

**HTLV-1 陽性臓器移植に対する診療の実態と診療ガイドラインの認知度に関する
全国アンケート調査**

研究分担者 氏名 : 湯沢 賢治
所属機関 : 国立病院機構 水戸医療センター
職名 : 臨床研究部 部長

研究協力者 氏名 : 佐藤知雄
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
役職 : 准教授

研究協力者 氏名 : 八木下尚子
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
役職 : 講師

研究協力者 氏名 : 山内淳司
所属機関 : 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
役職 : 講師

研究要旨 :

ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (Human T cell leukemia virus type I, HTLV-1) は、成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T cell leukemia/lymphoma, ATL) やHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy, HAM) などの重篤な疾患を引き起こすレトロウイルスで、抗ウイルス療法やHTLV-1関連疾患に有効な治療法は現在のところ確立されておらず、感染予防が最も重要である。感染症であることから、免疫抑制薬を使用する臓器移植においても注意が必要であるが、臓器移植におけるHTLV-1感染のリスクに関するエビデンスは乏しく、HTLV-1への対応は長らく標準化されてこなかった。近年のHTLV-1陽性移植症例の調査などによって、HTLV-1感染の危険性に関する情報が増加し、臓器移植におけるHTLV-1感染への対応に関する指針(以下、ガイドライン)が2019年に作成された。本研究ではガイドラインに対する意見・認知度、HTLV-1陽性臓器移植の診療実態を明らかにすることを目的として、全国アンケート調査を行った。

全国の腎移植または肝移植を実施する220診療科に無記名自記式質問紙を郵送し、回答を依頼した。回収率は48%(106/220)、ガイドラインを知っていたのはそのうち46%であった。90%以上がガイドラインの内容に賛成またはどちらかといえば賛成で、診療の参考にすると回答した。ガイドラインで禁忌とされている陽性ドナーから陰性レシピエント(D+/R-)への腎移植の方針について、実施すると回答した診療科はなく、73%が実施しないと回答したが、15%は原則として実施しない(場合により実施する)と回答した。D+/R-肝移植はガイドラインで禁忌とはされていないが、実施すると回答した診療科はなかったが、実施しない、原則として実施しない(場合により実施する)が各35%、方針を決めていないが19%と大きく分かれた。ガイドラインで実施可能とされているD+/R+、D-/R+腎・肝移植に関して、実施すると回答した診療科は約50%で、約20%は実施しない、または原則として実施しない(場合により

実施する)と回答し、方針を決めていないという診療科が約20%にのぼった。移植前HTLV-1検査について、約90%は実施すると回答したが、HTLV-1感染の診断には確認検査が必要であることを知っていたのは48%のみであり、正確な診断のために確認検査の必要性を周知する必要性が明らかとなった。また、確認検査判定保留時のPCR検査は妊婦でのみ保険承認されているが、30%がPCR検査を実施すると回答し、保険承認されることを希望する、またはどちらかといえば希望すると回答した診療科は98%にのぼった。

ガイドラインの内容はおおむね受け入れられていた。しかし、移植適応の判断は施設によって大きく異なり、ドナー不足からD+R-移植を実施せざるを得ない実態や、HTLV-1陽性レシピエントへの移植のリスクを懸念している診療科が少なくないことが示唆された。今後の研究として、臓器移植におけるHTLV-1感染のリスクに関するさらなるエビデンスの蓄積、ドナー拡大のためのD+R-移植に対する感染予防薬の開発などが必要である。

A. 研究目的

Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) 感染者の約95%は生涯にわたって無症候性キャリアであるが、一部は予後不良な造血器悪性腫瘍である成人T細胞白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATL)や、神経難病であるHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy, HAM)などのHTLV-1関連疾患を発症する¹⁻⁴。欧米先進国でのHTLV-1感染率が非常に低いこともあり、臓器移植におけるHTLV-1感染のリスクに関する情報は乏しく、国内外の移植ガイドラインでもHTLV-1の取り扱いが標準化されておらず、各医療機関の判断に委ねられてきた⁵。しかし、HTLV-1陽性ドナーから腎提供を受けたHTLV-1陰性のレシピエントが高率にHAMを発症していることや、肝移植後にATLを発症したHTLV-1陽性レシピエントが複数存在することが明らかになってきた^{6,7}。そこで、HAMおよびHTLV-1陽性難治性疾患に関する厚労科研研究班にて、臓器移植におけるHTLV-1感染に対する指針が作成され、日本移植学会の監修とパブリックコメントを経て、HAM診療ガイドライン2019—HTLV-1陽性関節リウマチ&HTLV-1陽性臓器移植診療の対応を含めて—(2019年6月発行)に掲載された。

近年、多くの診療ガイドラインが作成されているが、その内容が実臨床に反映されないことがevidence-practice gapとして問題となっている⁸。そこで今回我々は、HAM診療ガイドラインの普

及および改善のために、ガイドラインの認知度や内容に対する意見、診療実態などを把握することを目的として、全国の腎移植・肝移植診療科を対象にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

1. 対象

国内の腎移植または肝移植を実施する診療科を対象とした。移植施設は、公益社団法人日本臓器移植ネットワークウェブサイト「移植施設一覧」

(<https://www.jotnw.or.jp/facility/list4.php>)、腎移植臨床登録集計報告および肝移植症例登録報告を用いて同定した^{9,10}。

2. 調査方法

無記名自記式質問紙(別添資料1. アンケート調査票)を作成し、対象の診療科に郵送して回答を依頼した。2020年2月10日に一斉送付し、回収期限は3月14日とした。最初の質問で、本研究に参加することに対する同意を確認し、同意が得られた回答のみを解析対象とした。

3. 調査項目

診療科の属性(医療機関の所在地(都道府県)、移植臓器、年間移植症例数)に加え、HTLV-1陽性の臓器移植に関する以下の内容について調査した。

1) HAM診療ガイドラインの認知度・HTLV-1陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズム(以下、診療アルゴリズム、図1)に対する意見

- 2) HTLV-1陽性の臓器移植候補者への対応 (移植適応)
 - 3) HTLV-1感染(図2)およびATLのスクリーニングの方針
 - 4) HTLV-1関連疾患・HTLV-1陽性の臓器移植症例の診療経験
4. 解析方法

調査対象の属性および回答の基本統計量は、Microsoft Excel 2013を用いて集計した(別添資料2. Supplementary Tables)。アンケートに対する回答の集計結果は、腎移植単独・肝移植単独・腎肝移植両方を実施する各診療科で同様であったため、特に断りのない限り3群をまとめた集計結果を示した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者情報を含まない医師を対象とした匿名のアンケート調査であるため、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で倫理審査は不要と判断された。アンケートの最初の質問で、本研究に参加することに対する同意を得た。

C. 研究結果

1. 属性

全国の220診療科に質問紙を送付し、107診療科から回答を得たが、同意欄無記入の回答が1つあったため、106診療科からの回答を解析対象とした(回収率48%:腎移植単独 80/154 (52%)、肝移植単独 20/55 (36%)、腎・肝移植両方 6/11(55%))。全国の移植施設から回答が得られ、また年間移植症例数も少数から多数まで広く分布していた(表1)。

2. HAM診療ガイドラインの認知度・診療アルゴリズムに対する意見

106診療科のうち49診療科(46%)がHAM診療ガイドラインを既知に知っていたが、56診療科(53%)は本アンケート調査によってはじめて知ったと回答した(図3A)。また、103診療科(97%)が診療の参考にしている、または今後診療の参

考にすると回答した。腎移植単独では78診療科のうち39診療科(50%)が既にガイドラインを知っていたが、年間移植症例数別にみると、1~4例の21診療科では6診療科(29%)と低く、5例以上の診療科では50%以上と高かった。肝移植単独では、20診療科のうち知っていたのは6診療科(30%)と、腎移植診療科に比べて低かった。ただし、年間肝移植症例数0例の5診療科はいずれもガイドラインを知らなかったため、肝移植を年間1例以上実施している15診療科に限ると、ガイドラインを知っているのは40%であった。腎・肝移植両方の6診療科のうち4診療科(67%)がガイドラインを知っていると回答した。

次に診療アルゴリズム(図1)に対する賛否であるが、100診療科(94%)が賛成、またはどちらかといえば賛成と回答し、反対と回答した診療科はなかった(図3B)。腎移植単独の4診療科がどちらかといえば反対と回答したが、HTLV-1陽性ドナーから陽性レシピエント(D+/R+)への腎移植の安全性は確立されていない(1件)、HTLV-1陰性ドナーから陽性レシピエント(D-/R+)への腎移植も実施しない(2件)という意見であった。

3. HTLV-1陽性の臓器移植候補者への対応 (移植適応)

HTLV-1陽性ドナーから陰性レシピエント(D+/R-)への移植、D+/R+移植およびD-/R+移植の適応に関する診療科の方針を、腎移植と肝移植に分けて質問した(図4)。まず診療アルゴリズムで原則禁忌としているD+/R-腎移植について、実施すると回答した診療科はなく、63診療科(73%)が実施しない、13診療科(15%)が原則として実施しない(場合により実施する)と回答したが、5診療科(6%)は方針を決めていないと回答した。診療アルゴリズムでは実施可能としているD+/R+、D-/R+腎移植に関して、実施すると回答した診療科は50%~60%のみで、実施しない、または原則として実施しない(場合により実施する)と回答した診療科が各10%程度、方針を決めていないという診療科が約20%にのぼった。

次に、肝移植について、肝不全は代替療法がないため、診療ガイドラインではD+/R-肝移植は禁忌とはしていないが、実施すると回答した診療科はなく、実施しない9診療科(35%)、原則として実施しない(場合により実施する)9診療科(35%)、方針を決めていない5診療科(19%)と3つに大きく分かれた。D+/R+、D-/R+肝移植は診療ガイドラインで移植可能としているが、腎移植同様、実施すると回答したのは約50%で、約20%は実施しない、または原則として実施しない(場合により実施する)と回答し、15%は方針を決めていないと回答した。

4. HTLV-1感染およびATLのスクリーニングの方針

移植候補に対するHTLV-1検査の方針について、感染診断のフローチャート(図2)を提示して質問した。約90%の診療科はHTLV-1検査を実施すると回答したが、9%は場合により実施する・実施しない・方針を決めていない、のいずれかを選択した(図5)。次に、HTLV-1感染の診断方法について、一次検査だけでは偽陽性の場合があるため、確認検査が必要であることの認知度を調査したところ、知っていたのは51診療科(48%)のみであった(図6A)。HTLV-1確認検査は結果が判定保留の場合があるが、その場合にどうするかという質問に対して、31診療科(30%)がHTLV-1PCR(保険未承認)を実施すると回答した(図6B)。また、HTLV-1PCRの保険承認に関して、84診療科(79%)が希望する、20診療科(19%)がどちらかといえば希望すると回答した(図6C)。

悪性腫瘍であるATLの合併は臓器移植の禁忌であり、HTLV-1陽性の場合にその除外は重要である。ATLの有無を評価する際に注目する所見に関して、74診療科(71%)は身体所見・血液検査の両方を選択したが、10診療科(9%)は血液検査のみ、14診療科(13%)はわからないを選択した(図7)。その他の意見として、9診療科より「血液内科に依頼する」、1施設より「画像

検査・CT」という記載があった。

5. HTLV-1関連疾患・HTLV-1陽性の臓器移植の診療経験

106診療科のうち、13診療科(12%)で臓器移植レシピエントのHTLV-1関連疾患の経験があった。D+/R-腎移植レシピエントのHAMが8例と多く、腎移植から発症までの中央値は28.5ヶ月であった(表2)。肝移植後レシピエントではHAM3例、ATL4例の回答があり、移植から発症までの中央値はいずれも20ヶ月であった。

D+/R-移植候補(移植実施の有無は問わない)に関して、31診療科(29%)で診療経験があり、症例数は腎移植39症例、肝移植10症例であった(図8A)。安全なD+/R-移植を実施するためのHTLV-1感染予防薬の開発に関して、84診療科(79%)が希望する、19診療科(18%)がどちらかといえば希望すると回答した(図8B)。

D. 考案

今回、HAM診療ガイドラインに対する意見と活用実態の把握、ガイドラインの更なる普及を目的として、全国の腎移植・肝移植診療科を対象にアンケート調査を行った。回答率は48%であったが、全国の地域から偏りなく、また年間移植件数の少ない診療科から多い診療科まで広く回答が得られた(表1)。53%がアンケート調査によってHAM診療ガイドラインを知ったことから、本調査はガイドラインの周知に有効であった(図3)。90%以上から診療アルゴリズムに賛成またはどちらかといえば賛成、またガイドラインを診療の参考にするとの回答が得られ、ガイドラインの内容はおおむね受け入れられていると考えられた。

移植の適応に関して、D+/R-腎移植・肝移植は実施しない方針の施設が最も多く、実施すると回答した施設はなかったが、腎移植施設の15%、肝移植施設の35%はD+/R-移植を原則として実施しない(場合により実施する)と回答した(図4)。D+/R-移植は移植後早期に高率にHAMを発症する可能性が指摘されているが⁷、

ドナー不足からD+/R-でも移植を実施せざるを得ない実態が示唆される。一方、D+/R+・D-/R+移植はガイドラインでは実施可能としているが、腎・肝移植ともに実施しない、または原則として実施しない(場合により実施する)と回答した診療科は約20%あり、臓器移植(および免疫抑制療法)によってHTLV-1関連疾患発症のリスクが上昇する可能性を懸念していることが示唆される。HTLV-1陽性レシピエントの長期予後に関するエビデンスが不十分であることがその理由と考えられ、更なる情報の蓄積が必要である。また、HTLV-1関連疾患の発症リスクはHTLV-1感染者で一様ではなく、HTLV-1関連疾患の家族歴、HTLV-1プロウイルス量、感染細胞クロナリティーなどの危険因子が知られており、臓器移植候補者のリスク評価法の開発も必要であろう^{3,11}。なお、移植適応に関する方針を決めていない診療科が約20%あり、HAM診療ガイドラインが診療の参考になることを期待したい。

移植前のHTLV-1検査に関して、ドナー・レシピエントともに約90%の診療科はHTLV-1検査を実施する方針と回答した(図5)。9%はルーチンでは実施しない方針であったが、そのほとんどの診療科(8/9診療科)は本アンケート調査によってHAM診療ガイドラインを知ったことから、HTLV-1検査の必要性が認識され、検査率が向上することが期待される。HTLV-1抗体の一次検査は偽陽性の場合があり、感染の診断には確認検査が必要であるが、そのことを知っていた診療科は48%のみであった(図6A)。したがって、HTLV-1偽陽性症例で、確認検査が行われずにHTLV-1陽性と判断され、診療科の方針によっては移植が実施されなかった症例が存在するかもしれない。HTLV-1感染診断のもう一つの問題点として、判定保留例の存在が挙げられる。判定保留時のPCR検査は妊婦でのみ保険承認されているが、30%がPCR検査を実施すると回答し、保険承認されることを希望する、またはどちらかといえば希望すると回答した診療科は98%にのぼった(図6B, C)。現在、AMED研

究「HTLV-1陽性臓器移植レジストリ」でPCR検査のサポートを行っており、研究に参加すると聖マリアンナ医科大学にPCR検査の依頼が可能である。ガイドラインの普及によって正確なHTLV-1感染診断が行われることを期待したい。

コントロール不能の悪性腫瘍の合併は臓器移植の禁忌であることから、HTLV-1陽性の場合にATLの除外は重要である。ATLの有無を評価する際に、身体所見・血液検査に注目すると回答した診療科が最も多かったが、9%は血液検査のみを選択した(図7)。ATLでは血液中の異常リンパ球の存在がよく知られているが、ATLには複数の病型があり、リンパ腫型や皮膚型では末梢血の異常リンパ球はほとんど認めず、リンパ節腫脹や皮膚異常などの身体所見の評価が重要である。また、13%は注目する所見がわからないと回答した。移植前にATLの除外を血液内科に依頼する施設は多いと考えられるが、血液内科が移植後も継続的にフォローするとは限らず、移植医がATLの兆候を見逃さないことが重要であり、最低限の知識は必要と考えられる。HAM診療ガイドラインには、非専門家がATLをスクリーニングするのに必要な知識も要約されており、診療のサポートになることが期待される。

12%の診療科でレシピエントのHTLV-1関連疾患の経験あり、既報と同様にD+/R-腎移植のHAM発症例が多く、移植後早期(中央値28.5カ月)に発症していた(表2)⁷。また、約30%の診療科でD+/R-移植候補の経験があり、あらゆる医療機関で遭遇する可能性があり、注意が必要である(図8)。更に、97%がHTLV-1感染予防薬の開発を希望する、またはどちらかといえば希望すると回答した。今回の調査から、ドナー不足のためD+/R-移植をせざるを得ない状況が示唆され、D+/R-移植後のHTLV-1関連疾患発症を予防するために、感染予防薬の研究開発も必要であろう。

E. 結論

今回の全国アンケート調査は、HTLV-1陽性

の臓器移植の診療実態の把握と、HAM診療ガイドラインの周知に有効であった。ガイドラインの内容はおおむね受け入れられており、ガイドラインがHTLV-1検査実施率の改善、正確な感染診断、移植適応の判断やHTLV-1陽性レシピエントの診療のサポートになることが期待される。今後の研究として、臓器移植におけるHTLV-1感染のリスクに関するさらなるエビデンスの蓄積や関連疾患発症リスクの評価法の開発、D+/R-移植に対する感染予防薬の開発などが必要である。

F. 総括報告書

1. 論文発表

山内淳司, 山野嘉久, 湯沢賢治. 臓器移植における HTLV-1 感染への対応. 日本臨床腎移植学会雑誌 8(1):42-51,2020.

湯沢賢治. 日本移植学会 2019 年症例登録 統計報告. 移植, 55(3):215-216, 2020.

湯沢賢治. わが国における臓器移植のための臓器摘出の現状と実績 (2020). 移植, 55(3):217-223, 2020.

湯沢賢治. 日本の臓器移植患者の新型コロナウイルス感染症. 移植, 55(3):125-131, 2020.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

H. 引用文献

1.Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. Front Microbiol 2012 ;3:388.

2.Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. J Med Virol 2012;84:327–35.

3.Iwanaga M, Watanabe T, Yamaguchi K. Adult T-Cell Leukemia: A Review of Epidemiological Evidence. Front Microbiol 2012;3:322.

4.Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Nat Rev Dis Prim 2015;1:15012.

5.厚生労働省「HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成」研究班, HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」作成委員会. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019—HTLV-1 陽性関節リウマチ&HTLV-1 陽性臓器移植診療の対応を含めて—. 東京: 南江堂, 2019.

6.Yoshizumi T, Takada Y, Shirabe K, et al. Impact of human T-cell leukemia virus type 1 on living donor liver transplantation: a multi-center study in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23:333–41.

7.Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. N Engl J Med 2019;380:296–8.

8.Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: Effective implementation of change in patients' care. Lancet. 2003;362:1225–30.

9.Japanese Society for Clinical Renal Transplantation, The Japan Society for Transplantation. Annual Progress Report from the Japanese Renal Transplant Registry: Number of Renal Transplantations in 2017 and a Follow-up Survey. Japanese J Transplant

2018;53:89–108.

10. The Japanese Liver Transplantation Society. Liver Transplantation in Japan —Registry by the Japanese Liver Transplantation Society—. Japanese J Transplant 2018;53:109–23.

11. Rowan AG, Dillon R, Witkover A, et al. Evolution of retrovirus-infected premalignant T-cell clones prior to adult T-cell leukemia/lymphoma diagnosis. Blood 2020;135:2023–32.