特別講演 II

輸血によるウイルス感染—とくに ATL と AIDS

高 月 清

熊本大学医学部第2内科

輸血または血液製剤により感染するウイルスとしては: B型肝炎ウイルスおよびδ因子, 非A非B型肝炎ウイルス群, A型肝炎ウイルス(稀), パーボウイルス, サイロメガロウイルス, Epstein-Barrウイルスなども含まれるが, ここでは現在大きな問題となっている HTLV-I (human T-lymphotropic virus type 1) および HIV (human immunodeficiency virus) についてとりあげる。前者は ATL(成人 T 細胞白血病, adult T cell leukemia/lymphoma), 後者は AIDS (後天性免疫不全症候群, acquired immune deficiency virus) の病原体であり, ともにレトロウイルスに属する。しかも, 両者が標的とする細胞は T4陽性リンパ球であり, ATL の場合は腫瘍化し AIDS の場合は死滅する。わが国では ATL および HTLV-I に関する研究には実績があり, AIDS および HIV の研究にも大いに貢献できると思われる。ここでは輸血の問題に限らず, ATL と AIDS に関する知識を深めるために臨床的な問題を中心に解説したい。

1. ATL の臨床像と病型分類

成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia; ATL) は日本で発見され記載された疾患である。次のような特徴をもつ疾患として提示された¹⁾。

- 1) 成人に発症する。
- 2) ATL 細胞は末梢性 T 細胞の性格を有し, 核に切れ込み, 分葉傾向をみることが多い。
- 3) 皮膚病変, 肝脾腫, リンパ節腫大が高率にみられる。肺病変²⁾, 消化器病変を伴うこともある。
- 4) 貧血はないか, あっても軽度である。
- 5) 高カルシウム血症がまれでない。
- 6) 患者の出生地が九州その他の地域に集中している。

このような特徴のうち, ATL を一つの疾患単位として主張する最大の根拠は, その地域集中度であった。

ウイルス学的知見の導入により, 当然のことながら非定型的症例を含めるべく疾患概念の見直しが行なわれた。従来, T 細胞性慢性リンパ性白血病, あるいは T 細胞性悪性リンパ腫と臨床的に診断される症例の

うち, かなりのものが HTLV-I に対する抗体が陽性で, ATL の範疇に入れるべき病態であることがわかってきた。しかし多発地域では健康人でも抗体陽性者がかかりおり, とくに輸血によって陽性化することが多いから, 抗体陽性だけをもって T 細胞性白血病あるいはリンパ腫を ATL に含めることはできない。HTLV-I のプロウイルス DNA が腫瘍細胞の DNA に入っているか否かを確める必要がある。

このようにして ATL の非定型例が多く存在することがわかってきたが, これを典型例に加えて眺めてみると, ATL は臨床的に多様な病態を包括する概念であることがわかる。われわれは現在のところ, ATL を次の 5 群に分けている³⁾⁴⁾。

1) 急性型: これが最も多い一般的な病態である。急性とされる例も, HTLV-I は発症のかかなり前(新生児期)に起こっているから, 発症前に詳細に検索すれば何らかの異常が見出されるかも知れず, くすぶり型から crisis になった症例との間に本質的な差はないかも知れない。

2) 慢性化: 従来臨床的といわれている T 細胞性慢性リンパ性白血病とされているもののうち, 抗 HTLV-I 抗体陽性で, さらに正確にはプロウイルス DNA が白血病細胞の DNA に入っている症例は ATL の慢性型として扱うべきである。

3) くすぶり型 (smoldering ATL): 白血球数の増加はないが, 異常細胞が末梢血に少数ながら確実に存在する状態が長期に持続する。偶然に検査で指摘されることもあるが, 何らかの異常があるからこそ検査を受けるのであって, 後述のように皮膚真菌症, 肺の異常陰影, 腎不全, 糞線虫寄生などが背景にあることが多い。また M 蛋白血症の合併, 他臓器癌の合併の率はやや高いことも指摘されている。

4) crisis: 慢性型またはくすぶり型から急性に転化する症例である。

5) リンパ腫型: 白血化しないで悪性リンパ腫として経過する。予後は悪い。病理学的には LSG 分類で non-Hodgkin, diffuse lymphoma, pleomorphic type

