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。これらの疾患とHTLV-1感染との関連についてのエビデンスは、症例報告または、症例シリーズのレベルにとどまるものが多く、症例対照研究やコホート研究のレベルで解析されたものはほとんどない。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意差を示しているとも報告されており、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行った。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、HTLV-1関連疾患を見出す試みを行った。この検討によって、新規の潜在性HTLV-1関連疾患を同定し、同時にこれまでの検討によって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も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感染関連疾患のスクリーニング：

新規の潜在性HTLV-1関連疾患の発見（HTLV-1感染者に発症頻度が高い疾患の抽出）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する。作製したcohortを用いて、陽性群に発症頻度の高い疾患を抽出する。

以下に、調査手順を略記する。

i）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。(今回の解析では、陽性患者1,730名、陰性患者 3,487名を抽出した。)
iv) 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。
v) 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。

本研究は、研究協力者である山下清(県立宮崎病院)、鈴木斎王、荒木賢二(宮崎大学)とともに行った。

倫理的配慮

潜在性HTLV-1感染関連疾患のスクリーニング (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。また、当該研究の目的を含む研究の実施について、情報公開を行った。
上記の研究は、所属施設の倫理委員会で承認済みである。(課題名：潜在性HTLV-1 感染関連疾患の発見と実態調査、宮崎大学医学部 第 907 号)

C. 結果

潜在性 HTLV-1 感染関連疾患のスクリーニング (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、対象となるcohortのHTLV-1感染率を確認することが必要であった。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、合計12,257名におけるHTLV-1抗体陽性率（誕生年別HTLV-1抗体陽性率の推移）を検討したところ、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り、2010年に報告された、同じく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抗体陽性率と類似していた。

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として抽出したHTLV-1陽性者1,242名、HTLV-1陰性者2,508名のcohortを対象とした際の、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）の良好な検出感度から本手法の有効性が確認されたため、本年度はcohortのサイズを拡大し、HTLV-1陽性者1,730名、HTLV-1陰性者3,487名を対象とした解析を行い、候補疾患の絞り込みを行った。その結果、これまでに症例報告または、症例シリーズによってHTLV-1感染との関連が示唆されてきた疾患の中から、HTLV-1感染者に発症のodds ratioが有意に高い疾患を見出すことはできなかった。

今回の解析の結果、新たなHTLV-1関連疾患としてC型慢性肝炎が抽出された。そこで、我々の肝疾患cohort内のC型慢性肝炎患者に対して、診療記録を用いたレトロスペクティブな実態調査を行った。

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、潜在性HTLV-1感染関連疾患の解析を行った。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。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 cohort における誕生年別の HTLV-1 抗体陽性率は、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。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。平成 24 年度は、陽性患者 1,730 名、陰性患者 3,487 名の 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った。候補疾患として C 型慢性肝炎が抽出されたため、C 型慢性肝炎を対象として、既存の患者 cohort を利用した後ろ向き研究を行い、新規の HTLV-1 関連疾患としての臨床像解明を試みた。

今回の解析では、C 型慢性肝炎以外に HTLV-1 感染者に発症の odds ratio が有意に高い疾患を抽出することができなかった。この理由については、以下の 2 つの可能性が考えられる。

(1) C 型慢性肝炎以外には、HTLV-1 関連疾患は存在しない。

(2) C 型慢性肝炎以外にも HTLV-1 関連疾患は存在するが、今回の cohort サイズでは、検出できない程度の低い発症頻度である。

そこで、今回使用した cohort のサイズ(HTLV-1 陽性者 1,730 名、陰性者 3,487 名) で 80%の検出力を得るために必要な HTLV-1 陽性者における各疾患の発症頻度の上昇を試算したところ、関節炎：1.78 倍、 シェーグレン症候群：1.67 倍、慢性甲状腺炎：1.54 倍、結核：1.65 倍という値が得られた。また、HTLV-1 感染によってそれぞれの疾患の発症が HTLV-1 陰性者の 1.2 倍に増加すると仮定した場合、80%の検出力を得るために必要なコホート（HTLV-1 陽性者）の人数は、関節炎：14,500 人、シェーグレン症候群：11,000 人、慢性甲状腺炎：7,500 人、結核：10,500 人であった。仮に、今回の研究を行なった宮崎ヘマトロジーグループ参加医療機関の全受診者を対象として研究を行なった場合は、5907 人/年の HTLV-1 陽性者を得ることが可能である。さらに、南九州に存在する 2 つの大学病院受診者を加えることができた場合には、9260 人/年の症例集積が可能になると予測される。よって、前述のスケールの cohort を得るためには、宮崎県全体を対象として複数年度にわたる研究を行なう、または、 南九州全域をフィール

ドとした研究を行なう必要があると考えられた。

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。HTLV-1陽性者 1,730名、陰性者 3,487名のcohortを対象とした解析を行い、HTLV-1関連疾患の絞り込みを行った結果、候補疾患としてC型慢性肝炎が抽出された。そのため、C型慢性肝炎を対象として、既存の患者cohortを利用した後ろ向きのケースコントロール研究をおこない、新規のHTLV-1関連疾患としての臨床像解明を試みた。

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表

学会発表

北中　明、山下　清、鈴木斎王、荒木賢二、下田和哉.　潜在性HTLV-1関連疾患のスクリーニング.　平成24年度森下班/下田班第1回合同班会議（宮崎、平成24年11月28日）

H.　知的財産権の出願・登録状況

なし

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
総合研究報告書

2. HTLV-1 キャリアのアンケート調査

研究分担者
久冨木　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、後にあらためて神経症状と関節痛のみが有意差を示していたとも報告されており、HTLV-1 関連疾患、症候の詳細はいまだ不明である。そこで、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宮崎県内で行い、キャリアに高頻度で存在する症候を見いだした。

A.　研究目的

これまでの研究の結果、HTLV-1 感染との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、後に神経症状と関節痛のみが有意とも報告されている。今回の潜在性HTLV-1関連疾患発見のためのアンケート調査では、HTLV-1感染との関与が疑われながら、疫学的、生物学的根拠が十分ではない疾患を念頭において、神経学的症状、泌尿器科的症状、膠原病学的症状、歯科的症状、眼科的症状、呼吸器症状、性的機能障害が抽出可能となるよう作製した20項目よりなるアンケートと、医師による12項目（神経学的症状、リウマチ学的症状、歯科的症状）の問診、理学所見記載を行った。調査に使用する説明文書、調査用紙は、それぞれ冊子化し、簡便に記載可能な形式とすることによって、調査参加者の負担軽減、回収率向上を図った。

本アンケート調査は、研究協力者である外山孝典(県立延岡病院)、前田宏一(国立都城病院)、佐藤誠一(藤本早鈴病院)、山下清(県立宮崎病院)、松岡均(古賀総合病院)、石崎淳三(県立日南病院)、平田晶子(串間市民病院)、日高智徳(宮崎大学)とともに行った。

倫理的配慮

潜在性HTLV-1関連疾患発見のためのアンケート調査は、個々の対象者に対して、本研究の説明、研究協力の説明を口頭及び文書をもって行う。

本研究は、所属施設の倫理委員会で承認済みである。(課題名：潜在性 HTLV-1感染関連疾患の発見と実態調査、宮崎大学医学部 第 907 号)

C.　結果

アンケート調査はHTLV-1陽性者24名（男性4名、女性20名）、 陰性者23名（男性13名、女性10名）に行われた。年齢は、20歳から29歳（陽性者1・陰性者0)、30歳から39（陽性者2・陰性者1)、40歳から49歳（陽性者1・陰性者0)、50歳から59歳（陽性者3・陰性者5)、60歳から69歳（陽性者8・陰性者11）、70歳から79歳（陽性者7・陰性者3)、80歳から89歳（陽性者2・陰性者3）であった。HTLV-1陽性者の年齢平均値は63.5歳、陰性者の平均値は64.4歳であった。

