

平成 29～令和元年度分担研究総合報告書
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医療統計分野 助教
(平成 30 年 8 月～研究協力者)

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 准教授
村瀬正彦 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター 講師
長谷部義幸 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター 助教

研究要旨

HTLV-1 キャリア妊婦から出生した児に対する短期母乳栄養(3 か月以下もしくは 6 か月以下)および凍結解凍母乳栄養による母子感染予防効果を完全人工栄養と比較することを目的としたシステマティック・レビューを実施した。

文献検索の結果、3 か月以下の短期母乳栄養と完全人工栄養を比較した文献が 6 編、6 か月以下の短期母乳栄養と完全人工栄養を比較した文献が 4 編、凍結解凍母乳と完全人工栄養を比較した文献が 2 編抽出された。メタアナリシスの結果、3 か月以下の短期母乳栄養による母子感染のリスク比(対完全人工栄養)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と完全人工栄養では母子感染率に差があるとは言えないが、6 か月以下の短期母乳栄養は完全人工栄養と比べて約 3 倍母子感染リスクが高い。短期母乳を選択した母児に対しては 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。

A. 研究目的

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。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。

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。

このような背景から、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。

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・調査をもとにシステムティック・レビュー(SR)およびメタ・アナリシス(MA)を行う。

B. 研究方法

【平成 29 年度】

SR 実施に向けて、研究疑問(PICO)の明確化(表 1)、キーワードおよび文献検索式を作成した。

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: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 1 歳以上 15 歳未満の HTLV-1 抗体陽性率

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 「HTLV」) and (「母子感染」 or 「母児感染」 or 「垂直感染」 or 「母乳感染」) とした。

文献データベース PubMed、Web of Science、CINAHL を用いて予備的な文献検索を実施し、SR および MA の実行可能性について検討した。ま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作成した。研

究手引きに基づいて研究計画書を作成、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。

【平成 30～令和元年度】

研究計画書に基づき、SR および MA を開始した。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。

文献検索の結果検出された論文は、1次スクリーニングとして各論文を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3者が採否の判定を行った。2次スクリーニングではフルテキストの論文を入手し、本文の内容から1次スクリーニングと同様の手順で採否を判断した。

短期母乳栄養および凍結解凍母乳による母子感染率と完全人工栄養の母子感染率のメタアナリシスにはReview Manager Version 5.3. (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) を使用し、Mantel-Haenszel法によりリスク比と95%信頼区間を算出した。

C. 研究結果

【平成 29 年度】

予備的な検討では約 400 件の論文が抽出され、HTLV-1 の母子感染予防に関する SR および MA が十分に実施可能であることが示唆された。

SR を実施するための研究手引き(添付資料①)を作成し、これに基づく研究計画書(添付資料②)を PROSPERO に登録した(CRD42018087317)。

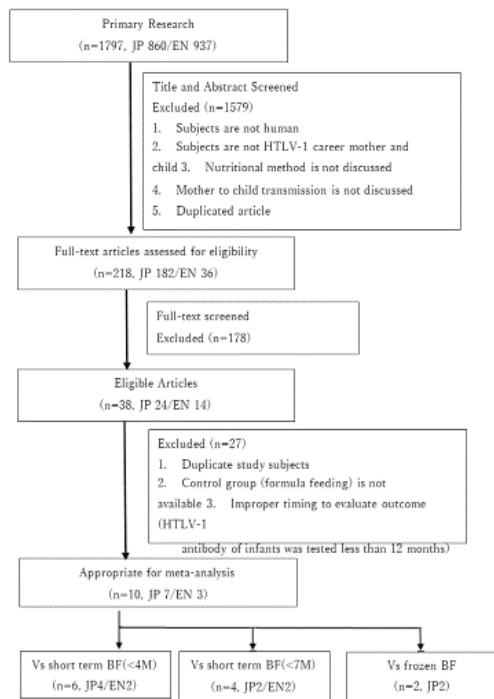
【平成 30～令和元年度】

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 件であり、計 937 文献(重複を除外すると 680 文献)が対象として抽出された。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。

文献の抽出過程を図 1 に示す。文献スクリーニングの結果、10 文献(英文 3 文献、和文 7 文献)が抽出され、その内訳は 3 か月以下(4 か月未満)

の短期母乳栄養と完全人工栄養の比較が6文献、4か月以下（7か月未満）の短期母乳栄養と完全人工栄養の比較が4文献、凍結解凍母乳と完全人工栄養の比較が2文献であった（重複あり）。

図1 文献抽出の過程



- 1) 3か月以下の短期母乳栄養
後方視的研究6文献(表2)を対象としたメタアナリシスの結果、3か月以下の短期母乳栄養による母子感染のリスク比(対完全人工栄養)は0.69(95%信頼区間: 0.35-1.35, $p=0.29$)であった(図2)。
- 2) 6か月以下の短期母乳栄養
後方視的研究4文献(表3)を対象としたメタアナリシスの結果、6か月以下の短期母乳栄養による母子感染のリスク比(対完全人工栄養)は3.23(95%信頼区間: 1.85-5.84, $p<0.0001$)であった(図3)。
- 3) 凍結解凍母乳
前方指摘研究2文献(表4)を対象としたメタアナリシスの結果、凍結解凍母乳による母子感染のリスク比(対完全人工栄養)は0.72(95%信頼区間: 0.29-5.99, $p=0.72$)であった(図4)。

D. 考察

本分担研究では国内外の各栄養方法によるHTLV-1母子感染に関する疫学的調査をもとにSR

およびMAを実施した。特に日本国内の疫学的研究に関しては英文化、論文化されていないものも多いことから、本研究では厚生労働科学研究をはじめとする研究報告書を含めて文献検索を行った。

当初の計画では、プライマリアウトカムである「キャリアから出生した児への母子感染の成立」を「児が3歳以上15歳未満でのHTLV-1抗体検査陽性」と定義していた。しかしながら、3歳以降での抗体検査をアウトカムとする疫学的研究は皆無であったことから、「児が1歳以上15歳未満でのHTLV-1抗体陽性」に変更せざるを得なかった。キャリアである母体から児への移行抗体は生後12か月までにはほぼ消失すると考えられているが、一方で特に長期母乳栄養の児では1歳以降でHTLV-1抗体が陽性化する(母子感染が成立する)可能性が指摘されている。従って本研究は母子感染率を過小評価している可能性を否定できないが、今回の検討では生後7か月以降の長期母乳栄養の児は解析対象としていないため、結果に及ぼす影響は少ないと考えられる。

本研究の結果からは、3か月以下の短期母乳栄養と完全人工栄養では母子感染率に差があるとは言えないが、6か月以下の短期母乳栄養は完全人工栄養と比べて約3倍母子感染リスクが高いことが明らかとなった。これまでに本研究班(板橋班)が行ってきたHTLV-1母子感染予防に関するコホート研究では、90日未満の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約7%程度認められている。生後3か月を超える母乳栄養は母子感染リスクを大幅に上昇させる可能性があることから、短期母乳を選択する母親に対して3か月以内の母乳栄養の中止に向けた適切な支援が必要と考えられる。

凍結解凍母乳に関しては症例数自体が少なく、今回の結果から母子感染率に差があるとは言えなかった。

E. 結論

今回のSRおよびMAの結果から、3か月以下の短期母乳栄養と完全人工栄養では母子感染率に差があるとは言えない。一方で6か月以下の短期母乳栄養は完全人工栄養と比べて約3倍母子感染リスクが高いことが明らかになった。短期母乳を選択した母児に対しては母乳栄養の長期化に

よる母子感染リスクについて十分に説明し、適切な支援を行う必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) 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

2. 学会発表

- 1) 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

- 2) 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
- 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. 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 2 短期母乳栄養（3 か月以下）と完全人工栄養の比較（6 文献）

Author year	Study area	Study period	Study population	control(formula)		Short-term breast feeding (≤3 months)		Timing of antibody test of infants	Study Design	
				N	Antibody positive rate	Definition	N			Antibody positive rate
Uemura 1989	Okayama Japan	NA	キャリアからの出生児	8	0% (0)	BF<3 months	3	0% (0)	≥12 months	Retrospective
Ureta-Vidal 1999	French Guyana	1989-NA	キャリアからの出生児 (同胞含む)	23	0% (0)	BF≤3 months (<4M)	12	8.3% (1)	18 months - 12 years	Retrospective
Kashiwagi 2004	Okinawa Japan	1986-1991	キャリアからの出生児 (同胞含む)	78	12.8% (10)	BF≤3 months	39	5.1% (2)	1-19 years	Retrospective
		1995-1999	キャリアからの出生児 (同胞含む)	31	3.2% (1)	BF≤3 months	25	4.0% (1)	1-17 years	Retrospective
Takezaki 2009	Kagohima Japan	1986-2006	キャリアからの出生児	331	4.8% (16)	BF<3 months	126	1.6% (2)	≥18 months	Retrospective
Masuzaki 2013	Nagasaki Japan	1998-2008	キャリアからの出生児	218	3.7% (8)	BF<3 months	36	3.7 (1)	3 years	Retrospective
Moriuchi 2017	Nagasaki Japan	2011-2017	キャリアからの出生児	91	4.4% (4)	BF≤90 days	35	8.5% (3)	≥36 months	Retrospective
TOTAL				841	5.2% (44)		278	3.6% (10)		

図 2 メタアナリシスの結果：短期母乳栄養（3 か月以下）と完全人工栄養の比較

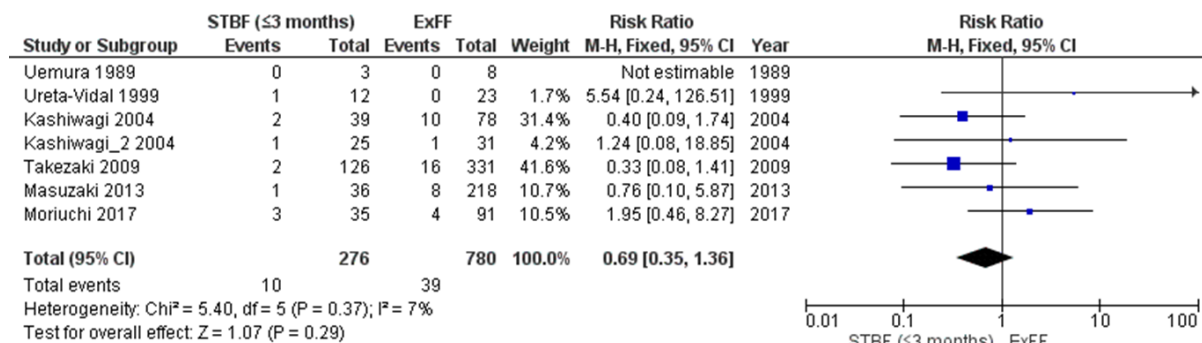


表3 短期母乳栄養（6か月以下）と完全人工栄養の比較（4文献）

Author year	Study area	Study period	Study population	Control (formula)		short-term breast feeding (≤ 6 months)			Timing of antibody test of infants	Study Design
				N	Antibody positive rate	Definition	N	Antibody positive rate		
Nakayama 1992	Kagoshima Japan (単施設)	1986-1990	キャリアからの出生児 (同胞含む) (STBFは同胞のみ)	53	1.9% (1)	BF≤6 months	41	9.8% (4)	1-5 years	Retrospective
Takezaki 1997	Tsushima and Kamigoto, Nagasaki, Japan	1985-1991	キャリアからの出生児	162	2.5% (4)	BF≤6 months	51	3.9% (2)	≥30 months	Retrospective
Ureta-Vidal 1999	French Guyana	1989-NA	キャリアからの出生児 (同胞含む)	23	0% (0)	BF≤ 6months	29	6.9% (2)	18 months - 12 years	Retrospective
Masuzaki 2013	Nagasaki, Japan	1987-1997	キャリアからの出生児	962	2.4% (23)	BF<6 months	169	8.3% (14)	3 years	Retrospective
TOTAL				1200	2.3% (28)		290	7.6% (22)		

