

特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)

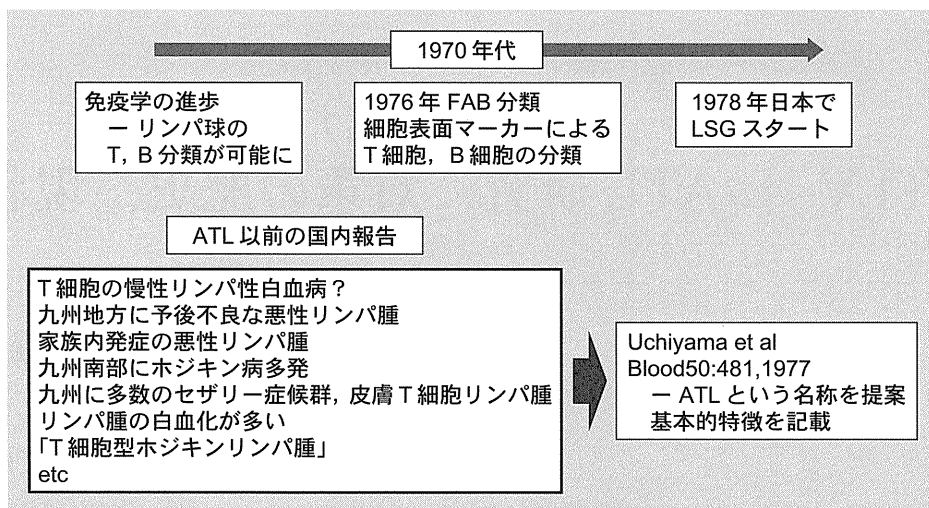


図 1 ATL 発見に至る研究の流れ

1970年代に入って、リンパ球のTリンパ球とBリンパ球の区別が可能になり、白血病細胞の分類が進んだ事がATL発見の背景である。(筆者作成)

尽くしており、翌年に Blood に発表された有名な論文の内容に対応している^{4, 5)}。

このように、我が国に特有の T 細胞性の白血病 (リンパ腫) が存在するという認識は、免疫学と血液学の進歩に伴う必然的な流れではあったが、高月らが患者の出身地の分布までを視野に入れて臨床的特徴をまとめ、全く新たな疾患概念を提示した事は誠に卓見と言わざるを得ず、世界の血液学における我が国の大きな貢献である。このような 1970 年代の動きは、図 1 のようにまとめることができる。

1. ATL から ATLV/HTLV へ

高知大学の三好らは、患者末梢血からいくつかの T 細胞株を樹立した^{6, 7)}。これらの細胞株を用いて、日沼らは ATL 患者の血清にこれらの細胞株に特異的に反応する抗体を発見し、ウイルスの関与を推定した⁸⁾。三好は MT-2 細胞を報告した論文で、細胞近傍に C 型レトロウイルス様粒子を

観察して報告し、その後、吉田らが生化学的な方法により、これが新規のレトロウイルスである事を証明し、ATL virus (ATLV) と名付けて報告した⁹⁾。

一方、米国では皮膚型 T 細胞リンパ腫 (菌状息肉腫、セザリー症候群) の患者から細胞株を樹立し、C 型レトロウイルスを同定して、1980 年に Human T-cell leukemia virus (HTLV) として報告した¹⁰⁾。これら日米の研究は全く独立に行われたものであり、ヒトで初めてのレトロウイルスが日本と米国で別々に報告された事から、その異同が問題となった。吉田グループの筆者らは、分子生物学的手法 (サザンプロット法) を用いて両者のウイルスを比較し、同一のウイルスであると見なされるとの結果を得て、名称としては HTLV を用いる事を提唱した¹¹⁾。その後、HTLV を同定した米国の患者は ATL であるということが明らかになって、HTLV と ATL の関係がさらに注目された。

吉田と山口らは、ATL を含む多数のリンパ腫、リンパ性白血病の細胞をサザンプロット法で解析

ATLV (ATL virus) HTLV (Human T-cell leukemia virus)

1. 日本における HTLV-I /ATL 研究, 対策の歴史, 現状

し、ATL細胞はHTLV感染細胞が単クローン性に増殖したものである事を明らかにし¹²⁾、ATLは「HTLV-I感染T細胞の腫瘍性増殖による悪性腫瘍」と定義される事になった。ただ、HTLV-I感染が無く、臨床的にATLとほぼ同じ臨床像・表現型を示す腫瘍の存在も報告されており¹³⁾、腫瘍の発生機構を考える上で興味深い。

2. 疫学および臨床病型・病態の解析

1) HTLV-I /ATL の疫学

1980年代から2000年頃までのHTLV-IとATLの疫学研究の結果をまとめると、以下のようになる¹⁴⁾。まず、全国の感染者数は、1983年の日赤の献血者の解析結果を元に約120万人と推定し、最も抗体陽性率が高いのは九州地方であり(8%)、他の地域は0.3~1.2%と報告された。また、ATL患者の年間発症数は約700例、感染者1,000人あたりの年間ATL発症率は男性で1~1.5%、女性で0.5~0.7%、30歳以上の感染者の生涯発症率は男性で4~7%、女性で2%台とされた。

2008年の厚生労働省山口班の研究によると、初回献血者の抗体陽性率に基づく2007年のHTLV-I感染者数は約108万人と推定され、同様に解析した1988年と比較して約10数万人の減少、分布としては東京を始めとした大都市への集中も確認された¹⁵⁾。

ATLに関する全国調査は、T・Bリンパ腫研究グループによって1980年に行われた「各種リンパ増殖性疾患の第1次調査」を皮切りに、第4次調査以降はATLに特化して第9次調査まで行われている。第1次調査での患者年齢の平均値は52.7歳であり、次第に高齢化し、第9次調査(1996年と1997年)では61.1歳であった。厚生労働省の山口班が2006年から2007年の2年間を対象に調査を行い、910例のATL症例を

確認した。患者年齢中央値は67歳で、約1980年の全国調査と比べ15歳高齢化していた¹⁶⁾。また、同班によるATL患者数の推定では、年間約1,150名とされた¹⁷⁾。厚生労働省の人口動態調査死因別統計では、ATLによる死亡者数は2000年代になって毎年約1,050名前後となっている¹⁶⁾。

