

# HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024

監修 日本 HTLV-1 学会

編集 厚生労働省「『HTLV-1 総合対策』推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究」研究班,  
「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」作成委員会

関連・協力学会 日本産科婦人科学会, 日本小児科学会, 日本血液学会, 日本神経学会, 日本眼科学会, 日本リウマチ学会

## 監修

日本 HTLV-1 学会

## 統括

日本 HTLV-1 学会ガイドライン統括委員会

## 編集

厚生労働省「『HTLV-1 総合対策』推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究」研究班、

「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」作成委員会

## 関連・協力学会

日本産科婦人科学会，日本小児科学会，日本血液学会，日本神経学会，日本眼科学会，日本リウマチ学会

## 委員長

山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学脳神経内科学

## 委員 (50 音順)

内丸 薫 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻病態医療科学分野

梅北 邦彦 宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野

大隈 和 関西医科大学医学部微生物学講座

鴨居 功樹 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科眼科学

久保田龍二 ヒトレトロウイルス学共同研究センター神経免疫学分野

高 起良 JR 大阪鉄道病院血液内科

相良 康子 日本赤十字社九州ブロック血液センター品質部

進藤 岳郎 広島大学原爆放射線医科学研究所次世代ゲノム細胞創薬共同研究講座

滝 麻衣 西九州大学看護学部看護学科

根路銘安仁 鹿児島大学医学部保健学科成育看護学講座

俣野 哲朗 国立感染症研究所

三浦 清徳 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学

吉満 誠 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科血液・膠原病内科学分野

安永純一郎 熊本大学大学院生命科学研究部血液・膠原病・感染症内科学講座

山内 淳司 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

山岸 誠 東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻感染症ゲノム腫瘍学分野

渡邊 俊樹 聖マリアンナ医科大学大学院医学研究科医療情報実用化マネジメント学寄附

## 研究部門

### システマティックレビュー委員

佐藤 知雄	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
藤 重夫	大阪国際がんセンター血液内科
牧山 純也	佐世保市総合医療センター血液内科
八木下尚子	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

### 外部委員（診療ガイドライン作成方法専門家）

中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
-------	------------------------------

### 臨時委員

石母田 衆	患者・市民参画（全国HAM患者友の会 アトムの会／患者会代表）
落司ひとみ	患者・市民参画（HTLV-1 キャリア）
菅付加代子	患者・市民参画（NPO 法人スマイルリボン／患者会代表）
栢山 晋司	患者・市民参画（HTLV-1 キャリア）

### ガイドライン作成協力者

木村 賢俊	宮崎大学医学部内科学講座呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野
-------	----------------------------------

### ガイドライン作成事務局

堀部恵梨佳	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
-------	----------------------

### 評価・調整委員

板橋家頭夫	愛正会記念茨城福祉医療センター
川上 純	長崎大学医学部内科学第一講座
関沢 明彦	昭和大学医学部産婦人科学講座
戸田 達史	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻臨床神経精神医学講座神経内科学分野
宮崎 泰司	長崎大学原爆後障害医療研究所
望月 學	宮田眼科東京

## HTLV-1 キャリア診療ガイドラインの発行にあたって

我が国における HTLV-1 キャリアは、献血者のデータに基づく最新の推計では約 70 万人弱と報告されていますが、実際にはさらに多数のキャリアがいると推定されます。この HTLV-1 キャリアの約 5% (20 人に 1 人) が生涯の間に ATL を発症することが報告されております。ATL は難治性の T 細胞悪性腫瘍で化学療法や造血幹細胞移植療法の進歩が見られる現状でも、厚生労働省の人口統計の死因でみますと、2010 年代になっても毎年 800-1,000 人が ATL で亡くなっております。また、HTLV-1 感染で発症する慢性神経疾患である HAM や、慢性再発性のぶどう膜炎 (HU/HAU) の有病率は、それぞれキャリアの 0.3~1%と報告されております。いずれも慢性疾患で、いまだに根治療法はなく、HAM は難病に指定されております。

2010 年開始の「HTLV-1 総合対策」では、感染予防対策、相談支援、医療体制の整備、普及啓発・情報提供、研究開発の推進の 5 つの重点施策が策定されました。「HTLV-1 対策推進協議会」の議論や、厚生労働省の研究班による、「総合対策」の実施状況の評価では、いまだに、医療機関や保健所における HTLV-1 の感染の診断、キャリアへの相談対応、適切な医療機関との連携には多くの問題があることが明らかにされております。これらの問題の背景には、医療者や保健行政に関わる方々の、HTLV-1 や関連疾患に関する知識・理解の不足があると考えられます。

様々な経緯で、HTLV-1 感染を心配される方、また感染が明らかになり ATL をはじめとした HTLV-1 関連疾患を心配される方が、感染の診断や健康相談という形で、保健所や一次・二次医療機関を訪れることが推定されます。しかしこれらの施設の担当者が、事前に HTLV-1 とその関連疾患の関連疾患を理解し、十分な知識を持って、感染の診断と相談に対応し、適切な医療機関との連携を行うことは、現実的には大変難しいと思われれます。従いまして、現場で保健医療行政や診療に係る方々を対象に、相談対応と診療の基盤となる情報を整理した手引きが必要であると考えられます。この様な認識から、厚生労働省の研究班と日本 HTLV-1 学会が協力して、「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン」を作成いたしました。このガイドラインが、保健医療行政の最前線で活動される方々や、一次・二次医療機関で相談・診療にあたる非専門家の医師にとって、相談・診療活動の確かな拠り所となることを期待しております。

2024 年 1 月

日本 HTLV-1 学会理事長 渡邊 俊樹

日本 HTLV-1 学会ガイドライン統括委員会委員長 宇都宮 與

## 序

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type I : HTLV-1) は、1980 年に発見されたヒトレトロウイルスで、HTLV-1 キャリアの約 5% に成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma : ATL) や、神経難病である HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) などの難治性疾患を引き起こすため、HTLV-1 の感染予防とキャリアの診療・相談体制の整備は重要な課題である。

しかし、先進国で HTLV-1 キャリアが多いのは日本のみであることも影響し、上記課題に関連するエビデンスは乏しく、世界標準のマニュアルは存在しない。日本においても、HTLV-1 の感染予防やキャリアに対する診療・相談の体制は不十分である。そのため、HTLV-1 感染を知った場合、当事者や関係者は関連疾患発症の不安や発症した場合の治療・予後に関する不安、他人への感染リスクなどについて、不安や悩みを抱えながら生活を送ることになる。これらの不安や悩みに対応するには、専門的な知識に基づいた診療や相談が必要である。しかしながら、HTLV-1 や関連疾患に関する知識は、一般の医療者や公衆衛生担当者には十分共有されておらず、経験も限られている。そのため、地域の医療機関や保健所等では対応が難しく、これがキャリアのさらなる不安や悩み、孤立につながっている。

このような状況を踏まえ、2010 年に国主導で「HTLV-1 総合対策」が取りまとめられ、2011 年から様々な HTLV-1 キャリア支援体制の整備が試みられてきた。特に、相談診療の拠点として設置された「日本 HTLV-1 学会登録医療機関」は、2024 年 1 月時点で全国 20 施設が承認されている。これらの拠点は、さらなる拡大・充実を図り、キャリアの診療および相談支援の中心としての機能を発揮することが期待されている。しかし、現状では施設数が限られており、設置地域に偏りがあるため、全国のキャリアが必要に応じて受診・相談ができる状況にはない。そのため、キャリアが全国どの地域に居住していても、質の高い HTLV-1 の診療や相談を受けることができるようになるには、診療ガイドラインの策定が急務である。

そこで、日本 HTLV-1 学会や関連学会、患者会と協力して、GRADE システムを取り入れたエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成した。現段階では、十分なエビデンスがないために推奨を提示できない臨床課題が多いが、今後、良質なエビデンスを創出し、より信頼性の高いガイドラインへと発展させる必要がある。また、本ガイドラインが日本だけでなく、世界の HTLV-1 診療の向上に役立つことを期待する。そして最後に、本書の作成にあたり多大なるご貢献を賜った諸先生や患者会の方々に心から謝意を表したい。

2024 年 1 月

「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」作成委員会委員長

山野 嘉久

# 本ガイドラインの基本理念および概要

## 目的

本診療ガイドラインは、HTLV-1 が関係する健康上の課題について HTLV-1 キャリア<sup>\*</sup>とその診療（相談と支援を含む）にあたる医療従事者の意思決定を支援するための情報や推奨を提供することを目的とする。

<sup>\*</sup>本診療ガイドラインにおいて、HTLV-1 キャリアとは、HTLV-1 関連疾患（ATL, HAM, HU/HAU 等）発症の診断を受けていない HTLV-1 感染者をいう。

## 本診療ガイドラインの利用者

本診療ガイドラインの利用者は、主に HTLV-1 キャリアの診療に従事する医療従事者（医師、保健師、助産師、看護師、医療ソーシャルワーカーなど）を想定する。また、医療利用者であるキャリア本人や HTLV-1 関連疾患患者、その家族やパートナーも活用できるように配慮する。

## 利用にあたっての注意

本診療ガイドラインは、HTLV-1 に関係する臨床上の課題に対して、医療従事者が HTLV-1 キャリア本人と情報を共有し適切な診療上の判断を支援する目的で作成されており、実際の診療を拘束するものではない。その判断は、個々の症例に応じて個別に決定されるべきものである。したがって、本診療ガイドラインを医事紛争や医療裁判の資料として利用することは本来の目的から逸脱しているため用いるべきではない。

## 本診療ガイドラインの対象者

本診療ガイドラインの対象者は、年齢を制限しない全ライフステージの HTLV-1 キャリア（疑いを含む）とする。キャリア妊婦を対象とする課題など、性別・臨床状況を限定する場合にはその条件が分かるように明記する。

## HTLV-1 キャリア診療の目標

HTLV-1 の感染拡大を防ぎ HTLV-1 キャリアならびに HTLV-1 関連疾患患者が今後増えないように努めるとともに、HTLV-1 に感染した場合でも適切な診療を受けられ、安心して日常生活を送ることができるような社会を目指す。

## HTLV-1 キャリア診療の方針

- HTLV-1 の感染を正しく診断し、適切な助言・介入による感染予防対策を講じることで、HTLV-1 の感染拡大を防止する
- HTLV-1 関連疾患の発症リスクを評価し、早期診断・早期治療に結び付けられるようにする
- 上記を踏まえて HTLV-1 キャリア（必要に応じてその家族やパートナー）に対して、適

切な診療を行う

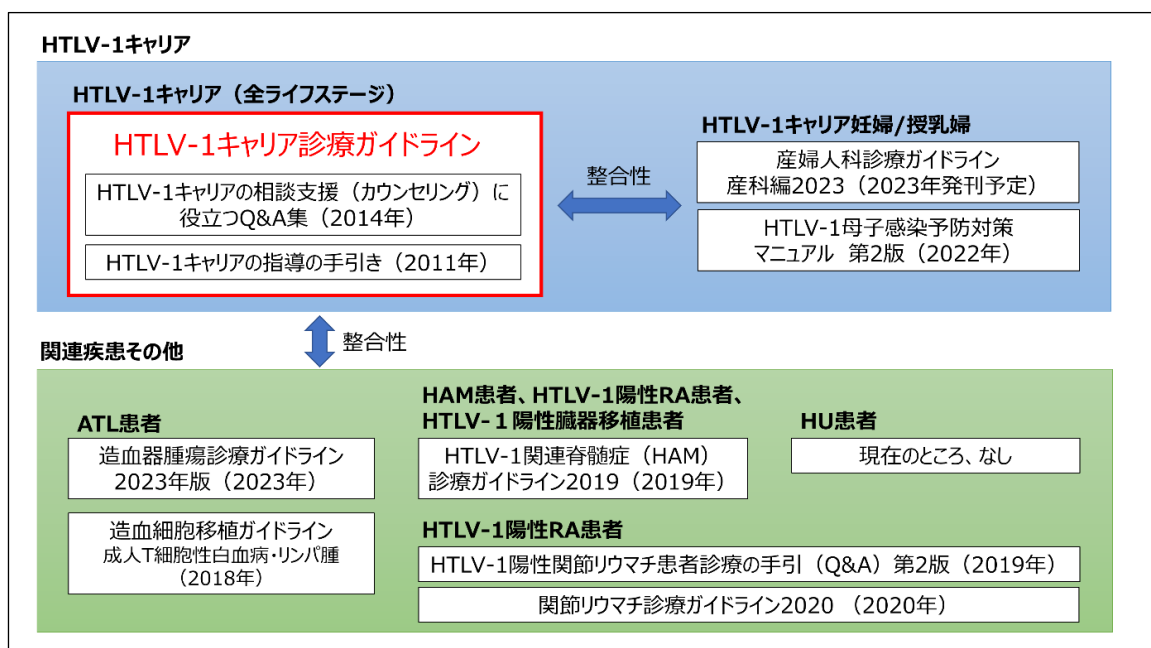
- 診療方針を選択する必要がある場合にはキャリア本人と情報を共有し、協働意思決定 (shared decision making) を行う

## 内容

本診療ガイドラインは3つの章から構成されている。第1章はHTLV-1キャリアの診療を行う上で基本となる背景情報 Background Question を、文献を引用しつつ記載した。第2章は、キャリアの診療に関して、エビデンスが得られる可能性のある重要臨床課題について、Clinical Question (CQ) とその推奨を記載した。第3章は、キャリアの診療に関して、エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題について、ガイドライン作成委員会で合意を得た内容の回答および解説を Q&A 形式で掲載した。CQ に対するシステマティックレビューより得られた詳しい情報は巻末資料として掲載した。HTLV-1 キャリア診療における重要臨床課題に関して、エビデンスが得られるものは限られているため、基本情報 (第1章) と Q&A (第3章) を掲載することで、診療現場の支援となるように努めた。

## 本診療ガイドラインの位置づけ

本診療ガイドラインは、作成時点に存在する HTLV-1 に関連するガイドライン、マニュアル、手引き等との整合性に注意して作成された (下図参照)。関連するものとして、厚生労働省研究班による「HTLV-1 キャリア相談支援 (カウンセリング) に役立つ Q&A 集」(内丸班, 2014 年), 「HTLV-1 キャリア指導の手引き」(山口班, 2011 年), 「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2023」(日本産科婦人科学会, 2023 年発刊予定), 「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル 第2版」(内丸班, 2022 年) がある。また、HTLV-1 関連疾患その他を対象とした複数のガイドライン、手引き (下図参照) が存在するが、それについても整合性に注意して作成された。



## 取り扱う臨床上の課題

本診療ガイドラインでは、HTLV-1 キャリアに対する診断検査に関する以下の3つの CQ に対して、システマティックレビューを行い、推奨を提示した（第2章）。

- CQ1 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して、HTLV-1 確認検査を行うことは推奨されるか
- CQ2 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法は有用か
- CQ3 HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対して、PCR 法（HTLV-1 核酸検出）は有用か

また、エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題は、Q&A として取り上げた（第3章）。各 Q がキャリア診療の流れのどこに位置するか分かるように「HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム」内に該当する Q の位置を示した（第3章 図 3-1）。

## 患者・市民参画（patient and public involvement : PPI）

日本医療機能評価機構「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」において、PPI の重要性が説かれている。それによれば、「診療ガイドラインの目的は、医療現場で医療利用者と医療提供者による協働意思決定（shared decision making : SDM）を支援することであり、医療者からの視点だけではなく、当該疾患に罹患した経験のある人や、家族、ケア提供者、支援者（患者団体などの担当者）、一般市民の視点を反映することが求められる。」とある。そこで、本診療ガイドライン作成にあたっては、HTLV-1 キャリア 2 名、HTLV-1 関連疾患の患者 2 名の計 4 名の方に診療ガイドライン作成に向けての意見交換会やパネル会議に参加してもらい、アウトカムの重要性評価から推奨決定等に寄与していただいた。

## 診療ガイドライン利用促進の工夫

本診療ガイドラインはなるべく多くの方に利用して頂くために商業出版せず、完成し次第、PDF 版を日本 HTLV-1 学会の運営する web サイト（<http://htlv.umin.jp/>）、HTLV-1 情報ポータルサイト「Hot Lives ほっとらいぶ」（<https://htlv1.jp/>）および日本医療機能評価機構 Minds の運営する web サイト（<https://minds.jcqhc.or.jp/>）にて公開する予定である。また、HTLV-1 に関する知識の普及・啓発を目的に、製本して保健所、保健センターに配布する予定である。

## 透明性の確保

本診療ガイドラインの作成にあたり、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームの構成員が、原則として独立してそれぞれの作業を進めることで、作成過程の透明性を確保した。また、推奨決定の過程をガイドライン本文中に記載した。



## 資金

本診療ガイドラインは厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）の資金により作成し、ほかの組織・団体・企業からの資金提供は一切受けていない。本ガイドライン作成委員会の構成員に日当などは支払われていない。

## 利益相反（conflict of interest: COI）

本診療ガイドライン作成委員会のすべての構成員は、経済的 COI について、日本 HTLV-1 学会へ利益相反自己申告書を提出した。日本 HTLV-1 学会では、「医学研究の利益相反に関する共通指針」に基づき、COI を適正に管理している（日本 HTLV-1 学会 web サイト <http://htlv.umin.jp/about/coi.html>）。本診療ガイドライン作成委員会のすべての構成員について、システムティックレビュー（SR）作成・パネリストの担当状況、経済的 COI（2022 年）、学術的 COI（アカデミック COI）の具体的な状況は以下に示す通りである。

委員名	SR 作成	パネリスト	経済的 COI	学術的 COI
山野嘉久	—	CQ1～CQ3	あり※1	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員長 HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者 「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染 予防対策マニュアル（第 2 版）」作成委員
内丸薫	—	CQ1～CQ3	あり※2	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員 HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者 「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染 予防対策マニュアル（第 2 版）」作成委員長
梅北邦彦	—	CQ1～CQ3	なし	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員 HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者
大隈和	—	CQ1～CQ3	あり※3	HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者 「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染 予防対策マニュアル（第 2 版）」作成委員
鴨居功樹	—	CQ1～CQ3	なし	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員 HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者
久保田龍二	—	CQ1～CQ3	なし	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員 HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者
高起良	—	CQ1～CQ3	なし	HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者 「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染 予防対策マニュアル（第 2 版）」作成委員
相良康子	—	CQ1～CQ3	なし	HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者
進藤岳郎	—	CQ1～CQ3	なし	なし
根路銘安仁	—	CQ1～CQ3	なし	HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者 「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染 予防対策マニュアル（第 2 版）」作成委員

※1 研究費（受託研究）(株) LSI メディエンス, 研究費（治験）田辺三菱製薬（株）

※2 報酬（日当, 講演料等）第一三共（株）

※3 研究費（共同研究）第一三共（株）, 研究費（共同研究）積水マテリアルソリューションズ（株）

委員名	SR 作成	パネリスト	経済的 COI	学術的 COI
滝麻衣	—	CQ1～CQ3	なし	HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者
俣野哲朗	—	—	なし	なし
三浦清徳	—	—	なし	産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 作成委員会委員長 HTLV-1 感染の診断指針 研究責任者 「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (第 2 版)」作成委員
吉満誠	—	—	あり※4	造血器腫瘍診療ガイドライン作成委員会執筆委員
安永純一郎	—	—	なし	なし
山内淳司	—	CQ1～CQ3	なし	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員
山岸誠	—	CQ1～CQ3	あり※5	なし
渡邊俊樹	—	CQ1～CQ3	あり※6	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員 HTLV-1 感染の診断指針 研究分担者 「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (第 2 版)」作成委員
佐藤知雄	CQ1～CQ3	—	なし	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員
藤重夫	CQ1～CQ3	—	なし	なし
牧山純也	CQ1～CQ3	—	なし	造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 システムティックレビューチーム
八木下尚子	CQ1～CQ3	—	なし	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員
中山健夫	—	—	あり※7	診療ガイドライン作成委員：HAM, 特発性肺線維症, 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群, キャッスルマン病・TAFRO 症候群, シェーグレン症候群, 慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー, 多様性に配慮した循環器診療, 閉塞性睡眠時無呼吸症に対する口腔内装置に関する診療 診療ガイドライン評価委員：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH), 特発性／遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (IPAH/HPAH), 肺静脈閉塞症／肺毛細血管腫症 (PVOD/PCH)), 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) アドバイザー：高齢者におけるがん化学療法の診療ガイドライン
石母田衆	—	CQ1～CQ3	あり※8	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員

※4 報酬 (日当, 講演料等) : サノフィ (株)

※5 研究費 (共同研究) : 第一三共 (株) ; 研究費 (共同研究) : ブリストル・マイヤーズ スクイブ (株)

※6 寄付講座 : EPS ホールディングス (株)

※7 報酬 (日当, 講演料等) : 小野薬品工業 (株) ; 研究費 (共同研究) : I&H ホールディングス, ココカラファイン (株), NTT データ (株)

※8 役職 (役員, 顧問職) と報酬 (有) : 大川精機製作所 代表取締役

委員名	SR 作成	パネリスト	経済的 COI	学術的 COI
落司ひとみ	—	—	あり※9	なし
菅付加代子	—	CQ1～CQ3	なし	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員
栞山晋司	—	CQ1～CQ3	なし	なし
木村賢俊	—	CQ1～CQ3	なし	なし
堀部恵梨佳	—	—	なし	なし
板橋家頭夫	—	—	なし	「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染 予防対策マニュアル（第 2 版）」作成委員 その他について確認中
川上純	—	—	あり※10	HAM 診療ガイドライン作成委員会委員 その他について確認中
関沢明彦	—	—	なし	「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染 予防対策マニュアル（第 2 版）」作成委員
戸田達史	—	—	確認中	確認中
宮崎泰司	—	—	あり※11	確認中
望月學	—	—	なし	なし

※9 役職（役員，顧問職）と報酬（株）：TAS かのや 役員

※10 報酬（日当，講演料等）：旭化成ファーマ（株），アッヴィ合同会社，エーザイ（株），小野薬品工業（株），中外製薬（株），日本イーライリリー（株）；研究費（共同研究）：アッヴィ合同会社；研究費（受託研究）あゆみ製薬（株）；奨学（奨励）寄付金 旭化成ファーマ（株），中外製薬（株），日本ベーリンガーインゲルハイム（株）

※11 報酬（日当，講演料等）：ノバルティスファーマ（株），アッヴィ合同会社；奨学（奨励）寄付金：中外製薬（株）

## 外部評価

本診療ガイドラインを診療の専門家およびガイドラインの専門家の意見を取り入れて，より質の高いガイドラインとするために外部評価を受けた。具体的には，日本 HTLV-1 学会ガイドライン統括委員会を始め，関連・協力学会とした日本産科婦人科学会，日本小児科学会，日本血液学会，日本神経学会，日本眼科学会，日本リウマチ学会による外部評価を受けた。外部評価の結果は，可能な限りガイドラインに反映させた。主なコメントとコメントに対する対応は巻末資料（p.X～）に記載した。また，次期改訂を見据えて Minds の公開後評価を受ける予定である。

## 改訂予定

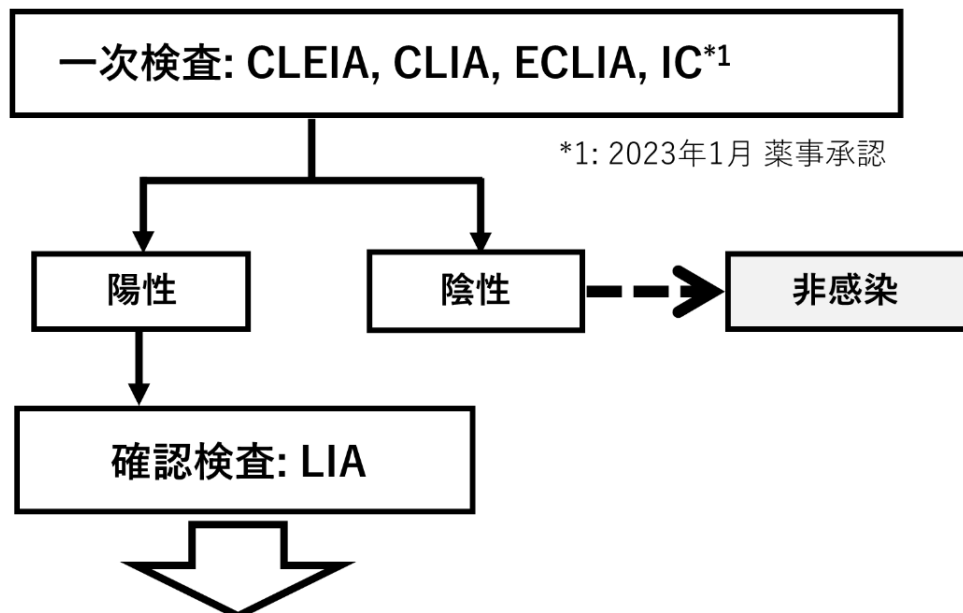
本診療ガイドラインは，年々，キャリア診療に関する新しい知見が蓄積していくと予想されるため，日本 HTLV-1 学会ガイドライン統括委員会が主体となり，3～5 年ごとに改訂予定である。

2024 年 1 月

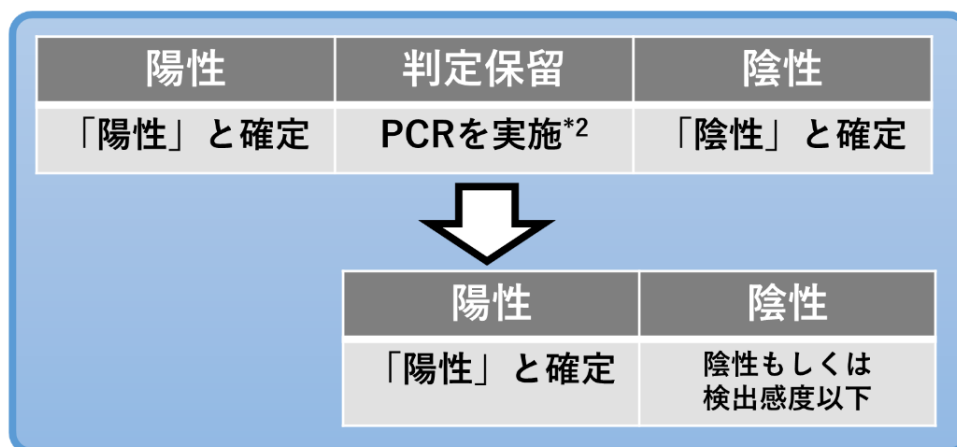
「HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024」作成委員会

## HTLV-1 キャリアの診療の流れ

< HTLV-1 感染の診断のためのフローチャート (解説: p.92) >



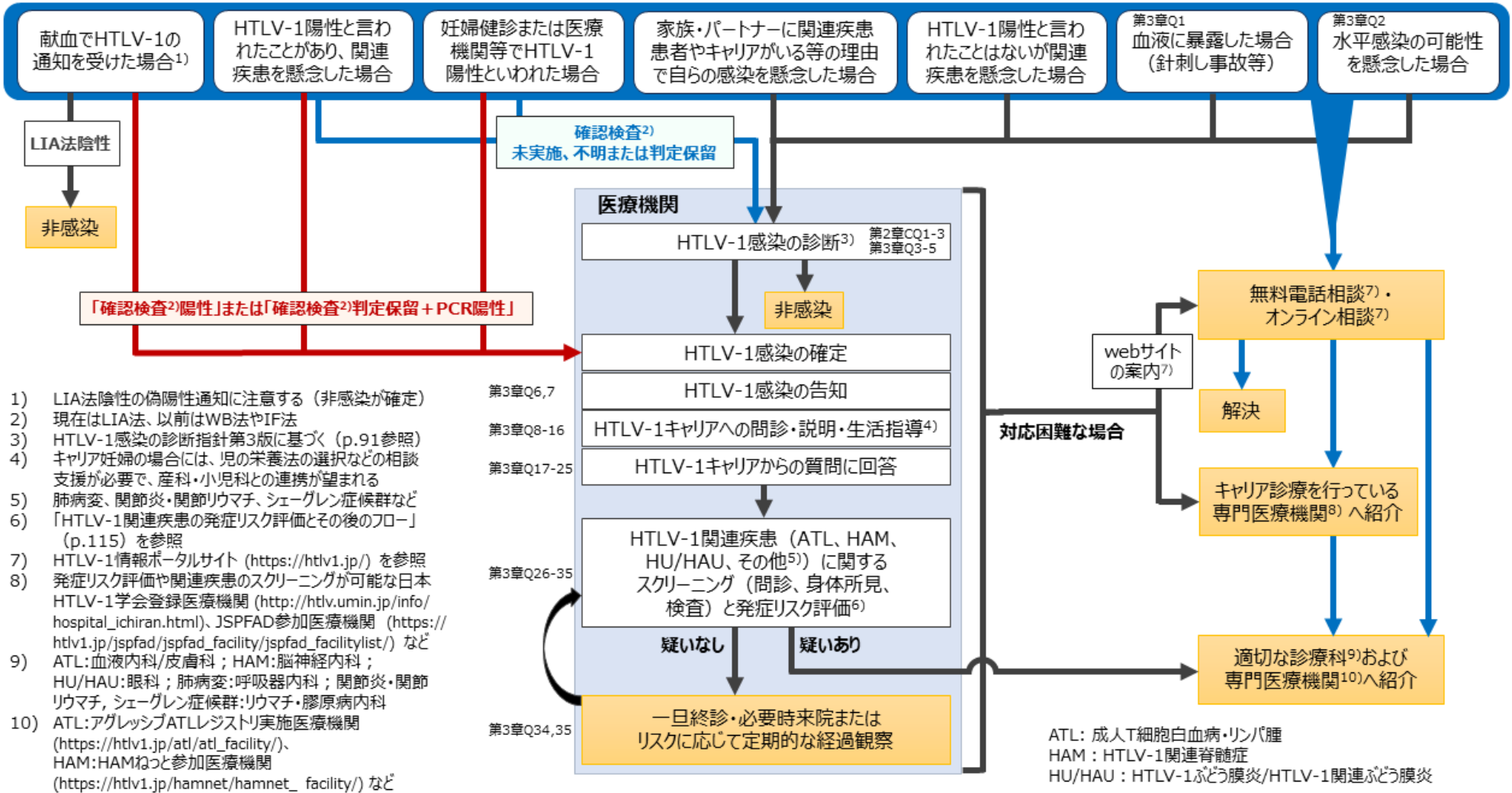
### 【HTLV-1感染の判定】



\*2: 保険適用は妊婦、移植者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）又は臓器等提供者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）

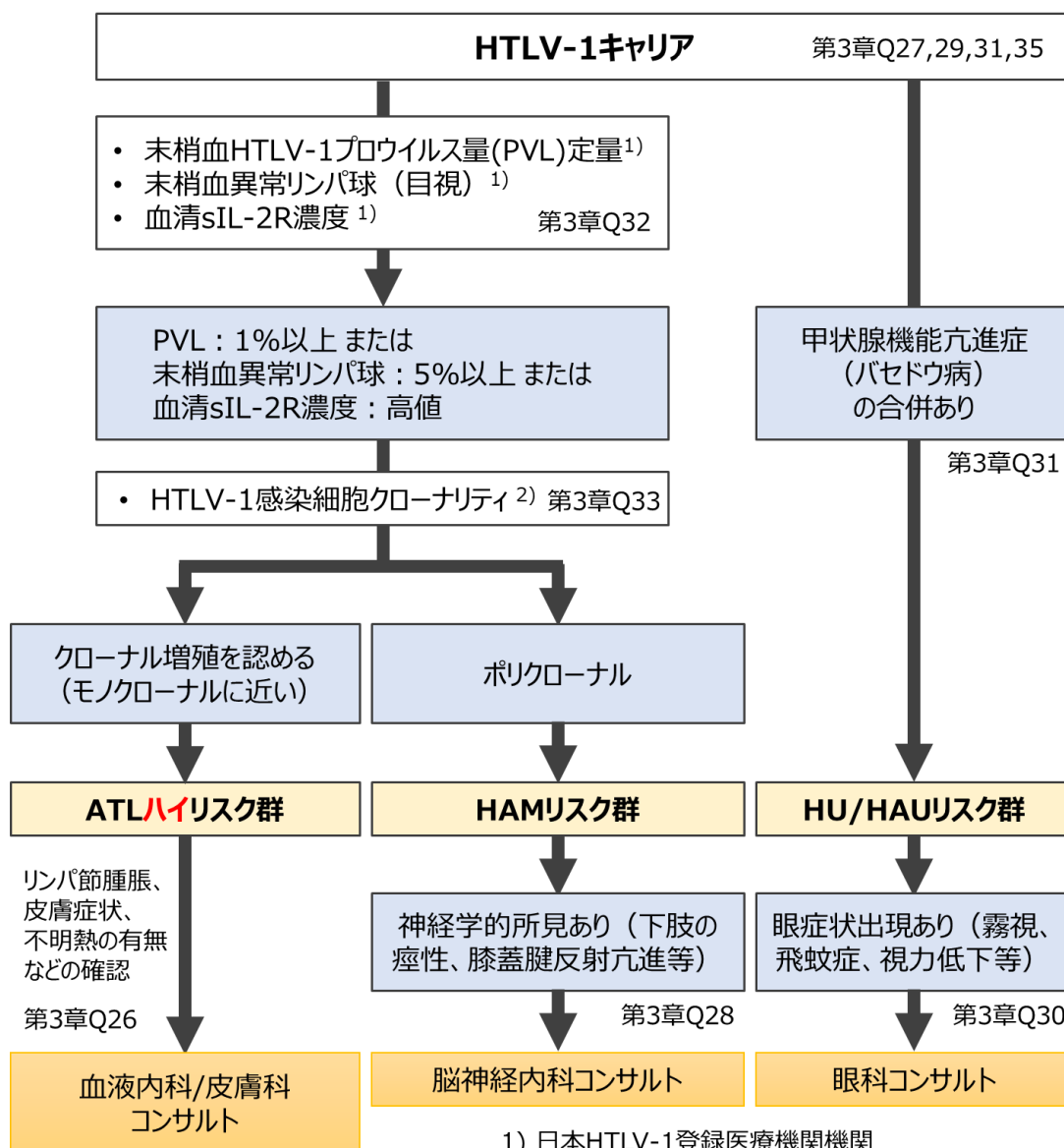
## ＜HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム（解説：p.113-114）＞

### 受診理由



## ＜HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価とその後のフロー＞

本フローチャートは保険適用外の検査を含み、すべての医療機関で実施できるものではないことに留意する



1) 日本HTLV-1登録医療機関機関 ([http://htlv.umin.jp/info/hospital\\_ichiran.html](http://htlv.umin.jp/info/hospital_ichiran.html))やJSPFAD参加医療機関機関 ([https://htlv1.jp/jspfad/jspfad\\_facility/jspfad\\_facilitylist/](https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/jspfad_facilitylist/))では、ここに示す3つの検査が実施できる場合が多い

2) プロウイルスの挿入部位に基づくクローナリティ解析法は複数報告されているが、本邦で外注可能な検査はサザンブロット法とRAISING-NGS法である。ただし、いずれも保険適用外である

## 本診療ガイドラインで用いる主な用語および略語

ウイルスとその関連疾患の名称は、歴史的にさまざまなものが使用されてきたが、本診療ガイドラインでは以下の名称を用いる。

### ウイルス名

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)

ヒト T 細胞好性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1)

ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1)

成人 T 細胞白血病ウイルス adult T-cell leukemia virus (ATLV)

### 本診療ガイドラインで採用するウイルス名

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)

### 病名①

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)

成人 T 細胞白血病/リンパ腫 adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL)

成人 T 細胞白血病 adult T-cell leukemia (ATL)

### 本診療ガイドラインで採用する病名①

成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)

### 病名②

HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

熱帯性痙性対麻痺 tropical spastic paraparesis (TSP)

HTLV-1 関連脊髄症/熱帯性痙性対麻痺 HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)

熱帯性痙性対麻痺/HTLV-1 関連脊髄症 tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM)

### 本診療ガイドラインで採用する病名②

HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

### 病名③

HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis/HTLV-1-associated uveitis (HU/HAU)

HTLV-1 ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis (HU)

HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1-associated uveitis (HAU)

### 本診療ガイドラインで採用する病名③

HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis/HTLV-1-associated uveitis (HU/HAU)

## 略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
ADCC	antibody-dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害性
AMED	Japan Agency for Medical Research and Development	日本医療研究開発機構
ATL	adult T-cell leukemia-lymphoma	成人 T 細胞白血病・リンパ腫
ATLA	ATL virus-associated antigen	ATL ウイルス関連抗原
ATLV	adult T-cell leukemia virus	—
ATL-PI	ATL-prognostic index	ATL 予後指標
AYA	Adolescents and Young Adults	—
BAFF	B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family	B 細胞活性化因子
BUN	blood urea nitrogen	血清尿素窒素
CADM1	cell adhesion molecule 1	細胞接着分子 1
CCR4	C-C chemokine receptor type 4	CC ケモカイン受容体 4
CHOP	cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, and prednisone/prednisolone.	シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾン
CLEIA	chemiluminescent enzyme immunoassay	化学発光酵素免疫測定法
CLIA	chemiluminescence immunoassay	化学発光免疫測定法
COI	conflict of interest	利益相反
CQ	clinical question	クリニカルクエスション
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTL	cytotoxic T-lymphocyte	細胞傷害性 T リンパ球
Cv	clonality value	クローナリティ値
CXCL10	C-X-C Motif Chemokine ligand 10	CXC ケモカインリガンド 10
CXCR3	C-X-C Motif Chemokine Receptor 3	CXC ケモカイン受容体 3
D-	HTLV-1-negative donor	HTLV-1 陰性ドナー
D+	HTLV-1-positive donor	HTLV-1 陽性ドナー
DMARDs	disease modified anti-rheumatic-drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EB	Epstein-Barr	エプスタイン・バー
ECLIA	electro-chemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
EtD	Evidence to Decision	—



EZH	enhancer of zeste homolog	—
G2DT	GRADEpro Guideline Development Tool	—
GMP	Good Manufacturing Practice	—
GPS	good practice statement	—
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	—
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
HAAP	HTLV-1-associated arthropathy	HTLV-1 関連関節症
HAB	HTLV-1-associated bronchopneumonopathy	HTLV-1 関連気管支肺症
HABA	HTLV-1-associated bronchioloalveolar disorder	HTLV-1 関連細気管支・肺泡異常症
HAL®	Hybrid Assistive Limb ®	—
HAM	HTLV-1-associated myelopathy	HTLV-1 関連脊髄症
HAM-BDSG	HAM-bladder dysfunction severity grade	HAM 排尿障害重症度指標
HAM-BDSS	HAM-bladder dysfunction symptom score	HAM 排尿障害症状スコア
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HBZ	HTLV-1 bZIP factor	HTLV-1 塩基性ロイシンジッパー因子
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HTLV-1	human T-cell leukemia virus type I	ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
HU/HAU	HTLV-1 uveitis/ HTLV-1-associated uveitis	HTLV-1 ぶどう膜炎/ HTLV-1 関連ぶどう膜炎
IC	Immunochromatography	イムノクロマト法
IF	indirect immunofluorescence assay	間接蛍光抗体法
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL	interleukin	インターロイキン
IPSS	international prostate symptom score	国際前立腺症状スコア
JSPFAD	Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development	HTLV-1 感染者コホート共同研究 (HTLV-1 感染者レジストリ・レポジトリ)
LD (LDH)	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LIA	line immunoassay	ラインプロット法
LTR	long terminal repeat	—

Minds	Medical Information Network Distribution Service	医療情報ネットワーク提供サービス (EBM 普及推進事業の愛称)
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MTX	methotrexate	メソトレキセート
NPO	non-profit organization	非営利団体
OABSS	overactive bladder symptom score	過活動膀胱症状スコア
OMDS	Osame's motor disability score	納の運動障害重症度
PA	particle agglutination assay	粒子凝集法
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PICO	Patient Intervention Comparison Outcome	—
PPI	patient and public involvement	患者・市民参画
PVL	proviral load	プロウイルス量
QOL	quality of life	クオリティ・オブ・ライフ
R-	HTLV-1-negative recipient	HTLV-1 陰性レシピエント
R+	HTLV-1-positive recipient	HTLV-1 陽性レシピエント
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RAISING	Rapid Amplification of Integration Site without Interference by Genomic DNA contamination	—
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SEP	somatosensory evoked potential	体性感覚誘発電位
sIL-2R	soluble interleukin-2 receptor	可溶性 IL-2 受容体
SS	Sjögren syndrome	シェーグレン症候群
TCR	T-cell receptor	T 細胞受容体
Tg	transgenic	トランスジェニック
TIGIT	T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains	—
Treg	regulatory T cell	制御性 T 細胞
WB	western blot	ウエスタンブロット
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WP	window period	ウインドウ・ピリオド

## 目次

HTLV-1 キャリア診療ガイドラインの発行にあたって .....	iv
序 .....	v
本ガイドラインの基本理念および概要 .....	vi
HTLV-1 キャリアの診療の流れ .....	xii
<HTLV-1 感染の診断のためのフローチャート（解説：p.92）> .....	xii
<HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム（解説：p.113-114）> .....	xiii
<HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価とその後のフロー> .....	xiv
本診療ガイドラインで用いる主な用語および略語 .....	xv
略語一覧 .....	xvi
目次 .....	xix
第1章 HTLV-1 キャリアの診療における基本情報 .....	1
1. HTLV-1 について .....	2
1.1. HTLV-1 とは .....	2
1.1.1. 名称 .....	2
1.1.2. 発見の歴史 .....	2
1.1.3. ウイルスの構造や特徴 .....	2
1.2. 疫学 .....	5
1.2.1. 世界における HTLV-1 感染の疫学的特徴 .....	5
1.2.2. 日本における HTLV-1 感染の疫学的特徴 .....	6
1.3. 病態・病理 .....	10
1.4. HTLV-1 に対する免疫応答 .....	14
1.5. ワクチン開発の現状 .....	15
2. HTLV-1 の感染経路 .....	19
2.1. 母子感染 .....	19
2.1.1. 疫学 .....	19
2.1.2. 妊婦健診 .....	20
2.1.3. 栄養法と感染リスク .....	22
2.1.4. 伝播の仕方 .....	23
2.2. 水平感染 .....	24
2.2.1. 水平感染の定義 .....	24
2.2.2. 水平感染の実態 .....	24
2.3. 輸血 .....	27
2.3.1. 輸血による感染 .....	27
2.3.2. 輸血用血液製剤 .....	27
2.3.3. 日本における HTLV-1 検査陽性献血者への対応 .....	28

2.4.	臓器移植 .....	29
2.4.1.	臓器移植における HTLV-1 感染のリスク .....	29
2.4.2.	HTLV-1 陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズム .....	31
3.	HTLV-1 キャリアに対する診療 .....	34
3.1.	HTLV-1 感染の診断 .....	34
3.1.1.	一次（スクリーニング）検査と確認検査 .....	34
3.1.2.	検査における留意点 .....	35
3.1.3.	妊婦診療における留意点 .....	36
3.1.4.	保険診療上の留意点 .....	36
3.2.	HTLV-1 感染の告知と説明 .....	36
3.3.	診察（問診）・検査 .....	40
3.3.1.	診察（問診） .....	40
3.3.2.	検査 .....	41
3.4.	HTLV-1 キャリアから出生した児への対応 .....	42
3.4.1.	産科医療機関において .....	42
3.4.2.	小児科医療機関において .....	42
3.4.3.	行政機関において .....	43
4.	HTLV-1 キャリアと疾患 .....	44
4.1.	成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL） .....	44
4.1.1.	疫学 .....	44
4.1.2.	症状 .....	44
4.1.3.	病態・病理 .....	44
4.1.4.	検査と診断 .....	45
4.1.5.	治療 .....	45
4.1.6.	予後 .....	46
4.2.	HTLV-1 関連脊髄症（HAM） .....	47
4.2.1.	疫学 .....	48
4.2.2.	症状 .....	48
4.2.3.	病態 .....	49
4.2.4.	病理 .....	49
4.2.5.	検査 .....	50
4.2.6.	診断 .....	50
4.2.7.	治療 .....	52
4.2.8.	予後 .....	53
4.3.	HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎（HU/HAU） .....	55
4.3.1.	疫学 .....	55
4.3.2.	症状 .....	55
4.3.3.	病態・病理 .....	56

4.3.4. 検査 .....	56
4.3.5. 診断 .....	56
4.3.6. 治療 .....	56
4.3.7. 予後 .....	56
4.4. その他.....	57
4.4.1. HTLV-1 陽性関節リウマチ.....	57
4.4.2. シェーグレン症候群.....	59
4.4.3. 肺病変.....	60
4.4.4. 糞線虫症・その他の感染症 .....	62
4.5. HTLV-1 キャリアにおける免疫抑制療法 .....	63
5. HTLV-1 キャリアにおける関連疾患発症リスク.....	66
5.1. ATL .....	66
5.2. HAM.....	68
5.3. HU/HAU.....	69
6. HTLV-1 キャリアに対する相談・診療体制, 啓発活動 .....	71
6.1. HTLV-1 総合対策について .....	71
6.1.1. HTLV-1 総合対策策定に至る経緯 ~2010年まで.....	71
6.1.2. HTLV-1 総合対策の内容.....	72
6.2. HTLV-1 総合対策における保健所の位置付けと活動 .....	76
6.3. 日本 HTLV-1 学会 .....	78
6.3.1. 日本 HTLV-1 学会設立の経緯と役割 .....	78
6.3.2. 日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度の方針, 役割.....	79
6.3.3. 日本 HTLV-1 学会登録医療機関 .....	80
6.4. 無料電話相談・オンライン相談 .....	81
6.5. JSPFAD (HTLV-1 感染者レジストリ・レポジトリ) .....	83
6.5.1. JSPFAD の概要.....	83
6.5.2. JSPFAD の方針・役割.....	83
6.5.3. JSPFAD 参加医療機関.....	84
6.5.4. JSPFAD のこれまでの成果 .....	85
6.6. HTLV-1 キャリア・HTLV-1 関連疾患患者団体情報.....	87
6.7. 関連情報 Web サイト .....	88
第2章 HTLV-1 キャリア診療の CQ と推奨 .....	90
HTLV-1 感染の診断 .....	91
CQ の設定と推奨の作成方法.....	93
CQ1 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して, HTLV-1 確認検査を 行うことは推 奨されるか? .....	98
CQ2 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として, LIA 法は有用か? 102	

CQ3	HTLV-1 確認検査 (LIA 法) の判定保留例に対して, PCR 法 (HTLV-1 核酸検出) は有用か? .....	105
第3章	HTLV-1 キャリア診療における Q&A.....	108
Q1	針刺し事故等で血液に暴露した者において, 抗 HTLV-1 抗体検査は有用か? .....	116
Q2	水平感染の可能性のある者において, 抗 HTLV-1 抗体検査は有用か? .....	117
Q3	抗 HTLV-1 抗体検査の実施を検討することが妥当なのは, どのような状況か? .....	119
Q4	HTLV-1 感染の一次検査として, イムノクロマト (IC) 法は有用か? .....	121
Q5	抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性後の確認検査で HTLV-2 陽性と判明した場合, どのように対応するのが良いか? .....	123
Q6	偶発的に HTLV-1 感染が判明した者に対して, HTLV-1 感染を知らせることは有用か? .....	125
Q7	HTLV-1 キャリアと告知する場合, どのような点に注意するとよいか? .....	127
Q8	HTLV-1 キャリアを問診する場合, どのような項目を聴取するとよいか? ..	129
Q9	HTLV-1 キャリアへ HTLV-1 感染について説明する場合, 何を伝えるとよいか? .....	131
Q10	HTLV-1 キャリアが感染予防対策上, 日常生活で気をつける点は何か? .....	133
Q11	HTLV-1 キャリアにおいて, 性交渉時に気をつけるべき点は何か? .....	135
Q12	HTLV-1 キャリアマザーにおける児の栄養方法として, どのようなものが推奨されるか? .....	136
Q13	HTLV-1 キャリアマザーにおける児の分娩方法について, どのように考えればよいか? .....	138
Q14	HTLV-1 キャリアマザー (とパートナー・家族) において, 子供の抗 HTLV-1 抗体検査を行う方が良いか, 行うとしたらいつ行うか? .....	139
Q15	HTLV-1 キャリアマザー (とパートナー・家族) において, 児の HTLV-1 感染が判明した場合, その結果を児に伝える方が良いか, 伝えるとしたらいつ伝えるか? .....	141
Q16	3 歳以降に抗体検査を行わなかった場合にキャリアの可能性を本人に告知するのは有用か? .....	142
Q17	HTLV-1 キャリアにおいて, 自身がキャリアであることを配偶者・パートナーに伝える方が良いか? .....	143
Q18	HTLV-1 キャリアにおいて, 配偶者・パートナーの抗 HTLV-1 抗体検査は有用か? .....	145
Q19	HTLV-1 キャリアにおいて, 自身がキャリアであることを血縁者 (両親・兄弟など) に伝える方が良いか? .....	147
Q20	HTLV-1 キャリアにおいて, 血縁者 (両親・兄弟など) の抗 HTLV-1 抗体検査は有用か? .....	149

Q21	HTLV-1 キャリアにおいて、自身がキャリアであることをかかりつけ医や主治医に伝える方が良いか？ .....	151
Q22	HTLV-1 キャリアにおいて、ATL, HAM, HU/HAU 以外でどのような疾患・病態に注意するとよいか？ .....	153
Q23	HTLV-1 キャリアにおいて、関節リウマチ (RA) 等の治療として免疫抑制薬、生物学的製剤などを使用してよいか、使用する場合は何に注意すべきか？ .	154
Q24	HTLV-1 キャリアにおいて、がんの治療として免疫チェックポイント阻害剤による治療や CAR-T 療法を行ってよいか、行う場合は何に注意すべきか？ ...	156
Q25	HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 関連疾患の発症を予防することは可能か？ .....	157
Q26	成人 HTLV-1 キャリアにおいて、ATL のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？ .....	158
Q27	成人 HTLV-1 キャリアにおいて、ATL の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？ .....	160
Q28	HTLV-1 キャリアにおいて、HAM のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？ .....	162
Q29	HTLV-1 キャリアにおいて、HAM の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？ .....	163
Q30	HTLV-1 キャリアにおいて、HU/HAU のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？ .....	165
Q31	HTLV-1 キャリアにおいて、HU/HAU の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？ .....	166
Q32	HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 プロウイルス量の定量測定は有用か？ .....	167
Q33	成人 HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 感染細胞クローナリティの評価は有用か、有用であれば何を行うのがよいか？ .....	169
Q34	HTLV-1 キャリアにおいて、どのような場合に HTLV-1 関連疾患 (ATL, HAM, HU/HAU など) を疑って受診するのが良いか？ .....	171
Q35	HTLV-1 キャリアにおいて、定期的な外来受診は必要か、必要であるならばどの程度の頻度で行うのが良いか？ .....	173
Q36	観血的処置 (手術, 分娩, 歯科治療など) における HTLV-1 の感染防止対策はどのようにするのが良いか？ .....	175
巻末資料.....		176
CQ2 追加資料.....		177
CQ3 追加資料.....		196

# HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024

## 第 1 章 HTLV-1 キャリアの診療における基本情報



## 1. HTLV-1 について

### 1.1. HTLV-1 とは

#### 1.1.1. 名称

HTLV-1 は human T-cell leukemia virus type I の略で、日本語ではヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型と訳される。主に T 細胞に感染していることから、human T-lymphotropic virus type I (ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型) と表記されることもある<sup>1)</sup>。共に同じウイルスを指す。尚、HTLV には他に 2 型から 4 型まで発見されているが、HTLV-1 以外のウイルスにはヒトに対する明らかな病原性は証明されていない。

#### 1.1.2. 発見の歴史

HTLV-1 は日本と米国でほぼ同時期に発見された。日本では特徴的な腫瘍細胞の出現を伴い特有の臨床症状(皮疹, 高い悪性度)を伴う T 細胞白血病に対して、1977 年に高月らが独立した疾患として成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) という疾患概念を提唱し、同時に患者出生地が南西地区に偏在することから病原体の関与を予測していた<sup>2)</sup>。1981 年に日沼らによって ATL 細胞においてレトロウイルスの感染が証明され<sup>3)</sup>、ATLV (adult T-cell leukemia virus) と命名された。一方、米国では 1980 年に Gallo らによって、皮膚の悪性リンパ腫である菌状息肉症(後に ATL と修正)の患者からレトロウイルスが分離され、HTLV と命名された<sup>4)</sup>。後にこれらのウイルスが同一のものであることが証明され<sup>5)</sup>、米国でのリンパ腫症例も ATL であることが示された<sup>6)</sup>。その発見の歴史から国際的なウイルス名は HTLV、疾患名は ATL に統一された。

#### 1.1.3. ウイルスの構造や特徴

HTLV-1 はレトロウイルスであり、ウイルス粒子には自身の遺伝情報であるゲノム RNA、逆転写酵素等の感染に必要な酵素がカプシド等の Gag タンパク質に内包され、ウイルス粒子の表面は標的細胞への接着、侵入に必要なエンベロープで覆われている(図 1-1)<sup>7)</sup>。ウイルス RNA は標的細胞内に侵入後、逆転写反応によって 2 本鎖 DNA が合成され、プロウイルスとして宿主ゲノム内に組み込まれる(図 1-1)。

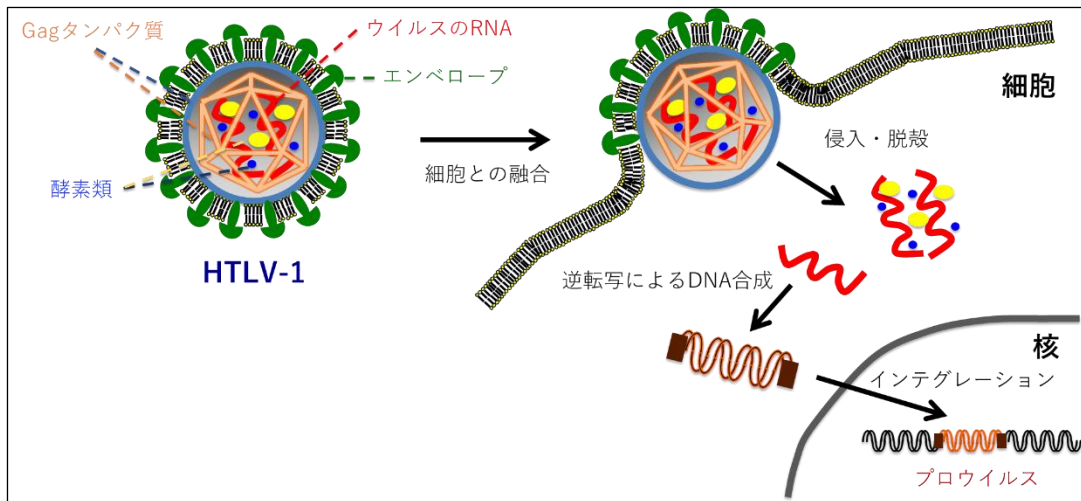


図 1-1 HTLV-1 の構造と感染機構

HTLV-1 のゲノム RNA, 逆転写酵素等の感染に必要なウイルス酵素類は, Gag タンパク質, エンベロープによってウイルス粒子内に内包される. HTLV-1 の感染は, ウイルス粒子の細胞への接着, 膜融合, 脱殻のステップを経てゲノム RNA が細胞内に侵入し, 逆転写反応によって合成された 2 本鎖 DNA が宿主ゲノムにインテグレーションされ成立する.

HTLV-1 のプロウイルスには, ウイルス粒子の形成に必要な上記の Gag タンパク質, 酵素類 (逆転写酵素, プロテアーゼ, インテグラーゼ等), エンベロープタンパク質の遺伝子がコードされている. これらの遺伝子に加え, HTLV-1 のプロウイルスに特徴的な pX 領域と呼ばれる配列に, ウイルスの複製や感染細胞の増殖等, 感染の維持に重要な制御遺伝子, アクセサリー遺伝子 (*tax*, *rex*, *p12*, *p13*, *p30*, *HBZ*) がコードされている (図 1-2) <sup>8)</sup>.

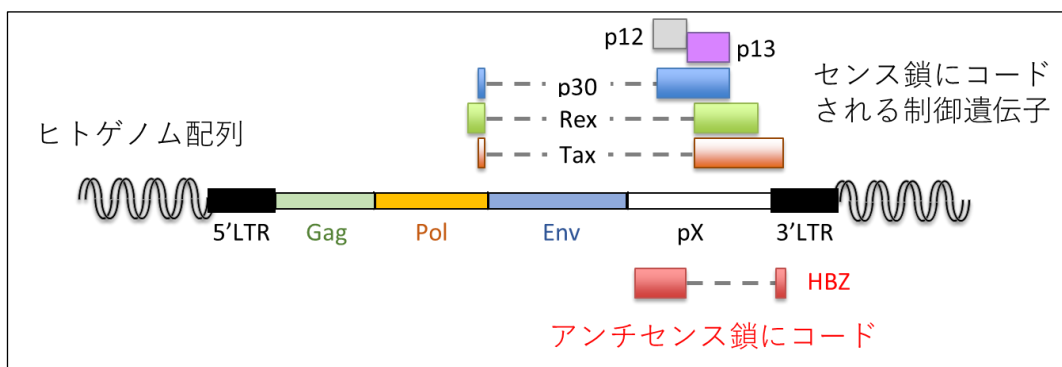


図 1-2 HTLV-1 プロウイルスがコードする遺伝子

プロウイルスは両端に繰り返し配列 (long terminal repeat: LTR) を持ち, Gag, Pol, Env といったウイルス粒子の形成に必要なタンパク質をコードしている. また pX 領域のセンス鎖, アンチセンス鎖には, ウイルスの複製, 感染細胞の増殖に関与する制御遺伝子, アクセサリー遺伝子がコードされている.

HTLV-1 のウイルス複製レベルは低く, 感染者の血液中にウイルス粒子は検出できない. この点は, 同じレトロウイルスであるヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency

virus: HIV) が感染細胞から活発にウイルス粒子を産生し、血液からウイルス RNA が検出されるのと対照的である。HTLV-1 はフリーのウイルス粒子ではなく、感染細胞が非感染細胞に接着し、細胞間でウイルス粒子が伝達され伝播する (図 1-3) 9)。そのため、HTLV-1 が非感染者に感染するためには生きた感染細胞が体内に侵入する必要があり、母乳、血液、精液、腺分泌液中などに存在する感染細胞が感染源となる 8,10)。

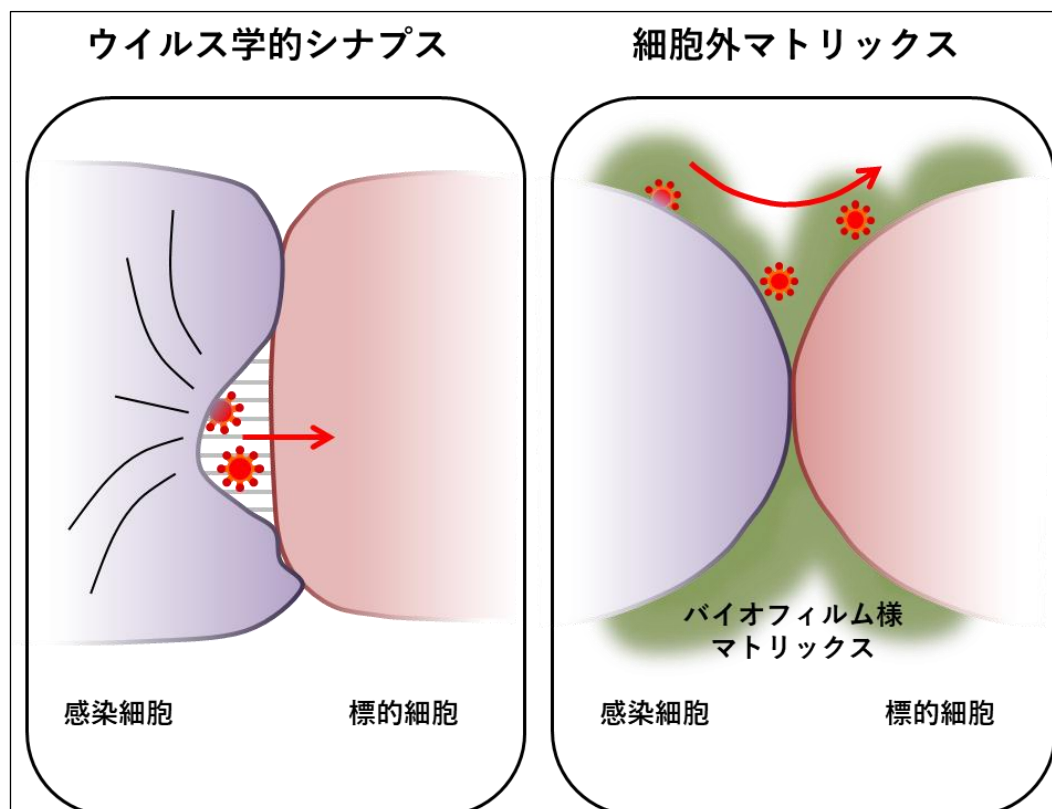


図 1-3 細胞の接着を介した感染機構 (cell-to-cell 感染)

HTLV-1 感染細胞が非感染細胞に接着し、ウイルス学的シナプスもしくはバイオフィーム様構造を介しウイルス粒子の伝播が起こる。ウイルス粒子のみでは感染効率が悪く、ウイルスの複製レベルも低いいため血中にウイルス粒子は検出されない。

## 文献

- 1) Gallo RC, Willems L, Tagaya Y. Time to Go Back to the Original Name. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1800
- 2) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood.* 1977; 50: 481-492
- 3) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981; 78: 6476-6480
- 4) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. 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 U S A.* 1980; 77: 7415-7419
- 5) Watanabe T, Seiki M, Yoshida M. HTLV type I (U. S. isolate) and ATL (Japanese isolate) are the same species of human retrovirus. *Virology.* 1984; 133: 238-241
- 6) Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Nakao Y, et al. Natural antibodies to the structural core protein (p24) of the human T-cell leukemia (lymphoma) retrovirus found in sera of leukemia patients in Japan. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982; 79: 1653-1657

- 7) Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD, et al. Molecular Studies of HTLV-1 Replication: An Update. *Viruses*. 2016; 8:
- 8) Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int J Hematol*. 2011; 94: 435-442
- 9) Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science*. 2003; 299: 1713-1716
- 10) Firmino AA, Filho PRTG, Martins ALL, et al. HTLV-1 Proviral Load in Vaginal Fluid Correlates with Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Pathogens*. 2023; 12: 682

## 1.2. 疫学

### 1.2.1. 世界における HTLV-1 感染の疫学的特徴

歴史上何世紀にもわたる人類の世界的な移動により、HTLV-1 には世界の地域特有の分布を示すジェノタイプ A~G の 7 つの亜型が存在する。A 型（コスモポリタン型）は世界的に分布し、C 型はオーストラリアやメラネシアに分布し、そして B および D~G 型はアフリカに分布している<sup>1)</sup>。最新の統計（2012 年）では HTLV-1 の感染者は全世界で 500 万~1,000 万人とされるが、正確なデータが得られなかった国も複数あることから、実際の感染者数はこれよりも多いと考えられている。世界的な感染者の分布を図 1-4 に示す（なお、日本の分布のみ下記の 2020~2021 年の疫学調査データに基づき改変）<sup>2)</sup>。

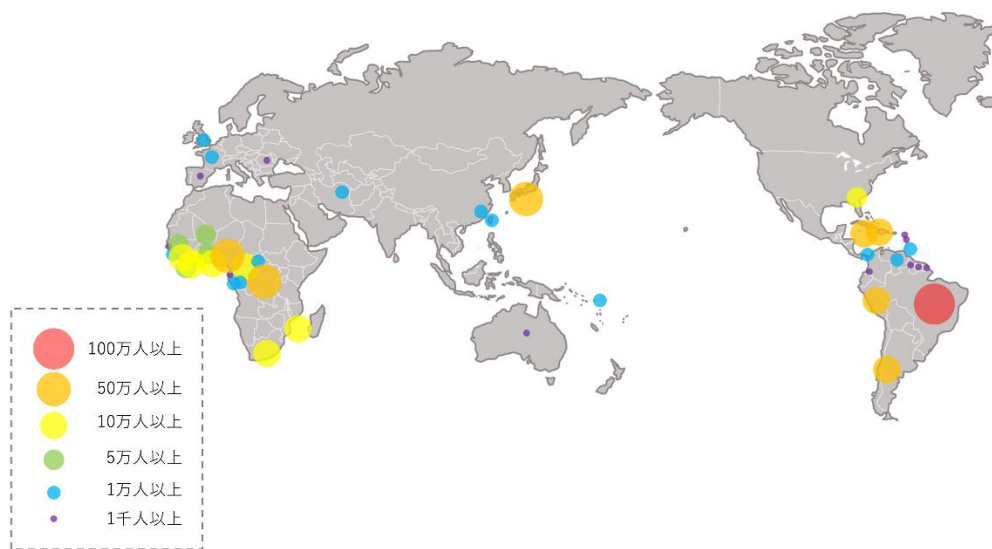


図 1-4 HTLV-1 感染者の世界の分布

以下では、WHO が 2020 年 2 月に公表した資料（HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE 1: TECHNICAL REPORT. 以下、WHO 資料）<sup>3)</sup> に基づき、世界の感染状況について主な感染流行地域を中心に概観する。

アフリカ地域については世界最大の HTLV-1 流行地域である可能性が指摘されている。北部や東部の感染状況は不明であるが、西アフリカの一部の国々（ベナン、コートジボワール、ガンビア、ガーナ、ギニア、ギニアビサウ、セネガル、トーゴ）における感染率は、献血者調査では 0~1.2%<sup>4)</sup>、妊婦調査では 1.2~2.2%<sup>5)</sup>、地域調査では 1~3.6%<sup>6)</sup> であることが判明している。中央アフリカにおける HTLV-1 の感染率は西アフリカと同様で、カメルーン、コ

ンゴ民主共和国、赤道ギニア、ガボンでは、一般集団で 0.3～8.7%<sup>7)</sup>、妊婦で 2.0～4.6%<sup>8)</sup> と報告されている。コンゴ民主共和国における HTLV-1 の感染率は、献血者、妊婦、一般集団のサンプルでは 3.1～4.6%であるのに対し、セックスワーカーではより高い (3.2%, 7.3%) との報告がある<sup>9)</sup>。アフリカ南部では、南アフリカ共和国についてのみのデータであるが、感染率は献血者では 0.12%、妊婦では 0.2%、無症状の病院患者では 1.6%であった<sup>10)</sup>。

北米地域では、献血者における感染率は低く、アフリカ系やアジア系でより高くなっている<sup>11)</sup>。また、ATL や HTLV-1 関連神経系疾患の症例が、カリブ海の流行地域出身者の間で診断されている<sup>12)</sup>。初回献血者については、30 歳未満は 0.001%、70 歳以上では 0.02%の感染率と推定されている<sup>13)</sup>。一般集団調査では、カナダにあるブリティッシュ・コロンビア州沿岸部の先住民の間で、感染率が 2.8%と報告されている<sup>14)</sup>。南米地域の感染率は 2～8%と高く、ブラジル北東部にあるサルバドール市<sup>15)</sup>、コロンビア南西部の港町トゥマコ<sup>16)</sup>、フランス領ギアナのマロン<sup>17)</sup>、ペルーのシピボ＝コニボ族とケチュア族<sup>18)</sup>、ホンジュラスの混血以外の人々<sup>19)</sup> が含まれる。

西太平洋地域では、オーストラリア、パプアニューギニア、ソロモン諸島そして日本南西部が感染率の高い地域となっている。オーストラリア、中国、日本、韓国、フランス領ニューカレドニアの献血者における感染率は 0.007～0.6%となっている<sup>20)</sup>。地域調査では、パプアニューギニアのマダン州や中央オーストラリアの先住民では、それぞれ 14%、31%と感染率が高く<sup>21)</sup>、より高齢の集団では 40%以上の感染率が報告されている<sup>22)</sup>。

### 1.2.2. 日本における HTLV-1 感染の疫学的特徴

わが国では、これまで HTLV-1 キャリアの実態を把握する全国的な調査が献血者での抗体陽性者をもとに行われてきた。最新の調査 (2020 年) では全国のキャリアは少なくとも 65.8 万人と推定されているが、その経過を以下に示す。

1988 年の調査ではキャリアは約 120 万人であったが、2006～2007 年の調査では約 108 万人に減少していると推定された<sup>23,24)</sup>。このように、2006～2007 年の調査でキャリア数は 10% 減少していたものの引き続き多くの感染者が存在することが分かった。また、約 20 年を経てキャリアの年齢分布はほぼそのまま、より高年齢域へ 20 年シフトしており、ピークは 50 歳代から 70 歳代へ移行していた。さらに、各地域別では、最多の九州地方では 61 万から 49 万人へ 20%減少し、関東地方では 13 万から 19 万人に 46%増加し、全国で 2 番目にキャリアの多い地域となった。このように、キャリアは九州地方から全国、特に首都圏へと人口の移動により拡散していると考えられ、全国的な対策が必要であることが示唆された。同時に、将来のキャリアの年齢分布も予測された。各年代の陽性率をそのまま保持して加齢すると仮定し、公表されている将来の人口構成にその陽性率を適用して、5 年ごとに 20 年後までのキャリアの分布とキャリア数が算出された。10 年後 (2017 年) には 83 万人、20 年後 (2027 年) には 56 万人になり、キャリア数のピークはどの時期もほぼ 70 歳代で、キャリアの高齢化がますます進むと予想された。

2006～2007 年の調査後、わが国では HTLV-1 に関連する様々な動きがあった。2011 年には妊婦の抗 HTLV-1 抗体検査費用を国が負担することになり、2017 年には HTLV-1 の母子

感染を予防するためのマニュアル（第1版）が作成され<sup>25)</sup>、2018年にはHTLV-1感染の診断指針（第1版）も作成され<sup>26)</sup>、主に若年世代をターゲットに、アニメのキャラクターやマンガを取り入れた全国的な啓発キャンペーンも行われた。その間、複数回献血者の解析から推定される水平感染による新規HTLV-1感染者が年間4,000人を超えている実態も明らかになった<sup>27)</sup>。

前回の調査より14年を経て、2020～2021年の献血者におけるHTLV-1感染状況の把握調査が行われた<sup>28,29)</sup>。対象となったのは各地域における16歳以上65歳未満の健康な596,315人（男性360,791人、女性235,524人）の初回献血者である。献血の際には希望者に対して抗体陽性の場合その旨通知し、陽性者は献血者から除外されるため、複数回献血者における抗体陽性率は低くなっていることが予想された。そのため前回と同様に本調査でも、全ての献血者ではなく通知によるバイアスのかからない初回献血者のみを対象とした。この中には、献血時の問診の結果により、B型肝炎、C型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス感染、梅毒（HTLV-1感染の問診はない）の既往歴がある人、過去6ヶ月以内にピアス、タトゥー、針刺し損傷の既往歴のある人、過去6ヶ月以内に新規または不明なパートナーとの性交渉、男性同士の性交渉、薬物使用の経験がある人は含まれていない。

調査の結果、抗体陽性が確認されたのは男性319人、女性172人で、男性の粗検出率（0.088%）は女性（0.073%）よりも高かった（表1-1）。10年ごとの年齢層別の陽性率を前回の2006～2007年の調査結果と併せて図1-5に示すが、両調査ともに年齢が高くなるにつれて陽性率が増加していた。今回の調査では、男女とも全年齢層で、2006～2007年の調査よりも陽性率が著しく低かったが、（1）2006～2007年調査時の男性よりも女性、特に高齢者の陽性率が高かったのとは明らかに対照的に、女性の陽性率は男性の陽性率とほぼ同等かそれ以下であった、（2）女性の陽性率は2006～2007年の調査時の予測よりも各出生コホートで低かった、（3）全年齢層におけるHTLV-1キャリアの推定総数53.4万人は2006～2007年の調査時の2020年予測75万人よりも約30%少なかった、ということが判明した。

表 1-1 国内の各地域における HTLV-1 抗体粗陽性率の割合<sup>29)</sup>

地域	男性(%)	女性(%)	全体(%)
北海道	0.024	0.086	0.048
東北	0.048	0.039	0.044
関東	0.042	0.028	0.036
中部	0.034	0.038	0.035
近畿	0.103	0.054	0.082
中四国	0.067	0.060	0.065
九州	0.294	0.340	0.309
全体	0.088	0.073	0.082

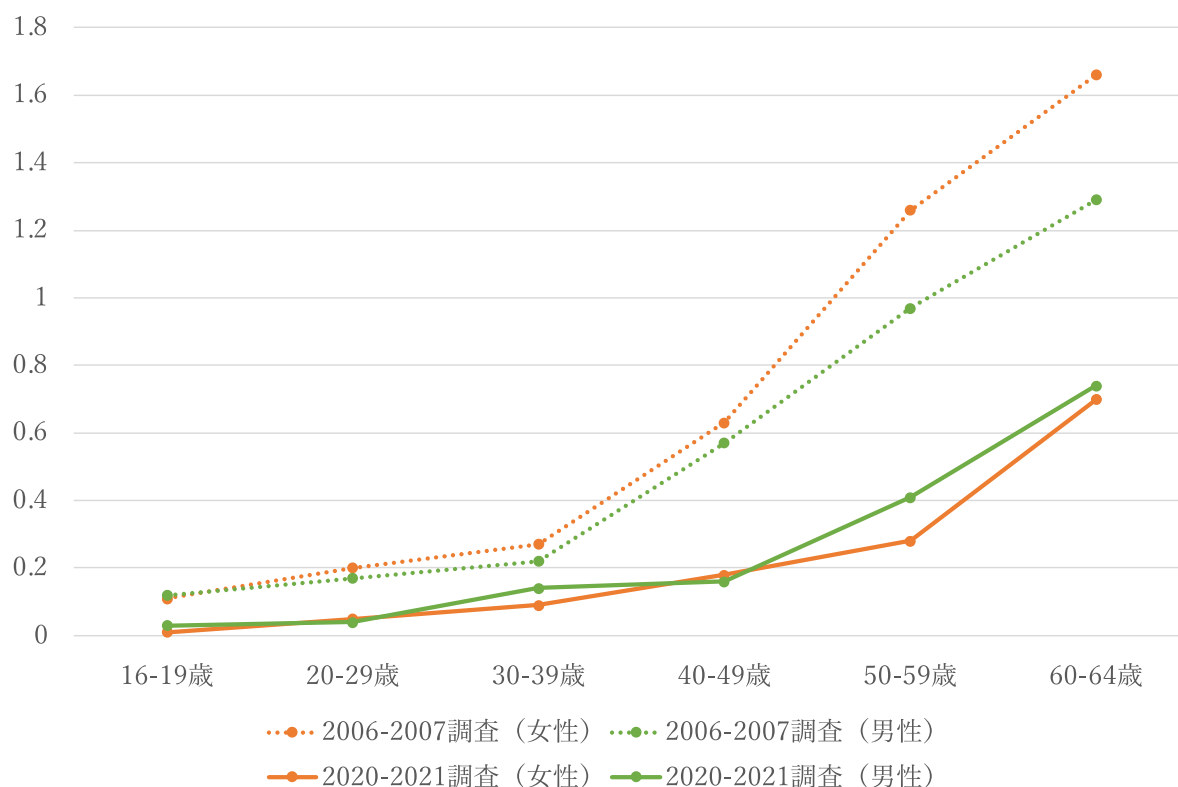


図 1-5 各年齢層における性別抗体陽性率 (%) <sup>29)</sup>

しかし、献血者の構成が必ずしも一般人口の構成と合致しているわけではない点（健常者効果）や、HTLV-1 感染リスクのある行為を行った人を除外している点、2011 年に妊婦健診における全国的な抗体スクリーニング検査が開始された点など、キャリア数をより正確に推定するためには考慮しなければならない要素が複数あった。今回の調査の実測値だけではかなりの過小評価になると考えられたため、2006～2007 年の調査で得られたデータを元にキャリア数が再計算された。2006～2007 年のデータでは、高齢男性よりも高齢女性の陽性率が高かったため、各年齢層における女性の陽性率と男性の陽性率の比は経時的に維持されると仮定し、2020～2021 年の調査で測定された男性の陽性率を補正用のベースラインとして再計算した結果、2020 年の全国の全年齢層におけるキャリアは 65.8 万人と推定された。この推定値は、2006～2007 年の調査時より約 40%減少しており、2006～2007 年調査時の 2020 年予測値より約 13%減少していた。さらに、再計算された陽性率に基づいて、将来の 2030 年と 2040 年の全国のキャリア数と年齢分布が推定され、キャリア数は 2030 年に 45 万人、2040 年に 27 万人に減少すると予測された（図 1-6）。

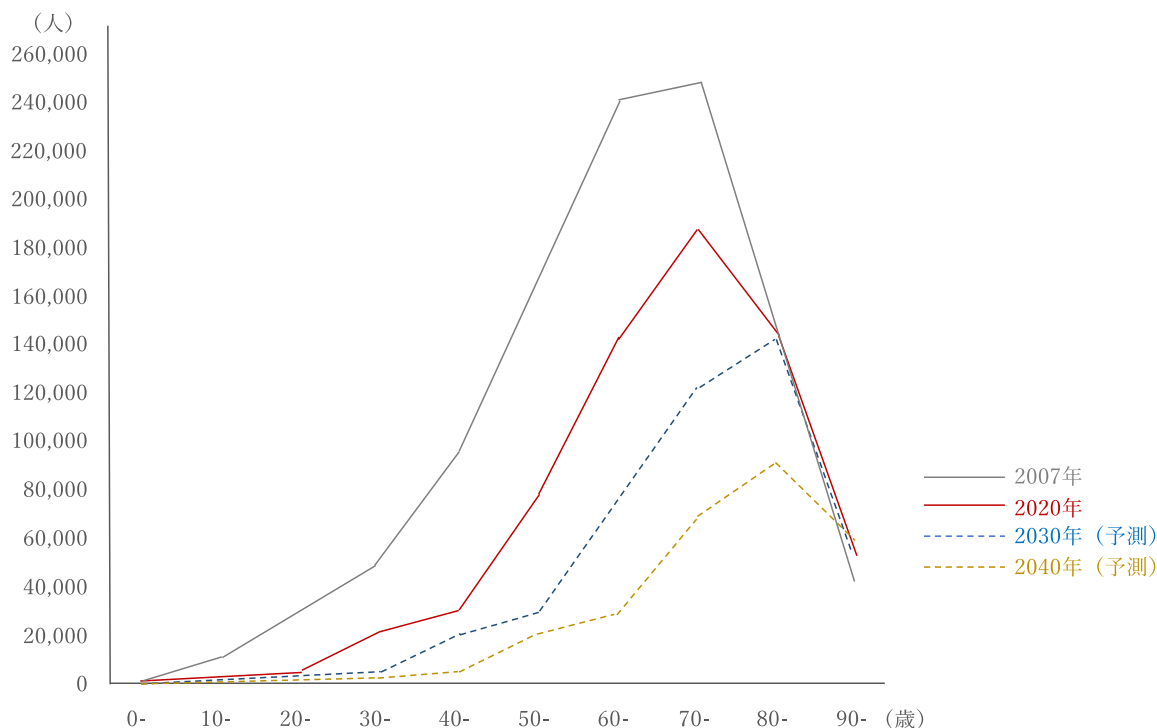


図 1-6 全国におけるキャリアの年齢別分布 (予測を含む) <sup>29)</sup>

## 文献

- 1) Afonso PV, Cassar O, Gessain A. Molecular epidemiology, genetic variability and evolution of HTLV-1 with special emphasis on African genotypes. *Retrovirology*. 2019; 16:39
- 2) Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol*. 2012; 3: 388
- 3) Human T-lymphotropic virus type 1: technical report <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020221> [Accessed 2023.08.26]
- 4) Ampofo W, Nii-Trebi N, Ansah J, et al. Prevalence of blood-borne infectious diseases in blood donors in Ghana. *J Clin Microbiol*. 2002; 40: 3523–3525
- 5) Andersson S, Dias F, Mendez PJ, et al. HTLV-I and -II infections in a nationwide survey of pregnant women in Guinea-Bissau, west Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 15, 320-322
- 6) Dumas M, Houinato D, Verdier M, et al. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Benin (West Africa). *AIDS Res Hum Retrovir*. 1991; 7: 447–451
- 7) Bertherat E, Makuwa M, Renaut A, et al. HIV-1, HTLV-I, and HTLV-II in a semiurban population in east Gabon. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998; 19: 430–432
- 8) Delaporte E, Buve A, Nzila N, et al. HTLV-I infection among prostitutes and pregnant women in Kinshasa, Zaire: how important is high-risk sexual behavior? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995; 8: 511–515
- 9) Hogan CA, Iles J, Frost EH, et al. Epidemic history and iatrogenic transmission of blood-borne viruses in mid-20th century Kinshasa. *J Infect Dis*. 2016; 214: 353–360
- 10) Goubau P, Desmyter J, Swanson P, et al. Detection of HTLV-I and HTLV-II infection in Africans using type-specific envelope peptides. *J Med Virol*. 1993; 39: 28–32
- 11) Murphy EL, Watanabe K, Nass CC, et al. Evidence among blood donors for a 30-year-old epidemic of human T lymphotropic virus type II infection in the United States. *J Infect Dis*. 1999; 180: 1777–1783
- 12) Parks WP, Lenes BA, Tomasulo PA, et al. Human T-cell lymphotropic virus- infection among blood-donors in south Florida. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1991; 4: 89–96
- 13) Chang YB, Kaidarova Z, Hindes D, et al. Seroprevalence and demographic determinants of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 infections among first-time blood donors – United States, 2000–2009. *J Infect Dis*. 2014; 209: 523–531
- 14) Peters AA, Coulthart MB, Oger JJ, et al. HTLV type I/II in British Columbia Amerindians:



- a seroprevalence study and sequence characterization of an HTLV type IIa isolate. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2000; 16: 883–892
- 15) Nunes D, Boa-Sorte N, Grassi MF, et al. HTLV-1 is predominantly sexually transmitted in Salvador, the city with the highest HTLV-1 prevalence in Brazil. *PLOS One*. 2017; 12: e0171303
  - 16) Trujillo JM, Concha M, Munoz A, et al. Seroprevalence and cofactors of HTLV-I infection in Tumaco, Colombia. *AIDS Res Hum Retrovir*. 1992; 8: 651–657
  - 17) Carles G, Tortevoye P, Tuppin P, et al. [HTLV-1 infection and pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004; 33: 14–20
  - 18) Blas MM, Alva IE, Garcia PJ, et al. High prevalence of human T-lymphotropic virus infection in indigenous women from the peruvian Amazon. *PLOS One*. 2013; 8: e73978
  - 19) de Rivera IL, Amador L, Mourra S, et al. Geographical clustering of human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in Honduras. *J Clin Microbiol*. 1995; 33: 2999–3003
  - 20) Bastian I, Dent J, Mcfarlane R, et al. HTLV-I among northern-territory blood-donors. *Med J Aust*. 1993; 159: 7
  - 21) Takao S, Ishida T, Bhatia KK, et al. Seroprevalence of human T-lymphotropic virus type 1 in Papua New Guinea and Irian Jaya measured using different western blot criteria. *J Clin Virol*. 2000; 16: 129–133
  - 22) Einsiedel LJ, Pham H, Woodman RJ, et al. The prevalence and clinical associations of HTLV-1 infection in a remote Indigenous community. *Med J Aust*. 2016; 205: 305–309
  - 23) 平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金・新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」総合研究報告書（代表 山口一成）
  - 24) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 2012; 84: 327-335
  - 25) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 1 版. 平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金・不育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV-1 母子感染予防に関する研究：HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」（代表 板橋家頭夫）
  - 26) HTLV-1 感染の診断指針第 1 版. 平成 29 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費（AMED 補助金）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究」（代表 浜口功）
  - 27) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y et al. Incidence of human T - lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 1246-1254
  - 28) 令和 4 年度医療研究開発推進事業費補助金 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 の総合的な感染対策に資する研究」（代表 浜口功）成果報告書
  - 29) Satake M, Sagara Y, Hamaguchi I. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J Med Virol*. 2023; 95: e28606.

### 1.3. 病態・病理

HTLV-1 感染者の約 95%は関連疾患を発症することなく一生を過ごすため、基本的に生命予後は良好と考えられている。一方、約 5%のキャリアは HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患を引き起こす。HTLV-1 関連疾患として、HTLV-1 感染細胞の腫瘍化により発症する成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）、HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症性疾患である HTLV-1 関連脊髄症（HAM）、目の炎症性疾患である HTLV-1 関連ぶどう膜炎（HU/HAU）、の 3 つが臨床、疫学、病態から疾患概念として確立している。感染性皮膚炎（Infective dermatitis）も HTLV-1 関連疾患に含まれるが、本邦での報告例はほとんどない。これらの発症や病態の原因となる HTLV-1 感染細胞の特徴を踏まえ、診療することが重要である。

感染細胞は、ウイルス遺伝子を発現し、主に細胞と細胞の接着によりリンパ球などに感染を広げる。抗体が陽性となり安定した状態となったキャリア体内においては、HTLV-1 プロ

ウイルスの遺伝子配列が安定しており、新規感染の効率は高くないと考えられている<sup>1)</sup>。一方でキャリア体内では感染クローンが長期にわたって存在する。長期間生存する感染クロンの多くは CD4+ T 細胞であり、この細胞にがん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活性化などの変化が蓄積し発がんに至る病態が ATL である。また感染 CD4+ T 細胞は脊髄や眼に浸潤し、過剰な炎症を引き起こすと HAM や HU/HAU などの炎症性疾患を引き起こす。感染細胞の腫瘍性増殖や浸潤組織における病態形成は一部の感染者で認められるが、多くのキャリアではこれらの病態は認められない。

感染細胞集団は、異なるゲノム位置にプロウイルスを挿入した多様な感染クローンで構成される。HTLV-1 感染細胞は体細胞分裂を繰り返すことで感染細胞数を増加させる。これは同一のプロウイルス組み込み部位を有する細胞がクローン性に増殖することを意味する。成人キャリアにおける感染細胞増殖の程度は個々の感染クローンによって異なり、感染クロンの構成はキャリアによって異なる。多数の感染細胞から構成されるクローン（メジャークローン）と少数の感染細胞から構成されるクローン（マイナークローン）まで、同一個体内にさまざまな感染クローンが検出され、結果的に多くのキャリアではポリクローナルな状態となる。

HTLV-1 に感染した T 細胞は、ウイルス遺伝子による影響や宿主細胞のゲノム/エピゲノムの変化により、非感染 T 細胞と異なる性質を持つ。ATL, HAM, HU/HAU はいずれも HTLV-1 感染 T 細胞自体が疾患の発症や病態の原因となるため、キャリア体内に存在する感染細胞の特徴や構成を把握し、キャリアの診療や関連疾患の診断等に活かすことができる。特に (1) 感染細胞数、(2) クローナリティ、(3) 表現型、(4) 遺伝子異常、の情報は診療上有用である。

#### (1) HTLV-1 感染細胞数

末梢血単核球 (PBMC) に存在する感染リンパ球の割合 (proviral load, PVL) は、HTLV-1 プロウイルスの定量的 PCR により計測することができる。キャリアのプロウイルス量は 0.1% 以下の低い例から、10% 以上の高い例までさまざまである。この感染細胞数は数年程度の観察においては変化しない例が多いが、一部のキャリアは長期の潜伏期間の後に感染細胞数が増加することが HTLV-1 関連疾患の発症リスクと相関する。ATL 症例 (リンパ腫型を除く) では末梢血に ATL 細胞が増加するため、PVL が増加する。

HTLV-1 感染者コホート共同研究 JSPFAD の報告により、1) 末梢血中の PVL が 4% 以上、2) 年齢 40 歳以上、3) ATL 発症の家族歴、4) 他疾患で医療機関受診時に判明したキャリア、の 4 つがキャリアにおける ATL 発症のリスク因子として抽出された<sup>2)</sup>。JSPFAD 登録例では、25% のキャリアが PVL > 4% であり、このグループが ATL 発症の高リスク群と考えられる。また HAM や HU/HAU についても PVL が高い症例が多く<sup>3,4)</sup>、血中に増加した感染細胞は、血流を介して脊髄に持ち込まれる。実際に末梢血液中和髄液中に同じウイルス組み込み部位やプロウイルス変異を持つ感染クローンが検出されている<sup>5)</sup>。したがって PVL 測定による感染細胞数の追跡は、測定時点における発症リスクや病態を考える上で有用な指標の 1 つである。PVL は感染者の状況によって変動するため、長期にフォローすることが肝要であ

る。また PVL 測定は検出感度と特異性が高いため、HTLV-1 感染の正しい診断においても有用な場合がある。

## (2) クローナリティ

ATL は末梢性 T 細胞の腫瘍性疾患であり、HTLV-1 に感染した T 細胞が腫瘍性にクローン増殖した（クローナリティが高い）疾患である。ATL と診断するためには、HTLV-1 感染 T 細胞のモノクローナルな増殖の証明が必要である。さらに、のちに ATL を発症した症例は、未発症時点においてもクローナリティが高いことが報告されている<sup>6,7)</sup>。また HAM から ATL を合併した症例においてもクローン増殖が検出されている<sup>8)</sup>。したがって、クローナリティを測定することがキャリアの ATL 発症リスクを評価する上で有用である。クローナリティは感染クローン間の自然選択や競合によって変化するため、継時的な診療によって発症リスクを評価することが有用と考えられる。

## (3) 細胞の形態、表現型

キャリアの末梢血液スミア検査において、軽度な異型核を有するリンパ球や異常リンパ球が認められることがあるが、1~2 箇所の核のくびれや軽い分葉のものがほとんどである<sup>9,10)</sup>。一方 ATL と診断される場合は、花細胞（flower cell）に代表される高度に異常形態を示すリンパ球が出現することが多いが、細胞形態のみによる診断の不正確さも指摘されている<sup>11)</sup>。

キャリアの HTLV-1 細胞の表現型は、CD2+, CD3+, CD4+, CCR4+, CADM1+ などが代表的であり、腫瘍化した ATL 細胞や HAM 患者の感染細胞と類似している<sup>12,13)</sup>。また制御性 T 細胞（Treg）で発現する CD25, CTLA4, TIGIT などの発現も見られる。一方 ATL 細胞では CD3, CD7, CD26 の顕著な減少が認められる症例が多く、表現型の評価も診療上有用である。HTLV-1 感染者では可溶性 IL-2 受容体（sIL-2R）が増加しており、CD25+感染細胞数と相関している<sup>14)</sup>。ATL 発症時には異常リンパ球の増加のほかに、sIL-2R の増加も見られるため、発症や病態を判断するよい指標となる。

## (4) 体細胞遺伝子異常

HTLV-1 感染細胞は、長期の潜伏期間において宿主遺伝子にさまざまな異常が蓄積する。クローナルに増殖した ATL 細胞には、T 細胞受容体経路（*PLCG1*, *PRKCB*, *CARD11*, *VAV1* など）、転写制御因子（*NOTCH1*, *IRF4*, *STAT3*, *GATA3* など）、がん抑制遺伝子（*TP53*, *CDKN2A* など）、細胞表面抗原遺伝子（*CCR4*, *CD274/PD-L1* など）にさまざまな遺伝子異常（変異、構造異常、コピー数異常など）が蓄積しており、感染細胞の腫瘍性増殖の直接的な原因であると考えられる<sup>15)</sup>。のちに ATL を発症した感染者（キャリア、HAM 症例）では、ATL 未発症時点においてクローン性に増殖した感染細胞に複数の遺伝子異常が蓄積していることが報告されており<sup>6-8)</sup>、遺伝子異常の段階的な獲得によって ATL の発症に至る。ATL の予後や急性転化リスクと相関する遺伝子異常は報告されているが<sup>16)</sup>、極めて多彩な遺伝子に異常を蓄積するため、ATL の発症に特に強く影響する遺伝子異常は特定されていない。

ATL 細胞には、DNA 塩基配列の変化を伴わないエピジェネティックな遺伝子異常も認め

られる。エピジェネティックな変化には DNA のメチル化やクロマチンを構成するヒストン分子の化学修飾などが含まれるが、これらの異常は ATL 細胞だけでなくキャリアの感染細胞にも認められる<sup>17,18)</sup>。またキャリアの感染細胞では、ゲノム異常、エピゲノム異常、ウイルス遺伝子の影響により、大規模な遺伝子発現異常も認められ、細胞増殖やアポトーシス抵抗性などに関わる遺伝子の発現が変化している<sup>7,13,19)</sup>。このように、病態に関わる感染細胞の特性を規定する特徴が徐々に明らかにされている。しかし、HTLV-1 が ATL, HAM, HU/HAU などの異なる病態をどのように形成するかは不明な点が多い。

## 文献

- 1) Gessain A, Gallo RC, Franchini G. Low degree of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J Virol* 1992; 66: 2288-2295.
- 2) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116: 1211-1219.
- 3) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998 ;4: 586-593.
- 4) Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 270-276.
- 5) Saito M, Furukawa Y, Kubota R, et al. Frequent mutation in pX region of HTLV-1 is observed in HAM/TSP patients, but is not specifically associated with the central nervous system lesions. *J Neurovirol* 1995; 1: 286-294.
- 6) Rowan AG, Dillon R, Witkover A, et al. Evolution of retrovirus-infected premalignant T-cell clones prior to adult T-cell leukemia/lymphoma diagnosis. *Blood* 2020; 135: 2023-2032.
- 7) Yamagishi M, Kubokawa M, Kuze Y et al. Chronological genome and single-cell transcriptome integration characterizes the evolutionary process of adult T cell leukemia-lymphoma. *Nat Commun* 2021; 12: 4821.
- 8) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, et al. Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 11685–11691.
- 9) 尼崎辰彦, 縦田三郎, 鈴山純司ほか. Human T-cell leukemia virus (HTLV) carrier における末梢リンパ球の形態学的観察. *臨床血液* 1985; 26: 1430-1435.
- 10) 渡邊俊樹, 山口一成, 上平憲 (編). HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型) と疾患, 文光堂, 2007 年
- 11) Fuji S, Muta M, Ikeda E, et al. Discordance in the morphologic diagnosis of lymphocytes in HTLV-1-infected individuals. *Int J Lab Hematol* 2022; 44: e250-e252.
- 12) Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells. *Blood*; 99: 1505-1511.
- 13) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, et al. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2851-2861.
- 14) Etoh K, Yamaguchi k, Tokudome S, et al. Rapid quantification of HTLV-I provirus load: detection of monoclonal proliferation of HTLV-I-infected cells among blood donors. *Int J Cancer* 1999; 81: 859-864.
- 15) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 2015; 47: 1304-1315.
- 16) Kataoka, K. Iwanaga M, Yasunaga JI, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2018; 131: 215–225.
- 17) Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, et al. Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. *Blood* 2016; 127: 1790-1802.
- 18) Watanabe T, Yamashita S, Ureshino H, et al. Targeting aberrant DNA hypermethylation as a driver of ATL leukemogenesis by using the new oral demethylating agent OR-2100. *Blood* 2020; 136: 871-884.
- 19) Koya J, Saito Y, Kameda T, et al. Single-Cell Analysis of the Multicellular Ecosystem in Viral

#### 1.4. HTLV-1 に対する免疫応答

HTLV-1 は細胞と細胞の接着によって主にヒト T 細胞に感染する<sup>1,2)</sup>。HTLV-1 感染が個体の免疫動態に与える影響については未知の部分も多いが、感染 T 細胞を多く有する ATL 患者は免疫不全を呈し高頻度に日和見感染症を発症する<sup>3)</sup>。HTLV-1 感染者はまた HAM や HU/HAU といった炎症性疾患を生じることから、HTLV-1 感染は様々な免疫異常の原因となると考えられる。HTLV-1 感染者で結核など一部の日和見感染症がみられると報告されている<sup>4)</sup>が、HTLV-1 感染自体が日和見感染症のリスクを増すかは不明である。また一般に HTLV-1 キャリアに対して特別な日和見感染症予防は現在行われていない。また妊娠は多くの免疫学的反応を含む一連の事象だが、HTLV-1 キャリアであることが妊娠経過自体に与える影響はないと考えられている。

一方 HTLV-1 に対する特異的免疫応答の知見が主に *ex vivo* での検証を通して蓄積されてきた。HTLV-1 は *gag*, *pol*, *env* といった構造遺伝子、また *tax* や *HTLV-1 bZIP factor (HBZ)* といった遺伝子をコードするが、これらの蛋白質はいずれも免疫原性を持つ。そして各蛋白質に特異的な液性免疫・細胞性免疫応答の両方がこれまでに知られている。

##### 1) 液性免疫

HTLV-1 感染したヒトでは HTLV-1 関連蛋白質に対する抗体が検出される。それら抗体の多くは *ex vivo* で HTLV-1 に対する中和活性を示す<sup>5)</sup> が、*in vivo* において感染を抑制する可否かは結論が出ていない。特に Env 蛋白上のエピトープ gp46 に対する抗体は HTLV-1 感染者の 95% でみられ、HTLV-1 に対する中和活性および抗体依存性細胞傷害性 (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC) を示す<sup>6)</sup>。その他 Tax や HBZ に対する抗体の存在も個体レベルで確認されている<sup>7,8)</sup>。抗体が生体内で免疫監視の役割を担い感染細胞の増加を抑制している可能性があるが、感染成立や ATL や HAM の発症を抑制するかは不明である。

HTLV-1 関連蛋白質が生体で液性免疫の標的となることは HTLV-1 感染の検査法としてのみならず、HTLV-1 に対するワクチン開発において重要である。

##### 2) 細胞性免疫

HTLV-1 キャリアに比して ATL ないし HAM の発症者では HTLV-1 特異的細胞性免疫応答が異なることが知られている。一般に ATL では免疫応答が低下する一方 HAM では亢進している。

HTLV-1 キャリアの CD8 陽性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) は *ex vivo* で HTLV-1 感染細胞株に対して HTLV-1 特異的増殖を示す。しかし未治療ないし再発 ATL 患者の多くでこの反応が低下している<sup>9,10)</sup>。一方 HAM 患者ではこの T 細胞応答が亢進することが多い<sup>11)</sup>。さらに同種造血幹細胞移植で長期寛解に至った ATL 症例では Tax 特異的 T 細胞応答が顕著に亢進している<sup>12)</sup>。これらの結果は HTLV-1 キャリアが生理的な細胞性免疫を持ち、ATL 発症者で同免疫が破綻している可能性、さらには CTL の賦活による ATL 治療の可能性を示唆する。

CTL が標的とする HTLV-1 関連抗原としては液性免疫と同様に Tax や HBZ などがある<sup>13</sup>。<sup>14</sup>。しかし ATL 患者では Tax の発現が低下していることがしばしばあり、感染免疫からの逃避機序となっている可能性が考えられる<sup>15</sup>。すなわち HTLV-1 感染細胞に対する免疫反応は個々のケースでこれらの抗原発現パターンと相関する可能性がある。

HTLV-1 に対する細胞性免疫の存在と ATL 患者におけるその低下は、樹状細胞ワクチンを始めとした免疫療法開発の基盤となっている<sup>16</sup>。

## 文献

- 1) Pais-Correia AM, Sachse M, Guadagnini S, et al. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. *Nat Med* 2010; 16: 83-89
- 2) Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 2003; 299: 1713-1716
- 3) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 1991; 79: 428-437
- 4) Rosadas C, Taylor GP. HTLV-1 and Co-infections. *Front Med (Lausanne)* . 2022;9:812016
- 5) Nagy K, Clapham P, Cheingsong-Popov R, et al. Human T-cell leukemia virus type I: induction of syncytia and inhibition by patients' sera. *Int J Cancer* 1983; 32: 321-8
- 6) Tanaka Y, Tanaka R, Imaizumi N, et al. A protective role of HTLV-1 gp46-specific neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies in progression to adult T-cell leukemia (ATL). *Front Immunol* 2022; 13: 921606
- 7) Lal RB, Giam CZ, Coligan JE, et al. Differential immune responsiveness to the immunodominant epitopes of regulatory proteins (tax and rex) in human T cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Infect Dis* 1994; 169: 496-503
- 8) Enose-Akahata Y, Abrams A, Massoud R, et al. Humoral immune response to HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ) in HTLV-1-infected individuals. *Retrovirology* 2013; 10: 19
- 9) Arnulf B, Thorel M, Poirot Y, et al. Loss of the ex vivo but not the reinducible CD8+ T-cell response to Tax in human T-cell leukemia virus type 1-infected patients with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia* 2004; 18: 126-132
- 10) Kannagi M, Sugamura K, Kinoshita K, et al. Specific cytolysis of fresh tumor cells by an autologous killer T cell line derived from an adult T cell leukemia/lymphoma patient. *J Immunol* 1984; 133: 1037-1041
- 11) Jacobson S, Shida H, McFarlin DE, et al. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. *Nature* 1990; 348: 245-248
- 12) Harashima N, Kurihara K, Utsunomiya A, et al. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 2004; 64: 391-9
- 13) Sugata K, Yasunaga J, Mitobe Y, et al. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. *Blood* 2015; 126: 1095-105
- 14) Kannagi M, Harada S, Maruyama I, et al. Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8+ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells. *Int Immunol* 1991; 3: 761-7
- 15) Takeda S, Maeda M, Morikawa S, et al. Genetic and epigenetic inactivation of tax gene in adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* 2004; 109: 559-67
- 16) Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, et al. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol* 2015; 169: 356-67

### 1.5. ワクチン開発の現状

HTLV-1 感染拡大の抑制は、国内外の重要課題である<sup>1-3</sup>。HTLV-1 は、無症候感染者（キャリア）から伝播しうることから、感染者の自覚がないまま感染が拡大しうる。このような「みえない感染拡大」は、20 世紀にパンデミックを引き起こした HIV や B 型・C 型肝炎ウイルスと同様、その抑制が容易ではなく、ワクチン開発が切望されている。

これまで HTLV-1 に対する数多くのワクチン開発研究が進められてきているものの、実用化の道筋が示されているものはない<sup>4,6)</sup>。ワクチン評価のための動物感染モデルとしては、マウス、ウサギ、サル等を用いていくつか構築されているが<sup>4,6-10)</sup>、ヒト HTLV-1 感染症の反映度に課題があることが、開発に向けた一つの障壁となっている。

ヒトは HTLV-1 に感染すると、慢性潜伏感染を呈し、無症候キャリアとなる。一部のキャリアは、長期間の無症候潜伏期を経て、成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 等の重篤な疾患を呈する。HTLV-1 ワクチンとしては、(a) 非感染者への接種により感染防御効果を期待する感染予防ワクチン、(b) キャリアへの接種により ATL 等の発症防御効果を期待する発症予防ワクチン、(c) ATL 等の発症者への接種により治療効果を期待する疾患治療ワクチンに分けて考えることができる(図 1-7)。非感染者を対象とする予防ワクチン (a) と感染者を対象とする治療ワクチン (b・c) に分けて考える場合もある。

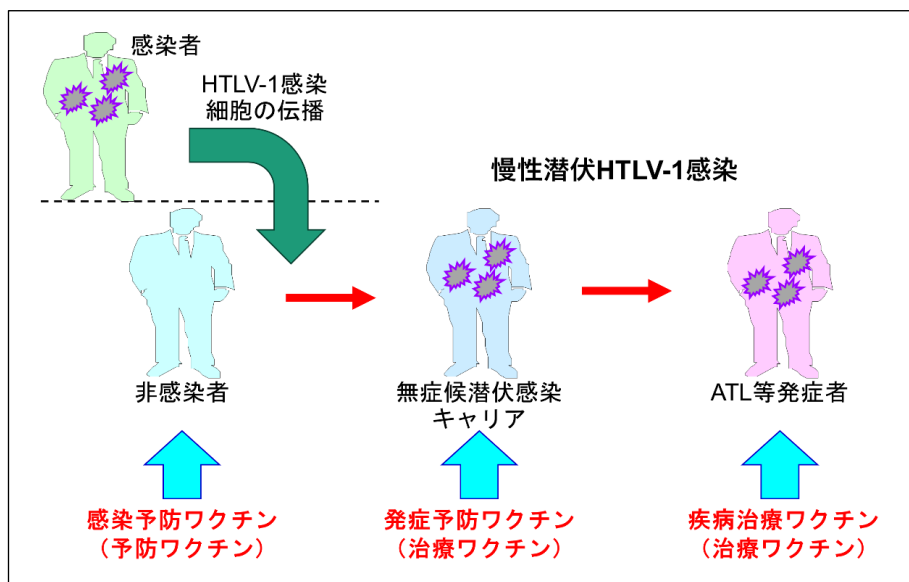


図 1-7 HTLV-1 ワクチンのコンセプト

その中で、まず、感染予防ワクチン開発が第一の課題である。垂直感染の予防戦略としては、妊婦に誘導した抗体の胎児への移行後の防御効果を期待する研究も進められているが<sup>11,12)</sup>、本邦では、まず授乳のコントロールが第一選択である<sup>4)</sup>。一方、近年、感染拡大が指摘されている水平感染<sup>1)</sup>の予防戦略として、感染予防ワクチン開発は特に重要視されている。HTLV-1 は、基本的に cell-to-cell 感染により伝播することを特徴とするが、このような cell-to-cell 感染を抗体で防御できるかということが一つの課題である。抗 HTLV-1 抗体受動免疫による感染防御効果を示す報告は蓄積されてきており<sup>4,11-15)</sup>、HTLV-1 Env を主抗原とする抗体誘導ワクチン開発が期待されるものの、感染防御に必要なワクチン誘導抗体の量・質の問題は解決されていない。抗体依存性細胞障害活性 (ADCC) の HTLV-1 感染制御への寄与も示唆されている<sup>16,17)</sup>。一方、細胞傷害性 T 細

胞 (CTL) 反応を中心とする HTLV-1 抗原特異的 T 細胞反応誘導ワクチン開発研究も進められているが、伝播時の感染防御への CTL 反応の貢献を示す根拠は得られていない<sup>18)</sup>。

ワクチンモダリティとしては、図 1-8 に示したようなものがある。HTLV-1 Env を主抗原とする抗体誘導ワクチンおよび HTLV-1 Tax あるいは HBZ を主抗原とする T 細胞ワクチンの開発が主要戦略となる (表 1)。感染予防 HTLV-1 ワクチンとしては、かなり以前より、特に Env を主抗原とする蛋白質・ペプチドワクチンやウイルスベクターワクチンの研究が進められてきており、中和抗体誘導能を示すものも報告されている<sup>3,5,19,20)</sup>。また、ウサギモデルにおいて、ワクチン接種から 3 週間以上後のチャレンジ実験で感染防御効果を示した報告もある<sup>5,21-23)</sup>。しかし、immune correlates (感染防御効果と相関する誘導免疫) が未解明のうえ、潜伏感染検出感度の問題もあり、臨床試験進展にはいたっていない。今後は、immune correlates の解明に基づき、誘導すべき免疫反応を明らかにして、それを誘導するワクチンを開発することが推奨される<sup>4)</sup>。

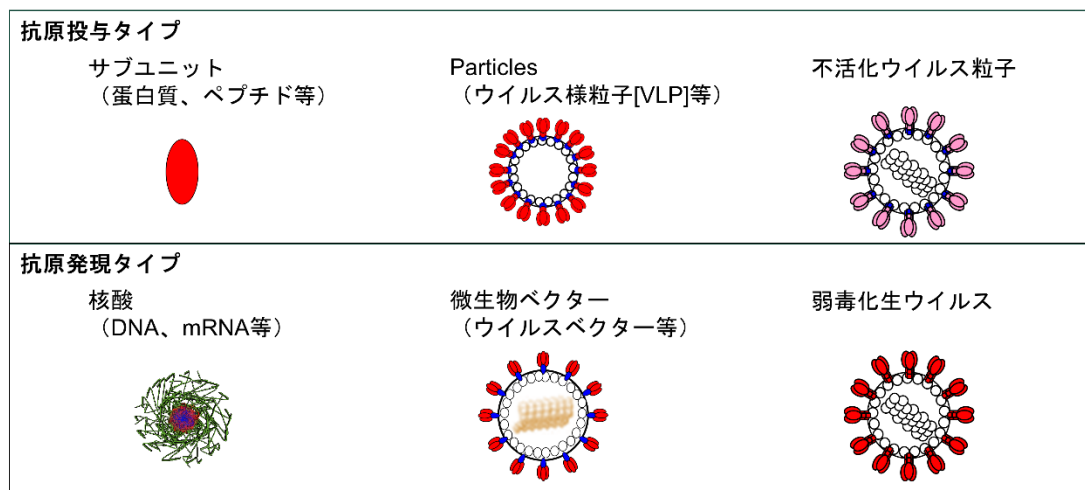


図 1-8 ワクチンプラットフォーム

キャリアへの接種による発症予防ワクチンについては、数多くのキャリアの方々にとって必要性の高いものであるが、研究開発は進展していない。ヒト HTLV-1 感染症と同様の病態発症動物モデルがないことは、研究開発の障壁となっている。キャリアにおいて高プロウイルス量が ATL 発症リスクと相関することから<sup>24)</sup>、プロウイルス排除に結びつく免疫誘導は課題の一つである。キャリアにおける HTLV-1 増殖抑制に CTL 反応が中心的役割を担っているとされていることから<sup>10,25,26)</sup>、Tax 抗原や HBZ 抗原を標的とする CTL 反応誘導に基づきプロウイルス排除を目指すワクチン開発が戦略の一つとなりうる。なお、CTL 誘導による HAM 発症への影響の可能性は留意すべきと考えられる。

ATL 発症者への治療ワクチンについては、主に CTL 誘導ワクチン開発研究が進められて



いる。ATL細胞におけるHTLV-1抗原発現は乏しく(表1), 唯一発現するとされるHBZ抗原を標的とするCTL誘導ワクチン開発が戦略の一つであるが<sup>27)</sup>, HBZの発現量も高くはないことからHBZ特異的CTL反応の効果は限定的である可能性も示唆されている<sup>28)</sup>。一方, ATL腫瘍マーカーを標的とする戦略も考えられ, ワクチンというよりは抗体療法をはじめとする免疫療法としての進展が期待される。

表1 HTLV-1ワクチンの主要抗原\*

抗原	期待する誘導免疫エフェクター	伝播時HTLV-1産生細胞における発現	潜伏細胞における発現(キャリア)	ATL細胞における発現
Env	抗体	++	-	-
Tax	T細胞(CTL)	++	-(+/-)	-
HBZ	T細胞(CTL)	+	+	+

\*発現に関して, -:陰性, +:陽性。++と+は発現量のおおまかな目安で, 産生細胞におけるEnv・Tax発現量はHBZ発現量より多いと考えられていることを示している。キャリアにおいて, 一部の感染細胞に一過性のTax発現があることが知られている(+/-)<sup>29)</sup>。

## 文献

- 1) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:1246-1254.
- 2) Keener AB. Back in the spotlight. *Nat Med* 2018; 24:1633-1636.
- 3) WHO Fact sheets. Human T-lymphotropic virus type 1. 2023; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-t-lymphotropic-virus-type-1>. [Accessed 2024.02.10]
- 4) Tu JJ, Maksimova V, Ratner L, et al. The Past, Present, and Future of a Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Vaccine. *Front Microbiol* 2022; 13:897346.
- 5) Ratner L. A role for an HTLV-1 vaccine? *Front Immunol* 2022; 13:953650.
- 6) Santana CS, Andrade FO, da Silva GCS, et al. Advances in preventive vaccine development against HTLV-1 infection: A systematic review of the last 35 years. *Front Immunol* 2023; 14:1073779.
- 7) Miyoshi I, Yoshimoto S, Kubonishi I, et al. Infectious transmission of human T-cell leukemia virus to rabbits. *Int J Cancer* 1985; 35:81-5.
- 8) Nakamura H, Tanaka Y, Komuro-Tsujimoto A, et al. Experimental inoculation of monkeys with autologous lymphoid cell lines immortalized by and producing human T-cell leukemia virus type-I. *Int J Cancer* 1986; 38:867-75.
- 9) Miura M, Yasunaga J, Tanabe J, et al. Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. *Retrovirology* 2013; 10:118.
- 10) Nakamura-Hoshi M, Nomura T, Nishizawa M, et al. HTLV-1 Proliferation after CD8+ cell depletion by monoclonal anti-CD8 antibody administration in latently HTLV-1-infected cynomolgus macaques. *Microbiol Spectr* 2023; 11:e0151823.
- 11) Sawada T, Iwahara Y, Ishii K, et al. Immunoglobulin prophylaxis against milkborne transmission of human T cell leukemia virus type I in rabbits. *J Infect Dis* 1991; 164:1193-6.
- 12) Fujii H, Shimizu M, Miyagi T, et al. A Potential of an Anti-HTLV-I gp46 Neutralizing Monoclonal Antibody (LAT-27) for Passive Immunization against Both Horizontal and Mother-to-Child Vertical Infection with Human T Cell Leukemia Virus Type-I. *Viruses* 2016; 8:41.
- 13) Kataoka R, Takehara N, Iwahara Y, et al. Transmission of HTLV-I by blood transfusion and its prevention by passive immunization in rabbits. *Blood* 1990; 76:1657-61.
- 14) Akari H, Suzuki T, Ikeda K, et al. Prophylaxis of experimental HTLV-I infection in cynomolgus monkeys by passive immunization. *Vaccine* 1997; 15:1391-1395.
- 15) Saito M, Tanaka R, Fujii H, et al. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is

essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/γnull (NOG) mice. *Retrovirology* 2014; 11:74.

- 16) Miyakoshi H, Koide H, Aoki T. In vitro antibody-dependent cellular cytotoxicity against human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV)-producing cells. *International J Cancer* 1984; 33:287–91.
- 17) Tanaka Y, Tanaka R, Imaizumi N, et al. A protective role of HTLV-1 gp46-specific neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies in progression to adult T-cell leukemia (ATL). *Front Immunol* 2022; 13:921606.
- 18) Moles R, Sarkis S, Galli V, et al. NK cells and monocytes modulate primary HTLV-1 infection. *PLoS Pathog* 2022; 18:e1010416.
- 19) Tanaka Y, Tanaka R, Terada E, et al. Induction of antibody responses that neutralize human T-cell leukemia virus type I infection in vitro and in vivo by peptide immunization. *J Virol* 1994; 68:6323-31.
- 20) Ishii H, Nakamura-Hoshi M, Shu T, et al. Sendai virus particles carrying target virus glycoproteins for antibody induction. *Vaccine* 2022; 40:2420-2431.
- 21) Shida H, Tochikura T, Sato T, et al. Effect of the recombinant vaccinia viruses that express HTLV-I envelope gene on HTLV-I infection. *EMBO J* 1987; 6:3379-84.
- 22) Franchini G, Tartaglia J, Markham P, et al. Highly attenuated HTLV type I env poxvirus vaccines induce protection against a cell-associated HTLV type I challenge in rabbits. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1995; 11:307-13.
- 23) Kazanji M, Bomford R, Bessereau JL, et al. Expression and immunogenicity in rats of recombinant adenovirus 5 DNA plasmids and vaccinia virus containing the HTLV-I env gene. *Int J Cancer* 1997; 71: 300-7.
- 24) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116:1211-1219.
- 25) Hanon E, Hall S, Taylor GP, et al. Abundant tax protein expression in CD4+ T cells infected with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) is prevented by cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 2000; 95:1386-92.
- 26) Vine AM, Heaps AG, Kaftantzi L, et al. The role of CTLs in persistent viral infection: cytolytic gene expression in CD8+ lymphocytes distinguishes between individuals with a high or low proviral load of human T cell lymphotropic virus type I. *J Immunol* 2004; 173:5121-9.
- 27) Sugata K, Yasunaga J, Mitobe Y, et al. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. *Blood* 2015; 126:1095-105.
- 28) Rowan AG, Suemori K, Fujiwara H, et al. Cytotoxic T lymphocyte lysis of HTLV-1 infected cells is limited by weak HBZ protein expression, but non-specifically enhanced on induction of Tax expression. *Retrovirology* 2014; 11:116.
- 29) Ramanayake S, Moulding DA, Tanaka Y, et al. Dynamics and consequences of the HTLV-1 proviral plus-strand burst. *PLoS Pathog* 2022; 18:e1010774.

## 2. HTLV-1 の感染経路

### 2.1. 母子感染

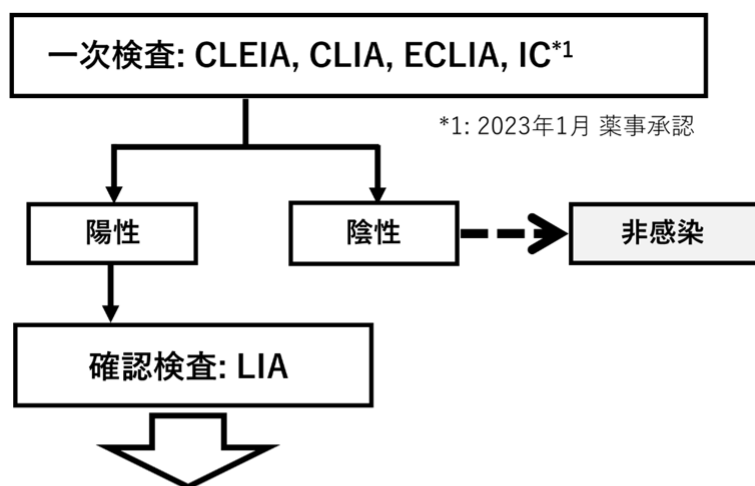
#### 2.1.1. 疫学

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type I: HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL), HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) や HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis/HTLV-1-associated uveitis: HU/HAU) など HTLV-1 関連疾患の原因ウイルスである。現時点では、HTLV-1 関連疾患はいずれも難治性の疾患であり、とくに ATL は一旦発症すると生命予後不良である。HTLV-1 の主な感染経路として、母子感染 (垂直感染)、性交感染 (水平感染) や血液の移入 (輸血, 臓器移植など) が知られており、とくに ATL は主に母子感染例から発症すると考えられている。母子感染は主に母乳を介して成立する。現時点における HTLV-1 関連疾患に対する最も有効な対策は、出生直後からの母乳を介した母子感染の予防により、次世代のキャリアを減少させ

ることである。そこで、日本では 2011 年より妊婦の HTLV-1 スクリーニング検査を開始している<sup>1)</sup>。妊婦が HTLV-1 スクリーニング検査を受けることで、HTLV-1 に感染していない妊婦は安心して母乳哺育を行い、HTLV-1 キャリアと診断された妊婦は自らの意志で完全人工栄養や生後 90 日間未満の短期母乳栄養を選択することで HTLV-1 母子感染の危険性を低下させることができる。HTLV-1 母子感染予防のためには、妊娠したら必ず妊婦健診を受けることが重要である。最近の疫学調査では、妊婦の HTLV-1 スクリーニング検査から推定される HTLV-1 キャリア妊婦の感染経路について、初回妊娠時に HTLV-1 陽性だった症例が約 94%、妊娠と妊娠の間に陽転化した症例が約 6%であったことから、水平感染が少なくとも 6%程度いることが報告された<sup>2)</sup>。今後は妊娠出産する AYA 世代において水平感染の占める割合が増えると予想される。

### 2.1.2. 妊婦健診

産婦人科診療ガイドライン産科編 2023（日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会）では、妊婦健診（遅くとも妊娠 30 週頃までに）において HTLV-1 スクリーニング検査を行うことが推奨され、推奨レベルは A（強く奨められる）とされている<sup>3)</sup>。検査法として、化学発光酵素免疫測定法（chemiluminescent enzyme immunoassay: CLEIA）、化学発光免疫測定法（chemiluminescence immunoassay: CLIA）、電気化学発光免疫測定法（electro-chemiluminescence immunoassay: ECLIA）ならびにイムノクロマト（immuno-chromatography: IC）法が推奨されている（図 1-9）<sup>1)</sup>。



### 【HTLV-1感染の判定】

陽性	判定保留	陰性
「陽性」と確定	PCRを実施*2	「陰性」と確定

陽性	陰性
「陽性」と確定	陰性もしくは 検出感度以下

\*2: 保険適用は妊婦、移植者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）又は臓器等提供者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）

図 1-9 HTLV-1 診断フローチャート

しかし、これらの方法には非特異反応による偽陽性が存在するため、一次（スクリーニング）検査で陽性だった場合は必ず確認検査を実施しなければならない。まず、確認検査としてラインブロット（LIA）法が実施され、「陽性」の場合は HTLV-1 キャリアと診断される。しかし、LIA 法には「判定保留」となる例が知られており、判定保留例には HTLV-1 プロウイルス DNA を特異的に検出する PCR 法が保険適用されている<sup>4)</sup>。HTLV-1 キャリアの診断には、「HTLV-1 感染の診断指針」が策定されている<sup>5)</sup>。

そして、HTLV-1 キャリアと診断した場合、慎重に本人に告知し、検査結果をパートナーや家族などへ説明するか否かは、妊婦本人の意思を尊重する。その際、本診療ガイドラインと共に、「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策保健指導マニュアル（第 2 版）」([https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1\\_manual\\_v2.pdf](https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1_manual_v2.pdf))が参考になる<sup>6)</sup>。

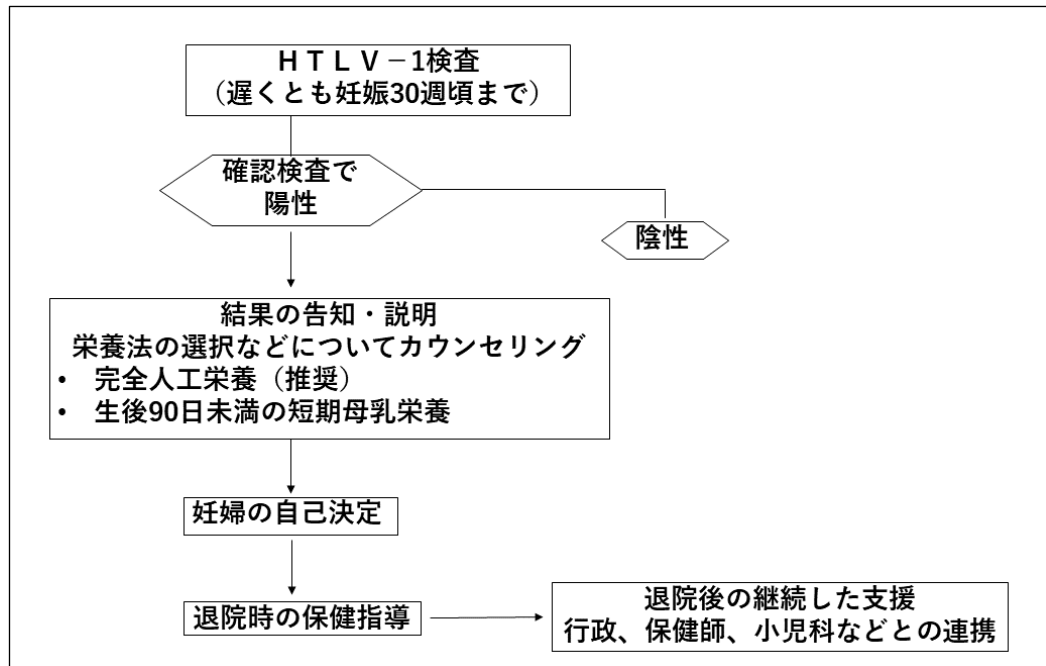


図 1-10 HTLV-1 キャリア妊婦への対応

### 2.1.3. 栄養法と感染リスク

妊婦が HTLV-1 キャリアと診断された場合、妊婦は母乳を介した母子感染に関する情報をもとに、自らの意思で栄養法を決定できる。長崎県における疫学調査によると、栄養法による母子感染リスクは、HTLV-1 キャリア妊婦が完全人工栄養で育てた児では 2.4%、母乳で育てた期間が生後 180 日未満の児では 8.3%、その期間が生後 180 日以上児では 20.5%であった<sup>7)</sup>。したがって、母乳への暴露が短期間であるほど、HTLV-1 母子感染リスクが低下することが示唆される。

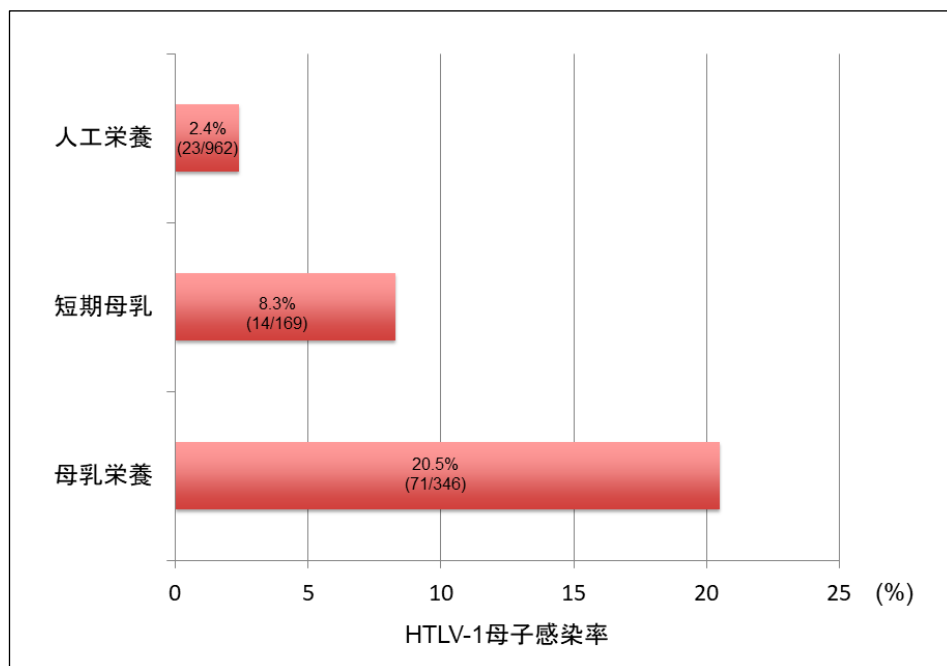


図 1-11 長崎県における HTLV-1 キャリア妊婦が選択した栄養法と母子感染率との関連

産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 では、妊婦が HTLV-1 キャリアと診断された場合、母乳を介した母子感染予防の観点から、完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立した方法として推奨されている<sup>7)</sup>。厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版）では、栄養法の選択について、完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立した方法として推奨されるとしたうえで、完全人工栄養とともに、90 日未満の短期母乳栄養を含めて提示して、妊婦が自らの意思で栄養法を自己決定できるように支援することが記載されている。生後 90 日未満の短期母乳栄養を選択肢の一つとした根拠は、本邦の調査で短期（90 日未満）母乳栄養と完全人工栄養との間で母児感染率に有意差はなかったという報告である<sup>8)</sup>。その報告では、HTLV-1 母子感染率は完全人工栄養で 6.4%、90 日未満の短期母乳栄養で 2.3%、90 日以上の長期母乳栄養で 16.7%とされている<sup>8)</sup>。ただし、短期母乳栄養を選択した妊婦が、生後 90 日で母乳哺育を人工栄養へ移行できなくて、長期母乳栄養になってしまう事例が確認されている。短期母乳栄養を推奨するには、助産師外来等で適切な乳房ケアと支援を行うなど、生後 90 日までに確実に母乳を中止できる支援体制を構築しておくことが必須である。したがって、HTLV-1 キャリア妊婦へのカウンセリングでは、以下の情報提供をすることが重要である。母子感染予防のためには完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立された方法として推奨されること、完全人工栄養を実施しても母乳以外の経路でおよそ 3~6%に母子感染が起こりうること、短期母乳栄養を希望する場合には、生後 90 日以内に完全人工栄養に移行できるようにすること、生後 90 日までに母乳栄養を終了し完全人工栄養に移行することは容易ではなく、母乳栄養が 90 日を超えて長期化することで母子感染のリスクが上昇する可能性がある、ことである。また、いずれの栄養法を選択した場合においても、キャリア妊婦が抱く様々な不安や悩みに対してサポートが必要な事例も経験される。HTLV-1 母子感染予防対策には、キャリア妊婦から生まれた児に対する栄養法の介入とともに、医療機関、自治体等が連携し、継続した育児支援やキャリア外来など総合的な支援体制が必要とされる。その際、HTLV-1 情報ポータルサイト「HoT LiVes ほっとらいぶ」(<https://htlv1.jp>)が参考になる<sup>9)</sup>。

#### 2.1.4. 伝播の仕方

HTLV-1 母子感染の主な感染経路は経母乳感染である。したがって、実母子間でなくとも、もらい乳やインターネット等で販売される母乳<sup>10)</sup>によっても感染する可能性がある。一方、HTLV-1 キャリアと診断された妊婦が完全人工栄養を選択しても 3~6%に母子感染が認められることから、母乳以外の母子感染経路が存在していると考えられている。母乳以外に感染細胞が母親から児へ移行する可能性として、胎盤・臍帯を介した子宮内感染、分娩時の産道感染、あるいは唾液を介した唾液感染が考えられるが、いずれも確定的な証拠はない。最近の研究によると、HTLV-1 キャリア妊婦の分娩後の胎盤組織ならびに臍帯血を調べると、それぞれ 55.1%と 2.4%に HTLV-1 プロウイルスが認められ、胎盤を構成している細胞のうち絨毛膜栄養細胞に感染していることが確認され、母乳以外の母子感染経路として経胎盤感染の可能性が示唆されている<sup>11)</sup>。

## 文献

- 1) CQ612「HTLV-I 検査と陽性例の取り扱いは？」産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会 2023年8月28日発刊
- 2) Komatsu N, Iwanaga M, Hasegawa Y et al. Frequency of HTLV-1 seroconversion between pregnancies in Nagasaki, Japan, 2011-2018. *Front Microbiol.* 2022;13:1036955.
- 3) CQ003「妊娠初期の血液検査項目は？」産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会 2023年8月28日発刊
- 4) Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T et al. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. *Retrovirology.* 2020;17:26.
- 5) 平成 29 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究」(研究代表者 浜口 功): HTLV-1 感染の診断指針 (第 2 版) 2019 年 11 月  
[http://htlv.umin.jp/info/HTLV-1\\_guidelines201806.html](http://htlv.umin.jp/info/HTLV-1_guidelines201806.html) [Accessed 2023.09.30]
- 6) 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金 (健やか次世代育成総合研究事業) HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 (研究代表者 内丸 薫)「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策保健指導マニュアル (第 2 版)」2022 年 11 月  
[https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1\\_manual\\_v2.pdf](https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1_manual_v2.pdf) [Accessed 2024.02.10]
- 7) Moriuchi H, Masuzaki H, Doi H et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(2):175-177.
- 8) Miyazawa T, Hasebe Y, Murase M et al. The Effect of Early Postnatal Nutrition on Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Mother-to-Child Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2021;13:819.
- 9) 厚生労働行政推進調査事業費新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究」(研究代表者 渡邊 俊樹)「HoT LiVes ほっとらいぶ」  
<https://htlv1.jp> [Accessed 2023.09.30]
- 10) 平成 27 年 7 月 3 日付 食安監発 0703 第 1 号 雇児母発 0703 第 1 号 厚生労働省医薬食品局食品安全部監視安全課長・雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知「インターネット等で販売される母乳に関する注意喚起の依頼について」  
<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11908000-Koyoukintoujidoukateikyoku-Boshihokenka/bonyuu.pdf> [Accessed 2024.02.06]
- 11) Tezuka K, Fuchi N, Okuma K et al. HTLV-1 targets human placental trophoblasts in seropositive pregnant women. *J Clin Invest.* 2020;130:6171-6186.

## 2.2. 水平感染

### 2.2.1. 水平感染の定義

病原体が親から直接その子孫に伝播される感染様式である垂直感染の対義語として用いられる水平感染は垂直感染以外の感染経路による感染すべてを指すが、本項目では母子感染以外の感染のうち、青年期 (16 歳) 以降の自然感染を水平感染として取り扱う。

### 2.2.2. 水平感染の実態

日本における青年期以降の HTLV-1 自然感染については複数回献血者中の抗 HTLV-1 抗体陽転者発生状況から把握が試みられた。第 1 次調査として 2005 年から 2011 年までの複数回献血者 3,375,821 人について追跡調査が実施され、わが国では年間 4,000 人以上の新規感染が生じていることが推測された<sup>1)</sup>。抗体陽転割合は男性 2.29 (10 万人年あたり, 1.99-2.62), 女性 6.88 (10 万人年あたり, 6.17-7.66) と女性の方が有意に高かった。また男女とも年齢階層が上がるにつれて水平感染者も増加し、女性では各年齢階層とも九州地方が最も多いもの

の関東や近畿がそれに次いで多く、高浸淫地域のみならず大都市圏での水平感染多発が見られた。第2次調査では2013-2020年の5,017,916人の複数回献血者を対象とした水平感染状況の観察を行った結果、年間新規感染推測数は2,880人と微減ながら16-34歳のAYA (Adolescents and Young Adults) 世代における水平感染発生数が著増していた<sup>2)</sup>(図1-12, 表1-2)。また、第1次調査同様に関東、近畿、東海の大都市圏での水平感染推測数が多くなっていた。これらのことから、日本におけるHTLV-1の主要感染経路は青年期以降の水平感染であることが強く示唆される。これまで水平感染ではHTLV-1関連疾患の発症は垂直感染に比して低頻度であるとされてきたが、水平感染後のATL発症<sup>3)</sup>やHAM, HU/HAUの重篤化<sup>4,5)</sup>の報告もあり、水平感染対策は日本において喫緊の課題である。

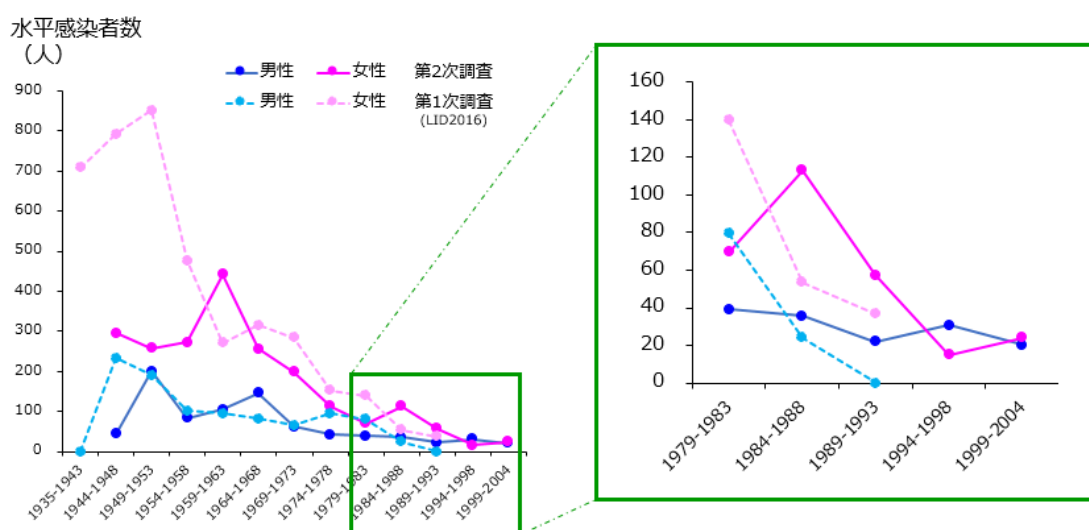


図1-12 生年階層別 HTLV-1 水平感染の比較

表1-2 AYA (Adolescents and Young Adults) 世代における各年齢階層の HTLV-1 水平感染者推測数

年齢階層	第2次調査		第1次調査	
	男性	女性	男性	女性
16-19	16.80	10.57	1.00	0.50
20-24	27.79	54.52	0.00	0.00
25-29	35.49	114.23	40.01	127.61
30-34	38.49	77.20	31.38	35.36
16-34 (%)*	118.58 (15.45)	256.51 (12.14)	72.40 (6.93)	163.47 (5.21)

\*全年齢層に対するAYA世代の感染者数割合



Martel らは、南米ではセックスワーカーに対してコンドームの使用を推奨することによって使用率が 57.7%から 84.4%に 1.5 倍増加し、HTLV-1 感染率が 14.5%から 3.1%に激減したとし、性的感染防御にコンドームが有用であること、また、抗 HTLV-1 抗体陽性患者の性的パートナーは抗体検査を受け、感染が判明した場合にはカウンセリングとフォローアップのために専門の医療機関等へ紹介することが理想であるが、医療者や一般の人々にこのウイルスについて知識が乏しいことから、このような手順がなされていないと述べている<sup>6</sup>。

HTLV-1 の水平感染経路には注射による薬物使用や特定の文化のおよび宗教的慣習から生じる場合や偶発的な暴露によるものもある。医療行為等職業上の HTLV-1 感染例として中央アフリカで助産師として働いていたベルギー人修道女の HAM 症例が報告された<sup>7</sup>。

また、抗体陽転献血者データから、HTLV-1 の自然感染でのウインドウ・ピリオド (window period: WP) も明らかになった<sup>8</sup>。感染成立から抗体が検出されるまでの期間である WP に男女差は見られず、一次 (スクリーニング) 検査、確認検査とも現在日本赤十字社で採用している CLIA 法ならびに LIA 法が 2.2 か月と最も短かった。輸血感染と比較すると WP は約 1.5 倍であるが、これは HTLV-1 の暴露量ならびに暴露経路が異なることによる差異が考えられる。また、定量的 PCR (quantitative Polymerase Chain Reaction 法) での WP は約 4.1 か月であった (表 1-3)。各種の HTLV-1 感染検査には各々異なった WP があることから感染が疑われる症例について検査を実施する際には検査実施時期が検出可能な時期に至っているか、また、使用する検査系が適切であるかについても配慮が必要である。

表 1-3 HTLV-1 自然感染におけるウインドウ・ピリオド (単位は Months)

Tests	Total			Men		Women		P value
	Mean ± SD	Median	Range	Mean ± SD	Median	Mean ± SD	Median	M-W <sup>a</sup>
PA	2.19 ± 0.56	2.20	1.05-2.20	2.17 ± 0.59	2.07	2.23 ± 0.55	2.25	.486
CLEIA	2.55 ± 1.74	2.20	1.05-8.95	2.82 ± 2.53	2.04	2.23 ± 0.55	2.25	.537
CLIA	2.19 ± 0.56	2.20	1.05-3.01	2.17 ± 0.59	2.07	2.23 ± 0.60	2.30	.838
IF	4.80 ± 6.46	2.36	1.05-23.00	2.95 ± 1.97	2.24	7.12 ± 9.24	2.36	.248
WB	6.33 ± 8.73	2.79	1.05-35.90	6.43 ± 9.96	2.51	4.25 ± 5.72	2.36	.555
LIA	2.19 ± 0.55	2.20	1.05-3.01	2.17 ± 0.59	2.10	2.22 ± 0.55	2.25	.855
qPCR	4.09 ± 7.77	2.20	1.10-35.90	5.44 ± 10.18	2.10	2.23 ± 0.54	2.25	.322

Abbreviations: CLEIA, chemiluminescence enzyme immunoassay; CLIA, chemiluminescence immunoassay; IF, indirect immunofluorescence assay; LIA, line immunoassay; PA, particle agglutination assay; qPCR, quantitative real-time PCR; WB, Western blotting.

<sup>a</sup>M-W, P value was calculated between men and women.

## 文献

- 1) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 ;11:1246-1254.
- 2) Sagara Y, Nakamura H, Satake M, et al. Increasing horizontal transmission of human T-cell leukemia virus type 1 in adolescents and young adults in Japan. *J Clin Virol.* 2022 Dec;157:105324.
- 3) Sibon D, Cassar O, Duga I, et al. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in a Caucasian Patient After Sexual Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2:ofv032.
- 4) Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, et al. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. *Lancet Infect Dis.* 2021;21:578.
- 5) Kamoi K, Watanabe T, Uchimaruru K, et al. Updates on HTLV-1 Uveitis. *Viruses.* 2022;14:794. doi: 10.3390/v14040794.

- 6) Martel M, Gotuzzo E. HTLV-1 Is Also a Sexually Transmitted Infection. *Front Public Health*. 2022 Mar 31;10:840295.
- 7) Goubau P, Carton H, Cornet P, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection and tropical spastic paraparesis in Belgian expatriates. *J Med Virol*. 1992;36:13-5
- 8) Sagara Y, Nakamura H, Yamamoto M, et al. Estimation of the window period of human T-cell leukemia virus type 1 and 2 tests by a lookback study of seroconverters among Japanese voluntary blood donors. *Transfusion*. 2021;61:484-493.

## 2.3. 輸血

### 2.3.1. 輸血による感染

HTLV-1 の血液を介しての感染は 307 人の受血患者を対象とした抗体陽性血輸血と抗体陽転化の時期の後方視的解析により明らかにされた<sup>1)</sup>。受血患者は ATLA 抗体（当初 HTLV-1 に対する抗体は ATL 抗原に対する抗体としてこう呼称された）陽性の細胞成分を含む血液製剤を輸血された群（A）、ATLA 抗体陽性血漿を輸血された群（B）、ATLA 抗体陰性血を輸血された群（C）の 3 群に区分され、151-272 日間のフォロー調査の結果、A 群 41 名中 26 名（63.4%）にのみ HTLV-1 感染が認められた。このことから HTLV-1 は血液製剤中の細胞成分を介して感染する（＝血漿では感染しない）ことが判明した（表 1-4）。この時の抗体陽転の時期は IgM の初見が 33.2 日（16-60 日）、IgG の初見が 39.4 日（21-86 日）であった。また米国から報告された輸血感染調査では 118 名を対象に 1 年間毎月フォローした結果、細胞成分を含む血液製剤を輸血された 54 名中 24 名（44%）のみ抗体陽転化がみられ、その検出中央値は 51 日（36-72 日）であった<sup>2)</sup>。

表 1-4 307 人の受血患者を対象とした抗体\*陽性血輸血後の後方視的解析

Group	anti-ATLA(+)* blood recipients	recipients	follow-up period (days)	seroconverters*
A	cell components	41	151	26
B	FFP	14	272	0
C	none	252	164	0

\*抗体検査は  $\times 1/10$  希釈血清を用いた IF で、固相化細胞には MT-1 を使用

HTLV-1 感染者が少ないと考えられていた台湾でも輸血感染後に ATL で死亡した症例の報告がある<sup>3)</sup>。また、アフガニスタンで負傷した兵士に対しての緊急輸血における HTLV-1 感染例として輸血後 44 日で抗体が陽転化した症例も報告された<sup>4)</sup>。

### 2.3.2. 輸血用血液製剤

HTLV-1 が血液媒介感染因子であることから日本では世界に先駆けて、全献血血液を対象とした抗 HTLV-1 抗体検査が 1986 年に導入された。スクリーニング検査としては HTLV-1 感染細胞株 TCL-Kan 細胞溶解液を固相化した粒子を用いた粒子凝集法（particle agglutination assay, PA）が用いられ、確認検査としては HTLV-1 感染細胞株をアセトン固定したスライドガラスを用いた間接蛍光抗体法（indirect immunofluorescence assay: IF）

が採用された。この抗体検査導入後の輸血症例の追跡調査の結果、10年間で HTLV-1 輸血後感染は認められず、全献血血液に対しての検査の導入が HTLV-1 感染抑止に有効であることが立証された<sup>5)</sup>。その後、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準を示す GMP (Good Manufacturing Practice) 省令に準拠した検査法の導入のため 2008 年に化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay: CLEIA) によるスクリーニング検査、2011 年にはウエスタンブロット法 (western blot: WB) による確認検査が開始され、2019 年には精度および感度の向上を目的としてスクリーニング検査、確認検査がそれぞれ化学発光免疫測定法 (chemiluminescence immunoassay: CLIA)、ラインブロット法 (line immunoassay: LIA) に変更された。

日本は先進国唯一の HTLV-1 高浸淫国であり上述のように青年期以降の新規感染者が年間 3,000-4,000 人発生していることを踏まえ、HTLV-1 輸血感染予防のために全献血血液を対象に抗 HTLV-1 抗体検査を実施している。日本とヨーロッパでは、ほとんどの HTLV 感染検査陽性者は HTLV-1 陽性者であるが、米国では HTLV-2 陽性率が高いことが報告されている。米国では抗 HTLV-1 抗体陽性率が低値であることから、全献血血液対象に抗 HTLV-1 抗体検査を実施することの費用対効果が検討され、初回献血者のみを検査対象とすることを提唱するグループもある<sup>6)</sup>。HTLV-1 を含む血液媒介感染因子による輸血後感染予防戦略として放射線や紫外線照射等による病原体不活化を実施している国もある<sup>7)</sup>。また、日本を含め多くの先進国は血液製剤調製時に白血球除去工程を導入している。輸血による HTLV-1 感染成立は  $10^8$  個以上のリンパ球の輸注により生じると推測されている<sup>8)</sup>。日本では白血球除去工程後の輸血用血液製剤の白血球残存基準を 1 製剤当たり  $10^4$ - $10^6$  cells としており、抗 HTLV-1 抗体検査の実施とともに HTLV-1 輸血感染に対して十分な予防対策がなされている。

### 2.3.3. 日本における HTLV-1 検査陽性献血者への対応

上述のとおり、輸血感染症例の報告<sup>1)</sup>後速やかに 1986 年 11 月から献血されたすべての輸血用血液製剤原料血に対する抗 HTLV-1 抗体検査が導入された。平成 7~9 年度厚生科学研究「献血における ATL 抗体陽性血液の利用などに関する研究」(主任研究者: 納 光弘 鹿児島大学医学部教授)において、鹿児島県及び福岡県の抗 HTLV-1 抗体陽性献血者への通知に関するパイロット・スタディが実施され、10 名の抗体陽性献血者を対象に行われた通知結果を踏まえ、「抗 HTLV-1 抗体陽性献血者には、インフォームド・コンセントのもとにおいて結果を通知すべきである」旨が提言され、1999 年より検査陽性献血者のうち通知希望者を対象に検査結果の通知が開始された<sup>9)</sup>。また、2021 年 11 月からは複数回一次検査陽性を繰り返しながら確認検査で HTLV-1 感染確定に至らないために、輸血用血液製剤として活用されないにもかかわらず検査陽性通知対象とならない献血者に対して無用な侵襲を避けるために一次検査における偽陽性通知を発出している。そのため血液センターからの通知受領者の受診時には確認検査陽性者に対する「検査陽性通知」か一次検査のみ陽性の献血者に対する「偽陽性通知」のいずれであるか通知の内容を精査して対応することが必要である。

## 文献

- 1) Okochi K, Sato H, and Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell

- leukemia virus by blood transfusion. *Vox Sang* 1984;46:245-253.
- 2) Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-1 and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer*, 1992;51:886-891.
  - 3) Chen YC, Wang CH, Su IJ, et al. Infection of human T-cell leukemia virus type I and development of human T-cell leukemia lymphoma in patients with hematologic neoplasms: a possible linkage to blood transfusion. 1989. *Blood* 74: 388-394.
  - 4) Hakre S, Manak MM, Clinton K, Murray CK, et al. Transfusion-transmitted human T-lymphotropic virus Type I infection in a United States military emergency whole blood transfusion recipient in Afghanistan, 2010. *Transfusion* 2013;53:2176-2182.
  - 5) Inaba S, Okochi K, Sato H, et al. Efficacy of donor screening for HTLV-I and the natural history of transfusion-transmitted infection. *Transfusion*. 1999;39:1104-10.
  - 6) Crowder LA, Haynes JM, Notari EP, Dodd RY, Stramer SL. Low risk of human T-lymphotropic virus infection in U.S. blood donors: Is it time to consider a one-time selective testing approach? *Transfusion* 2023;63:764-773.
  - 7) Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Human T-lymphotropic virus and transfusion safety: does one size fit all? *Transfusion* 2016;56:249-60.
  - 8) 大河内一雄, 佐藤博行 輸血による ATL (HTLV-1) の感染について ウイルス 1986;36:195-201.
  - 9) 平成 15 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会 血液事業部会安全技術調査会 資料 2-2 <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/04/s0423-4b.html> [Accessed 2024.02.10]

## 2.4. 臓器移植

### 2.4.1. 臓器移植における HTLV-1 感染のリスク

臓器移植とは、重要臓器が機能不全に陥った患者に対して、他人の健康な臓器を移植して機能を回復する医療である。移植が行われる臓器には、心臓・肺・肝臓・腎臓・膵臓・小腸および眼球がある。臓器移植における HTLV-1 感染のリスクは2つにわけて考える必要があり、1つは HTLV-1 陽性の臓器提供者（ドナー、donor: D）から HTLV-1 陰性の臓器受領者（レシピエント、recipient: R）への移植（D+/R-移植）によって、ドナーからレシピエントに HTLV-1 が感染するリスクである。もう一つは、HTLV-1 キャリアが臓器移植を受ける（D-/R+または D+/R+移植）場合に、移植後に HTLV-1 関連疾患を発症するリスクである。レシピエントは移植臓器に対する拒絶反応を抑制するために生涯にわたって免疫抑制薬の服用が必要で、免疫抑制状態にあることから HTLV-1 関連疾患の発症率が増加する可能性が懸念される。実際に、D+/R-移植によって HTLV-1 に感染し移植後数ヶ月から数年で HAM を発症した症例<sup>1-7)</sup>や、移植後に HAM<sup>8)</sup>または ATL<sup>9-13)</sup>を発症した HTLV-1 キャリアの症例が報告されている。

HTLV-1 キャリアをドナーまたはレシピエントとする国内の腎移植症例の全国調査が2016年に実施されている（表 1-5）<sup>14)</sup>。移植後観察期間中央値 4.5 年における D+/R-腎移植 10 例のうち、移植後に HTLV-1 感染の有無を評価した 8 例中 7 例のレシピエントに HTLV-1 感染を認めた。更に、そのうち 4 例に移植後中央値 3.8 年で HAM の発症を認め、D+/R-腎移植によってレシピエントは高率に HTLV-1 に感染し HAM を発症する危険性が示された。一方で、HTLV-1 キャリアへの腎移植（D+/R+腎移植 30 例、D-/R+腎移植 59 例）では、D-/R+腎移植の 1 例にのみ HAM と ATL を合併した症例を認めた。単施設の症例集積報告においても、HTLV-1 キャリアへの腎移植において HTLV-1 関連疾患の発症は少ないことが報告されており<sup>15-22)</sup>、移植後に HTLV-1 キャリアが HTLV-1 関連疾患を発症する頻度が特に高いということとはなさそうである。

表 1-5 HTLV-1 陽性腎移植の予後調査(日本国内)<sup>14)</sup>

	抗 HTLV-1 抗体		
	D+/R- (n=10)	D+/R+ (n=30)	D/R+ (n=59)
HAM 発症数 (%)	4 (40.0%)	0 (0%)	1 (1.7%)
HAM 発症までの期間 (年)	1.3, 2.1, 5.4, 8.4	-	8.3
ATL 発症数 (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.7%)
ATL 発症までの期間 (年)	-	-	10.2

D, ドナー; R, レシピエント; +, 抗 HTLV-1 抗体陽性; -, 抗 HTLV-1 抗体陰性

HTLV-1 キャリアの肝移植に関しても、国内からの多施設共同研究が報告されている(表 1-6)<sup>23)</sup>。移植後観察期間平均値 4.5 年における D+/R-肝移植 6 例のうち HAM・ATL を発症した症例はなかったが、4 例は移植後早期に死亡しており、D+/R-肝移植のリスク評価は難しい。D+/R+肝移植 12 例のうち HAM1 例、ATL2 例、D-/R+肝移植 70 例のうち HAM1 例、ATL3 例の発症を認めたが、この頻度が高いか否かを評価することは難しい。ただし、ATL5 例のうち 3 例は移植後 1 年以内の早期に発症しており、移植前から ATL に近い状態であった可能性や、肝移植または免疫抑制療法が ATL の発症に影響した可能性なども危惧される。

表 1-6 HTLV-1 陽性肝移植の予後調査(日本国内)<sup>23)</sup>

	抗 HTLV-1 抗体		
	D+/R- (n=6)	D+/R+ (n=12)	D-/R+ (n=70)
HAM 発症数 (%)	0 (0%)	1 (8.3%)	1 (1.4%)
HAM 発症までの期間 (年)	-	1.3	3.8
ATL 発症数 (%)	0 (0%)	2 (16.7%)	3 (4.2%)
ATL 発症までの期間 (年)	-	0.5, 2.3	0.7, 0.8, 3.6

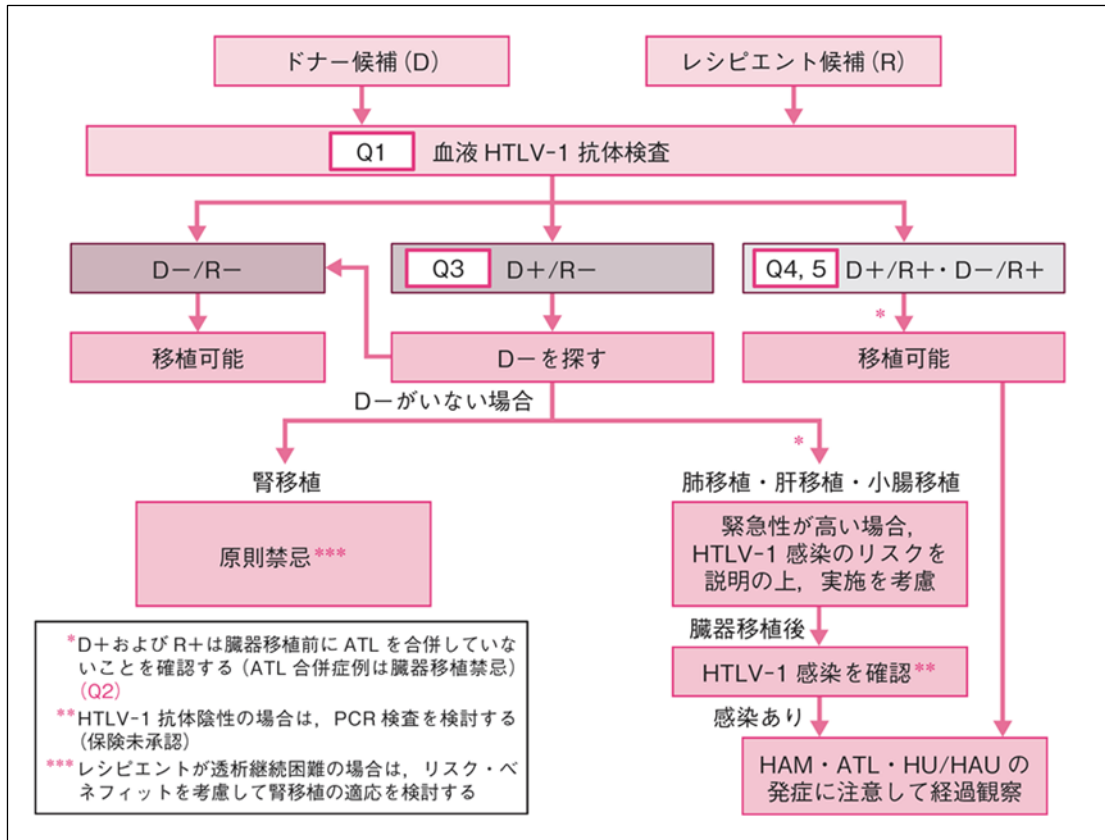
D, ドナー; R, レシピエント; +, 抗 HTLV-1 抗体陽性; -, 抗 HTLV-1 抗体陰性

以上から、D+/R-移植は、レシピエントが高率に HTLV-1 に感染し移植後比較的早期に HAM を発症する可能性がある。一方、D+/R+および D-/R+移植のレシピエントは、当然ながら移植後に HTLV-1 関連疾患を発症する可能性はあるが、その発症率が特に高いというエビデンスは現在のところ得られていない。ただし、移植後比較的早期に ATL を発症した HTLV-1 キャリア症例も報告されていることから、慎重な術前評価と術後のフォローアップが必要と考えられる。HTLV-1 プロウイルス量や HTLV-1 感染細胞のクローナリティの検査によって ATL 発症の高危険群を同定できる可能性が報告されているが、研究段階であり保険未承認である(第 1 章 5.1 「ATL」参照)。

#### 2.4.2. HTLV-1 陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズム

移植の可否は学会などが定める適応基準を参考に判定される。臓器移植はドナーの種類により、死後に臓器提供を行う死体ドナー移植と、生きている親族が臓器提供を行う生体ドナー移植に分類される。日本国内の死体ドナー移植の臓器分配は（公社）日本臓器移植ネットワークが管理しているが、ドナー適応基準（厚生労働省通知）<sup>24)</sup>によって HTLV-1 キャリアからの臓器提供は行わないことが定められている。一方、生体ドナー移植は各移植施設が管理しているが、生体ドナー移植では臓器移植ガイドラインのみ HTLV-1 キャリアからの臓器提供は禁忌と明記しており<sup>25)</sup>、その他の臓器移植では HTLV-1 に関する記載はない。そこで、日本神経学会や日本移植学会などの関連学会の監修のもと、生体ドナー臓器移植における HTLV-1 陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズムが 2019 年に作成された（HAM 診療ガイドライン 2019）<sup>26)</sup>。以下、本診療アルゴリズムについて解説する（図 1-13）。

まず移植前の HTLV-1 検査の要否であるが、日本は HTLV-1 感染率が高い地域であることから、ドナーおよびレシピエント候補の両方に HTLV-1 検査を行う。D+/R+・D-/R+移植は、移植後の HTLV-1 関連疾患の発症率が高いというエビデンスはないため実施可能である。ただし、一般的にドナー・レシピエントのいずれにおいても悪性腫瘍を合併している場合は移植禁忌であることから、HTLV-1 キャリアは ATL の除外が必要である。D+/R-移植は HAM を高率に発症する危険があるため、HTLV-1 陰性ドナーを探すのが望ましい。HTLV-1 陰性ドナーがない場合、腎不全には代替療法として透析療法があり腎移植が生存に必須ではないため、透析困難症などの特別な理由がない限り D+/R-腎移植は原則禁忌である。一方、肝・肺・小腸移植は代替療法が存在しないため、移植の必要性や緊急性を考慮して総合的に判断することとし、禁忌とはなっていない。D+/R-移植を実施した場合には、レシピエントの HTLV-1 感染の確認が必要である。ただし、免疫抑制療法のため移植後長期に抗 HTLV-1 抗体が陰性であったレシピエントの報告<sup>27)</sup>もあることから、抗 HTLV-1 抗体が陰性でも感染を否定できないので PCR 検査が必要である。



「日本神経学会ほか(監): HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン—HTLV-1 陽性関節リウマチ & HTLV-1 陽性臓器移植 診療の対応を含めて, p.107, 南江堂, 2019」より許諾を得て転載.

図 1-13 HTLV-1 陽性臓器移植候補者の診療アルゴリズム

死体ドナー移植(全臓器)および生体臓器移植では、HTLV-1 感染ドナーからの移植は禁忌となっており、ガイドラインに従って D+/R- および D+/R+ 移植は行わない (D-/R+ 移植は可能)。D, ドナー; R, レシピエント; +, 抗 HTLV-1 抗体陽性; -, 抗 HTLV-1 抗体陰性

Q1: 臓器移植希望のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査を行うべきか。

回答: 臓器移植希望のドナーおよびレシピエントに対して HTLV-1 検査を行うことが望ましい。

Q2: HTLV-1 陽性の臓器移植ドナーおよびレシピエントに対して、臓器移植前に ATL スクリーニング検査を行うべきか。

回答: HTLV-1 陽性の臓器移植ドナーおよびレシピエントに対して、臓器移植前に ATL スクリーニング検査を行うことが望ましい。

Q3: HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか。

回答: 原則として、HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの臓器移植は行わないことが望ましい。

Q4: HTLV-1 陽性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか。

回答: HTLV-1 陽性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいと考えられる。

Q5：HTLV-1 陰性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいか。

回答：HTLV-1 陰性ドナーから陽性レシピエントへの臓器移植は行ってもよいと考えられる。

## 文献

- 1) 新谷寧世, 平野敦之, 稲垣武ほか. 献腎移植後 HTLV-1 関連ミエロパチーを発症した 1 例. 移植 2002; 37: 85-87
- 2) Toro C, Rodés B, Poveda E, et al. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. Transplantation 2003; 75:102-104
- 3) Ramanan P, Deziel PJ, Norby SM, et al. Donor-transmitted HTLV-1-associated myelopathy in a kidney transplant recipient-case report and literature review. Am J Transplant. 2014; 14: 2417-2421
- 4) Nagamine Y, Hayashi T, Kato Y, et al. Human T lymphotropic virus type-1-associated myelopathy manifesting shortly after living-donor renal transplantation. Intern Med. 2015; 54: 75-78
- 5) Gövert F, Krumbholz A, Witt K, et al. HTLV-1 associated myelopathy after renal transplantation. J Clin Virol. 2015; 72: 102-105
- 6) Tajima Y, Matsumura M, Yaguchi H, et al. Two cases of human T-Lymphotropic virus type I-associated myelopathy /tropical spastic paraparesis caused by living-donor renal transplantation. Case Rep Neurol Med. 2016; 2016: 4203079
- 7) Wakabayashi T, Obara H, Seki M, et al. Myelopathy due to human T-cell leukemia virus type-1 from the donor after ABO-incompatible liver transplantation. Ann Hepatol. 2019; 18: 397-401
- 8) Soyama A, Eguchi S, Takatsuki M, et al. Human T-cell leukemia virus type I-associated myelopathy following living-donor liver transplantation. Liver Transplant. 2008; 14: 647-650
- 9) Tsurumi H, Tani K, Tsuruta T, et al. Adult T-cell leukemia developing during immunosuppressive treatment in a renal transplant recipient. Am J Hematol. 1992; 41: 292-294
- 10) Jenks PJ, Barrett WY, Raftery MJ, et al. Development of human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive treatment following renal transplantation. Clin Infect Dis. 1995; 21: 992-993
- 11) Suzuki S, Uozumi K, Maeda M, et al. Adult T-cell leukemia in a liver transplant recipient that did not progress after onset of graft rejection. Intern J Hematol. 2006; 83: 429-432
- 12) Motomura T, Yoshizumi T, Kosai-Fujimoto Y, et al. Adult T-cell leukemia after deceased donor liver transplantation for acute liver failure: a case report. Transplant Proc. 2019; 51: 1978-1981
- 13) Kawano N, Yamada K, Miyoshi H, et al. The development of adult T-cell leukemia/lymphoma in renal transplant recipients; Report of two cases with literature review. Ren Replace Ther. 2023; 9: 36
- 14) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of human T-cell leukemia virus type 1 infection in kidney transplantation. N Engl J Med. 2019; 380: 296-298
- 15) 新垣義孝, 宮里義久, 中村信之, ほか. 腎移植と HTLV-1 (human T-lymphotropic virus-type 1). 今日の移植 1995; 8: 119-122
- 16) Nakamura N, Arakaki Y, Sunagawa H, et al. Influence of immunosuppression in HTLV-1-positive renal transplant recipients. Transplant Proc. 1998; 30: 1324-1326
- 17) Tanabe K, Kitani R, Takahashi K, et al. Long-term results in human T-cell leukemia virus type 1-positive renal transplant recipients. Transplant Proc. 1998; 30: 3168-3170
- 18) Nakamura N, Tamaru S, Ohshima K, et al. Prognosis of HTLV-I-positive renal transplant recipients. Transplant Proc. 2005; 37: 1779-1782
- 19) Naghibi O, Nazemian F, Naghibi M, et al. Prognosis of HTLV-1-positive renal transplant recipients in Iran. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011; 22: 670-674
- 20) Shirai H, Suzuki M, Tomita Y, et al. Renal transplantation in patients with human T-cell lymphotropic virus type 1. Transplant Proc. 2012; 44: 83-86
- 21) Simkins J, Morillas-Rodriguez JA, Morris MI, et al. Screening of human T-lymphotropic virus among solid organ transplant candidates at a large transplant center. Clin Transplant. 2020; 34: e13825
- 22) Goto N, Uchida K, Tomosugi T, et al. Long - term prognosis in kidney transplant recipients with human T - cell leukemia virus type 1 infection. Transpl Infect Dis. 2020; 22: e13314
- 23) Yoshizumi T, Takada Y, Shirabe K, et al. Impact of human T-cell leukemia virus type 1 on living donor liver transplantation: a multi-center study in Japan. J Hepatobiliary Pancreat



Sci. 2016; 23: 333-341

- 24) 社団法人日本臓器移植ネットワーク理事長あて厚生省保健医療局長通知. 臓器提供者（ドナー）適応基準及び移植希望者（レシピエント）選択基準について. [https://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=00ta6687&dataType=1&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00ta6687&dataType=1&pageNo=1) [ Accessed 2024.02.10]
- 25) 日本膝・膝島移植研究会. 生体膝臓移植ガイドライン. [http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline\\_004.pdf](http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_004.pdf) [Accessed 2024.02.10]
- 26) HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2019」作成委員会（編）. HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン—HTLV-1 陽性関節リウマチ & HTLV-1 陽性臓器移植診療の対応を含めて, 南江堂, 2019
- 27) Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, et al. Delayed seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 from a multiorgan donor. Clin Infect Dis. 2013; 57: 1417-1424

### 3. HTLV-1 キャリアに対する診療

#### 3.1. HTLV-1 感染の診断

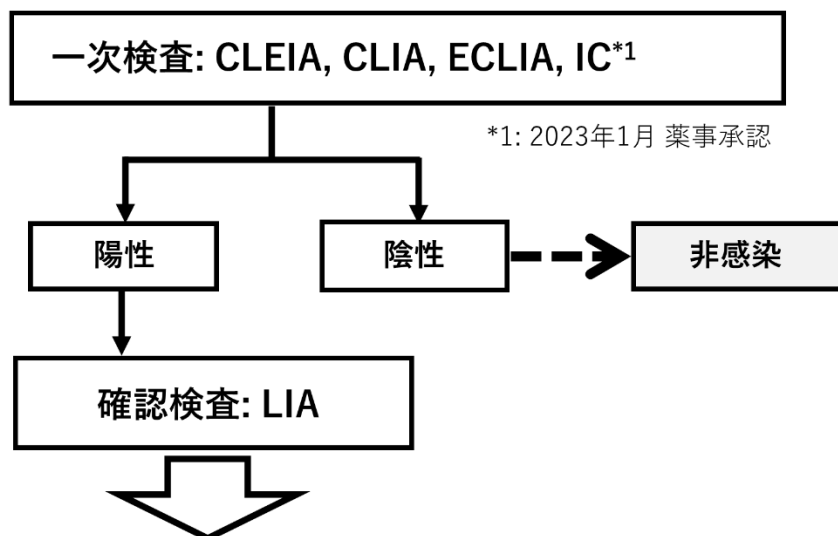
##### 3.1.1. 一次（スクリーニング）検査と確認検査

これまで HTLV-1 感染の診断は、一次検査と一次検査陽性者に対する確認検査が行われてきた。従来の確認検査法であったウエスタンブロット（WB）法では判定保留例が 10～20% を占める点が課題で、特に妊婦における判定保留の問題は乳汁栄養法の選択にかかわってくるため、正確な感染の有無の判定が望まれてきた。そこで、日本医療研究開発機構（AMED）委託研究開発費「HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究」（研究代表者：浜口功）において確認検査の代替法が検討され、ラインブロット（LIA）法の有用性が示された<sup>1)</sup>。LIA 法は、HTLV-1 及び HTLV-2 の遺伝子組換え抗原もしくは合成ペプチド抗原を固相化した膜を用いて、抗原と反応する特異抗体を、酵素反応により発色させて検出する方法である。それを踏まえ、LIA 法を WB 法に代わる唯一の確認検査とし、さらに PCR 法を加えた推奨検査手順が「HTLV-1 感染の診断指針（第 2 版）」として公表された<sup>2)</sup>。確認検査判定保留の場合、PCR 法により陽性を確認することが可能である<sup>2,3)</sup>。WB 法は 2019 年 3 月にキットは終売となった。

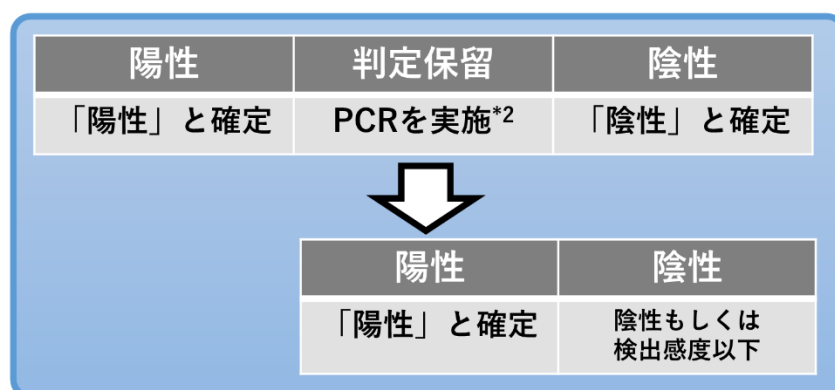
また、HTLV-1 一次検査のさらなる整備・構築を図るため、AMED 委託研究開発費「HTLV-1 の総合的な感染対策に資する研究」（研究代表者：浜口功）において即日検査が可能な簡易迅速検査としてイムノクロマト（IC）法が開発され、その有用性が示された<sup>4)</sup>。それを踏まえ、一次検査に IC 法を加えた新しい推奨検査手順が「HTLV-1 感染の診断指針（第 3 版）」として公表された<sup>5)</sup>。IC 法の開発により一次検査の粒子凝集（PA）法のキットは 2024 年 3 月に終売の予定である。

HTLV-1 感染の有無を診断するための HTLV-1 感染の診断指針（第 3 版）のフローチャートを図 1-14 に示す<sup>5)</sup>。一次検査には、化学発光酵素免疫測定（CLEIA）法、化学発光免疫測定（CLIA）法、電気化学発光免疫測定（ECLIA）法あるいは IC 法がある。いずれの一次検査法にも偽陽性の可能性があることから、一次検査が陽性であることのみで、キャリアであると判定してはならない。陽性の場合には必ず LIA 法による確認検査を行う。一次検査もしくは確認検査が陰性の場合には、感染していないと判断される。確認検査が判定保留の場合、

PCR 法の実施が推奨される。



### 【HTLV-1感染の判定】



\*2: 保険適用は妊婦、移植者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）又は臓器等提供者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）

図 1-14 HTLV-1 感染の診断のための検査フローチャート 5)

#### 3.1.2. 検査における留意点

一次（スクリーニング）検査の結果が陽性であった場合に、「一次検査の結果は陽性であるが、これから確認検査を行うこと、確認検査の結果が出るまで感染は明らかでないこと」を被検者に確実に理解してもらう必要がある。説明を担当する医療者においては、被検者に「一次検査が陽性であることが HTLV-1 感染症に罹患していることを意味する」との誤解や不安を与える説明とならないよう配慮する必要がある。

### 3.1.3. 妊婦診療における留意点

HTLV-1 感染の判定確定後の妊婦診療は、HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 2 版 (2022 年 11 月) <sup>6)</sup>に沿って対応する。

ただし、妊婦診療において、PCR 検査実施に至り、その結果が陰性または検出感度以下 (4 コピー/10<sup>5</sup>細胞未満) であった場合は、母乳感染の可能性は極めて低いと推定される <sup>7,8)</sup>。しかしながら、現時点でのエビデンスは確立していない。

スクリーニング検査は、前回妊娠時に陰性でも、その後水平感染などで陽転化する可能性があるため、改めて必要である。

### 3.1.4. 保険診療上の留意点

確認検査 LIA 法で判定保留となった妊婦、移植者及び臓器等提供者 (いずれも生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る) を対象として PCR 法は保険適用となっている。それ以外の LIA 法判定保留例に対しては未だ PCR 法は保険適用となっていない。

## 文献

- 1) Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, et al. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. *Retrovirology* 2020; 17: 26
- 2) HTLV-1 感染の診断指針第 2 版. 令和元年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究」(代表 浜口功)
- 3) Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T et al. Proviral Features of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 in Carriers with Indeterminate Western Blot Analysis Results. *J Clin Microbiol* 2017; 55: 2838-2849
- 4) Kuramitsu M, Momose H, Uchida Y et al. Performance evaluation of ESPLINE HTLV-I/II, a newly developed rapid immunochromatographic antibody test, for different diagnostic situations. *Microbiol Spectr* 2023; e0207823
- 5) HTLV-1 感染の診断指針第 3 版. 令和 5 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」(代表 三浦清徳)
- 6) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 2 版. 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金健やか次世代育成総合研究事業「HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究」(代表 内丸薫)
- 7) Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2004; 190: 1275-1278.
- 8) Biggar RJ, Ng J, Kim N, et al. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2006; 193: 277-282

## 3.2. HTLV-1 感染の告知と説明

前項(第 1 章 3.1 「HTLV-1 感染の診断」)で述べられたように、確認検査まで実施し HTLV-1 感染が確定した場合、本人に HTLV-1 に感染していることを伝える。感染を告げられた本人の不安は大きく、動揺して感情的に受け入れにくいケースも考えられる。HTLV-1 に対する過剰な不安を可能な限り解消するには、的確な情報を十分納得がいくまで丁寧に説明する必要がある。ただし、このような対応は HTLV-1 に詳しくない一般医療機関の医師にとって

難しい可能性があることから、HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム（第3章 図3-1）では、対応困難な場合に「キャリア診療を行っている専門医療機関へ紹介」としている。キャリア診療を行っている専門医療機関としては、日本 HTLV-1 学会登録医療機関（[http://htlv.umin.jp/info/hospital\\_ichiran.html](http://htlv.umin.jp/info/hospital_ichiran.html)）、JSPFAD 参加医療機関（[https://htlv1.jp/jspfad/jspfad\\_facility/jspfad\\_facilitylist/](https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/jspfad_facilitylist/)）などがある。該当する医療機関が遠いなど、場合によっては HTLV-1 情報ポータルサイト「HoT LiVes ほっとらいぶ」（<https://htlv1.jp/>）上の無料電話相談やオンライン相談が有用である（第1章 6.4「無料電話相談・オンライン相談」参照）。

キャリアへの告知に際して必要な説明内容の例を下記に掲載する。ここではキャリア本人に過度な不安を与えないことを主眼とした説明の例を挙げた。また、HTLV-1 感染についての説明に関しては、第3章 Q&A の Q9 も参考になる。なお、年齢や性別、その人のおかれた状況（妊娠時など）により説明内容を適宜、変更・追加する必要がある、その留意点については後述する。

#### （1）キャリアへの主な説明内容

- ① HTLV-1 とは：HTLV-1 は人類の誕生以来、連綿と引き継がれてきたウイルスです。白血球の中の T リンパ球といわれる細胞に感染し、細胞の中にじっと潜んでいます。血液のさらさらした部分にウイルスはいないため、B 型肝炎ウイルスやエイズを起す HIV 等と比較して感染力は強くありません。
- ② HTLV-1 キャリアとは：急性の症状が起こるインフルエンザや新型コロナウイルスと違って、HTLV-1 は感染していても特に症状はありません。無症状のまま HTLV-1 を持ち続けている人のことを「HTLV-1 キャリア」とよびます。HTLV-1 キャリアは全国に 70 万人とも 100 万人ともいわれ、国民の 100 人から 150 人に 1 人は HTLV-1 キャリアであると推定されています。キャリアは全国で確認されていますが、九州を含む西日本に多いことが分かっており、東京や大阪といった都市部でも増加しています<sup>1,2)</sup>。
- ③ HTLV-1 感染について：HTLV-1 感染細胞が生きたまの状態で体内に入り込むことがない限り感染しません。また、HTLV-1 感染細胞は乾燥や熱、洗剤、水の中などで簡単に死んでしまいます。インフルエンザのようにクシャミや咳などによる飛沫感染もありません。主な感染経路は母子感染と性行為感染です。性行為感染はコンドームを使用することで予防できます。それ以外の普通の家庭生活において感染することはありません。献血の際に抗 HTLV-1 抗体検査が導入された 1986 年以降は輸血による感染もありません。
- ④ HTLV-1 関連疾患について：HTLV-1 キャリアの約 95% は、生涯にわたって HTLV-1 感染が原因となって起こる病気を発症せず、感染していない人と同じように生活できます。HTLV-1 に関連する病気には成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HU/HAU) が知られていますが、発症するのはキャリアのごく一部です。

さらに説明の例を知りたい場合は、本書に別冊として掲載している「HTLV-1 の基礎知識 Q&A」が参考になる。同じ内容は HTLV-1 情報ポータルサイト上「HTLV-1 基礎知識 Q&A」にも掲載している (<https://htlv1.jp/qa/>)。

このようにキャリアに対して情報提供をした上で、次に家族やパートナーに伝えるかどうか、抗 HTLV-1 抗体検査を受ける必要があるかどうか等の質問を受けることが多いが、個々の状況に応じて考えられるメリット・デメリットを伝え、最終的には本人によく考えて決断していただく必要がある(第3章 Q17—Q20 参照)。本人以外に安易に告知すると、誤解や知識不足などから想定外のトラブルに発展することがある。家族やパートナーとの信頼関係が影響する非常にデリケートな問題であると認識しておくべきである。本人が希望すれば、担当医から家族やパートナーへ説明を行うが、本人の許可なく告知することは絶対に避けなければならない。

## (2) HTLV-1 感染が判明したきっかけ毎の説明の留意点

感染が判明する契機としては、①妊婦健診の場合、②献血の場合、③HTLV-1 関連疾患(ATL や HAM など)を疑われた場合、④家族・パートナーに HTLV-1 関連疾患患者やキャリアがいるために検査を受けた場合、⑤通常の感染症検査で感染が判明した場合などがある。それぞれのケースにおける留意点を記載した。

### ① 妊婦健診の場合

妊婦健診で陽性が判明した場合、キャリア本人の HTLV-1 感染に関する説明以外に、児への感染予防に関する説明が必要となる。児への感染予防に係る「児の栄養法の選択」や「児の分娩方法」に関しては、第1章 2.1「母子感染」の項や第3章 Q&A Q12・Q13 を参照されたい。

キャリア妊婦の中には配偶者・パートナーへ告知すべきか悩まれるケースがある。キャリア妊婦に寄り添った対応が必要となる。特に、前回までの妊婦健診では抗体陰性だったものが陽性となった場合の告知には注意が必要となる(第3章 Q17, Q18 参照)。

### ② 献血の場合

献血で陽性として来院される方の中に、一次検査陽性・確認検査陰性の HTLV-1 に感染していない「偽陽性通知」を持参される方がいるため、まず通知をみて LIA 法、WB 法または IF 法が陽性であることを確認する(第1章 2.3.3「日本における HTLV-1 検査陽性献血者への対応」参照)。献血の「陽性通知」から陽性が判明した場合、HTLV-1 に関する知識がないまま突然キャリアであることの通知を受けとったケースが多いため、理解不足や不安への配慮など説明時に注意が必要である。複数回献血者が初めて陽性通知を受け取った場合、日本赤十字社血液センターに開示請求を行えば過去の検査結果が確認できる場合がある。

### ③ HTLV-1 関連疾患(ATL や HAM など)を疑われた場合

キャリア本人が関連疾患を疑ってキャリア外来に来院した場合は HTLV-1 キャリア診療アルゴリズムに即して告知・説明等を行う。キャリア外来ではなく各専門の

診療科において HTLV-1 関連疾患が疑われた場合、まず「感染の診断指針(第3版)」に基づき、HTLV-1 感染の有無を診断する。HTLV-1 感染が確定し HTLV-1 関連疾患の疑いが強まった場合、その疾患に関する更なる検査や治療の説明を担当医が行う。この時、HTLV-1 感染に関する一般的な説明を忘れないようにする。担当医が HTLV-1 感染に関する説明が難しい場合は、キャリア対応可能な診療科や医療機関を紹介したり、前述の無料電話相談やオンライン相談を活用することが望ましい。

④ 家族・パートナーに HTLV-1 関連疾患患者やキャリアがいるために検査を受けた場合

HTLV-1 感染が確定した場合、自分自身も関連疾患を発症するのではないかとという不安を抱く可能性がある。そのため、説明は不安を和らげるよう工夫する必要がある。

⑤ 通常の感染症検査でキャリアと判明した場合(第3章 Q6 参照)

可能な限り検査前に検査の必要性を説明する。HTLV-1 感染が確定した場合、結果報告や説明がおざなりにならないように注意する。検査をオーダーした医師が HTLV-1 感染に関する説明が難しい場合は、キャリア対応可能な診療科や医療機関へ紹介したり、前述の無料電話相談やオンライン相談を活用することが望ましい。

告知にあたって注意すべき点については、本診療ガイドラインの第3章 Q&A の Q7 において取り上げている。キャリアに上記の内容を説明した上で、キャリアの疑問や不安に感じる点を確認して問題を共有し、できるだけ解決・軽減することが、診療上重要である。しかし、それでも感染を告げられたキャリアは動揺し、説明内容を十分理解できていない場合や、その場で何を質問してよいかわからないことも少なくない。キャリアが疑問や不安をいつでも相談できるように、各医療機関の相談窓口を紹介するか、HTLV-1 情報ポータルサイト「ほっとらいぶ」(<https://htlv1.jp/>)上の無料電話相談やオンライン相談を活用する、または関連書籍やリーフレットなどを紹介することが有用である<sup>3-6)</sup>。

## 文献

- 1) Uchimaru K, Itabashi K. Measures for the Prevention of Mother-to-Child Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Transmission in Japan: The Burdens of HTLV-1-Infected Mothers. *Viruses*. 2023;15:2002.
- 2) Satake M, Sagara Y, et al. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J. Med. Virol.* 2023, 95, e28606.
- 3) 宇都宮興著 スマイルリボン編 「教えて！先生 ATL (成人 T 細胞白血病) のこと」 南方新社
- 4) 松崎敏男著 スマイルリボン編 「教えて！先生 HAM (HTLV-1 関連脊髄症) のこと」 南方新社
- 5) 根路銘安仁著 スマイルリボン編 「教えて！先生 HTLV-1 の母子感染とキャリアのこと」 南方新社
- 6) Nakamura H, Sagara Y, et al. Improvement of the understanding of blood donors with human T-cell leukaemia virus type 1 using a new information booklet. *Transfusion Medicine*. 2021;31:481-487

### 3.3. 診察（問診）・検査

#### 3.3.1. 診察（問診）

HTLV-1 キャリアに対する外来での対応は、いわゆる相談対応のための外来対応と通常の外来診療としての対応が考えられる。両者は必ずしも排他的なものではなく、受診者の希望に応じて組み合わせて行われることが望ましい。

外来受診者が、何を求めて受診しているのかを聞きだすところから外来対応が始まる。これは通常の外来診療における主訴の聞き取りに相当する。その中で受診者が何を知りたいと思っているのか、疑問や不安を抱えて受診しているのか、検査などを求めているのかなどを聞き出す。まず、HTLV-1 キャリアと診断された経緯について丁寧に聞き取る。これはいわゆる現病歴に相当するところであるが、献血で判明して通知を受け取ったのか、妊婦健診で判明したのか、家族が HTLV-1 キャリアと判明した、あるいは関連疾患を発症したのを契機に自身も検査をしたのか、判明した時にどのように思い、どのように行動したのか、今回はどうして受診したのかなどを丁寧に聞き取り、一緒に追体験することで信頼関係を構築する。さらに特定の症状を心配して来院している場合もあるので、自覚症状の有無、身体的異常の有無などを問診する。その際、例えば神経学的な異常などは、こちらから具体的に異常知覚の有無、突っ張り感の有無、歩行時のつまずき（階段でつまずきやすくなっていないかなどを聞き取るのがよい）、排尿、排便の異常など、あるいは、眼科的な異常であれば、目の前に何か黒い物が飛んでいないか、視野に霧がかかったような感じはないかなど、関連疾患を想定して具体的に質問することが重要である。

続いて既往歴、家族歴、生活歴などの聴取を行う。既往歴においては、一般的なものに加え、過去の輸血歴に関わる疾患の有無と輸血の有無およびその時期、バセドウ病の有無と治療歴、神経学的な異常、免疫不全を疑わせる既往などに留意して聴取する。輸血歴は輸血感染の可能性を考える上で重要であるが、1986年以降の輸血歴であれば日本赤十字社による抗 HTLV-1 抗体のスクリーニングが開始された後なので、輸血感染の可能性は否定できる。それ以外のものは関連疾患の発症との関連で重要で、バセドウ病の既往あるいは併存がある場合、HU/HAU 発症のリスクファクターになること<sup>2)</sup>、神経学的異常はすでに HAM を発症して診断がつけられていない状況の可能性を否定すること、さらにはインドレント ATL (4.1.4 参照) をすでに発症している症例ではニューモシスチス肺炎を発症して ATL が判明することもある。家族歴は一般的な聴取とともに、家族内に HTLV-1 キャリアあるいは関連疾患発症者がいないか聴き取る。家族の ATL 発症歴は HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症リスク因子の一つである<sup>2)</sup>。生活歴については本人、両親、配偶者などの出身地を聞き取る。これを契機にわが国のキャリアの分布状況などの説明につながったり、のちの調査などに有用な情報となることがある。その後、受診目的が相談対応の場合は、改めて相談内容の聞き取りを行い、必要な説明を行うことになるが、説明すべき内容については本ガイドラインの各項を参照されたい。

現状の評価などを目的として受診している場合、あるいは相談目的の受診であっても医師の判断により必要に応じて、次に診察に移る。一般的な内科的身体所見を系統的に取っていくことになるが、特に以下の点には留意する。

- ① 眼球結膜：充血の有無
- ② 表在リンパ節の触診：顎下，頸部，鎖骨上窩，腋窩，鼠経，膝窩など表在リンパ節が触知できる場所はすべてチェックする
- ③ 胸部：呼吸音の聴診による HTLV-1 に関連した肺病変の可能性のチェック
- ④ 腹部：肝脾腫の有無
- ⑤ 皮膚：全身診察時に並行して行う
- ⑥ 神経学的異常：下肢の痙性（つっぱり）の有無，両下肢の腱反射の亢進，病的反射（Babinski 反射，Chaddock 反射など）の有無，神経因性排尿障害を疑う症状（頻尿，排尿困難感など）の有無

### 3.3.2. 検査

一般的には血液検査で血算，血液像，生化学一般などを行って，関連疾患を発症していないかについてスクリーニングを行う．血液像は必ず目視で行い，異常リンパ球の有無，%をチェックする．血液像における異常リンパ球はキャリアであれば少数は認めることが多く，5%未満であれば ATL の診断にはならないことに留意する．生化学一般は LD (LDH) を含む肝機能，腎機能などのチェックを行う．可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) は ATL の診断に重要であるが，ATL 疑いの傷病名でない保険適用とならないので必要に応じて検査する．CT を含む画像評価は，ATL を疑わせる問診，診察結果がなければルーチン検査とはならない．まずは関連疾患を発症している可能性がないかのチェックが重要であり，本人の症状，身体所見と合わせ，検査的には血液像で異常リンパ球の増加（5%以上），LD の上昇，（可能であれば）sIL-2R の上昇がないかを確認することを念頭に置く．症状，身体所見などから HU/HAU や HAM の可能性が想定される場合，それぞれ眼科，脳神経内科に紹介して更なる検査を進める．

発症リスクの評価は，通常診療の検査の範囲では難しい（第 1 章 5.1—5.3 参照）．最も重要な情報となるのは末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量 (proviral load: PVL) であるが，通常の検査では行えず，JSPFAD (Joint Study on Prognostic Factors of ATL Development (<https://htlv1.jp/jspfad/>)) に受診者に登録してもらうことにより，測定データを入手できる．PVL 4%以上が ATL 発症高危険群とされているが<sup>2)</sup>，近年の研究では，より PVL の高いグループが ATL 高リスク群と考えられている<sup>3)</sup>．また，フローサイトメトリーを用いて末梢血 CD4 陽性 T 細胞の CD7 と CADM1 の発現を解析する HAS-flow 法も発症リスク評価に有用であるが<sup>3,4)</sup>，こちらも保険では承認されていない．HTLV-1 感染細胞のクローナリティの評価は発症リスクの評価に極めて重要であることが報告されており<sup>5)</sup>，簡便にクローナリティを評価できる RAISING 法が開発され<sup>6)</sup>，外注検査で実施可能であるが，こちらも保険適用外である．これらの ATL 発症リスク評価をどのように通常診療に組み込んでいくのかは今後の課題である．

### 文献

- 1) Kamoi, K. and M. Mochizuki, HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol*, 2012. 3: 270.
- 2) Iwanaga, M., et al., Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan.



Blood, 2010. 116: 1211-9.

- 3) Makiyama, J., et al., CD4 (+) CADM1 (+) cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. Cancer Sci, 2019. 110: 3746-3753.
- 4) Kobayashi, S., et al., CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. Clin Cancer Res, 2014. 20: 2851-61.
- 5) Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, et al. Clonality of HTLV-1-infected T cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. Blood Adv. 2017;1:1195-1205.
- 6) Wada, Y., et al., RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. Communications Biology, 2022. 5:535.

### 3.4. HTLV-1 キャリアから出生した児への対応

#### 3.4.1. 産科医療機関において

厚生労働科学研究班による「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第2版）」<sup>1)</sup>の「第3章 妊婦に対する HTLV-1 スクリーニング検査」の記載に基づき、キャリアであることを確認し、その「第4章 出生後の母子感染予防のための栄養方法の選択」の記載に即して、栄養法選択の協働意思決定支援を行い、出産を迎える。

出生後、児に関して特別な検査治療、他児への感染対策など医療的介入は必要ない。キャリアマザーと家族に対して、選択した栄養法が実施できるように支援を行う。1か月健診までは多くの産科医療機関でフォローアップされている。短期母乳栄養法を選択した場合には、生後90日までの人工栄養法への移行まで自施設で支援を行っている施設もあるが、医療面での引継ぎとして、小児科医療機関へ上記マニュアル<sup>1)</sup>の参考資料1を参考にして診療情報提供を行う。また、母子保健面で行政への引継ぎを行う。キャリアマザー等保護者の同意が必要になるが、富山県では「未熟児等出生連絡票」に HTLV-1 の記載をして<sup>2)</sup>、鹿児島県では独自の書式での情報提供を行っている<sup>3)</sup>。各地域の現状に合わせて、都道府県の HTLV-1 母子感染対策協議会等でキャリア母子を支援するために多くの関係機関が連携できる体制づくりが望ましい。

#### 3.4.2. 小児科医療機関において

産科医療機関から診療情報提供を受けて、生後2か月の予防接種のころに受診することになる。児に関して特別な検査治療については必要なく、他児と同様、乳幼児健診での成長発達の支援となる<sup>1)</sup>。ただし、同時期は短期母乳栄養法を選択した母親は、人工栄養法への移行で困難を感じているため心理的支援や技術的な支援が必要な可能性がある。また、短期母乳栄養法選択者でなくとも、人工栄養法をはじめ、どの栄養法を選択していても、困難を抱えている親は少なくない<sup>4)</sup>。そのため、行政につなぐことで、乳児家庭全戸訪問事業等を活用し4か月までの市町村保健師や助産師を訪問者として支援につなぐことも可能になる。直接、開業助産師等に紹介し、人工栄養法への移行を含めた授乳支援につなげることも検討する。また、保育施設に預ける際に他児への感染対策は必要ないため、報告する必要はない。

乳児期が終了すると、栄養法に関する課題は無くなる。幼児期に HTLV-1 感染により健康上の問題を生じることは極めてまれであるため、特別な配慮は必要ない。

母子感染の有無は児の抗体検査を実施しない限り判明しないため、家族が乳児期をはじめ、

早い時期に検査を希望することがある。しかし、母体からの移行抗体が存在し偽陽性となることや、児への感染による抗体の上昇が不十分で偽陰性となることがあるため避けるのが望ましい。母子感染の確認の検査時期は、確実に抗体が出現するとされる3歳以降に実施することが望ましい。

HTLV-1 キャリア登録サイト「キャリねっと」(<https://htlv1carrier.org/>)登録者を対象とした実態調査によれば、抗体検査を受けていない理由として「どこで検査を受けられるかわからなかったから」と回答した人は全体の半数を占め、3割以上の人々が「もし陽性と判明したら怖いから」と回答していた<sup>1)</sup>。母子感染の不安が強い場合には検査について相談しにくいこともある。また、児の成長発育が順調である場合などは、HTLV-1母子感染について忘れていくことが少なくない。そのため、3歳を過ぎたころに、母子感染の抗体検査が実施できることの情報提供を再度行い、親の意向を確認し、協働意思決定を行う。決して一律に検査を勧める必要はない。

母子感染予防対策を行っていれば、約97%の確率で母子感染は防げるため、スクリーニング検査を実施し陰性であれば母子感染を予防できたと安心できる。しかし、約3%といえども母子感染が成立するため、その時の対応が重要である。母子感染した場合、親は自身が選択した栄養法に対して否定的な感情をもつことも少なくない。人工栄養法であれば「感染するのであれば母乳で育てればよかった」、短期母乳栄養法であれば「母乳をあげてしまったから感染したのでは」と話す保護者も経験している。そのため親が子供のためを思って母子感染予防対策を行ったことをねぎらい、避けることができない感染であったことを強調して、行った対策を肯定する支援を行う。一方で、児に関しては、将来判断ができる年齢（献血を行う高校生以上）になったときに、キャリアであることを含め、地域あるいは日本HTLV-1学会登録医療機関などの専門医療機関窓口等で説明ができることを親に情報提供を行う。

また、検査を実施しない選択をされた場合には、「キャリアである可能性を知る権利」を考慮してHTLV-1感染について判断ができる年齢になった時に、親は母子感染予防のために栄養法の努力を行ったが、完全には防げず約3%の感染があること、希望すれば抗体検査で確認できることを伝え、本人の決定に任せることを勧める。

児が判断能力を獲得する前の抗体検査は、キャリアであることを確認する検査を受けるかどうかという児の自己決定権に配慮できていないという考え方がある。3歳時点での抗体検査の必要性についても意見の分かれるところであり、親の価値観に判断をゆだねることになる。

#### 3.4.3. 行政機関において

産科医療機関から情報提供を受けた場合には、市町村等保健師を中心に母子を支援する。特に乳児期の4か月くらいまでは、どの栄養法を選択していても、困難を抱えている親は少なくない<sup>4)</sup>。授乳法支援が必要な場合には、乳児家庭全戸訪問事業等を活用し、助産師を訪問者として支援につなぐことも可能である。また、母子保健法で定められる3歳児健診の際に、母子感染の抗体検査が実施できる情報提供を再度行い、親の意向を確認し、協働意思決定を行う。先の小児科医療機関において述べたように、決して一律に検査を勧める必要はない。

高校生以上で、母子感染を不安に思って保健所等に相談された場合には、対応ができれば相談を受け、難しい場合には地域あるいは日本 HTLV-1 学会登録医療機関など HTLV-1 の相談ができる医療機関を紹介し連携することが望ましい。

## 文献

- 1) 厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第2版）. 厚生労働科学研究費補助金（健やか次世代育成総合研究事業）「HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究」研究代表者 内丸薫（東京大学大学院新領域創成科学研究科）. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/06.pdf> [Accessed 2023.08.15]
- 2) 斎藤滋, 桑間直志, 吉田丈俊. :各地域の母子感染予防対策の実際：富山県. 周産期医学, 50:1751-1754,2020.
- 3) 根路銘安仁:各地域の母子感染予防対策の実際：鹿児島県. 周産期医学, 50:1755-1757,2020.
- 4) Nerome Y, Owaki T, Amitani, et al.: HTLV-1 Carrier Mothers Need Continual Support to Accomplish Their Selected Nutrition Method for Mother-to-child Transmission Prevention in Kagoshima. Med. J. Kagoshima Univ.67: 51-57 ,2015.

## 4. HTLV-1 キャリアと疾患

### 4.1. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）

#### 4.1.1. 疫学

成人 T 細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma：ATL）はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（human T-cell leukemia virus type I：HTLV-1）の持続感染後に発症する末梢性 T 細胞リンパ腫である。WHO 分類第 5 版で mature T-cell and NK-cell leukaemias の一つとして分類される<sup>1)</sup>。下山らによって 4 つの臨床病型（急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型）が提唱<sup>2)</sup>されており、病型分布は 2012～2013 年に診断された ATL において急性型 51.9%，リンパ腫型 24.9%，慢性型 12.5%，くすぶり型 10.7%であった<sup>3)</sup>。ATL の生涯発生率は 2～5%と推計され、日本の年間の ATL 発生数は約 1,000 人とされる。近年の調査では診断時平均年齢は 67.9 歳であった<sup>3)</sup>。ATL は主に母子感染例から発症すると考えられている。人口動態統計によると 2021 年の ATL 死亡数は 840 人（男性 435 人、女性 405 人）であった（<https://www.e-stat.go.jp/>より検索可能）。

#### 4.1.2. 症状

全身性のリンパ節腫脹，肝脾腫，皮膚病変，消化管などへの臓器浸潤による症状や機能障害など，多様な症状がみられる。皮膚症状は紅斑，丘疹，結節，腫瘤，紅皮症，皮下結節，紫斑など多彩である。また高カルシウム血症による多尿，多飲，便秘，食思不振，嘔吐，意識障害などの症状や，ニューモシスチス肺炎や真菌感染症，サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症をしばしば併発する。

#### 4.1.3. 病態・病理

HTLV-1 は，感染細胞のクローン性増殖とウイルスの細胞間拡散（cell-to-cell contact）により，ヒト宿主において終生感染を維持する。2 つのウイルス遺伝子，*tax* と *HBZ* が，細

胞増殖の促進と細胞死を防ぐ役割を果たすことにより、感染細胞の拡大を促進する。感染したクローンが生体内で長期間生存すると、宿主遺伝子に遺伝子変異や異常なエピジェネティック変化が蓄積し、ATL クローンが出現する<sup>4)</sup>。シーケンシング技術の進歩により、ATL 細胞の遺伝子異常の全体像が明らかになってきた。検出された体細胞遺伝子異常は、T 細胞受容体 (TCR) /NF- $\kappa$ B 経路 (*PRKCB*, *PLCG1*, *CARD11* など) や T 細胞の遊走 (*CCR4*, *CCR7* など)、免疫監視機構関連 (*PD-L1*) など T 細胞関連の経路に強く集積していることが見出されている<sup>5,6)</sup>。

#### 4.1.4. 検査と診断

HTLV-1 感染の有無を確認するために、抗 HTLV-1 抗体検査を行う。検査結果として、末梢血中に Flower cell と呼ばれる花びら様核を有する異常リンパ球増多、高カルシウム血症、血清 LD (LDH) や可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R) 値高値を認める。出生地や家族歴も診断の参考になる。ATL 細胞は、通常、CD4、CD25、および CC ケモカイン受容体 4 (CCR4) 陽性の T 細胞の表面形質を有する。一部の症例では CD30 陽性である。T 細胞受容体 (TCR) の遺伝子再構成が見られ、TCR  $\alpha\beta$  鎖が細胞表面に発現する。

末梢血病変以外の病変では、末梢性 T 細胞リンパ腫の病理学的特徴を呈する。リンパ節構造は失われ、びまん性に異型リンパ球が浸潤増殖する。中等大～大型の核を持ち、核異型が強く深い切れ込みのある不規則な核型を示す。ホジキン様、未分化大細胞リンパ腫様、小細胞型リンパ腫様および血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫様の組織型を示す症例も見られる。典型的な表面マーカーは CD2+, CD3+, CD4+, CD8-, CD5+, CD25+, HLA-DR+, CCR4+ である。HTLV-1 プロウイルスの単クローン性の宿主 DNA への組み込みを Southern ブロッキング法により確認することで確定診断となるが、保険未収載である。急性型、リンパ腫型、予後不良因子 (LD (LDH), アルブミン, BUN のいずれか 1 つ以上異常値) を持つ慢性型をアグレッシブ ATL、予後不良因子を持たない慢性型とくすぶり型をインドレント ATL とする。

#### 4.1.5. 治療

##### 1) インドレント ATL への治療

アグレッシブ ATL への進展や予後を改善すると証明した治療がないので、造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版ではインドレント ATL に対する早期治療介入は推奨されておらず、無治療経過観察が標準治療である<sup>7)</sup>。皮膚病変のみを有するくすぶり型への局所治療は皮膚悪性腫瘍ガイドライン第 3 版皮膚リンパ腫診療ガイドライン 2020 を参照することが推奨される ([http://www.skincancer.jp/guideline\\_rinpashu2020.pdf](http://www.skincancer.jp/guideline_rinpashu2020.pdf))。皮膚指向性治療としては紫外線照射、放射線照射、レチノイド内服、インターフェロン  $\gamma$ 、単剤化学療法が挙げられている。海外ではインターフェロン  $\alpha$  とジドブジンが用いられる場合があるが、本邦では保険適用外である。またその効果について前向きに検証されたものはない。2023 年 11 月時点で日本臨床腫瘍グループにおいて無治療経過観察とインターフェロン  $\alpha$  /ジドブジン併用療法のランダム化第 3 相試験が実施されている。

## 2) アグレッシブ ATL の一次治療

アグレッシブ ATL への一次治療の標準治療は多剤併用薬物療法である。同種造血幹細胞移植対象者では VCAP-AMP-VECP (VCAP: シクロホスファミド+ドキソルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン, AMP: ドキソルビシン+ラニムスチン+プレドニゾロン, VECP: ビンデシン+エトポシド+カルボプラチン+プレドニゾロン) が標準治療となる<sup>8)</sup>。同種造血幹細胞移植前にモガムリズマブを使用すると重篤な GVHD を含む免疫学的有害事象の増加による治療関連死が報告されており、移植前使用には慎重な適応判断が必要である<sup>9)</sup>。高齢者などの同種造血幹細胞移植非対象例ではこれまで CHOP (類似) 療法がしばしば選択されてきたが<sup>10)</sup>、最近、抗 CCR4 抗体であるモガムリズマブを併用した CHOP 療法の有用性が報告された<sup>11)</sup>。ECHELON-2 試験の結果から、ATL を含む CD30 陽性末梢性 T 細胞リンパ腫へ抗 CD30 抗体薬物複合体であるブレンツキシマブ ベドチンの投与が初発から可能となった<sup>12)</sup>。しかしながら、ATL に対する効果は未知であり、今後の評価が待たれる。

## 3) アグレッシブ ATL の二次治療以降

一次治療に用いなかった薬物を中心とした多剤併用化学療法やエトポシドやソブゾキサソンのような古典的抗がん剤単剤治療に加え、新規薬剤としてモガムリズマブ<sup>14)</sup>、免疫調節薬であるレナリドミド<sup>15)</sup>、ブレンツキシマブ ベドチン<sup>12)</sup>、ヒストン脱アセチル阻害剤であるツジジノスタット<sup>16)</sup>、EZH1/2 阻害剤であるバレットスタット<sup>17)</sup>が使用可能となった。これらの新規薬剤の至適選択に確立したものはない。

## 4) 同種造血幹細胞移植

ATL は悪性リンパ腫の中で upfront に同種造血幹細胞移植を目指す数少ない疾患である。造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版では治療反応性のあるアグレッシブ ATL 症例に関して同種造血幹細胞移植は長期生存が期待できる治療法として推奨されている。HLA 一致血縁ドナーと HLA 一致非血縁ドナーが望ましいドナーソースであるが、得られない場合には代替ソースとして、臍帯血<sup>18)</sup>や HLA 半合致ドナー<sup>19)</sup>も考慮できる。

### 4.1.6. 予後

2010 年～2011 年に発症した 770 例の ATL 症例を対象とした全国調査において、4 年生存率は急性型 16.8%、リンパ腫型 19.6%、予後不良因子をもつ慢性型 26.6%、予後不良因子を持たない慢性型 62.1%、くすぶり型 59.8%であった<sup>10)</sup>。予後予測指標として、急性型とリンパ腫型においては ATL-PI (prognostic index) が提唱されている<sup>20)</sup>。臨床病期、performance status、年齢、血清アルブミン値、血清可溶性 IL-2 受容体値を元に、低リスク群、中間リスク群、高リスク群に分類する。生存期間中央値は低リスク 16.2 か月、中間リスク 7.3 か月、高リスク 3.6 か月となる。またくすぶり型と慢性型 ATL の予後指標として、simplified indolent ATL-PI が提唱されている。sIL2R 値 1000U/mL までを低リスク群、1001-6000 U/mL を中間リスク群、6000U/mL を超える群を高リスク群に分類する。4 年生存割合はそれぞれ 77.6% (低リスク群)、55.6% (中間リスク群)、26.2% (高リスク群)であった<sup>21)</sup>。

## 文献

- 1) Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al: The 5th edition of the World Health

Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36:1720–1748, 2022

- 2) Shimoyama M: Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol* 79:428–437, 1991
- 3) Ito S, Iwanaga M, Nosaka K, et al: Epidemiology of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan: An updated analysis, 2012-2013. *Cancer Sci*, 2021
- 4) Bangham CRM: HTLV-1 persistence and the oncogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 141:2299–2306, 2023
- 5) Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, et al: Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet* 47:1304–1315, 2015
- 6) Kogure Y, Kameda T, Koya J, et al: Whole-genome landscape of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 139:967–982, 2022
- 7) 日本血液学会 (編). 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版, 金原出版, 2023
- 8) Tsukasaki K, Utsunomiya A, Fukuda H, et al: VCAP-AMP-VECP compared with biweekly CHOP for adult T-cell leukemia-lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9801. *J Clin Oncol* 25:5458–5464, 2007
- 9) Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, et al: Pretransplantation Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab Against Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Is Associated With Significantly Increased Risks of Severe and Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease, Nonrelapse Mortality, and Overall Mortality. *J Clin Oncol* 34:3426–3433, 2016
- 10) Imaizumi Y, Iwanaga M, Nosaka K, et al: Prognosis of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma in Japan: A nationwide hospital-based study. *Cancer Sci* 111:4567–4580, 2020
- 11) Choi I, Yoshimitsu M, Kusumoto S, et al. A phase 2 trial of CHOP with anti-CCR4 antibody mogamulizumab for elderly patients with CCR4-positive adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 2023;41 (Supplement 16; abstr 7504).
- 12) Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al: Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 393:229–240, 2019
- 13) Ohno R, Masaoka T, Shirakawa S, et al: Treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma with MST-16, a new oral antitumor drug and a derivative of bis(2,6-dioxopiperazine). The MST-16 Study Group. *Cancer* 71:2217–2221, 1993
- 14) Ishida T, Joh T, Uike N, et al: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 30:837–842, 2012
- 15) Ishida T, Fujiwara H, Nosaka K, et al: Multicenter Phase II Study of Lenalidomide in Relapsed or Recurrent Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: ATLL-002 [Internet]. *J Clin Oncol* 34:4086–4093, 2016
- 16) Utsunomiya A, Izutsu K, Jo T, et al: Oral histone deacetylase inhibitor tucidinostat (HBI-8000) in patients with relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma: Phase IIb results. *Cancer Sci* 113:2778–2787, 2022
- 17) Izutsu K, Makita S, Nosaka K, et al: An open-label, single-arm phase 2 trial of valemetostat for relapsed or refractory adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 141:1159–1168, 2023
- 18) Tokunaga M, Nakano N, Fuji S, et al: Cord blood is a suitable donor source of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T-cell leukemia-lymphoma: a nationwide retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 58:462–464, 2023
- 19) Tanaka T, Nakamae H, Ito A, et al. A Phase I/II Multicenter trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:928.e1-928.e7.
- 20) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, et al: Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol* 30:1635–1640, 2012
- 21) Katsuya H, Shimokawa M, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for chronic- and smoldering-type adult T-cell leukemia-lymphoma. *Blood.* 2017;130:39-47.

#### 4.2. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

HAM は HTLV-1 感染者の一部に発症する進行性の脊髄炎症性疾患であり、痙性対麻痺、膀胱直腸障害、両下肢の感覚障害を主徴とする神経疾患である<sup>1,2)</sup>。なお、熱帯性痙性対麻痺 (TSP) の一部に HTLV-1 感染によるものがあり、世界的には HAM/TSP と呼ばれることも

ある。

#### 4.2.1. 疫学

1997年の全国疫学調査では、HTLV-1キャリアにおけるHAMの生涯発症率は0.3%と報告され、2008年の調査では有病率は一般人口10万人あたり約3人、全国の総患者数は約3600人と推定された<sup>3)</sup>。HTLV-1は主にヒトのCD4+Tリンパ球に感染し、この感染細胞を含んだ人体成分(母乳、精液、血液など)が人体に入ることによって感染が成立する。母乳栄養、性行為、輸血、臓器移植による感染経路があり、一度感染すると感染は生涯持続する。かつては輸血感染後に比較的短期間でHAMを発症した症例があったが、日本赤十字社でのHTLV-1スクリーニング検査が1986年に導入されてからは、輸血後HAMの新規発症はなくなった<sup>4)</sup>。また腎移植でHTLV-1に新規感染すると約40%と高率にHAMを発症することが報告されており<sup>5)</sup>、最新のHAM診療ガイドライン2019では、HTLV-1陽性ドナーから陰性レシピエントへの腎移植は原則禁忌となっている<sup>6)</sup>。HAMの平均発症年齢は43.8歳で、男女比は1:2.3と女性に多い<sup>5)</sup>。HAM患者の全国的地理分布は、HTLV-1感染者の分布とほぼ同様で、特に九州に多いが、最近は大都市圏での患者の増加が報告されている。また、HAM患者ではHU/HAUの合併率は高く、HTLV-1との関連が示唆されているシェーグレン症候群、筋炎、細気管支肺炎を合併することがある。

#### 4.2.2. 症状

HAMの主症状は、歩行障害、両下肢の感覚障害および排尿・排便障害や下半身の発汗低下などの自律神経症状である<sup>8)</sup>。初発症状は下肢の突っ張り感、歩きにくさ、夜間の尿回数増加などがあり、進行すると転倒、階段昇降困難が自覚され、さらに進行すると両下肢を動かすことが困難となり杖や車椅子が必要となる症例や、体幹の筋力低下が進行し寝たきりとなる症例もある。患者全体の約8割は年単位の緩徐進行性の経過であるが、約2割は数ヶ月単位で進行する急速進行例の経過であり、稀ではあるが、ほとんど進行しない進行停滞例も存在する<sup>9)</sup>。神経所見は、両下肢の痙性麻痺が著明であり、特に腸腰筋やハムストリングなどの下肢屈筋群の筋力低下が強いことが特徴的である<sup>10)</sup>。深部腱反射は両側で亢進し、迅速なBabinski反射の出現が特徴的である。両足クローヌスの出現も多い。また、進行例では、病的反射などの錐体路徴候は示すものの、下肢の痙性は消え弛緩性麻痺に移行する例もある。腹壁反射消失は高頻度にみられる。感覚障害は両下肢遠位が強く、境界は不明瞭である。排尿障害は9割以上にみられ、病初期より出現することが多い<sup>7)</sup>。排尿障害の症状は様々で、頻尿、切迫性尿失禁、排尿困難、残尿など、蓄尿障害および排出障害のいずれも呈し、また両障害を合併することも多い。歩行障害等の運動障害に先行して、排尿障害を初発症状として発症する例もあり、繰り返す膀胱炎などで泌尿器科を受診するケースもある。多くが過活動膀胱を呈しており、排尿筋括約筋協調不全を示すことがある一方、排尿筋低活動の場合もあり、自己導尿を必要とする例は比較的多い<sup>11)</sup>。また、下半身の著明な発汗低下があり、代償的に上半身の発汗過多や、それによるうつ熱が特徴的である。ほとんどの患者が便秘傾向を示し、その他の自律神経症状として起立性低血圧やインポテンツなどがみられることがある。

#### 4.2.3. 病態

HTLV-1 は主に CD4+T リンパ球に感染し、宿主 DNA に組み込まれプロウイルス状態となる<sup>12)</sup>。HAM では HTLV-1 キャリアと比較して末梢血リンパ球中のプロウイルス量（感染細胞）が有意に高値であり、PVL が 1%以上は HAM 発症の重要なリスクと考えられており<sup>13)</sup>、臨床症状の増悪時には末梢血に対する髄液中のプロウイルス量の比が増加していることが報告されている<sup>14,15)</sup>。また、HAM では HTLV-1 感染細胞がポリクローナルに増えていることが多い。そのため、HTLV-1 キャリアの中でも PVL が多く、HTLV-1 感染細胞がポリクローナルに増大している場合、HAM の発症リスクが高い可能性が指摘されている<sup>16)</sup>。一方、HAM 患者でも HTLV-1 感染細胞がモノクローナルに増えている場合が約 5%の頻度で認められ、その場合は ATL の発症リスクに注意する必要がある<sup>16-18)</sup>。一般的に HTLV-1 感染細胞の多くは CD3+CD4+CD25+CCR4+CADM1+の表面マーカーを持つ<sup>19)</sup>。通常 CCR4 は Th2 タイプの表面マーカーとされるが、インターフェロン $\gamma$ などの Th1 タイプのサイトカインを産生し、これが HTLV-1 Tax で誘導されることが示された<sup>20,21)</sup>。HAM ではキャリアと比べて血清及び髄液中の抗 HTLV-1 抗体価が高く<sup>8)</sup>、IgM クラスの抗体が持続して認められる例もあるため HTLV-1 抗原の持続的な発現亢進が示唆されている<sup>22)</sup>。ウイルス感染細胞の排除に重要な CD8+細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) は、血液中および髄液中に高頻度に認められるが、感染細胞は有効に排除できていない<sup>23-25)</sup>。また、血液および髄液でインターフェロン $\gamma$ などの炎症性サイトカインや CXCL10 などのケモカインの上昇が報告されている<sup>26)</sup>。この様に HAM の生体内では感染細胞が増大しており、これに対する免疫反応が亢進し炎症反応が持続していると考えられている。

#### 4.2.4. 病理

HAM の脊髄では、肉眼的には頸髄下部から腰部上部まで広がる萎縮がみられる。顕微鏡的には血管周囲に炎症細胞の浸潤が特徴的であり、罹患期間が短い例ではその程度が強い。発症から数十年経過した例では、炎症細胞の浸潤は軽度で、実質内のグリオーシスと脊髄内血管壁の線維性肥厚が認められる<sup>27)</sup>。浸潤している炎症細胞は、主に CD4+T 細胞、CD8+T 細胞、マクロファージである<sup>28)</sup>。HTLV-1 の DNA, RNA, およびタンパク質は脊髄内では浸潤 CD4+T 細胞にのみ認められ、神経系細胞への感染は認められていない<sup>29-31)</sup>。また、浸潤 CD8+T 細胞の 20%以上が HTLV-1 Tax 特異的 CTL であった<sup>31)</sup>。また、髄液リンパ球のほとんどが CXCR3 陽性であり、髄液中でそのリガンドである CXCL10 が上昇していた<sup>25)</sup>。

これらの研究から、HAM は末梢（リンパ臓器等）で HTLV-1 感染細胞が増加し、免疫細胞が活性化して、これらの細胞が脊髄に浸潤することによって引き起こされる慢性炎症性疾患と考えられる<sup>32)</sup>。HAM では HTLV-1 感染 CXCR3+CD4+細胞がケモカイン CXCL10 に誘導され、血管より脊髄内に浸潤し HTLV-1 蛋白を発現する。CTL 等が浸潤しウイルスに対する免疫反応が起こり、周囲の神経系細胞に障害が起こっている可能性が考えられている。しかし、どのように神経系細胞に障害が引き起こされるのかは、今後の研究が必要である。



#### 4.2.5. 検査

HAM の診断のためには、神経学的所見と合わせて、血清抗 HTLV-1 抗体検査および髄液抗 HTLV-1 抗体検査、脊髄 MRI 検査が必要である。髄液検査としては通常の細胞数、細胞分類、髄液タンパク定量、糖定量（可能であれば IgG index, オリゴクローナルバンドまで）を行う。HAM は脊髄の炎症性疾患であるため疾患活動性を評価する必要があるが、これらの一般検査では炎症の評価は不十分であり、より感度の高い髄液ネオプテリンや CXCL10 を測定することが重要である（2024 年 1 月時点、保険未収載）<sup>33)</sup>。これらの炎症マーカーは疾患活動性分類ならびに治療法の選択、および治療効果判定に有用である<sup>34)</sup>。脊髄 MRI 検査では、急速進行例の活動期では脊髄内の T2 高信号、腫大が頸髄で見られる場合があり、同部はガドリニウムにて増強される<sup>35)</sup>。頸髄で良くみられるが、稀に胸髄でもみられる。長期経過例では胸髄の広範囲の萎縮が認められることがある。また頭部 MRI 検査で大脳白質、脳幹部に散在性の T2 高信号小領域を認めることがある。

血液検査では、核に切れ込みをもつリンパ球（花細胞, flower cell）を含む異常リンパ球の有無（キャリア, HAM では 5 %未満で、典型的な flower cell の出現は少ない）、血清の可溶性 IL-2R 等を検査することで<sup>19)</sup>、ATL の早期発見や免疫療法の効果判定補助に活用できる。

感染細胞の定量評価には、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス定量が有用である（保険未収載）。プロウイルス量は、髄液 CXCL10 濃度ほど疾患活動性との相関は強くないが、臨床症状の変動と関連して推移する症例の報告や、治療後減少を認める報告もある<sup>14,36)</sup>。

電気生理学的検査では、下肢の体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP) で中枢感覚伝導速度の低下ないし消失を認める<sup>37)</sup>。また、傍脊柱筋の針筋電図での脱神経所見は、症状が現在進行中であることを示唆する<sup>38)</sup>。

尿流動態検査では、過活動性神経因性膀胱を示すことが多く、排尿筋括約筋協調不全を示すこともある<sup>11)</sup>。

また、異常リンパ球 (>5%) および flower cell の増加、リンパ球数の増加、CD4/CD8 比高値 (>3)、可溶性 IL-2R 異常高値、LD (LDH) 高値、およびリンパ節腫大の場合は、ATL の合併が疑われるので血液内科にコンサルトする<sup>39)</sup>。

#### 4.2.6. 診断

HAM の厚生労働省の診断基準を表 1-7 に示す<sup>40)</sup>。また診断アルゴリズムに従い診断を進めることが推奨される<sup>41)</sup>。神経学的診察で痙性対麻痺を認めたら、まず血清抗 HTLV-1 抗体を一次（スクリーニング）検査し、確認検査で陽性だった場合は髄液抗 HTLV-1 抗体検査を実施する。また、多発性硬化症、視神経脊髄炎、脊髄腫瘍、他のウイルス性脊髄炎、脊髄圧迫病変等で同様な神経症状を示す可能性があるため、脊髄 MRI 等の検査を行って他の疾患を除外し、診断を確定する。

診断後、運動障害の程度の評価には、納の運動障害重症度 (Osame's motor disability score: OMDS) (表 1-8) が用いられている<sup>42)</sup>。病勢の進行と治療による改善を良く反映するため、治療効果の判定にも用いられる。

排尿障害の評価には、国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score :

IPSS) や過活動膀胱症状スコア (Overactive Bladder Symptom Score : OABSS) に加えて、最近 は、HAM-bladder dysfunction symptom score (HAM-BDSS) や HAM-bladder dysfunction severity grade (HAM-BDSG) 等が用いられている<sup>43)</sup>。

表 1-7 厚生労働省研究班による HAM 診断基準<sup>40)</sup>

a. 主要事項 (下記の 1-3 をすべて満たすものを HAM と診断する。)	
1.	両下肢の痙性麻痺
2.	抗 HTLV-1 抗体が血清および髄液で陽性
3.	ほかの脊髄疾患を除外できる (遺伝性痙性脊髄麻痺, 他の脊髄炎, 圧迫性脊髄障害, 脊髄腫瘍, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 亜急性連合性脊髄変性症, 脊髄小脳変性症, スモンなど)
b. 診断の参考となる事項	
・	通常, 緩徐進行性の経過をとるが, 数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
・	感覚障害は軽度であることが多く, しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
・	直腸膀胱障害をしばしば伴い, 初発症状のこともある。
・	下半身の発汗障害, インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
・	神経症状・徴候は対称性で, 左右差はあっても軽度にとどまる。
・	上肢の障害は通常みられないか軽微にとどまるが, しばしば深部腱反射は亢進し, 病的反射が陽性となることがある。

表 1-8 納の運動障害重症度<sup>42)</sup>

重症度	運動機能
0	歩行, 走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常 (つまずき, 膝のこわばり)
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すりが必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能: 両手なら 10m 以上可能
7	両手によるつたい歩き 5m 以上, 10m 以内可
8	両手によるつたい歩き 5m 以内可
9	両手によるつたい歩き不能, 四つばい移動可
10	四つばい移動不能, 両手による移動可
11	自力では移動不能, 寝返り可

12	寝返り不可能
13	足の指も動かさない

---

#### 4.2.7. 治療

HAM の治療アルゴリズムに従い、疾患活動性に応じた適切な治療法を選択することが推奨される<sup>43)</sup>。HAM の病態は、末梢血中で増大した HTLV-1 感染細胞と免疫細胞が中枢神経系に浸潤して炎症を起こしていることより、生体からの HTLV-1 の除去が根本治療に結びつくと考えられる。しかし、これまで HTLV-1 を排除する抗ウイルス剤は開発されていない。上記の病態に加え、神経症状の増悪や軽快は、髄液所見にて推測される脊髄炎症マーカーのレベルに相関することより、現在は抗炎症作用薬による治療が中心である。そのため、脊髄炎症の程度の評価として、髄液炎症マーカー（CXCL10 濃度あるいはネオプテリン濃度）、臨床経過、MRI 所見に基づいた疾患活動性分類基準（表 1-9）を用いて疾患活動性を判断し、そのレベルに応じて抗炎症療法（ステロイド療法）を行う<sup>8,44,45)</sup>。

具体的には、疾患活動性に応じて以下のような治療が推奨される。

「疾患活動性が高」（表 1-9）の症例では、メチルプレドニゾロン 1000mg 3 日間のパルス療法を行い、その後プレドニゾロンを 0.5mg～1mg/kg/日で内服し、10mg/日まで減量し維持量を決定する。最終的なステロイドの維持量は、5～10mg/日となることが多い。

「疾患活動性が中」の症例には、プレドニゾロン内服、インターフェロン $\alpha$ 筋肉注射（保険適用）を検討する<sup>46)</sup>。プレドニゾロンは 0.5mg～1mg/kg/日の内服を 2 週間～1 か月程度行い、適宜漸減し維持量を決定する。ステロイド治療による副作用には十分留意する。

疾患活動性が「高」および「中」の症例では、神経症状および脊髄の炎症所見は、ステロイドの減量に伴って、再び悪化することがあるので注意が必要である。一方で、ステロイドを中止せずに少量のプレドニゾロンを継続投与することで、進行速度が抑制されるという報告がある<sup>47)</sup>。治療の評価には、臨床症状改善や髄液炎症所見の鎮静化を総合的に検討する。

「疾患活動性が低」で症状の進行が認められない症例には、ステロイドは投与せずに、必要に応じて抗痙縮剤（エペリゾン塩酸塩、ボトックス注射など）等の対症療法やリハビリテーションを行う<sup>34)</sup>。

リハビリテーションは、廃用性の筋力低下が加わることによる歩行障害の悪化の予防に重要であり、下肢痙性のコントロールと骨盤周囲筋の再教育・筋力増強を主としたリハビリテーションを行う。2023 年 10 月、サイボーグ型ロボット HAL<sup>®</sup>を用いたリハビリテーションが HAM に保険適用となった。

神経因性膀胱の治療は、排尿障害の状況に応じて適切に行い、残尿が多く膀胱炎を繰り返すような症例では、排出障害が主な症例に対しては、 $\alpha 1$  受容体遮断薬（タムスロシン等）やコリン作動薬（臭化ジスチグミン）を使用する。また、蓄尿障害が目立つ症例に対しては、抗コリン薬（ソリフェナシン等）や $\beta 3$  受容体遮断薬（ミラベグロン等）を用いる。間歇的自己導尿は腎臓を保護するという観点から比較的早期からの導入がすすめられ、泌尿器科と相談の上、適切なタイミングでの治療介入を検討する。

下肢の疼痛にはプレガバリン, デュロキセチン, クロナゼパム投与が有効な場合がある<sup>34)</sup>.

表 1-9 HAM の疾患活動性分類基準<sup>34)</sup>

疾患活動性	①バイオマーカーに基づく分類基準		②発症様式に基づく分類基準	③臨床経過に基づく分類基準	④MRI 画像所見
	髄液ネオプテリン* pmol/mL	髄液 CXCL10** pg/mL			
高	44 以上	4400 以上	急速進行例：運動障害発現から2年以内に OMDS grade 5 以上	直近2年未満で OMDS が2段階以上進行	脊髄の腫大あるいは T2WI で高信号域
中	6 ~ 43	320 ~ 4399	緩徐進行例：急速進行群, 進行停滞群のいずれにも該当せず		
低	5 以下	320 未満	進行停滞例：運動障害発現から10年で OMDS grade 3 以下		

\*株式会社エスアールエルにおいて測定された値に基づく。

\*\*聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターにて BD 社 cytometric bead array を用いた測定値に基づく。

「日本神経学会ほか(監)：HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン—HTLV-1 陽性関節リウマチ & HTLV-1 陽性臓器移植 診療の対応を含めて, p.45, 南江堂, 2019」より許諾を得て転載。

#### 4.2.8. 予後

HAM 患者の機能予後は、ステロイド治療を継続していても、歩行障害が年単位に進行する経過を示し、多くの例が杖歩行又は車椅子使用となる<sup>48)</sup>。重症例では体幹筋力低下も加わり寝たきりになることがある。また HAM 患者の生命予後は不良で、標準化死亡比は 2.25 である。死因の 15.2%が ATL によるもので、HAM 患者における ATL の有病率は約 3.0%と報告されていることから<sup>17)</sup>、HAM 患者の生命予後改善には ATL の早期診断と治療が重要である。またその他の死因としては、肺炎や心不全、がんが多く、これらの早期診断と治療も重要である。

#### 文献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. Lancet 1986; 1:1031-2.
- 2) Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. Lancet 1985; 2:407-10.
- 3) 出雲周二ほか. HAM 患者の全国疫学予備調査の報告. 厚生労働省科学研究費補助金：難治性疾患克服研究事業. 免疫性神経疾患に関する調査研究. 平成 22 年度研究報告書. 2011:p103-6.
- 4) Osame M, Izumo S, Igata A, et al. Blood transfusion and HTLV-I associated myelopathy. Lancet 1986; 2:104-5.
- 5) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. N Engl J Med. 2019;380:296-298.
- 6) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019. 南江堂. 2019:107
- 7) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. J Neurovirol 1995; 1:50-61.
- 8) Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al. Chronic progressive myelopathy associated with

- elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemialike cells. *Ann Neurol* 1987; 21:117-22.
- 9) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* 2018; 9:1651.
  - 10) Matsuura E, Nozuma S, Dozono M, et al. Iliopsoas Muscle Weakness as a Key Diagnostic Marker in HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). *Pathogens* 2023; 12.
  - 11) Castro NM, Freitas DM, Rodrigues W, Jr., et al. Urodynamic features of the voiding dysfunction in HTLV-1 infected individuals. *Int Braz J Urol* 2007; 33:238-44; discussion 44-5.
  - 12) Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, et al. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 1990; 64:5682-7.
  - 13) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; 4:586-93.
  - 14) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, et al. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 2003; 9:29-35.
  - 15) Hayashi D, Kubota R, Takenouchi N, et al. Accumulation of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-infected cells in the cerebrospinal fluid during the exacerbation of HTLV-I associated myelopathy. *J Neurovirol* 2008; 12:459-63.
  - 16) Wada Y, Sato T, Hasegawa H et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol*, 2022; 5: 535
  - 17) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, et al. Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117:11685-91.
  - 18) Furukawa Y, Fujisawa J, Osame M, et al. Frequent clonal proliferation of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-infected T cells in HTLV-1-associated myelopathy (HAM-TSP). *Blood* 1992; 80:1012-6.
  - 19) Sasaki H, Nishikata I, Shiraga T, et al. Overexpression of a cell adhesion molecule, TSLC1, as a possible molecular marker for acute-type adult T-cell leukemia. *Blood* 2005; 105:1204-13.
  - 20) Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 2009; 4:e6517.
  - 21) Araya N, Sato T, Ando H, et al. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest* 2014; 124:3431-42.
  - 22) Nagasato K, Nakamura T, Shirabe S, et al. Presence of serum anti-human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) IgM antibodies means persistent active replication of HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurol Sci* 1991; 103:203-8.
  - 23) Jacobson S, Shida H, McFarlin DE, et al. Circulating CD8+ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. *Nature* 1990; 348:245-8.
  - 24) Kubota R, Kawanishi T, Matsubara H, et al. Demonstration of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) tax-specific CD8+ lymphocytes directly in peripheral blood of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis patients by intracellular cytokine detection. *J Immunol* 1998; 161:482-8.
  - 25) Nagai M, Yamano Y, Brennan MB, et al. Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I Tax-specific CD8+ T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. *Ann Neurol* 2001; 50:807-12.
  - 26) Ando H, Sato T, Tomaru U, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013; 136:2876-87.
  - 27) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000; 20 Suppl:S65-8.
  - 28) Umehara F, Izumo S, Nakagawa M, et al. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:424-30.
  - 29) Matsuoka E, Takenouchi N, Hashimoto K, et al. Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 1998; 96:340-6.
  - 30) Moritoyo T, Reinhart TA, Moritoyo H, et al. Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy and tax gene expression in CD4+ T lymphocytes. *Ann Neurol* 1996; 40:84-90.

- 31) Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, et al. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015; 74:2-14.
- 32) Ijichi S, Izumo S, Eiraku N, et al. An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I-infected individuals: a possible pathomechanism of HAM/TSP. *Med Hypotheses* 1993; 41:542-7.
- 33) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2479.
- 34) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019. 南江堂. 2019:p34-64.
- 35) Umehara F, Nose H, Saito M, et al. Abnormalities of spinal magnetic resonance images implicate clinical variability in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neurovirol* 2007; 13:260-7.
- 36) Olindo S, Lezin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005; 237:53-9.
- 37) Arimura K, Rosales R, Osame M, et al. Clinical electrophysiologic studies of HTLV-I-associated myelopathy. *Arch Neurol* 1987; 44:609-12.
- 38) Arimura K, Arimura Y, Moritoyo H, et al. How helpful is thoracic paraspinal EMG in HAM/TSP? *Muscle & nerve* 1995; 18:248-50.
- 39) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116:1211-9.
- 40) 難病情報センター. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) (指定難病 26) —概要・診断基準等. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/212> [Accessed 2024.02.10]
- 41) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019. 南江堂. 2019: xviii
- 42) 納 光弘. 新しい脊髄疾患 HAM65 例におけるプレドニゾン経口投与治療成績. *日本医事新報* 1987; 3281:30-4.
- 43) Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, et al. Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:175.
- 44) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019. 南江堂. 2019: xix
- 45) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; 2:345-55.
- 46) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996; 46:1016-21.
- 47) Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, et al. Effectiveness of daily prednisolone to slow progression of human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a multicenter retrospective cohort study. *Neurotherapeutics* 2017; 14:1084-94.
- 48) Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, et al. Real-world clinical course of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Japan. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:227.

### 4.3. HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HU/HAU)

#### 4.3.1. 疫学

HU/HAU の有病率は、HTLV-1 キャリア 10 万人あたり 90～110 人との報告されている。有病率の比較では、HAM のキャリア 10 万人あたり 70 人前後と報告により高い有病率であり、HTLV-1 に関連した炎症性疾患では最も多い疾患であると考えられる<sup>1)</sup>。また、HU/HAU は女性に多く、発症は女性 50 歳代、男性 60 歳代に多いとされている<sup>2)</sup>。

#### 4.3.2. 症状

霧視、飛蚊症、視力低下が多くみられ、充血、眼痛、羞明感などもみられることがある。突発的に片眼あるいは両眼に発症する。

#### 4.3.3. 病態・病理

HTLV-1 キャリアにおいて、血管眼関門が破綻し、眼内に HTLV-1 感染 T 細胞が浸潤することで発症する。浸潤した HTLV-1 感染 T 細胞から様々なサイトカイン・ケモカインが産生され、眼内に炎症を惹起することで、眼内組織に損傷をきたす。一般的に HU/HAU 患者のプロウイルス量は無症候キャリアのプロウイルス量よりも有意に高い<sup>3)</sup>。

感染経路としては、近年、水平感染による HU/HAU の発症が報告され<sup>4)</sup>、母子感染のみならず、水平感染の重要性が増している。また、発症要因に関して、バセドウ病が合併するキャリアにおいては、潜伏期間が短い若年者、プロウイルス量低値であっても HU/HAU が発症する<sup>5)</sup>。

#### 4.3.4. 検査

眼科検査では、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、蛍光眼底造影検査、光干渉断層撮影によって、HU/HAU の特徴的な眼所見を検出する<sup>2)</sup>。眼所見としては、硝子体混濁、網膜血管炎が多く、網膜面上に顆粒状混濁（白色顆粒）がみられることがある<sup>2)</sup>。病型としては、汎ぶどう膜炎・中間部ぶどう膜炎に分類される。

全身検査では、鑑別診断のために、各種ぶどう膜炎に関連する血液検査、胸部 X 線・CT・MRI、ツベルクリン反応などを行う。

全身合併症として、甲状腺機能亢進症（主にバセドウ病）が多くみられる。HAM の合併もみられるが、ATL の合併は稀である<sup>2,6)</sup>。

#### 4.3.5. 診断

眼炎症があり、HTLV-1 の感染を最新の「HTLV-1 感染の診断指針」に準じて確定した上で、HTLV-1 以外の病因が除外されることで診断される<sup>2)</sup>。硝子体混濁や網膜血管炎を生じる眼炎症性疾患を除外し、HU/HAU に特徴的な眼所見を確認することで診断する<sup>7)</sup>。

#### 4.3.6. 治療

HU/HAU は副腎皮質ステロイドに反応性が良く、副腎皮質ステロイドの局所投与（点眼・結膜下投与・テノン嚢下投与）を第一選択とする。消炎が見られない時は、副腎皮質ステロイドの内服を行う<sup>2)</sup>。

#### 4.3.7. 予後

一般的に視力予後は良好とされるが、30~50%に再発が認められるため、注意を要する<sup>2)</sup>。眼合併症としては、続発緑内障、続発白内障、黄斑浮腫、黄斑上膜、ドライアイなどがある<sup>2,7)</sup>。不可逆的な視力低下を起こす眼合併症が起こることがあり、定期的な眼科診察が必要である。

## 文献

- 1) Kamoi K, Watanabe T, Uchimaru K et al. Updates on HTLV-1 Uveitis. *Viruses*, 14 (2022) .

- 2) Kamoi K. HTLV-1 in Ophthalmology. *Front Microbiol*, 11, 388 (2020) .
- 3) Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K et al. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients : a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol* 79 : 270–276, 1995.
- 4) Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H et al. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. *Lancet Infect Dis*, 21, 578 (2021) .
- 5) Kamoi K, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. HTLV-1 uveitis and Graves' disease presenting with sudden onset of blurred vision. *Lancet*, 399, 60 (2022) .
- 6) Nakao, K., Abematsu, N., and Sakamoto, T. (2018) . Systemic diseases in patients with HTLV-1-associated uveitis. *Br. J. Ophthalmol.* 102, 373–376.
- 7) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Front Microbiol*, 3, 270 (2012) .

#### 4.4. その他

##### 4.4.1. HTLV-1 陽性関節リウマチ

###### 1) 関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) について

本邦の RA 患者数は、約 70～100 万人と推計される<sup>1)</sup>。RA は、慢性多発関節炎を臨床的な特徴とする全身性炎症疾患で、長期的には罹患関節の破壊が進行し、患者の QOL が著しく損なわれる。また、血管炎や間質性肺疾患などの関節外症状を伴うこともある。そのため RA 治療は関節炎だけでなく、全身の炎症病態の抑制が重要であり、長期的な生命予後を改善させる必要がある。2000 年以降、メソトレキセート (MTX) や生物学的製剤による積極的な RA 治療戦略が確立され、RA 患者の予後は著しく改善した。その一方で、RA 治療中に経験される B 型肝炎ウイルスの再活性化 (de novo 肝炎)、結核症や帯状疱疹などといった日和見感染症への対策も重要な課題となっている。また、免疫抑制薬を含む抗リウマチ療法中に、免疫不全関連リンパ増殖性疾患がしばしば経験され、その原因の 1 つに Epstein-Barr (EB) ウイルスの再活性化がある。免疫抑制療法を休薬・中止することで回復する症例も存在することから、EB ウイルスに対する抗ウイルス免疫が抑制されることが発症要因の 1 つと考えられている。このように、抗リウマチ療法の進歩によって RA 患者の病状は著しく改善しているが、長期的な安全性については今後も十分な検討が必要である。

###### 2) HTLV-1 感染と RA の関連

本邦は、HTLV-1 蔓延国であり RA 患者の中にも HTLV-1 キャリアが存在する<sup>2)</sup>。長崎県原爆者健診コホートにおいて、RA 患者における抗 HTLV-1 抗体検査の陽性率は非 RA 対照集団よりも高いことが報告されている (27.3% v.s 10.1%)<sup>3)</sup>。また、HTLV-1 キャリアに見られる関節炎患者の中に、関節液中の異型リンパ球や滑膜組織における HTLV-1 遺伝子が検出される症例があり、HTLV-1-associated arthropathy (HAAP) という概念もある<sup>4)</sup>。しかしながら、RA は比較的ありふれた疾患 (本邦の有病率約 0.5～1.0%) であり、HTLV-1 キャリアの多い地域であっても、最近の検討では RA 患者全体に占める HTLV-1 感染者の割合は限られている (10%以下)<sup>2)</sup>。さらに、現在のところ (抗 HTLV-1 抗体を測定することなしに) HTLV-1 陽性 RA を診断できるほどの特徴的な臨床症状や検査所見はない。したがって、HTLV-1 感染者の多発関節炎を一つの疾患概念とすることは困難であり、HTLV-1 感染が多発関節炎や RA の直接的な原因であると考えられるエビデンスは乏しい。一方、HAM 患者は、RA や関節炎を合併する頻度が高いという報告が複数見られる<sup>5,6)</sup>。また、HTLV-1 陽性 RA 患者では陰性患者に比して、C 反応性タンパク (CRP) で代表される炎症所見が強いことが



報告された<sup>7)</sup>。さらに、HTLV-1 陽性 RA 患者では治療効果や合併症が陰性患者と異なる可能性を示唆する報告もあり<sup>8,9)</sup>、今後も詳細な検討が必要である。HTLV-1 感染と自己免疫疾患の関連についても論じられており<sup>10)</sup>、HTLV-1 感染の標的である T 細胞や宿主の抗 HTLV-1 免疫機構の修飾などが RA やシェーグレン症候群を含む膠原病リウマチ性疾患の発症や増悪の共因子となる可能性はある。

### 3) HTLV-1 陽性 RA について

近年、RA を主とした膠原病およびその類縁疾患に対する免疫学的治療法の進歩に伴い、再度 HTLV-1 陽性 RA 患者の病態について検討が行われている。特に免疫抑制（調整）薬や生物学的製剤などの抗リウマチ薬による治療を行う場合に、HAM や ATL といった HTLV-1 関連疾患の発症や臨床経過に影響があるかは重要な問題である。「RA 患者が HTLV-1 感染者である場合の診療において特別な配慮が必要であるか否か」というクリニカルクエスト（CQ）について定見はなく、診療ガイドライン作成に資するようなエビデンスは未だ得られていない。しかしながら、全国の妊婦健診で抗 HTLV-1 抗体検査が行われるようになり、自身が抗 HTLV-1 抗体陽性であることを知っている RA 患者が来院し、今後、日常診療においてもリウマチ専門医が HTLV-1 感染とリウマチ治療に関する意見を求められる機会が増える可能性がある。このような状況の下、厚生労働科学研究費補助金事業・日本医療研究開発機構委託研究の一環として、HTLV-1 陽性 RA 患者の診療に関する情報提供を目的とした「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引(Q&A)」(<https://www.ryumachi-jp.com/pdf/HTLV-1.pdf>) が公表されている<sup>11)</sup>。同手引に掲載されている CQ は、全国の日本リウマチ学会認定教育施設を対象に実施された HTLV-1 陽性 RA 患者診療に関するアンケート調査の結果が反映されたものであり、HTLV-1 陽性 RA 診療においてリウマチ専門医が抱く疑問点とそれに関連する情報が、Q&A 形式で記述された診療手引となっている。「HTLV-1 陽性 RA 患者来院時の診療フローチャート」(図 1-15, 参考文献<sup>11)</sup>より引用) は、フローチャート内の各項目と対応する診療手引内の Q&A が一目でわかる構成となっており、参照したい情報へのアクセスが簡便にできる。この診療の手引は、本邦の「関節リウマチ診療ガイドライン 2020」(一般社団法人日本リウマチ学会 編)における【CQ31. HTLV-1 陽性 RA 患者に DMARDs (疾患修飾性抗リウマチ薬) の投与は安全か?】(<https://minds.jcqhc.or.jp/summary/c00640/>)においても参考文献として引用されている。HTLV-1 陽性 RA の診療に関しては、いまだ結論が出ていない CQ が多く存在するが、今後、より多くのエビデンスに基づく診療ガイドラインの作成が期待される。

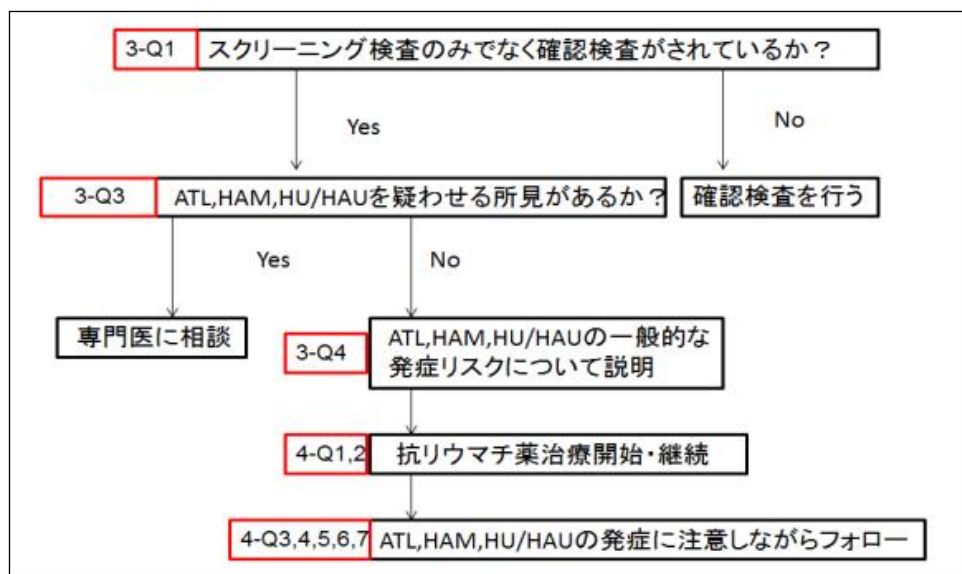


図 1-15 HTLV-1 陽性 RA 患者来院時の診療フローチャート 11)

## 文献

- 1) 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ等対策委員会報告書（平成 30 年 11 月）厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ等対策委員会
- 2) Umekita K, Hashiba Y, Kariya Y, et al. The time-sequential changes of risk factors for adult T-cell leukemia development in human T-cell leukemia virus-positive patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2019;29:795-801.
- 3) Hida A, Imaizumi M, French B, et al. Association of human T-cell leukemia virus type 1 with prevalent rheumatoid arthritis among atomic bomb survivors: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e26297.
- 4) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet*. 1989; 25:441.
- 5) Araujo AQ, Silva MT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol*. 2006;5:1068-1076.
- 6) Martin F, Taylor GP, Jacobson S. Inflammatory manifestations of HTLV-1 and their therapeutic options. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10:1531-1546.
- 7) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:788-792.
- 8) Endo Y, Fukui S, Umekita K, et al. Effectiveness and safety of non-tumor necrosis factor inhibitor therapy for anti-human T-cell leukemia virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2021;31:972-978.
- 9) Suzuki T, Fukui S, Umekita K, et al. Brief Report: Attenuated Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Anti-Human T Lymphotropic Virus Type I Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1014-1021.
- 10) Quaresma JA, Yoshikawa GT, Koyama RV, et al. HTLV-1, Immune Response and Autoimmunity. *Viruses*. 2015;8. pii: E5.
- 11) 平成 30 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成」研究班：HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引（Q&A）第 2 版. 2019.

### 4.4.2. シェーグレン症候群

#### 1) 疾患概念（病理・病態を含む）

シェーグレン症候群（Sjögren syndrome：SS）は、口腔乾燥、眼乾燥を主徴とする自己免疫疾患であり、抗核抗体や抗 Ro/SS-A 抗体、抗 La/SS-B 抗体等の自己抗体が認められる<sup>1)</sup>。唾液腺や涙腺の病理学的所見として単核球の浸潤などの慢性炎症所見がみられ、腺構造の破

壊, 外分泌機能低下を呈する. 間質性肺炎や間質性腎炎, 末梢神経障害, 皮膚の環状紅斑や高 $\gamma$ グロブリン性紫斑等のいわゆる腺外症状を呈する例もある.

## 2) HTLV-1 感染と SS の関連

長崎の SS 患者では抗 HTLV-1 抗体陽性率が 23%と一般集団と比して有意に高く<sup>2)</sup>, また被爆者検診対象者の解析では HTLV-1 感染者では SS の発症が 3.8 倍高かったとされている<sup>3)</sup>. 抗 HTLV-1 抗体陽性 SS では, ぶどう膜炎, 筋症, 反復性の発熱が多いという臨床データがある<sup>4)</sup>. さらに HAM と SS, ぶどう膜炎, 細気管支肺病変などの合併頻度が高いことも報告されている<sup>5,6)</sup>. しかしながら, HTLV-1 キャリアや HAM 患者に合併する SS では, 抗 SS-A/Ro 抗体の陽性率は約 30%程度であり, これは HTLV-1 陰性の SS 患者よりも低い陽性率である. HTLV-1 感染者は SS 類似の乾燥症候群の合併が多いとの報告もあり, 自己免疫異常を伴う SS と乾燥症候群の異同については今後の詳細な検討が必要である<sup>7,8)</sup>. 動物モデルによる研究では, HTLV-1 Tax トランスジェニック (Tg) マウスで SS 様唾液腺炎を惹起することが報告されている. HTLV-1 Tax-Tg マウスでは唾液腺炎, 関節炎や気管支炎の発症が認められ, HTLV-1 感染がこれらの組織の慢性炎症に関与する可能性が示唆されている<sup>9)</sup>.

## 3) HTLV-1 感染と SS の課題

SS に対する治療として, 間質性肺炎等の腺外症状が目立つ場合はステロイド剤や免疫抑制剤が用いられており, T 細胞をターゲットとしたアバタセプトや B 細胞をターゲットとした抗 BAFF 抗体ベリムマブ等が臨床応用される可能性が出てきた. SS ではリンパ増殖性疾患の発生頻度が多いことが知られていることから, HTLV-1 陽性 SS 患者において ATL を含むリンパ増殖性疾患の発症頻度が高いか否か, また免疫学的治療を HTLV-1 陰性患者と同様に行ってよいか, という点についてはさらに検討が必要である.

## 文献

- 1) Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005;366:321-331.
- 2) Terada K, Katamine S, Eguchi K, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjögren's syndrome. *Lancet*. 1994;344:1116-1119.
- 3) Hida A, Imaizumi M, Sera N, et al. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2056-2057.
- 4) Eguchi K, Matsuoka N, Ida H, et al. Primary Sjögren's syndrome with antibodies to HTLV-I: clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:769-776.
- 5) Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, et al. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16:335.
- 6) Nakamura H, Shimizu T, Kawakami A: Role of Viral Infections in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome: Different Characteristics of Epstein-Barr Virus and HTLV-1 *J Clin Med* 13:9: E1459, 2020
- 7) Lima CM, Santos S, Dourado A, et al. Association of Sicca Syndrome with Proviral Load and Proinflammatory Cytokines in HTLV-1 Infection. *J Immunol Res*. 2016;2016:8402059.
- 8) Nakamura H, Tsukamoto M, Nagasawa Y, et al. Does HTLV-1 Infection Show Phenotypes Found in Sjögren's Syndrome? *Viruses*. 2022;14:100.
- 9) Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E, et al. Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science*. 1991;253:1026-1028.

### 4.4.3. 肺病変

HTLV-1 感染者は, 様々な肺病変を合併することが報告されている<sup>1,2)</sup>. 古くは HAM 患者に合併した T 細胞性肺胞炎 (T cell alveolitis) の報告があり<sup>3)</sup>, その後 HAM 患者のみならず HTLV-1 キャリアにおいても肺病変をしばしば認めることが報告されている. HAM およ

び HTLV-1 キャリアの肺病変を示す HTLV-1-associated broncho-pneumonopathy (HAB) あるいは HTLV-1-associated bronchioloalveolar disorder (HABA) という概念がある。胸部 CT にて HTLV-1 キャリアに認める肺の異常所見としては、小葉中心性結節、気管支血管束の肥厚、すりガラス状影など、気管支炎/細気管支炎パターンまたは間質性肺炎パターンの頻度が高く、それらの病変は病理学的にはリンパ球の浸潤であることが示されている<sup>4,5)</sup>。また、気管支拡張症の頻度も高い<sup>4,5)</sup>。

肺病変への HTLV-1 の関与は、HTLV-1 感染に起因した活性化 T 細胞による免疫応答が想定されており、気管支肺胞洗浄液などを用いて検討されている。小葉中心性結節、すりガラス状影、気管支拡張などの肺病変を有する HTLV-1 キャリアから採取した気管支肺胞洗浄液中の細胞に、HTLV-1 ウイルスタンパクである Tax の発現を認めること<sup>6)</sup>、びまん性汎細気管支炎の気管支肺胞洗浄液を HTLV-1 感染者と非感染者で比較した研究において、HTLV-1 感染者では活性化リンパ球比率が有意に高いことなどが報告されている<sup>7)</sup>。また、疫学的には、オーストラリア中央部の原住民の胸部 CT の検討で、HTLV-1c 感染者は非感染者と比較して気管支拡張症および気管支炎/細気管支炎の頻度が有意に高いこと<sup>8)</sup>、イギリスにおいて HAM 患者に気管支拡張症が多いことなどが報告されている<sup>9)</sup>。以上のように、HTLV-1 感染と、気管支炎/細気管支炎、間質性肺炎、気管支拡張症などの肺病変との関連が示唆されているが、現在のところ HAB や HABA は確実な疾患概念としては確立されておらず、今後のさらなる研究が必要である。

一方で、HTLV-1 感染者に見られる肺病変は、ATL の肺浸潤やニューモシスチス肺炎などの感染症の場合もある<sup>10)</sup>。ATL の肺病変としては、胸部 CT にてすりガラス状影、小葉中心性結節、気管支血管束の肥厚、浸潤影などを呈する頻度が高く、時に胸水やリンパ節腫脹を認めることがある<sup>11)</sup>。また、HTLV-1 感染は肺結核症<sup>12)</sup>や非結核性抗酸菌症<sup>13)</sup>、市中肺炎<sup>14)</sup>の危険因子である可能性が報告されている。HTLV-1 陽性 RA 患者では、肺炎による入院治療を要するリスクが高いことも示唆された<sup>15)</sup>。肺感染症を HAB や HABA と診断してステロイド治療を行うと、肺感染症を悪化させる危険があり注意が必要である。したがって、HTLV-1 感染者に肺病変を認めた場合には、ATL や感染症である可能性も慎重に評価・鑑別する必要がある。

## 文献

- 1) Einsiedel L, Chiong F, Jersmann H, et al. Human T-cell leukaemia virus type 1 associated pulmonary disease: clinical and pathological features of an under-recognised complication of HTLV-1 infection. *Retrovirology*. 2021;18:1.
- 2) Dias ÁRN, Falcão LFM, Quaresma JAS. An Overview of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Lung Injury. *Front Immunol*. 2022;13:914498.
- 3) Sugimoto M, Nakashima H, Watanabe S, et al. T lymphocyte alveolitis in HTLV-1-associated myelopathy. *Lancet*. 1987;2:1220.
- 4) Okada F, Ando Y, Yoshitake S, et al. Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type 1. *Radiology*. 2006;240:559-564.
- 5) Yamashiro T, Kamiya H, Miyara T, et al. CT scans of the chest in carriers of human T-cell lymphotropic virus type 1: presence of interstitial pneumonia. *Acad Radiol*. 2012;19:952-957.
- 6) Yamazato Y, Miyazato A, Kawakami K, et al. High expression of p40(tax) and pro-inflammatory cytokines and chemokines in the lungs of human T-lymphotropic virus type 1-related bronchopulmonary disorders. *Chest*. 2003;124:2283-2292.
- 7) Yamamoto M, Matsuyama W, Onakahara K, et al. Influence of human T lymphotropic virus type I on diffuse pan-bronchiolitis. *Clin Exp Immunol*. 2004;136:513-520.

- 8) Einsiedel L, Pham H, Wilson K, et al. Human T-Lymphotropic Virus type 1c subtype proviral loads, chronic lung disease and survival in a prospective cohort of Indigenous Australians. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006281.
- 9) Honarbakhsh S, Taylor GP. High prevalence of bronchiectasis is linked to HTLV-1-associated inflammatory disease. *BMC Infect Dis*. 2015;15:258.
- 10) Yoshioka R, Yamaguchi K, Yoshinaga T, et al. Pulmonary complications in patients with adult T-cell leukemia. *Cancer*. 1985;55:2491-2494
- 11) Okada F, Ando Y, Kondo Y, et al. Thoracic CT findings of adult T-cell leukemia or lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182:761-767.
- 12) Marinho J, Galvão-Castro B, Rodrigues LC, et al. Increased risk of tuberculosis with human T-lymphotropic virus-1 infection: a case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:625-628.
- 13) Matsuyama W, Mizoguchi A, Iwami F, et al. Clinical investigation of pulmonary Mycobacterium avium complex infection in human T lymphotropic virus type I carriers. *Thorax*. 2000;55:388-392.
- 14) Atsumi E1, Yara S, Higa F, et al. Influence of human T lymphotropic virus type I infection on the etiology of community-acquired pneumonia. *Intern Med*. 2009;48:959-965.
- 15) Hashiba Y, Umekita K, Kimura M, et al. High incidence of serious infections requiring hospitalisation in human T-cell leukaemia virus type 1-positive rheumatoid arthritis: A case-controlled observational study. *Mod Rheumatol*. 2022;32:866-874.

#### 4.4.4. 糞線虫症・その他の感染症

##### 1) 糞線虫症とは

糞線虫症は、土壌から経皮的にヒトに感染する糞線虫 (*Strongyloides stercoralis*) によって起こる寄生虫疾患の1つである。ヒトの便で汚染された土壌に含まれる感染力のある幼虫に素肌が曝される地域(場所)でよくみられる。糞線虫は、ヒトの腸管だけでなく土壌中でも成虫に発育できる能力を有する。さらに、土壌を介して伝播する他の線虫と異なり、糞線虫は自家感染が可能のため、それにより数十年に及ぶ慢性疾患を引き起こす恐れがある。糞線虫の過剰感染が起こると、多数の幼虫が血流、肺、中枢神経系、その他の臓器に到達し、腸管粘膜が破壊され、侵入してきた幼虫の表面に細菌が付着していることにより、複数菌による菌血症および髄膜炎が起こりうる。世界で3000万人から1億人が糞線虫に感染していると推定され、現在も熱帯および亜熱帯地域のいたるところで流行している。本邦では沖縄・奄美地方が侵淫地であり、国内の他地域での診断患者も当地域出身者であることがほとんどとされる。1991年から2014年における琉球大学医学部附属病院での検討では、5,209人中、糞線虫感染率は5.2%であり、感染率は若年者ほど低く、生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかったと報告がある<sup>1)</sup>。

##### 2) HTLV-1感染と糞線虫症

HTLV-1感染者において糞線虫症の合併が多いことが報告されている<sup>2)</sup>。また、糞線虫症が重症化しやすい可能性も示唆されている。沖縄・奄美地方の最近の報告では、播種性糞線虫症で治療を受けた患者の約90%が抗HTLV-1抗体陽性であったことが示されている<sup>3)</sup>。糞線虫陽性の方が陰性者と比較してHTLV-1感染率が有意に高いという報告が複数あり、HTLV-1感染者の方が非感染者と比較して糞線虫陽性率が高いという報告もある<sup>1,4-6)</sup>。糞線虫とHTLV-1の共感染はATLの発症を促進するという報告がいくつかあるが<sup>7-9)</sup>、その病態は不明な点が多く今後の検証が必要である。糞線虫症は、ヒト免疫不全ウイルス感染者、コルチコステロイドもしくは他の免疫抑制薬を使用している患者や臓器移植患者で発症リスクが高く、重篤な糞線虫過剰感染を引き起こす可能性がある。なぜHTLV-1感染者で糞線虫症

の合併が多いのか不明な点が多いが、HTLV-1 感染者では宿主の免疫機能の低下があり、日和見感染症として糞線虫の感染が多い可能性が考えられている。

### 3) HTLV-1 感染とその他の感染症

HTLV-1 感染者では様々な感染症の合併リスクが高い可能性がある<sup>2,10)</sup>。肺結核症や非結核性抗酸菌症、市中肺炎などの呼吸器感染症を伴いやすいという報告がある。また HTLV-1 感染者にニューモシスチス肺炎の発症を認めた報告もある。C 型肝炎ウイルスによる肝疾患の進行や肝がんと関連やパピローマウイルスによる子宮頸がんなどウイルス感染に関連した発がんを促進するのではないかと、という報告も複数見られる。糞線虫症と同様、これら感染症のリスクが HTLV-1 感染者で高くなる病因に関しては不明な点が多い。また、HTLV-1 感染者が免疫抑制療法や化学療法を受ける際に、これら感染症に留意すべきか否かについてはさらに多くの臨床研究での検討が必要である。

## 文献

- 1) Tanaka T, Hirata T, Parrott G, et al. Relationship Among Strongyloides stercoralis Infection, Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection, and Cancer: A 24-Year Cohort Inpatient Study in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 2016;94:365-370.
- 2) Schierhout G, McGregor S, Gessain A, et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:133-143.
- 3) Mukaigawara M, Narita M, Shiiki S, et al. Clinical Characteristics of Disseminated Strongyloidiasis, Japan, 1975-2017. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:401-408.
- 4) Hirata T, Uchima N, Kishimoto K et al. Impairment of host immune response against strongyloides stercoralis by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:246-249.
- 5) Nakada K, Kohakura M, Komoda H, et al. High incidence of HTLV antibody in carriers of Strongyloides stercoralis. *Lancet.* 1984;1:633.
- 6) Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, et al. Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and Strongyloides stercoralis infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;56:71-75.
- 7) Nakada K, Yamaguchi K, Furugen S, et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer.* 1987;40:145-148.
- 8) Satoh M, Toma H, Sugahara K, et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and S. stercoralis. *Oncogene.* 2002;21:2466-2475.
- 9) Ratner L, Grant C, Zimmerman B, et al. Effect of treatment of Strongyloides infection on HTLV-1 expression in a patient with adult T-cell leukemia. *Am J Hematol.* 2007;82:929-931.
- 10) Rosadas C, Taylor GP. HTLV-1 and Co-infections. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:812016.

## 4.5. HTLV-1 キャリアにおける免疫抑制療法

### 1) HTLV-1 感染と免疫抑制

HTLV-1 感染症は、慢性持続性ウイルス感染症である。したがって、HTLV-1 感染者に対する免疫抑制療法において、HTLV-1 に対する抗ウイルス免疫機構への影響は無視できないと思われる。また、HTLV-1 の主な感染標的細胞は T リンパ球であるため、HTLV-1 感染のある炎症性疾患の病態も修飾される可能性も考えられる。RA をはじめとするリウマチ性疾患においては、MTX、タクロリムスなどの免疫抑制剤の他にも抗サイトカイン作用を主とした生物学的製剤が近年頻繁に使用されるようになり、HTLV-1 感染者では免疫抑制療法に対する治療反応性や安全性が陰性患者と異なるのか否かについての臨床研究が散見されるようになった。

## 2) HTLV-1 感染が免疫抑制療法に与える影響

「HTLV-1 感染が、免疫抑制療法を必要とする慢性炎症性疾患に影響を及ぼすのか否か」というクリニカルクエスチョンについて定見はない。しかし、HTLV-1 陽性 RA のコホート研究において、HTLV-1 陽性 RA は陰性 RA と比較して炎症反応が重篤である可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。また、TNF 阻害薬の効果について 2 つの症例比較研究があり、HTLV-1 陽性 RA では陰性 RA よりも治療効果が得られにくかったという結果が報告されている<sup>1,2)</sup>。一方で、トシリズマブやアバタセプトなどの非 TNF 阻害薬は、HTLV-1 陽性および陰性の RA 患者の両方に有効である可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。HTLV-1 感染のある RA 以外のリウマチ性疾患に対する免疫抑制療法の治療効果に関する報告はさらに少なく、現時点で HTLV-1 感染の有無によってある特定の免疫抑制療法の薬剤を推奨するエビデンスはない。さらに、非 TNF 阻害薬が HTLV-1 陽性患者にとって安全に使用、継続できるかどうかは依然として不明であり、既報から HTLV-1 陽性リウマチ性疾患患者における最適な治療方針を決めることは困難である。最近、免疫抑制療法を含む抗リウマチ療法中の HTLV-1 陽性 RA では、陰性 RA と比較して重篤な感染症で入院するリスクが高いことが報告された<sup>4)</sup>。同様の研究は他に無いため、多数の大規模研究による検証が待ち望まれるが、HTLV-1 キャリアに免疫抑制療法を継続する際は日和見感染症に一層の注意が必要な可能性がある。

## 3) 免疫抑制療法による HTLV-1 感染への影響

現時点では、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 陽性者における免疫抑制療法で報告されている HBV ウイルス量の増加(再活性化, de novo 肝炎)に相当するような HTLV-1 感染の活性化を示唆する報告はない。短期間の観察研究であるが、抗リウマチ療法中の HTLV-1 感染細胞数 (=プロウイルス量, proviral load: PVL) の変化を検討したコホート研究があり、生物学的製剤を含む抗リウマチ療法中に PVL の著変は認められなかったと報告がある<sup>5)</sup>。また、試験管内の実験では、HTLV-1 感染細胞株に TNF 阻害薬を添加した場合も、PVL や HTLV-1 関連遺伝子の発現に変化は無かったという報告がある<sup>6)</sup>。一方で、HAM と HU/HAU を合併した RA 患者において、可溶性 IL-6 受容体阻害薬による抗リウマチ療法中に、HAM と HU/HAU の両方の症状が悪化したとの報告がある<sup>7)</sup>。さらに、HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植後の免疫抑制療法中に HAM の発症が高率に認められたこと<sup>8)</sup> (第 1 章 2.4 「臓器移植」参照)などを踏まえると、免疫抑制療法が宿主の抗ウイルス免疫機構や HTLV-1 感染細胞に与える影響が少なからず存在し、今後も詳細な検討が必要である。

## 4) 免疫抑制療法による ATL の発症

現時点では、HTLV-1 キャリアに免疫抑制療法を行うことで ATL の発症リスクが上昇するといったエビデンスはない。しかし、他の疾患の治療中に初めて HTLV-1 感染を指摘されることが、HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症の独立した危険因子として報告されている<sup>9)</sup>。MTX 等による免疫抑制療法中に ATL を発症した症例の報告が散見される<sup>10-14)</sup>。RA 患者の治療中に、異常リンパ球の増加から慢性型 ATL と診断され、リウマチ治療薬中止のみで末梢血異常リンパ球が減少した症例<sup>13)</sup>や、リンパ腫型 ATL を発症後に MTX の中止にて一時的な ATL の回復が認められた RA 症例が報告されている<sup>14)</sup>。また、B 細胞リンパ腫関連血球貪食

症候群に対する R-CHOP 化学療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン）による治療後に ATL を発症した症例の報告や<sup>15)</sup>、タクロリムスによる免疫抑制療法中の肝移植レシピエントにおいて ATL の発生率が高いことが報告されている<sup>16)</sup>。さらに、免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブを投与後に ATL が発症、増悪した症例も報告されている<sup>17,18)</sup>（第 3 章 Q23 参照）。このように、免疫抑制療法中に ATL を発症した症例の報告が散見されるが、免疫抑制療法が ATL 発症の誘因となるかどうかは未だ不明な点が多い。ATL 細胞と同様の遺伝子異常が蓄積した HTLV-1 感染細胞クローンがすでに存在している HAM 患者は ATL 発症リスクが高いことが示唆されており<sup>19)</sup>、このような感染細胞クローンを有する HTLV-1 感染者において、免疫抑制療法が安全に導入できるかなど、今後詳細な検討が必要である。また、HTLV-1 感染者に対する免疫抑制療法中は、末梢血液像での異常リンパ球の増加に注意を払い、ATL の発症を疑う場合は速やかに血液内科専門医に相談することが勧められる。

## 文献

- 1) Umekita K, Hidaka T, Okayama A, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:788-792.
- 2) Suzuki T, Fukui S, Umekita K, et al. Brief Report: Attenuated Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Anti-Human T Lymphotropic 27 Virus Type I Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70:1014-1021.
- 3) Endo Y, Fukui S, Umekita K, et al. Effectiveness and safety of non-tumor necrosis factor inhibitor therapy for anti-human T-cell leukemia virus type 1 antibody-positive rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2021;31:972-978.
- 4) Hashiba Y, Umekita K, Okayama A, et al. High incidence of serious infections requiring hospitalisation in human T-cell leukaemia virus type 1-positive rheumatoid arthritis: A case-controlled observational study. *Mod Rheumatol.* 2022;32:866-874.
- 5) Umekita K, Hashiba Y, Okayama A, et al. The time-sequential changes of risk factors for adult T-cell leukemia development in human T-cell leukemia virus-positive patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Mod Rheumatol.* 2019;29:795-801.
- 6) Fukui S, Nakamura H, Kawakami A, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibitors have no effect on a human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cell line from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *BMC Immunol.* 2017;18:7.
- 7) Terada Y, Kamoi K, Yamano Y, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. *Medicine.* 2017;96:e6021. doi: 10.1097/MD.0000000000006021.
- 8) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of human T-Cell Leukemia virus type 1 infection in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2019;380:296-298.
- 9) Iwanaga M, Watanabe T, Uozumi K, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: A nationwide prospective study in Japan. *Blood.* 2010;116:1211-1219.
- 10) Fujiwara H, Nakamura D, Kukita T, et al. Immunosuppressive treatment for mixed connective tissue disease may facilitate the development of adult T cell leukemia/lymphoma in a HTLV-I carrier. *Intern. Med.* 2006;45:297-301.
- 11) Bittencourt A.L, Oliveira P.D, Bittencourt V.G, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma triggered by adalimumab. *J. Clin. Virol.* 2013;58:494-496.
- 12) Okamoto M, Eguchi K, Kawakami A, et al. Development of adult T-cell leukaemia/lymphoma during the treatment of rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* 2019;3:87-91.
- 13) Hashiba Y, Hidaka T, Okayama A, et al. Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report. *Modern Rheumatology Case Report.* 2018;2:9-13
- 14) Takajo I, Umekita K, Okayama A, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma as a methotrexate-associated lymphoproliferative disorder in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern. Med.* 2018;57:2071-2075.
- 15) Nagao T, Takahashi N, Saitoh H, et al. Adult T-cell leukemia-lymphoma developed from an HTLV-1 carrier during treatment of B-cell lymphoma-associated hemophagocytic syndrome



- Rinsho Ketsueki. 2012;53:2008–2012. (In Japanese)
- 16) Kawano N, Shimoda K, Ishikawa F, et al. Adult T-cell leukemia development from a human T-cell leukemia virus type I carrier after a living-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2006;82:840–843.
  - 17) Ratner L, Waldmann T.A, Janakiram M, et al. Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma after PD-1 Inhibitor Therapy. *N Engl J Med*. 2018;378:1947-1948.
  - 18) Misawa K, Yasuda H, Koike M, et al. Development of Acute Adult T-cell Leukemia Following PD-1 Blockade Therapy for Lung Cancer. *Intern. Med*. 2022;61:3421–3424.
  - 19) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, et al. Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:11685-11691.

## 5. HTLV-1 キャリアにおける関連疾患発症リスク

### 5.1. ATL

ATLを一旦発症してしまうと、治療抵抗性や再発などにより極めて予後不良である。従って、さらに有効な治療法の開発が期待されるが、同時に、キャリアの中でATLを発症する危険の高い人を見分けて、発症予防ができることが望ましい。現在、ATLの発症に至るメカニズムはすでに記載されている様に、おおよそ以下のように理解されている。HTLV-1感染T細胞はウイルスの遺伝子産物（タンパク質とRNA）の作用によって増殖し、多数のクローンからなる多クローン性感染細胞集団として感染者の体内に存在する。その後、遺伝子およびエピジェネティックな異常の蓄積の結果、最終的に、悪性の形質を獲得して腫瘍性の増殖を開始してATLの発症に至る（図1-16）<sup>1)</sup>。

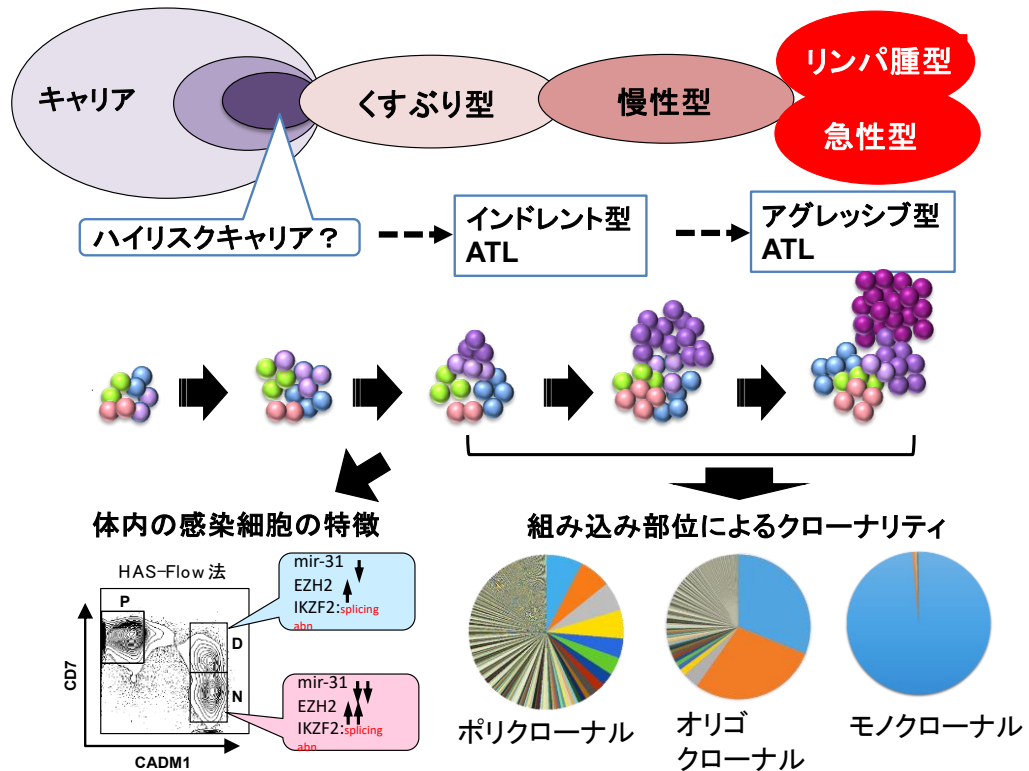


図 1-16 キャリアからの発症リスク

この様な説明はあくまでも概念的なものであり、そこで問題になるのは、実際にキャリアが上記のプロセスの過程のどの様な状態であるかを判断することである。これは現状でも大変困難であるが、さまざまな研究データが蓄積されつつある。

HTLV-1 感染者の長期コホート研究である JSPFAD は参加者から毎年 1 回採血してその試料を保管することで、生体試料バンクとして機能するとともに、JSPFAD の疫学的情報を基盤として、この 20 年間で様々な共同研究を行い、研究成果が積み重ねられてきた。以下にその研究成果のいくつかを紹介し、ATL 発症リスクが現在どの様に評価されているかについて説明する。

### (1) 疫学的観点からのキャリアからの ATL 発症リスク

JSPFAD の最初の研究成果として 2010 年に Blood に報告された結果のうち、一般の疫学的な解析の観点からは、ATL 発症に至ったキャリアから以下の様なリスクファクターが同定された<sup>2)</sup>。

- ① 年齢 40 歳以上
- ② 家族に ATL 発症者がいる (家族歴あり)
- ③ 何らかの病気をきっかけに HTLV-1 感染が判明した場合

さらにウイルス学的な解析からは、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) 4% 以上 (= 血中の HTLV-1 感染細胞の割合が 4% 以上と増加している) ことが ATL 発症のリスクとして確認された<sup>2)</sup>。この点については、2020 年時点での JSPFAD の解析結果からも、ほとんどの ATL 発症者は、キャリアとして JSPFAD に登録した時点で PVL が高いことが確認されている。

### (2) 病態解析に基づく ATL 発症リスクの評価

上記の JSPFAD に参加しているキャリアおよび関連疾患患者より提供された末梢血のバンク検体などを解析することで、これまで ATL 発症リスクに関して以下の様な成果が得られている。

- ① Flow Cytometry という細胞表面に発現している膜タンパク質を解析する方法 (HAS-flow 法) を用いて、CD7 の発現が減弱し CADM1 抗原を発現する細胞の割合が多い状態は高リスクと報告されている<sup>3)</sup>。
- ② 末梢血中に存在する HTLV-1 感染細胞のクローン性増殖については、感染細胞に組み込まれている HTLV-1 プロウイルスの組み込み場所を次世代シーケンサーの技術を利用して解析し、クローン構造を明らかにする技術がいくつか報告されている<sup>4,5)</sup>。その結果、モノクローナル増殖が認められるキャリアは ATL 発症リスクが高い可能性が報告されている。
- ③ キャリア状態にも関わらず ATL に特徴的な遺伝子異常が認められる場合は ATL 発症に繋がる可能性が高いと考えられる<sup>6)</sup>。

### (3) ATL 発症リスク評価の問題点

これまで紹介してきた様に、ATL 発症のリスクに関しての理解が進んできたが、まだ多くの課題が残されている。まず、記載したリスクの評価は、臨床現場で難しいという現実がある。PVL 測定などは一部の臨床検査会社でも可能だが健康保険は適用されておらず、自費となる。また、比較検討の結果、JSPFAD での研究ベースでの測定値が最も信頼性が高いことが明らかになっている。さらに、HAS-flow 法は大多数の医療機関では費用自己負担して検査会社へ依頼するほかない。クローナリティ解析や遺伝子変異解析は、まだ研究レベルであり、臨床への導入には時間がかかると考えられる。

さらに基本的な課題として、ハイリスクのキャリアを同定できたとしても、発症予防法がまだ確立していない。従って、現在可能な対応は、何らかの理由でハイリスクと評価された方に関しては、外来診療の頻度を高めて、ATL 発症の兆候を早期に判断して ATL と診断し、その後の対応につなげることのみである。今後の研究の進歩と検査法の開発およびそれらの保険承認が望まれる。

## 文献

- 1) Watanabe T. Adult T-cell leukemia (ATL): Molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood*. 2017;129:1071-1081. (Invited Review).
- 2) Iwanaga M, et al., Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010 Aug; 116:1211-1219.
- 3) Kobayashi S, et al., CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:2851-2861.
- 4) Firouzi S, et al., Clonal composition of HTLV-1-infected T-cells in vivo as a possible risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Advances*, 2017 1:1195-1205.
- 5) Wada Y, et al, RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol*. 2022 ;5:535.
- 6) Yamagishi M et al., Chronological genome and single-cell transcriptome integration characterizes the evolutionary process of adult T cell leukemia-lymphoma. *Nat Commun*. 2021;12:4821.

## 5.2. HAM

HAM は HTLV-1 感染者の約 0.3% に発症するが、なぜ感染者のごく一部にのみ発症するのか、その仕組みについては分かっていない部分が多い。HAM では HTLV-1 キャリアと比べて末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量が高く、これが HAM 発症の重要なリスクになると考えられているが、なぜ HAM 患者で HTLV-1 プロウイルス量が高くなるのか、この原因もまた明らかになっていない。HAM を特徴づける HTLV-1 プロウイルス高値という環境を形成させる要因を考えるにあたっては、ウイルスそのものの要因、HTLV-1 感染細胞に対する宿主の反応、すなわち宿主の要因、さらには環境要因などを複合的に考慮する必要がある。

HAM 発症リスクに関するウイルスそのものの要因に関する研究では、これまでに感染ウイルスのサブグループの違いが報告されている。HTLV-1 は、a から g のサブタイプが存在し、日本人には HTLV-1 サブタイプ a の感染者が多いが、HTLV-1 サブタイプ a にはサブグループ taxA と taxB が存在し、サブグループ taxA の感染者が taxB の感染者に比べて発症リスクが高いことが報告されている<sup>1,2)</sup>。

また HAM 発症リスクに関する宿主の要因に関しては、HAM の家族歴を有する場合に発症リスクが高いことから示唆される。最近、大規模なゲノムワイド関連解析研究により、HLA-DRB1\*0101 の G ベータドメインの 7 番目のアミノ酸がロイシンをホモ接合体で保有する場合、HTLV-1 プロウイルス量とは独立して HAM の発症促進に関与していることが報告された<sup>3)</sup>。

さらに HAM 発症リスクに関する環境要因に関しては、最近、生体腎移植において、HTLV-1 感染ドナーから未感染レシピエントに移植が行われた場合、極めて高率にかつ移植後早期に HAM の発症がみられることが明らかになった<sup>4)</sup>。一方、HTLV-1 感染レシピエントでは HAM の発症増加は認められなかったことから、抗 HTLV-1 免疫応答が成立していない個体に対する免疫抑制治療下での新たな HTLV-1 感染が、HAM の発症リスクを促進することが示唆された。

HAM は、進行性の神経障害を特徴とする疾患であり、ひとたび HAM を発症するとその進行を止めることはできないため、HAM の発症を予測し、早期診断、早期治療介入を可能とする感度の高い発症予測因子の同定が重要である。近年、感染細胞のクローナリティを安価で高感度かつ迅速に定量可能な次世代シーケンサーを用いた解析方法である RAISING 法 (Rapid Amplification of Integration Site without Interference by Genomic DNA contamination) が開発され、これを用いた大規模解析により、HAM 発症リスクを高い HTLV-1 プロウイルス量と感染細胞のクローナリティ定量値 (Cv) で定義することが明らかになった<sup>5)</sup>。これにより実臨床で有用な HAM 発症リスクの層別化が可能となることが期待される。

## 文献

- 1) Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, et al. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2000; 182:1343-9.
- 2) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y et al. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15012
- 3) Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J et al. Genome wide association study of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021;16:118: e2004199118
- 4) Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2019; 380: 296-298
- 5) Wada Y, Sato T, Hasegawa H et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol*, 2022; 5: 535

## 5.3. HU/HAU

HU/HAU の発症リスクとしては、感染経路、潜伏期間、プロウイルス量、全身合併症において明らかになっている事項がある。HU/HAU の発症リスクは他の HTLV-1 感染によって引き起こされる疾患と類似する点、特徴的な点が存在する。

### 1) 感染経路

HU/HAU は、ATL など他の HTLV-1 関連疾患と同様、長い間、母子感染で起こると考えられていたが、近年、水平感染で HU/HAU が起こることが明らかとなった<sup>1)</sup>。また、水平感

染による HU/HAU は眼内の炎症が強く遷延する可能性も示唆されている<sup>1)</sup>。特に水平感染が増加している都市部においては<sup>2)</sup>、水平感染による HU/HAU が増加していると考えられる。

## 2) 潜伏期間

高浸淫地域の統計では、HU/HAU の発症のピークは男性 60 代、女性 50 代との報告がある<sup>3)</sup>。母子感染による発症が主であることから、感染から発症までの潜伏期間は 50 年程度であると推定され、長期の潜伏を経た中年以降に HU/HAU の発症のリスクが高まる。

## 3) プロウイルス量

無症候キャリアに比べ HU/HAU 患者ではプロウイルス量が高いとの報告があることから<sup>4)</sup>、HTLV-1 感染者においてプロウイルスロードが増加すると、HU/HAU のリスクが高まる。

## 4) 全身合併症

全身合併症として、甲状腺機能亢進症（バセドウ病）、HAM の合併がみられる<sup>5,6)</sup>。特に HTLV-1 キャリアで甲状腺機能亢進症（バセドウ病）を発症した患者に HU/HAM のリスクが高い<sup>5,8)</sup>。また、甲状腺機能亢進症（バセドウ病）は HU/HAU に先行して発症することが知られている<sup>5,8)</sup>。

近年、バセドウ病患者における HU/HAU 発症はプロウイルス量が低値で、潜伏期間が短期であっても発症することが明らかになった<sup>9)</sup>。バセドウ病が発症した HTLV-1 感染者においては HU/HAU の発症リスクが高くなるため、注意が必要である。

## 文献

- 1) Kamoi K, Horiguchi N, Kurozumi-Karube H, et al. Horizontal transmission of HTLV-1 causing uveitis. *Lancet Infect Dis* 2021, 21, 578.
- 2) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2016, 16, 1246-1254.
- 3) Terada Y; Kamoi K.; Komizo T et al. Human T Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017, 33, 216-223.
- 4) Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, et al. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br J Ophthalmol*. 1995 Mar;79:270-6
- 5) Kamoi, K. HTLV-1 in Ophthalmology. *Front Microbiol* 2020, 11, 388.
- 6) Kamoi K, Watanabe T, Uchimaru K, et al. Updates on HTLV-1 Uveitis. *Viruses*. 2022 Apr 12;14:794.
- 7) Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T, et al. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis after Graves' disease. *Br J Ophthalmol*. 1994 Mar;78:163-6.
- 8) Nakao K, Abematsu N, Sakamoto T. Systemic diseases in patients with HTLV-1-associated uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2018 Mar;102:373-376.
- 9) Kamoi, K.; Uchimaru, K.; Tojo, A .et al. HTLV-1 uveitis and Graves' disease presenting with sudden onset of blurred vision. *Lancet* 2022, 399, 60.

## 6. HTLV-1 キャリアに対する相談・診療体制，啓発活動

### 6.1. HTLV-1 総合対策について

#### 6.1.1. HTLV-1 総合対策策定に至る経緯 ～2010 年まで

##### 1) 「HTLV-1 有識者会議」の活動

2009 年から「HTLV-1 感染総合対策等に関する有識者会議」が，HTLV-1 関係の専門家と厚生労働省結核感染症課との間で発足した．2010 年 3 月には「HTLV-1 総合対策有識者会議」の公的会議への格上げに関するお願い<sup>1)</sup>を提出し，2010 年 6 月の第 4 回会議では「HTLV-1 感染症総合対策案」を提示した（非公開資料）．

##### 2) キャリア・患者団体の働きかけ

2003 年ごろより鹿児島県の HAM 患者さんが「全国 HAM 患者友の会」を立ち上げ，主に HAM の難病指定をめざして活動を開始し，2005 年 11 月に NPO 法人「日本から HTLV ウイルスをなくす会」を発足して，普及啓発活動を展開してきた．2009 年の「有識者会議」にも菅付加代子代表がメンバーとして参加し，当事者の立場から国の総合対策への取り組みの必要性を訴えた<sup>1)</sup>．

##### 3) 内閣府特命チームの発足

これらの活動を受けて，内閣府は 2010 年 9 月 13 日に「HTLV-1 特命チーム」を発足し，12 月 20 日開催の第 4 回までの会議を行なった．特命チームは内閣総理大臣補佐官をはじめとする政府委員に厚生労働省の局長らから構成されており，患者代表や専門家はオブザーバーとして会議に参加した．

2010 年 12 月 20 日開催の第 4 回 HTLV-1 特命チーム会合において「HTLV-1 総合対策（案）」が提出され政府の施策として決定された<sup>2)</sup>．

## HTLV-1総合対策の骨子

### 推進体制

国、地方公共団体、医療機関、患者団体等の密接な連携を図り、HTLV-1対策を強力に推進

●厚生労働省：

・HTLV-1対策推進協議会の設置

患者、専門家等が参画し、協議会での議論を踏まえて、総合対策を推進

・省内連携体制の確立と、窓口担当者の明確化

●都道府県：HTLV-1母子感染対策協議会

●研究班：HTLV-1・ATL・HAMに関連する研究班の総括的な班会議 研究班の連携強化、研究の戦略的推進

### 重点施策

1 感染予防対策

○全国的な妊婦のHTLV-1抗体検査と、保健指導の実施体制の整備

○保健所におけるHTLV-1抗体検査と、相談指導の実施体制の整備

2 相談支援(カウンセリング)

○HTLV-1キャリアやATL・HAM患者に対する相談体制の整備

・相談従事者への研修の実施やマニュアル等の配布

※相談体制の構築や手引きの作成等において、患者団体等の協力も得ながら実施

3 医療体制の整備

○検査精度の向上や発症リスクの解明に向け、標準的なHTLV-1ウイルスのPCR検査方法等の研究の推進

○ATL治療に係る医療連携体制等の整備、地域の中核的医療機関を中心としたHAMの診療体制に関する情報提供

○ATL及びHAMの治療法の開発・研究の推進、診療ガイドラインの策定・普及

4 普及啓発・情報提供

○厚生労働省のホームページの充実等、国民への正しい知識の普及

○母子感染予防のため、ポスター、母子健康手帳に挟むリーフレット等を配布

○医療従事者や相談担当者に対して、研修等を通じて正しい知識を普及

5 研究開発の推進

○実態把握、病態解明、診断・治療等の研究を総合的・戦略的に推進

○HTLV-1関連疾患研究領域を設け、研究費を大幅に拡充

図 1-17 HTLV-1 総合対策の骨子

### 6.1.2. HTLV-1 総合対策の内容

1) 推進体制

HTLV-1 総合対策の推進体制は、以下の様に規定された。

まず、厚生労働省は、患者、専門家等が参画する「HTLV-1 対策推進協議会」を設置し、その協議を踏まえて総合対策を推進する。また、省内の連携体制を確立し、窓口担当者を明確にする。都道府県は「HTLV-1 母子感染対策協議会」を設置し、母子感染対策を進める。また、HTLV-1・ATL・HAM に関連する研究班の総括的な班会議を組織し、研究班の連携強化と研究の戦略的推進を図る。

2) 重点対策

重点対策の要点をまとめると以下の様になる。

1. 感染予防対策の実施

(1) 全国的な妊婦の抗 HTLV-1 抗体検査実施体制の確立

(2) 保健所における抗 HTLV-1 抗体検査の導入

2. 相談支援 (カウンセリング)

(1) HTLV-1 キャリアや ATL・HAM 患者に対する相談体制の構築

3. 医療体制の整備

- (1) 精度の高い検査方法の開発
- (2) 診療体制の整備
- (3) 診療ガイドラインの策定
- 4. 普及啓発・情報提供
  - (1) 国民への普及啓発・情報提供
  - (2) 医療関係者等への普及啓発・研修・情報提供
- 5. 研究開発の推進
  - (1) 研究の戦略的な推進
  - (2) HTLV-1 関連疾患研究費の拡充

これらの重点対策の推進体制は以下の様に規定された。

- ① 国における推進体制：HTLV-1 対策に携わる行政、専門家、患者等による HTLV-1 対策連絡会議を厚生労働省において開催し、HTLV-1 総合対策の進捗状況等についての報告と意見交換を実施する。また、厚生労働省内の関係各課の連携をいっそう図り、窓口担当者の明確化など、HTLV-1 対策に係る部門の強化に努める。
- ② 地方公共団体における推進体制：都道府県 HTLV-1 母子感染対策協議会を設置し、HTLV-1 母子感染予防対策について検討を行う。必要に応じ、国の HTLV-1 対策連絡会議との連携を図る。
- ③ HTLV-1 関連研究班における推進体制：HTLV-1・ATL・HAM に関連する研究の進捗状況や方向性を共有し、戦略的に研究を推進するため、合同で班会議を実施し、研究班の連携を強化する。

### 3) HTLV-1 対策推進協議会

この協議会は、「HTLV-1 総合対策推進体制」の「推進体制」の中にある規定に基づき発足した。2011 年 7 月に初回の会議が開催され、以後、2023 年度末までに 15 回が開催されている。

この協議会の目的と構成は以下の様に規定された<sup>3)</sup>。

#### (1) 目的

総合対策に基づく重点施策を推進するにあたり、患者団体、学識経験者その他の関係者から意見を求めるため、厚生労働省健康局長の主催により「HTLV-1 対策推進協議会」（以下、「協議会」という。）を開催する。

#### (2) 構成

- ① 構成員は、患者団体の代表者、学識経験者及びその他の関係者とする。
- ② 協議会に座長を置き、健康局長が指名する。座長に事故があるときは、あらかじめ座長の指名する構成員が、その職務を代理する。
- ③ 健康局及び雇用均等・児童家庭局は、協議会に出席し発言することができる。
- ④ 健康局長は必要に応じ、その他学識経験者等の出席を求めることができる。



### 3) -1 協議会の議論の経緯

対策推進協議会は、新型コロナ感染による中断を経て 2023 年度末までに 15 回開催されている。会議の議題の一覧を表 1-10 に示す。

表 1-10 HTLV-1 対策推進協議会の開催と議題

第 1 回	2011 年 7 月 5 日 (平成 23 年 7 月 5 日)	(1) HTLV-1 総合対策の取組の現状報告 (2) その他
第 2 回	2012 年 1 月 12 日 (平成 24 年 1 月 12 日)	(1) HTLV-1 感染予防と相談支援について (2) その他
第 3 回	2012 年 6 月 6 日 (平成 24 年 6 月 6 日)	(1) HAM (HTLV-1 関連脊髄症) 対策に関する現状と課題 (2) その他
第 4 回	2013 年 1 月 30 日 (平成 25 年 1 月 30 日)	(1) ATL 対策について (2) その他
第 5 回	2013 年 9 月 25 日 (平成 25 年 9 月 25 日)	(1) HTLV-1 総合対策の進捗について (2) HTLV-1 の感染実態について (3) HTLV-1 関連疾患の研究について (4) 患者会の活動について (5) その他
第 6 回	2014 年 3 月 13 日 (平成 26 年 3 月 13 日)	(1) HTLV-1 母子感染対策事業における妊婦健康診査とフォローアップ等の状況について (2) ATL 患者の立場から (3) HAM に関する研究について ・HAM に対する抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた治験の進捗状況について ・ロボットスーツ HAL の医学応用, HAM の歩行改善効果と治験に向けた準備について (4) HTLV-1 関連疾患研究領域研究の 3 年間の成果について (5) 平成 26 年度の厚生労働科学研究について
第 7 回	2014 年 9 月 30 日 (平成 26 年 9 月 30 日)	(1) HTLV-1 総合対策の概略と現状 (2) 研究について ・HTLV-1 母子感染予防に関する研究 ・HTLV-1 感染症予防ワクチンの開発に関する研究 ・HTLV-1 キャリア相談体制の現状と課題 (3) 患者会 (スマイルリボン) の活動状況について (4) その他
第 8 回	2015 年 3 月 12 日 (平成 27 年 3 月 12 日)	(1) 難病の患者に対する医療等に関する法律の施行について (2) HTLV-1 母子感染対策事業の取組状況について (3) 希少がんの医療・支援のあり方に関する検討状況について (4) 平成 27 年度の厚生労働科学研究について (5) その他
第 9 回	2015 年 9 月 30 日 (平成 27 年 9 月 30 日)	(1) HTLV-1 総合対策の概略と現状について (2) 報告事項 ・インターネット等で販売される母乳に関して ・希少がん医療・支援のあり方に関する検討会での状況報告について ・臓器移植後に伴う HTLV-1 関連疾患発症の実態について (3) HTLV-1 関連疾患研究課題の成果について ・HTLV-1 関連疾患の原因遺伝子の探索 ・抗 HTLV-1 ヒト免疫グロブリンによる HTLV-1 の革新的感染予防モデルの開発とその有効性の検討 ・臨床試験, 発症ハイリスクコホート, ゲノム解析を統合したアプローチによる ATL 標準治療法の開発 (4) その他
第 10 回	2016 年 7 月 8 日 (平成 28 年 7 月 8 日)	(1) 取組 (自治体) ヒアリング (2) HTLV-1 の啓発・普及活動について (3) 研究報告

		1. HTLV-1 の感染状況について疫学データの更新 2. HTLV-1 関連研究について 5 年間の総括と今後の対策への提言 (4) 今後の対策に関する意見交換 (5) その他
第 1 1 回	2017 年 3 月 22 日 (平成 29 年 3 月 22 日)	(1) HTLV-1 関連疾患の診療を行う医療機関の登録について (2) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアルについて (3) その他
第 1 2 回	2018 年 3 月 15 日 (平成 30 年 3 月 15 日)	(1) HTLV-1 に関する啓発について (2) 日本 HTLV-1 学会関連疾患診療施設登録制度について (3) その他
第 1 3 回	2019 年 5 月 17 日 (令和元年 5 月 17 日)	(1) HTLV-1 水平感染対策について (2) HTLV-1 母子感染予防について (3) HTLV-1 に関する啓発について (4) 患者会の活動報告 (5) その他
第 1 4 回	2019 年 10 月 25 日 (令和元年 10 月 25 日)	(1) HTLV-1 の感染症法上の取扱いについて (2) その他
第 1 5 回	2024 年 1 月 11 日 (令和 6 年 1 月 11 日)	(1) HTLV-1 総合対策の概略と現状について (2) HTLV-1 感染実態について (3) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 2 版について (4) HTLV-1 に関する普及啓発事業について (5) 患者会の活動報告 (6) その他

議題の一覧を見ても明らかなように、協議会では、「HTLV-1 総合対策」における「推進体制」の確認や、「重点対策」の進捗状況の確認と議論が行われてきた。

重点対策の「感染予防対策」については、母子感染予防を目的に妊婦健診に抗 HTLV-1 抗体検査を導入し、抗体陽性妊婦への授乳指導が強化されている。こども家庭庁研究班（内丸薫代表）が「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版）」を整備しており、この対策は母子感染予防に大きな効果を挙げた。現在では年間の母子感染者数の推定値は 50 人以下となっている。

総合対策においては、各都道府県が HTLV-1 母子感染対策協議会を設置し、HTLV-1 母子感染予防対策について検討を行う。必要に応じ、国の HTLV-1 対策連絡会議との連携を図ることになっている。

全国の都道府県における HTLV-1 母子感染対策協議会の取り組みについては、第 7 回の対策推進協議会での報告によると<sup>4)</sup>、HTLV-1 母子感染対策協議会の設置に関しては、設置済（既存事業で対応を含む）は 37 府県、未設置は 10 都府県となっている。協議会での検討事項は、抗体検査の実施状況の把握、キャリア妊婦への支援・連携体制、相談窓口・研修・普及啓発等と報告されている。

また、HTLV-1 母子感染関係者研修事業の状況に関しては、普及啓発活動の実施済（既存事業で実施を含む）は 36 都道府県、未実施は 11 と報告されている。具体的な普及啓発方法に関しては、リーフレット・ポスターの作成、ホームページや広報誌に掲載、母親学級のテキストに記載、妊娠届出時に HTLV-1 検査に関する説明の実施等となっている。都道府県自治体による研修実施状況については、実施済が 33 都道府県、未実施は 14 都道府県となっている。具体的な主な研修内容は抗 HTLV-1 抗体検査についての基礎知識、母子感染に係る保健指導等に関する研修、母子感染予防に関

する研修，母親への相談対応に関する研修等となっている。

## 文献

- 1) 「教えて！HTLV-1 のこと」～知ってください！スマイルリボンのこと 2008年4月20日初版，NPO法人日本からHTLVを無くす会（通称，スマイルリボン）
- 2) 厚生労働省 HP  
[https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_a.pdf](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_a.pdf) [Accessed 2024.02.10]
- 3) 厚生労働省 HP  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou\\_128528.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_128528.html) [Accessed 2024.02.10]

## 6.2. HTLV-1 総合対策における保健所の位置付けと活動

「総合対策」においては，感染予防対策の実施に関連して保健所が関係する取り組みの施策が，下記のように規定された（図 1-18）。

- (1) 全国的な妊婦の抗 HTLV-1 抗体検査実施体制の確立  
 妊婦健康診査の項目に追加され，公費負担の対象となった，抗 HTLV-1 抗体検査を全国的に実施し，適切な保健指導等を実施する体制を整備する。
- (2) 保健所における抗 HTLV-1 抗体検査の導入  
 都道府県等の保健所で実施している「特定感染症検査等事業」の中で，抗 HTLV-1 抗体検査を実施できるように検査体制を整備し，併せて専門職による相談指導を実施する。

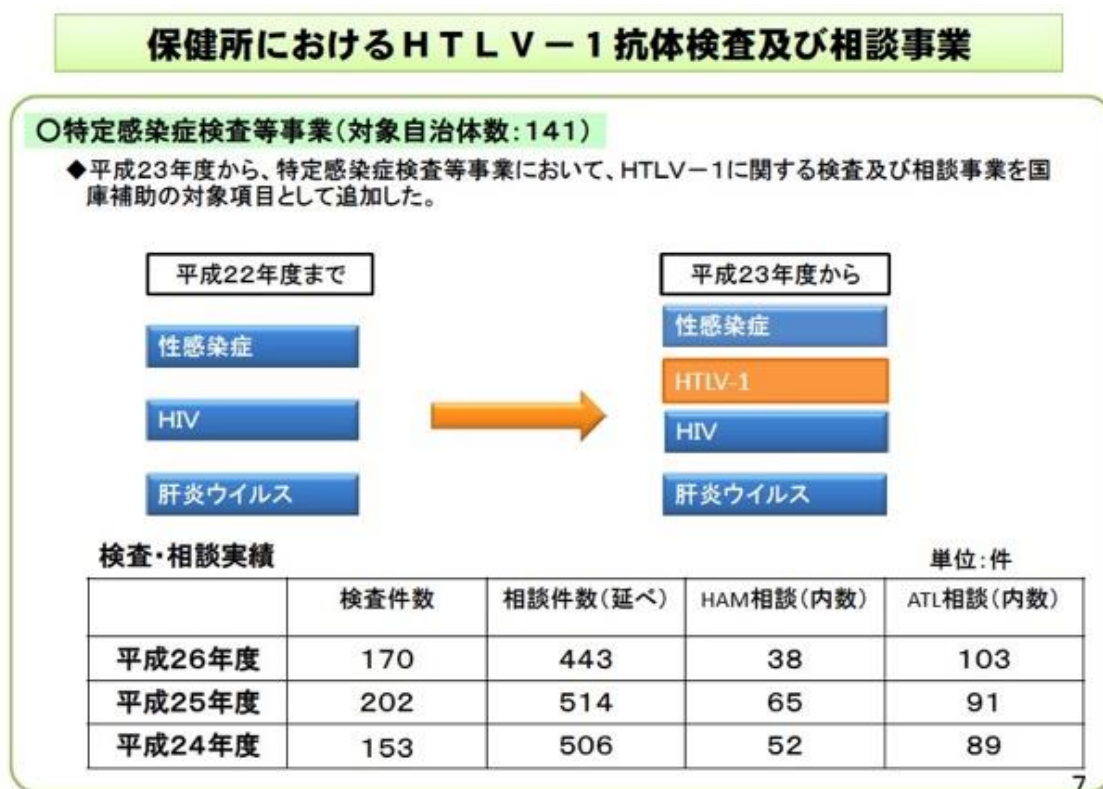


図 1-18 保健所における抗 HTLV-1 抗体検査および相談事業のまとめ（平成 27 年度時点）

HTLV-1 総合対策開始時点での感染予防対策と相談対策の関係は図 1-19 のように想定されていた。厚生労働省は、相談支援体制の整備のために各都道府県の一般、ATL、HAM、母子感染向け相談窓口をとりまとめ公開した。それによると、相談窓口登録数：1,430 ヲ所（平成 27 年 9 月現在）となっており、それぞれの領域の受付相談内容別の登録窓口数は、「キャリアを含む一般」が 606 箇所、ATL に関しては 521 箇所、HAM に関しては 196 箇所、母子感染に関しては 611 箇所と報告された。

具体的な主な相談窓口としては、保健所、保健センター（一般、母子感染）、各都道府県の難病相談・支援センター（HAM）がん相談支援センター（ATL）（がん診療連携拠点病院の相談支援センターの業務に追加する旨通知（平成 23 年 3 月 29 日）、医療機関があげられている。

母子感染予防対策に関しては図 1-19 にある様に、保健所・保健センターは、抗体検査、キャリア妊婦への支援、相談窓口としての機能が期待されていた。

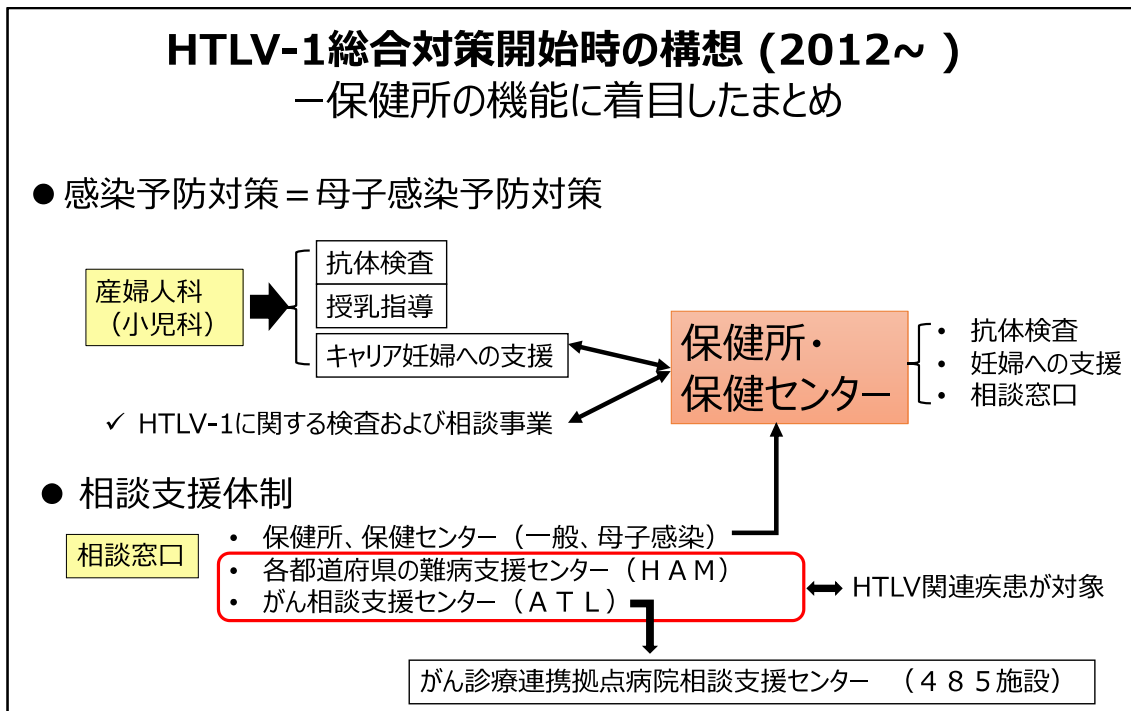


図 1-19 HTLV-1 感染感染予防と疾患に対する相談体制の構想図

その後の調査で、相談窓口としての「がん診療連携拠点病院相談支援センター」や「難病支援センター」では、ATL や HAM に関しての相談対応が十分できていないことが明らかになり、相談対応が可能な施設として、「日本 HTLV-1 学会登録医療機関」（2023 年現在全国 20 施設）や HTLV-1 感染者コホート共同研究 JSPFAD の参加施設（2023 年現在全国 40 施設以上）の医師が、ウイルスや疾患に関して相談対応する形が望ましいと考えられている。

一方、2023 年度の厚労科学研究班による全国の保健所へのアンケート調査の結果では以下の様なことが明らかになっている。HTLV-1 対応については、令和 4 年度に HTLV-1 につい

での相談があった施設は 23.4%であった。抗 HTLV-1 抗体検査希望者への対応手順が定まっている施設は 44.6%であり、抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して確認検査実施の必要性を説明できるのは 56.8%であった。令和 4 年度に抗 HTLV-1 抗体検査を実施した経験があるのは 11.9%であった。また、令和 4 年度に HTLV-1 関連の研修を開催した施設はなかった。HTLV-1 の啓発活動について、施設独自に HTLV-1 に関する情報発信を行っているのは 7.9%であった。自治体（都道府県等）主催の HTLV-1 母子感染対策関係者研修に参加したのは 14.6%、HTLV-1 に関するリーフレット・ポスターを作成しているのは 12.9%であった<sup>2)</sup>。

これらの現状を見ると、HTLV-1 総合対策において、保健所・保健センターの役割として期待されている、HTLV-1 に関する啓発、感染予防、抗体検査、相談対応などに関しては、その機能の改善にむけての取り組みが必要であると考えられる。

## 文献

- 1) 第 7 回 HTLV-1 対策推進協議会資料  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000059744.html> [Accessed 2024.02.10]
- 2) 厚生労働行政推進調査事業費新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究（研究代表 渡邊 俊樹） 2023 年度報告書

## 6.3. 日本 HTLV-1 学会

### 6.3.1. 日本 HTLV-1 学会設立の経緯と役割

1977 年の成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）の疾患概念の報告に続き、我が国ではこの「白血病」に関係するレトロウイルスとして ATL が見出された。のちに米国からほぼ同時期に報告された HTLV と同一であることが証明され、我が国でも ATL の原因ウイルスとして HTLV が広く認知されることとなった。のちに類似のウイルスが見出されたため、現在は HTLV-1 という名称が採用されている。

これらの動きを受けて、我が国では ATL/HTLV の研究が盛んに行われたが、2000 年前後になるとブームが去り、研究活動は低調化した。このことに危機感を持った、山口 一成博士（熊本大学）、上平 憲博士（長崎大学）、渡邊 俊樹博士（東京大学）らが相談の上、我が国の ATL や HTLV-1 に関心を持ち、この領域で臨床と研究に携わる医師や研究者が一堂に介して情報交換や共同研究を進めるための場を設けることが必要であると考えた。

このような考えを背景に、2002 年から文科省の文部科学省特定領域研究 C「がん」がん疫学総括班今井浩三博士の支援を受けて東京大学医科学研究所で「HTLV-1/ATL 研究発表会」を 2006 年まで毎年開催した。2006 年には渡邊博士が責任者となって「HTLV-1 と疾患」をテーマとして、連続公開講座を東京大学医科学研究所で毎月開催し、その発表内容を各講演者に原稿として提出してもらうことにより、2007 年に単行本「HTLV-1 と疾患」（編著者：渡邊、山口、上平）を文光堂から発刊した。

また、2007 年には、渡邊博士が大会長となり HTLV-1 関係の国際学会である IRVA の学術集会「国際ヒト白血病ウイルス学会」を開催し、世界各地から 400 名近い参加者があった。当該領域の世界の臨床家と研究者が一堂に会し、最新の研究成果共有し、国際的な交流を行う場となった。翌 2008 年 5 月には、渡邊が中心となって「HTLV-1 研究会」を設立し、2013

年の第6回研究会まで、毎年、東京大学医科学研究所で発表会を開催し、国内外の研究の推進、情報交換、患者、医師、研究者の交流の場として役割を果たした。最終的には約200名が会員として参加した。

一方、患者の方々や医師・研究者の熱心な働きかけが実を結び、政府は、2010年末に「HTLV-1総合対策」を策定するに至った。これにより、政府が感染予防対策（妊婦の抗体スクリーニング）、相談支援（カウンセリング）、医療体制の整備、普及啓発・情報提供、研究開発の推進、に取り組む事となった。これに呼応して、「HTLV-1研究会」は、2013年11月1日に「一般社団法人 日本 HTLV-1 学会」に発展的に改組し学会へ移行した。この学会は、従来の「HTLV-1 研究会」が果たして来た当該領域の研究の発展と新たな診断・治療法の開発を促進すると言う機能と任務を引き継ぐと共に、様々な研究活動への援助の仕組みを整えて行く事を目指している。更に、継続的に様々な関連情報を集約して発信する主体となり、患者やキャリアの方々の要望にも応える体制を整える事を目指している。

### 6.3.2. 日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度の方針、役割

2010年末に策定された HTLV-1 総合対策では HTLV-1 キャリアに対する相談対応はおもに保健所が担うことが想定され厚生労働省のホームページなどにも対応可能な保健センターなどのリストが掲載されたが、厚生労働科学研究「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進（研究代表者：内丸 薫）」による調査によれば、保健所の支援の利用が低いことが明らかになった<sup>1)</sup>。一方、厚生労働科学研究「HTLV-1 キャリアと ATL 患者の実態把握、リスク評価、相談支援体制整備と ATL/HTLV-1 感染症克服研究事業の適正な運用に資する研究」（研究代表者：内丸 薫）による HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」（<https://htlv1carrier.org/>）を用いた調査研究により、HTLV-1 キャリアの相談ニーズは存在するが、ほとんどが血液内科を中心とした医療機関で行われていること、これらの拠点化を行い、明示的に情報を提供する必要があることが明らかになった<sup>2)</sup>。これらの調査結果を受けて、日本 HTLV-1 学会では HTLV-1 キャリア対応、関連疾患診療の拠点施設としての要件を検討した上で、これらの要件を満たす施設を日本 HTLV-1 学会登録医療機関として認定する方針として、学会内に日本 HTLV-1 学会登録医療機関認定委員会を設置して審査の上、2019年4月から順次認定を開始した。現在下表の20施設が登録認定されており、今後順次登録施設を増やす方針である。

日本 HTLV-1 学会登録医療機関の役割は、日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度規則により HTLV-1 感染者の診療および相談支援にあたるとともに、地域ごとの医療機関、保健所、赤十字血液センター、官公庁などにおける HTLV-1 感染者への対応の支援を行うこととされている。そのために以下の対応を行うことが要件とされている。

- ① HTLV-1 無症候性キャリアのリスク評価
  - (a) 必要に応じ HTLV-1 感染診断の確定を行う（LIA 法、PCR 法（定性検査））
  - (b) リスク因子の検討を行う（末梢血単核球中の核酸検査（プロウイルス量定量）、家族歴聴取など）
  - (c) 別途定める学会指定の資料に準拠して相談と支援を行う。

- (d) 相談支援のためのコーディネーターを配置している（努力目標）
- ② 他施設のキャリア対応の支援を行う。
  - (a) 献血により判明した抗体陽性者の相談対応。
  - (b) 妊婦検診抗体陽性者の相談対応。
  - (c) 保健所における相談対応。
  - (d) 一般の医療機関における抗体陽性者への対応。

これらの対応により、地域における HTLV-1 診療の拠点としての役割を果たすことが求められている。

### 6.3.3. 日本 HTLV-1 学会登録医療機関

現在以下の 20 施設が日本 HTLV-1 登録医療機関として認定されている（2024 年 1 月現在）。

認定番号	施設名
1	東京大学医科学研究所附属病院（東京都）
2	聖マリアンナ医科大学病院（神奈川県）
3	大阪鉄道病院（大阪府）
4	佐賀大学医学部附属病院（佐賀県）
5	公益財団法人慈愛会今村総合病院（鹿児島県）
6	鹿児島大学病院（鹿児島県）
7	宮崎大学医学部附属病院（宮崎県）
8	大分大学医学部附属病院（大分県）
9	熊本大学病院（熊本県）
10	琉球大学病院（沖縄県）
11	国立病院機構九州がんセンター（福岡県）
12	京都大学医学部附属病院（京都府）
13	長崎大学病院（長崎県）
14	岩手医科大学附属病院（岩手県）
15	山形大学医学部附属病院（山形県）
16	佐世保市総合医療センター（長崎県）
17	福岡大学病院（福岡県）
18	公立学校共済組合 中国中央病院（広島県）
19	関西医科大学附属病院（大阪府）
20	愛知県がんセンター（愛知県）

## 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金「HTLV-1 キャリア・ATL 患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」(研究代表者 東京大学 内丸 薫) 平成 23 年度～25 年度総合研究報告書
- 2) 厚生労働科学研究費補助金「HTLV-1 キャリアと ATL 患者の実態把握, リスク評価, 相談支援体制整備と ATL/HTLV-1 感染症克服研究事業の適正な運用に資する研究」(研究代表者 東京大学 内丸 薫) 平成 26 年度～28 年度同研究報告書

### 6.4. 無料電話相談・オンライン相談

#### 1) 設置の背景

HTLV-1 キャリアの診療を行う専門外来等を設置している施設数は限られており、設置地域に偏りがある。そのため、全国の感染者が必要に応じて受診や相談を受けられる状況にはない。このアクセスの困難さは、HTLV-1 キャリアの相談・診療対応における重要な障壁となっていると考えられる。また、関連疾患を発症していない HTLV-1 キャリアにとっては、医療機関への受診の経済的・心理的負担は、発症後の感染者よりも大きいことも懸念されている。

これらのことから、厚生労働行政推進調査事業費新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究」(研究代表者: 渡邊 俊樹) によって、2022 年 9 月に HTLV-1 情報ポータルサイト「Hot Lives ほっとらいぶ」(<https://htlv1.jp/>) の開設時に、HTLV-1 キャリアの受診・相談を支援する目的で、同ポータルサイト内に無料電話相談とオンライン相談が設置された。

#### 2) HTLV-1 キャリアと医療従事者のための HTLV-1 無料電話相談

HTLV-1 に関する専門の知識をもった看護師等に、利用者が直接電話で質問や相談をすることができる。HTLV-1 キャリアや家族をはじめ非感染者の利用も可能である。告知後の不安相談をはじめ、質問への回答、受診や検査の相談等、利用者の希望に応じた対応が受けられる。

また、HTLV-1 キャリアや関連疾患患者の診療・相談を行う医師や助産師、保健師、看護師、医療従事者等からの相談も受け付けている。HTLV-1 キャリアが相談しやすい体制整備が難しい医療機関等において、キャリアや家族への告知後の相談先として案内・活用することも可能である。

平日 14 時～17 時に相談を受け付けており、通話料は不要(無料)で、電話担当者へ名前を告げる必要はない(匿名)。相談休止日等、詳細は HTLV-1 情報ポータルサイト「ほっとらいぶ」のオンライン相談の案内ページ(<https://htlv1.jp/telcounseling/>)にて入手可能である。

### HTLV-1 無料電話相談 電話番号

はなまる ところ  
0120-870-556



3) HTLV-1 キャリア向けオンライン相談

HTLV-1 キャリア診療等を行っている医師に、WEB 診療システムを利用して画面を通して相談ができる。診断の確定や医薬品の処方を行っているが、利用者は症状等を伝えることで、医師から受診の要不要等の指示や、受診する場合の医療機関・診療科について紹介を受けることができる。（「オンライン診療の適切な実施に関する指針」（平成30年3月施行，令和5年3月一部改訂）のオンライン受診勧奨に該当）

HTLV-1 キャリアとその疑いがある者が利用できる。ATL・HAM等のHTLV-1関連疾患の診断を受けている患者は利用の対象外となっている。

利用する場合、システムの利用登録が必要となる他、利用後にシステム利用料や相談費用の支払いが必要となる。また、紹介状の作成等を申し込んだ場合は、別途作成費用が必要となる。相談費用については、厚生労働省「新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業」研究費等によって費用の一部負担軽減が図られている。（2024年1月現在）

最新の実施医療機関情報や申込の詳細は、HTLV-1 情報ポータルサイト「ほっとらいぶ」のオンライン相談の案内ページ (<https://htlv1.jp/onlinecounseling/>) にて入手可能。HTLV-1 キャリア向けオンライン相談の実施施設として、登録・申し込みを受け付けている医療機関は下記である。（2024年1月現在）

実施医療機関名	申込サイトへのリンク二次元バーコード
聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科  〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1	
今村総合病院 血液内科  〒890-0064 鹿児島県鹿児島市鴨池新町 11-2	
熊本大学病院 血液内科  〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1	

## 6.5. JSPFAD (HTLV-1 感染者レジストリ・レポジトリ)

### 6.5.1. JSPFAD の概要

Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development (JSPFAD) は、「ATL 発症高危険群の同定と発症予防法開発を目指す研究」として、HTLV-1 感染者の長期コホート研究（感染者の変化を経年的に観察し記録する研究）を行う共同研究組織である。この研究は 2002 年に発足し、HTLV-1 感染者の試料・情報の収集と定期的な追跡調査を行っている。採取された試料・情報を用いて、種々の血液学的・免疫学的・ウイルス学的解析を実施し、ATL 発症のハイリスク群を同定することを目的としている。また、HTLV-1 感染者レジストリ・レポジトリとしての役割を担い、国内外の HTLV-1 感染者の発症予防や治療法の開発研究に貢献し、研究者に解析結果や試料・情報を還元できるよう、共同研究の枠組みでこれらを提供している。

この研究は 2002 年から東京大学をはじめとする研究機関で開始され、2023 年度からは研究代表機関を東京大学から聖マリアンナ医科大学に移管し、継続している。2024 年 1 月現在、JSPFAD には全国 40 以上の医療機関が共同研究機関として参加しており、約 5200 症例の情報と、約 21500 試料を保有している。（JSPFAD ホームページ：<https://htlv1.jp/jspfad/>）

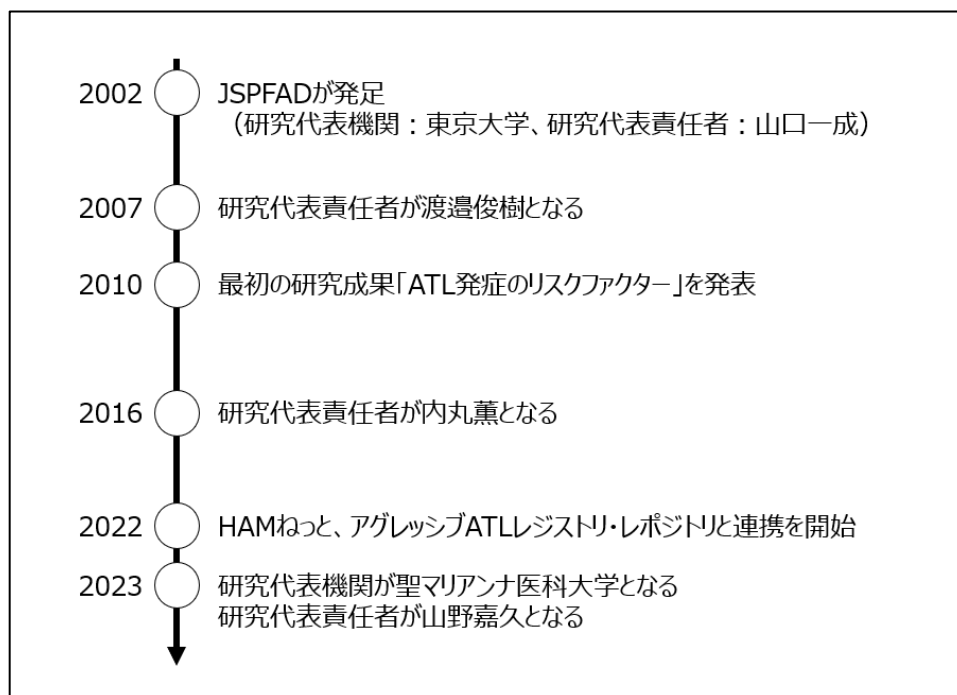


図 1-20 JSPFAD の歴史

### 6.5.2. JSPFAD の方針・役割

JSPFAD では、HTLV-1 感染者レジストリ・レポジトリを構築し、HTLV-1 感染者の試料・情報の収集・提供を通じて、HTLV-1 キャリアの相談・診療体制の確保と、HTLV-1 関連領域の研究を促進・支援している。JSPFAD の運営・運用方針は、JSPFAD 運営委員会の合議によって決定される。

2022年からは、アグレッシブ ATL レジストリ・バイオレポジトリ（研究代表者：福田隆浩）や、HAM ねっと（研究代表者：山野嘉久）など、他の HTLV-1 関連疾患レジストリ・バイオレポジトリとの連携を開始した。この連携により、診療科や領域疾患を越えた HTLV-1 感染者の支援および研究支援が円滑に行えるようになっている。

JSPFAD では、研究への協力に同意したキャリアについて、解析結果の一部を JSPFAD 実施医療機関の担当医師に報告している。これには可溶性 IL-2R と PVL の測定結果が含まれ、キャリアの経過を把握するために参照することが可能である。また、JSPFAD 実施医療機関では、JSPFAD 研究への参加の有無に関わらず、受診したキャリアに対して診療や相談対応を行っている。

### 6.5.3. JSPFAD 参加医療機関

JSPFAD 参加医療機関とは、「HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム」（p.112 参照）の「キャリア診療を行っている専門医療機関」に該当し、さらに「ATL 発症高危険群の同定と発症予防法開発を目指す研究」に関する倫理承認を得て、共同研究機関として登録されている施設を指す。

JSPFAD に登録されている医療機関は、以下の通りである。（2024年1月現在）

北海道大学病院 血液内科	〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
岩手医科大学附属病院 血液腫瘍内科	〒028-3695 岩手県紫波郡矢巾町医大通二丁目 1-1
東北大学病院 血液内科	〒980-8574 宮城県仙台市星陵町 1-1
山形大学医学部附属病院 第三内科（血液内科）	〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2
東京医科歯科大学 眼科（※眼疾患のみ）	〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
東京大学医科学研究所附属病院 血液内科	〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1
国立がん研究センター中央病院 造血幹細胞移植科（※ATL のみ）	〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科／血液内科	〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
社会医療法人駿甲会 コミュニティーホスピタル甲賀病院 血液内科	〒425-0088 静岡県焼津市大覚寺二丁目 30 番地の 1
名古屋市立大学病院 血液・腫瘍内科	〒467-8602 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地
名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 血液・腫瘍内科	〒467-8508 愛知県名古屋市北区平手町 1-1-1
名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 血液内科	〒464-8547 愛知県名古屋市千種区若水 1-2-23
京都大学医学部附属病院 血液内科	〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町 54
JR 大阪鉄道病院 血液内科	〒545-0053 大阪府大阪市阿倍野区松崎町 1-2-22
地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター 血液内科	〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前 3-1-6
まえだクリニック 血液内科	〒590-0111 大阪府堺市南区三原台 1-1-3 ジョイパーク泉ヶ丘 2F
和歌山県立医科大学医学部 血液内科	〒641-8510 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

岡山大学病院 血液・腫瘍内科	〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
公立学校共済組合 中国中央病院 内科（血液内科）	〒720-0001 広島県福山市御幸町上岩成 148 番 13 号
愛媛大学医学部附属病院 血液・免疫・感染症内科学（第一内科）	〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454
福岡大学病院 腫瘍・血液・感染症内科	〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1
独立行政法人 国立病院機構 九州がんセンター 血液・細胞治療科	〒811-1395 福岡県福岡市南区野多目 3 丁目 1 番 1 号
佐賀大学医学部附属病院 血液・呼吸器・腫瘍内科	〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島 5-1-1
長崎大学病院 血液内科	〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1
佐世保市総合医療センター 血液内科	〒857-8511 長崎県佐世保市平瀬町 9-3
長崎県五島中央病院 内科	〒853-0031 長崎県五島市吉久木町 205 番地
日本赤十字社・長崎原爆病院 内科	〒852-8511 長崎県長崎市茂里町 3-15
独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター 血液内科	〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1
独立行政法人地域医療機能推進機構 諫早総合病院 内科（血液内科）	〒854-8501 長崎県諫早市永昌東町 24-1
熊本大学病院 血液内科	〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
くまもと森都総合病院 血液内科	〒862-8655 熊本県熊本市中央区大江 3-2-65
天草中央総合病院 腫瘍内科	〒863-0033 熊本県天草市東町 101
熊本市立熊本市市民病院 血液腫瘍内科	〒862-8505 熊本市東区東町 4 丁目 1-60
大分県立病院 血液内科	〒870-0855 大分県大分市豊饒二丁目 8 番 1 号
大分大学医学部附属病院 血液内科	〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1
独立行政法人国立病院機構 別府医療センター 血液内科	〒874-0011 大分県別府市大字内竈（かまど）1473 番地
宮崎大学医学部附属病院 膠原病内科	〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町大字木原 5200
県立宮崎病院 内科	〒880-8510 宮崎県宮崎市北高松町 5-30
宮田眼科病院 眼科（※眼疾患のみ）	〒885-0051 宮崎県都城市蔵原町 6-3
鹿児島大学病院 血液・膠原病内科	〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1
公益財団法人慈愛会 今村総合病院 血液内科	〒890-0064 鹿児島県鹿児島市鴨池新町 11-23
独立行政法人国立病院機構 鹿児島医療センター 血液内科	〒892-0853 鹿児島県鹿児島市城山町 8-1
琉球大学病院 第二内科	〒903-0215 中頭郡西原町字上原 207 番地

#### 6.5.4. JSPFAD のこれまでの成果

JSPFAD に提供された HTLV-1 感染者の試料・情報を用いた共同研究の主な成果は以下の通りである。（2024 年 1 月現在）

- ・ HTLV-1 キャリアからの ATL 発症は、末梢血単核球の PVL4%以上を示すキャリアで多く観察されたことから、PVL>4%が ATL 発症のリスクファクターであることを示した。

- ・ ATL 細胞において, NF- $\kappa$ B の異常な恒常的活性化の分子機構として miR-31 の発現欠損が確認された.
- ・ ATL 細胞の遺伝子異常の解明に JSPFAD のレポジトリとして集積された ATL 患者由来の末梢血単核球 DNA が貢献した.
- ・ ATL 細胞におけるエピジェネティックス異常の全体像を明らかにし, Polycomb-EZH2 を介した histone K27 のトリメチル化の亢進が遺伝子発現異常の基盤となっていることを明らかにした.
- ・ 新規エピジェネティック薬である EZH1/2 阻害剤の開発に貢献した.

その他, HTLV-1 に関する抗体検査キットの開発, HTLV-1 プロウイルスの構造解析, ATL 細胞の特性を規定する分子異常の解析など, 幅広い範囲で研究成果を発表している.

JSPFAD の共同研究によって発表された論文の一覧を以下に示す.

<JSPFAD の共同研究による論文発表>

1	Yamada A, et al., Cancer Sci, 2024;115:310-320.
2	Katsuya H, et al., eJHaem. 2023;4:733-737.
3	Watanabe M, et al., Int J Hematol. 2023;118:75-87.
4	Nakashima M, et al., Cancer Sci. 2023;114:1556-1568.
5	Wada Y, et al., Commun Biol. 2022;5:535
6	Nakano K, et al., Viruses. 2022;14, 344.
7	Ito S, et al., Cancer Sci. 2021 112:4346-4354.
8	Yamagishi M, et al., Nat Commun. 2021;12:4821.
9	Nakano K, et al., Sci Rep, 2021;11:4114.
10	Penova et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2021;118:e2004199118.
11	Nakahata S, et al., Haematologica, 2021;106:532-542.
12	Imaizumi Y, et al., Cancer Sci. 2020;111:4567-4580.
13	Saito M, et al., Int J Hematol, 2020;112: 300-306.
14	Nagasaka M, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2020;117:11685-11691.
15	Yamagishi M, et al., Cell Report, 2019;29:2321-2337.e7.
16	Katsuya H, et al., Cell Rep. 2019;29:724-735.e4.
17	Makiyama J, et al., Cancer Sci, 2019;110:3746-3753.
18	Nakano K, et al., Mol Cancer Res, 2019;17:2522-2536.
19	Kuramitsu M, et al., Microbiol Immunol, 2018;62:673-676.
20	Farmanbar A, et al., Neoplasia, 2018:883-893.
21	Nakashima M, et al., Clin Can Res, 2018;24:5445-5457.
22	Kataoka K, et al., Blood, 2018;131:215-225.
23	Nosaka K, et al., Cancer Sci, 2017;108:2478-2486.
24	Kuramitsu M, et al., J Clin Microbiol. 2017;55:2838-2849.

25	Farmanbar A, et al., Hum Genomics. 2017;11:15.
26	Firouzi S, et al., Blood Advances, 2017 1:1195-1205.
27	Laperche S, et al., J Clin Microbiol, 2017;55:2180-2187.
28	Farmanbar A, et al., BMC Medical Genomics, 2017;10:4.
29	Nakano K, et al., Clin Cancer Res. 2016;22:5915-5928
30	Fujikawa D, et al., Blood, 2016, 127:1790-802.
31	Aoki S, et al., Int J Hematol, 2016;104:330-7.
32	Yamagishi M, et al., Sci Rep. 2015;5:17868.
33	Kuramitsu M, et al., J Clin Microbiol. 2015;53:3485-91.
34	Nagata Y, et al., Blood. 2016;127:596-604.
35	Saitoh Y, et al., Leukemia. 2016;30:716-27.
36	Takemoto S, et al., Asian Pac J Cancer Prev,2015; 16; 8253-8258.
37	Kataoka K, et al., Nat Genet 2015;47:1304-1315.
38	Kobayashi S, et al., Cancer Sci 2015;106:598-603.
39	Takahashi R et al., Cancer Sci 2014;105:1160-1169.
40	Firouzi S, et al., Genome Med 2014;6:46.
41	Kobayashi S, et al., Clin Cancer Res 2014;20:2851-2861.
42	Asanuma S, et al., Cancer Sci 2013;104:1097-1106,
43	Nakano K, et al., Microbes Infect 2013;15:491-505.
44	Otani M, et al., Trop Med Health 2012;40:117-124.
45	Yamagishi M, et al., Cancer Cell 2012;21:121-135.
46	Uota S, et al., Cancer Sci 2012;103:100-106,
47	Takamori A, et al., Retrovirology 2011;8:100.
48	Yamamoto K, et al., Cancer Sci 2011;102:260-266.
49	Kamihira S, et al., Cancer Sci 2010;101:2361-2367.
50	Masuda M, et al., J Biol Chem 2010;285: 15511-15522.
51	Iwanaga M, et al., Blood 2010 Aug; 116:1211-1219.
52	Sasaki D, et al., Virol J 2010;7:81.

## 6.6. HTLV-1 キャリア・HTLV-1 関連疾患患者団体情報

HTLV-1 キャリア・HTLV-1 関連疾患の患者さんが自主的に運営する以下の団体がある。

- ① NPO 法人スマイルリボン  
<https://www.smileribbon.or.jp/>
- ② NPO 法人 HTLV-1 全国ねっと  
<https://www.htlv1-zenkoku.net/>

## 6.7. 関連情報 Web サイト

HTLV-1 に関するインターネット上の情報サイトとして以下のサイトがある。

- ③ HTLV-1 情報ポータルサイト「HoT LiVes (ほっとらいぶ)」  
<https://htlv1.jp/>  
厚生労働行政推進調査事業費新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業  
「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の  
推進に資する包括的評価と提言のための研究」(研究代表者：渡邊 俊樹) 研究班  
が運営する web サイト
- ④ HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型) に関する情報  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou29/>  
厚生労働省のサイト内にあるページ
- ⑤ HTLV-1 感染症とは  
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/325-htlv-1-gintro.html>  
国立感染症研究所 (NIID) のサイト内にあるページ
- ⑥ 日本 HTLV-1 学会  
<http://htlv.umin.jp/>  
日本 HTLV-1 学会が運営する web サイト
- ⑦ キャリねっと  
<https://htlv1carrier.org/>  
厚生労働科学研究費補助金 (健やか次世代育成総合研究事業)「HTLV-1 母子感染  
対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究」(研究代表者：内丸 薫)  
研究班が運営する web サイト
- ⑧ JSPFAD  
<https://htlv1.jp/jspfad/>  
文部科学省などから HTLV-1 に関係した研究について助成を受けている、いろい  
ろな研究機関に所属する研究者によって構成された、HTLV-1 疫学的研究 (コホ  
ート研究) を行う研究組織が運営する web サイト (第 1 章 6.5.「JSPFAD (HTLV-  
1 感染者レジストリ・レポジトリ)」参照)
- ⑨ アグレッシブ ATL  
<https://htlv1.jp/atl/>  
『「アグレッシブ ATL における予後因子の検討と個別化医療の確立を目的とした

全国一元化レジストリおよびバイオレポジトリの構築」のための多機関共同前向き観察研究』(研究代表者：福田 隆浩)に関する web サイト

⑩ HAM ネット

<https://htlv1.jp/hamnet/>

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリによる相談機能の強化と診療ガイドラインの改訂」研究班および日本医療研究開発機構委託研究開発費難治性疾患実用化研究事業「HAM・HTLV-1 陽性難治性疾患の患者レジストリ活用によるエビデンス創出」(研究代表者：山野 嘉久) 研究班が運営する web サイト

⑪ 難病情報センター：HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) (指定難病 26)

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/50>

公益財団法人 難病医学研究財団が運営する「難病情報センター」内にあるページ



# HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024

## 第2章 HTLV-1 キャリア診療の CQ と推奨

## HTLV-1 感染の診断

本章では、HTLV-1 キャリアの診療において重要な位置を占める「HTLV-1 感染の診断」に関する以下の3つの臨床課題（Clinical Question：CQ）を取り上げる。

### 取り扱う臨床上の課題とその位置づけ

- CQ1 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して、HTLV-1 確認検査を行うことは推奨されるか
- CQ2 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法は有用か
- CQ3 HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対して、PCR 法（HTLV-1 核酸検出）は有用か

現在、HTLV-1 感染の診断方法としては、令和5年度日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」班（代表：三浦清徳）より報告された「HTLV-1 感染の診断指針（第3版）」<sup>1)</sup>がある。上記3つのCQは、この「HTLV-1 感染の診断指針（第3版）」の流れの中に位置づけられる（図2-1）。

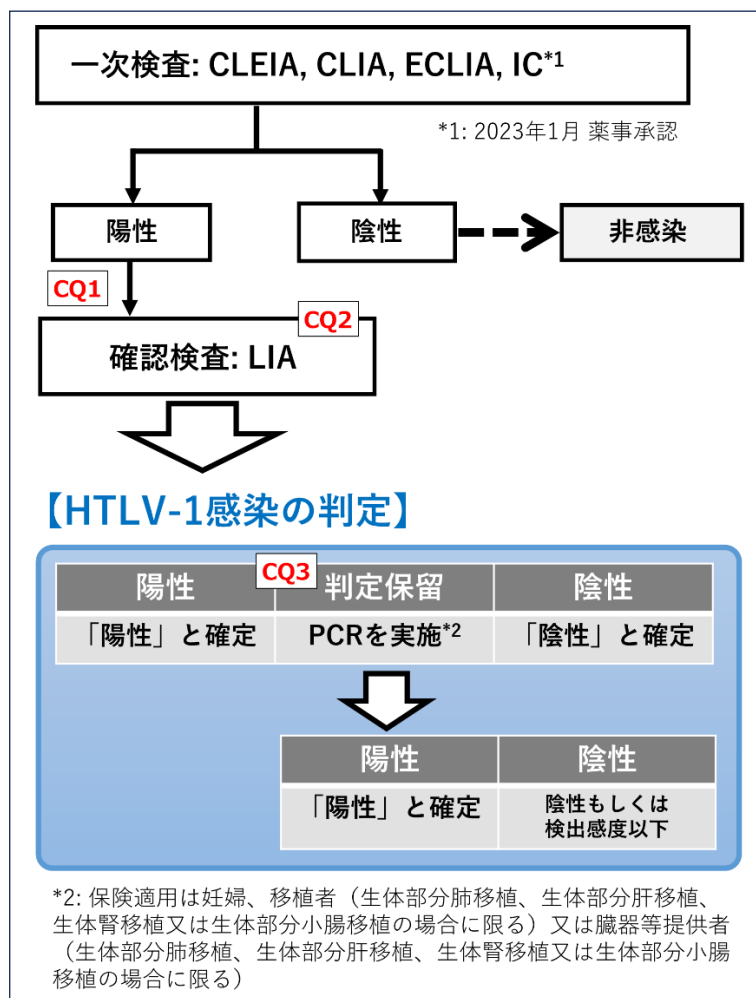


図 2-1 HTLV-1 感染を診断するためのフローチャート <sup>1)</sup>

## 解説

診断法の実際は「HTLV-1 感染の診断指針（第3版）」<sup>1)</sup>に記載されている通りであるが、重要な点を以下に示す。

### (1) 一次検査

一次検査では CLEIA, CLIA, ECLIA, IC から利用可能な抗体検査法を選択し、検査を行う。検査会社の受託項目名として、HTLV-I (ATLA) 抗体, HTLV-I 抗体 (ATLA 抗体)《スクリーニング》, HTLV-I 抗体 (ATLA)【CLIA 法】などと記載されている。

一次検査の判定は以下の通り（図 2-1）。

#### ① 一次検査「陽性」の場合

一次検査の陽性には、検査キット毎に一定の割合で「偽陽性」が含まれるため、この時点で HTLV-1 感染の陽性を確定することは出来ない。被検者の正確な診断を確定させるため、必ず下記 2) の確認検査を行う。

#### ② 一次検査「陰性」の場合

「非感染（感染はない）」と判定を確定する。

### (2) 確認検査

一次検査で陽性の場合、LIA で確認検査を行う。検査会社の受託項目名として、HTLV-1 抗体, HTLV-I 抗体 (ATLA 抗体)《確認検査》, HTLV-1 抗体/LIA (ATLA 抗体/LIA), HTLV-1 抗体【ラインプロット法】などと記載されている。

確認検査 LIA の判定は以下の通り（図 2-1）。

#### ① LIA「陽性」の場合

陽性と判定を確定し、HTLV-1 感染（症）と診断する。

#### ② LIA「陰性」の場合

陰性と判定を確定し、非感染（感染はない）と診断する。

#### ③ LIA「判定保留」の場合

追加の検査として、HTLV-1 核酸検出法（PCR）を行う。検査会社の受託項目名として、HTLV-1 核酸検出定性、HTLV-1 核酸同定などと記載されている。

PCR の判定は以下の通り（図 2-1）

#### ③-1 PCR「陽性」の場合

陽性と判定を確定し、HTLV-1 感染（症）と診断する。

#### ③-2 PCR「陰性」の場合

陰性もしくは検出感度以下と判定する。

## 本章の内容

CQ1 は good practice statement (GPS) と判断されたため、GPS の要件を満たすか否か検討した内容について述べた。CQ2 および CQ3 は、CQ とその推奨、システムティックレビューを実施した背景、解説、パネル会議、関連する他の診療ガイドラインの記載、治療のモニタリングと評価、今後の研究課題 (Future research question) について簡潔に説明した。CQ2 および CQ3 で実施したシステムティックレビューおよび推奨文作成に要した詳細な資料は「巻末資料」に掲載した。

## CQ の設定と推奨の作成方法

### 方針

エビデンスの確実性と推奨の強さをグレーディングする方法として、Minds が日本において普及に努めている Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) アプローチを採用した。具体的な実施方法は「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」に準拠することをガイドライン作成委員会にて合意した。

### 重要臨床課題、CQ およびアウトカムの設定

以下のように重要臨床課題、CQ およびアウトカムの設定を進めた。

#### 2023/6/14 web 説明会開催

ガイドライン作成委員会のメンバー全員が重要臨床課題、CQ およびアウトカムとその重要性について共通認識を持つことを目的に説明会を実施した。

#### 2023/6/17～2023/7/3 入力シートを用いた重要臨床課題とアウトカムの募集

HTLV-1 キャリアにとって重要と考えられる重要臨床課題とアウトカムを募集し、それぞれ重複を含む 139 課題、113 項目が集まった。重複を省く等して CQ 候補 2 つを含む重要臨床課題 38 項目とアウトカム 40 項目に集約された。

#### 2023/7/12～2023/7/18 google フォームを用いたデルファイ法にてアウトカムの重要度決定

HTLV-1 キャリアにとって重要であると考えられるアウトカムを、ガイドライン作成委員会全体より募集し重複を除き集約されたアウトカムに対して、デルファイ法を用いて重要度の評価を行った。具体的には、決められた期間内に各委員が電子メールにあるリンクから web 上の入力フォームにアクセスし、その重要性の点数を入力する形式で 1 回の評価を行う。集計結果を返すとともに、点数の範囲が 3 点以内に全員の回答が集約されるまで繰り返した。ただし、投票回数は最大 5 回までとした。採用する点数は最終投票結果の中央値とした。点数は 1～9 点とし、得点が高いほどそのアウトカムはキャリアにとって重要性が高いとする方法を用い、付与した点数からアウトカムを選択する重み付けとしては、1～3 点は「重要でない (not important)」, 4～6 点は「重要 (important)」, 7～9 点は「重大 (critical)」として分類し、実際システムティックレビューを行うアウトカムは「重大」なものと「重要」なものから採用した。

#### 2023/7/18 web 全体会議開催

重要臨床課題 38 項目の内容について意見交換を行った。また、エビデンスがありシステマティックレビューが実施できる可能性のある重要臨床課題 2 つを CQ として取り上げることに決定した<sup>注)</sup>。

注) 2024/12/5 のパネル会議での議論を受けて、当初の CQ 1 が 2 つの要素を含んでいるということで CQ1 と CQ 2 の 2 つに分けることになり、最終的に CQ は 3 つ取り上げることになった。

### ガイドライン作成委員会全体会議により決定したアウトカムと重要度

意思決定として 重大 (7~9 点)	死亡	9
	ATL による死亡	9
	ATL の発症	9
	HAM の発症	8
	HU/HAU の発症	7
	視機能の悪化	7
	正しい HTLV-1 感染の診断	7
	誤った HTLV-1 感染の診断	7
	子供への HTLV-1 感染 (母子感染) のリスク	7
	パートナーへの HTLV-1 感染 (水平感染) のリスク	7
	ATL の早期診断	7
	HAM の早期診断	7
	HU/HAU の早期診断	7
	ATL 以外のリンパ腫の発症	7
意思決定として 重要だが 重大ではない (4~6 点)	自身の体調に関する全般評価	6
	ADL の悪化	6
	QOL の悪化	6
	HTLV-1 感染の診断保留	6
	精神的負担	6
	経済的負担	6
	結婚の回避	6
	妊娠の回避	6
	パートナーとの関係の変化	6
	家族との関係の変化	6
	差別的な対応	6
	HTLV-1 との関連が疑われる疾患 (ATL, HAM, HU/HAU 以外) の早期診断	6
	HTLV-1 プロウイルス量高値	6
	HTLV-1 感染細胞のクローン性増殖	6
	気管支拡張症, 気管支炎, 細気管支炎の発症	6
子宮頸癌の発症	6	

	安心感	5
	生命保険加入への影響	5
	関節炎・関節リウマチの発症	5
	シェーグレン症候群の発症	5
	気管支喘息の発症	5
	結核の発症	5
	非結核性抗酸菌症の発症	5
	尿路感染症の発症	5
	糞線虫症の発症	5
	脂漏性皮膚炎の発症	4

### 最終的にシステマティックレビューに採用されたアウトカムと重要度

アウトカムの内容	益 or 害	重要度
正しい HTLV-1 感染の診断（真陽性，真陰性）	益	7
誤った HTLV-1 感染の診断（偽陽性，偽陰性）	害	7
HTLV-1 感染の診断保留（判定保留率）	害	6

### 文献検索

CQ を PICO（患者 Patients，介入 Intervention，比較 Comparison，アウトカム Outcomes）の形式で定式化し，P と I に関する検索語を用いて検索式を立て，系統的な文献検索を実施した。具体的には，システマティックレビュー委員 1 名が文献検索式を作成し，別の 2 名のシステマティックレビュー委員がその確認を行った。データベースは Pubmed，医中誌 web，Cochrane Library を用い，検索対象は 2023 年 9 月 26 日までの英語または日本語で記載された文献とした。今回の CQ は診断検査に関するものであり，いわゆる診断精度研究にあたるため，個別研究論文としては横断研究（single-gate study および two-gate study）を検索対象とした。1st スクリーニングおよび 2nd スクリーニングには Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>) を用いた。スクリーニングは 1 つの CQ に対して HTLV-1 の専門家であるシステマティックレビュー委員 2 名が独立して行った。意見が割れた場合，別の 1 名が採用か不採用かを決定した。

### エビデンスデータの統合とエビデンスの質の評価

エビデンスデータを統合するため，メタアナリシスを実施した。メタアナリシスには，R および RevMan Web を用いた。システマティックレビュー委員が，各 CQ に対してアウトカムごとにエビデンスの確実性を評価した GRADE Evidence Profile を作成し，その結果からアウトカム全般に関するエビデンスの確実性を決定した。GRADE Evidence Profile の作成には，作成支援ツールとして GRADEpro Guideline Development Tool (G2DT) を用いた。エビデンス総体のエビデンスの確実性の評価は，GRADE アプローチと同じ 4 段階にグレーディングした。

A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある

- B (中)： 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
- C (弱)： 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
- D (とても弱い)： 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

## エビデンスの総括および推奨文草案の作成

システマティックレビュー委員が、ガイドライン作成委員長および委員の助言を受けつつ、CQごとに GRADE Evidence to Decision (EtD) テーブル (問題の優先度, 介入の望ましい効果・望ましくない効果, エビデンスの確実性, 価値観, 効果のバランス, 費用対効果, 容認性, 実行可能性の要約と評価) の原案を作成した。その後, CQ, 推奨文, CQ に対するエビデンスの総括などからなる推奨文草案を作成した。

## パネル会議による推奨の決定

パネル会議パネリストには, HTLV-1 の専門家, 小児科医, 血液内科医, 脳神経内科医, 眼科医, 看護師, HTLV-1 キャリアや関連疾患の患者代表など様々なステークホルダーが参加した。また, パネリストは申告すべき COI がなく, かつ当該の CQ のシステマティックレビューに関与していない 18 名とした。パネル会議では, システマティックレビューを実施した CQ2 および CQ3 に関して GRADE Evidence Profile, EtD テーブル原案および推奨文草案を用いて討論を行い, 推奨を決定した。

まず, EtD テーブル原案を元に EtD テーブルの各項目について討論し, 各項目に対する判断を決定した。EtD テーブルのすべての項目について討論を行ったあと, CQ に対する推奨を投票にて決定した。このパネル会議において当初の CQ1 が 2 つの要素を含んでいるということで CQ1 と CQ2 の 2 つに分けることとなった。そのうち CQ1 は 2024/12/26 の意見交換会の場で Good Practice Statement (GPS) として扱うことに決定した。パネル会議では, 冒頭に以下の 4 項目についてパネリスト全員の合意を得たあとに, CQ の討論に入った。

### 1) パネル会議における推奨決定のプロセス

GRADE grid 法を用いて推奨を決定する。パネリストが EtD テーブルや推奨草案をもとに討論し, その結果をもとに推奨決定のための投票 (web 会議ツール Zoom の投票機能を利用) を行う。投票があらかじめ決めておいた一定の集中を得た場合に合意とするが, 集中が得られなかった場合は, 投票結果を提示後に再度討論を行い再投票する。3 回の投票を行っても合意が得られない場合は, 「推奨なし」とする。

### 2) 推奨の強さの表現方法

推奨は以下のいずれかの表現で提示する。

- ・ GRADE 1 推奨する (強い推奨)
- ・ GRADE 2 提案する (弱い推奨, 条件付き推奨)

### 3) 投票による推奨決定の基準

パネリストは以下の 4 つの選択肢から 1 つを選択して投票する。特定の介入に対して, その介入に賛成する人が 50% 以上, かつ比較対照の介入のほうが「強く好ましい」とする人が 20% 未満の場合に, その介入を支持する推奨を採択する。加えて, 70% 以上の人が「強い推奨」を支持し

た場合に、「強い推奨」を採択する。

- ・ 行うことを推奨する（強い推奨）
- ・ 行うことを提案する（弱い推奨，条件付き推奨）
- ・ 行わないことを提案する（弱い推奨，条件付き推奨）
- ・ 行わないことを推奨する（強い推奨）

#### 4) EtD 項目の投票による判断決定の基準

EtD の各項目について討論によって合意が得られなかった場合は，投票によってパネル会議の判断を決定する。1 回の投票によって 1 つの判断に過半数の集中が得られた場合には，その判断を採択する。1 回の投票で集中が得られなかった場合は，集計結果を提示後に上位 2 位の判断のみで再投票を行い，過半数の集中が得られた判断を採択する。

### Good practice statement (GPS)

GPS とは、「診療上の重要度の高い医療行為について，新たにシステマティックレビューを行わなくとも，明確な理論的根拠や大きな正味の益があると診療ガイドライン作成グループが判断した医療行為を提示するもの」と定義されている<sup>2,3)</sup>。本診療ガイドラインでも，「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver3.0」<sup>4)</sup>より取り入れられた GPS を活用する。ただし，当該マニュアルにも記載されている通り，重要臨床課題を基にして作成した CQ に対する回答を GPS として提示するかどうかは慎重に判断する必要があり，決められた 4 項目（p.98 表 2-1）を全て満たす場合にのみ GPS とすべきとされる<sup>2,3)</sup>。したがって，本診療ガイドラインにおいても GPS として採用する CQ については，この条件を満たすことを確認した。

### 診療ガイドラインの執筆

パネル会議で決定した推奨を元に，各種資料をまとめて診療ガイドラインを作成した。

### 文献

- 1) HTLV-1 感染の診断指針 第 3 版（2024 年 3 月）. 令和 5 年度日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」（代表 三浦清徳）
- 2) Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015;68:597-600.
- 3) Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol.* 2016;80:3-7.
- 4) 医療情報サービス Minds（マインズ）公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0 [https://minds.jcqh.or.jp/s/manual\\_2020\\_3\\_0](https://minds.jcqh.or.jp/s/manual_2020_3_0) [2023.12.23 accessed]



## CQ1 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して、HTLV-1 確認検査を行うことは推奨されるか？

**推奨** 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して、HTLV-1 確認検査を行うことを推奨する（good practice statement）

### 付帯事項

一次検査では CLEIA, CLIA, ECLIA, IC から利用可能な抗体検査法を選択し、検査を行う。検査会社の受託項目名として、HTLV-1 (ATLA) 抗体, HTLV-1 抗体 (ATLA 抗体) (スクリーニング), HTLV-1 抗体【CLIA 法】などと記載されている。一次検査で陽性となった場合は、LIA で確認検査を行う。検査会社の受託項目名として、HTLV-1 抗体 (ATLA 抗体) (確認検査), HTLV-1 抗体/LIA, HTLV-1 抗体【ラインプロット法】などと記載されている。

### 解説

HTLV-1 感染の診断指針（第 3 版）<sup>1)</sup>をはじめ、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）ガイドライン<sup>2)</sup>、産婦人科ガイドライン—産科編 2023<sup>3)</sup>、厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版）<sup>4)</sup>など、これまで報告されている各種ガイドライン、マニュアル、指針は、いずれも抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して HTLV-1 確認検査を行うよう記載されている。また、以下に示すように good practice statement (GPS) として満たすべき要件（表 2-1）をすべて満たしていると考えられたことから、診療ガイドライン作成委員会の議論を経て、good practice statement (GPS) に該当すると判断された。

表 2-1 CQ に対する回答を GPS として提示するかどうか検討するための要件<sup>2)</sup>

どのような回答にも当てはまる要件
(i) 提示が明確であり、実行可能である。
GPS に特有の要件
(ii) 実臨床の場において真に必要なメッセージとなる。
(iii) 関連する全てのアウトカムと起こり得る結果を考慮した上で、GPS を導入することが広範な有益性をもたらす。
(iv) エビデンスを収集して要約するのは診療ガイドライン作成パネルの限られた時間と労力の無駄遣いである（機会損失が大きい）。
(v) 間接的証拠が結びつける十分に裏付けされた明白な理論的根拠がある。
(ii) ~ (v) の全てに当てはまる回答が GPS になり得る。

(i) 提示が明確であり、実行可能である。

回答：Yes.

GPS として提示する内容は、感染の診断指針(第3版)<sup>1)</sup>に具体的に提示されている方法、つまり HTLV-1 一次検査 (CLEIA, CLIA, ECLIA, IC) を実施して陽性だった場合に、HTLV-1 確認検査 (LIA) を実施するということである。したがって、その方法は明確であり、実行可能である。

**(ii) 実臨床の場において真に必要なメッセージとなる。**

回答：Yes.

令和2(2020)年度に実施された全国の神経内科専門医を対象としたアンケート調査で HTLV-1 の確認検査実施率が47%、同じく日本リウマチ学会認定教育施設を対象とした全国アンケート調査でも実施率が60%と低く、確認検査を知らない医師が多いことが判明している<sup>5)</sup>。したがって、偽陽性者が陽性と告知されている可能性を否定できず、ここで示す推奨は、実臨床の場において真に必要なメッセージと考えられる。

**(iii) 関連する全てのアウトカムと起こり得る結果を考慮した上で、GPS を導入することが広範な有益性をもたらす。**

回答：Yes.

一次検査陽性者に確認検査を実施した場合、実施しなかった場合と比較して、以下の重要なアウトカムに影響すると考えられる。

- ① 正しい HTLV-1 感染の診断 (真陽性, 真陰性) (重要度 7)
- ② 誤った HTLV-1 感染の診断 (偽陽性, 偽陰性) (重要度 7)
- ③ HTLV-1 感染の診断保留 (判定保留率) (重要度 6)

①と②について、一次検査陽性者に対して LIA 法を実施した場合、統合感度 0.979 (0.911-0.995)、統合特異度 0.886 (0.790-0.941) の精度で診断を進めることができる (CQ2 参照)。例えば、事前確率 (LIA 法対象者[一次検査陽性者]に占める真の感染者の割合) が 50%となるような HTLV-1 非侵淫地域において LIA 法を実施することにより、1000 人あたり 443 人が真陰性と判明する。これは確認検査 LIA 法を実施しないと 443 人が偽陽性のまま放置されることを意味する。

③の判定保留率について、一次検査を実施した場合はカットオフ値を境に陽性・陰性に分かれるため、判定保留は発生しない。一方、一次検査陽性例に確認検査 LIA 法を実施すると 0.6~6.4%の判定保留が発生する (CQ2 の個別研究用評価シート参照)。これは一見、判定保留例が増え、害が勝るように見えるが、判定保留例の多くが偽陽性と考えられる。実際、Okuma らの報告<sup>6)</sup>では、LIA 判定保留例の 88% (53/60) が PCR 陰性、Umeki らの報告<sup>7)</sup>では、一次検査陽性 70 例中 1 例 LIA 判定保留で、その 1 例が PCR 検出限界以下であった。したがって、誤って陽性と判定される偽陽性例が判定保留と判定されるのであれば、むしろ益と考えられる。

以上より、本 GPS を導入することによってもたらされる有益性は大きいと考えられる。

**(iv) エビデンスを収集して要約するのは診療ガイドライン作成パネルの限られた時間と労力の無駄遣いである (機会損失が大きい)。**

回答：Yes.

前述したように、これまで報告されている各種ガイドライン、マニュアル、指針は、いずれも抗 HTLV-1 抗体一次検査後に HTLV-1 確認検査が必要という認識は共通している。この既に明らかな確認検査の有用性を示すために、システマティックレビューを実施することは機会損失が大きいと考えられる。

(v) 間接的証拠が結びつける十分に裏付けされた明白な理論的根拠がある。

回答：Yes.

診断検査では感度、特異度ともに 1 という完全な検査でない限り、カットオフを決定する際に、感度を上げると特異度が下がり偽陽性が増えるという理論的な背景がある。感度が重要なスクリーニング検査として用いられる HTLV-1 一次検査法において、ある一定の偽陽性が発生することが報告されている<sup>8-10)</sup>。実際、これらの検査を妊婦検診のスクリーニング検査として実施した場合、妊婦検診の一次検査陽性者に占める偽陽性者の割合が、HTLV-1 侵淫地域の九州・沖縄地方で 14.0% (88/629)、それ以外の地域では 45.2% (572/1,265) 認められたという報告がある<sup>11)</sup>。特に非侵淫地域では陽性的中率（一次検査陽性者に占める真の HTLV-1 感染者の割合）が低くなり偽陽性が増えるといった点も踏まえて、一次検査後には確認検査の実施が勧められると記載されている<sup>12, 13)</sup>。

## 文献

- 1) HTLV-1 感染の診断指針 第 3 版 (2024 年 3 月)。令和 5 年度日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」(代表 三浦清徳)
- 2) 「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン 2019」作成委員会 (編)。HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 診療ガイドライン—HTLV-1 陽性関節リウマチ & HTLV-1 陽性臓器移植診療の対応を含めて、南江堂、2019
- 3) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会 2023 年 8 月 28 日発刊
- 4) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 2 版。令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金健やか次世代育成総合研究事業「HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究」(代表 内丸薫)
- 5) 厚生労働科学研究費補助金「HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究」班 (代表 山野嘉久) 令和 2 年度総括研究報告書
- 6) Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T et al. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. *Retrovirology*. 2020;17:26.
- 7) Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, et al. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan: Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. *Clin Lab*. 2017;63:227-233.
- 8) Laperche S, Sauleda S, Piron M, et al. Evaluation of Sensitivity and Specificity Performance of Elecsys HTLV-I/II Assay in a Multicenter Study in Europe and Japan. *J Clin Microbiol*. 2017;55:2180-2187
- 9) 出口松夫, 鍵田正智, 吉岡範ほか. 6 種 HTLV 抗体測定試薬の基本性能について. *医学と薬学*. 2011;66:1053-1059
- 10) 松元大典, 徳富由香, 津崎智之ほか. CLEIA 法を利用した HISCL HTLV-1 抗体測定試薬の評価. *医学と薬学*. 2011;66:339-344
- 11) Suzuki S, Tanaka M, Matsuda H, et al. Current status of HTLV-1 carrier in Japanese pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:312-313
- 12) Morrison BJ, Labo N, Miley WJ, Whitby D. Serodiagnosis for tumor viruses. *Semin Oncol*.