図3 メタアナリシスの結果：短期母乳栄養（6か月以下）と完全人工栄養の比較

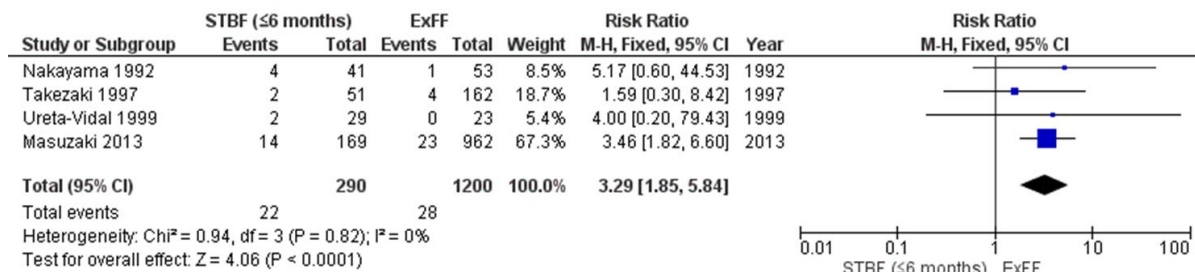
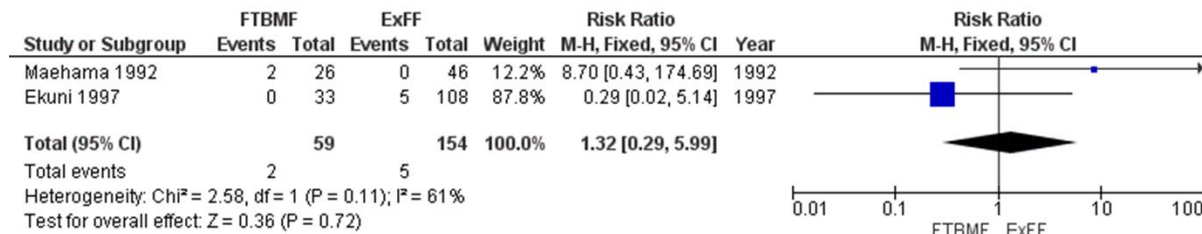


表4 凍結解凍母乳栄養と完全人工栄養の比較（2文献）

Author year	Study area	Study period	Study population	Control (formula)		Frozen-thawed breast milk feeding			Timing of antibody test of infants	Study Design
				N	Antibody positive rate	Inclusion	N	Antibody positive rate		
Maehama 1992	Okinawa Japan	1986-1989	キャリアからの出生児	46	0% (0)	12 hours freezing in a home freezer	26	7.7% (2)	1-3 years	Prospective
Ekuni 1997	Okinawa Japan	1983-1984	キャリアからの出生児	108	4.6% (5)	12 hours freezing at -20°C	33	0% (0)	24 months	Prospective
TOTAL				154	3.2% (5)		59	3.4% (2)		

図4 メタアナリシス：凍結解凍母乳栄養と完全人工栄養の比較



システマティックレビュー研究の手引き

2017/10/23

米本直裕

1. 研究疑問 (PICO, PECO) と研究仮説の作成と吟味

P: 患者、対象者

I/E: 介入 (治療、検査)、曝露

C: 対照となる介入 (治療、検査)、曝露

O: アウトカム指標

(T: アウトカムの時期)

(検討すべきこと)

レビューの意義、インパクトは?

すでに関連するレビューが存在しないか、内容がオーバーラップしないか

そもそも該当する研究が存在するのか

2. レビュー方法の検討、研究計画書の作成

- 1) レビュー対象の研究のタイプ: RCT だけか、それ以外も含むか
- 2) 文献データベースの選定
- 3) キーワードの選定と検索式の作成
- 4) 予備的な検索と文献吟味
- 5) 適格基準と除外基準、英語のみか、それ以外も含むか
- 6) 介入 (治療、検査) と対照の定義、主要アウトカムと副次アウトカムの設定
- 7) データ抽出項目の定義
- 8) 研究計画書の作成と研究登録 (PROSPERO)

<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>

3. 文献検索

- 1) 予備的な文献検索と選別
- 2) 文献データベースの検索、ハンドサーチと検索文献リストの作成
- 3) 重複論文の除外
- 4) タイトルでの選別 (可能であればダブルチェック)
- 5) アブストラクトでの選別 (可能であればダブルチェック)
- 6) 文献の取り寄せ
- 7) 本文での選別 (可能であればダブルチェック)

8) 適格論文の決定

4. データ収集と結果の要約

1) 適格論文からのデータ項目の収集、表の作成

2) (RCT、介入研究であれば) チェックリストに基づく研究報告の質の評価

*RCT の場合： Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions を参照

(可能であればダブルチェック)

3) (量的な統合評価が可能であれば) メタアナリシス

4) 結果の解釈

5. 報告書、論文の作成

システマティックレビューの報告は PRISMA 声明 に従う必要がある。

<http://www.prisma-statement.org/>

<http://www.prisma-statement.org/Translations/Translations.aspx>

The effect of early nutrition method on HTLV-1 mother-to-child infection

Naohiro Yonemoto, Kazuo Itabashi, Tokuo Miyazawa, Y Nishino

Citation

Naohiro Yonemoto, Kazuo Itabashi, Tokuo Miyazawa, Y Nishino. The effect of early nutrition method on HTLV-1 mother-to-child infection. PROSPERO 2018 CRD42018087317 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018087317

Review question

The aim is to compare effects of frozen breast milk, short-term breast milk and breast milk nutrition on child borne infection (antibody positive proportion of children aged 18 months and older) to infants born from HTLV-1 carrier mother with complete artificial milk feeding.

