

HTLV-1感染の診断指針

第2版（2019年11月）

2019年度日本医療研究開発機構委託研究開発費（AMED補助金）
新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業
「HTLV-1の疫学研究及び総合対策に資する研究」

2019年度日本医療研究開発機構委託研究開発費（AMED補助金）

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

「HTLV-1の疫学研究及び総合対策に資する研究」班

研究代表者：浜口 功 （国立感染症研究所）

研究分担・協力者：

渡邊 俊樹 （聖マリアンナ医科大学、東京大学）

内丸 薫 （東京大学）

山野 嘉久 （聖マリアンナ医科大学）

佐竹 正博 （日本赤十字社）

相良 康子 （日本赤十字社）

齋藤 滋 （富山大学）

宇都宮 與 （慈愛会今村総合病院）

久保田 龍二 （鹿児島大学）

石塚 賢治 （鹿児島大学）

岡山 昭彦 （宮崎大学）

梅木 一美 （宮崎大学）

岩永 正子 （長崎大学）

長谷川 寛雄 （長崎大学）

増崎 英明 （長崎大学）

三浦 清徳 （長崎大学）

緒方 正男 （大分大学）

野坂 生郷 （熊本大学）

高 起良 （JR大阪鉄道病院）

滝 麻衣 （洛和会京都健診センター）

大隈 和 （国立感染症研究所）

松岡 佐保子 （国立感染症研究所）

倉光 球 （国立感染症研究所）

I. はじめに

国のHTLV-1母子感染防止対策として、2010年11月からHTLV-1抗体検査が妊婦健康診査の公費助成検査項目に追加され、2011年4月には産婦人科診療ガイドラインにおいて妊婦に対するHTLV-1抗体検査が推奨レベルA（強く推奨する）に引き上げられ、多くの妊婦がHTLV-1抗体検査を受けるようになった。

これまでHTLV-1感染(症)の診断は、一次検査と一次検査陽性者に対する確認検査としてウエスタンブロット(WB)法によるHTLV-1抗体検査が行われてきた。近年、抗体検査法の感度・特異度は向上している一方で、WB法では「判定保留」が10～20%を占める点が課題となっており、特に妊婦における「判定保留」の問題は乳汁栄養法の選択にかかわってくるため、正確な感染の有無の判定が望まれてきた。

確認検査における「判定保留」例に対し、末梢血細胞ゲノム中のHTLV-1ウイルスDNA(プロウイルスDNA)を特異的に検出する核酸検出(PCR)法がHTLV-1感染の確定に有用であることは以前より知られていたが、その標準的な測定方法が確立されていない問題点が残っていた¹。この問題に対し、2014年に厚生労働科学研究班によって標準化が確立され²、2016年4月よりWB法判定保留の妊婦に対しHTLV-1核酸検出(PCR)法が保険適用されることとなった。また、同研究班によって、ラインブロット(LIA)法^(注釈1)が確認検査として有用であることも示唆され、2017年11月1日にLIA法も保険収載された。さらに、2018年4月よりLIA法判定保留の妊婦に対してもHTLV-1核酸検出(PCR)法が保険適用となった。その後、WB法は2019年3月にキットの販売が中止となった。

注釈1: HTLV-1及びHTLV-2の遺伝子組換え抗原もしくは合成ペプチド抗原を固相化した膜を用いて、抗原と反応する特異抗体を、酵素反応により発色させて検出する方法

そこで、同研究班は、最新の検査法を利用したHTLV-1感染(症)の正確な診断指針が早期に広く普及するよう、最新の医学知識に則し、LIA法をWB法に代わる唯一の確認検査とし、さらにHTLV-1核酸検出(PCR)法を加えた新しい推奨検査手順を「HTLV-1感染の診断指針」として新たに公表することとした。

なお、本診断指針は2019年11月時点の情報に基づくものである。

Ⅱ．指針設定の考え方

HTLV-1抗体検査法が進歩し、これまでHTLV-1母子感染予防対策 保健指導マニュアル(2011年3月)³において一次検査の方法として推奨されてきた粒子凝集(PA)法と化学発光酵素免疫測定(CLEIA)法による抗体検査に加え、化学発光免疫測定(CLIA)法と電気化学発光免疫測定(ECLIA)法も従来の検査法と同等の検査精度であることが判明したため⁴⁻⁶、CLIA法とECLIA法を追加して推奨する。

また、これまで問題とされてきたWB法による確認検査での判定保留例に対し厚生労働省科学研究班によりHTLV-1核酸検出(PCR)法を追加実施したところ、HTLV-1プロウイルスが検出され、産生抗体価の低い感染者の場合、抗体検出系での確定診断は困難であり、HTLV-1 核酸検出(PCR)法の実施が有効であることが明らかとなった²。さらに、同研究班によって、LIA法を確認検査として用いることで、判定保留率が大きく軽減されることも明らかとなった。また、一次検査で陽性となっても確認検査で陰性となる事例も認められ、確認検査の重要性が示された。

以上のことから、本診断指針では、一次検査で陽性となった場合には、必ずLIA法による確認検査を実施し、確認検査で判定保留となった場合にはHTLV-1核酸検出(PCR)法の実施を推奨する。

Ⅲ. 診断法の実際

1. 一次検査

- (1) 当該検査は、HTLV-1の感染を判定する診療において行われる。
- (2) 診断薬としては、HTLV-1の一次検査法の中から、最新の情報により感度が十分に高い製品を選択することが重要である。
- (3) これまで推奨されているPA法とCLEIA法に加えて、CLIA法とECLIA法を一次検査の推奨検査法とする。
- (4) 一次検査の結果判定とその後の対応は以下の通りとなる。
 - ①「陰性」の場合
この時点で「非感染（感染はない）」と判定を確定する。
 - ②「陽性」の場合
判定を確定させるため、確認検査を必ず実施する。

2. 確認検査

確認検査は、LIA法によるHTLV-1抗体検査を実施し、その結果が判定保留の場合にはHTLV-1核酸検出(PCR)法を実施することを推奨する。検査と判定は、別紙のフローチャートに従う。

- (1) HTLV-1のLIA法が「陽性」の場合
陽性と判定を確定し、HTLV-1感染(症)と診断する。
- (2) HTLV-1のLIA法が「陰性」の場合
陰性と判定を確定し、非感染（感染はない）と診断する。
- (3) HTLV-1のLIA法が「判定保留」の場合
 - ① HTLV-1核酸検出(PCR)法の結果が陽性であれば、陽性と判定を確定し、HTLV-1感染(症)と診断する。
 - ② HTLV-1核酸検出(PCR)法の結果が陰性の場合、陰性もしくは検出感度以下（4コピー/10⁵細胞未満）⁷と判定する。

IV.留意事項

1. 検査における留意点

- (1) 多くの被検者は、たとえ一次検査が陽性であっても、確認検査で陽性と確定されない限り「HTLV-1感染(症)」とは診断されないことを知らない。従って医療者は、一次検査陽性者への説明に際しては、上記を踏まえたものとしなければならない。すなわち、一次検査の結果が陽性であった場合には、被検者に「一次検査の結果が陽性であり、これから確認検査を行うこと、確認検査の結果が出るまで感染は明らかでないこと」を確実に理解してもらう必要がある。説明を担当する医療者においては、被検者に「一次検査が陽性であることがHTLV-1感染(症)罹患を意味する」との誤解や不安を与える説明とならないよう配慮し、慎重に対処されたい。
- (2) 本指針はHTLV-1感染(症)の診断時での使用を目的としたものである。従って、指針中に設定されたHTLV-1核酸検出(PCR)法は定性的な検査であり、HTLV-1のプロウイルス量の測定（定量検査）を意図したものではない。
- (3) HTLV-1核酸検出(PCR)法では、確認検査としての十分な感度を得るためには、1 µg程度のgenomic DNAを使用することが望ましい⁷。

2. 妊産婦診療における留意点

HTLV-1感染の判定確定後の妊産婦診療は、HTLV-1母子感染予防対策マニュアル(2017年3月)⁸に沿って対応する。

但し、妊産婦診療において、PCR検査実施に至り、その結果が検出感度以下（4コピー/10⁵細胞未満）であった場合は、母子感染の可能性は極めて低いと考えられている^(注釈2)。しかしながら、これらの症例に対しての長期母乳の安全性については、未だ結論は出ていない。

注釈2：既報において、妊婦末梢血単核球に16コピー/10⁵細胞未満の感染細胞が存在する母親が授乳した場合に、母子感染する可能性は約3%とされている^{9,10}。従って、本確認検査の検出感度以下（4コピー/10⁵細胞未満）の場合はさらにウイルス量が少ないことから、3%より低くなると考えられる。参考までに、母子感染率3%はHTLV-1感染が確定した母親が、完全人工乳栄養を選択した場合の母子感染率とほぼ同程度のリスクである^{3,8,11}。

3. 保険診療上の留意点

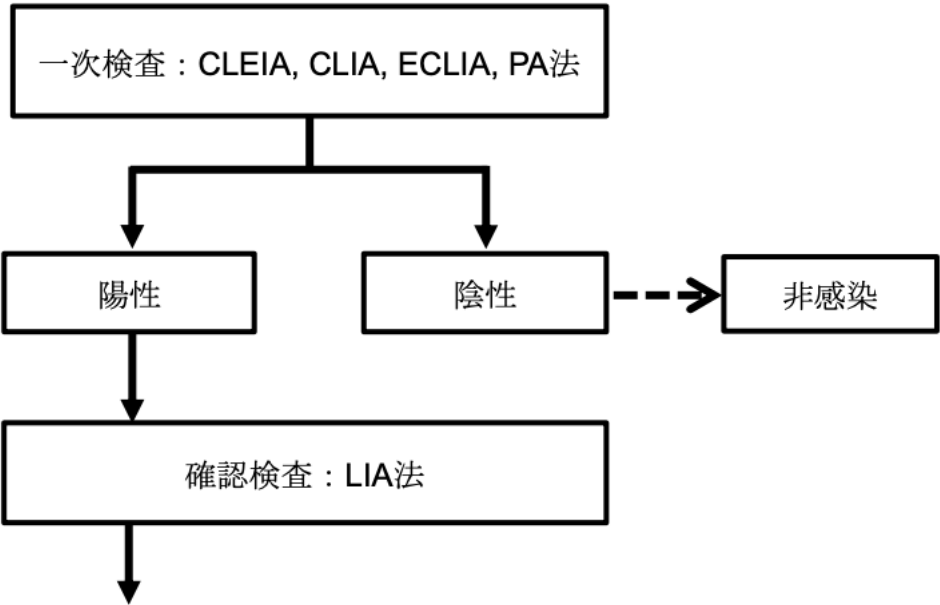
妊婦のLIA法判定保留例に対しては、2018年4月1日HTLV-1核酸検出(PCR)法が保険適用となったが、妊婦以外のLIA法判定保留例に対しては未だHTLV-1核酸検出(PCR)法は保険適用となっていない。

参考文献

1. Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, et al. Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multi-center study. *Cancer Sci.* 2010;101(11):2361-7.
2. 厚生労働科学研究費補助金「HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究」班（代表 浜口功）平成23～25年度総合研究報告書
3. HTLV-1母子感染予防対策 保健指導マニュアル. 厚生労働科学特別研究事業「ヒトT細胞白血病ウイルス-1型(HTLV-1)母子感染予防のための保健指導の標準化に関する研究」班（代表 森内浩幸）平成22年度研究報告書
4. Qiu X, Hodges S, Lukaszewska T, et al. Evaluation of a new, fully automated immunoassay for detection of HTLV-I and HTLV-II antibodies. *J Med Virol.* 2008;80(3):484-93.
5. 出口松夫, 鍵田正智, 吉岡範, 他. 6種HTLV抗体測定試薬の基本性能について. *医学と薬学.* 2011;66(6):1053-9.
6. 園山里美, 宇野直輝, 岡田侑也, 他. HTLV-1/2 抗体測定試薬「エクルーシス試薬Anti-HTLV I/II」の基礎性能評価. *医学検査.* 2016;65(6):642-8.
7. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I. Proviral Features of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 in Carriers with Indeterminate Western Blot Analysis Results. *J Clin Microbiol.* 2017;55(9):2838-49.
8. HTLV-1母子感染予防対策マニュアル. 厚生労働行政推進調査事業費補助金・成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV-1母子感染予防に関する研究：HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」班（代表 板橋家頭夫）平成28年度研究報告書
9. Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis.* 2004;190(7):1275-8.
10. Biggar RJ, Ng J, Kim N, et al. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis.* 2006;193(2):277-82.
11. 厚生労働省科学研究費補助金・特別研究事業「HTLV-1の母子感染予防に関する研究」班（代表 齋藤滋）平成21年度総括・分担研究報告書（医師向け手引き）

2019年11月作成

HTLV-1感染の診断のためのフローチャート



【推奨法による判定確定法】

陽性	判定保留	陰性
「陽性」と確定	核酸検出(PCR)法の実施を推奨	「陰性」と確定



【LIA法の判定保留に対する核酸検出(PCR)法】

陽性	陰性
「陽性」と確定	陰性もしくは検出感度以下