

グで PA 法や CLEIA 法、2 次スクリーニングで陽性検体に対して WB 法で確認が行われている。WB 法の結果、判定保留となることがあり、その場合は真の抗体陽性者(キャリア)であるのか、抗体陰性者(未感染者)であるのかを区別することはできない。WB 法で判定保留となった場合、PCR による HTLV- I プロウイルス DNA の検出が判定の決め手となる場合がある (図 5)。

2010 年末より妊婦検診項目に HTLV- I 抗体検査が追加され、全国で一斉に妊婦の HTLV- I 検査が行われるようになった。今後は、判定保留検体に対して PCR で確認試験を行うこととなる。核酸検査では、末梢血単核球中の HTLV- I プロウイルスのコピー数を定量し算出する。プロウイルスコピー数は、ほぼ感染細胞数に近似している。しかしながら、現行の PCR による核酸検査は実験室レベルで開発されたもので、使用する HTLV- I に対する PCR プライマーやプローブ、また細胞数を測定する内部標準遺伝子についても、それぞれ独自の配列を使用している。このような理由により、施設間で測定結果のプロウイルスコピー数の値に隔たりがあり、末梢血中のプロウイルス量の値は標準化されていない。このため、測定結果は慎重に判断する必要がある。また、PCR 検査はまだ保険適用外である。

これらの背景から、平成 23 年より日本で核酸検査を実施する 8 施設が参加して、HTLV- I 核酸検査の標準化が行われている<sup>9)</sup>。標準化のための共通の物差し(標準物質)としては、TL-Om1 細胞株が用いられることとなった。TL-Om1 は ATL 由来の細胞株であり、1 細胞あたりの HTLV- I プロウイルス量が明らかとなっている。また、LTR の高度なメチル化によって HTLV- I がほとんど発現しないことが知られる。それぞれの PCR 法で同一の標準物質の HTLV- I 核酸の測

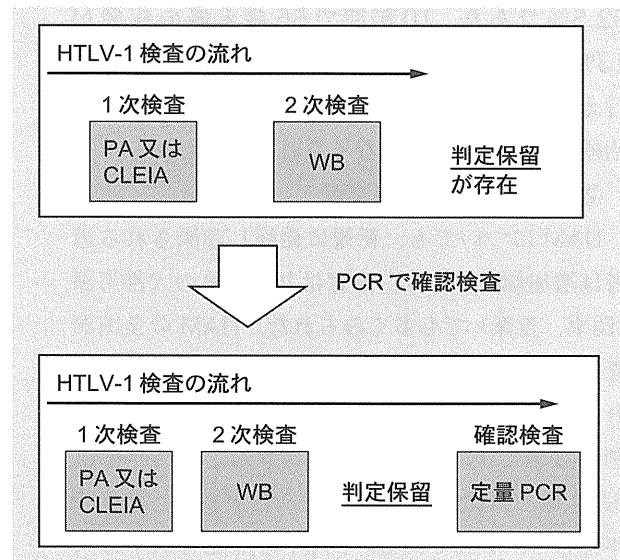


図5 HTLV- I 検査の流れ  
必ず2次検査を行う。詳細は本文参照。

(筆者作成)

定を行った検査結果をもとに、施設ごとの測定値の標準化がなされる。標準化によって施設間差が無くなることで、より一層高度な病態のモニタリングや疫学調査が可能になると期待できる。

#### 4. HTLV- I の感染ルート

##### 1) ATL 発症に直接結びつくと考えられている母乳を介した母子感染

母親がキャリアの場合、その子どもは15～30%が感染する。これを遮断する試みとして、キャリアの母乳を中止することが行われている。しかし、断乳した場合でも2～3%の児に感染が成立しており、また短期間の母乳投与は人工乳投与と差がないという結果もあるため、研究班が発足している。

##### 2) 精液中のリンパ球を介する夫婦間感染 (主に夫から妻へ)

成人後の感染によりATLが発症することはき

PA (粒子凝集) EIA, CLEIA (酵素免疫測定) IF (蛍光抗体) WB (ウエスタンブロット)

## 特集 成人T細胞白血病 (ATL)

わめて稀であり、現実には感染を予防することが困難であることから放置されているが、従来考えられていたよりも男女間の感染は高い頻度で起こっている可能性が示唆されている。

### 3) 輸血

献血者に対するスクリーニングは1986年から開始されている。スクリーニング以前には多くの患者が輸血によりHTLV-Iに感染したと推定されるが、現在は完全に防いでいる。スクリーニング以前には輸血によるHAMの発症の報告が多数あったが、ATLについての報告はきわめて稀である。

## 5. HTLV-I 関連疾患 (HTLV-I 関連脊髄症 [HAM], HTLV-I ぶどう膜炎 [HU/HAU], その他)

鹿児島地方に以前から多かった瘻性脊髄麻痺を主徴とする神経疾患をHAMとして、そして第3のHTLV-I関連疾患としてHTLV-Iぶどう膜炎 (HU/HAU) が疾患として確立している。HU/HAUは特に成人若年者に多く、ベーチェット病、トキソプラズマ症など既知のぶどう膜炎とは異なる眼科的臨床像である。突発性に生じる飛蚊症、霧視、軽度の視力低下などの症状を呈し、女性に多い。一般に予後は良好であるが、約60%の症例で再発がある。HU/HAUの有病率は、キャリア10万人あたり90～110人、女性は男性の2.6倍多い。HU/HAU患者の既往歴としてバセドウ病の頻度が有意に高く、その発症要因に自己免疫機序が関与していると考えられる。

そのほか、関節病変、間質性肺炎やTリンパ球性肺炎などの肺病変、シェーグレン症候群、多発性筋炎、慢性腎不全、非特異的リンパ節炎、感染性皮膚炎 (小児) などにHTLV-Iの関与が考

られているが、疫学的な裏付けは確立していない。

## 6. ハイリスクキャリアの早期同定を目指したHTLV-Iキャリアの 前向き研究

キャリアにおけるATL発症要因についてはこれまで明確に同定されていなかったが、多施設共同研究JSPFADプロジェクト<sup>10)</sup>により明らかになった。全国の拠点病院で2002～2008年の間に1,218例のキャリアをフォロー中に、14例がATLを発症し、この14名の発症前の末梢血中のウイルス量はいずれも高かった。多変量解析により、①ウイルス量、②ATLの家族歴、③年齢、④他の疾患で治療中などが発症のリスクファクターとして確認された<sup>11)</sup>。

## 7. 「慢性HTLV-I感染症」の概念

ATLを含むHTLV-I関連疾患の理解に向けて、血液学、ウイルス学、分子生物学、腫瘍学、神経学などで多くの成果を上げてきた。しかし、これまでの研究を振り返ってみると、ATL、HTLV-I関連疾患をHTLV-I感染症としてとらえる視点、その対策が不十分ではなかったのではないかと考える。再度、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、HTLV-I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。

「慢性HTLV-I感染症」はキャリアの末梢血リンパ球にウイルス感染細胞数が4%以上に増加した状態で、さらに何らかの基礎疾患、たとえば慢

HU/HAU (HTLV-I ぶどう膜炎)

性気管支炎, 非特異的リンパ節炎, 糞線虫症<sup>12)</sup>, 関節炎などに罹患している状態を示す新たな疾患概念と定義し, この時期にHTLV-I関連疾患の発症を防止する戦略を全力で構築すべきであろう。

## 8. 今後の展望

ATL/HTLV-I研究は30年が経過した。今後のHTLV-I感染・関連疾患発症の予防や治療に関する総合的な対策を策定し, それを実践する目的で, ATLおよびHAMの現時点の全国的な実態が明らかにされ, ATL/HTLV-I対策に大きな動きが出てきた。感染予防のための教育・啓蒙や予防法, 治療法の周知・徹底といった医療および行政面からの総合的な取り組みも今後速やかに実践していく必要がある。今後のHTLV-I感染症への対策として, 国を挙げてのHTLV-I感染症の実態の把握, 病態および発症機構の解明, HTLV-I関連疾患の発症予防, 治療法の開発, 研究基盤の整備などが挙げられる。

## 文 献

- 1) Yamaguchi K: Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet* **343**: 213-216, 1994.
- 2) HTLV-1と疾患 (渡辺俊樹, 上平 憲, 山口一成編). 文光堂, 2007, p263.
- 3) 平成21年度厚労科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業報告書. 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 (研究代表者 山口一成).
- 4) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K: Current

HTLV-1 prevalence rate in Japan as assessed by screening of blood donors. *J Med Virol* **84** (2): 327-335, 2012.

- 5) Tajima K and T- and B-cell malignancy study group and co-authors: The 4<sup>th</sup> nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int J Cancer* **45**: 237-243, 1990.
- 6) 平成21年度厚労科学研究費補助金 特別研究事業報告書. HTLV-1の母子感染予防に関する研究班 (研究代表者 斉藤 滋).
- 7) Shimoyama M and members of The Lymphoma Study Group (1984-87): Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol* **79**: 428-437, 1991.
- 8) Yamaguchi K, et al: The detection of human T-cell leukemia virus proviral DNA and its application for classification and diagnosis of T-cell malignancy. *Blood* **63**: 1235-1240, 1984.
- 9) Kamihira S, et al: Intra- and inter-laboratory variability in HTLV-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. *Cancer Science* **101** (11): 2361-2367, 2010.
- 10) JSPFAD ホームページ (<http://www.htlv1.org/>)
- 11) Iwanaga M, 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.
- 12) Yamaguchi 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 smoldering ATL. *Brit J Haematol* **68**: 169-174, 1988.



特集 HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

## ATL・HTLV-1研究の歴史\* —HTLV-1感染症の根絶に向けて—

● 山口一成\*\*

**Key Words** : HTLV-1, adult T-cell leukemia (ATL), HAM, HTLV-1 uveitis, HTLV-1 carrier

### ATL・HTLV-1研究の歴史

#### 1. ATL発見とその時代背景(1970年代)

1977年のadult T-cell leukemia (ATL)発見とそれ以降のhuman T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)研究の歴史は、日本が世界に誇りうる医学上の大きな成果の一つである<sup>1)~3)</sup>。

1970年代、日本からの白血病・リンパ腫関係の論文にいくつかの興味深い症例報告がみられる。たとえば、南西日本に予後不良の悪性リンパ腫が多いこと、家族内発症が悪性リンパ腫にみられること、Hodgkin病が南九州に多いこと、比較的稀な疾患であるSézary症候群や、皮膚T細胞リンパ腫の症例報告が九州に多いこと、また、リンパ腫から白血化し、急激に死に至る症例が少なからずみられること、末梢血に核の分葉した奇妙な白血病細胞が出現することなどがしばしば報告されている。

新しい疾患概念として、ATLが臨床記載された時代的背景の一つがモノクローナル抗体をはじめとした免疫学の進歩(T・B細胞の分類)であり、さらに腫瘍ウイルス学、分子生物学の進歩である。米国では1960年代から、ヒトのがんウイルス研究が国家レベルで推進されるようになり、膨大な予算が組まれ、多くの研究者が腫瘍ウイ

ルスハンティングに参加した。ヒトの白血病ウイルスやヒトの乳がん組織や母乳の中にウイルス様の粒子が見つかったという報告も相次いだ。それはサルウイルスの実験室混入であったり、多くは失敗に帰っていた。

#### 2. ATLは白血病?リンパ腫?ATLと皮膚Tリンパ腫との異同(1977年~)

骨髄中で血球が、がんになった状態を白血病、そして、骨髄も含めたリンパ組織(リンパ節や脾臓、肝臓など)の中でリンパ球が悪性化したものを悪性リンパ腫と定義されるが、白血病、白血性・リンパ腫、リンパ腫などは、現在ではひとつの疾患スペクトラムとして定義されることがある。ATLは、高月らによる疾患概念の提案以降、特異な臨床病態、疫学的特徴、末梢血塗抹標本で特有の核異形をもつこと、家族内発症が稀でないこと、最初から白血化している例が多いが、途中から白血化する症例もあることなどの臨床的特徴が次々に明らかにされてきた。

しかしながら、当時はATLの疾患概念はまとまっているとはいえず、その解決はATLの病因ウイルスHTLV-1の発見まで待たなければならなかった。1980年、三好はATL患者末梢血由来の細胞株(MT-1)、さらにATL細胞をヒトの臍帯血と混合培養することで大量にウイルスを産生する細胞株(MT-2)の樹立に成功した<sup>4)</sup>。

同時期に米国のGallo, Poieszらは菌状息肉症(CTCL)患者から樹立したT細胞株(HUT-102)か

\* History of ATL/HTLV-1 research—Toward the eradication of HTLV-1 infectious diseases—.

\*\* Kazunari YAMAGUCHI, M.D., Ph.D.: 国立感染症研究所(客員研究員)〔〒208-0011 東京都武蔵村山市学園4-7-1〕; Visiting Fellow, National Institute of Infectious Diseases, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan.

ら新しいレトロウイルス(HTLV)を分離し、分離したウイルスの逆転写酵素は既知の動物レトロウイルスのものとは違っていた<sup>5)</sup>。ATLは独立の疾患として提案されたが、GalloらはCTCLからウイルス(HTLV)を分離したことから、それらと日本のATLとの異同が問題となった。皮膚病変や皮膚病理所見だけではATLとCTCLとの鑑別が難しい症例がある。

わが国で過去に悪性リンパ腫と診断された症例のなかで、T細胞性が欧米と比べて異様に多く、Hodgkin病と診断された症例でもTリンパ腫が13~50%も含まれていたことがわかり、さらにSézary症候群、菌状息肉症と診断されていた過去の症例もまたT細胞性であることが判明し、これらの診断、治療は見直されることとなった。そして、そのうちの多くは現在ATLと診断されてなら矛盾はないこととなる。

1979年には国内の共同研究組織であるLSGにより、日本のT・Bリンパ系腫瘍の実態・疫学調査が開始され、とくに九州、四国地方にT細胞リンパ腫が際立って多いというデータは、その後ATLのウイルスの存在が明らかになって一気に花開いた。

### 3. 日米からヒトレトロウイルス(HTLV-1とATLV)が分離された(1980年)

日沼らはMT-1株にATLA(ATL関連抗原)を蛍光抗体法で証明し、電子顕微鏡でC型ウイルスの存在を確認した<sup>6)</sup>。ATLの患者はATLA抗体を保持しており、ATL以外の白血病患者にはATLA抗体はないこと、ATL多発地域の一般住民もATLA抗体を一定の割合でもっているが、非多発地帯の住民にはほとんどないことなどをみつけている。

日本でのATLV発見の物語は、「日沼頼夫・著. 新ウイルス物語—日本人の起源を探る—。東京：中公新書；1986。」に詳しく、そして、もうひとりの主役である、Galloの場合もその著「ウイルスハンティング—エイズウイルスとの邂逅—(山口一成・訳。東京：羊土社；1993.)」にその事情が詳述されている。

日米でのATLの病因ウイルス探しは、互いに独立して別々の病名からウイルスを分離し、その研究手法も異なっていた。しかし、結果的にはほぼ同一のものであることが確認された時点で、

ウイルス名はHTLV-1、病名はATLで統一された。

中南米、欧米のATLと日本人ATLの臨床像の間に大きな差異はない。しかし、発症年齢は日本人ATLより10~20歳以上若い。

### 4. HTLV-2(1982年)

HTLV familyの第2のレトロウイルスHTLV-2は有毛細胞白血病患者由来の細胞株から分離されている。その後、世界の麻薬常習者、南北アメリカの先住民に拡がっていることが判明しているが、病原性についてはある種の神経疾患をひき起こしているという報告はあるもののはっきりしていない。

### 5. ATL・HTLV-1研究への分子生物学の導入(1983年~)

吉田らはMT-2細胞株のウイルスを使ってHTLV-1の遺伝子解析を行い、ウイルスの全構造を決定した<sup>7)</sup>。その後、今日に至るまでHTLV-1の発がん機構についてはHTLV-1のマイナス鎖由来のHBZを含めて多くの基礎的研究が続けられているが、決定的な証拠が出されるまでには至っていない。

HTLV-1は全長約9 kbの遺伝子を持ち、通常のレトロウイルスの構造遺伝子である*LTR, gag, pol, env*のほかに特異的な*pX*遺伝子をもっている。この領域の遺伝子産物である*Tax*はさまざまな転写因子、細胞周期制御因子および腫瘍抑制蛋白に結合することにより感染細胞の性質を変え、細胞増殖、長期生存、不死化などに関与している。

