HAM 患者のコホート研究では、HAM が発見された 1986 年から 2010 年までに発症した HAM 患者 153 名における発症年齢(平均±SD)は 53±13.1 歳であり、そのうち 1986 年～2000 年に発症した患者(128 名)の発症年齢は 52.1±13.5 歳、2001 年～2010 年に発症した患者(25 名)の発症年齢は 57.7±9.6 歳であり、有意差は認められなかった。しかし、1986 年～2000 年の発症年齢は 14 歳～77 歳の範囲であったのに対し、2001 年～2010 年の発症年齢の範囲は 42 歳～72 歳の範囲であり、30 歳代までの発症が認められなかった。同地域では献血での HTLV-1 抗体陽性率が 1996 年～2000 年に比較して、2011 年～2015 年で有意に減少していたことが報告されている¹³⁾。

そこで、本研究の HAM 登録患者において、発症年代別に発症年齢をみると、1980 年代の発症年齢(平均±SD)は 33.6±8.9 歳であったのに対し、1990 年代は 43.9±12.1 歳、2000 年代は 51.5±12.4 歳、2010 年代は 56.9±11.1 歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていった(表 11-2、図 6)。さらに、2000 年代以降は 20 歳代の発症が減り、2010 年では 10 歳代、20 歳代の発症はみられなかった(表 11-1、図 5)。わが国でも 1980 年代以降、妊婦健診での HTLV-1 抗体検査と HTLV-1 キャリア妊婦への授乳指導により、HTLV-1 の母

子感染が減少してきたこと¹⁴⁾から、母子感染予防対策の推進により若年層での HAM の発症が減少した可能性が示唆された。

また、本研究の HAM 登録患者が発症から診断までにかかった年数(平均±SD)は、8.2±9.3 年であった(表 5)。前述のマルティニーク島の HAM 患者のコホート研究では、1986 年～2010 年までに発症した HAM 患者における発症から診断までの年数(平均±SD)は 4.9±3.2 年であり、そのうち 1986 年～2000 年に発症した患者の診断までの年数は 5.1±3.1 年、2001 年～2010 年に発症した患者の診断までの年数は 4.2±3.5 年であり、有意差は認められなかった¹³⁾。

一方、本研究の HAM 登録患者について、発症年代ごとに診断までにかかる年数を解析したところ、発症年代が進むにつれ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った(表 13、図 7)。1980 年代に発症した患者では診断までに平均 13.7 年、1990 年代に発症した患者では平均 8.9 年であったのに対し、2000 年代では平均 5.2 年と 1990 年代の約 60%の期間に短縮し、2010 年代では平均 2.5 年、2020 年代では平均 1.0 年であった。

発症から診断までの期間の短縮の要因の一つとして、HAM による運動障害が早期に診断されているかを検討するため、HAM と診断された年の OMDS を発症年代別に算出した。1990 年代発症例の診断年の OMDS(平均)が 3.5 であったのに比較して、2000 年代、2010 年代発症例の診断年の OMDS(平均)はそれぞれ 3.3、2.9 であり、徐々に軽症となっており(表 14-1、図 8-1、表 14-3、図 9-1)、HAM の運動障害が軽症のうちに診断されるようになった可能性が考えられた。わが国では、2003 年に全国 HAM 患者会が発足し、2009 年に HAM が指定難病に認定され、2010 年より HTLV-1 総合対策が開始された。その後、2012 年に HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を開始し、2017 年に「新 HAM ねっと」に再整備を行うとと

もに、診断時の支援として髄液の疾患活動性マーカー、末梢血および髄液の HTLV-1 プロウイルス量等のバイオマーカーの測定を開始した。さらに、2019 年には HAM 診療ガイドラインを刊行した。このような患者会の活動や国などの対策、HAM 診療ガイドラインの普及により、患者や医療従事者に HAM の疾患概念や診断に関する知識が普及してきたことに加え、HAM 患者レジストリの展開を介して全国レベルの HAM 診療ネットワーク形成が推進され、患者が HAM を専門的に診療できる医療機関へのアクセスが向上したことで診断までの年数が短縮された可能性が考えられた。

また、発症から診断までの期間の短縮のもう一つの要因として、急速進行型(運動障害発現から OMDS(または mOMDS) Grade 5 への移行年数が 2 年以下)の割合の影響について検討した。これまでに、急速進行型では、非急速進行型よりも発症年齢が高齢であることが報告¹⁵⁾されており、本研究においても、HAM 登録患者の発症年齢が高くなるほど急速進行型の割合が増えている(表 10-1)。前述の通り、発症年代が進むにつれて発症年齢が高齢化していることから、発症年代別の急速進行型の割合をみると、発症年が最近になるほど急速進行型の割合が増加しており、1990 年代は発症者の 15.2%が急速進行型であったのに対し、2000 年代は発症者の 26.7%、2010 年代は発症者の 34.4%が急速進行型であった(表 10-3)。このことから、発症から診断までにかかる年数の短縮には急速進行型の割合が増加してきていることが影響している可能性も示唆された。

ただし、現時点で診断された HAM 患者を対象とした分析であり、まだ HAM の診断がしていない患者を評価できないという限界があるため、近年の発症から診断までの年数を過小評価している可能性がある。今後も追跡調査を行い、実態把握を進める必要がある。

(B) HAM 患者の生命予後

HAM 患者の生命予後に関して、本研究の HAM 登録患者における全死因の SMR を算出した結果、3.05(95%CI: 2.50-3.68)と高く、男性の SMR は 2.45(95%CI: 1.73-3.36)、女性の SMR は 3.51(95%CI: 2.74-4.42)であった(表 4)。本研究で算出した HAM 患者の SMR の結果から、HAM 患者の生命予後が一般人口と比較して不良であることが示された。

観察期間中に死亡が確認された HAM 登録患者 109 名の死因(表 3)についてみると、肺炎が 12 名と死因の中で最も多く、次いで誤嚥性肺炎が 10 名、ATL が 9 名、心不全が 8 名、膀胱癌、老衰が 5 名ずつ、腎不全が 4 名であった。これまでの報告¹⁶⁻¹⁸⁾と同様に、HAM 患者の死因として ATL や肺炎は重要であると考えられた。

そこで、HAM 登録患者の ATL の発症に関して 11 年間の観察期間中の発症率を検討した結果、1000 人年あたり 2.96(95%CI: 1.73-5.06)であり、わが国の一般集団の HTLV-1 キャリアの ATL 発症率(1000 人年あたり 0.6-1.5)¹⁹⁻²¹⁾と比較しても高い傾向が示された(表 16-1)。また、生命予後が不良な Aggressive ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.46(95%CI: 1.37-4.40)であり、ATL が HAM 患者の死因の上位であることに影響していると考えられた(表 16-2)。

また、HAM 登録患者の死因として、ATL 以外の悪性腫瘍が 21 例報告され、そのうち、膀胱癌が最も多く、悪性リンパ腫、食道癌、大腸癌、肝臓癌が次いで多く、その他、ALL、甲状腺癌、舌癌、胃癌、膵臓癌、胆管癌、肺癌、卵巣癌がみられた(表 3)。

これまでに、HTLV-1 感染者の死亡率に関するメタアナリシスの結果²²⁾から、全死因での死亡の相対危険が 1.57(95%CI: 1.70-8.50)と増加することが報告されているが、ATL 以外の悪性腫瘍との関連のエビデンスは非常に限定的であり、1 つの症例対照研究で ATL 以外のリンパ腫との関連が指摘されているがエビデン

スが限定的であった。

また、わが国で2010年～2011年にATLと診断された患者では、非血液悪性腫瘍の併存は12.3%に認められており、結腸直腸癌が最も多かったことが報告されている²³⁾。

しかし、HAM患者に関するATL以外の悪性腫瘍との関連については、ほとんど報告されておらず、今後も追跡調査やATL以外の発がんの機序についての研究が必要である。

(C) HAM患者における運動障害重症度

HAM患者の機能予後として、運動障害重症度については、11年間の追跡調査においてOMDSが経年的に悪化し(表21-1)、11年間でOMDSのGradeが悪化していた患者の割合は71.0%を占めていた(表23-1)。

これまでのHAM登録患者の後ろ向き調査から、運動障害の発症からOMDS Grade 5に移行するまでの期間の中央値は8年、Grade 6に移行するまでの期間の中央値は12.5年であった²⁴⁾。このことから、OMDS Grade 5にとどまる期間は約5年と長く、Grade 5と判定される患者の運動障害重症度に多様性があることが推測された。

一方、HAM患者の運動障害重症度について、従来からHAMの臨床病型診断および治療に関する国際研究を行う上で測定尺度の統一化が求められている。これまでの研究において、HAM患者の運動障害重症度について、わが国で用いられているOMDSとブラジル、イギリスで用いられているIPEC-1との関連を検討した結果、HAM患者が集積しているOMDS Grade 5(片手によるつたい歩き)と判定された患者は、IPEC-1では約50%の患者がGrade 3(常に片手の支えが必要)、約40%の患者がGrade 4(ときどき両手の支えが必要)と複数のGradeに判定されていることを報告し、OMDS Grade 5については複数のグレードに分ける方が望ましいと考えられた²⁵⁾。

そこで、2022年度より、OMDS Grade 5のう

ち、IPECの歩行パートGrade 4に該当する場合をOMDS Grade 5.5(ときどき両手によるつたい歩き)に細分化したmOMDSを用いて運動障害重症度の評価を開始した。OMDS Grade 5の患者がmOMDS Grade 5とGrade 5.5に分類された結果、11年間の追跡調査で運動障害重症度の悪化した割合がOMDSでは71.0%であったのに対し、mOMDSでは76.8%に増加した(表23-1、表23-2)。

さらに、mOMDS Gradeが1年以内および2年以内に悪化した割合について、追加で確認を行った結果、1年目調査時点のmOMDS Grade 1~12の者で1年以内に悪化した割合は16.5%であったのに対し、2年以内に悪化した割合は30.1%と倍近く増加していた(表23-3、表23-4)。このうち、1年目調査時のmOMDS Grade 4~6の者(439名、409名)で1年以内に悪化した割合は16.2%(範囲:12.1%~18.6%)であったのに対し、2年以内に悪化割合は31.1%(範囲:26.7%~33.3%)であり、Grade間での悪化割合の差は大きくなかった。このようなHAM登録患者の運動障害重症度の悪化に関する基礎的なデータは、今後のHAMの運動障害に対する治験の実施計画を策定する上で重要なデータといえる。

これまでにHAM登録患者において、1年目調査時点のOMDS Grade 4~6の者(183名)で2年後のOMDS Gradeが悪化した割合は、23.5%であり、OMDS Grade 4では20.0%、Grade 5では16.3%、Grade 6では37.5%であり、Grade 5の悪化割合が低かった²⁶⁾。しかし、HAM登録患者のうち、OMDS Grade 4~6の者(229名)で1年後のOMDS Gradeが悪化した割合は14.4%であり、OMDS Grade 4では14.3%、Grade 5では12.3%、Grade 6では19.0%であった²⁷⁾。1年間の観察では本研究におけるmOMDS Grade 4~6の悪化割合と大きな差は認められなかった。さらに、OMDS Grade 4~6の者(96名)で4年後のOMDS Gradeが悪化した割合は32.3%であり、

OMDS Grade 4 では 26.1%、Grade 5 では 27.3%、Grade 6 では 44.8%であった²⁷⁾。OMDS Grade 4 の 4 年後の悪化割合は、本研究での mOMDS Grade 4 の 2 年以内の悪化割合と同程度であったが、OMDS Grade 5 の 4 年後の悪化割合は mOMDS Grade 5 の 2 年以内の悪化割合よりも低かった。これらの結果は直接比較することはできないものの、mOMDS では Grade 4~6 の悪化割合を OMDS よりも短い 2 年間で評価できる可能性が期待できる。このように mOMDS Grade を用いて、OMDS Grade 5 の患者を mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 に分類して評価することにより、OMDS よりも運動障害重症度の悪化を鋭敏に捉えやすくなることで、運動障害に対する治療やリハビリテーションの効果評価にも有効である可能性が示唆された。

今後、mOMDS Grade 5.5 の患者の臨床的特徴や自然経過、ADL、健康関連 QOL、さらには HAM の疾患活動度に関連するバイオマーカーについて解析して明らかにしていくことにより、HAM の mOMDS Grade 5.5 をアウトカムにして運動障害の進行抑制を目的とした新たな治療を実施しやすい環境が整うことが期待される。

(D) HAM 患者における健康関連 QOL

包括的健康関連 QOL 尺度のうち、効用値が算出できるインデックス型尺度として SF-36 から算出できる SF-6D⁷⁾、EQ-5D は疾患を問わずに活用できることから、国際的に汎用されている。

これまで本研究の HAM 登録患者について、運動障害、排尿障害、下肢の感覚障害などの主症状による QOL への影響を身体的側面だけでなく、精神的側面、社会/役割的側面からも評価することを目的として、SF-36 を使用し、1 年目、4 年目、7 年目、10 年目に下位尺度のスコアおよび SF-6D を調査してきた。その結果、HAM 登録患者全体の 1 年目の SF-6D スコア (平均±SD) は、0.563±0.093 であり(表 48)、

日本人の一般人口の SF-6D の標準値(60 歳の女性で 0.658±0.112)²⁸⁾と比較して低く、他の神経疾患である多発性硬化症(0.62±0.015)²⁹⁾、パーキンソン病(0.62±0.01)³⁰⁾と比較しても QOL が低下していることが示唆された。さらに、HAM 患者における SF-36 の下位尺度について検討した結果、PF(身体機能)の平均スコアは 20 未満で著しく低下しており、他の尺度、とくに身体的健康度を構成する尺度の平均スコアは 50 を下回り、QOL が悪化していた(表 45)。

これまでに HAM 登録患者において、すべての主症状が SF-6D スコアの低下に有意に影響していることを明らかにした³¹⁾。運動障害について、OMDS Grade の 4 群間(OMDS 0~4、5、6、7~13)で SF-36 下位尺度を検討した結果、OMDS 0~4 群と比較して、OMDS 5 以上は、PF、RP、GH、SF スコアの低下に有意に関連しており、OMDS 7~13 のみ、BP、VT スコアの有意な低下が認められた³¹⁾。HAM 患者では運動障害が悪化することで身体機能に関する QOL が低下し、HAM 患者の QOL 全体に影響を及ぼすことが明らかにされ、運動障害の治療においては、OMDS Grade 4 から 5 への進行を抑制するように治療することが QOL 改善においても重要であると考えられた。

一方、EQ-5D は、移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み/不快感、不安/ふさぎこみの 5 つの領域について回答することで効用値を求めることができ、SF-6D よりも簡便に測定できることから、医療分野の費用効用分析等で広範に用いられている。日本では、5 つの領域について 5 つのレベルで回答する EQ-5D-5L⁸⁾が開発されている。そこで、従来の HAM 患者登録システム「HAM ねっと」から「新 HAM ねっと」に移行する際に、難病プラットフォームの標準入力システムに導入され、難病で横断的に健康関連 QOL を評価可能である EQ-5D-5L スコアについて、今後の HAM の新規治療法の開発や進行抑制のための介入研究に資

することを目的として、2022 年度から調査を開始した。

EQ-5D-5L 調査 1 年目における対象者は 484 名であり、年齢(平均±SD)は 67.2±10.8 歳、OMDS Grade(平均±SD)は 6.0±2.4、mOMDS Grade(平均±SD)は 6.0±2.3)の EQ-5D-5L スコア(平均±SD)は 0.499±0.217 であった(表 50、51)。日本人の一般人口の EQ-5D-5L スコアは、女性の方が男性よりも低く、年齢とともに低下し、60 歳代の女性で 0.899±0.105、70 歳以上の女性で 0.828±0.202 であり、EQ-5D-5L の一般人口における疾病/症状の最小重要差(minimal important difference:MID)の推定値は 0.05-0.1 であった²⁸⁾。疾患別にみると、脳卒中患者の EQ-5D-5L スコアは 0.52±0.26³²⁾と低いことが報告されている。また、関節リウマチ患者のうち、SDAI (simplified disease activity index)の寛解基準に達していなかった患者の EQ-5D-5L スコア(中央値(四分位範囲))は 0.78(0.69-0.90)であったのに対し、寛解基準に達していた患者の EQ-5D-5L スコアは 1.00(0.87-1.00)であったことが報告されている³³⁾。本研究から、HAM 患者の EQ-5D-5L スコアは一般人口と比べて約 0.5 と大きく低下していることが示された。

本研究の HAM 患者(485 例)では、EQ-5D-5L の 5 つの領域について、何らかの影響がある割合が高かった順に、移動の程度(92.2%)、痛み/不快感(87.2%)、ふだんの活動(86.8%)、身の回りの管理(70.5%)、不安/ふさぎ込み(69.2%)であった(図 21)。さらに、移動の程度について、「歩き回るのにかなりの問題がある」または「歩き回ることができない」と回答した者が 50%以上を占めていた。HAM 患者における EQ-5D-5L スコアの低下には 5 つの領域の健康状態のうち、とくに移動の程度、痛み/不快感、ふだんの活動が大きく影響していることが示唆された。この結果は、HAM 患者の SF-36 の下位尺度において、PF の得点が著しく低く、BP、RP の得点が低い結果と矛盾しなかった(表

45)。

これまでにブラジルとイギリスの HAM 患者 79 例(年齢(中央値)59 歳、OMDS Grade(中央値)7)において EQ-5D を用いた QOL 評価の結果が報告されている³⁴⁾。EQ-5D の 5 つの領域で何らかの影響がある割合が高かった順は、ブラジル(57 例、EQ-5D-3L を使用)では、移動の程度(95%)、ふだんの活動(86%)、痛み/不快感(84%)、不安/ふさぎ込み(77%)、身の回りの管理(67%)、イギリス(22 例、EQ-5D-5L)では、移動の程度(100%)、ふだんの活動(95%)、痛み/不快感(86%)、不安/ふさぎ込み(73%)、身の回りの管理(73%)であった。

これらの結果は、本研究と比較して HAM 患者の症例数が少なく、人種や社会経済状況の差異はあるものの、本研究と同様の傾向であり、HAM 患者における EQ-5D-5L スコアの低下には、移動の程度が最も大きく影響すると考えられ、HAM の主症状である運動障害重症度との関連について詳細な検討が必要である。

前述のブラジルとイギリスの HAM 患者 79 例における EQ-5D index は 0.2991±0.2597 であり、運動障害重症度(OMDS)との間で有意な逆相関が認められ、杖なし歩行、片手杖歩行、両手杖歩行の患者と比較して、車椅子の患者の EQ-5D index が有意に低下していたことが報告されている³⁴⁾。

本研究では、OMDS および mOMDS の Grade 別に EQ-5D-5L スコアを解析した。その結果、OMDS、mOMDS ともに Grade 1 から Grade 7 に悪化するにつれて、EQ-5D-5L スコア(平均)は 0.854 から 0.354 に大きく低下した(表 52-1、表 52-2)。OMDS Grade 間での EQ-5D-5L スコア(平均)の低下幅は、Grade 2 と Grade 3 の間が 0.086、Grade 3 と Grade 4 の間が 0.091、Grade 4 と Grade 5 の間が 0.102、Grade 5 と Grade 6 の間が 0.066、Grade 6 と Grade 7 の間が 0.119 であり、MID の推定値(0.05~0.1)と同程度であった。

これまでの研究で、OMDS の Grade 別に

SF-6D スコアを解析した結果を報告している³⁵⁾。その結果、OMDS Grade 1 と Grade 7 の SF-6D スコア(平均)は 0.673 と 0.514 であり、その差は 0.159 であった。OMDS Grade 1 ~ Grade 13 で Grade 間の SF-6D スコア(平均)の低下幅が MID の推定値(0.05~0.1)と同程度であったのは、Grade 1 と Grade 2 の間の 0.065 だけであった。調査時期が異なるものの、OMDS Grade 間の EQ-5D-5L スコア(平均)の低下は、Grade 1 と Grade 2 の間を除き、SF-6D スコア(平均)の低下よりも大きく、Grade 2~Grade 7 では MID と同程度であったことから、EQ-5D-5L スコアは SF-6D よりも HAM 患者の運動障害重症度の悪化による QOL 低下の評価に有用であることが示唆された。

なお、OMDS と mOMDS において Grade 5 ~ Grade 6 の間の EQ-5D-5L スコアの差をみると、OMDS Grade 5 と Grade 6 の差が 0.066 であったのに対し、mOMDS Grade 5 と Grade 5.5 の差が 0.036、Grade 5.5 と Grade 6 の差が 0.046 であり、Grade 5.5 を設けることで運動障害の悪化による QOL の低下をより詳細に評価可能であると考えられた。

今後、HAM 患者の QOL 改善を目指して治療効果を評価するためには EQ-5D-5L スコア低下に対する HAM の運動障害以外の主症状の影響について詳細に解析をすることが必要である。

今回、EQ-5D-5L 調査の継続調査群で 1 年目より 2 年目の EQ-5D-5L スコアが有意に増加していた。EQ-5D-5L の 5 つの領域の健康状態の回答のうち、大きく変化したのは痛み/不快感と不安/ふさぎ込みであり、1 年目から 2 年目にかけて「痛みや不快感はない」と回答した割合は 10.3%から 20.5%に増え、「不安でもふさぎ込んでもいない」の回答割合が 30.1%から 52.4%に増加していた。この変化の要因は明らかではないが、SF-36 から算出する SF-6D では過去 1 か月間の状態を評価しているのに対

し、EQ-5D-5L では回答した日の健康状態を評価している。また、これまでに EQ-5D-5L の 5 つの領域の再テスト信頼性について、痛み/不快感で低く、移動の程度で高い傾向が確認されている³⁶⁾。今後、HAM 登録患者での一時的な変化であるのか調査を継続するとともに、疼痛や精神的健康に関する他の項目を含めた検討が必要である。

E. 結論

本研究では、我々が構築した HAM 患者レジストリ「HAM ネット」を難病プラットフォームに連携し、バイオレポジトリの情報と統合して再整備した「新 HAM ネット」の登録患者について、11 年間の追跡調査を実施した。

HAM 登録患者の発症年齢を発症年別にみると 1980 年代の発症年齢の平均は 33.6 歳であったのに対し、1990 年代では 43.9 歳、2000 年代では 51.5 歳、2010 年代では 56.9 歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなっていった。さらに、2010 年代以降になると 20 歳代以下の発症が見られなかったことから、わが国での母子感染予防対策の効果が現れている可能性が示唆された。また、HAM の発症から診断までの期間を発症年別にみると 1980 年代は平均 13.7 年、1990 年代では平均 8.9 年であったのに対し、2000 年代では平均 5.2 年、2010 年代では平均 2.5 年、2020 年代は平均 1.0 年であり、有意に短縮していた。これまでの全国 HAM 患者会の活動や HAM の指定難病の認定、HTLV-1 総合対策などの国の対策に加え、HAM 患者レジストリの展開による全国レベルの HAM 診療ネットワーク形成の推進が診断ラグの短縮に影響していると考えられた。発症年齢の高齢化に伴い、急速進行型の割合が増加するだけでなく、1990 年代と比較して 2010 年代発症例で HAM と診断された年の OMDS が軽症となる傾向がみられたことから、HAM 診療ガイドライン等を通じた HAM の疾患概念や診断に関する知識の普及の重要性が

認識された。

HAM 登録患者の全死因の SMR は 3.05 であり男性の SMR は 2.45、女性の SMR は 3.51 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。観察期間中に 9 名が ATL による死亡と認められ、死因として肺炎の 12 名、誤嚥性肺炎の 10 名に次いで多かった。また、観察期間中の ATL 発症率は 1000 人年あたり 2.96 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。その他の死因として、膀胱癌など ATL 以外の悪性腫瘍も認められており、今後も追跡調査が必要である。

HAM 患者の運動障害重症度について、OMDS と IPEC-1 の歩行パートの整合性を図るため、OMDS Grade 5 のうち、IPEC-1 の歩行パート Grade 4 に該当する場合を OMDS Grade 5.5 に細分化した mOMDS を用いて評価を行い、OMDS と比較した。その結果、mOMDS は、OMDS よりも運動障害重症度の悪化を鋭敏に捉えやすくなることが判明し、mOMDS Grade 4~6 の各 Grade において 2 年以内に mOMDS の Grade が悪化する割合は約 3 割であった。mOMDS の Grade の悪化割合をアウトカムとした運動障害に対する治療やリハビリテーションの効果評価が有効である可能性が示唆された。

HAM 患者の包括的健康関連 QOL について、従来実施していた SF-36 とその効用値 SF-6D に加えて、新たに EQ-5D-5L スコアについて評価した結果、EQ-5D-5L 調査 1 年目における HAM 患者全体の EQ-5D-5L スコア(平均±SD)は 0.499±0.217 であり、日本人の一般人口と比較して MID の推定値(0.05-0.1)以上に大きく低下していることが明らかとなった。また、HAM 患者の EQ-5D-5L スコアの低下には、5 つの領域のうち、移動の程度が最も影響し、その他、ふだんの活動、痛み/不快感も大きく影響していることが示された。OMDS Grade

間の EQ-5D-5L スコア(平均)の低下は、Grade 2~Grade 7 では MID と同程度であったことから、HAM 患者の運動障害重症度の悪化による QOL 低下の評価に有用であることが示唆された。今後、HAM 患者の QOL 改善を目指す上で、EQ-5D-5L スコアを HAM の新規治療法の開発や進行抑制のための介入研究の評価に活用できるよう、HAM の主症状や ADL が QOL に及ぼす影響について、詳細な解析が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ko R, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanabe K, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Nakashima M, Horibe E, Shimizu T, Sato T, Yamano Y. Performance evaluation of CXCL10 ELISA "cosmic" kit to measure CXCL10 in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-1-associated myelopathy. Clin Exp Neuroimmunol, 2024 in press. doi: 10.1111/cen3.12822.

2. 学会発表

[国際学会]

該当なし

[国内学会]

佐藤知雄, 高梨世子, 高橋克典, 國友康夫, 田辺健一郎, 八木下尚子, 新谷奈津美, 中島誠, 堀部恵梨佳, 清水高弘, 山野嘉久. HAM 患者髄液における CXCL10 ELISA キットの性能評価. 厚生労働省難治性疾患政策研究班・AMED 難治性疾患実用化研究班 令和 6 年度合同班会議, 2025 年 1 月 10 日, ステーションコンファレンス東京, 東京.

G. 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

H. 引用文献

- 1) Schmidt F et al. Development and validation of a neurological disability scale for patients with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): The IPEC-1 scale. *Neurology* 78(1 Suppl1): P03.258, 2012.
- 2) 山野嘉久ら. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. *日本臨牀*. 70: 705-713, 2012.
- 3) 山口脩ら. 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会. 過活動膀胱診療ガイドライン. *日排尿会誌* 16: 225-252, 2005.
- 4) 本間之夫ら. International Prostate Symptom Score と BPH Impact Index の日本語訳の言語的妥当性に関する研究. *日泌尿会誌* 93: 669-680, 2002.
- 5) Yamakawa N et al. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Orphanet J Rare Dis* 15: 175, 2020.
- 6) Wolfe F et al. The clinical value of the Stanford Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 15: 1480, 1988.
- 7) Brazier J et al. Estimating a preference-based index from the Japanese SF-36. *J Clin Epidemiol* 62: 1323-1331, 2009.
- 8) 池田俊也ら. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. *保健医療科学*. 64 (1) : p.47-55, 2015.
- 9) 後藤百万ら. 尿失禁の症状・QOL 質問票: スコア化 ICIQ-SF. *日神因勝会誌* 12: 227-231, 2001.
- 10) 吉田正貴ら. Nocturia Quality of Life Questionnaire(N-QOL)の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. *日排尿会誌* 20: 317-324, 2009.
- 11) 日本神経学会他監修. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019~HTLV-1 陽性関節リウマチ & HTLV-1 陽性臓器移植診療の対応を含めて~. 南江堂, 2019.
- 12) 山口一成. 本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成 20 年度~22 年度 厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業) 総合研究報告書, 2011.
- 13) Olindo S et al. Temporal trends in Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) incidence in Martinique over 25 years (1986-2010). *PLoS Negl Trop Dis* 12: e0006304, 2018.
- 14) Hino S et al. Establishment of the

- milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 87: 152-166, 2011.
- 15) Sato T et al. Proposal of classification criteria for HTLV-1-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis disease activity. *Front Microbiol.* 9: 1651, 2018.
 - 16) Olindo S et al. Natural History of Human T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy A 14-year follow-up study. *Arch Neurol* 63: 1560-1566, 2006. Nagasaka M et al., 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*, 117: 11685-11691, 2020.
 - 17) Martin F et al. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81: 1336-1340, 2010.
 - 18) Nagasaka M et al. 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*, 117: 11685-11691, 2020.
 - 19) Kondo T et al. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* 43: 1061-1104, 1989.
 - 20) Tokudome S et al. Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type I carriers in Saga, Japan. *Cancer Res* 49: 226-228, 1989.
 - 21) Arisawa K et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 85: 319-324, 2000.
 - 22) Schierhout G et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis.* 20:133-143, 2020.
 - 23) Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 infection and ATL in Japan. *Front Microbiol* 11: 1124, 2020.
 - 24) Coler-Reilly ALG et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* 11: 69, 2016.
 - 25) 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 平成 28 年度分担研究報告書, 2017.
 - 26) HAM の革新的な医薬品等の開発促進に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患実用化研究事業) 平成 26 年度委託業務成果報告書, 2015.

- 27) Tsutsumi S et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis* 14: 227, 2019.
- 28) Shiroiwa T et al. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. *Qual Life Res* 25: 707-719, 2016.
- 29) Yamabe K et al. Health-related outcomes, health care resource utilization, and costs of multiple sclerosis in Japan compared with US and five EU countries. *Clinicoecon Outcomes Res* 11: 61-71, 2019.
- 30) Yamabe K et al. Health-related quality-of-life, work productivity, and economic burden among patients with Parkinson's disease in Japan. *J Med Econ* 21: 1206-1212, 2018.
- 31) Kimura M et al. Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with Human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *Front Med* 9: 879379, 2022.
- 32) Izumi R et al. Comparison of three utility measures in stroke patients using item response theory analysis. *Niigata J Health and Welfare* 13:1-12, 2013.
- 33) Sakai R et al. Subjective symptoms contributing to the quality of life of rheumatoid arthritis patients with clinical remission from the IORRA database. *Mod Rheumatol* 33: 496-502, 2023.
- 34) Rosadas C et al. Health state utility values in people living with HAM/TSP: The impact of a neglected disease on the quality of life. *PLOS Negl Trop Dis* 14: e0008761, 2020.
- 35) 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業) 令和元年度分担研究報告書, 2020.
- 36) Feng YS et al. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Qual Life Res* 30: 647-673, 2021.

図 A : HAM ネット/新 HAM ネット登録者数の推移

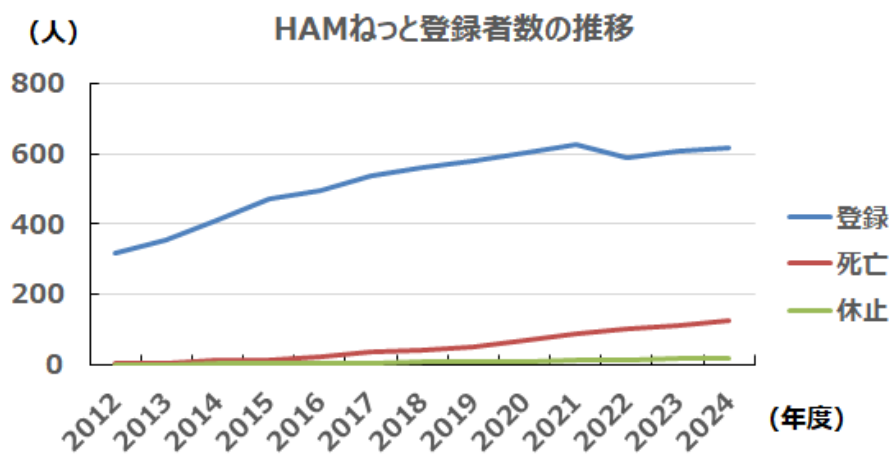


図 B : HAM ネット/新 HAM ネット聞き取り調査達成状況

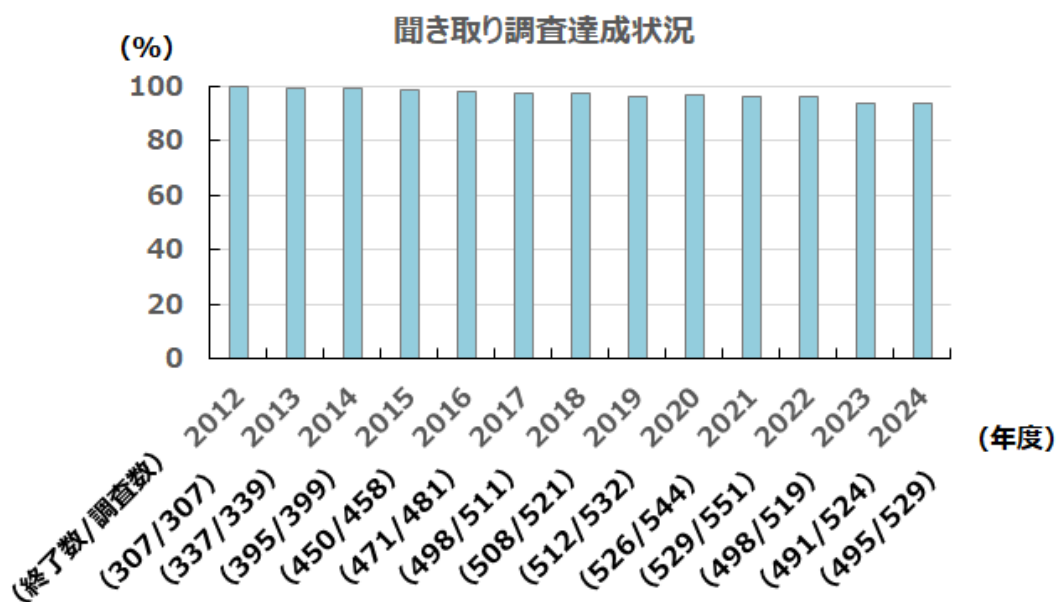


図1：分析対象者決定フロー

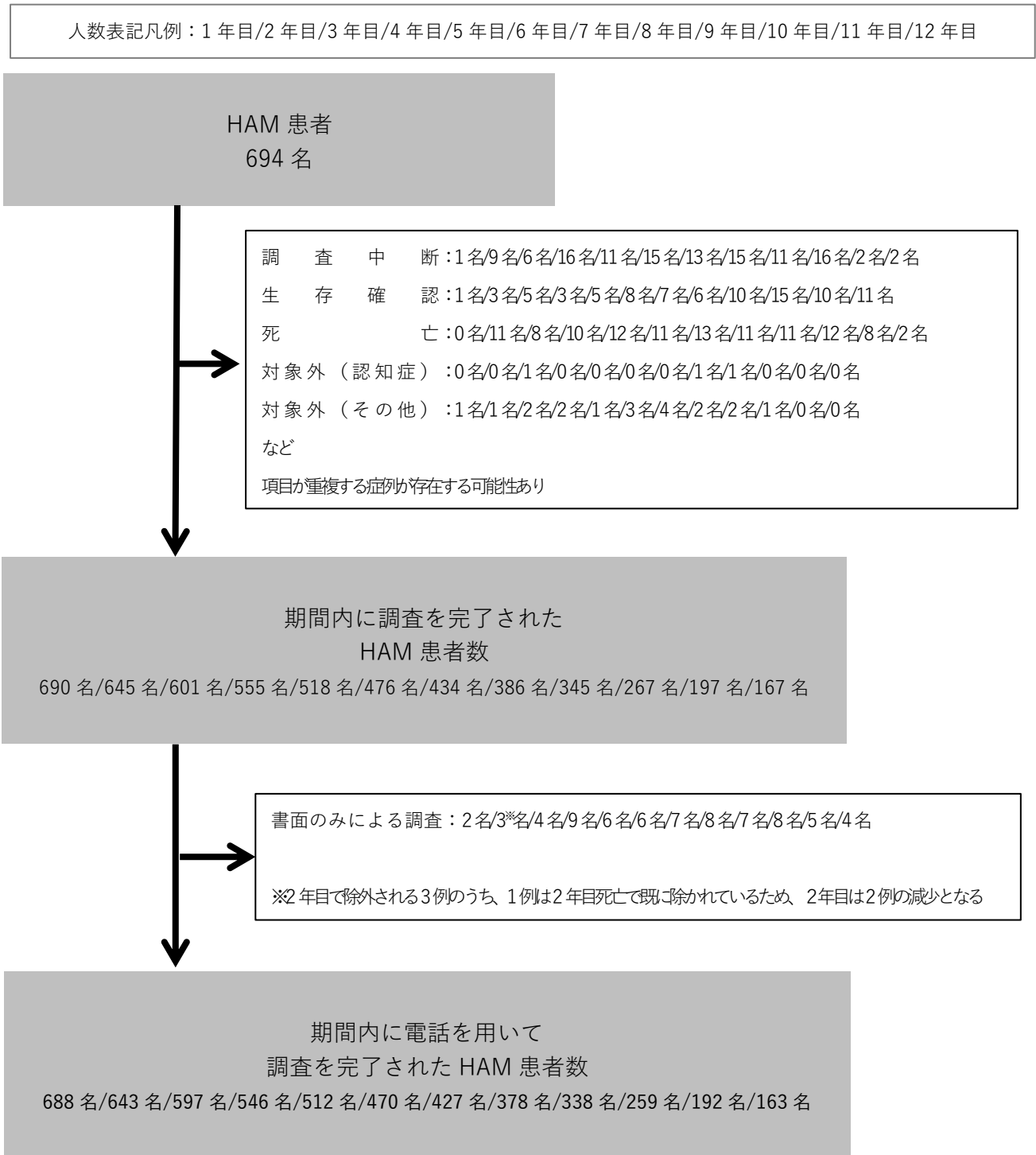


表 1：死亡例の基本集計 (n=109)

年代	性別		合計
	男性	女性	
40代	1	1	2
50代	3	4	7
60代	7	16	23
70代	18	24	42
80代	8	24	32
90代以上	1	2	3
合計	38	71	109

表 2：死亡時年齢 (n=109)

	人数	平均値	標準偏差	中央値
男性	38	72.5	10.3	74.5
女性	71	75.1	9.5	77.0
合計	109	74.2	9.8	76.0

表 3：死因集計 (n=109)

死因	男性	女性	合計
肺炎	5	7	12
誤嚥性肺炎	3	7	10
成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)	4	5	9
心不全	3	5	8
膀胱癌	2	3	5
老衰	1	4	5
腎不全	1	3	4
心臓死(詳細不明)	1	2	3
敗血症	1	2	3
悪性リンパ腫	0	2	2
食道癌	2	0	2
大腸癌	0	2	2
肝臓癌	1	1	2
脳梗塞	2	0	2
急性心不全	1	1	2
心臓突然死	1	1	2
虚血性心疾患	1	1	2
呼吸不全	1	1	2
誤嚥性窒息	2	0	2
多臓器不全	1	1	2
急性リンパ性白血病(ALL)	0	1	1
甲状腺癌	0	1	1
舌癌	0	1	1
胃癌	1	0	1
膵臓癌	0	1	1
胆管癌	0	1	1
肺癌	1	0	1
卵巣癌	0	1	1
脳腫瘍	0	1	1
くも膜下出血	0	1	1
急性心筋梗塞	0	1	1
心臓病	1	0	1
急性動脈瘤	0	1	1
出血性ショック死(消化管出血による)	0	1	1
循環不全	0	1	1
肺血栓塞栓症	0	1	1
間質性肺炎	0	1	1
肝性脳症	0	1	1
腎盂腎炎	1	0	1
急性胃腸炎	0	1	1
再生不良性貧血	0	1	1
低酸素脳症	0	1	1
溺死	0	1	1
窒息	0	1	1
不明	1	3	4
合計	38	71	109

表 4：標準化死亡率と SMR (n=665)

	人数	死亡数	観察期間(人年)	粗率(10万人年)		標準化死亡率	SMR		
			合計	標準集団	HAM ネット	推定値	推定値	95%下限	95%上限
全体	665	109	4793.3	1029.4	2274.0	2288.1	3.05	2.50	3.68
男性	170	38	1181.6	1092.0	3215.9	1823.4	2.45	1.73	3.36
女性	495	71	3611.6	969.9	1965.9	2729.1	3.51	2.74	4.42

表 5：HAM 登録患者の属性・特徴 (n=688)

		男性	女性	合計	p 値	検定
n (%)		180(26.2%)	508(73.8%)	688 (100.0%)		
年齢(平均±SD)		62.9±10.7	62.3±11.0	62.5±10.9	0.530	a
発症年齢(平均±SD)		46.5±15.6	45.6±15.0	45.9±15.2	0.491	a
発症から診断までの年数(平均±SD)		7.7±9.5	8.3±9.2	8.2±9.3	0.446	a
罹病期間(平均±SD)		16.2±12.5	16.6±11.9	16.5±12.1	0.719	a
OMDS(平均±SD)		5.3±2.3	5.6±2.3	5.6±2.3	0.098	a
mOMDS(平均±SD)		5.3±2.3	5.7±2.3	5.6±2.3	0.089	a
病型	急速進行群	35 (19.4%)	110 (21.7%)	145 (21.1%)	0.595	b
初発症状	歩行障害	147 (81.7%)	360 (70.9%)	507 (73.7%)	0.004	b
	排尿障害	54 (30.0%)	253 (49.8%)	307 (44.6%)	<0.001	b
	下肢の感覚障害	37 (20.6%)	100 (19.7%)	137 (19.9%)	0.828	b
	その他	22 (12.2%)	84 (16.5%)	106 (15.4%)	0.187	b
HAM 家族歴※1	第 1 度近親者以内	15 (8.3%)	37 (7.3%)	52 (7.6%)	0.626	b
ATL 家族歴※1	第 1 度近親者以内	10 (5.6%)	24 (4.7%)	34 (4.9%)	0.690	b
輸血歴		21 (11.7%)	101 (19.9%)	122 (17.7%)	0.013	b
	うち 1986 年以内	16 (76.2%)	74 (73.3%)	90 (73.8%)	1.000	b
排尿障害	問題なし	13 (8.0%)	31 (6.6%)	44 (7.0%)	0.069	b
	時間がかかる・投薬している	119 (73.0%)	300 (63.8%)	419 (66.2%)		
	自己導尿が必要	26 (16.0%)	112 (23.8%)	138 (21.8%)		
	他人の管理が必要	5 (3.1%)	27 (5.7%)	32 (5.1%)		
	不明	17	38	55		
排泄障害	便秘なし	48 (26.8%)	86 (17.0%)	134 (19.5%)	0.015	b
	便秘はあるが、薬は不要	25 (14.0%)	56 (11.0%)	81 (11.8%)		
	便秘があり、薬が必要	91 (50.8%)	313 (61.7%)	404 (58.9%)		
	浣腸・摘便が必要	15 (8.4%)	52 (10.3%)	67 (9.8%)		
	不明	1	1	2		
足のしびれ	なし	61 (33.9%)	166 (32.7%)	227 (33.0%)	0.566	b
	時々ある	40 (22.2%)	98 (19.3%)	138 (20.1%)		
	常にある	79 (43.9%)	244 (48.0%)	323 (46.9%)		
足の痛み	なし	113 (62.8%)	267 (52.7%)	380 (55.3%)	0.064	b
	時々ある	33 (18.3%)	113 (22.3%)	146 (21.3%)		
	常にある	34 (18.9%)	127 (25.0%)	161 (23.4%)		
	不明	0	1	1		

1 回目の調査に回答した 688 名を対象とした。

※1 以外初回調査データを集計。※1 のみ、初回調査に欠損が多かったため、回答者ごとの最新データを集計した。

※2 「不明」であった症例は割合の算出に含めず、検定にも含めなかった。

a: 対応のない t 検定、b: Fisher の正確確率検定

表 6：HAM 登録患者の居住都道府県(n=688)

地域	都道府県	n	(%)
北海道		30	(4.4%)
	北海道	30	(4.4%)
東北地方		33	(4.8%)
	青森県	0	(0.0%)
	岩手県	10	(1.5%)
	宮城県	19	(2.8%)
	秋田県	0	(0.0%)
	山形県	1	(0.1%)
	福島県	3	(0.4%)
関東地方		166	(24.1%)
	茨城県	4	(0.6%)
	栃木県	1	(0.1%)
	群馬県	1	(0.1%)
	埼玉県	25	(3.6%)
	千葉県	31	(4.5%)
	東京都	47	(6.8%)
	神奈川県	57	(8.3%)
中部地方		38	(5.5%)
	新潟県	2	(0.3%)
	富山県	2	(0.3%)
	石川県	1	(0.1%)
	福井県	1	(0.1%)
	山梨県	1	(0.1%)
	長野県	1	(0.1%)
	岐阜県	4	(0.6%)
	静岡県	6	(0.9%)
	愛知県	20	(2.9%)
関西地方		91	(13.2%)
	三重県	6	(0.9%)
	滋賀県	5	(0.7%)
	京都府	8	(1.2%)
	大阪府	38	(5.5%)
	兵庫県	20	(2.9%)
	奈良県	8	(1.2%)
	和歌山県	6	(0.9%)
中国地方		15	(2.2%)
	鳥取県	4	(0.6%)
	島根県	0	(0.0%)
	岡山県	2	(0.3%)
	広島県	6	(0.9%)
	山口県	3	(0.4%)
四国地方		15	(2.2%)
	徳島県	6	(0.9%)
	香川県	0	(0.0%)
	愛媛県	7	(1.0%)
	高知県	2	(0.3%)
九州・沖縄地方		300	(43.6%)
	福岡県	75	(10.9%)
	佐賀県	7	(1.0%)
	長崎県	31	(4.5%)
	熊本県	20	(2.9%)
	大分県	26	(3.8%)
	宮崎県	24	(3.5%)
	鹿児島県	99	(14.4%)
	沖縄県	18	(2.6%)

表7：HAM 登録患者及びその実父実母の出身都道府県 (n=688)

