

〈原 著〉

ATL 発病数の将来推計

橋 本 修 二

(国立公衆衛生院保健統計学部)

福 富 和 夫

(国立公衆衛生院特別研究員)

母 里 啓 子

(国立公衆衛生院疫学部)

山 中 烈 次・船 本 剛 朗

(日本赤十字社血液事業部)

曾 田 研 二

(横浜市立大学医学部公衆衛生学教室)

Prediction of the Future Incidence of ATL

Shuji HASHIMOTO

(the Department of Public Health Statistics, the Institute of Public Health)

Kazuo FUKUTOMI

(the Institute of Public Health)

Hiroko MORI

(the Department of Epidemiology, the Institute of Public Health)

Retsuji YAMANAKA, Gohro FUNAMOTO

(Blood Programme Promotion, the Japanese Red Cross Society)

Kenji SODA

(the Department of Public Health, Yokohama City University School of Medicine)

S. HASHIMOTO, K. FUKUTOMI, H. MORI, R. YAMANAKA, G. FUNAMOTO, K. SODA
Prediction of the future incidence of ATL. Bull. Inst. Public Health, 40(4), 446-451, 1991

Based on the prevalences of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) carriers in our preceding report and the incidences of adult T-cell leukemia (ATL) cases in other several reports, the number of ATL cases was predicted under following 5 assumptions.

These assumptions were ; 1) Rates of vertical HTLV-I transmissions would be same among male and female young population. 2) Horizontal HTLV-I transmissions wouldn't occur with the exception in female adults. 3) Rates of ATL incidences among HTLV-I carriers would be constant perpetually. 4) ATL incidences in horizontal HTLV-I transmission carriers would not be higher than that in vertical transmission carriers. 5) Rates of vertical and horizontal HTLV-I transmissions would be constant or be decreasing after 1988.

The number of ATL cases was estimated to be 920-930 in 1988, and was predicted to be decreasing down to 150-190 in 2038.

Key words ATL, HTLV-I, future prediction

(Accepted for publication, November 18, 1991)

[キーワード] ATL, HTLV-I, 将来推計

はじめに

成人T細胞白血病(ATL)は、HTLV-Iを原因ウイルスとする感染症で^{1,2)}、その主な感染経路は、母から子への垂直感染、夫婦間の水平感染および輸血による水平感染である³⁻⁵⁾、母から子への感染は、主として母乳を介して起こり、夫婦間の感染はほとんど夫から妻への一方方向だけに起こるとされている^{3,4)}。輸血による感染は、既に、血液のスクリーニングが実施されているので、今後起こらないと考えられている。このようにHTLV-Iの感染経路については、かなり解明が進んでいる。

HTLV-I感染予防対策を策定する上で、感染経路に関する知見とともに、HTLV-I感染数、ATL発病数、HTLV-I感染者のATL発病率およびATL発病数の将来推計が重要であろう。HTLV-I感染率については、全国の資料によれば⁶⁾、きわめて大きな地域差があり、性および年齢により著しく異なるとされている。しかし、ATL発病数、HTLV-I感染者のATL発病率については報告されているものの⁷⁻¹¹⁾、ATL発病数の将来推計はいまだ行なわれていない。

本研究では、これまで得られたATLに関する知見を参考にいくつかの前提を設定し、HTLV-I感染数並びにATL発病に関する資料に基づいて、現在および将来のATL発病数の推計を行なった。なお、以下、ATL発病を発病、HTLV-I感染を感染と呼ぶ。

資料と方法

1. 資料

資料は、全国の8地域ブロック別(北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州)、性・年齢階級別の抗体陽性率⁶⁾、発病に関する資料^{7,8)}および1988~2078年推計人口¹²⁾である。なお、HTLV-Iの場合、抗体陽性はほぼ感染とみなすことができるので¹²⁾、以下、抗体陽性率を感染率とみることにする。

2. 推計の前提

発病数の推計上、以下の5つの前提をおいた。①垂直感染に男女差なし。②水平感染は成人以後の女のみにあり。③発病率は年次を通して一定。④水平感染の発病率は垂直感染のそれと同じまたは低い。⑤垂直・水平感染は1988年以降不変または減少。

3. 推計方法

資料とした感染率⁶⁾は1988年(一部の地域では1989年)の全国の感染率であるが、献血対象年齢(16~64歳)に限られている。そこで、8地域ブロックごとに、その範囲外の年齢階級の感染率を外挿法により算定し、性・年齢階級別(0~9歳から80歳以上までの9区分)感染率を求めた。また、性・年齢階級ごとに、地域ブロック別感染率と推計人口の積を合計して、1988年の全国の感染数を求めた。なお、感染率の算定において、前提①から0~9歳と10~19歳では男女の感染率が等しいとした。また、0~9歳感染率の外挿値が負になる場合、ここでは10~19歳感染率の1/2の値を与えることにした。

発病率としては、前提④から、水平感染による感染者の発病率を0(発病しない)と垂直感染による感染者のそれと同じの2通りの場合を設定し、各々の場合ごとに、性・年齢階級別の上記の感染数(水平感染の発病率0の場合、垂直感染に限定)に対する発病数の比で求めた。なお、男はすべて垂直感染であり(前提②)、女の垂直感染数は男女の垂直感染率が同じ(前提①)として算定した。発病数については2つの資料から求めた。すなわち、第1の資料⁷⁾は1986~1987年の全国の発病数を調査したものであるが、捕捉率が必ずしも十分でないので、そのままでは全国の発病数を過少評価することになる。第2の資料は一地域集団の発病数を調査したものであり、捕捉率は高いと考えられるが、性・年齢階級別にみると発病数は少ない。そこで、第1の資料の捕捉率が性・年齢階級を通して一定という仮定の下で、第2の資料に基づいて第1の資料の捕捉率を算定した。第1の資料の性・年齢階級別発病数をその捕捉率で調整して、1988年発病数とした。なお、捕捉率は水平感染の発病率0の場合36%、垂直・水平感染の発病率が同じ場合35%と算定された。

1998~2078年の発病数としては、前提⑤から、今後の垂直・水平感染がそれぞれなしと不変を組み合わせた4つの場合を設定し、各々の場合ごとに、同年感染数(感染率と推計人口の積)に発病率を乗じて求めた(前提③)。なお、1998年の0~9歳感染率は、今後の垂直感染なしの場合0、不変の場合1988年のそれとした。10~19歳以降の感染率は、今後の水平感染なしの場合1988年の1つ下の年齢階級感染率(たとえば、1998

年の10～19歳感染率は1988年の0～9歳感染率)とし、不変の場合水平感染分(男女の感染率の差)を上乗せした。2008年以降の感染率は、1988年感染率から1998年感染率を求めたと同様に、1998年から2008年、2008年から2018年と順に求めた。

結 果

感染率の推計値を図1に示す。感染率は、男女とも年齢とともに上昇し、男では人口千対1～21で、女では人口千対1～36であった。感染者数は123万人と推計された。その内、垂直感染による感染数が100万人、水

平感染によるそれが24万人と推計された。発病率の推計値を図2に示す。発病率は、男では70～79歳、女では60～69歳が最も大きく、男の方が女より大きかった。女において、水平感染の発病なしとした場合の発病率が、垂直・水平感染の発病率が同じとした場合のそれより大きかった。これは、水平感染の発病なしの場合、

