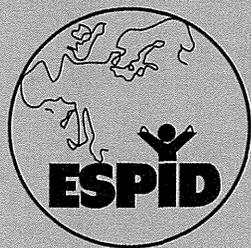


ESPID REPORTS AND REVIEWS



CONTENTS

Mother-to-child Transmission of HTLV-1
Human Bocavirus Infections
Progress Toward a Global Group A Streptococcal Vaccine

EDITORIAL BOARD

Co-Editors: *Delane Shingadia and Irja Lutsar*

Board Members

David Burgner (Melbourne, Australia) Nicole Ritz (Basel, Switzerland) Tobias Tenenbaum (Mannheim, Germany)
Luisa Galli (Florence, Italy) Ira Shah (Mumbai, India) Marc Tebruegge (Southampton, UK)
Cristiana Nascimento-Carvalho (Bahia, Brazil) Matthew Snape (Oxford, UK) Marceline van Furth (Amsterdam, The Netherlands)
Ville Peltola (Turku, Finland) George Syrogiannopoulos (Larissa, Greece) Anne Vergison (Brussels, Belgium)

Mother-to-child Transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1

Hiroyuki Moriuchi, MD, Hideaki Masuzaki, MD,† Hiroshi Doi, MD,‡ and Shigeru Katamine, MD§*

VIROLOGY AND PATHOGENESIS

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1, also known as adult T-cell lymphoma virus type 1) belongs to the oncovirinae subfamily of human retroviruses. Like HIV, it targets CD4⁺ T cells. However, there are 2 critical differences in pathogenesis; firstly, the replication rate is very high in HIV-1 infection, but low in HTLV-1 infection. Therefore, compared with HIV-1, HTLV-1 has relatively low viral burden and high genetic stability. Secondly, although HIV-1 induces death of CD4⁺ T cells, HTLV-1 induces proliferation, and ultimately, transformation of infected CD4⁺ T cells. These differences partly explain the distinct spectrum of diseases caused by these 2 retroviruses.

DISEASE ASSOCIATION WITH HTLV-1 INFECTION

Although most infected individuals remain asymptomatic, HTLV-1 may result in 2 major diseases, adult T-cell leukemia/

lymphoma (ATLL) and HTLV-1-associated myelopathy (HAM)/tropical spastic paraparesis (TSP). ATLL results from clonal proliferation of CD4⁺ T cells, which contain HTLV-1 provirus randomly integrated in to their genome. Four clinical variants of ATLL are described: acute, lymphoma-type, chronic and smoldering, with different clinical manifestations and prognosis. The clinical course of acute and lymphoma-type ATLL is quite aggressive, and overall median survival is 7.7 months despite aggressive treatment.¹ In Japan, >1000 cases of ATLL are diagnosed annually, and the lifetime risk of ATLL in HTLV-1 infected individuals is approximately 5%. ATLL is extremely unusual before 30 years of age. ATLL develops after a long incubation period (a median age of onset is 67 years), and is unlikely to develop if HTLV-1 infection acquired in adult life.² Risk factors for the development of ATLL include high viral load and family history of ATLL.³

In contrast, HAM/TSP is a slowly progressive disorder characterized by unilateral or bilateral lower limb weakness and spasticity, lumbar pain and detrusor instability. The lifetime risk of HAM/TSP is estimated to be 0.25% in Japan² and 1.9% in Jamaica and Trinidad.⁴ In a US prospective study, 3.7% of HTLV-1 carriers were diagnosed with HAM/TSP.⁵ HTLV-1-infected individuals with higher proviral load⁶ and/or particular genetic background⁷ may be at greater risk of developing HAM/TSP. HAM/TSP may develop after an incubation period of several years to decades.

EPIDEMIOLOGY

An estimated 10–20 million people worldwide are infected with HTLV-1, although highly endemic areas are limited to Southern Japan, West and Central Africa, the Caribbean, Central and South America and Melanesia.⁸ This geographical clustering of HTLV-1 carriers may result from the predominance of mother-to-child transmission (MTCT). Unlike HIV, which may be transmitted by free virions or via infected cells, the transmission of HTLV-1 is only cell-associated. As a result, HTLV-1 is less contagious than HIV, requiring more intimate and prolonged contact for transmission. HTLV-1 may be transmitted 1) vertically (from mother to child perinatally or postnatally), 2) sexually or 3) by blood-borne transmission. The increasing HTLV-1 seroprevalence in women with age may reflect the relative efficiency of sexual transmission from men to women, compared with women to men. Blood-borne transmission requires infected cells; therefore, transfusion of blood products containing WBC fraction, but not plasma fraction only, may result in HTLV-1 transmission. Routine screening of blood donations has eliminated transfusion-related HTLV-1 transmission in Japan and many other countries. Transmission through injecting drug use is also possible.

MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION

HTLV-1 is primarily transmitted vertically from mother to child. Data from Nagasaki, an endemic areas in Japan, were

Accepted for publication November 21, 2012.

From the Departments of Pediatrics* and Obstetrics and Gynecology†, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences; ‡Nagasaki South Health Center; and §President's Office, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Hiroyuki Moriuchi, MD, Department of Pediatrics, Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan. E-mail: hiromori@nagasaki-u.ac.jp

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 0891-3668/13/3202-0175

DOI: 10.1097/INF.0b013e31827efc39

The ESPID Reports and Reviews of *Pediatric Infectious Diseases* series topics, authors and contents are chosen and approved independently by the Editorial Board of ESPID.

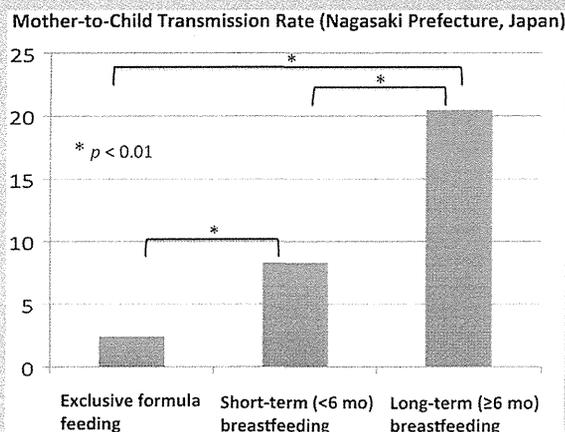


FIGURE 1. MTCT rates by feeding methods in Nagasaki Prefecture, Japan, between 1987 and 2000 are shown (modified from reference¹⁰). There are statistically significant differences between the 3 groups.

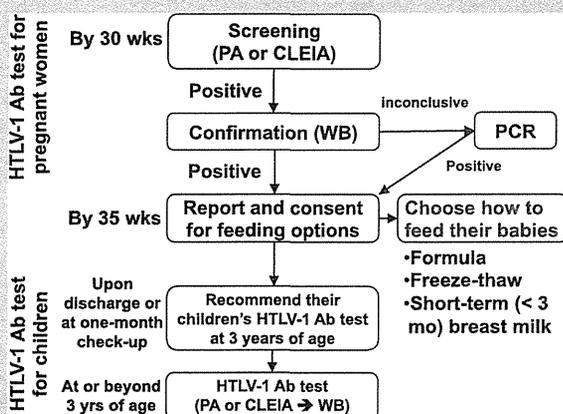


FIGURE 2. A flow chart showing a national program for prevention of MTCT of HTLV-1. The details are described in the text (modified from Moriuchi²⁰). PA indicates particle agglutination; CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; PCR, polymerase chain reaction; WB, Western blotting

the first to demonstrate transmission in breast milk (summarized in Hino et al⁹), a finding subsequently confirmed by other studies. The data supporting the importance of breast-milk transmission included 1) the demonstration of HTLV-1 antigen in breast milk derived from infected mothers; 2) oral administration of fresh human milk derived from HTLV-1-infected mothers to uninfected marmosets led to HTLV-1 infection; 3) a significantly increased HTLV-1 infection rate in breastfed children compared with bottle-fed children and 4) long-term prospective data showing that MTCT rates were 20.5% in infants breastfed for 6 months or more, 8.3% in those breastfed for <6 months and 2.4% in infants exclusively formula-fed (Fig. 1).¹⁰ These data indicate that breastfeeding is the most prevalent, but not the sole route of

MTCT of HTLV-1, and that a longer duration of breastfeeding increases the risk of MTCT.

The source of the virus is thought to be infected lymphocytes in breast milk, and proviral load in breast milk¹¹ or maternal blood¹² appears to contribute to milk-borne transmission. A Jamaican study showed that MTCT occurred at 4.7 and 28.7 per 1000 person months at low and high proviral loads in breast milk, respectively.¹¹

Transmission of HTLV-1 infection to exclusively formula-fed infants indicates that other largely unknown routes of MTCT. Transplacental infection or placental micro-transfusion are less likely, as proviral HTLV-1 DNA in cord blood of infected mothers is not indicative of intrauterine infection, and none of the cord blood samples derived from exclusive formula-fed HTLV-1 infected Japanese

children contained HTLV-1 DNA.¹³ Maternal saliva also contains proviral HTLV-1 DNA; however, natural activity and neutralizing antibody present in saliva appear to inhibit HTLV-1 transmission.¹⁴

PREVENTION OF MTCT OF HTLV-1

It is not possible to prevent the development of ATLL or other HTLV-1-associated disorders in HTLV-1 carriers, and primary prevention is the only strategy likely to reduce disease. No HTLV-1 vaccine has reached clinical trials, and therefore, prevention is only achievable by restricting transmission. As the majority of HTLV-1 infection follows MTCT and ATLL develops only after MTCT, prevention of milk-borne transmission is the most efficient and feasible way to reduce the disease burden.

Exclusive formula-feeding is the most reliable and easiest method to prevent milk-borne infection, although the manifold advantages of breastfeeding would also be lost. An expected outcome of withholding breastfeeding is reduction of MTCT rate from 15%–20% to 2%–3%. Since lifetime risk of ATLL is approximately 5%, exclusive formula-feeding will reduce incidence of ATLL patients among individuals born from HTLV-1 carrier mothers from 0.75%–1% to 0.1%–0.15%. In contrast, breastfeeding can reduce infantile mortality rates for >20% in some developing countries.¹⁵ Therefore, this preventive strategy may only be justified in developed country like Japan and even so is likely to be controversial.

There are 2 alternative methods to reduce breast-milk HTLV-1 transmission—freeze-thawing and reducing the duration of breastfeeding. Freeze-thawing effectively destroys HTLV-1-infected cells in breast milk *in vitro* and small-scale field studies demonstrated significant reduction of MTCT,¹⁶ although it is laborious and may be impractical for many mothers. Expressed breast milk should be frozen at -20°C or below for >12 hours. MTCT can be reduced by limiting the duration of breastfeeding.¹⁰ In Japan, seroconversion after 2 years of age is infrequent, and most infected infants became seropositive by 12 months.^{9,17} A prospective study in Jamaica showed that 32% of children breastfed for >12 months were infected, compared with 9% of those breastfed for <12 months (relative risk 3.4; 95% confidence interval: 1.7–6.9).¹⁸ An estimated median time of HTLV-1 infection in those children was 11.9 months.¹⁹ A number of small Japanese studies in Japan suggest that short-term breastfeeding (<3 months) was as effective as exclusive bottle-feeding in reducing MTCT of HTLV-1.

CURRENT STRATEGY IN JAPAN TO PREVENT MTCT OF HTLV-1

Since 2011, it is recommended that all pregnant women in Japan are screened for HTLV-1 antibody by particle agglutination or chemiluminescent enzyme immunoassay, with Western blotting and/or polymerase chain reaction for confirmation (Fig. 2).²⁰ Particle agglutination and chemiluminescent enzyme immunoassay have high sensitivity and specificity, but still give a substantial number of false-positive results, especially in nonendemic areas. Western blotting is also sometimes inconclusive. Polymerase chain reaction is both sensitive and specific. Pregnant women with HTLV-1 infection receive detailed information about HTLV-1, MTCT and infant feeding strategies. Unless they give birth to high-risk infants (eg, premature babies), they are advised to undertake exclusive formula-feeding, freeze-thawing of expressed breast milk or breastfeeding for a maximum of 3 months. Ongoing support is critical, especially for those who have chosen the latter 2 options. We recommend anti-HTLV-1 antibody testing of the offspring at 3 years of age.²⁰

PERSPECTIVES IN OTHER ENDEMIC COUNTRIES

HTLV-1 causes ATLL or HAM/TSP in only a minority of carriers after a long incubation period. Withholding breastfeeding significantly reduces MTCT of HTLV-1, but will increase infantile mortality rate in developing countries, and therefore, the overall benefit is unclear. Long-term results from the current nationwide MTCT prevention program in Japan will be important in informing preventative strategies in other settings.

REFERENCES

1. Katsuya H, Yamanaka T, Ishitsuka K, et al. Prognostic index for acute- and lymphoma-type adult T-cell leukemia/lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:1635–1640.
2. Yamaguchi K. A guidance for HTLV-1 carriers. Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. Available at: http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf. Accessed September 6, 2012.
3. Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al.; Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood*. 2010;116:1211–1219.
4. Orland JR, Engstrom J, Frider J, et al.; HTLV Outcomes Study. Prevalence and clinical features of HTLV neurologic disease in the HTLV Outcomes Study. *Neurology*. 2003;61:1588–1594.
5. Maloney EM, Cleghorn FR, Morgan OS, et al. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17:167–170.
6. Yoshida M, Osame M, Kawai H, et al. Increased replication of HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy. *Ann Neurol*. 1989;26:331–335.
7. Vine AM, Witkover AD, Lloyd AL, et al. Polygenic control of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2002;186:932–939.
8. de Thé G, Bomford R. An HTLV-1 vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9:381–386.
9. Hino S, Katamine S, Miyata H, et al. Primary prevention of HTLV-1 in Japan. *Leukemia*. 1997;11(suppl 3):57–59.
10. *A Report on the Progress of Nagasaki ATL Virus Mother-to-Child Transmission Prevention Program for 20 Years*. Nagasaki Prefecture, Japan; March, 2008.
11. Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis*. 2004;190:1275–1278.
12. Ureta-Vidal A, Angelin-Duclos C, Tortevoye P, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int J Cancer*. 1999;82:832–836.
13. Katamine S, Moriuchi R, Yamamoto T, et al. HTLV-I proviral DNA in umbilical cord blood of babies born to carrier mothers. *Lancet*. 1994;343:1326–1327.
14. Yamamoto T, Terada K, Nishida N, et al. Inhibitory activity in saliva of cell-to-cell transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 *in vitro*: evaluation of saliva as an alternative source of transmission. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1510–1515.
15. Edmond KM, Zandoh C, Quigley MA, et al. Delayed breastfeeding initiation increases risk of neonatal mortality. *Pediatrics*. 2006;117:e380–e386.
16. Ando Y, Kakimoto K, Tanigawa T, et al. Effect of freeze-thawing breast milk on vertical HTLV-I transmission from seropositive mothers to children. *Jpn J Cancer Res*. 1989;80:405–407.
17. Takezaki T, Tajima K, Ito M, et al. Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I. The Tsushima ATL Study Group. *Leukemia*. 1997;11(suppl 3):60–62.
18. Wiktor SZ, Pate EJ, Rosenberg PS, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol*. 1997;1:37–44.
19. Furnia A, Lal R, Maloney E, et al. Estimating the time of HTLV-1 infection following mother-to-child transmission in a breast-feeding population in Jamaica. *J Med Virol*. 1999;59:541–546.
20. Moriuchi H. A guidance for prevention of mother-to-child transmission of HTLV-1. Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/05.pdf>. Accessed September 6, 2012.

長崎県におけるHTLV-1母子感染防止の取り組み

Screening system of HTLV-1 carrier in pregnant women:
The ATL Prevention Program in Nagasaki.

築山尚史

Takashi TSUKIYAMA

三浦清徳

Kiyonori MIURA

増崎英明

Hideaki MASUZAKI

日本産婦人科・新生児血液学会誌

Vol.22, No.2, 2013

長崎県におけるHTLV-1母子感染防止の取り組み

Screening system of HTLV-1 carrier in pregnant women:
The ATL Prevention Program in Nagasaki.

築山尚史

Takashi TSUKIYAMA

三浦清徳

Kiyonori MIURA

増崎英明

Hideaki MASUZAKI

要 旨

ヒトT細胞白血病ウイルス-1型 (Human T-lymphotropic Virus Type I: HTLV-1) は、成人T細胞白血病リンパ腫 (Adult T-cell Leukemia: ATL) やHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 Associated Myelopathy: HAM) の原因ウイルスで、いずれも有効な治療法のない予後不良な難治性疾患である。特にATLはいったん発症すると、急激な経過をたどり、ほとんどが死亡する。現時点では、HTLV-1関連疾患の危険性から次世代の子供を救う最も有効な対策は、HTLV-1母子感染防止である。母子感染の主な経路は母乳栄養であるため、長崎県では1987年より継続して妊婦のHTLV-1スクリーニングを行い、キャリア妊婦に対して栄養法の介入を行っている。今回、私どもの取り組みとその成果を報告する。

ABSTRACT

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a cause of adult T- cell Leukemia (ATL) and HTLV-1 Associated Myelopathy (HAM). However, there is no effective treatment of ATL and HAM at present. Most cases of ATL have poor prognosis and die in a short period after onset of the disease. To reduce the risk of HTLV-1-associated disease in the next generation, preventing mother to child infection of HTLV-1 is most effective protocol. Major route of mother to child infection is through the maternal breast feeding. Therefore the screening system of HTLV-1 carrier in pregnant woman has been established since 1987, and intervention in maternal breast feeding of HTLV-1 carriers is performed in Nagasaki. In this review, we summarize the result of ATL Prevention Program Nagasaki for 26 years.

Key words; HTLV-1 carrier, screening, pregnancy

長崎大学産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University

著者連絡先 : 〒852-8501 長崎市坂本1丁目7番1号 長崎大学医学部産科婦人科学教室 築山尚史

TEL: 095-819-7363 FAX: 095-819-7365 e-mail: t.tsukky@mac.com

1. はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス-1型 (Human T-lymphotropic Virus Type I: HTLV-1) は、難治性疾患である成人T細胞白血病リンパ腫 (Adult T-cell Leukemia: ATL) やHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 Associated Myelopathy: HAM) の原因ウイルスである。ATLは主に母乳を介した母子感染によるキャリアから発症し、40歳以上に好発する。キャリアの年間発症頻度はHTLV-1感染者の1,000人に1人、生涯発症率は男性で15人に1人、女性で50人に1人とされる^{1,2)}。いったん発症すると、急激な経過をたどり、ほとんどが死亡する。HAMは母子感染によるキャリアのみならず、性交渉や輸血感染によるキャリアからも発症し、その年間発症頻度は30,000人に1人である^{1,2)}。HAMが直接の死因になることはほとんどないが、根本的な治療法は確立されていない³⁾。

生命予後不良なATL撲滅には、HTLV-1母子感染を予防することが最も有効な方法である。HTLV-1キャリアは九州・沖縄地方など一部の地域で高率に認められていたが、最近は大都市圏にも拡散し、全国でその数は108万人と推定され³⁾、全国的な母子感染対策が行われるようになった^{4,5)}。

長崎県では1987年から25年間にわたりHTLV-1母子感染防止事業に取り組み、新たにリアルタイム

PCR法を導入した妊婦のHTLV-1スクリーニングシステム、検査結果の説明とカウンセリング、フォローアップに至るHTLV-1母子感染防止に関するプロトコルが整備されている^{1,2,6,8)}。本稿では長崎県におけるHTLV-1スクリーニングの取り組みとその成果について述べる。

2. 妊婦における

HTLV-1スクリーニングの重要性

ATLのほとんどは母子感染によるキャリアからのみ発症する^{1,2,6)}。ATLの有効な治療法は未だ存在しないため、その対策の主眼は一次予防である母乳感染の回避に置かれる。つまり、現時点でATLの危険性から次世代の子供たちを救う最も有効な対策は、妊婦のHTLV-1キャリアをスクリーニングして、陽性妊婦は母乳栄養を抑制することである^{1,2,6)}。また、妊婦がHTLV-1陰性であることを知れば、安心して授乳を行うことができる。

3. 母子感染における感染経路

3-1. 母乳感染

キャリア妊婦から出生した児のキャリア率が高いことより、母子感染が疑われるようになり、感染経路として母乳感染が考えられるようになった。長崎県の調査では、人工栄養を選択したHTLV-1

Table 1. 栄養法別にみたHTLV-1母子感染率

栄養法	総数	陽性例	陰性例	HTLV-1抗体陽性率
人工栄養	962	23	939	2.4%
短期母乳栄養	169	14	155	8.3%
長期母乳栄養	346	71	275	20.5%

χ²

人工-短期 15.7

人工-長期 125.5

短期-長期 12.3

厚生労働省科学研究 増崎班¹⁾
平成23年度長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業 (APP) 報告書⁷⁾
より引用

キャリア妊婦から出生した児の母子感染率は962名中23名(2.4%)、授乳期間が6ヶ月未満の短期母乳栄養児では169名中14名(8.3%)、6ヶ月以上の長期母乳栄養児では346名中71名(20.5%)であった。人工栄養 vs 短期母乳、短期母乳 vs 長期母乳、人工栄養 vs 長期母乳すべての比較において統計学的に有意差が認められ、児の母乳への暴露期間が長いほど母子感染率が上昇するという成績であった(Table 1)^{1, 2, 6, 7)}。

3-2. その他の感染経路

HTLV-1キャリア妊婦が人工栄養を選択しても、その2.4%に母子感染を認めたことは、母乳以外の母子感染経路が存在することを示唆している^{1, 2, 6, 7)}。母乳以外に感染細胞が母親から児へ移行する可能性として、臍帯を介した子宮内感染、出産時の産道感染そして唾液を介した唾液感染が考えられるが、いずれも確定的な証拠はない²⁾。

4. HTLV-1 キャリアの診断法

4-1. 検査法の種類

HTLV-1感染の診断には、血清中のHTLV-1特異抗体を同定する抗体検査、あるいは血液リンパ球中のHTLV-1プロウイルスを同定するDNA検査を用いる。

抗体検査法：粒子凝集法(PA法)、化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)、ウエスタンブロット(WB)法がある。PA法やCLEIA法は簡便な検査法で、スクリーニング検査として用いられる。いずれの方法も非特異反応による疑陽性が存在するため、陽性と診断された例はWB法による精密検査(確認検査)が必要である。WB法はウイルスのHTLV-1抗原構成タンパクに対する抗体を検出して判定するため、他の抗体検査法と比較して特異度が高く確定診断として用いられる²⁾。Env抗原タンパク(gp46)とgag抗原タンパク(p19, p24, p53)に対するバンドをそれぞれ一つ以上検出した場合は陽性、全くバンドを認めない場合は陰性、それ以外のパターンは判定保留と診断される²⁾。WB法には一定の頻度で判定保留の例が存在し、陽性と陰性の判定が行えないこともある¹⁾。

DNA検査：リアルタイムPCR法はDNAの検出と定量性に優れた検査法であり、WB法で判定保留と診断された例には、保険適用外であるがPCR法による診断を考慮することができる²⁾。当科の検討では判定保留例にはウイルス量が極めて少ない例が存在することが明らかになっている¹⁾。また、ウイルス量の多いHTLV-1キャリアではATLの発症リスクが高いことから、リアルタイムPCR法を用いたDNA検査のニーズは高まると思われる。

4-2. 長崎県におけるリアルタイムPCR法を導入した妊婦のHTLV-1スクリーニングシステム(長崎方式)

長崎県では長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会(会長:増崎英明 長崎大産婦人科教授)を組織して、リアルタイムPCR法を導入した妊婦のHTLV-1スクリーニングシステムを確立している(Figure 1)¹⁾。まず、一次検査として各診療所や病院が契約している検査センターでPA法もしくはCLEIA法を行う。そして、陽性もしくは疑陽性と診断されたすべての検体は長崎大学病院検査部に集められ、確認検査としてWB法を行う。WB法で判定保留の例は新たに採血を施行し、リアルタイムPCR法によるHTLV-1プロウイルスロード定量を行っている。ウイルスゲノムを検出したものは陽性、検出しなかったものは陰性と最終判定している。

長崎県では、1987年から2011年までの25年間に265,048例の妊婦をスクリーニングして9,676例が確認検査まで施行され、最終的に8,238例がHTLV-1キャリアと確定診断された(Table 2)^{1, 7)}。

HTLV-1の一次検査には偽陽性が一定の頻度で出現するため、1次検査陽性であった場合でも、必ず確定診断としてのWB法を行うことが重要である²⁾。しかし、WB法には判定保留の例が存在するため、長崎県では判定保留の例にPCR法を施行し、陽性と陰性の判定を行っている。判定保留例の中にはウイルス量が極めて少ない例も存在することが明らかになってきており¹⁾、ウイルス量が少ない例においても母子感染を起こすか否かの検討が必要である。

Table 2. 長崎県における妊婦のHTLV-1抗体スクリーニング成績（1987年度-2011年度）

年	出生数	妊婦抗体検査数	妊婦検査率	精密検査数	抗体陽性者数	妊婦抗体陽性率
	(A)	(B)	(B)/(A)%	(C)	(D)	(D)/(B)%
1987	18,962	-	-	511	390	-
1988	18,233	9,579	52.5	1,076	691	7.2
1989	17,256	15,241	88.3	856	702	4.6
1990	16,517	14,504	87.8	804	658	4.5
1991	16,671	14,221	85.3	725	630	4.4
1992	16,036	12,123	75.6	677	566	4.7
1993	15,769	10,422	66.1	600	513	4.9
1994	15,951	9,814	61.5	523	477	4.9
1995	14,780	11,820	80.0	463	420	3.6
1996	15,182	12,966	85.4	396	342	2.6
1997	14,431	12,273	85.0	321	310	2.5
1998	14,672	12,403	84.5	356	339	2.7
1999	14,121	12,008	85.0	290	279	2.3
2000	14,098	10,286	73.0	287	276	2.7
2001	13,871	11,279	81.3	242	229	2.0
2002	13,260	10,724	80.9	230	211	2.0
2003	12,971	10,493	80.9	197	180	1.7
2004	12,947	9,990	77.2	184	177	1.8
2005	12,148	8,987	74.0	133	127	1.4
2006	12,410	8,909	71.8	144	138	1.5
2007	12,175	8,713	71.6	139	129	1.5
2008	12,173	8,930	73.4	131	124	1.4
2009	11,838	9,654	81.6	134	114	1.2
2010	13,340	9,998	74.9	145	119	1.2
2011	11,554	9,711	84.0	112	97	1.0
合計	361,366	265,048	77.6	9,676	8,238	2.85

厚生労働省科学研究 増崎班¹⁾平成23年度長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業（APP）報告書⁷⁾より引用

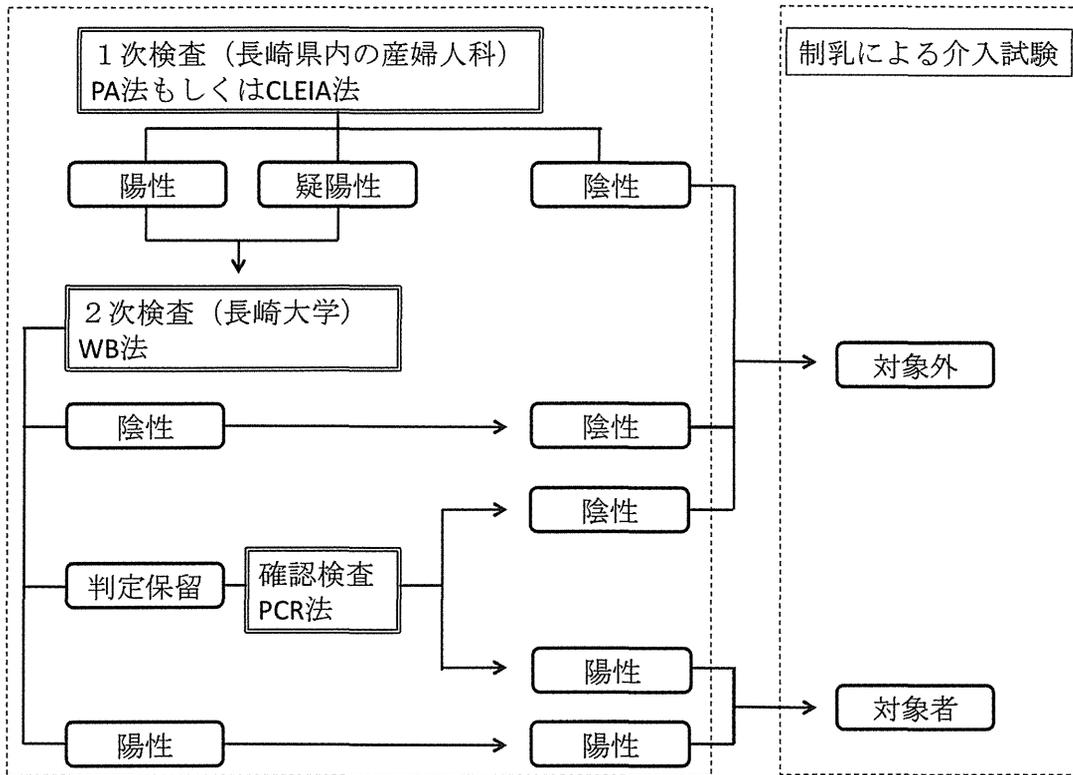


Figure 1. 妊婦のHTLV-1スクリーニング判定基準（長崎方式）

厚生労働省科学研究 増崎班

5. HTLV-1キャリア妊婦の管理

5-1. 検査時期と告知

長崎県では、HTLV-1検査は、妊婦が精神的に不安定な妊娠初期・中期を避けて、妊娠29週から32週頃に行っている。そして、妊娠35週頃に最終判定の結果を産科医から妊婦へ告知し、HTLV-1キャリア妊婦には栄養方法の選択などについて説明している (Figure 2) ^{1, 2, 6, 8}。一方、児のHTLV-1抗体検査については、1) HTLV-1キャリア妊婦から産まれた新生児には母親からの移行抗体のためほぼ全例がHTLV-1抗体陽性であること、2) 移行抗体は生後3から6ヶ月で陰性化すること、3) 児の抗体陽転は3歳までに起こることを考慮して、退院時に産科医から3歳を過ぎてから長崎県内の小児科医療機関を受診して検査を受けるように説明している (Figure 2) ^{1, 2, 6, 8-11}。

告知に際しては、妊婦のプライバシー保護のため、1) HTLV-1キャリアのリストをつくらないこと、2) 医療スタッフは妊婦がHTLV-1キャリアであることを家族内の誰と誰が知っているのか把握すること、3) 担当医以外はHTLV-1抗体陽性の結果説明をしないことなどの対策が必要である。また、キャリアの告知には、夫婦の家庭内問題など様々な問題が生じうるため、相談・カウンセリング体制の確立も重要であり、キャリア妊婦とその家族がHTLV-1感染症に関する様々な疑問、悩み、不安などの問題を抱えたときに、相談を受け入れてもらえるシステムを用意することが大切である ²⁾。長崎県では原則として担当した産科、小児科医師が対応しているが、問題が多いケースの医学的事項については長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会が対応し、家

庭環境やノイローゼなどの問題については保健師あるいは嘱託精神科医が対応するシステムを構築している。また、対応が極めて難しいケースについては、長崎大学産婦人科教授もしくは小児科教授が対応している²⁾。

5-2. 栄養法の選択

母乳栄養と人工栄養の優劣は、状況に応じてどちらの栄養法が児にとってメリットが大きくなるのかを考えなくてはならない。母乳栄養はビタミンK、ビタミンDや鉄分は不足しがちであるが、免疫学的、栄養学的に人工栄養より優れているところはたくさんあり、母子関係の形成に重要な役割を果たしていると考えられる。最終的に栄養法を選択は親の意思により決定されるが、キャリア妊婦がいずれの栄養法を選択した場合でも医療スタッフは妊婦の選択を尊重することが重要である。

しかし、いったん発症すると予後不良なATLの最も有効な予防法は、母乳を介したHTLV-1の母子感染を防止することである。妊婦のHTLV-1抗体を検査することで、HTLV-1抗体陰性の妊婦は安心して母乳保育を行い、キャリアと診断された妊婦は自分自身の意志で人工栄養を選択し児へのHTLV-1 母子感染のリスクを低下させることができる。HTLV-1母子感染の防止効果からすると人工栄養が最も推奨される栄養法であり、長崎県ではHTLV-1キャリアと確定診断された妊婦の多くが人工栄養を選択している (Table 4)^{1, 2, 6, 7)}。

人工栄養：HTLV-1の母子感染防止効果の最も高い栄養法であり、母子感染率は母乳栄養を選択した場合の20.5%から2.4%に低下する (Table 1)^{1, 2, 6, 7)}。母子関係の形成は直接に母乳を与えるだけで強くなるわけではないので、母乳を与えら

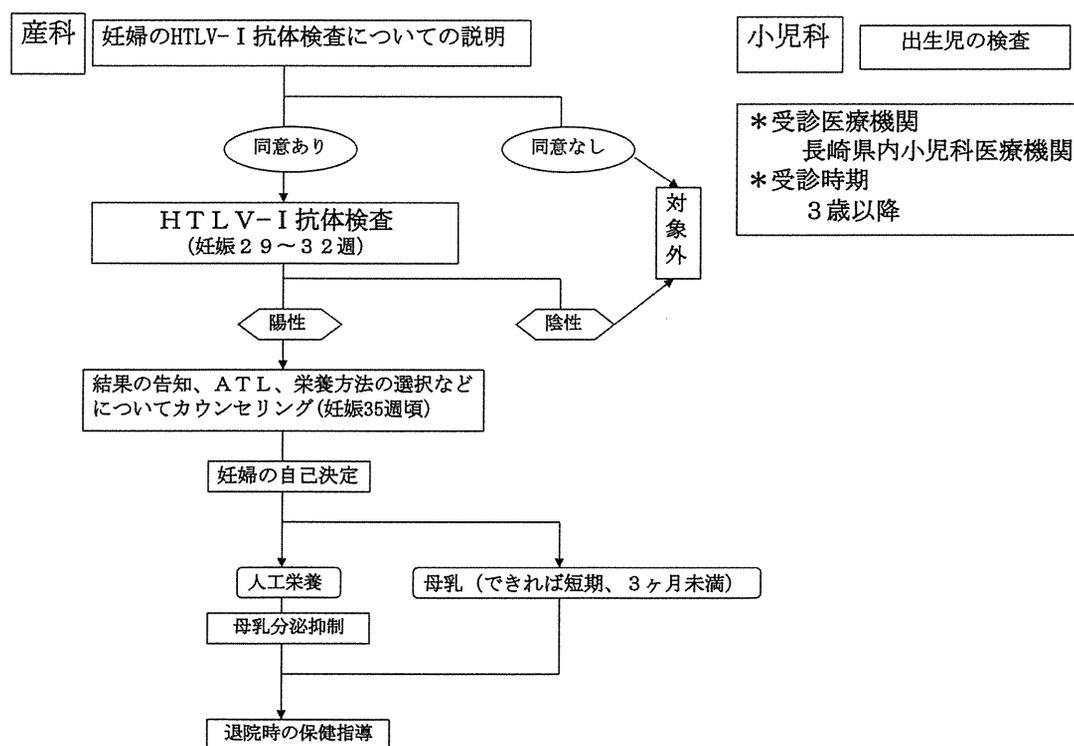


Figure 2. 長崎県ATLウイルス母子感染防止研究協力事業プログラムチャート
長崎県ATLウイルス母子感染の予防-指導者用テキスト²⁾より引用