

HTLV-1とその関連疾患について

福岡大学病院
腫瘍・血液・感染症内科
石塚賢治

講演の目的 御理解いただきたい内容

1. HTLV-1とは何か
2. HTLV-1キャリア数の現状
3. HTLV-1の感染経路
4. HTLV-1関連疾患の概要
 - ATL
 - HAM/TSP
5. HTLV-1感染告知に関わる問題

HTLV-1とは

- human T-lymphotropic virus type I
 - ヒトT細胞白血病ウイルス1型
 - ヒトTリンパ球向性ウイルス1型

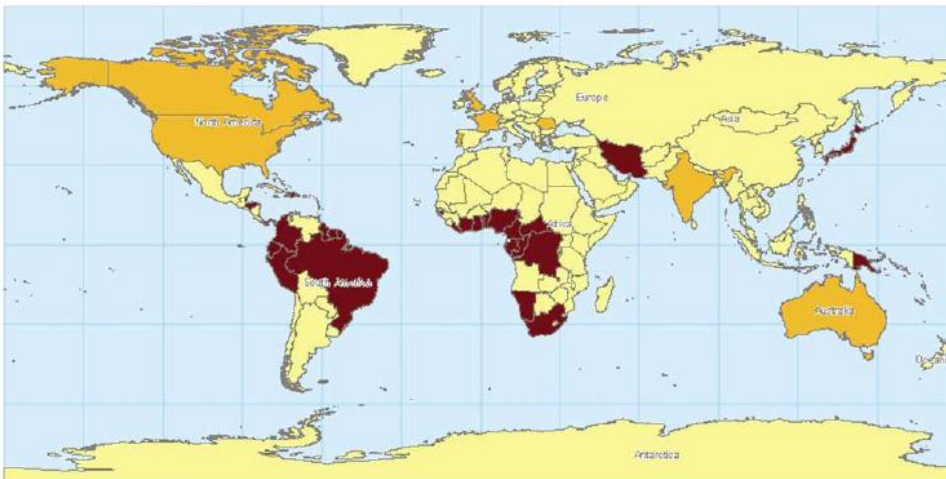
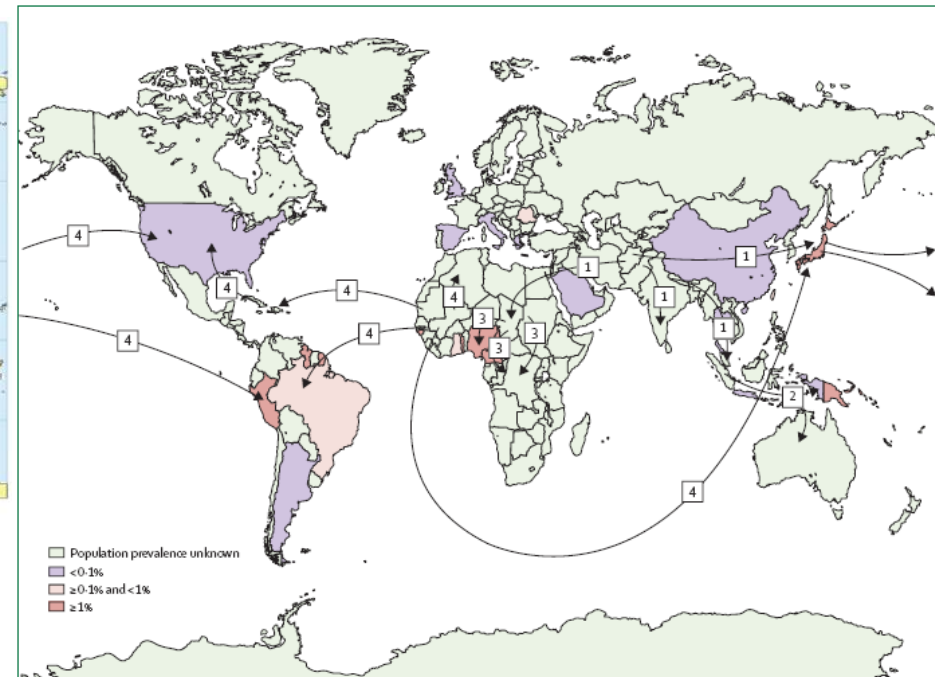


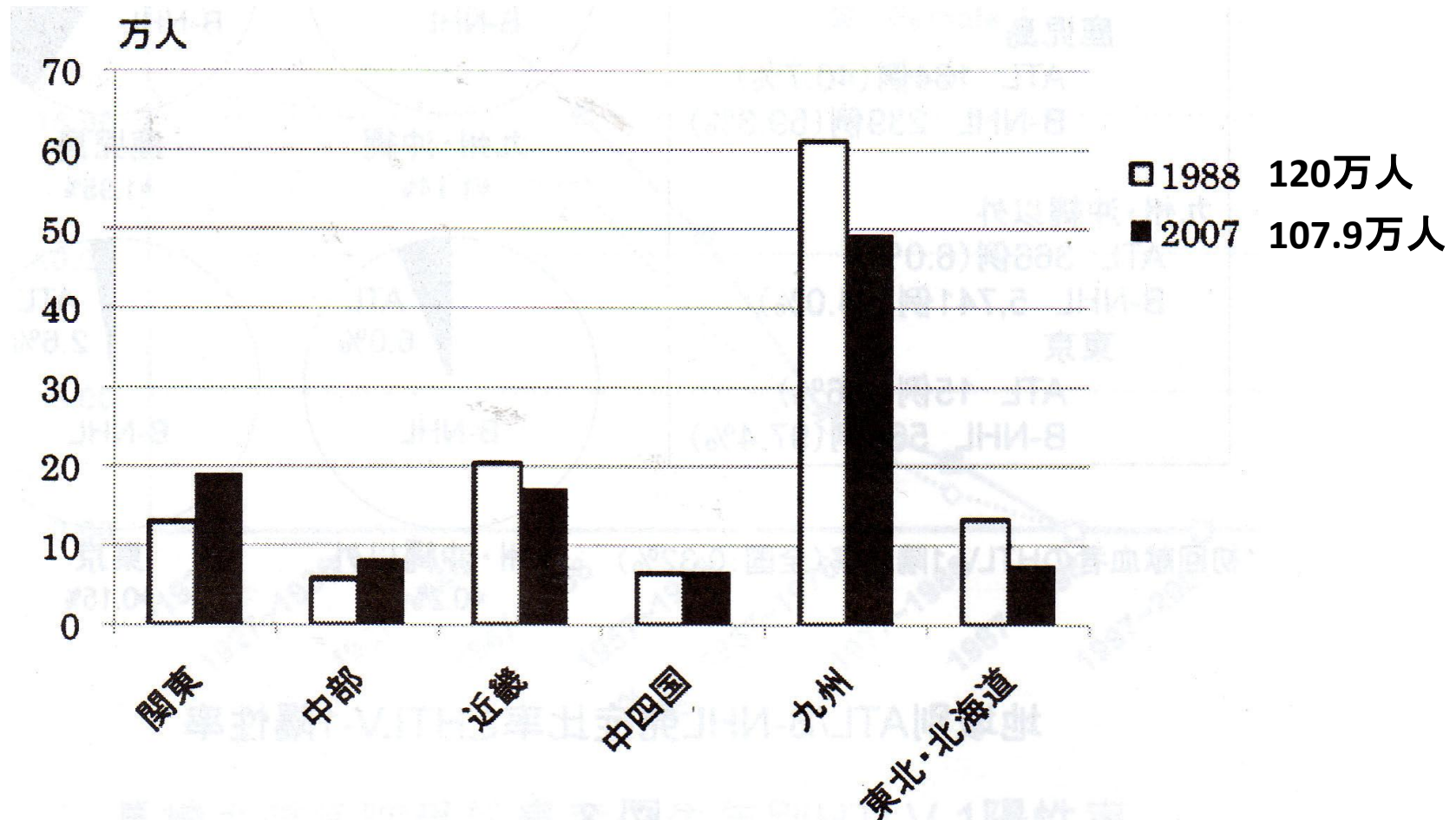
Figure 1 Countries with endemic HTLV-I, defined as prevalence between 1 and 5% in some populations, are shown in dark brown. Countries with reports of low prevalence (less than 1% in some groups), due mainly to immigration from endemic areas, are shown in tan color. It should be noted that HTLV-I endemic areas do not correspond exactly to the country boundaries shown in the map, for example, Brazil, Japan and Iran, where HTLV-I is limited to residents of certain areas of each country



HTLV-1キャリア数とその分布

- HTLV-1キャリア数は、世界で1千万人以上、日本で約108万人と推定。
- 沖縄、鹿児島、長崎、高知は世界的に最もHTLV-1キャリアの多い地域。海外では中南米、アフリカ、中東とこれらの国出身の住民が多い欧米の都市に偏在。

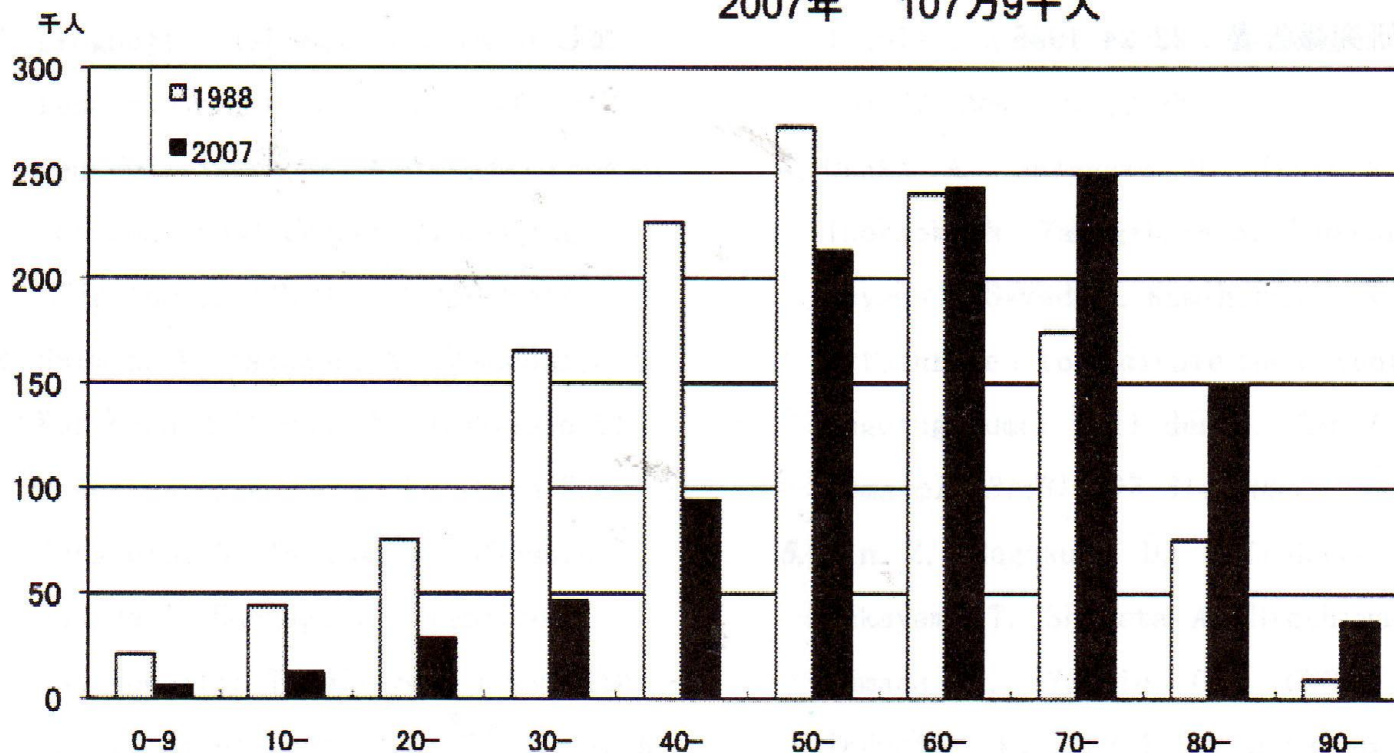
本邦の地域別キャリア数の推移



本邦キャリアの年齢別分布の推移 (推定)

1988年 120万人

2007年 107万9千人



HTLV-1は地域によっては ありふれていた

TABLE 1. Positivity of Anti-HTLV-I in Healthy Residents of Kagoshima

	Age (yr)								Total
	16-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	
Male (%)	2.3 (6/262)	3.4 (12/348)	6.7 (26/387)	9.1 (41/450)	14.7 (68/464)	19.1 (51/267)	17.3 (13/75)	11.8 (2/17)	9.6 (219/2270)
Female (%)	3.1 (8/254)	6.6 (21/317)	8.3 (25/302)	14.9 (72/483)	15.2 (94/617)	22.2 (79/356)	32.1 (36/112)	26.7 (8/30)	13.9 (343/2471)
Total (%)	2.7 (14/516)	5.0 (33/665)	7.4 (51/689)	12.1 (113/933)	15.0 (162/1081)	20.9 (130/623)	26.2 (49/187)	21.3 (10/47)	11.9 (562/4741)

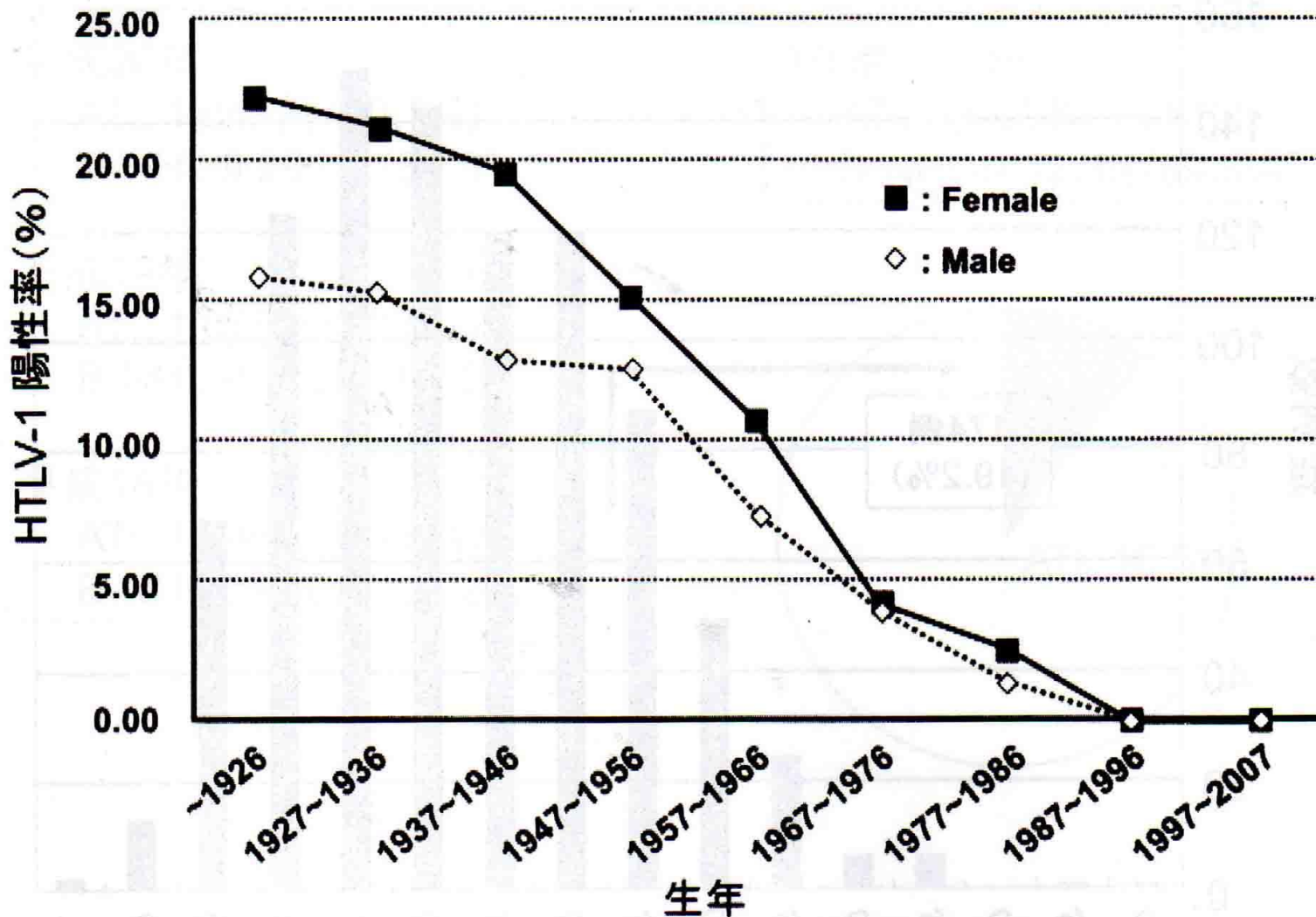
* $P < 0.01$.

TABLE 2. Positivity of Anti-HTLV-I in Blood Donors of Kagoshima

	Age (yr)						Total
	16-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	
Male (%)	2.4 (6/255)	3.5 (9/257)	6.7 (18/267)	9.7 (23/237)	14.8 (27/183)	19.8 (4/27)	7.1 (87/1226)
Female (%)	3.2 (8/249)	6.0 (15/252)	8.1 (15/185)	14.5 (77/186)	20.5 (35/171)	33.3 (9/27)	10.2 (109/1070)
Total (%)	2.8 (14/504)	4.7 (24/509)	7.3 (33/452)	11.8 (50/423)	17.5 (62/354)	24.1 (13/54)	8.5 (196/2296)

* $P < 0.01$.

長崎大学病院受診患者の 生年別HTLV-1陽性率



HTLV-1の感染経路

- 日常生活では感染しない
- 垂直感染
 - 母乳感染
 - 胎盤を介した子宮内感染
 - 出産時の産道感染
 - その他
- 水平感染
 - 性行為
 - 男性から女性への感染がほとんどで、女性から男性への感染は非常に少ないと言われてきた。
 - 結婚後10年で男性から女性へ60%、女性から男性は0.4%の感染(確定的ではない)
 - 水平感染後にATLを発症したという報告はほとんどない。
 - 輸血
 - リンパ球の含まれる血液製剤(FFPでは感染しない)
 - 1986年以降はスクリーニングされ、使用されていない。
 - 刺青
 - ? (医療従事者の) 針刺し

HTLV-1が関連して発症する疾患

- 成人T細胞白血病／リンパ腫 (ATL, ATLL)
- HTLV-1関連脊髄症 (HAM/TSP)
- HTLV-1関連ぶどう膜炎 (HAU)
- その他
 - HTLV-1関連気管支肺炎 (HAB)
 - HTLV-1関連関節症 (HAAP)
 - 細胞性免疫低下に伴う日和見感染症;まれにはキャリアでも
 - 真菌感染症 (爪、食道など)
 - サイトメガロウイルス感染症 (眼内炎、胃炎)
 - ニューモシスチス肺炎
 - 糞線虫症

成人T細胞白血病/リンパ腫について

Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL, ATLL)

- 1977年に内山・高月らによって最初に報告され、その後原因ウイルスとしてHTLV-1が同定された。
- ATL患者の分布はHTLV-1キャリアの分布と一致し、九州を中心とした西南日本，四国南部，紀伊半島，三陸海岸，北海道に多くみられる。日本以外では中央アフリカ、ジャマイカなどのカリブ海地域、中南米などに見られる。
- HTLV-1キャリアからATLの発症頻度は1000人あたり1年間に20歳以上で0.6人、40歳以上で0.8人と推定される。
- 成人になった後のHTLV-1感染においてはATLの発症はほとんど報告がみられず、母乳などによるHTLV-1の垂直感染でのキャリアでは多段階の発がん過程を経て全生涯で感染者の約3-5%がATLを発症するとされる。
- 日本では年間約1100例がATLを発症していると推定。
- 発症年齢中央値は日本で67歳，海外ではそれより10歳ほど若い。

九州にはATLが多い

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

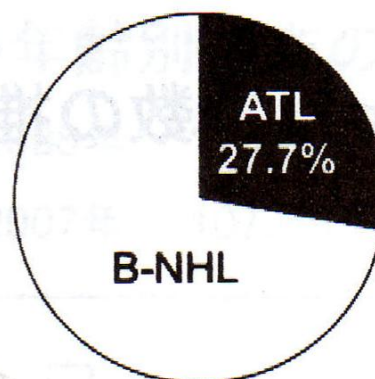
ATL 366例(6.0%)

B-NHL 5,741例(94.0%)

東京

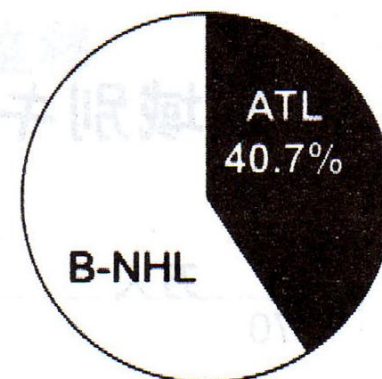
ATL 15例(2.6%)

B-NHL 564例(97.4%)



