

原 著

[原著]

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)抗体一次検査 陰転化事例の解析 —一次検査でみられる一過性陽性反応の原因解明—

日本赤十字社九州ブロック血液センター

中村仁美, 相良康子, 山本 翠, 江崎利信, 入田和男

Analysis of seroreversion of human T-cell leukemia virus type 1
(HTLV-1) antibody screening test
— The reason why transient seropositive results had been shown —

Japanese Red Cross Kyushu Block Blood Center

Hitomi Nakamura, Yasuko Sagara, Midori Yamamoto, Toshinobu Ezaki and Kazuo Irita

抄 錄

本邦の血液事業ではHTLV-1一次抗体検査を世界に先駆けて導入し、一度陽性判定を得た献血者由来血液は製品化不適とされる。本検討では、現行の化学発光免疫測定法(CLIA)による一次検査で陰転化した履歴陽性献血者について性状解析を実施し陰転化の要因を分析した。

CLIA陰転者268名中126名(47.0%)が単回のみの陽性履歴を有し、CLIA陰転時のS/CO値は、209名(78.0%)が0.1以下であった。また、CLIA陰転時には255名(95.1%)が追加検査で陰性を示し、これらのCLIA陰転者の履歴上の陽性反応は一過性の非特異反応によるもので、HTLV-1感染ではないことが示唆された。CLIA陰転後に実施した追加検査で陽性2名、判定保留11名が認められ、これら13例ではいずれもプロウイルスは検出されなかつたが、特異的抗体の保有が明らかとなった。

以上より、献血者の善意を無駄にせず献血可能集団の無為な退縮を抑制するための新たなアルゴリズム構築が望まれる。

Key words: HTLV-1 antibody screening test, seroreversion, false-positive test results

【諸 言】

ヒトT細胞性白血病ウイルス(Human T-cell leukemia virus type-1: HTLV-1)は成人T細胞白血病(ATL), HTLV-1関連脊髄症(HTLV-1 associated myelopathy: HAM)およびHTLV-1ぶ

どう膜炎(HTLV-1 uveitis: HU)などの疾患を引き起こす原因ウイルスである^{1)~3)}。HTLV-1の主な感染経路は母子感染(垂直感染), 性感染(水平感染), 輸血等の医原性感染であり, 感染成立には大量の生きた感染リンパ球の暴露が必要とさ

れる^{4), 5)}。HTLV-1抗体陽性者由来血液の輸血による受血者のHTLV-1抗体陽転化は福岡県および長崎県における調査で各々47.2%, 53.6%と報告された^{6), 7)}が、1986年に血液センターでHTLV-1抗体検査が開始されて以降、国内での輸血によるHTLV-1感染の報告はない。

これまで、血液センターでのHTLV-1抗体検査には一次検査法として凝集法(particle agglutination; PA)、化学発光酵素免疫法(chemiluminescence enzyme immunoassay; CLEIA)、化学発光免疫測定法(chemiluminescence immunoassay; CLIA)を用い、一次検査陽性の場合には追加検査を行っている。追加検査は間接蛍光抗体法(indirect immunofluorescence; IF)、ウェスタンプロット法(Western Blotting; WB)を経て現在はラインプロット法(Line immunoassay; LIA)に変更されている(図1)。

今回、現行のCLIAで陰転化した履歴陽性献血者についての性状解析を実施し陰転化の要因を分析するために、一次検査で陽性を示した時点、ならびに陰転化した時点での各献血者検体について日常検査以外の方法を追加して抗体検査および核酸検査を行った。

【対象および方法】

対 象

2019年6月17日～9月30日に九州ブロック内で献血された135,590名のうちCLIAによるHTLV-1抗体一次検査が対象期間に陰性で過去の献血にてHTLV-1抗体検査陽性履歴を有する献血者268名を対象とした。

方 法

1. HTLV-1抗体検査履歴調査

1) 一次検査陰転時のCLIA S/CO値

日本赤十字社血液事業情報システムにて一次検査陰転時のCLIA S/CO値を調べた。

2) 一次検査陽性時の検査履歴

HTLV-1抗体一次検査陽性時の検査法別に以下の3群に分類した。各検査法には、図1に示す各試薬が用いられた。CLEIAは、メーカーによる改良に伴い反応系の変更がなされたことから、ルミパルスプレストHTLV-1での検査をCLEIA(HTLV-1)、ルミパルスHTLV-1/2での検査をCLEIA(HTLV-1/2)と表す。2法以上の検査法で陽性履歴を有する献血者については、より早い時期の検査法の群に分類した。さらに、対象の検