(非ホジキン，びまん性リンパ腫，多形細胞型)であることが多い。

以上の病型分類を当科で検索した72例にあてはめると，急性型39例，慢性型12例，くすぶり型8例，crisis 5例，リンパ腫型8例となる（図1）。

もちろんこれらの病型分類は画然としたものではない。重症度はHTLV-I感染状態（キャリア）から，くすぶり型，ついで慢性型，さらに急性型およびリンパ腫型へと増していく。ウイルス学的立場からいえば，キャリアの状態ではHTLV-IのプロウイルスDNAの組み込み（integration）はランダムであり，おそらくT細胞の腫々のサブセットにも，B細胞にも組み込みが起っており，それが何らかの機序でT4細胞のみの癌化（モノクローナルな増殖）に進展するものと考えられる。しかし，この状態もまた長期に経過する（くすぶり型ATL）。さらに次の段階でいくつかの因子が加わり，臨床像の悪性化が起こり，急速な死の転帰をたどる。

図1 ATLの病型分類。数字は熊本大学第2内科72例のうちの例数。

2. 家系内発症—とくに三姉妹例について

ATLは風土病であると同時に家系病であることもある。多くの報告が集積されているが，なかでも顕著なのはわれわれが報告した三姉妹例である（図2）⁶⁾。この四同胞はすべてHTLV-I抗体陽性である。すべて天草諸島の南端にある牛深市の出身であり，長兄（62歳）は生存している。三姉妹はそれぞれ結婚して若い時から別々に暮らしていた。ところが三人ともほとんど同時（19カ月の間）に発病して，それぞれ59歳，58歳，56歳で死亡した。しかもいずれもがリンパ腫型ATLの病型をとった。この同胞例の経験はいろいろな示唆を与えてくれるが，とくに三人ともが50歳台後半に発症することがすでに運命づけられていて，生活環境の要因などは関係ないのかも知れない。

3. HTLV-I感染に伴う種々の病態—とくに癌の合併について

HTLV-I感染は直接的にはATLの病因であるが，間接的には免疫不全状態を介して種々の病態を惹起させる。慢性肺疾患，肺日和見感染症，他臓器癌⁶⁾，M蛋白血症⁷⁾，慢性腎不全，糞線虫症，非特異的皮膚真菌症，非特異的リンパ節腫大などである。

ここではHTLV-I感染とATL以外の癌との合併の問題をとりあげる⁶⁾，HTLV-I感染個体（すなわちキャリア）の免疫異常を考える上で，ATLとくにくすぶり型ATLと他臓器癌の合併には早くから注目していた。われわれが経験したくすぶり型ATL 18例中5例に，肝，胃（2例），膣，皮膚癌の合併が認められた。そこでHTLV-I感染と他臓器癌の合併の実態を明らかにする目的で，癌患者のHTLV-I抗体の陽性率を検索した。これには熊本県下の多くの病院の協力を得

図2 三姉妹におけるほとんど同時発症のリンパ腫型ATL。

表 1 悪性腫瘍患者の抗 HTLV-I 抗体陽性率

部 位	非 輸 血 群				輸 血 群			
	悪性腫瘍患者数	陽性者	期待値	陽性者/期待値	悪性腫瘍患者数	陽性者	期待値	陽性者/期待値
頭 頸 部	19	6	1.29	4.65	15	6	0.83	7.23
肺	82	12	6.79	1.77	19	5	1.33	3.76
胃	47	6	3.18	1.89	35	9	2.56	3.52
腸	14	2	1.09	1.83	19	6	1.38	4.35
肝	33	5	1.94	2.58	15	4	0.86	4.65
膀 胱	10	4	0.75	5.33	5	2	0.36	5.56
子 宮	27	5	2.60	1.92	19	4	1.17	3.42
乳	15	3	1.23	2.44	5	0	0.35	0
白 血 病	19	1	0.82	1.22	59	20	3.00	6.67
リンパ腫	48	6	3.18	1.89	17	4	1.04	3.85
そ の 他	85	13	5.59	2.33	85	16	5.43	2.95
計	399*	63	28.46	2.18	293**	76	18.31	4.17

* 5 例が 2 種類の癌を合併 ** 2 例が 2 種類の癌を合併

た。同時に熊本県の健康人22,726人についても抗体陽性率を調べた。患者の数字と年齢・性をマッチさせて比較するための対照群とした。成績は表 1 に示す。輸血歴のない悪性腫瘍患者399例のうち63例(15.8%)が陽性で期待値28.46例に比して、2.18倍であり統計的に有意である。すなわち、40歳以上の男性、女性の全年齢層で悪性腫瘍患者の陽性率は有意に高値であった。なお、悪性腫瘍患者では輸血の機会が多いが、輸血歴のある293例では76例(25.9%)が陽性で、非輸血群よりも有意に高く、輸血による陽性化と考えられた。輸血歴のない悪性腫瘍患者においても抗 HTLV-I 抗体陽性率が健康人に比して有意に高いことは、HTLV-I 感染による免疫不全状態が癌発生率を高めたことを推察させる。担癌患者が HTLV-I に感染し易いという説明は納得し難い。

(附) 最近問題になっている HAM (HTLV-I Associated myelopathy) も興味ある病態であるがここでは述べない(Osame, M. et al. : Ann. Neurol. 21: 117-122, 1987)。

4. HTLV-I の疫学

ATL 多発地域では健康人もかなり HTLV-I に感染していることは周知の事実である。わが国では約100万人の感染者(キャリア)がいて、年間約300人の ATL 患者が発生すると考えられる。成人が発病し、50歳台にピークがある。発病のリスクは30~40年間とすれば HTLV-I のキャリアで一生のうちに ATL を発症す

るのは約100人に 1 人程度ではなかろうか。まだ研究の歴史が浅い疾患であるから疫学的な問題には不確定の部分が多い。家系内に ATL 患者のあるキャリアは確かに発病率が高い。

多くの家系調査その他の疫学的研究から明らかになった HTLV-I の感染経路は母→児、男→女、輸血の 3 経路である。輸血の成績から明らかなことは生きたリンパ球が入らないと感染しないということである。現在、母児感染には母乳の中のリンパ球、男女間感染には精液の中のリンパ球によって感染が起ると考えられている。母児感染については経胎盤感染や経産道感染を否定することは難しいし、また外国では蚊による媒介を唱える者もある。

全世界的に見ても HTLV-I 感染は日本南西部に最も濃厚であるが、カリブ海諸島と沿岸も多発地域であり、米国、イタリア、ドイツなどの悪性リンパ腫にも HTLV-I 抗体陽性者が少数例ながら報告されている。

5. ATL 細胞の表面マーカー

急性型における ATL 細胞は Sézary 細胞に酷似して核に切れ込みあるいは分葉傾向を有することは多くの報告に見られるとおりである。くすぶり型で少数見られる細胞は急性型と異なり見分けるのには経験を要する。

ATL 細胞の表面形質は一般に T1⁺, T3⁺, T4⁺, T11⁺, T5⁻, T8⁻, T6⁻, Tac⁺, HLA-DR⁺であり、すなわち CD2~5 に属する細胞といえる (CD: cluster

designationにより多くのモノクローナル抗体の認識する抗原が整理されている)。注目すべきはT3抗原量がATL細胞では著明に減少している事実である。T3と複合体を作っているT細胞受容体も同時に減少している。T3とT細胞受容体の減少、Taと抗原(IL-2受容体)、出現はともにATL細胞が刺激を受けて活性化されたT4リンパ球であることを意味する。

T細胞表面上に存在するT3抗原は α , δ , ϵ 鎖より成る。T細胞受容体(TCR)が抗原刺激を受けた際にT3が刺激伝達系として働く。T細胞に抗原刺激あるいは抗T3抗体による刺激を与えるとT3抗原が減少するdown regulationの現象⁹⁾はATL細胞上のT3, TCRが機能的なものであることを示している。

まれにT4⁺, T8⁺あるいはT4⁺, T8⁺のATL細胞もある。

6. ATLにおける高Ca血症と破骨細胞の増殖⁹⁾

高Ca血症は急性型ATLの半数に見られ、とくに早期死亡の主な死因である。当科に入院して死亡した剖検例18例のうち入院時高Ca血症を呈したものは10例で全経過を通じて一時的にでも高Ca血症を示したものは13例72%と高い合併率であった。残りの5例は全経過を通じて血清Caは正常であった。高Ca血症を示した患者のうち4例は高Caに伴う腎不全、意識障害によって死亡しており、死亡時に血清Caが正常だった症例では感染症が主な死因であった。そして、

- (1) 死亡時に血清Caが高い例では骨吸収像と破骨細胞(osteoclast)の増殖が認められ、Ca値正常例では認められない。
- (2) 一時的にでも血清Ca値が高かった例では破骨細胞の活性化がみられる。
- (3) ATL細胞

図3 HTLV-Iによる免疫不全状態

図4 ATL患者における血清Ca値、好中球数、血小板数。ALL: 成人の急性リンパ性白血病。斜線: 正常範囲。

胞の骨浸潤は2例のみで高Ca血症1例, Ca正常1例であった。以上からATLの高Ca血症は破骨細胞の増殖活性化に伴う骨吸収によることは明らかである。

しかし、副甲状腺ホルモン、プロスタグランジンE₂ (OH)₂ ビタミンD₃ 1, 25 (OH)₂ ビタミンD₃ は少数例で測定したがともに低下していた。したがってATL細胞が何らかの破骨細胞活性化の作用をもつ因子を分泌しているものと考えられる。その想定の下に因子の特性を明らかにしたい。

7. ATLにおける好中球増加とADF⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

高Ca血症のほかにATLの特徴として好中球増加がある(図4)。これについてもATL細胞から出る因子の関与を考えている。しかし、高Ca血症と好中球増加は平行しないので、もし因子を想定するならば別々のものであろう。ATL由来細胞株の培養上清上には γ -IFN, CSF, IL-1, IL-3, eosinophilic growth and maturation activity (eos. GMA), differentiation inducing factor (DIF)などのリンホカインの存在が知られている。またATL-derived factor (ADF)はあるATL培養細胞上清から得られた因子で胸腺腫を伴った急性リンパ芽球性白血病より樹立されたNK活性をもつYT細胞のTOC抗原の発現を増強せしめる作用をもつ(Yodoi, J, et al.: J. Immunol 134: 1623, 1985)。

ところが、われわれはこのADFが一部の急性骨髄性白血病(AML)細胞にもTac抗原を発現させ、Azur顆粒の出現とともに著明な増殖を起させることを見出した。このADFの骨髄系細胞に対する分化、増殖の誘導作用はATLにおける好中球増加に関連している可能性が考えられる。

これらの因子はATL培養細胞の培養上清から得られているが、これらの細胞はATL細胞の培養中に他のT細胞がHTLV-Iに感染して増殖してきたものである。新鮮なATL細胞が生体内でどのような因子を分泌しているのか、そしてそれらの因子がどのように病像を修飾しているのかはこれからの研究課題である。

8. HTLV-I感染の予防

HTLV-I感染の主な経路が母→児, 男→女, 輸血であることは前述の通りである。わが国においてはまず輸血に際しての献血の抗体スクリーニングが行われるようになった(全国的には1986年11月から、HTLV-I抗体とHIV抗体について)。熊本県赤十字血液センターでは1986年2月からHTLV-I抗体のスクリーニ

ングをゼラチン粒子凝集法(PA法, 富士レビオ)により行なっている。この方法は疑陽性がかかり多く出るので、判定に迅速性が要求されるので致し方ない。実際には規定の3時間より短い1.5時間で16倍希釈以上で凝集を判定保留として一旦除外し、他は輸血に供される。この保留分については3時間で再判定し、やはり16倍以上凝集を除外する。熊本では献血の4.5%が不適で、そのうち間接蛍光抗体法あるいはウェスタン・ブロット法による確認で真の陽性は約半数である。輸血を受けた例の追跡調査を施行中であるが、抗体陰性者でスクリーニング開始後に輸血を受け50日以上追跡できた262例(延べ赤血球5,386単位, 血小板12,361単位)については陽転者は1例もない。この結果は現行のPA法が有効であることを示し、全国的に行われているスクリーニングの効果が期待される。

母児感染を防ぐため、妊娠中の抗体を調べ陽性者に母乳の授乳を禁じるよう指導することは一部で試験的に推進されており、その効果が確認されれば全国的に広がるものと期待される。母乳の加熱処理などによるHTLV-Iの不活性化の試みは実際的な手段とは思われない。

なお男→女の感染については特別の対策は不要であろう。感染してもATLを発病することはほとんどなく、次の世代への感染は母乳の授乳禁止で防げばよい。したがってワクチンの効果は動物実験では認められているが、実際に使用される対象はなく、ワクチンの開発も不要と考えられる。

9. 血友病患者におけるHIV感染

AIDS(後天性免疫不全症候群, acquired immune deficiency syndrome)は1981年に米国において同性愛男性のカリニ肺炎、カボシ肉腫の発症が報告されて以来注目され、フランスついで米国で病因ウイルスが発見された。LAV, HTLV-III, ARVなどの名称が与えられたが、HIV(human immunodeficiency virus)という命名が国際的に通用するようになった。HIV感染は全世界的に拡大しつつあり、わが国においても感染者は少ない段階ではあるが(少ない段階であるからこそ)、その対策が重視されている。欧米では同性愛男性、薬物注射常用者がリスク・グループとして問題であるが、わが国でのAIDS発病者の大半は血友病患者である。血友病Aに対する第VIII因子製剤、血友病Bに対する第IX因子製剤はともに米国での採血由来のものである。米国では1980年から、わが国では1981年からHIV抗体陽性の血友病患者が記録されている。われわれは

全国各地の血友病患者336例についてウエスタン・ブロット法で検索したが、175例(52.1%)が陽性であった(血友病 A 290例中151例52.1%, 血友病 B 46例中24例52.2%)¹²⁾。全国では約54人の血友病患者がいるから、すでに相当数の HIV キャリアーが存在することになり、また同性愛男性の感染者を加えると数千人のキャリアーが存在すると推定される。加熱処理された製剤が使用されるようになったから、血友病患者における HIV 感染がこれ以上拡大することはないが、この事件(!)は日本における血液事業の在り方に重大な警告を与えた。

10. HIV 感染の入院例

熊本大学第2内科における HIV 感染の入院例は3例である。

症例：58歳，男，血友病 A。

幼時より諸関節の拘縮進行，26歳時より歩行困難となる。

昭和54年より第Ⅷ因子製剤が使用されている。

昭和61年10月より全身倦怠，咳嗽，食欲不振，関節痛，発熱，12月に当科入院。

るいそう著明，両側頸部，腋窩，単径部リンパ節腫脹小さいもの少数。

WBC 6,100 (リンパ球20%)

T4/T8=0.25

抗 HIV 抗体：陽性 (W-B 法，p24，gp41)

T.P. 8.0g/dl (γ -glob. 41.2%)

IgG 3,517, IgA 1,303, IgM 157mg/dl

この例は経過観察により下熱し，体重も回復したので退院し，自宅療養中である。臨床的には AIDS related complex (ARC) と判定される。この例における高ガンマグロブリン血症は HIV 感染症における特異的な所見である。

次の例は AIDS と診断される症例である。

症例：37歳，男，建設作業員。

昭和54年より北アフリカ，昭和55年より中近東へ派遣されている。昭和56年，中近東にて事故のため輸血を受けたのち帰国。昭和61年4月頃より異常行動，精神障害が出現，つづいて急激な体重減少(25kg/月)，反復性発熱がみられた。11月に肺炎を合併し当科入院となる。

WBC 7,100 (リンパ球3%)

T4/T8=0.04

抗 HIV 抗体：陽性 (W-B 法，p24，gp41)

呼吸不全が進行し，12月死亡。

剖検により，サイトメガロウイルス，pneumocystis carinii，非定型結核菌などの感染が認められた。厚生省ではこの例を「感染経路不明」として認定した。しかし，われわれは次の症例の経験からアフリカの女性経由の感染であると推測している。

症例：35歳，男，土木関係。

昭和57年より中近東，東南アジアに派遣されている。

昭和60年10月より東アフリカに滞在していた。昭和61年12月，右胸部に帯状疱疹が出現したため帰国，精査のため当科入院。輸血歴(一)。

WBC 5,300 (リンパ球43%)

T4/T8=1.1

抗 HIV 抗体：陽性 (W-B 法，p24，gp41)

頸部リンパ節軽度腫脹の他は，臨床症状を認めない。

この例は無症候キャリアーと判定される例である。アフリカの女性から感染したものと推定される。このようにアフリカの女性から感染して帰国している男性の存在は HIV 感染が性病(STD)として拡大する可能性を示唆するものであり，予断を許さない状況となってきた。

11. おわりに

ATL と AIDS も研究の歴史が浅く，未知の問題が多い。ともにレトロウイルスが T4陽性リンパ球を標的としている。しかし，HTLV-I 抗体陽性血清が HIV に反応することはない¹³⁾。わが国における ATL と HTLV-I の研究の実績は AIDS と HIV の研究にも生かされると思う。たとえば，われわれの研究室で樹立された SKT-1B は HIV に対する感受性が強く，HIV の存否の検定に極めて優れた実験系をつくることができた¹⁴⁾。また米国では最近 HTLV-I 感染が無視できないほど HIV 感染に合併して見られるようになり，HTLV-I 抗体の検査が献血のスクリーニングに必要視されはじめた。

ATL と AIDS はレトロウイルス感染症として輸血事業に大きな問題を提起したが，他人の血液を生体に移す「輸血」という操作は将来予期できないような難問に次々と遭遇するであろう。

特別講演の機会を与えられた福武勝博会長ならびに司会の労をとられた大河内一雄教授に深甚なる謝意を表する。

共同研究者：山ロー成，服部俊夫，清川哲志，眞田 功，山本晴香，松岡雅雄，西村要子，松尾裕子，島村直子(熊本大学第二内科および輸血部)，藤原弘一(熊本県赤十字血液センター)

文 献

当教室から報告した最近の論文のうちから14編を挙げた。

- 1) Takatsuki, K., Yamaguchi, K., Kawano, F., Hattori, T., Nishimura, H., Tsuda, H., Sannda, I., Nakada, K. and Itai, Y.: Clinical diversity in adult T-cell leukemia lymphoma. *Cancer Res.*, 45(Suppl.): 4644—4645, 1985.
- 2) Yoshioka, R., Yamaguchi, K., Yoshinaga, T. and Takatsuki, K.: Pulmonary complications in patients with adult T-cell leukemia. *Cancer*, 55: 2491—2494, 1985.
- 3) Kawano, F., Yamaguchi, K., Nishimura, H., Tsuda, H. and Takatsuki, K.: Variation in the clinical courses of adult T-cell leukemia. *Cancer*, 55: 851—856, 1985.
- 4) Yamaguchi, K., Yoshioka, R., Kiyokawa, T., Seiki, M., Yoshida, M. and Takatsuki, K.: Lymphoma type adult T-cell leukemia-A clinicopathologic study of HTLV related T-cell type malignant lymphoma—*Hematol. Oncol.*, 4: 59—65, 1986.
- 5) Yamaguchi, K., Lee, S.Y., Shimizu, T., Nozawa, F., Takeya, M., Takahashi, K. and Takatsuki, K.: Corcuurrence of lymphoma type adult T-cell leukemia in three sisters. *Cancer*, 56: 1688—1690, 1985.
- 6) Asou, N., Kumagai, T., Uekihara, S., Ishii, M., Sato, M., Sakai, K., Nishimura, H., Yamaguchi, K. and Takatsuki, K.: HTLV-I seroprevalence in patients with malignancy. *Cancer*, 58: 903—907, 1986.
- 7) Matsuzaki, H., Yamaguchi, K., Kagimoto, T., Nakai, R., Takatsuki, K. and Oyama, W.: Monoclonal gammopathies in adult T-cell leukemia. *Cancer*, 56: 1380—1383, 1985.
- 8) Matsuoka, M., Hattori, T., Chosa, T., Tsuda, H., Kuwata, S., Yoshida, M., Uchiyama, T. and Takatsuki, K.: T3 surface molecules on adult T-cell leukemia cells are modulates in vivo. *Blood*, 67: 1070—1076, 1986.
- 9) Kiyokawa, T., Yamaguchi, K., Takeya, M., Takahashi, K., Watanabe, T., Matsumoto, T., Lee, S.Y. and Takatsuki, K.: Hypercalcemia and osteroclast proliferation in adult T-cell Leukemia. *Cancer*, in press.
- 10) Yamamoto, S., Hattori, T., Asou, N., Nishimura, H., Kawano, F., Yodoi, J. and Takatsuki, K.: Absolute neutrophilia in adult T-cell leukemia. *Jpn. J. Cancer Res.*, 77: 858—861, 1986.
- 11) Yamamoto, S., Hattori, T., Matsuoka, M., Ishii, T., Asou, N., Okada, M., Tagaya, Y., Yodoi, J. and Takatsuki, K.: Induction of Tac antigen and proliferation of myeloid leukemic cells by ATL-derived factor: Comparison with other agents that promote differentiation of myeloid or monocytic leukemic cells. *Blood*, 67: 1714—1720, 1986.
- 12) 服部俊夫, 池松正次郎, 内田隆徳, 松岡雅雄, 山本晴香, 日吉保彦, 福武勝博, 高月 清: 血友病患者血清中の抗 HTLV-III 抗体—わが国における拡がり と検出法の検討一. *臨床血液*, 27: 1057—1063, 1986.
- 13) Hattori, T., Robert-Guroff, M., Chosa, T., Matsuoka, M., Yamaguchi, K., Ishii, T., Gallo, R.C. and Takatsuki, K.: Natural antibodies in sera from Japanese individuals infected with HTLV-I do not Recognize HTLV-III. *Blood*, 66: 745—747, 1985.
- 14) Koito, A., Shirono, K., Suto, H., Matsushita, S., Hattori, T. and Takatsuki, K.: Evaluation of the safety of blood products with respect to HIV. *Jpn. J. Cancer Res.*, 78: 365—371, 1987.