20 項目の自覚症状のうち有意差があった症状は、上肢の脱力、眼の痛み、口

腔乾燥症の３項目であった。 神経学的自覚症状について陽性者の 24 名のうち上肢の脱力は５名にみとめられたのに対し、陰性者には認められずＰ値は0.021、眼科的症状のうち眼の痛みについては、陽性者 24 名のうち５名に認められ、陰性者には認められずＰ値は 0.021、歯科的症状のうち口腔乾燥症については、陽性者 24 名のうち６名に認められ、陰性者 23 名のうち１名に認められ、Ｐ値は 0.047 であった。そのほかの項目については、下肢の脱力が陽性者５名に認められたのに対し、陰性者は２名、眼の乾燥については陽性者７名に対し、陰性者２名、また、関節痛については陽性者 9 名に対し、陰性者 4 名、夜間頻尿については陽性者 9 名に対し陰性者 5 名に認められたが、これらの項目については有意差は認められなかった。

理学所見の12項目のうち、有意差があった所見は振動覚異常であり、陽性者24名のうち4名に認められ、陰性者には認められずP値は0.036であった。四肢筋力低下、触角異常、関節の腫脹・熱感、関節可動域の減少、歯肉炎については、それぞれ陽性者にのみ認められ、陰性者には認められなかったが、これらの所見については、有意差がなかった。

D. 考察

HTLV-1陽性者を対象としたアンケート調査は、HTLV-1キャリアに潜在する疾患・症候を抽出しようとする試みである。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、後に神経症状と関節痛のみが有意とも報告されている。今回の調査は、神経学的症状、泌尿器科的症状、膠原病学的症状、歯科的症状、眼科的症状、呼吸器症状、性的機能障害の抽出が可能となるように設定されており、本邦のHTLV-1キャリアにおける、これらの症候に関する実態を明らかにすることを目的に行った。

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）に加えて、HTLV-1 感染は、HTLV-1 ぶどう膜炎（HTLV-1 uveitis: HU）や、歯周病、眼球乾燥症候群、HTLV-1 関連関節症や多彩な神経症状を引き起こす可能性があるとされてきた。これらの知見は、無症候性キャリアで調べられてきたが、HTLV-1 感染の自然史において、どのような時期にこれらの症状が出現するかなどの詳細な報告はなされていない。最近、新たに HTLV-1 感染と

診断された陽性者では、手足の感覚低下、手足の筋力低下、歩行や走行困難、関節痛と羞明が、血清反応陰性者より多いことが示された。しかし、感染した正確な時期が判明していないため、感染初期にこれらの症状がひきおこされるのかどうかわかっていない。

HTLV-1 に関連した疾病の病因は、ウイルス感染による炎症性反応や周囲の組織障害に結びつくと考えられる高いプロウイルス量と、それに対するタイプ 1 免疫反応と関連すると思われる。これらのメカニズムは、HAM/TSP だけでなく、感染性の皮膚炎や歯周病、HTLV-1 関連関節症、眼球乾燥症や神経障害を含む HTLV-1 感染に関連した他の疾患でも想定されている。また、ブラジルからの報告では、IFNγや IFNα、およびその他の炎症性サイトカイン濃度が高値であることが無症候性キャリアの 40%以上で観察されたと報告されている。これらのマーカーが疾患のリスクファクターとして、予測に関係するかどうかは、今後の研究課題となるであろう。

これまで長期間にわたって観察されてきた症例と比較して、最近、新たに診断された HTLV-1 感染者において神経学的症状や関節痛、過活動膀胱、勃起障害および口内乾燥症が増えているということを示す　明らかなデータはない。HTLV-1 感染者において、感染初期に歯周病や口腔乾燥症などの症状が生じているかどうかは、大多数の感染症例において感染してからの期間を知ることが不可能であるため、確認することが困難である。HTLV-1 感染からの時間の経過とともに、これまで関連症状と報告されてきた多彩な症状や所見が、どのように推移するのかを明らかにする必要がある。そのためには、感染後の経過期間が短い若年の陽性者を長期にわたり観察する必要があり、また、前述した IFN や炎症性サイトカインの経時的変化を調べることも重要である。

前述したようにブラジルからは、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、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意差を示しているとも報告されている。今回、我々が行った調査において、HTLV-1 陽性者に多くみられる症状は、神経学的症状（上肢の脱力、振動覚異常）、眼科症状（眼の痛み）、歯科症状（口腔乾燥症）であった。ブラジルから報告された同様のアンケート調査では、HTLV-1 陽性者に有意差をもって認められたものは、神経学的症状（手足のしびれ、走行困難）、眼科症状（羞明）、泌尿器科症状（夜間頻尿）であった。神経学的症状および眼科症状については、同様の項目で HTLV-1 陽性者に有症状者が有意

に多く、HTLV-1 キャリアには、神経疾患、眼科疾患の症状が人種をこえて共通して存在すると考えられる。既報と一致しなかった点については、アンケート調査の症例数不足に原因する可能性がある。あるいは、HTLV-1 キャリアが示す症状の頻度には人種差が存在するのかもしれない。今後は、これらの症状について、ウイルス量や抗体価との関連、感染からの期間や年齢との関係について、症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

E.　結論

HTLV-1感染者において、神経学的症状、泌尿器科的症状、膠原病学的症状、歯科的症状、眼科的症状、呼吸器症状、性的機能障害が抽出可能なアンケート調査を行った。本研究により、本邦におけるHTLV-1キャリアに潜在する症状・症候として、神経学的症状および眼科症状が同定された。また、これらの症状・症候については、ブラジルからも同様の報告がなされており、HTLV-1キャリアには、神経疾患、眼科疾患の症状が人種を越えて存在すると考えられた。今後は、HTLV-1感染の時期とこれらの症状・症候発現の関係を明らかにする必要がある。

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表

学会発表

久冨木庸子、北中明、三池忠、下田和哉．　HTLV-1キャリアーの自覚症状調査．平成24年度森下班/下田班第1回合同班会議（宮崎、平成24年11月28日）

H.　知的財産権の出願・登録状況

なし

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
総合研究報告書

3. HTLV -1 キャリアにおける C 型慢性肝疾患の病態についての検討

研究分担者
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

本研究班において我々が行った疫学的検討より、C 型慢性肝炎が HTLV-1 関連疾患であることが判明した。また、これまでの疫学的研究によると、HTLV-1 キャリアでは HCV 初感染時の自然排除率や IFN 療法の効果が低く、また肝障害の発症、肝細胞癌死のリスクが有意に高いとされている。これらは一般的に HTLV-1 の細胞性免疫に与える影響で説明されているが詳細は不明である。これまでに HTLV-1/HCV 共感染症例での慢性肝疾患における活動性・線維化の程度、肝予備能、肝細胞癌での進行度などの病態について検討した報告は少ない。今回我々は HTLV-1 感染がこれらの病態に与える影響を後方視的に検討した。

A.　研究目的

我々が行った疫学的検討により、肝疾患、特に C 型慢性肝炎が HTLV-1 関連疾患であることが判明した。しかしながら、HTLV-1 の感染が C 型慢性肝炎に与える影響は明らかではない。

HCV は主に血液により感染する。初感染の後、約 30%が急性肝炎もしくは不顕性感染となり、その後自然排除されるが、残りの約 70%は持続感染し、キャリアとなる。その後 20～30 年の間に、壊死・炎症反応を繰り返し慢性肝炎～肝硬変～肝細胞癌へと段階的に進行する。

これまでの疫学的研究より、HTLV-1 感染は HCV 初感染時のウイルスの自然排除や、C 型慢性肝疾患のインターフェロン療法の効果に影響を与え、また肝細胞癌死のリスクを有意にあげることが示唆されている。これらの現象は一般的に HTLV-1 の細胞性免疫に与える影響で説明されているが、詳細は不明である。

HTLV-1 感染状態が HCV 関連の慢性肝疾患において、血液学的または活動性・線維化といった肝組織学的にあたえる変化や、さらには肝細胞癌症例における肝予備能、進行度、予後に与える影響を検討した報告はほとんどみられていない。そこで、今回我々は、これまでに当科に入院した HCV 慢性肝疾患症例において、HTLV-1 感染が肝疾患の炎症の程度、線維化、肝細胞癌の病態に与える影響を後方視的に検討した。

B.　研究方法

対象は 1993 年から 2012 年 12 月まで宮崎大学第二内科に入院した HCV 抗体陽性症例 2200 例中、抗 HTLV-1 抗体を同時測定した症例。慢性肝炎症例と肝細胞癌症例においてそれぞれ以下の項目を検討し、HTLV-1 陽性群と陰性群で比較検討した。

1）　C 型慢性肝炎症例において HTLV-1 感染が病態にあたえる影響の解析

肝炎の活動性：　血液 AST, ALT 値　肝生検組織

肝線維化：　ヒアルロン酸、IV 型コラーゲン 、血小板、肝生検組織

2）　HTLV-1 感染が HCV 肝細胞癌症例の病態にあたえる影響の解析

肝予備能：　Child 分類、Child-Pugh　分類、ICG 15 分停滞率

肝細胞癌の進行度　：　肝細胞癌の進行度分類（原発性肝癌取扱い規約第 5 版）

累積生存率：　Kaplan-Meier 法、Log rank test

統計解析：

カテゴリーデータの比較　：　$\chi 2$ 検定

平均値の比較：　Mann Whitney-U 検定

統計：　Dr. SPSS 3.0 を使用。

本研究は、研究協力者である蓮池　悟、永田賢治、楠元寿典、岩切久芳(宮崎大学)とともに行った。

倫理的配慮

本研究は、後方視的調査および観察研究であり、文部科学省・厚生労働省によって作成された疫学研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）に従って実施した。本研究は治療介入を一切行わない「既存資料等のみを用いる観察研究」であるため、参加施設の倫理委員会の承認と施設の長の許可を得られれば、患者個人に対しての同意取得は必要なく、当研究の目的を含む研究の実施についての情報公開をおこなった。

本研究は、所属施設の倫理委員会で承認済みである。(課題名：潜在性 HTLV-1 感染関連疾患の発見と実態調査、宮崎大学医学部 第 907 号)

C.　結果

慢性肝炎症例における各種因子の比較では、平均年齢は HTLV-1(+)(A) 群 52.9 歳に比較して HTLV-1(-)(B) 群　57.5 歳と、A群で若年である傾向にあった。性別、身長・体重、血小板数、血清アルブミン、AST、ALT、LDH、γGTP の平均値については明らかな差はみられなかった。また、ウイルス学的な検討では HCV-RNA 陰性、陽性群の割合、HCV のグルーピングの比についても明らかな差がみられなかった。

また、肝組織の活動性の評価として、肝生検組織が検討できた症例で、新犬山分類における炎症の活動性（activity）についても統計学的に明らかな差はみられなかった。

さらに、肝組織において、どれだけ肝硬変に近づいているかの指標となる肝線維化の程度を、血液学的、肝生検組織標本による病理学的に検討した。

ヒアルロン酸、IV 型コラーゲンは B 群と比較して A 群で低値である傾向があったが肝組織での線維化の程度（fibrosis）についても統計学的に明らかな差をみいだせなかった。

次に肝細胞癌症例における各種背景因子の比較を行った。平均年齢は A 群 69.6 歳、B 群 70.8 歳と明らかな差はみられなかった。男女比、身体的指標、血小板数、AST、ALT、TBil、γGTP といった血液学的パラメータには有意な差はみられなかった。

