

201005008A

平成 22 年度厚生労働科学特別研究事業

**ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型
(HTLV-1)母子感染予防のための保
健指導の標準化に関する研究**

研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者：森内浩幸

目次

HTLV-1 母子感染予防対策保健指導マニュアル (p. 1~77)

第1章 HTLV-1 感染症の基礎知識

I	HTLV-1 の発見と命名	1
II	HTLV-1 感染と生体反応	1
III	HTLV-1 感染と特異的疾患	3
IV	HTLV-1 感染の診断	3
V	HTLV-1 感染の予防	3

第2章 HTLV-1、ATL、HAM の疫学

I	臨床疫学的特徴	5
II	地理病理学的特徴	6
III	感染経路	7
IV	将来予測	10

第3章 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)について

I	成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)の概念	12
II	ATLの臨床症状と診断	12
III	ATLの治療と予後	13

第4章 HTLV-1 の検査法についての基礎知識

I	検査法の種類	14
II	各検査法の原理と特徴	14
III	検査の進め方と結果の解釈	15

第5章 HTLV-1 母子感染の基礎知識

I	疫学	17
II	母子感染における感染経路	18
III	授乳期間とキャリア化	19
IV	母子感染の機序	19
V	乳幼児の感染時期	19

第6章 HTLV-1 キャリア妊産婦の管理

I	HTLV-1 キャリア妊産婦の管理の留意点	20
---	-----------------------	----

II	妊婦健診と胎児管理	20
III	分娩・産褥期の説明	23
IV	HTLV-1 キャリア妊産婦の管理を行う関係者の留意点	23
第7章 栄養方法の選択について		
I	栄養方法の選択に関する説明と留意点	26
II	母乳感染予防の基本的な考え方	27
III	栄養方法の選択	28
第8章 新生児の管理		
I	基本的な考え方	32
II	新生児の感染の診断	32
III	新生児の合併症について	32
IV	カウンセリング体制・サポート体制	32
第9章 乳幼児期の管理		
I	育児についての基本的な考え方	33
II	子どもの感染の判定	33
III	カウンセリング体制・サポート体制	33
IV	子どもがHTLV-1 キャリア化した場合	34
HTLV-1のQ&A		
(1)	ヒトT細胞白血病ウイルス-1型 (HTLV-1) について	35
(2)	HTLV-1 が引き起こす病気について	36
(3)	HTLV-1 の検査について	37
(4)	HTLV-1 母子感染に対するキャリア妊産婦の管理について	38
(5)	栄養方法の選択について	40
(6)	新生児の管理について	42
(7)	乳幼児期の管理について	42
資料編		
(資料1)	妊婦健康診査におけるHTLV-1抗体検査結果が陽性(要精密検査)であった妊婦の方へ	43
(資料2)	精密検査(確認検査)におけるHTLV-1抗体検査結果が陽性であった妊婦の方へ	44
(資料3)	HTLV-1 キャリアのカウンセリングの進め方とポイント	47

(資料 4) 精密検査（確認検査）における HTLV-1 抗体検査結果が判定保留であった 妊婦の方へ	50
(資料 5) HTLV-1 フォローアップシート	51
(資料 6) 短期母乳栄養による授乳期間の設定について	53
(資料 7) 授乳・離乳の支援ガイド	54
(資料 8) 短期母乳栄養の具体的方法	56
(資料 9) 搾乳の留意点	58
(資料 10) 凍結母乳栄養の具体的方法	59
(資料 11) 3 歳以降の追跡検査において、お子さんの HTLV-1 抗体検査（精密検査） 結果が陽性であったお母様へ	60

通知編

○ヒト白血病ウイルス-1 型 (HTLV-1) 母子感染に関する情報の提供について (雇児母発 0608 第 2 号 平成 22 年 6 月 8 日 母子保健課長通知)	62
○妊婦健康診査におけるヒト白血病ウイルス-1 型 (HTLV-1) 抗体検査の実施について (雇児母発 1101 第 1 号 平成 22 年 11 月 1 日 母子保健課長通知)	64
○HTLV-1 総合対策について (健発 1220 第 5 号、雇児発 1220 第 1 号 平成 22 年 12 月 20 日 健康局長、雇用均等・ 児童家庭局長連名通知)	68
文献	74

HTLV-1 母子感染に関する保健指導とカウンセリングについて
(HTLV-1 母子感染予防対策全国研修会資料)

HTLV-1 母子感染予防対策 保健指導マニュアル（改訂版）

平成 22 年度厚生労働科学特別研究事業

「ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型（HTLV-1）母子感染予防のための
保健指導の標準化に関する研究」

研究代表者：森内浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授

平成 23 年 3 月

厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課

序 文

成人 T 細胞白血病や HTLV-1 関連脊髄症の原因であるヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型 (HTLV-1) の主たる感染経路は、母乳を介した母子感染である。HTLV-1 キャリアが多い地域では、妊婦のスクリーニングとその結果に基づく保健指導によって母子感染を防ぐ取り組みが成果をあげてきた。これまでキャリアの頻度が低い地域では母子感染予防対策を行うことに積極的ではなかったが、平成 20 年度の厚生労働科学研究研究班の調査によって HTLV-1 キャリアが大都市圏に拡散していることが判明したことを受け、平成 21 年度に厚生労働科学研究「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究」(研究代表者：齋藤滋)により、妊婦の HTLV-1 スクリーニングを全国的に行うことを検討するよう提言された。さらに厚生労働省において、HTLV-1 抗体検査を妊婦健康診査の標準的検査項目に追加するとともに、妊婦健康診査臨時特例交付金の妊婦 1 人当たりの補助単価の上限額を引き上げる決定がなされた。これに加えて、官邸に設置された HTLV-1 特命チームにおいて「HTLV-1 総合対策」が取りまとめられ、その中に、今後 HTLV-1 母子感染に関する保健指導等を実施するための体制を整備し、母子保健医療従事者等の指導を強化していくことも盛り込まれた。

HTLV-1 母子感染に関する保健指導に関しては、平成 6 年度に厚生省心身障害研究「母子垂直感染防止に関する研究班」(主任研究者：川名尚)の分担研究班「HTLV-1 母子感染の長期追跡および保健指導に関する研究班」(分担研究者：衛藤隆)において、「HTLV-1 母子感染予防保健指導マニュアル」が作成されている。その当時は、キャリアの頻度に著しい地域差があることを踏まえて、地域の実情に応じてその特性に合わせた指導内容を考慮するようにしていたが、今回、全国的に妊婦の HTLV-1 抗体検査が行われることを受けて、本マニュアルを改訂することとした。今後 HTLV-1 母子感染予防に携わる母子保健医療従事者が保健指導を行っていきにあたり、参考にさせていただければ幸いである。

平成 23 年 3 月
研究班を代表して
森内浩幸

英文略語一覧

ATL, adult T-cell leukemia 成人 T 細胞白血病
CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay 化学発光酵素免疫測定 (法)
EIA, enzyme immunoassay 酵素免疫測定 (法)
HAM, HTLV-1-associated myelopathy HTLV-1 関連脊髄症
HTLV-1, human T-cell leukemia virus type I ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型
IF, immunofluorescence 蛍光抗体 (法)
PA, particle agglutination (ゼラチン) 粒子凝集 (法)
PCR, polymerase chain reaction PCR (法)
SIDS, sudden infant death syndrome 乳幼児突然死症候群
WB, Western blot ウェスタンブロット

第1章 HTLV-1 感染症の基礎知識

I HTLV-1 の発見と命名

1977年、高月らは日本の南西部に多発するT細胞性の白血病が新しいタイプの病気であることを発見し、成人T細胞白血病 (ATL, adult T-cell leukemia) と命名し報告した(1)。1979年に三好らが樹立したATL細胞株(MT-1細胞)(2)を用い、1981年、日沼らはその原因がC型レトロウイルスであることを確認し、これをATLV (adult T-cell leukemia virus)と命名し報告した(3)。このC型レトロウイルスとATLとの関連性は吉田らによるATLVの分離、遺伝子構造の決定などの研究により検証された(4)。一方、米国のPoieszらは同様のC型レトロウイルスをヒトの皮膚T細胞リンパ腫から分離していた(5)が、このウイルスがATLVと同一の遺伝子構造をもつことが明らかにされ、両者は同一種のヒトT細胞白血病ウイルスとして、human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)*とレトロウイルス国際委員会で命名された(6, 7)。

(*注: HTLV-Iと略記されることも多いが、本書ではHTLV-1で統一して表記する。)

II HTLV-1感染と生体反応

HTLV-1は授乳(母乳)や性交による自然感染(8, 9)以外に、輸血などでも感染する。HTLV-1はTリンパ球を主な標的とし、逆転写酵素により宿主細胞のDNAに組み込まれたプロウイルスが宿主細胞の増殖とともに活性化され再感染を繰り返し、HTLV-1感染者(キャリア)となる(図1)(10)。

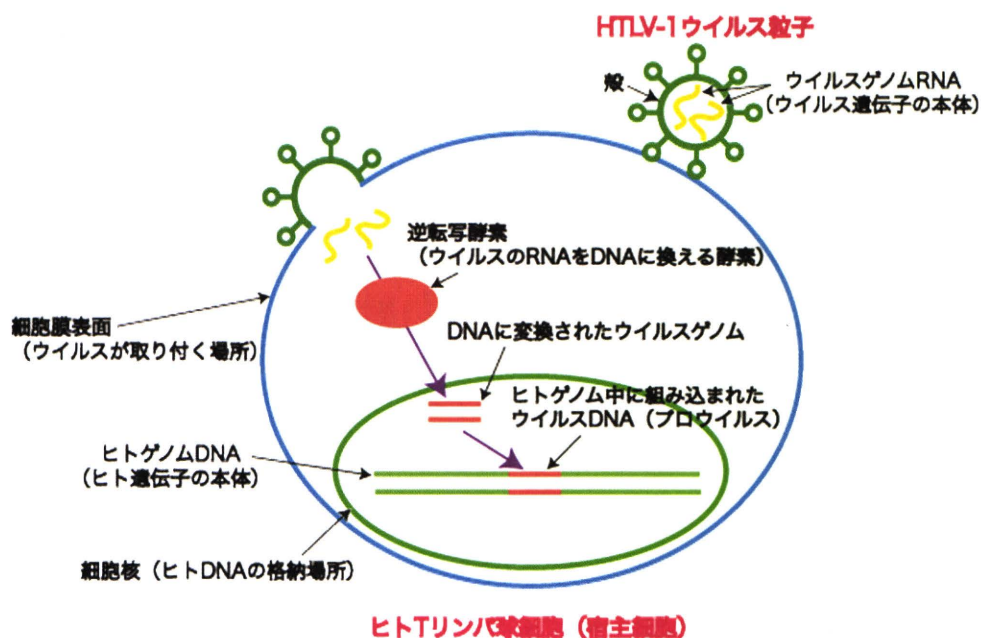
キャリアの血液中にはこれらの感染リンパ球が存在するが、ウイルス粒子は殆ど認められない。これは、このウイルスが細胞に強く依存するタイプのものであるからであり、感染の拡大には、感染細胞と標的細胞とが直接コンタクトすることが必要となる。この点は、血清(または血漿)中に大量のウイルス粒子が認められるその他のウイルスの持続感染(例えばB型肝炎ウイルスやHIV)とは大きく異なっている。

HTLV-1感染リンパ球ではウイルス関連抗原(env, gag, pol, p40tax, p27rex)が発現し、これらの抗原に対して、キャリアの生体内ではT細胞性免疫応答が機能し、特異抗体とT細胞の免疫応答が絶えることなく起こっている(11)。

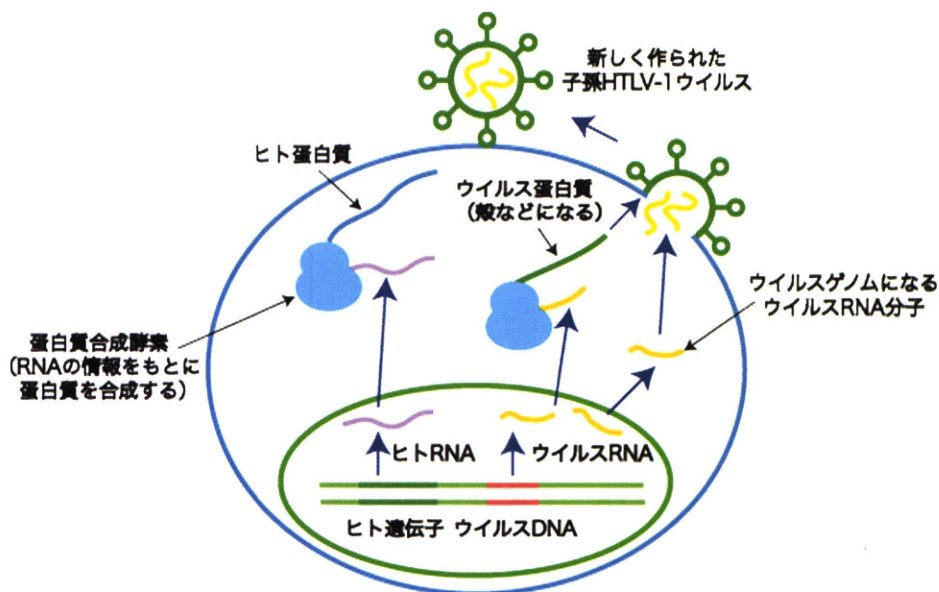
一方、HTLV-1感染リンパ球ではp40taxの作用により細胞遺伝子が活性化されて増殖するが、この増殖反応を繰り返すうちにTリンパ球が、がん化してATLになる機序が考えられている(10)。また、近年HTLV-1ゲノムのマイナス鎖にその存在が認識されるようになったHBZ遺伝子は、全てのATL細胞で発現していることやHBZトランスジェニックマウスがATLやHAMに似た病態を示すことから、これらのHTLV-1関連疾患の責任遺伝子であることが推測されている(12)。一般に、HTLV-1の初感染からATLの発症までには数十年の潜伏期間が想定されるが、上述の免疫応答がHTLV-1感染リンパ球を排除しつづけATLの発症を遅らせているものと考えられる。実際に、キャリアの体内ではHTLV-1プロウイルス

スを保有するTリンパ球が経時的に増減しており、特異免疫応答が機能している。

図1 HTLV-1の感染(上)と増殖(下)の模式図



ヒトのTリンパ球に侵入したHTLV-1ウイルスは、その遺伝子の本体であるRNA (リボ核酸) をヒトの遺伝子の本体と同じ物質 (DNA: デオキシリボ核酸) に変換します。そして、ヒトゲノムDNAの中に変換ウイルスDNAをもぐり込ませてしまいます。このようにヒトゲノム中にもぐり込んだウイルスDNAはヒトのDNA複製機能によって、ヒトゲノムと一緒に抜け落ちることなく生涯その細胞に存在し続けます。



ヒトでは遺伝子の本体はDNA (デオキシリボ核酸) で、そこからRNA (リボ核酸) というDNAの情報をコピーした物質が作られます。ヒトの細胞内にある蛋白質合成酵素はそのRNAの情報をもとにしてヒトの体を構成する蛋白質を合成していきます。ヒトDNA内に潜伏したウイルスDNAは、このようなヒトのRNA合成機能や蛋白質合成機能を利用して新しいウイルス粒子を作り出します。

Ⅲ HTLV-1感染と特異的疾患

HTLV-1は成人T細胞白血病(ATL)の原因ウイルスとして同定されたが、その後、ATL以外の複数の疾患にも関係することが明らかになった。ATLより発症率は低いが、痙性脊髄麻痺の一病型でHTLV-1関連脊髄症(HAM, HTLV-1 associated myelopathy)は典型例である(13)。その他、気管支肺症、ぶどう膜炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、リウマチ様関節炎などの一部はHTLV-1の関与が考えられている。これらの疾患に共通していることは自己免疫疾患様の病態であることである。一般にATL患者はHTLV-1に対し免疫不応状態にあるが、その他の疾患ではHTLV-1に対して高免疫応答反応を示しており、発病の背景に免疫機序の関与が示唆されている(14)。

Ⅳ HTLV-1感染の診断

HTLV-1が感染した個体は一定のウィンドウ期間を過ぎるとHTLV-1に対する抗体が陽性となる(15)(ただし、母体からの移行抗体が残っている乳児期では未感染児でも抗体陽性となるので注意する)。キャリアの末梢血液中にはHTLV-1プロウイルス保有リンパ球も循環しているが、感染細胞外に出てくるウイルス粒子は殆どない(16)。従って、HTLV-1感染の診断には、HTLV-1特異抗体を血清学的に同定するか、末梢血リンパ球中のHTLV-1プロウイルスを分離同定すればよい(「第4章HTLV-1の検査法についての基礎知識」参照)。

前者の血清学的方法には粒子凝集法(PA法)、酵素免疫測定法(EIA法)、蛍光抗体法(IF法)、ウエスタンブロット法(WB法)などがあり、それぞれの長所と短所を生かして使い分けている。なお、EIA法については、その変法である化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)が使用されることが多い。通常は、最初にPA法やCLEIA法など簡便な検査を先行させ、確認試験としてWB法などを用いる。

後者のプロウイルスの同定には、感度良好なPCR(polymerase chain reaction)法がよく用いられる。

Ⅴ HTLV-1感染の予防

HTLV-1の自然感染の主流は授乳による母子感染である。HTLV-1キャリアは無症候性で、治療の必要性は無いが、後年に発症するATLやHAM、その他の関連疾患のいずれも難治性であるとされている。特にATLは母子感染によってキャリアとなった人の中から発症するので、母子感染予防対策を講ずる必要がある。母子感染は主に母乳の長期直接授乳でおこるので、HTLV-1キャリアの母親は母子感染予防のために直接授乳せずに人工栄養のみで育てること(完全人工栄養)を選択することも考慮される(17)(「第7章栄養方法の選択について」参照)。HTLV-1母子感染のリスクを知った上で母乳を希望された場合の次善策として、短期間(満3か月まで)(18)の授乳(短期母乳栄養)や母乳を搾乳し凍結解凍してから飲ませる方法(凍結母乳栄養)(19)もあるが、どの程度予防できるか大

規模な調査では確かめられていない。

以上、HTLV-1感染症の対策は、治療より予防することが有効かつ重要であり、これらの予防対策が適切に実施されれば、ATLや他のHTLV-1関連疾患は次世代では減少すると考えられている。

第2章 HTLV-1、ATL、HAMの疫学

I 臨床疫学的特徴

1980年代に行われた全国実態調査によると、南西日本を中心に約120万人のHTLV-1キャリア(HTLV-1抗体陽性者)が存在し、年間700人のATL患者が発生していた。その後、厚生労働科学研究研究班が2006~07年に初回献血者を対象としてHTLV-1抗体陽性者の全国調査を行った結果、今なお約108万人のキャリアが存在すると推定され、人口の高齢化に伴いATL患者はむしろ増加傾向(年間約1100人)にあることがわかった(1)。

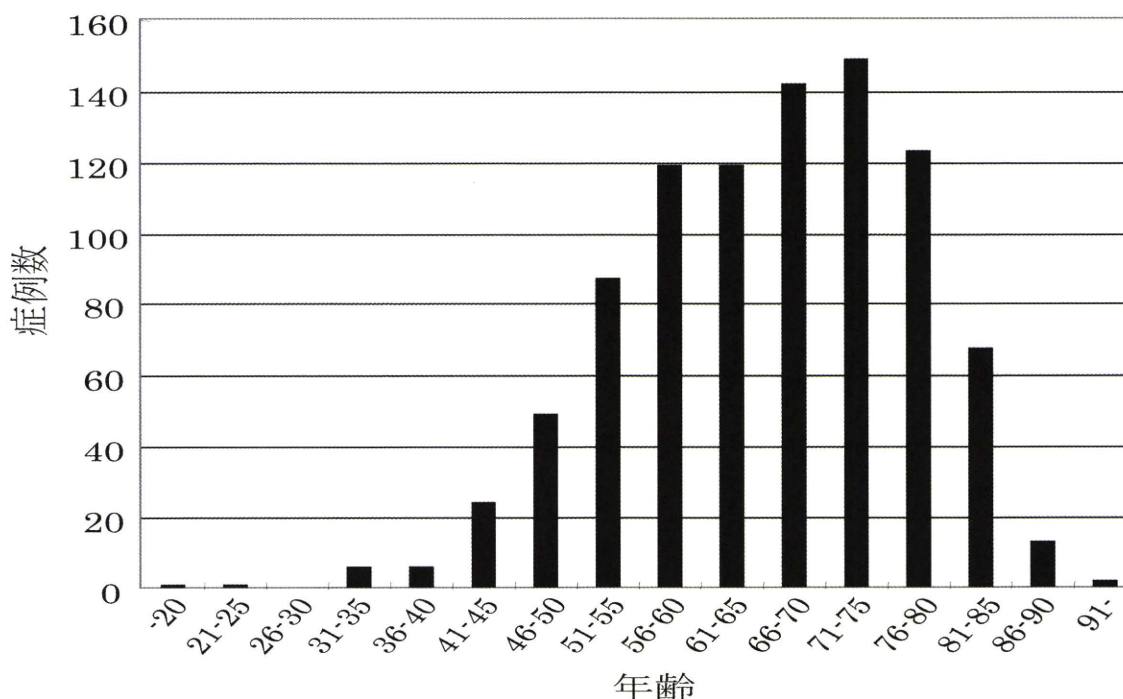
ATL患者は成人にのみ分布し、男/女比は患者数では約1.2、推定発生率では2.0と男性で高い。2009年の全国調査では、年齢分布のピークは70歳前後にあり、患者年齢の中央値は67歳であった(図2)。ATL患者に特徴的な既往歴は明らかでないが、家族歴にはATLやリンパ系腫瘍が少なからずみられる。ATLの発症は、主原因であるHTLV-1以外に内的要因としてHLA型との関連性が注目されており(2)、HAMと対比させながらその機序が検討されつつある。

脊髄の炎症・変性により痙性麻痺や膀胱直腸障害を来す疾患であるHAMの有病率は、1990年の全国調査によると、キャリア10万人当たり70人前後と報告されており、1998年の全国調査では、九州・沖縄・四国を中心に1,400余名の患者数が報告されている。2009年の全国調査では、人口10万人あたり3人程度の患者数と推定され、男/女比は0.4と女性に多く発症する(1)。

園田らはATLを好発させるHLA遺伝系統はHTLV-1に対する免疫応答が低く、このウイルスを排除する機能が弱いことを明らかにした。さらに、南九州の日本人に多いHLAハプロタイプ*においてATLが好発すること、本州の日本人に多いHLAハプロタイプにおいてはHAMが高率に認められることが明らかになった(3)。

(*注:HLAハプロタイプとは、親から子へと同一染色体上で一塊になって遺伝するHLAの組合せの型のことをいう。免疫学的に見た一人一人の個性の基となる。)

図2 ATL患者の年齢別分布(1)



II 地理病理学的特徴

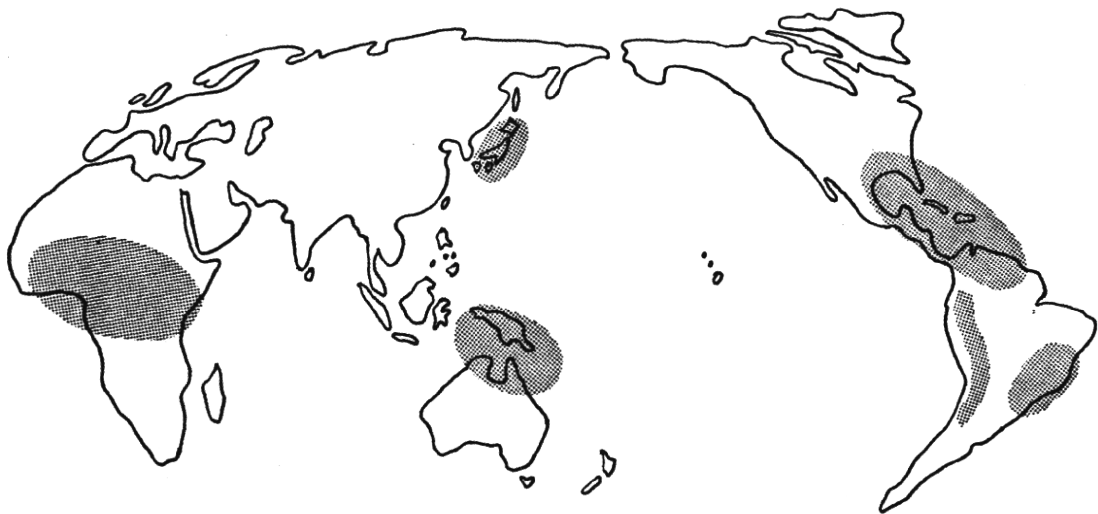
1980~90年代の全国実態調査においてATL患者の半分以上は九州地方で発見され(4)、しかも東京、名古屋、大阪などの大都市部で観察される患者の90%以上は南西日本のATL好発地域からの移動者で占められていた。また、HTLV-1キャリアの地理分布とATL患者のそれとが一致した。1990年のHAMの全国調査でも同様の傾向が認められていた。

ところが、2006~07年のHTLV-1抗体陽性者全国調査の結果、献血者におけるHTLV-1抗体陽性者数の地域別割合は、九州地方(沖縄を含む)が1985年の調査時の51%から44%に減少していたが、関東では11%から18%に増加していた。これは、感染が南西日本から他の地域、特に大都市圏に拡散している可能性を示唆していると考えられた(1)。2009年のHAM全国調査でも、東京や大阪などの大都市で患者数が増加し、九州地方に匹敵するほどになっている(1)。

一方、世界的地理分布をながめてみると、アジア諸国ではパプア・ニューギニアを中心としたオセアニア地域のメラネシア人の間にHTLV-1キャリアが観察される(図3)(5)。アジア地域外ではアフリカの黒人の間で流行しており、南米の先住民の間にもHTLV-1キャリアが広く分布している。一方、日本国内でも観察されるように、人の移動の歴史に伴ってATLは特異な地理分布を示している。例えば、ハワイやブラジルへ移住した日本人やアフリカ大陸からカリブ海に渡ってきた黒人の間でもATL患者は観察される。

園田らは、南米アンデスのミイラの HTLV-1 と南九州の日本人の HTLV-1 の異同を分析し、両者がアジア大陸の古モンゴロイドに由来する近縁の民族であることを明らかにしている(6)。さらに時代を遡るなら、現世人類の直接の祖先である新人類は、20 万年前にアフリカに発生し発達してきたと考えられているが、そのうち HTLV-1 に感受性のある遺伝子をもった集団にウイルスが感染し、維持されてきたと想像される。新人類の移動と拡散と共に、HLA にも多様性が生じ、HTLV-1 抵抗性の HLA 遺伝集団ではウイルスが消滅した場合もあったと想像される。それらの集団と混交がなかったキャリア集団では、ウイルスを存続させ、ATL 多発の民族集団として現在まで伝わったと考えられている(7)。

図3 世界の HTLV-1 集積地域(陰影部分)の分布



III 感染経路

ATL 好発地における断片的調査を集積していくと HTLV-1 キャリアの分布には際立った特性が観察される。それは高年齢群(50 歳以上)におけるキャリア率が著しく上昇することと、加齢とともに女性のキャリア率が男性のそれに比べて著しく高くなることである(図4)(8)。さらに、母子間と夫婦間などキャリアの家族内集積性も特異的である。このような疫学的知見から、HTLV-1 の主な自然感染経路として母子間の垂直感染と男女間の水平感染(主に男性から女性への性行為感染)があげられる(図5)(9)。

図4 性・年齢別にみた抗 HTLV-1 抗体陽性率

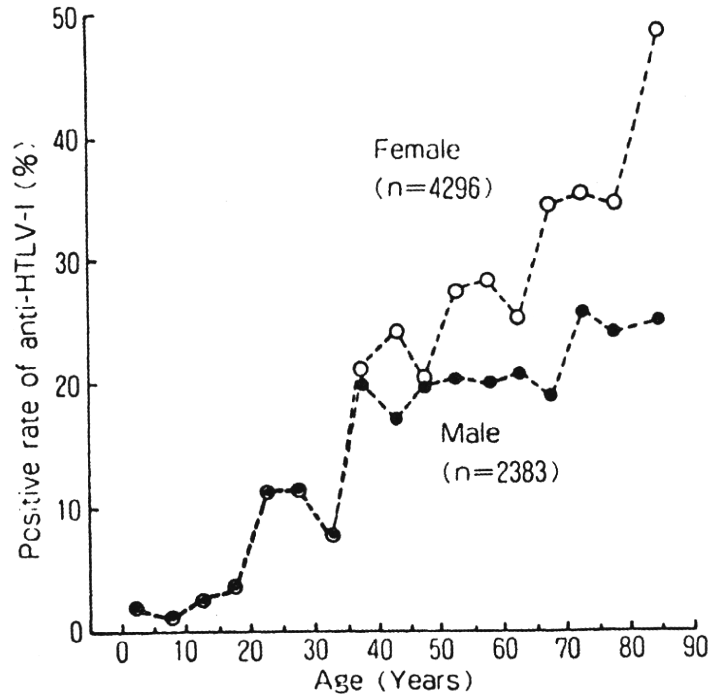
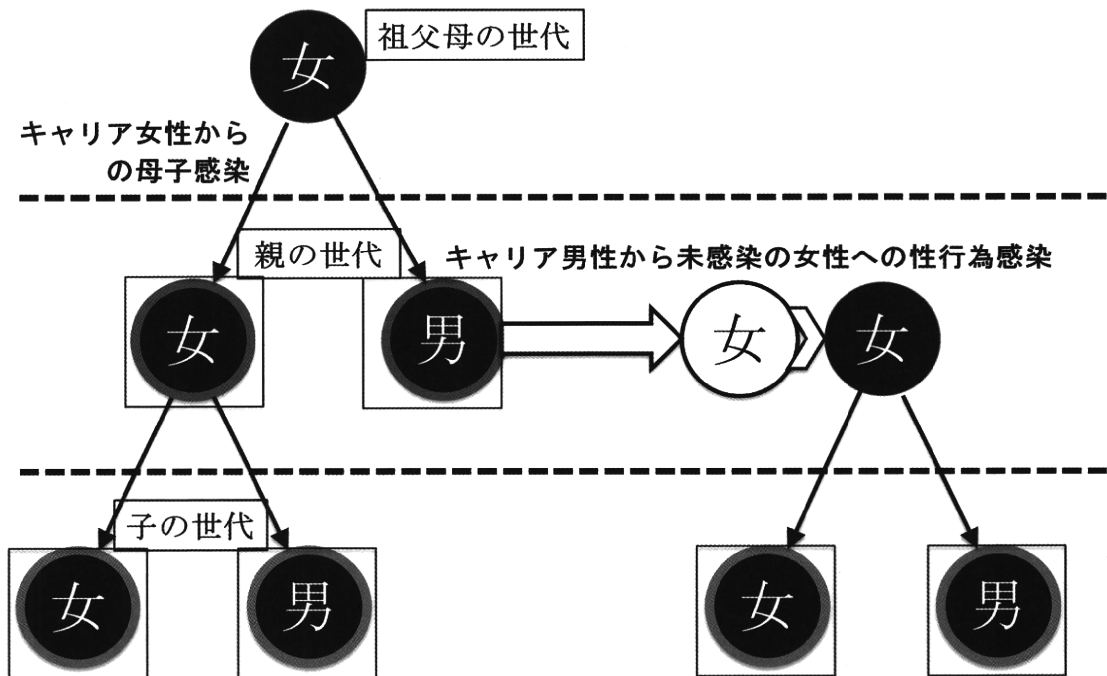


図5 HTLV-1 の自然感染経路

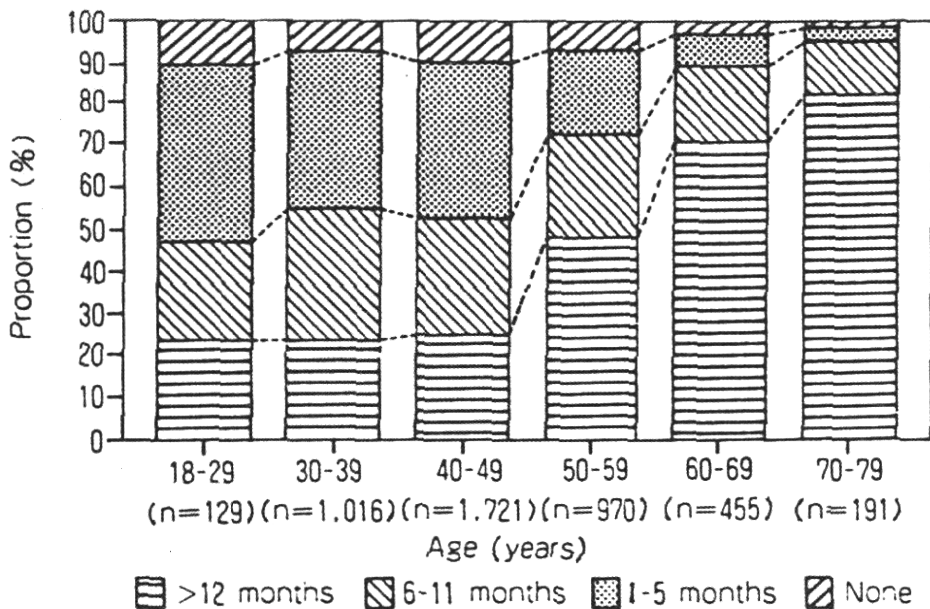
(黒く塗りつぶした人がキャリア。母から子への垂直感染以外に、キャリア男性から未感染女性への性行為感染によってもキャリア化が起こる。ATL は、四角で囲った母子感染によるキャリアに起こりうる。)



母子間の垂直感染は ATL の発症にも結びつく可能性がある重要な感染経路と考えられ、それは主に出生後の授乳、一部には子宮内や分娩時に起こることが示唆されている。従って、母親からの HTLV-1 曝露は生後 1~2 年までと考えるべきで、実際同一個体から経時的に収集された血清を用いた調査によると、ほとんどの子どもの抗 HTLV-1 抗体は 3 歳までに陽転化していることが示唆された(10)。

母子感染の様相を詳しく検索していくと、HTLV-1 の易感染群の存在が示唆された。まず、母体内に存在する HTLV-1 ウイルス量(感染 T 細胞の量)に起因するものが考えられ、ウイルス量が著しく多かった母親では、HTLV-1 に児が感染する率が高いと推察された。また、感染危険度は授乳の形態(授乳期間や授乳の量)にも強く関連していると考えられる。1990 年代の調査によると、中高年層では人工乳の普及とも並行して平均授乳期間が経年的に著しく短縮していた(図 6)。当然のことながら、それに伴って平均総授乳量も近年減少してきたと考えられ、HTLV-1 キャリア数の自然減に繋がったと考えられる。

図 6 経産女性の年齢群別に比較した授乳期間の分布(8)



一方、HTLV-1 は性行為を介して男女間で自然感染する。しかも、夫婦間における HTLV-1 キャリアの分布からみても明らかなように、主として夫から妻への一方通的な感染である可能性が大きい。高年齢群(50 歳以上)におけるキャリア率の男女差(女>男)も、男から女への一方通的な感染経路で説明され得る。HTLV-1 の夫婦間感染後に ATL が発症したという報告はまだないが、それが次世代への垂直感染(母子感染)につながっていく可能性があるため、その点まで考慮すると重要な感染経路となる。

IV 将来予測

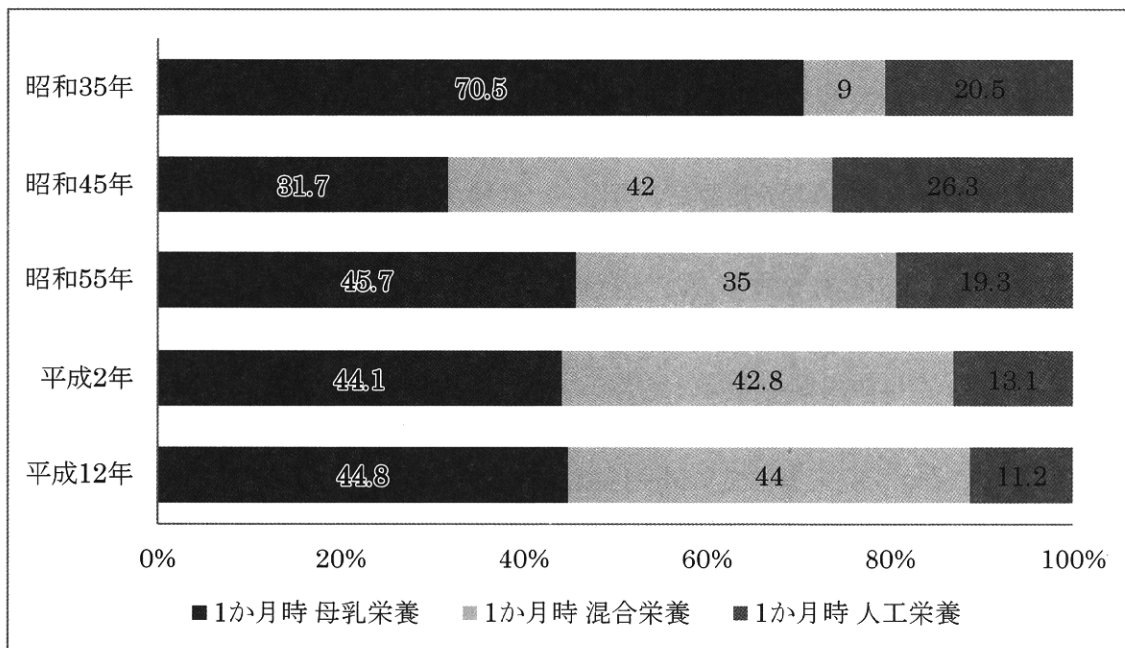
1980年代、わが国には HTLV-1 キャリアが約 120 万人、その中から ATL 患者が年間約 700 例発生していると推定された。しかし、2002 年の人口動態統計によると ATL による死亡数は約 1,100 名であった。これは 20 年前の約 1.5 倍になっている。ATL は主に 50 歳以上のキャリアに発症する疾患であるので、今後も人口の高齢化と共に ATL 患者数は増加する可能性がある。

横断調査によると若年群で HTLV-1 のキャリア率が著しく低下しているが、その主な理由として、乳児栄養方法（図 7）を含めた近年の環境条件が HTLV-1 の感染の可能性を下げる方向に変動してきたこと（出生コホート効果）があげられる。つまり、現時点で観察されるキャリア率の年齢による変動は出生時代の影響を強く受けている可能性が大きい。言いかえると、HTLV-1 キャリア率を高率に維持してきた ATL 好発地域の集団の場合、過去の自然感染率が極めて高かったのではないかと推測される。従って、母子感染率が、感染予防対策をとらなかった場合に近年 15～20%に下がり、予防対策もさらに進展すると、ATL 好発地域の住民においてさえも、今後 2 世代（40～50 年）を経れば HTLV-1 キャリア率が全国並の 0.1%以下に減数していくことになる可能性がある。しかも、HTLV-1 キャリアの多い 50 歳代以上の集団が減数する 20 年後には、ATL の発生率は激減するものと推測される。

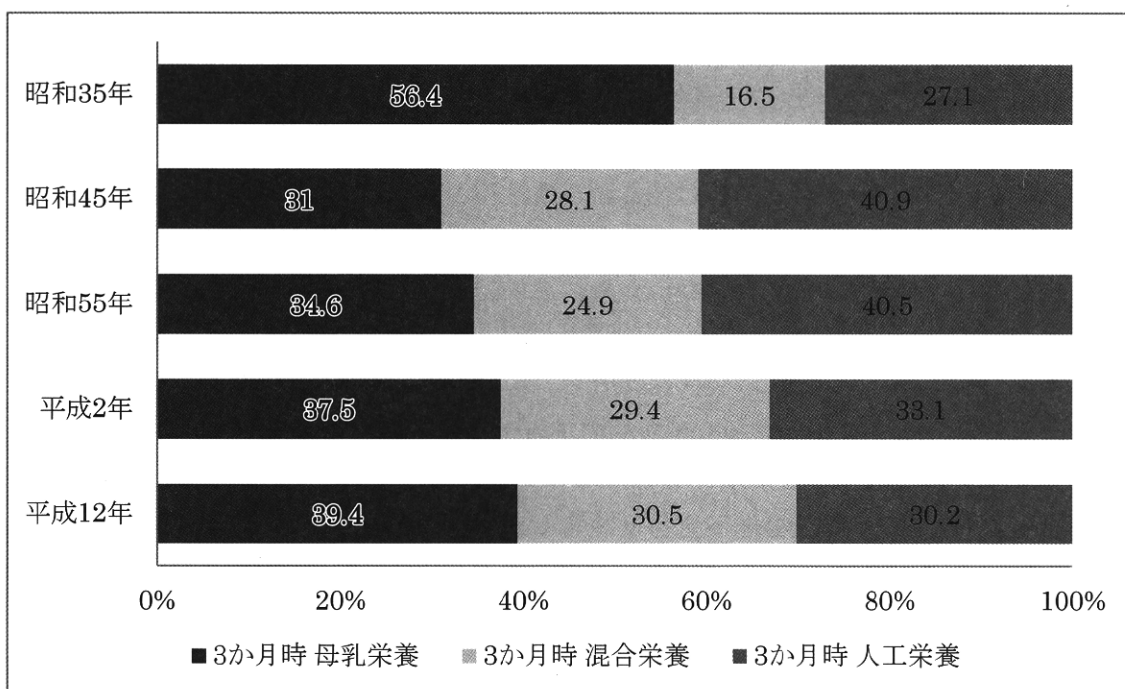
しかしながら、この 20 年間の各種データから推測すると、HTLV-1 キャリアを含む人口の大都市圏への移動が予想以上に起こっており、結果として感染が大都市圏に拡散している可能性がある。このような現状を踏まえた母子感染予防対策を考慮することが重要であると考えられる。

