

ATLの疫学的研究のまとめ

田島和雄*, 対馬ATL研究会[#]

1) はじめに

成人T細胞白血病(ATL)はレトロウイルス(HTLV-1)への感染が主原因で発病し、日本全国には百万人以上のHTLV-1キャリアーが分布しており、年間700例位のATL患者が発生している。恐らくこの疾患は日本に昔からあったものと推察され、他のがんと同様、近年の日本人の寿命の著しい延びに伴って、患者の出現がより著明になったものと思われる。最近注目されてきたHTLV-1関連痙性脊髄麻痺(HAM)についても少しふれておく必要があるので両疾患の比較表を作ってみた(表1)。

表1) 成人T細胞白血病(ATL)とHTLV-1関連脊髄症(HAM)の比較

	成人T細胞白血病(腫瘍性疾患)	HTLV-1関連脊髄症(反応性疾患)
好発年齢	55~65才(成人のみ)	35~45才(小児もあり)
性比(男/女)	2.2-1.4	0.5
主な症状	白血病、高Ca血症、皮疹	歩行障害、排尿障害、知覚鈍
感染経路と発症	母児間(+), 男女間(?), 輸血(?)	母児間(+), 男女間(+), 輸血(+)
潜伏期間	20年以上(平均50年)	自然感染(6年~)、輸血感染(6ヶ月~)
キャリアー中発病率	年間約 0.001(40才以上)	年間 0.001以下?
治療法	研究開発中(DCFなど)	ステロイド剤など著効
免疫反応	一般に低下	亢進
HLAハプロタイプ	A26, Bw62, Cw3, DR5 Bw52(出現頻度が低い)	A24, Bw52, Cw(-), DR1 A11, Bw54, Cw1, DR4

ATLは成人にのみ観察され、ほとんどは40才以上で、平均年齢は50-60才である。全経過中に皮膚病変や高Ca血症を呈するものが40-50%みられる。細胞性免疫能の低下のため重篤な感染症(特に呼吸器疾患)を併発する例が多い。HAMはATLと同じ原因で起こるので地理的分布もATLのそれとほぼ同じである。しかし、HAMの場合はATLのような腫瘍性病変ではなく反応性病変なので、予後は比較的よく、副腎皮質ホルモン剤などの投与で著しく改善する症例が多い。ATL患者との主な差異は、女により多く発病し、患者の免疫反応はむしろ亢進しており、潜伏期間は短く(発病年齢が若い)、輸血や男女間感染など水平感染によっても起こることなどである。また、一部のHAM患者に特異的なHLA型のハプロタイプが検出されており、HAMの発病に関連した宿主要因の存在が示唆されている。HAMは発病率や致命率こそATLより低いものの、有病期間ははるかに長いいためATLと同様に無視できない疾患である。

* 愛知県がんセンター研究所・疫学部

対馬いずはら病院(伊藤新一郎、伊藤瑞子)、国立長崎中央病院(木下研一郎、長友正澄)、長崎大学原研内科(池田終一)、上対馬病院、国立対馬病院、対馬厳原保健所、他2施設

両疾患の発病リスクを疫学的に明らかにしていくためには、好発地域におけるキャリアーの長期追跡調査が必要である。またATLの発病と関連しているHTLV-Iの母児間感染を予防することは、ATLを将来的に予防するための一対策と考えられる。その効果的戦術としてキャリアーの母親に対する授乳停止が提案され、一部の好発地域ではすでに試みられている。しかし、その施行過程において母子衛生など社会医学的問題や便益評価など解決すべき課題も多い。ATLはAIDSと異なり感染力も弱く容易には周囲に広がって行かないので、地域や個人の医療問題として対処するのが妥当かもしれない。そこで、われわれはATLの諸問題をATL好発地域の総合的保健活動の中の一課題として捉え直し、ATLの好発している一離島において予防コホート研究を展開している。ここではこれまでに行われてきたHTLV-Iキャリアーに関する疫学的研究の結果についてまとめながら、現在T島で展開しつつあるATLの予防医学的研究について簡単に紹介する。

2) 疫学的背景

①HTLV-Iキャリアーの地理分布：HTLV-Iキャリアーの世界的分布をながめてみると日本以外では中央アフリカ、カリブ海（中央アフリカからの移住者）の黒人を中心に分布しており、最近ではイタリア南部の白人にまで発見されている。次に、バブアニューギニアの原住民にもHTLV-Iキャリアーが局在しているという報告がみられる。更に、極地に近いスウェーデンやアラスカにもキャリアーがいる可能性が示唆されている。日本では九州・南四国地方を中心に分布しており、ほぼ全国に及ぶ。九州地方などの好発地域の中でも、特に周囲の町と隔絶されていた交通の不便な集落でキャリアーは高率に温存されている。更にこのような地域における地理分布の詳細な分析によると、高率に感染している集落と低率感染の集落が隣接している事実も認められる。これはこのウイルスが集落を越えて容易には伝播して行かなかった歴史的事実を物語っている。一方、九州地方のATLの好発地域の中でも、人口移動の激しい都市部ではキャリアーの率は相対的に低い。しかし、最近ではさきに述べたように1950年以降の輸血感染や人口の都心への集中化に伴って都市部の非好発地域でもHTLV-Iキャリアーは少なからず発見されており、わが国におけるATLの新たな問題となってきた。

②HTLV-Iのキャリアーの性・年齢分布：ATLの好発地域における横断的調査によるとHTLV-Iのキャリアーの性・年齢分布は他のウイルスに例をみない特性を示す。その一つは年齢と共に著しく上昇していくキャリアーの率で、特に女でその傾向は強い。もう一つは高齢群（50才以上）にみられる男女間の差、つまり加齢とともに女のキャリアーの率が男のそれに比して著しく高くなる。一般にこの現象はキャリアーの率の高い集落で著しく、キャリアーの率の低い地域ではその傾向があまり見られない。また、年齢分布については、ある限られた好発地域に対象を限定して細かく分析すると、20才前後と30才代後半で極端なキャリアーの率の変動がみられる。これらの所見は調査対象を地理的に幅広く集めた場合（例えば市、県単位）には明確には現れない。これはいずれもこのウイルスの特異的感染経路（主に家族内感染）や感染成立の機序に関連しているものと考えられる。

③HTLV-Iの感染経路：

第一にHTLV-Iの自然感染経路としてはATLの発症に直接結びつくと考えられている母児間感染が最も重要である。最近の報告をまとめてみると、母親がキャリアー

表2) HTLV-Iの母児間感染に関する報告のまとめ
キャリアー母から生まれた児の抗HTLV-I抗体保有率

報告者(年)	児の抗体陽性児/全児	推定感染率	児の年齢
Hino(1985)	5/30	17%	1-9才
Tajima(1986)	2/19	11%	6-19才
Kinoshita(1987)	8/32	25%	3才
Kusuhara(1987)	10/65	15%	3才→18才
合計	25/146	17%	1-19才

の場合にその子供たち(19才以下)のキャリアーになる率は、10-30%と推察された(表2)。しかも、ほとんどの子供の抗体の陽転化(キャリアー化)は3才までに起こっている。母児間感染の場合、HTLV-1への易感染群の存在(恐らく宿主特性と感染暴露の量・反応関係)が示唆された。母児間の主な感染経路として最も注目されているのが授乳(母乳内のリンパ球)であるが、その他に経胎盤感染も無視できない。第二の自然感染経路として男女間感染がある。HTLV-1は夫婦間におけるキャリアーの分布からみても明らかなように、夫から妻へ一方的に感染していると考えられる。つまり、妻から夫への感染は比較的起こりにくく、例え起こってもその率は低い。すでにキャリアーの精液中のリンパ球にもHTLV-1が検出されており、その可能性は高い。高齢群(40才以上)におけるキャリアーの率の男女差(女>男)も男から女への一方的感染経路で説明され得る。その感染率は概算によると母児間感染の率に匹敵する。つまりある確率で易感染性の母親と子供の組合せが存在するように、易感染性の夫婦の組合せも存在することが推察される。かつてHTLV-1の伝播経路は自然感染経路しか考えられなかったが、最近では輸血など医源性の感染経路も無視できない。輸血によるHTLV-1の感染はキャリアーの血液を非キャリアーに輸血された場合、60-70%に起こると報告されている。見方を変え、HTLV-1に感染した血液を輸血しても全受血者がキャリアーになるわけではない。新鮮な血液ほど感染率が高いといわれているので、HTLV-1感染の成立が輸血される感染リンパ球の数に依存しており(量・反応関係)、さらに宿主側の要因の特性も関与している可能性が示唆され、これらは疫学的に重要な所見と考える。

④キャリアーの推定数と将来予測：間接免疫蛍光抗体(IF)法による抗体陽性者をキャリアーとすると、九州地方には約60万人の成人のHTLV-1キャリアーがいると推定された。次に北海道や東北地方などのようなATLの準好発地域のキャリアーの率を1.0%と推定し、その他の地域のそれを0.5%とすると日本全国で約100万人のキャリアー数が推定される。しかし、この推定には少し問題がある。仮にIF法の感度が低くて偽陰性のキャリアーがいると仮定し各地方のキャリアーの率に0.5%、1.0%ずつ上載せするとキャリアーの推定数はそれぞれ150万人、200万人と増える。この現象は抗HTLV-1抗体の検査法の特異度が低くて偽陽性者をそれだけ多く判定した場合にも観察される見かけ上の増加でもある。それゆえに、日本における正確なHTLV-1のキャリアー数を推定するには、抗HTLV-1抗体の検査方法の特異度や感受度を検査方法別にきちんとチェックして、今後更に詳しく検討していく必要がある。次にHTLV-1キャリアーの分布は将来どの様に変動して行くであろうか。横断調査によるキャリアーの年齢分布から、加齢に伴って抗体が出現してくるための見かけ上の増加や、新たな感染暴露などにより年齢とともにキャリアーの率が少しずつ増加してくることは十分に考えられる。しかし、ある限られた地域の集団のHTLV-1キャリアーの性・年齢分布を詳細に観察していくと、同一出生コホートのキャリアーの率が横断調査の年齢分布に見られるほど加齢とともに激増するとは考え難い。つまり、現時点で観察されるキャリアーの率の年齢による変動は出生コホートの影響を受けていると考えられる。従って、キャリアーの年齢分布は将来恒常的であると考えられるよりも、むしろ変動すると考えた方が妥当と思われる。その変動を正確にシミュレーションするにはより詳細な資料が必要である。

⑤ATL流行の関連要因：HTLV-1のキャリアー中におけるATLの発病率は0.001/年間と高くない(表3)。HTLV-1感染以外の要因でATLの発病と関連している要因はなにか? この質問に答えるための疫学的研究が日本で系統的になされているとは言い難いが、いくつかの関連した研究はある。ATLの発病要因として考えられる第一の要因は、宿主の遺伝的感受性である。しかし、HLA型の分析では患者に特異的な抗原型は見出されない。次に、九州地方などATL好発地域に特異的な関連要因として風土病的感染症があげられる。沖縄では糞線虫症とATL患者(及び、HTLV-1キャリアー)の関係が注目されている。糞線虫症は免疫能の低下に伴って起こる日和見感染の傾向が強いが、HTLV-1の感染やATLの発病を修飾している可能性も否定できない。更に、ATL好発地におけるかつての風土病であったフィラリア症も、最近のキャリアーの減少傾向と合わせ考えるとHTLV-1の持続感染を修飾していた可能性がある。

その他、わが国の一般的にみた国民栄養状態の戦後における著しい改善、及び衛生設備の完備なども間接的にHTLV-Iの蔓延予防に少なからず影響を与えてきたと思われる。一方、ATL患者の発生数は、戦後の結核症などの感染症による死亡の激減と成人病の治療法の進歩などにより、ATLの発症リスクの高い高年齢層（40才以上）の数が相対的に増加してきたため、見かけ上、近年増加してきているものと思われる。

表3) HTLV-Iキャリアー中のATL発病危険度の推定

報告者(年)	発生率/1,000キャリアー		70才累積危険度(%)*	
	男	女	男	女
Tajima (1985)	1.4	0.5	4.2	1.5
Tajima (1987)	2.2	0.8	6.6	2.4
Kondo (1987)**	0.8-2.0	0.4-0.7	5.0	1.5

* 文献の数値より、他病死の影響を無視して推定

** 年齢群別危険度も推定されている

3) 予防コホート研究の展開

①研究対象と方法：T島は九州のATL好発地域に位置する人口48,000人の離島である。老健法に基づく住民健診の場において、抗HTLV-I抗体の検索(PA法とIF法の併用)を並行している。全島内の詳細なキャリアーの地理分布と性・年齢分布の把握、それに続くATLの発病リスクを検討するためのコホート研究を計画し現在続行中である。1985年以来、全島内の産科施設で妊婦の血清抗体の検索を開始し、IF法で抗体が検出された妊婦(キャリアー)に対しては、産科医がATLとHTLV-Iの問題について説明し、出産後の授乳停止と人工乳哺育をすすめている。新生児に対しては、小児科医が18ヶ月児・3才児の各検診時に健康チェックと同時に血清中の抗体も検索する。授乳停止の試みの効果評価を行うため、授乳児群と人工乳児群との間で抗体陽転化率(感染率)に差が生ずるか否かを比較検討する。

表4) 妊婦の抗HTLV-I抗体陽性率
(対馬、1985-87)

病院施設	検索数	陽性数(%)
佐須奈診療所	348	21 (6.0)
国立対馬病院	853	67 (7.8)
仁位病院	514	36 (7.0)
合計	1715	124 (7.2)

PA法でスクリーニング、IF法で確認

表5) 小児の年齢群別抗HTLV-I抗体陽性率
(横断調査、1985-87年)

年齢群	男児 (%)	女児 (%)	合計 (%)
1才半	1/308(0.3)	5/316(1.5)	6/624(0.9)
3才	3/130(2.3)	5/140(3.5)	8/270(2.9)
1-4才	8/365(2.1)	7/308(2.2)	15/671(2.2)
5-9才	3/246(1.2)	3/196(1.5)	6/444(1.4)
10-14才	3/153(1.9)	8/178(4.4)	11/331(3.3)
15-19才	1/47(2.1)	3/83(3.6)	4/130(3.1)

PA(ゼラチン粒子凝集)法によりスクリーニング

②中間結果と考察：T島のキャリアーの分布は、日本全体で観察されるような地域差を示し、中央部で低く南北端で高い傾向がある。年齢分布では30代前半以下でキャリアーの率が激減している。これは戦後の環境変化に伴うコホート現象とも考えられ、近年における感染危険度の減少傾向を示唆している。約二千人のキャリアーの追跡調査を続けているがATL患者の発生は見られない。観察期間が2-3年と短いため今後さらに観察を続ける。過去3年間に検索された1,715人の妊婦の中で抗体陽性の妊婦124例(表4)に対して授乳停止を積極的にすすめてきた。参考のため20才以下の年齢別抗体陽性率を表5に示す。すでに43児(授乳停止31例と母乳哺育12例)を18ヶ月まで、10児(各5例ずつ)を3才まで追跡しているが全児とも結果は陰性であった。後向き研究は授乳と母児間感染の関連性を強く示唆しているが、今回の前向き調査から

表6) 授乳形態別にみた1才半児の抗HTLV-I抗体陽性率

検索法	PA(-)	PA(+)	PA(+)
	IF(-)	IF(-)	IF(+)
母乳	12	0	0
人工乳	28	3*	0
合計	40	3	0

*Western Blot による検索結果

Case 1: IgM(+), IgG(+)

Case 2: IgM(+), IgG(±)**

Case 3: IgM(?), IgG(?)**

**2才時にPA試験が陰性化した

表7) 1才半から3才まで追跡できた児の抗HTLV-I抗体の経時的変動

1才半時		3才時		検索数 (n=130)
PA	IF	PA	IF	
-	-	-	-	120
+	-	-	-	2
-	-	+	-	4
-	-	+	+	3
+	+	+	+	1

PA: ゼラチン粒子凝集法

IF: 間接蛍光抗体法

は、はっきりした結論が得られない(表6、7)。母児衛生の諸問題を内包するHTLV-Iの母児間感染予防に対して、適切な保健指導を行っていくためには、本研究をしばらく続け、HTLV-Iの感染危険度と予防効果の評価をより正確に行う必要がある。

4) HTLV-Iの母児感染予防実施に当たっての基本姿勢》

①医療従事者側: 医療従事者がHTLV-Iの母児感染予防に介入していくにあたり、次のようなことが問題となった。まず、キャリアー妊婦をより正確な検査方法によって把握することが最も重要である。偽陽性による無意味な介入は避けなければならない。次に、予防的介入により多くの問題を背負わせることになるキャリアー妊婦への対応には、産科医師、小児科医師、助産婦、看護婦などによるチームケアと、責任ある継続ケアが必要である。また、HTLV-Iの母児感染の危険度やATLの発病危険度などに関する疫学的研究の情報は妊婦への説明のため常に把握しておく必要がある。授乳停止に当たり妊婦と家族との間にもいろいろな問題が生ずるので場合により家族への対応も必要である。

②母児側: HTLV-Iの母児感染予防にあたり、キャリアー妊婦には少なくとも次のことを理解してもらう必要がある。HTLV-Iの母児感染は将来子供が成長してATLにかかる可能性を高めること、HTLV-Iは主に授乳を介して感染すること、授乳以外の経路による母児感染はあったとしても非常にまれであること、従って、授乳停止によりHTLV-Iの母児感染を予防すればATLの予防も可能となることなどである。次に、授乳停止による感染予防の効果を評価するためには児の追跡調査が必要であること。この調査に当たり母親の協力を得るためには、医療従事者とキャリアーの妊婦(または母親)との間の強い信頼関係が必要となる。また、妊婦のATLの発病危険度に対しては、ATLの発病は40才過ぎてからで、しかもその発病率は高くないことを伝える。

5) 参考文献

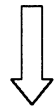
- 1) The T- and B-cell Malignancy Study Group: Jpn J Clin Oncol 11: 15-38, 1981
- 2) The T- and B-cell Malignancy Study Group: Jpn J Clin Oncol 15: 517-538, 1985
- 3) 田島和雄: 図説臨床「癌」シリーズ(ATL) 9: 62-71, 1986
- 4) Tajima K et al: Int J Cancer 40: 741-746, 1987.
- 5) The T- and B-cell Malignancy Study Group: Int J Cancer 41: 505-512, 1988
- 6) 田島和雄: 厚生指標(感染症特集) 35: 61-66, 1988

※HTLV-Iの疫学研究に関しては抗HTLV-I抗体の検索など、シオノギ医学研究所(京都大学名誉教授)の日沼頼夫所長、京都大学ウイルス研究所の今井淨子先生、薦田温子氏らの援助に負うところが多大であった。この場をお借りして深甚の謝意を表します。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1)はじめに

成人T細胞白血病(ATL)はレトロウイルス(HTLV-1)への感染が主原因で発病し、日本全国には百万人以上のHTLV-1キャリアーが分布しており、年間700例位のATL患者が発生している。恐らくこの疾患は日本に昔からあったものと推察され、他のがんと同様、近年の日本人の寿命の著しい延びに伴って、患者の出現がより著明になったものと思われる。最近注目されてきたHTLV-1関連痙性脊髄麻痺(HAM)についても少しふれておく必要があるので両疾患の比較表を作ってみた(表1)。

ATLは成人にのみ観察され、ほとんどは40才以上で、平均年齢は50-60才である。全経過中に皮膚病変や高Ca血症を呈するものが40-50%みられる。細胞性免疫能の低下のため重篤な感染症(特に呼吸器疾患)を併発する例が多い。HAMはATLと同じ原因で起こるので地理的分布もATLのそれとほぼ同じである。しかし、HAMの場合はATLのような腫瘍性病変ではなく反応性病変なので、予後は比較的良好、副腎皮質ホルモン剤などの投与で著しく改善する症例が多い。ATL患者との主な差異は、女により多く発病し、患者の免疫反応はむしろ亢進しており、潜伏期間は短く(発病年齢が若い)、輸血や男女間感染など水平感染によっても起こることなどである。また、一部のHAM患者に特異的なHLA型のハプロタイプが検出されており、HAMの発病に関連した宿主要因の存在が示唆されている。HAMは発病率や致命率こそATLより低いものの、有病期間ははるかに長いためATLと同様に無視できない疾患である。

両疾患の発病リスクを疫学的に明らかにしていくためには、好発地域におけるキャリアーの長期追跡調査が必要である。またATLの発病と関連しているHTLV-1の母児間感染を予防することは、ATLを将来的に予防するための一対策と考えられる。その効果的戦術としてキャリアーの母親に対する授乳停止が提案され、一部の好発地域ではすでに試みられている。しかし、その施行過程において母子衛生など社会医学的問題や便益評価など解決すべき課題も多い。ATLはAIDSと異なり感染力も弱く容易には周囲に広がって行かないので、地域や個人の医療問題として対処するのが妥当かもしれない。そこで、われわれはATLの諸問題をATL好発地域の総合的保健活動の中の一課題として捉え直し、ATLの好発している一離島において予防コホート研究を展開している。ここではこれまでに行われてきたHTLV-1キャリアーに関する疫学的研究の結果についてまとめながら、現在T島で展開しつつあるATLの予防医学的研究について簡単に紹介する。