

分担研究報告 出生児のフォローアップ体制の構築

研究分担者 伊藤 裕司 国立成育医療センター 周産期センター 新生児科 医長

研究要旨

2002 年 3 月から 2013 年 12 月までの 12 年間に当センター周産期センターで分娩した母児で、母が HTLV1 抗体検査(CLEIA 法)で陽性であった母児 21 例について、後方視的に検討した。

当センターで分娩した妊婦の 0.13% [95%C.I.: 0.08-0.20%]が、HTLV1 抗体検査陽性であった。HTLV1 抗体検査陽性で WB 検査を施行した妊婦の 57%が陽性、29%が判定保留、14%が陰性であった。WB 検査で陽性あるいは判定保留であった例で PCR 検査が陽性となった症例はなかった。

栄養方法の選択は、最終的には、HTLV1 抗体検査陽性の妊婦 23 例中、母乳栄養を選択したのが 11 例、短期母乳（3 ヶ月以内）を選択したのが 3 例、凍結母乳を選択したのが 1 例、初乳のみ 1 回与えて、その後は人工栄養としたのが 1 例、完全人工栄養としたのが 7 例であった。

栄養法の指導を実際に研究班のプロトコールに従って施行しても、完全に予定通りに実施できているのは、4 例中 2 例のみであり、他の 2 例に関しては、1 例は、短期母乳から長期凍結母乳への変更、他の 1 例は凍結母乳の予定であったが、生後初期 3 週間までに直母の実施が認められた。決定した栄養法を完結することの困難さが判明した。

さらに、ケーススタディーからは、HTLV1 妊産婦に対する妊娠期から栄養法決定時期、授乳期などにおける心理的サポートが急務と思われ、心理状況の経時的検討のためのプロトコールの骨子作成を行い、今後の発展的研究の継続の準備を行った。

HTLV1 の母子感染予防の臨床研究が本研究班で開始された。この研究班に先行した研究班で、東京都に位置する当センターでの妊婦に於ける HTLV1 キャリアーのスクリーニングの実態について報告した。その報告では、東京都の

住宅地域に所在する当センターでは、HTLV1 キャリアー率は低く、かつ、抗 HTLV1 抗体陽性で、Western blot の精査を行った妊婦の判定不能率が高いことを報告した。本研究班では、HTLV1 キャリアー妊婦の全国規模でのスクリーニン

グとその把握、これに加え、HTLV1 キャリアー妊婦から出生した児の栄養法選択への介入により、その後の HTLV1 母子感染への影響を検討するという臨床試験が開始された。3 年目の本年度は、当センターでの HTLV1 キャリアー妊婦の現状と、その妊婦より出生した新生児の生後の状況について、前年度の研究を継続した。かつ、この3年間に研究班のプロトコールに従って指導した母子の経過を調査し、母子への指導の実際に関して検討した。さらに、昨年度の研究で報告したように、HTLV1 キャリアー妊婦のうける心理的負荷に対しての心理的サポートが非常に重要であることが判明した。これに対して、本年度は、HTLV1 妊婦の、心理的状态を、妊娠中、および分娩後の授乳期、および授乳終了後の児を育児している時期で把握し、その心理変化を追跡し、必要な心理的サポートを検討するための研究を開始した。

A . 研究目的

当センターでの HTLV1 キャリアー妊婦の現状と、その妊婦より出生した新生児の生後の状況について、その実態に関する後方視的検討を継続し、かつ、この2年間の研究班のプロトコールに従って指導した母子の経過を調査して、当センターでの母子指導を実施する際の問題点の抽出とこれに対する対策を検討することを、目的とした。さらに、HTLV1 キャリアー妊婦の心理状態を把握するための方法を検討した。

B . 研究方法

[1] 母の HTLV-1 スクリーニング検査の現状

2002 年 3 月から 2013 年 12 月までの 11 年間に当センター周産期センターで分娩した母児で、母が HTLV1 抗体検査(CLEIA 法)で陽性であった母児を対象とした。これらの母児につ

いて、母の妊娠中の抗 HTLV1 抗体検査結果、Western Blot 検査結果、HTLV1-PCR 検査結果、児の栄養方法、児のその後のフォローアップの有無について、電子診療録を用いて、後方視的にデータを収集し、検討した。

これらのデータを元に、本件研究班の臨床試験を行う際に予想される問題点を抽出した。

[2] HTLV1 キャリアー妊婦の心理状態把握方法の検討

これまでの先行研究の有無などに関する文献的検索・検討を行い、施行すべき適切な心理検査について検討を行う。心理状態を把握し追跡する方法を臨床心理士と検討し、研究計画の骨子を作成した。

C . 研究結果

[1] 母の HTLV-1 スクリーニング検査の現状 [対象の背景] (表 1)

2002 年 3 月から 2013 年 12 月までの 10 年間に当センター周産期センターで分娩した妊婦は、18326 名で、うち、抗 HTLV1 抗体スクリーニング検査で陽性であった妊婦は、23 名(0.13% [95% C.I.: 0.08-0.20 %])であった。

この 23 名の妊婦の年齢は、中央値 33 歳(範囲: 26-45 歳)であった。分娩週数は、中央値 38 週(範囲: 26-41 週)で、出生した児の体重は、中央値 2735 g(範囲: 968-3722 g)であった。出生体重の分布は、1000g 未満が 1 例、1000g 以上 1500g 未満が 1 例、1500g 以上 2000g 未満が 2 例、2000g 以上 2500g 未満が 3 例、2500g 以上が 16 例であった。在胎週数の分布は、早産児が 6 例で、うち 2 例は在胎 30 週未満であった。

[妊婦の HTLV1 スクリーニング検査] (表 2)

当センターでの妊婦に対する HTLV1 抗体検査(CLEIA 法)の陽性率は、0.13% [95% C.I.: 0.08-0.21%]であった。

これらの23名のうち、WB検査を受けた妊婦は14名(61%)で、このうちWB検査で陽性で陽性であったのは、8名(57%)、判定保留であったのが4名(29%)、陰性であったのが2名(14%)であった。

WB検査陽性の8名中1名にPCR検査が施行され、PCR検査は陰性であった。WB検査で判定保留だった4例中、3例にPCR検査が行われ、3例ともPCR検査陰性であった。トータル4例に対して、PCR検査が行われていたが、全ての症例で陰性の判定であった。

HTLV1抗体検査陽性の23例中、9例では、WB検査が施行されていなかった。WB検査陽性の8例中、7例ではPCR検査は実施されていなかった。WB検査で判定保留の4例中、1例はPCR検査を施行されていなかった。

[栄養方法の選択] (表2)

HTLV1抗体検査陽性でWB検査が施行されていない9例では、人工乳のみを選択したのは2例で、残り9例では母乳栄養が選択された。WB検査陽性でPCR検査を実施しなかった7例では、3例に短期母乳、1例に冷凍母乳、3例に長期母乳栄養が選択されていた。WB検査陽性でPCR検査陰性であった1例は、初乳のみ20分間1回与えて、以後は人工栄養のみを選択した。WB検査が判定保留でPCR検査を施行されていない1例では、母乳栄養が選択され、PCR検査を施行し陰性であった3例は全て母乳栄養を選択していた。WB検査陰性の2例はいずれも母乳栄養を選択していた。

最終的には、HTLV1検査陽性の妊婦23例中、母乳栄養を選択したのが11例、短期母乳(3ヶ月以内)を選択したのが3例、凍結母乳を選択したのが1例、初乳のみ1回与えて、その後は人工栄養としたのが1例、完全人工栄養としたのが7例であった。

[外来でのフォローアップ]

本研究班開始後にHTLV1検査陽性であった5例は、当センター新生児科で、外来フォローアップが行われており、今後も、長期フォローアップが可能と思われる。しかしながら、それ以前に出生した他の17例においては、2例はフォローアップを予定していたが、1例が1歳過ぎに脱落し、1例は現在も継続中という状況であった。

研究に参加している4例中、3例はフォローアップ中であるが、他の1例は、最終的には、混合栄養を選択され、研究への参加を撤回された。

[2] HTLV1キャリアー妊婦の心理状態把握方法の検討

国内外におけるHTLV-1キャリアー妊産婦についての心理社会的研究としては、母乳か人工乳の選択とその指導の場面に関するアプローチが中心である。診療の現場では、HTLV1キャリアー妊産婦から、HTLV1の子への感染に対する不安感や罪悪感についての訴えが認められる。しかしながら、妊娠期、出生後児の栄養方法の選択時、授乳期、さらに、離乳後の幼児期に、HTLV1妊産婦が、どのような心理状態にあり、どの程度の心理的な訴えがあるものなのか、その精神症状は正常範囲なのか精神科ケアが必要な程度なのかなどの研究報告は、文献的にもほとんど認められなかった。また、妊産婦自身がHTLV1キャリアーであることによる疾患発症の不安に対する心理的状況に関する研究も少ない。また、公共メディアの報道でも、HTLV1も含めた母子感染に関する不安や心理状態に対する心理ケアが立ち遅れていることが昨今報道されている(読売新聞)。

心理・精神を扱う先行研究の中でほとんど唯一、ブラジルにおけるHTLV-1感染者における精神疾患の度数を調べたものがある(de Carvalho, 2009)。HTLV-1感染者のうち、感染

症状がある群とない群にわけ、それぞれ精神科診断を M.I.N.I. という精神科診断の構造化面接で行った。感染症状あり群が大うつ病にかかっている割合は 35%、感染症状なし群のそれは 25%で、有意差はなかった。また、感染症状あり群が全般性不安障害にかかっている割合は 15%、感染症状なし群のそれは 13%で、有意差はなかった。こうした結果から、HTLV-1 に感染した妊産婦は精神疾患閾ではなく、閾値下の心理的苦痛や精神症状である可能性が高いと思われた。

実際に診療場面でみられる母親は不安感、罪悪感を訴えるものの、日常生活に支障のあるほどの症状は認められず、育児はできている人が多い。そのため、精神疾患の閾値下にある心理変化を追跡する必要があると考えられる。

本研究班の全体研究では、HTLV-1 またはサイトメガロウイルスに感染した妊産婦の産後のうつと育児困難に関する調査も平行して行われている。従って、分担研究では、閾値下の心理状態を把握することを目的として、以下の研究プロトコールの骨子を作成した。

そこで本研究は、HTLV-1 またはサイトメガロウイルスに感染した妊産婦(母親)において、母子感染の恐れまたは感染による発症が母親の心理状態や育児困難感に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。

また、感染者は少数であることを踏まえて、事例検討的な手法で検討を行うこととする。

1) 研究対象

当センターで HTLV-1 の感染が確認された妊産婦(母親)

2) 被験者数の設定

研究開始後 2 年間の当センターでの対象者は年間 2-3 人程度と予測される。

感染者は少数であることを踏まえて、10 人

に至るまで実施する。

3) 研究期間

倫理審査承認日から 3 年間

4) 研究方法

調査方法

下記 4 時点に、質問紙調査を実施する。時点 1、時点 2、時点 4 は外来受診時に、時点 3 は郵送にて調査票を配布回収する。

調査スケジュール

調査は下記の 4 時点で行われる。

時点 1 : HTLV-1 またはサイトメガロウイルスに感染が確認されたとき。

時点 2 : 児への授乳を開始するとき(児が 0 歳 0 か月)

時点 3 : 児への授乳が終了するとき(児が 1 歳 6 か月 ~ 2 歳)

時点 4 : 児への感染がわかったとき(児が 3 歳)

調査内容

- a) 日本版 POMS (Psychiatric Outpatient Mood Scales): アメリカで作成、標準化されたもので、日本語版の標準化もされている(横山・荒記 1994)。気分や行動に関する 65 項目からなる。回答時の気分 6 因子(緊張 - 不安、抑うつ - 落込み、怒り - 敵意、活気、疲労、混乱)ごとに得点表示される。
- b) 特性罪悪感尺度(大西 2008): パーソナリティ特性の一つとしての罪悪感を感じる感情スタイルを評定する。

下位尺度は、「利得過剰の罪悪感」「屈折的甘えによる罪悪感」「精神的罪悪感」「関係維持のための罪悪感」の4因子からなる。十分な妥当性と信頼性が確認されている。いずれも抑うつ傾向や不安傾向と正の相関を示すと報告されている。

5) 予測される成果・研究の意義

HTLV-1 に感染した妊産婦の心理状態や精神症状や経時的変化が明らかになる。このことから、HTLV-1 に感染した妊産婦の心理支援を提案することができる。患者のニーズに対応して心理ケアを含めた診療を提案することができる。

6) 参考文献等の添付

サイトメガロウイルス胎児感染全国で 34 件
読売新聞 2013 年 6 月 8 日朝刊

de Carvalho AGJ, Galvao-Phileto AV, Lima NS, de Jesus RS, Galvao-Castro B, and Lima MG. Frequency of Mental Disturbances in HTLV-1 Patients in the State of Bahia, Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases; 2009; 13(1): 5-8.

横山和仁・荒記俊一 1994 日本版 POMS 金子書房

大西将史 青年期における特性罪悪感の構造
罪悪感の概念整理と精神分析理論に
依拠した新たな特性罪悪感尺度の作成
パーソナリティ研究; 2008;
16(2): 171-184.

D. 考察

2002 年 3 月から 2012 年 12 月までの 11 年

間に当センター周産期センターで分娩した母児で、母が HTLV1 抗体検査 (CLEIA 法) で陽性であった母児について、母の妊娠中の抗 HTLV1 抗体検査結果、Western Blot (WB) 検査結果、HTLV1-PCR 検査結果、児の栄養方法、児のその後のフォローアップの有無について、電子診療録を用いて、後方視的にデータを収集し検討した。

当センターでの妊婦に対する HTLV1 抗体スクリーニング検査の陽性率は、0.13% [95% C.I.: 0.08-0.20%] であった。これは、以前報告した当センター (関東地区) での発生頻度とほぼ同等であった。

HTLV1 抗体検査陽性妊婦中の WB 検査の陽性率は 57%、判定保留率は 29%、陰性率は 14% であった。これも以前報告しているものとほぼ同等であった。以前の報告同様、非流行地での判定保留率は高値になっていた。PCR 法に関しては、WB 検査陽性者、判定保留者の合計 4 例に対して施行したが、全例で陰性であり、当センターで外部への依頼などで行った HTLV1-PCR 検査では、陽性者の検出はなかった。症例数の少なさもあり、結論は出しにくい。現段階で PCR の検査結果の使用方法について、まだ、検討の余地が残される結果となった。今後の判定方法も含めた更なる検討が必要と思われた。

古い時期の症例が多いが、HTLV1 抗体検査のみの結果から、栄養法の選択を行った例が 9 例 (47%) 存在し、当センターの産科においても、2005 年頃までは、精査が行われていなかったという状況であった。

栄養方法の選択に関しては、HTLV1 抗体検査陽性のみで栄養方法を選択した 9 例に関しての、人工栄養と母乳栄養との比率は、人工栄養 : 母乳栄養 = 7 : 2 であった。

WB 検査で陽性あるいは判定保留となり、PCR 法を行わなかった 8 例については、3 例が短期母乳、1 例が凍結母乳を選択し、他の 4

例はいずれも母乳栄養を選択している。短期母乳を選択した3例は、本研究班の臨床研究に準じたカウンセリングをきちんと行い、妊婦に栄養法を選択して頂いた症例であるが、本プログラムの施行により、妊婦が熟考しての栄養方法の選択が可能となったことがうかがえる結果であった。WB検査やPCR法を追加して行うことで、最終的に陰性と思われる判定結果を得て母乳栄養を選択できたなった症例（PCR結果が出るまでは人工栄養とした上で、PCR陰性判明後に最終的な母乳栄養の選択が可能となった症例）が3例あり、このことは、精査を追加することの大きな意義を示すものと思われた。

栄養法の指導を実際に研究班のプロトコルに従って施行しても、完全に当初の決断通りに実施できているのは3例中1例のみであり、他の2例に関しては、それぞれの母親の事情もあるが、1例は、短期母乳から長期凍結母乳への変更、他の1例は凍結母乳の予定であったが生後初期3週間までに直母の実施が認められていた。生後3 - 4か月までは、1 - 2か月毎のきめ細かなフォローアップを予定し施行したが、決定した栄養法を完結することの困難さが判明した。しかし、最終的な、短期母乳の主旨（3か月以内の中止）の理解に関しては、指導の効果ができていると思われた。また、症例2では、母乳希望の強い母の凍結母乳への精神的逃避を求める心理が伺われた。

今後も、より詳細な指導が必要であると共に、母の心理状態の変化についてのケーススタディーの重要性が痛感され、このような栄養法指導とその後の経過に関しての事例の集積と検討が、今後重要であり、心理的サポートに関して検討していく必要があると思われた。しかしながら、HTLV1キャリアー妊産婦の心理的状态に関する先行研究は、皆無に近いことが判明した。従って、本分担研究でHTLV1妊産婦の心理的状态の評価を経時的に行っていくための

プロトコルの骨子を作成した。現在、本研究班の発展的研究という位置づけでの倫理委員会への申請を予定している。

E . 結論

2002年3月から2012年12月までの11年間に当センター周産期センターで分娩した母児で、母がHTLV1抗体検査(CLEIA法)で陽性であった母児21例について、後方視的に検討した。

当センターで分娩した妊婦の0.13% [95% C.I.: 0.08-0.20%]が、HTLV1抗体検査陽性であった。HTLV1抗体検査陽性でWB検査を施行した妊婦の57%が陽性、29%が判定保留、14%が陰性であった。WB検査で陽性あるいは判定保留であった例でPCR検査が陽性となった症例はなかった。

栄養方法の選択は、最終的には、HTLV1抗体検査陽性の妊婦23例中、母乳栄養を選択したのが11例、短期母乳（3ヶ月以内）を選択したのが3例、凍結母乳を選択したのが1例、初乳のみ1回与えて、その後は人工栄養としたのが1例、完全人工栄養としたのが7例であった。

外来でのフォローアップを予定されていた症例は23例中8例のみであった。

栄養法の指導を実際に研究班のプロトコルに従って施行しても、完全に予定通りに実施できているのは、4例中2例のみであり、他の2例に関しては、1例は、短期母乳から長期凍結母乳への変更、他の1例は凍結母乳の予定であったが、生後初期3週間までに直母の実施が認められた。決定した栄養法を完結することの困難さが判明した。

それぞれのケーススタディーからの検討では、栄養法選択の際、その後の授乳期において、母の心理的葛藤が強く表出される症例があり、心理的サポートの必要性が、再度強く浮かび上がった。しかしながら、HTLV1キャリアー妊産

婦の心理的状态に関する先行研究は、皆無に近いことが判明した。従って、本分担研究で HTLV1 妊産婦の心理的状态の評価を経時的に行っていくためのプロトコールの骨子を作成し、今後の発展的研究を継続することとした。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) 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 なんですか？ 周産期医学 2012; 42(増刊): 130-131.
- 2) 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.

2 . 学会発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

特になし

I . 研究協力者

和田 友香、塚本 桂子、: 国立成育医療研究センター 周産期センター 新生児科

小泉 智恵: 国立成育医療研究センター研究所 (臨床心理士)

(表1)

症例番号	出生年	性別	母年齢	分娩方法	胎位	在胎週数(週)	出生体重(g)
1	2002年	男	26	自然分娩	頭位	33	1892
2	2002年	女	30	自然分娩	頭位	38	2815
3	2004年	女	28	吸引分娩	頭位	40	3290
4	2005年	女		帝王切開		35	2198
5	2005年	女	38	帝王切開	頭位	36	1754
6	2005年	男	32	帝王切開	頭位	37	2470
7	2006年	女	31	吸引分娩	頭位	39	3175
8	2006年	男	33	吸引分娩	頭位	41	2725
9	2007年	女	36	吸引分娩	頭位	39	2435
10	2008年	女	30	帝王切開	頭位	38	2906
11	2008年	男	33	帝王切開	頭位	39	3292
12	2009年	女	27	帝王切開	頭位	27	1036
13	2010年	女	41	吸引分娩	頭位	37	2735
14	2010年	男	36	帝王切開	頭位	41	3722
15	2010年	男	38	帝王切開	頭位	26	968
16	2010年	女	40	自然分娩	頭位	38	2520
17	2010年	男	45	吸引分娩	頭位	40	3616
18	2011年	男	37	自然分娩	頭位	38	3146
19	2011年	男	28	自然分娩	頭位	40	3166
20	2012年	男	41	自然分娩	頭位	36	2852
21	2012年	男	37	吸引分娩	頭位	39	3420
22	2013年	男	30	自然分娩	頭位	39	3000
23	2013年	男	30	自然分娩	頭位	38	3606

(表2)

症例番号	WB 検査	PCR 法	栄養方法
1			人工栄養
2			人工栄養
3			人工栄養
4			母乳
5			母乳
6	判定保留	-	母乳
7	+		母乳
8			人工栄養

9			人工栄養
10			人工栄養
11			人工栄養
12	判定保留		母乳
13	+		母乳
14	+	-	初乳のみ あとは人工栄養
15	-		母乳
16	判定保留	-	母乳
17	-		母乳
18	判定保留	-	母乳
19	+		短期母乳
20	+		短期母乳
21	+		凍結母乳
22	+		短期母乳
23	+		混合栄養