

研究成果の刊行に関する一覧表

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
吉永光裕	HTLV-1	産科と婦人科	72 (8)	994-999	2005
吉永光裕	HTLV-1感染 ー産科医の立場からー	周産期医学	37 (12)	1551-1556	2007

分担研究報告 3

10
11
12
13
14

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

分担課題：鹿児島県における HTLV-I キャリア母からの出生児における追跡研究

研究分担者 嶽崎俊郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授

研究要旨

鹿児島県では、1986年から HTLV-I キャリア母から出生した児の追跡調査を開始し、2000年まで継続した。その結果、児の栄養法別抗 HTLV-I 抗体陽性率は、人工哺育で 5.0% (14/281)、3か月以下の短期母乳で 1.5% (1/66)、4か月以上の長期母乳で 22.2% (6/27) であった。追跡調査は 2000年から鹿児島 ATL 制圧 10 年計画事業に引き継がれ、鹿児島県から委託された医療機関が 2006年まで追跡調査を行い、生後 18か月以上追跡された児における栄養法別抗 HTLV-I 抗体陽性率は、人工哺育で 4.0% (2/50)、3か月以下の短期母乳で 1.7% (1/60)、4か月以上の長期母乳で 15.8% (3/19) であった。両者を併せた抗 HTLV-I 抗体陽性率は、人工哺育で 4.8% (16/331)、3か月以下の短期母乳で 1.6% (2/126)、4か月以上の長期母乳で 19.6% (9/46) であり、長期母乳群と人工哺育群および短期母乳群でそれぞれ統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$)。これら結果を元に、鹿児島県においては、HTLV-I 母子感染予防法として、第 1 選択肢として人工哺育、第 2 選択肢として 3か月までの短期母乳哺育を推奨している。今後の課題として、短期母乳における感染リスクの評価をより多くの対象者数で詳細に検討する必要があることに加え、短期母乳における感染リスク低下の機序の解明があげられる。

A. 研究目的

HTLV-I キャリア母からの出生した児における HTLV-1 抗体陽転率を前向きに調査し、栄養法別の感染率を明らかにすることを目的とする。

B. 研究対象および方法

(1) 対象

鹿児島県では、1986年から 2000年まで、鹿児島大学医学部ウイルス学および産婦人科学、小児科学教室が中心になり、共同で HTLV-I キャリア母から出生した児の追跡調査を開始した。本研究の対象者は、宮崎県南部を含む県内の主な病院の産婦人科でスクリーニングを受け、抗体陽性が確認された母親から出生した児である。母親に対しては、抗体陽性が確認された後に、産婦人科医から児の感染予防法を含む説明を行い、その際、児の追跡調査に関して同意を得た。本研究では、生

後 18か月以上、追跡調査が行えた児を対象とした。

同児の追跡は鹿児島 ATL 制圧 10 年計画事業に引き継がれ、鹿児島県から委託された医療機関が 2000～2006年に同様の方法で追跡調査を行った。本研究の対象者には、2000～2006年に追跡調査を行った児のうち、同じく生後 18か月以上、追跡調査が行えた児を対象に加えた。

(2) 方法

宮崎県南部を含む県内の主な病院の小児科で出生時、1、3、6、9、12、18、24、36か月に採血が行われた。採取された血液検体は、鹿児島大学に送られ、ウイルス学教室で、PA 法にてスクリーニング検査を行い、陽性者および擬陽性者については、WB 法または EIA/IF 法にて確認検査が行われた。

C. 研究結果

1986～2000 年に行った追跡調査における栄養法別抗 HTLV-I 抗体陽性率は、人工哺育で 5.0% (14/281)、3 か月以下の短期母乳で 1.5% (1/66)、4 か月以上の長期母乳で 22.2% (6/27) であった (表 1)。また、2000～2006 年に行われた追跡調査における栄養法別抗 HTLV-I 抗体陽性率は、人工哺育で 4.0% (2/50)、3 か月以下の短期母乳で 1.7% (1/60)、4 か月以上の長期母乳で 15.8% (3/19) であった。両者を併せた抗 HTLV-I 抗体陽性率は、人工哺育で 4.8% (16/331)、3 か月以下の短期母乳で 1.6% (2/126)、4 か月以上の長期母乳で 19.6% (9/46) であり、長期母乳群と人工哺育群および短期母乳群でそれぞれ統計学的有意差を認めた ($p < 0.01$)。

D. 考察

HTLV-I キャリア母から出生した児の追跡調査において、人工哺育群および短期母乳哺育群が長期母乳哺育群より低い感染率を示した。人工哺育群と短期母乳哺育群を比べると、後者の陽性率が若干低く見えるが、対象者の数が少なく、両者の差を科学的に評価することはできない。

人工哺育が長期母乳に比べ感染リスクが低くなることは、母乳による感染暴露の差で十分説明できるが、短期母乳による感染リスクの低下に関しては、未だ、科学的に十分に説明できていない。可能性としては、妊娠中の経胎盤感染や分娩時の感染が考えられている。臍帯血から HTLV-I プロウイルスが同定されないことより、後者の可能性が考えられるが、実証されていない。一方、母乳中には感染成立を予防する抗 HTLV-I 中和抗体が存在し、感染防御が感染細胞や動物を使った実験において報告されている。児における母親からの移行抗体は月齢とともに低下し、多くは月齢 9 月の時点で測定できなくなるが、生後 3 月の時点で測定不可になる児も存在する。中和抗体による感染防御作用には、中和抗体の割合や総量における

個人差も影響していると考えられる。また、HTLV-I 感染における免疫学的寛容に関しても、知見は報告されていない。短期母乳における感染リスク低下の機序解明は、今後の課題である。

また、鹿児島県では HTLV-I 母子感染予防に携わる研究者が減少し、現在、調査研究が行われていない。定期的に HTLV-I 母子感染対策の評価を行う体制やシステムの再構築が課題である。

E. 結論

HTLV-I キャリア母から出生した児の追跡調査を行った。その児における栄養法別抗 HTLV-I 抗体陽性率は、人工哺育で 4.8%、3 か月以下の短期母乳で 1.6%、4 か月以上の長期母乳で 19.6% であり、長期母乳群と人工哺育群および短期母乳群でそれぞれ統計学的有意差を認めた。これらの結果をもとに、鹿児島県では HTLV-I 母子感染予防法として、第 1 選択肢として人工哺育、第 2 選択肢として 3 か月までの短期母乳哺育を推奨している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会
なし

表1. HTLV-I キャリア母より出生した児の栄養法別 HTLV-I 抗体陽性率(前向き調査)

実施機関	期間	対象者総数	人工哺育			短期母乳 (≤3か月)			長期母乳 (≥4か月)		
			対象者数	陽性	陽性率	対象者数	陽性	陽性率	対象者数	陽性	陽性率
鹿児島大学等 ¹⁾	1986 ～ 2000	374	281	14	5.0%	66	1	1.5%	27	6	22.2%
鹿児島県 ²⁾	2000 ～ 2006	129	50	2	4.0%	60	1	1.7%	19	3	15.8%
合計	1986 ～ 2006	503	331	16	4.8%#	126	2	1.6%*	46	9	19.6%#*

#P<0.01, *P<0.01 (Fisher の正確検定)

1)月齢18か月以上の児における結果、人工哺育(75%)、短期母乳(18%)、長期母乳(7%)、不明2名(鹿児島県 ATL 制圧 10 力年計画報告書より)

2)月齢18か月以上の児における結果、人工哺育(39%)、短期母乳(47%)、長期母乳(15%) (鹿児島県 ATL 制圧 10 力年計画報告書[18 ページの結果表]をもとに、月齢18か月以上の児において再集計)

分担研究報告 4

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
分担研究報告書

分担課題:熊本における HTLV-I 母児感染と対策の現状

研究分担者 大場 隆 熊本大学大学院生命科学研究部 産科学分野 准教授
研究協力者 松尾勇児 熊本大学大学院生命科学研究部 婦人科学分野
片瀬秀隆 熊本大学大学院生命科学研究部 婦人科学分野 教授

研究要旨

熊本県は成人 T 細胞白血病(ATL)の好発地域のひとつであるが、熊本ではここ 20 年間 ATL の原因であるヒト T リンパ好性ウイルス I 型(HTLV-I)の母児感染の実状について調査がなされていなかった。今回熊本県における HTLV-I 母児感染状況ならびに検査の実状について調査を行った。2008 年の熊本県における抗 HTLV-1 抗体陽性妊婦の割合は 0.59%で、熊本県では年間約 100 名の児が HTLV-1 キャリア妊婦から出生すると推定された。陽性妊婦の割合はこの 20 年間に約 3 割に減少していた。対象とした妊婦の 86%が抗 HTLV-1 抗体スクリーニング検査を受けていた。68%の医療機関が、抗 HTLV-I 抗体のスクリーニング検査は全国規模で必要と考えており、その理由として、HTLV-1 キャリアの ATL 発症頻度が無視できないこと、ATL の予後が不良であることを理由に挙げているが、一方で全国の HTLV-I キャリア数は減少傾向にあると考えていた。HTLV-1 キャリア妊婦に対する哺乳方法としては主に完全人工乳哺育が推奨され、妊婦は概ねその方針に従っていた。HTLV-I キャリア数が遡減する一方で、キャリアは浸淫地域から首都圏へと分散しており、以前にもまして全国規模での感染防止対策を行うことが求められている。抗 HTLV-I 抗体のスクリーニング検査の有用性について再考し、妊婦が正しく意志決定できるよう標準化された適切な説明を行うことが必要と考えられる。

緒言

成人 T 細胞白血病(Adult T cell leukemia; ATL)は、1977 年に高月らによって報告¹された、成人に発症する T 細胞の白血病・リンパ腫である。ATL の患者は九州、沖縄、四国地方に多発することがわかっていた。1981 年に日沼らは ATL がウイルスの感染によるものであることを明らかにし²、これが、その前年に米国の Gallo が分離していた HTLV と同一のレトロウイルスであることが判明した。現在このウイルスはヒト T リンパ好性ウイルス I 型(Human T-lymphotropic virus type I; HTLV-I)と呼ばれている。

HTLV-I が母乳によって児に移行し、母児感染を起こしうる³ことが報告され、母乳哺育を避けることによって、HTLV-I の母児感染を完全に阻止できるものと期待された。1985 年以降、全国の諸施設で、人工乳哺育を選択することによる HTLV-I 母児感染防止事業が開始された。熊本県では 1986 年に熊本県 ATL 母児感染研究会(岡村 均会長)を組織し、熊本県の妊婦における抗 HTLV-I 抗体陽性率(2.04%; 100/4,906, 9 医療機関。1987 年 4 月～1988 年 3 月)

を調査した上で感染予防事業を開始した。

全国で児の追跡調査が進むにつれて、母乳を忌避し、完全人工乳哺育とした乳児の中に、少ないながら抗 HTLV-I 抗体陽性例が出現することが明らかとなった⁴。厚生省は 1988 年に「成人 T 細胞白血病(ATL)の母児感染防止に関する研究班」(重松班)を発足させ、3 年間にわたる検討を行った結果、国としては HTLV-I 母児感染の防止事業を行わないことを決定し、抗 HTLV-I 抗体陽性妊婦の取り扱いはその施設の裁量に任された⁵。母乳哺育が推奨される中であって、効果の不十分な HTLV-I の感染予防対策よりも母乳哺育の利点を重視し、HTLV-I キャリアであっても母乳哺育を行うとの方針に改めた施設も少なくなかった。上記の報告を受けて、熊本県においても今後の対応は個々の医療機関の裁量に任せることとして、熊本県 ATL 母児感染研究会を 1991 年に解散し、その後調査や勧奨を行うことはなかった。

前回の調査から 20 年を経て、熊本県における HTLV-I 母児感染状況ならびに検査の実状について調査したので報告する。

対象と方法

熊本県の全産科婦人科医療機関を対象として、2008年に各医療機関で分娩を行った妊婦における抗HTLV-I抗体スクリーニング検査の実施状況について無記名質問紙法による調査を行った。回収率は医療機関あたり54.1% (72/133)、分娩数あたり68.5% (11,275/16,462)であった。またHTLV-Iの浸淫地域であることが知られていた天草地方の産婦人科医療機関1施設において分娩を行った妊婦について診療記録が追跡可能であった1996年以降のHTLV-I抗体陽性者数の年次推移を調査した。

結果

有効回答例におけるHTLV-I抗体陽性妊婦数・陽性率はそれぞれ67名・0.59%で、熊本県では年間約100名の児がHTLV-1キャリア妊婦から出生すると推定された。陽性率は20年前の28.9%に減少していた。医療機関別の抗体陽性率は0%から2.75%に分布していた。

以前の調査において、熊本県の中でもとくに抗体陽性率が高いことが知られていた天草地区の医療機関において抗体陽性率の年次推移をみると陽性率の明らかな減少傾向が見られ、約10年間に半分以上に減少していた(図1)。

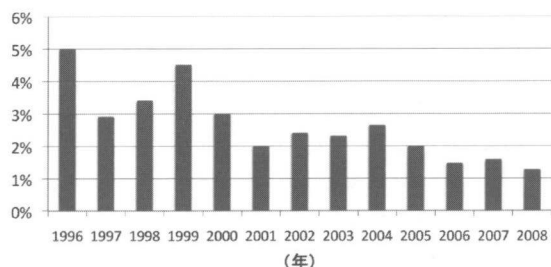


図1. 天草地区妊婦における抗HTLV-I抗体陽性率の推移

熊本県内の83%の産婦人科医療機関が全妊婦に対して抗HTLV-I抗体のスクリーニング検査を施行していた(図2)。

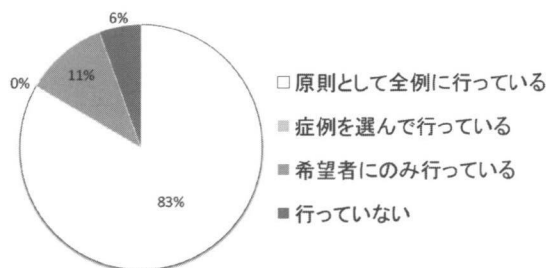


図2. 熊本県の産婦人科医療機関における抗HTLV-I抗体検査の施行状況

全妊婦に対して検査を施行すると回答した医療機関における分娩数は回答のあった医療機関における総分娩数の86%をカバーしていた。スクリーニング検査を行っていると感じた医療機関の約70%は、過去の妊娠で検査を受けていても新たな妊娠のたびに検査を行っていた。妊娠初期に前医で施行されている場合には検査が省略される傾向にあった(図3)。抗HTLV-I抗体スクリーニング検査の費用は76%の施設で妊婦の自己負担、15%で病院負担とされていた。

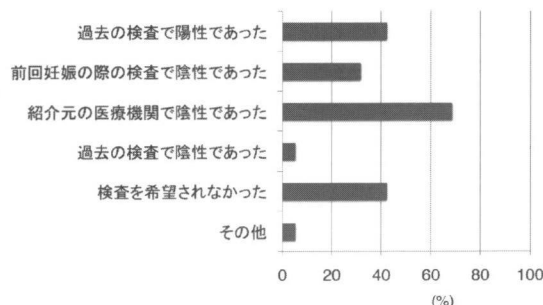


図3. 抗HTLV-I抗体検査を省略する状況(医療機関別)

68%の医療機関が、抗HTLV-I抗体のスクリーニング検査は全国規模で必要と考えており、その理由として、「HTLV-1キャリアのATL発症頻度が無視できない」(回答中64%、以下同様)、「ATLの予後が悪い」(73%)、「人工乳育児で母児感染が有意に予防可能である」(57%)ことを挙げていた。一方「全国的にみるとHTLV-1キャリアは減少していない」(2%)あるいは「予防事業には十分な費用対効果がある」(9%)と考えている回答者は少なかった(図3)。

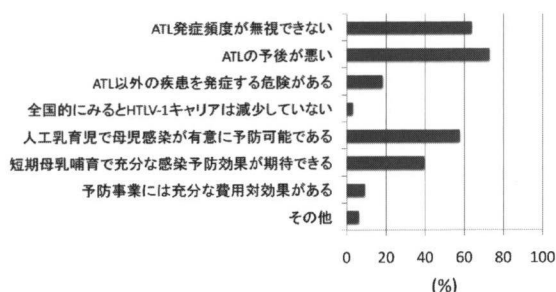


図4. 妊婦に対する抗HTLV-I抗体スクリーニング検査が必要な理由

熊本県では2009年4月より妊婦健康診査の助成内容が増加し、ウイルス感染症としてはHCV抗体価、HIV-1抗体価、および風疹抗体価のスクリーニング検査が追加されたが、抗HTLV-I抗体検査は見送られた。回答のあった33産科医療機関中1医療機関はこれを機に抗HTLV-I抗体スクリーニング検査を中止した。

HTLV-1キャリア妊婦に対する哺乳方法としては約半数の医療機関が完全人工乳哺育を第1選択として推奨し、妊婦はその方針に従っていた。母乳哺育を第1選択として推奨する医療機関中3施設では、妊婦は完全人工乳哺育を第1選択としていた。母乳を与える選択肢の中では3ヶ月の短期母乳哺育がもっとも頻度が高かったが、完全母乳哺育を第1選択として勧めていた施設もあった(図4)。

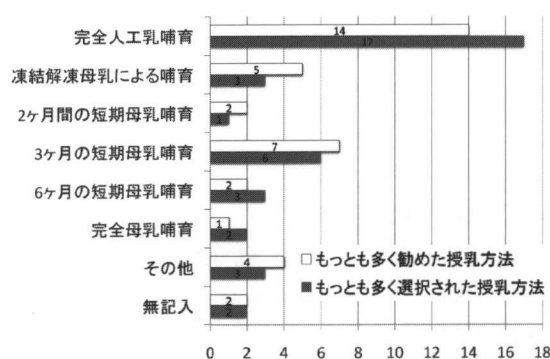


図5. 推奨した授乳方法と選択(医療機関別)

考察

2008年の熊本県における抗HTLV-1抗体陽性妊婦の割合は0.59%で、熊本県では年間約100名の児がHTLV-1キャリア妊婦から出生すると推定された。妊婦における抗体陽性率は20年前に調査したときの1/3.5に減少していた。

熊本県では、1991年に熊本県ATL母児感染研究会を解散して以来、HTLV-1の母児感染に関わる勧奨や啓発を全く行ってこなかったが、それにも関わらず調査対象となった妊婦の86%が抗HTLV-1抗体スクリーニング検査を受けていた。検査は妊娠の度に新たに行われ、前医での検査で陰性であった場合にのみ検査が省略される傾向があった。さらに妊婦健康診査における助成内容が変わった今年4月以降も、産婦人科医療機関が抗HTLV-1抗体スクリーニング検査を行う方針に著変はなく、浸淫地域のひとつである当県での産婦人科医師の意識の高さが窺える結果であった。

今回の調査の回収率は分娩数あたりでは69.1%であったが医療機関あたりでは54.1%に留まっており、分娩を扱わない施設からの回答が少ないことが示唆された。妊娠初期のスクリーニング検査は分娩を扱わない不妊クリニックで行われることも多く、このような施設で抗HTLV-1抗体検査が省略されていないか調査する必要がある。

大多数の産科医療機関の担当者は、抗HTLV-I抗体のスクリーニング検査は全国規模で必要と考えており、その理由として、ATLが依然として予後不良な疾患であり、人工乳育児で母児感染が有意に予防可能であることを挙げた。いっぽうで熊本県の産婦人科医は、全国のHTLV-Iキャリア数は減少傾向にあると考えており、抗HTLV-I抗体スクリーニングによるATL発症予防の費用対効果には懐疑的であることが窺えた。

HTLV-Iの抗体陽性率は、高齢者ほど高い値を示すことが以前から知られており、この原因として、3つの可能性が考えられた。1つは、生活のなかに様々な水平感染の機会があり、これが蓄積した結果、加齢とともに抗体陽性者が増加するというもの、第2に、加齢に伴う免疫応答の変化、そしてもう一つは、感染者が年々減少している(出生コホート効果)との考え方であった。20年前に国の施策としてのHTLV-Iの母児感染予防事業が見送られた背景には、この出生コホート効果への期待が大きかったものと推定される。

近年の山口らの研究により、HTLV-I浸淫地域に顕著な感染率の減少は、出生コホート効果に加えて、人口が大都市圏へ流出したことが主な原因であると推定されている。たしかに新たにHTLV-1キャリアとなる児の数は出生コホート効果により減っているが、平均寿命の延長に伴い、HTLV-1キャリア数は20年前

の予想ほどには減ってはいない⁶。さらに超高齢層においては、成人期の水平感染によるキャリアも発症しうるのではないかと推測もある。

現在でもATLが予後不良の白血病であることに変わりはない。より強力な多剤併用療法が試みられており、完全寛解率は向上しているものの延命に結びついていないと断言は難しい。また、HTLV-I感染はATLのほかにもHTLV-I関連脊髄症(HAM)をはじめとした多彩な病態と関連しており、妊婦においても真菌感染症のリスク因子となる⁷。

人工乳哺育はHTLV-Iの感染予防に有効であるが完全な予防法ではない。1991年に、Takahashiらは、6カ月以内の短期母乳哺育(4/90; 4.4%)は人工乳哺育(9/158; 5.7%)と同等の母児感染阻止効果があると報告した⁸。これまでの諸家の検討は、6カ月以内の短期母乳哺育は、完全母乳哺育と比較すると母児感染を減少させる効果はあるものの、人工乳哺育と同等の効果は期待できないことを示している。2カ月や3カ月といった、より短期の母乳哺育に完全人工乳哺育と同等の有効性を示唆する報告も散見されるが、症例数が充分ではなく、有効と結論づけるに至っていない。

結語

妊婦の抗HTLV-I抗体抗体を検査し、人工乳哺育によって感染予防を行う方法は、効率の悪い方法ではあるが、提案から20年を経た現在でも唯一の有効な感染予防法である。HTLV-Iキャリア数が逡減する一方で、キャリアが浸淫地域から首都圏へと分散しており、以前にも増して全国規模での感染防止対策を行うことが求められている。一方で感染防止対策がATL関連疾患の発症を予防するによって生じる効果も考慮に入れる必要がある。

20年前にいったん棄却されたスクリーニング検査ではあるが、現代における有用性について最新の知見に基づいた再考を行い、検査を行うにあたっては、妊婦が検査と哺育方法の選択について意志決定できるよう、標準化された説明を行うことが必要と考えられる。

参考文献

¹ Takatsuki K, et al: Adult T cell leukemia in Japan In Topics in Hematology. Eds. Seno S et al, Excerpta Medica, Amsterdam, p73, 1977.

² Hinuma Y, Nagata K, Nakai M et al: Antigen in an adult T-cell leukemia cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA, **78**:6476-6480, 1981.

³ Kinoshita K, Hino S, Amagasaki T et al: Demonstration of Adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three sero-positive mothers. Jpn J Cancer Res, **75**:103-105, 1984

⁴ 土井 浩:人工栄養によるHTLV-I母児感染予防. 小児科, **31**:799, 1990.

⁵ 成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究班、厚生省心身障害研究平成元年度研究報告書. 主任研究者 重松逸造, 1990

⁶ 本邦におけるHTLV-I感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業平成20年度研究総括報告書. 主任研究者 山口一成, 2009

⁷ 大場 隆、中村直樹、松井和夫ら:HTLV-Iキャリア妊婦における膣カンジダ症の発生頻度. 日産婦誌. **44**: 742-744, 1992

⁸ Takahashi K, Takezaki T, Oki T et al: Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. Int J Cancer, **49**:673-677, 1991

研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

松尾勇児、坂口 勲、内野貴久子、三好潤也、大場 隆、片渕秀隆

熊本県におけるHTLV-I母児感染の現状と対策
第201回日産婦学会熊本地方部会学術講演会
(2009.7.4) 熊本全日空ホテルニュースカイ

大場 隆

妊婦のインフルエンザ感染への対策・HTLV-I母児感染対策の現状—産婦人科診療ガイドライン解説—

第202回日産婦学会熊本地方部会 (2009.9.12)
熊本地域医療センター新館ホール

熊本におけるHTLV-I母児感染の現状
熊本HTLV-I学術セミナー (2009.10.16) ホテル
日航熊本

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

分担研究報告 5

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

分担課題：HTLV-I 垂直感染のリスクファクターに関する検討
…若年キャリアにおける性差からのフィードバック

研究協力者 岩田 欧介 久留米大学小児科助教

研究要旨

成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) のキャリア率は、男性→女性優位の性感染のために、年齢とともに女性優位となることが知られているが、乳幼児期の垂直感染の性差については、これまでほとんど知られていなかった。大分県における 1995 年から 1999 年までの 5 年間の献血データ延べ 272,043 名分を用い、男女別のキャリア率を解析した結果、全体では女性優位であったが、未成年ドナーにおいては男性が女性の 1.6 倍、20-30 代では男女差なし、40 代以降で初めて女性優位となることが明らかになった。未成年ドナーにおける男性優位のキャリア率は、男児優位の垂直感染を反映している可能性が高く、成人 T 細胞白血病の発症率が男性に多いこととの関連が示唆される。

A. 研究目的

成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) のキャリア率は女性優位であるにもかかわらず、成人 T 細胞白血病の発症は男性に多い。成人 T 細胞白血病の発症には、数十年以上に及ぶ HTLV-1 のキャリア期間が必要とされるため、男性患者への感染成立時期が早いのではないかと予想されているが、乳幼児期の垂直感染の男女差を示すまとまったデータは存在しない。今回我々は、HTLV-1 垂直感染の男女差を推測する基本情報として、性感染の影響が比較的少ない、若年ドナーにおけるキャリア率を、大規模な献血ドナー情報を元に比較した。

B. 研究方法

日本赤十字社大分支部から、大分県における 1995 年から 1999 年までの 5 年間、延べ 272,043 名分の献血データの提供を受け、16-19 歳、20-29 歳、30-39 歳、40-49 歳、50 歳以上の 5 つの年齢グループごとに、キャリア率を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、久留米大学倫理委員会によるプロトコルの承認を得た上で行われた。また、本研究で使用した臨床情報は、年齢・性別以外の個人情報とは連結不可能な形態で取り扱った。

C. 研究結果

全年齢データを合わせると、キャリア率は女性 2.05%・男性 1.80%と、女性優位であった ($p < 0.0001$) が、16-19 歳では、男性 0.90%、女性 0.56%と男性優位 ($p = 0.0011$)、20-29 歳と 30-39 歳では有意差なし、40-49 歳と 50 歳以上では、女性優位であった (すべて $p < 0.0001$)。

D. 考察

献血データにおいて、16 歳から 19 歳の未成年のキャリア率が男性優位であることが観察された。垂直感染防止キャンペーンの成果により、キャリア率が劇的に低下した現在、同一県内のデータだけで同様の現象を統計学的に証明することは困難となりつつあるが、大分県の若年ドナーにおける男女キャリア比は、ほぼ同等で推移している。16 歳から 19 歳の年齢層においても、性感染によるキャリアの増加は無視できないが、乳幼児期に感染が成立した個体に対し、主に女性キャリアを上乗せすると予想されるため、乳幼児期のキャリア男女比は、更に男児優位である可能性が高い。

様々な感染症において、男女の罹患率の差が報告されているが、十分な母集団に基づいた報告は限られている。しかしながら、乳児期に母乳を介して感染する HIV や、経口・経消化管的に感染が成立するポリオウイルスの生ワクチン、エンテロ

ウイルス・アデノウイルスなどで、感染成立が男児優位であるとの報告は多い。第二次性徴後に、免疫系が性ホルモンの影響を強く受け始める以前にも、性差が感染防御に関与していることを示唆する情報であり、今後系統だった解析が望まれる。

E. 結論

16歳から19歳の未成年において、HTLV-1のキャリア率は男性優位であり、乳児期の母児垂直感染が男児優位である可能性が示唆された。今後より若年の母集団において、垂直感染の男女差が検証され、メカニズムが解明されれば、垂直感染予防のための新たなアプローチが可能となり、HTLV-1早期感染による成人T細胞白血病の予防につながる可能性がある。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

Eshima N, Iwata O, Iwata S, Tabata M, Higuchi Y, Matsuishi T, Karukaya S.
Age and gender specific prevalence of HTLV-1. J Clin Virol. 2009
45(2):135-8. (corresponding author)

2. 学会発表

該当せず

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

該当せず

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Eshima N, <u>Iwata O</u> , Iwata S et al.	Age and gender specific prevalence of HTLV-1.	J Clin Virol.	45 (2)	135-138	2009

分担研究報告 6

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

分担課題：本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査

研究分担者	山口一成	国立感染症研究所血液・安全性研究部
研究協力者	山田恭暉	長崎大学 臨床検査医学
	岡山昭彦	宮崎大学 内科学
	佐竹正博	日本赤十字社 西東京都赤十字血液センター
	出雲周二	鹿児島大学 難治ウイルス研 分子病理
	望月 學	東京医科歯科大学 眼科学
	渡邊俊樹	東京大学院 新領域創成科学研究科
	徳留信寛	名古屋市立大学院医学研究科 公衆衛生学分野
	岩永正子	長崎大学 血液内科学 疫学
	大隈 和	国立感染症研究所 血液・安全性研究部

研究要旨

成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスであるヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) に関する疫学調査は、1980 年代に患者数等の全国調査が行われたが、2000 年代に入ってからこの疾患やキャリア数の把握のための全国的な実態調査は行われていなかった。HTLV-1 は難治性疾患である ATL の他に、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、HTLV-1 関連ブドウ膜炎 (HU) 等を引き起こし、本邦では今でもその感染率が高いため、系統的な対策が必要である。そこで本邦の HTLV-1 キャリア及び ATL、HAM を含む HTLV-1 関連疾患の現在の実態 (全国調査) を把握し、本感染症が国民健康に与えている影響を評価し、キャリア、患者に対する総合対策を提言し、行うことを目的に、研究を進めた。具体的には、本研究のための倫理審査申請をまず行い、審査後承認を得た。それと同時に日本赤十字社の協力を得て平成 18、19 年の全国の HTLV-1 キャリア数の把握を行ったところ、約 108 万人であることが明らかとなり、20 年以上前に報告された約 120 万人に比べ、予想ほど減少していないことがわかった。またこれについては、地域別キャリア率を解析し、以前の報告と比較したところ、感染者が九州から全国へ拡散している可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヒトで初めての病原性レトロウイルスである HTLV-1 が ATL の原因ウイルスであると 1981 年に特定された。HTLV-1 に関する疫学調査は、1980 年代に日沼、田島らによって患者数等の全国調査が行われた。長崎県の離島等におけるコホート研究により HTLV-1 キャリアが年齢の高い世代、また女性に多いこと、自然感染は母児間、配偶者間に成立すること等が明らかとなった。ATL 患者数やその臨床像はリンパ腫研究グループによる全国調査や熊本や長崎を中心とした臨床研究により明確にされた。

難治性疾患である ATL、HAM、HU 等の原因ウイルス HTLV-1 は、本邦では今でもその感染率が高いため、系統的な対策が必要である。本邦での感染者は約 120 万人と推定されていたが、これは 20 数年前の献血者での抗体陽性者から算出されたものであり、その後全国調査はなされていない。また ATL 患者数もこれまで年間 700 名と推定されていたが、この 5 年間の厚生省の死亡統計では年間 1,100 名前後と約 1.5 倍となっている。そこで、全国調査により本邦の HTLV-1 キャリア及び ATL、HAM 等の HTLV-1 関連疾患の現在の実態を把握し、本

感染症が国民健康に与えている影響を評価し、対策策定に向けての基礎的情報の検討を行い、キャリア、患者に対する総合対策を提言し、それを行うことを目的とした。

また HTLV-1 の感染予防ガイドラインやキャリアの健康管理についてのガイドラインがないため、それらの作成を急ぐ必要があると考えられた。

HTLV-1 感染症の診断・検査法については、HTLV-1 のウイルス量を測定する方法がいまだ研究室レベルでその標準化がなされていないため、それに対する早急な対応も求められている。

B. 研究方法

(1) HTLV-1 キャリア数の把握

日本赤十字社の協力を得てキャリア数の全国調査を行った。日本赤十字社血液センターではHTLV-1抗体を測定し、供血者のスクリーニングに用いている。このスクリーニング検査で得られる抗体陽性者は各地域における16歳以上65歳以下の健康人におけるHTLV-1抗体陽性率を代表するものと考えられる。但し、既献血者のなかで抗体陽性者にはその旨通知し、献血者からは除かれるため、既献血者における抗体陽性率は低くなっていることが予想され、全ての献血者を母集団とすることはできない。そのため、本研究では通知によるバイアスのかからない初回献血者のみを対象とした。

(2) HTLV-1 関連疾患数の把握の準備

上記3疾患について患者数の全国調査を行っている。調査はそれぞれの領域における担当者から、各地域のその疾患患者数が多いと考えられる代表的な病院へ協力依頼を行った(定点調査)。3疾患を調査するそれぞれの病院において HTLV-1 感染とは無関係でかつ国内における地域別の有病率がすでに知られている血液悪性腫瘍、神経疾患、眼疾患についてもその患者数を同時に調査し(内部標準)、それぞれに対する割合として表すことで調査の精度を高める。この結果に(1)で調査するキャリアの地域分布を重ね合わせることにより、キ

ャリアからの HTLV-1 関連疾患の発症率を正確に推測することができる。

(3) 診断・検査法の検討

HTLV-1 関連疾患発症のリスク因子と考えられているウイルス量の測定に関して各施設において独自の方法が用いられている Polymerase chain reaction (PCR)法について再評価を行い、全国的なサーベイランスを行う手段としての標準的な測定法を確立するための検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究課題は倫理審査を受ける必要があるため、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に申請を行い、審査を受け承認された。

C. 研究結果

・研究班会議の3回の開催:21年8月には、第1回日本 HTLV-1 研究会総会において、研究計画について発表、全国の研究施設に協力を呼びかけた。

(2) HTLV-1 キャリア数の把握:

日本全体における HTLV-1 キャリアの数は1980年代の検討により約120万人と推定された。今回平成18、19年初回献血者を対象とし抗体陽性者の全国調査を行ったところ、本邦のキャリア数は約108万人と推定され、約20年経った現在でも予想ほど減少していなかった。

献血者における HTLV-1 抗体陽性者の割合は平成3年には1%とされ、徐々に低下し、平成9-10年には0.6%と報告された。その後、抗体陽性者に対して結果が通知されるようになり、再来献血者の抗体陽性率は見かけ上、低下したが、初回献血者に限った解析等を行う必要があった。今回、初回献血者に対して調査を行ったところ0.3%であった。しかし抗体陽性者数の地域別割合は、九州(沖縄を含む)が51%から44%と減少しているものの、関東は11%から18%に増加しており、感染が他の地域、特に大都市圏に拡散している可能性が示唆された。また抗体陽性率の年齢別、性別

の検討では、50歳以上で女性に高い傾向が見られた。

・HTLV-1 関連疾患 (ATL 及び HAM) 患者数の把握の準備 :

