

研究課題名: 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

課題番号: H26-がん政策-一般-006

研究代表者: 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授 内丸 薫

1. 本年度の研究成果

HTLV-1 キャリア・ATL患者に対する相談支援体制の整備に関する研究を行うグループ（代表 内丸 薫）、ATLの全国実態調査を行うグループ（代表 塚崎邦弘）、ATL/HTLV-1感染症克服研究事業の評価を主な研究テーマとするいわゆる総括班として活動するグループ（代表 渡邊俊樹）の各グループが連携しながらそれぞれの研究を進めた。

A) HTLV-1キャリア相談支援体制整備に資するニーズの収集と ATL患者支援体制の整備に関する研究（グループリーダー内丸 薫）

自主登録ウェブサイト「キャリねっと」の運用を継続し、当初の想定よりペースは遅いものの一定の割合で登録数は伸び続けている。各地のキャリア外来に本ウェブのフライヤーの配布を依頼したり、日赤と連携して、献血での抗体陽性通知にフライヤーの同封を開始するなど登録数増加の試みを継続中である。キャリねっと登録データからわが国におけるHTLV-1キャリアの様々な実態が浮かび上がってきている。妊婦検診で判明したキャリアの93%はキャリアとしての相談を希望しており、実際そのうち50%以上が相談に行っているが、ほとんどが血液内科病院であり、保健所に行った人はほとんどいなかった。このことは保健所の相談件数のみではキャリアの相談ニーズは判断できず、血液内科を中心に相談体制を整備していく必要があることを示している。また、授乳指導も分娩後まで受けたのは約半分で、受けられなかった産婦の4分の3は指導が必要と回答しており、短期授乳を選択する母親への課題と考えられた。また、90%以上の母親が子どもの抗体検査を行ったか、考慮しており、子どもの抗体検査の体制を至急整備することが必要である。これらの結果は保健所を相談体制の中でどのように位置づけるか、がん拠点病院をどう位置づけるかの問題も改めて提起するとともに、相談対応にあたる血液内科の拠点化の必要性を明らかにした。

B) ATLの全国実態調査（グループリーダー塚崎邦弘）

本年度も第11次調査の予後調査のデータの解析を進め、学会発表を行うとともに論文化の準備を行った。第12次調査について血液疾患登録データ、院内がん登録データ、皮膚悪性腫瘍学会登録データの利用を申請し、承認待ちの状態にある。承認が下り次第データを収集し、協力施設に依頼した上で調査票を配布、調査データの収集を開始する予定である。

C) ATL/HTLV-1感染症克服研究事業の評価およびATL発症リスク評価の適切な運用指針の確立を目指す研究（グループリーダー渡邊俊樹）

本年度もHTLV-1関連疾患研究領域の研究事業について調査を行い、これらの班を対象に班会議日程を調査、主に今年度第2回班会議に班員をオブザーバー派遣して、進行状況の調査を行う予定である。今年度も8月に開催された第3回日本HTLV-1学会学術集会において国際シンポジウムを共催、また公開シンポジウムも共催した。また、2月に「HTLV-1関連疾患研究領域合同成果発表会の開催を予定している。

2. 前年度までの研究成果

A) HTLV-1キャリア相談支援体制整備に資するニーズの収集とATL患者支援体制の整備に関する

研究（グループリーダー内丸 薫）

本グループでは先行班研究により明らかになった、キャリア、ATL患者に対する相談支援体制として構築されている保健所、がん拠点病院相談支援センターの利用が低いこと、これらの施設を含めてさらに周産期領域施設、行政などの連携体制が不十分であることなどを踏まえ、より広くキャリア、患者のニーズを収集し、合わせて相談対応側のニーズも収集することで、実効性のあるキャリア・患者相談体制構築のための提言をすることを目的とした。キャリアのニーズの収集のためにHTLV-1キャリアによる自主登録ウェブサイト「キャリねっと」の運用を開始し、コンセプト、運営方法などの検討を行い、基本的な設計を終えた。キャリねっとの登録データから献血キャリアの行動、妊婦検診判明キャリアに対する対応の現状と有効性、キャリア、患者から見た保健所、相談支援センターの位置づけなどについて、集積されたデータを元に各分担研究者により解析を開始した。

献血で判明したキャリアに関する実態調査を行い、日赤の相談窓口へのアプローチは通知者の7%と少ないことが明らかになったが、連絡をしなかったキャリアの追跡調査により、これらのケースは別途医療機関を受診した、ないしする予定のケースが多くその他も受診を迷っているなど日赤以外の医療機関への相談ニーズが高いことが明らかになった。都道府県母子感染協議会は昨年時点でも回答のあったうち10都道府県では未設置であり、今後の対応が必要であることを明らかにし、保健所、がん拠点病院の位置づけについて希少がん、HIV、肝炎対策との対比により拠点化の必要性を示した。

B)ATLの全国実態調査（グループリーダー塚崎邦弘）

先行班研究で実施された第11次全国調査で集積された987症例を解析し、平均年齢はさらに上昇して68.8歳となり、くすぶり型、慢性型として診断される症例が増加傾向であることを示した。また、年齢と共にリンパ腫型の比率が増加することが明らかになった。全体では27.4%であったが、80歳以上では33.3%に達していた。さらにこれらの登録症例の予後調査を実施、急性型、リンパ腫型でMSTの改善は乏しいものの、移植施行例の予後が改善していることが明らかになった。既存の登録情報を利用することで登録施設の負担軽減を図る新しい調査スタイルとして、院内がん登録、日本血液学会の血液疾患登録、皮膚悪性腫瘍学会の皮膚がん予後統計を利用する第12次全国調査のシステムの構築を進めた。

C)ATL/HTLV-1感染症克服研究事業の評価およびATL発症リスク評価の適切な運用指針の確立を目指す研究（グループリーダー渡邊俊樹）

「HTLV-1関連疾患研究領域合同成果発表会」により研究領域全体を俯瞰し、研究班の領域ごとの配置状況、それぞれの研究進行状況を調査した。また、国際的な研究動向の情報収集のための国際シンポジウムを日本HTLV-1学会と共催で開催し、また公開シンポジウムを共催した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

「キャリねっと」の登録情報によりキャリア（関連疾患患者）の情報を直接収集することが可能となり、今後の HTLV-1 関連対策を検討する上で非常に有益なツールとなった。本調査結果は、これまでの本研究班、先行研究班の調査研究結果と合わせ、HTLV-1 対策を進めていく上で血液内科をベースとした拠点病院を地域ごとに形成していくこと、HTLV-1 関連疾患のような希少疾患の場合、機械的ながん診療連携拠点病院を指定するのではなく、適切な施設を選定する必要があることなどを明らかにし、血液内科の拠点病院の選定が進められている。今後の HTLV-1 対策領域の政策検討のためにも継続的な運用が望まれる。第 12 次全国調査は、今後の

ATL に関する全国調査の新しいシステムを提示し、継続的に関連疾患の治療の実態をモニターしていく体制につながる可能性が秘められている。また、総括班グループの調査研究結果は HTLV-1 研究領域の全体を戦略的に進めていく上で、強化すべき領域を提示する役割を果たしてきており、本領域の研究体制の構築に重要な指針となってきたと考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究においては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に各グループ研究とも該当すると考えられ、新指針にのっとりヘルシンキ宣言を順守して研究を進める。また、各施設の個人情報保護の規定を順守し、研究倫理上の疑問がある場合は、各施設において研究倫理支援室などと相談のうえで進められる。キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」、ATL 全国調査などはそれぞれ基幹施設となる東京大学医科学研究所、国立がん研究センター東病院倫理審査委員会の承認を得て運営、実施されている。

5. 発表論文

1. Fuji S, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Choi I, Otsuka E, Henzan H, Kato K, Tomoyose T, Yamamoto H, Kurosawa S, Matsuoka KI, Yamaguchi T, Fukuda T. 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. 2016 Oct 1;34(28):3426-33.
2. Satake M, Iwanaga M, Sagara Y, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I. 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(11):1246-1254.
3. Robert C. Gallo, Toshiki Watanabe, Yoshihisa Yamano et al. Screening transplant donors for HTLV-1 and -2. Blood 2016; in press

6. 研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
内丸 薫	研究の統括、下記全項目	東京大学大学院新領域創成科学研究科・HTLV-1 感染症 (東京大学医科学研究所)	教授
山野嘉久	キャリア登録システムの構築と解析	聖マリアンナ医科大学医学系研究科神経免疫学・HAM の病態解析登治療(難病治療研究センター)	教授
末岡栄三朗	保健所の調査・検討	佐賀大学臨床検査医学講座・血液学、臨床腫瘍学、輸血学(佐賀大学医学部)	教授
斎藤 滋	キャリア妊婦対応の検討	富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科・産科婦人科学(富山大学)	教授

森内浩幸	キャリア妊婦対応の検討	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学・感染症学、臨床ウイルス学(長崎大学大学院)	教授
渡邊清高	がん拠点病院相談支援センターの調査・検討	帝京大学医学部内科学講座腫瘍内科・腫瘍内科学(帝京大学医学部)	准教授
佐竹正博	血液センターとの連携システムの構築	日本赤十字社中央血液研究所・輸血感染症(同上)	所長
塚崎邦弘	研究の総括と臨床研究の実施	国立がん研究センター東病院・血液内科(同上)	科長
岩永正子	キャリア登録システムの構築と解析、統計解析	長崎大学生命医科学・血液疾患の疫学(長崎大学)	教授
飛内賢正	臨床研究の実施	国立がん研究センター中央病院血液腫瘍科・血液腫瘍学(同上)	科長
宇都宮興	臨床研究の実施	慈愛会今村病院分院・血液内科(同上)	院長
石塚賢治	臨床研究の実施	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御センター 血液・免疫疾患研究分野・ATL(同上)	教授
野坂生郷	臨床研究の実施	熊本大学血液・膠原病・感染症内科・ATL(同上)	講師
今泉芳孝	臨床研究の実施	長崎大学病院血液内科・血液学(同上)	講師
戸倉新樹	臨床研究の実施	浜松医科大学医学部皮膚科学・皮膚科学(同上)	教授
下田和哉	臨床研究の実施	宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野・血液内科学(同上)	教授
仲地佐和子	臨床研究の実施	琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝血液膠原病内科学講座・血液内科学(同上)	助教
伊藤薫樹	臨床研究の実施	岩手医科大学医学部内科学講座腫瘍内科分野・血液内科学(同上)	教授
渡邊俊樹	臨床研究の実施	東京大学大学院新領域創成科学研究科・ウイルス腫瘍学(同上)	教授
岡山昭彦	コホート研究の評価と提言、リスク告知に関する検討	宮崎大学医学部内科学・膠原病/感染症学(同上)	教授
岩月啓氏	「皮膚型」ATLの病態と治療の現状把握と評価	岡山大学大学院皮膚科・皮膚科学(同上)	教授
足立昭夫	ウイルス病原性研究の立場からの関連疾患研究の評価	徳島大学大学院微生物病原学分野・ウイルス学(同上)	教授
金倉 讓	血液学的視点からの現状評価	大阪大学血液腫瘍内科・造血幹細胞研究(同上)	教授