

HTLV-1 に関する適切な情報提供ツール「Q&A」の開発

研究分担者 山野嘉久 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授

研究要旨

ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) の感染者は全国で約 108 万人存在し、感染者の一部に難治性の成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) あるいは HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を発症することから、その対策は厚生行政の上でも重要課題である。ATL や HAM 患者の予後は極めて不良で有効な治療法が確立されておらず、現状では、新規患者の減少を目指して感染予防対策を進めていくことが極めて重要である。これらの問題を解決するために、2010 年 12 月から、全国一律妊婦 HTLV-1 抗体検査の実施等の感染予防対策、保健所やがん相談支援センター等における相談体制の整備、医療従事者や相談担当者等に対する普及啓発・情報提供などを重点施策とした、国の「HTLV-1 総合対策」が開始された。本研究班は、HTLV-1 キャリアに対する相談機能の強化と正しい知識の普及に資する研究活動を主な目的としており、平成 23～24 年度に実施した調査では、感染者、患者、相談担当者における「HTLV-1 に関する Q&A 形式の情報リソース」作成のニーズが高いことを明らかにした。平成 25 年度はその結果を踏まえ、一般国民、感染者、患者を対象とした「HTLV-1 に関する情報 Q&A」(資料 2 P. ～) を作成して本研究班のウェブサイト (HTLV-1 情報サービス) で公開、さらに相談担当者の質の向上を目指して、相談担当者を対象とした「HTLV-1 キャリア相談支援 (カウンセリング) に役立つ Q&A 集」(添付資料 2) の冊子を作成して全国の相談機関に配布し、研修会を実施した。今後、これらのツールを活用していくことにより、HTLV-1 総合対策のさらなる推進に貢献すると期待される。

A. 研究目的

HTLV-1 の感染者は本邦で約 108 万人存在し、その約 5% に ATL を、約 0.3% に HAM を発症する。ATL や HAM 患者の予後は極めて不良で有効な治療法が確立されていない。このような状況の中、一人でも新たな患者を減らすためには、徹底した感染予防対策の実施が、現実的かつ確実な方法である。

HTLV-1 の感染予防の徹底を目指して、2010 年 12 月に国の「HTLV-1 総合対策」が開始された。HTLV-1 の感染予防と疾病対策・治療研究の推進を盛り込み、その一環と

して、HTLV-1 の主な感染経路である母子感染のリスク軽減を目的とする、全国一律に妊婦健診での HTLV-1 抗体検査が実施された。妊婦抗体検査は、主な感染経路である母子感染を断ち、新規感染者を激減させることができるが、一方で過大な不安を抱かせず適切な授乳方法を選択できるよう、産婦人科、小児科、各自治体の保健所等の相談窓口、HTLV-1 に関する専門医等が連携し、キャリアをトータルで支援できる体制の構築が進められている。

本研究班では、「感染者に対する相談機能

の充実」を主な目的として、平成 23～24 年度に、感染者や患者、ならびに相談担当者の現場における実態調査を実施し、「HTLV-1 に関する Q&A 形式の情報リソース」作成のニーズが高いことを明らかにした。そこで平成 25 年度は、① 一般国民、感染者、患者を対象とした「HTLV-1 に関する情報 Q&A」と、② 相談担当者を対象とした「HTLV-1 キャリア相談支援(カウンセリング)に役立つ Q&A 集」を作成し、その普及に努めた。

B. 研究方法

①一般国民、感染者、患者を対象とした「HTLV-1に関する情報Q&A」の作成

まず、感染者・患者・患者会、ならびに実際に HTLV-1 感染者を診療している HTLV-1 専門外来担当者や産婦人科、小児科の研究分担者から収集した question (Q) をとりまとめ、さらにそれを研究班員に配布し、Q の収集と充実を図った。次に Q を分野毎に整理し、それに対する Answer (A) を各分野(産婦人科、小児科、血液内科、神経内科、皮膚科等)の専門家に分担して執筆を依頼、収集した。そのようにして作成した Q&A について、さらに本研究班の研究分担者、患者会、がん情報サービスを通じてパブリックコメントを依頼し、内容や表現に関する意見や指摘を収集、全ての意見やコメントに対して検討して修正を加えた。その後、さらに本研究班の研究分担者による校閲を実施して完成させた。

②相談担当者を対象とした「HTLV-1 キャリア相談支援(カウンセリング)に役立つ Q&A 集」の作成

上記で完成した Q&A 集をベースとして、

HTLV-1 専門外来を実施している研究者が実際に臨床の現場で感染者や患者からよく質問される Q を追加した。さらに研究代表者を中心として、A が重複する Q に関しては、適切な A にたどり着けるように整理して全体の構成を整えた。その後、さらに本研究班の研究分担者による校閲を実施して完成させた。さらに、完成した Q&A 集の相談担当者への普及を目的として、研修会を開催した。

(倫理面への配慮)

本研究では、ヘルシンキ宣言に基づき、個人情報個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシーの保護に努めた。

C. 研究結果

①一般国民、感染者、患者を対象とした「HTLV-1に関する情報Q&A」

完成した Q&A 集(資料 2 P. ~)は、本研究班が運営するウェブサイト HTLV-1 情報サービス (<http://htlv1joho.org>) に掲載した。さらに、ウェブサイトに掲載したことを、全国の都道府県の担当部署、保健所、がん診療拠点病院へ案内を送付した。

②相談担当者を対象とした「HTLV-1 キャリア相談支援(カウンセリング)に役立つ Q&A 集」

完成した相談対応者向け Q&A 集(添付資料 2)は、小冊子としてまとめ、全国の都道府県の担当部署、保健所、がん診療拠点病院へ送付した。さらに、本 Q&A 集を教材とし

て、東京大学医科学研究所にて、全国の相談担当者を対象とした研修会を開催した（平成26年2月25日）。

D. 考察

HTLV-1 感染の告知を初めて受けた場合、当事者は大きなショックと不安を抱き、出来るだけ多くの情報を求めようとする。その際の不適切な情報提供や医療関係者の対応は、時に不幸な転機の原因となり得るので、感染者はもちろん、その家族などを含めた一般市民への、正確な情報の普及と相談体制の充実、HTLV-1 総合対策の推進に極めて重要である。

そこで本研究では、① 一般市民、感染者、患者を対象とした「HTLV-1に関する情報Q&A」と、② 相談担当者を対象とした「HTLV-1キャリア相談支援（カウンセリング）に役立つQ&A集」を作成した。

まず①について考察する。内容の適切さに関しては、Qを当事者から専門家まで幅広く募集した点、各分野の専門家が分担執筆した点、当事者や患者会・一般市民からのパブリックコメントに基づいて修正を加えた点などから、質の高い内容を確保できていると考えられる。一方、普及方法に関しては、本研究班で運営しているウェブサイト「HTLV-1情報サービス」に掲載した。現在、インターネットは情報収集のツールとして簡便かつ最も普及したものであり、特に感染告知を受ける妊婦やその家族、献血者などHTLV-1の情報を求める若年～中年層は、インターネットを通じて情報を得る世代であり、また当サイトのアクセス解析で閲覧者が毎年増加している点、ウェブサイトへの掲載を都道府県

や相談機関へ周知した点などから、当サイトへの掲載は有効な方法の一つと考えられる。しかしながら、ウェブサイトのみでは普及効果に限界があると考えられ、献血による感染告知などへの対応も含め、今後更に幅広く国民へ普及するための方法について調査し、有効な方法について開発する必要があると考える。

次に②について考察する。内容の適切さに関しては、①で作成したQ&Aをベースとしている点、HTLV-1キャリア専門外来で実際に良く受けるQを網羅している点、様々なQに対するAを探しやすい構成になっている点などから、現場に普及しやすい内容となっていることが利点として考えられる。今後は、相談担当者が実際に使用した際の反応について調査し、内容を改善していくことで、さらに充実したものを作成していけるであろう。普及方法に関しては、相談担当者を対象とした内容としているため、全国の相談機関に配布した。追加配布の要望に対しても研究班で対応しており、現時点では大きな問題はない。しかしながら研究班終了後にもHTLV-1総合対策の推進に重要なツールとなることが想定されるため、行政や学会等への移行などを進めていくことが望ましいと考えられる。またこのQ&A冊子を教材として用いて全国の相談担当者を対象として研修会を東京で開催したが、その反響は非常に高く、全国の相談担当者においてキャリアの対応方法に関する研修機会のニーズが極めて高いことが判明した。本研究で適切な教材が作成されたことから、今後は本教材を活かして、研修会を全国的に実施することで、相談対応の平準化、質的向上が図られ、HTLV-1総合対策の

円滑な推進に大きく貢献すると考える。

E. 結論

我が国特有の問題である HTLV-1 の解決に向け、HTLV-1 感染予防を推進していくためには、感染告知に際する適切な情報提供や相談体制の充実が必要不可欠である。本研究では、HTLV-1 専門家が協力して HTLV-1 に関する情報提供ツールとして Q&A を開発し、ウェブサイトでの公開や全国の相談担当者への配布・研修を実施した。今後、本ツールを活用していくことにより、HTLV-1 総合対策のさらなる推進に貢献すると期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ando H., Sato T., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Shimizu Y., Yudoh K., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136(9): 2876-2887, 2013.
- 2) Ishihara M., Araya N., Sato T., Tatsuguchi A., Saichi N., Utsunomiya A., Nakamura Y., Nakagawa H., Yamano Y., Ueda K. Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*, 121(21): 4340-4347, 2013.
- 3) Sato T., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamauchi J., Inoue E., Ueno T., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Izumo S., Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.*, 7(10): e2479, 2013.
- 4) Grassi MF, Olavarria VN, Kruschewsky Rde A, Silva MT, Yamano Y, Jacobson S, Taylor GP, Martin F, Galvão-Castro B. Utility of HTLV proviral load quantification in diagnosis of HTLV-1-associated myelopathy requires international standardization. *J Clin Virol*, 58(3): 584-6, 2013.
- 5) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Immunol*, 190(8):4382-92, 2013.
- 6) 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬開発の現状と将来. *血液内科*, 68(1): 30-35, 2014.
- 7) 山野嘉久. 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索. *臨床評価 別冊*, 41(3):504-508, 2014.
- 8) 宇都宮與, 山野嘉久. 慢性型 ATL の自然寛解後に HTLV-1 関連脊髄症を発症した症例. *血液フロンティア*, 23(3): 5-10, 2013.
- 9) 山野嘉久. HAM (HTLV-1 関連脊髄症). すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応, *ジェネラル診療シリーズ*, 羊土社, 279-281, 2013.
- 10) 山野嘉久, 佐藤知雄. HTLV-1 関連脊髄

症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー. 日本臨牀, 71 (5) :870-875, 2013.

- 11) 山野嘉久、佐藤知雄、宇都宮與. 白血病非定型白血病および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 血液症候群 (第2版), 23(III) : 195-199, 2013.

2.学会発表

国際学会

- 1) Yamano Y., Sato T., Ando H., Araya N., Yagishita N., Yamauchi J., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10 and Neopterin in cerebrospinal fluid are Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 2) Sato T., Ando H., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Jacobson S., Yamano Y. Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 3) Coler-Reilly A., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., Takata A. Nation-wide epidemiological study in Japan on HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using HAM-net, a novel patient registration system. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
- 4) Yamano Y., Sato T., Coler-Reilly A., Ando H., Araya N., Yagishita N.,

Yamauchi J., Utsunomiya A., Jacobson S., Izumo S. CXCL10, CXCL9 and Neopterin in cerebrospinal fluid as Candidate Prognostic Biomarkers for HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.

国内学会

- 1) Yamano Y. Development of novel molecular targeted therapies for HAM/TSP. 第3回 HTLV-1 国際シンポジウム 2013年8月23日 東京都(港区).
- 2) 佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、Ariella Coler-Reilly、山内淳司、八木下尚子、山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療標的としての CCR4+CD4+T 細胞. 第6回 HTLV-1 研究会 2013年8月23日・24日・25日 東京都(港区).
- 3) Coler-Reilly A.L.G., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., and Takata A. The "HAM-net" HAM/TSP Patient Registration System and its Applications: A Sampling of Epidemiological Findings in Japan. 第6回 HTLV-1 研究会 2013年8月23日・24日・25日 東京都(港区).
- 4) Hasegawa A., Tamai Y., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Suehiro Y., Maeda Y., Yamano Y., Uike N., Kannagi M. 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者からの新規 HTLV-1 特異的 CD4 エピトープの同定 (Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation.) 第72回日本癌学会学術総会, 2013年10月3~5日, 神奈川県(横浜市).
- 5) 山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Color-Reilly, 八木下尚子, 宇都宮與, 佐藤知雄. HAM における抗

CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討,
第 25 回日本神経免疫学会学術集会,
2013 年 11 月 27～29 日 (29 日), 山口
県 (下関市) [海峡メッセ下関]

- 6) 山野嘉久, Ariella Coler-Reilly, 八木下
尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 橋本充代,
木村美也子, 高田礼子. HAM 患者登録
システム (HAM ネット) の構築による
疫学調査と満足度調査の概要報告, 第
34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013
年 12 月 4～6 日 (6 日), 東京都 (千代
田区) [東京国際フォーラム].

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
内丸 薫	わが国におけるHTLV-1 キャリアとATL患者に 対する相談機能と知識 の普及	血液内科	68(1)	58-64	2014
齋藤 滋	HTLV-1抗体検査の理解	助産雑誌	68	17-21	2014
齋藤 滋	HTLV-1母子感染対策	産婦人科の実態	62	543-547	2013
森内 浩幸	シンポジウム2「HTLV-1 母子感染」長崎県のこ れまでの取組と保健指 導	日本周産期・新生児 医学会雑誌	49(1)	8月11日	2013
森内 浩幸, 森内 昌子	ヒトT細胞白血病ウイ ルスI型(HTLV-1)母子 感染にかかわる保健指 導とカウンセリングの 進め方	臨床助産ケア スキルの強化	5(6)	16-23	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

特集 ATL/HTLV-1研究の最近の進展

わが国におけるHTLV-1キャリアとATL患者に対する相談機能と知識の普及*

内丸 薫**

Key Words : HTLV-1 asymptomatic carrier, prenatal check up, blood donation, public health center

はじめに

2007年の全国調査によればわが国のHTLV-1感染者数は推定108万人とされており、1988年の調査における120万人から若干減少しているものの、現在でもわが国には多数のHTLV-1感染者が存在している。また年間1,100人前後がATLを新規に発症していると推定されている。これらのHTLV-1キャリアおよびATL患者はさまざまな不安や悩みを抱えることになり、これに対する相談機能の整備が進められつつある。本稿ではHTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の整備に関するこれまでの背景と現状、今後の課題などについて概説する。

HTLV-1キャリアの分布の変化

日本におけるHTLV-1感染者の分布には地域的な偏りがあり、九州・沖縄地方を中心とした西日本地区に多いことはよく知られている。しかし、近年の人口の大都市圏への移動、集中によりHTLV-1キャリアの分布に変化が生じることは容易に想像される。図1は東京大学医科学研究所附属病院血液内科に設置されているHTLV-1キ

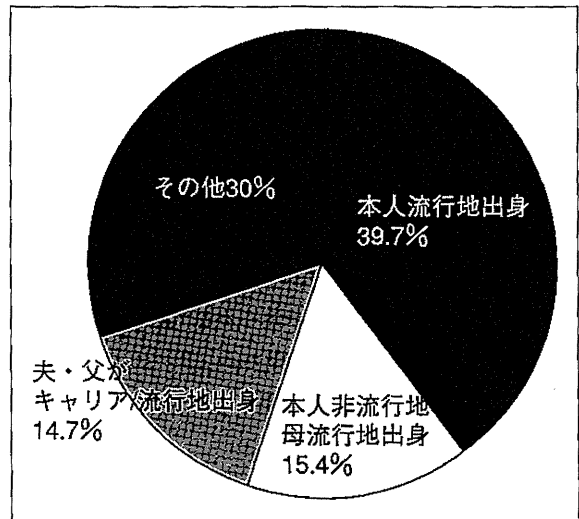


図1 東大医科研病院HTLV-1キャリア専門外来を受診した首都圏在住者 2006年3月から2007年12月の間の東京大学医科学研究所附属病院血液内科HTLV-1キャリア専門外来受診者のうち首都圏(関東地方)在住者88名の endemic areaとの関連の解析結果を示す。全体の少なくとも70%はendemic areaからの移住に関連したキャリアと考えられた。

リア専門外来の受診者のうち首都圏在住者のみを抽出し、その背景因子を解析した結果であるが、全体の約40%は九州・沖縄をはじめとする endemic area(高浸淫地域)出身者であり、さらに本人はnon-endemic areaの出身(主に首都圏)で母親がendemic area出身であるのが約15%、本人、母親ともnon-endemic area出身で、配偶者が

* Counseling system for HTLV-1 asymptomatic carriers and ATL patients in Japan.

** Kaoru UCHIMARU, M.D., Ph.D.: 東京大学医科学研究所附属病院血液内科(〒108-8639 東京都港区白金台4-6-1); Department of Hematology/Oncology, Research Hospital, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, JAPAN

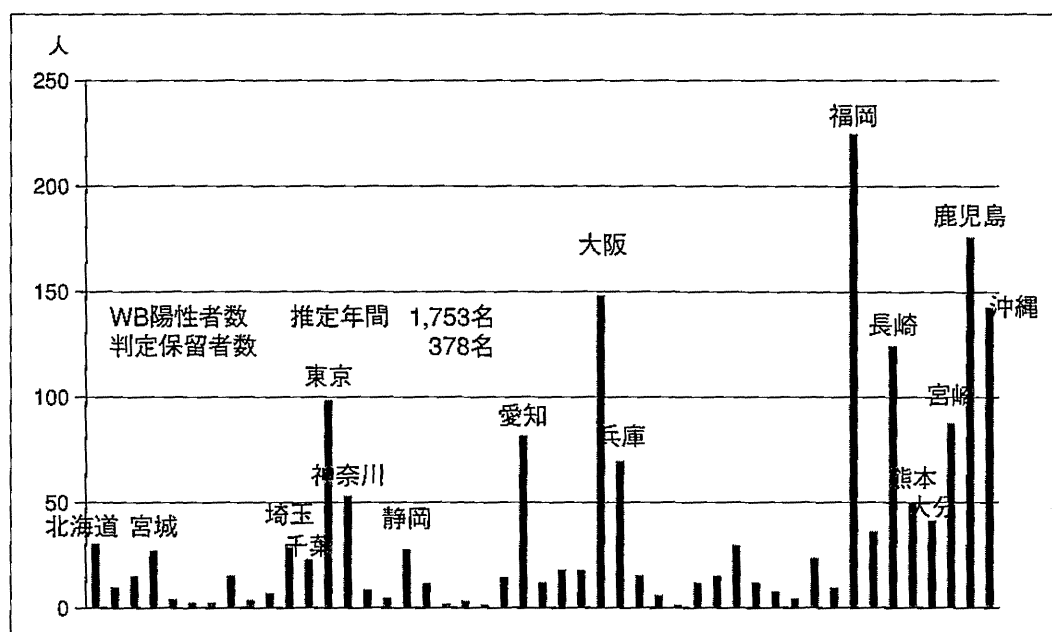


図2 妊婦健診で判明したHTLV-1感染者数 都道府県別推定値(2011年)

妊婦健診によってウエスタンブロット法の結果抗HTLV-1抗体陽性ないし判定保留の判定を受ける妊婦は全国で年間2,000名を超えると推定される。九州、沖縄のみではなく、東京、大阪など大都市圏では九州地区各県に匹敵する数のキャリア妊婦がいることがわかる。〔日本産婦人科医学会、厚生労働科学研究「HTLV-1母子感染予防に関する研究：HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」(研究代表者・板橋家頭夫)による〕

endemic area出身、あるいはHTLV-1キャリアであるのが約15%で、HTLV-1の主要な感染ルートが母乳を介した母子感染と性感染であることを考慮すると首都圏地区のHTLV-1キャリアの約70%はendemic areaからの人口の移動に関連したキャリアであることがわかり、大都市圏へキャリアの分布が拡散していくことが予想される³⁾。一昨年のわが国における妊婦健診により判明したキャリア妊婦数の都道府県別推定値を図2に示す。現在でも九州・沖縄地区の在住者が多いが、大都市圏居住者が目立っていることがわかる⁴⁾。これまでは地域的な偏在からHTLV-1感染症に対する対策は九州地区の地方の問題と考えられてきたが、もはや九州地区のみではなく、国として大都市圏を中心に全国的な対応が必要であることは明らかである。

妊婦健診と献血

わが国においてはHTLV-1の感染の主要ルートは母乳の授乳を介した母子感染である。HTLV-1キャリア妊婦から通常の母乳哺育を受けた児の感染率は約20%であるのに対し、断乳して人工

