

# 제 19 장

## Human T-Cell Lymphotropic Virus 감염증

Human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1 & HTLV-2)는 사람의 림프구를 불활성화 또는 형질전환시킴으로써 긴 잠복기 후에 암을 유발하거나 신경학적 장애 및 다른 질환을 유발한다 [5, 16]. HTLV-1은 1980년 Poiesz 등에 의해 피부 T-세포 림프종을 앓고 있던 남자환자로부터 분리된 최초의 레트로바이러스이다 [15].

HTLV-1은 성인 T-세포 백혈병/림프종 (adult T-cell leukemia/lymphoma, ATLL) 과 만성 퇴행성 신경질환인 HTLV-1 관련 척수병증/열대 경직 하반신마비 (HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, HAM/TSP)를 유발하며, 그 밖에 B-세포 만성림프구성백혈병 (B-cell chronic lymphocytic leukemia), lymphocytic uveitis, bronchoalveolar lymphocytosis, 관절염 (arthritis)과도 관련성이 있는 것으로 알려져 있다 [13]. HTLV-2는 비정형 T-세포 백혈병 환자로부터 분리되었으나, 아직 원인 병원체로 파악되지 않고 있다 [9].

## 병원체

HTLV-1은 *Retroviridea* 과, *Oncovirinae* 아과, C형 oncovirus로 분류되며 다른 레트로바이러스와 마찬가지로 구형의 피막을 가진 RNA 바이러스로 직경이 80~120 nm 이다 [17]. 피막은 두 가닥의 동일한 RNA를 포함하고 있는 캡시드를 둘러싸고 있다. HTLV의 유전물질은 약 9,032 bp 길이로 gag, pol, env의 3가지 주요 단백질, 역전사 효소, 접합효소 (integrase) 등의 효소를 암호화하고 있는 유전자와 tax, rex의 조절유전자, 유전자 양 말단에 long-terminal repeat (LTR)로 구성되었다. 조절유전자의 수와 기능은 정확히 알려지지 않았으나 tax 유전자는 HTLV-1 프로바이러스의 전사와 몇 개의 숙주유전자를 활성화시키고, rex 유전자는 HTLV-1 mRNA의 세포내 수송을 조절하는 것으로 알려져 있다 [6]. HTLV-1과 HTLV-2는 뉴클레오티드 수준에서 약 65% 정도의 유전자 상동성을 보인다. HTLV-1 프로바이러스에 대한 분자역학적 연구는 바이러스가 유전학적으로 극히 안정되어있고 유전적 변이가 적어 바이러스 전파나 인류의 이동을 연구하는 수단으로 사용되고 있다. HTLV-1은 지리적으로 4가지 아형 (subtype) 즉, 가장 널리 퍼져 있는 A 아형, 중앙아프리카의 B 아형, 말레시아의 C 아형, 중앙아프리카의 피그미족에 존재하는 D 아형이 알려져 있다 [7].

## 임상증상

HTLV 감염은 대개 무증상이나 약 1~5%는 20~30년에 걸쳐 ATLL으로 진행될 수 있다. ATLL은 긴 잠복기로 인하여 40~60세에 가장 빈번히 나타나며 [13], 장기간 생존자도 보고되나 진단 후 평균 생존기간은 11개월로써 현재 적절한 치료법이 개발되어 있지 않다. ATLL은 CD4+ T 림프구에 HTLV-1이 감염되어 유발되는 악성질환으로서 전신성 임파선비대, 간 및 비장비대, 간 기능 이상, 피부 및 골병변, 고칼슘혈증 등을 나타낸다. 임상적으로는 급성형 (acute), 만성형 (chronic), 스몰더형 (smoldering) 및 림프종형 (lymphomatous)의 네 가지 형으로 분류한다. 이 중 60%를 차지하는 급성형은 짧은 전구기를 거쳐 급속히 퍼지는 피부병변, 폐침범, 과칼슘혈증 그리고 엽상 또는 꽃 모양 핵을 포함한 림프구 증가가 나타나며 발병 후 평균 생존기간이 6개월로 예후가 좋지 않다. 만성형은 혈중 칼슘과 젖산 탈수소효소 (lactose dehydrogenase, LDH)가 정상이고 중추신경계, 골, 위장관계 등은 침범하지 않는다. 림프종형은 이상세포가 드물고 임파선 종대가 두드러진다는 것을 제외하면 급성형과 유사하며 감염자의

약 20%를 차지한다. 감염 후 평균 생존기간은 2년 정도이고 가끔 급성형으로 진행된다. 4% 미만에서 나타나는 스몰터형은 악성세포에 프로바이러스가 삽입되어 있으며 말초 혈액단핵세포 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) 중 5% 미만에서 형태학적 이상소견이 나타난다. 피부와 폐병변이 나타날 수 있으며 과칼슘혈증 등 다른 소견은 드물다.

HAM/TSP 증상은 서서히 진행되는 만성 경련성 대부전마비와 함께 진행성이며, 영구적인 하지무력증, 뇨실금 및 성기능장애, 진동 및 감각기능 장애, 요통, 하지 과민반사 등을 나타내는 면역질환이다. HAM/TSP의 잠복기는 ATL보다 짧으며 HTLV-1 감염자 중에서 1% 미만에서 발생한다. 특히 환자발생은 수혈과 관련성이 많고 수혈 후 발병까지 평균 3.3년이 걸린다 [8].

## 역학

HTLV-1의 가장 주된 전파경로는 모자간의 수직감염이며 성 접촉, 수혈 및 오염된 주사기를 공동사용 할 경우에도 발생한다 [8]. HTLV-1에 감염된 산모로부터 신생아로의 감염율은 약 25%로 알려져 있으며, 모유 내 HTLV-1에 감염된 림프구가 수유시 신생아에게 전달된 것으로 보고 있다. 그러나 모유를 먹이지 않는 신생아의 약 5%도 HTLV-1에 감염된 것으로 나타나 자궁 내의 감염 가능성이 제기되고 있다. 모유에 의한 감염율은 모체로부터 받은 항체의 방어효과로 생후 6개월까지는 낮으나 그 후 급격히 증가한다고 한다. 정액 내 림프구에서 HTLV-1이 발견된 바 있으며 감염된 남편으로부터 아내가 감염될 확률은 년 간 5%이며, 감염된 아내로부터 남편이 감염될 확률은 년 간 1%이다. 수혈에 의한 HTLV-1 감염은 오직 전혈이나 혈구성분의 수혈에 의해 이루어지며 HIV와는 다르게 혈구성분이 없는 혈장이나 혈장제제로 감염되지 않는다 [14].

HTLV-1 감염증은 전 세계의 특정지역에서 발생하고 있으며 약 15~20 백만 명이 감염되었을 것으로 추정하고 있다. 성인의 항체 유병율은 0.2~10%로 지역에 따라 다양하다 [13]. 일본 남부지역과 카리브해 연안, 사하라 이남 아프리카, 아프리카 중부, 미국 남서부에서 비교적 높은 유행률을 보인다 [12]. HTLV-1 감염증과 관련된 질환 중 ATLL의 발생율은 일본, 카리브해 연안, 남아메리카 등에서 약간의 차이를 나타내고 있으나, TSP/HAM 발생율은 일본보다 카리브해 연안이 높게 나타나고 있다. 국내에서는 1987년에 처음으로 ATLL 환자가 보고된 이래 최근까지 총 3예의 ATLL 환자

가 보고되었다 [4]. 또한, HAM은 1990년 1예 [2], 1993년 HTLV-1 항체 양성을 보이는 피부 T-세포 림프종이 1예가 발표되어 [3] 최근까지 총 5예가 보고 되었다. 국내에서 처음 보고된 ATLL 환자의 경우, 어머니가 HTLV-1 항체 양성자로서 수직감염으로 추정하고 있다 [4]. 1990년 박 등이 보고한 HAM 환자의 경우, 부인이 일본 규슈지방 출신 한국인이어서 성 접촉에 의한 감염으로 추정하고 있다 [2]. 김 등은 2,372명의 제주도 주민에 대해 입자응집시험법으로 HTLV-1 감염증을 조사한 결과 약 0.8%의 혈청학적 유병율을 확인한 바 있다 [1].

한편, 일본에서는 매년 1,700명 당 1명꼴로 ATLL 환자가 발생하며 성인 HTLV-1 보균자 중 전 생애를 통한 환자발생 위험률 (lifetime risk)은 2~4%로 조사되었다 [9]. HTLV-1 감염은 젊은 층에서는 남성과 여성의 감염률이 동일하나, 연령이 증가할수록 여성에서의 감염률이 높다. 특히 여자 배우자가 폐경이거나 나이가 많을수록 감염률이 높아 호르몬 인자가 여성의 감수성 증가와의 연관성을 고려하고 있다.