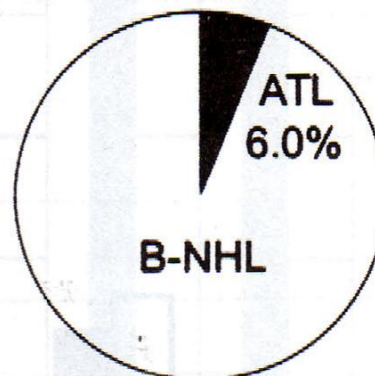
九州・沖縄

*1.14%



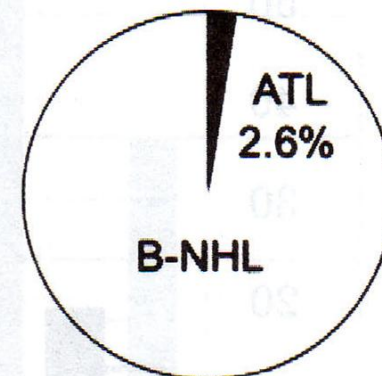
鹿児島

*1.95%



九州・沖縄以外

*0.2%



東京

*0.15%

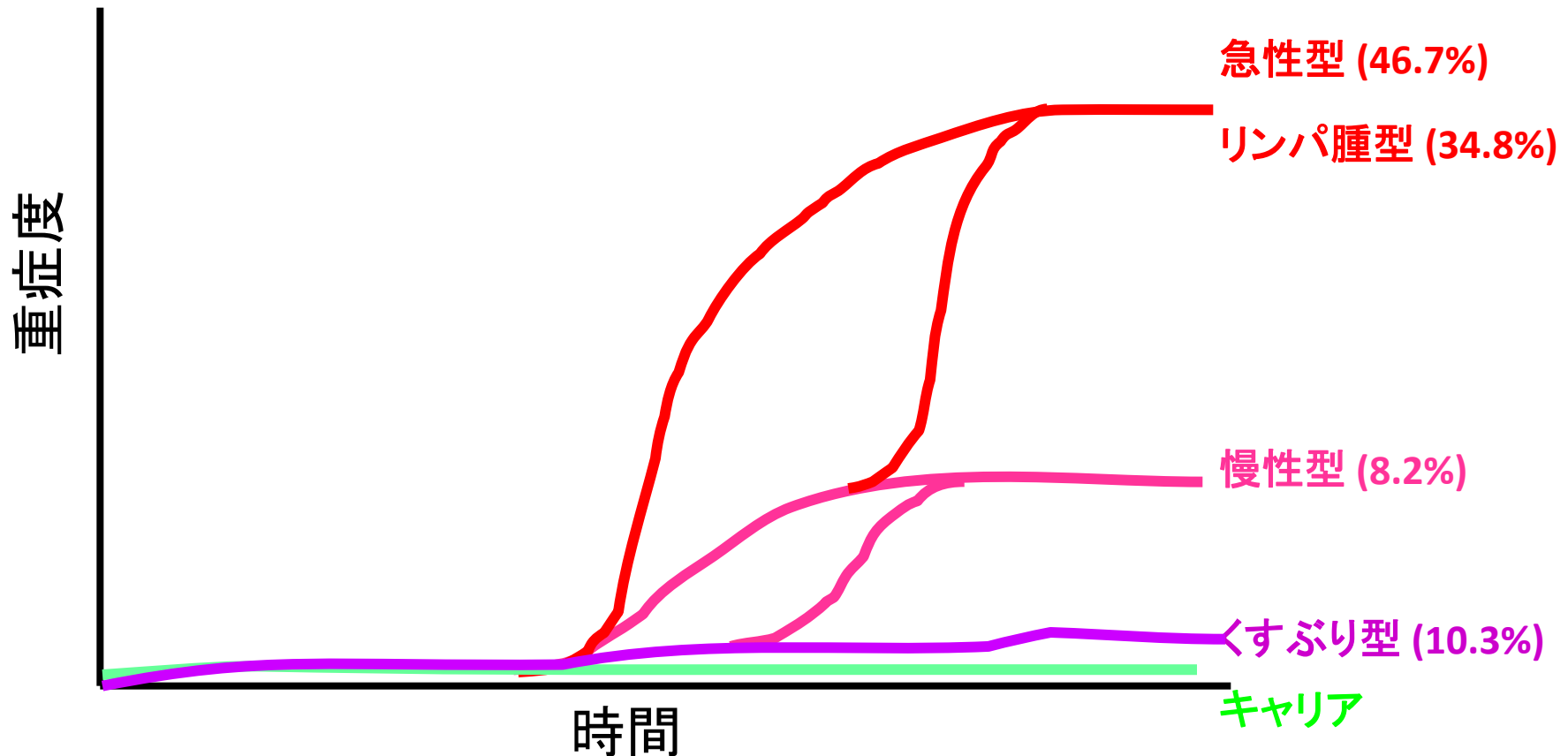
*初回献血者のHTLV-1陽性率(全国:0.32%)

ATLの症状

- 発熱、全身倦怠感
- リンパ節腫大
- 皮疹
- 肝脾腫
- 消化管・中枢神経浸潤

- 白血球増加
- 高カルシウム血症
- 血清LDH上昇
- 血清可溶性インターロイキン2受容体上昇

ATLの臨床病型



括弧内の%は下山らの病型分類提唱時の病型別患者割合

ATLの臨床病型

	くすぶり型	慢性型	リンパ腫型	急性型
抗HTLV-I抗体	+	+	+	+
リンパ球 ($\times 10^9/L$)	<4	$\geq 4^a$	<4	*
異常Tリンパ球	$\geq 5\%$	+ ^b	$\leq 1\%$	+ ^b
T細胞マーカーを持つ花細胞	時々	時々	No	+
LDH	$\leq 1.5N$	$\leq 2N$	*	*
補正Ca (mEq/L)	<5.5	<5.5	*	*
リンパ節腫大 (組織学的に証明済)	No	*	+	*
腫瘍部位				
皮膚	**	*	*	*
肺	**	*	*	*
リンパ節	No	*	Yes	*
肝	No	*	*	*
脾	No	*	*	*
中枢神経	No	No	*	*
骨	No	No	*	*
腹水	No	No	*	*
胸水	No	No	*	*
消化管	No	No	*	*

N : 正常上限

* : 条件の制約なし。

** : 他の項目が満たされれば不可欠ではない。しかし末梢血の異常リンパ球が5%以下の場合は組織学的に証明された腫瘍部位を必要とする。

a : Tリンパ球増加($3.5 \times 10^9/L$ 以上)を伴うことが必要。

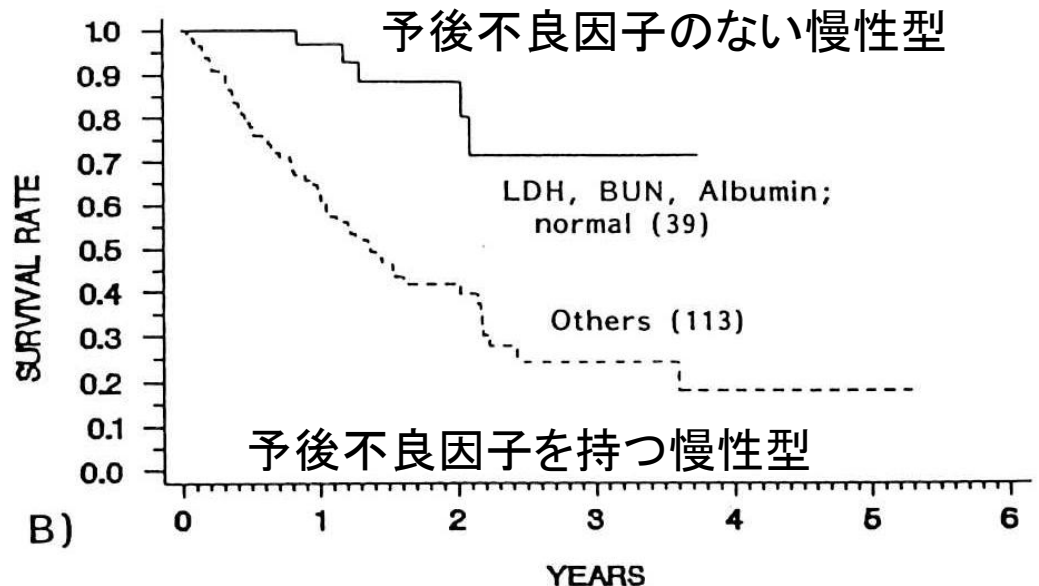
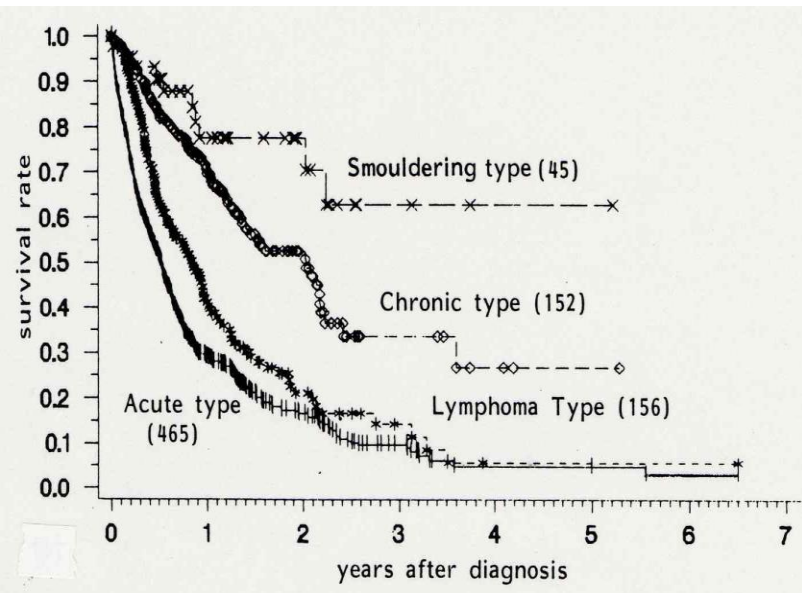
b : 末梢血の異常リンパ球が5%以下の場合は組織学的に証明された腫瘍部位を必要とする。

ATLの臨床病型と予後

臨床病型	くすぶり型／慢性型	急性型／リンパ腫型
主要臓器浸潤	-	+
高LDH血症	- / ±	- / +
高カルシウム値症	-	- / +

慢性型ATLの予後不良因子

- LDH>N
- BUN>N
- Alb<N



ATLの診断と治療方針

ATLの診断

抗HTLV-1抗体陽性の末梢性T細胞腫瘍

病型分類

くすぶり型または
予後不良因子のない慢性型 ATL

急性転化するまで
Watchful waiting

急性型、リンパ腫型または
予後不良因子を有する慢性型 ATL

70歳以上

強度を下げた
化学療法

69歳以下

化学療法
同種造血幹細胞移植

ATLの診断と治療方針

ATLの診断

抗HTLV-1抗体陽性の末梢性T細胞腫瘍

病型分類

くすぶり型または
予後不良因子のない慢性型 ATL

急性転化するまで
Watchful waiting

急性型、リンパ腫型または
予後不良因子を有する慢性型 ATL

70歳以上

強度を下げた
化学療法

69歳以下

化学療法
同種造血幹細胞移植

Aggressive ATLに対する治療成績の改善

	7801 (1978-80) LSG1	8101 (1981-83) LSG1/LSG2	8701 (1987-90) LSG4	9109 (1991-93) LSG11	9303 (1994-96) LSG15	9801 (1998-2003) mLSG15 mLSG19	
Therapy	VEPA	VEPA or VEPA-MTX	VEPA-BLM/ FEPP-BLM/ MTX-FEPA	VCR, DOX, ETO,DCF, PSL	VCAP/ AMP/ VECP, IT	VCAP/ AMP/ VECP, IT	Bi-weekly CHOP, IT
N	18	54	42	60	93	57	61
CR (%)	16.7	27.8	42.9	28.3	35.5	40	21
PR (%)	N/A	N/A	N/A	23.3	45.2	32	32
MST(months)	5.0	7.5	8.0	7.4	13.0	12.7	10.9
Survival (%)	N/A	8.3 (4 year)	12 (5 year)	15.2 (2 year)	31.3 (2 year)	23.6 (3 year)	12.7 (3 year)

Aggressive ATLに対する化学療法

LSG15 (VCAP/AMP/VECP) 療法

day 1 8 15 16 17

VCAP

ビンクリスチン
シクロホスファミド
ドキシソルビシン
プレドニゾン



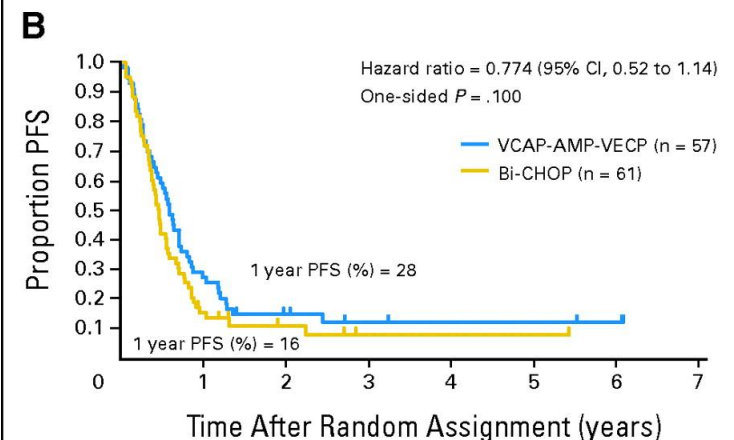
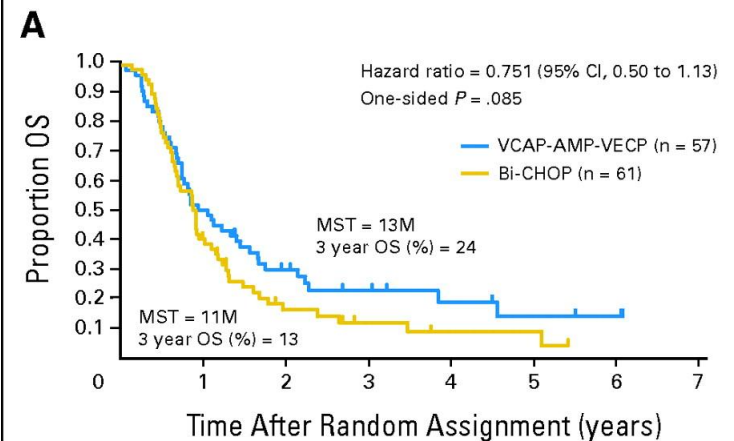
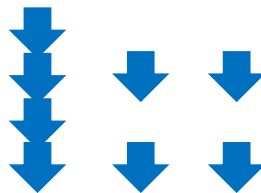
AMP

ドキシソルビシン
ラニムスチン
プレドニゾン

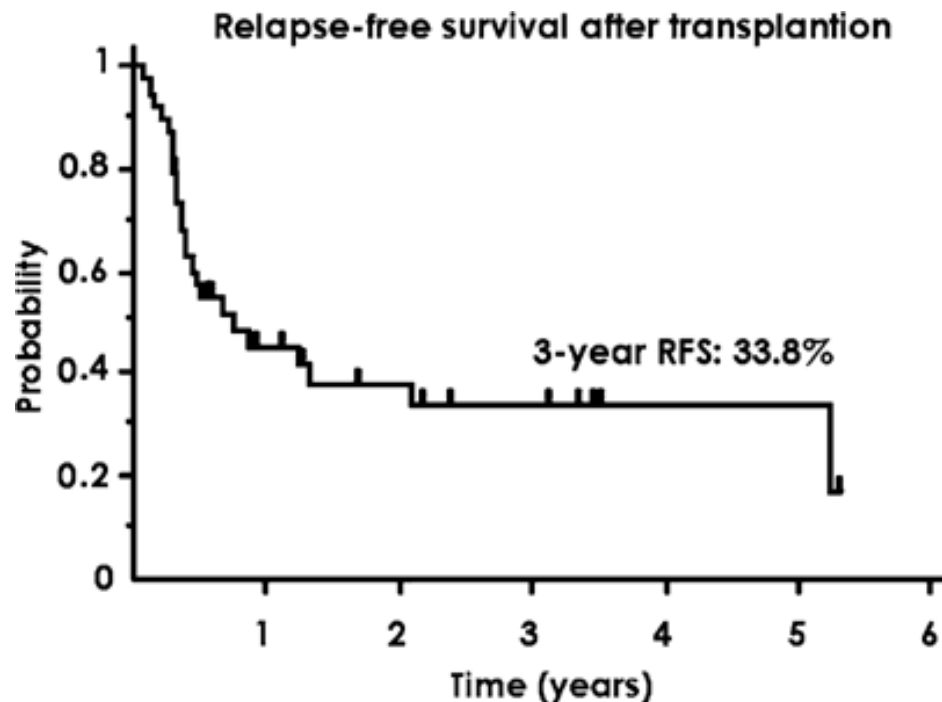
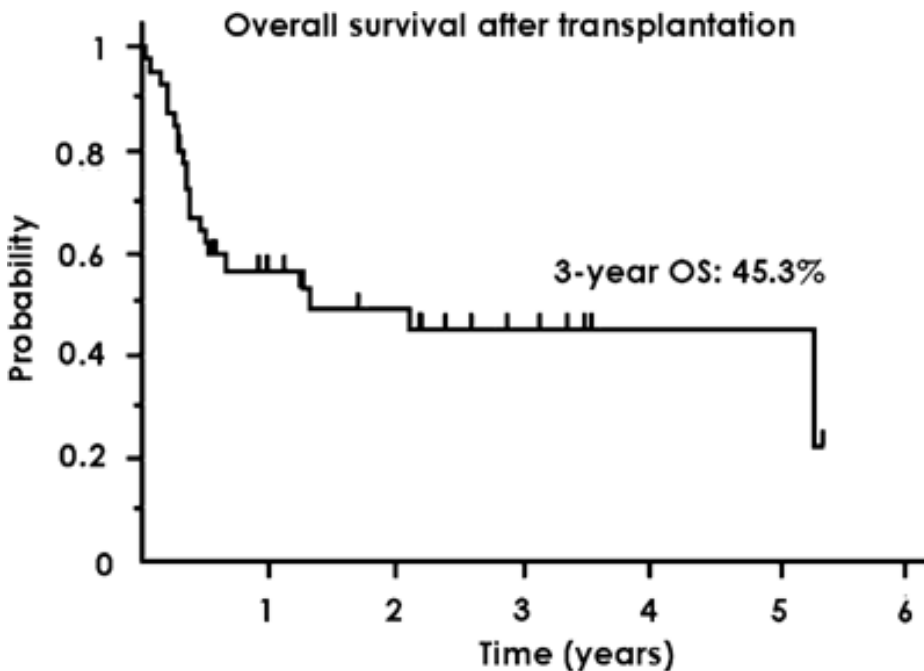


VECP

ビンデシン
エトポシド
パラプラチン
プレドニゾン



Aggressive ATLに対する同種造血幹細胞移植



JCOG0907 studyによるエビデンスの確立

n=40

ATLの診断と治療方針

ATLの診断

抗HTLV-1抗体陽性の末梢性T細胞腫瘍

病型分類

くすぶり型または
予後不良因子のない慢性型 ATL

急性転化するまで
Watchful waiting

急性型、リンパ腫型または
予後不良因子を有する慢性型 ATL

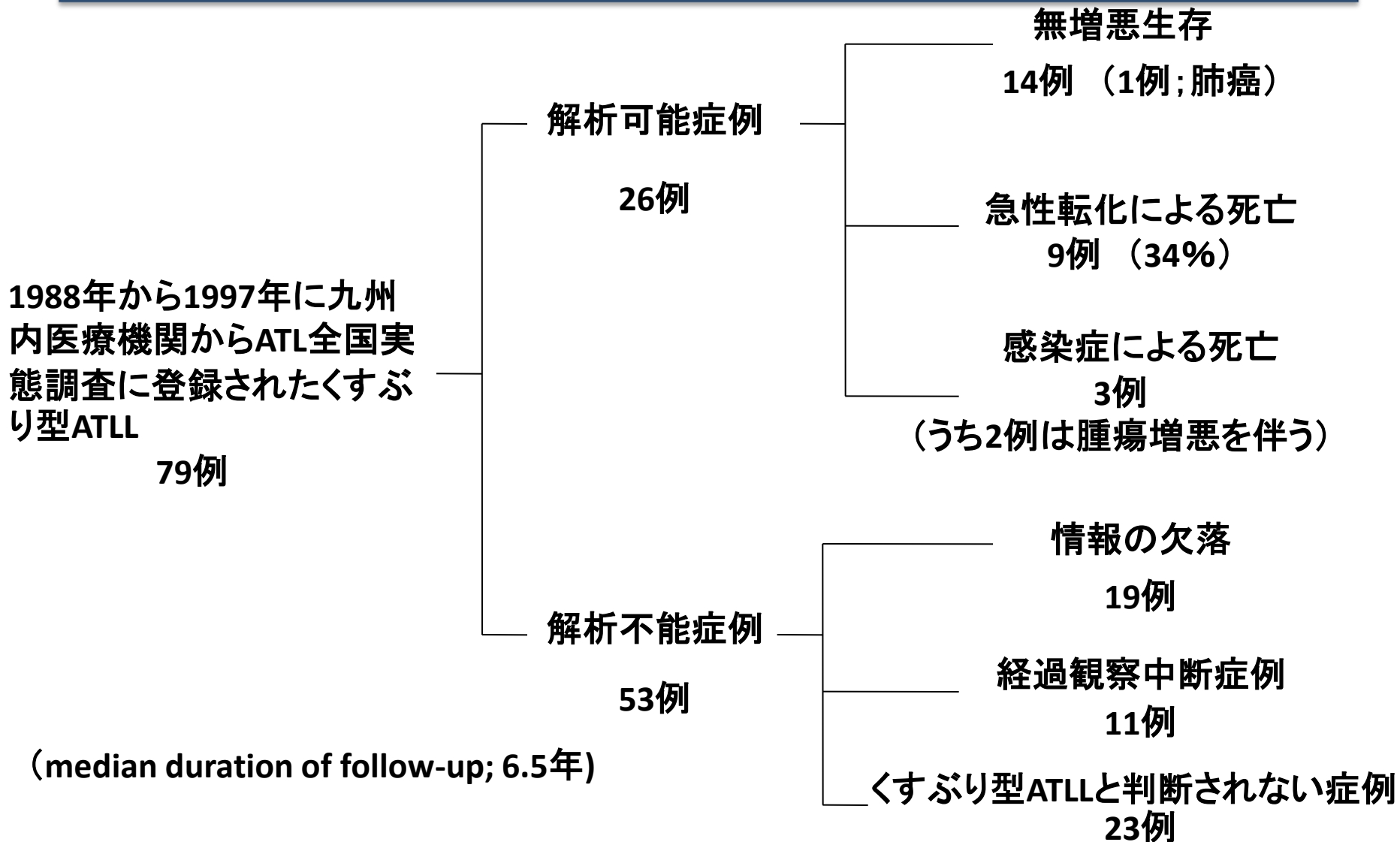
70歳以上

強度を下げた
化学療法

69歳以下

化学療法
同種造血幹細胞移植

くすぶり型ATLの後ろ向き解析



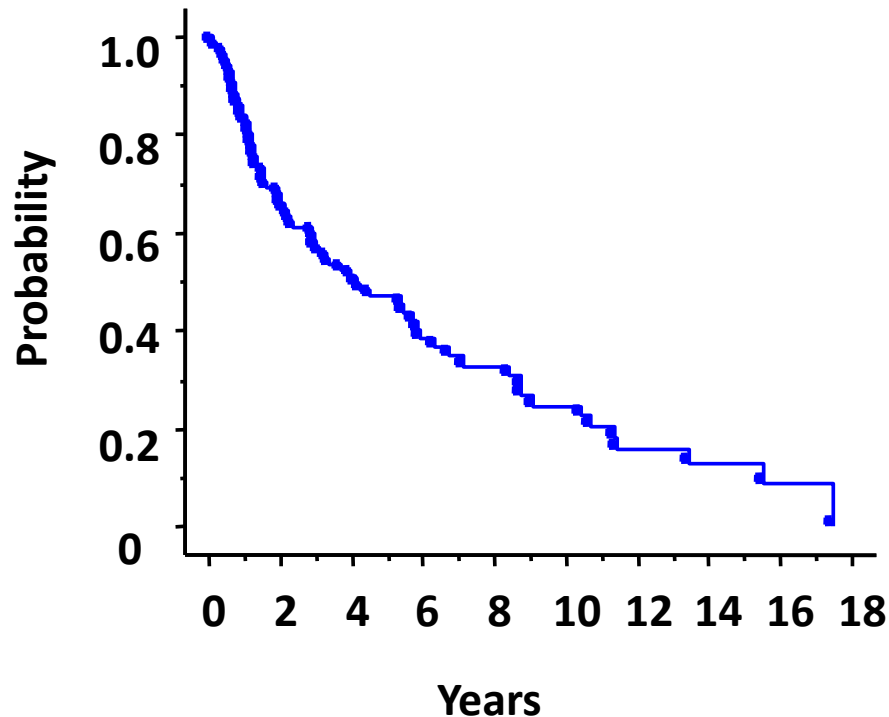
慢性型・くすぶり型ATLの長期予後

	症例数	死亡数	死因		15年 生存割合	生存期間 中央値
			急性型へ の転化	その他ATL の増悪		
慢性型	65	46	29	5	14.7% (5.7-27.8%)	5.3年 (2.9-6.7年)
くすぶり型	25	17	15	0	12.7% (1.1-38.8%)	2.9年 (1.3-7.1年)
慢性型 + くすぶり型	90	63	44	5	14.1% (6.2-25.3%)	4.1年 (2.9-6.3年)

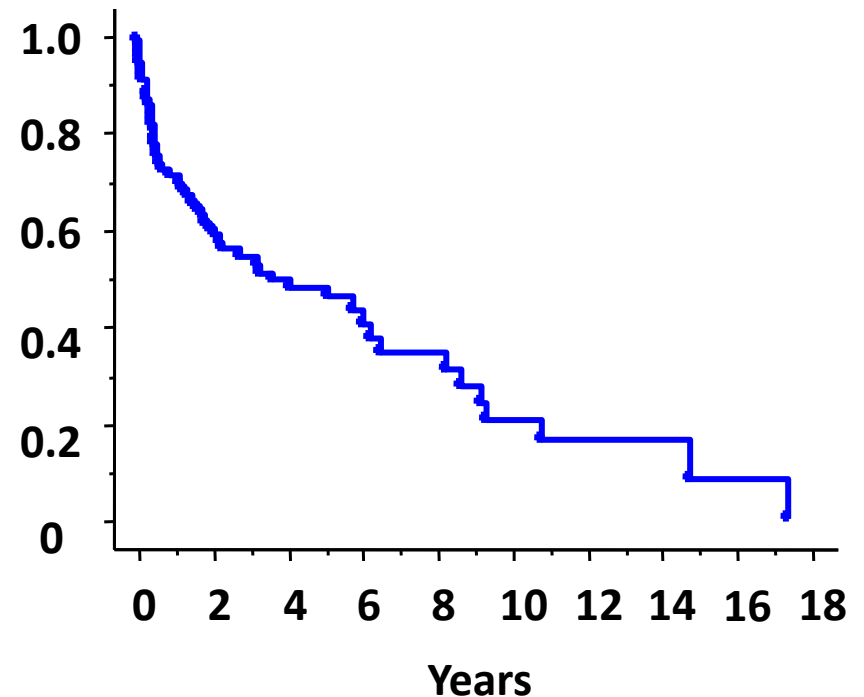
**Medium duration of follow up
4.1 yrs (8days-17.6yrs)**

慢性型・くすぶり型ATLの長期予後

A: Overall survival



B: Transformation free survival

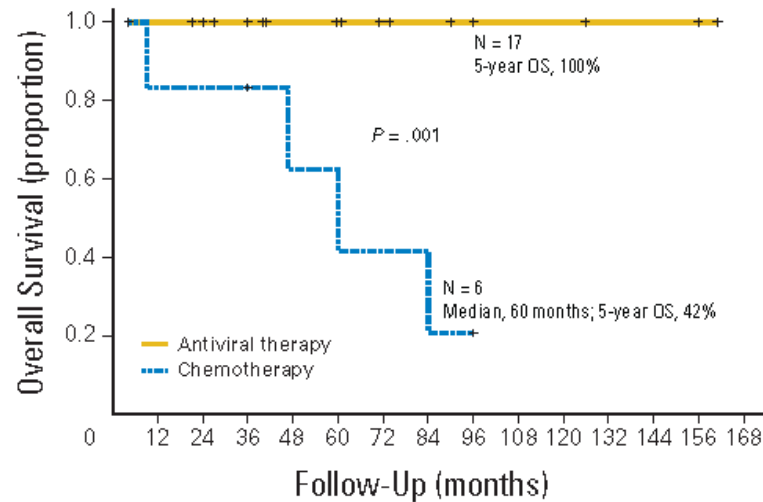


Median survival time = 4.1 yr
5 yr-survival rate = 47.2% (36.1-57.5%)
10 yr-survival rate = 25.4% (15.3-36.8%)
15yr-survival rate = 14.1% (6.2-25.3%)

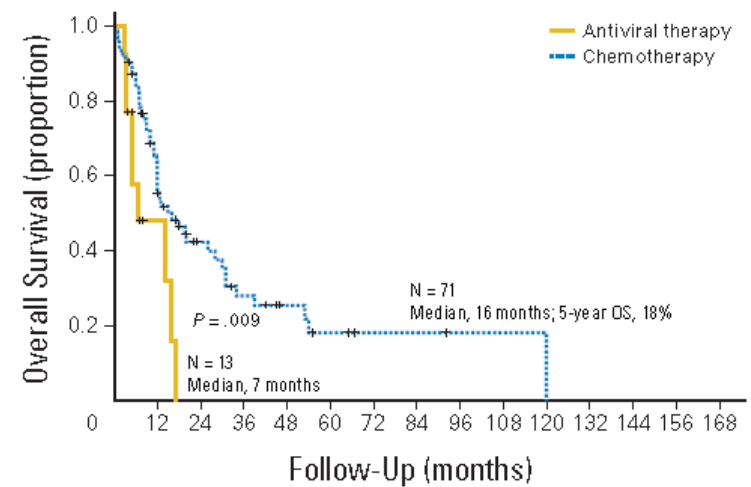
Median TFS= 3.3 yr
5 yr -TFS rate = 46 %
10 yr -TFS rate = 21 %
15yr -TFS rate = 8 %

ATLに対するIFN/AZT療法の併合解析

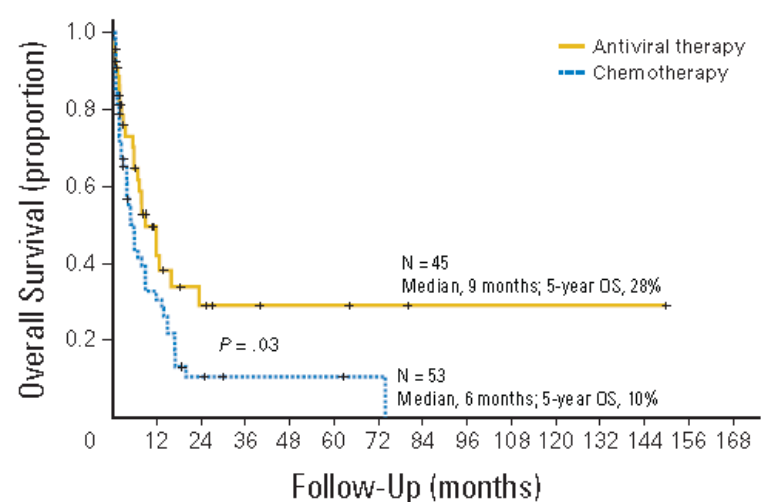
A Chronic and smouldering



B Lymphoma



C Acute



ATLの治療方針

病型	Indolent		Aggressive		
	くすぶり型	慢性型 (予後不良因子なし)	慢性型 (予後不良因子あり)	リンパ腫型	急性型
標準治療 (日本)	Watchful waiting		化学療法 (VCAP-AMP-VECP療法など) ただし、 56歳未満の患者に対してはallo-HSCT 56歳以上の患者に対してはミニ移植 がプラクティカルに行われている。		
標準治療 (海外;コン センサスレ ポート)	Watchful waiting IFN/AZT		化学療法 (VCAP-AMP-VECP療法など) IFN/AZT (リンパ腫型を除く) 56歳未満の患者に対しては、allo-HSCT IFN/AZTは、質の高い前向き研究による検証 がされていない。 化学療法の成績が日本ほど良好ではない。		

HTLV-1関連脊髄症 (HAM/TSP)

- HTLV-1に感染したリンパ球が脊髄の一部(胸髄)に炎症を起こし、脊髄の神経細胞を障害して起こる。
- 発症頻度はATLより低く、HTLV-1キャリアの生涯で0.25%程度。
- 症状
 - 両足のつっぱり感、歩行時の足のもつれ、足のしびれ感
 - 足の脱力、麻痺、頻尿や便秘
- 治療
 - ステロイドホルモン
 - インターフェロン

HTLV-1感染告知に関わる問題

- 過剰な不安
 - ATLを発症するのではないか？
 - 現時点ではキャリアを早期発見しても断乳以外のメリットがない
 - 怪しげな民間療法の誘い
 - 授乳もできないのに、結婚していいの？
 - 性交渉で移してしまうかもしれないのに、恋愛していいの？
 - 母乳があげられない私は、母親失格？
 - 既に子供に感染させてしまったのではないか？
- 差別や偏見
 - 日常生活で移るんじゃないか？
 - 結婚に差し障る？
 - どこでもらってきたんだ？
 - 授乳もできない嫁だったのか！！
 - 家庭崩壊してしまいそう

HTLV-1感染やATLの将来展望

- HTLV-1キャリア数は徐々に減少していくが、ウイルス撲滅の日はまだまだ遠い。
- 仮に新規キャリア発生がゼロになったとしても、HTLV-1関連疾患の撲滅はその一世代後である。
- HTLV-1やHTLV-1関連疾患に対する関心の高まりが、新規治療の開発を促進している。
- もしかしたら、HTLV-1関連疾患の予後は将来大きく改善するかもしれない。

ATLの治療成績改善に向けた取り組み

- 同種造血幹細胞移植の有用性の検証
- 新規薬剤の開発
 - 抗CCR4抗体
 - レナリドマイド
 - プロテアソーム阻害薬
- くすぶり型や慢性型ATLに対する治療介入
 - インターフェロン／AZT療法

福岡大学病院

HTLV-1キャリア外来; 目的

- HTLV-1キャリアとわかったが、より専門的な説明を受けたい。
 - HTLV-1キャリアとわかったが、ATLをはじめとする関連疾患の発症を心配している。
 - HTLV-1感染について家族が理解してくれない。
 - キャリア本人が来院、同席される場合のみ対応
 - 過去にHTLV-1キャリアと言われたが、ATLをはじめとする関連疾患を発症していないか心配している。
- 各医療機関等で対応しきれない場合は、どうぞ遠慮なく御紹介下さい。

福岡大学病院

HTLV-1キャリア外来; 概要

□ 予約方法

- 一般の方; 月～金の9:30から12:30に福大病院代表電話 092-801-1011にお電話いただき、HTLV-1キャリア外来の予約とお申し付けください。
- 医療機関からの紹介; 福大病院地域医療連携室に電話またはファックスで御連絡いただき、HTLV-1キャリア外来の予約とお申し付けください。

□ 担当医師

石塚賢治ほか血液・腫瘍・感染症内科医師

□ 費用

- かかりつけの先生などからの紹介状をお持ちでない場合は、初診料の他に保険外併用療養費として3,150円(税込)を自費でお支払いいただくこととなります(紹介状なしでの通常の初診受診と同じ取り扱いです)。
- 検査が必要と判断された場合には、その費用が保険診療として別途追加されます。