### 6. ATLの疾患概念と臨床病態、ATLの自然史(多段階発がん仮説)(1983年~)

HTLV-1の発見以来、ATLの疾患概念、臨床病態について多くの提案、報告がなされ、ATLの臨床診断に若干の混乱が生じた。とくにくすぶり型ATLとpre-ATLの提唱、異同については議論が起こっている。くすぶり型ATLは、軽微な病変と緩慢な経過を示しながら、末梢血白血球数は正常範囲内で「ATL様」異常細胞が常時認められる状態と定義されている。その中には非特異的な皮膚疾患、非特異的な感染症、免疫不全を示唆する兆候などを有する症例や長い経過の後、典型的なATLへと進む症例などがある<sup>8)</sup>。

ATLの臨床病型、臨床上の診断基準作りは、LSGグループにより1991年に完成した診断基準で一応の決着をみた<sup>9)</sup>。現在、さまざまな病態をとる

Neurol. Med. Oct. 2011

75 : 363

表 1 HTLV-1関連疾患のクローン性

疾患, 病態	クローン性(サザンブロット法)
ATL	
急性型	モノクローナル
慢性型	モノクローナル
リンパ腫型	モノクローナル
くすぶり型	モノクローナル
中間状態	ポリクローナル
HAM	時にモノクローナル
HTLV-1ぶどう膜炎	稀にモノクローナル
HTLV-1キャリア	稀にモノクローナル

ATLは四つの病型, 一つの病態(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。

HTLV-1感染からATL発症に至る自然経過を明らかにすることはATLの発症メカニズムを考える上からも重要である(表1)。HTLV-1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。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-1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, さらに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。

#### 7. HTLV-1抗体検査とHTLV-1プロウイルスの遺伝子診断—ウイルス量測定の標準化へ(1984年～)

HTLV-1抗体はATL, HAM, HTLV-1ぶどう膜炎などのHTLV-1関連疾患の診断, 母児感染や輸血による感染防止のためのキャリアを同定するのに不可欠である。

HTLV-1抗体陽性で臨床的にATLと診断された症例は, その腫瘍細胞に全例HTLVプロウイルスのモノクローナルな組み込みがみられる。しかし, 健康人キャリアではプロウイルスのモノクローナルな組み込みはみられない。

HTLV-1抗体と遺伝子診断の両方が駆使されて

ATLと末梢性Tリンパ腫の予後, 治療成績の差が明確になり, ATLの病型分類も可能になった。すなわち, ATLの診断法は, がんの診断に遺伝子診断(クローナリティ)を最初に持ち込んだ画期的なものであった<sup>10)</sup>。

現在HTLV-1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-1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-1プロウイルスコピー数の測定, 定量PCR法の標準化は進んでいなかったが, 日本の代表的な6研究施設で定量PCR法についての再評価, 測定系の標準化が進められており, 近い将来には良質で安定した標準品を供給することで可能であろう<sup>11)</sup>。

#### 8. 主なHTLV-1の感染ルートは三つ(1984年～)

##### a. ATL発症に直接結びつくと考えられている母乳を介した母子感染

母親がキャリアの場合, その子どもは15~30%が感染すると推定されている。これを遮断する試みとして, キャリアの母乳を中止することが行われている。しかし, 断乳した場合でも2~3%の児に感染が成立しており, また, 短期間の母乳投与は人工乳投与と差がないという結果もある。

##### b. 精液中のリンパ球を介する夫婦間感染(主に夫から妻へ)

成人後の感染によりATLが発症することはきわめて稀であり, 現実には感染を予防することが困難であることから放置されている。

##### c. 輸血

HTLV-1が輸血により感染することがわかり, 献血者に対するスクリーニングが開始されたのは1986年からである。スクリーニング以前には多くの患者が輸血によりHTLV-1に感染したと推定されるが, 現在は完全に防いでいる<sup>12)</sup>。HAMでは輸血による感染・発症の報告があったが, スクリーニング後は輸血によるHAMの発症はなくなった。

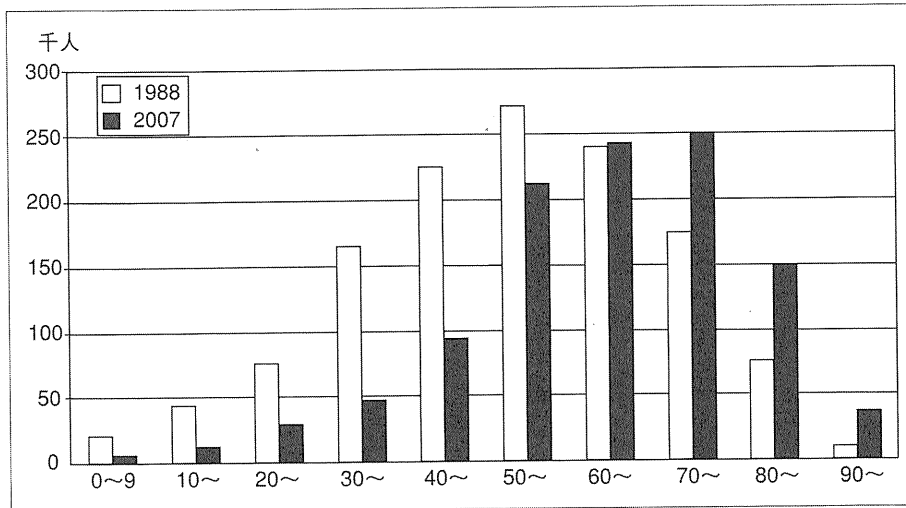


図1 推定されるキャリアの年齢別分布の推移(1988年120万人, 2007年107万9千人)(佐竹ら<sup>17)</sup>による)

現在, 献血者でのHTLV-1抗体陽性率は年々減少しており, とくに若い世代ほど抗体陽性率は年々低くなっている. この自然減少の理由として, 戦後人工栄養が増え母乳が急激に減ったこと, しかも母乳栄養の期間が著しく短くなっていること, 子供の数の減少, 性行動の変化などの複合的なことが考えられている.

#### 9. HTLV-1の分布と起源

世界でもHTLV-1は偏在している. カリブ海沿岸諸国, 南米, イラン, イスラエル, アラスカ出身のアリュート人, イタリア, アフリカ中央部, 西ヨーロッパ(英国, フランス, オランダなどのカリブ海諸国からの移民)などにキャリア, 患者が分布している.

HTLV-1はgenotypeとして, コスモポリタン型, 中央アフリカ型, メラネシア型などに分類される. HTLV/STLVの遺伝子型分類から民族の世界的移動を推定する研究もある.

#### 10. 第2のHTLV-1感染症, HTLV-1関連脊髄症(HAM/TSP)の発見(1986年)

神経内科の領域で新しいHTLV-1関連疾患が発見された. 鹿児島地方に以前から多かった瘧性脊髄麻痺を主徴とする神経疾患にHTLV-1が関連しており, HTLV-1関連脊髄症(HAM)として納らが報告した(1986年)<sup>13)</sup>. その前年にはGessainらはカリブ海, マルチニークの熱帯瘧性麻痺(TSP)の17例中10例でHTLV-1が陽性であると報告して

いる<sup>14)</sup>.

#### 11. 第3のHTLV-1関連疾患, HTLV-1ぶどう膜炎の発見(1991年)

ある種のぶどう膜炎にHTLV-1が関与していることを発見したのも日本人である. 望月らはHTLV-1ぶどう膜炎(HU)<sup>15)</sup>, 大場らはHTLV-1関連ぶどう膜炎(HAU)を提唱し, HTLV-1ぶどう膜炎(HU/HAU)はHTLV-1が関与している第3の病態として確立した. HU/HAUは, とくに成人若年者に多く, Behçet病, トキソプラズマ症など既知のぶどう膜炎とは異なる眼科的臨床像である. 突発性に生じる飛蚊症, 霧視, 軽度の視力低下などの症状を呈し女性に多い. 副腎皮質ホルモン剤の点眼と内服が有効であり, 一般に予後は良好であるが, 約60%の症例で再発がある. HU/HAUの有病率はキャリア10万人あたり90~110人, 女性は男性の2.6倍多い.

特筆すべきことは, HTLV-1ぶどう膜炎患者の既往歴としてバセドウ病(Greaves' disease)の頻度が優位に高く, その発症要因に自己免疫機序が関与していると考えられる<sup>16)</sup>.

そのほか, 関節病変, 間質性肺炎やTリンパ球性肺胞炎などの肺病変, Sjögren症候群, 多発性筋炎, 慢性腎不全, 非特異的リンパ節炎, 感染性皮膚炎(小児)などにHTLV-1の関与が考えられているが, 疫学的な裏づけは確立していない.

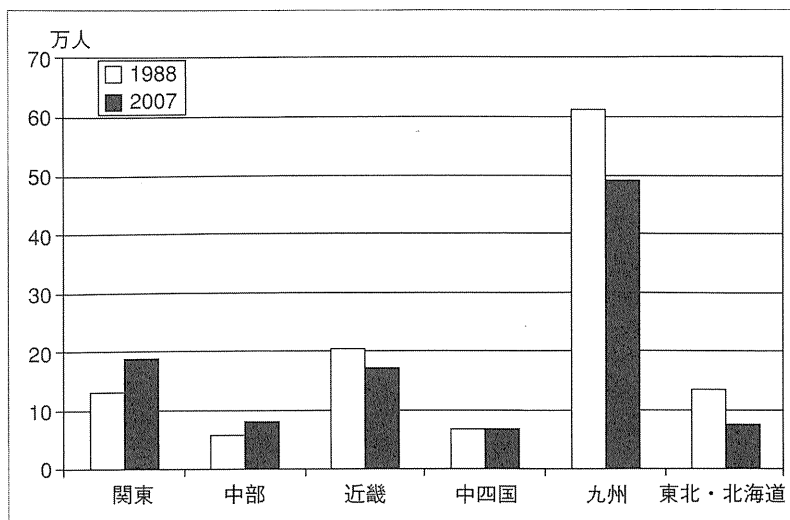


図2 地域別キャリア数の推移(1988年と2007年の比較—0~99歳のキャリア数)(佐竹ら<sup>17)</sup>による)

### ATL/HTLV-1の現状

2010~11年にかけてHTLV-1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-1の感染者、およびATL, HTLV-1関連脊椎髄症(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、20数年前の120万人からさほど減少していないことを明らかにした(図1)<sup>17)</sup>。また、地域別割合を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ことが示唆された(図2)。

ATLの全国調査(2006~07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、ATL902例(11.4%)、B細胞性非Hodgkin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<sup>18)</sup>。

ATL患者の男女比は1.16と男性にやや多く、患者年齢の中央値は67歳であり、第9次ATL調査の結果(平均61歳)と比較して患者の高齢化が著しく進んでおり、わ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と推測された。

厚生労働省の人口動態調査(死因分類)によれ

ば、2006~08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。今回の調査をもとにATLの年間発症数は1,146例と推測された。ATLによる死亡数は過去10年間まったく減少していない。

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でも多くみられた。これらの結果はHTLV-1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。

このことは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対策である。前者ではHTLV-1の主な感染ルートである母児感染対策として、全国一律の妊婦スクリーニングが研究班から提案され実行に移されている<sup>19)</sup>。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ぬ。後者では高齢者にも耐えうる治療法の開発、そして、早期診断・早期治療が待たれるところである。

### ATL治療の現状と新規薬剤による治療

毎年1,000名を超えるATLの標準的な治療法はまだ確立していないが、ATLの治療は病型分類に



表2 ATLに対する併用化学療法の臨床試験成績(JCOG—LSGによる)

	J7801 LSG1	J8101 LSG1/LSG2	J8701 LSG4	J9109 LSG11	J9303 LSG15	JCOG9801 mLSG15/mLSG19	
患者数	18	54	43	62	96	57	61
CR(%)	16.7	27.8	41.9	28.3	35.3	40.4	24.6
CR+PR(%)				51.6	80.6	72	65.6
MST(月)	7.5	7.5	8	7.4	13	12.7	10.9
2年生存率(%)				17	31.3		
3年生存率(%)				10	21.9	23.6	12.7
4年生存率(%)		8	11.6				

CR:完全寛解, PR:部分寛解, MST:生存期間中央値.

従って行われている<sup>20)</sup>. くすぶり型や経過の安定した慢性型は原則として治療の対象とはならないが,定期的に経過を観察し,臓器浸潤,検査値の増悪を認める場合には化学療法の対象となる.

急性型およびリンパ腫型に対しては悪性リンパ腫に準じて強力な化学療法を施行することにより,初回治療例の場合80%以上で寛解状態となる.しかし,その寛解期間は非常に短く,急速に腫瘍細胞の増殖・浸潤が始まる.ATL治療の問題点は,患者が高齢者であるための長引く骨髄抑制と,免疫不全による多彩な感染症の合併である.これらによりいったん寛解状態に入っても次の治療に入ることができずに再発・腫瘍の再増殖を許してしまう.

予後不良の慢性型,リンパ腫型,急性型のATLには強力な併用化学療法,または同種造血幹細胞移植が用いられている.化学療法による治療,造血幹細胞移植には限界があるものの,寛解率の向上と長期生存が現実のものとなっている.今後は高齢者にも施行可能なミニ移植,樹状細胞を用いた療法など,免疫系細胞を上手にコントロールすることで,このもっとも難治性である血液疾患を治癒にもっていきける可能性がある.

### 1. ATLの化学療法

ATLに対する標準的な併用化学療法はJCOG-LSGによるVEPA療法(LSG1,1978~)から始まった.次のVEPAM療法(1981~),9剤を併用するLSG4(1987~),さらにdeoxycoformycinを加えた5剤を併用したLSG11(1991~),LSG1にVDS,ETP,G-CSFなどを組み込んだLSG15(1994~),その後も改良LSG15レジメンなどが検討されているが,予後が著しく改善しているとはいえない(表2).

表3 新規の治療薬剤—現在わが国でATLを含むT細胞リンパ腫に対して開発されているあるいは開発中の薬剤—

a. 抗がん剤と分子標的薬剤
1)塩酸イリノテカン(CPT-11)
2)Sobuzoxane (MST-16)
3)Pentostatin (deoxycoformycin: DCF)
4)Cladribine (2-CdA)
5)プロテアソーム阻害剤 (bortezomib, Velcade)
6)ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (HDAC阻害剤)
a) Romidepsin (despsipeptide, FK228)
b) Vorinostat (SAHA, Zolinza)
7)葉酸代謝拮抗剤 Pralatrexate
8)Arsenic trioxide
b. 生物学的製剤
1)抗CD25抗体
2)Ontak
3)抗CCR4抗体

### 2. 同種造血幹細胞移植療法(allo-HSCT)

ATLに対する根治的治療法としてallo-HSCTが行われ,1996年から2005年までの日本でのallo-HSCTを受けた386例の結果が報告されている<sup>21)</sup>.154例がHLA一致血縁,43例がHLA不一致血縁,99例が非血縁骨髄,90例が臍帯血移植であった.観察期間中央値41カ月で3年生存率は33%であった. Allo-HSCTは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.現在のATL患者年齢の分布をみると,55歳未満は全体の19.2%にすぎず,この10年間で55歳未満の症例が13%も減少したことになる.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.

### 3. 新規の治療薬剤

現在わが国でATLを含むT細胞リンパ腫に対する新薬として開発されている薬剤を表3に示す.シグナル伝達系阻害分子,あるいはCD4や

Neurol. Med. Oct. 2011

75 : 367

Fas, chemokine receptor) に対するヒト化モノクローナル抗体療法<sup>22)</sup>などの分子標的治療が期待されている。

### ハイリスクキャリアの早期同定を目指したHTLV-1キャリアの前向き研究 (JSPFADプロジェクト)

ATLに進展するキャリアにおけるATL発症要因についてはこれまで明確に同定されていなかったが、多施設共同研究JSPFADプロジェクト<sup>23)</sup>により明らかになった。全国の拠点病院で2002～2008年の間に1,218例のキャリアをフォロー中に14例がATLを発症し、この14名のATL発症前の末梢血中のウイルス量はいずれも高かった。多変量解析により、①ウイルス量、②ATLの家族歴、③年齢、④他の疾患で治療中、などが発症のリスクファクターとして確認された<sup>24)</sup>。

### 「慢性HTLV-1感染症」の概念

ATLを含むHTLV-1関連疾患の理解に向けて、血液学、ウイルス学、分子生物学、腫瘍学、神経学などで多くの成果を上げてきた。しかし、これまでの研究をふり返ってみると、ATL, HTLV-1関連疾患をHTLV-1感染症として捉える視点、その対策が不十分ではなかったのではないかと考える。再度ATLを含めたHTLV-1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、HTLV-1キャリア期、「慢性HTLV-1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。

「慢性HTLV-1感染症」とは、キャリアの末梢血リンパ球にウイルス感染細胞数が4%以上に増加した状態で、さらになんらかの基礎疾患、たとえば慢性気管支炎、非特異的リンパ節炎、糞線虫症<sup>25)</sup>、関節炎などに罹患している状態を示す新たな疾患概念と定義し、この時期にHTLV-1関連疾患発症を防止する戦略を全力で構築すべきであろう。

### 今後の展望

Adult T-cell leukemia/human T-lymphotropic virus type 1 (ATL/HTLV-1) 研究は30年が経過し

た。ATL/HTLV-1対策に大きな動きが出てきた。そして、新しい研究が芽生えている。たとえば遺伝子解析で、腫瘍細胞の特徴的プロファイルが明らかになると腫瘍化に関与する遺伝子群の解明が可能になり、治療標的となりうる分子・蛋白が同定され、新たな分子標的療法を開発できる可能性があり、キャリアの中の発症高危険群の同定、発症予防への介入などが可能となる。

感染予防のための教育・啓蒙や予防法、治療法の周知・徹底といった医療および行政面からの総合的な取り組みも今後速やかに実践していく必要がある。今後のHTLV-1感染症への対策として、国をあげてのHTLV-1感染症の実態の把握、病態および発症機構の解明、ATL, HAM, HTLV-1 ぶどう膜炎などの発症予防、治療法の開発、研究基盤の整備などがあげられる。

日本におけるATL/HTLV-1の研究に、多くの臨床、基礎の研究者が貢献し、世界に誇りうる大きな成果を生み出してきたが、日本に多数のキャリアとHTLV-1関連疾患が存在しているかぎり国民医療の面からも、HTLV-1は今も重要な課題であることに変わりはない。HTLV-1の根絶に向けて今一層の努力が必要である。

### 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 : 481-92.
- 2) Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet* 1994 ; 343 : 213-6.
- 3) HTLV-1と疾患. 渡辺俊樹, 上平 憲, 山口一成・編. 東京: 文光堂; 2007. p. 263.
- 4) Miyoshi I, Yoshimoto S, Kubonishi I, et al. Transformation of normal human cord lymphocytes by co-cultivation with a lethally irradiated human T-cell line carrying type C virus particle. *Gann* 1981 ; 72 : 997-8.
- 5) 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 : 7415-9.
- 6) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al. Adult T-

75 : 368

神経内科 第75巻 第4号

- cell leukemia antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA 1981 ; 78 : 6476-80.
- 7) Seiki M, Hattori S, Hirayama Y, Yoshida M. Human adult T-cell leukemia virus ; complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemic cell DNA. Proc Natl Acad Sci USA 1983 ; 80 : 3618-22.
- 8) Yamaguchi K, Nishimura H, Kohroggi H, et al. A proposal for smoldering adult T-cell leukemia : A clinicopathologic study of five cases. Blood 1983 ; 62 : 758-66.
- 9) Shimoyama M and members of The Lymphoma Study Group (1984-87). Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. Br J Haematol 1991 ; 79 : 428-37.
- 10) Yamaguchi K, Seiki M, Yoshida M, et al. The detection of human T-cell leukemia virus proviral DNA and its application for classification and diagnosis of T-cell malignancy. Blood 1984 ; 63 : 1235-40.
- 11) Kamihira S, Iwanaga M, Sasaki D, et al. Intra- and inter-laboratory variability in HTLV-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays : a multi-center study. Cancer Sci 2010 ; 101 : 2361-7.
- 12) Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion : seroconversion in recipients. Vox Sanguinis 1984 ; 46 : 245-53.
- 13) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. Lancet 1986 ; 1 : 1031-2.
- 14) Gessain A, Barn F, Vernant JC, et al. Antibody to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. Lancet 1985 ; 2 : 407-10.
- 15) Mochizuki M, Tajima K, Watanabe T, Yamaguchi K. Human T lymphotropic virus type-I uveitis. Br J Ophthalmol 1994 ; 78 : 149-54.
- 16) Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T. Human T lymphotropic virus type I uveitis after Graves' disease. Br J Ophthalmol 1994 ; 78 : 163-6.
- 17) 平成21年度厚生労働省科学研究費補助金・新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業報告書。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(研究代表者：山口一成，研究分担者：佐竹正博，山田恭暉，出雲周二，ほか)。東京：厚生労働省；2010。
- 18) Tajima K and T- and B-cell Malignancy Study Group and Co-Authors. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan : estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. Int J Cancer 1990 ; 45 : 237-43.
- 19) 平成21年度厚生労働省科学研究費補助金・特別研究事業報告書。HTLV-1の母子感染予防に関する研究班(研究代表者：斉藤 滋)。東京：厚生労働省；2010。
- 20) 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 : 453-9.
- 21) Hishizawa M, Kanda J, Utsunomiya A, et al. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells for adult T-cell leukemia : a nationwide retrospective study. Blood 2010 ; 116 : 1369-76.
- 22) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tsukasaki K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 1591-8.
- 23) <http://www.htlv1.org/>(JSPFADホームページ)
- 24) 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 2010 ; 116 : 1211-9.
- 25) Yamaguchi K, Kiyakawa 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 smoldering ATL. Br J Haematol 1988 ; 68 : 169-74.

\* \* \*


 学術

# 成人T細胞白血病の現状と 新たな治療法

## —HTLV-1感染症の根絶のために

国立感染症研究所客員研究員

山口一成

## summary

HTLV-1感染者の全国調査では、推定キャリア数は108万人と、20数年前の120万人からさほど減少しておらず、ATL患者数は700人/年であったのが、今回は1146人/年と推測された。ATL発症年齢の中央値は67歳と、20年で約10歳、高齢化していた。HTLV-1は決して「消えゆくウイルス」ではなく、むしろキャリア、患者の分布は地方から大都市圏へと拡散していた。全国的な感染防止対策と、高齢者ATL対策が必要である。

## key words

ATL, HTLV-1, HAM, JSPFAD

### はじめに—ATL/HTLV-1の現状と 今後の展望

日本には人口の1%にヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) 感染者 (キャリア) が存在している。年間1000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-1関連疾患の発症予防や治療法の開発は急務である<sup>1)</sup>。

2009～10年にかけて、HTLV-1に関連して大きな動きがあった。厚生労働省の研究班が日本赤十字社の協力を得て20年ぶりにHTLV-1の感染者、およびATL、HTLV-1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、前回調査時の120万人からさほど減少していない

ことを明らかにした (図1)<sup>2)</sup>。

またATLの年間発症数は20年前の700人/年から、現在は1146人/年へと増加したと推測された。ATL患者発症年齢の中央値は67歳と、この20年で約10歳近く高齢化しており、日本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と推測される。HAMについても新規に発症・診断される患者は増加傾向にあり、患者は九州、沖縄以外の大都市でも多く見られ、全国へ拡散している可能性が示唆された (図2)。

この結果はHTLV-1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大都市圏へと拡散していることが示された。



が神経性疼痛だと思います。中層が肥厚して末梢に症状が起こるなら、筋層の問題ですね。すると、東北大学の川宏明先生などが言われる型のspasmが考えられるのでしょうか。下川先生は、どこでも起こるとおっしゃっていますが、そういう背景が考えられるのか、あるいはまったく関係ないのか。

嶽山 平滑筋自体が著明に増殖していますから、そういう要素も関わりやすくなると思います。

細田 私の経験では、心筋障害で肥厚のある部位の血管であるような中層肥厚の所見を時々見ます。

嶽山 そうですね、似ています。

細田 そのようなものとの類似があるようにも思うのです。

長瀧(重信) なぜ女性に多いのでしょうか。エストロゲンがこのように複雑なところに関係するのですか。

嶽山 心筋筋層内の小血管にエストロゲンが強く影響するとは、あまり考えられません。それよりも全身性の動脈硬化に関わっているのではないかと思います。ただ、閉経後に多いと言われているので、原因としてエストロゲンを考えないわけにはいかないでしょう。内皮の保護効果は確かにあると思います。閉経前に心筋梗塞を起こす女性は1%もありません。閉経後7年くらいで急に増えてきます。

