原 著

HTLV-1抗体とHBV及びHCV重感染の 関連性についての検討（第一報）

屋嘉比静子 瑞慶覧広喜 宮城 保浩
平良 玲子 佐久川 廣 古謝 景春

琉球大学医学部付属病院輸血部

赤嶺 和彦 上江洲富夫 喜名 盛夫 大嶺 経勝

沖縄県赤十字血液センター

（平成5年1月7日受付）

CORRELATION BETWEEN HUMAN T CELL LEUKEMIA VIRUS TYPE 1 INFECTION AND HEPATITIS VIRUS INFECTION

Shizuko Yakabi, Hiroki Zukeran, Yasuhiro Miyagi, Reiko Taira,
Hiroshi Sakugawa and Keishun Koja

Department of Blood Transfusion, Ryukyu University Hospital

Kazuhiko Akamine, Tomio Uezu, Morio Kina and Keishou Ohmine
Okinawa Red Cross Blood Center

It is well known that human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infection is contributed to deficient immunity.

Some association between HTLV-1 infection and hepatitis virus infection were investigated, particularly the effect of HTLV-1 infection on the acquisition of hepatitis B and C virus carrier state, and on liver function in hepatitis virus carriers.

The subjects consisted of 945 HTLV-1 positive donors aged 16—64 (mean $\pm$ S.D.= 37.4 ± 11) and 2,000 negative controls aged 16—64 (mean $\pm$ S.D.= 30.4 ± 10).

The prevalence of hepatitis B surface antigen in HTLV-1 positive donors and negative controls were 1.9% and 1.6%, respectively. However, there was no statistically significant difference. On the other hand, the prevalence of antibody to hepatitis C virus in HTLV-1 positive groups was 2.5% and significantly higher than in negative controls being 0.4%. Frequency of donors with high value of GPT was not different between HTLV-1 positive group and negative.

In conclusion, HTLV-1 infection may not affect on the acquisition of HBV carrier state and liver function. However, an association between HTLV-1 and HCV infection was suggested.

要 旨

HTLV-1感染は免疫能の低下をもたらすことが知られており、HTLV-1感染がHBVやHCV感染後のキャリア化やキャリアの肝機能に与える影響を検討した。

対象はHTLV-1抗体陽性群945人、陰性群2,000人とし、HBVについてはHBs抗原陽性群557人、陰性群589人とした（沖縄県赤十字血液センター献

血者、1991年4月1日～同年11月30日）。

平均年齢はHTLV-1抗体陽性群と陰性群は 37.4 ± 11.0 歳、 30.4 ± 10.0 歳であり、HBs抗原陽性群と陰性群は 34.0 ± 9.3 歳、 29.3 ± 9.7 歳であった。

HTLV-1抗体陽性群及び陰性群におけるHBs抗原陽性率は1.9%と1.6%で、有意差は無かったが、HCV抗体陽性率はそれぞれ2.5%と0.4%で、

有意差が見られた($p < 0.01$). 一方, HBs 抗原陽性群と陰性群の HTLV-1 抗体陽性率は 6.5%, 4.8% で有意差は無く, HCV 抗体についても同様に差は無かった. また, GPT 値異常率($> 35\text{KU}$)は HTLV-1 抗体陽性群, 陰性群共に 4.2% を示した.

以上より, HTLV-1 感染は B 型肝炎ウイルス感染者のキャリア化やウイルス保有者における肝炎の慢性化, あるいは肝障害には影響を与えないと思われた. しかし, C 型肝炎ウイルス感染者については関連が示唆された.

はじめに

輸血後肝炎の約 95% は非 A 非 B 型肝炎であり, そのほとんどが C 型肝炎ウイルス (HCV) によるものと推測されている¹⁾²⁾. HCV の研究は 1988 年 Chiron 社がその遺伝子構造を明らかにしたことにより急速な進展が見られている. 本邦では 1989 年 11 月より献血者の HCV 抗体スクリーニングが開始されており, その抗体保有率は 1.0~1.2% と報告されている³⁾. HCV 抗体保有率は西高東低の傾向にあるが沖縄県では全国平均よりも低く, 0.6% である (平成 3 年沖縄県赤十字血液センター).

ところで, 沖縄県は B 型肝炎ウイルス (HBV)⁴⁾ や成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染率が高い地域の一つとして知られている⁵⁾. 今回我々は沖縄県における献血者の HCV 抗体保有率を検討すると共に, 本県で地域特異性を持ち免疫系への異常をもたらすとされる HTLV-1 感染症に着目し, このウイルスと HBV 及び HCV との重感染, そして肝障害との関連性について検討を行った.

対象と方法

HTLV-1 感染と肝炎ウイルスの関連を検討するために対象群をそれぞれの陽性群と陰性群に分けた. まず HTLV-1 感染については 1991 年 4 月 1 日から同年 11 月 30 日までに沖縄県赤十字血液センターにおいて検査された献血者の中から, HTLV-1 抗体陽性献血者 945 人を陽性群とし, 比較対照群を HTLV-1 抗体陰性献血者 2,000 人とした. また, HBV 感染に関しては同期間内に同センターにお

Fig. 1 Age distribution of the subjects

いて HBs 抗原陽性と判定された 557 人と陰性者 589 人を検討した.

対象は, いずれも 16 歳から 40 歳の年齢層が全体の約 80% をしめていた. 平均年齢は HTLV-1 抗体陽性群が 37.4 ± 11.0 歳, 陰性群は 30.4 ± 10.0 歳で, HBs 抗原陽性群の平均年齢は 34.0 ± 9.3 歳, 陰性群は 29.3 ± 9.7 歳であった. 両ウイルスの陰性群に若年層への偏りがみられた (Fig. 1).

HTLV-1 抗体検査はゼラチン粒子凝集法 (フジレビオ社) にて定性を行い, 陽性反応を示したもののについて再度同じ方法で定量検査し, 16 倍以上の凝集価を示したものを最終的に HTLV-1 抗体陽性と判定した. HBs 抗原検査は逆受身赤血球凝集法 (日本赤十字血液センター社) にて定性を行い, 陽性反応を示したものを再度同じ方法で定量し, 4 倍以上の凝集価を示したものを HBs 抗原陽性とした. 赤血球凝集法で判定保留になったものについては更に EIA 法で再検した. HCV 抗体検査はオーソ HCV Ab ELISA テスト (Ortho 社) を用い, 指示書に従って測定した.

また, GPT の正常基準値は沖縄県赤十字血液センターで採用されている 35KU 以下とし, それを超えるものを異常値とした.

結 果

(1) HTLV-1 と肝炎ウイルスの重感染 (Table 1, 2)

HBs 抗原陽性率は HTLV-1 抗体陽性群が 1.9% (18 例/945 例), 陰性群は 1.6% (31 例/2,000 例) で有意差は無かった.

一方, HBs 抗原の有無別に HTLV-1 抗体陽性率を検討すると, HBs 抗原陽性群が 6.5% (36 例/

Table 1 Positive rate of hepatitis virus tests among HTLV-1 positive and negative donors by Age

Age	HTLV-1 positive			HTLV-1 negative		
	No.	HBs-Ag positive	anti-HCV positive	No.	HBs-Ag positive	anti-HCV positive
16-20	67	0 (0.0)	0 (0.0)	397	2 (0.5)	1 (0.3)
21-30	199	2 (1.0)	5 (2.5)*	695	13 (1.9)	2 (0.3)
31-40	307	11 (3.6)	5 (1.6)**	588	10 (1.7)	2 (0.3)
41-50	241	4 (1.7)	9 (3.7)*	246	4 (1.6)	1 (0.4)
51-60	115	1 (0.9)	5 (4.3)	67	2 (3.0)	1 (1.5)
61-64	16	0 (0.0)	0 (0.0)	7	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	945	18 (1.9)	24 (2.5)*	2000	31 (1.6)	7 (0.4)

* : p<0.01 When compared with that of HTLV-1 negative groups
** : p<0.05 When compared with that of HTLV-1 negative groups

Table 2 Positive rate of anti HTLV-1, anti HCV tests among HBs-Ag positive and negative donors by Age

Age	HBs-Ag positive			HBs-Ag negative		
	No.	HTLV-1 positive	anti-HCV positive	No.	HTLV-1 positive	anti-HCV positive
16-20	53	0 (0.0)	0 (0.0)	149	0 (0.0)	0 (0.0)
21-30	133	4 (3.0)	0 (0.0)	192	11 (5.7)	0 (0.0)
31-40	247	17 (6.9)	1 (0.4)	164	7 (4.3)	1 (0.6)
41-50	91	12 (13.2)	2 (2.2)	73	8 (11.0)	0 (0.0)
51-60	32	2 (6.3)	0 (0.0)	9	1 (11.1)	0 (0.0)
61-64	1	1 (100.0)	0 (0.0)	2	1 (50.0)	0 (0.0)
Total	557	36 (6.5)	3 (0.5)	589	28 (4.8)	1 (0.2)

557例), 陰性群が4.8% (28例/589例) となった。
HBs 抗原陽性群で HTLV-1抗体陽性率が若干高かったが, 統計学的に有意差は無かった。

HCV 抗体陽性率は HTLV-1抗体陽性群が2.5%(24例/945例), 陰性群では0.4%(7例/2,000例)で, 統計学的に有意差を認めた (p<0.01)。
また, HBs 抗原陽性群での HCV 抗体陽性率は0.5%(3例/561例), 陰性群では0.2%(1例/589例)で, 有意差は無かった。

(2) 年齢別ウイルス検査陽性率 (Table 1, 2)

HBs 抗原陽性率は HTLV-1抗体陽性群では31~40歳代にピークが在り, 陰性群では51~60歳代が最も高かった。20歳未満の群では両群とも低かった。

一方, HBs 抗原陽性群及び陰性群の HTLV-1抗体陽性率は両群とも加齢に伴い高くなる傾向が

見られた。

HCV 抗体の陽性率は HTLV-1抗体陽性群, 陰性群ともに加齢に伴い高くなる傾向にあったが, HBs 抗原陽性群及び陰性群では HCV 抗体陽性者が少なかったため一定の傾向を認めなかった。

また, 世代別に分けた検定では HTLV-1と HCV 抗体が20~50歳までの三つの世代で関連を認めたが, HBs 抗原陽性率は全ての世代で関連は見られなかった。

(3) HTLV-1感染と肝障害の関連 (Table 3)

GPT 値異常率は HTLV-1抗体陽性群及び陰性群とともに4.2%を示し, HTLV-1感染と肝障害の関連は認めなかった。

(4) 肝炎ウイルスと HTLV-1の重感染と GPT 値異常率の関連 (Table 4)

HTLV-1抗体陽性群中の HBs 抗原陽性者の

Table 3 Frequency of donors showing high value of serum GPT activity

No. of tests		GPT>35 KU (%)
HTLV-1 positive	Male (n= 641)	39 (6.1)
	Female (n= 304)	1 (0.3)
	Total (n= 945)	40 (4.2)
HTLV-1 negative	Male (n=1347)	80 (5.9)
	Female (n= 653)	3 (0.5)
	Total (n=2000)	83 (4.2)

Table 4 Relation of HTLV-1 super infection with GPT abnormality among hepatitis B or C virus positive donors

		GTP>35 KU (%)
HBs-Ag (+)	HTLV-1 (+)	1/18 (5.6)
	HTLV-1 (-)	4/31 (12.9)
anti-HCV (+)	HTLV-1 (+)	2/24 (8.3)
	HTLV-1 (-)	0/ 7 (0.0)

GPT 異常率は5.6%で、また HTLV-1抗体陰性群中の HBs 抗原陽性者の GPT 異常率は12.9%を示したが統計学的に有意差は無かった。一方、HCV 抗体陽性率についてもそれぞれ8.3%、0%であったが、同様に有意差は無かった。

考 察

HTLV-1は成人 T 細胞型白血病 (ATL) の病因ウイルスとして知られているが、最近では HAM (HTLV-1 associated myelopathy) と呼ばれる神経疾患もまた HTLV-1感染に起因していることが明らかになった。他にも、HTLV-1感染者には慢性肺疾患や肺日和見感染、皮膚真菌症、多臓器癌、腎不全、糞線虫症等の疾患を併発する率が高いことも報告されている⁶⁾。これらの疾患は HTLV-1が免疫担当細胞である T-リンパ球へ感染し、免疫異常を生じさせる事によると考えられている⁷⁾。免疫能の低下で問題となるのは様々な疾患に罹患するだけでなく、ウイルス感染時には容易にキャリア化するということである。たとえば、HBV 感染では免疫能が未熟な小児や抵抗力が弱くなった高齢者が感染した場合にキャリア化することが問題となっている。このようなことから、HTLV-1感染者は肝炎ウイルスに感染した場

合にキャリア化しやすくなったり、あるいは HTLV-1と肝炎ウイルスの同時感染は重篤な肝障害をもたらすのではないかとということが予想される。また、HTLV-1と HBV は血液や体液を介して感染することや母児間で垂直感染することなどが明らかになっており、HCV も同様な感染経路を有することが報告されている⁸⁾。HCV による母児感染や配偶者間の水平感染の割合は、HTLV-1や HBV に比べかなり低く⁹⁾、それは血中のウイルス量の違いによって言われている¹⁰⁾。しかし、これら3つのウイルスの感染経路が似ているということから、例えば HIV と HBV の関係で見られる様に共通のハイリスクグループが存在する可能性がある。

沖縄県は HTLV-1の浸淫地区としてだけでなく HBV 感染者も多いことが知られており¹¹⁾、沖縄県赤十字血液センター集計によれば平成3年度の HTLV-1抗体陽性率は4.6%で全国平均(1.3%：平成2年度)の約3.5倍、HBs 抗原陽性率は1.3%で全国平均(0.6%)の2倍を越えている。

HBs 抗原陽性率は検査が RPHA 法で開始された1979年には4.3%であったが、1983年以降から漸減してきた。これは沖縄県の HBV 保有者の低下を意味するのではなく、1983年から施行された告知政策により HBs 抗原陽性者に対して献血辞退の指導が行われてきた結果と思われる。そのため、告知政策以降の献血者の HBs 抗原陽性率はその地域の真の陽性率を反映していないと指摘されている。沖縄県の HBs 抗原陽性率については柏木らの八重山地区¹²⁾、原らの本島地区¹³⁾、佐久川らの本島周辺離島地区¹¹⁾についての報告があり、地域差はあるもののいずれの地区も2.5~6.5%と高い陽性率を示している。

告知前の5年間の集計を平均してみると3.7%になり、先の報告等も考慮すると沖縄県の真の HBs 抗原陽性率に近い値と言えよう。

今回、我々は成人健常者において HTLV-1感染と肝炎ウイルス感染、あるいは肝障害との関連について疫学的に検討した。HTLV-1と肝炎ウイルスの関連性については沖縄地区同様、これらウイルスの浸淫地区とされる四国や九州地区から既に

幾つかの報告があり、それによると HTLV-1と HBV の関連性は認められず、またこれらの地域の HCV 陽性率も HTLV-1や HBV 感染者の少ない関東地域と比較して差は無かったとしている¹⁴⁾¹⁵⁾。

今回の調査では HTLV-1抗体陽性群と陰性群の HBs 抗原陽性率はそれぞれ1.9%, 1.6%で有意差は認めなかった。更に、HBs 抗原陽性者への告知による影響が無いかを確認するために HBs 抗原陽性群と陰性群の HTLV-1陽性率を比較したが、同様に有意差は無かった。これらのことより、今回の調査では、他の報告と同様に HTLV-1感染と HBV 持続感染との間に関連は見い出せなかった。

一方、HCV 抗体陽性率は HTLV-1抗体陽性群が2.5%で、陰性群の0.4%よりも有意に高く、関連を認めた。HTLV-1抗体と HCV 抗体の陽性率は年齢と共に高くなる傾向にあるので、全体の陽性率には対象群の年齢構成比が大きく影響してくる。しかし、HTLV-1陽性群と陰性群における HCV 抗体陽性率を年齢別に比較したところ、20歳代、30歳代、40歳代において HTLV-1抗体陽性群の方で有意に HCV 抗体陽性率が高かった。以上より、HTLV-1感染と HCV 感染の間に何らかの関連があることが示唆された。

この3つのウイルスは感染経路が似ており、共通のハイリスクグループが存在する可能性がある。しかしながら、HTLV-1抗体陽性群は HCV 抗体陽性群との間に関連を有していたが、HBs 抗原陽性群とは関連が無かった。その理由として、HBV の場合、感染してキャリア化するのはほとんどが小児か高齢者であり、HTLV-1や HCV のキャリアとは感染する時期（感染してキャリア化する年齢）に違いがみられることがあげられる。すなわち、成人は小児や高齢者に比べ HBV に対する抵抗力が強いので、HBV に感染しても自力でウイルスを排除し、中和抗体である HBs 抗体を獲得してほとんどキャリア化することはない。しかし、HTLV-1は感染細胞（リンパ球）の核内に侵入し、ウイルス遺伝子を増殖させるため、ウイルスの排除が困難であると言われている⁷⁾。ま

た、HCV の感染様式は HTLV-1とは異なるが、中和抗体の産生はまだ証明されていない。この様に、HTLV-1や HCV に感染した場合は、年齢や個人の抵抗力の差にかかわらずに多くがキャリア化し、各々の抗体が持続的に陽性となる。従って、HBs 抗原だけで HTLV-1と HBV の関連を検討した場合、たとえ両ウイルスの感染者に共通のハイリスクグループが存在しても有意な結果は得られないことが予想される。

ところで、HTLV-1感染が HBV のキャリア化にもたらす影響について検討してみると、年齢別 HTLV-1抗体陽性率の結果から、HTLV-1と HBV の重感染の頻度は年齢と共に高くなるものと推測される。しかし、HTLV-1抗体陽性群と陰性群を比較して HBs 抗原の陽性率に差が無かったことから、たとえハイリスクグループが存在したとしても、無症候性の HTLV-1抗体陽性者が HBV に感染した際に HBV に対する抵抗力の減弱は起こらず、HBV キャリア化への影響はあまり無いと思われた。

次に HTLV-1感染が肝機能に与える影響についても検討したが、GPT 値の異常率は HTLV-1感染者と非感染者の間に差を認めず、HTLV-1と HBV の重感染者においても差は無かった。しかし、HTLV-1と HCV の重感染に関しては該当する症例数が少なく、十分に検討できなかった。

以上の結果から、HTLV-1感染と HBV 持続感染の間に関連はなく、また重感染の場合でも HBV キャリア化を助長したり、肝機能への影響はあまり無いものと思われた。一方、C型肝炎に関しては何らかの関連が示唆されたが、今後は症例数を増やして更に検討する必要があると思われた。

尚、今回の調査では HCV 抗体の検出に C100-3抗体を用いたが、C100-3抗体のみでは HCV 保有者の70%程度しか検出できないといわれている¹⁶⁾。平成4年2月1日より、献血者の HCV 抗体スクリーニングは特異性、感度ともにレベルアップした第二世代の検査薬へ移行しており、引き続き第二世代移行後のデータの検討を行っていきたい。

ま と め

1) HBs 抗原陽性率は HTLV-1 感染者が 1.9%, 非感染者は 1.6% で差が無く, HTLV-1 感染は HBV のキャリア化に関与しないと思われた。

2) HCV 抗体陽性率は HTLV-1 感染者が 2.5%, 非感染者は 0.4% で有意差を認めた。

3) GPT 値異常率は HTLV-1 感染者が 4.2%, 非感染者も同率で差は見られなかった。また, HTLV-1 と HBV の重感染者では 5.6%, HBV 単独感染者は 12.9% であったが統計学的な関連性は認めず, HTLV-1 と HBV の重感染が肝機能へ与える影響は見られなかった。

文 献

- 1) 梶本宜史, 高岡 司, 伊藤 進, 他: 徳島県における HCV 抗体スクリーニングの輸血後非 A 非 B 型肝炎予防効果に関する研究. 日輸血会誌, 37(6): 787-794, 1991.
- 2) 遠山 博: 輸血と肝炎. 輸血学, 中外医学社, 日本, 1989, p. 777-807.
- 3) 吉澤浩司: C 型肝炎の疫学. 医学検査, 40(12): 1986-1989, 1991.
- 4) 佐久川廣: 沖縄県における B 型肝炎ウイルス感染と慢性肝疾患との関連. 感染症誌, 66(1): 14-21, 1992.
- 5) 小波倉正照, 仲田精伸, 与那原稔, 他: 沖縄県における健康成人の ATLA(ATL 関連抗体)抗体について. 沖縄医会誌, 23(1): 310-311, 1986.
- 6) 本田一陽, 石森 章, 渡辺正子, 他: Behring ELISA Processor II による HTLV-1 抗体測定の基礎的ならびに臨床的検討. 日輸血会誌, 10(6): 603-613, 1987.
- 7) 渡辺俊樹: サザンプロット法: HTLV-1 クローナリティ. 医学検査, 41(4): 808-812, 1992.
- 8) 飯野四郎: ウイルス肝炎の新しい分野と臨床像. Medical Practice, 7: 548-555, 1990.
- 9) 佐久川廣, 山城章裕, 仲吉朝邦, 他: B 型, C 型肝炎ウイルスの夫婦間感染. 日本性感染症学会誌, 3(1): 23-27, 1992.
- 10) 吉原なみこ: 検査室のバイオセーフティ(血液感染対策)-HCV(C 型肝炎)対策-. 医学検査, 42(6): 1146-1149, 1993.
- 11) 佐久川廣, 嘉手納啓三, 他: 沖縄県における HBV 感染の疫学-HBs 抗原, 抗体保有率とサブタイプの分布-. 琉球大学医学雑誌, 9(2): 121-130, 1986.
- 12) Kashiwagi, S., Ikematsu, H., Hayashi, J., et al.: Seroepidemiologic study of adult T-cell leukemia virus (ATLV) and hepatitis B virus infection in Okinawa, Japan. Microbiol. Immunol., 32(9): 917-923, 1988.
- 13) 原 実, 栗国成也, 安谷屋ヨシコ, 他: 沖縄県における A 型, B 型肝炎ウイルス感染について. 日本公衛誌, 29: 591-592, 1981.
- 14) Ochi, S., Onji, M., et al.: Prevalence of hepatitis C virus antibody in an area endemic for hepatitis B virus and human T cell leukaemia virus. J. Gastroenterol. Hepatol., 6: 599-602, 1991.
- 15) Asakura, T., Tachibana, K., et al.: Concomitant carriage of hepatitis B virus and human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors in Kitakyushu, Japan. J. Inf., 23: 33-37, 1991.
- 16) 跡部里香, 伊藤直文, 鈴木典子, 他: 献血者における各種診断薬を用いた抗 HCV 抗体の検出及び RT-PCR 法による遺伝子検出. 日輸血会誌, 38(1): 58-63, 1992.
- 17) 大戸 斉: 輸血後非 A 非 B 型肝炎における供血者 HBc 抗体と ALT 値の意義. 日輸血会誌, 34(6): 592-596, 1988.
- 18) 片山 透: 輸血と肝炎. 治療, 74(5): 1052-1056, 1992.
- 19) 植松俊昭, 花田修一, 大塚真紀, 他: 抗 ATLA 抗体測定法に関する問題点, 特に PA 法低希釈倍率陽性検体について-. 日輸血会誌, 34(6): 587-591, 1988.
- 20) 小河英人, 山野 孟, 大久保康人: HTLV-1 抗体陽性検体の PCR 法による HTLV-1 プロウイルスの検出. 医学検査 42(6): 1102-1106, 1993.