

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

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 総括研究報告書

研究代表者 山口一成
平成22（2010）年3月

目次

I. 総括研究報告

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

山口一成（研究代表者）

山田恭暉、岡山昭彦、佐竹正博、出雲周二、望月 學、渡邊俊樹、徳留信寛、大隈 和（研究分担者）

上平 憲、岩永正子、山野嘉久（研究協力者） _____ P. 1

図 1：推定されるキャリアの年齢別分布の推移 _____ P. 12

図 2：地域別キャリア数の推移 1988 年と 2007 年の比較 _____ P. 13

図 3：地域別 ATL/B-NHL 発症比率と HTLV-1 陽性率 _____ P. 14

図 4：長崎大学病院受診患者の生年別 HTLV-1 陽性率 _____ P. 15

図 5：ATL 患者年齢分布 _____ P. 16

図 6：厚生労働省による人口動態調査（死因分類） _____ P. 17

表 1：HAM 全国疫学調査アンケートで症例回答のあった 198 施設数 _____ P. 18

図 7：HAM 患者 749 名の地域別発症割合 _____ P. 19

図 8：735 名の HAM 患者の診断年度 _____ P. 20

図 9：HAM 671 例の初診時と現在の運動障害の変化 _____ P. 21

表 2：施設間の測定法の比較 _____ P. 22

図 10：東大と各施設測定値の相関 _____ P. 23

図 11：各施設の平均値の比較と補正係数—施設間で最大約 5 倍の差— _____ P. 24

図 12：症例ごとの施設間較差 _____ P. 25

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 国立感染症研究所血液・安全性研究部 客員研究員

平成 21 年度 総括研究報告書

研究要旨：ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）による感染症が国民の健康に与えている影響を評価し、キャリア、患者に対する総合対策を提言し、それを行うことを目的として、昨年度から、本邦の HTLV-1 キャリア及び成人 T 細胞白血病（ATL）、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）を含む HTLV-1 関連疾患の現在の実態把握を全国調査により実施している。

昨年度は、全国の HTLV-1 キャリア数の把握を行い、その数は約 108 万人で、減少はみられるものの引き続き多くの感染者が存在しており、感染者が九州から全国へ拡散している可能性が示唆された。本年度は、ATL 及び HAM の実態調査の結果を報告する。ATL の調査では、我が国における年間の ATL 発症数は 1,146 例と推測された。患者年齢の中央値は 67 歳と高齢化しており、高齢者を中心に今後も持続的に ATL は発症し、患者はますます高齢化すると推測された。HAM の調査（中間報告）では、新規に発症し診断される患者は増加傾向にあり、HAM 患者は九州以外の大都市でも多くみられることが分かった。また、各施設において独自に行われているウイルス量の測定について、全国的なサーベイランスを行う手段としての標準的な測定法の確立に向けた検討を行った。各施設の定量 Polymerase chain reaction 法について再評価を行ったところ、各施設における定量法に技術的・理論的な問題はなく、各施設の測定値は良好な相関が認められた。しかし、施設間差が認められ、その原因として系統的要因が示唆された。

研究分担者

山田恭暉（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科）

岡山昭彦（宮崎大学 内科学）

佐竹正博（日本赤十字社 西東京都赤十字血液センター）

出雲周二（鹿児島大学 医歯学総合研究科 難治ウイルス研 分子病理）

望月 學（東京医科歯科大学 眼科学）

渡邊俊樹（東京大学大学院 新領域創成科学研究科）

徳留信寛（国立健康・栄養研究所）

大隈 和（国立感染症研究所 血液・安全性研究部）

研究協力者

上平 憲（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科）

岩永正子（活水大学 疫学）

山野嘉久（聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター）

A. 研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)に関する疫学調査は、1980年代に日沼、田島らによって患者数等の全国調査が行われ、本邦での感染者は約120万人と推定されたが、2000年代に入ってからキャリア数の把握のための全国的な実態調査は行われていなかった。そこで、本研究では、日本赤十字社の協力を得て、昨年度キャリア数の全国調査を行った(図1、2)。また、HTLV-1は難治性疾患である成人T細胞白血病(ATL)の原因ウイルスであり、他にHTLV-1関連脊髄症(HAM)、HTLV-1関連ブドウ膜炎等を引き起こし、本邦では今でもその感染率が高いため、系統的な対策が必要である。

ATLの全国調査は、T・Bリンパ腫研究グループによって第9次ATL全国実態調査が行われ(1996年から1997年までの2年間)、年間発症数を700例と推測しているが(参考文献1)、その後10年以上調査は行われていない。この5年間の厚生労働省の死亡統計では年間1,100名前後と約1.5倍となっているが、現在の年間発症数やその動向(増減)、患者年齢、病型などは不明である。

HAMの全国調査は、1987年から1988年に第1回が施行され、710例報告された。1993年から1994年の二次調査ではHAM確実例1,103例が報告されている。1995年HAM全国疫学調査の三次調査を施行して以

来、1998年のHTLV-1国際会議で擬診例を含めて1,422名との報告があった以外、全国疫学調査はされていない。そのため、本疾患の現在の全国的な患者数などは把握されていない。

そこで、ATL及びHAMに対する総合対策立案のためにはそれらの情報が早急に必要であり、本年度は、これらのHTLV-1関連疾患の全国実態調査を実施することを目的とした。

また一方で、HTLV-1感染症の診断・検査法については、HTLV-1のウイルス量をPolymerase chain reaction(PCR)法で測定する方法がいまだ研究室レベルでその標準化がなされていない。HTLV-1 provirus copy数は、ほぼ感染細胞数に近似し、その測定値はHTLV-1感染の病態生理学的な理解に大いに貢献しているが、現在最も一般的に普及しているabsolute real-time quantifiable PCR法の標準化は進んでおらず、各研究室のin-house測定系で実施されているのが現状である。したがって、相互の測定値の比較ができず、全国的なサーベイランスを行うためには適切ではない。またHTLV-1キャリアの中で、末梢血中のプロウイルス量の多いキャリアからATLが発症しやすいとのデータが蓄積しつつある。今後キャリアでのウイルス量測定の重要性は増してくるものと思われる。そこで、測定法の標準化に向けた早急な対応を求められているため、本年度、各施設のウイルス定量法についても検討を行った。

B. 研究方法

(1) HTLV-1関連疾患数の把握

ATL 及び HAM について、実態把握のためのアンケートを作成し、患者数の全国調査を行った。調査はそれぞれの領域における担当者から、各地域のその疾患患者数が多いと考えられる代表的な病院へ協力依頼を行った（定点調査）。各病院における関連疾患患者数は病院規模や専門診療科の有無等によって異なると予想された。両疾患を調査するそれぞれの病院において HTLV-1 感染とは無関係でかつ国内における地域別の有病率がすでに知られている血液悪性腫瘍、神経疾患についてもその患者数を同時に調査し（内部コントロール）、それぞれに対する割合として表すことで調査の精度を高めた。この結果に昨年度調査したキャリアの地域分布を重ね合わせることで、キャリアからの HTLV-1 関連疾患の発症率を正確に推測することができる。

・ ATL の全国実態調査

第9次 ATL 全国実態調査では対象施設を200床以上の施設に限定しているが（参考文献1）、今回の調査では病床数に関わりなく、血液内科を標榜している479施設すべてに依頼状を送付した。対象症例は2006年から2007年までの2年間に発症したATLとした。また、地域差が少ないB細胞由来の非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を内部コントロールとして同時に報告してもらうこととした。調査項目は、診断時年齢、性別、診断確定年月、ATLの場合病型である。患者名は無記名とした。

・ HAM の全国実態調査

2007年より2008年にかけて、通院あるいは入院したことがあるHAM患者を対象に全国の神経内科専門医が所属する医療施設に加え、HAM患者会の情報を基に現在通院中の医療施設にもアンケート調査用紙を配布した。内部コントロールとして筋萎縮性側索硬化症（ALS）を用いた。調査項目は、年齢、性別、診断確定年月日、発症時年齢、初診時と現在の運動障害度（13段階）、髄液HTLV-1抗体陽性の有無である。患者名は無記名とした。統計処理はStatviewソフトを用い、記述統計、Mann-Whitney検定、paired T検定、Wilcoxon符号検定を施行した。

