

201512007A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))

腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM および ATL 発症に関する研究

(H27-難治等(免)-指定-101)

平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 湯沢 賢治

平成 28 年(2016) 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))

腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM および ATL 発症に関する研究

(H27-難治等(免)-指定-101)

平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 湯沢 賢治

平成 28 年(2016) 3 月

目 次

研究要旨	1
研究目的	2
研究方法	
1. HTLV-1 感染症について	2
2. 臨床腎移植登録からの解析	3
3. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについて	3
4. 腎移植患者の HAM および ATL 発症に関する全国調査	4
5. 今後の課題	4
研究結果	
I. HTLV-1 感染症について	5
II. 臨床腎移植登録からの解析	8
III. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについて	12
IV. 腎移植患者の HAM および ATL 発症に関する全国調査	14
V. 今後の課題	15
考察	16
結論	17
研究発表	17
引用文献	19

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 (移植医療基盤整備研究分野))

総括研究報告書

腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM および ATL 発症に関する研究

研究代表者	湯沢 賢治	国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部 臓器移植外科
研究分担者	松岡 雅雄	京都大学ウイルス研究所 ウイルス学
	山野 嘉久	聖マリアンナ医科大学 大学院 先端医療開発学
	市丸 直嗣	大阪大学大学院 先端移植基盤医療学寄附講座 腎移植
	錦戸 雅春	長崎大学病院 血液浄化療法部
	柴垣 有吾	聖マリアンナ医科大学 大学院 腎臓・高血圧内科学
	杉谷 篤	国立病院機構米子医療センター 外科
	中村 信之	福岡大学 泌尿器科
	三重野牧子	自治医科大学情報センター 医学統計学
研究協力者	山内 淳司	横浜市立大学附属病院 腎臓・高血圧内科

研究要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染からの HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の発病は希で、発病までは極めて長期間と考えられていたため、腎移植は禁忌とはされてこなかった。しかし、2014 年秋に発表された厚生労働科学研究による班研究 (研究代表者: 山野嘉久) により、HTLV-1 (+) ドナーから HTLV-1 (-) レシピエントへの腎移植で HTLV-1 に感染し、数年以内に HAM を高率に発症、発症後数年で急速に重篤な状態に進行する傾向がある、と報告された。この発症率として、最低でも 5% と報告された。これを受けて、2014 年 12 月からの厚生労働科学研究による班研究「腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症に関する研究 (研究代表者: 湯沢賢治)」が始まり、この発症率が 22% と高率であることが明らかになった。

臨床腎移植登録のデータから、2000 年から 2014 年までの HTLV-1 感染に関する危険群として、D (+) → R (-)、D (+) → R (+)、D (-) → R (+) の組み合わせで腎移植された症例について 71 の腎移植施設に HAM および ATL 発症に関する調査を依頼した。回答が得られた症例は、D (+) → R (-) 33 例中 15 例、D (+) → R (+) 46 例中 22 例、D (-) → R (+) 107 例中 48 例であり、計 85 例となった。

D (+) → R (+) では、HAM および ATL を発症している症例はなかった。D (-) → R (+) では、HAM および ATL の発症は両疾患を発症した 1 例で、HAM が移植後 8 年、ATL が 10 年で発症したが感染時期は不明である。D (+) → R (-) は 33 例中 9 例に HAM が発症し、ATL の発症はなかった。HAM の発症は移植後平均 4.5 年であった。D (+) → R (-) 症例の HAM 発症率は 33 例中 9 例で 27% となるが、回答症例は 33 例中 15 例であり、この中から 9 例が HAM を発症しており、これから計算すると発症率は 15 例中 9 例で 60% となる。

腎移植医療の安全性確保を目的として、腎移植後極めて高率で早期に重症の HAM 発症に至るメカニズムなどを明らかにするため、ウイルス量の測定などウイルス学的に詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

これまで、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染からの発病は成人 T 細胞白血病 (ATL) が 5%、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) が 0.25%程度とされ、感染から発病までは 50 年程度と考えられていたため、感染ドナーからの腎移植は禁忌とはされてこなかった。また、東日本では、HTLV-1 感染自体が希であり、日常診療上でも、注意が払われていなかったことも事実である。

しかし、2014 年秋に厚生労働科学研究による班研究「厚生労働科学研究委託費難治性疾患実用化研究事業 (研究代表者：山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授 (当時、現在教授))」によって、次の 2 点が明らかになった。

1, HTLV-1 感染者をドナーとする 生体腎移植により、未感染レシピエントが新規に感染し、腎移植後数年以内に HAM を通常より高い発症率で発症している。

2, 更に、発症後数年で急速に重篤な状態に進行する。この発症率として、最低でも 5%と報告した。これを受けて、2014 年 12 月に厚生労働科学研究による班研究「腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症に関する研究」(研究代表者：湯沢賢治) が開始され、日本移植学会登録委員会が行なっている臨床腎移植登録のデータを用いて、2000 年から 2013 年の腎移植症例から、HTLV-1 (+) ドナー (D(+)) から HTLV-1 (-) レシピエント (R(-)) への腎移植が 23 例、D(+) から R(+) への腎移植が 44 例、D(-) から R(+) への腎移植が 96 例であることを明らかにした。山野らの発表した 5 例は、この D(+) → R(-) の 23 例に含まれ、発症率 22% であることが明らかになった。しかし、

D(+) → R(-) 23 例、D(+) → R(+) 44 例、D(-) → R(+) 96 例の計 163 例の HTLV-1 感染に関する危険群と考えられる腎移植患者の HAM 発症に関する詳細な調査を行う時間ではなく、腎移植症例のドナーとレシピエントでの HTLV-1 感染についての詳細な実態調査が必要であるとの結論で 2014 年度の研究は終了した。また、この研究課程で、我が国の生体肝移植患者において移植後に HTLV-1 感染によって ATL を発症し死に至った症例が複数あるとの報告を受けた。

これまで、腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM 発症、ATL 発症について詳細な調査は行われていなかった。昨年度までの研究と報告を受けて、今年度は 2000 年から 2014 年の腎移植症例から HTLV-1 感染に関する危険群と考える腎移植患者について、HTLV-1 感染と HAM 発症、ATL 発症について、現存する診療録の記録、検査データから観察研究を行うものである。これにより、腎移植全症例のドナーとレシピエントでの HTLV-1 感染の実態が明らかになり、今後の腎移植医療の発展に資することを目的とする。

研究方法

1. HTLV-1 感染症について

臓器移植を専門とする医師にとって、HTLV-1 感染症は身近なものでなく、特に東日本では、そもそも HTLV-1 について関わるのが非常に希であるため、本研究に先立ち、HTLV-1 感染症についての最新の知見を本研究の研究代表者と研究分担者で共有するため、HTLV-1 感染症について概説した。

2. 臨床腎移植登録からの解析

腎移植については、日本移植学会および日本臨床腎移植学会により、web システムを用いた登録がなされており、2014 年末時点で登録症例数は 3 万例を超えている。ATLA 抗体については、「初回詳細登録」の感染症検査の画面で、レシピエントとドナーについての情報を入力する。選択肢は、「+」「±」「-」「ND（検査未施行）」「不明」であり、必須項目であるため必ず登録することになっている。web システムに移行する前から、ATLA 抗体についての調査はなされており、レシピエントについては 1992 年頃から、ドナーについては 1999 年頃から、登録がおこなわれている。本研究では、すでに腎移植臨床登録の登録データから、D(+) \rightarrow R(-)、D(+) \rightarrow R(+)、D(-) \rightarrow R(+)
の HTLV-1 感染に関する危険群と考えられる腎移植患者がどの程度存在するか、また、各々の組み合わせの頻度について集計した。対象としては 2000~2014 年に実施された腎移植のうち、施設から腎移植実施に関する症例登録がおこなわれた生体腎 15,091 例および献腎 2,543 例とした。

3. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについて

1) 文献未報告例の情報収集

全国 HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」(<http://hamtsp-net.com/>) の登録 HAM 患者を対象に、文献で未報告の D(+) \rightarrow R(-)生体腎移植後 HAM 患者について、移植時期、移植前のドナー/レシピエントの HTLV-1 感染状態、移植から HAM 発症までの期間、HAM 発症年齢、発症後の運動障害の進行速度、現在の運動障害の重症度（納

の運動障害重症度：以下 OMDS と略）について調査する。

2) 文献既報告例の情報収集

腎移植後の HAM および ATL の発症例に関する文献を、Pubmed, SciVerse Scopus, 医学中央雑誌を用いて、2016 年 2 月までの文献を検索する。検索用語は、“HTLV-1”, “kidney or renal transplantation”, “HTLV-1-associated myelopathy”, “adult T cell leukemia” を用いる。文献検索の後、本邦から報告された D(+) \rightarrow R(-)生体腎移植後 HAM 患者の特徴本邦から報告された D(+) \rightarrow R(-)死体腎移植後 HAM 患者の特徴、海外から報告された D(+) \rightarrow R(-)腎移植後 HAM 患者の特徴、腎移植後 ATL 患者の特徴についてまとめる。

表 1. 調査項目

移植前 患者背景	生年月日, 性別, 腎移植手術日, HTLV-1 抗体
HAM 発症率	最終診察日, 発症の有無, 発症有の場合は診断日
ATL 発症率	最終診察日, 発症の有無, 発症有の場合は診断日
患者生存率	最終診察日, 死亡の有無, 死亡の場合は死亡日, 死因
移植腎生着率 (Rのみ)	最終診察日, 廃絶の有無, 廃絶の場合は廃絶日, 廃絶理由

4. 腎移植患者の HAM および ATL 発症に関する全国調査

臨床腎移植登録からの解析に基づき、2000 年から 2014 年までの D(+) \rightarrow R(-)、D(+) \rightarrow R(+)、D(-) \rightarrow R(+)¹の HTLV-1 感染に関する危険群と考えられる腎移植患者について、HAM および ATL 発症に関する調査を行うものとした。

移植施設への調査依頼であることから、登録データの利用と調査について「日本移植学会倫理委員会」で審議を依頼し、承認を得ることとする。また、研究代表者の施設での倫理委員会で研究調査について承認を得ることとする。調査項目は、限られた期間での調査になったので、上記の項目に限定した。(表 1)

該当者がいる腎移植施設に次の手順で、本研究の調査について依頼することとした。

1, 本研究の「実施計画書」に基づいて、該当施設の「倫理委員会」に申請し、承認を得ていただく。該当施設の判断で、「日本移植学会」、「研究代表者施設」の倫理委員会での承認でよければ、必ずしも貴施設の倫理委員会での申請は必要としない。

2, 本調査研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、インフォームド・コンセントの手続きを省略可能と

した。ただし、この臨床研究の実施を該当施設で「公示」する。「臨床研究公示文書」を、HPあるいは院内の掲示板などに掲示する。

3, 該当施設の該当症例を「症例一覧表」に示し、「症例調査票」にご記入の上、返送する。この調査結果を集計することにより、D(+) \rightarrow R(-)、D(+) \rightarrow R(+)、D(-) \rightarrow R(+)¹の HTLV-1 感染に関する危険群と考えられる腎移植患者について、HAM および ATL 発症の実態を明らかにする。

5. 今後の課題

腎移植患者における HAM は、2014 年秋に発表された厚生労働科学研究による班研究（研究代表者：山野嘉久）により、腎移植後早期に発症し重症化する可能性が指摘されている。このため、腎移植において HTLV-1 抗体陽性のドナーあるいはレシピエントの、HAM や ATL の発症率・患者生存率・移植腎生着率などを、十分に検討する必要がある。これらは、ドナーあるいはレシピエントが HTLV-1 抗体陽性であった場合の、腎不全療法選択を左右する重要な項目でもある。

腎移植患者の HTLV-1 感染と HAM および ATL 発症に関する現状を明らかにし、発症リスクなどを詳細に検討する。腎移植医療

をより安全なものとするために求められる今後の検討項目を考察する。

(倫理面への配慮)

本研究に関与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従って、本研究を実施する。

- ・ヘルシンキ宣言（世界医師会、1963年採択、2013年修正）
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（厚生労働省・文部科学省、2014年）

インフォームド・コンセント既存の診療録記載事項からの調査であり、侵襲無く、対象者の不利益にならず、本調査の即応性、重要性に鑑み、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、インフォームド・コンセントの手続きを簡略化するが、各施設において本研究を公示し、対象者から拒否された場合には、対象者から外す。個人情報保護に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。症例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、連結可能匿名化を行なう。

本研究で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、連結不可能匿名化されたデータのみを提供する。学会や論文等で研究成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行なわない。

C. 研究結果

I. HTLV-1 感染症について

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) は、ヒトで初めて発見されたレトロウイルスであり、成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) などの炎症性疾患を引き起こす。現在、日本では約 108 万人が感染していると推定されている。HTLV-1 は感染細胞を介してのみ感染が成立するという特性を有しており、このため HTLV-1 は生体内で感染細胞の増殖を促進し感染細胞を増やす。細胞数を増加させることが感染の機会を増大させるためである。生きた感染細胞が移入される条件（輸血・移植・針刺し事故）では感染の危険性を考える必要がある。

1. HTLV-1 のウイルス学的特性

HTLV-1 は旧世界ザルに感染しているサル T 細胞白血病ウイルス 1 型 (STLV-1) に由来すると考えられており、約 5-2 万年前にヒトに侵入したと推定されている。現在、主な病原性ヒトレトロウイルスとしては、HTLV-1 とヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV) が知られている。HTLV-1、HIV とともに CD4 陽性 T リンパ球を標的としているが、HTLV-1 が感染 CD4 陽性 T 細胞を増加させるのに対して、HIV は CD4 陽性 T 細胞を減少させる。HIV-1 がウイルス粒子と感染細胞で感染するのに対して HTLV-1 は感染細胞を介してのみ感染する (図 1)。

このため HTLV-1 は生体内で感染細胞を増やすという戦略を取っている。HTLV-1 の新規感染は逆転写酵素阻害薬などの抗

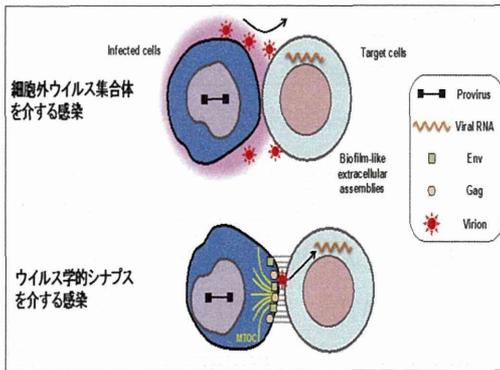


図1 HTLV-1感染細胞を介する感染機構

ウイルス薬で阻害できるが、慢性期における感染細胞数（プロウイルス量）は、これらの抗ウイルス薬では減少しない。これは一旦感染が成立すると感染細胞の増殖が主になるためであると考えられている。

HTLV-1 は 1) 母児感染（主に母乳を介する）、2) 性行為感染、3) 輸血の 3 つの感染経路で感染するが、いずれの場合も生きた感染細胞が必須である。例えば、母乳を凍結融解処理すると感染細胞が死滅するため感染は成立しない。感染後、HTLV-1 は de novo 感染（infectious spread）と感染細胞の増殖（mitotic spread）で感染細胞を増やすが、感染直後は de novo 感染が起こるものの、慢性期では感染細胞の増殖が主であると推定されている（図 2）。

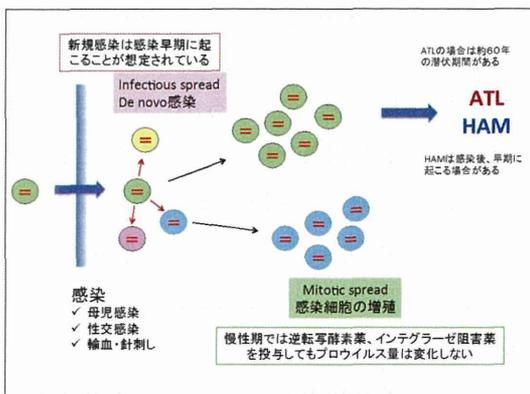


図2 HTLV-1 の生体内における伝播機構

2. HTLV-1の分子生物学

HTLV-1 は他のレトロウイルスと同様に両端に long terminal repeat (LTR)、プロウイルス内部に gag, pol, env という構造遺伝子を有する（図 3）。HTLV-1 は env と 3'側 LTR の間に pX 領域が存在し、p12, p13, p30, tax, rex, HTLV-1 bZIP factor (HBZ) という調節遺伝子、アクセサリ遺伝子をコードしている。Tax は 5'側 LTR からのセンス鎖のウイルス遺伝子の転写を活性化すると共に細胞因子と相互作用して、NF- κ B、AP-1、NFAT などの転写経路の活性化、p53 の機能抑制を引き起こす（図 3）。一方、HBZ は感染細胞の増殖に重要であることが報告されている。HBZ は恒常的に発現しているのに対して、Tax は一過性に発現している。これは Tax の免疫原性が強く細胞傷害性 T リンパ球に認識されやすいのに対して HBZ の免疫原性は低く発現しても細胞傷害性 T リンパ球に認識される危険性が少ないことが一因であると考えられている。