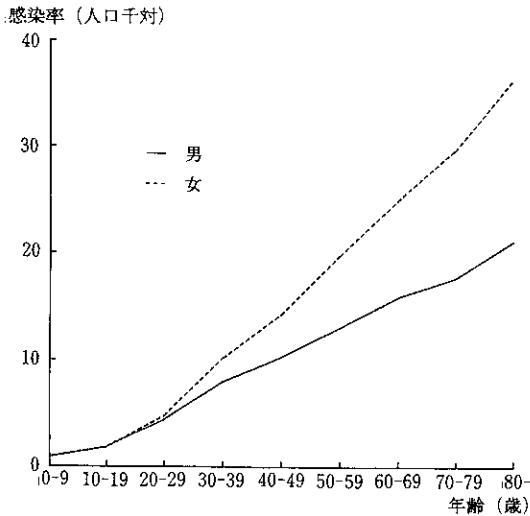


図1 HTLV-I 感染率の推計値

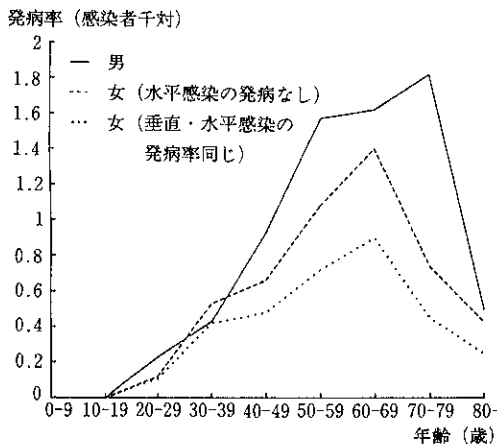


図2 ATL 発病率の推計値

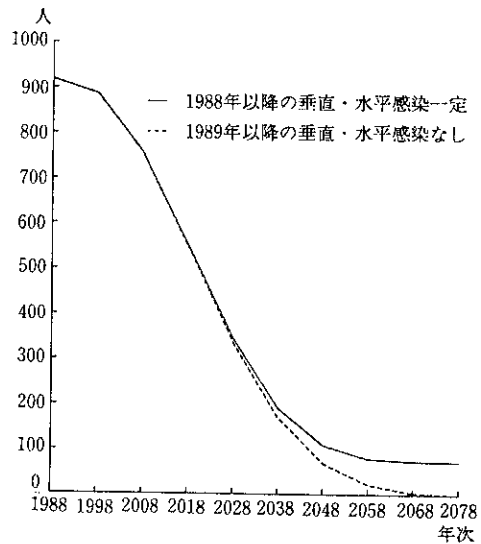


図3 ATL 発病数の推計値 (水平感染の発病なし)

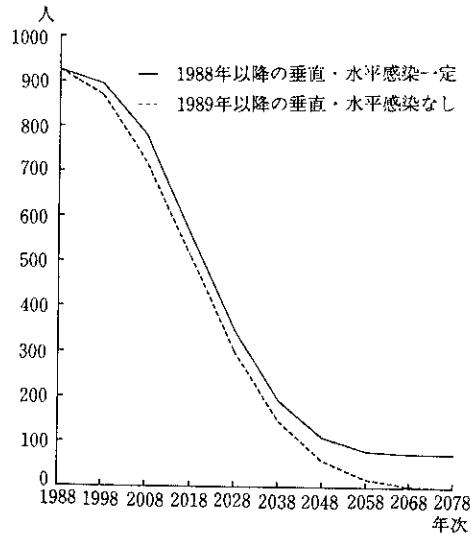


図4 ATL 発病数の推計値 (垂直・水平感染の発病率同じ)

発病率を求めた際の分母である感染数が垂直感染に限られるためである。

水平感染の発病なしの場合における発病数の推計値の推移を図3に示す。1988年以降の垂直・水平感染一定とした場合の発病数は、1989年以降の垂直・水平感染なしとした場合のそれと、2028年まではよく一致し、その後やや大きくなったが、いずれも年次とともに急激に低下した。垂直・水平感染の発病率同じの場合における発病数の推計値の推移を図4に示す。1988年以降の垂直・水平感染の発病率一定とした場合の発病数は、1989年以降の垂直・水平感染なしとした場合のそれと比べて、やや大きく、2038年以降その差が大きくなったが、図3の場合と同様に、いずれも年次とともに急激に低下した。

表1 1988年と2038年のATL発病数の推計値

		水平感染の発病なし		垂直・水平感染の発病率同じ	
		1988年	2038年	1988年	2038年
1988年以降の垂直感染一定	1988年以降の水平感染一定	920	190	930	190
	1989年以降の水平感染なし	920	190	930	170
1989年以降の垂直感染なし	1988年以降の水平感染一定	920	170	930	170
	1989年以降の水平感染なし	920	170	930	150

1988年と2038年の発病数の推計値を表1に示す。水平感染の発病なしの場合、1988年の発病数は902と推計された。2038年の発病数は、1988年以降の垂直感染一定とすると190、1989年以降なしとすると170と推計された。垂直・水平感染の発病率同じの場合、1988年の発病数は930と推計された。2038年の発病数は、1988年以降の垂直・水平感染一定とすると190、1989年以降の垂直・水平感染いずれもなしとすると150と推計された。

考 察

推計の前提として、「①垂直感染に男女差なし」としたのは、とくに垂直感染に男女差ありとの情報がないという消極的な理由からである。「②水平感染は成人以

後の女のみあり」としたのは、夫婦間の感染が主要な水平感染経路であり、しかも、妻から夫への感染がほとんどないとされているためである^{3,4)}。主な水平感染経路としては、これ以外に輸血による感染が知られているが⁵⁾、既に献血者の血液はスクリーニングが実施されているので、その感染は今後ないものと考えてよからう。「③発病率は年次を通して一定」としたのは、年次とともに発病率が変化するという情報がないからである。「④水平感染の発病率は垂直感染のそれと同じまたは低い」としたのは、水平感染、垂直感染による発病率の違いに関する情報がないためである。かりに、免疫機能などの未熟な乳児期での感染だけが発病につながるならば、水平感染の発病率は0となり、一方、かりに、感染者の免疫機能などの低下にとともに発病するならば、垂直・水平感染の発病率が同じとなるであろう。「⑤垂直・水平感染は1988年以降不変または減少」としたのは、それぞれ増大するという根拠がない以上、不変とするのが自然な前提であり、また、何らかの感染予防対策が実施されれば感染率が0に近づくと考えられるためである。

ここでは、抗体陽性率を感染率とみなしたが、既に述べたようにHTLV-Iの場合にはほぼ感染率とみなすことができるとされているためである¹³⁾。また、抗体陽性率が若年でとくに低く、年齢とともに上昇するという傾向は、多くの集団でも観察されていることであり^{3,8,11)}、これは加齢に伴い抗体が陽転化するのではなく、主として出生コホートによるものと報告されている^{11,14,15)}。若年でとくに感染率が低いのは、近年の母乳栄養割合の低下に伴う母子感染確率の低下によるもの報告もある¹⁶⁾。なお、この資料の対象者は献血者であるが⁹⁾、現在、献血ではHTLV-Iの抗体検査結果を通知していないので、感染者が自己の感染を知っているために、献血しないということによる感染率の過小評価は小さいと考えられる。

性・年齢階級別の発病率の算定には、かなりの発病数を観察した資料が望ましいと考えられるので、全国を対象とした「第4次成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)全国実態調査」の資料(発病数653)⁷⁾を用いた。ただ、この資料では発病者の捕捉率が不明で、必ずしも高くないことが考えられる。そこで、Kondoらの資料⁹⁾から得た発病率の水準から捕捉率を推計し、その

捕捉率で発病数を調整した後、発病率を算定した。発病率の水準を得るための資料としては、Kondoらの報告以外に、Tokudomeらの報告⁹⁾、木下らの報告¹⁰⁾、Tajimaらの報告¹¹⁾がある。Kondoらの報告を採用したのは、Tokudomeらの報告は地域がん登録、木下らの報告は1基幹病院での資料を基礎としているゆえ、捕捉率が十分には高くないことが考えられるためであり、また、Tajimaらの報告は小地域の観察のために(発病数13)、発病率がそれほど安定したものでないと考えられるためである。

前提④に基づいて、水平感染の発病なし、垂直・水平感染の発病率同じという極端な2つの場合を想定した。2つの場合の間で、女において発病する感染数に違いが生ずるので、女の発病率に大きな違いが生じた。これは、結果で示したように発病数の推計値には大きな影響はなく、発病数の推計上はあまり問題でないが、一方、発病率の推計上はきわめて重要な問題といえよう。

1988年の発病数は920~930人と推計されたが、これが過大または過小評価になっている可能性は否定できない。今後、別の情報を用いた吟味などが望まれる。また、今後の発病数は年次とともに急激に減少し、50年後では1/5程度と推計された。これは、主として、1988年の感染率が若年齢ほどきわめて低いこと、および、今後の水平感染が男ではなく、女でも1988年程度としたためである。この発病数の減少については、既に、予想されている今後の感染率の急激な低下に符合するものである^{16,17)}。今後の垂直・水平感染が1988年以降一定としても、あるいは、なしとしても、50年後の発病数の推計値には2割程度の差(150人と190人)しか生じなかった。これは、発病のほとんどが50歳以降に起こるために、垂直感染の予防効果が現れるのに50年あるいはそれ以上の期間を要するためである。また、既に述べたように、現在の水平感染の頻度がそれほど多くないので、それを0にしてもそれほど大きく現れてこなかったためである。

以上、本将来推計は現在得られている知見や資料に基づいて行ったものであり、先の前提をおいているなどの不確実性を含んでいるゆえ、その妥当性については発病数や感染率の今後の動向の観察を通して評価することが重要であろう。

ま と め

HTLV-I感染率ならびにATL発病に関する報告された資料に基づいて、以下の5前提の下で現在および将来のATL発病数の推計を行なった。①垂直感染は男女差なし。②水平感染は成人以後の女のみあり。③発病率は年次を通して一定。④水平感染の発病率は垂直感染のそれと同じまたは低い。⑤垂直・水平感染は1988年以降不変または減少。その結果、ATL発病数は1988年で920~930人と推計され、年次とともに急激に減少し、50年後では150~190人と推計された。

本研究は平成2年度成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究班の研究の一環として実施されたものである。

文 献

- 1) Hinuma, Y., Nagata, K., Hanaoka, M., Nakai, M., Matsumoto, T., Kinoshita, K., Shirakawa, S., Miyoshi, I.: Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **78**, 6476-6480, 1981.
- 2) Yoshida, M., Miyoshi, I., Hinuma, Y.: Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **79**, 2031-2035, 1982.
- 3) Tajima, K., Tominaga, S., Suchi, T., Kawagoe, T., Komoda, H., Hinuma, Y., Oda, T., Fujita, K.: Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA): possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*, **73**, 893-901, 1982.
- 4) Nakano, S., Ando, Y., Ichijo, M., Moriyama, L., Saito, S., Sugimura, K., Hinuma, Y.: Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*, **75**, 1044-1045, 1984.
- 5) Okochi, K., Sato, H., Hinuma, Y.: A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang.*, **46**, 245-253, 1984.
- 6) 橋本修二, 福富和夫, 山中烈次, 船本剛朗, 西岡久壽彌:

- 献血者における地域別 HTLV-I 抗体陽性率, 公衆衛生研究, **40**, 305-310, 1991.
- 7) Tajima, K., The T- and B-cell Malignancy Study Group and Co-authors : The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan : estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. *Int. J. Cancer*, **45**, 237-243, 1990.
 - 8) Kondo, T., Kono, H., Mitamoto, N., Yoshida, R., Toki, H., Matsumoto, I., Hara, M., Inoue, H., Inatsuki, A., Funatsu, T., Yamano, N., Bando, F., Iwao, E., Miyoshi, I., Hinuma, Y., Hanaoka, M. : Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATL for HTLV-I carriers. *Int. J. Cancer.*, **43**, 1061-1064, 1989.
 - 9) Tokudome, S., Tokunaga, O., Shimamoto, Y., Miyamoto, Y., Sumida, I., Kikuchi, M., Takeshida, M., Ikeda, T., Fujiwara, K., Yoshihara, M., Yanagawa, T., Nishizumi, M. : Incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma among human T-lymphotropic virus type I carriers in Saga, Japan. *Cancer Research*, **49**, 226-228, 1989.
 - 10) 木下研一郎, 池田修一, 鈴木純司, 樫田三郎, 市丸道人, 北村勉, 中島茂宏, 日野茂男, 金村真智子, 太田タキ子 : 長崎県内の ATL ウイルスキャリアーからの Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma (ATL-L) の発症率. 長崎医学会雑誌, **60**, 56-60, 1985.
 - 11) Tajima, K., Kamura, S., Ito, S., Ito, M., Nagatomi, M., Kinoshita, K., Ikeda, S. : Epidemiological features of HTLV-I carriers and incidence of ATL in an ATL-epidemic island : a report of the community-based co-operative study in Tushima, Japan. *Int. J. Cancer*, **40**, 741-746, 1987.
 - 12) 厚生省人口問題研究所 : 日本の将来推計人口—昭和60~100年—. 1987.
 - 13) 厚生省 ATL 感染予防対策に関する研究班 (班長 : 日沼頼夫) : 厚生省 ATL 感染予防対策に関する研究班報告 (昭和62年度) —ATL-ウイルスの母児感染対策, 一條元彦, 高月清編, 南江堂, 東京, 135-142, 1989.
 - 14) Miyamoto, T., Hino, S., Muneshita, T. : Sero-epidemiological studies of antibody antigens expressed on adult T-cell leukemia cells in Nagasaki area. In : Yohn, D. S. ed., *Leukemia Rev. Intern.*, 105-106, *Advances in Comparative Leukemia Research*, New York, 1983.
 - 15) Kusuha, K., Sonoda, S., Takahashi, K., Tokugawa, K., Fukushige, J., Ueda, K. : Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) : a fifteen-year follow-up study in Okinawa, Japan. *Int. J. Cancer*, **40**, 755-757 1987.
 - 16) Hashimoto, S., Fukutomi, K., Mori, H., Soda, K. : Effect of changes in breast-feeding on the age distribution of HTLV-I carriers using a mathematical model. *Journal of Epidemiology*, **1**, 1-5, 1991.
 - 17) Ueda, K., Kusuha, K., Tokugawa, K. : Transmission of HTLV-I. *Lancet*, 1163-1164, 1988.