

2013/2011A

平成 25 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 25 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 板橋 家頭夫

平成 26 年 (2014) 3 月

平成 25 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 25 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 板橋 家頭夫

平成 26 年 (2014) 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 (板橋 家頭夫)	1
--	---

【分担研究報告】

データベースフォローアップシートのリアルタイム集計機能の構築 (楠田 聡)	16
--	----

出生児のフォローアップ体制の構築 (水野 克己)	20
---------------------------------------	----

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 (福井 トシ子)	33
--	----

HTLV- I 抗体検査陽性、WB 法判定保留例における PCR 法陽性率 HTLV- I プロウイルス量 (齋藤 滋)	117
---	-----

鹿児島県における HTLV-I 母子感染対策の現状と研究体制構築 (根路銘 安仁)	120
--	-----

キャリア母体から生まれた子どもの追跡調査 (長崎県 2013 年) (森内 浩幸)	126
--	-----

愛知県における HTLV-1 キャリア妊婦の頻度 (杉浦 時雄)	128
---	-----

出生児のフォローアップ体制の構築 (伊藤 裕司)	132
---------------------------------------	-----

妊婦抗体スクリーニング体制の整備 (池ノ上 克)	141
埼玉県における実態調査と母子感染予防パンフレット作成 (田村 正徳)	148
妊婦抗体スクリーニング体制の整備 (木下 勝之、田中 政信)	154
HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児コホート研究における統計学的課題に関する研究 (米本 直裕)	159

平成 25 年度総括研究報告書

「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。HTLV-1 母子感染を効果的に予防しながら、子どもが健やかに成長できるようにするための乳汁栄養法を提示することを目的としてコホート研究が開始された。

【本年度の研究成果】 コホート研究登録状況：①HTLV-1スクリーニング検査が陽性でかつウエスタンブロット（WB）法による確認検査で陽性あるいは判定保留となった妊婦のうち全国85の研究協力施設でコホート研究の同意が得られた妊婦は、本格的に登録が開始された平成24年2月から平成26年2月初旬までで447名（WB法陽性338名[76%]、判定保留109名[24%]）であった。②WB陽性338名のうち乳汁選択法まで登録されていた妊婦が270名で、乳汁選択の内訳は短期母乳56%、人工栄養35%、冷凍母乳7%、長期母乳2%であった。③PCR法が陽性で乳汁栄養まで登録されている11名のうち7名が短期母乳を選択、陰性者31名中19名が長期母乳、8名が短期母乳を選択していた。④分娩前に短期母乳を選択したうちの4名が6か月以上の長期母乳となっていた。EPDSの検討：エジンバラ産後うつ病評価尺度（EPDS）についてWEB登録されていた分娩後1か月の170名、3か月の118名を対象に検討したところ、選択された乳汁栄養法による有意なスコアの差はなかった。コホート研究支援：①本研究ではWEB上に対象者の登録が行われているが、本年度にはリアルタイムに集計されたデータを得て、解析できるようにシステムを改善した。②HTLV-1抗体検査後の栄養方法選択支援に関する看護職のための教育用ビデオを作成し研究班HPにアップした。③浜口班との共同でWB法判定保留者の63名の検体を用いてPCR法が行われ、陽性率は20.6%であった。また陽性者のproviral load（%）は極めて低値（0.001～0.16%）であることが示された。特定地域での検討：①鹿児島県では、地域での協力体制整備により平成25年度には推定妊婦キャリア数の2/3が把握されていたが、選択した乳汁栄養の遂行には分娩後2、3か月時の直接指導が重要であること、分娩後1か月以後のフォローアップ体制の整備に課題があることが示された。②長崎県では、2010年には119名の妊婦がキャリアとして同定されていたが、3歳以後の追跡調査ではわずか13名にすぎず、フォローアップに大きな課題があることが示された。③愛知県内の分娩施設の調査により、年間に妊婦50名あたり1名のキャリアが存在

することが推測された。④国立成育医療センターにおいて2002年3月から2013年12月までの12年間に同センターで分娩した母児のうち母がHTLV-1抗体検査(CLEIA法)の陽性率は分娩した妊婦の0.13% [95% C.I.: 0.08-0.20%]であった。HTLV-1抗体検査陽性でWB検査を施行した妊婦23名のうち、57%が陽性、29%が判定保留、14%が陰性であった。また、HTLV-1キャリア妊婦の心理状態の把握と支援が必要であることから、独自の評価システムを作成した。⑤宮崎県の分娩施設調査ではスクリーニング検陽性率は0.97%で、WB法確認検査実施率は71/88例(81%)であった。地域性から鑑みて、県内1施設でのキャリア妊婦および出生した児のフォローアップの集約化は困難であること、産婦人科医の出生した児に対するフォローアップの意識が低いことなどの課題が明らかとなり、今後は自宅周辺施設の利用を可能にする体制作りが必要であることが示された。⑥埼玉県における本研究の周知と母子感染予防を目的として作成されたパンフレットが県内の産婦人科施設に配布されたものの、研究協力施設へのキャリア妊婦や児のフォローアップの集約化は困難であること、産科医の出生した児に対するフォローアップの意識が低いことなどが課題とされた。日本産婦人科医会調査：WB法判定保留者の対応について施設調査を行い、九州とそれ以外の地域で比較検討したところ、妊婦にPCR検査を勧めると回答した施設は九州地域で有意に高く、乳汁栄養についてもWB法陽性者と同様に長期母乳を回避する傾向が明らかに高いことが示された。

【結論】①本研究の登録状況は当初の予測に比べて十分とはいえず、登録者数を増やすことが喫緊の課題である。登録者が思うように伸びない背景には研究協力施設の数だけでなく、フォローアップの利便性が悪い点があげられた。HTLV-1キャリア妊婦に対する心理的支援や科学的説明を行うためには所定のトレーニングが必要であることから研究協力施設での集約化を企図したが、今後は現在登録された妊婦から出生した児の高いフォローアップ率を維持するための柔軟な対応が迫られている。そのためには、産科医や小児科医、コメディカルスタッフに対するHTLV-1スクリーニング検査の目的、キャリアへの対応についてのさらなる普及・啓発とともに、HTLV-1母子感染対策協議会を中心とした地域の実情に応じた体制作りが必要である。②WB法陽性妊婦が選択した乳汁栄養法の50%以上が短期母乳を選択していたが、登録者が最も多い鹿児島県を除いた検討では、人工栄養と短期母乳を選択した割合は同率であった。③短期母乳栄養を選択したにもかかわらず3か月以上の母乳を継続してしまう例がみられるため、短期母乳栄養を選択した場合には十分なサポートが欠かせない。④WB判定保留者に実施されたPCR法の陽性率は20.6%で、陽性者のproviral load (%)は極めて低値であった。⑤WB法判定保留者に対する対応に地域による格差があるため、標準化が必要である。⑥現時点では登録された妊婦から出生した児は3歳に達しておらず、引き続き高いフォローアップ率を維持していく必要がある。

研究分担者

齋藤 滋（富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科・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・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（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科・教授）

根路銘 安仁（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科離島へき地医療人育成センター・准教授）

杉浦 時雄（名古屋市立大学院医学研究科新生児・小児医学・助教）

伊藤 裕司（国立成育医療研究センター周産期センター新生児科・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、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、3 か月以上の長期にわたる母乳摂取では HTLV-1 母子感染率は 15~20%とされている。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。これを受けて平成 22 年度より全妊婦を対象に HTLV-1 スクリーニング検査が導入されるようになっており、適切な母子感染予防手段の確立が急がれている。人工栄養法での母子感染率は約 3%程度で、検討症例数も多いことから 3 か月以上の長期母乳栄養による母子感染率を確実に低下させることが可能である。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についてのエビデンスは確立していない。さらに、母親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。本研究により、HTLV-1 母子感染を効果的に予防しながら、子どもが健やかに成長できるようにするための授乳法を提示することにより、少しでもキャリアの母親の授乳をめぐる悩みを軽減することができるのではないかと期待される。

平成 25 年度は、昨年度に引き続きコホート研究を実施するとともに、普及啓発活動も実施した。

B. 研究方法

1) コホート研究の概要

各都道府県の周産期母子医療センターや中核病院に研究協力を依頼し、倫理委員会の承認が得られた施設を研究協力施設とした。研究の対象は、HTLV-1 抗体スクリーニング検査で陽性と判定され、さらに確認検査として行われたウエスタンブロット (WB) 法で陽性あるいは判定保留となった妊婦のうち、本研究参加の同意が得られた妊婦およびその子どもである。

研究方法の概要は図 1 に示したごとくで、研究協力施設において十分な説明を受けた後同意が得られた妊婦は、自らの意志で原則として人工栄養、短期母乳栄養 (90 日未満)、冷凍母乳栄養を選択する。なお、90 日以上母乳栄養については、さらに十分に意思を確認することとした。

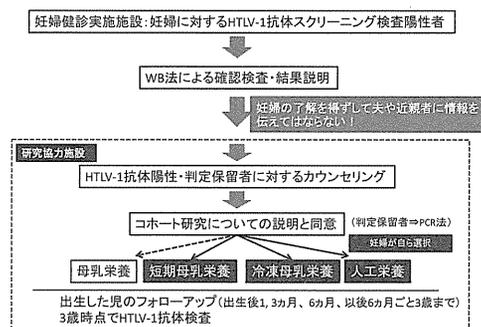


図 1. 研究方法の概要

分娩後は研究協力施設あるいは分娩施設において選択された乳汁栄養をできるだけ遂行できるように指導した。対象妊婦から出生した児のフォローアップは生後 1 か月、3 か月、6 か月、その後 3 歳まで追跡し、3 歳時点の抗体検査により母子感染の有無を判定する。フォローアップの内容は、疾病の有無や発育・発達、栄養状況である。なお、母親のエジンバラ産後うつ病評価尺度 (EPDS) は 1 か月、3 か月時に、育児ストレスインデックステスト (PSI) は 12 か月時に実施することとした (研究分担者: 水野克己)。

2) コホート研究支援

- ① 本研究では WEB 上に対象者の母体情報、フォローアップ情報が登録できるシステムが開発され、すでに利用されている。本年度にはリアルタイムに集計されたデータを得て、解析できるようにシステムを改善した (研究分担者: 楠田聡)。
- ② HTLV-1 抗体検査後の栄養方法選択にあつての意思決定支援に関する看護職のための教育用ビデオを作成し研究班 HP にアップした。また、看護職を対象とした研修会を実施した (研究分担者: 福井トシ子)。

- ③ 検査の同意が得られた判定保留妊婦に対しては、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ウイルス量を検討した（研究分担者：齋藤茂）。
- ④ 本研究の周知やHTLV-1母子感染予防の普及・啓発を目的として、研究協力者会議やHTLV-1母子感染予防講習会を開催した。
- ⑤ 現在の登録状況に基づいたシミュレーションを行い、統計学的に検証可能な仮説について検討が行われた（研究分担者：米谷直裕）。

3) 特定地域での対応と課題

研究分担者の根路銘安仁、森内浩幸、池ノ上克、杉浦時雄、田村正徳、伊藤裕司らは、それぞれの施設がある地域の妊婦HTLV-1抗体検査の現状と課題について検討した。

4) 日本産婦人科医会全国調査

研究分担者の木下と田中は、日本産婦人科医会で把握している全国の全分娩取扱医療機関（2,642施設）に対し、平成23年における妊婦のHTLV-1抗体検査に関するアンケート調査を実施した結果をもとに、今年度はWB法の結果が判定保留であった妊婦への対応について、九州とそれ以外の地域の比較検討を行った。

5) 倫理面への配慮

スクリーニング抗体陽性者に対するPCR法の精密検査を実施するため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある。また、研究対象者のデータを登録しコホート研究を実施するた

め「疫学研究に関する倫理指針」遵守する。ただし、今回の研究での群別は、出生児に対して母親が自主的に栄養法を選択するため、介入研究には当たらない。PCR法による精密検査に際しては、書面により検査方法や検体の処理法、検査後の検体破棄法を十分に説明し、同意取得後に検査を実施する。また、個人データ登録に際しては、「疫学研究に関する倫理指針」にしたがって、データを匿名化して収集する。ただし、原データとの照会が必要になるため、匿名化データは連結可能とする。また、出生後に母児が受診する医療機関が複数存在する可能性があるため、データの施設間での伝達が必要となる。この場合にも、連結可能データとして、移動した医療機関にデータを知らせる。ただし、収集データの解析時には、個人が特定される形での検討は行わない。また、解析後は論文発表等でデータを公表するが、この場合にも個人が特定される形では報告しない。したがって、試験対象として個人データを登録する前に、これらのデータの扱い方について、書面により十分に説明し、同意を取得後に研究対象とする。

研究の開始前に昭和大学医学部倫理委員会において研究計画の倫理性が検討され既に受理されている。研究協力施設では倫理委員会の審査を受ける。母親に対する説明文書には、自由意思でこの試験に参加する権利を保障するために、介入試験に参加しない権利および同意後も試験参加を撤回することができる権利を明記する。また、研究自体が研究期間中であっても、中止されることがあることも予め説明する。

C. 結果

1) コホート研究登録状況

① HTLV-1 スクリーニング検査が陽性であった WB 法による確認検査で陽性あるいは判定保留となった妊婦のうち、全国 85 の研究協力施設でコホート研究の同意が得られた妊婦は、平成 24 年 2 月～26 年 2 月初旬までで 447 名 (WB 法陽性 338 名[76%]、判定保留 109 名[24%]) であった。

2 年間の登録状況の推移は図 2 示したごとくで、最近では 1 か月間の平均は 20 例を超えている。また、都道府県別登録者数は図 3 に示したが、鹿児島県の登録が全登録者数の半数近を占めている。

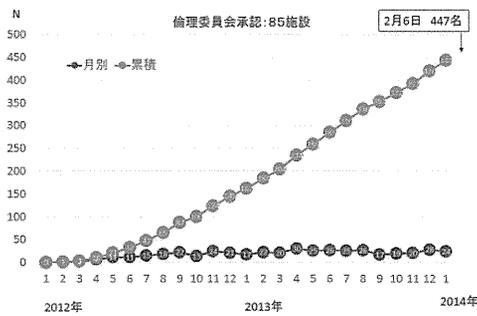


図 2. 2 年間の登録状況の推移

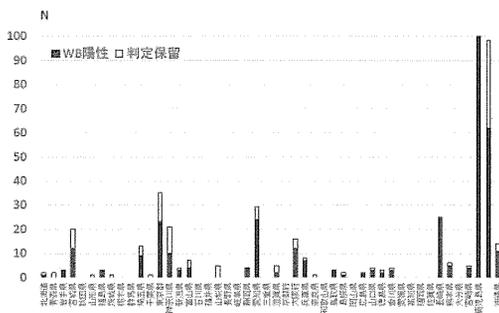


図 3. 都道府県別登録者数

② WB 陽性者 338 名のうち乳汁選択法まで登録されていた妊婦が 270 名で、乳

汁選択の内訳は短期母乳 56%、人工栄養 35%、冷凍母乳 7%、長期母乳 2%であった。

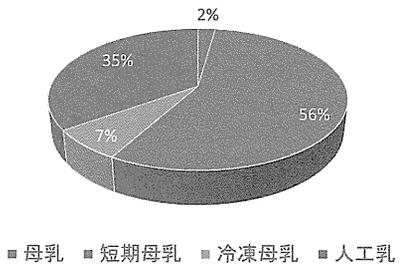


図 4. WB 法陽性者の乳汁栄養選択 (N=270)

③ 判定保留妊婦のうち 63 名に PCR 法の結果が得られており、陽性者は 13 名 (20.6%) であった。このなかで PCR 法が陽性で乳汁栄養まで登録されている 11 名では、7 名が短期母乳を選択、陰性者 31 名中 19 名が長期母乳、8 名が短期母乳を選択していた。

④ 分娩前に短期母乳を選択したうちの 4 名が 6 か月以上の長期母乳となっていた。

2) EPDS、PSI の評価

① エジンバラ産後うつ病評価尺度 (EPDS) について WEB 登録されていた分娩後 1 か月の 170 名を対象に一元配置分散分析により検討したところ、生後 1 か月時点では乳汁選択による有意なスコアの差は認められなかった (図 5)。また、実際に与えられている乳汁栄養法による差もみられなかった。

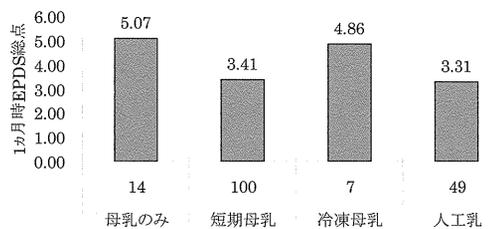


図5. 1か月時点の乳汁栄養法別 EPDS

しかし選択された乳汁栄養法以外の項目も入れて EPDS との関連について重回帰分析を行ったところ、有意であったのは、母親の年齢、初産の有無であった。WEB 登録されていた分娩後3か月の118名を対象に1か月時と同様の検討を行ったが、一元配置分散分析は有意な差はなかった。重回帰分析では、1か月時点で有意であった項目も、有意ではなくなっていた。

② 育児ストレスインデックス (PSI)

まだ1歳になった児も少なく現時点では十分な評価を行うことができなかった。

3) コホート研究支援

① 本研究では WEB 上に対象者の登録が行われているが、本年度にはリアルタイムに集計されたデータを得て、解析できるようにシステムを改善し、いつでも解析することが可能となった。

② HTLV-1 抗体検査後の栄養方法選択支援に関する看護職のための教育用ビデオを作成し研究班 HP にアップした。教育用ビデオは、基礎知識編、意思決定支援編、意思決定支援シミュレーション編からの3部構成となっている。

③ 浜口班との共同で WB 法判定保留者の63名の検体を用いて PCR 法が行われ、1回でも PCR 陽性であった例を含めると陽性率は20.6%であった(図6)。また陽性者の proviral load (%) は低値(0.001~0.16%)であることが示された(図7)。

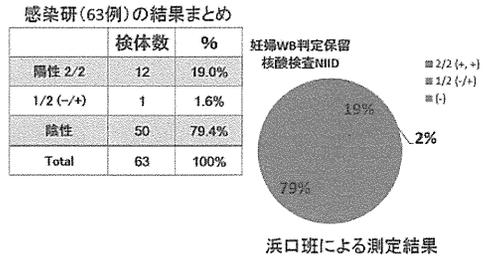


図6. WB 法判定保留者63名のPCR結果

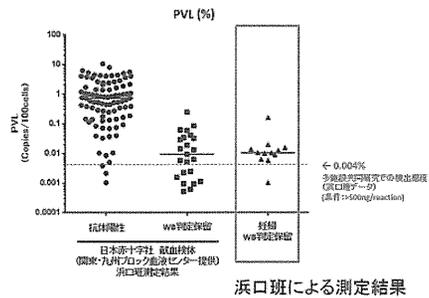


図7. 判定保留妊婦の proviral load (%)

④ 登録の進捗状況からは、約3000名の登録は困難である。そこで仮に登録数を600名、フォローアップ率80%と仮定すると、解析対象者数は480名となる。冷凍母乳の登録者数が極端に少ないことから、検証することが困難であると考え、仮説として母乳栄養と人工栄養の比較、母乳栄養と短期母乳栄養の比較であるとして検討を行った。その結果、これらの組み合わせでの検証が可能であると推定されたが、そのためには高いフォローアップ率の維持が必要である。

4) 特定地域での検討

① 鹿児島県

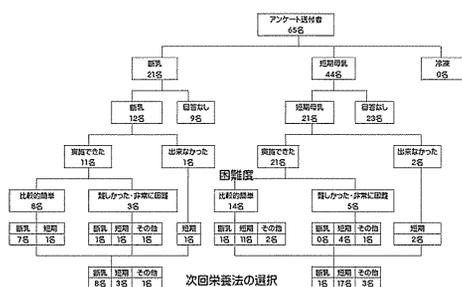
鹿児島県内の「HTLV-1キャリア妊婦の頻度」、「産科医療機関での説明状

況」、「県内助産師・保健師の相談状況実態調査」を行った。「産科医療機関での説明状況」では妊娠中は説明の機会などが充分なされていたが、出産後、特に1か月健診以降のフォロー体制が不十分であった。

「県内助産師・保健師の相談状況実態調査」からは従来の報告と同様、知識の提供や精神的支援も大きな割合を占めていたが、技術的支援と社会的な支援が必要と考えられた。そこで、現在の出生後のフォロー体制は不十分と考え、コホート研究体制では、出生後、保健師の2、3か月目の訪問を行った。その結果、決定した栄養法は9割以上実施できており、保健師の2、3か月目の訪問が有効であった。

3年間の研究期間を経て鹿児島県内の多くの産科医療施設、小児医療機関、鹿児島県、各市町村の協力で研究体制が構築できた。県内でHTLV-1陽性妊婦から出生する児は約200名と推測され、平成25年には131名と約2/3の協力が得られる体制を作ることができた。

本研究に登録された妊婦のうち出産した33名についての実際の乳汁栄養は図8のごとくであった（選択した乳汁栄養を実践するさいの難易度も示されている）。



ると推定された。

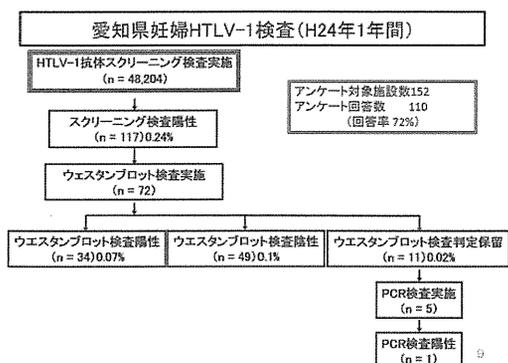


図9. 愛知県のHTLV-1妊婦調査

④ 宮崎県

宮崎県内産婦人科施設へアンケート調査を行い、39施設中34施設(87%)から回答が得られた。妊娠22週以降の分娩数9,072例のうち、HTLV-1抗体スクリーニング陽性は88例(0.97%)であった。このうちWB法を施行されたのは71例であった。施行しなかった理由としては、8例(47%)が前回妊娠時にWB法陽性であったため、という理由であった。WB法を施行された71例中、陽性60例、陰性5例、判定保留5例、不明1例であった。栄養方法について回答があった68例では、人工乳48例(71%)、短期母乳14例(21%)、冷凍母乳2例(2.9%)、母乳のみ1例(1.5%)であった。児のフォローについて回答があった81例のうち、成長した段階で小児科受診をするよう母親へ指導されたのは50例(62%)で最も多く、産科施設から小児科へ紹介されたのは9例(11%)のみであった。特に指導なしは21例(26%)にのぼった。

⑤ 埼玉県

昨年度にHTLV-1感染症と母子感染

予防法、およびこの調査研究事業への理解を深めるため、HTLV-1感染症と母子感染予防、および調査研究に関するパンフレットを作成し、埼玉県産婦人科医会および埼玉県健康福祉課の協力を得て、県内の産婦人科関連施設にパンフレット配布を行った。本年度は陽性妊婦への説明用パンフレットを作成した。また、埼玉県内でのHTLV-1陽性妊婦の実態を調査するためのアンケート調査の集計・解析を行った。

県内279施設を対象に調査を行い、157施設から回答を得た(回答率56.3%)。平成24年1月1日から12月31日の間に埼玉県内でHTLV-1抗体スクリーニング陽性と判定された妊婦は44例であった。このうち、精査・分娩を自院で施行したものが38例、精査は専門あるいは総合病院に依頼し、分娩を自院で行ったものが4例、精査・分娩ともに専門あるいは総合病院へ紹介例は認めなかった。里帰り分娩のため他院への紹介が1例、不明が1例であった。

出生した児の栄養方法は完全人工乳が19例、冷凍母乳が2例、短期母乳が6例、母乳が11例、不明が6例であった。1か月健診以降のフォローアップは専門あるいは総合病院への紹介が5例、近医小児科への紹介例はなく、自院にて行ったものが13例、他の26例は不明であった。これらの結果から、本コホート研究において、埼玉県全域からスクリーニング陽性妊婦の協力を得ることは容易ではない状況であることが示唆された。今後、埼玉県におけ

る HTLV-1 抗体スクリーニング検査陽性妊婦および出生児に対する研究協力体制についても検討する必要があると考えられる。

⑥ 国立成育医療研究センター

2002年3月から2013年12月までの12年間に同センターで分娩した母児のうち母が HTLV-1 抗体検査(CLEIA 法)で陽性であった母児 23 例について、後方視的に検討した。スクリーニング検査陽性率は分娩した妊婦の 0.13% [95% C.I.: 0.08-0.20%] であった。HTLV-1 抗体検査陽性で WB 検査を施行した妊婦 23 名のうち、57%が陽性、29%が判定保留、14%が陰性であった。また、また、HTLV-1 キャリア妊婦の心理状態の把握と支援が必要であることから、独自の評価システムを作成した。

5) 日本産婦人科医会調査

2011 年の実態調査結果に基づき、WB 法判定保留者の対応について九州とそれ以外の地域で比較検討したところ、PCR 検査を勧める施設は九州地域で有意に高く、乳汁栄養についても WB 法陽性者と同様に長期母乳を回避する傾向が明らかに高いことが示された。

D. 考察

1) コホート研究進捗状況について

複数回にわたって全国各施設に研究協力依頼を行ってきたが、残念ながらこれ以上協力施設が増加する見込みは少ないと思われる。このため、都道府県によっては研究協力施設がない、あるいは1施設のみであるという状況であり、登録者にとって利便

性が悪い点は否めない。約2年間で登録者が447名と当初の予測に比べて少ないのは、このような状況によるものと思われる。

研究分担者の地域では産婦人科医と小児科医との連携が円滑でないことが問題となっている。この背景には、HTLV-1 母子感染対策協議会が有効に機能していないことが推測される。とくにスクリーニング検査陽性者への WB 法による確認検査が徹底されておらず、またキャリアから出生した児のフォローアップについても全例に適切な指導がされていないことが報告されている。

これらの報告は、スクリーニング検査を受ける妊婦に対する説明、キャリア妊婦から出生した児の検査の必要性や検査時期、母子感染が明らかになった場合の対応などについて、母子感染対策協議会を通じて関係する医療者への周知が十分ではないことを示している。妊婦に対する HTLV-1 抗体スクリーニング検査の実施率が極めて高くなっている現在、HTLV-1 母子感染対策協議会の果たす役割は極めて重要である。

まだ中間集計ではあるが、WB 法陽性および判定保留者が選択した乳汁栄養 (WEB 登録され乳汁栄養法の選択が明らかな 345 名が検討対象) の内訳は、長期母乳栄養が 10%、短期母乳 52%、冷凍母乳 7%、人工栄養 31%と、半数以上が短期母乳であった (表)。WB 法陽性者だけに限定しても同様の傾向であった。

登録数の多い鹿児島県 (乳汁栄養法が WEB 登録されている 345 例中 159 名を占める) では短期母乳栄養が約 70%と多いため、鹿児島県を除外して検討 (186 名) したところ、登録者の乳汁選択の割合は、長期母乳が 16%、短期母乳が 36%、冷凍母乳

が12%、人工栄養が36%という結果になった。したがって、全体の短期母乳栄養の割合が50%以上となっているのは鹿児島県のデータに影響されているためであり、鹿児島県を除く地域では、短期母乳と人工栄養の比率には差がない。だが、いずれにせよ当初の予想に比して短期母乳の選択が多かったことは、おそらく、我が国における母乳栄養指向を反映しているのではないかと思われる。しかし中間集計の段階ではあるが、キャリア妊婦から出生した4名の児に3か月以上を超えて母乳が与えられていた。どのような経緯でこのような状況になったのかは不明ではあるが、短期母乳を選択した場合にはきめ細かな指導が欠かせないことを示唆している。

表 都道府県別の分娩前乳汁選択の内訳

	長期母乳	短期母乳	冷凍母乳	人工乳
計	34	180	23	108
(%)	10	52	7	31
北海道	0	1	0	0
青森県	1	0	0	0
岩手県	0	0	0	2
宮城県	6	7	0	4
秋田県	0	0	0	0
山形県	0	0	0	0
福島県	0	2	0	1
茨城県	0	0	0	0
栃木県	0	0	0	0
群馬県	0	0	0	0
埼玉県	0	6	1	4
千葉県	1	0	0	0
東京都	2	10	4	8
神奈川県	6	6	1	3
新潟県	0	0	2	0
富山県	1	1	0	0
石川県	0	0	0	0
福井県	0	0	0	0
山梨県	0	1	0	0
長野県	0	0	0	0
岐阜県	0	0	0	0
静岡県	2	1	0	1
愛知県	5	4	4	10
三重県	0	0	0	0
滋賀県	0	0	1	1
京都府	0	0	0	0
大阪府	1	5	2	2
兵庫県	0	1	1	3
奈良県	0	0	0	0
和歌山県	0	0	0	0
鳥取県	0	1	0	1
島根県	1	1	0	0
岡山県	0	0	0	0
広島県	0	1	0	1
山口県	1	1	0	2
徳島県	0	0	0	1
香川県	0	2	2	0
愛媛県	0	0	0	0
高知県	0	0	0	0
福岡県	0	0	0	0
佐賀県	0	0	0	0
長崎県	1	4	2	16
熊本県	0	3	1	2
大分県	0	0	0	0
宮崎県	0	2	0	3
鹿児島県	4	113	0	42
沖縄県	2	7	2	1

(注) 乳汁栄養選択がWEB上に記載されている345名を対象に解析

確認検査でHTLV-1判定保留となった63名のPCR法による検査では、20.6%が陽性であるという結果が得られた。また、今回のPCR検査結果で興味深い点は、判定保留

者において PCR 法が陽性であっても proviral load (%)が低値 (0.16%未満)であったことである。ATL の発症リスクが高くなる proviral load (%)は 4%以上とされていることから、極めて低値であることがわかる。現時点では、フォローアップによる母子感染の有無を評価できる段階ではないが、このような結果は母親の安心につながるものである。さらに PCR 法で陰性であった場合の乳汁選択をみると、約 90%近くが母乳栄養および 90 日未満の短期母乳で占められており、乳汁選択にあたり PCR 法による検査の意義は大きい。最終的には、PCR 法による検査結果と母子感染率の関係が評価されてはじめて母親の安心が得られることになるため、今後のフォローアップの結果が待たれるところである。

分娩後 1 か月時点の母親の心理状態を EPDS で評価したが、選択した乳汁や実際に与えていた乳汁による差はなく、重回帰分析で有意な関連を示したのが、母親の年齢および初産の有無 (高年齢ほど、初産であるほど 1 か月時点の EPDS 総点数が高い)であった。しかし、分娩後 3 か月時点ではこれらの関与は有意でなくなっていた。乳汁栄養の選択や実際に与えていた乳汁による EPDS に差がみられなかったのは、研究協力施設の説明や指導が適切であったことを反映していたのかは明らかでない。十分な症例数の蓄積により再度検討すべきである。

日本産婦人科医会の調査では、いわゆる endemic area である九州とそれ以外の地域では WB 法判定妊婦への対応が異なっていた。この点は重要で、可能な限り指導法を標準化する必要性があると思われる。

E. 結論

- ① 本研究の登録状況は当初の予測に比べて十分とはいえず、登録者数を増やすことが喫緊の課題である。登録者が思うように伸びない背景には研究協力施設の数十分ではなく、フォローアップの利便性が悪い点があげられた。HTLV-1 キャリア妊婦に対する心理的支援や科学的説明を行うためには所定のトレーニングが必要であることから研究協力施設での集約化を企図したが、今後は現在登録された妊婦から出生した児の高いフォローアップ率を維持するための柔軟な対応が迫られている。そのためには、産科医や小児科医、コメディカルスタッフに対する HTLV-1 スクリーニング検査の目的、キャリアへの対応についてのさらなる普及・啓発とともに、HTLV-1 母子感染対策協議会を中心とした地域の実情に応じた体制作りが必要である。
- ② WB 法陽性妊婦が選択した乳汁栄養法の 50%以上が短期母乳を選択していたが、登録者が最も多い鹿児島県を除いた検討では、人工栄養と短期母乳を選択した割合は同率であった。
- ③ 短期母乳栄養を選択したにもかかわらず 3 か月以上の母乳を継続してしまう例がみられるため、短期母乳栄養を選択した場合には十分なサポートが欠かせない。
- ④ WB 判定保留者に実施された PCR 法の陽性率は 20.6%で、陽性者の proviral load (%)は極めて低値であった。
- ⑤ WB 法判定保留者への対応に地域差が認められており、今後さらなる標準化が必要である。

⑥ 現時点では登録された妊婦から出生した児は3歳に達しておらず、引き続き高いフォローアップ率を維持していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 板橋家頭夫：成人 T 細胞白血病：第 28 回日本母乳哺育学会・学術集会、2013 年 9 月 14～15 日、長野県佐久市。
2. 板橋家頭夫：HTLV-1 母子感染予防：第 7 回なにわ周産期フォーラム、2013 年 7 月 6 日、大阪。
3. 板橋家頭夫：厚生労働科学研究 HTLV-1 母子感染予防研究班の取り組みと現状における課題：平成 25 年度岡山県西部地区総合周産期セミナー、2013 年 11 月 15 日、倉敷市。
4. 板橋家頭夫、水野克己、斎藤滋、田中政信、木下勝之、森内浩幸、池ノ上克、福井トシ子、米本直裕、河野嘉文、根路銘 安仁、杉浦時雄、伊藤裕司、田村正徳、楠田 聡：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」中間報告. 第 6 回 HTLV-1 研究会、2013 年 8 月 23～25 日、東京。
5. 板橋家頭夫：HTLV-1 母子感染予防戦略立案に向けたコホート研究の概要と中間報告：平成 25 年度 HTLV-1 母子感染予防対策講習会、2014 年 2 月 9 日、東京。
6. 水野克己、宮田理恵、板橋家頭夫、林聡：HTLV-1 キャリア女性の産後 1 ヶ月時のメンタルヘルスに関する検討：日本周産期・新生児学会総会および学術集会 2013 年 7 月 14 日～16 日、横浜市。
7. 水野克己、宮田理恵、板橋家頭夫：HTLV-1 キャリア女性の産後 1 ヶ月のメンタルヘルスに関する検討：第 28 回日本母乳哺育学会・学術集会、2013 年 9 月 14 日 15 日、長野県佐久市。
8. Mizuno K：Infusion decreases the fat content of thawed human milk, but not fresh human milk or formula. : The 8th International Breastfeeding and Lactation Symposium. Copenhagen, Denmark 2013.4.
9. 水野克己：母乳育児とウイルス感染症～CMV と HTLV-1 を中心に～：第 9 回医師のための母乳育児支援セミナー、2013 年 10 月 14 日、京都。
10. 福井トシ子：乳汁選択のための意思決定支援研修会、宮崎県医師会 (2013.4.6)
11. 福井トシ子：HTLV-1 抗体陽性妊婦や家族への支援と相談体制、千葉県習志野健康福祉センター (2013.3.11)
12. 福井トシ子：HTLV-1 抗体陽性妊産婦への栄養方法の選択支援と実践支援、横須賀市こども健康課すこやか親子係、(2013.8.1)
13. 福井トシ子、有森直子、井本寛子他：自由集会 1「HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型) と授乳方法の意思決定支援について、第 27 回日本助

- 産学会学術集会、札幌市、(2013.5.1).
14. 福井トシ子，有森直子，市川香織他：シンポジウム「HTLV-1 抗体陽性妊婦の意思決定支援を深めよう」、東京、(2014.1.26)
 15. 有森直子，福井トシ子，井本寛子他：HTLV-1 陽性妊婦の栄養方法に関するビデオによる意思決定支援プログラムの開発，第 28 回日本助産学会学術集、長崎市 (2014.3.22)
 16. 北園真希，福井トシ子，有森直子他：修正版「HTLV-1 抗体陽性妊婦カウンセリング担当者養成教育プログラム」の開発と評価，第 28 回日本助産学会学術集、長崎市 (2014.3.23)
 17. 根路銘安仁：鹿児島県の HTLV-I 母子感染対策現状調査、第 60 回日本小児保健協会学術集会、国立オリンピック記念青少年総合センター、平成 25 年 9 月 28 日。
 18. 根路銘安仁：鹿児島県の HTLV-I 母子感染対策の現状と全国マニュアル導入時の問題点：第 54 回日本母性衛生学会、平成 25 年 10 月 4 日、大宮ソニックシティ
 19. 根路銘安仁：HTLV-1 陽性妊産婦からの相談内容—地域の保健師および母子訪問に携わる助産師へのアンケート調査をもとに—、第 54 回日本母性衛生学会、平成 25 年 10 月 4 日、大宮市
 20. 根路銘安仁：産科医療施設における HTLV-1 陽性妊産婦への支援状況：第 54 回日本母性衛生学会、平成 25 年 10 月 4 日、大宮市
 21. 根路銘安仁：地域において保健師等と連携して行う支援の実際：シンポジウム「HTLV-1 抗体陽性妊婦の意思決定支援を深めよう」、平成 26 年 1 月 26 日、東京都看護協会、東京。
 22. 楊井章紀、石橋麻奈美、森内浩幸、三浦清徳、増崎英明：ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) キャリアから生まれた児の 3 歳時追跡調査：第 48 回日本周産期新生児医学会学術集会、2013 年 7 月 8-10 日、大宮。
 23. 杉浦時雄：HTLV-1 母子感染について：愛知県周産期医療従事者研修会、厚生連海南病院、2013.2.2
 24. 杉浦時雄：HTLV-1 母子感染について：愛知県周産期医療従事者研修会、一宮市立市民病院 (2013.2.23)
 25. 杉浦時雄：HTLV-1 母子感染について：愛知県周産期医療従事者研修会、トヨタ記念病院、(2013.3.9)
 26. 杉浦時雄：HTLV-1 母子感染について：周産期医療機関関連会議、江南保健所 (2013.3.12)
 27. 杉浦時雄，上田博子、伊藤孝一、長崎理香、加藤丈典、齋藤伸治、鈴木正利：愛知県における HTLV-1 母子感染の実態、第 49 回日本周産期新生児医学会、横浜市 (2013.7.16)
 28. 杉浦時雄：愛知県における HTLV-1 母子感染の実態、愛知県 HTLV-1 母子感染対策研修会、名古屋市 (2013.8.27)
 29. 杉浦時雄：HTLV-1 母子感染について、周産期医療講演会、豊橋市民病院 (2013.10.31)

論文発表

1. 板橋家頭夫：HTLV-1 とは？-助産師が知っておくべき知識と日本の現状-：助

- 産雑誌 2014; 68 : 10-16.
2. 水野克己 : HTLV-1 母子感染予防と母乳育児 : 助産雑誌 2014 ; 68 : 22-26.
 3. 齋藤 滋:HTLV-I 抗体検査の理解.助産雑誌. 2014; 68:17-21.
 4. 齋藤 滋:HTLV-I と母子感染. 日本産科婦人科学会誌 2013; 65:1658-1663.
 5. 齋藤 滋: HTLV-I 母子感染対策. 産婦人科の実際. 2013; 62:543-547.
 6. 齋藤 滋: シンポジウム 2 「HTLV-I 母子感染」HTLV-I 検査が全国で行なわれるようになった経緯. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2013; 49: 5-7.
 7. 齋藤 滋, 板橋家頭夫: シンポジウム 2「HTLV-I 母子感染」座長のまとめ. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2013; 49:4.
 8. 齋藤 滋: ヒト成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) 母子感染予防対策. ペリネイタルケア. 2013; 32:28-30.
 9. 齋藤 滋: 成人 T 細胞白血病. 産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015. 吉野史隆, 倉智博久, 平松祐司編, 146-147,南江堂, 東京, 2013.
 10. 森内浩幸 : シンポジウム 2 「HTLV-1 母子感染」
長崎県のこれまでの取組と保健指導、日本周産期・新生児医学会雑誌 2013; 49:8-11.
 11. 森内浩幸, 森内昌子 : ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 母子感染にかかわる保健指導とカウンセリングの進め方. 臨床助産 2013; 5:16-23.
 12. 伊藤裕司:【周産期医学 特集 Q&A で学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養】 A. Q&A ■小児科編 母乳 8 母乳から感染する病気は 为什么呢? 周産期医学 2012; 42(増刊): 130-131.
 13. 伊藤裕司:【周産期医学 特集 Q&A で学ぶお母さんと赤ちゃんの栄養】 B. 各論 ●新生児 2. 母乳栄養 4) 母乳とウイルス(ATL など). 周産期医学 2012; 42(増刊): 461-466.
 14. Suzuki S, Tanaka M, Matsuda H, Tsukahara Y, Kuribayashi Y, Gomibuchi H, Miyazaki R, Kamiya N, Nakai A, Kinoshita K. Instruction of feeding methods to Japanese pregnant women who cannot be confirmed as HTLV-1 carrier by western blot test. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Oct 24 [Epub ahead of reprint]
 15. 田中政信: HTLV-1 母子感染—日本産婦人科医会の取り組み、周産期新生児誌、2013; 49:12-14.
Suzuki S, Tanaka M, Matsuda H, Tsukahara Y, Kuribayashi Y, Gomibuchi H, Miyazaki R, Kamiya N, Nakai A, Kinoshita K. : Current status of HTLV-1 carrier in Japanese pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Jul 9. [Epub ahead of reprint]
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究報告

「データベースフォローアップシートのリアルタイム集計機能の構築」

研究分担者 楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター

研究協力者 鷺尾洋介 岡山大学小児科

内山 温 東京女子医科大学母子総合医療センター

研究要旨

全国のどの施設からでもフォローアップ児のデータを随時登録することが可能なように、フォローアップデータは Web 上に登録されている。そこで、研究の進捗状況の把握と対策の実施に必要なフォローアップシートのリアルタイム集計機能を構築した。方法は、登録システム上のデータを随時ダウンロードし、研究の進捗状況の把握に必要な集計用シートを自動的に作成する。シートは、母体の検査結果別、地域別、栄養法別の内容を集計するもので、12 種類とした。シートを作成した結果、母体の栄養法の選択に地域により一定の傾向が存在する可能性、短期母乳群では、3 か月以降も母乳栄養で登録されている例の存在が示唆された。これは、母親への事前の説明と栄養指導の重要性を改めて示している。このような解析は、Web データを随時分析することで初めて把握可能であり、今後の本研究の遂行に重要である。

A.研究目的

全国のどの施設からでもフォローアップ児のデータを随時登録することが可能なように、フォローアップデータは Web 上に現在登録されている。この方法は、本研究のフォローアップ率の向上に繋がると期待できる。一方で、フォローアップデータを随時集計して、実際のフォローアップ状況をモニタすることで、研究の遂行状態を判断すると同時に、必要に応じて研究計画の見直しを行うことができる。そこで、本研究の進捗状況の把握と対策の実施に必要なフォローアップシートのリアルタイム集計機能を構築することを目的とした。

B.研究方法

フォローアップ児の登録システム上のデータを随時 Web からダウンロードし、研究の進捗状況の把握に必要な集計用シートを自動で作成する機能を追加した。集計用シートは研究の進捗状況の把握と対策が可能なように、12 種類の内容とした。

C.研究結果

1. 表 1～12 の集計用シートを出力することが可能となった。作成可能な集計用シートを別に示す。
2. 集計結果の概要

1) 栄養法の選択

平成 26 年 3 月時点で、母体の抗体陽性が WB で確認され、栄養法の選択が登録された 92 例では、母乳 8%、短期母乳 55%、冷凍母乳 5%、人工乳 32%の比率で選択された。ただし、九州南部地域では、短期母乳の選択が 60%で、他の地域の 49%より高い傾向を示した。

2) 母乳投与期間

短期母乳が選択されて母乳が開始された 32 例のうち、3 か月時に 5 例、6 か月時に 1 例で母乳が継続されていた。

D.考察

集計用シートを母体の検査結果別、地域別に作成することで、母体の栄養法の選択に地域により一定の傾向が存在する可能性が示された。また、栄養法の選択肢のなかで、短期母乳群では、3 か月以降も母乳栄養で登録されている例が存在し、母親への事前の説明と栄養指導の重要性が改めて示された。このような傾向は、Web データを随時分析することで初めて把握可能であり、今後の本研究の遂行に重要な示唆を与えるものである。

E.結論

フォローアップデータを随時集計して、実際のフォローアップ状況をモニタするリアルタイム