

○研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 57 年：大阪医科大学卒業、2 年間臨床研修（耳鼻咽喉科）

昭和 60 年：大阪医科大学微生物学教室（中井益代教授）にてヒトレトロウイルスの研究

昭和 61 年：米国 Harbor-UCLA Medical Center 小児科感染症部門に留学（2 年半）HIV-1 の研究
 （David T. Imagawa 研究室）

平成元年：大阪医科大学耳鼻咽喉科助手

平成 2 年：ユニチカ中央病院耳鼻咽喉科医長

平成 3 年：近畿大学医学部細菌学教室講師

平成 10 年より国立感染症研究所 ウイルス第一部 第 2 室室長 現在に至る。

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

1. 倉根一郎（国立感染症研究所）
2. 小西英二（神戸大学医学部）
3. 江下優樹（大分大学医学部）
4. 中井益代（大阪医科大学）
5. David T. Imagawa (UCLA)

・主な研究課題

1. デング熱、ウエストナイル熱、チクングニヤ熱、日本脳炎に関する診断法の開発
2. デングウイルス、ウエストナイルウイルスに対するワクチン開発
3. デング出血熱に関する病態に関する研究、動物実験モデルの開発
4. 日本脳炎ウイルスのヒトへの感染および自然界における生態に関する研究
5. ウイルスの超微構造解析

・これまでの研究実績

- Lim CK, Nishibori T, Watanabe K, Ito M, Kotaki A, Tanaka K, Kurane I, Takasaki T. Chikungunya virus isolated from a returnee to Japan from Sri Lanka: isolation of two sub-strains with different characteristics. *Am J Trop Med Hyg.* 2009 Nov;81(5):865-868.
- Meng Ling Moi, Lim CK, Takasaki T, Kurane I. Involvement of the Fc γ receptor IIA cytoplasmic domain in antibody enhancement of dengue virus infection. *J Gen Virol.* 2009 (Epub ahead of print).
- Nidaira M, Taira K, Itokazu K, Kudaka J, Nakamura M, Ohno A, Takasaki T. Survey of the antibody against Japanese encephalitis virus in Ryukyu wild boars (*Sus scrofa riukiuanus*) in Okinawa, Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2007;60(5):309-311
- Nerome R, Tajima S, Takasaki T, Yoshida T, Kotaki A, Lim CK, Ito M, Sugiyama A, Yamauchi A, Yano T, Kameyama T, Morishita I, Kuwayama M, Ogawa T, Sahara K, Ikegaya A, Kanda M, Hosoya Y, Itokazu K, Onishi H, Chiya S, Yoshida Y, Tabei Y, Katsuki K, Tabata K, Harada S, Kurane I. Molecular epidemiological analyses of Japanese encephalitis virus isolates from swine in Japan from 2002 to 2004. *J Gen Virol.* 2007;88:2762-2768
- Hamano M, Lim CK, Takagi H, Sawabe K, Kuwayama M, Kishi N, Kurane I, Takasaki T. Detection of antibodies to Japanese encephalitis virus in the wild boars in Hiroshima prefecture, Japan. *Epidemiol Infect.* 2007 Jan 12;:1-4
- Mizuno Y, Kotaki A, Harada F, Tajima S, Kurane I, Takasaki T. Confirmation of dengue virus infection by detection of dengue virus type 1 genome in urine and saliva but not in plasma. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101(7):738-739.
- Wang HY, Takasaki T, Fu SH, Sun XH, Zhang HL, Wang ZX, Hao ZY, Zhang JK, Tang Q, Kotaki A, Tajima S, Liang XF, Yang WZ, Kurane I, Liang GD. Molecular epidemiological analysis of Japanese encephalitis virus in China. *J Gen Virol.* 2007;88:885-94.
- Tomohiko Takasaki, Sadao Yabe, Reiko Nerome, Mikako Ito, Ken-Ichiro Yamada, Ichiro Kurane. Partial protective effect of inactivated Japanese encephalitis vaccine on lethal West Nile virus infection in mice. *Vaccine* 21(31) 4514-4518, 2003

ヒト血清中のNS1抗体を測定するELISA法多検体処理を可能にした！

- ☆ パラニトロフェニールリン酸 1 mg/ml 37°C、30分間
- AP標識抗ヒトIgG 1:5000 37°C、1時間
- ヒト血清検体 1:100 37°C、1時間
- ▲ アフィニティ精製NS1 10 ng/well 4°C、一夜

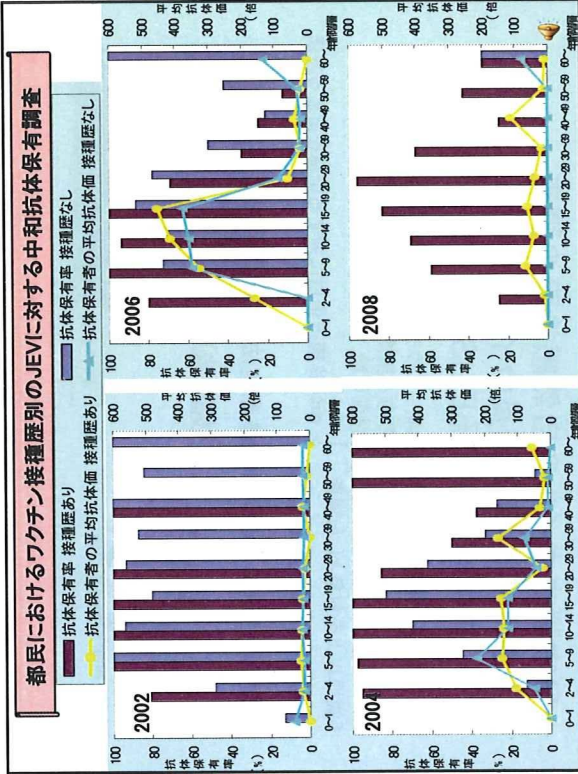
ELISA希釈液
 0.05 M Tris
 1 mM EDTA
 0.15 M NaCl
 0.05 % Tween 20
 0.2 % casein
 pH 8.0

1時点における抗体陽性率
抗体の持続期間

二 年間の自然感染率
抗体の持続期間 = ELISA値が陽転してから陰転するまでの期間

NS1抗体測定結果からの推計で、年間自然感染率は熊本県で1.8%、東京都で1.3%であった。また、熊本県では3例の患者が発生した2006年でNS1抗体保有率が有意に高かった。

ワクチン未接種者の中和抗体測定結果から推計すると、年間自然感染率は2.6%と推計された。

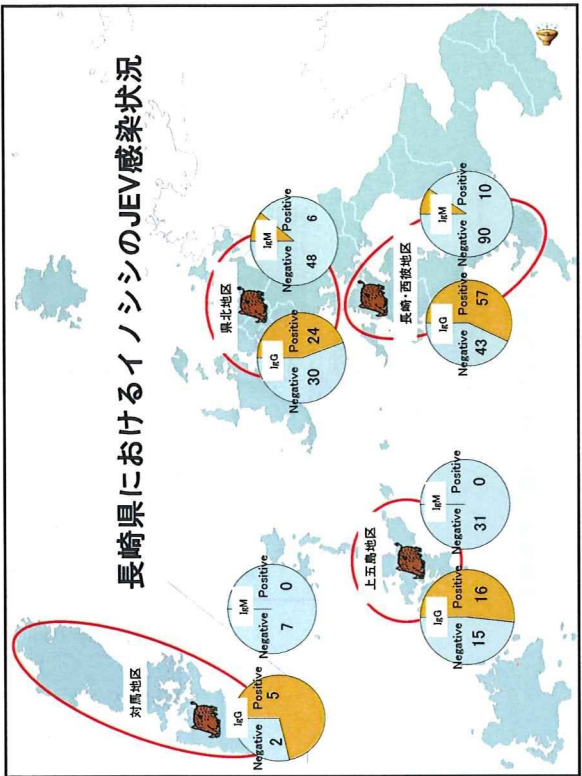
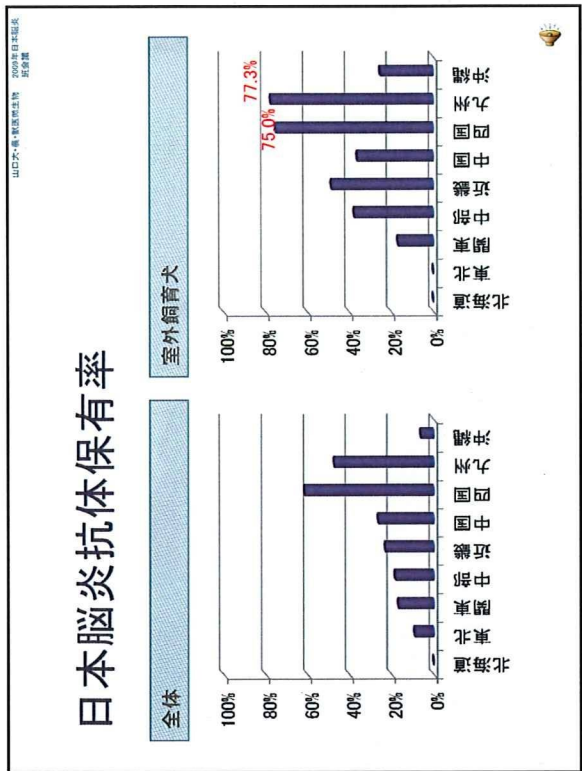


農村部と都市部の抗体陽性率 (%) (岡山県)

	月齢			計
	0-12	13-36	37-	
農村部 (津山+さとう) n=179			ワクチンあり	不明
HI法	0.0	0.0	4.9	51.2
EIA法 (IgM)	0.0	8.3	9.8	0.0
EIA法 (IgG)	39.1	50.0	24.4	76.7
				66.7
都市部 (川崎) n=148				
HI法	0.0	0.0	10.5	23.1
EIA法 (IgM)	4.5	2.4	0.0	0.0
EIA法 (IgG)	59.1	26.8	52.6	76.9
				47.1
				44.6

伴侶動物で調査する理由

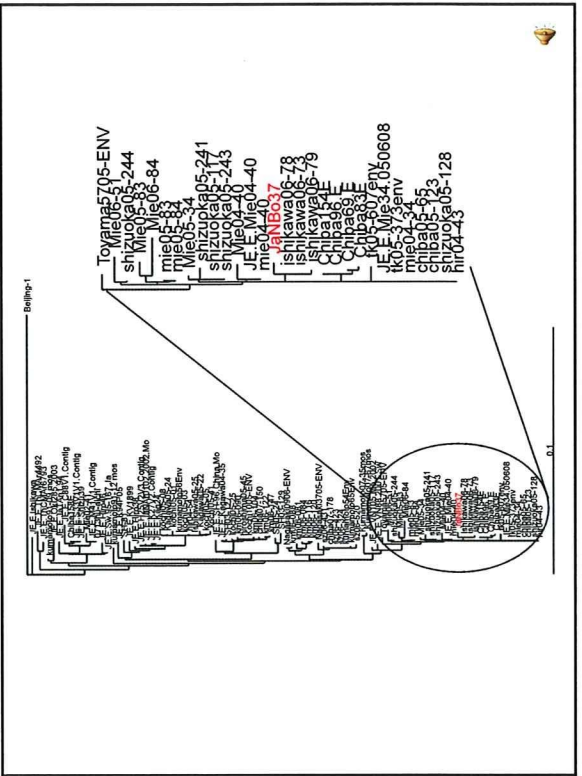
- ヒトと生活空間を共有する
陽性はヒトへの感染の可能性を間接的に示唆する(特に室内飼育動物)
- ワクチンを接種していない
陽性は過去の感染
- アメリカではウエストナイルウイルスによりのイヌが脳炎で死亡している
日本脳炎ではないのか？



Bo37血液からのウイルス分離

【プロフィール】

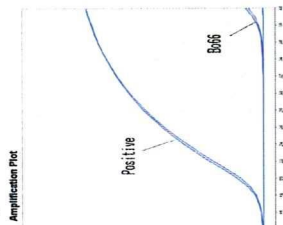
- 捕獲日: 2008年12月12日
- 捕獲場所: 西宮市甲陽園目神山町 (関西学院大学から西へ約2.5km)
- 性別: ♂
- 推定年齢: 1才
- 体重: 25kg



3月29日捕獲のイノシシ (Bo66)血清からウイルス遺伝子を検出
5月5日捕獲のイノシシ (Bo76)血清からウイルス遺伝子を検出

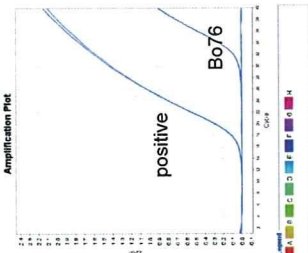
Bo66捕獲場所はBo37の捕獲場所の近くであった！

JE Genotype 1 TaqMan PCR result of Bo66



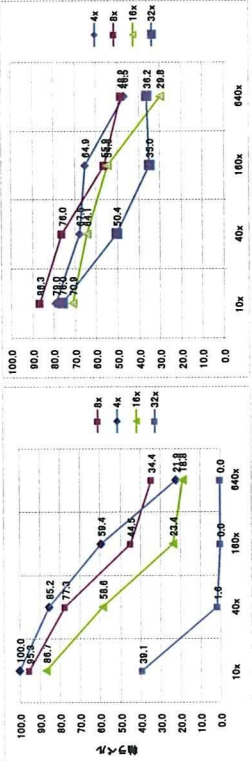
どちらも遺伝子解析(部分配列)から
日本脳炎ウイルスであることを確認した。

JE Genotype 1 TaqMan set

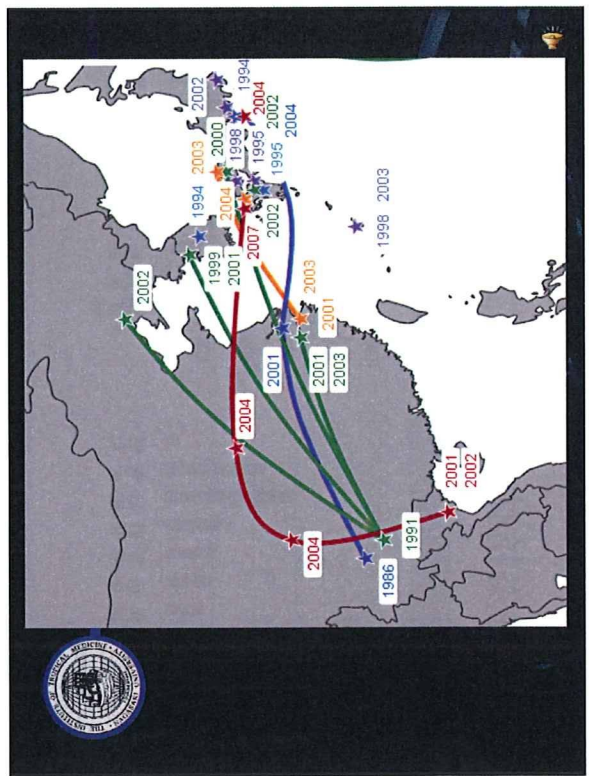


•Bo76, 2009. 05. 05 西宮市塩瀬町名
塩山荘字蛇目
•♀ 1.5才 15kg

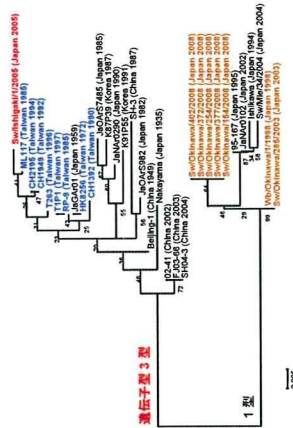
日本脳炎ワクチン(Beijing-1)免疫マ ウス血清のJaNB037に対する中和能



JaNB037に対する中和力価は、ホモウイルス(Beijing-1)に対する
中和力価と比較して、相対力価0.64であったが、感染防御効果と
しては十分な力価を認められた。



E領域の一部151ntをもとに作製された系統樹



石垣島のブタから遺伝子型3型のJEV遺伝子が検出され、1985～1996年
に台湾で分離された株と近縁であった。石垣島では過去に台湾から侵入した
JEVが維持されており、これにはブタ以外の家畜やイノシシなどの野生動物
が関与している可能性が考えられた。

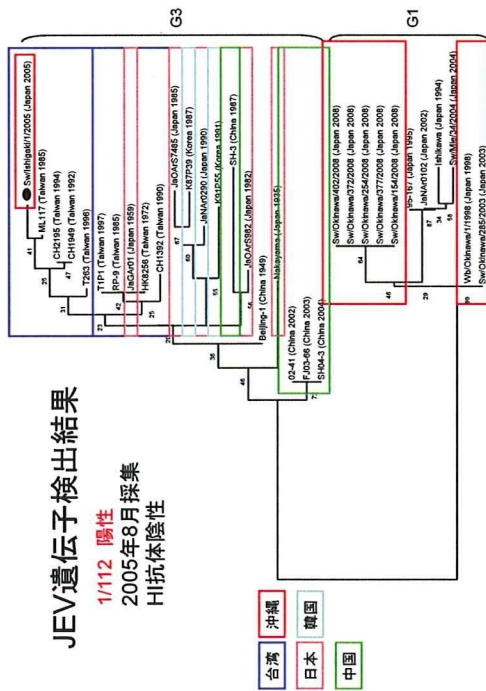
西表島のイノシシのJEV感染状況

調査年	検体数	JEV抗体陽性数 (%)	JEV遺伝子
2008年	20	15 (75.0)	検出されず
2000~2005年	27	1 (3.7)	検出されず

西表島のJEV活動は、我々の以前の調査時より活発になったことが考えられた。要因としてJEV増幅動物としての可能性が示唆されているイノシシや渡り鳥の関与などが考えられた。

JEV遺伝子検出結果

1/112 陽性
2005年8月採集
HI抗体陰性



急性脳炎患者とγ-グロブリン製剤

—2008年高知県6歳女児の症例について—

日本人から製造されたグロブリン製剤は、日本脳炎抗体陽性であるが、日脳抗体価はルーチンに測定されているわけではない。

2008年11月3日：嘔吐出現、下痢(1回)

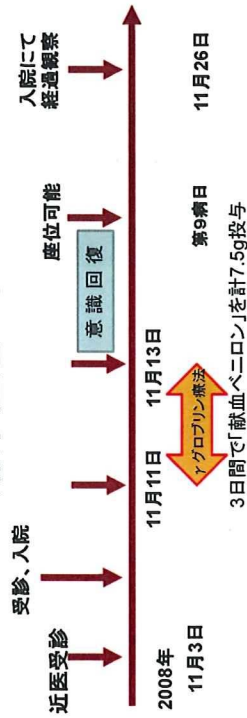
11月6日：嘔吐

11月10日13時50分：しくく泣いていて痙攣、その後反応が低下→救急搬送。

入院翌朝も意識障害持続
MRIで明らかな異常を認めず、EEGでは高振幅徐波が持続性に出現。
急性脳症の診断で治療を開始した。

ステロイドパルス療法、γグロブリン補充、マンニトール、ACV、体温調節、抗生剤静注、鎮静を実施した。パルス終了後、鎮静を漸減中止したところ意識状態はすみやかに回復し、第9病日には座位がとれるまで回復した。

臨床経過のまとめ



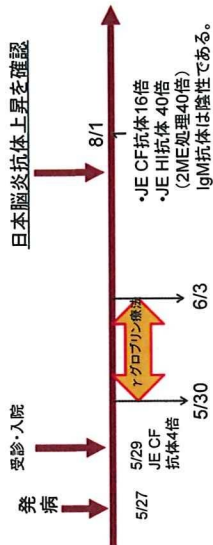
新血ベニロンLeoS745Cの日本製α中和抗体価

邦日本製αIgG抗体価: 1280x以上
中和抗体価: 640x以上

検査日	抗体価
11/10	139
11/11	126
11/12	126
11/13	48
11/14	11
11/15	89
11/16	160
11/17	200
11/18	74
11/19	45
11/20	49

採取日	11/10(血漿)	11/11(血液)	11/17(血漿)
JEV PCR	NT	陰性	NT
JE IgM抗体	陰性	陰性	陰性
JE IgG抗体	陰性	陰性	陽性 (200倍)
中和抗体	陰性	陰性	陽性 (40倍)

2008年、茨城県の5月発病症例



検体採取日	IgM抗体 IgM捕捉ELISA法
5/29	+
6/4	+
6/19	+
6/23	±
7/3	-
7/23	-

髄液中のIgM抗体を、IgM抗体捕捉ELISA法により、測定することは非常に有用である。

成果と課題

1. 検査・診断法の開発および改良は進展した。
2. 今後は上記検査法の普及をいかに図るか？
3. 野生動物やペットにおける日本脳炎感染状況が明らかになった。
4. ヒトにおける日本脳炎ウイルス自然感染状況が明らかになった。
5. 原因不明の急性脳炎、無菌性髄膜炎における日本脳炎の存在をシステムティックに解明する点が、今後の課題である。

※関係者に感染症法の届け出基準の理解を図る必要もある。

急性脳炎報告数

(日本脳炎、ウエストナイル脳炎、ダニ媒介脳炎、西部ウマ脳炎、東部ウマ脳炎、ペネステア属脳炎、リフトバレー熱を除く)

年	報告数	日本脳炎報告数
2004	166	5
2005	188	7
2006	167	8
2007	216	9
2008	182	3

Publications

- 1) Nidaira M. et al. Survey of Japanese encephalitis virus in pigs on Miyako, Ishigaki, Kume, and Yonaguni islands in Okinawa, Japan. JJID. 62:220-224(2009)
- 2) Konishi E.: Status of natural infection with Japanese encephalitis virus in Japan: prevalence of antibodies to the nonstructural 1 protein among humans and horses. Vaccine. 2009 Nov 23;27(50):7129-30.
- 3) Detection of Japanese encephalitis virus genome in Ryukyu wild boars (Sus scrofa riukiuanus) in Okinawa, Japan. Jpn J Infect Dis. 61(2):164-165. 2008
- 4) Konishi E, Kitai Y, Tabei Y, Nishimura K, Harada S. Natural Japanese encephalitis virus infection among humans in west and east Japan shows the need to continue a vaccination program. Vaccine (in press).

平成 21 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策

課題番号：H20-新興-一般-004

研究代表者：山口一成

I. 研究の意義

(1) 成人T細胞白血病（ATL）やHTLV-1関連脊髄症（HAM）、HTLV-1ぶどう膜炎（HU）などの原因ウイルスであるヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）に関する疫学調査は1980年代のキャリア数、患者数等の全国調査以来、行われていない。

(2) 本邦では今でもHTLV-1の感染率が高いため総合的な対策が必要である。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) 本邦のHTLV-1キャリア及びATL, HAM, HUを含むHTLV-1関連疾患の全国調査を行い、本感染症が国民の健康に与えている影響を考慮し、キャリア、患者に対する総合対策を提言する。

(2) HTLV-1プロウイルス量測定法の標準化を行う。

III. 2年間の研究成果

・研究代表者

(1) 本研究のための倫理審査申請を行い、承認を得た。

(2) 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い、約108万人であることを明らかにした。また地域別割合を解析し、以前の報告と比較したところ、感染者が九州沖縄から全国へ拡散している可能性が示唆された。

(3) HTLV-1プロウイルス量定量法の標準化の検討：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で独自の方法で行われているPCR法について、再評価を行い、標準化を確立するための検討を行っている。

・研究分担者（山田恭暉、出雲周二、望月 學、渡邊俊樹、徳留信寛）

(1) HTLV-1関連疾患患者数の把握

A T L, H A M, H Uの患者数の全国調査を行っている。各地域のそれぞれ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疾患を調査する病院においてH T L V-1感染とは無関係でかつ血液悪性疾患、神経疾患、眼疾患について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、あらゆることで調査の精度を高める。この結果にすでに調査した全国のキャリアの地域分布を重ね合わせることで、キャリアからのH T L V-1関連疾患の発症数を正確に推測することができる。

現在までに(平成21年12月)A T Lについての全国調査が完了した。その結果(速報値)、報告された全国154施設の2年間の患者数は、A T L 902例(11.4%)、B細胞性非ホジキンリンパ腫(内部標準)7,008例(88.5%)であった。九州沖縄では全国のA T L患者数の60%、B細胞性非ホジキンリンパ腫は20%であった。A T L患者数は20年前に比べて確実に増加しているといえる。

H A M, H Uの患者数の調査は進行中である。

・研究分担者(山田恭暉、岡山明彦、佐竹正博、出雲周二、渡邊俊樹)

(1) ウイルス量定量法の標準化

今回、研究の基本となるH T L V-1プロウイルスの定量に関するHome Brew法(absolute qPCR)の品質評価の一端として班員施設(全国5施設)で同一サンプルを用いてデータの調査を実施し、将来の標準化の基本的事項に関して検討した。その結果、各施設におけるreal-time PCR定量法Home brew set-upに技術的・理論的な問題はなかった。A施設での測定値を基本にした各施設の測定値は良好な相関が認められた。しかし、施設間差が認められ、その差をもたらすものは系統的要因が予想され、特に、p Xの標準物質(RM)の差やNormalizationに影響及ぼすInternal Controlの特性の差などが示唆された。従って、現状のままでの標準化には一定の補正係数を用いることで実現可能である。将来的にはp Xの良質で安定したRMを供給することで本測定系の標準化は可能と思われる。

・研究分担者(佐竹正博)

(1) 献血時の抗体測定法の変更の及ぼす影響についての検討

献血時の抗体スクリーニングでは従来のP A法からC L E I A法に変更された。C L E I A法陽性者はI F法で確定診断されるが、C L E I A法陽性の中でI F法も陽性は約70%、残り30%は擬陽性であるが、従来のP A法より精度的には向上していると考えられる。

IV. 22年度の課題

- (1) HAM, HUの患者数の把握
- (2) 日本の南西地方の五つの離島でのHTLV-1キャリア率の推移、疫学調査
- (3) ウイルス量定量法の標準化の推進
- (4) HTLV-1キャリアおよび関連疾患患者に対して健康管理のガイドラインを作成

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) HTLV-1キャリアおよび関連疾患患者に対して健康管理のガイドラインを作成する。
- (2) 全国でのHTLV-1ウイルス量の測定が標準化される。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

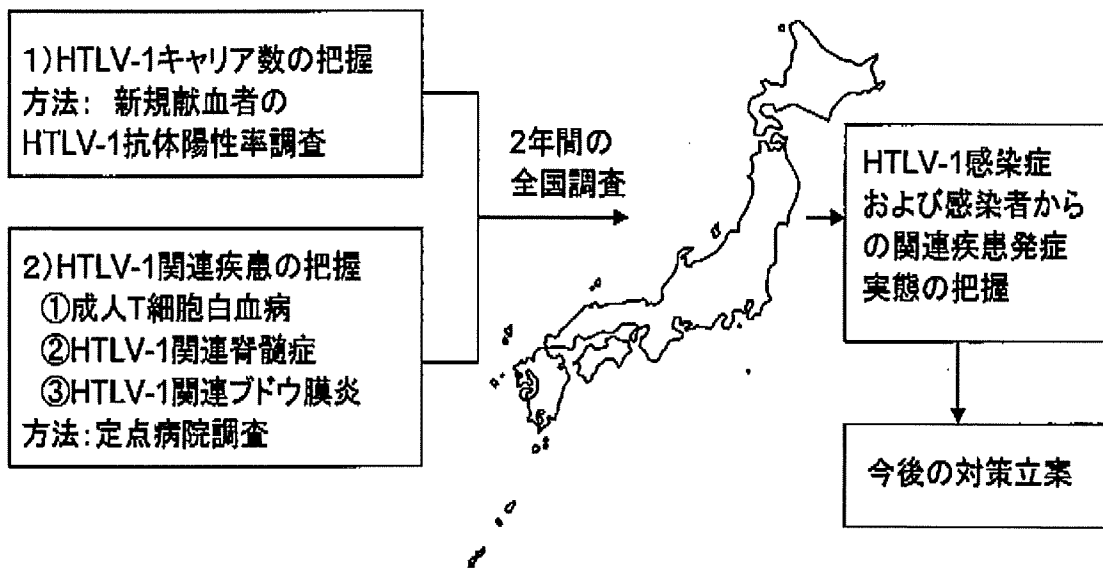
1. Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall WW, Tsujimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K. Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T- cell leukemia / lymphoma (ATL) *Blood* 114(13): 2709-20. 2009, Comment:2568-9, 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):453-459, 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):565-570, 2008

知的財産権の取得及び申請状況：なし

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

1. 日本のHTLV-1キャリアは減少していない。
2. HTLV-1関連疾患、特にATL患者数は増加しており、発症年齢が高齢化している。
3. 高いウイルス量のキャリアからHTLV-1関連疾患が発症しており、ウイルス量測定標準化が必要である。
4. 南性日本の5つの離島でのHTLV-1陽性率の経時変化を観察している。

本邦におけるHTLV-1感染症の実態把握



○研究代表者の研究歴等

山口 一成

・過去に所属した研究機関の履歴

昭和 49 年-16 年 熊本大学医学部文部教官

平成 16 年-21 年 国立感染症研究所 血液・安全性研究部部長

平成 18 年-21 年 東京大学医科学研究所非常勤講師 (血液内科)

平成 21 年- 国立感染症研究所客員研究員、熊本大学発生学研究所非常勤研究員

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

岸本 進、高月 清 (熊本大学医学部内科教授)

・主な研究課題

血液学、輸血学、腫瘍ウイルス学、ワクチン、品質管理学

・これまでの研究実績

研究実績：(英文論文 198、和文論文 274)、受賞数：3、特許の取得数：5

昭和 49 年より熊本大学医学部において岸本進、高月清教授らとともに血液学、ウイルス学の研究を行った。この間レトロウイルス (HTLV-1) により発症する成人 T 細胞白血病の臨床像の確立、発症予防、治療、疫学、発症メカニズムの解析などを行なっている。

平成 16 年度から 21 年まで国立感染症研究所 血液・安全性研究部部長として、ワクチン血液製剤を含む生物学的製剤の安全性の研究に従事し、厚生労働省医薬品局 薬事・食品衛生審議会第 2 部会会員、同 血液事業部会会員、同 安全技術調査会会員等の活動を行った。

1. Masumi A, Hamaguchi I, Kuramitsu M, Mizukami T, Takizawa K, Momose H, Naito S, Yamaguchi K.: Interferon regulatory factor-2 induces megakaryopoiesis in mouse bone marrow hematopoietic cells. *FEBS Lett.* 2009 Oct 8. [Epub ahead of print]
2. Shimasaki N, Kiyohara T, Totsuka A, Nojima K, Okada Y, Yamaguchi K., Kajioaka J, Wakita T, Yoneyama T: Inactivation of hepatitis A virus by heat and high hydrostatic pressure: variation among laboratory strains. *Vox Sanguinis.* 96.14-19, 2009
3. Mizuochi T, Ito M, Saito K, Kasai M, Kunimura T, Morohoshi T, Momose H, Hamaguchi I, Takai K, Iino S, Suzuki M, Mochida S, Ikebuchi K, Yamaguchi K.: Possible recruitment of peripheral blood CXCR3⁺ CD27⁺ CD19⁺ B cells to the liver of chronic hepatitis C patients. *J. Interferon & Cytokine Res.* in press
4. Ito M, Mizoroki F, Takai K, Yamaguchi K., Mizuochi T.: Functional phenotypes and gene expression profiles of peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis C patients who developed non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Sep 30. [Epub ahead of print]
5. Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J, Furuhashi K, Tsuruhara M, Hamaguchi I, Yamaguchi K.: An improved abnormal toxicity test by using reference

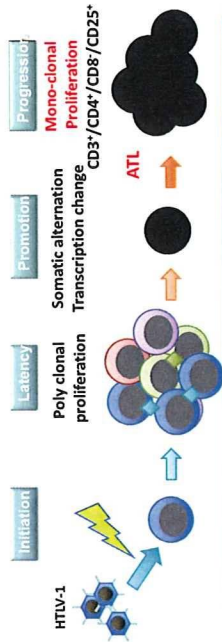
- vaccine-specific body weight curves and histopathological data for monitoring vaccine quality and safety in Japan. *Biologicals* 37(1):8-17, 2009
6. Otsubo H Yamaguchi K.: Current risks in blood transfusion in Japan. *Jpn J Infect Dis* 61:427-433, 2008
 7. Hamaguchi I, Imai J, Momose H, Mizukami T, Kawamura M, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K.: Application of quantitative gene expression analysis for pertussis vaccine safety control. *Vaccine* 26(36):4686-96, 2008.
 8. Mizukami T, Kuramitsu M, Takizawa K, Momose H, Masumi A, Naito S, Iwama A, Ogawa T, Noce T, Hamaguchi I, Yamaguchi K.: Identification of transcripts commonly expressed in both hematopoietic and germ-line stem cells. *Stem Cells and Development* 17:67-80, 2008
 9. Mizukami T, Imai J, Hamaguchi I, Kawamura M, Momose H, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K.: Application of DNA microarray technology to influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine safety evaluation. *Vaccine* 26(18):2270-83, 2008

本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患 の実態調査と総合対策

研究班の4つのミッション

1. 全国のHTLV-1キャリアの実態(1年目)
2. ATL, HAM患者数の推移(2年目)
3. HTLV-1プロウイルス量測定法の標準化(2、3年目)
4. 感染予防ガイドライン、キャリアの健康管理
ガイドラインの作成(3年目)

HTLV-1 感染によるATL発症の経過(自然史)

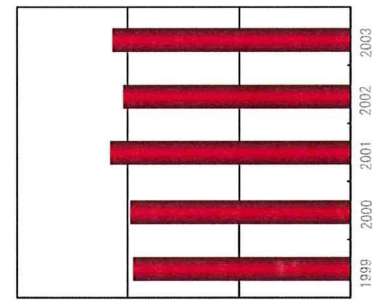


1. 世界で2000万人のHTLV-1感染者がいる、日本では108万人いる
2. 感染者の多くは無症候性であるが、キャリアの2-5%にATLを発症
3. 長期潜伏期間(20-60 years)
4. CD4+ T lymphocyte(CD3+/CD4+/CD8-/CD25+)の増殖
5. くすぶり型、慢性型、リンパ型、急性型
6. 急性期: リンパ節腫脹, 肝脾腫, 臓器浸潤, 皮疹

ATL細胞は抗がん剤等に治療抵抗性を示す
(9 agents, G-CSF/IFN/AZI)

日本におけるHTLV-1感染症の現状

ATLによる死者数 > 1000人/年



厚生労働省死亡統計による

HTLV-1 感染者数 約120万人
ATL生涯発症率 2-5%?
(年間発症数700で計算)

↓

新たな感染者が0であっても
今後 約5万人のATL患者
(発症率の見直しで
10万人以上になる可能性)

⇕
有力な治療法、予防法がない

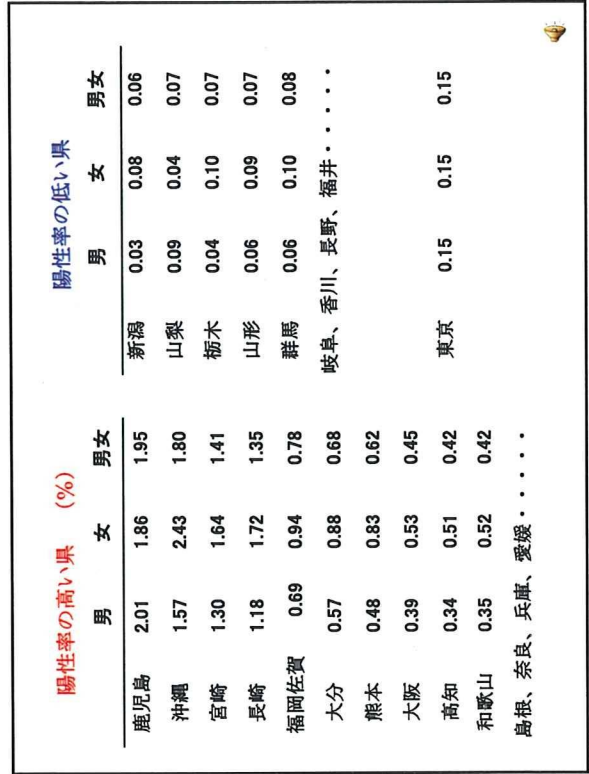
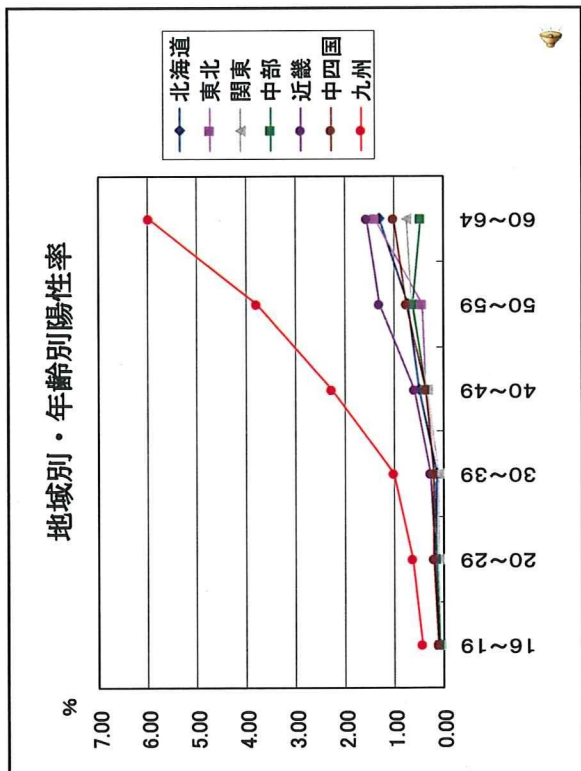
成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究
報告書(研究代表者:重松逸造)
(平成2年 厚生労働科学研究費報告書)

1. 乳児栄養法の趨勢の変化により、放置しても感染者は自然に減少し、将来消滅するだろうとのシミュレーションもある。
2. 告知による妊婦の精神的負担大きい例あり。家族崩壊例も。キャリア率の高い地域以外では、対策不要であろう。
3. 新しい差別の材料とならないために細心の注意が必要。全国的一律の検査や対策は必要ない。

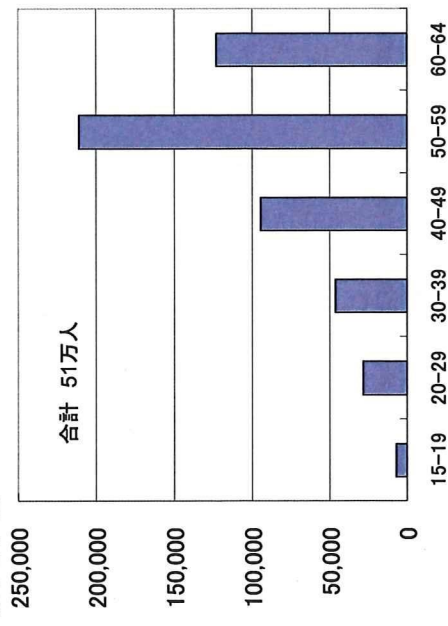
初回献血者でのHTLV-1陽性率から推定 した全国のHTLV-1キャリアの現状

佐竹正博
 柚木久雄
 東京西赤十字血液センター

	実測キャリア数			初回献血者数		
	男	女	合計	男	女	合計
北海道	45	43	88	26,873	22,708	49,581
東北	67	60	127	49,385	40,137	89,522
関東	343	311	654	244,089	187,652	431,741
中部	163	146	309	104,593	67,410	172,003
近畿	401	366	767	123,705	83,364	207,069
中国	161	113	274	66,213	42,382	108,595
九州	935	633	1,568	89,216	48,594	137,810
	0.300	0.340	0.317%			
全国	2,115	1,672	3,787	704,074	492,247	1,196,321



献血年齢での推定キャリア数 地域別キャリア率に基づいた地域別キャリア数を全国積算。16～19歳の陽性率を15～19歳の陽性率とする。



全年齢域での陽性率、キャリア数の推定

若年者 (15歳以下)
高齢者 (65歳以上)

15歳以下の陽性率の推定

- 年齢区分内では各年齢の人口は等しいとする
- 16～19歳の陽性率を15～19歳の陽性率とする
- 指数関数的に増加すると仮定

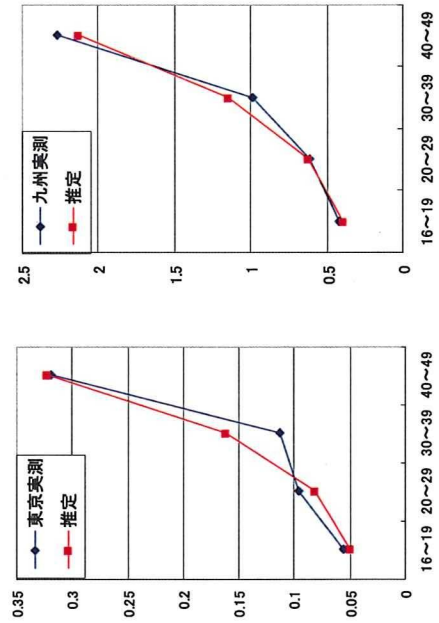
$$a \text{ 歳の人口の陽性率 } R_a = R_0 \times e^{ba}$$

個々のbより平均値としてのBを算出する
R₀を算出する

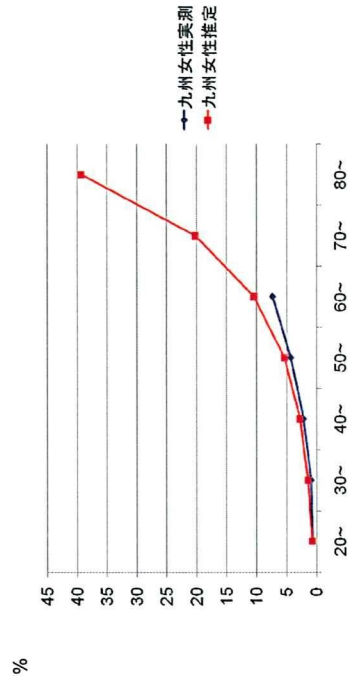
$$R_{15-19} = \frac{4/5 R_{16-19} (e^B)}{B + 1 + e^B + e^{2B} + e^{3B}}$$

$$R_{10-14} = R_{15-19} e^{-5B} \dots\dots\dots$$

指数関数による推定値と実測値の比較



65歳以上の人口での陽性率の推定 指数関数をそのまま高年齢に適用した場合、 事実と大きくかけ離れる



65歳以上の人口での陽性率の推定

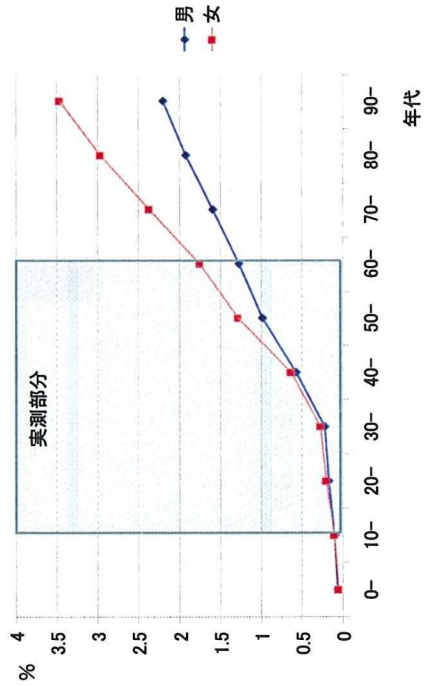
- 1988年の厚生省研究班報告書の献血者データを基にした。このデータは信頼性が高く、今回のデータと直接比較が可能である。
- 1988年の50～64歳の陽性率を50～59歳の陽性率とした
- 今回の60～64歳の陽性率を60～69歳の陽性率とした
- **2006～2007年(今回のデータ収集)は、1988年から見て18～19年後であるが、これを20年後とした(ex. 前回の20歳代を今回の40歳代とした)**

高齢者の陽性率の推定 —九州地方女性の場合—

1988 実測値		2007 20年後		実測値		
20-	1.38	20-	1.38	40-	1.38	2.177
30-	2.99	30-	2.99	50-	2.99	4.279
40-	5.05	40-	5.05	60-	5.05	7.341
50-64	7.65	50-59	7.65	70-	7.65	9.44
		60-	9.98	80-	9.98	11.77
		70-	12.31	90-	12.31	14.1
			推定値		予測値	推定値

推定陽性率 (2007年 全国)

地域別推定陽性率から地域別キャリア数を出し、それを全国積算

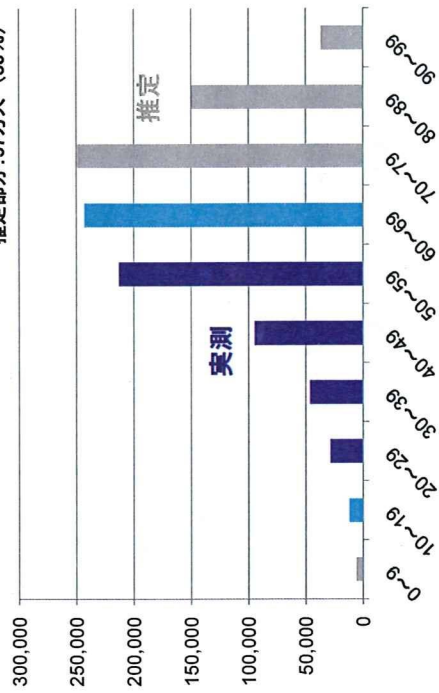


推定キャリア数 2007年

地域	地域別推定陽性率 (%)	年齢	推定キャリア数
北海道	2.6	0～9	5,946
東北	4.3	10～19	12,113
関東	17.7	20～29	28,491
中部	7.6	30～39	46,423
近畿	15.9	40～49	94,555
中国	6.2	50～59	212,952
九州	45.7	60～69	242,955
計	1,078,722	70～79	249,037
	(地域別キャリア率に基づく)	80～89	149,577
		90～99	36,673
		合計	1,078,722

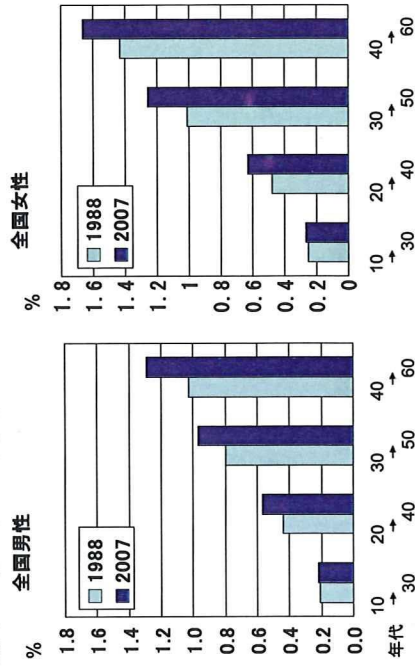
年齢別キャリア数 (全国)

実測部分: 51万人 (47%)
推定部分: 57万人 (53%)



HTLV-1の水平感染について

年代コホートでの20年間のキャリア率の変化 (ex. 1988年の20歳代集団のキャリア率は20年後(2007年、40歳代)にどうなったか)



- 感染性は30代以前は低く、それ以後急激に高くなる。

- キャリア女性が献血に来にくくなるというバイアスがないとして、水平感染の頻度は、男女間の両方向で基本的に同等である。女性にバイアスがかかるとしても、男性での増加の事実は動かせない。

- 九州では、元来のキャリア率の高さに応じて、**水平感染によるキャリア率の増加も著しい**。高年齢において男性から女性方向への感染率が高い。

- **高年齢ほど感染頻度が高くなる！** 単にdose (性交渉の数) だけの問題ではないようだ。

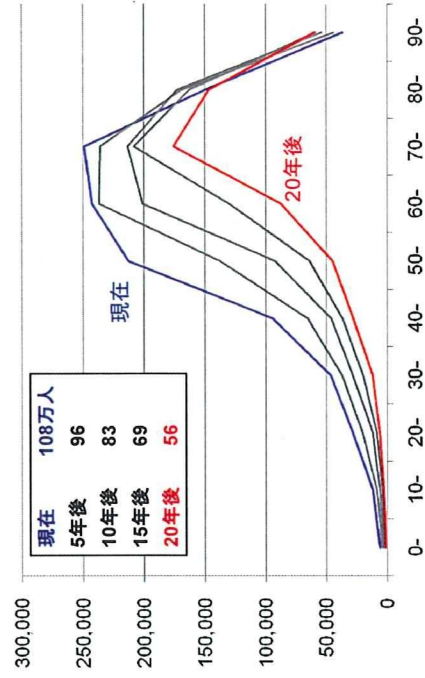
- 感染機会の数だけではなく、時間的な蓄積が必要なのか。

- 加齢とともに感染力または非感染性が高くなるのか。

Genomeに起きるeventごとに感染性も増加する？

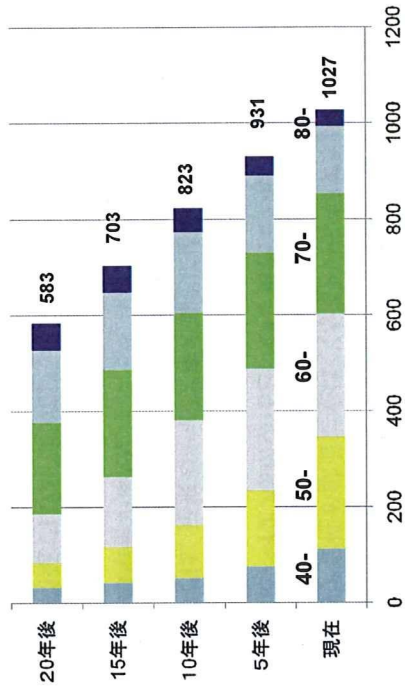
Proviral load などとの関係？

キャリア数の推移の予想



推定ATL年間発症数

キャリア800人より1年間に1人発症と仮定すると



キャリアとATLの数の予測

現在生存しているキャリア108万人からの発症数

- ・ 向後20年間に約1.6万人のATLが発症する
- ・ 発症率を1人/800人/年とすると約2万人

あらたなキャリア発生の将来予測

(指数関数で若年者の頻度を近似した場合)

- ・ 0～9歳の範囲に、現在約6,000人のキャリアがいる
- ・ 1年に平均600人のキャリアが新たに生まれるとすると、定常状態では、これから出生する人口の中から年間20～30人のATL患者が発生する

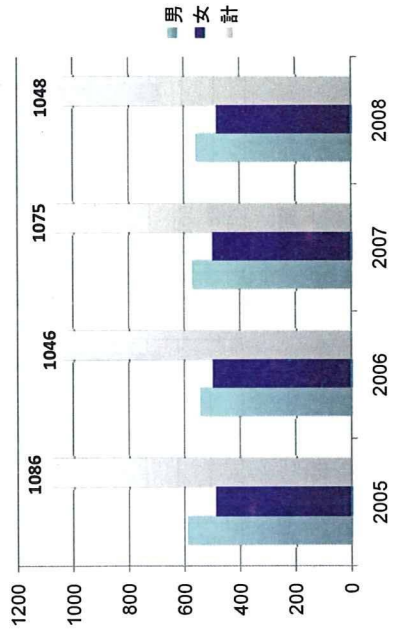
HTLV-1キャリア数の全国調査

今回はパイアスのかからない初回献血者のみを対象。

1. 暫定的ではあるが、初回献血者における抗体陽性率から全国キャリア数は約108万人と推定された。
23年前は同じ献血者から120万人と推定した。当時、キャリアは速やかに減少するだろうと予測されたが、それほど減少していない？ 水平感染が問題。
2. 九州・沖縄でのキャリア数の割合の低下。23年前はATL患者も、キャリアも約51%が九州・沖縄であった。現在キャリアの41-44%が同地域。特に関東地区へのキャリアの広がりが見られる。
3. 熊本県では熊本市で、九州では福岡県で、日本では関東、阪神、中京地域で相対的な増加がみられる。

最近のATL死亡者数の推移

(厚生労働省人口動態統計より)



全国のHTLV-1関連疾患患者数の把握

- 1) **成人T細胞白血病(ATL)**
 定点病院を選定、協力を依頼しATL患者調査を行う。
 HTLV-1感染とは直接関係が無く、国内における発生率に大きな偏りのない**B細胞リンパ腫患者数**についても各定点病院で同時に調査を行い内部標準として用いる。
- 2) **HTLV-1関連脊髄症(HAM)**
 地域による偏りの少ない**ALS(アミトロ)**を内部標準疾患とする。患者の年齢、性別、主な症状を調査する。
- 3) **HTLV-1関連ブドウ膜炎(HU)**
 地域による偏りの少ない眼疾患である**Vogt-小柳-原田病**を内部標準疾患とする。患者の年齢、性別、主な症状を調査する。

地域	施設数		ATL		B-NHL	
	施設数	総数	患者数	%	患者数	%
北海道	8	331	17	5.1	314	94.9
東北	7	386	34	8.8	352	91.2
関東	36	2007	66	3.3	1941	96.7
中部	22	943	62	6.6	880	93.3
近畿	29	1438	140	9.7	1296	90.1
中国	9	673	29	4.3	641	95.2
四国	5	171	10	5.8	161	94.2
九州	36	1929	521	27.0	1408	73.0
沖縄	2	38	23	60.5	15	39.5
総計	154	7916	902	11.4%	7008	88.5%

ATL患者数の増加、九州沖縄での患者発生は増加している。
 高齢化に伴うものか

全国のHTLV-1関連疾患患者数の把握

HTLV-1関連脊髄症(HAM) 12月31日現在

回収率(神経内科を中心に): 24%

ALS: 1,003症例 (全国で約5,000症例)

HAM: 749症例(749-3750症例)

母子感染対策 熊本県における妊婦の抗HTLV-I抗体陽性率: 準備的調査、地域別

