

の抗 HTLV-1 抗体が児に移行するため、乳児での HTLV-1 抗体検査は偽陽性となるため推奨できない。また、2歳から3歳時までに HTLV-1 抗体が陽転化する例も報告されているため¹⁰⁾、3歳の時点での HTLV-1 抗体検査を行うことが厚生労働研究齋藤班で推奨されている⁹⁾。しかし、HTLV-1 キャリア妊婦に、出生後3年後に小児科医を受診するようにと伝えても、その後、忘れてしまい、フォローアップ率は悪くなる。誕生日を迎えた際に、小児科医を受診するようにと紹介状を退院時に手渡しておく、その後(1年後、2年後、3年後)の小児科でのフォローアップ率も高くなることが報告されている。各地域での小児のフォローアップをどのようにするかを、HTLV-1 母子感染対策協議会で決めておいた方がよい。

5. 以前の体制と現在の体制の変化した点

まず、大きく変化した点は、従前は自費診療で妊婦の HTLV-1 抗体検査が行われてきたが、現在は公費で検査が行われ、国が日本から ATL, HAM といった難病を撲滅するように動き出したことである。

第2に、以前は一方的に医師が栄養方法を決めてキャリア妊婦に指導していたが、現在では人工乳、3か月までの短期母乳、凍結解凍母乳の3つの方法を呈示し、キャリア妊婦の意志で栄養方法を選択するようになったことである。

第3に HTLV-1 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産婦人科医、助産師、看護師、地域の保健師で協力して行われるように、多くの県で HTLV-1 母子感染対策協議会、相談窓口が設置されたことである。つまり、検査するのみならず、キャリアの精神的なサポートも行いながら、HTLV-1 母子感染対策を予防する体制が作られたことになる。

おわりに

HTLV-1 母子感染対策を行う上で、理想的な体制が作られた。このしくみを他の母子感染対策にも活かしていただきたいと思っている。またこの事業をあと30年間続けると、出生した児からの ATL や HAM を撲滅することができるとの試算がある。全国で妊婦の HTLV-1 スクリーニングが正しく行われ、HTLV-1 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。

この論文に関連して利益相反開示状態にありません

文献

- 1) Takatsuki K, Uchiyama T, Sagawa K, Yodoi J. Adult T-cell leukemia in Japan. In: Seno S, Takaku F, Irino S, eds. Topics in Hamatology. Amsterdam: Excerpta Medica; 1977, p. 73
- 2) Miyoshi I, Kubonishi I, Sumida S, Hiraki S, Tsubota T, Kimura I, Miyamoto K, Sato J. A novel T-cell line derived from adult T-cell leukemia. *Gann* 1980; 77: 155
- 3) Hinuma Y, Nagata K, Hanaoka M, Nakai M, Matsumoto T, Kinoshita K, Shirakawa S, Miyoshi I. Antigen in an adult T-cell leukemia cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 6476
- 4) Nakano S, Ando Y, Ichijo M, Moriyama I, Saito S, Sugamura K, Hinuma Y. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann* 1984; 75: 1044
- 5) Yamanouchi K, Kinoshita K, Moriuchi R, Katamine S, Amagasaki T, Ikeda S, Ichimaru M, Miyamoto T, Hino S. Oral transmission of human T-cell leukemia virus type-I into a common Marmoset (*Callithrix jacchus*) as an experimental model for milk-borne transmission. *Gann* 1985; 76: 481
- 6) 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
- 7) 厚生労働科学研究費補助金 振興・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
- 8) 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
 - 9) 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. 平成22年度研究報告書, 研究代表者: 森内浩幸
 - 10) 厚生労働科学研究. 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
 - 11) 齋藤 滋. HTLV-I と母子感染. 日本産科婦人科学会雑誌 2013; 65: 1658—1663
 - 12) Hanaoka M, Kubo T, Saitoh A. Discrepancy between human T-cell lymphotropic virus type I screening test and confirmatory tests in non-endemic areas. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 793—796
 - 13) Suzuki S, Tanaka M, Matsuda H, Tsukahara Y, Kuribayashi Y, Gomibuchi H, Miyazaki R, Kamiya N, Nakai A, Kinoshita K. Instruction of feeding methods to Japanese pregnant women who cannot be confirmed as HTLV-I carrier by western blot test. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013. in press [Epub ahead of print]
 - 14) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. 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
 - 15) Biggar RJ, Ng J, Kim N, Hisada M, Li HC, Cranston B, Hanchard B, Maloney EM. Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2006; 193: 277—282
 - 16) Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, Maloney EM, Cranston B, Hanchard B, Hisada M. 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
 - 17) Saito S, Furuki K, Ando Y, Tanigawa T, Kakimoto K, Moriyama I, Ichijo M. Identification of HTLV-I sequence in cord blood mononuclear cells of neonates born to HTLV-I antigen/antibody-positive mothers by polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res* 1990; 81: 890—895
 - 18) Satow Y, Hashido M, Ishikawa K, Honda H, Mizuno M, Kawana T, Hayami M. Detection of HTLV-I antigen in peripheral and cord blood lymphocytes from carrier mothers. *Lancet* 1991; 338: 915—916
 - 19) Saito S, Ichijo M. Detection of HTLV-I sequence in infants born to HTLV-I carrier mothers by polymerase chain reaction. *Gann Monograph on Cancer Research* 1992; 39: 175—184
 - 20) Saji F, Tokugawa Y, Kamiura S, Samejima Y, Ohashi K, Azuma C, Tanizawa O. Vertical transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I): detection of proviral DNA in HTLV-I carrier gravida. *J Clin Immunol* 1989; 9: 409—414
 - 21) Kawase K, Katamine S, Moriuchi R, Miyamoto T, Kubota K, Igarashi H, Doi H, Tsuji Y, Yamabe T, Hino S. Maternal transmission of HTLV-1 other than through breast milk: discrepancy between the polymerase chain reaction positivity of cord blood samples for HTLV-1 and the subsequent seropositivity of individuals. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 968—977

Vertical Transmission of HTLV-1

Shigeru SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama, Toyama

Key words: antibody, breast feeding HTLV-1, PCR, Western Blot

HTLV-1 抗体検査の理解

富山大学医学部産科婦人科
齋藤 滋

HTLV-1 のキャリアと判定されるまでには、どのような検査が必要なのでしょうか。陽性や判定保留とはどのような意味なのでしょうか。検査のタイミングや、妊婦さんへの説明の注意点を含めて解説していただきました。

はじめに

HTLV-1 は 1991 年に成人 T 細胞白血病(ATL)の原因ウイルスとして発見され¹⁾, その後, HTLV-1 関連脊髄症(HAM)などの疾患を引き起こすことも判明している。日本における HTLV-1 のキャリアは現在 108 万人と推定され, キャリアの 5% に ATL が発症し, 0.25% に HAM が発症するとされている²⁾。重要なことに HTLV-1 は母乳を介して母子感染し, また ATL は母子感染例にのみ起こる。したがって, 現在毎年 1100 人程度の患者が死亡している ATL を撲滅するためには, 母子感染予防対策が極めて重要となる³⁾。

このため 2010 年から政府は公費で妊婦の HTLV-1 スクリーニングを行ない, 日本から ATL, HAM を撲滅するように動き出した。しかし, 公費で検査する以上, 正しくキャリアを診断すること(偽陽性に対する注意, 確認検査での判定保留に対する対応), 突然キャリアと言われた妊婦に対する相談体制の構築が求められる。

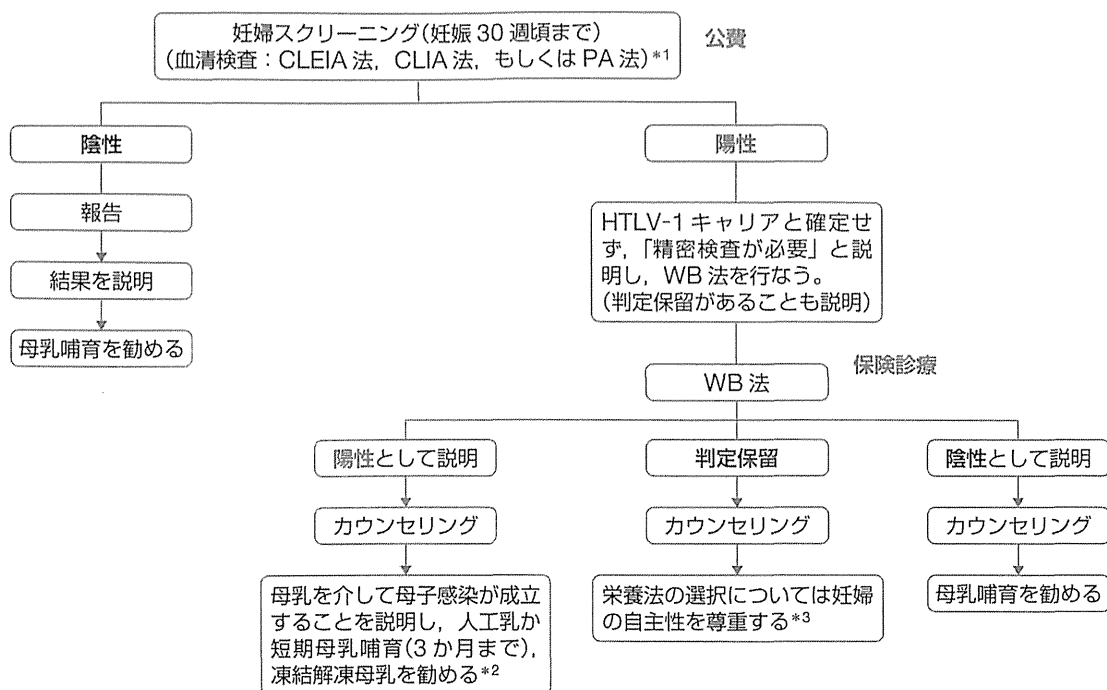
本稿では, HTLV-1 一次スクリーニング, 確認検査(ウェスタンブロット法:以下, WB 法), 遺伝子核酸増幅法(以下, PCR 法)につき解説する。

一次スクリーニング

図 1 に示すように, 妊娠 30 週までに公費補助で一次スクリーニング(CLEIA 法, CLIA 法もしくは PA 法)を行なう。「妊娠のいつの時期に行なうことがベストか」との質問を受けることがある

さいとう しげる
富山大学医学部産科婦人科
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

図1 HTLV-1スクリーニングの進め方



*1 最初の妊婦スクリーニングではいずれか一方を行なう。

*2 哺乳方法については妊婦の判断を尊重する(母乳哺育を希望すれば、その意思を尊重する)。

*3 一部にキャリアが含まれる可能性について説明する。PCR法(自費診療)は参考にはなるが絶対的なものではない。

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「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)、および厚生労働科学研究費補助金「HTLV-1感染症の診断法の標準化と発症リスクの解明に関する研究」(研究代表者：浜口功)より

が、正解はない。しかし、妊娠悪阻や流産の可能性のある妊娠10週以前に行なった場合、妊婦の不安をあおることにもなるため、妊娠が安定する妊娠10週以降のほうがよいかもしれない。

一方で、一次検査が陽性となった場合、確認検査であるWB法が必要で、WB法判定保留例に対しては、PCR法を行なう必要があるため、あまり末期に一次検査を行なうと、分娩までに最終結果が出ないことがある。そのため、少なくとも妊娠30週までには一次検査を終えておくことが望ましい。

一次検査が陽性となるのは、最近の日本産婦人科医会報告で九州地区で0.79%、九州以外で0.24%であり⁵⁾、比較的まれではあるが、陽性者は全国で検出される。陰性者には、陰性であると伝え、陽性者にはHTLV-1キャリアと告げるのではなく、「精密検査が必要」と説明し、WB

法を行なう。

二次スクリーニング

一次スクリーニングで陽性となった際、他の一次スクリーニング法で再検査しても(例えばPA法で陽性であったので、CLEIA法を提出する等)、キャリアとは断定できない。二次スクリーニングで、HTLV-1ウイルスの外被蛋白(env)とコア蛋白(gag)に対する特異的抗体の有無をWB法で確認する(保険診療)。envとgagに対する特異抗体がともに確認された際、陽性と判断され、キャリアと断定できる。どちらの特異抗体も検出されない場合は陰性と判断される。一方、envもしくはgagのどちらか一方の抗体のみが検出された場合、判定保留となる(表1)。

これまで、一次スクリーニング陽性者のうちど

表1 WB法で判定保留となる場合

HTLV-I env gp46	HTLV-I gag		
	p19	p24	p53
-	+	+	+
-	+	+	-
-	+	-	+
-	-	+	+
-	+	-	-
-	-	+	-
-	-	-	+
+	-	-	-

env(+)/gag(-)もしくはenv(-)/gag(+の際、判定保留となる

のくらいの割合の妊婦がWB法陽性、陰性、判定保留とされるのかについて大規模データはなかったが、2013年に日本産婦人科医会が全国の産婦人科施設に対して行なった調査で詳細が明らかとなった(図2)。この調査のアンケート回収率は70.3%だったので、約69万5000例での結果となる。

この調査によると、一次スクリーニング検査陽性例が2202例であり、WB法が1829例に施行されている。全数にWB法が施行されていないことについて、妊娠2回目以降の妊娠で、前回WB法を施行されていたために今回の妊娠で省略したのであればよいが、一次スクリーニングの結果のみでキャリアと告知されているのであれば問題である。

なぜならばWB法で陽性となった場合、実際は50%が陽性であるにすぎず(九州地区では74.5%が陽性であるのに対し、それ以外の地域では38.4%のみが陽性であるにすぎない)、陰性者は38.6%を占める。もし、このような一次検査で偽陽性となったキャリアでない妊婦に、「キャリアである」と説明してしまうと大変なことになる。母乳の制限のみならず、一生ATLやHAMなどの発病に怯えることになり、大きな精神的ストレスを生じてしまう。一次検査で陽性となった妊婦には、ぜひとも全例にWB法を施行しHTLV-1感染を確認してほしい。

二次スクリーニングで判定保留となった場合

研究班協力施設で無償検査を

先にも述べたが、WB法はHTLV-1のgagとenvの両方の部分に対する特異的な抗体があった場合に陽性と判断するが、どちらか一方のみが陽性であった場合、判定保留となり、キャリアの判別がつかない。日本産婦人科医会が行なった調査においては、WB法を施行した11.4%が判定保留となっている(図2)。

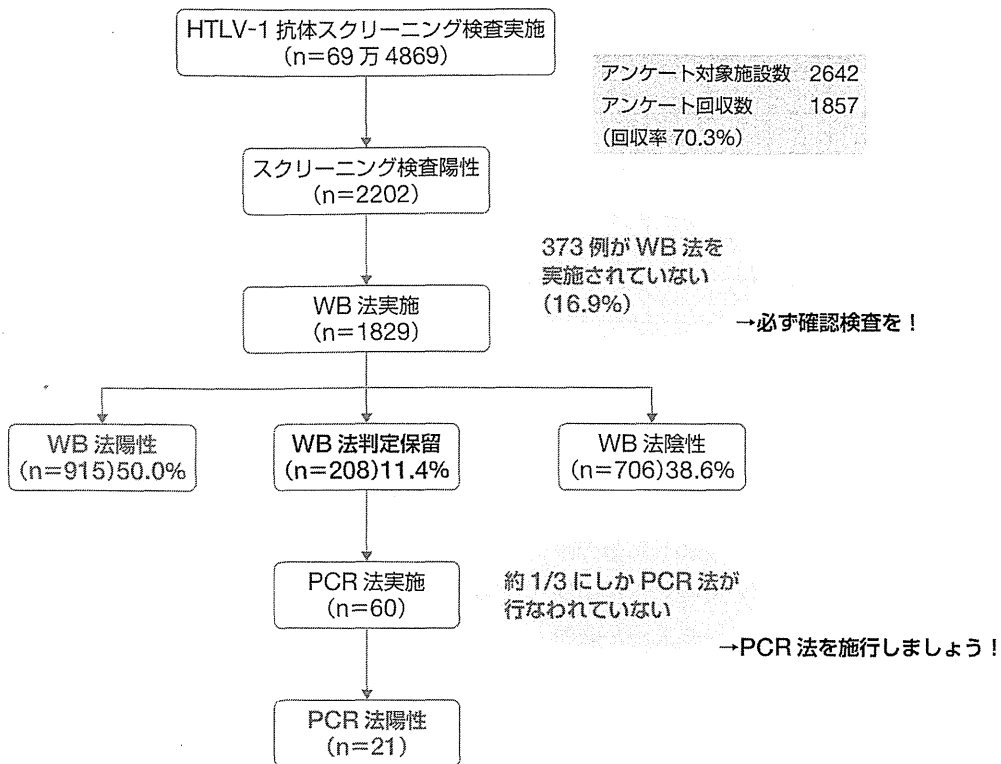
キャリアかどうかの最終判断をするために、血液中のHTLV-1遺伝子を増幅して調べるPCR法がある。残念ながらPCR法は現在、保険収載されていない。このため厚生労働研究板橋班と浜口班が協同でPCR法を無償で行なっている。まずは、ホームページ(<http://htlv-1mc.org/>)で近隣の板橋班協力施設を探し、判定保留者が研究に協力していただけるのであれば、協力施設を受診していただきたい。研究は2本採血させていただき、1本は検査センターに送り、1本は研究用に利用させていただいている。また、栄養法を人工乳、3か月までの短期母乳、凍結解凍母乳、長期母乳のなかから選択してもらい、3年間フォローアップするというものである。もし研究に協力できなければ、実費となるが、PCR法検査をすることができる。

PCR法の結果による栄養方法の考え方

PCR法で陽性となれば、血液中のリンパ球内にHTLV-1遺伝子が存在するということであり、HTLV-1キャリアと診断できる。WB法判定保留例でPCR法陽性の場合のウイルス量は、多いものもあれば少ないものもあり一定ではない。したがって、WB法判定保留、PCR法陽性例では、長期間の母乳哺育を推奨するのではなく、人工乳、3か月までの短期母乳、凍結解凍母乳のいずれかを推奨する。

WB法判定保留、PCR法陰性の場合、HTLV-1に感染していないか、感染していてもウイルス量

図2 HTLV-1抗体妊婦に関する実態調査サマリー



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「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)，および日本産婦人科医会調査より

表2 今後のHTLV-1キャリア数とATL患者の推定数

年	分娩数 (人)	キャリア率	推定キャリア数 (人)	母子感染例 (人)	母子感染例からの ATL生涯発症例(人)
2010年	107万人	0.13%	1441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%

この事業をあと30年続けると日本からATLを撲滅できる

が極微量であり検出感度以下であるかのいずれかである。この場合の栄養法については、未だ方針は確定していない。

しかし、母子感染のリスク因子として母親血中のHTLV-1ウイルスコピー数が多いことが知られている。10⁶個のリンパ球中158コピー以下のウイルス量なら、母子感染率は3.4%(2/58)，158

～1259コピーのウイルス量なら20.0%(10/50)，1259コピー以上のウイルス量なら37.1%(13/35)というデータがある⁶⁾。PCR法の測定限界は10⁶個のリンパ球中の10コピーである。

そのため、WB法判定保留、PCR法陰性であれば、たとえキャリアであっても長期母乳での母子感染率は3.4%以下となる。これまでの成績で、

人工乳哺育した際の母子感染率は3.3%(51/1553)であるので⁴⁾、ほぼ同程度の感染率となる。

以上を説明したうえで、妊婦自らの意思で栄養法を選択していただいている。できれば板橋班に登録していただき、長期母乳でも母子感染率が低いというデータが出れば、それ以降は積極的に母乳哺育を勧めていただきたい。

また、WB法判定保留、PCR法陰性例では、その後のATLやHAMの発症リスクは極めて低いため、これらの情報を伝えることも重要である。

おわりに

表2に示すごとく、妊婦にHTLV-1抗体スクリーニングを行ない、母子感染対策をあと30年続ければ日本からATLを撲滅できる。キャリア妊婦に対しては正しい検査と適確な説明、ならびに短期母乳や凍結解凍母乳を選択した場合、退院後の母乳管理につき助産師や地域保健師のサポートを行なうことが重要であろう。

【文献】

- 1) Takatsuki K, et al: Adult T-cell leukemia in Japan. Seno S, Takaku F, Irino S ed: Topics in Hematology. Excerpta Medica, 73-77, 1977.
- 2) Hinuma Y, et al: Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proct. Natl. Acad. Sci. 78(10): 6476-6480, 1981.
- 3) 山口一成(研究代表者): 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20年度総括研究報告書, 2008.
- 4) 齋藤滋(研究代表者): 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別事業「HTLV-1の母子感染予防に関する研究」, 平成21年度研究報告書, 2009.
- 5) Suzuki S, et al: Current status of HTLV-1 carrier in Japanese pregnant women. J Matern Fetcl Neonatal Med. 2013. (doi: 10.3109/14967058.2013.0814631)
- 6) Biggar RJ, et al: Human leukocyte antigen concordance and the transmission risk via breast-feeding of human T cell lymphotropic virus type I. J. Infect Dis, 193(2): 277-282, 2006.

全国助産師教育協議会 生涯教育研修委員会主催 助産学臨床指導者/専任教員研修会

『助産師に求められる能力』

現在の助産師にはさまざまな能力が求められております。今回の研修では、それらの能力について学びたいと考え、講師には、皆様にお馴染みの「分娩介助学」等の著者であられる進純郎先生、また、「助産師のフィジカルイグザミネーション」の著者である、大石時子先生をお迎えいたしました。一流の先生方のもと、妊産褥婦に対応できる能力、また、学生指導に活用できる能力と一緒に学びませんか。

講演

1. 「助産師に必要な緊急時の対応(大出血等への対応)(仮)」

進 純郎 自然なお産研究所所長

2. 「助産師が行うフィジカルイグザミネーション(仮)」

大石時子 東京医療保健大学大学院

2会場とも
同様の内容で
開催いたします

福岡 於 : 国立病院機構 九州医療センター 附属 福岡看護助産学校

日時 : 平成26年1月25日(土) 10:00 ~ 16:30

東京 於 : 日本助産師会会館2階研修室

日時 : 平成26年2月1日(土) 10:00 ~ 16:30

※ 先着50名、予約先着順とさせていただきます(空きがあれば当日受付可能です)。

※ 後半は演習をおこないますので、動きやすい服装でお越しください。

※ 参加費 : 全助協会員 5,000円、非会員 7,000円

※ 申し込み方法 : ①参加希望する開催地、②ご氏名、③ご連絡先、④専任教員または臨床指導者のいずれであるかを明記の上、下記の宛先へ、ファックスまたはメールで願います。締切りは1月20日です。

※ 申し込み先 : 亀田医療技術専門学校 助産学科 潮田千寿子
FAX: 04-7094-6265 Email: ushioda@kameda-i.ac.jp

※ 詳細に関して公益社団法人全国助産師教育協議会のHPをご確認ください。http://www.zenjomid.org/

