

## 特集

## ATL/HTLV-1研究の最近の進展

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

内丸 薫\*\*

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

## はじめに

2007年の全国調査によればわが国のHTLV-1感染者数は推定108万人とされており、1988年の調査における120万人から若干減少しているものの、現在でもわが国には多数のHTLV-1感染者が存在している。また年間1,100人前後がATLを新規に発症していると推定されている<sup>2)</sup>。これらのHTLV-1キャリアおよびATL患者はさまざまな不安や悩みを抱えることになり、これに対する相談機能の整備が進められつつある。本稿ではHTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の整備に関するこれまでの背景と現状、今後の課題などについて概説する。

## HTLV-1キャリアの分布の変化

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

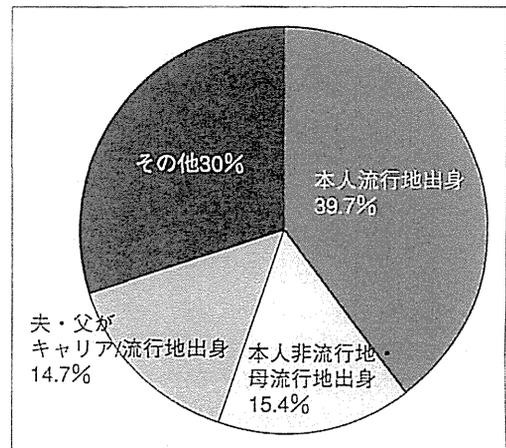


図1 東大医科研病院HTLV-1キャリア専門外来を受診した首都圏在住者

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

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

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

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

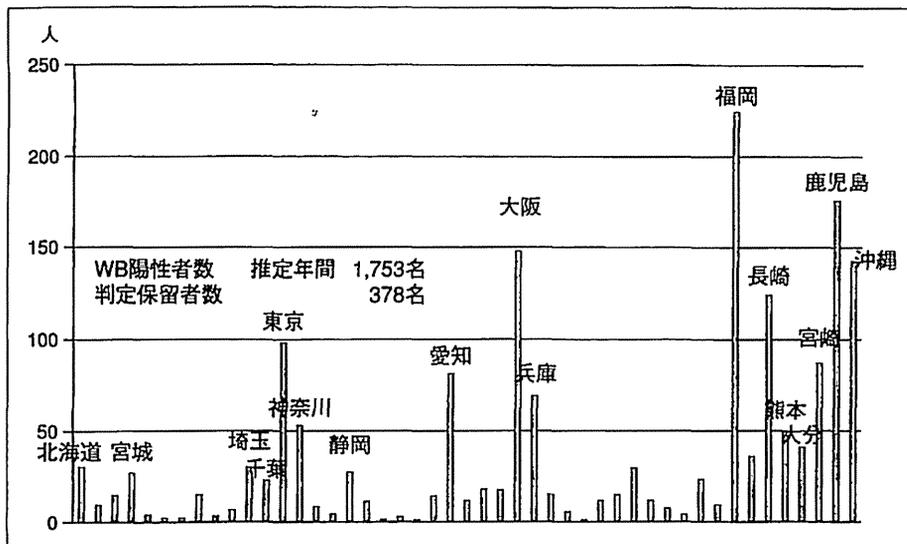


図2 妊婦健診で判明したHTLV-1感染者数 都道府県別推定値(2011年)

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

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

### 妊婦健診と献血

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

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

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

表1 HTLV-1総合対策の骨子(2010年12月策定)

**推進体制**

国, 地方公共団体, 医療機関, 患者団体などの密接な連携を図り, HTLV-1対策を強力に推進

## ●厚生労働省:

・HTLV-1対策推進協議会の設置

患者, 専門家などが参画し, 協議会での議論を踏まえて, 総合対策を推進

・省内連携体制の確立と, 窓口担当者の明確化

## ●都道府県: HTLV-1母子感染対策協議会

## ●研究班: HTLV-1・ATL・HAMに関連する研究班の総合的な班会議 研究班の連携強化, 研究の戦略的推進

**重点施策**

## 1. 感染予防対策

○全国的な妊婦のHTLV-1抗体検査と, 保健指導の実施体制の整備

○保健所におけるHTLV-1抗体検査と, 相談指導の実施体制の整備

## 2. 相談支援(カウンセリング)

○HTLV-1キャリアやATL・HAM患者に対する相談体制の整備

・相談従事者への研修の実施やマニュアルなどの配布

※相談体制の構築や手引きの作成などにおいて, 患者団体などの協力も得ながら実施

## 3. 医療体制の整備

○検査制度の向上や発症リスクの解明に向け, 標準的なHTLV-1ウイルスのPCR検査方法などの研究の推進

○ATL治療に係る医療連携体制などの整備, 地域の中核的医療機関を中心としたHAMの診療体制に関する情報提供

○ATLおよびHAMの治療法の開発・研究の推進, 診療ガイドラインの策定・普及

## 4. 普及啓発・情報提供

○厚生労働省のホームページの充実など, 国民への正しい知識の普及

○母子感染予防のため, ポスター, 母子健康手帳に挟むリーフレットなどを配布

○医療従事者や相談担当者に対して, 研修などを通じて正しい知識を普及

## 5. 研究開発の推進

○実態把握, 病態解明, 診断・治療などの研究を総合的・戦略的に推進

○HTLV-1関連疾患研究領域を設け, 研究費を大幅に拡充

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

**HTLV-1総合対策の開始**

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

と厚生労働省の意見交換のために2009年から厚生労働省においてHTLV-1有識者会議が継続的に開催され、そこでの議論を踏まえて2010年9月首相官邸にHTLV-1特命チームが設置され、4回の会合を経て12月までに提言をまとめてHTLV-1総合対策として翌2011年から開始されることになった<sup>7)</sup>。HTLV-1総合対策の骨子を表1に示す。

HTLV-1キャリア、ATL患者に対する相談機能の観点では推進体制として都道府県に母子感染対策協議会が設置されることになり、重点施策の部分では、第1項に感染予防対策として保健所における抗体検査と相談指導実施体制の整備が記載され、第2項には相談支援(カウンセリング)としてHTLV-1キャリアやATL/HAM患者に対する相談体制の整備があげられている。また第4項に普及啓発・情報提供が重点施策としてあげられている。HTLV-1総合対策で目指しているHTLV-1キャリア対策は、感染予防対策の中心に母子感

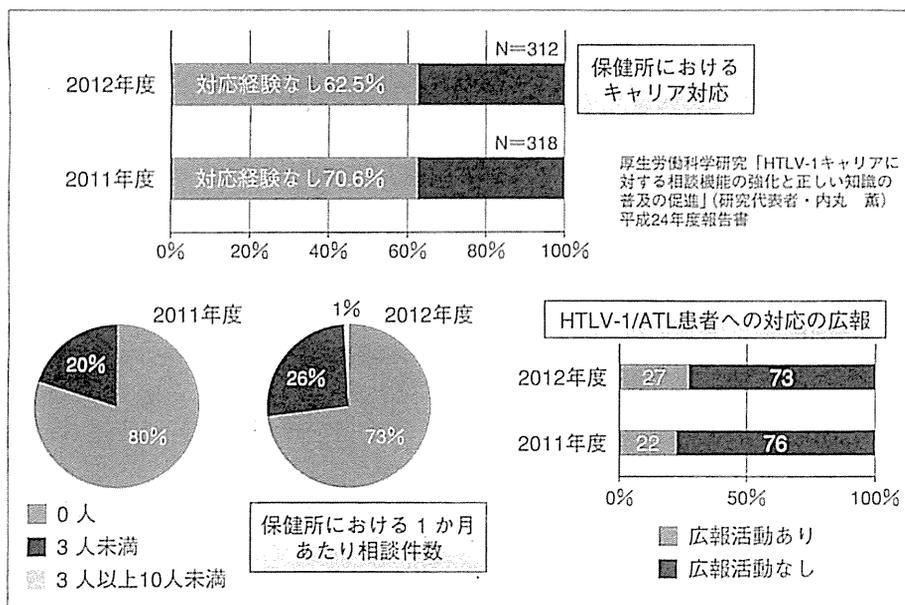


図3 保健所の現状と活性化への課題

2011年、2012年に厚生労働科学研究「HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」班(研究代表者・内丸 薫)によって行われた全国の保健所におけるHTLV-1キャリアに対する相談対応の実態調査の結果のまとめ。

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

### HTLV-1キャリア/ATL患者に対する相談機能の現状

それでは実際にこれらの相談体制はうまく機能しているのだろうか。厚生労働科学研究「HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」班(研究代表者・内丸 薫)では2011年度末に全国の保健所におけるHTLV-1キャリアに対する相談対応の実態調査を行った。全国495か所の保健所を対象に郵送法による調査票を用いた調査で318施設から回答を得て回収率は64%であった。結果の一部を図3に示すが、全国の保健所の約70%がキャリア対応の経験がないと答えており、1か月あたりの対応件数は0件と回答した施設が80%に達した。この保健所での相談対応件数の低さの原因はいろいろ考えられるが、これらの保健所のうちHTLV-1に対する相談対応を行っていることを広報紙やホームページ、ポスターなどで広報していると回答した施設は全体の20%程度であり、保健所で相談対応が行われていることが周知されていないことが原因の一つと考えられた<sup>8)</sup>。2012年は

## ●患者会を介したATL患者対象調査 n=28

がん診療連携拠点病院(がん診療連携拠点病院)に相談支援センターがあるのを知っていますか

選択項目	回答件数	回答率
知っている	7	25%
知らない	19	68%

相談支援センターではATLについても相談にのってくれることを知っていますか

選択項目	回答件数	回答率
知っている	5	18%
知らない	21	75%

厚生労働科学研究「HTLV-1キャリアに対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」(研究代表者・内丸 薫)2013未発表データ

## ●がん診療連携拠点病院相談支援センターでの対応の実態調査 n=246

最近1年間におけるATL患者, HTLV-1キャリアに対する相談件数

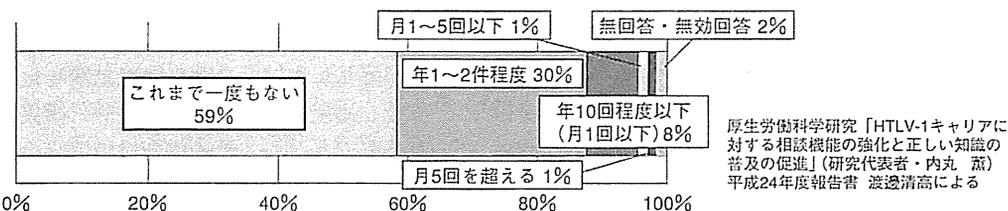


図4 がん診療連携拠点病院 がん相談支援センターの現状と活性化への課題

2012年に厚生労働科学研究「HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」班(研究代表者・内丸 薫)によって行われた全国がん診療連携拠点病院相談支援センターの実態調査, および同研究班による2013年患者団体を対象としたATL患者意識調査の結果。

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

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

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

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

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

### 今後の課題

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

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

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

## 文 献

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

\* \* \*

# 成人 T 細胞白血病(ATL)

東京大学医科学研究所附属病院血液腫瘍内科

うちまる かおる  
内丸 薫

## Point

- 成人 T 細胞白血病(ATL)はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(HTLV-1)感染細胞が腫瘍化して発症する疾患である。ATL を発症するのは HTLV-1 感染者の約 5% であるが、化学療法に対する反応は不良であり、造血細胞移植、抗 CCR4 抗体などの新規分子標的薬剤の導入による予後の改善が期待されている。
- HTLV-1 感染者の分布が全国に広がり、九州のみではなく全国的に遭遇する可能性があることを念頭に置く必要がある。
- ATL の腫瘍細胞は花細胞(flower cell)が典型的であるが、異形性の軽い細胞も多く、慎重な鏡検による判断が必要である。

## 病因と病態

成人 T 細胞白血病(adult T-cell leukemia/lymphoma : ATL)はヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型(human T-cell leukemia virus type 1 : HTLV-1)に感染した CD4 陽性 T 細胞が腫瘍化して発症する疾患である。HTLV-1 はレトロウイルス科に属する RNA (ribonucleic acid) ウイルスであり、CD4 陽性 T 細胞に感染すると、DNA に逆転写され宿主の DNA に組み込まれる。組み込み部位はランダムであり、特定の癌遺伝子の活性化などは起こさないが、*tax*

などのウイルス遺伝子産物によって細胞内の種々の遺伝子の活性化が起こる。その結果、宿主遺伝子に突然変異が蓄積し、最終的に腫瘍化に至ると考えられている。現在まで ATL に特異的な遺伝子異常は見つかっておらず、HTLV-1 感染が発症の原因ではあるが、感染細胞の腫瘍化過程は不明な点が多い。HTLV-1 感染による直接的な症状はなく、一度感染すると生涯感染が持続する。このような無症候の感染者を HTLV-1 無症候性キャリア(以下、キャリア)という。

## 疫学

HTLV-1感染者は、全世界では2,000万人から3,000万人存在すると推定されている。特に感染者が多い地域は赤道アフリカ、カリブ海沿岸、南米、ニューギニアおよび日本である。欧米では、移民を除いて感染者は非常に少数であり、同様に中国、朝鮮半島など大陸にも感染者は少ない。

日本国内でもその分布には偏りがあり、1988年の全国調査では九州、沖縄地区に全国の半数を超えるHTLV-1キャリアが在住していた。その他に、四国の太平洋側から豊後水道沿岸にかけて、紀伊半島の海岸部、伊豆、東北地方の太平洋岸(三陸地方)は比較的多い地域であり、北海道も相対的に多い。一方、近年の大都市への人口の流入に伴い、次第にHTLV-1キャリアの大都市への移住、分布の変化がみられ、2007年の全国調査では九州、沖縄地区在住者の比率が45.7%と低下してきているのに対し、関東地方は17.7%と、1988年調査の10.8%から大きく比率が上昇していた<sup>1)</sup>。

国内のHTLV-1キャリアの推定数は約108万人である。キャリアにおける生涯発症率は約5%とされ、大体数のキャリアは生涯無症候のままである。ATL発症に至るにはHTLV-1感染細胞に複数の遺伝子変異が蓄積する必要があり、感染から発症まで数十年の時間が必要と考えられている。HTLV-1の主要な感染ルートは母乳を介した母児感染および性感染で、そのうちATLを発症するのは母児感染例だと考えられており、ATLは中高年発症する疾患ということになる。実際ATLの発症は通常40歳以降であり、現在行われている第11次全国調査の結果によると、発症年齢平均値は68.3歳

であった。

## 臨床症状

ATLは臨床的にくすぶり型、慢性型、リンパ腫型、急性型の4つの病型に分類され(詳細は、後述の「診断/診断基準」, 表1参照), 前2者をindolent ATL, 後2者をaggressive ATLと呼ぶが、病型によって臨床症状は異なる。indolent ATLは一般に無症状であるが、皮膚病変を伴う症例もある。aggressive ATLは症例によって多彩な臨床症状を呈するが、6割の症例で全身リンパ節腫脹を認め、その他に肝脾腫、腫瘍熱を伴う症例が多い。臓器浸潤を伴う場合、それによる局所症状がみられ、例えば消化管浸潤を伴う症例では下血、タール便などを認める。高カルシウム血症を伴う症例があり、それによる口渴、嘔気、嘔吐、高度な場合は意識障害などがみられることがある。aggressive ATLにおいてもindolent ATLと同様に約40%の症例で皮膚病変を伴う。ATLの皮膚病変は多彩であり、どのようなタイプの病変もあり得るといっても過言ではないほどで、紅斑型、局面型、多発丘疹型、結節腫瘤型、紅皮症型、紫斑型に分類される(図1)。

## 検査(表1)

血液検査所見も病型によって異なる。くすぶり型は最もおとなしいタイプのATLであり、検査データ上は末梢血液像で異常リンパ球(腫瘍細胞)が5%以上認められるのが唯一の異常所見であることが多い。ATLの腫瘍細胞としては核が複雑に切れ込んだ花細胞(flower cell)が有名であるが、indolent ATLでは通常flower cellは認められず、核のくびれが軽く異形性が軽い異常リンパ球であり、慎重な鏡検が求め

表 1 下山分類

	急性型	リンパ腫型	慢性型	くすぶり型
抗 HTLV-1 抗体	+	+	+	+
リンパ球数( $\times 10^9/L$ )		<4	$\geq 4$ *1	<4
異常リンパ球	+	$\leq 1\%$	+ *2	$\geq 5\%$ *3
花細胞	+	-	時々	時々
LDH			$\leq 2N$	$\leq 1.5N$
補正カルシウム(mEq/L)			<5.5	<5.5
組織診のあるリンパ節腫大		yes		no
腫瘍病変	肝腫大			no
	脾腫大			no
	中枢神経		no	no
	骨		no	no
	腹水		no	no
	胸水		no	no
	消化管		no	no
	皮膚			*3
	肺			*3

\*1: Tリンパ球数は 3,500 以上である。

\*2: 異常 Tリンパ球が 5%未満の場合は、組織診で証明された腫瘍病変が必要である。

\*3: 異常 Tリンパ球が 5%未満の場合は、皮膚や肺に腫瘍性病変があることが組織診で証明されていること。

空欄は他の条件を満たしていれば問わないことを示す。

られる(図 2)。白血球数、リンパ球数は正常である。ATL でしばしば上昇する血清 LDH(lactate dehydrogenase)も通常正常で、診断基準上では正常上限の 1.5 倍を超えない。ATL の腫瘍マーカーとして用いられる可溶性インターロイキン-2 受容体(soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R)は正常範囲の症例も多く、上昇していてもその程度は軽度である。ATL はしばしば肺病変を伴い、CT では 50~70%程度の症例にすりガラス陰影をはじめとする多彩な所見が認められるが、くすぶり型の症例でも肺病変が認められることがある。

慢性型は末梢血中白血球が増加し、リンパ球数が  $4,000/mm^3$  以上に増加している。LDH は上昇しても正常上限の 2 倍を超えない。リンパ

腫型は末梢血中に腫瘍細胞が出てこないタイプであり、末梢血中のリンパ球は  $4,000/mm^3$  を超えず、異常リンパ球は 1%以下である。

急性型は他病型の定義のいずれも満たさないものと定義されているが、通常、末梢血中の異常リンパ球が増加し、しばしば flower cell が認められる。FACS(fluorescence-activated cell sorter)による腫瘍細胞の表面マーカー解析では、典型例は CD3, CD4, CD25 陽性で通常 CD7 は陰性である。まれに CD4, 8 double positive, あるいは CD8 陽性型も存在する。急性型症例の ATL 細胞でも異形性が軽いものもあり、末梢血中の腫瘍細胞数は治療効果をモニターするうえでも重要であることから正確な評価が求められる。筆者の研究グループでは末梢

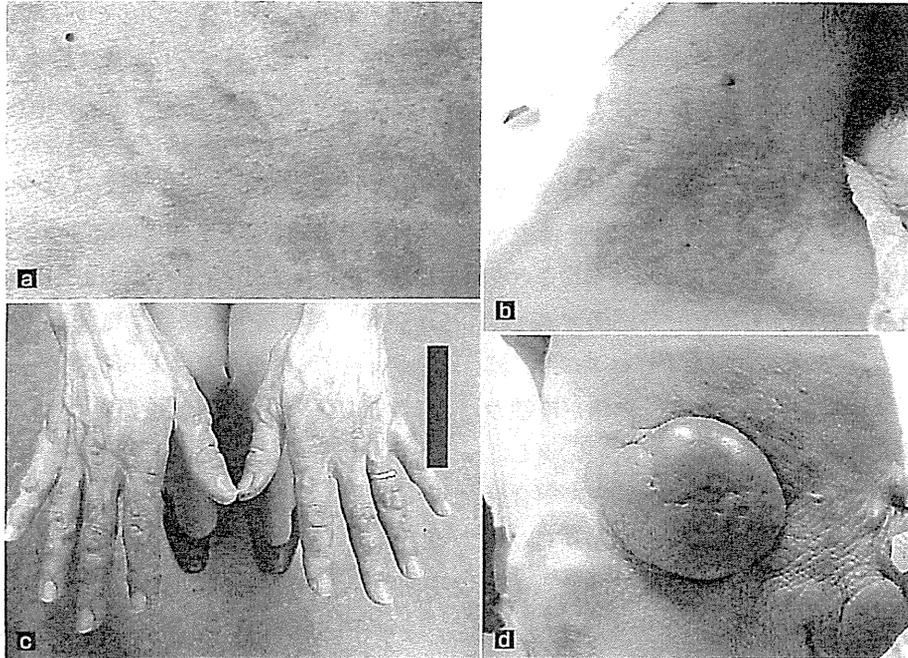


図1 ATL皮膚病変

a: 局面型, b: 多発丘疹型, c: 結節腫瘤型(結節型), d: 結節腫瘤型(腫瘤型).

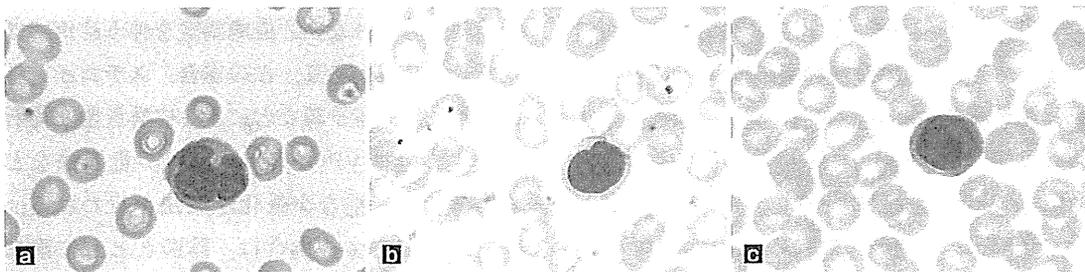


図2 ATLの腫瘍細胞(×400)

a: 急性型にみられた flower cell, b: くすぶり型, c: 慢性型.  
indolent ATL 症例の腫瘍細胞は異形性が軽いものが中心である.

血中の ATL 細胞をマルチカラーフローサイトメトリーで検出する系の開発を行い, 鏡検による主観が入らない正確な末梢血中の ATL 細胞数の定量を可能にしている<sup>2,3)</sup>.

急性型を含む aggressive type では通常 LDH が正常上限の 2 倍以上に上昇し, sIL-2R はしばしば 10,000 U/mL 以上の著明高値となる.

CT など画像検査で, 急性型, リンパ腫型ではリンパ節腫大, 臓器浸潤, 肝脾腫などの所見がみられ, 慢性型でも時にこれらの所見がみられる.

## 診断/診断基準

診断のための基本的な流れは, ①まず, T

細胞性リンパ腫(リンパ性腫瘍)であることを診断する, ②抗HTLV-1抗体が陽性であることを確認する, ③腫瘍細胞がHTLV-1感染細胞の腫瘍化であることを確認する, の3つのステップを踏む。末血に白血球, リンパ球増加があり, 表面マーカー検索でCD4陽性細胞であった場合や, リンパ節腫脹や皮膚病変などを認め, 生検の結果がT細胞リンパ腫であった場合にはATLが鑑別診断の1つに挙がり, 抗HTLV-1抗体をチェックする。抗体が陽性の場合には通常ATLと診断される。しかし, HTLV-1キャリアに他のT細胞性腫瘍が合併する可能性もあるので, 腫瘍細胞がHTLV-1感染細胞のモノクローナルな増殖であることを確認するために, サザンブロットを行う。

「病因と病態」に前述したとおり, HTLV-1の組み込み部位はランダムなので, 感染細胞のモノクローナルな増殖が起こっているときのみシングルバンドがみられる。実際, HTLV-1キャリアにCD4陽性型の末梢性T細胞リンパ腫・非特定型(peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specified: PTCL-NOS)が発症した症例などを時には経験する。くすぶり型の場合には, 末血中に特徴的な異常リンパ球が存在することがきっかけになって診断に至る症例もあり, 血液像の注意深い観察を要する。ATLの診断が確定すると, 表1に示す下山分類に従って病型分類を行う<sup>4)</sup>。急性型はATLのうち他の病型の定義を満たさないものと定義されている点に注意が必要である。慢性型はさらに標準リスク群とハイリスク群に分けられ, 血清LDHまたはBUN(blood urea nitrogen)が正常上限を超える, アルブミンが正常下限以下のいずれか1つを満たす症例はハイリスク群に分類される。

## 臨床経過

くすぶり型, 慢性型のindolent typeは無治療経過観察されるが, ほとんどのケースは急性型に進展する(急性転化)。長崎大学グループの長期観察による最近の報告では, 急性転化までの期間の中央値は4.1年であった<sup>5)</sup>。aggressive typeは, 多臓器への浸潤, 免疫不全による感染症, 高Ca血症などによって放置すると急速に致命的な事態になり, 診断とともに治療にかかる。

## 治療/予後<sup>6)</sup>

indolent typeは通常では無治療で経過観察を行い, 急性転化した時点で以下のaggressive typeの治療を開始する。上記のとおり, 比較的短期間で急性転化を起こし必ずしも予後はよくないが, 診断と同時に治療を開始しても予後の改善がみられない。皮膚病変を伴う症例では通常は掻痒感があり, この場合, ステロイド外用や紫外線, 電子線などによる皮膚科的な局所治療, またはVP-16(etoposide)少量療法などの外来治療可能な少量化学療法が行われる。aggressive typeの場合は, 診断とともに直ちに多剤併用化学療法が開始される。ハイリスク群の慢性型は急性型に匹敵するほど予後が不良なため, aggressive typeと同様の治療方針がとられる。ATLは化学療法に耐性化しやすく, 通常非ホジキンリンパ腫に対する化学療法では他の非ホジキンリンパ腫に比べて明らかに反応が不良で, 独自の治療方針がとられる。mEPOCH, mLSG15などの多剤併用療法が行われるが, 最もよい成績が報告されているmLSG15でも全生存期間中央値13カ月, 3年生存率24%と不良であり, 化学療法には限界

がある。そこで、近年血縁、非血縁ドナーが得られる症例では造血細胞移植が積極的に試みられ、HLA (human leukocyte antigen) 一致のドナーからの骨髄移植では40%台の長期生存が得られている。化学療法剤以外の新規薬剤の開発も進められている。ATL 症例の約90%の症例では腫瘍細胞表面にケモカイン受容体であるCCR4が発現しており、わが国でヒト化抗CCR4抗体が開発され、臨床応用されている。第2相臨床試験で再発、難治症例に対して50%の有効率で今後の治療応用が期待されている。くすぶり型、慢性型を対象にアジドチミジン+インターフェロン $\alpha$ の臨床試験が開始されており、indolent ATLの予後改善効果が期待されている。

## おわりに

かつては九州地方の風土病とまでいわれたATLであるが、大都市圏を中心に全国的に遭遇する機会がある。造血細胞移植の導入によって長期生存例も増えており、九州以外の地域で

も、ATLの可能性を念頭に置いて見落とさないことが重要である。

## 文献

- 1) 内丸薫: HTLV-1 キャリア対応・ATL 診療の問題点. 臨血 52: 1432-1438, 2011
- 2) 渡辺恵理, 佐藤奈津子, 渡辺信和: 臨床への応用—患者の病態をリアルタイムで可視化する. 中内啓光(監修), 清田純(編): 実験医学別冊 直伝フローサイトメトリー. 羊土社, pp110-121, 2014
- 3) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, et al: CADM1 Expression and Stepwise Downregulation of CD7 Are Closely Associated with Clonal Expansion of HTLV-1-Infected Cells in Adult T-cell Leukemia/Lymphoma. Clin Cancer Res 20: 2851-2861, 2014
- 4) Shimoyama M: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). Br J Haematol 79: 428-437, 1991
- 5) Takasaki Y, Iwanaga M, Imaizumi Y, et al: Long-term study of indolent adult T-cell leukemia-lymphoma. Blood 115: 4337-4343, 2010
- 6) 塚崎邦弘: 成人T細胞白血病・リンパ腫. 日臨 72: 531-537, 2014

## 参考文献

- 1) 渡辺俊樹, 上平憲, 山口一成(編): HTLV-1と疾患, 第1版. 文光堂, 2007

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## “実践的” 抗菌薬の選び方・使い方

編集 細川直登

●A5 頁236 2014年  
定価: 本体3,300円+税  
[ISBN978-4-260-01962-0]

抗菌薬の選び方・実践的な使い方をユニークな構成で解説。はじめに起因菌・薬剤の構造・投与経路別に抗菌薬の基礎知識を、次にスペクトラムが重なる抗菌薬の特徴を比べてその違いに注目しながら使い分けのポイントをわかりやすくまとめた。感染症診療に携わるすべての人にお勧めしたい。

