

平成 30 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	昭和大学病院病院長
研究分担者	宮沢 篤生	昭和大学医学部小児科学講座 講師
研究分担者	斎藤 滋	富山大学大学院医学薬学研究部産婦人科
研究協力者	加古 結子	昭和大学医学部小児科学講座 助教
研究協力者	初野 美智	昭和大学医学部小児科学講座 研究補助員

研究要旨

【目的】 HTLV-1 母子感染を効果的に予防でき、キャリア妊婦から出生した児が健やかに発育できるような乳汁栄養法のエビデンスを構築し、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であった妊婦から出生した児を対象に 3 歳までフォローアップし、抗体検査による母子感染率を各栄養法別に比較検討する。

【本年度の研究成果】 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%、凍結母乳栄養 4.9%、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 名ずつ）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。

【結論】 現時点で 3 歳時データの回収率は不十分であり、母子感染予防に関する明確な結論は得られていないため、引き続き研究協力施設からのデータ登録を積極的に求めていく必要がある。なお、凍結解凍母乳栄養を選択した妊婦が極端に少なく、最終的には完全人工乳栄養と短期母乳栄養の比較になると予想される。次年度は最終的な解析を行い、エビデンスに基づいた母子感染予防策ならびに母児の支援体制を検証し、発信していきたい。

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 10 万人であり、20 年前に比べて約 12 万人の減にとどまり、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。また 3 歳時点での児の抗体検査結果が未回収のケースについて、研究協力施設にデータベースへの登録を改めて依頼した。

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

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 (91.7%) 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 法陽性妊婦から出生した児のうち乳汁選択法が登録されていた 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%、凍結母乳栄養 4.9%、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、母が選択した乳汁栄養が入力されている 899 名中、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、この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。

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

1) 母子感染例の概要

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 名ずつ）であった。

2) WB 法陽性妊婦に限定した解析結果

栄養方法が登録されている 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) であった。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。

3) 過去の母子感染率データとの累計

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表 1 に示す。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) であった。

表 1 乳汁栄養別母子感染率（前研究班からの累計）

	n	抗体陽性	母子感染率	95% CI		relative risk	95% CI	
長期母乳	535	95	17.8%	14.5%	- 21.0%	6.04	4.28	- 8.53
完全人工乳	1651	57	3.5%	2.6%	- 4.3%	reference	-	-
短期母乳	304	6	2.0%	0.4%	- 3.5%	0.56	0.24	- 1.32
凍結解凍母乳	81	3	3.7%	-0.4%	- 7.8%	1.08	0.33	- 3.51

D. 考察

本コホート研究は対象妊婦のリクルートが平成 24 年 2 月から平成 28 年度末まで行われ、登録された妊婦数は 980 名であり、これは当初想定していたリクルート数のおよそ 1/3 に留まっている。現在は新規妊婦のリクルートは行っておらず、平成 29 年度からは出生した児のフォローアップデータの収集を行っている。

本コホート研究への登録数は当初の予定を大幅に下回っており、信頼性の高いデータを得るためには 3 歳時データの高い回収率（フォローアップ率）が必須である。昨年度末（平成 29 年度末）時点で 3 歳時のフォローアップデータの登録数は 318 名分であったことから、本年度は各研究協力施設に対して症例データの入力を積極的に依頼し、2019 年 2 月時点で 403 名分のフォローアップデータが入力されていることが確認された。コホート対象児の 8 割以上がすでに 3 歳に到達していると考えられるため、次年度も引き続き研究協力施設に対してフォローアップデータの提供を呼び掛ける予定である。

本コホート研究は介入研究とは異なり、乳汁選択の最終決定は母親に委ねられていることもあり、凍結母乳の選択率は 6.5% であり、完全人工乳栄養や短期母乳栄養に比べて著しく低かった。従って、本コホート研究では人工乳栄養と短期母乳栄養の比較が主体となる。現時点までの中間解析では人工乳栄養と短期母乳栄養の母子感染率に有意な差は認められておらず、厚生労働科学研

究齋藤班（平成 21 年度）の症例集積との累計においても両者に差は認められなかった。次年度には 3 歳時データの回収率をあげ、最終解析を行うとともに、現在進行中のシステマティック・レビューの結果と併せて、母子感染予防に関する質の高いエビデンスを構築、発信していきたい。

また WB 陽性妊婦で短期母乳を選択したにも関わらず、生後 12 か月時点でも母乳栄養を継続しているものが 7%認められた。短期母乳を選択した母児に対する母乳遮断の支援が行き届いていない可能性があり、支援体制の構築が必要と考えられた。

E. 結論

現時点で 3 歳時フォローアップデータの回収率は不十分であり、母子感染予防に関する明確な結論は得られていない。コホート研究の信頼性を高めるためにも、引き続き研究協力施設からのデータ登録を積極的に求めていく必要がある。なお、凍結解凍母乳栄養を選択した妊婦が極端に少なく、最終的には完全人工乳栄養と短期母乳栄養の比較になると予想される。次年度は最終的な解析を行い、エビデンスに基づいたより安全性の高い母子感染予防策ならびに母児の支援体制を検証し、発信していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. 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.

【学会発表】

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. 宮崎県 HTLV-1 母子感染予防研修会. 宮崎市、2019 年 3 月.
8. 齋藤 滋：HTLV-1 の母子感染予防対策. 平成 30 年度富山県 HTLV-1 母子感染対策研修会. 2019.2.22, 富山.
9. 齋藤 滋：HTLV-1 母子感染について：管理指針の変更も含めて. 平成 30 年度第 1 回青森県医師会母体保護法指定医研修会. 2018. 4. 21, 青森.
- 10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし