

HTLV-1感染症

岡山 昭彦

[平成18年6月26日入稿, 平成18年6月26日受理]

はじめに

1981年に発見されたヒトTリンパ向性ウイルス1型 (HTLV-1) は, 成人T細胞白血病 (ATL), HTLV-1関連脊髄症 (HAM), また眼疾患であるHTLV-1関連ぶどう膜炎 (HU) の原因ウイルスであり¹⁻³⁾, 肺, 気管支や関節などの慢性炎症性疾患との関連も報告されている。宮崎県はHTLV-1感染の高浸淫地域であり, ATL患者数も多い。また献血や妊娠を契機としてHTLV-1キャリアであることが判明し, 医療機関に相談に来られる方も少くない。本稿ではHTLV-1感染による疾患, 感染の成り立ち, キャリアの診断方法および診断した場合の対応などについて, 我々の研究室で行ってきた研究成果も織り交ぜながら述べる。

HTLV-1関連疾患

1. ATL

ATLは高月らによって1977年に始めて報告された疾患であり¹⁾, HTLV-1感染Tリンパ球がモノクローナルに増殖し, 腫瘍化したものである。発症年齢は50歳代以上の成人に多く, 男性の罹患頻度が女性よりも高い。日本全体で年間約1000例の患者発生があると考えられている。主な症状, 所見は, 発熱, 倦怠感, リンパ節腫大, 皮疹, 肝脾腫などであり, 末梢血液に特徴的な花弁状の核を有する白血病細胞 (図1) を認める。白血病細胞にはHTLV-1がプロウイルスとしてモノクローナルに組み込まれており, これをサザンブロット法により検出することによって確定診断することができる。主な合併症として高

カルシウム血症があり, この原因としては白血病細胞が産生するPTHrPの関与が指摘されている。またTリンパ球の腫瘍であることを反映して, 患者は細胞性免疫不全の状態にある。治療法改善の努力が続けられてきたが, 抗がん剤多剤併用化学療法に抵抗性であり, 易感染性のためもある現在でもきわめて予後不良な疾患である。

2. HAM

1986年に納らがHTLV-1キャリアの一部が慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示すことを見出し, 新しい疾患単位, HAMとして報告した²⁾。ほぼ同じころカリブ海沿岸諸国で同様の症状とHTLV-1感染との関連が示され, 熱帯性痙性麻痺 tropical spastic paraparesis として報告されていたため, HAM/TSPと呼ばれることもある。本疾患は本邦ではキャリア約1000人に1人存在すると報告されており, ATLと異なって若い年齢層にも発症し, 男女比も1:2と女性に多い。症状としては, 緩徐進行性の両側下肢痙性不全麻痺が主体で膀胱直腸障害を伴うことがある。病理所見としては, 脊髄の炎症細胞浸潤があり, 髄鞘や軸索の変性を伴う。病変部位にはHTLV-1感染Tリンパ球が存在しており, HTLV-

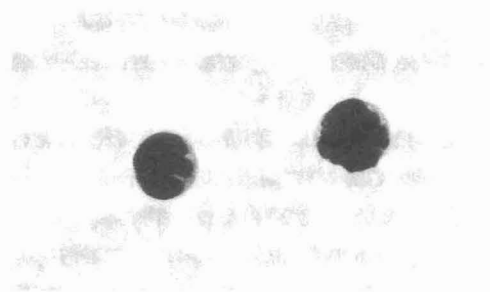


図1. 末梢血スミア (ギムザ染色) で認められるATL患者の白血病細胞。

1を認識する細胞障害性T細胞が高率に分離されることから、HTLV-1に対する免疫反応が脊髄の炎症に関連しているのではないかと考えられている。治療としては、ステロイド剤により臨床症状の改善が認められる症例があり、またインターフェロンも有効であることが判明し保険適応にもなっている。

3. HU

HTLV-1キャリアにブドウ膜炎が一般集団に比して高頻度に発症することが認識され、1992年に望月らによりHUとして提唱された³⁾。本邦におけるHUの頻度はキャリア1000人に対して1-2人と報告されている。男女比は1:2と女性に多く、家族内発症の報告がみられる。片眼または両眼のブドウ膜炎で、症状は霧視、飛蚊症、視力低下などである。病変部位にはHTLV-1感染Tリンパ球の浸潤が認められ、炎症性サイトカインを産生しており、これがブドウ膜炎発症に関連していると考えられている。治療としてはステロイドの局所または全身投与が行われ、よく奏効するが半数が再発するといわれている。

HTLV-1の構造と特徴

HTLV-1はC型のレトロウイルスであり、直径が100-200nmで、エンベロープに包まれたコア蛋白の内部に2本の1本鎖RNAを有する。主なターゲットであるCD4陽性Tリンパ球に感染すると逆転写酵素により相補的DNAが形成される。リンパ球に感染するとこの相補的DNAはゲノムDNAに組み込まれプロウイルスとして存在するようになる。フリーのHTLV-1ウイルスの感染効率は低く、Tリンパ球への感染は感染細胞と非感染細胞の接触により成立すると考えられている。この細胞レベルでの感染の過程はいまだに明確ではないが、細胞上のheat shock cognate proteinあるいはglucose transporter-1が感染のターゲットとして重要な働きをすることが報告されている。

HTLV-1プロウイルスの構造としては、通常のレトロウイルスと同様に両端にlong terminal repeat (LTR) があり、コア蛋白をコードする*gag*、逆転写酵素をコードする*pol*、エンベロープ蛋白をコードする*env*、そして本ウイルスに特徴的な転写調節蛋白である*tax*と*rex*をコードする*pX*の各領域が5'側

から順に存在する。Tax蛋白は、ウイルス自身の発現を調節するだけでなく、宿主細胞のサイトカインやそのレセプター関連遺伝子、サイクリンなどの細胞周期関連遺伝子、またシグナル伝達分子を介して感染細胞の増殖を促進する。またゲノムの損傷修復にかかわる遺伝子などにも影響し、遺伝子異常の蓄積、ゲノムの不安定性を増すと考えられている。このようなことから、Tax蛋白はHTLV-1感染細胞の増殖と不死化および最終的には腫瘍化(白血病化)の初期過程に中心的な役割を果たすと考えられている。

HTLV-1キャリアおよびATLの診断

HTLV-1抗体陽性者はすべてウイルスキャリアであり、また抗体が陰性の場合ウイルスも陰性と考えてよい。このためHTLV-1感染検出の最も良い方法は抗体の測定であり、ATLおよびHAMの診断、キャリアの同定、供血者のスクリーニング、臓器移植時の感染防止、母子感染の防止などの目的のためにHTLV-1抗体のスクリーニングが実施される。スクリーニング法としてゼラチン粒子凝集法(図2)あるいは酵素抗体法などが一般的に用いられるが、陽性の場合ウエスタンブロット法あるいは蛍光抗体法など他の方法による確認が必要になる。宮崎県のようなウイルス高浸淫地域では通常スクリーニング検査が陽性であれば、真の陽性である可能性が高い。しかし特にキャリアの母親に対して母乳遮断を勧めるような場合には必ず確認試験を行う必要がある。

HTLV-1ウイルス粒子は血中に検出されず、またウイルス抗原を検出するためには細胞培養が必要で、臨床検査としては用いられない。このためHTLV-1そのものの検出には通常ウイルス遺伝子の検出を行う。前述したようにHTLV-1感染Tリンパ球では宿主ゲノムにHTLV-1がプロウイルスとして組み込まれており、この核酸を検出するのに遺伝子増幅(PCR)法が用いられる。PCR法によるHTLV-1プロウイルスの検出はウエスタンブロット法によっても感染の確定が困難な場合などに行われるが、通常実験室レベルの検査である。

ATL細胞は感染細胞の中から1個の感染細胞に由来する特定のクローンが腫瘍化し増殖したものであ

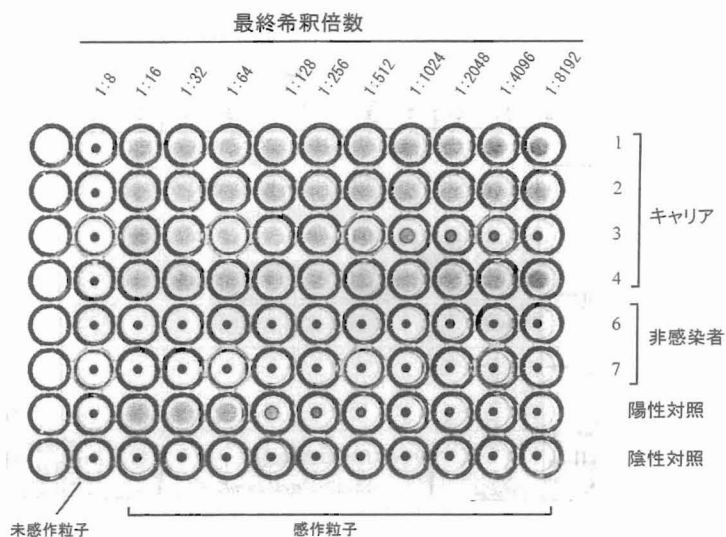


図2. セロディアHTLV-I (富士レビオ) を用いたHTLV-1抗体の測定。
HTLV-1抗体が感作ゼラチン粒子に結合すると凝集塊を形成しながら沈降し、
キャリア(1-4)の希釈系列に見られるようにウェルの底面に膜状に広がるか、
あるいはゼラチン粒子のリングが大きくなり、その外側に明らかな凝集塊が
見られる。抗体価は凝集を示す最高希釈倍数で表す。

り、これを検出する方法にはプロウイルスの組み込み部位を調べる方法であるサザンブロット法が用いられ、ATLの診断根拠のひとつとなる。HTLV-1プロウイルスには制限酵素EcoRIの切断部位がないため、EcoRIを用いれば単一クローンであるATL細胞由来のプロウイルスをふくむ断片が通常1本のバンドとして検出される(図3)。無症候性キャリアのように多クローン性増殖の場合はバンドが検出されないか、あるいはスメア状となる。

HTLV-1の疫学と自然史

HTLV-1の感染経路としては、主に母乳を介する母児間感染、夫婦間感染、輸血による感染が知られている。本邦では輸血によるものは供血者の抗体スクリーニングにより1984年以降遮断されている。感染が成立するとHTLV-1に対する抗体が陽性となり、無症候性キャリアとなる。本邦ではキャリアは九州、四国、沖縄を中心とした西南日本に多く、100-120万人存在すると推測されている。世界的にはカリブ海沿岸、南アメリカ、アフリカなどにキャリアが存在する。

HTLV-1の母児間感染は主に母乳を介して成立する。本邦では1987年よりHTLV-1陽性の母親への介入が長崎県において開始され、母乳哺育を遮断する事により母児感染の大部分を回避することが可能となった⁴⁾。介入のない場合はキャリア母より出生した児の10-30%がキャリアとなる。母乳哺育を行わない場合は数%以下に減少するが、残念ながら0ではない。これは子宮内感染あるいは産道感染によるものと考えられているが、確証は得られていない。乳児期の感染の場合、感染を制御する免疫反応が十分に起こらない可能性がある。またウイルスが感染しているTリンパ球を刺激するような一般の感染症をその後の小児期に数多く経験することとなる。そして当然のことながらキャリアである期間が長くなり、遺伝子異常の蓄積が起りやすくなる。このようなことからATLは母児間で感染したキャリアから発症すると考えられている。このため、母親にとって大きな負担であることは明白であるが、妊娠中に抗体陽性と判明した場合、将来のATL予防のため母乳哺育を遮断することは強く推奨されている。宮崎県では昭和62年より『宮崎県ATLウイルス母

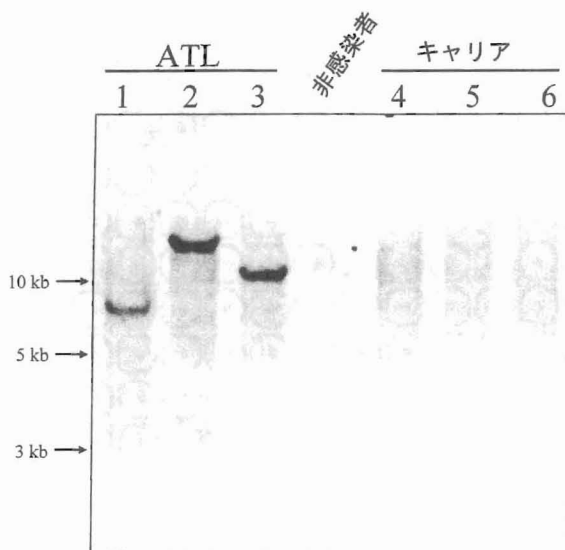


図3. サザンプロット解析.