2) HTLV-I と感染経路

HTLV-Iの感染経路には、輸血、性交渉および主に母乳による垂直感染の3つのルートがある。

輸血感染：感染には血球成分の移行が必要であり、血漿成分では感染しない^{18, 19)}。1986年から日赤献血者のスクリーニング体制が整えられ、その後HTLV-Iの輸血感染は阻止されている。

水平感染：性交渉による水平感染は、長崎大学の上平らや宮崎コホート研究で明らかにされている^{20~22)}。米国の研究でもほぼ同時に男性から女性、またその逆の可能性も報告されている²³⁾。

母乳感染：垂直感染の主な経路は母乳感染である。ウイルスキャリアの母からの母子感染率は、母乳保育では20%程度であり、母乳を遮断すると感染率が1/10程度に低下する事が示されている^{24~26)}。

3) ATL の病型と病態

内山らの最初の報告では、急性型と慢性型が記載されていた⁵⁾。その後、リンパ腫型の存在も報告された²⁷⁾。また、山口らは「くすぶり型」を提唱した²⁸⁾。これらの報告を元に、下山らは4病型(急性型、慢性型、リンパ腫型およびくすぶり型)1病態(急性転化)からなる病型分類を提唱し、現在も受け入れられている。予後との相関も明確であることから、治療法選択の基盤となっている²⁹⁾。しかし、皮膚型の独立性の検討や、臨床分類と分子基盤との対応などが、今後の検討課題であると考えられる。

一方、キャリアからATL発症に至る間に、中間的な状態が存在するとの考えがあり、山口らが提唱した“Intermediate state”³⁰⁾、木下らの“Pre-

特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)

ATL³¹⁾がこれに含まれる。今後 HTLV-I 感染症の観点および ATL 発症リスクの評価に考慮すべき情報であると考ええる。

患者個体レベルと腫瘍細胞レベルの病態解析は精力的に行われてきた。その結果、ATL および ATL 細胞の病態は、かなり詳細に理解されている。ATL 細胞は、HTLV-I 感染 T 細胞のモノクローナルな増殖と定義される。細胞マーカーの特徴は、CD3^{dim}CD4⁺CD25⁺HLA-DR⁺の表現型を基本とし、大多数で CCR4 を発現し、一部に CD4, 8 double positive, CD8 single positive, 稀に double negative の表現型を示す。表面抗原とサイトカイン発現機能分布および FoxP3 の発現等から、制御性 T 細胞 (Treg) として矛盾しない特徴を示すが、その起源とするにはまだ議論がある。患者の個体レベルの臨床病態の主な特徴は、免疫不全による易感染性、ATL 細胞の臓器浸潤、高カルシウム血症の合併である。免疫不全については ATL 細胞が Treg の表現型である事との関係が想定されている。また、臓器浸潤の詳細な分子機構はさらに研究が必要であるが、種々の接着分子およびケモカインレセプターの過剰異常が関係していると考えられている。高カルシウム血症については、病態生理上、液性悪性高カルシウム血症 (Humoral hypercalcemia of malignancy:HHM) に合致し、原因分子である PTHrP が異所性に ATL 細胞で恒常的に高発現している事が原因であるということが明らかになった³²⁾。

3. 対策の歴史

我が国では 1980 年代から約 10 年の間は大規模な研究組織が設置され、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貢献をした。しかし、その後は HTLV-I 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」などという捉え方が広まり、1990 年代後半以降は HTLV-I 感染とその関連疾患に関して組織的な取り組みが途絶え、この領域の研究支援も経年的に減少して、2000 年前後には継続的な研究班組織は 1~2 に減少した。この中で、母乳感染に着目し、妊婦の抗体検査を実施してキャリアの母親からの HTLV-I 感染を遮断する取り組みが、長崎県、鹿児島県および高知県で行われた。中でも、長崎県では 20 年以上にわたって県と医療関係者が協力してこの事業を進め、大きな効果を上げてきた³³⁾。

我が国における ATL の治療研究の主体となったのは、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) のリンパ腫グループ (Lymphoma Study Group : LSG) である。JCOG-LSG による系統的な臨床研究により、現在のところ、mLSG15 と呼ばれる多剤併用療法によって最も良好な 3 年 OS 中央値生存率が得られている³⁴⁾。患者の高齢化をふまえて、負担が少ない新規の分子標的治療法の開発が待たれる。

感染予防に加えて、ATL 発症予防は緊急の課題である。文部科学省の山口班では、コホート研究の目的を「ATL 発症高危険群の同定」と定め、2002 年に全国の研究者を組織して Joint Study of Predisposing Factors for ATL Development (JSPFAD) を立ち上げて研究体制を構築してきた。その後、JSPFAD はキャリアと疾患発症者を含む HTLV-I 感染者の検体を集積したマテリアルバンクとしての機能を組み込み、現在に至って

Treg (制御性 T 細胞) HHM (Humoral hypercalcemia of malignancy ; 液性悪性高カルシウム血症)

JCOG (Japan Clinical Oncology Group ; 日本臨床腫瘍研究グループ)

LSG (Lymphoma Study Group ; リンパ腫グループ)

JSPFAD (Joint Study of Predisposing Factors for ATL Development)

1. 日本における HTLV- I /ATL 研究, 対策の歴史, 現状

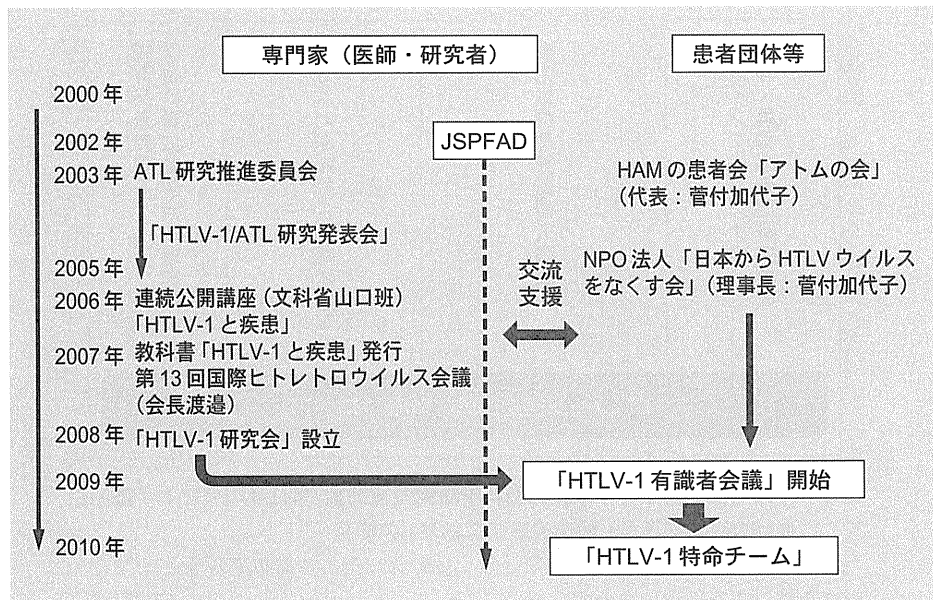


図2 2000年以降の専門家と患者団体などの活動

HTLV- I 特命チームの発足に至る関係者の活動の概略を示す。

(筆者作成)

いる。2011年6月現在、のべ6,000検体以上が集積されており、そ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。提供された末梢血検体の感染細胞の割合（ウイルスロード：VL）を定量的PCRで測定して、ATL発症リスクの検討に用いてきた。その結果、VL4%以上のキャリアがATL発症リスク群である事が確認された³⁵⁾。

このマテリアルバンクを利用した研究成果もいくつか発表されている。最近の成果では、筆者らはATL細胞におけるmicro-RNA発現解析からPolycomb-miR-31-NF- κ Bと言うリンケージを世界で初めて明らかにし、今後の分子標的治療開発の新たな基盤を提示した³⁶⁾。

4. 研究と対策の現状

図2にまとめたような医師・研究者と患者・キャ

リアの活動の結果、菅前首相は2010年9月に首相官邸に「HTLV- I 特命チーム」を設置し、「HTLV- I 総合対策」の検討を開始した。12月20日までに4回の会合の結果、「平成22年度におけるHTLV- I 関連研究の加速化」および平成23年度以降の「HTLV- I 総合対策」が決定した。この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- I 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。③⑤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し、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

VL (ウイルスロード) HAM (HTLV- I 関連脊髄症)

特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)

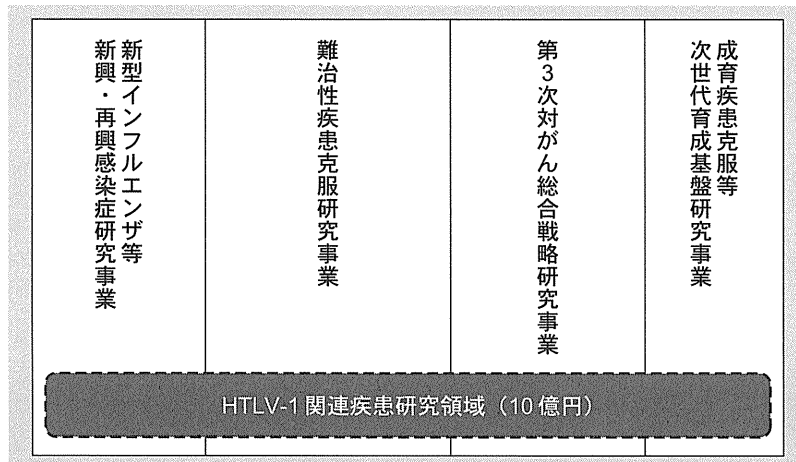


図3 平成 23 年度からの厚生労働科学研究費補助金「HTLV- I (ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型) 関連疾患研究領域」の構造

特定の研究費枠に基づく領域では無く、各局担当の研究費をまとめてこの領域を構成する構造になっている。(筆者作成)

表 1 平成 23 年度がん臨床研究事業 (HTLV- I 関連疾患研究領域) 採択課題一覧表

通し番号	研究事業	研究代表者	所属研究機関	採択課題名
1	新興・再興感染症研究事業	増崎 英明	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	25年間継続した妊婦の HTLV- I 抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証および高精度スクリーニングシステム開発
2		田中 勇悦	琉球大学大学院 医学研究科	HTLV- I 感染拡大を阻止するワクチンならびに抗体医薬等の開発基盤の確立
3		駒野 淳	国立感染症研究所 エイズ研究センター	プロウイルスゲノム破壊による革新的 HTLV-1 関連疾患発症遅延法の開発
4		長谷川 秀樹	国立感染症研究所 感染病理部	HTLV-1 感染症予防ワクチンの開発に関する研究
5	難治性疾患克服研究事業	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター	HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究
6		岡山 昭彦	宮崎大学 医学部	HTLV-1 感染に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の実態把握と病態解明
7		下田 和哉	宮崎大学 医学部	潜在性 HTLV-1 感染関連疾患の発見と実態調査
8	第3次対がん総合戦略研究事業	内丸 薫	東京大学 医科学研究所	HTLV- 1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進
9		渡邊 俊樹	東京大学大学院 新領域創成科学研究科	ATL 克服に向けた研究の現状調査と進捗状況把握にもとづく効率的な研究体制の構築に関する研究
10		塚崎 邦弘	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科	ATL の診療実態・指針の分析による診療体制の整備
11		森下 和広	宮崎大学 医学部	ヒト ATL 及び HBZ トランスジェニック ATL 発症マウスを用いた 比較ゲノム解析による ATL 発症機構の解析 (23120601)
12		加留部 謙之輔	愛知県がんセンター 研究所	ATL の腫瘍化並びに急性転化、病型変化に関連する遺伝子群の探索と病態への関与の研究
13		村上 善則	東京大学 医科学研究所	細胞接着・運動性経路を標的とした ATL 細胞の浸潤、増殖抑制医薬品開発のための基礎研究
14		石田 高司	名古屋市立大学大学院 医学系研究科	がん・精巣抗原を標的とした ATL に対する新規免疫療法の開発

新たに設定された上記の研究領域の公募が、平成 23 年 6 月に「追加公募」として行われた。この追加公募によって採択された課題の一覧である。(筆者作成)

1. 日本における HTLV- I /ATL 研究, 対策の歴史, 現状

した。また、厚生労働科学研究費で新たに「HTLV- I 関連疾患研究領域」を設定し、約 10 億円 / 年の研究費を目指すとした。また、厚生労働省に「HTLV- I 対策推進協議会」を設置した (図 3)。

④ は、「平成 22 年度における HTLV- I 関連研究の加速化」として平成 22 年度から作業を開始し、平成 23 年度の研究班へ引き継がれた。

平成 23 年度に開始した厚生労働科学研究費「HTLV- I 関連疾患研究領域」では、合計 14 の研究計画が新規に採択された (表 1)。今後、感染予防、発症予防、新規治療法開発へ向けた研究が、適切かつ継続的に支援されるように運用する必要があると考える³⁷⁾。

文 献

- 1) Yodoi J, Takatsuki K, Masuda T : Two cases of T-cell chronic lymphocytic leukemia in Japan. *New Eng J Med* **290** (10) : 572-573, 1974.
- 2) 上平 憲, 池田 隆一, 岡部信和ほか : 皮膚症状を伴う成人 T リンパ増殖疾患について. *日血会誌* **39** : 145-148, 1976.
- 3) Sumiya M, Mizoguchi H, Kosaka, et al : Chronic lymphocytic leukemia of T-cell origin ? *Lancet* **2** : 910, 1973.
- 4) Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, et al : Adult T cell leukemia in Japan. *Topics in Hematology*, eds Seno S, Takaku F and Irino S, *Excerpta Medica* : 73-77, 1977.
- 5) Uchiyama T, Yodoi J, Uchino H, et al : Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* **50** : 481-492, 1977.
- 6) Miyoshi I, Kubonishi I, Smuda M, et al : A novel T-cell line derived from adult T-cell leukemia. *Gann* **71** : 155-156, 1980.
- 7) Miyoshi I, Kubonishi I, Yoshimoto S, et al : Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. *Nature* **294** : 770-771, 1981.
- 8) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al : Adult T-cell leukemia : Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Nat Acad Sci USA* **78** : 6476-6480, 1981.
- 9) Yoshida M, Miyoshi M, Hinuma Y : Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Nat Acad Sci USA* **79** : 2031-2035, 1982.
- 10) Poiesz B, Ruscetti F, Gallo RC, et al : Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Nat Acad Sci USA* **77** : 7415-7419, 1980.
- 11) Watanabe T, Seiki M, Yoshida M : Retrovirus terminology. *Science* **222** : 1178, 1983.
- 12) Yoshida M, Seiki M, Takatsuki K, et al : Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81** : 2534-2537, 1984.
- 13) Shimoyama M, Kagami Y, Shimotohno K, et al : Adult T-cell leukemia/lymphoma not associated with human T-cell leukemia virus type I . *Proc Natl Acad Sci U S A* **83** : 4524-4528, 1986.
- 14) 渡邊俊樹 : HTLV-1 感染者における ATL 発症に関する疫学研究 - これまでの研究成果と今後の課題. *血液・腫瘍科* **56** : 527-534, 2008.
- 15) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K : Current Prevalence of HTLV-1 in Japan as Determined by Screening of Blood Donors. *J Med Virol*, in press.
- 16) 山田恭暉, 跡上 直, 山口一成ほか : 成人細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 全国調査. *臨床血液* **52** (11) : 1765-1771, 2011.
- 17) 厚生労働省研究班 (研究代表者 山口一成) 「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」平成 21 年度報告書, 2010.
- 18) Okochi K, Sato H, Hinuma Y : A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion : seroconversion in recipients. *Vox Sang* **46** : 245-253, 1984.
- 19) Sato H, Okochi K : Transmission of human T-cell leukemia virus (HTLV- I) by blood transfusion : Demonstration of proviral DNA in recipi-

特集 成人T細胞白血病(ATL)

- ents' blood lymphocytes. *Int J Cancer* **37**:395-400, 1986.
- 20) Kamihira S, Toriya K, Sawada T, et al: Antibodies against p40tax Gene Product of Human T-Lymphotropic Virus Type- I (HTLV- I) under Various Conditions of HTLV- I Infection. *Jpn J Cancer Res* **80**: 1066-1071, 1989.
- 21) Chen YA, Okayama A, Essex M, et al: Sexual transmission of human T-cell leukemia virus type I associated with the presence of anti-Tax antibody. *Proc Natl Acad Sci* **88**: 1182-1186, 1991.
- 22) Stuver SO, Tachibana N, Okayama A, et al: Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *J Infect Dis* **167**: 57-65, 1993.
- 23) Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al: Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV- I) . *Ann Intern Med* **111**: 555-560, 1989.
- 24) Hino S, Yamaguchi K, Katamine S, et al: Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type- I . *Jpn J Cancer Res* **76**: 474-480, 1985.
- 25) Kusuhara K, Sonoda S, Ueda K, et al: Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I) : a fifteen-year follow-up study in Okinawa, Japan. *Int J Cancer* **40**: 755-757, 1987.
- 26) Kashiwagi K, Furusyo N, Nakashima H, et al: A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV- I) in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* **70**: 158-163, 2004.
- 27) Shimoyama M, Minato K, Tobinai K, et al: Atypical adult T-cell leukemia-lymphoma: diverse clinical manifestations of adult T-cell leukemia-lymphoma. *Jpn J Clin Oncol* **13** (Suppl 2) : 165-187, 1983.
- 28) Yamaguchi K, Nishimura H, Takatsuki K, et al: A proposal for smoldering adult T-cell leukemia: a clinicopathologic study of five cases. *Blood* **62** (4) : 758-766, 1983.
- 29) Shimoyama M and LSG: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol* **79**: 428-437, 1991.
- 30) Yamaguchi K, Kiyokawa T, Nakada K, et al: Polyclonal integration of HTLV- I proviral DNA in lymphocytes from HTLV- I seropositive individuals: an intermediate state between the healthy carrier state and smouldering ATL. *Br J Haematol* **68**: 169-174, 1988.
- 31) Kinoshita K, Amagasaki T, Ikeda S, et al: Pre-leukemic state of adult T cell leukemia: abnormal T lymphocytosis induced by human adult T cell leukemia-lymphoma virus. *Blood* **66**: 120-127, 1985.
- 32) Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshida M, et al: Constitutive expression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) gene in HTLV-1 carriers and adult T cell leukemia patients which can be trans-activated by HTLV-1 tax gene. *J Exp Med* **172**: 759-765, 1990.
- 33) Iwanaga M, Chiyoda S, Kamihira S, et al: Trends in the seroprevalence of HTLV-1 in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000-2006. *Int J Hematol* **90**:186-190, 2009.
- 34) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* **25**:5458-5464, 2007.
- 35) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al: Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* **116**: 1211-1219, 2010.
- 36) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, et al: Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell*, in press.
- 37) 渡邊俊樹: HTLV-1 特命チームと HTLV-1/ATL 研究. *臨床血液 教育講演特集号* **52**: 27-35, 2011.

第 73 回日本血液学会学術集会

教育講演 S-2

基本シリーズ

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。

－ 臨床 血液 －

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來受診と 20 ml 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)

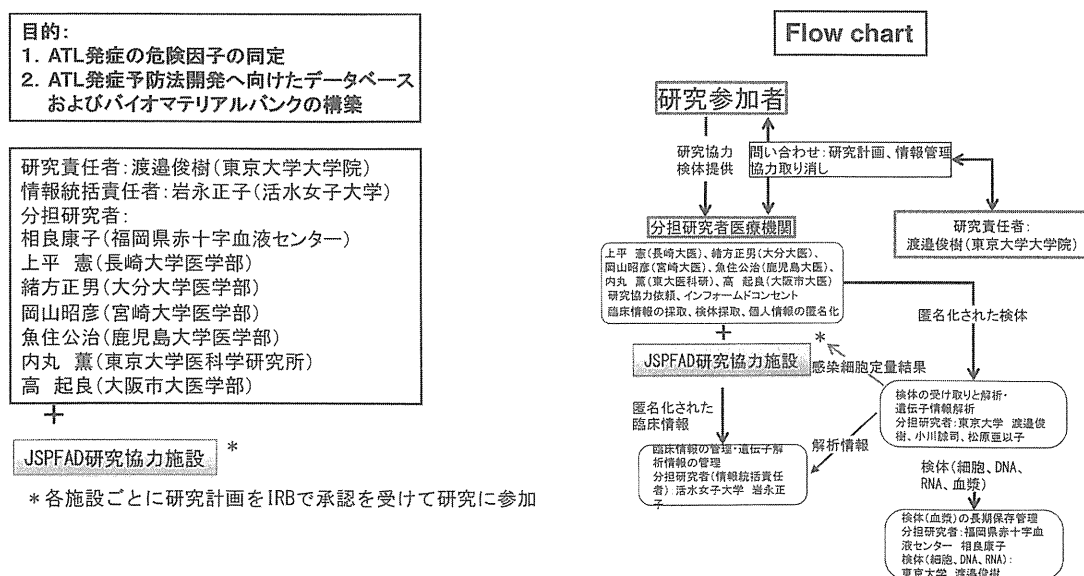


図 2 全国共同研究組織 JSPFAD の概略 (2010 年改訂) JSPFAD の構成員とフローチャートを示す。

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有ったため、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 IACRLRD)」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

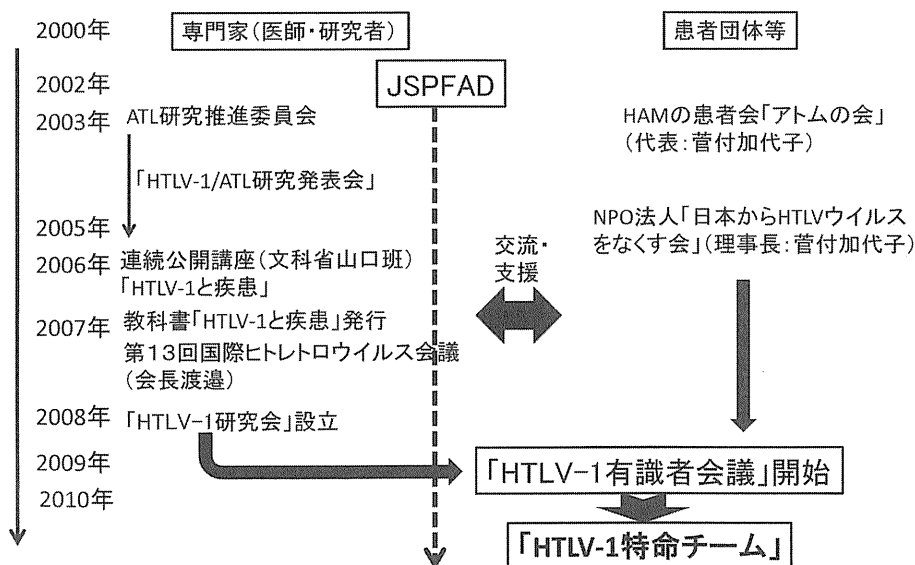


図 3 専門家と患者団体等の経時的動きのまとめ

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。

- 臨床血液 -

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、厚生労働省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」とい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)、厚労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。

－ 臨 床 血 液 －

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とした。また、厚生労働省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。

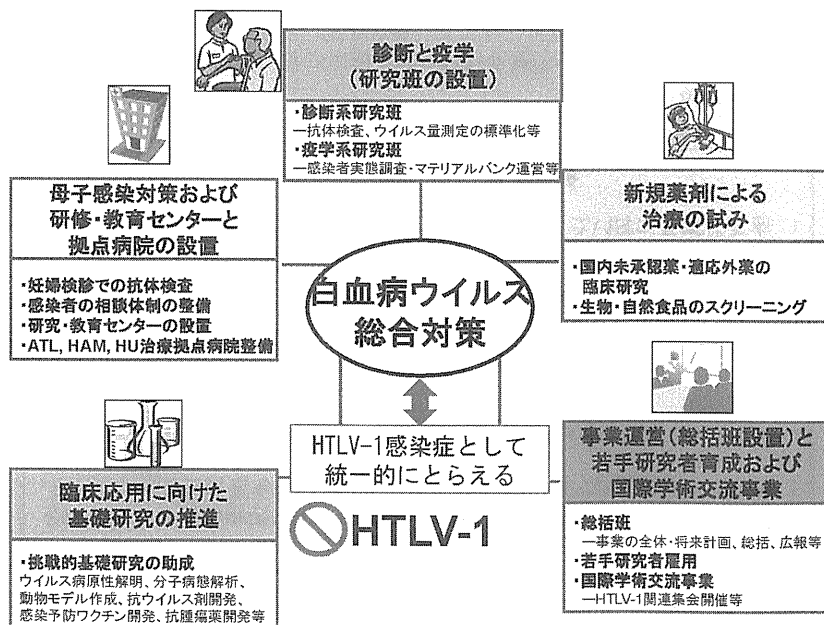


図 6 第 3 回特命チーム会合で提示した「白血病ウイルス総合対策の概念図」
筆者が専門家オブザーバーとして提出した「総合対策」の概念図を示す。基本的には HTLV-1 感染症との立場から全体を捉える事が意識されている。

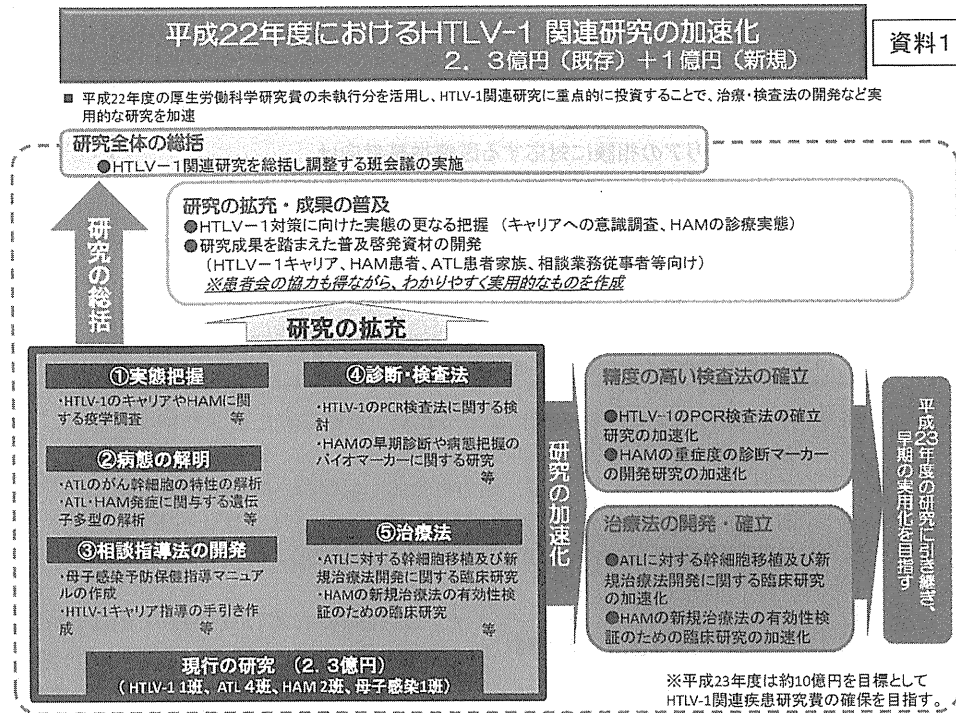


図7 平成22年度のHTLV-1関連研究の追加課題

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

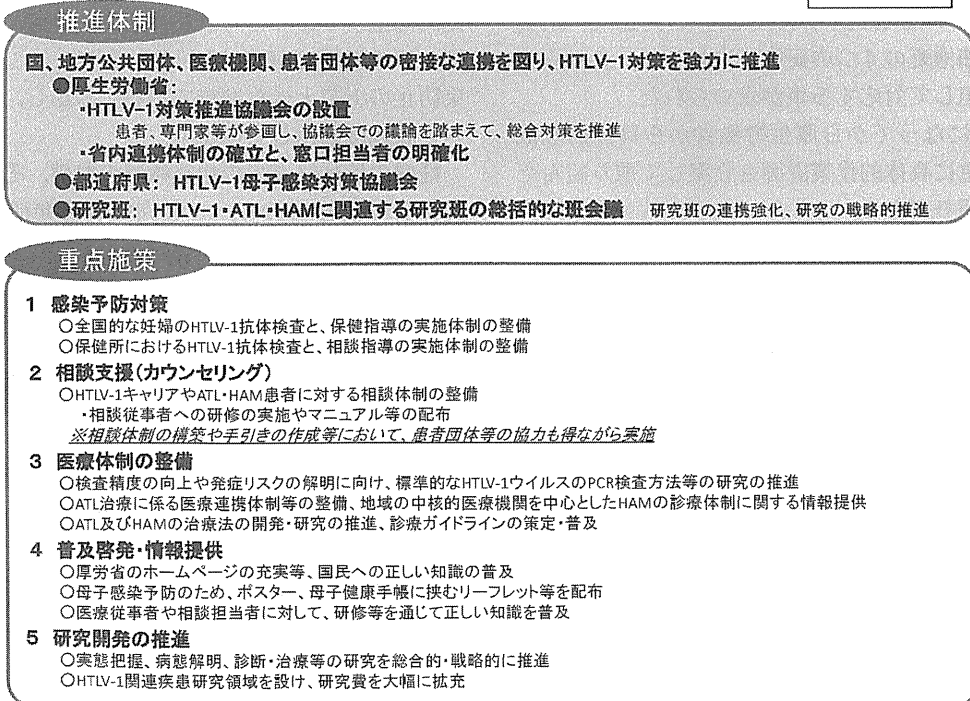


図8 「HTLV-1総合対策」の推進体制と重点施策
厚生労働省が試料として提示した総合対策の概略図。

<p>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」</p> <p>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」</p> <p>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」</p> <p>4) HAM 患者向けパンフレット 「HAM と診断された患者さまへ」</p>
--

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 年度の厚生労働省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、鵜池班の 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://htlvjoho.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/kekkaku-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 年度厚生労働省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.