地域	都道府県	本人		実父		実母	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
北海道		29	(4.2%)	22	(3.2%)	21	(3.1%)
	北海道	29	(4.2%)	22	(3.2%)	21	(3.1%)
東北地方		52	(7.6%)	60	(8.7%)	61	(8.9%)
	青森県	2	(0.3%)	4	(0.6%)	5	(0.7%)
	岩手県	13	(1.9%)	15	(2.2%)	14	(2.0%)
	宮城県	24	(3.5%)	23	(3.3%)	25	(3.6%)
	秋田県	4	(0.6%)	7	(1.0%)	7	(1.0%)
	山形県	2	(0.3%)	3	(0.4%)	4	(0.6%)
	福島県	7	(1.0%)	8	(1.2%)	6	(0.9%)
関東地方		73	(10.6%)	51	(7.4%)	52	(7.6%)
	茨城県	5	(0.7%)	9	(1.3%)	7	(1.0%)
	栃木県	3	(0.4%)	4	(0.6%)	3	(0.4%)
	群馬県	3	(0.4%)	4	(0.6%)	3	(0.4%)
	埼玉県	7	(1.0%)	5	(0.7%)	2	(0.3%)
	千葉県	9	(1.3%)	8	(1.2%)	8	(1.2%)
	東京都	29	(4.2%)	11	(1.6%)	18	(2.6%)
	神奈川県	17	(2.5%)	10	(1.5%)	11	(1.6%)
中部地方		43	(6.3%)	48	(7.0%)	41	(6.0%)
	新潟県	3	(0.4%)	7	(1.0%)	6	(0.9%)
	富山県	1	(0.1%)	3	(0.4%)	2	(0.3%)
	石川県	2	(0.3%)	2	(0.3%)	1	(0.1%)
	福井県	3	(0.4%)	3	(0.4%)	2	(0.3%)
	山梨県	4	(0.6%)	7	(1.0%)	5	(0.7%)
	長野県	2	(0.3%)	2	(0.3%)	3	(0.4%)
	岐阜県	2	(0.3%)	5	(0.7%)	4	(0.6%)
	静岡県	10	(1.5%)	10	(1.5%)	10	(1.5%)
	愛知県	16	(2.3%)	9	(1.3%)	8	(1.2%)
関西地方		58	(8.4%)	47	(6.8%)	45	(6.5%)
	三重県	3	(0.4%)	7	(1.0%)	4	(0.6%)
	滋賀県	3	(0.4%)	5	(0.7%)	5	(0.7%)
	京都府	4	(0.6%)	3	(0.4%)	3	(0.4%)
	大阪府	23	(3.3%)	8	(1.2%)	8	(1.2%)
	兵庫県	12	(1.7%)	9	(1.3%)	11	(1.6%)
	奈良県	4	(0.6%)	5	(0.7%)	3	(0.4%)
	和歌山県	9	(1.3%)	10	(1.5%)	11	(1.6%)
中国地方		23	(3.3%)	30	(4.4%)	27	(3.9%)
	鳥取県	4	(0.6%)	3	(0.4%)	4	(0.6%)
	島根県	4	(0.6%)	7	(1.0%)	7	(1.0%)
	岡山県	3	(0.4%)	4	(0.6%)	2	(0.3%)
	広島県	6	(0.9%)	9	(1.3%)	8	(1.2%)
	山口県	6	(0.9%)	7	(1.0%)	6	(0.9%)
四国地方		17	(2.5%)	23	(3.3%)	20	(2.9%)
	徳島県	6	(0.9%)	6	(0.9%)	5	(0.7%)
	香川県	0	(0.0%)	1	(0.1%)	0	(0.0%)
	愛媛県	9	(1.3%)	10	(1.5%)	11	(1.6%)
	高知県	2	(0.3%)	6	(0.9%)	4	(0.6%)
九州・沖縄地方		387	(56.3%)	398	(57.8%)	412	(59.9%)
	福岡県	55	(8.0%)	41	(6.0%)	46	(6.7%)
	佐賀県	12	(1.7%)	18	(2.6%)	11	(1.6%)
	長崎県	57	(8.3%)	55	(8.0%)	64	(9.3%)
	熊本県	37	(5.4%)	45	(6.5%)	42	(6.1%)
	大分県	26	(3.8%)	27	(3.9%)	29	(4.2%)
	宮崎県	32	(4.7%)	37	(5.4%)	38	(5.5%)
	鹿児島県	141	(20.5%)	146	(21.2%)	152	(22.1%)
	沖縄県	27	(3.9%)	29	(4.2%)	30	(4.4%)
その他		6	(0.9%)	9	(1.3%)	9	(1.3%)

表 8：HAM 登録患者の居住地域別の本人及び実父実母の出身都道府県 (n=688)

本人の現在居住地域	n	本人の出身地域		父の出身地域		母の出身地域		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
北海道	30	北海道	24	80.0%	18	60.0%	18	60.0%
		東北地方	2	6.7%	5	16.7%	5	16.7%
		関東地方	1	3.3%	0	0.0%	1	3.3%
		中部地方	0	0.0%	2	6.7%	0	0.0%
		関西地方	1	3.3%	2	6.7%	3	10.0%
		中国・四国地方	1	3.3%	2	6.7%	1	3.3%
		九州・沖縄地方	1	3.3%	1	3.3%	1	3.3%
		その他	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		不明	0	0.0%	0	0.0%	1	3.3%
東北地方	33	北海道	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		東北地方	30	90.9%	30	90.9%	30	90.9%
		関東地方	1	3.0%	0	0.0%	1	3.0%
		中部地方	1	3.0%	2	6.1%	1	3.0%
		関西地方	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		中国・四国地方	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		九州・沖縄地方	1	3.0%	1	3.0%	1	3.0%
		その他	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
関東地方	166	北海道	4	2.4%	4	2.4%	3	1.8%
		東北地方	18	10.8%	22	13.3%	23	13.9%
		関東地方	67	40.4%	44	26.5%	44	26.5%
		中部地方	12	7.2%	19	11.4%	18	10.8%
		関西地方	11	6.6%	7	4.2%	6	3.6%
		中国・四国地方	3	1.8%	8	4.8%	7	4.2%
		九州・沖縄地方	48	28.9%	57	34.3%	62	37.3%
		その他	0	0.0%	2	1.2%	1	0.6%
		不明	3	1.8%	3	1.8%	2	1.2%
中部地方	38	北海道	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		東北地方	1	2.6%	1	2.6%	0	0.0%
		関東地方	1	2.6%	1	2.6%	2	5.3%
		中部地方	20	52.6%	18	47.4%	16	42.1%
		関西地方	1	2.6%	3	7.9%	1	2.6%
		中国・四国地方	1	2.6%	1	2.6%	0	0.0%
		九州・沖縄地方	14	36.8%	14	36.8%	19	50.0%
		その他	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

本人の現在居住地域	n	本人の出身地域		父の出身地域		母の出身地域		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
関西地方	91	北海道	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		東北地方	0	0.0%	1	1.1%	1	1.1%
		関東地方	0	0.0%	1	1.1%	1	1.1%
		中部地方	6	6.6%	5	5.5%	3	3.3%
		関西地方	42	46.2%	32	35.2%	30	33.0%
		中国・四国地方	8	8.8%	11	12.1%	11	12.1%
		九州・沖縄地方	35	38.5%	41	45.1%	45	49.5%
		その他	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		不明	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
中国・四国地方	30	北海道	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		東北地方	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		関東地方	1	3.3%	1	3.3%	1	3.3%
		中部地方	2	6.7%	0	0.0%	1	3.3%
		関西地方	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		中国・四国地方	24	80.0%	25	83.3%	22	73.3%
		九州・沖縄地方	3	10.0%	4	13.3%	5	16.7%
		その他	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
		不明	0	0.0%	0	0.0%	1	3.3%
九州・沖縄地方	300	北海道	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%
		東北地方	1	0.3%	1	0.3%	2	0.7%
		関東地方	2	0.7%	4	1.3%	2	0.7%
		中部地方	2	0.7%	2	0.7%	2	0.7%
		関西地方	3	1.0%	3	1.0%	5	1.7%
		中国・四国地方	3	1.0%	6	2.0%	6	2.0%
		九州・沖縄地方	285	95.0%	280	93.3%	279	93.0%
		その他	1	0.3%	0	0.0%	2	0.7%
		不明	2	0.7%	4	1.3%	2	0.7%
合計	688	北海道	29	4.2%	22	3.2%	21	3.1%
		東北地方	52	7.6%	60	8.7%	61	8.9%
		関東地方	73	10.6%	51	7.4%	52	7.6%
		中部地方	43	6.3%	48	7.0%	41	6.0%
		関西地方	58	8.4%	47	6.8%	45	6.5%
		中国・四国地方	40	5.8%	53	7.7%	47	6.8%
		九州・沖縄地方	387	56.3%	398	57.8%	412	59.9%
		その他	1	0.1%	2	0.3%	3	0.4%
		不明	5	0.7%	7	1.0%	6	0.9%

図 2 : 1 年ごとの HAM 発症者数 (n=681)

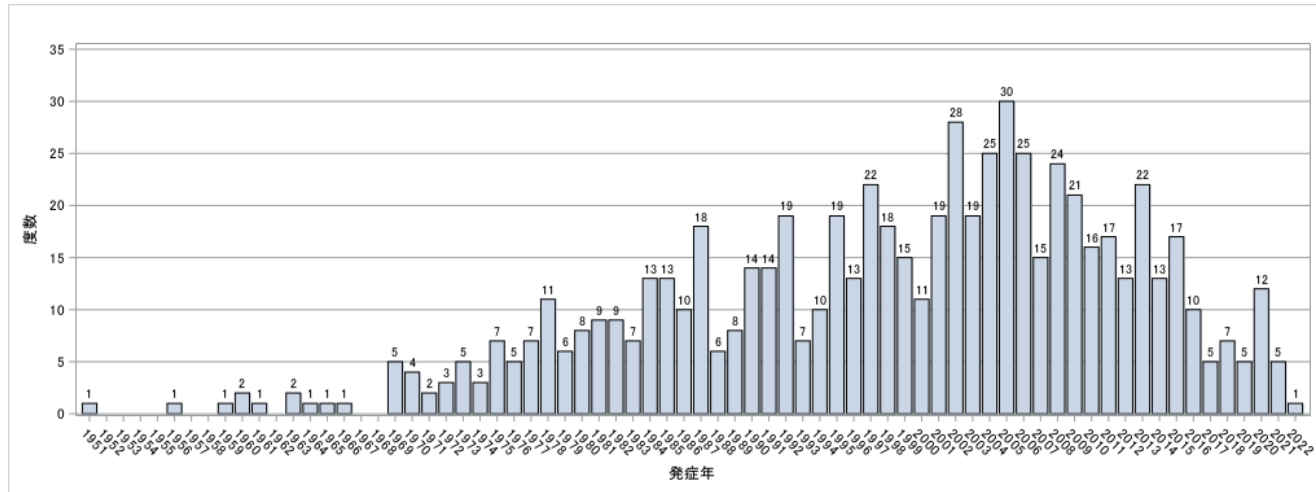


図 3 : HAM 登録患者の発症年齢 (n=681)

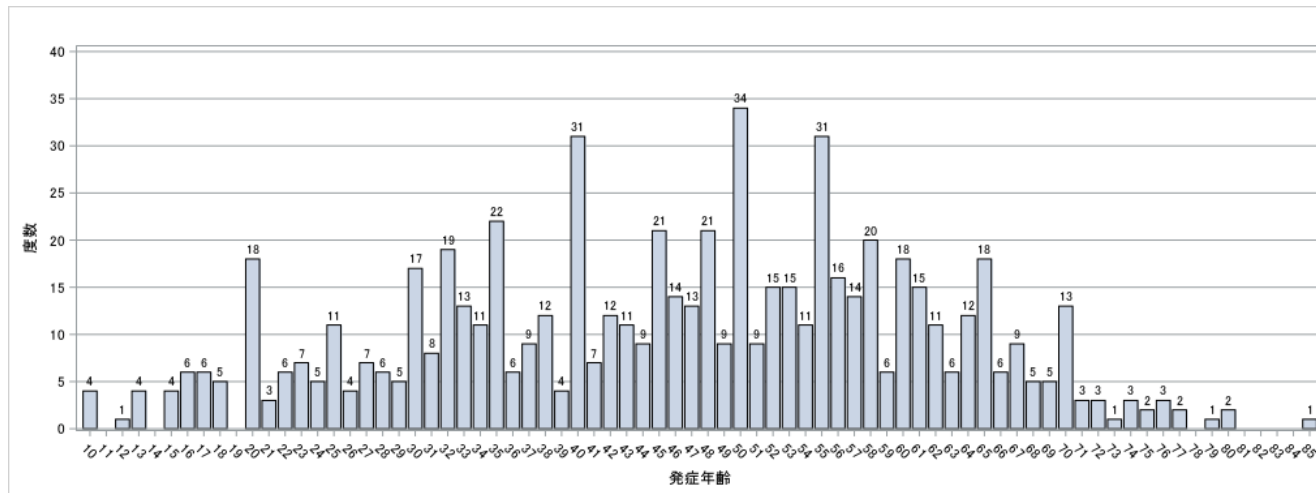


表 9-1：HAM 登録患者の生年と発症年の関係 (n=681)

		発症年							合計	
		1950-1959	1960-1969	1970-1979	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019		2020-2029
生年	1920-1929			1	1	1	1	1		5
	1930-1939	1	5	8	8	23	25	6		76
	1940-1949	2	6	18	39	57	69	30	4	225
	1950-1959		2	23	38	34	66	43	6	212
	1960-1969			3	13	26	34	30	7	113
	1970-1979				2	8	13	10	1	34
	1980-1989					2	8	5		15
	1990-1999						1			1
合計		3	13	53	101	151	217	125	18	681

表 9-2：HAM 登録患者の生年と発症年齢の関係 (n=681)

		発症年齢			発症年代						合計
		中央値	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代	
生年	1920-1929	68.0				1		2	1	1	5
	1930-1939	60.0	1	3	6	9	17	22	16	2	76
	1940-1949	53.0	3	12	34	37	69	58	12		225
	1950-1959	46.0	6	28	36	57	61	22	2		212
	1960-1969	42.0	7	19	24	38	24	1			113
	1970-1979	32.5	5	7	16	6					34
	1980-1989	23.0	7	3	5						15
	1990-1999	15.0	1								1
合計		47.0	30	72	121	148	171	105	31	3	681

図 4 : HAM 登録患者の生年と発症年齢の関係 (n=681)

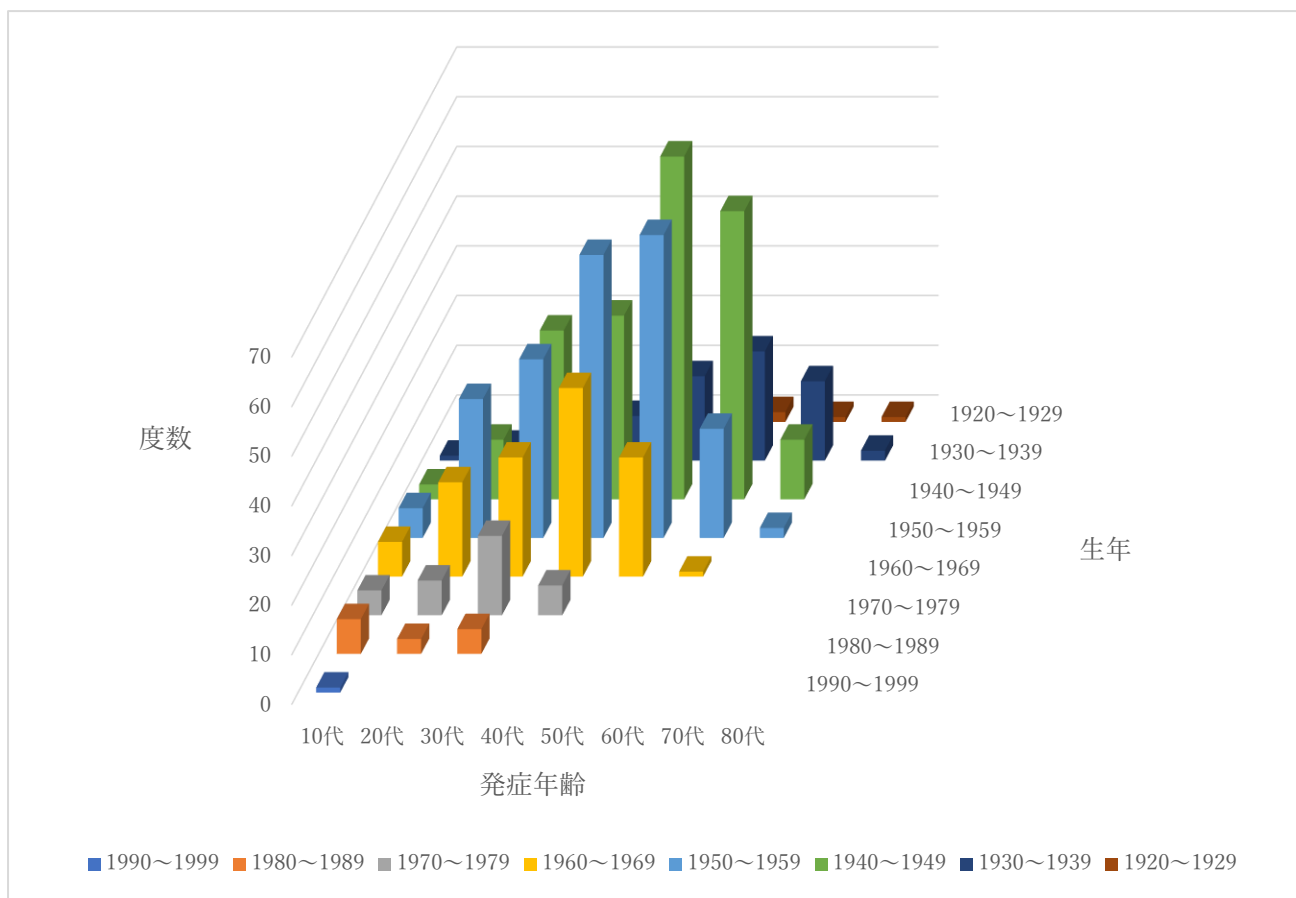


表 10-1：発症年齢別の急速進行型の状況 (n=681)

		急速進行型		非急速進行型		合計	
		n	%	n	%	n	%
発症年齢	10代	1	3.3%	29	96.7%	30	100.0%
	20代	2	2.8%	70	97.2%	72	100.0%
	30代	9	7.4%	112	92.6%	121	100.0%
	40代	23	15.5%	125	84.5%	148	100.0%
	50代	46	26.9%	125	73.1%	171	100.0%
	60代	41	39.0%	64	61.0%	105	100.0%
	70代	17	54.8%	14	45.2%	31	100.0%
	80代	3	100.0%	0	0.0%	3	100.0%
	合計	142	20.9%	539	79.1%	681	100.0%

表 10-2：生年別の急速進行型の状況 (n=688)

		急速進行型		非急速進行型		合計	
		n	%	n	%	n	%
生年	1920-1929	4	66.7%	2	33.3%	6	100.0%
	1930-1939	23	29.5%	55	70.5%	78	100.0%
	1940-1949	55	24.3%	171	75.7%	226	100.0%
	1950-1959	36	16.7%	179	83.3%	215	100.0%
	1960-1969	21	18.6%	92	81.4%	113	100.0%
	1970-1979	4	11.8%	30	88.2%	34	100.0%
	1980-1989	2	13.3%	13	86.7%	15	100.0%
	1990-1999	0	0.0%	1	100.0%	1	100.0%
	合計	145	21.1%	543	78.9%	688	100.0%

表 10-3：発症年別の急速進行型の状況 (n=681)

		急速進行型		非急速進行型		合計	
		n	%	n	%	n	%
発症年	1950-1959	0	0.0%	3	100.0%	3	100.0%
	1960-1969	0	0.0%	13	100.0%	13	100.0%
	1970-1979	1	1.9%	52	98.1%	53	100.0%
	1980-1989	6	5.9%	95	94.1%	101	100.0%
	1990-1999	23	15.2%	128	84.8%	151	100.0%
	2000-2009	58	26.7%	159	73.3%	217	100.0%
	2010-2019	43	34.4%	82	65.6%	125	100.0%
	2020-2029	11	61.1%	7	38.9%	18	100.0%
	合計	142	20.9%	539	79.1%	681	100.0%

表 10-4：居住地域別の急速進行型の状況 (n=688)

		年齢		急速進行型		非急速進行型		合計	
		平均値	標準偏差	n	%	n	%	n	%
居住地域	北海道地方	66.7	10.1	7	23.3%	23	76.7%	30	100.0%
	東北地方	60.2	9.6	7	21.2%	26	78.8%	33	100.0%
	関東地方	62.8	11.6	32	19.3%	134	80.7%	166	100.0%
	中部地方	60.0	11.8	6	15.8%	32	84.2%	38	100.0%
	関西地方	60.6	10.2	23	25.3%	68	74.7%	91	100.0%
	中国・四国地方	63.8	10.3	10	33.3%	20	66.7%	30	100.0%
	九州・沖縄地方	62.9	10.8	60	20.0%	240	80.0%	300	100.0%
		合計	62.5	10.9	145	21.1%	543	78.9%	688

表 11-1：HAM 登録患者の発症年と発症年齢の関係 (n=681)

発症年	発症年齢								合計
	10代	20代	30代	40代	50代	60代	70代	80代	
1950-1959	3								3
1960-1969	3	8	2						13
1970-1979	7	26	15	5					53
1980-1989	6	18	52	21	3	1			101
1990-1999	5	15	23	48	49	11			151
2000-2009	6	5	19	56	70	48	13		217
2010-2019			10	17	43	40	12	3	125
2020-2029				1	6	5	6		18
合計	30	72	121	148	171	105	31	3	681

図 5：HAM 登録患者の発症年と発症年齢の関係 (n=681)

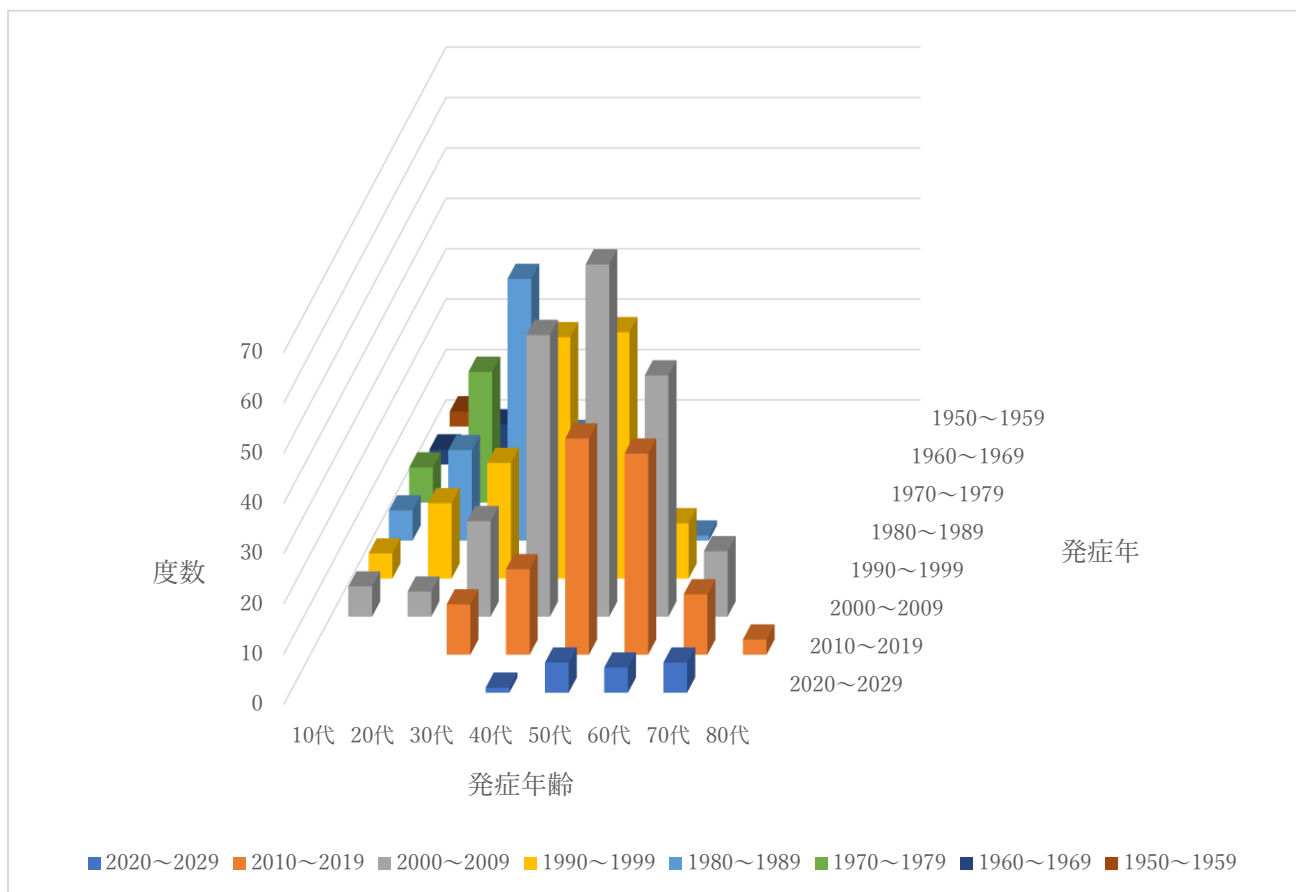
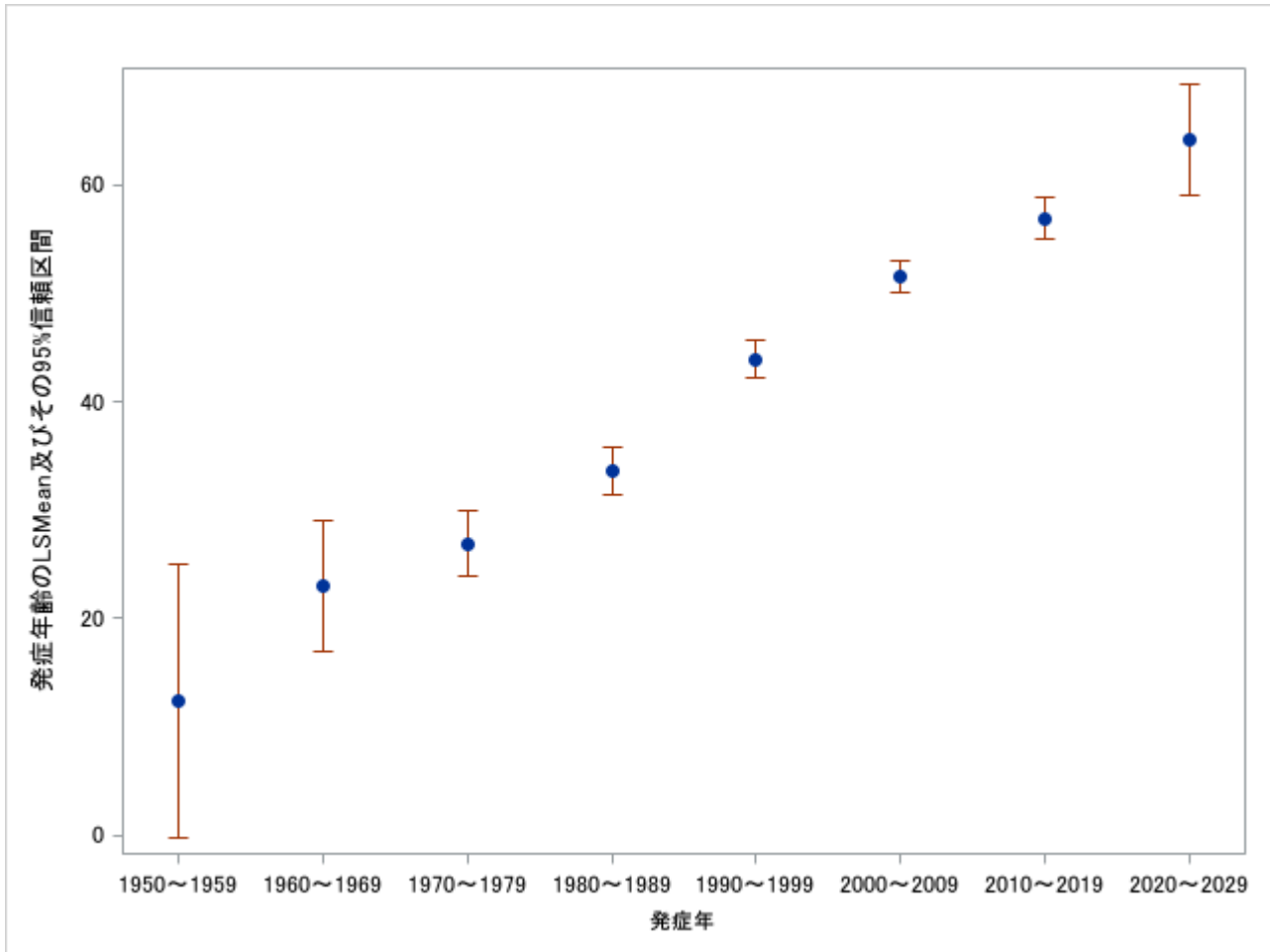


表 11-2 : HAM 登録患者の発症年ごとの発症年齢 (n=681)

発症年	度数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
1950～1959	3	12.3	4.0	10.0	10	17
1960～1969	13	22.9	5.8	21.0	15	34
1970～1979	53	26.9	7.9	26.0	13	45
1980～1989	101	33.6	8.9	34.0	12	63
1990～1999	151	43.9	12.1	46.0	10	68
2000～2009	217	51.5	12.4	53.0	13	75
2010～2019	125	56.9	11.1	57.0	32	85
2020～2029	18	64.2	9.5	67.0	46	79
合計	681	45.9	15.2	47.0	10	85

図 6：HAM 登録患者の発症年ごとの発症年齢(n=681)



※t分布に基づく信頼区間であり、区間に負の値が入っていてもそのまま表示した。

LSMean：最小二乗平均 (least square means)

一元配置分散分析を行った。検定の多重性問題については、Familywise error rate を 0.05 とし、Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

1950-1980 年代、1950-1990 年代、1950-2000 年代、1950-2010 年代、1950-2020 年代、1960-1980 年代、1960-1990 年代、1960-2000 年代、1960-2010 年代、1960-2020 年代、1970-1980 年代、1970-1990 年代、1970-2000 年代、1970-2010 年代、1970-2020 年代、1980-1990 年代、1980-2000 年代、1980-2010 年代、1980-2020 年代、1990-2000 年代、1990-2010 年代、1990-2020 年代、2000-2010 年代、2000-2020 年代で有意差が認められた (1950-1980 年代は $p=0.0258$ 、1960-1980 年代は $p=0.0264$ 、1970-1980 年代は $p=0.0097$ 、2000-2010 年代は $p=0.0004$ 、2000-2020 年代は $p=0.0001$ 、それ以外の各年代間は $p<0.0001$)。

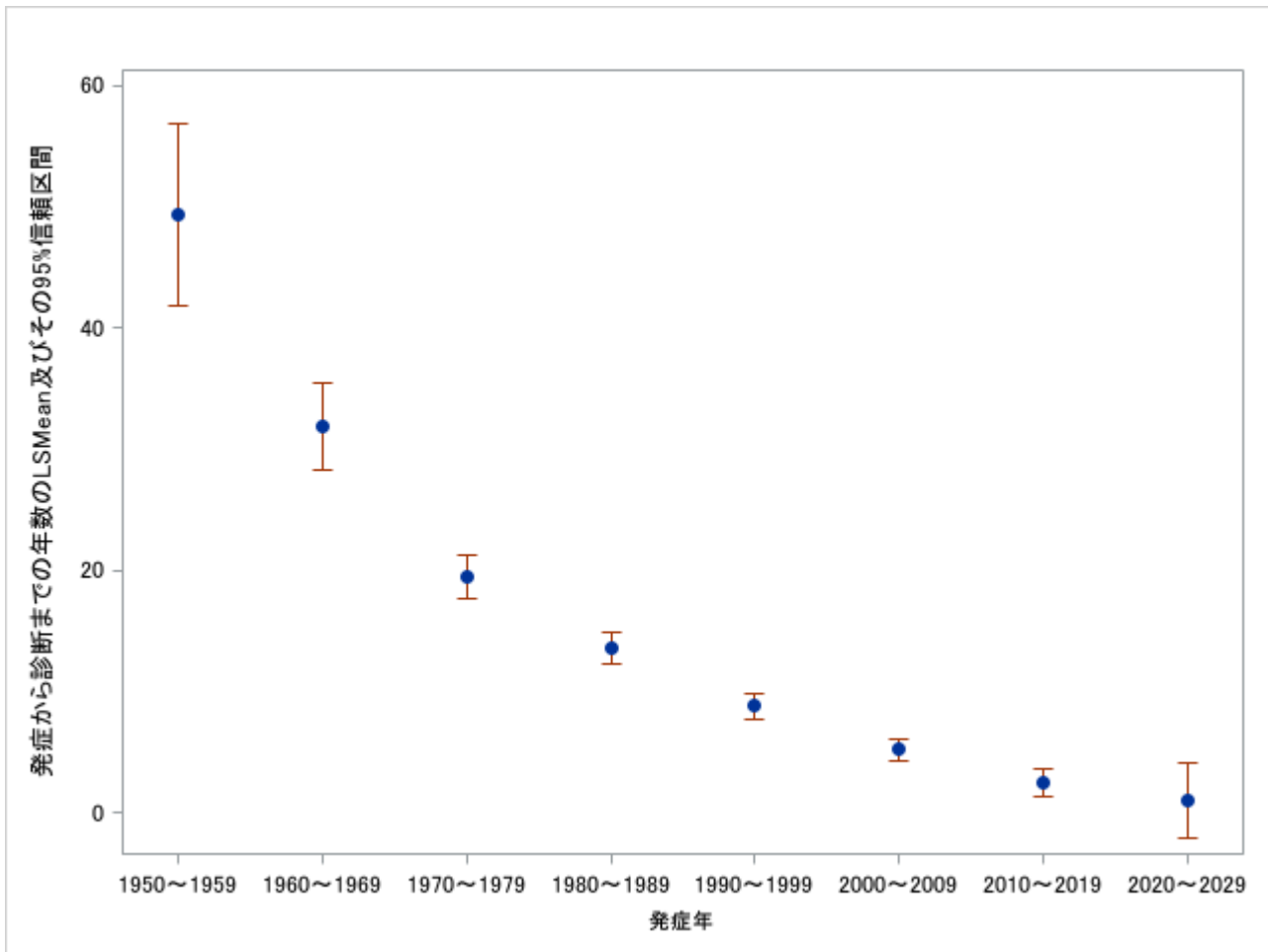
表 12：HAM 登録患者の発症年と診断年 (n=679)

	診断年					合計
	1980-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	2020-2029	
1950-1959	1		1	1		3
1960-1969	4	4	2	3		13
1970-1979	20	15	13	4	1	53
1980-1989	20	41	26	13	1	101
1990-1999		49	71	25	5	150
2000-2009			115	91	10	216
2010-2019				107	18	125
2020-2029					18	18
合計	45	109	228	244	53	679

表 13：HAM 登録患者の発症年ごとの発症から診断までの年数 (n=678)

発症年	度数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
1950-1959	3	49.3	17.6	47.0	33	68
1960-1969	13	31.9	11.2	29.0	15	49
1970-1979	53	19.5	10.5	18.0	3	49
1980-1989	101	13.7	9.5	13.0	0	37
1990-1999	150	8.9	6.8	9.0	0	29
2000-2009	216	5.2	4.7	4.0	0	20
2010-2019	124	2.5	2.5	2.0	0	13
2020-2029	18	1.0	0.9	1.0	0	3
合計	678	8.5	9.3	5.0	0	68

図 7：HAM 登録患者の発症年ごとの発症から診断までの年数 (n=678)



※t分布に基づく信頼区間であり、区間に負の値が入っていてもそのまま表示した。

LSMean：最小二乗平均 (least square means)

一元配置分散分析を行った。検定の多重性問題については、Familywise error rate を 0.05 とし、Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

1950-1960 年代、1950-1970 年代、1950-1980 年代、1950-1990 年代、1950-2000 年代、1950-2010 年代、1950-2020 年代、1960-1970 年代、1960-1980 年代、1960-1990 年代、1960-2000 年代、1960-2010 年代、1960-2020 年代、1970-1980 年代、1970-1990 年代、1970-2000 年代、1970-2010 年代、1970-2020 年代、1980-1990 年代、1980-2000 年代、1980-2010 年代、1980-2020 年代、1990-2000 年代、1990-2010 年代、1990-2020 年代、2000-2010 年代で有意差が認められた (1950-1960 年代は $p=0.0012$ 、2000-2010 年代は $p=0.0060$ 、それ以外の各年代間は $p<0.0001$)。

表 14-1：発症年別の診断年の OMDS 分布 (n=659)

発症年	診断年の OMDS													合計	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13
1950-1959			2		1										3
1960-1969			2	2	3	2	4								13
1970-1979		2	3	12	13	16	4	1			1				52
1980-1989	2	13	17	18	27	15	3	1		1	1				98
1990-1999	2	22	16	25	39	28	9	1	1	1		1			145
2000-2009	4	42	21	42	50	40	8	2	1					1	211
2010-2019	7	31	16	14	27	15	6	2		1					119
2020-2029	1	6	3	2	2	2	2								18
合計	16	116	80	115	162	118	36	7	2	3	2	1		1	659

表 14-2：発症年別の診断年の mOMDS 分布 (n=659)

発症年	診断年の mOMDS														合計	
	0	1	2	3	4	5	5.5	6	7	8	9	10	11	12		13
1950-1959			2		1											3
1960-1969			2	2	3	2		4								13
1970-1979		2	3	12	13	14	2	4	1			1				52
1980-1989	2	13	17	18	27	14	1	3	1		1	1				98
1990-1999	2	22	16	25	39	22	6	9	1	1	1		1			145
2000-2009	4	42	21	42	50	36	4	8	2	1					1	211
2010-2019	7	31	16	14	27	15		6	2		1					119
2020-2029	1	6	3	2	2	2		2								18
合計	16	116	80	115	162	105	13	36	7	2	3	2	1		1	659

図 8-1 発症年別の診断年の OMDS 分布 (n=659)

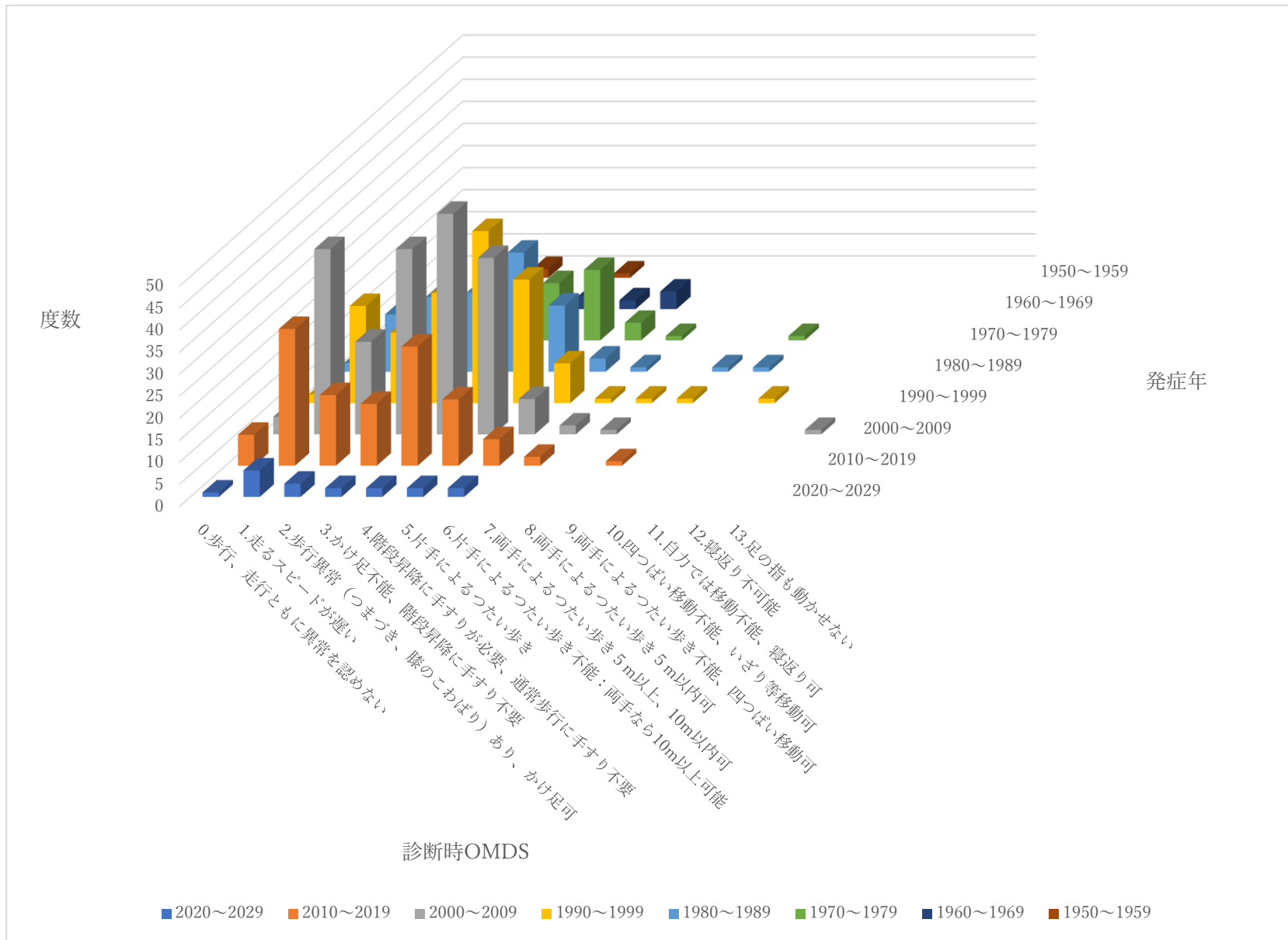


図 8-2 発症年別の診断年の mOMDS 分布 (n=659)

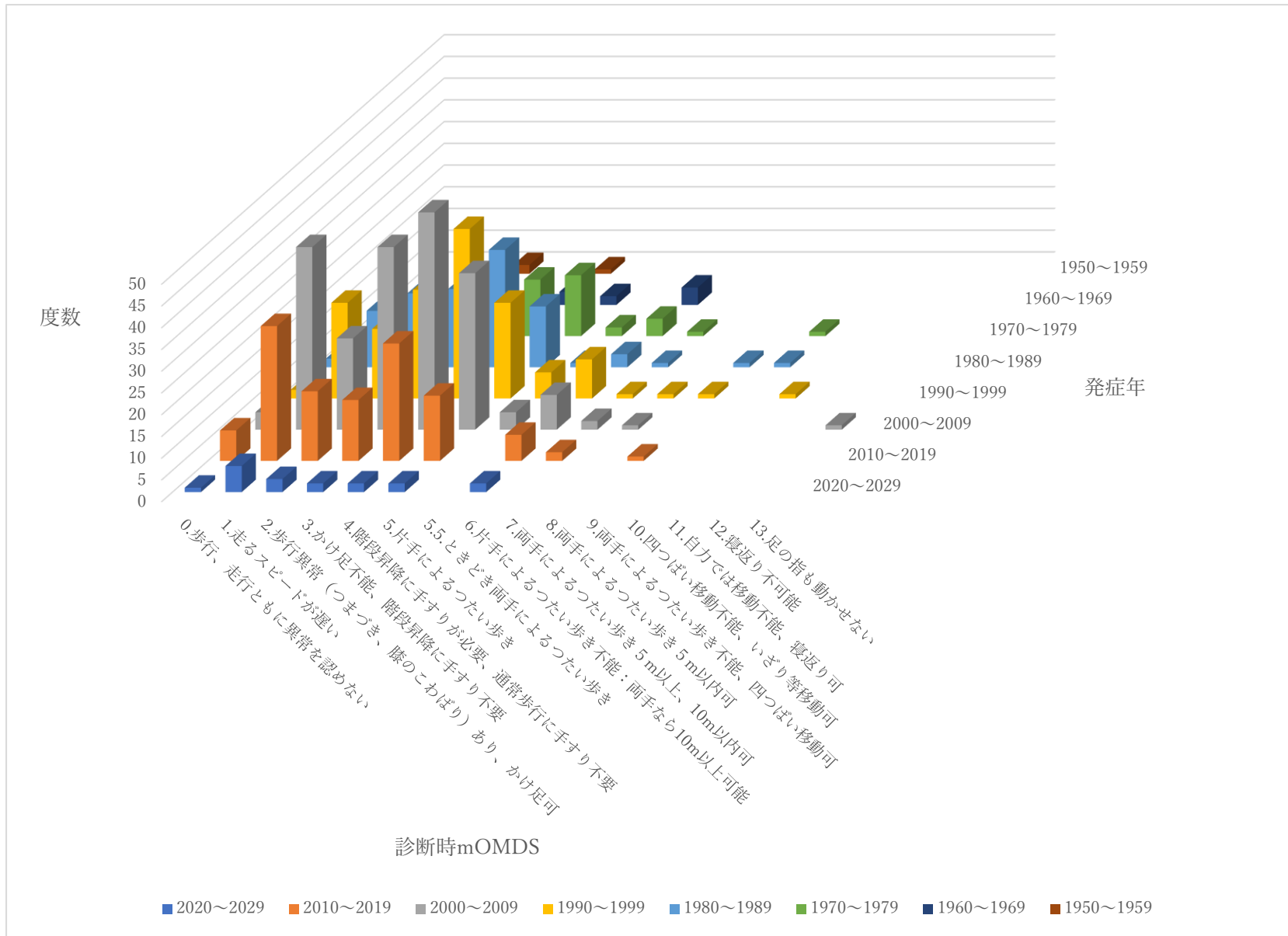


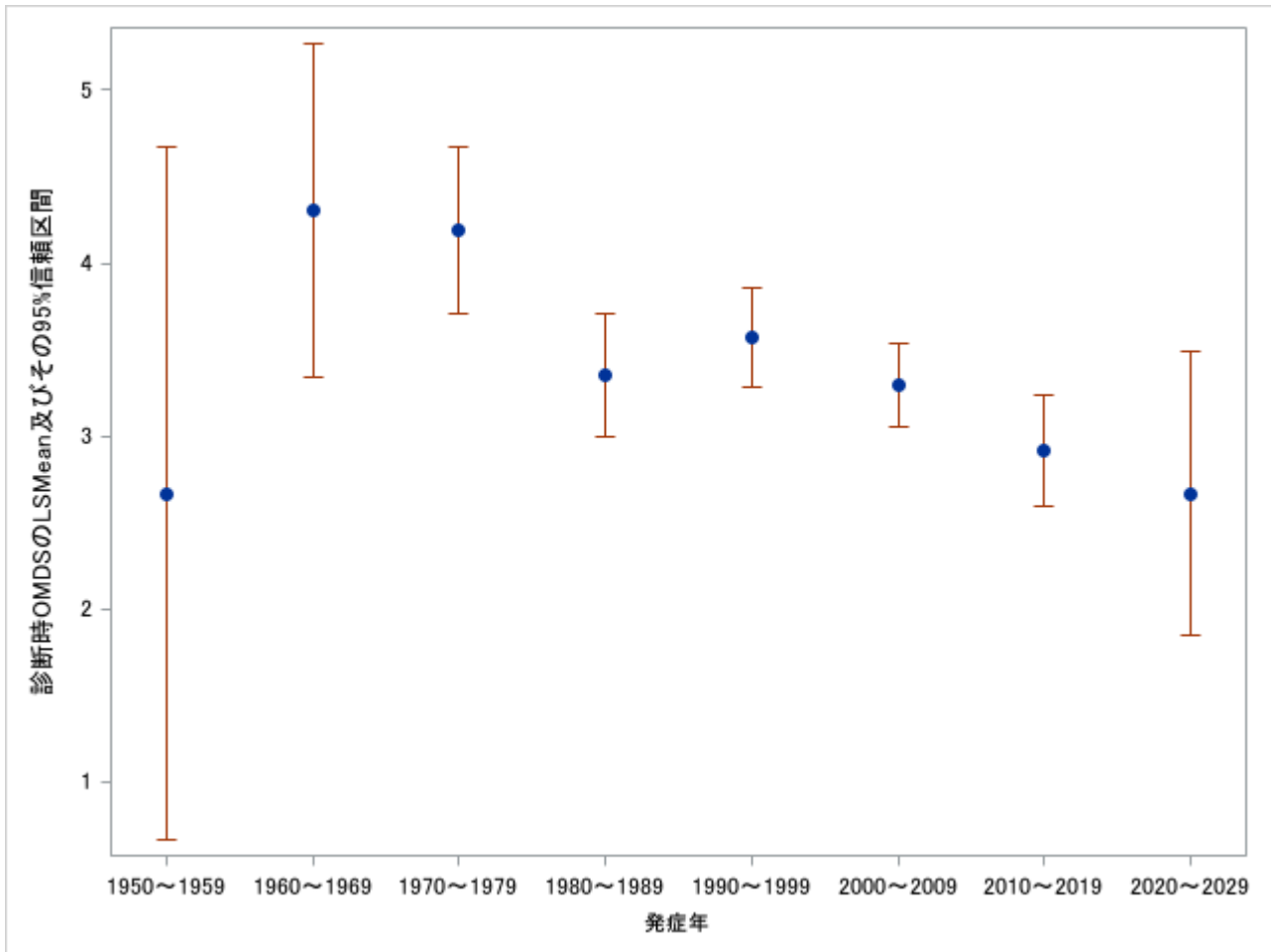
表 14-3：発症年別の診断年の OMDS の記述統計 (n=659)

発症年	度数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
1950-1959	3	2.7	1.2	2.0	2	4
1960-1969	13	4.3	1.5	4.0	2	6
1970-1979	52	4.2	1.5	4.0	1	10
1980-1989	98	3.3	1.7	3.0	0	10
1990-1999	145	3.5	1.8	4.0	0	11
2000-2009	211	3.3	1.8	3.0	0	13
2010-2019	119	2.9	1.9	3.0	0	9
2020-2029	18	2.7	1.9	2.0	0	6
合計	659	3.4	1.8	4.0	0	13

表 14-4：発症年別の診断年の mOMDS の記述統計 (n=659)

発症年	度数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
1950-1959	3	2.7	1.2	2.0	2	4
1960-1969	13	4.3	1.5	4.0	2	6
1970-1979	52	4.2	1.5	4.0	1	10
1980-1989	98	3.4	1.7	3.0	0	10
1990-1999	145	3.6	1.8	4.0	0	11
2000-2009	211	3.3	1.8	3.0	0	13
2010-2019	119	2.9	1.9	3.0	0	9
2020-2029	18	2.7	1.9	2.0	0	6
合計	659	3.4	1.8	4.0	0	13

図 9-1：発症年別の診断年の OMDS (n=659)



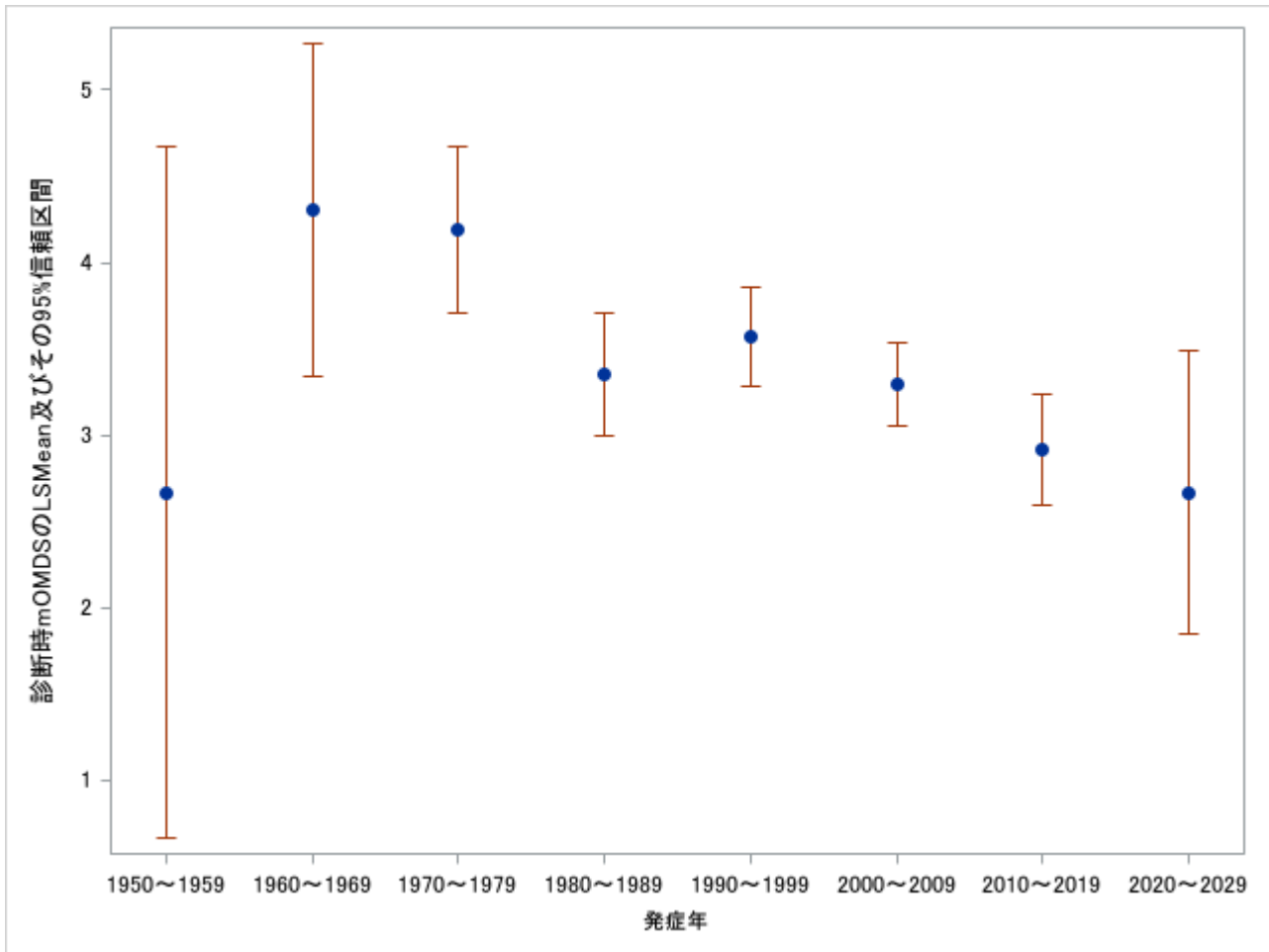
※t分布に基づく信頼区間であり、区間に負の値が入っていてもそのまま表示した。

LSMean：最小二乗平均 (least square means)

一元配置分散分析において、Familywise error rate を 0.05 とし、検定の多重性問題については Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

1970-2000 年代、1970-2010 年代、1970-2020 年代で有意差が認められた (1970-2000 年代は $p=0.0237$ 、1970-2010 年代は $p=0.0004$ 、1970-2020 年代は $p=0.0353$)。

図 9-2：発症年別の診断年の mOMDS (n=659)



※t 分布に基づく信頼区間であり、区間に負の値が入っていてもそのまま表示した。

LSMean：最小二乗平均 (least square means)

一元配置分散分析において、Familywise error rate を 0.05 とし、検定の多重性問題については Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

1970-2000 年代、1970-2010 年代、1970-2020 年代で有意差が認められた (1970-2000 年代は $p=0.0237$ 、1970-2010 年代は $p=0.0004$ 、1970-2020 年代は $p=0.0353$)。

表 15-1：HAM 登録患者の既往歴 (n=685)

	既往歴	
	1 年目 (n=685)	
	n	(%)
C 型肝炎	9	(1.3%)
B 型肝炎	0	(0.0%)
結核	19	(2.8%)
帯状疱疹	176	(25.7%)
ぶどう膜炎	23	(3.4%)
ATL	1	(0.1%)
シェーグレン症候群	0	(0.0%)
間質性肺炎	1	(0.1%)
関節炎	5	(0.7%)
関節リウマチ	0	(0.0%)
バセドウ病	7	(1.0%)
骨折	171	(25.0%)
(内訳) 圧迫骨折	44	(6.4%)

表 15-2：HAM 登録患者の合併症 (n=685)

	合併症																											
	1年目 (n=685)		2年目 (n=643)		3年目 (n=597)		4年目 (n=546)		5年目 (n=512)		6年目 (n=470)		7年目 (n=427)		8年目 (n=378)		9年目 (n=338)		10年目 (n=259)		11年目 (n=192)		12年目 (n=163)					
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
C型肝炎	23	(3.4%)	23	(3.6%)	24	(4.0%)	23	(4.2%)	20	(3.9%)	17	(3.6%)	17	(4.0%)	15	(4.0%)	15	(4.4%)	11	(4.2%)	11	(5.7%)	10	(6.1%)				
B型肝炎	25	(3.6%)	27	(4.2%)	28	(4.7%)	25	(4.6%)	22	(4.3%)	20	(4.3%)	19	(4.4%)	17	(4.5%)	16	(4.7%)	14	(5.4%)	9	(4.7%)	6	(3.7%)				
結核	3	(0.4%)	3	(0.5%)	5	(0.8%)	3	(0.5%)	3	(0.6%)	2	(0.4%)	2	(0.5%)	2	(0.5%)	2	(0.6%)	1	(0.4%)	2	(1.0%)	2	(1.2%)				
帯状疱疹	19	(2.8%)	27	(4.2%)	31	(5.2%)	31	(5.7%)	31	(6.1%)	31	(6.6%)	36	(8.4%)	30	(7.9%)	22	(6.5%)	15	(5.8%)	13	(6.8%)	12	(7.4%)				
ぶどう膜炎	49	(7.2%)	49	(7.6%)	50	(8.4%)	44	(8.1%)	43	(8.4%)	40	(8.5%)	35	(8.2%)	31	(8.2%)	31	(9.2%)	27	(10.4%)	21	(10.9%)	22	(13.5%)				
ATL	12	(1.8%)	10	(1.6%)	10	(1.7%)	12	(2.2%)	9	(1.8%)	10	(2.1%)	9	(2.1%)	8	(2.1%)	7	(2.1%)	6	(2.3%)	7	(3.6%)	6	(3.7%)				
シェーグレン症候群	26	(3.8%)	25	(3.9%)	22	(3.7%)	21	(3.8%)	20	(3.9%)	20	(4.3%)	22	(5.2%)	18	(4.8%)	16	(4.7%)	14	(5.4%)	11	(5.7%)	10	(6.1%)				
間質性肺炎	7	(1.0%)	8	(1.2%)	9	(1.5%)	9	(1.6%)	8	(1.6%)	6	(1.3%)	7	(1.6%)	7	(1.9%)	8	(2.4%)	4	(1.5%)	3	(1.6%)	2	(1.2%)				
関節炎	3	(0.4%)	6	(0.9%)	8	(1.3%)	8	(1.5%)	8	(1.6%)	9	(1.9%)	6	(1.4%)	6	(1.6%)	10	(3.0%)	7	(2.7%)	5	(2.6%)	4	(2.5%)				
関節リウマチ	22	(3.2%)	23	(3.6%)	22	(3.7%)	23	(4.2%)	22	(4.3%)	19	(4.0%)	17	(4.0%)	14	(3.7%)	14	(4.1%)	13	(5.0%)	10	(5.2%)	10	(6.1%)				
バセドウ病	4	(0.6%)	3	(0.5%)	3	(0.5%)	2	(0.4%)	2	(0.4%)	2	(0.4%)	1	(0.2%)	1	(0.3%)	1	(0.3%)	1	(0.4%)	2	(1.0%)	2	(1.2%)				
骨折	48	(7.0%)	77	(12.0%)	86	(14.4%)	84	(15.4%)	88	(17.2%)	87	(18.5%)	83	(19.4%)	76	(20.1%)	66	(19.5%)	45	(17.4%)	28	(14.6%)	30	(18.4%)				
(内訳) 圧迫骨折	24	(3.5%)	35	(5.4%)	34	(5.7%)	36	(6.6%)	46	(9.0%)	43	(9.1%)	40	(9.4%)	38	(10.1%)	32	(9.5%)	21	(8.1%)	13	(6.8%)	10	(6.1%)				

合併症について、1年目は調査時点で「合併している」と回答した件数を、2年目以降は前回調査から調査時点までの過去1年で「合併している」と回答した件数を集計した。

表 16-1：観察期間中の ATL 発症例数、ATL 発症率 (n=634)

	男性	女性	全体
分析対象(数)	162	472	634
観察期間平均値(年)	6.56	7.05	6.93
観察期間中央値(年)	7.01	7.89	7.86
観察人年(人年)	1062.9	3329.9	4392.9
期間中 ATL 発症例(例)	6	7	13
(病型)くすぶり型	1	2	3
(病型)急性型	3	4	7
(病型)リンパ腫型	2	1	3
ATL 発症率(1000 人年)	5.64	2.10	2.96
ATL 発症率(1000 人年)95%信頼区間 下限-上限	2.59-12.32	1.02-4.34	1.73-5.06

表 16-2：観察期間中の Aggressive ATL 発症例数、Aggressive ATL 発症率 (n=645)

	男性	女性	全体
分析対象(数)	163	482	645
観察期間平均値(年)	6.57	7.07	6.94
観察期間中央値(年)	7.01	7.90	7.86
観察人年(人年)	1071.1	3408.4	4479.5
期間中 Aggressive ATL 発症例(例)	5	6	11
(病型)急性型	3	4	7
(病型)リンパ腫型	2	2	4
Aggressive ATL 発症率(1000 人年)	4.67	1.76	2.46
Aggressive ATL 発症率(1000 人年)95%信頼区間 下限-上限	1.99-10.93	0.81-3.84	1.37-4.40

Aggressive ATL：急性型 ATL およびリンパ腫型 ATL

表 17：ATL 合併群と合併無し群の 1 年目調査時点での HAM 患者特性 (n=688)

度数	ATL 合併		p 値	検定
	有 25 (3.6%)	無 663 (96.4%)		
(病型) くすぶり型(%)	10 (40.0%)	–		
(病型) 慢性型(%)	1 (4.0%)	–		
(病型) 急性型(%)	8 (32.0%)	–		
(病型) リンパ腫型(%)	3 (12.0%)	–		
(病型) 病型不明(%)	3 (12.0%)	–		
女性	18 (72.0%)	490 (73.9%)	0.819	a
年齢(中央値%, IQR)	63.0 (54.0–68.0)	64.0 (56.0–70.0)	0.297	b
HAM 発症年齢(中央値%, IQR)	35.0 (31.0–47.0)	48.0 (35.0–57.5)	0.004	b
HAM 発症から診断までの年数(中央値%, IQR)	8.0 (2.0–11.0)	5.0 (2.0–13.0)	0.627	b
HAM 罹病期間(中央値%, IQR)	21.0 (13.0–31.0)	14.0 (7.0–24.0)	0.010	b
OMDS(中央値%, IQR)	5.0 (5.0–6.0)	5.0 (4.0–6.0)	0.998	b
mOMDS(中央値%, IQR)	5.5 (5.0–6.0)	5.0 (4.0–6.0)	0.795	b

1 年目～12 年目の調査のいずれかで「ATL を合併している」と回答した者を合併有とした。

a : Fisher の正確確率検定 b : Wilcoxon 順位和検定

表 18-1：納の運動障害重症度（OMDS）

Grade	状態
0	歩行、走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常（つまづき、膝のこわばり）あり、かけ足可
3	かけ足不能、階段昇降に手すり不要
4	階段昇降に手すりが必要、通常歩行に手すり不要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能：両手なら 10m 以上可能
7	両手によるつたい歩き5m 以上、10m 以内可
8	両手によるつたい歩き5m 以内可
9	両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可
10	四つばい移動不能、いざり等移動可
11	自力では移動不能、寝返り可
12	寝返り不可能
13	足の指も動かせない

表 18-2：納の運動障害重症度修正案（modified OMDS: mOMDS）

Grade	状態
0	歩行、走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常（つまづき、膝のこわばり）あり、かけ足可
3	かけ足不能、階段昇降に手すり不要
4	階段昇降に手すりが必要、通常歩行に手すり不要
5	片手によるつたい歩き
5.5	ときどき両手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能：両手なら 10m 以上可能
7	両手によるつたい歩き5m 以上、10m 以内可
8	両手によるつたい歩き5m 以内可
9	両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可
10	四つばい移動不能、いざり等移動可
11	自力では移動不能、寝返り可
12	寝返り不可能
13	足の指も動かせない

表 19-1 : OMDS (12 年分、n=688)

	1 年目 (n=688)		2 年目 (n=643)		3 年目 (n=597)		4 年目 (n=546)		5 年目 (n=512)		6 年目 (n=470)	
平均±SD	5.6±2.3		5.7±2.4		5.8±2.4		6.0±2.4		6.1±2.5		6.2±2.4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	4	0.6%	4	0.6%	2	0.3%	1	0.2%	1	0.2%	1	0.2%
1	6	0.9%	4	0.6%	4	0.7%	3	0.5%	3	0.6%	2	0.4%
2	32	4.7%	25	3.9%	23	3.9%	18	3.3%	15	2.9%	12	2.6%
3	35	5.1%	35	5.4%	30	5.0%	24	4.4%	17	3.3%	16	3.4%
4	127	18.5%	109	17.0%	86	14.4%	73	13.4%	65	12.7%	58	12.3%
5	227	33.0%	206	32.0%	194	32.5%	187	34.2%	176	34.4%	138	29.4%
6	109	15.8%	109	17.0%	101	16.9%	91	16.7%	88	17.2%	96	20.4%
7	39	5.7%	34	5.3%	40	6.7%	34	6.2%	29	5.7%	30	6.4%
8	32	4.7%	38	5.9%	41	6.9%	31	5.7%	36	7.0%	39	8.3%
9	23	3.3%	21	3.3%	17	2.8%	21	3.8%	19	3.7%	22	4.7%
10	20	2.9%	22	3.4%	27	4.5%	28	5.1%	25	4.9%	23	4.9%
11	9	1.3%	12	1.9%	8	1.3%	11	2.0%	12	2.3%	11	2.3%
12	7	1.0%	7	1.1%	6	1.0%	8	1.5%	10	2.0%	8	1.7%
13	18	2.6%	17	2.6%	18	3.0%	16	2.9%	16	3.1%	14	3.0%

	7 年目 (n=427)		8 年目 (n=378)		9 年目 (n=338)		10 年目 (n=259)		11 年目 (n=192)		12 年目 (n=163)	
平均±SD	6.3±2.4		6.5±2.5		6.6±2.5		6.6±2.5		6.9±2.5		7.0±2.5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
1	2	0.5%	2	0.5%	2	0.6%	2	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
2	9	2.1%	6	1.6%	4	1.2%	4	1.5%	4	2.1%	3	1.8%
3	13	3.0%	9	2.4%	5	1.5%	3	1.2%	2	1.0%	0	0.0%
4	56	13.1%	44	11.6%	34	10.1%	28	10.8%	17	8.9%	14	8.6%
5	114	26.7%	93	24.6%	85	25.1%	57	22.0%	39	20.3%	34	20.9%
6	100	23.4%	92	24.3%	88	26.0%	69	26.6%	53	27.6%	42	25.8%
7	28	6.6%	33	8.7%	23	6.8%	21	8.1%	16	8.3%	13	8.0%
8	28	6.6%	21	5.6%	26	7.7%	20	7.7%	13	6.8%	16	9.8%
9	26	6.1%	23	6.1%	16	4.7%	15	5.8%	17	8.9%	13	8.0%
10	20	4.7%	22	5.8%	22	6.5%	17	6.6%	10	5.2%	7	4.3%
11	11	2.6%	12	3.2%	9	2.7%	8	3.1%	9	4.7%	11	6.7%
12	8	1.9%	10	2.6%	12	3.6%	6	2.3%	3	1.6%	3	1.8%
13	12	2.8%	11	2.9%	12	3.6%	9	3.5%	9	4.7%	7	4.3%

表 19-2 : mOMDS (12 年分、n=688)

	1 年目 (n=688)		2 年目 (n=643)		3 年目 (n=597)		4 年目 (n=546)		5 年目 (n=512)		6 年目 (n=470)	
平均±SD	5.6±2.3		5.8±2.4		5.9±2.4		6.0±2.4		6.2±2.4		6.3±2.4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	4	0.6%	4	0.6%	2	0.3%	1	0.2%	1	0.2%	1	0.2%
1	6	0.9%	4	0.6%	4	0.7%	3	0.5%	3	0.6%	2	0.4%
2	32	4.7%	25	3.9%	23	3.9%	18	3.3%	15	2.9%	12	2.6%
3	35	5.1%	35	5.4%	30	5.0%	24	4.4%	17	3.3%	16	3.4%
4	127	18.5%	109	17.0%	86	14.4%	73	13.4%	65	12.7%	58	12.3%
5	169	24.6%	141	21.9%	124	20.8%	109	20.0%	89	17.4%	70	14.9%
5.5	58	8.4%	65	10.1%	70	11.7%	78	14.3%	87	17.0%	68	14.5%
6	109	15.8%	109	17.0%	101	16.9%	91	16.7%	88	17.2%	96	20.4%
7	39	5.7%	34	5.3%	40	6.7%	34	6.2%	29	5.7%	30	6.4%
8	32	4.7%	38	5.9%	41	6.9%	31	5.7%	36	7.0%	39	8.3%
9	23	3.3%	21	3.3%	17	2.8%	21	3.8%	19	3.7%	22	4.7%
10	20	2.9%	22	3.4%	27	4.5%	28	5.1%	25	4.9%	23	4.9%
11	9	1.3%	12	1.9%	8	1.3%	11	2.0%	12	2.3%	11	2.3%
12	7	1.0%	7	1.1%	6	1.0%	8	1.5%	10	2.0%	8	1.7%
13	18	2.6%	17	2.6%	18	3.0%	16	2.9%	16	3.1%	14	3.0%

	7 年目 (n=427)		8 年目 (n=378)		9 年目 (n=338)		10 年目 (n=259)		11 年目 (n=192)		12 年目 (n=163)	
平均±SD	6.3±2.4		6.6±2.4		6.7±2.5		6.7±2.4		6.9±2.5		7.0±2.5	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
1	2	0.5%	2	0.5%	2	0.6%	2	0.8%	0	0.0%	0	0.0%
2	9	2.1%	6	1.6%	4	1.2%	4	1.5%	4	2.1%	3	1.8%
3	13	3.0%	9	2.4%	5	1.5%	3	1.2%	2	1.0%	0	0.0%
4	56	13.1%	44	11.6%	34	10.1%	28	10.8%	17	8.9%	14	8.6%
5	58	13.6%	48	12.7%	44	13.0%	29	11.2%	16	8.3%	15	9.2%
5.5	56	13.1%	45	11.9%	41	12.1%	28	10.8%	23	12.0%	19	11.7%
6	100	23.4%	92	24.3%	88	26.0%	69	26.6%	53	27.6%	42	25.8%
7	28	6.6%	33	8.7%	23	6.8%	21	8.1%	16	8.3%	13	8.0%
8	28	6.6%	21	5.6%	26	7.7%	20	7.7%	13	6.8%	16	9.8%
9	26	6.1%	23	6.1%	16	4.7%	15	5.8%	17	8.9%	13	8.0%
10	20	4.7%	22	5.8%	22	6.5%	17	6.6%	10	5.2%	7	4.3%
11	11	2.6%	12	3.2%	9	2.7%	8	3.1%	9	4.7%	11	6.7%
12	8	1.9%	10	2.6%	12	3.6%	6	2.3%	3	1.6%	3	1.8%
13	12	2.8%	11	2.9%	12	3.6%	9	3.5%	9	4.7%	7	4.3%

図 10-1： OMDS (n=688、パーセント)

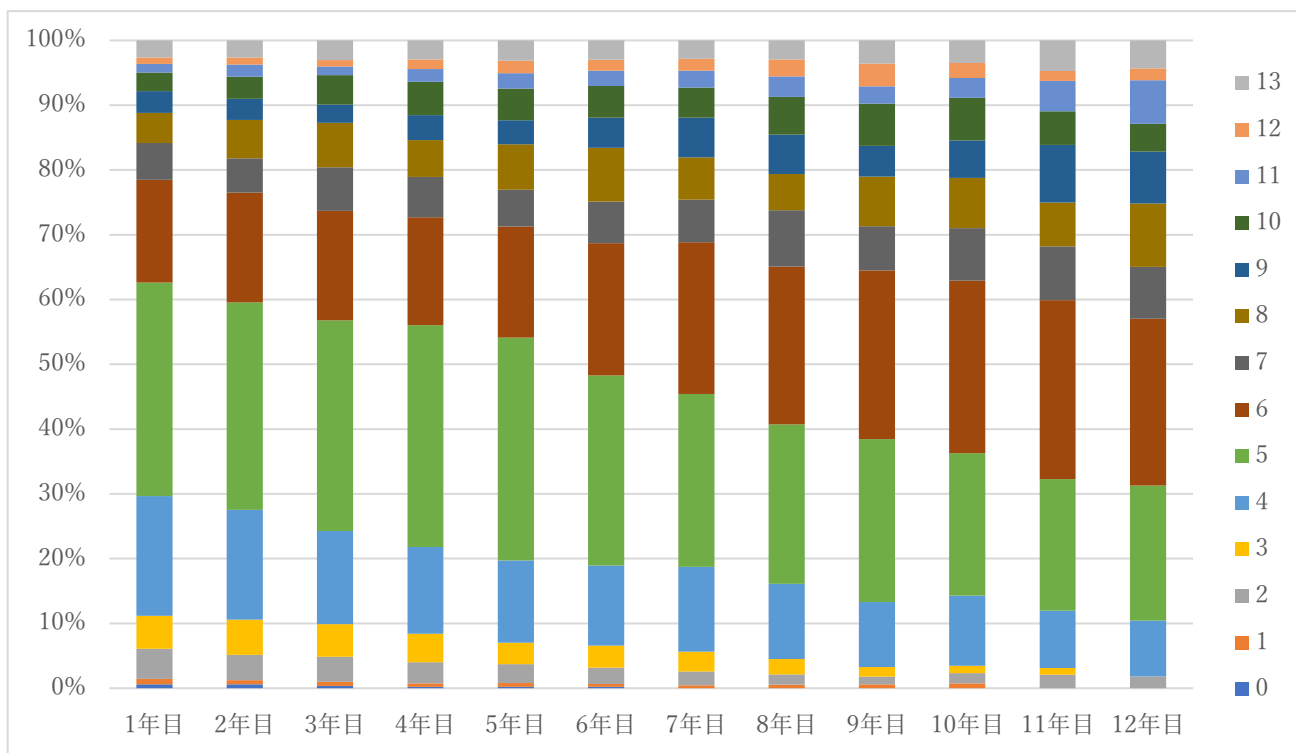


図 10-2： mOMDS (n=688、パーセント)

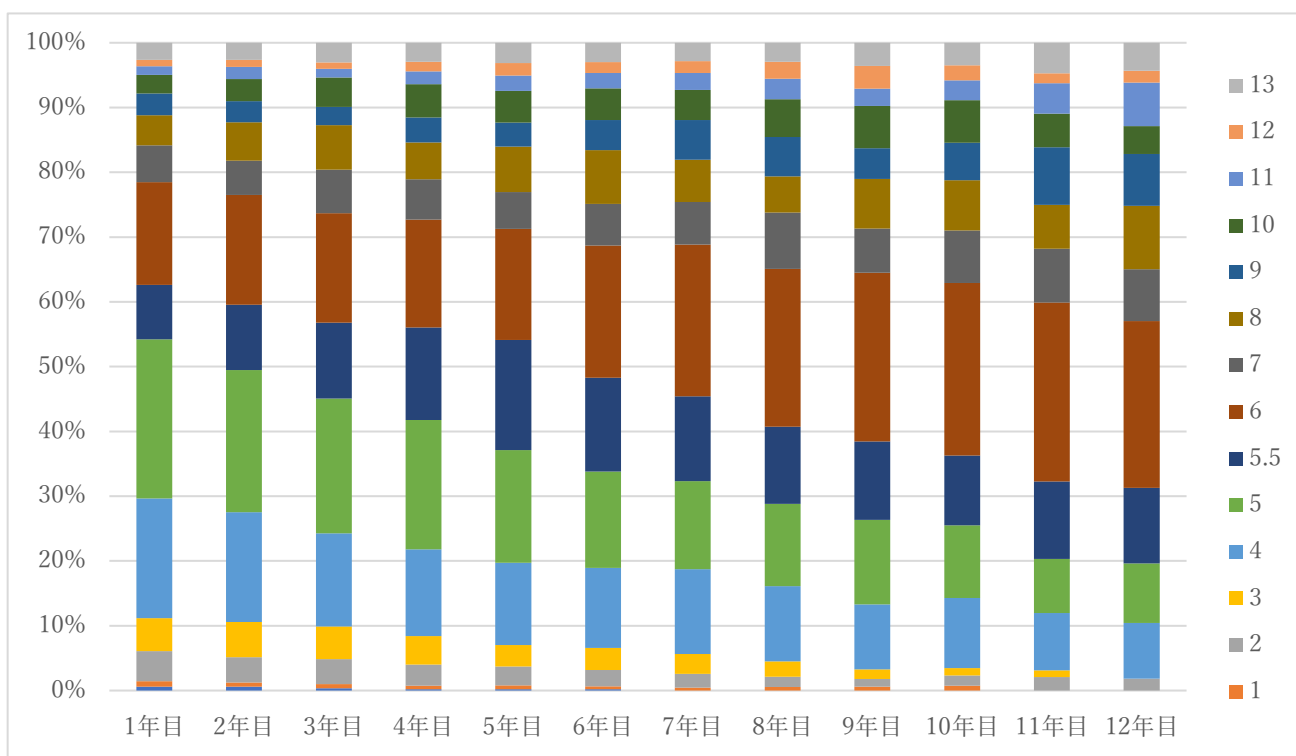


表 20-1 : OMDS (11 年間継続追跡群、n=155)

OMDS	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目		5 年目		6 年目	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	3	1.9%	3	1.9%	1	0.6%	1	0.6%	1	0.6%	1	0.6%
1	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	1	0.6%
2	8	5.2%	5	3.2%	6	3.9%	5	3.2%	3	1.9%	2	1.3%
3	3	1.9%	7	4.5%	6	3.9%	5	3.2%	3	1.9%	5	3.2%
4	24	15.5%	22	14.2%	20	12.9%	18	11.6%	22	14.2%	20	12.9%
5	61	39.4%	54	34.8%	54	34.8%	58	37.4%	57	36.8%	46	29.7%
6	25	16.1%	27	17.4%	25	16.1%	28	18.1%	27	17.4%	36	23.2%
7	11	7.1%	13	8.4%	15	9.7%	13	8.4%	12	7.7%	12	7.7%
8	8	5.2%	10	6.5%	14	9.0%	9	5.8%	11	7.1%	12	7.7%
9	3	1.9%	5	3.2%	3	1.9%	6	3.9%	7	4.5%	11	7.1%
10	4	2.6%	4	2.6%	6	3.9%	7	4.5%	6	3.9%	5	3.2%
11	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
12	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.6%	1	0.6%
13	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%

OMDS	7 年目		8 年目		9 年目		10 年目		11 年目		12 年目	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
1	1	0.6%	1	0.6%	1	0.6%	1	0.6%	0	0.0%	0	0.0%
2	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%
3	5	3.2%	4	2.6%	3	1.9%	2	1.3%	2	1.3%	0	0.0%
4	18	11.6%	17	11.0%	16	10.3%	17	11.0%	15	9.7%	14	9.0%
5	44	28.4%	43	27.7%	41	26.5%	38	24.5%	35	22.6%	34	21.9%
6	41	26.5%	38	24.5%	40	25.8%	40	25.8%	42	27.1%	41	26.5%
7	12	7.7%	16	10.3%	11	7.1%	12	7.7%	12	7.7%	12	7.7%
8	10	6.5%	9	5.8%	15	9.7%	15	9.7%	11	7.1%	15	9.7%
9	11	7.1%	10	6.5%	9	5.8%	11	7.1%	15	9.7%	13	8.4%
10	5	3.2%	7	4.5%	7	4.5%	6	3.9%	7	4.5%	6	3.9%
11	1	0.6%	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%	7	4.5%	9	5.8%
12	1	0.6%	1	0.6%	2	1.3%	2	1.3%	1	0.6%	3	1.9%
13	4	2.6%	4	2.6%	5	3.2%	6	3.9%	6	3.9%	6	3.9%

表 20-2 : mOMDS (11 年間継続追跡群、n=155)

mOMDS	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目		5 年目		6 年目	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	3	1.9%	3	1.9%	1	0.6%	1	0.6%	1	0.6%	1	0.6%
1	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	1	0.6%
2	8	5.2%	5	3.2%	6	3.9%	5	3.2%	3	1.9%	2	1.3%
3	3	1.9%	7	4.5%	6	3.9%	5	3.2%	3	1.9%	5	3.2%
4	24	15.5%	22	14.2%	20	12.9%	18	11.6%	22	14.2%	20	12.9%
5	45	29.0%	33	21.3%	31	20.0%	32	20.6%	28	18.1%	23	14.8%
5.5	16	10.3%	21	13.5%	23	14.8%	26	16.8%	29	18.7%	23	14.8%
6	25	16.1%	27	17.4%	25	16.1%	28	18.1%	27	17.4%	36	23.2%
7	11	7.1%	13	8.4%	15	9.7%	13	8.4%	12	7.7%	12	7.7%
8	8	5.2%	10	6.5%	14	9.0%	9	5.8%	11	7.1%	12	7.7%
9	3	1.9%	5	3.2%	3	1.9%	6	3.9%	7	4.5%	11	7.1%
10	4	2.6%	4	2.6%	6	3.9%	7	4.5%	6	3.9%	5	3.2%
11	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
12	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.6%	1	0.6%
13	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%

mOMDS	7 年目		8 年目		9 年目		10 年目		11 年目		12 年目	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
1	1	0.6%	1	0.6%	1	0.6%	1	0.6%	0	0.0%	0	0.0%
2	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%	2	1.3%
3	5	3.2%	4	2.6%	3	1.9%	2	1.3%	2	1.3%	0	0.0%
4	18	11.6%	17	11.0%	16	10.3%	17	11.0%	15	9.7%	14	9.0%
5	23	14.8%	23	14.8%	21	13.5%	17	11.0%	14	9.0%	15	9.7%
5.5	21	13.5%	20	12.9%	20	12.9%	21	13.5%	21	13.5%	19	12.3%
6	41	26.5%	38	24.5%	40	25.8%	40	25.8%	42	27.1%	41	26.5%
7	12	7.7%	16	10.3%	11	7.1%	12	7.7%	12	7.7%	12	7.7%
8	10	6.5%	9	5.8%	15	9.7%	15	9.7%	11	7.1%	15	9.7%
9	11	7.1%	10	6.5%	9	5.8%	11	7.1%	15	9.7%	13	8.4%
10	5	3.2%	7	4.5%	7	4.5%	6	3.9%	7	4.5%	6	3.9%
11	1	0.6%	3	1.9%	3	1.9%	3	1.9%	7	4.5%	9	5.8%
12	1	0.6%	1	0.6%	2	1.3%	2	1.3%	1	0.6%	3	1.9%
13	4	2.6%	4	2.6%	5	3.2%	6	3.9%	6	3.9%	6	3.9%

図 11-1： OMDS (11 年間継続追跡群、n=155、パーセント)

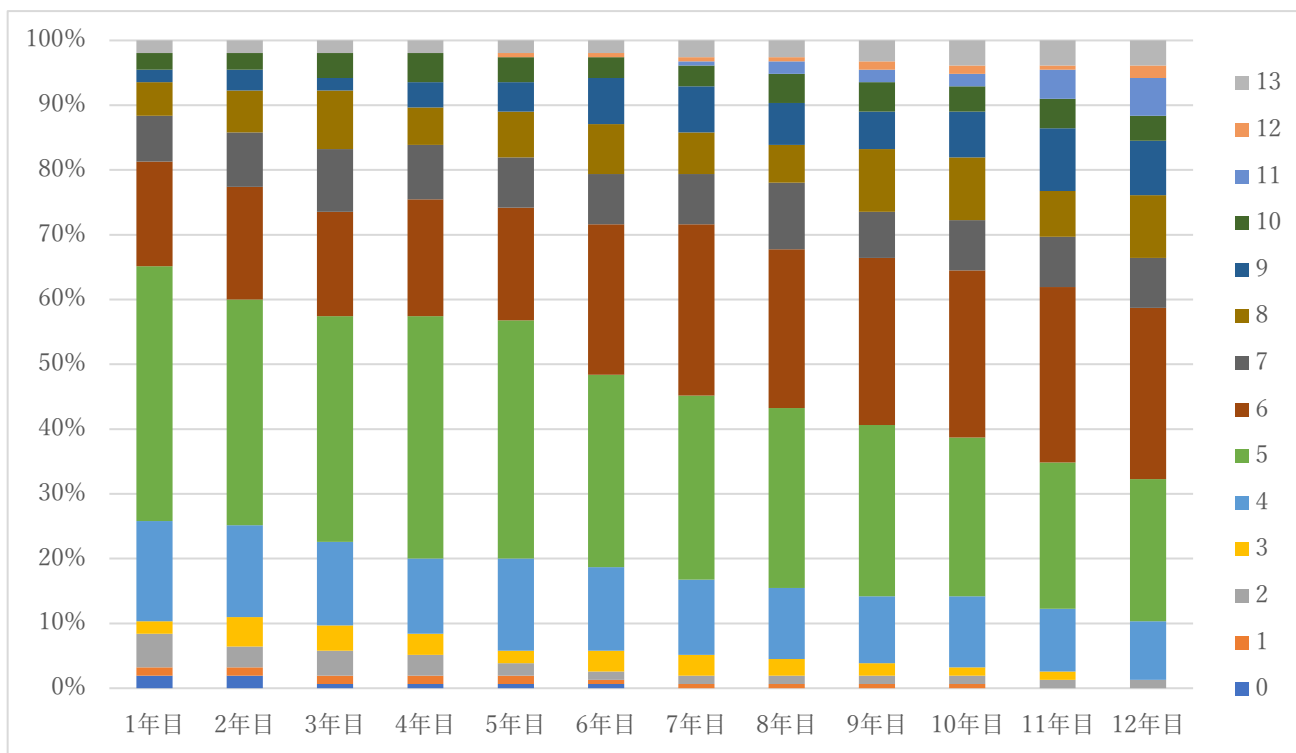


図 11-2： mOMDS (11 年間継続追跡群、n=155、パーセント)

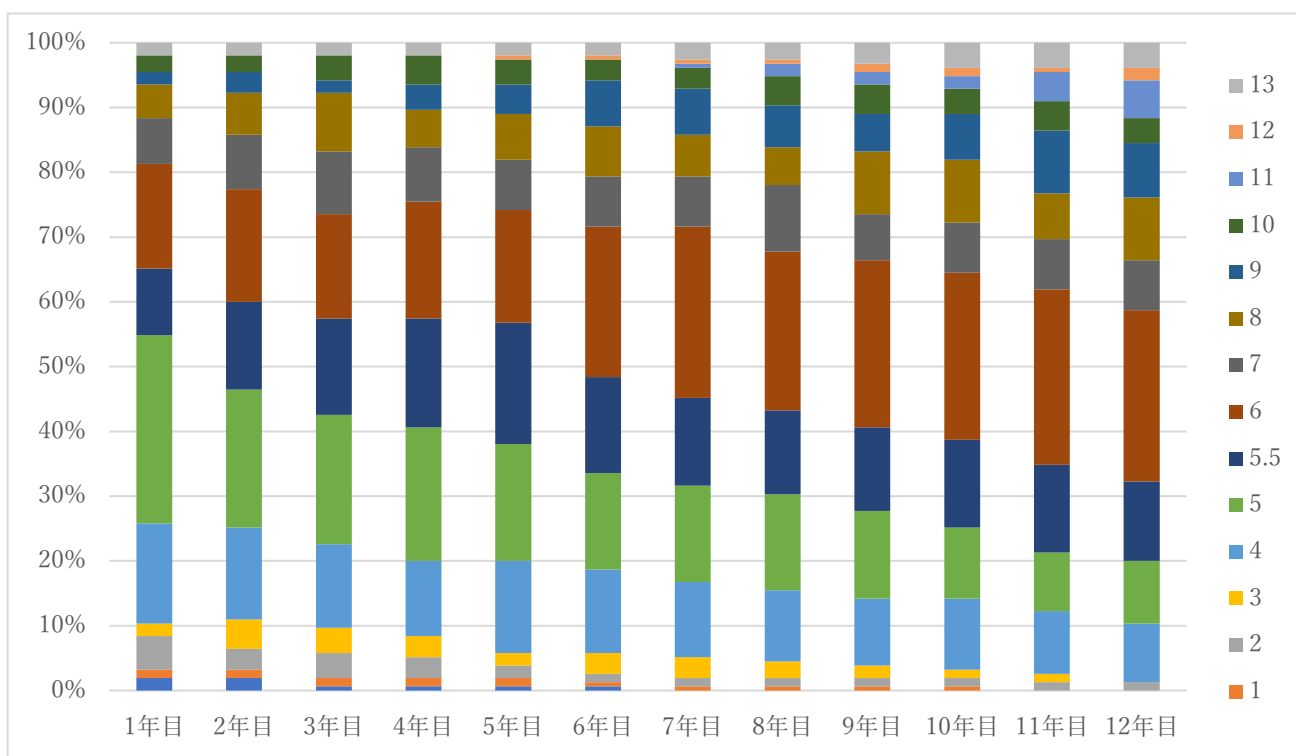


表 21-1 : OMDS の経年変化 (11 年間継続追跡群、n=155)

	n	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目		5 年目		6 年目	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
OMDS	155	5.32	2.10	5.47	2.15	5.65	2.12	5.70	2.11	5.79	2.13	5.97	2.11

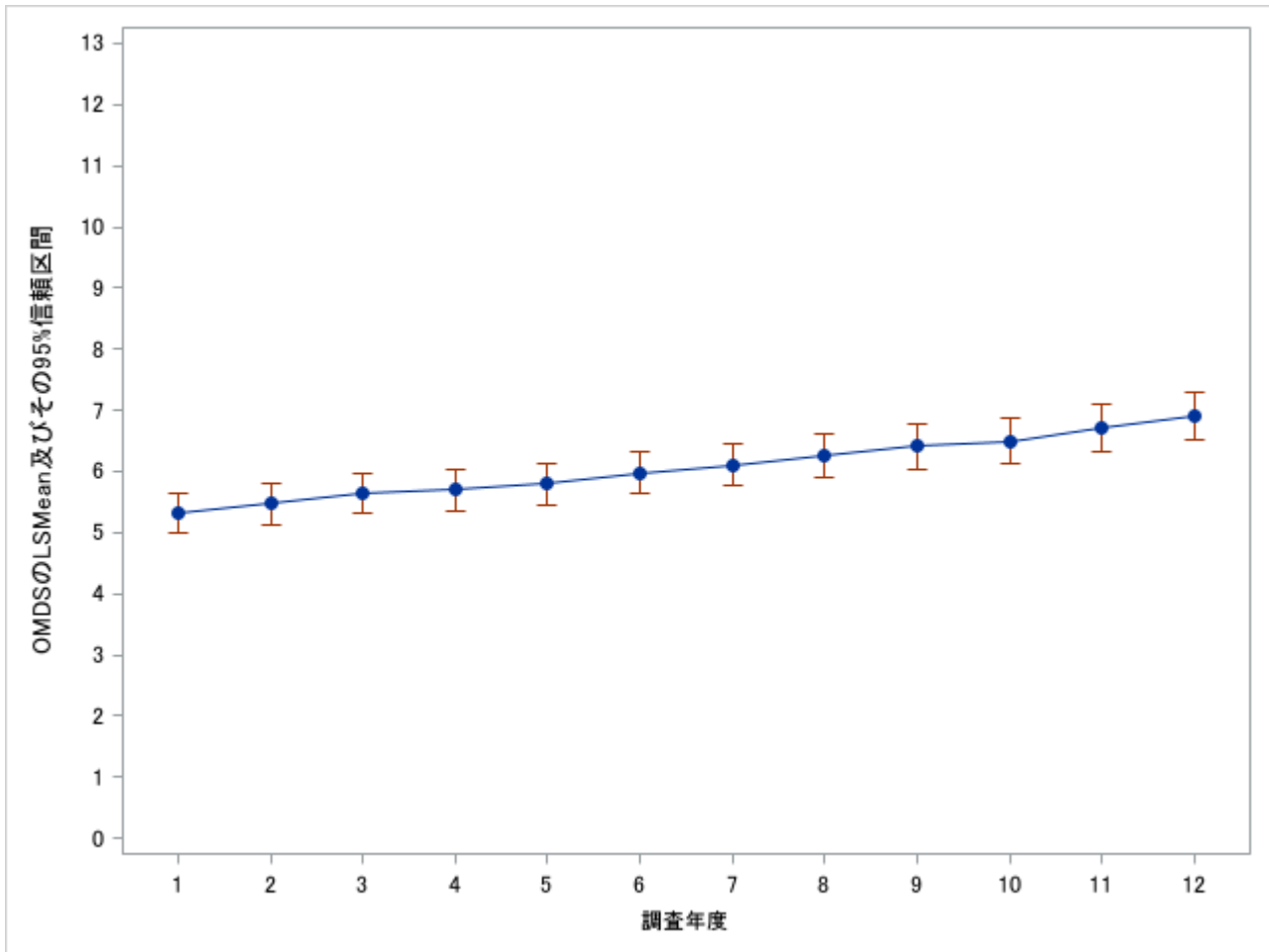
	n	7 年目		8 年目		9 年目		10 年目		11 年目		12 年目	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
OMDS	155	6.10	2.14	6.25	2.21	6.41	2.31	6.50	2.35	6.72	2.38	6.90	2.43

表 21-2 : mOMDS の経年変化 (11 年間継続追跡群、n=155)

	n	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目		5 年目		6 年目	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
mOMDS	155	5.37	2.10	5.54	2.14	5.72	2.10	5.78	2.10	5.89	2.10	6.05	2.08

	n	7 年目		8 年目		9 年目		10 年目		11 年目		12 年目	
		平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
mOMDS	155	6.17	2.11	6.32	2.18	6.47	2.27	6.56	2.31	6.78	2.34	6.96	2.38

図 12-1：OMDS の経年変化（11 年間継続追跡群、n=155）

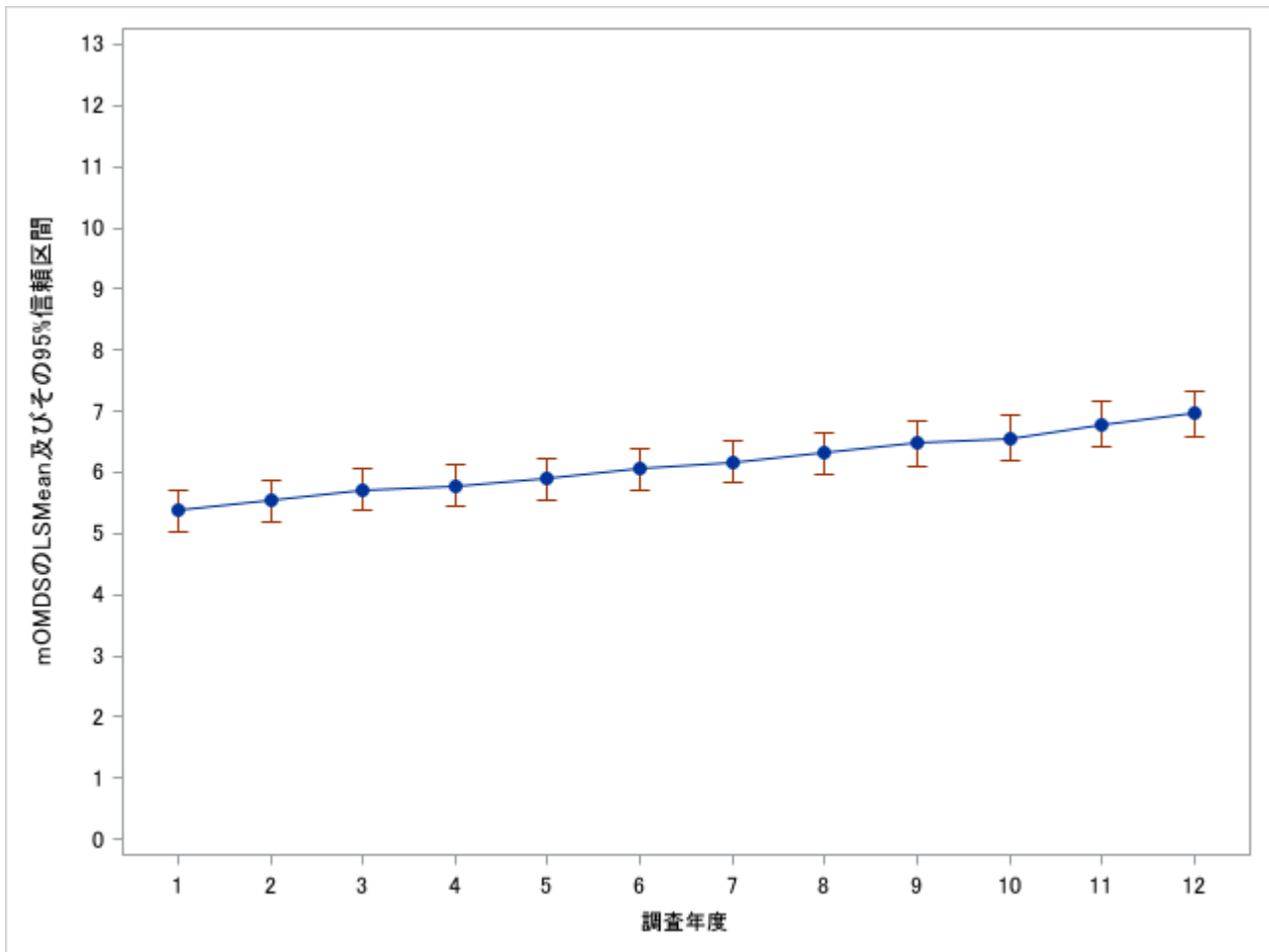


LSMean：最小二乗平均（least square means）

時点を固定効果、症例を変量効果とした混合効果モデルによる反復測定データ解析法（MMRM：mixed effects model for repeated measures）による解析を行った。誤差の分散共分散構造は無構造（unstructured）を仮定した。Familywise error rate を 0.05 とし、検定の多重性問題については Tukey-Kramer 法による調整を行った。

3 年目と 4 年目、3 年目と 5 年目、4 年目と 5 年目、6 年目と 7 年目、8 年目と 9 年目、9 年目と 10 年目、を除いた全ての 2 時点間の比較において、OMDS は有意に増加していた（1 年目と 2 年目は $p=0.0040$ 、1 年目と 4 年目は $p=0.0003$ 、2 年目と 3 年目は $p=0.0178$ 、2 年目と 4 年目は $p=0.0390$ 、2 年目と 5 年目は $p=0.0050$ 、5 年目と 6 年目は $p=0.0096$ 、5 年目と 7 年目は $p=0.0009$ 、6 年目と 8 年目は $p=0.0032$ 、7 年目と 8 年目は $p=0.0094$ 、7 年目と 9 年目は $p=0.0002$ 、8 年目と 10 年目は $p=0.0211$ 、9 年目と 11 年目は $p=0.0004$ 、10 年目と 11 年目は $p=0.0006$ 、11 年目と 12 年目は $p=0.0008$ 、それ以外の 2 時点間では $p<0.0001$ であった。）。また、1 年目から 12 年目にかけては 1.58（95%CI：1.14-2.03）増加していた。

図 12-2 : mOMDS の経年変化 (11 年間継続追跡群、n=155)



LSMean : 最小二乗平均 (least square means)

時点を固定効果、症例を変量効果とした混合効果モデルによる反復測定データ解析法 (MMRM : mixed effects model for repeated measures) による解析を行った。誤差の分散共分散構造は無構造 (unstructured) を仮定した。Familywise error rate を 0.05 とし、検定の多重性問題については Tukey-Kramer 法による調整を行った。

3 年目と 4 年目、3 年目と 5 年目、6 年目と 7 年目、8 年目と 9 年目、9 年目と 10 年目、を除いた全ての 2 時点間の比較において、OMDS は有意に増加していた (1 年目と 2 年目は $p=0.0005$ 、2 年目と 3 年目は $p=0.0069$ 、2 年目と 4 年目は $p=0.0158$ 、2 年目と 5 年目は $p=0.0011$ 、4 年目と 5 年目は $p=0.0360$ 、5 年目と 6 年目は $p=0.0144$ 、5 年目と 7 年目は $p=0.0015$ 、6 年目と 8 年目は $p=0.0029$ 、7 年目と 8 年目は $p=0.0092$ 、7 年目と 9 年目は $p=0.0001$ 、8 年目と 10 年目は $p=0.0149$ 、9 年目と 11 年目は $p=0.0002$ 、10 年目と 11 年目は $p=0.0005$ 、11 年目と 12 年目は $p=0.0015$ 、それ以外の 2 時点間では $p<0.0001$ であった。)。また、1 年目から 12 年目にかけては 1.59 (95%CI : 1.16-2.02) 増加していた。

表 22-1：1 年目調査時の OMDS と 12 年目調査時の OMDS の関連 (n=155)

		12 年目調査時の OMDS のグレード														合計	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		
1 年目 調査時 の OMDS の グレード	0	n				1	1	1								3	
		%				33.3%	33.3%	33.3%								100.0%	
	1	n				1		1								2	
		%				50.0%		50.0%								100.0%	
	2	n			2		3	3								8	
		%			25.0%		37.5%	37.5%								100.0%	
	3	n					2	1								3	
		%					66.7%	33.3%								100.0%	
	4	n					7	11	6							24	
		%					29.2%	45.8%	25.0%							100.0%	
	5	n						17	25	6	8	1		4		61	
		%						27.9%	41.0%	9.8%	13.1%	1.6%		6.6%		100.0%	
	6	n							7	4	2	9	1	1	1	25	
		%							28.0%	16.0%	8.0%	36.0%	4.0%	4.0%	4.0%	100.0%	
7	n							1	2	3	1		2	2	11		
	%							9.1%	18.2%	27.3%	9.1%		18.2%	18.2%	100.0%		
8	n						1			2	1	1	1		2	8	
	%						12.5%			25.0%	12.5%	12.5%	12.5%		25.0%	100.0%	
9	n										1	2			3		
	%										33.3%	66.7%			100.0%		
10	n											2	1		1	4	
	%											50.0%	25.0%		25.0%	100.0%	
11	n															0	
	%															---.-%	
12	n															0	
	%															---.-%	
13	n														3	3	
	%														100.0%	100.0%	
合計		n	0	0	2	0	14	34	41	12	15	13	6	9	3	6	155
		%	0.0%	0.0%	1.3%	0.0%	9.0%	21.9%	26.5%	7.7%	9.7%	8.4%	3.9%	5.8%	1.9%	3.9%	100.0%

表 22-2：1 年目調査時の mOMDS と 12 年目調査時の mOMDS の関連 (n=155)

		12 年目調査時の mOMDS のグレード															合計	
		0	1	2	3	4	5	5.5	6	7	8	9	10	11	12	13		
1 年目 調査時 の mOMDS の グレード	0	n				1	1		1								3	
		%				33.3%	33.3%		33.3%								100.0%	
	1	n				1			1								2	
		%				50.0%			50.0%								100.0%	
	2	n			2	3	3										8	
		%			25.0%	37.5%	37.5%										100.0%	
	3	n				2		1									3	
		%				66.7%		33.3%									100.0%	
	4	n				7	6	5	6								24	
		%				29.2%	25.0%	20.8%	25.0%								100.0%	
	5	n					5	9	20	6	3	1		1			45	
		%					11.1%	20.0%	44.4%	13.3%	6.7%	2.2%		2.2%			100.0%	
	5.5	n						3	5		5			3			16	
		%						18.8%	31.3%		31.3%			18.8%			100.0%	
	6	n							7	4	2	9	1	1	1		25	
		%							28.0%	16.0%	8.0%	36.0%	4.0%	4.0%	4.0%		100.0%	
7	n								1	2	3	1		2	2	11		
	%								9.1%	18.2%	27.3%	9.1%		18.2%	18.2%	100.0%		
8	n							1		2	1	1	1		2	8		
	%							12.5%		25.0%	12.5%	12.5%	12.5%		25.0%	100.0%		
9	n										1	2				3		
	%										33.3%	66.7%				100.0%		
10	n											2	1		1	4		
	%											50.0%	25.0%		25.0%	100.0%		
11	n															0		
	%															---%		
12	n															0		
	%															---%		
13	n														3	3		
	%														100.0%	100.0%		
合計		n	0	0	2	0	14	15	19	41	12	15	13	6	9	3	6	155
		%	0.0%	0.0%	1.3%	0.0%	9.0%	9.7%	12.3%	26.5%	7.7%	9.7%	8.4%	3.9%	5.8%	1.9%	3.9%	100.0%

表 23-1：1 年目調査時点 OMDS 毎の 11 年後の OMDS 変動 (n=155)

	1 年目から 12 年目にかけての OMDS 変化							合計	
	改善		変化なし		悪化				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 年目調査時の OMDS グレード	0	0	0.00%	0	0.00%	3	100.00%	3	100.00%
	1	0	0.00%	0	0.00%	2	100.00%	2	100.00%
	2	0	0.00%	2	25.00%	6	75.00%	8	100.00%
	3	0	0.00%	0	0.00%	3	100.00%	3	100.00%
	4	0	0.00%	7	29.17%	17	70.83%	24	100.00%
	5	0	0.00%	17	27.87%	44	72.13%	61	100.00%
	6	0	0.00%	7	28.00%	18	72.00%	25	100.00%
	7	1	9.09%	2	18.18%	8	72.73%	11	100.00%
	8	1	12.50%	2	25.00%	5	62.50%	8	100.00%
	9	0	0.00%	1	33.33%	2	66.67%	3	100.00%
	10	0	0.00%	2	50.00%	2	50.00%	4	100.00%
	11	0	-	0	-	0	-	0	-
	12	0	-	0	-	0	-	0	-
13	0	0.00%	3	100.00%	0	0.00%	3	100.00%	
合計	2	1.29%	43	27.74%	110	70.97%	155	100.00%	

表 23-2：1 年目調査時点 mOMDS 毎の 11 年後の mOMDS 変動 (n=155)

	1 年目から 12 年目にかけて mOMDS 変化							合計	
	改善		変化なし		悪化				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 年目調査時の mOMDS グレード	0	0	0.00%	0	0.00%	3	100.00%	3	100.00%
	1	0	0.00%	0	0.00%	2	100.00%	2	100.00%
	2	0	0.00%	2	25.00%	6	75.00%	8	100.00%
	3	0	0.00%	0	0.00%	3	100.00%	3	100.00%
	4	0	0.00%	7	29.17%	17	70.83%	24	100.00%
	5	0	0.00%	5	11.11%	40	88.89%	45	100.00%
	5.5	0	0.00%	3	18.75%	13	81.25%	16	100.00%
	6	0	0.00%	7	28.00%	18	72.00%	25	100.00%
	7	1	9.09%	2	18.18%	8	72.73%	11	100.00%
	8	1	12.50%	2	25.00%	5	62.50%	8	100.00%
	9	0	0.00%	1	33.33%	2	66.67%	3	100.00%
	10	0	0.00%	2	50.00%	2	50.00%	4	100.00%
	11	0	-	0	-	0	-	0	-
	12	0	-	0	-	0	-	0	-
13	0	0.00%	3	100.00%	0	0.00%	3	100.00%	
合計	2	1.29%	34	21.94%	119	76.77%	155	100.00%	

表 23-3：1 年目調査時点 mOMDS 毎の 1 年以内の mOMDS 悪化割合 (n=626)

1 年目調査時の mOMDS グレード	n	1 年以内に mOMDS 悪化	
		n	%
1	4	0	0.00%
2	30	6	20.00%
3	32	2	6.25%
4	116	14	12.07%
5	161	30	18.63%
5.5	57	9	15.79%
6	105	18	17.14%
7	38	11	28.95%
8	29	7	24.14%
9	21	3	14.29%
10	19	2	10.53%
11	7	1	14.29%
12	7	0	0.00%
合計	626	103	16.45%

1 年目および 2 年目調査時の mOMDS のデータが存在する 626 名を対象

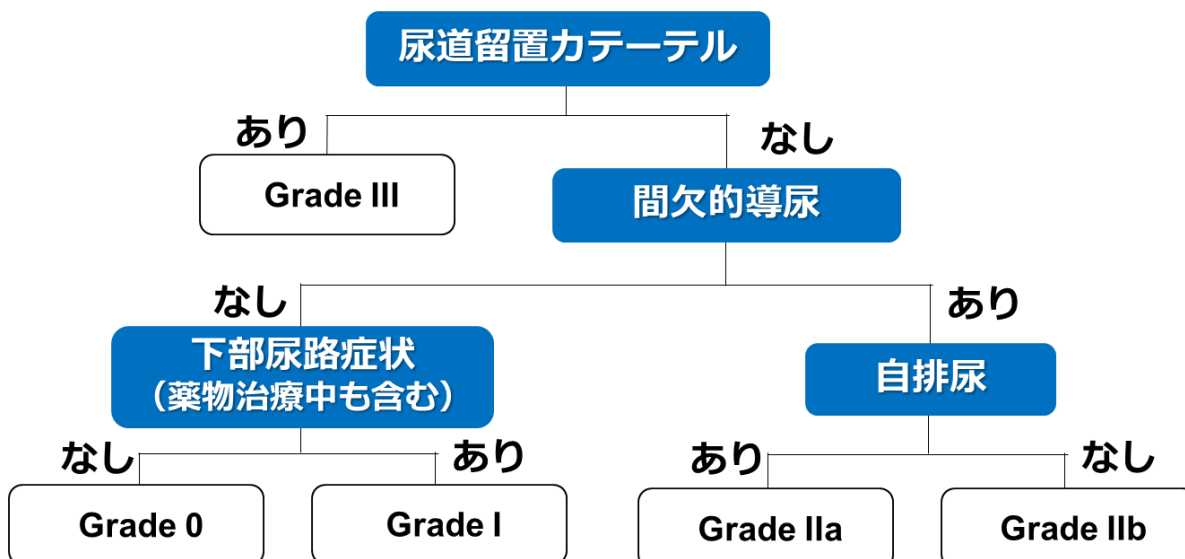
表 23-4：1 年目調査時点 mOMDS 毎の 2 年以内の mOMDS 悪化割合 (n=578)

1 年目調査時の mOMDS グレード	n	2 年以内に mOMDS 悪化 *	
		n	%
1	4	0	0.00%
2	29	8	27.59%
3	29	7	24.14%
4	105	28	26.67%
5	153	50	32.68%
5.5	48	16	33.33%
6	103	33	32.04%
7	33	11	33.33%
8	26	9	34.62%
9	19	7	36.84%
10	19	4	21.05%
11	5	1	20.00%
12	5	0	0.00%
合計	578	174	30.10%

1 年目、2 年目および 3 年目調査時の mOMDS のデータが存在する 578 名を対象

* 2 年目調査時あるいは 3 年目調査時の少なくとも一方で悪化した者。なお、2 年目調査時で悪化し、3 年目調査時で 1 年目調査時の mOMDS グレードまで改善した患者はいなかった。

図 13 : HAM 排尿障害重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) のアルゴリズム



HAM-BDSG	排尿障害の状態
Grade 0	無治療かつ下部尿路症状がない
Grade I	下部尿路症状がある、もしくは薬物治療を行っている
Grade IIa	間欠的導尿を行っていて、自排尿がある
Grade IIb	間欠的導尿を行っていて、自排尿がない
Grade III	尿道留置カテーテルを使用している ※尿道留置カテーテルに関連する合併症等により使用を中止した場合を含む ※応急処置、全身管理のための一時的使用は除く

表 24：HAM 排尿障害症状スコア（HAM-BDSS）（8 項目）

番号	出典	質問	選択肢とスコア					
			0 点	1 点	2 点	3 点	4 点	5 点
HAM-BDSS Q1	I-PSS Q2	この1ヶ月の間に、尿をしてから2時間以内にもう一度しなくてはならないことがありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
HAM-BDSS Q2	I-PSS Q7	この1ヶ月の間に、夜寝てから朝起きるまでにふつう何回くらい尿をするために起きましたか	0回	1回	2回	3回	4回	5回以上
HAM-BDSS Q3	OABSS Q3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	なし	週に1回より少ない	週に1回以上	1日1回くらい	1日2回～4回	1日5回以上
HAM-BDSS Q4	OABSS Q4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありますか	なし	週に1回より少ない	週に1回以上	1日1回くらい	1日2回～4回	1日5回以上
HAM-BDSS Q5	I-PSS Q1	この1ヶ月の間、尿をしたあとにまだ尿が残っている感じがありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
HAM-BDSS Q6	I-PSS Q3	この1ヶ月の間に、尿をしている間に尿が何度もとぎれることがありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
HAM-BDSS Q7	I-PSS Q5	この1ヶ月の間に、尿の勢いが弱いことがありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも
HAM-BDSS Q8	I-PSS Q6	この1ヶ月の間に、尿をし始めるためにお腹に力を入れることがありましたか	全くない	5回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合より少ない	2回に1回の割合くらい	2回に1回の割合より多い	ほとんどいつも

HAM-BDSS Q1～Q4 は蓄尿症状のスコア、HAM-BDSS Q5～Q8 は排尿症状のスコア

HAM-BDSS 軽症：0～9 点、中等症：10～22 点、重症：23～40 点

表 25：1～12 年目での HAM-BDSG Grade と各 Grade での HAM-BDSS 基本統計量 (n=688)

		1 年目	2 年目	3 年目	4 年目	5 年目	6 年目	7 年目	8 年目	9 年目	10 年目	11 年目	12 年目	
		(n=688)	(n=643)	(n=597)	(n=546)	(n=512)	(n=470)	(n=427)	(n=378)	(n=338)	(n=259)	(n=192)	(n=163)	
Grade 0	度数	有効	96	78	73	60	54	46	42	32	24	22	6	6
		欠損値	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	HAM-BDSS	平均値	5.2	4.5	4.7	4.3	3.6	3.2	3.5	3.6	3.8	4.0	3.8	6.8
		中央値	6.0	4.0	4.0	3.0	3.0	2.0	2.5	2.0	3.0	4.5	0.5	3.0
		標準偏差	3.5	3.5	3.5	4.5	3.5	3.3	3.5	3.5	3.6	3.7	7.1	7.7
		最小値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		最大値	13	13	13	27	12	12	11	10	10	11	18	18
Grade I	度数	有効	408	388	350	319	285	263	233	215	187	139	107	90
		欠損値	3	2	1	4	7	7	5	2	3	3	4	4
	HAM-BDSS	平均値	19.8	19.6	19.3	19.3	18.2	17.6	17.6	18.2	18.0	18.6	17.9	17.4
		中央値	19.0	19.0	19.0	19.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
		標準偏差	8.2	8.4	8.6	8.6	8.8	8.8	8.7	8.9	9.0	9.4	9.8	9.4
		最小値	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		最大値	40	39	39	39	40	38	38	38	37	39	39	39
Grade II a	度数	有効	65	65	79	69	75	66	62	54	49	35	31	24
		欠損値	1	0	2	3	2	1	1	0	0	0	0	0
	HAM-BDSS	平均値	14.4	14.2	12.9	12.1	11.3	11.3	11.1	11.2	11.4	8.9	12.3	12.1
		中央値	13.0	13.0	12.0	12.0	10.0	10.5	10.0	11.0	9.0	7.0	10.0	10.5
		標準偏差	9.5	9.6	9.4	9.1	9.4	9.5	9.7	9.3	10.3	7.9	10.0	10.4
		最小値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		最大値	38	37	33	33	33	31	36	35	35	25	33	33

		1年目	2年目	3年目	4年目	5年目	6年目	7年目	8年目	9年目	10年目	11年目	12年目	
		(n=688)	(n=643)	(n=597)	(n=546)	(n=512)	(n=470)	(n=427)	(n=378)	(n=338)	(n=259)	(n=192)	(n=163)	
Grade II b	度数	有効	22	24	49	35	39	29	28	28	28	26	22	20
		欠損値	5	5	6	21	12	15	15	16	8	5	3	2
	HAM-BDSS	平均値	5.8	1.9	3.2	4.9	2.8	2.4	3.0	1.8	1.9	2.3	2.9	2.6
		中央値	2.0	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
		標準偏差	8.5	2.7	3.7	5.5	3.8	2.7	3.7	2.5	2.5	3.6	4.5	4.3
		最小値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		最大値	32	9	13	21	15	11	14	13	11	15	16	14
Grade III	度数	有効	3	3	4	3	4	8	7	3	4	5	2	2
		欠損値	15	18	16	19	28	29	23	20	29	19	17	15
	HAM-BDSS	平均値	5.0	12.0	11.0	12.0	6.8	7.1	2.6	4.7	3.8	11.8	11.0	11.0
		中央値	0.0	10.0	10.0	14.0	0.0	2.5	0.0	4.0	4.5	5.0	11.0	11.0
		標準偏差	8.7	13.1	9.9	11.1	13.5	9.6	4.4	5.0	1.9	11.8	15.6	15.6
		最小値	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		最大値	15	26	24	22	27	28	12	10	5	27	22	22
Grade 不明	度数	有効	55	48	4	0	1	1	3	1	2	2	0	0
		欠損値	13	12	13	13	5	5	8	7	4	3	0	0
	HAM-BDSS	平均値	8.0	6.4	5.8	-	11.0	15.0	17.7	0.0	0.0	8.5	-	-
		中央値	4.0	6.0	2.5	-	11.0	15.0	19.0	0.0	0.0	8.5	-	-
		標準偏差	9.0	5.8	8.5	-	-	-	17.0	-	0.0	12.0	-	-
		最小値	0	0	0	-	11	15	0	0	0	0	-	-
		最大値	30	23	18	-	11	15	34	0	0	17	-	-

表 26：1～12年目でのHAM-BDSG Grade 別人数（11年間継続追跡群、n=155）

HAM-BDSG	1年目		2年目		3年目		4年目		5年目		6年目		7年目		8年目		9年目		10年目		11年目		12年目	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Grade 0	19	12.3	14	9.0	14	9.0	14	9.0	17	11.0	15	9.7	14	9.0	15	9.7	15	9.7	17	11.0	5	3.2	6	3.9
Grade I	93	60.0	96	61.9	92	59.4	93	60.0	86	55.5	86	55.5	86	55.5	82	52.9	82	52.9	79	51.0	91	58.7	89	57.4
Grade II a	16	10.3	17	11.0	26	16.8	22	14.2	27	17.4	25	16.1	24	15.5	25	16.1	25	16.1	24	15.5	26	16.8	24	15.5
Grade II b	9	5.8	11	7.1	21	13.5	24	15.5	22	14.2	22	14.2	23	14.8	24	15.5	24	15.5	22	14.2	19	12.3	21	13.5
Grade III	0	0.0	0	0.0	1	0.6	1	0.6	2	1.3	6	3.9	5	3.2	6	3.9	6	3.9	10	6.5	14	9.0	15	9.7
Grade 不明	18	11.6	17	11.0	1	0.6	1	0.6	1	0.6	1	0.6	3	1.9	3	1.9	3	1.9	3	1.9	0	0.0	0	0.0

表 27：HAM-BDSG の1年目と12年目の関連（11年間継続追跡群、n=155）

		HAM-BDSG(12年目)												合計	
		Grade 0		Grade I		Grade II a		Grade II b		Grade III		Grade 不明			
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
HAM-BDSG(1年目)	Grade 0	5	(26.3%)	13	(68.4%)	0	(0.0%)	1	(5.3%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	19	(100.0%)
	Grade I	1	(1.1%)	73	(78.5%)	10	(10.8%)	2	(2.2%)	7	(7.5%)	0	(0.0%)	93	(100.0%)
	Grade II a	0	(0.0%)	2	(12.5%)	8	(50.0%)	3	(18.8%)	3	(18.8%)	0	(0.0%)	16	(100.0%)
	Grade II b	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	7	(77.8%)	2	(22.2%)	0	(0.0%)	9	(100.0%)
	Grade III	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)
	Grade 不明	0	(0.0%)	1	(5.6%)	6	(33.3%)	8	(44.4%)	3	(16.7%)	0	(0.0%)	18	(100.0%)
合計		6	(3.9%)	89	(57.4%)	24	(15.5%)	21	(13.5%)	15	(9.7%)	0	(0.0%)	155	(100.0%)

表 28：排尿障害関連指標（12年分、n=653）

	1年目			2年目			3年目			4年目			5年目			6年目			7年目			8年目			9年目			10年目		
	n	平均	SD	N	平均	SD	N	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD	n	平均	SD
OABSS 合計	628	5.8	4.1	576	5.6	3.9	526	5.3	3.9	456	5.1	3.8	429	4.7	3.9	381	4.5	3.8	343	4.4	3.7	305	4.4	3.8	263	4.5	3.9	199	4.1	3.8
I-PSS 合計	653	13.4	8.9	610	12.9	9.1	563	12.6	9.1	511	12.8	9.2	476	11.9	9.2	434	11.6	9.1	392	11.7	9.2	350	12.0	9.2	312	11.8	9.5	241	11.7	9.5

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外した。

	11年目			12年目		
	n	平均	SD	N	平均	SD
OABSS 合計	149	4.3	3.9	122	4.2	3.8
I-PSS 合計	192	11.4	9.9	162	11.1	9.9

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外した。

表 29：排尿障害関連指標の経年比較（11年間継続追跡群、n=141）

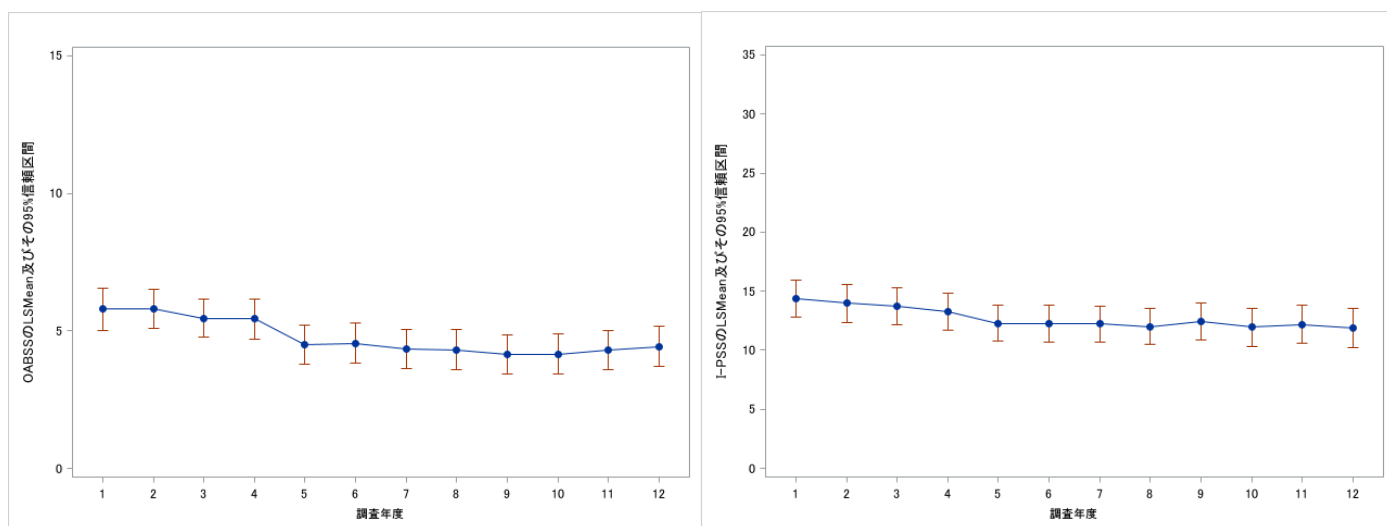
	1年目		2年目		3年目		4年目		5年目		6年目		7年目		8年目		9年目		10年目		
	n	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
OABSS 合計	107	5.8	4.1	5.8	3.7	5.5	3.6	5.4	3.7	4.5	3.7	4.6	3.7	4.4	3.7	4.3	3.8	4.2	3.7	4.2	3.8
I-PSS 合計	141	14.4	9.4	14.0	9.7	13.7	9.4	13.3	9.6	12.3	9.1	12.3	9.2	12.2	9.1	12.0	9.2	12.4	9.6	11.9	9.5

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外した。

	11年目		12年目		
	n	平均	SD	平均	SD
OABSS 合計	107	4.3	3.7	4.4	3.8
I-PSS 合計	141	12.2	9.6	11.9	9.8

排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外した。

図 14：排尿障害関連指標の経年比較（11年間継続追跡群、n=141）



排尿障害状況が他人の管理が必要である者を除外した。

LSMean：最小二乗平均（least square means）

時点を固定効果、症例を変量効果とした MMRM による解析を行った。誤差の分散共分散構造は無構造 (unstructured) を仮定した。検定の多重性問題については、Familywise error rate を 0.05 とし、Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

OABSS 合計については、1 年目と 5 年目 ($p=0.0403$)、1 年目と 7 年目 ($p=0.0069$)、1 年目と 8 年目 ($p=0.0070$)、1 年目と 9 年目 ($p=0.0018$)、1 年目と 10 年目 ($p=0.0033$)、1 年目と 11 年目 ($p=0.0080$)、2 年目と 5 年目以降 (5 年目以降、順に $p=0.0055$, $p=0.0037$, $p=0.0016$, $p=0.0019$, $p=0.0005$, $p=0.0002$, $p=0.0043$, $p=0.0291$)、3 年目と 7 年目 ($p=0.0266$)、3 年目と 8 年目 ($p=0.0131$)、3 年目と 9 年目 ($p=0.0076$)、3 年目と 10 年目 ($p=0.0042$)、3 年目と 11 年目 ($p=0.0339$)、4 年目と 6 年目 ($p=0.0427$)、4 年目と 7 年目 ($p=0.0295$)、4 年目と 8 年目 ($p=0.0084$)、4 年目と 9 年目 ($p=0.0057$)、4 年目と 10 年目 ($p=0.0040$)、4 年目と 11 年目 ($p=0.0397$) で有意に低下していた。I-PSS 合計については、3 年目と 5 年目 ($p=0.0130$)、3 年目と 8 年目 ($p=0.0256$) で有意に低下していた。

表 30：排尿障害関連指標の経年比較（HAM-BDSG Grade 0、I、11年間継続追跡群、n=90）

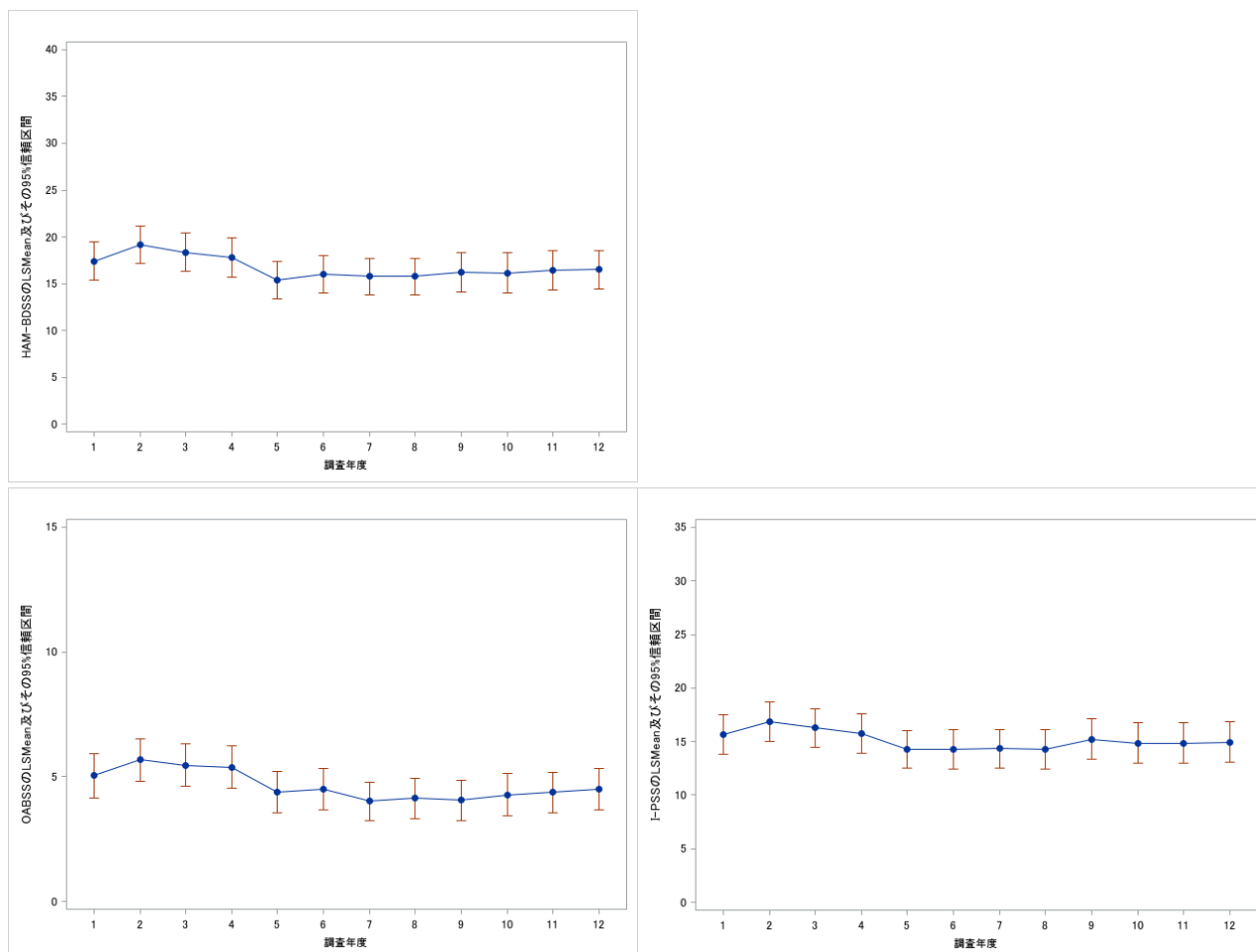
	1年目		2年目		3年目		4年目		5年目		6年目		7年目		8年目		9年目		10年目		
	n	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
HAM-BDSS	89	17.4	9.8	19.2	9.5	18.4	9.7	17.8	10.0	15.4	9.5	16.0	9.5	15.8	9.4	15.8	9.3	16.2	9.9	16.1	10.2
OABSS 合計	78	5.0	3.9	5.7	3.8	5.5	3.7	5.4	3.8	4.4	3.7	4.5	3.6	4.0	3.4	4.1	3.5	4.1	3.5	4.3	3.8
I-PSS 合計	90	15.6	8.8	16.9	8.6	16.3	8.6	15.8	8.7	14.3	8.4	14.3	8.6	14.3	8.5	14.3	8.7	15.2	9.0	14.9	9.1

HAM-BDSG が Grade 0 または Grade I であり、排尿障害関連指標を算出可能な者を対象とした。

	11年目		12年目		
	n	平均	SD	平均	SD
HAM-BDSS	89	16.4	10.0	16.5	9.9
OABSS 合計	78	4.4	3.6	4.5	3.7
I-PSS 合計	90	14.9	9.1	15.0	9.1

HAM-BDSG が Grade 0 または Grade I であり、排尿障害関連指標を算出可能な者を対象とした。

図 15：排尿障害関連指標の経年比較（HAM-BDSG Grade 0、I、11 年間継続追跡群、n=90）



HAM-BDSS が Grade 0 または Grade I であり、排尿障害関連指標を算出可能な者を対象とした。

LSMean：最小二乗平均（least square means）

時点を固定効果、症例を変量効果とした MMRM による解析を行った。誤差の分散共分散構造は無構造 (unstructured) を仮定した。検定の多重性問題については、Familywise error rate を 0.05 とし、Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

HAM-BDSS については、2 年目と 5 年目 ($p=0.0003$)、2 年目と 6 年目 ($p=0.0031$)、2 年目と 7 年目 ($p=0.0030$)、2 年目と 8 年目 ($p=0.0018$)、2 年目と 9 年目 ($p=0.0408$)、2 年目と 10 年目 ($p=0.0246$)、3 年目と 5 年目 ($p=0.0005$)、3 年目と 6 年目 ($p=0.0098$)、3 年目と 7 年目 ($p=0.0109$)、3 年目と 8 年目 ($p=0.0080$)、4 年目と 5 年目 ($p=0.0021$)、4 年目と 8 年目 ($p=0.0477$) で有意に低下していた。

OABSS 合計については、2 年目と 6 年目 ($p=0.0379$)、2 年目と 7 年目 ($p=0.0031$)、2 年目と 8 年目 ($p=0.0070$)、2 年目と 9 年目 ($p=0.0059$)、2 年目と 10 年目 ($p=0.0184$)、3 年目と 7 年目 ($p=0.0098$)、3 年目と 8 年目 ($p=0.0149$)、3 年目と 9 年目 ($p=0.0287$)、4 年目と 7 年目 ($p=0.0094$)、4 年目と 8 年目 ($p=0.0084$)、4 年目と 9 年目 ($p=0.0236$) で有意に低下していた。

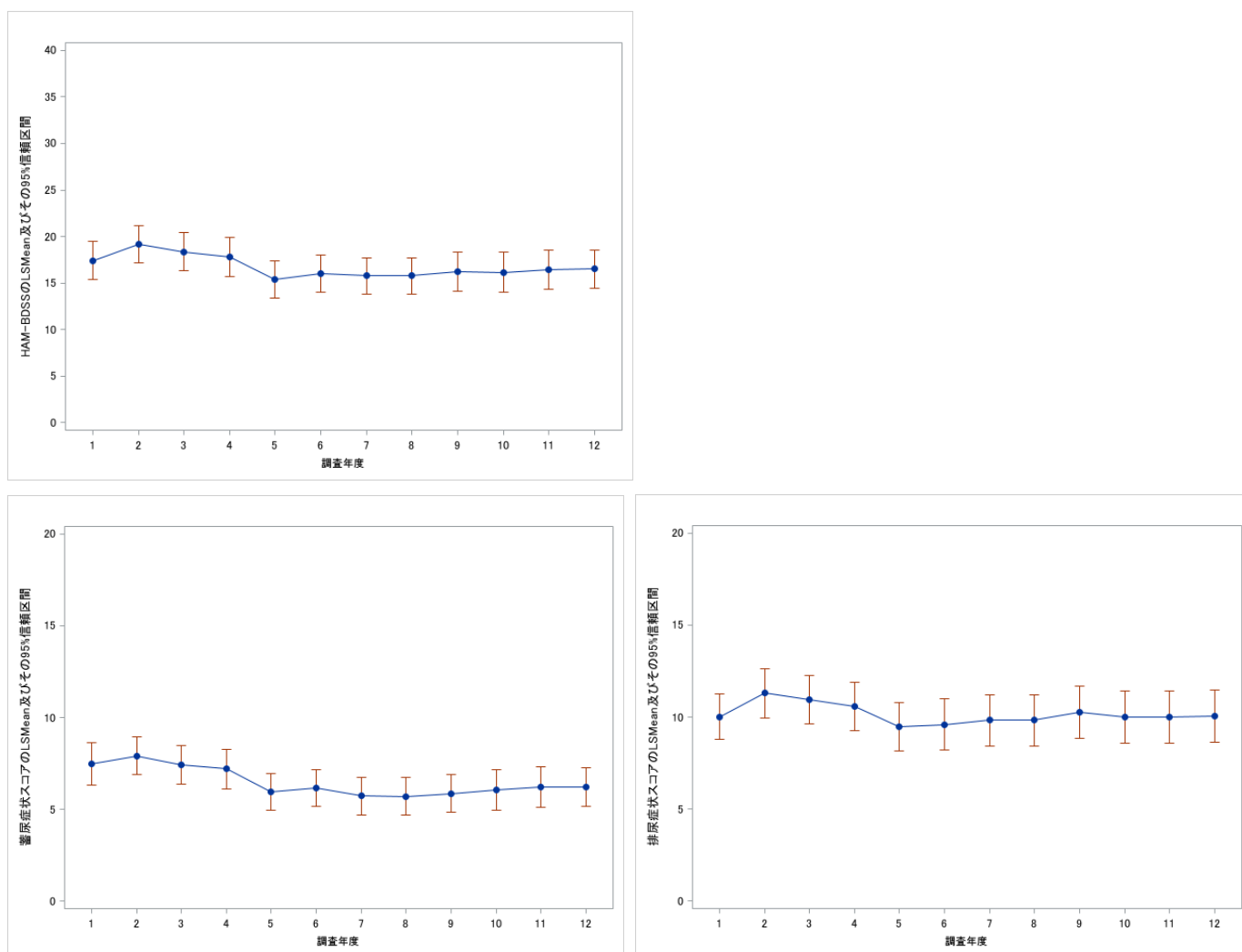
I-PSS 合計については、2 年目と 5 年目 ($p=0.0144$)、2 年目と 6 年目 ($p=0.0366$)、2 年目と 8 年目 ($p=0.0428$)、3 年目と 5 年目 ($p=0.0033$)、3 年目と 6 年目 ($p=0.0337$)、4 年目と 5 年目 ($p=0.0217$) で有意に低下していた。

表 31：HAM-BDSS 下位尺度の経年比較（HAM-BDSG Grade 0、Ⅰ、11 年間継続追跡群、n=91）

	1 年目		2 年目		3 年目		4 年目		5 年目		6 年目		7 年目		8 年目		9 年目		10 年目		
	n	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
HAM-BDSS	89	17.4	9.8	19.2	9.5	18.4	9.7	17.8	10.0	15.4	9.5	16.0	9.5	15.8	9.4	15.8	9.3	16.2	9.9	16.1	10.2
蓄尿症状スコア	89	7.5	5.5	7.9	5.0	7.4	4.9	7.2	5.1	5.9	4.8	6.2	4.8	5.7	4.8	5.7	4.8	5.9	4.9	6.1	5.2
排尿症状スコア	91	10.0	5.9	11.3	6.4	11.0	6.4	10.6	6.3	9.5	6.4	9.6	6.7	9.8	6.6	9.8	6.6	10.3	6.8	10.0	6.8

	11 年目		12 年目		
	n	平均	SD	平均	SD
HAM-BDSS	89	16.4	10.0	16.5	9.9
蓄尿症状スコア	89	6.2	5.2	6.2	5.1
排尿症状スコア	91	10.0	6.8	10.0	6.8

図 16：HAM-BDSS 下位尺度の経年比較（HAM-BDSG Grade 0、I、11 年間継続追跡群、n=91）



HAM-BDSG が Grade 0 または Grade I であり、排尿障害関連指標を算出可能な者を対象とした。

LSMean：最小二乗平均（least square means）

時点を固定効果、症例を変量効果とした MMRM による解析を行った。誤差の分散共分散構造は無構造 (unstructured) を仮定した。検定の多重性問題については、Familywise error rate を 0.05 とし、Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

HAM-BDSS については、2 年目と 5 年目 ($p=0.0003$)、2 年目と 6 年目 ($p=0.0031$)、2 年目と 7 年目 ($p=0.0030$)、2 年目と 8 年目 ($p=0.0018$)、2 年目と 9 年目 ($p=0.0408$)、2 年目と 10 年目 ($p=0.0246$)、3 年目と 5 年目 ($p=0.0005$)、3 年目と 6 年目 ($p=0.0098$)、3 年目と 7 年目 ($p=0.0109$)、3 年目と 8 年目 ($p=0.0080$)、4 年目と 5 年目 ($p=0.0021$)、4 年目と 8 年目 ($p=0.0477$) で有意に低下していた。

蓄尿症状スコアについては、2 年目と 5 年目 ($p=0.0024$)、2 年目と 6 年目 ($p=0.0048$)、2 年目と 7 年目 ($p=0.0009$)、2 年目と 8 年目 ($p=0.0005$)、2 年目と 9 年目 ($p=0.0027$)、2 年目と 10 年目 ($p=0.0049$)、3 年目と 5 年目 ($p=0.0251$)、3 年目と 7 年目 ($p=0.0068$)、3 年目と 8 年目 ($p=0.0023$)、3 年目と 9 年目 ($p=0.0298$)、4 年目と 5 年目 ($p=0.0485$)、4 年目と 7 年目 ($p=0.0402$)、4 年目と 8 年目 ($p=0.0127$) で有意に低下していた。

排尿症状スコアについては、2 年目と 5 年目 ($p=0.0128$)、3 年目と 5 年目 ($p=0.0152$)、4 年目と 5 年目 ($p=0.0246$) で有意に低下していた。

表 32：ステロイド内服、ステロイドパルス投与、インターフェロン α 投与別の調査開始前後の年次治療状況(n=688)

		調査開始前		1年目 (調査開始時点)		2年目		3年目		4年目		5年目		6年目		7年目		8年目		9年目		10年目	
		(n=688)		(n=688)		(n=643)		(n=597)		(n=546)		(n=512)		(n=470)		(n=427)		(n=378)		(n=338)		(n=259)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ステロイド 内服	あり	473	68.8%	320	46.5%	341	53.0%	330	55.3%	307	56.2%	294	57.4%	264	56.2%	240	56.2%	219	57.9%	189	55.9%	141	54.4%
	なし	205	29.8%	363	52.8%	298	46.3%	266	44.6%	237	43.4%	215	42.0%	204	43.4%	186	43.6%	159	42.1%	148	43.8%	117	45.2%
	不明	10	1.5%	5	0.7%	4	0.6%	1	0.2%	2	0.4%	3	0.6%	2	0.4%	1	0.2%	0	0.0%	1	0.3%	1	0.4%
ステロイド パルス投 与	あり	286	41.6%	7	1.0%	52	8.1%	33	5.5%	25	4.6%	24	4.7%	14	3.0%	10	2.3%	11	2.9%	12	3.6%	8	3.1%
	なし	386	56.1%	675	98.1%	586	91.1%	561	94.0%	519	95.1%	486	94.9%	454	96.6%	416	97.4%	366	96.8%	325	96.2%	251	96.9%
	不明	16	2.3%	6	0.9%	5	0.8%	3	0.5%	2	0.4%	2	0.4%	2	0.4%	1	0.2%	1	0.3%	1	0.3%	0	0.0%
インターフ ェロン投与	あり	192	27.9%	15	2.2%	18	2.8%	16	2.7%	14	2.6%	14	2.7%	12	2.6%	11	2.6%	10	2.6%	6	1.8%	7	2.7%
	なし	489	71.1%	664	96.5%	620	96.4%	577	96.6%	530	97.1%	496	96.9%	457	97.2%	416	97.4%	368	97.4%	331	97.9%	252	97.3%
	不明	7	1.0%	9	1.3%	5	0.8%	4	0.7%	2	0.4%	2	0.4%	1	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%

2年目から12年目は各調査時点での過去1年間の治療状況

		11 年目		12 年目	
		(n=192)		(n=163)	
		n	(%)	n	(%)
ステロイド	あり	103	53.6%	84	51.5%
内服	なし	89	46.4%	78	47.9%
	不明	0	0.0%	1	0.6%
ステロイド	あり	4	2.1%	2	1.2%
パルス投	なし	188	97.9%	161	98.8%
与	不明	0	0.0%	0	0.0%
インターフ	あり	3	1.6%	3	1.8%
ェロン投与	なし	189	98.4%	160	98.2%
	不明	0	0.0%	0	0.0%

2 年目から 12 年目は各調査時点での過去 1 年間の治療状況

表 33：薬剤併用に関する年次治療状況 (n=688)

	調査開始前		1年目 (調査開始時点)		2年目		3年目		4年目		5年目		6年目		7年目		8年目		9年目		10年目	
	(n=688)		(n=688)		(n=643)		(n=597)		(n=546)		(n=512)		(n=470)		(n=427)		(n=378)		(n=338)		(n=259)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 治療のみ																						
ステロイド	158	23.0%	305	44.3%	288	44.8%	290	48.6%	277	50.7%	265	51.8%	246	52.3%	224	52.5%	204	54.0%	175	51.8%	131	50.6%
パルス	33	4.8%	4	0.6%	10	1.6%	5	0.8%	5	0.9%	5	1.0%	3	0.6%	1	0.2%	1	0.3%	1	0.3%	0	0.0%
IFN	36	5.2%	9	1.3%	7	1.1%	6	1.0%	4	0.7%	4	0.8%	5	1.1%	5	1.2%	4	1.1%	3	0.9%	5	1.9%
2 治療併用																						
ステロイド、パ ルス	165	24.0%	3	0.4%	38	5.9%	26	4.4%	18	3.3%	17	3.3%	10	2.1%	9	2.1%	9	2.4%	11	3.3%	8	3.1%
ステロイド、 IFN	62	9.0%	6	0.9%	8	1.2%	8	1.3%	8	1.5%	8	1.6%	6	1.3%	6	1.4%	5	1.3%	3	0.9%	2	0.8%
パルス、IFN	8	1.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	0	0.0%	0	0.0%
3 治療併用 いずれも治療なし																						
ステロイド、パ ルス、IFN	78	11.3%	0	0.0%	3	0.5%	2	0.3%	2	0.4%	2	0.4%	1	0.2%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
1つでも不明あり	22	3.2%	16	2.3%	9	1.4%	6	1.0%	4	0.7%	5	1.0%	3	0.6%	2	0.5%	1	0.3%	1	0.3%	1	0.4%
合計	688	100.0%	688	100.0%	643	100.0%	597	100.0%	546	100.0%	512	100.0%	470	100.0%	427	100.0%	378	100.0%	338	100.0%	259	100.0%

2年目から12年目は各調査時点での過去1年間の治療状況

	11 年目		12 年目	
	(n=192)		(n=163)	
	n	(%)	n	(%)
1 治療のみ				
ステロイド	100	52.1%	83	50.9%
パルス	1	0.5%	1	0.6%
IFN	3	1.6%	3	1.8%
2 治療併用				
ステロイド、パ ルス	3	1.6%	1	0.6%
ステロイド、 IFN	0	0.0%	0	0.0%
パルス、IFN	0	0.0%	0	0.0%
3 治療併用				
ステロイド、パ ルス、IFN	0	0.0%	0	0.0%
いずれも治療な し	85	44.3%	74	45.4%
1 つでも不明あ り	0	0.0%	1	0.6%
合計	192	100.0%	163	100.0%

2 年目から 12 年目は各調査時点での過去 1 年間の治療状況

表 34：11 年間調査継続者におけるステロイド治療状況 (n=155)

調査開始後の治療状況	n	(%)
治療なし	56	36.1%
1 年間治療あり	3	1.9%
2 年間治療あり	2	1.3%
3 年間治療あり	1	0.6%
4 年間治療あり	3	1.9%
5 年間治療あり	6	3.9%
6 年間治療あり	3	1.9%
7 年間治療あり	5	3.2%
8 年間治療あり	3	1.9%
9 年間治療あり	2	1.3%
10 年間治療あり	6	3.9%
11 年間治療あり	65	41.9%
(参考)不明あり※1	0	0.0%
合計	155	100.0%

※1「無回答」「欠損値」はすべて「不明」とし、1 年でも「不明」であるケースを「不明あり」として集計した。

表 35 : 11 年間のステロイド治療状況と患者特性 (n=117)

		11 年間ステロイド 継続 (n=64)	11 年間ステロイド なし (n=53)	合計 (n=117)	p 値	検定
年齢(平均±SD)		58.1±10.3	59.9±10.1	59.0±10.2	0.345	a
発症年齢(平均±SD)		43.2±14.4	38.7±14.5	41.1±14.5	0.100	a
発症から診断までの年数(平均±SD)		6.6±7.0	9.7±9.2	8.0±8.2	0.045	a
罹病期間(平均±SD)		15.0±9.6	21.2±11.5	17.8±10.9	0.002	a
OMDS(平均±SD)		5.3±1.9	5.5±2.2	5.4±2.0	0.582	a
mOMDS(平均±SD)		5.3±1.9	5.5±2.2	5.4±2.0	0.520	a
病型	急速進行群	15 (23.4%)	7 (13.2%)	22 (18.8%)	0.234	b
初発症状	歩行障害	46 (71.9%)	37 (69.8%)	83 (70.9%)	0.840	b
	排尿障害	27 (42.2%)	26 (49.1%)	53 (45.3%)	0.576	b
	下肢の感覚障害	18 (28.1%)	12 (22.6%)	30 (25.6%)	0.531	b
	その他	15 (23.4%)	12 (22.6%)	27 (23.1%)	1.000	b
HAM 家族歴	第 1 度親近者以内	6 (9.4%)	5 (9.4%)	11 (9.4%)	1.000	b
ATL 家族歴	第 1 度親近者以内	3 (4.7%)	5 (9.4%)	8 (6.8%)	0.465	b
輸血歴		12 (18.8%)	9 (17.0%)	21 (17.9%)	1.000	b
	うち 1986 年以前	9 (75.0%)	9 (100.0%)	18 (85.7%)	0.229	b
排尿障害	問題なし	5 (7.9%)	3 (5.7%)	8 (6.9%)	0.219	b
	時間がかかる・投薬している	39 (61.9%)	41 (77.4%)	80 (69.0%)		
	自己導尿が必要	19 (30.2%)	9 (17.0%)	28 (24.1%)		
	他人の管理が必要	0 (.)	0 (.)	0 (.)		
	不明	1	0	1		
排泄障害	便秘なし	10 (15.6%)	11 (21.2%)	21 (18.1%)	0.113	b
	便秘はあるが、薬は不要	4 (6.3%)	9 (17.3%)	13 (11.2%)		
	便秘があり、薬が必要	45 (70.3%)	26 (50.0%)	71 (61.2%)		
	浣腸・摘便が必要	5 (7.8%)	6 (11.5%)	11 (9.5%)		
	不明	0	1	1		
足のしびれ	なし	21 (32.8%)	22 (41.5%)	43 (36.8%)	0.577	b
	時々ある	12 (18.8%)	7 (13.2%)	19 (16.2%)		
	常にある	31 (48.4%)	24 (45.3%)	55 (47.0%)		
足の痛み	なし	34 (53.1%)	26 (49.1%)	60 (51.3%)	0.711	b
	時々ある	14 (21.9%)	10 (18.9%)	24 (20.5%)		
	常にある	16 (25.0%)	17 (32.1%)	33 (28.2%)		

11 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 11 年間ステロイド治療を行っていない者を対象とし、期間中にインターフェロン α 治療を行った者は分析から除外した。

a: 対応のない t 検定、b: Fisher の正確確率検定

表 36-1：11 年間のステロイド内服治療継続群と未治療群の OMDS 変化 (n=117)

		OMDS の 11 年間の変化			合計
		改善	変化なし	悪化	%
11 年間治療継続	n	2	22	40	64
	%	3.1%	34.4%	62.5%	100.0%
11 年間治療なし	n	0	16	37	53
	%	0.0%	30.2%	69.8%	100.0%
合計	n	2	38	77	117
	%	1.7%	32.5%	65.8%	100.0%

11 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 11 年間ステロイド治療を行っていない者を対象とし、期間中にインターフェロン α 治療を行った者は分析から除外した。

Fisher の正確確率検定、 $p=0.4870$

表 36-2：11 年間のステロイド内服治療継続群と未治療群の mOMDS 変化 (n=117)

		mOMDS の 11 年間の変化			合計
		改善	変化なし	悪化	%
11 年間治療継続	n	2	13	49	64
	%	3.1%	20.3%	76.6%	100.0%
11 年間治療なし	n	0	16	37	53
	%	0.0%	30.2%	69.8%	100.0%
合計	n	2	29	86	117
	%	1.7%	24.8%	73.5%	100.0%

11 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 11 年間ステロイド治療を行っていない者を対象とし、期間中にインターフェロン α 治療を行った者は分析から除外した。

Fisher の正確確率検定、 $p=0.2558$

表 37：11 年間調査継続者のうち初回調査時点までの治療経験と患者特性 (n=115)

		ステロイドあり (n=86)	ステロイドなし (n=29)	合計 (n=115)	p 値	検定
年齢(平均±SD)		58.9±9.7	59.4±11.9	59.0±10.3	0.823	a
発症年齢(平均±SD)		42.0±14.5	40.0±14.0	41.5±14.3	0.509	a
発症から診断までの年数(平均±SD)		6.7±7.2	11.3±9.8	7.9±8.2	0.009	a
罹病期間(平均±SD)		16.8±10.7	19.4±10.6	17.5±10.7	0.269	a
OMDS(平均±SD)		5.4±2.1	4.9±1.4	5.3±2.0	0.230	a
mOMDS(平均±SD)		5.5±2.1	5.0±1.4	5.4±2.0	0.256	a
病型	急速進行群	18 (20.9%)	4 (13.8%)	22 (19.1%)	0.586	b
初発症状	歩行障害	62 (72.1%)	19 (65.5%)	81 (70.4%)	0.492	b
	排尿障害	41 (47.7%)	12 (41.4%)	53 (46.1%)	0.668	b
	下肢の感覚障害	23 (26.7%)	7 (24.1%)	30 (26.1%)	1.000	b
	その他	18 (20.9%)	9 (31.0%)	27 (23.5%)	0.313	b
HAM 家族歴	第 1 度近親者以内	10 (11.6%)	1 (3.4%)	11 (9.6%)	0.286	b
ATL 家族歴	第 1 度近親者以内	5 (5.8%)	3 (10.3%)	8 (7.0%)	0.414	b
輸血歴		13 (15.1%)	7 (24.1%)	20 (17.4%)	0.270	b
	うち 1986 年以内	10 (76.9%)	7 (100.0%)	17 (85.0%)	0.521	b
排尿障害	問題なし	4 (4.7%)	4 (13.8%)	8 (7.0%)	0.111	b
	時間がかかる・投薬している	62 (72.9%)	16 (55.2%)	78 (68.4%)		
	自己導尿が必要	19 (22.4%)	9 (31.0%)	28 (24.6%)		
	他人の管理が必要	0 (.)	0 (.)	0 (.)		
	不明	1	0	1		
排泄障害	便秘なし	13 (15.1%)	8 (28.6%)	21 (18.4%)	0.217	b
	便秘はあるが、薬は不要	11 (12.8%)	1 (3.6%)	12 (10.5%)		
	便秘があり、薬が必要	53 (61.6%)	18 (64.3%)	71 (62.3%)		
	浣腸・摘便が必要	9 (10.5%)	1 (3.6%)	10 (8.8%)		
	不明	0	1	1		
足のしびれ	なし	25 (29.1%)	17 (58.6%)	42 (36.5%)	0.018	b
	時々ある	16 (18.6%)	2 (6.9%)	18 (15.7%)		
	常にある	45 (52.3%)	10 (34.5%)	55 (47.8%)		
足の痛み	なし	41 (47.7%)	18 (62.1%)	59 (51.3%)	0.415	b
	時々ある	18 (20.9%)	5 (17.2%)	23 (20.0%)		
	常にある	27 (31.4%)	6 (20.7%)	33 (28.7%)		

11 年間ステロイド治療を継続している者ならびに 11 年間ステロイド治療を行っていない者を対象とし、期間中にインターフェロン α 治療を行った者は分析から除外した。

a: 対応のない t 検定、b: Fisher の正確確率検定

表 38：初回調査時点におけるステロイド薬剤名 (n=320)

薬剤名	n	(%)
プレドニン/プレドニゾロン	301	94.1
メドロール	1	0.3
セレスタミン	1	0.3
コートリル(10)	1	0.3
不明	16	5.0
合計	320	100.0

初回調査時点にステロイド内服「あり」と答えた者を対象とした。

表 39：初回調査時点における 1 日あたりのステロイド内服用量の基本統計量 (n=285)

項目	基本統計量(mg)	内服量	n	%
平均値(mg)	7.15	5mg 未満	59	20.7%
中央値(mg)	5.00	5mg	110	38.6%
標準偏差	4.81	5mg 超 10mg 未満	32	11.2%
IQR	5.00 - 10.00	10mg	51	17.9%
Range	1.00 - 30.00	10mg 超 30mg 未満	31	10.9%
		30mg	2	0.7%
		合計	285	100.0%

プレドニゾロン換算の内服量。隔日投与は用量を 0.5 倍して算出した。

薬剤名、内服量、単位、内服頻度の 4 つすべての情報が判明する場合にその該当月にステロイド治療ありとカウントした。

個人の年間平均内服量を算出し、その年間平均内服量の基本統計量を算出した。

表 40：2 年目から 12 年目のステロイド内服用量の基本統計量

	2 年目	3 年目	4 年目	5 年目	6 年目	7 年目	8 年目	9 年目	10 年目
度数	314	316	296	288	259	233	213	185	139
平均値(mg)	6.79	6.02	5.86	5.94	5.97	5.79	5.76	6.04	5.63
中央値(mg)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
標準偏差	4.07	3.30	3.27	3.74	3.06	2.80	2.62	3.27	2.46
IQR	5.00 – 9.00	4.50 – 7.50	4.00 – 7.33	4.17 – 7.50	5.00 – 7.50	4.50 – 7.50	5.00 – 7.50	5.00 – 7.50	4.00 – 7.50

プレドニゾン換算の内服量。隔日投与は用量を 0.5 倍して算出した。

薬剤名、内服量、単位、内服頻度の 4 つすべての情報が判明する場合にその該当月にステロイド治療ありとカウントした。

個人の年間平均内服量を算出し、その年間平均内服量の基本統計量を算出した。

	11 年目	12 年目
度数	103	84
平均値(mg)	5.46	5.43
中央値(mg)	5.00	5.00
標準偏差	2.45	3.26
IQR	3.00 – 7.00	3.00 – 6.00

プレドニゾン換算の内服量。隔日投与は用量を 0.5 倍して算出した。

薬剤名、内服量、単位、内服頻度の 4 つすべての情報が判明する場合にその該当月にステロイド治療ありとカウントした。

個人の年間平均内服量を算出し、その年間平均内服量の基本統計量を算出した。

表 41：11 年間調査継続者における調査開始後のステロイドパルス治療状況 (n=155)

調査開始後の治療状況	n	(%)
治療なし	134	86.5%
1 年間治療あり	10	6.5%
2 年間治療あり	3	1.9%
3 年間治療あり	2	1.3%
4 年間治療あり	3	1.9%
5 年間治療あり	1	0.6%
6 年間治療あり	0	0.0%
7 年間治療あり	0	0.0%
8 年間治療あり	1	0.6%
9 年間治療あり	0	0.0%
10 年間治療あり	0	0.0%
11 年間治療あり	1	0.6%
(参考)不明あり※1	0	0.0%
合計	155	100.0%

※1「無回答」「欠損値」はすべて「不明」とし、1 年でも「不明」であるケースを「不明あり」として集計した。

1 年間に 1 度でもステロイドパルス治療があった場合をその年の調査で治療ありと定義した。

表 42-1：11 年間調査継続者におけるステロイドパルスの治療と OMDS 変化 (n=155)

			OMDS の 11 年間の変化			合計
			改善	変化なし	悪化	%
11 年間のパルス 治療状況	治療なし	n	1	38	95	134
		%	0.7%	28.4%	70.9%	100.0%
	少なくとも 1 回治療あり	n	1	5	15	21
		%	4.8%	23.8%	71.4%	100.0%
	(うち、11 年間治療継続)	n	0	0	1	1
		%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	2	43	110	155	
	%	1.3%	27.7%	71.0%	100.0%	

「治療なし」と「少なくとも 1 回治療あり」における Fisher の正確確率検定、 $p = 0.3435$

表 42-2：11 年間調査継続者におけるステロイドパルスの治療と mOMDS 変化 (n=155)

			mOMDS の 11 年間の変化			合計
			改善	変化なし	悪化	%
11 年間のパルス 治療状況	治療なし	n	1	32	101	134
		%	0.7%	23.9%	75.4%	100.0%
	少なくとも 1 回治療あり	n	1	2	18	21
		%	4.8%	9.5%	85.7%	100.0%
	(うち、11 年間治療継続)	n	0	0	1	1
		%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計	n	2	34	119	155	
	%	1.3%	21.9%	76.8%	100.0%	

「治療なし」と「少なくとも 1 回治療あり」における Fisher の正確確率検定、 $p = 0.1106$

表 43：11 年間調査継続者における調査開始後のインターフェロン α 治療状況 (n=155)

調査開始後の治療状況	n	(%)
治療なし	148	95.5%
1 年間治療あり	1	0.6%
2 年間治療あり	1	0.6%
3 年間治療あり	0	0.0%
4 年間治療あり	0	0.0%
5 年間治療あり	0	0.0%
6 年間治療あり	1	0.6%
7 年間治療あり	1	0.6%
8 年間治療あり	0	0.0%
9 年間治療あり	0	0.0%
10 年間治療あり	1	0.6%
11 年間治療あり	2	1.3%
(参考)不明あり※1	0	0.0%
合計	155	100.0%

※1「無回答」「欠損値」はすべて「不明」とし、1 年でも「不明」であるケースを「不明あり」として集計した。
1 年間に 1 度でもインターフェロン治療があった場合をその年の調査で治療ありと定義した。

表 44-1：11 年間調査継続者におけるインターフェロン α の治療と OMDS 変化 (n=155)

			OMDS の 11 年間の変化			合計
			改善	変化なし	悪化	%
11 年間のインター フェロン α 治療状況	治療なし	n	2	42	104	148
		%	1.4%	28.4%	70.3%	100.0%
	少なくとも 1 回治療あり	n	0	1	6	7
		%	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
	(うち、11 年間治療継続)	n	0	0	2	2
		%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計		n	2	43	110	155
		%	1.3%	27.7%	71.0%	100.0%

「治療なし」と「少なくとも 1 回治療あり」における Fisher の正確確率検定、 $p = 0.7027$

表 44-2：11 年間調査継続者におけるインターフェロン α の治療と mOMDS 変化 (n=155)

			mOMDS の 11 年間の変化			合計
			改善	変化なし	悪化	%
11 年間のインター フェロン α 治療状況	治療なし	n	2	33	113	148
		%	1.4%	22.3%	76.4%	100.0%
	少なくとも 1 回治療あり	n	0	1	6	7
		%	0.0%	14.3%	85.7%	100.0%
	(うち、11 年間治療継続)	n	0	0	2	2
		%	0.0%	0.0%	100.0%	100.0%
合計		n	2	34	119	155
		%	1.3%	21.9%	76.8%	100.0%

「治療なし」と「少なくとも 1 回治療あり」における Fisher の正確確率検定、 $p = 1.0000$

表 45：1 年目、4 年目、7 年目、10 年目の SF-36 下位尺度国民標準値の基本統計量 (n=677)

	1 年目(n=677)		4 年目(n=534)		7 年目(n=411)		10 年目(n=247)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PF: 身体機能	19.85	15.13	18.56	14.38	15.55	13.90	14.35	14.09
RP: 日常役割機能(身体)	43.26	14.52	45.82	13.74	46.22	14.26	44.73	14.71
BP: 体の痛み	42.24	13.15	39.50	12.84	38.60	13.05	37.87	12.47
GH: 全体的健康感	43.49	10.58	45.35	10.60	46.82	10.98	46.16	11.66
VT: 活力	46.62	10.67	47.79	10.85	46.92	11.18	45.64	10.84
SF: 社会生活機能	46.43	12.68	48.67	13.37	49.73	12.82	49.21	13.28
RE: 日常役割機能(精神)	47.67	12.63	49.01	12.11	48.80	12.56	46.19	13.94
MH: こころの健康	49.80	10.65	51.34	10.58	50.82	10.86	49.98	12.26

2017 年国民標準値を用いたアルゴリズムにて算出した。

表 46：SF-36 の 8 つの下位尺度

SF-36の8つの下位尺度

下位尺度名	略号	得点の解釈	
		低い	高い
身体機能 Physical functioning	PF	入浴または着替えなどの活動を自力で行うことが、とてもむずかしい	激しい活動を含むあらゆるタイプの活動を行うことが可能である
日常役割機能(身体) Role physical	RP	過去1か月間に仕事やふだんの活動をした時に身体的な理由で問題があった	過去1か月間に仕事やふだんの活動をした時に、身体的な理由で問題がなかった
体の痛み Bodily pain	BP	過去1か月間に非常に激しい体の痛みのためにいつもの仕事が非常にさまたげられた	過去1か月間に体の痛みはぜんぜんなく、体の痛みのためにいつもの仕事がさまたげられることはぜんぜんなかった
全体的健康感 General health	GH	健康状態が良くなく、徐々に悪くなっていく	健康状態は非常に良い
活力 Vitality	VT	過去1か月間、いつでも疲れを感じ、疲れはてていた	過去1か月間、いつでも活力にあふれていた
社会生活機能 Social functioning	SF	過去1か月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で非常にさまたげられた	過去1か月間に家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由でさまたげられることはぜんぜんなかった
日常役割機能(精神) Role emotional	RE	過去1か月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題があった	過去1か月間、仕事やふだんの活動をした時に心理的な理由で問題がなかった
心の健康 Mental health	MH	過去1か月間、いつも神経質でゆううつな気分であった	過去1か月間、おちついていて、楽しく、おだやかな気分であった

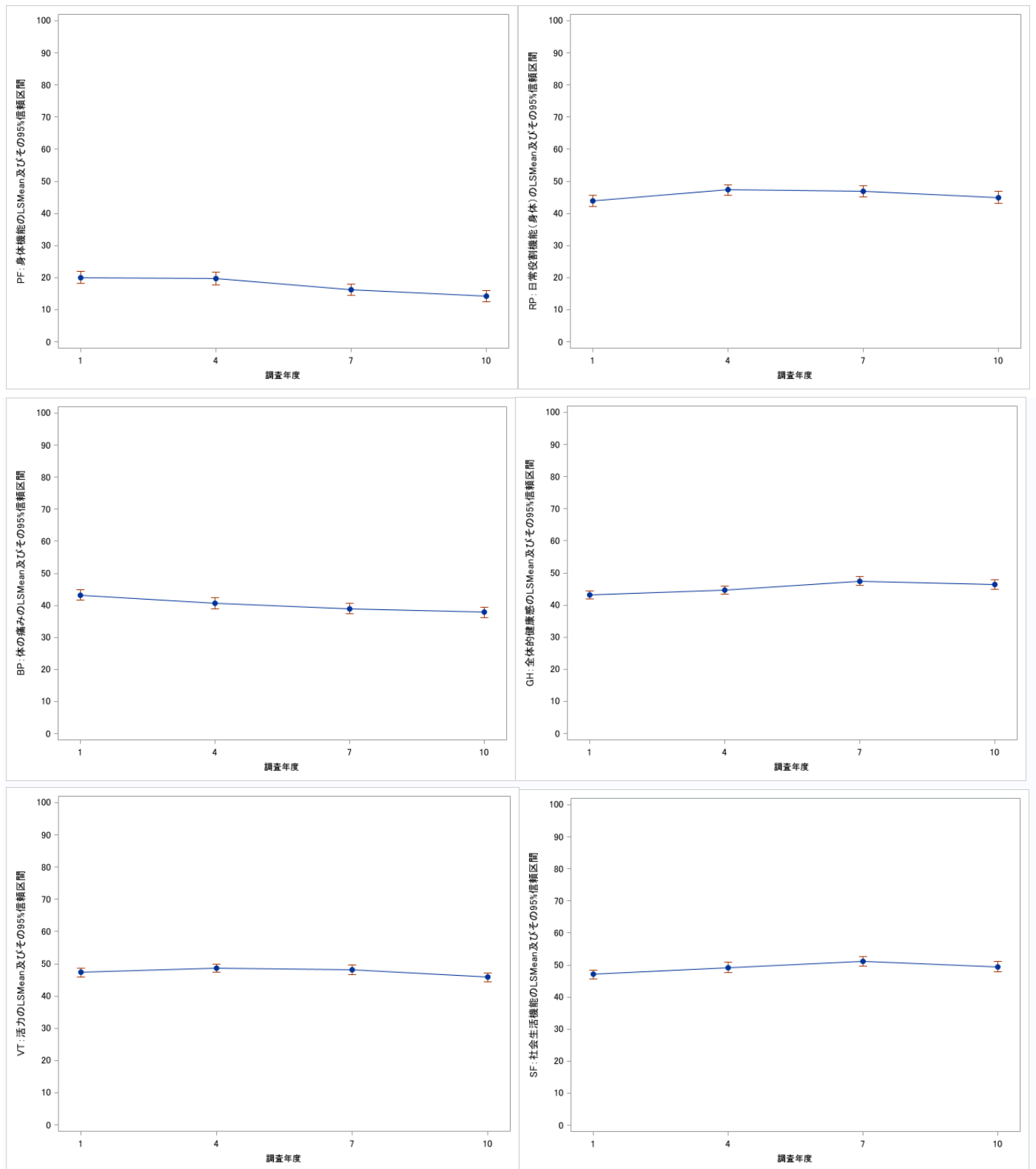
表 47：1 年目、4 年目、7 年目、10 年目における SF-36 下位尺度国民標準値 4 時点比較 (n=240)

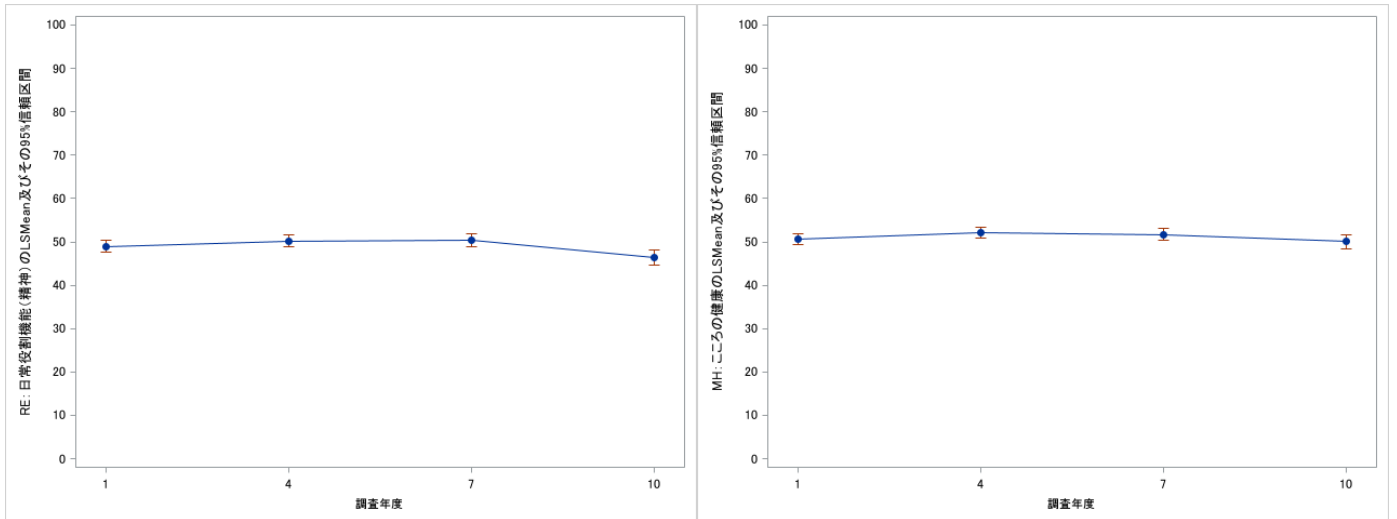
	1 年目		4 年目		7 年目		10 年目	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
PF: 身体機能	20.08	15.20	19.71	14.78	16.28	14.17	14.23	13.79
RP: 日常役割機能(身体)	44.00	13.57	47.27	12.03	46.85	13.76	44.99	14.41
BP: 体の痛み	43.23	12.87	40.66	13.14	38.98	13.18	37.85	12.31
GH: 全体的健康感	43.11	10.27	44.70	10.02	47.44	10.75	46.38	11.65
VT: 活力	47.37	10.69	48.67	10.28	48.14	10.95	45.81	10.82
SF: 社会生活機能	47.03	11.16	49.20	12.99	51.19	11.60	49.48	13.07
RE: 日常役割機能(精神)	48.96	11.13	50.23	11.02	50.41	11.14	46.31	13.76
MH: こころの健康	50.60	10.05	52.07	9.92	51.72	10.53	50.03	12.23

全ての項目で、1 年目・4 年目・7 年目・10 年目と継続して観察された症例のみを対象とした。

2017 年国民標準値を用いたアルゴリズムにて算出した。

図 17：1 年目、4 年目、7 年目、10 年目における SF-36 下位尺度国民標準値 4 時点比較 (n=240)





全ての項目で、1年目・4年目・7年目・10年目と継続して観察された症例のみを対象とした。

2017年国民標準値を用いたアルゴリズムにて算出した。

LSMean：最小二乗平均 (least square means)

時点を固定効果、症例を変量効果としたMMRMによる解析を行った。誤差の分散共分散構造は無構造(unstructured)を仮定した。検定の多重性問題については、Familywise error rateを0.05とし、Tukey-Kramer法による調整を行った。なお、P値は0.05と比較できるように調整された値である。

PFについては、1年目と7年目 ($p<0.0001$)、1年目と10年目 ($p<0.0001$)、4年目と7年目 ($p<0.0001$)、4年目と10年目 ($p<0.0001$)、7年目と10年目 ($p=0.0002$) で有意に低下していた。

RPについては、1年目と4年目 ($p=0.0057$) で有意に増加していた。

BPについては、1年目と4年目 ($p=0.0118$)、1年目と7年目 ($p<0.0001$)、1年目と10年目 ($p<0.0001$)、4年目と10年目 ($p=0.0032$) で有意に低下していた。

GHについては、1年目と7年目 ($p<0.0001$)、1年目と10年目 ($p=0.0004$)、4年目と7年目 ($p=0.0001$) で有意に増加していた。

VTについては、4年目と10年目 ($p=0.0007$)、7年目と10年目 ($p=0.0009$) で有意に低下していた。

SFについては、1年目と7年目 ($p<0.0001$) で有意に増加していた。

REについては、1年目と10年目 ($p=0.0361$)、4年目と10年目 ($p=0.0003$)、7年目と10年目 ($p=0.0001$) で有意に低下していた。

MHについては、4年目と10年目 ($p=0.0219$)、7年目と10年目 ($p=0.0434$) で有意に低下していた。

表 48 : 1 年目、4 年目、7 年目、10 年目の SF-6D スコアの基本統計量 (n=663)

	1 年目 (n=663)		4 年目 (n=533)		7 年目 (n=408)		10 年目 (n=242)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
SF-6D	0.563	0.093	0.569	0.096	0.558	0.084	0.554	0.094

図 18 : 1 年目、4 年目、7 年目、10 年目の SF-6D スコア (ヒストグラム)

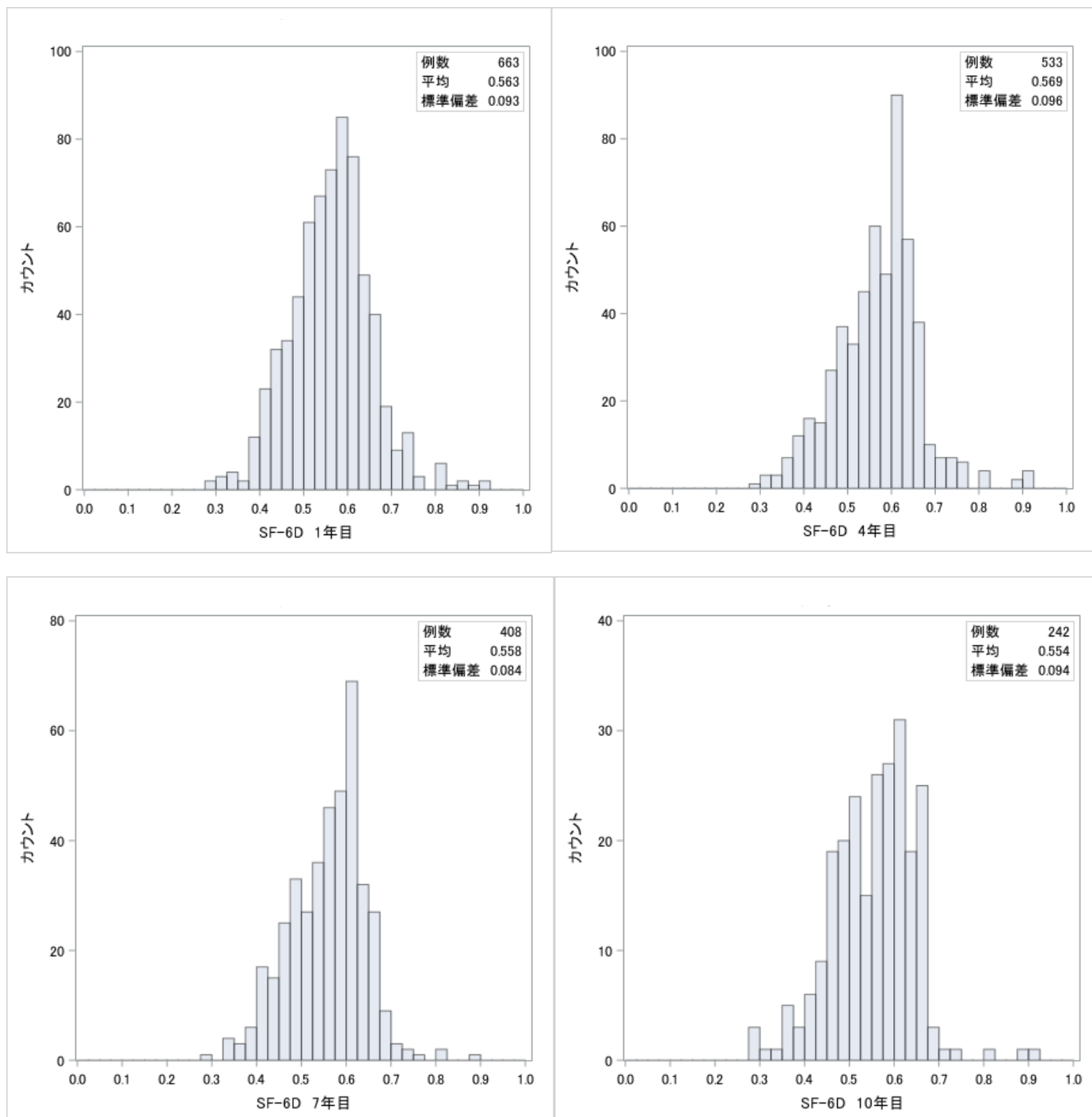
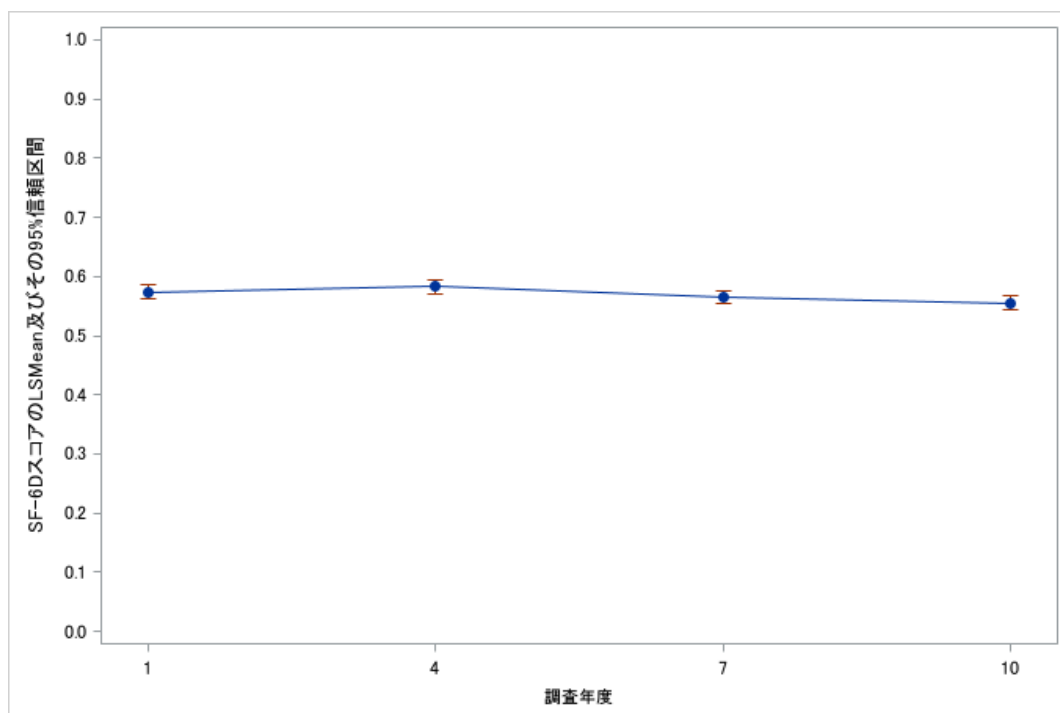


表 49：1 年目、4 年目、7 年目、10 年目における SF-6D スコア 4 時点比較 (n=239)

	1 年目		4 年目		7 年目		10 年目	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
SF-6D スコア	0.574	0.093	0.583	0.095	0.566	0.084	0.555	0.093

1 年目・4 年目・7 年目・10 年目と継続して観察された症例のみを対象とした。

図 19：1 年目、4 年目、7 年目、10 年目における SF-6D スコア 4 時点比較 (n=239)



1 年目・4 年目・7 年目・10 年目と継続して観察された症例のみを対象とした。

LSMean：最小二乗平均 (least square means)

時点を固定効果、症例を変量効果とした MMRM による解析を行った。誤差の分散共分散構造は無構造 (unstructured) を仮定した。検定の多重性問題については、Familywise error rate を 0.05 とし、Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

1 年目と 10 年目 ($p=0.0252$)、4 年目と 7 年目 ($p=0.0173$)、4 年目と 10 年目 ($p<0.0001$) で有意に低下していた。また、1 年目から 10 年目にかけては 0.0196 (95%CI : 0.0017-0.0374) 低下していた。

表 50 : EQ-5D-5L スコア (効用値) を算出した調査年別の患者の属性・特徴 (n=484、433)

	EQ-5D-5L 調査 1 年目 (n=484)	EQ-5D-5L 調査 2 年目 (n=433)
年齢(平均±SD)	67.2±10.8	67.6±10.5
男性	118 (24.4%)	101 (23.3%)
女性	366 (75.6%)	332 (76.7%)
OMDS(平均±SD)	6.0±2.4	6.1±2.4
mOMDS(平均±SD)	6.0±2.3	6.2±2.3

年齢、OMDS 及び mOMDS は各患者における EQ-5D-5L 調査時の値を用いた。

表 51 : EQ-5D-5L スコア (効用値) の調査年別の基本統計量 (n=484、433)

統計量	EQ-5D-5L 調査 1 年目	EQ-5D-5L 調査 2 年目
例数	484	433
平均	0.499	0.549
標準偏差(SD)	0.217	0.214
最小値	-0.025	-0.025
第1四分位数	0.333	0.413
中央値	0.503	0.548
第3四分位数	0.660	0.710
最大値	1.000	1.000

図 20 : EQ-5D-5L スコア (効用値) の調査年別のヒストグラム (n=484、433)

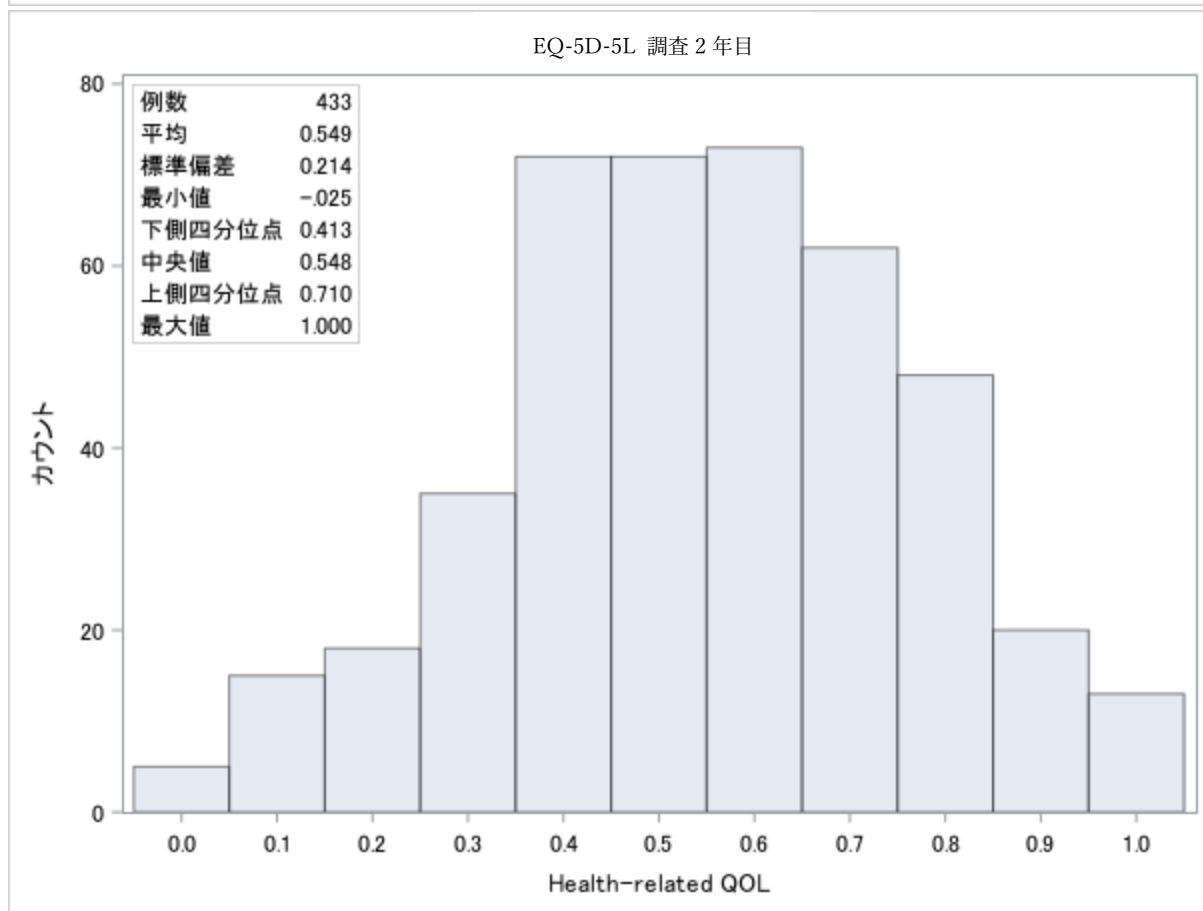
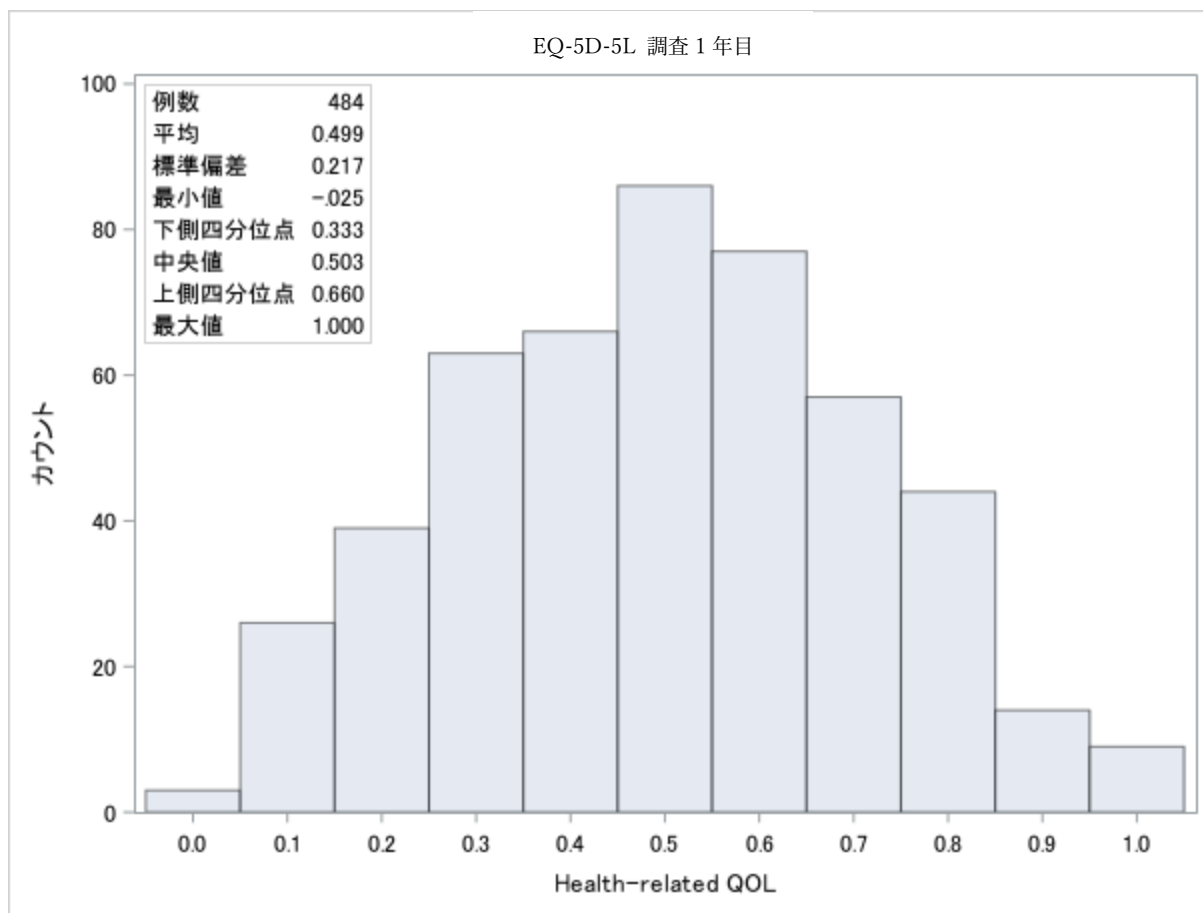
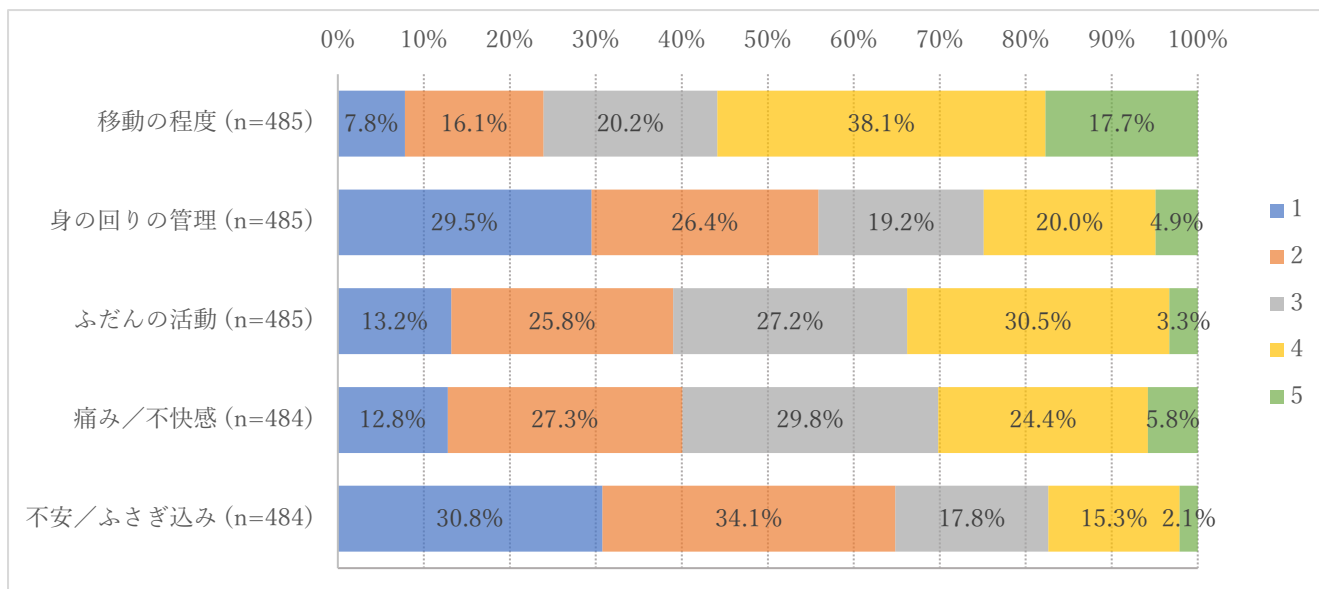


図 21：EQ-5D-5L 調査 1 年目の健康状態の回答分布 (n=485)



1 が最も状態がよく、5 が最も状態が悪い。

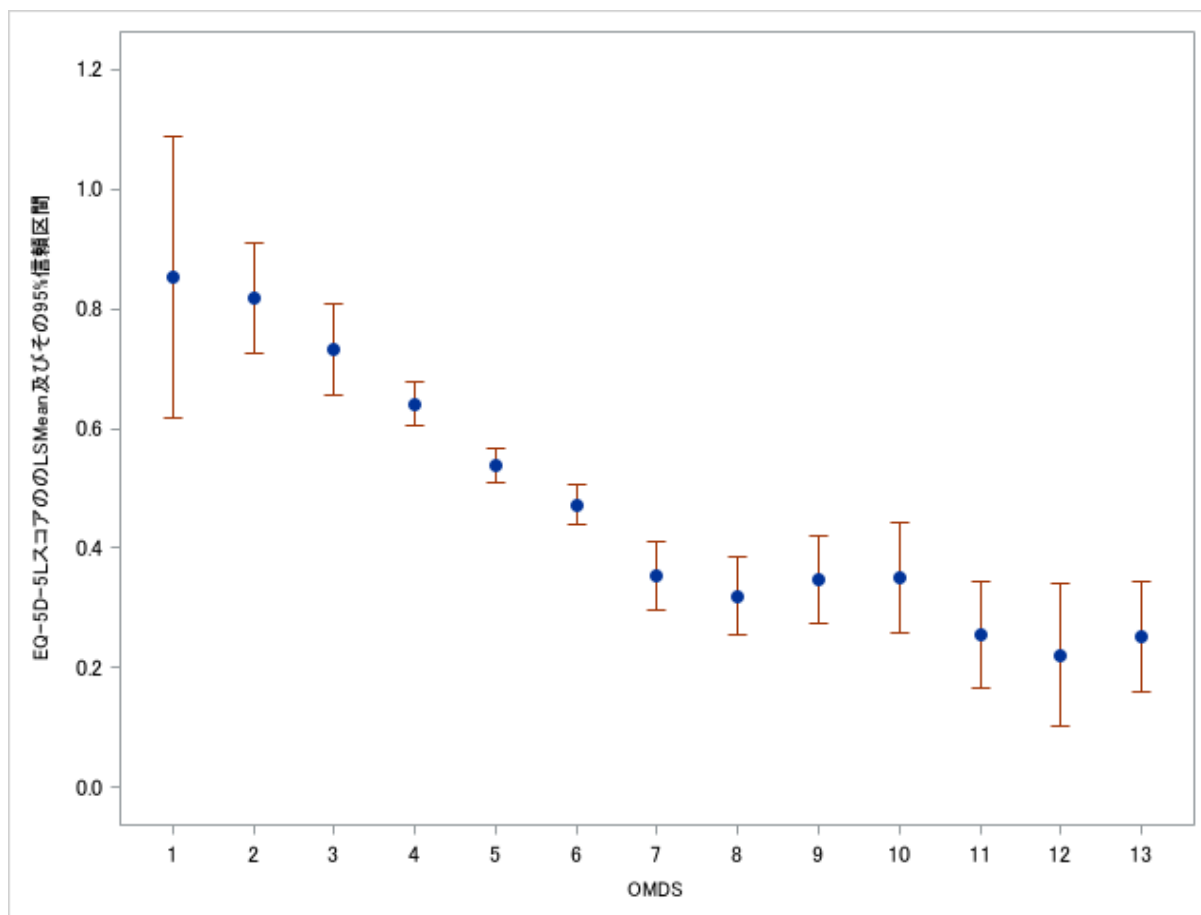
表 52-1 : EQ-5D-5L 調査 1 年目の OMDS ごとの EQ-5D-5L スコア (効用値) の基本統計量 (n=484)

OMDS	n	平均値	標準偏差	最小値	第 1 四分位数	中央値	第 3 四分位数	最大値
0	0	-	-	-	-	-	-	-
1	2	0.854	0.206	0.708	0.708	0.854	1.000	1.000
2	13	0.818	0.115	0.622	0.759	0.823	0.875	1.000
3	19	0.732	0.103	0.548	0.663	0.732	0.773	1.000
4	81	0.641	0.180	0.253	0.500	0.641	0.755	1.000
5	140	0.539	0.172	0.128	0.449	0.550	0.665	0.895
6	100	0.473	0.174	0.101	0.348	0.484	0.594	0.871
7	34	0.354	0.146	0.062	0.275	0.332	0.429	0.708
8	26	0.319	0.162	-0.025	0.188	0.327	0.445	0.584
9	21	0.348	0.159	0.065	0.269	0.320	0.443	0.679
10	13	0.349	0.254	0.120	0.124	0.268	0.484	0.867
11	14	0.255	0.212	0.002	0.097	0.222	0.366	0.825
12	8	0.221	0.086	0.120	0.153	0.215	0.271	0.372
13	13	0.251	0.128	-0.025	0.194	0.249	0.325	0.460
全体	484	0.499	0.217	-0.025	0.333	0.503	0.660	1.000

表 52-2 : EQ-5D-5L 調査 1 年目の mOMDS ごとの EQ-5D-5L スコア (効用値) の基本統計量 (n=484)

mOMDS	n	平均値	標準偏差	最小値	第 1 四分位数	中央値	第 3 四分位数	最大値
0	0	-	-	-	-	-	-	-
1	2	0.854	0.206	0.708	0.708	0.854	1.000	1.000
2	13	0.818	0.115	0.622	0.759	0.823	0.875	1.000
3	19	0.732	0.103	0.548	0.663	0.732	0.773	1.000
4	81	0.641	0.180	0.253	0.500	0.641	0.755	1.000
5	77	0.555	0.158	0.148	0.452	0.552	0.672	0.895
5.5	63	0.519	0.187	0.128	0.360	0.526	0.646	0.831
6	100	0.473	0.174	0.101	0.348	0.484	0.594	0.871
7	34	0.354	0.146	0.062	0.275	0.332	0.429	0.708
8	26	0.319	0.162	-0.025	0.188	0.327	0.445	0.584
9	21	0.348	0.159	0.065	0.269	0.320	0.443	0.679
10	13	0.349	0.254	0.120	0.124	0.268	0.484	0.867
11	14	0.255	0.212	0.002	0.097	0.222	0.366	0.825
12	8	0.221	0.086	0.120	0.153	0.215	0.271	0.372
13	13	0.251	0.128	-0.025	0.194	0.249	0.325	0.460
全体	484	0.499	0.217	-0.025	0.333	0.503	0.660	1.000

図 22-1：EQ-5D-5L 調査 1 年目の OMSD ごとの EQ-5D-5L スコア（効用値）



※t 分布に基づく信頼区間であり、区間が 1 を超えていてもそのまま表示した。

LSMean：最小二乗平均 (least square means)

一元配置分散分析を行った。検定の多重性問題については、Familywise error rate を 0.05 とし、Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

OMSD Grade 1 と Grade 7 ($p=0.0039$)、Grade 1 と Grade 8 ($p=0.0015$)、Grade 1 と Grade 9 ($p=0.0043$)、Grade 1 と Grade 10 ($p=0.0066$)、Grade 1 と Grade 11 ($p=0.0003$)、Grade 1 と Grade 12 ($p=0.0002$)、Grade 1 と Grade 13 ($p=0.0003$)、

OMSD Grade 2 と Grade 4 ($p=0.0310$)、Grade 2 と Grade 5 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 6 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 7 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 9 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 10 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 12 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 13 ($p<0.0001$)、

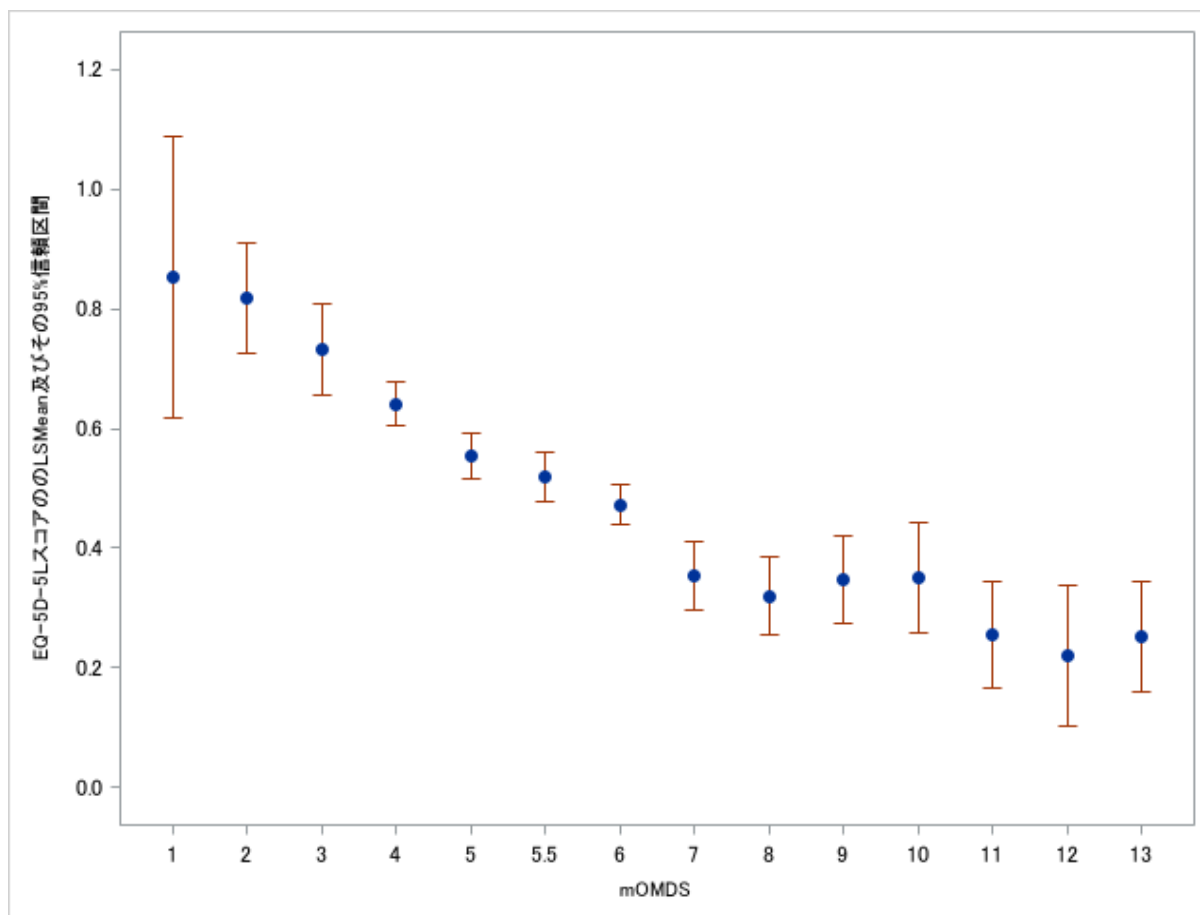
OMSD Grade 3 と Grade 5 ($p=0.0003$)、Grade 3 と Grade 6 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 7 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 9 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 10 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 12 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 13 ($p<0.0001$)、

OMSD Grade 4 と Grade 5 ($p=0.0013$)、Grade 4 と Grade 6 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 7 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 9 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 10 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 12 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 13 ($p<0.0001$)、

OMSD Grade 5 と Grade 7 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 9 ($p=0.0002$)、Grade 5 と Grade 10 ($p=0.0085$)、Grade 5 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 12 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 13 ($p<0.0001$)、

OMSD Grade 6 と Grade 7 ($p=0.0258$)、Grade 6 と Grade 8 ($p=0.0031$)、Grade 6 と Grade 11 ($p=0.0006$)、Grade 6 と Grade 12 ($p=0.0043$)、Grade 6 と Grade 13 ($p=0.0008$) で有意に低下していた。

図 22-2：EQ-5D-5L 調査 1 年目の mOMDS ごとの EQ-5D-5L スコア（効用値）



※t 分布に基づく信頼区間であり、区間が 1 を超えていてもそのまま表示した。

LSMean：最小二乗平均 (least square means)

一元配置分散分析を行った。検定の多重性問題については、Familywise error rate を 0.05 とし、Tukey-Kramer 法による調整を行った。なお、P 値は 0.05 と比較できるように調整された値である。

mOMDS Grade 1 と Grade 7 ($p=0.0045$)、Grade 1 と Grade 8 ($p=0.0017$)、Grade 1 と Grade 9 ($p=0.0049$)、Grade 1 と Grade 10 ($p=0.0076$)、Grade 1 と Grade 11 ($p=0.0003$)、Grade 1 と Grade 12 ($p=0.0003$)、Grade 1 と Grade 13 ($p=0.0003$)、
 mOMDS Grade 2 と Grade 4 ($p=0.0351$)、Grade 2 と Grade 5 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 5.5 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 6 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 7 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 9 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 10 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 12 ($p<0.0001$)、Grade 2 と Grade 13 ($p<0.0001$)、
 mOMDS Grade 3 と Grade 5 ($p=0.0040$)、Grade 3 と Grade 5.5 ($p=0.0002$)、Grade 3 と Grade 6 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 7 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 9 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 10 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 12 ($p<0.0001$)、Grade 3 と Grade 13 ($p<0.0001$)、
 mOMDS Grade 4 と Grade 5.5 ($p=0.0017$)、Grade 4 と Grade 6 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 7 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 9 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 10 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 12 ($p<0.0001$)、Grade 4 と Grade 13 ($p<0.0001$)、
 mOMDS Grade 5 と Grade 7 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 9 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 10 ($p=0.0047$)、Grade 5 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 12 ($p<0.0001$)、Grade 5 と Grade 13 ($p<0.0001$)、
 mOMDS Grade 5.5 と Grade 7 ($p=0.0005$)、Grade 5.5 と Grade 8 ($p<0.0001$)、Grade 5.5 と Grade 9 ($p=0.0054$)、Grade 5.5 と Grade 11 ($p<0.0001$)、Grade 5.5 と Grade 12 ($p=0.0003$)、Grade 5.5 と Grade 13 ($p<0.0001$)、
 mOMDS Grade 6 と Grade 7 ($p=0.0292$)、Grade 6 と Grade 8 ($p=0.0035$)、Grade 6 と Grade 11 ($p=0.0007$)、Grade 6 と Grade 12 ($p=0.0049$)、Grade 6 と Grade 13 ($p=0.0010$) で有意に低下していた。

表 53 : EQ Visual Analogue Scale (VAS) を算出した患者の属性・特徴 (n=477)

EQ-5D-5L 調査 1 年目 (n=477)	
年齢(平均±SD)	67.0±10.6
男性	116 (24.3%)
女性	361 (75.7%)
OMDS(平均±SD)	5.9±2.3
mOMDS(平均±SD)	6.0±2.3

年齢、OMDS 及び mOMDS は各患者における EQ-5D-5L 調査時の値を用いた。

表 54 : EQ-5D-5L 調査 1 年目の VAS の基本統計量 (n=477)

統計量	EQ-5D-5L 調査 1 年目
例数	477
平均	62.1
標準偏差(SD)	21.6
最小値	0
第1四分位数	50.0
中央値	65.0
第3四分位数	80.0
最大値	100

表 55 : EQ-5D-5L 調査 1 年目の EQ-5D-5L スコアと VAS (n=484)

項目	n	平均値	標準偏差	最小値	最大値	Pearson 相関係数
EQ-5D-5L スコア(効用値)	484	0.499	0.217	-0.025	1.000	0.3956
VAS	477	62.1	21.6	0	100	(p<0.0001)

相関係数の算出には 477 例を使用した。

図 23 : EQ-5D-5L 調査 1 年目の VAS のヒストグラム (n=477)

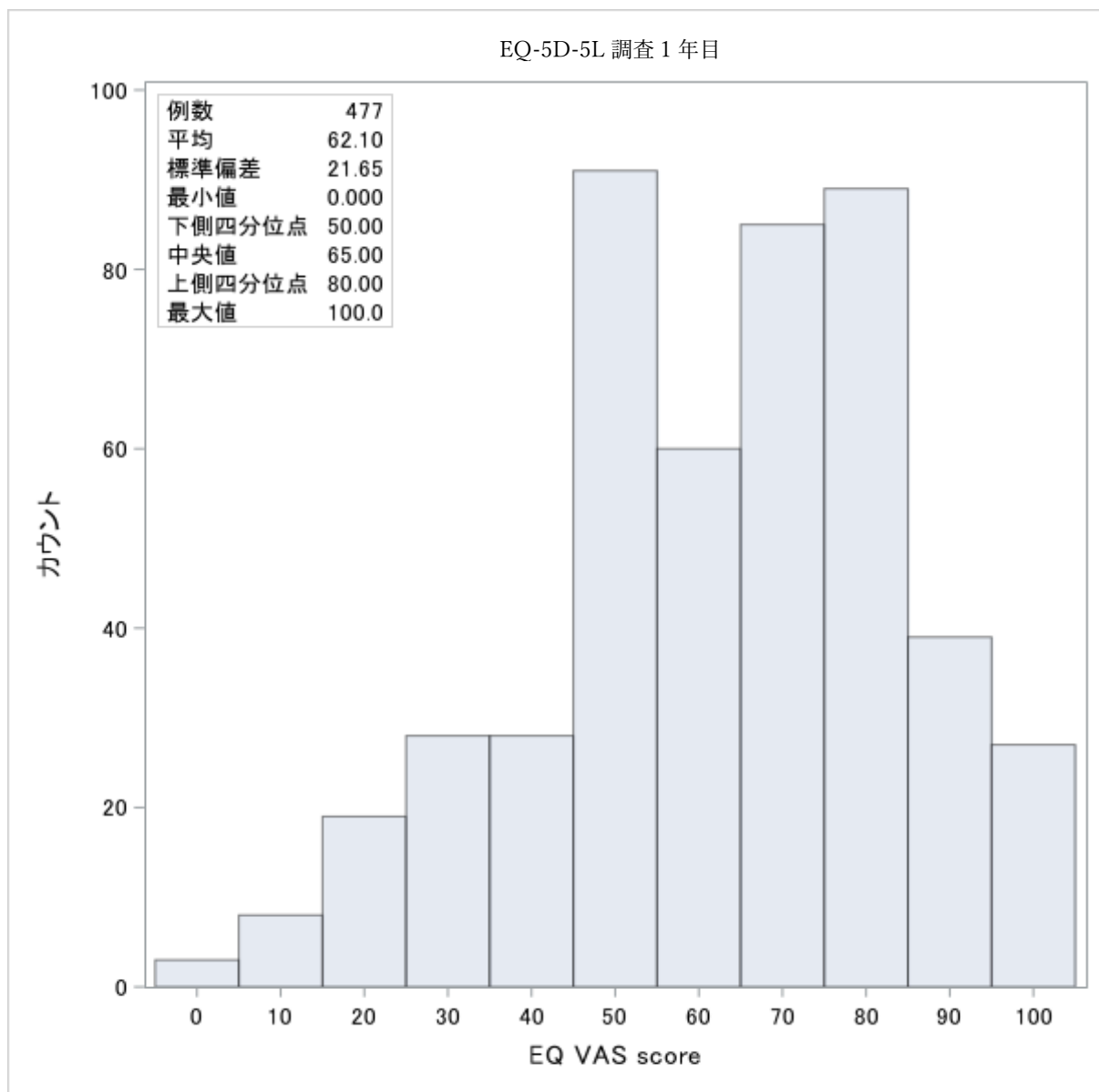


表 56：EQ-5D-5L スコア（効用値）を算出した患者の属性・特徴（EQ-5D-5L の 1 年間継続追跡群 n=429）

	EQ-5D-5L 調査 1 年目 (n=429)	EQ-5D-5L 調査 2 年目 (n=429)
年齢(平均±SD)	66.6±10.6	67.5±10.5
男性	99 (23.1%)	99 (23.1%)
女性	330 (76.9%)	330 (76.9%)
OMDS(平均±SD)	5.9±2.3	6.1±2.4
mOMDS(平均±SD)	6.0±2.3	6.2±2.3

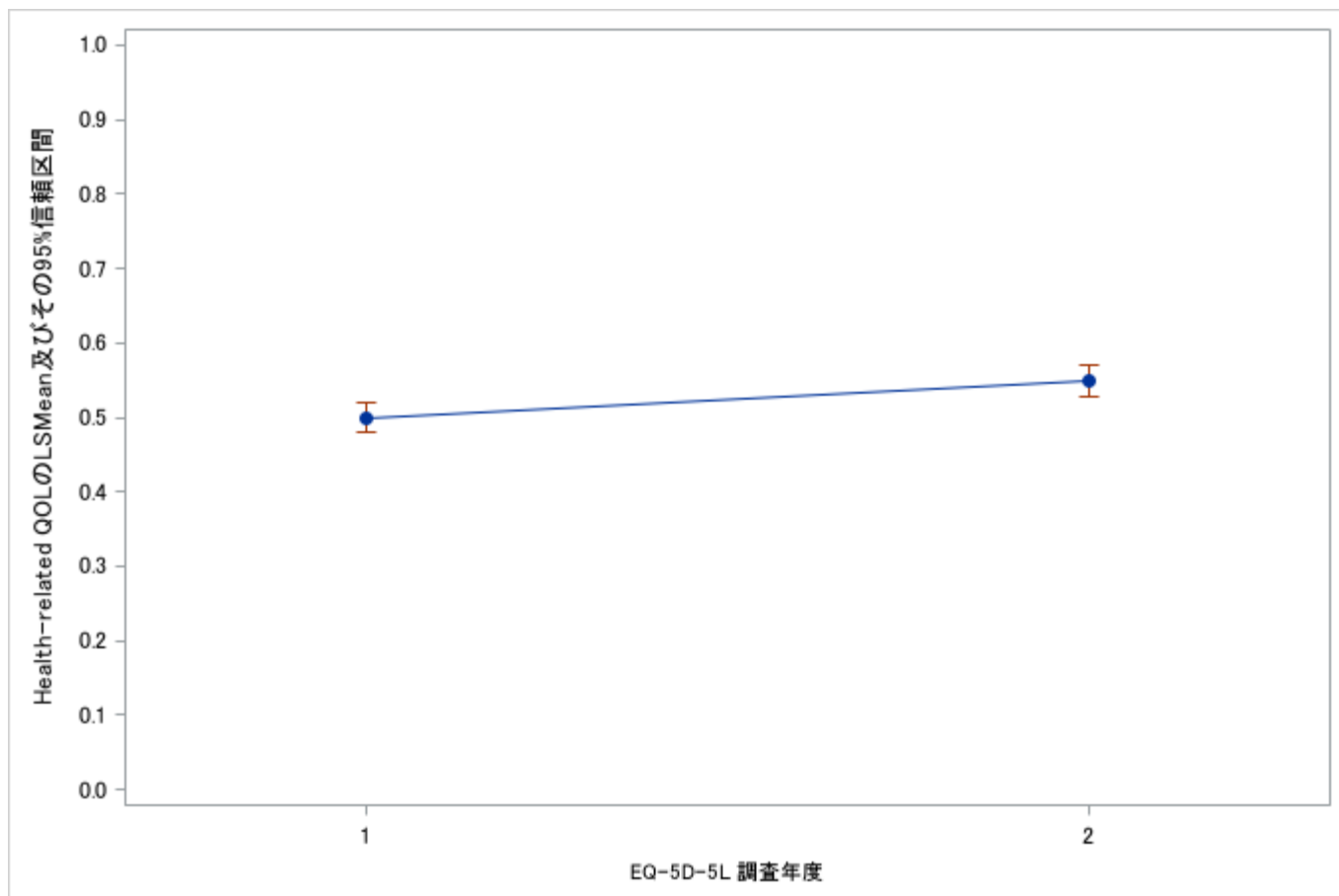
年齢、OMDS 及び mOMDS は各患者における EQ-5D-5L 調査時の値を用いた。

表 57：EQ-5D-5L スコア（効用値）の経年比較（EQ-5D-5L の 1 年間継続追跡群 n=429）

統計量	EQ-5D-5L 調査 1 年目	EQ-5D-5L 調査 2 年目
例数	429	429
平均	0.500	0.549
標準偏差(SD)	0.209	0.215
最小値	-0.025	-0.025
第1四分位数	0.341	0.413
中央値	0.504	0.552
第3四分位数	0.655	0.710
最大値	1.000	1.000

1 年目・2 年目と継続して効用値が観察された症例のみを対象とした。

図 24：EQ-5D-5L スコア（効用値）の経年比較（EQ-5D-5L の 1 年間継続追跡群 n=429）



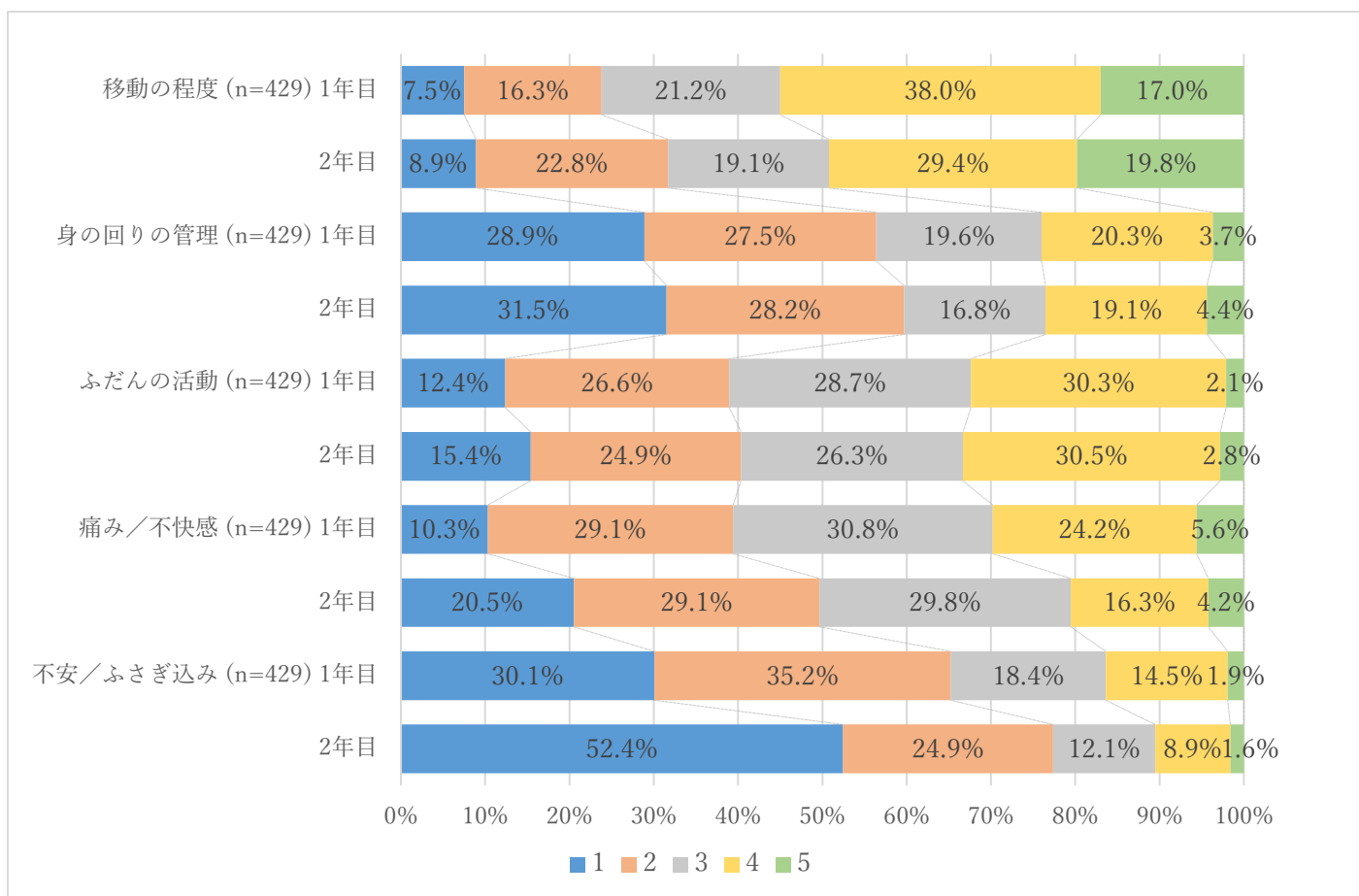
1 年目・2 年目と継続して効用値が観察された症例のみを対象とした。

LSMean：最小二乗平均（least square means）

時点を固定効果、症例を変量効果とした MMRM による解析を行った。誤差の分散共分散構造は無構造 (unstructured) を仮定した。1 年目と 2 年目 ($p < 0.0001$) で有意に増加していた。

また、1 年目から 2 年目にかけては 0.0494 (95%CI : 0.0359-0.0629) 増加していた。

図 25：EQ-5D-5L 調査年別の健康状態の回答分布（EQ-5D-5L の 1 年間継続追跡群 n=429）



1 が最も状態がよく、5 が最も状態が悪い。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大野裕 監訳, 坂戸美和子 監訳・訳, 中島孝ほか 訳		ルーシー・ジョンストン, ルディ・ダロス編	ケースフォーミュレーション-6つの心理学派による事例の見立てと介入	金剛出版	東京	2024	398

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ko R, Takahashi K, Kunitomo Y, <u>Tanabe K</u> , Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Nakashima M, Horibe E, Shimizu T, Sato T, <u>Yamano Y</u> .	Performance evaluation of CXCL10 ELISA "cosmic" kit to measure CXCL10 in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-1-associated myelopathy.	Clin Exp Neuroimmunol	in press		2024
Fuji S, Tokunaga M, Utsunomiya A, Makiyama J, Suehiro Y, Koh KR, Nakashima M, <u>Yamano Y</u> , <u>Uchimaru K</u> .	Improving outcome prediction in indolent ATL by subdividing intermediate risk into low- and high-intermediate groups.	Ann Hematol	in press		2025
Sugata K, Takatori M, Reda O, Tan BJY, Tokunaga M, Sato T, Ueda M, <u>Yamano Y</u> , Utsunomiya A, Satou Y.	Effect of viral antigen mismatch affects antiviral T-cell response and may impair immunotherapeutic efficacy against adult T-cell leukemia/lymphoma.	J Infect Dis	231(3)	816-821	2025
Asigbee TW, Nakamura-Hoshi M, Kuse N, Ishii H, Ishikawa K, Kawana-Tachikawa A, Horibe E, Nakashima M, <u>Yamano Y</u> , <u>Uchimaru K</u> , Matano T.	Virus-host immune interaction in HTLV-1 carriers.	Microbiol Spectr	13(3)	e0250724	2025
Jimbo K, Nojima M, Toriuchi K, Yamagishi M, Nakashima M, <u>Yamano Y</u> , <u>Uchimaru K</u> , Nannya Y.	Long-term kinetics of proviral load in HTLV-1 carriers: defining risk for the development of adult T-cell leukemia/lymphoma.	Biomark Res	13(1)	34	2025

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Da Silva SJ, Cabral-Castro MJ, Faria LC, Rosadas C, de Araújo MFL, Dutra ACS, <u>Yamano Y</u> , Taylor G, Puccioni-Sohler M.	CXCL-10 in Cerebrospinal Fluid Detects Neuroinflammation in HTLV-1-Associated Myelopathy with High Accuracy.	Viruses	17(1)	89	2025
Sato T, Yagishita N, Araya N, Nakashima M, Horibe E, Takahashi K, Kunitomo Y, Nawa Y, Hamaguchi I, <u>Yamano Y</u> .	Diagnostic Value of Anti-HTLV-1-Antibody Quantification in Cerebrospinal Fluid for HTLV-1-Associated Myelopathy.	Viruses	16(10)	1581	2024
Sagara Y, Nakamura H, Shitsuta E, Sagara Y, <u>Uchimaru K</u> , <u>Yamano Y</u> , Watanabe T, Miura K, Matsuzaki K.	Plasma vitamin D levels correlated the pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases.	J Med Virol	96(9)	e29898	2024
Sato T, <u>Nagai M</u> , Watanabe O, Misu T, <u>Takenouchi N</u> , Ohkubo R, <u>Ishihara S</u> , <u>Tsuboi Y</u> , <u>Katsuno M</u> , Nakagawa M, Matsushita T, Aso Y, <u>Matsuura E</u> , Tokashiki T, Mukai A, Adachi H, Nakanishi K, Yamaguchi Y, Yamaguchi S, <u>Yamano Y</u> .	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of mogamulizumab with open-label extension study in a minimum number of patients with human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy.	J Neurol	271(6)	3471-3485	2024
Imoto K, Yamamoto H, Ohkawa C, Shimada N, Ikuzawa R, Takeda H, Ohhara T, Kojima Y, Furuya N, Motoyoshi A, Migita O, Kuga A, Keira T, Wakamatsu H, Sato T, Oike N, Koike J, <u>Yamano Y</u> , Sunakawa Y.	An approach for improvement of the accuracy of cancer gene panel testing.	Int J Clin Oncol	29(5)	571-581	2024
Shoji H, <u>Yamano Y</u> .	The history of the Japanese Society for Neuro-infectious Diseases: Foundation, objectives, and legacy.	Intractable Rare Dis Res	13(2)	129-132	2024

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, Murai H, <u>Aoki M</u> , Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N.	A Retrospective Cohort Study of a Newly Proposed Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.	Diagnostics (Basel)	14(21)	2424	2024
Tanaka M, <u>Takenouchi N</u> , Arishima S, Matsuzaki T, Nozuma S, <u>Matsuura E</u> , Takashima H, <u>Kubota R</u> .	HLA-A*24 increases the risk of HTLV-1-associated myelopathy despite reducing HTLV-1 proviral load.	Int J Mol Sci	25(13)	6858	2024
Hiyoshi M, Eltalkhawy YM, Abdelnaser RA, Ono A, Monde K, Maeda Y, Mahmoud RM, Takahashi N, Hatayama Y, Ryo A, Nozuma S, Takashima H, <u>Kubota R</u> , Suzu S.	M-Sec promotes the accumulation of intracellular HTLV-1 Gag puncta and the incorporation of Env into viral particles.	PLOS Pathogens	21(1)	e1012919	2025
Nozuma S, Matsuzaki M, Tanaka M, Kodama D, Dozono M, Yoshida T, Takashima H, <u>Kubota R</u> .	T-cell receptor/CD3 downregulation and impaired signaling in HTLV-1-infected CD4+ T cells of HAM patients.	Int J Mol Sci	26(4)	1706	2025
Hobara T, Higuchi Y, Yoshida M, Suehara M, Ando M, Yuan JH, Yoshimura A, Kojima F, <u>Matsuura E</u> , Okamoto Y, Mitsui J, Tsuji S, Takashima H.	Genetic and pathophysiological insights from autopsied patient with primary familial brain calcification: novel MYORG variants and astrocytic implications.	Acta Neuropathol Commun	12(1)	136	2024

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hobara T, Ando M, Higuchi Y, Yuan JH, Yoshimura A, Kojima F, Noguchi Y, Takei J, Hiramatsu Y, Nozuma S, Nakamura T, Adachi T, Toyooka K, Yamashita T, Sakiyama Y, Hashiguchi A, <u>Matsuura E</u> , Okamoto Y, Takashima H.	Linking LRP12 CGG repeat expansion to inherited peripheral neuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	96(2)	140-149	2025
Matsui N, Tanaka K, Kokubun N, Hatanaka Y, Ishida M, Osaki Y, Watanabe T, Watanabe O, <u>Matsuura E</u> , Takashima H, Sato Y, Kuwabara S, Izumi Y, Japanese Isaacs study group.	Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Isaacs syndrome: A nationwide survey study in Japan.	J Neurol Sci	472	123442	2025
Sakiyama Y, Yuan JH, Yoshimura A, Takeuchi M, Maki Y, Mori T, Takei J, Ando M, Hiramatsu Y, Nozuma S, Higuchi Y, Yonezawa H, Kirishima M, Suzuki M, Kano T, Tarisawa M, Hashiguchi S, Kunii M, Sato S, Takahashi-Iwata I, Hashiguchi A, <u>Matsuura E</u> , Izumo S, Tanimoto A, Takashima H.	Brain biopsy and metagenomic sequencing enhance aetiological diagnosis of encephalitis.	Brain Commun	7(3)	fcaf165	2025

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yano C, <u>Matsuura E</u> , Nakamura T, Sonoda A, Shigehisa A, Ando M, Nozuma S, Higuchi Y, Sakiyama Y, Hashiguchi A, Michizono K, Takashima H.	visual evoked potential in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease.	Mult Scler Relat Disord	98	106408	2025
<u>Matsuo T</u> , Kakita S, Honda H, Mori S, Araki K, Mitsunari K, Ohba K, Mochizuki Y, Imamura R.	Relationship Between Tooth Loss Due to Chronic Periodontitis and Lower Urinary Tract Symptoms.	Medicina (Kaunas)	60(11)	1829	2024
Niimi A, Akiyama Y, Tomonori Y, Furuta A, <u>Matsuo T</u> , Tomoe H, Kakizaki H, Matsukawa Y, Ogawa T, Mitsui T, Masumori N, Inamura S, Enomoto Y, Nomiya A, Maeda D, Igawa Y, Kume H, Homma Y.	Clinical manifestations of interstitial cystitis and bladder pain syndrome: Analysis of a patient registry in Japan.	Int J Urol	32(1)	103-109	2025
Mori S, <u>Matsuo T</u> , Honda H, Araki K, Mitsunari K, Ohba K, Imamura R.	Relationship Between Overactive Bladder and Bone Fracture Risk in Female Patients.	In Vivo	38(4)	2031-2040	2024
<u>Matsuo T</u> , Mori S, Honda H, et al.	Effectiveness of Japanese traditional medicine yokukansan for nocturia due to sleep disorders.	Traditional & Kampo Medicine	11(2)	139-146	2024
Zhang J, <u>Kamoi K*</u> , Zong Y, Yang M, Zou Y, Ohno-Matsui K.	Evaluating tocilizumab safety and immunomodulatory effects under ocular HTLV-1 infection in vitro.	Int Immunopharmacol	137	112460	2024
Yang M, <u>Kamoi K*</u> , Zong Y, Zhang J, Zou Y, Ohno-Matsui K.	Ripasudil as a Potential Therapeutic Agent in Treating Secondary Glaucoma in HTLV-1-Uveitis: An In Vitro Analysis.	Int J Mol Sci	25(6)	3229	2024
Zong Y, <u>Kamoi K*</u> , Miyagaki M, Zhang J, Yang M, Zou Y, Ohno-Matsui K.	Applications of Biological Therapy for Latent Infections: Benefits and Risks.	Int J Mol Sci	25(17)	9184	2024

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakajima T, Saito T, Hashiguchi A, Nakabayashi T, Koderu K, Utsumi K, Kanayama T, Urabe H, Kinoshita S.	Enhancing the effects of nusinersen with cybernic treatment using Hybrid Assistive Limb (HAL) in spinal muscular atrophy: a real-world case series and exploratory cohort analysis.	Orphanet J Rare Dis	20(1)	194	2025
Hirayama T, Morioka H, Sugisawa T, Shibukawa M, Ebina J, Hanashiro S, Nagasawa J, Yanagihashi M, Okuni I, Nakajima T, Murakami Y, Yamanaka K, Ebihara S, Kano O.	A preliminary study on the effects of long-term robot suit exercise training on gait function and quality of life in patients with spinal and bulbar muscular atrophy.	J Clin Neurosci	128	110778	2024
Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K.	Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis.	Ann Clin Transl Neurol	11(5)	1338-1346	2024
Sugimoto T, Suzuki S, Uzawa A, Yamawaki T, Masuda M, Minami N, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Konno S, Kimura T, Samukawa M, Ishizuchi K, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Nagane Y, Maruyama H, Murai H, Utsugisawa K.	Worsening of myasthenic symptoms associated with statins.	J Neurol Sci	464	123154	2024

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nonaka T, Ae R, Kosami K, Tange H, Kaneko M, Nakagaki T, Hamaguchi T, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Kuroiwa Y, Kasuga K, Doyu M, Tanaka F, Abe K, Murayama S, Yabe I, Mochizuki H, Matsushita T, <u>Murai H</u> , Aoki M, Fujita K, Harada M, Takao M, Tsukamoto T, Iwasaki Y, Yamada M, Mizusawa H, Satoh K, Nishida N.	A Retrospective Cohort Study of a Newly Proposed Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease.	Diagnostics (Basel)	14(21)	2424	2024
Watanabe G, Takai Y, Nagane Y, Kubota T, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Uzawa A, Kawaguchi N, Masuda M, Konno S, Amino I, Minami N, Kimura T, Samukawa M, Sugimoto T, Suzuki Y, Takahashi MP, Suzuki S, <u>Murai H</u> , Aoki M, Utsugisawa K.	Cutoffs on severity metrics for minimal manifestations or better status in patients with generalized myasthenia gravis.	Front Immunol	15	1502721	2024
Habib AA, Zhao C, Aban I, França MC, Jr., José JG, Zu Hörste GM, Klimiec-Moskal E, Pulley MT, Tavolini D, Krumova P, Lennon-Chrimes S, Smith J, Thanei GA, Blondeau K, Vodopivec I, Wolfe GI, <u>Murai H</u> .	Safety and efficacy of satralizumab in patients with generalised myasthenia gravis (LUMINESCE): a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial.	Lancet Neurol	24(2)	117-127	2025

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizuike J, Suzuki K, Tosaka S, Kuze Y, Kobayashi S, Nakashima M, Jimbo K, Nannya Y, Suzuki Y, <u>Uchimaru K</u> , Yamagishi M.	Rewired chromatin structure and epigenetic gene dysregulation during HTLV-1 infection to leukemogenesis.	Cancer Sci	In press		2024
<u>Kamoi K</u> , <u>Uchimaru K</u> , Nannya Y, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K.	Sexual transmission of HTLV-1 resulting in uveitis with short-term latency and low proviral load.	J Med Virol	96(10)	e70000	2024
Jimbo K, Kawamata T, Inamoto Y, Ito A, Yokoyama K, Sato A, Fukuda T, <u>Uchimaru K</u> , Nannya Y.	Flow cytometric profiles with CD7 and CADM1 in CD4+ T cells are promising indicator for prognosis of aggressive ATL.	Blood Adv	In press		2024
Tamaki K, Ouma S, Takahashi N, Fujioka S, <u>Tsuboi Y</u> .	Association between Brain White Matter Lesions and Disease Activity in HAM/TSP Patients.	Neurol Int	16(1)	202-209	2024
Miyaue N, Yamanishi Y, Ito Y, Ando R, <u>Nagai M</u> .	CSF Neopterin Levels Are Elevated in Various Neurological Diseases and Aging.	Clin Med	13(15)	4542	2024
Tanaka A, Ishitsuka Y, Ohta H, <u>Takenouchi N</u> , Nakagawa M, Koh KR, Onishi C, Tanaka H, Fujimoto A, Yasunaga JI, Matsuoka M.	Integrative analysis of ATAC-seq and RNA-seq for cells infected by human T-cell leukemia virus type 1.	PLoS Comput Biol	21(1)	e1012690	2025
中川由紀, 三重野牧子, 市丸直嗣, 西田隼人, 中村道郎, 堀田記世彦, 尾本和也, 田崎正行, 伊藤泰平, 奥見雅由, 荒木元朗, 祖父江理, 山田保俊, 島袋修一, 剣持敬, 湯沢賢治.	腎移植臨床登録集計報告(2024) 2023年実施症例の集計報告と追跡調査結果	移植	59(3)	217-236	2024
松尾朋博, 今村亮一.	男性下部尿路症状における生活指導, 行動療法について	臨泌	78(8)	546-550	2024
松尾朋博, 今村亮一.	夜間頻尿に対する薬剤(ミネリンメルト以外).	泌外	37 (特別号)	308-310	2024
鴨居 功樹*.	HTLV-1と眼疾患.	Skin Cancer	30	125-128	2024

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鴨居 功樹*	HTLV-1感染症:眼科学からの新展開.	Bio Clinica	39	858-859	2024
鴨居 功樹*	HTLV-1感染による後眼部病変.	あたらしい眼科	41	491-497	2024
鴨居 功樹*	HTLV-1感染症の新しいパラダイム	Bio clinica	39	253-254	2024
中島孝.	神経難病・緩和ケアとリハビリテーション.	総合リハ	35(2)	1279-1288	2024
中島孝.	生体信号反応式運動機能改善装置 (サイバーダイン社製、HAL医療用下肢タイプ) を使用したCMT等神経筋難病へのニューロリハビリテーションの基礎から実際.	Peripheral Nerve 末梢神経	52(12)		2024
中島孝.	遺伝学を対人支援カウンセリングに活かすためのナラティブ理論.	日本遺伝カウンセリング学会誌	44	143-156	2024
梅北邦彦.	HTLV-1感染症～現状と課題～. シンポジウム3 HTLV-1と関連疾患.	Skin Cancer	39(2)		2024
梅北邦彦.	HTLV-1と関節リウマチ. 特集ヒトT細胞白血病ウイルス1型: HTLV-1.	機器・試薬	47(4)		2024

Article

Diagnostic Value of Anti-HTLV-1-Antibody Quantification in Cerebrospinal Fluid for HTLV-1-Associated Myelopathy

Tomoo Sato^{1,2,3}, Naoko Yagishita¹, Natsumi Araya¹, Makoto Nakashima¹, Erika Horibe¹, Katsunori Takahashi¹, Yasuo Kunitomo¹, Yukino Nawa³, Isao Hamaguchi^{4,5} and Yoshihisa Yamano^{1,2,*}

- ¹ Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 216-8512, Japan; tomoo@marianna-u.ac.jp (T.S.); yagi@marianna-u.ac.jp (N.Y.); araya@marianna-u.ac.jp (N.A.); makoto.nakashima@marianna-u.ac.jp (M.N.); e-horibe@marianna-u.ac.jp (E.H.); takahashi@marianna-u.ac.jp (K.T.); y-kunitomo@marianna-u.ac.jp (Y.K.)
- ² Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 216-8511, Japan
- ³ Institute of Radioisotope Research, St. Marianna University Graduate School of Medicine, Kawasaki 216-8512, Japan; yukino@marianna-u.ac.jp
- ⁴ Research Center for Biological Products in the Next Generation, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 208-0011, Japan; i.hamaguchi.05910@ota-hosp.or.jp
- ⁵ Department of Clinical Laboratory, Subaru Health Insurance Society Ota Memorial Hospital, Ota 373-8585, Japan
- * Correspondence: yyamano@marianna-u.ac.jp; Tel.: +81-44-977-8111

Abstract: The diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid (CSF) anti-human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) antibody testing for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM) remains unclear. Therefore, we measured the anti-HTLV-1 antibody levels in CSF using various test kits, evaluated the stability of CSF antibodies, and performed a correlation analysis using the particle agglutination (PA) method, as well as a receiver operating characteristic (ROC) analysis between patients with HAM and carriers. The CSF anti-HTLV-1 antibody levels were influenced by freeze–thaw cycles but remained stable when the CSF was refrigerated at 4 °C for up to 48 h. Measurements from 92 patients (69 patients with HAM and 23 carriers) demonstrated a strong correlation ($r > 0.9$) with the PA method across all six quantifiable test kits. All six test kits, along with CSF neopterin and CXCL10, exhibited areas under the ROC curve greater than 0.9, indicating a high diagnostic performance for HAM. Among these, five test kits, Lumipulse and Lumipulse Presto HTLV-I/II, HISCL-UD (a kit under development), HTLV-Abbott, and Elecsys HTLV-I/II, established a cutoff with 100% sensitivity and maximum specificity, achieving a sensitivity of 100% and a specificity ranging from 43.5% to 56.5%. This cutoff value, in combination with clinical findings, will aid in the accurate diagnosis of HAM.

Keywords: human T-cell leukemia virus type 1; HTLV-1-associated myelopathy; diagnosis; cerebrospinal fluid; anti-HTLV-1 antibody



Citation: Sato, T.; Yagishita, N.; Araya, N.; Nakashima, M.; Horibe, E.; Takahashi, K.; Kunitomo, Y.; Nawa, Y.; Hamaguchi, I.; Yamano, Y. Diagnostic Value of Anti-HTLV-1-Antibody Quantification in Cerebrospinal Fluid for HTLV-1-Associated Myelopathy.