ATLおよびHTLV-1キャリア末梢血単核球由来ゲノムDNAを制限酵素EcoRIで消化した後0.7%アガロースゲルで電気泳動、ナイロン膜に転写後、ジゴキシゲニン(DIG)で標識したプローブでハイブリダイズした。レーン1-3では、白血病細胞に組み込まれたHTLV-1プロウイルスDNAが1本の主要なバンドとして検出される。レーン4-6はHTLV-1キャリア末梢血単核球DNAで、バンドは検出されないか、感染細胞の割合が高い場合にはスメア状に検出される。

子感染防止対策専門家会議』が設置され、産科を中心として取り組みが行われてきた。平成17年には新たなATL母子感染防止対策マニュアルが制定され、妊婦や児の抗体検査の検査料が一部公費負担になるなどより積極的な対策が進められている。

HTLV-1感染のもうひとつの経路は夫婦間感染である。夫婦間感染は男女どちらからでも起こりうるが、夫がキャリアである場合は妻がキャリアである場合に比して4-5倍感染が成立しやすい^{5, 6)}。夫婦間感染は必ずしも結婚の直後に成立するわけではなく、50歳代、60歳代になって感染することもまれではない。現在のところ夫婦間感染を予防する方法は知られていない。夫婦間での感染では通常ATLを発症することはないと考えられている。しかしながらHAMやHUに関しては発症することがありうる。将来的にはやはり夫婦間感染に関してもなんらかの予防の方法が考えられるべきであると思われる。

HTLV-1キャリアからのATLの生涯発症率は2-6%と推定されている。ATLを発症しやすいキャリアの背景やマーカーとしては表1のようなものが想定されている。我々の研究からは、キャリアからのATL発症率は約1/1,000人年(男性1/600人年, 女性1/1,700人年)であり、ATL発症者では発症前から感染細胞数が増加していることが示された⁷⁾。このことから感染細胞数の増加はATL発症のリスクファクターであると考えられる。また、ATL細胞のプロウイルス組み込み部位に特異的なPCRにより、ATL細胞と同一のプロウイルス組み込み部位を有するHTLV-1感染細胞が発症の5-10年前には検出されることも判明している。

以上のようなデータから、HTLV-1感染からATL発症にいたる過程は図4のように仮説される。すなわち感染直後にはHTLV-1に感染したT細胞のポリクローナルな増殖が生じ、次第にクローンの選択的

表1. キャリアからのATL発症推定危険因子.

背景
乳児期以前の感染
ATLの家族歴あり
男性
喫煙者
バイオマーカー
白血球数の増加
異型リンパ球の出現
感染細胞の単クローン増殖の検出
可溶性IL-2レセプター高値
感染細胞数の増加

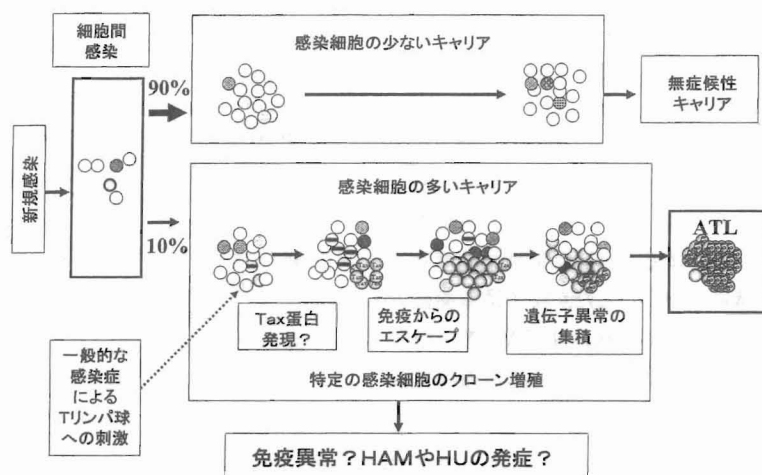


図4. HTLV-1感染からATL発症に至る過程 (仮説).

