

表1 HTLV-1 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	51/1,553 (3.3%)
	凍結母乳	2/64 (3.1%)

(文献8より作成)

に接触することにより生じる (cell-to-cell infection). 感染細胞が死滅すると、感染性を失う. 凍結解凍母乳は、搾乳した母乳を一旦、凍らせ、その後解凍してから哺乳瓶で乳児に与える方法であるが、母乳中に含まれる感染細胞は、凍結する際と、解凍する際に死滅し、感染力を失う. 表1に示す如く、症例数は十分ではないが、凍結解凍母乳が母子感染率を人工乳と同じレベルにまで減少させることがわかった<sup>8)</sup>.

キャリア血中には、HTLV-1 感染細胞が増加しないように、感染中和抗体が存在する. 中和抗体のIgG分画は、経胎盤的に胎児に移行して出生後の母乳を介した母子感染を防ぐ. ただし、出生後の抗体の半減期は約1か月であるため、4か月以降となると感染中和抗体は1/16以下となり、十分な感染予防効果を持たなくなる. このような実験的エビデンスに基づき、短期母乳が試みられ、症例数は十分ではないが、3か月までの短期母乳でのその有効性が確認された(表1)<sup>8)</sup>.

そのため、厚生労働特別研究班では人工乳、凍結母乳、3か月までの短期母乳のメリット、デメリットを説明し、キャリア本人の意志を尊重した上で、栄養法を選択することを推奨している. 従来は医師が一方的に特定の栄養法を指示していたが、現在では、本人や家族の意志を優先して栄養法を決定することに変更されたので、留意されたい. また、医療関係者は、表2に示す、それぞれの栄養法のメリット、デメリットをキャリア妊婦に説明する必要がある. 厚生労働研究板橋班の調

査では、3か月までの短期母乳の選択率が57%と最も高率で、以下、完全人工乳(33.3%)、凍結母乳5%、その他4%となっており、多くのキャリアが短期母乳を選択している実態が明らかになった.

### 3. 3か月までの短期母乳、凍結解凍母乳を選択した際の留意事項

3か月間母乳哺育を行い、4か月目に突然母乳哺育を止めることは、非常な困難を伴う. 3か月時の母乳分泌は良好であり、薬剤により母乳分泌を止めることも困難である. このため、3か月目に入った頃から、徐々に粉ミルクに切り替える必要がある. 母乳哺育を人工乳に切り替える際、乳腺炎、乳汁鬱滞による肩こり等の症状に対応するため、あらかじめキャリア妊婦が短期母乳を選択した際に、急に母乳分泌を止めることが難しいことを説明し、医療機関や地域の保健師などにより指導することができる体制があることを伝える. もし、まだこのような体制がないのであれば、各都道府県にHTLV-1母子感染対策協議会が設置されているので、地域ごとの体制を整えていただきたい.

凍結解凍母乳を選択した場合も同様であり、搾乳方法の指導、母乳パックに採取日時と採取量を記載の上、家庭用冷蔵庫で24時間以上かけて凍らせてから、微温湯で解凍し哺乳瓶で投与することを医療者から教育する必要がある. 搾乳するやり方が不十分であれば、母乳分泌量が次第に減少し、3か月以内に乳汁分泌が止まってしまう. 母乳外来等での継続的な指導が必要である.

これら短期母乳や凍結解凍母乳を選択した妊婦に対して、産科医療機関を退院した後も、継続的な指導が必要であることを、ぜひとも認識していただきたい.

### 4. 今後、解決しなければならない課題

#### 1) 胎内(子宮内)感染の存在

現在までのところ、臍帯血中でHTLV-1プロウ

表2 完全人工栄養法, 短期母乳, 凍結解凍母乳法のメリット, デメリット

方法	メリット	デメリット
完全人工栄養	<ul style="list-style-type: none"> <li>最も確実に母子感染を予防する(18% → 3%)</li> <li>母乳を止める方法が確立している</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>完全には母子感染を予防できない</li> <li>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</li> <li>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)</li> <li>ミルク代 (費用)</li> </ul>
3 か月までの短期母乳	<ul style="list-style-type: none"> <li>直接哺乳も可能</li> <li>母子間愛情形成に役立つ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数が少なく十分には安全性が確立していない</li> <li>途中で母乳哺育を止められず, スルズル長期母乳になる可能性あり (3 か月に入った頃から混合栄養に切り替える必要あり)</li> </ul>
凍結解凍母乳	<ul style="list-style-type: none"> <li>栄養的には母乳と同じ</li> <li>3 か月以上投与できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>手間がかかる</li> <li>症例数が少なく十分には安全性が確立していない</li> </ul>

ウイルスが存在するという報告[3/40(7.5%)<sup>17)</sup>, 2/28(7.1%)<sup>18)</sup>, 4/86(4.7%)<sup>19)</sup>], と存在しないという報告(0/20)<sup>20)</sup>がある。また筆者らは, 臍帯血で HTLV-1 プロウイルスが陽性となった4症例で, いずれの症例も, ウイルスが継続して認められた<sup>19)</sup>, Kawaseらは臍帯血でウイルスが検出された18例中, 5例が生後12か月での検査で, すべて陰性となっていたと報告している<sup>21)</sup>。彼らは, 一過性の母子間血液交流は臍帯血で認められるが, 母子感染ではないと結論づけた。完全人工乳哺育においても約3%の母子感染が成立するため, 胎内感染と考えると, 辻褄が合うが, ウイルスが消失することもあるので, 母子感染(子宮内感染)の有無を臍帯血のPCR法で行うことは慎重であるべきである。

## 2) どのような症例で母子感染が生じやすいか

母乳ならびに母体血中の HTLV-1 プロウイルス量が多い場合, 母子感染率が高まる。Li<sup>16)</sup>らの報告では, 母体血で0.36%未満だと母子感染率が4.3%だが, 0.36~2%だと13.0%に, 2~8%だと30.5%に, 8%を超える場合は43.5%に母子感染率が上昇する。母乳中の HTLV-1 プロウイルス量は末梢血より少ないが, プロウイルス量が0.18%未満, 0.18~0.6%, 0.6~1.5%, 1.5%超となるにつ

れ, 母子感染率は8.7%から13.0%, 34.8%, 39.1%へと増加する。また, HTLV-1 抗体価が高い場合も母子感染率は増加する。従って HTLV-1 抗体価が高い際や, 自費診療となるがPCR法で HTLV-1 プロウイルス量が高値である場合, 長期母乳とならないような指導と, その後の支援が必要である。

その他, 母子間の HLA クラス I 抗原(HLA-A, B, C)の一致率が高ければ, 胎児側へ侵入した母体血が拒絶され難いため, 母子感染率が高率となる<sup>15)</sup>。

## 3) キャリア外来や専門医への紹介

妊婦健診で, 突然 HTLV-1 キャリアであると判明した際, 母乳栄養法についての説明は産婦人科で行えるが, ATL や HAM 等のことにつき詳しい説明を求められる場合がある。そのような場合に備えて各地域の HTLV-1 母子感染対策協議会で紹介先の病院と担当医を決めておいた方がよい。担当病院だけを決めておくと, せっかく産科医療施設から紹介しても, 専門医師に診療してもらうことができず, キャリア妊婦の満足が得られないことがある。

## 4) 小児科との連携

HTLV-1 感染の有無は HTLV-1 抗体検査が一次スクリーニングであるが, 前述した如く, 母体

の抗 HTLV-1 抗体が児に移行するため、乳児での HTLV-1 抗体検査は偽陽性となるため推奨できない。また、2歳から3歳時までに HTLV-1 抗体が陽転化する例も報告されているため<sup>14)</sup>、3歳の時点での HTLV-1 抗体検査を行うことが厚生労働研究齋藤班で推奨されている<sup>9)</sup>。しかし、HTLV-1 キャリア妊婦に、出生後3年後に小児科医を受診するようにと伝えても、その後、忘れてしまい、フォローアップ率は悪くなる。誕生日を迎えた際に、小児科医を受診するようにと紹介状を退院時に手渡しておく、その後(1年後、2年後、3年後)の小児科でのフォローアップ率も高くなることが報告されている。各地域での小児のフォローアップをどのようにするかを、HTLV-1 母子感染対策協議会で決めておいた方がよい。

## 5. 以前の体制と現在の体制の変化した点

まず、大きく変化した点は、従前は自費診療で妊婦の HTLV-1 抗体検査が行われてきたが、現在は公費で検査が行われ、国が日本から ATL, HAM といった難病を撲滅するように動き出したことである。

第2に、以前は一方的に医師が栄養方法を決めてキャリア妊婦に指導していたが、現在では人工乳、3か月までの短期母乳、凍結解凍母乳の3つの方法を呈示し、キャリア妊婦の意志で栄養方法を選択するようになったことである。

第3に HTLV-1 キャリアと告知された妊婦の精神的サポート、母乳栄養法の具体的なサポートを産婦人科医、助産師、看護師、地域の保健師で協力して行われるように、多くの県で HTLV-1 母子感染対策協議会、相談窓口が設置されたことである。つまり、検査するのみならず、キャリアの精神的なサポートも行いながら、HTLV-1 母子感染対策を予防する体制が作られたことになる。

## おわりに

HTLV-1 母子感染対策を行う上で、理想的な体制が作られた。このしくみを他の母子感染対策にも活かしていただきたいと思っている。またこの事業をあと30年間続けると、出生した児からの ATL や HAM を撲滅することができるとの試算がある。全国で妊婦の HTLV-1 スクリーニングが正しく行われ、HTLV-1 母子感染が減少し、かつキャリアの健康が維持されることを切望する。

この論文に関連して利益相反開示状態にありません

## 文献

- 1) Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J. Adult T-cell leukemia in Japan. In: Seno S, Takaku F, Irino S, eds. Topics in Hamatology. Amsterdam: Excerpta Medica; 1977, p. 73
- 2) Miyoshi I, Kubonishi I, Sumida S, Hiraki S, Tsubota T, Kimura I, Miyamoto K, Sato J. A novel T-cell line derived from adult T-cell leukemia. Gann 1980; 77: 155
- 3) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita K, Shirakawa S, Miyoshi I. Antigen in an adult T-cell leukemia cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 6476
- 4) Nakano S, Ando Y, Ichijo M, Moriyama I, Saito S, Sugamura K, Hinuma Y. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. Gann 1984; 75: 1044
- 5) Yamanouchi K, Kinoshita K, Moriuchi R, Katamine S, Amagasaki T, Ikeda S, Ichimaru M, Miyamoto T, Hino S. Oral transmission of human T-cell leukemia virus type-I into a common Marmoset (*Callithrix jacchus*) as an experimental model for milk-borne transmission. Gann 1985; 76: 481
- 6) 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年度報告書. 主任研究者: 重松逸造
- 7) 厚生労働科学研究費補助金 振興・再興感染研究事業. 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. 平成20年度研究総括報告書, 研究代表者: 山口一成
- 8) 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・分担研究報告書, 研究代表者: 齋藤滋
- 9) 厚生労働科学特別研究事業. ヒトT細胞白血病ウイルス-I型 (HTLV-I) 母子感染予防のための保健指導の標準化に関する研究. 平成22年度研究報告書, 研究代表者: 森内浩幸
- 10) 厚生労働科学研究. HTLV-I 母子感染予防に関する研究: HTLV-I 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究. 平成23年度総括・分担研究報告書, 研究代表者: 板橋家頭夫
- 11) 齋藤 滋. HTLV-I と母子感染. 日本産科婦人科学会雑誌 2013; 65: 1658—1663
- 12) Hanaoka M, Kubo T, Saitoh A. Discrepancy between human T-cell lymphotropic virus type I screening test and confirmatory tests in non-endemic areas. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 793—796
- 13) Suzuki S, Tanaka M, Matsuda H, Tsukahara Y, Kuribayashi Y, Gomibuchi H, Miyazaki R, Kamiya N, Nakai A, Kinoshita K. Instruction of feeding methods to Japanese pregnant women who cannot be confirmed as HTLV-1 carrier by western blot test. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013. in press [Epub ahead of print]
- 14) 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—1219
- 15) Biggar RJ, Ng J, Kim N, Hisada M, Li HC, Cranston B, Hanchard B, Maloney EM. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2006; 193: 277—282
- 16) Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B, Hisada M. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2004; 190: 1275—1278
- 17) Saito S, Furuki K, Ando Y, Tanigawa T, Kakimoto K, Moriyama I, Ichijo M. Identification of HTLV-I sequence in cord blood mononuclear cells of neonates born to HTLV-I antigen/antibody-positive mothers by polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 890—895
- 18) Satow Y, Hashido M, Ishikawa K, Honda H, Mizuno M, Kawana T, Hayami M. Detection of HTLV-I antigen in peripheral and cord blood lymphocytes from carrier mothers. *Lancet* 1991; 338: 915—916
- 19) Saito S, Ichijo M. Detection of HTLV-I sequence in infants born to HTLV-I carrier mothers by polymerase chain reaction. *Gann Monograph on Cancer Research* 1992; 39: 175—184
- 20) Saji F, Tokugawa Y, Kamiura S, Samejima Y, Ohashi K, Azuma C, Tanizawa O. Vertical transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I): detection of proviral DNA in HTLV-I carrier gravida. *J Clin Immunol* 1989; 9: 409—414
- 21) Kawase K, Katamine S, Moriuchi R, Miyamoto T, Kubota K, Igarashi H, Doi H, Tsuji Y, Yamabe T, Hino S. Maternal transmission of HTLV-1 other than through breast milk: discrepancy between the polymerase chain reaction positivity of cord blood samples for HTLV-1 and the subsequent seropositivity of individuals. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 968—977

## Vertical Transmission of HTLV-1

Shigeru SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama, Toyama

**Key words:** antibody, breast feeding HTLV-1, PCR, Western Blot

●特集 母乳をめぐる諸問題

## 母乳とヒトT細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 小児病態制御学

森内 浩幸

東京小児科医会報 別冊

Vol.32 No.3 (通巻109号)

2014年3月31日

## 特 集

### 母乳をめぐる諸問題

## 母乳とヒトT細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 小児病態制御学 森内 浩幸

### 要 約

ヒトT細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) は主に母乳を介して感染し、キャリアの約5%に成人T細胞白血病 (ATL) を引き起こす。今なおキャリアの発症を阻止する手段 (二次予防) はなく、母乳遮断による感染予防 (一次予防) が最善策である。キャリアの分布が西南日本だけではなく都会へと拡散してきたことを受けて、平成23年度から全国的に公費補助の元で妊婦のHTLV-1 抗体検査が行われることになった。推奨される栄養方法 (完全人工栄養、短期母乳栄養、凍結母乳栄養) はそれぞれメリットとデメリットがあり、母子一組の背景と実情を踏まえて個別に対応策を講じることが必要である。それには、母子保健にかかわる者がHTLV-1 感染とその検査法、臨床的意義、予防法についての正しい知識を持つとともに、それぞれの地域にキャリアの悩みを受け止める相談・カウンセリング体制を整える必要がある。

### HTLV-1 はどのように感染する？ キャリアはどれくらいいる？

HTLV-1 は母子感染 (主に母乳)、性行為感染 (主に精液)、そして血液感染 (輸血または静注薬物濫用) する。国内のキャリアの大半は母子感染によるものであり、一部性行為感染も関与している。

母乳は母子感染の主たるルートではあるが唯一のものではなく、完全人工栄養児でも2~3%の割合で感染する。また授乳期間が長いほど母子感染率は高くなるが、6か月未満の授乳であれば感染率は約8%、6か月以上の授乳でも約20%であって著しい高値ではない<sup>1)</sup>。実は母子感染予防介入が始まる前から、キャリア発生率は自然減の途上にあっただが、これは生活の変化に伴う自然発生的な「短期母乳」効果のためと思われる (注: かつては日本でも平均的な授乳期間は数年以上であった)。

新たなキャリアの発生は減少傾向にあるものの、日本国内のキャリアは今なお108万人と推定され、20年間で1割しか減っていない。また、元来地域

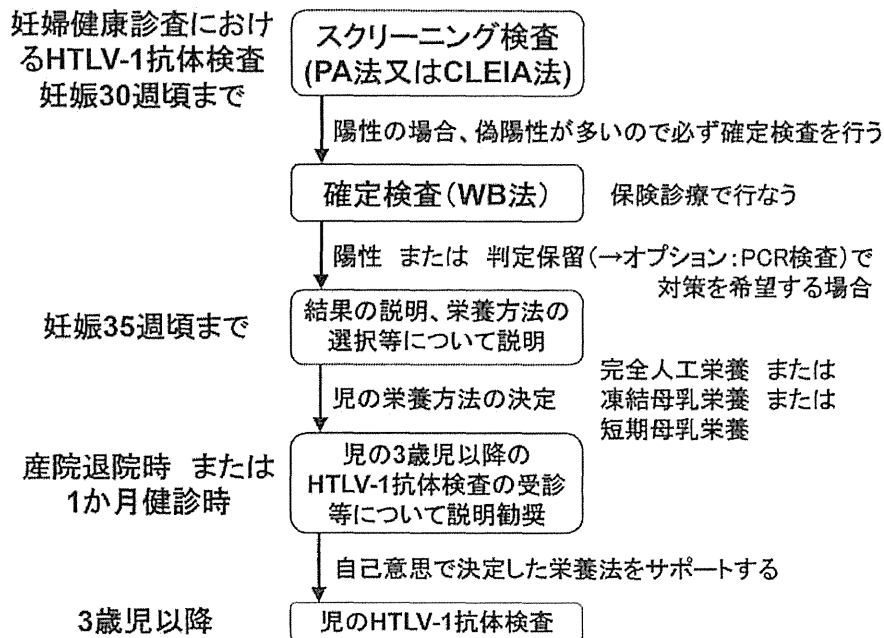


図1 HTLV-I 母子感染予防対策の流れ

妊婦健診における抗体検査からキャリア母体から産まれた子どものフォローに至るまでの流れを示した。(文献5より引用)

的な偏在傾向が強く西南日本でキャリアの割合が高かったが、都会への人口移動に伴ってキャリアの分布も拡がってきている<sup>2)</sup>。

## HTLV-1 はどのような疾患を引き起こす？

HTLV-1 が感染したCD4陽性T細胞が不死化して白血病・リンパ腫となったものが、成人T細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma [ATL, ATLL]) である。母子感染によるキャリアが中高年に達した後、年間1,000人中1人に発症する。ATLは最も予後が悪い白血病・リンパ腫で、5年生存率は14%に過ぎず多くの患者は発症後1～2年で死亡する<sup>3)</sup>。近年、血液中のウイルス量が多い、またはATLの家族歴のあるキャリアは、ATLの発症率が高いことがわかった<sup>4)</sup>。しかしキャリアがATLを発症しないように防ぐ方法(二次予防)は開発されていない。

その他に、HTLV-1 に対する異常免疫応答により起こる疾患群があり、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-I-associated myelopathy [HAM]) はその代表である。キャリアの0.3%に発症し、感染

経路を問わない。生命予後はそれほど悪くないが、慢性進行性下肢痙攣性麻痺や膀胱直腸障害などをきたしQOLを顕著に下げる。

## HTLV-1 母子感染はどうすれば予防できる？

主たる感染経路は母乳であり、母乳中のHTLV-1感染リンパ球が児に移行することが感染の成立に不可欠である。従って、妊婦のスクリーニングを行い、キャリアと特定された場合に完全人工栄養で児を育てることによって、感染率を1/5～1/8に下げることができる<sup>1)5)</sup>。母乳以外の感染経路(胎内感染や産道感染など)の実態は不明である。完全人工栄養以外にも、凍結母乳栄養(感染リンパ球を破壊する)や短期母乳栄養(授乳期間を3か月未満に留める)も同程度に有効であることを示唆する報告があり、次項で概説する。また、いずれの栄養方法でも母乳以外の経路による感染は防げないことに留意する。

キャリアの拡散傾向を受けて、日本全国で妊婦のHTLV-1スクリーニング検査が公的補助の元で行われるようになった。妊婦検診におけるスク

表1 HTLV-I 母子感染予防対策のジレンマ(その1)

HTLV-I		HIV-1
ない	妊婦のメリット	適正な管理下に置かれれば、エイズ発症を防ぐことが可能
キャリアであることを知るショック	妊婦のデメリット	キャリアであることを知るショック
母乳遮断	母子感染予防の方法	母子への抗レトロウイルス療法 + 選択的帝王切開分娩 + 母乳遮断
母子感染の確率を約20%から2~3%に減少できる	予防効果	母子感染の確率を20~30%から0.5%未満に減少できる
遠い将来のATL(やHAM) <sup>1</sup> の発症を防ぐことができる	子どものメリット	近い将来におけるエイズの発症を防ぐことができる
母乳の恩恵に預かれない	子どものデメリット	抗レトロウイルス薬の副作用 帝王切開の合併症 母乳の恩恵に預かれない

1) HAMに関しては、その後の性行為感染等でキャリア化したら、そのリスクは残る。

表2 HTLV-I 母子感染予防対策のジレンマ(その2)

HTLV-I		HIV-1
PA, CLEIA	スクリーニング検査法	EIAなど
流行地：1~4%(近年では1% かそれ未満) 非流行地：0.3%前後?	スクリーニング検査での陽性率	0.3%前後
流行地：低い 非流行地：高い	スクリーニング検査の偽陽性	高い
WB(判定保留例が多い)	確認検査法	WB(確立している)
HTLV-I proviral DNA (PBMC →全血が必要) (確立していない) <sup>1</sup>	ウイルスゲノム検出法	HIV-1 RNA(血漿), HIV-1 proviral DNA (PBMC) (確立している)

1) HTLV-I PCR検査法の標準化と保険適用化を目指しての厚労省班研究が現在進行中。

リーニング検査実施からキャリア妊婦から生まれた子どもの追跡調査に至るまでの大まかな流れを図1に示す。大切なことは、単に栄養方法を決めればいいのではなく、その栄養方法を貫徹できるようにサポートすることである。

各々の栄養方法のメリット、デメリットそしてピットフォールは？

### 1) 完全人工栄養

母子感染を防ぐ意味で最も確実な方法であるが、

母乳のメリットは全く活かすことができない。実施にあたっては、分娩後に薬物療法で母乳分泌を止めることができる。

### 2) 短期母乳哺育

キャリア母親がどうしても母乳をあげたい場合のオプションとして「3か月未満の短期母乳哺育」がある。この方法の有効性に関しては、小規模な研究のデータしかないため十分なエビデンスとは言えない。また、先進国においてはこの短期間の母乳栄養で得られるメリットは限られている。重



赤ちゃんには母乳が一番って  
言われているのに、どうして私  
はあげてはいけないの？  
それでも私は母乳をあげたい

罪悪感

母乳をあげても子どもが感染  
しなくてすむ方法はないの？  
短期母乳や凍結母乳って本  
当に大丈夫なの？

疑問

母乳をあげなかったら、夫は  
姑は 周囲の人達は 私のこ  
とを何て思うかしら？キャリアと  
知ったら何て思うかしら？  
みんな私の苦しみを理解して  
くれない

孤立感



医師は私には「癌のウイルスが  
いる」って言った、、、私もATLに  
罹ってしまうの？  
どうすれば罹らずに済むの、  
罹っても治す方法はあるの？

恐怖感

医師は私に「絶対母乳は駄  
目」って言ったのに、保健師は  
「私なら母乳をやるわ」って  
言った。別の医師に訊いたら  
「短期母乳がいい」って。  
どうして医療側の言う事が人  
によって違うの？

不信感

なぜ私はうつされちゃったの？

被害者意識

図2 キャリアと知った妊婦の葛藤

キャリアであることを告知された妊婦が抱える葛藤の内容を提示した。

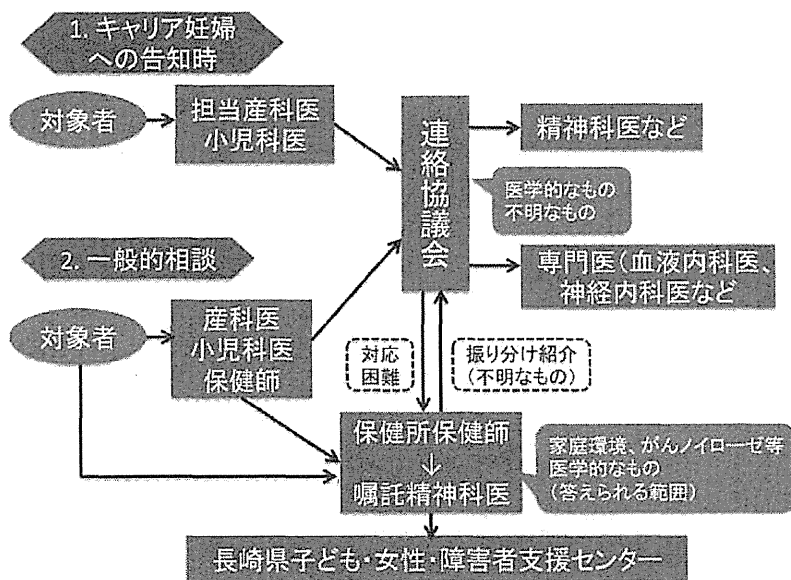


図3 長崎県の相談・カウンセリング体制

妊婦のスクリーニングを通してキャリアとわかった女性への告知に際して、担当する産婦人科医(時に小児科医)が解決困難な事例に遭遇した場合、また一般的なキャリアの問題について医師や保健師が対応に苦慮する場合、連絡協議会(長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会)が中心となり、各種専門家(精神科医、血液内科医、神経内科医、地域保健師、ケースワーカーなど)の参与も得て問題を解決していく。

大な点は、3か月頃は母子ともに授乳を止めにくい時期だということである。従って短期母乳を選択した場合は、予定していた時期に確実に止める

ことができるように助産師や保健師がサポートすることが絶対不可欠である。それができず授乳期間が延びた場合に、よりによって子どもがキャリ

ア化すると母親は強い後悔と自責の念を持つようになる。

### 3) 凍結母乳哺育

搾乳後いったん凍結し解凍することによって、ウイルスに感染したリンパ球を壊して感染性をなくすことが期待できる。直接授乳はできないし、母乳中の細胞成分は凍結解凍によって失われるが、その他のさまざまな貴重な母乳成分は損なうことなく乳児に与えることができる。この方法を成功させるためには、助産師らによる正しい搾乳・凍結・解凍方法の指導が望まれる。

なお「Cell Alive System」という瞬間冷凍技術が家庭用の冷凍庫にまで普及してきたが、この場合、凍結融解しても細胞が破壊されないため、凍結母乳哺育の目的(細胞を壊す)にはそぐわないので注意する。

## HTLV-1 母子感染対策のジレンマは？

HTLV-1 母子感染対策の難しさを、HIV-1 との比較の中で解説する(表1、2)。

### 1) 妊婦へのメリットがない

自分が子どもに感染させるリスクを最小限に留めるための栄養方法を選択できることは、母親にとってのメリットではある。しかし妊婦本人には何のメリットもなく、キャリアであることを知ってショックを受けるのみである。発症前にキャリアとわかると予後が大きく向上するHIV-1の場合とは異なり、HTLVキャリアがATLやHAMを発症することを防ぐ方法は見つかっていない。

### 2) 罪悪感と孤立感

母乳は本来母子双方にとって良いものであり、それをあげることができないと罪悪感を担う。また、自分がキャリアであることを姑やその他周囲の人に知られたくない孤立感の中で、母乳で育てないことに避難めいた目で見られることが、それに拍車を掛けている。

### 3) 断乳の効果は完全ではない

断乳しても感染率がゼロになるわけではない

(約2～3%残る)し、逆に母乳哺育でも感染率は100%ではない(6か月以上の授乳で約20%)。これらの数字を睨みながら意思決定をしなければならないところにも難しさがある。

### 4) 結末がわかるのはずっと先

HIVキャリアのエイズ発症は治療介入しなければほぼ必発で、しかも母子感染の場合の潜伏期は1～数年程度と短い。一方、HTLVの場合、高々5%のキャリアが40～80年という長い潜伏期を経てATLを発症する点で、大きく異なる。つまり、HIV母子感染阻止の必要性は明確で、しかもその成果(エイズ発症の防止)はすぐに現れるのに対し、HTLVの場合は成果(ATL/HAM発症の防止)が出るまで途轍もなく時間がかかってしまう。

### 5) 検査法の不具合

真の陽性者が少ない集団でスクリーニング検査法(PAまたはCLEIA)を実施すると、偽陽性者が相対的に増える。流行地の長崎県ではスクリーニング検査陽性者の約85%が確認検査でも陽性であったのに対し、非流行地・東京都内の病院ではそれはわずか25%に留まっている。

スクリーニング検査の偽陽性はHIV-1の場合にも問題となるが、HTLV-1の場合、確認検査(ウェスタンブロット法)において「判定保留例」が多いことが次の問題となっている。この場合、PCR法(HTLV-1ゲノム検出)が必要となるが、HIV-1の場合とは異なり、まだきちんと標準化されていない上に、保険適用もないため高額のコストが必要となる。また、細胞依存性が強いHTLV-1では保存血清・血漿ではPCR検査ができず、新たに採血しなければならない。

## 相談・カウンセリング体制の構築に向けて

キャリアであることを知った妊婦は大なり小なりショックを受け、さまざまな葛藤を経験する(図2)。病気への恐怖、子どもへの感染の不安、母乳をあげられない罪悪感、夫や家族へ伝えるべきか否かの葛藤、周囲からの孤立感、そし

て被害者意識などを受け入れていくまでの課程は、癌の告知の場合と同じような《対象喪失》、つまり、「ショック期(無関心や離人症的な状態)」→「否認期(心理的な防衛反応として起こる否認)」→「混乱期(怒りや恨みに囚われ、悲しみや抑鬱に満ちる)」→「努力期(責任を感じ取り、依存から解放され、価値感を転換する)」→「受容期(障害や疾病の受け容れ)」という心のプロセスを辿る。従って、HTLV-1 キャリア妊婦へのカウンセリングには何も特別なものが必要なわけではなく、通常の医学・医療カウンセリングに精通した人であればHTLV-1に関する知識を手元に携えて対応することができる。これは遺伝カウンセラーが、自分の知らない稀な遺伝病に関することであっても事前に調べた知識を元にカウンセリングすることができるのと同様である。

長崎県の相談・カウンセリング体制(図3)は、キャリア妊婦には担当の産科医(時に小児科医)が対応し、一般からの相談にはそこに保健師も加わった形で行うが、HTLV-1 母子感染防止連絡協議会が常にバックに控えて対応困難な例に対処するようにしている。その際には問題となっている内容如何で、精神科医(がんノイローゼに対して)、血液内科医や神経内科医(ATLやHAMに関して)、保健師やケースワーカー(家庭環境のトラブルに対して)などの職種も対応できるようにしておかなければならない。同様の体制が全国各地に構築されるべきであるが、せつかく作られるのであれば減多に活用されることのないかも知れないHTLV-1 母子感染に対してだけのものではなく、広く母子保健にかかわる問題に対応できる相談・カウンセリング体制になって欲しいと願う。

厚生科学研究費補助金「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」(研究代表者:内丸薫)では、

HTLV-1 情報サービスのホームページを開設し、わかりやすい解説やそれぞれの地域で対応可能な医療機関の検索や詳細なQ&Aを提供しているので、参照されたい<sup>6)</sup>。

## 目指していることは?

全国展開が始まったHTLV-1 母子感染予防対策の難しさを解説した。目指していることは、単にキャリアを減らし将来のATL/HAM患者の数を減らすことだけではなく、一人ひとりの母子の幸せである。そのためにも、正しく運用し母子へのデメリットを極力小さくしなければならない。

## 文 献

- 1) Moriuchi H, Doi H, Masuzaki H, Katamine S. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 ; 32 : 175-177.
- 2) 厚生労働省科学研究費補助金「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(研究代表者:山口一成)」平成21年度報告書.
- 3) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al. VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5458-5464.
- 4) 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 : 1211-1219.
- 5) 平成22年度厚労科研費補助金「ヒトT細胞白血病ウイルス-1型母子感染予防のための保健指導の標準化に関する研究(研究代表者:森内浩幸)」<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/05.pdf>
- 6) HTLV-1 情報サービス. <http://www/htlv1.joho.org>

ORIGINAL ARTICLE: RESEARCH

## The incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type 1 carriers in Japan

Masahiro Satake<sup>1\*</sup>, Yasuaki Yamada<sup>2\*</sup>, Sunao Atogami<sup>3</sup> & Kazunari Yamaguchi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Central Blood Institute, Japanese Red Cross, Tokyo, Japan, <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Sanwa Central Hospital, Nagasaki, Japan, <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Sasebo Municipal General Hospital, Sasebo, Japan and <sup>4</sup>Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

### Abstract

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is highly endemic in the Kyushu/Okinawa region of Japan. A nationwide investigation verified the frequency of HTLV-1 carriers among first-time blood donors and the occurrence of newly diagnosed adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cases from 2007 through 2008. After adjusting for differences in capture rate between areas, the age-, sex- and area-specific incidence of ATL among carriers was determined. Annual ATL incidence among 10 000 carriers was 7.7 and 8.7 for the Kyushu and non-Kyushu/Okinawa regions, respectively. The incidence increased sharply for men from their 40s to their 70s, but the rate in females remained unchanged through their 50s to 80s. ATL incidence in middle-aged females was still low, even if female carrier frequency was assumed to be identical to that of males. Patients with ATL in their 60s and 70s will comprise two-thirds of all patients with ATL for the next 15 years in Japan.

**Keywords:** Adult T-cell leukemia/lymphoma, disease incidence, epidemiology, human T-lymphotropic virus type 1, virus carrier

### Introduction

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a causative agent for adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) and infects approximately 15–20 million people worldwide. After a long incubation period, ATL arises in HTLV-1 carriers and has one of the most aggressive clinical courses of the various leukemias. HTLV-1 is highly endemic in southwestern Japan (namely, in the Kyushu region and Okinawa Prefecture), the Caribbean Islands, regions of South America and tropical Africa [1,2]. Detailed data on ATL incidence among HTLV-1 carriers in the whole of Japan were published in 1990 [3]. There has been no systematic study of ATL incidence among carriers since then, although records of patients with ATL were collected biennially until 1997 [4]. In 2008, a new nationwide study was initiated to investigate

HTLV-1 prevalence among blood donors and the incidence of ATL. The study verified that the number of HTLV-1 carriers was 1.08 million in the whole of Japan and has increased outside the Kyushu region [5], indicating that the issue of HTLV-1 carriers and ATL development has to be considered nationwide in Japan. That study also collected records of patients with ATL who were newly diagnosed during 2 years (2007 and 2008), yielding estimates for the prevalence and incidence of patients with ATL in relation to geographic area and patient age [6].

Progress continues to be made in characterizing the molecular mechanisms of gene alterations, signaling deregulation and cell cycle disorder in HTLV-1-infected cells [7,8]. However, the etiologic factors that promote transition to the transformed leukemic state, whether biologic or socioeconomic, remain unknown. In contrast, the environmental conditions that contribute to the occurrence of carriers and hence patients with ATL are relatively clear from the public health point of view: the routes of HTLV-1 infection are well defined (breastfeeding, blood transfusion and sexual behavior); measures for preventing HTLV-1 transmission are well established (bottle feeding and blood screening); carriers of the virus can be easily identified by testing for anti-HTLV-1 antibodies; and the cost for establishing these strategies can be calculated without much difficulty. Therefore, the introduction of measures effective for the eradication of HTLV-1 transmission might be considered a political matter, requiring a solution that would involve medical facilities, health officials and health authorities nationwide [9,10]. To conduct such organized measures, epidemiologic studies elucidating the exact number and distribution of HTLV-1 carriers and patients with ATL are essential.

In this article, we provide an analysis of HTLV-1 prevalence and ATL incidence in Japan, verifying the incidence of ATL among carriers in relation to geographic area and carrier sex and age.

\*These authors contributed equally to the work.

Correspondence: Masahiro Satake, Central Blood Institute, Japanese Red Cross, 2-1-67, Tatsumi, Koto-ku, Tokyo 135-8521, Japan. Tel: +81-3-5534-7500. Fax: +81-3-5534-7516. E-mail: m-satake@jrc.or.jp

Received 4 July 2014; revised 2 September 2014; accepted 8 September 2014

## Materials and methods

### Nationwide study of HTLV-1 carriers and patients with ATL

An investigation of the frequency of HTLV-1 carriers and patients with ATL in Japan was organized in 2008 with the aid of the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare. Methods used and results for the number of HTLV-1 carriers have been described in detail elsewhere [5]. Briefly, we examined the number of individuals positive for anti-HTLV-1 antibody with a confirmatory immunofluorescence test among first-time blood donors during the 2 years from 2007 to 2008. Based on the frequency obtained, we calculated the number of HTLV-1 carriers in categories defined by gender, age and geographic area. The study team also collected the number of patients with ATL newly registered during this 2-year period [6]. Almost one-third of medical institutions with hematologic faculties in Japan ( $n = 156$ ) participated in the investigation. The results indicated a mean annual ATL occurrence of 455 in those institutions. The investigation included a survey for newly registered patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL), which served as an internal control (see below).

### Capture rate for patients with B-NHL and ATL in the survey

Our survey likely captured only a subset of the population of patients with ATL, given that only one-third of medical institutions with hematological faculties participated in this study. The frequency of participation by medical facilities differed greatly among areas. The distribution of HTLV-1 carriers, moreover, is geographically biased; nearly half of the carriers dwell in the southwestern region of Japan [5]. These factors would have compromised the precise enumeration of patients with ATL if the observed numbers for ATL were directly extrapolated using the ratios of population size or the number of facilities participating. To avoid this problem, we collected data for patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) as well. It is generally accepted that the frequency of B-NHL occurrence is independent of geography in Japan [11,12]. The number of patients with B-NHL in an area, therefore, is expected to correlate with the size of the population of the area studied.

The statistics for cause of death published by the Japanese Ministry indicate that the annual number of deaths from B-NHL has remained constant over the past 3 years, with a mean value of 9020 [6]. Considering the malignancy of the diseases included in this disease category, the number of annual occurrences of B-NHL is expected to be similar to that of deaths from the disease. We thus estimated the B-NHL incidence in a given area by allocating the total number of deaths in Japan (9020) based on the proportion of the population of a given area to that of the whole of Japan. Comparing the expected number and the observed number in a given area, we calculated the capture rate of B-NHL occurrence in each region covered by this survey. Applying this capture rate to the observed number of patients with ATL, we deduced the number of patients with ATL that would occur in each area.

### Estimation of sex-, age- and area-specific ATL occurrence and future occurrence of patients with ATL

The number of patients with ATL is known to be exceptionally high in Okinawa and all prefectures in the Kyushu region, but very low in other areas. Therefore, figures for ATL were deduced for the geographic areas of Okinawa Prefecture, each of the seven individual prefectures in the Kyushu region, the Kyushu region (all seven prefectures combined) and all non-endemic regions combined (non-Okinawa/Kyushu region) (Figure 1). The total of the number from each area that was deduced using the capture rate described above was defined as that expected to occur in a year in the whole of Japan. We assigned the total number obtained to each age category based on the proportion of observed ATL incidence among age categories. Age category was defined by dividing the 0-99 age-span into 10-year intervals. ATL incidence in an age category was defined as the proportion of the deduced number of patients with ATL among HTLV-1 carriers in the age category. Cumulative lifetime frequency of ATL incidence as expressed by percent was obtained by summing the decennial incidences for ages 0-79 years and multiplying the total by 10.

Using the projected estimates for the number of HTLV-1 carriers that have been published [5] and the ATL incidences in age categories obtained in this study, we calculated the number of cases of ATL expected to occur in the next 15 years.

### Statistical analysis

Data were analyzed using SSRI software (Excel Statistics ver. 8; Social Survey Research Information, Tokyo, Japan) for Windows (Microsoft Excel 2007; Tokyo, Japan). Statistical analysis was performed using the  $\chi^2$  test.  $p$ -Values of less than 0.05 were considered significant.

## Results

We first evaluated the B-NHL capture rate in each area studied. We allocated the annual number of deaths from



Figure 1. Geographic areas of Japan covered in this article.

Table I. Survey for B-cell non-Hodgkin lymphoma.

	B-NHL observed*	Population (thousand)	Population ratio	B-NHL expected†	B-NHL capture rate‡ (95% CI)
Whole country	3582	127 771	1	9020	0.397 (0.387-0.407)
All regions except Kyushu/Okinawa	2870.5	113 107	0.8852	7985	0.359 (0.349-0.370)
Kyushu region§	704	13 295	0.1040	939	0.750 (0.722-0.777)
Fukuoka	265	5055	0.0396	357	0.742 (0.697-0.788)
Saga	31.5	861	0.0067	61	0.518 (0.391-0.642)
Nagasaki	125.5	1460	0.0114	103	1.218
Oh-ita	30.5	1205	0.0094	85	0.359 (0.257-0.461)
Kumamoto	63.5	1832	0.0143	129	0.491 (0.406-0.579)
Miyazaki	68.5	1146	0.0090	81	0.847 (0.767-0.924)
Kagoshima	119.5	1737	0.0136	123	0.975 (0.942-1.001)
Okinawa	7.5	1371	0.0107	97	0.078 (0.024-0.130)

B-NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma; CI, confidence interval.

\*Average annual number of patients with B-NHL observed in 2008 and 2009.

†Expected annual number of patients with B-NHL assuming 9020 deaths from B-NHL in whole country per annum.

‡Ratio of number of observed patients with B-NHL to that of expected patients with B-NHL.

§Kyushu region includes prefectures of Fukuoka, Saga, Nagasaki, Oh-ita, Kumamoto, Miyazaki and Kagoshima.

B-NHL (9020) among the defined areas according to the proportion of the population in each of the areas studied. For example, as the population of Fukuoka Prefecture accounts for 3.96% of the Japanese population, the expected annual incidence of B-NHL in the area was calculated to be 357 ( $9020 \times 0.0396$ ) (Table I). Because the present study identified 265 patients with B-NHL in Fukuoka, the B-NHL capture rate in Fukuoka was determined to be 0.742 (265/357). Assuming that we identified patients with ATL with the same capture rate as for B-NHL in this area, the expected number of new patients with ATL in Fukuoka was calculated to be 76 ( $56.5/0.742$ ), with the observed number of patients being 56.5 (Table II). Compared with the estimated carrier number in Fukuoka (102 700) [5], the annual incidence for ATL among carriers in Fukuoka Prefecture was calculated to be 0.074% (76/102 700). Using the same method, we deduced the annual occurrence of ATL cases and ATL incidence among carriers for each of the defined areas (Table II).

The numbers for expected ATL occurrence in Okinawa Prefecture, the Kyushu region as the total of those in the seven individual prefectures, and the non-Okinawa/Kyushu region were 148, 325 and 510 per annum, respectively. In Okinawa

Prefecture, however, only two institutions participated in this study, and reported only 15 and 23 cases for B-NHL and ATL, respectively, during the study period. This yielded wide confidence intervals (CIs) for both the B-NHL capture rate and annual ATL incidence. We therefore described the total number of patients with ATL as being 835 occurring annually in the whole of Japan excluding Okinawa Prefecture (Table II).

The annual incidence of ATL among 10 000 HTLV-1 carriers in Okinawa was 21.8, and in the individual prefectures in the Kyushu region the annual incidence ranged between 6.1 and 9.0. Thus, although the rate in Okinawa was significantly higher than any of those in the prefectures in Kyushu ( $p < 0.01$ ), it had a broad CI, as explained above. The rate in the Kyushu region, 7.7, was not statistically different from that in the combined non-Okinawa/Kyushu region (8.7).

The age distribution of HTLV-1 carriers and ATL incidence among carriers are shown in Figures 2(a) and 2(b) by adjusting the total number of ATL occurrences to 983 per annum including the number for Okinawa. The incidence increases sharply for men in their 40s, peaks in their 70s, and decreases sharply thereafter. The rate also increases for women in

Table II. Survey for adult T-cell leukemia/lymphoma.

	ATL observed†	ATL expected‡	Number of carriers (thousand)	Annual ATL incidence per 10 000§ (95% CI)
Whole country	455	(983)*	1078.7	—
Whole country except Okinawa	443.5	835*	1010.7	8.3 (7.9-8.8)*
All regions except Kyushu/Okinawa	183	510	586.1	8.7 (8.4-8.9)
Kyushu region¶	260.5	325*	424.5	7.7 (7.1-8.6)*
Fukuoka	56.5	76	103.1	7.4 (7.0-7.9)
Saga	6.5	13	18.4	7.1 (5.5-9.0)
Nagasaki	58	48	55.4	8.7
Oh-ita	14.5	40	44.6	9.0 (7.1-12.7)
Kumamoto	15.5	32	46.4	6.9 (5.8-8.2)
Miyazaki	27.5	32	53.5	6.0 (5.6-6.7)
Kagoshima	82	84	103.1	8.1 (7.9-8.4)
Okinawa	11.5	148	68.0	21.8 (13.0-70.0)

ATL, adult T-cell leukemia/lymphoma; B-NHL, B-cell non-Hodgkin lymphoma; CI, confidence interval; HTLV-1, human T-lymphotropic virus type 1.

\*Cumulative sum.

†Average annual number of patients with ATL observed in 2008 and 2009.

‡Expected annual number of patients with ATL deduced using B-NHL capture rate.

§Annual ATL incidence among 10 000 HTLV-1 carriers.

¶Kyushu region includes the prefectures of Fukuoka, Saga, Nagasaki, Oh-ita, Kumamoto, Miyazaki and Kagoshima.

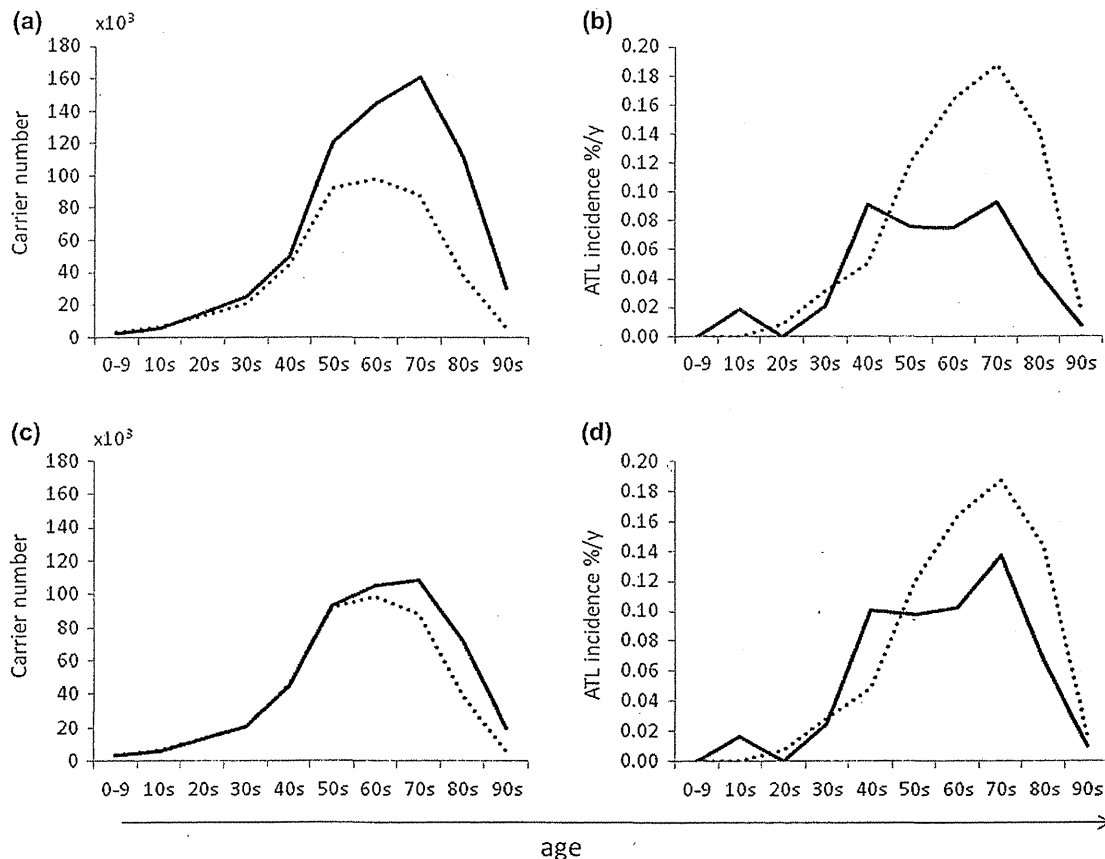


Figure 2. Sex-specific HTLV-1 carriers and ATL incidence in relation to age. Solid and broken lines indicate data for females and males, respectively (a-d). (a, b) Data obtained in this study: (a) carrier number, (b) ATL incidence among carriers (percent per annum). (c, d) Data deduced from calculations assuming that the carrier rate in females is identical to that in males: (c) carrier number, (d) ATL incidence among carriers (percent per annum). ATL incidence for females is higher in their 40s and lower in their 60s to 80s compared to males.

their 40s but remains at approximately the same level until it decreases in their 70s. The rate is significantly higher in females than in males in their 40s ( $p < 0.01$ ), whereas it is significantly lower in females than in males in their 50s to 80s ( $p < 0.01$ ). Cumulative lifetime incidence of ATL at the age of 79 was 7.2% and 4.2% for male and female carriers, respectively.

It has been argued that ATL occurs almost exclusively among carriers who acquired HTLV-1 infection during their neonatal period or infancy [13,14], and that horizontal transmission after adolescence occurs preferentially from males to females [15-17]. Adult female carriers, therefore, include a considerable proportion of individuals who acquired infection horizontally and thus have little possibility of developing ATL, which might correspond to the lower ATL incidence in females in their 50s to 80s. To examine this possibility, we recalculated the female carrier number by applying the male carrier rate to the female population in each age category and then recalculated the ATL incidence in females. Based on this adjustment, the total number of female carriers is predicted to decrease by 27.1% (from 667 000 to 486 000) for the whole of Japan [Figure 2(c)]. Using this recalculated carrier number, the adjusted ATL incidences for female carriers are predicted to increase but still

show differences from those for males [Figure 2(d)]: rates for females are significantly higher in their 40s and lower in their 60s to 80s ( $p < 0.01$  for all comparisons).

To estimate the number of patients with ATL expected in the future, we applied the ATL incidence in each age category to the estimated number of HTLV-1 carriers in each age category [5] for the next 15 years in Japan. We thus expect that the number of patients with ATL will decrease continuously from 940 in 2012 to 530 in 2027 (Figure 3). Patients in their 60s and 70s are expected to account for the increasing plurality (27% and 39%, respectively) of patients during the next 15 years.

## Discussion

We evaluated the incidence of ATL among HTLV-1 carriers in the categories defined by sex and age of carriers and geographic area in Japan. To compensate for the geographic variation in participation frequency by medical facilities we normalized values using the B-NHL capture rate for each area, given that the B-NHL incidence in Japan appears to be independent of geography [11,12]. This strategy of data collection, which was previously adopted by Tajimi [3], is essential, particularly for the epidemiologic study of

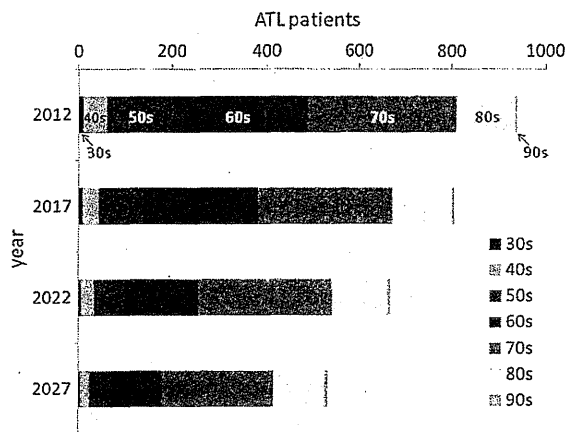


Figure 3. Projected ATL occurrence over the next 15 years. Bars show the expected number of patients with ATL for each 10-year age category.

a phenomenon with geographic clustering of subjects. We also assumed that the number of cases of disease is similar to that of deaths for B-NHL. Comparing the total number of observed B-NHL cases with the average annual number of B-NHL deaths registered nationwide, the B-NHL capture rate in this study was calculated to be 39.7%, a figure reflecting the data collection efficiency of this study. The capture rate was higher in the Kyushu region (0.750) than in non-Kyushu regions (0.359), which might have resulted from greater interest in an HTLV-1-related study among physicians in the endemic area, Kyushu, than among physicians in the non-endemic area.

Annual occurrence of ATL as the total in seven individual prefectures in the Kyushu region and non-Kyushu/Okinawa region was deduced to be 835 (95% CI, 795–887). The number for Okinawa Prefecture was not included in this calculation because of the wide CI (95% CI, 88–476). If, however, the number for Okinawa is added, the total number of cases of ATL in the whole of Japan amounts to around 1000, which is close to the number of deaths from ATL reported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (1075 and 1048 in 2007 and 2008, respectively) [18]. This could support the adequacy of the estimation of ATL occurrence based on the B-NHL capture rate in the present study. Thirty-nine percent of patients with ATL were expected to be found in the Kyushu region, and more than 350 were expected in the metropolitan areas of Tokyo, Osaka and Nagoya combined (data not shown).

We did not detect a significant difference in ATL incidence among carriers when comparing Kyushu to non-Okinawa/Kyushu regions, despite the large differences in HTLV-1 prevalence. This result suggests that local environmental factors that may influence ATL development are shared between these areas. The ATL incidence in Okinawa was shown to be more than twice as high as those in other regions, including the Kyushu region, which is geographically proximal to Okinawa. The transcontinental HTLV-1 subgroup (subgroup A) accounts for 20–35% of virus infecting residents in Okinawa, but for very few cases in other regions of Japan, including Kyushu, where the Japanese subgroup (subgroup B)

predominates [19,20]. The ATL-causative potency of subgroup A might be higher than that of subgroup B, although there is, to our knowledge, no published data showing distinguishable differences in ATL incidence between HTLV-1 variants. Background genetic diversity including HLA in carriers also may contribute to differences in ATL incidence [21–23]. In fact, several genome-wide association studies have verified a considerable difference in the genetic background between residents of Okinawa and mainland Japan [24,25]. Comorbidity or differences in lifestyle, socio-economic status and natural environment also may play a role [26–28].

Although these questions are worthy of inquiry, we are, for the present study, limited in the data collection we can do in the Okinawa region. We estimated annual ATL incidence on the basis of B-NHL capture rate. Accordingly, the estimate likely becomes less confident when the number of observed cases of B-NHL decreases. This is the case for Okinawa, where small numbers of cases were reported for B-NHL and ATL during the study period. Future study participation by a larger number of medical institutions and physicians in Okinawa will be needed to draw conclusions on geographic differences in ATL incidence among carriers.

Another limitation of this study is that all demographic data on ATL incidence presented in this article were deduced using, as the denominator, the HTLV-1 carrier number determined among blood donors. However, the HTLV-1 prevalence among blood donors often is reduced compared to values obtained in other populations, such as pregnant women, outpatients, inpatients or even local residents [29,30]. Therefore, the actual numbers of HTLV-1 carriers for each demographic category are expected to be greater than those used in this study. This effect is expected to lessen the actual ATL incidence and lifetime incidence compared to the results derived in this article.

Figure 2 shows that the ATL incidence rate starts to increase for patients in their 30s and peaks in their 70s before subsequently decreasing [3,31]. This trend was seen for both sexes. The decreased incidence in very elderly patients may reflect comorbidity with other age-related diseases such as cardiovascular disease or malignancy, such that those other diseases are registered as the cause of death. Alternatively, carriers with more intrinsic risk factors for ATL might have already developed the disease before their 80s, effectively selecting for living carriers in their 80s and 90s with low risk of developing ATL.

Another finding in this study was that ATL incidence in males increased with age, with peak values observed among men in their 70s; in contrast, incidences were largely unchanged in women from their 40s to 80s. The rate in males in their 70s was almost twice as high as that for females in their 70s. This sex-specific change of incidence with age was previously documented in the study conducted in Ehime Prefecture [31]. As explained above, carriers who acquired infection via horizontal transmission after adolescence are believed to be devoid of risk for ATL development [13,14]. Assuming that vertical transmission occurs equally for male and female children and that horizontal transmission occurs preferentially from males to females, we recalculated



the number of female carriers by applying the male HTLV-1 prevalence to the female population, and then used this adjusted value to reevaluate ATL incidence. This is a strategy that had previously been employed by Tokudome *et al.* [32]. This modification permitted the comparison of sex-specific ATL incidence mainly among carriers who nominally acquired infection vertically, although some proportion of male carriers might also have been infected horizontally. The recalculated ATL incidence for females was increased by this assumption, but the significant differences between sexes remained valid except for patients in their 50s. Thus, male to female transmission of HTLV-1 with proposed reduced risk for future ATL development does not fully explain the lower ATL incidence observed in middle-aged female carriers [32].

The low ATL incidence peculiarly found among females in their 50s to 70s may suggest that women in their 50s to 70s might have had some condition around birth that decreased the risk of ATL development. However, it is difficult to envision such a condition that would have affected only the female population. Sex-specific differences in immune surveillance potency or tumorigenicity may affect the incidence. It was reported that men were significantly less likely than women to have reduced reactivity to purified protein derivative among HTLV-1-negative individuals, whereas this gender difference was not apparent among HTLV-1 carriers [33]. Habitual smoking or alcohol intake, both of which are seen more frequently among males, may also increase their risk of developing ATL. A significant increase in HTLV-1 viral load in subjects with moderate alcohol consumption has been described [34]. Gender differences in lung and gastric cancer incidence and mortality have been attributed to the higher rate of smoking and drinking in males compared to females [35,36]. Alternatively, the low incidence of ATL specifically found among females through their 50s to 70s might reflect the influence of sex hormones or menopausal status on disease development. To our knowledge, studies have rarely mentioned the effect of sex hormones on the molecular mechanism described for ATL development [37–39]. It will be important to examine any possibility of sex differences in the molecular or cellular mechanism(s) of ATL development.

Previous work has shown that the lifetime ATL incidence is between 2 and 5% [13,31,32,40] among carriers. The result in our study, 5.2% for both sexes combined, is in line with reported values. The rate for men (7.2%) was higher than that for women (4.2%), which could partly be explained by the hypotheses described above, namely, the absence of ATL development among horizontally infected carriers and preferential horizontal transmission of HTLV-1 from men to women. These views, however, are based on relatively small cohort studies and deserve verification by a nationwide cohort study wherein seroconverted individuals are followed for life.

Our analysis predicts that the number of patients with ATL will decrease continuously over the next 15 years. In contrast, the proportion of patients in their 60s and 70s will increase year by year, with senior citizens expected to account for two-thirds of new cases detected over the next 15 years. Patients with ATL in their 60s and 70s are generally considered intolerant of aggressive chemotherapy or

hematopoietic stem cell transplant with a conventional myeloablative regimen [41,42]. Recently, hematopoietic stem cell transplant following a reduced intensity conditioning regimen has been proposed for use in elderly patients with hematologic malignancy [43,44]. A clinical trial using interferon- $\alpha$  and zidovudine is also being conducted in Japan [45]. Demonstration of the efficacy and safety of these new approaches for elderly patients with ATL will require further study.

This article defines a nationwide ATL incidence among HTLV-1 carriers by taking into consideration the expected differences in disease capture rate among areas. Among Caribbean and Brazilian carriers, a demographic peak of patients with ATL was reported among those in their 40s, with little sex-specific difference in incidence [46–48], which is in contrast with the data presented in this article. Studies in endemic areas outside of Japan for the occurrence of ATL among carriers by age, sex and geographic area using disease capture rate will be required to understand local factors that contribute to disease pathogenesis.

In conclusion, ATL develops in nearly 1000 HTLV-1 carriers annually in Japan. ATL incidence among carriers is similar among all regions of Japan, including Kyushu. The incidence is significantly lower among middle-aged females compared to males. The number of patients with ATL is predicted to decrease over the course of the next 15 years, but patients in their 60s and 70s will constitute two-thirds of new cases. The development of treatment strategies and supportive interventions applicable to elderly patients is needed.

## Acknowledgements

This work was supported by a grant for the Study Project for Emerging and Re-emerging Infectious Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. The authors gratefully acknowledge the physicians who participated in this study for their efforts in registering patients with ATL and B-NHL.

**Potential conflict of interest:** Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at [www.informahealthcare.com/lal](http://www.informahealthcare.com/lal).

## References

- [1] Mueller N. The epidemiology of HTLV-I infection. *Cancer Causes Control* 1991;2:37–52.
- [2] Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion* 1991;31:67–75.
- [3] Tajima K. 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. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer* 1990;45:237–243.
- [4] The T- and B-cell Malignancy Study Group; Hirose K, Tajima K. The 9th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan. *Jpn J Cancer Clin* 2001;47:341–357. [Japanese]
- [5] Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 2012;84:327–335.

- [6] Yamada Y, Atogami S, Hasegawa H, et al. Nationwide survey of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan. *Rinsho Ketsueki* 2011;52:1765-1771. [Japanese]
- [7] Yamagishi M, Watanabe T. Molecular hallmarks of adult T cell leukemia. *Front Microbiol* 2012;3:334.
- [8] Lairmore MD, Haines R, Anupam R. Mechanisms of human T-lymphotropic virus type 1 transmission and disease. *Curr Opin Virol* 2012;2:474-481.
- [9] Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011;87:152-166.
- [10] Hino S, Sugiyama H, Doi H, et al. Breaking the cycle of HTLV-I transmission via carrier mothers' milk. *Lancet* 1987;2:158-159.
- [11] Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The World Health Organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 2000;50:696-702.
- [12] Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan: analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathol Int* 2008;58:174-182.
- [13] Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 1989;43:250-253.
- [14] Cleghorn FR, Manns A, Falk R, et al. Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1009-1014.
- [15] Tajima K, Tominaga S, Suchi T, et al. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen: possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Jpn J Cancer Res* 1982;73:893-901.
- [16] Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, et al. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis* 1986;154:851-857.
- [17] Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1989;111:555-560.
- [18] Death rates by sex, age and causes (the condensed list of causes of death for Japan). Available from: [www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GLO8020102.do?\\_toGLO8020102\\_&classID=000001041668&cycleCode=7&requestSender=dsearch](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GLO8020102.do?_toGLO8020102_&classID=000001041668&cycleCode=7&requestSender=dsearch)
- [19] Eguchi K, Fujii H, Oshima K, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) genetic typing in Kakeroma island, an island at the crossroads of the Ryukyuan and Wajin in Japan, providing further insights into the origin of the virus in Japan. *J Med Virol* 2009;81:1450-1456.
- [20] Otani M, Honda N, Xia PC, et al. Distribution of two subgroups of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) in endemic Japan. *Trop Med Health* 2012;40:55-58.
- [21] Sonoda S, Fujiyoshi T, Yashiki S. Immunogenetics of HTLV-I/II and associated diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13(Suppl. 1):S119-S123.
- [22] Profetti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, et al. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005;24:6058-6068.
- [23] Birman BM, Breen EC, Stuver S, et al. Population differences in immune marker profiles associated with human T-lymphotropic virus type I infection in Japan and Jamaica. *Int J Cancer* 2009;124:614-621.
- [24] Yamaguchi-Kabata Y, Nakazono K, Takahashi A, et al. Japanese population structure, based on SNP genotypes from 7003 individuals compared to other ethnic groups: effects on population-based association studies. *Am J Hum Genet* 2008;83:445-456.
- [25] HUGO Pan-Asian SNP Consortium; Abdulla MA, Ahmed I, Assawamakin A, et al.; Indian Genome Variation Consortium. Mapping human genetic diversity in Asia. *Science* 2009;326:1541-1545.
- [26] Gérard Y, Lepere JF, Pradinaud R, et al. Clustering and clinical diversity of adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-I in a remote black population\* of French Guiana. *Int J Cancer* 1995;60:773-776.
- [27] Levine PH, Manns A, Jaffe ES, et al. The effect of ethnic differences on the pattern of HTLV-I-associated T-cell leukemia/lymphoma (HATL) in the United States. *Int J Cancer* 1994;56:177-181.
- [28] Sonoda S, Li HC, Tajima K. Ethnoepidemiology of HTLV-I related diseases: ethnic determinants of HTLV-I susceptibility and its worldwide dispersal. *Cancer Sci* 2011;102:295-301.
- [29] Koga Y, Iwanaga M, Soda M, et al. Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. *J Med Virol* 2010;82:668-674.
- [30] Hlela C, Shepperd S, Khumalo NP, et al. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *AIDS Rev* 2009;11:205-214.
- [31] Kondo T, Kono H, Miyamoto N, et al. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* 1989;43:1061-1064.
- [32] Tokudome S, Tokunaga O, Shimamoto Y, et al. Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type I carriers in Saga, Japan. *Cancer Res* 1989;49:226-228.
- [33] Hisada M, Stuver SO, Okayama A, et al. Gender difference in skin reactivity to purified protein derivative among carriers of HTLV-I in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:302-307.
- [34] Kwaan N, Lee TH, Chafets DM, et al.; HTLV Outcomes Study (HOST) Investigators. Long-term variations in human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II proviral loads and association with clinical data. *J Infect Dis* 2006;194:1557-1564.
- [35] Mannino DM, Ford E, Giovino GA, et al. Lung cancer mortality rates in birth cohorts in the United States from 1960 to 1994. *Lung Cancer* 2001;31:91-99.
- [36] Zhang J, Zhan Z, Wu J et al. Association among polymorphisms in EGFR gene exons, lifestyle and risk of gastric cancer with gender differences in Chinese Han subjects. *PLoS One* 2013;8:e59254.
- [37] Uozumi K, Uematsu T, Otsuka M, et al. Serum dehydroepiandrosterone and DHEA-sulfate in patients with adult T-cell leukemia and human T-lymphotropic virus type I carriers. *Am J Hematol* 1996;53:165-168.
- [38] LosM, Khazaie K, Schulze-Osthoff K, et al. Human T cell leukemia virus-I (HTLV-I) Tax-mediated apoptosis in activated T cells requires an enhanced intracellular prooxidant state. *J Immunol* 1998;161:3050-3055.
- [39] Tzagarakis-Foster C, Gelezianas R, Lomri A, et al. Estradiol represses human T-cell leukemia virus type 1 Tax activation of tumor necrosis factor-alpha gene transcription. *J Biol Chem* 2002;277:44772-44777.
- [40] Tajima K, Cartier L. Epidemiological features of HTLV-I and adult T cell leukemia. *Intervirology* 1995;38:238-246.
- [41] 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.
- [42] Tanosaki R, Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma: current treatment strategies and novel immunological approaches. *Expert Rev Hematol* 2010;3:743-753.
- [43] Obama K, Utsunomiya A, Takatsuka Y, et al. Reduced-intensity non-T-cell depleted HLA-haploidentical stem cell transplantation for older patients based on the concept of fetomaternal tolerance. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:897-899.
- [44] Okamura J, Utsunomiya A, Tanosaki R, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with reduced conditioning intensity as a novel immunotherapy and antiviral therapy for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2005;105:4143-4145.
- [45] Tsukasaki K, Tobinai K. Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:3-14.
- [46] Hanchard B. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jamaica: 1986-1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13(Suppl. 1):S20-S25.
- [47] Hisada M, Stuver SO, Okayama A, et al. Persistent paradox of natural history of human T lymphotropic virus type I: parallel analyses of Japanese and Jamaican carriers. *J Infect Dis* 2004;190:1605-1609.
- [48] Pombo de Oliveira MS, Matutes E, Schulz T, et al. T-cell malignancies in Brazil. Clinico-pathological and molecular studies of HTLV-I-positive and -negative cases. *Int J Cancer* 1995;60:823-827.

# HTLV-1 キャリア女性の 心理的葛藤と必要なフォロー

佐賀大学医学部附属病院検査部, HTLV-1 専門外来  
柘植 薫

妊娠をきっかけにして  
HTLV-1 キャリアであることが  
わかった女性は、どのような  
気持ちを抱えて  
生きているのでしょうか。  
専門外来のカウンセリングルームから、  
お母さんの声と想いをお届けします。

HTLV-1(ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型)は  
ATL(成人 T 細胞白血病・リンパ腫)や HAM  
(HTLV-1 関連脊髄症)の原因ウイルスで、母乳  
が主な感染経路であるといわれています。2010  
年には、全国の妊婦健診に HTLV-1 抗体検査が  
追加され、キャリア妊婦に対する保健指導や相談  
体制の構築が重要視されるようになりました<sup>1)</sup>。

## ● 佐賀大学医学部附属病院 ● HTLV-1 専門外来の診療体制

佐賀大学医学部附属病院(以下、当院)HTLV-1  
専門外来では、血液内科医師と臨床心理士が共  
同して、ATL や HAM の患者さんあるいは  
HTLV-1 キャリアの方の診察や相談を行なっ  
ています。とくにキャリアの方に対しては、普段の  
生活で何か不安なことがあればいつでも相談でき  
ることを伝え、当院に受診中の方には外来受診の  
際にお会いして声をかけたり、希望があればカウ  
ンセリングをしています。そうすることにより、  
ほとんどのキャリアの方がカウンセリングで  
「ほっとする」と話され、普段の生活のなかでは  
ウイルスに関する相談をする場がないことや、ウ  
イルス感染によって生じる問題についての心配を  
1人で抱えている様子がうかがえます。

また、初回面接では「心配なことはない」と  
おっしゃっていたキャリアの方が、2回目の面接  
では「白血病という言葉がショックだった。体調  
が悪くなると恐怖を感じる」とお話しされること  
があります。その時私は、キャリアであるという  
事実を個人がどんなふうを受け入れればよいの  
か、キャリアであることの戸惑いややるせなさ、  
さらに、ウイルスが引き起こす病気への恐怖心を

つげ かおる  
佐賀大学医学部附属病院検査部, HTLV-1 専門外来  
〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1

抱きつつも、普段はその気持ちに蓋をしながら生活されているご様子を思い浮かべます。

## ● カウンセリングにおける ● かかわりの姿勢

私が行なうカウンセリングは、心理的アプローチを中心としたものです。外来で受診されたキャリアへの情報提供も大切ですが、私はその方が今までどんなお気持ちでキャリアであるという問題を抱えてこられたのか、その方の語る言葉の奥に流れる気持ちの理解に努めながらお話を聞いています。臨床心理学者の増井は「患者の『気持ちをわかってもらってほっとした』という表現は、おおむね言葉の理解でなく、気持ちの理解に準拠しているという臨床的ないし日常的事実からである」と述べています<sup>3)</sup>。私は、カウンセリングによってカウンセラーにありのままの姿を受け入れられるという経験をしていただくことで、自分は1人ではないという実感をもっていただき、それが今後の前向きな気持ちにつなげられるようにかかわりたいと考えています。

今回私は、専門外来の心理職の立場からキャリアのケースを紹介します。私のかかわった事例とその考察過程を、キャリアの女性を支援する皆さんの活動の参考にさせていただければと思います。

## ● キャリアと妊婦健診

### 「キャリアである」という告知の機会

当院専門外来受診者全体の65%がキャリアです。現在妊娠中でない女性も含めると、その半数以上が、妊婦健診で初めて「自分がキャリアである」とわかった方たちでした。東京大学医科学研究所附属病院内丸先生による調査でも<sup>4)</sup>、首都圏に住む40歳以下の女性で、HTLV-1キャリアの方の半数以上が、妊婦健診で感染が判明しています。よって、妊婦健診は、HTLV-1キャリアの方にとって、「自分はキャリアである」と告知される機会となる可能性が考えられます。

## 自己イメージを立て直す作業

このような経験をした妊婦の方の心理面接をしていると、彼女たちは今後の人生をキャリアとして生きていくために、今まで描いていた自分のイメージを立て直すようなこころの作業を行なう必要性を感じます。私は、感染したことが判明した妊婦のこころのケアの必要性について「不安でぐるぐる巻きになったところを、まずはほぐしていただくということが大切」と以前記述しましたが<sup>5)</sup>、HTLV-1に感染したことがわかった妊婦の葛藤に含まれる気持ちは、例えば自分がキャリアであることへの落胆と恐怖、感染したことへの疑問や怒り、授乳制限を必要とされることへの失望や責任感、子どもの感染に対する不安等が挙げられます。彼女たちのこころにはさまざまな思いが混在し、こころの身動きが取れない状態にあると考えられます。

## 助産師の役割とは

助産師は、キャリアであることがわかった女性が、キャリアとしてその後の人生を歩み始める際に出会う、大切な専門職の1人に違いないでしょう。女性に対する助産師の役割は、妊娠・出産時におけるウイルスの母子感染予防をはじめ、女性の更年期におけるがん検診受診行動などの心理教育的なかかわりも期待されます。

## ● キャリア女性のケースより

### ケース1 由美さん(仮名, 30代)

現在妊娠35週。第3子出産予定。10年前長男を妊娠した時にキャリアであることが判明。親類にキャリアがいると聞いたことはなかったが、ウイルスのことは以前から知っていたためショックだった。

長男の出産後、産科医師より母乳を与えないことを勧められたが、母乳の利点を活かしたいために決断できなかった。しかし子どもに感染させたくないこともあり、断乳すべきかかなり悩んだ。夫と話し