

2013/2011B

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 23-25 年度

総合研究報告書

研究代表者 板橋 家頭夫

平成 26 年 (2014) 3 月

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 23-25 年度

総合研究報告書

研究代表者 板橋 家頭夫

平成 26 年（2014）3 月

目 次

【総合研究報告】

| | |
|--|---|
| 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 |
|--|---|

【総合分担研究報告】

| | |
|---|----|
| 出生児フォローアップシートの電子化 (楠田 聡) | 26 |
| 出生児のフォローアップ体制の構築 (水野 克己) | 29 |
| 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 |
| 妊婦健診における HTLV-I 抗体検査陽性例における Western Blot 法ならびに PCR 法の意義と HTLV-I 母子感染協議会のあり方 (齋藤 滋) | 43 |
| 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) | 52 |
| キャリア母体から生まれた児の追跡調査 (長崎県) (森内 浩幸) | 59 |
| 愛知県における HTLV-1 母子感染の検討 (杉浦 時雄) | 63 |
| 出生児のフォローアップ体制の構築 (伊藤 裕司) | 74 |

| | |
|--|-----|
| 妊婦抗体スクリーニング体制の整備 (池ノ上 克) | 85 |
| 母子感染予防パンフレット作成と埼玉県における実態調査 (田村 正徳) | 94 |
| 妊婦抗体スクリーニング体制の整備 (木下 勝之、田中 政信) | 112 |
| 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) | 118 |

総合研究報告書

「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】HTLV-1 母子感染予防対策の一環として、妊婦の抗体スクリーニング検査が全国的に実施されるようになり、母子感染を効果的に予防でき、母子にとっても最適な栄養法を明らかにする必要に迫られている。母親がキャリアの場合、3 か月以上の母乳栄養では HTLV-1 の母子感染率は 15～20%であるのに対し、多数例の検討から人工栄養による母子感染率は約 3%であるとされている。短期母乳（生後 3 か月未満）や冷凍母乳の有効性を示唆する報告もあるが、検討された症例数が少なくエビデンスは確立していない。さらに、これまで乳汁栄養法を選択したさいの母親の心理的状态や児の成長や発達、健康状態に関する影響については顧みられることがなかった。その他、確認検査として用いられるウエスタンブロット（WB）法ではしばしば判定保留となるが、この場合の母子感染率についても明らかでない。

【研究の目的】本研究の目的は、WB 法により HTLV-1 抗体が陽性あるいは判定保留の妊婦から出生した多数例の児をフォローアップし、各種乳汁栄養法による母子感染率や健康状態への影響、および母親への心理的影響について評価に基づき推奨可能な乳汁栄養法を明らかにすることにある。

【3 年間の研究成果】コホート研究開始のための準備：平成 23 年度はコホート研究開始の準備として、各都道府県の母子保健担当者や日本産婦人科医会に対する研究の周知、研究協力施設の募集、HTLV-1 母子感染に関する教育用ビデオの作成、研究班ホームページの作成、研究マニュアルの作成、および HTLV-1 母子感染予防に関する普及・啓発を目的とした講演会の開催、WEB 登録システムの開発を行った。登録状況：①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 法陽性妊婦 338 名のうち乳汁選択法まで登録されていた妊婦は 270 名で、その内訳は短期母乳 56%、人工栄養 35%、冷凍母乳 7%、長期母乳 2%であった。しかし、分娩前に短期母乳を選択したうちの 4 名が 6 か月以上母乳を与えていた。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、2 回の検査でともに陽性であった妊婦が 12 名（19%）、一度でも陽性であった 1 名を加えると陽性率は 20.6%であった。陽性者のいずれ

も proviral load (%) は極めて低値であった。④PCR 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。EPDS の検討：エジンバラ産後うつ病評価尺度 (EPDS) について WEB 登録されている分娩後 1 か月、3 か月の母親を対象に検討したところ、選択された乳汁栄養や実際に与えている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 WEB 上でリアルタイムに集計されたデータを解析できるためのシステムを開発した。② HTLV-1 抗体検査後の栄養方法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た。③平成 23～25 年度に HTLV-1 母子感染予防対策講習会、乳汁選択のための意思決定支援研修会を開催した。特定地域での検討：①研究分担者の各地域における検討では、HTLV-1 母子感染予防の体制整備が不十分であることや、選択された乳汁栄養法（とくに短期母乳）を遂行するための支援が十分でないこと、産婦人科と小児科の連携が十分でなく出生した児のフォローアップ率が低いことが課題としてあげられた。②コホート研究では研究協力施設が少なく、フォローアップにおける利便性の悪さが問題としてあげられた。日本産婦人科医会調査：①2011 年に分娩となった妊婦を対象とした全国調査を基に、我が国の推定キャリア数は年間約 1600～1700 人（妊婦キャリア率 0.16～0.17%）と推定され、うち半数が九州・沖縄で占められていた。大都市を含む地域では山口班の報告と同様にキャリア妊婦数が多い傾向であった。②九州とそれ以外の地域で比較検討したところ、WB 法判定保留者の対応や乳汁選択に差が認められた。

【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、今後も登録者数を増やすことが喫緊の課題である。背景には研究協力施設の数だけでなく住居からの利便性が悪い点や、HTLV-1 母子感染対策協議会を中心とした体制作りが不十分である点があげられる。とくに産婦人科医と小児科医の連携の問題は、本研究のみならずキャリア妊婦から出生した児のフォローアップに影響するため、今後は産婦人科医や小児科医、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や、キャリアへの対応策のさらなる普及・啓発とともに、HTLV-1 母子感染対策協議会が中心となって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。⑤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・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（長崎大学大学院医歯薬総合研究科小児科・教授）

河野 嘉文（鹿児島大学大学院医歯学総合研小児血液腫瘍学研究科・教授）（平成 23、24 年度）

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）
（平成 25 年度）

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。これまでの検討から、3 か月以上の母乳摂取では HTLV-1 母子感染率は 15～20%と報告されている（平成 21 年度厚生労働科学研究費・厚生労働科学特別研究事業「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究班（研究代表者：齋藤滋）」）。人工栄養あるいは 3 か月未満（90 日を超えない）の短期母乳栄養、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

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。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確にする必要がある。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。

B. 研究方法

1) コホート研究開始のための準備

平成 23 年度はコホート研究開始の準備として、各都道府県の母子保健担当者や日本産婦人科医会に対する研究の周知、研究協力施設の募集、HTLV-1 母子感染に関する教育用ビデオの作成、研究班ホームページの作成、研究マニュアルの作成、および HTLV-1 母子感染予防に関する普及啓発を目的とした講演会の開催、WEB 登録システムの開発を行った。

研究協力施設には各都道府県の周産期母子医療センターや中核病院を対象に参加を依頼した。なお、本研究の参加には倫理委員会の承認を条件とし、承認が得られ次第随時研究班ホームページにアップした。

2) コホート研究方法 (図 1)

コホート研究の対象は、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で、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。あらかじめ生物統計学者により、コホート研究に必要な対象妊婦数を計算し、フォローアップ率を 80%と仮定して 3000 名と設定した (研究分担者：米谷直裕)。平成 23 年度に研究方法の詳細を研究分担者と議論し、マニュアルも完成させた。

判定保留妊婦に対してはさらに PCR 法に関する説明を行い、同意が得られた場合には本研究班の費用負担により PCR 法を実施することとした。

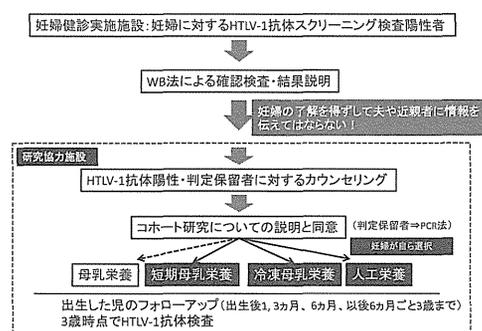


図 1. 研究方法の概要

研究協力施設の担当者から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 (長期母乳) をあえて選択する場合については、さらに十分に意思を確認することとした。

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。なお、授乳方法を途中で変更することも可とした。対象妊婦から出生した児のフォローアップは原則として研究協力施設の小児科医が担当し、

生後1か月、3か月、6か月、その後3歳まで追跡、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、疾病の有無や身体発育（成長率や標準偏差）、発達（新版K式）、栄養摂取状況である。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）。

対象者の情報はホームページとはリンクしない環境下でのWEB登録とし、そのためのシステムを開発した。さらに、データをリアルタイムに解析できるシステムも平成25年度に開発した（研究分担者：楠田聡）。

3) コホート研究支援

- ① 平成23年度より3年間にわたり、看護職を対象とした「HTLV-1抗体検査後の栄養方法選択のための意思決定支援」研修会を年間3回ずつ開催した。平成25年度には教育用ビデオを作成し研究班ホームページにアップした（研究分担者：福井トシ子）。
- ② 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感染の有無とプロウイルス量を検討した。
- ③ HTLV-1母子感染対策協議会のあり方について検討した（研究分担者：齋藤滋）。
- 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（平成23～25年）を開催した。

4) 特定地域での対応と課題

研究分担者の河野 嘉文（平成23、24年度）、根路銘安仁（平成25年度）、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。

5) 日本産婦人科医学会全国調査

平成24年度に日本産婦人科医学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抗体検査に関する実態調査を行った（研究分担者：木下勝之、田中正信）。

6) 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 平成 23 年度より全国の周産期母子医療センターや中核病院に対して研究協力を依頼し、平成 25 年度までに 85 施設が倫理委員会の承認を得た。
- ② HTLV-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、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。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 に示したごとくで、鹿児島県の登録が全登録者数の 40%以

上を占めている。

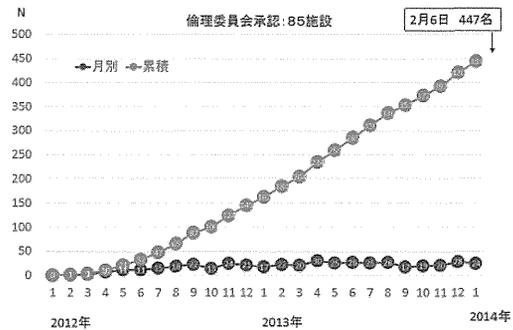


図 2. 2 年間の登録状況の推移

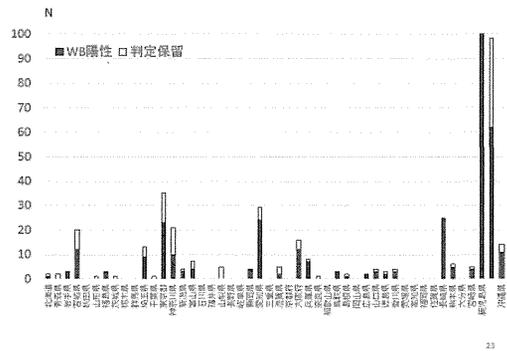


図 3. 都道府県別登録者数

- ③ 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)。

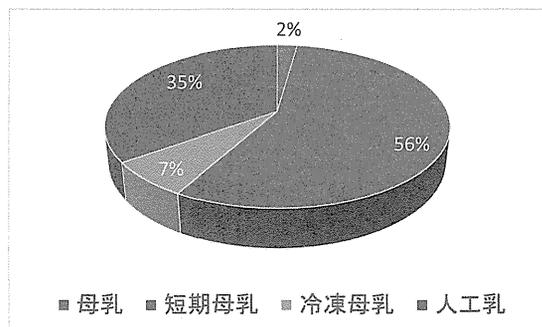


図 4. WB 法陽性者の乳汁栄養選択 (N=270)

- ④ 判定保留妊婦のうち 63 名に PCR 法の結果が得られており、2 回の検査でともに陽性であったのが 12 名 (19%) で、1 回のみ陽性であった 1 名を加えると陽性率は 20.6%であった。
- ⑤ PCR 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。
- ⑥ 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。

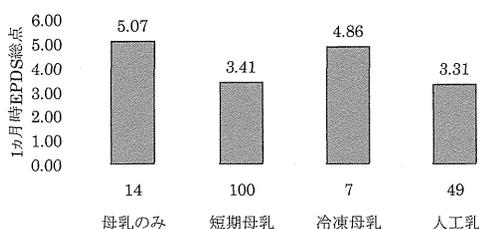
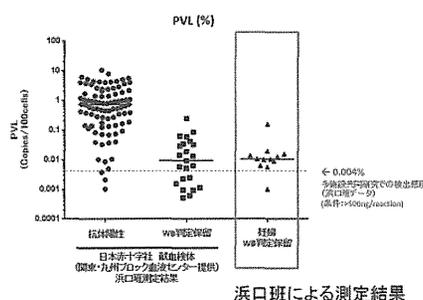


図 5. 1 か月時点の乳汁栄養法別 EPDS

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く、1 か月時点の重回帰分析で有意であった

項目も有意差は消失した。

- 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
 - 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%であったが、proviral load (%) は極めて低値 (0.001~0.16%) であった (図 6)。



浜口班による測定結果

図 6. 判定保留妊婦の proviral load (%)

4) 特定地域での検討

① 鹿児島県

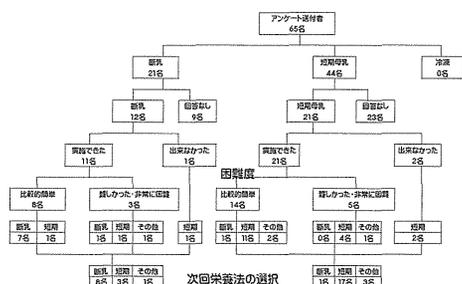
鹿児島県内の「HTLV-I キャリア妊婦の頻度」、「産科医療機関での説明状況」、「県内助産師・保健師の相談状況実態調査」を行った。「HTLV-I キャリア妊婦の頻度」は約 1.3%であった。スクリーニング検査陽性者のうち確認検査である WB 法で約 95%が陽性で判定保留率は約 5%であった。

「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アップ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、知識の提供と精神的支援が大きな割合を占めていたが、技術的支援や社会的な支援も必要と考えられた。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。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か月目の訪問は有効であることが示唆された。

研究期間の3年間で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-I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が作れた。しかし、フォローアップ中に「協力が大変である」と同意撤回するものも認められている。フォローアップ率を上げるためにも、更なる体制づくりが必要である。

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7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）。



されていた。以上より、積極的な働きかけをしなければ、3歳以降に児の調査を行う機会は少ないことがわかった。またキャリア母体の児をフォローする機会が減った長崎県で、小児科医がプロトコルから外れた対応を取る事例が発生し、今後のフォロー体制の再構築の必要性が示唆された。

③ 愛知県

愛知県における HTLV-1 母子感染の実態を明らかにする目的で、HTLV-1 母子感染についてのアンケート調査を行った。1. 平成 24 年：回答は 294 施設中 156 施設 (53%) であった。妊婦に HTLV-1 抗体検査を開始しているのは 10 年前からの施設が最も多く、56% であった。今までにスクリーニング法で陽性、WB 法で陰性の妊婦が 104 名以上、スクリーニング法・WB 法で両方陽性の妊婦が 105 名以上いたことが判明した。自院で精査し、他院には紹介せず、自院で分娩している施設がほとんどであった。乳幼児の HTLV-1 抗体の定期的なフォローアップは自院でされていることが多かったが、実際には途中で脱落して不明となっている症例も多かった。また、産婦人科医においても母親の ATL を経験している症例がこれまでに 3 例あり、いずれも他院の血液内科に紹介されていた。2. 平成 25 年：回答は分娩取り扱い施設 152 施設中 110 施設 (72%) であった。HTLV-1 抗体検査を実施した妊婦 48,204 人中、スクリーニング検査陽性数は 117 人 (0.24%) であった。WB 法検査実施率は 62% (72/117) であっ

た。WB 法陽性は 34 人 (0.07%)、WB 法陰性は 49 人 (0.1%)、WB 法判定保留は 11 人 (0.02%) であった。WB 法判定保留のうち PCR 検査実施は 5 人で、そのうち 1 人が PCR 陽性であった。愛知県における妊婦の HTLV-1 キャリア率は 0.07% (35/48,204) であった。妊婦が WB 法で陽性である場合の授乳法については、人工栄養が 56%、短期母乳が 12%、冷凍母乳が 12%、専門施設に紹介が 21%、その他が 9% であった。愛知県では年間約 50 人の HTLV-1 キャリア妊婦が分娩すると推定される。

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

平成 24 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。平成 25 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、

本コホート研究のために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 年間に同センター周産期センターで分娩した母児で、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。同センターで分娩した妊婦の 0.13% [95% C.I.: 0.08-0.20%]が、HTLV-1 抗体検査陽性であった。HTLV-1 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。

栄養方法については、最終的に HTLV-1 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 か月以内)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。

研究班に登録されたケースで、栄養法の指導を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、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 週間までに直接授乳を行っており、決定した栄養法を完結することの困難さが示唆された。さらに、事例検討や論文の検索から、HTLV-1 妊産婦に対する妊娠期から栄養法決定時期、授乳期（開始および終了）、3 歳時点の抗体検査時における心理状態の把握とサポートのために研究班のプロトコールに加えて、日本版 POMS および特性罪悪感尺度を用いた独自のプロトコールの骨子を作成した。

⑦ 富山県

妊婦 HTLV-1 スクリーニングの実態を富山県産婦人科医会、富山県の協力を得て行ったところ、9,929 名中一次スクリーニング陽性者 20 名中、WB 法陽性 6 名（1 名は前回の妊娠時にすでに陽性であったため、今回省略されているが、陽性に含めた）、陰性 8 名、判定保留 6 名であった。判定保留中、3 名に PCR 法が施行され、全例が陰性であった。

妊婦に検査を施行することで、突然 HTLV-1 キャリアと告知されることになる。これらの妊婦の精神的サポート、乳汁栄養法の具体的なサポートを医師、助産師、地域の保健師で協力して行なわれるように、全県に HTLV-1 母子感染対策協議会ならびに相談窓口が設置された。ポイントは、キャリア妊婦への説明やカウンセリングを行なう医療機関、ならびに出生した児をフォローアップする医療機関を地域の実状にあわせて決めること、判定保留者への説明と PCR を行なう医療機関を決めておくこと、キャリアから ATL、HAM

についての説明を求められたさいに対応する医師を決めておくこと、育児相談・母乳相談などの相談窓口や保健師の訪問看護などの体制を整えることである。あわせて、地域におけるキャリア、判定保留者がどれくらいいるかの実態調査を行なうことにある。

5) 日本産婦人科医会調査

日本産婦人科医会の協力により分娩取り扱い施設（回答率 70.3%）において 2011 年に分娩となった 707,711 名（全取り扱い分娩総数の約 70%）の HTLV-1 スクリーニング検査結果について解析した。スクリーニング検査陽性者は 2,259 名（0.32%）で、このうち WB 法による確認検査が 1,894 名（スクリーニング検査陽性者の 83.8%）に実施された。内訳は WB 法陽性者 942 名、判定保留者 212 名、陰性者 660 名、結果不明 80 名であった。また、判定保留者のうち PCR 法が実施されたのは 65 名（判定保留者の 30.7%）で、このうち結果が判明していたのは 61 名（陽性 21 名、陰性 40 名）であった。この調査結果を基に研究分担者の木下・田中は、2011 年の国内の出生数 1,013,500 名のキャリア妊婦数（WB 法陽性者+PCR 法陽性者）を最終的に 1,620 名と推定した。計算方法は以下のとおりである。

- ・ WB 法推定陽性者数 $1,609 = 1,013,500 \times [\text{スクリーニング陽性者 } 2,259 / \text{調査妊婦数 } 707,711] \times [\text{WB 法陽性者 } 942 / \text{WB 法実施者 } 1,894]$ （WB 法の結果不明者 80 名を除いて計算すると 1,680 名）。
- ・ PCR 法陽性者 $11 = 1,013,500 \times [\text{スクリーニング陽性者 } 2,259 / \text{調査妊婦数 } 707,711] \times [\text{PCR 法陽性者 } 21 / \text{WB 法実施者 } 1,894] \times [\text{PCR 法実施者 } 65 / \text{WB 法}$

判定保留者 212] (WB 法の結果不明者 80 名と PCR 法結果不明者 4 名を除いて計算すると 13 名)。

推計する方法によってキャリア数は多少異なるが、上記の計算方法では 1,620～1,693 名の範囲となる。

地域別の WB 法陽性率および判定保留率をもとに推測される妊婦数は図 8 に示したごとくで、地域別の推定陽性者数と判定保留者数は、九州・沖縄が他の地域に比べて抜きんでて多かった。ついで、大都市を抱える関東・甲信越、近畿の順であった。

WB 法判定保留妊婦に対する対応を九州とそれ以外の地域について比較検討すると、九州では PCR 法を勧めると回答した施設は 55%であるのに対し、九州以外では 30%と有意に低かった。WB 法判定保留妊婦に対する乳汁栄養の選択については、陰性者と同様の対応(母乳を中心に勧める)をすると答えた施設は九州で 9%、九州以外で 44%と九州以外では有意に高いという結果であった。

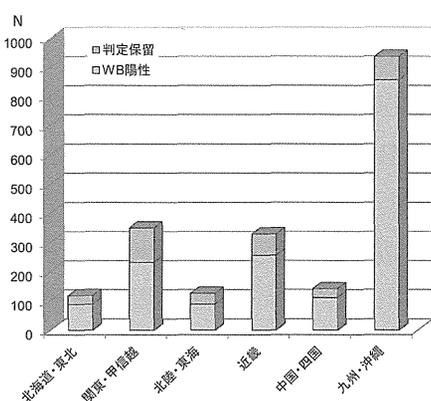


図 8. 各地域の WB 法陽性および判定保留妊婦の推計

D. 考察

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 年間で登録者数が 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。

多くの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きちんとした指導がされていないことが報告されている。これらは、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不十分であることを示すものといえよう。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。

そういった点では、富山県における HTLV-1 母子感染対策協議会は各都道府県のモデルとなり得るとと思われる。単に HTLV-1 キャリア妊婦を抽出するだけでは母子感染予防の目的を達成することはできない。母親への対応のみならず、フォローアップ体制整備も忘れてはならない。

まだ中間集計の段階ではあるが、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）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）。

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

WB 法陽性者だけに限定しても同様の傾向を示した。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）すると、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。これは全体の短期母乳栄養率が鹿児島県のデータに影響されていることを示すものであり、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。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と思われる。だが、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。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。

浜口班との共同研究により、確認検査で HTLV-1 判定保留となった 63 名に行われた PCR 法による検査では、20.6%が陽性であった。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、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 PCR 法の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。

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。

推計値を導き出す手法によって異なるが、日本産婦人科医会の調査から、分娩に至る WB 法陽性妊婦は年間 1,609～1,680 名（WB 法陽性率 0.16～0.17%）と推測される。判定保留妊婦の PCR 法実施率が低く、PCR 陽性者数を推測してキャリア数に加えるとより誤差が大きくなる。現時点で PCR 法陽性者を加えて計算された推定キャリア妊婦数は 1,620～1,693 名（キャリア率 0.16～0.17%）となる。母親が長期母乳を選択せず、かつ短期母乳や冷凍母乳栄養が人工栄養による母子感染率と同等の 3%と仮定すると、出生した児は年間 49～51 名程度がキャリアとなる。さらに ATL はキ

ャリアの 5%に発症するとして、理論上 60 年以上を経た段階では年間約 2.5 名が ATL 患者となる。HTLV-1 感染症に対する研究が進歩し、この間にワクチン開発や ATL 発症抑制のための薬剤が開発されれば、より早い段階で ATL 撲滅も夢ではない。そのためにも、高いフォローアップ率を維持しながら本コホート研究の成果を出す必要がある。

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、今後も登録者数を増やすことが喫緊の課題である。背景には研究協力施設の数だけでなく住居からの利便性が悪い点や、HTLV-1 母子感染対策協議会を中心とした体制作りが不十分である点があげられる。とくに産婦人科医と小児科医の連携の問題は、本研究のみならずキャリア妊婦から出生した児のフォローアップに影響するため、今後は産婦人科医や小児科医、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や、キャリアへの対応策のさらなる普及・啓発とともに、HTLV-1 母子感染対策協議会が中心となって地域の実情に応じた体制作りが必要である。
- ② 中間段階であるが、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 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：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
 28. 板橋家頭夫: 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」について, 大阪産婦人科医会, 2013年2月9日, 大阪.
 29. 板橋家頭夫: コホート研究の背景と目的、研究概要について, HTLV-1 母子感染予防対策講習会, 2013年11月4日, 東京.
 30. 板橋家頭夫: HTLV-1 母子感染予防戦略