また肝細胞癌症例における治療法の選択に重要である肝予備能について検討した。

インドシアニングリーン停滞率、Child 分類、その変法である Child-Pugh 分類の割合については A 群で有意に悪い傾向があった。また当科入院時初発症例のみを抽出して行った検討では、A 群は B 群に比較して有意に初発時に進行している症例が多かった。

さらに肝細胞癌初発時からの Kaplan-Meier 曲線における累積生存率の検討では、各群の 50% 生存期間、平均生存期間は A 群が 1958 日、2412 日に対して B 群が 3432 日、3830 日であり、有意 (p=0.012, Logrank test)に A 群の予後が不良であった。

D. 考察

Pinto らによる宮崎県の HTLV-1 高浸淫地域における疫学的検討によると、HTLV-1 と HCV の共感染では、肝疾患ならびに肝癌死のリスクはいずれにも感染していない例に比して 5.9 倍、21.9 倍であった。また HCV/HTLV-1 共感染と HCV 単独感染との比較では、前者が後者に比して、それぞれ 2.1 倍、2.6 倍にのぼり、HTLV-1 の共感染は HCV 関連の慢性肝疾患の経過に影響をおよぼす可能性が考えられると結論づけている。また、Kishihara らは、HCV 抗体陽性者における HCV-RNA の陽性率が HTLV-1 共感染者においてより高いことを疫学的研究から見出し、また C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン療法において、持続ウイルス消失(SVR)率が HTLV-1 共感染例で低いことを報告している。これらから、HTLV-1 共感染は HCV の体内からの排除を抑制している可能性があるとしている。以上のように HTLV-1 の感染は C 型慢性肝疾患の病態に影響を与えている可能性が高いことが以前より指摘されている。一方、C 型慢性肝疾患の自然経過に目を向けると、HCV に感染後、慢性肝炎、肝硬変、肝がん、と数十年の経過で段階的に進行していくことが知られている。これら慢性肝疾患の 、それぞれの病期において HTLV-1 がどのようにこれらの病態に影響を与えているかについての検討は少ない。

我々の検討は、C 型慢性肝炎症例と HCV 関連の肝細胞癌症例という、HCV 感染症の 2 つの病期において、それぞれの HTLV-1 との共感染例と HCV 単独感染例での病態の差をみたものである。慢性肝炎例での検討では、まず背景因子につい

ては、HTLV-1 陽性群において若年である傾向がみられた。その他、血液学的なパラメータについては、特に有意な差を認めなかった。また、組織学的な活動性においても有意な差はみられなかった。HCV/HTLV 共感染と HCV 単独感染例の血液検査成績について、Milagres らは血小板数が共感染群で多く、また AST/ALT などの肝逸脱酵素は単独感染群で高いとしている。Kishihara らの報告では、共感染群で AST/ALT がむしろ高かった。この違いについては人種間、HCV のジェノタイプの違いや年齢の違いなど様々な理由が挙げられるが、一定の傾向があるとはいえず、さらなる検討が必要である。Milagres の組織学的な変化についての成績は、我々の成績と同様、単独感染と共感染群において明らかな差はみられないというものであった。ウイルス量についても特に有意な差を認めなかったが、これも既報と同様の結果であった。以上から慢性肝炎例の時期においては病態には明らかな差はみいだせなかった。今回はインターフェロン療法における効果などについては検討できておらず今後の課題である。

肝細胞癌症例において、今回の様な検討をおこなった報告は、これまでにみられない。今回の解析では、HTLV-1 感染例は肝臓の予備能がより低下していた。また、初発例のみの検討では、より stage が進行しており、その影響で予後が不良であると考えられた。今回は、初発例において、stage や肝予備能を match させた症例での予後の解析は行えておらず、今後検討すべきものと考える。

E.　結論

今回の我々の検討は、C 型慢性肝炎症例と HCV 関連の肝細胞癌症例において、それぞれの HTLV-1 との共感染例と HCV 単独感染例での病態の差を解析したものである。慢性肝炎例での検討では、HTLV-1 陽性群において若年発症である傾向がみられた。その他、血液学的なパラメータについては有意な差を認めなかった。また、組織学的な活動性においても有意な差はみられず、慢性肝炎の時期においては病態には明らかな差は見出せなかった。

肝細胞癌症例において、今回の検討では HTLV-1 感染例は肝臓の予備能がより低下していた。また、初発例のみの検討では、より疾患の stage が進行しており、その影響で予後が不良であると考えられた。

F.　健康危険情報

なし

G.　研究発表

学会発表

下田和哉、蓮池　悟、永田賢治、北中明、楠元寿典、岩切久芳.　HTLV-1感染とウイルス肝炎.　平成24年度森下班/下田班第1回合同班会議（宮崎、平成24年11月28日）

H.　知的財産権の出願・登録状況

なし

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
総合研究報告書

4.　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

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

研究要旨

HTLV-1 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のエビデンスレベルにとどまるものがほとんどである。

これまでに 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。しかしながら、我々が行った“潜在性 HTLV-1 関連疾患のスクリーニング研究”では、これまでに症例報告や、症例シリーズといった疫学的エビデンスによって、その発症と HTLV-1 との関連が報告されている疾患群のうち、抗 HTLV-1 抗体陽性者において有意に発症率の高い疾患は一つとしてなく、自己免疫性甲状腺疾患も例外ではなかった。

そこで、疫学研究として、HTLV-1 感染と自己免疫性甲状腺疾患発症との関連について、患者コホートを集積し、当該コホートにおける HTLV-1 感染の実態調査を行った。これまでの報告を凌駕する規模の患者コホートを用いた解析からは、バセドウ病、慢性甲状腺炎患者のいずれにおいても、HTLV-1 感染率の有意な上昇は認められなかった。

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自己免疫性甲状腺疾患、およびその他の甲状腺疾患に関して疫学研究を行い、その関連性の有無を明確にし、病態の解明を目指すことが本研究の目的である。検討項目を以下に示す。

(1) バセドウ病、慢性甲状腺炎などの自己免疫性甲状腺疾患患者を対象として、血清学的方法（抗 HTLV-1 抗体の有無）を用いて、HTLV-1 陽性者の頻度を検討する。

(2) HTLV-1 感染が明らかとなった対象者に対して、PCR 法によるプロウイルス量（感染細胞率）の測定を行い、病態との関連を解析する。

B. 研究方法

甲状腺疾患に関する疫学研究について、宮崎県内の甲状腺疾患センターにおいて我々が把握している甲状腺疾患患者コホートを対象とし、同意を得た患者全員について抗HTLV-1抗体の有無を解析した。HTLV-1抗体の解析は、まずPA法によるスクリーニング検査を行い、スクリーニング陽性であった症例については、全例ウエスタンブロット法による確認検査を実施し、ウエスタンブロット法陽性者のみをHTLV-1の感染者と確定した。

また、後述する項目について、調査票を用いて臨床情報を集積した。

全例に調査する臨床情報：
年齢、性別、診断名、診断日、現在の治療内容、これまでの治療内容、ぶどう膜炎症状の有無、血算データ、甲状腺刺激ホルモン（TSH)、遊離トリヨードサイロニン（Free T3)、遊離サイロキシン（Free T4）、抗甲状腺サイログロブリン抗体（サイロイドテスト)、抗甲状腺 マイクロゾーム抗体（マイクロゾームテスト)、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（抗TPO抗体)、抗サイログロブリン抗体、放射性ヨード摂取率

HTLV-1 抗体陽性者のみより集積する情報：
HTLV-1 プロウイルス量（定量的 PCR 法により測定）

統計学的解析において、性別および年齢は、抗HTLV-1抗体陽性率に影響する