

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

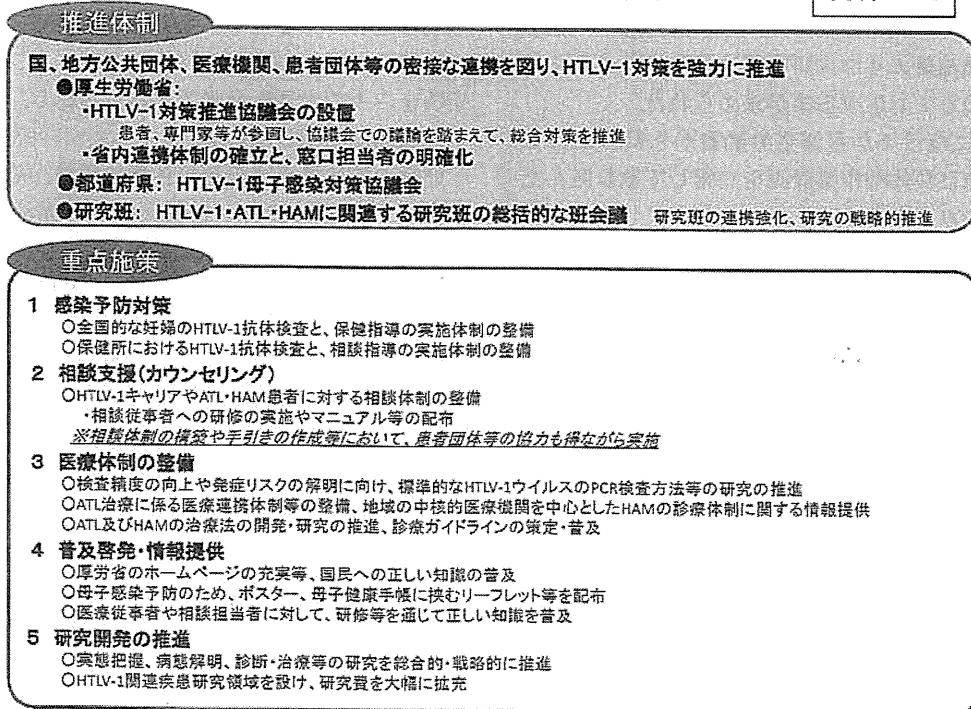


図8 「HTLV-1 総合対策」の推進体制と重点施策
厚生労働省が試料として提示した総合対策の概略図。

- 臨床血液 -

<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、鶴池班の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、緊急に具体的な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://htlv1joho.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、この様な基礎情報を元に、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、この様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 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¹⁻³⁾。

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、膨大な予算が生まれ、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⁴⁾が、それはサルのウイルスの実験室混入であったり、多くは失敗に帰していた。

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、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⁵⁾。

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.

75:362

神経内科 第75巻 第4号

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⁹⁾。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、菌状肉腫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と診断されてなん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⁶⁾。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⁷⁾。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の遺伝子をもち、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⁸⁾。

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⁹⁾。現在、さまざまな病態をとる

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

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¹²⁾。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。

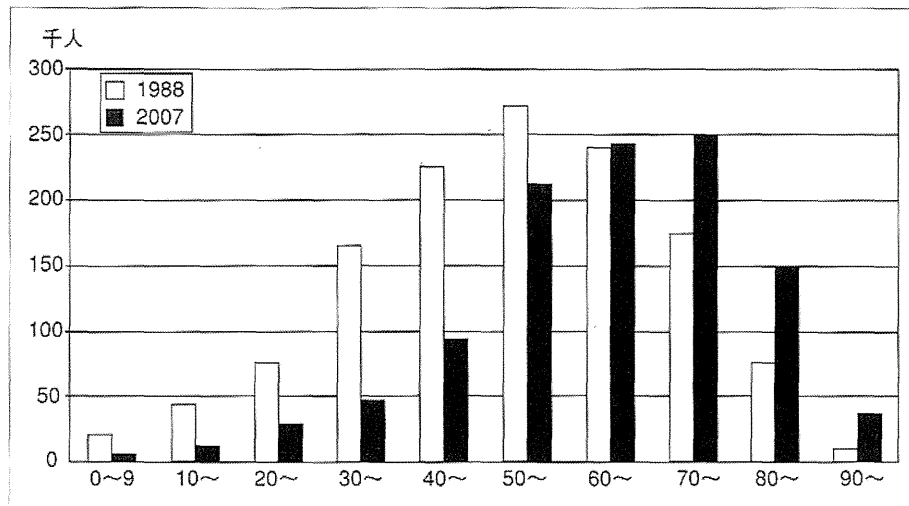


図1 推定されるキャリアの年齢別分布の推移(1988年120万人, 2007年107万9千人)(佐竹ら¹⁷⁾による)

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痙攣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)¹⁸⁾。その前年にはGessainらはカリブ海, マルチニークの熱帯痙攣性麻痺(TSP)の17例中10例でHTLV-1が陽性であると報告して

いる¹⁴⁾。

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)¹⁵⁾、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¹⁶⁾。

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。

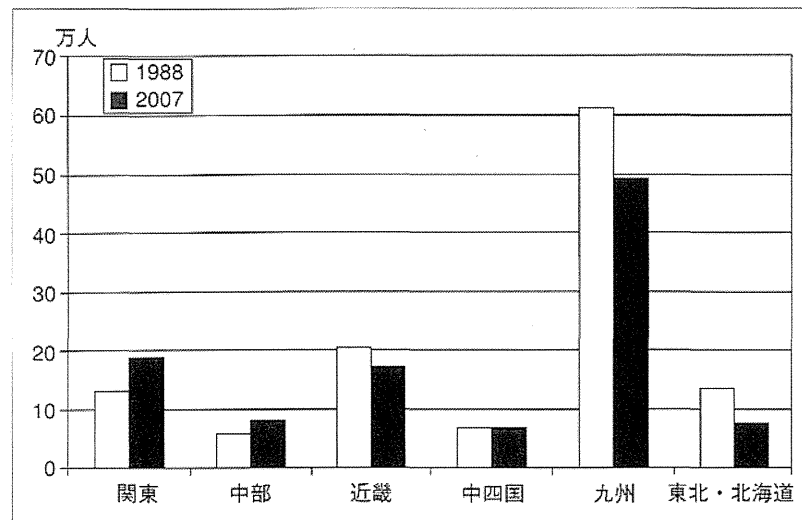


図2 地域別キャリア数の推移(1988年と2007年の比較—0~99歳のキャリア数)(佐竹ら¹⁷⁾による)

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)¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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

75 : 366

神経内科 第75巻 第4号

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²⁰。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療にもっていける可能性がある。

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²¹。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²³⁾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²⁴⁾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²⁴⁾。

「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、蕁麻疹²⁵⁾、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-I 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，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：齊藤 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/\(JSPFADホームページ\)](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.

* * *

特集

血液腫瘍診療と感染症—現状と対策

HTLV-I母子感染予防の
現状と対策*

齋藤 滋**

Key Words : HTLV-I, vertical transmission, Western blot

はじめに

最近, 新聞でHTLV-Iのことが紹介されるようになり, 2010年9月には官邸にHTLV-I対策のための特命チームが発足され, 妊婦健診でのHTLV-Iスクリーニングが平成22年度から公費負担となることが迅速に決定された。またHTLV-Iについてのマニュアルが作成され, 全国の医療機関や保健所に配布されることになった。なぜHTLV-Iに対する政策が変化したのか, HTLV-I母子感染対策が, どのように変化したのかを解説したい。

なぜ全国で妊婦のHTLV-I検査が
行われるようになったのか

1. 平成2年度の重松班の見解

1980年に成人T細胞白血病(ATL)がHTLV-Iというレトロウイルスにより引き起こされることが, 京都大学ウイルス研日沼頼夫らにより報告された。その後の研究でHTLV-Iには家族内でキャリア率が高いこと, 母親がキャリアである際, 子供に陽性率が高いこと, 夫から妻への感染もあることが判明した。母親から子供への感染はキャリアの約60%を占め, その感染経路の主体は母乳を介した母子感染であることも明らかとなった。そのため一部の地域では母乳介

入を行い, 人工乳(粉ミルク)を選択すると, その感染率を母乳哺育に比べ1/6~1/7まで減少させることが報告された。これらの結果を踏まえて平成3年(1991年)に厚生省心身障害研究「成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究班」(重松班)により報告書が出された。重松班の要点を表1に示す¹⁾。まとめると, 母乳を介したHTLV-I母子感染率は15~25%程度であること, それ以外の子宮内感染や産道感染は約3%と稀であること, 夫婦間(主として夫から妻)感染は40%程度にあること, 母子感染例のみからATLが発症し, 夫婦間感染や輸血感染ではHTLV-I関連脊髄症(HAM)は発症するが, ATLは発症しないこと, 母乳栄養期間が短縮してきており, 母子感染率が自然に減少している可能性があること, キャリアーは全国に120万人いるが大半は九州・沖縄地方であること, キャリアー告知により精神的負担の大きいケースもあることなどが報告された。この報告を受け, 国はHTLV-I母子感染予防対策は, キャリアーの多い九州・沖縄地区のみで行えば十分な成果が上がるであろうとし, また全国でHTLV-I母子感染予防対策を行うと混乱が生じ, キャリアー数も少ないため医療経済的に有益でないと結論した。そのほか, 自然にHTLV-Iキャリアーも減少するであろうとする楽観的な考えもあった。そのため当初は国が補助していた九州・沖縄地区のHTLV-I母子感染対策事業費を, 地方自治体に委ねた。そして

* Precaution of vertical transmission of HTLV-I.

** Shigeru SAITO, M.D.: 富山大学医学部産科婦人科[☎930-0194 富山市杉谷2630]; Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama, Toyama 930-0194, JAPAN

Hematology May 2011

62 : 609

表 1 HTLV-I母子感染に対する知見の推移

重松班研究班発足前の情報, 考え方	重松班(平成2年度)の知見
HTLV-Iの母子感染率は, 母乳中止の介入をせずに放置した場合, 80%以上.	15%~25%にとどまる.
母子感染経路は, 母乳が主で, 他の経路はあっても稀. 母乳は初乳から1滴も与えてはいけない. 感染の機会となる.	経母乳が90%で主だが, 子宮内感染も10%程度ありうる. 母体からの抗体のある生後3~6月までは, 母乳を与えても感染のリスクは低い.
水平感染は輸血のほかは夫婦間感染.(男→女)	夫婦間感染は確実にあるが(40%)対策はとりにくい.
感染者(キャリアー)のATL発病率は, 40歳以上で, 1年間あたり1,000~2,000人に1人.	その後新しいデータは入手できていない.
対策を講ぜずに放置すれば寿命の延長に伴い, ATL患者は増加するであろう. HTLV-Iキャリアーは九州・沖縄地区に集中.	・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シミュレーションもある. ・本邦のHTLV-Iキャリアーは120万人と推定.
悲惨なATL防止のためには妊婦を泣かせてもキャリアーには告知し, 母乳をやめさせるべきだろう.	告知による妊婦の精神的負担大きい例あり. 家族崩壊例も. キャリアー率の高い地域以外では対策不要であろう.
B型肝炎なみに全国的検査・対策が必要であろう.	新しい差別の材料とならないために細心の注意が必要. 全国的一律の検査や対策は必要ない.

表 2 HTLV-Iキャリアー推定数(献血者からの陽性率から推定)

地域	平成2年(1990)		平成18, 19年(2006, 2007)	
	キャリアー数	キャリアー地域別(%)	キャリアー数	キャリアー地域別(%)
北海道・東北	108,000	9.1	74,753	6.9
関東(東京)	128,300	10.8	190,609	17.7
北陸・東海	82,100	6.9	81,802	7.6
近畿	202,300	17.0	171,843	15.9
中国・四国	65,000	5.4	67,133	6.2
九州・沖縄	607,300	50.9	492,582	45.7
全国	1,193,000	100.0	1,078,722	100.0

平成2年度厚生省成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究(重松班)

平成20年度厚労省研究本邦におけるHTLV-I感染及び関連疾患の実態調査と総合対策(山口班)のデータを一部改変.

20年が経過した.

2. 平成21年度齋藤班の見解

平成20年度厚労省研究「本邦におけるHTLV-I感染および関連疾患の実態調査と総合対策」(山口班)で, 初回献血時のHTLV-I抗体陽性率から, 各年代ごと, 男女別, 各地域のHTLV-Iキャリアー率を推定した²⁾(表2). その結果, HTLV-Iキャリアーは関東地区で著しく増加しており, 逆に九州・沖縄地区では減少しており, キャリアーが全国に拡散していることが明らかとなった. また2008年の時点で, 日本におけるHTLV-Iキャリアー数は108万人と推定され, 九州・沖縄地区で母子感染予防対策が行われているのにもかかわらず, 1990年の120万人と比べわずかに減少して

いるのみということがわかった. 加えて, 平均寿命が延長したことも影響し, 20年前のATLの患者数(約700人)から, 現在では1,100人程度にまで増加していることもわかった.

以上より, 齋藤班では従来のHTLV-I母子感染対策を大きく見直す時期に来ていると提言した. 山口班, 齋藤班, HTLV-I有識者会議, 患者の会などの意見をもとに, 政府は特命チームを作り, 全国で妊婦のHTLV-I検査を公費で行うことを決定し, あわせてHTLV-IキャリアーやATL, HAMなどの相談窓口の整備を行うこと, リーフレット等の資料を作成し理解を深めることに努めること, HTLV-Iに対する研究費を増額し, キャリアーからの発病予防, 発症してからの治療法の

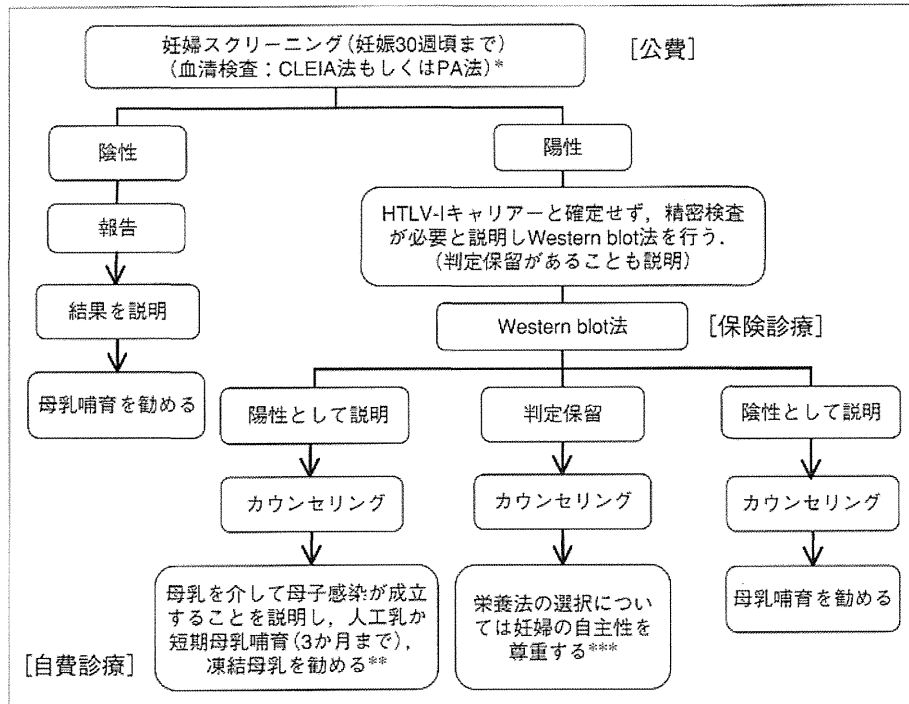


図1 HTLV-Iスクリーニングの進め方

*最初の妊婦スクリーニングではどちらか一方を行う。 **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、その意志を尊重する)。 ***一部にキャリアーが含まれる可能性について説明する。 PCR法は参考にはなるが絶対的なものではない。

開発を推進することも決定された。

HTLV-I母子感染対策の実際

1. 妊婦HTLV-I抗体検査の目的

HTLV-Iはプロウイルスとして染色体に組み込まれてしまうため、現在の医学では、完全にウイルスを排除できない。妊婦に対して行う検査の主目的は、HTLV-Iキャリアー妊婦から、子供へのウイルス伝播を防ぐチャンスを得ることができることである。ATLは母子感染例から発生することから、母子感染を予防することで、ATLは撲滅できることになる。一方、妊婦は検査を受けることで、突然HTLV-Iキャリアーであることを知ることになってしまうので、十分な医療者側の配慮が必要となる。

2. 妊婦のHTLV-I抗体スクリーニングの進め方

検査を行う前にパンフレットなどを手渡し、理解を深めることも有効な手段と思われる。その上で妊娠初期(10週頃)～妊娠30週までのい

れかの時期に、PA法もしくはCLEIA法でHTLV-I抗体検査を行う(図1)。なお妊婦健康診査臨時特例交付金の運営について一部改正し2,290円がHTLV-I抗体検査の費用として追加された。また日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会が出版する産婦人科診療ガイドラインにおいても、妊婦に行うHTLV-I抗体検査の推奨度をC(実施すること等が考慮される)からA(強く勧められる)に改変された。一次スクリーニングで陽性であった際、確認検査が必要であると伝え、保険診療でWestern blot法を必ず行わなければならない(図1)。図2にその理由を示す。一般にスクリーニング検査ではすべてのキャリアーを検出するため、ある一定の偽陽性(キャリアーでないのに陽性になってしまう率)が存在する。HTLV-I抗体検査では0.4～0.5%の偽陽性が出現する。図2に示すようにHTLV-Iキャリアーの多い地方では偽陽性率に比べ真の陽性率が約10倍存在するため、一次スクリーニングでの陽性者の約90%はキャ

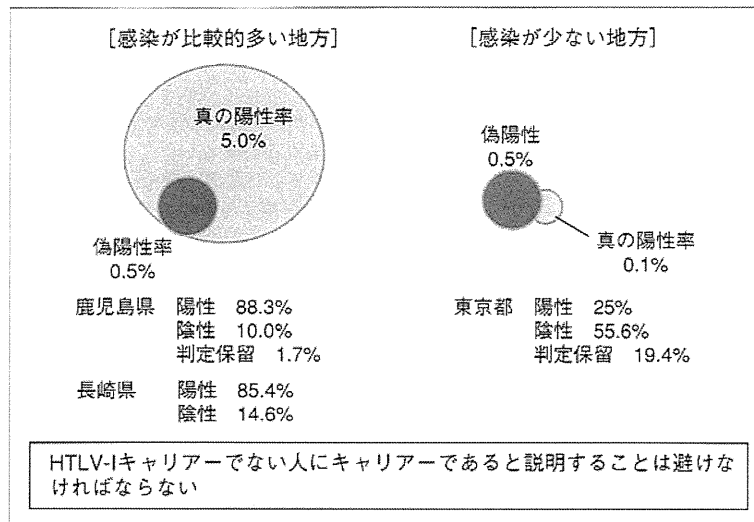


図2 一次検査には偽陽性が一定の比率で出現する

リアーであり、陰性者は10%程度にとどまるが、今回スクリーニングを始めるキャリアーの少ない地域では、真の陽性率が0.1~0.2%と推定されるため、一次検査陽性者の大半は偽陽性者ということになる(図2)。したがって、妊婦にHTLV-Iキャリアーと伝えるのは確認検査(Western blot法)で陽性となってから行う。このことは産婦人科診療ガイドラインでも推奨レベルがAとなっている。ただし留意していただきたいのは、Western blot法を行っても10~20%で判定保留が出現することである(図1)。Western blot法ではHTLV-I env gp46に対する陽性バンドとHTLV-I gag (p19, p24, p53のいずれか1つ以上)のバンドが共に存在する時に陽性と判断する。そのためenv蛋白のみ、もしくはgag蛋白のみのバンドしか検出できない際は判定保留となる。判定保留の際には苦慮するが、自費診療となるものの、希望があればPCR法を勧めてもよい(図1)。PCR法で陽性となればキャリアーとして取り扱う。PCR法陰性であれば、積極的に人工乳哺育を勧めなくてもよい。

3. HTLV-Iキャリアーに対する対応

多くの妊婦は突然HTLV-Iキャリアーであると告げられるので、強い精神的ストレスを受ける。そのため、医療者側にも最新の注意が必要である。まず、HTLV-Iキャリアーは全国で108万人程度存在し、決して稀なウイルスでないことを説

表3 HTLV-I母子感染率

1990年	母乳哺育	103/788(13.1%)
	人工哺育	36/953(3.8%)
1990年以降	母乳哺育	
	4か月以上	93/525(17.7%)
	3か月以下	3/162(1.9%)
	人工哺育	51/1553(3.3%)
	凍結母乳	2/64(3.1%)

(文献³⁾より作成)

明し、40歳を過ぎると年間キャリアー1,000人あたり1人の割合でATLを発症すること、HAMの発症は30~50歳が多く年間3万人に1人の割合の発症であることも説明する。ATLの生涯発症率は5%であるが、妊娠時には精神的にかなりナーバスとなっているため、よりマイルドな表現(年間1,000人に1人の発症)で説明した方が良いかもしれない。

上記を説明した上で、母子感染を予防する方法として①人工栄養②凍結母乳栄養③満3か月までの短期母乳の3つの方法があることを呈示する。母子感染は主として母乳中に含まれる感染CD4陽性T細胞が腸管で吸収されて新生児への感染が成立すると考えられている。このため人工乳哺育を行うことは最も確実な方法と考えられる(表3)。これまでの研究で人工乳での母子感染率は51/1,553(3.3%)と低率である。しか

表 4 それぞれの哺乳法のメリットとデメリット

方法	メリット	デメリット
完全人工栄養	最も確実に母子感染を予防する(18%→3%)	<ul style="list-style-type: none"> ・完全には母子感染を予防できない ・母子間の母乳哺育を介したスキンシップ, 愛情形成が行えない ・新生児, 乳児期の子供の感染症のリスク(IgAが補供されないため) ・ミルク代(費用)
3 か月までの短期母乳	直接哺乳も可能 母子間愛情形成に役立つ	<ul style="list-style-type: none"> ・症例数が少なく十分には安全性が確立していない ・途中で母乳哺育を止められず, ズルズル長期母乳になる可能性あり
凍結解凍母乳	栄養的には母乳と同じ	<ul style="list-style-type: none"> ・手間がかかる ・症例数が少なく十分には安全性が確立していない

し, その後の研究で凍結母乳哺育(母子感染率 2/64 : 3.1%)や満 3 か月までの短期母乳哺育(母子感染率 3/162 : 1.9%)も症例数が少ないものの, 有効な感染予防対策であることがわかってきている³⁾.

HTLV-Iの感染伝播は, 生きている感染 T 細胞から細胞接触を介した系でのみ成立する. 死滅した感染細胞からは感染が成立せず, 血漿を介した感染も成立しない. 凍結母乳は凍らせることにより, 母乳中の感染 T 細胞を死滅させてから, 37°C に温めて児に投与する方法で, 母乳中に含まれる IgA の補給にもつながるが, 手間がかかるのが欠点である(表 4). 満 3 か月までの短期母乳は, 感染曝露期間の短縮と, 母親中に含まれる感染中和抗体が生後 3 か月くらいまで存在するという 2 つのことから, 母子感染予防効果を有する. 母体の IgG 抗体は積極的に胎児へ能動輸送される. 出生後の IgG の半減期は約 1 か月であるので, 生後 3 か月までは感染中和抗体は約 1/8 程度存在することになるが, 生後 4 か月以上経つと中和抗体も減少し, 曝露期間も延長するため母子感染率は高率となる. 短期母乳のメリットは, 直接母乳哺育が可能であり母子の満足度は高いことである. しかし途中で母乳哺育を止められず, ズルズル長期母乳となってしまう可能性がある.

これら 3 つの栄養法を呈示し, 母親の意志で母乳方法を選択してもらおう. 母乳か長期母乳を選択すれば, その希望を尊重する.

4. 家族への説明

妊婦から夫への説明を求められることが多い. この際の絶対的なマニュアルはないが, HTLV-I 母子感染は「親の意志」で防ぐことが可能な感染症であるため, 子供の将来を決定するため二人で相談し, また夫からの精神的な支えは必要である観点から, 可能であれば夫へ説明した方が良いと思われる. ただし, その他の親族に対する説明や HTLV-I 検査は, 犯人捜しのようになり, 勧められない.

5. 子供のフォローアップ

小児の感染の有無は, PA 法もしくは CLEIA 法を用いた抗体検査で行う. このため母体からの移行抗体(母体から胎児へ IgG は移行する)の存在する生後 1 年以内には, 誤った結果を伝える可能性があり, 推奨できない. 厚労研究班では満 3 歳児での検査が偽陽性もなく確実であるので推奨している.

6. キャリアー妊婦に対する詳しい説明とその後のフォローアップについての相談

全国で HTLV-I 感染スクリーニングが行われるようになると, 毎年 2,000~3,000 人のキャリアーが, 新たに判明することになる. この際, 産婦人科医の説明以外に詳しい情報を求めて血液内科医を受診する機会が増えると思われる.

妊娠時には精神的に不安定になりやすいこと, 母子感染以外に性行為感染も成立するため夫婦内, 家庭内でのトラブルの原因になることなどを十分に配慮していただき, 適切な説明をお願いしたい.

Hematology May 2011

62 : 613

またHTLV-Iキャリアー妊婦が出産してからのフォローアップをお願いする医療機関も少ない。今後、各県でHTLV-Iキャリアー外来や相談窓口が厚労省の指導のもと確立されていく予定であるので、産科で判明したHTLV-Iキャリアー婦人の長期フォローアップをぜひともお願いしたい。加えて、キャリアーからのATLやHAMの発病予防対策についても、研究推進をぜひともお願いしたい。

おわりに

HTLV-I母子感染対策について産婦人科の立場から解説したが、血液内科、神経内科の協力を得て、全国で妊婦のHTLV-Iスクリーニングが適正に行われ、HTLV-I母子感染が減少し、かつキャリアーの健康が維持される医学的研究の遂行とフォローアップ体制の確立を望む。

文 献

- 1) 重松班厚労研究。厚生省心身障害研究 成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究班 平成2年度研究報告書。主任研究者 重松逸造。平成3年3月。
- 2) 山口班厚労研究。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 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。研究代表者 山口一成。平成22(2010)年3月。
- 3) 齋藤班厚労研究。厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 HTLV-Iの母子感染予防に関する研究班 平成21年度総括研究報告書。研究代表者 齋藤 滋。平成22(2010)年3月。

* * *

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業（H23-がん臨床-一般-021）

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
－平成 23-25 年度総合研究報告書－

発行日 2014 年 3 月 31 日
発行者 研究代表者 渡邊 俊樹

