

平成 29 年度分担研究報告書
HTLV-1 母子感染予防コホート研究

研究代表者 板橋家頭夫 （所属）昭和大学医学部小児科学講座
研究分担者 宮沢 篤生 （所属）昭和大学医学部小児科学講座
研究分担者 齋藤 滋 （所属）富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科

研究要旨

【目的】HTLV-1 母子感染を効果的に予防でき、子どもが健やかに発育できるような乳汁栄養法を提示すること。

【対象と方法】全国 92 の研究協力施設で登録された HTLV-1 ウエスタンブロット（WB）法による確認検査が陽性あるいは判定保留妊婦から出生した児を対象に 3 歳までフォローアップする。

【本年度の研究成果】コホート研究（中間報告）： 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 名の乳汁選択の内訳は、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（H30.2.20）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）と 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。

【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。また、妊婦が検査をした時点で PCR 法陰性であっても母子感染例があったことから、検査後に水平感染する可能性があることが示唆された。

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（HTLV-1 感染症）の多くが母乳を介した母子感染として成立する。感染した児はキャリア化し、成人後に成人 T 細胞白血病（ATL）や HTLV-1 関連脊髄炎（HAM）等の重篤な疾患を発症する可能性がある。そのため、母子感染を予防することが最も基本的な対策となる。ATL は発症までに平均 60 年以上を要す

ることから、大部分が母子感染に由来すると考えられるが、未だに生命予後の大幅な改善はみられていない。また、全国の HTLV-1 のキャリア数は、平成 20 年の研究班の報告（山口班）では約 108 万人であり、20 年前に比べて約 12 万人の減少にとどまり、期待されたほどの減少はない。さらに、九州・沖縄に多かったキャリアが、近年は全国に拡散している。これを受けて平成 22 年度より全

妊婦を対象に HTLV-1 スクリーニング検査が導入されるようになっており、適切な母子感染予防手段の確立が急がれている。

多数例の検討により人工栄養法の母子感染率は約 3%程度であることが明らかにされているが、短期母乳栄養や凍結母乳栄養の母子感染予防効果についてのエビデンスは確立していない。さらに、母親が乳汁栄養を選択するにあたっては、母子感染のリスクのみならず栄養法が児のアレルギー疾患をはじめとする健康問題に与える影響や、成長・発達、母子関係に及ぼす影響についてのデータも提示すべきであるが現時点では明らかとなっていない。そこで、十分なサンプル数を対象にしたコホート研究が計画された。本研究により、HTLV-1 母子感染を効果的に予防しながら、子どもが健やかに成長できるようにするための授乳法を提示することにより、少しでもキャリアの母親の授乳をめぐる悩みを軽減することができるのではないかと期待される。

本年度は、昨年度まで行われてきた厚生労働科学研究補助金（健やか次世代育成総合研究事業 H26-健やか-指定-002）「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昨年度までのコホート研究」を継続し、3 歳時点の乳汁栄養法別母子感染について中間集計を行った。

B. 研究方法

1) コホート研究の概要

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。WB 法判定保留妊婦に対しては、さらに PCR 法を実施した。

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 日以上母乳栄養が選択された場合には、再度意思を確認することとした。

登録された妊婦から出生した児については、健康状態や発育を定期的に評価するとともに 3 歳

時点で抗体検査を行い母子感染の有無を確認することとした。

2) 今年度解析対象となった 3 歳児の背景

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 名の乳汁選択の内訳は、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 日現在、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。

3) 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

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%)となった(表)。

PCR法陰性妊婦から出生した1名は長期母乳栄養が選択されていた。

D. 考察

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。

E. 結論

現時点では3歳のフォローアップ率は88%であった。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、凍結母乳栄養例が極端に少なく、最終的には人工栄養と短期母乳栄養の比較となると予想される。また、妊婦が検査をした時点でPCR法陰性であっても母子感染例があったことから、検査後に水平感染する可能性があることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 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, Uchimaruru 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.

2. 学会発表

板橋家頭夫ほか. HTLV-1 母子感染予防対策マニ

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

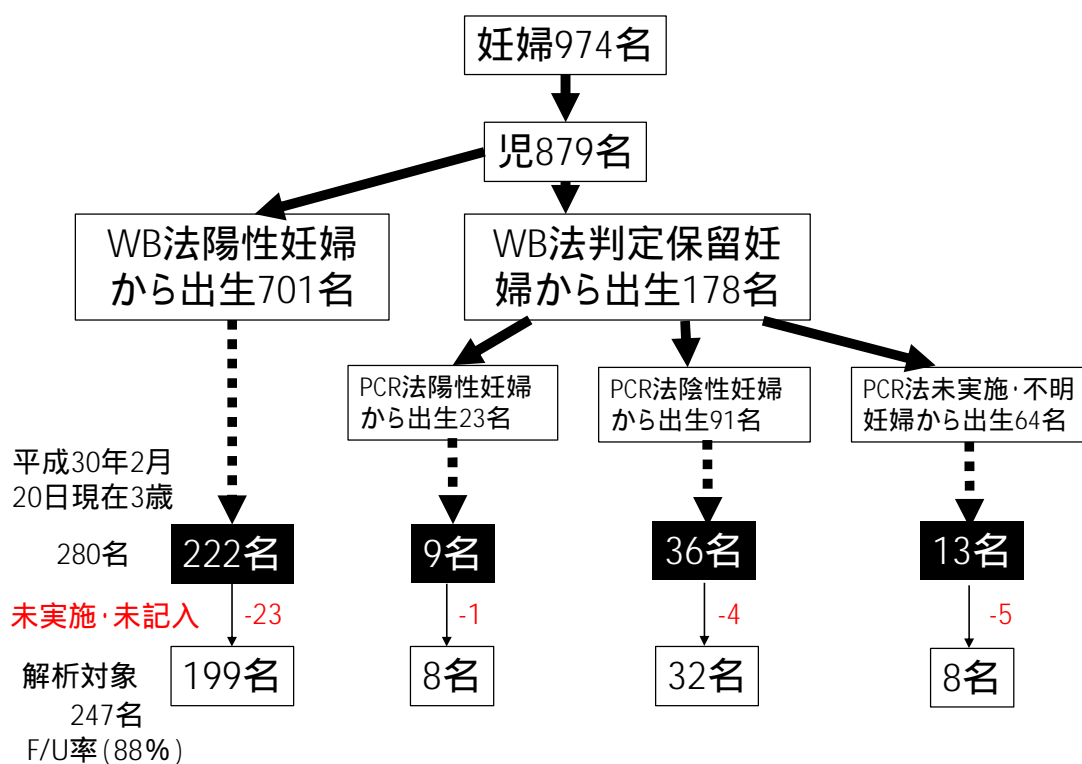


図 キャリア妊婦から出生した児における3歳時点の抗体検査対象(中間報告)

表. キャリア妊婦から出生した3歳児の抗体陽性率(中間報告)

	WB法陽性		PCR法陽性		抗体陽性率 (%)
	例数	抗体陽性	例数	抗体陽性	
長期母乳	7	1	1	0	12.5
短期母乳	103	1	4	0	1.0
凍結母乳	11	1	1	0	8.3
人工栄養	63	5	2	0	7.7