

HTLV-1 感染の診断指針

第3版（2024年3月）

2023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 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」

2023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水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」班

研究代表者：三浦 清徳（長崎大学）

研究分担・協力者：

渡邊 俊樹	（聖マリアンナ医科大学）
内丸 薫	（東京大学）
山野 嘉久	（聖マリアンナ医科大学）
相良 康子	（日本赤十字社）
鴨居 功樹	（東京医科歯科大学）
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）
根路銘 安仁	（鹿児島大学）
長谷川 寛雄	（長崎大学）
梅北 邦彦	（宮崎大学）
橋倉 悠輝	（宮崎大学）
野坂 生郷	（熊本大学）
緒方 正男	（大分大学）
高 起良	（JR大阪鉄道病院）
大隈 和	（関西医科大学）
滝 麻衣	（西九州大学）
長谷川 ゆり	（長崎大学）
倉光 球	（国立感染症研究所）

I. はじめに

成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型 (Human T-cell Leukemia Virus type 1 (HTLV-1 または HTLV-I))は、血液細胞の T 細胞に感染するレトロウイルスの 1 種で、感染してもほとんどの人は生涯健康に過ごすことが出来るが、感染者の約 5%で成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (Adult T-cell Leukemia/Lymphoma, ATL)や HTLV-1 関連脊髄症(HTLV-1-associated Myelopathy, HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎/HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HTLV-1 Uveitis/HTLV-1-associated Uveitis, HU/HAU)などを引き起こす。主な感染ルートは母乳を介する母子感染と性交渉による水平感染である。

日本赤十字社の約 600 万人分の献血スクリーニング検査結果の解析により、2021 年現在の日本の HTLV-1 感染者 (HTLV-1 キャリア) 数は 66 万人と推定された (1)。また献血者の抗体陽転化例の解析から年間 2880 件の水平感染の発生が推測され、特に若年層では 2005-2006 年の調査時よりも水平感染が増加したことが示された (2)。HTLV-1 感染の予防対策として、妊婦健診での抗体検査による母子感染予防に加えて、水平感染予防対策も近年の重要な課題となっている。

HTLV-1 感染の有無の診断は、主に抗体検査 (一次検査および一次検査の陽性に対する確認検査) で判定される。HTLV-1 は感染後に細胞のゲノム DNA に組み込まれることから、抗体検査では判定が付かない場合は、追加の検査として末梢血の細胞 DNA に対して PCR 検査を行い判定される。

妊婦健診での HTLV-1 抗体検査は、産婦人科診療ガイドラインで推奨レベル A (強く進められる) とされており、妊婦健診での一次検査、確認検査、追加の PCR 検査はすべて保険適用となる。また 2022 年からは、生体移植時における受移植者または臓器等提供者に対しても PCR 検査が保険適用となった。

近年、優れた感度・特異度を有する HTLV-1 (および HTLV-2) 抗体検査法が登場し、本指針の策定に際しては、一次検査に従来の粒子凝集法 (PA)や化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA)に加え、化学発光免疫測定法 (CLIA)や電気化学発光免疫測定法 (ECLIA)が、確認検査にはラインプロット法 (LIA)が追加され、検査の充実が図られた (3、4)。さらに、簡易迅速抗体検査法としてイムノクロマト法 (IC、またはラテラルフローアッセイ (LFA))が開発され、これまでの一次検査法と同様に優れた感度・特異度を有することが確認された (5)。IC が 2023 年 1 月に体外診断薬として薬事承認されたことから、本指針を第 3 版に更新し、HTLV-1 抗体検査の一次検査に IC を追加することとした。IC の追加により、HTLV-1 検査の普及がさらに推進され、保健所やクリニック等での検査の一層の強化が期待される。

II. 診断法の実際

1. 一次検査

検査全体のフローを次ページの図 1 に示す。一次検査では CLEIA、CLIA、ECLIA、IC の中から利用可能な抗体検査法を選択し、検査を行う。国内で使用可能な体外診断薬および主な受託検査会社のリストを表 1 および表 2 に示す（2023 年現在）。

- 一次検査の判定は以下の通り（図 1）

① 一次検査「陽性」の場合

一次検査で「陽性」結果が出た場合、検査キット毎に一定の割合で「偽陽性」*1 が含まれるため、この時点で HTLV-1 感染が陽性であると確定することは出来ない。被検者の正確な診断を確定させるためには、必ず下記 2 の確認検査を行う。

② 一次検査「陰性」の場合

「非感染（感染はない）」と判定を確定する。

2. 確認検査

一次検査で「陽性」の結果の場合は、LIA で確認検査を行う。

- 確認検査 LIA の判定は以下の通り（図 1）。

① LIA「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 LIA「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 LIA「判定保留」の場合

追加の検査として、HTLV-1 核酸検出法(PCR)を行う。

参考として PCR 検査に対応している受託解析会社の例を表 2 に示す。

- PCR の判定は以下の通り（図 1）

③-1 PCR「陽性」の場合

陽性と判定を確定し、HTLV-1 感染(症)と診断する。

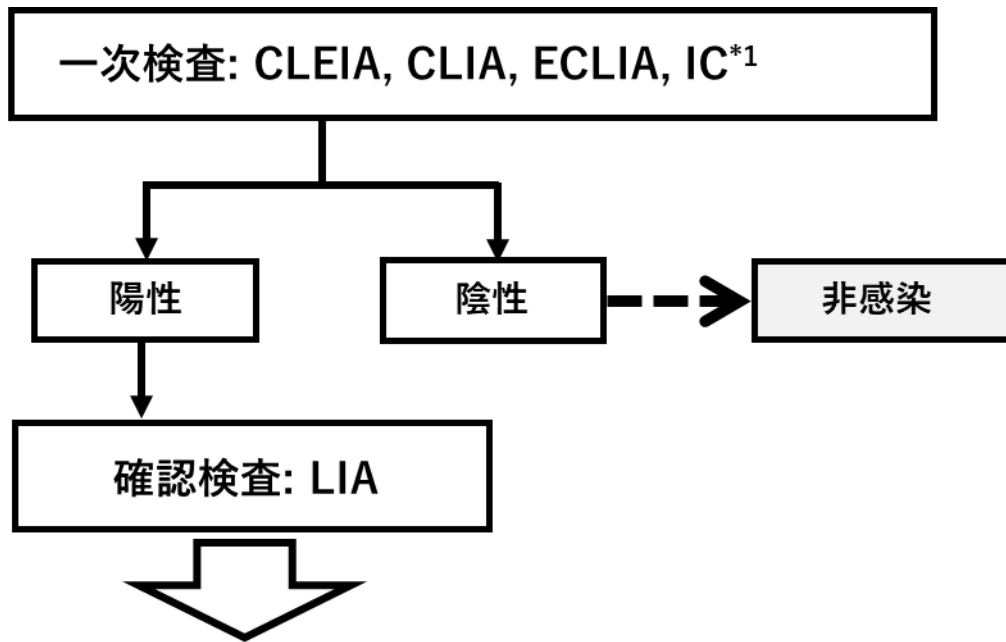
③-2 PCR「陰性」の場合

陰性もしくは検出感度以下と判定する。

*1 偽陽性：検査対象者が感染していない場合でも検体と検査キットとの非特異的な反応により、一定の割合で陽性となることがあり、偽陽性と言われる（詳しくは、留意事項⑤参照）。

図 1

HTLV-1 感染の診断のための検査フローチャート
第 3 版



【HTLV-1感染の判定】

陽性	判定保留	陰性
「陽性」と確定	PCRを実施*2	「陰性」と確定

↓

陽性	陰性
「陽性」と確定	陰性もしくは 検出感度以下

*1: 2023 年 1 月 薬事承認。

*2: 保険適用は妊婦、移植者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）又は臓器等提供者（生体部分肺移植、生体部分肝移植、生体腎移植又は生体部分小腸移植の場合に限る）。

表 1. 国内で使用可能な HTLV-1 抗体検査試薬

測定方法	試薬名	製造会社
● 一次検査		
CLEIA	ルミパルスプレスト HTLV-I/II	富士レビオ
	ルミパルス HTLV-I/II	富士レビオ
	HISCL HTLV-I	シスメックス
CLIA	アーキテクト・HTLV	アボット
ECLIA	エクルーシス試薬 Anti-HTLV I/II	ロシュ
IC (LFA)	エスプライン HTLV-I/II	富士レビオ
● 確認検査		
LIA	イノリア HTLV	富士レビオ

表 2. HTLV-1 抗体検査、核酸検査に対応の受託解析会社の例 (順不同、2024 年現在)*¹

会社名	検査方法	関連サイト・問い合わせ窓口
エスアールエル		
一次検査	CLEIA	ホームページ
確認検査	LIA	https://www.srl-group.co.jp/
PCR	リアルタイム PCR	臨床検査に関するお問い合わせ窓口 TEL: 03-6837-6344
LSI メディエンス		
一次検査	CLIA	ホームページ
確認検査	LIA	https://www.medience.co.jp/clinical/
PCR	リアルタイム PCR	臨床検査 (臨床検査の受託) 関係 TEL: 03-5994-2111
ビー・エム・エル		
一次検査	CLIA	ホームページ
確認検査	LIA	https://www.bml.co.jp/
PCR	リアルタイム PCR	問い合わせ先(BML コールセンター課) TEL: 03-6629-7386
ファルコバイオシステムズ		
一次検査	CLIA	ホームページ
確認検査	LIA	https://www.falco.co.jp/
PCR	リアルタイム PCR	臨床検査に関するお問い合わせ TEL:0774-46-1010

*1:各社の内容は、2024 年現在の情報を元に作成しており、今後変更される可能性がある。また全国の受託検査会社の対応状況の詳細は不明であり、地域毎に本表外の会社においても検査を実施できる。

III. 留意事項

1. 検査における留意点

① **一次検査の陽性者に対する説明**：多くの被検者は、一次検査が陽性であっても、確認検査で陽性が確定されない限り「HTLV-1 感染(症)」とは診断されないことを理解していない。そのため担当する医療者は、一次検査陽性者への説明に際しては、「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、被検者が確実に理解できるようにする必要がある。説明を担当する医療者は、一次検査陽性の被検者に誤解や不安を与えないように配慮し、慎重に対処されたい。

② **HTLV-1 感染の判定確定後の診療**：キャリアの診療は、**HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 第 1 版（2024 年発刊予定）** に準拠して対応する（6）。

③ **HTLV-1 相談窓口**：各都道府県の相談窓口・医療機関は、厚生労働省のホームページ (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>) に紹介されている。また、厚生労働省の研究班が、下記のキャリアと医療従事者のための無料電話相談と、専門の医師が対応するオンライン相談を開設し、**HTLV-1 情報ポータルサイト** (<https://htlv1.jp/>) で案内しており、厚生労働省の委託を受け日本 HTLV-1 学会が運営している(7)。

1. キャリアと医療従事者のための HTLV-1 無料電話相談

対象：キャリアやご家族、パートナー、および対応する保健医療行政や医療従事者

<https://htlv1.jp/telcounseling/>

TEL:0120-870-556（平日 14 時～17 時）

2. 専門の医師が対応するオンライン相談（オンライン受診勧奨に則って実施）

対象：HTLV-1 の感染について様々な疑問や悩みを抱えるキャリア

<https://htlv1.jp/onlinecounseling/>

④ **HTLV-1 抗体検査のウインドウ期**：一般的にウイルスの感染初期では、感染していても抗体価が検出できるレベルに至らず検査で偽陰性となる期間があり、この期間をウインドウ期という。HTLV-1 の場合、献血の抗体陽転者の解析から、CLIA や CLEIA ではウインドウ期は新規感染後それぞれ 2.2 ± 0.6 および 2.6 ± 1.7 カ月の期間であると推定されている（8）。

⑤ **偽陽性について**：HTLV-1(および HTLV-2)抗体を検出する一次検査においては、その性質

上高感度で抗体を検出する系となっているため、感染していない場合でも検体と検査キットとの非特異的な反応により、陽性判定基準値以上を示す場合がある。このような事例は HTLV 特異抗体を検出する確認検査では陽性判定を得られないことから、一次検査での陽性判定は偽陽性と考えられる。

⑥ **PCR の感度・目的**：PCR では、HTLV-1 感染の診断確定のための感度を得るためには、1 µg 程度のゲノム DNA を使用することが望ましい (9)。また、本指針の核酸検出法 (PCR) は定性的な検査であり、HTLV-1 プロウイルス量の測定 (定量) を目的としたものではない。

2. 妊産婦診療における留意点

① HTLV-1 感染の判定確定後の妊産婦診療は、**厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 2 版 (2022 年 11 月) (10)** に準拠して対応する。

② 妊婦健診で HTLV-1 感染と診断された妊婦のうち、6-10%が以前の妊娠時の検査で陰性であったことが示されており (11, 12)、前回の妊娠時の抗体検査以降に HTLV-1 に感染し、抗体検査の結果が陽転化する可能性があることに留意する。

③ 妊産婦診療において、PCR 検査の結果が検出感度以下である場合、母子感染の可能性は極めて低いと考えられているが*1、長期母乳の安全性について結論は出ていない。

*1 解説：妊婦の末梢血単核球に 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 (13, 14)。従って、本確認検査の検出感度以下の場合に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。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 (10, 15, 16)。

3. 保険診療上の留意点

妊婦健診および生体移植時における受移植者または臓器等提供者以外の LIA 法判定保留例に対して HTLV-1 核酸検出法 (PCR) は保険適用外である。

4. その他の留意事項

HTLV-2 感染の判定：現在利用可能な一次検査法および確認検査法 LIA は HTLV-2 抗体も検出可能であり、HTLV-1 と同様のフローで HTLV-2 の感染についても判定を確定することがで

きる。HTLV-2 感染者から ATL や HAM, HU/HAU 等の発症の報告はなく、HTLV-2 感染と疾患との関連は未解明な点が多い。2023 年の日本医療研究開発機構（AMED）三浦班の調査で、頻度は極めて低いものの国内で HTLV-2 陽性例が確認されており、陽性者への適切な対応について明確な方向性を示す必要性が課題として明らかになった。同研究班では HTLV-2 感染予防対策のため、2024 年から HTLV-2 感染者のレジストリを構築し、HTLV-2 感染に関する調査を開始する。

参考資料

☆ 近年の HTLV-1 抗体検査のフローの変化

① 確認検査ウエスタンブロット法 (WB) 判定保留と核酸検査 (PCR) の追加

日本は先進国で唯一の HTLV-1 高浸淫国であるが、感染者が九州地域に多かったことから 2000 年代までは地方毎の感染予防対策が取られて来た。ところが 2007 年に初回献血者の HTLV-1 確認検査陽性率の解析から、日本の感染者数は 108 万人と推定され、感染者の分布が全国に広がっていることが判明したことから (17)、国は全国的な対策に乗り出した。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 月に本検査が産婦人科診療ガイドラインの推奨レベル 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。

当時の HTLV-1 抗体検査は、一次検査 (PA および CLEIA) 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法 (WB) で判定されていたが、WB では「判定保留」の判定が全体の 10~20% で発生していた。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るため、正確な感染の診断が課題となっていた。

WB「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法 (PCR) が、判定の確定に有用なことから、2014 年に厚生労働科学研究班*1 で、標準的な PCR 検査法が確立され、適切な DNA 量 (1µg 程度) を PCR 反応に使用すると 4 コピー/10⁵ 細胞までの高感度でプロウイルスが検出可能となったことから (9)、2016 年 4 月から WB「判定保留」妊婦に対し、追加の PCR 検査が保険適用となった。

② 確認検査 LIA の追加と WB 販売終了

AMED 研究班*2 において、確認検査を LIA で行い判定すると、WB よりも判定保留を大幅に減少させることが出来、優れた確認検査法であることが示され (3)、2017 年 11 月 1 日に LIA が保険収載された。さらに、2018 年 4 月から LIA 判定保留の妊婦に対しての PCR 検査が保険適用となった。WB は 2019 年 3 月で販売終了したことから、本指針の第 2 版 (2019 年 11 月) の検査フローからは確認検査が LIA のみとなった。

③ PA の販売終了

PA (セロディア・HTLV-I) は、2023 年に販売終了した (最終有効期限は 2024 年 3 月)。

*1: 厚生労働科学研究班 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 HTLV-1 疫学研究及び検査法の標準化に関する研究 (代表 浜口功) 平成 23~25 年度総合研究報告書

*2: AMED 研究班 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 疫学研究及び検査法の標準化に関する研究 (代表 浜口功) 平成 26~28 年度総括研究報告書

文献

1. Satake M, Sagara Y, Hamaguchi I. 2023. Lower prevalence of anti-HTLV-1 as expected by previous models among first-time blood donors in Japan. *J Med Virol* 95:e28606.
2. Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Watanabe T, Hamaguchi I. 2022. Increasing horizontal transmission of human T-cell leukemia virus type 1 in adolescents and young adults in Japan. *J Clin Virol* 157:105324.
3. Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, Taniguchi T, Masaki Y, Ueda G, Matsumoto C, Sobata R, Sagara Y, Nakamura H, Satake M, Miura K, Fuchi N, Masuzaki H, Okayama A, Umeki K, Yamano Y, Sato T, Iwanaga M, Uchimaruru K, Nakashima M, Utsunomiya A, Kubota R, Ishitsuka K, Hasegawa H, Sasaki D, Koh KR, Taki M, Nosaka K, Ogata M, Naruse I, Kaneko N, Okajima S, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Itabashi K, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. 2020. Establishment of a novel diagnostic test algorithm for human T-cell leukemia virus type 1 infection with line immunoassay replacement of western blotting: a collaborative study for performance evaluation of diagnostic assays in Japan. *Retrovirology* 17:26.
4. HTLV-1 感染の診断指針 第 2 版 (2019 年 11 月) . 日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 「HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究」班作成
5. Kuramitsu M, Momose H, Uchida Y, Ishitsuka K, Kubota R, Tokunaga M, Utsunomiya A, Umekita K, Hashikura Y, Nosaka K, Koh KR, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Nagata K, Hasegawa Y, Sasaki D, Hasegawa H, Sato T, Yamano Y, Hiraga K, Tezuka K, Ikebe E, Matsuoka S, Okuma K, Watanabe T, Miura K, Hamaguchi I. 2023. Performance evaluation of Espline HTLV-I/II, a newly developed rapid immunochromatographic antibody test for different diagnostic situations. *Microbiol Spectr* doi:10.1128/spectrum.02078-23:e0207823.
6. キャリア診療ガイドライン第 1 版 (2024 年) . 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究 (代表 渡邊俊樹)
7. HTLV-1 情報ポータルサイト. 厚生労働科学研究費補助金 疾病・障害対策研究分野 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究「HTLV-1 総合対策」推進におけるキャリア対策の基盤整備と適正な研究開発の推進に資する包括的評価と提言のための研究 (代表 渡邊俊樹) 令和 3-5 年度.
8. Sagara Y, Nakamura H, Yamamoto M, Ezaki T, Koga T, Shimamura M, Satake M, Irita K. 2021. Estimation of the window period of human T-cell leukemia virus type 1 and 2 tests by a lookback study of seroconverters among Japanese voluntary blood donors.

- Transfusion 61:484-493.
9. 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. 2017. Proviral Features of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 in Carriers with Indeterminate Western Blot Analysis Results. *J Clin Microbiol* 55:2838-2849.
 10. 厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル第 2 版 (2022 年 11 月). 厚生労働科学研究費補助金 (健やか次世代育成総合研究事業) HTLV-1 母子感染対策および支援体制の課題の検討と対策に関する研究 研究代表者 内丸薫 (東京大学大学院新領域創成科学研究科) .
 11. Suzuki S, Hoshi SI, Sekizawa A, Sagara Y, Kinoshita K, Kitamura T. 2021. Recent Prevalence of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Carrier Associated with Horizontal Transmission in Pregnant Japanese Women. *Jpn J Infect Dis* 74:576-578.
 12. Komatsu N, Iwanaga M, Hasegawa Y, Miura S, Fuchi N, Moriuchi H, Yanagihara K, Miura K. 2022. Frequency of HTLV-1 seroconversion between pregnancies in Nagasaki, Japan, 2011-2018. *Front Microbiol* 13:1036955.
 13. Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B, Hisada M. 2004. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 190:1275-8.
 14. Biggar RJ, Ng J, Kim N, Hisada M, Li HC, Cranston B, Hanchard B, Maloney EM. 2006. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 193:277-82.
 15. 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
 16. 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)
 17. Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. 2012. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 84:327-35.

改訂履歴（主な変更等）

第1版 2018年6月：1次検査に CLIA、ECLIA、確認検査に LIA を記載。

第2版 2019年11月：確認検査から WB を削除。

第3版 2024年3月：1次検査に IC (LFA)を追加し、PA を削除。