乳哺育を行った児の感染率は約3%と6~7分の1に感染率を低下させることができる。母乳哺育を3か月以内の短期とする、あるいは搾乳した母乳を凍結解凍して必要時に与える凍結母乳法でも断乳とほぼ同様に感染率を低下させると考えられるデータがある⁵⁾。したがって感染予防のためには妊婦の抗HTLV-1抗体のチェックと陽性者に対して授乳の指導を行うことが重要であり、九州地区では長崎県における20年以上にわたるAPP (ATL Prevention Program) など各県で取り組みがあったが、全国的には組織的な取り組みはなかった。九州地区以外でも80%前後の妊婦は抗HTLV-1抗体のチェックを受けていたと推定されるが⁶⁾、適切な授乳に関する指導や、HTLV-1感染症全般についての情報提供が必ずしもなされていなかった。

一方、妊婦健診と並んでHTLV-1感染が判明する機会として多いのが献血である。前出の東京大学医科学研究所附属病院血液内科HTLV-1キャリア専門外来を受診した首都圏のHTLV-1キャリアの背景因子の解析では、キャリアと判明した契機として最も多かったのが献血で、次いで妊

表1 HTLV-1総合対策の骨子(2010年12月策定)

推進体制	
国, 地方公共団体, 医療機関, 患者団体などの密接な連携を図り, HTLV-1対策を強力に推進	
●厚生労働省:	
・HTLV-1対策推進協議会の設置 患者, 専門家などが参画し, 協議会での議論を踏まえて, 総合対策を推進	
・省内連携体制の確立と, 窓口担当者の明確化	
●都道府県: HTLV-1母子感染対策協議会	
●研究班: HTLV-1・ATL・HAMに関連する研究班の総括的な班会議 研究班の連携強化, 研究の戦略的推進	
重点施策	
1. 感染予防対策	○全国的な妊婦のHTLV-1抗体検査と, 保健指導の実施体制の整備 ○保健所におけるHTLV-1抗体検査と, 相談指導の実施体制の整備
2. 相談支援(カウンセリング)	○HTLV-1キャリアやATL・HAM患者に対する相談体制の整備 ・相談従事者への研修の実施やマニュアルなどの配布 <u>※相談体制の構築や手引きの作成などにおいて, 患者団体などの協力も得ながら実施</u>
3. 医療体制の整備	○検査制度の向上や発症リスクの解明に向け, 標準的なHTLV-1ウイルスのPCR検査方法などの研究の推進 ○ATL治療に係る医療連携体制などの整備, 地域の中核的医療機関を中心としたHAMの診療体制に関する情報提供 ○ATLおよびHAMの治療法の開発・研究の推進, 診療ガイドラインの策定・普及
4. 普及啓発・情報提供	○厚生労働省のホームページの充実など, 国民への正しい知識の普及 ○母子感染予防のため, ポスター, 母子健康手帳に挟むリーフレットなどを配布 ○医療従事者や相談担当者に対して, 研修などを通じて正しい知識を普及
5. 研究開発の推進	○実態把握, 病態解明, 診断・治療などの研究を総合的・戦略的に推進 ○HTLV-1関連疾患研究領域を設け, 研究費を大幅に拡充

婦健診であった。初回献血者で抗HTLV-1抗体陽性と判明するのは日赤中央血液研究所の佐竹らの調査によれば年間1,900名程度と推定され¹⁾⁶⁾, 一方前出の妊婦健診で判明したキャリアの年間推定数は約1,700名⁴⁾である。抗HTLV-1抗体陽性の献血者には, 本人が通知を希望していた場合, その結果とHTLV-1感染症について概説したパンフレットが送付され, また必要な場合日赤血液センターの相談窓口で説明を受けることができるが, 献血者にとってはまったく突然のことであり, さまざまな不安や疑問を抱えたままになるケースもある。これらのケースに対する相談機能を担う施設が, 特にnon-endemic areaでは整備されていないことも大きな問題であった。

HTLV-1総合対策の開始

こういった現状に対応するためHAM (HTLV-1関連脊髄症)の患者団体や, HTLV-1領域の研究者

と厚生労働省の意見交換のために2009年から厚生労働省においてHTLV-1有識者会議が継続的に開催され, そこでの議論を踏まえて2010年9月首相官邸にHTLV-1特命チームが設置され, 4回の会合を経て12月までに提言をまとめてHTLV-1総合対策として翌2011年から開始されることになった⁷⁾。HTLV-1総合対策の骨子を表1に示す。HTLV-1キャリア, ATL患者に対する相談機能の観点では推進体制として都道府県に母子感染対策協議会が設置されることになり, 重点施策の部分では, 第1項に感染予防対策として保健所における抗体検査と相談指導実施体制の整備が記載され, 第2項には相談支援(カウンセリング)としてHTLV-1キャリアやATL/HAM患者に対する相談体制の整備があげられている。また第4項に普及啓発・情報提供が重点施策としてあげられている。HTLV-1総合対策で目指しているHTLV-1キャリア対策は, 感染予防対策の中心に母子感

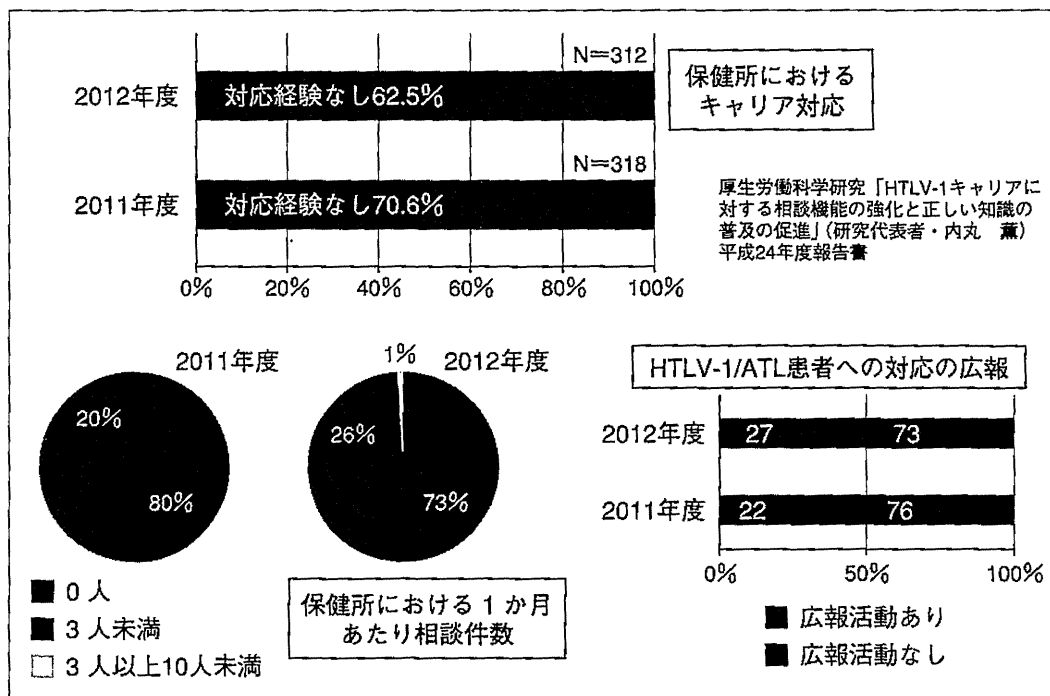


図3 保健所の現状と活性化への課題

2011年、2012年に厚生労働科学研究「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」班(研究代表者・内丸 薫)によって行われた全国の保健所におけるHTLV-1キャリアに対する相談対応の実態調査の結果のまとめ。

