

平成 26-28 年度分担研究報告書

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（名前）森内 浩幸（所属）長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

研究協力者（名前）武田 敬子（所属）長崎大学病院小児科

（名前）中嶋有美子（所属）長崎大学病院小児科

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で、2011 年 1 月-2016 年 12 月までに実施した分を集計した。長崎県では年間 100~120 名程度の妊婦がキャリアと同定されているが、追跡調査できた児は 2011 年に 26 名、2012 年に 19 名、2013 年に 13 名、2014 年に 32 名、2015 年に 18 人、2016 年に 18 名の合計 128 名のみだった。そのうち長期母乳（3 か月以上）が 16 名、短期母乳（3 か月未満）が 30 名、完全人工栄養児が 72 名、不明が 10 名であった。母子感染した 9 例（7%）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であった。

A. 研究目的

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ため、子どもの追跡調査から得られるデータで統計学的に有意な結果を出すことが困難だと試算されたためである。

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、この研究事業が開始する以前に長崎県で出生した児の追跡調査の結果をまとめ、今後の追跡調査の在り方に参考してみた。

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 2016 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

長崎内の全小児医療機関（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、児の乳汁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 PCR によって HTLV-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

102 箇所の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)、2014 年には 11 箇所 (32 人)、2015 年には 8 箇所 (18 人)、2016 年には 8 箇所 (18 人) のみだった。

検査を行った合計 128 名の乳汁栄養方法は、長期母乳 (3 か月以上) が 16 名、短期母乳栄養 (3 か月未満) が 30 名、完全人工栄養が 72 名、不明が 10 名であった。

そのうち 9 名 (7%) が HTLV-1 抗体陽性で、その生年は 2004 年が 1 名、2006 年が 1 名、2008 年が 2 名、2009 年が 2 名、2010 年が 1 名、2012 年の 1 名、2013 年が 1 名であった (表 1)。

9 組の母子 (1 組は児のみ) から採血し、real-time PCR を施行したところ、児では 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 7 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 8 名中 7 名ではそれぞれ 150~720 コピー (1.5~7.2%) と 342 コピー (3.4%) と、キャリア全体の中でも高い方だった。1 名では cut-off 値未満であったが、長期母乳栄養の結果母子感染が起こっている。

栄養方法別の感染率を見てみると、長期母乳 (3 か月以上) が 16 例中 4 例 (25%)、短期母乳 (3 か月未満) が 30 例中 3 例 (10%)、完全人工栄養が 72 例中 2 例 (1.7%)、不明では 10 例中 0 例だった (表 2)。

注目すべきは、長期母乳によって感染した 4 事例のうち、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ものである。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、母親は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

長崎県では過去 10 年ほどは年間 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 程度と思われた。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。

少数ではあるが、栄養方法別の母子感染率は、長期母乳栄養 (25%) > 短期母乳栄養 (10%) > 完全人工栄養 (2.8%) であった。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」を調べ上げることが出来ていない。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。乳汁栄養方法の選択は、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。

一般に母親の PVL の高さが母子感染のリスク因子となると言われており、実際今回調査できた母親 7 名中 6 名は比較的高い PVL であった。しかし PVL が非常に低い母親から母子感染が成立した事例が 1 例あった。従って、PVL が低ければ安心ということにはならない。

また児の PVL は非常に低く、検出には nested PCR を要する例が多かった。従って、母子感染の有無を調べるには、偽陰性の恐れがある PCR を用いず、これまで通り 3 歳以降での抗体検査を実施すべきである。

なお、成人 T 細胞白血病 (ATL) は PVL が高いキャリアの中から発症することが、無症候性キャリアの追跡調査によって明らかになっている (Iwanaga et al, Blood 2010; 116: 1211)。幼児期にはほぼ全員 PVL が低いのであれば、どういうキャリアの場合にどういうタイミングで PVL が上昇し、ATL 発症リスクが高いレ

ベルに到達するのか気掛かりであり、可能であれば母子感染によるキャリアを幼児期からしっかり追跡調査し PVL の動きを見ていくべきであろう。

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。

Transmitter となる母親は比較的 PVL が高い傾向にあったが、PVL が低くても児が感染するケースが認められた。また幼児期では PVL が非常に低く、通常の感度の real-time PCR では定量可能なレベルに達しなかった。母子感染の診断に PCR を利用するのは、偽陰性のリスクを伴うものと考えられた。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 森内昌子、森内浩幸：商品化された母乳と感染リスク. 感染症 46(2) : 63-69, 2016

2) 森内昌子、森内浩幸：経母乳感染 乳児への利益とリスク. Modern Media 62(4):

123-129, 2016

3) 森内浩幸：母子感染症. 小児科 57(6): 693-701, 2016

2. 学会発表

1) Moriuchi H et al.: Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type 1. Unreliability of short-term breastfeeding as a preventive measure and PCR tests as a diagnostic method. 18th International Conference of Human Retrovirology. Tokyo, Japan. March 8, 2017.

2) Takada N et al.: Follow-up study of children born to HTLV-1 carrier mothers: pitfalls of short-term breastfeeding and PCR tests. 8th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases. Bangkok, Thailand. November 16, 2016.

3) 森内浩幸：「長崎県におけるキャリア母体から生まれた児の追跡調査」、第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島、2016 年 8 月 28 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

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	2004/5	男	母乳 2M		nPCR で検出	1.7E+02
2	2006/5	男	母乳 9M	短期母乳失敗例	nPCR で検出	nPCR で検出
3	2008/1	男	完全人工	既妊娠時は HTLV 抗体陰性	nPCR で検出	未実施
4	2008/11	女	母乳 10M	短期母乳失敗例	5.8E+01	3.4E+02
5	2009/3	男	母乳 17M	妊婦 HTLV 抗体検査未実施	5.5E+01	3.6E+02
6	2009/12	男	母乳 2M		nPCR で検出	2.3E+02
7	2010/3	男	母乳 3M<	確認検査未実施	nPCR で検出	7.2E+02
8	2012/11	女	完全人工		nPCR で検出	6.2E+02
9	2013/4	男	母乳 3M		nPCR で検出	1.5E+02

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 (%)
長期母乳(90日以上)	16	4*	25
短期母乳(90日以内)	30	3	10
完全人工栄養	72	2	2.8
不明	10	0	0
合計	128	9	7.0

*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。