2015;42:191-206

- 13) Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, et al. A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. *Front Microbiol.* 2020;11:595

## **CQ2 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法は有用か？**

**推奨 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法を実施することを強く推奨する**

**推奨の強さ「強い」、エビデンスの確実性「中」：GRADE 1B**

### **付帯事項**

HTLV-1 感染の正確な診断を目的とした推奨であることに注意する。現時点で HTLV-1 キャリアにおける HTLV-1 関連疾患の発症予防法や発症時の確実な治療法は存在しないため、LIA 法の実施が死亡率の低下や QOL 悪化の防止に結びつくか否かは不明で、Future Research Question である。

### **1. 背景、この問題の優先度**

抗 HTLV-1 抗体一次検査法はいずれも感度を高く設定しているため、偽陽性者が一定数でてしまうことが知られる<sup>1)</sup>。そのため、これまでに確認検査として蛍光抗体法 (IF 法)、ウエスタンブロット法 (WB 法)、ラインブロット法 (LIA 法) が開発されてきた。最も新しい LIA 法は WB 法よりも判定保留率が少なく、感度・特異度も優れているという個別の報告はあるが、これまでシステマティックレビューにより検討されたことはなかった。

令和 2 年度に実施された神経内科専門医を対象とした全国アンケート調査で HTLV-1 の確認検査実施率は 47% と低く、確認検査が WB 法から LIA 法へ移行したことを知っていたのは 7% であった<sup>2)</sup>。同じく日本リウマチ学会認定教育施設を対象とした全国アンケート調査においても確認検査実施率 60%、LIA 法への移行の認知度は 18.5% にとどまった<sup>2)</sup>。令和 5 年度現在もう少し認知度が進んでいるとは考えられるが、いまだ確認検査 LIA 法を知らず、一次検査の結果から HTLV-1 陽性と告知している可能性を否定できず、この問題を取り上げることは優先事項と考えられる。また、海外では確認検査として現在も WB 法を使用しているところがある。本 CQ を取り上げた診療ガイドラインの英語版ができると国際貢献につながる可能性もある。

### **2. 解説 (エビデンスの要約)**

PICO の P (抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者) と I (LIA 法) に関する文献を網羅的に検索し、最終的な採用論文は 10 編であった。そのうち、「正しい HTLV-1 感染の診断 (真陽性, 真陰性)」、「誤った HTLV-1 感染の診断 (偽陽性, 偽陰性)」という 2 つのアウトカムに関係する文献は 5 編であった。この 5 編から真陽性・偽陰性・偽陽性・真陰性のデータを抽出し、R mada を用いたメタ解析を実施することで、統合感度 0.979 (0.911—0.995)、統合特異度 0.886 (0.790—0.941) という結果を得た。また、「HTLV-1 感染の診断保留 (判定保留率)」というアウトカムに関係する文献は 10 編中 8 編であった。この 8 編について、WB 法と LIA 法の被験者数と判定保留例の人

数のデータを抽出した。論文のデータと解釈に問題のあった1編 (Ji 2020) を除く7編から抽出したデータを Revman web サイト上でメタ解析を実施し、WB 法よりも LIA 法で判定保留例が少なくなるという結果を得た (オッズ比 0.09 [0.04—0.20])。

### 3. パネル会議

<システマティックレビュー全体>

パネル会議で議論に挙がったのは、本 CQ に対するシステマティックレビューが「抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して、HTLV-1 確認検査を行うべきかどうか」と「確認検査として WB 法よりも LIA 法がよいかどうか」の2つが含まれているという点であった。議論を経て、この問題点を解消するために CQ1「抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対して、HTLV-1 確認検査を行うことは推奨されるか？」を新たに取り上げることになった。

<エビデンスの確実性>

根拠論文のバイアスリスクや非一貫性のためにシステマティックレビュー段階のエビデンス全体の総括としてのエビデンスの質は「低」が妥当と考えられたが、EtD テーブル原案において、根拠論文全体を見渡して LIA 法よりも WB 法が優位とする論文は存在せず「抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として LIA 法を実施する」という推奨を支持する適切さに「中」程度の確信があるとされた。この点に関して、パネル会議において特に異議はなく、エビデンスの確実性は「中」と判断された。

<その他>

上記以外で特に議論になることはなかった。

<推奨のグレーディング>

パネル会議では、上記の点について話し合いが行われたのち、推奨決定に関する投票を実施した。その結果、パネリスト 18 名が投票し、「行うことを推奨する (強い推奨)」18 票の全会一致で「行うことを推奨する (強い推奨)」に決定した。

### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

HTLV-1 感染の診断指針 (第3版)<sup>3)</sup>をはじめ、産婦人科ガイドライン—産科編 2023<sup>4)</sup>、厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (第2版)<sup>5)</sup>など、これまで報告されているガイドライン、マニュアル、指針は、いずれも抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として LIA 法を行うよう記載されている。

### 5. 今後の研究課題 (Future research question)

付帯事項に記載したが、抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法を実施することが有用とするには、本来は正しく診断するだけでなく、それがキャリアにとって重大なアウトカムである死亡率の低下や QOL 悪化の防止に結びつくかどうか重要である。その点で、HTLV-1 キャリアを対象とした HTLV-1 関連疾患の発症予防法の開発や、関連疾患を発症した場合の真に有効な治療法の開発が求められている。

## 文献

- 1) Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, et al. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. Clin Lab. 2017;63:227-233.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金「HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究」班（代表 山野嘉久） 令和 2 年度総括研究報告書
- 3) HTLV-1 感染の診断指針 第 3 版（2024 年 3 月）. 令和 5 年度日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」（代表 三浦清徳）
- 4) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会 2023 年 8 月 28 日発刊
- 5) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 2 版. 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金健やか次世代育成総合研究事業「HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究」（代表 内丸薫）

### **CQ3 HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対して，PCR 法（HTLV-1 核酸検出）は有用か？**

**推奨 HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対して，PCR 法（HTLV-1 核酸検出）を実施することを提案する**

**推奨の強さ「弱い」，エビデンスの確実性「非常に低」：GRADE 2D**

#### **付帯事項**

判定保留というあいまいな状態から脱却し，なるべく正確な診断を進めるための提案であることに注意する．PCR 法（HTLV-1 核酸検出）が陽性だった場合は HTLV-1 キャリアと診断され，コンドームを使用する等の感染予防対策（第 3 章 Q10, 11 参照）と妊婦であれば完全人工栄養（ミルク）等の母子感染予防対策（第 3 章 Q12, 13 参照）を行う．

#### **1. 背景，この問題の優先度**

HTLV-1 確認検査（LIA 法）では「判定保留」という結果がでる場合がある．この「判定保留」例には陽性者と陰性者の両方が含まれており，その結果は感染予防対策の実施や児の栄養法の選択など臨床的な方針の決定に影響を与える可能性がある．したがって，HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対して追加検査を実施し，陽性・陰性を明らかにすることが望ましい．現在すでに追加検査法として実施されている検査として PCR 法（HTLV-1 核酸検出）があるが，これまでこの問題に対して，システマティックレビューによる評価は実施されたことがなかった．

令和 2 年度に実施された神経内科専門医を対象とした全国アンケート調査で「判定保留例に対する HTLV-1 核酸検出 PCR 法実施率」は 19%と低く，本検査の存在を知らない医師が多いことが判明している<sup>1)</sup>．したがって，実際 HTLV-1 キャリアや非感染者である方が判定保留とされたままの状態である可能性があり，この問題を取り上げることは重要である．この問題を本診療ガイドラインの CQ として取り上げ，エビデンスに基づいた推奨を出すことができれば，上記の問題の解決に結びつく可能性がある．

#### **2. 解説（エビデンスの要約）**

PICO の P（HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例）と I（PCR 法）に関する文献を網羅的に検索し，最終的な採用論文は 2 編であった．2 編とも「正しい HTLV-1 感染の診断（真陽性，真陰性）」，「誤った HTLV-1 感染の診断（偽陽性，偽陰性）」という 2 つのアウトカムに関係する文献であった．この 2 編から真陽性・偽陰性・偽陽性・真陰性のデータを抽出したが，サンプルサイズが N=4 と小さすぎて意味のある解析にならないため，メタ解析を実施しなかった．また，「HTLV-1 感染の診断保留（判定保留率）」というアウトカムに関係する文献は 2 編中 2 編であった．この 2 編から，LIA 法に PCR 法を追加した場合と LIA 法のみの場合における被験者数と判定保留例の人数のデータを抽出した．抽出したデータを Revman web サイト上でメタ解析を実施



し、LIA 法のみよりも PCR 法を追加することで判定保留例が少なくなる可能性が示された（オッズ比 0.21 [0.02–1.84]）。

### 3. パネル会議

< 推奨文章案の付帯事項 >

当初、推奨文章案の付帯事項として「PCR 法が陰性もしくは検出限界以下であった場合の感染予防対策の必要性の有無や長期母乳栄養や臓器移植の安全性の是非については不明であり、現時点ではキャリアに準じた対策をとることが望ましい。」と記載したが、真の陰性者を含んでいるにも関わらず一律長期母乳が選択できなくなる点で書きすぎである可能性、他のガイドラインとの整合性がとれない可能性を複数のパネリストから意見が出された。そのため、今回のガイドラインでは、陰性もしくは検出限界以下であった場合にキャリアに準じた対策をとることが望ましいという記載はしない方針となった。

< その他 >

上記以外で特に議論になることはなかった。

< 推奨のグレーディング >

パネル会議では、上記の点について話し合いが行われたのち、推奨決定に関する投票を実施した。その結果、パネリスト 15 名が投票し、「行うことを推奨する（強い推奨）」2 票、「行うことを提案する（弱い推奨）」12 票、「行わないことを提案する（弱い推奨）」1 票となり、「行うことを提案する（弱い推奨）」に決定した。

### 4. 関連する他の診療ガイドラインの記載

HTLV-1 感染の診断指針（第 3 版）<sup>3)</sup>をはじめ、産婦人科ガイドライン—産科編 2023<sup>4)</sup>、厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版）<sup>5)</sup>など、これまで報告されているガイドライン、マニュアル、指針は、いずれも確認検査 LIA 法で判定保留になった場合には HTLV-1 核酸検出（PCR 法）を行うよう記載されている。

### 5. 今後の研究課題（Future research question）

末梢血単核球に 16 コピー/10<sup>5</sup> 細胞未満の感染細胞が存在する母親が授乳した場合に、母子感染する可能性は約 3%<sup>2,3)</sup>と HTLV-1 感染が確定した母親が完全人工乳栄養を選択した場合の母子感染率とほぼ同程度のリスクである。一方、LIA 法ではないが確認検査 WB 法が判定保留で PCR 法陰性であった妊婦から児に感染が成立したケースが報告されている<sup>4)</sup>。このように PCR 法陰性もしくは検出限界以下の妊婦における長期母乳栄養の安全性はよくわかっていないため、この点に関する研究は今後も必要と考えられる。

### 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金「HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究」班（代表 山野嘉久）令和 2 年度総括研究報告書
- 2) Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis.* 2004;190:1275-1278.

- 3) Biggar RJ, Ng J, Kim N, et al. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis.* 2006;193:277-282.
- 4) Nerome Y, Yamamoto N, Mizuno M, Kawano Y. A case of mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-1 from a polymerase chain reaction negative mother. *Pediatr Int.* 2021;63:1383-1384.

## **HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024**

### **第3章 HTLV-1 キャリア診療における Q&A**

本章では、HTLV-1 キャリアの診療においてエビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題について、ガイドライン作成委員会にて合意を得た内容を Q&A 形式で解説する。

取り上げるべき重要臨床課題の決定にあたり、HTLV-1 キャリアやその疑いのある方に対して、どのように診療を進めていくかに関する「HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム」を作成した（図 3-1）。本章で取り上げる臨床課題（Q1~Q36）を以下に示す。いずれも HTLV-1 キャリアの診療の流れの中で重要なポイントと考えられ、各 Question が診療の流れの中のどこに位置するか分かるように該当箇所を図中に示した（図 3-1）。Q36 はアルゴリズムに載っていないが、临床上重要と考えられたため、「その他」として取り上げた。

### 受診理由

- Q1. 針刺し事故等で血液に暴露した者において、抗 HTLV-1 抗体検査は有用か？
- Q2. 水平感染の可能性のある者において、抗 HTLV-1 抗体検査は有用か？

### HTLV-1 感染の診断

- Q3. 抗 HTLV-1 抗体検査の実施を検討することが妥当なのは、どのような状況か？
- Q4. HTLV-1 感染の一次検査として、イムノクロマト（IC）法は有用か？
- Q5. 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性後の確認検査で HTLV-2 陽性と判明した場合、どのように対応するのが良いか？

### HTLV-1 感染の告知

- Q6. 偶発的に HTLV-1 感染が判明した者に対して、HTLV-1 感染を知らせることは有用か？
- Q7. HTLV-1 キャリアと告知する場合、どのような点に注意するとよいか？

### HTLV-1 キャリアへの問診・説明・生活指導

- Q8. HTLV-1 キャリアを問診する場合、どのような項目を聴取するとよいか？
- Q9. HTLV-1 キャリアへ HTLV-1 感染について説明する場合、何を伝えるとよいか？
- Q10. HTLV-1 キャリアが感染予防対策上、日常生活で気をつける点は何か？
- Q11. HTLV-1 キャリアにおいて、性交渉時に気をつけるべき点は何か？
- Q12. HTLV-1 キャリアマザーにおける児の栄養方法として、どのようなものが推奨されるか？
- Q13. HTLV-1 キャリアマザーにおける児の分娩方法について、どのように考えればよいか？
- Q14. HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）において、子供の抗 HTLV-1 抗体検査を行う方が良いか、行うとしたらいつ行うか？
- Q15. HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）において、子供の HTLV-1 感染が判明した場合、その結果を子供に伝える方が良いか、伝えるとしたらいつ伝えるか？
- Q16. 3 歳以降に抗体検査を行わなかった場合にキャリアの可能性を本人に告知するのは有用か？

### HTLV-1 キャリアからの質問に回答

- Q17. HTLV-1 キャリアにおいて、自身がキャリアであることを配偶者・パートナーに伝える方が良いか？
- Q18. HTLV-1 キャリアにおいて、配偶者・パートナーの抗 HTLV-1 抗体検査は有用か？
- Q19. HTLV-1 キャリアにおいて、自身がキャリアであることを血縁者（両親・兄弟など）に伝える方が良いか？
- Q20. HTLV-1 キャリアにおいて、血縁者（両親・兄弟など）の抗 HTLV-1 抗体検査は有用か？
- Q21. HTLV-1 キャリアにおいて、自身がキャリアであることをかかりつけ医や主治医に伝える方が良いか？
- Q22. HTLV-1 キャリアにおいて、ATL, HAM, HU/HAU 以外でどのような疾患・病態に注意するとよいか？
- Q23. HTLV-1 キャリアにおいて、関節リウマチ等の治療として免疫抑制剤、生物学的製剤などを使用してよいか、使用する場合は何に注意すべきか？
- Q24. HTLV-1 キャリアにおいて、がんの治療として免疫チェックポイント阻害剤による治療や CAR-T 療法を行ってよいか、行う場合は何に注意すべきか？
- Q25. HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 関連疾患の発症を予防することは可能か？

### HTLV-1 関連疾患（ATL, HAM, HU/HAU, その他）に関するスクリーニング（問診, 身体所見, 検査）と発症リスク評価

- Q26. 成人 HTLV-1 キャリアにおいて、ATL のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？
- Q27. 成人 HTLV-1 キャリアにおいて、ATL の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？
- Q28. HTLV-1 キャリアにおいて、HAM のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？
- Q29. HTLV-1 キャリアにおいて、HAM の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？
- Q30. HTLV-1 キャリアにおいて、HU/HAU のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？
- Q31. HTLV-1 キャリアにおいて、HU/HAU の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？
- Q32. HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 プロウイルス量の定量測定は有用か？
- Q33. 成人 HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 感染細胞クロ-ナリティの評価は有用か、有用であれば何を行うのがよいか？

### 一旦終診・必要時来院またはリスクに応じて定期的な経過観察

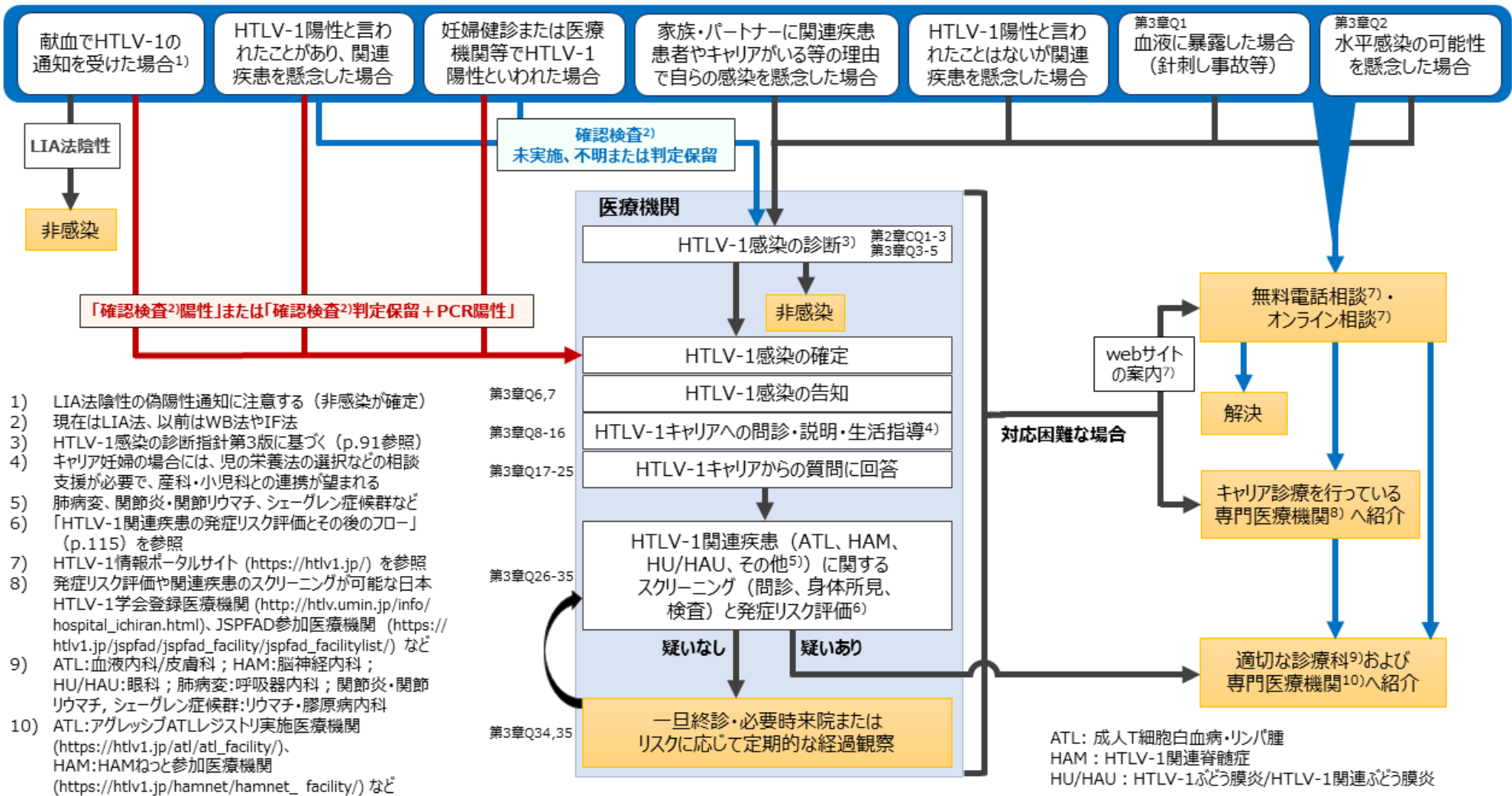
- Q34. HTLV-1 キャリアにおいて、どのような場合に HTLV-1 関連疾患（ATL, HAM, HU/HAU など）を疑って受診するのが良いか？

Q35. HTLV-1 キャリアにおいて、定期的な外来受診は必要か、必要であるならばどの程度の頻度で行うのが良いか？

#### その他

Q36. 観血的処置（手術，分娩，歯科治療など）における HTLV-1 の感染防止対策はどのようにするのが良いか？

受診理由



- 1) LIA法陰性の偽陽性通知に注意する（非感染が確定）
- 2) 現在はLIA法、以前はWB法やIF法
- 3) HTLV-1感染の診断指針第3版に基づく（p.91参照）
- 4) キャリア妊婦の場合には、児の栄養法の選択などの相談支援が必要で、産科・小児科との連携が望まれる
- 5) 肺病変、関節炎・関節リウマチ、シェーグレン症候群など
- 6) 「HTLV-1関連疾患の発症リスク評価とその後のフロー」（p.115）を参照
- 7) HTLV-1情報ポータルサイト（<https://htlv1.jp/>）を参照
- 8) 発症リスク評価や関連疾患のスクリーニングが可能な日本HTLV-1学会登録医療機関（[http://htlv.umin.jp/info/hospital\\_ichiran.html](http://htlv.umin.jp/info/hospital_ichiran.html)）、JSPFAD参加医療機関（[https://htlv1.jp/jspfad/jspfad\\_facility/jspfad\\_facilitylist/](https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/jspfad_facilitylist/)）など
- 9) ATL:血液内科/皮膚科；HAM:脳神経内科；HU/HAU:眼科；肺病変:呼吸器内科；関節炎・関節リウマチ、シェーグレン症候群:リウマチ・膠原病内科
- 10) ATL:アグレッシブATLレジストリ実施医療機関（[https://htlv1.jp/atl/atl\\_facility/](https://htlv1.jp/atl/atl_facility/)）、HAM:HAMねっと参加医療機関（[https://htlv1.jp/hamnet/hamnet\\_facility/](https://htlv1.jp/hamnet/hamnet_facility/)）など

図 3-1 HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム（解説は次ページ）

## 解説

HTLV-1 キャリアやその疑いのある方が医療機関へ受診する主な理由として7つ挙げた(図3-1の青色吹き出し内)。それぞれ以下のように対応するとよい。

➤ 献血で HTLV-1 の検査陽性または偽陽性の通知を受けた場合

献血を受ける際に通知を希望すれば、本人に HTLV-1 の検査陽性または偽陽性の通知が届く。陽性通知の場合、確認検査まで実施されているため、HTLV-1 感染が確定する。一方、偽陽性通知の場合、通知の上で LIA 法陰性が確認できれば、少なくとも献血時点における HTLV-1 の非感染が確定する(第1章 2.3.3「日本における HTLV-1 検査陽性献血者への対応」参照)。したがって、通知の内容を十分確認することが必要である。

➤ HTLV-1 陽性と言われたことがあり、関連疾患を懸念した場合

➤ 妊婦健診または医療機関等で HTLV-1 陽性と言われた場合

いずれの場合も検査結果を十分確認する必要がある。一次検査が陽性であり、かつ「確認検査陽性」または「確認検査判定保留+PCR (HTLV-1 核酸検出) 陽性」であることが確認できた場合に HTLV-1 感染が確定する。確認検査には 2024 年現在 LIA 法(ラインプロット法)が用いられているが、以前は WB 法(ウエスタンプロット法)や IF 法(間接蛍光抗体法)が用いられていた。もし一次検査の陽性は確認できたが、確認検査が「未実施、不明」の場合は確認検査として LIA 法を実施することが推奨される(強い推奨:第2章 CQ1,2)。判定保留の場合は、PCR 法(HTLV-1 核酸検出)を実施することが推奨される(弱い推奨:第2章 CQ3)。

➤ 家族・パートナーに関連疾患患者やキャリアがいる等の理由で自らの感染を懸念した場合

➤ HTLV-1 陽性と言われたことはないが関連疾患を懸念した場合

➤ 血液に暴露した場合(針刺し事故等)(⇒Q1)

➤ 水平感染の可能性を懸念した場合(⇒Q2)

いずれの場合も、必要に応じて「HTLV-1 感染の診断」(⇒CQ1-3, Q3-5)を行う。その際は「HTLV-1 感染の診断指針(第3版)」<sup>1)</sup>に基づいて、HTLV-1 の感染・非感染を確定する(第1章 3.1.1「一次(スクリーニング)検査と確認検査」参照)。

HTLV-1 感染を正確に診断し、HTLV-1 感染が確定したら、本人に HTLV-1 に感染していることを告知する(⇒Q6,7)。告知後は続けて「HTLV-1 キャリアへの問診・説明・生活指導」(⇒Q8-16)および「HTLV-1 キャリアからの質問に回答」(⇒Q17-25)を行うことが望ましい。キャリア妊婦の場合には、児の栄養法の選択などの相談支援が必要で、産科・小児科との連携が望まれる。この点に関しては「産婦人科診療ガイドライン産科編 2023」<sup>2)</sup>や「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル(第2版)」<sup>3)</sup>が参考になる。

次に「HTLV-1 関連疾患(ATL, HAM, HU/HAU, その他)に関するスクリーニング(問診, 身体所見, 検査)と発症リスク評価」(⇒Q26-35, 図3-2)を行う。その他の疾患としては、肺病変, 関節炎・関節リウマチ, シェーグレン症候群等がある。HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価と



その後のフローは図 3-2 に示す。診療の結果、関連疾患の疑いを認めた場合には、「適切な診療科および専門医療機関へ紹介」する。適切な診療科とは、ATL は血液内科/皮膚科，HAM は脳神経内科，HU/HAU は眼科，肺病変は呼吸器内科，関節炎・関節リウマチ，シェーグレン症候群はリウマチ・膠原病内科である。また，専門医療機関としては，ATL はアグレッシブ ATL レジストリ 実施医療機関 ([https://htlv1.jp/atl/atl\\_facility/](https://htlv1.jp/atl/atl_facility/))，HAM は HAM ネット参加医療機関 ([https://htlv1.jp/hamnet/hamnet\\_facility/](https://htlv1.jp/hamnet/hamnet_facility/)) 等がある。関連疾患の疑いを認めなかった場合，「一旦終診・必要時来院またはリスクに応じて定期的な経過観察」(⇒Q34,35) とする。来院時には，その都度「関連疾患に関するスクリーニングと発症リスク評価」を実施する。

#### <対応困難な場合>

本診療アルゴリズムでは，各医療機関において「対応困難な場合」の流れも示している。各医療機関は，図中に示すフローチャートにおいて自施設で実施可能な所まで対応し，それ以上の対応が難しい場合には「キャリア診療を行っている専門医療機関へ紹介」もしくは HTLV-1 情報ポータルサイト「HoT LiVes ほっとらいぶ」(<https://htlv1.jp/>) 内にある「無料電話相談，オンライン相談」を紹介する。キャリア診療を行っている専門医療機関には，日本 HTLV-1 学会登録医療機関 (p.79-80 参照，[http://htlv.umin.jp/info/hospital\\_ichiran.html](http://htlv.umin.jp/info/hospital_ichiran.html))，JSPFAD 参加医療機関 (p.84-85 参照，[https://htlv1.jp/jspfad/jspfad\\_facility/jspfad\\_facilitylist/](https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/jspfad_facilitylist/)) などがある。

#### <無料電話相談・オンライン相談>

キャリアと感染の疑いのある方が，すぐに医療機関へ受診することなく「無料電話相談・オンライン相談」を活用する流れもある。これら相談だけで解決する場合もあるが，血液検査等の対応が必要な場合には「キャリア診療を行っている専門医療機関」や「適切な診療科および専門医療機関」へ紹介している (第 1 章 6.4 「無料電話相談・オンライン相談」参照)。

#### 文献

- 1) HTLV-1 感染の診断指針第 3 版. 令和 5 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」(代表 三浦清徳)
- 2) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2023, 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編, 2023 年 8 月
- 3) 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金 (健やか次世代育成総合研究事業) HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 研究代表者 内丸 薫:厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (第 2 版). 2022

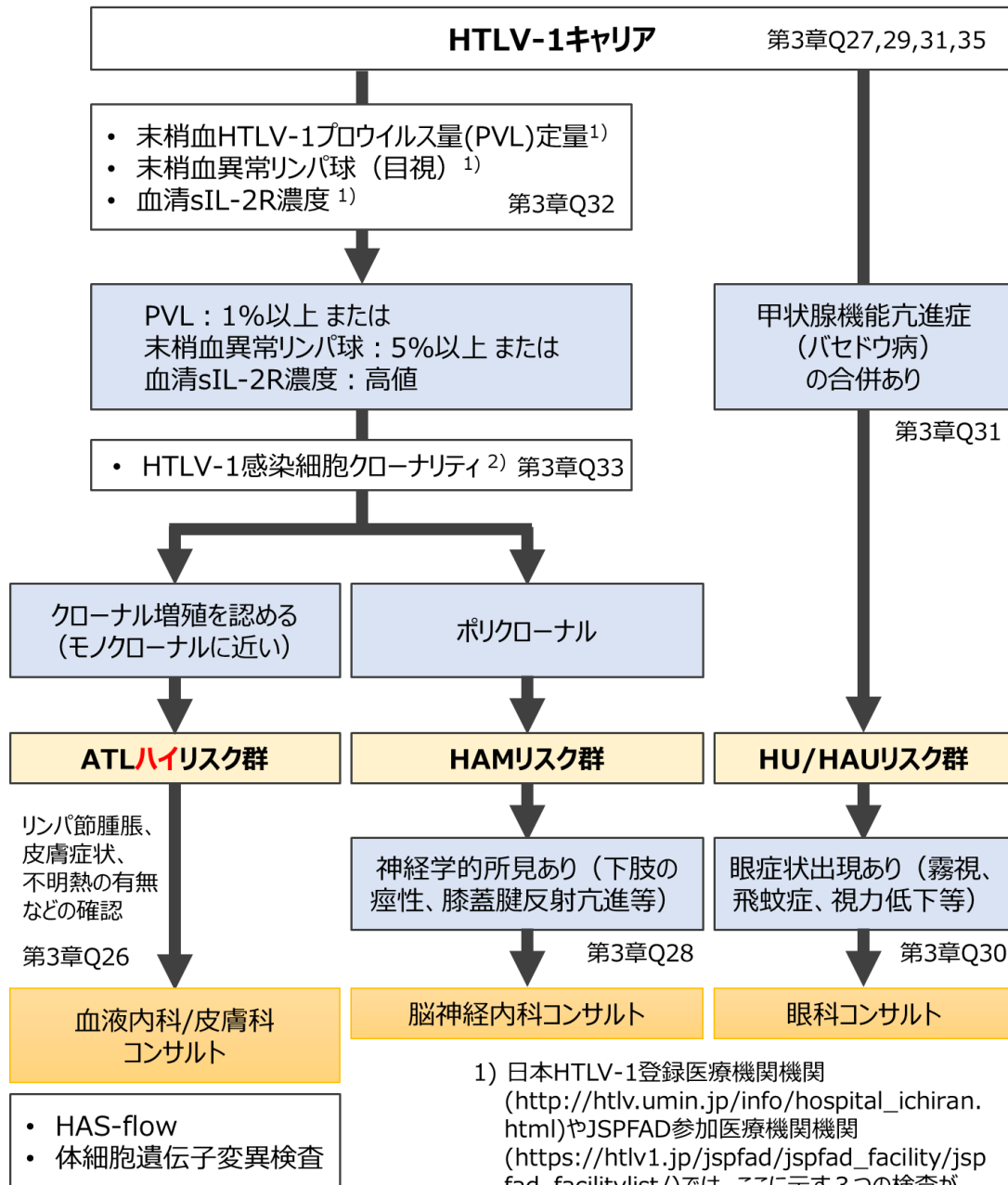


図 3-2 HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価とその後のフロー

本フローチャートは保険適用外の検査を含み、すべての医療機関で実施できるものではないことに留意する

## Q1 針刺し事故等で血液に暴露した者において、抗 HTLV-1 抗体検査は有用か？

### 回答

針刺し事故や切創への血液曝露による HTLV-1 の感染は稀ではあるが起こりうる。水平感染の診断に、患者および曝露者双方の抗 HTLV-1 抗体検査は有用である。曝露者は原則として曝露直後、1 カ月後、3 カ月後、および 6 カ月後に抗 HTLV-1 抗体検査を受ける<sup>1)</sup>。曝露者の抗 HTLV-1 抗体が陽転化した場合は専門医の指示を受ける。

### 解説

HTLV-1 感染者の血液中にウイルス粒子は殆ど検出されず、感染細胞（多くは CD4 陽性 T リンパ球）を介して感染が成立する。したがって、HTLV-1 は生きた感染細胞が体内に侵入して伝播し、針刺し事故や切創への血液曝露による感染は稀ではあるが起る可能性がある。実際に針刺し事故による感染例が報告されている<sup>2)</sup>。針刺し、切創による血液への曝露が起きた場合は、ただちに流水と石けんで十分に洗浄する。患者が HTLV-1 に感染しているかどうか不明である場合は、抗 HTLV-1 抗体の測定を検討する。

### 今後の研究課題

どのような感染者の血液が、針刺しや切創により感染を起こしやすいか（ATL 患者、HAM 患者、キャリアなど病態の違い、プロウイルス量との関連等）は、詳しい研究が行われていないため明らかとなっていない。HTLV-1 感染から ATL 発症までは数十年の年月がかかるため、ATL 患者の多くは母子感染によると考えられている。性交渉による水平感染後に ATL を発症したと考えられる症例も報告されているが、ごく稀である<sup>3)</sup>。針刺しによる感染によって ATL を発症したというデータはまだない。HIV に使用される逆転写酵素阻害剤<sup>4)</sup>やインテグラーゼ阻害剤<sup>5)</sup>が HTLV-1 の複製も阻害することが報告されているが、針刺し等の際の HTLV-1 感染予防を目的とした投薬についての指針はない。

### 文献

- 1) 国立大学附属病院感染対策協議会. 病院感染対策ガイドライン 2018 年版・2020 年 3 月増補版: 273-274
- 2) 山野裕二郎, 牟田毅, 高橋和明ほか. 針刺し事故により HTLV-1 が感染したと考えられた 1 例. 臨床血液 2003; 44 : 845
- 3) Sibon D, Cassar O, Duga I, et al. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in a Caucasian Patient After Sexual Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1. Open Forum Infect Dis. 2015; 2 : ofv032
- 4) Hill SA, Lloyd PA, McDonald S, et al. Susceptibility of human T cell leukemia virus type I to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J Infect Dis. 2003; 188: 424-427
- 5) Seegulam ME and Ratner L. Integrase inhibitors effective against human T-cell leukemia virus type 1. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 2011-2017

## Q2 水平感染の可能性のある者において、抗 HTLV-1 抗体検査は有用か？

### 回答

本人が HTLV-1 の水平感染を疑って検査を希望する場合、抗 HTLV-1 抗体検査で感染の有無を調べることは有用である。実施にあたっては、一次検査陽性後の確認検査（LIA）の必要性やウィンドウ・ピリオド（感染から抗体検出までに要する期間）の存在に注意が必要である。

### 解説

HTLV-1 の水平感染は母子感染以外の感染経路を指し、HTLV-1 感染者の血液・体液中に存在する生きた HTLV-1 感染細胞が皮膚や粘膜を通して体内に入ることによって生じる。本 Q&A は、不特定の者とのコンドームを使わない性行為（膣性交、アナルセックス等）、消毒が不十分な器具でピアスの穴あけや刺青（タトゥー）を入れること、また同じ注射器を使って違法薬物などを回し打ちすること等で、自分自身が HTLV-1 の水平感染を疑い外来受診した場合を想定している。こうした状況は、いずれも感染源（人や物）の HTLV-1 感染を調べるのが難しいという共通点がある。医療現場での水平感染（Q1）や、HTLV-1 キャリアと配偶者・パートナー間での水平感染（Q17）における抗体検査の有用性については、それぞれの項を参照したい。

上述した状況で抗体検査を実施し陽性だったとしても、HIV と異なり現時点で関連疾患の発症を予防できない。また、当事者が精神的負担（誰からうつったか、誰かにうつしていないか、関連疾患を発症しないか等）を負う可能性がある。しかしそうした点を考慮しても、水平感染の可能性のある者が自ら検査を希望した場合、抗体検査により感染を明らかにすることは以下のような明確なメリットがあり、有用性が認められる。

- ・ 自分自身が感染しているかどうか分からないという不安定な状態から脱却できる。
- ・ 陰性と判明した場合、今後感染しないように予防対策をとれる（Q11 参照）。感染を防ぐことで、ひいては自身の HTLV-1 関連疾患の発症を予防できる。
- ・ 陽性と判明した場合、キャリア外来でフォローを受けることにより、自身の HTLV-1 関連疾患の早期発見・早期治療が可能となり、予後の改善につながる可能性がある。
- ・ 公衆衛生上の観点から、水平感染者を見出すことは二次的感染拡大の防止につながり、望ましい。この点に関連して、最近、若年層における水平感染者数の増加が問題となっている<sup>1)</sup>。ただし、その実施にあたって、いくつか注意すべき点がある。1つは「感染の診断指針（第3版）」<sup>2)</sup>に従って正しく診断することである。一次検査陽性だった場合でも感染は確定せず、偽陽性を除外するための確認検査（LIA）が必要である。もう1つは、ウィンドウ・ピリオド（WP）の存在である。この WP は HTLV-1 感染から抗体検出までに要する期間を表す。この WP は一次（スクリーニング）検査の CLIA、確認検査の LIA が 2.2 か月と最も短かった<sup>3)</sup>。PCR 法の WP は抗体検査の約 2 倍となる約 4.1 か月で、近年の抗体検査試薬の感度・特異度の向上を鑑みると核酸検査に先んじた抗体検査の有用性が示唆される。

## 今後の研究課題

上述の水平感染を生じさせる危険性の高い行為に関して、HIVでは暴露経路毎の感染率が海外の研究により明らかとなっている。例えば、アナルセックス（受け入れ側）1.38%、（挿入側）0.11%等と報告されている<sup>4)</sup>。しかし、HTLV-1でこうした感染率は不明である。HTLV-1はHIVと異なり、生きた感染細胞が入らないと感染しないことから、感染率はHIVよりも低いと想定されるが、今後こうした暴露経路毎の感染率を明らかにすることは重要であろう。

## 文献

- 1) Sagara Y, Nakamura H, Satake M, et al. Increasing horizontal transmission of human T-cell leukemia virus type 1 in adolescents and young adults in Japan. *J Clin Virol*. 2022 Dec;157:105324.
- 2) HTLV-1 感染の診断指針第 3 版. 令和 5 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費（AMED 補助金）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」（代表 三浦清徳）
- 3) Sagara Y, Nakamura H, Yamamoto M, et al. Estimation of the window period of human T-cell leukemia virus type 1 and 2 tests by a lookback study of seroconverters among Japanese voluntary blood donors. *Transfusion*. 2021;61:484-493.
- 4) Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS*. 2014;28:1509-1519.

### Q3 抗 HTLV-1 抗体検査の実施を検討することが妥当なのは、どのような状況か？

#### 回答

HTLV-1 関連疾患の発症が疑われる場合あるいは懸念される場合、家族歴から HTLV-1 感染の可能性が考えられる場合、臓器移植のドナー候補の選定の場合、妊娠時などは抗 HTLV-1 抗体の検査を実施するのが妥当と考えられる。

#### 解説

HTLV-1 関連疾患である成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1-associated myelopathy (HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis/HTLV-1-associated uveitis (HU/HAU) などの発症が疑われる患者においては抗 HTLV-1 抗体検査が実施されるべきである。ATL については、リンパ節腫脹などから悪性リンパ腫が疑われ、生検の結果 T 細胞性リンパ腫であった場合は、ATL を鑑別するために抗 HTLV-1 抗体を検査する。また、末梢血中に異常リンパ球を認める場合も HTLV-1 キャリアの可能性があり、抗体検査をすることが望ましい。HAM については典型的な痙性対麻痺を認める場合（つまずきやすくなったなどが初期症状の場合もある）のみではなく、原因不明の膀胱直腸障害などを認める場合、HAM の可能性を疑って抗 HTLV-1 抗体検査を行うことが早期発見につながる。また、ぶどう膜炎を診断した場合は、サルコイドーシス、ベーチェット病などの原因疾患が明らかでない場合は HU/HAU の鑑別のために抗 HTLV-1 抗体検査を実施する<sup>1)</sup>。HTLV-1 感染者においてバセドウ病と HU/HAU の高率な合併、特にチアマゾール（メチマゾール）投与との関連を疑わせる報告があることから、ぶどう膜炎とバセドウ病を合併した患者においては抗 HTLV-1 抗体を検査することが望まれる<sup>2)</sup>。親、兄弟、子供、配偶者などのパートナーが抗 HTLV-1 抗体陽性と判明した場合は、本人の希望により抗 HTLV-1 抗体検査の実施を検討する（Q18, 20 参照）。妊婦を除いて、抗体陽性と判明してもすぐに対応できることはないため、実施するかどうかは本人の判断に委ねる。腎移植において患者が HTLV-1 非感染者でドナーが感染者の組み合わせの場合に、高率かつ短時間で HAM を発症することが報告されており<sup>3)</sup>、移植患者、ドナー候補とも抗 HTLV-1 抗体検査を実施すべきである<sup>4)</sup>。その他の患者-ドナー組み合わせ、あるいはその他の臓器移植では明らかリスク増加は報告されていないが少なくともドナーは抗体検査を実施する必要がある。妊婦は公費負担により全例妊婦健診で抗 HTLV-1 抗体検査（一次検査）が実施される。母親が感染者であった場合、児の抗体検査の実施については Q14 参照。また、針刺し事故の場合などに抗 HTLV-1 抗体検査を実施すべきかについては Q4 を参照すること。

#### 今後の研究課題

関節リウマチなどの治療としての生物学的製剤の使用や免疫抑制剤の使用が、HTLV-1 関連疾

患の発症を促進する明らかなエビデンスは報告されていない。今後の研究により HTLV-1 感染者において関連疾患の発症を促進する治療手段などが明らかになれば、抗 HTLV-1 抗体検査を実施すべき対象も拡大していくと考えられる。臓器移植においては患者、ドナー候補者とも抗 HTLV-1 抗体検査を実施すべきであるが、予後へのインパクトは、腎移植における患者が HTLV-1 非感染者でドナーが感染者の組み合わせの場合以外では明らかではないが、症例を重ねてこの点も明らかにする必要がある。骨髄移植において、患者が抗 HTLV-1 抗体陽性の場合に予後が悪いことが最近示されており<sup>5,6)</sup>、今後の検証が必要である。

## 文献

- 1) Kamoi K, Okayama A, Izumo S et al. Tackling HTLV-1 infection in ophthalmology: a nationwide survey of ophthalmic care in an endemic country, Japan. *Br J Ophthalmol.* 2020; 104:1647-1651.
- 2) Kamoi K, Watanabe T, Uchimaru K et al. Updates on HTLV-1 Uveitis. *Viruses.* 2022;14: 794.
- 3) Yamauchi J, Yamano Y and Yuzawa K. Risk of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. *New Engl J Med.* 2019;380: 296-298.
- 4) 山内淳司, 山野嘉久, 湯沢賢治. 臓器移植における HTLV-1 感染への対応. *日本臨床腎移植学会雑誌* 2020; 8 : 42~51.
- 5) Nakano N, Nakasone H, Fuji S, et al. Outcomes in human T-cell leukemia virus type I carriers after hematopoietic stem cell transplantation for diseases other than adult T cell leukemia/lymphoma: a Japanese national survey. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;40:100902.
- 6) Gupta VK, El-Jawahri A, Orkev G, et al. Impact of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Infection on Survival Following Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022;28:276.e1-276.e5.

## Q4 HTLV-1 感染の一次検査として、イムノクロマト（IC）法は有用か？

### 回答

イムノクロマト（IC）法は、従来の一次検査法と比べ、同等の検出感度や特異性を有している上に、操作がより簡便で短時間で検査が完了する。そのため、臨床現場での簡易迅速な感染有無の判定や、受検者への速やかな結果通知が行える、有用な検査法と言える。

### 解説

HTLV-1 感染者/キャリアのほとんどは抗 HTLV-1 抗体を保有している。抗 HTLV-1 抗体検査は、HTLV-1 関連疾患の診断補助や、感染防止などを目的としたキャリア検出に重要な役割を果たしている。

HTLV-1 の母子感染予防対策としては、抗 HTLV-1 抗体検査が妊婦健康診査の公費助成検査項目に追加され、ほぼすべての妊婦が本検査を受けるようになった。そのため陽性となった場合、母乳を介した垂直感染に対する防止策が遂行されている。また輸血感染予防対策としては、日本赤十字社の献血血液におけるスクリーニング検査に抗 HTLV-1 抗体検査が導入された。それ以降、陽性となった血液は製造に使用されないため、現在 HTLV-1 の輸血感染は起きていない。しかし一方で、性行為感染の予防対策は十分ではなく、近年の全国実態調査で青年期以降の新規感染者が多く存在していることが判明し、喫緊の課題となっている。

そのため、さらなる感染対策の一つとして、抗 HTLV-1 抗体検査の整備・強化が求められている。本検査は、一次検査と一次検査陽性者に対する確認検査により行われている。従来、この一次検査法としては、粒子凝集（PA）法、化学発光酵素免疫測定（CLEIA）法、化学発光免疫測定（CLIA）法と電気化学発光免疫測定（ECLIA）法が推奨されてきた。これらの検査法は一定以上の感度などを有し、臨床の現場で活用されてきたが、難点は検査結果を得るのに時間がかかることであった（外注する場合、数日以上）。そこで、即日検査キットの開発が必要と考えられ、IC法を用いた簡易迅速検査キットの開発が進められた<sup>1)</sup>。その結果、2023年1月当該キットは薬事承認され、同年4月には保険収載された。IC法の利点は、従来の一次検査法と比べ、操作がより簡単に短時間（約15分）で検査が完了することである。これにより、臨床現場での簡易迅速な感染有無の判定や、受検者への速やかな結果通知が行えるため、検査体制の強化・効率化につながることを期待される。それを踏まえ、一次検査にIC法を加えた新しい推奨検査手順が「HTLV-1 感染の診断指針（第3版）」として公表される予定である<sup>2)</sup>。

### 今後の研究課題

IC法の検査試料は、血清もしくは血漿が用いられる。そのため、採取された全血を検査室などで遠心分離する必要があるため、IC法による検査は一定の検査設備を有する病院を含めた施設に限られる。今後の課題としては、本検査の整備や拡充のために、より広範囲の医療施設で本検査



が実施できるような改良・改善が必要である。

#### 文献

- 1) Kuramitsu M, Momose H, Uchida Y et al. Performance evaluation of ESPLINE HTLV-I/II, a newly developed rapid immunochromatographic antibody test, for different diagnostic situations. *Microbiology Spectrum*, in press.
- 2) HTLV-1 感染の診断指針第 3 版. 令和 5 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」(代表 三浦清徳)

## Q5 抗 HTLV-1 抗体一次検査陽性後の確認検査で HTLV-2 陽性と判明した場合、どのように対応するのが良いか？

### 回答

ヒト T 細胞白血病ウイルス 2 型 (HTLV-2) は HTLV-1 類縁ウイルスとして白血病患者から単離されたウイルスであるが、明確な疾患関連性は見られていない。しかしながら、HTLV-1 同様の感染経路でヒト-ヒト感染することが分かっているため HTLV-1 に準じた感染予防対策を要すると考えられる。

### 解説

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型, 2 型 (HTLV-1/2) は霊長類 T 細胞好性ウイルス (PTLV; Primate T-cell Leukemia Virus) に属し, サル T 細胞好性ウイルス 1 型, 2 型 (STLV-1/2; Simian T-cell Leukemia Virus type 1 and 2) と各々相同性を示す。現在, HTLV には 3 型, 4 型があることが知られているが, その感染域は中央アフリカに限局的である<sup>1)</sup>。

HTLV-2 は 1982 年に hairy T-cell leukemia の患者から単離され, HTLV-1 感染者血清とは異なる血清学的性状を有していたことから異なるウイルスであることが明らかになった<sup>2)</sup>。日本では 2019 年に HTLV-1/2 抗体検査のための体外診断薬としてイムノブロット法を用いたイノリア HTLV が承認され, 本試薬では HTLV-1 と HTLV-2 を鑑別することが出来る<sup>3)</sup>。HTLV-2 感染者が HAM に類似した稀な神経症状を示すと言われているが, 明確な疾患関連性は明らかではない<sup>4,5)</sup>。しかしながら, HTLV-2 も HTLV-1 同様に性交渉, 注射針の使いまわし, 輸血や臓器移植, 長期母乳哺育により感染する<sup>6,7)</sup>。米国や南欧では静注薬物使用者に HTLV-2 が多く見られ, それらの感染者との性交渉を介して一般集団に HTLV-2 感染が拡大したが, 米国の献血者の HTLV-2 感染率は初回献血者 10 万人当たり 14.7 人以下とされる<sup>8)</sup>。日本での HTLV-2 感染例は 1996 年のスペイン滞在後の献血者 1 例<sup>9)</sup>以降長く報告されなかったが, 2021 年には妊婦健診でイノリア HTLV を用いた確認検査により HTLV-2 判定となり, プロウイルスの塩基配列まで明らかにされた症例が報告された<sup>10)</sup>。また, 献血者においてもイノリア HTLV の変法を用いることで HTLV-2 陽転例と判断しうる事例がみられた<sup>11)</sup>ことから国内での水平感染も視野に注視していく必要がある。

### 今後の研究課題

国内 HTLV-2 感染例の論文報告はわずか 3 例に留まるが, HTLV-1 同様に水平感染による感染拡大が懸念される。しかしながら, これまで HTLV-2 感染症に関する網羅的疫学調査は実施されていないことに加え, HTLV-1/2 感染に関する確認検査に用いられているイノリア HTLV では HTLV-1 と HTLV-2 の鑑別が可能な系となっていることから医療現場では HTLV-2 感染と診断される症例が発生する (あるいは既にしている) と思料される。HTLV-2 が特定の疾患の原因因子であるという明確な論拠はないが, 他の感染因子との重複感染時の症状や新興感染症に対するワク

チン接種時の生体内応答が非感染者と同等であると言い切ることは出来ない。HTLV-1に加え、HTLV-2についても診断指針、相談対応、診療時の注意事項等について明確な方向性を示すための基礎的疫学的知見の収集が課題である。

## 文献

- 1) Renaud Mahieux 1, Antoine Gessain HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 viruses: discovery, epidemiology, serology and molecular aspects. *Viruses*. 2011;3:1074-90. doi: 10.3390/v3071074.
- 2) V S Kalyanaraman, M G Sarngadharan, M Robert-Guroff, I Miyoshi, D Golde, R C Gallo. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science*. 1982;218:571-3.
- 3) Zrein M, Louwagie J, Boeykens H, Govers L, Hendrickx G, Bosman F, Sablon E, Demarquilly C, Boniface M, Saman E. Assessment of a new immunoassay for serological confirmation and discrimination of human T-cell lymphotropic virus infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5:45-9.
- 4) Caron M, Besson G, Padilla C, Makuwa M, Nkoghe D, Leroy E, Kazanji M. Revisiting human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2 infections among rural population in Gabon, central Africa thirty years after the first analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006833.
- 5) Nicolás D, Ambrosioni J, Paredes R, Marcos MÁ, Manzardo C, Moreno A, Miró JM. Infection with human retroviruses other than HIV-1: HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 and HTLV-4. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:947-63.
- 6) Murphy EL. Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and -2): Implications for blood transfusion safety. *Transfus Clin Biol*. 2016;23:13-9.
- 7) Mylonas I, Brüning A, Kainer F, Friese K. HTLV infection and its implication in gynaecology and obstetrics. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282:493-501.
- 8) Chang YB, et al. Seroprevalence and demographic determinants of human T-lymphotropic virus type 1 and 2 infections among first-time blood donors—United States, 2000–2009. *J Infect Dis*. 2014; 209:523–31.
- 9) Yoshizaki H, Kitamura K, Oki A, Yahara S, Yamanaka R, Fukushima Y, Komuro K, Yamazaki S, Honda M. Human T-lymphotropic virus type II in Japan. *Jpn J Cancer Res*. 1996;87: 1-4.
- 10) Kuramitsu M, Okuma K, Horiya M, Sekizuka T, Kaneko N, Saito E, Sokunaga J, Kuroda M, Hamaguchi I. First case of molecularly identified and genetically characterized human T-cell leukemia virus type 2 infection in a pregnant woman in non-endemic Japan. *J Virol Methods*. 2021;287:114005.
- 11) Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Matsuzaki K. Detection of early phase human T-cell leukemia virus type 1 and 2 infection with an improved confirmatory test. *J Clin Virol*. 2023;168:105598.

## Q6 偶発的に HTLV-1 感染が判明した者に対して、HTLV-1 感染を知らせることは有用か？

### 回答

HTLV-1 感染の有無を主目的としていなかった検査であっても HTLV-1 検査結果が判明した場合にはその結果を伝えることは有用である。

### 解説

「偶発的に HTLV-1 感染が判明する」事例としては、狭義においては針刺し事故直後の検査や入院時事前検査等が想定される。一方、広義においては献血者検査や妊婦健診についても HTLV-1 感染に特化した検査ではなく一連の体液媒介感染因子の一つとして検査が行われる中で、HTLV-1 陽性事例が認められることになる。献血者への抗体陽性結果の通知について当初は、(1) キャリアからの ATL 発症率が低いこと、(2) ATL については根治的治療法がないこと、(3) 通知によってキャリアが精神的苦痛を受ける可能性があること、(4) キャリアに対する社会的偏見があること、(5) カウンセリング体制が十分整っていないこと等を勘案して行われてこなかった。実際、昭和 63～平成 2 年度厚生省心身障害研究「成人 T 細胞白血病 (ATL) の母子感染防止に関する研究」(班長：重松 逸造 日本公衆衛生学会理事長)でも、抗体陽性の通知を受けた妊婦の精神的、社会的苦痛が指摘されている<sup>1)</sup>。しかし、平成 7～9 年度厚生科学研究「献血における ATL 抗体陽性血液の利用などに関する研究」(主任研究者：納 光弘 鹿児島大学医学部教授)では、鹿児島県及び福岡県において抗 HTLV-1 抗体陽性献血者への通知に関するパイロット・スタディが実施され、10 名の抗体陽性献血者へ行われた通知結果を踏まえ、「抗 HTLV-1 抗体陽性献血者には、インフォームド・コンセントのもとにおいて結果を通知すべきである」旨が提言されている。この背景として、HTLV-1 関連疾患のうち HAM についてはその病態についてかなりのことが解明され、治療法も確立されつつあり、抗体陽性通知による HAM の早期発見、早期治療のメリットが勘案された。また、情報公開(知る権利)の重要性が叫ばれる時代背景なども考慮され、1999 年より検査陽性献血者のうち通知希望者を対象に検査結果の通知が開始された<sup>2)</sup>。HTLV-1 検査陽性通知受領献血者を対象として実施されたアンケート調査では検査陽性について「通知されて良かった」と回答した献血者が 58.3%と、「知りたくなかった (8.7%)」「不快だった (4.9%)」の 4.3 倍を示し<sup>3)</sup>、検査対象者にとっては想定していない感染症陽性結果であるが、抗 HTLV-1 抗体検査陽性結果についての告知は水平感染予防の観点からも有用である。同時に検査陽性通知に対して「不安」を覚えた受領者も 37.9%に及び<sup>3)</sup>英国での調査でも HTLV 陽性通知受領者は HBV や HCV 陽性通知受領者に比較して「次に何をなすべきか正確に理解していた」や「平静を保つのは簡単だった」との意見が少なかった<sup>4)</sup>ことから、説明者側は HTLV-1 について十分に理解した上で丁寧かつ正確な説明を以て結果を伝えることが必要である。検査陽性者への十分な対応が困難と判断した場合には、日本 HTLV-1 学会登録医療機関等 HTLV-1 キャリア外来を開設している専門医療機関へ紹介し、HTLV-1 陽性判明者に対してその後の適切なフォローが可能な状況を構

築すべきである。

### 今後の研究課題

HTLV-1 陽性者からの聞き取り調査の中で、医療機関受診時に HTLV-1 感染に関する知識や情報が不十分な医療従事者からの不適切な言動が見られることが聴取された。今後は HTLV-1 医療のより一層の均てん化を図り、全国医療機関における HTLV-1 検査実態や陽性者対応体制整備についての調査と啓発を行うべきであろう。

### 文献

- 1) 重松逸造 平成 2 年度厚生省成人 T 細胞白血病 (ATL) の母子感染防止に関する研究総括報告書  
<https://www.niph.go.jp/wadai/mhlw/1990/h0211002.pdf> [Accessed 2024.02.10]
- 2) 平成 15 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会 血液事業部会安全技術調査会 資料 2-2  
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2003/04/s0423-4b.html> [Accessed 2024.02.10]
- 3) Nakamura H, Sagara Y, Yamamoto M, et al. Improvement of the understanding of blood donors with human T-cell leukaemia virus type 1 using a new information booklet. *Transfus Med.* 2021;31:481-487.
- 4) Reynolds CA, Brailsford SR, Hewitt PE. Notifying blood donors of infection: results of a donor satisfaction survey. *Transfus Med.* 2015;25:358-65.

## Q7 HTLV-1 キャリアと告知する場合、どのような点に注意するとよいか？

### 回答

本人への告知に際しては、HTLV-1 に対する不安や疑問を解消するために適確な情報を十分納得がいくまで丁寧に説明する。キャリア本人の許可なく家族や配偶者へ告知することは避ける。

### 解説<sup>1,2)</sup>

HTLV-1 感染が確定した場合、まず本人にキャリアであることを伝える。感染を告げられた本人の不安は大きく、動揺して感情的に受け入れにくいケースも少なくない。キャリアの抱える疑問点や不安を感じる点を確認して問題を共有した上で HTLV-1 に関する適確な情報を十分納得がいくまで丁寧に説明することが重要である。感染が判明する契機としては、①妊婦健診、②献血、③ATL や HAM などの関連疾患を疑われた場合、④家族に感染者がいるために検査を受けた場合、⑤通常の感染症検査で感染が判明した場合などがある。それぞれのケースでの留意点を理解した上で、年齢や性別などにより説明内容を適宜工夫することも望まれる。

次に、家族に伝えるかどうかは、本人によく考えて決断していただく。安易に告知すると、誤解や知識不足などから想定外のトラブルに発展することがある。配偶者やパートナーとの信頼関係が影響する非常にデリケートな問題であると認識しておくべきである。本人が希望すれば、担当医から家族や配偶者へ説明を行うが、本人の許可なく告知することは絶対に避けなければならない。特に、妊婦健診で陽性が判明した場合、産科主治医から告知され、同時に授乳法の説明が行われることになるが、キャリア妊婦の中には夫（パートナー）やその他の家族へ告知すべきか悩まれるケースがある。前回までの妊婦健診では抗体陰性だったものが陽転化した場合<sup>3)</sup>の告知には特に注意が必要で、キャリア妊婦に寄り添った対応が望まれる。

### 今後の研究課題

キャリアの抱える疑問点や不安を感じる点を確認して問題を共有することが重要である。本人の希望があればいつでも相談対応ができるように各医療機関で相談体制を整えておくことが望ましい。本人や家族などがさらなる検査や定期フォローを希望された場合、日本 HTLV-1 学会登録医療機関（[http://htlv.umin.jp/info/hospital\\_ichiran.html](http://htlv.umin.jp/info/hospital_ichiran.html)）、JSPFAD 参加医療機関（[https://htlv1.jp/jspfad/jspfad\\_facility/jspfad\\_facilitylist/](https://htlv1.jp/jspfad/jspfad_facility/jspfad_facilitylist/)）などキャリア診療を行っている専門医療機関へ紹介を検討する（「HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム」参照）。

### 文献

- 1) HTLV-1 キャリア指導の手引（平成 22 年度厚生科学研究費補助金 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業「本邦における HTLV-1 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策」研究代表者 山ロー一成）
- 2) HTLV-1 情報ポータルサイト「HTLV-1 基礎知識 Q&A」<https://htlv1.jp/qa/> [Accessed 2024.02.10]
- 3) 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金（健やか次世代育成総合研究事業）HTLV-1 母子感染対策および支

援体制の課題の検討と対策に関する研究 研究代表者 内丸 薫：厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版），2022

## Q8 HTLV-1 キャリアを問診する場合、どのような項目を聴取するとよいか？

### 回答

HTLV-1 キャリアと診断された経緯について丁寧に聞き取り、受診した目的、関連疾患発症を疑わせる気になる症状などがあるかなどを丁寧に聴き取る。既往歴においては過去の輸血歴の聴取、家族歴においては親族、配偶者などに HTLV-1 キャリアと診断されている人がいるか、特に関連疾患発症者がいないかなどを聴取する。

### 解説

外来を受診した HTLV-1 キャリアの診療にあたって最も重要なことは、受診したキャリアがどのような目的で受診したのかを把握することである。外来を受診するキャリアには、キャリアと診断された疑問や不安を抱えて相談にのって欲しいと希望して受診している人もいれば、検査や診察などで現在の状況、すなわち無症候性キャリアでよいのか、関連疾患を発症している可能性はないのかを調べて欲しいと希望している方、何らかの症状があって関連疾患の発症を心配して受診する方もいるので、キャリアと診断された経緯を聴きだす中で、受診目的を把握することで、受診された方の希望に沿った対応が可能になる。その前提の上で、あらためて問診で聴取すべき項目を列挙すると以下の通りである。

- ① HTLV-1 感染を診断された経緯：診断された時の検査が確認検査（ウエスタンブロット法またはラインブロット法）まで行われているのか、一次検査（PA 法、CLIA 法、CLEIA 法など）のみなのかも可能であれば確認する。特に非浸淫地域では一次検査偽陽性の比率はかなり高いので、検査法が不明の場合、再度確認検査を実施する<sup>1)</sup>。
- ② 本人、両親の出身地：出身地の情報は本人の診断、対応に特に資するものではないが、本人にとっての知識となるだけではなく、のちの集計などに有用なことがある。
- ③ 既往歴：輸血歴の有無は確認しておく。1986 年以後の輸血であれば、輸血による感染の可能性は否定できる。また、バセドウ病の既往がある場合、HU/HAU との合併（HU/HAU に先行する）頻度が高いことが知られているので、その既往の有無、治療歴（チアマゾール投与との関連を疑わせる報告がある）なども聴取しておく<sup>2)</sup>。
- ④ 家族歴：HTLV-1 キャリアおよび関連疾患を発症した人がいるかどうかを聴取する。ATL の家族歴は ATL 発症のリスクファクターの一つである<sup>3)</sup>。また母子感染なのか水平感染なのかを推定する手がかりが得られることがある。
- ⑤ 関連疾患発症の可能性を疑わせる症状の有無：持続する皮疹などの皮膚病変、リンパ節腫脹、あるいは歩行時、階段昇降時のつまずきや下肢の異常知覚、高度の便秘、排尿困難などの有無、飛蚊症などの有無などを聴取し、必要に応じて診察する。

### 今後の研究課題

専門的な対応が可能な施設として日本 HTLV-1 学会登録医療機関が設置されているが、まだま



だ十分な数ではない。今後その設置数と増やすとともに、一般の血液内科で HTLV-1 キャリアに対する適切な対応が行われるようになることが必要である。

### 文献

- 1) HTLV-1 感染の診断指針第 2 版 (2019 年 11 月) . 令和元年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究」班 (代表 浜口功)
- 2) Kamoi K, Watanabe T, Uchimaru K et al. Updates on HTLV-1 Uveitis. *Viruses*. 2022; 14: 794
- 3) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116: 1211-9

## Q9 HTLV-1 キャリアへ HTLV-1 感染について説明する場合、何を伝えるとよいか？

### 回答

多くのキャリアが初めて HTLV-1 陽性と聞いて不安になっている。そのため、HTLV-1 は比較的弱い感染力であること、キャリアは大勢いること、95%は関連疾患を発症せず発症する確率はあまり高くないこと等を伝え、キャリアの不安を軽減することが重要である。

### 解説

HTLV-1 陽性の告知を受けた多くの HTLV-1 キャリアは HTLV-1 について初めて聞くことが多く、不安になっている。そのため、キャリアに HTLV-1 感染について説明する場合、過度な不安を与えないよう、説明に以下の点を含めるとよい。

- ・ HTLV-1 について：血液のさらさらした部分にウイルスはいないため、B 型肝炎ウイルスやエイズを起こす HIV 等と比較して感染力は強くない。T リンパ球という細胞の中に潜伏しているため、生きたリンパ球が相手に入らない限り、うつらない。
- ・ HTLV-1 の感染経路：キャリアの母乳、血液、精液等に感染したリンパ球が含まれているため、主に感染経路は母子感染、性行為感染である。授乳と性交渉（セックス）を除いて、普通の家庭生活において感染することはない。献血の際に抗 HTLV-1 抗体検査が導入された 1986 年以降は輸血による感染はない。
- ・ 性行為による感染リスク：一度の性交渉で感染してしまうリスクは極めて低く、特に長期間にわたって同じ人との性行為が続くパートナー間での感染が多いと考えられているが、コンドームの使用により予防できる（Q11 参照）。
- ・ HTLV-1 キャリアの数と分布：HTLV-1 キャリアは全国に 70 万人とも 100 万人ともいわれ、国民の 100 人から 150 人に 1 人は HTLV-1 キャリアであると推定されている。キャリアは全国で確認されているが、九州を含む西日本に多いことが分かっており、東京や大阪といった都市部でも増加している。
- ・ HTLV-1 関連疾患について：HTLV-1 が関連する病気には ATL, HAM, HU/HAU があるが、キャリアの 95%はこうした病気を発症しない。

上記のような一般的な説明に加え、キャリア妊婦の場合、児への感染等についての説明が必要である。この点は、Q12~Q16 に詳しい。こうした説明に加え、できるかぎり患者の疑問に答え、不安を解決・軽減することが診療上、非常に重要である。本 Q&A に関連する内容は、第 3 章 3.2 「HTLV-1 感染の告知と説明」にも記述されているため、参照されたい。

### 今後の研究課題

キャリアへの説明は根拠に基づいている必要がある。その点で性行為による感染リスクや水平感染後の ATL 発症リスク等の疫学情報は乏しい。こうした情報は収集自体が難しいという問題があるが、HTLV-1 感染者レジストリ「JSPFAD」（p.82-86 参照、<https://htlv1.jp/jspfad/>）等を通

じて、こうした疫学情報の収集と結果の発信が望まれる。

**文献**

なし

## Q10 HTLV-1 キャリアが感染予防対策上、日常生活で気をつける点は何か？

### 回答

HTLV-1 キャリアは生涯感染が持続するため、他人に感染を広げないように気をつける。一般的に授乳および性行為を除く日常生活においては感染しない。血液あるいは血液が付着した物品で感染する可能性があるため、これらには非感染者が接触しないようにする。

### 解説

HTLV-1 キャリアは生涯感染が持続するため、他人に感染を広げないように気をつける。HTLV-1 はリンパ球に感染しており、この感染リンパ球を含む体液が健康な皮膚に触れても感染は起こらないが、粘膜や傷口に直接接触すると感染が起こりえる。感染源となる体液成分としては、血液、母乳、精液、膣分泌液<sup>1)</sup>がある。母乳による母子感染および性交による感染については、別項で述べられている (Q11, 12)。血液による感染としては輸血による感染があったが、昭和 61 年 (1986 年) 以降日本赤十字社では献血者全員の抗 HTLV-1 抗体検査が開始され、また感染初期の抗体陰性時期 (ウインドウ・ピリオド) に献血された血液も白血球除去工程を経るため、現在輸血による非感染者への感染リスクはない。しかし、キャリアとわかってからは、献血は控える。血液あるいは血液が付着した物品で感染する可能性があるため、これらには非感染者が接触しないようにする。日常的な場面としては、注射器の共有や、血液が付着する可能性のある歯ブラシやカミソリなどの物品の共有は避ける。しかし理髪店ではカミソリは使用ごとに紫外線殺菌が行われており、感染のリスクはない。歯科治療、はり治療による感染の報告もない。また、消毒が不十分な器具を用いて刺青を入れたり、ピアスの穴を開けたり、同じ注射器を用いての違法薬物の回し打ちなどは避ける。一方、他の体液である汗、涙、唾液、尿による感染は報告されていない。従って、キス、くしゃみや咳、ドア、つり革、握手、性行為以外の体の接触、お風呂、プール、トイレの共用、鍋などを複数人で囲むこと、食器の共有では感染は起こらないと考えられている。もし、非感染者が感染者の血液や血液が付着した物品に触れた場合は、すぐに石鹸を用いて流水で洗い流してもらう。また、キャリアでは他の感染症を起こしやすいと報告されており、軽度の免疫不全が推測されている<sup>2)</sup>。従って、心身ともに疲れをためないように、睡眠等をよく取り規則正しい生活を送ることが推奨される。

### 今後の研究課題

HTLV-1 キャリアにおいて免疫不全が示唆され、他の感染症の合併が報告されているが、ATL 以外のがん発症のリスクについては今後の研究が必要である。

### 文献

- 1) de Aquino Firmino A, Filho PRTG, Martins ALL, et al. HTLV-1 proviral load in vaginal fluid correlates with levels in peripheral blood mononuclear cells. *Pathogens*. 2023; 12: 682.
- 2) Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, et al. Functional impairment of Tax-specific but not

cytomegalovirus-specific CD8+ T lymphocytes in a minor population of asymptomatic human T-cell leukemia virus type 1-carriers. *Retrovirology*. 2011; 8:100.

## Q11 HTLV-1 キャリアにおいて、性交渉時に気をつけるべき点は何か？

### 回答

性交渉による水平感染はコンドームを使用することで予防することができる。出血のおそれがある性行為は避ける。子供を持つことを希望する場合は、パートナーに感染のリスクがあることを話しよく相談する。

### 解説

HTLV-1 は性行為でも感染するため、性感染症の一面を持つ。性行為による水平感染の実態は十分には解明されていないが、「男性から女性への感染」と「女性から男性への感染」の比率は3:1程度と推定されている<sup>1)</sup>。性行為による感染は、感染者の体液成分（精液、膣分泌液<sup>2)</sup>）に含まれるHTLV-1感染リンパ球が、非感染者の粘膜や傷口から体内に入ることによって起こる。従って、男性、女性のどちらがキャリアであってもコンドームを使用して、精液、膣分泌液、血液に触れないようにすることで、性行為感染はほぼ防ぐことができる。なお、コンドームは正しく装着し、性行為の最初から最後まで使用する。また膣性交のみでなく、オーラルセックスやアナルセックスでもコンドームの使用が望ましい。出血の恐れがある性行為は、感染のリスクをあげるため避ける。子供を持つことを希望する場合は、パートナーと十分に話し合ってお互いの意思を確認する。その上で希望する場合は、排卵期にはコンドームを使用しない。一方、ピルは避妊のための薬であり感染予防にはならない。一般的に、不特定多数の人との性交渉は性感染症のリスクを上げるので、注意が必要である<sup>3)</sup>。一方、HTLV-1感染症においては、キャリアであるパートナーと長期間性交渉があると感染が起こりやすいことが報告されている<sup>4)</sup>。

### 今後の研究課題

どの程度の性行為で感染が成立するのか、および性交による感染機序についてはよく分かっていない。

### 文献

- 1) Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, et al. Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16:1246-1254.
- 2) de Aquino Firmino A, Filho PRTG, Martins ALL, et al. HTLV-1 proviral load in vaginal fluid correlates with levels in peripheral blood mononuclear cells. *Pathogens.* 2023; 12: 682.
- 3) Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med.* 1989; 111:555-560.
- 4) Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 12:193-201.

## Q12 HTLV-1 キャリアマザーにおける児の栄養方法として、どのようなものが推奨されるか？

### 回答

母子感染のリスクを低減させる栄養方法の選択肢として、完全人工栄養（ミルク）、90日未満の短期母乳栄養ならびに凍結母乳栄養がある。そのうち、経母乳母子感染予防の観点から、完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立した方法として推奨される。

### 解説

HTLV-1 キャリアマザーにおける児の栄養方法について、日本産婦人科学会・日本産婦人科医学会の産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 では、「HTLV-1 キャリアの場合、経母乳母子感染予防の観点から、完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立した方法として推奨される。」と記載され、推奨レベルは B（実施すること等が勧められる）である<sup>1)</sup>。厚生労働科学研究班による「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版）」<sup>2)</sup>では、栄養方法の選択について、完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立した方法として推奨される。としたうえで、完全人工栄養とともに、90日未満の短期母乳栄養を含めて提示して、母親が自らの意思で選択できるよう協働意思決定支援を行うことが記載されている。その根拠として、日本における全国調査では、栄養法による母児感染率が完全人工栄養では 6.4%、90日未満の短期母乳栄養では 2.3%、90日以上の長期母乳栄養では 16.7%とされ、短期（90日以内）母乳栄養と完全人工栄養との間で母児感染率に有意差はなかったという報告が挙げられる<sup>3,4)</sup>。これらの情報とともに、栄養法の選択に際して、以下の情報をキャリアマザーに提供して、最終的な児の栄養法はキャリアマザーに選択していただくことが重要である。母子感染予防のためには完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立された方法として推奨されること、完全人工栄養を実施しても母乳以外の経路でおおよそ 3~6%に母子感染が起こりうること、短期母乳栄養を希望する場合には、生後 90日未満までに完全人工栄養に移行できるようにすること、生後 90日までに母乳栄養を終了し完全人工栄養に移行することは容易ではなく、母乳栄養が 90日を超えて長期化することで母子感染のリスクが上昇する可能性がある、ことである。

### 今後の研究課題

母親が短期母乳栄養を選択された場合においては、助産師外来等で適切な乳房ケアと支援を行うなど、生後 90日までに確実に母乳栄養から人工栄養（ミルク）に移行できる支援が重要である。また、いずれの栄養方法を選択した場合においても、キャリアと診断された妊婦は育児や自身の健康などについて様々な悩みや不安を抱えているので、医療機関、自治体等が連携し、出産後も継続して母児を支援できる体制を国内に整備していくことが必須であり今後の課題である。

### 文献

- 1) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2023, CQ612 「HTLV-1 検査と陽性例の取り扱いは？」, 日本産科婦人

科学会・日本産婦人科医会編, pp332-335, 2023 年 8 月

- 2) 令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金（健やか次世代育成総合研究事業）HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 研究代表者 内丸 薫：厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版），2022
- 3) Itabashi K, Miyazawa T, Nerome Y, et al. Issues of infant feeding for postnatal prevention of human T-cell leukemia/lymphoma virus type-1 mother-to-child transmission. *Pediatr Int.* 2021;63:284-289.
- 4) Miyazawa T, Hasebe Y, Murase M, Sakurai M, Itabashi K, Yonemoto N. The Effect of Early Postnatal Nutrition on Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Mother-to-Child Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2021;13:819.



## Q13 HTLV-1 キャリアマザーにおける児の分娩方法について、どのように考えればよいか？

### 回答

HTLV-1 キャリアであることが児の分娩方法の決定には影響しない。

### 解説

HTLV-1 キャリアマザーが児の栄養方法として完全人工栄養を選択しても、母子感染率は3-6%認められることから<sup>1-3)</sup>、経胎盤感染や経産道感染など母乳以外の感染経路の存在が示唆されている。しかし、経胎盤感染や経産道感染など母乳以外の感染経路については、いずれもエビデンスがあるわけではなく、選択的帝王切開術で母子感染率を低減させるなど児の分娩方法が母子感染率に影響するというエビデンスも報告されていない。現時点では、HTLV-1 キャリアマザーにおける児の分娩方法は、母体と胎児の状態を勘案して産科的適応を考慮して決定されるべきである。

### 今後の研究課題

研究レベルではあるが、経胎盤感染や経産道感染に関する論文や学会報告が散見される<sup>4)</sup>。今後は、より完全な母子感染対策の構築には、母乳以外の感染経路について基礎的研究の知見を積み上げることが重要である。

### 文献

- 1) 令和4年度厚生労働科学研究費補助金(健やか次世代育成総合研究事業) HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 研究代表者 内丸 薫:厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル(第2版)。2022
- 2) Itabashi K, Miyazawa T, Nerome Y, et al. Issues of infant feeding for postnatal prevention of human T-cell leukemia/lymphoma virus type-1 mother-to-child transmission. *Pediatr Int.* 2021;63:284-289.
- 3) Miyazawa T, Hasebe Y, Murase M, Sakurai M, Itabashi K, Yonemoto N. The Effect of Early Postnatal Nutrition on Human T Cell Leukemia Virus Type 1 Mother-to-Child Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses.* 2021;13:819.
- 4) Tezuka K, Fuchi N, Okuma K, et al. HTLV-1 targets human placental trophoblasts in seropositive pregnant women. *J Clin Invest.* 2020;130:6171-6186.

## Q14 HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）において、子供の抗 HTLV-1 抗体検査を行う方が良いか、行うとしたらいつ行うか？

### 回答

児の抗 HTLV-1 抗体検査を行う方が良いかは、現時点では意見のわかれるところであり、メリット・デメリットを説明し HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）の価値観にゆだねることになる。実施する場合は 3 歳以降に採血で行う。

### 解説

母子感染の有無は、乳幼児期に HTLV-1 感染により健康上の問題を生じることが極めてまれであるため、児の抗体検査を実施しない限り判明しない<sup>1)</sup>。抗体検査の時期は、母体からの移行抗体が消失し、児への感染による抗体が確実に出現する 3 歳以降に実施することが望ましい<sup>2)</sup>。陽性である場合には LIA 法による確認検査を行う。

100%母子感染防止することは難しく、統計的な数値であるがどの栄養法を選択したとしても約 3% は母子感染が成立する<sup>1)</sup>。しかし、感染により健康上の問題を生じることが極めてまれであるため、児の抗体検査を実施しない限り判明しない。

3 歳以降早期での抗体検査は、児の判断能力がまだ乏しいため HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）のメリット・デメリットが重要になる。HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）のメリットとして約 97% の確率で母子感染しておらず、自らが実施した母子感染対策が有効であったことの確認ができ、精神的負担が軽減できることが考えられる。一方でデメリットとして、約 3% の確率で母子感染したことを HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）が知ることによって感染させてしまったという精神的負担が生じる可能性がある。その際の HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）へのカウンセリング体制が必要である。また、自己判断能力を獲得した年齢で本人に HTLV-1 感染（キャリア）の告知が必要になるため<sup>3)</sup>、その時期も HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）と母子感染した時点で相談していくことが重要である。

3 歳以降早期での抗体検査の児へのメリットは、3 歳前に何らかの徴候が出現することは極めてまれであり少ない。デメリットとして軽微であるが、採血の負担がある。また、児が判断能力を獲得する前の抗体検査は、キャリアであることを確認する検査を受けるかどうかという児の自己決定権に配慮できていないという考え方がある。

### 今後の研究課題

なし

### 文献

- 1) HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 (研究代表者 内丸薫). 厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (第 2 版) 2022 年 11 月 [https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1\\_manual\\_v2.pdf](https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1_manual_v2.pdf) [Accessed 2024.02.10]
  - 2) Kusunuma K, Sonoda S, Takahashi K, et al. 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* 1987; 40: 755-757.
- 公益社団法人日本小児科学会. こどもの生活環境改善委員会. 医療における子ども憲章. [https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=143](https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=143) [Accessed 2024.02.10]

## Q15 HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）において、児の HTLV-1 感染が判明した場合、その結果を児に伝える方が良いか、伝えるとしたりいつ伝えるか？

### 回答

児の抗体検査の結果が陽性であった場合、児が判断能力を獲得した以降、感染予防対策上、またキャリアであることを知る権利を考慮して、本人に伝えることが望ましい。もし本人に伝えるのであれば、献血が可能になる 16 歳ごろを目安に考えるのが適当と考えられる。

### 解説

本人が HTLV-1 キャリアであることを知っておくことのメリットとして、将来知らずに献血や妊婦健診などで突然 HTLV-1 キャリアであるという事実に向き合う事態になることを避けることができる<sup>1)</sup>。HTLV-1 関連疾患についての知識を得て、懸念される症状が見られた場合に早期に専門医療機関に相談できる可能性が考えられる。男児であれば、他の性感染症同様、避妊具などでのパートナーへの性感染の予防行動、女児であれば母子感染予防対策により感染率が軽減できることの知識を得ることが可能になる。

一方で、デメリットとしてパートナーへの性感染や母子感染の不安・懸念を抱いて交際・結婚等について悩んでしまう精神的負担が生じてしまうことがあげられる。

児の HTLV-1 キャリアの告知は偶発的に知る可能性がある献血が可能になる 16 歳ごろ<sup>2)</sup>を目安に十分にカウンセリングができる体制での実施が望まれる。

### 今後の研究課題

なし

### 文献

- 1) HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 (研究代表者 内丸薫). 厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (第 2 版) 2022 年 11 月 [https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1\\_manual\\_v2.pdf](https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1_manual_v2.pdf) [Accessed 2024.02.10]
- 2) 日本赤十字社. 献血基準. <https://www.jrc.or.jp/donation/about/terms/> [Accessed 2024.02.10]

## Q16 3歳以降に抗体検査を行わなかった場合にキャリアの可能性を本人に告知するのは有用か？

### 回答

キャリアの可能性を本人に告知するのは、メリット・デメリットを説明した上で、HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）の価値観にゆだねることになる。児本人のキャリアである可能性を知る権利と親ならびに医療者の説明義務の観点から告知することが望ましいが、最終的には児の状況を判断して告知するかどうかを検討する必要がある。

### 解説

3歳以降早期での抗体検査を行わずに児が判断能力を獲得した以降は、本人がHTLV-1 キャリアである可能性を知っておくことのメリット・デメリットをHTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）に説明し、価値観にゆだねることになる<sup>1)</sup>。しかし、児本人のキャリアである可能性を知る権利と親ならびに医療者の説明義務の観点からは告知することが望ましいが、最終的には児の状況に応じてメリット・デメリットを考えて告知するかどうかを検討する必要がある<sup>2)</sup>。

キャリアの可能性を本人に告知することで、検査を実施するかどうかについて本人が自己で判断できるメリットが生じる。デメリットとして児にとっては、自身がキャリアである可能性を知ることから来る精神的負担がある。一方で、HTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）にとっては自身がキャリアであったことで児にキャリアの可能性があると伝える精神的負担がある。

児のHTLV-1 キャリアの可能性を告知するには、告知前のHTLV-1 キャリアマザー（とパートナー・家族）へのカウンセリング、告知後、検査を実施する前の児へのカウンセリングができる体制の構築が望まれる。

### 今後の研究課題

なし

### 文献

- 1) HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究（研究代表者 内丸薫）. 厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第2版）2022年11月  
[https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1\\_manual\\_v2.pdf](https://www.jsog.or.jp/news/pdf/htlv-1_manual_v2.pdf) [Accessed 2024.02.10]  
公益社団法人日本小児科学会. こどもの生活環境改善委員会. 医療における子ども憲章.  
[https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content\\_id=143](https://www.jpeds.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=143) [Accessed 2024.02.10]

## Q17 HTLV-1 キャリアにおいて、自身がキャリアであることを配偶者・パートナーに伝える方が良いか？

### 回答

自身がキャリアであると伝えることが一概によいとは言えず、個々の状況に応じて判断する必要がある。感染が判明した経緯、結婚・出産との関連、配偶者・パートナーとの関係性に応じたメリット・デメリットを伝え、医療従事者として、その意思決定を支援する。

### 解説

配偶者・パートナーに自身がキャリアであることを伝えるメリットとして、以下のような点が挙げられる。

- ・ ひとりで HTLV-1 に関する悩みを抱えることから解放され、相談相手になってもらえる可能性がある。特にキャリア妊婦の場合、児の栄養法の選択など配偶者・パートナーと相談して決めることが望ましいため、伝えられると安心である。
- ・ 配偶者・パートナーの抗 HTLV-1 抗体検査につなげることができる。それにより、配偶者・パートナーが陰性と判明した場合は感染予防対策をとることで、配偶者・パートナーの HTLV-1 感染を予防し、ひいては関連疾患の発症も予防できる。逆に配偶者・パートナーが陽性と判明した場合であっても、配偶者・パートナー自身の HTLV-1 関連疾患の早期発見・早期治療につながる可能性がある。
- ・ 公衆衛生上の観点から、ひとりでも多くの HTLV-1 感染状況が明確化することは HTLV-1 の感染拡大阻止につながり、望ましい。

一方で以下のようなデメリットもある。

- ・ 配偶者・パートナーに精神的負担（HTLV-1 に感染していないか、抗体検査を受けた方がよいか等）が生じる可能性がある。
- ・ 配偶者・パートナーが抗 HTLV-1 抗体検査を受けて陽性と判明した場合に、新たな精神的負担（関連疾患を発症しないか、誰から感染したのか、誰かを感染させていないか等）が生じる可能性がある。
- ・ 配偶者・パートナーが抗 HTLV-1 抗体検査を受けて陰性と判明した場合にも、別の精神的負担（キャリアであるあなたから感染するのではないか、あなたが誰から感染したのか等）が生じる可能性がある。それにより、お互いの関係が悪くなる可能性がある。特に感染経路として母子感染が否定され、過去のパートナーからの水平感染が想定される状況になった場合、問題が大きくなる可能性がある。
- ・ 現時点では配偶者・パートナーが HTLV-1 キャリアと判明しても関連疾患の発症を予防できない。

こうしたメリット・デメリットは、感染が判明した経緯、結婚・出産との関連、配偶者・パートナーの性格やお互いの関係性など個々の状況に応じて変わりうる。配偶者・パートナーとの関係

が良好で、かつ自身が HTLV-1 キャリアと知ったとしても相手が受け入れてくれるとキャリア本人が考える場合には積極的に伝えることが期待される。しかし、そうでない場合は配偶者・パートナーとの関係が破綻し、生活が一変してしまう可能性もあるため、伝えることを安易に勧めるべきはない。最終的にはキャリア本人の意思が尊重される。キャリア本人が配偶者・パートナーへの説明に不安がある場合、キャリア同席のもと医療従事者から配偶者・パートナーへ伝える方法もある。その際、医療従事者は両者の関係性を念頭に伝え方には十分な配慮が必要である。

### 今後の研究課題

感染予防法や HTLV-1 関連疾患の発症予防法が確立されていないことが、デメリットの 1 つとなっている。現在 HIV 感染症では、抗 HIV 療法を継続することでエイズへの進行を予防できる<sup>1)</sup>。また、血中 HIV RNA 量を 200 コピー/mL 未満に持続的に抑制することにより性的パートナーへの HIV の感染を防止できる (U=U; Undetectable=Untransmittable)<sup>2)</sup>。HTLV-1 感染症においても HIV と同じような状況を目指すべきで、抗 HTLV-1 薬の開発が望まれる。

### 文献

- 1) HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班. 抗 HIV 治療ガイドライン. 2023 年 3 月. <https://hiv-guidelines.jp/index.htm> (in Japanese) [Accessed 2024.02.10]
- 2) Bekker LG, Smith P, Ntusi NAB. HIV is sexually untransmittable when viral load is undetectable. *Lancet*. 2023; 402: 428-429

## Q18 HTLV-1 キャリアにおいて、配偶者・パートナーの抗 HTLV-1 抗体検査は有用か？

### 回答

一概に有用とは言えない。HTLV-1 キャリアは自身がキャリアであることを伝えたとしても、配偶者・パートナーに抗体検査を必ず受けさせる必要はなく、配偶者・パートナー自身の意思が尊重される。メリット・デメリットを伝え、医療従事者として、その意思決定を支援する。

### 解説

配偶者・パートナーが抗 HTLV-1 抗体検査を受けるメリットとして、以下のような点が挙げられる。

- ・ キャリアとその配偶者・パートナーの両者にとって、配偶者・パートナーが感染しているかどうか分からないという不安定な状態から脱却できる。
- ・ 配偶者・パートナーが陰性と判明した場合には感染予防対策をとれる。具体的には、配偶者・パートナーとの性交渉時、妊娠を目的とした時以外は HTLV-1 に感染しないようコンドームを使用する。感染を防ぐことで、ひいては関連疾患の発症も予防できる。
- ・ 配偶者・パートナーが陽性と判明した場合は配偶者・パートナー自身の HTLV-1 関連疾患の早期発見・早期治療が可能となり、予後の改善につながる可能性がある。
- ・ 公衆衛生上の観点から、ひとりでも多くの HTLV-1 感染状況が明確化することは HTLV-1 の感染拡大阻止につながり、望ましい。

一方で以下のようなデメリットもある。

- ・ 配偶者・パートナーが陽性と判明した場合に、配偶者・パートナーに精神的負担（関連疾患を発症しないか、誰から感染したのか、誰かを感染させていないか等）が生じる可能性がある。
- ・ 配偶者・パートナーが陰性と判明した場合にも、別の精神的負担（キャリアであるあなたから感染するのではないか、あなたが誰から感染したのか等）が生じる可能性がある。それにより、お互いの関係が悪くなる可能性がある。特に感染経路として母子感染が否定され、過去のパートナーからの水平感染が想定される状況になった場合、問題が大きくなる可能性がある。
- ・ 現時点では配偶者・パートナーが HTLV-1 陽性と判明しても関連疾患の発症を予防できない。
- ・ 受診する医療機関や紹介状の有無により金額は異なるが、初診料や検査料等の費用負担が発生する。また、医療機関を探したり受診したりする手間や時間も発生する。

こうしたメリット・デメリットは、感染が判明した経緯、結婚・出産との関連、配偶者・パートナーの性格やお互いの関係性など個々の状況に応じて変わりうる。配偶者・パートナーの中には検査を受けたいと考える方もいれば、精神的負担を受け止めきれない方もいるため、抗体検査を受けることを安易に勧めるべきはない。HTLV-1 キャリアは、キャリア自身が感染していること



を配偶者・パートナーに伝えたとしても、配偶者・パートナーに抗体検査を必ず受けさせる必要はなく、配偶者・パートナー自身の意思が尊重される。

**今後の研究課題**

Q17「今後の研究課題」参照

**文献**

Q17「文献」参照

## Q19 HTLV-1 キャリアにおいて、自身がキャリアであることを血縁者（両親・兄弟など）に伝える方が良いか？

### 回答

自身がキャリアであると伝えることが一概によいとは言えず、個々の状況に応じて判断する必要がある。感染が判明した経緯、血縁者（両親・兄弟など）との関係性に応じたメリット・デメリットを伝え、医療従事者として、その意思決定を支援する。

### 解説

血縁者（両親・兄弟など）に自身がキャリアであることを伝えるメリットとして、以下のようない点が挙げられる。

- ・ ひとりで HTLV-1 に関する悩みを抱えることから解放され、相談相手になってもらえる可能性がある。特にキャリア妊婦の場合、伝えた両親や兄弟と、児の栄養法の選択などを相談できるようになるため、安心である。
  - ・ 血縁者（両親・兄弟など）の抗 HTLV-1 抗体検査につなげることができる。それにより、血縁者が陰性と判明した場合は、新たに感染しない限り、その血縁者は HTLV-1 関連疾患を発症しないことが判明する。逆に血縁者が陽性と判明した場合であっても、血縁者自身の HTLV-1 関連疾患の早期発見・早期治療につながる可能性がある。また、その血縁者は感染予防対策をとれるようになり、知らずに HTLV-1 感染を拡大させる可能性が減る。
  - ・ 公衆衛生上の観点から、ひとりでも多くの HTLV-1 感染状況が明確化することは HTLV-1 の感染拡大阻止につながり、望ましい。
- 一方で以下のようなデメリットもある。
- ・ 血縁者に精神的負担（HTLV-1 に感染していないか、抗体検査を受けた方がよいか等）が生じる可能性がある。
  - ・ 血縁者が抗 HTLV-1 抗体検査を受けて陽性と判明した場合に、新たな精神的負担（関連疾患を発症しないか、誰から感染したのか、誰かを感染させていないか等）が生じる可能性がある。
  - ・ キャリアの母親が抗 HTLV-1 抗体検査を受けて陰性と判明した場合、母子感染が否定され、キャリア自身の感染経路が水平感染ということになる。臓器移植や 1986 年以前の輸血を介した感染でない場合は、現在または過去の配偶者・パートナーからの感染が示唆される。それが原因で、キャリアと現在の配偶者・パートナーの間でトラブルに発展する可能性がある。
  - ・ 現時点では血縁者が HTLV-1 キャリアと判明しても関連疾患の発症を予防できない。

こうしたメリット・デメリットは、感染が判明した経緯、結婚・出産との関連、血縁者の性格やお互いの関係性など個々の状況に応じて変わりうる。家族や配偶者・パートナーとの関係が良好で、かつ自身が HTLV-1 キャリアと知ったとしても相手が受け入れてくれるとキャリア本人が考える場合には積極的に伝えることが期待される。しかし、そうでない場合はお互いの関係が悪

くなる可能性もあるため、伝えることを安易に勧めるべきはない。最終的にはキャリア本人の意思が尊重される。キャリア本人が血縁者への説明に不安がある場合、キャリア同席のもと医療従事者から血縁者へ伝える方法もある。その際、医療従事者はキャリア、家族、配偶者・パートナーの関係性を念頭に伝え方には十分な配慮が必要である。

### 今後の研究課題

Q17「今後の研究課題」参照

### 文献

Q17「文献」参照

## Q20 HTLV-1 キャリアにおいて、血縁者（両親・兄弟など）の抗 HTLV-1 抗体検査は有用か？

### 回答

一概に有用とは言えない。HTLV-1 キャリアは自身がキャリアであることを血縁者に伝えたとしても、血縁者に抗体検査を必ず受けさせる必要はなく、血縁者本人の意思が尊重される。メリット・デメリットを伝え、医療従事者として、その意思決定を支援する。

### 解説

血縁者（両親・兄弟など）が抗 HTLV-1 抗体検査を受けるメリットとして、以下のような点が挙げられる。

- ・ キャリアとその血縁者の両者にとって、該当の血縁者が感染しているかどうか分からないという不安定な状態から脱却できる。
- ・ 血縁者が陰性と判明した場合、新たに感染しない限り、その血縁者は HTLV-1 関連疾患を発症しないことが判明する。
- ・ 血縁者が陽性と判明した場合は血縁者自身の HTLV-1 関連疾患の早期発見・早期治療が可能となり、予後の改善につながる可能性がある。
- ・ 公衆衛生上の観点から、ひとりでも多くの HTLV-1 感染状況が明確化することは HTLV-1 の感染拡大阻止につながり、望ましい。

一方で以下のようなデメリットもある。

- ・ 血縁者が陽性と判明した場合は、血縁者自身に精神的負担（関連疾患を発症しないか、誰から感染したのか、誰かを感染させていないか等）が生じる可能性がある。
- ・ キャリアの母親が抗 HTLV-1 抗体検査を受け陰性と判明した場合、母子感染が否定され、キャリア自身の感染経路が水平感染ということになる。臓器移植や 1986 年以前の輸血を介した感染でない場合は、現在または過去の配偶者・パートナーからの感染が示唆される。それが原因で、キャリアと現在の配偶者・パートナーの間でトラブルに発展する可能性がある。
- ・ 現時点では血縁者が HTLV-1 陽性と判明しても関連疾患の発症を予防できない。
- ・ 受診する医療機関や紹介状の有無により金額が異なるが、初診料や検査料等の費用負担が発生する。また、医療機関を探したり受診したりする手間や時間も発生する。

こうしたメリット・デメリットは、感染が判明した経緯、結婚・出産との関連、配偶者・パートナーの性格やお互いの関係性など個々の状況に応じて変わりうる。血縁者の中には検査を受けたいと考える方もいれば、精神的負担を受け止めきれない方もいるため、抗体検査を受けることを安易に勧めるべきはない。HTLV-1 キャリアは、キャリア自身が感染していることを血縁者に伝えたとしても、血縁者に抗体検査を必ず受けさせる必要はなく、血縁者自身の意思が尊重される。

### 今後の研究課題

Q17「今後の研究課題」参照

文献

Q17「文献」参照

## Q21 HTLV-1 キャリアにおいて、自身がキャリアであることをかかりつけ医や主治医に伝える方が良いか？

### 回答

HTLV-1 関連疾患の早期発見・早期治療につなげる観点から、HTLV-1 キャリアは自身がキャリアであることを、かかりつけ医や主治医に伝えることが望ましい。ただし、伝えることにより診療拒否等の差別的な対応を受ける可能性があるため、最終的にはキャリア自身の意思が尊重される。

### 解説

かかりつけ医や主治医をもつことは、① 自身の健康状態に関する情報を継続的に把握してもらえる、② 病気の予防や早期発見・早期治療につながる、③ 症状に応じた専門家の紹介がスムーズ、といったいくつかのメリットがある。HTLV-1 キャリアは、自身がキャリアであることをかかりつけ医や主治医に伝えておくことにより、これらのメリットを享受できる可能性がある。具体的には、HTLV-1 関連疾患を発症した場合、かかりつけ医や主治医が事前に HTLV-1 感染を知っておくことで、キャリアに生じた症状が HTLV-1 に関わる可能性を想起することが容易になり、関連疾患を想定した問診や診察を行うことにより、速やかに正しい診断を下すことができるようになる。さらに、専門の医師を紹介してもらうことで、早期治療につなげられる可能性もある。したがって、これらのメリットが生かすためには、自身がキャリアであることをかかりつけ医や主治医に伝えることが望ましい。

しかし、伝えることにより、かかりつけ医や主治医から診療を拒否される、診察の順番を最後にされる等の差別的な対応を受ける可能性があるため、一律に勧めるものではない。最終的にはキャリア自身が、かかりつけ医や主治医の性格やお互いの関係性等を踏まえて、個々に判断することになる。このような相談を受けた場合には医療従事者として、上記のメリット・デメリットを伝えて、キャリアの意思決定を支援することが期待される。

### 今後の研究課題

医療従事者の HTLV-1 に関する知識不足が、診療拒否などの行動の一因になると考えられる。その一方で、医療従事者における HTLV-1 の感染リスクに関する情報が乏しいことも問題と考えられる。HIV の場合、偶発的な針刺し等による未治療 HIV 感染者の血液暴露後の感染率は 26 編もの論文の結果を統合し 0.23% というデータがある<sup>1)</sup>。HTLV-1 も 2021 年にシステマティックレビュー<sup>2)</sup>が報告されているが、症例報告を含めて 7 編と限られた数と質のエビデンスにとどまり、医療従事者における HTLV-1 の感染リスクに関する明確なデータは得られていない。この点は今後の研究課題と考えられる。

### 文献

- 1) Baggaley RF, Boily MC, White RG, Alary M. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. AIDS. 2006;20:805-812
- 2) Stufano A, Jahantigh HR, Cagnazzo F, et al. Work-Related Human T-lymphotropic Virus 1 and 2

(HTLV-1/2) Infection: A Systematic Review. *Viruses*. 2021;13:1753

## Q22 HTLV-1 キャリアにおいて、ATL, HAM, HU/HAU 以外でどのような疾患・病態に注意するとよいか？

### 回答

HTLV-1 関連疾患として感染性皮膚炎 (Infective dermatitis) があるが、本邦での報告例はほとんどない。HTLV-1 に関連する可能性のある病態として、気管支拡張症・気管支炎・細気管支炎、関節炎・関節リウマチやシェーグレン症候群などが報告されている。

### 解説

HTLV-1 キャリアに合併が認められる ATL, HAM, HU/HAU 以外の疾患に関する疫学研究のメタ解析では、HTLV-1 感染と脂漏性皮膚炎、シェーグレン症候群との関連が示された<sup>1)</sup>。同じ研究ではメタ解析ではないものの、炎症性疾患としては慢性気道病変、線維筋痛症、関節リウマチや関節炎、感染症としては結核、腎臓と膀胱の感染症、市中肺炎、糞線虫症、ATL 以外の悪性腫瘍としては肝癌、リンパ腫、子宮頸癌などにおいて HTLV-1 感染との関連やリスク増加が示唆されている。これらの疾患は ATL や HAM とは異なり、HTLV-1 陰性の一般集団にも広くみられ、患者全体に占める HTLV-1 キャリアの割合は低いと考えられる。また、カリブ海沿岸諸国の小児でみられる脂漏性皮膚炎のように、本邦ではほとんど報告のない HTLV-1 との関連が疑われる疾患も存在する。気管支拡張症や気管支炎など慢性気道病変についても、オーストラリア原住民 (アボリジニ) では重症化しやすいことが報告されている<sup>2)</sup>。このように、HTLV-1 感染との関連が疑われる疾患の頻度は国や人種によって異なっており、諸地域で蔓延する HTLV-1 の遺伝子型の違い、宿主背景や環境因子の影響も重要である可能性が高い。HTLV-1 感染がこれら疾患の単独の原因であるかどうかは今後も検証が必要である。一方で同じ疾患においても、例えば関節リウマチでは HTLV-1 陽性患者では陰性患者と臨床像が異なるとの報告があり、HTLV-1 感染が基礎疾患の発症や病態を修飾する因子となり得ることが考えられる<sup>3)</sup>。また、これらの疾患では免疫抑制薬、抗サイトカイン薬や化学療法が用いられることが多いことから、HTLV-1 陽性患者を診療する場合に特別な注意が必要となる可能性が考えられる。

### 今後の研究課題

日本人の HTLV-1 キャリアを対象とした HTLV-1 関連疾患以外の疾患に関する疫学研究は少なく、そのメタ解析による検証はない。海外の HTLV-1 キャリアに認められる疾患が日本人 HTLV-1 キャリアにも共通するものかどうかは不明な点が多く、今後更なる検証が必要である。

### 文献

- 1) Schierhout G, et al. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20: 133-143.
- 2) Einsiedel L, Chiong F, Jersmann H, Taylor GP. Human T-cell leukaemia virus type 1 associated pulmonary disease: clinical and pathological features of an under-recognised complication of HTLV-1 infection. *Retrovirology.* 2021; 18: 1. Erratum in: *Retrovirology.* 2021; 18 :5.
- 3) Umekita K. Effect of HTLV-1 Infection on the Clinical Course of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Viruses.* 2022;14:1460.



## Q23 HTLV-1 キャリアにおいて、関節リウマチ（RA）等の治療として免疫抑制薬、生物学的製剤などを使用してよいか、使用する場合は何に注意すべきか？

### 回答

一部注意を要するが使用してよい。現時点では、HTLV-1 感染を理由に使用できない特定の免疫抑制薬や生物学的製剤はない。これら治療の有無にかかわらず HTLV-1 関連疾患の発症には注意が必要である。

### 解説

現在のところ、HTLV-1 キャリアにおいて、特定の薬剤による有害事象や ATL 等の HTLV-1 関連疾患が増加するというエビデンスはない。また、特定の薬剤が他の薬剤に比べて HTLV-1 陽性 RA や炎症性疾患に対する効果が異なるかどうかも判明しておらず、さらに検討が必要である。したがって、HTLV-1 陽性のこれら疾患においても免疫抑制薬や生物学的製剤による治療の有益性が、治療しない害を上回る可能性が高いと考えられる<sup>1)</sup>。ただし、メトトレキサート、生物学的製剤、タクロリムスや JAK 阻害薬は添付文書上、リンパ腫等の悪性腫瘍発生に十分注意すべき薬剤であり、これら治療薬が ATL 発症のリスクではないというエビデンスもないため、慎重な経過観察が必要である。実際に、抗リウマチ療法中に ATL を発症した RA 症例が散見される<sup>2-4)</sup>。また、HTLV-1 キャリアにおいてはこれら治療の有無にかかわらず、HTLV-1 関連疾患を発症するリスクがあるため、免疫抑制治療を行っている間、常に HTLV-1 関連疾患の発症に注意が必要である。例えば、HAM と HU/HAU が合併した RA 患者に生物学的製剤（可溶性 IL-6 受容体阻害薬）治療を行った後に、HAM や HU/HAU の悪化が認められた症例の報告がある<sup>5)</sup>。しかし現在までに、HAM や HU/HAU を合併する慢性炎症性疾患に対する免疫抑制薬や生物学的製剤の安全性や有効性に関する大規模な検討はなされておらず、これら治療薬が HAM や HU/HAU に及ぼす影響については不明である。したがって、HTLV-1 陽性の RA を含む炎症性疾患の治療においては、HTLV-1 関連疾患（ATL、HAM や HU/HAU）のスクリーニング検査を実施し、それら疾患を疑わせる所見がある場合には血液内科、神経内科や眼科の専門医師による症状や検査所見の経過観察に基づく意見を参考に、慎重な検討とフォローアップを行うことが望ましい<sup>6)</sup>。

### 【補足事項】

「HTLV-1 感染が不明な RA 患者に対して、免疫抑制療法や生物学的製剤による治療を開始する際に全員に HTLV-1 抗体検査を実施した方がよいか？」という臨床課題が存在する<sup>6)</sup>。しかしながら、現時点では HTLV-1 感染の有無によって RA の診療内容を変更する必要があるかどうかは不明である。また HTLV-1 感染者であることが判明した場合にも、HTLV-1 感染の治療法（抗ウイルス薬）や ATL、HAM、HU/HAU 発症を予防する方法は確立されていない。この点が免疫学的治療を行う場合に推奨されている B 型肝炎ウイルス検査などと大きく異なる。

現時点では RA 患者すべてを対象に HTLV-1 抗体検査を行う必要があるというエビデンスは

存在しない。しかしながら、この考え方は、今後、疫学的データが集積され、HTLV-1 に対する抗ウイルス療法や ATL, HAM, HU/HAU の発症予防法等の開発が進めば、変化する可能性がある。

### 今後の研究課題

免疫抑制薬、生物学的製剤や JAK 阻害薬の ATL を含む HTLV-1 関連疾患に対する影響についての報告は少なく、さらなる臨床研究が必要である。

### 文献

- 1) 日本リウマチ学会, 厚生労働行政推進調査事業費(免疫・アレルギー疾患政策研究事業)我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究班 編. 関節リウマチ診療ガイドライン 2020(診断と治療社). 推奨 31 合併症 6 「CQ31. HTLV-1 陽性 RA 患者に DMARD の投与は安全か?」.
- 2) Nakamura H, Ueki Y, Saito S, et al. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Intern Med.* 2013; 52 :1983-1986.
- 3) Hashiba Y, Hidaka T, Umekita K, et al. Remission of chronic type ATL in a patient with rheumatoid arthritis after withdrawing methotrexate and infliximab combination therapy: a case report. *Mod Rheum Case Rep* 2018; 2: 9-13
- 4) Takajo I, Umekita K, Ikei Y, Oshima K, Okayama A. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma as a Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disorder in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med.* 2018; 57 :2071-2075.
- 5) Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e6021.
- 6) 平成 30 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「HAM ならびに HTLV-1 陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成」研究班: HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 (Q&A) 第 2 版. 2019.

## Q24 HTLV-1 キャリアにおいて、がんの治療として免疫チェックポイント阻害剤による治療や CAR-T 療法を行ってよいか、行う場合は何に注意すべきか？

### 回答

現時点では、HTLV-1 キャリアに対して免疫チェックポイント阻害剤による治療、CAR-T 療法共に実施できないとする明確なエビデンスはない。しかし、免疫チェックポイント阻害剤使用後に ATL を発症した例が報告されており、ATL 発症の徴候の有無に注意すべきである<sup>1,2)</sup>。

### 解説

米国で行われた ATL に対する抗 PD-1 抗体の臨床試験において、3 例の登録症例全例に ATL の増悪が認められたと報告され<sup>3)</sup>、免疫チェックポイント阻害剤が ATL を進行させる可能性が示唆された。しかしながら、日本国内では現時点では同様の報告はなく、その因果関係は明らかとなっていない。また、HTLV-1 感染者に発症した肺癌に対して免疫チェックポイント阻害剤による治療を行った後に、ATL を発症した症例の報告<sup>4)</sup>もあるが、同様に因果関係は不明である。CAR-T 療法は、B 細胞性の悪性リンパ腫や急性リンパ性白血病、多発性骨髄腫の患者からアフェレーシスにてリンパ球を回収し、遺伝子改変を行った後に患者に戻す治療法であり、現時点では HTLV-1 キャリアにおけるリスクや治療効果への影響は不明である。

### 今後の研究課題

抗 PD-1/PD-L1 抗体を始めとした免疫チェックポイント阻害剤が HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞の増殖、生存に与える影響や、病態（キャリア、インドレント ATL、アグレッシブ ATL）の進行に与える影響及び治療効果に関して、今後の研究が必要である。CAR-T 療法に関しても、リンパ球への HTLV-1 の感染が CAR-T 細胞の製造効率、CAR-T 細胞の抗腫瘍活性、感染細胞の発がん促進等に影響を与える可能性に関し、今後のデータの収集・研究が必要である。また、現時点では免疫チェックポイント阻害剤による治療や CAR-T 療法を行う前に、抗 HTLV-1 抗体の検査をすべきかという点に関して一定の見解は無いが、今後検討が必要である。

### 文献

- 1) Misawa K, Yasuda H, Matsuda H, et al. Development of Acute Adult T-cell Leukemia Following PD-1 Blockade Therapy for Lung Cancer. *Intern Med.* 2022; 61: 3421-3424
- 2) Ohmoto A, Fuji S. Rapid T-cell lymphoma progression associated with immune checkpoint inhibitors. *Expert Rev Hematol.* 2023; 16: 535-541
- 3) Ratner L, Waldmann TA, Janakiram M, et al. Rapid Progression of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma after PD-1 Inhibitor Therapy. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1947-1948

## Q25 HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 関連疾患の発症を予防することは可能か？

### 回答

現時点では、発症予防法はない。

### 解説

HTLV-1 キャリアにおける発症予防に向けては、まず、HTLV-1 感染細胞を体内より排除する戦略が考えられる。HTLV-1 感染細胞の体内よりの完全排除 (Cure) は究極的な目標であるが、実現困難な状況である。HTLV-1 感染細胞において HTLV-1 遺伝子はほとんど発現しておらず、このような HTLV-1 潜伏感染細胞を特異的に排除することは難しい。近年、HTLV-1 感染細胞に特異的に発現する標的蛋白質の同定が進められてきているが、HTLV-1 感染細胞排除法の確立にはいたっていない。HTLV-1 キャリアにおいて、高いプロウイルス量を有するほど、成人 T 細胞性白血病・リンパ腫 (ATL) 等の発症率が高いとされるため、体内の HTLV-1 感染細胞を部分的にでも排除できれば、発症率を低減できる可能性も考えられるが、現時点では根拠はない。一方、HTLV-1 感染細胞を排除するわけではなく、感染細胞の癌化を抑制する等の方法で、発症を予防する戦略も考えられている。しかし、発症予防法の確立にはいたっていない。

### 今後の研究課題

HTLV-1 潜伏感染細胞を特異的に排除する方法の開発に向け、HTLV-1 潜伏感染細胞に特異的に発現する標的蛋白質の同定が進められている。HTLV-1 遺伝子はほとんど発現していないが、低レベルではあるものの HTLV-1 *hbz* 遺伝子発現は認められることから、HBZ を標的とする CD8 陽性 T 細胞誘導等の戦略が考えられる。しかし、HTLV-1 キャリアにおいて、HBZ 発現潜伏細胞が獲得免疫存在下で排除されずにいることから、低レベル発現 HBZ を標的として HTLV-1 潜伏細胞除去が可能かは不明である。一過性に発現するとされる HTLV-1 Tax を標的とする研究も考えられるが、発症予防につながるかどうかは不明である。一方、HTLV-1 潜伏細胞表面に特異的に発現する宿主由来蛋白質としては、CCR4 および CADM1 が知られている<sup>2,3)</sup>。これらを標的とする抗体療法や細胞療法については、まず ATL や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 等の治療法として開発研究が進められている。この方法を発症予防に結びつけるためには、さらに克服すべき課題がある。

また、癌化発症を抑制するための研究としては、その基盤となる癌化等の発症機序の解明研究が進められている。

### 文献

- 1) HTLV-1 情報ポータルサイト「Hot Lives ほっとらいぶ」(<https://htlv1.jp/>) [Accessed 2024.02.10]
- 2) 松岡雅雄, 安永純一郎. 日本内科学会雑誌 106:1376-1382, 2017.
- 3) Makiyama et al. Cancer Science 110:3746-3753, 2011.

## Q26 成人 HTLV-1 キャリアにおいて、ATL のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？

### 回答

中年、特に 40 歳以降 ATL を発症する頻度が上昇するので、これらの HTLV-1 キャリアにおいては ATL のスクリーニングを行うことが有用である。HTLV-1 プロウイルス量などのリスク評価が可能で、リスクグループと判断された場合は必ず行う。問診とともに、皮膚所見を含む身体所見の診察、血液検査による末梢血中異常リンパ球の有無と割合、LD を含む肝機能、腎機能などの生化学検査を行う。

### 解説

皮膚症状やリンパ節腫脹など ATL の発症を疑わせる症状、所見を認める場合には ATL のスクリーニングは必須である。無症候性キャリアと考えられる事例でも、40 歳前後から ATL の発症頻度が上昇するので、これらの世代では少なくとも一度、初診時に ATL のスクリーニングを行っておくことが有用である。くすぶり型、慢性型 ATL では血液検査異常以外に、自覚的、他覚的異常を認めないこともあるので必ずスクリーニング検査を行っておく。

スクリーニングの項目としては、まず丁寧診察による身体所見のチェックをおこなう。扁桃、システマティックなリンパ節腫脹のチェック、胸部聴診による呼吸音の異常、肝脾腫の有無などをチェックするとともに皮疹の有無にも留意する。全身診察の時には HAM も念頭に神経学的な異常の有無も診察しておくことが望ましい。血液検査では血球数のカウントと血液像のチェックによる異常リンパ球の有無、その割合は重要である。血液像は必ず目視でカウントを行う。機械値の場合、異常リンパ球を検出できない場合がある。生化学検査では LD (LDH) の上昇や高カルシウム血症の有無は重要であり、LD (LDH) を含めて肝機能、腎機能、電解質の評価などを行う。可溶性 IL-2 受容体は ATL の発症のチェックに有用であるが、ATL 疑いの傷病名でないと保険適用とならないので必要に応じて検査する。胸部単純 X 線は肺野病変や縦郭リンパ節のチェックに有用であり、撮像しておく。CT などは上記スクリーニングで ATL の発症を疑わせる身体所見、血液検査などがあれば必ずしもルーチンではなく 2 次検査と位置付けられる。

### 今後の研究課題

プロウイルス量の定量<sup>1)</sup>、HAS-flow によるフローサイトメトリーによる評価<sup>2)</sup>、RAISING 法による HTLV-1 感染細胞のクローナリティの検討<sup>3)</sup>が ATL の発症リスクの評価に有用であることが報告されており、ATL のスクリーニングとしても有用であると考えられ、今後 ATL のスクリーニングに加えられていくことが期待されるが、現時点では保険適応となっていない。(⇒Q27)

### 文献

- 1) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116: 1211-9
- 2) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E et al. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7

are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 2851-61.

- 3) Wada Y, Sato H, Hasegawa T et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Communications Biology* 2022; 5: 535

## Q27 成人 HTLV-1 キャリアにおいて、ATL の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？

### 回答

発症リスクを評価することは、ATL の早期診断や早期治療介入を可能にするため有益であると考えられる (p.115, 図 3-2)。現時点で、末梢血の HTLV-1 プロウイルス量 (PVL)、HTLV-1 感染細胞クローナリティ、フローサイトメトリーによる HAS-flow 解析の有用性が報告されており、これらは今後、さらなる知見の集積が望まれる。

### 解説

ATL 発症リスクを評価するうえで、最も広く受け入れられている指標は、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) である。PVL が 4% 以上の場合、ATL 発症のハイリスク群と報告されている<sup>1)</sup>。プロウイルス量の定量測定法は多くの臨床検査会社によってすでに確立されているが、2024 年 2 月現在、保険未承認であるため、測定には自費で臨床検査会社へ依頼するか、JSPFAD (Joint Study on Prognostic Factors of ATL Development (<https://htlv1.jp/jspfad/>)) の研究協力医療機関で研究として実施する必要がある。

フローサイトメトリーを用いて末梢血リンパ球の表面抗原を解析し、末梢血 CD4 陽性 T 細胞の CD7 と CADM1 の発現を解析する HAS-Flow 法も発症リスク評価に有用である。末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の CADM1 陽性細胞の割合が 25% 以上である場合、ATL 発症リスクが高いと報告されている<sup>2,3)</sup>。この方法も保険での承認はされていない。

HTLV-1 感染細胞がクローナルな増殖を示している成人 HTLV-1 キャリアでは、ATL 発症リスクが高いことが複数の研究で証明されている<sup>4,7)</sup>。近年、感染細胞のクローナリティを安価で高感度かつ迅速に定量可能な次世代シーケンサーを用いた解析方法である RAISING 法 (Rapid Amplification of Integration Site without Interference by Genomic DNA contamination) が開発された。これは 2024 年 2 月現在、日本では検査会社で測定可能であるが、保険未承認である。RAISING 法には、サンガー法を用いた方法 (RAISING-サンガー法<sup>®</sup>) と、次世代シーケンサー (NGS) を用いた方法 (RAISING-NGS 法<sup>®</sup>) がある。RAISING 法は、HTLV-1 キャリアの追跡コホートにおける ATL 発症者と非発症者との比較研究から、RAISING-サンガー法によるクローナリティ値 (Cv 値: 0 から 1 の範囲で、1 に近いほどモノクローナル) が 0.5 以上である場合、ATL 発症リスクが高いことが示されている<sup>7)</sup>。また RAISING-NGS 法<sup>®</sup>による解析では、RAISING-サンガー法による Cv 値が 0.5 以上は、HTLV-1 感染細胞における第 1 クローンのサイズが 40% 以上に相当することが示されている<sup>7)</sup>。

### 今後の研究課題

HTLV-1 キャリアの大規模な追跡コホートを用いて、HTLV-1 PVL、感染細胞クローナリティ、HAS-flow 解析、その他の候補因子に関して、ATL 発症群と非発症群との比較検証が必要である。また、各リスク因子の適切な測定頻度を検討するために、ATL 発症をアウトカムとした、各リスク因子のレベル別の予後解析研究の実施が望まれる。

## 文献

- 1) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010;116:1211-1219
- 2) Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, et al. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20:2851-2861
- 3) Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, et al. CD4+ CADM1+ cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2019;110:3746-3753
- 4) Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, et al. Clonality of HTLV-1-infected T cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. *Blood Adv*. 2017;1:1195-1205
- 5) Cook LB, Melamed A, Niederer H, et al. The role of HTLV-1 clonality, proviral structure, and genomic integration site in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2014;123:3925-3931
- 6) Wolf SN, Haddow J, Greiller C, et al. Quantification of T cell clonality in human T cell leukaemia virus type-1 carriers can detect the development of adult T cell leukaemia early. *Blood Cancer J*. 2021;11:66.
- 7) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol*. 2022;5:535



## Q28 HTLV-1 キャリアにおいて、HAM のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？

### 回答

HAM のスクリーニングを行うことが望ましい。HAM を疑う症状、身体所見、検査所見がないかどうかを確認し、疑いがある場合は脳神経内科に相談する。

### 解説<sup>1-3)</sup>

HAM を疑う臨床症状としては、歩行時の足のもつれ、つまずき、足のつっぱり感や脱力などの歩行障害、尿の回数が多くなったり、逆に尿の出が悪くなったりなどの膀胱機能障害、便秘などの排便障害がある。

神経学的診察では、両下肢の痙性所見（偽クローヌス陽性）の有無を判別することが最も感度良く初期の HAM を見いだすには有用である。また腱反射の亢進、バビンスキー反射などの病的反射陽性などがある。このような症状や所見から HAM が疑われる場合は、脳神経内科医に紹介する。

血液検査所見では、血清中の可溶性 IL-2 受容体（sIL-2R）濃度が軽度高くなっている場合がある。血清 sIL-2R 濃度の正常値は 120～610 U/ml と幅広いが、HAM 患者では 400～1000 U/ml を示すことが多い。

また HAM 患者では、末梢血の HTLV-1 プロウイルス量（PVL）が高い事が多い。具体的には、PVL が 1.0 copies/ 100PBMCs（1%）以上であることが多く、HTLV-1 感染者でウイルス量が高い場合は、上記の臨床的な所見の有無を慎重に確認することが望ましい。

### 今後の研究課題

より客観的かつ非侵襲的な方法で、HAM の発症を判定できるスクリーニング方法の確立が望まれる。

### 文献

- 1) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol.* 2012; 3:389.
- 2) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1:15012.
- 3) Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(1):49-56.

## Q29 HTLV-1 キャリアにおいて、HAM の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？

### 回答

HAM は進行性の脊髄障害を特徴とする疾患であるため、早期診断、早期治療介入を実現するために、HAM の発症リスクを評価することは有用である。

### 解説

HAM の発症リスク因子として、末梢血液中の高い HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) が重要であることが判明している<sup>1)</sup>。また HAM は、血縁関係者に HAM (あるいは ATL) の家族歴がある場合は発症リスクが高いことが知られている<sup>2,3)</sup>。HAM 患者の家族は、HTLV-1 キャリアの状態であっても、末梢血液中の PVL が高いことが報告されている<sup>1)</sup>。HAM 発症リスクに関する宿主要因に関しては、最近、大規模なゲノムワイド関連解析研究により、HLA-DRB1\*0101 の G ベータドメインの 7 番目のアミノ酸がロイシンをホモ接合体で保有する場合、HTLV-1 プロウイルス量とは独立して HAM の発症促進に関与していることが報告された<sup>4)</sup>。

HAM 発症リスクに関するウイルス要因については、これまでに HTLV-1 のサブグループの違いが報告されている。HTLV-1 は、a から g のサブタイプが存在し、日本人には HTLV-1 サブタイプ a の感染者が多いが、HTLV-1 サブタイプ a にはサブグループ taxA と taxB が存在し、サブグループ taxA の感染者が taxB の感染者に比べて発症リスクが高いことが報告されている<sup>5,6)</sup>。

近年、感染細胞のクローナリティを安価で高感度かつ迅速に定量可能な次世代シーケンサーを用いた解析方法である RAISING 法 (Rapid Amplification of Integration Site without Interference by Genomic DNA contamination) が開発され、これを用いた大規模解析により、HAM 発症リスクを高い HTLV-1 プロウイルス量と感染細胞のクローナリティ定量値 (Cv) が低いこと (感染細胞のポロクローナルな増殖を意味する) で定義することが明らかになった<sup>7)</sup>。末梢血の HTLV-1 プロウイルス量と RAISING 法により HAM の発症リスクをスクリーニング評価し、早期発見、早期介入を実現することが、患者の予後改善のためにも重要である。

### 今後の研究課題

末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量、感染細胞のクローナリティ定量値に加え、他のウイルス因子、宿主因子、環境因子を含んだ複合的な HAM 発症リスク判定基準を確立することで、より感度の高いリスク判定が可能となることが期待される。

### 文献

- 1) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirool.* 1998;4:586-593.
- 2) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol.* 2012; 3:389.
- 3) Bangham CR, Araujo A, Yamano Y, Taylor GP. HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic

- paraparesis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15012.
- 4) Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga J et al. Genome wide association study of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021; 16: 118:e2004199118
  - 5) Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, et al. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2000; 182:1343-9.
  - 6) Saito M. Association Between HTLV-1 Genotypes and Risk of HAM/TSP. *Front Microbiol*. 2019;10:1101.
  - 7) Wada Y, Sato T, Hasegawa H et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol*, 2022; 5: 535

### Q30 HTLV-1 キャリアにおいて、HU/HAU のスクリーニングは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？

#### 回答

霧視、飛蚊症、視力低下などの自覚症状が出現した場合、スクリーニングは有用である。その際、眼科での細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、蛍光眼底造影検査、全身検査などを行うことが推奨される。

#### 解説

HTLV-1 キャリア 10 万人あたり 90~110 人に HU/HAU が罹患しているという報告があり、キャリアに比較的頻繁にみられる眼疾患である<sup>1)</sup>。ぶどう膜炎には様々な原因があるため、HU/HAU の診断では、他のぶどう膜炎疾患の除外が必要である<sup>2)</sup>。

眼所見としては、結膜充血・毛様充血は起こる頻度は低く、角膜には、微細～豚脂様の角膜後面沈着物がみられる。隅角結節、周辺虹彩後癒着の形成は稀である。前部硝子体には、細胞浸潤がみられる。硝子体混濁はベール状、微塵状、顆粒状、索状の硝子体混濁の形態を呈する。網膜血管炎は、蛍光眼底造影検査で網膜血管からの蛍光漏出を検出することで確認する。また、網膜面上に顆粒状混濁の付着がみられることもある<sup>3,4)</sup>。

HU/HAU の眼所見としては、硝子体混濁と網膜血管炎が主であり、それらを示す他のぶどう膜炎との鑑別は重要である。診断に要する全身検査として、血液検査、胸部画像検査、尿検査、場合によっては眼内液検査などが必要である。他のぶどう膜炎疾患に特異的なマーカーを網羅的に検索し、十分な除外診断を行った上で HU/HAU と診断する<sup>1)</sup>。

#### 今後の研究課題

HU/HAU の診断において、特異的な診断マーカーは明らかではない。今後の研究により、血液や眼内液を用いた HU/HAU の特異的なマーカーが明らかになれば、診断の正確性が向上すると考えられる。

#### 文献

- 1) Kamoi K, Watanabe T, Uchimaruk K, et al. Updates on HTLV-1 Uveitis. *Viruses* 2022; 14.
- 2) Kamoi K. HTLV-1 in Ophthalmology. *Front Microbiol* 2020; 11: 388.
- 3) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 Uveitis. In: Zierhut M, Pavesio C, Ohno S, Orefice F, Rao NA, eds. *Intraocular Inflammation*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016: 1197-201.
- 4) Kamoi K, Mochizuki M. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1. In: Chee S-P, Khairallah M, eds. *Emerging Infectious Uveitis*. Cham: Springer International Publishing; 2017: 143-8.

### Q31 HTLV-1 キャリアにおいて、HU/HAU の発症リスクを評価することは有用か、有用であれば何を行うのが良いか？

#### 回答

HTLV-1 キャリアの甲状腺機能亢進症（バセドウ病）と HU/HAU 発症には関連があるため、甲状腺機能亢進症は発症リスクとして評価する必要がある。

#### 解説

甲状腺機能亢進症（バセドウ病）は HU/HAU において最も多い全身合併症であり<sup>1-3)</sup>、HTLV-1 キャリアの甲状腺機能亢進症の患者にぶどう膜炎が生じた場合、HU/HAU を疑う必要がある。一般的に、甲状腺機能亢進症は HU/HAU に先行することが知られている。

また、甲状腺機能亢進症が背景にある場合、プロウイルス量（感染細胞率）が低値で、潜伏期間が短い若年者であっても HU/HAU が発症することがあるので、キャリアの視覚障害に注意を払い、適切なフォローアップを行う必要がある<sup>4)</sup>。

#### 今後の研究課題

HTLV-1 キャリアに甲状腺機能亢進症において HU/HAU が発症するメカニズムは明らかではない。今後その病態が明らかになることで、HU/HAU の発症リスクが高い HTLV-1 キャリアの甲状腺機能亢進症患者の視覚障害を防ぐことができると考えられる。

#### 文献

- 1) Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T, et al. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis after Graves' disease. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 163-6.
- 2) Kamoi K. HTLV-1 in Ophthalmology. *Front Microbiol* 2020; 11: 388.
- 3) Kamoi K, Watanabe T, Uchimaru K, et al. Updates on HTLV-1 Uveitis. *Viruses* 2022;14:794.
- 4) Kamoi K, Uchimaru K, Tojo A, Watanabe T, Ohno-Matsui K. HTLV-1 uveitis and Graves' disease presenting with sudden onset of blurred vision. *Lancet* 2022; 399: 60.

## Q32 HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 プロウイルス量の定量測定は有用か？

### 回答

末梢血の HTLV-1 プロウイルス量 (proviral load: PVL) の定量測定は、HTLV-1 感染者の感染状態を把握し、関連疾患の発症リスクや被感染者への伝播力を評価する上で有益な情報を提供する。特に、HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症リスクの評価に関してはエビデンスが示されており、HAM や HU/HAU などの関連疾患患者で高値を示すことが知られている。また HTLV-1 キャリア母親から子どもへの母子感染リスクが母親の PVL に影響されるとの報告がある。

### 解説

末梢血の HTLV-1 プロウイルス量 (proviral load: PVL) は、細胞の染色体に組み込まれた HTLV-1 のプロウイルス DNA の分子数 (コピー数) を定量的 PCR 法で測定する。通常、末梢血単核球細胞 (PBMC) 100 個あたりのプロウイルス DNA のコピー数を、感染細胞に 1 コピーのプロウイルス DNA が存在するという前提で、感染細胞数の割合を% (あるいは copies / 100 PBMCs) で表現している。

HTLV-1 キャリアの全国規模の追跡コホート研究 (JSPFAD) の解析結果によると、PVL が 4% 以上のキャリアから ATL を発症していることが明らかになった<sup>1)</sup>。HAM の場合、200 例の HAM 患者と 200 例の無症候性キャリアの PVL を比較検討した結果、HAM 患者群で有意に PVL が高く、両群のカットオフ値は 1% 以上であると報告されている<sup>2)</sup>。HAM 患者における高い PVL は多くの論文で確認されており、HU/HAU や感染性皮膚炎の場合も、患者は高い PVL を示すことが報告されている<sup>3-6)</sup>。このように、炎症性の HTLV-1 関連疾患患者が高い PVL を示すことは確かであるが、HTLV-1 キャリアの追跡コホートによる研究報告はなく、発症リスク因子としてのエビデンスは不十分である。炎症性の HTLV-1 関連疾患は潜行性に発症し、発症初期には自覚症状が乏しい場合もあるため、高い PVL を示す HTLV-1 キャリアは、炎症性の HTLV-1 関連疾患の有無を慎重に診断・評価することが望ましい。

HTLV-1 キャリアマザーから子どもへの母子感染は、母親の PVL が高いほどリスクが高いという報告があることから、キャリアの PVL は被感染者への伝播力 (感染力) に影響することが示唆されるが、PVL のレベルに応じた対策に関するエビデンスは認めない。

わが国では、PVL の定量測定は 2024 年 1 月現在、保険未承認であり、研究としての測定が行われているのが現状である。JSPFAD の研究協力医療機関では、PVL と可溶性 IL-2R の測定が可能である。JSPFAD 参加医療機関については、第 1 章 6.5.3 「JSPFAD 参加医療機関」を参照されたい。

### 今後の研究課題

今後の研究課題として、以下の 3 点が挙げられる。

- ① HTLV-1 キャリアにおける PVL の ATL や関連疾患の発症リスク因子としての有用性について

て、PVL 以外の候補因子も含め、大規模追跡コホートの検体を活用して解析し、「発症リスク予測アルゴリズム」を開発する必要がある。

- ② PVL 増加のメカニズムを解明し、PVL の減少による発症リスク低下を実現する治療薬の開発を推進する必要がある。
- ③ HTLV-1 キャリアの母親から子どもへの母乳を介する母子感染対策を実施しても感染が成立した場合の母親の PVL が高いかどうかに関するエビデンスの収集が求められる。

## 文献

- 1) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010;116:1211-1219
- 2) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol*. 1998;4:586-593
- 3) Ferraz SN, Costa GF, Carneiro Neto JA, et al. Neurologic, clinical, and immunologic features in a cohort of HTLV-1 carriers with high proviral loads. *J Neurovirol*. 2020;26:520-529
- 4) Harding D, Rosadas C, Tsoti SM, et al. Refining the risk of HTLV-1-associated myelopathy in people living with HTLV-1: identification of a HAM-like phenotype in a proportion of asymptomatic carriers. *J Neurovirol*. 2022;28:473-482
- 5) Ono A, Mochizuki M, Yamaguchi K, Miyata N, Watanabe T. Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study [published correction appears in *Br J Ophthalmol* 1995 Jun;69(6):621]. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:270-276
- 6) Souza LS, Silva TS, de Oliveira MFP, Farre L, Bittencourt AL. Clinicopathological aspects and proviral load of adulthood infective dermatitis associated with HTLV-1: Comparison between juvenile and adulthood forms. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008241
- 7) Olavarria VN, Gomes Ado N, Kruschewsky Rde A, Galvão-Castro B, Grassi MF. Evolution of HTLV-1 proviral load in patients from Salvador, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2012;16:357-360
- 8) Paiva AM, Assone T, Haziot MEJ, et al. Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci Rep*. 2018;8:7742

### Q33 成人 HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 感染細胞クローナリティの評価は有用か、有用であれば何を行うのがよいか？

#### 回答

HTLV-1 感染細胞クローナリティの評価は、感染者における感染細胞の状態を把握し、疾患発症のリスクを評価する上で有益な情報を提供する (p.115, 図 3-2)。特に、成人 HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症リスクの評価に関しては、有用なエビデンスが集積されており、今後さらなる知見の集積が望まれる。

また、HTLV-1 感染細胞クローナリティの評価は、ATL の診断において必要な情報であるが、ATL 以外の関連疾患 (HAM や HU/HAU) の診断には必須ではない。

#### 解説

HTLV-1 感染細胞のクローナリティ解析とは、感染細胞が単一のクローンから派生しているか (モノクローナル)、それとも複数の異なるクローンが存在するか (ポリクローナル) を解析することである。この解析は、HTLV-1 関連疾患である ATL の診断補助や、成人 HTLV-1 キャリアにおける疾患進行の監視に役立つ。

感染細胞クローナリティの解析方法としては、サザンブロット法や Inverse PCR 法が長らく使用されてきたが<sup>1-4)</sup>、これらの方法は定性的な測定法であり、また感染細胞を濃縮せずに測定するため、検出感度の制約から ATL の検体以外では利用が難しいという問題があった。ATL 以外の感染者の検体で、高感度にクローナリティを解析する方法として、感染細胞のみをラベルして解析できる方法が開発された。この方法は HTLV-1 が宿主細胞のゲノムにランダムに組み込まれる性質を利用した手法で、サンガー法を用いた短時間で高感度に検出できる方法 (RAISING-サンガー法<sup>®</sup>) や<sup>5)</sup>、最近報告されている次世代シーケンサー (NGS) を利用した方法 (NGS Clonality Analysis) がある<sup>6-11)</sup>。

サザンブロット法と Inverse PCR 法は、感度が低いためモノクローナル・バンドが検出された場合、ATL 発症リスク状態にある可能性が示唆されるが、成人 HTLV-1 キャリアにおける ATL 発症リスク指標としての有用性に関するエビデンスはない。一方、RAISING-サンガー法については、HTLV-1 キャリアの追跡コホートにおける ATL 発症者と非発症者との比較研究から、クローナリティ値 (0 から 1 の範囲で、1 に近いほどモノクローナル) が 0.5 以上であると、ATL 発症リスクが高いことが示されている<sup>11)</sup>。また RAISING-NGS 法<sup>®</sup>による解析では、RAISING-サンガー法によるクローナリティ値が 0.5 以上は HTLV-1 感染細胞における第 1 クローンのサイズが 40%以上に相当することが示されている<sup>11)</sup>。このように、HTLV-1 感染細胞がクローナルな増殖を示している成人 HTLV-1 キャリアでは ATL 発症リスクが高いことが複数の研究で証明されている<sup>6-11)</sup>。また HAM 患者においても、HTLV-1 感染細胞がクローナルな増殖を示す場合は ATL 発症リスクが高いことが報告されている<sup>10)</sup>。

2024 年 1 月現在、我が国では、サザンブロット法と NGS Clonality Analysis の一つである RAISING-NGS 法<sup>®</sup>は、保険未承認であるが検査会社で解析可能となっている。



## 今後の研究課題

今後の研究課題として、以下の3点が挙げられる。

- ① 成人 HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 感染細胞クローナリティの解析はどれくらいの間隔で実施することが適切か？またクローナリティの程度に応じて解析の間隔を変える必要があるか？
- ② HTLV-1 感染細胞のクローナルな増殖を示す HTLV-1 キャリアにおいて、さらに ATL 発症リスクを選別できる解析手法は何かが良いか？
- ③ HTLV-1 感染細胞のクローナルな増殖を示す HTLV-1 キャリアにおいて、一つの感染細胞に複数のプロウイルスが組み込まれている頻度はどれくらいか？また、その場合の ATL リスク評価判定における取り扱いはどうするか？

研究課題①については、HTLV-1 キャリアの大規模な追跡コホートにおいて、ATL 発症をアウトカムとしたクローナリティの程度別の予後解析研究が必要と考えられる。

研究課題②については、HTLV-1 感染細胞のクローナルな増殖を示す HTLV-1 キャリアにおいて、体細胞遺伝子変異の種類や免疫抑制治療の有無等、ATL 発症や予後に関連する因子について、ATL 発症群と非発症群とで比較検討する研究が必要と考えられる。

研究課題③については、ATL 患者の約 20%では一つの ATL 細胞に複数のプロウイルスが組み込まれているとの報告があり、HTLV-1 感染細胞のクローナルな増殖を示す HTLV-1 キャリアにおける頻度の解析は重要である。そのためには、T 細胞受容体の組み換え部位の解析を組み合わせる研究を実施し、頻度や ATL 発症リスクに与える影響を検討し、複数のプロウイルスが組み込まれている場合の ATL リスク評価判定における取り扱いを決定する必要がある。

## 文献

- 1) Kondo A, Imada K, Hattori T, et al. A model of in vivo cell proliferation of adult T-cell leukemia. *Blood*. 1993;82:2501-2509.
- 2) Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, et al. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol*. 1995;69:2863-8.
- 3) Tsukasaki K, Tsushima H, Yamamura M, et al. Integration patterns of HTLV-I provirus in relation to the clinical course of ATL: frequent clonal change at crisis from indolent disease. *Blood*. 1997;89(3):948-956.
- 4) Kamihira S, Sugahara K, Tsuruda K, et al. Proviral status of HTLV-1 integrated into the host genomic DNA of adult T-cell leukemia cells. *Clin Lab Haematol*. 2005;27:235-241.
- 5) Saito M, Hasegawa H, Yamauchi S, et al. A high-throughput detection method for the clonality of Human T-cell leukemia virus type-1-infected cells in vivo. *Int J Hematol*. 2020;112:300-306.
- 6) Gillet NA, Malani N, Melamed A, et al., The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood*. 2011;117:3113-3122.
- 7) Firouzi S, López Y, Suzuki Y, et al., Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. *Genome Med*. 2014;6:46.
- 8) Rosewick N, Hahaut V, Durkin K, et al., An Improved Sequencing-Based Bioinformatics Pipeline to Track the Distribution and Clonal Architecture of Proviral Integration Sites. *Front Microbiol*. 2020;11:587306.
- 9) Wolf SN, Haddow J, Greiller C, et al. Quantification of T cell clonality in human T cell leukaemia virus type-1 carriers can detect the development of adult T cell leukaemia early. *Blood Cancer J*. 2021;11:66.
- 10) Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, et al. Mortality and risk of progression to adult T cell leukemia/lymphoma in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:11685-11691.
- 11) Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites. *Commun Biol*. 2022;5:535.

### Q34 HTLV-1 キャリアにおいて、どのような場合に HTLV-1 関連疾患 (ATL, HAM, HU/HAU など) を疑って受診するのが良いか？

#### 回答

HTLV-1 関連疾患には、造血器腫瘍の ATL、脊髄が障害される HAM、眼科疾患の HU/HAU など様々な病態が存在する。HTLV-1 キャリアに各疾患特有の症状を明示し、該当の症状が認められた場合は迅速に適切な診療科を受診するよう指導することが望まれる。

#### 解説

HTLV-1 関連疾患の ATL, HAM, HU/HAU には、それぞれ特有の症状がある。

ATL は下山分類により急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型の 4 病型に分類される<sup>1)</sup>。急性型とリンパ腫型では発熱 (腫瘍熱)、全身倦怠感、食欲不振、全身のリンパ節腫脹、皮膚病変などの症状が認められる。皮膚病変は多彩で、紅斑型、多発丘疹型、結節腫瘤型、紅皮症型などがある。これらの症状に加え、高カルシウム血症による口渇や意識障害で発症する場合や、ニューモシチス肺炎など日和見感染症による発熱、咳嗽等で発症する場合もある。くすぶり型は無症状が一般的で、症状があっても皮膚病変のみである。慢性型も無症状のことが多いが、リンパ節腫脹を伴うことがある。専門の診療科は血液内科である。

HAM は HTLV-1 感染細胞に起因する慢性炎症により脊髄組織が傷害され、歩行障害、膀胱直腸障害、感覚障害を来す。歩行の違和感、つっぱり感、転びやすい等の歩行障害から発症する患者が 8 割に及ぶ<sup>2)</sup>。その他に頻尿、排尿困難等の排尿障害や足のしびれ・痛み等の感覚障害があるが、一部のケースはこれらの症状が先行する。症状の性質から整形外科や泌尿器科を受診する例も多いが、専門の診療科は脳神経内科である。

HU/HAU は HTLV-1 感染細胞に起因するぶどう膜炎で、主訴として霧視が最も多く、次いで飛蚊症、視力低下、目の充血、眼痛、羞明感がみられる<sup>3)</sup>。専門の診療科は眼科である。

HTLV-1 キャリアに対して、こうした症状を説明する際は、分かりやすい資料 (web サイトやパンフレット等) を使用して情報提供するとよい (例: HTLV-1 情報ポータルサイト「HTLV-1 について」: [https://htlv1.jp/htlv1\\_introduction/](https://htlv1.jp/htlv1_introduction/))。その上で、該当の症状が認められた場合は迅速に適切な診療科を受診するよう指導する。

#### 今後の研究課題

HTLV-1 キャリアが自身の症状から適切な診療科へ受診し、早期に診断されることが理想的である。この点で「発症から診断までの期間」を把握することは重要である。最近、HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」による調査で、HAM と診断されるまでの年数は有意に短くなっている<sup>4)</sup>。HU/HAU も患者レジストリ構築により同様の調査の実施が望まれる。

ATL の場合、意識障害等で急性発症した場合、診断は早いですが、実際はそれよりも前に HTLV-1 感染の有無や発症リスクの評価が実施されていることが理想的である。HIV ではエイズ発症時点で自身が HIV に感染していることを知らない「いきなりエイズ」率が調査されているが、HTLV-

1 においても ATL 発症時点で自身が HTLV-1 に感染していることを知らない「いきなり ATL」率を調べることは現状を把握する上で重要かもしれない。ただし、事前に HTLV-1 感染を知ることの有用性を得るために、ATL 発症予防法の開発も同時に求められる。

## 文献

- 1) Shimoyama M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). *Br J Haematol.* 1991;79:428-437
- 2) Coler-Reilly AL, Yagishita N, Suzuki H, et al. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:69.
- 3) Terada Y, Kamoi K, Komizo T, Miyata K, Mochizuki M. Human T Cell Leukemia Virus Type 1 and Eye Diseases. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33:216-22
- 4) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究」研究班（代表：山野嘉久）. 令和 3（2021）年度総合研究報告書

### Q35 HTLV-1 キャリアにおいて、定期的な外来受診は必要か、必要であるならばどの程度の頻度で行うのが良いか？

#### 回答

HTLV-1 キャリアが HTLV-1 関連疾患ではないと診断された場合、必ずしも定期的な外来受診は必要ではない。しかし、関連疾患の発症リスクが高いと考えられる場合には定期的な外来受診を促し、早期発見・早期治療に結び付けることがキャリアの予後を改善する可能性がある。

#### 解説

HTLV-1 キャリアは、「HTLV-1 キャリア診療アルゴリズム」(p.112) に示したように、HTLV-1 関連疾患のスクリーニングとして問診・診察・検査を実施し、ATL, HAM や HU/HAU 等を疑った場合には、それぞれ適切な科および専門医療機関へ紹介する。また、スクリーニングと同時に HTLV-1 関連疾患の発症リスク評価も行う。

発症リスクを評価するポイントは議論の余地があるが、ATL では「ATL の家族歴あり」<sup>1)</sup>、「高齢」<sup>1)</sup>、「PVL4%以上」<sup>1)</sup>、「血液像（用手法）による異常リンパ球が 5%に近い」、「可溶性インターロイキン 2 受容体(sIL-2R)高値」、「HTLV-1 クローナリティ検査(サザンブロット法, RAISING-サンガー法, RAISING-NGS 法)でクローナル増殖を認める(モノクローナルに近い)」等を認めた場合、発症リスクが高い傾向にあると考えられる(Q27 参照)。HAM では「HAM の家族歴あり」、「PVL1%以上」<sup>2)</sup>、「sIL-2R 軽度上昇」、「HTLV-1 クローナリティ検査でポリクローナル」等を認めた場合、発症リスクが高い傾向にあると考えられる(Q29 参照)。また、HU/HAU の発症リスク評価には「甲状腺機能亢進症(バセドウ病)の既往」<sup>3)</sup>が重要である(Q31 参照)。

現時点で発症リスク評価に明確な基準はないため、あくまで主治医の判断になるが、上記の点を参考に発症リスクを低、中、高と分けて考えることが有用かもしれない。例えば、発症リスク(低)は一旦終診し、Q34 に示した HTLV-1 関連疾患が疑われる症状が出現した際に来院するように伝える。発症リスク(中)では年 1 回程度、発症リスク(高)では 3~6 か月程度の間隔で、発症リスクを評価するための外来受診を促すといった方法である。ただし 2024 年現在、無症状の HTLV-1 キャリアが定期的に外来受診するための保険診療上の枠組み(指導管理料等の加算)はない。現在、PVL 及び sIL-2R は、HTLV-1 感染者レジストリ「JSPFAD」参加医療機関において結果を知ることができる(第 1 章 6.5.3 「JSPFAD 参加医療機関」参照)。

#### 今後の研究課題

現在 HTLV-1 キャリアにおいて、HTLV-1 関連疾患の発症リスクを定量的に評価する仕組みはない。急性型、リンパ腫型 ATL の予後リスクスコアである ATL-Prognostic Index (ATL-PI)<sup>4)</sup> のようなスコアで、ATL や HAM, HU/HAU の発症リスクを層別化できるようなスコアリングシステムを開発することは有用と考えられる。

#### 文献

- 1) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral

- load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010;116:1211-1219.
- 2) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol*. 1998;4:586-593.
  - 3) Yamaguchi K, Mochizuki M, Watanabe T, et al. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis after Graves' disease. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:163-166.
  - 4) Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:1635-1640.

## Q36 観血的処置（手術，分娩，歯科治療など）における HTLV-1 の感染防止対策はどのようにするのが良いか？

### 回答

HTLV-1 キャリアの観血的処置に際しては標準的な感染予防策で十分である。

### 解説

HTLV-1 の感染力は極めて弱く，細胞と細胞とが接触することにより感染が成立するため，体液や血液中に存在する大量の HTLV-1 感染細胞に曝露することがなければ感染する可能性は極めて低い。したがって，HTLV-1 キャリアの血液が付着するだけで感染が成立することはなく，日常生活の範囲内で他人に感染させることはないと考えられ，個室隔離などの対応は不要である。また，医療器具に付着した HTLV-1 感染細胞は，洗浄後に乾燥・熱による滅菌操作で死滅できる。したがって，HTLV-1 キャリアの観血的処置に際して，体液や血液は感染性物質として取り扱うという意識を持つことが大切であり，消毒用アルコール製剤による手指消毒や手袋・ゴーグルの装着など標準的な感染予防策を行うことで観血的処置に伴う HTLV-1 感染は予防できると考えられる。

現在は輸血用の血液は抗 HTLV-1 抗体スクリーニング検査を実施されているので，観血的処置に伴う輸血による HTLV-1 感染のリスクは極めて低い。臓器移植医療に際しては，臓器提供者（ドナー）の HTLV-1 検査が実施されているか確認することも大切である<sup>1,2)</sup>。また，観血的処置に際して，針刺し事故等が発生する場合がある。そうした事故等で HTLV-1 キャリアの血液に暴露した場合の対応については Q1 を参照されたい。

### 今後の研究課題

感染防止対策の大前提として，体液や血液は感染性物質として取り扱うことが大切である。その上で，日本は HTLV-1 感染症について先進国唯一のエンデミックエリアであるため，それぞれの医療機関における院内感染対策マニュアルに HTLV-1 に対する項目を策定することが望まれる。

### 文献

- 1) Taylor GP. Human T-lymphotropic virus type 1 infection and solid organ transplantation. Rev Med Virol. 2018;28:10.
- 2) Kaul DR, Sharma TS; AST ID Community of Practice. Human T-cell lymphotropic virus in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. Clin Transplant. 2019;33:e13575.

# HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024

## 巻末資料

## CQ2 追加資料

### 文献検索，文献選択，アウトカムの絞り込み

CQ2	HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として，LIA 法は有用か？
P	HTLV-1 抗体一次検査陽性者
I	LIA 法

#### <文献検索の方法>

文献検索に関しては，PICO フォーマットの P と I に関連する用語を用いて検索式を立て，その検索式を用いて，Pubmed/Medline，医中誌 web，Cochrane Library のデータベース上で文献検索を行った。

#### <文献検索式>

PubMed 2023/9/26 実施

- #1 “Human T-lymphotropic virus 1”[MeSH] 6356 件
- #2 “Human T-cell leukemia virus type 1”[tw] OR “Human T-cell leukemia virus type I”[tw] OR HTLV-1[tw] OR HTLV-I[tw] 12079 件
- #3 “HTLV-I infections”[MeSH] 5466 件
- #4 “HTLV-I antibodies”[MeSH] 1201 件
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 12847 件
- #6 Immunoassay[MeSH] 501553 件
- #7 “Line immunoassay”[tw] OR “Line blot assay”[tw] OR “INNO-LIA” [All Fields] 605 件
- #8 #6 OR #7 501881 件
- #9 #5 AND #8 1290 件
- #10 (sensitive\*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos\*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic\*[MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) 6012607 件
- #11 #9 AND #10 483 件



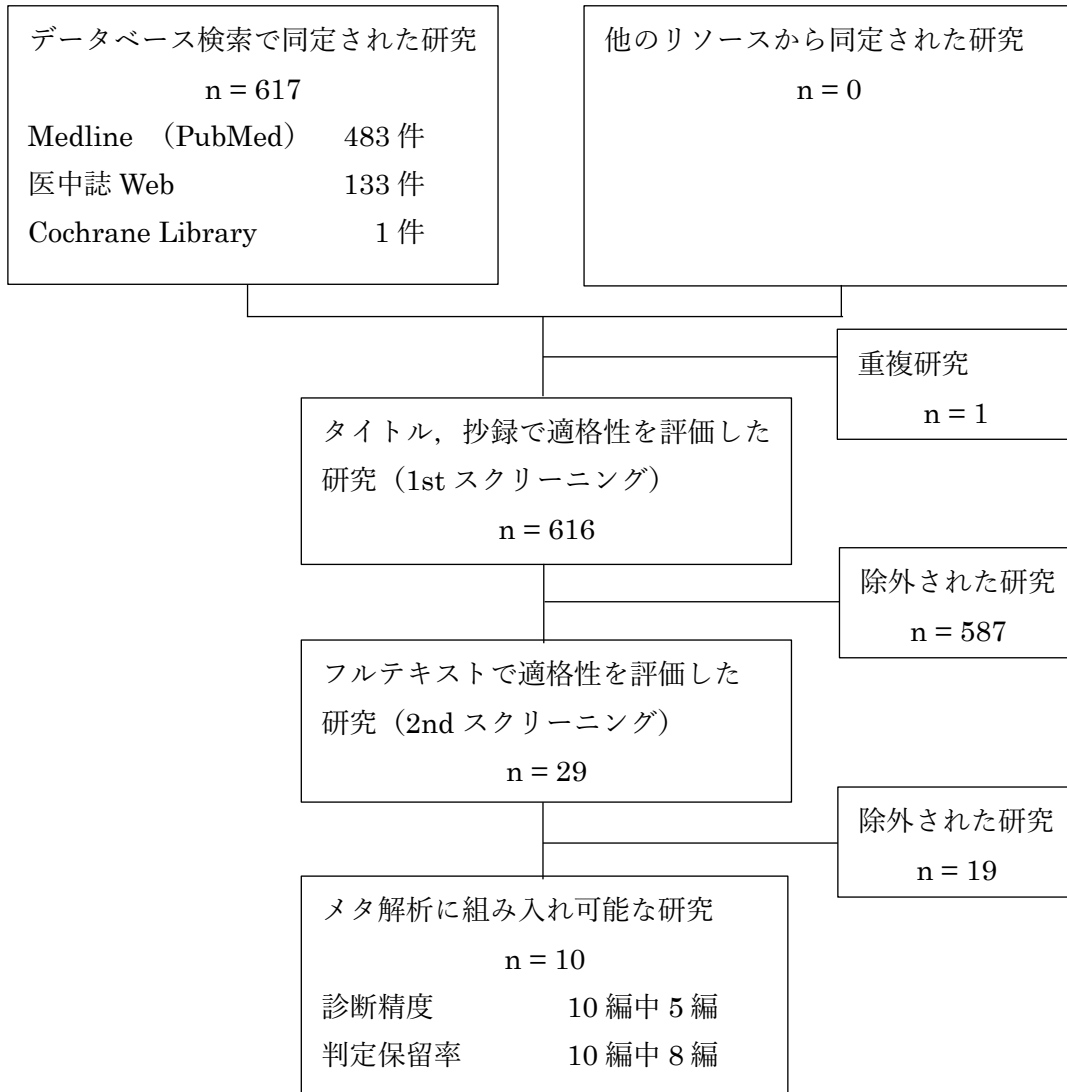
**医中誌 2023/9/26 実施**

#1	[ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型]/TH	3921 件
#2	[ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型]/TA OR [ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型]/TA OR [ヒト T 細胞白血病ウイルスタイプ 1]/TA OR [Human T-cell leukemia virus type 1]/TA OR [Human T-cell leukemia virus type I]/TA OR HTLV-1/TA OR HTLV-I/TA	8053 件
#3	[HTLV-I Infections]/TH	5312 件
#4	[HTLV-I 抗体]/TH	900 件
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	10001 件
#6	[イムノアッセイ]/TH	55117 件
#7	[ラインブロット]/TA OR [Line immunoassay]/TA OR [ラインイムノアッセイ]/TA OR [Line blot assay]/TA OR イノリア/AL OR INNO-LIA/AL	2981 件
#8	#6 OR #7	58066 件
#9	#5 AND #8	229 件
#10	#9 AND (PT=会議録除く)	<u>133 件</u>

**Cochrane Library 2023/9/26 実施**

#1	MeSH descriptor: [Human T-lymphotropic virus 1] explode all trees	14 件
#2	(human T cell leukemia virus type 1):ti,ab,kw OR (human T cell leukemia virus type D):ti,ab,kw OR HTLV-1:ti,ab,kw OR HTLV-I:ti,ab,kw	141 件
#3	MeSH descriptor: [HTLV-I Infections] explode all trees	32 件
#4	MeSH descriptor: [HTLV-I Antibodies] explode all trees	5 件
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	148 件
#6	MeSH descriptor: [Immunoassay] explode all trees	5419 件
#7	(Line immunoassay):ti,ab,kw OR (Line blot assay):ti,ab,kw OR “INNO-LIA”	203 件
#8	#6 OR #7	5599 件
#6	#5 AND #8	<u>1 件</u>

<CQ2: 文献検索フローチャート>



<本 CQ で対象とした論文>

- 1) Brito WRDS, Cardoso-Costa GL, Roland Junior LM, et al. Prevalence and Risk Factors for HTLV-1/2 Infection in Quilombo Remnant Communities Living in the Brazilian Amazon. *Front Public Health*. 2022;10:871865.
- 2) de Lima ACR, Lopes FT, de Oliveira Freitas V, et al. Prevalence and Risk Factors for HTLV-1/2 Infection in Riverside and Rural Populations of the State of Pará. *Viruses*. 2022;14:2262.
- 3) Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, et al. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. *Retrovirology*. 2020;17:26.
- 4) Thorstensson R, Albert J, Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion*. 2002;42:780-791.
- 5) Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, et al. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. *Clin Lab*. 2017;63:227-233.
- 6) Campos KR, Gonçalves MG, Costa NA, Caterino-de-Araujo A. Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). *Braz J Infect Dis*. 2017;21:297-305.
- 7) 長谷川 寛雄, 石原 香織. ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 検出の新規検査法「ラインプロット法」. *Medical Technology*. 2018;46:1154-5.
- 8) Ji H, Chang L, Yan Y, et al. A Strategy for Screening and Confirmation of HTLV-1/2 Infections in Low-Endemic Areas. *Front Microbiol*. 2020;11:1151.
- 9) Sabino EC, Zrein M, Taborda CP, Otani MM, Ribeiro-Dos-Santos G, Sáez-Alquézar A. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1324-1328.
- 10) 高尾 美有紀, 出口 松夫, 吉岡 範ほか. ラインプロット免疫アッセイを原理とする HTLV-I および II 抗体確認検査試薬の評価. *医療検査と自動化*. 2020;45:175-80.

<アウトカムごとの採用研究>

No	研究	診断精度	判定保留率
横断研究（コホート研究型）			
1	Brito 2022	✓	—
2	de Lima 2022	✓	—
3	Okuma 2020	✓	✓
4	Thorstesson 2002	✓	✓
5	Umeki 2017	✓	✓
6	Campos 2017	—	✓
7	長谷川 2018	—	✓
8	Ji 2020	—	✓
9	Sabino 1999	—	✓
10	高尾 2020	—	✓

<アウトカムについて>

スコープに記載されたアウトカム

意思決定として重大（7~9点）	死亡	9
	ATLによる死亡	9
	ATLの発症	9
	HAMの発症	8
	HU/HAUの発症	7
	視機能の悪化	7
	正しいHTLV-1感染の診断	7
	誤ったHTLV-1感染の診断	7
	子供へのHTLV-1感染（母子感染）のリスク	7
	パートナーへのHTLV-1感染（水平感染）のリスク	7
	ATLの早期診断	7
	HAMの早期診断	7
	HU/HAUの早期診断	7
ATL以外のリンパ腫の発症	7	
意思決定として重要だが重大ではない（4~6点）	自身の体調に関する全般評価	6
	ADLの悪化	6
	QOLの悪化	6
	HTLV-1感染の診断保留	6
	精神的負担	6

経済的負担	6
結婚の回避	6
妊娠の回避	6
パートナーとの関係の変化	6
家族との関係の変化	6
差別的な対応	6
HTLV-1 との関連が疑われる疾患（ATL, HAM, HU/HAU 以外）の早期診断	6
HTLV-1 プロウイルス量高値	6
HTLV-1 感染細胞のクローン性増殖	6
気管支拡張症，気管支炎，細気管支炎の発症	6
子宮頸癌の発症	6
安心感	5
生命保険加入への影響	5
関節炎・関節リウマチの発症	5
シェーグレン症候群の発症	5
気管支喘息の発症	5
結核の発症	5
非結核性抗酸菌症の発症	5
尿路感染症の発症	5
糞線虫症の発症	5
脂漏性皮膚炎の発症	4



### CQ2 に取り上げたアウトカム

アウトカムの内容	益 or 害	重要度
正しい HTLV-1 感染の診断（真陽性，真陰性）	益	7
誤った HTLV-1 感染の診断（偽陽性，偽陰性）	害	7
HTLV-1 感染の診断保留（判定保留率）	害	6

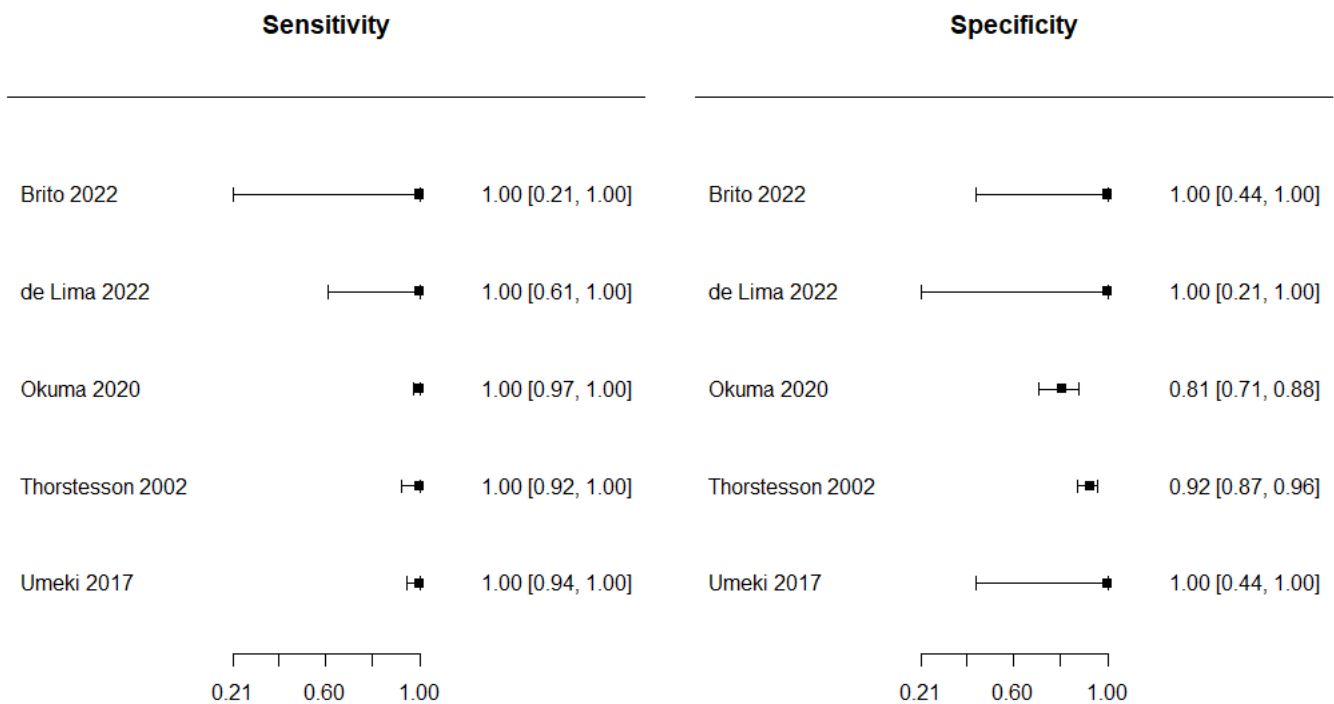




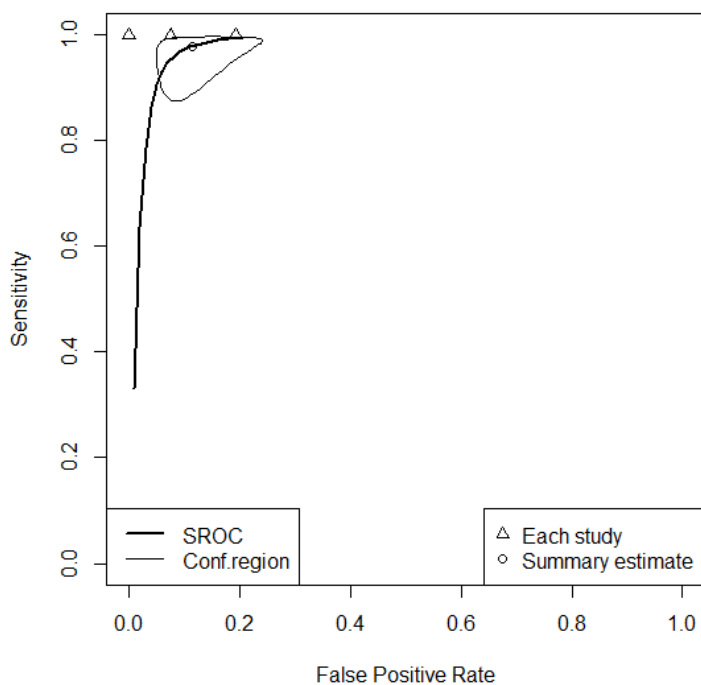
## メタ解析

診断精度（正しい HTLV-1 感染の診断/誤った HTLV-1 感染の診断）

R mada による解析



SROC (bivariate model)



統合感度\* 0.979 (0.911 - 0.995), 統合特異度 0.886 (0.790 - 0.941)

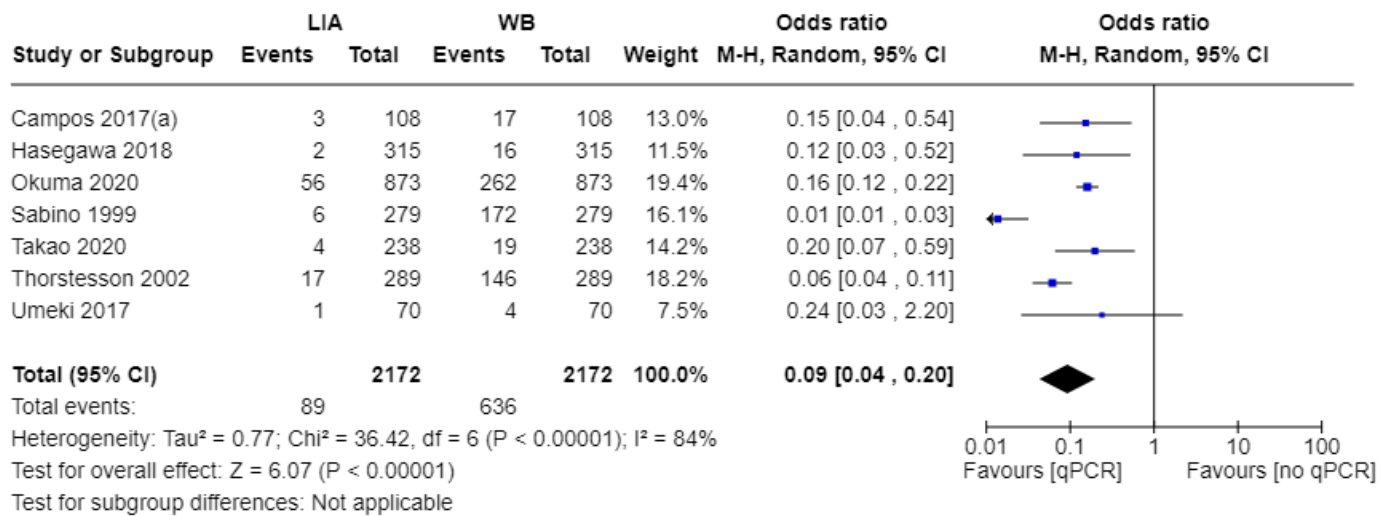
\*感度・特異度を統合する際、偽陽性や偽陰性等の数値が0にならないようにすべて0.5を加えるという統計上の操作が加わる。そのため、対象の5研究それぞれの感度の点推定値は1であるが、統合感度の点推定値は1となっていない。



## メタ解析

### 判定保留率（HTLV-1 感染の診断保留）

RevMan Web を用いてメタ解析を実施した<sup>注)</sup>。



注) HTLV-1 感染の診断保留（判定保留率）を扱った論文 8 編のうち、Ji 2020 はデータの齟齬と問題のある解釈が認められた。具体的には、LIA 法判定保留例が Table 2 では 138 名になっているが、本文と Table 5 では 136 名となっていて、データに齟齬を認めた。また、彼らのデータでは WB 法よりも LIA 法に判定保留例が圧倒的に多く、LIA 法判定保留 130 例のうち qPCR を実施した 30 例はすべて qPCR 陰性であった。それにもかかわらず、彼らが提案するアルゴリズムは確認検査として qPCR を実施し、陰性例には（WB ではなく）LIA 法を実施することで診断精度が上がると論理的に矛盾のある主張を述べている。こうした問題点を踏まえて、当該論文を以後すべての解析から除外した。

## GRADE エビデンスプロファイル

アウトカム	研究数 (患者数)	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					一次検査陽性者 1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスの リスク	非直接 性	非一貫 性	不精確	出版 バイアス	事前確率 20%	事前確率 50%	事前確率 80%	
真陽性 (HTLV-1 キャリア)	5 研究 490 患者	横断 (コホートタ イプの精度研究)	深刻 <sup>a</sup>	深刻で ない	深刻で ない	深刻で ない	なし	196 人 (182 人~199 人)	490 人 (456 人~498 人)	783 人 (729 人~796 人)	⊕⊕⊕○ 中
偽陰性* (誤って HTLV-1 感染して いないと分類される方)								4 人 (1 人~18 人)	10 人 (2 人~44 人)	17 人 (4 人~71 人)	
真陰性 (HTLV-1 非感染者)	5 研究 490 患者	横断 (コホートタ イプの精度研究)	深刻 <sup>a</sup>	深刻で ない	深刻 <sup>b</sup>	深刻で ない	なし	709 人 (632 人~753 人)	443 人 (395 人~471 人)	177 人 (158 人~188 人)	⊕⊕○○ 低
偽陽性** (誤って HTLV-1 感染して いると分類される方)								91 人 (47 人~ 168 人)	57 人 (29 人~ 105 人)	23 人 (12 人~ 42 人)	

a. 不完全な参照基準が用いられている。 b. I-square が 50.8%と異質性あり。

\* 統計学的な操作 (0にならないようにすべての数値に 0.5 を加える) により、感度 1 とならず、計算上、一定数の偽陰性者が認められた。

\*\* HTLV-1 陰性の参照基準として、LIA 法採用前の診断基準である「WB 陰性または WB 判定保留+PCR 陰性」を用いている。そのため、この偽陽性は実は真陽性という可能性を考慮すべきである。

アウトカム	研究数	研究デザイン	Certainty assessment					患者数		効果		Certainty
			バイアスの リスク	非直接 性	非一貫 性	不精確	その他の 検討	LIA 法	WB 法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	
判定保留率 (HTLV-1 感染の診断保留)	7	横断 (コホートタ イプの精度研究)	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻で ない	なし	89/2172 (4.1%)	636/2172 (29.3%)	OR 0.09 (0.04 to 0.20)	1,000 人あたり 257 人 少ない (216 人少ない~277 人少ない)	⊕⊕○○ 低

CI: 信頼区間; OR: オッズ比

a. 海外発の 4 編において本邦と異なる一次検査法、WB 法が用いられている。

b. I-square が 84%と異質性が高い。

## 定性的システマティックレビュー

CQ2	HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法は有用か？
P	HTLV-1 抗体一次検査陽性者
I	LIA 法
C	未実施または WB 法
臨床的文脈	HTLV-1 抗体一次検査はスクリーニング目的で、HTLV-1 感染者を漏れなく検出するために感度を高くしている。したがって、一次検査陽性者には実際は感染していない、いわゆる偽陽性が多く真に感染していることを確認する検査（確認検査）が必須である。従来、確認検査にはウエスタンブロット法（WB 法）が用いられてきたが「判定保留が多い」という問題があった。近年「判定保留が少ない」といわれるラインブロット法（line immunoassay；LIA）が開発され、2017 年に保険収載されている。そのため、一次検査陽性者に対して、すでに確認検査として LIA 法が使用されている現状にあるが、これまでその有用性に関してシステマティックレビューが実施されたことはなく、エビデンスレベルも不明である。そこで、本診療ガイドラインでは、確認検査としての LIA 法の有用性に関して CQ として取り上げ、システマティックレビューを実施、その推奨を決定する。

O1	正しい HTLV-1 感染の診断/誤った HTLV-1 感染の診断
非直接性のまとめ	5 編のうち海外発の 3 編において、一次検査が日本とは異なり、HTLV-1 抗体一次検査陽性者という対象に日本のセッティングとは異なる非直接性が認められた。しかし、その他インデックス検査、参照基準、アウトカムに非直接性を認めず、全体を通して非直接性は「深刻でない」と判断した。
バイアスリスクのまとめ	参照基準にバイアスリスクが認められた。5 編のうち 2 編は参照基準として過去の感染の診断指針（WB 法と PCR 法による）を利用できた。しかし、残り 3 編のうち 2 編は qPCR の結果を参照基準とし、1 編は参照基準の記載が明確になかった。そのため、全体を通してバイアスリスクは「深刻」とした。
非一貫性その他のまとめ	感度（真陽性、偽陰性）、特異度（偽陽性、真陰性）それぞれの異質性を定量的に検討できた。感度は $I^2 = 0\%$ で異質性なし、特異度は $I^2 = 50.8\%$ で異質性ありと疑われた。そのため、感度の非一貫性は「深刻でない」、特異度の非一貫性は「深刻」とした。
コメント	以上より、エビデンスの確実性（質）を感度（真陽性、偽陰性）については「中」、特異度（偽陽性、真陰性）は「低」と判断した。

02	HTLV-1 感染の診断保留
非直接性の まとめ	7 編のうち海外発の 4 編において、一次検査が日本とは異なり、そのうち 1 編 (Campos 2017) は HIV 陽性と対象が日本のセッティングとは異なる非直接性が認められた。また、比較対象の WB 法が日本と海外では使用するキットが異なっていた。その他インデックス検査、参照基準、アウトカムに非直接性を認めなかった。全体を通して非直接性は「深刻」と判断した。
バイアスリスクの まとめ	すべての論文で、測定実施者、判定実施者に関する盲検化の記述はなかったが、測定方法及び判定基準はマニュアルに従って実施されたという記載があるため、バイアスリスクは「深刻でない」と判断した。
非一貫性その 他のまとめ	いずれの研究も WB 法と比較して LIA 法において判定保留例が減る、もしくは減る傾向を示した。しかし、定量的には異質性が $I^2 = 84\%$ と高く、非一貫性を「深刻」とした。
コメント	以上より、エビデンスの確実性 (質) を「低」と判断した。

## システマティックレビューレポートのまとめ

CQ2 の P (HTLV-1 抗体一次検査陽性者) と I (LIA 法) に関する文献を網羅的に検索し、1 次、2 次のスクリーニングを経て、最終的にメタ解析に組み入れられた文献は 10 編であった。CQ2 では、① 正しい HTLV-1 感染の診断 (真陽性, 真陰性), ② 誤った HTLV-1 感染の診断 (偽陽性, 偽陰性), ③ HTLV-1 感染の診断保留 (判定保留率) という 3 つのアウトカムに関して、システマティックレビュー (SR) を行った。

### ① 正しい HTLV-1 感染の診断 (真陽性, 真陰性)

### ② 誤った HTLV-1 感染の診断 (偽陽性, 偽陰性)

この 2 つのアウトカムに関係する文献は 10 編中 5 編であった。この 5 編について、個別にバイアスリスク、非直接性を評価し、真陽性・偽陰性・偽陽性・真陰性のデータを抽出した (個別研究用評価シート参照)。抽出したデータを R mada を用いてメタ解析を実施し、統合感度 0.979 (0.911—0.995)、統合特異度 0.886 (0.790—0.941) という結果を得た (メタ解析参照)。個別のバイアスリスク、非直接性および非一貫性その他について、感度 (真陽性, 偽陰性)、特異度 (偽陽性, 真陰性) の観点から統合し、エビデンスの確実性 (質) をそれぞれ「中」と「低」と判断した (GRADE エビデンスプロファイルおよび定性的システマティックレビュー参照)。また、統合感度、統合特異度を元に、事前確率 20%, 50%, 80% における真陽性・偽陰性・偽陽性・真陰性と診断される一次検査陽性者 1000 人あたりの人数を算出した (GRADEpro 使用)。それによると、事前確率 (LIA 法を受ける一次検査陽性者に占める真の感染者の割合) が 50% となるような HTLV-1 非侵淫地域において、一次検査陽性者 443 人が LIA 法により真陰性と判明する効果が得られる一方で 57 人は偽陽性のままとなる結果であった。しかし、この偽陽性者数に関して今回、偽陽性を判断するために用いた HTLV-1 陰性の参照基準は、LIA 法採用前の診断基準である「WB 陰性または WB 判定保留 + PCR 陰性」であり、WB 法や PCR 法の感度に限界があることを考えると、この偽陽性は実は真陽性という可能性を考慮すべきである。

### ③ HTLV-1 感染の診断保留 (判定保留率)

このアウトカムに関係する文献は 10 編中 8 編であった。この 8 編について、個別にバイアスリスク、非直接性を評価し、WB 法と LIA 法の被験者数と判定保留例の人数のデータを抽出した (個別研究用評価シート参照)。そのうち、論文のデータと解釈に問題のあった 1 編 (Ji 2020) を除く 7 編から抽出したデータを Revman web サイト上でメタ解析を実施し、WB 法よりも LIA 法で判定保留例が少なくなるという結果を得た (オッズ比 0.09 [0.04—0.20], メタ解析参照)。個別のバイアスリスク、非直接性および非一貫性その他について統合し、非直接性および非一貫性の問題から、エビデンスの確実性 (質) を「低」と判断した (GRADE エビデンスプロファイルおよび定性的システマティックレビュー参照)。また、メタ解析の結果を元に一次検査陽性者 1000 人あたりどれだけ LIA 法で判定保留例が少なくなるかという絶対効果を算出した (GRADEpro 使用)。それによると、一次検査陽性者 1000 人あたり WB 法よりも LIA 法で 257 人 [216 人—277 人] 少なくなる効果を示すという結果であった。

以上の点を踏まえて、システマティックレビューの段階におけるエビデンス総体の総括としてのエビデンスの質は「低」が妥当と考えられる。

# Evidence to Decision テーブル

## 疑問

CQ2. HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法は有用か？	
集団	HTLV-1 抗体一次検査陽性者
介入	LIA 法
比較対照	比較対照なし または WB 法
主要なアウトカム	正しい HTLV-1 感染の診断（真陽性，真陰性），誤った HTLV-1 感染の診断（偽陽性，偽陰性），HTLV-1 感染の診断保留（判定保留率）
セッティング	外来
視点	HTLV-1 感染が疑われる個人の視点
背景	HTLV-1 抗体一次検査法はいずれも感度を高く設定しているため，偽陽性者が一定数でてしまうことが知られる <sup>1)</sup> 。そのため，これまでに確認検査として蛍光抗体法（IF 法），ウエスタンブロット法（WB 法），ラインブロット法（LIA 法）が開発されてきた。最も新しい LIA 法は WB 法よりも判定保留率が少なく，感度・特異度も優れているという個別の報告はあるが，これまでシステマティックレビューにより検討されたことはなかった。
利益相反	本診療ガイドライン作成メンバーの COI は日本 HTLV-1 学会にて管理されている

## 評価

問題 この問題は優先事項か？																
判断	リサーチエビデンス	追加的考察														
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく，いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく，はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>令和 2 年度に実施された神経内科専門医を対象とした全国アンケート調査で HTLV-1 の確認検査実施率は 47% と低く，確認検査が WB 法から LIA 法へ移行したことを知っていたのは 7% であった<sup>2)</sup>。同じく日本リウマチ学会認定教育施設を対象とした全国アンケート調査においても確認検査実施率 60%，LIA 法への移行の認知度は 18.5% にとどまった<sup>2)</sup>。令和 5 年度現在もう少し認知度が進んでいるとは考えられるが，いまだ確認検査 LIA 法を知らず，一次検査の結果から HTLV-1 陽性と告知している可能性を否定できず，この問題を取り上げることは優先事項と考えられる。また，海外では確認検査として現在も WB 法を使用しているところがある。本 CQ を取り上げた診療ガイドラインの英語版ができると国際貢献につながる可能性もある。</p>															
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？																
判断	リサーチエビデンス	追加的考察														
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">アウトカム</th> <th colspan="2">患者数</th> <th colspan="2">効果</th> </tr> <tr> <th>LIA 法</th> <th>WB 法</th> <th>相対 (95% CI)</th> <th>絶対 (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>判定保留率 (HTLV-1 感染の)</td> <td>89/2172 (4.1%)</td> <td>636/2172 (29.3%)</td> <td>OR 0.09 (0.04 to 0.20)</td> <td>1,000 人あたり 257 人 少ない</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	患者数		効果		LIA 法	WB 法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	判定保留率 (HTLV-1 感染の)	89/2172 (4.1%)	636/2172 (29.3%)	OR 0.09 (0.04 to 0.20)	1,000 人あたり 257 人 少ない	
アウトカム	患者数		効果													
	LIA 法	WB 法	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)												
判定保留率 (HTLV-1 感染の)	89/2172 (4.1%)	636/2172 (29.3%)	OR 0.09 (0.04 to 0.20)	1,000 人あたり 257 人 少ない												

○ 分からない	診断保留)			(216 人少ない~277 人少ない)															
	<p>HTLV-1 抗体一次検査陽性者 1000 人が LIA 法を受けることによって、WB 法と比較して 257 人 (216 人~277 人) 判定保留例が少なくなる可能性が示された。</p> <p>次に、LIA 法は (判定保留例を除いた) 一次検査陽性者 1000 人に対して、以下のように真陽性者と真陰性者を特定することができる。例えば、事前確率 (LIA 法を受ける一次検査陽性者に占める真の感染者の割合) が 50% となるような HTLV-1 非侵淫地域において、確認検査 LIA 法を実施しなかった場合に偽陽性のままとなる 443 人が LIA 法を実施することによ</p>																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">アウトカム</th> <th colspan="3">一次検査陽性者 1,000 人*あたりの効果</th> </tr> <tr> <th>事前確率 20%</th> <th>事前確率 50%</th> <th>事前確率 80%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>真陽性</b> (HTLV-1 キャリア)</td> <td>196 人 (182 人~199 人)</td> <td>490 人 (456 人~498 人)</td> <td>783 人 (729 人~796 人)</td> </tr> <tr> <td><b>真陰性</b> (HTLV-1 非感染者)</td> <td>709 人 (632 人~753 人)</td> <td>443 人 (395 人~471 人)</td> <td>177 人 (158 人~188 人)</td> </tr> </tbody> </table>					アウトカム	一次検査陽性者 1,000 人*あたりの効果			事前確率 20%	事前確率 50%	事前確率 80%	<b>真陽性</b> (HTLV-1 キャリア)	196 人 (182 人~199 人)	490 人 (456 人~498 人)	783 人 (729 人~796 人)	<b>真陰性</b> (HTLV-1 非感染者)	709 人 (632 人~753 人)	443 人 (395 人~471 人)	177 人 (158 人~188 人)
アウトカム	一次検査陽性者 1,000 人*あたりの効果																		
	事前確率 20%	事前確率 50%	事前確率 80%																
<b>真陽性</b> (HTLV-1 キャリア)	196 人 (182 人~199 人)	490 人 (456 人~498 人)	783 人 (729 人~796 人)																
<b>真陰性</b> (HTLV-1 非感染者)	709 人 (632 人~753 人)	443 人 (395 人~471 人)	177 人 (158 人~188 人)																
<p>り真陰性と判明する。以上より、HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法を実施することの益は「大きい」と考えられる。</p> <p>*判定保留例を除外</p>																			

**望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？**

判断	リサーチエビデンス	追加的考察															
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">アウトカム</th> <th colspan="3">一次検査陽性者 1,000 人*あたりの効果</th> </tr> <tr> <th>事前確率 20%</th> <th>事前確率 50%</th> <th>事前確率 80%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>偽陰性</b> (誤って HTLV-1 感染していないと分類される方)</td> <td>4 人 (1 人~18 人)</td> <td>10 人 (2 人~44 人)</td> <td>17 人 (4 人~71 人)</td> </tr> <tr> <td><b>偽陽性†</b> (誤って HTLV-1 感染していると分類される方)</td> <td>91 人 (47 人~168 人)</td> <td>57 人 (29 人~105 人)</td> <td>23 人 (12 人~42 人)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*判定保留例を除外</p> <p>上の表に示したように、LIA 法により偽陰性や偽陽性がある一定数出現する可能性が示されたが、この偽陰性者数や偽陽性者数の解釈は慎重にすべきである。まず偽陰性者数に関して、対象となった 5 つの論文で偽陰性を認めていない。しかし、感度を統合するための統計学的な操作 (0 にならないようにすべての数値に 0.5 を加える) により、感度 1 とならず一定数の偽陰性者がでるという結果となった。この結果について、感度 1 の「感染者を一人も逃さない検査」は実際には考えにくい。妥当な結果かもしれない。例えば、HTLV-1 陽性者が B 細胞を標的とした治療を受けていた場合、抗体産生が阻害され LIA 法陰性となる可能性がある。</p> <p>一方、偽陽性者数に関して、実際よりも多い人数となっている可能性がある。この理由は HTLV-1 に真に感染している、真に感染していないを判断する参照基準 (Gold standard) が存在しないためである。今回、偽陽性を判断するための HTLV-1 陰性の参照</p>	アウトカム	一次検査陽性者 1,000 人*あたりの効果			事前確率 20%	事前確率 50%	事前確率 80%	<b>偽陰性</b> (誤って HTLV-1 感染していないと分類される方)	4 人 (1 人~18 人)	10 人 (2 人~44 人)	17 人 (4 人~71 人)	<b>偽陽性†</b> (誤って HTLV-1 感染していると分類される方)	91 人 (47 人~168 人)	57 人 (29 人~105 人)	23 人 (12 人~42 人)	
アウトカム	一次検査陽性者 1,000 人*あたりの効果																
	事前確率 20%	事前確率 50%	事前確率 80%														
<b>偽陰性</b> (誤って HTLV-1 感染していないと分類される方)	4 人 (1 人~18 人)	10 人 (2 人~44 人)	17 人 (4 人~71 人)														
<b>偽陽性†</b> (誤って HTLV-1 感染していると分類される方)	91 人 (47 人~168 人)	57 人 (29 人~105 人)	23 人 (12 人~42 人)														

基準として、LIA 法採用前の診断基準である「WB 陰性または WB 判定保留 + PCR 陰性」を用いているが、WB や PCR の感度に限界があることを考えると、この偽陽性は実は真陽性という可能性を考慮すべきである。したがって、単純に上の表の数字からは、望ましくない効果が中等度存在するようにみえるが、実際はそれよりも小さい可能性があることを踏まえて、最終的に「分からない」とした。

**エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？**

判断	リサーチエビデンス						追加的考察
○ 非常に低 ○ 低 ● 中 ○ 高 ○ 採用研究なし	<b>アウトカム</b>		<b>エビデンスの質を下げるかもしれない要因</b>				<b>Test accuracy CoE</b>
			<b>バイアスのリスク</b>	<b>非直接性</b>	<b>非一貫性</b>	<b>不精確</b>	
	<b>真陽性</b> (HTLV-1 キャリア)	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中
	<b>偽陰性*</b> (誤って HTLV-1 感染していないと分類される方)						
	<b>真陰性</b> (HTLV-1 非感染者)	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低
	<b>偽陽性**</b> (誤って HTLV-1 感染していると分類される方)						
<b>判定保留率</b> (HTLV-1 感染の診断保留)	深刻でない	深刻 <sup>c</sup>	深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	
<p>a. 不完全な参照基準が用いられている。            b. I-square が 50.8%と異質性あり。            c. 海外発の 4 編において本邦と異なる一次検査法、WB 法が用いられている。            d. I-square が 84%と異質性が高い。</p> <p>上記の表に示すように、根拠論文のバイアスリスクや非一貫性のためにシステマティックレビュー段階のエビデンス総体の総括としてのエビデンスの質は「低」が妥当と考えられた。しかしながら、根拠論文全体を見渡して LIA 法よりも WB 法が優位とする論文は存在せず「HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として、LIA 法を実施する」という推奨を支持する適切さに「中」程度の確信がある。</p>							



**価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？**

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> <li><input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</li> <li><input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>	<p>今回評価した3つのアウトカム（正しいHTLV-1感染の診断、誤ったHTLV-1感染の診断、HTLV-1感染の診断保留）は、ガイドライン作成委員会のメンバーにより重要性が評価されており、それぞれ7点、7点、6点と重大もしくは重要なアウトカムとして同意が得られている。この議論したメンバーにはHTLV-1キャリアおよびHTLV-1関連疾患の患者である臨時委員も含まれている。したがって、これらアウトカムに対して、HTLV-1キャリアおよび関連疾患患者が重視していることにも確信がもてる。</p>	

**効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？**

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 比較対照が優位</li> <li><input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位</li> <li><input type="radio"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない</li> <li><input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優位</li> <li><input type="radio"/> 介入が優位</li> <li><input type="radio"/> さまざま</li> <li><input type="radio"/> 分からない</li> </ul>	<p>上述したように、HTLV-1抗体一次検査陽性者に対する確認検査としてLIA法が有する望ましい効果（真陽性・真陰性の診断および判定保留率の低下）は大きい。特に判定保留率に関してはWB法よりもLIA法で少ないことが確からしい。望ましくない効果（偽陽性・偽陰性の出現）については、WB法とPCR法による参照基準をもとにすると偽陽性が中程度いるように見えるものの、WB法とPCR法の感度の限界を考えるとその問題は小さい可能性がある。益と害のバランスは従来のWB法よりもLIA法が「おそらく優位」と考えられる。</p>	

**費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？**

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい</li> <li><input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい</li> <li><input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li><input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい</li> <li><input checked="" type="radio"/> 介入の費用対効果がよい</li> <li><input type="radio"/> さまざま</li> <li><input type="radio"/> 採用研究なし</li> </ul>	<p>本CQに関して費用対効果を検証した研究はない。しかしながら、費用対効果は比較対照としたWB法よりもLIA法が優れていると考えられる。その理由は下記の通りである。</p> <p>LIA法は、HTLV-1抗体一次検査陽性者に対する確認検査として保険承認されている。2017年10月に保険収載されているが、WB法と同じ保険点数がついたため、かかる費用は同じであった。一方、効果のバランスは上述のようにWB法よりもLIA法が「おそらく優位」と考えられる。したがって、LIA法の費用対効果はWB法よりも優れていると考えられる。</p>	

容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>検査に伴う採血の負担はあるものの、LIA 法は保険承認され比較的安価に実施可能であり、容認され则认为られる。検査にかかる費用（2023年12月現在）は、LIA法の保険点数が569点（内訳：実施料425点、免疫学的検査判断料144点）、3割負担で1,707円である。</p>	

実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>LIA 法は、HTLV-1 抗体一次検査陽性者に対する確認検査として保険承認されている。実施にあたって特別な検査機器を必要とせず、多くの臨床検査センターで実施可能である。</p>	

## 引用文献

- 1) Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, et al. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. Clin Lab. 2017;63:227-233.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金「HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究」班（代表 山野嘉久） 令和2年度総括研究報告書

## CQ3 追加資料

### 文献検索，文献選択，アウトカムの絞り込み

CQ3	HTLV-1 確認検査 (LIA 法) の判定保留例に対して，PCR 法 (HTLV-1 核酸検出) は有用か？
P	HTLV-1 確認検査 (LIA 法) の判定保留例
I	PCR 法

#### <文献検索の方法>

文献検索に関しては，PICO フォーマットの P と I に関連する用語を用いて検索式を立て，その検索式を用いて，Pubmed/Medline，医中誌 web，Cochrane Library のデータベース上で文献検索を行った。

#### <文献検索式>

**PubMed** 2023/9/26 実施

#1	“Human T-lymphotropic virus 1”[MeSH]	6356 件
#2	“Human T-cell leukemia virus type 1”[tw] OR “Human T-cell leukemia virus type I”[tw] OR HTLV-1[tw] OR HTLV-I[tw]	12079 件
#3	“HTLV-I infections”[MeSH]	5466 件
#4	“HTLV-I antibodies”[MeSH]	1201 件
#5	“HTLV-I antigens”[MeSH]	221 件
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	12847 件
#7	indeterminate [tw] OR seroindeterminate [tw]	17293 件
#8	#6 AND #7	246 件
#9	“Polymerase Chain Reaction”[MeSH]	466550 件
#10	PCR [tw]	623218 件
#11	#9 OR #10	868102 件
#12	#8 AND #11	<u>110 件</u>

**医中誌** 2023/9/26 実施

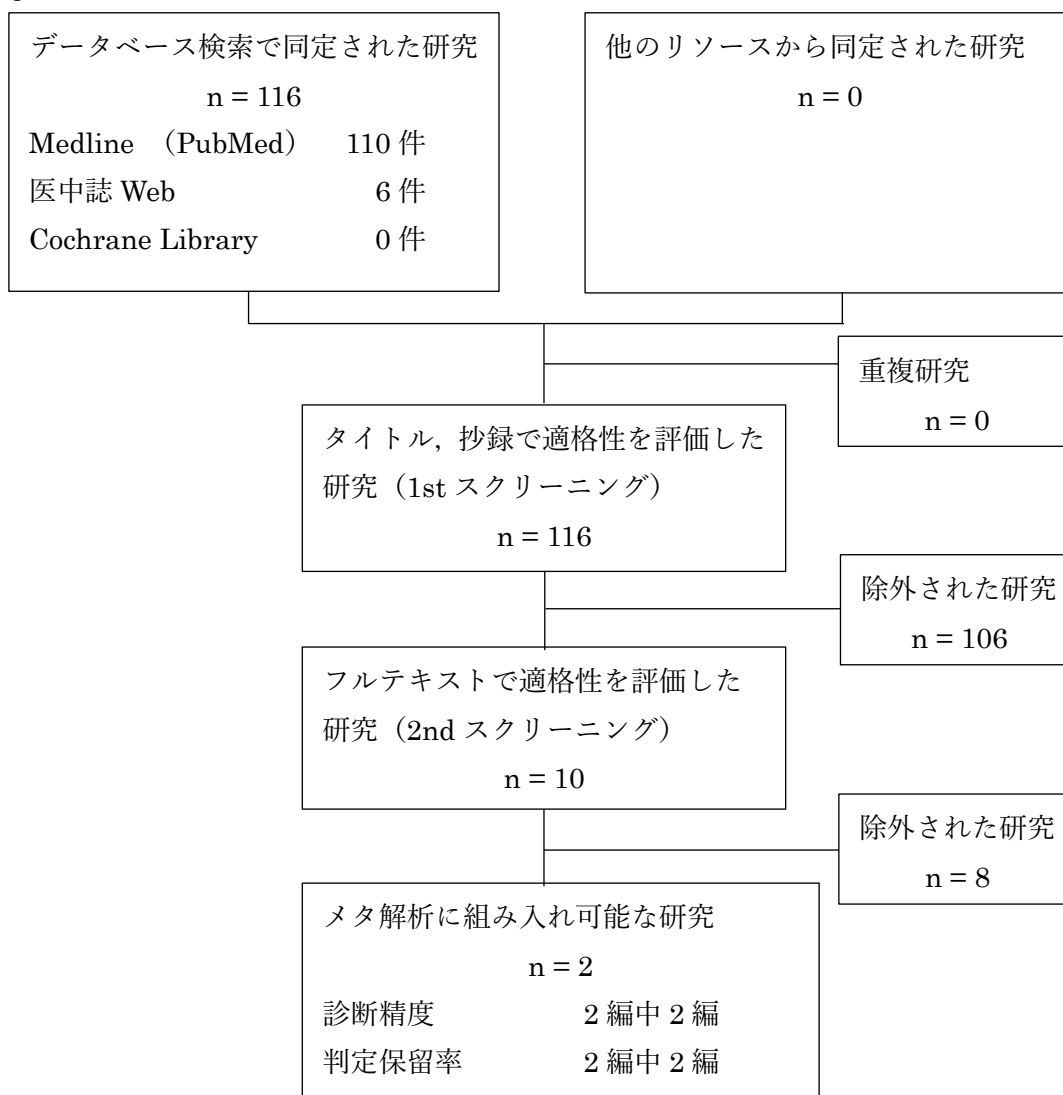
#1	[ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型]/TH	3921 件
#2	[ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型]/TA OR [ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型]/TA OR [ヒト T 細胞白血病ウイルスタイプ 1]/TA OR [Human T-cell leukemia virus type 1]/TA OR [Human T-cell leukemia virus type I]/TA OR HTLV-1/TA OR HTLV-I/TA	

	8053 件
#3 [HTLV-I Infections]/TH	5312 件
#4 [HTLV-I 抗体]/TH	900 件
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	10001 件
#6 判定保留/TA OR 保留/TA	1039 件
#7 #5 AND #6	42 件
#8 [PCR 法]/TH	66924 件
#9 PCR/TA OR [ポリメラーゼ連鎖反応]/TA	40439 件
#10 #8 OR #9	81590 件
#11 #7 AND #10	10 件
#12 #11 AND (PT=会議録除く)	<u>6 件</u>

**Cochrane Library** 2023/9/26 実施

#1 MeSH descriptor: [Human T-lymphotropic virus 1] explode all trees	14 件
#2 (human T cell leukemia virus type 1):ti,ab,kw OR (human T cell leukemia virus type D):ti,ab,kw OR HTLV-1:ti,ab,kw OR HTLV-I:ti,ab,kw	141 件
#3 MeSH descriptor: [HTLV-I Infections] explode all trees	32 件
#4 MeSH descriptor: [HTLV-I Antibodies] explode all trees	5 件
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	148 件
#6 Indeterminate:ti,ab,kw OR Seroindefinite:ti,ab,kw	844 件
#7 #5 AND #6	0 件
#8 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees	2974 件
#9 PCR:ti,ab,kw	16017 件
#10 #8 OR #9	17451 件
#11 #7 AND #10	<u>0 件</u>

<CQ3: 文献検索フローチャート>



<本 CQ で対象とした論文>

- 1) Campos KR, Gonçalves MG, Costa NA, Caterino-de-Araujo A. Comparative performances of serologic and molecular assays for detecting human T lymphotropic virus type 1 and type 2 (HTLV-1 and HTLV-2) in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Braz J Infect Dis. 2017;21:297-305.
- 2) Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, et al. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. Clin Lab. 2017;63:227-233.

<アウトカムごとの採用研究>

No	研究	診断精度	判定保留率
横断研究（コホート研究型）			
1	Campos 2017	✓	✓
2	Umeki 2017	✓	✓

<アウトカムについて>

スコープに記載されたアウトカム

意思決定として重大（7~9点）	死亡	9
	ATL による死亡	9
	ATL の発症	9
	HAM の発症	8
	HU/HAU の発症	7
	視機能の悪化	7
	正しい HTLV-1 感染の診断	7
	誤った HTLV-1 感染の診断	7
	子供への HTLV-1 感染（母子感染）のリスク	7
	パートナーへの HTLV-1 感染（水平感染）のリスク	7
	ATL の早期診断	7
	HAM の早期診断	7
	HU/HAU の早期診断	7
ATL 以外のリンパ腫の発症	7	
意思決定として重要だが重大ではない（4~6点）	自身の体調に関する全般評価	6
	ADL の悪化	6
	QOL の悪化	6
	HTLV-1 感染の診断保留	6
	精神的負担	6
	経済的負担	6
	結婚の回避	6
	妊娠の回避	6
	パートナーとの関係の変化	6
	家族との関係の変化	6
	差別的な対応	6
	HTLV-1 との関連が疑われる疾患（ATL, HAM, HU/HAU 以外）の早期診断	6

HTLV-1 プロウイルス量高値	6
HTLV-1 感染細胞のクローン性増殖	6
気管支拡張症, 気管支炎, 細気管支炎の発症	6
子宮頸癌の発症	6
安心感	5
生命保険加入への影響	5
関節炎・関節リウマチの発症	5
シェーグレン症候群の発症	5
気管支喘息の発症	5
結核の発症	5
非結核性抗酸菌症の発症	5
尿路感染症の発症	5
糞線虫症の発症	5
脂漏性皮膚炎の発症	4



### CQ3 に取り上げたアウトカム

アウトカムの内容	益 or 害	重要度
正しい HTLV-1 感染の診断 (真陽性, 真陰性)	益	7
誤った HTLV-1 感染の診断 (偽陽性, 偽陰性)	害	7
HTLV-1 感染の診断保留 (判定保留率)	害	6

# 個別研究用評価シート

CQ	HTLV-1確認検査 (LIA法) の判定保留例に対して、PCR法は有用か
対象	HTLV-1確認検査 (LIA法) の判定保留例
インデックス検査	PCR法
対照	対照なし
参照基準	HTLV-1陽性：一次検査と確認検査に用いられる方法以外の検査法で陽性 HTLV-1陰性：一次検査と確認検査に用いられる方法以外の検査法で陰性

\*バイアスリスク、非直接性

各項目の評価は"高 (-2) "、"中/疑い (-1) "、"低 (0) "の3段階

まともは"高 (-2) "、"中 (-1) "、"低 (0) "の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

有病率とその信頼区間などの下記データはEZR ver.1.52を使用して算出した

アウトカム			正しいHTLV-1感染の診断/誤ったHTLV-1感染の診断						
個別研究			バイアスリスク*						
			選択バイアス	インデックス検査	参照基準	症例減少バイアス	フローとタイミング	その他	

非直接性\*

人数

研究コード	デザイン	参照標準	選択バイアス	臨床検査	盲検	参照完全基準	不完全検査	同時実施	データ欠損	まとも	対象	インデックス	参照基準	アウトカム	まとも	真陽性	偽陽性	偽陰性	真陰性	有病率	信頼区間	感度	信頼区間	特異度	信頼区間	正診率	信頼区間	A R U O C C	信頼区間	P 値
Campos 2017	横断研究・コホート研究型	PCR-RFLP陽性/陰性	0	-1	-1	-2	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1	1	0	0	2	33.3%	0.8-90.6%	100.0%	1.30-100.0%	100.0%	8.4-100.0%	100.0%	19.4-100.0%	NA	NA	NA
Umeki 2017	横断研究・コホート研究型	nested PCR陽性/陰性	0	-1	-1	-2	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	1	0.0%	0.0-98.7%	NA	0.0-100.0%	100.0%	1.3-100.0%	100.0%	1.3-100.0%	NA	NA	NA

## コメント (該当するセルに記入)

Campos 2017				疑われる	疑われる	PCR-RFLPのみで不完全						標準化された方法ではない																		
Umeki 2017				同上	同上	nested PCRのみで不完全						同上																		



診療ガイドライン	HTLV-1キャリア診療ガイドライン
対象	HTLV-1一二次検査陽性者
介入	LIA法+PCR法
対照	LIA法のみ

\*バイアスリスク、非直接性  
各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。  
まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

\*\*上昇要因  
各項目の評価は「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階。  
まとめは「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。  
アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数 (平均値、標準偏差)							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差・標準化平均値	標準偏差

アウトカム		HTLV-1感染の診断保留 (判定保留率)																										
個別研究		バイアスリスク*																										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他					上昇要因**			非直接性*			リスク人数 (アウトカム率)											
研究コード	デザイン	差背景因子の	盲検化	盲検化	検査完全実施	不調な	交絡	十分	その他の	まとめ	量反応関係	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
Campos 2017 (a)	横断研究	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	-1	108	3	2.8	108	0	0.0	OR	0.14	0.01-2.72
Umeki 2017	横断研究	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	-1	0	0	-1	70	1	1.4	70	0	0.0	OR	0.33	0.01-8.21

コメント (該当するセルに記入)

Campos 2017 (a)		疑われる	疑われる												判定保留例ではない	標準化された方法ではない													
Umeki 2017		同上	同上												同上	同上													

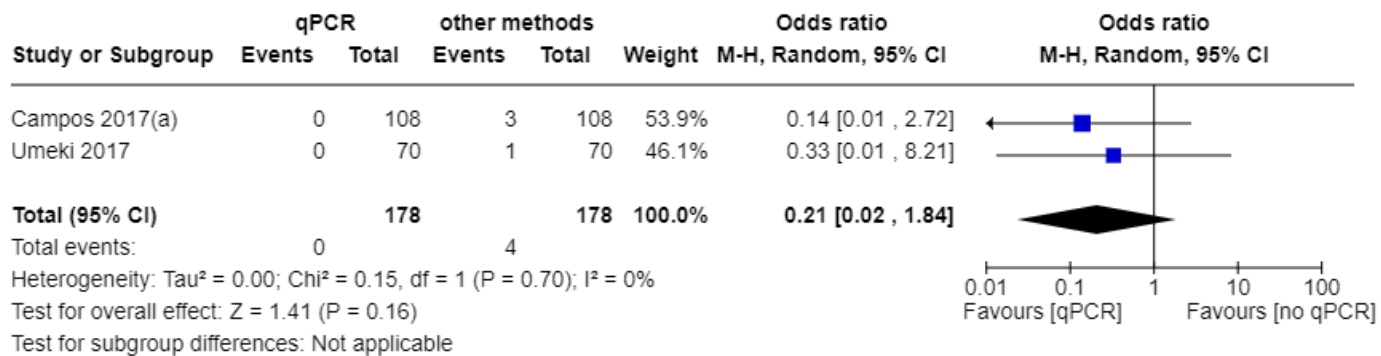
## メタ解析

### 診断精度（正しい HTLV-1 感染の診断/誤った HTLV-1 感染の診断）

サンプルサイズが N = 4 と小さく意味のある解析にならないため、メタ解析は実施せず

### 判定保留率（HTLV-1 感染の診断保留）

RevMan Web による解析



## GRADE エビデンスプロファイル

アウトカム	研究数 (症例数)	研究デザイン	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					一次検査陽性者 1,000 人あたりの効果			Test accuracy CoE
			バイアスの リスク	非直接 性	非一貫 性	不精確	出版 バイアス	事前確率 20%	事前確率 50%	事前確率 80%	
真陽性 (HTLV-1 キャリア)	2 研究 4 症例	横断 (コホートタイプ の精度研究)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻で ない	非常に 深刻 <sup>c</sup>	なし	—	—	—	⊕○○○ 非常に低
偽陰性* (誤って HTLV-1 感染して いないと分類される方)								—	—	—	
真陰性 (HTLV-1 非感染者)	2 研究 4 症例	横断 (コホートタイプ の精度研究)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻で ない	非常に 深刻 <sup>c</sup>	なし	—	—	—	⊕○○○ 非常に低
偽陽性** (誤って HTLV-1 感染して いると分類される方)								—	—	—	

a. 不完全な参照基準が用いられている。

b. 介入方法 (PCR 法) が一定でない。

c. サンプルサイズが N = 4 と小さく信頼区間が広すぎる。

アウトカム	研究数	研究デザイン	Certainty assessment					症例数		効果		Certainty
			バイアス のリスク	非直接 性	非一貫 性	不精確	その他の 検討	LIA 法 +PCR 法	LIA 法 のみ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	
判定保留率 (HTLV-1 感染の 診断保留)	2	横断 (コホートタイプ の精度研究)	深刻で ない	深刻 <sup>a</sup>	深刻で ない	非常に 深刻 <sup>b</sup>	なし	0/178 (0.0%)	4/178 (2.2%)	OR 0.21 (0.02 to 1.84)	1,000 人あたり 18 人 少ない (22 人少ない~18 人多い)	⊕○○○ 非常に低

CI: 信頼区間; OR: オッズ比

a. 対象が異なり, 介入方法 (PCR 法) が一定でない。

a. イベント数が少なく信頼区間が広すぎる。

## 定性的システマティックレビュー

CQ3	HTLV-1 確認検査 (LIA 法) の判定保留例に対して, PCR 法 (HTLV-1 核酸検出) は有用か?
P	HTLV-1 確認検査 (LIA 法) の判定保留例
I	PCR 法
C	なし
臨床的文脈	HTLV-1 確認検査として実施される LIA 法は「判定保留」という結果がでる場合がある。判定保留例には陽性者と陰性者が含まれており, その結果は感染予防対策の実施や児の栄養法の選択など臨床的な方針に影響を与える。したがって, HTLV-1 確認検査 LIA 法の判定保留例に対して追加検査を実施し, 陽性・陰性を明らかにすることが望ましい。現在すでに追加検査法として PCR 法が実施されているが, これまでこの問題に対して, システマティックレビューによる評価は実施されたことがなかった。そこで, 本診療ガイドラインでは, 判定保留例の追加検査としての PCR 法の有用性に関して CQ として取り上げ, システマティックレビューを実施, その推奨決定を試みる。

01	正しい HTLV-1 感染の診断/誤った HTLV-1 感染の診断
非直接性のまとめ	選択された 2 編において, インデックス検査である PCR 法の測定系が LIA 法と異なり一定ではないことから非直接性は「深刻」と判断した。
バイアスリスクのまとめ	参照基準にバイアスリスクが認められた。2 編のうち 1 編は PCR 法と異なる増幅領域の PCR-RFLP の結果を参照基準とした。もう 1 編も PCR 法と異なる増幅領域の nested PCR の結果を参照基準とした。PCR-RFLP も nested PCR も HTLV-1 感染の有無を判断する gold standard とは言えず, そのためバイアスリスクは「深刻」とした。
非一貫性その他のまとめ	2 編とも偽陽性, 偽陰性が 0 であって, 2 編の結果の非一貫性は小さいと考えられた。一方, サンプルサイズが小さいために感度, 特異度等の信頼区間が広すぎるため, 不精確さは「非常に深刻」と判断した。
コメント	以上より, エビデンスの確実性 (質) は「非常に低」と判断した。

02	HTLV-1 感染の診断保留
非直接性の まとめ	LIA 法のみ実施した場合と、LIA 法に PCR 法を追加した場合とでどれだけ判定保留例が少なくなるかを評価したため、対象が判定保留例ではなく一次検査陽性者となり、非直接性が生じた。また、LIA 法は INNO-LIA™ の 1 種類であるのに対し、PCR 法の測定系は研究ごとさまざまであることも非直接性があると考えられ、全体として非直接性は「深刻」と判断した。
バイアスリス クのまとめ	2 編とも測定実施者、判定実施者に関する盲検化の記述はなかったが、測定結果が目視による判断ではなく客観的な数値データとして出るため、バイアスリスクは「深刻でない」と判断した。
非一貫性その 他のまとめ	2 編とも LIA 法に PCR 法を追加することで判定保留例が減るという結果であった。I <sup>2</sup> = 0% で異質性がないと考えられ、非一貫性を「深刻でない」とした。一方、イベント数が小さいために効果の信頼区間が広すぎるため、不精確さは「非常に深刻」と判断した。
コメント	以上より、エビデンスの確実性（質）を「非常に低」と判断した。

## システマティックレビューレポートのまとめ

CQ3のP（HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例）とI（PCR 法）に関する文献を網羅的に検索し、1次、2次のスクリーニングを経て、最終的にメタ解析に組み入れ可能な文献は2編であった。CQ3もCQ2と同様、①正しいHTLV-1感染の診断（真陽性、真陰性）、②誤ったHTLV-1感染の診断（偽陽性、偽陰性）、③HTLV-1感染の診断保留（判定保留率）という3つのアウトカムに関して、システマティックレビュー（SR）を行った。

### ① 正しい HTLV-1 感染の診断（真陽性、真陰性）

### ② 誤った HTLV-1 感染の診断（偽陽性、偽陰性）

この2つのアウトカムに関係する文献は2編中2編であった。この2編について、個別にバイアスリスク、非直接性を評価し、真陽性・偽陰性・偽陽性・真陰性のデータを抽出した（個別研究用評価シート参照）。しかし、抽出したデータのサンプルサイズが $N=4$ と小さすぎて意味のある解析にならないため、メタ解析を実施しなかった。バイアスリスク、非直接性および非一貫性その他について、定性的システマティックレビューを行い、エビデンスの確実性（質）は「非常に低」と判断した（GRADEエビデンスプロファイルおよび定性的システマティックレビュー参照）。

### ③ HTLV-1 感染の診断保留（判定保留率）

このアウトカムに関係する文献は2編中2編であった。この2編について、個別にバイアスリスク、非直接性を評価し、LIA法にPCR法を追加した場合とLIA法のみの場合における被験者数と判定保留例の人数のデータを抽出した（個別研究用評価シート参照）。抽出したデータをRevman webサイト上でメタ解析を実施し、LIA法のみよりもPCR法を追加することで判定保留率が少なくなる可能性が示された（オッズ比 0.21 [0.02–1.84]、メタ解析参照）。個別のバイアスリスク、非直接性および非一貫性その他について統合し、主にイベント数の少なさに起因する不精確さが大きいことからエビデンスの確実性（質）を「非常に低」と判断した（GRADEエビデンスプロファイルおよび定性的システマティックレビュー参照）。もともとLIA法により判定保留となる例がかなり少ないことに加え、エビデンスの不精確さが大きいために、一次検査陽性者1000人あたりどれだけPCR法で判定保留率が少なくなるかという絶対効果を算出したところ、LIA法のみと比較してLIA法にPCR法を追加することで判定保留率が18人少なくなる（ただし信頼区間は22人少ない～18人多い）効果を有するという結果であった（GRADEpro使用）。

以上の点を踏まえて、システマティックレビューの段階におけるエビデンス総体の総括としてのエビデンスの質は「非常に低」が妥当と考えられる。

# Evidence to Decision テーブル

## 疑問

CQ 3. HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対して、PCR 法（HTLV-1 核酸検出）は有用か？	
集団	HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例
介入	PCR 法
比較対照	なし
主要なアウトカム	正しい HTLV-1 感染の診断（真陽性，真陰性），誤った HTLV-1 感染の診断（偽陽性，偽陰性），HTLV-1 感染の診断保留（判定保留率）
セッティング	外来
視点	HTLV-1 感染が疑われる個人の視点
背景	HTLV-1 確認検査（LIA 法）では「判定保留」という結果がでる場合がある。この「判定保留」例には陽性者と陰性者の両方が含まれており，その結果は感染予防対策の実施や児の栄養法の選択など臨床的な方針の決定に影響を与える可能性がある。したがって，HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対して追加検査を実施し，陽性・陰性を明らかにすることが望ましい。現在すでに追加検査法として実施されている検査として PCR 法（HTLV-1 核酸検出）があるが，これまでこの問題に対して，システマティックレビューによる評価は実施されたことがなかった。
利益相反	本診療ガイドライン作成メンバーの COI は日本 HTLV-1 学会にて管理されている

## 評価

問題 この問題は優先事項か？																
判断	リサーチエビデンス	追加的考察														
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく，いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく，はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>令和 2 年度に実施された神経内科専門医を対象とした全国アンケート調査で「判定保留例に対する HTLV-1 核酸検出 PCR 法実施率」は 19%と低く，本検査の存在を知らない医師が多いことが判明している<sup>1)</sup>。したがって，実際 HTLV-1 キャリアや非感染者である方が判定保留とされたままの状態である可能性があり，この問題を取り上げることは重要である。この問題を本診療ガイドラインの CQ として取り上げ，エビデンスに基づいた推奨を出すことができれば，上記の問題の解決に結びつく可能性がある。</p>															
望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？																
判断	リサーチエビデンス	追加的考察														
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">アウトカム</th> <th colspan="2">症例数</th> <th colspan="2">効果</th> </tr> <tr> <th>LIA 法 +PCR 法</th> <th>LIA 法 のみ</th> <th>相対 (95% CI)</th> <th>絶対 (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>判定保留率 (HTLV-1 感染)</td> <td>0/178 (0.0%)</td> <td>4/178 (2.2%)</td> <td>OR 0.21 (0.02 to 1.84)</td> <td>1,000 人あたり 18 人少ない (22 人少ない～18 人多い)</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカム	症例数		効果		LIA 法 +PCR 法	LIA 法 のみ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)	判定保留率 (HTLV-1 感染)	0/178 (0.0%)	4/178 (2.2%)	OR 0.21 (0.02 to 1.84)	1,000 人あたり 18 人少ない (22 人少ない～18 人多い)	
アウトカム	症例数		効果													
	LIA 法 +PCR 法	LIA 法 のみ	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)												
判定保留率 (HTLV-1 感染)	0/178 (0.0%)	4/178 (2.2%)	OR 0.21 (0.02 to 1.84)	1,000 人あたり 18 人少ない (22 人少ない～18 人多い)												

	<p>の診断保留)</p> <p>HTLV-1 一次検査陽性者 1000 人が確認検査 LIA 法を受けて発生する判定保留例に PCR 法を実施すると、PCR 法を受けない場合と比較して 18 人判定保留例が少なくなる可能性が示された。その 95%信頼区間は 22 人少ない~18 人多いとなっているが、理論的に LIA 法の判定保留例が、その後を受けた PCR 法の結果によって増えることはないため、実際取りうる範囲は 22 人少ない~0 人である。したがって、判定保留例に対する追加検査として PCR 法を実施することで判定保留例を減らす効果があると考えられた。</p> <p>現在 LIA 法の判定保留例が真に陽性が陰性かを判別する参照基準 (gold standard) は存在しないため、不確かな参照基準を設定せざるを得ず PCR 法の正確な感度・特異度を求めることは困難である。今回、システマティックレビューにより判定保留例を PCR 法と別の増幅領域の PCR-RFLP と比較した論文が 1 編、また判定保留例を PCR 法と別の増幅領域の nested PCR で比較した論文が 1 編、計 2 編の論文が同定された。その 2 編が扱うサンプルサイズが N = 4 と小さく意味のある解析にならないため、メタ解析は実施しなかったが、その少ない情報からは PCR 法の感度・特異度は低くないようだった (個別研究用評価シート参照)。また、理論的にサンプル間のコンタミ等なければ、PCR 法の偽陽性は少なく真陽性を捉えられると考えられる。この点で PCR 法陽性は HTLV-1 キャリアの可能性が高く、その場合は感染予防対策、妊婦ならば母子感染予防対策をとることができるため、追加検査のメリットとなる。</p> <p>以上より、HTLV-1 確認検査 (LIA 法) の判定保留例に対する追加検査として、PCR 法を実施することの益は「中」と判断した。</p>	
--	--	--

**望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？**

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	<p>上述したように、判定保留例を PCR 法と別の増幅領域の PCR-RFLP と比較した論文が 1 編、また判定保留例を PCR 法と別の増幅領域の nested PCR で比較した論文が 1 編、計 2 編の論文の論文が同定された。その 2 編が扱うサンプルサイズが N = 4 と小さく意味のある解析にならないため、メタ解析は実施しなかったが、その少ない情報からは PCR 法の感度・特異度は低くないようだった (個別研究用評価シート参照)。したがって、偽陽性や偽陰性は少ないと考えられる。しかし、定量的な解析ができず、偽陽性・偽陰性がどの程度出現するか不明である。特に偽陰性に関して、原理的に PCR の検出感度の問題により、ある一定数発生する可能性も否定できない。</p> <p>以上より、HTLV-1 確認検査 (LIA 法) の判定保留例に対する追加検査として、PCR 法を実施することの害は「分からない」とした。</p>	

**エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？**

判断	リサーチエビデンス	追加的考察																			
<input checked="" type="radio"/> 非常に低 <input type="radio"/> 低 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 高 <input type="radio"/> 採用研究なし	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <th rowspan="2">アウトカム</th> <th colspan="5">エビデンスの質を下げるかもしれない要因</th> <th rowspan="2">Test accuracy CoE</th> </tr> <tr> <th>バイアスのリスク</th> <th>非直接性</th> <th>非一貫性</th> <th>不精確</th> <th>出版バイアス</th> </tr> <tr> <td>真陽性 (HTLV-1 キャリア)</td> <td>深刻<sup>a</sup></td> <td>深刻<sup>b</sup></td> <td>深刻でない</td> <td>非常に</td> <td>なし</td> <td>⊕○○○</td> </tr> </table>	アウトカム	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					Test accuracy CoE	バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス	真陽性 (HTLV-1 キャリア)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	非常に	なし	⊕○○○	
アウトカム	エビデンスの質を下げるかもしれない要因					Test accuracy CoE															
	バイアスのリスク	非直接性	非一貫性	不精確	出版バイアス																
真陽性 (HTLV-1 キャリア)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	非常に	なし	⊕○○○															



偽陰性 (誤って HTLV-1 感染して いないと分類される方)				深刻 <sup>d</sup>		非常に低
真陰性 (HTLV-1 非感染者)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻で ない	非常に 深刻 <sup>d</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低
偽陽性 (誤って HTLV-1 感染し ていると分類される方)						
判定保留率 (HTLV-1 感染の診断保 留)	深刻で ない	深刻 <sup>d</sup>	深刻で ない	非常に 深刻 <sup>e</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低

a. 不完全な参照基準が用いられている。  
b. 介入方法（PCR 法）が一定でない。  
c. サンプルサイズが N = 4 と小さく信頼区間が広すぎる。  
d. 対象が異なり、介入方法（PCR 法）が一定でない。  
e. イベント数が少なく信頼区間が広すぎる。

上記の表に示すように、根拠論文の非直接性や不精確さのためにシステマティックレビュー段階のエビデンス総体の総括としてのエビデンスの確実性（質）は「非常に低」が妥当と考えられる。同様に、推奨作成段階のエビデンスの確実性（強さ）も「非常に低」と考えた。つまり、「HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対して、PCR 法（HTLV-1 核酸検出）を実施する」という推奨を支持する適切さにほとんど確信できないという判断である。

### 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	<p>今回評価した3つのアウトカム（正しい HTLV-1 感染の診断、誤った HTLV-1 感染の診断、HTLV-1 感染の診断保留）は、ガイドライン作成委員会のメンバーにより重要性が評価されており、それぞれ7点、7点、6点と重大もしくは重要なアウトカムとして同意が得られている。この議論したメンバーには HTLV-1 キャリアおよび HTLV-1 関連疾患の患者である臨時委員も含まれている。したがって、これらアウトカムに対して、HTLV-1 キャリアおよび関連疾患患者が重視していることにも確信がもてる。</p>	

効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優位 <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優位 <input type="radio"/> 介入も比較対象もいずれも優位でない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優位 <input type="radio"/> 介入が優位 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>上述したように、HTLV-1 確認検査（LIA 法）の判定保留例に対する追加検査として PCR 法が有する望ましい効果（判定保留率の低下、真陽性の診断）は中程度あると考えられる。一方で、望ましくない効果（偽陰性の出現）ははっきりとしない状況である。ただし、偽陰性の多くは PCR 法（HTLV-1 核酸検出）の検出感度以下（4 コピー/10<sup>5</sup> 細胞未満）などプロウイルス量の低い状況が想定され、その場合、母乳感染の可能性は極めて低いと推定されている<sup>2)</sup>。したがって、益と害のバランスは HTLV-1 確認検査 LIA 法の判定保留例に対して、PCR 法を実施しないよりも実施することが「おそらく優位」と考えられる。</p>	
費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし	<p>本 CQ に関して費用対効果を検証した研究はない。かかる費用に関しては、下記「容認性」の項に記述する。</p>	
容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>検査に伴う採血や費用の負担がある。しかし、費用に関しては、「妊婦」と「移植者及び臓器等提供者（いずれも生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）」は確認検査 LIA 法で判定保留となった場合に PCR 法（HTLV-1 核酸検出）が保険適用の対象となる。そのため、該当者であれば比較的安価に実施可能であり、容認されると考えられる。具体的に検査にかかる費用（2023 年 12 月現在）は、PCR 法（HTLV-1 核酸検出）の保険点数が 600 点（内訳：実施料 450 点、微生物学的検査判断料 150 点）で、3 割負担の場合、1,800 円である。一方、保険適用のない者にとっては、自費で高額となることが想定され、容認されないことも考えられる。</p> <p>以上より、容認性は「さまざま」とした。</p>	

実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	PCR 法は「HTLV-1 核酸検出（定性）」という検査項目で、主だった臨床検査会社で測定可能である。	

## 引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金「HAM ならびに類縁疾患の患者レジストリを介した診療連携モデルの構築によるガイドラインの活用促進と医療水準の均てん化に関する研究」班（代表 山野嘉久） 令和 2 年度総括研究報告書
- 2) HTLV-1 感染の診断指針第 3 版. 令和 5 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費（AMED 補助金）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」（代表 三浦清徳）

