

図1 HAMの臨床経過の特徴

シーは嚴重に保護されている。また、後述する国の難病資源バンクにも一部提供し保存される。このようにHAM専門外来と研究室が連携をとることにより、臨床上有用性の高いバイオマーカー開発や治療薬開発にとって詳細な臨床データを共有することは大きな利点であり、また、患者にとっても一般外来で実施困難な検査結果のフィードバックを受けることで、診療への意欲が向上し、より病状に即した治療を受けられるという利点がある。

経過と疾患活動性を把握して治療方針決定を

HAMの臨床経過の特徴を図1に示す。HAMは年単位で緩徐に慢性に進行する場合が多いが(慢性進行例)、なかには脊髄での炎症が強く、症状が急速に進行し数カ月で歩行不能となる例もみられる(急速進行例)。一方で、運動障害が軽度のまま数十年以上の長期にわたり症状がそれほど進行しない例も認められる(慢性軽症例)。経過は疾患活動性(脊髄での炎症)の程度を反映している場合が多いので、治療方針を決定する上でこれらの特徴を考慮する必要がある、そのためには脊髄での炎症マーカー(髄液の細胞数、ネオプテリン、IP-10など)の測定は、HAMの治

療方針決定や治療効果の判定においてきわめて重要な検査である。

このようにHAMは、病気の進行の早さや炎症の強さを把握し、それに応じて治療内容を決定することが重要であるが、HAMがこのような個人差が大きいことは意外と知られておらず、大変残念なことに慢性軽症例で炎症所見も認めないのに大量のステロイド療法が選択されている症例や、急速進行例で炎症所見が強いにもかかわらず治療が施されておらず、車椅子が必要な状態になってから専門外来を受診する症例などが散見されるのが現状であり、正確な情報を全国的に普及させる必要性が高い。これからHAMの診療を一般化し、全国的な診療レベル向上を実現するには、「疾患活動性の評価方法の確立とその重症度に応じた治療指針の作成」に関する研究の実施が急務であると考えられる。現在、HAMに関する厚生労働省研究班でその対策や開発に取り組んでいる。

HAMの治療の現状とこれから

HAMの理想的な治療は炎症を沈静化させるとともに、原因となっているHTLV-1感染細胞を根絶することであろうが、その目的を達成できる治療法はまだ研究開発中である。現状ではでき

るだけ発症早期に脊髄炎症を抑え、少しでも病気の進行を抑制するための治療が中心であり、病型に応じプレドニゾン(PSL)やインターフェロン α (IFN- α)などが用いられる。PSLはもっとも使用された実績があり、多くの後ろ向き研究があるが、規模の大きなものでは131名の患者で81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でIFN- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している⁶⁾。しかしながら、よくデザインされた前向き臨床試験の報告がないために、PSLの有効性に関する情報は不足している。たとえば、投与時期や投与量に関する信頼できるデータがない。IFN- α に関しては、二重盲検法による多施設共同臨床試験が実施され、計48名の患者を対象として28日間毎日注射療法を行った場合に容量依存的に効果を有することが報告された⁷⁾。しかしながら、長期治療の有効性や忍容性に関しては研究が不十分である。また、IFN- α の投与時期に関する一定の見解はない。

このようにHAMの治療に関するエビデンスは不足している状況ではあるが、われわれはHAMの治療に際して、経過や炎症の程度に応じて計画を立てるように努めている。症状の進行が早く髄液の細胞数やネオプテリン値がきわめて高い「急速進行例」では、メチルプレドニゾンパルス療法後にPSL内服療法を実施する。その後、症状の進行が食い止められたらPSLは速やかに減量を図り、経過や髄液所見、年齢などを参考に維持量を決定する。維持療法としてIFN- α の併用を試みる場合がある。症状が年単位で進行する「慢性進行例」は、炎症の有無により「活動性」と「非活動性」に分けることができる。「活動性」の症例には炎症の程度によるが、少量のPSL内服継続(5~10mg隔日投与)あるいはIFN- α 治療が有効であることが多い。ある程度の障害を有していても髄液で炎症所見に乏しい「非活動性」の症例はそれほど進行しない場合が多く、これらの治療は積極的には実施していない。「慢性軽症例」は炎症も非活動性であり、これらの治療は積極的には実施していない。もちろん、リハビリや排尿排便障害・疼痛などの合併症状に対する治療はいずれの症例も必要である。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善であ

る。PSLもIFN- α も長期間の治療成績に関するエビデンスはないが、われわれの後ろ向き調査ではPSL長期内服継続例が非内服群よりも髄液のネオプテリン値が低く、重症度も低いという結果を得ている(データ蓄積中)。

しかし、PSL長期内服は副作用の問題があり、また、IFN- α 注射療法も効果発現に週3日以上注射を必要とすることや費用、副作用の問題のため長期間の継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。しかしながら、HAMが希少疾患であるために、新規治療薬開発に対し製薬メーカーの参入が困難であるなどの問題もあり、他疾患で承認されている薬剤などからHAMに有効な薬剤をスクリーニングし、有効性が期待できる薬剤に関してはHAMを対象とした医師主導の臨床試験を実施していく必要性も高い。最終的に新規治療薬の開発や承認には、薬事承認申請に必要なデータの収集が可能なプロトコルに則って治験を実施し、そのデータを客観的に解析しエビデンスを蓄積していく体制の整備が必要である。HAMが他の難病と決定的に異なる点は、欧米の先進国で患者数が少ないために、これら先進国での治療エビデンスが存在しないことである。先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、その体制づくりに課せられたわが国の責務は大きい。

HAMの研究基盤整備

—難病研究資源バンクとの連携も—

HAMは患者数が少ない稀な神経難病であり、患者がさまざまな医療機関に点在しているため情報が効率的に集約されず、病態・治療研究が進展しない大きな原因となっている。これまでHAM患者の多かった九州地区などでは、大学病院などを拠点としてHAMの診療・研究を行う体制が確立されており、HAMの病態・治療研究の進展に大きな役割を果たしてきたが、HAMのそれぞれの病型に応じた治療のエビデンスを蓄積するためには症例数がまだ十分でないと思われる。さらに近年、HTLV-1の感染者やHAM患者は関東や近畿などの大都市圏で増加傾向にあり、

HAMの研究を推進するためには、患者の臨床情報や生体試料(血液、細胞、DNA、髄液など)を効率的に集約し、臨床試験も実施できる全国的な取り組みの必要性が高くなってきている。

われわれが関東でHAM専門外来を開設して以来、専門外来のみで95例のHAM患者の臨床情報や生体試料を収集したが、これまで関東一円に散在し、把握できていなかった患者の情報および生体試料を、しかも経時的に把握できるということは希少疾患の研究においては大きな成果であり、このような点においてもHAM専門外来開設の意義は大きいと考える。

われわれは、2009年(平成21年)度に厚生労働省の難治性疾患克服研究事業による、難病患者の生体試料をバンク化する研究事業の一環として、これまでHAMの診療・研究拠点が整備されていなかった地域(関東、近畿、沖縄)や、これまでの主なHAM研究拠点地域(鹿児島、長崎)などの全国各地において、HAMの専門研究者による生体試料収集を支援するネットワークを構築し、病態研究に必要な不可欠である患者の臨床情報の蓄積、生体試料の効率的な収集・バンク化を可能とする体制を構築した。その結果、HAM患者233例の臨床情報・生体試料を収集した。本研究事業は単年で終了となったが、2010年(平成22年)度からはわれわれが収集した生体試料の一部を国の難病研究資源バンク(<http://raredis.nibio.go.jp/>)に提供し、現在も継続的に提供している。難病研究資源バンクは国内外の研究機関や企業に対して公平に生体試料を提供できるシステムを構築しており、共同研究を加速させ難病研究を推進することが目的である。患者が「研究を推進して欲しい」という強い願いをもって提供して下さった貴重な検体であるので、ぜひ多くの研究者に利用していただき、HAMの病態解明や治療研究に繋げていただきたい。

難病相談・支援センターとの連携

HAMと診断された患者は難病と診断され、大きなショックを受けると同時に、根治できる治療がないため将来への不安をかかえる。また、HAMはHTLV-1感染が原因であるため、本人のみならずその家族も感染や発病への不安を抱く。

HAMが希少疾患であるゆえに、社会に病気が認知されていないため周囲の理解が得られない、あるいはいわれなき差別を受ける例も少なくない。

各都道府県には難病相談・支援センターが設置されており、さまざまな難病を抱える方からの相談を受けたり、専門医療機関や必要な社会福祉資源を活用できるよう支援する窓口が設けられている。しかしながら、これまでHAMは患者数が少なく、患者が偏在していたため、すべての自治体で手厚い対応ができていたとはいえない状況であったが、2010年(平成22年)の「HTLV-1総合対策」実施が始まったことにより、全国の自治体で対応可能となるよう、相談員など関係職員の育成が急ピッチで行われている。HAMのような希少な難病患者にとって悩みや不安を語れる場所は、必要かつ非常に重要である。また、必要に応じ専門医への紹介や、経済的・社会的な補助が受けられるようなアドバイスや患者会の紹介など、われわれ専門医とも連携をとりながら、患者をトータルで支援できる体制を構築していく必要がある。

