

平成 30 年度分担研究報告書

生後早期の栄養方法が HTLV-1 母子感染に 及ぼす影響に関するシステマティック・レビュー

研究分担者	宮沢篤生	昭和大学医学部小児科学講座 講師
	米本直裕	京都大学大学院医学研究統計分野 助教
研究協力者	櫻井基一郎	昭和大学江東豊洲病院新生児内科 講師
	村瀬正彦	昭和大学横浜市北部病院こどもセンター 助教
	長谷部義幸	昭和大学医学部小児科学講座 助教

研究要旨

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。

A. 研究目的

HTLV-1 は RNA ウイルス—レトロウイルス科—オンコウイルス亜科に分類される。ヒト T リンパ球（CD4+）に感染後、逆転写酵素の働きで DNA を合成し、宿主細胞の染色体 DNA に組み込まれるプロウイルスとして存在する。HTLV-1 キャリアは通常は無症状であるが、長い潜伏期間を経て、およそ 5% で成人 T 細胞性白血病（ATL）、0.3% で HTLV-1 関連脊髄症（HAM）が発症する。HTLV-1 キャリアは世界で 500 万～1000 万人と推測され、日本（主に九州・沖縄地域）、西および中央アフリカ、カリブ海地域、南米など特定の流行地域に偏在している。我が国は先進国の中ではキャリアの数が最も多く 100 万人を超えている。

HTLV-1 の感染力は弱く、感染リンパ球を介した細胞同士の接触により感染が伝播する。主な感染経路としては母子感染、性行為感染、輸血が挙げられる。HTLV-1 感染には明らかな地域性や家族内集積が認められることから、母子感染が存在することは明らかである。わが国では輸血による感染はスクリーニング検査が行われているため皆無であり、性行為による男

性から女性への感染が 20%、母子感染が 60%以上を占めると考えられている。成人期の感染により ATL を発症することは稀であり、ATL のほとんどが母子感染に由来することから、母子感染の予防が最も重要である。

母子感染の主要な経路である経母乳感染を予防するためには、感染細胞を含む母乳を与えないこと、すなわち完全人工栄養が最も確実な方法である。一方、我が国では完全人工栄養以外の方法として、短期母乳栄養や冷凍凍結母乳による栄養法が選択されることがある。短期母乳栄養は母体から児に移行した HTLV-1 に対する中和抗体により母乳中の感染細胞による母子感染を予防すると考えられている。日本およびジャマイカの流行地域から 3 か月以内もしくは 6 か月以内の短期母乳による予防効果が報告されているが、いずれも規模の小さい研究に基づくものであり、現時点でエビデンスは確立していない。また凍結解凍母乳は、凍結と解凍処理によって感染 T リンパ球は破壊され、感染性が失活することから、感染予防策として有効であることが報告されているが、検証された症例数が少なく、現時点ではエビデンスとし

ては不十分である。従って、現時点で母子感染予防対策としてエビデンスの確立した栄養方法は完全人工栄養のみであると考えられており、2017年に改定された「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル」（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 研究代表者：板橋家頭夫）においても、キャリア妊婦に対しては「原則として完全人工栄養を勧める」と記載されている。

一方で、完全人工栄養を行うことにより、母乳栄養による感染症予防効果や栄養学的な利点、経済性、良好な母子関係の形成といった利点を与えることができない。近年、我が国では母乳栄養が推進され、厚生労働省の平成 27 年（2016 年）の調査では、生後 1 か月時点の栄養方法は完全母乳栄養が 51.3%、混合栄養を含めると 96.5%を占めていた。また熊本県では HTLV-1 キャリア妊婦の 60%以上が 3 か月以内の短期母乳を選択していることから、母乳栄養を希望している HTLV-1 キャリアの母親は少なくないと考えられる。短期母乳や冷凍凍結母乳といった、完全人工乳栄養以外の母子感染予防策のエビデンスを早急に確立する必要がある。近年、HTLV-1 に関するレビュー論文が報告されている¹⁾²⁾が、母子感染予防に関する系統的レビュー(Systematic Review:SR)はない。

以上の背景を踏まえ、本分担研究では、HTLV-1 キャリア女性から出生した児に対する人工乳、短期母乳、冷凍母乳の栄養法別の HTLV-1 母子感染予防効果に関するエビデンスを明確にすることを目的に、国内外からの過去の研究・調査をもとに SR を行う。

B. 研究方法

システマティック・レビューを実施するにあたり、研究疑問 (PICO) を表 1 の様に定式化した。

表 1 PICO の定式化

P: HTLV-1 キャリア女性から出生した新生児
I: 母乳栄養（混合含む）、短期母乳栄養、凍結解凍母乳栄養
C: 完全人工乳栄養
O: 児が 3 歳以上 15 歳未満の HTLV-1 抗体陽性率

論文検索のためのデータベースは、英文論文は Pubmed、CINAHL、The Cochrane database、

EMBASE を、和文論文は医中誌 web、CiNii、KAKEN、厚生労働科学研究データベースを用いた。検索式は英文 (“HTLV” or “human T-lymphotropic” or “human T-cell leukemia”) and ((“mother” and “child”) or (“milk” or “vertical”)) and (“transmission” or” infection”)、和文は（「ヒト T 細胞白血病ウイルス」or「HTVL」）and（「母子感染」or「母児感染」or「垂直感染」or「母乳感染」）とした。

文献検索の結果検出された論文は、各論文を 2 名の SR 担当者が独立してタイトルとアブストラクトの内容から採否を判定し、2 名の結果が不一致であった場合には第三者が採否の判定を行った。アブストラクトが入手できないもの、アブストラクトで採否が判断できないものは原則として候補論文として残した。

なお本研究の実施に先立ち、研究計画書を作成し、SR の研究計画登録システムである PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>) に登録した。(CRD42018087317)

C. 研究結果

文献データベースを用いた検索結果は、英文は PubMed で 330 文献、CINAHL で 18 文献、The Cochrane database で 0 件、EMBASE で 589 件が検出され、重複を除外した結果スクリーニング対象論文は 680 文献となった。和文は医中誌で 788 文献、CiNii で 28 文献、KAKEN で 1 文献、厚生労働科学研究データベースで 43 文献であり、計 880 文献が対象として抽出された。

文献の一次スクリーニングの進捗状況を図 1（英文）、図 2（和文）に示す。1 次スクリーニングの結果、英文は 182 文献、和文は 352 文献が抽出された。

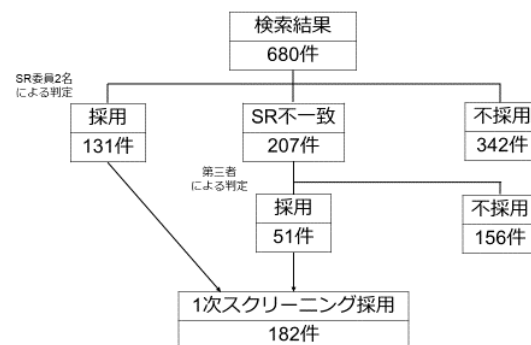


図 1 英文論文の 1 次スクリーニング結果



図2 和文論文の1次スクリーニング結果

D. 考察

文献検索の結果、英文680文献、和文860文献が抽出されており、HTLV-1の母子感染予防の検討は文献的に可能であると考えられる。現時点で文献の1次スクリーニングが終了しているが、特に日本語論文に関してはタイトルとアブストラクトのみでの適格性の判定が難しく、多くの文献が2次スクリーニングの対象として残されている。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。また、日本国内の疫学的調査に関しては論文化されていないものも多いと考えられるため、適格論文の参考文献(リファレンス)からのハンドサーチを予定している。

E. 結論

HTLV-1母子感染予防に関するSRとして、文献検索および文献の1次スクリーニングを実施した。現在、文献の2次スクリーニング作業が進行中であり、平成31年度(2019年度)前半には解析終了を予定している。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし