

## A. 研究目的

平成23年度より妊婦のHTLV-I感染症スクリーニング検査が全国展開されることになったが、その効果を評価するには、スクリーニング導入後に出生した児が次の世代を出産するまで追求して調査する必要がある。一方、長崎県では1987年よりHTLV-Iウイルス母子感染予防事業を25年間継続しており、すでに申請者等は妊婦のHTLV-Iスクリーニング検査導入後に出生した妊婦に関する情報とその疫学調査システムを構築している。そこで、本年度の分担研究では、妊婦のHTLV-I感染症スクリーニングがもたらす母子感染予防効果を検証し、HTLV-Iの母子感染経路の全容解明の手がかりを得る。

目的完遂のために、研究期間内の具体的な平成23年度の目標を以下に示す。

1) 1987年より25年間継続した妊婦HTLV-Iスクリーニング事業の成果を検証する。とくに、HTLV-Iキャリア妊婦への母乳抑制介入試験を開始した1987年以降に出生した妊婦とそれ以前に出生した妊婦についてキャリア率を比較し、妊婦HTLV-Iスクリーニング検査とキャリア妊婦に対する母乳介入の有効性について検討する。

## B. 研究方法

1. 1987年より25年間継続した妊婦HTLV-Iスクリーニング事業成果の検証：

長崎県で1987年より25年間継続している妊婦のHTLV-Iスクリーニング事業で集積されたデータを用いて検討を行った。妊婦のHTLV-I検査は、長崎県下の産婦人科施設を受診した妊婦を対象にして、妊娠28週から妊娠32週の期間に実施された。母子感染の有無は、HTLV-Iキャリアから生まれた児が3歳のときに検査された。事業プログラムは10年ごとに改訂された。栄養法について、1987年に開始したATL母子感染予防プログラム（APP87：1987-1997年）では、人工栄養、6ヶ月未満の短期母乳、6ヶ月以上の母乳栄養と母子感染との関連について検討した。そして、1998年に開始したAPP98（1998-2008年）では、人工栄養、3ヶ月未満の短期母乳、混合栄養（母乳とミルクの併用）、6ヶ月以上の母乳栄養と母子感染との関連について検討した。APP09（2009-現在）では、妊婦HTLV-Iスクリーニング検査とキャリア妊婦に対する母乳介入が実施された1987年以降に出生した妊婦とそれ以前に出生した妊婦を比較することで、妊婦HTLV-Iスクリーニング検査とキャリア妊婦に対する母乳介入の有効性について検討した。

検討項目は以下の通りである。

- 1) 妊婦HTLV-Iスクリーニング検査成績の25年間の年次推移
- 2) キャリア妊婦が選択した栄養法の年次推移とその影響要因の考察

3) 出生年代別にみた妊婦 HTLV-I キャリアの比較検討

4) 栄養法からみた HTLV-I キャリア妊婦より出生した児への母子感染率

試料収集は、長崎大学倫理委員会の承認を得て開始し、インフォームド・コンセントを書面で取得して研究を行った。

### C. 研究結果

1. 妊婦のHTLV-I感染症スクリーニングがもたらす母子感染予防効果の検証：

1) 妊婦HTLV-Iスクリーニング検査成績の25年間の年次推移

25年間に265,210名の妊婦がHTLV-Iスクリーニング検査を受けて、9,681名が一次検査で陽性もしくは疑陽性と判定された。そして、最終的に8,243名(3.11%：8,243/265,210例)の妊婦がHTLV-Iキャリアと診断された(表1)。

長崎県における妊婦のHTLV-1抗体陽性率は1987年の時点には7.2%であったが、2003年には2.0%以下、2011年には1.0%にまで低下していた(表1, 図4)。

2) キャリア妊婦が選択した栄養法の年次推移とその影響要因

表3に1,999年から2,011年の期間に長崎県のHTLV-1キャリア妊婦1,178例が選択した栄養法の動向を示す。期間全体で見ると、人工栄養を選択した妊婦は811例(68.8%)で最も多く、次いで短期母乳栄養の184例(15.6%)、長期母乳栄養の158例(13.4%)、人工栄養と母乳栄養を

併用している混合栄養の25例(2.1%)と続いている。キャリア妊婦が選択した栄養法の年次推移をみると、1999年は79.1%であった人工栄養の選択率が、2008年には56.6%にまで落ち込んだが、2009年に64.4%、2010年に68.9%そして2011年には70.4%とV字回復の傾向にあった。

3) 出生年代別にみた妊婦HTLV-Iキャリアの比較検討(2001年-2011年)

2001年-2011年の期間、長崎県におけるHTLV-Iキャリア妊婦の出生年代を1955年から5年ごとにグループ化して、各年代の妊婦におけるHTLV-Iキャリア率を検討した(表4)。1955年以前に出生した妊婦のHTLV-Iキャリア率は10%出会ったが、年代を経るごとにその率は低下し、母乳介入が開始された1987年以降の世代ではHTLV-Iキャリア率は0.7%にまで減少していた。また、母乳抑制の介入が始まった1987年以前に出生した妊婦におけるHTLV-1抗体陽性率は1.51%(1472/97634例)であるのに対して、1987年以降に出生した妊婦におけるそれは0.70%(38/5448例)であった。

4) HTLV-Iキャリア妊婦より出生した児のHTLV-I検査(1990-2010年)

長崎では母子感染の有無は、HTLV-Iキャリアから生まれた児が3歳のときに検査された。

1987年に開始したATL母子感染予防プログラム（APP87：1987-1997年）では、人工栄養、6ヶ月未満の短期母乳、6ヶ月以上の母乳栄養と母子感染との関連について検討した。人工栄養を選択したHTLV-1キャリア妊婦から出生した児の母子感染率は962名中23名（2.4%）、授乳期間が6ヶ月未満の短期母乳栄養児では169名中14名（8.3%）、6ヶ月以上の長期母乳栄養児では346名中71名（20.5%）であり、人工栄養 vs 短期母乳、短期母乳 vs 長期母乳、人工栄養 vs 長期母乳すべての比較において統計学的に有意差が認められた。そして、1998年に開始したAPP98（1998-2008年）では、人工栄養、3ヶ月未満の短期母乳、混合栄養（母乳とミルクの併用）、6ヶ月以上の母乳栄養と母子感染との関連について検討した（表6）。人工栄養を選択したHTLV-1キャリア妊婦から出生した児の母子感染率は218名中8名（3.7%）、授乳期間が3ヶ月未満の短期母乳栄養児では36名中1名（2.8%）、混合栄養では14名中1名（7.1%）、6ヶ月以上の長期母乳栄養児では25名中4名（16.0%）であった。

#### D. 考察

平成23年度の研究計画は、全て完遂された。以下に、その成果に対する考察を加える。

1) 1987年より25年間継続した妊婦HTLV-Iスクリーニング事業成果の検証：25年間に265,210名の妊婦がHTLV-Iスクリー

ニング検査を受けて、9,681名が一次検査で陽性もしくは疑陽性と判定され、最終的に8,243名（3.11%：8,243/265,210例）の妊婦がHTLV-Iキャリアと診断された。長崎県における妊婦のHTLV-1抗体陽性率は1987年の時点には7.2%であったが、2003年には2.0%以下、2011年には1.0%にまで低下していた。また、介入試験以降に出生した妊婦における長崎県のHTLV-1キャリア率は、キャリア率が低頻度の関東や関西地域とほぼ同レベルにまで低下しており、母乳介入試験はHTLV-1母子感染予防とATL撲滅に対して有効であると示唆され、今後2年間の研究継続により最終結論が導き出されると期待された。

2) 公開講座を通じた啓発の重要性：キャリア妊婦が人工栄養を選択する割合は、1999年から2008年にかけて56.6%にまで落ち込んだが、2009年に64.4%、2010年に68.9%そして2011年には70.4%とV字回復の傾向にあった。これは、2008年11月と2011年3月に長崎県内の保健師、助産師、看護師、医師を対象としたHTLV-1母子感染に関する講習会、2010年3月にはHTLV-1キャリアとATLを話題に取り上げた市民公開講座を開催した効果と思われた。講習会では、血液内科医がATL治療の現状、HAM患者の会代表による患者の視点、産婦人科医と小児科医がHTLV-1母子感染予防について講演を行った。定期的な講習会や市民公開講座の開催は、医療者側

と市民の双方にとってHTLV-1母子感染に対する意識を高めることにつながり、HTLV-1母子感染予防システムの確立にきわめて重要と思われた。

3) 出生年代別にみた妊婦HTLV-Iキャリアの比較検討(2001年-2011年): 年次推移とともにHTLV-I キャリア妊婦の割合は減少していた。これはHTLV-I キャリアの自然減少ではなく、1960年代以降の人工栄養(ミルク)の普及や女性の社会進出による母乳栄養期間の短縮など社会的背景が一因であると考えられた。さらに、母乳抑制の介入が始まった1987年以前に出生した妊婦における長崎県のHTLV-1キャリア率は、キャリア率が低頻度の関東や関西地域とほぼ同レベルの0.7%前後にまで低下しており、現在のところ母乳介入試験はHTLV-1母子感染予防とATL撲滅に対して有効であると示唆された。

4) HTLV-I キャリア妊婦より出生した児のHTLV-I 検査(1990-2010年): 母乳感染がHTLV-1母子感染の主要経路であることが明らかになった。また、母子感染率は人工栄養児より短期母乳栄養児、短期母乳栄養児より長期母乳栄養児と、児の母乳への暴露期間が長いほど母子感染率が上昇するという成績であった。HTLV-I 母子感染の主な経路は、母乳であるが、人工栄養を選択したキャリア妊婦の2-3%前後にも母子感染が成立していることから、母乳以外の感染経路の存在も伺われた。

今後、産道感染や胎内感染の存在について確認する必要があると思われた。また、母子感染予防における3ヶ月未満の短期母乳栄養の有効性を確認する必要があると思われた。

## E. 結論

平成23年度本研究課題により、1) 1987年より25年間継続した妊婦HTLV-Iスクリーニング事業の成果を検証し、妊婦HTLV-Iスクリーニングとキャリア妊婦に対する母乳介入の有効性が示された。2) 定期的な講習会や市民公開講座の開催は、医療者側と市民の双方にとってHTLV-1母子感染に対する意識を高めることにつながり、HTLV-1母子感染予防システムの確立にきわめて重要と示唆された。4) 母乳以外の母子感染経路の存在が示唆された。

平成23年度の研究計画は全て完遂された。次年度以降は、本研究の成果を以下に述べるように展開する予定である。

1) 検体集積: 平成23年度に確立したHTLV-I感染症のPCR検査・診断法を導入したスクリーニングシステムを利用し、HTLV-Iキャリア妊婦およびHTLV-I陰性妊婦の血液サンプル、臍帯血、胎盤および羊水を採取する。

2) 母乳以外の感染経路の存在の有無を明らかにする: 臍帯血、羊水などにおけるHTLV-Iの定量実験を行い、母乳以外の感染経路の存在の有無を明らかにする。また、切迫早産や妊娠高血圧症候群など

の妊娠合併症とHTLV-I量との関連を検討し、HTLV-Iの母子感染予防に対する栄養法の選択以外の介入法の可能性を探る。

3) 妊娠経過中のウイルスロードを明らかにする：定量的PCR法を用いた妊婦のHTLV-Iスクリーニングにはウイルスロードが妊娠週数に伴い変化するか否か知る必要があるため、妊娠経過に伴う母体血中のHTLV-Iウイルスロードの推移を明らかにする。

4) キャリア化と栄養法との関連：1987年以降に出生した妊婦10,000例とその児について、キャリア化と栄養法との関連を疫学的に明らかにし、3ヶ月未満の短期母乳栄養の有用性を確認する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止協力事業平成23年事業報告(会長 増崎英明) 2012;1-2.
2. 増崎英明：HTLV-I 母子感染について 日本医師会雑誌 2011;140:808-811.
3. 三浦清徳、増崎英明：HTLV-I 臨床婦人科産科 2011; 65:1029-1037.
4. 増崎英明：HTLV-I 母子感染防止-長崎県

における 24 年間の取り組み- 日本周産期・新生児医学会雑誌 2011; 47:769-771.

5. 築山尚史、三浦清徳、増崎英明：母子感染の管理-④HTLV-I- 臨床婦人科産科 2012; 66:182-189.

## 2. 学会発表

<国際学会>

なし

<国内学会>

1. 増崎英明：協和発酵キリン（株）セミナー第1回抗体医薬が拓く、新しい製薬・医療の現場 2011「HTLV-1—母子感染防止—長崎方式 24年間の成果—母子感染するウイルス性白血病、ATLについて学ぶ」東京 2011年6月30日
2. 増崎英明：第47回日本周産期・新生児学会学術集会 教育講演 9「HTLV-1 Up-to-date HTLV-1 母子感染防止—長崎県における 24年間の取り組み—」札幌 2011年7月12日
3. 増崎英明：第4回 HTLV-1 研究会「25年間継続した妊婦の HTLV-1 抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証および高精度スクリーニングシステム開発」東京 2011年9月18日
4. 増崎英明：平成23年度厚生労働科学研究費 HTLV-I 関連疾患研究領域研究班合同発表会「25年間継続した妊婦の HTLV-1 抗体検査から得られた母子感染予防効果

の検証および高精度スクリーニングシステム  
開発」

東京 2012年3月3日

H. 知的財産権の出願・登録状況

平成23年は、なし

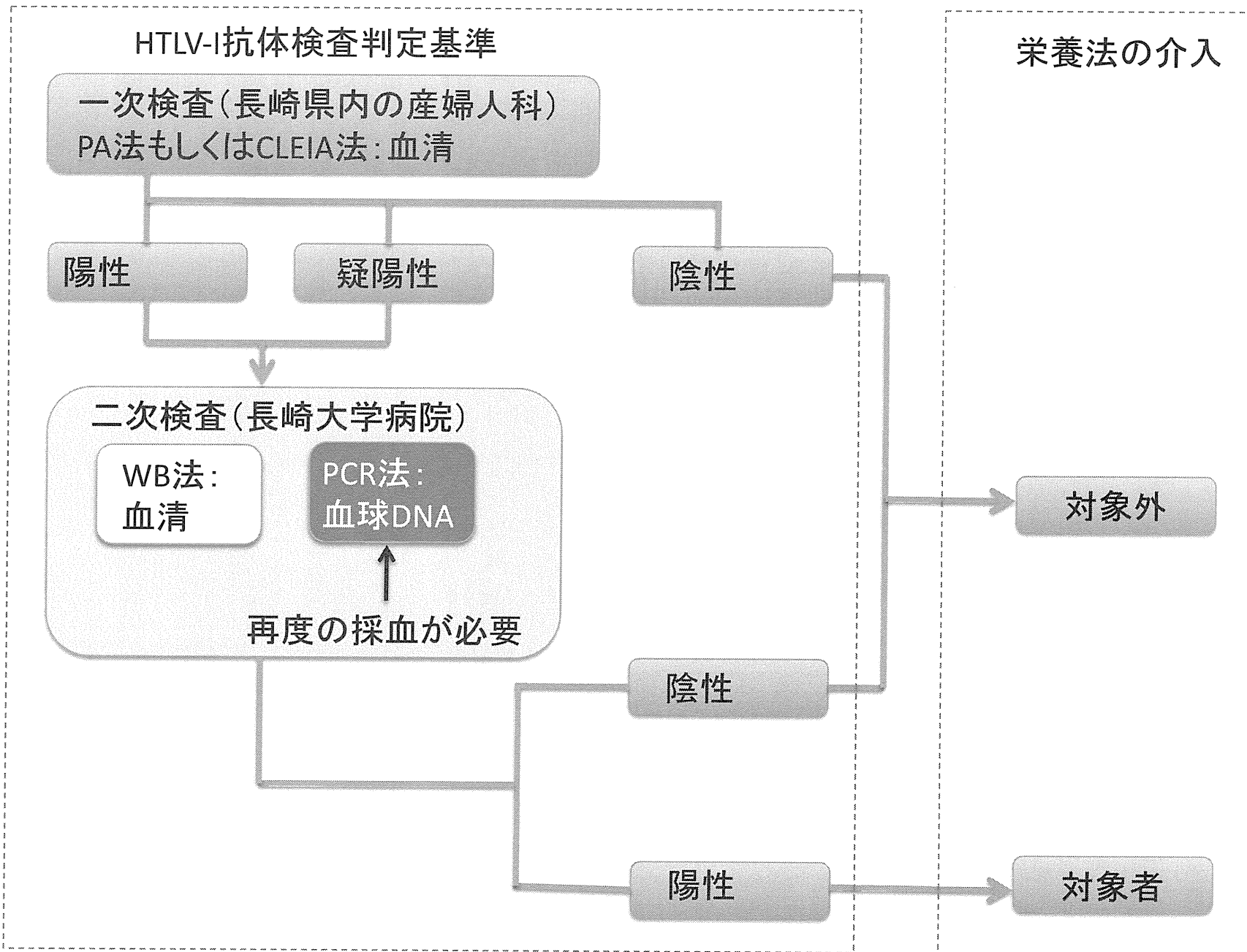
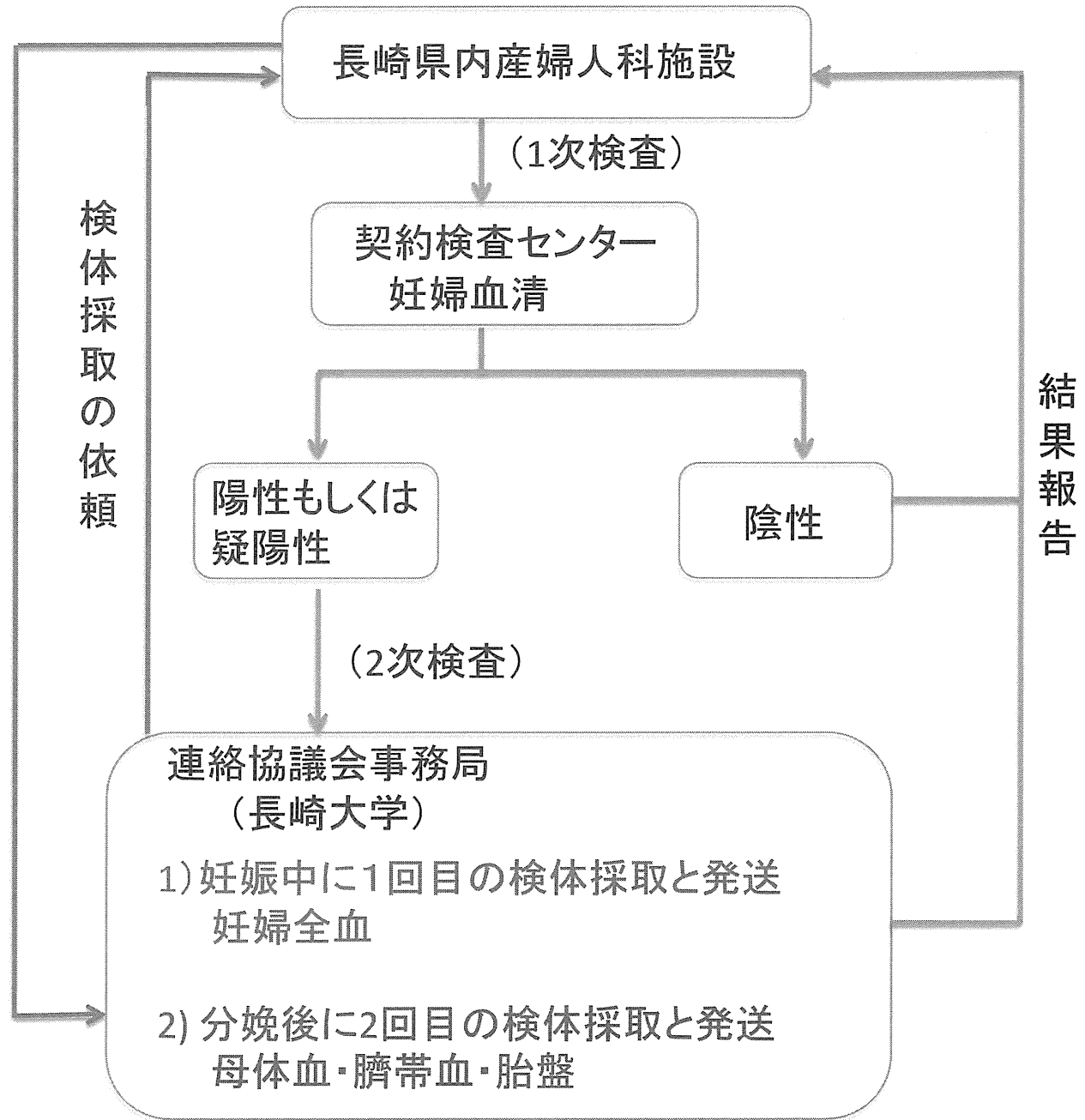


図1. 定量的PCR法を導入した妊婦HTLV-Iスクリーニングシステム



検体発送：  
 ・着払い(月-木16:00)  
 ・冷蔵  
 ・検体と記載して下さい

図2. 長崎の妊婦HTLV-I抗体スクリーニングのための検体集積システム(H23-H25年度)



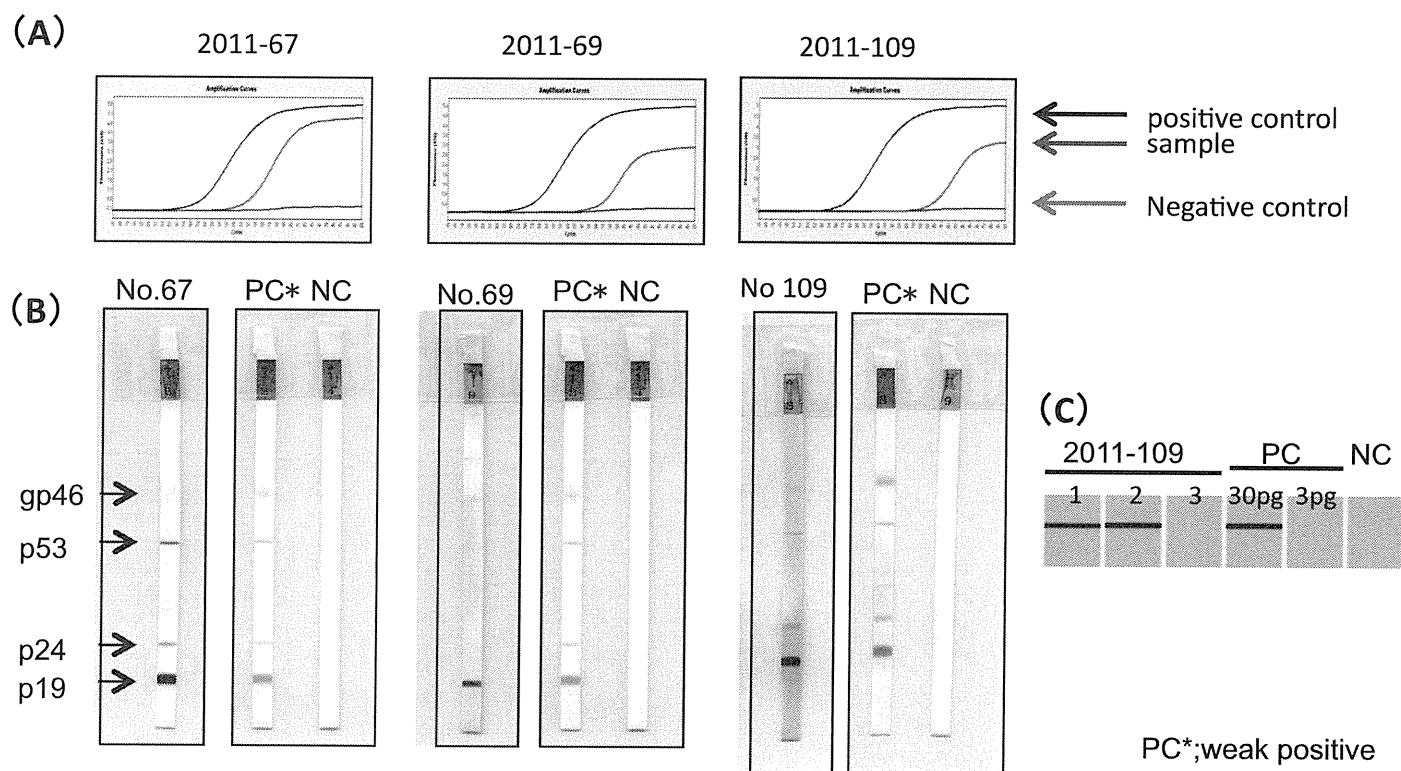


図3. WB法にて判定保留とされた3例について、qPCR法を実施して、provirusの陽性シグナルが観察された。

(A)PCR増幅曲線

(B) WB結果 何れもgp46が陰性ないし基準コントロール血清より薄バンド(PC\*; weak positive)。

(C)2011-109検体のnested pCR 陽性バンド

Nos 67, 69 and 109: サンプル番号、PC: Positive control、NC: Negative control

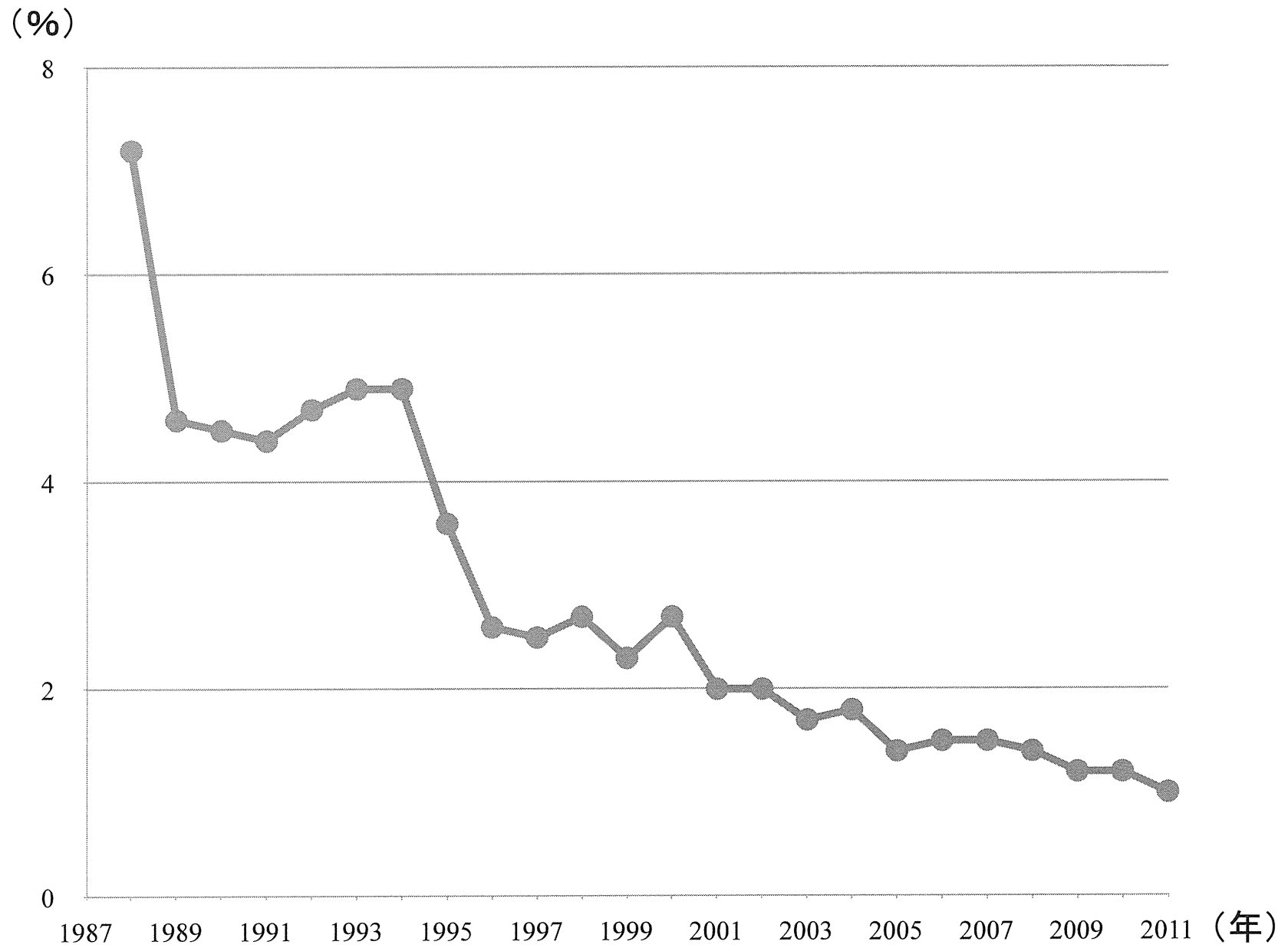


図4. 長崎県の妊婦におけるHTLV-Iキャリア率の年次推移

表1. 長崎県における妊婦HTLV-I抗体検査の年次推移

年	出生数 (A)	妊婦抗体検査数 (B)	妊婦検査率 (B)/(A) %	精密検査数 (C)	抗体陽性者数 (D)	妊婦抗体陽性率 (D)/(B) %
1987	18,962	—	—	511	390	—
1988	18,233	9,579	52.5	1,076	691	7.2
1989	17,256	15,241	88.3	856	702	4.6
1990	16,517	14,504	87.8	804	658	4.5
1991	16,671	14,221	85.3	725	630	4.4
1992	16,036	12,123	75.6	677	566	4.7
1993	15,769	10,422	66.1	600	513	4.9
1994	15,951	9,814	61.5	523	477	4.9
1995	14,780	11,820	80	463	420	3.6
1996	15,182	12,966	85.4	396	342	2.6
1997	14,431	12,273	85	321	310	2.5
1998	14,672	12,403	84.5	356	339	2.7
1999	14,121	12,008	85	290	279	2.3
2000	14,098	10,286	73	287	276	2.7
2001	13,871	11,279	81.3	242	229	2
2002	13,260	10,724	80.9	230	211	2
2003	12,971	10,493	80.9	197	180	1.7
2004	12,947	9,990	77.2	184	177	1.8
2005	12,148	8,987	74	133	127	1.4
2006	12,410	8,909	71.8	144	138	1.5
2007	12,175	8,713	71.6	139	129	1.5
2008	12,173	8,930	73.4	131	124	1.4
2009	11,838	9,654	81.6	134	114	1.2
2010	13,340	9,998	74.9	145	119	1.2
2011	11,554	9,873	85.5	117	102	1.0
合計	361,366	265,210	73.4	9,681	8,243	3.11

表2. 妊婦HTLV-Iスクリーニング(WB法)による判定保留例のリスト(2011年)

		最終判定	CLEIA法	PA法	WB法
56	3	(+)	(+) 34.0	(+) $\geq 16$	判定保留
63	67	(+)	(+) 25.9	(+) $\geq 16$	判定保留
79	69	(+)	(+) 14.7	(+) $\geq 16$	判定保留
80	57	(+)	(+) 14.3	(+) $\geq 16$	判定保留
84	39	(+)	(+) 8.7	(+) $\geq 16$	判定保留
87	109	(+)	(+) 8.3	(+) $\geq 16$	判定保留
89	22	(+)	(+) 6.3	(+) $\geq 16$	判定保留
91	17	(+)	(+) 5.5	(+) $\geq 16$	判定保留
96	42	(+)	(+) 2.4	(+) $\geq 16$	判定保留
97	38	(+)	(+) 1.7	(+) $\geq 16$	判定保留
98	72	(-)	(+) 1.2	(±) 16?	判定保留
99	26	(-)	(-) 0.5	(+) $\geq 16$	判定保留
101	100	(-)	(-) 0.2	(±) 16?	判定保留
102	65	(-)	(-) 0.1	(±) 16?	判定保留
103	71	(-)	(-) 0.1	(±) 16?	判定保留

表3.長崎県におけるHTLV-Iキャリア妊婦が選択した栄養法の年次推移

採血年		陽性数	連絡状		栄 養			
			回収	未回収	人工	混合	短期母乳	母乳
1999年	計 (%)	239	148 (61.9)	91 (38.1)	117 (79.1)	5 (3.4)	8 (5.4)	18 (12.2)
2000年	計 (%)	194	126 (64.9)	68 (35.1)	97 (77.0)	2 (1.6)	15 (11.9)	12 (9.5)
2001年	計 (%)	197	116 (58.9)	81 (41.1)	85 (73.3)	2 (1.7)	16 (13.8)	13 (11.2)
2002年	計 (%)	182	106 (58.2)	76 (41.8)	70 (66.0)	2 (1.9)	17 (16.0)	17 (16.0)
2003年	計 (%)	163	104 (63.8)	59 (36.2)	75 (72.1)	2 (1.9)	10 (9.6)	17 (16.4)
2004年	計 (%)	161	114 (70.8)	47 (29.2)	63 (55.3)	7 (6.1)	18 (15.8)	26 (22.8)
2005年	計 (%)	115	73 (63.5)	42 (36.5)	53 (72.6)	1 (1.4)	11 (15.1)	8 (11.0)
2006年	計 (%)	121	70 (57.9)	51 (42.2)	43 (61.4)	1 (1.4)	18 (25.7)	8 (11.4)
2007年	計 (%)	116	71 (61.2)	45 (38.8)	45 (64.3)	0 (0.0)	14 (19.7)	12 (16.9)
2008年	計 (%)	121	76 (62.8)	45 (37.2)	43 (56.6)	0 (0.0)	20 (26.3)	13 (17.1)
2009年	計 (%)	106	87 (82.1)	19 (17.9)	56 (64.4)	1 (1.1)	22 (25.3)	8 (9.2)
2010年	計 (%)	110	103 (93.6)	7 (6.4)	71 (68.9)	1 (1.0)	22 (21.4)	9 (8.7)
2011年	計 (%)	102	81 (79.4)	21 (20.6)	57 (70.4)	0 (0.0)	19 (23.5)	5 (6.1)

表4. 出生年代別にみた妊婦HTLV-I抗体陽性率(2001-2011)

年代	1次検査	2次検査		陽性率	
	実施数	対象数	陽性数	(%)	
1955以前	10	1	1	10	1.51% (1,472/97,634)
1956～1960	238	8	8	3.36	
1961～1965	2,970	89	87	2.93	
1966～1970	13,494	306	294	2.18	
1971～1975	31,854	525	472	1.48	
1976～1980	31,201	450	407	1.3	
1981～1985	17,867	235	203	1.14	
1986～1990	5,050	44	36	0.71	0.70% (38/5,448)
1991～1995	397	3	2	0.5	
1996～2000	1	0	0	0	
合計	103,082	1,661	1,510	2.36	

表5. HTLV-Iキャリア妊婦が選択した栄養法別にみた児のHTLV-I抗体陽性率(1990-2000)

栄養法	総数	陽性例	陰性例	HTLV-1抗体陽性率 (母子感染)
人工栄養	962	23	939	2.4%
短期母乳栄養	169	14	155	8.3%
長期母乳栄養	346	71	275	20.5%

短期母乳栄養:6ヶ月未満

(長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業(APP)報告書20年のあゆみ)

表6. HTLV-Iキャリア妊婦が選択した栄養法別にみた児のHTLV-I抗体陽性率(2001-2010)

栄養方法	抗体陽性	抗体陰性	合計	抗体陽性率
人工	8	210	218	3.7%
短期	1	35	36	2.8%
混合	1	13	14	7.1%
母乳	4	21	25	16.0%
合計	14	279	293	

短期母乳栄養:3ヶ月未満

(長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業(APP)報告書20年のあゆみ)



### Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

#### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
増崎英明	長崎県 ATL ウイルス母子感染防止協力事業平成 23 年事業報告	長崎県 ATL ウイルス母子感染防止協力事業平成 23 年事業報告書		1-2	2012
増崎英明	HTLV-I 母子感染について	日本医師会雑誌	140	808-811	2011
三浦清徳、増崎英明	HTLV-I	臨床婦人科産科	65	1029-1037	2011
増崎英明	HTLV-I 母子感染防止-長崎県における 24 年間の取り組み-	日本周産期・新生児医学会雑誌	47	182-189	2011
築山尚史、三浦清徳、増崎英明	母子感染の管理-④ HTLV-I-	臨床婦人科産科	66	182-189	2011
Kamihira S, Iwanaga M, Doi Y, Sasaki D, Mori S, Tsurda K, Nagai K, Uno N, Hasegawa H, Yanagihara K, Morinaga Y, Tsukasaki K, Taniguchi H.	Heterogeneity in clonal nature in the smoldering subtype of adult T-cell leukemia: continuity from carrier status to smoldering ATL.	Int J Hematol.	95	399-408	2012
Kamihira S, Usui T, Ichikawa T, Uno N, Morinaga Y, Mori S, Nagai K, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Honda T, Yamada Y, Iwanaga M, Kanematu T, Nakao K.	Paradoxical expression of IL-28B mRNA in peripheral blood in human T-cell leukemia virus type-1 mono-infection and co-infection with hepatitis C virus.	Virol J	9	40	2012

## IV . 研究成果の刊行物・別冊

長崎県ATLウイルス母子感染防止協力事業

平成21年事業報告(長崎大学・増崎 英明)

平成23年(1~12月)ATL妊婦抗体検査成績

地域別	1次検査	2次検査		陽性率
	実施数	対象数	陽性数	(%)
長崎	2696	26	24	0.89
西彼	1159	20	19	1.64
佐世保	1876	19	19	1.01
諫早・北高	771	3	3	0.39
大村・東彼	979	9	9	0.92
島原	286	2	2	0.70
南高	727	14	5	0.69
松浦・平戸・北松	532	7	6	1.13
福江・南松	268	7	7	2.61
壱岐	120	3	2	1.67
対馬	208	5	5	2.40
県外	251	2	1	0.40
合計	9873	117	102	1.03

出生年代別妊婦ATL抗体陽性率(平成23年検査分)

年代別	1次検査	2次検査		陽性率
	実施数	対象数	陽性数	(%)
1956~1960	0	0	0	0.00
1961~1965	3	0	0	0.00
1966~1970	175	3	3	1.71
1971~1975	1540	25	22	1.43
1976~1980	3198	39	36	1.13
1981~1985	3306	37	31	0.94
1986~1990	1439	11	8	0.56
1991~1995	211	2	2	0.95
1996~2000	1	0	0	0.00
合計	9873	117	102	1.03