

平成 30 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 30 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 特任教授

研究要旨

【研究の背景と目的】わが国は先進国のなかでは HTLV-1 感染者が突出して多く、また最近の調査では年間 4000 名以上の水平感染が報告されており、HTLV-1 感染が原因であるや成人 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。①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、②HTLV-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、③母子感染予防によってどのように ATL や HAM 患者数が減少するのかを予測する、④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 30 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

①これまでにリクルートされた妊婦は 980 名で、このうち母親が選択した乳汁栄養方法が WEB 登録されているものは 899 名であった。内訳は WB 陽性が 711 名 (79.1%)、判定保留が 188 名 (20.9%) であった。②WB 法陽性妊婦 711 名の乳汁選択の内訳は、短期母乳栄養 52.9%、人工栄養 38.7%、凍結・解凍母乳栄養 4.9%、3 か月以上の長期母乳栄養 3.5%であった。③判定保留妊婦から出生し PCR 法陽性であった児が 23 名 (10.3%)、PCR 陰性が 106 名 (47.5%)、残り 94 名(42.1%)が未実施あるいは未記入であった。④平成 31 年 2 月 14 日現在、3 歳のフォローアップデータが入力されていた児は 403 (44.8%) 名で、うち抗体検査が実施されていたのは 352 名 (87.3%)、残りの 51 名は検査結果不明もしくは未実施であった。抗体検査が実施されていた児の内訳は WB 法陽性妊婦から出生した児が 277 名、WB 法判定保留 PCR 法陽性妊婦から出生した児が 10 名、WB 法判定保留 PCR 法陰性妊婦から出生した児が 48 名、WB 法判定保留 PCR 法結果不明もしくは未実施妊婦から出生した児が 17 名であった。⑤母子感染が確認されたのは 15 名で、13 名は WB 法陽性妊婦から出生した児 (長期母乳栄養 2 名、短期母乳栄養 4 名、凍

結・解凍母乳栄養1名、人工栄養6名)、2名はWB法判定保留PCR法陰性妊婦から出生した児(長期母乳栄養、短期母乳栄養各1名)であった。⑥WB法陽性妊婦711名から出生した児のうち、3歳時の抗体検査が実施されていたのは277名(39.0%)であった。各栄養法別の母子感染率は長期母乳栄養18.1%(2/11)、短期母乳栄養2.7%(4/147)、凍結・解凍母乳栄養5.6%(1/18)、人工乳栄養5.9%(6/101)であり、短期母乳栄養と完全人工乳栄養の母子感染率に有意な差は認められなかった。短期母乳栄養を選択した母親のうち、7%の母親が生後1歳時点でも母乳栄養が中止できず授乳を継続していた。

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)として、研究疑問(PICO)の定式化、検索式の決定、文献データベースを用いた文献検索ならびに文献の1次スクリーニングを実施した。文献検索の結果、英文680文献、和文880文献が検出された。1次スクリーニングは2名のSR担当者が独自にタイトルとアブストラクトから採否の判定を行い、英文182文献、和文352文献が抽出された。現在、フルテキストの論文収集を行っており、順次2次スクリーニングを開始する予定である。次年度前半には解析終了を予定している。

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

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定量的に評価することを目的としてシミュレーションによるキャリア数、およびATL、HAM患者数の推測を実施する。今年度は前年度に作成した自然史モデルに基づいたシミュレーションモデルの構築を実施した。次年度に同モデルの妥当性を検証した後に推定キャリア数、患者数を介入シナリオごとに算出することにより最終的に授乳に対する介入の効果を評価する計画である。今後、本シミュレーションへの反映について検討を要する要因としては以下の点があげられる。

- ① 児の感染に影響する母親の特性(ウイルス量等)
- ② 母親の出産時年齢と授乳方法の選択および感染率との関連
- ③ 児がキャリアとなったことによる母親の出産、授乳方法の選択の変化の影響
- ④ 兄弟姉妹がキャリア児である者の感染リスク上昇の有無

これらの要因をシミュレーションで考慮するにあたっては、関連するパラメータ値を実データ等に基づいて適切に設定できるかが課題となる。

4. 日本産婦人科医会による啓発活動

HTLV-1母子感染予防のためには、「HTLV-1母子感染予防対策マニュアル(平成29年3月)」に示したように、全妊婦を対象にHTLV-1抗体のスクリーニング検査を実施する必要がある。しかし、その後に「HTLV-1感染の診断指針(平成30年3月)」が出され、スクリーニング法について変更が生じたため、その事実を産婦人科医に広く広報する必要がある。そこでHTLV-1の母子感染の予防にはすべての産婦人科医が正確にスクリーニング法を理解してもらうため、再度、その知識の周知、啓発活動を今年度は実施した。

5. 「きゃりネット」によるキャリアマザーの調査

HTLV-1キャリア登録ウェブサイト「きゃりねっと」を利用して、HTLV-1キャリアマザーに対

する授乳指導の実態と授乳行動について調査した。キャリア診断はほとんど妊婦健診実施医療機関で行われ、そこでの授乳指導の理解度も HTLV-1 総合対策開始後、着実に上昇していると考えられる。しかしながら、いまだに授乳法の指導を受けられなかった妊婦が 10%程度存在しており、HTLV-1 母子感染予防対策マニュアルのより一層の普及が必要と考えられた。授乳行動については 2017 年のマニュアル変更後も人工乳の選択が増加傾向にあるが、キャリア妊婦の 30%程度が短期授乳を選択しており、これが過渡期的現象かどうか、今後のモニターが必要であるとともに、指導内容などの調査も必要と考えられた。医療によるサポート体制については現状でも約 80%が不十分と回答しており、必要なものとして相談先の明確化とともに、人工乳を選択する母親の増加を反映して、授乳できないことの心理的負担への対応をあげる母親が多く、社会の認知度を上げ心理的負担を減らすことも重要と考えられた。

【結論】①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・冷凍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。②質の高いシステムティックレビューの準備が整い、次年度半ばに終了する見込みが明らかとなった。③母子感染予防による HTLV-1 関連疾患の減少効果を検証することを目的として HTLV-1 キャリア数、ATL、HAM 患者数を推計するためのシミュレーションモデルの構築を実施した。次年度にこのモデルの妥当性の検証、および推定キャリア数、患者数を介入シナリオごとに算出することにより最終的に授乳に対する介入の効果を評価する。④スクリーニング検査を担当する産婦人科医を対象に、検査方法やキャリア診断の改訂点を中心に啓発活動を行った。⑤母子感染予防のための授乳指導自体はほとんどの施設でおこなわれ、妊婦の理解度も向上しているが、指導内容についてさらなる検討が必要である。サポートする医療体制に対する満足度はほとんど向上しておらず、相談対応先の明確化、社会の認知度、理解度の向上を含むキャリアマザーの心理的サポートが課題としてあげられた。そこで、研究班ではまず東京都において日本 HTLV-1 学会関連疾患診療登録施設と基幹となる周産期医療施設の連携を基軸に新たな相談・支援体制を試案し、次年度に実施・評価する予定である。

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）
- ・ 関沢 明彦（公益社団法人日本産婦人科医会）
- ・ 渡邊 俊樹（東京大学医科学研究所附属病院）
- ・ 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）

研究協力者

- ・時田 章史（公益社団法人日本小児科医会）
- ・米本 直裕（京都大学大学院医学研究科医療統計学分野）

A. 研究目的

わが国は先進国のなかでは HTLV-1 感染者が突出して多く、また最近の調査では年間 4000 名以上の水平感染が報告されており、HTLV-1 感染が原因であるや成人 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である。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。

①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、②HTLV-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、③母子感染予防によってどのように ATL や HAM 患者数が減少するのかを予測する、④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。本年度を含む 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・解凍母乳栄養を選択する。なお、90 日以上母乳栄養については、母子感染のリスクが増加することを十分に説明しその意思を確認した。

これまでにリクルートされた妊婦は 980 名（平成 28 年度で終了）で、このうち母親が選択した乳汁栄養方法が WEB 登録されているものは 899 名であった。内訳は WB 陽性が 711 名（79.1%）、判定保留が 188 名（20.9%）であった。WB 法陽性妊婦 711 名の乳汁選択の内訳は、短期母乳栄養 52.9%、人工栄養 38.7%、凍結・解凍母乳栄養 4.9%、3 か月以上の長期母乳栄養 3.5%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 (10.3%)、PCR 陰性が 106 名 (47.5%)、残り 94 名 (42.1%) が未実施あるいは未記入であった。平成 31 年 2 月 14 日現在、3 歳のフォローアップデータが入力されていた児は 403 (44.8%) 名で、うち抗体検査が実施されていたのは 352 名 (87.3%)、残りの 51 名は検査結果不明もしくは未実施であった。抗体検査が実施されていた児の内訳は WB 法陽性妊婦から出生した児が 277 名、WB 法判定保留 PCR 法陽性妊婦から出生した児が 10 名、WB 法判定保留 PCR 法陰性妊婦から出生した児が 48 名、WB 法判定保留 PCR 法結果不明もしくは未実施妊婦から出生した児が 17 名であった。

2) システマティックレビュー (SR)

昨年度は文献データベース 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/>) 登録した。本年度は、HTLV-1 母子感染予防に関する SR として、研究疑問 (PICO) の定式化、検索式の決定、文献データベースを用いた文献検索ならびに文献の 1 次スクリーニングを実施した。

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の推定

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。

- ① 自然史モデルの構築
- ② 数理モデルの構築
- ③ シミュレーションシステムの実装
- ④ 妥当性の検証
- ⑤ シナリオ設定別の介入効果予測

今年度は前年度に作成した自然史モデルに基づいたシミュレーションモデルの構築を検討した。

4) 日本産婦人科医会の啓発活動

HTLV-1 母子感染予防のためには、HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル (平成 29 年 3 月) に示したように、全妊婦を対象に HTLV-1 抗体のスクリーニング検査を実施する必要がある。しかし、その後に HTLV-1 感染の診断指針 (平成 30 年 3 月) が出され、スクリーニング法について変更が生じたため、その事実を産婦人科医に広く広報する必要がある。そこで HTLV-1 母子感染予防には、すべての産婦人科医が正確にスクリーニング法を理解してもらうため、再度、その知識の周知、啓発活動を実施した。

5) きやりネットによるキャリアマザー調査

HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャリアねっと」の登録者を対象として、キャリア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 WEB によるアンケート調査を行った。2019 年 1 月 24 日現在、回答を完了している 146 名を抽出、そのうち妊娠、出産を経験していない 18 名を除外して、128 名を解析対象とした。

6) その他

長崎県からは、前回妊娠では HTLV-1 抗体スクリーニングで陰性だった女性が、次

の妊娠の際のスクリーニングで抗体陽転している3事例が報告された。鹿児島大学で同意取得した HTLV-1 キャリア妊婦の調査票、エジンバラ産後うつ病自己評価票 (EPDS)、PSI 育児支援アンケート、栄養ダイアリーの平成30年12月31日時点までの回収率を算出し1年間でのフォローアップの変化を検討した。また、フォローアップ中に生じた課題が検討された。

7) 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」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15名で、13名はWB法陽性妊婦から出生した児（長期母乳栄養2名、短期母乳栄養4名、凍結・解凍母乳栄養1名、人工栄養6名）、2名はWB法判定保留PCR法陰性妊婦から出生した児（長期母乳栄養、短期母乳栄養各1名）であった。WB法陽性妊婦711名から出生した児のうち、3歳時の抗体検査が実施されていたのは277名(39.0%)であった。各栄養法別の母子感染率は長期母乳栄養18.1%(2/11)、短期母乳栄養2.7%(4/147)、凍結・解凍母乳栄養5.6%(1/18)、人工乳栄養5.9%(6/101)であり、短期母乳栄養と完全人工乳栄養の母子感染率に有意な差は認められなかった。短期母乳栄養を選択した母親のうち、7%の母親が生後1歳時点でも母乳栄養が中止できず授乳を継続していた。

2) システマティックレビュー

1次スクリーニングは2名のSR担当者

が独自にタイトルとアブストラクトから採否の判定を行い、英文 182 文献、和文 352 文献が抽出された。現在、フルテキストの論文収集を行い、順次 2 次スクリーニングを開始する予定である。次年度前半には解析終了を予定している。

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の推定

次年度に自然史モデルの妥当性を検証した後に推定キャリア数、患者数を介入シナリオごとに算出することにより最終的に授乳に対する介入の効果を評価する計画が決定された。今後、本シミュレーションへの反映について検討を要する要因としては以下の点があげられる。

- ① 児の感染に影響する母親の特性（ウイルス量等）
- ② 母親の出産時年齢と授乳方法の選択および感染率との関連
- ③ 児がキャリアとなったことによる母親の出産、授乳方法の選択の変化の影響
- ④ 兄弟姉妹がキャリア児である者の感染リスク上昇の有無

これらの要因をシミュレーションで考慮するにあたっては、関連するパラメータ値を実データ等に基づいて適切に設定できるかが課題となる。

4) 日本産婦人科医会の啓発活動

産婦人科医に対する啓発活動において以下の点が重要なポイントである。

- ① 新しく図 2 に従って、検査が実施され、HTLV-1 感染者が同定されることになる。
- ② 将来の ATL 発症率などを示して HTLV-1 に関する正しい知識を提供する必要があるが、不安をかき立てるこ

とがないような配慮が求められる。これらの説明・カウンセリングの際は、HTLV-1 母子感染予防対策保健指導マニュアル（改定版）を参考にすることが勧められる。

- ③ 家族への説明は妊婦本人が希望する場合にのみ行うこととし、希望しない場合には、医師（医療者）からは家族への説明を行わないのが原則である。
- ④ HTLV-1 は主に経母乳感染することから、現時点では母乳を遮断し完全人工乳にすることが最も信頼できる予防手段とされ、推奨されている。しかし、母乳の利点をできるだけ活かしたいと母乳哺育を希望する母親もおり、このような母親の選択肢には短期母乳、凍結・解凍母乳があるが、まだその効果が確立されたものではない。
- ⑤ 乳汁栄養法について
 - (1) 完全人工乳栄養：初乳も含め母乳を全く遮断することで児への感染を予防する理論的にも最も確実な方法で、推奨されている方法である。
 - (2) 短期母乳栄養：授乳期間を生後 90 日までに制限する方法である。児に母親からの移行抗体が残存すると考えられる短期間（生後 90 日間）だけ母乳栄養を行い、その後、人工栄養にする。母乳栄養を一時期行えるというメリットがある反面、うまく人工栄養に移行できずに母乳栄養を漫然と継続してしまうことが起こる。母乳栄養がうまく人工栄養に移行できるように、サポートする必要がある。
 - (3) 凍結・冷凍母乳栄養：搾乳して 24 時間以上凍結することで、感染リンパ

球を破壊してから授乳する方法である。手技が煩雑なこと、母乳パックに費用が掛かること、最近の cell alive system (CAS) 搭載の冷凍庫では、感染細胞が破壊されにくいため利用することができないことなどのデメリットがある。

上記のような情報について産婦人科医が最初の段階で的確に伝える必要がある。これらの情報を日本産婦人科医会のホームページに掲載し、その広報に努めた。

5) きゃりネットによるキャリアマザー調査

授乳方法については HTLV-1 総合対策開始後、完全人工乳、短期授乳が増加していたが、原則として完全人工栄養を推奨している 2017 年のマニュアル変更後も 30% 程度の母親は短期授乳を選択していた。選択した授乳法の実施が「容易であった」と回答したのは約半数で、38.1%の母親は「容易ではなかった」と回答しており、その理由として「周囲から人工栄養にしていることを指摘され肩身が狭かった」、「母乳を与えられないことの罪の意識にさいなまれた」をあげた母親が突出して多かった。医療関係者の指導・支援については、現状でも約 80% が不十分と回答していた。

6) その他

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・辞退者は今年度いなかった。脱落例は昨年までの 28 名から 4 名増加した。3 歳には 269 名が達し、調査票を回収できたのは、152 名 (56.5%) で大きな変化は無かった。フォローアップ中の課題として、以下の母子感染例を新たに 2 組経験した。それは、妊娠時 PCR 法陰性であったにも関わらず母子感

染が認められた例と短期母乳を選択したが断乳できなかった母子感染例であった。また、母子感染例ではないが、次子を妊娠したさいの乳汁選択に関する前児との説明の違いから動揺している母親から複数の相談があった。その他、夫より感染した母親から、夫やその家族からの説明・対応への不満相談があった。

長崎県では、HTLV-1 抗体スクリーニングで陰性だった女性が、次の妊娠の際のスクリーニングで抗体陽転している 3 事例が報告された。そのうち 2 例では母子感染が起り、もう 1 例はなお経過観察中である。聞き取り調査で夫（または前夫）が元々 HTLV-1 キャリアであるか、夫側の親族に多数のキャリアがいることが判明し、夫から水平感染したものと推測された。

D. 考案

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 980 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。

リクルートされた妊婦の数が少なく、さらにフォローアップ率も十分でない理由や、凍結・解凍母乳の選択率が人工栄養や短期母乳栄養に比べて著しく低い理由には、これまでの検討から以下の要因が挙げられる。

- ① 最も根本的な問題として、HTLV-1 母子感染や予防に対する国民への啓発が十分ではない
- ② Non-endemic area において十分な数

の研究協力施設が確保できなかった

- ③ 研究協力施設が遠隔地にあり、脱落例が増えた
- ④ 個人情報保護の視点から連絡して受診を促すことが容易ではなかった
- ⑤ WB 法判定保留後の PCR 検査だけを目的にエントリーした例が少なからずいると推測される
- ⑥ Endemic area では、人工乳以外の複数の選択肢が提示され混乱した
- ⑦ 凍結・解凍母乳の煩雑さについて説明をすることになっており、その結果選択する母親が少なかった
- ⑧ 産科医と小児科医の連携不足

平成 21 年度厚生労働科学研究補助金・特別研究事業「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究」(主任研究者：斎藤滋)から報告されている母子感染率との累計データを解析すると、長期母乳栄養の母子感染率は 17.8% (95%信頼区間[CI]: 14.5–21.0%)、完全人工栄養 3.5% (2.6–4.3%)、短期母乳栄養 2.0% (0.4–3.5%)、凍結・解凍母乳栄養 3.7% (-0.4–7.8%) で、長期母乳栄養に比べて完全人工栄養と短期母乳栄養の母子感染率は有意に低率であったが、両者の栄養法による母子感染率には有意差がなかった。また、累積症例においても凍結・解凍母乳の母子感染率は母集団が少なく結果の信頼性が低いことが示された。完全人工乳栄養による母子感染リスクを 1 とした場合、長期母乳栄養による母子感染の相対リスクは 6.04 (95%CI 4.3–8.5)、短期母乳栄養の相対リスクは 0.56 (95%CI 0.24–1.32) となった。しかしながら、今回のコホート研究では短期母乳栄養群の約 7%が長期母乳となっているという事実は、短期母乳栄養を選

択した母親の支援の重要性が改めて浮き彫りになった。

コホート研究では十分な症例数が獲得できない可能性も否定できないため、その場合は SR の結果とも組み合わせてより信頼性の高い乳汁栄養法別母子感染率を提示していきたいと考えている。さらに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に関する次年度の検討結果も加え、適切な乳汁栄養法を提示する予定である。

長崎県および鹿児島県から妊婦スクリーニング検査の課題が報告された。妊婦健診での抗体スクリーニング検査が陰性であっても、その後おそらくパートナーから感染したと推定される例があることが示されている。また、WB 法判定保留で PCR 法が陰性であった妊婦から出生した児の 3 歳時点の検査において通常の抗体検査が陽性であったため、WB 法と PCR 法を追加検査したところ、前者が陰性で、後者が陽性であった例が報告されている。この理由については推測の域を出ないが、ATL 発症のリスクにはなり得ない極めて微量の proviral load による可能性は否定できない。この児の長期のフォローアップとともに、今後の検討が必要である。

きやりネットによるキャリアマザーの調査結果で最も重要な点は、医療者による支援や相談に対する不満が多いことである。

「相談先がわからない」、「乳汁栄養法の選択についても母親の気持ちに寄り添っていない」、「産婦人科と小児科の連携が円滑でない」など対応が不十分である点が示されている。さらに、人工栄養を選択した母親は自責の念や肩身の狭さを訴えており、育児

の妨げになることが懸念される。昨年度の調査でも多くの都道府県で HTLV-1 母子感染対策協議会がキャリアマザーに対する支援対策が提示されていないことや、小児科医の指導経験不足や関心の低さなども指摘されており、キャリアマザーを取り囲む現状の支援対策を再考すべきであると思われる。とくに non-endemic area においては大きな課題である。

そこで研究班ではまず東京都において日本 HTLV-1 学会関連疾患診療登録施設と周産期医療施設の連携を基軸に新たな相談支援体制を試案した（図 3）。一部の周産期医療施設をキャリアマザー相談基幹施設と認定し、スクリーニングおよびキャリアマザーの診断を行う産科施設や児のフォローアップと母子感染の評価を行う小児科施設をサポートする。具体的には、これらの施設に対してキャリアマザーや出生した児のフォローアップなどを指導の支援を主な役割とし、依頼があれば直接母親や児に対応する。また、日本 HTLV-1 学会関連疾患診療登録施設には、キャリアマザーを紹介し対応やフォローアップを行ってもらおう。このようにどここの医療施設が対応できるかを明確にすることでキャリアマザーの不安を多少なりとも払拭することができるとともに、より適切に母子感染の評価やキャリアマザーの長期フォローアップが可能になるのではないかと考える。次年度はこのシステムを実際に運用し、評価する予定である。

E. 結論

①コホート研究対象者の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・冷凍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。

②質の高いシステムティックレビューの準備が整い、次年度半ばに終了する見込みが明らかとなった。

③母子感染予防による HTLV-1 関連疾患の減少効果を検証することを目的として HTLV-1 キャリア数、ATL、HAM 患者数を推計するためのシミュレーションモデルの構築を実施した。次年度にこのモデルの妥当性の検証、および推定キャリア数、患者数を介入シナリオごとに算出することにより最終的に授乳に対する介入の効果を評価する。

④スクリーニング検査を担当する産婦人科医を対象に、検査方法やキャリア診断の改訂点を中心に啓発活動を行った。

⑤母子感染予防のための授乳指導自体はほとんどの施設でおこなわれ、妊婦の理解度も向上しているが、指導内容についてさらなる検討が必要である。サポートする医療体制に対する満足度はほとんど向上しておらず、相談対応先の明確化、社会の認知度、理解度の向上を含むキャリアマザーの心理的サポートが課題としてあげられた。そこで、研究班ではまず東京都において日本 HTLV-1 学会関連疾患診療登録施設と周産期医療施設の連携を基軸に新たな相談支援体制を試案し、次年度に実施・評価する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【学会発表・その他】

1. 板橋家頭夫. HTLV-1 母子感染予防対策マニュアルの改訂について. 第 18 回新生児栄養フォーラム、東京、2018 年 6 月
2. 宮沢篤生、板橋家頭夫. 各都道府県における HTLV-1 母子感染対策協議会の実態調査. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2018 年 9 月
3. 宮沢篤生、板橋家頭夫. HTLV-1 母子感染予防対策の現状. 第 63 回日本新生児成育医学会学術集会、東京、2018 年 11 月
4. 板橋家頭夫. HTLV-1 母子感染予防対策の現状と課題. 「世界 HTLV デー」制定記念講演会、東京、2018 年 11 月
5. Itabashi K. Mother-to-Child Transmission of Human T-cell Leukemia Virus-1 (HTLV-1). The 31th Annual Autumn Meeting of the Korean Society of Perinatology. Seoul, Nov. 2018.
6. 板橋家頭夫. HTLV-1 母子感染の現状と課題. 第 47 回宮城県周産期懇話会. 仙台市、2019 年 1 月.
7. 板橋家頭夫. HTLV-1 母子感染の現状と課題. 宮城県 HTLV-1 母子感染予防研修会. 宮崎市、2019 年 3 月.
8. Izumi Ishizaki, Makoto Yamagishi, Haruna Shiga, Atae Utsunomiya, Yuetsu Tanaka, Toshiki Watanabe, Kaoru Uchimaru, Functional importance of JAK-STAT pathways in HTLV-1 infected cells, 第 77 回日本癌学会学術総会、2018 年 9 月
9. 山岸 誠、新谷奈津美、石崎伊純、小林

誠一郎、牧山純也、佐藤知雄、八木下尚子、宇都宮 與、中村龍文、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸 薫. ATL 及び HAM 発症に至る遺伝子発現異常の推移と運命制御メカニズム. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2018 年 8 月.

10. 石崎伊純、山岸 誠、志賀遥菜、新谷奈津美、宇都宮 與、中村龍文、田中勇悦、山野嘉久、渡邊俊樹、内丸 薫. HTLV-1 関連疾患の発症メカニズムにおける JAK-STAT 経路の機能的意義の検討. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2018 年 8 月.

【論文発表】

1. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-Related Ocular Manifestations: Analysis of the First Large-Scale Nationwide Survey. *Front Microbiol.* 2019 Jan 8;9:3240. doi: 10.3389/fmicb. 2018. 03240. eCollection 2018. PMID: 30671044
2. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, Horwitz S, Fields P, Tanase A, Bumbea H, Cwynarski K, Taylor G, Waldmann TA, Bittencourt A, Marcais A, Suarez F, Sibon D, Phillips A, Lunning M, Farid R, Imaizumi Y, Choi I, Ishida T, Ishitsuka K, Fukushima T, Uchimaru K, Takaori-Kondo A, Tokura Y, Utsunomiya A, Matsuoka M, Tsukasaki K, Watanabe T.

- Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 18;JCO1800501. doi: 10.1200/JCO.18.00501. [Epub ahead of print] PMID: 30657736
3. Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sasada K, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Tezuka K, Matsuoka S, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Ishitsuka K, Taki M, Nosaka K, Uchimaruru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Watanabe T, Hamaguchi I. Development of reference material with assigned value for human T-cell leukemia virus type 1 quantitative PCR in Japan. *Microbiol Immunol*. 2018 Oct;62(10):673-676. doi: 10.1111/1348-0421.12644.
 4. Yamagishi M, Fujikawa D, Watanabe T, Uchimaruru K. HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Front Microbiol*. 2018 Jul 24;9:1686. doi: 10.3389/fmicb.2018.01686. eCollection 2018.
 5. Nakashima M, Yamochi T, Watanabe M, Uchimaruru K, Utsunomiya A, Higashihara M, Watanabe T, Horie R. CD30 Characterizes Polylobated Lymphocytes and Disease Progression in HTLV-1-Infected Individuals. *Clin Cancer Res*. 2018 Nov 1;24(21):5445-5457. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0268. Epub 2018 Aug 1.
 6. Hirano M, Jimbo K, Ogawa M, Ochi K, Makiyama J, Kawamata T, Yokoyama K, Tanaka T, Inamoto Y, Yamano Y, Fukuda T, Uchimaruru K, Imai Y, Tojo A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult T-cell leukemia- lymphoma patients following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Nov;53(11):1470-1473. doi: 10.1038/s41409-018-0202-9. Epub 2018 Jul 23.
 7. Nakashima M, Watanabe M, Uchimaruru K, Horie R. Trogocytosis of ligand-receptor complex and its intracellular transport in CD30 signalling. *Biol Cell*. 2018 May;110(5): 109-124. doi: 10.1111/boc.201800002. Epub 2018 Mar 12.
 8. 内丸 薫. 成人 T 細胞白血病リンパ腫におけるフローサイトメトリー検査と応用. *臨床病理* 60(8):867-875,2018.
 9. 齋藤 滋. HTLV-1 母子感染予防対策の変更点. *産科と婦人科* 2018; 85: 928-932.
 10. 齋藤 滋. 母子感染症 成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) . *臨床婦人科産科* 2018; 72:82-87.
 11. 板橋家頭夫. HTLV-1. 実践臨床生殖免疫学 (柴原浩章編) , 中外医学社, 東京, 2018, p.543-555.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究項目	終了時における 成果目標	スケジュール			
		29年度	30年度	31年度	終了時
(1)コホート研究	コホート研究により乳汁栄養法別母子感染率を明らかにする	3歳時点の抗体検査	3歳時点の抗体検査	コホート研究の集計と解析	
(2)母子感染予防に関するシステムティックレビュー (SR)	文献検索・報告をもとにした乳汁栄養法別の感染予防効果のエビデンス	PICOの設定および適切な文献検索の設定、文献の抽出	選択された約500文献をもとにSRを行う		8月をめどに母子感染予防のためのエビデンスの確立→マニュアルの改訂と普及のための講演会開催
(3)母子感染予防によるキャリア数・ATL患者数の予測	乳汁栄養法の選択によるキャリア数やATL患者数の減少を予測する	・キャリアの自然史	種々のシナリオをもとにキャリア数・ATL患者数の推定	SRおよびコホート研究データをもとに予測	
(4)母子感染予防指導の標準化および医療間連携の推進	キャリアの視点を重視した適切な指導及び指導体制のあり方を提言	<ul style="list-style-type: none"> ・キャリア妊産婦のアンケート調査 ・母子感染対策協会の実態調査 ・平成28年度日本産婦人科医会全国調査（キャリア率0.14%に低下） 	<ul style="list-style-type: none"> ・キャリア妊産婦のアンケート調査 ・母子感染者のアンケート調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・アンケート調査の集計と解析 ・キャリアマザー支援体制の仕組み 	8月をめどに指導方法の標準化および指導体制の提言（→マニュアル改訂にも反映させる）

図1. 研究の流れ

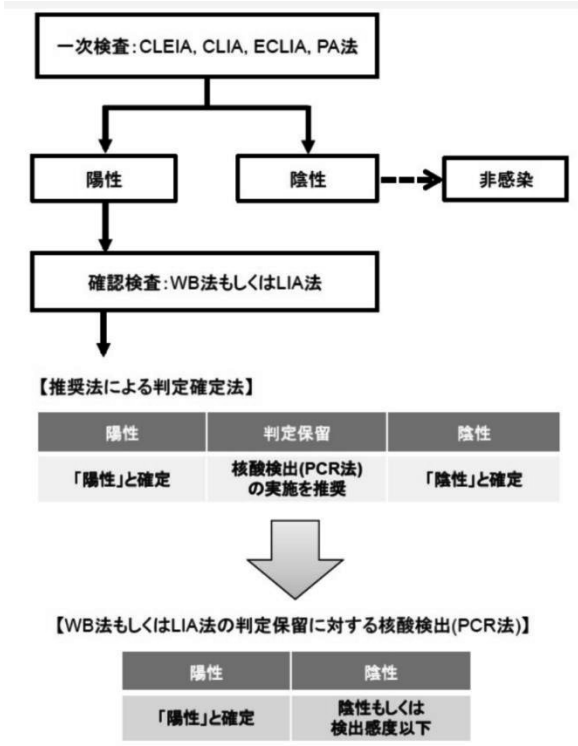


図2. HTLV-1抗体スクリーニングからキャリア判定までの流れ

キャリアマザーに対する支援体制構築の試み (日本HTLV-1学会関連疾患診療登録施設との連携)

- どの施設・医療機関でもHTLV-1キャリアに対応できるわけではない
- 保健センターやHTLV-1母子感染対策協議会の機能が不十分
- “どこに相談すればよいのかわからない”の意見が多い

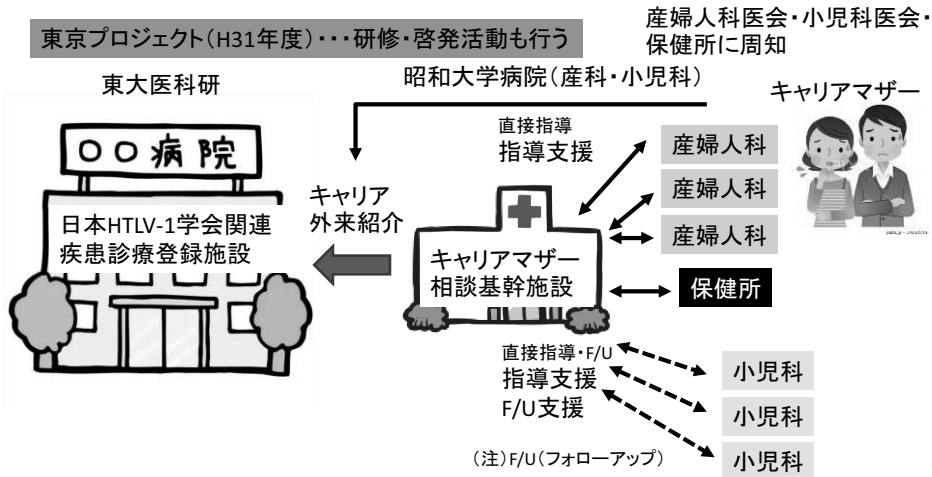


図3. キャリアマザーに対する支援体制構築の試案