図7 乳児栄養方法の変遷（厚生労働省「乳幼児身体発育調査」より作成）

1 か月時



3 か月時



第3章 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)について

I 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)の概念

HTLV-1がT細胞に感染し、40年以上の長い潜伏期間を経てT細胞を腫瘍化し、腫瘍化したT細胞が血中に多数出現するとATLとなるが、その腫瘍細胞が主にリンパ節で増殖すると悪性リンパ腫(リンパ腫型)となるので、両者を一括して成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)と呼ぶ(1)。通常の白血病と異なり、骨髄が障害されることは少ないので造血障害は少ない反面、T細胞のがん化によって正常のT細胞に依存する免疫力が著しく低下し、重篤な日和見感染症が高頻度に発生する。

日本国内にはHTLV-1に感染している無症候性のキャリアが約108万人いると推定されている(2)。以前は西南日本に偏在するものと認識されていたが、人口移動の影響もあり大都市圏にも拡散している。これらのキャリアから、年間1,000人を超える者がATLを発症しているが、発症者は主に母子感染による感染者と考えられている。

II ATLの臨床症状と診断

ATLは40歳以上の成人に好発し、小児にはほとんどみられない(これまでの最年少患者は19歳、最高齢患者は94歳;40歳以上が約96%)。患者数の男/女比は約1.2と男性に多い。2009年のATLの全国実態調査によると、患者年齢の中央値は67歳であり、1996年~97年の全国調査の結果(平均61歳)と比べ、患者の高齢化が進んでいることが示されている(2, 3)。

ATL患者では、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変に加え、全身症状(発熱、全身倦怠感、食欲不振など)を伴うことが多い。また、免疫不全による重篤な感染症(特に肺感染症が多い)や高カルシウム血症による意識障害で救急病院に搬送されることもある。

ATLは臨床症状と予後因子解析の結果から急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型に大別され、前二者は悪性度が高い(表1)。ATLの診断は臨床像、血液像、抗HTLV-1抗体検査などを組み合わせて行われる(1)。急性型では血液検査で核の分葉、切れ込みなどの変形の強い特徴的なATL細胞が確認されると診断につながる。リンパ腫型ではリンパ節の生検により悪性リンパ腫の診断がつけられ、免疫組織化学染色で腫瘍細胞がT細胞起源であることを確認する。貧血や血小板減少などの造血障害が少ない一方、生化学検査では低蛋白血症や血清中のLDH、Ca、可溶性インターロイキン-2受容体の上昇を呈するものが多い。T細胞機能不全を反映して、ツベルクリン反応は殆どの例で陰性である。

表1 ATLの病型と主な症状

全身症状	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
全身症状 (発熱、倦怠感)	多い	少ない	なし	なし
異常リンパ球	主症状	少ない	多い	少ない
花びら様細胞	多い	なし	時々	時々
リンパ節腫脹	2～3割	主症状	様々	なし
肝脾腫	多い	中等度	様々	なし
高カルシウム血症	1割以下	なし	なし	なし
皮膚病変	多い	少ない	なし	なし

Ⅲ ATLの治療と予後

種々のリンパ系腫瘍の中でもATLは治療の難しい疾患の一つである。高齢者に多く、また多臓器への浸潤傾向、薬剤耐性、免疫不全が強いことなどが、他の腫瘍と比べて予後不良な要因とされている。最近では、強力な抗がん剤併用療法、造血幹細胞移植療法(4)や分子標的治療薬(5)などによる効果的な治療法の開発が進められている。特に、前処置の強度を減らして移植した細胞が発揮する抗白血病免疫効果に期待するいわゆるミニ同種幹細胞移植や、分子標的治療薬の一つである抗CCR-4抗体による治療が有用と報告されている。

これまで急性型/リンパ腫型ATLの生存期間は1年以内、5年生存率も約10%と言われてきたが、最近の報告による生存期間中央値は急性型11か月、リンパ腫型20か月、慢性型24か月、くすぶり型3年以上と、治療成績は改善している(6, 7)。しかし、依然として、他の白血病・リンパ腫と比べて予後不良である。主な死因は腫瘍死か感染症である。

第4章 HTLV-1の検査法についての基礎知識

I 検査法の種類

HTLV-1感染の有無を検査する方法には、抗体検査、抗原検査、DNA検査の3種類があり、このうち手技が簡便で判定の容易な血清中の抗体検査が広く行われている。

HTLV-1の感染が成立すると、宿主のリンパ球のゲノムにHTLV-1のプロウイルスが組み込まれ、生体内で再感染を繰り返しながら免疫系を刺激する。その結果、生体内ではウイルスと抗体が共存する状態が生涯にわたり持続する。従って、抗体陽性者はHTLV-1キャリアとみなすことができるため、抗体検査は実用性が高い。注意すべき点としては、感染後間もなくはウインドウ期間として抗体陰性（偽陰性）となること、そして経胎盤移行抗体が残っている乳児期では感染していなくても抗体陽性（偽陽性）となることである。

II 各検査法の原理と特徴

A 抗体検査法

1 粒子凝集（PA）法

人工担体であるゼラチン粒子の表面に精製したHTLV-1抗原を吸着させ、この感作粒子が抗HTLV-1抗体によって凝集することを利用する(1)。この検査法は検体のマスキングのために開発されたため、操作が容易で大量処理ができ感度も高い。しかし、低力価陽性検体の中には偽陽性が含まれることがあり得るので確認検査が必要である(2)。

2 酵素免疫測定（EIA）法

マイクロプレートやビーズなどにHTLV-1精製抗原を固相化したものに被検血清を反応させ、結合した抗体に酵素標識抗ヒト抗体を反応させ、さらに酵素基質液を加えて基質が分解され発色する程度を分光光度計で測定する方法である(3)。この検査法は判定が客観的なうえ、操作が容易で大量処理もできる。しかし、この方法もマスキング用に開発されたため、カットオフ指数が1～3前後の検体や自己抗体陽性者の中には、非特異的反応による偽陽性がみられる。特に、キットの種類によって特異度が若干異なるので注意する(2, 4)。

化学発光酵素免疫測定（CLEIA）法もEIA法の一つで、酵素基質として酵素で分解されると化学発光する物質を用いることを除くと、一般的なEIA法と同じである。

3 蛍光抗体（IF）法

HTLV-1感染株化細胞を培養し、スライドガラス上に固定したものをを用いる。希釈した被検血清をスライドガラスの各ウェルにのせ、結合した抗HTLV-1抗体にFITC