特集 成人 T 細胞白血病 (ATL)

2. HTLV- I /ATL の疫学

山口 一成*・倉光 球*・佐竹 正博**

Yamaguchi Kazunari Kuramitsu Madoka Satake Masahiro

*国立感染症研究所 血液・安全性研究部

**東京都西赤十字血液センター

Summary 厚生省の研究班が 20 年ぶりに HTLV- I キャリア, ATL, HAM の全国調査を行い, キャリア数は 108 万人と, 1980 年代の 120 万人から減少はみられるものの, 引き続き多くの感染者が存在していることが明らかになった。地域別では, 九州沖縄のキャリアの割合は減少し, 感染は大都市圏に拡散していた。ATL の年間発症数は, 20 年前の 700 人から, 現在は 1,146 人に増加, 発症年齢の中央値は 67 歳であり, 約 10 歳近く高齢化が進んでいた。HTLV- I 遺伝子診断に関する検査法の標準化が進んでいる。ATL を含めた HTLV- I 関連疾患の原点は「感染症」であることを認識し, 感染を防止すること, すなわち母子感染の遮断, 感染防止ワクチンの開発, キャリア期, 「慢性 HTLV- I 感染症」の時期における積極的な薬物療法の開発などが望まれる。

1. ATL/HTLV- I の現状

日本には人口の 1% にヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV- I) 感染者 (キャリア) が存在しており, 年間 1,000 人以上が死亡する成人 T 細胞白血病 (ATL) をはじめとする HTLV- I 関連疾患の発症予防や治療法の開発は急務である^{1, 2)}。

2010 ~ 2011 年にかけて, HTLV- I に関連して大きな動きがあった。厚生労働省の研究班が 20 年ぶりに HTLV- I の感染者, および ATL, HTLV- I 関連脊髄症 (HAM) の全国調査を行い, 現時点での推定キャリア数は 108 万人と, 1980 年代の 120 万人から減少はみられるものの, 引

き続き多くの感染者が存在していたことを明らかにした (図 1, 2)。また地域別割合では, 九州沖縄のキャリア数の割合は減少しているものの, 関東では増加しており, 感染が大都市圏に拡散していることが示唆された^{3) ~ 5)}。

ATL の年間発症数は 20 年前の 700 人/年から, 現在は 1,146 人と推測された。ATL 患者の男女比は 1.16 と男性にやや多く, 患者発症年齢の中央値は 67 歳であり, この 20 年で約 10 歳近く高齢化が進んでいた。我が国における高齢者を中心とした巨大なキャリアのプールから, 今後も持続的に ATL は発症し, 患者はますます高齢化する。20 年後 (2027 年) にはキャリア数は 56 万人,

HTLV- I (ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型) ATL (成人 T 細胞白血病) HAM (HTLV- I 関連脊髄症)

特集 成人T細胞白血病 (ATL)

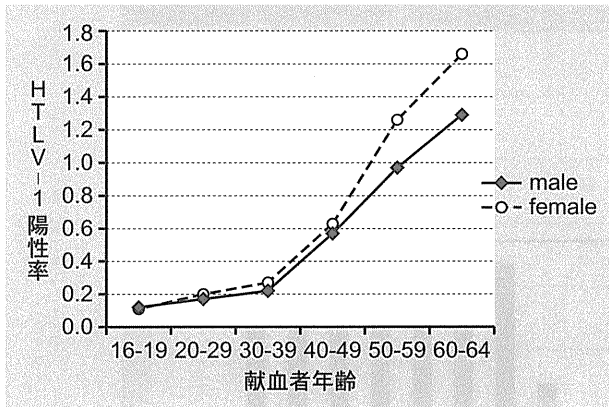


図1 献血者年齢別、男女別の HTLV- I 抗体陽性率

年齢とともに陽性率は上昇し、40 歳代から女性の陽性率が男性のそれを上回る。(文献3, 4より)

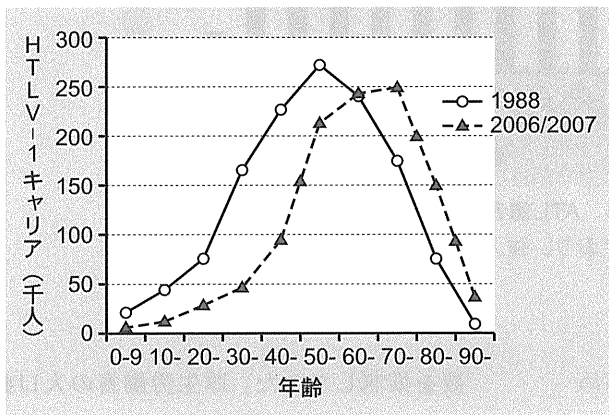


図2 推測される HTLV- I キャリア数の年齢別分布の推移

1988年のキャリア数は120万人、2007年は108万人と推定される。(文献3, 4より)

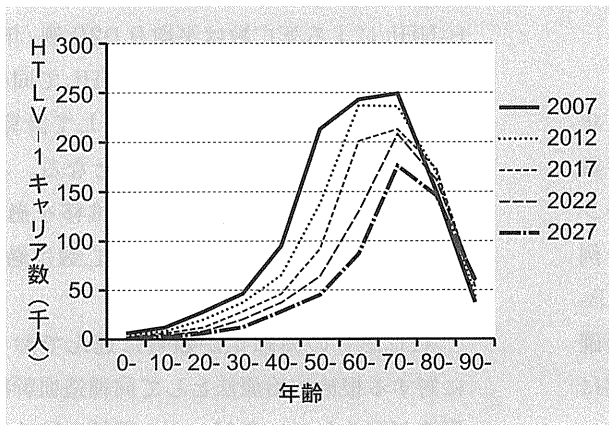


図3 HTLV- I キャリア数の将来予測

2007年は108万人、2012年は96万人、2017年は83万人、2022年は69万人、2027年は56万人と推定される。(文献3, 4より)

ATL年間発症数は583人と推定される(図3)。

HTLV- I 関連疾患患者数

ATL, HAMの患者数の全国調査を行うため、各地域毎に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。調査する病院では、HTLV- I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、神経疾患についてもその患者数を同時に調査し、それ

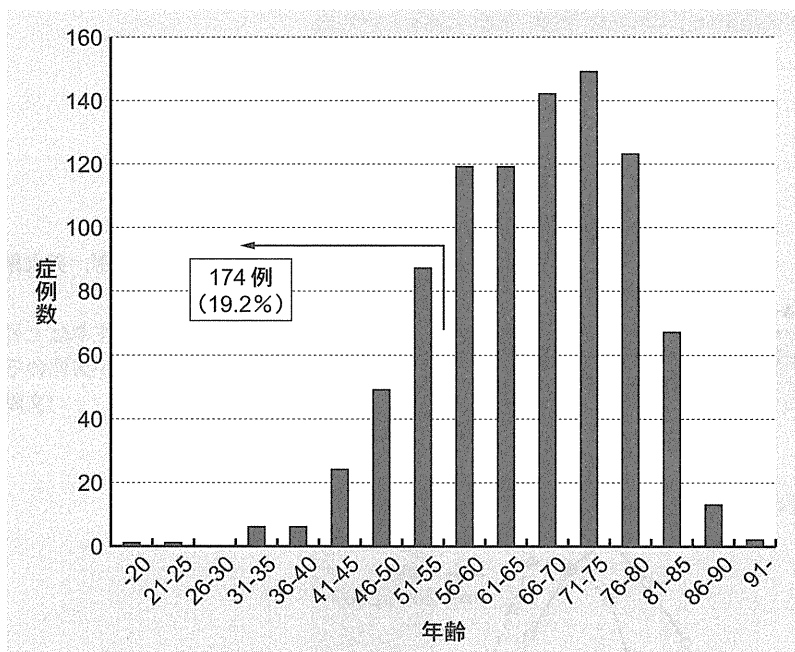


図4 ATL 患者年齢分布

ATL 患者の高齢化は進んでおり、強力な治療の対象となる 55 歳以下は 19.2%に過ぎない。
(文献 3, 4 より)

