

平成 26～28 年度 分担総合研究報告書

HTLV-1 抗体検査陽性で確認検査 Western Blot (WB) 法判定保留妊婦に対する

HTLV-1 PCR 法検査の有用性と保険収載に至るまでの経過

研究分担者 (名前) 齋藤 滋 (所属) 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授
研究協力者 (名前) 板橋 家頭夫 (所属) 昭和大学医学部小児科 教授
(名前) 浜口 功 (所属) 国立感染症研究所血液・安全性研究部 教授

研究要旨

HTLV-1 抗体検査陽性の場合、偽陽性と真の陽性を区別するため、確認検査である Western Blot (WB) 法を施行するが、その際陽性が約 50%、陰性が約 30%～40%、判定保留が 10～20%となる。特に判定保留例に対しては、母乳指導をどのようにすれば良いのか判断に困っている。そのため板橋班と浜口班で判定保留者に対して PCR 法を実施した。2012 年 35 件、2013 年 48 件、2014 年 59 件、2015 年 54 件、合計 196 名の検査依頼があり、HTLV-1 PCR 法を施行したところ、16%(31/196) にプロウイルスが認められたにすぎなかった。また WB 法判定保留で、PCR 法陽性妊婦のプロウイルス量 (PVL) は日本赤十字社抗体陽性例に比し 1/100 程度と低値であった。PCR 法陰性例の長期母乳栄養の安全性については現在、検討中である。HTLV-1 PCR 法は WB 法判定保留例の母乳指導には極めて有用であるため、日本産科婦人科学会、日本周産期新生児医学会、日本産婦人科医会、日本 HTLV-1 学会から保険収載を厚生労働省に依頼し、2016 年 4 月に保険収載され、2017 年 1 月から受注可能となった。

A. 研究目的

一次検査である HTLV-1 抗体検査陽性で確認検査である Western Blot (WB) 法判定保留妊婦に PCR を行ない、感染率ならびにプロウイルス量を知ることが目的とした。さらに、これらの結果を基に、HTLV-1 PCR 検査法を保険収載することを目的とした。

B. 研究方法

現在、厚生労働研究板橋班に協力している施設に紹介された HTLV-1 抗体検査陽性、WB 法判定保留例に対して、母乳栄養法の選択の参考にするため、妊婦に対して文書で同意を得た上で、血液を採取した。これらの血液より DNA を抽出して、HTLV-1 プロウイルスに対しての PCR 法を 196 例に施行した。

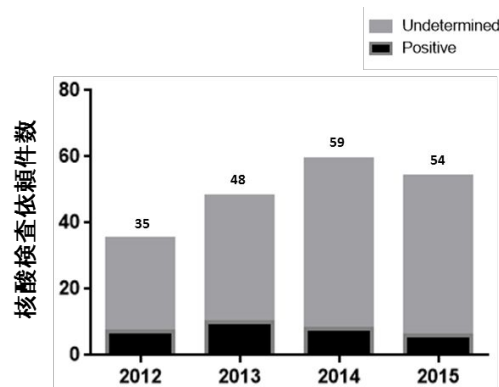
なお、臨床検体は SRL 社に送られ、連結可能匿名化した後、浜口研に送付された。SRL 社での PCR 法の結果は、板橋班協力施設に通知され、担当医師より、その結果を伝えた上で、母乳栄養法の選択の参考とした。

(倫理面への配慮)

患者の情報は記号化されており、倫理面では十分な配慮を行なった。

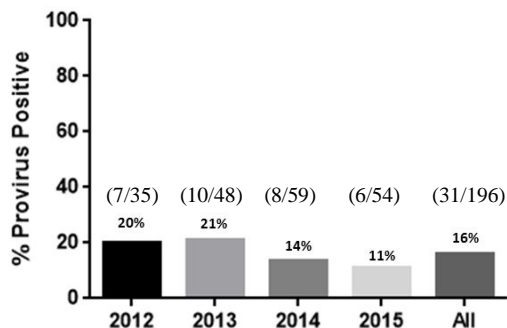
C. 研究結果

WB 法判定保留者は 2012 年 35 例、2013 年 48 例、2014 年 59 例、2015 年 54 例であった(図 1)。



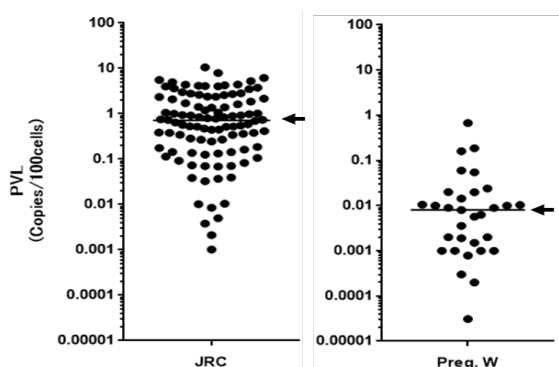
(図 1. 各年度毎の症例数と PCR 法陽性者数)

各年の PCR 法陽性者は 11～21%と多少の差を認めたと、全体としては 16%であった(図 2)。



(図2. 各年度毎のWB法判定保留者のPCR陽性率)

プロウイルス量 (proviral load: PVL) は100ヶの細胞あたり中央値が0.008と日本赤十字社のスクリーニング陽性者と比較して1/100程度であった(図3)。



(図3. 核酸陽性例のPVL(copies/100cells))

PCR法陽性例に対しては、人工乳哺育、3ヶ月までの短期母乳、凍結母乳のいずれかを勧めた。一方、PCR法陰性例に対しては、一部に測定感度以下の微小感染例(4ヶ未満/10万個)はあるものの、微小感染例におけるHTLV-1母子感染率は、人工乳哺育の母子感染率(3%)と変わらないことを説明し、母乳栄養法の選択を妊婦に自主的に選択するように班員に伝えている。これまで集計されたデータ(71例)では長期母乳を61%、短期母乳を29%、凍結母乳を4%、人工乳を6%選択していた。多くは長期母乳栄養法を選択したが、これらの児の3歳時での感染率についてのデータはこれから明らかとなっていく。

これらの結果はWB法判定保留例妊婦にとって長期母乳哺育を選択する機会を多くし、大きなメリットを有する。このため日本産科婦人科学会、日本周産期新生児医学会、日本産婦人科医会、日本HTLV-1学会と連名で、HTLV-1 PCR法の保険収載を厚生労働省に依頼し、2016年4月に450点の保険点数がつき、保険収載された。しかし、450点では検査の実費価格を大幅に下まわるため、検査会社と相談し、簡易法を確立し、その精度が従来のPCR法と変わらない事が確認できたので、

2017年1月より受注を開始できるようになった。

D. 考察

2012年からHTLV-1抗体検査陽性、WB法判定保留者に対して、HTLV-1 PCR検査を開始したが、年間50件前後の依頼が来た。研究班で、WB法判定保留者に対して、対応に苦慮しているため、多くの症例の登録があったと考えられる。PCR陽性率は11~21%と低値であり、全体で16%陽性に留まっていた。これまで、これだけ多くのWB法判定保留者に対してPCR法を施行した報告はなく、今回の結果は大きな意義がある。PCR法陰性者に対して61%の妊婦が長期母乳を選択していることは、PCR法の結果により妊婦に安心感を与えた結果と考えられる。今後、3歳時までの児の感染が証明されなければ、判定保留者でPCR法陰性者に対して積極的に長期母乳哺育を勧めるための基礎的資料となるであろう。またWB法判定保留者のプロウイルス量が通常の場合(抗体検査陽性、WB法陽性の献血者)と比較して1/100であったということは、プロウイルス量が少ないため抗体価が低く、WB法が判定保留になったのかもしれない。またATL発症のリスクであるプロウイルス量4%に比し、約1/500の量であるためこれらの妊婦のATLのリスクは現時点で低いことも説明可能であろう。このようにWB法判定保留妊婦に対して、HTLV-1 PCR法陰性、陽性者ともにメリットがある。2017年1月からは保険診療でWB法判定保留妊婦に対してHTLV-1 PCR法検査が施行できるようになったため、日本各地でHTLV-1 PCR法が施行され栄養法の選択に影響を与えるであろう。

E. 結論

HTLV-1抗体検査陽性WB法判定保留例に対してPCR法を行なったところ、PCR法陽性で感染例と同定できたのは16%であった。これら感染例に対しては適切な母乳栄養法の選択を指導できた。一方、PCR法陰性者に対しては安心感を得ることができ、臨床現場でも有益であった。PCR法陰性者に対する長期母乳哺育の安全性に対して今後、フォローアップをしていき、検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimar K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan. J Clin Microbiol. J Clin Microbiol. 2015;53(11):3485-91. (doi:10.1128/JCM.01628-15), 2015.
- 2) 齋藤 滋: 妊娠・分娩・産褥時の対応 HTLV-1. 周産期医学, in press
- 3) 齋藤 滋: HTLV-1 キャリア. 周産期医学. 2016;46:1255-1258.
- 4) 齋藤 滋: 感染症 Today「HTLV-1 母子感染予防に関する最近の話題」. ラジオ NIKKEI 出演. 2016.12.7
- 5) 齋藤 滋: HTLV-I. 「改訂第2版 症例から学ぶ周産期診療ワークブック」日本周産期・新生児学会編, メジカルビュー社, 東京, P214-216, 2016.
- 6) 齋藤 滋. 妊産婦診療における HTLV-1 キャリア検出のための診断の進め方とキャリア妊婦支援の必要性. 日産婦医会報. 2015;67:10-11.
- 7) 齋藤 滋. シンポジウム 7「HTLV-1 母子感染予防」HTLV-1 母子感染対策協議会の役割と運営. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 51:79-82, 2015.
- 8) 板橋 家頭夫, 齋藤 滋. シンポジウム 7「HTLV-1 母子感染予防」座長のまとめ. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 51:69, 2015.
- 9) 齋藤 滋. 母子感染予防に関する最新事情 特に HTLV-1、CMV に関して . ABBOT NEWS. 2015.7.17.
- 10) 齋藤 滋. HTLV-1 母子感染予防事業の意義. キャリねっとコラム. 2015.12.3
- 11) 齋藤 滋: 科医、小児科医、助産師、保健師でサポートする HTLV-1 母子感染対策. 第

40 回日本産婦人科医会学術集会記念誌.2014;34-35.

- 12) 齋藤 滋: HTLV-1 - その発見から母子感染対策事業となるまで - . 日本産科婦人科学会雑誌. 2014; 66(4): 1155-1161
- 13) 齋藤 滋: 特集 HTLV-1 と母乳育児「HTLV-1 抗体検査の理解」. 助産雑誌. 2014; 68(1): 17-21.

2. 学会発表

- 1) 齋藤 滋: HTLV-1 母子感染対策～医療機関と地域が協力して行う母子感染予防～. 高知県 HTLV-1 母子感染対策に関する研修会. 2017.2.7, 高知 (招待講演)
- 2) 齋藤 滋: HTLV-1 母子感染の現状と課題. 第46回日本看護学会ヘルスプロモーション学術集会. 2015.11.7, 富山. (招待講演)
- 3) 齋藤 滋: HTLV-1 感染予防 Up to date -産婦人科医・小児科医・保健師が協力して行う母子感染予防-. 平成27年度 HTLV-1 対策医療従事者等研修会. 2015.10.10, 岩手. (招待講演)
- 4) 齋藤 滋: 講義「HTLV-1 の現状と助産師の役割」. 日本看護協会 研修. 2015.6.25, 神戸.
- 5) 齋藤 滋: 妊婦に対する HTLV-I 抗体検査の意義と目的 HTLV-I 母子感染予防対策～保健指導等について～. 福井県 HTLV-1 母子感染対策研修会; 2015.1.29, 福井. (招待講演)
- 6) 齋藤 滋: 富山県における協議会設置の経緯と現状. 平成26年度 HTLV-1 母子感染予防講習会; 2014.12.14, 東京.
- 7) 齋藤 滋: 妊婦に対する HTLV-1 抗体スクリーニング検査の意義と目的. 平成26年度 HTLV-1 母子感染予防講習会; 2014.12.14, 東京.
- 8) 齋藤 滋: HTLV-I スクリーニングの現状とその課題. 平成26年度 HTLV-I 研修会, 2014, 11, 19, 徳島. (招待講演)
- 9) 齋藤 滋: HTLV-1 母子感染対策協議会の役割と運営. 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2014, 7, 14, 千葉. (招待講演)
- 10) 齋藤 滋: 妊婦母子感染対策事業から学ぶこと～新しい HTLV-I 母子感染対策～. 石川県

医師会 第1回周産期医療研修会, 2014, 7,
8, 石川. (招待講演)

- 11) 齋藤 滋: 血液・母乳を介した母子感染
(HTLV-1 母子感染を中心に). 第62回日本
輸血・細胞治療学会総会; 2014.5.15-17, 奈
良. (招待講演)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし