

鷹島町における抗ATLA(Adult T-cell Leukemia-Associated Antigen)抗体調査

中島, 孝哉
The Department of General Medicine Kyushu University

梶山, 涉
The Department of General Medicine Kyushu University

柏木, 征三郎
The Department of General Medicine Kyushu University

野口, 晶教
The Department of General Medicine Kyushu University

他

<https://doi.org/10.15017/510>

出版情報 : 健康科学. 11, pp.37-43, 1989-03-31. Institute of Health Science, Kyushu University
バージョン :
権利関係 :

鷹島町における抗 ATLA (Adult T-cell Leukemia-Associated Antigen) 抗体調査

中島孝哉* 梶山 渉* 柏木 征三郎*
野口晶教* 林 純* 川崎 晃一
上園慶子 宇都宮 弘子 伊藤 和枝**
森山 耕成***

An Epidemiologic Study of Anti-ATLA (Antibody to Adult T-cell
Leukemia-Associated Antigen) in Takashima

Koya NAKASHIMA*, Wataru KAJIYAMA*, Seizaburo KASHIWAGI*
Akinori NOGUCHI*, Jun HAYASHI*, Terukazu KAWASAKI
Keiko UEZONO, Hiroko UTSUNOMIYA, Kazue ITOH** and
Kosei MORIYAMA***

Summary

Takashima is a small island located in the north of Nagasaki prefecture, which is known as an area in which adult T-cell leukemia (ATL) is endemic. In order to determine the distribution of antibody to ATL-associated antigen (anti-ATLA) in this district, determination of anti-ATLA status of persons who came for free health examination was carried out. They were all between the age of 30 and 87 years. A total of 1007 sera (383 males and 624 females) was tested for the presence of anti-ATLA by gelatin particle agglutination test (PA test) and the positive subjects by PA test were tested by indirect immunofluorescence assay.

Results obtained are as follows:

- 1) Overall prevalence of anti-ATLA was 26.7% (269 of 1007 individuals).
- 2) Prevalence of anti-ATLA was 21.4% (82 of 383) in males and 30.0% (187 of 624) in females. Prevalence of anti-ATLA was significantly higher in females than in males ($P < 0.01$).
- 3) In both sexes prevalence of anti-ATLA increased with age, but the increase was much greater in females than in males.
- 4) For the data of peripheral blood and serum chemistry no significant difference was recognized between anti-ATLA positive group and anti-ATLA-negative group.

(Journal of Health Science, Kyushu University, 11 : 37-43, 1989)

Institute of Health Science, Kyushu University 11, Kasuga 816, Japan.

*The Department of General Medicine, Kyushu University 71, Fukuoka 812, Japan.

**NakamuraGakuen College, Fukuoka 814, Japan.

***The Department of Virology, Kyushu University Fukuoka 812, Japan.

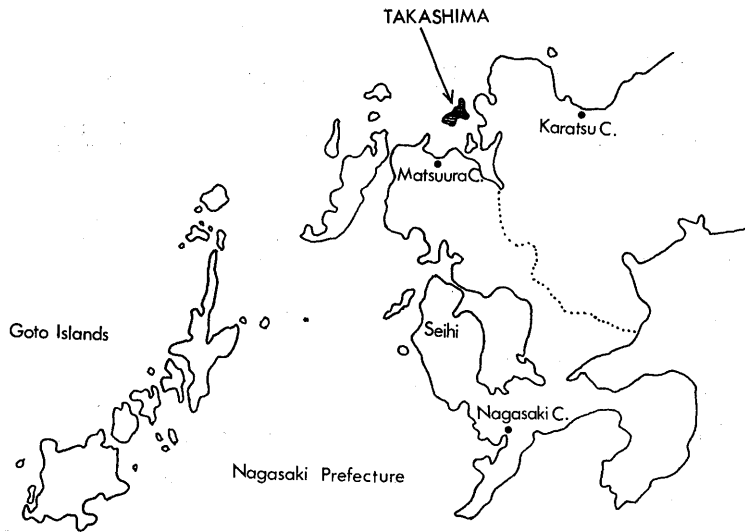


Fig. 1 Area surveyed for anti-ATLA

Table 1. Age- and sex-specific prevalence of anti-ATLA in adults at Takashima Island.

Age group	Male	Female	Total
	Pos./Test (%)	Pos./Test (%)	Pos./Test (%)
30-39	17/123 (13.8)	23/137 (16.8)	40/260 (15.4)
40-49	8/43 (18.6)	18/93 (19.6)	26/136 (19.1)
50-59	10/56 (19.6)	31/112 (27.7)	41/168 (24.4)
60-69	35/111 (31.5)	63/180 (35.0)	98/291 (33.7)
70-79	10/44 (22.7)*	43/89 (48.3)*	53/133 (39.8)
80-	2/6 (33.3)	9/13 (69.2)	11/19 (57.9)
Total	82/383 (21.4)*	187/624 (30.0)*	269/1007 (26.7)

*P<0.01 (Male vs. Female)

はじめに

高血圧をはじめとした成人病の実態を正確に把握し住民の健康づくりを推進するため、長崎県鷹島町において“鷹島町健康づくり事業計画”の一環として、昭和59年冬より毎年成人病検診を行ってきた。その結果は、(1)医学的検査¹⁴⁾⁽³²⁾⁽³³⁾、(2)栄養調査¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾とに分けて報告している。

長崎県鷹島町は伊万里湾に浮かぶ面積17.16km²の離島で、唐津市の西方約20km、松浦市の北方約12kmに位置している (Fig. 1)。長崎県は成人T細胞性白血病 (adult T-cell leukemia; ATL) の多発地域として知られており²⁹⁾⁽³⁰⁾、この地域の居住者にとって成人T細胞性白血病ウイルス (adult T-cell leukemia virus;

ATLV) 感染の予防はきわめて重要な問題である。そこで、本地域の ATLV の浸透度を把握するため、昭和61年、62年、63年、の検診対象者について、ATLV の関連抗原である adult T-cell leukemia-associated antigen (ATLA) に対する抗体 (抗 ATLA 抗体) の検索を行った。本地域の抗 ATLA 抗体保有状況、ならびに抗体陽性者の末梢血所見、血液生化学所見について報告する。

対象ならびに方法

1. 対象

昭和61年夏、62年夏、および63年夏の鷹島町成人病検診受診者のほぼ全員の1007名を対象として、抗 ATLA 抗体の検索を行った。その内訳は、男性383名、

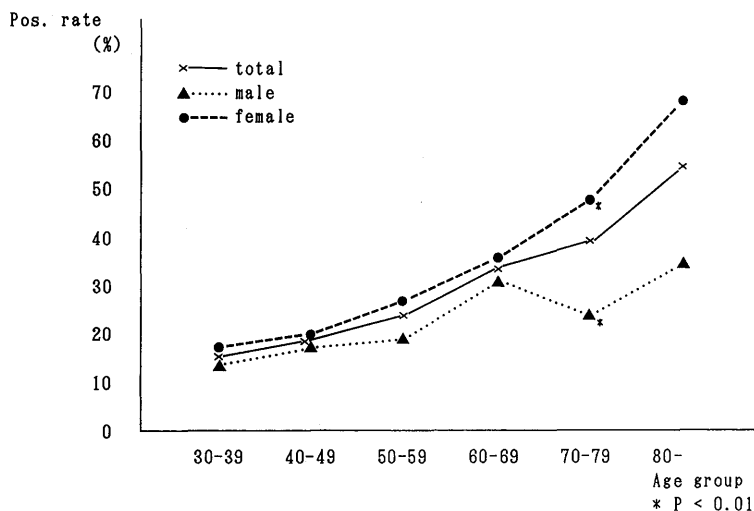


Fig. 2 Anti-ATLA positive rate of adults at Takashima Island, according to age and sex

女性624名で、年齢は30歳以上87歳まで、本地区の30歳以上の人口の約45%にあたる。

また、昭和61年、62年の受診者691名を対象として血液生化学検査、末梢血数算定を行った。

2. 方法

血清は自動化学分析装置で血液生化学検査を行った後-20°Cに保存し、抗ATLA抗体の測定を行った。

抗ATLA抗体の測定は、ゼラチン粒子凝集法(gelatin particle agglutination test, PA法)⁹⁾(セロディアATLA, 富士レビオ)を用いた。PA法で陽性または疑陽性と判定された検体については、さらにMT-1細胞株¹⁰⁾を用いた間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescence assay, IF法)⁹⁾を行い、IF法で陽性を示した検体を陽性と判定した。

末梢血数は自動血球計数器により測定した。

成績

1. 抗ATLA抗体の年齢別、性別陽性率

1007例中269例が抗ATLA抗体陽性で、陽性率は26.7%であった。年齢別に見ると、陽性率は加齢と共に上昇し、最も陽性率の低い30歳代で15.4%、80歳以上では57.9%の高率を示した(Table 1)。性別では、男性は383例中82例(21.4%)が陽性、女性は624例中187例(30.0%)が陽性で女性の方が有意に陽性率が高かった(P<0.01)。また、すべての年齢層において女性の方が高い陽性率を示し、70歳代では有意差が認め

Table 2. Selected data of anti-ATLA-positive and-negative subjects.

	Anti-ATLA Pos. (n=165)	Anti-ATLA Neg. (n=528)
WBC(/mm ³)	5290±1430	5450±1580
RBC(/mm ³)	436± 51	445± 47
Plt(/mm ³)	10.8± 4.2	11.6± 4.3
Ca (mg/dl)	4.8± 0.2	4.7± 0.2
LDH (U/I)	369± 86	339± 77
GOT (U/I)	25± 9	25± 12
GPT (U/I)	15± 8	17± 11
BUN (mg/dl)	15.9± 8.1	15.4± 7.6
Cr (mg/dl)	0.86±0.15	0.88±0.16

(Mean±SD)

られた(P<0.01)。

加齢に伴う陽性率の変化を男女で比較すると、女性は加齢と共に陽性率が上昇し、男性は、60歳代に比べ70歳代の陽性率が低かった以外は加齢と共に陽性率が上昇する傾向を示した。また、男性に比べ女性の方が加齢に伴う陽性率の上昇率が高く、高齢になるにしたがって男女間の陽性率の差が広がっていった(Fig. 2)。

2. 抗ATLA抗体陽性者の末梢血、血液生化学所見

抗ATLA抗体陽性者と陰性者の末梢血所見、血液生化学所見をTable 2に示す。末梢血所見では、白血

球数, 赤血球数, 血小板数に関して, 抗 ATLA 抗体陽性者と陰性者の間で有意な差は認められなかった。また, 抗体陽性者の中で白血球数が $10000/\text{mm}^3$ を越える例は一例もなかった。血液生化学所見では, 抗体陽性者と陰性者の間で LDH, Ca, GOT, GPT, BUN, Cr の値に有意な差は認められなかった。

考 察

成人 T 細胞性白血病は, 1977 年高月²⁷⁾たちによって提唱された特徴的臨床像と地域集積性を有する T 細胞性白血病である³¹⁾¹⁵⁾。1981 年日沼⁹⁾たちは, ATL 患者由来の細胞株 MT-1 の培養細胞より C 型 retro virus ATLV を検出し, また, ATL 患者血清中にこのウイルスの関連抗原である ATLA に対する抗体 (抗 ATLA 抗体) が存在することを明らかにした。その後, ATLV は, 1980 年に米国の Sézary 症候群の患者から分離されていた HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus Type 1) と同一であることがわかり⁴⁾²⁴⁾, ATL の病因ウイルスは ATLV または HTLV-1 と呼ばれている。

ATL のウイルスが発見された後, 血清疫学的検索により, ATL 多発地方の健康住民は非多発地方に比べ抗 ATLA 抗体陽性率が高いこと⁵⁾²⁶⁾, また ATL 患者はほぼ 100% 抗 ATLA 抗体陽性であること³⁰⁾⁶⁾¹¹⁾ が明らかになった。さらに, 抗 ATLA 抗体陽性の健康人の末梢リンパ球短期培養により ATLA が検出されること⁷⁾, ATL の腫瘍細胞 DNA 中に ATLV proviral DNA が組みこまれていること³⁵⁾³⁶⁾ が明らかになり, 現在では, ATLV 感染の有無は抗 ATLA 抗体の検索により確認され, ATL は抗 ATLA 抗体陽性者 (キャリアー) の中から発症すると考えられている。

ATL は特異な地域集積性を示し, 日本の南西地方,特に九州, 沖縄地方に多発し, この地方に抗 ATLA 抗体陽性者が多いことが報告されている⁶⁾²⁹⁾³⁰⁾。なかでも長崎県は抗体陽性率が高く, 一般成人の抗体陽性率は 11.3% に達している²⁰⁾。筆者らは, “長崎県鷹島町健康づくり”の一環として, 高血圧を中心とした医学・栄養学調査, 住民検診を行ってきたが, ATLV の endemic area に属する本地域の住民にとって, その感染状況を把握し, 感染の予防, 発症の防止に役立つことは, 住民の健康を考える上できわめて重要な問題と思われる。そこで, 過去 3 年間の本地区の住民検診受診者を対象として, 抗 ATLA 抗体陽性率を調査した。

本地区の抗 ATLA 抗体陽性率は 26.7% であった。

九州, 沖縄地方における一般健康人の抗 ATLA 抗体陽性率は, 長崎県の 11.3%, 福岡県筑後地方の 3.5%²⁸⁾, 熊本県の 3.0%³⁴⁾, 宮崎県の 9.9%²⁵⁾, 鹿児島県の 15.6%²²⁾, 沖縄県の 21.1%³⁾ という報告があるが, これらの地域と比較して, 本地区はきわめて高い陽性率を示した。これらの報告は, 対象の数, 性別, 年齢構成, 及び検査方法が異なっているため, 単純に比較することはできず, 本地区の対象年齢が高いことが陽性率を高くした理由の一つだと考えることができる。

本報告と比較の対象年齢層に近いと思われる報告として, 全国の 40 歳以上の献血者を対象とした報告¹⁸⁾があるが, それによると, 抗体陽性率が最も高いのが九州地方で陽性率 7.96% を示し, 他の地方では 1.20% から 0.32% の陽性率であった。また, 長崎県北地区における 40 歳以上の献血者を対象とした同様の調査¹⁷⁾では, 長崎市周辺 5.2%, 西彼杵郡 6.3%, 離島地区 14.8% と報告されている。これらの報告と比較しても本地区の抗体陽性率はきわめて高い。したがって, 本地区は, ATLV 高浸淫県である長崎県の中でも高浸淫地区に属し, 本邦でも有数の ATLV 高浸淫地区であると考えられる。

年齢別, 性別にみると, 加齢と共に陽性率は上昇し, 女性の方が有意に高い陽性率を示した。これは従来の報告と一致するところであった。加齢による陽性率の変化を男女で比較すると, 女性の場合, 加齢と共に陽性率が上昇するという報告が大部分であるが, 男性の場合, 加齢と共に陽性率が上昇するという報告³⁾²²⁾³⁴⁾と, 年齢にかかわらずほぼ一定の陽性率を示すという報告²⁵⁾²⁶⁾との二つに分けられる。今回の成績では女性は従来の報告と同様加齢と共に陽性率が上昇し, 男性は, 60 歳代に比べ 70 歳代の陽性率が低かったものの全体では加齢と共に陽性率が上昇する傾向を示した。また, 加齢に伴い男女間の陽性率の差は広がっていった。現在, ATLV の感染様式として, ①母から児へ (母乳を介して)¹³⁾¹⁶⁾, ②夫から妻へ (精液を介して)¹³⁾²¹⁾, ③輸血 (血液を介して)⁶⁾²³⁾の三つの様式が判明しており, 男女間の加齢に伴う陽性率の開きは, 夫から妻への感染が一因をなしていると思われる。男女共加齢と共に陽性率が上昇している原因として, 一つには時代と共に母乳からの感染率が減少してきたことが予想されるが, はっきりしたことはわかっていない。

ATL は ATLV キャリアーから発症すると考えられており, ATLV キャリアーは抗体陰性者と比較してどの様な特徴を有するのか, また, ATLV キャリアーの中のどの様なタイプの者から ATL が発症するのか

興味もたれるところである。尼崎²⁾たちは、抗 ATLA 抗体陽性者は抗体陰性者に比べ「異常」リンパ球の出現率が高く、抗体陽性者の中でも、末梢血単核球の短期培養による ATLA 陽性群は陰性群に比べ「異常」リンパ球出現率が高いことを証明し、キャリアーにおけるウイルス感染のレベルと「異常」リンパ球の出現率に何らかの関連があるのかもしれないと述べている。また、池田³⁾たちは、「異常」リンパ球を有する ATLV キャリアー集団の一部にプロウイルス DNA の monoclonal integration を証明し、この様な例を pre-ATL と呼んで ATLV キャリアーと区別した。そして、pre-ATL の中には ATL へ移行した例が観察され、ATL 移行群は非移行群に比べ白血球数、および「異常」リンパ球数の割合が高値であると報告している。

今回我々は、自動分析器により末梢血数、血液生化学項目を測定し、抗 ATLA 抗体陽性群と陰性群との間で比較した。末梢血所見では、白血球数、赤血球数、血小板数に関して、抗 ATLA 抗体陽性群と陰性群とで有意な差は認められなかった。また、抗体陽性者の中で白血球数が10000/ mm^3 を越えるものは一例もなかった。ATL の血液生化学所見として、血清 LDH の上昇、高 Ca 血症、肝機能異常等が知られているが、抗 ATLA 抗体陽性群と陰性群との間で LDH, Ca, GOT, GPT, BUN, Cr, の値に有意差は認められなかった。したがって、per-ATL も含め抗 ATLA 抗体陽性者を ATLV キャリアーと考えた場合、ATLV キャリアーに特徴的な末梢血所見、血液生化学所見はないと考えられる。

今回の調査により本地区は ATLV の高浸淫地区であることが判明したが、感染を予防し発症を防ぐには、さらに若い世代の感染状況を把握し、母乳による感染を防ぐ必要があると思われる。

ま と め

- (1) 長崎県鷹島町における30歳代から80歳代までの成人病検診受診者の抗 ATLA 抗体陽性率は26.7%であった。
- (2) 性別の抗 ATLA 抗体陽性率は、女性30.0%、男性21.4%と女性に有意に高率であった。(P<0.01)
- (3) 年齢別にみると抗体陽性率は加齢と共に上昇し、男女間の陽性率の較差が広がっていった。
- (4) 抗 ATLA 抗体陽性群と陰性群との間で末梢血数、血液生化学所見に有意な差は認められなかった。

謝 辞

この調査は福市泰前住民課長、高橋輝男住民課長、井元ノエ保健婦をはじめ鷹島町役場住民課ならびに関係各位の献身的な御協力により実施することが出来た。また、九州大学健康科学センタースタッフ各位、九州大学熱帯医学研究会ならびに中村学園大学食物栄養学科学学生の皆様の協力のもとに行われた。記して深甚の謝意を表する。

萩原仁博士(広島大学名誉教授)の御協力と御助言に感謝する。

この調査は昭和61年度厚生省財政調査交付金から「ヘルスパイオニアタウン事業」として援助を受けた。

文 献

- 1) Amagasaki, T., Momita, S., Suzuyama, J., Yamada, Y., Ikeda, S., Kinoshita, K. and Ichimaru, M.: Detection of Adult T-cell Leukemia-associated Antigen in T-cell Malignancies in the Nagasaki District of Japan. *Cancer*, 54: 2074-2081, 1984.
- 2) 尼崎辰彦, 椋田三郎, 鈴山純司, 山田恭暉, 池田柁一, 木下研一郎, 市丸道人; 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*, 26: 1430, 1985.
- 3) 荒木弘一, 新里脩, 田島博之, 三村悟郎: 沖縄県下一般健康人及びハワイ在住沖縄県出身者の抗 HTLV-I 抗体. *臨床血液*, 27: 659-663, 1986.
- 4) Gallo, R. C., Blattner, W. A., Reitz, M. S. & Ito, Y.: HTLV: The virus of adult T-cell leukemia in Japan and elsewhere. *Lancet*, I: 683, 1982.
- 5) Hinuma, Y., Nagata, K., Hanoka, M., Nakai, M., Matumoto, T., Kinoshita, K., Shirakawa, S. & Miyoshi, I.: Adult T-cell Leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibody to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. U.S.A.*, 78: 6476-6480, 1981.
- 6) Hinuma, Y., Komoda, H., Chosa, T., Kondo, J., Kohakura, M., Takanaka, T., Kikuchi, M., Ichimaru, M., Yunoki, K., Sato, I., Matsuo, R., Takiuchi, Y., Uchino, H. & Hanaoka, M.: Antibodies to adult T-cell leukemia virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: A

- nationwide seroepidemiologic study. *Int. J. Cancer*, 29: 631-635, 1982.
- 7) Hinuma, Y., Gotoh, Y., Sugamura, K., Nagata, K., Goto, T., Nakai, M., Kamada, N., Matsumoto, T. and Kinoshita, K.: A retrovirus associated with human adult T cell Leukemia: In vitro activation. *Gann*, 73: 341, 1982a.
 - 8) Ikeda, M., Fujino, R., Matsui, T., Yoshida, T., Komoda, H., Imai, J.: A new agglutination test for serum antibodies to adult T-cell leukemia virus. *Gann*, 75: 845-848, 1984.
 - 9) 池田柁一, 西野健二, 樺田三郎, 尼崎辰彦, 上平憲, 木下研一郎, 田川真須子, 朝長優, 草野みゆき, 早田央, 鳥谷和洋, 市丸道人: Pre-ATL (Preleukemic State of Adult T Cell Leukemia) の病態と意義. *臨床血液*, 27: 677-685, 1986.
 - 10) 伊藤和枝, 伊東淑子, 上園慶子, 川崎晃一: 鷹島町における高血圧者の健康調査(2)栄養調査報告. *健康科学*, 8: 103-111, 1986.
 - 11) 伊藤和枝, 川崎晃一, 上園慶子, 伊東淑子: 鷹島町における中年男女の職業別栄養調査. *健康科学*, 9: 7-14, 1984.
 - 12) 伊藤和枝, 川崎晃一, 上園慶子, 山口敦子: 鷹島町における健康調査-第3報-(2)栄養調査(血清脂質と食物摂取状況). *健康科学*, 10: 9-16, 1988.
 - 13) Kajiyama, K., Kashiwagi, S., Ikematsu, H., Nomura, H., & Okochi, K.: Intrafamilial Transmission of Adult T Cell Leukemia Virus. *J. Infect. Dis.*, 154: 851-857, 1986.
 - 14) 川崎晃一, 上園慶子, 宇都宮弘子, 伊藤和枝, 萩原仁: 鷹島町における高血圧者の健康調査(1)医学的検査報告. *健康科学*, 8: 95-102, 1986.
 - 15) Kinoshita, K., Kamihira, S., Ikeda, S., Yamada, Y., Muta, T., Kitamura, T., Ichimaru, M., Matsuo, T.: Clinical Hematologic and Pathologic Features of Leukemic T-cell Lymphoma. *Cancer*, 50: 1554, 1982.
 - 16) Kinoshita, K., Hino, S., Amagasaki, T., Ikeda, S., Yamada, Y., Suzuyama, J., Momita, S., Toriya, K., Kamihira, S. and Ichimaru, M.: Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three sero-positive mothers. *Gann*, 75: 103-105, 1984.
 - 17) 北村勉: 長崎県下における ATLL 発症と抗体保有率との関係. *日本輸血学会雑誌*, 30: 305-308, 1985.
 - 18) 前田義章: 疫学の立場から-大規模野外実態調査より- *日本輸血学会雑誌*, 30: 302-304, 1985.
 - 19) Miyoshi, I., Kubonishi, I., Sumida, M., Hiraki, S., Tsubota, T., Kimura, I., Miyamoto, K., Sato, J.: A novel T-cell line derived from adult T-cell leukemia. *Gann*, 71: 155-156, 1980.
 - 20) 樺田三郎: ATL (adult T cell leukemia) 好発長崎地方における抗 ATLA (ATL cell associated antigen) 抗体検索成績について. *日内会誌*, 73: 309-315, 1984.
 - 21) Nakano, S., Ando, Y., Ichijo, M., Moriyama, I., Saito, S., Sugamura, K. and Hinuma, Y.: Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*, 75: 1044-1045, 1984.
 - 22) 野村紘一郎: 健康人の抗 ATLA (adult T-cell leukemia virus associated antigens) 抗体についての研究. -鹿児島県の住民における血清疫学的検討および成人 T 細胞白血病・リンパ腫またはその他の疾患の患者の家族における抗 ATLA 抗体の検討- *医学研究*, 54: 750-781, 1984.
 - 23) Okochi, K., Sato, H., Hinuma, Y.: A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: Seroconversion in recipients. *Vox sang*, 46: 245-253, 1984.
 - 24) Poies, B. J., Rusetti, F., Gazdar, A. F., Bunn, P. A., Minna, J. D. & Gallo, R. C.: Detection and isolation of type C retro virus particles from fresh and cultured lymphocytes of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 77: 7415-7419, 1980.
 - 25) 橘宣祥, 岡山昭彦, 楠根英司, 横田勉, 志々目栄一, 津田和矩, 俣野浩: 宮崎県におけるヒト T 細胞白血病ウイルス抗体保状況. *感染症学雑誌*, 58: 717-722, 1984.
 - 26) Tajima, K., Tominaga, S., Suchi, T., Kawagoe, T., Komoda, H., Hinuma, Y., Oda, T. & Fujita, K.: Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia virus-associated antigen: Possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*, 73: 893-901, 1982.

- 27) 高月清：成人 T 細胞白血病の概念と問題点. 臨床血液, 20 : 1036-1040, 1979.
- 28) 田中健, 江上康一郎, 中村栄治, 名取英世, 加地正郎, 安田佳織, 松尾良信, 佐川公矯, 本告匡：筑後地方における ATLA (adult T-cell leukemia associated antigen) 抗体の検討. 久医学会誌, 46 : 912-916 1983.
- 29) The T-and B-cell Malignancy Study Group : Statistical analysis of immunologic clinical and histopathologic data on lymphoid malignancies in Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 11 : 15-38, 1981.
- 30) The T-and B-cell Malignancy Study Group : Statistical analysis of clinico-pathological, virological and epidemiological data on lymphoid malignancies with special reference to adult T-cell leukemia lymphoma : The second nation wide study of Japan. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 15 : 517-538, 1985.
- 31) Uchiyama, T., Yodoi, J., Sagawa, K., Takatsuki, K. & Uchino, H. : Adult T-cell leukemia : Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*, 50 : 481-492, 1977.
- 32) 上園慶子, 川崎晃一, 宇都宮弘子, 伊藤和枝：鷹島町における中年男女の医学調査. 健康科学 9 : 1-6, 1987.
- 33) 上園慶子, 川崎晃一, 宇都宮弘子, 吉川和利, 伊藤和枝：鷹島町における健康調査 - 第三報-(1) 医学調査報告. 健康科学, 10 : 1-7, 1988.
- 34) 山口一成, 西村弘道, 高月清：熊本県における悪性リンパ腫および成人 T 細胞白血病の検討. 臨床血液, 24 : 1271-1276, 1983.
- 35) Yoshida, M., Miyoshi, I. and Hinuma, Y. : Isolation and Characterization of Retrovirus from Cell Lines of Human Adult T-cell Leukemia and Its Implication in the Disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 79 : 2031-2035, 1982.
- 36) Yoshida, M. Seiki, M., Yamaguchi, K. and Takatsuki, K. : Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81 : 2534-2537, 1984.