

in 1987, as blood transfusion and breastfeeding from mother to child are major routes of viral transmission (Iwanaga et al., 2009). A recent survey (Miyana et al., 2009) in the HTLV-1 endemic region revealed that the most common clinical entity was still HU, followed by Vogt-Koyanagi-Harada disease, sarcoidosis, and others. However, new cases of HU clearly decreased with time, while the prevalence of Vogt-Koyanagi-Harada disease and sarcoidosis has not changed much in the last two decades. The age distribution of HTLV-1 seroprevalence of all patients with uveitis including HU and of patients with uveitis excluding HU showed that the HTLV-1 seroprevalence increased with age in patients of both groups (Yoshimura et al., 1993; Takahashi et al., 2000; Miyana et al., 2009). As for the sex, higher prevalence rates were found in women, especially after 40 years of age. HTLV-1 is known to be transmitted by infected lymphocytes in sperm and this may contribute to the higher prevalence of the disease in women than in men (Yoshimura et al., 1993; Takahashi et al., 2000; Miyana et al., 2009). As for the prevalence of HU in different parts of the world, the prevalences of HU in Martinique (Merle et al., 2002) and Brazil (Rathsam-Pinheiro et al., 2009) are lower than that in Japan (Yamamoto et al., 1999; Pinheiro et al., 2006). In general, as migration to metropolitan areas is on the rise, the number of HTLV-1 carriers in metropolitan areas (for example, Tokyo) is significantly increasing (Uchimarui et al., 2008), although the number of carriers is still the highest in the endemic areas. In consideration of this evidence, it is estimated that the number of patients with HU is prospectively increasing in metropolitan areas. Therefore, careful examination concerning HU is needed for the diagnosis of uveitis.

### CLINICAL MANIFESTATIONS

A recent report indicated that ocular disturbances may be the first manifestations of HTLV-1 infection to come to clinical attention, in addition to neurologic and rheumatologic signs and symptoms

(Poetker et al., 2011). Therefore, all patients presenting for an initial diagnosis should be strictly screened for ocular symptoms. The major symptoms of HU at initial presentation are sudden onset of floaters, foggy vision, and blurred vision. Other symptoms are pain/burning, itching, and foreign body sensation. These symptoms appear in all geographic regions according to studies in Japan, Brazil, and Martinique (Yoshimura et al., 1993; Merle et al., 2002; Pinheiro et al., 2006). Regarding the anatomic diagnosis of uveitis according to the criteria of the International Uveitis Study Group, most patients had an intermediate degree of uveitis with moderate or heavy vitreous opacities (fine cells and lacework-like membranous opacities). The vitreous opacities were the most impressive findings and were accompanied by mild iritis and mild retinal vasculitis, but no uveoretinal lesions (Yoshimura et al., 1993). The ocular inflammation of HU was unilateral or bilateral (Yoshimura et al., 1993; Merle et al., 2002; Pinheiro et al., 2006). An association between HU and Graves' disease has been reported; HU occurs after the onset of Graves' disease in all cases (Yamaguchi et al., 1994). The most recent study (Miyana et al., 2009) reported a similar incidence of HU after Graves' disease as that reported by Yamaguchi et al. (1994). Only a few cases of HU develop into HAM/TSP, but no literature has reported that ATL develops in patients with HU during their clinical course. Further patient-tracking research is ongoing to determine whether HU is a risk factor for the development of ATL or HAM/TSP.

### DIAGNOSIS

Considering seroepidemiological and clinical studies, the diagnosis of HU should be based on seropositivity for HTLV-1 with no systemic evidence of HTLV-1-related diseases (such as ATL or HAM/TSP) and exclusion of other uveitis entities with defined causes. Therefore, all clinical entities of uveitis with defined causes should be excluded by careful ophthalmic and systemic examinations. Patients with HU should not have ophthalmic and systemic symptoms that are compatible with other types of uveitis such as Behçet's disease, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, and sarcoidosis.

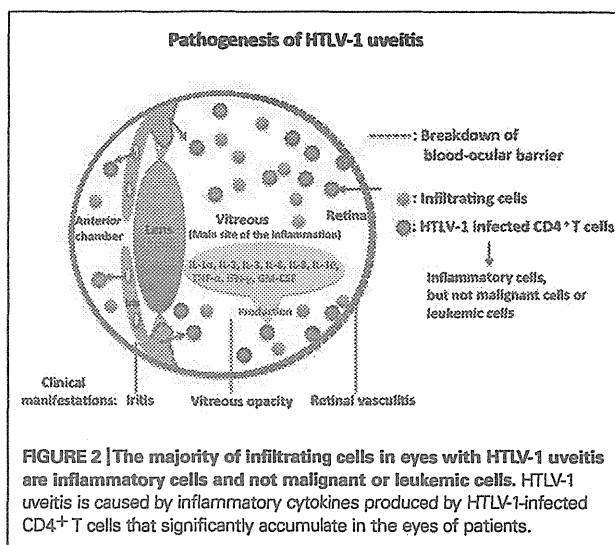
### PATHOGENESIS

Eye research has progressed significantly in accordance with the development of modern molecular biological technology, such as the polymerase chain reaction and flow cytometry. Many fundamental findings have been obtained in the study of HU pathogenesis. The cells floating in the anterior chamber of the eye with HU consisted of lymphocytes with a small proportion of macrophages. No malignant cells or leukemic cells were detected in the aqueous humor of the patients with HU (Masuoka et al., 1995). The majority of infiltrating cells in the aqueous humor of patients with HU were CD3<sup>+</sup> T cells (Ono et al., 1997). Analysis by polymerase chain reaction of ocular-infiltrating cells revealed that HTLV-1 proviral DNA was detected in almost all patients with HU. However, proviral DNA was not detected in patients with uveitis of other defined etiology who were seropositive for HTLV-1. These data suggest that HTLV-1-infected cells are present at the local site of HU (Ono et al., 1997). Furthermore, expression of viral mRNA was detected by

reverse transcriptase-polymerase chain reaction from the inflammatory cells in the aqueous humor. More direct evidence of HTLV-1 in the pathogenesis of HU has been provided by using TCC derived from intraocular tissues of eyes with HU. Proviral DNA of HTLV-1 was identified in TCC from the ocular fluid (Sagawa et al., 1995). Immunohistochemical staining showed that HTLV-1 env and gag proteins were detectable in HTLV-1 provirus-positive TCC. Furthermore, electron microscopic observation of the TCC identified HTLV-1 virus particles, the mean diameter of which was 102 nm (Sagawa et al., 1995). Most HTLV-1-infected TCC had a CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> phenotype and had polyclonal TCR $\alpha$  usage (Sagawa et al., 1995). The HTLV-1-infected TCC produced significant amounts of IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , and GM-CSF, which are potent cytokines capable of inducing immune reactions and inflammation at the intraocular tissue level (Sagawa et al., 1995). These data suggest that cytokine production by HTLV-1-infected T cells in intraocular tissues is responsible for intraocular inflammation, i.e., uveitis (Figure 2). In addition to this molecular biological/immunological evidence, virological research supported the pathogenicity of HTLV-1 in the eye by the following three pieces of evidence: (1) the HTLV-1 provirus load in patients with HU is significantly higher than that in asymptomatic carriers without uveitis (Ono et al., 1995); (2) the proviral load in peripheral blood mononuclear cells correlates with the intensity of intraocular inflammation (Ono et al., 1998); and (3) the proviral load in the eyes of patients with HU is significantly higher than that present in peripheral blood mononuclear cells (Ono et al., 1997). Serologic data showed that the antibody level against HTLV-1 in patients with HU was similar to that in asymptomatic carriers of HTLV-1, but was lower than that in patients with HTLV-1-associated myelopathy (Mochizuki et al., 1992b). Antibody to the virus in the aqueous humor was also detected in all tested samples from patients with HU. Flow cytometry analysis indicated that the CD4 fraction was elevated and the CD8 fraction was decreased in peripheral lymphocytes from patients with HU, thereby elevating the CD4/8 ratio in the HU group as compared with the seronegative group. Furthermore, the CD25 fraction of T lymphocytes with expression of interleukin 2 receptors was significantly elevated in patients with HU. The serum levels of soluble interleukin 2 receptors (sIL2R or sCD25) were also significantly higher in patients with HU than in seronegative healthy controls (Yoshimura et al., 1993). Taken together, these laboratory data suggest that the immune-mediated mechanism, particularly involving CD4<sup>+</sup> T cells, plays a critical role in the pathogenesis of HU.

### THERAPY

Immunopathogenesis studies of HU showed that the majority of ocular-infiltrating cells are inflammatory cells, but not malignant cells. Also, a series of studies showed that HU is caused by inflammatory cytokines produced by HTLV-1-infected CD4<sup>+</sup> T cells that significantly accumulate in the eyes of the patients. Furthermore, the addition of corticosteroids in the culture medium suppressed the cytokine production (Sagawa et al., 1995). Therefore, corticosteroid treatment is effective for treating the intraocular inflammation of patients with HU by



**FIGURE 2 |** The majority of infiltrating cells in eyes with HTLV-1 uveitis are inflammatory cells and not malignant or leukemic cells. HTLV-1 uveitis is caused by inflammatory cytokines produced by HTLV-1-infected CD4<sup>+</sup> T cells that significantly accumulate in the eyes of patients.

suppressing the cytokine production of HTLV-1-infected CD4<sup>+</sup> T cells. Clinical management should be performed according to the degree of ocular inflammation. HU with a mild degree of ocular inflammation can be managed by topical non-corticosteroidal or corticosteroidal anti-inflammatory drugs. A sub-Tenon's injection of corticosteroids may be used when the patients have moderate inflammatory activity in the vitreous cavity. If the vitreous inflammatory activity and the retinal vasculitis are severe, oral corticosteroids should be given, but the long-term administration of a systemic corticosteroid should be avoided. In most cases, intraocular inflammation is markedly improved with these therapies and complete remission is achieved. The visual prognosis for cases of HU is generally good with these corticosteroid treatments, although approximately 60% of patients experience recurrences of uveitis (Yoshimura et al., 1993).

### CONCLUSION

We reviewed the seroepidemiological, clinical, molecular biological, and virological studies that established the HU entity and clarified the immunopathogenesis and the clinical management of HU. Corticosteroid is the only effective treatment for HU to suppress the cytokines produced by infiltrating HTLV-1-infected cells; however, it is unknown whether long-term corticosteroid treatment adversely affects patients with HU. Many mechanisms in HU remain unclear, such as how HTLV-1-infected CD4<sup>+</sup> cells break down the ocular blood barrier and why the vitreous humor is the major site of inflammation (Figure 2). We may be able to find more effective treatments if we can understand the mechanism of HU in more detail. Recent studies have shown new insights into HTLV-1 infection and pathogenesis by pursuing the molecular functions of HTLV-1 basic leucine zipper factor and Tax (Yasunaga and Matsuoka, 2011). However, few studies have been conducted to apply these new findings to HU research. Further investigation is needed to establish a specific treatment for HU. HU results from HTLV-1 infection; therefore, the most important means of preventing this disease is by spreading the knowledge about HTLV-1.

## REFERENCES

- Forrester, J. V. (1991). Uveitis: pathogenesis. *Lancet* 338, 1498–1501.
- Gessain, A., Barin, F., Vernant, J. C., Gout, O., Maurs, L., Calender, A., and de Thé, G. (1985). Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 8452, 407–410.
- Hinuma, Y., Nagata, K., Hanaoka, M., Nakai, M., Matsumoto, T., Kinoshita, K. I., Shirakawa, S., and Miyoshi, I. (1981). Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78, 6476–6480.
- Iwanaga, M., Chiyoda, S., Kusaba, E., and Kamihira, S. (2009). Trends in the seroprevalence of HTLV-1 in Japanese blood donors in Nagasaki Prefecture, 2000–2006. *Int. J. Hematol.* 90, 186–190.
- Masuoka, K., Sagawa, K., Mochizuki, M., Oizumi, K., and Itoh, K. (1995). Polyclonal use of T-cell receptor alpha for human T-cell lymphotropic virus type 1-infected T cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36, 254–258.
- Merle, H., Cabre, P., Olindo, S., Merle, S., and Smadja, D. (2002). Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in Martinique (French West Indies). *Am. J. Ophthalmol.* 134, 190–195.
- Miyayama, M., Shimizu, K., Kawaguchi, T., Miyata, K., and Mochizuki, M. (2009). A clinical survey of uveitis in HTLV-1 endemic region. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 17, 335–341.
- Mochizuki, M., Watanabe, T., Yamaguchi, K., Tajima, K., Yoshimura, K., Nakashima, S., Araki, S., Miyata, N., Mori, S., and Takatsuki, K. (1992a). Uveitis associated with human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1): seroepidemiologic, clinical, and virological studies. *J. Infect. Dis.* 166, 943–944.
- Mochizuki, M., Watanabe, T., Yamaguchi, K., Yoshimura, K., Nakashima, S., Shirao, M., Araki, K., Takatsuki, K., Mori, S., and Miyata, N. (1992b). Uveitis associated with human T cell-lymphotropic virus type 1. *Am. J. Ophthalmol.* 114, 123–129.
- Mochizuki, M., Yamaguchi, K., Takatsuki, K., Watanabe, T., Mori, S., and Tajima, K. (1992c). HTLV-1 and uveitis. *Lancet* 339, 1110.
- Ohba, N., Matsumoto, M., Sameshima, M., Kabayama, Y., Nakao, K., Unoki, K., Uehara, F., Kawano, K., Maruyama, I., and Osame, M. (1989). Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. *Jpn. J. Ophthalmol.* 33, 1–12.
- Ono, A., Ikeda, E., Mochizuki, M., Matsuo, M., Yamaguchi, K., Sawada, T., Yamane, S., Tokudome, S., and Watanabe, T. (1998). Provirus load in patients with human T-cell leukemia virus type 1 uveitis correlates with precedent Graves' disease and disease activities. *Jpn. J. Cancer Res.* 89, 608–614.
- Ono, A., Mochizuki, M., Yamaguchi, K., Miyata, N., and Watanabe, T. (1995). Increased number of circulating HTLV-1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. *Br. J. Ophthalmol.* 79, 270–276.
- Ono, A., Mochizuki, M., Yamaguchi, K., Miyata, N., and Watanabe, T. (1997). Immunologic and virologic characterization of the primary infiltrating cells in the aqueous humor of human T-cell leukemia virus type-1 uveitis. Accumulation of the human T-cell leukemia virus type-1-infected cells and constitutive expression of viral and interleukin-6 messenger ribonucleic acids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 38, 676–689.
- Osame, M., Usuku, K., Izumo, S., Ijichi, N., Amitani, H., Igata, A., Matsumoto, M., and Tara, M. (1986). HTLV-I associated myelopathy: a new clinical entity. *Lancet* 8488, 1031–1032.
- Pinheiro, S. R., Martins-Filho, O. A., Ribas, J. G., Catalan-Soares, B. C., Proietti, F. A., Namen-Lopes, S., Brito-Melo, G. E., Carneiro-Proietti, A. B., and Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group (GIPH). (2006). Immunologic markers, uveitis, and keratoconjunctivitis sicca associated with human T-cell lymphotropic virus type 1. *Am. J. Ophthalmol.* 20, 1–5.
- Poetker, S. K., Porto, A. R., Giozza, S. P., Muniz, A. L., Caskey, M. R., Carvalho, E. M., and Glesby, M. J. (2011). Clinical manifestations in individuals with recent diagnosis of HTLV type I infection. *J. Clin. Virol.* 51, 54–58.
- Poiesz, B. J., Ruscetti, F. W., Gazdar, A. F., Bunn, P. A., Minna, J. D., and Gallo, R. C. (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77, 7415–7419.
- Rathsam-Pinheiro, R. H., Boa-Sorte, N., Castro-Lima-Vargens, C., Pinheiro, C. A., Castro-Lima, H., and Galvão-Castro, B. (2009). Ocular lesions in HTLV-1 infected patients from Salvador, State of Bahia: the city with the highest prevalence of this infection in Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 42, 633–637.
- Sagawa, K., Mochizuki, M., Masuoka, K., Katagiri, K., Katayama, T., Maeda, T., Tanimoto, A., Sugita, S., Watanabe, T., and Itoh, K. (1995). Immunopathological mechanisms of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) uveitis. Detection of HTLV-1-infected T cells in the eye and their constitutive cytokine production. *J. Clin. Invest.* 95, 852–858.
- Shirao, M., Yoshimura, K., Mochizuki, M., Araki, S., Miyata, N., Yamaguchi, K., Takatsuki, K., Watanabe, T., Mori, S., and Tajima, K. (1993). Uveitis in human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) carriers-1. A seroepidemiological study. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 97, 726–732.
- Takahashi, T., Takase, H., Urano, T., Sugita, S., Miyata, K., Miyata, N., and Mochizuki, M. (2000). Clinical features of human T-lymphotropic virus type 1 uveitis: a long-term follow-up. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 8, 235–241.
- Temin, H. M., and Baltimore, D. (1972). RNA-directed DNA synthesis and RNA tumor viruses. *Adv. Virus Res.* 17, 129–186.
- Uchimaru, K., Nakamura, Y., Tojo, A., Watanabe, T., and Yamaguchi, K. (2008). Factors predisposing to HTLV-1 infection in residents of the greater Tokyo area. *Int. J. Hematol.* 88, 565–570.
- Watanabe, T. (2011). Current status of HTLV-1 infection. *Int. J. Hematol.* 94, 430–434.
- Yamaguchi, K., Mochizuki, M., Watanabe, T., Yoshimura, K., Shirao, M., Araki, S., Miyata, N., Mori, S., Kiyokawa, T., and Takatsuki, K. (1994). Human T lymphotropic virus type 1 uveitis after Graves' disease. *Br. J. Ophthalmol.* 78, 163–166.
- Yamamoto, J. H., Segurado, A. A., Hirata, C. E., Sampaio, M. W., Souza, E. C., Ukui, Y., Cliquet, M., Saéz-Alquizar, A., Olivales, E., and Mochizuki, M. (1999). Human T-lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in São Paulo, Brazil. *Arch. Ophthalmol.* 117, 513–517.
- Yasunaga, J., and Matsuo, M. (2011). Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. *Int. J. Hematol.* 94, 435–442.
- Yoshida, M., Seiki, M., Yamaguchi, K., and Takatsuki, K. (1984). Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81, 2534–2537.
- Yoshimura, K., Mochizuki, M., Araki, S., Miyata, N., Yamaguchi, K., Tajima, K., and Watanabe, T. (1993). Clinical and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 116, 156–163.

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 01 May 2012; paper pending published: 22 May 2012; accepted: 10 July 2012; published online: 24 July 2012.  
 Citation: Kamoi K and Mochizuki M (2012) HTLV-1 uveitis. *Front. Microbiol.* 3:270. doi: 10.3389/fmicb.2012.00270  
 This article was submitted to *Frontiers in Microbiology*, a specialty of *Frontiers in Microbiology*.  
 Copyright © 2012 Kamoi and Mochizuki. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in other forums, provided the original authors and source are credited and subject to any copyright notices concerning any third-party graphics etc.

# HTLV-I 母子感染対策

齋藤 滋\*

HTLV-I は、ATL や HAM の原因ウイルスであるが、いったん感染すると薬剤などでウイルスを排除できない。そのため、感染予防が極めて重要であり、母乳を介した母子感染を減少させるため、妊婦にスクリーニングが行われている。一次スクリーニングで陽性となれば、必ずウェスタンブロット (WB) 法を確認検査として行い、陽性となればキャリアと同定し、陰性であれば母乳哺育を勧める。判定保留者には、PCR 法を行うことを提案する。キャリアに対して、人工乳、3 カ月までの短期母乳、凍結母乳の 3 つの方法を提示し、それぞれのメリット、デメリットを説明し、患者に選択してもらう。短期母乳、凍結母乳を選択した場合、継続的な地域の助産師、保健師のサポートが必要である。

## はじめに

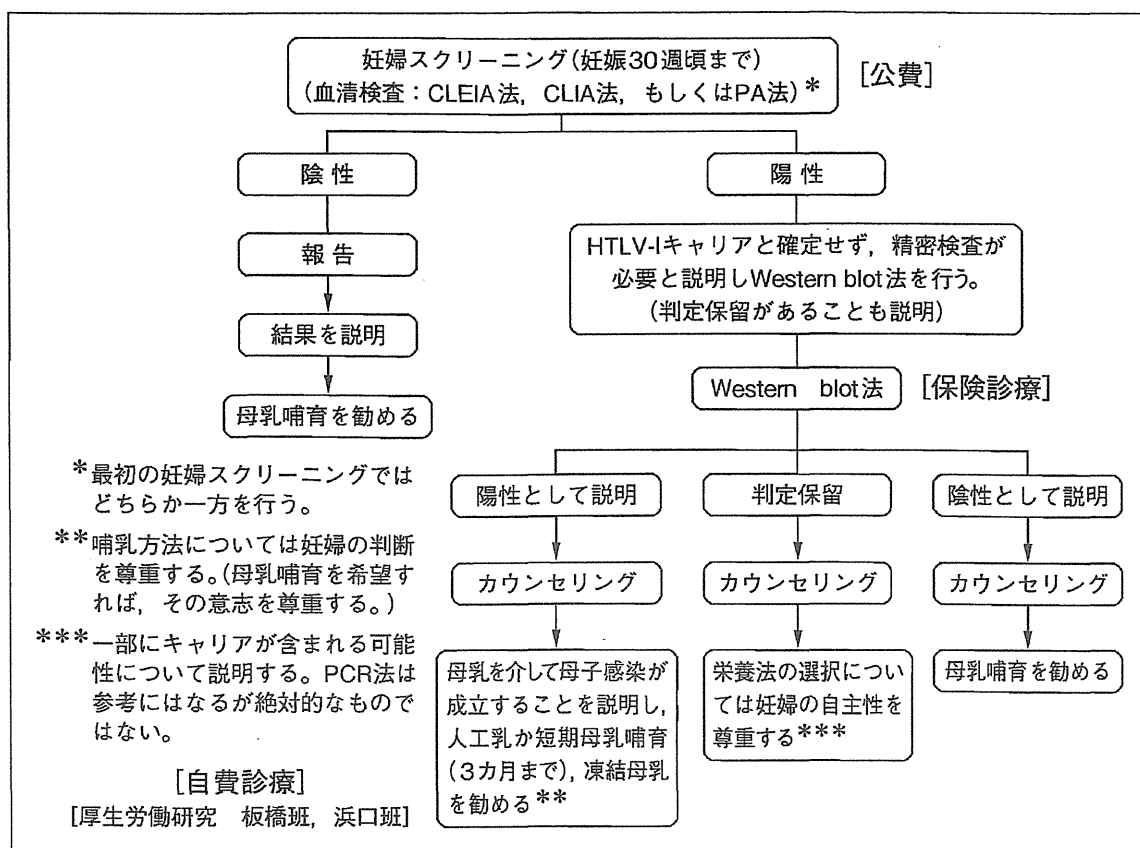
1981 年に HTLV-I が ATL (adult T cell leukemia: 成人 T 細胞白血病) の原因ウイルスとして同定され<sup>1)</sup>、1991 年に重松班より HTLV-I 母子感染に対する見解が発表され<sup>2)</sup>、① 全国でキャリアは 120 万人いる、② 母子感染率は 15~25% に生じる、③ 母子感染の主体は母乳を介する経路 (母子感染の約 90%) である、④ 新しい差別の対象とならないため、キャリア率の高い地域以外では対策不要、と報告された。しかし、2007 年の厚生労働研究 山口班報告<sup>3)</sup>で、献血者からの HTLV-I キャリア数を推定すると、① 全国で 108 万人いること、② HTLV-I キャリアが全国に拡散し、もはや九州、沖縄だけのウイルスでなくなったこと、が明らかとなった。HTLV-I 感染は、① 母乳を介した母子感染、② 性行為を介した感染、③ 輸血を介した感染、の 3 つがあるが、現在は輸血を介した感染は皆無である。ATL の発症は母乳を介した感染の

みで生じること、HTLV-I キャリアの減少と ATL、HAM (HTLV-I 関連脊髄症) 撲滅のためには、母子感染対策が最も効果的であることから、国は、公費で妊婦に対する HTLV-I 抗体検査を助成するようになった。このことは、HTLV-I の撲滅のためには、極めて有益であるが、突然、キャリアと判明した妊婦に対して、正しい情報を提供することが必要であるのみならず、精神的なケアやフォローアップの対応、退院後の母乳管理を含めた助産師や保健師のサポートが必要になる。これまでは任意の検査であったため、検査のメリットのみが強調されてきたが、これからはデメリットに対する十分な対応が求められる。

## 1. 妊婦スクリーニング方法の実際

図 1 に示すように、妊娠 30 週までに抗体検査を行う<sup>4)</sup>。大多数は陰性だが、一部の妊婦が陽性者となる。この際、一次抗体スクリーニングには偽陽性のあることを認識すべきであ

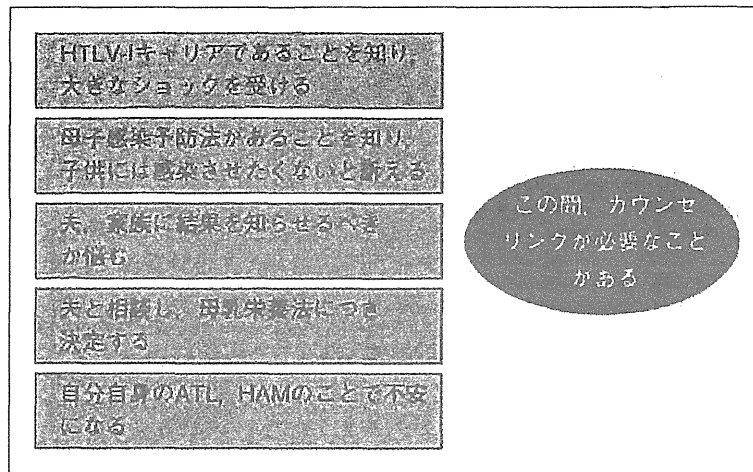
\* Shigeru Saito 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科



#### HTLV-Iスクリーニングの進め方

る<sup>4)</sup>。特にキャリアの多い九州、沖縄以外では一次抗体陽性者の20~30%程度がHTLV-Iキャリアであるにすぎない。このため、精密検査が必要と説明して、必ず確認検査であるWestern blot(WB)法を保険診療で行う。なお、この際、判定保留もあることをあらかじめ伝えておく<sup>4)</sup>、WB法陽性者には、HTLV-Iキャリアとして説明し、HTLV-IウイルスとATL、HAMのこと、母子感染予防法があることを説明する。なお、HTLV-Iキャリアであるとの説明は、本人にのみ行う。家族への説明は本人の許可を得た上で行う。WB法陰性の場合、キャリアでないため妊婦がATLやHAMになる心配もなく、また母乳感染もないことから、母乳哺育を勧める。20~30%に判定保留となるケースがある。この場合、厚生労働研究 板橋班<sup>5)</sup>協力施設(<http://htlv-1mc.org/>参照)に協力していただければ、無償でPCR法を行うことができる。協力施設が近隣にない場合、PCR法は自費診療と

なる。PCR法が陽性であれば、HTLV-Iキャリアとして説明する。PCR法陰性の場合、キャリアでないか、HTLV-Iウイルス量が極めて少ないキャリアのいずれかである。PCR法が陰性であった際、積極的に母乳を制限するエビデンスはない<sup>4)</sup>。しかし、絶対に安全という保障もない。筆者は個人的に「おそらく母乳を長期投与しても、完全人工乳での母子感染率の3%を上回らないであろう。しかし、完全に安全というエビデンスは今のところない。どうしても心配な場合は、短期母乳や凍結母乳でもよい」と説明している。このような症例が厚生労働研究 板橋班に登録され、母乳の長期投与の安全性が証明されれば、安心して母乳哺育を推奨できるようになるので<sup>5)</sup>、ぜひともご協力いただきたい。富山県でのデータを基に全国の判定保留者数を推定すると、年間約650人程度存在することになる。



典型的なキャリア例

## 2. HTLV-I キャリアに対する説明

### 1 発病リスクについて

図2に典型的なHTLV-Iキャリアの例を示す。親族にATLやHAMの方がいる場合は、比較的冷静に結果を受容できる場合が多いが、多くの場合、大きなショックを受ける。まずこのウイルスがATLやHAMの原因ウイルスであることを説明するが、ATLの生涯発症率は5%、HAMの発生率は0.25%である。HTLV-Iキャリアの会に「ATLになる確率は5%」と説明したほうがよいか、「40歳を過ぎてから年間およそ1,000人に1人(タバコによる肺癌発症の半分程度)」と説明したほうがよいかを尋ねたところ、妊娠時には精神的に不安定となるため、後者のマイルドな説明にしてほしいとの意見が多かった。説明の際の参考にさせていただきたい。

### 2 栄養法の選択について

次に母子感染を減少させるために、①完全人工栄養、②3カ月までの短期母乳、③凍結解凍母乳の3つの方法があることを説明し(表1)、表2のように、それぞれの方法のメリット、デメリットを説明し、患者の意志で選択してもらう。医師から一方的に栄養方法を強要してはならない。表1に示すように、人工哺育はこれまでに1,500例を超える症例数があり、最も確実に母子感染を減少させることができる。さらに分娩48時間以内にカバサール® 1mg 1回内服

表1 HTLV-I 母子感染率

1990年	母乳哺育	103/788(13.1%)
	人工哺育	36/953(3.8%)
1990年 以降	母乳哺育	
	4カ月以上	93/525(17.7%)
	3カ月以下	3/162(1.9%)
	人工哺育	51/1,553(3.3%)
	凍結母乳	2/64(3.1%)

(厚生労働研究 齋藤班)

のみで、比較的容易に乳汁分泌を停止させることができる。デメリットとしては母子間の母乳を介した愛情形成ができないこと(完全人工栄養でも母子間愛情形成できる)、新生児の呼吸器系や消化管系の感染症のリスクが高くなること(IgAの補給がないため)、ミルク費用などである。3カ月までの短期母乳は、直接母乳も可能で妊婦の満足度も高いが、最大の欠点は途中で母乳哺育を止めることができず、長期母乳となる可能性があることである(約1/4が長期母乳となると推定する報告もある)。そのため産後2カ月末~3カ月に入った頃から、徐々に粉ミルクに切り替えることと、地域の助産師や保健師と協力して、訪問看護などを行い、母乳指導を行うことが望ましい。凍結母乳は栄養的に母乳と変わらず、4カ月以上投与できるメリットがあるが、手間がかかるのが最大の欠点である。搾乳器を用いて母乳を搾乳した後に母乳

表2 栄養法のメリット、デメリット

方法	メリット	デメリット
完全人工栄養	<ul style="list-style-type: none"> <li>最も確実に母子感染を予防する(18%→3%)</li> <li>母乳を止める方法が確立している</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>完全には母子感染を予防できない</li> <li>母子間の母乳哺育を介したスキンシップ、愛情形成が行えない</li> <li>新生児、乳児期の子供の感染症のリスク(IgAが補供されないため)</li> <li>ミルク代(費用)</li> </ul>
3カ月までの短期母乳	<ul style="list-style-type: none"> <li>直接哺乳も可能</li> <li>母子間愛情形成に役立つ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>症例数が少なく十分には安全性が確立していない</li> <li>途中で母乳哺育を止められず、ズルズル長期母乳になる可能性あり(3カ月に入った頃から混合栄養に切り替える必要あり)</li> </ul>
凍結母乳	<ul style="list-style-type: none"> <li>栄養的には母乳と同じ</li> <li>3カ月以上投与できる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>手間がかかる</li> <li>症例数が少なく十分には安全性が確立していない</li> </ul>

バックに入れ、日付と量を明記して家庭用冷凍庫で-20℃で24時間以上凍らせる。哺乳の際は流水または微温湯で解凍し(電子レンジを使うと有効成分が壊れてしまうので不適切)、哺乳瓶で与える。この方法を選択した症例に対しても助産師や保健師の分娩後の支援が望ましい。

富山県では、HTLV-Iキャリアの方が出産し、退院する際に、地域の保健師がサポートする体制があることを説明し、希望した場合に、未熟児・ハイリスク児訪問のシステムを用いて、定期的に保健師がフォローアップしている。このフォローアップ体制は、富山県 HTLV-I 母子感染対策検討会で決定されたので、医師(産婦人科医、小児科医)、助産師、保健師、行政が協力してフォローアップ体制を構築することができた。参考にしていただきたい。

### ③ 夫、家族への説明について

次に出てくる質問は、夫や家族に結果を知らせるべきかで妊婦は悩む。夫婦の状況によっても異なるが、筆者は原則的にキャリア妊婦の許可を得た上で、夫に説明している。これは、① HTLV-I は「親の意志」によって防ぐことができる感染症であり、子供の将来を決定するためには2人で責任を負うほうがよいから、② キャリアである妊婦を支えてくれるのは夫であるか

ら、③ 夫に無断で人工乳、短期母乳、凍結母乳を選択すると、トラブルになる可能性が高いからである。家族に対しての説明は、医療者から提案はしないが、キャリア妊婦から依頼された際には、行うこともある。ただし、HTLV-I が性行為により感染するため、家庭問題に発展することがあり、注意を要する。

### ④ 妊婦の健康への配慮

夫と相談の上、哺乳方法を決定すると、妊婦は自分の健康のことが心配になってくる。ATLやHAMのことは、その概略は産婦人科医でも説明できるが、詳しい説明は血液内科医や神経内科医に依頼する。各都道府県で、HTLV-I 母子感染対策協議会が設置されているので、担当の医師を決めておき、相談に応ずる体制づくりが必要である。その際、重要なことは、普通の生活を送ってよいと説明することで、定期的なフォローアップも原則必要ない。ただし、HAMの場合、徐々に進行することが多いので、歩行障害や膀胱直腸障害が出現すれば、早めに来院するように指示したほうが、病気の進行をくい止めることができる。またリンパ節腫脹、発熱、皮膚症状が出現すればATLの可能性があるので、血液内科を受診するように指示しておく。



表3 今後の HTLV-I キャリア数と ATL 患者の推定数

	分娩数 人	キャリア率	推定キャリア数	母子感染例	母子感染からの ATL 発症患者数
2010年	107万人	0.13%	1,441人	43人	2.2人
2040年	100万人	0.02%	200人	6人	0.3人

仮定1：栄養法の介入により母子感染が3%に減少

仮定2：生涯ATL発症率を5%

このままだと30年経ると日本からATLを撲滅できる

### 3. 以前と現在の体制のどこが変化したのか

まず、国が公費で妊婦のHTLV-I抗体検査費用を補助し、日本からATL、HAMといった難病を撲滅するよう動き出したことである。第2として、以前は一方的に医師が栄養方法を決めていたが、人工乳、3カ月までの短期母乳、凍結母乳の3つの栄養方法を呈示し、メリット、デメリットを説明した上で患者の意志で、栄養方法を選択するようになった。第3として、突然、HTLV-Iキャリアと告知された妊婦の精神的サポート、母乳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うように、都道府県にHTLV-I母子感染対策協議会や相談窓口が設置されたことである。つまり、検査するだけでなく、キャリアの方々の精神的なサポート、母乳管理の具体的なサポートを行いながら、HTLV-I母子感染を予防する体制が作られたことになる。

#### おわりに

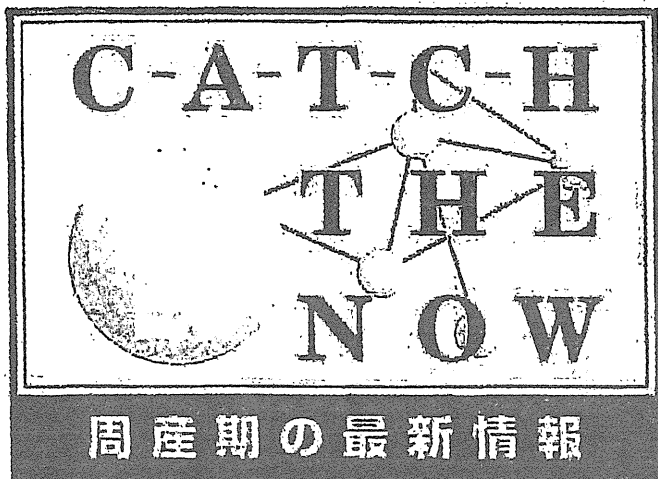
HTLV-I母子感染を防止するのみならず、キャリアの心のケアも配慮した国を挙げての体制ができあがった。表3に示すように、栄養法の介入により母子感染率を3%に減少させるた

め、この事業をあと30年続けると、日本からATLを撲滅できる。全国で妊婦のHTLV-Iスクリーニングが正しく行われ、HTLV-I母子感染が減少し、かつキャリアの健康が維持されることを切望する。

#### 文 献

- 1) Hinuma Y et al : Adult T-cell leukemia : antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc Natl Acad Sci U S A 78 : 6476-6480, 1981
- 2) 厚生省心身障害研究 成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究班 平成2年度報告書 主任研究者 重松逸造.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染研究事業 本邦におけるHTLV-I感染及び関連疾患の実態調査と総合対策 平成20年度研究総括報告書 研究代表者 山口一成.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業 HTLV-Iの母子感染予防に関する研究班 平成21年度総括・分担研究報告書 研究代表者 齋藤 滋.
- 5) 厚生労働科学研究費補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 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年度総括・分担研究報告書 研究代表者 板橋家頭夫.





## はじめに

これまで九州・沖縄など、ごく一部の地域で行われてきたHTLV-I母子感染対策が、2011年から全国で行われるようになった。2011年度からは全国の都道府県でHTLV-I母子感染対策協議会が設置される予定で、各地域での保健指導およびカウンセリング体制の検討、市町村職員などへの研修、HTLV-I母子感染対策に関する普及啓発が行われることになっている。この中で保健所、女性健康支援センターでは授乳に関する指導、助言や不安や悩みのカウンセリングを担当し、産婦人科医療機関では、妊婦のHTLV-I抗体スクリーニング、確認検査の実施、結果の説明の後に授乳に関する指導、助言を行うことになっている<sup>1)</sup>。HTLV-Iは後述するように成人T細胞白血病(ATL)やHTLV-I関連脊髄症(HAM)などの難治性の疾患を、キャリアのごく一部に引き起こすが、母乳を介して母子感染することが知られている<sup>2,3)</sup>。母子感染を防ぐために母乳を制限することを指導するが、従来のように断乳の上、人工乳で育てる方法以外に、母乳を搾乳していった

2011年から全妊婦に対して妊婦健診でHTLV-I抗体検査が行われるようになった。今後、キャリア減少を目指して取っていくべき方策と、キャリア妊婦へのかかわり方など、母子感染対策のために産科スタッフが知っておきたい知識を解説する。

## HTLV-I 母子感染対策のために助産師が知っておきたい知識

齋藤 滋

富山大学医学部産科婦人科教授

ん凍らせてから、解凍して哺乳瓶で与える凍結母乳法<sup>4)</sup>、3カ月までの短期母乳も母子感染を減少させることが分かっている<sup>5)</sup>。臨床現場でHTLV-Iキャリア妊婦に母乳哺育法を直接指導する立場にある助産師や看護師にも、HTLV-Iの知識は必須事項となっており、また不安や悩みのカウンセリングにも対応することが今後増してくると思われる。本稿ではHTLV-I母子感染について概説する。

## HTLV-Iについて

1981年に京都大学の日沼頼夫らにより、成人T細胞白血病(ATL)の原因ウイルスとしてHTLV-Iが発見された<sup>6)</sup>。このウイルスはCD4陽性のT細胞に感染し、いったん感染すると、生涯にわたりウイルスを持ち続ける(キャリアという)。HTLV-Iキャリアは1990年ごろは120万人と推定され、九州・沖縄にキャリアの大半が居住していた<sup>7)</sup>。その後、2006年、2007年の全国調査(厚生労働研究:山口班)で、キャリア数は108万人と少し減少したが、キャリアの居住地が九州・沖縄から、全国に拡散していることが明らかとなった(表1)<sup>8)</sup>。重要なことと

表1 HTLV-Iキャリア推定数（献血者からの陽性率から推定）

地域	1990年		2006年, 2007年	
	キャリア数	キャリア地域別 (%)	キャリア数	キャリア地域別 (%)
北海道・東北	108,000	9.1	74,753	6.9
関東（東京）	128,300	10.8	190,609	17.7
北陸・東海	82,100	6.9	81,802	7.6
近畿	202,300	17.0	171,843	15.9
中国・四国	65,000	5.4	67,133	6.2
九州・沖縄	607,300	50.9	492,582	45.7
全国	1,193,000	100.0	1,078,722	100.0

平成2年度厚生省成人T細胞白血病（ATL）の母子感染防止に関する研究（徳松班）、平成20年度厚生省研究本報におけるHTLV-I感染及び関連疾患の実態調査と総合対策（山口班）のデータを一部改変

して、HTLV-IキャリアのすべてがATLやHAMを発症するのではなく、ATLだと40歳を過ぎたころから毎年キャリア1,000人に1人くらいの発病（生涯発病率は約5%）、HAMでは生涯発病率は0.25%と低率であることを認識する必要がある。HTLV-Iウイルスの感染を家系調査したところ、家族内集積が認められ、母親がキャリアであれば高率に子どもに感染することが知られていた<sup>9)</sup>。その後の詳細な疫学調査、基礎研究により、HTLV-Iは母乳を介して子どもに感染することが判明した。そのほかの感染ルートとして、輸血感染、性行為を介した夫婦間感染があるが、輸血感染に関しては、1986年より献血時に感染症スクリーニングを行っているため、現在は皆無である。ATLの発病には、感染してから数十年を要することから（平均発症年数は58歳である）、ATL患者のすべては母子感染例である。従ってATLを撲滅するためには母子感染対策が極めて重要になる。

国はこれらのことを受け、HTLV-Iを地方の風土病ではなく、全国に広がるウイルスとして認め、母

子感染を防ぐために、妊婦に対するHTLV-I抗体検査を2010年度より公費負担とし、各都道府県にHTLV-I母子感染対策協議会を設置し、スムーズに母子感染対策が行われるように、各都道府県に働き掛けた。



#### 母乳を介した母子感染

HTLV-IはCD4陽性Tリンパ球（免疫を司るリンパ球）の中に潜んでおり、血漿中には存在しない。感染したリンパ球が、非感染リンパ球と接触することにより感染が生じる（図1）。感染は生きたリンパ球同士でないと起こらないので、いったん母乳を凍らせると母乳中のリンパ球は死んでしまうため、感染が起こらなくなる。また母体血中には感染を中和する抗体が存在する。これらの抗体（IgG, IgM, IgA, IgE）の中のIgG抗体は、胎盤を通過して胎児に移行するため、胎児は生まれた際、母体と同量の感染中和抗体を持っている。母体由来の感染中和抗体の半減期は1カ月であるため、出生後3カ月ま

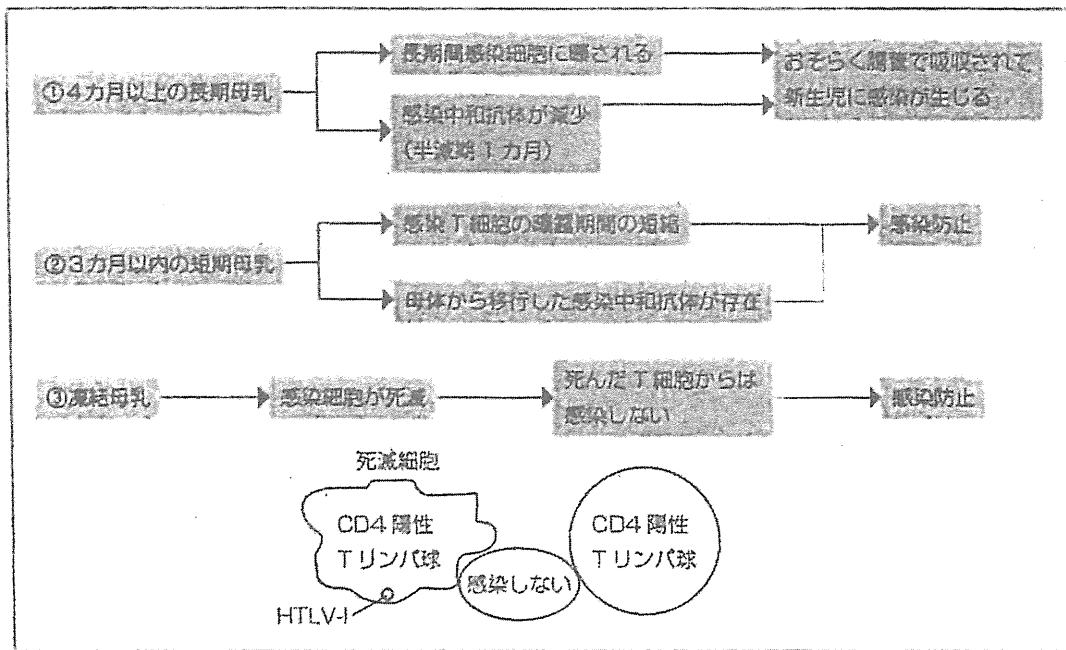
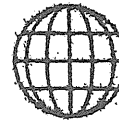


図1 HTLV-I感染様式

では感染中和抗体は、少なくとも8分の1以上存在する。3カ月までの短期授乳だと、感染曝露期間も短くなり、中和抗体も存在するため母子感染が生じにくい(図1)。

表2に1990年までのHTLV-I母子感染率のデータと1990年以降のデータを示す<sup>5)</sup>。1990年ごろまでは、HTLV-I母子感染防止のためには、人工哺育の選択肢しかなかったが、人工乳では母乳哺育に比べて母子感染率が明らかに減少している。1990年以降は、凍結母乳、3カ月までの短期母乳でも十分に人工乳と同程度の母子感染防止効果があることが判明した<sup>5)</sup>。このため2011年発刊の『産婦人科診療ガイドライン 産科編2011』では人工哺育、凍結母乳、3カ月までの短期母乳のいずれかを勧めている<sup>10)</sup>。しかし、一方的に勧めるのではなく、妊婦の意思を尊重する。母子感染のリスクを承知で強

く母乳哺育を希望する際は、妊婦の希望に添うように対応する。



**完全人工栄養、3カ月までの短期母乳、凍結解凍母乳法のメリットとデメリット**

HTLV-Iキャリア妊婦ならびに夫に、上記3つの栄養法を提示した際、必ず各栄養法のメリットとデメリットを質問される。

人工栄養は、感染したリンパ球を子どもが飲むことがなく、これまでに1,500例以上のデータがあり、最も確実に母子感染を防ぐことが証明されている方法である。しかし、約3%に母子感染以外の感染ルートが見られたことから、完全には母子感染を予防できない。また、母子間の母乳哺育を介したスキンシップ、愛情形成が不十分となるデメリットがある。そのほか、母乳中に含まれるIgA抗体が補給され

表2 HTLV-I 母子感染率

〈1990年まで〉	
・母乳哺育	103/788 (13.1%)
・人工哺育	36/953 (3.8%)
〈1990年以降〉	
・母乳哺育	
4カ月以上	93/525 (17.7%)
3カ月以下	3/162 (1.9%)
・人工哺育	51/1,553 (3.3%)
・凍結母乳	2/64 (3.1%)

ないデメリットもある。人工乳の際は、しっかりと子どもを抱きしめ、目を見つめるようにして哺乳するように指導してほしい。また、母乳をあげたいのに母乳をやめたお母さんのその気持ちは、子どもに対する強い愛情であることをカウンセリングしていただきたい。筆者の経験では、人工乳哺育を行ったために母子関係がうまく形成されなかったということはない。

凍結解凍母乳哺育では、まず搾乳を行い、母乳パックに母乳を移してから、1晩から1日間、家庭用冷凍庫（-18度）で母乳を凍らせる。凍結することで感染リンパ球は死滅し、感染性が消失するので、しっかりと凍っていることを確認する。その後、ぬるま湯（37度前後）で解凍し、母乳が人肌の温度になるまで温めて哺乳瓶で哺乳させる。栄養学的には母乳と全く同じなので、IgA抗体も補給される上に、3カ月以上の長期母乳も可能である。ただし手間がかかることと、直接母乳を与えることができないという不満感はある。しかし、この方法は理論的にも妥当性があり、母乳の持つ栄養成分を損なわずに栄養できるので、もう少し普及してもよい方法と思われる。

3カ月までの短期母乳は人工乳と同等の感染予防効果を有し、かつ直接自分の乳房から哺乳できるため、母親の満足感も高く、母子間愛情形成にも有利に働く。ただし、症例数が少ないことと、途中で母乳哺育をやめられずズルズルと長期母乳になるケースが散見されることがある。2カ月の終わりごろ、もしくは3カ月に入ったころより徐々に粉ミルクと母乳の混合栄養にしていき、3カ月末には母乳から人工乳に切り替えることが重要である。また3カ月まで母乳を与えた場合、薬剤で母乳分泌を止めることは難しい。そのため、しばらくは乳房緊満は続くが、乳房を冷やしたりして対応する。4カ月目から凍結母乳に切り替えることは可能かと質問されることがあるが、この点にはいまだエビデンスはない。おそらく感染のリスクは増加しないと思うが、実行される場合は、いまだエビデンスにはなっていないと説明した上で、行っていただきたい。



#### HTLV-I キャリアと説明した後の対応

図2に示すように、妊娠30週ごろまでにHTLV-I抗体スクリーニング法を公費で行う。陽性となった場合、偽陽性である可能性があるため、必ず確認検査が必要であると説明した上で、ウエスタンブロット（WB）法を保険診療で行う<sup>5)</sup>。九州・沖縄などの一部の地域を除いては、一次検査で陽性となった症例の20～30%のみが、真の陽性（キャリア）である。そのため一次検査の結果のみでキャリアと判断せずに、必ずWB法を行い、陽性であれば、その時点でキャリアと説明し、十分な時間をとって対応、説明する<sup>5, 10)</sup>。WB法陰性の場合には、母乳哺育を勧める。ただし、WB法で10～20%に

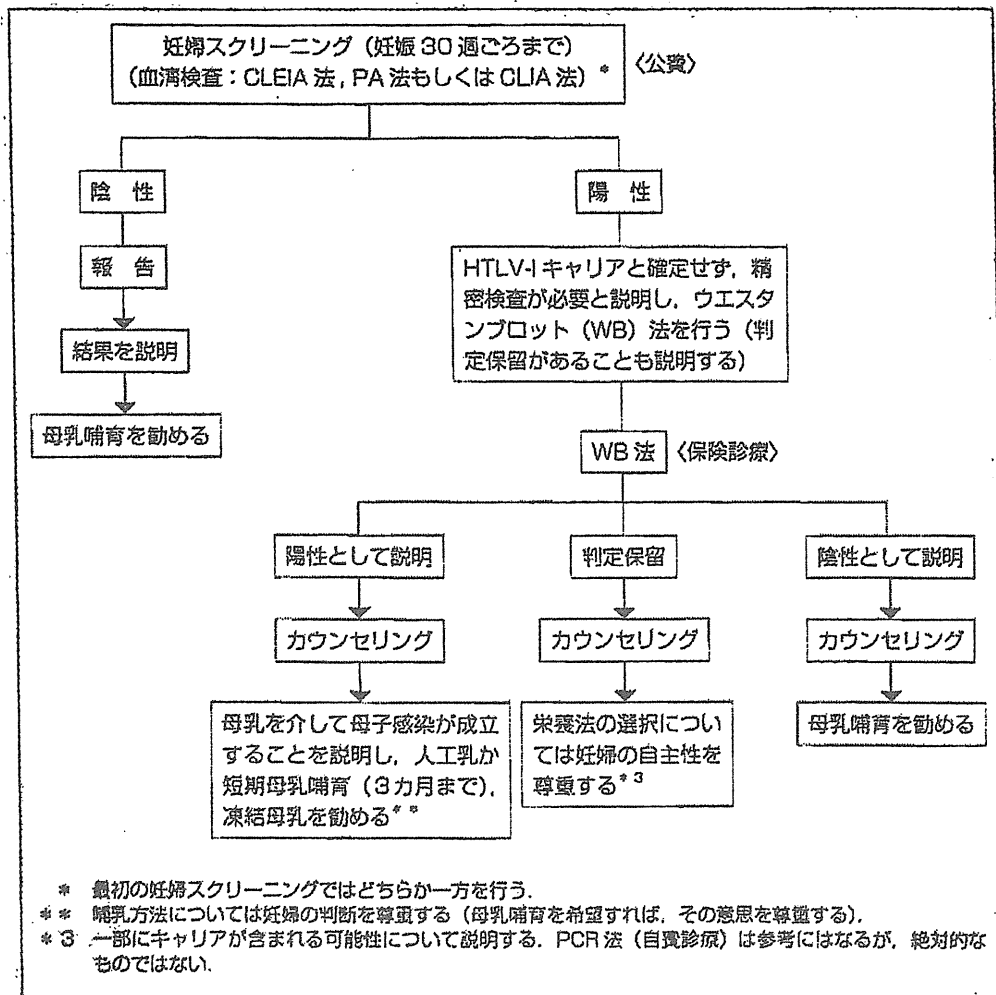
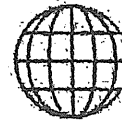


図 2 HTLV-I スクリーニングの進め方

判定保留となるケースがある。このような場合、自費診療となるが PCR 法で精査することも可能である<sup>5)</sup>。しかし、高価な検査であるため、厚生労働研究：板橋班、浜口班が検査会社と協力して無償で判定保留例に PCR 法を行い、その結果を伝える事業を始めたので、これを利用いただきたい。余ったサンプルで、PCR 法の評価を 7 カ所の施設で行い、将来 HTLV-I PCR 法が保険適用される際の試料とさせていただく。また血漿は判定保留の少ない WB 法の確立に役立つ計画である。



### 典型的な HTLV-I キャリア

表 3 に示すように、まず自分が HTLV-I キャリアであることに大きなショックを受ける。HTLV-I キャリアのすべてが ATL, HAM になるのではなく、40 歳を過ぎてからキャリア 1,000 人に 1 人の割合で発症する (喫煙による肺癌の発癌の半分程度) と話し、無用の心配をしないよう説明するが、この際、カウンセリングが必要なこともある。

表3 典型的なキャリア例

1. HTLV-Iキャリアであることを知り、大きなショックを受ける。
2. 母子感染予防法があることを知り、子どもには感染させたくないと言え。
3. 夫、家族に結果を知らせるべきか悩む。
4. 夫と相談し、母乳栄養法について決定する。
5. 自分自身のATL、HAMのことで不安になる。

※1～5の間、カウンセリングが必要なことがある。

次に、子どもにHTLV-Iを感染させることを減らす方法があると説明すると、ほぼすべてのキャリア妊婦は、自分の子どもには感染させたくないと言え。このときは、分かりやすく人工乳、凍結母乳、3カ月までの短期母乳について説明する。

次に必ず、自分がHTLV-Iキャリアであることを夫や家族に伝えるべきか悩む。本人の悩みは深刻なので、医療者側からアドバイスをするとい。夫婦の状況によって変わらと思うが、可能であれば夫には相談したほうがよいと考える。その理由は、HTLV-Iは「親の意思」によって防ぐことが可能な感染症であり、子どもの将来を決定するためには、2人で相談したほうがよいからである。またキャリアである妊婦を支えてくれるのは夫であるからである。しかし、そのほかの家族にキャリアであることを伝える必要は原則的にはなく、またメリットも特別の場合を除いてない。

その後、夫と本人とに対して3つの授乳方法を説明し、いずれかの授乳方法を選択した際は、助産師・看護師は母乳外来などで対応することになる。人工乳を選択した場合は、目の前でほかの患者に乳房管理の指導を行うことは避けるなど、配慮していただきたい。場合によっては相談にも乗ってほしい。凍結母乳もしくは短期母乳を選択した場合は、積極的

に母乳外来などで出産前の乳房管理に努めてほしい。凍結母乳を選択した場合は、搾乳の方法や母乳パックなどの情報を提供していただきたい。3カ月までの短期授乳を選択された場合、2カ月末から3カ月に入った時点で、徐々に粉ミルクに切り替えていく方法を提示していただきたい。

またいったん、授乳法を決めたが、その後に気持ちが揺らぐこともあるので、その際も時間を取って、本人が納得するまで十分に相談に乗ってあげてほしい。

最後にキャリア妊婦は「自分がこの先どうなるのか？」ということ必ず悩む。分娩後もしくは40歳以降になってから、2011年度に全国で設置される予定となっている「HTLV-Iキャリア外来」を紹介して、専門的な話をしてもらおうことを勧めていただきたい。種々の不安を解消した上で、お産に臨み、その後の育児もスムーズにいくよう支援していただきたい。また出産後の赤ちゃんは小児科でフォローしてもらい、3歳時の採血で感染の有無が分かることも説明してほしい。小児科外来でも看護師は育児に関する種々の悩みや質問を受けらと思うので、その際も丁寧な説明をお願いしたい。



#### おわりに

国が本格的にHTLV-I撲滅に向けて動き出した。この中で母子感染予防対策は、最重要課題である。全国で毎年約3,000人の妊婦が突然、HTLV-Iキャリアであると告げられることになるが、十分な説明の上で、医師、助産師、看護師が協力し合って、HTLV-I母子感染が減少し、かつキャリアの健康が維持されることを望む。



## ◆参考文献◆

- 1) HTLV-I 母子感染予防対策保健指導マニュアル. 平成 22 年度厚生労働科学特別研究事業「ヒト T 細胞白血病ウイルス-I 型 (HTLV-I) 母子感染予防のための保健指導の標準化に関する研究」. 研究代表者: 森内浩幸.
- 2) Nakano, S. et al. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*. 75 (12), 1984, 1044-5.
- 3) Yamanouchi, K. et al. Oral transmission of human T-cell leukemia virus type-I into a common marmoset (*Callithrix jacchus*) as an experimental model for milk-borne transmission. *Jpn. J. Cancer Res.* 76 (6), 1985, 481-7.
- 4) Ando, Y. et al. Long-term serological outcome of infants who received frozen-thawed milk from human T-lymphotropic virus type-I positive mothers. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 30 (6), 2004, 436-8.
- 5) 厚生労働科学特別事業: HTLV-I の母子感染予防に関する研究. 平成 21 年度報告書. 研究代表者: 齋藤 滋.
- 6) Hinuma, Y. et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 78 (10), 1981, 6476-80.
- 7) 厚生省心身障害研究. 成人 T 細胞白血病 (ATL) の母子感染防止に関する研究班. 平成 2 年度報告書. 主任研究者: 重松逸造.
- 8) 厚生労働科学補助金: 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 本邦における HTLV-I 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成 20 ~ 22 年度総合研究報告書. 研究代表者: 山口一成.
- 9) Tajima, K. et al. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen: possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*. 73 (6), 1982, 893-901.
- 10) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編. "CQ612: 妊娠中に HTLV-I 抗体陽性が判明した場合は?". 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011. 東京, 日本産科婦人科学会, 2011, 270-2.



最近のトピックス

HTLV-I 感染症

齋藤 滋

はじめに

約 20 年前に厚生省心身障害研究「成人 T 細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究班」報告書が出て、一応の結論が出たはずなのに、どうして最近 HTLV-I 母子感染のことが問題としてとりあげられるようになったのか、多くの方は不思議に思っておられるであろう。本稿では、なぜ国がこれまでの方針を変えて、妊婦 HTLV-I 検査を全国で行うため公費負担としたのか、また産婦人科医が陥りやすいピットホールにつき概説する。

平成 2 年度の HTLV-I 母子感染に対する考え方

当時は HTLV-I と HIV を混同するケースや、キャリアと判明した場合、離婚や社会の差別も生じたため、妊婦 HTLV-I 抗体検査はキャリアの多い九州・沖縄地区のみで行えば、十分な成果があるが、逆に全国で抗体スクリーニングを行うと混乱が生じ、九州・沖縄以外ではキャリア数も少ないため、医療経済的にも有益でないと結論づけた。そのほか、母乳哺育期間も時代の推移に伴い短縮してきているため、自然に HTLV-I キャリアは減少するであろうと考えた。また ATL は九州・沖縄、近畿地区以外では稀な病気であった。そのため、妊婦 HTLV-I 抗体検査は一部の地方のみで、公費補助されることとなった。しかしながら、HTLV-I が原因で発病する ATL は予後が極めて悪く、母乳を介した感染例の一部に発症することから、全国の約 90% の産科診療所、病院では自費診

さいとう しげる 富山大学産科婦人科  
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630  
E-mail address : s30saito@med.u-toyama.ac.jp

療という形で、妊婦 HTLV-I 抗体検査を行ってきた。そして 20 年が経過した。

従来の考え方を見直すことになったきっかけ

2006 年、2007 年に全国の献血者の初回献血時における HTLV-I 抗体陽性率を、各地域別に検討し、その結果が報告された(厚生労働省研究山口班)(表 1)。現在の HTLV-I キャリア数は、少なく見積もっても 108 万人存在し、キャリアが九州・沖縄から全国に拡散していることが明らかとなった。特に関東圏での増加が著しい。また同時に、ATL 患者数も調査しているが、20 年前の約 700 人から現在では約 1,100 人にまで増加していた。これは平均寿命が延長したからであろうが、ATL 患者数は減少するであろうとした 20 年前の予想と異なっていた。また九州地区やそのほかの地区でも、積極的に母子感染対策を講じたのにもかかわらず、20 年前のキャリア数(120 万人)から 108 万人と、キャリア数はさほど減少していないことがわかった。

そこで平成 21 年に厚生労働特別研究事業「HTLV-I の母子感染予防に関する研究班」(研究代表者 齋藤滋)が発足し、従来の HTLV-I 母子感染対策を大きく見直す時期にきていると提言した。つまり、HTLV-I はもはや風土病ではなく、ATL や HTLV-I 関連脊髄症(HTLV-I associated myelopathy : HAM)の撲滅のためには、全国で感染防止対策をとる必要があるとした。政府は HTLV-I 有識者会議や患者の会の意見を受け、HTLV-I 特命チームを発足させ、妊婦に対する HTLV-I 抗体検査を全国で行うための、妊婦健康診査臨時特例交付金の補助単価を 2,290 円引き上げることを決定し

表1 HTLV-I キャリア推定数(献血者からの陽性率から推定)(平成2年度厚生省成人T細胞白血病(ATL)の母子感染防止に関する研究(重松班):平成20年度厚生労働省研究本邦におけるHTLV-I感染及び関連疾患の実態調査と総合対策(山口班)のデータより引用一部改変)

地域	平成2年(1990)		平成18,19年(2006,2007)	
	キャリア数	キャリア地域別(%)	キャリア数	キャリア地域別(%)
北海道・東北	108,000	9.1	74,753	6.9
関東(東京)	128,300	10.8	190,609	17.7
北陸・東海	82,100	6.9	81,802	7.6
近畿	202,300	17.0	171,843	15.9
中国・四国	65,000	5.4	67,133	6.2
九州・沖縄	607,300	50.9	492,582	45.7
全国	1,193,000	100.0	1,078,722	100.0

た。すなわち、国は率先してHTLV-Iウイルス撲滅のために動き出したわけである。このことを受け、産婦人科診療ガイドラインでは、これまで妊娠中の血液検査でHTLV-I抗体の推奨レベルはC(実施すること等が考慮される)であったが、新しい診療ガイドラインではA(強く勧められる)に変更された。これで、全妊婦に対してHTLV-I抗体スクリーニングが実施される体制が整った。あわせて、母子感染予防のための保健指導・カウンセリングの体制作りについても、重点的に取り組むことになり、医療従事者向けマニュアル、保健指導マニュアル改訂、母子健康手帳に挟むリーフレット等を作製し、医療従事者研修会を東京、大阪で開催した。

### HTLV-I 母子感染に対する知見の推移

母子感染の主体は母乳感染であり、約15~25%に生じ、胎内感染や産道感染は約3%にとどまるというこれまでの事実に変化はない。しかし母乳哺育期間が満4カ月以上になると母子感染率が高率になること、逆に満3カ月以内であれば、症例数が少ないものの、母子感染率は低率である可能性がある(表2)。また母乳を一旦凍らせてから解凍して与える凍結母乳でも、母子感染率を低下させる可能性のあることが判明している(表2)。HTLV-Iの感染は、感染した生きたT細胞が、非感染T細胞と接触することで成立する。一方、母体

表2 HTLV-I 母子感染率

1990年	母乳哺育	103/788(13.1%)
	人工哺育	36/953(3.8%)
1990年以降	母乳哺育	
	4カ月以上	93/525(17.7%)
	3カ月以下	3/162(1.9%)
	人工哺育	51/1,553(3.3%)
	凍結母乳	2/64(3.1%)

血中には感染を阻止する中和抗体が存在する。図1に示すごとく、満4カ月以上の長期母乳では長期間感染細胞に曝されることと、母体から胎児へ移行した感染中和抗体の半減期が1カ月であることより、4カ月経つと中和抗体が1/16以下に減少してしまうという二つのことから、約20%と高率に母子感染が成立してしまう。一方、満3カ月未満の短期母乳では曝露期間の短縮と、母体から移行した感染中和抗体が存在するため、母子感染が成立しにくい。また、母乳を凍結させると母乳中の感染T細胞が死滅するために、母子感染が成立しにくいことになる。表2にこれまでの結果を示すが、症例数は少ないものの、満3カ月未満の短期母乳、凍結母乳哺育も母子感染を予防している。そこで産婦人科診療ガイドラインにおいても三つの栄養方法を母子感染予防の観点から呈示し、母親に選択してもらうようにしている(表3)。また、全国でほぼ全例にHTLV-I抗体検査を行うと、陽性となった場合、妊婦の動揺は大きい。突然、キャリアと告知され、母子感染のリスク、

母乳感染

- ① 4 カ月以上の長期母乳 → 長期間感染細胞に曝される (感染細胞率 × 母乳哺育期間がリスク) → おそらく腸管で吸収されて 新生児に感染が生じる
- ② 3 カ月以内の短期母乳 → 感染 T 細胞の曝露期間の短縮 → 感染防止  
 → 母体から移行した感染中和抗体が存在 → 感染防止
- ③ 凍結母乳 → 感染細胞が死滅 → 死んだ T 細胞からは感染しない → 感染防止

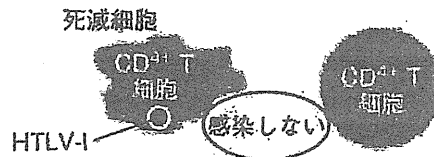


図1 HTLV-I 感染様式

表3 CQ612: 妊娠中に HTLV-I 抗体陽性が判明した場合は? (産婦人科診療ガイドライン新項目)

Answer

1. スクリーニング検査(ゼラチン粒子凝集法や酵素免疫測定法)には偽陽性があることを認識する。(A)
2. スクリーニング陽性の場合、必ず確認検査(ウエスタンブロット法)を行い、確認検査陽性の場合に HTLV-I キャリアと診断し、妊婦に結果を伝える。(A)
3. HTLV-I キャリアの告知は特に慎重に行う。(A)
4. 妊婦本人の希望に基づき、家族への説明可否を判断する。(B)
5. HTLV-I キャリアの場合、経母乳母子感染予防の観点から、以下の栄養方法を選択肢として提示する。(B)
  - 1) 人工栄養
  - 2) 凍結母乳栄養
  - 3) 3 カ月以内の母乳栄養

自身の ATL や HAM のリスク、家族への説明など妊婦は大きな精神的な負担を思いがけず背負い込むことになる。このためカウンセリングやていねいな説明が必要になり、各都道府県で HTLV-I 母子感染対策協議会を設置し、対応することになっている。

実際のスクリーニングとビットフォール

I. HTLV-I 抗体検査の目的

HTLV-I は感染すると、リンパ球の DNA の中に

組み込まれてしまうため、キャリアから HTLV-I をなくすことはできない。妊婦に HTLV-I 抗体検査を勧める目的は、スクリーニング検査で陽性であった場合、子どもに垂直感染する機会を減らすチャンスを得ることができるということである。このように妊婦 HTLV-I スクリーニングは、子どもにとって大きなメリットがあるが、母親にとっては、現在のところメリットがなく精神的なストレスを与えてしまうことになる。そのため、結果を伝える際には、十分な配慮と説明が必要となる。

2. 妊婦の HTLV-I 抗体スクリーニングの進め方

厚生労働省ホームページから多くのポスターをダウンロードでき、また産科診療所にポスターも配布されるので、これらを利用して、妊婦の理解を深めた上で、妊娠初期～30 週頃までに検査を行う。検査法は PA 法、CLEIA 法があるが、いずれの方法でもよい。妊娠 30 週を超えると確認検査も含めて、結果が出るのが 34 週以降となってしまうため、説明や栄養法の選択に十分な時間をとれなくなってしまう。

重要なこととして、1 次スクリーニング検査には偽陽性がある(表 3, 図 2)。1 次スクリーニングは、すべての陽性者を検出するため、実際は感染していなくても陽性になってしまう偽陽性者が 0.5% 程度存在する。これまで、HTLV-I 母子感染対策を行ってきた九州地区では 1 次スクリーニング陽性であれば、自動的に確認検査を行うシステムになっていた。しかし、全国で行われ

るようになった場合、1次スクリーニングは公費で行い、陽性であった場合、保険診療として確認検査(ウエスタンブロット法)を行わなければならない(表3、図3)。特に、感染の少ない地方では、真の陽性率より偽陽性のほうが多い(図2)。繰り返すが、1次スクリーニング陽性の際は、精密検査が必要だと説明し、必ず確認試験であるウエスタンブロット法を保険診療で行う必要がある

(図3)。確認試験を行わず、母乳哺育をあきらめた妊婦が、後に陰性と判明すれば、トラブルとなることは必至である。くれぐれも、この点には留意していただきたい。ウエスタンブロット法で陽性であれば、キャリアとして説明し、カウンセリングした後に、人工乳、凍結母乳、満3カ月までの短期母乳を呈示する。なお、どうしても長期母乳哺育を希望した際は、妊婦の希望を優先する。またウエスタンブロット法が陰性であれば、母乳哺育を勧める。問題は判定保留が10~20%あるということである(図3)。この場合、自費診療となるが、PCR法を施行する方法もある。PCR陽性であればキャリアとして取り扱い、PCR法陰性であれば、積極的に人工乳を勧めなくともよい。現在、HTLV-Iを検出するPCR法の保険収載については検討されているが、今のところ自費診療となることに留意する必要がある。

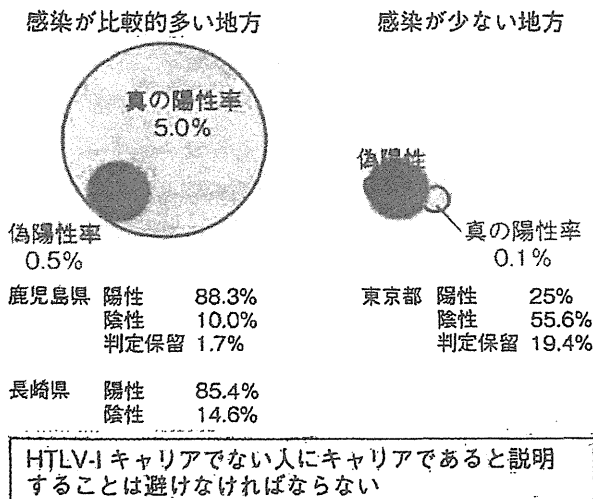


図2 1次検査には偽陽性が一定の比率で出現する

### 3. HTLV-I 確認検査で陽性となった際の対応

結果説明は妊婦本人にのみ伝える。夫への説明は妊婦が望めば、後で行う。夫婦で結果を共有することで、両親の意志により子どもへの感染を防ぐ方法を選ぶことができ、また夫から支えてもら

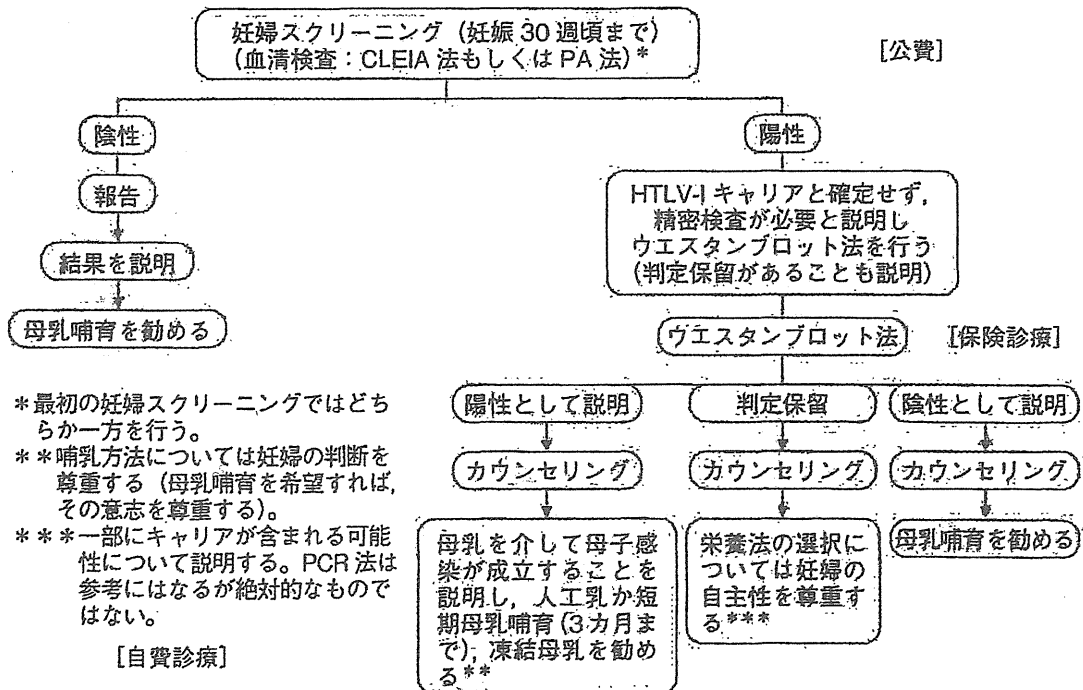


図3 HTLV-Iスクリーニングの進め方

うこともできるからである。しかし、最初から夫婦に結果を伝えることは避けなければならない。

HTLV-Iは、日本で108万人のキャリアがいて、決して稀なウイルスでないこと、キャリアからATLやHAMなどを発症するリスクがあることを説明する。なお、ATLの発症は40歳を過ぎてから年間キャリア1,000人に1人の割合で、HAMは30～50歳の発症が多く年間キャリア3万人に1人の割合で発症することを説明した後、母子感染防止のために人工栄養、満3カ月までの短期母乳、凍結母乳の三つの方法があることを説明する。人工乳のメリットは、現在のところ最も確実な感染予防法であると証明されていることである。しかし直接、自分の乳房から哺乳させることができず、精神的な満足度が得られにくいこと、母乳中に含まれる免疫グロブリン(IgA)の補供ができないこと等である。満3カ月までの短期母乳はメリットも多いが、2カ月頃から混合栄養に切り換え、徐々に人工乳を多くしていかないと、3カ月に急に母乳哺育を中止することは現実的に困難であり、結果的には長期母乳となってしまうことがある。この点が最大の欠点である。凍結母乳は母乳の栄養素を確保でき、感染リンパ球を死滅させることができ、メリットがあるが、手間がかかるのがデメリットであり、多くは3カ月頃に人工乳に自然に移行する。十分に説明した上で、できれば夫婦で栄養法を選択してほしい。人工乳を選択すれば、分娩後48時間以内にカバーサル錠1mg 1回内服、もしくはパーロデル錠2.5mg 2錠分2、10日間内服か、テルロン0.5mg 2錠分2、10日間の服用を行う。

キャリアに関する情報は厳格に秘密を守る必要があり、また家族に知られると家庭内問題を引き起こす場合があるので注意が必要である。病院内のスタッフは、家族の誰と誰が知っているかを把握しておく必要がある。

---

### おわりに

---

すでに産婦人科診療ガイドラインでは妊婦に対するHTLV-Iスクリーニング検査の推奨レベルがAとなっており、スクリーニング陽性であった場合、必ずウエスタンブロット法を行う(推奨レベルA)とされている。これらのことを十分に遵守していただきたい。またHIVやHCVなどのように、十分な予防措置があるにもかかわらず、それを怠り感染が成立した場合、大きな問題となり、その責任を問われることになる。厚生労働省はすでにHTLV-I母子感染に関する情報の提供について各自治体に通知している。そのため、十分な対策をとらなかった場合、産科診療施設がその責任を問われることになる。十分に留意していただきたい。

### 文献

- 1) 研究代表者山口一成：山口班厚生労働省研究・厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 本邦におけるHTLV-1感染及び関連疾患の実態調査と総合対策 平成21年度総括研究報告書、2010
- 2) 研究代表者齋藤 滋：齋藤班厚生労働省研究・厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 HTLV-Iの母子感染予防に関する研究班 平成21年度総括研究報告書、2010

\* \* \*