

原 著

献血者における地域別 HTLV-I 抗体陽性率

橋本修二

(国立公衆衛生院保健統計学部)

福富和夫

(国立公衆衛生院特別研究員)

山中烈次, 船本剛朗

(日本赤十字社血液事業部)

西岡久壽彌

(日本赤十字社中央血液センター)

Prevalences of HTLV-I carriers among volunteer blood donors
in 8 districts

Shuji HASHIMOTO

(from the Department of Public Health Statistics, the Institute of Public Health.)

Kazuo FUKUTOMI

(from the Institute of Public Health.)

Retsuji YAMANAKA, Gohro FUNAMOTO

(from Blood Programme Promotion, the Japanese Red Cross Society.)

Kusuya NISHIOKA

(from the Japanese Red Cross Central Blood Center.)

S. HASHIMOTO, K. FUKUTOMI, R. YAMANAKA, G. FUNAMOTO, K. NISHIOKA *Prevalences of HTLV-I carriers among volunteer blood donors in 8 districts.* Bull. Inst. Public Health, 40(3), 305-310, 1991.

Sera of approximately 610,000 male and female blood donors from 16 to 64 years of age were collected from every blood center in Japan for a period of a month in 1988, and were examined for antibodies of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I).

The positive rate of the antibodies was higher in females than in males, and increased with age in both sexes. The ratio of the sex- and age-adjusted positive rate in each of 8 districts (Hokkaido, Tohoku, Kanto, Tyubu, Kinki, Tyugoku, Shikoku and Kyushu district) to that in whole districts was 3.5 in Kyushu district, and 0.5-1.0 in the others. Ratios of the standard errors to the positive rates among the older age groups were shown to be less than 20%.

Key Words ATL, HTLV-I, blood donor, positive rate

(Accepted for publication, September 30, 1991)

はじめに

HTLV-I は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイ

[キーワード] ATL, HTLV-I, 献血者, 陽性率

[平成 3 年 9 月 30 日受理]

ルスである^{1,2)}。HTLV-I 感染者における ATL 発病率はきわめて低い^{3,4)}、現在のところ、その根治療法はなく、発病者の致命率はきわめて高い⁵⁾。それゆえ、ATL 対策としては、HTLV-I 感染予防がきわめて重要と考えられる。

HTLV-I 感染の予防対策策定のための資料としては、HTLV-I 感染率が基本と考えられる。HTLV-I 感染率については、全国の献血者の検体を用いて検討が行なわれており、全国の地域別の抗体陽性率が示されている^{6,7)}。一方、HTLV-I 抗体陽性率は性、年齢によっても著しく異なることが知られている^{8,9)}、全国の地域、性、年齢階級別 HTLV-I 抗体陽性率は報告されていない。なお、HTLV-I 抗体陽性の場合、まれに例外はあるものの、まず、感染とみなしてよい⁹⁾。

本研究では、全国の赤十字血液センターの献血者の検体を資料として、地域ブロック、性、年齢階級別の HTLV-I 抗体陽性率およびその標準誤差を評価した。

資料と方法

1. 資料と検査方法

資料は、全国のすべての赤十字血液センター（77センター）における1988年中の1か月間（一部のセンターでは1989年）のすべての献血者の検体（614,879検体）、および1988年の推計人口である。なお、1か月間の献血者の検体に限定したのは、同じ献血者の検体の重複を避けるためである。

検体は、各血液センターごとに、同期間に PA 法により HTLV-I 抗体検査を行なった。試薬はセロディア-ATLA を用いた。さらに、抗体陽性検体については、その力価を測定した。力価は、最終希釈倍数により、2⁴、2⁵、2⁶、2⁷、2⁸以上の5つに分類した。

PA 法による HTLV-I 抗体検査では偽陰性はほとんどないが、偽陽性がかなり含まれるとされている⁹⁾。

そこで、全検体の中の7血液センター分（北海道・宮城県・愛知県・大阪府・岡山県・福岡県赤十字血液センターと日本赤十字社中央血液センター、122,315検体）において、PA 法抗体検査の陽性検体は、確認検査として、IF 法により HTLV-I 抗体検査を行なった。IF 法の cell line は MT-2/Molt4 を用いた。以下、HTLV-I 抗体を単に抗体と呼ぶ。

2. 解析方法

PA 法抗体検査の結果から、都道府県、性、年齢階級（16～19歳、20～29歳、30～39歳、40～49歳、50～64歳）ごとに、PA 法力価別の抗体陽性数を求めた。IF 法抗体検査の結果から、PA 法力価別に IF 法抗体陽性割合を求めた。PA 法力価別の抗体陽性数を IF 法抗体陽性割合により、IF 法抗体陽性数に換算した。なお、この換算数を以下、抗体陽性数と呼ぶ。

都道府県、性、年齢階級ごとに、抗体陽性数を検体数で除して抗体陽性率を算定した。都道府県、性、年齢階級別の抗体陽性数が少ないために抗体陽性率の精度もあまり高くないので、以下のように、8地域ブロック（北海道、東北、関東、中部、近畿、中国、四国、九州）にまとめて、抗体陽性率を算定した。すなわち、性、年齢階級ごとに、都道府県抗体陽性率と推計人口の積（抗体陽性数）を地域ブロックごとに合計して地域ブロック別抗体陽性数を求め、それを同地域ブロックの推計人口で除して、地域ブロック別抗体陽性率を算定した。また、その抗体陽性率の標準誤差を Appendix の方法により算定した。なお、16～19歳年齢階級の人口は15～19歳人口の80%とした。さらに、地域ブロック間の抗体陽性率の高さを比較するために、直接法に

表1 地域ブロックと都道府県との対応

地 域 ブロック	都道府県									
北海道	北海道									
東北	青森県	岩手県	宮城県	秋田県	山形県	福島県				
関東	茨城県	栃木県	群馬県	埼玉県	千葉県	東京都	神奈川県			
中部	新潟県	富山県	石川県	福井県	山梨県	長野県	岐阜県	静岡県	愛知県	三重県
近畿	滋賀県	京都府	大阪府	兵庫県	奈良県	和歌山県				
中国	鳥取県	島根県	岡山県	広島県	山口県					
四国	徳島県	香川県	愛媛県	高知県						
九州	福岡県	佐賀県	長崎県	熊本県	大分県	宮崎県	鹿児島県	沖縄県		

表2 検体数

地 域 ブロック	男					女					計
	16-19歳	20-29	30-39	40-49	50-64	16-19歳	20-29	30-39	40-49	50-64	
北海道	2,486	5,112	5,421	4,577	3,393	4,028	4,463	2,382	2,306	2,193	36,361
東北	4,238	6,826	7,258	4,604	2,356	5,612	4,382	2,924	2,264	1,294	42,258
関東	19,167	32,572	25,004	19,397	9,820	20,253	19,490	10,003	10,990	8,059	174,755
中部	10,868	18,831	18,616	14,640	7,366	11,436	11,590	6,897	6,846	4,567	111,657
近畿	7,331	14,453	13,724	11,812	6,303	7,386	10,481	6,087	7,111	5,045	89,733
中国	4,177	6,285	6,382	4,827	2,867	5,091	4,834	3,263	3,163	2,365	43,254
四国	1,482	3,474	3,945	2,983	1,602	1,837	2,916	2,325	2,090	1,486	24,140
九州	14,826	12,006	12,577	8,649	5,248	15,861	9,200	5,519	4,866	3,969	92,721
全国	65,075	99,559	92,927	71,489	38,955	71,504	67,356	39,400	39,636	28,978	614,879

より性・年齢調整抗体陽性率を求め、全国を100とする指数で表現した。地域ブロックと都道府県との対応を表1に、地域ブロック、性、年齢階級別の検体数を表2に示す。

結 果

全検体614,879の中で、PA法抗体検査の陽性検体は11,586(1.9%)であった。PA法力価別のIF法抗体陽性割合を表3に示す。PA法抗体検査の陽性検体の中で、IF法抗体検査を実施したのは、2,392(20.6%)であった。IF法抗体陽性割合は、最終希釈倍数 2^8 以上では90%以上であり、最終希釈倍数の低下とともに急激に低下して、 2^4 では5%未満であった。

表3 PA法抗体陽性検体中のIF法抗体陽性割合

PA法力価 [#]	抗体陽性数		PA法抗体陽性検体中のIF法抗体陽性割合(%)
	PA法	IF法	
2^8 以上	904	849	93.9
2^7	117	75	64.1
2^6	196	31	15.8
2^5	355	18	5.1
2^4	820	21	2.6

[#]：最終希釈倍数

地域ブロック、性、年齢階級別の抗体陽性率（人口千対）および性・年齢調整抗体陽性率指数（全国を100とする）を表4に示す。全国の抗体陽性率は、男にお

表4 抗体陽性率

地 域 ブロック	男					女					指数 [#]
	16-19歳	20-29	30-39	40-49	50-64	16-19歳	20-29	30-39	40-49	50-64	
北海道	1.7	4.7	6.3	8.3	8.3	2.6	2.9	6.8	13.5	12.3	72
東北	2.9	2.3	5.2	9.7	9.3	2.3	3.3	5.9	8.4	11.7	65
関東	1.6	2.8	5.0	6.5	8.3	1.5	2.9	5.9	8.4	12.1	60
中部	1.6	2.9	3.1	4.6	4.8	1.9	3.6	5.7	8.6	8.4	48
近畿	1.6	4.3	8.0	10.5	11.4	3.5	5.2	11.3	14.7	18.4	96
中国	0.8	3.9	5.3	8.7	8.8	2.2	3.0	7.1	9.1	13.6	68
四国	2.6	5.0	6.1	6.8	12.3	2.9	4.6	12.9	10.3	18.2	89
九州	7.5	14.4	26.9	37.1	52.1	9.3	13.8	29.9	50.5	76.5	349
全国	2.3	4.4	8.0	10.3	13.7	2.9	4.8	10.1	14.3	21.0	100

人口千対抗体陽性率，[#]：全国を100とする直接法による性・年齢調整抗体陽性率指数

表5 抗体陽性率の標準誤差

地 域 ブロック	男					女				
	16-19歳	20-29	30-39	40-49	50-64	16-19歳	20-29	30-39	40-49	50-64
北海道	0.7	0.9	1.0	1.3	1.4	0.7	0.7	1.6	2.3	2.2
東北	0.7	0.5	0.8	1.4	2.0	0.6	0.8	1.3	1.8	2.9
関東	0.3	0.3	0.4	0.6	0.9	0.2	0.4	0.7	0.8	1.2
中部	0.4	0.4	0.4	0.5	0.7	0.3	0.5	0.9	1.1	1.3
近畿	0.4	0.5	0.7	0.9	1.3	0.7	0.7	1.3	1.4	1.8
中国	0.3	0.7	0.8	1.3	1.6	0.6	0.7	1.4	1.6	2.4
四国	1.3	1.2	1.2	1.5	2.7	1.1	1.2	2.3	2.2	3.7
九州	0.7	1.0	1.4	1.9	2.9	0.7	1.2	2.2	3.0	4.2
全国	0.2	0.2	0.3	0.4	0.6	0.2	0.3	0.5	0.6	0.8

人口千対抗体陽性率の標準誤差

いて16～19歳, 20～29歳, 30～39歳, 40～49歳, 50～64歳では, それぞれ人口千対2, 4, 8, 10, 14であった。女においては, それぞれ人口千対3, 5, 10, 14, 21であった。抗体陽性率はいずれの地域ブロックでも, おおよそ年齢とともに高くなり, また, 女で男より高い傾向であった。性・年齢調整抗体陽性率指数をみると, 九州ブロックは349と高く(全国の約3.5倍), 他の地域ブロックは48～96であった。

抗体陽性率の標準誤差を表5に示す。地域ブロック, 性, 年齢階級別にみると, 抗体陽性率の標準誤差率(抗体陽性率の標準誤差/抗体陽性率)は, 若年を除けばおおよそ20%以下であった。

考 察

本研究の基礎資料はPA法抗体陽性率であり, それをIF法抗体陽性率に換算した。この換算を行なったのは, PA法抗体検査の力価の低い陽性検体には, 本結果でも示したように(表3), 偽陽性がかなり含まれているためである⁹⁾。なお, 血液センターでは, 現在, 本研究で用いたPA法の改良された方法を用いている。

PA法抗体陽性数の換算のためのPA法力価別IF法抗体陽性割合は, PA法抗体陽性検体のIF法抗体検査結果から求めた。PA法抗体検査には偽陰性がほとんどないとされていること⁹⁾, および, すべてのPA法抗体陽性検体の中でこの換算に用いた検体が20%を占めることから, この換算から得られた数値はおおよそIF法抗体陽性数とみることができよう。なお, IF法抗

体検査にはPA法のような偽陽性の問題はほぼないと考えられる⁹⁾。

HTLV-I抗体陽性率は, 地域, 性, 年齢により著しく異なることが報告されている^{3,4,6,7)}。本研究でも, 抗体陽性率は女で男よりも高く, 年齢とともに高い傾向であり, それらの報告と一致している。また, 九州ブロックの抗体陽性率は全国の3.5倍と著しく高く, 他の地域ブロックのそれは0.5～1.0倍であった。九州ブロックで高いこと自体はそれらの報告と同じであるが, 本研究により各地域ブロックの抗体陽性率の高さを明確に示したと考える。地域ブロック, 性, 年齢階級別にみても, 検体数はおおよそ2,000以上であるにもかかわらず, 抗体陽性率の標準誤差率はそれほど小さくなかった。これは上記の換算の影響もあるが, それよりも抗体陽性率がきわめて低いことが原因である。

本研究は, 献血者における全国のHTLV-I抗体陽性率を示したものであり, 一般集団の抗体陽性率を必ずしも表しているとは限らない。ただ, 献血者にはHTLV-I抗体検査結果が通知されていないので, 抗体陽性者が自己の感染を知っているために献血しないことによる, 抗体陽性率の過小評価はあまりないものと考えられる。

ま と め

全国の赤十字血液センターの1988年中の1か月間(一部のセンターでは1989年)における献血者の全検体(約61万)について抗体検査を実施し, 全国8地域ブ

ロック, 性, 年齢階級別 (16~19, 20~29, 30~39, 40~49, 50~64歳) の抗体陽性率およびその標準誤差を評価した。抗体陽性率は, いずれの地域ブロックでも, おおよそ年齢とともに高くなり, 男よりも女で高い傾向であった。性・年齢調整抗体陽性率は, 全国を100とすると, 九州ブロックでは350であり, 他の地域ブロックでは50~100であった。抗体陽性率の標準誤差率は, 若年を除いておおよそ20%以下であった。

謝 辞

本研究に御協力頂いた全国の赤十字血液センターの関係各位に深謝致します。本研究は平成2年度成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究班の研究の一環として実施されたものである。

文 献

- 1) Himuma, Y., Nagata, K., Hanaoka, M., Nakai, M., Matsumoto, T., Kinoshita, K., Shirakawa, S., Miyoshi, I.: Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **78**, 6476-6480, 1981.
- 2) Yoshida, M., Miyoshi, I., Himuma, Y.: Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **79**, 2031-2035, 1982.
- 3) Tajima, K., Kamura, S., Ito, S., Ito, M., Nagatomi, M., Kinoshita, K., Ikeda, S.: Epidemiological features of HTLV-I carriers and incidence of ATL in an ATL-epidemic island: a report of the community-based co-operative study in Tushima, Japan. *Int. J. Cancer*, **40**, 741-746, 1987.
- 4) Kondo, T., Kono, H., Mitamoto, N., Yoshida, R., Toki, H., Matsumoto, I., Hara, M., Inoue, H., Inatsuki, A., Funatsu, T., Yamano, N., Bando, F., Iwao, E., Miyoshi, I., Hinuma, Y., Hanaoka, M.: Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int. J. Cancer*, **43**, 1061-1064, 1989.
- 5) 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.
- 6) Hinuma, Y., Komoda, H., Chosa, T., Kondo, T., Kohakura, M., Takenaka, T., Kikuchi, M., Ichimura, 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 nation-wide sero-epidemiologic study. *Int. J. Cancer*, **29**, 631-635, 1982.
- 7) Maeda, Y., Furukawa, M., Takehara, Y., Yoshimura, K., Miyamoto, K., Matsuura, T., Morishita, Y., Tajima, K., Okochi, K., Hinuma, Y.: Prevalence of possible adult T-cell leukemia virus-carriers among volunteer blood donors in Japan, a nation-wide study. *Int. J. Cancer*, **33**, 717-720, 1984.
- 8) 厚生省 ATL 感染予防対策に関する研究班 (班長: 日沼頼夫): 厚生省 ATL 感染予防対策に関する研究班報告 (昭和62年度) …ATL-ウイルスの母児感染対策, 一條元彦, 高月 清編, 南江堂, 東京, 135-142, 1989.
- 9) 植松俊昭, 花田修一, 大塚真紀, 島崎 隆, 桑水流康夫, 齊藤 毅, 橋本修司, 新原正明: 抗 ATLA 抗体測定法に関する問題点, 日本輸血学会誌, **34**, 587-591, 1988.
- 10) Tenenben, A.: A double sampling scheme for estimating from binomial data with misclassifications. *J.A.S.A.*, **65**, 1350-1361, 1970.

Appendix

抗体陽性率およびその標準誤差の算定方法を以下に示す。記号として, 層 i (都道府県, 性・年齢階級) における検体数を N_i , PA 法による抗体検査結果では陰性数を x_{i0} , 力価別陽性数を x_{ij} ($j=1, \dots, m$) とおく。ここでは, 力価を5つに分類したので m は5である。 x_{ij} ($j=0, 1, \dots, m$) の中で, IF 法抗体検査の対象になる検体数を n_{ij} , 対象外の検体数を y_{ij} ($=x_{ij}-n_{ij}$), IF 法の陽性数を a_{ij} とおく。

ここで, IF 法抗体検査の対象に PA 法の陰性検体も含めており, それらはすべて IF 法で陰性とみなすことにする ($a_{i0}=0$)。また, $n_i = \sum_{j=0}^m n_{ij}$, $n_j = \sum_i n_{ij}$, $a_j = \sum_i a_{ij}$ とおく。以下, N_i と n_i を固定して考えることにする。

層 i における真の PA 法での陰性率を ϕ_{i0} , 各力価別陽性率を ϕ_{ij} とおく ($\sum_{j=0}^m \phi_{ij} = 1$ となる)。PA 法の陰性・力価別陽性検体における真の IF 法陽性割合をそれぞれ α_j (層 i に依らない) とおく。なお, PA 法の陰性検体はすべて IF 法の陰性とみなしたので, $\alpha_0 = 0$ と

なる。また、 y_{i0}, \dots, y_{im} はパラメータ $(N_i - n_i; \phi_{i0}, \dots, \phi_{im})$ の多項分布に従い、 n_{i0}, \dots, n_{im} はパラメータ $(n_i; \phi_{i0}, \dots, \phi_{im})$ の多項分布に従うと仮定する。 n_{ij} を固定した条件の下で、 a_{ij} はパラメータ $(n_{ij}; \alpha_j)$ の2項分布に従うと仮定する。

層 i の抗体陽性率は、 $p_i = \sum_{j=0}^m \phi_{ij} \alpha_j$ と表される。また、ある地域ブロックの抗体陽性率は、 $p = \sum_i w_i p_i$ という形式で表される。ここで、重み w_i ($\sum_i w_i = 1$) は、その地域ブロックを構成する層別の人口割合である。

$\phi_{ij}, \alpha_j, p_i, p$ の推定量はそれぞれ、

$\hat{\phi}_{ij} = x_{ij}/N_i, \hat{\alpha} = a_{.j}/n_{.j}, \hat{p}_i = \sum_{j=0}^m \hat{\phi}_{ij} \hat{\alpha}_j, \hat{p} = \sum_i w_i \hat{p}_i$ で与えられる。このとき、 n_{ij} ($j=0, 1, \dots, m$) を固定した条件の下での \hat{p}_i の期待値は、

$$E\{\hat{p}_i | n_{ij}\} = \sum_{j=0}^m \left\{ \frac{N_i - n_i}{N_i} \cdot \phi_{ij} + \frac{n_{ij}}{N_i} \right\} \cdot \alpha_j$$

となる。この期待値を n_{ij} について平均すると、

$$E\{\hat{p}_i\} = \sum_{j=0}^m \phi_{ij} \cdot \alpha_j = p_i$$

となる。したがって、 \hat{p} の期待値は $E\{\hat{p}\} = p$ となり、 \hat{p} が不偏推定量であることが分かる。

\hat{p} の分散も、同様に、 n_{ij} を固定した条件の下での分散を求め、それを n_{ij} について平均すると、 N_i が十分大きく、 n_i が 0 または十分大きいとき、近似的に、

$$V\{\hat{p}\} = \sum_i w_i^2 \cdot \frac{p_i(1-p_i)}{N_i} + \sum_{j=0}^m \alpha_j(1-\alpha_j) \left\{ \frac{(\sum_i w_i \phi_{ij})^2}{\sum_i n_i \phi_{ij}} - \sum_i w_i^2 \cdot \frac{\phi_{ij}}{N_i} \right\}$$

が成り立つ。したがって、 \hat{p} の分散の推定量は、上式に ϕ_{ij} と α_j の代わりにそれらの推定量を入れたものとし、その平均根を \hat{p} の標準誤差の推定量とした。なお、層別されていない場合（各記号の添字 i がなく、 $w_i = 1$ となる）、上の式は Tenenben¹⁰⁾ の与えた漸近分散にほかならない。