染予防対策を置き、妊婦の抗HTLV-1抗体の検査を公費で全例施行とした。その円滑な遂行のために都道府県母子感染対策協議会を設置し、都道府県単位で母子感染予防対策を検討するとされている。一方、妊婦の抗HTLV-1抗体スクリーニング全例化により、キャリアと判明した妊婦に対する相談体制を充実させることは必須であり、これは総合対策では全国の保健所が担当することが想定され、合わせて献血など、他の理由で判明したキャリアに対する相談にも対応することが想定されている。相談支援(カウンセリング)の記載は主にATLをはじめとするHTLV-1関連疾患をすでに発症した患者に対する相談支援を念頭に置いており、こちらは全国のがん診療連携拠点病院の相談支援センターが当たることを想定している。これらの保健所、がん診療連携拠点病院相談支援センターのネットワークで全国をカバーするというのがHTLV-1総合対策で想定された相談機能の枠組みである。

HTLV-1キャリア/ATL患者に対する相談機能の現状

それでは実際にこれらの相談体制はうまく機能しているのだろうか。厚生労働科学研究「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」班(研究代表者・内丸 薫)では2011年度末に全国の保健所におけるHTLV-1キャリアに対する相談対応の実態調査を行った。全国495か所の保健所を対象に郵送法による調査票を用いた調査で318施設から回答を得て回収率は64%であった。結果の一部を図3に示すが、全国の保健所の約70%がキャリア対応の経験がないと答えており、1か月あたりの対応件数は0件と回答した施設が80%に達した。この保健所での相談対応件数の低さの原因はいろいろ考えられるが、これらの保健所のうちHTLV-1に対する相談対応を行っていることを広報紙やホームページ、ポスターなどで広報していると回答した施設は全体の20%程度であり、保健所で相談対応が行われていることが周知されていないことが原因の一つと考えられた⁹⁾。2012年は

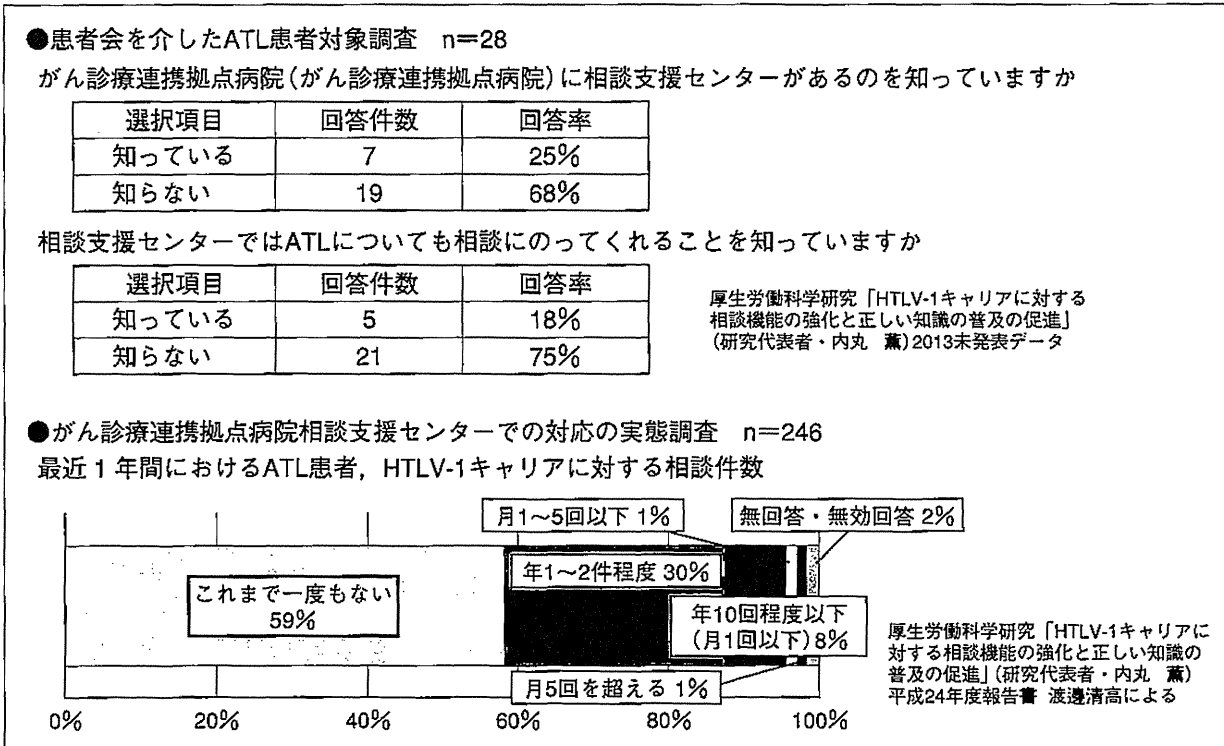


図4 がん診療連携拠点病院 がん相談支援センターの現状と活性化への課題

2012年に厚生労働科学研究「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」班(研究代表者・内丸 薫)によって行われた全国がん診療連携拠点病院相談支援センターの実態調査, および同研究班による2013年患者団体を対象としたATL患者意識調査の結果。

改善傾向がみられるが, さらなる対策が必要であろう⁹⁾. 保健所でHTLV-1キャリア相談対応を行う上での問題点として, 相談対応を行うための研修などが行われているものの専門知識の不足などの不安と, その後のフォローアップなどを含めた二次対応が必要な場合の専門施設との連携, 情報がないことなどがあげられており, 今後保健所における相談機能を活性化していくためには血液内科などの専門施設との連携, バックアップ体制の組織化などの体制を構築していくことが重要であろうと考えられる⁹⁾.

一方, ATL患者に対する相談体制に関しては, いくつかの視点が必要である. 2010年度にHTLV-1総合対策を前倒しする形で厚生労働科学研究「成人T細胞白血病のがん幹細胞の同定とそれを標的とした革新的予防・診断・治療法の確立」班(研究代表者・東京大学・渡邊俊樹)の追加研究課題として全国のATL診療の実態調査が行われた. その結果, indolent ATLに対する治療方針, aggressive ATLに対する造血細胞移植の適応などを中心に, 施設によって大きく治療方針が異なって

いる実態が明らかになった¹⁰⁾. したがって, ATLと診断されたとき, 患者が提示された治療方針以外に選択肢があるのか, など治療方針に対しての相談対応の場が現時点では必要になる. もう一つの視点は, いわゆるがん患者に対する相談支援であり, 療養上の不安, 医療費などの相談などの支援である. 2011年(平成23年)3月からがん診療連携拠点病院相談支援センターの業務に「HTLV-1関連疾患であるATLに関する医療相談」の項目が追加され, ATL患者に対する相談機能はがん診療連携拠点病院の指定要件にもなっており, ATL患者相談にがん診療連携拠点病院で対応するという基本の構図が明確に打ち出されている. 前出の厚生労働科学研究「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」班では2012年に全国397のがん診療連携拠点病院相談支援室を対象に実態調査を行った. 自記式質問紙による郵送法による調査で246施設から回答を得て, 回収率は62%であった. その結果, 図4に示すように約60%の相談支援センターではこれまでATL患者・家族に

に対する相談・支援の実績がなく、年に1~2件という施設まで合わせると全体の90%に達することが判明し、がん診療連携拠点病院においても必ずしもATL患者に対する相談機能が十分に果たされていないことが推察された⁹⁾。その原因についてもいろいろあると考えられるが、同調査で院内掲示やホームページなどで相談支援センターがATL患者に対する相談窓口であることを周知しているかという問いに対して87%がしていないと回答し、相談支援センターがATL患者の相談窓口になることが院内職員においてもあまり認知されていないと回答した施設が80%に上っていることから、相談支援センターが認知されていないことが最大の問題点の一つであろうと推定された。そのことを裏づけるものとして、少数例の調査であるが、患者会を対象としたATL患者の調査で70%程度の患者が相談支援センターがATL患者の相談に乗ることを知らず、そもそも相談支援センターそのものを認知していないという結果であった(図4)。相談支援センターに必要な情報として80%の施設がATLの専門医や専門医療機関の情報をあげており、希少疾患であり必ずしもすべての施設が対応できるとは限らないATL診療に関する情報提供を行うための連携体制の構築の必要性が示唆された。

情報提供という観点のみならず、正しい知識の普及という観点からウェブサイトの充実が図られ、厚生労働省のホームページ上にも情報提供サイトが整備されるとともに¹¹⁾、厚生労働科学研究「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」班では「HTLV-1情報サービス」¹²⁾というウェブサイトを運営し、HTLV-1ウイルスおよび関連疾患に関する正しい知識の普及と診療対応施設や臨床試験の情報の提供を行っている。本ウェブサイトには2011年度18,487件、2012年度40,110件のアクセスがあり需要の高さをうかがわせる。利用者居住地のトップは2年連続で東京都であった⁹⁾。

今後の課題

相談機能の現状から今後の課題を考えると拠点化と連携というキーワードが浮かびあがってくる。上記の「HTLV-1情報サービス」の医療機

関検索に昨年まで掲載されていた対応可能施設に対する再調査の結果、検査などのみではなく相談対応まで可能と回答した施設は全体の40%しかなく、血液内科であればどこでも相談対応が可能というわけではない。一方で、保健所、がん診療連携拠点病院相談支援センターの活性化のためには、専門的な対応が可能な血液内科施設との連携体制を地域ごとに構築していくことが重要である。また、図2のデータから推定される都道府県ごとのキャリアの分布から考えても、全国で一律に同じ基準で体制を整備することが適切とは必ずしも考えられない。保健所、がん診療連携拠点病院などで一次対応の上、必要に応じ二次対応を行う拠点施設を地域ごとに設定し連携を取る体制を組織的に構築することが必要であろう。母子感染対策協議会は妊婦の抗体スクリーニングの円滑な実施について協議するのが目的であるが、陽性と判明した妊婦への相談対応の体制構築も重要な課題である。都道府県によっては母子感染対策協議会を妊婦健診に限らずHTLV-1感染対策全体の対応体制を協議するHTLV-1感染対策協議会へと発展的に改組する動きもみられ、産科医療施設、血液内科、がん診療連携拠点病院、赤十字血液センター、保健所などの地域ごとの連携体制構築を目指している。地域ごとに行政と連携して組織的体制の構築を目指していくことが必要であろう。

キャリア、ATL患者のみではなく一般へのHTLV-1の知識の普及を図っていくことも重要である。キャリア妊婦に対する社会の理解が進むことで、必要以上に不安、苦痛を与えることが避けられる。また、HTLV-1は性感染症でもある。性感染キャリアはATLを発症しないと考えられていることもあって、現時点でHTLV-1の性感染に対して積極的な介入はなされていないが、正しい知識を適切に社会に広めないと、特に若い世代のキャリアが誤った偏見にさらされる危険性もある。ウェブサイトなどによる広報では、検索されない限り情報発信にならないという欠点があり、より積極的な知識の広報手段を講じていく必要がある。

文 献

- 1) 山口一成. 厚生労働科学研究費補助金 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20年度研究総括報告書. 2009.
- 2) 山口一成. 厚生労働科学研究費補助金 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年度研究総括報告書. 2010.
- 3) Uchimaru K, Nakamura Y, Tojo A, et al. Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area. *Int J Hematol* 2008 ; 88 : 565.
- 4) 板橋家頭夫. 厚生労働科学研究費補助金 HTLV-1母子感染予防に関する研究 : HTLV-1陽性妊婦からの出生児のコホート研究. 平成24年度総括・分担研究報告書. 2013.
- 5) 斎藤 滋. 厚生労働科学研究費補助金 HTLV-1の母子感染予防に関する研究班. 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010.
- 6) Satake S, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 2012 ; 84 : 327.
- 7) 渡邊俊樹. HTLV-1特命チームとHTLV-1/ATL研究. *臨床血液* 2011 ; 52 : 1439.
- 8) 内丸 薫. 厚生労働科学研究費補助金 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. 平成23年度研究総括報告書. 2012.
- 9) 内丸 薫. 厚生労働科学研究費補助金 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. 平成24年度研究総括報告書. 2013.
- 10) 内丸 薫. HTLV-1キャリア対応・ATL診療の問題点. *臨床血液* 2011 ; 52 : 1432.
- 11) HTLV-1について. URL : <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/index.html> (2013年10月21日アクセス).
- 12) HTLV-1情報サービス. URL : <http://www.htlv1joho.org/index.html> (2013年10月21日アクセス).

* * *

HTLV-1抗体検査の理解

富山大学医学部産科婦人科

齋藤 滋

HTLV-1のキャリアと判定されるまでには、どのような検査が必要なのでしょうか。陽性や判定保留とはどのような意味なのでしょうか。検査のタイミングや、妊婦さんへの説明の注意点を含めて解説していただきました。

はじめに

HTLV-1は1991年に成人T細胞白血病(ATL)の原因ウイルスとして発見され^{1,2)}、その後、HTLV-1関連脊髄症(HAM)などの疾患を引き起こすことも判明している。日本におけるHTLV-1のキャリアは現在108万人と推定され、キャリアの5%にATLが発症し、0.25%にHAMが発症するとされている³⁾。重要なことにHTLV-1は母乳を介して母子感染し、またATLは母子感染例にのみ起こる。したがって、現在毎年1100人程度の患者が死亡しているATLを撲滅するためには、母子感染予防対策が極めて重要となる⁴⁾。

このため2010年から政府は公費で妊婦のHTLV-1スクリーニングを行ない、日本からATL、HAMを撲滅するように動き出した。しかし、公費で検査する以上、正しくキャリアを診断すること(偽陽性に対する注意、確認検査での判定保留に対する対応)、突然キャリアと言われた妊婦に対する相談体制の構築が求められる。

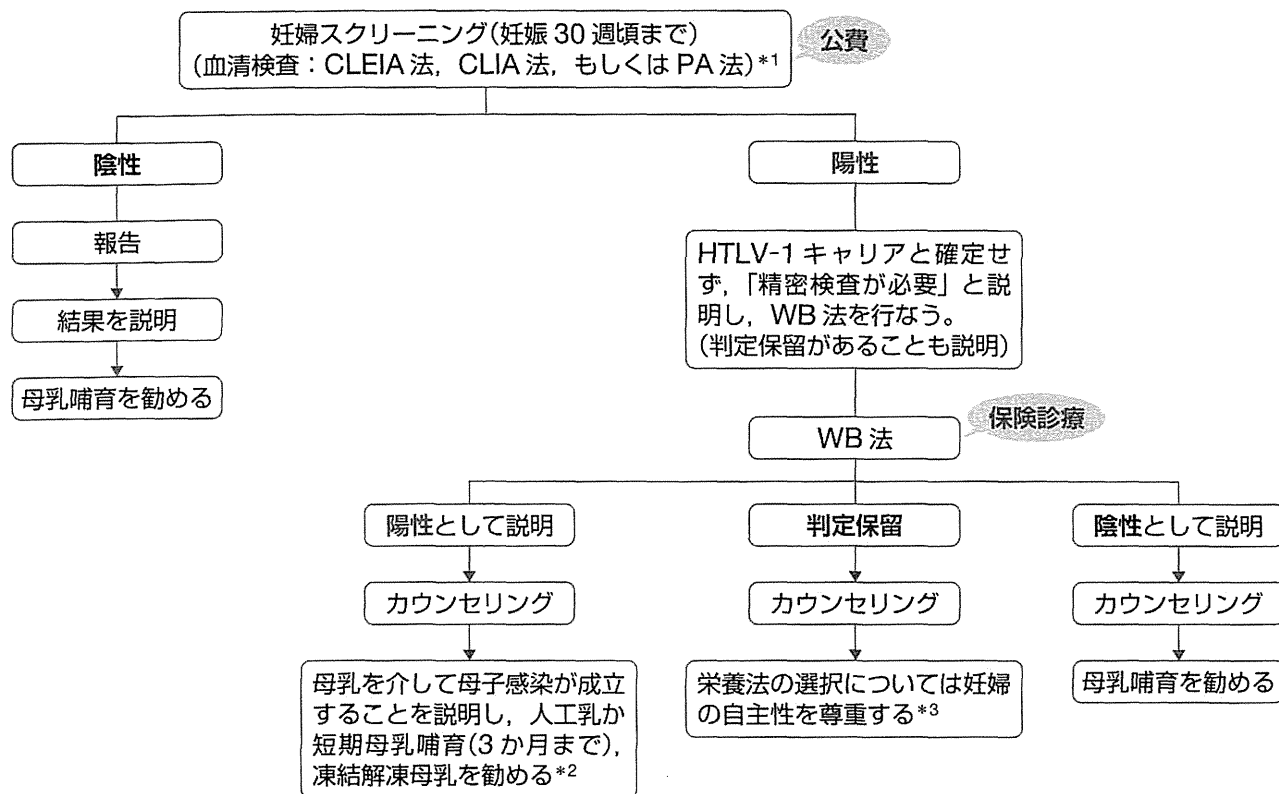
本稿では、HTLV-1一次スクリーニング、確認検査(ウェスタンブロッティング法:以下、WB法)、遺伝子核酸増幅法(以下、PCR法)につき解説する。

一次スクリーニング

図1に示すように、妊娠30週までに公費補助で一次スクリーニング(CLEIA法、CLIA法もしくはPA法)を行なう。「妊娠のいつの時期に行なうことがベストか」との質問を受けることがある

さいとう しげる
富山大学医学部産科婦人科
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

図1 HTLV-1 スクリーニングの進め方



*1 最初の妊婦スクリーニングではいずれか一方を行なう。

*2 哺乳方法については妊婦の判断を尊重する(母乳哺育を希望すれば、その意思を尊重する)。

*3 一部にキャリアが含まれる可能性について説明する。PCR 法(自費診療)は参考にはなるが絶対的なものではない。

厚生労働科学研究成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV-1 母子感染予防に関する研究: HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」(研究代表者: 板橋家頭夫), および厚生労働科学研究費補助金「HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究」(研究代表者: 浜口功)より

が、正解はない。しかし、妊娠悪阻や流産の可能性のある妊娠 10 週以前に行なった場合、妊婦の不安をあおることにもなるため、妊娠が安定する妊娠 10 週以降のほうがよいかもしれない。

一方で、一次検査が陽性となった場合、確認検査である WB 法が必要で、WB 法判定保留例に対しては、PCR 法を行なう必要があるため、あまり末期に一次検査を行なうと、分娩までに最終結果が出ないことがある。そのため、少なくとも妊娠 30 週までには一次検査を終えておくことが望ましい。

一次検査が陽性となるのは、最近の日本産婦人科医会報告で九州地区で 0.79%、九州以外で 0.24% であり⁵⁾、比較的にまれではあるが、陽性者は全国で検出される。陰性者には、陰性であると伝え、陽性者には HTLV-1 キャリアと告げるのではなく、「精密検査が必要」と説明し、WB

法を行なう。

二次スクリーニング

一次スクリーニングで陽性となった際、他の一次スクリーニング法で再検査しても(例えば PA 法で陽性であったので、CLEIA 法を提出する等)、キャリアとは断定できない。二次スクリーニングで、HTLV-1 ウイルスの外被蛋白(env)とコア蛋白(gag)に対する特異的抗体の有無を WB 法で確認する(保険診療)。env と gag に対する特異抗体がともに確認された際、陽性と判断され、キャリアと断定できる。どちらの特異抗体も検出されない場合は陰性と判断される。一方、env もしくは gag のどちらか一方の抗体のみが検出された場合、判定保留となる(表 1)。

これまで、一次スクリーニング陽性者のうちど

表1 WB法で判定保留となる場合

HTLV-I env gp46	HTLV-I gag		
	p19	p24	p53
-	+	+	+
-	+	+	-
-	+	-	+
-	-	+	+
-	+	-	-
-	-	+	-
-	-	-	+
+	-	-	-

env(+)/gag(-)もしくはenv(-)/gag(+)
の際、判定保留となる

のくらいの割合の妊婦がWB法陽性、陰性、判定保留とされるのかについて大規模データはなかったが、2013年に日本産婦人科医会が全国の産婦人科施設に対して行なった調査で詳細が明らかとなった(図2)。この調査のアンケート回収率は70.3%だったので、約69万5000例での結果となる。

この調査によると、一次スクリーニング検査陽性例が2202例であり、WB法が1829例に施行されている。全数にWB法が施行されていないことについて、妊娠2回目以降の妊娠で、前回WB法を施行されていたために今回の妊娠で省略したのであればよいが、一次スクリーニングの結果のみでキャリアと告知されているのであれば問題である。

なぜならばWB法で陽性となった場合、実際は50%が陽性であるにすぎず(九州地区では74.5%が陽性であるのに対し、それ以外の地域では38.4%のみが陽性であるにすぎない)、陰性者は38.6%を占める。もし、このような一次検査で偽陽性となったキャリアでない妊婦に、「キャリアである」と説明してしまうと大変なことになる。母乳の制限のみならず、一生ATLやHAMなどの発病に怯えることになり、大きな精神的ストレスを生じてしまう。一次検査で陽性となった妊婦には、ぜひとも全例にWB法を施行しHTLV-1感染を確認してほしい。

二次スクリーニングで判定保留となった場合

研究班協力施設で無償検査を

先にも述べたが、WB法はHTLV-1のgagとenvの両方の部分に対する特異的な抗体があった場合に陽性と判断するが、どちらか一方のみが陽性であった場合、判定保留となり、キャリアの判別がつかない。日本産婦人科医会が行なった調査においては、WB法を施行した11.4%が判定保留となっている(図2)。

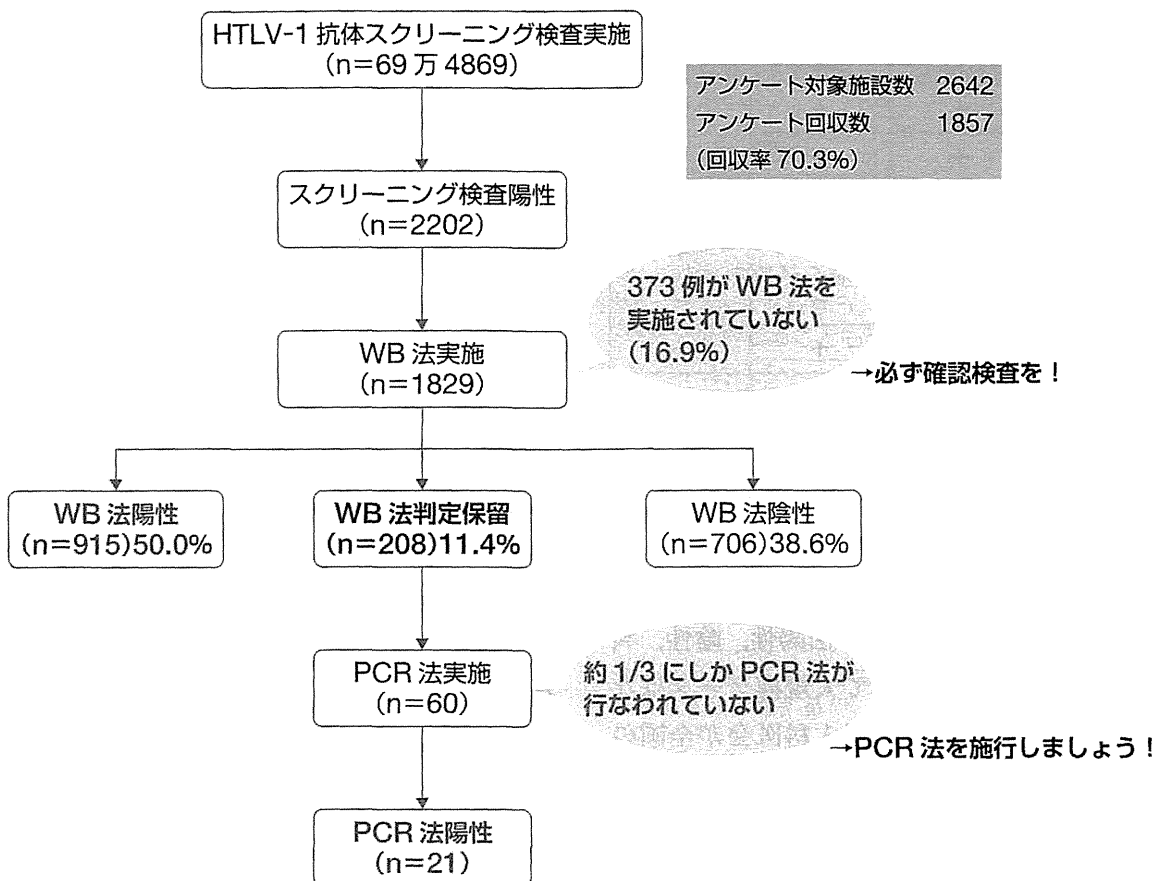
キャリアかどうかの最終判断をするために、血液中のHTLV-1遺伝子を増幅して調べるPCR法がある。残念ながらPCR法は現在、保険収載されていない。このため厚生労働研究板橋班と浜口班が協同でPCR法を無償で行なっている。まずは、ホームページ(<http://htlv-lmc.org/>)で近隣の板橋班協力施設を探し、判定保留者が研究に協力していただけるのであれば、協力施設を受診していただきたい。研究は2本採血させていただき、1本は検査センターに送り、1本は研究用に利用させていただいている。また、栄養法を人工乳、3か月までの短期母乳、凍結解凍母乳、長期母乳のなかから選択してもらい、3年間フォローアップするというものである。もし研究に協力できなければ、実費となるが、PCR法検査をすることができる。

PCR法の結果による栄養方法の考え方

PCR法で陽性となれば、血液中のリンパ球内にHTLV-1遺伝子が存在するということであり、HTLV-1キャリアと診断できる。WB法判定保留例でPCR法陽性の場合のウイルス量は、多いものもあれば少ないものもあり一定ではない。したがって、WB法判定保留、PCR法陽性例では、長期間の母乳哺育を推奨するのではなく、人工乳、3か月までの短期母乳、凍結解凍母乳のいずれかを推奨する。

WB法判定保留、PCR法陰性の場合、HTLV-1に感染していないか、感染していてもウイルス量

図2 HTLV-1抗体妊婦に関する実態調査サマリー



厚生労働科学研究成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV-1母子感染予防に関する研究：HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」(研究代表者：板橋家頭夫)，および日本産婦人科医会調査より

表2 今後のHTLV-1キャリア数とATL患者の推定数

年	分娩数(人)	キャリア率	推定キャリア数(人)	母子感染例(人)	母子感染例からのATL生涯発症例(人)
2010年	107万人	0.13%	1441人	43人	2.2人
2040年	100万人	0.02%	200人	6人	0.3人

仮定1：栄養法の介入により母子感染が3%に減少

仮定2：生涯ATL発症率を5%



この事業をあと30年続けると日本からATLを撲滅できる

が極微量であり検出感度以下であるかのいずれかである。この場合の栄養法については、未だ方針は確定していない。

しかし、母子感染のリスク因子として母親血中のHTLV-1ウイルスコピー数が多いことが知られている。10⁶個のリンパ球中158コピー以下のウイルス量なら、母子感染率は3.4%(2/58)、158

～1259コピーのウイルス量なら20.0%(10/50)、1259コピー以上のウイルス量なら37.1%(13/35)というデータがある⁶⁾。PCR法の測定限界は10⁶個のリンパ球中の10コピーである。

そのため、WB法判定保留、PCR法陰性であれば、たとえキャリアであっても長期母乳での母子感染率は3.4%以下となる。これまでの成績で、