大量輸血患者における ATLA 抗体陽性率

前 川 勲

市立旭川病院内科

岩 永 未知 代

北大癌研ウイルス

(昭和61年 7 月 5 日受付)

ANTIBODIES TO ADULT T-CELL LEUKEMIA ASSOCIATED ANTIGENS (ATLA) IN SERA FROM PATIENTS RECEIVING MASSIVE BLOOD TRANSFUSION

Isao Maekawa¹⁾ and Michiyo Iwanaga²⁾

1) Department of Internal Medicine, Asahikawa Municipal Hospital

2) Department of Virology, Cancer Institute, Hokkaido University School of Medicine

In order to determine the transmission of ATL-virus (ATLV) by blood transfusion in ATL-nonendemic area, we surveyed the antibodies to ATLA in sera from patients receiving massive blood transfusion.

Results were as follows;

1) Anti-ATLA antibodies were positive in 4 of 61 (6.6%) cases of post-operative patients with heart disease using extracorporeal circulation. Nineteen of 40 (47.5%) cases of patients with acute leukemia were defined seroconversion after blood transfusion.

2) The rate of anti-ATLA antibodies positivity of the healthy inhabitants in Hokkaido were 0.74%, on the other hand it was very high in the family members of ATL patients (30.3%), and in the family members of healthy carrier (16.7%).

3) After short time culture with PHA using peripheral lymphocytes from six cases of seroconverted patients with acute leukemia, ATLA were detectable in 4 cases.

Eight cases of seroconverted patients with acute leukemia were followed for 7 months to 8 years, the titer against anti-ATLA antibodies continued without change in titer.

4) We postulated that for preventing the transmission of ATLV by blood transfusion, screening test for anti-ATLA antibodies of blood donor is necessary even in the ATL-nonendemic area.

結 言

輸血が ATL virus (ATLV) の伝播ルートの一つとなっていることが明らかとなり、これを予防するための対策として、ATL endemic area の一部では、すでに輸血血液の ATLA 抗体スクリーニングが開始されている^{1)~3)}。しかし ATL nonendemic area での対応についてはいまだ結論が得られていない。今回われわれは ATL nonendemic area (北海道の一般健康人の ATLA 抗体陽性率は約0.7%程度⁴⁾)での輸血による ATLV 伝播の実態を明らかにすることを目的として、大量輸血患者における ATLA 抗体陽性率を検討した。

対象並びに方法

1 回大量輸血患者としては人工心肺装置を用いて手術が行なわれた心臓疾患患者、頻回大量輸血患者としては白血病患者を対象とした。心臓手術患者では術前及び原則的には術後 3~6 カ月目の血液、白血病患者では輸血前、輸血後適時採血された血液について ATLA 抗体を測定した。また当院で輸血に用いられた血液の ATLA 抗体を測定し、陽性血液が輸血されたことが確認された一部の症例では経時的に ATLA 抗体を測定した。ATLA 抗体は MT-1細胞を用いた間接蛍光抗体法によって測定した。

成 績

1. 大量及び頻回輸血患者の成績（表1）：1回大量輸血患者である心臓手術患者では、61例中4例（6.6%）にATLA抗体陽性者が認められた。このうちペア血清を測定し得た症例では38例中1例（2.6%），また術後のみの測定例では3/23（13.0%）であった。この3症例は、いずれも北海道出生者であり、輸血歴はなくまた家族歴にも特別なことがない点から、輸血による陽転が強く疑

われた。輸血区分では新鮮血が56例にまた保存血が28例に使用されている。しかし輸血量は陽性例と非陽性例との間に差はなかった。大量頻回輸血患者である各種白血病では、40例のペア血清（測定間隔1～24ヵ月）のATLA抗体陽転率は19/40（47.5%）であった。輸血区分では全例が血小板輸血、36例が赤血球濃厚液の輸血を受けていた。輸血回数、輸血量は陽転例と非陽転例との間に差を認めなかった。

表1 大量輸血患者における ATLA 抗体陽性率

	心臓手術患者	白血病患者
性別（男：女）	34：26	22：19
年齢（平均）	41.5(1—69)	46.8(17—71)
ATLA 抗体陽性率： 輸血前	0/38	0/40
輸血後 （pair 血清：1/38）	4/61(6.6%)	19/40(47.5%)
血清測定間隔	7.3ヵ月(2—30)	8.8ヵ月(1—24)
使用血液（U）		
新鮮血	56例, 14.8(1—39)	12例, 8.0(3—14)
保存血	28例, 9.1(1—14)	
赤血球濃厚液	9例, 6.9(5—13)	36例, 17.9(4—80)
白血球除去赤血球		11例, 27.1(4—104)
洗浄赤血球		5例, 20.3(6—32)
濃縮血小板血漿	5例, 10.7(9—15)	40例, 286.2(42—1163)
白血球クリーム		6例, 48.0(10—124)

表2 ATLA 抗体陽性血蚊受血者の推移

症例	年齢	性	診 断	輸血区分 （回数）	輸血後 ATLA 抗体 （測定までの期間）
HM	10	女	VSD	新鮮血 2U	陰性(89日)
KA	37	男	肺腫瘍	新鮮血 1U	陽性(22日, 輸血歴あり)
IY	70	男	腎腫瘍	保存血 1U	陰性(42日)
SS	41	女	胃 癌	濃厚赤血球 1U	陰性(28日)
TH	70	男	尿管癌	濃厚赤血球 1U	陰性(8, 22日)
FM	67	男	胃 癌	濃厚赤血球 1U	陰性(25日)
MC	60	女	骨髓腫	濃厚赤血球 1U	陰性(97日)
HK	47	男	再不貧	血小板 1U×2	陰性(13, 30日)
ST	37	女	AML	血小板 1U	陰性(8, 19日)陽性(90日)
OS	58	男	再不貧	血小板 1U×3	陰性(19日)死亡
AS	17	男	ALL	血小板 1U×2	死亡
KK	58	女	肝硬変	濃厚赤血球 1U	死亡
IS	72	男	喉頭癌	保存血 1U	死亡
TJ	38	女	ALL	血小板 1U×2	ATLA 既陽性
YM	72	女	AML	血小板 1U	ATLA 既陽性
YK	35	男	ALL	血小板 1U	ATLA 既陽性
MH	16	女	AML	血小板 1U	ATLA 既陽性

2. 使用血液の ATLA 抗体測定結果：使用血液のうち ATLA 抗体のチェックが出来た血液は 1,056 検体であった。心臓手術患者では 2/225 (0.9%)、白血病患者では 8/831 (1.0%) に ATLA 抗体陽性血が含まれていた。またこれとは別個に当院で使用された血液の ATLA 抗体の測定結果では 17/1,477 (1.2%) に ATLA 抗体陽性血が含まれていた。これらの ATLA 抗体陽性血受血者の推移を表 2 に示した。この血液を輸血された 17 例の患者のうち、3 例は輸血後早期に死亡した。また 4 例は ATLA 抗体が陽性血輸血時すでに陽性であった。残る 10 例は最長 97 日までの観察期間であるが、2 例が ATLA 抗体陽性であった。うち 1 例は今回の輸血の 1 カ月前にも輸血が行なわれており、また輸血前の ATLA 抗体が測定されていないため今回の輸血との関連について結論はなしであった。白血病患者の 1 例では輸血後 19 日目は陰性、90 日目に ATLA 抗体の陽転が確認された。心臓手術時に ATLA 抗体陽性血 2 単位が用いられた患者では 3 カ月後に測定された ATLA 抗体は陰性であった。

3. 北海道における献血者、その他の ATLA 抗体陽性率 (表 3)：全道血液センター供血者 219/29,516 (0.7%)、旭川血液センター献血者 7/700 (1.0%)、旭川在住四国出生者 0/95、旭川在住九州出生者 26/505 (5.14%)、なお ATL endemic area である九州出

身者 26/505 (5.1%)、四国出身者 0/95 (いずれも旭川在住者) であった。ATL 患者家族 53/133 (39.8%)、健康人キャリアーの家族 3/18 (16.7%)、輸血による陽転患者の家族 0/26 である。

4. 輸血による ATLA 抗体陽転患者の ATLA 抗原誘導率 (図 1)：PHA 添加下で患者リンパ球を培養し 4～7 日目の細胞について間接蛍光抗体法で ATLA 抗原を検索した結果、6 例中 4 例が抗原陽性であった。その陽性細胞率は ATL 患者に比して低率であった。

5. 輸血による ATLA 抗体陽転患者の ATLA 抗体価の推移 (表 4)：8 例の患者について 7 カ月から最長約 8 年までの間、経時的に ATLA 抗体を測定したが、その抗体価に明らかな変化は認められなかった。

表 3 健康人、血液疾患患者、他の ATLA 抗体陽性率

	陽性数／検索数	陽性率
全道血液センター集計	219／29516	0.74%
旭川血液センター供血者 (1983. 12, 40歳以上)	7／700	1.0 %
旭川在住四国出生者	0／95	0 %
旭川在住九州出生者	26／505	5.14%
心臓手術使用血液	2／225	0.89%
白血病患者への使用血液	8／831	0.96%
旭川市立病院での使用血液	17／1477	1.15%
ATL 患者家族	53／133	39.85%
健康人キャリアーの家族	3／18	16.7 %
seroconversion を示した患者家族	0／26	0 %
ATL 患者	40／40	100.0 %
白血病患者	0／40	0 %
旭川市立病院外来患者 (1983. 12, 40歳以上)	2／194	1.03%

図 1 ATL 患者及び輸血による ATLA 抗体陽転者の ATLA 抗原誘導率

表 4 ATLA 抗体陽転後の抗体価の推移

	MT 74y 男 AML	MH 56y 男 AML	NK 45y 女 AML	YH 41y 男 AML	EN 30y 女 ALL	TJ 36y 女 ALL	TO 26y 女 ALL	HT 23y 女 AML
輸血前 pair 血清測定月	(-) 9	(-) 3	(-) 3	(-) 6	(-) 11	(-) 15	(-) 4	(-) 9
抗体価 陽転後 7 ヶ月	2560	2560	2560	640	160	640	320	640
9	2560			640		640		
12		2560			160			
15					160			
17			2560		160		320	640
24	2560			640				
30			2560					
36		2560						
48	2560							
72	1280							
84	2560							

考 案

ATL nonendemic area である北海道旭川地方における輸血と ATLA 抗体陽性率の関係を検討した。今回われわれの検索は使用血液の全ての ATLA 抗体が検索されていないため、陽転率、陽転までの間隔などを正確に算出することは出来なかったが、頻回に血小板輸血、赤血球濃厚液輸血などが行われている白血病患者では約50%に、また新鮮血などの全血輸血が大量に行われる心臓手術患者では約7%に陽転例が認められた。輸血血液の ATLA 抗体陽性血の含まれている頻度は0.89~1.15%であった。輸血による ATLV の感染については、下山らが ATL nonendemic area でも輸血歴を持つ患者は ATLA 抗体陽性率が高いことを指摘したが⁵⁾、北海道でも輸血歴を持つ患者の ATLA 抗体陽性率は8%と一般健康人の ATLA 抗体陽性率よりも高いことが報告されている⁶⁾。

この問題に関しては大河内、佐藤らによって詳細な検討がなされているが、その成績では pair 血清1,078例中8%の抗体陽転が認められており、細胞成分の少ない輸血（血漿成分輸血）では ATLA 抗体の陽転化が認められず、細胞成分を含む輸血を受けた場合には65%に陽転化が認められたと報告している¹⁾。輸血による ATLV の伝播は、ATLA 抗体陽性者のリンパ球（ATLV ゲノム陽

性）が輸血され、受血者のリンパ球と cell to cell の感染が成立するものであるが⁷⁾、輸血成分に含まれるリンパ球の量と感染成立には一定の関係があると推定されている。また陽転例のリンパ球に ATLV の provirus が存在していることはすでに報告されているが¹⁾、今回の成績でも陽転例のリンパ球から ATLA 抗原が誘導されることが示された。輸血によって陽転した患者から ATL が発症するか否かは未だ確認されておらず、また抗体陽転例の長期の予後についても十分な検討はなされていないが、今回の検討では ATLA 抗体陽転8年後にも、患者リンパ球から ATLA 抗原陽性細胞が誘導され、またその抗体価も変動せずに経過しており、輸血による陽転例でも ATLV が長期間、持続感染している可能性が示された。輸血による ATLV の伝播を防ぐには ATLA 抗体陽性血を使用しないことが第一であり、実際 ATLA 抗体のスクリーニングによって抗体陽転化が予防されていることが報告されている¹⁾²⁾。しかし ATL nonendemic area では ATLA 抗体陽性血の頻度が低いためスクリーニングの経済的な効率、あるいはスクリーニング後成分を分離、使用するまでの時間的な制約があること、また一般臨床家の中にも大量に輸血を受ける患者の疾患自体が予後不良な場合が多いこと、ATLA 抗体陽転者から ATL の発症例が報告されていないことなど

の点からスクリーニングの一般化に対して消極的な意見があることも事実である。しかし今回の成績で示されたように予後の良好な若年者の心臓弁膜症手術患者の中に ATLA 抗体の陽転例が認められたことは、ATL nonendemic area においても輸血による ATLV の伝播に十分な配慮が必要であることを示していると考えられる。

最近 ATLA 抗体スクリーニングのためのキットが開発されてきており、少なくともスクリーニングの時間的な問題は解決されたことから、一日も早く全国的に輸血血液の ATLA 抗体のスクリーニングが開始されることが望まれるところである。われわれは当面の病院レベルでの予防対策として良性疾患、若年者(40歳以下)、1回大量輸血患者の輸血には ATLA 抗体チェックを行い ATLA 抗体陰性血を使用すること、また血小板輸血には指定供血者を選び pheresis による血小板を使用することなどを検討中である。

まとめ

1. ATL nonendemic area である北海道旭川地方における1回大量(心臓手術患者)及び頻回(白血病患者)輸血患者の ATLA 抗体陽性率について検索した。

2. 輸血後の ATLA 抗体陽転率は心臓手術患者6.6%、白血病患者47.5%であった。

3. 実際に使用された血液の1.0%に ATLA 抗体陽性血が含まれていた。

4. 輸血供血者となる健康人の ATLA 抗体陽性率は0.7%であるが、ATL 患者家族(40.0%)、健康人キャリアーの家族(16.7%)、ATL 多発地域の出生者(5.1%)などは ATLA 抗体陽性率が高率であった。

5. 輸血によって陽転した患者の末梢リンパ球の培養細胞に ATLA 抗原陽性細胞が認められた。また陽転後の ATLA 抗体価は最長8年目まで抗体価の変動は認められなかった。

6. 以上から ATL nonendemic area においても今後輸血血液の ATLA 抗体スクリーニングが行われるべきと考えられる。

本論文の要旨は第34回輸血学会総会で発表した。

文 献

- 1) 佐藤博行, 大河内一雄: 輸血によるヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染とその対策. 特集1 輸血および血液製剤によるレトロウイルスの感染とその対策. *Immunohematology*, 8: 159-163, 1976.
- 2) 上平 憲, 市丸道人, 中嶋茂宏, 森内美幸, 親川幸信, 金村真智子, 太田タキ子: 輸血による HTLV-1 の感染予防. *日本輸血学会雑誌*, 32: 283, 1986.
- 3) 清川哲志, 西村盟子, 山口一成, 高月 清, 今村由美子, 男山順子, 福江親司, 藤原弘一: 輸血業務における ATLA 抗体スクリーニングの検討. *日本輸血学会雑誌*, 32: 289, 1986.
- 4) 権 吉源, 矢野美佐子, 関口定美, 岩永未知代, 藤原成悦, 大里外誉郎, 樋口昌文: 非多発地帯北海道における成人 T 細胞白血病ウイルス抗体の検索. *北海道医学雑誌*, 60: 871-875, 1985.
- 5) 下山正徳: 輸血とヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1). 特集2 輸血と感染の現状. *Immunohematology*, 7: 319-323, 1985.
- 6) 権 吉源, 矢野美佐子, 池田久寛, 関口定美: 北海道住民の ATLA 抗体保有状況一統報一. *日本輸血学会雑誌*, 32: 384, 1986.
- 7) Miyoshi, I., Kubonishi, I., Yoshimoto, S., Akagi, T., Ohtsuki, Y., Shiraishi, Y., Nagata, K. and Hinuma, Y.: Type C virus particles in a cord T-cell line derived by cocultivating normal cord leukocytes and human leukemic T-cells. *Nature*, 294: 770-771, 1981.