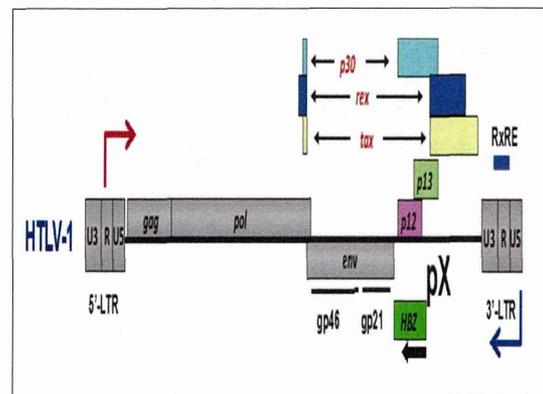


図3 HTLV-1の構造と発現遺伝子

3. HTLV-1 感染細胞の特性

HTLV-1 は生体内では、主に CD4 陽性 T リンパ球に感染しているが、その中でも特にエフェクター・メモリーTリンパ球、制御性Tリンパ球に感染している。HTLV-1 は母乳、精液を介して感染が起こるが、母乳や精液中の T リンパ球はエフェクター・メモリーの形質を持っている。このため、HTLV-1 は、エフェクター・メモリーTリンパ球に感染することによって母乳、精液中に移行し、次の感染を可能にしていることが予想される（図4）。

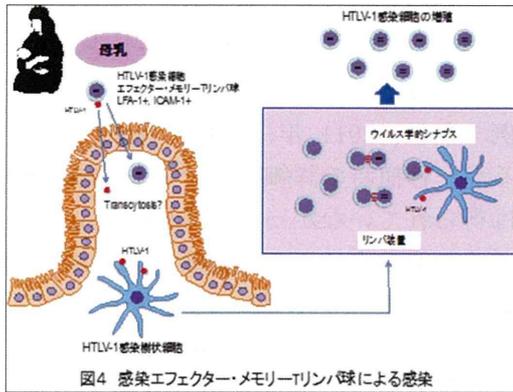


図4 感染エフェクター・メモリーTリンパ球による感染

4. HTLV-1 感染と免疫

ATLの発症年齢は約67歳と高齢であり、多くの場合、母児感染によって感染した感染者から発症すると考えられている。そのため、長い潜伏期間に加えて加齢による免疫低下が発症に関連することが予想される。生体肝移植を受けた8名のHTLV-1キャリアの内、3名が移植後、ATLを発症したことが報告されている。また腎移植後に発症した24例のリンパ増殖性疾患の内、5例がATLであったことも報告されている（図5）。以上のことから移植による免疫抑制がATL発症と関連することが明らかになっている。

- HTLV-1キャリアに対する腎移植でATLを発症
腎移植後のリンパ増殖性疾患24例中、T細胞由来は10例で、その内、5例がATL
(Hoshida Y, et al, Int J Cancer, Int. J. Cancer: 91, 869-875, 2001)
- HTLV-1キャリアに対する生体肝移植でATLを発症
HTLV-1キャリア8例中、3例がATLを発症(Kawano et al, Transplantation, 82: 840-843, 2006)
- 高齢者でATLを発症しやすい
- 血液幹細胞移植後にドナー由来ATLを発症
(Tamaki and Matsuoka, NEJM, 2006)

図5 ATL発症と宿主免疫機構

5. HTLV-1 感染と腎移植

腎移植と HTLV-1 感染を考える際には陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植の場合と、陽性レシピエントへの移植を考える必要がある。陽性ドナーから陰性レシピエントへの移植の際は、新規感染が必ず起こると予想される。また移植後の免疫抑制、移植に伴う免疫反応により感染細胞の活性化、増殖が起こることも考えられる。ATL の発症に長い潜伏期間が必要であることが予想されることから ATL の危険性は少ないが、HAM の発症の危険性は存在する。一方、陽性レシピエントに移植を行う場合は、レシピエントは既に潜伏期間にあり、感染細胞がある程度の期間、生体内に存在したことが予想されるため、ATL 発症の危険性を考慮に入れる必要がある。移植後に行われる免疫抑制療法は ATL 発症を促進するかもしれない。ATL の発症には長い潜伏期間が必要であることを考えると、陽性レシピエントは移植後、長期間フォローすることが必要になるであろう。

II. 臨床腎移植登録からの解析

レシピエントについて、移植実施年別の ATLA 抗体検査結果は表 2 のようになった。抗体陽性例は年間 20 例前後みられている。2007 年頃から未施行の割合が減少傾向にあったがここ数年は横ばいである。

ドナーについても同様に示す。(表 3)

これらの症例について、ドナーとレシピエントの組み合わせを生体腎、献腎別にクロス表にした結果は表 4 のようになった。生体腎については、D(+) \rightarrow R(+)が 47 例、D(+) \rightarrow R(-)が 28 例、D(-) \rightarrow R(+)が 82 例みられた。(表 4)

献腎については、表 5 に示すように、D(+) \rightarrow R(-)の症例はみられず、D(-) \rightarrow R(+)が 25 例みられた。D(+) \rightarrow R(+)が 1 例登録されていたが、入力ミスかどうかの確認が取れていない。生体腎移植と献腎移植を集計すると、HTLV-1 感染に関する危険群と

して、D(+) \rightarrow R(-)28 例、D(+) \rightarrow R(+)48 例、D(-) \rightarrow R(+)107 例の計 183 例が登録されていることが明らかになった。(表 5)

抗体陽性例について過去の移植歴を調べたところ、D(+) \rightarrow R(+)では 1 例が 2 次移植であった。D(-) \rightarrow R(+)では 2 次移植が 20 例、3 次移植が 5 例みられた。

また、D(+) \rightarrow R(-)では 2 次移植が 1 例みられた。いずれの症例についても、過去の移植においてレシピエントとドナーともに ATLA 抗体保有に関する情報が揃っている症例はみられなかった。また、前年度報告と同様ではあるが、レシピエント追跡調査データから、HAM に関する記載がないかどうか検索を行ったところ、1 例、死因に「HTLV-1 関連 ミエロパチー」との記載がみられた。この症例は 1997 年の移植症例であり、2011 年に死亡と登録されているが、移植時の詳細登録で ATLA 抗体情報は得られていなかった。合併症としては、「その他のウイルス感染症」に、「HAM」が 2 例、「HTLV1」1 例の記載がみられた。「HTLV1」と記載された症例は、1999 年 2 月の移植症例であり 2014 年 1 月に生存生着が確認されている。「HTLV1」診断時期は不明であり、ATLA 抗体は D(-) \rightarrow R(+)の症例であった。「HAM」と記載された 1 例は 2005 年 1 月の移植症例であり 2007 年 4 月に HAM 発症であった。2013 年 12 月に生存生着が確認されており、ATLA 抗体検査は D(+) \rightarrow R(-)の症例であった。もう 1 例の「HAM」は 2012 年 6 月の移植症例であり、2013 年 10 月に HAM 発症、2014 年 12 月に生存生着が確認されている。ATLA 抗体検査は D(+) \rightarrow R(-)の症例であった。さらに、「その他の合併症」の記載を確認したところ、「HTLV-1 関連脊髄症」1 例の記載があった。2012 年 8 月の移植症例であり、2013 年 1 月に HAM 発症、2014 年 12 月に生存生着と報告されているが、ATLA 抗体検査は未施行の症例であった。

表 2. レシピエント移植実施年別の ATLA 抗体検査結果

	+	±	-	未施行	不明	未入力
2000	6	0	421	212	96	14
2001	7	0	428	263	7	0
2002	8	0	408	292	47	4
2003	6	0	484	374	1	1
2004	10	0	591	293	11	0
2005	6	1	592	389	5	2
2006	8	0	635	469	2	24
2007	13	0	949	249	1	18
2008	7	1	876	228	78	13
2009	6	0	901	133	209	62
2010	11	1	1099	167	151	56
2011	15	0	1163	107	227	85
2012	27	3	1245	100	104	106
2013	18	0	1217	134	80	130
2014	14	0	1168	145	58	142

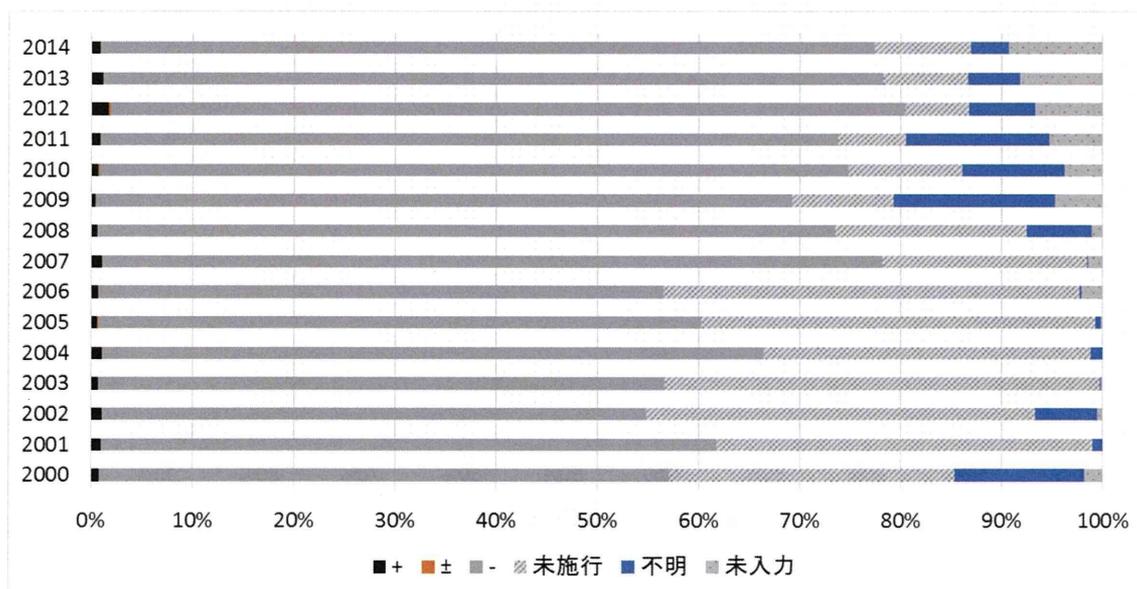


表 3. ドナー移植実施年別の ATLA 抗体検査結果

	+	±	-	未施行	不明	未入力
2000	1	0	371	232	131	14
2001	3	0	437	252	12	1
2002	6	0	442	259	48	4
2003	2	0	499	362	2	1
2004	5	0	598	293	9	0
2005	5	0	612	372	4	2
2006	5	0	645	460	4	24
2007	2	0	968	238	4	18
2008	4	0	869	189	125	16
2009	5	0	894	112	238	62
2010	3	1	1120	154	148	59
2011	8	1	1206	80	215	87
2012	15	3	1252	87	122	106
2013	6	0	1228	115	96	134
2014	8	0	1183	117	73	146

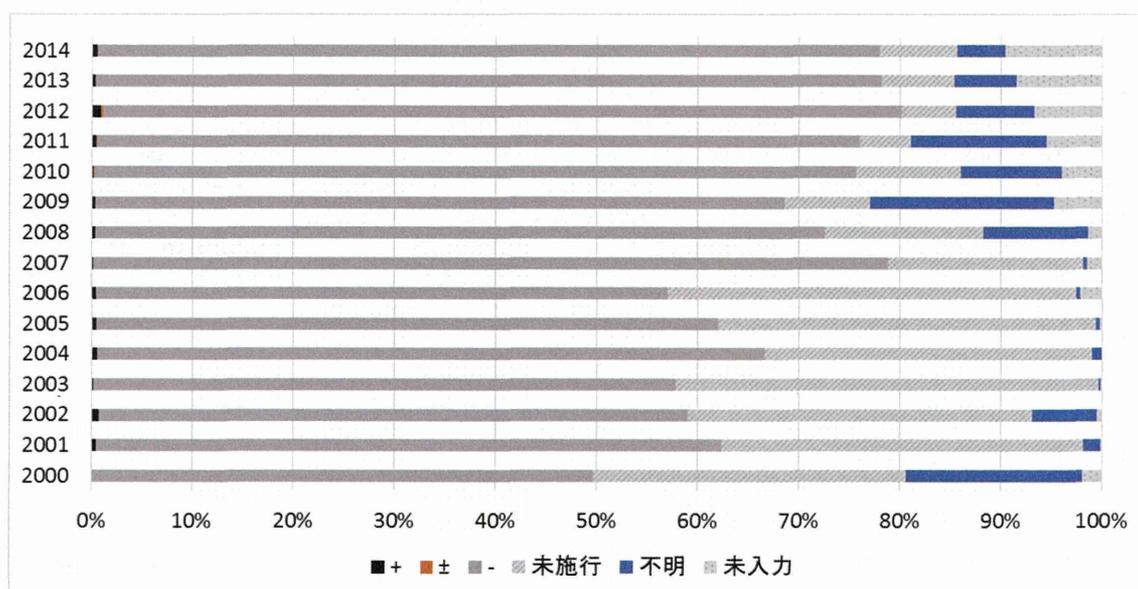


表 4. 生体腎ドナーとレシピエントの組み合わせ

		ドナーATLA抗体						合計
		+	±	-	未施行	不明	未入力	
A レ シ ピ エ ン ト の 組 み 合 わ せ	+	47	0	82	1	3	0	133
	±	0	1	3	0	0	0	4
	-	28	3	10134	318	160	10	10653
	未施行	2	0	241	2578	10	2	2833
	不明	0	0	87	13	791	1	892
	未入力	0	0	7	1	3	565	576
合計		77	4	10554	2911	967	578	15091

表 5. 献腎ドナーとレシピエントの組み合わせ

		ドナーATLA抗体						合計
		+	±	-	未施行	不明	未入力	
A レ シ ピ エ ン ト の 組 み 合 わ せ	+	1	0	25	0	2	1	29
	±	0	1	1	0	0	0	2
	-	0	0	1303	100	110	11	1524
	未施行	0	0	365	307	48	2	722
	不明	0	0	74	4	103	4	185
	未入力	0	0	2	0	1	78	81
合計		1	1	1770	411	264	96	2543

表 6. 当施設で把握している本邦での D(+) \rightarrow R(-) 生体腎移植後 HAM 患者の特徴

症例	移植時期 (西暦)	移植前の感染状態 (D/R)	移植から発症 までの期間	発症 年齢	性 別	発症後の 運動障害の進行速度	現在の OMDS*
1	2012年6月	+/-	8ヶ月	67	男	3ヶ月で歩行不能	9
2	2012年7月	(+) / -	9ヶ月	62	男	1年以内に両手杖歩行	8
3	2010年7月	(+) / -	2年	51	男	1年以内に両手杖歩行	6
4	2001年6月	(+) / -	2年	34	男	2年以内に片手杖歩行	6
5	2005年2月	+/-	5年	37	女	3年以内に片手杖歩行	5
6	2005年11月	(+) / -	5年	48	女	3年で片手杖歩行	6

* OMDS: Osame's Motor Disability Scale 納の運動障害重症度

(+) : 移植前には抗体検査未実施で移植後に陽性と判明

表 7. 本邦から文献報告された D(+) \rightarrow R(-) 生体腎移植後 HAM 患者の特徴

文献	移植時期 (西暦)	移植前の感染状態 (D/R)	移植から発症 までの期間	発症 年齢	性 別	発症後の 運動障害の進行速度	現在の OMDS
1	1997年2月	不明/-	10か月	40	男	2年で片手杖歩行	不明
2	2012年8月	(+) / -	2か月	38	女	3か月で片手杖歩行	不明

* OMDS: Osame's Motor Disability Scale 納の運動障害重症度

(+) : 移植前には抗体検査未実施で移植後に陽性と判明

III. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについて

1) 本邦における D(+) \rightarrow R(-) 生体腎移植後 HAM 患者の特徴 (表 6、表 7)

当施設で把握しているが文献報告が確認されていない本邦の D(+) \rightarrow R(-) 生体腎移植後 HAM 患者 6 例 (男性 4 例、女性 2 例) の情報を表 6 に、文献報告されている本邦の D(+) \rightarrow R(-) 生体腎移植後 HAM 患者 2 例 (男性 1 例、女性 1 例) の情報を表 7 にまとめた。

これら 8 例の移植時期は 1997~2012 年。移植前の HTLV-1 感染状態は、レシピエントは全員陰性で、ドナーは移植前に検査で陽性と判明していたものが 2 例、他の 6 例は移植前に抗体検査未実施あるいは不明で、移植後に陽性と判明していた。これら 6 例については、腎移植臨床登録データに HTLV-1 感染状態が報告されていない可能性が高いと思われる。HAM 発症年齢は 34

歳~67 歳 (中央値 44.5 歳) であり、移植から発症までの期間は 2 ヶ月~5 年 (中央値 17 ヶ月) と短く、また発症後も 3 ヶ月~3 年 (中央値 1.5 年) で自力歩行不可となっており、急速に進行する特徴が認められた。さらに現在の重症度 (納の運動障害重症度: OMDS) も全例が自力歩行不可であり、車椅子レベル (OMDS 6) 以上に進行している症例が多く認められた。

2) 本邦における D(+) \rightarrow R(-) 死体腎移植後 HAM 患者の特徴 (表 8)

本邦において、HTLV-1 感染ドナーからの死体腎移植は禁忌となっていることも影響していると思われるが、1990 年代前半の移植実施例に関する文献報告しか認められなかった。この 2 例はいずれも移植前に抗体検査を実施されていないケースであった。移植から発症までの期間は 4 年と 7 年であった。

3) 海外における D(+) \rightarrow R(-) 腎移植後 HAM 患者の特徴 (表 9)

計 4 例の D(+) \rightarrow R(-) 腎移植後 HAM 患者の報告が認められ、いずれも移植前にドナーの HTLV-1 抗体検査は実施されておらず、移植後に HTLV-1 陽性と判明していた。移植から HAM 発症までの期間は 5 ヶ月～4 年と、本邦報告例と同様に短かった。また、D+/R-生体腎移植後 HAM 患者は 1 例のみの報告であったが、発症後の進行も急速であった。

4) 腎移植後 ATL 患者の特徴 (表 10)

腎移植後に ATL を発症した報告症例の特徴を表 5 にまとめた。注目すべき点は、移植から ATL 発症までの期間が 9 ヶ月～13 年 (中央値: 3 年) と一般の ATL の潜伏期間と比較すると短いこと、また発症年齢も 28 歳～61 歳 (中央値: 43 歳) とやや低めであること、そして移植前に陰性のレシピエントから ATL の発症が 2 例認められることである。

表 8. 本邦から文献報告された D(+) \rightarrow R(-) 死体腎移植後 HAM 患者の特徴

文献	移植時期 (西暦)	移植前の感染状態 (D/R)	移植から発症 までの期間	発症 年齢	性 別	発症後の 運動障害の進行速度	現在の OMDS
3	1992 年	(+) / -	7 年	56	男	詳細不明	不明
4	1993 年	不明 / -	4 年	49	男	詳細不明	不明

* OMDS: Osame's Motor Disability Scale 納の運動障害重症度

(+) : 移植前には抗体検査未実施で移植後に陽性と判明

表 9. 海外から文献報告された D(+) \rightarrow R(-) 腎移植後 HAM 患者の特徴

文献	移植時期 (西暦)	移植前の感染状態 (D/R)	移植から発症 までの期間	発症 年齢	性 別	発症後の 運動障害の進行速度	ドナー
5	2012 年	(+) / -	5 か月	49	男	数週間で歩行不能	生体
6	2006 年	(+) / -	4 年	44	女	詳細不明	死体
7	1998 年	(+) / -	2 年以内	53	女	詳細不明	死体
7	1998 年	(+) / -	2 年以内	55	男	詳細不明	死体

(+) : 移植前には抗体検査未実施で移植後に陽性と判明

表 10. 腎移植後 ATL 患者 (文献報告) の特徴

文献	報告時期 (西暦)	本邦 海外	移植前の感染状態 (D/R)	移植から発症 までの期間	発症 年齢	性 別	ドナー
8	1989 年	海外	不明 / 不明	2 年	43	男	死体
9	1992 年	本邦	- / +	4 年	32	男	生体
10	1994 年	海外	不明 / 不明	13 年	42	男	死体
11	1995 年	海外	- / +	9 か月	61	男	死体
12	2000 年	本邦	不明 / 不明	3 年	49	女	死体
13	2000 年	本邦	不明 / -	10 年	42	男	生体
14	2013 年	海外	+ / -	3 年	28	男	死体

表 11. 調査結果

	回答/依頼	HAM 発症	ATL 発症	死亡
D(+) \rightarrow R(-)	15/33	9	0	1
D(+) \rightarrow R(+)	22/46	0	0	2
D(-) \rightarrow R(+)	48/107	1	1	10

IV. 腎移植患者の HAM および ATL 発症に関する全国調査

臨床腎移植登録からの解析により、2000年から2014年までで、生体腎移植と献腎移植で、HTLV-1感染に関する危険群として、D(+) \rightarrow R(-)28例、D(+) \rightarrow R(+)48例、D(-) \rightarrow R(+)107例の計183例が登録されていることが明らかになった。これらの症例は71施設で行われていた。本調査研究に先立ち、本研究班での研究について、平成28年1月28日に開催された日本移植学会倫理委員会で承認され、平成28年2月10日に開催された本研究の研究代表者施設である国立病院機構水戸医療センターの倫理委員会で承認された。

その後、この183例の71施設に調査を依頼し、結果を回収したが、100%の回収率とはいかなかった。また、依頼施設で調査された結果、誤った登録、すなわちHTLV-1抗体検査で(-)であった者が(+)として登録されていた症例が7例あることが明らかになった。また逆に、HTLV-1抗体(+)であった者が(-)として登録されていた症例が10例あることも明らかになった。また、研究分担者である聖マリアンナ医科大学山野嘉久教授が把握しているD(+) \rightarrow R(-)の6症例のうち、移植前には抗体検査未実施で移植後に陽性と判明した4症例は、今回調査を依頼した28例には含まれていないため、D(+) \rightarrow R(-)は32例となる。また、この6例中に1例が調査を依頼し報告のあった症例と重複していた。

これらの結果をまとめると、調査結果が明らかな症例は、D(+) \rightarrow R(-)33例中15例、D(+) \rightarrow R(+)46例中22例、D(-) \rightarrow R(+)107例中48例であり、計85例となった。全体のHTLV-1感染に関する危険群の症例数は186例となり、集計されたのが85例であるから、45.7%の回収率となる。(表11)

まず、D(+) \rightarrow R(+)46例中22例の回答があったが、HAMおよびATLを発症している症例はなく、2例が死亡しているが、1例は肝移植中の失血死、1例はDIC、肺塞栓症と報告されている。

次に、D(-) \rightarrow R(+)105例中、HAMおよびATLを発症しているのは同一症例の1例のみであり、HAMが移植後8年、ATLが移植後10年で発症し、11年で死亡している。この発症経過年数は、D(+) \rightarrow R(-)の群と明らかに異なって長い。また、この107例中、10例が死亡しており、死因は、急性心不全、肺不全、糖尿病、肺炎 \times 2、肝硬変、SAH、肺アスペルギルス、不詳 \times 2と報告された。

最後に、昨年度その危険性が指摘されたD(+) \rightarrow R(-)症例であるが、33例中15例の回答があり、この15例中9例にHAMが発症が報告し、ATLの発症はなかったことになる。また、発症期間の平均は4.5年であるが、7例が5年以内、2例は5年を超え8年と16年となっていた。死亡例は1例あり、2年目に急性心筋梗塞で死亡している。

V. 今後の課題

1. 臨床腎移植登録からの対象症例抽出と登録データ

臨床腎移植登録から 2000 年から 2014 年まで、HTLV-1 感染に関する危険群として、D(+) \rightarrow R(-) 28 例、D(+) \rightarrow R(+) 48 例、D(-) \rightarrow R(+) 107 例の計 183 例が登録されていることが明らかになり、この症例について今年度調査研究を行い、症例数が修正され、D(+) \rightarrow R(-) 33 例、D(+) \rightarrow R(+) 46 例、D(-) \rightarrow R(+) 107 例の計 186 例が HTLV-1 感染に関する危険群と考えられ、これらの症例について次年度以降の詳細な調査研究の対象とする。

これらの症例については、臨床腎移植登録のデータとして、ドナーおよびレシピエントの生年月日・性別・腎移植日・生体腎移植あるいは献腎移植の別・身長・体重・ドナーとレシピエントの続柄・ABO 血液型・HLA・免疫抑制薬・合併症・移植腎生着・患者生存などの項目が含まれている。

2. 対象施設へのアンケートと血液検体による調査

HTLV-1 抗体陽性患者を登録した施設を対象として、アンケートと血液検体による多施設共同研究を計画する。

1) HTLV-1 感染判定

HTLV-1 抗体には、種々の測定法がある。疑陽性や判定保留症例をできるだけ少なくできる検査法を設定する。収集した血液検体を用いて、スクリーニングの抗体検査と確認のウエスタンブロット法による HTLV-1 抗体測定を行う。また PCR 法も併用し、HTLV-1 感染を判定する。

2) ドナーとレシピエントの血液検体を用いたプロウイルス量の測定

プロウイルス量の多少により、HTLV-1 感染リスクおよび HAM や ATL 発症リスクが異なる可能性がある。収集した血液検体を用いて、プロウイルス量を測定する。

プロウイルス量別に HAM や ATL 発症率を検討する。プロウイルス量の多少によりドナーからレシピエントへの感染率が異なるか検討する。

3) ドナーとレシピエントの予後調査

HAM と ATL 発症の有無・重症度・患者生存と移植腎生着などを調査する。プロウイルス量の多少などに加えて、宿主免疫の違いにより発症リスクが異なる可能性がある。免疫抑制療法や拒絶反応治療歴などの違いにより発症リスクが異なるか検討する

3. 調査に際して必要な手順

対象施設において上記調査を行うに際して、多施設共同研究実施計画書の作成・各施設での研究計画書作成と承認・対象患者への説明と調査への同意手続き・検体搬送や測定等の研究に必要な作業の打ち合わせと費用の手配を行う。

4. 腎移植患者以外の HTLV-1 抗体陽性患者との比較

透析患者など他の腎代替療法の既報と腎移植の既登録データから得られた結果を比較検討し、腎代替療法選択時の一助とする。臓器移植や免疫抑制療法を受けている症例の HAM や ATL 発症リスクは、そうでない症例と違う可能性がある。

また、腎移植以外の臓器移植、造血幹細胞移植の既登録データと腎移植の既登録データを比較検討し、移植や免疫抑制療法が HAM や ATL 発症リスクに与える影響を検討する

5. 調査に際して必要な支援

当該患者・家族および医療施設への相談支援体制が望まれる。HTLV-1 抗体陽性患者への説明指針、診療を相談できる施設の紹介も含めた説明文書、診療マニュアルの配布などが考えられる。

6. 研究結果の公表と臨床現場への成果の還元

調査結果は報告書で報告し論文化すると共に、関連学会での教育セミナーやシンポジウムでの発表を予定している。腎移植術前のHTLV-1抗体測定的重要性について、移植施設へ学会などを通して通知する。日本移植学会など関連学会において、教育講演や認定医教育セミナーなどを行い、本研究成果を臨床現場に還元する。

献腎移植では行われていないHTLV-1抗体D+/R-の生体腎移植の妥当性について、学会としての指針を作成する。得られた結果を元に指針を作成し、移植施設に通知し、ガイドラインや教科書などに反映させる。世界的に、HTLV-1抗体陽性患者の腎移植に関するエビデンスレベルの高い研究報告はない。得られた研究結果は、重要な価値をもつ。

D. 考察

臨床腎移植登録からの解析により、2000年から2014年までで、生体腎移植と献腎移植で、HTLV-1感染に関する危険群として、D(+) \rightarrow R(-)28例、D(+) \rightarrow R(+) 48 例、D(-) \rightarrow R(+) 107 例の計183例が登録されていることが明らかになった。これらの症例は71施設で行われていた。これらの症例について移植施設にHAMおよびATLの発症に関して調査を依頼し、修正された結果をまとめると、調査結果が明らかな症例は、D(+) \rightarrow R(-)33例中15例、D(+) \rightarrow R(+) 46 例中22例、D(-) \rightarrow R(+) 107 例中48例であり、計85例となった。D(+) \rightarrow R(+) 46 例中22例の回答があったが、HAMおよびATLを発症している症例はな

い。D(-) \rightarrow R(+) 105 例中48例の回答があり、HAMおよびATLを発症しているのは同一症例の1例で、HAMが移植後8年、ATLが移植後10年で発症し、11年で死亡している。この発症経過年数は、D(+) \rightarrow R(-)の群と明らかに異なって長い。この症例の感染時期は不明であることから、移植を契機にHAMあるいはATLが発症したとは断定できない。

D(+) \rightarrow R(-)症例について、33例中15例の回答があり、15例中9例にHAMが発症し、ATLの発症はなかった。また、HAMを発症した発症時期の平均は移植後4.5年であるが、7例が5年以内で、残りの2例は5年を超え8年と16年となっていた。死亡例は1例あり、移植後2年目に急性心筋梗塞で死亡している。9例中7例と大部分が5年以内の発症であることは、昨年指摘したことであるが、これを裏付けるものである。一般的には感染からHAMあるいはATLの発症までは50年とされていることから、腎移植を契機に感染した訳で、いずれの症例も極めて短期間に発症していることになる。さらに、D(+) \rightarrow R(-)症例についてのHAM発症率は33例中9例で27%となり、昨年5%と報告した以上に効率D(+) \rightarrow R(-)におけるHAM発症の危険性は極めて高いことが示された。また、これは臨床腎移植登録に登録されているD(+) \rightarrow R(-)とされた症例数からHAM感染が確定した症例で計算した発症率であるが、今回の調査で回答があった症例は33例中15例のみであり、この中から9例がHAMを発症していることになり、調査に回答があった確定症例から計算すると発症率は15例中9例で60%となる。以上から、D(+) \rightarrow R(-)生体

