

201128282A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下田 和哉

平成24(2012)年5月

# 目 次

## I. 総括研究報告

潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査 -----	1
下田 和哉	

## II. 分担研究報告

1. 潜在性HTLV-1関連疾患発見のためのアンケート調査 -----	17
久富木 庸子	
(資料) 説明文書・調査用紙	
2. 自己免疫性甲状腺疾患の発症とHTLV-1感染の関連に関する解析 -----	27
北中 明	
(資料) 説明文書・調査用紙	

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査  
総括研究報告書

潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査

研究代表者

下田和哉

宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 教授

研究要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型 (Human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の原因ウイルスとして同定されたが、その後、ATL 以外の疾患発症にも関係することが明らかとなり、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) の原因となることが知られている。HTLV-1 キャリアは九州を中心とした西南日本に多く分布している。前述した 3 疾患の発症と HTLV-1 感染の関連は、疫学的、生物学的解析により明らかとされているが、その他の疾患、症候と HTLV-1 との関連についての検討は、症例報告および、小規模のケースコントロール研究にとどまるものがほとんどである。そこで、今回、研究参加施設における抗 HTLV-1 抗体検査対象者の約 10% が陽性と判定される HTLV-1 高浸淫地域である宮崎県において、HTLV-1 感染者に潜在する HTLV-1 関連疾患の発見を目指した臨床研究を計画した。本年度は新規の潜在性 HTLV-1 関連疾患の発見を目的とし、複数の手法を用いて予備調査およびケースコントロール研究を行った。

従来、HTLV-1 との関連が示唆されている疾患の多くは、自己免疫疾患様の病態を示しており、それらの疾患発症には HTLV-1 に対する免疫学的機序の関与が想定されている。これまでに知られていない HTLV-1 関連疾患を見いだすために、日常診療における抗 HTLV-1 抗体検査の結果と、患者が罹患している疾患名の相関を解析し、HTLV-1 陽性群に発症頻度の高い疾患の抽出が可能か否かを検討した。これまでに derivation cohort の解析を終了し、既知の HTLV-1 関連疾患が効率よく抽出されたことから、今回の解析に使用した手法の有効性が確認された。今後、validation cohort を対象に解析を行い、そこから抽出された候補疾

患と、derivation cohort より抽出されている疾患群とを比較し、新規 HTLV-1 関連疾患候補の絞り込みを行う。また、HTLV-1 関連疾患、症候の発見のための、HTLV-1 陽性者を対象としたアンケート調査、臨床情報の収集を、宮崎県内の複数の医療機関で行っている。ケースコントロール研究として、HTLV-1 感染と甲状腺疾患発症との関連について、約 1300 例の患者コホート（バセドウ病 1096 例、慢性甲状腺炎 220 例）を集積し、抗 HTLV-1 抗体検査を順次施行している。

## 研究分担者

北中 明 宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野 准教授  
久富木 庸子 宮崎大学医学部輸血部 講師

### A. 研究目的

HTLV-1 は、デルタレトロウイルス属に分類されるウイルスで、細胞間接触によって主にTリンパ球へ感染し、細胞ゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして長期にわたり感染細胞中に存在する (1, 2)。全世界における HTLV-1 感染者の正確な数は明らかではないが、1,000~2,000 万人程度存在するとされ (3)、日本 (西南部を主とする)、カリブ海沿岸諸国、南米、アフリカ中央部、メラネシア、パプアニューギニアなどに多い。本邦における感染者は約 100 万人以上と報告されており (4)、近年は、人口の都市部への集中に伴う大都市圏での HTLV-1 感染者数の増加、関連疾患の発症、人口の高齢化に伴う ATL 発症者の増加などが新たな問題となっている (5)。ヒトの疾患との因果関係については、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) の原因ウイルスであることが、多くの疫学的、生物学的解析により判明している (6-8)。前述の 3 疾患以外に、多発性筋炎、関節疾患など、様々な疾患が HTLV-1 関連疾患と考えられており、これらの生涯発症率は約 10%とも推定されている。さらに感染性皮膚炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎、多発性神経炎、T-lymphocyte alveolitis、糞線虫症など、より広い疾患群と HTLV-1 感染の関連が指摘されている (9)。ブラジルからは、HTLV-1 キャリアは下肢の脱力、手足のしびれ、関節痛、夜間頻尿、勃起機能不全、歯肉炎、歯周炎、口腔乾燥症の合併が多いと報告されたが (10)、後に神経症状と関節痛のみが有為差を示していると報告されており (11)、HTLV-1 関連疾患、症候の詳細はいまだ不明であり、その解明が急務である。しかしながら、本邦においては、HTLV-1 関連疾患の発症頻度や病態についての網羅的な調査・解析は充分に行われていない。そこで、今回、低頻度と予想される HTLV-1 関連疾患の同定のため、HTLV-1 高浸淫地域である宮崎県を対象とした疫学研究を行う臨床研究を計画した。具体的には、新規の潜在性 HTLV-1 関連疾患の発見を目的として、HTLV-1 感染以外の背景因子を同一とした患者集団より HTLV-1 陽性群に発症頻度の高い疾患を抽出することによって、これまで把握されていない HTLV-1 関連疾患を見出す。抽出された候補疾患については、さらに疫学的、病因論的解析をおこなう。同時に、ブ

ラジルからの報告にもある HTLV-1 キャリアに潜在する可能性のある自覚症状・症候を抽出可能なアンケート調査を行う。また、HTLV-1 感染と甲状腺疾患発症との関連を明らかにするためのケースコントロール研究を行う。これらの検討によって、新規の潜在性 HTLV-1 関連疾患を同定し、これまでに HTLV-1 感染が発症に関与すると疑われている疾患について、本邦における一定の結論を得ることが本研究の目的である。

## B. 研究方法

潜在性 HTLV-1 関連疾患の発見：

新規の潜在性 HTLV-1 関連疾患の発見 (HTLV-1 感染者に発症頻度の高い疾患の抽出) を目的として、HTLV-1 感染以外の背景因子を同一とした患者集団を設定し、HTLV-1 陽性群に発症頻度の高い疾患を抽出する。対象として研究参加施設中の derivation cohort より、年齢・性別を同一にした患者集団を抽出し、陽性群に発症頻度の高い疾患を解析する。以下に、調査手順を略記する。

- i) derivation cohortにおいて、抗HTLV-1抗体検査を行った患者を抽出し、“陽性患者”、“陰性患者”に分類する。
- ii) “陽性患者”、“陰性患者”の全病名を取得する。
- iii) “陽性患者”を性別、年齢毎の集団に分類し、それぞれの集団に対して2倍の数の患者を、“陰性患者”からランダム抽出する。
- v) 陽性患者データと陰性患者データを病名でマッチングさせ、病名毎に陽性者数と陰性者数を集計する。
- vi) HTLV-1陽性患者における発症のodds ratioが高い疾患を抽出する。

### 倫理的配慮

新規の潜在性HTLV-1関連疾患の発見 (HTLV-1感染者に発症頻度の高い疾患の抽出) は、診療記録のみを用いた個人識別情報を含まない調査であり、厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」における“既存資料等のみを用いる観察研究”に該当するため、対象者個人に対しての同意取得は必要としない。当該研究の目的を含む研究の実施について、情報公開を行う。

上記の研究は、所属施設の倫理委員会で承認済みである。



## C. 結果

新規の潜在性 HTLV-1 関連疾患の発見 (HTLV-1 感染者に発症頻度の高い疾患の抽出) :

HTLV-1 関連疾患の同定を目的として、HTLV-1 高浸淫地域である宮崎県における疫学研究を遂行するにあたり、まず、対象となる cohort の HTLV-1 感染率を確認することが必要である。厚生労働科学研究班が 2006～2007 年に全国の初回献血者を対象として行った HTLV-1 抗体陽性率の解析によると、地域別 HTLV-1 キャリア率は、全国平均が 0.3% であったのに対し、九州地区においては 1.14% と高率であった。献血可能年齢が、女性の血小板成分献血が 54 歳まで、その他の献血が男女共に 69 歳までと制限されていること、初回の献血者は、献血可能年齢の中でも比較的若年であると考えられることなどを勘案すると、医療機関において抗 HTLV-1 抗体検査を受ける患者の抗 HTLV-1 抗体陽性率は、献血者のそれと比して高率であることが予想された。実際、我々が行った研究参加 6 施設による予備的調査では、1 年間に合計 466 例の HTLV-1 キャリアを新規に同定し、その HTLV-1 陽性率は 10% (466 例 / 4658 例) と非常に高率であった。

そこで、今回、derivation cohort における HTLV-1 抗体陽性率 (誕生年別 HTLV-1 抗体陽性率の推移) を検討した。当該 cohort 全体における抗 HTLV-1 抗体陽性率は 10.2% と高率であり、同時にキャリアの高齢化が顕著であることも明らかとなった (図 1)。derivation cohort における誕生年別の HTLV-1 抗体陽性率は、2010 年に報告された HTLV-1 高浸淫地域に存在する長崎大学病院受診患者の HTLV-1 抗体陽性率 (図 2) (12) と似通っており、おそらくは低頻度と予想される HTLV-1 関連疾患の同定を目的とした今後の疫学的解析対象として適切な患者 cohort であると考えられた。

HTLV-1 感染者を対象とした、潜在性 HTLV-1 関連疾患の網羅的検索は、前述の derivation cohort より、年齢、性のバックグラウンドを同一とし、HTLV-1 感染の有無のみが相違する患者集団を抽出し、HTLV-1 陽性群において発症頻度の高い疾患を見出すという方法で行った。その解析の結果、既知の HTLV-1 関連疾患である ATL、HAM (けい性麻痺、排尿困難として抽出)、HU (虹彩毛様体炎として抽出) の病態を表す疾患名が、HTLV-1 陽性者において有為差をもって高頻度に検出された (図 3)。また、derivation cohort より抽出された疾患のなかには、これまでに expert opinion として文献へ記載されている (13, 14) もの、統

計学的解析のなされていない疾患が含まれていた。derivation cohortに対する既知のHTLV-1関連疾患の検出感度より本手法の有効性が確認されたため、今後は、validation cohortを対象に解析を行い、候補疾患の絞り込みを行う。その結果、抽出されたHTLV-1関連疾患、症候の候補疾患に対しては、各cohortの診療記録を用いたレトロスペクティブな実態調査を行う。

## D. 考察

我々は研究の目的である新規 HTLV-1 関連疾患の発見のために、複数の手法を用いて潜在性 HTLV-1 感染関連疾患の解析を行っている。厚生労働科学研究班が 2006～2007 年に行った HTLV-1 抗体陽性者の全国調査によると、従来の予想に反して、今なお約 108 万人のキャリアが存在すると推定され、キャリアの高齢化進行に伴い ATL 患者はむしろ増加傾向（年間約 1100 人）にあると報告されている(12)。HTLV-1 感染者の高齢化進行によって、感染者が HTLV-1 と関連しない合併症に罹患する確率も上昇すると考えられ、潜在性 HTLV-1 関連疾患のスクリーニングには、比較的若年齢層の HTLV-1 感染者が数多く存在する（＝集団での HTLV-1 感染率が高い）cohort を用いた研究が必要である。我々が解析した derivation cohort における誕生日別の HTLV-1 抗体陽性率は、前述の厚生労働科学研究班による調査で報告された HTLV-1 高浸淫地域に存在する長崎大学病院受診患者の HTLV-1 抗体陽性率（図 2）(12) と、ほぼ同様であった。HTLV-1 抗体陽性率の高い cohort を用いた解析を行うことによって、おそらくは低頻度と予想される HTLV-1 関連疾患の抽出が可能となると考えられた。

今回、新規の HTLV-1 関連疾患の発見を目的として、HTLV-1 感染者を対象とした潜在性 HTLV-1 関連疾患の網羅的検索を行い、HTLV-1 感染者に発症の odds ratio が高い疾患の同定を行った。derivation cohort における既知の HTLV-1 関連疾患の検出感度が優れていたことより、本手法の有効性が確認された。そこで、今後は validation cohort を対象とした解析を行い、HTLV-1 関連疾患候補の絞り込みを行う。候補疾患が明らかとなった後は、それらの疾患を対象として、derivation cohort、validation cohort を利用した後ろ向きのケースコントロール研究、生物学的な evidence の検討をおこない、新規の HTLV-1 関連疾患と判断された場合は、その臨床像解明を行う。今回、derivation cohort より抽出された疾患のなかには、これまでに expert opinion として文献中に記載されている(13, 14)ものの、統計学的解析のなされていない疾患が含まれていた。今後行われる validation cohort を対象とした解析によっても、これらの疾患が抽出された場合は、新たに HTLV-1 関連疾患群という clinical entity を確立できると考えられる。また、解析症例数が少ないため現時点では確定的な知見とは言えないものの、HU を含有すると考えられる疾患である虹彩毛様体炎と網脈絡膜炎のうち、虹彩毛様体炎のみが HTLV-1 陽性者において有為差をも

って高頻度に抽出されたことは、眼科的疾患を発症した HTLV-1 陽性者を数多く経験している研究者からの expert opinion（未発表データ，2012年3月）とも良く合致しており、我々が今回行なったスクリーニング手法の有効性を示していると考えられる。

## 引用論文

1. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, Taylor GP, Weber JN, Griffiths GM, Tanaka Y, Osame M, Bangham CR. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*. 2003; 299: 1713-1716
2. Etoh K, Tamiya S, Yamaguchi K, Okayama A, Tsubouchi H, Ideta T, Mueller N, Takatsuki K, Matsuoka M. Persistent clonal proliferation of human T-lymphotropic virus type I-infected cells in vivo. *Cancer Res*. 1997; 57: 4862-4867
3. de Thé G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993; 9: 381-386
4. Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology*. 2005; 2: 16
5. 渡邊俊樹, 上平 憲, 山口一成. : HTLV-1と疾患. 文光堂, 東京, 2007
6. Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K. 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*. 1984; 81: 2534-2537
7. Hara H, Morita M, Iwaki T, Hatae T, Itoyama Y, Kitamoto T, Akizuki S, Goto I, Watanabe T. Detection of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA and analysis of T cell receptor V beta CDR3 sequences in spinal cord lesions of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Exp Med*. 1994; 180: 831-839

8. Sagawa K, Mochizuki M, Masuoka K, Katagiri K, Katayama T, Maeda T, Tanimoto A, Sugita S, Watanabe T, Itoh K. Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) uveitis. Detection of HTLV-I-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J Clin Invest.* 1995; 95: 852-858
9. Verdonck K, González E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 266
10. Caskey MF, Morgan DJ, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Orge GO, Travassos MJ, Barrón Y, Carvalho EM, Glesby MJ. Clinical manifestations associated with HTLV type I infection: a cross-sectional study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007; 23: 365-371
11. Poetker SK, Porto AF, Giozza SP, Muniz AL, Caskey MF, Carvalho EM, Glesby MJ. Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J Clin Virol.* 2011; 51: 54-58
12. 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「本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究班（主任研究者山口一成）. 平成21年度総括報告書.
13. Takatsuki K, Yamaguchi K, Kawano F, Hattori T, Nishimura H, Tsuda H, Sanada I, Nakada K, Itai Y. Clinical diversity in adult T-cell leukemia-lymphoma. *Cancer Res.* 1985; 45: 4644s-4645s.
14. Yamaguchi K. Human T-lymphotropic virus type I in Japan. *Lancet.* 1994; 343: 213-216

## E. 結論

HTLV-1感染者において、高いodds ratioで発症する疾患、疾患群の同定を網羅的に行うことが可能となった。今後は、validation cohortを対象に解析を行い、候補疾患の絞り込みを行う。また、複数の疾患について、HTLV-1感染の関与についての検証を、アンケート調査、ケースコントロール研究によって行っている。本研究により、本邦におけるHTLV-1キャリアに潜在する新規HTLV-1関連疾患の同定、病態解明が可能になると考えられた。

## F. 健康危険情報

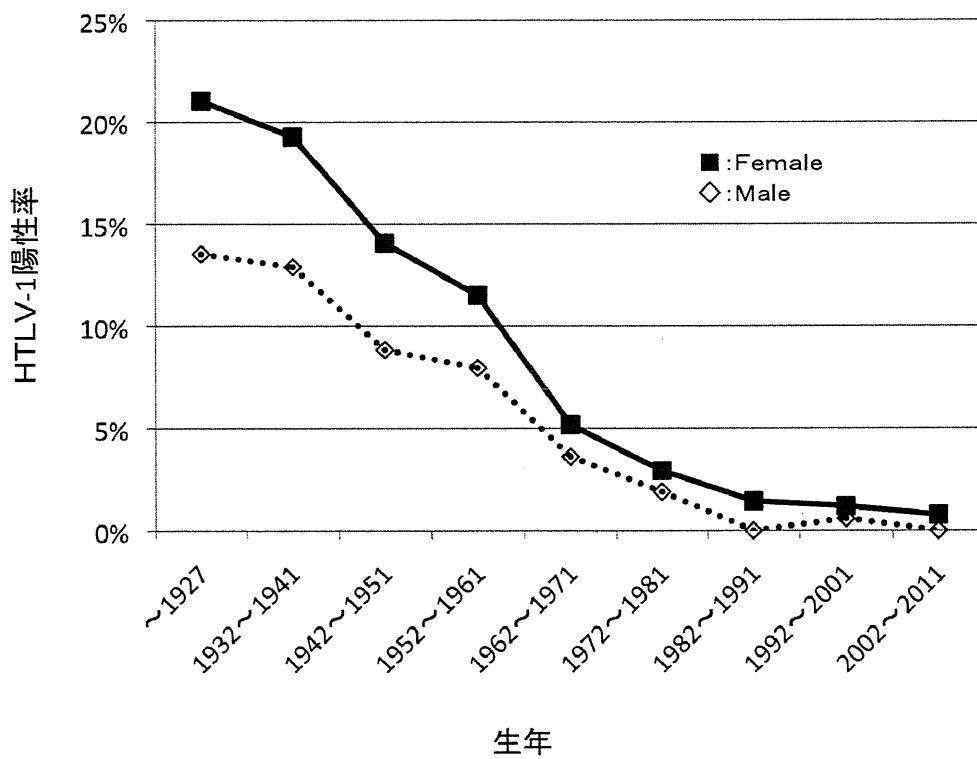
なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

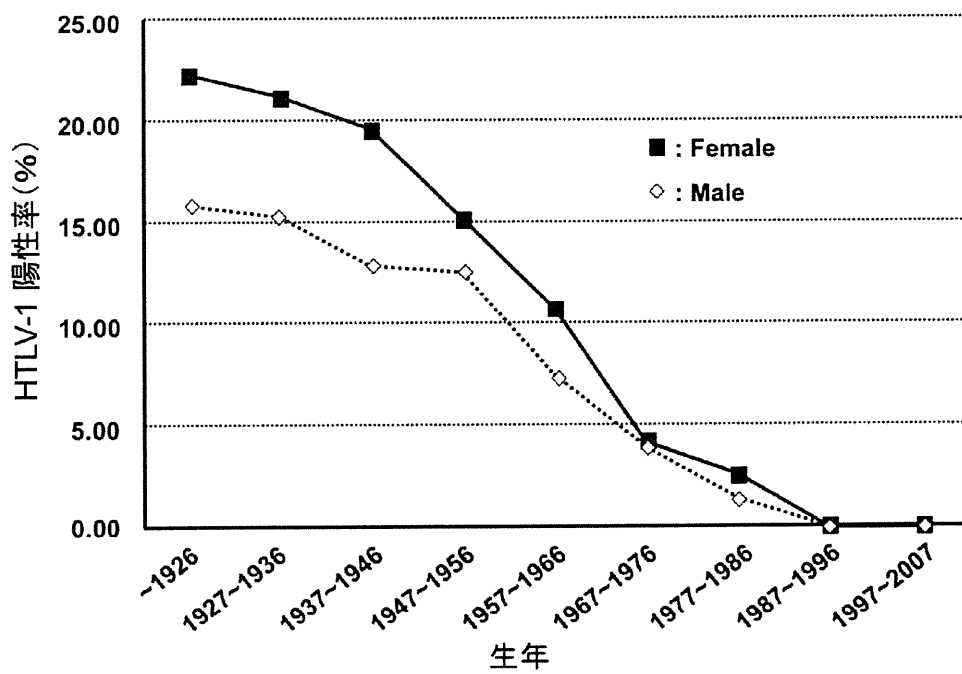
なし



derivation cohort の生年別 HTLV-1 陽性率

図 1

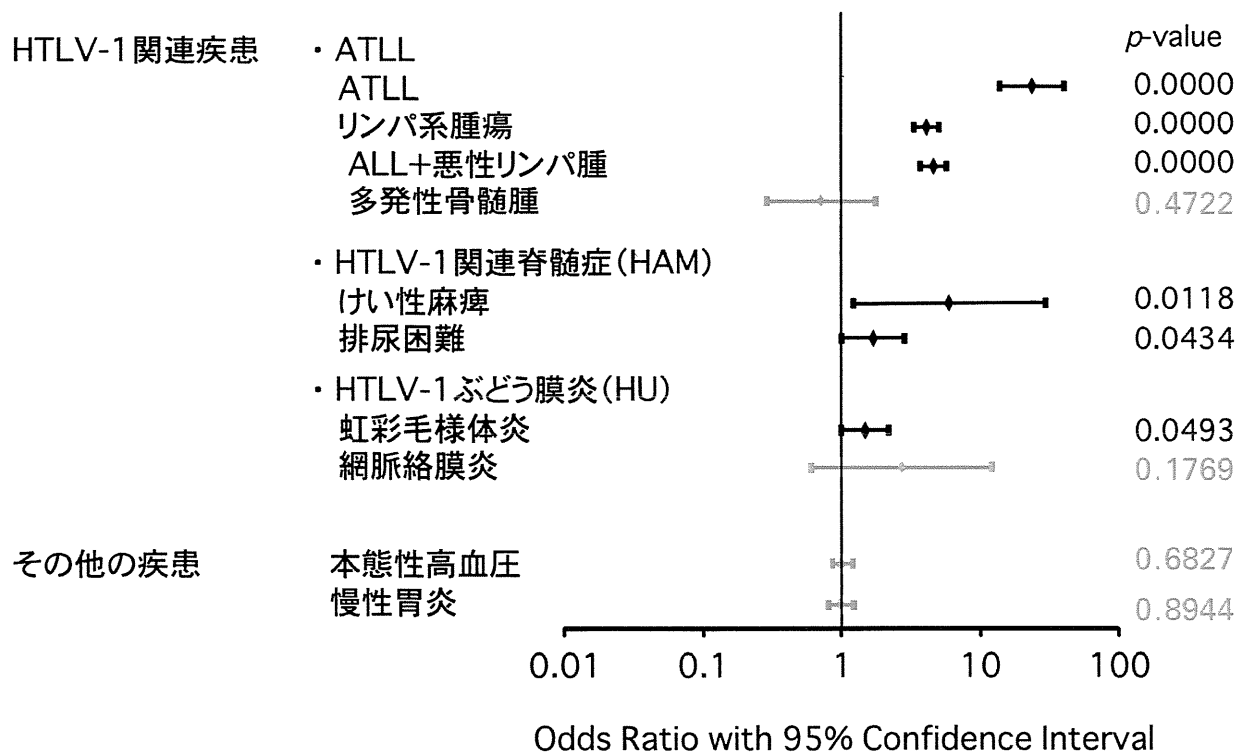




長崎大学病院受診患者の生年別HTLV-1陽性率

(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 総括研究報告書より引用)

図 2



HTLV-1 感染者における HTLV-1 関連疾患の Odds Ratio

図 3

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
潜在性HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査  
分担研究報告書

## 1. 潜在性 HTLV-1 関連疾患発見のためのアンケート調査

研究分担者

久富木 庸子 宮崎大学医学部輸血部 講師

研究要旨

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) の 3 疾患以外に、多発性筋炎、関節疾患など、様々な疾患が HTLV-1 関連疾患と考えられている。さらに感染性皮膚炎、シェーグレン症候群、甲状腺炎、多発性神経炎、T-lymphocyte alveolitis、糞線虫症など、より広い疾患群と HTLV-1 感染の関連が指摘されている。ブラジルからは、HTLV-1 キャリアは下肢の脱力、手足のしびれ、関節痛、夜間頻尿、勃起機能不全、歯肉炎、歯周炎、口腔乾燥症の合併が多いと報告されたが、後に神経症状と関節痛のみが有為差を示していると報告されており、HTLV-1 関連疾患、症候の詳細はいまだ不明である。これらの疾患、症候に関して、本邦の HTLV-1 キャリアに潜在する可能性のある自覚症状・症候を抽出可能なアンケート調査を行い、その実態を解明する。

### A. 研究目的

これまでの研究の結果、HTLV-1 感染と関連が疑われている疾患に関して、自覚症状・症候を抽出可能なアンケート調査を行い、その実態を解明することが本研究の目的である。

### B. 研究方法

これまでに、ブラジルから、HTLV-1 キャリアは下肢脱力、手足のしびれ、関節痛、夜間頻尿、勃起不全、歯科疾患の合併が多いと報告されたが (1)、後に