HTLV-2의 전파도 HTLV-1과 같은 방법인 성 접촉이나 전혈, 혈소판, 적혈구 등의 수혈 또는 오염된 주사기의 공동 사용을 통해 이루어진다 [10]. 미국에서는 HTLV-2 항체 양성자의 80% 이상은 약물 사용자이며 HTLV-2에 감염된 헌혈자의 경우 정맥 약물 투여 경험이 있거나 정맥 약물 투여자와 성 접촉 경험이 있는 것으로 밝혀졌다. 그러나 HTLV-2에 대한 전파양식이나 효율에 대해서는 HTLV-1에 비해서 잘 알려지지 않았다.

## 예방 및 관리

HTLV 감염증을 예방하기 위하여 미국 CDC는 HTLV 항체 양성자를 위한 상담 지침을 제시하고 있다. 헌혈 혈액에 HTLV 선별검사를 실시하고, 양성반응자인 경우에는 공혈과 장기를 기증하지 않도록 하며 HTLV-1 항체양성 산모들이 모유를 수유하지 않도록 권고하고 있다 [8]. 실제 토착지역인 일본에서는 1986년부터 B형 간염, 매독 및 HIV 검사와 함께 모든 공혈에 대한 HTLV-1 항체검사를 의무적으로 실시하고 있다. 그 결과 수혈에 의한 HTLV-1 감염이 크게 감소되었다. 또한, 미국에서도 1988년부터 모든 공혈에 대해 HTLV-1 항체검사를 선별검사로 실시하고 있다. 그 밖에 캐나다, 프랑스, 트리니다드토바고, 서인도제도, 스웨덴 등 여러 나라에서도 선별검사로 HTLV-1 항체검사를 실시하고 있다. 또한 성 접촉을 통한 전파를 예방하기 위한 연구 보고는 없으나 라텍스 콘돔 (latex condom) 사용이 예방을 위해 필수적이다.

현재 인간에게 사용되는 백신은 없으나, 바이러스가 비교적 낮은 항원변이를 보이고, 인간에게서 자연면역이 일어나고, 피막항원으로 제조한 백신이 동물실험에서 성공한 사례가 있는 것으로 보아 백신 개발이 가능할 것으로 보고 있다. HIV 치료제 중 핵산계 열저해제가 HTLV-1에 효과가 있을 것 같다는 가능성이 있다. 특히 ATLL 환자의 치료제로 AZT와 인터페론- $\alpha$ 의 병용요법이 효과가 있다고 보고되었으며 TSP환자에게는 AZT, danazol과 비타민 C의 병용요법이 일시적인 완화제로 제공되고 있다.

## 실험실 진단

HTLV-1, HTLV-2 감염은 주로 혈청학적으로 진단한다. 1988년 11월에 미국 FDA는 HTLV-1의 검출을 위한 혈액 검사전략을 수립하였으며, 모든 헌혈 혈액에 대해 HTLV-1 선별검사를 실시할 것을 권장하였다 [8]. 현재 헌혈된 전혈과 성분에 대해서 HTLV-1 항체검사를 실시하고 있으며, HTLV 선별검사에서 감염이 확인된 경우에 헌혈을 영구적으로 금지하고 있다. HTLV의 혈청학적 진단은 상품화된 제품을 사용하여 이루어지고 있으며 효소면역시험법, 입자응집시험법, 웨스턴블롯법 등의 시험원리가 주로 사용되고 있다. 상품화된 효소면역시험법의 민감도는 97~100%, 특이도는 98~100%로 알려져 있다 [11]. 최근에 입자응집시험법이 개발되었는데, 이는 젤라틴 입자 표면에 부착된 HTLV-1 항원에 대한 혈청 내 다가항체 (IgM 및 IgG)의 응집반응 여부를 알아보는 검사법이다. 이 검사법은 면역형광시험법에 비해 민감도와 특이도가 높은 검사법으로 알려져 있다. 이 검사법의 장점은 방법이 간단하여 다른 검사법과는 달리 특수검사장치가 요구되지 않는다. 또한 다수 검체의 검색에 적당하며, 반응시간이 짧고 2시간 후 육안으로 판정이 가능하다는 것이다. 따라서 공혈액의 집단 선별검사나 유행지역에서 감염된 임산부의 발견을 위한 집단 선별검사로도 적당하다. 또한 다가항체 (IgM 및 IgG)를 반영하기 때문에 감염초기에도 감염여부를 알 수 있다. HTLV-1/2의 감염을 구별하기 위하여 재조합 단백질과 펩티드 항원에 의한 항체검사가 개발되어 사용하고 있으나 가장 확실한 방법은 중합효소연쇄반응법 (polymerase chain reaction, PCR)이 보편적으로 사용되고 있다. PCR은 말초혈액단핵세포로부터 HTLV를 검출하는 방법으로써 최근에는 정량검사를 통하여 바이러스농도가 높을수록 HIV-1 보균자의 ATLL과 TSP 발병 가능성 연관성이 높은 것으로 알려져 있다.

