

## 題名 HTLV-1水平感染の実態推定に関する研究

研究分担者：佐竹正博（日本赤十字社中央血液研究所・副所長）  
相良康子（日本赤十字社九州ブロック血液センター・課長）  
岩永正子（東京慈恵会医科大学・講師）

研究要旨：平成24年度は、献血者データベースの個別追跡研究デザインへの応用性について九州圏内献血データベースを使って検討した。平成25年度は、九州での検討結果をもとに、全国の献血データベースを使って献血者におけるHTLV-1陽転化率を推定した。全国データでは、2005年～2006年の献血者のうち、HTLV-1抗体確認検査（IF）が陰性で、2011年末までに複数回献血があった者を追跡し、追跡期間内にHTLV-1(IF)が陽転した献血者を集計した。10万人年あたりの全国の陽転化数は男性2.3、女性6.9で、女性は男性の3倍であった。男性では60歳代が、女性では50歳代が最も陽転率が高かった。地域別では、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高く、10万人年あたり男性5.2、女性24.3であった。地域のキャリア率とその地域内の陽転率は女性において良く関連していた。

### A．研究目的

HTLV-1は主として3つの感染ルート（母子感染、輸血感染、男女間感染）によってヒト-ヒト感染する。母子感染ルートの主体である母乳を介した感染は、有効な予防的対策が確立し、endemic areaにおいては、HTLV-1の新規感染者は激減している。輸血感染については、1986年以降すべての献血に対しHTLV-1スクリーニングが実施されているため、現在では実質的に輸血による新規感染者はいない。一方、水平感染ルートについては、1980～90年代の小規模の疫学研究によって「夫から妻への感染が大半を占めるであろう」ということが推定されているのみで、集団レベルにおける実態は十分に把握されておらず、水平感染による新規感染予防対策もとられていない。

本研究グループでは、献血者のHTLV-1スクリーニング検査結果を用いて、一般集団における水平感染率を推定することを検討した。

### B．研究方法

#### ・研究デザイン

2005年～2006年の献血者のうち、HTLV-1スクリーニング検査結果が陰性で、2011年末までに複数回（2回以上）献血があった者を追跡母集団し、追跡期間内のHTLV-1陽転化をアウトカムとした後ろ向きコホート研究である。

#### ・データ抽出

平成24年度はまず、献血者データベースの個別追跡研究デザインへの応用性を検討するため、パイロット研究として九州圏内献血データベースを使って様々な抽出作業方法を検討した。パイロット研究の検討結果を踏まえ、平成25年度は全国献血データベースより個別追跡データを抽出した。

#### ・HTLV-1感染陽転者の定義

平成24年度の九州圏内データを用いたパイロット研究では、追跡開始期間に一次試験（凝集法）が陰性の場合が一度でもあり、追跡期間中に一次検査（凝集法）

陽性かつ確定検査（IF法）陽性となったものをHTLV-1感染陽転者と定義した。平成25年度の全国データを用いた解析では、データベースの性質上、方法を若干変更し、一次検査（凝集法）の結果にかかわらず追跡開始時に確定検査が陰性の献血者を追跡し、追跡期間中にWB法・IF法いずれかが陽転した場合「データベース上の確定検査陽性」を陽性とした。

#### ・追跡期間の計算

九州のみデータ、全国データともに、陽転化していない者の追跡期間（人年）は、2005年～2006年の最初の陰性献血確認日と最終陰性献血確認日から計算した。陽転化した者の追跡期間（人年）は、献血の特性上inter-donation intervalを適応し、2005年～2006年の最初の陰性献血確認日と、陽転確認日とその1つ前の陰性献血確認日の中間日から計算した。

#### ・陽転化率の計算

平成24年度は九州各県のデータを九州ブロックとして統合して性別・年齢別・生年別に、陽転者数を追跡母集団数で除して「粗陽転化率」を求め、陽転者数を追跡人年で除して「10万人年あたりの陽転化率」を求めた。平成25年度は全国を北海道、東北、関東、中部、近畿、中四国、九州沖縄の7ブロックに分けて、平成24年度と同様に10万人年あたりの陽転化率を求めた。

（倫理面への配慮）すべての情報は匿名化コード処理されており、十分な倫理面の配慮がなされている。

### C．研究結果

九州圏内データを用いたパイロット研究では、男性268,329人中37人、女性126,232人中91人が陽転化し、粗陽転化率は男性0.01%、女性0.07%、10万人年あたりの陽転化数は男性3.3、女性19.5と女性の陽転化率が男性の6倍であった。年齢別では、女性では50歳台（1950年代生まれ）、男性では60歳台以上で最も陽転化率が高値であった。九州全体で年間約1000人程度の新規HTLV-1キャリアが発生していると推定された。

全国データでは、約337万人（男性210万人、女性128万人）を追跡し、男性204人、女性328人が陽転化した（表1, 2）。粗陽転化率は男性0.01%、女性0.026%（表3）、10万人年あたりの陽転化数は男性2.3、女性6.9で（表4）であり、女性の陽転化数が男性の3倍であった。年齢別では、高齢者ほど陽転率が高く、男性では1935-44年生まれ（60歳代）、女性では1945-54年生まれ（50歳代）が最も陽転率が高かった。

地域別では、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高く（10万人年あたり男性5.2、女性24.3）、その他の地域では近畿地方の男性の陽転率が九州に次いで高かった（10万人年あたり4.6）（表4、図1, 2）。

地域別のキャリア率と陽転率の関連をみると、女性ではキャリア率と陽転率がよく関連していたが（図3左）、男性では、近畿地方のみがキャリアが低い割に陽転化率が高かった（図3右）。また、男性のキャリア率と女性の陽転率もよく関連しており（図4左）、女性のキャリア率と男性の陽転率との関連についても、近畿地方を除いてよく関連していた（図4右）。

全国におけるHTLV-1陽転者数を推定するために、今回得られた全国の陽転率を、平成18, 19年の全国の15歳から69歳までの平均人口に乗じて計算すると、全国でこの年齢人口では年間に男性約1000人、女性約3000人、計約4000人が陽転化していると推定された（表5）。

#### D. 考察

陽転化率は、どの地域においても、男性より女性のほうが高かった。とくに九州において男女差が著しく、男性のキャリアの多い集団で女性への水平感染が多いことが示唆された。年齢別では、男性で60歳代、女性で50歳代での陽転率が最も高かった。男女とも中高年以上の年齢において陽転化率が高い理由については、性生活の変化、加齢による個体の免疫系の変化による既存感染の再活性化、などが推測されるが、理由は不明である。男性のキャリア率と女性の陽転率の関係のほうが、女性のキャリア率と男性の陽転率の関係より顕著であったことは、以前の夫婦間感染の研究結果と同様に、女性から男性より、男性から女性への水平感染率が高い可能性が示唆された。男性集団において、地域のキャリア率と陽転率との間には女性ほどの相関がみられなかった理由は不明である。

本研究手法の限界として、九州のみの調査では、転出者の陽転者が把握できないこと、全国調査では、追跡開始時にスクリーニング検査がすでに陽転化している例が含まれている可能性があること、などが考えられる。今回の推定値はあくまでも献血者のデータを用いた、ある一定条件下での推定値であることに留意する必要がある。

#### E. 結論

10万人年あたりの全国の陽転化数は男性2.3、女性6.9で、女性は男性の3倍であった。男性では60歳代が、女性ではおもに50歳代が最も陽転率が高かった。地域別では、キャリア率と同様、男女とも九州沖縄地方が最も陽転率が高かった。地域のキャリア率とその地域内の陽転率は女性において良く関連していた。献血者におけるHTLV-1陽転者の存在は、一般集団においても、母子感染以外の原因でHTLV-1の新規感染者が存在する事を示唆し、今後さらなる精度の高い研究が必要と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 平成24年度

- 1) Matsumoto C, Igarashi M, Furuta RA, Uchida S, Satake M, Tadokoro K. Xenotropic murine leukemia virus-related virus proviral DNA not detected in blood samples donated in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65:334-6.
- 2) Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front Microbiol.* 2012;3:322.
- 3) Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsurda K, Nagai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H. Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL. *Int J Hematol.* 95:399-408, 2012.
- 4) 岩永正子. ATLの疫学研究の現状と課題. 特集「ATLの基礎と臨床」, *細胞* (ニューサイエンス社), 44(8):8-11, 2012.

###### 平成25年度

- 5) Futoshi Matsubara, Yasuko Sagara, Yoshihisa Kato, Kouji Harada, Akio Koizumi, and Koichi Haraguchi. Detection of Antibodies to Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 in Breast Milk from East Asian Women. *Biol. Pharm. Bull. In press.*
- 6) 相良康子, 後藤信代, 井上由紀子, 守田麻衣子, 倉光球, 大隈和, 浜口功, 入田和男, 清川博之. 抗HTLV-1抗体検査（ウエスタンブロット法）判定保留例の解析. *日本輸血・細胞治療学会誌 印刷*
- 7) Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimarui K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. *Cancer Sci.* 104:1097-1106, 2013.

##### 2. 学会発表

###### 平成24年度

- 1) 蕎麦田理英子, 松本千恵子, 篠原直也, 金子萌, 内田茂治, 平力造, 佐竹正博, 田所憲治. ウエスタンブロット法で判定保留となった献血者のHTLV-1プロウイルス遺伝子の解析. 第60回 日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌 58巻2号348, 2012.
- 2) 武本重毅, Ratiorn Pornkuna, 西村直, 井上佳子, 榮達智, 原田奈穂子, 長倉祥一, 塚本敦子, 日高道弘, 清川哲志, 鶴澤耕治, 守田和樹, 芳賀克夫, 岩永正子, 相良康子, 渡邊俊樹, 河野文夫. HTLV-1キャリアから成人T細胞白血病（ATL）発症・急性転化・治療前後におよぶ全経過における可溶性タンパク（sCD30とsIL-2R）の変化とその役割. 第5回HTLV研究会・第1回ATLシンポジウム. 2012年8月25-26日, 東大医科研.

- 3) Shigeki Takemoto, Ratiorn Pornkuna, Yoshiko Inoue, Tatsunori Sakai, Naoko Harada, Shoichi Nagakura, Michihiro Hidaka, Tetsuyuki Kiyokawa, Koji Uzawa, Kazuki Morita, Yoshio Haga, Masako Iwanaga, Yasuko Sagara, Toshiki Watanabe, Fumio Kawano. Intervention in Adult T-Cell Leukemia Following Soluble CD30 Elevation. 第74回日本血液学会学術集会, 2012年10月19日(金)~21日(日), 国立京都国際会館, [抄録] 臨床血液, 53(9):1070, 2012.
- 4) 井上由紀子, 後藤和代, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体陽転化献血者が保有する抗体について. 日本輸血・細胞治療学会九州支部会第58回総会・第79回例会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻4号632, 2012.
- 5) 後藤信代, 井上由紀子, 相良康子, 清川博之. Line Immunoassay法による抗HTLV-1抗体の反応性について. 日本輸血・細胞治療学会九州支部会第58回総会・第79回例会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻4号631-632, 2012.
- 6) 井上由紀子, 後藤信代, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体陽転化献血者の抗体エピトープの解析. 第60回 日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻2号263, 2012.
- 7) 後藤信代, 井上由紀子, 相良康子, 清川博之. 抗HTLV-1抗体に関する各種抗体検査の反応性について. 第60回 日本輸血・細胞治療学会 総会, [抄録]日本輸血細胞治療学会誌58巻2号262, 2012.
- 8) 相良康子, 井上由紀子, 後藤信代, 相良康弘, 脇本麗, 原 孝之, 原田信広, 長野冬子, 清川博之. HTLV-1の水平感染と17 $\beta$ -Estradiol (E<sub>2</sub>)の関与について. 第60回 日本ウイルス学会学術集会, [抄録] 第60回日本ウイルス学会学術会議抄録集,p355, 2012.
- 9) 相良康子, 井上由紀子, 後藤信代, 長野冬子, 入田和男, 清川博之, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, JSPFAD. HTLV-1感染者における産生抗体の性状解析 -プロウイルス量との関連について- 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム, 2012年8月25日~26日, 東大医科研.
- 10) Masako Iwanaga, Toshiki Watanabe, Kazunari Yamaguchi. HTLV-1 and ATL: the epidemiological evidence. International Symposium "Progress in HTLV-1/ATL research", 第5回HTLV研究会・第1回ATLシンポジウム. 2012年8月25-26日, 東大医科研

oma following the elevation of soluble cytokine receptors, sCD25 and sCD30. 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses. June 26-30,2013, Canada.

- 16) 井上由紀子, 後藤信代, 長野冬子, 相良康子, 入田和男, 清川博之, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, JSPFAD HTLV-1プロウイルスロードを抑制する抗体エピトープの探索 第60回日本輸血・細胞治療学会 [口頭] 2013年5月, 横浜.
- 17) 井上由紀子, 相良康子, 長野冬子, 後藤信代, 清川博之 HTLV-1 検査法の比較検討. 第37回日本血液事業学会総会. [口頭] 2013年10月, 札幌.
- 18) 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 相良康子, 清川博之. 液性免疫によるHTLV-1プロウイルスロード抑制機構— ATL発症予防に向けて —. 第60回輸血・細胞治療学会九州支部会[口頭] 2013年12月, 鹿児島.
- 19) 歌田真依, 大野ゆう子, 堀芽久美, 岩永正子, 上平憲, 早田みどり. ATL患者の多重がんの発生頻度と発生間隔. [8月24日(土)一般演題口演O-5:疫学・感染予防ほか]. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

#### 平成25年度

- 11) 佐竹正博. HTLV-1の現状 献血者の抗体陽性率からみたキャリアの変遷. 日本輸血細胞治療学会, 2013.4.
- 12) 岩永正子, 佐竹正博, 山口一成. HTLV-1感染と気管支喘息死亡との関連: 地域相関研究. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.
- 13) 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 岩永正子, (他2名). HTLV-1感染者が産生する中和抗体について. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月24日(土), 東大医科研.
- 14) 中武彩子, (他4名), 岩永正子, 相良康子, (他7名), 渡邊俊樹, 森下和広. 血中可溶性CADMI/TSLC1測定によるATL診断法の開発. 第6回HTLV研究会・シンポジウム. [口頭]2013年8月25日(日), 東大医科研.
- 15) Takemoto S, (他4名), Iwanaga M, Sagara Y, Kawano F, Watanabe T. Adult T-cell leukemia/lymph

表 1	調査対象者		陽転者		
	生年	男	女	男	女
	1935-44	68,507	48,356	17	20
	1945-54	306,182	169,257	50	110
	1955-64	481,845	208,573	54	71
	1965-74	606,362	318,042	44	73
	1975-84	446,291	343,173	37	43
	1985-90	191,807	187,618	2	11
	小計	2,100,994	1,275,019	204	328
	男女計	3,376,013		532	

表 2	調査対象者		陽転者		
	地域	男	女	男	女
	北海道	117,786	84,463	10	15
	東北	158,609	111,168	5	14
	関東	594,240	383,432	24	41
	中部	383,848	206,234	21	42
	近畿	352,908	219,777	70	65
	中四国	218,748	138,478	13	31
	九州沖縄	274,855	131,467	61	120
	小計	2,100,994	1,275,019	204	328
	男女計	3,376,013		532	

表3 粗陽転率(%)

地域	粗陽転率(%)		生年	粗陽転率(%)	
	男性	女性		男性	女性
北海道	0.008	0.018	1935-44	0.025	0.041
東北	0.003	0.013	1945-54	0.016	0.065
関東	0.004	0.011	1955-64	0.011	0.034
中部	0.005	0.020	1965-74	0.007	0.023
近畿	0.020	0.030	1975-84	0.008	0.013
中四国	0.006	0.022	1985-90	0.001	0.006
九州沖縄	0.022	0.091	合計	0.010	0.026
合計	0.010	0.026			

表4 陽転率/10万人・年

地域	陽転率/10万人・年		生年	陽転率/10万人・年	
	男性	女性		男性	女性
北海道	1.97	4.56	1935-44	7.34	13.42
東北	0.77	3.38	1945-54	3.93	17.04
関東	0.96	2.86	1955-64	2.46	8.38
中部	1.28	5.46	1965-74	1.61	5.84
近畿	4.59	7.91	1975-84	2.00	3.46
中四国	1.39	6.10	1985-90	0.31	1.73
九州沖縄	5.22	24.33	合計	2.29	6.88
合計	2.29	6.88			

