

令和 6 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10664

研究課題名（和文）長崎県五島市住民コホートのHTLV-1感染率とHTLV-1関連疾患有病率

研究課題名（英文）Prevalence of HTLV-1 Infection and Associated Diseases in Goto-Islands' Population Based Cohort

研究代表者

延末 謙一（Nobusue, Kenichi）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・研究協力員

研究者番号：20823272

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：長崎大学が長崎県五島市で2014年から施行しているコホート研究のデータを用いて、HTLV-1感染率とHTLV-1関連疾患のうちぶどう膜炎の罹患率を調査した。全住民の約12%にあたる4,265人の抗HTLV-1抗体を調べ、685人の陽性者と3,580人の陰性者が確認された。次に、五島市内で眼科をもつ4か所の医療機関の診療録を確認し、HTLV-1陽性者中の14人（2.0%）、陰性者中の18人（0.5%）にぶどう膜炎患者が見出された。以上からロジスティック回帰分析を行なったところ、HTLV-1陽性者のぶどう膜炎罹患のオッズ比は陰性者の4.13倍、年齢・性別で調整したオッズ比は3.27倍であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

このデータは、世界的にみてもHTLV-1感染率が高い地域において、住民を対象とした前向きコホート研究に基づきぶどう膜炎に対するHTLV-1感染の寄与率を明らかにした初のものである。本コホート研究は現在進行中であり、これを基礎に脊髄症など他のHTLV-1関連疾患を含む疾患への寄与率、あるいは脳卒中、心筋梗塞など、生活習慣病への寄与率の解明も期待される。

社会的には、HTLV-1感染率が高い地域においては、臨床医も患者自身も、HTLV-1感染者についてはぶどう膜炎の可能性を、ぶどう膜炎患者についてはHTLV-1感染の可能性を、常に念頭に置くべきであると示唆している。

研究成果の概要（英文）：Using data from a cohort study conducted by Nagasaki University in Goto City, Nagasaki Prefecture since 2014, we investigated the HTLV-1 infection rate and the prevalence of uveitis among HTLV-1-related diseases. Anti-HTLV-1 antibodies were tested in 4,265 people, approximately 12% of the total population, and 685 positive cases and 3,580 negative cases were confirmed. Next, we checked the medical records of four medical institutions with ophthalmology in Goto City, and found that 14 (2.0%) of the HTLV-1 positive patients and 18 (0.5%) of the negative patients had uveitis. Based on the above, logistic regression analysis showed that the odds ratio of developing uveitis in HTLV-1 positive patients was 4.13, and the odds ratio adjusted for age and sex was 3.27.

研究分野：疫学

キーワード：成人T細胞白血病ウイルス ぶどう膜炎 HTLV-1ぶどう膜炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(Human T-cell Leukemia Virus type 1: HTLV-1)は、感染者に成人T細胞白血病・リンパ腫(Adult T cell Leukemia/Lymphoma: ATL)などを引き起こすレトロウイルスである。主たる感染地域は、日本、サハラ以南のアフリカ、南アメリカ、カリブ海地域、中東とオーストラリアの一部で、推計感染者数は世界全体で450万~930万人であるが、そのうち108万~130万人が日本に存在している(Gessain and Cassar 2012)。日本国内でも、感染者の45.7%は九州・沖縄に偏在している(Watanabe 2011)。2006~07年の献血スクリーニング検査でのHTLV-1感染率は、北海道・東北・関東・中部地方で0.06~0.26%、近畿・中国・四国地方で0.10~0.45%、九州・沖縄で0.62~1.95%であった(Satake, Yamaguchi and Tadokoro 2012)。

HTLV-1の感染経路のうち、輸血による感染と授乳による母子感染はスクリーニング検査によって無くなってきたが、性交感染は持続し、東京など大都市部への人口移動と相まって、感染率は九州で低下し、関東で上昇する傾向にある(Watanabe 2011)。

HTLV-1はATLだけでなく、HTLV-1関連脊髄症・熱帯性痙性麻痺(HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: HAM/TSP)、HTLV-1ぶどう膜炎(HTLV-1 Uveitis: HU)等を引き起こす(Quaresma et al. 2015)。HUは、HTLV-1に感染したCD4陽性T細胞が眼球組織に浸潤し、IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 等の炎症性サイトカインを産生することにより生じる。HU患者は、軽症から重症の硝子体混濁を伴う中等度のぶどう膜炎を呈し、飛蚊症、霧視、疼痛、灼熱感、掻痒、異物感等を訴える。多くの場合、ステロイドの点眼、テノン嚢下注射または全身投与により改善し、視力予後は良いが、一部の患者は再発を繰り返す(Kamoi and Mochizuki 2012)。HUとHAM/TSPの合併はみられるが、HUとATLの合併は極めてまれである(望月, 鴨居 and 寺田 2017)。また、HU患者の多くにGraves病の既往歴がある(Yamaguchi et al. 1994)。

HTLV-1感染率が高い宮崎県都市部の一眼科医院では、2010~2014年に949人のぶどう膜炎患者が受診したが、その原因はHUが14.2%で最も多く、次いでサルコイドーシス9.4%、Vogt・小柳・原田病8.8%、Behçet病3.2%であった(Terada et al. 2017)。一方、日本全国36大学病院眼科を2009~2010年に受診したぶどう膜炎患者3,630人で見ると、サルコイドーシス10.6%、Vogt・小柳・原田病7.0%、Behçet病3.9%で、HUはわずか0.8%であった(Ohguro et al. 2012)。HTLV-1高感染地域でのぶどう膜炎におけるHUの重要性を示唆するデータであるが、高感染地域住民全体を対象とし、ぶどう膜炎におけるHTLV-1の寄与を明らかにした研究はまだ無い。

HTLV-1感染者のHU有病率は、高感染地域である福岡県筑後地方で感染者10万対112.2と推定されているが、これは1995年に同地域内39眼科を受診したぶどう膜炎患者317人を対象に血清抗HTLV-1抗体検査を行い算出されたものである(池田, 小野 and 疋田 1998)。中央オーストラリア先住民を対象としたコホート研究で、HTLV-1感染率は33.3%であり(Einsiedel et al. 2016)、別の研究でぶどう膜炎有病率は人口10万対800と推定されているが、それとHTLV-1との関連は示されていない(Chang et al. 2012)。HU有病率を示唆する他の先行研究では、フランス領西インド諸島マルティニークの一大学病院を1992~98年に受診したHTLV-1感染者200人で14.5%(Merle et al. 2002)、ブラジルの一大学病院眼科で1994~96年に検査されたHTLV-1感染者105人で2.9%(Yamamoto et al. 1999)、ブラジルの他の2施設で1997~2003年に登録されたHTLV-1感染者262人で1.9%であった(Pinheiro et al. 2006)。しかしHTLV-1感染者のHU有病率を明らかにするための住民コホート研究もまだ無い。

### 2. 研究の目的

長崎大学離島医療研究所は、2014年から長崎県五島市において住民全体を対象としたコホート研究を実施している。本研究では、このコホート研究のデータを用いて、五島市住民のHTLV-1感染率、HU有病率、また、HUに対するHTLV-1感染の寄与の度合いを明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

長崎大学離島医療研究所は、2014年から長崎県五島市において住民全体を対象としたコホート研究を実施している。自治体が毎年行う特定健康診査の施行に協力しつつ、健診受診者にコホート研究への参加を依頼し、健診のデータを利用し、主として生活習慣病に関連するデータを加えて収集する。すなわち、特定健康診査の調査項目は、生活習慣に関する問診、血圧、身体測定、採血による糖脂質代謝・肝腎機能、尿定性検査等であるが、これに、体組成、骨密度、頸動脈エコー等を追加する。これら追加項目のひとつに、抗HTLV-1抗体があり、本研究ではそのデータを集計・解析する。

また、本研究では、五島市内の医療機関を受診した際の診療録のデータの利用についても許諾を得ており、脳卒中、心筋梗塞等の罹患状況をフォローアップしている。その疾患のひとつに、このたびぶどう膜炎を含め、その罹患率と、HTLV-1 感染との関連を調べることにした。

このコホート研究には、2014～2016年の第1期調査に3,594人(年齢27～96歳)、2017～2019年の第2期調査に3,364人(年齢28～98歳)の参加者を得た。自治体の特定健康診査を受診するのは、主として国民健康保険と後期高齢者保健の被保険者である。もともと五島市が高齢化率の高い離島であることから、コホート研究参加者の多くも高齢者となる。参加者の平均年齢は、第1期で69.0歳(標準偏差11.2)、第2期で69.9歳(標準偏差11.3)であった(Miyata et al. 2024a)。他方、何らかの病気に罹患したものはまず島内の医療機関を受診すると考えられ、この点は疾患のフォローアップに有利である。

HTLV-1 高感染地域の住民全体を対象とした先行の感染率調査としては、沖縄における40歳以上7,545人のうちの21%(Kohakura et al. 1986)、対馬における30歳以上2,582人のうちの22.7%(Tajima et al. 1987)があるのみである。

#### 4. 研究成果

まず、化学発光酵素免疫測定法による抗HTLV-1抗体スクリーニング検査と、リアルタイムPCRによる確認検査を施行した。その結果、685人(16.1%)の陽性者と3,580人(83.3%)の陰性者が確認された。

次に、五島市内で眼科をもつ4か所の医療機関の診療録から、コホート研究参加者のぶどう膜炎患者を確認した。その結果、HTLV-1陽性者685人中の14人(2.0%)、陰性者3,580人中の18人(0.5%)にぶどう膜炎患者が見出された。

以上からロジスティック回帰分析を行なったところ、HTLV-1陽性者のぶどう膜炎罹患のオッズ比は陰性者の4.13倍(2.01～8.32倍、95%CI)、年齢・性別で調整したオッズ比は3.27倍(1.75～6.27倍、95%CI)であった。

コホート研究実施地が離島であり、参加者の年齢は比較的高齢ではあるが、HTLV-1感染がぶどう膜炎発症のリスクと関連していることが明らかとなった。臨床医は、HTLV-1感染者についてはぶどう膜炎の可能性を、ぶどう膜炎患者についてはHTLV-1感染の可能性を、常に念頭に置くべきである(Miyata et al. 2024b)。

#### <引用文献>

- Chang et al. (2012) Clin Exp Ophthalmol, 40, 448-53.  
Einsiedel et al. (2016) BMC Public Health, 16, 787.  
Gessain and Cassar (2012) Front Microbiol, 3, 388.  
Kamoi et al. (2012) Front Microbiol, 3, 270.  
Kohakura et al. (1986) Jpn J Cancer Res, 77, 21-3.  
Miyata et al. (2024a) J Epidemiol. 34(5):254-263.  
Miyata et al. (2024b) J Med Virol. 96(5):e29653.  
Merle et al. (2002) Am J Ophthalmol, 134, 190-5.  
Ohguro et al. (2012) Jpn J Ophthalmol, 56, 432-5.  
Pinheiro et al. (2006) Am J Ophthalmol, 142, 811-15.  
Quaresma et al. (2015) Viruses, 8.  
Satake et al. (2012) J Med Virol, 84, 327-35.  
Tajima et al. (1987) Int J Cancer, 40, 741-6.  
Takahashi et al. (2000) Ocul Immunol Inflamm, 8, 235-41.  
Terada et al. (2017) J Ocul Pharmacol Ther, 33, 216-223.  
Watanabe et al. (2011) Int J Hematol, 94, 430-4.  
Yamaguchi et al. (1994) Br J Ophthalmol, 78, 163-6.  
Yamamoto et al. (1999) Arch Ophthalmol, 117, 513-7.  
望月, 鴨居 and 寺田 (2017) 日本内科学会雑誌, 106, 1410-1416.  
池田, 小野 and 疋田 (1998) 日本眼科学会雑誌, 102, 327-332.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|