

平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金・成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

(健やか次世代育成総合研究事業)

(H29-健やか-指定-003)

平成 29 年度総括研究報告書

HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究

研究代表者 板橋 家頭夫 昭和大学医学部小児科学講座・教授

研究要旨

【研究の背景と目的】わが国は HTLV-1 感染者が 100 万人以上と先進国のなかでは突出して多く、HTLV-1 感染が原因である成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を減少させることが重要な課題となっている。とくに ATL の大部分が母乳による母子感染由来であることから、適切な母子感染予防法が求められている。本研究班の主たる目的は、HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンスの確立である。そのために、3 年間の研究期間で以下の点を目指とした。前研究班(「HTLV-1 母子感染予防に関する研究：HTLV-1 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究」)で行われたコホート研究を継続し乳汁栄養別母子感染率を明らかにする、HTLV-1 母子感染予防に関するシステマティックレビューを行う、母子感染予防によってどのようにキャリア数や ATL 発生数が減少するのかを予測する、エビデンスに基づく適切な母子感染予防法や指導方法、体制構築についての指針を明らかにする。

【研究結果】平成 29 年度の研究によって以下の結果が得られた。

1. HTLV-1 母子感染予防コホート研究

これまでにリクルートされた妊婦は 974 名で、このうち 879 名が WEB 登録された。内訳は WB 陽性が 701 名 (79.7%)、判定保留が 178 名 (20.3%)。WB 法陽性妊婦から出生した児のうち乳汁選択法が登録されていた 701 名の内訳は、短期母乳栄養 52.9%、人工栄養 38.5%、凍結母乳栄養 5.0%、長期母乳栄養 3.6%であった。判定保留妊婦から出生し PCR 法陽性であった児が 23 名 (12.9%)、PCR 陰性が 91 名 (70.5%)、残り 64 名が未実施あるいは未記入であった。途中経過であるが、3 歳に達した児は 280 名で、WB 法陽性妊婦から出生した児は 222 名、PCR 陽性妊婦から出生した児は 9 名、PCR 陰性妊婦から出生した児は 36 名、妊婦の PCR の結果が未記入あるいは未実施者から出生した児が 13 名であった。現時点での登録された児のフォローアップ率は 88%で、母子感染が確認されたのは WB 法陽性妊婦から出生した 8 名 (長期母乳栄養、短期母乳栄養、凍結母乳栄養各 1 名、人工栄養 5 名) および PCR 法陰性妊婦から出生した児で長期母乳栄養児 1 名であった。未記入・未実施例を除くと、WB 法陽性と PCR 法陽性のキャリアの母子感染率は長期母乳で 1/8 (12.5%)、短期母乳が 1/105 (1.0%)、冷凍母乳が 1/12 (8.3%)、人工栄養が

5/65 (7.7%) であった。

2. システマティックレビュー

HTLV-1 母子感染予防に関する系統的レビュー (SR) の計画に関する検討を行った。文献データベースを用いて予備的な検討を行った。予備的検索の結果、400 近い論文が抽出されたことから、HTLV-1 母子感染予防の SR が実施可能であることが示唆された。質の高い SR を行うための手引きを作成し、これに基づいて研究計画書を作成し、研究計画登録システムである PROSPERO に登録した。これにより質の高い SR の実施が可能になった。

3. 母子感染予防がキャリア数や ATL、HAM 患者数の推移に与える効果

キャリア妊婦に対する授乳方法の介入による児の HTLV-1 関連疾患の予防効果を検証する目的で、シュミレーションを用いたキャリア数、患者数の推測に着手した。今年度は男女別に母子間の垂直感染とパートナー間の水平感染を考慮した自然史モデル案を構築した。今後の課題として、キャリア妊婦の母子感染の高リスク群と低リスク群の分布や、キャリアの ATL や HAM の高リスク群と低リスク群の分布、感染経路による HAM 発症リスクについて明らかにする必要がある。

4. 平成 28 年度 HTLV-1 母子感染予防実態調査

日本産婦人科医学会では、わが国のすべての分娩取り扱い医療機関 2376 施設を対象にアンケート調査を行った。1832 施設から回答を得た (回収率 77%)。HTLV-1 スクリーニング陽性率は全体で 0.32% であり、九州では 0.72% であった。スクリーニング陽性者の 87% に WB 法が実施され、その WB 陽性率は全体で 43% であり、九州では 59% であった。妊婦のキャリア率は全体で 0.141%、九州では 0.498% で、九州に近いほど高率であった。平成 28 年度のわが国の推定 HTLV-1 キャリア (WB 法陽性) 妊婦数は 1363 人で、48% は九州在住であった。産婦の選択した児の栄養方法は、57% が人工栄養、34% が短期母乳栄養であった。日本小児科医学会が行った調査では、以前に比べ HTLV-1 母子感染に関する認知度は高まったものの、回答率は 7% と依然として関心が低い状態が続いていた。

5. 平成 29 年 HTLV-1 母子感染対策協議会の実態調査

政令指定都市は都道府県の方針に準じていることから、47 都道府県の結果をまとめた。HTLV-1 母子感染対策協議会は 25 府県で設置されていたが、このうち 6 県は現時点で実質的な活動は行っていなかった。また、既存事業で対応しているのが 13 都県、とくに対応がないのが 9 県であった。回答のあった 38 都道府県のうち HTLV-1 母子感染対策の事業として多かったのが普及・啓発事業、次に講習会・研修会でそれぞれ 31、30 都道府県であった。しかし、母子感染の評価を行うと回答したのは 3 県のみであった。

6. きゃりネットによるキャリア産婦調査

HTLV-1 感染者の授乳指導の実態を調査するため、HTLV-1 キャリア登録ウェブサイトキャリネット登録者のうち分娩経験のある登録者を対象にアンケート調査を行い、授乳方法の選択の現状、授乳指導に対する評価、問題点などについて解析した。分娩後の授乳指導や児への対応についての満足度が低く、心理的なサポートも含めて支援の必要性が明らかとなった。

【結論】 フォローアップが終了しておらず、乳汁栄養法別の母子感染率について結論は得られないが、今後も可能な限り高いフォローアップ率を維持することが当面の課題となる。なお、凍結母乳例が極端に少なく、最終的には人工栄養と短期母乳栄養の母子感染率の比較となると予想される。質の高いシステムティックレビューの準備が整い、次年度中に終了する見込みが明らかとなった。男女別に母子間の垂直感染とパートナー間の水平感染を考慮した自然史モデル案が構築された。平成 28 年度のキャリア妊婦は前回調査に比べて約 0.03% 低下した。母子感染予防法として人工乳の選択が増加傾向にあり、マニュアルの改定内容が浸透しつつあることが示唆された。一方で小児科医の関心の低さが継続しており、この理由として、半数以上の小児科医が指導を経験していないためと考えられた。多くの都道府県で HTLV-1 母子感染対策協議会や既存事業で母子感染予防の対応がなされているが、キャリアから出生した児の指導やフォローアップ体制構築については極めて不十分であることが示された。キャリア妊婦の分娩後の授乳指導や児への対応については課題が多く、質の高い個別化した指導や対応が求められる。現状の母子感染予防体制ではキャリア妊婦や出生した児の支援は十分とはいえず、質の高い支援や母子感染に関するデータを集約するうえでも、各都道府県の実情に応じて、HTLV-1 母子感染予防のための基幹施設を設定することを考慮しても良いかも知れない。

研究分担者

- ・ 齋藤 滋（富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科）
- ・ 森内 浩幸（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科）
- ・ 宮沢 篤生（昭和大学医学部小児科学講座）
- ・ 根路銘 安仁（鹿児島大学医学部保健学科看護学専攻母性・小児看護学講座）
- ・ 米本 直裕（京都大学大学院医学研究科医療統計学分野）
- ・ 関沢 明彦（公益社団法人日本産婦人科医会）
- ・ 時田 章史（公益社団法人日本小児科医会）
- ・ 渡邊 俊樹（聖マリアンナ医科大学大学院・医学研究科）
- ・ 内丸 薫（東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻病態医療科学分野）
- ・ 西野 善一（金沢医科大学医学部公衆衛生学）
- ・ 郡山 千早（鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系疫学・予防医学）

A. 研究目的

わが国はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染者が 100 万人以上と先進国のなかでは突出して多く、HTLV-1 感染が原因である成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を減少させることが重要な課題となっている。とくに ATL の大部分が母乳による母子感染由来であることから、適切な母子感染予防法が求められている。本研究班の主たる目的は、HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンスの確立である。そのために、3 年間の研究期間で以下の点を目標とした。前研究班 (「HTLV-1 母子感染予防に関する研究: HTLV-1 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究」) で行われたコホート研究を継続し乳汁栄養別母子感染率を明らかにする、HTLV-1 母子感染予防に関するシステマティックレビューを行う、母子感染予防によってどのようにキャリア数や ATL、HAM 発生数が減少するのかを予測する、エビデンスに基づく適切な母子感染予防法や指導方法や体制構築についての指針を明らかにする。3 年間の研究の流れを図 1 に示す。

B. 研究方法

1) コホート研究

各都道府県の周産期母子医療センターや中核病院に研究協力を依頼し、倫理委員会の承認が得られた 92 施設を研究協力施設とした。研究の対象は、HTLV-1 抗体スクリーニング検査で陽性と判定され、さらに確認検査として行われたウエスタンブロット (WB) 法で陽性あるいは判定保留となった妊婦のうち、本研究参加の同意が得られた妊婦およびその子どもである。

研究協力施設において十分な説明を受けた

後同意が得られた妊婦は、自らの意志で原則として人工栄養、短期母乳栄養 (90 日未満)、凍結母乳栄養を選択する。なお、90 日以上の母乳栄養については、さらに十分に意思を確認することとした。

これまでにリクルートされた妊婦は 974 名で、このうち 879 名が WEB 登録された。内訳は WB 陽性が 701 名 (79.7%)、判定保留が 178 名 (20.3%) であった。WB 法陽性妊婦から出生した児のうち乳汁選択法が登録されている 701 名の内訳は、短期母乳栄養 52.9%、人工栄養 38.5%、凍結母乳栄養 5.0%、長期母乳栄養 3.6% であった。判定保留妊婦から出生し PCR 法陽性であった児が 23 名 (12.9%)、PCR 陰性が 91 名 (70.5%)、残り 64 名が未実施あるいは未記入であった。平成 30 年 2 月 20 日時点で 3 歳に達した児は 280 名で、このうち WB 法陽性妊婦から出生した児が 222 名、PCR 陽性妊婦から出生した児が 9 名、PCR 陰性妊婦から出生した児が 36 名で、妊婦の PCR の結果が未記入あるいは未実施者から出生した児が 13 名であった。なお、登録された児の 3 歳までのフォローアップ率は 88% であった (図 2)。

2) システマティックレビュー (SR)

文献データベース PubMed, Web of Science, CINAHL を用いて予備的な検討を行った。検索式は (“HTLV” or “human T-lymphotropic” or “human T-cell leukemia”) and (“mother” and “child”) or (“milk” or “vertical”) and (“transmission” or “infection”) とした。コクラン共同計画ガイドブック等を参考に質の高い SR を行うための研究手引きを考案し、これに基づいて研究計画書を作成した。また、研究計画を SR の研究計画登録システムである PROSPERO (<https://www.>

crd.york.ac.uk/prospéro/) 登録することを検討した。

3) 母子感染予防がキャリア数や ATL、HAM 患者数の推移に与える効果

シミュレーションモデルによる推測は以下の手順で実施することとした。

自然史モデルの構築

数理モデルの構築

シミュレーションシステムの実装

妥当性の検証

シナリオ設定別の介入効果予測

今年度は の自然史モデルの構築を検討した。

4) HTLV-1 母子感染予防実態調査

日本産婦人科医会(以下、医会)の分娩取り扱い施設情報をもとに、全国の 2376 施設にアンケート調査用紙を送付し、FAX で回答を返信する形式で調査を実施した。おもな調査の内容は、スクリーニング検査の結果、授乳選択、キャリア妊婦から出生した児のフォローアップなどである。調査対象は平成 28 年 4 月から平成 29 年 3 月までの 1 年間の妊婦についてであり、アンケート調査用紙は平成 29 年 6 月に送付して回答を得た。

日本小児科医会会員を対象に HTLV-1 母子感染に関するアンケート調査を実施した。

5) HTLV-1 母子感染対策協議会の実態調査

47 都道府県および 20 政令指定都市の母子保健行政担当者宛に調査票を送付した。主な調査の内容は、HTLV-1 母子感染対策協議会設置の有無や行われている主な事業、課題、昨年度に改定された「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル」についてである。調査票は平成 29 年 12 月に送付した。

6) きゃりネットによるキャリア産婦の調査

HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャ

りねっと」の登録者を対象として、きゃりねっとのアンケート欄を用いて、現在妊娠中の方、分娩経験のある方を対象とするウェブによるアンケート調査を行った。しかし、現在妊娠中の方が少なかったため、分娩経験のある方のみ解析の対象とした。おもな調査の内容は、HTLV-1 母子感染の説明や乳汁の選択、指導内容、不安などである。アンケートは平成 29 年 12 月 27 日に開設し、きゃりねっと登録者へのメールマガジン、ニュース欄で該当者への協力を要請した。アンケート回答締め切りは平成 30 年 1 月 31 日とした。

7) その他

長崎県と鹿児島県の HTLV-1 母子感染の状況について調査した。

8) 倫理面への配慮

スクリーニング抗体陽性者に対する PCR 法の精密検査を実施するため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある。また、研究対象者のデータを登録しコホート研究を実施するため「疫学研究に関する倫理指針」を遵守する。ただし、今回の研究での群別は、出生児に対して母親が自主的に栄養法を選択するため、介入研究には当たらない。PCR 法による精密検査に際しては、書面により検査方法や検体の処理法、検査後の検体破棄法を十分に説明し、同意取得後に検査を実施する。また、個人データ登録に際しては、「疫学研究に関する倫理指針」にしたがって、データを匿名化して収集する。ただし、原データとの照会が必要になるため、匿名化データは連結可能とする。また、出生後に母児が受診する医療機関が複数存在する可能性があるため、データの施設間での伝達が必要となる。この場合にも、連結可能データとして、移動した医療機関にデータを知らせる。ただし、収集デ

ータの解析時には、個人が特定される形での検討は行わない。また、解析後は論文発表等でデータを公表するが、この場合にも個人が特定される形では報告しない。したがって、試験対象として個人データを登録する前に、これらのデータの扱い方について、書面により十分に説明し、同意を取得後に研究対象とする。

研究の開始前に昭和大学医学部倫理委員会において研究計画の倫理性が検討され既に受理されている。それぞれの研究協力施設では倫理委員会の審査を受ける。母親に対する説明文書には、自由意思でこの試験に参加する権利を保障するために、コホート研究に参加しない権利および同意後も研究参加を撤回することができる権利を明記する。また、研究自体が研究期間中であっても、中止されることがあることも予め説明する。

C. 研究結果

1) コホート研究中間報告

母子感染が確認されたのは9名で、8名はWB法陽性妊婦から出生した児(長期母乳栄養、短期母乳栄養、凍結母乳栄養各1名、人工栄養5名)であった。未記入・未実施例を除くと、WB法陽性およびPCR法陽性のキャリア妊婦から出生した児の母子感染率は、長期母乳1/8(12.5%)、短期母乳1/105(1.0%)、冷凍母乳1/12(8.3%)、人工栄養5/65(7.7%)であった。

2) システマティックレビュー

文献データベースを用いた予備的検索を行ったところ、検索結果はPubMedで399文献、Web of Scienceが337文献、CINAHLが14文献抽出された。系統的レビューを行うための研究手引きを作成した。これに基づいて作成した研究計画をPROSPEROに登録を行