Viruses **2024**, *16*, 1581. <https://doi.org/10.3390/v16101581>

Academic Editor: Christophe Nicot

Received: 15 September 2024

Revised: 5 October 2024

Accepted: 7 October 2024

Published: 8 October 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) is a retrovirus that causes adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) and HTLV-1-associated myelopathy/tropical paraparesis (HAM). HAM is an inflammatory neurological disease that develops insidiously [1–4]. Gait disturbances due to spastic paraparesis in HTLV-1-infected individuals should prompt a suspicion of HAM. However, diagnosing HAM is challenging and requires differentiation from other conditions such as multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder, other forms of myelitis, hereditary spastic paraplegia, compressive myelopathy, spinal cord tumors, subacute combined degeneration, and spinocerebellar ataxia [5–7].

In Japan, an anti-HTLV-1 antibody titer of $4\times$ or more in cerebrospinal fluid (CSF), as measured by the gelatin particle agglutination (PA) method [8], has been used as a diagnostic cutoff for HAM [9,10]. However, the rationale for this cutoff is largely empirical, and the

accuracy in differentiating HAM from HTLV-1 carriers remains uncertain. Furthermore, since the PA-based test kit is no longer available in Japan, it is essential to establish cutoff values for anti-HTLV-1 antibody test kits based on alternative measurement principles.

In addition to the PA method, other anti-HTLV-1 antibody testing methods used for screening in Japan include the chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA) [11], the chemiluminescent immunoassay (CLIA) [12,13], the electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA) [14], and immunochromatography (IC) [15]. The line immunoassay (LIA) [16] is employed for confirmatory testing. The CLEIA, CLIA, and ECLIA quantitatively measure antibody concentrations, with a signal intensity that is proportional to antibody levels. In contrast, IC and the LIA are visually assessed and do not provide quantitative measurements. These assays were primarily developed for serum or plasma samples, and little is known about their applicability to CSF. In particular, the stability of anti-HTLV-1 antibodies in CSF has not been thoroughly investigated, including the impact of freeze–thaw cycles and refrigerated storage time.

Moreover, as all these tests are currently approved as qualitative tests, their quantitative potential has yet to be fully validated. Specifically, it remains to be determined whether the quantitative results of these methods correlate with the antibody titers obtained from the PA method.

Therefore, in this study, we utilized multiple test kits based on various measurement principles available in Japan to (1) evaluate the stability of anti-HTLV-1 antibodies in CSF (considering the effects of freeze–thaw cycles and refrigerated storage at 4 °C) and (2) assess their diagnostic performance for HAM, establish appropriate cutoff values, and determine correlations with the PA method.

2. Materials and Methods

2.1. Research Framework and Implementation Plan

This study was conducted in cooperation with four companies (Fujirebio, Tokyo, Japan; Sysmex, Kobe, Japan; Abbott Japan, Tokyo, Japan, and Roche Diagnostics, Tokyo, Japan), all of which have developed anti-HTLV-1 antibody test kits. Clinical specimens were sent to each company, and assays were performed using their respective kits. The measurement results were returned to us, and we conducted analyses independently.

2.2. Anti-HTLV-1 Antibody Test Kits

The anti-HTLV-1 antibody test kits used in this study are listed in Table 1. One of the test kits is currently under development (UD). Two types of assays were used: a sandwich assay, where anti-HTLV-1 antibodies are sandwiched between HTLV-1 antigens, and an indirect assay, which detects anti-HTLV-1 antibodies using anti-human IgG antibodies.

Table 1. Anti-HTLV-1 antibody test kits used in this study.

Methods	Kit's Name	Abbrev.	Manufacturer	Ind/Sand	Cutoff Values for Blood
PA	Serodia HTLV-I	SERO	Fujirebio	n/a	Titer $\geq 16\times$
CLEIA	Lumipulse HTLV-I/II	LU	Fujirebio	Sand	COI ≥ 1.0
	Lumipulse Presto HTLV-I/II	LU-P	Fujirebio	Sand	COI ≥ 1.0
	HISCL HTLV-I	HISCL	Sysmex	Ind	COI ≥ 1.0
	HISCL_UD (under development)	UD	Sysmex	Sand	COI ≥ 1.0
CLIA	HTLV·Abbott (Alinity)	Abbott	Abbott Japan	Sand	S/CO ≥ 1.0
ECLIA	Elecsys HTLV-I/II	Elecsys	Roche Diagnostics	Sand	COI ≥ 1.0
IC	ESPLINE HTLV-I/II	ESPLINE	Fujirebio	Sand	*
LIA	INNO-LIA HTLV-I/II Score	INNO-LIA	Fujirebio	Ind	*

PA, particle agglutination; CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay; CLIA, chemiluminescence immunoassay; ECLIA, electrochemiluminescence immunoassay; IC, immunochromatography; LIA, line immunoassay; UD, under development, Ind, indirect assay; Sand, Sandwich assay; n/a, not applicable; COI, cutoff index; S/CO, signal-to-cutoff ratio. * Based on the criteria in the manufacturer's instructions.

2.3. Ethical Considerations

All subjects provided written informed consent for HAM research prior to the collection of CSF and blood samples using a consent form approved by the Bioethics Committee of the St. Marianna University School of Medicine (Approval No. 1646). As this was a retrospective study using stored CSF samples along with clinical and laboratory data, the requirement for informed consent from each patient was waived by the Bioethics Committee (Approval ID No. 5829). The patients were guaranteed the opportunity to opt out of participation following information disclosure on the study website (<https://nanchiken.jp/saihatsu>, accessed on 6 October 2024).

2.4. Subjects, Specimen Sampling, and Laboratory Analysis

The HTLV-1 infection status was determined based on screening and confirmation tests, which are standard methods in Japan [17]. Enrolled patients with HAM were diagnosed according to the WHO diagnostic criteria [18], and those not diagnosed were defined as HTLV-1 carriers. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from peripheral blood using density gradient centrifugation over Pancoll human (PAN-biotech, Aidenbach, Germany). Genomic DNA was extracted from PBMCs using a FlexiGene DNA Kit (QIAGEN K.K., Tokyo, Japan). The CSF specimens were obtained via lumbar puncture. A portion of each CSF sample was used for laboratory tests, including those for anti-HTLV-1 antibody titers (PA method), total protein levels, cell counts, and inflammatory markers (CXCL10 and neopterin). The CSF CXCL10 concentrations were measured using a cytometric bead array (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA), and the CSF neopterin concentrations were measured using high-performance liquid chromatography (HPLC) at SRL Inc. (Tokyo, Japan). The remaining CSF specimens were centrifuged, and the cell pellets were lysed in a buffer containing proteinase K. To measure the proviral load in CSF cells, genomic DNA was extracted using the phenol–chloroform method. The HTLV-1 proviral load was measured using genomic DNA from PBMCs and CSF cells as templates, following a previously reported method [19]. The CSF supernatant was aliquoted into cryotubes and stored at -80°C for future use.

2.5. Assessment of CSF Anti-HTLV-1 Antibody Stability

To evaluate the stability of anti-HTLV-1 antibodies in the CSF, we selected stored CSF specimens from 12 patients with HAM, including four low-titer ($16\times/32\times$ by the PA method), four medium-titer ($128\times/256\times$), and four high-titer ($512\times/1024\times$) samples. The samples were collected between 2014 and 2022. These 12 CSF specimens were thawed, aliquoted, and refrozen. Six specimens were sent to each company (two low-titer, two medium-titer, and two high-titer samples per company).

Each company performed the assay using their proprietary anti-HTLV-1 antibody test kit under the following conditions: (1) after one, two, and three freeze–thaw cycles and (2) after 0 h, 24 h, and 48 h of refrigerated storage at 4°C .

2.6. Distribution Study of CSF Anti-HTLV-1 Antibody Titers in Patients with HAM

For the distribution study, we used data on initial CSF anti-HTLV-1 antibody titers (PA method) and the presence or absence of steroid therapy at the time of CSF collection from 322 patients with HAM, obtained between 2007 and 2022.

2.7. Assessment of Diagnostic Performance of Anti-HTLV-1 Antibody Test Kits

We evaluated the diagnostic performance and cutoff values of each anti-HTLV-1 antibody test kit using 92 CSF specimens from patients with HAM ($n = 69$) and HTLV-1 carriers ($n = 23$). HTLV-1 carrier CSF samples were obtained from 23 patients in whom CSF testing was performed between 2013 and 2022, with no diagnosis of HAM. The number of HAM patient-derived CSF specimens was set to 69, which was thrice the number of HTLV-1 carriers. The 69 CSF samples from patients with HAM were chosen to reflect the same distribution of anti-HTLV-1 antibody titers as the steroid-naive group described

in Section 2.6, based on the PA method data. The 92 CSF specimens were thawed once, aliquoted, refrozen, and sent to each company for analysis using anti-HTLV-1 antibody test kits.

Additionally, we collected data on sex, age, HTLV-1 proviral load, CSF CXCL10 concentration, and CSF neopterin concentration for all 92 patients.

2.8. Statistical Analysis

Anti-HTLV-1 antibody quantitative data (COI and S/CO) and antibody titers measured using the PA method were \log_{10} - or \log_2 -transformed, respectively, to approximate a normal distribution. For values of zero, 0.01 was substituted to enable logarithmic conversion. A one-way repeated-measures ANOVA was used to compare data from the three conditions in Section 2.5. For comparisons between the two groups of HTLV-1 carriers and patients with HAM concerning sex, Fisher's exact test was used. The Mann–Whitney U test was used for all comparisons except for those concerning sex. A receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the diagnostic performance of several known markers and anti-HTLV-1 antibody test kits for HAM diagnosis. The overall concordance rate between the PA method and each other test kit was calculated when “a $4\times$ or greater PA method antibody titer” or “a $16\times$ or greater antibody titer” was considered positive. Spearman's rank correlation analysis was performed to examine the correlation between the PA method and each test kit. In all cases, $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. Statistical analyses and graph compositions were performed using Prism 8 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

3. Results

3.1. Assessment of Stability of CSF Anti-HTLV-1 Antibody Measurement

The PA method (SERO) showed a trend toward increased antibody titers following freeze–thaw cycles. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.0756$; Figure 1A). In contrast, for the other methods (Figure 1B–F), the antibody levels (COI and S/CO) after the third freeze–thaw cycle were lower than those after the first freeze–thaw cycle. For three of the test kits (LU, LU-P, and Abbott), the antibody levels decreased significantly with each freeze–thaw cycle (Figure 1B,C,E). Regarding the storage time at 4°C , the PA method (SERO) showed an increasing trend in the antibody titer as the storage time increased from 0 to 48 h (Figure 2A). However, the changes in antibody levels over the 48-h storage period in all methods, including the PA method, were not significant (Figure 2B–F).

3.2. Assessment of Diagnostic Performance of Anti-HTLV-1 Antibody Test Kits

3.2.1. Distribution of CSF Anti-HTLV-1 Antibody Titers Using the PA Method in Patients with HAM

First, we analyzed the distribution of CSF anti-HTLV-1 antibody titers (PA method) in patients with HAM (Figure 3). We collected data from 322 patients with HAM, including 248 who were steroid-free and 74 who received steroid treatment. In the steroid-free group, the median CSF anti-HTLV-1 antibody titer was $128\times$ (range: $4\times$ – $8192\times$), with a mean \pm SD of 7.0 ± 2.4 on a \log_2 scale. In the steroid-treated group, the median titer was also $128\times$ (range: $4\times$ – $4096\times$), with a mean \pm SD of 7.1 ± 2.2 (\log_2). There was no statistically significant difference in the distribution of CSF antibody titers between the two groups ($p = 0.627$). More than 80% of patients with HAM, regardless of steroid treatment, had antibody titers in the range of $16\times$ to $512\times$ (82% untreated, 84% treated).

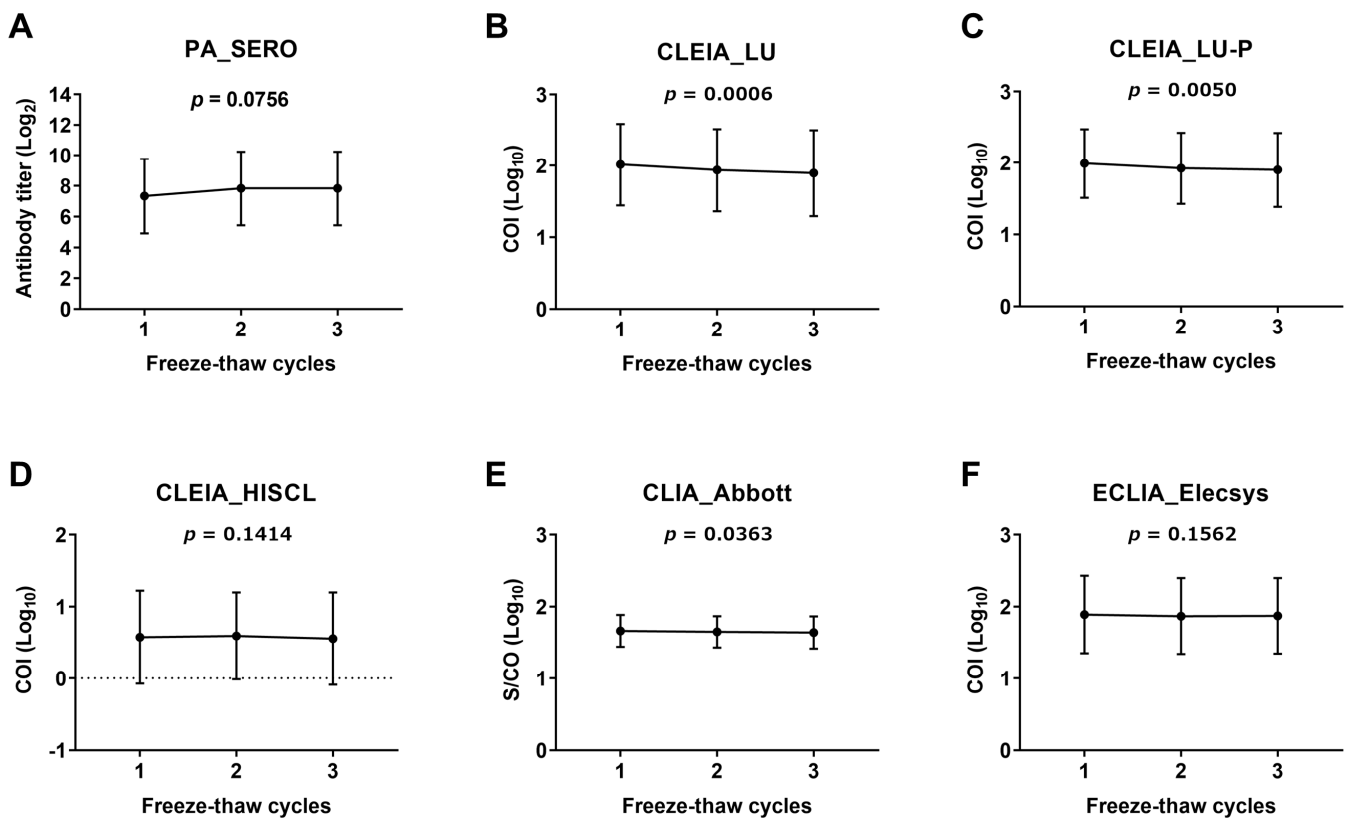


Figure 1. Effect of freeze–thaw cycles on the measurement of anti-HTLV-1 antibody quantitative data in CSF. Six cases of CSF—two low, two medium, and two high titers—were employed in the assay for each test kit (see the Section 2.5 for details). The CSF underwent one, two, or three freeze–thawing cycles, and the anti-HTLV-1 antibody titers were assessed. Measurements for each time point are displayed as the mean \pm SD. A one-way repeated-measures ANOVA was used to compare the corresponding data among the three conditions. $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. COI, cutoff index; S/CO, signal-to-cutoff ratio. Information on each test kit is shown in Table 1.

3.2.2. Characteristics of HTLV-1 Carriers and Patients with HAM Used to Determine Diagnostic Performance

We prepared 92 CSF specimens from 23 HTLV-1 carriers and 69 patients with HAM to assess the diagnostic performance of the anti-HTLV-1 antibody test kits. The 69 samples from patients with HAM were selected to match the distribution of anti-HTLV-1 antibody titers in the steroid-free group, as described above. The characteristics of the patients with HAM and HTLV-1 carriers are summarized in Table 2. There were no significant differences in terms of sex between the groups. However, significant differences were observed in terms of age, the HTLV-1 proviral load (PVL) in PBMCs and CSF cells, the ratio of the PVL in CSF cells to that in PBMCs, and CSF inflammatory markers (CSF CXCL10 and CSF neopterin levels). These findings are consistent with those of previous studies [20–23]. Notably, the CSF inflammatory markers had an AUC greater than 0.9, demonstrating strong diagnostic performance in distinguishing between patients with HAM and HTLV-1 carriers (Figure 4). In contrast, the PVL in CSF cells, the ratio of the PVL in CSF cells to the PVL in PBMCs, and the PVL in PBMCs had lower AUC values. Among the 23 HTLV-1 carriers, 2 of 20 (10%) had an undetectable PVL in their CSF cells, excluding 3 cases in which PVL data were unavailable.

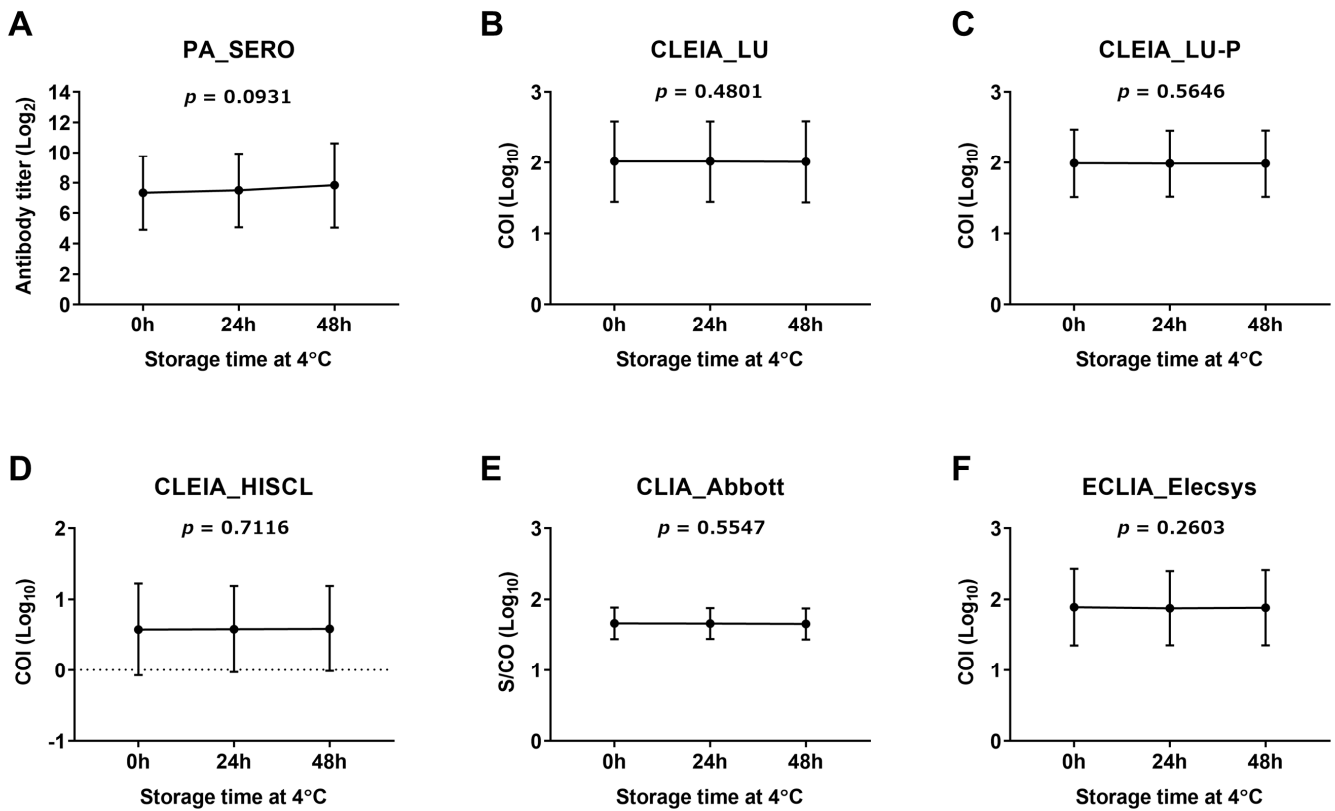


Figure 2. Effect of storage time at 4 °C on the measurement of anti-HTLV-1 antibody quantitative data in CSF. Six cases of CSF—two low, two medium, and two high titers—were employed in the assay for each test kit (see the Section 2.5 for details). The CSF was stored at 4 °C for 0 h, 24 h, and 48 h, and the anti-HTLV-1 antibody titers were assessed. Measurements for each time point are displayed as the mean ± SD. A one-way repeated-measures ANOVA was used to compare the corresponding data among the three conditions. $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. COI, cutoff index; S/CO, signal-to-cutoff ratio. Information on each test kit is shown in Table 1.

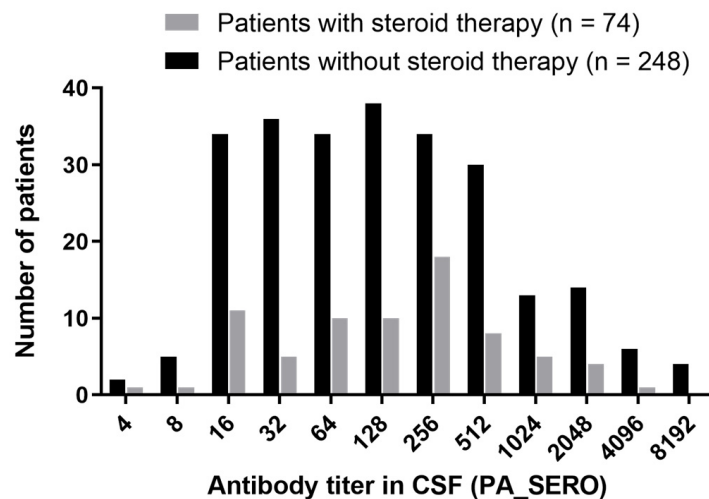


Figure 3. Distribution of CSF anti-HTLV-1 antibody titers in patients with HAM. The vertical axis represents the number of patients, and the horizontal axis represents the antibody titer measured using the PA method. Of the 322 patients with HAM, 248 were not on steroid therapy (black), and 74 were on steroid therapy (gray).

Table 2. Characteristics of HTLV-1 carriers and patients with HAM used to determine diagnostic performance.

	HTLV-1 Carriers n = 23	Patients with HAM n = 69	p-Value
Sex: Female	14 (60.9%)	55 (79.7%)	0.10 ^(a)
Age ¹	53 [50, 69.5]	67 [60, 72]	0.02 ^(b)
PVL in PBMCs ¹	2.57 [0.20, 4.13]	3.52 [1.90, 5.07]	0.03 ^(b)
PVL in CSF cells ¹	1.46 [0.57, 4.59] ²	5.32 [3.89, 8.60] ³	<0.0001 ^(b)
PVL in CSF cells/PVL in PBMCs ¹	0.93 [0.63, 1.33] ²	1.69 [0.92, 3.20] ³	0.005 ^(b)
CXCL10 in CSF (pg/mL) ¹	249.6 [142.0, 322.7]	1090.5 [598.0, 2247.7]	<0.0001 ^(b)
Neopterin in CSF (pmol/mL) ¹	3 [2, 4]	8 [6, 18]	<0.0001 ^(b)

Statistical methods: ^(a) Fisher's exact test and ^(b) Mann-Whitney U test. ¹ Data are expressed as median [interquartile range]. ² n = 18, Data for three HTLV-1 carriers were missing, and data for the two HTLV-1 carriers that fell below the detection limit were also not included here. ³ n = 65, Data for four patients with HAM were missing. PVL, HTLV-1 proviral load; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells.

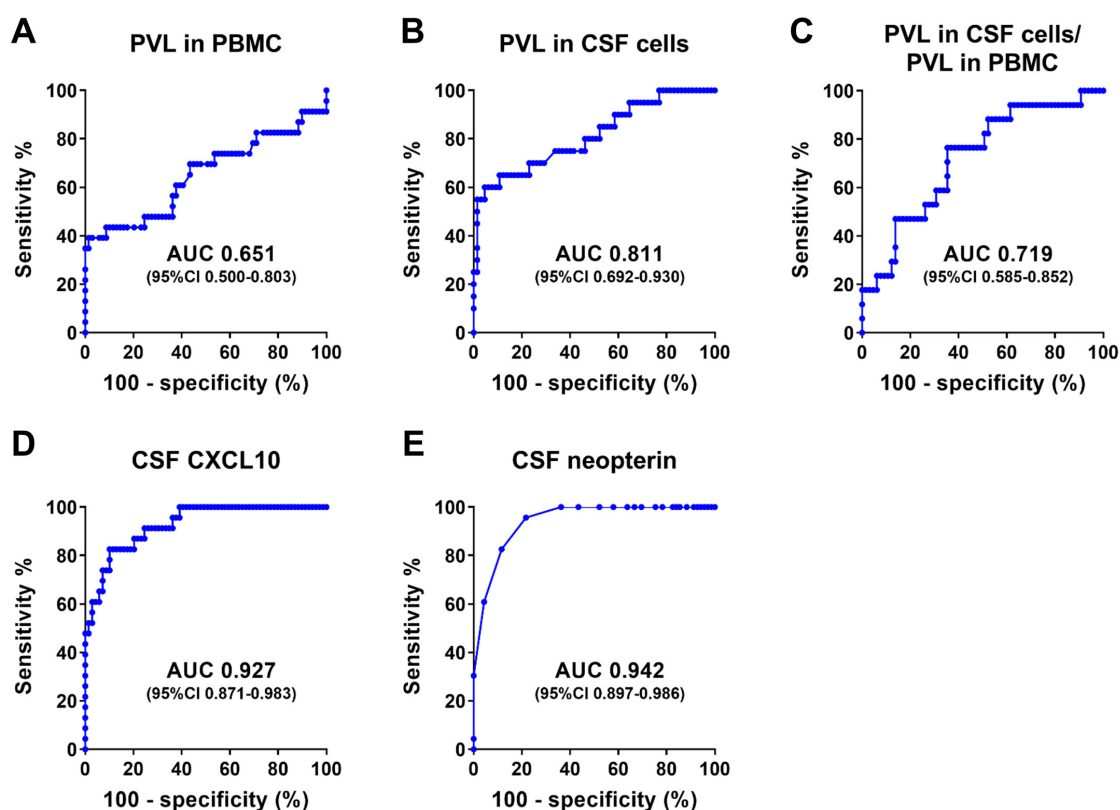


Figure 4. ROC analysis to assess the diagnostic performance of the five markers in discriminating patients with HAM from HTLV-1 carriers. We collected the past data of five known markers, the PVL in PBMCs, the PVL in CSF cells, the ratio of these PVLs, CSF CXCL10, and CSF neopterin, in 92 individuals (69 patients with HAM and 23 HTLV-1 carriers). PVL, HTLV-1 proviral load; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells; AUC, area under the curve.

3.2.3. Diagnostic Performance of Anti-HTLV-1 Antibody Test Kits

To evaluate the diagnostic performance of the seven quantifiable test kits (excluding the non-quantifiable IC_ESPLINE and LIA_INNO-LIA) in distinguishing patients with HAM from HTLV-1 carriers, an ROC analysis was performed using data from 92 cases (Figure 5). All seven test kits demonstrated AUCs greater than 0.9, indicating excellent diagnostic performance. Considering the 95% confidence interval, these seven kits were considered to have approximately equivalent diagnostic performance.

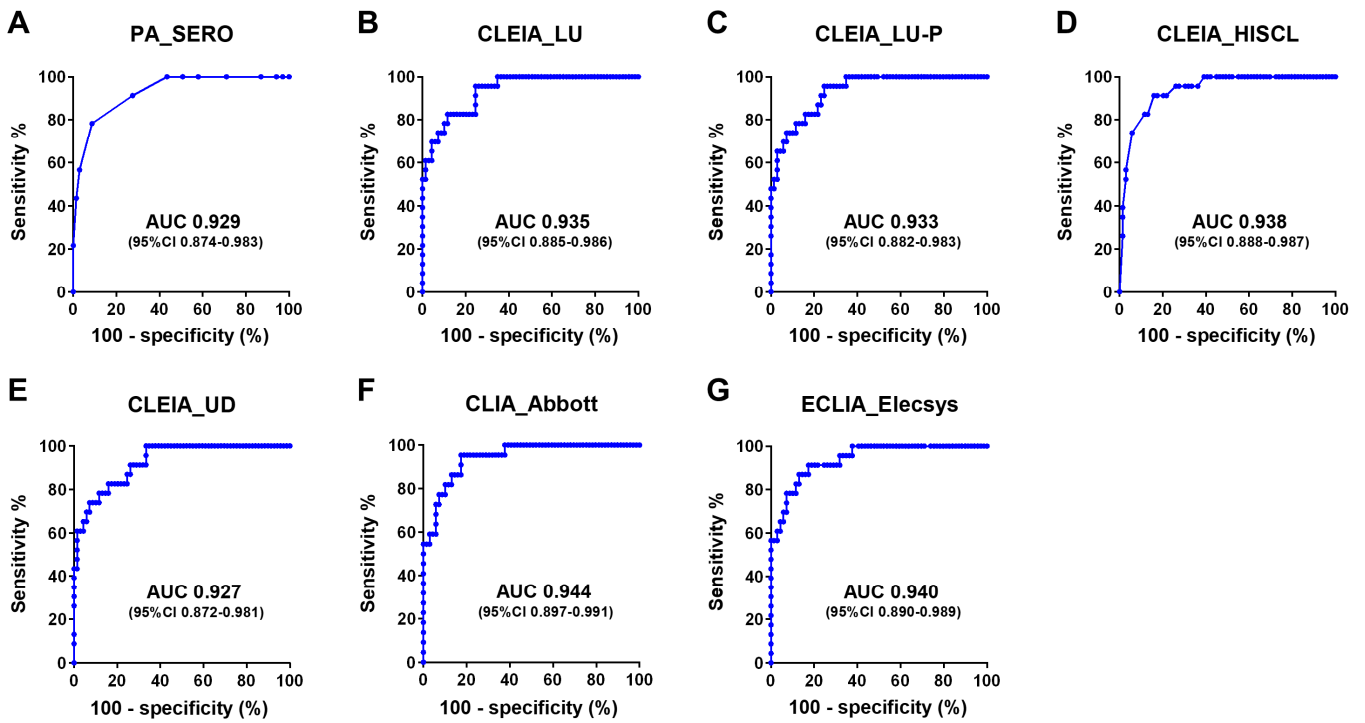


Figure 5. ROC analysis of CSF anti-HTLV-1 antibody levels. CSF anti-HTLV-1 antibody levels in 92 individuals (69 patients with HAM and 23 HTLV-1 carriers) were measured using seven different quantifiable anti-HTLV-1 antibody test kits, and an ROC analysis was performed for each. Information on each test kit is shown in Table 1. AUC, area under the curve.

3.2.4. Evaluation of the 4× Cutoff Value for the PA Method

Next, we examined the appropriateness of the 4× cutoff value for the PA method, which has been used as a cutoff for diagnosing HAM in Japan. We assessed the overall concordance rate between the PA method with a 4× or 16× antibody titer as the cutoff value and each test kit. For example, when the PA method 4× was used as the cutoff, the CLEIA_LU test achieved an overall concordance rate of 94.6% (Table 3). However, when the PA 16× cutoff was applied, the overall concordance rate dropped to 81.5%, primarily because of an increase in false positives (Table 4). Similarly, we calculated the overall concordance rate for all test kits using PA cutoff values of 4× and 16× (Table 5). HISCL and INNO-LIA, which use anti-human IgG antibodies as secondary reaction reagents, showed higher false-negative rates and lower overall concordance rates with the PA 4× cutoff than with the 16× cutoff. Conversely, test kits based on the sandwich assay method had higher overall concordance rates with the PA 4× cutoff, owing to fewer false positives (Table 5). These findings suggest that a PA cutoff of 4× is appropriate for use with CSF. However, with this cutoff, the sensitivity and specificity for detecting HAM were 100% and 30.4%, respectively, indicating low specificity (middle part of Table 6).

Table 3. Overall concordance rate between the PA method with a 4× antibody titer as the cutoff value and CLEIA (Lumipulse HTLV-I/II).

		PA_SERO		Total
		Positive (≥4×)	Negative (<4×)	
CLEIA_LU	Positive (COI ≥ 1.0)	85	5	90
	Negative (COI < 1.0)	0	2	2
	Total	85	7	92
Overall concordance rate				94.6%

PA, particle agglutination; CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay; COI, cutoff index.

Table 4. Overall concordance rate between the PA method with a 16× antibody titer as the cutoff value and CLEIA (Lumipulse HTLV-I/II).

		PA_SERO		Total
		Positive ($\geq 16\times$)	Negative ($< 16\times$)	
CLEIA_LU	Positive (COI ≥ 1.0)	73	17	90
	Negative (COI < 1.0)	0	2	2
	Total	73	19	92
Overall concordance rate				81.5%

PA, particle agglutination; CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay; COI, cutoff index.

Table 5. Overall concordance rate between the PA method with a 4× or a 16× antibody titer as the cutoff value and each other test kit.

	LU	LU-P	HISCL	UD	Abbott	Elecsys	ESPLINE	INNO-LIA
SERO ($\geq 4\times$ positive)	94.6%	95.7%	72.8%	95.7%	94.5%	96.7%	97.8%	79.3%
SERO ($\geq 16\times$ positive)	81.5%	82.6%	84.8%	82.6%	83.5%	88.0%	87.0%	90.2%

Table 6. Cutoff values and their diagnostic accuracy for each test kit for diagnosing HAM.

	SERO	LU	LU-P	HISCL	UD	Abbott	Elecsys	ESPLINE	INNO-LIA
Cutoff values for blood	Titer 16×	COI 1.0	COI 1.0	COI 1.0	COI 1.0	S/CO 1.0	COI 1.0	*	*
Sensitivity	97.1%	100%	100%	84.1%	100%	100%	100%	100%	91.3%
Specificity	73.9%	8.7%	13.0%	91.3%	13.0%	18.2%	34.8%	30.4%	65.2%
Cutoff values equivalent to the 4× titer of the PA method	Titer 4×	COI 4.7	COI 5.4	COI 0.15	COI 3.3	S/CO 2.8	COI 2.3	n/a	n/a
Sensitivity	100%	100%	98.6%	98.6%	100%	98.6%	100%	n/a	n/a
Specificity	30.4%	52.2%	47.8%	34.8%	43.5%	54.5%	43.5%	n/a	n/a
Cutoff values for maximum specificity with 100% sensitivity	Titer 4×	COI 4.7	COI 4.7	COI 0.25	COI 3.3	S/CO 2.5	COI 2.5	n/a	n/a
Sensitivity	100%	100%	100%	98.6% **	100%	100%	100%	n/a	n/a
Specificity	30.4%	52.2%	47.8%	39.1%	43.5%	54.5%	56.5%	n/a	n/a

COI, cutoff index; S/CO, signal-to-cutoff ratio; n/a, not applicable. * Based on the manufacturer's instructions. ** Sensitivity did not reach 100% because one patient with HAM had COI = 0.

3.2.5. Cutoff Values for Diagnosing HAM

Five quantifiable anti-HTLV-1 antibody test kits (LU, LU-P, UD, Abbott, and Elecsys), all based on the sandwich method, achieved 100% sensitivity using the same criteria as the blood test (COI > 1.0 , S/CO > 1.0) as the cutoff values. However, the specificity was low, ranging from 8.7% to 34.8% (upper part of Table 6). Therefore, we set a cutoff higher than the COI (1.0) or S/CO (1.0) to improve the specificity without compromising the sensitivity.

Consequently, to identify appropriate cutoff values to distinguish patients with HAM from carriers, we investigated the correlations of the six quantifiable anti-HTLV-1 antibody tests with the PA method and determined a cutoff corresponding to the PA method 4× (Figure 6). The sensitivity and specificity of the newly determined cutoff values were also calculated (middle part of Table 6). All the test kits showed significant correlations with the PA method, with Spearman's rank correlation coefficients greater than 0.9. Although using cutoff values equivalent to the PA method 4× increased the specificity, three test kits had sensitivities below 100%, indicating that some HAM cases could be missed.

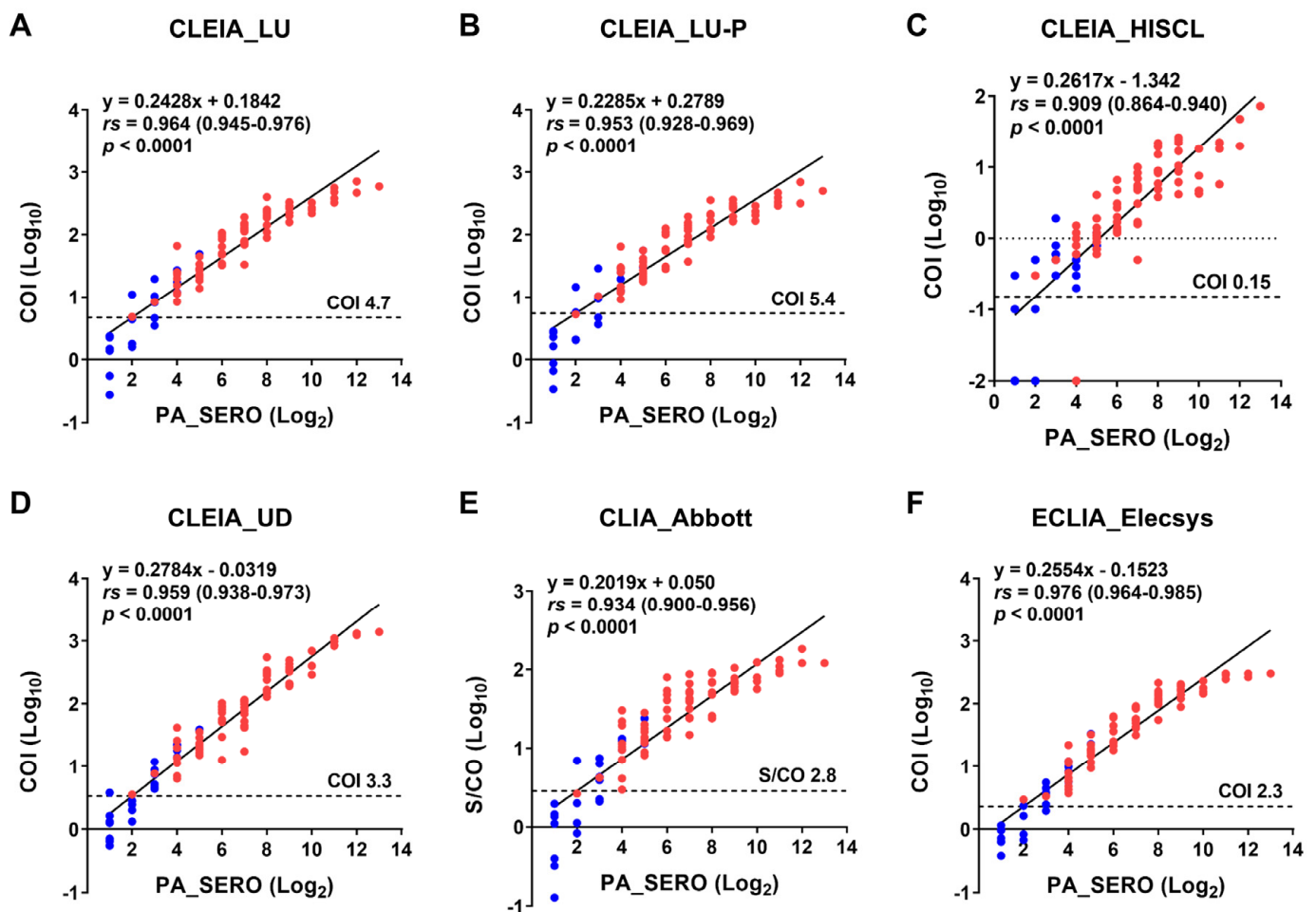


Figure 6. Correlations with the PA method. Using the results of anti-HTLV-1 antibody titers from 92 CSF samples (69 patients with HAM [red] and 23 carriers [blue]), we examined the correlations between the PA method and six other test kits. Antibody titers for the PA method are indicated as Log_2 values, and antibody levels (COI and S/CO) for all other test kits are demonstrated as Log_{10} values. The linear equation, Spearman's rank correlation coefficient (rs), 95% confidence interval, and p -value are shown in the figure. COI, cutoff index; S/CO, signal-to-cutoff ratio. Information on each test kit is shown in Table 1.

Therefore, we established more appropriate cutoff values that maximized specificity while maintaining 100% sensitivity (lower part of Table 6). Using these cutoffs, we achieved a sensitivity of 100% and specificity of 43.5–56.5% for all five quantifiable test kits except SERO and HISCL.

3.2.6. Diagnostic Performance of IC_ESPLINE and LIA_INNO-LIA

Finally, we examined whether the same criteria for IC_ESPLINE and LIA_INNO-LIA as those used for blood applied to the diagnosis of HAM. The results showed that IC had the same sensitivity and specificity as the PA method $4\times$ (sensitivity, 100%; specificity, 30.4%). The LIA showed a sensitivity of 91.3% and a specificity of 65.2%, being higher in specificity but lower in sensitivity than the quantifiable test kits (lower part of Table 6).

4. Discussion

All the test kits used in this study were able to measure anti-HTLV-1 antibodies in CSF. Among these, six quantitative anti-HTLV-1 antibody test kits (LU, LU-P, HISCL, UD, Abbott, and Elecsys) demonstrated a strong correlation ($rs > 0.9$) with the PA method (Figure 6), indicating their ability to quantify anti-HTLV-1 antibodies in the CSF. These kits

also exhibited high diagnostic performance for HAM, with ROC-AUC values exceeding 0.9 (Figure 4; ROC-AUC 0.927–0.944). Based on the ROC analysis, we determined helpful cutoff values that could serve as alternatives to the PA method 4× for diagnosing HAM (lower part of Table 6).

To date, various methods have been used to detect anti-HTLV-1 antibodies in the CSF of patients with HAM and HTLV-1 carriers. First, it was reported that PA (Serodia-ATLA) and recombinant gag–env hybrid protein-coated ELISAs are useful for detecting anti-HTLV-1 antibodies in CSF and diagnosing HAM [24]. Western blotting has been used to detect GD21, rgp46-I, and p24 as targets of CSF anti-HTLV-1 antibodies in many patients with HAM [25]. In addition, an EIA using 16 synthetic peptides derived from HTLV-1 gag and env was used to measure the peptide-specific IgG antibody levels. Patients with HAM show an intrathecal immune response to more gag and env epitopes than HTLV-1 carriers do [26]. However, in these studies, the accuracy of HAM diagnosis was not examined. In contrast, a study by Kodama et al. showed the diagnostic accuracy of CSF anti-HTLV-1 antibodies using the CLIA and CLEIA methods [10]. However, it showed the cutoff and diagnostic accuracy when the PA results were considered to be true and did not show the accuracy of diagnosing HAM clinically. In this context, this study clarified the accuracy of HAM diagnosis using additional test kits.

We evaluated two aspects of CSF anti-HTLV-1 antibody stability that had yet to be clarified. First, after refrigerated storage at 4 °C, the PA method showed an increase in the antibody titer, whereas the other test kits showed stable antibody levels for at least 48 h (Figure 2). Second, regarding freeze–thaw cycles, all methods showed significant changes or trends toward changes in antibody values (Figure 1). Freeze–thawing does not significantly affect the antibody levels of some viruses in serum [27]. However, the protein concentration in CSF is less than 1/200 that in serum, making it more susceptible to protein denaturation during freezing and thawing [28,29]. Therefore, freezing and thawing of CSF should be avoided. Considering feasibility and reproducibility, we recommend setting the number of freeze–thaw cycles to one and using the same conditions each time.

This study also revealed the distribution of CSF anti-HTLV-1 antibody titers (PA method) among patients with HAM (Figure 3). The mean ± SD of the log₂ antibody titer in the steroid-free group was 7.0 ± 2.4, consistent with the CSF anti-HTLV-1 antibody titers in untreated patients with HAM (mean log₂ 6.7 ± 2.5) previously reported by Kodama et al. [10].

Our findings suggest that the PA method 4× cutoff is more appropriate for diagnosing HAM than the serum-based 16× cutoff. The reason we considered was that the overall concordance rates between the PA method and each sandwich method test kit (LU, LU-P, UD, Abbott, Elecsys, or ESPLINE) were higher when using the 4× cutoff compared to the 16× cutoff (Table 5). Similarly to the PA method, the sandwich method test kits detected both IgG and IgM anti-HTLV-1 antibodies. In contrast, the test kits utilizing the indirect method (CLEIA_HISCL and LIA_INNO-LIA), which detect only IgG antibodies, had higher rates of false negatives and lower overall concordance rates than the PA method 4× as a standard. This may be attributable to the presence of anti-HTLV-1 IgM antibodies in the CSF of patients [30]. However, it is important to note that while the PA method 4× cutoff is useful, when used to diagnose HAM, it had a relatively low specificity of 30.4% (Table 6). This limitation was highlighted in a previous study [31], and this study provides further evidence of this issue. In addition, because the PA method involves a visual determination of gelatin agglutination, there is a problem in that the interpretation of the results is more prone to variability than it is with other immunoassay kits that automatically measure the signal intensity of chemiluminescence or electrochemiluminescence.

There are some well-known methods for determining optimal cutoff values that balance sensitivity and specificity, such as the maximum Youden index and minimum distance to the upper-left corner of the ROC plot [32]. Kodama et al. employed the maximum Youden index to determine the cutoff value for the diagnosis of HAM [10]. However, the cutoff value can be determined based on its purpose. In this study, the aim of

determining the cutoff value was to detect patients with HAM without missing any cases while excluding as many non-HAM HTLV-1 carriers as possible. Therefore, a cutoff value that achieves 100% sensitivity while maximizing specificity is ideal. Based on this approach, we established optimal cutoff values (lower part of Table 6). Using these cutoff values, five test kits (LU, LU-P, UD, Abbott, and Elecsys) achieved higher specificity (43.5–56.5%) than the PA method (30.4%) while maintaining 100% sensitivity, making them more effective for HAM diagnosis. The cutoff values determined in this study were higher than the serum cutoff values (COI 1.0, S/CO 1.0), and anti-HTLV-1 antibodies were detected even in HTLV-1 carriers. This suggests that differentiating patients with HAM from carriers is based not on the mere presence of antibodies in the CSF but rather on the quantity of antibodies. If all cases with COI > 1.0 or S/CO > 1.0 were diagnosed with HAM, there would be a risk of misdiagnosing many carriers as having HAM.

We also assessed the diagnostic performance of two non-quantitative anti-HTLV-1 antibody assays, IC_ESPLINE and LIA_INNO-LIA. These qualitative assays had fixed cutoffs, and their sensitivities and specificities were determined. In contrast, quantitative tests allow the cutoff point to be set freely, and the sensitivity and specificity can be changed, although there is a trade-off between them. Although we wanted to prioritize the sensitivity and set it at 100%, the sensitivity of the INNO-LIA was as low as 91.3%. Next, when the cutoff value of the quantitative test kits was adjusted to achieve a sensitivity of 91.3%, their specificities ranged from 73.9% to 84.1%, which exceeded the specificity of the INNO-LIA (65.2%). This indicates that the quantitative tests demonstrated superior discriminatory ability. The other test, ESPLINA, achieved a target sensitivity of 100%; however, its specificity was low (30.4%) and inferior to that of the quantitative test kits (43.5–56.5%). Therefore, quantifiable test kits should be prioritized over qualitative assays for HAM diagnosis.

In addition to anti-HTLV-1 antibodies, the CSF inflammatory markers CXCL10 and neopterin were effective in distinguishing patients with HAM from HTLV-1 carriers (Figure 4; AUCs of 0.927 and 0.942, respectively), which is consistent with previous findings [23]. Conversely, the diagnostic accuracies of the PVL in CSF cells and the ratio of the PVL in CSF cells to that in PBMCs were relatively low (AUCs of 0.8111 and 0.719, respectively). These findings differ slightly from those of previous reports suggesting that these markers are useful for HAM diagnosis [21]. These discrepancies may be due to differences in the study populations. Regarding other CSF markers, it is known that there is no difference between patients with HAM and HTLV-1 carriers in terms of IgG and total protein in the CSF and that the ability of the CSF cell count to distinguish HAM is lower than that of CSF CXCL10 and neopterin [23]. In this study, patients with HAM had higher levels of CSF inflammatory markers associated with Th1 responses and higher CSF anti-HTLV-1 antibody titers than HTLV-1 carriers, indicating that both cellular and humoral immunity play a role in HAM pathogenesis. This finding is supported by previous studies [5,33].

There were limitations to this study:

1. The CSF specimens used to determine the cutoff values in this study were frozen and thawed twice and underwent a long storage time (5.2 ± 2.2 years) at -80 °C.
2. The CSF specimens were collected exclusively from Japanese patients, and the sample size was relatively small.
3. Some HTLV-1 carriers in this study exhibited neurological symptoms, although HAM was ruled out.

Considering these points, the appropriate cutoff values may vary depending on the conditions of the specimens and characteristics of the target population. Therefore, the cutoff values presented here should be used only as a guide, and the diagnosis of HAM should always be made in conjunction with clinical findings.

5. Conclusions

This study established appropriate cutoff values for diagnosing HAM using six quantifiable antibody test kits as an alternative to the PA method $4\times$. Although this study had limitations, the cutoff values, in combination with clinical findings, could contribute to a more accurate diagnosis of HAM. Future studies are needed to identify novel markers with higher sensitivity and specificity for HAM.

Author Contributions: Conceptualization, T.S. and Y.Y.; methodology and analysis, T.S.; investigation and data curation, N.Y., N.A., M.N., E.H., K.T. and Y.K.; writing—original draft preparation, T.S.; writing—review and editing, T.S., N.Y., N.A., M.N., E.H., Y.N., I.H. and Y.Y.; supervision and funding acquisition, I.H. and Y.Y. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases of the Japan Agency for Medical Research and Development (grant nos. JP22fk0108124, JP23ek0109529, and JP24ek0109735) and a Health and Labour Sciences Research Grant on Rare and Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (grant no. 22FC1013).

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Committee of St. Marianna University School of Medicine (approval nos. 1646 and 5829).

Informed Consent Statement: See Section 2.3.

Data Availability Statement: The datasets generated for this study are available upon request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank the patients who participated in this study; the staff of Fujirebio Inc., including Atsushi Kaneko, for their advice on research and cooperation with measurements; the staff of Sysmex Inc., including Takayuki Arai and Hiroyuki Fukuda, for their advice on research and cooperation with measurements; the staff of Abbott Japan LLC., including Gohzoh Ueda and Satoshi Murakami, for their advice on research and cooperation with measurements; the staff of Roche Diagnostics Inc., including Tetsuya Tanimoto, for their advice on research and cooperation with measurements; and the support staff in the laboratory of the Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University, including Yumiko Hasegawa, Mikako Koike, Yumi Saito, and Miho Ishikawa.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References


1. Poiesz, B.J.; Ruscetti, F.W.; Gazdar, A.F.; Bunn, P.A.; Minna, J.D.; Gallo, R.C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1980**, *77*, 7415–7419. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Hinuma, Y.; Nagata, K.; Hanaoka, M.; Nakai, M.; Matsumoto, T.; Kinoshita, K.I.; Shirakawa, S.; Miyoshi, I. Adult T-cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, *78*, 6476–6480. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Gessain, A.; Barin, F.; Vernant, J.C.; Gout, O.; Maurs, L.; Calender, A.; de The, G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* **1985**, *2*, 407–410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Osame, M.; Usuku, K.; Izumo, S.; Ijichi, N.; Amitani, H.; Igata, A.; Matsumoto, M.; Tara, M. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* **1986**, *1*, 1031–1032. [[CrossRef](#)]
5. Yamano, Y.; Sato, T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front. Microbiol.* **2012**, *3*, 389. [[CrossRef](#)]
6. Bangham, C.R.; Araujo, A.; Yamano, Y.; Taylor, G.P. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2015**, *1*, 15012. [[CrossRef](#)]
7. Slater, C.M.; Ribeiro, L.C.; Puccioni-Sohler, M. Difficulties in HAM/TSP diagnosis. *Arq. Neuropsiquiatr.* **2012**, *70*, 686–690. [[CrossRef](#)]
8. Ikeda, M.; Fujino, R.; Matsui, T.; Yoshida, T.; Komoda, H.; Imai, J. A new agglutination test for serum antibodies to adult T-cell leukemia virus. *Gan* **1984**, *75*, 845–848.
9. *HTLV-1 Kanren Sekizuisyou (HAM) Sinryou Gaidorain 2019 [Clinical Practical Guideline for HTLV-1-Associated Myelopathy 2019]*; Nankodo Co., Ltd.: Tokyo, Japan, 2019; p. xviii. Available online: https://www.neurology-jp.org/guidelinem/ham/ham_2019.pdf (accessed on 6 October 2024).

10. Kodama, D.; Tanaka, M.; Matsuzaki, T.; Nozuma, S.; Matsuura, E.; Takashima, H.; Izumo, S.; Kubota, R. Anti-human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) antibody assays in cerebrospinal fluid for the diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. Clin. Microbiol.* **2021**, *59*, 5. [[CrossRef](#)]
11. Takahashi, K.; Murata, M.; Karasawa, H.; Kaneko, A.; Aoyagi, K. Performance evaluation of LumipulseG HTLV-I/II. *Clin. Chem.* **2017**, *63*, S158.
12. Guiraud, V.; Cremoux, F.; Leroy, I.; Cohier, J.; Hernandez, P.; Mansaly, S.; Gautheret-Dejean, A. Comparison of two new HTLV-I/II screening methods, Abbott Alinity i rHTLV-I/II and Diasorin LIAISON(R) XL murex recHTLV-I/II, to Abbott architect rHTLV-I/II assay. *J. Clin. Virol.* **2023**, *164*, 105446. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Qiu, X.; Hodges, S.; Lukaszewska, T.; Hino, S.; Arai, H.; Yamaguchi, J.; Swanson, P.; Schochetman, G.; Devare, S.G. Evaluation of a new, fully automated immunoassay for detection of HTLV-I and HTLV-II antibodies. *J. Med. Virol.* **2008**, *80*, 484–493. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Laperche, S.; Saulea, S.; Piron, M.; Muhlbacher, A.; Schennach, H.; Schottstedt, V.; Queiros, L.; Uno, N.; Yanagihara, K.; Imdahl, R.; et al. Evaluation of Sensitivity and Specificity Performance of Elecsys HTLV-I/II Assay in a Multicenter Study in Europe and Japan. *J. Clin. Microbiol.* **2017**, *55*, 2180–2187. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Kuramitsu, M.; Momose, H.; Uchida, Y.; Ishitsuka, K.; Kubota, R.; Tokunaga, M.; Utsunomiya, A.; Umekita, K.; Hashikura, Y.; Nosaka, K.; et al. Performance evaluation of Espline HTLV-I/II, a newly developed rapid immunochromatographic antibody test for different diagnostic situations. *Microbiol. Spectr.* **2023**, *11*, e0207823. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Sabino, E.C.; Zrein, M.; Taborda, C.P.; Otani, M.M.; Ribeiro-Dos-Santos, G.; Saez-Alquezar, A. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J. Clin. Microbiol.* **1999**, *37*, 1324–1328. [[CrossRef](#)]
17. Okuma, K.; Kuramitsu, M.; Niwa, T.; Taniguchi, T.; Masaki, Y.; Ueda, G.; Matsumoto, C.; Sobata, R.; Sagara, Y.; Nakamura, H.; et al. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: A collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. *Retrovirology* **2020**, *17*, 26. [[CrossRef](#)]
18. Osame, M. Review of WHO Kagoshima Meeting and Diagnostic Guidelines for HAM/TSP. In *Human Retrovirology*; Blattner, W.A., Ed.; Raven Press, Ltd.: New York, NY, USA, 1990; pp. 191–197.
19. Yamano, Y.; Nagai, M.; Brennan, M.; Mora, C.A.; Soldan, S.S.; Tomaru, U.; Takenouchi, N.; Izumo, S.; Osame, M.; Jacobson, S. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8(+) T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* **2002**, *99*, 88–94. [[CrossRef](#)]
20. Kira, J.; Koyanagi, Y.; Yamada, T.; Itoyama, Y.; Goto, I.; Yamamoto, N.; Sasaki, H.; Sakaki, Y. Increased HTLV-I proviral DNA in HTLV-I-associated myelopathy: A quantitative polymerase chain reaction study. *Ann Neurol* **1991**, *29*, 194–201. [[CrossRef](#)]
21. Lezin, A.; Olindo, S.; Olieri, S.; Varrin-Doyer, M.; Marlin, R.; Cabre, P.; Smadja, D.; Cesaire, R. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: A new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *J. Infect. Dis.* **2005**, *191*, 1830–1834. [[CrossRef](#)]
22. Puccioni-Sohler, M.; Yamano, Y.; Rios, M.; Carvalho, S.M.; Vasconcelos, C.C.; Papais-Alvarenga, R.; Jacobson, S. Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. *Neurology* **2007**, *68*, 206–213. [[CrossRef](#)]
23. Sato, T.; Coler-Reilly, A.; Utsunomiya, A.; Araya, N.; Yagishita, N.; Ando, H.; Yamauchi, J.; Inoue, E.; Ueno, T.; Hasegawa, Y.; et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2013**, *7*, e2479. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Suehara, M.; Izumo, S.; Kumamoto, I.; Osame, M. Significance of anti-HTLV-I antibody in cerebrospinal fluid in diagnosis of HTLV-I associated myelopathy (HAM). *Rinsho Byori* **1992**, *40*, 311–316.
25. Ribeiro, L.C.; Goncalves, C.C.; Slater, C.M.; Carvalho, S.M.; Puccioni-Sohler, M. Standardisation of Western blotting to detect HTLV-1 antibodies synthesised in the central nervous system of HAM/TSP patients. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2013**, *108*, 730–734. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Kitze, B.; Usuku, K.; Izumo, S.; Nakamura, M.; Shiraki, H.; Ijichi, S.; Yashiki, S.; Fujiyoshi, T.; Sonoda, S.; Osame, M. Diversity of intrathecal antibody synthesis against HTLV-I and its relation to HTLV-I associated myelopathy. *J. Neurol.* **1996**, *243*, 393–400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Pinsky, N.A.; Huddleston, J.M.; Jacobson, R.M.; Wollan, P.C.; Poland, G.A. Effect of multiple freeze-thaw cycles on detection of measles, mumps, and rubella virus antibodies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2003**, *10*, 19–21. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Teunissen, C.E.; Petzold, A.; Bennett, J.L.; Berven, F.S.; Brundin, L.; Comabella, M.; Franciotta, D.; Frederiksen, J.L.; Fleming, J.O.; Furlan, R.; et al. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. *Neurology* **2009**, *73*, 1914–1922. [[CrossRef](#)]
29. Klener, J.; Hofbauerova, K.; Bartos, A.; Ricny, J.; Ripova, D.; Kopecky, V. Instability of cerebrospinal fluid after delayed storage and repeated freezing: A holistic study by drop coating deposition Raman spectroscopy. *Clin. Chem. Lab Med.* **2014**, *52*, 657–664. [[CrossRef](#)]
30. McLean, B.N.; Rudge, P.; Thompson, E.J. Viral specific IgG and IgM antibodies in the CSF of patients with tropical spastic paraparesis. *J. Neurol.* **1989**, *236*, 351–352. [[CrossRef](#)]
31. Puccioni-Sohler, M.; Rios, M.; Carvalho, S.M.; Goncalves, R.R.; Oliveira, C.; Correa, R.B.; Novis, S.; de Oliveira, M.S.; Bianco, C. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. *Neurology* **2001**, *57*, 725–727. [[CrossRef](#)]

32. Habibzadeh, F.; Habibzadeh, P.; Yadollahie, M. On determining the most appropriate test cut-off value: The case of tests with continuous results. *Biochem. Medica* **2016**, *26*, 297–307. [[CrossRef](#)]
33. Gessain, A.; Gout, O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann. Intern. Med.* **1992**, *117*, 933–946. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Performance evaluation of CXCL10 ELISA “cosmic” kit to measure CXCL10 in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-1-associated myelopathy

Riyoko Ko¹ | Katsunori Takahashi² | Yasuo Kunitomo² | Kenichiro Tanabe³ |
Naoko Yagishita² | Junji Yamauchi⁴ | Natsumi Araya² | Makoto Nakashima² |
Erika Horibe² | Takahiro Shimizu¹ | Tomoo Sato^{1,2}  | Yoshihisa Yamano^{1,2}

¹Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

²Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Japan

³Pathophysiology and Bioregulation, St. Marianna University Graduate School of Medicine, Kawasaki, Japan

⁴Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, Spencer Fox Eccles School of Medicine at the University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA

Correspondence

Tomoo Sato, Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, 216-8512, Japan.
Email: tomoo@marianna-u.ac.jp

Funding information

Japan Agency for Medical Research and Development; Ministry of Health, Labour and Welfare

Abstract

Objectives: This study aimed to validate the clinical utility of cerebrospinal fluid (CSF) CXCL10 measurements in HTLV-1-associated myelopathy (HAM) using a CXCL10 ELISA “Cosmic” kit, a more widely applicable method than cytometric bead array (CBA).

Methods: CSF CXCL10 levels were measured in 165 samples from 111 patients with HAM and 18 controls using a CXCL10 ELISA “Cosmic” kit. We assessed the following: (1) CSF CXCL10 concentrations by HAM activity level (high, moderate, and low) versus controls; (2) correlation with CBA; (3) cutoff values, sensitivity, and specificity for differentiating among HAM activity levels; (4) changes in HAM activity after steroid therapy; and (5) relationship between HAM activity and prognosis in patients undergoing steroid therapy. A correlation coefficient of ≥ 0.9 with CBA was the primary endpoint.

Results: The median CSF CXCL10 levels in the high, moderate, low, and control groups were 4016.0, 841.0, 112.8, and 102.5 pg/mL, respectively. The ELISA findings were highly correlated with the CBA findings ($r = 0.99$). Cutoff values were set at 2500 pg/mL (sensitivity, 93.3%; specificity, 100%) to distinguish between high and moderate activity and 180 pg/mL (sensitivity, 81.8%; specificity, 100%) for low to moderate activity comparable to CBA. The new cutoffs enabled the detection of HAM activity changes and prediction of motor disability progression under steroid therapy.

Conclusion: CXCL10 ELISA “Cosmic” kit findings were strongly correlated with CBA findings, meeting the primary endpoint and demonstrating comparable sensitivity and specificity for distinguishing HAM activity. This product shows a promising ability to determine the therapeutic strategy.

KEYWORDS

CSF, CXCL10, ELISA, HTLV-1, HTLV-1-associated myelopathy

1 | INTRODUCTION

HTLV-1-associated myelopathy (HAM) is a chronic inflammatory neurological disease caused by human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1).^{1,2} Its main symptoms include gait disturbance, bladder and rectal dysfunction, and sensory impairment, and its pathology is attributed to chronic inflammation of the spinal cord caused by HTLV-1-infected cells.^{3,4} It is known that CXCL10, a chemokine, is involved in the chronic spinal cord inflammation of HAM. The mechanism is thought to involve CXCL10 produced by astrocytes, which induces CXCR3-positive infected and inflammatory cells to infiltrate the spinal cord.^{5,6} Cerebrospinal fluid (CSF) CXCL10 levels indicate involvement in its disease pathology and reflect HAM disease activity,^{7,8} assist in assessing steroid treatment efficacy,⁹ and can be useful for predicting post-treatment prognosis.¹⁰ Given that CSF CXCL10 levels correlate with disease activity, as does CSF neopterin, another activation marker of cellular immunity, CSF CXCL10 has been incorporated into the HAM clinical guidelines' criteria for disease activity classification (Table 1) to aid in treatment decision-making.¹¹

The clinical utility of CXCL10 was initially demonstrated based on measurements using a cytometric bead array (CBA) (BD Biosciences, San Jose, CA, USA). However, CBA requires specialized equipment and analytical software, making it complex and less widely applicable for clinical testing. This study aimed to verify whether the more widely applicable CXCL10 ELISA "Cosmic" kit, which is based on ELISA principles, can distinguish disease activity, assess steroid treatment efficacy, and predict prognosis similar to CBA.

2 | METHODS

2.1 | Overall study design

This retrospective study analyzed stored CSF samples and clinical data. We evaluated the clinical utility of the CXCL10 measurement system using a CXCL10 ELISA kit in patients with HAM using five test items. The measurements were compared with those of CBA, the current gold standard. The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) reviewed the study protocol.

TABLE 1 Classification criteria for HAM disease activity.¹¹

Disease activity	Classification criteria based on biomarkers		Classification criteria based on onset pattern	Classification criteria based on clinical course	MRI findings
	CSF neopterin (pmol/mL)	CSF CXCL10 (pg/mL)			
High	≥44	≥4400	Rapid progression: OMDS ≥5 within 2 y of motor impairment onset	OMDS progression by ≥2 within past 2 y	Spinal cord swelling or high-signal area on T2-weighted imaging
Moderate	6–43	320–4399	Slow progression: neither rapid progression nor stable course		
Low	≤5	<320	Stable course: OMDS ≤3 after 10 y from onset of motor impairment		

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; HAM, HTLV-1-associated myelopathy; MRI, magnetic resonance imaging; OMDS, Osame Motor Disability Score.

2.2 | Tests conducted

The following tests were conducted:

- Test 1: CSF CXCL10 levels across the high, moderate, and low disease activity groups as well as in the control group;
- Test 2: Correlation assessment with CBA;
- Test 3: Determination of cutoff values, sensitivity, and specificity for classifying disease activity;
- Test 4: Changes in disease activity after steroid treatment; and
- Test 5: Association between disease activity at a single timepoint during steroid treatment and prognosis.

2.3 | Participants and samples

This study included 111 patients with HAM and 18 controls. The HAM diagnosis was based on the criteria established by the Ministry of Health, Labour and Welfare Research Group.¹² Controls consisted of 10 HTLV-1 carriers and eight noninflammatory neurological disease patients without HTLV-1 infection. Among the 111 patients with HAM, 59 had presteroid treatment CSF samples, 36 had presteroid treatment and on-treatment CSF samples, and 16 had on-treatment CSF samples. Of these, 59 patients with pretreatment samples and 27 of 36 with pretreatment and on-treatment samples, for a total of 86 patients, divided into high ($n = 15$), medium ($n = 60$), and low ($n = 11$) disease activity based on the disease activity classification criteria (Table 1).

2.4 | Measurement of CXCL10 in CSF

CSF CXCL10 was measured using CBA (BD Biosciences) and CXCL10 ELISA "Cosmic" (manufacturing/marketing authorization holder: Cosmic Corporation, Tokyo, Japan) kits following the manufacturers' instructions. The operators were blinded to the original sample identifiers. The CXCL10 ELISA kits were provided by Cosmic Corporation.

2.5 | Specific test methods

The specific test methods were as follows:

- Test 1: CXCL10 levels were measured in patients with untreated high, moderate, and low HAM disease activity ($n = 86$) as well as controls ($n = 18$). Medians, quartiles, means, and standard deviations were calculated. The Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post-hoc test was used for the intergroup comparisons;
- Test 2: Correlation analysis between CXCL10 ELISA and CBA measurements was conducted on the CSF CXCL10 levels in 111 patients with HAM. Pearson's correlation coefficient and a linear regression analysis were used to determine the primary regression equation;
- Test 3: Using patients with untreated HAM, cutoff values for distinguishing between high and low disease activity with CBA versus CXCL10 ELISA were established. The 90% confidence intervals (CIs) for sensitivity and specificity were calculated using the Clopper–Pearson method;
- Test 4: Disease activity changes before and during steroid treatment were determined in 36 patients using the cutoff values established in Test 3. The proportion of patients with improved disease activity was calculated, and an exact (two-tailed) test of a binomial proportion with the null hypothesis of “ H_0 : Improvement proportion = 10%” was performed. The significance level was set at $P < .05$; and
- Test 5: In 52 patients, disease activity at one timepoint during steroid treatment was evaluated for its association with prognosis using Kaplan–Meier analysis and Cox regression.

2.6 | Endpoints

The primary endpoint was the correlation between CBA and CXCL10 ELISA results in Test 2, with a Pearson correlation coefficient ≥ 0.9 set as the success criterion. The secondary endpoints included the cutoff values for distinguishing disease activity in Test 3 and evaluating the association between disease activity during steroid treatment and prognosis in Test 5.

TABLE 2 CSF CXCL10 concentrations in patients with untreated HAM versus controls and in patients with untreated HAM by disease activity level (high, moderate, and low) (all units in pg/mL)

	Minimum	1st quartile	Median	3rd quartile	Maximum	Mean	SD
Group							
Patients with untreated HAM ($n = 86$)	60.2	356.5	853.0	1646.0	7612.0	1418.0	1587.2
Controls ($n = 18$)	48.6	83.7	102.5	164.5	238.0	121.5	54.2
Disease activity							
High ($n = 15$)	2212.0	3613.0	4016.0	5207.0	7612.0	4401.6	1357.5
Moderate ($n = 60$)	196.0	406.0	841.0	1233.0	2364.0	909.6	594.2
Low ($n = 11$)	60.2	94.2	112.8	153.1	201.8	122.7	46.4

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; HAM, HTLV-1-associated myelopathy; SD, standard deviation.

3 | RESULTS

3.1 | CSF CXCL10 concentrations in each disease activity group (high, moderate, and low) and control group (Test 1)

The median CSF CXCL10 concentrations in patients with untreated HAM ($n = 86$) and controls ($n = 18$) were 853.0 pg/mL and 102.5 pg/mL, respectively (upper part of Table 2). Patients with untreated HAM were further categorized into high, moderate, and low disease activity groups based on their clinical presentation or disease course (Table 1). The median CSF CXCL10 levels in these groups were 4016.0, 841.0, and 112.8 pg/mL, respectively (lower part of Table 2, Figure 1). As shown in Figure 1, significant differences were noted among all group combinations except the low disease activity and control groups.

3.2 | Correlation assessment with CBA (Test 2)

Using data from 111 patients with HAM, a strong correlation was observed between CSF CXCL10 concentrations measured by CXCL10 ELISA and CBA (Figure 2; $r = 0.99$, $P < .0001$). However, CXCL10 concentrations measured by ELISA were approximately 0.56 times those measured by CBA (Figure 2; $Y = 0.5616X$).

3.3 | Cutoff values, sensitivity, and specificity for disease activity levels (high, moderate, and low) (Test 3)

To determine whether CXCL10 ELISA could distinguish disease activity with similar sensitivity and specificity as CBA, we calculated these metrics based on the ELISA results. First, in patients with HAM classified as having high (test group) and moderate/low (control group) activity levels, we applied the established CBA cutoff for high versus moderate activity (4400 pg/mL), yielding a sensitivity of 100.0% (90% CI, 81.9%–100.0%) and specificity of 95.8% (90% CI, 89.4%–98.8%) (upper part of Table 3). Based on the regression formula ($Y = 0.5616X$) from Test 2, the CBA cutoff of 4400 pg/mL

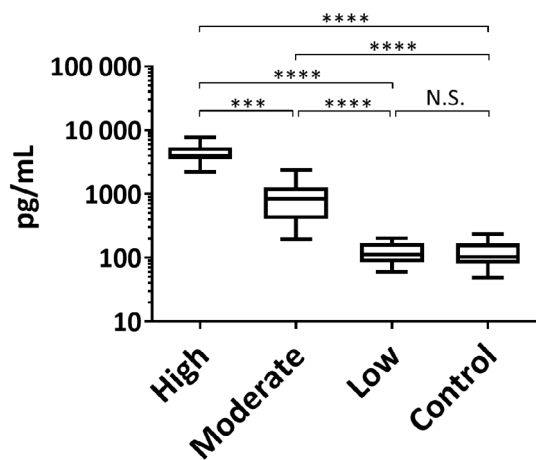


FIGURE 1 Distribution of CSF CXCL10 concentrations by disease activity (high, moderate, and low) and control groups. CSF CXCL10 concentrations measured using the CXCL10 ELISA kit were compared among the high, moderate, and low disease activity and control groups. Data are shown as boxplots, with values presented as the median (IQR) and whiskers representing 1.5 times the IQR. The statistical analysis was performed using the Kruskal–Wallis test followed by Dunn's post-hoc test. CSF, cerebrospinal fluid; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; IQR, interquartile range; N.S., not significant. ****P* < .001; *****P* < .0001.

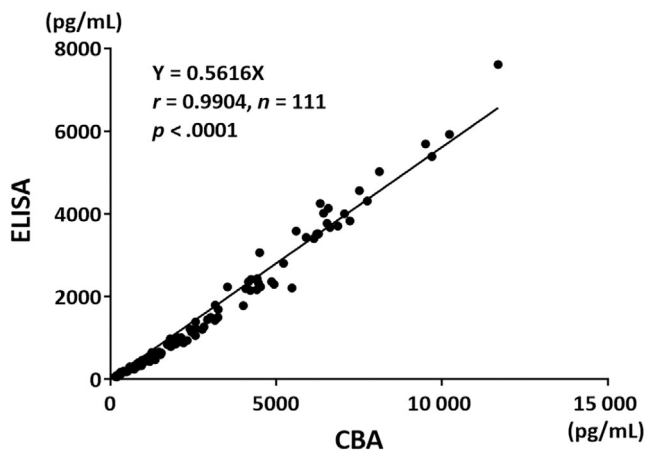


FIGURE 2 Correlation between CXCL10 ELISA kit and CBA findings. The correlation between cerebrospinal fluid CXCL10 concentrations measured using a CXCL10 ELISA kit and CBA was examined in 111 patients with HTLV-1-associated myelopathy. The statistical analyses were performed using Pearson's correlation analysis. The linear regression line is represented by a straight line with an intercept of zero. CBA, cytometric bead array; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

corresponded to 2471 pg/mL on the CXCL10 ELISA. Using this cutoff or rounded value of 2500 pg/mL yielded the same sensitivity of 93.3% (90% CI, 72.1%–99.7%) and specificity of 100.0% (90% CI, 95.9%–100.0%) (lower part of Table 3). CXCL10 ELISA sensitivity fell within the 90% CI of that of CBA, while the specificity was higher, at 100%.

TABLE 3 Sensitivity and specificity of CBA cutoff value (4400 pg/mL) and CXCL10 ELISA cutoff value (2500 pg/mL) for distinguishing between high and moderate/low disease activity.

	High disease activity	Moderate/low disease activity	Total
≥4400 pg/mL	15	3	18
<4400 pg/mL	0	68	68
Total	15	71	86
Sensitivity (90% CI)	100.0% (81.9%–100.0%)		
Specificity (90% CI)	95.8% (89.4%–98.8%)		
≥2500 pg/mL	14	0	14
<2500 pg/mL	1	71	72
Total	15	71	86
Sensitivity (90% CI)	93.3% (72.1%–99.7%)		
Specificity (90% CI)	100.0% (95.9%–100.0%)		

Abbreviations: CBA, cytometric bead array; CI, confidence interval; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

TABLE 4 Sensitivity and specificity of CBA cutoff value (320 pg/mL) and CXCL10 ELISA cutoff value (180 pg/mL) for distinguishing between low and moderate/high disease activity.

	Low disease activity	Moderate/high disease activity	Total
<320 pg/mL	8	0	8
≥320 pg/mL	3	75	78
Total	11	75	86
Sensitivity (90% CI)	72.7% (43.6%–92.1%)		
Specificity (90% CI)	100.0% (96.1%–100.0%)		
<180 pg/mL	9	0	9
≥180 pg/mL	2	75	77
Total	11	75	86
Sensitivity (90% CI)	81.8% (53.0%–96.7%)		
Specificity (90% CI)	100.0% (96.1%–100.0%)		

Abbreviations: CBA, cytometric bead array; CI, confidence interval; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

Similarly, when the low disease activity group was classified as the test group and the high/moderate group as the control group, use of the CBA low-to-moderate cutoff of 320 pg/mL provided a sensitivity of 72.7% (90% CI, 43.6%–92.1%) and specificity of 100.0% (90% CI, 96.1%–100.0%) (upper part of Table 4). Based on the regression formula, this CBA cutoff corresponded to 180 pg/mL for CXCL10 ELISA, which resulted in a sensitivity of 81.8% (90% CI, 53.0%–96.7%) and specificity of 100.0% (90% CI, 96.1%–100.0%) (lower part

TABLE 5 Disease activity classification criteria based on CSF CXCL10 concentration measured by CXCL10 ELISA.

Disease activity	CSF CXCL10 concentration
High	≥2500 pg/mL
Moderate	180 to <2500 pg/mL
Low	<180 pg/mL

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

of Table 4). The sensitivity of CXCL10 ELISA was within the 90% CI of CBA, with an identical specificity of 100%. Based on these findings, we defined the CSF CXCL10 cutoff values for CXCL10 ELISA as ≥2500, 180–2500, and <180 pg/mL for high, moderate, and low disease activity, respectively (Table 5).

3.4 | Changes in disease activity after steroid treatment (Test 4)

Using the CXCL10 ELISA cutoff values determined in Test 3, we assessed the disease activity before and during steroid treatment in 36 patients (Table 6). Improvement was observed in 10 of 36 patients (27.8%), with a two-sided 95% CI of 14.2%–45.2%. Conversely, no improvement was noted in 26 of 36 cases (72.2%), with a two-sided 95% CI of 54.8%–85.8%. An exact test of the binomial proportion yielded a value of $P = .0044$, which allowed us to reject the null hypothesis and conclude that the improvement proportion was significantly higher than 10%.

3.5 | Association between disease activity at one timepoint during steroid treatment and prognosis (Test 5)

Using the CXCL10 ELISA cutoff values determined in Test 3, disease activity was assessed in 52 cases at one timepoint during steroid treatment and was high ($n = 5$), medium ($n = 45$), and low ($n = 2$). A significant difference was found in the time to worsening by one Osame Motor Disability Score (OMDS) between the high and moderate disease activity groups (Figure 3; $P < .0001$). Patients with high disease activity showed a higher risk of worsening OMDS than those in the moderate disease activity group (hazard ratio, 15.32; 95% CI, 0.0832–2821). Meanwhile, the two patients with low disease activity were followed for 0.9 and 4.6 y, respectively, with no OMDS progression observed during the observation period.

4 | DISCUSSION

This study demonstrated that the CXCL10 ELISA “Cosmic” kit can classify disease activity in patients with HAM as effectively as CBA. First, in this study it was confirmed that CBA, which has been used to

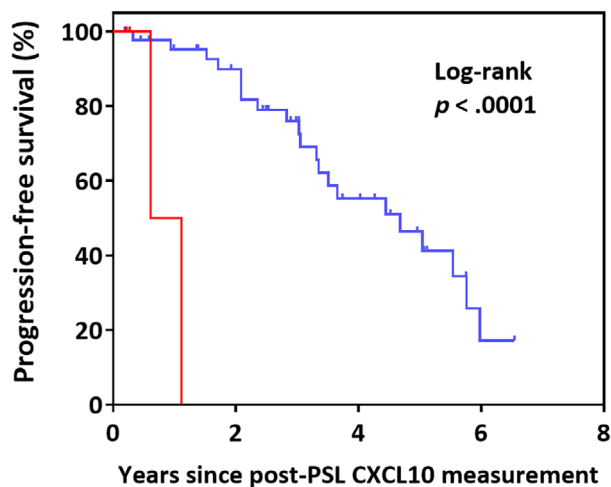
TABLE 6 Disease activity before versus during steroid treatment.

		Disease activity during treatment			
		High	Moderate	Low	Total
Disease activity before treatment	High	1	9	0	10
	Moderate	0	25	1	26
	Low	0	0	0	0
Total		1	34	1	36

measure CSF CXCL10 concentrations as a disease activity classification, could reliably classify disease activity with high sensitivity and specificity, as previously established (upper part of Tables 3 and 4). Additionally, the same samples were tested using CBA and CXCL10 ELISA “Cosmic” kits, each of which was performed by different blinded operators. Despite this, the two methods exhibited a very high correlation ($r = 0.99$), surpassing the primary endpoint threshold of 0.9. Furthermore, one of the secondary endpoints was that the sensitivity and specificity of the CXCL10 ELISA should fall within 90% CI of the CBA values. Although the 90% CI was narrower than the commonly used 95% CI, the CXCL10 ELISA results met this standard. Thus, the CXCL10 ELISA “Cosmic” kit can classify HAM disease activity as well as the CBA kit. This conclusion was further supported by significant differences in CSF CXCL10 concentrations among the three disease activity groups (Figure 1). CSF neopterin levels, like CSF CXCL10 levels, can be used to assess disease activity (Table 1). However, the measurement of neopterin requires high-performance liquid chromatography, and if CXCL10 can be measured by ELISA, CSF CXCL10 measurement would be superior in terms of versatility.

The study findings also suggest that the CSF CXCL10 levels measured with a CXCL10 ELISA “Cosmic” kit are similar to those measured by a CBA kit to assess steroid treatment efficacy and predict patient prognosis. The former is supported by the findings of Test 4, which evaluated changes in disease activity based on CSF CXCL10 levels during steroid treatment. Known to improve disease activity,⁹ the effect of steroid treatment was confirmed using CXCL10 ELISA (Table 6). Prognostic predictions after steroid treatment were supported by Test 5, which examined the association between disease activity during steroid therapy and outcomes. On CXCL10 ELISA, patients with high post-treatment CSF CXCL10 levels demonstrated faster progression of their motor disability, consistent with previous findings (Figure 3).¹⁰ Thus, CXCL10 ELISA demonstrated a clinical utility comparable to that of CBA. CSF CXCL10, measured using a CBA method, has been shown to have potential as a surrogate marker,⁹ and in fact, CSF CXCL10 has been used as a marker to infer the therapeutic efficacy of a new drug candidate.¹³ This suggests that the CSF CXCL10 assay will continue to be useful in drug development, even after the assay is converted to ELISA.

One limitation of this study is that the absolute CSF CXCL10 concentration remains uncertain. The values measured using CXCL10 ELISA were approximately 0.56 times lower than those obtained using CBA (Figure 2). Because neither method showed issues on the



Number at risk:

Moderate	45	34	16	3
High	5	0	0	0

FIGURE 3 Association between disease activity classification based on CSF CXCL10 levels measured by CXCL10 ELISA and worsening OMS. The Kaplan–Meier method was used to analyze the rate of OMS worsening by one grade from the time of CSF CXCL10 measurement during steroid treatment. The disease activity levels were determined based on the classification criteria listed in Table 5. The high (red) and moderate (blue) disease activity groups were compared using log-rank tests. CSF, cerebrospinal fluid; OMS, Osame Motor Disability Score.

calibration curves, the discrepancy may be attributed to the different CXCL10 concentrations of their respective standards. However, in clinical practice, absolute CSF CXCL10 values are less critical and relative quantification is more significant.

5 | CONCLUSION

This study showed that the CXCL10 ELISA “Cosmic” kit can measure CSF CXCL10 as effectively as a CBA kit. Moreover, it established cut-off values for classifying disease activity using CXCL10 ELISA measurements (Table 5). In Japan, if the CXCL10 ELISA kit becomes insurance-approved and widely available in the future, this classification standard could assist in treatment planning, the evaluation of therapeutic effects, and the prediction of prognosis.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

R. Ko, T. Sato, and Y. Yamano contributed to the conception and design of the study; K. Takahashi and Y. Kunitomo conducted the analysis; K. Tanabe and T. Sato conducted the statistical analysis; R. Ko, T. Sato, and Y. Yamano analyzed and interpreted the results; R. Ko, T. Sato, and Y. Yamano drafted the article; and R. Ko, N. Yagishita, J. Yamauchi, N. Araya, M. Nakashima, T. Shimizu, and Y. Yamano critically revised the article. All authors have read and approved the final version of the article.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the patients who participated in this study, the staff of the Department of Neurology at St. Marianna University, and the laboratory support staff of the Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University.

FUNDING INFORMATION

This research was supported by grants from the Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases of the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (grant nos. JP22fk0108124, JP23ek0109529, and JP24ek0109735), and a Health and Labour Sciences Research Grant on Rare and Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan (grant no. 22FC1013).

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None declared.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

DISCLOSURE OF ETHICAL STATEMENTS

Approval of the research protocol: This retrospective study was approved by the Ethics Committee of the St. Marianna University School of Medicine using the opt-out method. All participants provided written informed consent for the HAM research prior to the CSF sampling (approval IDs: 1646, 2560, 4983, or 5472).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all subjects.

Registry and the Registration No. of the study/trial: N/A.

Animal Studies: N/A.

ORCID

Tomoo Sato  <https://orcid.org/0000-0001-8439-3128>

REFERENCES

- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985;2:407–10.
- Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986;1:1031–2.
- Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol*. 2012;3:389.
- Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15012.
- Ando H, Sato T, Tomaru U, Yoshida M, Utsunomiya A, Yamauchi J, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 2013;136:2876–87.
- Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, et al. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*. 2014;124:3431–42.
- Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic

- biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2479.
8. Sato T, Yagishita N, Tamaki K, Inoue E, Hasegawa D, Nagasaka M, et al. Proposal of classification criteria for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis disease activity. *Front Microbiol*. 2018;9:1651.
 9. Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, Fujioka S, Yagishita N, Araya N, et al. Cerebrospinal fluid CXCL10 as a candidate surrogate marker for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol*. 2019;10:2110.
 10. Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Hasegawa D, Tsutsumi S, et al. Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:321–3.
 11. HTLV-1 kanren sekizuisyou (HAM) sinryou gaidorain 2019 [clinical practical guideline for HTLV-1 associated myelopathy 2019]. Tokyo: Nankodo Co., Ltd.; 2019. p. 45.
 12. HTLV-1 kanren sekizuisyou (HAM) sinryou gaidorain 2019 [clinical practical guideline for HTLV-1 associated myelopathy 2019]. Tokyo: Nankodo Co., Ltd.; 2019. p. 36.
 13. Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, et al. Mogamulizumab (anti-CCR4) in HTLV-1-associated myelopathy. *N Engl J Med*. 2018;378:529–38.

How to cite this article: Ko R, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanabe K, Yagishita N, Yamauchi J, et al. Performance evaluation of CXCL10 ELISA “cosmic” kit to measure CXCL10 in cerebrospinal fluid of patients with HTLV-1-associated myelopathy. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2024. <https://doi.org/10.1111/cen3.12822>

世界HTLVデー記念講演会



WORLD HTLV DAY 11/10



●日時

2024年**11月10日(日)** 14:20~15:50

開催場所：一橋講堂(東京・千代田区)
ライブ配信(ハイブリッド開催)

一般公開 どなたでも無料で参加できます

※ライブ配信を視聴希望の方は、事前に学会ウェブサイト
(<http://htlv.umin.jp/>) からお申し込みください

視聴申込締切：11月4日(月)

※登録者へは11月5日以降に視聴URLをご案内いたします

●プログラム

- 1 世界HTLVデーの国際的取り組みの紹介
ファビオラ マーチン先生(国際ヒトレトロウイルス学会理事長)
- 2 HTLV-1感染の診断に関する新たな流れ
倉光 球先生(国立感染症研究所)
- 3 濃厚感染地域における感染予防対策の現状
末廣陽子先生(九州がんセンター)
高 起良先生(JR大阪鉄道病院)
- 4 HTLV-1感染当事者の体験と希望

●主催：一般社団法人日本HTLV-1学会

●共催

NPO法人スマイルリボン(全国HTLV-1関連患者とキャリアの会)

特定非営利活動法人HTLV-1全国ねっと

厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

HTLV-1総合対策進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の改善・強化のための課題把握とその解決策の検討(研究代表：渡邊俊樹)

こども家庭科学研究事業 次世代育成基盤研究事業

HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究(研究代表：内丸 薫)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂(研究代表：山野嘉久)

AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

HTLV-1水平感染の動向と検査法・検査体制の整備(研究代表：三浦清徳)



お問い合わせ先

一般社団法人日本HTLV-1学会 理事長 渡邊 俊樹 聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科学

Tel : 044-977-8111 (内線4106) 事務局 Email : htlv.shukai@gmail.com

HTLV-1 関連疾患研究領域 * 研究班合同発表会

令和6年度
厚生労働省・こども家庭庁・AMED
支援課題

2025年 **2月15日** (土) 9:00-14:30

オンライン
開催
事前登録制
参加無料
Zoom
ウェビナー

参加申込はこちらから：<http://htlv.umin.jp/event/2025.html>

参加申込締切：2月11日 (火)

9:00-9:05 【開会の挨拶】 渡邊 俊樹 聖マリアンナ医科大学

Session I 9:05-10:35 座長：内丸 薫、三浦 清徳

渡邊 俊樹	聖マリアンナ医科大学	HTLV-1総合対策進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の改善・強化のための課題把握とその解決策の検討
山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学	HAM・HTLV-1陽性難治性疾患の患者レジストリを活用したエビデンス創出研究
内丸 薫	東京大学	HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究
三浦 清徳	長崎大学	HTLV-1水平感染の動向と検査法・検査体制の整備
安永 純一郎	熊本大学	HTLV-1関連疾患の高精度予測法の確立とATL細胞リプログラミングによる樹状細胞療法の開発

【休憩…5分】

Session II 10:40-11:55 座長：渡邊 俊樹、山岸 誠

神田 善伸	自治医科大学	成人T細胞性白血病/リンパ腫に対するTax特異的T細胞受容体遺伝子導入免疫細胞療法の医師主導治験
水上 拓郎	国立感染症研究所	経胎盤感染予防に資する次世代抗HTLV-1抗体医薬剤開発研究
立川 愛	国立感染症研究所	HTLV-1潜伏感染制御・根治に向けたiPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞開発に関する研究
俣野 哲朗	国立感染症研究所	iPS細胞由来抗CADM1-CAR-T細胞によるATL治療法開発に関する研究
山岸 誠	東京大学	ゲノム情報を基盤としたHTLV-1感染症の病態形成機序の解明及び発症リスク予知アルゴリズム開発に関する総合的研究

【昼食…65分】

Session III 13:00-14:15 座長：内丸 薫、佐藤 賢文

下田 和哉	宮崎大学	ATL新規治療標的の同定と、個別化医療への展開
末廣 陽子	九州がんセンター	成人T細胞白血病/リンパ腫の治療を目指したHTLV-1ウイルス標的樹状細胞ワクチン療法の確立：薬事承認を目的とした第II相医師主導治験
福田 隆浩	国立がん研究センター	アグレッシブ成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした全国一元化レジストリ・バイオレポジトリ研究
山岸 誠	東京大学	HTLV-1 感染症のエピゲノムコードの解読と戦略的創薬を目指した基礎・臨床融合データサイエンス
佐藤 賢文	熊本大学	多分野融合研究によるHTLV-1 感染症のウイルス感染病態全容解明

14:15-14:30 【総合討論…15分】

問い合わせ先

渡邊 俊樹 (聖マリアンナ医科大学 血液・腫瘍内科学)

Tel:044-977-8111(内線4106) 事務局Email:ketsuekinaika-003@marianna-u.ac.jp

HTLV

ATL

HAM

ぶどう膜炎

主催

厚生労働省 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業
HTLV-1総合対策進捗の現状把握と「普及・啓発・相談対応」の
改善・強化のための課題把握とその解決策の検討
(研究代表:渡邊俊樹)

共催

こども家庭庁 次世代育成基盤研究事業
HTLV-1キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究
(研究代表:内丸 薫)
厚生労働省 難治性疾患政策研究事業
HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制
および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
(研究代表:山野嘉久)
AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
HTLV-1水平感染の動向と検査法・検査体制の整備
(研究代表:三浦清徳)
一般社団法人日本HTLV-1学会

2025年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授
(氏名・フリガナ) 山野 嘉久・ヤマノ ヨシヒサ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学 聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7年 5月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 伊佐 正

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授
- (氏名・フリガナ) 中山 健夫・ナカヤマタケオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 5 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本大学医学部

所属研究機関長 職名 医学部長

氏名 木下 浩作

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 准教授
- (氏名・フリガナ) 原 誠 ・ ハラ マコト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本大学医学部附属板橋病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 石橋 達朗

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学研究院・教授
- (氏名・フリガナ) 磯部 紀子・イソベ ノリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における COI の管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関における COI 委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係る COI についての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係る COI についての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 富永 悌二

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 青木 正志・アオキ マサシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永安 武

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 川上 純・カワカミ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 5 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構水戸医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 米野 琢哉

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究部・移植医療研究特任部長
- (氏名・フリガナ) 湯沢 賢治・ユザワ ケンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府立医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 夜久 均

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 笠井 高士 カサイ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年4月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 井戸 章雄

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究院 医歯学域 ヒトレトロウイルス学系・教授
- (氏名・フリガナ) 久保田 龍二・クボタ リュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年5月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 井戸 章雄

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究院医歯学域医学系・客員研究員
- (氏名・フリガナ) 松浦 英治・マツウラ エイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永安 武

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および

2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂

3. 研究者名 (所属部署・職名) 病院・講師

(氏名・フリガナ) 松尾 朋博・マツオ トモヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2025年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授
(氏名・フリガナ) 高田 礼子・タカタ アヤコ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学 聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2025年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 田辺 健一郎・タナベ ケンイチロウ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学 聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年1月24日

国立保健医療科学院長殿

機関名 国立大学法人東京科学大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 大竹 尚登

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科・講師
(氏名・フリガナ) 鴨居 功樹・カモイ コウジュ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構新潟病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 中島 孝

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 脳神経内科・院長
- (氏名・フリガナ) 中島 孝・ナカジマ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立病院機構新潟病院・京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7年 4月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 鈴木 康裕

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および

2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授 (代表)

(氏名・フリガナ) 村井 弘之・ムライ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 「利益関係のある企業等の薬品・機器等の効能を証明するための研究を行うことがある。」に対して「研究結果を公表する場合はその妥当性・公平性を疑われる余地の内容に十分な裏付けのもとに行ってください」との「助言」となった。)

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井 輝夫

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院新領域創成科学研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 内丸 薫 ・ ウチマル カオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 代田 浩之

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 ・ 特任教授
(氏名・フリガナ) 坪井 義夫 ・ ツボイ ヨシオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年5月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人琉球大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 喜納 育江

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 第三内科・助教
- (氏名・フリガナ) 石原 聡 (イシハラ サトシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7年 5月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構北海道医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 _____ 伊東 学 _____

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 _____ 難治性疾患政策研究事業 _____
2. 研究課題名 _____ HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂 _____
3. 研究者名 (所属部署・職名) _____ 臨床研究部・部長 _____
(氏名・フリガナ) _____ 新野 正明・ニイノ マサアキ _____

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: _____)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: _____)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: _____)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: _____)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 4 月 23 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 愛媛大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 羽藤 直人

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床研究支援センター・特任教授
- (氏名・フリガナ) 永井 将弘・ナガイ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7 年 4 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 宮崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 鮫島 浩

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および

2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂

3. 研究者名 ((所属部署・職名) 医学部・准教授

(氏名・フリガナ) 梅北邦彦・ウメキタクニヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	宮崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7年 5月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 木梨 達雄

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 竹之内 徳博・タケノウチ ノリヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2025年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授
(氏名・フリガナ) 佐々木 信幸・ササキ ノブユキ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学 聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2025年3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 北川 博昭

次の職員の令和 6 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・主任教授
(氏名・フリガナ) 曾根 正勝・ソネ マサカツ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学 聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 7年 5月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長

氏 名 勝野 雅央

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および
2. 研究課題名 相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授
- (氏名・フリガナ) 勝野 雅央・カツノ マサヒサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和7年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永安 武

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 HAMならびに類縁疾患の患者レジストリによる診療連携体制および相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 佐藤 克也・サトウ カツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。