

令和元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・昭和大学特任教授
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	齋藤 滋	富山大学学長
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教授
研究分担者	根路銘 安仁	鹿児島大学医学部保健学科看護学専攻母性・小児看護学講座教授
研究分担者	関沢 明彦	日本産婦人科医会・常任理事
研究協力者	米本 直裕	国立精神・神経センター精神薬理研究部客員研究員

研究要旨

【目的】出生後の HTLV-1 母子感染を予防できる乳汁栄養法のエビデンスを確立する。

【対象と方法】全国 92 の研究協力施設で登録された HTLV-1 ウェスタンブロット（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した。

【本年度の研究成果】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。②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。③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。④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。⑤intention-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、この結果は統計学的な信頼性に乏しいものであった。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。⑥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%と推測された。⑦48 名の PCR 陰性妊婦から出生した児の 2 名に母子感染が認められ、長期母乳栄養および人工栄養が各 1 名であった。

【結論】今回のコホート研究から、3 か月以下の短期母乳栄養の母子感染のリスクは、一部の児において母乳栄養が長期化したものの人工栄養と有意な差がないことが示された。しかしながら、十分な支援がない状況で短期母乳栄養選択例が増加すると、母子感染数の増加が懸念される。したがって、2016 年に改定された「母子感染予防対策マニュアル」に記載されているように、原則として人工栄養を選択する方針は継続されてよいと思われる。なお、凍結解凍母乳栄養については、今回の研究で母子感染予防効果を確認することができず、依然としてエビデンスは不十分である。

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。わが国では、2010年より全妊婦を対象にHTLV-1抗体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。

出生後の母子感染予防には、キャリアの母親の母乳を遮断するか制限する方法として人工栄養や短期母乳栄養、あるいはHTLV-1に感染したリンパ球を破壊する方法として凍結解凍母乳栄養が挙げられる。人工栄養については内外の研究により標準的な予防法として確立しているが、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。そこで、スクリーニング導入後にキャリア妊婦から出生した児を対象に乳汁栄養法別の母子感染率についてのコホート研究が計画された。

本年度は、昨年度に引き続き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」を継続し、3歳時点の乳汁栄養法別母子感染について最終集計を行った。

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(3か月以下)、凍結母乳栄養を選択する。なお、長期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した。

2) 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

①2012年から2015年末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（図 1）。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、選択された栄養法の分布に差はなかったが、前者が母親の年齢がわずかであるが有意に高く（ 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（表 1）。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% に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% まで低下した（図 2）。

⑤4PCR 陰性の 48 名の妊婦から出生した児のうち 2 名に母子感染が認められ、長期母乳栄養および人工栄養が各 1 名であった。

D. 考察

今回の対象となったキャリア妊婦全体では半数以上が短期母乳栄養を選択していた。短期母乳栄養の選択率が約 75% の鹿児島県からの登録数が全体の約 40% を占めている影響が反映された結果ではあるが、鹿児島県以外の都道府県でも約 38% の選択率であることを踏まえると、短期間であっても母乳を与えたいと望む妊婦が決して少なくないことが分かる。

コホート研究では、人工栄養の母子感染のリスクを基準にして短期母乳栄養のリスク比を評価したが有意ではなかった。一部の児で母乳栄養が長期化していたとはいえ、ITT 解析による結果であることを考慮すると、3 か月以下の短期母乳を選択しても人工栄養より母子感染率のリスクが明らかに高くないといえるのかもしれない。しかし対象となった短期母乳群の例数が十分でなかった可能性も否定できない。

あらかじめ乳汁栄養法の指導についてレクチャーを受けた担当者が協力施設にいても、約 8~35% の母親が規定の期間内で母乳栄養を中断することができなかったことに留意すべきである。つまり、医療者が十分な指導を行わなければ、短期母乳栄養を選択した妊婦が分娩後 3 か月間で母乳栄養を中断できず、長期化することにより母子感染例が増加することが懸念される。十分な支援体制が確保されない限り、現状では、出生後の母子感染予防を目的として短期母乳栄養を人工栄養と同等に奨めることに対しては慎重であるべきと思われる。

凍結解凍母乳栄養に関しては、作業の煩雑さのためと思われるが、選択した妊婦は少なく、その結果十分な検討を行うことはできなかった。したがって、人工栄養に対する凍結

解凍母乳栄養の優位性の可否については依然としてエビデンスが不足していると言わざるを得ない。

なお、PCR 陰性妊婦から出生した児において母子感染が認められた。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。

今回のコホート検査で約 3,000 例の妊婦の参加を予定していたが、残念ながら協力施設が少なかったこともあり、予定の 1/3 以下となった。さらに母子感染の有無を確認するための 3 歳時の抗体検査はコホート対象の 1/2 を下回った。これにはいくつかの理由が推測される。一つは HTLV-1 感染症の public awareness が低いことであり、もう一つは出生前 HTLV-1 抗体スクリーニング検査では、妊婦は全例検査対象とはなっていない、キャリア妊婦から出生した児の抗体検査が義務づけられていない点である。

ラテンアメリカでは小児期に ATL や HAM あるいはそれと関連性の高い皮膚病変が出現することが報告されているが、わが国では報告例がほとんどなく、そのため 3 歳時点の抗体検査の意義についてコンセンサスが得られていないことが要因と思われる。だが、世界で初めて導入されたスクリーニング検査の効果や母子感染によるキャリア数の推移の評価には抗体検査が欠かせず、さらにそのデータを収取する体制も必要となる。今後の検討が望まれる。

E. 結論

今回のコホート研究から、3 か月以下の短期母乳栄養の母子感染のリスクは、一部の児で母乳栄養が長期化したものの人工栄養と有意な差がないことが示された。しかしなが

ら、十分な支援がなく短期母乳栄養選択例が増加すると、母子感染数の増加が懸念される。したがって、2016 年に改定された「母子感染予防対策マニュアル」に記載されているように、原則として人工栄養を選択する方針は継続されてよいと思われる。なお、凍結解凍母乳栄養については、今回の研究で母子感染予防効果を確認することができず、依然としてエビデンスは不十分である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 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) 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.

2. 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) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

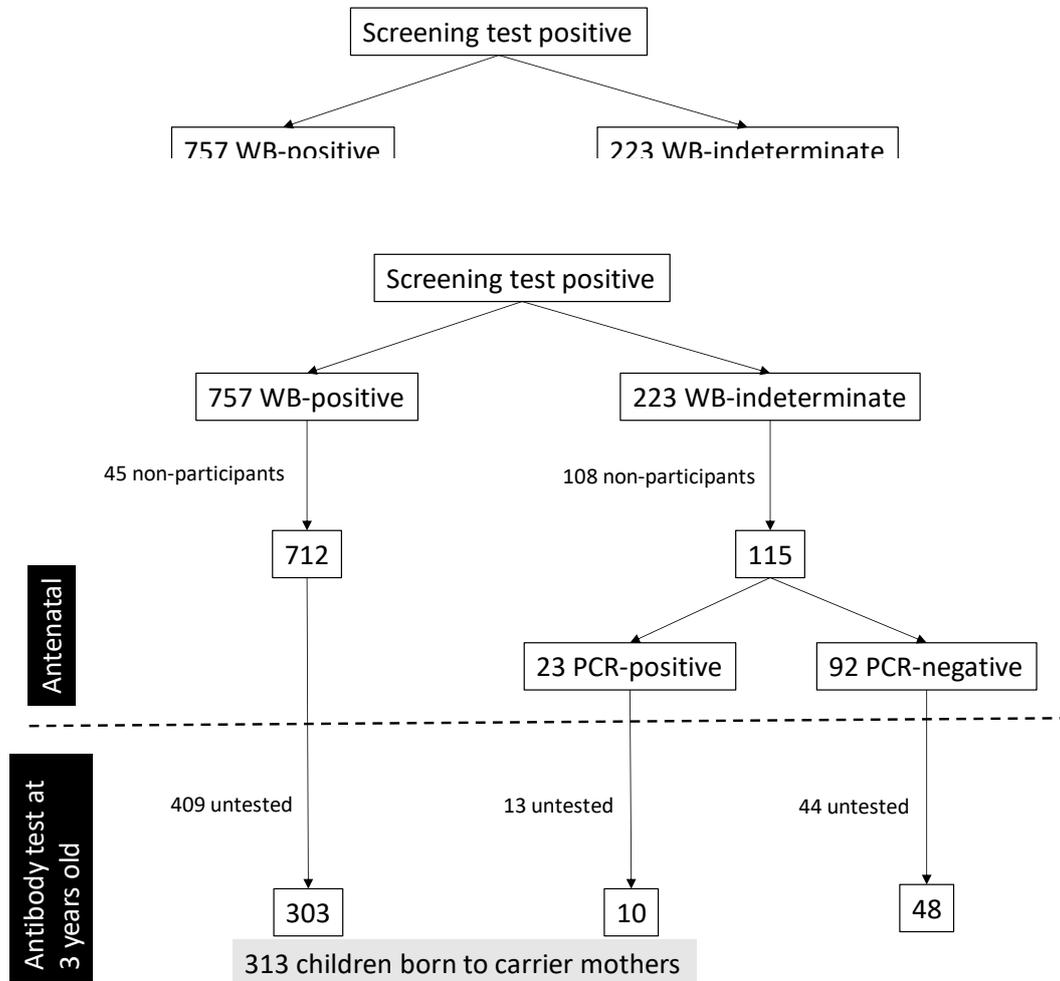


図 1. コホート研究対象妊婦（WB 陽性 712 名、PCR 陽性 23 名および PCR 陰性妊婦 92 名）と抗体検査施行の 3 歳児

表 1. キャリア妊婦 735 名が選択した乳汁栄養法

	鹿 児 島 県 (N=301)**		その他の都道 府県 (N=434)		合計 (N=735)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
長期母乳栄養	6	(2.0)	21	(4.8)	27	(3.7)
短期母乳栄養	224	(74.4)	164	(37.8)	388	(52.8)
凍結解凍母乳栄養	1	(0.3)	36	(8.3)	37	(5.0)
人工栄養	70	(23.3)	213	(49.1)	283	(38.5)

鹿児島県とその他の都道府県では乳汁選択が有意に異なる ($P=0.001$)

表 2. ITT 解析による乳汁栄養法別母子感染率

	長期母乳栄養 (N=12)	短期母乳栄養 (N=172)	凍結解凍母乳 栄養 (N=19)	人工栄養 (N=110)
母子感染 n (%) (95% CI)	2 (16.7%) (-4.4% - 37.8%)	4 (2.3%) (0.0% - 4.6%)	1 (5.3%) (-4.8% - 15.3%)	7 (6.4%) (1.9% - 10.9%)

Fisher's exact test $P=0.052$

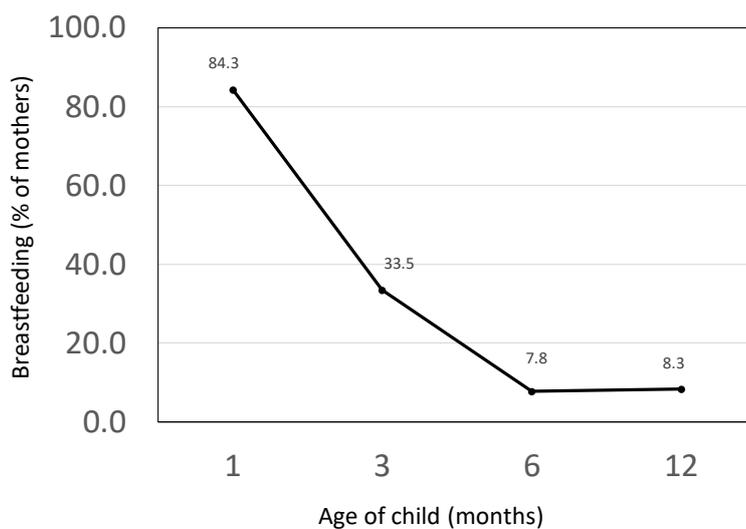


Figure 2