

平成 28 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

(H26-健やか-指定-002)

HTLV-1 母子感染予防に関する研究： HTLV-1 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究

平成 28 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 板橋 家頭夫

平成 29 年 (2017) 3 月

目 次

【総括研究報告】

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
(板橋 家頭夫)

【分担研究報告】

HTLV-1 キャリア女性における乳汁栄養の選択が産後 12 か月の育児ストレスに及ぼす影響
(宮沢 篤生)

データベースの機能強化 - 登録データの修正機能追加 -
(楠田 聡)

妊婦抗体スクリーニング体制の整備
(木下 勝之、関沢 明彦)

日本小児科医会会員宛 HTLV-1 母子感染予防対策および各地域対応窓口の周知
(2016 年)
(時田 章史)

鹿児島県のフォローアップ現状と課題
(根路銘 安仁)

妊婦抗体スクリーニング体制の整備
(鮫島 浩)

キャリア母体から生まれた児の追跡調査 (長崎県)
(森内 浩幸)

HTLV-1 非流行地域における偽陽性の問題
(杉浦 時雄)

HTLV-1 キャリア妊婦から出生する児の栄養法に関するカウンセリングの
効果と影響
(伊藤 裕司)

HTLV-1 抗体陽性母体からの出生児の地域におけるフォローアップ体制の確立
(加藤 稲子)

母乳バンクの安全な運用
(水野 克己)

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行物・別刷

平成 28 年度総括研究報告書

「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」

研究代表者 板橋 家頭夫 昭和大学医学部小児科学講座・教授

研究要旨

1. HTLV-1 母子感染予防コホート研究

【目的】HTLV-1 母子感染を効果的に予防でき、子どもが健やかに発育できるような乳汁栄養法を提示すること。

【対象と方法】全国 92 の研究協力施設で登録された HTLV-1 抗体の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、乳汁栄養法別に母子感染率や母親の不安・育児ストレス、児の健康状態を評価。

【本年度の研究成果】コホート研究(中間報告): これまでにリクルートされた妊婦は 974 名で、このうち 877 名が WEB 登録されている。内訳は WB 陽性が 751 名(85.6%)、判定保留が 223 名(25.4%)。WB 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 751 名の乳汁選択の内訳は、短期母乳栄養 53.1%、人工栄養 38.5%、凍結母乳栄養 4.9%、長期母乳栄養 3.6%であった。判定保留妊婦のうち PCR 法の結果が登録されている 129 名中 23 名(17.8%)が陽性であった。途中経過であるが、3 歳時点で母子感染が確認されたのは 5 名(長期母乳栄養、短期母乳栄養、凍結母乳栄養各 1 名、人工栄養 2 名)で、いずれも WB 法陽性妊婦から出生した児であった。一方、現時点では判定保留妊婦からは母子感染は認められていない。なお、短期母乳栄養を選択してもその一部は 6 か月以上の長期母乳栄養となっていた。PSI: 1 歳時点の育児ストレスインデックス(PSI)を検討したところ、選択された栄養法による差はなかった。コホート研究支援: PCR 法陰性例 106 名の乳汁選択は長期母乳栄養 64.8%、短期母乳栄養 27.5%、人工栄養 4.4%、凍結母乳栄養 3.3%であり、“PCR 法陰性”は、母親が母乳栄養を選択する強い動機となっていることが推測された。産婦人科医と小児科医に対する普及啓発: 地域によっては産婦人科医と小児科医の連携が極めて乏しく、また両者ともに HTLV-1 母子感染予防に関する「知識や理解が乏しいことが明らかとなっており、対策の一環として講演会に使用できる教育資料を作成し、今後これを用いて普及啓発を図る予定である。特定地域(施設)での検討: 鹿児島県で登録された 343 例のうち、県外への移動が 7 名、フォローアップ中の辞退が 20 名、脱落が 23 名であった。また、妊婦抗体スクリーニング検査が陰性であったが、その後キャリアの父親から感染し、母子感染に至ったケースが報告された。長崎県では年間 100~120 名がキャリア妊婦と同定されるが、3 歳までフォローされたのは出生した児の全体の約 1/5 に相当

する 110 名であった。母子感染は 7 例に認められ、その内訳は 3 か月以上の長期母乳栄養が 4 例、短期母乳栄養が 2 例、人工栄養が 1 例で、長期母乳栄養 4 例のうち 2 例では短期母乳栄養が長期化したケースであった。 宮崎県ではスクリーニング体制が確立しており、さらに WB 法の施行率も向上している。しかし出生した児のフォローアップ体制が依然として不十分であることが示された。 名古屋市立大学病院における WB 法判定保留妊婦 11 例はいずれも gag たんぱくの p19 が陽性であった。PCR 法ではいずれも陰性であった。 国立成育医療研究センターでは、キャリア妊婦のカウンセリング導入により、短期母乳栄養や凍結母乳栄養を選択する割合が導入前に比べて増加した。 三重県では、産婦人科医と小児科医との円滑な連携やキャリア妊婦から出生した児のフォローアップが不十分であることが明らかとなったことから、対策の一環としてキャリア妊婦向けのパンフレットが作成された。HTLV-1 母子感染予防マニュアルの改定：乳汁栄養の選択にあたっては人工栄養を優先すべきであることや PCR 法の保険収載、研究班の調査結果などを反映させ HTLV-1 母子感染予防マニュアルを改定した。

【結論】 コホート研究は途中の段階である。信頼性の高い解析結果を得るためには、高いフォローアップ率を維持していかなければならない。PCR 法の実施や適切なカウンセリングが乳汁選択の決定や育児ストレスの軽減に有用である。各地域の HTLV-1 母子感染予防対策をさらに充実させるためには、今後、産科医と小児科医の連携や HTLV-1 母子感染に関する普及・啓発が必要で、HTLV-1 母子感染予防マニュアル（改定版）や教育資料の利用が期待される。

2. 母乳バンクの運用に関する研究

昭和大学江東豊洲病院で設置された母乳バンクを利用して、8 名の極低出生体重児に安全に使用することができた。今後母乳バンクが壊死性腸炎や重症感染症の軽減効果や医療費削減効果について検証する必要がある。

研究分担者

齋藤 滋（富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科・教授）

森内 浩幸（長崎大学大学院医歯薬総合研究科小児科・教授）

関沢 明彦（日本産婦人科医会・常務理事/昭和大学医学部産婦人科学講座・教授）

杉浦 時雄（名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学・講師）

鮫島 浩（宮崎大学医学部泌尿生殖発達医学講座産婦人科学分野・教授）

加藤 稲子（三重大学大学院医学研究科周産期新生児乳児発達予防医学講座・教授）

田村 正徳（埼玉医科大学総合医療センター小児科・教授）

根路銘 安仁（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科離島へき地医療人育成センター・准教授）

木下 勝之（日本産婦人科医会・会長）

伊藤 裕司（国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター新生児科・医長）

時田 章史（クリニックばんびいに・院長、日本小児科医会・公衆衛生委員会委員）

楠田 聡（東京女子医科大学母子医療総合センター・教授）

宮沢 篤生（昭和大学医学部小児科学講座・助教）

水野 克己（昭和大学江東豊洲病院小児内科・教授）

米本 直裕（京都大学大学院医学研究科・医療統計分野医療統計学分野）

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 108 万人であり、20 年前に比べて約 12 万人の減少にとどまり、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。

平成 28 年度は、昨年度に引き続きコホート研究を実施するとともに、母子感染予防における課題をもとに普及啓発のための対策についても検討した。その他、極低出生体重児を対象に banked human milk の効果と安全性についても検討した。

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。

研究方法の概要は図 1 に示したごとくで、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）、冷凍母乳栄養を選択する。なお、90 日

以上の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。

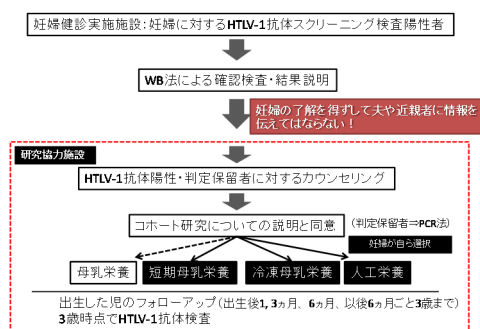


図 1 . 研究方法の概要

分娩後は研究協力施設あるいは分娩施設において選択された乳汁栄養をできるだけ遂行できるように指導した。対象妊婦から出生した児のフォローアップは生後 1 か月、3 か月、6 か月、その後 3 歳まで追跡し、3 歳時点の抗体検査により母子感染の有無を判定する。フォローアップの内容は、疾病の有無や発育・発達、栄養状況である。なお、母親のエジンバラ産後うつ病評価尺度 (EPDS) は 1 か月、3 か月時に、育児ストレスインデックステスト (PSI) は 12 か月時に実施することとした(研究分担者:宮沢篤生)。

2) コホート研究支援

本研究では WEB 上に対象者の母体情報、フォローアップ情報が登録できるシステムが開発され、すでに利用されている。本年度にはリアルタイムに集計されたデータを得て、解析できるようにシステムを改善した(研究分担者:楠田 聡)。判定保留妊婦に対しては、厚生労働科学研究「HTLV-1 感染症の診断法の標準化と発症リスク解明」研究班(研究代表者:

浜口功)によって開発された PCR 法を用いた。なお、PCR 法は現在保険収載されている(研究分担者:齋藤 滋)。

研究分担者の米本により集積されたデータについて適宜チェックを受けた。

3) 特定地域での対応と課題

研究分担者の根路銘安仁、森内浩幸、池ノ上克、杉浦時雄、田村正徳、伊藤裕司、加藤稲子らは、それぞれの施設がある地域の妊婦 HTLV-1 抗体検査の現状や感染予防の課題について検討した。

4) 産婦人科医と小児科医への普及・啓発

研究分担者の木下と関沢(日本産婦人科医学会)および峯(日本小児科医学会)は、これまでの調査で産婦人科医と小児科医の連携に課題があること及び地域によっては HTLV-1 母子感染に関連する知識や理解の不足があることから、その対応策について検討した。

5) HTLV-1 母子感染対策マニュアルの改定

研究代表者の板橋が草案を作成し、研究分担者の協力を得て最終版を作成した。

6) 極低出生体重児に対する banked human milk の効果と安全性の評価

研究分担者の水野は、自施設に入院した極低出生体重児を対象に banked human milk の効果と安全性について検討した。

7) 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、介入試験に参加しない権利および同意後も試験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。

母乳バンクに関する検討については、昭和大学江東豊洲病院における倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

1) コホート研究中間報告

平成 28 年度末で対象妊婦のリクルートを終了した。エントリーされた妊婦は 974 名で、このうち 877 名が WEB 登録されている。この内訳は WB 陽性が 751 名 (85.6%)、判定保留が 223 名 (25.4%) であった。WB 法陽性妊婦から出生した児のうち乳汁選択法まで登録されていた 751 名の乳汁選択の内訳は、それぞれ短期母乳栄養 53.1%、人工栄養 38.5%、凍結母乳栄養 4.9%、長期母乳栄養 3.6% であった(表 1)。WB 法判定保留妊婦も含めると長期母乳栄養が 12.6%、短期母乳栄養が 49.0%、凍結母乳栄養が 4.7%、人工栄養が 33.6% と短期母乳栄養が最も多かった。しかしながら、300 例以上が登録され、圧倒的に短期母乳栄養が多い鹿児島県を除くと、人工栄養が 40%、短期母乳栄養が 35% であった。

表 1 . 対象の選択された乳汁栄養法の内訳

WB陽性	751	母乳	25	3.6%
		短期母乳	371	53.1%
		凍結母乳	34	4.9%
		人工乳	269	38.5%
WB判定保留	223	母乳	86	48.3%
		短期母乳	59	33.1%
		凍結母乳	7	3.9%
		人工乳	26	14.6%
計	974		877	

判定保留妊婦に対して PCR 法が行われた場合には、陰性の場合に長期母乳栄養が約 65% と陽性に比べて有意に長期母乳選択が多くなっていた(表 2)。

表 2 . PCR 法の結果による乳汁選択

母体情報	選択栄養法	例数	割合 (%)
PCR陽性	母乳	2	8.7%
	短期母乳	12	52.2%
	冷凍母乳	2	8.7%
	人工乳	7	30.4%
PCR陰性	母乳	59	64.8%
	短期母乳	25	27.5%
	冷凍母乳	3	3.3%
	人工乳	4	4.4%

3歳時点で抗体検査が実施され母子感染が確認されたのは5名で、その内訳はそれぞれ長期母乳栄養、短期母乳栄養、凍結母乳栄養各1名ずつ、人工栄養2名であった(表3)。

表3. 乳汁栄養法別母子感染の内訳

選択栄養法	抗体検査	例数	割合 (%)
母乳	陽性	1	33.3%
	陰性	2	66.7%
	不明	0	0.0%
	未実施	0	0.0%
短期母乳	陽性	1	1.5%
	陰性	59	86.8%
	不明	4	5.9%
	未実施	4	5.9%
凍結母乳	陽性	1	16.7%
	陰性	4	66.7%
	不明	1	16.7%
	未実施	0	0.0%
人工乳	陽性	2	4.7%
	陰性	29	67.4%
	不明	4	9.3%
	未実施	8	18.6%
		120	

前年度の検討で生後1か月及び3か月時点のEPDSには乳汁栄養法別に有意な差は認められなかった。今年度でPSIについて検討したが、親側、児側でも差を認めなかった。

2)産婦人科医と小児科医に対する普及・啓発

日本産婦人科医会と日本小児科医会が共同でHTLV-1母子感染に関連する教育資料を作成した(分担研究報告書を参照)。母子

感染の基礎的事項や感染予防対策、キャリアから出生した児のフォローアップなどの内容を含み、今後はこれを用いて講演会を開催する予定である。

3)特定地域(施設)の検討

鹿児島県

登録された343名のうち、県外への移動が7名、フォローアップ中の辞退が20名、脱落が23名存在した。また、妊婦抗体スクリーニング検査が陰性であったが、その後妊婦がキャリアの父親から感染し、母子感染に至ったケースが報告された。

長崎県

年間100~120名がキャリア妊婦と同定されるが、3歳までフォローされたのは出生した児の全体の約1/5に相当する110名であった。母子感染は7例に認められ、その内訳は3か月以上の長期母乳栄養が4例、短期母乳栄養が2例、人工栄養が1例で、長期母乳栄養4例のうち2例では短期母乳栄養が長期化したケースであった。

宮崎県

HTLV-1母子感染対策協議会の資料から、妊婦のHTLV-1抗体検査は例年99%以上に施行されておりスクリーニング体制が確立していることや、WB法の施行率も向上していることが報告された。その一方、出生した児のフォローアップ体制が不十分であることが示された。

名古屋市立大学病院におけるWB法判定保留妊婦11例はいずれもgagたんぱくのp19が陽性であった。PCR法ではいずれも陰性であった。

国立成育医療研究センターでは、キャリア妊婦のカウンセリング導入により、短期母乳栄養や凍結母乳栄養を選択する割合が

導入前に比べて増加した。

三重県

産婦人科医と小児科医に対するアンケート調査により、とくに小児科医のいない施設や産婦人科開業医では、両者の円滑な連携やキャリア妊婦から出生した児のフォローアップが不十分であることが明らかとなった。この対策の一環としてキャリア妊婦向けのパンフレットが作成された（研究分担報告書を参照）。

4) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアルの改定

妊婦に対する HTLV-1 抗体スクリーニング検査の実施にあたっては、すでに医師向け手引き（「ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型（HTLV-1）母子感染予防のための保健指導に関する標準化に関する研究」（研究代表者：森内浩幸）による保健指導マニュアルおよび「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究」（研究代表者：齋藤 滋）による医師向け手引きが作成されている。本マニュアルは、これらを参考にしているが、その後を開始された本研究班により得られた知見を加え、さらにスクリーニング検査の導入によって新たに明らかとなった問題点を整理し、HTLV-1 母子感染予防に関わる医師・保健指導者向けに改定された（別冊参照）。このマニュアルでは、母子感染予防にあたっての乳汁選択において人工栄養を第一選択とすることを勧めている。現時点では、短期母乳栄養や凍結母乳栄養が人工栄養に比べて母子感染予防効果が優れているというエビデンスが明らかでないことから、母乳による感染のリスクを十分に説明してもなお母親が母乳を与えることを強く望む場合には、短期母

乳栄養（90 日未満）や凍結母乳栄養という選択肢もあるが、これらの方法は母子感染予防効果のエビデンスが確立されていないことを十分に説明するという内容になっている。さらに、HTLV-1 母子感染対策協議会や産婦人科医と小児科医の連携、及びフォローアップの方法などについても記載されている。

5) 母乳バンクの運用に関する検討

昭和大学江東豊洲病院 NICU に入院した出生体重 1500g 未満の極低出生体重児 8 名に対して、母親の母乳分泌が確保されるまで自施設で運営されている banked human milk を投与した。安定して投与することができこれらの児が出生体重に復帰する日齢は 10.8 であった。また、敗血症や壊死性腸炎の発生も認められなかったことから、安全に与えることができることが確認された。

D. 考案

1) HTLV-1 母子感染予防のためのコホート研究について

本格的に対象妊婦のリクルートが開始されたのは平成 24 年 2 月からで、約 4 年間の登録者数は 974 名と当初の計画の約 1/3 であった。今後時間をかけて妊婦のリクルートをしてあまり増加が見込めないことから、昨年度末で新規リクルートを終了し、本年度からは出生した児のフォローアップが主体となっている。

エントリーされた母親 877 名が選択した乳汁栄養法では、凍結母乳栄養が 3.7% と極めて少ない。この理由としては、乳汁栄養法は説明を受けてから選択するため、早産低出生体重児を除けば、日常的に大きな手

間暇を要するためと推測される。凍結母乳栄養群では、他の乳汁栄養法との母子感染率を比較するには統計学的パワーが乏しい。したがって、今回のコホート研究では短期母乳栄養と人工栄養の母子感染率の比較が主体とならざるを得ない。

フォローアップの途中であるが、3歳時点の抗体検査では5名に母子感染が確認されている。長期母乳栄養、短期母乳栄養、凍結母乳栄養が各1名ずつで、人工栄養が2名であった。短期母乳栄養群では生後3か月を越えても母乳が与えられている例が現時点で10名以上いるが、この母子感染例は3か月未満で母乳栄養が中止されているケースであった。

国立成育医療センターの報告からもわかるように、医療者の乳汁選択の意志決定支援も含めたカウンセリングにより、短期母乳を選択する妊婦が増加する傾向にある。だが、少数であっても途中で母乳を止めることに困難を感じる母親がいることも事実である。その結果として、母子感染が起きた事例が長崎県から報告されている。したがって、妊婦が短期母乳栄養を選択した場合には、長崎県で認められたような事例があることをあらかじめ説明するとともに、医療従事者はきめ細かな支援を提供することが必要である。

鹿児島県からは、スクリーニング検査で陰性であった妊婦がその後キャリアである夫から感染し、その結果母子感染が起きてしまったと考えられる例が報告されている。このような事例を防ぐには、夫やパートナーにもHTLV-1抗体検査を実施するほかはないが、実態調査と今後の議論が必要である。

WB法判定保留妊婦では、PCR法の結果が乳汁選択に大きく影響している。PCR法が陰性あるいは感度以下の場合は、長期母乳栄養を選択する妊婦が60%を越えており、短期母乳の約30%と約2倍であった。最終的にはコホート研究の結果にゆだねられることになるが、HTLV-1関連疾患のリスクは少ないと推測される。一方、PCR法が陽性である場合には、WB法陽性妊婦とほぼ同様の対応がなされている。

また、中間報告ではあるが、昨年度のEPDSの結果と同様に、PSIについても乳汁栄養法別の差異は認められなかった。このような結果が得られたのは、研究協力設における担当者の支援が有効であった可能性が推測される。

現在進行中のフォローアップは平成30年度末には終了する予定である。今後はできるだけ高いフォローアップ率を維持して行くことが極めて重要である。

2)HTLV-1母子感染予防に関する普及・啓発および指導の標準化に向けて

前年度の日本産婦人科医会と日本小児科医会の共同調査や研究分担者の地域からの報告でも示されているように、地域によってはHTLV-1母子感染に関する知識や理解が乏しい。この点が産婦人科医と小児科医の連携の希薄さにも反映されている。平成28年度の検討により普及・啓発のための資料が作成されており、今後この資料を用いて講演会などを開催する予定になっている。

今年度は、HTLV-1母子感染予防対策マニュアルを改定した。保健指導マニュアルや医師向け手引きはすでに刊行されているが、今回は、これまでの本研究班により得られた知見を加え、さらにスクリーニング検

査の導入によって新たに明らかとなった産婦人科医と小児科医の連携の問題や、フォローアップの要点を加え、さらに HTLV-1 母子感染対策協議会についても言及している。また、乳汁選択については、人工栄養を第一選択とし、母乳を与えることを強く望む場合には、短期母乳栄養や凍結母乳栄養を選択肢として考慮することとした。このマニュアルを全国的に利用することにより、指導の標準化が期待される。

3) 母乳バンクに関する研究

ドナー選定や母乳の保存管理、低温殺菌処理を経た banked human milk (ドナーミルク) を必要とするのは、出生後早期に母親の母乳が得られず、壊死性腸炎や重症感染症のリスクが高い極低出生体重児である。昭和大学江東豊洲病院では母乳バンクの運用手順が作成され、臨床現場での利用が開始されている。今年度は極低出生体重児 8 名に対して banked human milk が用いられたが、有意な問題は認められていない。また、出生体重復帰も平均日齢が 10.8 と比較的早期に到達しており、banked human milk の効果と安全性が示唆されている。今後は、多施設での検討により確認する必要がある。

E. 結論

コホート研究は途中段階である。信頼性の高い解析結果を得るためには、高いフォローアップ率を維持していかなければならない。

PCR 法の実施や適切なカウンセリングが乳汁選択の決定や育児ストレスの軽減に有用である。

各地域の HTLV-1 母子感染予防対策をさらに

充実させるためには、今後、産科医と小児科医の連携や小児科医に対する HTLV-1 母子感染に関する普及・啓発が必要で、HTLV-1 母子感染予防マニュアル(改定版)や教育資料の利用が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学術論文

- 1) 板橋家頭夫.【特集：周産期のウイルス感染症 新生児への対応】「HTLV-1 母子感染」. 周産期医学 : 47(2)279-284, 2017.
- 2) 森内昌子, 森内浩幸: 商品化された母乳と感染リスク. 感染症 46(2) : 63-69, 2016
- 3) 森内昌子, 森内浩幸: 経母乳感染 乳児への利益とリスク. Modern Media 62(4): 123-129, 2016
- 4) 森内浩幸 : 母子感染症. 小児科 57(6): 693-701, 2016
- 5) 谷口光代, 根路銘安仁, 北村愛, 下敷領須美子. HTLV-1 キャリア妊産婦からの相談内容-鹿児島県の保健師および助産師への調査結果から. インターナショナル Nursing Care Research. 15(2):73-82, 2016.
- 6) 時田章史. 最近の HTLV-1 母子感染対策の状況、東京小児科医会報 2016:35:54-56

学会発表

- 1) Takada N et al.: Follow-up study of children born to HTLV-1 carrier mothers: pitfalls of short-term breastfeeding and PCR tests. 8th Asian

Congress of Pediatric Infectious Diseases. Bangkok, Thailand. November 16, 2016.

医学会・学術集会：当院におけるドナーミルク使用の現状 12月3日大阪

2) 森内浩幸：「長崎県におけるキャリア母体から生まれた児の追跡調査」第3回日本HTLV-1学会学術集会、鹿児島、2016年8月28日

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

3) 杉浦時雄. HTLV-1 と HBV 母子感染について 愛知県周産期医療協議会調査報告会 2016.12.10 名古屋第一赤十字病院

4) 根路銘安仁. HTLV-1 妊娠時スクリーニング検査陰性であったが母子感染した1例. 第119回日本小児科学会学術集会(札幌). 2016年5月.

5) 根路銘安仁. 性行為感染が関与した HTLV-1 母子感染の問題点. 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会(富山). 2016年7月.

6) 根路銘安仁. HTLV-1 妊娠時スクリーニング検査陰性であったが母子感染した1例. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会(鹿児島). 2016年8月.

7) 時田章史：小児科医の母乳保育に対する意識。第52回日本周産期・新生児医学会学術集会 2016.7.17. 富山(シンポジウム)

8) 宮沢篤生、水野克己、板橋家頭夫：HTLV-1 キャリア女性における乳汁栄養の選択がメンタルヘルスに及ぼす影響、第61回日本新生児成育医学会学術集会、2016年12月2日(大阪)

9) 櫻井基一郎、水野克己 日本母乳哺育学会：母乳バンクについて NICU における母乳育児支援シンポジウム いわて県民情報交流センター 9月18日 盛岡
櫻井基一郎、水野克己 第61回新生児成育

平成 28 年度分担研究報告書
HTLV-1 キャリア女性における乳汁栄養の選択が
産後 12 か月の育児ストレスに及ぼす影響

研究分担者 宮沢篤生 昭和大学医学部小児科学講座 助教

研究要旨

HTLV-1 キャリア女性は、母子感染予防のため出生してくる児をどのような栄養方法で育てるかの意思決定を求められる。自身がキャリアと診断されることに加えて、子どもに対する栄養方法の選択は、母親の妊娠中ならびに産後のメンタルヘルス及び育児ストレスに大きな影響を及ぼすことが危惧される。本研究では母親が選択した栄養方法が産後うつ傾向及び育児ストレスに与える影響について検討することを目的とした。

平成 28 年度研究では、2016 年 3 月末日までに HTLV-1 コホート研究に登録された症例のうち確認試験(WB 法)陽性者を抽出し、産後 12 か月時点での育児ストレス(PSI)を解析した。その結果、分娩前に母親が選択した栄養方法によって、産後 12 か月時の PSI 総得点、子側面総得点、親側面の総得点に統計学的な差は認められなかった。下位項目では「冷凍母乳」を選択した母親は他の栄養方法を選択した母親と比較して、子側面の「C5: 親に付きまとう/人に慣れにくい」、親側面の「P4: 親としての有用さ」、「P6: 退院後の気持ち」の 3 項目の項目点数が有意に低かった。

A. 研究目的

HTLV-1 の主たる感染経路は母子感染であり、母乳中に含まれる HTLV-1 感染リンパ球が原因でキャリアである母親から児へと感染を起こす。母子感染予防のため、HTLV-1 キャリアの女性には出生してくる児をどのような栄養方法で育てるかの意思決定が求められることとなる。栄養方法としては人工栄養(粉ミルク)、短期間(3 か月以内)母乳、冷凍母乳が挙げられるが、母親が栄養方法を選択するうえで、医療者からの各栄養の利点・欠点、ならびに母子感染の割合について適切な情報提供が必須である。またキャリアと診断されることに加えて、栄養方法の選択における母親の葛藤は、産前・産後のメンタルヘルスならびに産後ストレスに大きな影響を及ぼす可能性がある。

平成 26 年・27 年度の研究では HTLV-1 抗体陽性の女性が出生前に選択した栄養方法、ならびに実際に行った栄養方法が産後うつ傾向に与える影響について日本語版産後うつ評価(EPDS)を用いて評価し、栄養方法の選択が EPDS の結果に影響しないことを明らかにした。

本年度研究では、栄養方法の選択が産後 12 か月時点での育児ストレスに及ぼす影響について

検討する。

B. 研究方法

HTLV-1 コホート研究に登録された母体に対し、産後 12 か月の健診の際に育児ストレスインデックス(Parenting Stress Index)を記載してもらい、結果を解析した。解析の対象は確認試験(WB 法)が陽性であったもののみとした。

PSI は子側面、親側面から成り立っている。子側面は「C1: 親を喜ばせる反応が少ない」、「C2: 子どもの機嫌の悪さ」、「C3: 子どもが期待どおりにいかない」、「C4: 子どもの気が散りやすい」、「C5: 親に付きまとう/人に慣れにくい」、「C6: 子どもに問題を感じる」、「C7: 刺激に敏感に反応する/ものに慣れにくい」の計 7 項目、親側面は「P: 親役割によって生じる規制」、「P2: 社会的孤立」、「P3: 夫との関係」、「P4: 親としての有能さ」、「P5: 抑うつ・罪悪感」、「P6: 退院後の気持ち」、「P7: 子どもに愛着を感じにくい」、「P8: 健康状態」の計 8 項目である。

統計学的検討として、3 群以上の中央値の差の検討には Kruskal-Wallis 検定を、多重比較には 2 群間の比較を Mann-Whitney U 検定で行い、Bonferroni 法で補正した。

本コホート研究の実施にあたっては、昭和大学医学部における医の倫理委員会の承認を得た後、全国の研究協力施設においても施設ごとに倫理委員会における審議を行い、十分な倫理的配慮を行った。

C. 研究結果

1) 解析対象

2012年1月から2016年3月までに全国の92施設からコホート研究に登録された抗HTLV-1抗体陽性母体967例のうち、745例がWB法陽性であった。このうち産後12か月の育児ストレスの結果が登録されている205例を対象とした。分娩前に選択した栄養方法の内訳は母乳2例、短期母乳115例、冷凍母乳13例、人工乳75例であった。

2) 分娩前に選択した栄養方法とPSI(表1)

分娩前に選択した栄養方法によって、産後12か月時点でのPSI総得点、および子側面、親側面の各総得点に統計学的な差は認められなかった。下位項目では子側面「C5: 親につきまとう、人に慣れにくい」と親側面「P4: 親としての有用さ」、「P6: 退院後の気持ち」の3項目で統計学的な差が認められた。

表1 産後12か月の育児ストレスインデックス

分娩前に選択した栄養方法	母乳 (n=2)		短期母乳 (n=115)		冷凍母乳 (n=13)		人工乳 (n=75)		p
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲	
C1 親を喜ばせる反応が少ない	50	20-80	30	8-95	20	0-80	20	9-95	0.619
C2 子どもの機嫌の悪さ	50	10-90	19	1-90	9	0-70	20	1-95	0.252
C3 子どもが期待どおりにいかない	35	5-65	15	5-95	5	0-90	12	5-99	0.797
C4 子どもの気が取りやすい	40.5	1-80	15	1-95	10	0-50	15	1-95	0.320
C5 親につきまとう 人に慣れにくい	30	25-35	25	1-95	5	0-95	35	1-95	0.006
C6 子どもに怒りを覚える 頻りに怒りに反応する ものに慣れにくい	40	20-60	12	4-99	5	0-70	20	4-95	0.272
C7 子側面総点	55	30-80	30	1-99	5	0-85	30	1-95	0.076
	300.5	111-490	211	24-530	71	0-470	181	24-555	0.155
P1 親役割によってまじる頻度	35		25	1-85	15	0-65	30	1-95	0.298
P2 社会的地位	30		20	1-95	10	0-80	30	1-99	0.666
P3 夫との関係	35		20	0-90	7	0-90	35	5-95	0.185
P4 親としての有用さ	52.5	40-65	30	1-90	10	0-30	21	1-99	0.008
P5 抑うつ・罪悪感	32.5	25-40	25	1-99	8	0-65	25	1-99	0.432
P6 退院後の気持ち	55	30-80	30	1-99	4	0-60	30	1-99	0.021
P7 子どもに愛着を感じにくい	35	10-60	20	3-95	5	0-85	10	3-95	0.570
P8 健康状態	67.5	45-90	45	1-95	45	0-85	45	5-99	0.301
親側面総点	342.5	250-435	270	16-624	175	0-456	264	33-757	0.219
総得点	642	361-925	456	40-1084	275	0-935	432	80-1278	0.145

「短期母乳(n=115)」、「冷凍母乳(n=13)」、「人工乳(n=75)」の三群による多重比較の結果、「冷凍母乳」は他の二つの栄養方法と比較して、3項目とも項目点数が有意に低かった(図1)。

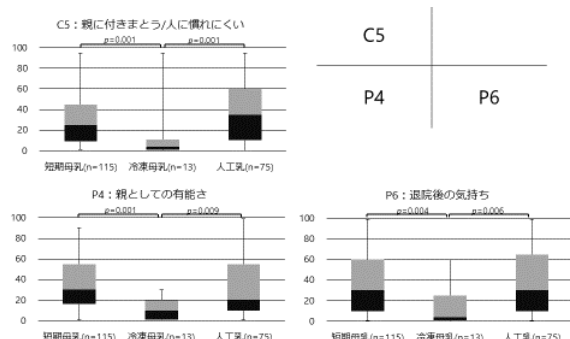


図1 選択した栄養法による多重比較の結果

D. 考察

本研究では、HTLV-1キャリア女性が出産前に選択した栄養方法が母親のメンタルヘルスならびに育児ストレスに与える影響を検証することを目的に産後12か月時にPSIを行った。

PSIの総得点は選択した栄養方法による統計学的な有意差は認められなかったが、下位項目では「冷凍母乳」を選択した母親で子側面、親側面ともに有意に低い項目が複数認められた。症例数は少ないものの、冷凍処理により長期間母乳を継続することが母の育児ストレス軽減に寄与している可能性が示唆される。

E. 結論

昨年度までの研究結果において出生前の栄養方法の選択ならびに実際の栄養方法によって、HTLV-1キャリア女性の産後のEPDS総得点には有意な差は認めなかった。HTLV-1キャリア女性に対するカウンセリングなどの支援が適切に整備されている結果と考えることができる。一方で「冷凍母乳」は母親の育児ストレス軽減に寄与する可能性があるが、他の栄養方法と比べて「冷凍母乳」を選択した母親の症例数が少ないことから更なる検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 宮沢篤生、水野克己、板橋家頭夫: HTLV 1キャリア女性における乳汁栄養の選択がメンタルヘルスに及ぼす影響、第61回日本新生児成育医学学会学術集会、2016年12月2日(大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

分担研究報告書

データベースの機能強化
登録データの修正機能追加

研究代表者 板橋家頭夫 昭和大学

研究分担者 楠田 聡 東京女子医科大学

研究要旨

本研究では、コホート研究に登録された児の母体、出生時およびフォローアップ情報は全てデータベースを構築して保管管理している。そしてこのデータベースでは、自院でのフォローアップ中の児のみでなく、フォローアップ中に移動した児であっても、全国のどの病院からもフォローアップの結果を直接データベースに入力することが可能となっている。そのため、フォローアップ児のドロップアウトを少なくすることが可能である。ただ、どの施設からでも登録児のデータにアクセスできるように、登録されたデータが不用意に変更される危険性がある。そのため、本研究のデータベースは、一度登録したデータは管理権限を持った事務局以外では修正できない状態となっていた。ただ、すでに新たな症例の登録が終了したことから、今後は欠損データの追記、データ修正によるデータの精緻化が必要であり、どの施設でも登録データを修正できる機能が必要となる。そこで今回、登録児のフォローアップデータをどの施設からでも修正可能な機能を追加した。同時に、修正記録および修正理由が全て記録される機能も備えた。その結果、どの施設からデータが修正されても、元のデータも保存されさらに修正理由も記録できることから、登録データの信頼性を保つことができた。

A．研究目的

HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究のために、本研究に登録された児の母体情報、出生時情報、フォローアップ情報のデータは、データベースを構築してサーバーに保存されている。データベースの機能の一部として、全国のどの病院でもフォローアップ結果を入力することが可能となっている。そのため、フォローアップ児のドロップアウトを少なく

することが可能である。ただ、どの施設からでも登録児のデータにアクセスできるように、登録されたデータが不用意に変更される危険性がある。そのため、本研究のデータベースは、一度登録したデータは管理権限を持った事務局以外では修正できない状態となっていた。ただ、すでに新たな症例の登録が終了したことから、今後は欠損データの追加登録および誤入力データの修正によるデータの精緻化が必要で

ある。そのためには、どの登録施設でも登録データを修正できる機能が必要となる。そこで今回、登録児のフォローアップデータをどの施設からでも修正可能な機能を追加する。ただし、データの信頼性を保つために、修正記録が全て残る機能も追加する。

B．研究方法

データベースに保存されている登録児のフォローアップデータを、どの施設からでも修正可能な機能を追加した。同時に、どの施設から、何時、どのデータ、どうして修正されたかも記録できる機能を持たせた。したがって、修正前のデータも保存されているので、修正行為の妥当性も判断可能である。

C．研究結果

1. 修正データの記録

表1に示すように、修正機能を追加後に21件のデータの追記または修正が行われた。

2. 修正データの内容

修正されたデータのなかには、本研究の解析結果に大きく影響を与える可能性があるものがあり、不用意なデータの修正は避けなければならない。したがって、修正記録および修正理由が完全に記録されることが、一度登録されたデータの修正には必須であった。

D．考察

登録データの精緻化のためには、欠損値の追加記録、一旦登録されたデータの事後修正が必要である。ただ、登録者レベルで不用意に登録されたデータが修正されると、データの信頼性が低下する。そこで、今回はどの施設からでも登録データを修正することは可能であるが、必ず修正履歴を残すとともに、修正理由も記録す

る機能を追加した。この結果、登録データの修正の妥当性を事後に検証できるようになり、登録データの信頼性を保ってデータ修正を実施することが可能となった。

E．結論

登録データの修正を可能として、たてえデータが修正されても、元のデータも保存され、登録データの信頼性を保つことができた。

F．健康危険情報

特に無し。

G．研究発表

無し。

H．知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。

表1 データの修正記録

日時	児年齢	項目名	修正前	修正後	修正理由
2016/7/11 21:36	3 か月	同居者	父、母、兄、 姉	父、母、兄、姉、祖 父、祖母	同居が確認できたため
2016/7/11 21:36	初回診察	同居者	父、母	父、母、兄、姉、祖 父、祖母	同居が確認できたため
2016/7/11 22:38	12 か月	同居者	父、母	父、母、兄	兄がいたが登録を忘れていた
2016/9/2 10:08	12 か月	診察所見		異常なし	記入もれ
2016/9/14 17:25	3 歳	同居者	父、母	父、母、姉	入力ミス
2016/9/26 10:56	9 か月	受診日	2013/3/23	2015/3/23	受診年の入力ミスのため
2016/10/14 16:21	2.5 歳	体重	10.8 kg	12.2 kg	2 歳の記録を入れてしまった
2016/10/14 16:21	2.5 歳	身長	82.7 cm	85.2 cm	2 歳の記録を入れてしまった
2016/10/14 16:21	2.5 歳	頭囲	49.5 cm	49.8 cm	2 歳の記録を入れてしまった
2016/10/14 16:21	2.5 歳	保育施設 への通園	無し	有り	2 歳の記録を入れてしまった
2016/12/1 15:07	12 か月	栄養方法 1	人工乳	その他	ミルクほぼやめている
2016/12/7 11:12	3 歳	栄養方法 1	人工乳	冷凍母乳	記載ミス
2016/12/10 13:50	3 歳	受診日	2016/9/26	2016/3/14	対象者間違い
2016/12/10 13:50	3 歳	体重	13.9 kg	14.5 kg	対象者間違い
2016/12/10 13:50	3 歳	身長	91.8 cm	96.2 cm	対象者間違い
2016/12/10 13:50	3 歳	頭囲	48.8 cm	50.4 cm	対象者間違い

2016/12/10 13:50	3歳	アレルギー - 症状の有 有無		無し	対象者間違い
2016/12/10 13:50	3歳	アレルギー - 症状	喘息		対象者間違い
2016/12/10 13:50	3歳	AB	-	+	対象者間違い
2016/12/10 13:50	3歳	WB	未実施	+	対象者間違い
2016/12/10 13:50	3歳	PCR	未実施	+	対象者間違い

平成 28 年度分担研究報告書
妊婦抗体スクリーニング体制の整備

研究分担者

木下勝之(日本産婦人科医会・会長) 関沢明彦(日本産婦人科医会・常務理事)

研究協力者

・木下班

宮崎亮一郎(日本産婦人科医会・常務理事) 栗林 靖(日本産婦人科医会・幹事長)
塚原優己(日本産婦人科医会・副幹事長) 田中政信(日本産婦人科医会・顧問)

・関沢班

相良洋子(日本産婦人科医会・常務理事) 鈴木俊治(日本産婦人科医会・副幹事長)
松田秀雄(日本産婦人科医会・幹事) 星 真一(日本産婦人科医会・幹事)

研究要旨

本研究事業の目的は、HTLV-1 キャリアの母親で児の栄養法による母子感染状況等を検証し、わが国の HTLV-1 母子感染予防法の確立に寄与することである。日本産婦人科医会としては、本研究事業の遂行状況をみながら、全国の日本産婦人科医会会員に本研究への協力を要請するとともに、検査で陽性となった妊婦とその児に対して適切な情報提供とその後のケアが行えるように、会員に HTLV-1 母子感染予防の重要性を啓発していくことを目的としている。

その目的の実現のために、平成 26 年度は、HTLV-1 スクリーニングの現状を全国の産婦人科医を対象に調査することで検査実施上の問題点を抽出した。27 年度は、HTLV-1 母子感染対策協議会の設置状況を調査し、活動状況や産婦人科医や小児科医の参加状況を調査したが、地域による差が大きいことが分かった。そこで、地域での HTLV-1 に関する啓発が必要であるという認識から、平成 28 年度は日本小児科医会とも連携し、産婦人科医、小児科医、行政担当者(保健師なども含む)を対象にした講演会を各都道府県で開催できるように、講演用スライドを作成した。このスライドを全国の都道府県産婦人科医会に配布し、講演会を開催するように依頼する予定である。産婦人科医の中で HTLV-1 についての知識とそのカウンセリング法を啓発すること、および小児科医の中でも児のフォローの重要性を啓発することにより、また、行政担当者にも理解を促すことで、地域における HTLV-1 母子感染対策の充実度が高まることが期待される。