それぞれに対する割合を表すことで調査の精度を高めた。この結果にキャリアの地域分布を重ね合わせ、キャリアからの HTLV- I 関連疾患の発症率を推測した。

① ATL の全国実態調査

ATL の全国調査 (2006 ~ 2007 年までの 2 年間に発症) では、報告された 154 施設の患者数は、ATL 902 例 (11.4%)、B 細胞性非ホジキンリンパ腫 (B-NHL : 内部コントロール) 7,008 例 (88.5%)。九州沖縄では全国の ATL の 60%、B-NHL は 20%で、ATL 発症の大きな地域差が再確認された。ATL 患者数は 20 年前に比べて確実に増加していた。

今回の調査は 2 年間の調査であるため、ATL が 455 例に対し、B-NHL は 3,582 例 / 年間の比率で発症したことになる。さらに、ATL の年間発症

数を推測してみた。厚生労働省の人口動態調査 (死因分類) によれば、2006 ~ 2008 年の ATL による死亡数は平均 1,056 例 / 年であるのに対し、B-NHL による死亡数は平均 9,020 例 / 年である。発症と死亡の比率が ATL と B-NHL で同程度と仮定し、B-NHL をコントロールとして計算すると、ATL の年間発症数は 1,146 例となる。この人口動態調査で ATL 発症数の年次推移を過去 10 年間遡ってみても、ATL による死亡数は過去 10 年間減少していない。

ATL 患者の高齢化が顕著に進んでおり、ATL に対する根治的治療法として同種造血幹細胞移植療法が行われているが、ミニ移植を除くと対象年齢の上限はおおよそ 55 歳である。今回の患者年齢の分布を見ると、55 歳未満は全体の 19.2%で、第 9 次 ATL 全国実態調査では 55 歳未満が

B-NHL (B 細胞性非ホジキンリンパ腫)

特集 成人T細胞白血病 (ATL)

32.5%であり、10年間で55歳未満の症例が13%も減少したことになる(図4)。今後も移植が行える症例は持続的に減少していくと推測され、治療戦略の変更を余儀なくされると思われる。

② HAMの全国実態調査

HAMについても、新規に発症し診断される患者は増加傾向にあり、患者は九州以外の大都市部(関東、近畿)でも多くみられた。HAMの全国調査は1987年に初めて行われ、710例が報告され、1994年は確実例1,103例、1998年は擬診例を含めて1,422例と報告された。平均年齢は63.0歳、男女比は1:2.5で女性が多く、発症時年齢は49.4歳である。HAMの推定有病率は人口10万人あたり3人であった。2004年以降は毎年50名以上が新規に診断されている。

1994年前後のHAM患者を比較すると、65歳以上の高齢発症者は1994年以前が2.5%(4/161例)に対し、95年以降では22.5%(129/574例)に増えており、高齢発症者の増加がうかがえる。

これらの結果は、HTLV-Iが決して「消えゆくウイルス」ではなく、むしろ全国的にはキャリア、患者の分布が地方から都会へと拡散していることが示された。そして、二つの問題を提起している。一つは全国での感染防止対策、もう一つは高齢者のATL/HAM対策である。前者ではHTLV-Iの主な感染ルートである母子感染対策として、全国一律の妊婦スクリーニングがすでに実行に移されている⁶⁾。妊婦への感染の通知は、授乳の選択を含めて十分に配慮されたものでなければならない。後者では、高齢者にも耐え得る治療法の開発、そして早期診断・早期治療が待たれるところである。

2. ATLの臨床病態と自然史

さまざまな病態をとるATLは、4つの病型、1

つの病態(急性転化)に分類され、ATLの予後の予測、治療方針、治療の評価に有用なものとなり、国際的にも汎用されている⁷⁾。

HTLV-Iは感染後、ウイルスRNAから逆転写酵素の働きでDNAを合成し細胞の染色体DNAに組み込ませる(プロウイルス)が、その組み込み部位はランダムである。キャリアの感染細胞は、ポリクローン性増殖からモノクローン性増殖へと移行し、ATLを発症する⁸⁾。その中間状態の患者からATLの発症がみられており、ウイルス感染細胞の増加した状態はATLの発症とも密接に関連している。HTLV-I感染細胞を増やす機序と、それを排除しようとする免疫学的機序のせめぎ合いの中で、感染細胞はポリクローナルに増殖し、その一部がモノクローナルになり、さらに遺伝子異常が蓄積して悪性転換し、ATLが発症する。

3. HTLV-I抗体検査とHTLV-Iプロウイルスの遺伝子診断 —ウイルス量測定の標準化—

現在、HTLV-I感染に関しては血清学的方法によって診断が行われているが、偽陽性検体が一定数存在するなど問題点も残っている。母子感染スクリーニングにおける判定保留を改善させるためにも、HTLV-Iの核酸検査は課題の一つである。末梢血中のプロウイルス量の多いキャリアからATLが発症しやすいとのデータも蓄積されつつあり、今後キャリアでのウイルス量測定の重要性が増してくるものと思われる。

HTLV-I検査では、抗体検査法として血漿/血清を用いて、粒子凝集(PA)法や酵素免疫測定(EIA, CLEIA)法、蛍光抗体(IF)法、ウエスタンブロット(WB)法など、また核酸検査法として末梢血単核球より抽出したゲノムDNAを用いて、定量PCR法やNested-PCR法、サザンブロット法が行われる。妊婦検診では、1次スクリーニン