(2) 診断・検査法の検討

HTLV-1関連疾患発症のリスク因子と考えられているウイルス量の測定に関して各施設において独自の方法が用いられているPCR法について再評価を行い、全国的なサーベイランスを行う手段としての標準的な測定法を確立するための検討を行った。本研究では、日本の代表的な下記の6研究室のProviral load（VL）値の精密性を外部管理方式にて評価した。

参加施設：東大大学院（渡邊研）、日赤中央血液研究所、聖マリアンナ医科大（山野研）、宮崎大（岡山研・検査部）、鹿児島大（出雲研）、長崎大（検査部・上平研）

試料：JSPFAD（HTLV-1感染者コホート共同研究班）60サンプル

測定方法：absolute qPCR法（Home Brew）

（倫理面への配慮）

本研究は、本邦における現時点での全国

的な HTLV-1 キャリア、HTLV-1 関連疾患の実態把握を目的とする。初回献血者における HTLV-1 陽性率の地域別、年齢別陽性率とその推移、HTLV-1 関連疾患患者数の全国調査、新たに導入される試験法の検討等を行う。したがって、献血者及び患者の個人情報が必要としない。

但し、本研究は倫理審査を受ける必要があるため、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会に申請を行い、審査を受け承認を得てから行った。

C. 研究結果

(1) ATL の全国実態調査

依頼施設の 32.6% (156 施設) から協力が得られ、ATL が 910 例 (11.3%)、B-NHL が 7,164 例 (88.7%) 報告された。B-NHL は 19.9% (1,423 例) が九州の症例であるのに対し、ATL では 59.8% (544 例) が九州の症例であり、ATL 発症の大きな地域差が再確認された。図 3 は地域別の ATL と B-NHL の比率および HTLV-1 キャリア率 (昨年度、本研究班の佐竹らによって初回献血者から推測された値) を示したものである。予想されたように HTLV-1 キャリア率が高い地域ほど ATL の比率も高い結果となっている。

ATL 患者の男女比 (男/女) は 1.16 と男性にやや多く発症しており、この傾向は第 9 次 ATL 全国実態調査の 1.24 (参考文献 1) と同様であった。患者年齢の中央値は 67 歳であり、第 9 次 ATL 全国実態調査の結果 (平均 61.1 歳、参考文献 1) と比較して患者の高齢化が著しく進んでいることが明確になった (図 5)。この原因は高齢者ほど

HTLV-1 キャリア率が高く (図 4)、高齢者にキャリアの大きなプールがあり、このプールから持続的に ATL を発症するためと思われる。

病型分類ではくすぶり型 10.3%、慢性型 8.2%、急性型 46.7%、リンパ腫型 34.8%であった。第 9 次 ATL 全国実態調査の病型はそれぞれ 7.0%、9.1%、60.2%、23.7% (参考文献 1) であったことから、急性型が減少しリンパ腫型が増加したことになる。この原因については現在のところ不明であるが、患者の高齢化が原因となっている可能性もあり、さらに解析を進めている。

今回の調査は 2 年間の調査であるため、ATL が 455 例/年に対し B-NHL は 3,582 例/年の比率で発症したことになる。これらの数値をもとに ATL の年間発症数を推測してみた。厚生労働省の人口動態調査 (死因分類) によれば、2006 年、2007 年、2008 年の ATL による死亡数はそれぞれ 1,046 例、1,075 例、1,048 例 (平均 1,056 例/年) であるのに対し、B-NHL による死亡数はそれぞれ 8,620 例、9,146 例、9,295 例 (平均 9,020 例/年) である (図 6)。発症と死亡の比率が ATL と B-NHL で同程度と仮定し、B-NHL を内部コントロールとして計算すると、ATL の年間発症数は 1,146 例となる。

ATL 発症数の年次推移は今回の調査では分からないが、厚生労働省の人口動態調査 (死因分類) を過去 10 年間遡ってみると、2005 年 (1,086 例)、2004 年 (998 例)、2003 年 (1,065 例)、2002 年 (1,017 例)、2001 年 (1,075 例)、2000 年 (984 例)、1999 年 (971 例) とほぼ 1,000 例/年間で推移しており、ATL による死亡数は過去 10 年間ま

まったく減少していない。また、本研究の地域別研究として、「長崎県がん登録事業」に登録された ATL 患者を詳細に解析しているが、同様に過去 20 年間長崎県における ATL による死亡数も減少していない。

(2) HAM の全国実態調査

2009 年 12 月 31 日時点でのアンケート回収率は 32.9% (273/829) 施設であった (表 1)。HAM 患者は 749 人で、ALS は 995 人であった。75 施設で HAM、ALS とも症例の報告はなかった。HAM 患者 749 人の分布は九州 49.7% (372 人)、四国 2.5% (18 人)、中国 3.6% (27 人)、近畿 14.6% (109 人)、中部 3.6% (26 人)、北陸 0.5% (4 人)、関東 18.7% (140 人)、東北 3.2% (24 人)、北海道 3.9% (29 人) で、九州について、首都圏、近畿でも多く認められた (図 7)。HAM の診断確定年度は、ピークが 2004 年の 71 人であった (図 8)。HAM と ALS を比較すると、年齢は HAM 63.0 ± 11.9 歳、ALS 66.3 ± 11.0 歳であった。男性：女性比は HAM が 1：2.5 で女性が多く、ALS は 1：0.8 であった。発症時年齢は HAM 49.4 ± 15.4 歳、ALS 63.1 ± 11.4 歳で、HAM のほうが若かった (Mann-Whitney 検定 $p < 0.0001$)。髄液陰性の HAM は 3 人登録されていた。

HAM の初診時運動障害度は 4.2 ± 2.5 、現在の運動障害度は 6.1 ± 3.0 で約 2 段階進行した (Wilcoxon 符号検定 $p < 0.0001$ 、図 9)。HAM 患者の 57.5% (386/671 例) が悪化した。不変は 35% (235/671 例)、改善 7.5% (50/671 例) であった。

HAM の有病率は人口 10 万人あたり (平成 19 年 10 月 1 日総人口 126,085,000 人参照)

0.59 人で、0.78 人であった ALS より頻度は低かった。通常の ALS 有病率は年間人口 10 万人あたり 4 人とすると、HAM の推定有病率は 10 万人あたり 3 人となる。

(3) HTLV-1 ウイルス量測定の標準化の検討 各施設の測定系 (表 2) :

PCR の platform ; ABI 4 施設、LightCycler 2 施設

方法 ; TaqMan probe qPCR 全施設

pX の標準物質 (RM) ; a 9kb-inserted plasmid 2 施設、PCR fragment-inserted plasmid 1 施設、PCR amplicon 1 施設、TARL-2 cell line DNA 2 施設

内部標準 (IC) の RM ; human genomic DNA (commercially or home brew) 5 施設、PCR-fragment inserted plasmid 1 施設
IC genes ; B-actin 2 施設、RNase-P 2 施設、CD81 1 施設、B-globin 1 施設

検討結果： r^2 は良好であった。回帰直線の傾きに施設間差があることから、random 誤差ではなく、系統的要因が施設にあると考えられる (後述)。数検体は極端に外れ値があり、DNA integrity の問題が示唆された。この外れ値は、各施設に共通していることから東大基準測定値に何らかの問題があった可能性もある。以上から、データの施設間較差は最大約 5 倍あるが、系統誤差のために補正が可能である (図 10、11)。図 12 は、個々のサンプルの値の施設間差を示したものである。

D. 考察

昨年度の日本全体における HTLV-1 キャリア数の実態調査により、その数は約 108

万人と推定され、1980年代の検討により約120万人と推定されたキャリア数は減少傾向にはあるものの、現時点では引き続き多くの感染者が存在していることが分かった(図1)。また九州(沖縄を含む)のキャリア数の割合が減少しているものの、関東は増加しており、感染が大都市圏に拡散している可能性が示唆された(図2)。

HTLV-1関連疾患のひとつであるATLは、主に50歳以上のキャリアに発症する疾患であるため、今後も人口の高齢化とともに患者数は増加すると考えられる。ATLは予後不良の疾患であるが、実際、厚生労働省人口動態でのATLによる死亡者数は、日本全国で2002年には約1,100名と報告されており、増加傾向にある。しかし、患者数の現状や新規発生数についての情報は乏しかった。また、HTLV-1関連疾患のHAMは、脊髄の炎症や変性により痙性麻痺や膀胱直腸障害をきたす難治性の疾患であるが、1998年に行われた全国調査以降、HAMの実態調査についての報告はなく、キャリアからの最近の発生状況は不明であった。このような状況を背景に、全国におけるHTLV-1関連疾患患者数の現状把握を早急に行う必要があったため、本年度はそれらの疫学調査を実施した。

ATLの全国調査では、ATLの約60%、B-NHLの約20%が九州の症例であることが分かり、キャリア数が多い地域ほどATL発症が多いことが改めて示された(図3)。また、患者の高齢化が顕著に進んでおり、キャリアの高齢化に伴い(図4)、高齢化したキャリアからの持続的に発症していることが強く示唆された。近年ATLに対する根治的治療

法として同種造血幹細胞移植療法が注目されているが、ミニ移植を除くと対象年齢の上限はおおよそ55歳である。患者年齢の分布を見てみると、55歳以下は全体の19.2%に過ぎない(図5)。第9次ATL全国実態調査では55歳以下が32.5%であり(参考文献1)、10年間で55歳以下の症例が10%も減少したことになる。今後も移植が行える症例は持続的に減少して行くと推測され、治療戦略の変更を余儀なくされると思われる。とりわけ今後は高齢者を対象にした治療法の開発が求められる。

さらに、ATLの年間発症数が推測された。発症と死亡の比率がATLとB-NHLで同程度と仮定し、B-NHLを内部コントロールとして計算すると、ATLの年間発症数は1,146例となった。今回の調査に協力した施設は九州に偏っていることや、皮膚科のみを受診するくすぶり型の症例が含まれていないこと、また近年B-NHLの治癒率が上昇し他病死の比率が高くなっていることなど解析上問題点を残しているが、得られた数値は実態に則しているように思われる。つまり、ATLの発症数は死亡数(1,056例)より多いはずであり、この値に皮膚科のみを受診している症例およびATLではなく他の病気で死亡した症例を加えると1,146例は妥当な数値のように思われる。また、ATL発症数の年次推移を厚生労働省の人口動態調査(死因分類)で過去10年間遡ってみると、年間約1,000例前後で推移しており、ATLによる死亡数は少なくとも過去10年間まったく減少していない。このことは、本疾患に対して効果的な治療法や発症予防法がまだ開発されておらず、依然とし

て難治性の疾患のままであることを強く示している。

HAM の全国調査では、鹿児島大学病院神経内科 1 施設での HAM 患者登録数は 1986 年から 2009 年 11 月までで 608 例で、鹿児島県外登録が 135 例、死亡例 108 例（県外 14 例）であった。神経内科専門の病院を受診していない患者が存在する可能性がある。現時点で、まだ回収率は低く、前回 1994 年の三次調査に参加した施設から未回答であるため、今後の回答を待って最終報告とする予定である。

今回、ALS を内部コントロール疾患として同時に調査した。ALS は発症数に地域差、民族差が比較的少なく、有病率については 10 万人あたりおおよそ 4 人と推定されている。それをもとに HAM の有病率は 10 万人あたりおおよそ 3 人と推定され、患者数は、ALS が約 4,900 人に対し、HAM は約 3,600 人いるものと考えられた。ただ、HAM 患者を有する施設からの回答が多かったものと推定され、HAM 患者数はこれよりも少ないことが予想される。

診断年度については、前回調査時、すなわち 1986 年から 1994 年までに診断された患者が 161 名で、前回調査で登録された患者 1,103 人の大部分は今回登録されていない。死亡例があることが窺えるが、一方で、発症後長期経過した患者の多くが、今回対象施設とした神経内科専門医が在籍している施設以外の、より身近な医療施設を受診している可能性もあるものと思われる。前回調査以降に診断された患者が 574 人あり、しかも増加傾向を示している。その要因として、1994 年以前の診断と 1995 年以

降の診断の HAM 患者を比較すると、65 歳以上の高齢発症者は 1994 年以前が 2.5% (4/161 例) に対し、1995 年以降で 22.5% (129/574 例) に増えており、高齢発症の患者の増加との関連が窺える。また、大都市部では、1994 年以前で関東 28 例 (17.4%)、近畿 13 例 (8.6%) であったのが、1995 年以降にはそれぞれ関東が 194 例 (30.3%)、近畿 67 例 (11.6%) と増えていた。近畿、関東地区でも HAM 患者が多数おり（図 7）、大都市で HTLV-1 キャリアが関東地区で 17.3%、近畿で 20.3% と増えているという報告（昨年度、本研究班の佐竹らによって初回献血者から推測された値）との関連が考えられた。2004 年以降は毎年 50 名以上が新規に診断されており（図 8）、2004 年は HAM 難病指定とウイルス感染対策の国会請願を患者会が 28 万人の署名をもって行った年なので、大都市圏で HAM の認知が広がったことも増加傾向の一要因と思われる。

また、運動障害は初診時と比べ、進行している場合が多く、今回の調査で HAM はやはり進行性の疾患であることが再確認された（図 9）。（以上、HAM に関して、参考文献 2-5）

以上のように、本研究では、本邦における HTLV-1 キャリアからの関連疾患発症の実態を把握することができた。これらの結果は、感染予防のための教育・啓蒙や予防法、治療法の周知・徹底といった医療及び行政面からの総合的な取り組みを今後速やかに実践していく必要があることを示唆している。同時に本研究は、HTLV-1 感染症の総合的な対策策定、遂行のために今後

も継続していくことが必要であることを示している。

一方、キャリアの HTLV-1 ウイルス量はキャリアからの ATL 発症リスクのひとつの指標と考えられており、HTLV-1 ウイルス量測定法の標準化のための検討も行われた。施設間較差の要因については、PCR の特性からある程度の差はやむをえないが、差を生じる要因が以下の様に指摘できる部分もある。測定理論は全て同一であり、絶対定量法の基本となる RM と PCR 効率の二つの部分に若干の測定較差の要因がある可能性が示された。相関は認められるが回帰直線の傾きに差があることから系統的なもので、RM の特性や変性及び値付けのミスが最も考えられる。増幅系の部分での問題点としては、Efficiency Rate (ER)=1.9-2.1 程度が許容範囲とされるが、一部施設でこの許容範囲を超えていた。Template DNA dose から算出した理論細胞数と実測細胞数との間に乖離がある施設があり、このような施設では VL (%) に影響を及ぼす可能性もある。RM や IC の質や特性及びその値付けなどに細心の注意が望まれる。検量線と検体の ER が一致しているか、今回の調査では確認されていない。IC による細胞数補正がかえって VL (%) の値に影響をもたらしていることが示唆された。したがって、DNA 量からの補正の方が IC normalized を凌駕しうることも予想された。現状のままでの各施設の測定値は、東大との相関性はあり、系統誤差によると思われる施設間差は補正係数を用いることで統一したデータとして共有化は可能といえる。補正係数は、次の式で求められる。VL 補正係数：

各施設の回帰式 ($Y=Ax + B$, A:slope) を求め、東大の A を 1.0 として各施設の補正係数を求める。今後も標準化の検討が必要である。

さらに次年度は、キャリア及び関連疾患患者の健康管理に対するガイドラインの作成も遂行していく予定である。

E. 結論

今後の HTLV-1 感染・関連疾患発症の予防や治療に関する総合的な対策を策定し、それを実践する目的で、本年度は、関連疾患である ATL 及び HAM の現時点における全国的な実態を明らかにした。

今回の ATL 調査で、本邦における年間発症数は 1,146 例と推測された。患者年齢の中央値は 67 歳と高齢化しており、我が国における 108 万人と推測される高齢者を中心とした巨大な HTLV-1 キャリアのプールから、今後も持続的に ATL は発症し、患者はますます高齢化すると推測された。そして少なくとも過去 10 年間 ATL 発症数は減少していないことが確認された。

HAM については、全国疫学調査の中間結果を報告した。新規に発症し診断される患者は増加傾向にあり、HAM 患者は九州以外の大都市でも多くみられた。

また、本研究において、全国的なサーベイランスを行うために、また HTLV-1 感染症の診断・評価において重要な HTLV-1 ウイルス量の測定法の標準化を目指して、6 施設での検討を行った。各施設における real-time PCR 定量法 Home brew set-up に技術的・理論的な問題はなかった。東大での測定値を基本にした各施設の測定値は

良好な相関が認められた。しかし、施設間差が認められ、その差をもたらすものは系統的要因が予想され、特に、pX 領域の RM の差や Normalization に影響及ぼす IC の特性の差などが示唆された。したがって、本測定系の標準化は、現状のままでも、一定の補正係数を用いることで実現可能であるが、将来的には pX の良質で安定した RM を供給することで可能と考えられた。今後も HTLV-1 ウイルス量測定の標準化の検討をさらに詳細に進める予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（論文発表）

・山口一成

1. Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihira S, Yamada Y.: Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. *Journal of Medical Virology* 82:668-674, 2010
2. Yamazaki J, Mizukami T, Takizawa K, Kuramitsu M, Momose H, Masumi A, Ami Y, Hasegawa H, Hall WW, Tsujimoto H, Hamaguchi I, Yamaguchi K.: Identification of cancer stem cells in a Tax-transgenic (Tax-Tg) mouse model of adult T-cell leukemia / lymphoma (ATL). *Blood* 114(13): 2709-2720, 2009, *Comment*:2568-2569, 2009

3. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos J, Harrington W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt A, Taylor G, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T.: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 27(3):453-459, 2009
 4. Uchamaru K, Nakamura Y, Tojo A, Watanabe T, Yamaguchi K.: Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area. *Int J Hematol.* 88(5):565-570, 2008
 5. Otsubo H, Yamaguchi K.: Current risks in blood transfusion in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 61:427-433, 2008
- ・山田恭暉
1. Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihira S, Yamada Y.: Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. *Journal of Medical Virology* 82:668-674, 2010
- ・出雲周二
1. HAM:HTLV-1 associated myelopathy。出雲周二。山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 (総編集), 今日の治療指針 2010年版 「私はこうして治療している」 pp768-770, 医学書院, 2010

・渡邊俊樹

1. Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos J, Harrington W, O'Mahony D, Janik J, Bittencourt A, Taylor G, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T.: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: A proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 27(3):453-459, 2009
2. Shimizu Y, Takamori A, Utsunomiya A, Kurimura M, Yamano Y, Hishizawa M, Hasegawa A, Kondo F, Kurihara K, Harashima N, Watanabe T, Okamura J, Masuda T, Kannagi M.: Impaired Tax-specific T-cell responses with insufficient control of HTLV-1 in a subgroup of individuals at asymptomatic and smoldering stages. *Cancer Sci.* 100:481-489, 2009

・上平 憲

1. 臨床検査技師のための real-time RT-PCR 遺伝子定量法の実践的理解—Dta Normalization を中心に—。上平憲。医療と検査機器 32 : 41-49, 2009
2. Kamihira S, Terada C, Sasaki D, Yanagihara K, Tsukasaki K, Hasegawa H, Yamada Y.: Aberrant p53 protein expression and function in a panel of hematopoietic cell lines with different p53 mutations. *Eur J Haematol.* Apr;82(4):301-307, 2009

3. Hasegawa H, Yamada Y, Iha H, Tsukasaki K, Nagai K, Atogami S, Sugahara K, Tsuruda K, Ishizaki A, Kamihira S.: Activation of p53 by Nutlin-3a, an antagonist of MDM2, induces apoptosis and cellular senescence in adult T-cell leukemia cells. *Leukemia* 23(11):2090-2101, 2009
4. Osaka A, Hasegawa H, Tsuruda K, Inokuchi N, Yanagihara K, Yamada Y, Aoyama M, Sawada T, Kamihira S.: Serum cytochrome c to indicate the extent of ongoing tumor cell death. *Int J Lab Hematol.* 31(3):307-314, 2009
5. Jin Z, Nagakubo D, Shirakawa AK, Nakayama T, Shigeta A, Hieshima K, Yamada Y, Yoshie O.: CXCR7 is inducible by HTLV-1 Tax and promotes growth and survival of HTLV-1-infected T cells. *Int J Cancer.* 125(9):2229-2235, 2009

参考文献

1. T・B リンパ腫グループ、広瀬かおる、田島和雄: 第9次成人T細胞白血病／リンパ腫(ATL)全国調査の報告。癌の臨床 47:341-357, 2001
2. 納 光弘、井形昭弘、久保田裕章、西谷裕: HTLV-1-associated myelopathy (HAM) の全国疫学調査。免疫性神経疾患調査研究班 昭和62年度研究報告書: 357-379, 1988
3. 中川正法、久保田裕章、納 光弘、高守正治: HTLV-1-associated myelopathy (HAM) の全国疫学調査結果報告。免疫

- 性神経疾患調査研究班 平成6年度研究報告書：11-13, 1994
4. 中川正法、久保田裕章、納 光弘、高守正治：HTLV-1-associated myelopathy (HAM) の全国疫学調査結果報告(2)。免疫性神経疾患調査研究班 平成7年度研究報告書：22-24, 1995
5. 松崎敏男、齋藤峰輝、納 光弘：HAMの診断と治療の進歩. 臨床検査 49(4):409-414, 2005
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

推定されるキャリアの年齢別分布の推移

1988年 120万人

2007年 107万9千人

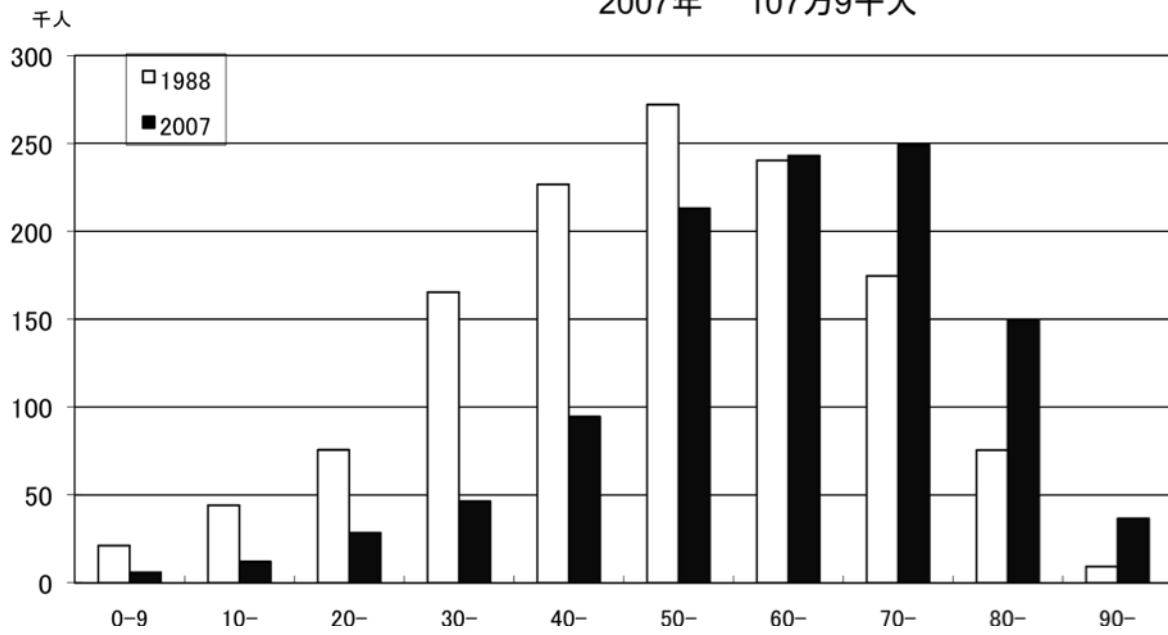


図 1

地域別キャリア数の推移 1988年と2007年の比較

0~99歳のキャリア数

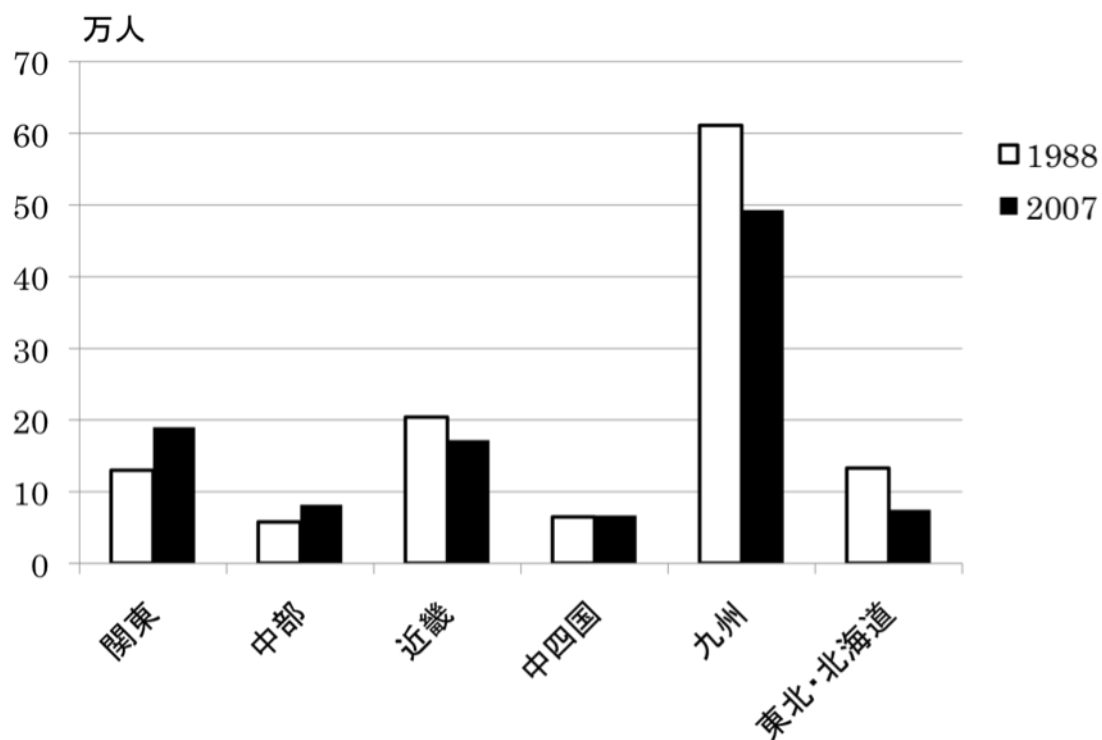
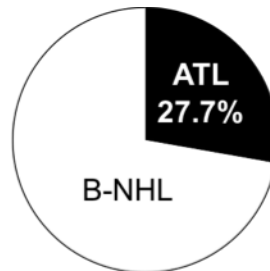


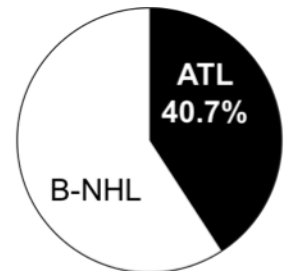
図 2

九州・沖縄
 ATL 544例(27.7%)
 B-NHL 1,423例(72.3%)
 鹿児島
 ATL 164例(40.7%)
 B-NHL 239例(59.3%)

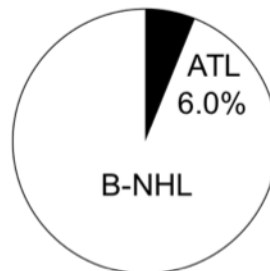
九州・沖縄以外
 ATL 366例(6.0%)
 B-NHL 5,741例(94.0%)
 東京
 ATL 15例(2.6%)
 B-NHL 564例(97.4%)



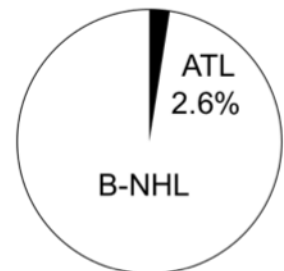
九州・沖縄
*1.14%



鹿児島
*1.95%



九州・沖縄以外
*0.2%

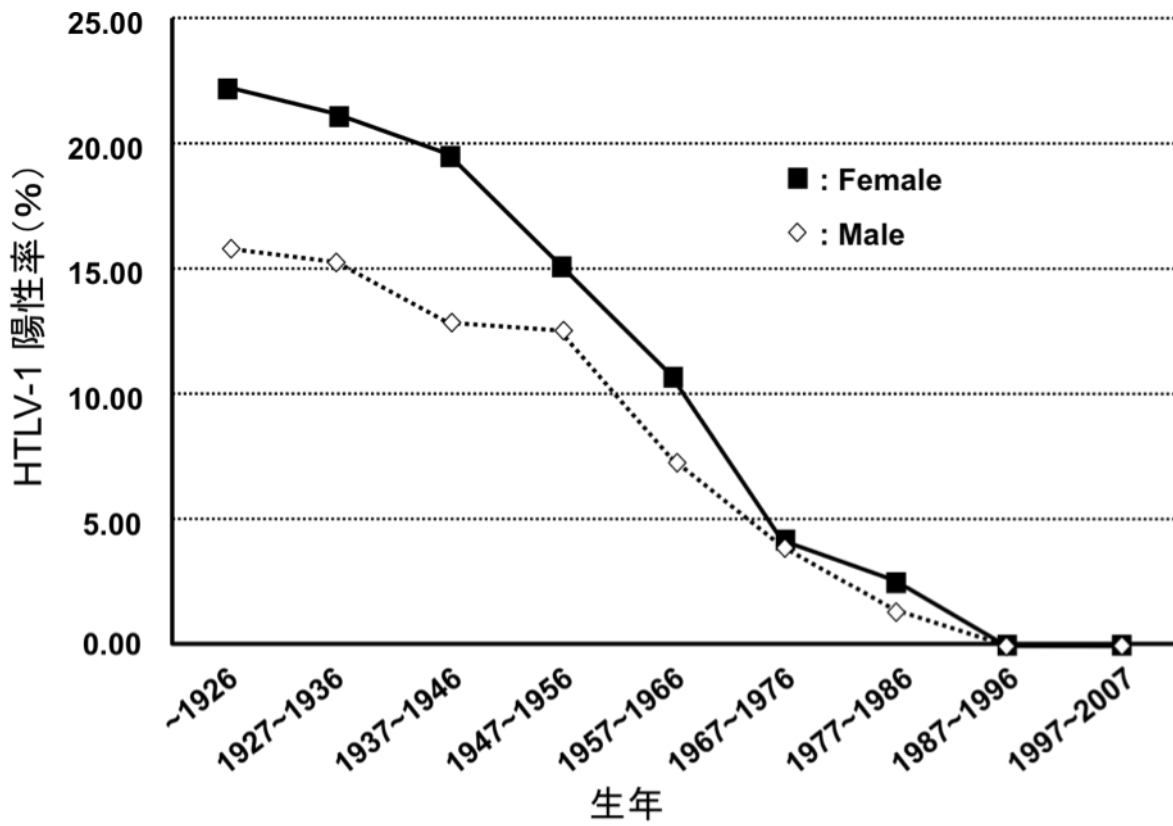


東京
*0.15%

*初回献血者のHTLV-1陽性率(全国:0.32%)

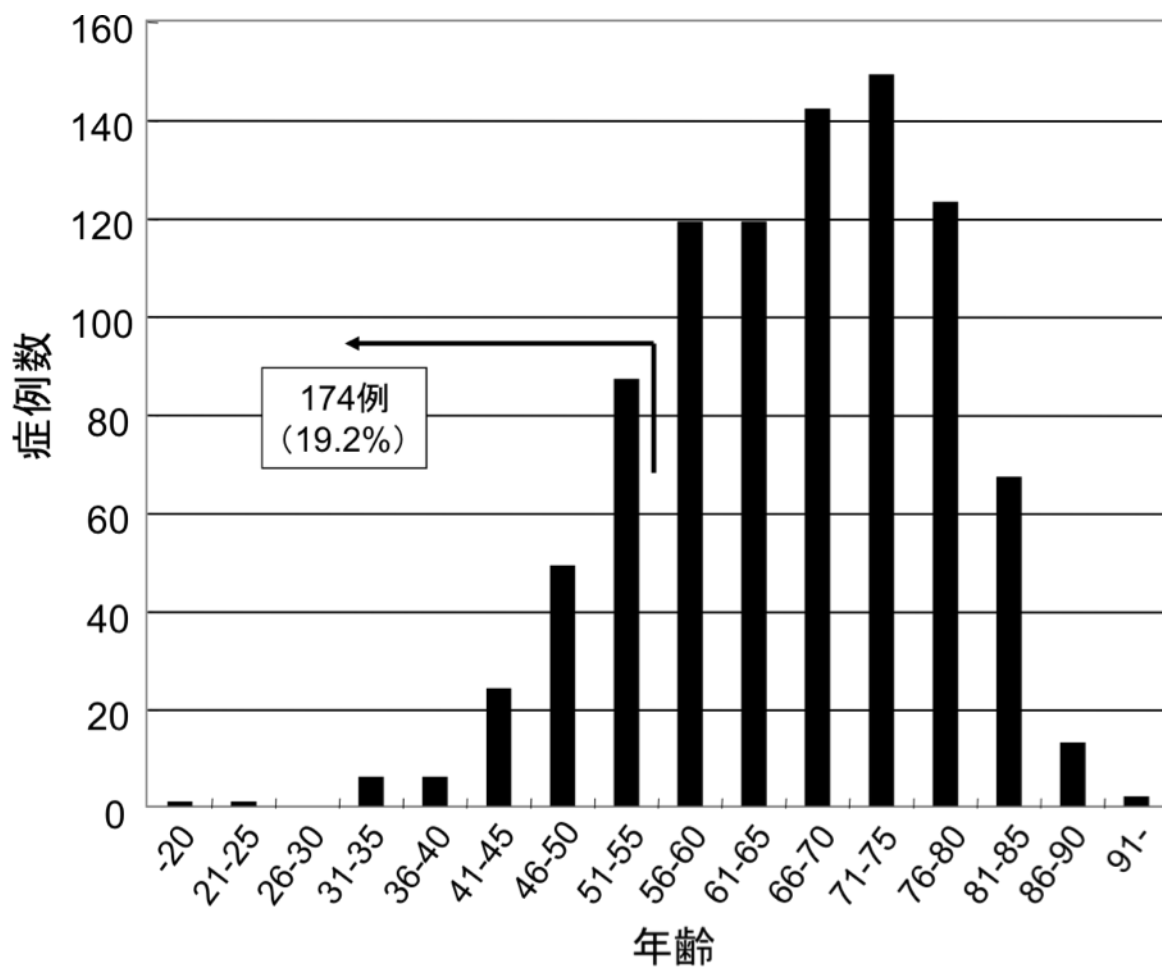
地域別ATL/B-NHL発症比率とHTLV-1陽性率

図 3



長崎大学病院受診患者の生年別HTLV-1陽性率

図 4



ATL患者年齢分布

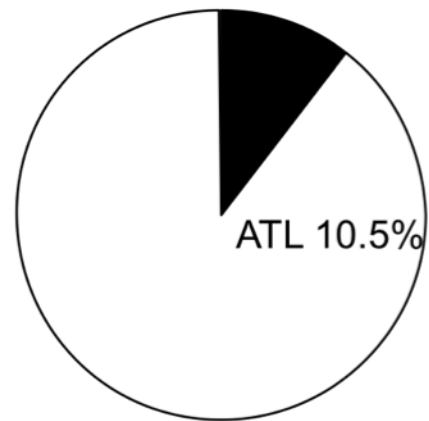
図 5

平成20年
ATL 1,048例(10.1%)
B-NHL 9,295例(89.9%)

平成19年
ATL 1,075例(10.5%)
B-NHL 9,146例(89.5%)

平成18年
ATL 1,046例(10.8%)
B-NHL 8,620例(89.2%)

3年間の平均
ATL 1,056例(10.5%)
B-NHL 9,020例(89.5%)



厚生労働省による人口動態調査(死因分類)

図 6

HAM全国疫学調査アンケートで症例回答のあった198 施設数

都道府県	施設数	都道府県	施設数	都道府県	施設数
北海道	7	埼玉	3	島根	2
青森	1	静岡	4	広島	4
岩手	3	長野	2	山口	3
秋田	2	山梨	2	香川	1
宮城	4	愛知	8	徳島	2
福島	3	岐阜	4	高知	2
石川	3	滋賀	1	愛媛	2
新潟	2	三重	4	大分	2
福井	3	和歌山	2	福岡	14
東京	12	奈良	2	佐賀	2
神奈川	13	京都	1	長崎	7
群馬	2	大阪	12	熊本	2
栃木	2	兵庫	4	宮崎	4
千葉	7	岡山	3	鹿児島	19
茨城	1	鳥取	2	沖縄	3

表 1

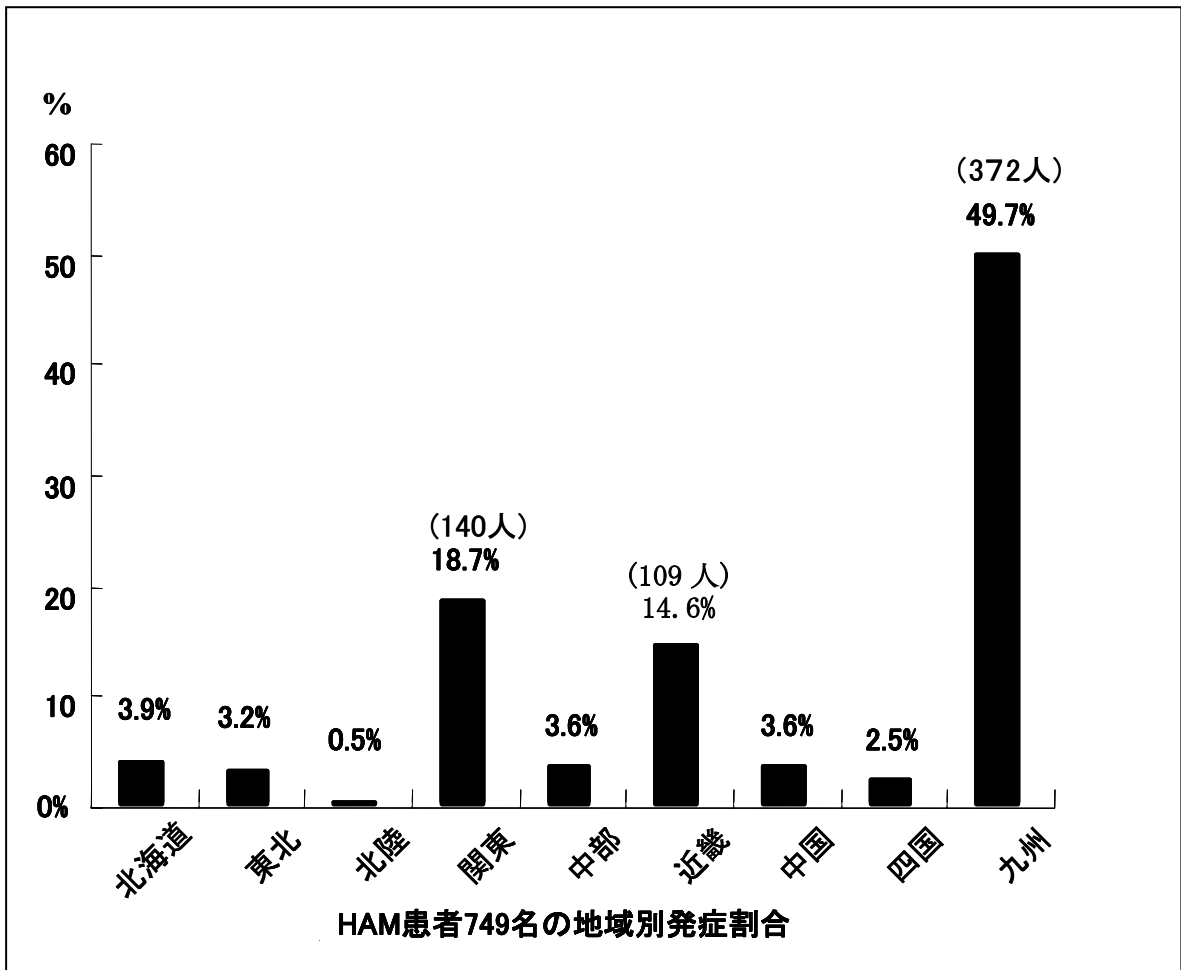


図 7

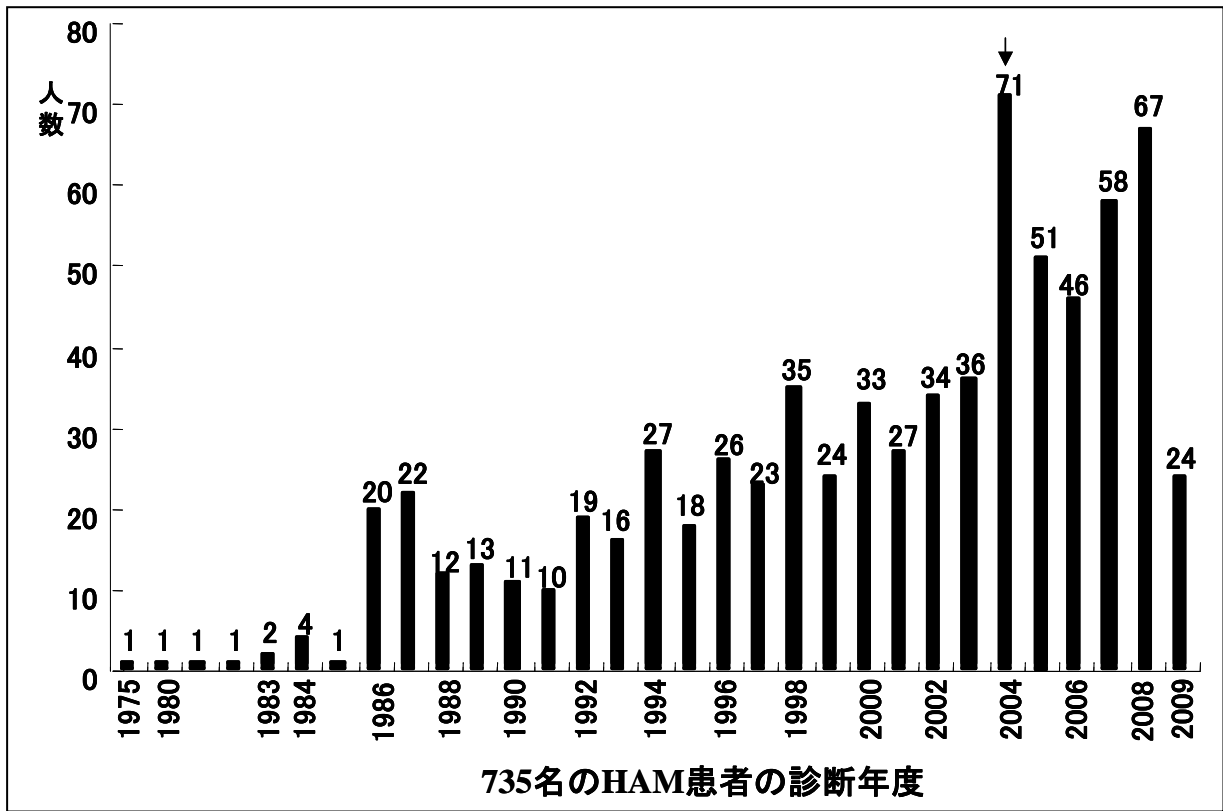


図 8

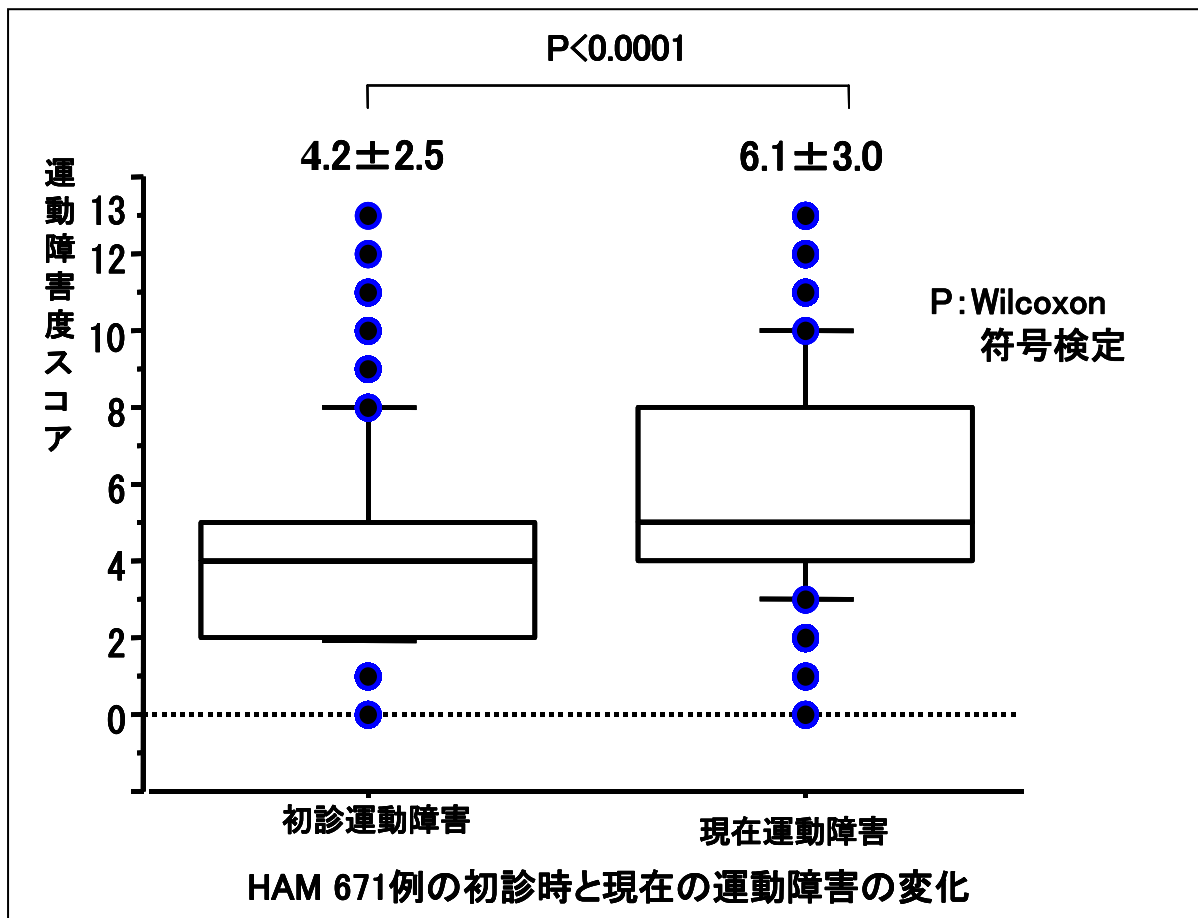


図 9

施設間の測定法の比較

施設	機種	増幅標的	RM	検出法	RM(provirus) Efficiency Rate	RM(IC) Efficiency Rate	Template DNA dose	IC	ICのRM	Reporting Formula
B	ABI Prism 7700	pX (7140-7362)	TARL-2 Rat infected cells	Taq Man	1.64 (slope=-4.374)	1.81 (-3.842)	50ng	B-actin	Human PBMC DNA	$(\text{pX copy no}) \times 2 / (\text{b-actin copy no}) (\%)$
D	ABI Prism	pX	TARL-2 Rat infected cells	Taq Man	1.931 (slope=-3.498)	2.038 (slope=-3.22)	100ng/well	B-actin	Human PBMC DNA	$(\text{pX copy no}) \times 2 / (\text{b-actin copy no}) \times 100(5)$
E	ABI Prism	pX	HUT102からの pXPCR産物を cloning plasmid inserted	Taq Man	2.01 (slope=-3.298)	1.97 (slope=-3.396)	DNA 1 μg	CD81	CD81 pCR 711 inserted plasmid	$(\text{pX copy no}) / (\text{b-CD81 copy no} / 2)$
