

平成 29～令和元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)

令和元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 昭和大学病院・病院長（昭和大学特任教授）

研究要旨

【研究の背景と目的】本研究班の主たる目的は、以下の点である。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（SR）およびメタ解析を行う、③乳汁別栄養の介入によるキャリア数や ATL 発生数を予測する、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。上記に加えて、今年度では、我が国における母乳バンク導入に関する研究が開始された。

【研究結果】最終年度である本年度の研究成果の概要は以下のとおりである。

1. HTLV-1 母子感染予防のためのエビデンス創出のための研究

1) 乳汁別母子感染に関するコホート研究

コホート研究に参加したのは WB 陽性妊婦が 712 名、WB 判定保留が 115 名（PCR 陽性 23 名、陰性 92 名）で、キャリアと判定された妊婦は 735 名であった。キャリア妊婦 735 名の乳汁選択の内訳は、3 か月以下の短期母乳栄養が最も多く 52.8%で、以下人工栄養 38.5%、凍結解凍母乳栄養 5.0%、長期母乳栄養 3.7%の順であった。キャリア妊婦から出生した 313 名（42.6%）と PCR 陰性妊婦から出生した 48 名（52.2%）が 3 歳時点で抗体検査を受けた。intention-to-treat 解析により検討した乳汁栄養法別の母子感染率は、長期母乳栄養 2/12（16.7%）、人工栄養 7/110（6.4%）、凍結解凍母乳栄養 1/19（5.3%）、短期母乳栄養 4/172（2.3%）であった。長期母乳栄養および凍結解凍母乳栄養の例数が少なく、統計学的に信頼できる結果は得られなかった。人工栄養を基準とした短期母乳栄養の母子感染のリスク比は、0.365（95%信頼区間 0.116-1.145）であり有意ではなかった。あらかじめ短期母乳栄養を選択した妊婦が実際に 3 か月を超えて母乳栄養を継続したのは約 8%～34%であった。

2) 系統的レビューとメタ解析

文献データベースを用いた検索により 1,797 編が検出され、人工栄養による母子感染のリスクを 3 か月以下の短期母乳栄養比較した文献が 6 編、6 か月以下の短期母乳栄養と比較した文献が 4 編、凍結解凍母乳栄養と比較した文献が 2 編抽出された。メタアナリシスの結果、人工栄養の母子感染率を基準にすると、3 か月以下の短期母乳栄養による母子感染のリスク比は 0.69（95%CI: 0.35-1.35）、6 か月以下の短期母乳栄養のリスク比は 3.29（95%CI: 1.85-5.84）、凍結

解凍母乳栄養のリスク比は 1.32 (95%CI: 0.29-5.99) であった。3 か月以下の短期母乳栄養は人工栄養に対して母子感染率のリスクに差があるとは言えないが、短期母乳栄養期間を 6 か月以下とすると約 3 倍母子感染リスクが高かった。

3) 乳汁栄養法による母子感染及び ATL 患者の予測

妊婦に対する HTLV-1 抗体スクリーニング検査の実施による子どものキャリア化および ATL 罹患の予防効果を定量的に評価することを目的に、シミュレーションによるキャリア数、ATL 罹患数を推計した。その結果、HTLV-1 キャリアの母から生まれた子どもが将来 ATL を発症する割合は、スクリーニングを実施しなかった場合では 1.19% であるが、スクリーニングを実施し乳汁栄養による予防介入を行うと 0.21~0.27% となり、年間でスクリーニングによりキャリアとなる子どもの数が 180.4 人~192.9 人、ATL の罹患が 12.6 人~13.5 人減少すると推計された。

4) 母子感染予防指導の標準化および医療間連携の推進

HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル改定以降 3 年が経過したが、2017 年以降の妊娠・出産経験 HTLV-1 キャリアにおける授乳方法の選択に大きな変化は見られておらず、現在でも 30% 以上のキャリア妊婦が短期授乳を選択していると推定された。キャリアである母親の約 70% が現状の対策が不十分と回答しており、特に相談先が明確でないこと、指導にあたっての母親への心理的サポートが十分でないことをあげる回答が多かった。HTLV-1 母子感染対策協議会の実態やきやりネット調査を踏まえ、内科領域とも連携した相談拠点の整備、産婦人科医と小児科医の協同による母子の支援に関するネットワーク構築が今後の最重要課題であることが明らかとなった。そこで、まず東京都内の周産期センターおよび小児科クリニックと日本 HTLV-1 学会関連疾患診療登録施設の連携による東京ネットワーク (仮称) を立ち上げ、キャリアマザーのニーズに対応できる相談支援体制を構築した。

【結論】コホート研究およびメタ解析の結果では 3 か月以下の短期母乳栄養の母子感染のリスクが人工栄養と比較して有意に高いとは言えない。しかしながら、短期母乳栄養を選択していても一部の母親は期間内に断乳ができておらず、母乳栄養期間が伸びると 6 か月以下であっても母子感染のリスクの上昇が懸念される。そのため短期母乳を選択した母児に対し 3 か月以内の母乳栄養の中止にむけた十分な支援が必要である。現時点では、2016 年の母子感染予防対策マニュアルで示されているごとく、人工栄養を母子感染予防の原則とする方針を維持することがよいと思われる。シミュレーションにより妊婦に対する HTLV-1 抗体スクリーニング導入の妥当性は担保されたと考えられるが、キャリア妊婦の指導や出生した児のフォローアップには課題が多く、今後質の高い個別化した指導や対応に加えて、キャリア妊婦から出生した児の抗体検査率が低い現状についての議論も必要である。

2. 我が国における母乳バンク導入に関する研究

今後の全国的な展開を見据え、これまでに昭和大学江東豊洲病院に開設された母乳バンクからのドナーミルクを利用した 10 施設と現在、母乳バンクの開設に取り組んでいる 2 施設にアンケート調査を行った。今回の調査より、母乳バンクから提供されるドナーミルクを利用している施設であっても、母親の母乳が得られない場合は原則的に低出生体重児用ミルクを用いている施

設が少なくなかった。一方、生後 12 時間から経腸栄養を開始する“経腸栄養の標準化”の見地からドナーミルクを利用している施設も少数ではあるが認められている。海外でも母乳バンクの役割を母親の母乳が得られるまでの“つなぎ”ととらえる施設が増えており、今後、日本の新生児医療においても同様の現象が起こる可能性が高い。そのさいに適切に対応できるようにすることも、母乳バンクシステムの普及とともに今後の課題である。

| | | |
|-------|--------|----------------------------|
| 研究分担者 | 齋藤 滋 | (国立大学法人富山大学) |
| 研究分担者 | 関沢 明彦 | (公益社団法人日本産婦人科医会) |
| 研究分担者 | 森内 浩幸 | (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学) |
| 研究分担者 | 根路銘 安仁 | (鹿児島大学医学部保健学科成育看護学講座) |
| 研究分担者 | 渡邊 俊樹 | (国立大学法人東京大学フューチャーセンター推進構) |
| 研究分担者 | 内丸 薫 | (国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科) |
| 研究分担者 | 西野 善一 | (金沢医科大学医学部公衆衛生学) |
| 研究分担者 | 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) |
| 研究分担者 | 宮沢 篤生 | (昭和大学医学部小児科学講座) |
| 研究分担者 | 福井 敬祐 | (大阪医科大学研究支援センター医療統計室) |
| 研究分担者 | 水野 克己 | (昭和大学医学部 小児科学講座) |
| 研究協力者 | 時田 章史 | (公益社団法人日本小児科医会公衆衛生委員会) |
| 研究協力者 | 米本 直裕 | (国立精神・神経医療研究センター精神薬理研究部) |

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対策が求められている。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 (SR) およびメタ解析による乳汁別栄養法のエビデンスの創出、③シミュレーションによる母子感染によるキャリア数や ATL 発生数の予測、④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確にする、ことである。最終年度である本年度は、上記について最終成果を得た。

また、本年度には、わが国の母乳バンク導入にあたり、現状を調査し、課題を明らかにすることを目的に新たな分担研究が取り上げられた。

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。なお、WB 判定保留の場合にはさらに PCR 検査を追加した。

2012 年～2015 年末にかけて対象妊婦のリクルートが行われた。リクルートされた妊婦に対して、研究協力施設において十分な説明を行い、文書による同意を取得した。妊婦は、自らの意志で原則として人工栄養、短期母乳栄養 (3 か月未満)、凍結解凍母乳栄養を選択する。なお、3 か月以上の長期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。

リクルートされた妊婦から出生した児については、生後 3 か月、6 か月、1 歳、1.5 歳、3 歳で健診を行い、母子感染の評価は 3 歳時点の抗体検査結果をもって評価した。

2) システマティックレビュー (SR)

英語論文については、PubMedや CINAHL、The Cochrane database、EMBASEを、日本語論文では医中誌、CiNii、KAKEN、厚生労働科学研究データベースを用いて論文をスクリーニングし、最終的には11論文が抽出された。

3) 母子感染予防がキャリア数や ATL 患者数の推移に与える効果

シミュレーションはキャリアの母親コホートから出生した児が、各種の乳汁栄養法により感染し、キャリアとなり、ATLを発症

するという経路図をモデリングすることにより作成した。経路図間の各構成要素へは実データから得られる遷移確率をもって推移していくこととし、最終的にATLを発症した子どもの数(ATL発症数)を評価項目とした。介入として授乳方法を変化させた場合のATL発症数の変化によって介入の効果を測定した。

4) 適切な母子感染予防に関する指導および体制構築にむけて

これまでの本研究班の調査により指摘されているキャリア妊婦に対する指導や出生した児のフォローアップについて課題が多いことが指摘されている。そこで、検査でキャリアと判定された妊婦に、検査医療機関が納得のいく説明ができない場合に、その説明の受け皿になる基幹病院産婦人科を確保し、継続的にその女性と出生後の児をサポートするとともに、母親自身のHTLV-1関連疾患の相談先の確保のためのシステムの構築を目指すこととした。

HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」の登録者を対象として、キャリ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継続的に行った。

5) その他

現在、昭和大学江東豊洲病院において母乳バンクが運営されている。今後の全国的な展開を見据え、これまでにドナーミルクを利用した 10 施設と現在、母乳バンクの開設に取り組んでいる 2 施設にアンケート調査を行い、今後の母乳バンクの在り方について検討した。さらに、レシピエントおよびドナー向けの冊子を作成することとした。

6) 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

①2012年から2015年までにリクルートされた妊婦は980名で、内訳はWB陽性が757名、判定保留が223名であった。このうちコホート研究に参加したのはWB陽性妊婦が712名、WB判定保留が115名（PCR陽性23名、陰性92名）で、キャリアと判定された妊婦は735名であった。キャリア妊婦から出生した313名（42.6%）とPCR陰性妊婦から出生した48名（52.2%）が3歳時点の抗体検査を受けた。なお、キャリア妊婦から出生し、抗体検査が行われた児と受けなかった児の臨床的特徴について比較すると、鳩栄養法の分布に差はなかったが、前者が母親の年齢が有意に高く（ 32.8 ± 4.8 歳 vs 32.0 ± 4.9 歳, $P=0.031$ ）、初産の割合も有意に高かった（49.9% vs 40.8%, $P=0.014$ ）。

②キャリア妊婦735名の乳汁選択の内訳は、3か月以下の短期母乳栄養が最も多く52.8%で、以下、人工栄養38.5%、凍結解凍母乳栄養5.0%、長期母乳栄養3.7%の順であった。検討対象の約40%が鹿児島県で登録されていたため、鹿児島県とその他の都道府県における乳汁栄養法を比較検討したところ有意な差（ $P=0.001$ ）を認めた。とくに短期母乳栄養の選択率は鹿児島県で74.4%と他の都道府県の約2倍高率であった。一方、PCR陰性妊婦の乳汁栄養法の選択では、長期母乳栄養が60名（65.2%）、

短期母乳栄養 25 名 (27.2%)、凍結解凍母乳栄養が 3 名 (3.3%)、人工栄養が 4 名 (4.4%) とキャリア妊婦に比べて長期母乳栄養の選択率が圧倒的に高かった。

③intention-to-treat (ITT) 解析により検討した乳汁栄養法別の母子感染率は、長期母乳栄養 2/12 (16.7%)、人工栄養 7/110 (6.4%)、凍結解凍母乳栄養 1/19 (5.3%)、短期母乳栄養 4/172 (2.3%) であった。長期母乳栄養および凍結解凍母乳栄養の例数が少なく、統計学的な信頼性が低かった。人工栄養を基準とした短期母乳栄養の母子感染のリスク比は 0.365 (95%信頼区間 0.116-1.145) であり有意ではなかった (表 2)。表には示さなかったが、母子感染が認められた 14 名と認められなかった 299 名の臨床的背景には有意な差はなかった。

④あらかじめ短期母乳栄養を選択した妊婦が実際に 3 か月時点で母乳栄養を実施していたのは約 34% で、その後 6 か月までにさらに約 25% の児で母乳栄養が中断され、6 か月を超える母乳栄養の継続は約 8% であった。

⑤コホート研究においてスクリーニング検査が陽性でかつ確認検査 (WB 法) で判定保留となり、その後の PCR 法が陰性/感度以下であった正期産児 2 例に母子感染が認められている。1 例は短期母乳栄養で、残りは長期母乳栄養が選択されていた。

2) SR とメタ解析

SR のために抽出されたのは 11 論文で、このうち人工栄養と 3 か月以下の短期母乳との比較が可能であったのは 7 論文、6 か月以下の短期母乳栄養との比較が可能であったのは 4 論文、凍結解凍母乳栄養との比較が可能であったのは 2 論文であった (重

複あり)。

メタ解析では、人工栄養と比較した場合、3 か月以下の短期母乳栄養 pooled relative risk (RR) は 0.69 (95%CI:0.35-1.36) で明らかな差は認められなかった。一方、短期母乳栄養の定義を 6 か月以下とすると、pooled RR は 3.29 (95%CI:1.85-5.84) と短期母乳栄養では完全人工栄養の約 3 倍のリスクを有していた。凍結解凍母乳栄養については 2 論文しかなく、メタ解析でも結論が得られなかった。

3) 母子感染予防がキャリア数や ATL 患者数の推移に与える効果

わが国における HTLV-1 キャリア妊婦の数は 2016 年度の日本産婦人科医会による調査結果では 1,363 人と推計されている。この数値に基づき HTLV-1 スクリーニングを 1 年間実施することによる子どものキャリアおよび ATL 罹患の減少数は、スクリーニングが行われず完全母乳栄養が 100% の場合に比べて、①短期母乳を選択した妊婦を 35%、人工乳を選択した妊婦を 65% とし、授乳指導が完全に行われかつ短期母乳の長期化が起こらない場合を想定した場合でそれぞれ 192.9 人、13.5 人、②短期母乳を選択した妊婦を 35%、人工乳を選択した妊婦を 65% とし、短期母乳を選択した者の 5% が長期化すること想定した場合でそれぞれ 189.6 人、13.2 人、③授乳指導が徹底せず妊婦の 5% が長期母乳を選択するとし、短期母乳選択者を 30%、人工乳選択者を 65% とし短期母乳選択者の 5% が長期化することを想定した場合でそれぞれ 180.4 人、12.6 人となった。

4) 適切な母子感染予防法や指導方法や体制構築に向けて

a. きゃりネットによるキャリア妊産婦調査

2019年12月26日時点までに回答を完了したキャリアである母親208名のうち、妊娠出産を経験していない30名を除く178名について検討した。その結果は以下の通りであった。

①HTLV-1感染症や母子感染予防についての説明は63.5%が産婦人科医によるもので、小児科医や助産師・看護師からの説明を受けた例は5%未満であった。13.2%は誰からも具体的な説明を受けていないと回答していた。また、説明された内容については年代を経るにつれて「理解できた」あるいは「概ね理解できた」とする回答が増加傾向にあり、2017年4月以後のキャリアでは約90%に達していた。

②選択された乳汁栄養法については、母子感染予防対策マニュアルが公表された2017年4月以後に分娩または妊娠したキャリア47名の回答では、人工栄養が53%、短期母乳栄養36%、凍結解凍母乳栄養4%の順であった。

③選択した乳汁栄養法の実施が容易でなかったとの回答は約40%近くあり、その最も多い理由は母乳を与えられないことに関連する周囲の指摘や自身の罪悪感であった。

④キャリアマザーに対する妊娠中あるいは分娩後の支援についての満足度は低く、70.4%が「支援が不十分である」と回答していた。その理由として多かったのは、「相談先が不明」(52.7%)、「母親の気持ちに寄り添っていない」(49.1%)、「医療者のHTLV-1感染症に対する知識不足」(37.5%)、「産婦人科医と小児科医の連携がない」(33.9%)などであった。

b. 東京都における母子感染予防ネットワーク構築

東京都内で産婦人科医-小児科医-HTLV-1感染症の専門医によるネットワークの構築を目指すことが話し合われ、まずその基礎となる医療機関として、日本HTLV-1学会関連疾患診療登録施設(東大医科研)および産科医療機関(周産期センター)7施設、小児科クリニック16施設が選定された。

5) わが国における母乳バンクのあり方

今回の調査より、母乳バンクから提供されるドナーミルクを利用している施設であっても、母親の母乳が得られない場合は原則的に低出生体重児用ミルクを用いている施設が少なくなかった。一方、生後12時間から経腸栄養を開始する“経腸栄養の標準化”の見地からドナーミルクを利用している施設も少数ではあるが認められた。なお、今年度は、ドナーおよびレシピエントのための母乳バンクの解説書が作成された。

D. 考案

1) HTLV-1母子感染予防のための乳汁選択について

わが国では、以前より母子感染予防のための乳汁選択として、人工栄養、短期母乳、および凍結解凍母乳栄養が挙げられている。これまでの報告から、内外ともに長期母乳栄養に比較して人工栄養が母子感染率を低下させることが明らかである。一方、短期母乳栄養や凍結解凍母乳栄養についてはエビデンスが乏しいことが課題であった。コホート研究では、3歳時点の抗体検査の実施率は約40%であったものの、3か月未満の短期母乳栄養と人工栄養の母子感染のリスクは有意な差はないことが示された。また、メ

タ解析では、3 か月以下の短期母乳栄養のリスクは人工栄養と有意差はなかったが、短期母乳栄養の定義を 6 か月以下までとした論文をもとにメタ解析すると、人工栄養に比べて約 3 倍母子感染のリスクが増加することが示された。

以上より、人工栄養と 3 か月以下の短期母乳栄養では母子感染のリスクに明らかな差はないと推測されるが、たとえ 6 か月以下であっても 3 か月を超えて母乳栄養が与えられるならば、母子感染のリスク増加が懸念される。したがって、2016 年度に作成された HTLV-1 母子感染対策予防マニュアルに示されているように、人工栄養を原則とする方針は維持されてよいと考えられる。

母子感染予防対策マニュアルが公表された 2017 年 4 月以後に分娩または妊娠したキャリア 47 名の回答では、マニュアルに人工栄養を原則とする方針が示されていても、短期母乳栄養を選択した母親が 36% 存在している。これは、母親が児に母乳を与えたいと強く願う心理を反映したものと解釈できる。そのため、母親が短期母乳栄養を強く願う場合、4 か月以上では母子感染のリスクが高くなることを十分に説明し理解を得るとともに、医療者は母乳栄養期間が延長しないように支援することが重要となる。

最近のメタ解析により母乳栄養の期間が短いほど母親の分娩後の不安やうつ病のリスクが増加することが明らかにされており (Dias CC & Figueiredo B. Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J Affect Disord.* 2015 : 171, 142–54.)、人工栄養や短期母乳栄養を選択したキャリアの心理的支援は極めて重要といえよう。実際、き

やりネットの調査でも母乳を与えられないことへの罪悪感や、母親の気持ちに寄り添った指導が行われていないこと、指導に対する不満が多いことからこの点がうかがえる。

凍結解凍母乳の母子感染予防効果についてはコホート研究対象例が少なく、また SR の対象となる論文数が少ないため、人工栄養との比較においてエビデンスを明確にすることはできなかった。さらに毎日の授乳のさいの作業量も無視できない。現時点では、短期母乳栄養を凌ぐ有効性・有用性および安全性は保証できないと思われる。

キャリア妊婦から出生し経管栄養を必要とする早産児の乳汁選択についてはこれまでにほとんど検討されていない。極めて未熟な早産児では、人工栄養による NICU 入院中の死亡や重症感染症あるいは壊死性腸炎のリスクが高いことが広く知られており、母親がキャリアであれば、理論上母乳バンクから提供される凍結解凍母乳 (banked human milk、BHM) が第一選択になると思われる。しかしながら、わが国ではごく一部の施設を除き BHM の入手が困難であることから、キャリアから得られた凍結解凍母乳の使用はやむを得ないと考えられる。予定日周辺までにはほとんどの早産児では直接授乳が可能となる多いため、通常経管栄養の期間は最長でも生後 3 か月以内である。つまり短期母乳栄養の期間の範囲内にあるといえる。だが、短期とはいえ免疫学的に未熟な早産児と正期産児で母子感染のリスクが同程度かどうかは不明であり、家族に十分な説明と理解を得るべきである。

コホート研究においてスクリーニング検査が陽性でかつ確認検査 (WB 法) で判定保

留となり、その後の PCR 法が陰性/感度以下であった正期産児 2 例に母子感染が認められている。いずれも母親が抗体検査後に感染したものと推測される。感染ルートの詳細は不明であるが、スクリーニング検査後のパートナーからの母親への感染により、子宮内感染あるいは母乳を介し母子感染が成立した可能性は否定できない。今回のコホート研究では PCR 陰性の母親から出生した児も検討対象に含まれていたために発見されたが、妊婦に対する HTLV-1 抗体スクリーニング検査では、元来出生後の抗体検査の対象にはならない。現状では、パートナーがキャリアであることが判明しているのであれば、妊婦の検査後から授乳期間中にかけては避妊具を適切にするほかないと思われる。

2) 出生前 HTLV-1 抗体スクリーニング検査の課題

本年度の研究結果から、以下の課題が明らかになったと思われる。

① スクリーニング検査の評価

現在実施されている出生前 HTLV-1 抗体スクリーニング検査では、各自治体でのキャリア妊婦数や 3 歳時点の抗体検査結果の把握は必須となっているわけではなく、そのため本スクリーニング検査導入の評価が困難となっている。ほとんどの妊婦が抗体検査を受けてはいるが、授乳方法による母子感染予防効果に関する信頼性の高いデータが得られていない。今後データを集約するシステムが望まれる。

② 指導・支援の質

キャリア妊婦数は年間 1300 名以上で、絶対数は九州・沖縄と大都市圏に多い。しかし、これまで非流行地域であった大都市圏

では 1 医療機関あたりでキャリア妊婦を診療する機会は少なく、経験も十分に得られないことから、指導や支援も不十分になりやすい。東京ネットワークではこのような課題を解決すべく構築された。十分に機能するようであれば、他の大都市圏や非流行地域にも適応できると思われる。

3) 母乳バンクについて

生後 12 時間から経腸栄養を開始する“経腸栄養の標準化”の見地からドナーミルクを利用している施設も少数ではあるが認められている。海外でも母乳バンクの役割を母親の母乳が得られるまでの“つなぎ”ととらえる施設が増えており、今後、日本の新生児医療においても同様の現象が起こる可能性が高い。そのさいに適切に対応できるようすることも、母乳バンクシステムの普及とともに今後の課題である。

E. 結論

- ① コホート研究およびメタ解析の結果では、母子感染率の観点からは 3 か月以下の短期母乳栄養が人工栄養と比較して有意にリスクが高いとは言えない。しかしながら、母乳栄養期間が延長すると 6 か月以下であってもリスクが約 3 倍上昇することから、2016 年のマニュアルで示されているごとく、完全人工栄養を母子感染予防の原則とする方針を継続してよいと考えられる。なお、凍結解凍母乳についてはエビデンスが乏しいと言わざるを得ない。
- ② キャリア妊婦や児への指導には課題が多く、今後質の高い個別化した指導や対応が求められる。
- ③ シミュレーションによる妊婦に対する

HTLV-1 抗体スクリーニングの実施による子どものキャリア化およびATL罹患の予防効果について検討し、HTLV-1 キャリアの母から生まれた子どもが将来ATLを発症する割合は、スクリーニングを実施しなかった場合に1.19%、実施した場合は0.21~0.27%となり、わが国における1年間のスクリーニングによりキャリアとなる子供の数が180.4人~192.9人、ATLの罹患が12.6人~13.5人減少すると推計された。

- ④ スクリーニング検査導入の効果については、データ収集がシステム化されておらず、現状では適切な評価が困難である。各自治体の母子感染予防協議会の事業に取り込むなどの対応が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【学会発表】

1. 板橋家頭夫. シンポジウム(2) HTLV-1 母子感染の現状と課題. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23-25日, 宮崎.
2. 中嶋有美子: 「妊婦HTLV-1スクリーニングを契機に離婚に至った2事例」、第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23-24日, 宮崎.
3. Miyazawa T, Itabashi K, et al: Nationwide cohort study on prevention for mother to child transmission of HTLV-1 in Japan. The 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, Slovenia, May, 6-11. 2019.
4. 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.
5. 森内浩幸. HTLV-1と中枢神経感染症~HTLV-1の母子感染. 第24回日本神経感染症学会学術集会, 2019年10月11日-12日, 東京.
6. 中嶋有美子. HTLV-1の夫婦間感染に続いて母子感染が起きる症例は稀ではない. 第51回日本小児感染症学会学術集会, 2019年10月26日, 北海道.
7. 牧山純也、鴨居功樹、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、大野京子、内丸薫. 末梢血CD4+CADM1+細胞集団の割合とぶどう膜炎の重症度に関する検討, 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 宮崎, 2019年8月24日 (口演)
8. 中野和民、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫. HTLV-1感染および腫瘍化と関連するエクソソーム表面抗原マーカー同定の試み. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 宮崎, 2019年8月24日 (口演)
9. 水上拓郎、野島清子、佐藤結子、古畑啓子、松岡佐保子、大隈和、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理英子、佐竹正博、浜口功. ヒト化マウスを用いたHTLV-1母子感染モデルの構築の試み. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 宮崎, 2019年8月24日 (口演)
10. 桑原彩夏、山岸誠、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫. ATL細胞におけるヒスト

- ンメチル化酵素複合体の解析. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (口演)
11. 川口修治、清水正和、安永純一郎、高橋めい子、岡山昭彦、山野嘉久、内丸薫、研究協力施設 JSPFAD、川上純、松岡雅雄、松田文彦. 大規模検体における HLA/HTLV-1 プロウイルス量の統合解析による HAM/TSP 発症リスクの推定. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (口演)
 12. 内丸薫. HTLV-1 キャリア診療の拠点化構想. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (口演)
 13. 滝澤絵梨菜、山岸誠、石崎伊純、志賀遥菜、中島誠、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 感染細胞における IFN -JAK1-STAT1 経路の機能的意義. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (口演)
(ポスター)
 14. 内田弘毅、渡邊俊樹、内丸薫、中野和民. HTLV-1 Rex の宿主プライミング機構制御における新規機能の探索. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (ポスター)
 15. 水池潤、山岸誠、小林誠一郎、中島誠、新谷奈津美、牧山純也、宇都宮與、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸薫. HTLV-1 感染初期において Tax が宿主に与える影響の解析. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 (ポスター)
 16. 李小寓、山岸誠、中島誠、小林誠一郎、牧山純也、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫. ATL における IKZF family の発現及び機能的意義の検討. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 16 日 (ポスター)
 17. Mizuno K, Mikawa T, Tanaka K, Kohda C, Ishii Y. Microwave treatment for the prevention of cytomegalovirus infection via breast milk. 5th International EMBA congress. Oct.10-11, 2019, Turin, Italy.
 18. Mizuno K. Human milk bank and donor milk in Japan. Research on Human milk and Lactation. May 10-12, 2019, Beijing, China.
- 【論文発表】
1. Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, Nerome Y, Uchimaru K, Watanabe T. A nationwide antenatal human T-cell leukemia virus type-1 antibody screening in Japan. *Front Microbiol.* 2020; 11:595. doi:10.3389/fmicb.2020.00595.
 2. 宮沢篤生 : HTLV-1 母子感染の現状と課題. *小児内科* 52(1): 105-109. 2020
 3. 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
 4. 宮沢篤生 : 妊娠中に HTLV-1 抗体が陽性と言われました。母乳を与えても大丈夫ですか？*周産期医学* 49 増刊号 :

- 599-601, 2019.
5. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaruk. Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. *Cell Rep.* 29:2321- 2337.e7, 2019. doi: 10.1016/j.celrep.2019. 10.083.
 6. Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimaruk, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T. A decision analysis comparing unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation in patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol.* 2019 Nov 7. doi: 10.1007/s12185-019-02777-w. [Epub ahead of print]
 7. Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Kawamata T, Nakashima M, Yamagishi M, Nakano K, Tojo A, Watanabe T, Uchimaruk. CD4+ CADM1+ cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 110: 3746-3753, 2019. doi: 10.1111/cas.14219.
 8. Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaruk, Fujisawa JI, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y. The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA- Capture-Seq Approach. *Cell Rep.* 2019 Oct 15;29(3): 724-735.e4. doi: 10.1016/j.celrep. 2019. 09.016.
 9. Nakano K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaruk, Watanabe T. Functional Analysis of Aberrantly Spliced Caspase 8 Variants in Adult T-cell Leukemia Cells. *Mol Cancer Res.* 2019 Dec;17(12): 2522-2536. doi: 10.1158/1541-7786.MCR- 19-0313. Epub 2019 Oct 8.
 10. 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, Uchimaruk, 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
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし