

総合分担研究報告

「キャリア母体から生まれた児の追跡調査（長崎県）」

研究分担者 森内 浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科

研究要旨

長崎県でヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（HTLV-1）キャリアから生まれた児の追跡調査を 2011 年 1 月-2013 年 12 月に行った。2008 年には 124 名、2009 年には 113 名、2010 年には 119 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 2011 年に 26 名、2012 年に 19 名、そして 2013 年に 13 名のみだった。そのうち完全人工栄養児が 30 名、短期母乳（3 か月未満）が 10 名、長期母乳（3 か月以上）が 11 名、不明が 7 名であった。母子感染した 5 例中 4 例が長期母乳栄養児で、そのうち少なくとも 2 名は短期母乳失敗例、1 名は妊娠中に HTLV 抗体検査の説明がなく実施されていなかった。

A．研究背景・目的

長崎県では 1987 年 6 月以降、県内の全妊婦を対象にヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（HTLV-1）抗体検査を実施し、キャリア母体への介入（妊婦の同意に基づく母乳遮断）と生まれた子どもの追跡調査を行ってきた。2009 年のプロトコル改訂の際には子どもの追跡調査を簡易化し、3 歳以降に HTLV-1 感染の有無を確認するために最寄りの小児医療機関を受診するだけにしている。このような改定を行った理由は、キャリア妊婦数も母子感染率も減少してきたことを受けて、子どもの追跡調査から得られるデータには統計学的パワーが不十分であろうという試算が出たためである。

今回「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」の分担研究として出生児と母親を詳細に追跡調査するにあたり、直近の長崎県における出生児の追跡調査の結果をまとめてみた。

B．研究方法

1) 研究対象

長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事

業（APP）に参加した HTLV-1 抗体陽性妊婦から生まれ、2011 年 1 月から 2013 年 12 月に受診し HTLV-1 抗体検査を実施した児と母親。

2) 調査項目

長崎県内の全小児医療機関（2011 年では小児科開業医 90 機関および小児科併設病院 21 機関の合計 111 機関）に調査票を送り、HTLV-1 キャリア母親から生まれた児の追跡調査のための受診があったかどうか、あった場合にはその詳細について回答してもらった。

対象児は PA 法または CLEIA 法によって HTLV-1 抗体検査を行い、陽性であった場合には同意を得た上で母子双方から採血し長崎大学病院中央検査室の元へ搬送してもらった。その際に、調査票に母子の住所、年齢などの疫学情報に加え、児の栄養方法を記載してもらった。

児の血漿を用いてウェスタンブロット法で HTLV-1 抗体の確認検査を行う他、母子双方の血液から DNA を抽出し、real-time PCRHTLV-1 proviral DNA の検出・定量を行った。Real-time PCR で検出できない場

合は、nested PCR まで行った。

(倫理面での配慮)

本研究は長崎大学病院臨床倫理委員会の承認を受け、研究参加者には文書によるインフォームドコンセントを得た上で実施した。

C. 研究結果

100 箇所を超す県内小児医療機関のうち、HTLV-1 キャリア母親から生まれた児の HTLV-1 抗体検査を実施する機会があったのは 2011 年には 16 箇所 (26 人)、2012 年には 15 箇所 (19 人)、2013 年には 6 箇所 (13 人) のみだった。

58 名の栄養方法は、完全人工栄養が 30 名、短期母乳栄養 (3 か月未満) が 10 名、長期母乳 (3 か月以上) が 11 名、不明が 7 名であった。

検査実施した 58 人の小児のうち 5 名が HTLV-1 抗体スクリーニング検査陽性で、その生年は 2006 年が 1 名、2008 年が 2 名、2009 年が 1 名、2010 年が 1 名であった。

5 名中 4 名からは同意を得て母子双方から採血し、全員ウェスタンブロット法で陽性であったため、HTLV-1 キャリア (母子感染例) と確定した (表 1)。real-time PCR を施行したところ、proviral DNA (PVL) がそれぞれ末梢血の有核細胞 1 万個あたり cut-off 値を下回ったものが 2 名、残りの 2 名も 55 コピー (0.55%)、58 コピー (0.58%) と極めて低値であった。母親の PVL は 3 名で実施し、1 名では cut-off 値未満、残り 2 名ではそれぞれ 362 コピー (3.6%) と 342 コピー (3.4%) であり、児の方が低コピーとなる傾向が覗かれた。

抗体スクリーニング検査で陽性であった 5 名のうち 1 名で、確認検査を実施しなかった。実施医の誤った思い込みがあったようで

あり、プロトコール遵守のために何らかの対応が必要であると示唆された。

陽性となった 5 名の児のうち、4 名は長期にわたり母乳哺育が行われていた。うち少なくとも 2 名は短期母乳を勧められたがどうしても母乳を途中で止めることが出来ずに長期に及んでしまった。母親は母乳を 3 か月までに止めることがしばしば困難であることについて、産科側から説明を受けていなかった。別の 1 名は長崎県内での出生であったにもかかわらず、妊娠中に HTLV 抗体検査の説明がなく実施されていなかったため、母乳を 17 か月あげていた。

D. 考察

長崎県では 2008 年以降は年間 100~120 名程度のキャリア妊婦を同定している。従って、児の追跡調査に協力が得られた事例は全体の 5 分の 1 に満たなかった。児の検査はあくまでも母親の希望に応じて行うこととしており、また特に督促状も送付しなかったこともあって、実施率が低迷したと思われる。スクリーニング検査陽性例に確認検査を行わなかったり、対象外の年齢 (3 歳未満) であっても検査を行っていたりするなど、プロトコール遵守の面での問題も指摘された。

少数ではあるが、栄養方法別に母子感染率を計算してみると、完全人工栄養では 3.3% (1/30)、短期母乳栄養では 0% (0/10)、長期母乳栄養では 36% (4/11)、栄養法不明例 0% (0/7) であった (表 2)。ただし、長期母乳となって母子感染にまで至った例のうち、少なくとも 2 例は元々短期母乳を目指したものであった。

今回の調査は「実際に行われた栄養方法」のみを聴取しており、「短期母乳を目指したが、結果として長期母乳になってしまった事例」を挙げる事が出来ていない。しかし、

以前から危惧されているように、短期母乳を選択した場合に短期で止めることが出来ず、結果として長期母乳になってしまうケースは少なくないようだ。栄養方法の選択は、個々の栄養法のメリット・デメリットを正確に提示した上で、母体が自己決定することが求められているにもかかわらず、医療側が短期母乳栄養を強く勧め、なおかつ途中で止めることの大変さには何ら言及せず、どうすれば離乳できるかの指導・教育もなかったことは、非常に大きな問題だと思われる。

今回、完全人工栄養であったにもかかわらず母子感染が成立した事例が1例あった。胎内感染か産道感染と思われるが、このケースで特記すべきことは、母親自身は比較的最近になって(おそらくパートナーからの性行為感染によって)キャリアになったと思われること、そして母親自身の viral load が非常に低かったことである。児が3歳に達した時点での母親の viral load が、児の妊娠・分娩時の viral load を反映しているものかどうかは不明であるが、母親の viral load の高さが母子感染のリスク因子となると一般に言われていることが、必ずしも当てはまらないことを示している。もしかしたら、比較的最近になって感染したために、十分な免疫応答が確立しておらず、胎内感染または周産期感染を防ぐための特異的免疫応答を児に付与することが出来なかったのかも知れない。

E . 結論

少数例での検討であるが、長期母乳のリスクが再確認された。また、短期母乳の場合には、離乳の難しさを説明した上で自己決定してもらうことと離乳指導の重要性についても再認識する事例を経験した。

F . 研究発表

1. 論文発表

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.

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.

森内昌子、森内浩幸. 特集クローズアップ 感染症 ~ HTLV-1 母子感染予防におけるカウンセリングのコツ. 小児内科 44(7):1203-7, 2012.

森内昌子、森内浩幸. ウイルス感染症検査診断の新しい展開 HIV, HTLV-1. 臨床と微生物 39(6):692-8, 2012.

森内昌子、森内浩幸. ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 感染と母乳. 助産雑誌 2012; 66(2): 162-167.

森内昌子、森内浩幸. ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) と母乳. 日本母乳哺育学会雑誌 2012; 5(2): 53-8.

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(1):8-11.

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 . 臨床助産ケア スキルの強化 2013;5(6):16-23.

Moriuchi H, Masuzaki H, Doi H, Katamine S. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I. *Pediatr Infect Dis J.* 32(2): 175-7, 2013.

2. 学会発表

Moriuchi H. Symposium: Recent Advances in Clinical Virology in Asia. Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and human T-cell leukemia virus. Pediatric Academic Societies & Asian Society for Pediatric Research Annual Meeting. April 30 – May 3, 2011. Denver, USA.

森内浩幸、土居浩、長谷川寛雄、佐々木大介、上平憲. ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-I) 母子感染例における Proviral Load の検討. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪. 2012 年 11 月 13-15 日.

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. 大宮. 2013 年 7 月 8-10 日.

G . 知的所有権の取得状況

該当なし。

表 1. HTLV-1 母子感染例のまとめ*

症例	子の生年月	性別	栄養法	備考	PVL (/1.0E+04 cells)	
					子	母
1	2006/5	男	母乳 9 か月	短期母乳失敗例	<4.0E+01	<4.3E+01
2	2008/1	男	完全人工栄養	第三子 (第一子の時は HTLV 抗体陰性)	Nested PCR でのみ検出	未実施
3	2008/11	女	母乳 10 か月	短期母乳失敗例	5.75E+01	3.42E+02
4	2009/3	男	母乳 17 か月	HTLV 抗体検査未実施	5.50E+01	3.62E+02
5	2010/3	男	母乳 (? か月)	確認検査未実施	未実施	未実施

*確認検査未実施の疑い例 1 例 (症例 5) も含む。

表 2. 栄養方法と感染率

栄養方法	全体数	母子感染例	母子感染率 (%)
完全人工栄養	30	1	3.3
短期母乳(90 日以内)	10	0	0
長期母乳(90 日以上)	11	4*	36
不明	7	0	0
合計	58	5	8.6

*短期母乳のつもりで結果的に長期母乳となった例を 2 例含む。

注：ここで掲げる栄養方法は、実際に行われたものを示しており、当初予定していた栄養方法ではない。

