

## 特集：公衆衛生分野での観察研究による新たなアプローチ —データベース研究によるエビデンスの創出に向けて—

### <総説>

## HAM患者レジストリ「HAMねっと」を用いたデータベース研究

山野嘉久<sup>1,2,3)</sup>

<sup>1)</sup> 聖マリアンナ医科大学脳神経内科学

<sup>2)</sup> 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

<sup>3)</sup> 聖マリアンナ医科大学臨床研究データセンター

## Database study using the HAM patient registry “HAM-net”

YAMANO Yoshihisa<sup>1,2,3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

<sup>2)</sup> Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

<sup>3)</sup> Center for Clinical & Translational Science, St. Marianna University School of Medicine

### 抄録

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、進行性の歩行障害や膀胱直腸障害を来す稀な難治性疾患である。HAMの治療ははまだ確立されていないのが現状で、これはHAM患者が様々な医療機関に点在し、その情報が集約されないことが原因となっている。

近年、患者レジストリのデータの重要性が広く認識されるようになってきており、レジストリにより収集したデータは、真の実態を示すリアルワールドデータとして考えられはじめています。そこで我々は、2012年から患者会と連携して全国的なHAM患者レジストリ「HAMねっと」の運営を開始した(UMIN00028400)。HAMねっとでは、患者情報やHAMの症状などを1人の登録患者につき年に1回、電話による聞き取り調査を実施しているが、質の高い情報を高い充足率で継続的に得るために、調査担当者として、看護師・CRC等の医療知識を有するキュレーターを設けている。また得られた情報は、情報管理体制および情報の信頼性を高める工夫をしたデータシステムを使用している。これらHAMねっとの運営にかかわる業務全般について、手順書および運営マニュアルを整備することで、業務の標準化を図っている。

HAMねっとの運営により、HAMに関するリアルワールドデータが蓄積され、安定的な臨床情報の収集に成功し、経過や予後因子が解明した。しかしながら、患者の病状判断に重要な検査データが収集されていないという問題や、HAMの疾患活動性の判定や治療効果の評価に必要な検査が保険未承認で実施できないという問題があることから、HAMねっとによる臨床情報の集積だけでなく、臨床情報にリンクした検体をあわせて収集する新HAMねっとに移行した(UMIN00039930)。新HAMねっとでは、検体の提供に協力した主治医には、保険未承認の検査を研究で実施している。

以上のようにHAMねっとは我々研究者と患者を結ぶ強力なツールとして活用され、その存在価値を高めている。また現在、さまざまな難病研究班が運営するレジストリデータの統合を目指す「難病プラットフォーム」という取り組みも始動している。これにより、HAMのみならず我が国の難病全体が共通基盤のもと連携し、希少難治性疾患の制圧が可能になるものと期待される。

連絡先：山野嘉久

〒216-8512 川崎市宮前区菅生2-16-1

2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Japan.

Tel: 044-977-8111 (内線4007/4018)

E-mail: yyamano@marianna-u.ac.jp

[令和5年9月7日受理]

キーワード：HTLV-1, HAM, 患者レジストリ, HAMねっと, リアルワールドデータ

**Abstract**

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy (HAM) is a severe refractory disease characterized by progressive paraparesis due to chronic inflammation of the spinal cord for which only a few effective treatments exist. Given its low prevalence in developed countries outside of Japan, only limited data on biomarkers and treatment strategies are available internationally. Consequently, there is no globally recognized treatment for HAM, resulting in suboptimal clinical care. In the case of rare diseases, such as HAM, conducting large-scale studies to continuously collect clinical data has proven challenging. Recognizing the potential value of a patient registry in gathering information from a diverse patient population, we established the nationwide registration system “HAM-net” in 2012, which has proven to be an invaluable tool for advancing epidemiological research.

*keywords:* HTLV-1, HAM, patient registry, HAM-net, real-world data

(accepted for publication, September 7, 2023)

**I. HTLV-1 とは**

Human T-cell Leukemia Virus type I (ヒトT細胞白血病ウイルス1型；HTLV-1) は、ヒトに感染するレトロウイルスの一つであり、レトロウイルス科オンコウイルス亜科に属する。同じレトロウイルスでは、Acquired Immuno-Deficiency Syndrome (後天性免疫不全症候群；AIDS) の原因となるHuman Immunodeficiency Virus (ヒト免疫不全ウイルス；HIV) が有名であるが、HTLV-1 とHIVは全く別のウイルスで、HIVはレトロウイルス科レンチウイルス亜科に属する。

HTLV-1 は、血液中の白血球の一つであるリンパ球のうちT細胞に感染し、ウイルス遺伝子の本体であるRNAから逆転写されたDNAが宿主の染色体DNAに組み込まれプロウイルスとなる。HIVとは異なり、HTLV-1に感染した細胞から産生された感染性を持つウイルス粒子が血清中で検出されることはない。

HTLV-1 が発見されたのは1980年と比較的最近であるが、縄文時代以前にはすでに日本人に感染していたことが明らかになっており、太古より現代まで日本人に連続して引き継がれてきたウイルスである。

HTLV-1 感染者の約95%は、生涯にわたり何ら問題なく生活を送ることができるが、HTLV-1感染者の約5%がAdult T-cell leukemia-lymphoma (成人T細胞白血病・リンパ腫；ATL) という白血病を、約0.3%がHTLV-1-associated myelopathy (HTLV-1関連脊髄症；HAM) という神経難病を発症する[1,2]。さらに、HTLV-1キャリア10万人あたり90～110人がHTLV-1 Uveitis (HTLV-1関連ぶどう膜炎；HU) を発症することが知られており、一人の人がこれらの疾患を併発することもある。

2009年に行われた疫学調査では、我が国のHTLV-1感染者は約108万人、つまり国民の約100人に1人がHTLV-1に感染していることが明らかとなった[3]。HTLV-1感染者が多い地域は日本以外ではカリブ海沿岸、南米、アフリカなどの発展途上国で、先進諸国

でHTLV-1感染者が多いのは日本のみであることから、HTLV-1感染対策における日本の役割は重要である[4]。

HTLV-1の感染は、HTLV-1に感染した細胞が生きたままの状態でも大量に体内に入り込むことで起こるため、感染経路には主に母乳を介した母子感染と、性行為感染、HTLV-1感染者からの臓器移植による感染がある。以前は、輸血を介した感染もあったが、1986年以降は日本赤十字社において、献血時にHTLV-1感染検査が実施されるようになったため、現在は国内での輸血による感染はない。また最近、母子感染には母乳を介する感染だけではなく、ごくまれに胎盤からの感染の可能性もあることが報告された[5]。

HTLV-1の感染と、それに起因する疾患群への対策に総合的に取り組むため、2010年9月、国によりHTLV-1総合対策がまとめられた。HTLV-1総合対策では、1. 感染予防対策、2. 相談支援 (カウンセリング)、3. 医療体制の整備、4. 普及啓発・情報提供、5. 研究開発の推進の5つの重点施策が掲げられ、国、地方公共団体、医療機関、患者団体等が密接な連携を図り、HTLV-1対策を強力に推進することを目標としている。HTLV-1総合対策によって、2010年にHTLV-1抗体検査の一次検査／スクリーニング検査が妊婦健診の公費助成検査項目に追加され、翌2011年には産婦人科診療ガイドラインにおいて、妊婦に対するHTLV-1抗体検査の推奨レベルがA (強く推奨する) に引き上げられた。全国の妊婦がHTLV-1抗体検査を受け母子感染予防が実施されるようになったことで、感染予防対策の大きな成果が得られている。しかしながら最近、献血時のHTLV-1新規陽転者数から、HTLV-1新規感染者数は年間約4,200例と依然として多いことが明らかになり[6]、HTLV-1感染者を減らすためには、母子感染対策のみならず新たな施策が必要であることが示された。

## II. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) とは

HAMは、HTLV-1 が引き起こす進行性の脊髄疾患である。臨床症状の中核は両下肢の痙性対麻痺による運動障害で、膀胱直腸障害や感覚障害、自律神経障害などを併存することが多い。HAMの全国推定患者数は約3,000名で、発症は40歳以降の成人が多いが、10代など若年発症も存在する。男女比は1:3と女性に多い[7]。

HAMの臨床症状の中核は進行性の両下肢痙性対麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。初期には、歩行の違和感、足のしびれ、つっぱり感、転びやすいなどからはじまるが、多くは進行し、杖歩行、さらには車椅子が必要となり、重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下により寝たきりになる場合もある。自律神経症状も高率にみられ、特に排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は約9割の患者に認められ、病初期より出現し、初めに泌尿器科を受診するケースもある。また進行例では起立性低血圧や下半身の発汗障害、インポテンツがしばしばみられる。下半身の触覚や温痛覚の低下、しびれ、疼痛などの感覚障害は約6割に認められる。神経内科学的診察では、両下肢の深部腱反射の亢進や、バビンスキー徴候などの病的反射がみられる。

このようにHAMは、極めて深刻な難治性疾患であるにもかかわらず有効な治療法がなく、患者の生活の質が大きく損なわれている。これまで病態解明や治療法の開発など研究が進められてきたが、未だHAM患者の機能予後は極めて不良であり、2015年1月には厚生労働大臣により「指定難病」に定められた。

## III. HAM の発症機序

HAMの症状は、HTLV-1 に感染した細胞が脊髄内に入り込み、脊髄内での慢性的な炎症を引き起こした結果、神経組織が障害されることによって現れると考えられている。

我々は、HAMではHTLV-1 が、ケモカイン受容体の1つであるCCR4を発現するCD4陽性ヘルパーT (Th) 細胞に主に感染しており、HTLV-1 に感染した細胞がIFN $\gamma$ を過剰産生するTh1様の異常細胞に変化・増殖し、Th1免疫応答を主体とした慢性炎症を引き起こしていること[8-10]、またこれはHTLV-1の機能遺伝子であるtaxが、Th1分化のマスター転写因子T-betの発現を誘導していることに起因することを明らかにした[10]。実際にHAMの脊髄病巣部では、このTh1様のHTLV-1感染細胞が占拠していることも証明され[9]、この知見をもとにした医師主導治験を実施した[11]。

しかしながら、HAMがなぜHTLV-1感染者の一部にしか発症しないのかは明らかではなく、その原因には、ウイルス因子、宿主因子、環境因子などさまざまな因子が関係していることが予想され、これらを複合的に考える必要がある。

HAMはHTLV-1キャリアに比べて高いHTLV-1プロウイルス量を示し、高いHTLV-1プロウイルス量はHAM発症の重要なリスク因子の1つとなることが知られているが、その形成要因は不明である。一方で、HAMではHTLV-1感染細胞がポリクローナルに、ATLはモノクローナルに増殖することが知られているが、最近我々は、HTLV-1感染細胞のクローナリティを安価で高感度かつ迅速に定量可能な解析方法であるRapid Amplification of Integration Site without Interference by Genomic DNA contamination (RAISING)法を開発し、発症リスクをウイルス量とクローナリティ値でスクリーニングできる可能性を示すことに成功した[12]。

宿主因子とHAMの発症に関する知見としては、最近、大規模なゲノムワイド関連解析研究により、HLA-DRB1\*0101のGベータドメインの7番目のアミノ酸がロイシンをホモ接合体で保有する場合、HTLV-1プロウイルス量とは独立してHAMの発症促進に関与していることを報告した[13]。

また最近我々は、HTLV-1感染者からの腎移植により、新規にHTLV-1に感染したレシピエントのうち、40%もの患者が、移植後にHAMを発症したことを報告した[14]。さらに移植からHAM発症までの期間の中央値は3.8年で、HAMの発症は移植後早期であることが明らかになった。一方、HTLV-1感染レシピエントに対しては、腎移植が行われても特にHAMの発症リスク増加は認められなかった[14]。この結果は、免疫抑制剤の使用のみではHAM発症リスク増加の要因とならないことを示しており、もともとHTLV-1に対する免疫が存在しない状態で、臓器移植という宿主免疫への異物刺激といった特殊な免疫環境が引き起こすものと考えられ、このメカニズムの解析は、HAM発症要因の解明に重要な示唆を与えられる。

## IV. 患者レジストリの設計

前述のとおり、HAMは全国の推定患者数約3,000名の希少疾患である。HAMのように患者数が少ない希少疾患は、患者が全国の医療機関に点在してしまうため、治療薬の開発に必要な自然歴や予後因子、治療効果、治療効果判定指標など、疾患に関わるあらゆる情報が集約できないという問題がある。さらに、希少疾患では治験を行うための症例数の確保が難しいため治験の実施も極めて困難である。

これらの問題を解決するために行われている取り組みに、患者レジストリがある。患者レジストリでは、ある特定の疾患の患者さんの症状の経過や治療内容、治療経過などの臨床情報や生体試料を収集し保管しておくことで、研究が計画された際、ただちに必要な臨床情報や生体試料を用いた研究を開始することが可能になる。このように患者レジストリにより収集したデータは、真の実態を示す有効なデータ、すなわちリアルワールドデータ

として考えられている。

また近年、患者レジストリで収集したリアルワールドデータを、医薬品、医療機器や再生医療等製品の承認申請、製造販売後承認申請や再審査申請の資料にするという動きも見られており、厚生労働省より「医薬品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」(平成30年2月21日付け薬生薬審発0221第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)、「レジストリの活用に関する基本的考え方」(令和3年3月23日付け薬生薬審発0323第1号/薬生機審発0323第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)、「再生医療等製品の製造販売後データベース調査における信頼性担保に関する留意点について」(令和2年3月23日付け薬生機審発0323第4号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)、「レジストリデータを承認申請等に利用する場合の信頼性担保のための留意点」について(令和3年3月23日付け薬生薬審発0323第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知・薬生機審発0323第2号厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課長通知)、「レジストリ又は医療情報データベースのデータを医薬品の承認申請、再審査等申請に利用する場合の信頼性担保に係る留意点に関する質疑応答集(Q & A)について」(令和4年9月14日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)が発出された。PMDAも主にレジストリ保有者を対象とした「レジストリ活用相談(医薬品・再生医療等製品・医療機器)」,主に製造販売業者を対象とした「レジストリ使用計画相談(医薬品・再生医療等製品)」,「レジストリ信頼性調査相談(医薬品・再生医療等製品・医療機器)」,「データベース信頼性調査相談(医薬品)」,主にデータベース事業者を対象とした「データベース活用相談(医薬品)」を設けており、患者レジストリによるリアルワールドデータの活用に向けた取り組みが加速している。そのため、より質が高く、継続性のある患者レジストリを構築、運営するためには、研究の目的や体制に適した患者レジストリを設計する必要がある。患者レジストリを設計するにあたってのポイントを以下に示す。

## 1. 登録主体

患者レジストリの登録主体には医師と患者とが考えられる。

医師による登録は、従前よりよくみられる研究体制で、診療の際に患者が医師へ研究への参加意向を伝え、医師から研究内容の説明を受けた上で研究への参加に同意し、登録するものである。医師による登録は、適格基準を満たしていることを正確に判断できるという利点があるが、医師の負担が大きいという問題がある。また、該当する医療機関に通院する患者しか研究に登録する機会がないことから、悉皆性は必然的に低くなる。

一方の患者による登録は、患者自らが研究事務局等に研究への参加意向を伝え、研究内容の説明を受けた上で研究への参加に同意し、登録するものである。患者による登録は、主治医への過度な負担を軽減することで研究への参加が容易となり悉皆性が高まるという利点がある。しかしながら、適格基準の判断は事務局が判定するといえ患者に委ねられることになるため信頼度が低いという問題がある。

## 2. 情報収集主体

患者レジストリでは、研究へ登録した後、あらかじめ設定した項目の情報を継続的に収集し、研究事務局等に集約させる必要があるが、この場合も医師、患者どちらを主体として行うかにより、それぞれの利点と欠点がある。

医師が情報を収集する場合、収集された情報は医学的に正しく、その質は担保される。しかしながら、設定した収集項目すべての情報が、漏れなく収集されるかどうかは疑問であり、さらに、例えば1年に1回など、継続的な情報の収集を計画している場合であっても、計画通りに情報が収集されるとはかぎらない。事務局が医師にリマインドするなどの工夫である程度の改善は期待できるものの、参加する医療機関の医師の資質に依存する。そのため、設定した収集項目に対する情報の高い充足率を求めるには、研究に参加する医師を限定する、医師に対するフォローアップ体制を整えるなどの工夫が必要である。

一方で患者が情報を研究事務局等に提供する場合、医学的に不正確な情報が提供されてしまう可能性がある。ただし、痛みやしびれ、主観的な健康感などが収集項目として設定されている場合は、患者本人から提供される情報が最も正確である。また、設定した収集項目に対する情報の充足率や、情報提供の継続性は、わかりやすい質問内容にすることを心掛ける、情報提供時期を通知するなどの工夫により、ある程度は向上することが考えられるが、最終的には、患者個人の性格やその時々での患者の生活状況等に依存するところが大きい。

このように情報収集を医師、患者とした場合どちらも利点と欠点、また参加する医師や患者に依存するという不確定要素も考えられる。この溝を埋めることが期待されるもう一つの方法にキュレーター制度がある。キュレーターとは、看護師、CRC等の医療知識を有し、医師に代わって情報を収集する者のことを指し、医師により教育を受けたキュレーターが、対面もしくは電話等で情報を収集することにより、質、充足率、継続性の高い情報の収集が可能になる。また、キュレーター制度を導入することで、現場の医師の負担が軽減できること、医師には話しにくい、聞きにくいと患者が日頃感じていることを相談できるなどのカウンセリング機能があることなどの利点もある。

## V. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」

我々は、登録主体を患者、情報収集主体をキュレーターとして、HAM患者レジストリ「HAMねっと」(UMIN000028400)の運営を2012年より開始した(図1)[15].

HAMねっとでは、1人の登録患者につき1年に1回、患者情報やHAMの症状などの項目を電話にて収集し、10年間という長期にわたる安定的な臨床情報の収集に成功し、経過や予後因子などのエビデンスの蓄積に至った。HAMねっと開設当初の2013年度、2014年度に実施したHAMねっと登録者を対象とした満足度調査では、キュレーターによる情報収集について、「とても満足している」「満足している」と回答した者は、2013年度が65%(152名/234名)、2014年度が71%(181名/256名)であり[16,17]、キュレーターによる情報収集が患者に好意的に受け止められていることが示された。

キュレーターにより収集された臨床情報は、アクセスがコントロールされ、矛盾したデータの入力制限されるデータシステムに入力し、さらに入力データのダブルチェックを行うことで、情報管理体制および情報の信頼性を高める工夫をしている。なお、データシステムはウェブサーバー上に構築し、全ての通信を暗号化している。これらHAMねっとの運営にかかわる業務全般について、手順書および運営マニュアルを整備することで、業務の標準化を図っている。

HAMねっとへの登録申し込みは、郵送、電話、FAX、ウェブサイト、メールのいずれの手段でも可能としている。なお、登録患者に対しては、広報誌「HAMねっと通信」およびウェブサイト「HAMねっと」を通じてHAMの知識やHAMに関わる治療薬開発等の最新情報の提供を行っているため、「HAMねっと」に登録すると医

療関係者が入手できる情報を得られる。

## VI. 「HAM ねっと」によるリアルワールドデータ

HAMねっとによる調査で、まず明らかになったことは、HAM患者は発症から診断までに平均して約7年以上を要していることであり、拠点病院へ紹介された時点ですでに治療のタイミングを逸しているという事実であった[15]。そのため、HAM患者の予後改善には早期診断の実現が喫緊の課題であり、発症前の段階でHAM発症ハイリスク集団の同定を可能とするマーカーの確立と、その集団をフォローする診療体制の構築が重要であることが示された。

さらにHAMねっとによる調査よりHAMの運動障害に関する自然歴が解明された。これまでHAMの運動障害は、症状の発現から長い年月をかけて徐々に悪化していくと考えられていたが、425名の登録者を対象としたHAMねっとの調査結果では、運動障害発現後、急速にその症状が進行し2年以内に片手杖歩行レベル以上になる患者が全体の15.5%も存在し、その集団の長期予後が悪いことが示された。一方で、運動障害はほとんど進行せず、生涯を通して軽微な症状で済む群も存在することが示された。このように、これまでほとんど同一の経過をたどると考えられていた運動障害が、それぞれ異なる疾患活動性を示し、それは3つのパターンに分類可能であることが明らかとなった(図2)。

HAMでは、出来るだけ早期に疾患活動性を把握し治療方針を決定することが求められるが、最近、髄液CXCL10濃度、髄液ネオプテリン濃度が疾患活動性と強く相関し、これら3群の分類に適するマーカーであることが示された[18,19]。「HAM診療ガイドライン2019」で

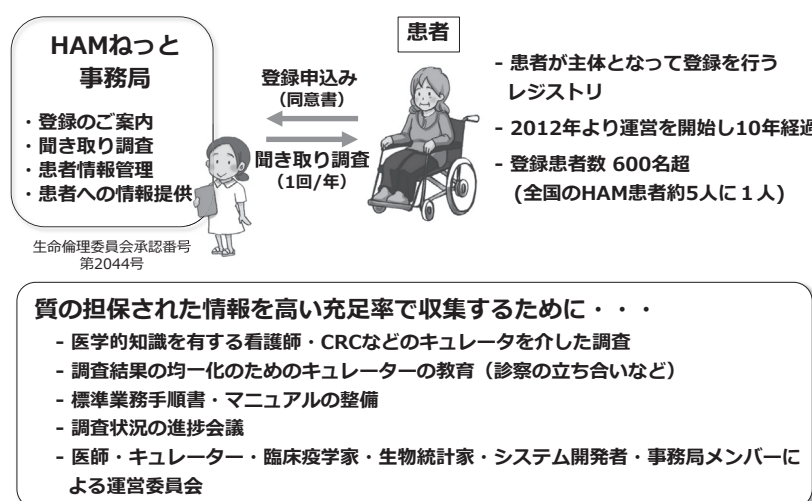


図1 HAM患者レジストリ「HAMねっと」

HAMねっとは登録主体を患者、情報収集主体をキュレーターとして設計し、収集データの質の担保、充足率の向上のためにキュレーター制度を導入している。

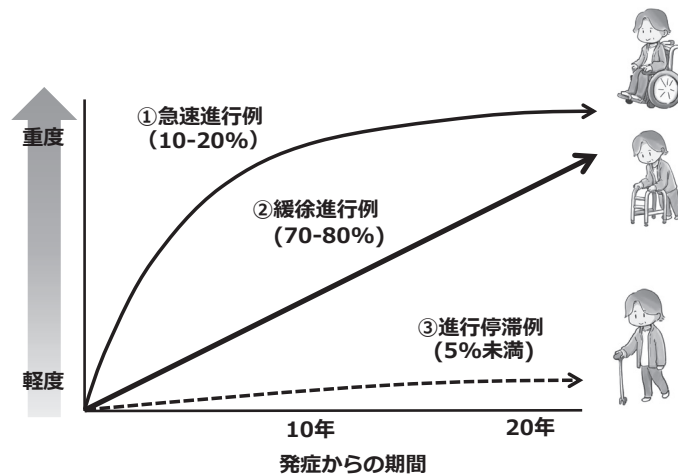


図2 HAMの歩行障害の経過

HAMねっとにより得られたリアルワールドデータにより、HAM歩行障害の経過は個人差が大きく、約8割は発症後ゆっくり症状が進行するが(②緩徐進行例)、約2割弱は発症後に比較的急速に症状が進行し2年以内に自力で歩行ができなくなる(①急速進行例)、その一方で発症後ほとんど症状が進行しない場合もある(③進行停滞例)ことが示された。

は、作成委員会でコンセンサスを得て、以下に示すとおり、これらの疾患活動性に応じた治療を提案した[20]。

① 疾患活動性が「高」の症例に対して

疾患活動性が高い症例に対する治療は、ステロイドパルス療法後にプレドニゾロン内服維持療法が一般的である。疾患活動性が高い症例は、治療によって改善が見込める時期を逃さないこと、すなわち早期発見・早期治療が重要である。

② 疾患活動性が「中」の症例に対して

疾患活動性が中の症例に対しては、治療前に髄液検査(ネオプテリンやCXCL10)でステロイド治療を検討すべき炎症の存在について確認し、治療後も髄液検査で有効性を評価することが望まれる。治療は、プレドニゾロン内服(3mg~10mg/dayの継続投与)かインターフェロンαが有効な場合がある。

③ 疾患活動性が「低」の症例に対して

疾患活動性が低い症例に対しては、ステロイド治療やインターフェロンα治療の適応は乏しいと考えられる。なお、いずれの症例においても、継続的なりハビリや排尿排便障害、疼痛、痙性などへの対症療法はADL維持のために非常に重要で、他科と連携しながらきめ細かな治療を行うことが推奨される。

なおHAM患者では、髄液中の細胞数増加(単核球優位)を約3割に認めるが、HAMの炎症を把握するには感度が低い。一方、髄液のCXCL10やネオプテリン濃度の測定は、HAMの脊髄炎症レベルを把握するうえで感度が高く、疾患活動性の評価や治療効果判定にも有用な

検査であるが[16,17]、これらの検査は保険未承認であるため、現在、厚生労働省研究班の活動として、HAMねっとで研究目的の測定を受け付けている(<https://htlv1.jp/hamnet/>)。

また、HAMねっとにより得られたこれ以外の大きな成果に、治療歴の調査から得られた知見がある。現在、HAMで唯一保険承認されている治療薬にインターフェロンαがあるが、診療現場ではステロイド療法の有効性が経験則として認識されていた。そこでまず、全国のHAM患者がどのような治療を受けているかを449名の登録者を対象として調査したところ、インターフェロンαによる治療を受けた患者は、全体のわずか2.9%であり、逆に保険未承認のステロイドによる治療を受けた患者は全体の42.8%にもものぼることが明らかとなった。さらにこれら治療薬の投薬状況により、運動障害がどのように影響を受けるのかを検討したところ、無治療群に比べて運動障害の進行を抑えることができた治療法は、ステロイド継続療法であることが明らかとなった。このように、現在行われている治療法のなかでは、ステロイド療法がHAMの進行を抑制し、長期予後改善効果を示す治療法の一つであることがリアルワールドデータとして証明され、この結果がステロイド療法の治験につながった[21]。

また前述のとおり、HAMは2015年に指定難病に認定されたが、HAMねっとによる調査では、2016年12月末時点でHAMねっと登録者のうち約半数は指定難病の医療費助成を申請をしていないことが明らかとなった(図3)。HAMの指定難病認定要件は、納の運動障害重症度評価尺度(Osame's motor disability scale; OMDS)が5以上もしくはBarthel Index 85点以下であるが、未申請者でOMDS 5以上の登録者の91.1%は身体障害者手帳を取

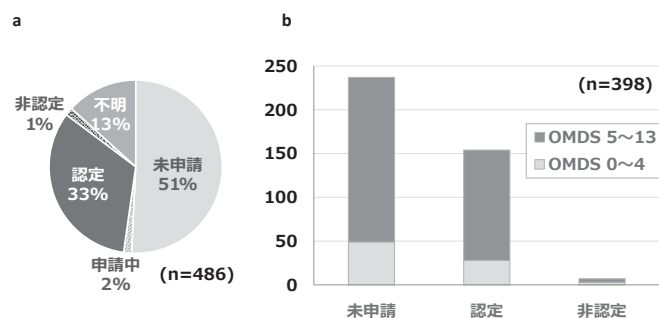


図3 指定難病申請・申請状況

- a) 指定難病申請・受給状況 HAMねっと登録者の約半数は指定難病医の療費助成を申請していなかった。
- b) 指定難病受給状況と運動障害重症度 指定難病の医療助成未申請者のうち納の運動障害重症度評価尺度 (Osame's motor disability scale; OMSD) が5以上の人の大部分が身体障害者手帳を取得していた。

得していることから、指定難病の医療費助成の必要性が低いことが考えられた。これは、社会福祉の観点からも示唆に富む結果であった。

## VII. 診療ガイドライン作成における「HAMねっと」の活用

診療ガイドラインの質を評価するツールであるAGREE IIに「患者の視点や希望が考慮されたか」という項目が設定されていることに象徴されるように、GRADEシステム、米国医学研究所、Mindsによる診療ガイドライン作成の方法のいずれにおいても、診療ガイドラインの作成には、患者の価値観や希望の多様性を尊重することが推奨されている。

そこで我々は「HAM診療ガイドライン2019」を作成する際、患者の関心や治療・検査に対する価値観を明らかにすることを目的として、HAMねっと登録患者を対象とした質問紙調査を実施した。2018年5月30日までにHAMねっとに登録された全国のHAM患者496名に対し、約1ヶ月の調査期間で無記名自記式質問紙による調査を行った。質問紙を送付したHAMねっとに登録されたHAM患者496名のうち、336名からの回答を得た(回収率67.7%)。うち調査協力同意欄にチェックのあった271名を有効回答とした。

本調査により、HAM診療ガイドラインで取り上げた内容は、いずれもHAM患者の関心度の高い内容であることが確認された。これらの結果は、HAM診療ガイドラインの作成にあたり、設定したClinical Questionに対する推奨を決定するパネル会議における参考資料とし、患者の価値観や希望として反映させた。

また、その他の調査結果として、HAMの診療において重視する点では、85.1%の者が「症状の改善」を、43.3%の者が「専門性が高い医療」を挙げた。自由記載には専門医を受診するため数時間かけて通院している旨の記載が複数寄せられ、専門性が高く効果のある治療を

求めて負担を余儀なくされている現状があることも明らかとなった。そのため、本ガイドラインがHAM診療の均てん化、HAM診療の質の向上に果たす役割は大きいと考えられた。さらに、治療方針の決定や治療目標の設定については、現状と希望が一致していることで、診療満足度が高められることが明らかとなった。

HAM診療ガイドラインは2019年に刊行されたが[20]、本ガイドラインが、患者と医療者とのよりよい意思決定の助けになるよう、HAM診療に携わる医療従事者に広く活用されることが期待される。

なお、HAM診療ガイドラインは主対象が医療従事者であり患者さんにとっては難しい内容もあるため、「HAM診療ガイドライン2019」の内容を平易にした患者向け冊子を発行し(図4)、HAMねっとホームページからもダウンロードできるようにしている([https://htlv1.jp/hamnet/hamnet\\_patient/hambrochure/](https://htlv1.jp/hamnet/hamnet_patient/hambrochure/))。



図4 HAMと診断された患者さまへ HAM診療ガイドライン2019の内容を平易にした冊子を作成した。

VIII. 新HAMねっとへの展開

HAM診療ガイドライン 2019 [20]では、HAMの疾患活動性に基づく治療アルゴリズムを提示したが、2015年に実施した日本神経学会に所属する専門医 4967 名を対象にしたアンケート調査では、HAM患者の診療経験があると回答した専門医のうち、94.2%が髄液CXCL10を、81.3%が髄液ネオプテリン濃度を、また71.8%が血液HTLV-1プロウイルス量を測定していないと回答した(図5)。現在、これらの検査は保険承認されていないため、検査の無料化についても調査したところ、HAM患者の診療経験があると回答した専門医のうち、66.6%が髄液CXCL10を、73.2%が髄液ネオプテリン濃度を、また77.6%が血液HTLV-1プロウイルス量を無料で測定できるようになることを「非常に有用」「有用」と回答させた(図5)。

この結果は、現状では検査の実施率は低いが、臨床上是重要であると認識されているということを示しており、少なくとも検査が保険承認されるまでの間、検査を実施できるように何らかの手立てを講じることが、HAM患者の早期診断と適切な介入につながると思われた。

そこで我々は、HAMねっとによる臨床情報の集積だけでなく、臨床情報にリンクした検体をあわせて収集しバイオレポジトリを構築することで、HAMの実態解明や治療研究を加速させHAM診療ガイドラインの改訂に資するエビデンスの創出を目指す一方、検体の提供に協力した主治医には、保険未承認の検査を研究で実施するというインセンティブが得られるようなくみである新HAMねっとへ、2019年より移行した(UMIN000039930)。

新HAMねっとでは、従来の患者主体の登録によるHAMねっとに加え、医師主体の登録も可能とする2種類の同意により研究を実施することとした。2023年8月時点では、医師主体の登録を可能とする機関登録は全国で92機関にのぼり、結果としてHAMの全国診療ネットワークの構築に成功につながった。

IX. HTLV-1 情報ポータルサイト

前述のとおり、2010年に「HTLV-1 総合対策」が開始され10年が経過した。この10年の間に5つの重点施策である、1. 感染予防対策、2. 相談支援(カウンセリング)、3. 医療体制の整備、4. 普及啓発・情報提供、5. 研究開発の推進について様々な取り組みが行われ、一定の成果が得られてきた。

4. 普及啓発・情報提供については、HTLV-1に関連するウェブサイトやHTLV-1関連疾患のウェブサイト等が散在しており、ユーザーにとっては容易にアクセスしづらく、情報を求めているユーザーに情報が適切に届けられていない懸念があることが明らかになった。そこで、既存のHTLV-1に関連するウェブサイト等や患者向け冊子など、これまでの10年間で蓄積したHTLV-1総合対策の重点施策に対する成果を再構成し、HTLV-1情報ポータルサイトに一元化して最新の情報を掲載することでHTLV-1感染症の情報提供・啓発活動の強化を図った(図6, <https://htlv1.jp/>)。

HTLV-1情報ポータルサイトでは、「基礎情報を知りたい」「相談したい」「各疾患の最新情報を知りたい」という3つのカテゴリーに分けることで、それぞれのニーズに応じた情報に速やかに到達できる構造とした。

重点施策での一つである2. 相談支援(カウンセリング)については、HTLV-1キャリアがHTLV-1関連疾患を発症するリスク等を評価できる医療機関や実際に相談できる機関がどこにあるのかなどの情報も容易に得られる状況にはないことが明らかになってきた。そこで電話相談窓口およびオンライン相談体制を新たに構築し、HTLV-1情報ポータルサイト「相談したい」に掲載するとともに、その有用性を検証するためのオンライン相談ニーズ調査、オンライン相談満足度調査を行った。電話相談およびオンライン相談の開始にあたっては、当初の予想に反し、患者・キャリアのみならず保健師からの電話相談があり、患者・キャリアが専門家として最初に頼る可能性の高い保健所ですらHTLV-1感染症に対する

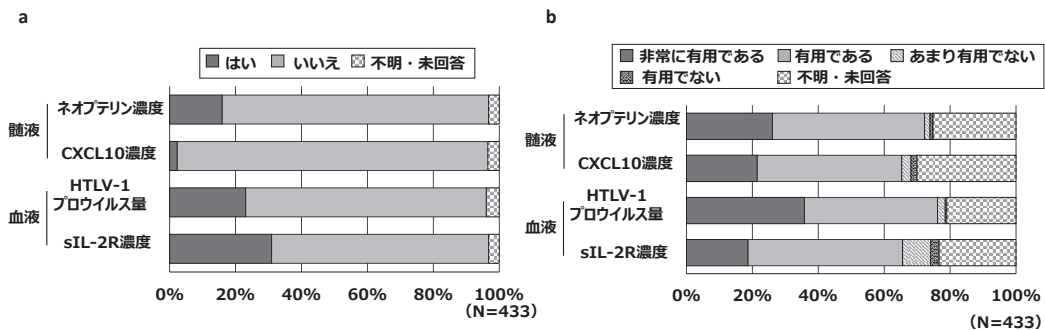


図5 日本神経学会専門医への調査結果

- a) 検査時測定の有無 疾患活動性の評価や治療効果判定にも有用な検査の実施率が低いことが示された。
- b) 検査無料化の有用性 検査の実施率は低いものの、無料化されることが有用であると考えていることが明らかになった。



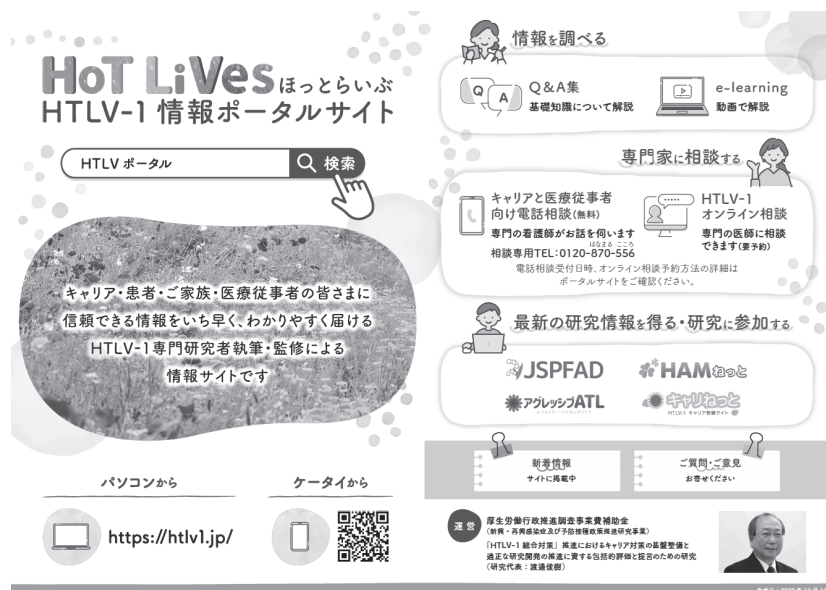


図6 HTLV-1情報ポータルサイト ほっとらいぶ  
 既存のHTLV-1に関連するウェブサイト等や患者向け冊子などの情報をHTLV-1情報ポータルサイトに一元化して最新の情報を掲載している。

認知度が想像以上に低いという実態が浮き彫りとなった。そのため保健所の担当者に対する普及啓発活動を行うことが喫緊の課題であり、この課題を解決することでHTLV-1感染症対策が大きく前進することが期待された。またこの事実から、我々が想定する患者・キャリアや支援者の認知度・理解度・ニーズが実際とは大きな乖離があり、HTLV-1情報ポータルサイトを活用した普及啓発活動のみでは十分ではない可能性が示唆された。

### X. 今後の展望

希少疾患であるHAMは、患者レジストリ「HAMねっと」により、研究が飛躍的に進展した。現在は、HTLV-1感染による引き起こされる疾患のレジストリ間での情報の共有や、それぞれのもつデータの比較解析など、HTLV-1関連疾患という領域で横断的に取りまとめる取り組みが進められている。

患者レジストリの難病領域全体での統合を目指した取り組みに「難病プラットフォーム」がある (<http://www.raddarj.org/>)。これにより、HAMのみならず我が国の難病全体が共通基盤のもと連携し、希少難治性疾患の制圧が可能になるものと期待される。

### 引用文献

[1] Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977;50:481-492.  
 [2] Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986;1:1031-

1032.  
 [3] Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol*. 2012;84(2):327-335.  
 [4] Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol*. 2012;3:388.  
 [5] Tezuka K, Fuchi N, Okuma K, et al. HTLV-1 targets human placental trophoblasts in seropositive pregnant women. *J Clin Invest*. 2020;130:6171-6186.  
 [6] Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(11):1246-1254.  
 [7] Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15012.  
 [8] Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One*. 2009;4(8):e6517.  
 [9] Ando H, Sato T, Tomaru U, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*. 2013;136:2876-2887.  
 [10] Araya N, Sato T, Ando H, et al. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*. 2014;124:3431-3442.  
 [11] Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, et al. Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. *N Engl J Med*. 2018;378(6):529-538.

- [12] Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol.* 2022;5:535.
- [13] Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J, et al. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the 5 Japanese population: a genome-wide association study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(11):e2004199118.
- [14] Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2019;380(3):296-298.
- [15] Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):69.
- [16] 八木下尚子. HAM患者登録システム「HAMねっと」のデータシステム構築と患者満足度調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発」（研究代表者：山野嘉久. H25-難治等(難)-一般-023）平成25年度総括・分担研究報告書. 2014.
- Yagishita N. [Data system construction and patient satisfaction survey of the HAM Patient Registration System “HAM Net.”] *Research on Rare and Intractable Diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants. “Development towards Practical Application of Anti-CCR4 Antibody Therapy as an Innovative Treatment for HAM” (Principal Investigator : Yoshihisa Yamano, H25-Nanchito(Nan)-Ippan-023) Summary and Collaborative Research Report for the Fiscal Year 2013. 2014. p.48-64. (in Japanese)*
- [17] 八木下尚子. HAM患者レジストリ「HAMねっと」の患者満足度調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究」（研究代表者：山野嘉久）平成26年度総括・分担研究報告書. 2015. p.47-64.
- Yagishita N. [Patient Satisfaction Survey of the HAM Patient registry “HAM-net.”] *Research on Rare and Intractable Diseases, Health, Labour and Welfare Sciences Research Grants. “Research on the Development Promotion of Innovative Medicines for HAM” (Principal Investigator : Yoshihisa Yamano). Summary and Collaborative Research Report for the Fiscal Year 2014 . 2015. p.47-64. (in Japanese)*
- [18] Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol.* 2018;9:1651.
- [19] Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, 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(3):321-323.
- [20] 厚生労働省「HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成」研究班, 「HTLV-1関連関脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン2019」作成委員会, 編. 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. 東京：南江堂；2019.
- “HTLV-1 kanren sekizuisho (HAM) sinryo guideline 2019” Sakusei Iinkai, Labour and Welfare Sciences Research Grants “HAM narabini HTLV-1 Yosei Nanchisei Shikkan ni kansuru kokusaitekina soi keisei o fumaeta shinryo guideline no sakusei” Group, edited. [HTLV-1-associated Myelopathy(HAM) Clinical guideline 2019: Including patient care for HTLV-1 positive rheumatoid arthritis & HTLV-1 positive Organ Transplantation.] Tokyo: Nankodo; 2019. (in Japanese)
- [21] Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, et al. Efficacy of Corticosteroid Therapy for HTLV-1-Associated Myelopathy: A Randomized Controlled Trial (HAMLET-P). *Viruses.* 2022;14:136.