増殖が生じる。長期間たつうちに感染細胞の中から体細胞遺伝子異常を伴ったサブクローンが出現し、高齢になるにつれ、さらに悪性度の高い細胞形質の変化が加わり、白血病にいたるという多段階発癌と理解される。Tax蛋白は細胞増殖とDNAダメージの蓄積の促進の両面からこの過程に関わる。一方、Tax蛋白発現が持続すればその細胞は細胞障害性T細胞 (CTL) により排除されやすくなるので、通常のキャリアでは感染細胞の増殖と排除のバランスが保たれる。しかしATL細胞にはTax蛋白の発現はみられないので、この過程のどこかで一部のクローンにおいてTax非依存性に増殖が可能な状態が生じ、CTLからエスケープして腫瘍として成立すると考えられる。最近になってHTLV-1のウイルス産物としてHBZという蛋白が新たに同定された。

HBZはATL細胞にも発現がみられ、また腫瘍細胞の増殖にも深く関与していることが明らかとなり、注目を浴びている。

HTLV-1キャリア診断時の注意点

HTLV-1キャリアの診断方法である抗体の測定は、①ATLやHAMなど関連疾患を疑われた場合、②献血者の血液センターにおけるスクリーニング、③妊娠時のスクリーニングなどで行われる。スクリーニング検査で陽性であっても、特に妊婦の母乳遮断を念頭に置いた場合にはウエスタンブロット法による確認検査を行う必要がある。HTLV-1キャリアであると診断された場合、症状、身体所見においてリンパ節腫脹や皮疹、末梢血液スミアでの異型リンパ球などのATLを疑わせる所見や、HAMを疑わせる

ような神経症状などがないことを確認する。その後はHTLV-1感染について起こりうる疾患や症状、その頻度などについて説明する。献血や妊娠において偶然HTLV-1感染について知った場合などでは、特に不安感が強い場合があるため、注意深く説明する必要がある。これに加え、著者は年1回程度の定期的な検査を勧めている。HTLV-1感染についてなお詳細な説明やフォローアップを希望される場合には、県内の血液・感染症の専門医に紹介することも可能である。

ま と め

HTLV-1感染の自然減あるいは母児感染対策によりキャリア数は減少しているとはいえ、宮崎県をふくむ西南日本においてATLを含めたHTLV-1関連疾患を発症する患者数は決して少なくなく、解決されるべき問題は多い。宮崎県においても現在、宮崎大学と県をふくむ産学官による『宮崎県地域結集型共同研究事業：食の機能を中心としたがん予防基盤技術創出』が推進されている。今後、HTLV-1感染を駆逐するような抗ウイルス療法、あるいは関連疾患の発症予防法の早急な開発がのぞまれる。

参 考 文 献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia; clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50:481-92.
- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986; i:1031-2.
- 3) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi T, et al. HTLV-I uveitis: A distinct clinical entity caused by HTLV-I. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 236-9.
- 4) Hino S, Katamine S, Miyata H, et al. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13: S199-S203.
- 5) Okayama A, Stuver S, Iga M, et al. Sequential change of viral markers in seroconverters with community-acquired infection of human T-lymphotropic virus type 1. *J Infect Dis* 2001; 183: 1031-7.
- 6) Iga M, Okayama A, Stuver S, et al. Genetic evidence of transmission of human T cell lymphotropic virus type 1 between spouses. *J Infect Dis* 2002; 185: 691-5.
- 7) Okayama A, Stuver S, Matsuoka M, et al. Role of HTLV-1 proviral DNA load and clonality in the development of adult T-cell leukemia/lymphoma in asymptomatic carriers. *Int J Cancer* 2004; 110: 621-5.