

201117023A

平成 23 年度厚生労働科学研究補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (H23-次世代-指定-008)

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

平成 23 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 板橋 家頭夫

平成 24 年 (2012) 3 月

平成 23 年度厚生労働科学研究補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (H23-次世代-指定-008)

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

平成 23 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 板橋 家頭夫

平成 24 年 (2012) 3 月

目 次

【総括研究報告】

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 1

HTLV-1 抗体陽性妊婦および判定保留妊婦から出生した児のコホート研究施行マ
ニュアル ver. 1.0 19

板橋 家頭夫

【分担研究報告】

コホート研究における必要対象者数設定の統計学的検討に関する研究
. 59

米本 直裕

妊婦抗体スクリーニング体制の整備
. 62

木下 勝之、田中 政信

栄養方法別の成長発達ならびに母親の子育て不安に関するフォローアップ
. 70

水野 克己

出生児フォローアップシートの電子化
. 84

楠田 聡

HTLV-1抗体検査後の栄養方法選択支援に関する看護職の教育プログラムの作成と
評価
. 86

資料
. 101

福井 トシ子

HTLV-1 non-endemic area におけるHTLV-1抗体検査、確認検査の実施状況の実態
調査
. 125

齋藤 滋

キャリア母体から生まれた子どもの追跡調査（長崎県 2011 年）
. 128

森内 浩幸

出生児のフォローアップ体制の確立	・ ・ ・ ・ 131
	河野 嘉文
妊婦抗体スクリーニング体制の整備	・ ・ ・ ・ 133
	池ノ上 克
埼玉県における研究計画	・ ・ ・ ・ 135
	田村 正徳
出生児のフォローアップ体制の構築	・ ・ ・ ・ 138
	伊藤 裕司
HTLV-1 母子感染の検討	・ ・ ・ ・ 144
	杉浦 時雄

総括研究報告書

「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」

研究代表者 板橋 家頭夫 昭和大学医学部小児科学講座

研究要旨

【研究の背景と目的】 HTLV-1 感染症の多くが母乳を介した母子感染として成立する。感染した児はキャリア化し、成人後に成人 T 細胞白血病や HTLV-1 関連脊髄炎等の重篤な疾患を発症する可能性がある。そのため、母子感染を予防することが最も基本的な対策となる。人工栄養あるいは短期間の母乳栄養、冷凍母乳により感染率が減少するとの報告をもとに、わが国でも母子感染の機会は減少してきていると考えられてきた。しかし、全国の HTLV-1 のキャリア数は、平成 20 年の研究班の報告（山口班）では約 108 万人であり、20 年前に比べて約 12 万人の減少にとどまり、期待されたほどの減少ではなかった。また、この報告では、従来キャリアの多くは九州・沖縄に多かったが、近年は全国に拡散する傾向にあることが示されている。そのため、母子感染予防の一環として、全妊婦を対象に HTLV-1 抗体スクリーニング検査が導入されるようになった。だが、人工栄養法以外の母子感染予防手段とされている短期母乳栄養や冷凍母乳栄養の予防効果については検討症例数が少なく、エビデンスが十分であるとはいえない。さらに、選択された乳汁栄養法が児の健康や母子関係に及ぼす影響についても不明な点が多い。したがって、十分なサンプル数を対象にしたコホート研究によりこれらの点を明らかにする必要がある。本研究は、母子感染予防と児の健全な育成の視点に立ち、HTLV-1 抗体陽性妊婦から出生した児の適切な乳汁栄養法を明らかにするとともに、将来の感染者を確実に減少させる施策の立案を目的とする。

【本年度の研究成果】平成23年度は、コホート研究計画の立案とWEB登録システムの作成、および研究の周知、研究協力施設のリクルートを中心に活動が行われた。当研究班のホームページ（HP）（<http://htlv-1mc.org/>）の立ち上げや、医療者や行政の母子保健担当者を対象とした「HTLV-1母子感染予防対策講習会」、助産師・看護師を対象とした「乳汁選択のための意思決定支援に関する講習会」、およびHP上で視聴できる教育ビデオ作成を通じて研究の概要やHTLV-1母子感染予防に関する知識の普及を図った。また、研究概要を各都道府県母子保健担当者や産婦人科医会・周産期センターに送付し、本研究の理解や協力を得ることに努めた。研究協力を依頼した施設のうち、3月15日現在、110施設から協力が得られ、このうちすでに倫理委員会の承認が得られているのは27施設で、すでにキャリアの登録が始まった。

【研究計画の概略】作成されたコホート研究計画の概要は以下のとおりである。対象は、妊婦健診でHTLV-1抗体スクリーニング検査が陽性となった妊婦に対して行われるウエスタンブロット（WB）法による確認検査結果で陽性あるいは判定保留者である。各都道府県の研究協力施設で、これらの妊婦に対し医療相談やカウンセリングが行われる。判定保留者に対しては同意を得たうえでPCR法による追加検査を行う。妊婦は説明を受けたうえで自らの意思で人工栄養、90日未満の短期母乳栄養、冷凍母乳栄養のなかから一つを選択する。同時に、本コホート研究の説明を受けたうえで研究参加の意志を確認する。同意が得られた場合には、出生した児は、生後1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、以後3歳まで6ヵ月毎にフォローアップされる。3歳時点でHTLV-1抗体検査が行われる。フォローアップの評価項目は、児の抗体の陽性化の有無に加えて、各栄養法別の成長と発達、アレルギー疾患など健康への影響、エジンバラ産後うつ病尺度、PSI育児ストレスインデックスについてである。対象数は計3,000例程度を予定している。

研究分担者

斎藤 滋（富山大学医学薬学研究部産婦人科・教授）

田中 政信（東邦大学医療センター大森病院産婦人科・教授）

池ノ上 克（宮崎大学病院・病院長）

木下 勝之（日本産婦人科医会・副会長）

福井 トシ子（日本看護協会・常任理事）

米本 直裕（国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメディカルセンター 情報管理・解析部生物統計解析室・室長）

森内 浩幸（長崎大学医歯薬総合科学研究科小児科・教授）

河野 嘉文（鹿児島大学医歯学総合研小児血液腫瘍学研究科・教授）

杉浦 時雄（名古屋市立大学医学部小児科・助教）

伊藤 裕司（国立成育医療研究センター周産期診療部新生児科・医長）

水野 克己（昭和大学医学部小児科学講座・准教授）

田村 正徳（埼玉医科大学総合医療センター小児科・教授）

楠田 聡（東京女子医科大学母子総合医療センター・教授）

A. 研究目的

HTLV-1 感染症の多くが母乳を介した母子感染として成立する。感染した児はキャリア化し、頻度は少ないものの成人後に成人T細胞白血病（ATL）や HTLV-1 関連脊髄炎（HAM）等の重篤な疾患を発症する可

能性がある。そのため、母子感染を予防することが最も基本的な対策となる。これまでの報告から、長期にわたる母乳摂取では HTLV-1 母子感染率は約 18%といわれている。これに対し、人工栄養あるいは 3 ヶ月未満の短期間の母乳栄養、冷凍母乳により

感染率が減少するとの報告をもとに、わが国でも母子感染の機会は減少してきていると考えられてきた。しかし、全国の HTLV-1 のキャリア数は、平成 20 年の研究班の報告（山口班）では約 108 万人であり、20 年前に比べて約 12 万人の減少にとどまり、当期待されたほどの減少ではなかった。また、この報告では、従来キャリアの多くは九州・沖縄に多かったが、近年は全国に拡散する傾向にあることが示されている。これを受けて母子感染予防対策の一環として、平成 22 年度より全妊婦を対象に HTLV-1 抗体スクリーニング検査が導入されるようになった。

母子感染予防対策としては、前述したように人工栄養、短期母乳、冷凍母乳の手段が用いられる。人工栄養については、3 ヶ月以上の長期母乳栄養に比べて母子感染率は 1/5~1/6 と低く、検討症例数も多いことから母子感染率を確実に低下させることが可能であると考えてよい。しかし、短期母乳栄養や冷凍母乳栄養の母子感染予防効果は、特定の地域で検討され、また症例数が少ないためエビデンスとしては不十分である。また、HTLV-1 抗体スクリーニング検査が陽性であっても偽陽性率が比較的高いことから、ウエスタンブロット (WB) 法による確認検査が行われるが、現状の方法では判定保留となる場合が 10~20%程度あり、このような場合に、果たして母子感染が起こりうるのか、そしてどのような対応をすればよいのかも現時点では不明である

キャリア妊婦が乳汁栄養を選択するにあたっては、母子感染のリスクのみならず栄養法が児のアレルギー疾患をはじめとする健康問題に与える影響や、成長・発達、母

子関係に及ぼす影響についてのデータも提示すべきであるが現時点では明らかとなっていない。

以上の理由により、十分なサンプル数を対象にしたコホート研究によりこれらの点を明らかにする必要がある。本研究は、母子感染予防と児の健全な育成の視点に立ち、HTLV-1 抗体陽性妊婦から出生した児の適切な乳汁栄養法を明らかにするとともに、将来の感染者を確実に減少させる施策の立案を目的とするものである。

B. 研究方法

1) 研究計画の立案

研究代表者の申請書をもとに、研究分担者との 3 回の会議およびメールを通じてブラッシュアップを行った。また、研究対象数については米本によって算出された。リクルートされた対象については WEB 登録とし、楠田がシステム作成を担当した。出生児のフォローアップ計画とその内容については水野が担当した。

2) 研究計画の周知と医療者への啓発

研究分担者の田中・木下によって、日本産婦人科医会の都道府県支部あてに研究計画の周知および協力を求めた。さらに、主任研究者より全国の総合周産期センター・地域周産期センターおよび大学病院などの基幹施設を対象に研究概要を送付するとともに、研究協力を依頼した。加えて各都道府県の母子保健担当者あてにも研究の概要を送付し理解と協力を求めた。また、各研究分担者は、周産期関係の学会や講演会など様々な機会を通じて研究計画の周知を図った。

研究分担者の意見を反映させ本研究班の

ホームページ「HTLV-1 母子感染予防研究班ウェブサイト」(<http://htlv-1mc.org/>)を立ち上げ、主任研究者の施設で用いた倫理委員会申請書類（資料 1, 2 参照）を掲載するとともに、研究協力施設リストや HTLV-1 母子感染予防に関連する教育ビデオ（板橋、齋藤、森内、水野、福井、楠田が担当）、研究推進に必要な情報を適時掲載した。また、医療関係者や母子保健担当者を対象とした HTLV-1 母子感染予防に関する講習会を東京と大阪で開催した。福井は、後述する乳汁栄養法の選択にあたり、妊婦の意思決定をサポートするために助産師や看護師を対象とした講習会も開催した。

3) WB 法による判定保留への対応

妊婦健診における HTLV-1 抗体スクリーニング検査では偽陽性が多いため、ウエスタンブロット (WB) 法による確認検査が求められている。しかしながら、WB 法では約 10~20%が判定保留となる。この場合、さらに PCR 法による詳細な検査を行うことが望ましいが、通常は自費診療となる。そのため、本研究に同意した妊婦に対しては PCR 検査を研究費で負担することとした。さらに厚生労働科学研究「HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスク解明」研究班（研究代表者：浜口功）と共同で PCR 法による HTLV-1 感染の有無と HTLV-1 ウイルス量の関係について検討するとともに、PCR 法の結果を確認検査が提出された施設に送付し、母子感染予防に役立てることとした。

C. 本年度の研究成果

- 1) コホート研究計画および実施マニュアルの作成

以下の内容で研究計画および実施マニュアルを作成した（巻末の研究実施マニュアル参照）

a. 研究の概要（図 1）

WB 法による確認検査で HTLV-1 抗体陽性（キャリア）、または判定保留となった妊婦が研究協力施設を受診し、医療相談やカウンセリングを受ける。それをもとに、母子感染予防法として、人工栄養、3 ヶ月未満（90 日未満）の短期母乳栄養、冷凍母乳栄養の 3 種類から妊婦自身の意思により選択する。さらに本コホート研究に同意が得られた妊婦から出生した児を協力施設で 3 年間追跡し、3 歳時点で HTLV-1 抗体検査を実施する。栄養法別の感染率や母親の育児ストレス・不安、および児の健康状態、成長・発達を評価し、推奨可能な母子感染予防法を明らかにする。

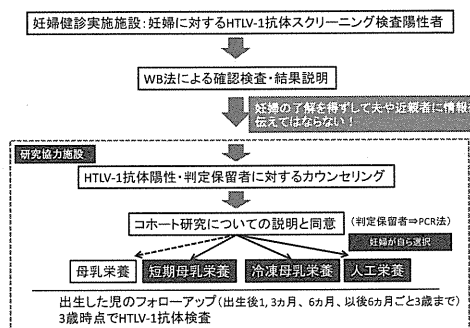


図 1. 研究方法の概略

b. 研究の対象

わが国では、妊婦健診で公費による HTLV-1 抗体スクリーニング検査が妊娠 30 週までに行われ、スクリーニング検査で陽性となった妊婦は、さらに WB 法による確認検査（保険診療が適応される）が実施されることになっている。確認検査で陽性または判定保留となった妊婦のうち、本研究

の内容を理解し、同意が得られた妊婦が研究の対象となる（「3.研究協力施設での対応」を参照）。研究協力施設以外で確認検査が行われた場合には、原則として担当した産婦人科医が研究協力施設あてに紹介する*。紹介状には確認検査の結果のみならず、妊婦以外にだれが確認検査の結果を知っているのかを書き添えるようにする。研究協力施設におけるこのような妊婦の対応には、通常より時間を要することが多いため、あらかじめ研究協力施設と受診日時を調整しておくことが望ましい。

*妊婦が居住する地域から研究協力施設を受診することが困難な場合も想定されるが、このような場合の対応については各都道府県の研究協力施設、母子保健担当者、産婦人科医会と話し合いを持ち、調整を図っておく必要がある。

c.研究協力施設での対応

①妊婦の受診について

研究協力施設を受診した妊婦に対して、産婦人科医や小児科医（新生児科医）、助産師・看護師らが HTLV-1 感染症や母子感染に関する医療相談やカウンセリングを行う。このさいに、母子感染予防対策のために実施できる 3 種類の乳汁栄養（人工栄養、3 ヶ月[90 日]未満の短期母乳栄養、冷凍母乳栄養）*について、各々の利点や問題点、実際の方法などを説明したうえで、妊婦自身の意思で乳汁栄養を選択してもらう。つぎに、バースコホート研究について説明し、同意を取得するが、併せて選択した栄養法についても妊婦の署名入りの書類を残しておく。

*本研究班では、妊婦が確認検査で HTLV-1 抗体陽性である場合は、母子感染予防対策として人工栄

養、短期母乳栄養、冷凍母乳栄養の 3 種類の乳汁栄養法から一つを選択するように奨めている。しかし、妊婦自身が 3 ヶ月以上にわたって母乳栄養を強く希望する場合には、母子感染のリスクが約 20%であることを十分に説明し理解していることを確認する。

WB 法によって判定保留となる頻度は、地域によって異なるが 10～20%と推定される。判定保留となった妊婦からの母子感染率は、陽性妊婦の場合より高くなる可能性は少ないと推測されるが、正確な母子感染率は明らかでない。本研究班では妊婦の承諾が得て PCR 法*によるウイルス DNA 量を測定する。その結果をもとに乳汁栄養法の選択の参考にする。

*PCR 法による検査は、一般診療では自費検査となるが、同意が得られれば研究班が費用を負担することになっている。

妊婦が HTLV-1 抗体陽性（キャリア）であること、あるいは判定保留であることを家族のだれが知っているのか、あるいは知らせる意思がないのかについて必ず確認し、対応にあたる医療従事者がこの情報を共有しておくようにする。

本研究の登録について同意が得られたならば、あらかじめ管理者（研究代表者）から送付された施設 ID、利用者 ID、パスワードを使ってアクセスし WEB 登録をする。

②分娩について

研究の同意が得られている HTLV-1 抗体陽性（キャリア）および判定保留となった妊婦の分娩は、研究協力施設以外でもかまわない。その場合、新生児の 1 ヶ月健診からフォローアップが始まるため、必要な母

体情報を記載し母親に持参させるか、あるいは前もって協力施設の担当者に情報を送付する。

③ 出生した児のフォローアップ (図 2)

確認検査で HTLV-1 抗体陽性あるいは判定保留となった妊婦から出生した児は、研究協力施設の小児科医によりフォローアップされる。フォローアップは、生後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、以後 6 ヶ月毎に 3 歳までとする。この間に必要があれば随時対応する。里帰り分娩の場合には、母子の現住所に近い研究協力施設に WEB 登録に使用した妊婦の固有番号を知らせ、フォローアップの継続を依頼する。

フォローアップの内容は、体重・身長・頭囲の計測や発達の評価、栄養ダイアリーに母親が記載した乳汁栄養の種類と摂取量、離乳食の有無や摂取状況などである。これらの結果を小児科医が随時 WEB 上で入力する。加えて、生後 1 ヶ月、3 ヶ月ではエジンバラ産後うつ病評価尺度、1 歳で PSI 育児ストレスインデックス、3 歳で新版 K 式発達検査および HTLV-1 抗体検査が実施される*。

母体 HTLV-1 キャリア (判定保留も含む) から出生した児は、地域の中核施設 (総合周産期母子医療センターなど) にて 1、3 ヶ月、6 ヶ月、以後 6 ヶ月ごとにフォローアップするとともに、必要に応じてカウンセリングも実施。

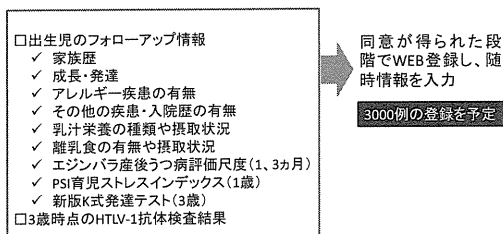


図 2. フォローアップの概略

HTLV-1 抗体陽性あるいは判定保留の妊婦から出生した児に対しては、感染防止指

導 (栄養指導) や抗体検査などが必要であり、医学的必要 (HTLV-1 感染の疑い) に応じた受診と考えられるため、保険診療によって対応する。

*栄養ダイアリーやエジンバラ産後うつ病評価尺度・PSI 育児ストレスインデックス・新版 K 式発達検査の結果は事務局により回収される。

④ WEB 登録について

WEB 登録は、研究協力施設において担当者が行う。妊婦からの同意が得られた時点で出生前情報、分娩後は初回 (1 ヶ月健診)、3 ヶ月、6 ヶ月、以後 6 ヶ月毎に 3 歳まで行う。

2) コホート研究対象症例数

米本は、研究仮説である母乳選択者と人工乳、短期母乳、冷凍母乳の比較が統計学的に適切な検出力をもって比較が行うことができるために必要な対象者数を計算した。表 1 のように、選択率、3 歳感染率を仮定し、検出力 90% とし、多重比較の修正のため保守的にした有意水準 0.015 を設定して、それぞれの必要な対象者数を計算した。

表 1. 栄養法別対象数の推測

	人工乳	短期母乳	冷凍母乳	母乳
選択率	60%	20%	5%	15%
3歳感染率	5%	5%	5%	20%
想定陽性者数 (必要症例数/感染率)	534	880	2060	2000
必要対象者数	320	176	103	293
陽性者2100名での 各家養法の人数	1260	420	105	315

上記の設定からすると、必要陽性者数は約 2100 名であり、追跡率を 80% とすると最低必要対象者数は 2625 名となる。登録後の除外、データの欠測などを考慮して、2700~3000 名の登録があれば、研究の主な目標は到達できる。この結果をもとに対象症例数を 3000 例とし

た。

3) 本研究の周知とHTLV-1 母子感染予防の啓発

a. HTLV-1 陽性妊婦へのサポート

水野は、一次産科施設を退院した正期産新生児を持つ母親とNICU 退院児を持つ母親について、栄養方法が産後のうつ傾向や子育てストレスにどのように影響するかを調査した。その結果、健康な正期産児の母親とNICU を退院した児の母親ではエジンバラ産後うつ病評価尺度 (EPDS)、PSI 育児ストレスインデックスともに有意な差はなく、産後早期に母子分離となったり、早産であったりした影響は、その後の支援により健康な正期産児を出産した母親と同様な心理状態のもと子育てができる可能性があることが示された。これは、HTLV-1 キャリア妊婦に対してもエモーショナルサポートが重要であることを示すものと考えられる。栄養方法では、母乳で育てた母親が産後 6 か月まではうつ病傾向が人工栄養の母親よりも強いが、産後 7 か月以降になると育児ストレスが少ないことが示された。HTLV-1 キャリア女性が母乳栄養を行う場合には、凍結・解凍して与える、または、産後 3 か月で断乳するなどの負担が加わるため、これらを選択した母親に対しては、特に産後早期は EPDS を取りながら注意深いフォローが重要である。

福井は、HTLV-1 抗体陽性 (判定保留も含む) と判定された妊婦とその家族が直面する葛藤に、納得して意思決定できるようにカウンセリングを行う看護職を養成するためのプログラムを作成し、本年度は 2 回の講習会を実施するとともにその評価を行った。教育プログラムの内容・方法論に対す

る評価は、ロールプレイの評価が高く、意思決定支援ツールであるオタワ個人意思決定ガイドの臨床での活用が支持された。

b. HTLV-1 母子感染予防対策講習会の開催

妊婦健診における HTLV-1 抗体スクリーニング検査が全国的に開始されたとはいえ、とくに非流行地域では妊婦の心理的問題を勘案しながら母子感染予防のための対応に習熟しているとは言い難い。そこで本年度は研究班が主催して東京 (平成 24 年 2 月 5 日、砂防会館) と大阪 (平成 24 年 2 月 12 日、大阪国際会議場) で HTLV-1 母子感染予防対策講習会を開催した (図 3)。

厚生労働科学研究
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
研究代表者 昭和大学医学部小児科学講座 教授 板橋 家頭夫

HTLV-1 母子感染予防対策講習会

1. 本研究の背景と目的、研究計画
昭和大学医学部小児科学講座 教授 板橋 家頭夫
2. HTLV-1 スクリーニングについての実際と注意点—産科的立場から—
昭和大学医学部産科研究部産科婦人科学 教授 齋藤 滋
3. HTLV-1 母子感染に対する長崎県の取り組みとその成果、小児科学会の対応
長崎大学大学院国際医療科学部小児科病棟産科学講座産科病棟学野野 雅良 病内 浩幸
4. 母乳栄養、人工栄養、短期母乳、冷凍母乳の利点と問題点
昭和大学医学部小児科病棟 助教授 水野 真己
5. HTLV-1 抗体陽性妊婦への意思決定支援
公益社団法人 日本看護協会 専任理事 (助産師) 福井 トシ子
6. HTLV-1 抗体陽性妊婦から出生した児のフォローアップの方法およびオンライン登録
東京女子医科大学母子総合センター 教授 橋田 聡

東京会場 砂防会館 利根 2012年2月5日 13:00~17:00
〒102-0033 東京都千代田区千代田2-7-9 5F TEL: 03-3261-8386(代表)
最寄駅【有明駅】・有明駅・南有明駅 有明駅 4 番出口 徒歩1分

大阪会場 大阪国際会議場 特別会議場 2012年2月12日 13:00~17:00
〒539-0006 大阪府大阪市淀川区豊中5-51-51 TEL: 06-4803-5555
最寄駅中之島駅 中之島(大阪国際会議場)駅 2 番出口 徒歩約10分
最寄駅新大塚駅 新大塚駅 3 番出口 徒歩約10分 最寄駅 瑞穂駅 3 番出口 徒歩10分
最寄駅 南大塚駅 中之島・有明・有明駅 徒歩約10分

お問い合わせ 昭和大学医学部小児科学講座 板橋 家頭夫 TEL 03-3784-3677

図 3. HTLV-1 母子感染予防対策講習会案内

各会場と 100 名以上の参加者が集まり、活発な質疑応答が交わされた。

c. ホームページ (HP) の作成 (図 4)

研究班の HP の主要なコンテンツは、地域ブロック別研究協力施設リスト (予定施

設も含む)、教育用ビデオ、研究協力予定施設のための倫理委員会申請書類、研究計画に対する Q&A、その他研究遂行にあたっての留意点や研究会議や講習会のお知らせなどから構成されている。

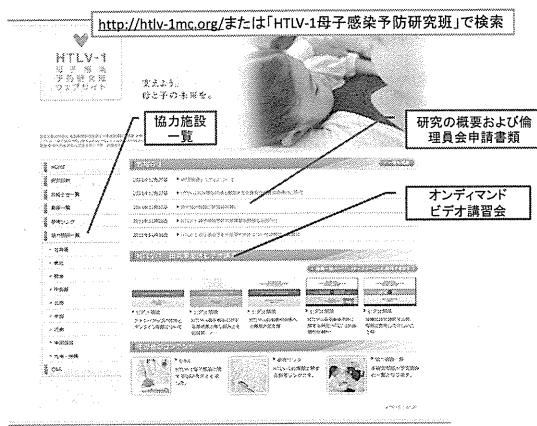


図 4.HTLV-1 母子感染予防研究班ウェブサイト (<http://htlv-1mc.org>)

d.産科施設への協力依頼

本研究を遂行するにあたり、まず窓口となる産婦人科医が所属する日本産婦人科医会（日産婦医会）会員（大学病院、周産期母子医療センターを含む）に本研究の発足を周知し、2705 分娩取扱医療機関に対し研究協力を依頼した。さらに、協力を受諾した医療機関に対し、今後のスケジュールなどの連絡を行った。また、産婦人科医会の各地域責任者には、以下の役割を依頼した。それは、①全ての分娩施設に、研究内容や、検体の検査方法、判定保留・陽性妊婦へのカウンセリングと授乳方法を説明し理解を徹底する、②判定保留・陽性例とその分娩数の報告を受ける、③判定保留・陽性例を医会本部に報告する、というものである。加えて、田中・木下は、研究協力施設への紹介状についても作成した（表 2）。

表 2. 研究協力施設への紹介状

研究協力施設への紹介状（基本情報）

分娩施設（ ） 担当医師名（ ）
 連絡先住所（〒 ） TEL（ ）

1. 母体年齢 歳
 2. これまでの分娩歴

出生年月日	性別	HTLV-1 検査	その結果	栄養方法
	男・女	有・無	陽性・陰性	母乳・凍結母乳・短期母乳・人工
	男・女	有・無	陽性・陰性	母乳・凍結母乳・短期母乳・人工
	男・女	有・無	陽性・陰性	母乳・凍結母乳・短期母乳・人工
	男・女	有・無	陽性・陰性	母乳・凍結母乳・短期母乳・人工

3. 母体偶発合併症 無・有（ ）
 4. 産科合併症 無・有（ ）
 5. 分娩方法 正常分娩・吸引分娩・鉗子分娩・帝王切開
 6. 出生時の状況
 在胎期間（ 週 日）、性別（男・女）
 出生時の計測（体重 g、身長、頭囲）
 アプガースコア（1分 点、5分 点）
 新生児期の異常の有無
 治療を必要とする黄疸 有・無
 感染症 無・有
 その他（ ）
 7. スクリーニング検査実施（平成 年 月 日）、妊娠週数（ 週 日）
 8. 確認検査（WB法）実施（平成 年 月 日）、妊娠週数（ 週 日）
 結果（陽性・判定保留・陰性）
 確認検査結果を説明した年月日（平成 年 月 日）
 確認検査結果を知っている家族の範囲
 母親のみ・夫（パートナー）・その他（ ）
 9. 栄養法の選択
 人工栄養・短期母乳（90日未満）・冷凍母乳・長期母乳（90日以上）・その他
 （その他コメント： ）
 10. 連絡事項・留意点など

e.研究協力施設のリクルート

全国の総合周産期センター、地域周産期センターおよび産科・新生児科を有する基幹病院に研究の概要の案内とともに、研究参加の依頼を行った。その結果、3月15日現在、110施設から協力承諾の回答が得られ、このうち倫理委員会の承認が得られているのは27施設である。

4) WEB登録システムの構築

楠田は、研究協力施設の担当者がWEB上で妊婦情報や出生時の情報、さらにフォローアップの情報を入力できるシステムを構築した。このシステムの構築にあたっては、以下にあげる方針とした。①研究への参加同意が得られた段階でWEBに母体情報を登録する、②登録時にユニークIDを発行し、以後のフォローアップはこのユニークIDで実施する、③WEB上には個人情報

を持たせない、④項目名も略語を用いる、⑤ID が不明な場合にも検索機能を持たせる、⑥施設 ID と個人 ID、パスワードを使って WEB にアクセスする、⑧研究班 HP とは別のサーバーにデータベース構築する。

以上のシステムにより、研究協力施設の担当者のデータ入力が容易となるとともに、個人情報保護され、万が一データベースに外部からのアクセスが成功したとしても具体的な内容は漏洩しないことになる。

5) 判定保留症の PCR 検査および WB 法改良について

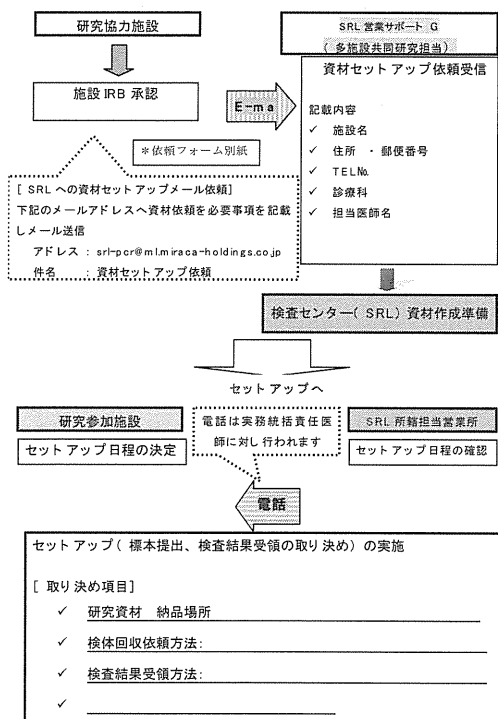


図 5 PCR 法検査委託の流れ

浜口班と共同で判定保留例に対する PCR 検査、WB 法改良のための準備を行った。研究協力施設で判定保留の妊婦に対して同意が得られた段階で SRL (エスアールエル) に PCR 検査を委託(研究費負担)し、また血液の一部は複数の研究施設で WB 法

の改良のために供せられる流れを作った。PCR 法の結果は研究協力施設に報告され、乳汁栄養の選択の参考として用いられる。PCR 法による検査委託の流れを図 5 に示す。

6) 地域・施設の HTLV-1 母子感染対策

齋藤は、非流行地域である富山県における妊婦 HTLV-I 抗体スクリーニングの実態について 6 ヶ月間の調査を行った (全分娩施設より回収)。全施設で妊婦に対して HTLV-I 抗体一次スクリーニング検査が行なわれていた。その結果、一次検査にて HTLV-I 抗体陽性者が 12 名確認された。全員に WB 法が施行されており、WB 陰性が 6 名、判定保留が 4 名、陽性 2 名であった。判定保留 4 名中、3 名に PCR 法が施行され、全例が陰性であった。富山県の 1 年間の分娩数より、全国の判定保留者は約 1000 名と推定された。

森内は、長崎県で HTLV-1 キャリアから生まれた 3 歳以降の児の追跡調査を 2011 年 1~12 月にかけて行った。2008 年には 121 名の妊婦がキャリアと同定されていたが、追跡調査できた児は 26 名のみだった。母子感染した 2 児のいずれも proviral load が非常に低く、real-time PCR の測定閾値未満で nested PCR による確認を要した。さらにそのうち一名の母親も同様に real-time PCR では cut-off 値を切る低レベルの proviral load であった。母子感染した児の proviral load が予想外に低い可能性が指摘された。さらには、proviral load が低いキャリア母親からも母子感染が成立していることがわかり、今後の母子感染予防対策において考慮すべき点であることを示した。

河野は、HTLV-1 キャリアが多い鹿児島県において、次世代の HTLV-I 母子感染の

栄養法別指導を行う際の科学的根拠作成、感染率の低下のための体制作りを行った。県内全域の産科施設、小児医療機関、行政機関の相互の協力体制の確立のため、各施設の訪問説明を行い、県内 46 施設中 37 施設より協力許可の回答を得、今年度はまず 12 施設での登録体制がスタートした。また、小児医療機関、鹿児島県、各自治体の協力も得られることになった。研究対象者であるキャリア妊婦への説明も開始したが、数例の段階で予想外に参加同意取得率が低いことが判明した。原因は研究登録で自身がキャリアであることが周囲にわかるという懸念が強いことであった。今後、同意取得にあたり配慮すべき点である。

池ノ上は、宮崎県の状況を報告している。それによれば、平成 21 年の HTLV-1 抗体陽性妊婦数は 116 名、平成 22 年は 112 名で、それぞれ総分娩数の 1.1%であった。児は、2 歳時・3 歳時に抗体検査を行うことになっており、地域協力医療機関で 64 名がフォローされているとのことであった。

田村は、非流行地域の埼玉県において県内産婦人科医師、小児科新生児科医師、カウンセラー等の連携体制の整備を開始した。

伊藤は、国立成育医療研究センターで 2002 年から 2011 年の分娩例 14169 名のうち、HTLV1 抗体スクリーニング検査で陽性であった妊婦は 19 名 (0.13% [95% C.I.: 0.08-0.21%]) で、さらに WB 法による確認検査が実施されたのはこのうちの 10 名であり、その内訳は陽性 4 名、判定保留 4 名、陰性 2 名と、高率に判定保留例が多かったと報告している。また、WB 法で陽性 1 例および判定保留 3 例に PCR 法による検査を追加したが、いずれも陰性であったという。

出生した児のフォローアップについては、HTLV-1 母子感染の認識が低かった時期の例では十分にされていなかったという。

杉浦は、2004～2010 年の名古屋市立大学病院の分娩例 3004 例中 HTLV-1 抗体陽性妊婦は 4 例 (抗体陽性率は 0.13%) で、母子感染例はなかったと報告している。これらの児の栄養方法は全例人工栄養であった。

D. 考察

エビデンスレベルが高いといっても、人工栄養の導入でも HTLV-1 母子感染率は約 3%であり、絶対的に防止できるわけではなく、さらに短期母乳や冷凍母乳の効果については十分な検証がされていない。妊婦が栄養法を選択するにあたっては、短期母乳あるいは冷凍母乳投与の予防効果や投与の実際、各乳汁栄養法が児の健康や成長・発達、育児不安に与える影響など多くの情報を提供し、その選択を支援することが重要となる。また、妊婦も自身の将来への不安を持ちながら出産後は育児をすることになる。

本研究班では、そのために、大規模なコホート研究を計画し、とくに現時点でエビデンスとしては不十分な短期母乳あるいは冷凍母乳投与の予防効果や実効性、各種乳汁栄養法が母親の不安や児の健康、成長・発達に与える影響について明らかにしたいと考えている。同時に、対応にあたる医療者の教育・研修も重要であるとの認識を持っている。

この研究の遂行にあたっては、スクリーニング検査を実施する分娩施設への計画の周知と、それらの施設の協力が欠かせない。分娩施設 (あるいは妊婦健診施設) に対し

ては日本産婦人科医会が中心となって、HTLV-1抗体スクリーニング検査で陽性で、確認検査で陽性あるいは判定保留となった妊婦の全例を登録すべく周知活動を展開していただいている。

このような妊婦の医療相談やカウンセリングをどこが担当するのか、そして出生した児のフォローアップや母親への育児支援をだれが、どこで行うかについては、流行地域を除けば明確になっていない都道府県が多いと思われる。我々の研究班では、上記の対応は、協力施設として総合周産期センターや地域周産期センター、大学病院をはじめとする基幹病院が担うこととした。その理由として、これら施設ではハイリスク妊婦を多く診療しており、そのためのスタッフが揃っていることや、非流行地域ではHTLV-1キャリアが必ずしも多いとはいえず、むしろ集約した方がキャリア妊婦への対応がより円滑になること、さらに新生児科医（小児科医）が健診を行っており様々な場面での育児支援が可能であることが挙げられる。もちろん非流行地域ではこれらの施設であってもHTLV-1キャリア妊婦への対応に習熟しているわけではないため、一定レベルの研修は必要で、今年度に引き続き、次年度も講習会を各地で開催する予定である。

平成24年3月15日現在、研究協力の意向があるのは110施設で、このうち自施設の倫理委員会の承認が得られているのは27施設である。1県に1カ所も協力施設として挙がっていないのは7県（返信なし）であり、引き続き依頼を継続したいと考えている。

協力施設の指定だけでは本研究が円滑に

進まないことは自明であり、研究協力施設と分娩施設、さらに都道府県の母子保健行政担当部署との連携が必要である。この点については、次年度に実態調査を行う予定である。

HTLV-1抗体陽性あるいは判定保留妊婦から出生した児の乳汁栄養法別母子感染率を明らかにするなど本コホート研究の目的を達成するためには、これらの妊婦から出生した児に対する高いフォローアップ率の維持が必要である。しかし、スクリーニング検査導入前の実態を見ると、必ずしも容易ではないことが伺える。高いフォローアップ率を維持していくためには、医療相談やカウンセリングでの対応がカギとなることは想像に難くない。画一的な対応ではなく、妊婦の心理的状況やそれぞれの家庭の背景なども含め個別に対応することが重要である。また、短期母乳を選択したにも関わらず、結局、長期母乳栄養になったケースでは、フォローアップからドロップアウトしやすいとの報告もあり、選択した栄養法を継続できるような支援も欠かせない。いずれにしても、研究協力施設での適切な対応ができるようにするためには、今後の研修も継続する必要がある。

E. 結論

平成23年度は、コホート研究計画の立案、および研究の周知、研究協力施設のリクルート、研究支援の整備を中心に活動が行われ、研究対象者のリクルートが始まった。次年度は、さらに対応する医療者を対象とした研修の機会を増やすとともに、対象となった妊婦が混乱せずに本研究に登録できるように、地域における研究協力施設と分

娩施設、母子保健行政担当者との連携をよりいっそう促したい。

F. 研究発表

学会発表

1. 板橋家頭夫：HTLV-I 母子感染予防に関する研究：HTLV-I 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究説明会.第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会，平成 23 年 11 月 13 日，東京
2. 板橋家頭夫：HTLV-I 母子感染予防に関する研究：HTLV-I 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究.東京都新生児研究会，平成 23 年 11 月 19 日，東京
3. 板橋家頭夫，齋藤滋，森内浩幸，水野克己，福井トシ子，楠田聡：HTLV-I 母子感染予防対策講習会，平成 24 年 2 月 5 日，東京
4. 板橋家頭夫，齋藤滋，森内浩幸，水野克己，福井トシ子，楠田聡：HTLV-I 母子感染予防対策講習会，平成 24 年 2 月 12 日，大阪
5. 板橋家頭夫：HTLV-I 母子感染予防に関する研究：HTLV-I 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究.平成 23 年度厚生労働科学研究成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業講演会「昨今の母子保健施策に関する話題について」（主催：社会福祉法人恩賜財団母子愛育会），平成 24 年 2 月 29 日，東京都
6. 板橋家頭夫：HTLV-I 母子感染予防に関する研究：HTLV-I 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究.平成 23 年度厚生労働科学研究費 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会，平成 24 年 3 月 3 日，東京
7. 齋藤 滋：HTLV-I に関する最新情報と保健指導のあり方.藤沢市母子保健業務研究会，2012，2，28，藤沢.
8. 齋藤 滋：HTLV-I スクリーニングについての実際と注意点—産科的立場から—.厚生労働科学研究「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」HTLV-I 母子感染予防対策講習会，2012，2，12，大阪.
9. 齋藤 滋：HTLV-I スクリーニングについての実際と注意点—産科的立場から—.厚生労働科学研究「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」HTLV-I 母子感染予防対策講習会，2012，2，5，東京.
10. 齋藤 滋：HTLV-I に関する最新情報と保健指導のあり方. HTLV-I 母子感染対策研修（神奈川県公開講座），2012，2，2，横浜.
11. 齋藤 滋：妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実際と注意点—ノンエンデミック地域での連携体制の確立を目指して—. 第 1 回 HTLV-1 医療講演会，聖マリアンナ大学，2012，1，17，川崎.
12. 齋藤 滋：HTLV-1 母子感染について. 第 2 回愛知産婦人科臨床フォーラム. 2011，10，23，名古屋. (招待講演)
13. 齋藤 滋：HTLV-I 母子感染予防について—産科、小児科、保健、行政の立場から—. 山形県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会. 2011，10，5，山形. (招待講演)
14. 齋藤 滋：全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第 5 回周産期新生児感染症研究会. 2011，9，3，

- 神戸. (招待講演)
15. 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防対策について. 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2011, 8, 31, 大阪. (招待講演)
 16. 齋藤 滋: 全国で行なわれるようになった妊婦 HTLV-1 スクリーニング. 平成 23 年度医師等研修会. 2011, 6, 19, 徳島. (招待講演)
 17. 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 第 29 回日本産婦人科感染症研究会スポンサードレクチャー, 2011, 6, 4, 倉敷. (招待講演)
 18. 齋藤 滋: 産婦人科診療ガイドラインの変更点について. 鳥取県産婦人科医会, 2011, 5, 15, 鳥取. (招待講演)
 19. 齋藤 滋: 全国で行われるようになった妊婦 HTLV-I スクリーニング. 長崎県 ATL ウイルス母子感染予防に関する講演会, 2011, 3, 29, 長崎. (招待講演)
 20. 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-1 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 9, 大阪.
 21. 齋藤 滋: 妊婦健診における HTLV-1 抗体検査の実施について. 厚労省 HTLV-1 母子感染予防対策全国研修会, 2011, 3, 2, 東京.
 22. 齋藤 滋: 今後の母子感染対策について妊婦に対する抗体検査実施手順と留意すべき点. 2010 年度 HTLV-I 関連合同班会議 ワークショップ 2, 2011, 2, 19, 東京.
 23. 齋藤 滋: 妊婦健診での HTLV-1 抗体検査について. 「HTLV-I ウイルス」市民健康講演会, 2011, 2, 12, 那覇. (招待講演)
 24. 齋藤 滋: ヒト白血病ウイルス-I 型 (HTLV-1) について. 母子保健専門研修会, 2011, 1, 18, 埼玉. (招待講演)
 25. 齋藤 滋: 妊娠中、気をつけたい感染症～HTLV-1 検査と母子感染予防を中心として～. 母子保健関係研修会, 2011, 1, 12, 富山. (招待講演)
 26. 杉浦時雄, 後藤健之. ウイルスの母子感染について (HBV, HCV を中心に) 教育講演. 第 45 回周産期・新生児医学会. 2009.7.12-14. 名古屋
 27. 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 齋藤伸治 HTLV-1 母子感染に関する検討 第 73 回 名市大小児科臨床集談会 2012.3.17 名古屋
- 論文発表
1. Abe Y, Morita K, Oto H, Watanabe T, Kamijo Y, Itabashi K. Pediatric Perspective on the Disaster-Stricken Area "Yamada-machi". Clin Pediatr (Phila). 2012 Jan 19. [Epub ahead of print]
 2. Wakabayashi H, Mizuno K, Kohda C, Negoro T, Maekawa C, Sawato S, Tanaka K, Nakano Y, Murayama J, Taki M, Miyazawa T, Murase M, Aizawa M, Nakano Y, Sakurai M, Takahashi K, Itabashi K. Am J Perinatol. 2012 Feb 3. [Epub ahead of print]
 3. Nakano Y, Itabashi K, Nagahara K, Sakurai M, Aizawa M, Dobashi K, Mizuno K, Tanaka D. Cord serum

- adiponectin is positively related to postnatal body mass index gain. *Pediatr Int.* 2012;54(1):76-80.
4. Takahashi K, Mizuno K, Itabashi K. The Freeze-Thaw Process and Long Intervals after Fortification Denature Human Milk Fat Globules. *Am J Perinatol.* 2011 Nov 21. [Epub ahead of print]
 5. Takahashi N, Kitajima H, Kusuda S, Morioka I, Itabashi K. Pandemic (H1N1) 2009 in neonates, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(9):1763-5.
 6. Yamamoto Y, Negoro T, Hoshi A, Wakagi A, Shimizu S, Banham AH, Ishii M, Akiyama H, Kiuchi Y, Sunaga S, Tobe T, Roncador G, Itabashi K. Nakano Y. Impaired Ca²⁺ regulation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from pediatric asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156(2):148-58.
 7. Uehara R, Miura F, Itabashi K. Fujimura M, Nakamura Y. Distribution of birth weight for gestational age in Japanese infants delivered by cesarean section. *J Epidemiol.* 2011;21(3):217-22.
 8. Tobe RG, Mori R, Shinozuka N, Kubo T, Itabashi K. A nationwide investigation on gestational age specific birthweight and mortality among Japanese twins. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(3):228-35.
 9. Isomura H, Takimoto H, Miura F, Kitazawa S, Takeuchi T, Itabashi K. Kato N. Type of milk feeding affects hematological parameters and serum lipid profile in Japanese infants. *Pediatr Int.* 2011;53(6):807-13.
 10. Taki M, Mizuno K, Murase M, Nishida Y, Itabashi K. Mukai Y. Maturation changes in the feeding behaviour of infants - a comparison between breast-feeding and bottle-feeding. *Acta Paediatr.* 2010;99(1):61-7.
 11. Nakai A., Minakami H., Unno N., Saito S., Morikawa M., Yoshimura Y., Terao T. Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009. *J Infect.* 62:232-233, 2011.
 12. Pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women –Review-. Nakai A, Saito S. Unno N, Kubo T, Minakami H. *J Obstet Gynaecol Res.* in press.
 13. Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Ikeda T, Ishikawa H, Ishimoto H, Itoh H, Kanayama N, Kasuga Y, Kawabata M, Konishi I, Matsubara S, Matsuda H, Murakoshi T, Ohkuchi A, Okai T, Saito S. Sakai M, Satoh S, Sekizawa A, Suzuki M, Takahashi T, Tokunaga A, Tsukahara Y, Yoshikawa H. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of

- Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. J Obstet Gynaecol Res. 37:1174-97, 2011.
14. 齋藤 滋: 母子免疫. 日本輸血・細胞治療学会認定医制度カリキュラム, 2011.
 15. 齋藤 滋. 『症例から学ぶ周産期診療ワークブック』II. 胎児編 4. 母子感染症. 5) HTLV-I. 日本周産期・新生児学会編. (H24.6月刊行予定)
 16. 種部恭子, 齋藤 滋, 佐竹紳一郎, 澤木 勝, 十二町明, 中山哲規, 長谷川徹, 布施秀樹. 富山県における性感染症全数調査および定点の適正性に関する検討. 日本性感染症学会誌. 22:62-72, 2011.
 17. 齋藤 滋: HTLV-I 感染症. 周産期医学. 41:1099-1103, 2011.
 18. 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染予防の現状と対策. 血液内科. 62:608-613, 2011.
 19. 齋藤 滋. HTLV-I 母子感染対策のために助産師が知っておきたい知識. ペリネイタルケア. 31: 65-71, 2012.
 20. 齋藤 滋: 妊婦健診における感染症スクリーニング検査. ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社. 2011. (リーフレット).
 21. 齋藤 滋. 座長のまとめ 教育講演 10: 「HTLV-I 母子感染防止—長崎県における 24 年間の取り組み—」増崎英明. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 47:772, 2011.
 22. 森内昌子, 森内浩幸. ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型. 周産期医学 41(2):230-4, 2011.
 23. 森内昌子, 森内浩幸. 母子感染: HIV 感染と HTLV 感染~2 つのレトロウイルス母子感染の比較. 臨床と微生物 38(6):667-73, 2011.
 24. Endo T, Goto K, Ito K, Sugiura T, Terabe K, Cho S, Nishiyama M, Sugiyama K, Togari H. Detection of congenital Cytomegalovirus infection using umbilical cord blood samples in a screening survey. J Med Virol. 81: 1773-6, 2009.
 25. 杉浦時雄. ウイルスの母子感染について—HBV, HCV を中心に— 日本周産期・新生児医学会雑誌. 45: 965-967, 2009.
 26. 杉浦時雄, 後藤健之. ウイルスの母子感染 HBV, HCV を中心に 産婦人科治療 2011, 102, 123-129.

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakai A, Minakami H, Unno N, <u>Saito S</u> , Morikawa M, Yoshimura Y, Terao T.	Characteristics of pregnant Japanese women who required hospitalization for treatment of pandemic (H1N1) 2009.	J Infect.	62	232-233	2011
Nakai A, <u>Saito S</u> , Unno N, Kubo T, Minakami H.	Pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women ; -Review-.	J Obstet Gynaecol Res. in press.			
Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fuji T, Hamada H, Iitsuka Y, Ikeda T, Ishikawa H, Ishimoto H, Itoh H, Kanayama N, Kasuga Y, Kawabata M, Konishi I, Matsubara S, Matsuda H, Murakoshi T, Ohkuchi A, Okai T, <u>Saito S</u> , Sakai M, Satoh S, Sekizawa A,	Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition.	J Obstet Gynaecol Res.	37	1174-97	2011