

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

研究代表者 氏名 : 山野 嘉久  
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学医学部内科学脳神経内科  
職名 : 教授

研究要旨

【目的】

本研究班は、H28-H30 難治性疾患政策研究班（代表：山野嘉久）にて「HAM 診療ガイドライン 2019」を作成しエビデンスに基づいた標準的診療アルゴリズムを示した。しかしながら、患者を取り巻く診療の質を真に向上させるためには、診療ガイドラインを作成し公開するのみでは不十分であり、診療現場における普及活動の実施、さらには活用の実態や満足度を定量的に把握し、ガイドラインの有効性を客観的に評価することで、さらなる改善へとつなげていくことが重要である。そこで本研究では、HAM 診療ガイドラインの「普及→導入→評価→改訂」といった PDCA サイクルを実現し、HAM ならびに類縁疾患の医療水準の向上と均てん化を目指す。

【方法】

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

【結果と考察】

診療ガイドラインの「普及」については、関連学会ならびに Minds のウェブサイトでの公開を実現した。また診療ガイドラインの英語版を世界の HAM 研究者とコンセンサスを得て完成させ、アメリカ神経学会誌（Neurology Clinical Practice, 2021）に掲載した。この成果により、世界中の専門医への波及効果が期待される。また HTLV-1 陽性者の臓器移植に関するエビデンス（New Engl J Med, 2019）がアメリカ移植学会ガイドライン 2019 にも大幅に引用され、世界の医療レベル向上にも貢献できた。

診療ガイドラインの「導入」については、HAM 患者レジストリ「新 HAM ねっと」、HTLV-1 陽性リウマチ患者レジストリ、HTLV-1 陽性臓器移植レジストリのいずれも倫理委員会の承認を得た。2020 年度末の時点で、これらのレジストリに全国からそれぞれ 58, 7, 23 の医療機関が登録を完了した。今後、症例登録が進むことにより、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供が実現し、レジストリを介した質の高い医療の導入につながると期待される。

診療ガイドラインの「評価」については、HAM, HTLV-1 陽性関節リウマチ、HTLV-1 陽性

臓器移植の各診療ガイドラインの活用実態およびその評価のための全国アンケート調査をそれぞれ実施した。これら3つのガイドラインを「知っていて、かつ参考にしている」とした割合は、それぞれ12%、16%、23%といずれも低く、まだ十分に活用されていなかった。一方、「このアンケート調査でガイドラインを知り、今後の診療の参考にする」と回答した割合は、それぞれ52%、84%、56%と高かった。HAMについては、ガイドラインが示す「確定的な診療行為に関する実施率」を“代替QI”として測定し、Evidence-practice gapを定量化することができた。その結果、低い実施項目が明らかとなり、周知すべきポイントが明確となった。また、「確定的でない診療行為」については、“同意率”としてその妥当性を定量化できた。低い同意率の背景として、エビデンスの不足、実施環境の未整備といった問題点が考えられた。以上のように、今回調査を実施した時点では周知不足の現状があるものの、本研究による調査自体が普及活動となり、Evidence-practice gapの解消に寄与していることが期待される。また、今回の調査でガイドラインの内容を日常診療で実践するにあたっての課題の抽出とニーズの把握が進み、ガイドラインの改善に向け取るべき方針が明らかとなった。

さらにHAM患者レジストリを活用した疫学解析では、HAM患者の生命予後が悪いこと、死因としてATLが多いことを証明し、ATLハイリスク集団の同定方法を示した。今後、HAM患者やHTLV-1陽性患者における「ATLハイリスクの同定方法」ならびに「ATLハイリスク患者への治療方針」に関するエビデンスの集積は急務と考えられる。またHAM患者の排尿障害評価指標を用いたQOLの解析から、HAM患者では排尿障害がQOL、特に精神的健康度に大きく影響していることが示された。さらにHAM排尿障害症状スコアの重症度判定基準を確立し、その重症度判定が将来の予後予測に有用であることが示された。これら結果は、HAM患者において排尿障害の正確な評価に基づいた個別化医療を確立する必要性を示唆する。

#### 【結論】

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

## 研究代表者

山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

## 研究分担者

中山 健夫 京都大学・大学院医学研究科・教授

亀井 聡 日本大学・医学部・客員教授

松下 拓也 九州大学・大学病院・講師

郡山 達男 脳神経センター大田記念病院・脳神経内科・院長

岡山 昭彦 宮崎大学・医学部・教授

川上 純 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・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・部長

中川 正法 京都府立医科大学・大学院医学研究科・教授

中村 龍文 長崎国際大学・人間社会学部・教授

久保田 龍二 鹿児島大学・学術研究院総合科学域総合研究系・教授

松浦 英治 鹿児島大学・学術研究院医歯学域医学系・准教授

松尾 朋博 長崎大学・病院・助教

高田 礼子 聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

井上 永介 昭和大学・統括研究推進センター・教授（員外）

鴨居 功樹 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・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・主任教授

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 福岡大学・医学部・教授

石原 聡 琉球大学・医学部附属病院・第三内科・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・准教授

竹之内 徳博 関西医科大学・医学部・准教授

## 研究協力者

松崎 敏男 大勝病院・神経内科・部長

法化 陽一 宮崎県済生会日向病院・脳神経内科・部長

森尾 裕志 湘南医療大学・リハビリテーション部・准教授

米澤 久司 盛岡赤十字病院・神経内科・部長

渡嘉敷 崇 国立病院機構沖縄病院・神経内科・部長

石母田 衆 全国HAM患者友の会「アトム」の会」・代表

菅付 加代子 特定非営利活動法人日本からHTLVウイルスをなくす会「スマイルリボン」・代表

## A. 研究目的

我々は、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) ならびに類縁疾患において臨床的重要性の高い課題である、HAM 患者および HTLV-1 陽性難治性疾患患者の診療指針の確立、臓器移植における HTLV-1 感染への対応法の確立を目指し、H28-H30 難治性疾患政策研究班 (研究代表: 山野嘉久) にて「HAM 診療ガイドライン 2019~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~」を作成した。このガイドラインでは、HAM の疾患活動性を評価し活動性に応じた層別化治療の実施、HTLV-1 陽性患者における免疫抑制療法導入前の HAM や ATL のスクリーニング検査の実施、臓器移植前の HTLV-1 抗体検査の実施と陽性ドナーから陰性レシピエントへの腎移植の実施不可など、エビデンスに基づいた標準的な診療アルゴリズムを、専門家や患者会、関連学会の合意を得て示すことが出来た。

しかしながら、質の高い医療が現場で実践され、全国の患者の QOL 向上へと結びつけるためには、診療ガイドラインを作成し公開するだけでは不十分で、普及活動の実施、さらには診療現場における活用の実態や満足度を定量的に把握し、ガイドラインの有効性を客観的に評価することで、さらなる改善へとつなげていくことが重要である。

そこで本研究では、全国へ向けたガイドラインの普及啓発活動の実施ならびに、ガイドラインの中から抽出した”診療プロセスにおける重要項目”の実践度を定量的に評価する診療の質評価指標 (Quality Indicator: QI) の開発および、その全国調査を行う。

また我々はこれまでの研究で、難病プラットフォームと連携し、HAM 患者および HTLV-1 陽性リウマチ性疾患患者、HTLV-1 陽性の臓器移植者のレジストリの構築を進めている。本研究では、これらレジストリの参加医療機関に対して、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供環境の整備を目指す。これにより、難病診療連携拠点病院等にもレジストリへの参加を促すことにつながり、結果的に

ガイドラインの活用促進につながる全国的な診療連携モデルとなることが期待される。さらに、レジストリ登録患者に対してガイドラインの満足度や QOL 改善効果、ニーズについても調査する。最終年度には、これら調査結果や診療環境の変化を踏まえて診療ガイドラインの改訂を検討し、ガイドラインの「普及→導入→評価→改訂」といった PDCA サイクルを実現することで、HAM ならびに類縁疾患の医療水準の均てん化を目指す。

## B. 研究方法

本研究では、我々が作成した「HAM 診療ガイドライン 2019」の、①普及、②導入 (患者レジストリを活用した診療連携ネットワークの構築など)、③評価 (QI の開発による、診療現場や患者の活用度や有用性の評価)、④改訂 (評価結果や新たなエビデンスに基づいた改訂) を実施し、上記目的を達成する。

### 【役割分担】

#### テーマ 1: HAM の診療指針

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

#### テーマ 2: HTLV-1 陽性難治性疾患の診療指針

岡山、川上、梅北、鴨居

#### テーマ 3: 臓器移植における HAM 発症リスク予防の診療指針

湯沢、山内

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

## 【具体的方法】

### ①普及

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

### ②導入

#### a) 患者レジストリを活用した診療連携ネットワークの構築

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

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

#### b) 簡易版ガイドラインの作成

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

#### d) 英語版ガイドラインの作成

簡易版ガイドラインを英訳し、論文公開する。

### ③評価

#### a) QI の開発

ガイドラインから推奨すべき事項に関して本研究班で議論し、HAM ならびに類縁疾患の診療の質の評価に適した指標を開発する。まず診療ガイドラインから QI 候補を抽出し、その根拠についてエビデンスに基づいたレポートを作成する。次に各委員に送付して適切性を評価し、検討会議を開催して評価結果の集計を参照しながら QI 候補を検討し、QI として合意が得られたものを決定し評価指標を完

成させる。

#### b) 患者への調査

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

#### c) ガイドラインの活用度評価

ガイドラインの活用実態を明らかにするために、各分野の専門医、医療機関や関係する診療科を対象に QI 項目や満足度に関する調査票を送付し、分母を対象者数、分子を QI の実施数とし、各 QI についてガイドラインの確定的な事項に関する実施率を算出し、その活用度を評価する。

#### d) ガイドラインの有用性の評価

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

### ④改訂

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

### ⑤HAM 患者レジストリを用いた疫学的解析

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

HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」に登録された患者について、7 年間の追跡調査で得られた疫学情報の解析を実施する。「HAM ねっと」に登録後、電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、1 年目調査（登録時点）では 580 名、2 年目調査では 544 名、3 年目調査では 505 名、4 年目調査では 442 名、5 年目調査では 412 名、6 年目調査では 340 名、7 年目調査では 276 名、8 年目調査では 232 名のデータについて疫学的解析を行った。

### （倫理面への配慮）

本事業で実施する研究は、聖マリアンナ医

科大学ならびに各研究実施施設の生命倫理委員会で承認されている。いずれの研究も同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体や患者情報は、個人情報管理者が番号化するため、データの解析においては提供者を特定できないようにして、患者の人権擁護に十分な配慮を尽くした。また、質問紙調査では、調査票に設けた調査協力への同意欄に同意のチェックが得られたケースのみ解析を行った。

## C. 研究結果

### 1. HAM の診療指針について

#### ①普及

本研究班が作成した世界初の「HAM 診療ガイドライン 2019」は 2019 年度に出版され、日本神経学会 Web サイト (<https://neurology.jp.org/guidelinem/index.html>)、Minds の Web サイト (<https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0390/G0001128>)、および日本 HTLV-1 学会の Web サイト (<http://htlv.umin.jp/guidline.html>)にて公開された。本診療ガイドラインの普及活動は 2020 年度も引き続き実施し、日本神経学会、日本神経免疫学会など様々な学会での講演および Annual Review 神経、Neuroinfection 等の雑誌の解説・総説において、本診療ガイドラインの内容を紹介した。またガイドライン英語版の作成を進め、世界の HAM 研究者とコンセンサスを得た内容を論文化し、アメリカ神経学会誌にアクセプトされた (Neurology Clinical Practice, 2021)。

#### ②導入

ガイドラインの診療現場への導入を促進するために、HAM 診療ガイドラインで推奨した重要な検査を HAM 患者レジストリ (HAM ネット) に参加することで可能となるよう新規にプロトコール・同意説明文書を作成し、中央

倫理委員会 (京都大学) の承認を得た (課題番号: **[RADDAR-J [0-1]]**)。全国の 218 施設から連携の申し込みがあり、中央倫理委員会および各施設での承認を得て、2020 年度は 58 施設が登録研究機関となり、434 症例が登録された。

#### ③評価

「HAM 診療ガイドライン 2019」の普及と評価を実施するために、

- a) 認知度の把握、
- b) ガイドラインと日常診療におけるギャップ (Evidence-practice gap) の定量化、
- c) 実践にあたっての課題の抽出・ニーズの把握、

- d) 普及活動によるギャップの解消

を目的として、全国の神経内科専門医 6080 名を対象にアンケート調査を実施した。回収率は 15%であり、

- a) ガイドラインの認知度は 47%、実際に活用していたのは 12%で、まだ十分活用されていない実態が判明した。一方、「このアンケート調査でガイドラインを知り、今後の診療の参考にする」と回答した割合は、52%と高かった。

- b) ガイドラインが示す確定的な 9 つの事項に関する実施率を Quality Indicator の代替として定量化した。HTLV-1 感染の確認検査 (47%)、判定保留例に対する PCR 検査 (19%)、ATL スクリーニング検査 (53%)、HAM 診断時の髄液マーカー測定 (27%) 等、まだ実施率の低い複数の項目が存在し、一層の周知の必要性が認められた。

- c) 治療アルゴリズムで示した 7 つの治療方針の妥当性を同意率として定量化し、63%-95% の同意率が得られた。低い同意率の背景として、エビデンスの欠如、未整備の実施環境といった問題点が明らかとなった。

- d) 調査票自体にガイドラインのエッセンスを盛り込み、本ガイドラインを知らなかったほぼすべての回答者が今後活用したいとし、本調査自体が普及活動となったと考えられた。

2021 年度は得られた結果をもとにガイドラインの改訂に向けた提案を作成する見込みである。

※詳細は研究分担報告書（HAM 診療ガイドラインの活用実態および内容の評価に関するアンケート調査：佐藤知雄）を参照。

## 2. HTLV-1 陽性患者の免疫抑制療法について

### ①普及

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者に免疫抑制療法を行う際に必要な情報についてまとめた「HAM 診療ガイドライン 2019 ～HTLV-1 陽性関節リウマチ 診療の対応を含めて～」を普及促進するため、2019 年度これら情報を「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引（Q&A）第 2 版」として、日本リウマチ学会のウェブサイト (<https://www.ryumachi.jp.com/information/2019/page/2/>) へ公開した。2020 年度、その重要ポイントを「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」の推奨の 1 つ（推奨 31）として掲載した。またその他、様々な学会等の講演で本ガイドラインの内容を紹介し普及活動を推進した。

### ②導入

ガイドラインの診療現場への導入を促進するために、「HTLV-1 陽性リウマチ患者レジストリ」を構築してプロトコール・同意説明文書を新規に作成し、中央倫理委員会（京都大学）の承認を得た（課題番号：【RADDAR-J [0-2]】）。また、各施設での承認を得て、2020 年度は 7 施設が登録研究機関となった。現在データベース改築中であり、症例登録は順次進めていく予定である。

### ③評価

本ガイドラインの普及と評価を実施するために、全国の日本リウマチ学会認定教育施設 596 施設にアンケート調査を実施した。回収率は 34% (205/596) であった。ガイドラインの認知度は 35%、最新版（第 2 版）を利用したのは 16%で、まだ十分に活用されていない

実態が判明した。診療フローチャートで示した 5 つの項目についての実施率を調査すると、HTLV-1 感染の確認検査の実施率は 60%と他の項目よりも低く、HTLV-1 感染症診療の情報提供の必要性が認められた。ガイドラインの内容としては 9 割以上の施設で“妥当”と評価されたが、一方で検討課題が多く不明な点が多いため臨床的有用性がやや劣るとの意見もあった。2021 年度は得られた結果をもとにガイドラインの改訂に向けた提案を作成する見込みである。

※詳細は研究分担報告書（HTLV-1 陽性関節リウマチの診療実態と診療の手引（Q&A）の評価に関する全国アンケート調査：梅北邦彦）を参照。

## 3. HTLV-1 陽性臓器移植について

### ①普及

本研究班が世界に先駆けて証明した腎移植における HTLV-1 感染・HAM/ATL 発症のリスクに関するエビデンス (New Engl J Med 2019) 等に基づいて「HAM 診療ガイドライン 2019 ～HTLV-1 陽性臓器移植 診療の対応を含めて～」を作成している。本ガイドラインの普及促進を図るため、様々な学会での講演および総説・解説（移植, 2020, 日本臨床腎移植学会雑誌, 2020）において、本ガイドラインの内容を紹介し普及活動を推進した。

### ②導入

本ガイドラインの診療現場への導入を促進するために、中央倫理委員会（京都大学）より「HTLV-1 陽性臓器移植患者レジストリ」研究に対する承認を取得し、2020 年度からレジストリ研究を開始した（課題番号：【RADDAR-J [0-3]】）。全国の臓器移植実施施設 69 施設が本レジストリ研究への参加を表明し、中央倫理委員会および各施設での承認を得て、2020 年度は 23 の臓器移植実施施設が登録施設となり、26 症例が登録された。

### ③評価

本ガイドラインの普及と評価を実施するために、全国の腎移植または肝移植を実施する220診療科にアンケート調査を実施した。回収率は48% (106/220)であった。ガイドラインの認知度は46%で、実際に活用していたのは23%と低いものの、90%以上がガイドラインの内容に賛成またはどちらかといえば賛成で、診療の参考にすると回答した。ガイドラインで禁忌の陽性ドナーから陰性レシピエント (D+/R-) への腎移植の方針について、73%が実施しない、15%は原則として実施しない(場合により実施する)と回答した。ガイドラインで実施可能とされている D+/R+, D-/R+腎・肝移植に関して、約50%が実施する、約20%は実施しない、または原則として実施しない(場合により実施する)と回答し、方針を決めていないという診療科が約20%にのぼった。ドナー不足から D+/R-移植を実施せざるを得ない実態や、HTLV-1 陽性レシピエントへの移植のリスクを懸念している診療科が少なくないことが示唆された。なお、HTLV-1感染の確認検査の必要性を認識していた診療科は48%に留まり、一層の周知の必要性が認められた。2021年度は得られた結果をもとにガイドラインの改訂に向けた提案を作成する見込みである。

※詳細は研究分担報告書 (HTLV-1 陽性臓器移植に対する診療の実態と診療ガイドラインの認知度に関する全国アンケート調査：湯沢賢治) を参照。

#### 4. HAM 患者レジストリを用いた疫学的解析

HAM 患者の生命予後 (標準化死亡比)、死因に関するエビデンスを世界で初めて示した。重要なことに、HAM 患者の生命予後は悪く、HAM 患者の死因として成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) が最も多いことが判明し、さらに、ATL 関連遺伝子変異を伴う HTLV-1 感染細胞のクローナルな増殖を来している HAM 患者が ATL 発症ハイリスク群であることを証明した (Proc Natl Acad Sci USA,

2020)。

また HAM 患者の排尿障害評価指標について、HAM ねっとデータの解析に基づき、国内外の HAM 研究者のコンセンサスを得て作成した (Orphanet J Rare Dis. 2020)。

この排尿障害評価指標は、HAM 排尿障害の重症度 Grade 分類 (HAM-BDSG) と、症状スコア (HAM-BDSS) から構成されており、本研究では、この新指標を用いた解析により、HAM の排尿障害に対して有効な薬剤がリアルワールドデータから示唆された (論文投稿準備中)。また HAM 患者の健康関連 QOL について、SF-36 の下位尺度スコアおよび SF-36 より算出した効用値 SF-6D を測定し、排尿障害が QOL に及ぼす影響を検討したところ、HAM の排尿障害が QOL に大きく影響していることが示された。さらに HAM 排尿障害症状スコアの重症度基準が見いだされ、将来の予後予測に有用であることが示された。

※詳細は研究分担報告書 (HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を用いた HAM の疫学的解析：高田礼子) を参照。

#### D. 考案

近年、最新の臨床知識であるガイドラインが現場で十分に活用されていない”Evidence-practice gap”が世界的に問題となっている。HAM ならびに類縁疾患においても、全国の患者を取り巻く診療の質を真に向上させるためには、診療ガイドラインを作成し公開するのみでは不十分であり、現場での普及を実現する必要がある。そのため本研究は、HAM 診療ガイドラインの「①普及→②導入→③評価→④改訂」といった PDCA サイクルを実現することで、HAM ならびに類縁疾患の医療水準の向上を目指す。希少難病ではガイドラインの普及や活用促進が特に難しいが、本研究はその困難を打破するモデルになり得ると期待される。

### ①普及について

HAM 診療ガイドラインの①普及については、日本神経学会、日本 HTLV-1 学会ならびに Minds のウェブサイトでの公開を実現し、多くの脳神経内科専門医や医療スタッフ、患者やその家族が閲覧可能な状況を達成することが出来た。また学会と連携した診療ガイドラインの啓発活動も、様々な関連学会の支援のお陰で順調に進めることが出来た。また、診療ガイドラインの英語版を世界の HAM 研究者とコンセンサスを得て完成させ、その内容がアメリカ神経学会誌 (Neurology Clinical Practice, 2021) に掲載されたのは、特筆すべき成果である。この成果により、世界中の脳神経内科専門医や患者およびその家族への大きな波及効果が期待される。

HTLV-1 陽性リウマチ患者の診療に関する普及活動についても、「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 (Q&A) 第 2 版」として、日本リウマチ学会のウェブサイトに公開した。さらに、重要ポイントを「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」にも推奨として掲載することが出来た。HTLV-1 陽性患者において「免疫抑制療法の是非」は重要な臨床課題であるが、本公開情報は、HTLV-1 陽性患者に免疫抑制療法を実施する全国の医師に対して、有益な情報になると思われる。

HTLV-1 陽性者の臓器移植に関する普及についても、複数の学会および雑誌に発表し、普及活動に努めた。特に、我々が創出したエビデンス (New Engl J Med 2019) がアメリカ移植学会ガイドライン 2019 の改訂の際に大きく引用され、世界の医療レベル向上に貢献したのは特筆すべき成果である。

### ②導入について

診療ガイドラインの「導入」に関する活動についても、ガイドラインで推奨した重要な検査を患者レジストリに参加することで可能となるよう新規にプロトコール・同意説明文書を作成し、倫理委員会の承認を得ることが出来

た。2020 年度、各レジストリにおいて全国の医療機関が参加を開始し、本格的に稼働し始めた。これにより、ガイドラインで記載した内容の活用促進につながることを期待される。

### ③評価について

「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~」の評価に関しては、HAM, HTLV-1 陽性関節リウマチ、HTLV-1 陽性臓器移植がそれぞれ「神経内科専門医」、「日本リウマチ学会認定教育施設」、「腎移植または肝移植を実施する全国の診療科」を対象として、それぞれのガイドラインの活用実態およびその内容の評価のための全国アンケート調査を実施した。共通して判明したことには、各ガイドラインを「知っていて、かつ参考している」とした割合は 12%, 16%, 23%といずれも低く、各ガイドラインがまだ十分に活用されていない現状があった。一方、「このアンケート調査でガイドラインを知り、今後の診療の参考にする」と回答した割合は、それぞれ 52%, 84%, 56%と高かったことから、本研究による調査自体が普及活動となり、Evidence-practice gap の解消に寄与したことが期待される。なお、HTLV-1 感染の 1 次検査陽性例の約半数は偽陽性で、確認検査が必要であるが、その点について周知されていない実態も明らかとなった。今後より一層の周知が必要である。

HAM については、ガイドラインが示す「確定的な診療行為に関する実施率」を“代替 QI”として測定し、Evidence-practice gap を定量化することができた。低い実施率の項目も明らかとなり、周知すべきポイントが明確となった。また、診療行為として未だ確定的でない事項については、“同意率”としてその妥当性を定量化できた。低い同意率の背景として、エビデンスの不足や欠如、検査等の実施環境の未整備といった問題点が考えられた。

HTLV-1 陽性関節リウマチについては、内

容としては9割以上の施設で“妥当”と評価されたが、一方、検討課題が多く不明な点が多いため臨床的有用性がやや劣るとの意見もあった。

HTLV-1陽性臓器移植についても、9割以上がガイドラインの内容に賛成またはどちらかといえば賛成であった。回答の内容から、ドナー不足からD+/R-移植を実施せざるを得ない実態や、HTLV-1陽性レシピエントへの移植のリスクを懸念している診療科が少なくないことが示唆された。

以上のように、周知不足の現状があるものの今回の調査自体が普及活動となり“Evidence-practice gap”の解消に寄与していることが期待される。また、今回の調査で、ガイドラインを日常診療で実践するにあたっての課題の抽出とニーズの把握が進み、ガイドラインの改善に向け取るべき方針が明らかとなった。

#### ④HAM患者レジストリを用いた疫学的解析

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

また本研究班でHAM患者の排尿障害評価指標を国際的なコンセンサスの元に確立したのは意義深い。本研究では、この新しい指標を活用してHAMの排尿障害に対する有効な治

療薬をリアルワールドデータから示唆する成果や（昨年度報告書参照）、排尿障害がQOLに大きく影響していることが示された、さらにHAM排尿障害症状スコアの重症度基準を確立し、将来の予後予測に有用であることが示された。これら結果は、HAM患者において排尿障害の正確な評価に基づいた個別化医療を確立する必要性を示唆しており意義深い。

#### E. 結論

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

しかしながら、ガイドラインの「普及」については、希少難病も最近では活発に実施されるようになってきたものの、その「導入」については決して容易ではない。そこで本研究では、患者レジストリを「導入」に活用することを提案した。すなわち、レジストリに参加する医療機関に対して、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供を実現させることで、レジストリを介した質の高い医療の普及につながるという手法である。本研究では、重要な検査の実施を可能とするレジストリの構築を達成しており、その参加医療機関が増えていくことで、ガイドラインの普及と導入に寄与することが期待される。

またガイドラインで示した内容の診療現場における実践度や有効性を定量的に「評価」する指標の開発も、希少難病では前例がなく挑戦的である。本研究によって、希少難病でQIの項目を決定することの困難さがあらためて浮き彫りとなったが、ガイドラインが示す「確定的な診療行為に関する実施率」を“代替QI”として測定するといった工夫を施すことで、Evidence-practice gapを定量化することに成

功した。

本研究で開発した「診療の質評価指標:代替QI」は、ガイドラインから”診療プロセスにおける重要項目”を抽出して作成し調査を行うため、「調査項目=診療上の重要性が高い」ことを調査対象者(医療者)に意識付けでき、さらに調査結果の公開により、医療者自身の診療プロセス改善や、実情を踏まえたガイドラインへの継続的な改訂へと繋がり、豊富なエビデンスを得にくい希少難病の診療環境を改善させるユニークな手法となる可能性がある。

さらに、HAM患者レジストリの疫学的解析から得られた研究成果は、診療ガイドラインの改訂に資する情報を提供するだけでなく、今後の重要な検討課題も得られた。

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

## F. 健康危惧情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新たな診察ガイドライン. 編: 鈴木則宏, 荒木信, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭. Annual Review 神経 2020, 中外医学社, 東京, 2020, 131-136.

Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y,

Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y. Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Proc Natl Acad Sci U S A, 117(21): 11685-11691, 2020.

Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers. Pharmacol Ther, 218: 107669, 2021.

Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, Yamauchi J, Ueno T, Inoue E, Takata A, Nagasaka M, Araya N, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Sato T, Araujo A, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y; Japan Clinical Research Group on HAM/TSP. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Orphanet J Rare Dis, 15(1): 175, 2020.

Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hamaguchi I, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-mtsui K. Horizontal transmission route responsible for human T-cell lymphotropic virus type 1 uveitis. Lancet Infect Dis. 21(4):578, 2021.

Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga JI, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimaru K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F. Genome wide association study of HTLV-1-

associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118(11): e2004199118, 2021.

Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, Araya N, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A. Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient. *Int J Hematol*, 111(6): 891-896, 2020.

Hagiwara Y, Shimizu T, Yanagisawa T, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Soga K, Tsuchihashi Y, Nagasaka M, Sasaki N, Maki F, Shiraishi M, Akiyama H, Hasegawa Y, Yamano Y. Utility of transoral motion-mode ultrasonography to detect tongue fasciculation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, Online ahead of print 2021.

Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Penalva A, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y. Management of HAM/TSP. systematic review and consensus-based recommendations 2019. *Neurol Clin Pract*, 11(1): 49-56, 2021.

Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh KR, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. 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*, 17(1): 26, 2020.

Sakamoto H, Itonaga H, Sawayama Y, Kojima A, Chiwata M, Fujioka M, Kitanosono H, Horai M, Miyazaki T, Shiraishi H, Imaizumi Y, Yoshida S, Hata T, Yamano Y, Miyazaki Y. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult T-cell Leukemia/Lymphoma with HTLV-1-associated Myelopathy. *Int J Hematol*, Online ahead of print 2021.

Soga K, Shimizu T, Hagiwara Y, Ogura H, Akiyama H, Yamauchi J, Sato T, Hanzawa K, Hasegawa Y, Yamano Y. Soleal vein dilatation in the early-phase of hospitalization is associated with a subsequent development of deep vein thrombosis in patients with acute stroke. *J Med Ultrason*(2001), 48(1): 97-104, 2021.

Tsuchihashi Y, Shimizu T, Akiyama H, Hagiwara Y, Soga K, Takao N, Uchino K, Yanagisawa T, Yamauchi J, Sato T, Hasegawa Y, Yamano Y. The Risk Factors for Death within 6 Months After Ischemic Stroke in Patients with Cancer. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(12): 105365, 2020.

Takao N, Hagiwara Y, Shimizu T, Soga K, Tsuchihashi Y, Otsubo H, Tatsuno K, Takaishi S, Usuki N, Yoshie T, Takada T, Ueda T, Hasegawa Y, Yamano Y. Preprocedural Carotid Plaque Echolucency as a Predictor of In-Stent Intimal Restenosis after Carotid Artery Stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29(12): 105339, 2020.

Shimizu J, Yamano Y, Kawahata K, Suzuki N. Elucidation of predictors of disease progression in patients with

relapsing polychondritis at the onset: potential impact on patient monitoring. BMC Rheumatol, 4:41, 2020.

S Sakurai K, Shinohara K, Imai T, Yamano Y, Hasegawa Y. A Case of Severe Multiple Sclerosis Manifesting upon GnRH Agonist Therapy for Uterine Fibroids: A Case Report. Intern Med, 59(23): 3093-3096, 2020.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬. 脳神経疾患 最新の治療, 2021-2023: 32-34, 2021.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の研究進展からみえる診療の未来像. 宝函, 41(3):21-30, 2020

山野嘉久. HAM/TSP の診断指針 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診察ガイドライン 2019 を踏まえて. 脊柱脊髄ジャーナル, 33(4): 498-503, 2020.

佐藤知雄, 山野嘉久. 免疫性神経疾患 update —基礎・臨床研究の最新知見— HAM に対する治療薬の現況と展望. 日本臨床, 78(11): 1939-1944, 2020.

新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態. 別冊 BIO Clinica 神経疾患と慢性炎症, 9(2): 29-33, 2020.

山内淳司, 山野嘉久, 湯沢賢治. 臓器移植における HTLV-1 感染への対応. 日本臨床腎移植学会雑誌, 8(1): 42-51, 2020.

山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の発症メカニズム. 周産期医学, 50(10):1695-1698, 2020.

山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. CLINICAL NEUROSCIENCE, 38(10):1270-1271, 2020.

八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. 生体の科学, 71(5): 422-423, 2020.

## 2. 学会発表

Detailed Profile of co-occurrence of Relapsing Polychondritis and Autoimmune Thyroid Disease. Nakajima T, Yoshifuji H, Yamano Y, Handa H, Ohmura K, Mimori T, Terao C. EULAR 2020 E-congress, 2020/7/4, 国外 Web 開催, ポスター.

Predictive factors of serious falls in Parkinson's disease. Matsumoto H, Shiraishi M, Tochimoto S, Tanaka K, Uchino K, Hasegawa Y, Yamano Y. MDS Virtual Congress 2020, 2020/9/12, 国外 Web 開催, ポスター.

Indication and long-term outcome of device-aided therapies in advanced Parkinson's disease. Shiraishi M, Maki F, Morosawa Y, Takumi I, Isahaya K, Sasaki N, Hasegawa Y, Yamano Y. MDS Virtual Congress 2020, 2020/9/12, 国外 Web 開催, ポスター.

急速進行を呈した HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 3 症例の検討. 玉木慶子, 米良英和, 竹下翔, 藤岡伸助, 山野嘉久, 坪井義夫. 第 61 回日本神経学会学術大会, 2020 年 8 月 31 日～9 月 2 日, 国内ハイブリッド開催, ポスター.

HAM 診察ガイドラインの活用実態および内容の評価に関する全国調査. 佐藤知雄, 山内淳司, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, 八木下尚子, 山野嘉久. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会 2020/10/1～2, 国内 Web 開催, 口頭.

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

- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
- |                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| 1. 特許取得<br>該当なし | 2. 実用新案登録<br>該当なし |
|                 | 3. その他<br>該当なし    |