長瀧 閉経後に増える病気はたくさんありますが、それが本当にエストロゲンの影響なのかどうか。例えば骨粗鬆症などでエストロゲンを貼付する治療がありますが、それで症状が変わることはあるのですか。

嶽山 女性に多いのですが、男性にもあり、比率は2対1くらいです。たこつぼ型心筋症の10対1のような極端な差でもなく、エストロゲンだけで説明はつかないと思います。

坂本(二哉) ST-T changeという、 $V_1$ 、 $V_5$  辺りで連続性がなくなって、また高くなるよ

うな例や、 $aV_F$ でSTが逆転するような例は男性にはめったになく、ほとんど女性です。閉経期にはいろいろな症状が出ますが、ある程度年を取ると閉経期障害もなくなります。もちろんエストロゲンは減ったままですから、ホルモンそのものが関係しているというより、それによって引き起こされる何かではないかと思っています。閉経期は家庭的な問題などが多くなる時期ですから、それが関係しているのではないのでしょうか。やがて治っていきます。

嶽山 確かに、悪化していくことはないですね。

細田 客観的に評価する方法ですが、Chierchiaなどがslow flowを見えていますね。血管の分岐などで計測し、血流速度で流量を測っていますが、MVAでは血流量が少なくなれば、その領域で遅くなりますか。

嶽山 CAGの1つの特徴として、MVAではmid portion(中間点)より先が明らかに細いのです。そのため、ISDNを使った後のslow flowは対照より著明になります。

細田 slow flowは多いですね。では、やはりflowが減っていることになるのでしょうかね。内皮の変化はないということですが、内皮機能検査などはされましたか。

嶽山 我々が成績を発表していた頃、弘前大学などではACE阻害薬による内皮機能の改善効果を強調されていました。

細田 このような病態にスタチンなどが効果があるということですか。

嶽山 スタチンではなく、RA系抑制薬で効果があるということでした。

細田 MVAについて、様々な方向から説明いただきました。予後が良く侵襲的な検査や治療は難しい病態であるにもかかわらず、よくお調べになっていると思いました。臨床的には診断基準などがもう少し確立されることを期待しています。では、これで終わらせていただきます。

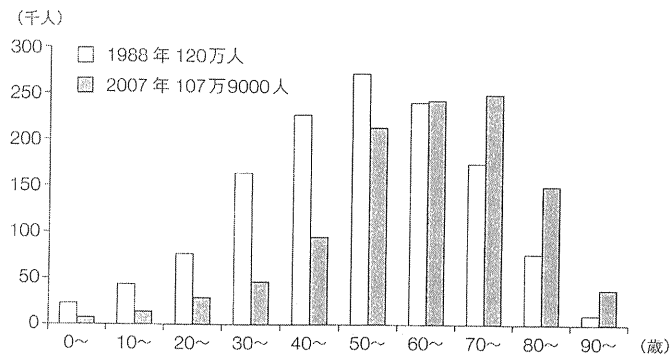


図1 推定されるHTLV-1キャリアの年齢別分布の推移<sup>2)</sup>

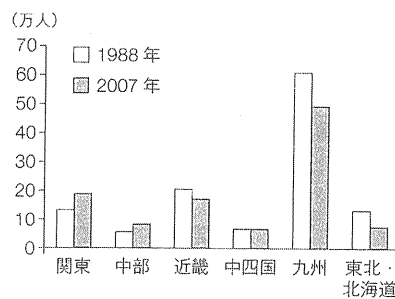


図2 地域別HTLV-1キャリア数の推移<sup>2)</sup>

このことは、2つの問題を提起している。1つは全国での感染防止対策、もう1つは高齢者のATL対策である。前者ではHTLV-1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研究班から提案され、実行に移されようとしている<sup>3)</sup>。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うる治療法の開発、そして早期診断・早期治療が求められる。

2008年にはHAMが特定疾患に認定され、また著名人がATLに罹患したことでマスコミにも取り上げられ、本疾患についての関心が高まっている。

### HTLV-1 関連疾患患者の把握

ATL、HAMの患者数の全国調査を行うため、各地域ごと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-1感染とは無関係でかつ国内における地域別の有病率がすでに知られている血液悪性腫瘍、神経疾患についてもその患者数を同時に調査し(内部コントロール)、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-1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(2006~07年までの2年間に発症)では、報告された156施設の患者数は、ATL910例(11.3%)、内部コントロールとしてのB細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)7164例(88.7%)であった。九州、沖縄では全国のATLの60%、B-NHLの20%が発症し、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。

ATL患者の男女比は1.16と男性にやや多

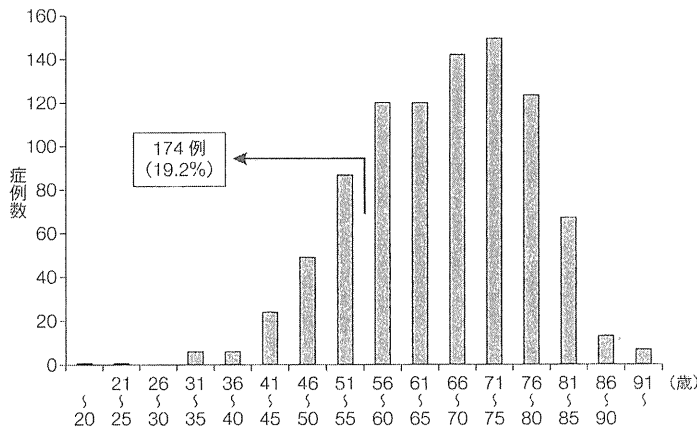


図3 ATL患者年齢分布<sup>2)</sup>

く、この傾向は第9次ATL全国実態調査(1996～97年に発症)の1.24と同様であった。患者年齢の中央値は67歳であり、第9次ATL調査の結果(平均61歳)と比較して患者の高齢化が進んでいた(図3)。

今回の調査は2年間の調査であるため、ATLが455人/年に対しB-NHLは3582人/年の比率で発症したことになる。これらの数値を基に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、2006～08年のATLによる死亡数は平均1056人/年であるのに対し、B-NHLによる死亡数は平均9020人/年である。発症と死亡における比率が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1146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年間遡ってみると、ATLによる死亡数は過去10年間まったく減少していない。また、「長崎県がん登録事業」に登録されたATL患者が詳細に解析されているが、過去20年間、長崎県におけるATLによる死亡数も減少していない<sup>1)</sup>。

### (2) HAMの全国実態調査

HAMの全国調査は、1987～88年に初めて行われ、710例が報告された。1993～94年は確実例1103例、1998年は擬診例を含めて1422例と報告された。HAMの診断確定年度は、ピークが2004年の71例(735例中)であった。

HAMと筋萎縮性側索硬化症(ALS)を比較すると、年齢はHAM63.0歳、ALS66.3歳、男女比はHAMが1:2.5で女性が多く、ALSは1:0.8であった。発症時年齢はHAM49.4歳、ALS63.1歳である。HAMの有病率は人口10万人当たり0.59人で、0.78人のALSより頻度は低かった。推定有病率は、10万人当たりALSが4人とするとHAMが3人であった。

1994年前後に診断された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、1995年以降で22.5%(129/574例)に増えており、高齢発症の患者数の増加が窺える。また、大都市圏では、1994年以前で関東28例(17.4%)、近畿13例(8.6%)であったのが、1995年以降には関東194例(30.3%)、近畿67例(11.6%)と

## 学術

増えていた。2004年以降は毎年50例以上が新規に診断されている。

### HTLV-1キャリアの前向き研究 (JSPFAD) の成果—HTLV-1プロウイルス量分布とATL進展状況

キャリアにおけるATL発症要因についてはこれまで明確に同定されていなかったが、ハイリスクキャリアの早期同定を目指した多施設共同研究JSPFADプロジェクト<sup>6)</sup>により、明らかになった<sup>6)</sup>。全国の拠点病院で2002～08年の期間に1218例のキャリアをフォローした結果、登録時のウイルス量は女性より男性が高く(2.10 vs 1.39コピー)、ATLの家族歴がある場合はない場合よりも高かった(2.32 vs 1.33コピー)。フォロー中に14例がATLを発症し、この14例の末梢血中のウイルス量はいずれも高かった。

多変量解析により、①ウイルス量、②ATLの家族歴、③年齢、④他の疾患で治療中などがリスクファクターとして確認された。

### HTLV-1検査法の問題点、特にウイルス量測定の標準化の検討

現在HTLV-1感染は血清学的方法によって診断が行われている。しかし、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-1の核酸検査は課題の1つである。

HTLV-1プロウイルスコピー数は、ほぼ感染細胞数に近似し、その測定値はHTLV-1感染の病態生理学的な理解に貢献しているが、定量PCR法の標準化は進んでおらず、各研究室の独自の測定系で実施されている。したがって、相互の測定値の比較ができず、全国的なサーベイランスを行うためには適切ではない。また、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が蓄積されつつあり、今後キャリアでの

ウイルス量測定の重要性は増すと思われる。

日本の代表的な6研究施設の定量PCR法について再評価を行ったところ、各施設における定量法に技術的・理論的な問題はなく、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、その原因として系統的要因、特に、pX領域のreference materialsの差やnormalizationに影響を及ぼすinternal control genesの特性の差などが示唆された<sup>7)</sup>。本測定系の標準化は、将来的にはpXの良質で安定した標準品を供給することで可能と考えられた。

### ATL治療の現状と新規薬剤による治療

毎年1000例を超える患者が発症するATLの標準的な治療法はまだ確立していない。高齢者が多く、臓器浸潤が強く、いったん奏効してもすぐに薬剤が効かなくなること、免疫不全が根底にあることなどが予後不良の要因になっている。

ATLはその臨床病態からくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型に分類されて治療方針が決定される。くすぶり型および比較的予後の良い慢性型では経過観察することが多い。しかし、予後不良の慢性型、リンパ腫型、急性型のATLには強力な併用化学療法、または同種造血幹細胞移植が用いられている。

#### (1) ATLの化学療法

ATLに対する標準的な併用化学療法は、日本臨床腫瘍研究グループ・リンパ腫研究班(JCOG-LSG)によるVEPA (VCR + CPA + ADM + PDN) 療法 (LSG1, 1978～) から始まった。LSG1では完全寛解率(CR) 17%、次のVEPAM (LSG1 + MTX) 療法 (1981～) ではCR37%、4年生存率8.3%であった。9剤を併用するLSG4 (1987～) ではCR42%、生存期間中央値(MST) 8ヵ月、4年生存率12%、さらにDCFを加えた5剤を併用したLSG11



表1 ATLに対する併用化学療法の臨床試験成績 (JCOG-LSGによる)

	J7801	J8101	J8701	J9109	J9303	JCOG9801	
	LSG1	LSG1/LSG2	LSG4	LSG11	LSG15	mLSG15	mLSG19
患者数	18	54	43	62	96	57	61
CR (%)	16.7	27.8	41.9	28.3	35.3	40.4	24.6
CR+PR (%)				51.6	80.6	72	65.6
MST (月)	7.5	7.5	8	7.4	13	12.7	10.9
2年生存率 (%)				17	31.3		
3年生存率 (%)				10	21.9	23.6	12.7
4年生存率 (%)		8	11.6				

(1991～)では、CR28%、部分寛解率(PR)23%、MST7.4カ月、2年生存率17%であった。LSG1にVDS、ETP、G-CSFなどを組み込んだLSG15(1994～)ではCR35%、PR45%、MST13カ月、2年生存率31%であり、その後も改良LSG15レジメンなどが検討されているが、常に予後不良である(表1)<sup>9)</sup>。

#### (2) 同種造血幹細胞移植療法 (allo-HSCT)

1996～2005年までの日本でのallo-HSCTを受けた386例の結果が報告されている<sup>9)</sup>。154例がHLA一致血縁、43例がHLA不一致血縁、99例が非血縁骨髄、90例が臍帯血移植であった。観察期間中央値41カ月で3年生存率は33%であった。ATL患者の発症年齢は高齢化しており、allo-HSCTは今後、骨髄非破壊的移植がより試みられていくであろう。

#### (3) IFN $\alpha$ と AZT 併用療法

IFN $\alpha$  とアジドチミジン (AZT) の併用療法が海外で良い成績を示している。日本でも今後、予後不良因子のない慢性型ATLを対象にランダム化比較試験が計画中である<sup>10)</sup>。

#### (4) 新規の治療薬剤

現在日本でATLを含むT細胞リンパ腫に対する新薬として開発されている薬剤には以下のものがある。

##### a. 抗がん剤と分子標的薬

##### ①塩酸イリノテカン(CPT-11): トポイン

メラーゼI阻害薬であるCPT-11は13例のATL患者に使用され、5例が奏効し、ATLに対して一定の抗腫瘍活性が認められた。

②ソブゾキサン (MST-16): ATL23例中10例の奏効であったが、その期間は短かった。

③ベントスタチン (DCF): アデノシンデアミナーゼ阻害薬であり、すでに臨床で使用されている。

④クラドリビン (2-CdA): B細胞腫瘍に有効であり、T細胞腫瘍に対しても有効性が報告された。化学療法後に再発・再燃したATLに対する単剤での試験は無効・中止となった。

⑤プロテアソーム阻害薬 (ボルテゾミブ, ベルケード<sup>®</sup>): 多発性骨髄腫に有効であるが、ATLに対しても検討されている。

⑥ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬 (HDAC阻害薬)

i) ロミデプシン (デブシペプチド, FK228)。

ii) ポリノスタット (ゾリンザ<sup>®</sup>, SAHA): ATL細胞に対するHDAC阻害薬の抗腫瘍活性を示す前臨床データが報告されている。

⑦薬酸代謝拮抗薬プラトラレキサート

⑧arsenic trioxide: 海外の未治療慢性型ATLに対するarsenic trioxide, IFN $\alpha$ , ジドブジンの3剤併用試験で10人全員が奏効したという良好な成績がある。

## b. 生物学的製剤

①抗CD25抗体：IL2-Rを標的とした治療、ヒト抗CD52抗体（アレムツマブ：CAM-PATH-1H）。

②オンタック<sup>®</sup>：IL-2にdiphtheria toxinを融合したもの。

③抗CCR4抗体：再発・再燃ATLに対する臨床試験、未治療ATLに対する臨床試験が現在進行中である<sup>11)</sup>。

## 考 察

1980年代に約120万人と推定されたキャリア数は現在、約108万人と推定され、引き続き多くの感染者が存在していた。また九州、沖縄のキャリア数の割合は減少しているものの、関東は増加しており、感染が大都市圏に拡散している可能性が示唆された<sup>12)</sup>。

ATL患者の高齢化が顕著に進んでおり、高齢化したキャリアから持続的に発症していることが判明した。近年、ATLに対する根治的治療法としてallo-HSCT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。患者年齢の分布を見ると、55歳未満は全体の19.2%に過ぎない（図3）。第9次ATL全国実態調査では55歳未満が32.5%であり、10年間で55歳未満の症例が10%以上も減少したことになる。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。とりわけ今後は、高齢者を対象にした治療法の開発が求められる。

ATLの年間発症数が1146例となった今回の調査には、皮膚科のみを受診するくすぶり型の症例が含まれていない。また、近年B-NHLの治療率が上昇し、他病死の比率が高くなっていることなど、解析上問題点を残しているが、得られた数値は実態に則しているように思われる。つまり、ATLの発症数は死

亡数（1056例）より多いはずであり、この値に皮膚科のみを受診している症例およびATLではなく他の病気で死亡した症例を加えると1146例は妥当な数値のように思われる。これは、本疾患に対して効果的な治療法や発症予防法が未だ開発されておらず、依然として難治性疾患のままであることを示している。

## 結 論

今後のHTLV-1感染・関連疾患発症の予防や治療に関する総合的な対策を策定し、実践する目的で、ATLおよびHAMの現時点の全国的な実態が明らかにされた。これらの結果は、感染予防のための教育・啓蒙や予防法、治療法の周知・徹底といった医療および行政面からの総合的な取り組みを、今後速やかに実践していく必要があることを示唆している。

## ◎文 献

- 1) 渡邊俊樹, 他編: HTLV-1と疾患, 文光堂, 東京, 2007, p263.
- 2) 平成21年度厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業報告書, 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 (研究代表者: 山口一成, 研究分担者: 佐竹正博, 山田恭暉, 他).
- 3) 平成21年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業報告書, HTLV-1の母子感染予防に関する研究班 (研究代表者: 齋藤 滋).
- 4) Koga Y, et al: J Med Virol 82: 668, 2010.
- 5) JSPFAD <<http://www.htlv1.org/>>
- 6) Iwanaga M, et al: Blood 116: 1211, 2010.
- 7) Kamihira S, et al: Cancer Science 101: 2361, 2010.
- 8) Tsukasaki K, et al: J Clin Oncol 25: 5458, 2007.
- 9) Hishizawa M, et al: Blood 116: 1369, 2010.
- 10) Tsukasaki K, et al: J Clin Oncol 27: 453, 2009.
- 11) Yamamoto K, et al: J Clin Oncol 28: 1591, 2010.
- 12) Uchimar K, et al: Int J Hematol 88: 565, 2008.

## 特集(1) : HTLV-1 感染の検査と臨床

## 2. HTLV-1 感染の疫学

高城 一郎\*<sup>1</sup> 岡山 昭彦\*<sup>2</sup>

〔Key Words〕 Human T-lymphotropic virus type-1 : HTLV-1 (ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型), adult T-cell leukemia : ATL (成人 T 細胞白血病), natural history (自然史)

## はじめに

ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 (human T-lymphotropic virus type-1 : HTLV-1) は, 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma : ATL), さらに HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy : HAM) や眼疾患である HTLV-1 関連ブドウ膜炎 (HTLV-1 associated uveitis : HU) などの疾患を引き起こす<sup>1)~3)</sup>。また一部の膠原病や小児の皮膚疾患などとの関連も報告されている<sup>4)5)</sup>。ATL は 1977 年に高月らにより, 新しい疾患概念として最初に報告された<sup>1)</sup>。1981 年にはこのウイルスが ATL の原因ウイルスであることが日沼らにより明らかにされた<sup>6)</sup>。

HTLV-1 感染者 (キャリア) の大部分は HTLV-1 関連疾患を発症せず無症状であるが, その一部 (約 5%) が感染後数十年の長い潜伏期を経て ATL を発症する。HAM や HU の頻度は ATL よりも少ないと報告されている。本邦では現在でも約 108 万人のキャリアが存在し, その分布は人口の移動により従来の西南日本のみならず大都市圏にも拡大し, 1 年間に 1000 人以上が ATL を発症すると推定されている。

HTLV-1 キャリアにおいてウイルス粒子そのものは血液や体液中より検出することはできず, 主に CD4 陽性リンパ球中にプロウイルスの形で存在している。このため HTLV-1 感染でいうウイルス量とは多くの場合感染細胞数を意味している。HTLV-1 感染は感染細胞 (プロウイルス保有細胞) が他者の体内に入り細胞-細胞接触により成立する。新規感染成立後は体内でも細胞間感染により感染が拡大し, HTLV-1 に対する免疫の発動後は感染細胞のクローン増殖が感染の維持に大きな役割を果たすと考えられている。感染は母児間ないし配偶者間感染で成立するが, 医原的には輸血や臓器移植で起こりうる。感染が成立すると終生持続感染が維持され, 自然にウイルスが消失することはないと考えられている。本項では HTLV-1 感染の疫学について述べる。

## I. 世界における HTLV-1 キャリアの地理的分布

世界における HTLV-1 感染者は約 1000 ~ 2000 万人と推測されるが正確な数は明らかでない。ヒトからヒトに感染するウイルスであるにもかかわらず, HTLV-1 自体の感染力が非常に

\*<sup>1,2</sup> Ichiro TAKAJO, MD & Akihiko OKAYAMA, MD

宮崎大学医学部内科学講座 免疫感染症学分野 (〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200)

—機器・試薬 34(4), 2011—

弱い浸淫地域は限られている。主な浸淫地域は日本、カリブ海沿岸諸国、南米、南-中央アフリカ、メラネシア、パプアニューギニアなどであり(図1)、そのほかではアジアや中東の一部に抗体陽性者の報告がある<sup>7)</sup>。HTLV-1は分子生物学的手法によって3つの大きな系統(1a: コスモポリタン型, 1b: 中央アフリカ型, 1c: メラネシア型)に分けられる。コスモポリタン型はさらにA(トランスコンチネンタル), B(日本), C(西アフリカ), D(北アフリカ), E(ペルー)のサブタイプが報告されている<sup>8)</sup>。これらのサブグループはおおよそ、そのウイルスキャリアの居住地と一致しており、民族やヒトの移動といった人類学的背景を反映したものと考えられる。HTLV-1のサブグループの違いによる関連疾患の違いは報告されていない。

## II. 本邦における疫学

本邦における HTLV-1 に関する疫学調査は、1980年代に日沼、田島らによって行われ、推定キャリア数120万人、ATL患者数700人/年間と報告された<sup>9)</sup>。それ以降本邦における HTLV-1 キャリア数の変化の詳細については不明であったが、2008～2010年度に厚生労働科学研究班「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」(山口班)が組織され、全国的な HTLV-1 キャリアおよび関連疾患の実態調査が行われた。その中で、初回献血者の抗体陽性者の調査から、全国のキャリア数は約108万人と推定され、依然として全国民の1%に相当する多数のキャリアが存在していることが判明し、またキャリアの高齢化が明らかとなっ

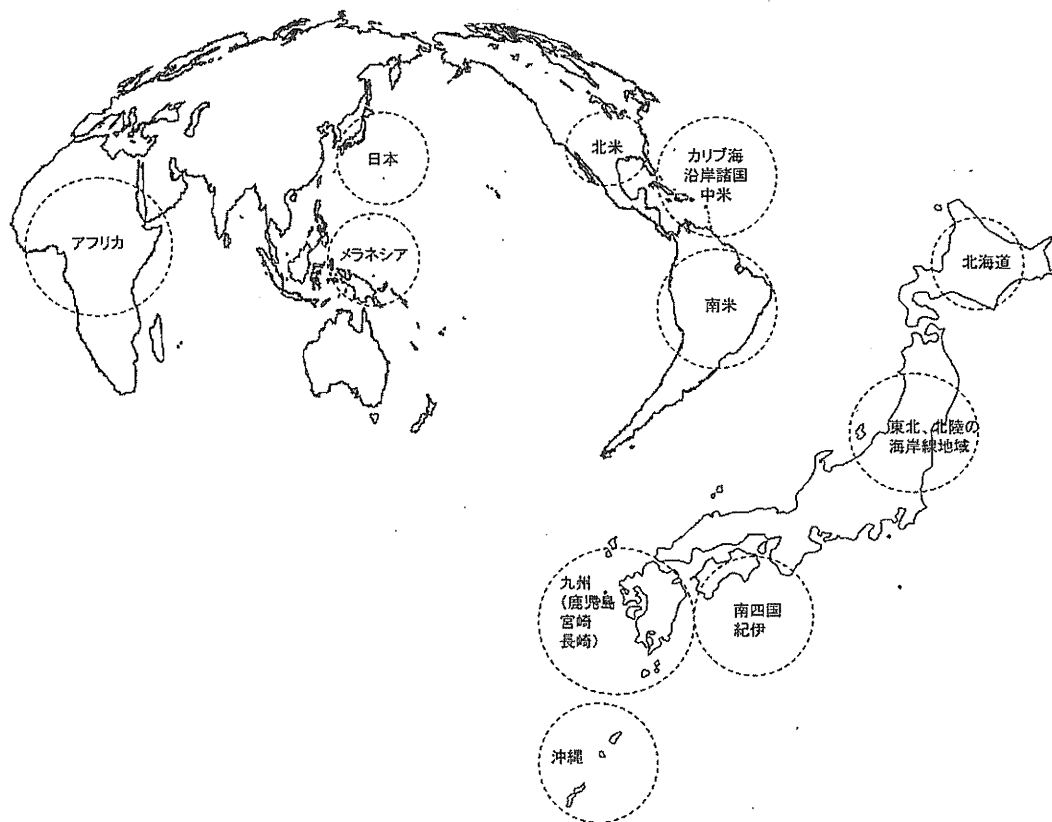


図1 世界における HTLV-1 の分布と日本国内における HTLV-1 高浸淫地域