

IV 将来予測

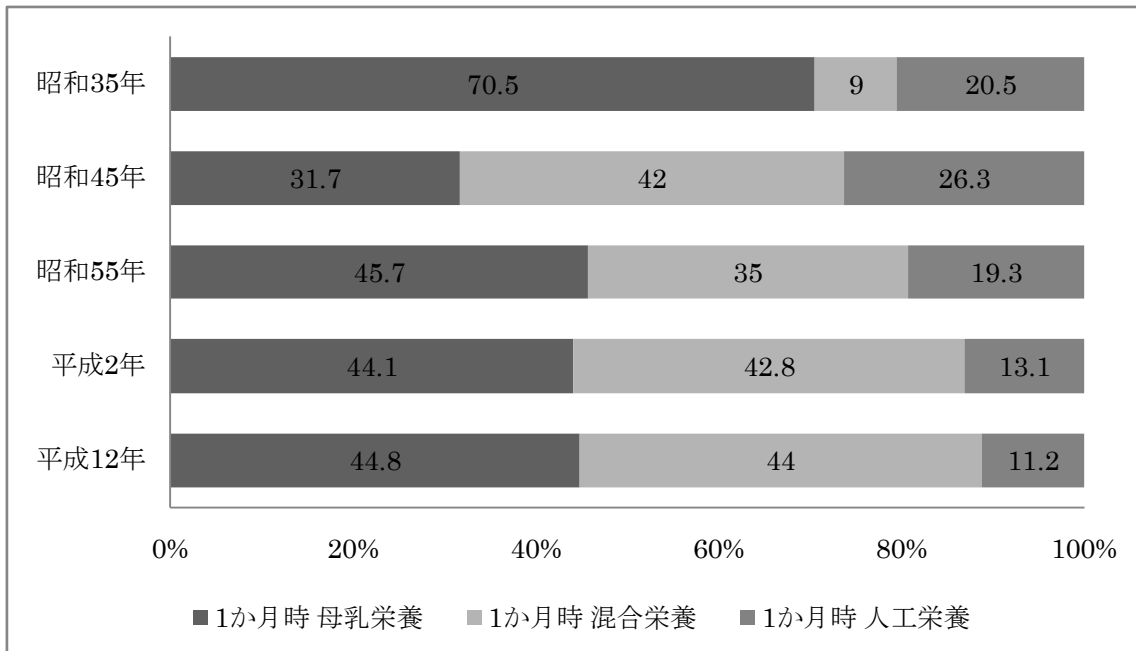
1980年代、わが国にはHTLV-1キャリアが約120万人、その中からATL患者が年間約700例発生していると推定された。しかし、2002年の人口動態統計によるとATLによる死亡数は約1,100名であった。これは20年前の約1.5倍になっている。ATLは主に50歳以上のキャリアに発症する疾患であるので、今後も人口の高齢化と共にATL患者数は増加する可能性がある。

横断調査によると若年群でHTLV-1のキャリア率が著しく低下しているが、その主な理由として、乳児栄養方法（図7）を含めた近年の環境条件がHTLV-1の感染の可能性を下げる方向に変動してきたこと（出生コホート効果）があげられる。つまり、現時点で観察されるキャリア率の年齢による変動は出生時代の影響を強く受けている可能性が大きい。言いかえると、HTLV-1キャリア率を高率に維持してきたATL好発地域の集団の場合、過去の自然感染率が極めて高かったのではないかと推測される。従って、母子感染率が、感染予防対策をとらなかった場合に近年15～20%に下がり、予防対策もさらに進展すると、ATL好発地域の住民においてさえも、今後2世代（40～50年）を経ればHTLV-1キャリア率が全国並の0.1%以下に減数していくことになる可能性がある。しかも、HTLV-1キャリアの多い50歳代以上の集団が減数する20年後には、ATLの発生率は激減するものと推測される。

