



# Keynote Speech

基調講演

## 基調講演

### Keynote Speech

長崎大学 学長／医学博士・片峰 茂

Shigeru KATAMINE, MD, PhD, President of Nagasaki University



### 感染症はいかに制御できるのか

感染症は21世紀人類が直面する最大の課題の一つです。世界で年間2,000万人以上のヒトが感染症で死んでいると推定され、そのほとんどが、サハラ以南のアフリカを中心とした熱帯・亜熱帯地域に集中しています。最貧国の多い途上国には、現代医学の恩恵がもたらされていないのです。そして、いま、人類は新たな感染症の脅威に直面しています。新しい感染症（新興感染症）の出現です。この30年で、エボラ出血熱、エイズ、SARSなど多くの感染症が新たに出現し、私たちに恐怖に陥れています。その多くは動物の世界の病原体が、ヒトの世界に侵入してきたものです。森林開発など様々の人為的要因で人間と動物の出会いの頻度が飛躍的に増大したことが原因となっています。そして、交通手段の発達により、ヒトやモノが国境をこえて超高速で往来する中、世界の何処かに出現した感染症が瞬時に世界中に伝播してしまうのです。

感染症はいまや重要な危機管理の対象の一つです。人類には、さまざまな感染症の流行をコントロール（制御）し予防するための知恵と努力が必要とされています。講演では、或るがん（癌）の原因ウイルス流行克服のために、長崎県という一つの地域が24年間にわたって取り組んできた事業の成果を紹介させていただき、皆さんと感染症の制御について考えてみたいと思います。

肝がん、子宮頸がん、成人T細胞白血病（ATL）など、日本人のがんの1/4程度にウイルス感染が関わっています。原因ウイルスの感染者の一部にのみ、長い潜伏期の後にがんが発生しますが、一方がん患者のほとんどはウイルスに感染しています。即ち、これらのがんの発生にはウイルス感染は必要条件であり、理論的にはもし原因ウイルスの感染を完璧に予防することができればがん発生をゼロにすることができるのです。

ATLは1977年その存在が明らかにされ、続いて81年原因ウイルスHTLV-Iが初のヒト・レトロウイルスとして分離されました。そして、長崎県が世界最大のHTLV-I流行地域の一つであり、県民全死亡原因の1%弱（年間約100名）がATLであることが判明しました。私たちはHTLV-Iの感染経路解明と感染予防に関する研究を開始しました。まず、疫学調査と動物実験によりHTLV-Iの主要感染経路が母乳による母親から児への感染であるらしいことをつきとめました。しかし、その最終証明には感染母親から児への母乳を止めることで感染率が実際に低下することを示す必要がありました。1987年長崎県の支援のもと長崎大学と産婦人科医協会を中心に介入事業を開始しました。事業は(1)全妊婦のHTLV-I抗体検査(2)感染妊婦への母乳遮断の勧奨(3)出生児の追跡調査の3本柱から成ります。その後事業は24年間継続され今日に至っています。これまでに妊婦255,340名もの抗体検査を行い8,500名(3.3%)の感染者を見出しました。その約9割は完全断乳に同意したと推定しています。母乳栄養児の感染率約26%が完全断乳により1/10に低下し、母乳が主要感染経路であることが最終的に証明されました。感染率やATL発症率を勘案すると、本事業は約2,000件の母子感染を防止し、100例以上のATL発症を予防したと推定できます。当初5%を上回っていた県内の感染妊婦比率は、事業始後に出生した女児が妊婦集団の主体となる5年後には、1%を大幅に下回ると予想され、次世代には年間ATL発症ゼロを展望できるところまでできました。このまま推移すれば地域内ウイルス感染の予防による癌(ATL)征圧という世界にも類例のない成果となるはずで

## How we can Control Infectious Diseases: Intervention in the mother-to-child transmission of HTLV-I in Nagasaki, Japan, for 24 years.

Reducing the risk of infectious diseases is a major global issue in the 21st century. More than 20 million people annually die due to infectious diseases. Most of them are in tropical and subtropical regions including the sub-Saharan Africa, and they die from curable diseases such as diarrhea, pneumonia, malaria, measles, and so on. People from developing countries within these regions have hardly received any benefit from modern medical science. Additionally, mankind has been facing the global-wide risk of several newly emerged infectious diseases, which include Ebola, AIDS, SARS, and pandemic Flu. More than half of these have emerged through invasion of animal pathogens into human communities. The reclamation of woodlands, for example, has increased the chance of malign contact between human and animals, and the efficiencies of modern transportation systems have helped the emerged pathogens propagate more easily all around the world.

In my lecture, which will introduce an intervention program deployed to reduce the prevalence of HTLV-I, a causative virus of adult T-cell leukemia (ATL), in Nagasaki Prefecture since 1987, I shall discuss how we can control infectious diseases.

Approximately 25% of cancers in Japanese people are etiologically related with the infection of viruses. Almost all the cases of hepatic cancer, cervical cancer, and ATL are caused by hepatitis B/C viruses, human papilloma virus, and HTLV-I, respectively. Therefore, successful prophylaxis against the viruses theoretically will lead to a dramatic decrease in the number of patients with these cancers.

ATL, a highly malignant and incurable leukemia, was identified as a new clinical entity in 1977. Some unique epidemiological features of ATL strongly suggested the involvement of infectious agents, and successively the causative virus, HTLV-I, was isolated in 1981, then soon after, Nagasaki was found to be heavily endemic for

HTLV-I. The annual incidence of ATL in the Prefecture was about 100 which equated to 1% of total deaths. This prompted us to conduct a study to elucidate the major transmission route of HTLV-I in order to develop prophylactic measures. Intensive epidemiological studies and animal experiments strongly suggested that 'mother-to-child transmission via breast feeding' was a major pathway.

In order to test the idea, and to reduce the prevalence of HTLV-I, an intervention program named "ATL Prevention Program, Nagasaki", was started in 1987 through the collaboration of Nagasaki University, the Obstetrician Association, and the Prefectural Government. The program consisted of, (1) the serological HTLV-I screening of all pregnant women, (2) advising infected pregnant women to refrain from breast feeding, and (3) serological follow-up of children born to infected mothers. This has been continued up until the present for the past 24 years. So far we have tested 255,300 pregnant women including 8,500 infected women. More than 90% of them agreed to refrain from breast feeding.

Our results have shown that breast feeding transmits HTLV-I to about 26% of children, whereas if women refrain from breast feeding, this rate reduces substantially down to 2.7%. Therefore it is estimated that the intervention program has prevented more than 2,000 cases of mother-to-child transmission and more than 100 ATL cases. Moreover, we readily expect that the rate of infected pregnant women, born after the start of the program, will be dramatically reduced and that the annual incidence of ATL in Nagasaki Prefecture will be less than 1% within the next generation.



# Keynote Speech

記録集

## 基調講演

### Keynote Speech

長崎大学 学長／医学博士・片峰 茂

Shigeru KATAMINE, MD, PhD, President of Nagasaki University



御過分な御紹介ありがとうございます。皆様、おはようございます。片峰茂と申します。長崎大学から参りました。私にとりまして、この第2回神戸アニマルケア国際会議で基調講演をさせていただくということは大変名誉なことであり、非常にうれしく思っております。また、組織委員会の方々には、このような非常に意義のある、エキサイティングな会合にお招きくださいまして、心より感謝申し上げます。特に、私は今日の座長、そして事務局長富永佳与子先生に感謝申し上げます。彼女は強力に、そして継続的にこの壇上上がるようにと私を激励し続けてくださいました。ありがとうございます。

**How we can control infectious diseases: Intervention in the mother-to-child transmission of HTLV-I in Nagasaki, Japan, for 24 years.**

**Nagasaki University  
Shigeru Katamine, MD, PhD**

【スライド1】

現在、私は長崎大学の管理業務に関わっております。しかしながら、私は基本的にはサイエンティストで、ウイルス学、人類におきますウイルス疾患、さまざまな疾患を起こすウイルスが専門でございます。ですから、今朝、私はここで、ウイルスによります感染症のお話をさせていただきます。御存じのように感染症のリスクを減じるということ、これが21世紀の重要なグローバルな課題であると言えるかと思っております。世界の多くの人々が感染症によって亡くなっています。そして、最近では新しい疾患、病原体が人間社会に、世界中に出現してきております。

私のお話でありますけれども、二つの話からなっております。

まず最初に、簡単にではありますけれども、感染症のグローバルな問題について、まとめてみたいと思いません。そして後半ですが、HTLV-Iの母子感染への介入研究について話します。HTLV-1は成人T細胞白血病を引き起こすウイルスです。この感染症との闘いによりコントロールがうまくいったという、成功例についてお話しをしたいと思います。

私の講演スタイルはちょっとユニークで変わっていて、英語でしゃべりますけれども、スライドはほとんど日本語で書かれております。こういうふうな感じですね。私の日本語英語の理解の助けになるのではないかと思います。そして、今日の私の話によって、皆様方が感染症に対する理解を深めていただければと思います。

**Infectious diseases are the most important cause of death in the world**

年間死亡総数: 約5,000万人

感染症による死亡総数: 約2,000万人

(40%)

- 1) 下痢症: 500万人
- 2) 肺炎: 500万人
- 3) エイズ: 200万人
- 4) 結核: 200万人
- 5) 麻疹: 150万人
- 6) マラリア: 150万人

【スライド2】

それでは、感染症をめぐるグローバルな問題からお話をさせていただきます。ご覧いただきますように、世界におきまして感染症というのは最も大きな死因であります。世界での年間死亡総数は約5,000万人であります。その中で40%、約2,000万人が感染症によって死亡しております。例えば下痢症、さまざまなウイルスによって起こるわけですが、ノロウイルス、あるいはロタウイルスなどがそうですけれども、それからエンテロバクテリア、腸内のバクテリアですが、大体500万人亡くなっています、年間。そのほとんどが小児であります。新生児、あるいは幼児を含めてで

あります。そして、同じような数の人が肺炎で亡くなっています。それから、エイズ 200 万人、結核が 200 万人、麻疹、マラリア 150 万人、と続きます。

最も重要な点は、これらの疾患は世界で一般的に見られるものであるということです。そして、アメリカや EU 諸国、日本などの先進国におきましては、このような疾患は入院や投薬によって治療可能です。そして、ある場合はワクチン接種によって、予防が可能です。エイズはちょっと例外かも知れませんが、たくさんの人が先進国でも亡くなっていますけれども、抗 HIV 治療薬がありまして、HIV に感染した潜伏期を長くすることで発症を遅らせることができます。潜伏期は HIV に感染してからエイズの発症までの期間を言っております。ですから、感染症で亡くなる 2,000 万人のほとんどは先進国ではなく途上国、とくにサハラ砂漠周辺を含め、熱帯、それから亜熱帯の地域に住んでいる人々なのです。

この熱帯地域の途上国は非常に困難な状況にあります。栄養状況も衛生状況も悪く、よってさまざまな感染症が容易に伝播してしまいます。さらに病院があまりなく、公の医療システムがありません。貧しくて入院もできず、ワクチンや薬を十分に配布できないという状況です。途上国のこのような地域においては、人々はほとんど現代の医学の恩恵を受けていないのです。有病率も、それから死亡率も非常に高い状況です。このように社会的、政治的、経済的な不平等が地球上の南北格差として存在するのです。【スライド 2】

**顧みられない熱帯病**  
(NTD: neglected tropical diseases)

- ・ 寄生虫疾患感染症  
トリパノソーマ(睡眠病)、住血吸虫症、  
シャーガス病など
- ・ ウイルス感染症  
デング熱、日本脳炎など
- ・ 細菌感染症  
コレラ、ジフテリアなど

【スライド 3】

一般的な疾患に加えて、他にもたくさんの感染症が熱帯地域にはあります。それを顧みられない熱帯病、NTD と呼んでおります。この中に含まれるものは、これは睡眠病、住血吸虫症、シャーガス病などの寄生虫疾患、デング熱、日本脳炎などのウイルス感染症、コレラ、それからジフテリアなどの細菌感染症が含まれます。

重要な点は、このような疾患 N T D は熱帯、亜熱帯の地域に限定しているということであります。先進国にはありません。このような理由から研究者、それから製薬会社が、N T D には焦点を当てていない、余り注目していないことが問題だと思います。その結果としまして、N T D の病態の解明がされていません。治療や予防方法もまだまだこれから開発されていかなければなりません。今までのところ、N T D はグローバルな社会において顧みられてこなかったと言えます。

【スライド 3】

**新興感染症**  
Emerging Infectious Diseases

- (1) 地方に局限していたウイルスが世界的大流行をおこした  
: AIDSウイルス(HIV)、西ナイルウイルス
- (2) 動物種間で維持されていたウイルスがヒトの世界に侵入  
: エボラウイルス、ニパウイルス、BSE(プリオン)、SARSウイルス、インフルエンザウイルス(トリ、豚)
- (3) 既存の病原体の遺伝子変異に基づく大流行  
: インフルエンザウイルス、薬剤耐性菌

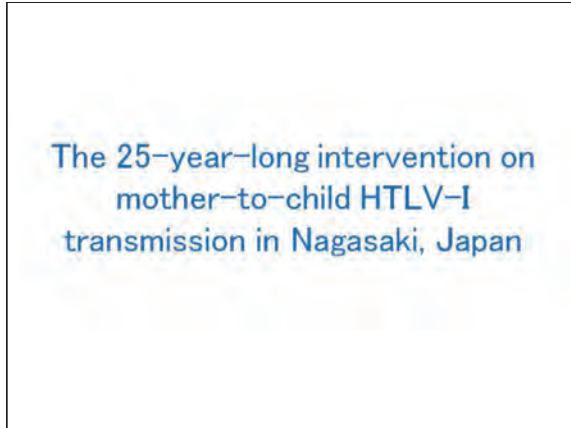
【スライド 4】

それからさらにここ 30 年間、人類は新しく現れた感染症の地球規模の流行に直面しています。エボラであるとか S A R S、エイズなど、それからまたインフルエンザなどもそうではありますが、これらは全て人間の社会に近年新たに出現したものです。まず、局限された小さな地理的なエリアに限られて存在していた病原体が新しいところに広まっていった事例です。例えばアフリカの一地方に局限していたエイズが、やがて都会に広がり、1980年代に入ってまたたく間に世界中に広まっていきました。そのほかの多くの例は、動物の世界に在った病原体が人間のコミュニティに侵略してきたものです。エボラウイルスはサルから、ニパウイルスはコウモリから、B S E、狂牛病は牛から、そして S A R S はネコ科の動物から、そして、インフルエンザウイルスですけれども、鳥やブタからということになります。あるいは、病原体のゲノムの変化も、またインフルエンザの新しい種、あるいは薬剤耐性菌の出現に関わっています。

たくさんの要因、例えば社会経済的な要因であるとか、あるいは環境の変化、人間的な行動の変化、こういうようなものが新しい病原体の出現に関わっております。例えばアフリカの森林が開発により消失することによって、人間とそして動物の出会いのチャンスが大きくなりました。そして、現代のこの運送・交通シ

ステムによって、病原菌の出現と世界中への拡大が容易になりました。【スライド4】

以上、簡単に感染症に関するグローバルな問題をまとめてみました。最も重要な点は、最大の焦点が熱帯、それから亜熱帯にあるということです。そこには、世界の支援を待つ多くの人々がいるのです。



【スライド5】

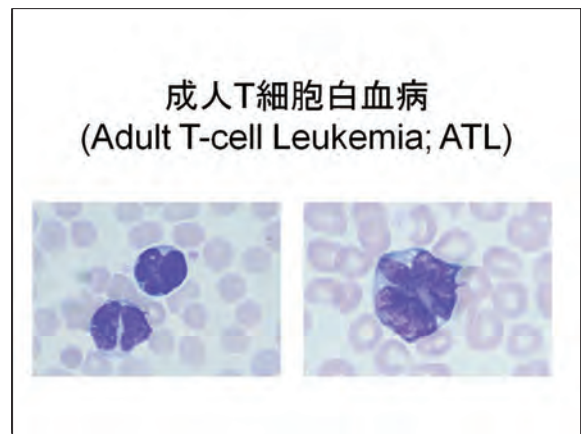
The viruses cause cancers in the mankind

がんの種類	原因ウイルス
肝がん	B型及びC型肝炎ウイルス
子宮頸がん	パピローマウイルス
バーキット・リンパ腫 / 上咽頭がん	EBウイルス
成人T細胞白血病 (ATL)	HTLV-I

【スライド6】

それでは、2番目のお話に進んでいきたいと思えます。長崎のHTLV-I母子感染予防のための介入事業についてです。HTLV-Iは成人T細胞白血病ATLの原因ウイルスであります。私も20年ぐらこのプロジェクトにかかわってまいりました。【スライド5】

ご存知のように、がんは日本人の最も重要な死亡原因であるということが言えます。日本人の大体三分の一ががんで亡くなっています。その中の約25%がウイルスの感染が関わっているがんです。肝がん、子宮頸がん、そして成人T細胞白血病ATLは、それぞれB型、C型ウイルス肝炎、それからまたヒトパピローマウイルス、HTLV-Iが原因となります。また、バーキットリンパ腫（アフリカ大陸で流行）、それからまた上咽頭がん、これは中国でよく見られますが、これもEBウイルスの感染に関連しています。理論的には、これらのウイルスの予防をうまくやることにより、人間の社会はこのようながんを克服することができるという



【スライド7】

ことだと思います。【スライド6】

これがATL細胞ですが、多くの小さな赤血球の細胞によって取り囲まれております。ごらんいただきますように細胞の中に非常に特徴的な、不規則な形の核が見られます。この核は場合によっては二つの核があるように見えます。こちらは非常にユニークな形態学的特徴によって、ATLは容易にそのほかの白血病と区別ができます。【スライド7】

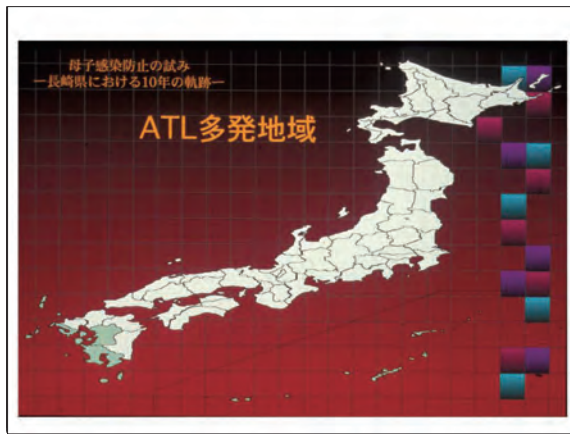
成人T細胞白血病 (内山、高月ら:1977)  
Adult T-cell Leukemia; ATL

- (1) 白血病細胞の独特の形態(核の切れ込み)
- (2) 皮膚病変
- (3) 高カルシウム血症
- (4) 化学療法剤が効かない
- (5) 治療成績はきわめて悪く、ほとんどの患者が発病2年以内に死亡する。
- (6) 南西九州・沖縄出身者に多い
- (7) 家族内発症例

【スライド8】

ATL・成人T細胞白血病を最初に見出したのは、京都大学の内山先生、高月先生で、1977年のことでした。さらにこの非常にユニークな形態学的な外観以外にも多くの特徴があるということで、その他の白血病と区別することができます。例えば頻繁な皮膚病変がある、それから高レベルの血中のカルシウムが見られるなどであります。そしてATL細胞は、また化学療法が余り効かないという特徴があります。【スライド8】

したがって、ATL患者さんの予後は極めて悪いということです。ほとんどの患者さんが診断後2年以内に死亡いたします。やがて、非常に重要な知見が得られました。ほとんどの患者さんが日本の特定のところ、南西九州、沖縄の出身者であることが判ったのです。そうでなくとも、患者さんのお父さん、お母さんがそういうところにいた人たちが多いのです。長崎、



【スライド9】

鹿児島、沖縄が多いです。そして、家族性の発症例が多いことも判りました。同じ家族の中にATL患者が2例以上いるということです。このような事実から、この白血病には特定の地域での流行があるのではないかと、そしてそれにはウイルス感染が関わっているのではないかとということが強く疑われたわけです。ここに示しますのは、このブルーの色、長崎、熊本、鹿児島、そして沖縄でATLの多発が見られるということを示す地図です。【スライド9】

**HTLV-I**  
(Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I)

- (1) 日沼頼夫博士ら(京大)が1981年ATL細胞株から分離
- (2) ヒト・レトロウイルス
- (3) T細胞に感染し不死化
- (4) 南西日本、カリブ海、アフリカなどで流行
- (5) HTLV-I感染者の～5%がATLを発症する。感染者以外からの発症はない。
- (6) HAM(脊髄症)やリウマチ様関節炎など自己免疫疾患とも関連

【スライド10】

そして、1981年、ATLの発見の後、4年後ですが、京都大学の日沼先生によりまして、このATLを起こすヒトT細胞リンパ指向性ウイルスタイプIが発見されました。HTLV-Iであります。

HTLV-Iは初めてヒトレトロウイルスであり、ヒトT細胞の実験的不死化(がん化)が可能であることが判りました。そして重要なことは、世界的な調査が行われた結果、HTLV-Iは、やはり独特の場所、南西日本を含み、カリブ海やアフリカ大陸などで流行していることがわかりました。さらに重要なのは、これらの場所が、ATLの高い発生率の地域と重複していたことでした。【スライド10】

その後、全国規模での臨床研究が行われまして、HTLV-Iに感染した5%の人が、後にATLを発症す

**ヒト・レトロウイルス**  
(Human Retroviruses)

- ・感染した個体(細胞)に生涯にわたって存在し続ける
- ・感染後10～50年後に病気を発症
- ・一見健康な感染者が感染原となり感染が拡大する

(1) **オンコウイルス**  
HTLV-I (Human T-lymphotropic Virus Type-I): 成人T細胞白血病(ATL)

(2) **レンチウイルス**  
HIV (Human Immunodeficiency Virus): 後天性免疫不全症候群(AIDS)

【スライド11】

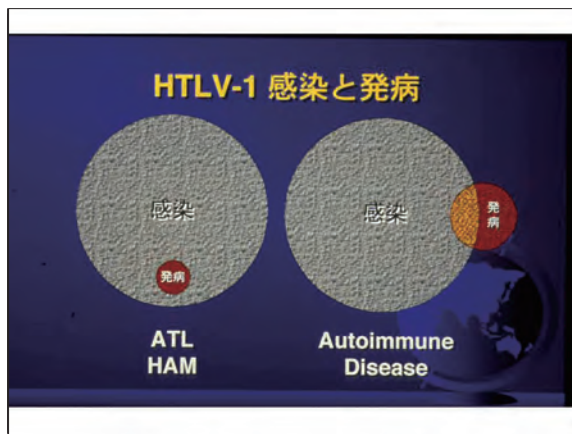
るということ、一方、ATLの患者さん全て、HTLV-Iに感染しているということがわかりました。またHTLV-Iとそのほかの疾病との関連もわかりました。例えばある種の骨髄症であるとか、あるいはリウマチ、関節炎といった自己免疫疾患等とも関連があるとわかったわけです。

既に申しあげましたように、HTLV-Iはレトロウイルスであります。レトロウイルスはユニークな転写酵素という酵素によるユニークなライフサイクルを持っています。一度感染されますと、このレトロウイルスゲノムは宿主の染色体に組み込まれます。そして、細胞内に居続けることになります。一たん感染いたしますと、このウイルスは生涯この宿主に居続けるということです。そのウイルスを宿主から除去することはできません。そして感染した後、その個人は長い間健康なまま居続けます。ほとんどの感染者は、一生健康なまま生き続けます。

しかしながら、人によっては感染後、長い潜伏期間後にATLを発症するわけです。いずれにせよ、ほとんどの感染者は健康なまま感染源として行動してしまうということがあるわけです。これが問題なのであります。ヒトのレトロウイルスには2種類あります。一つがHTLV-Iとそれからもう一つがHIVです。この二種類のウイルスの両方とも、ヒトのT細胞、Tリンパ球に感染するわけでありましたが、発症する病気が全く違います。HTLV-Iは感染したT細胞を不死化して白血病を発症させます。しかしHIVの場合には感染したT細胞を破壊いたします。そして最終的にはエイズ、後天性免疫不全症候群を発症させるわけです。【スライド11】

このスライドはHTLV-I感染と、そしてその結果の疾病の関連性を示しています。例えばリウマチ様関節症の患者さんの場合ですが、患者さんのうち何人かはHTLV-Iで感染していますが、ほとんどの場





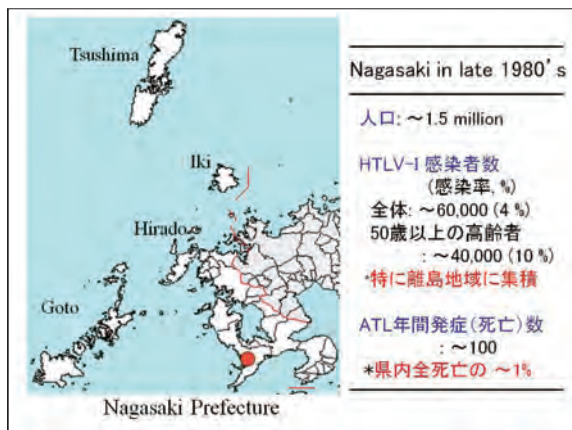
【スライド 12】

“HTLV-I感染を完全に予防することができれば、ATL発がんを根絶することができる。”

【スライド 13】

合は感染はしていません。しかし、一方でATLの場合、実際に感染している患者さんの5%しか発症しません。逆にATL患者さんは全てHTLV-Iによって感染を受けています。ということで、結論はこのように言えるかと思います。もし、HTLV-I感染を完全に予防することができればATLや悪性で致命的ながんを根絶することができるということです。

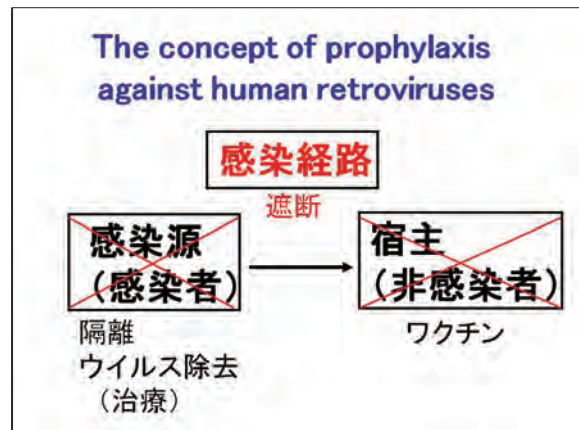
【スライド 12-13】



【スライド 14】

こちらが長崎県の1980年代の状況です、トータルの人口は150万ほどです。うち4%がHTLV-Iに感染していました。非常に高い感染率であります。特に50歳以上の高齢者の場合ですと、感染率は実に10%

に上がります。そして、さらに重要なのは特にこのエリアです。離島地域、例えば五島、壱岐、平戸、対馬ではとても高い感染率です。20%以上、さらに30%あるいは40%も感染率があるという場所もあるわけです。そして年間ATL発症数です、ATLによる年間死亡数は100となっています。県内全死亡数の約1%に相当します。即ち、ATLをどのようにコントロールするのかということが、長崎県の健康安施策の重要課題であったわけです。【スライド 14】



【スライド 15】

それでは、HTV-1の予防対策について考えていきたいと思います。予防対策、すなわち防止について検討するとき、非常に大切なコンセプト、感染の背後にある不可欠な3つの要素があります。その一つが宿主・宿主で、通常まだ感染をしていない個人であります。二つ目が感染源ですが、HTV-1の場合、感染源は感染者ということになります。そして、三つ目が感染経路であり、宿主と感染源をつなげるものです。この三つが不可欠な要因であり、言い換えればこの三つの要因のどれが欠けても感染は成立しないということです。

ですから感染症の予防対策を考えるとき、三つの要因のうち一つに焦点を当ててみるといいのです。残念ながら、ヒトレトロウイルス、すなわちHTLV-Iに関しては効果的なワクチンはまだありません。HIVでも同じことが言えるわけです。【スライド 15】

それでは感染源についてはどうでしょうか。申し上げたように、ウイルスは一度感染いたしますと、それを宿主から取り除くことはできないわけです。生涯ずっとその個人の体内に存在し続けます。そして、ほとんど感染者は健康なんです。彼らを隔離することはできません、これはもちろん人権にかかわる問題になります。ですので、残るは三番目の要因、すなわち感染経路を何とかするしかありません。ということで、この感染経路を特定することから研究を開始しました。HTL

### Epidemiology for mother-to-child transmission of HTLV-I in Nagasaki

	陽性/検体	感染率
<b>母 → 児</b>		
・感染母親の児(1~13歳)	17/78	22.0%
・小児科入院患者(1~19歳)	14/533	2.6%
<b>児 → 母</b>		
・感染児の母親(五島)	12/13	92.0%
・同年代女性献血者(五島)	5/91	5.5%
<b>母 → 母</b>		
・感染妊婦の母親(長崎)	10/12	83.0%
・同年代女性献血者(長崎)	25/391	6.4%

【スライド 16】

V-1に関する重大な発見は、感染者が家族内に集まっているということです。これは、家族内の密接なコンタクトによる感染、例えば母から子へ、夫から妻へ、などといった家族内経路がある可能性が強いということです。実は、私たちの早期段階の疫学研究のデータにより、HTLV-1の母子感染の存在が明らかになりました。感染の母親78名から生まれた子供のうち17名が感染をしています。すなわち感染率は22%でこれは一般的な同年代の子供の確立2.6%と比較すると、非常に高い値になっています。また逆に、感染している子供の母親を調べたところ、13名のうち12名、これは92%の母親が感染していました。同年代の女性の5.5%と比較すると、非常に大きな差があるわけです。同様に、感染妊婦の母親12名では10名で感染が見られたということは83%の感染率であります。同年代女性献血者の場合には6.4%ということですので、かなりの有意差があったということです。このような疫学的なデータが、母子感染の経路があることの証拠となったのです。

【スライド 16】

### Mother-to-child transmission of viruses

- ・子宮内感染(経胎盤感染)
- ・産道感染(周産期感染)
- ・母乳感染(出生後感染)

【スライド 17】

母親から子供へウイルスが感染する。可能性としては三つあります。まず、子宮内感染で、子宮の中で胎児が感染するもので、これは経胎盤感染と呼んでいます。二番目は産道感染があります、周産期の感染です。

そして三番目ですが、これは出生後の感染となります。感染が母親から子供に母乳の授乳で起こります。

【スライド 17】

### キャリア母乳経口投与によるコモンマーマモセット感染実験

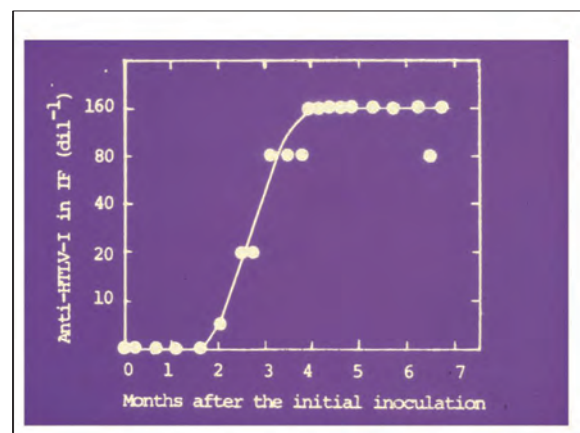
投与量	総量 200ml	1/10 容量に濃縮
総投与細胞数	$6.8 \times 10^8$	
感染細胞数	$7 \times 10^8$	

【スライド 18】

我々は母子感染の経路を特定するために、感染した母親から生まれた子供を追跡調査しました。そして子供の感染が診断されるのは非常に遅い、生まれてから1年近く経ってからだということがわかりました。そこで、我々はこの三番目の経路が、HTLV-1の母子感染の可能性が高いと考え、て感染した母親の母乳の授乳について調べました。感染した母親からの母乳を調べてみると、母乳中に多数の細胞があり、その細胞の中にたくさんの感染細胞が見つかりました。母乳がHTLV-Iの感染源になりうるということが判ったわけです。

そこで母乳を実際に実験動物に与えてみました。マモセットを実験動物に使用しました。それで感染した母親の母乳中の細胞を、マモセットの口腔内に投与しました。投与した細胞数は大体  $6.8 \times 10^8$  ですが、その中には感染細胞は  $7 \times 10^8$  ぐらいありました。

【スライド 18】

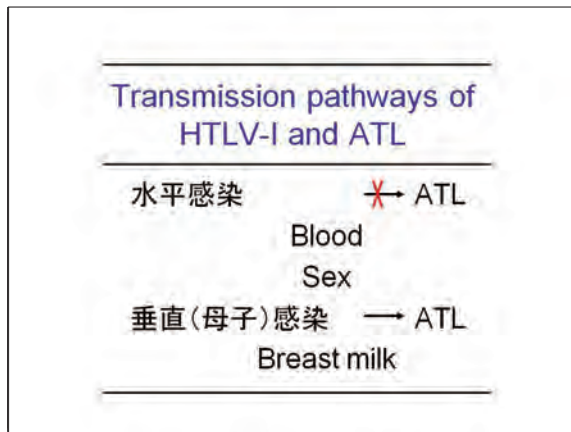


【スライド 19】

このスライドは動物実験の経過を示していますが、投与後、1カ月後、2カ月後、3、4、5、6、7カ月後に採血し、血液内の抗体を測定しました。HTLV

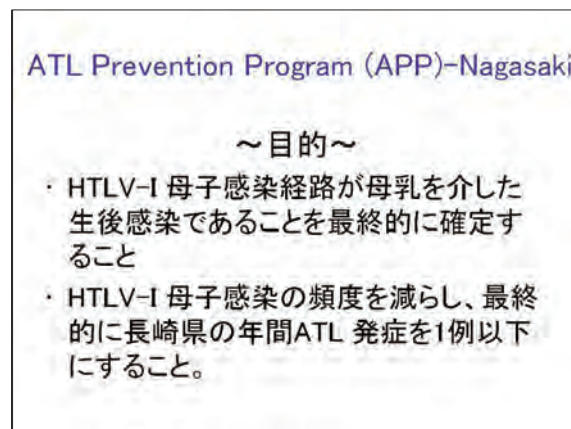
V-I に対する抗体です。この抗体が見つければ HTLV-I に感染しているという証拠になります。

ごらんのように摂取して2カ月後、抗体が上がってきております。が大体生後3カ月後にピークに達しています。この結果から、はっきりと、感染した母親の母乳を赤ちゃんが飲むと、感染する可能性があるということがわかります。この時点で、母乳による母子感染が HTLV-I の主要感染経路であることが強く示唆されたわけです。【スライド 19】



【スライド 20】

ちょうどその頃、臨床データ試験が、非常に重要な情報を与えてくれました。HTLV-I の感染経路には、母子感染のほかに、血液や性的接触による水平感染もあるのですが、臨床的なデータを見てみますと、成人になってからの水平感染例からの ATL の発症例は 1 例もないことが判ったのです。例外なしに、ATL 発症者は、生後早期に母親から感染していたのです。ですから地域社会の中で ATL を克服するためには、この感染ルート（母乳による母子感染）をコントロールすればよいということがわかったのです。【スライド 20】

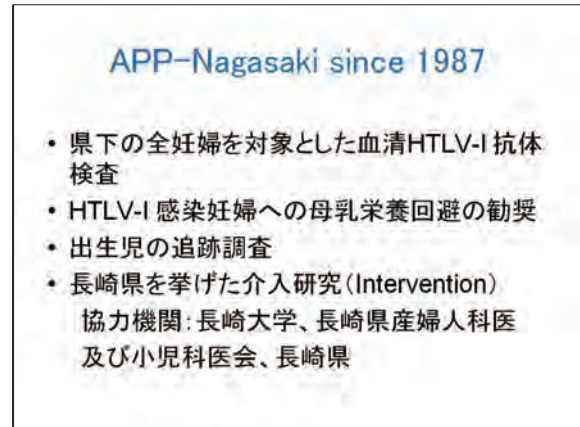


【スライド 21】

したがって、1987 年、全県規模で、「ATL 予防プログラム：APP 長崎」という研究事業を始めました。25 年前のことです。この目的であります。一つは HTLV-I の母子感染経路が母乳を介した生後

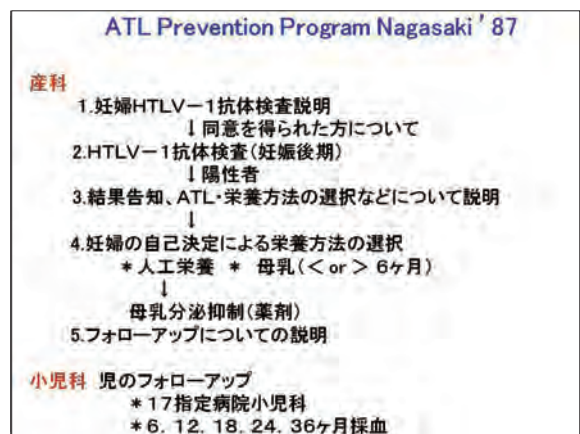
感染であることを最終的に確定すること。もし、赤ちゃんに母乳を与えなければこの感染率は劇的に下がれば最終証明になります。それから二番目ですが、感染したお母さんが断乳（母乳を与えない）することによりまして、長崎県が ATL を克服することです。

【スライド 21】



【スライド 22】

プログラムの内容ですが、まず最初に妊婦のスクリーニングを行います。県下の全ての妊婦の血清 HTLV-I の抗体検査を行い、そのことで HTLV-I 感染妊婦を特定することができます。つぎに、HTLV-I 感染妊婦に、児への感染リスクを説明して母乳を与えないようにと依頼します。さらに、感染妊婦から出生した子供のフォローアップ、追跡調査を実施します。このプログラムは、長崎県、小児科医師会、産婦人科医師会、そして長崎大学が密接に協力いたしまして実施しており、25 年もずっとこの協力関係が続いております。【スライド 22】

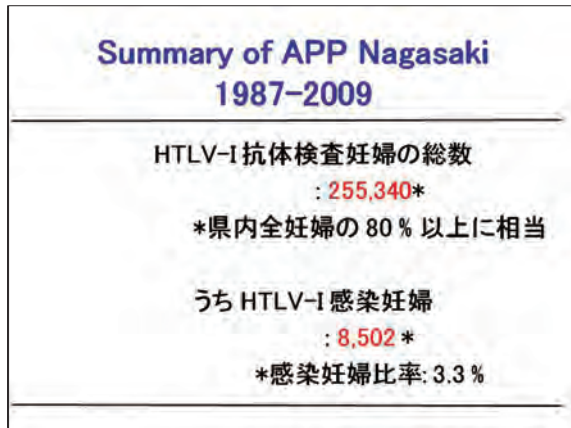


【スライド 23】

このスライドは、このプログラムの詳細を示しています。まず、女性が妊娠しますと産婦人科の先生を受診します。そして、HTLV-I の抗体検査を行います。この抗体検査のコストは県が補助してくれます。そして、次の来院時にこの結果が報告されます。妊婦が HTLV-I 陽性であるとわかりましたら、母乳のリス

クを説明され、別の栄養方法が選択できると説明されます。断乳をして、そしてボトルで人工栄養にし、母乳分泌抑制は薬剤によって行えます。しかし母親によっては、それでも母乳を選ぶ場合があります。そのような場合には、授乳の期間を6カ月以内、あるいは6カ月以上なのかということを確認します。そして、出生した子供たちを登録されている指定病院の小児科でもって6、12、18、24、36カ月ごとにフォローアップすることで、断乳の効果を判定することができます

【スライド 23】



【スライド 24】

こちらがまとめです。1987年から2009年すなわち23年間で、25万5,340名の妊婦さんを調査しました。この数字は、県内全妊婦数の80%以上に相当します。そして8,502名の妊婦さんの感染が確認されました。感染妊婦比率が3.3%ということがわかりました。この感染した母親は、どのように子供を育てるか自分で選択されまして、90%以上が母乳を止めて、哺乳瓶での人工栄養を選択されました。そしてその結果がこのスライドに示されていますが、とても重要なデータです。三つの重要なことがあります。【スライド 24】

	出生児 総数	感染児 数	感染率 (%)	P values
Bottle-Feeding	1,001	27	2.7	P<0.01
Breast-Feeding	311	55	17.6	
短期 (≤ 6ヶ月)	134	9	6.7	P<0.05
長期 (> 6ヶ月)	177	46	26.0	

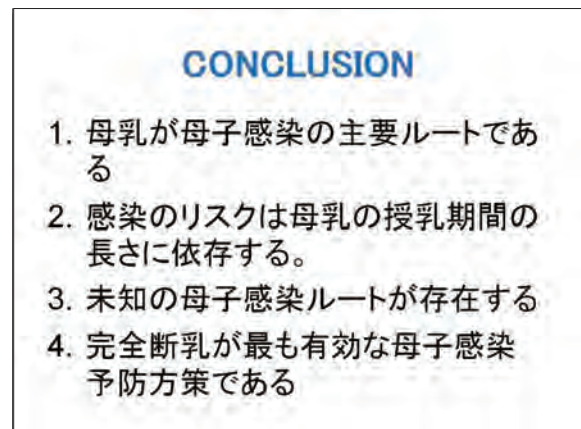
【スライド 25】

まず最初に、もし完全に母乳をやめて、そして子供を人工乳で育てると感染率は2.7%でした。一方で、母乳で育てた場合の感染率は17.6%になったわけです。こ

の二つの感染率の間には明確な有意差があります。明確に母乳は大きな母子感染の源であることが言えるわけです。

そして二番目の結論は、母乳投与の期間を見た場合、母乳の期間が6カ月以内であった場合感染率は6.7%でした。しかし、一方で母乳期間が長かった、6カ月以上だった場合の感染率は26%でした。やはり、この二つの数の間にもかなり大きな有意差があるということです。つまり、母子感染のリスクはやはり母乳投与の期間の長さ依存するということもよるといえることがわかったのです。

三番目の重要な発見は、子供に感染させたくないという思いで母乳の授乳をあきらめたにも関わらず、低い確率ではありますが、2.7%の子供が感染してしまったということです。これは、まだ未知の母子間感染経路があるということを示しています。【スライド 25】



【スライド 26】

プロジェクトの結論としては、HTLV-1の主要感染経路は母乳による母子感染であるということ、そしてその感染のリスクは母乳の授乳期間の長さにもよるといえること、そして三つ目、未知の母子感染ルートが存在するという事です。しかしながら、ここでやはりプロジェクトの結論として申し上げたいのは、完全に断乳をするということが最も有効な母子感染予防の方策であるということです。【スライド 26】

さて、こちらに一つのエスティメーション(予測)を示しています。これまでのところ25万5,000人の妊婦さんを調べ、8,500名の感染者を見出しました。このうち90%の妊婦さんが母乳を断つという選択をしました。そして長期の母乳、授乳期間による感染の確率は26%、人工栄養による母子感染率が2.7%です。計算をしてみると、このプログラムでは、1,770症例の母子感染を予防できたということになります。そのうち5%が将来的にATLを発症することになりますので、このプロジェクトはすでに、88のATL発症を防いだものと

### Estimation (1)

- ・ APP Nagasaki は、これまでに1,800例以上の HTLV-I 母子感染と90例以上の将来の ATL発症を予防した

- ・血清スクリーニングで判明した感染妊婦総数: 8,500
- ・うち、人工栄養に同意妊婦数: 7,600 (90%)
- ・母乳(長期)による母子感染確率: 26.0%
- ・人工栄養による母子感染確率: 2.7%

$7,600 \times (0.260 - 0.027) = 1,770$

- ・感染者からのATL発症確率: 5.0%

$1,770 \times 0.05 = 88$

【スライド 27】

“長崎県における年間  
ATL 発症数は、次世代  
もしくは次々世代におい  
て1以下になる。”

【スライド 29】

### Estimation (2)

感染率 (%)	HTLV-I感染者 数 (年間予測)	ATL発症数 (年間予測)
現世代 3.2	800	40
次世代 0.8 (母乳)	200	10
0.1 (断乳)	25	1

各年齢人口: 25,000  
母乳による感染率: 0.26  
母乳以外による感染率: 0.03  
HTLV-I感染者の生涯ATL発症リスク: 0.05

【スライド 28】

### The issues remained to be challenged

1. 母乳以外の未知の母子感染経路は何か？
2. 感染を告知した女性(母親)のATL発症予防方策が未開発
3. HTLV-I感染予防効果か、母乳の効用か？
4. 長崎など流行地以外の地域(東京など)における母乳回避介入の必要性: HTLV-I総合対策(2010年12月厚生労働省)

【スライド 30】

予測できるわけです。【スライド 27】

また、別の予測データです。今現在の長崎県の全人口は感染率3.2%と仮定します。(各年齢人口を25,000とした場合)HTLV-I感染者が各年齢で800名いるということですこの800名の感染者のうち、将来ATLの発症するのは恐らく40名と予測されます。そして、もしこれらの母親が母乳で子供を育てたとすると、感染率が26%ということになり、次世代の感染者は200名でATL発症者は10名と予想されます。一方、もし、全ての母親が母乳を断つという決定をいたしますと、次の世代の感染者数は25名でATL発症予測は1名率になります。これは単純な予測ですので、実際はもっと少なくなるかもしれません。【スライド 28】

ということで、長崎県はこのプログラムAPP開始後に誕生した妊婦さんの感染率が急速に減少していることを、そして実際に年間ATL発症患者数が1名以下になることが十分に期待できます。つまり、一年間にATLを発症する患者数が、次の世代、または少なくとも次の次の世代には1名以下になるということです。ということは、長崎県はこの私たちが死に追いやる、非常に悪性の強いがんATLを克服することができるということなのです。【スライド 29】

しかしながら、まだ課題は残されております。まず、先ほど申し上げたように、このプログラムではまだ未知の母子感染経路があるということがわかりました。数は少ないとはいえ、妊婦さんが子共々に感染させたくいと母乳を断念することを決意したにも関わらず、残念ながら児に感染させてしまったのですということです。我々にはこの未知の経路を特定するという責務があると考えています。それが一つです。

そして二番目に、さらに私たちには、実際に感染をしていますよという告知をしてしまった8,000名のお母さんたちに対しても責任があります。この8,000人のお母さんたちのうち5%、すなわち400名はATLを将来発症する可能性があります。残念ながら私たちは今、このATLの発症を防ぐ方策を持ちません。発症予防方策を開発すること、これが大きなチャレンジとして残されています。

そして三番目、これは非常に複雑な問題ですが、母乳を与えないことのメリットとデメリットのバランスに関しての話になります。ご存知のように、母乳は子供には大きなメリットをもたらします。母乳は栄養価も高いということだけでなく、抗体、あるいはウイルス、抗原に対しての自然な免疫を児に与えるという効能を持ちます。また母と子のスキンシップという点



も、子供のその後の発達に大切な要素です。断乳による感染予防のメリットとのバランスは、難しい要素をはらんでいます。

また、最後に強調したい点があります。それはこのA P Pの成功を国レベルに波及していきたいということです。H T L V - Iの日本における他地域の感染率は非常に低いレベルです、0.1%となっています。それでも、日本での感染者の総数は100万人を超えているわけです。その中から約5万人がA T Lを将来発症します。これを座視するわけにはいきません。長崎の経験を伝え、そしてA P Pを日本全体に拡大して実施するということが重要だと思っています。【スライド 30】

2010年の12月、厚労省は、H T L V - Iの抗体検査を、すべての希望する妊婦さんに実施し、そしてそのコストを支援するということを決定しました。これは非常に大きな一歩であったと思います。日本におけるA T Lゼロに向けての大きな一歩です。

長崎県のこのA P Pの成功が確かに厚労省の決定を後押ししたと私は信じています。私の本日のレクチャーではA P Pの成果を紹介しました。このプログラムの成功はさまざまな方たちの支援で実現したものであります。長崎県におきまして、多くのお母さんたち、そして子供さんたちの参加がありました。そして、また県行政当局の方たち、そしてまた婦人科の先生たち、小児科の先生たち、そして若い研究者の先生方の協力がありました。この場をおかりいたしましてすべての方たちに対して御礼を申し上げたいと思います。

これで私の基調講演を終わります。ありがとうございました。

Thank you very much  
for your attention.

【スライド 31】