また、HAMに対する知識不足により過分な心配や無用な差別を受けることがないように、一般市民にHTLV-1やHAM, ATLのを知っていたただく啓蒙活動も、相談・支援センターも含めた行政の大きな役割であると考えている。これまでわれわれは行政機関や患者会と協力してシンポジウムやイベントを開催し、大きな成果をあげている。現時点でのHTLV-1総合対策の柱は感染予防であることも踏まえ、より広く幅広い年齢層に正しい知識をもってもらえることは、HTLV-1感染症撲滅のための大きな力となる。2010年(平成22年)度に、HTLV-1に関連する厚生労働省研究班が合同で正しい知識の普及を目的としてウェブサイトとパンフレットを作成し公開しており(HTLV-1情報サービス：<http://www.htlv1joho.or.jp/>)、パンフレットはダウンロードできるので、日常の診療や相談に役立てていただきたい。

患者会によるピアカウンセリング効果

HAMの患者会はHAMの難病指定や医療費助成や福祉支援を目的に、2003年にアトムの手

て発足した(菅付加代子代表, 鹿児島市)。その後, 九州, 関東, 関西など全国数か所に支部が設立され, 各地で活動が行われている。患者会には患者同士が集い, お互いの悩みや不安を語り合う場を提供するという重要な役割を担っている。同じ境遇の患者や家族同士が悩みを共有したり経験談を聞くことは, 優れたカウンセラーとのカウンセリング同等の効果をもたらすといわれており, これをピアカウンセリング効果という。これまで家にこもりがちであった患者が, 患者会の活動に参加し交流することが楽しみになったり, 共通の目標をもち活動することに生きがいや達成感を感じたりする方もおられ, 非常に良い成果をあげていると実感している。

また, われわれの専門外来でも病院の待合室などで患者同士が話をする光景をよく目にし, なかには「一般病院では他のHAM患者と会う機会はほとんどないので孤独を感じるが, ここに来ると安心する」という声も聞かれ, また, 違う側面で専門外来の意義があると考えている。

最後に

HAM専門外来は患者に最良の医療を提供し, かつ病態解明・治療薬開発の促進に寄与する目的で始まったが, 同時にその実施により, 診療の現状や問題点も浮かび上がり, 新たな課題が提起された。われわれが目指す最終目標は, 全国のHAM患者がどこでも最良の医療が受けられ, 一刻も早く治療薬を開発することであり, そのためには診療ガイドラインの整備や, 診療にあたる神経内科医や医療スタッフの教育は急務であり, 全国のHAM診療拠点病院の整備や一般病院との病診連携体制の構築, 検体バンクの効率的な稼働などが急がれる。関東におけるHAM専門外来と患者会, 各行政機関との連携をモデル

ケースとし, 全国のHAM患者が少ない地域でのHAM診療体制整備へと展開していけるよう, さらに邁進したいと思っている。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1: 1031-2.
- 2) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-1-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; 1: 50-61.
- 3) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-1 proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers: High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; 4: 586-93.
- 4) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-1 proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: Analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 2001; 7: 228-34.
- 5) Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, et al. Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multicenter study. *Cancer Sci* 2010; 101: 2361-7.
- 6) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; 2: 345-55.
- 7) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1016-21.



講 題

HTLV-1キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy (HAM) 患者診療の現状と問題点*

山 野 嘉 久**

Key Words : HTLV-1, antibody test, quantitative PCR test, HAM, clinical subtype

はじめに

HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1)は, 成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia; ATL)や神経難病であるHTLV-1関連脊髄症(HTLV-1-associated myelopathy; HAM)などをひき起こすヒトレトロウイルスである^{1)~3)}. このウイルスは, 縄文時代以前よりわが国に存在し, 主に母乳を介した母子感染により現代まで引き継がれてきたといわれている. HTLV-1は約30年前に発見され⁴⁾, 約20年前に実施された全国疫学調査では, 本邦での感染者数は約120万人で, 約半数の感染者が九州地方などに偏在していることが明らかとなったが, 母乳栄養方法の変化などにより感染者は自然減少するであろうとの予測がなされ, 無用な差別や費用対効果などの理由から感染予防に関する全国的な対策は講じられず, これまでHTLV-1の感染予防対策は各自自治体の判断に委ねられていた. しかしながらその後, HTLV-1に対する国民や医療関係者の関心は低くなり, 「風土病」という偏見が生まれ, 感染者や患者はかえって不当な差別を受けるようになっていった. 約20年ぶりに実施された最近の全国疫学調査により, 本邦における感染者数は約108万人といまだに多くの感染者が存在することが明らかとなり, 感染予防対策を実施していた九州地方などの都道府県においては感

染者数が減少しているが, 関東などの大都市圏ではむしろ増加していることが判明し, 全国への感染拡散を予防するためにはこれまでの感染予防対策では不十分であり, 全国レベルでの感染予防対策の実施が急務であることが判明した. これらの経緯を踏まえ, 平成22年9月, 政府に「HTLV-1特命チーム」が発足, 全国一律で公費による妊婦HTLV-1抗体検査や, HTLV-1に対する総合的な対策の実施が決まった. 本稿では, HTLV-1キャリアーやHAM患者の診療の現状や問題点などについて概説する.

なぜ「予防」が重要なのか

HTLV-1は, 主にCD4陽性Tリンパ球に持続感染を成立させ^{5)~7)}, ひとたび感染すると体の中から排除することは不可能である. HTLV-1キャリアーのほとんどは, HTLV-1に起因する病気を発病することなく生涯を終えるが, 約5%にATLを, 約0.3%にHAMを発症する⁸⁾⁹⁾. ATLは白血病の中でも予後の悪い疾患で, 化学療法や骨髄移植が積極的に行われているが⁸⁾, いまだ致死率は高い¹⁰⁾. 一方, HAMは感染T細胞が胸髄に慢性炎症をひき起こして起こる脊髄症で, 両足の麻痺, 感覚障害, 膀胱直腸障害などの症状が進行し, 最終的には車イスや寝たきりとなり患者の機能予後はきわめて不良であるが, 有効な治療

* Actual status and issues of medical care for asymptomatic HTLV-1 carriers and patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM).

** Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門[〒216-8512 川崎市宮前区菅生2-16-1]; Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 216-8512, JAPAN

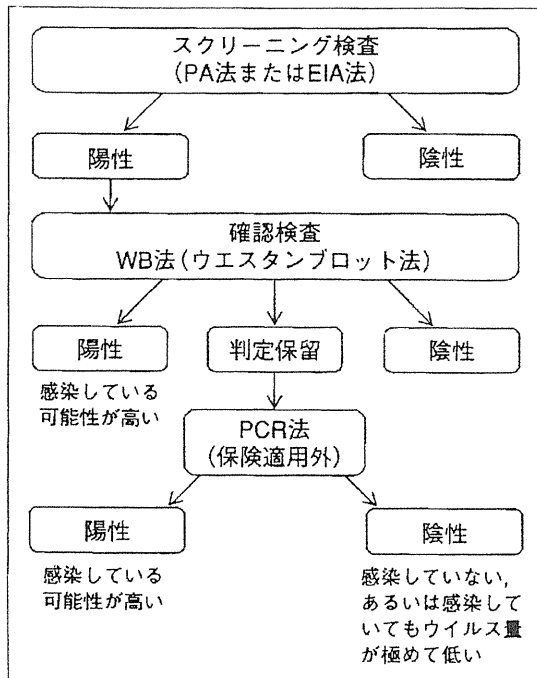


図1 HTLV-1感染の検査の進め方

法は確立されていない¹¹⁾。このような状況の中、一人でも新たな患者を減らすためには、徹底した感染予防対策の実施が、現実的かつ確実な方法である。

本来、HTLV-1の感染力は弱く、生体内に感染リンパ球が生存した状態で侵入し、正常リンパ球と細胞間接着を介して感染が成立すると考えられている。感染経路としては母子感染が約6割と最も多く、性行為感染、血液を介する感染と続く。以前は輸血による感染もあったが、1986年から日赤で献血の抗体検査が行われており、現在はなくなっている。

母子感染のほとんどは母乳を介した垂直感染であり、母乳中に含まれる感染Tリンパ球が児に取り込まれることにより感染が成立するといわれている。これまでの調査報告で、キャリアの妊婦が母乳栄養で育てた場合、児への感染率は約20%であったが、キャリアの妊婦が出産直後より人工栄養で育てた場合、感染率は約3%と著しく減少した¹²⁾。また、出産後3か月以内の短期授乳や一度冷凍した母乳を与えた場合も、調査症例数が不十分であるが同等の感染率の低下を認めている¹³⁾¹⁴⁾。生後3か月は移行抗体があるため、また母乳の凍結によりウイルス感染

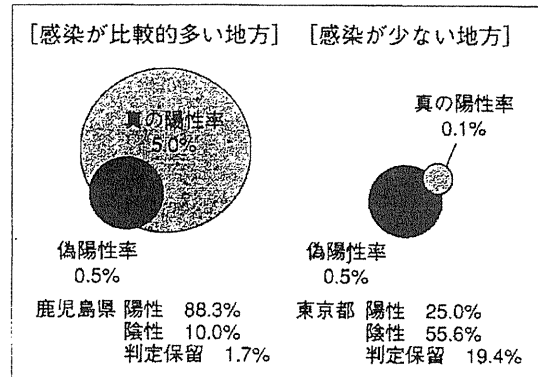


図2 一次検査には偽陽性が一定の比率で出現する

細胞が死滅するため感染率が低くなるといわれている。

このように、断乳などの母子感染対策により子供への感染は大きく減少するので、その徹底を図ることにより次世代のHTLV-1キャリアーは減少していくことが予想される。

HTLV-1感染の診断と問題点

HTLV-1の感染は、まず血液中の抗HTLV-1抗体の有無について粒子凝集法(PA法)または酵素免疫測定法(EIA法)といったスクリーニング検査方法により調べる(図1)。ここで陽性であれば感染の疑いがあるとみなされるが、偽陽性の可能性があるためHTLV-1に感染していると判断してはならない。必ずウエスタンブロット(WB)法による精密検査が必要である(保険適用あり)。WB法で陽性であれば感染が確定し、陰性であれば非感染とみなす。しかし、WB法では「判定保留」という結果がでる可能性があり、この場合は感染の有無を確定することができない(図1)。これらの抗体検査法の結果を解釈する上で、認識していなければならない重要な調査報告がある。平成21年度の厚生労働省研究班「HTLV-1の母子感染予防に関する研究班」の調査によると、スクリーニング検査法で陽性の場合に、感染率が比較的高い地域ではWB法で陽性が約88.5%、陰性が約10%、判定保留が約1.5%などであったが、感染率が低い地域では、陽性が約25%、陰性が約55%、判定保留が約20%など、偽陽性や判定保留の割合が高いことが明確になった(図2)。この違いは、スクリーニング検査における偽陽

性率と真の陽性率との比率の関係から生じる問題で、HTLV-1の検査に限られた現象ではない。診療の現場で検査結果を判断・説明する医師は、偽陽性の可能性について常に留意し、HTLV-1キャリアでない人にキャリアであると説明することは絶対に避けなければならない。

WB法で「判定保留」となった場合の対応として、PCR法で確認する方法がある。しかし、保険未承認であるため自費で検査すると数万円の費用がかかる。また、ウイルス量をreal-time PCR法で定量検査する方法もあるが、現状では全国で数か所の医療機関でしか実施しておらず、値に施設間差があり標準化が必要である¹⁵⁾。これらのPCR検査法に関しては、その標準化と保険承認の重要性について国も認識しており、現在、厚生労働省の研究班で検討中である。また、PCR法にも限界があることを認識しておくことは重要であろう。HTLV-1のPCR検査では、一般的に約2万個の単核球由来のDNAにウイルスが含まれているか検査するのであるが、その検出限界が約10コピー弱である。すなわち、約2千個に1個以上の細胞にウイルスが感染しているとPCRで検出できるが、それ以下の感染率である場合には検出することができない。このように、PCR検査法で陽性の場合には感染しているとみなしてよいが、陰性の場合には“感染していない、あるいは感染していてもウイルス量がきわめて低い”という解釈が正しい理解である。

これらの情報に関する全国的な均てん化を図るため、HTLV-1に関連する複数の厚生労働省研究班が合同でパンフレットやウェブサイトを作成し情報提供を行っている(<http://www.htlv1joho.org/index.html>)。このサイトでは、HTLV-1に関する基本的な情報が記載されているのみならず、HTLV-1やHAM、ATLに関するパンフレットをダウンロードすることや、ウイルス量の定量検査を実施している医療機関の掲載、「HTLV-1キャリア外来」を専門に実施している医療機関の検索などができるようになっており、ぜひ参照されたい。

キャリアーの不安にどう対処するか

キャリアーであることを告げられた人は大き

な不安を抱える。キャリアーのほとんどが発病しないと説明されても、発病を予防する治療法が確立されておらず、しかも病気が難病であるために、発病するわずかな可能性に恐怖さえ覚える。まして妊婦であれば、出産への不安と同時に子供や夫へ感染しないかと悩みは深くなる。

このたびの全国妊婦抗体検査実施は、感染予防に対して大きな効果を生む一方で、キャリアーと診断されて悩みを抱える妊婦がこれまで以上に増加することが予想される。医療機関での医師や助産師などによる十分な説明は当然必要なことであるが、キャリア外来を実施している専門医療機関との連携や、妊婦や家族がいつでも気軽に相談できる体制の整備は急務である。現在、各自治体で保健所を中心として相談窓口の設置など支援体制作りが進んでいるが、十分な機能を果たすまでにはもう少し時間を要すると思われる。また、これと同時に市民への啓蒙活動が必須である。日本人のほとんどがHTLV-1のことを知らないため、周囲の無理解や間違った知識により、キャリアーや患者が精神的苦痛を受ける可能性があるからである。患者会を中心としたシンポジウムや講演会などのイベントも積極的に行われているが、行政や公的機関が主導する啓蒙キャンペーンなどを継続的に実施していく必要があると考える。

HAMの診療の現状

HAMは、1986年にOsameらにより一つの疾患単位として提唱され²¹⁾、2009年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(いわゆる難病)に認定されている。最近の疫学調査では、全国のHAM患者数は約3,000人と推定され、関東などの大都市圏で患者数が増加していると報告されている。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、つっぱり感、足がもつれる、走ると転びやすいなどであるが、多くは進行し、歩行困難、頻尿、尿閉、高度の便秘などが出現し、徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある。

われわれは平成19年4月から関東でHAM専門外来を開設し、これまで約80例のHAM患者を継

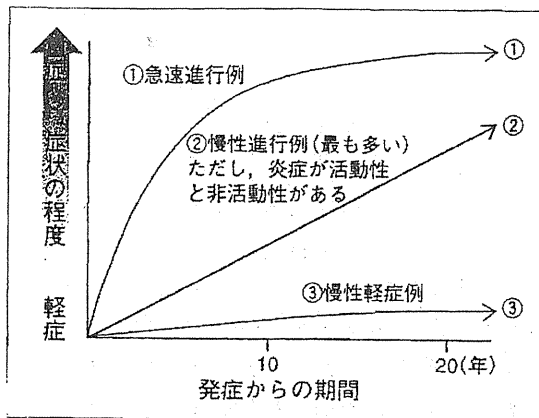


図3 HAMの臨床経過の特徴

統的に診療しているが、その診療を通してさまざまな問題点が浮かび上がってきた。たとえば、発病してから診断されるまでに平均で約5年と時間がかかっている、HAMの経過にバリエーションのあることが認識されていない、疾患活動性を評価するための検査が実施されていない、特に治療を受けていない患者が多い、などである。このような問題の背景には、疾患の認知度が低い、HAMの臨床経過に関する情報不足、疾患活動性の評価法や治療方針の決定に関する指針やマニュアルが確立していないことなどがあげられる。HAMのように希少な疾患は日常的に遭遇することは少なく、神経内科医でもHAMの診療に慣れていないことが多いのが現状であろう。

経過と疾患活動性を把握して 治療方針決定を

HAMの臨床経過の特徴を図3に示す。HAMは、年単位で緩徐に慢性に進行する 경우가多いが(慢性進行例)、なかには脊髄での炎症が強く、症状が急速に進行し数か月で歩行不能となる例もみられ(急速進行例)、特に高齢者にこのような場合が多い傾向にある。一方で、運動障害が軽度のまま数十年以上の長期にわたり症状がそれほど進行しない例も認められる(慢性軽症例)。このように、HAMの経過には個人差が大きいという特徴があるが、そのことは意外と知られていない。経過は疾患活動性(脊髄での炎症)の程度を反映している場合が多いので、治療方針を決定する上でこれらの特徴を考慮する必要がある。

脊髄での炎症の程度を評価するためには髄液検査が必須であり、HAMの治療方針決定や治療効果の判定において重要である。ただし、一般的な髄液検査で把握できる細胞数、IgG indexなどでは、HAMの炎症を把握するには感度が低く、実際は炎症があり症状が進行性であってもこれらの値は正常範囲内にとどまることがあり注意が必要である。現時点では、保険承認されていない髄液中のネオプテリンが注検査可能(SRL)であり、重症度との相関性もかなり高く、HAMの疾患活動性の把握に有用である¹⁶⁾¹⁷⁾。これまでの経験では、5 pmol/ml以下では活動性がほとんどなく進行もほとんど認められず、5~10 pmol/mlでは活動性が軽度、10~25 pmol/mlは中等度、25 pmol/ml以上は活動性が高度という傾向にある。最近、われわれはネオプテリンよりもさらに感度や重症度との相関性に優れたマーカーとなる分子も同定しており論文準備中である。