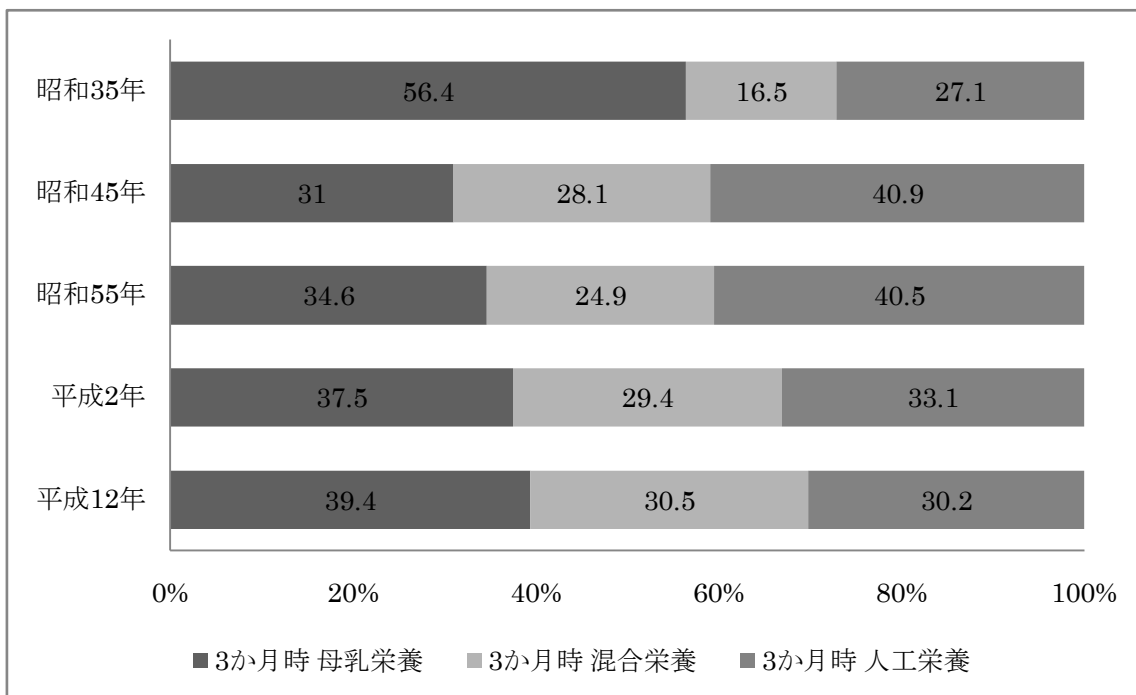
しかしながら、この20年間の各種データから推測すると、HTLV-1キャリアを含む人口の大都市圏への移動が予想以上に起こっており、結果として感染が大都市圏に拡散している可能性がある。このような現状を踏まえた母子感染予防対策を考慮することが重要であると考えられる。

図7 乳児栄養方法の変遷（厚生労働省「乳幼児身体発育調査」より作成）

1 か月時



3 か月時



第3章 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)について

I 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)の概念

HTLV-1がT細胞に感染し、40年以上の長い潜伏期間を経てT細胞を腫瘍化し、腫瘍化したT細胞が血中に多数出現するとATLとなるが、その腫瘍細胞が主にリンパ節で増殖すると悪性リンパ腫(リンパ腫型)となるので、両者を一括して成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)と呼ぶ(1)。通常の白血病と異なり、骨髄が障害されることは少ないので造血障害は少ない反面、T細胞のがん化によって正常のT細胞に依存する免疫力が著しく低下し、重篤な日和見感染症が高頻度に発生する。

日本国内にはHTLV-1に感染している無症候性のキャリアが約108万人いると推定されている(2)。以前は西南日本に偏在するものと認識されていたが、人口移動の影響もあり大都市圏にも拡散している。これらのキャリアから、年間1,000人を超える者がATLを発症しているが、発症者は主に母子感染による感染者と考えられている。

II ATLの臨床症状と診断

ATLは40歳以上の成人に好発し、小児にはほとんどみられない(これまでの最年少患者は19歳、最高齢患者は94歳;40歳以上が約96%)。患者数の男/女比は約1.2と男性に多い。2009年のATLの全国実態調査によると、患者年齢の中央値は67歳であり、1996年~97年の全国調査の結果(平均61歳)と比べ、患者の高齢化が進んでいることが示されている(2, 3)。

ATL患者では、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変に加え、全身症状(発熱、全身倦怠感、食欲不振など)を伴うことが多い。また、免疫不全による重篤な感染症(特に肺感染症が多い)や高カルシウム血症による意識障害で救急病院に搬送されることもある。

ATLは臨床症状と予後因子解析の結果から急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型に大別され、前二者は悪性度が高い(表1)。ATLの診断は臨床像、血液像、抗HTLV-1抗体検査などを組み合わせて行われる(1)。急性型では血液検査で核の分葉、切れ込みなどの変形の強い特徴的なATL細胞が確認されると診断につながる。リンパ腫型ではリンパ節の生検により悪性リンパ腫の診断がつけられ、免疫組織化学染色で腫瘍細胞がT細胞起源であることを確認する。貧血や血小板減少などの造血障害が少ない一方、生化学検査では低蛋白血症や血清中のLDH、Ca、可溶性インターロイキン-2受容体の上昇を呈するものが多い。T細胞機能不全を反映して、ツベルクリン反応は殆どの例で陰性である。

表1 ATLの病型と主な症状

| 全身症状 | 急性型 | リンパ腫型 | 慢性型 | くすぶり型 |
|------------------|------|-------|-----|-------|
| 全身症状 (発熱、倦怠感) | 多い | 少ない | なし | なし |
| 異常リンパ球 | 主症状 | 少ない | 多い | 少ない |
| 花びら様細胞 | 多い | なし | 時々 | 時々 |
| リンパ節腫脹 | 2～3割 | 主症状 | 様々 | なし |
| 肝脾腫 | 多い | 中等度 | 様々 | なし |
| 高カルシウム血症 | 1割以下 | なし | なし | なし |
| 皮膚病変 | 多い | 少ない | なし | なし |

Ⅲ ATLの治療と予後

種々のリンパ系腫瘍の中でもATLは治療の難しい疾患の一つである。高齢者に多く、また多臓器への浸潤傾向、薬剤耐性、免疫不全が強いことなどが、他の腫瘍と比べて予後不良な要因とされている。最近では、強力な抗がん剤併用療法、造血幹細胞移植療法(4)や分子標的治療薬(5)などによる効果的な治療法の開発が進められている。特に、前処置の強度を減らして移植した細胞が発揮する抗白血病免疫効果に期待するいわゆるミニ同種幹細胞移植や、分子標的治療薬の一つである抗CCR-4抗体による治療が有用と報告されている。

これまで急性型/リンパ腫型ATLの生存期間は1年以内、5年生存率も約10%と言われてきたが、最近の報告による生存期間中央値は急性型11か月、リンパ腫型20か月、慢性型24か月、くすぶり型3年以上と、治療成績は改善している(6, 7)。しかし、依然として、他の白血病・リンパ腫と比べて予後不良である。主な死因は腫瘍死か感染症である。

第4章 HTLV-1の検査法についての基礎知識

I 検査法の種類

HTLV-1感染の有無を検査する方法には、抗体検査、抗原検査、DNA検査の3種類があり、このうち手技が簡便で判定の容易な血清中の抗体検査が広く行われている。

HTLV-1の感染が成立すると、宿主のリンパ球のゲノムにHTLV-1のプロウイルスが組み込まれ、生体内で再感染を繰り返しながら免疫系を刺激する。その結果、生体内ではウイルスと抗体が共存する状態が生涯にわたり持続する。従って、抗体陽性者はHTLV-1キャリアとみなすことができるため、抗体検査は実用性が高い。注意すべき点としては、感染後間もなくはウインドウ期間として抗体陰性（偽陰性）となること、そして経胎盤移行抗体が残っている乳児期では感染していなくても抗体陽性（偽陽性）となることである。

II 各検査法の原理と特徴

A 抗体検査法

1 粒子凝集（PA）法

人工担体であるゼラチン粒子の表面に精製したHTLV-1抗原を吸着させ、この感作粒子が抗HTLV-1抗体によって凝集することを利用する(1)。この検査法は検体のマスキリングのために開発されたため、操作が容易で大量処理ができ感度も高い。しかし、低力価陽性検体の中には偽陽性が含まれることがあり得るので確認検査が必要である(2)。

2 酵素免疫測定（EIA）法

マイクロプレートやビーズなどにHTLV-1精製抗原を固相化したものに被検血清を反応させ、結合した抗体に酵素標識抗ヒト抗体を反応させ、さらに酵素基質液を加えて基質が分解され発色する程度を分光光度計で測定する方法である(3)。この検査法は判定が客観的なおうえ、操作が容易で大量処理もできる。しかし、この方法もマスキリング用に開発されたため、カットオフ指数が1~3前後の検体や自己抗体陽性者の中には、非特異的反応による偽陽性がみられる。特に、キットの種類によって特異度が若干異なるので注意する(2, 4)。

化学発光酵素免疫測定（CLEIA）法もEIA法の一つで、酵素基質として酵素で分解されると化学発光する物質を用いることを除くと、一般的なEIA法と同じである。

3 蛍光抗体（IF）法

HTLV-1感染株化細胞を培養し、スライドグラス上に固定したものを用いる。希釈した被検血清をスライドグラスの各ウェルにのせ、結合した抗HTLV-1抗体にFITC