

琉球大学学術リポジトリ

[原著] HTLV-I endemic area 沖縄における成人T細胞白血病 (ATL)の発症状況

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): HTLV-I, HTLV-I carrier, ATL development, ATL 作成者: 荒木, 弘一, 仲本, 和美, 新里, 脩, 新垣, 均, 下地, 忠夫, 宮国, 毅, 池原, 修, 平安山, 英達, 与那原, 稔, 古波倉, 正照, 上江洲, 富夫, Araki, Koichi, Nakamoto, Kazumi, Shinzato, Osamu, Arakaki, Hitoshi, Shimoji, Tadao, Miyakuni, Tsuyoshi, Ikehara, Osamu, Henzan, Eitatsu, Yonahara, Minoru, Kohakura, Masateru, Uezu, Tomio メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016081

HTLV-I endemic area 沖縄における成人T細胞白血病 (ATL)の発症状況

荒木弘一¹⁾, 仲本和美¹⁾, 新里 脩²⁾, 新垣 均³⁾, 下地忠夫⁴⁾, 宮国 毅⁵⁾
池原 修⁵⁾, 平安山英達⁵⁾, 与那原稔⁵⁾, 古波倉正照⁵⁾, 上江洲富夫⁶⁾

¹⁾ 琉球大学医学部保健学科臨床生理学教室, ⁴⁾ 同 医学科内科学第二講座

²⁾ ハートライフ病院内科

³⁾ 那覇市立病院内科

⁵⁾ 沖縄臨床血液研究会

⁶⁾ 沖縄県赤十字血液センター

(1998年8月12日受付, 1998年12月22日受理)

Adult T- cells Leukemia (ATL) development in HTLV-I endemic areas of Okinawa

Koichi Araki¹⁾, Kazumi Nakamoto¹⁾, Osamu Shinzato²⁾, Hitoshi Arakaki³⁾, Tadao Shimoji⁴⁾
Tsuyoshi Miyakuni⁵⁾, Osamu Ikehara⁵⁾, Eitatsu Henzan⁵⁾, Minoru Yonahara⁵⁾
Masateru Kohakura⁵⁾ and Tomio Uezu⁶⁾

¹⁾ Department of Clinical Physiology, School of Health Science and

⁴⁾ Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Faculty of Medicine, University of the Ryukyus.

²⁾ Department of Internal Medicine, Okinawa Heart Life Hospital.

³⁾ Department of Internal Medicine, Naha City Hospital.

⁵⁾ Okinawa Clinical Hematology

⁶⁾ Okinawa Red Cross Blood Center

ABSTRACT

It is estimated that 16.8 per cent of people over 16 years old were infected with HTLV-I, and there were 124,000 cases of carriers in HTLV-I endemic areas of Okinawa. According to ATL registration for 9 years from 1982 to 1990, there were 329 cases of ATL patients with a mean of 37 cases per year. If this number corresponds to 60-70% of patients, about 60 cases in all will develop in Okinawa. The acute type amounted to 142 cases, lymphoma type 42 cases, chronic type 66 cases, smoldering type 72 cases and unknown 7 cases. The acute type represented the overwhelming majority of cases. In relation to disease type and age at diagnosis, the developmental peak of the acute type and lymphoma type were in the 50-year-old age group, while the chronic type and smoldering type were in the 60-year-old age group. These 4 types seemed to be independent of developing ATL. *Ryukyu Med. J.*, 18(4)149~154, 1998

Key words: HTLV-I, HTLV-I carrier, ATL development, ATL.

はじめに

レトロウイルスHTLV-Iは1980年に発見され¹⁾, 成人T細胞白血病 (Adult T-cell Leukemia; ATL)の原因ウイルスであることが判った^{2,3)}. すなわち, ATLはHTLV-I感染症である. その後の研究の結果, ATL⁴⁾やHAM (HTLV-I associated myelopathy)⁵⁾, HAU (HTLV-I associated uveitis)⁶⁾がHTLV-I感染症として認められるに到った. しかしATLの発症機序は今だに明らかとなっていない^{7,8)}. 岡本らは多段階

の白血化機序を考えている^{9,10)}.

ところで, HTLV-I感染症は日本では西南地方に多く, 多数の患者が発生している. 下山らの報告によると¹¹⁾, 生存期間 (メディアン)は急性型6.2ヶ月, リンパ腫型10.2ヶ月, 慢性型24.3ヶ月, くすぶり型はまだ50%に達しない状態であり, 特に急性型/リンパ腫型での成績は著しく悪い.

さて, 沖縄においては, どのような感染状態で, かつどの位の患者発生状況なのであろうか. 沖縄の感染状況は古波倉, 日沼らにより21.1%という報告がなされている¹²⁾. これは50-60

Table 1 ATL patients registered in Okinawa from 1982 to 1990

Year diagnosed	Male	Female	Total
1982	11	19	30
1983	30	22	52
1984	19	15	34
1985	15	20	35
1986	6	12	18
1987	33	21	54
1988	29	14	43
1989	18	19	37
1990	13	13	26
Total	174	155	329

才代を中心とした高い年齢層においては確かに感染率が高いが、はたして現在の若者はどうであろうか。

今回はわれわれが行った ATL 患者発症状況に関するアンケート調査から、それらをまとめて報告する。

対象と方法

1) ATL 患者

1982年から1990年までの9年間に、ATLという診断をした症例をFig.1のアンケート用紙に記載してもらい集計した。調査票を送った病医院は琉球大学附属病院第二内科、皮膚科、県立那覇病院、那覇市立病院、県立中部病院、県立北部病院、南部徳洲会病院、宜野湾胃腸科医院、古波倉医院であった。これらの病医院には血液専門の内科医が常駐していた。実際には記入もれや不明などで記載がなく、不明として集計したものもあった。診断の基準はHTLV-Iに感染しているT細胞性白血病/リンパ腫であるとした。病型分類は下山らの方法に準じた¹¹⁾。

2) 一般健康者のHTLV-I 抗体保有状況

1984年から1988年にかけて一般住民検診で集めた検体5,601名(男性2,277名、女性3,324名)のHTLV-I 抗体保有状況を調べた。HTLV-I 抗体はParticle Agglutination 法 (PA法)¹²⁾、Enzyme Linked Immunosorbent Assay 法 (EIA法)¹⁴⁾、Indirect Immunofluorescence 法 (IF法)¹⁵⁾ で測定し、さらに必要な検体についてはWestern Blot 法 (WB法)¹⁶⁾ を行い、共に陽性者を陽性と判定した。

一方、16才～64才までの人々を対象として行われている沖縄県赤十字血液センターの1990年度の献血者81,124名のHTLV-I抗体の検査の結果(PA法にて測定)も参考にした。すなわち、一般住民検診受診者は年齢的には50才～60才代の人が多く、一方、献血者は20才～30才代の人が多いので、この両群をまとめて沖縄県一般健康成人のHTLV-I 陽性率とした。

結 果

1982年から1990年までに登録されたATL症例は合計329例であった (Table 1)。男性174名、女性155名(男女比は1.12)、年齢は18才から93才まであり、平均年齢では51.5才から65.9才であった。各年毎の登録者数は18例から54例と年によって大

【秘】

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL/L)患者調査表

※注 1. ATL/Lは抗HTLV-I抗体陽性のT細胞腫瘍とします。

2. 貴施設でこれまでに診断された全症例について記載して下さい。

施設名: _____ 施設カルテ番号: _____
 患者氏名: _____ 性: 男・女 年齢: _____ 才
 生年月日: 明・大・昭 _____ 年 _____ 月 _____ 日
 現住所: _____ 県 _____ 市・郡 _____ 町・村
 出身地: _____ 県 _____ 市・郡 _____ 町・村
 (不明の場合本籍地)

診断年月日 _____ 年 _____ 月 _____ 推定発症年月 _____ 年 _____ 月

初診時病型 急性型, リンパ腫型, 慢性型, くすぶり型,
 その他 (_____)

初診時臨床像 皮疹, リンパ節腫脹, 高Ca血症, 発熱, 肝腫, 脾腫,
 その他 (_____)

初診時末血像 白血球: _____ / μ l, リンパ球: _____ %,

異常リンパ球: _____ %

輸血歴: なし・あり (理由: _____ 時期: _____ 年) 不明

HTLV-I抗体の検査

PA法 _____ EIA法 _____ IF法 _____ その他 _____

記入年月日 平成2年 _____ 月 _____ 日 記載者名 _____

調査責任者: 琉球大学医学部第二内科

荒木 弘一

Fig. 1 A questionnaire of adult T-cell leukemia/lymphoma patients.

きな差があり、結局一年平均37例であった。

一方、出生地の確認できた296例について、出生地別分布を地図に記載した (Fig.2)。全島にわたって発生しているが、沖縄本島内、久米島、石垣島、伊江島、伊是名島などに多数の症例が発症している。

さて、登録された329例について病型別に見ると (Table 2)、急性型は142例 (男性70例、女性72例)、リンパ腫型は42例 (男性25例、女性17例)、慢性型は66例 (男性32例、女性34例)、

Table 2 ATL patients in Okinawa

Sex \ Type	Acute	Lymphoma	Chronic	Smoldering	Unknown	Total
Male (cases)	70	25	32	41	6	174
Age (yrs.)	30~91	32~80	35~82	18~89		
(mean age)	(56.9)	(51.5)	(65.9)	(65.8)		
Female (cases)	72	17	34	31	1	155
Age (yrs.)	23~93	35~80	31~90	29~82		
(mean age)	(58.9)	(58.4)	(65.0)	(60.7)		
Total	142	42	66	72	7	329

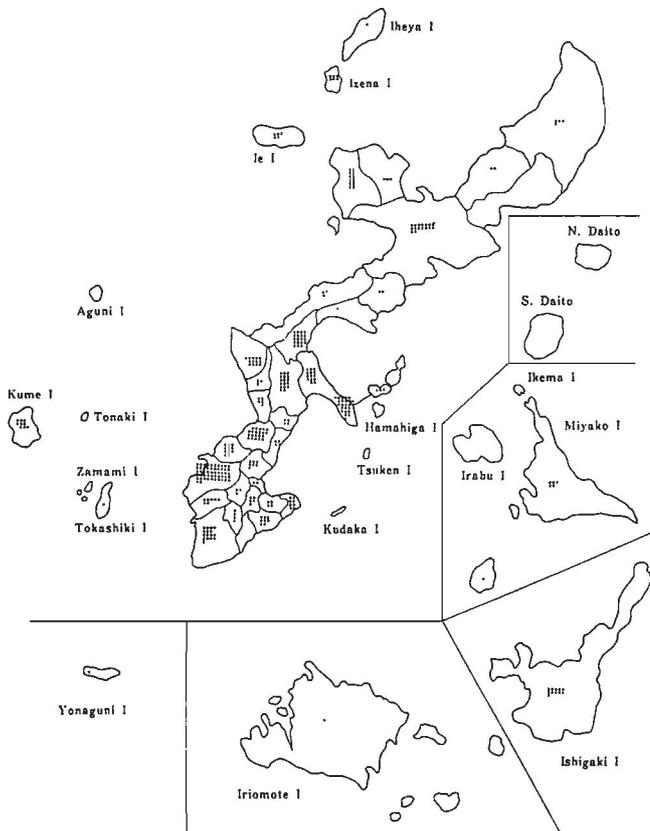


Fig. 2 Distribution of birthplaces of 296 ATL patients in Okinawa.

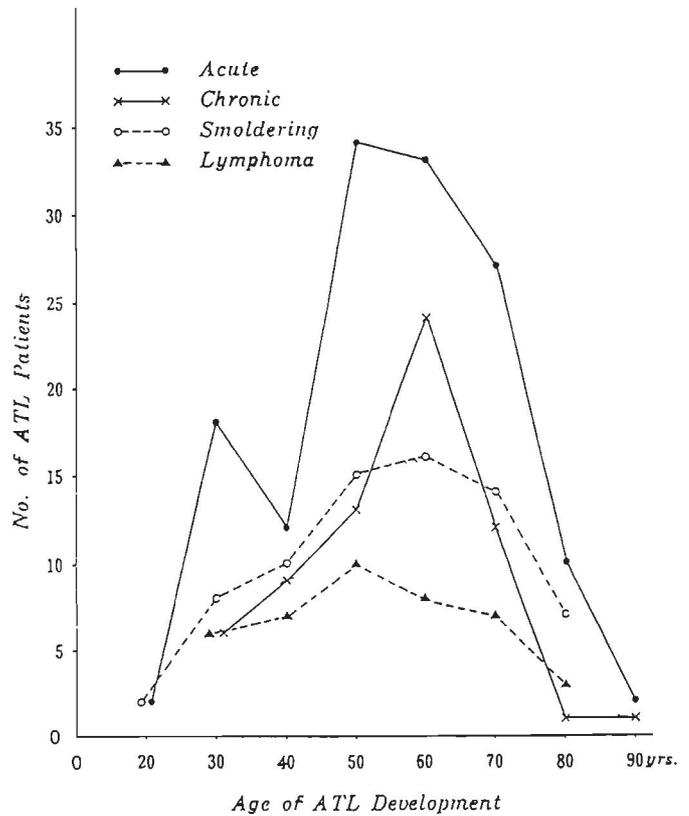


Fig. 3 ATL development - Age & type relationship.

くすぶり型は72例（男性41例，女性31例）となり，急性型が最も多かった。男女間での発生人数の差はくすぶり型で10人と見られるようだが，その他の病型別では，男女間の発生人数に差は見出されなかった。

診断した時点での年齢と各病型の推移を図に示した (Fig.3)。発症が50才代でピークに達しているのが急性型，リンパ腫型であり，60才代でピークに達しているのが慢性型とくすぶり型であった。

我々が調べた沖縄県内のHTLV-I抗体陽性者数は，住民健康診断によるもので平均年齢は55才～60才代である。一方，

沖縄県赤十字血液センターが行っている16才から64才までの献血者のうち，16才～30才代が多いので，若年者の成績としてこれらを加え，先の住民健診受診者の群と合わせて，沖縄県一般健康成人HTLV-I抗体陽性率とした。それによると抗体陽性率は加齢と共に増加し，15～19才では抗体陽性率及び抗体陽性者数はそれぞれ5.0%で5,300人，20才代は7.0%で11,300人，30才代は11.3%で22,000人，40才代では13.6%で20,100人，50才代では15.7%で20,900人，60才代では23.1%で20,300人，70才代では27.7%で14,700人，80才代以上は31.0%で9,400人となった。これらを平均すると沖縄県一般健康成人のHTLV-I

Table 3 Estimation of HTLV-I carriers in Okinawa

Age (years)	Population*	Prevalence of HTLV-I Ab.	No. of HTLV-I Carriers		
			Male	Female	Total
	×10 ³	%	×10 ³	×10 ³	×10 ³
15~19	105.4	5.0	2.7	2.6	5.3
20~	161.8	7.0	5.5	5.8	11.3
30~	194.9	11.3	11.2	10.8	22.0
40~	147.9	13.6	10.3	9.8	20.1
50~	132.9	15.7	10.4	10.5	20.9
60~	88.0	23.1	8.8	11.5	20.3
70~	53.2	27.7	5.6	9.1	14.7
80~	30.3	31.0	2.8	6.6	9.4
Total	914.1	16.8	57.3	66.7	124.0

*Statistical Year Book of Okinawa Prefecture 1990

Table 4 Routes of HTLV-I transmission

1. Vertical Transmission
 - a) via breast milk
 - b) intra uterine (probable)
 - c) during delivery
2. Sexual transmission from husband to wife via semen
3. Blood transfusion

V-I 抗体陽性率は16.8%で、結局124,000人以上のHTLV-I 抗体陽性者(キャリア)が存在していることになる¹⁷⁾(Table 3)。

考 察

今回のアンケート調査では年間発症者数は平均37例であった。この数字は、実際に出ている患者数の何割を占めているのであろうか。大学の移転の時期との重なりや、1986年、1990年の登録が他の病院でなかったこと、キャリアの多い県立南部病院、県立宮古病院、県立八重山病院、さらに久米島の病院が含まれていないため、年間発症数は3~4割少ないものと考えられる。この数値を6割と考えると1年間総数62例、7割と考えると1年間に総数53例となる。いずれにしても県内では53~62例のATL患者が発症しているものと考えられる。田島らによるとHTLV-Iキャリアの分布から推定された成人(20歳以上)のATL発症率は0.6/1,000人と報告されている¹⁸⁾。先に述べた通り、県内には124,000人以上のキャリアが存在するものと考えられ、一年間でキャリアの60人が発症すると考えると、1年にHTLV-Iキャリアの0.05%にATLが発症するということになる。さらに、これらのキャリアが今後50年生きるとすると、そのキャリアからの発症確率は一生で2.5%となる。すなわち、今後50年生存するものとする1,000人のHTLV-Iキャリアのうち25人がATLを発症することになる。この数が小さいのでHTLV-I感染は問題なしとする見方もあるが、一旦発症すると長くみても2-3年のうちには死亡する難病である¹⁹⁾。

さて、HTLV-I感染症については今後のことを考えると感染経路の問題がある(Table 4)。医原性感染を引き起こす輸血に関しては、沖縄の場合は1986年2月17日からHTLV-I抗体を検査することが開始されたのでこの問題は解決したと言っただいだろう²⁰⁾。垂直感染である母児感染についても3ヶ月~6ヶ月以内の短期の母乳投与はHTLV-I感染には影響しないという報告であったが^{21,22)} つい最近、重要な報告が出された。長崎県が施行していたATLウイルス母子感染防止研究事業の10年間の成果と将来という報告書が出された。それによると人工栄養児のHTLV-I抗体陽性率は2.7%、短期母乳栄養児9.8%、長期母乳栄養児22.4%という結果が示され、最も有効な予防法として人工栄養を推奨している²³⁾。しかし、その他の不明の2~3%の産道感染は避けられない。はたして夫から妻への水平感染は如何にすれば防御できるのであろうか。現時点ではこのことについては夫婦間で良く話し合い予防するしかない^{24,25)}。しかし、積極的な啓蒙活動によりHTLV-Iの感染ルートを理解し行動していただいた結果、幸い年毎に徐々に減りつつあることは確かである。

ATL発症と年齢の関係を考えて見よう。普通ATLは smoldering → chronic → acute/lymphoma という流れがありそうに思っていたが、すべてのATLの発症は56~60才代で最も多かった。これは、すなわち各病型は相互に関係なくそれぞれ独自に発症しており、経過中に crisis を引き起こして急性転化するのであろうと考えられる。

沖縄はHTLV-I endemic area で存り、16才以上の16.8%が感染していると考えられ、124,000人のキャリアがいるもの

と推定されている。ATLの発症状況を見ると、平均37例の発症であり、予想としては約60名のATLが発症しているものと思われる。登録された329症例は、急性型142例、リンパ腫型42例、慢性型72例、不明7例であり、圧倒的に急性型が多かった。各病型はそれぞれ独立して発症しており、50才代、60才代に多かった。

謝辞：この論文の一部は第88回内科学会総会（1991年、京都）において発表した。さらに一部は厚生省がん研究助成金「固型がんの集学的治療の研究班」（代表；下山正徳）の援助を受けた。

文 献

- Poiesz B.J., Ruscetti F.W., Gazdar. and A.F., Bunn P.A., Minna J.D. and Gallo R.C.: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77: 7415-7419, 1980.
- Hinuma Y., Nagata K., Hanaoka M., Nakai M., Matsumoto T., Kinoshita K., Shirakawa S. and Miyoshi I.: Adult T-cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 78: 6476-6480, 1981.
- Yoshida M., Miyoshi I. and Hinuma Y.: Isolation and characterisation of a retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 79: 2031-2035, 1982.
- Uchiyama T., Yodoi J., Sagawa K., Takatsuki K. and Ushino H.: Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 50: 481-492, 1977.
- Osame M., Usuku K. and Izumo S.: HTLV-I - associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet.* i: 1031-1032, 1986.
- Mochizuki M., Watanabe T. and Yamaguchi K.: HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Int. J. Cancer Res.* 83: 236-239, 1992.
- Seiki M., Hattori S., Hirayama Y. and Yoshida M.: Human adult T-cell leukemia virus: Complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80: 3618-3622, 1983.
- Seiki M., Inoue J., Takeba T. and Yoshida M.: Direct evidence that p40^x of human T-cell leukemia virus type I is a trans-acting transcriptional activator. *Embo J.* 5: 561-565, 1986.
- Okamoto T., Ohno Y., Tsugane S., Watanabe S., Shimoyama M., Tajima K., Miwa M. and Shimotohno, K.: Multi-step carcinogenesis model for adult T-cell leukemia. *Jpn. J. Cancer Res.* 80: 191-195, 1989.
- 橋本修二, 福富和夫, 母里啓子, 山中烈次, 船本剛朗, 富田研二: ATLの発病数の将来推計. *Bult. Inst. Public. Health.* 40: 446-451, 1991.
- Shimoyama M. and members of the Lymphoma Study Group (1984-1987): Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-1987). *Brit. J. Haematology*, 79: 428-437, 1991.
- Kohakura M., Nakada K., Yonahara M., Komoda H., Imai J. and Hinuma Y.: Seroepidemiology of the human retrovirus (HTLV/ATLV) in Okinawa where adult T-cell Leukemia is highly endemic. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* 77: 21-23, 1986.
- Ikeda M., Fujino R., Matsui T., Yoshida T., Komoda H. and Imai J.: A new agglutination test for serum antibodies to adult T-cell leukemia virus. *Jpn. J. Cancer Res.* 75: 845-848, 1984.
- Kuga T., Yamasaki M., Sekine S., Fukui M., Yokoo Y., Itoh S., Yoshida M., Hattori T. and Takatsuki K.: A gag-env hybrid protein of human T-cell leukemia virus type I and its application to serum diagnosis. *Jpn. J. Cancer Res.* 79: 1168-1173, 1988.
- Hinuma Y., Komoda H., Chosa T., Kondo T., Kohakura M., Takenaka T., Kikuchi K., Ichimaru M., Yunoki Y., Sato I., Matsuno R., Takiuchi Y., Uchino H. and Hanaoka M.: Antibodies to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and control in Japan: A nationwide sero-epidemiologic study. *Int. J. Cancer* 29: 631-635, 1982.
- 西村要子, 清川哲志, 李聖烈, 島村直子, 松尾裕子, 真田功, 山口一成, 高月清.: ATL抗体の検査法. *Lab. Clin. Prac.* 4: 73-81, 1986.
- 川上和義, 兼島洋, 荒木弘一.: 沖縄におけるHTLV-I感染と肺病変. 「沖縄の疾病とその特性」琉球大学医学部附属地域医療研究センター編, p.114-134, 1996.
- T・Bリンパ系腫瘍研究グループ: 第4次成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)全国実態調査の報告—日本のATLの疫学的特徴. *癌の臨床* 36, 431-444, 1990.
- T・Bリンパ系腫瘍研究グループ: 第8次成人T細胞白血病/リンパ腫(ATL)全国実態調査の報告. *癌の臨床* 44, 381-397, 1998.
- Okochi K., Sato H. and 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.
- 衛藤 隆.: HTLV-I 母子感染予防保健指導マニュアル. 平成6年3月厚生省心身障害研究報告書.
- 前浜俊之, 中山道男, 長嶺 勝, 中嶋安嗣, 武居 浩, 仲地広順.: HTLV-I キャリアより出生した母乳保育児の検討p40tax抗体とPCR法を中心に(一條元彦, 水野正彦, 藪内百治, 監修) HTLV-I 母児感染研究論文集. p43-46, 1991.
- Takahashi K., Takezaki T., Oki T., Kawakami K., Yashiki S., Fujiyoshi T., Usuku K. and Mueller N.: Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Int. J. Cancer* 49: 673-677, 1991.

- 24) 長崎県福祉保健部：長崎県ATLウイルス母子感染防止協力事業報告書. 平成10年3月
- 25) 荒木弘一, 新里 脩, 田島博之, 三村悟郎.: 沖縄県下一般健康人及びハワイ在住沖縄県出身者の抗HTLV-I 抗体. 臨床血液, 27: 659-663, 1986.
- 26) Blattner W.A., Blayney D.W., Robert-Guroff M., Sarngadharan M.G., Kalyanaraman V.S., Sarin P.S., Jaffe E.S. and Gallo R.C.: Epidemiology of human T- cell leukemia/lymphoma virus. *J. Inf. Dis.* 147: 406-416, 1983.
- 27) Take H., Umemoto M., Kusuhara K. and Kuraya K.: Transmission routes of HTLV-I: An analysis of 66 families. *Jpn. J. Cancer Res.* 84: 1265-1267, 1993.