このようにHAMは、病気の進行の早さや炎症の強さに応じて、治療内容を決定することが重要であるが、大変残念なことに、慢性軽症例で炎症所見も弱いのに大量のステロイド療法が選択されている症例や、急速進行例で炎症所見が強いにもかかわらず治療が施されていない症例などが散見されるのが現状であり、正確な情報の全国的な普及の必要性が高い。また、HAMの診療を一般化するには、血液などの検体で比較的簡便に測定可能なバイオマーカーを開発する必要性も高く、現在、これらの課題に対してHAMに関する厚生労働省研究班でその対策や開発に取り組んでいる。HAM患者におけるウイルス量測定の意味については、字数の関係で今回は省略する。

HAMの治療の現状とこれから

HAMの理想的な治療は、原因となっているHTLV-1感染細胞を根絶することであろうが、その目的を達成できる治療法はまだ研究開発中である。現状では、できるだけ発症早期に脊髄炎症を抑え少しでも病気の進行を抑制するために病型に応じプレドニゾン(PSL)やインターフェロン α (IFN- α)などが用いられる(図4)。PSLは最も使用された実績があり、多くの後ろ向き研

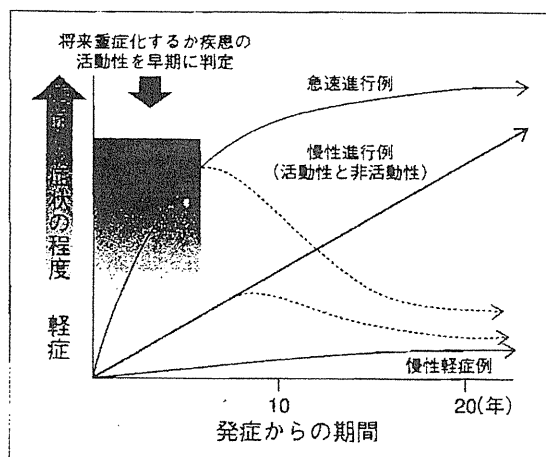


図4 HAMの治療の考え方(案)

究があるが、規模の大きなものでは131名の患者で81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でIFN- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している¹⁸⁾。IFN- α に関しては、二重盲検法による多施設共同臨床試験が実施され、計48名の患者で28日間毎日注射療法を行った場合に用量依存的に効果を有することが報告された¹⁹⁾。

HAMの治療は、経過や炎症の程度に応じて計画を立てることが重要であろう。急速進行例は髄液の細胞数やネオプテリン値の上昇が認められ、メチルプレドニゾロンパルス療法後にPSL内服療法を実施する。その後PSLは速やかに減量を図るが、経過や髄液ネオプテリン値を参考に維持量を決定する。慢性進行例は、炎症の程度により活動性と非活動性に分けることができる。非活動性の症例はそれほど進行しないため、これらの治療は積極的には実施しない。活動性の症例には、少量のPSLあるいはIFN- α の治療が有効であることが多い。慢性軽症例は炎症も非活動性であり、これらの治療は積極的には実施しない。もちろん、リハビリや合併症状に対する治療はいずれの症例も必要である。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善である。PSLもIFN- α も長期間の治療成績に関する報告はないが、われわれの後ろ向き調査では、PSL長期内服継続例が非内服群よりも髄液のネオプテリン値が低く、重症度も低いという結果を得ている(論文作成中)。しかし、PSL長期内服は副作用の問題があり、またIFN- α 注射療法も長期間

の継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。HAMの新規治療薬を開発するには、薬事承認申請に必要なデータの収集が可能なプロトコールにのっとりて治験を実施し、そのデータを客観的に解析しエビデンスを蓄積していく体制の整備が必要である。先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、その体制づくりに課せられたわが国の責務は大きい。

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.
- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 ; 1 : 1031.
- 3) Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 ; 2 : 407.
- 4) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 7415.
- 5) Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, et al. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 1990 ; 64 : 5682.
- 6) Yamano Y, Cohen CJ, Takenouchi N, et al. Increased expression of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) Tax11-19 peptide-human histocompatibility leukocyte antigen A*201 complexes on CD4⁺CD25⁺ T cells detected by peptide-specific, major histocompatibility complex-restricted antibodies in patients with HTLV-I-associated neurologic disease. *J Exp Med* 2004 ; 199 : 1367.
- 7) Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus- infected IFN- γ ⁺CCR4⁺CD4⁺CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 2009 ; 4 : 1.
- 8) Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/

- tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990 ; 3 : 1096.
- 9) Arisawa K, Soda M, Endo S, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000 ; 85 : 319.
- 10) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma : a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 453.
- 11) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000 ; 20 Suppl : S65.
- 12) Moriuchi M, Moriuchi H. A milk protein lactoferrin enhances human T cell leukemia virus type I and suppresses HIV-1 infection. *J Immunol* 2001 ; 166 : 4231.
- 13) 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. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int J Cancer* 1991 ; 49 : 673.
- 14) Ando Y, Ekuni Y, Matsumoto Y, et al. Long-term serological outcome of infants who received frozen-thawed milk from human T-lymphotropic virus type-I positive mothers. *J Obstet Gynecol Res* 2004 ; 30 : 436.
- 15) Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, et al. Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays : a multi-center study. *Cancer Sci* 2010 ; 101 : 2361.
- 16) Nomoto M, Utatsu Y, Soejima Y, Osame M. Neopterin in cerebrospinal fluid : a useful marker for diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 1991 ; 41 : 457.
- 17) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995 ; 1 : 50.
- 18) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996 ; 2 : 345.
- 19) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy : a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996 ; 46 : 1016.

* * *

HTLV-1 特命チームと HTLV-1/ATL 研究

渡邊 俊 樹

Key words : Antibody screening, Strategic approach, HAM, ATL

I. 始めに

2010年9月に菅首相が首相官邸に「HTLV-1 特命チーム」を立ち上げたと言う事が報道され前後から、様々なメディアで「HTLV-1」関連の報道が目立つ様になってきた。「HTLV-1 特命チーム」では、9月から12月にかけて、計4回の会合を首相官邸で開催し、12月20日の第4回の会議で「HTLV-1 総合対策」を決定した。本稿では、結果として政府の厚生労働行政施策に大きな変更をもたらした、HTLV-1 感染とその関連疾患に対する対策と研究推進に強力に取り組む決定をもたらした経緯について、著者の理解している範囲で、医師・研究者側の活動と患者・キャリアの方々の活動に即して紹介したい。また、2010年末12月20日に「HTLV-1 特命チーム」で決定された「HTLV-1 総合対策」の内容を解説するとともに、厚生労働科学研究費のなかに新たに設定された研究領域「HTLV-1 関連疾患研究領域」にふれて、ウイルスと関連疾患の研究および臨床における課題を整理・指摘する事で筆者の責を果たす事にしたい。

II. 「HTLV-1 特命チーム」発足に至る経緯

我が国では HTLV-1 や関連疾患が相次いで発見された1980年代から10年ほどの間、様々な形で大規模な研究組織が設置されて、基礎から臨床までの共同研究が推進された。その結果、多大な成果を挙げて国際的にも大きな貢献をした。しかし、その後は HTLV-1 およびその関連疾患について、「放置しても消え行くウイルス」「九州・沖縄の風土病」などと言う捉え方が広まり、1990年代後半以来は HTLV-1 感染とその関連疾患に関して、国による医療対策の組織的な取り組みがなされてこなかった。さらに、この領域の研究支援も経年的に減少し、

2000年前後には、継続的な研究班組織は文部科学省のがん特定領域研究の疫学研究班（山口班）のみになってしまった。

この様な国の対応に大きな影響を与えたのは、厚生省の研究班「成人 T 細胞白血病 (ATL) の母子感染防止に関する研究」(主任研究者 重松逸造, 昭和 63 年～平成 2 年 (1988～1990 年度)) の報告内容であると考えられる。その最終年度のまとめとして図 1 に示した様な文言を含んだ総括報告がなされている。

この様な総括に至った詳細な経緯は不明であるが、現時点で見ると、根拠となる調査結果の解釈とそれに基づく判断に大きな問題があると思われる。つまり、我が国の HTLV-1 と関連疾患の臨床と基礎研究が、国際的にどのような立場と意義を持ち、その責務がいかなるものであるかと言う点の認識を欠如していたと言わざるを得ない。さらに、感染動向の長期予測における判断の不備に加え、患者とキャリアの気持ちと希望に対する配慮、および日々治療に取り組む臨床現場の視点が欠けている、つまり「医療」の立場からの発想が欠けていたと思われる。

1) ATL患者発生数について:

「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) 母子感染対策について:

「感染の告知による妊婦の精神負担大きい例あり。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) 全国的な検査と対策について:

「新しい差別の対象とならないために細心の注意が必要。全国一律の検査や対策は必要ない。」

図 1 いわゆる重松報告 (平成 2 年度) の総括報告のまとめ総括報告書のまとめの部分の一部を抜粋した。文言はそのままである。

この様な報告に基づいて国の医療行政と研究支援体制の方針が決まって来たものと推測されるが、患者やキャリア等の当事者と当該分野の臨床家と基礎研究者は、この様な現状に次第に危機感を募らせて、2000年以降には以下に記載する様な様々な活動をはじめた。

III-1. 研究者・医師の動き

上記の様な危機感を共有する一部の研究者が、既存の疫学研究班を基盤として、全国の感染状況の把握とコホート研究を推進する母体として、全国共同研究組織 (Joint Study of Predisposing Factors of ATL Development, JSPFAD) を2002年に設立した。この組織では、キャリアにおけるATL発症高危険群の同定を目指すコホート研究を推進する事とし、沖縄から北海道までの全国42施設が共同研究の協力施設として組織された。HTLV-1感染者(無症候性キャリアとATL, HAM等の有病者を含む)からインフォームドコンセントを得て研究に参加してもらい、原則として年一回の外来受診と20mlの血液を採取し、研究グループの解析センター(東京大学 渡邊研)へ送付して、そこで検体処理と一部のデータを測定して研究協力施設へ情報を送り、研究協力者(キャリア)へ検査結果を報告する形で運営されている。具体的には、単核球を分離してそこから染色体DNAの抽出を行い、血漿は分離保存するとともに、血清可溶性IL-2R値の測定に加えて、染色体DNAを用いたプロウイルスコピー数の定量(ウイルスロード, PVL)を行っている。このようにして収集された検体

は、バイオマテリアルバンクとして維持運営し、研究班員の研究のみならず、希望者には、一定の条件のもとで共同研究として提供している。2011年6月現在、のべ約6,000検体が集積されており、研究協力者の内訳は、無症候性キャリア約2,000人、ATL患者300症例等となっている(図2)。

2003年には、文部科学省特定領域研究「がん」の総括班において、HTLV-1とATLを始めとする関連疾患の研究の現状を把握するとともにその活性化を図る必要がある、との議論がなされた。これを受けて、「がん疫学総括班」の元に「ATL研究推進委員会」が設立され、研究成果の発表と情報交換の場として「HTLV-1/ATL研究発表会」を毎年一回開催することになった。推進委員会の委員の一人であった筆者が事務局を担当して、東京大学医科学研究研において2003年から2005年(平成15~17年)にわたって開催された。

これを引き継ぐ形で、2006年(平成18年)には文部科学省がん研究に係わる特定領域研究「ATL発症高危険群の同定—発症予防を目指して」(山口班)が主催して、筆者が事務局担当となって、毎月1回の連続公開講座「HTLV-1と疾患」を東京大学医科学研究所で開催した。この試みには、基礎から臨床に至る広い分野の研究者・臨床家が参加した。これは最新の研究成果の発表と情報交換を行う場を設ける事、さらに、講演内容を元にして原稿を準備して、教科書を作成する事を目指した取り組みであった。先の「HTLV-1/ATL研究発表会」のころから患者やキャリアの方々の参加があり、専門家と

「ATL発症高危険群の同定と発症予防法開発を目指して」(JSPFAD)

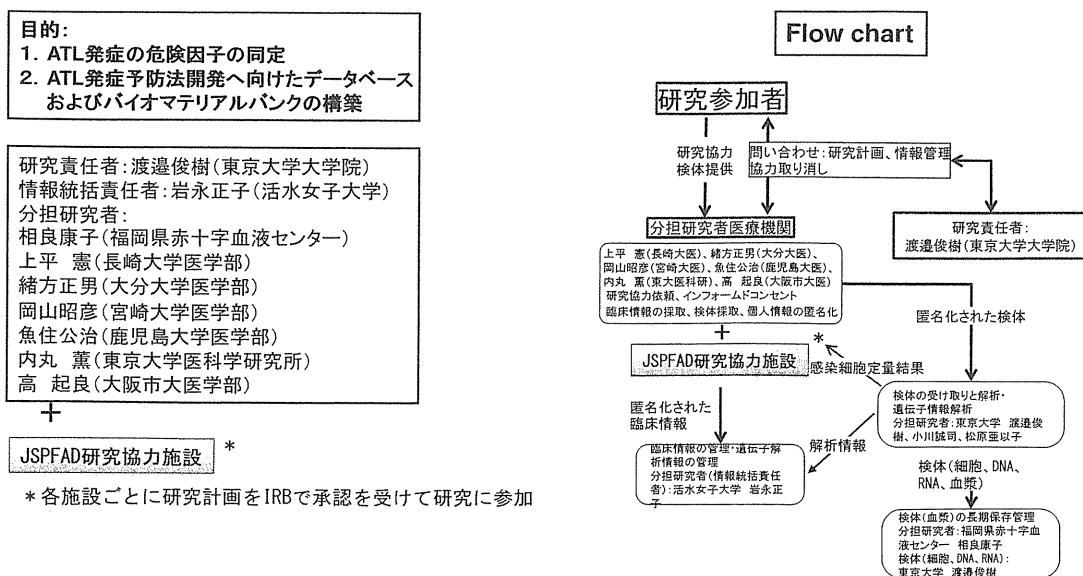


図2 全国共同研究組織 JSPFAD の概略 (2010年改訂) JSPFAD の構成員とフローチャートを示す。

の交流が図られていたが、この連続公開講座においては、患者団体等の多数の方々が続続的に参加し、相互交流の場として機能するとともに、メディアの注目も浴びて、新聞やテレビにおいて何度か報道されたため、この分野の社会的認知度の向上に貢献した。

この講演内容をまとめた教科書である「HTLV-1と疾患」(編集:山口一成, 上平 憲, 渡邊俊樹)は翌2007年(平成19年)5月に出版された¹⁾。これは、HTLV-1と関連疾患に関する日本初で唯一の総合的な教科書である。

さらに筆者は、国内における当該領域の広報と啓発、更には活性化に資するところがあると考え、2007年に第13回国際ヒトレトロウイルス会議(International Conference on HTLV-1 and related viruses)を招致し、会長としてこれを箱根で開催した。この会は海外からの参加者約160名、国内からの参加者約200名の360名余が参加して盛会であった。この際に、患者団体等の要望を受けて、国際学会に併設する形で一般市民向けの公開セッションを開催し、患者やキャリア団体への研究成果の広報と情報交換・交流を行った。この試みは、国際学会に対するNHKを始めとするメディアの取材と報道があったため、当該領域の広報の機会としては有効であったと考えられる。また、この国際会議をきっかけに、ATL治療に携わる国内外の血液学者が集まってコンセンサスミーティングを開始し、ATL治療に関する国際的な合意を形成し、その内容をまとめて専門学会誌に発表した²⁾。

このような動きを受ける形で関係者が協議を行った結果、翌2008年8月には、HTLV-1とその関連疾患の基礎から臨床までをカバーする国内初の学会(研究会)である「HTLV-1研究会」が設立された。会長を含む幹事33名が選任され、筆者はその会長として毎年運営に当たっている。第1回から第3回までの「HTLV-1研究会」は東京大学医科学研究所で、筆者が事務局を担当して開催されて来たが、第4回に当たる本年(2011年)の研究会は、筆者が主催する「第25回国際比較白血病学会(XXV IACLRD)」が東京大学本郷キャンパスで開催され、「HTLV-1研究会」がこれを後援するのに合わせて、「研究会」も本郷キャンパスで9月に開催の予定である。

以上の様に、2000年前後の研究活動の(むしろ「研究支援」の)低迷時期から比較すると、共同研究組織JSPFADの活動、様々なシンポジウム、研究会や国際学会の開催、および教科書の作成等を通じて、HTLV-1のウイルス学と関連疾患の臨床と研究の領域では、研究者間の交流と協力関係が格段に強化され、その研究活動レベルが活性化されて来たと言えるだろう。また、この間、患者団体等との交流が深まり、メディアの注目度が高まったことは、以後の動きに大きく影響したと考えられる(図3)。

III-2. 患者・キャリアの動き

2000年代になって、医師や研究者のみならず、HTLV-1関連疾患の患者やHTLV-1キャリアの方々の活

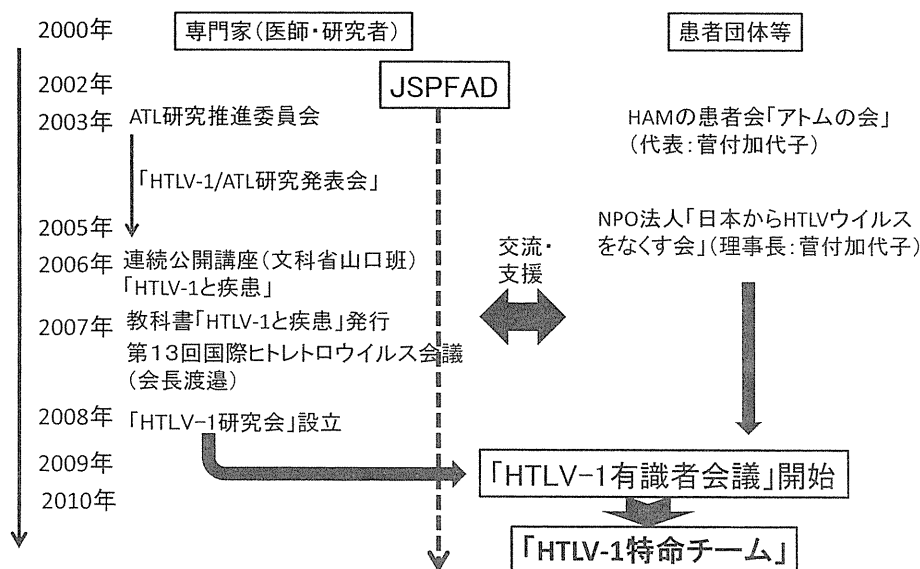


図3 専門家と患者団体等の経時的動きのまとめ

本文に記載した内容を時系列にそってまとめてみた。本文にもある様に、患者団体は、その発足当初より、専門家側との間には当初から様々な交流があり、その結果として「有識者会議」の発足につながった。

動も活発化して来た。

患者会や NPO 等の動きを経時的に整理すると以下の様になる。

2003 年 6 月に HAM 患者同士の交流や病気に関する知識の向上、病気の認知拡大、HAM の難病認定などを目的として HAM の患者会「アトムの会」が設立された(代表：菅付加代子)。その後、全国各地に患者会の支部が結成された。HAM の難病認定を国(厚生労働省)に要望し続け、地方のマスコミからも取り上げられるようになった。活動を通じて、政治家の支援も得られる様になったが、HAM 以外にも ATL が深刻な問題であるとの考えに至り、ATL の問題などを含めて総合的に解決していく必要性を認識して、2005 年 11 月に、特定非営利活動法人「日本から HTLV ウイルスをなくす会」(通称「スマイルリボン」)、理事長 菅付加代子・事務局 鹿児島県)が設立された。この NPO 法人が中心になり、研究者への活動協力の要望、厚生労働省への「HTLV-1 感染症に関する実態調査の実施」の要望、HAM の難病認定の陳情、国会議員への陳情活動、署名活動、シンポジウム開催、などの地道な活動を継続していた³⁾。2008 年(平成 20 年)6 月に HAM が難治性疾患克服研究事業の対象疾患に指定(いわゆる「難病指定」)されたことに大きく貢献したと考えられる。2009 年には、関東地区 NPO 法人「はむるの会」を設立(理事長 山越里子)し、世論の関心を高めるためにシンポジウムを開催し、マスコミも関心を示すようになっていた。

「日本から HTLV ウイルスをなくす会」の活動が、九州地区選出の政治家を動かして、当時のがん対策室室長に HTLV-1 総合対策の実施を NPO 法人が陳情し、厚生労働省の関係各部署の担当者と患者会および専門家が一同に介して協議する場が必要であるとの働きかけが行われた。その結果、2009 年 5 月に厚生労働省で会合が行われ、次に述べる「HTLV-1 感染総合対策等に関する有識者会議」の設立につながった。この動きの背景には、厚生労働科学研究費の山口班による「HTLV-1 感染の実態調査」により、20 年ぶりに初回献血者の抗体陽性率に基づく全国のキャリア数の推定(約 108 万人)と地域分布の報告(九州沖縄地区の割合の減少と、大都市部への集中)がなされた事がマスコミの注目を浴びた事が大きく影響していたと考えられる。

また、NPO 法人が福岡で開催したシンポジウムをきっかけに、一部の民主党議員の関心も高まった。ATL に罹患し治療中である事を公表している元宮城県知事浅野史郎氏へ協力を要請したところ快諾を得て、2010 年 9 月に NPO 法人の菅付代表と浅野史郎氏が、菅首相に面会して直接陳情する機会を得た。これがきっかけとなり、首相官邸に「HTLV-1 特命チーム」が発足した。以

上の様に、患者会の活動が、この領域の医療と研究の体制強化に果たした役割は非常に大きく、特記すべきものがあると考えられる。

III-3. 「HTLV-1 有識者会議」の活動

先に述べた様に、2009 年 5 月に患者団体の代表、医師と研究者の代表が、厚生労働省の関係部署の担当者達と合同の会合を開催し、「HTLV-1 の総合対策」を検討する「協議会」の様な組織の必要性について議論した。厚生労働省は、HTLV-1 とそれに関連する疾患の対策は、各個別課題ごとに担当部署が異なる事を説明し、関係者が一堂に集まる会議の有用性については同意したが、その会議を公式のものとする方法はないとの考えを示した。これを受けて、非公式な会合であっても、厚生労働省の関係部署の担当者が集まり、患者と専門家との間で議論や情報交換を行う場が存在する事に意義があるとの考えから、非公式で不定期であっても「有識者会議」の形態で継続した会合を開催する事で合意した。

5 月の会合の決定を受けて、患者団体と専門家の側で会議参加者の人選を進めるとともに、第 1 回の有識者会議開催までに、議論の出発点となる「HTLV-1 感染総合対策等に関する有識者会議」による提言「HTLV-1 感染総合対策の推進に関する指針」(原案)を作成した。この指針における基本的な姿勢は、「HTLV-1 とその関連疾患は、「HTLV-1 感染症」と言う視点から捉えるべきである」と言うものである。2009 年 7 月 30 日第 1 回の「HTLV-1 感染総合対策等に関する有識者会議」が開催され、準備した提言「HTLV-1 感染総合対策の推進に関する指針」(原案)を元に、「俯瞰的かつ総合的」な対策の必要性に関して議論した。提言された「指針」の要約は以下の様に記載されている。なお、この提言を加筆修正したものは内閣府の HP の「HTLV-1 特命チーム」の資料に挙げられている(<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/htlv/>: 第 3 回特命チーム 配布資料 6-3, 「HTLV-1 感染総合対策の推進に関する指針」)(図 4)。

これ以後、有識者会議は 2010 年 6 月の第 4 回まで、不定期ながら継続して開催され(2009 年 9 月 30 日、2010 年 3 月 18 日、6 月 25 日)、厚生労働省の関係部署の担当者との意見交換、情報交換を行った。その過程で、母子感染予防の取り組みの現状、患者の高齢化対策を含めた ATL 治療法の検討課題、ウイルス定量法の標準化の進行状況、水平感染の存在の確認と対策、などの個別の情報について整理した資料を作成し議論した。これらを含め、前記の「提言」の基本的な姿勢である「総合的かつ継続的」対策を求め、施策として必要な具体的な対策案を提示した。これらの議論を通じて、HTLV-1 とその関連疾患に対する厚生労働省の担当部署の理解が格段に

深まったと考えられる。

IV. 「HTLV-1 特命チーム」の活動と「HTLV-1 総合対策」の内容

2010年9月8日に菅首相は、患者団体の代表と元宮城県知事でATLの患者である浅野史郎氏と面談し、首相官邸に特命チームを立ち上げて「HTLV-1 総合対策」を検討する事を約束した。これを受けて、第1回の「HTLV-1 特命チーム」会合が9月13日に開催された。特命チームは内閣総理大臣補佐官の小川勝也氏をリーダーとし、メンバーは内閣官房副長官の瀧野欣彌氏と厚生労働大臣政務官岡本充功氏であった。この会合で「HTLV-1 ウイルスの現状と対策」が議論され、以後の会議には患者団体の代表、専門家および関係の議員がオブザーバーとして参加することになった。筆者は、この専門家オブザーバーとして参加を依頼され、以後3回の会合に出席して議論に参加した。

第2回の会合では、特命チームの事務局は厚生労働省

が担当する事が明らかにされ、特命チームにおける検討項目が以下の様に規定された。

○妊婦を対象とした全国一律の抗体検査やカウンセリングの本年度中の実施

○正しい知識と理解の普及、予防・治療の研究開発、相談・診療体制

これに加えて、会合の開催実績と予定が以下の様に規定された。

第1回 HTLV-1 ウイルスの現状と対策 (H22.9.13)

第2回 母子感染予防対策について (H22.10.5)

第3回 研究開発・診療体制について

第4回以降 総合対策のとりまとめ (年内に実施予定)

この様な枠組みで、第2回会合においては、母子感染予防対策についての決定がなされ、プレスに発表された(図5)。

第3回の会合では、前回の会合の補足的な議論と研究開発・診療体制について議論が行われ、厚生労働省の立場からの「研究開発・医療体制の拡充等」についての認

提言:

1. 厚生労働省が「HTLV-1感染総合対策」を立ち上げ、HTLV-1の感染予防、関連疾患の発症予防法と治療法開発、その基盤となる基礎研究推進、および啓発活動の推進を、俯瞰的視点から総合的に推進する枠組みを確保すべきである。
2. 「HTLV-1感染総合対策協議会」を早急に設置し、上記の目的の実現を目指した継続的協議の場を設けるべきである。

図4 HTLV-1 感染総合対策等に関する有識者会議による提言の要約

2009年7月の第1回有識者会議の際に提出された標記文書の冒頭にこの要約が記載されている。

第2回HTLV-1特命チーム決定

1. 厚生労働省において、速やかに必要な通知改正等を行い、HTLV-1抗体検査を妊婦健診の項目に追加するとともに、妊婦健康診査臨時特例交付金に基づく公費負担の対象とする。
2. 平成23年度のHTLV-1抗体検査費用の確保について、速やかに結論を得るべく、特命チームにおいて引き続き検討する。

第3回HTLV-1特命チーム決定事項

1. 妊婦に対するHTLV-1抗体検査については、平成22年度補正予算により妊婦健康診査支援基金の積み増しを行い、平成23年度も妊婦健診の公費負担を行うことにより、継続して実施する。
2. 母子感染予防のための保健指導・カウンセリングの体制づくりについては、まず、平成22年度補正予算により、年度内に国による研修会開催、マニュアル・啓発用資料の配布を行う。

図5 特命チームによる母子感染予防対策関連の決定事項

第2回と第3回の特命チーム会合によって決定された母子感染予防対策にかかわる決定事項をまとめた。

識が提示された。これに対して、オブザーバーあるいはゲストとして参加した血液内科医、神経内科医および基礎研究者などの専門家からそれぞれの立場での問題提起がなされた。この際、筆者は「白血病ウイルス総合対策の概念図」および「HTLV-1 研究 10 年戦略」の基本骨格（案）を提示して議論した（図 6 および首相官邸 HP: <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/htlv/> 第 3 回 配布資料 6-1）。

これらの議論に関する結論は第 4 回の会合で決定する事となり、第 2 回の会合で議論された母子感染対策に関する補足的な決定がなされ（図 5）、全国一律に妊婦の抗体検査を行い母子感染予防に取り組む制度的な基盤が決定した。

第 4 回の特命チーム会合は 12 月 20 日に開催された。この会合では、厚生労働省から、これまでの議論をふまえて平成 22 年度における対応案（「平成 22 年度における HTLV-1 関連研究の加速化」案）が示された。つまり、年度内に直ちに対応すべき課題について、1 億円の研究事業費の追加交付を行って取り組む事が提案された（図 7）。

更に、平成 23 年度以降の「HTLV-1 総合対策（案）」が示された。これは、既に公費による妊婦健診の項目に追加された抗体検査のほか、診療体制の整備や患者支援の充実などを包括ものである。研究費も大幅に拡充する

方針で、平成 23 年度は約 10 億円の予算確保を目指すと考えられた。また、対策の推進基盤として、行政と専門家、患者らによる「HTLV-1 対策推進協議会」を設置することなどが盛り込まれた（首相官邸 HP: <http://www.kantei.go.jp/jp/singi/htlv/> 第 4 回 配布資料 3-1, 図 8）。

HTLV-1 総合対策が掲げる重点施策は、(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 本柱である。(1) では、妊婦健診での抗体検査に加え、保健所でも検査できる体制の整備を掲げた。(2) は、キャリアや ATL, HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者の悩みに対応するため、地域の相談従事者に対する研修会の開催、マニュアルの配布などを盛り込んだ。(3) (5) では、治療法や PCR 検査方法の開発・確立を目指して研究を推進するとともに、診療ガイドラインを策定。地域の中核的な医療機関を中心とした診療体制を整備するとした。また、厚生労働科学研究費で新たに「HTLV-1 関連疾患研究領域」を設定し、研究費を拡充する。(4) は、厚労省ホームページに関連情報のポータルサイトを作成するなどの内容である。

これらの決定内容は、これまでの患者団体、専門家の提言等をふまえてその多くを可能な限り取り込んだものであると、高く評価出来る。

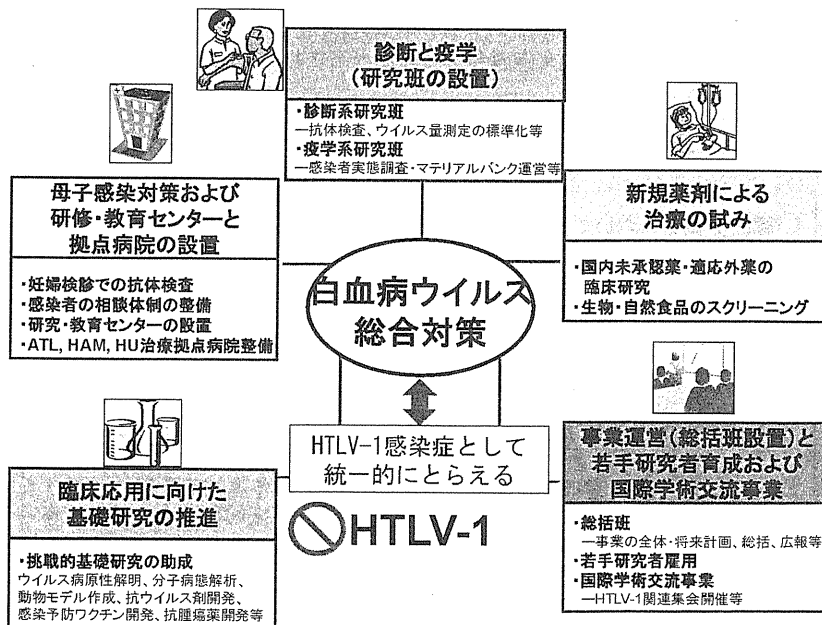


図 6 第 3 回特命チーム会合で提示した「白血病ウイルス総合対策の概念図」
筆者が専門家オブザーバーとして提出した「総合対策」の概念図を示す。基本的には HTLV-1 感染症との立場から全体を捉える事が意識されている。

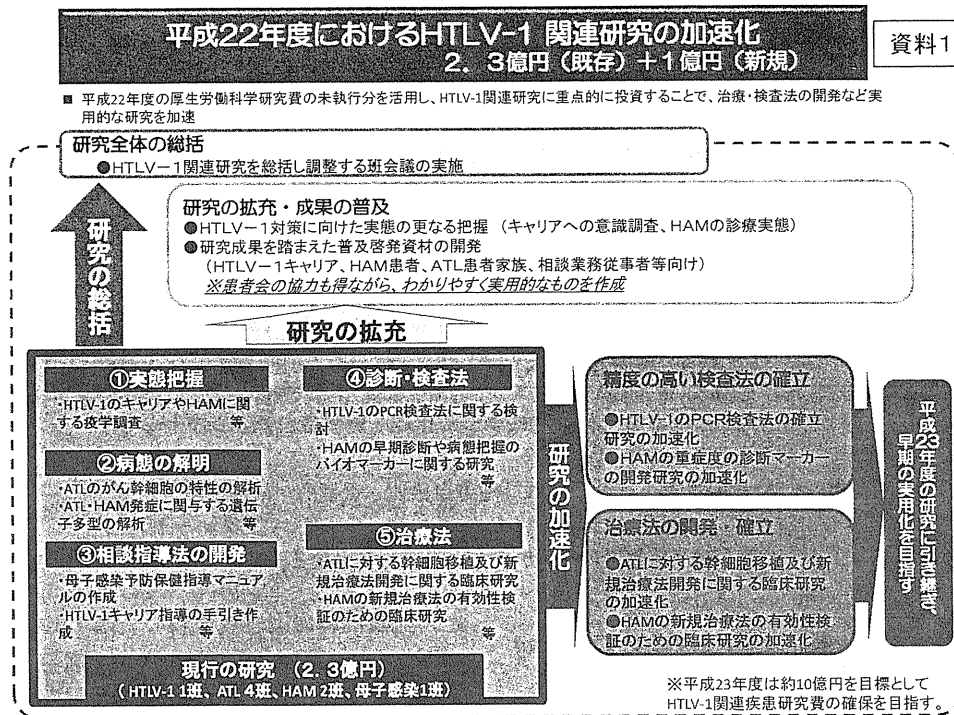


図7 平成22年度のHTLV-1関連研究の追加課題

特命チームによる「HTLV-1総合対策」の決定を受けて、平成22年度内に早急に取り組む課題が整理され、総額1億円の予算で緊急に実施された。これらの課題は、次年度以降に引き継がれる事業であると考えられたが、当該年度内に可能な限り成果を上げる事が求められた。

HTLV-1総合対策の骨子（案）

資料3-2

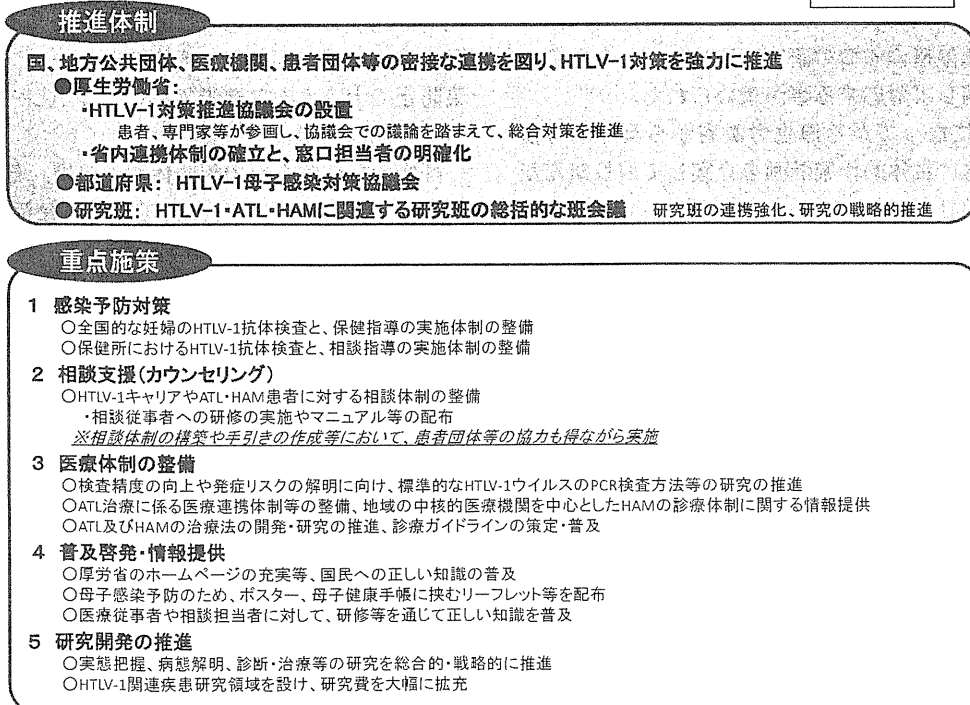


図8 「HTLV-1総合対策」の推進体制と重点施策
厚生労働省が試料として提示した総合対策の概略図。

1)HTLV-1キャリア向け 簡易版「HTLV-1キャリアのみなさまへ」 詳細版「よくわかる詳しくわかるHTLV-1」
2)HTLV-1キャリアの相談に対応する医療従事者向け 「HTLV-1キャリア指導の手引き」
3)ATL患者家族向けパンフレット 「成人T細胞白血病の治療を受ける患者さん・ご家族へ」
4)HAM患者向けパンフレット 「HAMと診断された患者さまへ」

図9 平成22年度追加交付課題によって作成・整備されたパンフレット類の一覧
これらのパンフレット類は、地方自治体、保健所、医療機関等に配布された。部数が十分ではなかったが、全てのパンフレットは、HTLV-1関連情報提供HPからダウンロード出来る。

V. 「HTLV-1 特命チーム」による「HTLV-1 総合対策」決定を受けたその後の動き

12月20日の「HTLV-1 総合対策」決定を受けて、まず、同時に提案された「平成22年度におけるHTLV-1関連研究の加速化」案への対応が求められた。つまり、平成22年度の厚生労働科学研究費の未執行分を活用し、HTLV-1関連研究に重点的に投資することで、治療・検査法の開発など実用的な研究を加速する事に取り組む事である。そのため、既に厚生労働省科学研究費を受けて研究を推進しているHTLV-1/ATL関連の渡邊班、出雲班、塚崎班、鶴池班の4つの研究班に対して、これらの追加課題を分担して対応する事が求められた。

2011年1月になってから厚生労働省から具体的な依頼があり、緊急に具体的作業計画を立案して取り組んだ課題は以下の通りである。

- 1) ATLおよびHAM患者の診療実態調査
- 2) キャリアに対する対応に実態調査
- 3) 各種のパンフレットの作製と配布
- 4) HTLV-1 情報提供HPの設置
- 5) HTLV-1 および関連疾患の研修教育への協力

作成した各種パンフレットの内訳は図9に示した。また、情報提供のHPを作成し、これらのパンフレットはこのサイトからダウンロード出来る様にした（HTLV-1情報サービス：<http://htlv1joho.org/>）。厚生労働省のHP上にも同様の情報提供サイトが整備された（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakaku-kansenshou29/>）。

ATLの診療実態調査も行われた。ATLは皮膚科において治療されている事も明らかであるため、この調査対象には岡山大学皮膚科の岩月啓氏教授から皮膚型リンパ腫の診療にかかわる医療施設の情報を得て調査を実施し

た。血液内科および皮膚科の全国1,310施設に調査票を送付し462施設から回答を得た（回答率35.2%）。現在内容を分析中であるが、ウイルスの浸淫地域と非浸淫地域における治療態度の違いが伺われて興味深い。今後は、このような基礎情報を元に、ATLのより適切な診療体制の構築に向けて努力したい。

VI. まとめ

菅首相主導による「HTLV-1 特命チーム」の設置と「HTLV-1 総合対策」の策定は、この領域にとっては画期的な進歩であると考えられる。それに伴って実施される全国一律の妊婦のHTLV-1抗体スクリーニングは、母子感染防止の上で大きな進歩である。しかし、今後とり組むべき課題は山積している。

妊婦の抗体検査後の相談体制の整備、そのための医療関係者の研修と教育、一般向けの啓発活動等が一体となって整備されなくては、キャリアである事を宣告された妊婦とその家族に大きな不安と困難を招くことになる。従って、抗体スクリーニングが動き始めた以上、このような体制整備は一刻を争う課題であると考えられる。

一方、ATLの治療に関しても、多くの課題がある。適切な医療を受けられる体制の整備には、基礎的な診療実態の把握とそれに基づく適切な医療施設の連携が不可欠であると考えられる。

特命チームの決定に基づき、2011年の5月の厚生科学審議会科学技術部会において、平成23年度厚生労働科学研究費補助金公募要項が決定され、新たに、「HTLV-1（ヒトT細胞白血病ウイルス1型）関連疾患研究領域」が設定された。年間の予算は約10億円とされており、まさに隔世の感がある。今後は、この研究費の適切な運用を図り、当該領域の研究の発展に向けて努

力する事が求められている。その際に重要な基本的な視点は全体を「HTLV-1 ウイルス感染症」として捉える事であろう。この立場から推進すべき研究のわく組と目的を整理すると以下の様になると考える。1) ウイルスそのものに対する理解を深める, 2) 合理的な感染予防策を考える, 3) キャリアからの疾患発症を早期診断し予防する, 4) 疾患の治療法を開発する。これらの目標を達成するには, 疫学研究, ウイルス学研究, 感染予防ワクチン開発, リスク評価法および早期診断法の開発, 分子標的療法を含む新規治療法の開発に加え, 既存の治療法のより有効な適用を図る臨床治験の推進等が具体的な課題となるであろう。

本原稿は, 筆者の記憶と理解に基づく私的なものである。従って, 客観的な立場から, 事実の誤認や認識の偏りについてのご批判は歓迎する。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 渡邊俊樹, 上平憲, 山口一成 (編集). HTLV-1 と疾患. 東京, 文光堂, 2007.
- 2) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 2009; **27**: 453-459.
- 3) 菅付加代子. 教えて! HTLV-1 のこと一知って下さい! スマイルリボンのこと一. 鹿児島, NPO 法人 日本から HTLV ウイルスをなくす会. 2008.

司会

慈愛会今村病院分院院長
宇都宮 興

出席者

名古屋市立大学大学院医学研究科
腫瘍・免疫内科学講師
石田 高司

九州がんセンター血液内科部長
鵜池 直邦

愛知県がんセンター研究所副所長
瀬戸 加大

(以上, 50音順)

成人T細胞白血病の研究と 治療の歴史

宇都宮 今回は「成人T細胞白血病研究の進歩と今後の展望」というテーマで討議したいと思います。成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia; ATL)はもともと悪性リンパ腫の白血化したもので、1977年に独立した疾患として提唱されました。その後1980年代にヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia virus type 1; HTLV-1)が原因ウイルスとして同定されましたが、その発症機序についてはまだ完全には解明されていません。最近の研究では、HTLV-1のアンチセンス転写産物であるHTLV-1 bZIP factor(HBZ)遺伝子がすべてのATL細胞に発現していることからHTLV-1感染細胞とATL細胞の両者の増殖に重要な働きをしていることが判明し、これがATL発癌機構のキー遺伝子であると考えられています。

ATLの臨床病型による分類としては、腫瘍病変部位と検査所見からくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4病型が提唱されており、予後を反映して急性型とリンパ腫型はaggressiveタイプ、慢性型とくすぶり型はindolentタイプとされています。くすぶり型ATLの中には皮膚を中心に病変が出現する皮膚型と呼ばれるタイプがあり、末梢血中の異常リンパ球が5%未満の場合に該当することが多いのですが、5%を超えてもクローナルな増殖でないものも存在し、それらを皮膚型に加えるかどうか、現在議論がなされてい

ます。

ATLの治療指針は臨床病型分類に基づきます。大別すると、慢性型とくすぶり型、急性型とリンパ腫型および予後不良因子を有する慢性型で治療法が異なり、後者では多剤併用化学療法が通常行われます(図1)。日本臨床腫瘍研究グループのリンパ腫研究班(JCOG-LSG)によるATLに対する併用化学療法の臨床試験成績によれば、完全寛解(CR)率は16.7~41.9%、化学療法開始からの生存期間中央値は5.0~13.0ヵ月と予後不良であり(表1)、新しい分子標的治療薬や造血幹細胞移植療法に大きな期待が寄せられています。現在は、CRや部分寛解(PR)あるいは安定(SD)例を中心に造血幹細胞移植が行われています。

成人T細胞白血病の病型分類の 再考

宇都宮 近年、ゲノム解析の観点から病型分類を再考する考え方が出てきました。この点について瀬戸先生からご解説をお願いします。

瀬戸 正常細胞が染色体転座やウイルス感染によりモノクローナル性あるいはポリクローナル性に増殖し、さらに遺伝子変異が加わってATLの多様性が生じることから、ATLはすべてのT細胞性腫瘍の表現型を含んでいると思われれます。そこで、aggressiveタイプの急性型(末梢血17症例)とリンパ腫型(リンパ節49症例)についてゲノム異常を調べたところ、急性型は3番のgainが、リンパ腫型は7番のgainと13番のlossが多く(図2)¹⁾、同じHTLV-1感染