表5 全国におけるHTLV-1陽転者数推定

地域	平成18～19年15歳～69歳人口(千人)		推定陽転数/年	
	男	女	男	女
北海道	1,926	2,060	37.9	93.9
東北	3,256	3,293	25.0	111.4
東京	16,931	16,172	162.5	462.4
愛知	7,298	7,113	93.7	388.1
大阪	7,356	7,620	337.6	602.4
岡山	3,937	4,048	54.7	246.8
福岡	4,905	5,188	255.9	1,262.5
合計	45,610	45,494	967	3,168

図1 地域別,生年別 粗陽転率 (黒:男性 灰色:女性)

粗陽転率:追跡献血者中の陽転率(%)

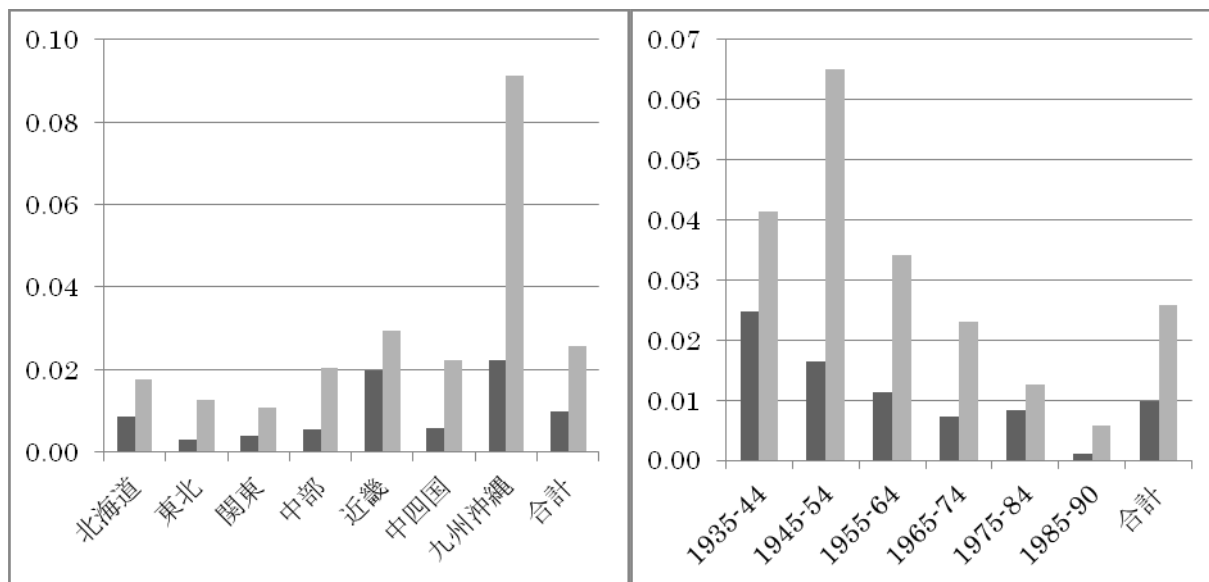


図2 地域別,生年別陽転数 (10万人年あたり) (黒:男性 灰色:女性)

陽転数:追跡献血者10万人年あたりの陽転数

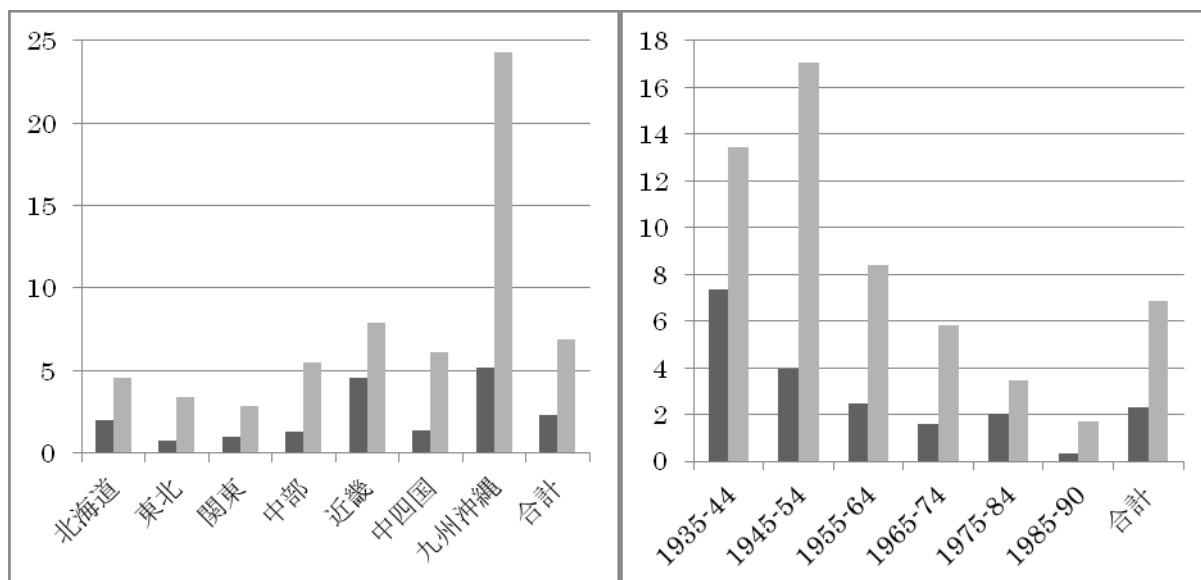


図3 地域別キャリア率と陽転率(10万人年あたり)の関係  
 左：女性 右：男性  
 横軸：キャリア率 縦軸：陽転率(10万人年あたり)

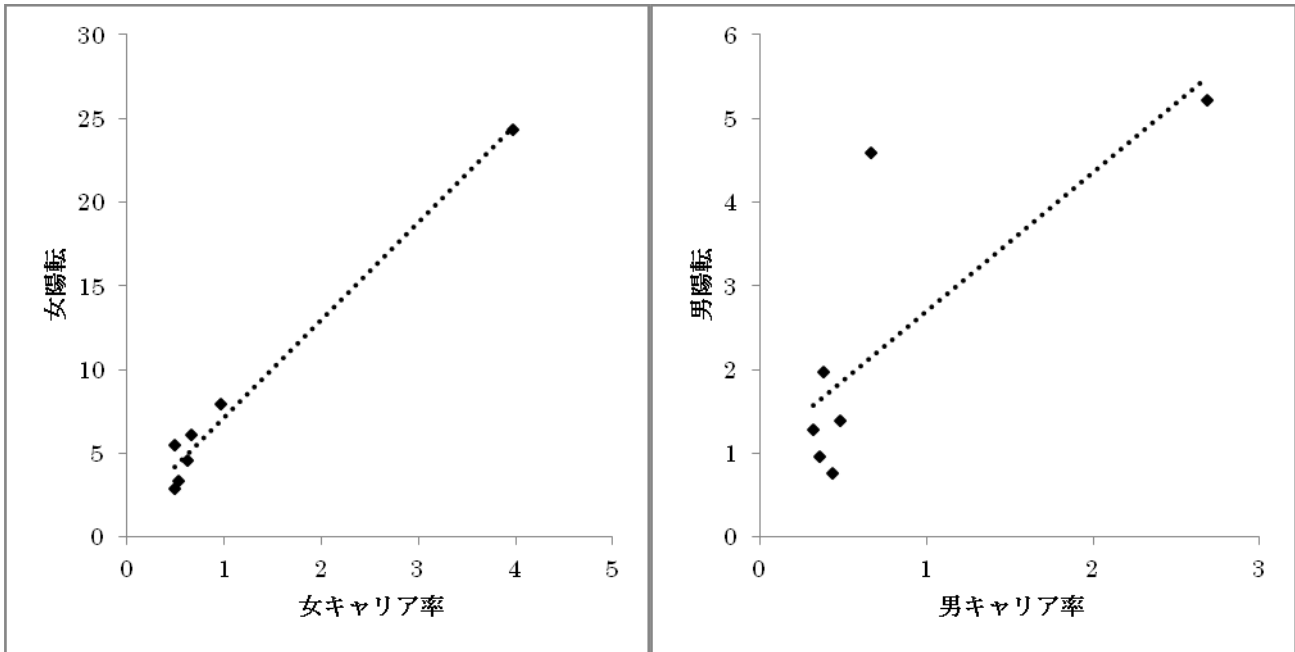


図4 地域別の男性キャリア率と女性陽転率,女性キャリア率と男性陽転率の関係  
 左：男性キャリア率と女性陽転率 右：女性キャリア率と男性陽転率  
 横軸：キャリア率 縦軸：陽転率(10万人年あたり)

