

## Human T-Lymphotropic Virus Type I

### 抗体スクリーニング試験の認可

ヒトについて最初に確認されたレトロウイルスである human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) に対する抗体のスクリーニング試験が米国食品医薬品局 (FDA) により認可され、輸血用として供与される血液及び細胞成分のスクリーニングにその使用が推奨されている。これは診断検査としても認可され、HTLV-I 感染との関連が認められている成人T細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 及び熱帯性痙攣性不全対麻痺 (TSP)/HTLV-I 関連ミエロパシー (HAM) の臨床診断を受けた患者の評価に有効と考えられる。その認可に伴って恐らく今後は広範に使用されると予想されるので、HTLV-I 試験の結果判定や血清陽性者のカウンセリングにかかわる医師及び公衆衛生担当者のために以下の情報を提供する。この新しい HTLV-I スクリーニング試験で繰り返し陽性反応を示す血清標本が間違いなく HTLV-I 抗体陽性であることを確認するためには、もっと特異的な試験が必要であることを利用者に注意する。また、このスクリーニング試験やもっと特異的な試験でも、HTLV-I に密接に関連したヒト・レトロウイルスである human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II) に対する抗体との鑑別はできないということも承知しておく必要がある。

HTLV-I は AIDS を起こすものではなく、ヒト血液中に HTLV-I 抗体が検出されても、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染や後天性免疫不全症候群 (AIDS) 発生の危険があることを示すものではない。

#### 背景：HTLV-I

HTLV-I は1978年に分離され、1980年に初めて報告された (1)。HTLV-I は、レトロウイルス・ファミリーの一員ではあるが、AIDS の病因である HIV と密接な関連はない。HTLV-I は、Tヘルパー・リンパ球の減少を起すことはなく、一般的には免疫抑制と関係ない。

HTLV-I の形態及び遺伝子構造は HIV とは異なっており、HTLV-I 抗原が HIV 抗原と交差反応を呈することもない。HTLV-I ゲノムには次の四つの主な遺伝子、すなわち、15,000 (p15)、19,000 (p19) 及び 24,000 (p24) ダルトンの内殻構成蛋白をコードする gag、96,000ダルトンのポリメラーゼ (逆転写酵素) 蛋白をコードする pol、21,000 (gp21) 及び

46,000 (gp46) ダルトンの外膜糖蛋白をコードする env 並びに 40,000ダルトン (p40x) の転写活性亢進蛋白をコードする tax が含まれる。

### 血清陽性率

HTLV-I 感染は日本の西南地区、カリブ海域及びアフリカの幾つかの地域で流行病的発生が見られる (2)。その特徴が詳細に調査されている地域では、血清陽性率は年齢と共に増加し、20～30歳代から女性が男性に比べてはるかに高率になると報告されている。日本の幾つかの地域では、陽性率は一般集団で15%、高年齢群で30%にも達すると報告されている (3)。カリブ諸島では、一般集団で5%、高年齢群では15%にも及ぶ (4)。

米国では HTLV-I 感染は主として薬物静注常用者 (IVDU) に認められており、血清陽性率は7～49%である (5,6)。女性売春婦 (薬物静注が最大の危険因子) (7) や頻回輸血を受けた者 (8) にも陽性率の増加が報告されている。血清陽性者は男性同性愛者及び性的感染疾患診療科患者には稀であり (9,10)、他の危険因子を伴わない男性血友病患者には認められないといわれている (11)。米国の一般集団について HTLV-I 血清陽性率の系統的な決定は行われていないが、米国の8都市で39,898名の献血者を無作為抽出して行われた調査では、10人 (0.025%) が HTLV-I に対して血清陽性であった (12)。

### 感染経路

HTLV-I 感染が輸血によって伝えられることについては、日本では十分に証明されており、汚染した輸血単位の細胞成分 (全血、赤血球及び血小板) の受血者における血清陽性化率は63%と報告されている (13)。汚染された輸血単位の血漿では感染は生じていない。これは、HTLV-I が細胞と強く関連しているためと考えられている。薬物静注常用者間の伝播は、感染血液で汚染された注射針や注射器を共同使用することから起こると考えられている。

母子感染は授乳により生ずる。血清陽性の母親から授乳を受けた乳児が感染する確率は約25%である (14)。しかし、授乳を受けていない乳児にも感染が認められることから、子宮内又は周産期感染の可能性も示唆されている。

HTLV-I の性的伝播は比較的効率が低いようである (15)。しかし、男性から女性への伝播は女性から男性の伝播よりも確率が高いようである (16)。

## 疾患との関連性

HTLV-I は、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATL）の病因と関連があると考えられている。ATL は、皮膚病変、内臓障害、循環リンパ球異常、高カルシウム血症、溶解性骨病変等の特徴とする成熟Tリンパ球の悪性疾患であり（17）、日本、カリブ海域及びアフリカで確認されている。米国では ATL 症例を記録する組織的な努力は行われていないが、1980年から1987年の間に74例が米国衛生研究所に報告された（18）。その約半数が日系人又はカリブ海域出身者の家系に認められ、残りの大部分は米国南東部の黒人であった。ATL は男女に等しく発生し、その発生のピークは40～60歳である傾向が認められる。

ATL 発症の数年ないし約10年前に HTLV-I 感染がなければならぬと考えられている。日本で行われた二つの調査では、HTLV-I 感染者における ATL の生涯発病リスクは約2%と推定されている（19,20）。ジャマイカでは、20歳以前に感染した者の ATL 生涯発病リスクは4%と推定されている（21）。

ATL の潜伏期間は長いので、輸血によって感染した者では（その多くは高齢で、基礎疾患のために死亡するかもしれないので）、ATL 発病リスクは高くないと思われる。実際、輸血による ATL は報告されていない。

HTLV-I はまた、カリブ海域で熱帯性痙攣性不全対麻痺（TSP）と呼ばれている退行性神経疾患や日本における HTLV-I 関連ミエロパシー（HAM）とも関連していると報告されている（22,23）。TSP/HAM の特徴は、進行性歩行困難、下肢虚弱、知覚障害、尿失禁等である。そのほとんどの症例は HTLV-I が流行病的に多発する国に報告されているが、米国でも数例が発生している（24）。TSP/HAM はすべての年齢群で発生するが、その発病のピークは40～49歳である。発生率は男性より女性の方が高い。HTLV-I 感染者における TSP/HAM の生涯発病リスクは不明であるが、極めて低いようである。この疾患の潜伏期間は ATL の場合より短く、恐らく輸血により発生し得る。情報が得られた日本人の HAM 患者420名中109名（26%）が輸血を受けたと報告している。輸血から神経症状発生までの平均期間は4年と推定された（M. Osame, 未発表データ）。

HTLV-I は AIDS を起こすものではなく、ヒト血液中に HTLV-I 抗体が検出されても、HIV 感染又は AIDS 発生のリスクを示すものではない。

## 背景：HTLV-II

HTLV-II は HTLV-I と密接に関係している。HTLV-II のゲノムは HTLV-I の場合と類似したウイルス性蛋白をコードし、HTLV-I 及び HTLV-II の蛋白間には広範な血清学的交差反応が認められる。

HTLV-II 伝播については、その血清疫学又は形式に関する具体的な情報はない。米国の HTLV-I 陽性者、特に薬物静注常用者における陽性者の一部は HTLV-II が原因であることを示唆する証拠が若干認められている (5)。

HTLV-II 感染と関係があると考えられる疾患の 2 例が報告されている。稀な T リンパ球 hairy cell 白血病患者から HTLV-II がまず分離され (25)、次に、T サプレッサー・リンパ球増殖性疾患を併発していた通常の B リンパ球 hairy cell 白血病患者から分離された (26)。他の hairy cell 白血病患者 21 例には HTLV-II 感染の血清学的証拠は認められなかった (27)。したがって、HTLV-II と疾患との関連性並びに感染者における疾患発生の生涯リスクについては不明である。

## HTLV-I 血清学的検査

### 解 釈

FDA が認可したスクリーニング検査は、酵素免疫測定法 (EIA) によってヒト血清又は血漿中の HTLV-I 抗体を検出するものである。メーカーが決定したカットオフ値以上の吸光度を示す標本は第 1 次反応陽性とする。第 1 次反応陽性を呈した標本は、その陽性反応が技術的過誤によるものである可能性を最小限度に止めるために 2 回再検査せねばならない。重複検査のいずれにおいても陽性反応を示す標本は反応再現性があるとみなされる。2 回の再検査のいずれにおいても反応を示さない標本は非反応性とみなされる。スクリーニング検査において反応再現性を示す血清標本については、HTLV-I 抗体陽性を確認するため、更により特異的な血清学的検査が必要である。スクリーニング検査の利用者は、再現性の認められたスクリーニング検査結果を正しく解釈するためには、より特異的な追加検査を行う用意がなければならない。このような検査は種々の研究機関、事業所や幾つかの診断施設で利用されている。FDA は、このような検査を認可していない。

HTLV-I 血清陽性を確認するために用いる検査は、本来 HTLV-I の内殻構成蛋白 (gag) 及び外膜糖蛋白 (env) 抗体を同定できるものでなければならない (今回の検査システムで

は、HTLV-I のポリメラーゼ〔pol〕及び送転写酵素〔tax〕蛋白の免疫反応性は十分に確立されていない。特異的な検査としては Western 免疫ブロット法 (WIB) 及び放射線免疫沈降測定法 (RIPA) がある。HTLV-I について間接蛍光抗体 (IFA) 検査を使用した研究室もあるが、これは特異的な HTLV-I 遺伝子産生物に対する抗体を検出しない。

WIB 法は、gag 蛋白産生物 p19, p24 及び (gag-由来) p28 に対する抗体のより特異的な検査のうちで、最も感度が高いように思われ、他方、RIPA 法が env 糖蛋白 gp46 及び (env 前駆物質) gp61/68 に対する抗体についてもっとも感度が高いように見える。幾つかの研究室におけるこれらの検査使用経験に基づいて、公衆衛生局実務委員会では、HTLV-I 血清陽性の確認のために次の基準を採択している。すなわち、標本を「陽性」とみなすためには、gag 遺伝子産生物 p24 及び env 遺伝子産生物 (gp46 及び/又は gp61/68) に対し免疫反応性を示さなければならない。この基準をみたさないが、HTLV-I 遺伝子産生物と考えられるもの (例えば p19 のみ、p19 及び p28, 又は p19 及び env) の少なくともいずれか一つに対し免疫反応性を示す血清標本は「不確実」とする。より特異的な追加検査において、いずれの HTLV-I 遺伝子産生物に対しても免疫反応性を示さない血清標本は「陰性」とみなされる。血清標本について陽性、不確実又は陰性の決定には WIB 法及び RIPA 法による測定が共に必要であるかもしれない。

より特異的な追加検査についての標準化はある程度行われているが、各種細胞株によって産生される HTLV-I 蛋白の量及び分子量に大きな差がある。したがって、WIB 法又は RIPA 法に使用される HTLV-I 抗原の由来細胞並びに抗原作製方法が検査の感度及び各 HTLV-I 蛋白に対する免疫反応の解釈に大きな影響を及ぼし得る。しかし、これらの検査を実施する研究室では、WIB 法及び/又は RIPA 法で HTLV-I の gag 及び env 遺伝子産生物に対する抗体を検出できるはずである。

### 感度、特異性及び予測値

FDA の認可した三つの EIA 法の感度については、各研究室で利用されている WIB 法と RIPA 法並びに HTLV-I 抗体の存在に対する前記の確認基準を用いて、抗体陽性参照パネル血清標本137本について行った検査の成績に基づいて推定した。この三つの EIA 法は、いずれも参照パネル血清標本137本の137本すべてについて反応の再現性を示し、二項分布の下で95%の信頼度で感度は97.3~100%と推定された。本症の流行の認められない地域の少なく

とも5,000人の健常な米国人献血者のスクリーニングから各検査について EIA 法の特異性\*を推定した。推定特異性は、二項分布の下で95%の信頼度で99.3~99.9%であった。しかし、陽性率の低い集団についてスクリーニング検査を用いる場合、特異性が99%以上100%未満の時にも陽性例予測値が低くでる可能性がある。例えば、上記の米国人献血者の調査において、68人がスクリーニング検査で反応の再現性を示したが、より特異的な検査で HTLV-I 血清陽性と判定されたのはわずか10人 (15%) であった。この比較的低い陽性例予測値は、EIA 法で反応の再現性を示す標本についてより特異的な追加検査を行う必要があることを強調している。

EIA 法も、より特異的な追加検査も HTLV-I 抗体と HTLV-II 抗体との区別はできない。HTLV-I 感染と HTLV-II 感染を区別するにはウイルス分離及び遺伝子増幅 (ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)) 等のより高度な技法が必要である。

#### 血液銀行における HTLV-I スクリーニング検査の利用

HTLV-I 抗体の輸血用全血及び細胞成分について認可された EIA スクリーニング法を用いてスクリーニングを行うことを FDA は推奨している。更に、EIA 法で反応性の再現性を示す標本については、FDA が別に規定しない限り、隔離し、廃棄処分することが推奨されている。製剤作成を目的とした原血漿 (血漿供与者から得たもの) については、HTLV-I 抗体スクリーニングは必要ない。

#### 献血拒否及びその通知

FDA は、血清が EIA 法で反応の再現性が認められ、より特異的な追加検査で HTLV-I 抗体陽性が確認された献血者の永久拒否を推奨している。このような献血者にはその旨通知し、しかるべきカウンセリングを与えるべきである。

EIA 法で反応の再現性が認められても、HTLV-I 抗体陽性と確認されなかった献血者については、第1回目の場合は通知する必要はない。提供された標本は廃棄処分せねばならないが、その献血者は将来の供血資格を有する。しかし、献血者がその後の供血の際 EIA 法

---

\* 特異性の算定は次のとおりである。

(スクリーニングを行った献血標本総数から EIA 法で反応の再現性を示した総数を引く) を (スクリーニングを使った献血標本総数から追加検査で陽性と判定された数) で割る。

で反応の再現性を示す場合、直ちに献血者として永久に拒否され、その旨通知するとともに、しかるべきカウンセリングを与えられるべきである。

### カウンセリングの指針

カウンセリングは、HTLV-I 検査の結果如何によっては、検査に付随する通常業務とみなすべきである。例えば、HTLV-I 抗体は HTLV-II 抗体との区別が不可能なことや、血清陽性者が発病する確率が低いこと等、検査に幾つかの不確定要素があるので、スクリーニング検査で反応の再現性を呈した場合、特に追加検査で HTLV-I 血清陽性と確認されなかった場合に、不安を最小限度に止める努力を払うべきである。

HTLV-I 血清陽性と確認された人には、HTLV-I 抗体が認められたこと、及び HTLV-I 又は HTLV-II 感染の可能性があることを通知すべきである。疾患との関連性及び感染経路に関する情報を提供すべきである。更に、献血者として永久に拒否されること、また、輸血用血液を提供したり、経皮注射や輸液に使用した針を他の人と共用すべきではないことを知らすべきである。乳児に母乳の授乳を中止するよう勧めるべきである。HTLV-I/HTLV-II の性的伝達に関するデータ不足のため性慣行に関して確定的な勧告はできない。性的伝達の危険性を低減するために、例えばコンドームの使用等についての具体的な勧告は保健専門家と協議の上、行うべきである。

血清標本について EIA 法で 2 回以上反応の再現性が認められたが、より特異的な検査において HTLV-I 抗体陽性が確認されなかった人には、検査結果が決定的でなかったこと、また、必ずしも HTLV-I 又は HTLV-II 感染があるわけではないことを通知すべきである。しかしながら、このような人達にも献血者として永久に拒否されること、また、輸血用血液を提供すべきでない旨を通知すべきである。EIA 法やより特異的な血清学的検査、また、ウイルス分離及び/又は PCR 等の高度な技法を用いてこのような献血者を定期的に追跡調査すれば、ウイルス感染の有無に関するより信頼性のある情報が得られるかもしれない。

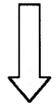
報告者： 公衆衛生局実務委員会\*

---

\* D Anderson, MD, J Epstein, MD, L Pierik, J Solomon, PhD, Food and Drug Administration. W Blattner, MD, C Saxinger, PhD, National Cancer Institute; H Alter, MD, H Klein, MD, Clinical Center; P McCurdy, MD, G Nemo, MD, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. J Kaplan, MD, J Allen, MD, R Khabbaz, MD, M Lairmore, PhD, CDC.

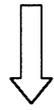
## References

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:7415-9.
2. Blattner WA. Retroviruses. In: AS Evans, ed. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. 3rd ed. New York: Plenum, 1989 (in press).
3. Hinuma Y, Komoda H, Chosa T, et al. 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* 1982;29:631-5.
4. Clark JW, Saxinger C, Gibbs WN, et al. Seroepidemiologic studies of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I in Jamaica. *Int J Cancer* 1985;36:37-41.
5. Robert-Guroff M, Weiss SH, Giron JA, et al. Prevalence of antibodies to HTLV-I, -II, and -III in intravenous drug abusers from an AIDS endemic region. *JAMA* 1986;255:3133-7.
6. Weiss SH, Ginzburg HM, Saxinger WC, et al. Emerging high rates of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and HIV infection among U.S. drug abusers [Abstract]. III International Conference on AIDS. Washington, DC, June 1-5, 1987:211.
7. Khabbaz RF, Darrow WW, Lairmore M, et al. Prevalence of antibody to HTLV-I among 1415 female prostitutes in the United States [Abstract]. IV International Conference on AIDS. Book 1. Stockholm, June 12-16, 1988:270.
8. Minamoto GY, Gold JWM, Scheinberg DA, et al. Infection with human T-cell leukemia virus type I in patients with leukemia. *N Engl J Med* 1988;318:219-22.
9. Manns A, Abrams I, Detels R, et al. Seroprevalence of human T-cell lymphotropic virus type I among homosexual men in the United States. *N Engl J Med* 1988;319:516-7.
10. Wiktor S, Cannon RO, Atkinson WA, Blattner WA, Quinn TH. Parenteral drug use is associated with HTLV-I and HIV infection among patients attending sexually transmitted disease (STD) clinics [Abstract]. IV International Conference on AIDS. Book 2. Stockholm, June 12-16, 1988:191.
11. Jason JM, Lairmore M, Hartley T, Evatt BL. Absence of HTLV-I coinfection in HIV-infected hemophilic men [Abstract]. 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Los Angeles, California, October 23-26, 1988:302.
12. Williams AE, Fang CT, Slamon DJ, et al. Seroprevalence and epidemiological correlates of HTLV-I infection in U.S. blood donors. *Science* 1988;240:643-6.
13. 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* 1984;46:245-53.
14. Sugiyama H, Doi H, Yamaguchi K, Tsuji Y, Miyamoto T, Hino S. Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Med Virol* 1986;20:253-60.
15. Bartholomew C, Saxinger WC, Clark JW, et al. Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA* 1987;257:2604-8.
16. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. *J Infect Dis* 1986;154:851-7.
17. Kuefler PR, Bunn PA Jr. Adult T cell leukaemia/lymphoma. *Clin Haematol* 1986;15:695-726.
18. Levine PH, Jaffe ES, Manns A, Murphy EL, Clark J, Blattner WA. Human T-cell lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia/lymphoma outside of Japan and the Caribbean basin. *Yale J Biol Med* (in press).
19. Tajima K, Kuroishi T. Estimation of rate of incidence of ATL among ATL (HTLV-I) carriers in Kyushu, Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1985;15:423-430.
20. Kondo T, Nonaka H, Miyamoto N, et al. Incidence of adult T-cell leukemia-lymphoma and its familial clustering. *Int J Cancer* 1985;35:749-51.
21. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, et al. Modeling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* (in press).
22. Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985;2:407-10.
23. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986;1:1031-2.
24. Bhagavati S, Ehrlich G, Kula RW, et al. Detection of human T-cell lymphoma/leukemia virus type I DNA and antigen in spinal fluid and blood of patients with chronic progressive myelopathy. *N Engl J Med* 1988;318:1141-7.
25. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M, et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982;218:571-3.
26. Rosenblatt JD, Golde DW, Wachsman W, et al. A second isolate of HTLV-II associated with atypical hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:372-7.
27. Rosenblatt JD, Gasson JC, Glaspy J, et al. Relationship between human T-cell leukemia virus-II and atypical hairy cell leukemia: a serologic study of hairy cell leukemia patients. *Leukemia* 1987;1:397-401.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



ヒトについて最初に確認されたレトロウイルスである human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) に対する抗体のスクリーニング試験が米国食品医薬品局 (FDA) により認可され、輸血用として供与される血液及び細胞成分のスクリーニングにその使用が推奨されている。これは診断検査としても認可され、HTLV-1 感染との関連が認められている成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 及び熱帯性痙攣性不全対麻痺 (TSP) / HTLV-1 関連ミエロパシー (HAM) の臨床診断を受けた患者の評価に有効と考えられる。その認可に伴って恐らく今後は広範に使用されると予想されるので、HTLV-1 試験の結果判定や血清陽性者のカウンセリングにかかわる医師及び公衆衛生担当者のために以下の情報を提供する。この新しい HTLV-1 スクリーニング試験で繰り返し陽性反応を示す血清標本が間違いなく HTLV-1 抗体陽性であることを確認するためにはもっと特異的な試験が必要であることを利用者に注意する。また、このスクリーニング試験やもっと特異的な試験でも、HTLV-1 に密接に関連したヒト・レトロウイルスである human T-lymphotropic virus type 11 (HTLV-11) に対する抗体との鑑別はできないということも承知しておく必要がある。

HTLV-1 は AIDS を起こすものではなく、ヒト血液中に HTLV-1 抗体が検出されても、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染や後天性免疫不全症候群 (AIDS) 発生の危険があることを示すものではない。