Searches

We will search the following electronic bibliographic databases: PubMed (from 1949), CINAHL (from 1981) Web of Science (from 1900), the Cochrane databases (from 1939) and Google Scholar.

[Japanese only; Ichushi, CiNii, KAKEN, database of Health Labour Sciences Research Grant, Google Scholar]

We will also examine the lists of references in the included studies and related previous systematic reviews. The search strategy will include the terms below.

("HTLV" or "human T-lymphotropic" or "human T-cell leukemia") and (("mother" and "child") or ("milk" or "vertical")) and ("transmission" or "infection")

There will be no language restrictions.

Types of study to be included

Randomized controlled studies or intervention studies (single arm trials, non-randomized studies, quasiexperimental studies, etc.) and observational studies (Cohort studies, Case-control studies, Case-series, etc.)

Condition or domain being studied

HTLV-1 mother-to-child infection.

Participants/population

Mother with HTLV-1 infection, and her child.

Intervention(s), exposure(s)

Frozen breast milk, Short-term breast milk and Long-term breast milk nutrition

As primary, "short-term" will be defined by under 60 days and "long-term" was by more than 60 days.

And secondary, "short-term" will be defined by under 6 and 7 months and "long-term" was by more than 6 and 7 months.

Comparator(s)/control

Complete artificial milk feeding (or exclusively formula feeding).

These could potential be: another intervention group, a no intervention group, an as-usual group or a no control group.

Primary outcome(s)

HTLV-1 antibody positive proportion of children.

Timing and effect measures

After 18 months of age under 15 years old.

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

Secondary outcome(s)

HTLV-1 antibody positive proportion of children.

Timing and effect measures

After 24 and 46 months of age under 15 years old.

Data extraction (selection and coding)

Titles and/or abstracts of studies retrieved using the search strategy and those from additional sources will be screened independently by two review authors to identify studies that potentially meet the inclusion study type outlined above.

The full text of these potentially eligible studies will be retrieved and independently assessed for eligibility by two review team members. Any disagreement between them over the eligibility of particular studies will be resolved through discussion with a third reviewer. If possible, extracted information will include: study setting; study population and participant demographics and baseline characteristics; details of the intervention and control conditions; study methodology; recruitment and study completion rates; outcomes and times of measurement; indicators of acceptability to users; suggested mechanisms of intervention action; information for assessment of the risk of bias.

Two review authors will extract data independently, discrepancies will be identified and resolved through discussion (with a third author where necessary).

Risk of bias (quality) assessment

Two review authors will independently assess the risk of bias in included studies. We will also assess the risk of bias for randomized controlled trials in included studies according to the Cochrane Handbook for Systematic Review of interventions version 5.1.0.

We will judge allocation sequence concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective outcome reporting and other potential threats to validity, if applicable.

Strategy for data synthesis

We will provide a synthesis of the findings from the included studies, structured around the type of intervention, target population characteristics, type of outcome and intervention content. Also, if possible, we will provide summaries of intervention effects for each study by calculating risk ratios (for dichotomous outcomes) or standardized mean differences (for continuous outcomes) and perform meta-analysis

Analysis of subgroups or subsets

We will analyze by regions (ex, Japan), study type, type of intervention(s) and type of participants/targeted population.

Contact details for further information

Naohiro Yonemoto
nyonemoto@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Kyoto University School of Public Health, Showa University, Kanazawa Medical University, Kagoshima University

Review team members and their organisational affiliations

Assistant/Associate Professor Naohiro Yonemoto. Kyoro University
Professor Kazuo Itabashi. Showa University
Dr Tokuo Miyazawa. Showa University

Professor Y Nishino. Kanazawa Mediacal University

Anticipated or actual start date

01 February 2018

Anticipated completion date

31 March 2020

Funding sources/sponsors

Research on Children and Families Health Labour Science Research Grant (H29-Sukoyaka-Shitei-003)

Conflicts of interest

Language

(there is not an English language summary)

Country

Japan

Stage of review

Review_Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Child; Female; HTLV-I Infections; HTLV-II Infections; Human T-lymphotropic virus 1; Humans; Mothers; Nutritional Status

Date of registration in PROSPERO

07 February 2018

Date of publication of this version

07 February 2018

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions

07 February 2018

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.