C	LightCycler	pX	PCR product inserted in pGEM-T	Taq Man	198-2.00 (slope=-3.370~-3.322)	1.95-2.00 (slope=-3.448~-3.322)	100ng	RNase-P	Normal human genome	$\text{pX copies} / 100 \text{ cells (DNA } 1 \mu\text{g を } 150,000 \text{ cells として計算)}$
A	LC480 RT qPCR	pX	9.0 kb provirus inserted pBR322	Taq Man	1.93 (slope=-3.498)	1.94 (slope=-3.475)	30ng	B-globin	TaqMan control DNA	$(\text{pX copy no}) \times 2 / (\text{b-bb-globin copy no}) \times 100(5)$
東大	ABI Prism 7000	pX	9.0 kb provirus inserted in pUC19	Taq Man	2.01 (slope=-3.298) $E=10^{-1/\text{slope}-1}$	1.94 (slope=-3.475)	50ng	RNaseP	Purified normal human genome	$(\text{pX copy no}) \times 2 / (\text{b-actin copy no})$

表 2

東大と各施設測定値の相関

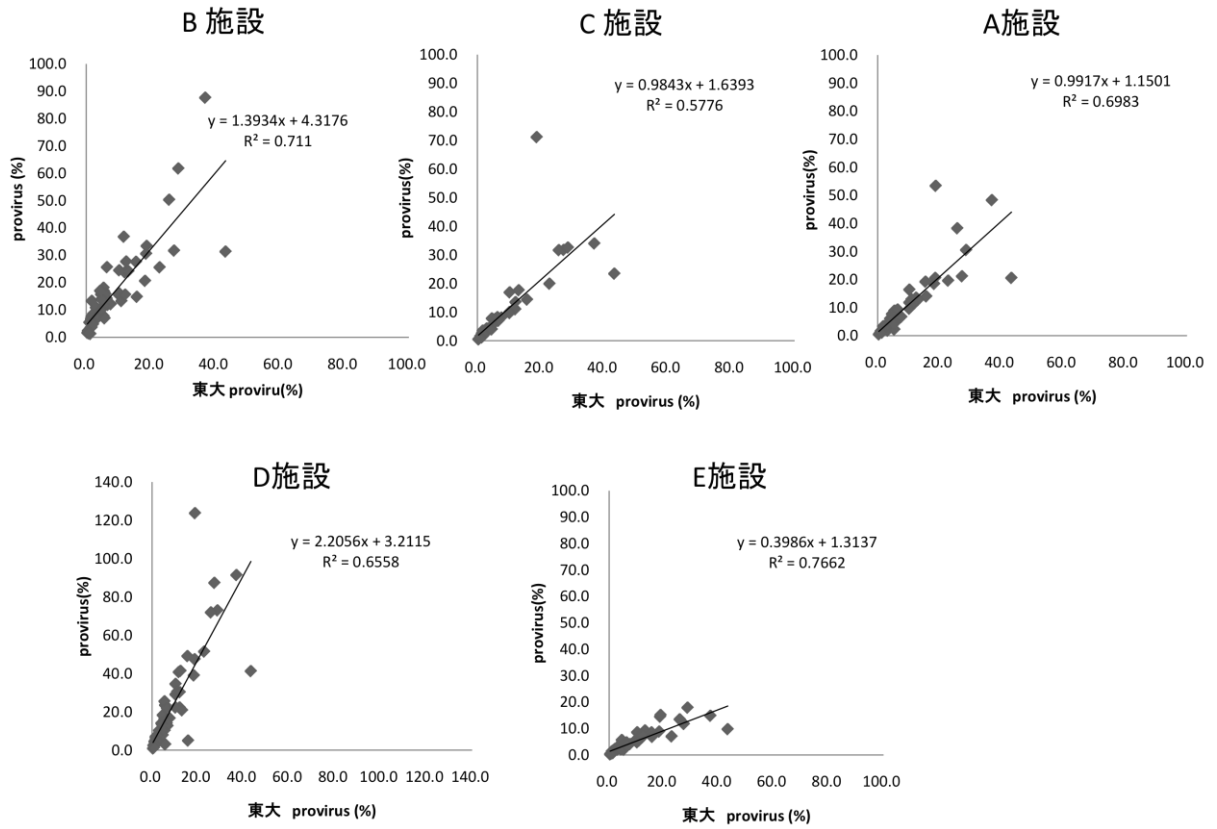


図 10

各施設の平均値の比較と補正係数
 -施設間で最大約5倍の差-



	Tokyo Univ	B施設	C施設	A施設	D施設	E施設
Average	8.50	17.70	11.19	10.21	23.25	4.84
slope	1.000	1.393	0.984	0.992	2.206	0.399
Ajusted factor	1.000	0.718	1.016	1.008	0.453	2.506

図 11

症例ごとの施設間較差

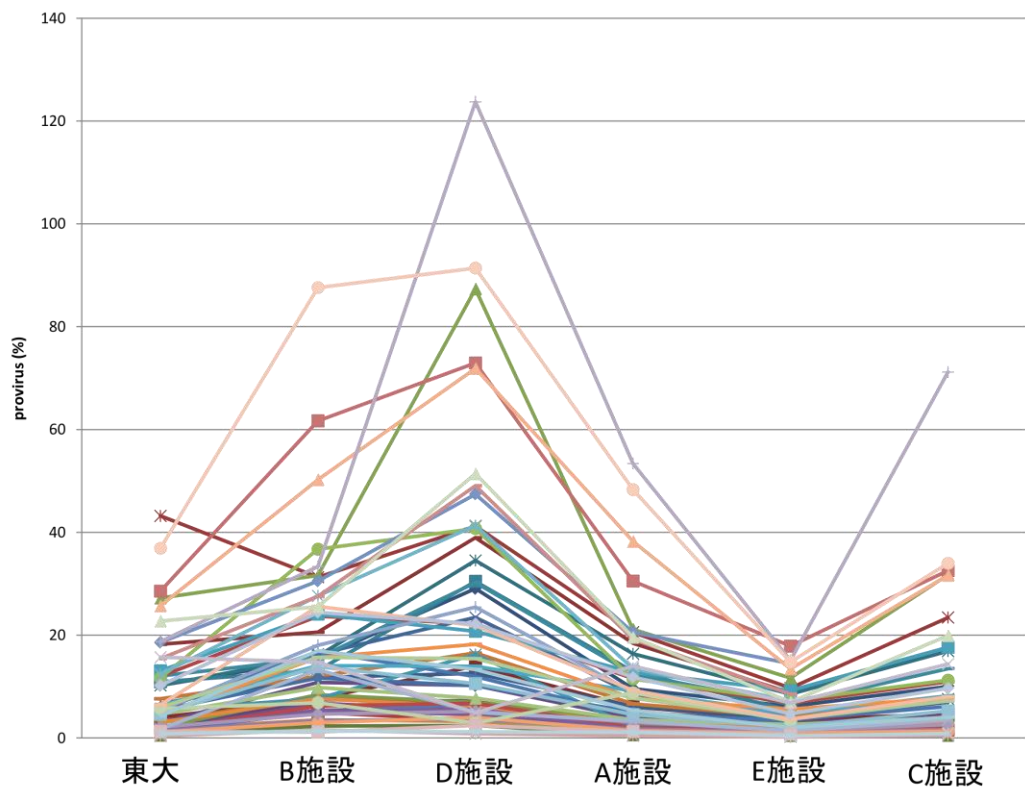


図 12