효소면역시험법이나 입자응집시험법으로 양성반응을 보일 경우, 반복하여 검사하고 다시 양성반응이 나오면 웨스턴블롯 시험을 실시한다. HTLV-1/2 웨스턴블롯법은 단

백질 항원으로 HTLV-1 바이러스 용해액과 HTLV-1 p21env, HTLV-1 gp46 그리고 HTLV-2 gp46의 재조합단백질을 사용하고 있어 HTLV-1과 HTLV-2 감염을 구별할 수 있다.

HTLV-1/2 웨스턴블롯법은 양성과 음성의 판정기준이 제품이나 기관에 따라 약간씩 차이가 있다. 현재 GeneLabs Diagnostics 제품 (HTLV BLOT 2.4)은 WHO 권고안에 기반을 두고 있으며 gag 산물인 p19와 두개의 env 밴드 (p21env, rgp46-1)가 나타날 때를 HTLV-1 항체양성으로, gag 산물인 p24와 두개의 env 밴드 (p21env, rgp46-2)가 나타날 때를 HTLV-2 항체양성으로, p19, p24 그리고 p21env 밴드가 나타날 때를 HTLV 항체양성으로 판정하도록 하였다. 그러나 미국 보건성 (Public Health Service)은 p21env는 gp46이 있는 상태에서 발현되기 때문에 gp46과 p24 두 가지 단백질에 대해 반응을 나타낼 때, 양성으로 판정하도록 추천하고 있다. 또한 Wormser 등의 연구진은 임상적으로 HTLV를 진단하는 일반적인 방법은 그림 1과 같이 제시하고 있으며 [17], p24 및 gp46 또는 gp61/68 밴드가 나타난 경우, HTLV-1 또는 HTLV-2에 대해 양성으로 판정한다. p24 및 p21env 밴드가 나타난 경우는 PCR 방법으로 감염여부를 확인한다. 또한, 웨스턴블롯 결과, 반응성은 있으나 양성 기준에 부족한 경우는 미결정 (indeterminate)으로 판정한다. 미결정인 경우의 대부분은 HTLV에 감염되지 않을 수 있지만, p21env에 대해서만 반응성이 있는 경우, 초기 감염자일 가능성이 있으므로 6개월 내에 추적검사를 실시하며, 추적검사에서 양성반응이 나타나지 않는 경우에는 음성으로 판정한다.

## 혈장 또는 혈청 검체로부터 HTLV 진단 과정

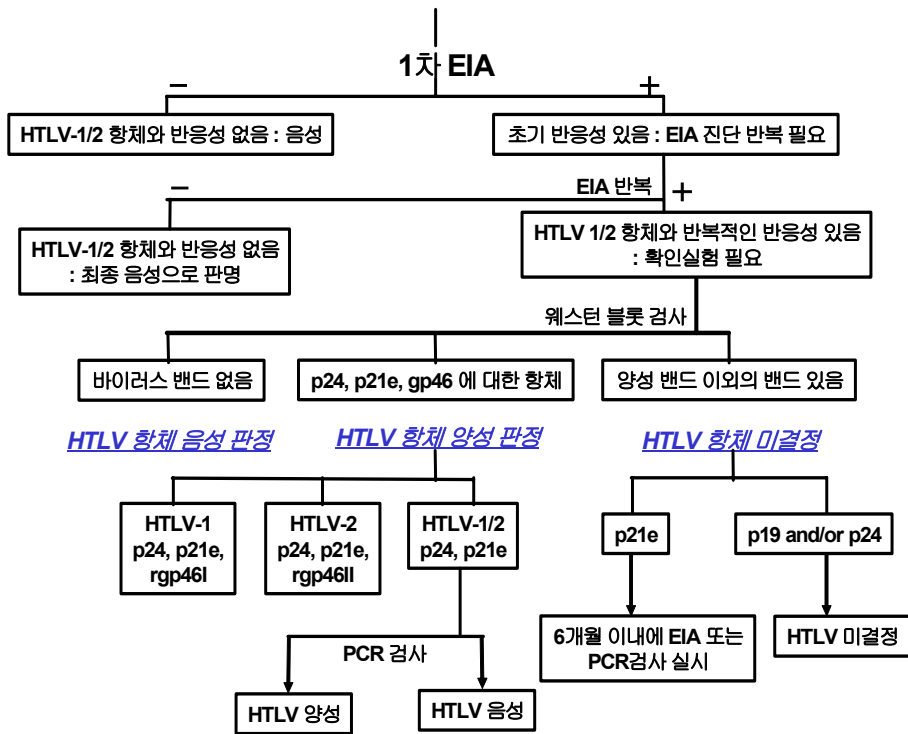


그림 1. 혈청이나 혈장으로부터 HTLV 검사전략 [17]

## 참고문헌

- 1) 김준명, 김웅, 최창현, 강석민, 김원천, 윤태영, 최종명, 박순영, 유동준. 제주도 주민에서 Human T-cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) 감염에 관한 혈청 역학적 연구. *감염학회지* 1997, 29(3):171-181.
- 2) 박재현, 홍영선, 이은영, 이순남. HTLV-I associated myelopathy (HAM) 1예. *대한신경과학회지* 1990, 8:378-383.
- 3) 신기남, 홍영선, 이은영, 이순남. 피부 T 세포 임파종 1예. *대한내과학회추계학술대회 초록집* 1993, 45(Suppl. D):272.
- 4) 이문호, 김병국, 이홍복, 박경수, 서철원, 이재훈, 방영주, 김승택, 김노경, 차창용, 신보문, 조한익, 이성렬, 기요시 다카쓰키. 한국에서 처음 경험한 성인 T-세포 백혈

- 병 1예. *대한의학협회지* 1987, 30:1146-1152.
- 5) Aboulafia DM. Clinical implications of human T-cell leukemia virus type I/II-associated diseases. *AIDS Reader* 1995, 5:118-125.
  - 6) Bangham CR. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. *J Gen Virol* 2003, 84:3177-3189.
  - 7) Cassar O, Capuano C, Meertens L, Chungue E, Gessain A. Human T-cell leukemia virus type 1 molecular variants, Vanuatu, Melanesia. *Emer Infect Dis* 2005, 11(5):706-710.
  - 8) CDC. Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types I and II. *MMWR* 1993, 42(RR-9):1-13.
  - 9) Kalyanaraman VS, Samgadharan MG, Nakao Y, Ito Y, Aoki T, and Gallo RC. Natural antibodies to the structural core protein (p24) of the human T-cell leukemia (lymphoma) retrovirus found in sera of leukemia patients in Japan. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982, 79:1653-1657.
  - 10) Khabbaz RF, Onorato IM, Cannon RO, Hartley TM, Roberts B, Hosein B, and Kaplan JE. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 among intravenous drug users and persons in clinics for sexually transmitted diseases. *N Engl J Med* 1992, 326:375-380.
  - 11) Kline RL, Brothers T, Halsey N, Boulos R, Lairmore MD, and Quinn TC. Evaluation of enzyme immunoassays for antibody to human T-lymphotropic viruses type I/II. *Lancet* 1991, 337:30-33.
  - 12) Madeleine MM, Wiktor SZ, Geodert JI, Manns A, Levine PH, Biggar RJ, Blattner WA. HTLV-1 and HTLV-II worldwide distribution : reanalysis of 4,832 immunoblot results. *Inte J Cancer* 1993, 54(2):255-260.
  - 13) Mahieux R, Gassain A. HTLV-1 and associated adult T cell leukemia/lymphoma. *Rev Clin Exp Hematol* 2003, 7(4):327-328.
  - 14) Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S, Mori M, Goto I, Shimabukuro H, and Khabbaz R. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan : association with blood transfusion. *Ann Neurol* 1990, 28:50-56.
  - 15) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, and Gallo RC.



Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980, 77:7415-7419.

- 16) Uchiyama T, Todoi J, Sagawa K, Takatsuki K, and Uchino H. Adult T-cell leukemia. Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977, 50:481~492.
- 17) Wormser GP. AIDS and other manifestations of HIV infection. pp 169-172. Elsevier Academic Press. 2004.