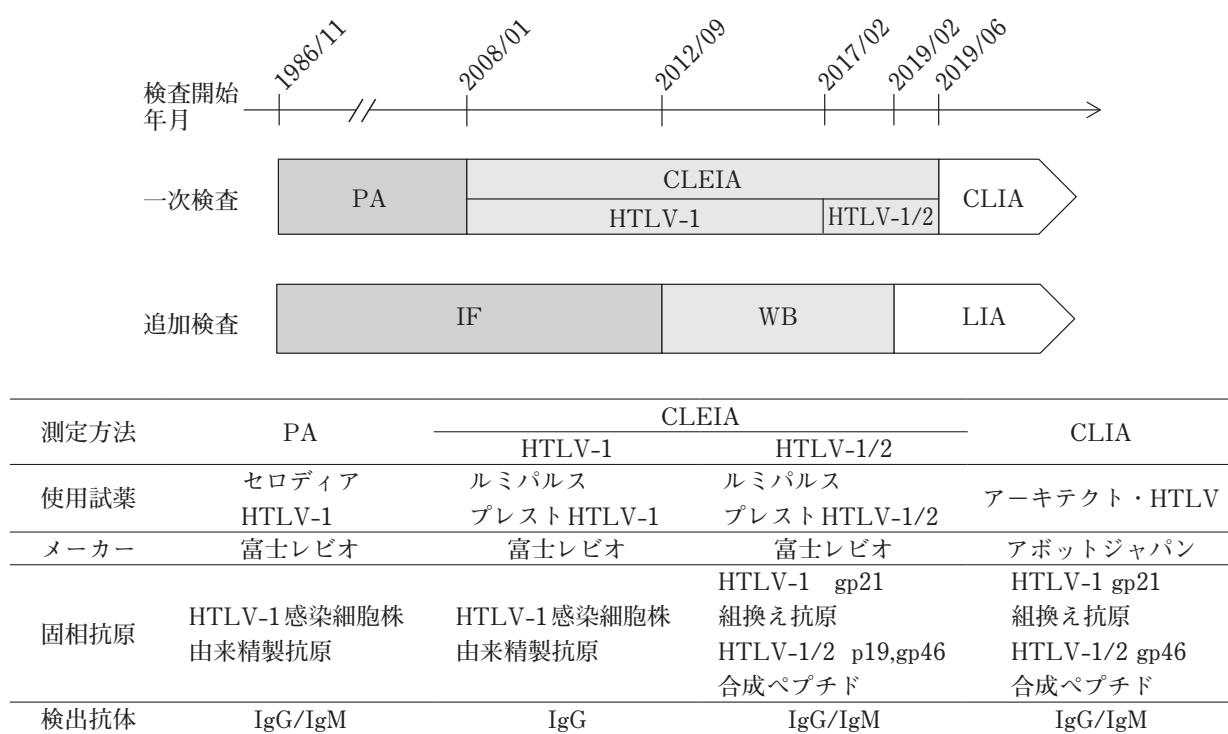


図1 HTLV-1抗体検査法の変遷

査履歴検索により献血回数ならびに一次検査陽性回数情報を収集した。

(1) Group 1 (G1): PA陽性履歴

(2) Group 2 (G2): CLEIA 陽性履歴

[1] Group 2-1 (G2-1): CLEIA (HTLV-1) 陽性履歴

[2] Group 2-2 (G2-2): CLEIA (HTLV-1/2) 陽性履歴

(3) Group 3 (G3): CLIA 陽性履歴

次に各群の陽性履歴時の抗体強度として、G1はPAの抗体値、G2, 3はCLEIA COI値またはCLIA S/CO値を調査した。さらに、一次検査陽性後の検査履歴を調べた。

3) 一次検査陽性時の追加検査の結果と反応性

各群についてIF, WB, LIAの追加検査結果を調査した。追加検査で陽性および保留であった検体の反応性を確認した。さらに、WB保留判定の検体には追加検査確定後に凍結保管した血清を用いてLIAを追加実施した。

2. CLEIA 陽性履歴検体に対する CLIA 実施

G2のCLEIA 陽性時検体についてAbbott社製 Architect i1000にてCLIAを実施した。測定には、追加検査確定後に分取し凍結保管した血清検体を用いた。

3. 陰転化時期の推定

G1, 2における同一検査法で陰転化した献血者について、陰転化期間の推定を実施した。献血は自発的行為であるため陰転化時期を正確に把握す

ることは困難であることから、Mid-point法⁸⁾を適用し、最終陽性献血日と陰転初回献血日の中間点を陰転時と仮定した。さらに、同一検査法での陰転化期間は各検査法の実施期間に影響され、使用期間に依存した陰転化期間となる。そのため、使用期間が最短であるCLEIA (HTLV-1/2) (27.4か月使用) を参照し24か月を上限値として推定陰転化期間を算出した。

4. CLIA 陰性時の LIA の実施

各群のCLIA 陰性時検体にLIA (イノリア HTLV, 富士レビオ) を実施した。測定には、一次検査確定後に分取し凍結保管した血清検体を用いた。対象期間に複数回のCLIA 陰性が確認された場合は期間中の最新の検体を用いた。LIA陽性または保留と判定された場合はプロウイルスDNA確認のためreal-time PCRによる核酸検査を行った。血餅よりQIAamp DNA Blood midi kit (QIAGEN) を用いて抽出したゲノムDNA 1 μg に対し HTLV-1 pX 領域のプライマー・プローブを用いてTaqMan PCRによりStepOne (Applied Biosystems) でHTLV-1 プロウイルスを定量した^{9), 10)}。

【結 果】

1. 一次検査陰性時の CLIA S/CO 値と各群の分類結果

対象268名のCLIA 陰性時のS/CO 値は0.1を示した例が164名 (61.2 %) と最も多く、ついで0.0が45名 (16.8 %) であった(図2)。各群の人

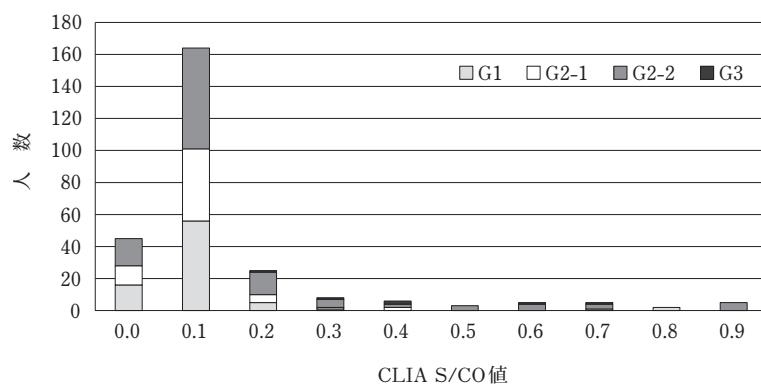


図2 CLIA 陰性時の S/CO 値の分布

G1, PA 陽性履歴; G2-1, CLEIA(HTLV-1) 陽性履歴; G2-2, CLEIA(HTLV-1/2) 陽性履歴; G3, CLIA 陽性履歴

表1 各群の平均総献血回数

	n	平均総献血回数	[範囲]
Group 1(G1)	81	20.4	[2-146]
Group 2-1(G2-1)	65	30.1	[2-159]
Group 2-2(G2-2)	116	34.8	[2-339]
Group 3(G3)	6	88.7	[25-274]

数および平均献血回数を表1に示す。対象は2回から最大339回の献血履歴を有した。

2. 一次検査陽性時の反応性と陽性後の検査履歴

対象268名中、単回のみ一次検査陽性であった献血者が126名(47.0%)と最も多く、G2(181名)では98名(54.1%)が単回のみの陽性履歴を保有する献血者であった(図3)。

G1(81名)のPA陽性時の抗体価は8倍が45名(55.6%)と半数以上を占めた(図4a)。CLEIA陽性履歴保有群G2(181名)の陽性時のCLEIA COI値は1.0が31名(17.1%), 1.1が29名(16.0%), 1.2は32名(17.7%)であった(図4b)。

各群の一次検査結果陽性後の検査履歴を図5に表した。図5aに示したG1(81名)のうちPAで陰転化したのは27名(33.3%)で、CLEIA検査履歴を全く有しなかった7名(図5a中の灰色網掛け)を除いた74名中CLEIAで陽性を示さなかった献血者は65名(87.8%)であった(図5a中の太枠)。

図5bに示したCLEIA(HTLV-1)陽性履歴保

有(G2-1)の65名中39名(60.0%)は同法での陰転化後、CLEIA(HTLV-1/2)でも陰性を示した。一方、CLEIA(HTLV-1)陽性が継続した17名のうち15名(88.2%)はCLEIA(HTLV-1/2)で陰転化した。また、CLEIA(HTLV-1)検査で単回の陽性履歴を有する9名のうちCLEIA(HTLV-1/2)検査履歴を有する5名(55.6%)はすべて同法で陰性であった。

次に、CLEIA(HTLV-1/2)陽性履歴保有(G2-2)116名のうち58名(50.0%)が同法で陰転化し陽性継続は31名(26.7%)であった(図5c)。

G3(図5d)の6名のCLIA陽性時のS/CO値は4名が1.0-1.3を示し、他の2名は各々2.6, 3.6であったが、CLEIAの2試薬ではすべて履歴陰性であった。

3. 一次検査陽性時の確認検査結果

対象のうち175名(65.3%)は、一次検査陽性時の追加検査は陰性判定であった。追加検査で陽性となったのはIFでの7名(2.6%)のみであった(表2a)。これら7名は一次検査陰転時にはIFも陰転化し、WBでは5名が保留判定、LIAではすべて陰性となった(表2b)。

WB保留49名の反応バンドはGag p19単独が12名(24.5%), Gag p24単独は15名(30.6%), Gag蛋白3バンドのみが12名(24.5%)であり、これらのLIA判定は、陰性43名(87.8%), 保留5名(10.2%), 陽性1名(2.0%)であった(表3a)。

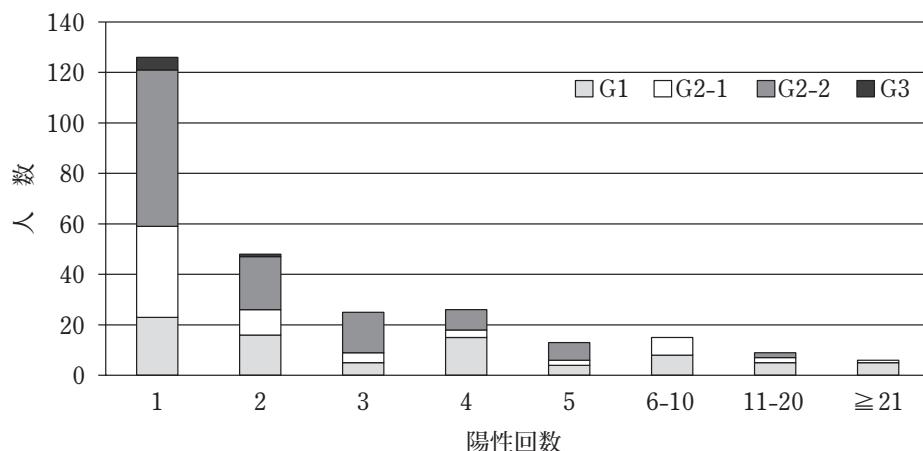


図3 一次検査の陽性履歴回数

G1, PA陽性履歴; G2-1, CLEIA(HTLV-1)陽性履歴; G2-2, CLEIA(HTLV-1/2)陽性履歴; G3, CLIA陽性履歴

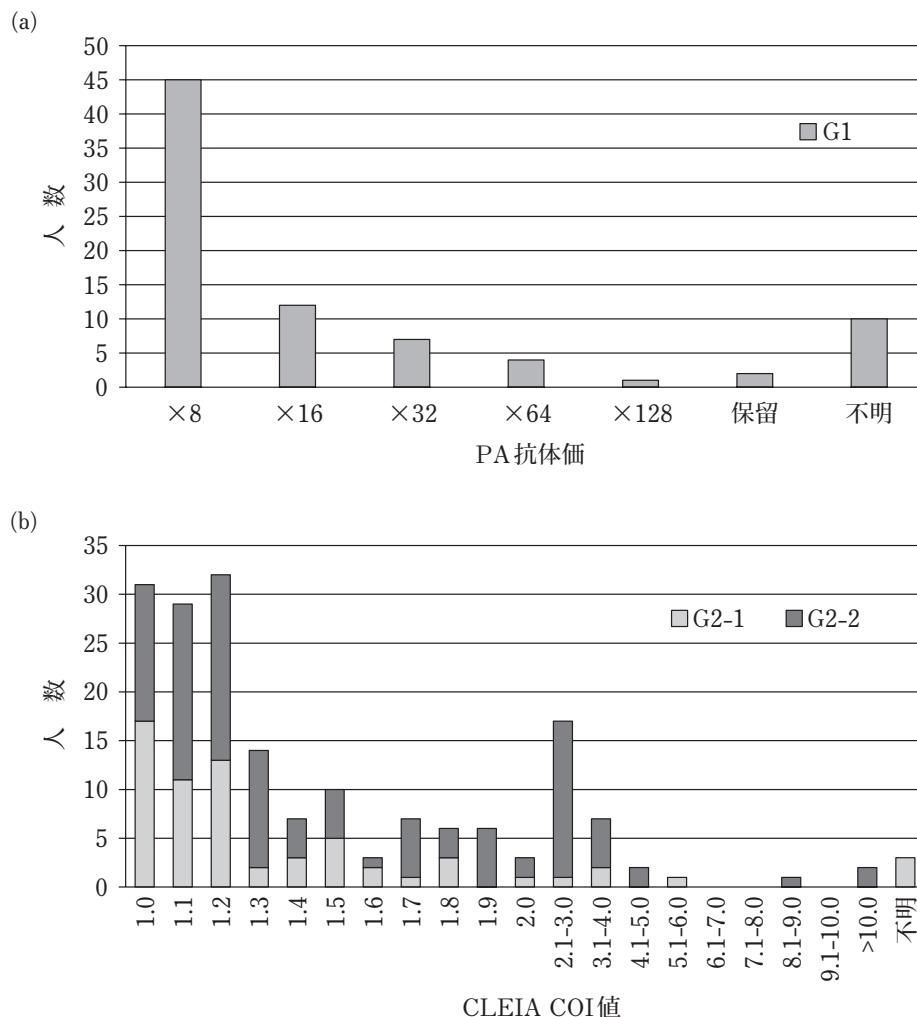


図4 一次検査陽性時の抗体反応強度

(a) PA陽性時の抗体力値の分布(Group 1), (b) CLEIA陽性時のCLEIA COI値の分布(Group 2)

一次検査陽性時にLIA判定が保留となった3名はいずれもEnv gp21バンドのみが認められた(表3b)。

4. CLEIA陽性時検体のCLIA結果

G2(181名)についてCLEIA陽性時検体を用いてCLIAを追加実施したところ、陽性10名(5.5%)、陰性164名(90.6%)、検査検体が確保不能のため未検査7名(3.9%)であった(図5b, 5c点線枠内)。

5. 陰転化期間の推定

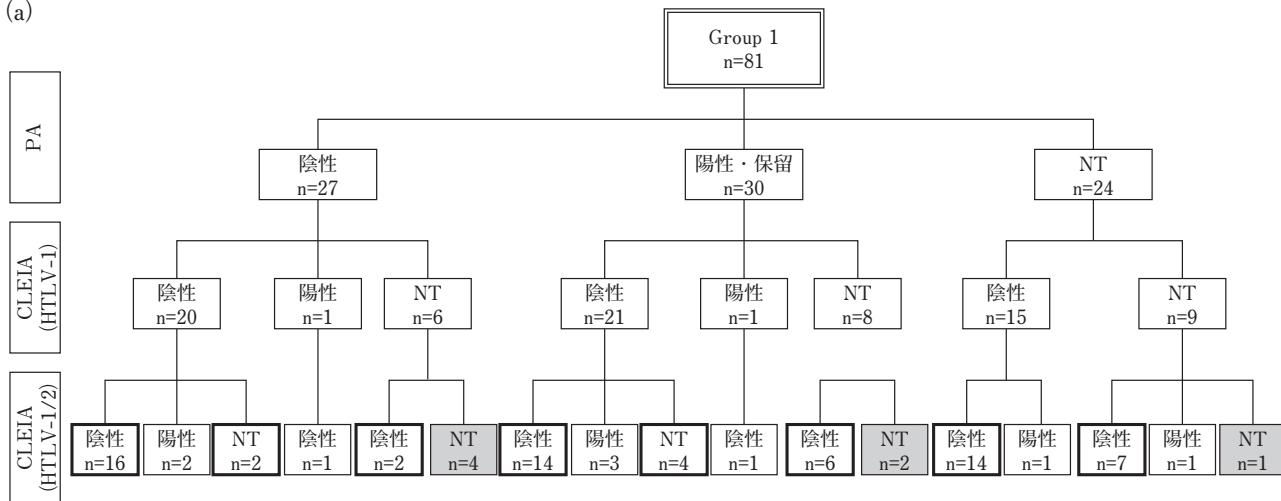
G1, 2において同一試薬内で陰転化した献血者は、G1では27名、G2では39名、G2-2では58名であった。そのうち24か月以内に陰転化した

例は各々5名、30名、58名であった(図6)。これらから求められた推定陰転化期間は、PAでは4.9か月、CLEIA(HTLV-1)3.5か月、CLEIA(HTLV-1/2)3.1か月であった。

6. CLIA陰性時の追加検査の結果

CLIA陰性時の検体についてLIAを実施した結果、陰性255名(95.1%)、保留11名(4.1%)、陽性2名(0.7%)であり、陽性2名はいずれもHTLV判定であった。LIA陽性2名の一次検査陽性時の追加検査結果はWBでは保留判定、IFでは陰性であった。LIA保留および陽性の計13名のPCRの結果はすべて検出限界以下(UD)であった(表4)。

(a)



(b)

CLEIA 陽性時の CLIA 結果

陰性	陽性	NT
61	1	3

Group 2-1
n=65

(c)

CLEIA 陽性時の CLIA 結果

陰性	陽性	NT
103	9	4

Group 2-2
n=116

(d)

対象6名の CLEIA 結果履歴

	陰性	陽性
CLEIA (HTLV-1)	6	0
CLEIA (HTLV-1/2)	6	0

Group 3
n=6

図5 一次検査陽性後の検査履歴と結果

各群の一次検査結果履歴を表し、縦に各一次検査法、横に検査結果を示す。一次検査陽性判定後の各検査で複数回の検査履歴がある場合は、検査実施日の最も新しい献血日の結果を用いた。NT(not tested)は、検査結果が得られていないことを示す。

(a) PA陽性履歴保有者の検査履歴、PA陽性後の各検査法での結果。灰色網掛けはCLEIAで検査実施履歴が無い事例、太枠はCLEIAでの陰転者、(b) CLEIA(HTLV-1)陽性履歴保有者の検査履歴、CLEIA(HTLV-1)陽性判定後の各検査法での結果を示し、点線内は、CLEIA陽性時に追加実施したCLIA検査結果、(c) CLEIA(HTLV-1/2)陽性履歴保有者の検査履歴、CLEIA(HTLV-1/2)陽性判定後の各検査法での結果を示し、点線内は、CLEIA陽性時に追加実施したCLIA検査結果、(d) CLIA陽性履歴保有者の検査履歴、点線内は、CLEIAでの検査結果

表2 一次検査陽性時の追加検査結果と追加検査陽性対象者の検査履歴

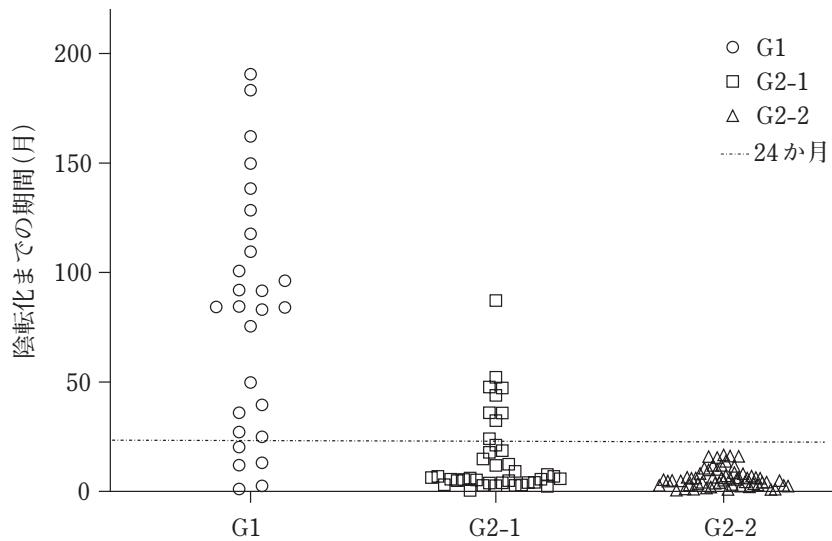
(a) Group(s) 1-3の一次検査陽性時の追加検査の結果

追加検査 結果	追加検査検査法			計
	IF	WB	LIA	
陰性	68	79	28	175
保留	11	49	3	63
陽性	7	0	0	7
不明	23	0	0	23
計	109	128	31	268

(b) IF陽性7名の一次検査陰転後の各追加検査結果

一次検査 結果	陽性		陰性		
	追加検査 検査法	IF	IF	WB	LIA
# 1	+	-	?	-	
# 2	+	-	?	-	
# 3	+	-	?	-	
# 4	+	-	?	-	
# 5	+	-	-	-	
# 6	+	-	-	-	
# 7	+	-	?	-	

+, 陽性; -, 陰性; ?, 保留



検査法	PA	CLEIA(HTLV-1)	CLEIA(HTLV-1/2)
同一検査法内陰転例数	27	39	58
試薬使用期間(月)	253.4	109.3	27.8
試薬使用全期間			
陰転化までの平均期間 (月)[最小-最大]	81.4 [1.1-190.6]	15.9 [0.5-87.2]	6.2 [0.6-1.7]
24か月以内での陰転化			
例数	5	30	58
陰転化までの平均期間 (月)[最小-最大]	9.8 [1.1-20.3]	7 [0.5-21.2]	6.2 [0.6-16.7]
推定陰転化期間(月)	4.9	3.5	3.1

図6 陰転化期間の分布と推定陰転化期間

表3 一次検査陽性・追加検査保留例の反応性

(a) WB保留49例の反応性

p19	WB			n	陰性	LIA		
	Gag	p24	p53			gp46	保留	陽性
+	+ / ±	+ / ±	-	-	12	8	4	0
+ / ±	+ / ±	-	-	-	2	1	1	0
+ / ±	-	+ / ±	-	-	4	4	0	0
-	+ / ±	+ / ±	-	-	1	1	0	0
+ / ±	-	-	-	-	12	11	0	1
-	+ / ±	-	-	-	15	15	0	0
-	-	-	±	-	2	2	0	0
不明					1	1	0	0
				計	49	43	5	1

(b) LIA保留3例の反応性

LIA				
Gag		Env		
p19	p24	gp46	gp21	n
-	-	-	1+	3

判定は試薬製造者の基準に準じて行った。

* ±, 弱陽性対照の gp46 バンド強度に至らないが観認できる反応強度

【考 察】

今回我々は、CLIAで陰転化した履歴陽性献血者検体についての性状解析を実施し陰転化の要因を分析した。

HTLV-1一次検査陽性履歴を有し、現行の一次検査法であるCLIAで陰転化した献血者268名のうち、CLIAのS/CO値が0.1以下を示した献血者は209名(78.0%)であり、LIAによる追加検査で陰性であった事例は255名(95.1%)であった。また、陽性履歴の調査において、一次検査で単回のみ陽性となった献血者は126名(47.0%)であり継続した陽性反応が認められなかったため、これらの陰転化献血者のHTLV-1感染成立の可能性は非常に低いことが示唆された。

PA陽性履歴保有者(G1)81名のうち、2名はCLEIA(HTLV-1)陽性であったがCLEIA(HTLV-1/2)では陰転化した。また、CLEIA(HTLV-1/2)で陽性を示した7名はCLEIA(HTLV-1)では陰性で、いずれも継続した陽性事例はなかった。

CLEIA陽性履歴を有するCLIA陰性献血者(G2)181名のCLEIA陽性時COI値は、92名(50.8

%)がカットオフ値近傍値(1.0-1.2)を示し、CLIAでは164名(90.6%)が陰性であった。また、追加検査では126名(69.6%)が陰性であった。これらのことから、G1, 2でのPAやCLEIAでの陽性反応はHTLV-1感染に伴い產生された特異的抗体によるものではないことが示唆された。

一次検査陽性時の追加検査履歴では268名中63名(23.5%)が保留判定となっており、そのうち49名がWBによるものであった。日本でのWB保留判定率は30.0%とされ¹¹⁾、同様にHTLV-1高浸淫国であるザイール共和国では68%¹²⁾、中央アフリカでは、65.65%¹³⁾と報告されている。また、WB保留事例の追跡調査においてGag p24単独の反応を示した事例では、その後の他の抗原に対する反応の陽転化は確認されず非特異反応であることが報告されている¹⁴⁾。本検討のWB保留例でも陽性判定に至らない弱い反応が多く見られ、僅かでもバンドが観認されると保留判定とするWBの判定基準が保留判定の一要因と考えられる。現行法であるLIAは、内部標準バンドの設定によりWBと比較して保留判定の減少ならびに陽性確定率の上昇が報告され^{11), 15)}、感度、特異度とともに

表4 CLIA 陰転時のLIA 保留および陽性例

No.	CLIA S/CO	LIA							PCR
		p19	p24	gp46	gp21	p19-I	gp46-I	gp46-II	
1	0.0	—	—	—	2+	—	—	—	保留 UD*
2	0.1	2+	2+	—	—	—	—	—	保留 UD
3	0.1	—	—	—	±	—	—	—	保留 UD
4	0.1	—	—	—	±	—	—	—	保留 UD
5	0.1	—	—	—	2+	—	—	—	保留 UD
6	0.3	—	—	—	2+	—	—	—	保留 UD
7	0.4	—	—	—	1+	—	—	—	保留 UD
8	0.4	—	—	—	±	—	—	—	保留 UD
9	0.6	—	—	—	1+	—	—	—	保留 UD
10	0.8	—	—	—	1+	—	—	—	保留 UD
11	0.8	—	—	—	±	—	—	—	保留 UD
12	0.1	±	—	—	1+	—	—	—	HTLV UD
13	0.1	±	—	—	2+	—	—	—	HTLV UD

弱陽性内部標準バンド(±)と同等以上の反応は陽性バンドとみなされる。No.12, 13は、HTLV-1/2鑑別バンドであるp19-I, gp46-I, gp46-IIに反応が認められず、鑑別不能のためHTLVと判定された。

*UD：検出限界以下(Undetectable)

優れた方法とされている¹⁶⁾。本検討においてもWB保留49名のうち43名はLIA陰性であったことから、この43名のWBでの反応はHTLV-1感染で產生された特異的抗体による反応の可能性は非常に低い。また、IF陽性の7例では、各々の一次検査陰転化以降いずれの追加検査においても陽性判定は得られず、LIAにおいても陰性であったことから当該献血者のHTLV-1持続感染の可能性は非常に低いと考えられる。

諸外国においてもHTLV-1抗体一次検査の偽陽性反応が問題となっている。アメリカFDAの指針では、一次検査陽性から6か月を経た後の献血時に異なる2法で陰性が確認された場合、再び有効ドナーとなることが認められている¹⁷⁾。また同様にカナダでは一次検査陽性から6か月後¹⁸⁾、オーストラリアでは144日後¹⁹⁾以降の献血で一次検査陰性が確認された場合、次回の献血から有効ドナーとしてリエントリーされるアルゴリズムが運用されている。我々の研究によりHTLV-1自然感染時のウインドウ・ピリオドは2.2か月と推測され²⁰⁾、本検討での推定陰転化期間が3.1-4.9か月と算出されたことから、6か月という有効ドナー復活のための期間設定が適切であることを支

持する。

本検討から、一次検査が陰転化した献血者の一次検査陽性履歴はHTLV-1感染に伴う特異的反応によるものではない事例が多く存在することが強く示唆された。また、上記事例についてはIFやWBでの陽性および保留履歴も、HTLV-1感染による反応の可能性は低いと考えられる。しかし、本検討において2名(0.75%)が一次検査陰転化後に実施したPCRではHTLV-1プロウイルスは検出限界以下であったがLIAによる確認検査にて陽性を示した。既報^{11), 21)}でも確認検査で特異抗体を有しHTLV-1陽性判定であってもプロウイルスが検出されない事例があることから、この2名のHTLV-1感染は否定できない。またLIA判定保留11例についても抗原特異的反応であることは否定できない。輸血用血液製剤の感染低減化として既に白血球除去ならびに放射線照射が実施されているものの、血液製剤の安全性の確保のために追加検査の実施による有効なドナーの選別が必施である。献血者の善意を無駄にせず献血可能集団の無為な退縮を抑制するための新たなアルゴリズム構築が望まれる。

参考文献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al.: Adult T-cell leukemia clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*. 1977 Sep; 50(3): 481-92.
- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*. 1986 May 3; 1(8488): 1031-2.
- 3) Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, et al.: HTLV-I and uveitis. *Lancet*. 1992 May 2; 339(8801):1110.
- 4) Okochi K, Sato H.: Transmission of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. *AIDS Res*. 1986 Dec; 2 Suppl 1: S157-61.
- 5) Manns A, Wilks RJ, Murphy EL, et al.: A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. *Int J Cancer*. 1992 Jul 30; 51(6): 886-91.
- 6) Okochi K, Sato H, Hinuma Y.: A retrospective study on transmission of adult T Cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang*. 1984; 46(5): 245-53.
- 7) Kamihira S, Nakasima S, Oyakawa Y, et al.: Transmission of Human T Cell Lymphotropic Virus Type I by Blood Transfusion before and after Mass Screening of Sera from Seropositive Donors. *Vox Sang*. 1987; 52(1-2): 43-4.
- 8) Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, et al.: International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion*. 2002; 42(8): 966-72.
- 9) Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, et al.: Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot analysis results. *J. Clin. Microbiol*. 2017 Sep; 55(9): 2838-49.
- 10) Watanabe M, Ohsugi T, Shoda M, et al.: Dual targeting of transformed and untransformed HTLV-1infected T cells by DHMEQ, a potent and selective inhibitor of NFκB, as a strategy for chemoprevention and therapy of adult T-cell leukemia. *Blood* 2005 Oct;106(7):2462-71.
- 11) Okuma K, Kuramitsu M, Niwa T, et al.: 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* 2020 Aug 24; 17(1): 26.
- 12) Garin B, Gosselin S, de The G, et al.: HTLV-I/II infection in a high viral endemic area of Zaire, Central Africa: comparative evaluation of serology, PCR, and significance of indeterminate Western blot pattern. *J Med Virol*. 1994 Sep; 44(1): 104-9.
- 13) Filippone C, Bassot S, Betsem E, et al.: A new and frequent human T-cell leukemia virus indeterminate Western blot pattern: epidemiological determinants and PCR results in Central African inhabitants. *J Clin Microbiol*. 2012 May; 50(5): 1663-72.
- 14) Martins ML, Santos AC, Namen-Lopes MS, et al.: Long-term serological follow-up of blood donors with an HTLV-indeterminate Western blot: antibody profile of seroconverters and individuals with false reactions. *J Med Virol*. 2010 Oct; 82(10): 1746-53.
- 15) Campos KR, Santos FLN, da Silva Brito V, et al.: Line Immunoassay for Confirmation and Discrimination of Human T-Cell Lymphotropic Virus Infections in Inconclusive Western Blot Serum Samples from Brazil. *J Clin Microbiol*. 2019 Dec 23; 58(1): e01384-19.
- 16) Zrein M, Louwagie J, Boeykens H, et al.: Assessment of a new immunoassay for serological confirmation and discrimination of human T-cell lymphotropic virus infections. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998 Jan; 5(1): 45-9.
- 17) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research: Use of

- Serological Tests to Reduce the Risk of Transfusion-Transmitted Human T-Lymphotropic Virus Types I and II (HTLV-I/II), 2020.
- 18) Canadian Blood Services.: Getting donors back into the system-Canadian Blood Services' donor re-entry program. Canadian Blood Services. Spring 2018. https://www.blood.ca/sites/default/files/4_Donor_Rentry_Program_Spring_2018_BloodNotes.pdf
- 19) Australian College of Nursing.: Blood Donation in Australia – Issues Brief No.1 2020-21', ACN, Canberra.:2020.
- 20) Sagara Y, Nakamura H, Yamamoto M, et al: 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* 2021 Feb; 62(2):484-93.
- 21) 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代ほか: HTLV-1 感染にともない產生される抗体と末梢血中のプロウイルス量の解析. *日本輸血細胞治療学会誌* 2014; 60(6):592-9.

