

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。さらに患者に対する普及啓発を行うため、診療ガイドラインの内容を平易にした患者向け冊子を作成する。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。さらに患者に対しても診療ガイドラインを普及させるため、診療ガイドラインの内容を平易にした患者向け冊子を作成した。

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 ネット」、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中央倫理委員

の承認を得てレジストリ研究が進行し、2021 年度末の時点で、HAM ねっと 450 症例、HTLV-1 陽性リウマチ患者レジストリ 107 症例、HTLV-1 陽性者の腎移植レジストリは 46 症例の患者の登録を達成した。このレジストリ研究の中で、ガイドラインで推奨する重要な検査の依頼は 2021 年度末時点の累計で、血液 126 検体、髄液検 78 検体の検査を受託し、ガイドラインが推奨する重要な検査に基づいた質の高い医療の導入につなげることに成功した。

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。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、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%と高く、本研究による調査自体が普及活動となったと考えられた。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。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。

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 HAM 発症年齢と発症年の関係を検討したところ、1980 年代の発症年齢は 33.7 ± 9.1 歳であったのに対し、1990 年代は 44.1 ± 11.9 歳、2000 年代は 52.1 ± 12.1 歳、2010 年代は 57.3 ± 11.5 歳であり、年代が進むと発症年齢は有意に高くなり、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、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 HAM の発症から診断までにかかった年数が有意に短縮されていることが明らかになり、これらの結果は、1980 年代から高侵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 総合対策の成果を強く示唆するものとなった。

また、HAM 患者の死因について ATL が多いことをこれまでに報告したが、膀胱癌が上位に位置する結果となった。これまでに HTLV-1 キャリアでは結腸癌、直腸癌が多いという報告はあるが膀胱癌が多いことは知られていない。そのためこれは HAM 特有の問題である可能性が考えられ、今後の更なる解析が必要であると言える。

HAM の運動障害は経年的に悪化しており、8 年間の追跡調査では患者の 62.4%で 1 年目調査よりも OMDS の Grade が悪化していた。そのため、HAM の機能予後および QOL の改善において運動障害の進行抑制は重要である。本研究では、運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングに関して実態調査を行った結果、HAM 登録患者の約 6 割が運動療法・リハビリテーションを行っており、そのうちの約 7 割が自主トレーニングも行っていた。運動療法・リハビリテーションは 70 歳以上の高齢者や OMDS Grade 6 以上の重症な者で行っている割合が高く、自主トレーニングは OMDS Grade 5 以下の軽症な者で行っている割合が高かった。

また、OMDS Grade 7～10 と運動障害が重症な者のうち、運動療法・リハビリテーションに加えて、自主トレーニングを行い、活動量が増えたことにより、OMDS の Grade が 1 年間で改善した症例が認められた。一方で OMDS Grade 5、6 で運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングを行っても OMDS の Grade が悪化した症例が認められており、HAM の疾患活動性にあわせて適切な薬物療法と運動療法・リハビリテーションを組み合わせる治療を行うことが重要であると考えられた。今後、運動療法・リハビリテーションや自主トレーニングの効果を明らかにするため、詳細な検討を行うことが必要である。

【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により、診療ガイドラインの普及や改善の促進に成功した。これにより患者の 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

原 誠 日本大学・内科学系・准教授

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

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

吉田 誠克 京都府立医科大学・大学院医学研究科・准教授

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
佐々木 信幸 聖マリアンナ医科大学・医学部・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
中村 英樹 日本大学・医学部・主任教授
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
玉木 慶子 福岡大学・医学部医学科・非常勤医師
田辺 健一郎 聖マリアンナ医科大学・大学院・准教授
佐藤 知雄 聖マリアンナ医科大学・大学院・准教授
八木下 尚子 聖マリアンナ医科大学・大学院・講師
山内 淳司 聖マリアンナ医科大学・大学院・講師
新谷 奈津美 聖マリアンナ医科大学・大学院・助教
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）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。さらに患者に対する普及啓発を行うため、診療ガイドラインの内容を平易にした患者向け冊子を作成する。

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。

④HAM 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、8 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 607 名、2 年目調査では 566 名、3 年目調査では 534 名、4 年目調査では 487 名、5 年目調査では 440 名、6 年目調査では 403 名、7 年目調査では 332 名、8 年目調査では 266 名、9 年目調査では 228 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。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.jcqh.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た (Neurology Clinical Practice, 2021)。さらに今年度は患者に対しても診療ガイドラインを普及させるため、診療ガイドラインの内容を平易にした患者向け冊子を作成した (資料 1)。

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 ねっと) に参加することで可能となるよう新規にプロトコール・同意説明文書を作成し、中央倫理委員会 (京都大学) の承認を得た。全国の 247 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、2021 年度は 77 施設が登録研究機関となり、450 症例が登録された (課題番号: 【RADDAR-J [0-1]】)。このレジストリ研究の中で、ガイドライ

ンで推奨する重要な検査の依頼は 2021 年度末時点の累計で、血液 126 検体、髄液検 78 検体の検査を受託し、ガイドラインが推奨する重要な検査に基づいた質の高い医療の導入につなげることに成功した。

③評価

「HAM 診療ガイドライン 2019」の内容と普及度を評価するために、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、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。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。低い同意率となった項目の背景として、エビデンスの不足や欠如、実施環境の未整備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。

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、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」としてまとめ、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 年度は、その重要ポイントを「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」において、推奨の 1 つ (推奨 31) として掲載した。また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。また、各施設での承認を得て、2021 年度は 6 施設が登録研究機関となり、107 症例が登録された (課題番号: 【RADDAR-J [0-2】】)。

③評価

本ガイドラインの内容と普及度を評価するために、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、検討課題が多く不明な点が多いため臨床的有用性にやや劣るとの意見もあった。

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, 2019, 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。またアメリカ移植学会ガイドライン 2019 にも引用され、世界の医療レベル向上にも貢献できた。

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。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、2021 年度は 24 の臓器移植実施施設が登録施設となり、46 症例が登録された (課題番号: 【RADDAR-J [0-3]】)。

③評価

本ガイドラインの内容と普及度を評価するために、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。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。以上の結果を論文として公表した (資料 2; 移植, 2021)。

4. HAM 患者レジストリ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 HAM 発症年齢と発症年の関係を検討したところ、1980 年代の発症年齢は 33.7 ± 9.1 歳であったのに対し、1990 年代は 44.1 ± 11.9 歳、2000 年代は 52.1 ± 12.1 歳、2010 年代は 57.3 ± 11.5 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、HAM の発症から診断までにかかった年数は、1960 年代に発症した患者では平均 33.9 年、1970 年代に発症した患者では平均 17.7 年、同様に 1980 年代では平均 12.1 年、1990 年代では平均 7.9 年、2000 年代では平均 4.3 年、2010 年代では平均 1.8 年であり、年代が進むにつれ HAM の発症から診断までにかかった年数が有意に短縮されていることが明らかになった。

また、HAM 患者の死因について ATL が多いことをこれまでに報告したが、今年度の疫学解析でも ATL が最も多く肺炎、誤嚥性肺炎、心不全、膀胱癌、老衰と続く結果となった。

HAM の運動障害は経年的に悪化しており、8 年間の追跡調査では患者の 62.4% で 1 年目調査よりも OMDS の Grade が悪化していた。運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングに関して実態調査を行った結果、HAM 登録患者の約 6 割が運動療法・リハビリテーションを行っており、そのうちの約 7 割が自主トレーニングも行っていた。運動療法・リハビリテーションは 70 歳以上の高齢

者や OMDS Grade 6 以上の重症な者で行っている割合が高く、自主トレーニングは OMDS Grade 5 以下の軽症な者で行っている割合が高かった。また、OMDS Grade 7～10 と運動障害が重症な者のうち、運動療法・リハビリテーションに加えて、自主トレーニングを行い、活動量が増えたことにより、OMDS の Grade が 1 年間で改善した症例が認められた。一方で OMDS Grade 5、6 で運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングを行っても OMDS の Grade が悪化した症例が認められていた。

※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。

HAM 患者に対しても診療ガイドラインの内容を平易にした患者向け冊子を作成した（資料 1）。これにより患者自身に対しても検査の重要性などが正しく伝わり普及啓発に寄与することが期待される。

②導入について

HAM 診療ガイドラインの②導入については、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て患者登録を開始した。ガイドラインで推奨する重要な検査の依頼は年々増加しており、ガイドラインの導入を強く実感する結果となった。ガイドラインが推奨する重要な検査に基づいた質の高い医療が導入されていると言える。

③評価について

HAM 診療ガイドラインの③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

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と、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 HAM の発症から診断までにかかった年数が有意に短縮されていることは、1980 年代から高侵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 総合対策の成果を強く示唆するものとなった。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期待される。

また、HAM 患者の死因で膀胱癌が多いことについて、これまでに HTLV-1 キャリアでは

結腸癌、直腸癌が多いという報告はあるが膀胱癌が多いことは知られていない。そのためこれは HAM 特有の問題である可能性が考えられ、今後の更なる解析が必要であると言える。

HAM の運動障害は経年的に悪化しているため、HAM の機能予後および QOL の改善において運動障害の進行抑制は重要である。運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングに関する実態調査では、OMDS Grade 7~10 と運動障害が重症な者のうち、運動療法・リハビリテーションに加えて、自主トレーニングを行い、活動量が増えたことにより、OMDS の Grade が 1 年間で改善した症例が認められたという結果が得られた。一方で OMDS Grade 5、6 で運動療法・リハビリテーションと自主トレーニングを行っても OMDS の Grade が悪化した症例が認められており、HAM の疾患活動性にあわせて適切な薬物療法と運動療法・リハビリテーションを組み合わせる治療を行うことが重要であると考えられた。今後、運動療法・リハビリテーションや自主トレーニングの効果を明らかにするため、詳細な検討を行うことが必要である。

E. 結論

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

しかしながら、ガイドラインの「普及」については、希少難病も最近では活発に実施されるようになってきたものの、その「導入」については決して容易ではない。そこで本研究では、患者レジストリを「導入」に活用することを提案した。すなわち、レジストリに参加する医療

機関に対して、ガイドラインが推奨する重要な検査の提供を実現させることで、レジストリを介した質の高い医療の普及につながるという手法である。本研究では、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により、診療ガイドラインの普及や改善の促進に成功した。これにより患者の 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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y. Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. **Front. Med.**, 9:879379, 2022.

Takao N, Yamano Y. Forefront studies on human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Clin. Exp. Neuroimmunol**, 13:34-41, 2022.

Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, Tamaki K, Sakima H, Ishihara S, Ohta Y, Matsumoto N, Kono K, Yagishita N, Araya N, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Coler-Reilly ALG, Hasegawa Y, Araujo A, Jacobson S, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Bland M, Taylor GP, Martin F, Yamano Y. Efficacy of corticosteroid therapy for HTLV-1-associated myelopathy: A randomized controlled trial (HAMLET-P). **Viruses**, 14(1):136, 2022.

Tamaki K, Mera H, Takeshita S, Fujioka S, Goto M, Matsumoto T, Yamano Y, Takamatsu Y, Tsuboi Y. A refractory human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patient with lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma: A case

report and review of the literature. **Medicine(Baltimore)**, 100(40):e27450, 2021.

Iijima N, Yamauchi J, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Sato T, Takata A, Yamano Y. Clinical course of neurogenic bladder dysfunction in human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: A nationwide registry study in Japan. **Orphanet J Rare Dis**, 16(1):355, 2021.

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**, 113(5):765-769, 2021.

Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, Hamaguchi I, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. **Lancet Infect Dis**, 21(4):578, 2021.

Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J, 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 USA**, 118(11) : e2004199118, 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.

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.

Hirose S, Hara M (corresponding author), Kamei S, Dalmau J. Characteristics of clinical relapses and patient-oriented long-term outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. **Journal of Neurology**, 269:2486-2492, 2022.

Mizoguchi T, Hara M (corresponding author), Hirose S, Nakajima H. Novel qEEG Biomarker to Distinguish Anti-NMDAR Encephalitis From Other Types of Autoimmune Encephalitis. **Frontiers in Immunology**, 13:845272, 2022.

Hirose S, Hara M (corresponding author), Koda K, Natori N, Yokota Y, Ninomiya S, Nakajima H. Acute autoimmune transverse myelitis following COVID-19 vaccination: a case report. **Medicine**, 100:e28423, 2021.

Hara M, Kouda K, Mizoguchi T, Yokota Y, Hayashi K, Gon Y, Nakajima H. COVID-19 Post-Infectious Encephalitis Presenting with Delirium as an Initial Manifestation. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, 9:23247, 2021.

Nakamura H, Tsukamoto M, Nagasawa Y, Kitamura N, Shimizu T, Kawakami A, Nagata K, Takei M. Does HTLV-1 infection show phenotypes found in Sjögren's syndrome? **Viruses**, 14(1):100, 2022.

Endo Y, Fukui S, Umekita K, Suzuki T, Miyamoto J, Morimoto S, Shimizu T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Origuchi T, Okada

A, Fujikawa K, Mizokami A, Matsuoka N, Aramaki T, Ueki Y, Eguchi K, Kariya Y, Hashida Y, Hidaka T, Okayama A, Kawakami A, Nakamura H. Effectiveness and safety of non-tumor necrosis factor inhibitor therapy for anti-human T-cell leukemia virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol**, 31(5):972-978, 2021.

Kawashiri SY, Tsuji Y, Tamai M, Nonaka F, Nobusue K, Yamanashi H, Maeda T, Kawakami A. Effects of cigarette smoking and HTLV-1 infection on anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) production in Japanese community-dwelling adults: The Nagasaki Islands Study. **Scand J Rheumatol**, 50(4):295-298, 2021.

Hida A, Imaizumi M, French B, Ohishi W, Haruta D, Eguchi K, Nakamura H, Kawakami A. Association of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 with Prevalent Rheumatoid Arthritis among Atomic Bomb Survivors—a cross-sectional study. **Medicine**, 100(24):E26297, 2021.

Matsuo T, Nakamura T, Sato K, Miyata Y, Sakai H. Intravesical injection of onabotulinumtoxinA in neurogenic overactive bladder patients with human T-cell leukemia virus type 1-associated myelopathy: A single-institution case series. **IJU Case Reports**, 4:251-254, 2021.

Fauzi YR, Nakahata S, Chilmi S, Ichikawa T, Nueangphuet P, Yamaguchi R, Nakamura T, Shimoda K, Morishita K. Antitumor effects of chloroquine/hydroxychloroquine mediated by inhibition of the NF- κ B signaling pathway through abrogation of autophagic p47 degradation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. **PLoS One**, 16(8):e0256320, 2021.

Endo Y, Fukui S, Koga T, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A, Nakamura T, Kawakami A, Nakamura H. Tocilizumab has no direct effect on the

cell lines infected with human T-cell leukemia virus type 1. **J Int Med Res**, 49(3):3000605211002083, 2021.

Takatani A, Nakamura H, Furukawa K, Endo Y, Umeda M, Shimizu T, Nishihata S, Kitaoka K, Nakamura T, Kawakami A. Inhibitory effect of HTLV-1 infection on the production of B-cell activating factors in established follicular dendritic cell-like cells. **Immun Inflamm Dis**, doi: 10.1002/iid3.432, 2021.

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**, 59(5):e03230-20, 2021.

Tashiro Y, Matsuura E, Sagara Y, Nozuma S, Kodama D, Tanaka M, Koriyama C, Kubota R, Takashima H. High Prevalence of HTLV-1 Carriers Among the Elderly Population in Kagoshima, a Highly Endemic Area in Japan. **AIDS Res Hum Retroviruses**, 38(5):in press 2022.

Kamoi K, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. HTLV-1 uveitis and Graves' disease presenting with sudden onset of blurred vision. **Lancet**, 399:60, 2022.

Verschuuren J, Palace J, Murai H, Tannemaat M, Kaminski H, Bril V. Advances and ongoing research in the treatment of autoimmune neuromuscular junction disorders. **Lancet Neurol**, 21(2):189-202, 2022.

Murai H, Suzuki S, Hasebe M, Fukamizu Y, Rodrigues E, Utsugisawa K. Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: Interim analysis of post-marketing surveillance. **Ther Adv Neurol Disord**, 14:1-13, 2021.

Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R. Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis (gMG): Analysis of the Randomized Phase 3 ADAPT Study. **Lancet Neurol**, 20(7):526-536, 2021.

Berrih-Aknin S, Claeys KG, Law N, Mantegazza R, Murai H, Saccà F, Dewilde S, Janssen MF, Bagshaw E, Kousoulakou H, Larkin M, Beauchamp J, Leighton T, Paci S. The patient-reported impact of myasthenia gravis in the real world: protocol for a digital observational study (MyRealWorld MG). **BMJ Open**, 11(7):e048198, 2021.

Motoki A, Akamatsu N, Fumuro T, Miyoshi A, Tanaka H, Hagiwara K, Ohara S, Kamada T, Shigeto H, Murai H. Characteristics of olfactory dysfunction in patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behav**, 125:108402, 2021.

Motoki A, Akamatsu N, Fumuro T, Miyoshi A, Tanaka H, Hagiwara K, Ohara S, Kamada T, Shigeto H, Murai H. Comparison of acute withdrawal and slow taper of antiseizure medications during video electroencephalographic monitoring: Efficacy for shortening of hospital stay. **J Clin Med**, 10:5972, 2021.

Nakano K, Yokoyama K, Shin S, Uchida K, Tsuji K, Tanaka M, Uchimaru K, Watanabe T. Exploring New Functional Aspects of HTLV-1 RNA-Binding Protein Rex: How Does Rex Control Viral Replication?. **Viruses**, 14(2):407, 2022.

Nakano K, Karasawa N, Hashizume M, Tanaka Y, Ohsugi T, Uchimaru K, Watanabe T. Elucidation of the Mechanism of Host NMD Suppression by HTLV-1 Rex: Dissection of Rex to Identify

the NMD Inhibitory Domain. **Viruses**, 14(2):344, 2022.

Tan BJ, Sugata K, Reda O, Matsuo M, Uchiyama K, Miyazato P, Hahaut V, Yamagishi M, Uchimaru K, Suzuki Y, Ueno T, Suzushima H, Katsuya H, Tokunaga M, Uchiyama Y, Nakamura H, Sueoka E, Utsunomiya A, Ono M, Satou Y. HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma. **J Clin Invest**, 131(24):e150472, 2021.

Ito A, Nakano N, Tanaka T, Fuji S, Makiyama J, Inoue Y, Choi I, Nakamae H, Nagafuji K, Takase K, Machida S, Takahashi T, Sawayama Y, Kamimura T, Kato K, Kawakita T, Ogata M, Sakai R, Shiratori S, Uchimaru K, Inamoto Y, Utsunomiya A, Fukuda T. Improved survival of patients with aggressive ATL by increased use of allo-HCT: a prospective observational study. **Blood Adv**, 5(20):4156-4166, 2021.

Yamagishi M, Kubokawa M, Kuze Y, Suzuki A, Yokomizo A, Kobayashi S, Nakashima M, Makiyama J, Iwanaga M, Fukuda T, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K. Chronological genome and single-cell transcriptome integration characterizes the evolutionary process of adult T cell leukemia-lymphoma. **Nat Commun**, 12(1):4821, 2021.

Ito S, Iwanaga M, Nosaka K, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Amano M, Utsunomiya A, Tokura Y, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K. Collaborative Investigators. Epidemiology of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan: An updated analysis, 2012-2013. **Cancer Sci**, 112(10):4346-4354, 2021.

Hashiba Y, Umekita K, Kimura M, Iwao C, Iwao K, Kariya Y, Kubo K, Miyauchi S, Kudou R, Rikitake Y, Kawaguchi T, Matsuda M, Takajo I, Inoue E, Hidaka T, Okayama A. High incidence of serious

infections requiring hospitalisation in human T-cell leukaemia virus type 1-positive rheumatoid arthritis: A case-controlled observational study. **Modern Rheumatology**, 16:roab077, 2021.

Iida S, Nakamura M, Itani K, Morise S, Kunieda T, Takenouchi N, Kaneko S, Yakushiji Y. Quantitative and Morphological Assessment of Computed Tomography-depicted Gynecomastia in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. **Acad Radiol**, S1076:6332, 2022.

Tohge R, Kaneko S, Morise S, Oki M, Takenouchi N, Murakami A, Nakamura M, Kusaka H, Yakushiji Y. Zonisamide attenuates the severity of levodopa-induced dyskinesia via modulation of the striatal serotonergic system in a rat model of Parkinson's disease. **Neuropharmacology**, 198:108771, 2021.

Itani K, Nakamura M, Wate R, Kaneko S, Fujita K, Iida S, Morise S, Murakami A, Kunieda T, Takenouchi N, Yakushiji Y, Kusaka H. Efficacy and safety of tacrolimus as long-term monotherapy for myasthenia gravis. **Neuromuscul Disord**, 31(6):512-518, 2021.

山内淳司, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 湯沢賢治, 山野嘉久. HTLV-1 陽性臓器移植のエビデンス・プラクティスギャップに関する全国アンケート調査. **移植**, 56(4):377-387, 2021.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) . **BIGDOC 家庭医学大全科【監修】**, 2021.

佐藤知雄, 山野嘉久. 抗 CCR4 抗体モガムリズマブ. **CLINICAL NEUROSCIENCE**, 39(12):1515-1517. 2021.

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. **日本内科学会雑誌**, 110(8):1582-1587, 2021.

山野嘉久. レトロウイルスによる神経疾患—HTLV 関連脊髄症 (HAM) . **医学のあゆみ**, 277(1):71-77, 2021.

山野嘉久, 櫻井謙三. HTLV-1 関連脊髄症. 脳神経内科診断ハンドブック, 221-224, 中外医学社, 2021.

山野嘉久. HTLV-1-associated myelopathy(HAM). 最新ガイドラインに基づく神経疾患診療指標 2021-'22. 186-192, 総合医学社, 2021.

山野嘉久. ウイルス感染症 (レトロウイルス感染症). 内科学 第12版, v 305-v 307, 朝倉書店, 2022.

山野嘉久. ウイルス感染症 (遅発性ウイルス感染症). 内科学 第12版, v 307-v 308, 朝倉書店, 2022.

山野嘉久. ウイルス感染症 (その他のウイルス感染症). 内科学 第12版, v 308-v 310, 朝倉書店, 2022.

原誠, 中嶋秀人. 検査からみる神経疾患: 抗 DPPX 抗体関連脳炎, **Clinical Neuroscience**, 中外医学社, 1441-1443, 2021.

原誠, 中嶋秀人. 神経内科疾患—実地医科が知るべき現場対応から最新治療までを網羅する. **Medical Practice**, 文光堂, 1843-1850, 2021.

郡山達男. ヒト T リンパ球向性ウイルス脊髄症 (HAM). 脳神経内科学レビュー 2022-'23, 総合医学社, 327-334, 2022.

郡山達男. 神経疾患とモノクローナル抗体治療 HTLV-1 関連脊髄症(HAM). **Clinical Neuroscience**, 39(12):1560-1562, 2021.

八木澤隆, 三重野牧子, 市丸直嗣, 森田研, 中村道郎, 堀田記世彦, 剣持敬, 湯沢賢治. 腎移植臨床登録集計報告 (2021) 2020 年実施症例の集計報告と追跡調査結果, **移植**, 56(3):195-216, 2021.

伊藤秀徳, 松尾朋博, 光成健輔 他. 下部尿路症状を有する患者における泌尿器科初診時の口内乾燥の実態. **臨床と研究**, 98:1235-1240, 2021.

H. 学会発表

《国際学会》

Yamano Y. Pathogenesis and Genomic Changes during leukemic transformation in patients with HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. 19th International Symposium on Epstein-Barr Virus and associated diseases, 29 July 2021, Face to face meeting & Live streaming. 国外(Invited Oral)

Hara M. Update on the diagnosis and management of autoimmune encephalitis associated with antineuronal surface antibodies. Symposium 4. 33rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology (Joint meeting with 20th annual congress of the Israeli Society of Neuroimmunology), Oct21-22, 2021.

Hara M. Autoantibody screening using an in-house tissue-based assay facilitates prompt induction of immunotherapy for autoimmune encephalitis. ePoster P2-034, AAN annual meeting 2021, April, 2021.

Hara M. Autoantibody screening using assays with rat brain tissue and cultured neurons facilitates prompt induction of immunotherapy for autoimmune encephalitis. e-poster K-27, 17th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN) 2021, April, 2021.

Tsuji Y, Tamai M, Morimoto S, Sakaki D, Nagayoshi M, Nonaka F, Kawashiri SY, Yanagihara K, Saito T, Aoyagi K, Maeda T, Matsuda F, Kawakami A. Oral dysbiosis reflects the immunological alteration of ra regarding to acpa and hla drb1*se: nagasakiisland study. EULAR 2020 Annual European E - Congress of Rheumatology. Poster. Web. 2020/6/3.

Murai H: Real-world experience with refractory generalized myasthenia gravis. The 16th International Congress on Neuromuscular Diseases 2021.5.28-29 Virtual

《国内学会》

Sunagawa Y, Koch P, Yamamoto H, Motoyoshi A, Imoto K, Maerz M, Yamano Y. Evaluation of annotations for cancer gene panel testing using a genome-guided system (ゲノムガイドシステムを用いたがん遺伝子パネル検査のアノテーションの評価). 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2022年2月18日 ハイブリッド開催 (オンデマンド配信+現地・国立京都国際会館)

山内淳司、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄、湯沢賢治、山野嘉久. HTLV-1 陽性臓器移植の診療に関する全国調査. 第55回日本臨床腎移植学会, 2022年2月25日, Web開催.

山野嘉久. 新規 HTLV-1 感染モデルを用いた HAM の発症予防法・治療法の開発. 令和3年度厚生労働省&AMED 支援課題 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2022年2月12日 オンライン開催

山野嘉久. HAM・HTLV-1 陽性難治性疾患の患者レジストリ活用によるエビデンス創出. 令和3年度厚生労働省&AMED 支援課題 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2022年2月12日 オンライン開催

山野嘉久. 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. 令和3年度厚生労働省&AMED 支援課題 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2022年2月12日 オンライン開催

佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、荒谷聡子、山内淳司、高橋克典、國友康夫、長谷川由美子、東久世裕太、宮地恵子、佐藤賢文、直享則、斎藤益満、山野嘉久. 全血を用いた改変 HTLV-1 プロウイルス量定量法に関する検討. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2021年11月6日 熊本城ホール [ハイブリッド開催] <口演>

新谷奈津美、荒谷聡子、八木下尚子、山内淳司、佐藤知雄、山野嘉久. HTLV-1 関連脊

髄症 (HAM) における神経障害機構の解析. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2021年11月6日 熊本城ホール [ハイブリッド開催]

山内淳司、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄、湯沢賢治、山野嘉久. HTLV-1 陽性の臓器移植に関する全国アンケート調査. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2021年11月6日 熊本城ホール [ハイブリッド開催]

太刀川慶史、伊佐早健司、柴田宗一郎、菊池崇之、飯島直樹、鷹尾直誠、柳澤俊之、山野嘉久. HTLV-1 感染に合併した末梢神経障害3例の検討. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2021年11月6日 熊本城ホール [ハイブリッド開催・WEB発表] <ポスター発表>

山徳雅人、佐々木信幸、山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄炎 (HAM) における歩行障害に対する経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の有用性. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2021年11月6日 熊本城ホール [ハイブリッド開催・WEB発表] <ポスター発表>

佐々木信幸、山徳雅人、山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症の歩行障害に対する反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) の効果. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2021年11月6日 熊本城ホール [ハイブリッド開催] <ポスター発表>

飯島直樹、山内淳司、高梨世子、太刀川慶史、八木下尚子、新谷奈津美、荒谷聡子、田辺健一郎、佐藤知雄、高田礼子、山野嘉久. リアルワールドデータにより示された HAM の排尿障害に対するミラベグロンの有用性. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2021年11月6日 熊本城ホール [ハイブリッド開催・現地発表] <ポスター発表>

斎藤益満、和田悠作、佐藤知雄、長谷川寛雄、松平崇弘、直享則、今泉芳孝、森下和広、渡邊俊樹、山野嘉久. 「新規開発した HTLV-1 クロナリティ解析技術の ATL リスク評価法としての検討」、第7回日本

HTLV-1 学会学術集会、2021 年 11 月 5 日～11 月 7 日、ハイブリッド開催(熊本城ホール/熊本)＜ポスター発表＞(優秀ポスター)

大隈和、倉光球、相良康子、中村仁美、蕎麦田理英子、佐竹正博、梅木一美、岡山昭彦、佐藤知雄、山野嘉久、板橋家頭夫、齋藤滋、渡邊俊樹、浜口功。「HTLV-1 感染診断の正確性向上のための新規推奨検査アルゴリズムの確立と診断指針の改定」、第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2021 年 11 月 6 日 (2021 年 11 月 5 日～11 月 7 日)、ハイブリッド開催(熊本城ホール/熊本)

北田せり、川口修治、清水正和、安永純一朗、佐藤知雄、田耕平、原田瑛介、高橋めい子、山野嘉久。HTLV-1 プロウイルスゲノム変異の大規模解析による HAM/TSP 発症リスク予測モデルの構築。第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会、ハイブリッド開催(熊本城ホール/熊本)、2021 年 11 月 6 日 (2021 年 11 月 5 日～11 月 7 日) 国内 (口演)

菅田謙治, Benjy Jek Yang Tan, Reda Omina, Md Samiul Alam Rajib, 徳永雅仁、佐藤知雄、宇都宮興、山野嘉久、佐藤賢文。TCR 配列に基づいた末梢血と脳脊髄液中の HTLV-1 特異的 CD8+T 細胞の包括的解析、第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会、ハイブリッド開催(熊本城ホール/熊本)、2021 年 11 月 7 日 (2021 年 11 月 5 日～11 月 7 日) 国内 (口演)

山野嘉久。HAM の病態に基づく個別化医療。第 39 回日本神経治療学会。2021 年 10 月 30 日、三重県総合文化センター (津市) [ハイブリッド開催・現地講演] <教育講演>

新谷奈津美、荒谷聡子、八木下尚子、山内淳司、佐藤知雄、山野嘉久。HTLV-1 による神経障害機構。第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会、2021 年 10 月 1 日 Web 開催

新谷奈津美、荒谷聡子、八木下尚子、山内淳司、佐藤知雄、山野嘉久。HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の神経障害機構。第 62 回日本神経学会学術大会、2021 年 5 月 20 日 国立

京都国際会館 <口頭・招待> ハイブリッド開催

飯島直樹、山内淳司、八木下尚子、新谷奈津美、荒谷聡子、田辺健一郎、佐藤知雄、高田礼子、山野嘉久。リアルワールドデータにより示された HAM の排尿障害に対するミラベグロンの有用性。第 62 回日本神経学会学術大会、2021 年 5 月 22 日 国立京都国際会館 <口頭・一般> ハイブリッド開催

玉木慶子、米良英和、竹下翔、藤岡伸助、山野嘉久、坪井義夫。HAM に ATL が合併した 3 症例の検討。第 62 回日本神経学会学術大会。ポスター、京都市、2021 年 5 月 19～22 日

原誠。DPPX 抗体関連脳炎の診断と治療。シンポジウム S-5-4 「新規の自己免疫性脳炎・脳症; update2021」。第 39 回日本神経治療学会学術集会。三重 Web 開催 2021.10.28-30.

原誠。単純ヘルペス脳炎後の自己免疫性脳炎 -臨床像と病態生理から診療アルゴリズムまで- シンポジウム S-3-2 「ぜひ知っておきたい神経感染症治療の動向と展望」。第 39 回日本神経治療学会学術集会。三重 Web 開催 2021.10.28-30.

原誠。髄膜炎・脳炎診療における髄液病原微生物 multiplex-PCR パネルの臨床応用。教育講演 3。第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会。名古屋 Web 開催。2021.10.1-2.

原誠。単純ヘルペス脳炎後の自己免疫性脳炎から考察する診療アルゴリズム。シンポジウム 26 脳炎・髄膜炎克服に向けた診療アルゴリズムの構築：神経感染症と自己免疫性脳炎のクロストーク。第 62 回日本神経学会学術大会。京都。2021.5.19-22.

清水俊匡、中村英樹、西畑伸哉、高谷亜由子、住吉玲美、井川 敬、古賀智裕、川尻真也、岩本直樹、一瀬邦弘、玉井慎美、折口智樹、川上純。シェーグレン症候群における腺病変と関連する因子 -唾液腺超音波を用いた検討-。第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会。ワークショップ。Web.

2020/8/17-9/15.

遠藤友志郎, 中村英樹, 梅北邦彦, 岡田覚丈, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 松岡直樹, 植木幸孝, 日高利彦, 川上純. 抗 HTLV-1 抗体陽性関節リウマチにおける非 TNF 阻害薬の臨床効果と安全性. 第 117 回日本内科学会総会・講演会. ポスター. Web. 2020/8/7-8/9.

野妻智嗣, 松浦英治, 田中正和, 松崎敏男, 久保田龍二, 高嶋博. HTLV-1 感染細胞を標的とした TCR レパトア解析による HAM の病勢指標となるバイオマーカーの探索. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 口頭, 熊本市, 2021 年 11 月 6 日

久保田龍二, 田中正和, 児玉大介, 野妻智嗣, 松浦英治, 田中勇悦, 高嶋博. HAM 患者 HTLV-1 感染 CD4+T 細胞における TCR シグナルの低下. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. ポスター, 熊本市, 2021 年 11 月 6 日

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. 髄液中抗 HTLV-1 抗体検査と HAM 診断. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. ポスター, 熊本市, 2021 年 11 月 6 日

竹之内徳博, 田中正和, 松浦英治, 久保田龍二, 中嶋伸介, 大高時文, 上野孝治, 大隈和. HAM 疾患活動性バイオマーカーとしての CADM1 の検討. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. ポスター, 熊本市, 2021 年 11 月 6 日

久保田龍二, 野妻智嗣, 田中正和, 松浦英治, 高嶋博. Integrated mRNA and microRNA analysis of HTLV-1-infected cells from HAM patients. 第 62 回日本神経学会学術大会. ポスター, 京都, 2021 年 5 月 20 日

野妻智嗣, 松浦英治, 田中正和, 久保田龍二, Steven Jacobson, 高嶋博. Immunopathogenic CSF TCR repertoire signatures in virus-induced neurologic disease. 第 62 回日本神経学会学術大会. ポスター, 京都, 2021 年 5 月 20 日

児玉大介, 田中正和 出雲公子 松崎敏男,

松浦英治 高嶋博, 出雲周二, 久保田龍二. N-acetyllactosamine impacts on the infectivity of HTLV-1 第62回日本神経学会学術大会 ポスター ハイブリッド 京都 2021.5.19.

Nozuma S, Matsuura E, Tanaka M, Matsuzaki T, Kubota R, Takashima H. Immunopathogenic CSF TCR repertoire signatures in virus-associated neurologic disease. 第 62 回日本神経学会学術大会 ポスター ハイブリッド 京都 2021.5.19.

松浦英治, 田代雄一, 野妻智嗣, 高畑克徳, 安藤匡宏, 平松 有, 大山賢, 崎山佑介, 橋口昭大, 高嶋 博. HAM 患者を対象とした L-Arginine の有効性を検討する複数回 (7 日間連続) 投与試験 (特定臨床研究) 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会 口演 ハイブリッド 名古屋市 2021.10.1.

尾山琴美 松浦英治 田代雄一 野妻智嗣 高畑克徳 安藤匡宏 平松有 大山賢 崎山佑介 橋口昭大 高嶋博 アルギニン塩酸塩を用いた HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP) 治療の試み第 39 回 神経神経治療学会学術集会 口演 ハイブリッド 三重 2021.10.28

松尾朋博, 伊藤秀徳, 正戸正人, 倉田博基, 光成健輔, 大庭康司郎, 宮田康好, 酒井英樹. 過活動膀胱治療薬が排便状態に及ぼす影響について ミラベグロン VS フェソテロジン VS ソリフェナシン. 第 109 回日本泌尿器科学会総会. 口頭, ハイブリッド, 横浜, 2021 年 12 月 8 日

松尾朋博, 伊藤秀徳, 大坪亜紗斗, 正戸正人, 倉田博基, 光成健輔, 大庭康司郎, 宮田康好, 酒井英樹. 過活動膀胱治療薬が排便状況におよぼす影響に関して ミラベグロン VS フェソテロジン. 第 28 回日本排尿機能学会. 口頭, ハイブリッド, 長野, 2021 年 9 月 9 日

松尾朋博, 伊藤秀徳, 光成健輔, 大庭康司郎, 宮田康好, 酒井英樹. 過活動膀胱に対する抗コリン薬が排便状態に及ぼす影響. 第 73 回西日本泌尿器科学会総会. 口頭, ハイブリッド, 宮崎, 2021 年 11 月 6 日

松尾朋博, 中村龍文, 佐藤克也, 宮田康好, 酒井英樹. HAM に随伴した難治性過活動膀胱に対するボツリヌス療法の有効性について. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会. 口頭, ハイブリッド, 熊本, 2021年11月7日

松尾朋博, 光成健輔, 大庭康司郎, 宮田康好, 酒井英樹. 高齢過活動膀胱における BOTOX 膀胱壁内注入療法の初期経験. 第34回日本老年泌尿器科学会. 口頭, ハイブリッド, 大分, 2021年5月13日

鴨居功樹. 都市部で増加している HTLV-1 感染による眼疾患. Senju live web セミナー. 2021.6.22

鴨居功樹. ぶどう膜炎をみたら: ぶどう膜炎の診療時に考えること. 千代田区眼科医学会学術講演会. 2021.5.14.

軽部央子, 鴨居功樹, 安藤尚子, 宗源, 大野京子. HTLV-1 感染者における VEGF 阻害薬の眼内投与に関する安全性評価. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2021.11.5

宗源, 鴨居功樹, 軽部央子, 安藤尚子, 大野京子. Anti-CCR-4 antibody inhibits intraocular infiltration symptoms of ATL in vitro. 第125回日本眼科学会. 2021.4.8

中島孝. 運動ニューロン疾患における運動機能回復—サイボーグ型ロボット HAL の利用. 第12回日本ニューロリハビリテーション学会, 口演, オンライン, 2021年5月7日

Nakajima T. An exploratory study on expanding cybernetic treatment from neuromuscular to Parkinson's disease. 第62回日本神経学会学術大会, 口演, 京都, 2021年5月21日

Nakajima T. Cybernetic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) for motor neuron diseases (MND) including Amyotrophic lateral sclerosis (ALS). PACTALS 2021 NAGOYA. 口演, オンライン, 2021年9月18日

Nakajima T. Patients' Subjective Evaluation: The Cyborg-type Robot HAL

and the Treatment of Functional Regeneration in Patients with Rare Incurable Neuromuscular Diseases. 4S Annual Meeting 2021. 口演, オンライン, Toronto, 2021年10月9日

中島孝. 神経筋疾患に対するリハビリテーションロボットの現状と課題. 第5回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会, 口演, 名古屋, 2021年11月14日

Murai H, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Imai T, Takahashi M, Uzawa A, Guglietta A, Ulrichts P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Mantegazza R, Howard J: Analysis of Efgartigimod Efficacy Across Patient Populations and Myasthenia Gravis Specific Scales. 第62回日本神経学会学術大会 2021.5.19-22 京都

村井弘之: COVID-19 時代における MG のマネージメント (シンポジウム). 第33回日本神経免疫学会 2021.10.21-22 Virtual

中野和民, 田中稀瑛, 内田弘毅, 渡邊俊樹, 内丸薫. 「HTLV-1 感染の場におけるウイルスタンパク質の相互制御機構と相乗的機能の解析」第68回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2021年11月16日~18日 (口演)

水池潤, 山岸誠, 大高時文, 中嶋伸介, 登坂充, 小林誠一郎, 中島誠, 牧山純也, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 鈴木穰, 藤澤順一, 内丸薫. HTLV-1 Tax による標的遺伝子制御機構と感染細胞の遺伝子発現パターン形成. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 熊本城ホール, 2021年11月7日 (口演)

横溝明香里, 山岸誠, 久世裕太, 宇都宮與, 福田隆浩, 渡邊俊樹, 鈴木穰, 内丸薫. ATL 細胞のクローン進化における VAV1/PLCG1 遺伝子異常の機能的意義. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集会, 熊本城ホール, 2021年11月7日 (口演)

世古怜士, 山岸誠, 久世裕太, 比嘉黎, 福田隆浩, 渡邊俊樹, 鈴木穰, 内丸薫. ATL における NOTCH1 遺伝子異常の機能的意義の検討. 第7回日本 HTLV-1 学会学術集

会、熊本城ホール、2021年11月6日（ポスター）優秀ポスター

中野和民、田中稀瑛、内田弘毅、渡邊俊樹、内丸薫「HTLV-1 機能タンパク質群のインタラクティブな働きと HTLV-1 感染の成立」第7回日本 HTLV-1 学会学術集会、熊本、2021年11月5日～7日（ポスター）

水池潤、山岸誠、大高時文、中嶋伸介、登坂充、小林誠一郎、中島誠、牧山純也、田中勇悦、渡邊俊樹、鈴木穰、藤澤順一、内丸薫、HTLV-1 Tax による標的遺伝子制御機構と感染細胞の遺伝子発現パターン形成。第7回 HTLV-1 学会学術集会、2021年11月5日～7日、熊本城ホール+ライブ配信（口演）

岩松見、中島誠、村田めぐみ、山岸誠、手塚健太、浜口功、明里宏文、内丸薫、二次リンパ組織における HTLV-1 感染細胞の局在とその意義、第7回 HTLV-1 学会学術集会、熊本城ホール+ライブ配信、2021年11月5日7日（ポスター）

伊藤歩、勝俣宏伸、佐藤奈津子、土屋加寿美、渡辺恵理、井上明威、中野伸亮、田中喬、藤重夫、崔日承、川俣豊隆、稲本賢弘、宇都宮與、内丸薫、福田隆浩。マルチカラーフローサイトメトリーを用いたアグレッシブ ATL の同種移植後微小残存病変モニタリング。第7回日本 HTLV-1 学会学術集会、2021年11月6日、国内、口頭。

内丸薫、第59回日本癌治療学会学術集会教育セミナー、HTLV-1 と白血病、2021年10月23日、パシフィコ横浜（口演）

内丸薫、第73回日本皮膚科学会西部支部学術集会シンポジウム、HTLV-1 キャリアとATL、2021年10月31日、シーガイアコンベンションセンター宮崎（口演）

内丸薫、第7回日本 HTLV-1 学会学術集会モーニングセミナー、HTLV-1 キャリアとATLのはざま、2021年11月6日、熊本城ホール（口演）

Mizuike J, Yamagishi M, Okada T, Nakajima S, Kobayashi S, Nakashima M,

Makiyama J, Tanaka Y, Watanabe T, Suzuki Y, Fujisawa J, Uchimarū K. HTLV-1 Tax binds to RASGRP3 enhancer and induces NF- κ B-dependent RASGRP3 expressio. 第80回日本癌学会学術総会、2021年9月30日～10月2日、パシフィコ横浜（ポスター）

Horie R, Nakashima M, Watanabe M, Nakano K, Uchimarū K. Differentiation of Hodgkin lymphoma cells by reactive oxygen species and its regulation by heme oxygenase-1 through HIF-1 α . 第80回日本癌学会学術総会、2021年9月30日～10月2日、パシフィコ横浜（ポスター）

Nakashima M, Utsunomiya A, Watanabe T, Horie R, Uchimarū K. CD30 signaling triggers chromosomal instability in adult T-cell leukemia/ lymphoma. 第83回日本血液学会学術集会、2021年9月23日25日（土曜日）ライブ配信（口演）

宮上紀之, 矢部勇人, 永井将弘. リウマチ性髄膜炎と髄液ネオプテリン. 第62回日本神経学会学術大会, ポスター, ハイブリッド開催, 京都, 2021年5月19日.

吉田暉, 山西祐輝, 多田聡, 宮上紀之, 安藤利奈, 永井将弘. SARS-CoV-2 ワクチン接種後に急性脊髄炎を起こした一例. 第110回日本神経学会中国・四国地方会, 口頭, WEB 開催, (高知), 2021年12月11日

梅北邦彦、橋場弥生、仮屋裕美、木村賢俊、力武雄幹、岩尾千尋、岩尾浩昭、工藤理紗、松田基弘、高城一郎、日高利彦、岡山昭彦：ヒト T 細胞白血病ウイルス

（HTLV-1）陽性関節リウマチ患者における潜在性結核感染症スクリーニング検査。第65回日本リウマチ学会総会・学術集会。ワークショップ，口頭発表。ハイブリッド開催，神戸，2021年4月26-28日。

梅北邦彦。シンポジウム3。温故知新：医学史に刻まれた九州発の発見物語，ヒト T 細胞性白血病ウイルス（HTLV-1）の温故知新。第61回日本臨床化学会年次学術集会，口頭発表。福岡国際会議場，2021年11月5日～7日。

工藤理紗、梅北邦彦、木村賢俊、岩尾千紘、力武雄幹、力武真央、岩尾浩昭、相澤彩子、仮屋裕美、川口 剛、松田基弘、宮内俊一、高城佳人子、高城一郎、岡山昭彦：HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における初診時の臨床的特徴の検討. 第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会. ポスター, ハイブリッド開催, 神戸, 2021 年 4 月 26-28 日.

力武雄幹：T-SPOT 判定不能から HTLV-1 感染を予測しえた RA の 1 例. 第 62 回九州リウマチ学会. 口頭発表, ハイブリッド開催, 熊本, 2021 年 9 月 11-12 日.

佐々木信幸. 麻痺と痙縮～rTMS が切り拓く HAM 治療の未来～. 第 7 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2021 年 11 月, 口頭

佐々木信幸. 反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS)～治療的応用の拡大～. 第 13 回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. 2022 年 2 月, 口頭

佐々木信幸. ボツリヌス療法の新たなステージ～上限拡大における再考～. 第 3 回日本スティミュレーションセラピー学会学術大会. 2021 年 10 月, 口頭

《講演》

山野嘉久. 難病プラットフォームについて. リアルワールドデータ (RWD) の利活用と課題 (第 5 回), 2022 年 3 月 22 日, Web 開催.

山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防と対策. 令和 3 年度不妊・不育 HTLV-1 相談に関するオンライン研修, 2022 年 2 月 24 日, オンライン配信.

山野嘉久. 難病レジストリの構築と重要性. 2021 年度 AMED 村山班 小坂分担班・集中 TR 会議, 2022 年 2 月 20 日, Web 開催 <特別講演>

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態生理に基づく個別化医療の展望. 第 7 回 Kyoto Neurology Forum. 2021 年 9 月 4 日, Web 開催.

山野嘉久. 難病領域での展望. デジタルトランスフォーメーションの挑戦. 2021 年 8 月 30 日, Web 開催.

山野嘉久. HTLV-1 の基礎知識と最新情報について. キャリア妊産婦・患者の支援について. 令和 3 年度 山梨県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会, 2021 年 7 月 7 日, Web 開催.

山野嘉久. HAM の病態理解に基づく個別化医療の展望. 第 32 回山梨神経先端セミナー, 2021 年 6 月 9 日, web 開催.

I. 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