倫理審査委員会の承認を得て、全国規模で実施した。但し、HU の患者数に関しては、日本眼科学会のプロジェクトに参加し、その協力のもとで調査を行うこととした。

(3) HTLV-1 ウイルス量測定の標準化の検討 :

PCR TaqMan 法による末梢血中の HTLV-1 プロウイルス DNA のコピー数定量系を検討中である。pol 領域と pX 領域の primer を検討した結果、一般の定量には pX 領域 primer を用いるのが妥当と判断した。しかし、genome の塩基配列変異のために false negative あるいは著しく低い測定値がでる場合が認められた。これは ATL の検体で複数回経験されたが、キャリアの場合でも特定のクローンが変異を有する場合にウイルスコピー数の過少評価につながる可能性がある。複数の amplicon を使用することで信頼度を高めることが可能であると考えられる。現在この PCR 法を用いた HTLV-1 ウイルス量測定の標準化の検討を続けている。

D. 考察

日本全体における HTLV-1 キャリアの数は 1980 年代の検討により約 120 万人と推定され、キャリア数は減少傾向にあるとされていたが、その後実態把握は行われておらず、HTLV-1 感染症および関連疾患の対策策定の障害となってきた。今回の調査では、そのキャリア数は 108 万人と推定され、20 年以上経った現在でも当時予測されていたほど、減少していない実態が明らかになった。また九州 (沖縄を含む) のキャリア数が減少しているものの、関東は増加しており、感染が大都市圏に拡散している可能性が示唆された。このウイルスの広がり、人の大都市圏への移動・集中の結果を反映しているのかもしれない。これらのデータは、現在の HTLV-1 感染症対策がまだ不十

分であることを示唆するものであり、今後さらに感染予防のための教育や予防・治療法の開発、徹底といった医療及び行政面からの総合的な取り組みが必要であることを物語っている。

ATLには現在、抗がん剤の多剤併用療法が行われているが、予後の改善は満足のものではない。ATLは主に50歳以上のキャリアに発症する疾患であるため、今後も人口の高齢化とともに患者数は増加すると考えられる。実際、厚生労働省人口動態でのATLによる死亡数は、日本全国で2002年には約1,100名と報告されており、増加傾向にある。しかしながら患者数の現況や新規発症数についての情報は少ない。さらに、HAMは脊髄の炎症、変性により痙性麻痺や膀胱直腸障害をきたす疾患であり、治癒は困難で徐々に進行し、患者の生活の質を低下させるため、その苦痛は大きい。有病率は1990年の全国調査ではキャリア10万人あたり70人前後と報告されており、1998年に行われた全国調査では1,400名余の患者数が報告されている。その後HAMの実態調査についての報告はなく、キャリアからの最近の発生状況は不明である。このような状況を背景に、全国におけるHTLV-1関連疾患患者数の現状把握を早急に行う。

国外のHTLV-1感染の疫学調査としては、カリブ海諸国での研究があるが、キャリアおよび関連疾患の分布が本邦と大きく異なる。いわゆる先進国でHTLV-1関連疾患が多発し、一般国民の重要な健康問題であるのは日本だけである。このため、本研究によって得られる結果は国内外を通じてユニークなものであり、是非必要と考えられる。

以上のように本研究課題は、本邦におけるHTLV-1キャリアからの関連疾患発症の実態を正確に把握し、今後の感染予防や関連疾患発症予防等の総合的な対策策定のために必要であり、本研究を遂行することは行政施策等に貢献しうるものである。

本研究班の成果が新聞等に何度か取り上げられ、HTLV-1 キャリア/ HTLV-1 関連疾患の実態調査が社会的にも関心が高いことが窺えることを追記したい。

E. 結論

本邦の HTLV-1 キャリア数に関して、本研究における今回の調査により、1980 年代に推定されたものと比べて、それほど減少していない実態が明らかになった。また本邦における HTLV-1 感染者数の約半数を占めていた九州（沖縄を含む）でのキャリア率が減少し、逆に他の地域特に関東のキャリアの割合が増加していることが分かり、感染が全国に拡散している可能性が示唆された。今後さらにキャリア数の全国調査を詳細に実施すると共に、ATL 及び HAM、HU 患者の最近の実態調査や発生状況を調査するため、HTLV-1 関連疾患患者数の全国における現状把握も早急に行っていく。

また、本研究において、上記のような全国的なサーベイランスを行うために、HTLV-1 感染症の診断・評価において重要な抗体やウイルス量の測定法を検討し、さらにキャリア及び関連疾患患者の健康管理に対するガイドラインの作成も遂行する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

・山口一成

- 1) Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall WW, Tsujimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K. Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T- cell leukemia / lymphoma (ATL) *Blood* 114(13): 2709-20.2009, *Comment*:2568-9, 2009
- 2) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos J, Harrington W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt A, Taylor G, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T.: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from

an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 27(3):453-9,2009

- 3) Uchimaru K, Nakamura Y, Tojo A, Watanabe T, Yamaguchi K.: Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area. *Int J Hematol* 88(5):565-70,2008
- 4) Otsubo H, Yamaguchi K.: Current risks in blood transfusion in Japan. *Jpn J Infect Dis* 61:427-33,2008

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし