

必要となる。治療による髄液炎症所見の改善とともに MRI 異常所見が減弱・消失することもある。また、HAM の半数以上で、頭部 MRI T2 強調像で脳白質や基底核部に高信号病変を認める⁶⁾。これらの MRI 病変は病理学的検討により HAM の脊髄病巣と同様な特徴をもつことが報告されているが、症状には出ないようである。この無症候性病変はキャリアでも半数前後認められるとする報告もある。

② 抗 HTLV-1 抗体の意義

抗 HTLV-1 抗体については、HAM 診断基準 (表 2) にあるように髄液中の HTLV-1 抗体陽性が重要である。通常、髄液の抗体価は血清の抗体価よりかなり低いが、髄液中抗体が陽性であれば診断に十分である。髄液中の抗体価の高さは病勢を反映していると限らない。

血清中抗 HTLV-1 抗体価を測定した際に、患者から抗体価の高さについて説明を求められることは多い。確かに HAM 患者の抗 HTLV-1 抗体価はキャリアのそれに比して有意に高いことがわかっているが、キャリアにおいて HTLV-1 抗体価が高いことが HAM になりやすいとは考えられていない。逆に低いからといって HAM になりにくいとも言切れない。HAM 患者で抗体価が著しく低い者は少なくない。抗体価の高さは個人によって異なり、また、病勢を必ずしも反映しない。よって、抗体価の定期的測定には意義がなく、診断や治療の評価にも使用されていない。感染の有無のスクリーニングだけにしか使われない。

③ 血清抗 HTLV-1 抗体、HTLV-1 プロウイルス量の測定の実際

HTLV-1 感染を診断する方法は、血清中の抗ウイルス抗体の検出である。検出法に関しては粒子凝集 (PA) 法、化学発光酵素免疫測定 (CLEIA) 法、ウエスタンブロット (WB) 法、蛍光抗体 (IF) 法などがある。スクリーニング検査として用いられている PA 法や CLEIA 法は高感度であり、偽陰性はほぼないと考えてよい。問題となるのは偽陽性であり、陽性を確認した場合は確認検査として WB 法を行うことが必要である。WB 法による

表 2 HAM の診断基準 (1987 年厚生省研究班による)

a. 主要事項
・緩徐進行性でかつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄症
・髄液ならびに血清の抗 HTLV-1 抗体が陽性
b. 参考事項
・血液や髄液中に ATL 様細胞を認めることが多いが腫瘍性増殖を示さず、成人 T 細胞性白血病ではない。
・原則として成人発症の孤発例が多いが、若年発症例もある。男女比は約 1:2。輸血後発症群が存在し、その場合、輸血の半年～数年後に発症することが多い。
・下顎反射は正常のことが多い (まれに亢進のこともある)。
・しばしば膀胱直腸障害を伴う。
・レベルを伴う軽度の感覚障害を認めることが多い。
・重症例では四肢 (特に下肢) に脱力と筋萎縮を伴う傾向がある。
・手指振戦、眼球運動異常、一過性脳神経症状、一過性髄膜炎症状を伴うこともある。
・副腎皮質ホルモン投与によりしばしば症状の改善を認める。
・髄液に細胞増多 (通常軽度) を認めることが多く、IgG 増加、オリゴクローナルバンドを認めることもある。
・抗 HTLV-1 抗体陽性者の頻度の高い地域ほど本症の罹病率も高い。
・他の疾患 (脊髄腫瘍、脊髄圧迫病変、多発性硬化症その他の脊髄症など) と鑑別される。

確認は保険適用である。

WB 法では、ウイルスのエンベロープ蛋白に対する抗体 (バンド) が陽性で、かつ 3 種類のコア蛋白に対する抗体 (バンド) のうち 1 つ以上が (+) であれば陽性と判断する。これらのいずれも (-) であれば陰性であり、これ以外の結果が出た場合は判定保留とする。WB 法での判定保留はしばしば発生するので、補助検査としてプロウイルスを定量する PCR 法がある。プロウイルス量が測定できれば、この検査だけで感染は確定する。HTLV-1 は主にヒトの CD4 陽性リンパ球に感染し、宿主細胞の DNA に組み込まれた状態で存在する。この組み込まれたウイルスをプロウイルスと呼ぶ。プロウイルス DNA の検出には PCR 法とサザンブロット法があるが、ウイルスの検出には PCR 法がより感度が高く、現在は定量 PCR 法 (HTLV-1 プロウイルス定量) で行われている。定量的 PCR 法は、感染細胞の割合がどのくらい存在するかというウイルス量の評価に用いられて

いる。HAM 患者では健常キャリアに比してウイルス量が有意に高く、平均で6.7倍高値である。抗体価と異なり、ウイルス量の評価は診断や発症予測の重要な要素であり、また、その変動は病勢の変動と連動し、HAMの病勢を評価する指標としても有用であることが知られている^{3,9,10}。定量PCR (HTLV-1プロウイルス定量)はSRL(検査会社)に外注依頼(保険適応なし)するほか、当科を含めたいくつかの大学のHAM研究を行っている教室でも行っている。また、JSPFADでも検査をしている。サザンプロット法(HTLV-1プロウイルスDNAクロナリティ)は、ウイルスのDNAへの組み込みパターンの解析に用い、これにより感染細胞が白血化(モノクローナルに増殖)しているかどうか分かる。ATLLを疑うときは必須の検査となる。HAMでは通常、ポリクローナルまたはオリゴクローナルな組み込みパターンがみられるが、ATLLではモノクローナルな組み込みパターンが認められる。

④ 末梢血、髄液、その他の検査

末梢血では核の分葉化を示すリンパ球が認められることがあるが、ATLLでみられるようなフラワー細胞はまれであり、典型的なフラワー細胞の出現はむしろATLLの脊髄浸潤を考えるほうがよい。異常リンパ球が5%以上、あるいは花びら様リンパ球が目立つとき、またはLDHや可溶性IL-2Rが著しく高値のときは、血液内科にコンサルトする。なお、可溶性IL-2RはHAMでも上昇していることが多い。白血球数はときに減少することもある。髄液では軽度の蛋白の増加や、細胞数の増加がみられることがあり、髄液細胞にも核の分葉化したリンパ球がみられる例がある。髄液ネオプテリン値の上昇をみることもあり、脊髄での炎症の活動性を反映しているため、その変動は病勢の把握に有用である。髄液ネオプテリンの測定は外注可能であるが、保険適用ではない。電気生理検査では、下肢体性感覚誘発電位(SEP)での中枢伝導障害の所見がみられることが多い。尿流動態検査による検討では、前述のように多くが上位型神経因性膀胱であり無抑制性膀胱である。

ときに下位型神経因性膀胱を示す。過活動膀胱と排尿筋括約筋協調不全を認めることが多い。

HAMの治療

HAMの治療としては、症状が急速に進行するような急性期には、メチルプレドニゾン大量静注療法を行うことで明らかな症状の改善をみることが多い。しかし、引き続いてステロイド内服を続けるべきかどうか、一定の見解をみていない。われわれはステロイド内服量により病勢やプロウイルス量が変動する例を経験しており、ステロイド静注療法に反応した症例には極少量の内服を続けることも多い。HAM患者にステロイド内服を続けることがATLLを発症しやすくするかどうかは不明である。HAMとATLLの合併例はきわめて少ない。インターフェロン α 療法は日本で行われた多施設二重盲検試験により効果が確認された治療法であり、保険適応がある¹⁾。注射日に微熱が出たりするが、顕著な副作用は少なく使いやすい治療薬である。試験では2週間ないし4週間で治療反応が確認されているので、1カ月以内には効果の判定を行い、それ以降も継続・回復するか中止するか決定し、ただらと使わないことが重要である。サラゾスルファピリジン(サラゾピリン[®])は髄液中のネオプテリンを改善することが報告されており、使いやすいが保険適応はない。筋痙縮に対してはバクロフェン(ギャバロン[®])やチザニジン塩酸塩(テルネリン[®])、エベリゾン塩酸塩(ミオナール[®])などを使用する。しびれに対してはカルバマゼピン(テグレートール[®])やクロナゼパム(リボトリール[®])などを使用する。排尿障害に対しても、尿流動態検査などの結果を踏まえ適宜内服薬を選択する。HAMは痙縮が顕著であるせいかリハビリテーションの効果がはっきり認められるため、積極的に勧めたい。筋力訓練は近位筋・体幹筋を対象とすると効果が高いと考えられている。

文 献

- 1) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al : Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy : a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 46 : 1016-1021, 1996
- 2) Izumo S, Usuku K, Osame M, et al : The neuropathology of HTLV-I-associated myelopathy in Japan : report of an autopsy case and review of the literature. In Román GC, Vernant JC, Osame M (eds) : *HTLV-I and the Nervous System*. New York, Alan R. Liss, 1988, pp 261-267
- 3) Kubota R, Umehara F, Izumo S, et al : HTLV-I proviral DNA amount correlates with infiltrating CD4+ lymphocytes in the spinal cord from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 53 : 23-29, 1994
- 4) Matsuura E, Umehara F, Nose H, et al : Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection : eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 : 41-49, 2008
- 5) Matsuura E, Yamaño Y, Jacobson S : Neuroimmunity of HTLV-I Infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 5 : 310-325, 2010
- 6) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al : HTLV-I-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1 : 50-61, 1995
- 7) Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, et al : Familial clusters of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS One* 9 : e86144, 2014
- 8) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al : HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 : 1031-1032, 1986
- 9) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, et al : Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 189 : 29-40, 2004
- 10) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, et al : Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 9 : 29-35, 2003

次 | 号 | 予 | 告

脊椎脊髄ジャーナル Vol.27 No.9

脊椎疾患の自然経過と治療選択

特集にあたって.....	札幌整形外科脊椎脊髄センター	鏡 邦 芳
リウマチ性頸椎疾患の自然経過.....	神戸大学整形外科	由 留 部 崇
頸椎後縦靭帯骨化症の自然経過.....	今給黎総合病院整形外科	松 永 俊 二, 他
圧迫性頸髄症の自然経過		
一頸椎症および椎間板ヘルニアを中心に.....	慶應義塾大学整形外科	松 本 守 雄, 他
骨粗鬆症性椎体圧潰の自然経過と治療選択		
.....	北海道大学大学院医学研究科脊椎・脊髄先端医学講座	須 藤 英 毅
腰椎椎間板ヘルニアの自然経過.....	千葉大学整形外科	大 鳥 精 司
腰椎変性すべり症の自然経過.....	山口大学整形外科	寒 竹 司
腰椎分離症の自然経過.....	徳島大学整形外科	西 良 浩 一

Nomade

脊髄の思い出.....	東京女子医科大学	岩 田 誠
イラストレイテッド・サージェリー		
胸腰椎結核性脊椎炎に対する前方病巣掻爬骨移植術		
.....	国立病院機構刀根山病院整形外科	井 澤 一 隆
症例から学ぶ：画像診断トレーニング		
.....	自治医科大学放射線科	杉 本 英 治

編集上の都合により内容が若干異なる場合がありますので、ご了承ください。

難病ケアにおけるコペルニクスの転回

臨床評価を患者・家族の主観的評価に変える

中島 孝

Question & Answer

- Q 医療は治せる病気を治すものであり、治らない疾患に対しては、無駄な医療を減らすため、自然に任せておくのが一番良いのか？
- A そうではない。人は生まれると100%の致死率をもつ治らない病気に全員が罹患し、最終的に全員が死ぬ運命にある。そう考えると、医療の本来の目的は、完全に病気を治すことではないことに気づく。その時々症状をコントロールし、人の主観的な満足度を高め、人の適応現象を最大限支援することにある。医学・医療をWHOの健康概念の呪縛から解放することで、医療崩壊は解決に向かえるはずである。

Keyword 難病, 主観評価, 緩和医療, 患者報告アウトカム

「治らなくても医療を行う」という英断

医療とは「病気を治すもの」と考える中で、治らない病気に対しての医療が1972年に世界に先駆け、初めて日本で定義された。これは画期的なことだった。治らないとされ、家の奥に隠されてきた患者に対し、医療職が訪問し、健診することが始まった。同時に調査および治療研究も進んでいくようになった¹⁾。

この難病概念は日本独自の取り組みとして、社会保険審議会、超党派の国会議員が中心となり、難病対策要綱(1972年)を作り、難病の医療費の公費負担と調査研究制度を整えたことに始まる。難病は「原因不明、治療法未確立、経過が慢性にわたり、単に経済的問題のみならず、介護などに著しく人手を要するために家庭の負担がおもく、また精神的にも負担の多い疾病」とされ、その後、希少性の要素が付け加わると同時に、1996

年からは「地域における保健医療福祉の充実と連携、QOL (quality of life: 生活の質) 向上を目指した福祉施策」が加えられた。2015年1月から「難病の患者に対する医療等に関する法律」の下で、疾患を拡大し、継続可能な制度として新たに再構成された。

この原動力となったのは、医師、看護師、リハビリスタッフ、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士、患者団体、ボランティア、行政などからなる多専門職種が集まる難病ケア研究班(1976年～)である。その中で早くから「チーム医療」や、「キュアからケアへ」の理論と実践、難病ケアシステムの提言が行われた(本特集250頁、中山論文参照)。1996～2007年は、難病のQOL評価と向上に関する研究班が組織されたが、筆者は後半の6年間の研究代表者を務めた¹⁾。

表1 健康関連 QOL, SEIQoL が対象とする領域

評価尺度	領域の定義							
EQ-5D	1. 移動の程度	2. 身の回りの管理	4. 痛み/不快感	-	-	3. 普段の活動	-	5. 不安/ふさぎ込み
SF-36	1. 身体機能	2. 日常生活役割機能(身体)	3. 体の痛み	4. 全体的健康感	5. 活力	6. 社会生活機能	7. 日常生活役割機能(精神)	8. 心の健康
SEIQoL	その時に、患者自身が重要だと考える5つの生活領域							

EQ-5D, SF-36 はそれぞれ健康定義に由来する領域を主観評価してもらうが、SEIQoL では生活領域そのものも主観的に考えてもらう特徴があり、主体の適応現象に対応している。

治らなくても症状コントロールで転帰は改善

ほとんどの医学研究者が根本的治療研究にしか興味を持たず、客観的に治す治療以外の研究は無意味と考える中で、症状コントロールの方法を新たに開発し、臨床評価する研究を進めた。

神経難病患者に対する PEG (本特集 233 頁, 会田・今里論文参照), 栄養療法(本特集 230 頁, 長岡・川田論文参照), NPPV, リハビリテーション, ロボットスーツ HAL[®](本特集 242 頁, 高橋論文参照)²⁾, 意思伝達装置(同, 高橋論文参照), 心理サポート(本特集 252 頁, 後藤論文参照)などの取り組みが行われてきた。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者は、以前は 20 歳までにほとんどが死亡したが、根本治療法の開発ではなく、症状コントロールの工夫によって、40 歳まで人生を充実させながら生きていく方が増えたことは驚異である。根本治療法が転帰を変えると考えられてきた中で、症状コントロールに疾患自体のアウトカムを変える力があることが証明されたのだ。

難病の QOL 評価の問題

WHO (世界保健機関) は「健康状態とは、身体的、精神的および社会的に完全に良好であること (well-being) であり、単に病気や病弱ではないこ

とではない」(1948 年世界保健機関憲章前文)とした。当初(1996 年), 難病患者は客観的に健康状態になれなくても、主観的に健康状態になれると考え、主観的な健康状態評価としての健康関連 QOL (health related Quality of Life) 尺度(SF-36 や EQ-5D など)を難病患者に使う研究を行った。「寝たきりで人工呼吸器を装着して PEG 栄養をしている患者が、適切なケアのもとで健康だと言い、熱が出ると病気だと言う」ことに対応できる結果になると期待したが、しかしいかなる介入によっても健康関連 QOL は改善しないことがわかった。適切なケアで患者が健康だと言っているにもかかわらず、健康とならないことが不思議だった。SF-36, EQ-5D は計量心理学的に標準化されていたが、大きな問題があり、標準化作業に使われた集団・基準は WHO の健康の定義に沿ったもので、SF-36 は 8 領域, EQ-5D では 5 領域を固定して定義しているだけだった(表 1)。難病患者は、病気の進行に合わせて適応し、日々、自分の健康の定義を書き換えて健康状態を保っていることが、個人の生活の質評価法である SEIQoL の研究でわかった(本特集 222 頁, 大生・中島論文参照)³⁾。

健康関連 QOL ではなく PRO へ

患者報告アウトカム(PRO : patient reported

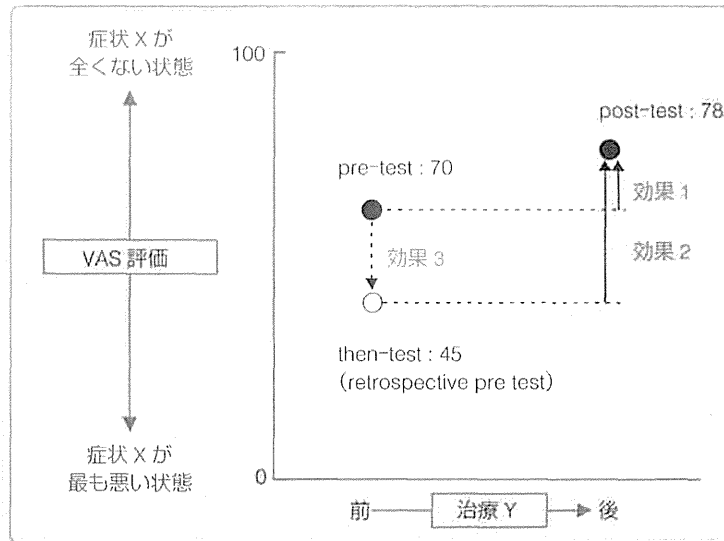


図1 症状Xに対する治療Yの主観評価の問題

治療前の pre-test は 70 であり、post-test との差は効果 1 で 8 でしかない。しかし、患者の評価はそれ以上に高かった。治療後に患者は治療前の過去を振り返って再評価してもらったところ、then-test の値は 45 であり、患者は改善度を効果 2 の 33 として感じていた。評価する主体が治療により変化し、過去評価が変わったがその効果 3 は 25 で、これをレスポンスシフトと呼ぶ。

outcome)による医療アウトカム評価の流れの中で、QOLはPROの一つとして再定義された。QOLは状況や考え方、価値観により変動する個人の主観的な構成概念(construct)とされた(本特集222頁, 大生・中島論文参照)。医療におけるPROは医療従事者と共有し、共同主観的な概念であり、これを改善できると医療は成功するのである。たとえば、各種自覚症状の主観評価(苦しさ、だるさ、痛み、動きやすさ、つっぱり感)、生活に対する主観評価としての個人のQOLは、すべて重要なPROである³⁾。問診という患者の主観的訴えから開始する必要性を強調した(本特集210頁, 下畑論文参照)。

レスポンスシフトは人の能力である

しかし、患者の主観評価であるPROを科学的に扱う場合には、レスポンスシフト(response

shift)現象に注意しなければならない。主観評価では同じ状態に対しても、異なった時には異なった評価になることがある。これは人のエピソード記憶自体が曖昧でいい加減だからなのではない。治療効果や時間経過により、過去を評価する主体そのものが変わることが原因である(本特集222頁, 大生・中島論文参照)。

PROを主要な臨床評価とする際には、SEIQoLも含め、前後評価(図1の効果1)だけでなく、主体の変化に応じた評価が必要なのである(図1の効果2)。そのために、治療により患者に起きたレスポンスシフトを評価する必要がある(図1の効果3)。レスポンスシフトは人間のいい加減さに由来するのではなく、その時を生き抜くために、人が過去の解釈を変え、現在と将来を希望とともに生きるために必要な能力であり、人が物語を書き換えていく力に相当する^{3,4)}。

“客観から主観への転回” を医療で実践する誘い

難病だけでなく、慢性疾患、がん診療を含め、治らない病気に対する医療は、患者を客観的に治せないことによりストレスを感じ、治らない患者自身も、疾患自体の症状に悩み、健康概念に由来する治らないという否定的評価により二重の困難に立たされ、生きられなくなってしまう。本来、人は生まれると将来100%治らない病気になる運命があるかもしれないにもかかわらずである。現代医療はこのような根本的な混乱状況に陥っている。これはWHOの健康概念(本特集258頁、松田論文参照)と客観医学自体に起因して起きているだけあり、これを変えれば、一瞬にして、世界を変えることができる⁴⁾。

オランダのHuber博士は、2011年にWHOの健康の定義を批判し、新たに、「社会的、身体的、感情的問題に直面した時に適応し自ら管理する能力(the ability to adapt and self manage in the face of social, physical, and emotional challenges)」を健康状態とし、この能力が損なわれたことを病気とし、その支援を医療と考えた。健康概念からcomplete well-being概念を除き、人の適応概念を入れると、今までのあらゆる呪縛から脱することができる⁵⁾と考えた。

日本での難病ケアの成功は、この新しい健康概念そのものである。すなわち、症状をコントロールし、生きていくことを肯定することで、患者は病気に適応しながら、主観的にうまくいき・満足し、自らの物語を書き換えながら主体的に生きら

れるのである。これが成功すると、社会・経済的な依存度も低下するはずである。

医療は治らない病気に対して、客観的に治す方向に無駄に空回りさせるのではなく、患者と家族の主観的な個人のQOLを高め、患者と家族のナラティブを改善するために行うべきなのである。客観科学は道具として存在するのであり、価値基準ではないのである。医療は、患者と家族の主観を価値基準にするという主客のコペルニクス的転回を行うことが第一に必要なのだ⁴⁾。

私たちは難病ケア研究からこの結論を導き出したが、これが現代医療の混乱を收拾する唯一の処方箋であると考え、あらゆる領域でのさらなる実践と研究にお誘いしたく、本特集を企画した。

文献

- 1) 中島孝：【難病と在宅ケア】難病におけるQOL研究の展開—QOL研究班の活動史とその意義。保健の科学 51(2)：83-92, 2009.
- 2) 中島孝：脊髄損傷および難治性疾患に対する革新的リハビリ法の開発—脳、脊髄、神経・筋疾患に対するHALの医療応用の基本戦略：医師主導治験の経験から。臨床評価 42(1)：31-38, 2014.
- 3) 中島孝：医療におけるQOLと緩和についての誤解を解くために。医薬ジャーナル 47：218-224, 2011.
- 4) 中島孝：患者もスタッフもいきいきとするケアを行なうために—治らない病気とともに生きる患者のQOLを考える。看護管理 22(7)：563-568, 2012.
- 5) Huber M, et al：How should we define health? BMJ 26(343)：d4163, 2011.

なかじま たかし

独立行政法人国立病院機構 新潟病院
〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3-52
Tel：0257-22-2126 Fax：0257-24-9812

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¹⁾, 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²⁾. 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

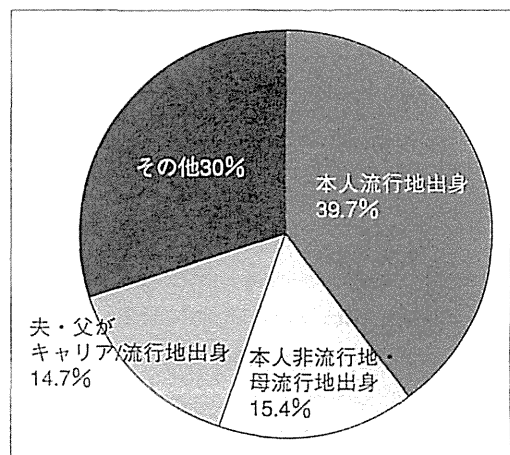


図1 東大医科研病院HTLV-1キャリア専門外来を受診した首都圏在住者

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

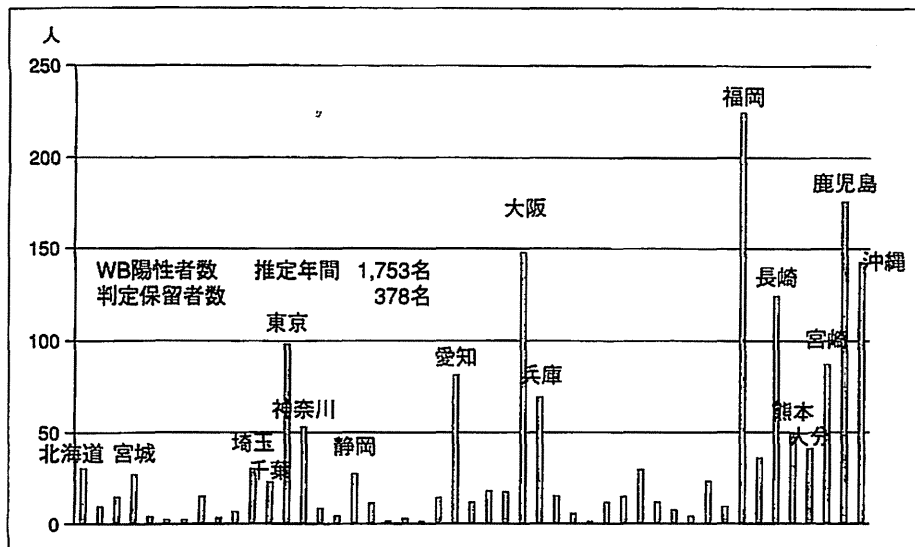


図2 妊婦健診で判明したHTLV-1感染者数 都道府県別推定値(2011年)

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⁵⁾。一昨年のわが国における妊婦健診により判明したキャリア妊婦数の都道府県別推定値を図2に示す。現在でも九州：沖縄地区の在住者が多いが、大都市圏居住者が目立っていることがわかる⁴⁾。これまでは地域的な偏在からHTLV-1感染症に対する対策は九州地区の地方の問題と考えられてきたが、もはや九州地区のみではなく、国として大都市圏を中心に全国的な対応が必要であることは明らかである。

妊婦健診と献血

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

乳哺育を行った児の感染率は約3%と6~7分の1に感染率を低下させることができる。母乳哺育を3か月以内の短期とする、あるいは搾乳した母乳を凍結解凍して必要時に与える凍結母乳法でも断乳とほぼ同様に感染率を低下させると考えられるデータがある⁵⁾。したがって感染予防のためには妊婦の抗HTLV-1抗体のチェックと陽性者に対して授乳の指導を行うことが重要であり、九州地区では長崎県における20年以上にわたるAPP (ATL Prevention Program) など各県で取り組みがあったが、全国的には組織的な取り組みはなかった。九州地区以外でも80%前後の妊婦は抗HTLV-1抗体のチェックを受けていたと推定されるが⁵⁾、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:	<ul style="list-style-type: none"> ・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に関する研究班の総括的な班会議 研究班の連携強化, 研究の戦略的推進
重点施策	
1. 感染予防対策	<ul style="list-style-type: none"> ○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)	<ul style="list-style-type: none"> ○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	<ul style="list-style-type: none"> ○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	<ul style="list-style-type: none"> ○厚労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	<ul style="list-style-type: none"> ○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⁶⁾、一方前出の妊婦健診で判明したキャリアの年間推定数は約1,700名⁴⁾である。抗HTLV-1抗体陽性の献血者には、本人が通知を希望していた場合、その結果とHTLV-1感染症について概説したパンフレットが送付され、また必要な場合日赤血液センターの相談窓口で説明を受けることができるが、献血者にとってはまったく突然のことであり、さまざまな不安や疑問を抱えたままになるケースもある。これらのケースに対する相談機能を担う施設が、特にnon-endemic areaでは整備されていないことも大きな問題であった。

HTLV-1総合対策の開始

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

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

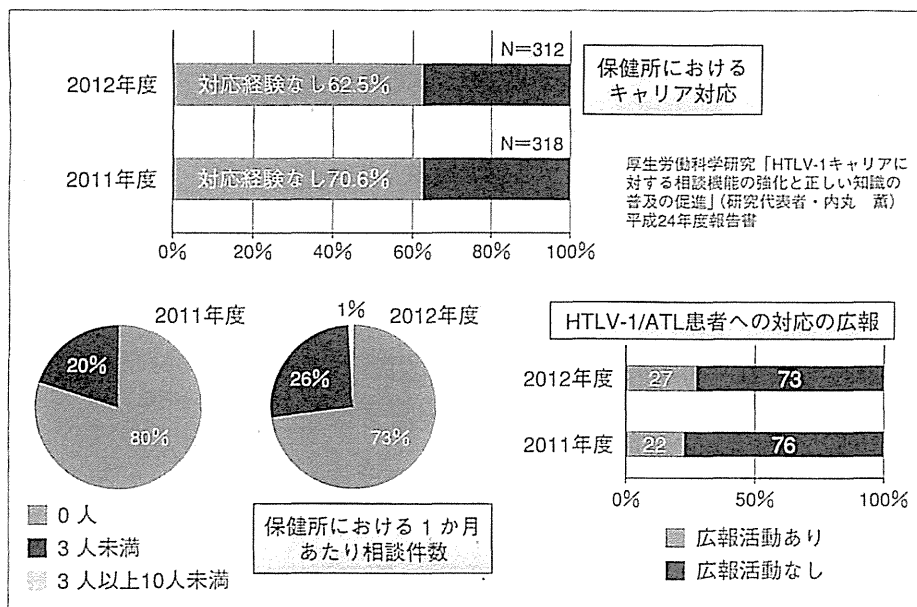


図3 保健所の現状と活性化への課題

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

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

HTLV-1キャリア/ATL患者に対する相談機能の現状

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

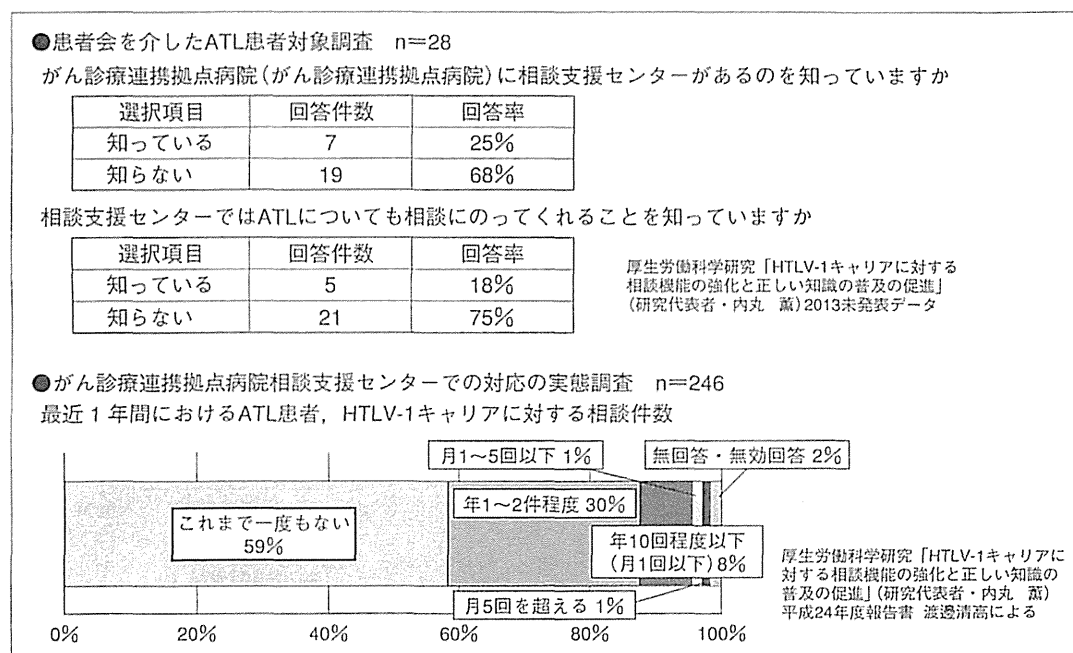


図4 がん診療連携拠点病院 がん相談支援センターの現状と活性化への課題

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

改善傾向がみられるが, さらなる対策が必要であろう⁹⁾. 保健所でHTLV-1キャリア相談対応を行う上での問題点として, 相談対応を行うための研修などが行われているものの専門知識の不足などの不安と, その後のフォローアップなどを含めた二次対応が必要な場合の専門施設との連携, 情報がないことなどがあげられており, 今後保健所における相談機能を活性化していくためには血液内科などの専門施設との連携, バックアップ体制の組織化などの体制を構築していくことが重要であろうと考えられる⁸⁾.

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総合対策を前倒する形で厚生労働科学研究「成人T細胞白血病のがん幹細胞の同定とそれを標的とした革新的予防・診断・治療法の確立」班(研究代表者・東京大学・渡邊俊樹)の追加研究課題として全国のATL診療の実態調査が行われた. その結果, indolent ATLに対する治療方針, aggressive ATLに対する造血細胞移植の適応などを中心に, 施設によって大きく治療方針が異なっ

ている実態が明らかになった¹⁰⁾. したがって, ATLと診断されたとき, 患者が提示された治療方針以外に選択肢があるのか, など治療方針に対しての相談対応の場が現時点では必要になる. もう一つの視点は, いわゆるがん患者に対する相談支援であり, 療養上の不安, 医療費などの相談などの支援である. 2011年(平成23年)3月からがん診療連携拠点病院相談支援センターの業務に「HTLV-1関連疾患であるATLに関する医療相談」の項目が追加され, ATL患者に対する相談機能はがん診療連携拠点病院の指定用件にもなっており, 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

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

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

今後の課題

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

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

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

文 献

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

* * *

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 I 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 I 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¹⁾。

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る。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

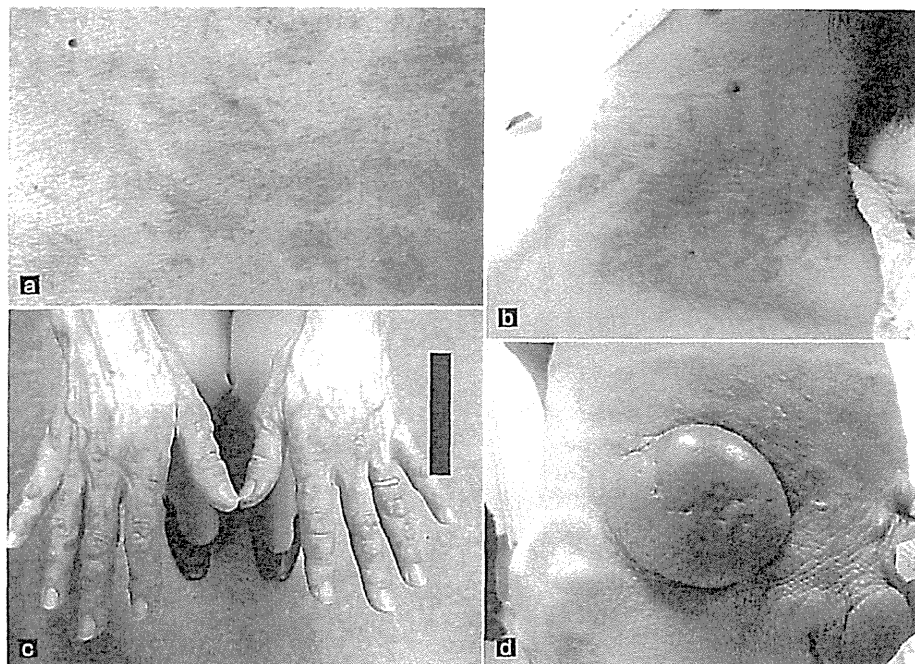


図1 ATL皮膚病変

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

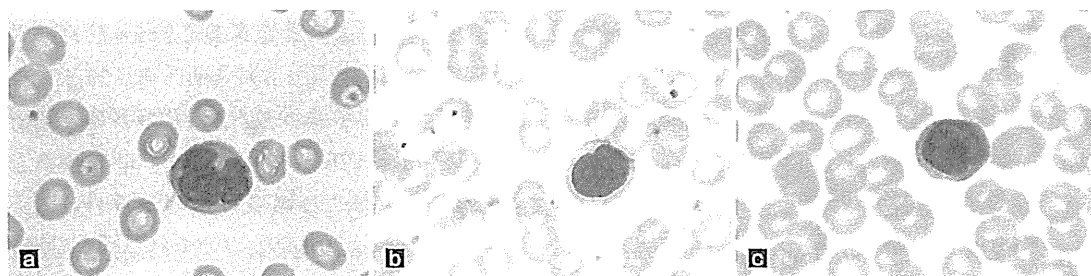


図2 ATLの腫瘍細胞(×400)

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^{2,3)}.

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 細胞性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⁴⁾。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⁵⁾。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⁶⁾

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 α 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: 臨床への応用一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。はじめに起菌菌・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。