A. 研究目的

本研究の目的は HTLV-1 キャリアの母親で児の栄養法による母子感染状況等を検証し、わが国の HTLV-1 母子感染予防法の確立に寄与することである。日本産婦人科医会としては、本研究事業の遂行状況をみながら、全国の日本産婦人科医会会員に本研究への協力を要請するとともに、HTLV-1 検査で陽性となった妊婦およびその妊婦から生まれた児に対して適切な情報提供とその

後のケアが行えるように、会員に HTLV-1 母子感染予防の重要性を啓発していくことを目的としている。

本研究の最終的な目標を実現するためには、出生した児の栄養指導やフォローアップ体制をより強固にするため、HTLV-1 の母子感染予防と HTLV-1 キャリア妊婦および出生児への医療および支援体制の整備がこれからの目標になる。

これまでの研究で、HTLV-1 の妊婦のスクリー

ニング検査は行われているものの、実際にキャリアと診断された母親、そしてそこから出生した児のフォロー体制に不備があることが確認されている。都道府県単位の取り組みとしてうまくいっている地域では、産婦人科医のみではなく行政、保健師、小児科医を集めた講習会を定期的に行っており、特に、行政の関心が高まることで、キャリアと診断された母親のフォローアップおよび、その母親から生まれた児の哺乳やその後の母子感染のフォローなど系統的にできるようになったとの報告がある。そこで平成 28 年度は、日本小児科医学会とも協力して、産婦人科医のみではなく小児科医も含め、また、行政担当者(保健師を含む)にもわかりやすい講演会を各地域で開催できるようにすることが、重要であるとの考えから、各地域での講演会の開催を支援するため、講演用の資料の作成に取り組むことを目標とした。

B.研究方法

講演用の資料として充実した内容とするため、まず、講演用のアジェンダを作成した。その内容は、HTLV-1 の歴史、成人 T 細胞性白血病について、HAM について、HTLV-1 感染経路・疫学、母子感染についての知見、インフォームドコンセントの仕方、母児のフォローアップについて、などについて資料を整理して Power Point でスライドを作成する。また、スライドについての解説も付加することで、各地域で講演が行えるようにする。

C.研究結果

講演用の資料として、HTLV-1 の歴史、成人 T 細胞性白血病について、HAM について、HTLV-1 感染経路・疫学、母子感染についての知見、インフォームドコンセントの仕方、母児のフォローアップについて、などについて資料を整理して 45 枚からなる Power Point のスライドを作成した。資料は PDF として巻末に添付する。

D.考察

地域での HTLV-1 に関する啓発が必要であるという認識から、平成 28 年度は日本小児科医学会とも連携し、産婦人科医、小児科医、行政担当者(保健師なども含む)を対象にした講演会を各都道府県で開催できるように、講演用スライドを作

成した。このスライドを全国の都道府県産婦人科医学会に配布し、講演会を開催するように依頼する予定である。産婦人科医の中で HTLV-1 についての知識とそのカウンセリング法を啓発することと、小児科医の中でも児のフォローの重要性を啓発することにより、また、行政担当者にも理解を促すことで、地域における HTLV-1 母子感染対策についての認識が深まり、地域における医療体制の充実度が高まることが期待される。

次の課題は、感染が確認された妊婦(キャリア妊婦)とその児の授乳期をフォローするシステム、児での母子感染の有無を検査する機関の整備、また、その後に発生するいろいろな疑問や心配を相談できる窓口の整備などを各地域で構築していくことが課題である。キャリア妊婦が母子手帳に挟んで使える HTLV-1 ノート(仮称)などをもたせてそこに情報を盛り込んでおくことでサポートが必要になった時に正確な情報を基に支援にアクセスできるようなシステム作りも考えられ、次年度以降の取り組みとして検討する予定である。

E.結論

地域での HTLV-1 に関する啓発が必要であるという認識から、平成 28 年度は日本小児科医学会とも連携し、産婦人科医、小児科医、行政担当者(保健師なども含む)を対象にした講演会を各都道府県で開催できるように、講演用スライドを作成し、各都道府県産婦人科医学会に配布した。この資料を用いた講演会の開催が期待される。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

特になし

2.学会発表

特になし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 28 年度分担研究報告書 日本小児科医会会員宛 HTLV-1 母子感染予防対策および各地域対応窓口の周知 (2016 年)

研究分担者 時田章史(日本小児科医会・公衆衛生委員会委員、クリニックばんびいに)
研究協力者 峯 真人(日本小児科医会理事・医療法人自然堂峯小児科)
稲光 毅(日本小児科医会理事・いなみつこどもクリニック)
河村一郎(日本小児科医会・乳幼児・学校保健委員会、かわむら小児科)

研究要旨 日本小児科医会では、開業小児科医の HTLV-1 母子感染対策に関する関心、認知度、各地域の感染対策整備状況を知るべく、会員(平成 26 年度)ならびに、都道府県小児科医会会長(H27 年度)にアンケートを実施した。その結果、会員への情報提供が少なく、また疾患への経験、認識も地域により偏りがあることが明らかとなった。また都道府県会長宛には日本小児科医会と日本産婦人科医会が共同で対策事業の取り組みについてアンケートを実施した結果、相互の協力体制に課題を残す地域があること、3 歳児の抗体検査を開業小児科医で行う体制の整備には地域性の問題を解決する必要があることが判明した。そこで平成 28 年度は、日本小児科医会会員への感染予防対策および各地域対応窓口の情報提供を行い、また日本産婦人科医会と共同で教育資料の開発を行い、日本小児科医会会員への HTLV-1 母子感染対策への啓発活動の充実に努めた。

A. 研究目的

日本小児科医会では、開業小児科医の HTLV-1 母子感染対策に関する関心、認知度、対策整備状況を知るべく、会員(平成 26 年度)ならびに、都道府県小児科医会会長(H27 年度)にアンケートを実施した。その結果、会員への情報提供が少なく、また疾患への経験、認識も地域によって偏りがあることが明らかとなった。また都道府県会長宛には日本小児科医会と日本産婦人科医会が共同で対策事業の取り組みについてアンケートを実施した結果、相互の協力体制に課題を残す地域があること、3 歳児の抗体検査を開業小児科医で行う体制の整備には地域性の問題を解決する必要があることが判明した。そこで日本小児科医会会員への感染予防対策および各地域対応窓口の情報提供を行い、また日本産婦人科医会と共同で教育資料の開発を行い、日本小児科医会会員への HTLV-1 母子感染対策への啓発活動を実施することを目的とした。

B. 研究方法

日本小児科医会会員への認知度を高めるために、会員 6000 名向けに、班研究の報告内容の紹介(資料添付)ならびに、キャリねっとの紹介、および HTLV-1 に関する冊子「よくわかる詳しくわかる HTLV-1」

<http://www.htlv1joho.org/img/general/illustration/carrier1.pdf> と

「HTLV-1 キャリア相談支援(カウンセリング)に役立つ Q&A 集」

http://www.htlv1joho.org/pdf/leaflet_HTLV-1_QA.pdf を配布する。

また、日本産婦人科医会と共同で教育資料(教育講演用スライド)の開発を行う。

C. 研究結果

平成 26 年、27 年の班研究報告の内容の解説ならびに、キャリねっとの紹介フライヤーを全会員に配布した。日本産婦人科医会と共同で教育資料(教育講演用スライド)については、日本産婦人科医会の報告書を参照されたいが、特にスライド 40,4(資料添付)は、開業小児科医が栄養法の選択に対して知っておくべき重要な内容であると考える

D. 考察

HTLV-1 そのものの知識、情報が会員にとっては希薄な地域が多いことから、現在ある HTLV-1 関連の研究班の成果である教育あるいは啓発冊子、また患者登録サイトであるきやりネットの紹介をすることで、全国 6000 名の小児科医に向けて情報を提供できたと考える。また日本産婦人科医学会と共同で教育用スライドを作成することができたことは、産婦人科医と協力しながら都道府県協議会あるいは地域での啓発活動に貢献できるものとする。

E. 結論

過去 2 年間の研究から、HTLV-1 に関する会員の経験、認識が地域によって偏りがあることが明らかとなり、日本小児科医会会員への啓発が最重要課題であると考え感染予防対策の最新情報および各地域対応窓口の情報提供を行った。また日本産婦人科医学会と共同で教育資料の開発を行い、会員への HTLV-1 母子感染対策への啓発活動の充実に努めた。今後も日本産婦人科医学会と連携を深めながら、HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のフォローアップ体制の充実に努めることが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

- 1) 峯真人. 平成 26 年度厚生労働科学研究補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV- 母子感染予防に関する研究：HTLV- 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究」総括・分担研究報告書 p32-39
- 2) 時田章史. 平成 27 年度厚生労働科学研究補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV- 母子感染予防に関する研究：HTLV- 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究」総括・分担研究報告書 p37-45
- 3) 時田章史. 最近の HTLV-1 母子感染対策の状況、東京小児科医会報 2016:35:54-56

2. 学会発表

時田章史: 小児科医の母乳保育に対する意識。
第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会
2016.7.17. 富山 (シンポジウム)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

HTLV-母子感染対策の現状 (日本小児科医会会報)

日本小児科医会 公衆衛生委員会

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

「HTLV- 母子感染予防に関する研究：
HTLV- 抗体陽性母体からの出生児のコ
ホート研究」分担研究者

時田章史、峯真人、河村一郎、稲光毅
昭和大学医学部小児科
板橋家頭夫

はじめに

平成 23 年度より厚生労働省科学研究
「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」(研究代表者：昭和大学小児科、
板橋家頭夫教授)が発足し、感染予防対策、
相談支援、医療体制の整備に一定の成果を上
げてきた。しかしながら医療体制の整備、普
及啓発・情報提供はまだ不足しており、
より一層のHTLV-1 母子感染対策の充
実を図ることが必要とされている。

日本小児科医会でおこなったアンケート調
査結果から

平成 26 年度、日本小児科医会では、全国
の会員に対し、HTLV-1 母子感染予防に関す
るアンケート調査を実施し、HTLV-1 に関す
る情報・経験が少なく、また認識も地域によ
って偏りがあることを報告した¹⁾。

平成 27 年度、日本小児科医会と日本産婦
人科医会が共同で各都道府県の会長あてに
対策事業の取り組みについてアンケートを
実施し、特に 3 歳児の抗体検査を開業小児科
医で行う体制の整備状況、またその後のフォ
ローアップ体制の構築状況についても調査
した。その結果、東京都をはじめHTLV-
1 母子感染対策協議会がまだ設置されてい
ない都道府県があり、またほぼ全例に行われ
ている妊産婦健診での HTLV-1 抗体検査に
関しても都道府県小児科医会の認識の低さ
が示され、また小児科、産婦人科の連携に課
題を残す地域があることがあきらかとなっ

た²⁾。

HTLV-1 母子感染の感染経路について

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搬さ
れる。主な感染経路は、輸血、性行為感染、
母子感染がある。輸血については献血時の検
査によりほぼ考慮しなくてもよい状況にあ
る。性行為感染では、多くが男性から女性に
起こり、全キャリアの約 20%がこれに由来
する。したがって 60%以上が母乳を介した
母子感染である。近年、乳汁栄養法が工夫さ
れ、短期母乳栄養法(90 日以内)、凍結母乳
栄養法などが行われている。キャリアの母乳
から出生した児の乳汁栄養法別にみた感染
率で興味深いのは、完全人工乳であっても
3.3%が感染していることである(表)³⁾。母
乳以外の感染ルートが存在を示唆しており、
ここに現場での母子感染対策の難しさがあ
る。現状では、育児用ミルクを与えることが
推奨されている。もし母乳による感染のリス
クを説明しても、なお母親が母乳を与えるこ
とを強く望む場合には、3 か月以内の短期母
乳や凍結母乳といった方法があることを説
明するが、現時点ではその予防効果や安全性
についての医学的な検証は十分ではないこ
とを説明したうえで、選択していただくこ
とが望ましい。以上のように母親と産科医療機
関は情報共有を重ねながら、非常にデリケート
な状況の中で個別に栄養法を選択しているこ
とを小児科医は理解しておく必要がある。

HTLV-1 キャリアの現状

感染の比較的多い地域を除き、現場の
HTLV-1 に対する関心が高まらない理由と
して、発症までに数十年かかること、キャリ
アの数が少ないこと、有効なワクチンがない
ために小児科医がかかわる機会がないこ
となどが挙げられる。森内³⁾は、本誌におい
て HTLV-1 母子感染対策のジレンマについ
て解説し、また板橋⁴⁾は、小児科医として、
HTLV-1 母子感染にどのように対応すべき
かについて、スクリーニング検査、乳汁栄養

法、HTLV-1 母子感染対策協議会などについて詳細な報告と提言をしており、是非ご一読願いたい。

近年、九州・東北地方などの一部の地域の問題と考えられていたHTLV-1キャリアは人々の移動により全国的に広まっており、特に東京など大都市圏ではキャリアが増加しており、九州圏に匹敵するまでになっている(図)。

今まで経験の少なかった日本小児科医会会員が今後この問題に接する機会もあることが想定される。下記のサイトから、HTLV-1に関する最新の情報が入手できるので紹介する。

HTLV-1 情報サービス
<http://www.htlv1joho.org/index.html> :
HTLV-1 ウイルスとそれによっておこる可能性のある病気について正しい情報を提供するためのサイト

厚生労働省ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou29/>

キャリアねっと
<https://htlv1carrier.org/> : HTLV-1キャリア登録サイト

おわりに

毎年約1700名の妊婦がHTLV-1キャリアと判定され、自分自身への将来の不安と児への感染の恐怖をかかえながら育児をしている。東京をはじめとする大都市圏でキャリアが増え、かかりつけ小児科医としてそれらの母子ならびにご家族の診療を行う機会が増え、また3歳になった時の抗体検査を実施することも予想される。今後、身近な問題としてHTLV-1に関する情報と知識をわれわれ開業小児科医も身に着けることが必要な時代になっている。

文献

1) 峯真人. 平成26年度厚生労働科学研究補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV- 母子感染予防に関する研究 :

HTLV- 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究」総括・分担研究報告書 p32-39

2) 時田章史. 平成27年度厚生労働科学研究補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV- 母子感染予防に関する研究: HTLV- 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究」総括・分担研究報告書 p37-45
3) 森内浩幸. 母乳とヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-1) 感染. 東京小児科医会報. 2014; 32. Vol 3 :14-19.

4) 板橋家頭夫. 小児科医としてHTLV-1母子感染にどのように対応すべきか. 日児誌. 2015;119:1584-1593.

表 (表3は表に変更)

表3. 乳汁栄養法別母子感染率

乳汁栄養法	検査対象 (人)	陽性者 (人)	陽性率 (%)	機序
母乳栄養(90日以上)	525	93	17.7	中和抗体の減少、長期間にわたる感染細胞の曝露
完全人工栄養	1553	51	3.3	感染細胞の曝露がない
短期母乳(90日未満)	162	3	1.9	中和抗体の存在、感染細胞の曝露が短期間
凍結母乳	64	2	3.1	感染細胞の破壊・死滅

文献3) 厚生労働省科学研究費補助金・特別研究事業「HTLV-1の母子感染予防に関する研究」(研究代表者: 斎藤滋). 平成21年度総括・分担報告書. (医師向け手引き)

図の説明 妊婦健診で判明した HTLV-1 感染者数 都道府県別推定値 (2012年)
(図6は図に変更)

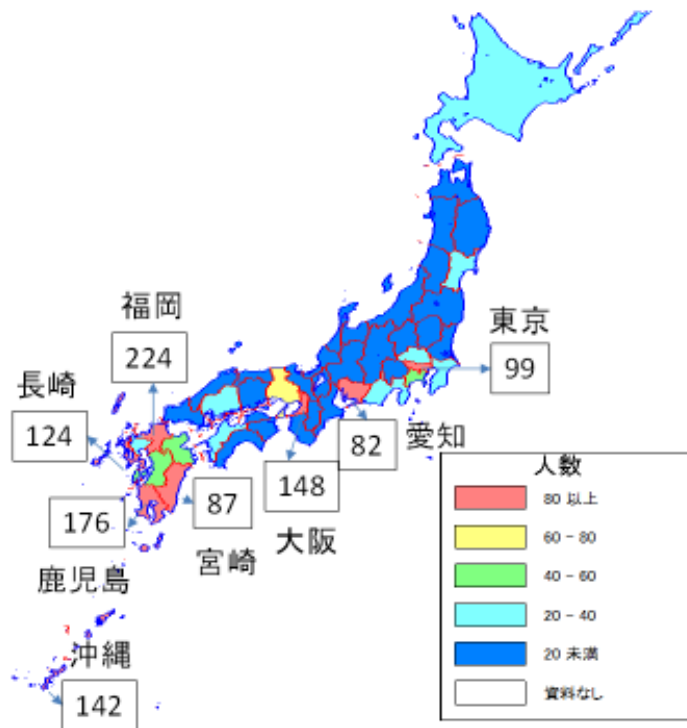


図6. わが国におけるHTLV-1キャリア妊婦の分布

文献4) 板橋家頭夫, 厚生労働科学研究補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「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」(研究代表者: 板橋家頭夫) 平成24年度総括・分担研究報告書.

平成 28 年度分担研究報告書
鹿児島のフォローアップの現状と課題

研究分担者(名前) 根路銘安仁

(所属) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科離島へき地医療人育成センター

研究協力者(名前) 河野嘉文

(所属) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

研究要旨

(目的) 鹿児島のフォローアップ状況の確認と母子感染対策の課題を明らかにする。

(方法) 鹿児島大学で同意取得した HTLV-1 キャリア妊婦の調査票、エジンバラ産後うつ病自己評価票(EPDS)、PSI 育児支援アンケート、栄養ダイアリーの平成 28 年 12 月 31 日時点までの回収率を算出し 1 年間での変化を検討した。また、フォローアップ中に生じた課題を検討する。

(結果) 郵送および電話による連絡確認を強化することにより、1 歳までのフォローアップ率は 77.9%と維持、および 2 歳時 55.6 から 64.1%、3 歳時 42.9 から 51.1%と 10 ポイント近く 1 歳以降の向上が認められた。脱落例は 1 歳以降の症例で総て住所不明や電話不通など音信不通が原因であり、県外転居で研究協力施設がない理由での辞退例であった。一方課題として妊娠時のスクリーニング検査陰性であったのに母子感染した症例と母子感染対策を遂行したが感染した症例を経験した。

(考察) 郵送および電話による連絡確認を強化することにより、1 歳までのフォローアップ率の維持と 1 歳以降の向上が認められた。一方、症例はキャリア父より母へ性行為感染した後、母子感染したと考えられる。振り返り症例のため情報が少なく詳細は不明であり、比較できる文献も乏しい。キャリア男性の非キャリアパートナーへの母子感染予防について提供できる情報が不足している。母子感染した症例は心理的不安が強くカウンセリングが必要である。

(結論) 郵送および電話による連絡確認を強化することにより、フォローアップ率の向上維持が認められた。キャリア男性の非キャリアパートナーへの母子感染予防について提供できる情報の蓄積および体制構築が必要である。また、母子感染した症例へのカウンセリング体制の構築も望まれる。

A. 研究目的

(1) フォローアップの現状確認

昨年度行った鹿児島のフォローアップ現状と問題点の研究結果より、調査票の回収率は 1 歳半までは 8 割以上と高かったが、2 歳以降は低くなる傾向がみられた。そこで、これまでも研究協力者へ、郵送および電話による連絡確認を強化した。その効果を確認する。

(2) 課題の発見

フォローアップ中に生じた課題を明らかにする。

B. 研究方法

(1) フォローアップの現状確認

鹿児島大学で同意取得した HTLV-1 キャリア妊婦の調査票(出生時・1 か月・3 か月・1 歳・1 歳半・2 歳・3 歳)、エジンバラ産後うつ病自己評価票(EPDS)(1 か月・3 か月)、PSI 育児支援アンケート(1 歳)、栄養ダイアリー(1 歳)の平成 28 年 12 月 31 日時点までの回収率を算出した。また、この 1 年間での変化を検討した。

(2) 課題の発見

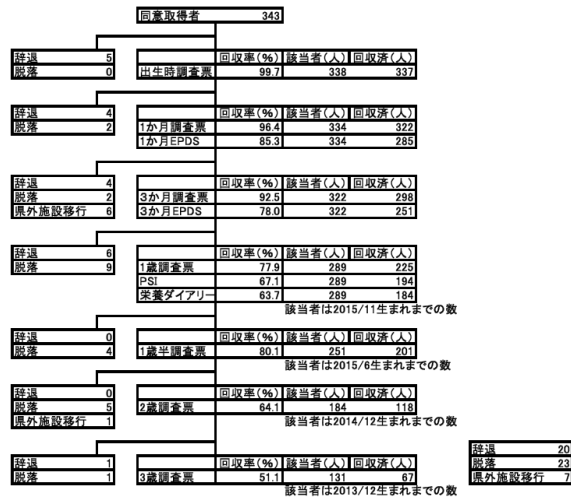
フォローアップ中の症例に関連した問題を文献等と比較し検討する。

C. 研究結果

(1) フォローアップの現状確認

鹿児島大学で同意取得した HTLV-1 キャリア妊婦は 343 名で県外施設への移行は 7 名(里帰り分娩で 1 か月健診後の 6 名、1 歳半以降に県外転居 1 名) 経過中の辞退者は 20 名(平成 27 年まで 19 名: 以下平成 27 年までの分を括弧内に記載する) 脱落例は 23 名(8)であった。

1 調査票等回収率(図 1)



出生時調査票の回収率は 99.7% であった。

1 か月時には調査票は 96.4%(96.5) に比べ、EPDS は 85.3%(86.1) で低い傾向にあったが有意差は認められなかった。3 か月時には調査票 92.5%(89.4) に比べ、EPDS は 78%(72.9) と有意に低かった ($p < 0.05$)。

また、1 歳時も同様の傾向は続き、調査票の 77.9 (80.5) に比べ、PSI 67.1(69.1) 、栄養ダイアリー 63.7 (67.3) の回収率は有意に低かった ($p < 0.05$)。

対象者が半数以下であるが、1 歳以降の調査票回収率は昨年より上昇していたが、2 歳 64.1% (55.6) 3 歳 51.1% (42.9) と低くなる傾向は認められた。

2 脱落例

昨年以降の脱落例は 6 名で、住所不明や電話不通など音信不通が原因であった。2 名が 1 歳以降、4 名が 1 歳半以降と総て 1 年以上経過した症例であった。

3 辞退例

平成 27 年までは、19 人全員が 1 歳までに同意撤回し辞退していたが、今回は 1 名のみだった。

その理由は、「県外転居で研究協力施設がない」であった。

(2) 課題の発見

1 HTLV-1 妊娠時スクリーニング検査陰性であったが母子感染した 1 例

HTLV-1 母子感染対策が全国的に導入され、妊娠時に抗体検査が実施されている。しかし、スクリーニング検査陰性であったのに母子感染した症例を経験した。

【症例】4 歳女兒(第 2 子)。生来健康で発達発育に問題ない。父親がキャリア。母親は本児妊娠時検査陰性であったため母乳栄養で育てた。しかし、第 3 子妊娠時に陽性となったため、母親が心配し、抗体検査を行ったところ陽性であった。母親・本人に輸血歴はなかった。

2 母子感染対策を遂行したが感染した 1 例

今回、3 歳時調査結果が回収できた 67 名中 1 名(1.5%) が母子感染していた。人工栄養を選択した症例であった。検査結果が出たのちに面接を必要とした。

D. 考察

(1) フォローアップの現状確認

出生時から 1 歳までの調査票回収率は、前回同様に約 8 割の回収率が認められた。しかし、同時に行う協力者に記入してもらう EPDS、PSI、栄養ダイアリーについては有意に回収率が低くなった。

1 歳以降の調査票回収率は、対象者が半数以下であるが昨年よりも回収率が少し上昇していたため、今後現在と同じ様に連絡を強化すれば、1 歳までの回収率を維持できるかもしれない。

また、脱落例は少なくなったものの、総て住所不明や電話不通など音信不通が原因であり、定期的な連絡が重要であると考えられた。

辞退例も 1 名のみと少なくなった。理由が「県外転居で研究協力施設がない」なので全国的なフォローアップ体制の整備が望まれる。

全体として、郵送および電話による連絡確認を強化することにより、1 歳以降のフォローアップ率の向上と 1 歳までの維持が認められた。

(2) 課題の発見

キャリア父より母へ性行為感染した後、母子感染した症例と考えられる。しかし、振り返り症例のため情報が少なく詳細は不明であり、比較でき

る文献も乏しい。

母子感染対策体制も全国的に導入されたが、性行為感染経路対策については未整備である。配偶者に感染を遅らせれば配偶者の関連疾患発症リスク低下するため、性行為感染防止のためコンドーム使用の勧奨する価値があるかもしれない。しかし、キャリア男性の非キャリアパートナーへの母子感染予防について提供できる情報が不足している。

今後、母子感染対策で3歳時抗体検査が実施されれば事前にキャリア男性と認識しているものが増え、性行為感染およびそれに伴う母子感染予防についての情報についての需要が増えると予想される。

また、母子感染対策を行ったが母子感染した母親は、動揺が激しく自分の選択した栄養法についても否定的な考えを持つ傾向があった。今後、同意取得者数から考えると10名前後、同様の症例が出てくることが予想され、彼らへの対応も必要と考えられた。

E. 結論

(1) フォローアップの現状確認

郵送および電話による連絡確認を強化することにより、フォローアップ率の向上維持が認められた。しかし、全国的なフォローアップ体制の整備が望まれる

(2) 課題の発見

キャリア男性の非キャリアパートナーへの母子感染予防について提供できる情報の蓄積および体制構築が必要である。また、母子感染した症例へのカウンセリング体制の構築も望まれる。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 谷口光代、根路銘安仁、北村愛、下敷領須美子. HTLV-1 キャリア妊産婦からの相談内容-鹿児島県の保健師および助産師への調査結果から. *International Nursing Care Research*. 15(2):73-82, 2016.

2. 学会発表

1) HTLV-1 妊娠時スクリーニング検査陰性であったが母子感染した1例. 第119回日本小児科学会学術集会(札幌). 2016年5月.

2) 性行為感染が関与した HTLV-1 母子感染の問題点. 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会(富山). 2016年7月.

3) HTLV-1 妊娠時スクリーニング検査陰性であったが母子感染した1例. 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会(鹿児島). 2016年8月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

平成 28 年度分担研究報告書 妊婦抗体スクリーニング体制の整備

研究分担者 鮫島 浩 (宮崎大学医学部泌尿生殖発達医学講座産婦人科学分野・教授)
研究協力者 児玉 由紀 (宮崎大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター・准教授)
藤崎 碧 (宮崎大学医学部泌尿生殖発達医学講座産婦人科学分野・助教)

研究要旨

宮崎県内の産科施設と当院小児科へ協力を依頼して、HTLV-1 キャリア妊婦の紹介と児のフォローを行っている。さらに産科施設へのアンケート調査を行い、宮崎県内の HTLV-1 キャリア母体のスクリーニング体制、乳汁栄養方法の選択および児のフォロー状況を調査した。

平成 24 年 3 月～平成 28 年 12 月に当院で HTLV-1 キャリア妊婦 14 名から協力が得られた。4 名は他院で分娩、10 名は妊婦健診～分娩まで当院で行った。このうち WB 法陽性 11 名、WB 法判定保留 3 名 (PCR 法陽性 1 名、陰性 2 名) であった。乳汁栄養の選択は、短期母乳 4 名、人工乳 8 名、母乳 2 名 (PCR 陰性妊婦) であった。児 14 名は、33 週の早産 1 例以外は全て正期産児であり、小児科でのフォローが行われた。3 歳時の抗体検査は 3 名に施行され、2 名陰性、1 名は陽性であった。

アンケート調査については、昨年より WB 法未施行例が減少し、スクリーニング及び確定検査までの産科医の認識不足は改善されてきた。今後の問題は児のフォロー体制確立である。

A. 研究目的

本研究では妊婦健診で HTLV-1 キャリア妊婦から生まれた児を対象に、乳汁栄養法別の母子感染率を検証するとともに、これら乳汁栄養法が児の健康状態や母子関係に及ぼす影響を調査する。また、キャリア妊婦から出生した児のフォローアップ体制を確立していくことも重要である。最終的には HTLV-1 母子感染率を低下させることが目的である。これによって、HTLV-1 感染により発症する ATL (adult T-cell leukemia) や HAM (HTLV-1 associated myelopathy) などの重篤な疾患を減少させることが期待できる。

この分担研究においては、宮崎県での HTLV-1 抗体検査の実態と、児の乳汁栄養管理・フォローアップの現状を把握することを目的とする。

B. 研究方法

平成 24 年 3 月から、当院および県内産科施設で確認された HTLV-1 キャリア妊婦に同意を得て登録し、また出生児については、宮崎大学小児科でフォローアップを行うこととした。すべての情報は宮崎大学産婦人科に集約した。倫理面への

配慮としては、厚生労働科学研究のコホート研究の一環として、宮崎県内の研究登録に際し、宮崎大学医学部「医の倫理委員会」に期間延長を申請し承認を得た。

また、宮崎県内の産科施設に対して、抗体陽性妊婦および出生児の実態を把握するため、アンケート調査を行った。

C. 研究結果

1) 研究登録症例 (表 1)

平成 24 年 3 月以降、当院で登録された HTLV-1 抗体陽性妊婦総数は 14 名であり、Western Blot 法陽性 9 名、判定保留 3 名であった。WB 法判定保留の 1 名は PCR 法陽性、2 名は陰性であった。

4 名は他院で分娩し、10 名は当院で妊婦健診および分娩・産褥管理を行った。出生児は、1 名が在胎 33 週の早産児、他の 13 例は正期産児であった。低出生体重児 2 名 (早産児を含む)、出生後低血糖 1 名、染色体異常症 1 名の計 4 名が NICU での入院管理を要した。

8 名は完全人工乳を選択し、短期母乳 4 名、PCR 陰性の 2 名は母乳栄養を選択した。

出生した児 14 名は小児科でフォローアップされている。3 名は 3 歳時の HTLV-1 抗体検査を受け、2 例は陰性であったが、人工乳を選択した 1 名が陽性と判明した。近医小児科でフォローされた 1 名は 3 歳時の抗体検査が施行されていない。

2) アンケート調査 (図 1、表 2、3)

県内産婦人科施設へアンケート調査を行った。「各施設における HTLV-1 抗体陽性妊婦数」、「WB 法、PCR 法の検査の有無」、「乳汁栄養選択および児のフォローについて」を調査項目とした(資料 1)。分娩取り扱い医療機関 33 施設中 28 施設 (85%) から回答が得られた。

総分娩数 7,989 例のうち、HTLV-1 抗体スクリーニング陽性は 60 例 (0.75%) であった。このうち WB 法を施行されたのは 40 例であった。施行しなかった 20 例は、すべて前回妊娠時に WB 法陽性であったため、今回の妊娠で省略されたものであった。WB 法を施行された 40 例中、陽性 33 例、陰性 4 例、判定保留 3 例であった。判定保留 3 例はすべて PCR が施行され、陰性であった。WB 法陽性者 33 例と WB 法未施行者 20 例をあわせた 53 名を陽性とする、本県の HTLV-1 キャリア妊婦の割合は 0.65% となり、依然として全国平均とされる 0.14~0.3% と比較すると高率である。

乳汁栄養方法について回答があった 53 例 (延べ 54 例) では、人工乳 41 例 (77%)、短期母乳 8 例 (15%)、冷凍母乳 1 例、母乳 3 例であった。WB 判定保留で PCR 陰性 3 名は、母乳栄養を選択したことが推測された。冷凍母乳のケースは、NICU に入院し注入を要した児であり、短期母乳を選択した母親がこの期間のみ冷凍母乳としたものであった。

児のフォローについて回答があった 52 例のうち、産科施設から特に指導なしは 14 例 (27%) で最多であり、昨年より増加した。小児科へ紹介されたのは 8 例 (15%) であった。成長した段階で小児科受診をするよう母親へ指導したのは 30 例 (57%) であった。

D. 考察

宮崎大学医学部「医の倫理委員会」で承認を受けた研究計画をもとに、平成 24 年から県内産婦人科施設へ、研究協力 (キャリア妊婦の紹介) を依頼してきたが、これまで HTLV-1 キャリア妊婦は、ローリスク妊娠として 1 次施設で分娩してき

た歴史があり、本県の交通事情の悪さも加えて、当院への紹介は依然として困難である。キャリア妊婦から出生した児のフォローアップは、自宅近くの 1 次または 2 次施設の小児科が受け皿となるような体制の整備が必要である。

宮崎県 HTLV-1 母子感染対策協議会では、本県では HTLV-1 抗体スクリーニング検査の実施率は 99% 以上でできている。確定検査としての WB 法も行われており、アンケート調査を通じて一定の成果が得られた。ただし、アンケート調査から、里帰り分娩において、前医での HTLV-1 抗体検査が行われていなかったケースの検査漏れが 3 例あった。本県ではすべての自治体の補助券で、妊娠初期に抗体検査が行われていることから生じたものと推測される。分娩施設での抗体検査の有無の再確認をすることが大切である。

E. 結論

宮崎県の HTLV-1 母子感染対策協議会資料からは、本県妊婦の HTLV-1 抗体検査は、例年 99% 以上に施行されており、スクリーニング体制は確立されている。今回のアンケート調査から、確定検査である WB 法も着実に施行されてきていることが分かった。アンケート調査や講演会など、産婦人科医療機関へ啓蒙活動の成果と思われる。

出生した児のフォローアップ体制は、まだ充分整えられていない。児のフォローアップの必要性について、小児科や内科の医師の認識には差があり、産科施設から小児科への紹介をどのようにするか、統一した見解が得られていないのが実情である。県の母子感染対策事業や県産婦人科医会、小児科医会との連携と意思の統一を図り、フォローアップ体制を確立していくことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

平成 28 年度分担研究報告書
キャリア母体から生まれた児の追跡調査（長崎県）

研究分担者 （名前）森内 浩幸（所属）長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

研究協力者 （名前）武田 敬子（所属）長崎大学病院小児科

（名前）中嶋有美子（所属）長崎大学病院小児科

研究要旨

長崎県でヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) キャリアから生まれた児の追跡調査で、2011 年 1 月-2015 年 12 月までに実施した分を集計した。長崎県では年間 100~120 名程度の妊婦がキャリアと同定されているが、追跡調査できた児は 2011 年に 26 名、2012 年に 19 名、2013 年に 13 名、2014 年に 32 名、2015 年に 18 人の合計 110 名のみだった。そのうち長期母乳 (3 か月以上) が 15 名、短期母乳 (3 か月未満) が 25 名、完全人工栄養児が 60 名、不明が 10 名であった。母子感染した 7 例 (6.4%) 中 4 例が長期母乳栄養児で、そのうち少なくとも 2 名は短期母乳失敗例であった。

A. 研究目的

長崎県では 1987 年 6 月以降、県内の全妊婦を対象にヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 抗体検査を実施し、キャリア母体への介入 (妊婦の同意に基づく母乳遮断) と生まれた子どもの追跡調査を行ってきた。2009 年のプロトコル改訂の際には子どもの追跡調査を簡易化し、3 歳以降に HTLV-1 感染の有無を確認するために最寄りの小児医療機関を受診するだけにしている。このような改定を行った理由は、キャリア妊婦数も母子感染率も減少してきたため、子どもの追跡調査から得られるデータで統計学的に有意な結果を出すことが困難だと試算されたためである。

今回「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」の分担研究として出生児と母親を詳細に追跡調査するにあたり、この研究事業が開始する以前に長崎県で出生した児の追跡調査の結果をまとめてみた。

B. 研究方法

1) 研究対象

長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業 (APP) に参加した HTLV-1 抗体陽性妊婦から生まれ、2011 年 1 月から 2015 年 12 月に

受診し HTLV-1 抗体検査を実施した児と母親。

2) 調査項目

長崎内の全小児医療機関 (小児科開業医 90 機関および小児科併設病院 21 機関の合計 111 機関) に調査票を送り、HTLV-1 キャリア母親から生まれた児の追跡調査のための受診があったかどうか、あった場合にはその詳細について回答してもらった。

対象児は PA 法または CLEIA 法によって HTLV-1 抗体検査を行い、陽性であった場合には同意を得た上で母子双方から採血し長崎大学病院中央検査室の元へ搬送してもらった。その際に、調査票に母子の住所、年齢などの疫学情報に加え、児の乳汁栄養方法を記載してもらった。

児の血漿を用いてウェスタンブロット法で HTLV-1 抗体の確認検査を行う他、母子双方の血液から DNA を抽出し、real-time PCR によって HTLV-1 proviral DNA の検出・定量を行った。Real-time PCR で検出できない場合は、nested PCR まで行った。

(倫理面での配慮)

本研究は長崎大学病院臨床倫理委員会の承認を受け、研究参加者には文書によるインフォームドコンセントを得た上で実施した。

C. 研究結果

102 箇所内の県内小児医療機関のうち、HTLV-1 キャリア母親から生まれた児の HTLV-1 抗体検査を実施する機会があったのは 2011 年には 16 箇所（26 人）、2012 年には 15 箇所（19 人）、2013 年には 6 箇所（13 人）、2014 年には 11 箇所（32 人）、2015 年には 8 箇所（18 人）のみだった。

検査を行った合計 110 名の乳汁栄養方法は、長期母乳（3 か月以上）が 15 名、短期母乳栄養（3 か月未満）が 25 名、完全人工栄養が 60 名、不明が 10 名であった。

そのうち 7 名（6.4%）が HTLV-1 抗体陽性で、その生年は 2004 年が 1 名、2006 年が 1 名、2008 年が 2 名、2009 年が 2 名、2010 年が 1 名であった（表 1）。

7 組の母子（1 組は児のみ）から採血し、real-time PCR を施行したところ、児では proviral DNA (PVL) がそれぞれ末梢血の有核細胞 1 万個あたり cut-off 値を下回ったものが 5 名、残りの 2 名も 55 コピー（0.55%）、58 コピー（0.58%）と極めて低値であった。母親の PVL は 6 名中 5 名ではそれぞれ 170～720 コピー（1.7～7.2%）と 342 コピー（3.4%）と、キャリア全体の中でも高い方だった。1 名では cut-off 値未満であったが、長期母乳栄養の結果母子感染が起こっている。

栄養方法別の感染率を見てみると、長期母乳（3 か月以上）が 15 例中 4 例（27%）、短期母乳（3 か月未満）が 25 例中 2 例（8%）、完全人工栄養が 60 例中 1 例（1.7%）、不明では 10 例中 0 例だった（表 2）。

注目すべきは、長期母乳によって感染した 4 事例のうち、少なくとも 2 名は短期母乳を勧められたがどうしても母乳を途中で止めることが出来ずに長期に及んでしまったものである。母乳を 3 か月までに止めることがしばしば困難であることについて、母親は産科側から説明を受けていなかった。別の 1 名は長崎県内での出生であったにもかかわらず、妊娠中に HTLV 抗体検査の説明がなく実施されていなかったため、母乳を 17 か月あげていた。

D. 考察

長崎県では過去 10 年ほどは年間 100～120 名

程度のキャリア妊婦を同定している。従って、児の追跡調査に協力が得られた事例は全体の 5 分の 1 程度と思われた。児の検査はあくまでも母親の希望に応じて行うこととしており、また特に督促状も送付しなかったこともあって、実施率が低迷したと思われる。

少数ではあるが、栄養方法別の母子感染率は、長期母乳栄養（27%）> 短期母乳栄養（8%）> 完全人工栄養（1.7%）> 栄養法不明（0%）であった。ただし、長期母乳となって母子感染にまで至った例のうち、少なくとも 2 例は元々短期母乳を目指したものであった。

今回の調査は「実際に行われた栄養方法」のみを聴取しており、「短期母乳を目指したが、結果として長期母乳になってしまった事例」を調べ上げることが出来ていない。しかし、以前から危惧されているように、短期母乳を選択した場合に短期で止めることが出来ず、結果として長期母乳になってしまうケースは少なくないようだ。乳汁栄養方法の選択は、個々の栄養法のメリット・デメリットを正確に提示した上で、母体が自己決定することが求められているにもかかわらず、医療側が短期母乳栄養を強く勧め、なおかつ途中で止めることの大変さには何ら言及せず、どうすれば離乳できるかの指導・教育もなかったことは、非常に大きな問題だと思われる。

一般に母親の PVL の高さが母子感染のリスク因子となると言われており、実際今回調査できた母親 6 名中 5 名は比較的高い PVL であった。しかし PVL が非常に低い母親から母子感染が成立した事例が 1 例あった。従って、PVL が低ければ安心ということにはならない。

また児の PVL は非常に低く、検出には nested PCR を要する例が多かった。従って、母子感染の有無を調べるには、偽陰性の恐れがある PCR を用いず、これまで通り 3 歳以降での抗体検査を実施すべきである。

E. 結論

少数例での検討であるが、長期母乳のリスクが再確認された。また、短期母乳の場合には、離乳の難しさを説明した上で自己決定してもらうことと、離乳指導の重要性についても再認識する事例を経験した。

F. 健康危険情報

該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森内昌子、森内浩幸：商品化された母乳と感染リスク．感染症 46(2)：63-69,2016
- 2) 森内昌子、森内浩幸：経母乳感染 乳児への利益とリスク．Modern Media 62(4)：123-129, 2016
- 3) 森内浩幸：母子感染症．小児科 57(6)：693-701, 2016

2. 学会発表

- 1) Takada N et al.: Follow-up study of children born to HTLV-1 carrier mothers: pitfalls of short-term breastfeeding and PCR tests. 8th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases. Bangkok, Thailand. November 16, 2016.
- 2) 森内浩幸：「長崎県におけるキャリア母体から生まれた児の追跡調査」、第3回日本HTLV-1学会学術集会、鹿児島、2016年8月28日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. HTLV-1 母子感染例のまとめ

症例	子の生年月	性別	栄養法	備考	PVL (/1.0E+04 cells)	
					子	母
1	2004/5	男	母乳 2M		nPCR で検出	1.7E+02
2	2006/5	男	母乳 9M	短期母乳失敗例	nPCR で検出	nPCR で検出
3	2008/1	男	完全人工	既妊娠時は HTLV 抗体陰性	nPCR で検出	未実施
4	2008/11	女	母乳 10M	短期母乳失敗例	5.8E+01	3.4E+02
5	2009/3	男	母乳 17M	妊婦 HTLV 抗体検査未実施	5.5E+01	3.6E+02
6	2009/12	男	母乳 2M		nPCR で検出	2.3E+02
7	2010/3	男	母乳 3M<	確認検査未実施	nPCR で検出	7.2E+02

表 2. 栄養方法と感染率

栄養方法	全体数	母子感染例	母子感染率 (%)
長期母乳(90日以上)	15	4*	27
短期母乳(90日以内)	25	2	8
完全人工栄養	60	1	1.7
不明	10	0	0
合計	110	7	6.4

*短期母乳のつもりで結果的に長期母乳となった例を2例含む。

注：ここで掲げる栄養方法は、実際に行われたものを示しており、当初予定していた栄養方法ではない。

分担課題：HTLV-1 非流行地域における偽陽性の問題

研究分担者 杉浦 時雄 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 講師
研究協力者 加藤 文典 名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学 講師

研究要旨

1. 妊婦の HTLV-1 抗体スクリーニング検査が陽性の場合には、必ず Western Blot (WB) 法による確認検査を行うこととなっている。しかし、WB 法でも判定保留となる症例が存在する。これまでの我々の調査で愛知県における妊婦の HTLV-1 キャリア率は、0.1%であることが明らかとなった。愛知県は非流行地域であるが故に、HTLV-1 検査の偽陽性が問題となる。HTLV-1 抗体偽陽性妊婦の詳細を明らかにし、解決策を探る。対象期間は平成 25 年より 27 年の 3 年間とした。名古屋市立大学病院にて HTLV-1 抗体(CLEIA 法)陽性、WB 法判定保留となった妊婦 11 例を対象とした。SRL に依頼し、HTLV-1 の PCR (プロウイルス DNA 定量 PX 領域) を行った。妊婦の平均年齢は 34 歳であった。抗体価は 1.0~4.8 (C.O.I < 1.0) と低値だった。WB 法は全例 p19+ であり、p19 のみ+が 8 例、p19+かつ p24+が 2 例、p19+で p24±が 1 例だった。PCR は全例陰性 (0 copies/1000PBMCs) だった。全例母乳栄養を選択した。HTLV-1 非流行地域において HTLV-1 抗体価が低い場合は、偽陽性の可能性が高い。偽陽性の問題を解決するには PCR が有用である。
2. 名古屋市立大学病院で板橋班のコホート研究にエントリーした症例で、3 歳までフォローできた 7 例中 1 例で母子感染が成立していた。母子感染成立例の栄養方法は、直接母乳が 3 回、2 ヶ月まで冷凍母乳+人工乳、その後人工乳のみ、であった。

A. 研究目的

1. 妊婦の HTLV-1 抗体スクリーニング検査は、妊娠初期~中期 (30 週あたりまで) に実施する。抗体スクリーニング検査は、PA 法や CLEIA 法あるいは CLIA 法がある。陽性の場合には必ず Western Blot (WB) 法による確認検査を行う。WB 法で陽性と判定されるのは env 蛋白 (gp46) のバンドが陽性で、かつ gag 蛋白 (p19, p24, p53)

のバンドのどれかが陽性となる場合であり、いずれも陰性の場合には WB 法が陰性と判定される。しかし、WB 法でも判定保留となる症例が存在する。

平成 23 年に産婦人科診療ガイドラインが改正され、妊婦の HTLV-1 抗体検査が必須となった。また、妊婦健康診査の検査項目の HTLV-1 抗体検査が公費負担となった。現在、厚生労働科学研究成育疾患克服等次

世代育成基盤研究事業の指定研究として、「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」研究班（以下板橋班とする）が立ち上がり、全国で登録事業が行われている。平成 25 年と平成 26 年に愛知県周産期医療協議会の協力のもと、HTLV-1 母子感染についてのアンケートを行った。これまでの我々の調査で、愛知県における妊婦の HTLV-1 キャリア率は 0.1% であることが明らかとなった。愛知県は非流行地域であるが故に、HTLV-1 検査の偽陽性が問題となる。HTLV-1 抗体偽陽性妊婦の詳細を明らかにし、解決策を探る。

2. 名古屋市立大学病院において板橋班のコホート研究にエントリーした症例を対象に、3 歳時での母子感染の有無を明らかにする。

B. 研究方法

1. 名古屋市立大学病院にて HTLV-1 偽陽性と考えられる妊婦を前方視的に検討した。対象期間は平成 25 年より平成 27 年の 3 年間とした。名古屋市立大学病院にて HTLV-1 抗体 (CLEIA 法) 陽性、WB 法判定保留となった妊婦 11 例を対象とした。SRL に依頼し、HTLV-1 の PCR (プロウイルス DNA 定量 PX 領域) を行った。

2. 名古屋市立大学病院において板橋班のコホート研究にエントリーした 23 例を対象とした。3 歳時の HTLV-1 抗体で母子感染の有無を評価した。

C. 研究結果

1. 妊婦の平均年齢は 34 歳であった。全例、流行地域の出身ではなかった。抗体価は 1.0 ~ 4.8 (C.O.I < 1.0) と低値だった。WB 法は全例 p19+ であり、p19 のみ+ が 8 例、

p19+かつ p24+ が 2 例、p19+で p24± が 1 例だった。PCR は全例陰性 (0 copies/1000PBMCs) だった (表 1)。全例母乳栄養を選択していた。

2. 当院でコホート研究の同意を頂き、エントリーした 23 例中、3 歳までフォローできたのは 7 例であった (表 2)。人工乳が 3 例、短期母乳が 2 例、冷凍母乳が 1 例であった。症例 7 は WB 法判定保留で、PCR 陰性だったため、長期母乳を選択した。3 歳時点で見の HTLV-1 抗体は、7 例中 1 例で陽性、6 例が陰性であった。

HTLV-1 母子感染陽性となった症例 1 の詳細を示す。母は 37 歳で、母方祖母が九州出身。母の HTLV-1 抗体 (PA 法) 96.1 s/co (< 1.0)、WB 法陽性、PCR 5.4 copies/1000PBMCs (日本人 HTLV-1 無症候性キャリアの平均 18-20)。経膈分娩で出生。男児。栄養方法は直接母乳が 3 回、2 ヶ月まで冷凍母乳 + 人工乳、その後人工乳のみ、であった。児の 3 歳時の採血にて、HTLV-1 抗体 (CLEIA 法) 6.8 C.O.I (< 1.0)、WB 陽性、PCR 3.2 copies/1000PBMCs であったため、HTLV-1 母子感染成立と判定した。

D. 考察

1. これまでの我々の調査で、愛知県における妊婦の HTLV-1 キャリア率は 0.1% であることが明らかとなった。愛知県のような非流行地域では WB 法で判定保留であっても PCR 検査陰性となる可能性が高いと予想される。そのため、名古屋市立大学病院において HTLV-1 抗体 (CLEIA 法) 陽性、WB 法判定保留となった妊婦 11 例を対象とし、PCR を行った。PCR は全例陰性であった。抗体価 (CLEIA 法) は 1.0 ~ 4.8 (C.O.I <

1.0) と低値だった。

WB 法で陽性と判定されるのは env 蛋白 (gp46) のバンドが陽性で、かつ gag 蛋白 (p19, p24, p53) のバンドのどれかが陽性となる場合であり、いずれも陰性の場合には WB 法が陰性と判定される。しかし、表 3 のような組み合わせの場合には、判定保留となる。今回の検討では全例 p19 が陽性、p53 陰性、gp46 陰性であった。今回判定保留となった症例は、p19+、もしくは p19+ かつ p24+ のパターンが多かった (表 3)。

HTLV-1 非流行地域において HTLV-1 抗体価が低く、WB 法で p19 のみ陽性の場合には、偽陽性の可能性が高い。HTLV-1 偽陽性の問題を解決するには PCR が有用である。HTLV-1 核酸検出は、2017 年より HTLV-1 抗体陽性、WB 法判定保留となった妊婦に限って保険収載となった。

2. 名古屋市立大学病院でコホート研究の同意を頂き、エントリーした 23 例で 3 歳までフォローできたのは 7 例であった。3 歳まで達していない症例も多いが、フォローアップ率が低いのが問題となる。7 例中 1 例で母子感染が成立していた。母子感染成立例の栄養方法は、直接母乳が 3 回、2 ヶ月まで冷凍母乳 + 人工乳、その後人工乳のみ、であった。B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、Human immunodeficiency virus の母子感染においては、母体の高ウイルス量がハイリスクとされている。今回、母子感染成立例の母親のウイルス量は、PCR 5.4 copies/1000PBMCs (日本人 HTLV-1 無症候性キャリアの平均 18-20) と高くなかった。HTLV-1 についても他のウイルス同様高ウイルス量が母子感染のハイリスクとなるかどうかは、多数の症例の

蓄積が必要である。

平成 25 年度から愛知県においても HTLV-1 母子感染対策協議会が設立された。産婦人科医、小児科医、血液内科医、助産師、保健師がメンバーとして参加している。愛知県では HTLV-1 キャリア妊婦を 1 カ所に集約することは難しく、各地域での体制作りを行い、キャリア妊婦がどこの医療機関へ行けば良いのかも明確にする必要がある。非流行地域であるが故、医療従事者の知識も乏しいため、十分な対応ができていない。今後、母子感染だけでなく、HTLV-1 の相談窓口を一本化する体制づくりが必要である。

E. 結論

1. HTLV-1 非流行地域において HTLV-1 抗体価が低い場合は、偽陽性の可能性高い。偽陽性の問題を解決するには PCR が有用である。

2. 板橋班のコホート研究にエントリーした症例で、3 歳までフォローできた 7 例中 1 例で母子感染が成立していた。母子感染成立例の栄養方法は、直接母乳が 3 回、2 ヶ月まで冷凍母乳 + 人工乳、その後人工乳のみ、であった。

F. 健康危険情報

特記事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 杉浦時雄. HTLV-1 と HBV 母子感染について 愛知県周産期医療協議会調査報告会 2016.12.10 名古屋第一赤十字病院

H. 知的財産権の出題・登録状況

なし

表 1. HTLV-1 抗体陽性、Western Blot 法判定保留の妊婦

年齢	抗体	Western Blot 法					PCR
歳	CLEIA 法	判定	p19	p24	p53	gp46	SRL
28	1.0	保留	+	-	-	-	0
35	1.1	保留	+	+	-	-	0
33	1.2	保留	+	-	-	-	0
34	1.2	保留	+	-	-	-	0
39	1.4	保留	+	-	-	-	0
30	1.5	保留	+	±	-	-	0
35	1.7	保留	+	-	-	-	0
40	1.8	保留	+	-	-	-	0
30	1.9	保留	+	-	-	-	0
34	2.6	保留	+	-	-	-	0
36	4.8	保留	+	+	-	-	0

HTLV-1 抗体(CLEIA 法) C.O.I<1.0

PCR (プロウイルス DNA 定量 PX 領域) copies/1000PBMCs

表2 コホート研究にエントリーし、3歳までフォローできた7例

母					児				
症例	年齢 歳	HTLV-1 抗体	WB	PCR	週数	体重	栄養法	母子 感染	アレルギー
1	37	96.7 (PA法)	陽性	未検	40週 1日	3154g	短期 母乳	陽性*	なし
2	32	32.2 (CLEIA法)	陽性	未検	39週 0日	2636g	人工乳	陰性	なし
3	31	89.6 (PA法)	陽性	未検	38週 0日	2798g	冷凍 母乳	陰性	なし
4	32	陽性 (PA法定性)	陽性	未検	38週 4日	3088g	人工乳	陰性	喘息
5	28	150.4 (CLEIA法)	陽性	未検	40週 6日	3352g	短期 母乳	陰性	なし
6	36	5.3 (CLEIA法)	陽性	未検	36週 5日	2406g	人工乳	陰性	なし
7	29	1.94 (CLIA法)	判定 保留	陰性	40週 6日	3580g	長期 母乳	陰性	なし

児が3歳の時点で HTLV-1 抗体陽性の場合、母子感染陽性と判定

* HTLV-1 抗体(CLEIA法) 6.8 C.O.I (<1.0)、WB 陽性、PCR 3.2 copies/1000PBMCs

表 3

Western Blot 法による判定保留のパターン

HTLV-1 gag 蛋白			env 蛋白
p19	p24	p53	gp46
+	+	+	-
+	+	-	-
+	-	+	-
-	+	+	-
+	-	-	-
-	+	-	-
-	-	+	-
-	-	-	+

今回判定保留となった症例は、p19+、もしくは p19+かつ p24+のパターンが多かった。

平成 28 年度分担研究報告書

HTLV-1 キャリアー妊婦から出生する児の栄養法に関するカウンセリングの 効果と影響

研究分担者 伊藤裕司 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター新生児科
研究協力者 和田友香 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター新生児科

研究要旨

妊婦に対する HTLV-1 抗体検査の公費負担と、HTLV-1 キャリアー妊婦から出生する児の栄養法に関するカウンセリングが 2011 年より開始された。本研究では、これによる、HTLV-1 キャリアー妊婦の発見率（頻度）の変化、および、栄養法選択の変化について検討した。

HTLV-1 抗体検査の公費負担開始前の HTLV-1 抗体陽性の妊婦の頻度は、0.13%であり、公費負担開始後の HTLV-1 抗体陽性かつ WB 法で陽性あるいは判定保留の妊婦の頻度は、0.15%であった。推定した HTLV-1 抗体陽性かつ WB 法で陽性あるいは判定保留の妊婦の頻度は、公費負担開始の前後で、0.098%から 0.16%に増加したが、この変化は統計学的には有意ではなかった。

児の栄養法に関するカウンセリングにより、短期母乳あるいは冷凍母乳の選択は有意に増加し(OR = 50.0, 95%CI = 4.5-551.7, p = 0.0003)、長期母乳の選択は有意に減少した(OR = 0.08, 95%CI = 0.01-0.80, p = 0.020)。児の栄養法に関するカウンセリングにより、短期母乳あるいは冷凍母乳の選択は有意に増加したが、このことによる、最終的な児の HTLV-1 キャリアー率への影響を慎重に追跡していくことが重要である。

HTLV-1 抗体検査の公費負担制度の開始に伴い、厚生労働科学研究「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」（H23-次世代-指定-008）および(H26-健やか-指定-002)が 2011 年度より開始され、HTLV-1 キャリアー妊婦の全国規模

でのスクリーニングとその把握、これに加え、HTLV-1 キャリアー妊婦への出生した児の栄養法選択に関するカウンセリングが実施されるようになった。

この HTLV-1 抗体検査の公費負担開始と児への栄養法選択に関するカウンセリング開始による、HTLV-1 キャリアー母

子への影響を検討した。

A . 研究目的

HTLV-1 抗体検査の公費負担、および、本研究班による児の栄養法選択に関する HTLV-1 キャリアー妊婦へのカウンセリングの開始に伴い、HTLV-1 キャリアー妊婦および出生した児へ、どのような影響が生じたかを検討することを、目的とした。

以下の2点について検討した。

[1] HTLV-1 抗体検査の公費負担制度の開始により、非流行地域に於ける HTLV-1 キャリアー妊婦の発見率（頻度）が変化したかどうか。

[2] 児の栄養法に関するカウンセリングの開始により、非流行地域に於ける栄養法の選択が変化したかどうか。

B . 研究方法

2002年3月から2015年12月までに、国立成育医療研究センターの周産期センターで、母体および新生児が管理された母子を対象とした。これらの母子を、本 HTLV-1 母子感染予防の研究班が開始される以前の症例（児の栄養法に関するカウンセリング開始前：2002年3月から2011年8月まで）と研究班開始後の症例（児の栄養法に関するカウンセリング開始後：2011年9月から2016年9月）の2群に分けて、以下の項目について、2群を比較検討した。

[1] HTLV-1 キャリアー妊婦の発見率（頻度）の変化

[2] 栄養法選択の変化

C . 研究結果

[1] HTLV-1 キャリアー妊婦の発見率（頻度）の変化

[児の栄養法に関するカウンセリングによる介入開始前群の背景]（表 1-a, b）

2002年3月から2011年8月までの9年6ヶ月間に当センター周産期センターで分娩した妊婦は、14215名で、うち、抗HTLV-1抗体スクリーニング検査で陽性であった妊婦は、18名(0.13%)であった。

この18名の妊婦の年齢は、中央値33歳（範囲：26-45歳）であった。分娩週数は、中央値38週（範囲：26-41週）で、出生した児の体重は、中央値2730g（範囲：968-3722g）であった。出生体重の分布は、1500g未満が2例、1500g以上2500g未満が5例、2500g以上が11例であった。在胎週数の分布は、早産児が5例で、うち2例は在胎30週未満であった。

2011年9月から2016年9月までの5年1ヶ月間に当センター周産期センターで分娩した妊婦は、10453名で、うち、抗HTLV-1抗体スクリーニング検査で陽性でWB法が陽性あるいは判定保留であった妊婦は、17名(0.16%)であった。

この17名の妊婦の年齢は、中央値36歳（範囲：26-41歳）であった。分娩週数は、中央値39週（範囲：22-41週）で、出生した児の体重は、中央値3000g（範囲：335-3606g）であった。出生体重の分布は、500g未満が1例、500g以上2500g未満が0例、2500g以上が16例であった。在胎週数の分布は、早産児が2例で、うち1例は在胎30週未満であった。

[児の栄養法に関するカウンセリングに

よる介入開始後群の背景] (表 2-a, b)

2011年9月から2016年9月までの5年1ヶ月間に当センター周産期センターで分娩した妊婦は、10453名で、うち、抗HTLV-1抗体スクリーニング検査が陽性で、かつ、WB法が陽性あるいは判定保留であった児は17名(0.16%)であった。

この17名の妊婦の年齢は、中央値36歳(範囲:26-41歳)であった。分娩週数は、中央値39週(範囲:22-41週)で、出生した児の体重は、中央値3140g(範囲:335-3606g)であった。出生体重の分布は、1500g未満が1例、1500g以上2500g未満が0例、2500g以上が12例であった。在胎週数の分布は、早産児が1例で、在胎22週出生の超早産児であった。

[HTLV-1抗体検査の公費負担開始前後でのHTLV-1キャリアー妊婦の頻度]

HTLV-1抗体検査の公費負担が周知され実際の効果が現れ始めた時期と、研究班の開始によって、児の栄養法に関するカウンセリングが開始された時期とが、ほぼ同時期として、検討した。公費負担開始前のHTLV-1抗体陽性の妊婦の頻度は、0.126%であり、公費負担開始後のHTLV-1抗体陽性かつWB法で陽性あるいは判定保留の妊婦の頻度は、0.16%であった。公費負担開始前の18例中9例しかWB法による精査は行われておらず、9例中2例がWB法陰性であった(表1-b)。従って、HTLV-1抗体検査陽性妊婦の7/9がWB法陽性あるいは判定保留になると仮定すると、公費負担前のHTLV-1抗体陽性かつWB法で陽性あるいは判定保留の妊婦の数は、 $18 \times 7/9 = 14$ 名と推定され、頻度は、0.098%と推定さ

れる。従って、公費負担開始前後でのHTLV-1抗体陽性かつWB法で陽性あるいは判定保留の妊婦の頻度は、0.098%から0.16%へ増加したが、この変化は、統計学的には有意ではなかった(カイ二乗法にて $p=0.221$)。

[2] 栄養法選択の変化

個々の症例で、選択された栄養法を表1-b, 2-bの示す。これを、栄養法選択に関するカウンセリング開始前後の時期での選択された栄養法についての集計結果を表3, 4に示す。

児の栄養法に関するカウンセリング開始前は、完全人工乳を選択したのは18例中7例(39%)で、長期母乳を選択したのは、18例中10例(55%)であった(表3)。カウンセリング開始後は、完全人工乳を選択したのは17例中2例(12%)で、長期母乳を選択したのは、17例中5例(29%)で、短期母乳あるいは冷凍母乳を選択した妊婦が17例中10例(59%)であった(表4)。

カウンセリング開始前と後の2群間で比較すると、カウンセリングにより短期母乳あるいは冷凍母乳の選択は有意の増加した($OR = 24.3$, $95\%C.I. = 2.6-227.4$, $p = 0.0009$) (表5-a)。

D. 考察

[1] HTLV-1キャリアー妊婦の発見率(頻度)の変化

HTLV-1抗体検査の公費負担の開始により、HTLV-1キャリアー妊婦の発見率は、増加するものと推測される。しかしながら、今回の研究では、公費負担開始前後でのHTLV-1抗体陽性かつWB法で

陽性あるいは判定保留の妊婦の発見率は、0.098%から 0.16%へ増加したが、この変化は、統計学的には有意ではなかった。もともとの頻度が非常に低いため、両群間の差異を示すには、母集団の症例数を更に増やす必要があると思われる。また、公費負担開始前は、スクリーニング検査自体を施行していない妊婦も多かった可能性があり、真の頻度は、0.098%よりも高い事が推測される。

研究班開始後にあたる公費負担開始後の時期は、他院でスクリーニングされ HTLV-1 抗体検査陽性あるいは WB 法陽性か判定保留の妊婦が、研究班参画病院である当センターへ紹介受診してきた症例も含まれており、公費負担開始後の時期での当センターでの HTLV-1 キャリアー妊婦の頻度は、真の頻度よりも高く出ている可能もある。

[2] 栄養法選択の変化

児の栄養法に関するカウンセリングにより、短期母乳あるいは冷凍母乳の選択は有意に増加した(OR = 24.3, 95% C.I. = 2.6-227.4, p = 0.0009) (表 5-a)。

カウンセリング開始前群では、HTLV-1 抗体陽性で WB 法が陰性であった 2 名は、いずれも長期母乳栄養を選択している。カウンセリング開始後群には本来この 2 名のような WB 法が陰性の症例は対象とされていないので、この 2 名を解析から除外した。また、カウンセリング開始後群からは、22 週の超早産児で、人工乳による壊死性腸炎のリスク等を考慮して、母乳栄養を第一選択として行った 1 例を除外して、再度検討してみた(表 5-b)。この解析では、短期母乳あるいは冷凍母乳の選択は有意に増加し(OR =

50.0, 95% C.I. = 4.5-551.7, p = 0.0003)、長期母乳の選択は有意に減少した(OR = 0.08, 95% C.I. = 0.01-0.80, p = 0.020) (表 5-b)。

従って、児の栄養法に関するカウンセリングを行なう事は、母親の、児の安全を願うが故に長期母乳を避け、短期間でもよいから自らの母乳で授乳したいという母性の表出を、サポートする方向性を持っているものと思われた。

今後、児の栄養法選択の分布が変化することによる、最終的な児の HTLV-1 キャリアー率への影響について、慎重に追跡していくことが重要である。

E . 結論

1) 公費負担開始前後での HTLV-1 抗体陽性かつ WB 法で陽性あるいは判定保留の妊婦の発見率は、0.098%から 0.16%へ増加したが、この変化は、統計学的には有意ではなかった。

2) 児の栄養法に関するカウンセリングにより、短期母乳あるいは冷凍母乳の選択は有意の増加し、長期母乳の選択は有意に減少した。

3) 児の栄養法に関するカウンセリングにより、短期母乳あるいは冷凍母乳の選択は有意に増加したが、このことによる、最終的な児の HTLV-1 キャリアー率への影響を慎重に追跡していくことが重要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

(表 1-a) 栄養法に関するカウンセリング開始前の症例

症例番号	出生年	性別	母年齢	分娩方法	胎位	在胎週数(週)	出生体重(g)
1	2002年	男	26	自然分娩	頭位	33	1892
2	2002年	女	30	自然分娩	頭位	38	2815
3	2004年	女	28	吸引分娩	頭位	40	3290
4	2005年	女		帝王切開		35	2198
5	2005年	女	38	帝王切開	頭位	36	1754
6	2005年	男	32	帝王切開	頭位	37	2470
7	2006年	女	31	吸引分娩	頭位	39	3175
8	2006年	男	33	吸引分娩	頭位	41	2725
9	2007年	女	36	吸引分娩	頭位	39	2435
10	2008年	女	30	帝王切開	頭位	38	2906
11	2008年	男	33	帝王切開	頭位	39	3292
12	2009年	女	27	帝王切開	頭位	27	1036
13	2010年	女	41	吸引分娩	頭位	37	2735
14	2010年	男	36	帝王切開	頭位	41	3722
15	2010年	男	38	帝王切開	頭位	26	968
16	2010年	女	40	自然分娩	頭位	38	2520
17	2010年	男	45	吸引分娩	頭位	40	3616
18	2011年	男	37	自然分娩	頭位	38	3146

(表 1-b) 栄養法に関するカウンセリング開始前の症例

症例番号	WB 検査	PCR 法	栄養方法
1			人工栄養
2			人工栄養
3			人工栄養
4			長期母乳
5			長期母乳
6	判定保留	-	長期母乳
7	+		長期母乳
8			人工栄養
9			人工栄養
10			人工栄養
11			人工栄養
12	判定保留		長期母乳
13	+		長期母乳

14	+	-	初乳のみ あとは人工栄養
15	-		長期母乳
16	判定保留	-	長期母乳
17	-		長期母乳
18	判定保留	-	長期母乳

(表 2-a) 栄養法に関するカウンセリング開始後の症例

症例番号	出生年	性別	母年齢	分娩方法	胎位	在胎週数(週)	出生体重(g)
1	2011年	男	28	自然分娩	頭位	40	3166
2	2012年	男	41	自然分娩	頭位	36	2852
3	2012年	男	37	吸引分娩	頭位	39	3420
4	2012年	女				41	3580
5	2013年	男	30	自然分娩	頭位	39	3000
6	2013年	男	30	自然分娩	頭位	38	3606
7	2014年	女	37	帝王切開	頭位	40	2858
8	2014年	男	38	自然分娩	頭位	38	2991
9	2014年	男	26	自然分娩	頭位	37	3180
10	2015年	女	32	自然分娩	頭位	39	2814
11	2015年	男	40	帝王切開	頭位	37	3378
12	2015年	女	36	自然分娩	頭位	22	335
13	2015年	男	30	自然分娩	頭位	39	3140
14	2015年	女	35	自然分娩	頭位	38	2992
15	2016年	男	30	自然分娩	頭位	39	2806
16	2016年	女	36	自然分娩	頭位	39	2764
17	2016年	女	38	吸引分娩	頭位	40	3466

(表 2-b) 栄養法に関するカウンセリング開始後の症例

症例番号	WB 検査	PCR 法	栄養方法	母乳投与期間	3歳 HTLV1 抗体価
1	+		短期母乳	1ヶ月	-
2	+		短期母乳 凍結母乳	3ヶ月 + 凍結母乳	-
3	+		凍結母乳	5ヶ月	-
4	+		短期母乳	2ヶ月半	未受診
5	+		短期母乳	87日	
6	+		混合栄養		

7	+		短期母乳	4ヶ月	
8	+		人工栄養	0ヶ月	
9	判定保留		短期母乳	ずっと母乳？	
10	+		短期母乳 凍結母乳	3ヶ月+凍結母乳	
11	+		人工栄養	0ヶ月	
12	判定保留		母乳栄養	9ヶ月以上	
13	+		短期母乳	3ヶ月	
14	判定保留	(-)	長期母乳		
15	判定保留	(-)	長期母乳		
16	+		短期母乳	3ヶ月	
17	判定保留	(-)	長期母乳		

(表3) 栄養法に関するカウンセリング開始前群で選択された栄養法

栄養法(開始時)	栄養法(最終)	症例数	栄養法	症例数
完全人工乳	完全人工乳	7	完全人工乳	7
短期母乳	初乳のみ 人工乳	1	短期母乳 or 冷凍母乳 or 初乳+人工乳	1
	短期母乳	0		
	短期母乳 凍結母乳	0		
凍結母乳	凍結母乳	0		
長期母乳(混合栄養を含む)	長期母乳(混合栄養を含む)	10	長期母乳(混合栄養を含む)	10
合計	合計	18	合計	18

(表4) 栄養法に関するカウンセリング開始後群で選択された栄養法

栄養法(開始時)	栄養法(最終)	症例数	栄養法	症例数	母乳期間	3歳 HTLV1 抗体(3名のみ測定)

完全人工乳	完全人工乳	2	完全人工乳	2	0ヶ月	
短期母乳	初乳のみ 人工乳	0	短期母乳 or 冷凍母乳 or 初乳+人工乳	10	初乳のみ	
	短期母乳	7			5名は3ヶ月 以内 2名が91日 以上	(-): 1名
	短期母乳 凍結母乳	2			3ヶ月+凍結 母乳	(-): 1名
凍結母乳	1	(凍結母乳で 5ヶ月)			(-): 1名	
長期母乳 (混合栄養 を含む)	母乳のみ(混 合栄養)	5	長期母乳(混 合栄養を含 む)	5	5ヶ月以上 (22w, 335g) 3名は母の PCR(-)で長 期母乳	
合計	合計	17	合計	17	合計	3名

(表 5-a) 栄養法に関するカウンセリングの効果

栄養法	介入開始前 症例数 (%)	介入開始後 症例数 (%)	p	OR [95%C.I.]
完全人工乳	7 (39)	2 (12)	0.121	0.21 [0.04-1.21]
短期母乳 or 冷凍母乳 or 初乳+人工乳	1 (6)	10 (59)	0.0003	24.3 [2.6-227.4]
長期母乳(混 合栄養を含 む)	10 (55)	5 (29)	0.176	0.15 [0.08-1.35]
合計	18 (100)	13 (100)		

(表 5-b) 栄養法に関するカウンセリングの効果 (補正後)

栄養法	介入開始前 症例数 (%)	介入開始後 症例数 (%)	p	OR [95%C.I.]
完全人工乳	7 (44)	2 (15)	0.223	0.23 [0.04-1.42]

短期母乳 or 冷凍母乳 or 初乳+人工乳	1 (6)	10 (77)	0.0003	50.0 [4.5-551.7]
長期母乳(混 合栄養を含 む)	8 (50)	1 (8)	0.020	0.08 [0.01-0.80]
合計	16 (100)	13 (100)		

「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」

平成 28 年度分担研究報告書

研究タイトル：HTLV-1 抗体陽性母体からの出生児の地域におけるフォローアップ体制の確立

研究分担者：加藤稲子（三重大学大学院医学系研究科）

研究協力者：神元有紀（三重大学大学院医学系研究科）

鳥谷部邦明（三重大学大学院医学系研究科）

研究要旨

本研究班において HTLV-1 抗体陽性妊婦から出生した児の栄養方法について検討が行われており、母子感染対策に有効な栄養方法が確立されようとしている。将来的にどの栄養方法が有効であると判断されても、出生した児のフォローアップおよび母親への支援は不可欠であり、児の継続的なフォローアップのためには産婦人科と小児科の協力が必要である。

2010 年より妊婦に対する HTLV-1 抗体スクリーニング検査が開始された。三重県では以前から妊婦 HTLV-1 抗体スクリーニングを導入し、さらに平成 22 年度からその出生児のフォローアップ体制の整備強化が開始されている。HTLV-1 抗体陽性妊婦への指導方針と児のフォローアップに関して、三重県産婦人科医会と三重県小児科医会の協力を得て両医会会員にアンケートを実施し、出生した児のフォローアップ体制確立について検討した。

児の継続的なフォローアップには、抗体陽性妊婦が母子感染予防対策への理解を深めフォローアップの必要性を認識していることも重要であり、紹介体制の確立とともに抗体陽性妊婦向けのパンフレットを作成した。産婦人科、小児科を中心として地域の現状に適合したフォローアップ体制の確立が望まれる。

A. 研究目的

2010 年より妊婦に対するヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (human T cell leukemia virus type 1、以下 HTLV-1) 抗体スクリーニング検査が開始された。三重県では以前から妊婦 HTLV-1 抗体スクリーニングを導入し、さらに平成 22 年度からその出生児のフォローアップ体制の整備強化が開始されている。今回、HTLV-1 抗体陽性妊婦への指導方針と児のフォローアップに関して、三重県産婦人科医会と三重県小児科医会の協力を得て会員へのアンケートを実施し、出生した児のフォローアップ体制確立について検討することを目的とした。

さらに抗体陽性妊婦が母子感染予防対策の重要性への理解を深めることを目的として、抗体陽性妊婦向けパンフレット作成について検

討した。

B. 研究方法

三重県産婦人科医会会員と三重県小児科医会会員へのアンケートは、抗体陽性妊婦に対する栄養指導の方針、小児科への紹介の状況、小児科への受診状況、小児科でのフォローアップの状況などについて、郵送にてアンケート用紙を発送し、無記名で回答を返送していただく方式とし、三重県産婦人科医会理事会と三重県小児科医会理事会の承認を得たうえで、三重県健康福祉部子ども・家庭局子育て支援課の協力を得て実施した。

C. 研究結果

三重県産婦人科医会会員 129 名にアンケー

トを送付した。回答数は 56 (回答率 43.4%)、このうち有効回答数は 47 (有効回答率 36.4%)であった。

各質問への回答は以下のとおりであった (資料 1)。

質問 1 : 抗体陽性妊婦への栄養方法の指導については、「人工乳、短期母乳、凍結母乳から選択してもらう」が 46%、「人工乳を勧める」が 40%、「凍結母乳」が 4%、「決めていない」または「その他」が 10%であった。勤務医開業医別に見ると、勤務医では「人工乳、短期母乳、凍結母乳から選択してもらう」が 51.2%、「人工乳を勧める」が 37.0%、開業医では「人工乳、短期母乳、凍結母乳から選択してもらう」が 39.1%、「人工乳を勧める」が 43.5%で、勤務医の方が人工乳、短期母乳、凍結母乳からの選択が多く、開業医では人工乳を勧めることが多い傾向にあった。

質問 2 : 抗体陽性妊婦から出生した児の 1 ヶ月健診については、「自院小児科で実施」が 64.6%、「自院産婦人科」が 16.7%、「自院(産婦人科か小児科かは不明)」が 6.3%、「基幹・総合病院へ紹介」が 4.2%、「近隣小児科へ紹介」が 6.3%、その他 2.1%であった。勤務医開業医別では勤務医では 96%が「自院小児科で」、開業医では「自院産婦人科」と「自院小児科」がいずれも 35.0%であり、開業医においても 1 ヶ月健診は出生施設内で実施されていることが多かった。

質問 3 : 抗体陽性妊婦から出生した児の 1 ヶ月以降のフォローアップについては「自院小児科」が 30.8%、「基幹・総合病院へ紹介」が 15.4%、「近隣小児科へ紹介」が 11.5%、「1 ヶ月健診から既に紹介」が 25.0%で、「説明はするが紹介はしない」が 9.6%、「その他」7.7%であった。勤務医開業医別に見ると、勤務医では「1 ヶ月健診から紹介している」を含めて全例が小児科へ紹介していた。開業医では「基幹・総合病院へ」、「近隣小児科へ」、「1 ヶ月健診から紹介している」が、それぞれ 20.0%、24.0%、16.0%であったが、「説明はするが紹介はしない」が 20%、「その他」が 16.0%であった。

質問 4 : 抗体陽性妊婦について、生後 3 ヶ月時

(産後 3 か月時) に母乳が中止されていることの確認を産婦人科で実施することに対しては、「行っている」が 6.2%、「可能である」が 62.5%、「難しい」が 12.5%、「小児科で対応してほしい」が 14.6%であった。勤務医開業医別にみると、勤務医では「可能である」が 53.8%、「行っている」が 7.7%であったが、「難しい」が 15.3%、「小児科で対応してほしい」が 19.2%であった。勤務医ではすでに小児科に紹介していることが多いことによると思われる。開業医では「行っている」が 4.5%、「可能である」が 72.7%、「難しい」と「小児科で対応してほしい」がいずれも 9.1%で、約 75%で 3 ヶ月時の母乳中止の確認が可能であると考えられた。

質問 5 : 抗体陽性妊婦から出生した児を小児科へ紹介することについては、「行っている」が 42.9%、「可能である」が 49.0%、「紹介用紙や紹介システムがあれば可能」が 4.1%、「紹介先がわかれば可能」が 2.0%、「対応は難しい」が 2.0%であった。勤務医では 100%が「すでに行っている」か「可能である」との回答であった。開業では「対応は難しい」が 2.1%であったが、それ以外は「行っている」、「可能である」、「システムや紹介先がわかれば可能」との回答であった。

三重県小児科医会会員 188 名へアンケートを送付した。回答数は 65 (回答率 34.6%)、有効回答数は 65 (有効回答率 34.6%)であった。

各質問への回答は以下のとおりであった (資料 2)。

質問 1 : HTLV-1 抗体陽性妊婦が生まれてくる児の栄養方法の相談やフォローアップなどを目的として妊娠 28 週～分娩までに小児科を受診されたかどうかについては、「自院産婦人科からの紹介」が 3.2%、「他院産婦人科からの紹介」が 1.6%、「妊婦自身の判断で受診した」が 1.6%であり、「受診されたことはない」が 93.5%であった。勤務医開業医別に見ると、「受診されたことはない」は開業医では 76.9%であったのに対し、開業医では 97.4%であった。

質問 2 : HTLV-1 抗体陽性妊婦から出生した児が栄養方法の相談やフォローアップを目的と

して出生後～生後3ヶ月までに受診されたかどうかについては、「受診されたことはない」が87.1%、「自院産婦人科から紹介」が6.5%、「他院産婦人科から紹介」が1.6%、「家族の判断で受診」が4.8%であった。勤務医開業医別に見ると、勤務医では「自院産婦人科からの紹介」が16.7%、「家族の判断」が8.3%、「受診されたことはない」が75.0%であったのに対し、開業医では「他院産婦人科から紹介」と「家族の判断」がそれぞれ2.6%、「受診されたことはない」が94.7%であった。

質問3：HTLV-1抗体陽性妊婦から出生した児が3歳前後に抗体検査あるいはその相談を目的として受診されたかどうかについては、「受診されたことはない」が90.8%、「自院産婦人科からの紹介」が3.1%、「家族の判断」が6.2%であった。勤務医開業医別に見ると、勤務医では「自院産婦人科から紹介」が7.7%、「受診されたことはない」が92.3%、開業医では「家族の判断」が10.3%、「受診されたことはない」が89.7%であった。

質問4：生後3ヶ月で母乳を中止していることの確認とその後のフォローアップが可能かどうかの質問に対しては、「すでに対応している」が10.8%、「可能である」が66.2%で、合わせると77.0%で対応可能であった。これに対して20.0%では「対応は難しい」との回答であり、「正確な情報を提供できない」、「経験がない」、「連携が難しい」、「専門施設を決めて対応してほしい」、「外来では時間的な余裕がない」などが主な理由であった。勤務医開業医別に見ると、勤務医では「すでに対応している」と「対応可能である」が15.4%、73.1%で、合わせると88.5%で対応可能、開業医では「すでに対応している」と「対応可能である」が7.7%、61.5%で、合わせると69.2%で対応可能であった。「対応は難しい」は勤務医で7.7%、開業医で28.2%であった。

質問5：HTLV-1抗体陽性妊婦から出生した児の3歳での抗体検査の説明とその相談については、質問4と同様の傾向が見られた。「すでに対応している」が9.4%、「対応可能である」が67.2%で、76.6%で対応が可能と考えられた。

勤務医開業医別に見ると、勤務医では「すでに対応している」と「対応可能である」が12.0%、76.0%で、合わせて88.0%で対応可能、開業医では「すでに対応している」と「対応可能である」が7.7%、61.5%で、合わせて69.2%で対応可能であった。「対応は難しい」は勤務医で8.0%、開業医で28.2%であった。

D. 考察

HTLV-1母子感染予防対策としては、医療関係者がHTLV-1感染症および母子感染予防対策に対して十分な理解を得るための手段が必要である。そのうえで、抗体スクリーニングを実施する産婦人科、出生直後に授乳指導等を行う助産師、看護師、出生した児のフォローを行う小児科、発達フォローに関与する保健師、心理士などの連携に基づいて、妊婦および出生児のフォローアップ体制を整えることが重要である。

HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児については、理想的には抗体スクリーニング陽性が判明したら、出生した児についての相談に小児科を受診、出生直後は産婦人科と小児科でフォロー、その後は小児科でフォローが望ましいと考えられるが、妊婦が単独で小児科を受診することが通常ではあまりないことなどを考慮すると出生した児のフォローに関してはいつどのように産婦人科から小児科へ引き継ぐかの検討、栄養方法に関しては少なくとも生後3ヶ月の時点で母乳が中止できていることの確認、が重要であると考えられる。

今回のアンケート結果からは、生後1ヶ月健診は出生した施設内で実施されていることが殆どであり、院内に小児科が設置されている施設ではその後も引き続きフォローアップが可能と考えられた。院内に小児科がない施設においては基幹・総合病院小児科あるいは近隣小児科への紹介が必要となるが、産婦人科からは「小児科へ紹介している」、小児科では「受診されたことはない」の回答が多くみられ、産婦人科から小児科への紹介システムの確立とともにフォローの重要性を母親に理解していただく必要もあると考えられた。

生後3ヶ月時点で母乳の中止を確認することについては、産婦人科医の勤務医で約60%、開業医で約75%が可能であるとの回答であっ

た。特に短期母乳を選択した場合、生後3ヶ月までに母乳を中止するための支援が必要である。妊婦健診から受診している産婦人科であれば助産師等にも相談が可能であり、母親も受診しやすく、必要に応じて母乳を止める処置や投薬を受けることが可能であると考えられる。

出生した児については遅くとも1ヶ月健診時に小児科への紹介状を渡すなどにより生後2ヶ月または3ヶ月で小児科受診をすれば、3ヶ月時点での栄養方法の確認が小児科でも可能となる。3ヶ月時点で母乳を中止していることの確認とその後のフォローアップについては小児科医の勤務医では90%近く、開業医では70%近くで対応可能との回答であった。

今回のアンケートからは、総合病院にて出生した児は院内小児科で、開業産婦人科にて出生した児は近隣開業小児科にて対応可能と思われたが、産婦人科から小児科への連携システムが必要と考えられた。産婦人科から小児科への紹介が速やかに可能となることを考慮して、HTLV-1陽性妊婦から出生した児についての紹介状を作成した(資料3)。全国的に考えた場合には、地域により健診システムが異なる可能性があるため、地域のシステムに適合したフォローアップシステムを構築していくことが重要であると考えられた。

また児の継続的なフォローアップのためには、抗体陽性となった妊婦が母子感染予防対策の必要性を認識することも重要であり、栄養方法の選択、フォローアップの必要性を理解していただくことを目的とした抗体陽性妊婦用のパンフレットを作成した(資料4)。

E. 結論

HTLV-1抗体陽性妊婦から出生した児のフォローアップについては、産婦人科医、小児科医などの連携のもと、地域の乳児健診システムに適合したフォローアップシステムを構築していく必要があると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得 なし

2) 実用新案登録 なし

3) その他 なし

本研究におけるアンケート実施にあたり、ご協力いただきました三重県医師会副会長 二井栄先生、三重県産婦人科医会会長 森川文博先生、三重県小児科医会会長 野村豊樹先生、三重県HTLV-1対策検討会 前田 眞先生、落合 仁先生に深謝いたします。

平成 28 年度分担研究報告書

母乳バンクの安全な運用

研究分担者

水野克己

昭和大学江東豊洲病院 小児内科

研究要旨

平成 26 年 11 月より、本研究班で作成した“母乳バンク運用基準”に基づいて昭和大学江東豊洲病院に限定した母乳バンクを運用している。平成 28 年 1 月から平成 28 年 12 月までにドナー登録をした母親は 11 名で、提供された母乳総量は 25,605ml であった。これは平成 27 年の 1 年間の約 5 分の 1 であった。1 年間に 19 回、計 11,145ml の低温殺菌処理を行った。この量も、昨年約 3 分の 1 と大幅に減少した。実際に使用したドナーミルク量は 1885ml と昨年の 10 分の 1 以下であった。低温殺菌後に使用しなかった主な理由としては、低温殺菌前の細菌培養にて菌数が規定数 ($<10^5$ CFU/ml) を上回った、ドナーミルクを必要とする児がおり使用期限 (低温殺菌後 3 か月) を超えたことがあげられた。

今年は、ドナーミルクの適応に関しては、原則的に極低出生体重児としたため、今年のレシピエント登録は 8 名で、昨年 (17 名) の半分以下となった。母乳分泌を促すサポートも充実したのか 3 名は母乳のみで退院した (去年は 17 名中 4 名)。母乳分泌を促進し、早期にドナーミルクをやめられたこともドナーミルク使用量の減少につながった。今後、母乳バンクが疾病予防ならびに医療費削減に及ぼす影響について検討する必要があると考えられる。

A. 研究目的

極低出生体重児にとって望ましい栄養は児の母親の母乳 (own mother's milk: OMM) である。母乳が得られない、もしくは、母乳を使うことができない場合、現在も母親以外の女性から得られる母乳“もらい乳”を使う NICU 施設は散見される。しかし、もらい乳を介して感染した事例もあり⁽¹⁾、この方法をこれからも継続するのが適切といえるのか、今後検討が必要となるだろう。

海外では母親の母乳が得られない場合は、人工乳または母乳バンクから提供するドナーミルクを用いることが一般的である。現在、我が国には母乳バンクは存在せず、母乳バンクの運用形態を含めて検討することが本分担研究の目的である。

実際に母乳バンクを運営するにあたって、まず、北米母乳バンク協会、欧州母乳バンク協会のガイドラインを参考に案を作成した。次に本研究班の先生方からいただいた意見に基づいて修正加筆し、昭和大学江東豊洲病院母乳バンクの運用基準をまとめた。この運用基準に基づいて平成 26 年 11 月から昭和大学江東豊

洲病院に限定して母乳バンクの運用を行っている。平成 28 年度は適応を極低出生体重児に限定することで真に必要なドナーミルク量はいかにほどになるのかを検証することを目的とした。

B. 研究方法

ドナーに対しては、提供された母乳量、低温殺菌した量、実際に使用した量を調べた。また、レシピエントに対しては、在胎週数、出生体重、診断名、ドナーミルクを利用した理由を調べた。なお、平成 28 年からはドナーミルクの適応を原則的に極低出生体重児のみとした

C. 研究結果

母乳バンク運用開始後 (平成 26 年 11 月～平成 27 年 12 月) ドナー登録、レシピエント登録、費用に関して示す。

ドナー登録：平成 28 年にドナー登録された人数は 11 名であった。その内訳は NICU 入院児の母親が 5 名、当院小児科に児が通院中の母親が 6 名であった。なお、ドナー登録したが（血清スクリーニング検査施行済み）、母乳提供のなかった女性が 2 名いた。ドナーの血清スクリーニング検査は、初回の血清スクリーニング検査（HIV、HTLV-1、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、梅毒）から 6 か月以上経過していたため、改めて血液検査を行った母親は 9 名であった。

提供された母乳総量は 25,605ml であった。これは昨年 1 年間 79,765ml の約 3 分の 1 であった。1 年間に 19 回、計 11,145ml の低温殺菌処理を行った。この量も、昨年 35,750ml の約 3 分の 1 と大幅に減少した。実際に NICU 入院中の早産児に使用したドナーミルク量は昨年が 30,484ml であったのに対して、平成 28 年は 1885ml と今年の 10 分の 1 以下であった。

提供された母乳のうち低温殺菌処理を行わなかった理由としては、2 回連続して“病原菌が検出された、または、菌数が 10^5 CFU/ml を超えていた”、“ドナーミルクとして使用できない薬剤を服用していた”、“母乳バッグに破損があった”、“提供された時点で搾乳から 3 か月経過していた”、が挙げられた。

レシピエント登録：平成 28 年 1 月～平成 28 年 12 月に NICU 入院中の新生児 8 名にドナーミルクを使用した。両親からドナーミルクを使うことへの不安は特に聞かれず、受け入れは良好であった。当院では入院基準を在胎 28 週以降としているため、極低出生体重児（出生体重 1,500g 未満）の入院数は 6 例と少ない。原則的に極低出生体重児をドナーミルクの適応としたが、生後早期から状態が悪かったため担当医の希望もありドナーミルクを使用した双胎の児（1630g・1632g）があった。

ドナーミルクを使用できることで、生後 24 時間以内に全例、経腸栄養を開始できた。ドナーミルク使用日数は 1 日から 25 日で中央値は 8 日間であった。使用量は 1ml から 925ml と幅があり平均は 359ml であった。うち 4 名は 25ml 未満とごく少量のみを必要とした。ドナーミルクを使用した 8 名の出生体重復帰は日齢 10.6 であった。

レシピエントの中で、後天性敗血症ならびに壊死性腸炎に罹患した児はいなかった。

費用について：

1) 母乳バンク運用費用

ランニングコスト

細菌検査ならびに血清スクリーニング検査：細菌培養 3,000 円が低温殺菌処理の前と後で行われるため 6,000 円となる。今年おこなった低温殺菌処理は 19 回であり、計 348,000 円であった。血清スクリーニング検査にかかる費用は一回あたり 20,130 円であり、計 9 名に血清スクリーニング検査をおこなったため 181,170 円となった。検査に要した費用は計 529,170 円となった。

D. 考察

2016 年の 1 年間に院内母乳バンクにドナー登録した女性は 11 名であった。2015 年の 17 名よりも減少したが、この理由はドナー登録希望があってもお断りした女性も数人いたことが関係していると思われる。また、登録した 2 人の女性も 2 回連続して“病原菌が検出された、または、菌数が 10^5 CFU/ml を超えていた”ため、それ以降は提供された母乳もあえて低温殺菌処理しなかった。最終的に、レシピエントを極低出生体重児に限定することで低温殺菌処理した母乳量も約 3 分の 1 となり、母乳バンク担当者の負担も軽減した。

E. 結論

院内母乳バンクを運用して 2 年以上が経過したが、患児の両親がドナーミルクを使うことを拒否することはなかった。実際に使用した児では経腸栄養の確立は速やかであり、静脈栄養使用期間ならびに出生体重までの復帰も短縮される可能性がある。当院でドナーミルクを利用した 8 例の出生体重復帰は日齢 10.6 であり、昨年の 11.4 より約 1 日早まった。昨年の経腸栄養開始の中央値が 28 時間であったのに対して今年生後 18 時間となったことも関係しているかもしれない。

欧米でも生後 24 時間以内に経腸栄養を開始する傾向にある。極低出生体重児に対して生後 24 時間以内

に経腸栄養を開始したことで、出生体重に早期に復帰し、EUGRの予防、静脈栄養に要する医療費削減につながったという報告⁽²⁾や極低出生体重児に対する経腸栄養開始を平均 33hr から平均 14 時間へと早めた結果、静脈栄養期間が2日短縮し、壊死性腸炎または死亡は 13.4%から 9.4%へと低下したという報告⁽³⁾もある。

ドナーミルクによる有害事象：ドナーミルクを用いたことによる感染症発生はなく、安全に使用できている。

ドナーミルクによる経済効果：医療費削減効果を求めるためには、超早産児を扱う NICU 多施設でドナーミルクを利用していくことが必要と思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 櫻井基一郎、水野克己 日本母乳哺育学会：母乳バンクについて

N I C Uにおける母乳育児支援シンポジウム いわて県民情報交流センター 9月18日 盛岡

2. 櫻井基一郎、水野克己 第61回新生児成育医学会・学術集会：当院におけるドナーミルク使用の現状 12月3日大阪国際会議場

H. 知的財産権の出願・登録状況なし

引用文献

1. Nakamura K, Kaenko M, Abe Y, et al. Outbreak of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* transmitted through breast milk sharing in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Inf* 2016;92:42-46
2. Butler TJ, Szekely LJ, Grow JL. A standardized nutrition approach for very low birth weight neonates improves outcomes, reduces cost and is not associated with increased rates of necrotizing

enterocolitis, sepsis or mortality. *J Perinatol* 2013;33:851-7

3. Hamilton E, Massey C, Ross J, Tayler S. Early enteral feeding in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 2014;90:227-30

厚生労働科学研究費成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

「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

(研究代表者:板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科教授)



HTLV-1感染と母子感染予防研究事業
概要版

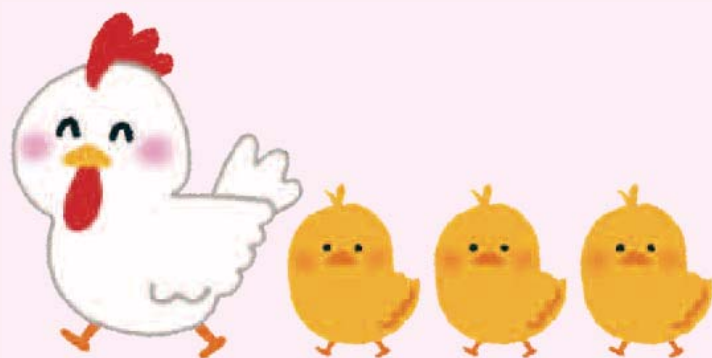
医療施設用

平成27年度



HTLV-1

HTLV-1と母子感染について	3
「HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」 研究概要	5
短期母乳を選択された場合の母親への説明	9
凍結母乳を選択された場合の母親への説明	11
HTLV-1キャリア妊婦への対応	13
HTLV-1キャリア妊婦と出生した児の管理	15
研究協力施設の準備態勢	16
「HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」 研究の流れ	17
「HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」 研究協力施設の登録方法	18
参考資料	19
「HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」 研究組織	19



HTLV-1母子感染について

● HTLV-1 感染症の疫学

HTLV-1はTリンパ球(CD4+)に感染後、逆転写酵素の働きでウイルスRNAから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です。わが国のHTLV-1キャリア数は100万人を越えており、20年前の120万人からさほど減少していません。最近では大都市圏でも増加しており、全国にキャリアが拡散する傾向が見られます。

● HTLV-1 特異的疾患

HTLV-1 関連疾患として下記の疾患が知られています。

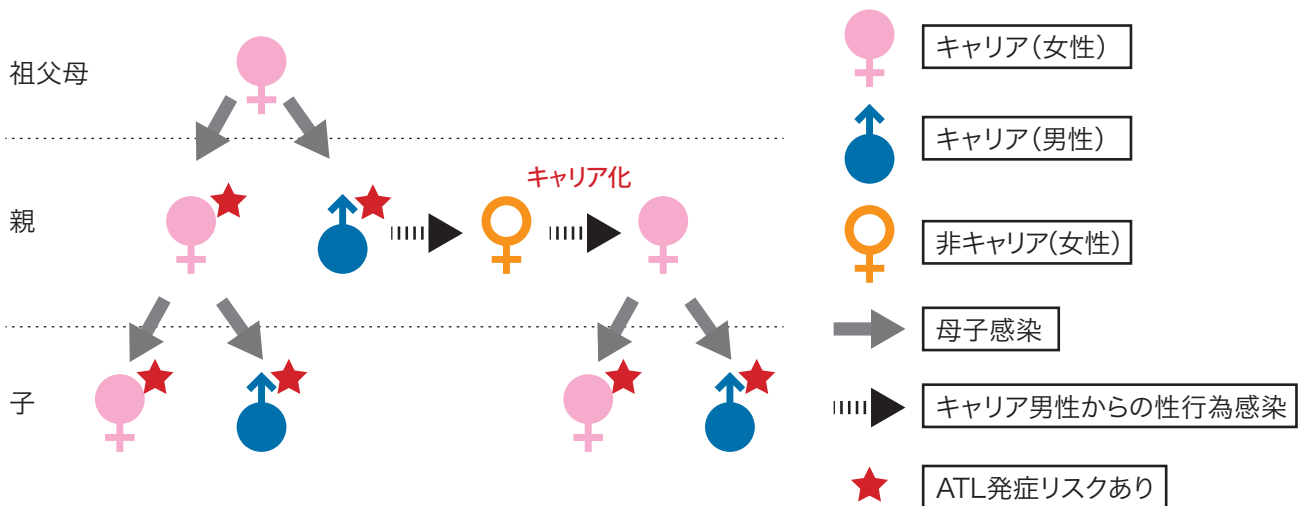
1. 成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL):

HTLV-1がT細胞に感染し、40年以上の長い潜伏期間を経てT細胞を腫瘍化し、腫瘍化したT細胞が血中に多数出現するとATLを発症します。HTLV-1キャリア約1000人にひとりの割合で発症し、年間1000人を超えるATL患者が発症しています。母子感染によるキャリアが発症すると考えられています。高齢者に多い、多臓器への浸潤傾向、薬剤耐性、免疫不全が強いなどの特徴から、種々のリンパ系腫瘍の中では治療の難しい疾患のひとつです。

2. HAM(HTLV-1 associated myelopathy;HTLV-1 関連脊髄症):

歩行障害、排尿障害など。30-50代の発症が多く、キャリア数万人にひとりの割合で発症します。

● HTLV-1 母子感染経路



主要な感染経路は母乳感染です。

その他に子宮内感染、出産時感染、唾液感染などが考えられていますが、子宮内感染、唾液感染の可能性は低く、出産時感染も確証は得られていません。



HTLV-1 母子感染について

● 母子感染予防

完全に人工栄養にすることで母子感染率が低くなると確証が得られています。

近年、母乳の利点をできるだけ活かす方法として、短期母乳栄養法、凍結母乳栄養法が考えられており、平成23年度より厚生労働科学研究「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」が発足し、より安全な栄養方法を確立するための調査研究が行われています。

・完全人工栄養：感染リンパ球の子どもへの移行を阻止する方法

・短期母乳栄養：授乳期間を90日間に制限する方法

授乳期間が長ければ授乳量、すなわち感染細胞の数がその分多く摂取されるため感染が起こりやすくなる。

母体から経胎盤的に児に移行したHTLV-1に対する中和抗体が残存すると考えられる短期間（生後90日間）だけ母乳栄養を行い、その後、人工乳にする方法

・凍結母乳栄養：母乳を24時間以上凍結することでHTLV-1 感染リンパ球を破壊して不活化する方法

● 母子感染率

平成21年度厚生労働科学特別研究HTLV-1 母子感染予防に関する研究では下記の報告がなされていますが、短期母乳と凍結母乳に関してはデータ数が少ないため、効果は期待されるものの確証は得られていません。

人工乳にしても約3パーセントの割合で感染がおこることが知られていますが、その感染経路は判っていません。

栄養方法	人数	赤ちゃんへの感染率
人工乳のみ	1,533名	3.3%
凍結母乳	64名	3.1%
3ヵ月以下の短期母乳	162名	1.9%
4ヵ月以上の長期母乳	525名	17.7%

A県

栄養方法	赤ちゃんへの感染率
人工乳	2.4%
短期母乳(6ヵ月未満)	8.3%
長期母乳(6ヵ月以上)	20.5%

B県

栄養方法	赤ちゃんへの感染率
人工乳	5.0%
短期母乳(3ヵ月以下)	1.5%
長期母乳(4ヵ月以上)	22.2%

厚生労働科学研究費成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
「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

(研究代表者:板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科教授)

研 究 概 要



概要

平成22年より妊婦健診におけるHTLV-1抗体スクリーニング検査が導入されました。この研究ではHTLV-1抗体が陽性となった妊婦において、児への感染を予防するために有効な栄養方法を確立することを目的としています。
(HTLV-1母子感染予防研究班ウェブサイト: <http://htlv-1mc.org/>)

● 対象

スクリーニング検査が陽性で確認検査(Western Blot法:WB法)で陽性あるいは判定保留となった妊婦で研究協力に同意を得た方、およびそれらの妊婦から出生した児

WB法で判定保留の場合(10~20%):新たな検査法の研究への協力依頼

- ➡ 「HTLV-1検査で判定保留例となった妊婦におけるWestern Blot法再検討ならびにPCR法による感染の有無とウィルス量の定量に関する研究」:PCR法にて詳細検査を行う

● 登録期間

2012年4月1日~

● 方法

WB法陽性あるいは判定保留であった妊婦に栄養法を人工乳、短期母乳、凍結母乳のなかから選択していただき、栄養方法の違いによる3歳時点での児のHTLV-1感染率、児の健康状態、および母子間の愛着形成について検討する。

● HTLV-1抗体陽性妊婦から出生した児のフォローアッププログラム

児の発達・栄養フォロー:研究協力施設にて実施

- >> 1カ月、3カ月、6カ月、以後6カ月ごとに3歳まで
- >> 3歳時点でHTLV-1抗体検査

栄養法の相違による児の健康状態、母子間愛着形成に与える影響なども調査

- >> 1ヶ月健診時・3~4ヶ月健診時:エジンバラ産後うつ病自己評価票
- >> 1歳健診時:PSI育児支援アンケート





概要

● 栄養方法の違いによる長所と短所

栄養方法	完全人工乳	短期母乳	凍結母乳
考 え 方	*母乳中のウィルス感染細胞を子どもに一切与えない	*母乳中のウィルス感染細胞を子どもに与える期間を制限する	*母乳中のウィルス感染細胞を破壊してから子どもに与える ^{#1}
長 所	*母乳を介した感染の予防法として最も確実	*短期間ではあるが、母乳栄養の利点を活かすことができる *直接授乳をすることができる	*ある程度、母乳栄養の利点を活かすことができる
短 所	*初乳も含め、母乳を全く飲ませることができず、母乳栄養の利点が得られない *母乳分泌抑制のための治療が必要になることがある *約3%に母子感染がおこる	*短期(90日)で断乳することが困難なことがある(母乳の期間が長くなるほど感染の危険が高くなる) ^{#2} *断乳時に母乳分泌抑制のための治療が必要になることがある *エビデンス不十分	*搾乳・凍結・解凍に労力を要する *近年のcell alive system (CAM) の冷凍庫では予防効果が期待できない ^{#3} *直接母乳が困難 *エビデンス不十分

#1 凍結母乳の場合24時間以上の凍結期間が必要である。したがって、出生後24時間は人工乳か糖水を与える。

#2 短期母乳を選択した場合、児が哺乳瓶やミルクの味を嫌がる、母乳をやめることへの周囲の理解不足などにより、90日以内に母乳をやめられない状態が続く可能性がある。最初から計画的に断乳に向けて準備をする必要がある。

#3 セルアライブシステム冷凍(CAS: Cells Alive System冷凍)は鮮度を保つため組織を壊すことなく細胞を冷凍保存する技術である。このシステムの冷凍庫はウィルス感染細胞が破壊されないため、母子感染予防対策の目的には不適當である。



概要

● 人工乳だけでなく、短期母乳や凍結母乳を選択肢とする理由

母乳には未熟な赤ちゃんの免疫力をサポートする成分や発達を促す成分が含まれており、また、肥満や脂質代謝異常、高血圧、インスリン抵抗性などのメタボリックシンドロームのリスクも人工栄養に比べて低いことが知られている。さらに母子の愛着形成を促す作用など、多くの利点があると考えられている。

一方、4ヶ月以上の母乳哺育を行なうと、HTLV-1母子感染のリスクは完全人工栄養児の約3%にくらべて5～6倍高くなることが明らかとなっている。そのため、母乳栄養の利点を生かしながら、母子感染のリスクを減らす方法として、3ヶ月までの短期母乳栄養や凍結母乳栄養が限定された地域で試みられ、完全人工栄養に匹敵する効果があったことが報告されている。しかし、これらの栄養法を用いた人数は少なく、理論上は母子感染予防効果があると推測されるが、医学的に十分な信憑性があるとは断定できない状況である。そこで、十分な対象数をもとに検証するため、今回の研究が行われることとなった。

● 早産児への対応

早産で出生することになっても、原則として事前に母親の意思を確認する必要がある。在胎32週以下の早産児では、人工栄養の使用によって新生児壊死性腸炎や感染症などによって生存の危険性が脅かされる可能性が高くなることがあるため、一般に母乳を使用することが奨められている。

一方、より早産で出生した児ほど母体から胎児へのHTLV-1移行抗体の量は少ないと考えられ、凍結せずに搾乳したままの状態でも母乳を与えることによって早産児の感染のリスクが高くなる可能性が推測される。

現時点では、この点の医学的な検証は不十分であるが、母子感染のリスクと早産児の人工栄養によるリスクのバランスを考慮すると、多くのNICUで行われている凍結母乳の使用が無難であると考えられる。

● 乳幼児の感染成立時期

疫学的調査からは、1～2歳から遅くとも3歳までに抗体陽性化が起こると考えられ、3歳以降に抗体陽転する症例はなかったことも報告されている。したがって、母子感染の有無を評価するには3歳以降で抗体検査を行い、陽性である場合にはWB法により確認を行う。





短期母乳を選択された場合の母親への説明

期間は？

短期母乳を選択した場合、可能な限り60日間は完全母乳を目指しましょう。母乳分泌を促すための指導を受けているにもかかわらず、十分な母乳分泌が得られない場合は、医師や助産師と相談していただき人工栄養との混合栄養でもかまいません。

生後60日を超えたあたりから90日までに直接授乳(乳房より母乳を与えること)を中止するための準備を少しずつ始めます。具体的には、搾乳した母乳を哺乳瓶で与えたり、人工乳を導入する等によって、赤ちゃんがおっぱいと哺乳瓶の違いに混乱し上手に飲めなくなるリスクを少しでも減らすようにします。

タイミング

注意！

生後90日まで完全母乳とし、その後速やかに直接授乳を中断する方法もあります。しかし、直ちに直接授乳を中止することはしばしば困難な場合がありますので、短期母乳を選択された場合には、あらかじめどのように直接授乳を止めるかについて医師や助産師と相談しておくとよいでしょう。(90日を超えて母乳栄養を継続した場合、授乳期間が長くなればなるほど児への感染率は上昇します。)

90日以後は人工栄養とします。しかし、どうしても何らかの形で母乳を与えたいと強く望まれる場合は、搾乳し凍結保存後解凍してから哺乳瓶で与えることもできますが、このような方法が感染予防に効果があるかどうかは、現時点で確実ではありません。

90日以後





短期母乳を選択された場合の母親への説明

乳房トラブルについての対応例

Q1

どのくらいの期間で母乳から人工乳に切り替えられますか？

A

ミルクに変えると決めたら、少しずつ搾乳して乳房圧を下げながら、食事の量や油ものや、水分の量を調節しながら圧迫帯をして母乳をのませないようにします。少なくとも2週間程度は必要かと思います。

Q2

おっぱいが痛くてしかたがないのですが。

A

お風呂にも肩までは入らないようにして、身体全体はひやしすぎないようにしながら、濡れタオルでおっぱいを冷やします。腋も少し冷やしてもよいでしょう。これが、確実にできると3カ月間母乳分泌がよい状態であっても、3～4日で乳房緊満はおさまってくると思います。この状態で一度排乳してもらおうと母親の肩の凝りも、背部の張った感じも消え楽になってくると思います。次の4～5日も同じようにします。5日目に排乳して、その時の乳房の状態、あと1回数日たってから、排乳するかどうか決めるといいでしょう。排乳は助産師にしてもらっても構いませんが、ご自分でも可能です。また、こどもを抱っこしても、おっぱいが痛いと思いますので、ご家族にも協力していただくとよいと思います。分泌が過多気味ときは、乳腺炎に注意して専門家に相談を仰ぐとよいでしょう。

Q3

子どもが泣いて哺乳瓶での授乳を嫌がるのですが。

A

辛抱していただくしかないのですが、どうしても人工の乳首を受け付けなかったら、哺乳瓶ではなくカップでのませるということも考慮してもよいと思います。お母さんがお子さんの欲求に屈し、おっぱいの痛さも手伝ってつい乳首を含ませてしまうと、なかなか母乳をやめられないこともしばしばです。母乳期間が長くなると児への感染率が上昇します。短期母乳を選択した場合には、9ページで述べたように2～4週間前から計画的に取り組んでいきましょう。



短期母乳を選択された場合、「赤ちゃんが泣くので母乳を止められない」、「周囲の理解が得られず、母乳を止められない」などの理由により、90日間で母乳を中止できないことがしばしば起こります。短期母乳を選択される場合には、90日間で母乳を止める心構えが早期から必要になります。



凍結母乳を選択された場合の母親への説明

● 母乳パックの作り方

以下の搾乳の準備と方法を参考に搾乳してください。

- 1** 搾乳した母乳は母乳パックまたは哺乳びんに入れます。
 - ・ 1回の搾乳で1パックの母乳パックをつくります。
 - ・ 母乳パックは出産した病院の売店などで販売しています(詳細は、助産師などスタッフにお尋ねください)。
- 2** 母乳パックの内側には触れないようにしましょう。
 - ・ 購入された母乳パックに書かれている説明書を参考に、手をよく洗うなど清潔に取り扱ひましょう。
- 3** 母乳パックの表面(シール)に、搾乳した年月日と搾乳開始時間を油性マジックで記入しましょう。
- 4** 24時間以上凍結してからお使いください。
HTLV-1感染細胞が死滅しない可能性が高いと考えられますので、使用する冷凍庫は、“おいしさをそのまま凍らせる技術”と銘打ったcell alive system (CAS) のものは避けてください。不明な場合にはあらかじめ購入された電気店でご確認ください。
- 5** 冷凍庫に入れる時はジップロックやビニール袋に入れ、他の食品に触れないようにしましょう。1つ1つをラップなどで包む必要はありません。
- 6** 一度溶けてしまった母乳は再凍結できません。
解凍した母乳は冷蔵庫で保存し24時間以内に使用しましょう。
- 7** 凍結母乳の保存期間は3ヵ月です。温度が変わりやすいドアポケットや自動霜取り装置の側にはおかないようにしましょう。
- 8** 哺乳びんを使用するときは、哺乳びんの消毒をして、清潔に扱ってください。



搾乳の仕方は、助産師などから説明を受けましょう。搾乳器を使用する方法もあります。自分にあった搾乳器を使用しましょう。



凍結母乳を選択された場合の母親への説明

● 凍結母乳の解凍・加温方法

- 1 凍結した母乳の解凍は、室温で放置し自然解凍させるか、流水で解凍してください。微温湯(30~40℃)での解凍は20分以内で終わるようにします(微温湯につけておくのは20分以内)。
- 2 一度あたためたら4時間以内に使い切ってください。
- 3 解凍された母乳を1回分の授乳量に分け哺乳びんに入れます。残りは冷蔵庫に入れておき24時間以内に使い切ります。
- 4 授乳前に室温(27℃くらい)まで母乳を温めます。電子レンジで加温することは避けてください。





HTLV-1キャリア妊婦への対応

● HTLV-1抗体検査

妊娠30週ころまでに行う。

陽性であった場合はWestern Blot法(WB法)による確認検査を行う(保険診療)。

WB法で陽性であった場合には妊婦が状況を把握し、栄養法を決定できるよう35週くらいまでに説明を行う。

● スクリーニング時の説明

- 1 HTLV-1ウィルスは主に母乳を介して母子感染する(日常生活での感染は心配ない)。
- 2 40年以上経過した後、成人T細胞性白血病(ATL)を起こす可能性がある。ただし、ATLの年間発症頻度はHTLV-1感染者1000人に1人と極めて低い。
- 3 授乳方法を工夫することにより、赤ちゃんへのHTLV-1感染の可能性を低くすることができる可能性がある。
- 4 HTLV-1感染の有無は妊婦健診における血液検査で抗体を調べることでわかる。

● スクリーニング検査で陽性の場合

PA法またはEIA法(CLEIA法)によるスクリーニング検査結果が陽性となってもただちに感染しているとの判断はできず、確認検査(ウェスタンブロット法:WB法)を行う必要がある。これは偽陽性があるためである。ただし、WB法による検査を行っても、感染しているかどうかわからない場合(判定保留)がある。判定保留の頻度は10~20%と言われている。

- 1 スクリーニング検査が陽性であったが、ただちに感染しているかどうかはわからない。さらに精密検査(確認検査)を行う必要がある。
- 2 精密検査はWB法で行うが、この方法でも感染しているかどうかわからない場合(判定保留)がある。

説明をしたうえで、妊婦が確認検査を希望する場合にWB法検査を行う。





HTLV-1キャリア妊婦への対応

● 確認検査(WB法)で陽性の場合

HTLV-1に感染している可能性は高く、HTLV-1キャリアとして対応する必要がある。

- 1 長期の母乳による育児によって、赤ちゃんが感染する可能性は15~20%。
- 2 授乳方法を工夫することによって、感染の可能性を低くすることができるが、人工乳にしても約3%は感染する可能性が残る。
- 3 わからないこと、心配なこと、相談したいことがあれば、いつでもカウンセリングを受けられる。

● 確認検査(WB法)が判定保留の場合

説明を行ったうえで、授乳を制限するかどうかは妊婦の意思を尊重する。

- 1 確認検査結果は判定保留であり、HTLV-1キャリアとは言えない。
- 2 判定保留の中には、一部キャリアがいるが、全く感染していない人もいる。
- 3 判定保留の中でどの程度HTLV-1キャリアがいるかは現状では不明である。
- 4 判定保留者の中に含まれるHTLV-1キャリアから母乳を介した母子感染については、現在のところデータがない。

WB法で判定保留の場合(10~20%):SRLにてPCR実施、新たな検査法の研究

- ➡ 「HTLV-1検査で判定保留となった妊婦におけるWestern Blot法再検討ならびにPCR法による感染の有無とウイルス量の定量に関する研究」への協力依頼

● PCR陰性であった妊婦への対応

PCR検査では10万個のリンパ球で1~数個以上の感染細胞が存在すれば陽性となるが、それ以下だと陰性と判定される。そのためPCR陰性と判定された場合でも、リスクは低いと考えられるものの、完全にウイルスが存在せず母子感染は起こらないと断定はできない。



HTLV-1キャリア妊婦と出生した児の管理

● キャリアの管理

HTLV-1ウィルスの感染力は極めて弱く、病棟内や家庭内での生活、幼稚園・保育園などの集団生活の中でも感染する心配はなく、特別な配慮は不要である。

● 新生児の管理

HTLV-1キャリア妊婦から生まれた新生児の大部分は、まだHTLV-1に感染していない。万一、感染しているとしても、新生児期にHTLV-1関連疾患を発症したり、周囲への感染源となることはない。したがって病棟内や家庭内でも特別な配慮は不要である。

● 出生した児のフォローアップ

HTLV-1キャリア妊婦から出生した児であることにより小児期に特別な健康上の問題を生じることはない。児のフォローアップに際しては、発達フォローとともに選択された栄養方法(特に短期母乳の場合)が確実に実施されているかを確認する。また母親に不安があればその対応も必要である。

フォローアップスケジュール

生後1ヵ月

- 選択された栄養方法の確認
- 短期母乳については母乳中断の準備に関する説明
- 母親の不安への対応

生後2ヵ月

- 必要な場合、選択された栄養方法の確認
- 短期母乳については母乳中断の準備の確認
- 母親が不安を訴える場合の対応

生後3ヵ月

- 選択された栄養方法の確認
- 短期母乳の場合、母乳中断が実施できているかを確認
- 母親が不安を訴える場合の対応

4ヵ月以降

選択された栄養方法が実施できていれば研究プロトコールに沿ってフォロー

3歳以降

HTLV-1抗体検査の説明・同意と実施
陽性の場合、WB法で確認検査を行う

● フォローアップの費用について

HTLV-1キャリアからの出生児が感染防止指導(栄養管理)や抗体検査等のために受信する場合には、医学的必要性(HTLV-1感染の疑い)に応じた診療となるため、保険診療の適応になると考えられる。



研究協力施設の準備態勢

- 1 実際に対応することとなる産婦人科医、小児科医、看護師、助産師、場合によっては臨床心理士、MSWなどのHTLV-1に対する理解と事前打ち合わせを行う。医療従事者各人の説明内容に違いがあると、不安や不信感の原因となる場合がある。
- 2 プライバシーが確保できる場所を準備し、時間をかけて説明することが大切である。
説明のポイント
 - 【1】 HTLV-1は白血病を発症する可能性のあるウイルスとして知られているが、その発症頻度は全キャリアの5%の割合である。
 - 【2】 白血病を発症する可能性があるのは、ウイルスが体内に入ってから数十年後であること。
 - 【3】 母乳を介した母子感染によりウイルスが児に移行するため、栄養方法を工夫することにより児への感染をできる限り防ぐことが重要。
 - 【4】 妊婦自身の不安が強ければ、血液内科等へ紹介ができること。
 - 【5】 キャリアママの会などが活動していること。
- 3 HTLV-1に関する妊婦情報をどこまで知らせてよいのか(あるいは知っているのか)について妊婦さん自身から確認し、医療者間で共有しておくことが重要である。
(しばしば家庭内でのトラブルに発展する場合があるため。)
- 4 凍結母乳の実際や、3ヵ月までの短期母乳投与についての理解を深めていただき、患者さん自身で栄養法を決定できるよう支援できる体制の整備が必要である。
- 5 出生した児のフォローでは、特に短期母乳を選択された場合には、生後3ヶ月時点で確実に断乳できるよう支援が必要である。





「HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」研究の流れ

妊婦健診におけるHTLV-1抗体検査で陽性の場合

ウェスタンブロット(WB)法実施(妊婦健診施設にて通常の保険診療)

WB法で陽性あるいは判定保留の場合

WB法で陰性の場合

研究協力施設へ紹介

通常フォロー

研究協力施設 …主として基幹病院または周産期母子医療センター

- HTLV-1母子感染予防について説明および研究協力依頼
- 判定保留者に対してPCR検査の研究について説明
⇒ 研究協力の同意がいただければ検査判定へ
- 栄養方法の選択等について説明
⇒ ご家族が栄養方法を決定
- 妊婦さんのご希望により血液内科へのご紹介 等

分娩施設 妊婦検診 分娩

決定した栄養方法にて授乳

研究協力施設

出生した児の発達フォローおよび3歳時でのHTLV-1抗体検査
発達フォロー：生後1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、以後半年ごとに3歳まで
3歳時にHTLV-1抗体検査

栄養方法による児の陽性率を比較し、より安全な栄養方法を確立する



「HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」研究協力施設の登録方法

1

HTLV-1母子感染予防研究班ウェブサイト (<http://htlv-1mc.org/>) から関連資料のダウンロードのページ (<http://htlv-1mc.org/download/>) を開き必要な資料をダウンロードして、自施設の倫理委員会へ申請する。

*下記の2種類の研究申請が必要

- 1) 「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」
- 2) 「HTLV-1検査で判定保留例となった妊婦におけるWestern Blot法再検討ならびにPCR法による感染の有無とウイルス量の定量に関する研究」

2

倫理委員会の申請が受理されたら、上記HP上の「お問い合わせ」より、倫理委員会への申請が受理されたことを研究班事務局まで連絡する。

3

事務局より症例登録のためのID等の発行

4

研究班ウェブサイト「フォローアップオンライン登録ページ」より症例登録





参考資料

1. 板橋家頭夫, HTLV-1 母子感染予防マニュアル. 厚生労働科学研究補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「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」(研究代表者: 板橋家頭夫)
2. 板橋家頭夫, 厚生労働科学研究補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「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」(研究代表者: 板橋家頭夫)
平成26年度総括・分担研究報告書
3. 板橋家頭夫, 厚生労働科学研究補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「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」(研究代表者: 板橋家頭夫)
平成25年度総合研究報告書
4. 板橋家頭夫, 厚生労働科学研究補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「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」(研究代表者: 板橋家頭夫)
平成24年度総括・分担研究報告書
5. HTLV-1 母子感染予防研究班ウェブサイト <http://htlv-1mc.org/>
6. 「HTLV-1 母子感染予防対策 保健指導マニュアル」平成22年度厚生労働科学特別研究事業「ヒトT細胞白血病ウイルス-1 型(HTLV-1) 母子感染予防のための保健指導の標準化に関する研究」(研究代表者: 森内浩幸)
7. 「HTLV-1 母子感染予防対策 医師向け手引き」平成21年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究」報告書(改訂版)(研究代表者: 齋藤滋)
8. 平成21年度厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究」(主任研究者: 齋藤滋) 報告書
9. 厚生労働省HP ヒトT細胞白血病ウイルス-1 型(HTLV-1)の母子感染予防について
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/index.html>



「HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」研究組織

研究代表者	板橋家頭夫(昭和大学医学部小児科)
研究分担者	齋藤 滋(富山大学大学院医学薬学研究部産婦人科)
	関沢 明彦(日本産婦人科医会)
	鮫島 浩(宮崎大学医学部生殖発達医学講座産婦人科学分野)
	木下 勝之(日本産婦人科医会)
	時田 章史(日本小児科医会)
	森内 浩幸(長崎大学大学院医歯薬総合研究科小児科)
	根路銘安仁(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科離島へき地医療人育成センター小児科)
	杉浦 時雄(名古屋市立大学大学院医学研究科新生児小児医学)
	伊藤 裕司(国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター新生児科)
	水野 克己(昭和大学江東豊洲病院こどもセンター小児科)
	田村 正徳(埼玉医科大学総合医療センター小児科)
	楠田 聡(東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門)
	加藤 稲子(三重大学大学院医学系研究科周産期発達障害予防学講座)
	宮沢 篤生(昭和大学医学部小児科)
研究事務局	昭和大学医学部小児科



HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究



研究成果の刊行物・別刷