った。(CRD42018087317)

3) 母子感染予防がキャリア数やATL、HAM患者数の推移に与える効果

図3のような自然史モデル案を構築した。モデルは男女別に作成し、母子間の垂直感染とパートナー間の水平感染を考慮した。輸血による感染リスクはほぼゼロと考え考慮していない。また、垂直感染、水平感染およびキャリアからのATL、HAM発症のリスクについて先行文献から得られた数値を示した。

4) 平成28年度HTLV-1母子感染予防実態調査

妊娠中のHTLV-1検査結果について解析可能であった施設数は2376施設中1742施設(73%)で、分娩取り扱い数は700,064件であった。その期間の我が国の分娩数967,442件から計算すると72%をカバーする調査である。HTLV-1スクリーニング陽性率は全体で0.32%であり、九州では0.72%であった。スクリーニング陽性者の87%にWB法が実施され、43%が陽性であった。

(スクリーニング陽性)×(WB陽性率)からHTLV-1抗体陽性(キャリア)率を求め、同期間の総分娩数をもとに全国のHTLV-1陽性妊婦数を推定した(表)。その結果、妊婦のHTLV-1キャリア率は全体で0.141%、九州では0.498%で、九州に近いほど高率であった。わが国の推定HTLV-1キャリア妊婦数は1363人で、48%は九州在住であった。WB法判定保留者の約半数(110/210)にPCR検査が行われ、陽性者は10/110(9.1%)であった。

調査が可能であった妊婦927名の授乳方法の選択は、57%が人工栄養で、34%が短期母乳栄養であった。また、施設の方針については、1923施設のうち84%が人工栄養を推奨していたのに対し、10%施設は必ずしも人工

栄養にこだわっていないと回答した。

キャリアから出生した児のフォローアップに関しては、小児科医への紹介が73%、妊産婦に委ねるが20%、とくに説明をしないが10%であった(回答1795施設)。

一方、小児科医会会員5605名を対象としたHTLV-1母子感染予防に関するアンケート調査では回答率は7%で、前回調査よりわずかに上昇した。HTLV-1母子感染対策協議会の存在は回答者の半数以上が認識していた。しかし、回答者の62%は実際に相談を受けた経験はなかった。

5) HTLV-1母子感染対策協議会実態調査

政令指定都市は都道府県の方針に準じていることから、47都道府県の回答を解析した。その結果、HTLV-1母子感染対策協議会は25府県で設置されていたが、このうち6県は現時点で実質的な活動は行っていない(図4)。また、既存事業で対応しているのが13都県、とくに対応がないのが9県であった。

回答のあった38都道府県のうちHTLV-1母子感染対策の事業として多かったのが普及・啓発事業、次に講習会・研修会、相談窓口の設置でそれぞれ31、30、25都道府県であった。しかし、母子感染率や児のフォローアップの評価を行うと回答したのは3県のみであった。経母乳感染に対する方針については、「とくに方針を決めていない」、「人工栄養」、「妊婦の希望をもとに選択」がそれぞれ、15、10、8都道府県であった。キャリア妊婦から出生した児のフォローアップについては、順に「統一見解なし」、「3歳以後の抗体検査」、「産科・小児科の情報共有」で、それぞれ23、10、6都道府県であった。現状の母子感染予防について課題ありと回答したのは回答のあった34都道府県中24県で、指導技術の向

上やデータ・指導施設の集約化、フォローアップ体制整備の必要性であった。母子感染対策防止マニュアルの改訂によって人工栄養の変更あるいは変更予定と回答したのは38都道府県のうち15県であった。

6) きゃりネットによるキャリア産婦調査

すでに分娩を経験した57名の回答を解析した。57名のうち39名(約70%)が妊娠時にキャリアであることが判明していた。選択した乳汁栄養は人工乳56.1%、短期母乳15.6%、凍結母乳8.8%、長期母乳3.5%の順であった。選択した乳汁を実際に与えることに困難を感じていたのは23名で、そのおもな理由は、母乳を与えられないことに関連した心理的な負担であった。

医療者の指導や支援については45名が満足していなかった。

7) 長崎県における母子感染率とフォローアップの現状

長崎県でHTLV-1キャリアから生まれた児の追跡調査で、2011年1月～2017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15名、2014年に34名、2015年に18人、2016年に24人、2017年に24人の合計160名のみだった。そのうち長期母乳(3か月以上)が21名、短期母乳(3か月未満)が35名、完全人工栄養児が91名、不明が13名であった。母子感染した13例(8.1%)中6例(感染率29%)が長期母乳栄養児(2名は短期母乳失敗例、2例は妊婦スクリーニング陰性の後に陽転した母体から出生した例)、3例(8.5%)が短期母乳栄養児、4例(4.4%)が完全人工栄養児であった。

8) 鹿児島県のけるフォローアップの現状

鹿児島大学で同意取得した HTLV-1 キャリア妊婦は 343 名で県外施設への移行・辞退者は今年度いかなかった。脱落例は昨年までの 21 名から 7 名増加した。3 歳まで 197 名が達し、調査票を回収できたのは、110 名 (55.8%) であった。途中の回収率は、1 歳調査票 77.9% 81.4%、PSI 67.1% 72.9%、栄養ダイアリー 63.7% 68.4%、1 歳半調査票 80.1% 85.8%、3 歳調査票 51.1% 55.8% と上昇していた。

D. 考案

1) HTLV-1 母子感染予防コホート研究

本格的に対象妊婦のリクルートが開始されたのは平成 24 年 2 月からで、約 4 年間の登録者数は 974 名と当初の計画の約 1/3 以下であった。今後時間をかけて妊婦のリクルートをしてあまり増加が見込めないことから、平成 28 年度末で新規リクルートを終了し、平成 29 年度からは出生した児のフォローアップが主体となっている。

当初より対象者数が減少しており、信頼性の高い結果を得るためには高いフォローアップ率の維持が重要となってくる。現時点では約 90% のフォローアップ率であり、今後このレベルを維持することが必要となる。また、凍結母乳の選択率が 5.0% と人工栄養や短期母乳栄養に比べて著しく低い。そのため、たとえフォローアップ率が高くとも、信頼性の高い結果を望むことは困難であるといわざるを得ず、今回のコホート研究では、人工栄養と短期母乳栄養の母子感染率の比較が主体となる。中間集計では、母子感染が人工栄養群に比較的集中してみられており、母子感染率は 7.7% (1/65) という結果となった。一方、

短期母乳栄養群では 1.0% (1/105) と低かったが、十分な症例数が得られるまで結論を出すことは控えねばならない。

PCR 法陰性妊婦から出生した児で長期母乳栄養が与えられていた児 1 名が母子感染していたケースは、母子感染のルートは不明であるが、検査後に妊婦が水平感染したことによると推測される。長崎県でも同様の報告がなされており、とくにキャリアの多い九州・沖縄ではこの点の配慮が必要であるが、パートナーに対する抗体検査の是非については慎重な議論が必要である。

2) システマティックレビュー

予備的な検討では、400 件近い論文があり、HTLV-1 の母子感染予防の検討が文献的に可能であることが示唆された。また、研究計画を PROSPERO に登録を行い、研究計画を公開した。これにより、本研究の透明性や妥当性が担保されると思われる。

3) 母子感染予防がキャリア数や ATL、HAM 患者数の推移に与える効果

今年度は、男女別に母子間の垂直感染とパートナー間の水平感染を考慮した自然史モデル案を構築した。今後の課題として、キャリア妊婦の母子感染の高リスク群と低リスク群の分布や、キャリアの ATL や HAM の高リスク群と低リスク群の分布、感染経路による HAM 発症リスクについて明らかにする必要がある。次年度はこの課題について検討するとともに、数理モデルの構築、シミュレーションモデルの実装を検討していきたい。

4) 指導やフォローアップ体制について

日本産婦人科医会による調査で平成 28 年度の妊婦キャリア率は 0.141% とわずかながら低下傾向にあることが示されたものの、年間 1300 名以上のキャリア妊婦が出産してい

た。産科施設では、HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル(2016年度版)を反映した産婦人科診療ガイドラインに準じて診療が行われることが多いため、80%を越える施設が乳汁選択にあたっては人工乳を奨めるようになっている。また、同様にキャリアから出生した新生児についても多くの施設が小児科医に紹介すると回答している。しかしながら、小児科医側ではアンケート調査の回答率の低さからもわかるように HTLV-1 母子感染予防の関心は低いままである。この理由は、小児科医が指導する機会が少なく、経験値が低いためである。とくに非流行地域ではこの傾向が顕著であった。小児科医全体の関心を高める方向性を模索するより、特定の施設に指導やフォローアップを集約させた方が効率も良いように、指導の質も向上するのではないかと思われる。実際、きやりネットの調査でも多くの母親が指導に満足しておらず、また母親の不安にも十分な対応ができないという結果も集約化を促す根拠である。加えて、HTLV-1 母子感染対策協議会の事業内容も医療者の理解度を上げることに終始している地域が多く、母子に対して十分な配慮ができる体制とはいえない。

このような現状を踏まえると、以下のよう なやり方を考慮してもよいかもしれない。

各都道府県に数カ所の HTLV-1 母子感染 予防基幹施設を設定し、産科医は妊婦が キャリアであることが判明した場合には、 分娩前に 1 回は基幹施設を受診してもら い、妊婦に乳汁選択やその意志決定支援 をサポートしてもらう。

分娩後は基幹施設の小児科医が短期母乳 を終了する時期(生後 3 か月前)および 母子感染の評価を行う 3 歳以後の 2 つの

ポイントで対応する。日常の健診はかかりつけ小児科医を利用する。

このように基幹施設を設け、重要なポイントのみ対応してもらうことで、経験値の少ない医療者および家族の不安も軽減させることができ、同時に母子感染に関するデータを集約させることも可能になる。さらに、基幹施設に内科医によるキャリア外来があれば、多少利便性が悪くとも、受診の動機付けにつながると考える。

E. 結論

フォローアップが終了しておらず、乳汁栄養法別の母子感染率について結論は得られないが、今後も可能な限り高いフォローアップ率を維持することが当面の課題となる。なお、凍結母乳例が極端に少なく、最終的には人工栄養と短期母乳栄養の母子感染率の比較となると予想される。

質の高いシステムティックレビューの準備が整い、次年度中に終了する見込みが明らかとなった。

男女別に母子間の垂直感染とパートナー間の水平感染を考慮した自然史モデル案が構築された。その一方でシミュレーションを行ううえでの課題も明らかとなった。

平成 28 年度のキャリア妊婦は前回調査に比べて約 0.03%低下した。母子感染予防法として人工乳の選択が増加傾向にあり、マニュアルの改定内容が浸透しつつあることが示唆された。

多くの都道府県で HTLV-1 母子感染対策協議会や既存事業で母子感染予防の対応がなされているが、キャリアから出生し

た児の指導やフォローアップ体制構築については極めて不十分であることが示された。

キャリア妊婦の分娩後の授乳指導や児への対応については課題が多く、質の高い個別化した指導や対応が求められる。

現状の母子感染予防体制ではキャリア妊婦や出生した児の支援は十分とはいえず、質の高い支援のみならず母子感染に関するデータを集約するうえでも、各都道府県の実情に応じて基幹施設を設定することも考慮しても良いかも知れない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【学会発表】

1. 板橋家頭夫ほか．HTLV-1 母子感染予防対策マニュアルの改定．第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会，大阪，2017 年 8 月 18-20 日．
2. 森内浩幸：妊婦スクリーニングで陰性だった母親からの経母乳感染と思われる幼児例 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2017 年 8 月 18-20 日
3. Watanabe Toshiki, “ A response to HTLV-1 in Japan ” , HTLV-1; Re-awaking to HTLV-1 in Indigenous Communities, The 9th International Global Virus Network Meeting, The Peter Doherty Institute, Melbourne, Australia, Sep. 25, 2017 (Sep. 25-27, 2017)
4. 渡邊俊樹、「ATL 研究の現状 -発症予防と個別化治療へ向けた展開-」, 第 79 回日本血液学会学術集会、東京国際フォーラム、2017 年 10 月 22 日(2017 年 10 月 20 日～22 日)(特別教育講演)
5. 渡邊俊樹、山岸誠、中野和民、本間大輔、荒木一司、内丸薫、「新規治療薬開発と ATL 発症予防介入へ向けた展開」, 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会、関西医科大学、大阪府枚方市、2017 年 8 月 19 日 (2017 年 8 月 18 日～8 月 20 日)(特別講演)
6. 渡邊俊樹、「国際的視点から見た HTLV-1 および関連疾患研究の現状と課題」, 平成 29 年度第 1 回長崎大学大学院セミナー、長崎大学病院、長崎県長崎市、2018 年 1 月 23 日
7. Toshiki Watanabe, “ Current status of HTLV-1 infection in Japan and molecular basis for ATL development ” , Seminar, Institut IMAGINE, Paris, France, July 5, 2017
8. Toshiki Watanabe, “ Current status of HTLV-1 infection in Japan and molecular basis for ATL development ” , Seminar, The University of Liege, Belgium, July 4, 2017
9. Toshiki Watanabe, “ Current status of HTLV-1 infection in Japan and molecular basis for ATL development ” , Seminar, ENS de Lyon, France, July 3, 2017
10. 内丸 薫、「HTLV-1 母子感染予防対策に求められる体制整備」平成 29 年度中国・四国地区母子保健事業研修会、愛媛県庁、愛媛県松山市、2017 年 10 月 12 日
11. 内丸 薫、「HTLV-1 母子感染対策に求められる知識と体制」平成 29 年度 HTLV-

1 母子感染予防対策研修会、北海道青年館、北海道札幌市

【論文発表】

1. 板橋家頭夫 .HTLV-1 母子感染 .小児内科 2017 ; 49(11):1681-15.
2. 板橋家頭夫.周産期のウイルス感染症. 周産期医学 2017;47(2):279-84.
3. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I. Proviral Features of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 in Carriers with Indeterminate Western Blot Analysis Results. J Clin Microbiol. 2017; 55(9):2838-49.
4. Nerome Y, Kawano Y. Failure to prevent human T-cell leukemia virus type 1 mother-to-child transmission in Japan. Pediatr Int.59:227-228, 2017
5. Laperche S, Sauleda S, Piron M, Mühlbacher A, Schennach H, Schottstedt V, Queirós L, Uno N, Yanagihara K, Imdahl R, Hey A, Klinkicht M, Melchior W, Muench P, Watanabe T. Evaluation of the sensitivity and specificity performance of the Elecsys® HTLV-I/II assay in a multicenter study in Europe and Japan. J Clin Microbiol, 2017 ;55(7):2180-2187.
6. Shigeo Fuji, Saiko Kurosawa, Yoshihiro Inamoto, Tatsunori Murata, Atae Utsunomiya, Kaoru Uchimaru, Satoshi Yamasaki, Yoshitaka Inoue, Yukiyoichi Moriuchi, Ilseung Choi, Masao Ogata, Michihiro Hidaka, Takuhiro Yamaguchi, Takahiro Fukuda. Role of up-front allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma: A decision analysis. Bone Marrow Transplant. 2018 Jan 25. doi: 10.1038/s41409-017-0082-4.
7. Nosaka K, Iwanaga M, Imaizumi Y, Ishitsuka K, Ishizawa K, Ishida Y, Amano M, Ishida T, Uike N, Utsunomiya A, Ohshima K, Kawai K, Tanaka J, Tokura Y, Tobinai K, Watanabe T, Uchimaru K, Tsukasaki K. Epidemiological and clinical features of adult T-cell leukemia-lymphoma in Japan, 2010-2011: A nationwide survey. Cancer Sci. 2017;108(12):2478-2486.
8. Fuji S, Yamaguchi T, Inoue Y, Utsunomiya A, Moriuchi Y, Uchimaru K, Owatari S, Miyagi T, Taguchi J, Choi I, Otsuka E, Nakachi S, Yamamoto H, Kurosawa S, Tobinai K, Fukuda T. Development of a modified prognostic index of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: a possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation. Haematologica. 2017;102(7):1258-1265.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

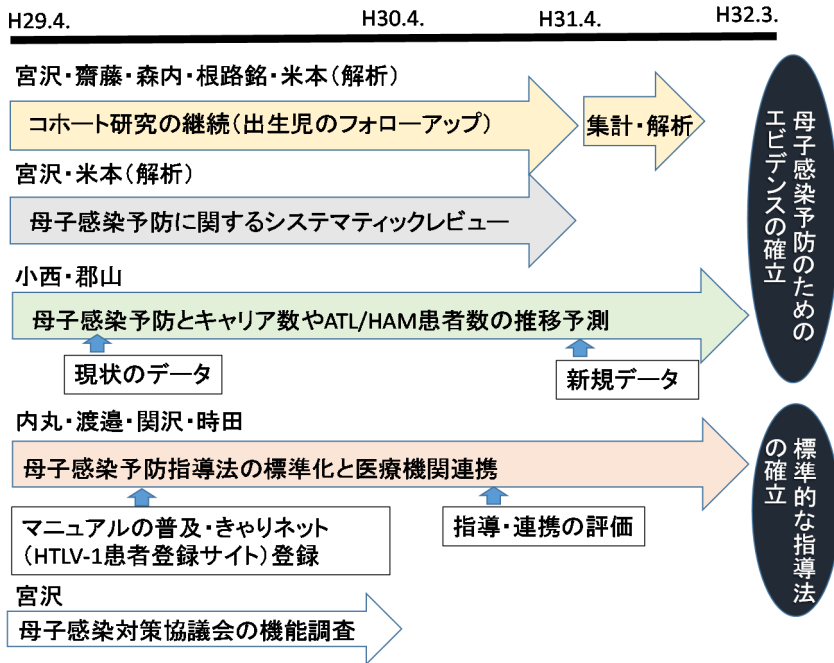


図1. 研究の流れ

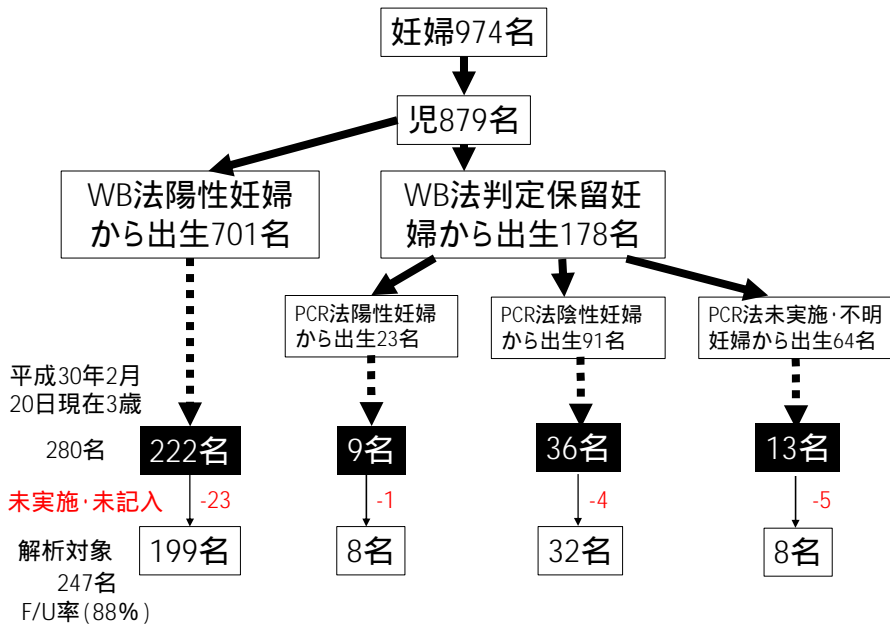
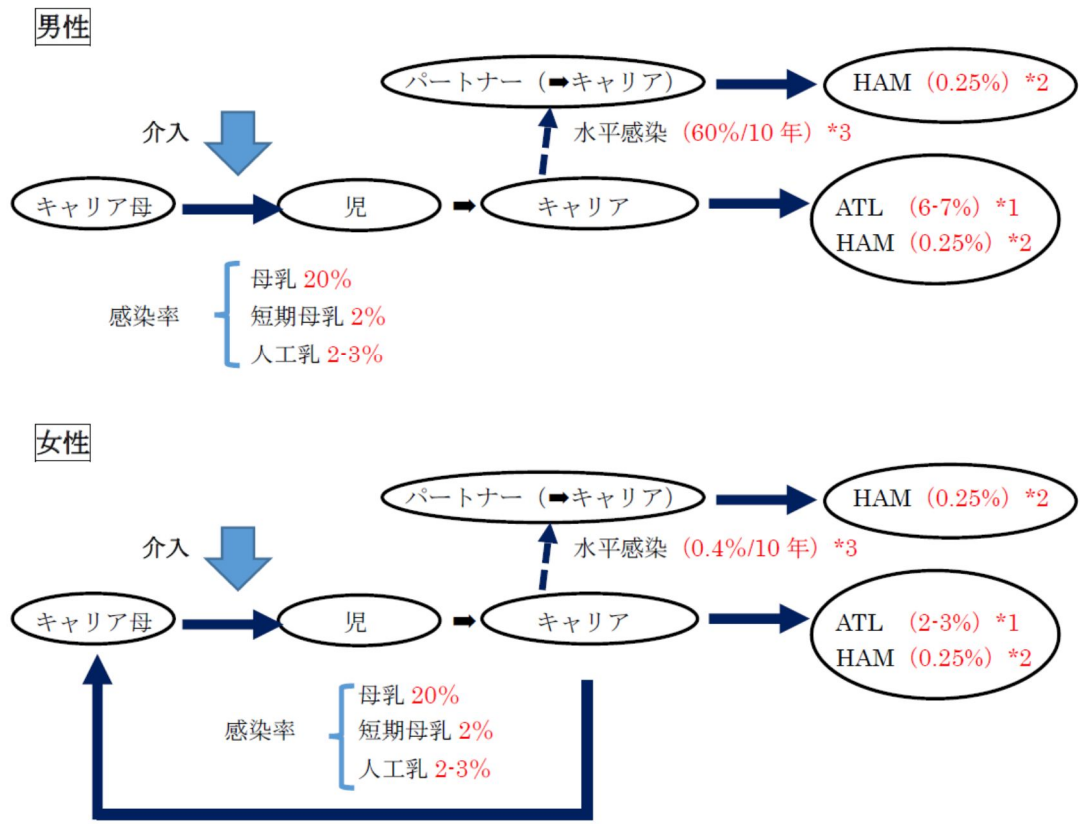


図2. 登録状況とフォローアップ対象数



*1 Lifetime risk of ATL in HTLV-1 carriers: Iwanaga M et al. Frontiers in microbiology, 2012.

*2 Lifetime risk of HAM in HTLV-1 carriers: Kaplan JE et al. J Acquir Immune Defic Syndr, 1990.

*3 Kajiyama W et al. J Infect Dis, 1986.

図3 . HTLV-1 母子感染による ATL および HAM 発症の自然史モデル

表 推定妊婦キャリア率

	総分娩数	WB陽性率 (%)	キャリア率 (%)	推定キャリア数
北海道・東北	100901	33	0.069	69
関東	354725	26	0.067	236
中部・東海	134753	37	0.078	105
関西	154606	33	0.104	160
中国・四国	90865	41	0.121	109
九州	131591	59	0.498	655
合計	967441	43	0.141	1363

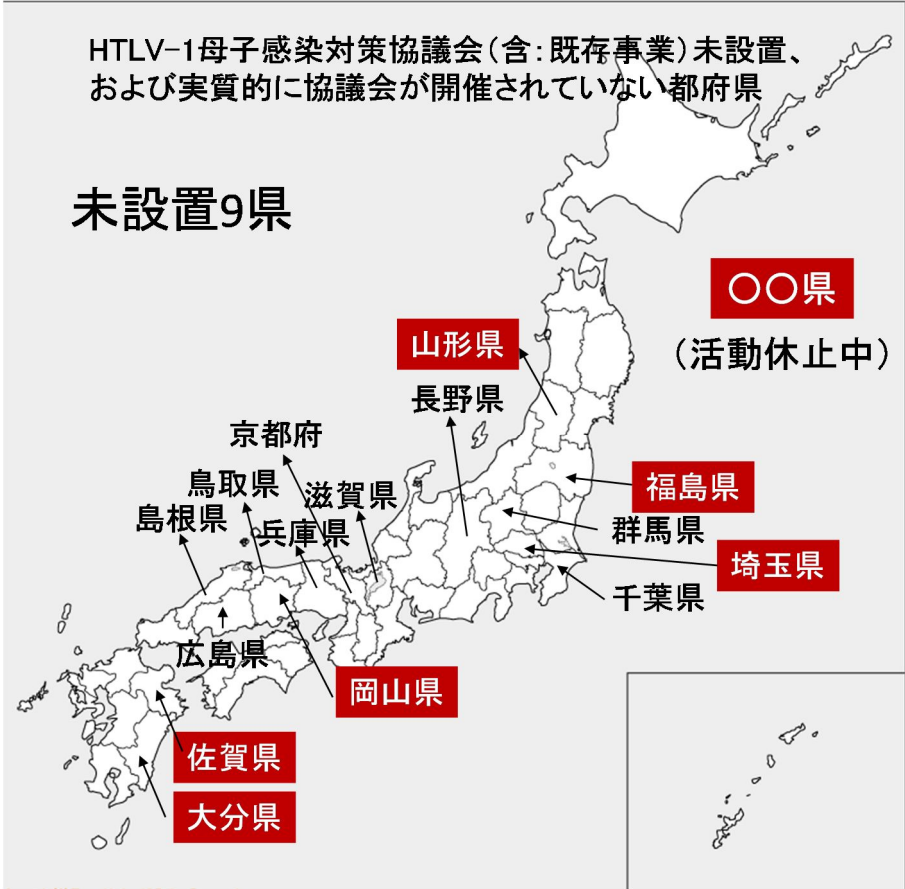


図4 . HTLV-1 母子感染対策協議会の現状