

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

(健やか次世代育成総合研究事業)

(H29-健やか-指定-003)

HTLV-1 母子感染予防に関する エビデンス創出のための研究

令和元年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 板橋 家頭夫

令和2年(2020)3月

目 次

【総括研究報告】

HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究
(板橋 家頭夫)

【分担研究報告】

HTLV-1 母子感染予防コホート研究
(板橋 家頭夫、宮沢 篤生、齋藤 滋、森内 浩幸)

HTLV-1 検査スクリーニングの改定について
(齋藤 滋)

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
(米本 直裕、宮沢 篤生)

母子感染予防がキャリア数や ATL、HAM 患者数の推移に与える効果
(西野 善一、郡山 千早、福井 敬祐)

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
(関沢 明彦)

母子感染予防の指導の標準化とその評価
(内丸 薫、渡邊 俊樹)

鹿児島県のフォローアップ結果と課題
(根路銘 安仁)

妊婦 HTLV-1 スクリーニングを契機に離婚に至った 2 事例
(森内 浩幸)

わが国における母乳バンクのエビデンス創出のための研究
(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 29～令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金・成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
(健やか次世代育成総合研究事業)
(H29-健やか-指定-003)

令和元年度総括研究報告書 HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究

研究代表者 板橋 家頭夫 昭和大学病院・病院長（昭和大学特任教授）

研究要旨

【研究の背景と目的】本研究班の主たる目的は、以下の点である。①前研究班（「HTLV-1 母子感染予防に関する研究：HTLV-1 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究」）で行われたコホート研究を継続し乳汁栄養別母子感染率を明らかにする、②HTLV-1 母子感染予防に関するシステマティックレビュー（SR）およびメタ解析を行う、③乳汁別栄養の介入によるキャリア数やATL発生数を予測する、④エビデンスに基づく適切な母子感染予防法や指導方法、体制構築についての指針を明らかにする。上記に加えて、今年度では、我が国における母乳バンク導入に関する研究が開始された。

【研究結果】最終年度である本年度の研究成果の概要は以下のとおりである。

1. HTLV-1 母子感染予防のためのエビデンス創出のための研究

1) 乳汁別母子感染に関するコホート研究

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

2) 系統的レビューとメタ解析

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

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

3) 乳汁栄養法による母子感染及び ATL 患者の予測

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

4) 母子感染予防指導の標準化および医療間連携の推進

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

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

2. 我が国における母乳バンク導入に関する研究

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

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

研究分担者	齋藤 滋	(国立大学法人富山大学)
研究分担者	関沢 明彦	(公益社団法人日本産婦人科医会)
研究分担者	森内 浩幸	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学)
研究分担者	根路銘 安仁	(鹿児島大学医学部保健学科成育看護学講座)
研究分担者	渡邊 俊樹	(国立大学法人東京大学フューチャーセンター推進構)
研究分担者	内丸 薫	(国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科)
研究分担者	西野 善一	(金沢医科大学医学部公衆衛生学)
研究分担者	郡山 千早	(鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系疫学・予防医学)
研究分担者	宮沢 篤生	(昭和大学医学部小児科学講座)
研究分担者	福井 敬祐	(大阪医科大学研究支援センター医療統計室)
研究分担者	水野 克己	(昭和大学医学部 小児科学講座)
研究協力者	時田 章史	(公益社団法人日本小児科医会公衆衛生委員会)
研究協力者	米本 直裕	(国立精神・神経医療研究センター精神薬理研究部)

A. 研究目的

わが国はヒト T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) 感染者が先進国のなかでは突出して多く、HTLV-1 感染が原因である成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を減少させることが重要な課題となっている。とくに ATL の大部分が母乳による母子感染由来であることから、適切な母子感染予防対策が求められている。本研究班の主たる目的は、HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンスの確立である。そのために、3 年間の研究期間で以下の点を目標とした。①前研究班(「HTLV-1 母子感染予防に関する研究: HTLV-1 抗体陽性母体からの出生児のコホート研究」)で行われたコホート研究を継続し乳汁栄養別母子感染率を

明らかにする、②HTLV-1 母子感染予防に関するシステマティックレビュー (SR) およびメタ解析による乳汁別栄養法のエビデンスの創出、③シミュレーションによる母子感染によるキャリア数や ATL 発生数の予測、④適切な母子感染予防法や指導方法や体制構築についての指針を明確にする、ことである。最終年度である本年度は、上記について最終成果を得た。

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

B. 研究方法

1) コホート研究

各都道府県の周産期母子医療センターや中核病院に研究協力を依頼し、倫理委員会の承認が得られた 92 施設を研究協力施設とした。研究の対象は、HTLV-1 抗体スクリーニング検査で陽性と判定され、さらに確認検査として行われたウエスタンブロット (WB) 法で陽性あるいは判定保留となった妊婦のうち、本研究参加の同意が得られた妊婦およびその子どもである。なお、WB 判定保留の場合にはさらに PCR 検査を追加した。

2012 年～2015 年末にかけて対象妊婦のリクルートが行われた。リクルートされた妊婦に対して、研究協力施設において十分な説明を行い、文書による同意を取得した。妊婦は、自らの意志で原則として人工栄養、短期母乳栄養 (3 か月未満)、凍結解凍母乳栄養を選択する。なお、3 か月以上の長期母乳栄養については、さらに十分に意思を確認することとした。

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

2) システマティックレビュー (SR)

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

3) 母子感染予防がキャリア数や ATL 患者数の推移に与える効果

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

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

4) 適切な母子感染予防に関する指導および体制構築にむけて

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

HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」の登録者を対象として、キャリねっとのアンケート欄を用いて、現在妊娠中の方、分娩経験のある方を対象とするウェブによるアンケート調査を継続的に行った。

5) その他

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

6) 倫理面への配慮

スクリーニング抗体陽性者に対するPCR法の精密検査を実施するため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある。また、研究対象者のデータを登録しコホート研究を実施するため「疫学研究に関する倫理指針」遵守する。ただし、今回の研究での群別は、出生児に対して母親が自主的に栄養法を選択するため、介入研究には当たらない。PCR法による精密検査に際しては、書面により検査方法や検体の処理法、検査後の検体破棄法を十分に説明し、同意取得後に検査を実施する。また、個人データ登録に際しては、「疫学研究に関する倫理指針」にしたがって、データを匿名化して収集する。ただし、原データとの照会が必要になるため、匿名化データは連結可能とする。また、出生後に母児が受診する医療機関が複数存在する可能性があるため、データの施設間での伝達が必要となる。この場合にも、連結可能データとして、移動した医療機関にデータを知らせる。ただし、収集データの解析時には、個人が特定される形での検討は行わない。また、解析後は論文発表等でデータを公表するが、この場合にも個人が特定される形では報告しない。したがって、試験対象として個人データを登録する前に、これらのデータの扱い方について、書面により十分に説明し、同意を取得後に研究対象とする。

研究の開始前に昭和大学医学部倫理委員会において研究計画の倫理性が検討され既に受理されている。それぞれの研究協力施設では倫理委員会の審査を受ける。母親に対する説明文書には、自由意思でこの試験に参加する権利を保障するために、コホート研究に参加しない権利および同意後も研

究参加を撤回することができる権利を明記する。また、研究自体が研究期間中であっても、中止されることがあることも予め説明する。

C. 研究結果

1) コホート研究

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

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

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

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

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

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

2) SR とメタ解析

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

複あり)。

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

3) 母子感染予防がキャリア数や ATL 患者数の推移に与える効果

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

4) 適切な母子感染予防法や指導方法や体制構築に向けて

a. きゃりネットによるキャリア妊産婦調査

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

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

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

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

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

b. 東京都における母子感染予防ネットワーク構築

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

5) わが国における母乳バンクのあり方

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

D. 考案

1) HTLV-1母子感染予防のための乳汁選択について

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2) 出生前 HTLV-1 抗体スクリーニング検査の課題

本年度の研究結果から、以下の課題が明らかになったと思われる。

① スクリーニング検査の評価

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

② 指導・支援の質

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

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

3) 母乳バンクについて

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

E. 結論

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

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【学会発表】

1. 板橋家頭夫. シンポジウム(2) HTLV-1 母子感染の現状と課題. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23-25日, 宮崎.
2. 中嶋有美子: 「妊婦HTLV-1スクリーニングを契機に離婚に至った2事例」、第6回日本HTLV-1学会学術集会, 2019年8月23-24日, 宮崎.
3. Miyazawa T, Itabashi K, et al: Nationwide cohort study on prevention for mother to child transmission of HTLV-1 in Japan. The 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, Slovenia, May, 6-11. 2019.
4. 齋藤 滋. HTLV-1の母子感染予防対策. 平成30年度富山県HTLV-1母子感染対策研修会. 2019.2.22, 富山.
5. 森内浩幸. HTLV-1と中枢神経感染症~HTLV-1の母子感染. 第24回日本神経感染症学会学術集会, 2019年10月11日-12日, 東京.
6. 中嶋有美子. HTLV-1の夫婦間感染に続いて母子感染が起きる症例は稀ではない. 第51回日本小児感染症学会学術集会, 2019年10月26日, 北海道.
7. 牧山純也、鴨居功樹、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、大野京子、内丸薫. 末梢血CD4+CADM1+細胞集団の割合とぶどう膜炎の重症度に関する検討, 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 宮崎, 2019年8月24日 (口演)
8. 中野和民、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫. HTLV-1感染および腫瘍化と関連するエクソソーム表面抗原マーカー同定の試み. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 宮崎, 2019年8月24日 (口演)
9. 水上拓郎、野島清子、佐藤結子、古畑啓子、松岡佐保子、大隈和、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理英子、佐竹正博、浜口功. ヒト化マウスを用いたHTLV-1母子感染モデルの構築の試み. 第6回日本HTLV-1学会学術集会, 宮崎, 2019年8月24日 (口演)
10. 桑原彩夏、山岸誠、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫. ATL細胞におけるヒスト

- ンメチル化酵素複合体の解析. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (口演)
11. 川口修治、清水正和、安永純一郎、高橋めい子、岡山昭彦、山野嘉久、内丸薫、研究協力施設 JSPFAD、川上純、松岡雅雄、松田文彦. 大規模検体における HLA/HTLV-1 プロウイルス量の統合解析による HAM/TSP 発症リスクの推定. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (口演)
 12. 内丸薫. HTLV-1 キャリア診療の拠点化構想. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (口演)
 13. 滝澤絵梨菜、山岸誠、石崎伊純、志賀遥菜、中島誠、新谷奈津美、宇都宮 與、中村龍文、田中勇悦、山野嘉久、渡邊俊樹、内丸薫. HTLV-1 感染細胞における IFN -JAK1-STAT1 経路の機能的意義. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (口演)
(ポスター)
 14. 内田弘毅、渡邊俊樹、内丸薫、中野和民. HTLV-1 Rex の宿主プライシング機構制御における新規機能の探索. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 25 日 (ポスター)
 15. 水池潤、山岸誠、小林誠一郎、中島誠、新谷奈津美、牧山純也、宇都宮 與、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸薫. HTLV-1 感染初期において Tax が宿主に与える影響の解析. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 (ポスター)
 16. 李小寓、山岸誠、中島誠、小林誠一郎、牧山純也、宇都宮 與、渡邊俊樹、内丸薫. ATL における IKZF family の発現及び機能的意義の検討. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 宮崎, 2019 年 8 月 16 日 (ポスター)
 17. Mizuno K, Mikawa T, Tanaka K, Kohda C, Ishii Y. Microwave treatment for the prevention of cytomegalovirus infection via breast milk. 5th International EMBA congress. Oct.10-11, 2019, Turin, Italy.
 18. Mizuno K. Human milk bank and donor milk in Japan. Research on Human milk and Lactation. May 10-12, 2019, Beijing, China.
- 【論文発表】
1. Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, Nerome Y, Uchimaru K, Watanabe T. A nationwide antenatal human T-cell leukemia virus type-1 antibody screening in Japan. *Front Microbiol.* 2020; 11:595. doi:10.3389/fmicb.2020.00595.
 2. 宮沢篤生 : HTLV-1 母子感染の現状と課題. *小児内科* 52(1): 105-109. 2020
 3. Kamoi K, Okayama A, Izumo S, Hamaguchi I, Uchimaru K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma-Related Ocular Manifestations: Analysis of the First Large- Scale Nationwide Survey. *Front Microbiol.* 2019 Jan 8;9:3240. doi: 10.3389/fmicb. 2018. 03240. eCollection 2018. PMID: 30671044
 4. 宮沢篤生 : 妊娠中に HTLV-1 抗体が陽性と言われました。母乳を与えても大丈夫ですか？*周産期医学* 49 増刊号 :

- 599-601, 2019.
5. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaruk. Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. *Cell Rep.* 29:2321- 2337.e7, 2019. doi: 10.1016/j.celrep.2019. 10.083.
 6. Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimaruk, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T. A decision analysis comparing unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation in patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol.* 2019 Nov 7. doi: 10.1007/s12185-019-02777-w. [Epub ahead of print]
 7. Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Kawamata T, Nakashima M, Yamagishi M, Nakano K, Tojo A, Watanabe T, Uchimaruk. CD4+ CADM1+ cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 110: 3746-3753, 2019. doi: 10.1111/cas.14219.
 8. Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaruk, Fujisawa JI, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y. The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA- Capture-Seq Approach. *Cell Rep.* 2019 Oct 15;29(3): 724-735.e4. doi: 10.1016/j.celrep. 2019. 09.016.
 9. Nakano K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaruk, Watanabe T. Functional Analysis of Aberrantly Spliced Caspase 8 Variants in Adult T-cell Leukemia Cells. *Mol Cancer Res.* 2019 Dec;17(12): 2522-2536. doi: 10.1158/1541-7786.MCR- 19-0313. Epub 2019 Oct 8.
 10. Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, Horwitz S, Fields P, Tanase A, Bumbea H, Cwynarski K, Taylor G, Waldmann TA, Bittencourt A, Marcais A, Suarez F, Sibon D, Phillips A, Lunning M, Farid R, Imaizumi Y, Choi I, Ishida T, Ishitsuka K, Fukushima T, Uchimaruk, Takaori-Kondo A, Tokura Y, Utsunomiya A, Matsuoka M, Tsukasaki K, Watanabe T. Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 18;JCO1800501. doi: 10.1200/JCO.18.00501. [Epub ahead of print] PMID: 30657736
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

令和元年度分担研究報告書

HTLV-1 母子感染予防コホート研究

研究代表者	板橋家頭夫	昭和大学病院病院長・昭和大学特任教授
研究分担者	宮沢 篤生	昭和大学医学部小児科学講座講師
研究分担者	齋藤 滋	富山大学学長
研究分担者	森内 浩幸	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科教授
研究分担者	根路銘 安仁	鹿児島大学医学部保健学科看護学専攻母性・小児看護学講座教授
研究分担者	関沢 明彦	日本産婦人科医会・常任理事
研究協力者	米本 直裕	国立精神・神経センター精神薬理研究部客員研究員

研究要旨

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

【対象と方法】全国 92 の研究協力施設で登録された HTLV-1 ウエスタンブロット（WB）法による確認検査が陽性あるいは判定保留であった妊婦から出生した児を対象に 3 歳までフォローアップし、抗体検査による母子感染率を各栄養法別に比較検討した。

【本年度の研究成果】①2012 年から 2015 年までにリクルートされた妊婦は 980 名で、内訳は WB 陽性が 757 名、判定保留が 223 名であった。②コホート研究に参加したのは WB 陽性妊婦が 712 名、WB 判定保留が 115 名（PCR 陽性 23 名、陰性 92 名）で、キャリアと判定された妊婦は 735 名であった。③キャリア妊婦 735 名の乳汁選択の内訳は、3 か月以下の短期母乳栄養が最も多く 52.8%で、以下、人工栄養 38.5%、凍結解凍母乳栄養 5.0%、長期母乳栄養 3.7%の順であった。④キャリア妊婦から出生した 313 名（42.6%）と PCR 陰性妊婦から出生した 48 名（52.2%）が 3 歳時点の抗体検査を受けた。⑤intention-to-treat 解析により検討した乳汁栄養法別の母子感染率は、長期母乳栄養 2/12（16.7%）、人工栄養 7/110（6.4%）、凍結解凍母乳栄養 1/19（5.3%）、短期母乳栄養 4/172（2.3%）であった。長期母乳栄養および凍結解凍母乳栄養の例数が少なく、この結果は統計学的な信頼性に乏しいものであった。人工栄養を基準とした短期母乳栄養の母子感染のリスク比は 0.365（95%信頼区間 0.116-1.145）であり有意ではなかった。⑥あらかじめ短期母乳栄養を選択した妊婦が実際に 3 か月を超えて母乳栄養を継続したのは約 8%～34%と推測された。⑦48 名の PCR 陰性妊婦から出生した児の 2 名に母子感染が認められ、長期母乳栄養および人工栄養が各 1 名であった。

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

A.研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型（HTLV-1

感染症の多くが母乳を介した母子感染として成立する。感染した児はキャリア化し、成

人後に成人T細胞白血病(ATL)やHTLV-1 関連脊髄炎(HAM)等の重篤な疾患を発症する可能性がある。そのため、母子感染を予防することが最も基本的な対策となる。わが国では、2010年より全妊婦を対象にHTLV-1抗体スクリーニング検査が導入されるようになっており、適切な母子感染予防手段の確立が急がれている。

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

本年度は、昨年度に引き続き厚生労働科学研究補助金(健やか次世代育成総合研究事業H26-健やか-指定-002)「HTLV-1母子感染予防に関する研究: HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」を継続し、3歳時点の乳汁栄養法別母子感染について最終集計を行った。

B.研究方法

1) コホート研究の概要

各都道府県の周産期母子医療センターや中核病院に研究協力を依頼し、倫理委員会の承認が得られた92施設を研究協力施設とした。研究の対象は、HTLV-1抗体スクリーニング検査で陽性と判定され、さらに確認検査として行われたウエスタンブロット(WB)法で陽性あるいは判定保留となった妊婦のうち、本研究参加の同意が得られた妊婦およびその子どもである。WB法判定保留妊婦に対しては、さらにPCR法を実施した。

研究協力施設において十分な説明を受けた後同意が得られた妊婦は、自らの意志で原則として人工栄養、短期母乳栄養(3か月以下)、凍結母乳栄養を選択する。なお、長期母乳栄養が選択された場合には、再度意思を確認することとした。

登録された妊婦から出生した児については、健康状態や発育を定期的に評価するとともに、3歳時点で抗体検査を行い、母子感染の有無を確認した。

2) 倫理面への配慮

スクリーニング抗体陽性者に対するPCR法の精密検査を実施するため、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する必要がある。また、研究対象者のデータを登録しコホート研究を実施するため「疫学研究に関する倫理指針」を遵守する。ただし、今回の研究での群別は、出生児に対して母親が自主的に栄養法を選択するため、介入研究には当たらない。PCR法による精密検査に際しては、書面により検査方法や検体の処理法、検査後の検体破棄法を十分に説明し、同意取得後に検査を実施する。また、個人データ登録に際しては、「疫学研究に関する倫理指針」にしたがって、データを匿名化して収集する。ただし、原データとの照会が必要になるため、匿名化データは連結可能とする。また、出生後に母児が受診する医療機関が複数存在する可能性があるため、データの施設間での伝達が必要となる。この場合にも、連結可能データとして、移動した医療機関にデータを知らせる。ただし、収集データの解析時には、個人が特定される形での検討は行わない。また、解析後は論文発表等でデータを公表するが、この場合にも個人が特定される形では報告しない。したがって、試験対象として個人データを登録する前に、これらのデータの扱い方について、書面により十分に説明し、同意を取得後に研究対象とする。

研究の開始前に昭和大学医学部倫理委員会において研究計画の倫理性が検討され既に受理されている。それぞれの研究協力施設では倫理委員会の審査を受ける。母親に対する説明文書には、自由意思でこの試験に参加する権利を保障するために、コホート研究に参加しない権利および同意後も研究参加を撤回することができる権利を明記する。また、研究自体が研究期間中であっても、中止されることがあることも予め説明する。

C.研究結果

①2012年から2015年末までにリクルートさ

れた妊婦は 980 名で、内訳は WB 陽性が 757 名、判定保留が 223 名であった。このうちコホート研究に参加したのは WB 陽性妊婦が 712 名、WB 判定保留が 115 名（PCR 陽性 23 名、陰性 92 名）で、キャリアと判定された妊婦は 735 名であった。キャリア妊婦から出生した 313 名（42.6%）と PCR 陰性妊婦から出生した 48 名（52.2%）が 3 歳時点の抗体検査を受けた（図 1）。なお、キャリア妊婦から出生し、抗体検査が行われた児と受けなかった児の臨床的特徴について比較すると、選択された栄養法の分布に差はなかったが、前者が母親の年齢がわずかであるが有意に高く（ 32.8 ± 4.8 歳 vs 32.0 ± 4.9 歳, $P=0.031$ ）、初産の割合も有意に高かった（49.9% vs 40.8%, $P=0.014$ ）。

②キャリア妊婦 735 名の乳汁選択の内訳は、3 か月以下の短期母乳栄養が最も多く 52.8% で、以下、人工栄養 38.5%、凍結解凍母乳栄養 5.0%、長期母乳栄養 3.7% の順であった。検討対象の約 40% が鹿児島県で登録されていたため、鹿児島県とその他の都道府県における乳汁栄養法を比較検討したところ有意な差（ $P=0.001$ ）を認めた。とくに短期母乳栄養の選択率は鹿児島県で 74.4% と他の都道府県の約 2 倍高率であった（表 1）。一方、PCR 陰性妊婦の乳汁栄養法の選択では、長期母乳栄養が 60 名（65.2%）、短期母乳栄養 25 名（27.2%）、凍結解凍母乳栄養が 3 名（3.3%）、人工栄養が 4 名（4.4%）とキャリア妊婦に比べて長期母乳栄養の選択率が圧倒的に高かった。

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

④あらかじめ短期母乳栄養を選択した妊婦

が実際に 3 か月時点で母乳栄養を実施していたのは約 34% で、その後 6 か月までにさらに約 25% に母乳栄養が中断され、6 か月を超える母乳栄養の継続は約 8% まで低下した（図 2）。

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

D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, Nerome Y, Uchimaru K, Watanabe T. A nationwide antenatal human T-cell leukemia virus type-1 antibody screening in Japan. *Front Microbiol.* 2020; 11:595. doi:10.3389/fmicb.2020.00595.
- 2) 宮沢篤生：HTLV-1 母子感染の現状と課題. *小児内科* 52(1): 105-109. 2020
- 3) 宮沢篤生：妊娠中に HTLV-1 抗体が陽性と言われました。母乳を与えても大丈夫ですか？*周産期医学* 49 増刊号:599-601, 2019.

2. 学会発表

- 1) 板橋家頭夫. シンポジウム(2) HTLV-1 母子感染の現状と課題. 第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2019 年 8 月 23-25 日, 宮崎.
- 2) Miyazawa T, Itabashi K, et al: Nationwide cohort study on prevention for mother to child transmission of HTLV-1 in Japan. The 37th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Ljubljana, Slovenia, May, 6-11. 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

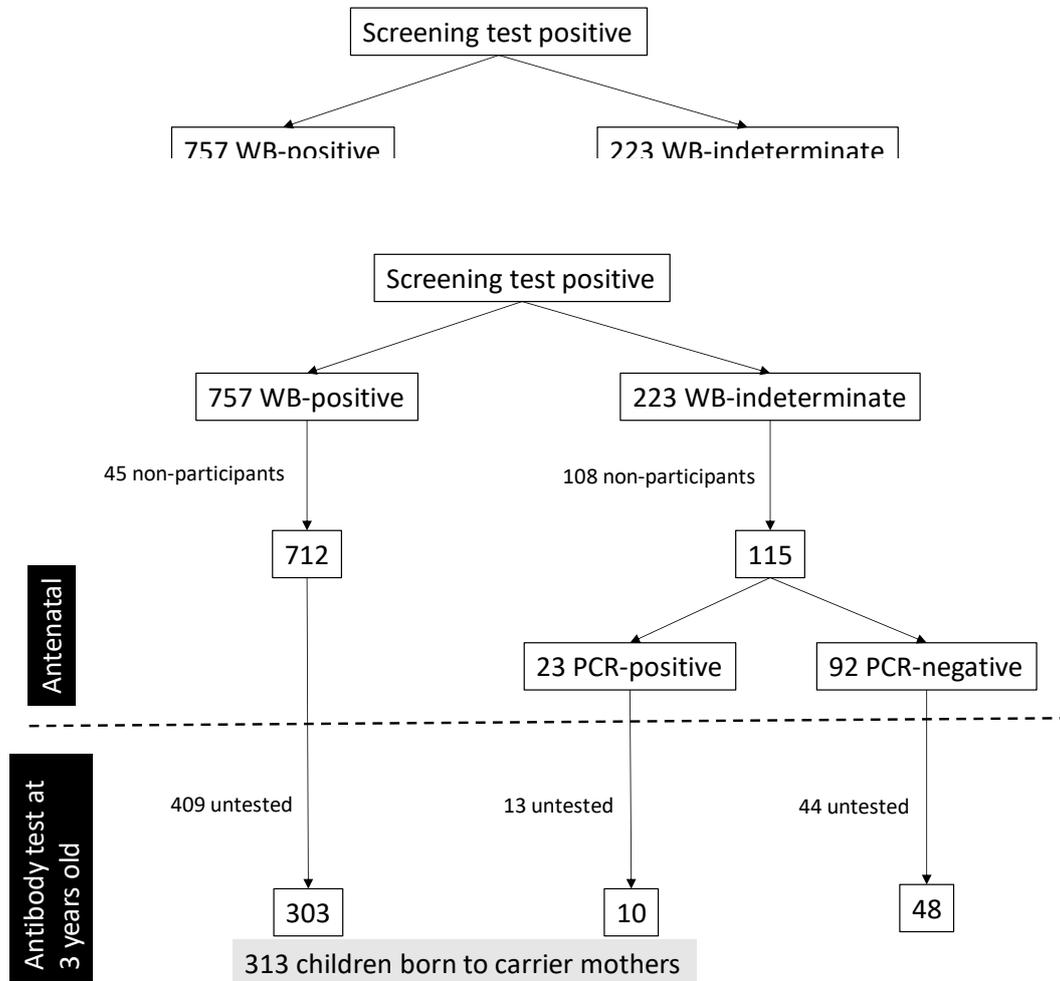


図 1. コホート研究対象妊婦（WB 陽性 712 名、PCR 陽性 23 名および PCR 陰性妊婦 92 名）と抗体検査施行の 3 歳児

表 1. キャリア妊婦 735 名が選択した乳汁栄養法

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

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

表 2. ITT 解析による乳汁栄養法別母子感染率

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

Fisher's exact test $P=0.052$

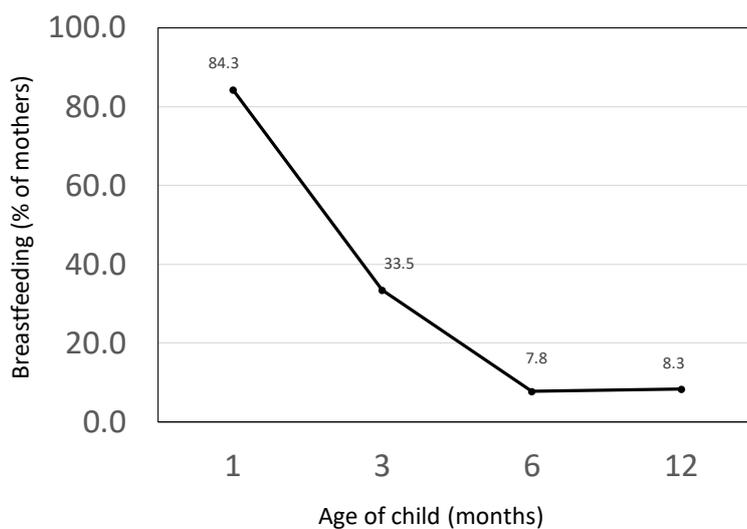


Figure 2

令和元年度分担研究報告書
HTLV-1 検査スクリーニングの改定について

研究分担者 齋藤 滋 国立大学法人 富山大学

研究要旨

エビデンスに基づく適切な HTLV-1 母子感染予防法や体制構築のため、板橋班の一員として過去の論文のレビューを行ない、論文作成に貢献した。また AMED 研究浜口班との共同で HTLV-1 感染の診断指針第 2 版（2019 年 11 月）を完成させた。HTLV-1 抗体一次スクリーニング検査陽性例に対して、確認検査として Western Blot（WB）法が行なわれてきたが、WB 法が受託中止となり、代わりに LIA 法が保険収載されたため、改定を行なった。

A. 研究目的

HTLV-1 母子感染防止対策として 2010 年 11 月から妊婦に対して HTLV-1 抗体検査が公費助成され、体制が整備された。この中で一次検査スクリーニング陽性者に対する確認検査として、Western Blot（WB）法が行なわれてきたが、10～20%が判定保留となる問題点が指摘されてきた。そのため判定保留が少なくなるラインプロット（LIA）法が開発され 2017 年 11 月に保険収載され、2019 年 3 月に WB 法キットの販売が中止となった。そのため、新しい HTLV-1 感染の診断指針を作成する事を目的とした。

B. 研究方法

AMED 研究浜口班 23 名の中に板橋班の班員として加わり、過去の文献に新しい文献を加えることにより、新しい診断指針を作成した。

C. 研究結果

2019 年 11 月に確認検査として WB 法に代えて、新しく LIA 法を加えた。LIA 法陽性であれば HTLV-1 感染として取り扱い、LIA 法陰性の場合、HTLV-1 非感染と診断し、LIA 法が判定保留の際は PCR 法を施行することを推奨した。PCR 法陽性であれば感染と診断し、陰性であれば非感染もしくは検出感度以下（4 コピー/10⁵細胞）と診断する新しい HTLV-1 感染の指針第 2 版（2019 年 11 月）を作成した。

D. 考察

従来、WB 法では判断保留例が 10～20%認められたが、新しい LIA 法に変更となつてからの判定保留の全国調査を企画し、確認する必要がある。また産婦人科診療ガイドライン 2020 年にも、新しい診断指針を加えていただいたので（未だ出版はされていないが 2020 年 4 月には発刊予定）、臨床現場での混乱は防げたと考える。

E. 結論

新しい指針において、従来の WB 法を除き、LIA 法を加えた。その方針を 2020 年度発刊予定の産婦人科診断指針にも記載していただくようになった。

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

なし

令和元年度分担研究報告書
生後早期の栄養方法が HTLV-1 母子感染に及ぼす影響に関する
システマティック・レビュー

研究分担者	宮沢篤生	昭和大学医学部小児科学講座 講師
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
	米本直裕	国立精神・神経医療研究センター精神薬理研究部

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マティック・レビュー(SR)およびメタ・アナリシス(MA)を行う。

B. 研究方法

SR を実施するにあたり、研究疑問 (PICO) を表 1 の様に定式化した。

表 1 PICO の定式化

P: HTLV-1 キャリア女性から出生した新生児

I: 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

論文検索のためのデータベースは、英文論文は PubMed、CINAHL、The Cochrane database、EMBASE を、和文論文は医中誌 web、CiNii、KAKEN、厚生労働科学研究データベースを用いた。検索式は英文 (“HTLV” or “human T-lymphotropic” or “human T-cell leukemia”) and ((“mother” and “child”) or (“milk” or “vertical”)) and (“transmission” or” infection”), 和文は (「ヒト T 細胞白血病ウイルス」 or 「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。

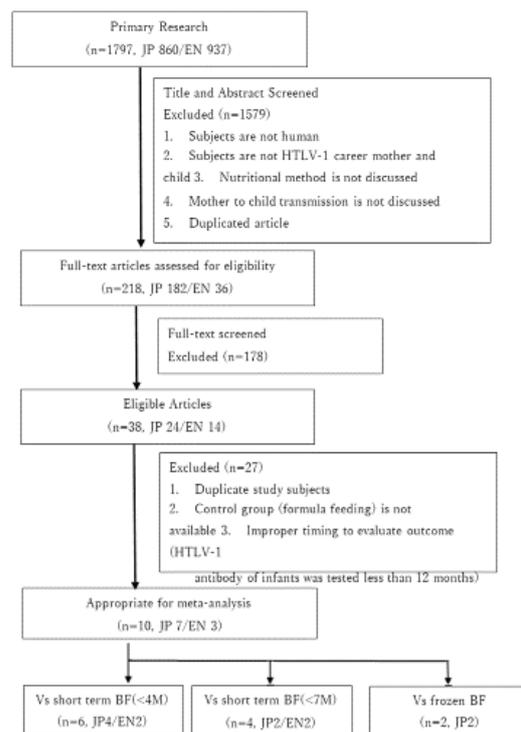
なお本研究の実施に先立ち、研究計画書を作成し、SR の研究計画登録システムである PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>) に登録した。(CRD42018087317)

C. 研究結果

文献データベースを用いた検索結果は、英文は PubMed で 330 文献、CINAHL で 18 文献、The Cochrane database で 0 件、EMBASE で 589 件であり、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、6 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) 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

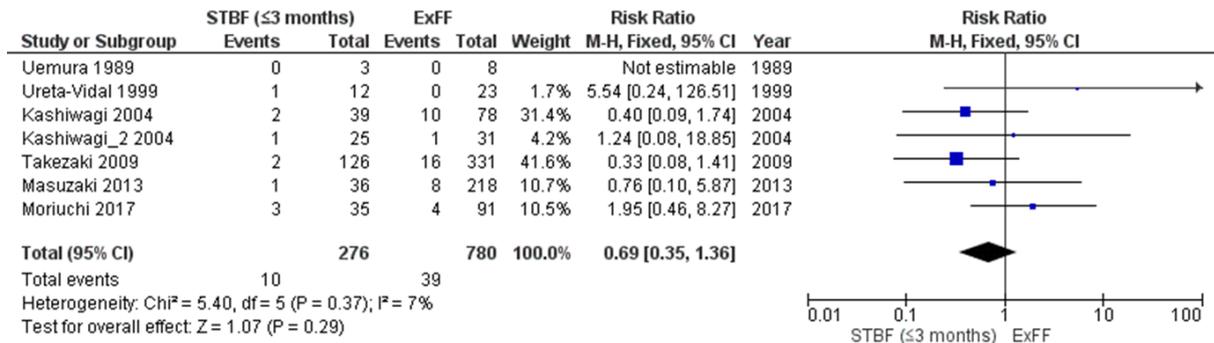


表 3 短期母乳栄養（6 か月以下）と完全人工栄養の比較（4 文献）

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時 (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≤6 months	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

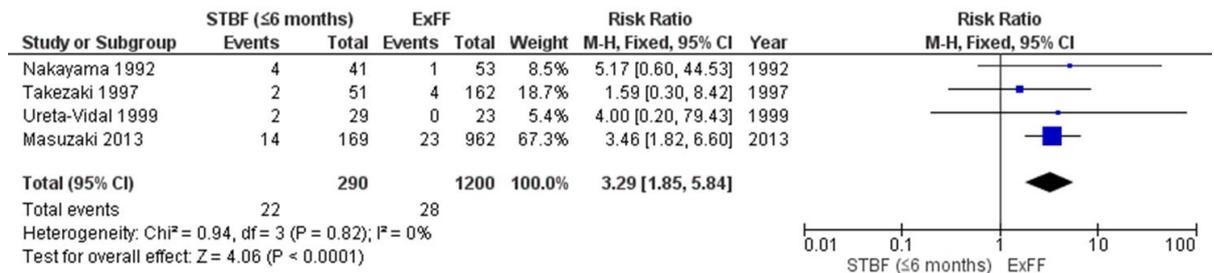
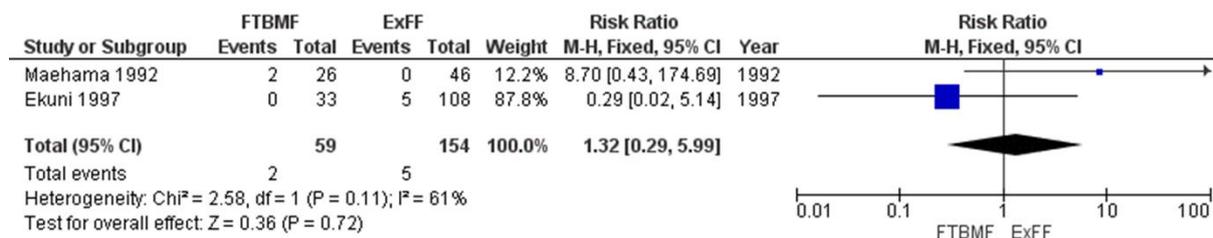


表 4 凍結解凍母乳栄養と完全人工栄養の比較 (2 文献)

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



令和元年度分担研究報告書
母子感染予防がキャリア数や ATL、HAM 患者数の推移に与える効果

研究分担者 西野 善一 金沢医科大学医学部公衆衛生学講座教授
郡山 千早 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学・予防医学分野教授
福井 敬祐 大阪医科大学研究支援センター医療統計室助教
研究協力者 加茂 憲一 札幌医科大学医療人育成センター数学・情報科学講座准教授
伊藤 ゆり 大阪医科大学研究支援センター医療統計室室長・准教授

研究要旨

妊婦に対する HTLV-1 のスクリーニングの実施による子供のキャリア化および ATL 罹患の予防効果を定量的に評価することを目的としてシミュレーションによるキャリア数、ATL 罹患数の推計を実施した。今年度は昨年度までの成果をふまえて、モデルの修正、シナリオの設定、パラメータとして使用するデータの入手と補完を行った上でシミュレーションを行った。

その結果、HTLV-1 キャリアの母から生まれた子供が将来 ATL を発症する割合は、スクリーニングを実施しなかった場合 1.19%、実施した場合は 0.21~0.27%となり、わが国における 1 年間のスクリーニングによりキャリアとなる子供の数が 180.4 人~192.9 人、ATL の罹患が 12.6 人~13.5 人減少すると推計された。

A. 研究目的

HTLV-1 キャリア妊婦に対する授乳方法の介入による子供のキャリア数や成人 T 細胞白血病（ATL）罹患数の減少効果を定量的に評価することを目的としてシミュレーション研究を実施した。

B. 研究方法

今年度は昨年度までの成果をふまえて以下の検討を行った上でシミュレーションを実施した。

1. シミュレーションモデルの修正

昨年度までに作成したモデルではキャリアの母親を起点としていたが、最終的に図のようにキャリアの母親から生まれた子供を起点としてシミュレーションを行った。

2. シナリオの設定

シナリオとして妊婦に対する HTLV-1 スクリーニングを実施しなかった場合と実施した場合を想定し、キャリア妊婦が最終的に実施した授乳方法として以下の 4 つのシナリオを設定した。

（HTLV-1 スクリーニングを実施しなかった場合の授乳方法：介入なし）

シナリオ 1：長期母乳 100%、短期母乳 0%、人工乳 0%

（HTLV-1 スクリーニングを実施した場合の授乳方法：介入あり）

シナリオ 2：長期母乳 0%、短期母乳 35%、人工乳 65%

シナリオ 3：長期母乳 1.75%、短期母乳 33.25%、人工乳 65%

シナリオ 4：長期母乳 6.5%、短期母乳 28.5%、人工乳 65%

シナリオ 2 は授乳指導が完全に行われかつ短期母乳の長期化が起らない場合を想定している。シナリオ 3 は短期母乳を選択した妊婦を 35%、人工乳を選択した妊婦を 65%として、短期母乳を選択した者の 5%が長期化すること想定している。シナリオ 4 は授乳指導が徹底せず妊婦の 5%が長期母乳を選択するとし、短期母乳選択者を 30%、人工乳選択者を 65%として短期母乳選択者の 5%が長期化することを想定したものである。

3. シミュレーションの標本数の検討

本研究で実施するモンテカルロシミュレーション

ョンについて十分な精度が得られる子供の数(試行回数)を検討し最終的な試行回数を1000万とした。

4. パラメータとして使用するデータの入手と補完

シミュレーションに用いるパラメータのうち、授乳方法別の子供のHTLV-1感染率は長期母乳17%、短期母乳と人工乳はいずれも3%とした。

キャリアからのATLの発症割合については、性年齢階級別のATL罹患率を人口、HTLV-1陽性率およびATL罹患数より求めた。このうちHTLV-1陽性率は、九州各県の献血者における5歳年齢階級別のHTLV-1陽性率(2013年~2016年)を入手し、ATL罹患数は九州各県の地域がん登録データ(2012年~2015年)¹を使用した。献血者のデータを使用する場合、65歳以上のHTLV-1陽性率は献血の対象年齢等の関係から推計を行う必要があるが、本研究では65-69歳以上の陽性率は60-64歳までの陽性率から対数線形補完で外挿して算出した。また、上記献血者のデータでは特に40歳以上で女性のHTLV-1陽性率が男性と比べて著しく高く、水平感染が影響していることが考えられる。本研究では水平感染者からはATLは発症しないと想定して女性についても男性の5歳年齢階級別HTLV-1陽性率をパラメータとして用いた。

シミュレーションで使用したパラメータと使用箇所の経路図上の対応を表1に示す。

C. 研究結果

シミュレーションの結果を表2に示す。HTLV-1スクリーニングを実施しなかった場合(シナリオ1)は子供の1.19%(118,555人)がATLを発症した。これに対して、授乳指導が完全に行われて短期母乳の長期化が起らない場合(シナリオ2)は子供の中でATLを発症する割合は0.21%(20,897人)となった。

わが国におけるHTLV-1キャリア妊婦の数は2016年度の日本産婦人科医会による調査結果では1,363人と推計されている²。この数値に基づきHTLV-1スクリーニングを1年間実施することによる子供におけるキャリアおよびATL罹患の減少数はシナリオ2の場合で192.9人、13.5人、シナリオ3の場合で189.6人、13.2人、シナリオ4の場合で180.4人、12.6人となった。

D. 考察

シミュレーションの結果ではキャリアからATLを発症した割合は男性で8.0~8.1%、女性で5.8~5.9%となり従来の推計と比べて高い数値となっている。今回の性、年齢階級別のHTLV-1陽性率として用いたデータは献血者における値であり一般集団と比べて低い可能性がある。従って、実際のキャリア数を過少に評価することによりATLの発症率が過大に見積もられ、結果として本研究で推計したATL罹患数も過大である可能性があり留意する必要がある。

E. 結論

妊婦を対象としたHTLV-1のスクリーニングの効果をシミュレーションにより検討した結果、スクリーニングを実施しなかった場合の子供のATLの発症割合は1.19%、実施した場合の発症割合は0.21~0.27%となり、わが国でスクリーニングを1年間実施することによりキャリアである子供の数が180.4~192.9人、ATLの罹患が12.6人~13.5人減少すると推計された。

文献

1. 西野 善一. わが国における成人細胞白血病/リンパ腫の罹患数、罹患率. 厚生労働科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「都道府県がん登録の全国集計データと診療情報等の併用・突合によるがん統計整備及び活用促進の研究」平成30年度総括・分担研究報告書, 73-85, 2019.
2. 関沢明彦. 日本産婦人科医会における平成28年度HTLV-1母子感染率予防実態調査. 厚生労働行政推進調査事業費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)「HTLV-1母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究」平成29年度総括・分担研究報告書, 29-24, 2018.

F. 健康危険情報

(総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図. シミュレーション経路図

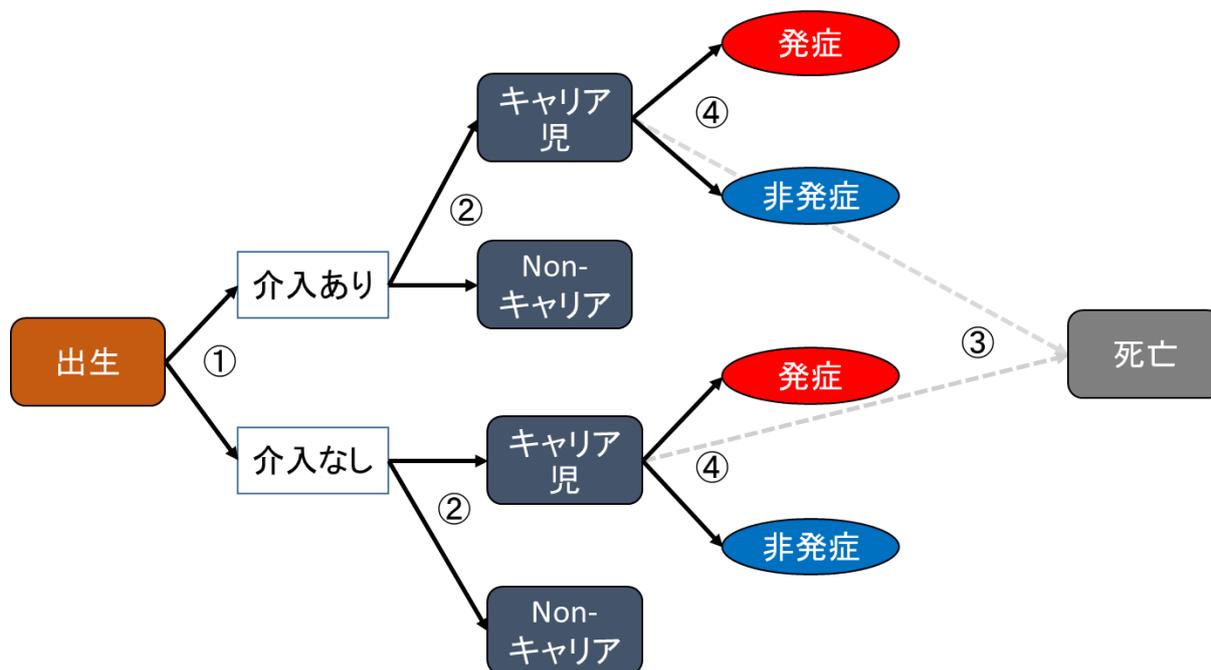


表 1. シミュレーションで使用したパラメータと使用箇所を経路図上の対応

パラメータ名	対応	データの出典	説明
出生時の性別割合		人口動態統計	男女割合
授乳方法割合	①	設定パラメータ	子供に対する授乳方法(人工乳、短期母乳、長期母乳)を割り当てる
授乳方法別感染率	②	設定パラメータ	授乳方法別感染率に基づいてキャリア・非キャリアを割り当てる
年齢階級別死亡率	③	人口動態統計	死亡時点の決定に使用
性年齢階級別 ATL 罹患率	④	人口動態統計 献血者データ (HTLV-1 陽性率) ¹ 地域がん登録データ (ATL 罹患数) ²	男女別に 0 歳から 85 歳もしくは死亡するまで加齢させて ATL 発症のフラグを立てる

¹ 九州各県の献血者における性、5 歳年齢階級別の HTLV-1 陽性率 (2013 年～2016 年)

² 九州各県の地域がん登録データ (2012 年～2015 年)

表2. シミュレーション結果（キャリアの母親から生まれた児を起点、試行回数 1,000 万）

シナリオ		キャリア数（人） （児にしめる キャリアの割合）	ATL 発症者数（人） （キャリアにしめる 発症者の割合）
シナリオ 1	長期母乳 100% 短期母乳 0% 人工乳 0%	男性 873,576（17.03%） 女性 827,278（16.99%） 合計 1,700,854（17.01%）	男性 70,068（8.02%） 女性 48,487（5.86%） 合計 118,555（6.97%）
シナリオ 2	長期母乳 0% 短期母乳 35% 人工乳 65%	男性 153,922（3.00%） 女性 146,491（3.01%） 合計 300,413（3.00%）	男性 12,277（7.98%） 女性 8,620（5.88%） 合計 20,897（6.96%）
シナリオ 3	長期母乳 1.75% 短期母乳 33.25% 人工乳 65%	男性 166,519（3.25%） 女性 157,483（3.23%） 合計 324,002（3.24%）	男性 13,463（8.08%） 女性 9,155（5.81%） 合計 22,618（6.98%）
シナリオ 4	長期母乳 6.5% 短期母乳 28.5% 人工乳 65%	男性 200,457（3.91%） 女性 190,231（3.91%） 合計 390,688（3.91%）	男性 16,169（8.07%） 女性 11,087（5.83%） 合計 27,256（6.98%）

令和元年度分担研究報告書
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

研究分担者	関沢明彦	（所属）	日本産婦人科医会
研究協力者	相良洋子	（所属）	日本産婦人科医会
	鈴木俊治	（所属）	日本産婦人科医会
	星 真一	（所属）	日本産婦人科医会

研究要旨

HTLV-1 は母子感染が主体といわれていることからその防止のために妊婦にマスキリーニングとして検査が実施されている。産婦人科で検査して HTLV-1 キャリアとして確定した女性は分娩後の入院中に授乳方法の最終選択を行い、感染予防方針が決定されるが、退院後、特に 1 か月健診以降の女性のフォロー体制は不十分で整備されていない。また、HTLV-1 キャリアから出生した児の 3 歳での抗体測定などを含めた管理体制についても整備されていない状況で、妊婦の HTLV-1 の検査実施の効用が薄れてしまう状況にある。そこで、産婦人科でスクリーニング検査を実施している以上、妊婦に確実にメリットのある検査としていく必要があり、その具体案としてまず、東京に相談窓口を設置することとして準備した。検査でキャリアと判定された妊婦に、検査医療機関が納得のいく説明ができない場合に、その説明の受け皿になる基幹病院産婦人科を確保し、継続的にその女性と出生後の児をサポートしていくシステムの構築を目的に検討した。

A. 研究目的

HTLV-1 は母子感染が主体といわれていることからその防止のために妊婦にマスキリーニングとして検査が実施されている。検査陽性率は地域差が大きく、九州地方でキャリア頻度は高い。産婦人科で検査して HTLV-1 キャリアとして確定した女性は分娩後の入院中に授乳方法の最終選択を行い、感染予防方針が決定されるが、退院後、特に 1 か月健診以降の女性のフォロー体制は不十分で整備されていない。また、HTLV-1 キャリアから出生した児の 3 歳での抗体測定などを含めた管理体制についても整備されていない状況で、妊婦の HTLV-1 の検査実施の効用が薄れてしまう状況にある。

そこで、各地域で HTLV-1 キャリア女性とその子のフォロー体制を構築していくことが重要であると考えられる。そこで、今年度は東京都内においてそのシステムを構築する目的で、検査でキャリアと判定された妊婦に、検査医療機関が納得のいく説明ができない場合に、その説明の受け皿になる基幹病院産婦人科を確保し、継続的にその女性と出生後の児をサポートしていけるような

システムの構築を目的に検討会を開催し、システムに関する意見交換などを行った。

B. 研究方法

都内の総合周産期母子医療センター6 施設に協力を依頼した。依頼施設は以下のとおりである。研究代表者の板橋家頭夫が司会で、HTLV-1 についての産科診療における課題について意見交換を行った。

- 関沢明彦（昭和大学病院）
- 小出馨子（昭和大学病院）
- 谷垣伸治（杏林大学病院）
- 兵藤博信（都立墨東病院）
- 小松篤史（日本大学医学部板橋病院）
- 関口敦子（日本医科大学多摩永山病院）
- 笠井靖代（日本赤十字社医療センター）

C. 研究結果

【HTLV-1 母子感染予防東京システム】

連携をはかった場合のシステム：

東京産婦人科医会母子保健担当の谷垣伸治杏林大学教授の協力をえて、システム構築は必要で

ある。

- ① 個々の産科施設では妊婦健診でキャリアを判定する
- ② 陽性者の状況を 3 か月ごとに東京産婦人科医会に報告し、キャリア数および背景についての情報を集積する。
報告内容：妊婦の年齢、家族内のキャリアの有無、初産・経産、乳汁栄養法（個人を特定できる情報は不要）。
- ③ 都内に 6 か所のキャリア妊婦に対する指導が可能な施設（HTLV-1 妊産婦指導施設〔仮称〕）を設置する。
 - 自施設で指導が困難な場合には、HTLV-1 妊産婦指導施設に紹介する。
 - 参加いただいた 6 施設の代表に説明し、HTLV-1 妊産婦指導施設として協力いただけることになった。
- ④ 指導施設では、HTLV-1 感染症についての資料の配布やフォローアップ可能な小児科施設一覧、きやりネット、東京大学医科学研究所病院血液内科受診について説明する。
- ⑤ 児のフォローアップが可能な小児科施設（日本小児科医会が協力して相談小児科施設リストを作成する）の受診希望があれば紹介状を作成する。

D. 考察

東京都内では検査陽性率が必ずしも高くないので、報告システムが機能する可能性がある。産婦人科でスクリーニング検査を実施している以上、妊婦に確実にメリットのある検査としていく必要があり、その具体案としてまず、東京に相談窓口を設置することとして準備した。

HTLV-1 を第 5 種感染症とする案が示され、日本産婦人科医会、日本産科婦人科学会が反対する旨の意見表明を行っている。だが一方で、HTLV-1 の実態をよりの確に把握することも重要である。今後も継続的に HTLV-1 について産婦人科医に対し啓発活動を継続することは重要であり、啓発用の教育資料の充実も図る必要がある。また、患者教育も重要であると思われ、HTLV-1 キャリアにわたす説明文書なども整備していくことが必要であると思われる。

E. 結論

HTLV-1 キャリアと診断された女性とその子ど

もを支援するシステム構築を東京都内で試験的に導入するための準備を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

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

特になし

令和元年度分担研究報告書
母子感染予防の指導の標準化とその評価

研究分担者 内丸 薫 （所属） 東京大学大学院 新領域創成科学研究科
渡邊俊樹 （所属） 東京大学フューチャーセンター推進機構

研究要旨

HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」を利用して、HTLV-1 キャリアマザーに対する授乳指導の実態と授乳行動についての調査を昨年度に引き続き継続した。2017 年の授乳マニュアル改定以降 3 年が経過したが、2017 年以降の妊娠・出産経験 HTLV-1 キャリアにおける授乳方法の選択に大きな変化は見られておらず、現在でも 30%以上のキャリア妊婦が短期授乳を選択しているものと推定された。その原因として産科医療の現場へのマニュアルの浸透状況が不十分である可能性、指導の在り方が影響している可能性なども想定されるため、産科側の実態の再調査の必要性がうかがわれた。現状の対策に対しては約 70%が不十分と回答しており、特に不足している点として、相談先が明確でないこと、指導にあたっての母親への心理的サポートをあげる回答が最も多かった。母子感染対策の体制整備において、内科領域とも連携した相談拠点の整備、および人工乳を優先的に指導するにあたっての母親のサポートの体制のネットワークの構築などが今後の最重要課題であることが明らかとなった。

A. 研究目的

2011 年から開始された HTLV-1 総合対策において、妊婦を対象とした抗 HTLV-1 抗体の全例検査が開始され、抗体陽性妊婦には人工乳、短期授乳、凍結母乳を授乳方針として提示し、選択した授乳方針をサポートする体制が開始された。しかし、短期授乳、凍結母乳については解析数が少なく、そのエビデンスを確立することを目的に本研究班が設置され、現状では母乳を介する母子感染を防ぐ唯一の確実な方法は人工乳であるという立場から 2017 年度からキャリア妊婦の授乳法に関する指導方針が変更され、原則として人工乳を推奨することとなった。これに伴ってキャリアマザーへの授乳指導がどのように変化し、授乳指導の現場でどのような問題があるかを検討する必要がある。我々は 2015 年から HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」を運営し、HTLV-1 キャリアの現状についての解析を行ってきた。キャリねっとは運用開始後順調に登録数を伸ばし、本年 2 月現在登録者数は 623 名で、年間約 100 名以上のペースで登録数は増加し続けている。本研究はキャリねっとのアンケート機能を用いて、妊娠出産経験のある HTLV-1 キャリアを対象に本研究用に授乳指導の実態、選択された授乳法の変化の有

無、母子感染予防対策に対する満足度などのアンケート調査を立ち上げ、調査、分析を継続してきた。その結果、昨年度までに、2017 年の授乳マニュアル改訂後も、現時点では短期授乳を選択する母親の割合にそれほど変化がないこと、一方人工乳を選択する母親が最も多いことを反映して、現状の医療体制によるサポートに対する不満点では、母乳を与えられないことによる心理的ストレスに対するサポートを望むキャリアマザーが最も割合が高いことを報告してきた（昨年度本報告書）。授乳指導方針の変更から約 3 年を経て、改訂マニュアルの浸透度も高まっていると期待され、その後の授乳方法の動向に変化が起きているかを解析するため、さらに調査を継続して解析を行った。

また、HTLV-1 キャリア対応体制全般を整備する観点から、全国的な相談支援体制の構築に取り組み、合わせて社会的な認知度の向上のための取り組みも行った。

B. 研究方法

HTLV-1 キャリア登録ウェブサイト「キャリねっと」の登録者を対象として、キャリねっとのアンケート欄を用いて、現在妊娠中の方、分娩経験

のある方を対象とするウェブによるアンケート調査を行った。設問項目は資料1に示す通りである。アンケートは2017年12月27日に開設し、キャリアねっと登録者へのメールマガジン、ニュース欄で該当者への協力を要請した。初回調査は締切を2018年1月31日としていたが、その後締切を延長してアンケート調査を継続、本年度は2019年12月26日現在、回答を完了している208名を抽出、そのうち妊娠、出産を経験していない30名を除外して、178名を解析対象とした。

HTLV-1 対応の相談支援体制の構築については厚生労働行政推進調査事業費補助金「ATL/HTLV-1 キャリア診療中核施設群の構築による ATL コホート研究」(H29-がん政策-指定-001 内丸班)との連携により日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度の整備、登録医療機関の認定を行った。また、HTLV-1 感染症の認知度の向上のため、WHO Global consultation on HTLV-1 の東京での開催、合同成果発表会などを開催した。

C. 研究結果

今回の調査では、前回集計の2019年1月24日以降、新たに50名の有効回答を追加し、合計178名分のデータを集計、解析した。調査結果を資料2に示す。回答者の基本属性については居住地は、関東地区(事実上首都圏)、および近畿地区在住者がそれぞれ36.5%、24.2%と両者を合わせて全体の約60%で、前回集計時と著変はなかった。年齢は30代、40代が中心でそれぞれ37.1%、33.1%であった。また現在の状態は約90%が無症候性キャリアであるが、一部関連疾患を発症しているケースがあった(資料2-3、4)。分娩時期については総合対策が開始された2011年4月以前のケースが81例、50.9%、それ以降、2017年の授乳指導方針の変更までのケースが50例、31.4%、2017年4月以降のケースは28例、17.6%であった。現在妊娠中のケースは19例であった(資料2-6)。

感染予防対策としての授乳法の指導については総合対策開始以前では、20%が誰からも説明を受けられなかったと回答しているのに対し、総合対策開始以降は説明を受けなかったお母さんは減少しているが、現在でも約10%程度は誰からも説明を受けられず、自分で調べたと思われるお母さんが存在していた(資料1-8)。一方、説明された内容の理解度については、「理解できた」

「おおむね理解できた」と回答したお母さんは2011年以前は66%であったのに対し、次第にその率は上昇し、今回の調査では2017年4月以降のお母さんでは88%に達している(資料2-10)。キャリアマザーが選択した授乳法については、前回までの調査同様、2011年度以降人工乳が増加していることがうかがえる。さらに短期授乳が授乳指導マニュアルの選択肢の一つに加えられたことにより、短期授乳を選択する母親も増加している。2017年の授乳マニュアルの改訂以降に分娩した母親、および現在妊娠中の母親において人工乳を選ぶ母親は今回の調査でもなお57%にとどまり、36%の母親が短期授乳を選択していた(資料2-12)。

選択した授乳法の実施の容易さについては今回の調査でも容易であったと回答したのは約半数で、38.4%の母親は容易ではなかったと回答しており、その理由として「周囲から人工栄養にしていることを指摘され肩身が狭かった」「母乳を与えられないことの罪の意識にさいなまれた」をあげた母親が突出して多い状況に変化はなかった(資料2-14~16)。HTLV-1 母子感染やその予防に対する医療者の支援は十分かという質問に対しては、今回の調査でも70%が不十分と回答しており、まだまだ高い水準であるがものの、前回集計時の77%よりは減少しており、時期別の評価でも、直近の2017年以降の妊娠、出産例ではその比率が低くなる傾向にあり、逆に十分であると回答した母親の比率は経時的に増加しており、総合対策による一定の成果は得られていることがうかがわれるが、現時点ではまだ有意差はない(資料2-17、18)。不十分な理由については、今回の調査においてもやはり「相談先がわからなかった」がトップであり、「母親の気持ちに寄り添って指導して欲しい」がそれに並ぶが、「産婦人科から小児科への連携がほとんどない」をあげる例が次第に目に付く傾向にある(資料2-19)。HTLV-1 キャリア対策拠点施設の整備に関しては、日本 HTLV-1 学会登録医療機関制度による認定施設の拡大を行い2020年2月現在14施設となっている(資料3)。感染予防対策の国際連携という観点から、各国と共同で WHO Global consultation on HTLV-1 を東京で開催し、WHO の積極的に取り組むべき感染症として HTLV-1 がとりあげられることとなった。

D. 考察

キャリアマザーの授乳指導、および授乳選択の実際はこれまで必ずしも十分な情報がなく、厚生労働科学研究「HTLV-1 キャリアと ATL 患者の実態把握、リスク評価、相談体制整備と ATL/HTLV-1 感染症克服研究事業の適正な運用に資する研究（H26-がん政策-一般-006）（内丸班）」による前記のキャリねっとの登録データによる分析、および本研究班登録症例の授乳選択に関するデータくらいであった。前者については分娩時期のデータがないため、授乳指導の実態、授乳選択の年代推移についての評価が困難であるという問題点があった。本調査は分娩時期のデータがとられているため、年代による変化の検討が可能な貴重なデータである。特に 2017 年の授乳マニュアルの改訂によりキャリアマザーの授乳行動がどのように変化しているかの経時的なモニターという意味でも重要なデータとなる。前年度と比較して、マニュアル改定後 3 年が経過したこと、2017 年以降の調査数が増加してきていることから、今回の調査により、現状について一定の評価ができるものと考えられる。

今回の調査では有効回答数は 178 例、その内、総合対策開始前の 2011 年以前の分娩例 81 例、46%、2011 年 4 月から 2017 年 3 月までの分娩例 50 例、28%、2017 年 4 月以降の分娩、妊娠例 47 例、26%と時期ごとの比較がある程度できる例数となり、妊娠出産時期もそれぞれの時期のバランスが取れてきており、一定の評価が可能な調査であると考えられる（資料 2-6）。キャリアマザーに対する対応の現状について、ほとんどの妊婦が説明を受け、説明された内容の理解度についても、「理解できた」「おおむね理解できた」と回答したお母さんの比率が、総合対策開始以降年代とともに上昇してきており、今回の調査では 2017 年 4 月以降のお母さんでは 88%に達していることから、理解しやすい指導がなされていると思われるが、一方で、今回の調査でも 2017 年以降になっても約 10%程度授乳に関する説明をどこからも受けられなかったとするお母さんが存在している点が問題であった。下記の点も合わせて、産科における指導の実態について、医療機関側からの調査が必要であると考えられる。

キャリアマザーの選択した授乳法について、今回の集計は 2017 年の授乳マニュアル改定からまる 3 年が経過した時点での調査であり、かつ 2017 年以降の妊娠・出産例の集計数が増えて来て、それ以前の集団と比較解析が十分可能になっており、現状でのキャリアマザーの動向の評価を一定程度可能にするものと考えられる。今回の集計で

も、授乳マニュアル改定以降も短期授乳を選択するキャリアマザーが 36%と決して減少していない実態が明らかになった。その理由として、妊婦指導の現場において書いて授乳マニュアルが浸透しているのかどうか、妊婦への説明の仕方が実際はどうなっているのかなどが授乳婦の選択に大きく影響する可能性があるため、授乳指導に当たる側の実態調査は今後是非必要だと考えられる。

HTLV-1 母子感染やその予防に対する医療側の取り組みに対する満足度は依然低く、今回の集計でも 70%が不十分と回答しているが、集計の度に少しずつ減少してきており、また妊娠・出産時期ごとの集計により次第にその率が低下していること、一方十分であると回答する母親が増加している傾向が見える。不十分とする内容は大きく二つであり、一つは今回の調査でも相談先がわからないというもので、もう一つは「母親の気持ちにより沿って指導して欲しい」というもので、この 2 点について特に重点的に対策を進めることが今後重要である。前者に対しては、資料 3 にあるように日本 HTLV-1 学会において登録医療機関制度が開始され、順次認定が進められており、拠点施設を中心に地域ごとの連携体制を構築していくことが重要であり、現在 14 施設が認定されている。これらの配置をさらに地域的な分布も視野に入れながら進めていくとともに、相談先を明確にしていくために、1 次医療機関、対応施設とのネットワークをきちんと構築していくことが極めて重要と考えられる。今後地域ごとのネットワークの構築のための研究が進められることが求められる。後者に対しては、自身の選択した授乳法が容易でなかったと回答した母親のうち、その理由としてもっとも多くあげられたのが「母乳をあげられないことの罪の意識にさいなまれた」であり、人工乳を第一選択として推奨するにあたり、その母親たちのメンタルサポートを並行して整備していくことが重要であることを示している。これらも視野に入れた、地域ごとの体制の整備が今後求められる。

本研究はキャリねっと登録例をベースに、HTLV-1 キャリア妊婦への指導の実態、授乳法の動向などをモニターすることを可能にしており、今後とも継続的に調査、集計することによりキャリアマザー対策上の課題を明確にしていくことが重要と考えられる。

E. 結論

HTLV-1 キャリア登録ウェブサイトキャリねっ

と登録者を対象に、キャリアマザーに対する授乳指導の実態調査を継続し、授乳マニュアル変更の影響も含めた、HTLV-1 キャリア妊婦に対する指導、および授乳行動の現状を再解析した。2017年の授乳マニュアル変更後も、現時点では約3分の1のキャリアマザーは短期母乳を選択しており、マニュアル改定後も変化がないことが明らかになった。キャリア妊婦への授乳指導の現場の実態調査などにより、その原因についてさらに検討を重ね、キャリアマザー対策の課題を明確にして対応を検討することが必要である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K. Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas. *Cell Rep*. 29:2321-2337.e7, 2019. doi: 10.1016/j.celrep.2019.10.083.
- 2) Fuji S, Kurosawa S, Inamoto Y, Murata T, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamasaki S, Inoue Y, Moriuchi Y, Choi I, Ogata M, Hidaka M, Yamaguchi T, Fukuda T. A decision analysis comparing unrelated bone marrow transplantation and cord blood transplantation in patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol*. 2019 Nov 7. doi: 10.1007/s12185-019-02777-w. [Epub ahead of print]
- 3) Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Kawamata T, Nakashima M, Yamagishi M, Nakano K, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CD4+ CADM1+ cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 110: 3746-3753, 2019. doi: 10.1111/cas.14219.

- 4) Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaru K, Fujisawa JI, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y. The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA-Capture-Seq Approach. *Cell Rep*. 2019 Oct 15;29(3): 724-735.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019. 09. 016.
- 5) Nakano K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Watanabe T. Functional Analysis of Aberrantly Spliced Caspase 8 Variants in Adult T-cell Leukemia Cells. *Mol Cancer Res*. 2019 Dec;17(12): 2522 -2536. doi: 10.1158/1541-7786.MCR- 19- 0313. Epub 2019 Oct 8.

2. 学会発表

- 1) 牧山純也、鴨居功樹、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、大野京子、内丸薫、「末梢血 CD4+CADM1+細胞集団の割合とぶどう膜炎の重症度に関する検討」、第6回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月24日（口演）
- 2) 中野和民、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫、「HTLV-1 感染および腫瘍化と関連するエクソソーム表面抗原マーカー同定の試み」、第6回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月24日（口演）
- 3) 水上拓郎、野島清子、佐藤結子、古畑啓子、松岡佐保子、大隈和、森内浩幸、内丸薫、明里宏文、蕎麦田理英子、佐竹正博、浜口功、「ヒト化マウスを用いた HTLV-1 母子感染モデルの構築の試み」、第6回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月24日（口演）
- 4) 桑原彩夏、山岸誠、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫、「ATL 細胞におけるヒストンメチル化

- 酵素複合体の解析」、第6回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月25日（口演）
- 5) 川口修治、清水正和、安永純一朗、高橋めい子、岡山昭彦、山野嘉久、内丸薫、研究協力施設 JSPFAD、川上純、松岡雅雄、松田文彦、「大規模検体における HLA/HTLV-1 プロウイルス量の統合解析による HAM/TSP 発症リスクの推定」、第6回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月25日（口演）
 - 6) 内丸薫、「HTLV-1 キャリア診療の拠点化構想」、第6回日本 HTLV-1 学会学術集会、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月25日（口演）
 - 7) 滝澤絵梨菜、山岸誠、石崎伊純、志賀遙菜、中島誠、新谷奈津美、宇都宮與、中村龍文、田中勇悦、山野嘉久、渡邊俊樹、内丸薫、「HTLV-1 感染細胞における IFN-JAK1-STAT1 経路の機能的意義」、ニューウェルシティ宮崎、宮崎（ポスター）
 - 8) 内田弘毅、渡邊俊樹、内丸薫、中野和民、「HTLV-1 Rex の宿主プライシング機構制御における新規機能の探索」、ニューウェルシティ宮崎、宮崎（ポスター）
 - 9) 水池潤、山岸誠、小林誠一郎、中島誠、新谷奈津美、牧山純也、宇都宮與、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸薫、「HTLV-1 感染初期において Tax が宿主に与える影響の解析」、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月（ポスター）
 - 10) 李小寓、山岸誠、中島誠、小林誠一郎、牧山純也、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫、「ATL における IKZF family の発現及び機能的意義の検討」、ニューウェルシティ宮崎、宮崎、2019年8月16日（ポスター）

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

資料 1

I. キャリア妊婦の方を対象とした調査

現在妊娠中の HTLV-1 キャリア妊婦の方のみがご回答ください。

- 1) キャリアと診断されたのはどの時期ですか。
 - a. 今回の妊娠で
 - b. 過去の妊娠で
 - c. 献血のさいに
 - d. その他

- 2) 最終的にキャリアと診断されたのはどの医療機関ですか。
 - a. 妊婦検診を受けた総合病院や大学病院あるいは母子センター
 - b. 妊婦検診を受けた a 以外の産婦人科クリニックあるいは病院
 - c. 紹介された総合病院や大学病院あるいは母子センター
 - d. 助産所
 - e. 保健センター
 - f. その他

- 3) 今回の妊娠のさいに HTLV-1 母子感染や予防法について説明を受けたのはおもにどの医療者ですか。
 - a. 産婦人科医師
 - b. 小児科医師
 - c. 助産師
 - d. 保健師
 - e. 看護師
 - f. 誰からも詳細な説明は受けなかった
 - g. その他

- 4) HTLV-1 母子感染や予防法に関する説明は理解できましたか。
 - a. 理解できた
 - b. おおむね理解できた
 - c. あまり理解できなかった
 - d. ほとんど理解できなかった
 - e. 自分で調べて理解した
 - f. その他

5) 現時点で母子感染予防のために乳汁を選択するとしたらどれを選びますか。

- a. 母乳を一切与えない（人工乳のみ）
- b. 期間を限定せずできるだけ長く母乳を与える（長期母乳）
- c. 生後3か月以内で母乳を与え、その後は人工乳にする（短期母乳）
- d. 母乳を凍らせその後解凍して与える（凍結母乳）
- e. その他

6) 乳汁を選択する上で最も参考になったのはどなたの意見ですか。

- a. 医療者
- b. 夫あるいはパートナー
- c. 自身の母親あるいは両親
- d. その他

7) HTLV-1 母子感染予防に関してご意見があれば、ご自由に記載してください。

II. すでに出産したキャリアの方を対象とした調査

すでに出産された HTLV-1 キャリアの方のみがご回答ください。2人以上お子さんをお持ちの方は、一番下のお子さんの妊娠・出産をもとにご回答ください。

- 1) お子さんの出生年月日はいつですか。
 - a. 2011年（平成23年）3月31日以前
 - b. 2011年（平成23年）4月1日～2017年（平成29年）3月31日
 - c. 2017年（平成29年）4月1日以後

- 2) キャリアと診断されたのはどの時期ですか。
 - a. 今回の妊娠で
 - b. 過去の妊娠で
 - c. 献血のさいに
 - d. その他

- 3) 最終的にキャリアと診断されたのはどの医療機関ですか。
 - a. 妊婦検診を受けた総合病院や大学病院あるいは母子センター
 - b. 妊婦検診を受けた a 以外の産婦人科クリニックあるいは病院
 - c. 紹介された総合病院や大学病院あるいは母子センター
 - d. 助産施設
 - e. 保健センター
 - f. その他

- 4) HTLV-1 母子感染や予防法について説明を受けたのはおもにどの医療者ですか。
 - a. 産婦人科医師
 - b. 小児科医師
 - c. 助産師
 - d. 保健師
 - e. 看護師
 - f. 誰からも詳細な説明は受けなかった
 - g. その他

- 5) HTLV-1 母子感染や予防法に関する説明は理解できましたか。
 - a. 理解できた
 - b. おおむね理解できた

- c. あまり理解できなかった
- d. ほとんど理解できなかった
- e. 自分で調べて理解した
- f. その他

6) 母子感染予防のために出産前に選択した乳汁栄養法はどれですか。

- a. 母乳を一切与えない（人工乳）
- b. 期間を限定せずできるだけ長く母乳を与える（長期母乳）
- c. 生後3か月以内で母乳を与え、その後は人工乳にする（短期母乳）
- d. 母乳を凍らせその後解凍して与える（凍結母乳）
- e. その他

7) 出産前に乳汁栄養を選択する上で最も参考としたのはどなたの意見でしたか。

- a. 医療者
- b. 夫あるいはパートナー
- c. 自身の母親あるいは両親
- d. その他

8) 出産後にお子さんに対する乳汁栄養法を変更しましたか。

- a. いいえ
- b. はい

9) 設問8)で「b. はい」と回答された方に質問です。具体的にはどのように変更しましたか。

- a. 短期母乳の予定であったが生後3か月以上母乳を与え続けた
- b. 長期母乳の予定であったが生後3か月までに人工栄養に変更した
- c. 人工乳の予定であったが、初乳だけを与えた
- d. 凍結母乳の予定であったが人工乳に変更した
- e. その他

10) あなたが選択した乳汁栄養法は容易でしたか。

- a. 容易であった
- b. 容易ではなかった

11) 設問10)で「b. 容易ではなかった」と回答した方に伺います。どのような点が大変だったでしょうか。（複数回答可）

- a. 母乳を中断することが難しかった
- b. 母乳の凍結・解凍が煩雑であった
- c. 周囲から人工栄養にしていることを指摘され肩身が狭かった
- d. 母乳を与えられないことの罪悪感にさいなまれた
- e. 医療者の支援が不十分であった
- f. 家族の協力が得られなかった
- g. その他

1 2) 妊娠から分娩、子育ての経過のなかで HTLV-1 母子感染やその予防に関する医療者の支援は十分だと思いますか。

- a. 十分である
- b. 不十分である

1 3) 設問 1 2) で「b. 不十分である」と回答した方に伺います。それはどのような点でしょうか。(複数回答可)

- a. 母子感染予防についての説明が不十分である
- b. 医療者が HTLV-1 母子感染についてよくわかっていない
- c. 具体的な栄養法の支援が欲しい
- d. 母親の気持ちに寄り添って指導して欲しい
- e. 産婦人科から小児科への連携がほとんどない
- f. 相談先がわからなかった
- g. その他

1 4) HTLV-1 母子感染予防に関してご意見があれば、ご自由に記載してください。

アンケートのお願い

- 2017年12月17日、キャリねっとサイト上にアンケート回答を依頼する特設ページを開設した。
- キャリねっと登録者へ、サイト上の依頼とメルマガによる案内を行った。サイト上の案内文は下記の通りである

厚生労働科学研究班では、HTLV-1キャリアの妊婦さんやお母さん、お子さんに対する適切で質の高い指導法を確立するために情報を収集しております。これまでにキャリアと診断された妊婦さんやお母さんを対象に、おもに授乳方法やその指導などに関するアンケートをキャリねっとを利用して調査したいと考えております。是非ご協力のほどお願いいたします。

アンケートは、現在妊娠中の妊婦さん（Ⅰ）と、すでに出産されたお母さん（Ⅱ）に分かれていますので、現在の状況に合わせてⅠまたはⅡのどちらかを選択してご回答ください。回答に要する時間は5～10分程度です。よろしくお願いいたします。

調査結果は、研究班の報告書やキャリねっと、専門学会で報告させていただく予定ですが、個人の情報はそこには含まれませんのでご安心ください。

なお、このアンケートは勝手ながら平成30年1月末を締め切りとさせていただいておりましたが、締め切りを延長し、引き続きアンケート回答をお願いしております。是非ご回答のほど、よろしくお願いいたします。

平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業/健やか次世代育成総合研究事業
「HTLV-1母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究」研究代表
昭和大学医学部小児科
板橋 家頭夫

1

アンケート構造

アンケート対象者

- これまでにキャリアと診断された妊婦さんやお母さんを対象とした
- 最初の設問で妊娠有無、出産経験有無を質問
- 上記の結果に基づき、自動的に、現在妊娠中の妊婦さん<Ⅰ>と、すでに出産されたお母さん<Ⅱ>、いずれかのアンケートへと回答できるようにした

設問分類

Ⅰ.キャリア妊婦の方を対象とした調査

- ▶ 現在妊娠中のHTLV-1キャリア妊婦の方のみ回答

Ⅱ.すでに出産したキャリアの方を対象とした調査

- ▶ すでに出産されたHTLV-1キャリアの方のみが回答
- ▶ 2人以上お子さんをお持ちの方は、一番下のお子さんの妊娠・出産をもとに回答

※<Ⅰ>、<Ⅱ>いずれにも該当しないものはその後のアンケートには回答できないようにした

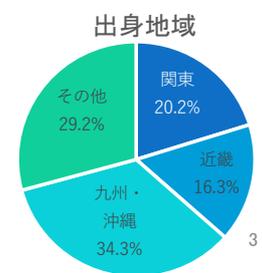
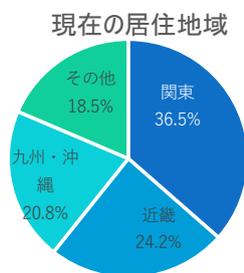
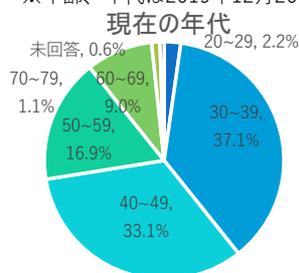
2

アンケート回答者の基本属性① (n = 178)

前回と著変なし

		全体				九州・沖縄				それ以外			
		n	%	平均	SD	n	%	平均	SD	n	%	平均	SD
現在の年齢※				43.9	10.5			44.1	11.2			43.90	10.3
現在の年代※	20~29	4	2.2			1	2.7			3	2.1		
	30~39	66	37.1			15	40.5			51	36.2		
	40~49	59	33.1			9	24.3			50	35.5		
	50~59	30	16.9			8	21.6			22	15.6		
	60~69	16	9.0			2	5.4			14	9.9		
	70~79	2	1.1			1	2.7			1	0.7		
	未回答	1	0.6			1	2.7			0	0.0		
性別	女性	178	100.0			37	100.0			141	100.0		
診断時年齢				31.1	11.1			31.2	9.5			31.1	11.6
居住地域	関東	65	36.5							65	46.1		
	近畿	43	24.2							43	30.5		
	九州・沖縄	37	20.8							0	0.0		
	その他	33	18.5							33	23.4		
出身地域	関東	36	20.2			1	2.7			35	24.8		
	近畿	29	16.3			0	0.0			29	20.6		
	九州・沖縄	61	34.3			34	91.9			27	19.1		
	その他	52	29.2			2	5.4			50	35.5		

※年齢、年代は2019年12月26日時点で算出。

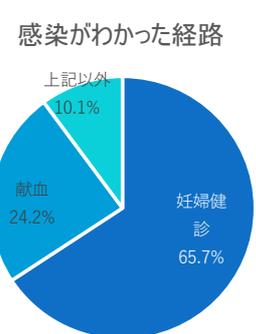
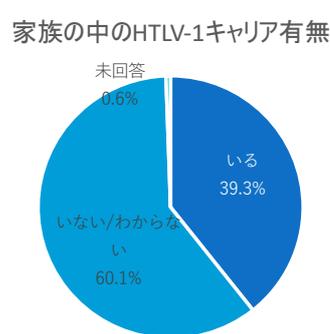
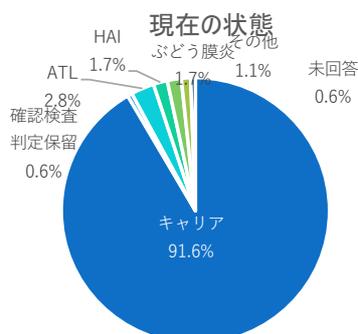


アンケート回答者の基本属性② (n = 178)

前回と著変なし

		全体		九州・沖縄		それ以外	
		n	%	n	%	n	%
現在の状態	キャリア	163	91.6	34	91.9	129	91.5
	確認検査判定保留	1	0.6	0	0.0	1	0.7
	ATL	5	2.8	0	0.0	5	3.5
	HAI	3	1.7	1	2.7	2	1.4
	ぶどう膜炎	3	1.7	1	2.7	2	1.4
	その他	2	1.1	1	2.7	1	0.7
	未回答	1	0.6	0	0.0	1	0.7
家族の中のHTLV-1キャリア	いる	70	39.3	16	43.2	54	38.3
	いない/わからない	107	60.1	21	56.8	86	61.0
	未回答	1	0.6	0	0.0	1	0.7
感染が分かった経路	妊婦健診	117	65.7	27	73.0	90	63.8
	献血	43	24.2	7	18.9	36	25.5
	上記以外	18	10.1	3	8.1	15	10.6

※年齢、年代は2019年12月26日時点で算出。



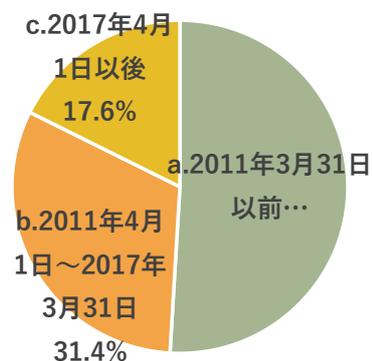
現在妊娠中のお母さん<Ⅰ>、すでに出産されたお母さん<Ⅱ>
の統合解析 (n = 178)

5

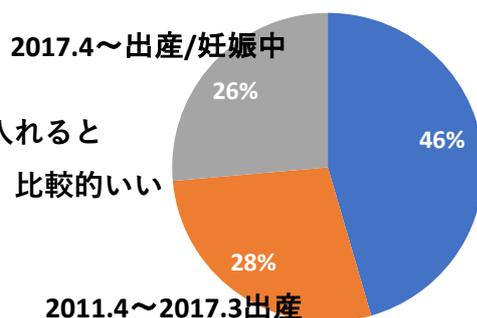
すでに出産されたお母さん<Ⅱ>の結果 (n = 159)

お子さんの出生年月日はいつですか。

	全体		九州・沖縄		それ以外	
	n	%	n	%	n	%
a.2011年3月31日以前	81	50.9	15	48.4	66	51.6
b.2011年4月1日～2017年3月31日	50	31.4	9	29.0	41	32.0
c.2017年4月1日以後	28	17.6	7	22.6	21	16.4
合計	159	100.0	31	100.0	128	100.0



現在妊娠中のお母さんを入れると
妊娠出産時期については、比較的いい
バランスの集団



2011.3以前出産
(n = 178)

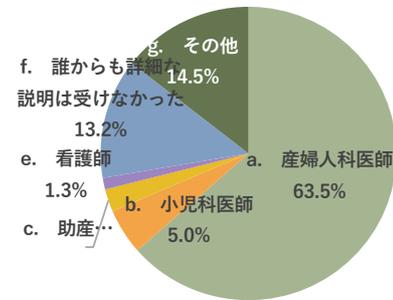
以下の集計では、お子さんの出生年月日ごとに集計を実施した

6

すでに出産されたお母さん<II>の結果 (n= 159)

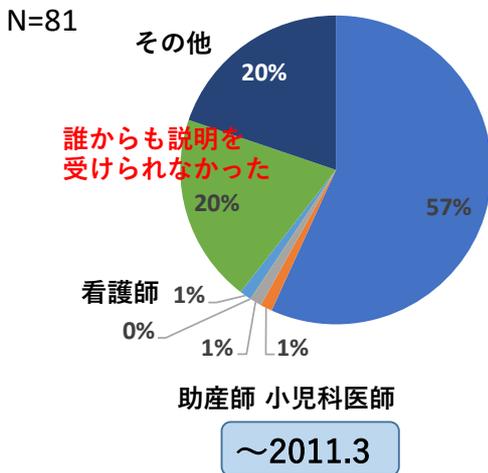
HTLV-1母子感染や予防法について説明を受けたのはおもにどの医療者ですか。

	全体					九州・沖縄		それ以外	
	①	②	③	合計	%	n	%	n	%
a. 産婦人科医師	46	36	19	101	63.5	21	67.7	80	62.5
b. 小児科医師	1	5	2	8	5.0	0	0.0	8	6.3
c. 助産師	1	2	1	4	2.5	0	0.0	4	3.1
d. 保健師	0	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
e. 看護師	1	1	0	2	1.3	1	3.2	1	0.8
f. 誰からも詳細な説明は受けなかった	16	3	2	21	13.2	8	25.8	13	10.2
g. その他	16	3	4	23	14.5	1	3.2	22	17.2
合計	81	50	28	159	100.0	31	100.0	128	100.0

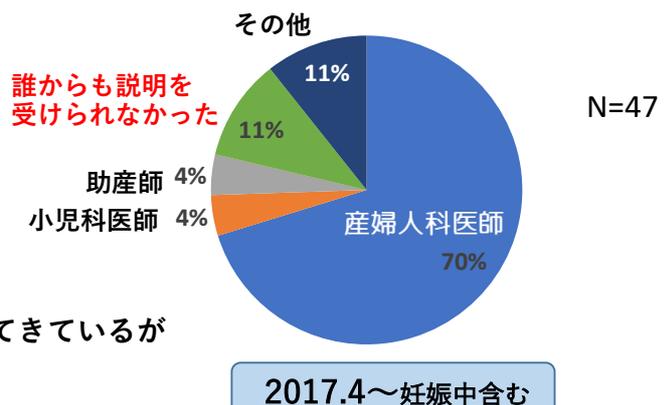


※子の生年月日 ①2011年3月31日以前 ②2011年4月1日～2017年3月31日 ③2017年4月1日以後
 ※子の生年月日別の合計と地域別の合計は、無回答があるため必ずしも一致しない

7



HTLV-1母子感染や予防法について説明を受けたのはおもにどの医療者ですか。

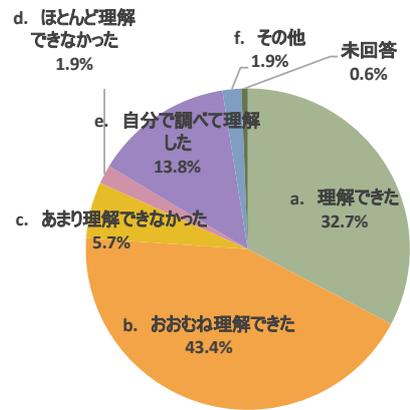


説明を受けられなかったお母さんは減ってきているがそれでもやはり10%程度存在する。

すでに出産されたお母さん<II>の結果 (n= 159)

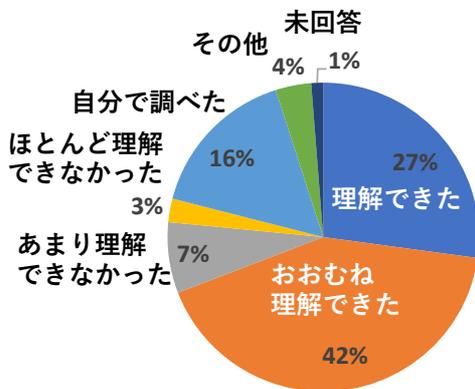
HTLV-1母子感染や予防法に関する説明は理解できましたか。

	全体					九州・沖縄		それ以外	
	①	②	③	合計	%	n	%	n	%
a. 理解できた	22	17	13	52	32.7	8	25.8	44	34.4
b. おおむね理解できた	34	23	12	69	43.4	15	48.4	54	42.2
c. あまり理解できなかった	6	3	0	9	5.7	3	9.7	6	4.7
d. ほとんど理解できなかった	2	1	0	3	1.9	0	0.0	3	2.3
e. 自分で調べて理解した	13	6	3	22	13.8	5	16.1	17	13.3
f. その他	3	0	0	3	1.9	0	0.0	3	2.3
未回答	1	0	0	1	0.6	0	0.0	1	0.8
合計	81	50	28	159	100.0	31	100.0	128	100.0



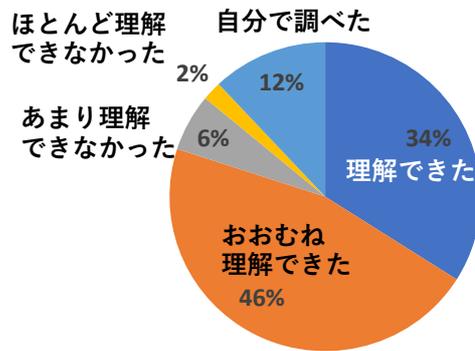
※子の生年月日 ①2011年3月31日以前 ②2011年4月1日～2017年3月31日 ③2017年4月1日以後
 ※子の生年月日別の合計と地域別の合計は、無回答があるため必ずしも一致しない

9



N=81

~2011.3



N=50

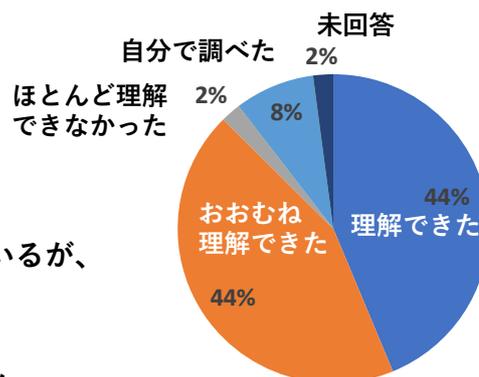
2011.4~2017.3

HTLV-1母子感染や予防法に関する説明は理解できましたか

理解できる説明がされるようになってきているが、自分で調べて理解するお母さんも存在する。

II

恐らくほとんどは説明されていないお母さん



N=47

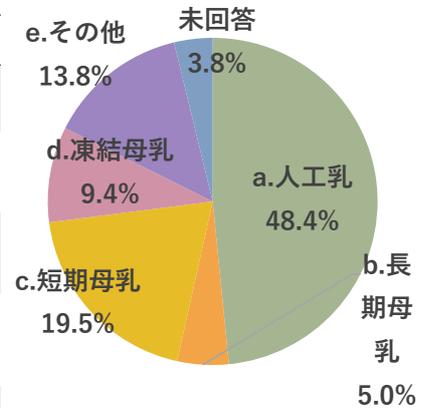
2017.4~妊娠中含む

10

すでに出産されたお母さん<II>の結果 (n= 159)

母子感染予防のために出産前に選択した乳汁栄養法はどれですか。

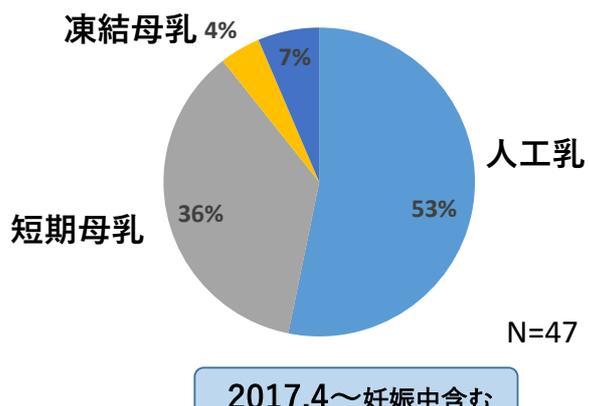
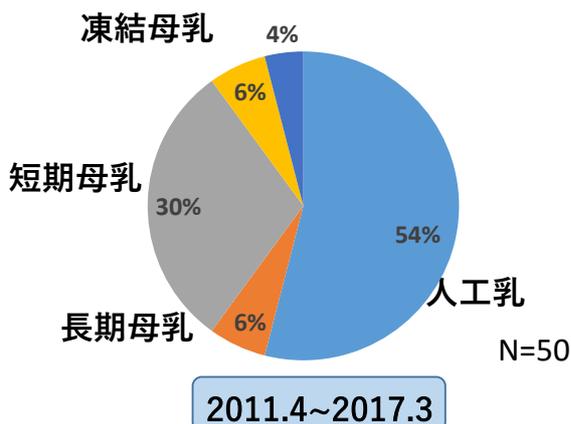
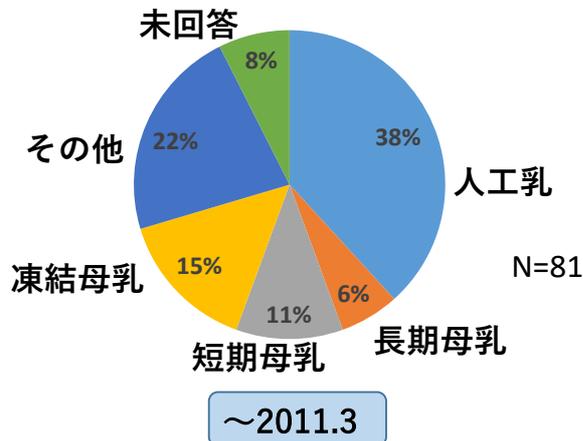
	全体				九州・沖縄		それ以外		
	①	②	③	合計	n	%	n	%	
a. 母乳を一切与えない (人工乳)	31	27	19	77	48.4	14	45.2	63	49.2
b. 期間を限定せずできる だけ長く母乳を与える (長期母乳)	5	3	0	8	5.0	1	3.2	7	5.5
c. 生後3か月以内で母乳 を与え、その後は人工 乳にする(短期母乳)	9	15	7	31	19.5	9	29.0	22	17.2
d. 母乳を凍らせその後 解凍して与える(凍結母 乳)	12	3	0	15	9.4	2	6.5	13	10.2
e. その他	18	2	2	22	13.8	5	16.1	17	13.3
未回答	6	0	0	6	3.8	0	0.0	6	4.7
合計	81	50	28	159	100.0	31	100.0	128	100.0



※子の生年月日 ①2011年3月31日以前 ②2011年4月1日～2017年3月31日 ③2017年4月1日以後
 ※子の生年月日別の合計と地域別の合計は、無回答があるため必ずしも一致しない

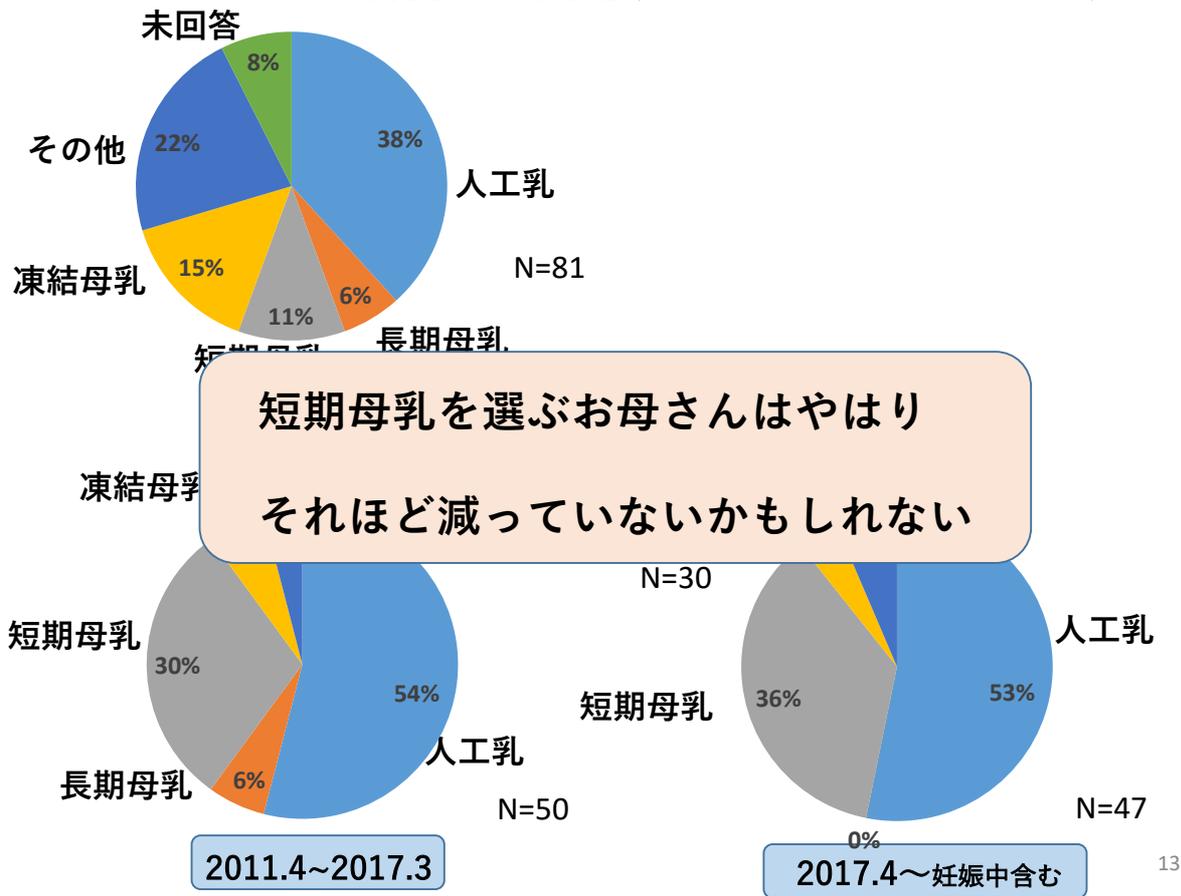
11

キャリアマザーの授乳法の変化(妊娠中のお母さん含む)



12

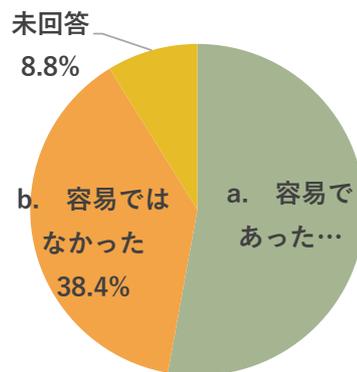
キャリアマザーの授乳法の変化(妊娠中のお母さん含む)



すでに出産されたお母さん<II>の結果 (n= 159)

あなたが選択した乳汁栄養法は容易でしたか。

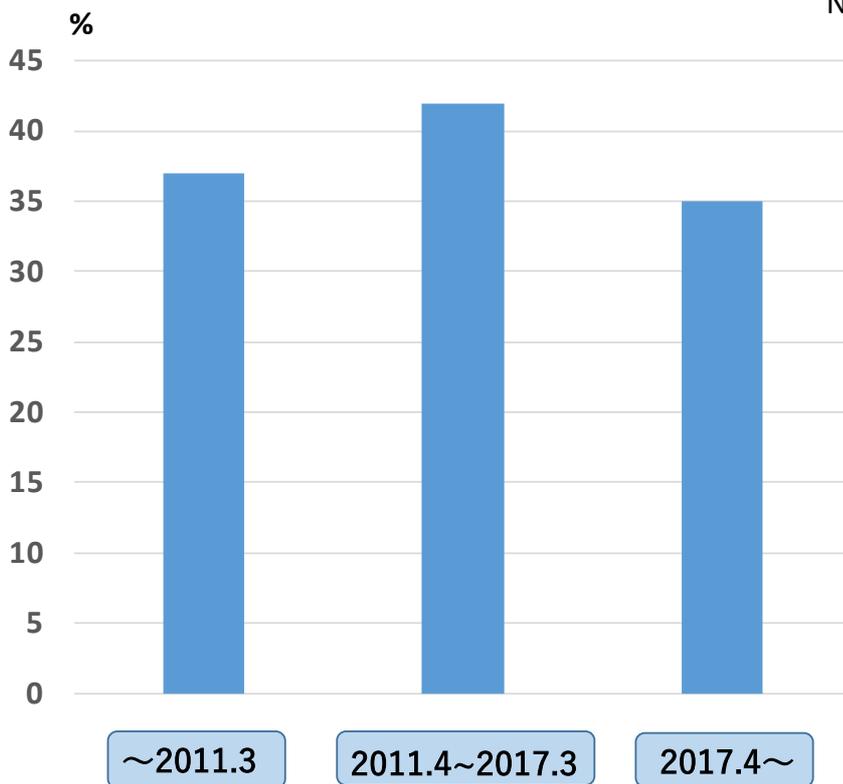
	全体					九州・沖縄		それ以外	
	①	②	③	合計	%	n	%	n	%
a. 容易であった	38	28	18	84	52.8	20	64.5	64	50.0
b. 容易ではなかった	30	21	10	61	38.4	9	29.0	52	40.6
未回答	13	1	0	14	8.8	2	6.5	12	9.4
合計	81	50	28	159	100.0	31	100.0	128	100.0



※子の生年月日 ①2011年3月31日以前 ②2011年4月1日~2017年3月31日 ③2017年4月1日以後
 ※子の生年月日別の合計と地域別の合計は、無回答があるため必ずしも一致しない

あなたが選択した乳汁栄養法は容易でしたか？
 - 容易ではなかったと回答したお母さんの割合

N=159



15

すでに出産されたお母さん<II>の結果 (設問10にて b. 選択者 n=61)

選択した乳汁栄養法は容易ではなかった」と回答した方に伺います。
 どのような点が大変だったでしょうか。(複数回答可)

	全体					九州・沖縄		それ以外		n
	①	②	③	合計	%	n	%	n	%	
a. 母乳を中断することが難しかった	4	8	1	13	21.7	2	22.2	11	21.6	13
b. 母乳の凍結・解凍が煩雑であった	11	5	0	16	26.7	1	11.1	15	29.4	16
c. 周囲から人工栄養にしていることを指摘され肩身が狭かった	10	13	7	30	50.0	6	66.7	24	47.1	30
d. 母乳を与えられないことの罪悪感にさいなまれた	17	18	9	44	73.3	7	77.8	37	72.5	44
e. 医療者の支援が不十分であった	4	4	1	9	15.0	0	0.0	9	17.6	9
f. 家族の協力が得られなかった	2	1	0	3	5.0	0	0.0	3	5.9	3
g. その他	9	6	1	16	26.7	1	11.1	15	29.4	16
合計	30	20	10	60	100.0	9	100.0	51	100.0	

※子の生年月日 ①2011年3月31日以前 ②2011年4月1日~2017年3月31日 ③2017年4月1日以後

※子の生年月日別の合計と地域別の合計は、無回答があるため必ずしも一致しない

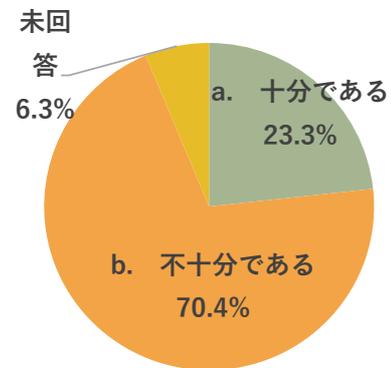
※設問10にて61名が「b.容易ではなかった」と回答、うち1名はa.~g.のいずれにも回答がなかったため、60名を母数として%算出

16

すでに出産されたお母さん<II>の結果 (n= 159)

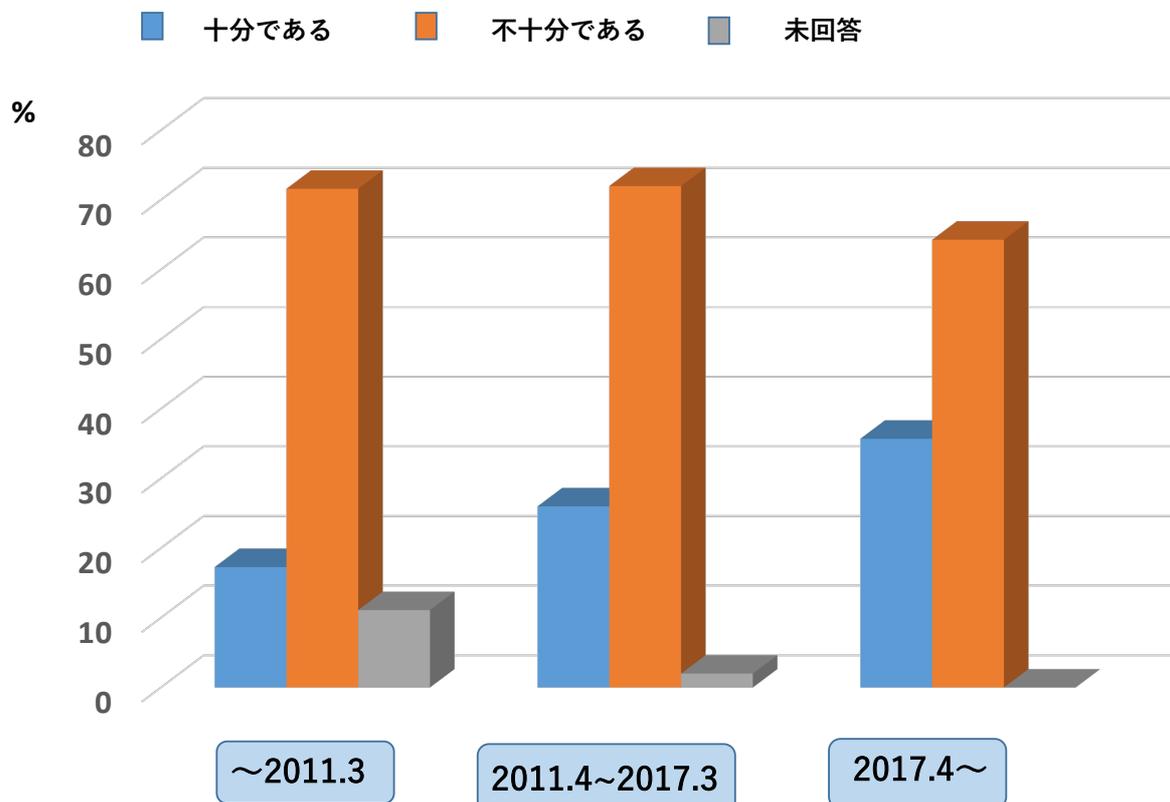
妊娠から分娩、子育ての経過のなかでHTLV-1母子感染やその予防に関する医療者の支援は十分だと思いますか。

	全体					九州・沖縄		それ以外	
	①	②	③	合計	%	n	%	n	%
a. 十分である	14	13	10	37	23.3	11	35.5	26	20.3
b. 不十分である	58	36	18	112	70.4	17	54.8	95	74.2
未回答	9	1	0	10	6.3	3	9.7	7	5.5
合計	81	50	28	159	100.0	31	100.0	128	100.0



※子の生年月日 ①2011年3月31日以前 ②2011年4月1日～2017年3月31日 ③2017年4月1日以後
 ※子の生年月日別の合計と地域別の合計は、無回答があるため必ずしも一致しない

17



18

すでに出産されたお母さん<II>の結果
(設問12にて b. 選択者 n=112)

妊娠から分娩、子育ての経過のなかでHTLV-1母子感染やその予防に関する医療者の支援は不十分であると回答した方に伺います。それはどのような点でしょうか。(複数回答可)

	全体					九州・沖縄		それ以外		
	①	②	③	合計	%	n	%	n	%	
a. 母子感染予防についての説明が不十分である	14	9	3	26	23.2	7	41.2	19	20.0	26
b. 医療者がHTLV-1母子感染についてよくわかっていない	21	16	5	42	37.5	7	41.2	35	36.8	42
c. 具体的な栄養法の支援が欲しい	15	11	6	32	28.6	6	35.3	26	27.4	32
d. 母親の気持ちに寄り添って指導して欲しい	27	18	10	55	49.1	10	58.8	45	47.4	55
e. 産婦人科から小児科への連携がほとんどない	13	16	9	38	33.9	3	17.6	35	36.8	38
f. 相談先がわからなかった	34	16	9	59	52.7	5	29.4	54	56.8	59
g. その他	5	9	1	15	13.4	2	11.8	13	13.7	15
合計	58	36	18	112	100.0	17	100.0	95	100.0	

※子の生年月日 ①2011年3月31日以前 ②2011年4月1日～2017年3月31日 ③2017年4月1日以後

※子の生年月日別の合計と地域別の合計は、無回答があるため必ずしも一致しない

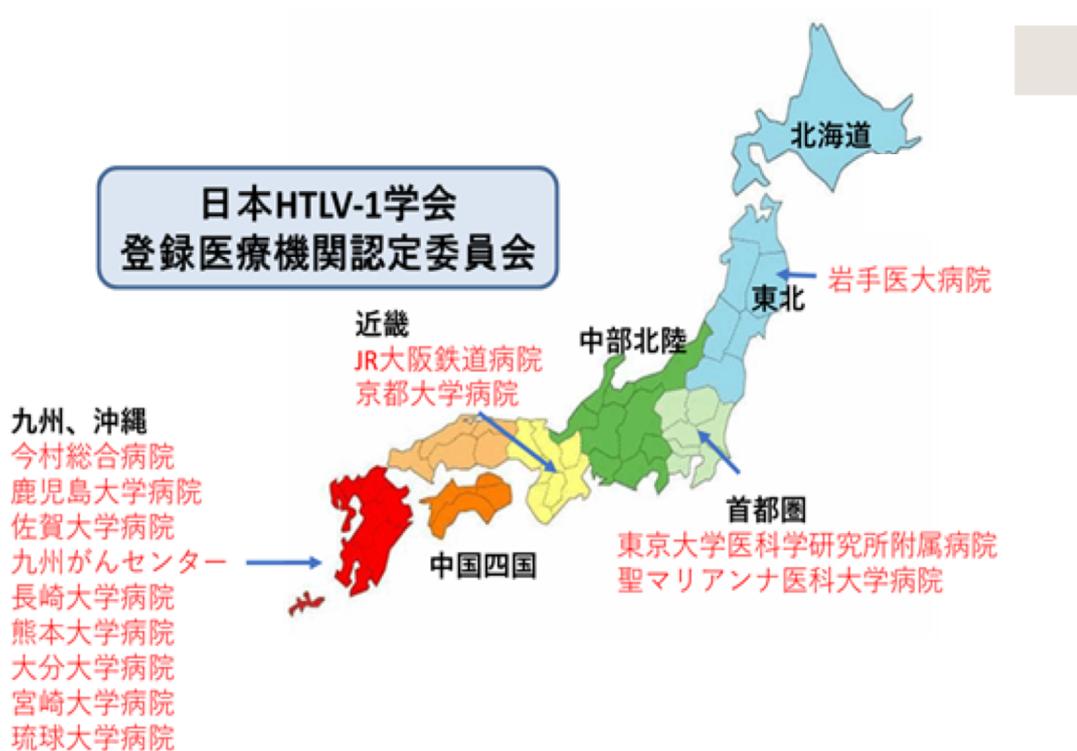
※設問12にて「b.不十分である」と回答した112名を母数として%算出

日本HTLV-1学会登録医療機関 募集のお知らせ



この度、日本HTLV-1学会は、HTLV-1感染者の診療および相談支援にあたり、地域ごとの医療機関、保健所、赤十字血液センター、官公庁などにおけるHTLV-1感染者への対応の支援を行うことを目的とした「日本HTLV-1学会登録医療機関」の制度を開始いたしました。

- ☐ [日本HTLV-1学会登録医療機関制度規則](#)
- ☐ [日本HTLV-1学会登録医療機関制度施行細則](#)
- ☐ [日本HTLV-1学会登録医療機関の設置について \(2018.4.10\)](#)
- ☐ [日本HTLV-1学会登録医療機関制度の発足について \(2019.3.11\)](#)
- 📄 [日本HTLV-1学会登録医療機関認定申請書 \(docx形式15KB\)](#)
- 📄 [日本HTLV-1学会登録医療機関年次報告書 \(pptx形式42KB\)](#)



令和元年度分担研究報告書
鹿児島のフォローアップ結果と課題

研究分担者（名前）根路銘安仁（所属）鹿児島大学医学部保健学科成育看護学講座
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
（名前）山本直子（所属）鹿児島大学医学部保健学科成育看護学講座
（名前）水野昌美（所属）鹿児島大学医学部保健学科成育看護学講座

研究要旨

（目的）鹿児島のフォローアップ状況とフォローアップ中に生じた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、栄養ダイアリーの令和元年 12 月 31 日時点までの回収率を集計し 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した。

（結果）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・辞退者・脱落例は昨年から増加しなかった。3 歳まで 283 名が達し、調査票を回収できたのは 168 名 (59.4%) であった。辞退者はほぼ 1 歳までに辞退していた。辞退者の中に、3 歳時の抗体検査が怖いためのものもいた。県外移行例は 1 か月健診後に多く、県外転勤が辞退理由となるものもあった。脱落例は郵送物等が届かず不明となったものは各年代でみられた。

母子感染例は昨年度までの 3 名から 3 名増え 6 名であった。人工栄養法の 1 名と短期母乳法で断乳もできた 2 名が母子感染した。鹿児島県での抗体検査を実施したものの母子感染率は 3.6% であった。1 名前回妊娠時 WB 法判定保留で PCR 陰性であったが、今回妊娠時の確認検査 (LIA 法) 陽性となった症例を経験した。

（考察）最終的には 6 割弱の回収率であったのは、研究で PCR 陰性で辞退、調査の負担もあったが、研究協力者は若い世代であり転居移動が多いことが関与している可能性があった。今回、選択した栄養法を完遂したが母子感染した症例が増えたため、母子感染者のフォローアップの必要性が見いだされた。また、PCR 法陰性例への対応は課題があることが確認された。

（結論）鹿児島県で一定のフォローアップができ、母子感染率も従来と比べ、栄養法選択により母子感染率が高まることは無かった。また、妊娠時スクリーニングの PCR 検査の取り扱いの課題、3 歳時母子感染確認検査および母子感染例のフォローアップ体制の課題が見出された。

A. 研究目的

鹿児島県の母子感染対策のコホート研究に参加者のフォローアップから生じた問題への対応から、新たな研究課題を見出す。

- 1) フォローアップの最終状況と課題
- 2) 最終の母子感染率
- 3) フォローアップ中に生じた問題

B. 研究方法

- 1) フォローアップの最終状況と課題

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) の令和元年 12 月 31 日時点までの回収状況を集計した。

- 2) 最終の母子感染率

3 歳調査票が回収できたも中での感染率を集計し 1 年間での変化を検討した。

- 3) フォローアップ中に生じた問題

フォローアップ中に明らかになった問題を検討した。

C. 研究結果

- 1) フォローアップの最終状況と課題 (図 1)

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・辞退者・脱落例

は昨年から増加しなかった。3歳まで283名が達し、調査票を回収できたのは168名(59.4%)であった。

辞退者は20名で19名が1歳までに辞退していた。同意取得から出生までに5名が辞退し、母体の悪化による転院で1名、PCR陰性1名、個人的都合3名であった。個人的都合の1名は、研究体制で役場への情報提供が嫌とのことであった。

また、1か月健診までに、子どもの病気で2名、書類が多く困難で1名、個人的都合が1名いた。3か月健診までに4名が個人的都合で辞退した。1歳までに、多忙や書類記載困難で2名、母親の病気で1名、県外転勤でフォローアップ施設が無く1名、3歳時の採血結果が怖いため1名辞退していた。残りの1名は、県外転勤でフォローアップ施設が無く辞退となった。また、県外転勤でも7名は移行ができた。

住所不明による脱落例は、1歳までに14名、2歳までに16名、3歳までに3名の33名であった。

2) 最終の母子感染率

母子感染例は昨年度までの3名から3名増え6名であった。人工栄養法の1名と短期母乳法で断乳もできた2名が母子感染した。鹿児島県での抗体検査を実施したものの母子感染率は3.6%であった。

3) フォローアップ中に生じた問題

a 3名の母子感染例

母子感染者は、研究分担者が直接電話もしくは面談を行った。全体の感染率も提示し選択した栄養法による感染ではなく、避けられなかったものであると説明した。子どもの今後のフォローアップについて、子どもへの説明時期と方法について質問があった。

b PCR陰性例の陽性化

前回妊娠時WB法判定保留のため研究班で実施したPCR法では陰性であったが、今回妊娠時の確認検査(LIA法)で陽性となった症例を経験した。

D. 考察

最終的には6割弱の回収率であったのは、研究でPCR陰性で辞退、調査の負担もあったが、研究協力者は若い世代であり転居移動が多いことが関与している可能性があった。そのため、コホート研究でのフォローアップの難しさが感じられた。現時点で3歳に達したものの、調査票を回収できていない115名の中にも3歳児の抗体検査に

ついて不安を感じて相談してくるものもあり、児の抗体検査については、今後、実施時期や感染確認時の説明法、フォローアップや児への説明時期や方法について課題が見いだされた。

今回、選択した栄養法を完遂したが母子感染した症例が増えたため、母子感染者のフォローアップの必要性が見いだされた。また、前回の症例を含めPCR法陰性例への対応は課題があることが確認された。

E. 結論

鹿児島県で一定のフォローアップができ、母子感染率も従来と比べ、栄養法選択により母子感染率が高まることは無かった。また、妊娠時スクリーニングのPCR検査の取り扱いの課題、母子感染確認検査実施時期や感染確認時の説明法、フォローアップや児への説明時期や方法について課題が見いだされた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

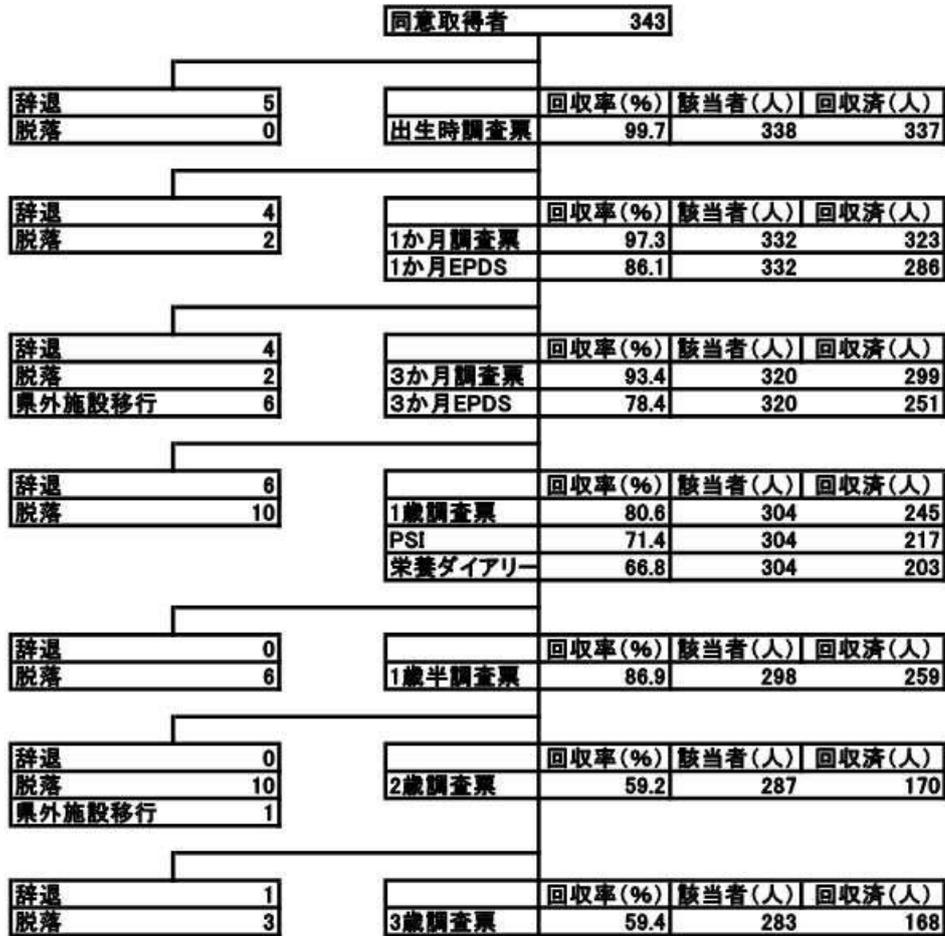


図1 研究対象者フォローアップ状況

令和元年度分担研究報告書

妊婦 HTLV-1 スクリーニングを契機に離婚に至った 2 事例

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）中嶋有美子（所属）長崎大学病院小児科

研究要旨

妊婦 HTLV-1 抗体スクリーニングを契機にキャリアであることが夫や姑に知れて、離婚に至った事例を 2 件経験した。今回浮上した問題点は、（1）キャリア妊婦の夫や実母の HTLV-1 抗体検査の実施の是非、（2）母子健康手帳への検査結果の記載の是非、そして（3）妊婦がキャリアである場合、本人（妊婦）以外の人達（特に夫やその家族）に伝えるかどうかは、慎重に検討すべきだということである。子どもへの栄養方法という重要な問題は、夫婦で一緒に考えるべきだと思うし、キャリアであることを知った妻を夫にしっかり支えて欲しいとも思う反面、今回の事例のような残念な結末を迎えることもある。メリットとデメリットを十分に理解し、妊婦の意向を踏まえて個別にしっかり検討すべき事案であると思う。

A.研究目的

妊婦 HTLV-1 抗体スクリーニングを契機にキャリアであることが夫や姑に知れて、離婚に至った事例を 2 件経験した。

現在のスクリーニングシステムや現場での対応の問題点の考察とともに報告する。

B.研究方法

長崎県内でキャリアと判明した妊婦に関しては、子どものか月健診の後で基幹病院小児科において栄養方法の確認、短期母乳や凍結母乳を選択していた場合のフォロー、母親の悩みや疑問に応えるカウンセリング、3 歳以降での子どもの抗体検査のリマインドなどに対応している。その他、産科側から諸々の問題点が指摘された場合の紹介を受ける事がある。

今回はそういう事例の中で、現行の母子感染予防事業の運用における問題点を浮上させた 2 例を紹介する。

C.研究結果

事例 1：流行地で生まれた 30 代女性。輸血歴はない。元看護師。

結婚後初回妊娠時のスクリーニング検査で HTLV-1 抗体陽性で、WB 法および PCR でキャリアと確定。その後実母と夫が自発的に HTLV-1

抗体検査を受け、どちらも陰性と判明した。

夫側の家族がこの結果から「夫以外の男性との性行為による感染」と考えて女性を非難、夫とも不和になって離婚になってしまった。

「夫以外の男性からの感染は有り得ない」と女性は検査結果を受け入れず、自費で検査を繰り返していたため、紹介を受けた。カウンセリングを行い、幼少時の「もらい乳」など他にも感染の機会はあったと伝えた。それにより結果を受け入れることができ、今後のことに前向きになった。

事例 2：1986 年に長崎県で生まれた 30 代女性。母乳栄養で育った。

1987 年から長崎県で妊婦の HTLV-1 スクリーニング事業が開始され、この女性の母親は妹の妊娠時にキャリアであることが判明。妹は完全人工栄養で育てられ、未感染であることが確認された。女性は結婚前に献血で HTLV-1 キャリアと判明していたものの、結婚する際、自分がキャリアであることを夫や義両親に告げていなかった。妊娠して母子健康手帳の HTLV-1 抗体検査結果を見た夫や姑から問い質され、結婚前からキャリアだと知っていたこともカミングアウトした。結果、夫や義母からは子どもに母乳をあげることも出来ないのにそれを隠したと罵られ、出産前に離婚調停に進んでしまった。

D. 考察

事例1から浮上した問題点の一つは、キャリア妊婦の夫や実母の HTLV-1 抗体検査の実施の是非である。HTLV-1 の感染経路として垂直感染（主に母乳）と水平感染（主に夫・パートナーからの性行為感染）が知られているため、実母と夫を調べて共に陰性であった場合は、今回のように夫以外からの性行為感染と直結され、それが家庭騒動に繋がり得る。妊婦の検査が垂直感染とそれによる将来の ATL 発症の一次予防に繋がるメリットがある一方で、その夫や実母に検査を行うメリットは現時点では殆どない。検査の実施の是非は、十分に検討すべきである。

事例2から浮上した問題点の一つは、母子健康手帳への検査結果の記載の是非である。母子健康手帳は母子の健康管理に関わる全ての職種が共有する貴重な情報源であり、これによってきめ細やかなサポートが可能となる。HTLV-1 についても、栄養方法の選択の理由が共有されることや子どもの抗体検査のリマインドに有用と考えられる。その一方で、本人が知られたくない他者にキャリアであることを知られてしまうことにも繋がる。HTLV-1 に限らず、HIV はもちろんのこと、B 型肝炎ウイルスや梅毒やクラミジアの感染についても、他者には知られたくない情報である。

両方の事例から浮上する問題点として、キャリア妊婦が当人以外の人達（特に夫やその家族）に伝えるかどうかは、慎重に検討すべきだということである。子どもへの栄養方法という重要な問題は、夫婦で一緒に考えるべきだと思うし、キャリアであることを知った妻を夫にしっかり支えて欲しいとも思う反面、今回の事例のような残念な結末を迎えることもある。メリットとデメリットがそれぞれあるが（表 1）、妊婦の意向を踏まえて個別にしっかり検討すべき事案であると思う。

E. 結論

HTLV-1 キャリアであることから離婚に至

った事例の教訓は大きい。妊婦のスクリーニングは、本人に HTLV-1 関連疾患（特に成人 T 細胞白血病）のリスクを突きつけ、さらに周囲からの偏見を招きかねない医療行為であることを改めて認識し、告知の在り方を見直し、カウンセリング・サポート体制の強化に努めるべきだと考える。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 森内浩幸：HTLV-1 と中枢神経感染症～HTLV-1 の母子感染. *NEUROINFECTION* 24(2) : 137, 2019

2. 学会発表

1) 森内浩幸：「HTLV-1 と中枢神経感染症～HTLV-1 の母子感染」、第 30 回日本神経感染症学会学術集会、東京都、2019 年 10 月 12 日

2) 中嶋有美子、森内浩幸、柳原克紀：「妊婦 HTLV-1 スクリーニングを契機に離婚に至った 2 事例」、第 6 回日本 HTLV-1 学会学術集会、宮崎、2019 年 8 月 24 日

3) 中嶋有美子、森内浩幸、柳原克紀：「HTLV-1 の夫婦間感染に続いて母子感染が起きる症例は稀ではない」第 51 回日本小児感染症学会学術集会、北海道、2019 年 10 月 26 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1. キャリア妊婦が夫（パートナー）に HTLV-1 感染の事実を伝えることのメリット・デメリット

メリット	デメリット
①子どもへの栄養方法という大切な問題は両親揃って考えるべき	①キャリアであることを知った夫やその家族が偏見を持ち、家族関係が崩壊する恐れがある
②キャリアだと知った妻が抱える様々な心理的トラブルを夫に支えてもらうべき	②感染源（実母や夫）がキャリアであ

<p>③自分の感染源（殆どの場合は実母または夫）が自分自身の感染の有無を調べるかどうかのオプションを与えるべき</p> <p>④夫への感染を防ぐ手段を講じるオプションを与えるべき</p>	<p>るとわかったとしても、現時点では何ら発症抑制の手立てはない</p>
---	--------------------------------------

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤（健やか次世代育成総合）研究事業（H29-健やか-指定-003）
令和元年度分担研究報告書

わが国における母乳バンクのエビデンス創出のための研究
研究分担者 水野克己 昭和大学医学部小児科学講座

研究要旨

極低出生体重児やハイリスク新生児にとって経腸栄養の第一選択は児の母の母乳（以下「自母乳」）である。NICU では、自母乳が得られない場合には、“もらい乳”（感染対策等されていない、一般の提供者からの母乳）が利用されている状況が散見されるが、“もらい乳”による多剤耐性菌のアウトブレイクが生じたこともあり、“もらい乳”は必ずしも安全とはいえない面もある。自母乳が得られない場合、または使用できない場合の選択肢として、適切に安全管理されたドナーミルクがある。2017年に一般社団法人日本母乳バンク協会が設立され、現在、昭和大学江東豊洲病院において母乳バンクが運営されている。今後の全国的な展開を見据え、今回、これまでにドナーミルクを利用した10施設と現在、母乳バンクの開設に取り組んでいる2施設にアンケート調査を行い、今後の母乳バンクの在り方について検討した。また、母乳バンクのポスター・ドナー向け・レシピエント家族向けの冊子も作成することで国民への理解も深めることを目的とした。

A. 研究目的

早産児、特に極低出生体重児や消化管疾患・心疾患があるハイリスク新生児にとって経腸栄養の第一選択は児の母の母乳（以下「自母乳」）である。NICU では、自母乳が得られない場合には、“もらい乳”（感染対策等されていない、一般の提供者からの母乳）が利用されている状況が散見されるが、“もらい乳”による多剤耐性菌のアウトブレイクが生じたこともある（1）。この施設ではその後、母乳が得られない場合は人工乳を使用したところ、壊死性腸炎の発症が増加したことを報告している（2）。このように“もらい乳”は必ずしも安全とはいえない一方で超早産児に人工乳を与えるリスクもある。

海外では自母乳が得られない場合、または使用できない場合の選択肢として、適切に安全管理されたドナーミルクがある。こうした

中、NICU における栄養管理の向上等を目指し、2017年に一般社団法人日本母乳バンク協会が設立され、現在、昭和大学江東豊洲病院において母乳バンクが運営されている。設立後、徐々に本母乳バンクを使用するNICU施設が増加してきており、一か所の母乳バンクだけでは、すべての需要に対応できない状況になりつつある。またその有効性の観点からも、現在、複数の地域において新たに母乳バンクを創設する動きもある。実際に母乳バンクのドナーミルクを利用している施設に現在の利用について確認するとともに、今後望ましい母乳バンクの在り方・レシピエント基準についてアンケート調査を行った。

B. 研究方法

これまでにドナーミルクを利用した10施設と今後、HMB開設に取り組んでいる2施設

にアンケート調査（表）を担当者にメールを送って回答してもらった。

C. 研究結果

これまでにドナーミルクを利用した人数は2014年から使っていた昭和大学江東豊洲病院がもっとも多く60人、次いで奈良県立医大が30人、都立小児総合医療センターが28人であった。昭和大学病院は2018年11月からドナーミルクを利用し始めたため、1年のみであったが、極低出生体重児は1例を除いて全例使用しているため22人であった。

図2に「経腸栄養開始の際に母親の母乳が得られない・使えないときなにを用いるか（複数回答）」に対する回答を示す。ドナーミルクを利用するため、低出生体重児用調製粉乳は用いないと答えた施設は3施設（昭和大学江東豊洲病院・昭和大学病院・奈良県立医大）のみであり、成育医療研究センターは出生体重1000g未満ではドナーミルクを利用するが、出生体重1000g以上では原則人工乳、都立小児総合医療センターはドナーミルクまたは人工乳という回答であった。もらい乳を利用している施設は成育医療研究センターと藤田医科大学であった。なお、成育医療研究センターでは倫理委員会の承認を得ており、レシピエント代諾者・ドナー双方から文書による同意を得たうえでやっている。一方、藤田医科大学では倫理委員会の承認は得ておらず、レシピエント代諾者・ドナー双方からは口頭での同意で行っている。

母親の母乳が使えないときは人工乳のみと記載した施設は長野こども病院、千葉大学、沖縄県立中部病院、埼玉医大総合医療センター、聖隷浜松病院であり、聖マリアンナ医科大学は、原則は人工乳と回答していた。

図3は経腸栄養開始時間を示す。生後24時間以内に始めると答えた施設が約8割（10/13施設）を占めた（1施設は12-24または24-48時間と2つ回答あったためN=13となっている）。2014年の全国調査で生後24時間以内に経腸栄養を開始すると答えた施設が35%だったことを考えると割合は倍以上に増えたことになる。母乳バンクを利用する一つの目的は生後早期からドナーミルクを使って経腸栄養を開始することであり、今回の調査でも3施設は極低出生体重児は原則として生後12時間から経腸栄養を開始していた。

レシピエント代諾者に説明して同意を得るタイミングとしては、出産前が4施設、出産後の初回面会が2施設であった（図4）。原則的には低出生体重児用調製粉乳を使い、有害症状がある場合には“必要になった時”に説明して同意を取っていた。原則として両親そろって説明する施設が大半であった。

ドナーミルクを利用する対象としては、超低出生体重児と壊死性腸炎リスクがある児は全施設で対象と回答された、それ以外では消化器外科疾患を合併した児、極低出生体重児を対象とする施設も散見された（図5）。

母乳バンクの設立を希望している施設がすでに稼働している昭和大学江東豊洲病院を除く11施設中8施設あった。

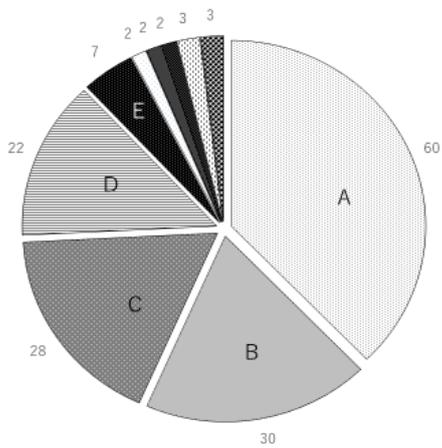


図1：これまでにドナーミルクを与えた人数
 A:昭和大学江東豊洲病院、B：奈良県立医大、C:都立小児総合医療センター、D 昭和大学、E：成育医療研究センター、他は聖マリアンナ医科大学、沖縄県立中部病院、聖隷浜松病院、埼玉医大総合医療センター、千葉大学

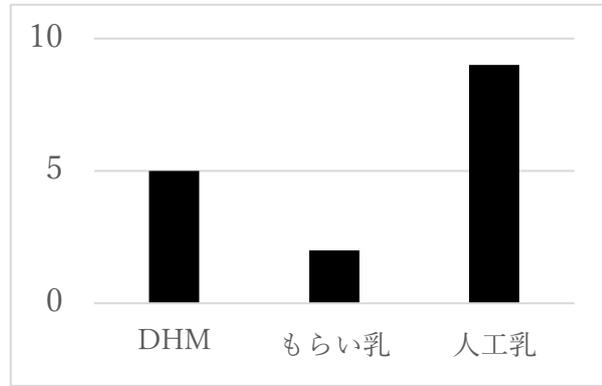


図2：母乳が得られない場合利用するもの

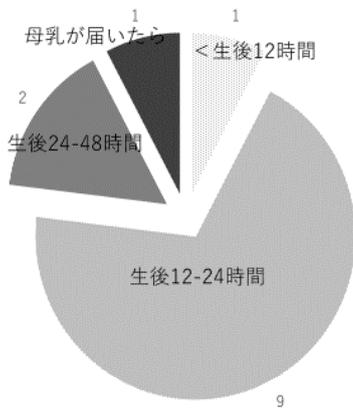


図3 経腸栄養開始時間

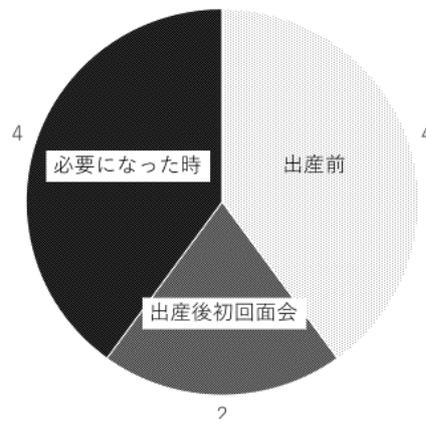


図4 ドナーミルクに関して説明するタイミング

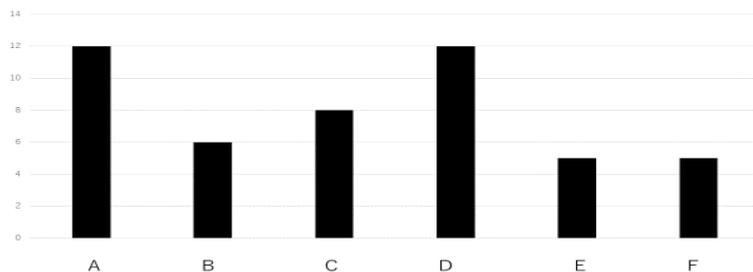


図5 母乳バンクのドナーミルク適応症例

X軸は適応と考える症例（A:超低出生体重児、B:極低出生体重児（1000g以上）、C:消化器外科疾患合併、D:壊死性腸炎リスクがある児、E:消化管アレルギー、F:HTLV-1キャリアなど母乳を与えにくい状況）を複数回答。Y軸は適応症例と答えた施設数。

D 考察

近年、超早産児であっても生後早期から経腸栄養を開始することに伴い、短期予後の改善が報告されるようになり、生後24時間以内から経腸栄養を開始することが標準化される傾向にある（3）。自母乳が得られない状況で生後24時間以内から経腸栄養を開始するには、低出生体重児用調製粉乳による栄養、もしくは低温殺菌されていない母乳である“もらい乳”を与えられることになる。低出生体重児用調製粉乳は新生児壊死性腸炎の危険を高めてしまい、“もらい乳”はウイルス・細菌感染のリスクは否定できないといった欠点がある。生後早期からドナーミルクを利用するためには母乳バンクに関する説明は出産前におきたい。一方で、母親の思いも考えると出産する前から母親の母乳ではなく母乳バンクのドナーミルクを使うという説明を聞くのも抵抗があるだろう。あくまでも母親の母乳がでるようになるまでの“つなぎ”であること

を強調しつつ、超早産児に対する母乳栄養・早期経腸栄養開始の利点をわかりやすく説明が求められる。今回の調査より、ドナーミルク使用を拒否された経験をもつ施設も少なくなく、生後早期から経腸栄養を開始するためにはわかりやすいパンフレット作成が欠かせないと考えた。なお、ドナーミルクの説明は両親そろってというところが多かった。なお、母乳バンクを利用したことがある施設でも母乳が得られない場合には、ルチーンとして低出生体重児用調製粉乳を用いていることがわかった。低出生体重児用調製粉乳で問題が起こった場合にドナーミルクを利用するという考え方をしている施設も少なくないと推測される。

ドナーミルクをどのような児に利用するのかも重要な課題である。上記アンケート調査結果では図に示すように超低出生体重児・壊死性腸炎発症リスクのある児をドナーミルクの適応と考える施設が多かった。これは2014年に行ったアンケート調査（4）でも約3/4の新生児科医師が極低出生体重児、壊死性腸炎発症リスクのある児と回答し、約1/3はHTLV-1キャリアなど母乳を与えにくい状況・乳児新生児消化管アレルギーも適応にあげていた。

E 結論

今回の調査より、母乳バンクから提供されるドナーミルクを利用している施設であっても、母親の母乳が得られない場合は原則的に低出生体重児用調製粉乳を用いている施設が少なくなかった。一方、生後12時間から経腸栄養を開始する“経腸栄養の標準化”の見地からドナーミルクを利用している施設も少数ではあるが認められた。海外でも母乳バンクの役割を母親の母乳がでるまでの“つなぎ”ととらえる施設が増えており、今後、日本の新生児医療においても同様の現象が起こる可能性は高い。その際に適切に対応できるよう運用基準の見直しを含めて今後の課題と考える。

引用文献

1. Nakamura K, Kaneko 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 Infect* 2016;92:42-6
2. 羽田謙太郎、佐藤真紀、郷勇人、他 当院における極低出生体重児の壊死性腸炎増加に対する検討 第52回日本周産期新生児医学会（富山）2016.7
3. 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
4. Mizuno K, Sakurai M, Itabashi K. Necessity of human milk banking in

Japan: Questionnaire survey of neonatologists. *Pediatrics International* 2015;57 : 639-644

研究発表

1. Mizuno K, Mikawa T, Tanaka K, Kohda C, Ishii Y. Microwave treatment for the prevention of cytomegalovirus infection via breast milk. 5th International EMBA congress. Oct 10-11th Turin, Italy, 2019
2. Mizuno K. Human milk bank and donor milk in Japan. *Research on Human milk and Lactation*. May 10-12th, 2019 Beijing, China

*****質問*****

1. これまでにドナーミルクを使った人数を教えてください：()人
2. 2018 年度入院数：出生体重 1000g 未満 ()人、1000～1500 g ()人
3. DHM 以外にもらい乳も使っていますか
A) いいえ
B) はい：以下にお答えください

“はい”とお答えいただいた先生に：

★ドナーの選定基準はありますか

- A) ある：具体的に教えてください
()
- B) 特に決めていない

★もらい乳は倫理委員会で承認されていますか：はい・いいえ

★もらい乳を使うときは（複数回答可）

- A) その母乳の母親に文書による同意を得ている
- B) その母乳の母親に口頭で同意を得ている
- C) 与える児の両親（もしくは母親）に文書による同意を得ている
- D) 与える児の両親（もしくは母親）に口頭で同意を得ている

★もらい乳が原因と考えられた感染症はありますか、疑いも含めて（ある・ない）ある場合可能であれば具体的に教えてください（)

“いいえ”とお答えいただいた先生に：

- もらい乳を使っていない理由を教えてください（複数回答可）
- A) 感染リスクがあるから

B) 母乳バンクが利用できるから

C) そのほか

4. 極低出生体重児において、経腸栄養開始時に母親の母乳が使えないとき、用いる栄養はどれですか

- A) ドナーミルク
- B) もらい乳
- C) 人工乳
- D) 糖水
- E) そのほか ()

5. 超低出生体重児に経腸栄養を開始する一般的な時期は以下のどれですか

- A) 生後 12 時間以内
- B) 生後 12～24 時間
- C) 生後 24～48 時間
- D) 上記以外 ()

6. DHM を使うことを代諾者の方に説明をして断られたことはありますか

- A) ある
- B) ない

7. 問6であると答えられた先生へ：どうして断られたと感じましたか

- A) 他人の母乳だから
- B) 人工乳でもよいから
- C) 自分の母乳以外は与えたくないから
- D) そのほか

8. 代諾者に説明するのはどのタイミングですか

- A) できるだけ出産前
- B) 出産後初回面会
- C) 24 時間経過した時点

D) そのほか)

9. DHM の説明を行う対象は

- A) 両親そろって
- B) 母親のみ
- C) 父親のみ
- D) そのほか

お忙しいところご協力いただき、本当にありがとうございました。

最後に、この分担研究に期待することがございましたら、ぜひご記載をお願いします

10. DHM の対象はどうあるべきと思われますか(複数回答可)

- A) 超低出生体重児
- B) 極低出生体重児
- C) 消化器外科疾患合併児
- D) 壊死性腸炎のリスクがある児
- E) 新生児乳児消化管アレルギー合併児
- F) HTLV-1キャリアなど母乳を与えにくい状況にある女性の児
- G) 母乳がでないが母乳を与えたい女性の児
- H) その他 ()

11. 自施設に母乳バンクを作る予定はありますか

- A) ある：問8へ
- B) ないが作りたい：問12へ
- C) 関心がない

12. 母乳バンクを立ち上げる時の問題点は何か(複数回答可)

- A) 人員確保
- B) 部屋(場所)の確保
- C) 資金の確保
- D) ドナーの確保
- E) その他(自由回答)

答

:

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, Nerome Y, Uchimaruk, Watanabe T.	A nationwide antenatal human T-cell leukemia virus type-1 antibody screening in Japan.	Frontiers in Microbiology	11	595	2020
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 巻 増刊 号	599-601	2019
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
森内 浩幸	HTLV-1 と中枢神経感染症 ～ HTLV-1 の母子感染	NEUROINFECTION	24(2)	137	2019

研究成果の刊行物・別刷



A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan

Kazuo Itabashi^{1*}, Tokuo Miyazawa², Akihiko Sekizawa³, Akifumi Tokita⁴, Shigeru Saito⁵, Hiroyuki Moriuchi⁶, Yasuhito Nerome⁷, Kaoru Uchimarū⁸ and Toshiki Watanabe⁹

¹ Showa University Hospital, Tokyo, Japan, ² Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan, ³ Japan Association of Obstetricians and Gynecologists, Tokyo, Japan, ⁴ Japanese Pediatric Association, Tokyo, Japan, ⁵ The University of Toyama, Toyama, Japan, ⁶ Department of Pediatrics, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan, ⁷ Faculty of Medicine, School of Health Sciences, Kagoshima University, Kagoshima, Japan, ⁸ Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan, ⁹ Future Center Initiative, and Research Hospital of the Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

OPEN ACCESS

Edited by:

Akio Adachi,
Kansai Medical University, Japan

Reviewed by:

Antoine Gessain,
Institut Pasteur, France
Edward Murphy,
University of California,
San Francisco, United States

*Correspondence:

Kazuo Itabashi
kitaba@med.showa-u.ac.jp

Specialty section:

This article was submitted to
Virology,
a section of the journal
Frontiers in Microbiology

Received: 31 December 2019

Accepted: 18 March 2020

Published: 09 April 2020

Citation:

Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A, Tokita A, Saito S, Moriuchi H, Nerome Y, Uchimarū K and Watanabe T (2020) A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. *Front. Microbiol.* 11:595. doi: 10.3389/fmicb.2020.00595

Japan has been running a nationwide antenatal human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1) antibody screening program since 2010 for the prevention of HTLV-1 mother-to-child transmission. As part of the program, pregnant women are invited to take an HTLV-1 antibody screening test, usually within the first 30 weeks of gestation, during regular pregnancy checkups. Pregnant women tested positive on the antibody screening test undergo a confirmatory test, either western blotting or line immunoassay. In indeterminate case, polymerase chain reaction (PCR) is used as a final test to diagnose infection. Pregnant women tested positive on a confirmatory or PCR test are identified as HTLV-1 carriers. As breastfeeding is a predominant route of postnatal HTLV-1 mother-to-child transmission, exclusive formula feeding is widely used as a postnatal preventive measure. Although there is insufficient evidence that short-term breastfeeding during ≤ 3 months does not increase the risk of mother-to-child transmission compared to exclusive formula feeding, this feeding method is considered if the mother is eager to breastfeed her child. However, it is important that mothers and family members fully understand that there is an increase in the risk of mother-to-child transmission when breastfeeding would be prolonged. As there are only a few clinical studies on the protective effect of frozen-thawed breastmilk feeding on mother-to-child transmission of HTLV-1, there is little evidence to recommend this feeding method. Further study on the protective effects of these feeding methods are needed. It is assumed that the risk of anxiety or depression may increase in the mothers who selected exclusive formula feeding or short-term breastfeeding. Thus, an adequate support and counseling for these mothers should be provided. In addition to raising public awareness of HTLV-1 infection, epidemiological data from the nationwide program needs to be collected and analyzed. In most cases, infected children are asymptomatic, and it is necessary to clarify how these children should be followed medically.

Keywords: human T-cell leukemia virus type-1, nationwide antenatal screening, confirmatory test, mother-to-child transmission, infection, prevention

INTRODUCTION

While the majority of HTLV-1-infected individuals remain asymptomatic, the two well-recognized disease associations ATL and HAM/TSP are caused by the virus. HTLV-1 carriers are estimated to have a lifetime risk of 2–7% for the development of ATL (Iwanaga et al., 2012) and 0.25–3.8% for HAM/TSP (Yamano and Sato, 2012). Both these diseases exhibit serious clinical manifestations, and the associated prognosis remains poor despite therapeutic efforts (Katsuya et al., 2015; Willems et al., 2017). Numerous studies have demonstrated that MTCT through breastfeeding is the predominant route of HTLV-1 infection (Hino et al., 1987; Murphy et al., 1989; Hino, 2011), while HAM/TSP develops in both populations infected via vertical and horizontal routes (Bartholomew et al., 1998). Thus, antenatal HTLV-1 screening program is expected to play an important role, especially in reducing the number of ATL patients.

A first step in taking measures to prevent HTLV-1 MTCT is to determine whether the mother is infected. To date, there are no effective measures to prevent antenatal infection, but avoiding or restricting breastfeeding is expected to reduce the number of postnatal infections via MTCT. In turn, the prevalence of HTLV-1-associated diseases could be reduced, and the rising trend in the number of people with horizontal infection could be curbed to some extent. Non-endemic and endemic countries may have different views on the need to introduce a nationwide screening program, but in countries or areas where HTLV-1 is endemic, antenatal screening is likely to contribute to a reduction in the burden of associated diseases (Ribeiro et al., 2012; Rosadas et al., 2018).

In 2010, the Ministry of Health, Labor, and Welfare in Japan decided to conduct a nationwide HTLV-1 antibody screening program for all pregnant women (Nishijima et al., 2019). Japan is the first country in the world to conduct such a nationwide screening program. There are several factors to this— (1) Japan is the only developed country with >1 million HTLV-1 carriers (Satake et al., 2012); (2) HTLV-1 carriers are spreading throughout Japan due to internal population migration (Satake et al., 2012); (3) >4,000 adolescents and adults (77% female) are newly diagnosed annually (Satake et al., 2016); and (4) to date, no effective vaccines or antiviral regimens have been developed yet (Willems et al., 2017).

The United Kingdom National Screening Committee had considered antenatal HTLV-1 screening program three times, but the committee did not recommend introducing a screening program in the United Kingdom because of the low prevalence of HTLV-1 infection and the low risk for infected infants to develop a serious illness. The Committee maintained its conclusions after updating and reviewing the evidence in

2017 (UK National Screening Committee, 2017). However, Malik and Taylor (2019) analyzed the cost-effectiveness of a United Kingdom screening program using a highly conservative model of transmission and disease attribution. This analysis suggested that an antenatal screening program to identify HTLV-1 carriers and reduce transmission was potentially cost-effective in the United Kingdom.

In this review, we would like to introduce the nationwide antenatal screening program in Japan and discuss the associated issues.

ANTENATAL MOTHER SCREENING FOR HTLV-1 ANTIBODY

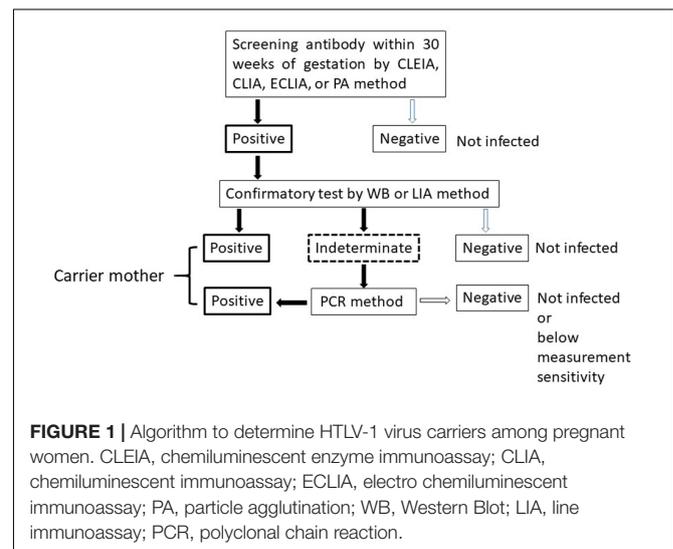
Algorithm for Virus Carrier Screening

The algorithm for HTLV-1 carrier screening during pregnancy in Japan is shown in **Figure 1**. HTLV-1 antibody screening is usually performed within the first 30 weeks of gestation to secure enough time for a carrier to gain access to the detailed information from healthcare providers and to select a suitable feeding method before labor. Confirmatory tests are performed for pregnant women with positive screening results. In indeterminate cases, PCR is used as a definite test to diagnose infection. Pregnant women who have either a positive confirmatory test or PCR-positive results are identified as HTLV-1 carriers.

Assays for HTLV-1 Antibody Screening

In Japan, laboratory screening for HTLV-1 infection has been routine practice for blood donors since 1986 (Inaba et al., 1989). Furthermore, following several cases of HAM/TSP and ATL in donors and recipients after organ transplantation, HTLV-1 screening has been proposed for both transplant donors and recipients (Gallo et al., 2016; Kawano et al., 2018; Moreno-Ajona et al., 2018).

Several assays for HTLV-1 antibody screening are available, including PA (Fujino et al., 1991), CLEIA (Morota et al., 2009),



Abbreviations: ATL, adult T-cell leukemia; CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; CLIA, chemiluminescent-immunoassay; electro-chemiluminescent immunoassay (ECLIA); ExFF, exclusive formula feeding; FTBME, frozen-thawed breast milk feeding; HAM/TSP, HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis; HTLV-1, human T-cell leukemia virus type-1; LIA, Line Immunoassay; MTCT, mother-to-child transmission; PA, particle agglutination; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells; PCR, polymerase chain reaction; PVL, proviral load; STBF, short-term breastfeeding; WB, Western Blot.

CLIA (Qiu et al., 2008), and ECLIA (Laperche et al., 2017). These assays are available in Japan because they are capable of processing large numbers of samples in a relatively short time. A multicenter performance evaluation study in Europe and Japan was carried out with the new ECLIA for HTLV-I/II antibody detection (Laperche et al., 2017). This study demonstrated a specificity of 99.83% and sensitivity of 100% in routine diagnostic samples, regardless of the geographic origin of the samples, the virus type, or the location of the testing laboratory. This assay has the sensitivity and specificity to support its use as a routine screening assay for detecting HTLV infection. The development of screening assays with high sensitivity and specificity has contributed to HTLV-1 detection.

However, antibody screening tests use different antigens and have different measurement principles, and the test results often do not match between them due to the methods used. In addition, these tests have a high false-positive rate, especially in non-endemic areas. For this reason, a confirmatory test must be performed following a positive screening test.

Confirmatory Test

According to data collected retrospectively by the Japan Association of Obstetricians and Gynecologists, the prevalence rate of pregnant women tested positive on a PA or CLEIA screening test was 0.32% (2,259/707,711) in 2011. Among 2,259 pregnant women who screened positive, 1,894 women (83.8%) underwent a WB test as a confirmatory test. Thus, the screening program was still in its early days, and confirmatory tests were not performed on all cases.

The number of WB positive, indeterminate, negative, and missing cases was 942 (49.7%), 212 (11.1%), 660 (34.8%), and 80 (4.2%), respectively. The rate of false-positive results was 14.0% (88/629) in Kyushu and Okinawa prefecture, which are endemic areas in Japan, whereas it was 45.2% (572/1,265) in other areas (Suzuki et al., 2014). The results show that the positive predictive value of any screening assay is low in non-endemic areas and generates a substantial number of false-positive results, highlighting the need for a confirmatory test (Morrison et al., 2015).

Western Bolt is the approach that has been the most frequently used for the confirmatory test. WB measures the serological reaction to both Gag core proteins (p19, p24, and p53) and the Env protein gp46 (WHO News and Activities, 1991). Unfortunately, WB exhibits a high proportion of indeterminate results (Garin et al., 1994; Filippone et al., 2012; Suzuki et al., 2014). Kuramitsu et al. (2017) explored the reasons why WB methods show a high proportion of indeterminate results. They revealed that the maximum proviral load (PVL) in WB-indeterminate samples from pregnant women was 1 copy/100 peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), and the median (0.01 copy/100 PBMCs) was approximately 100-fold lower than that of WB-positive samples, as determined by a PCR assay (Kuramitsu et al., 2017). They also reported that the proportion of HTLV indeterminates with detectable provirus was 16.5% (32/194) among pregnant women. Such carrier status may have a very low risk of developing ATL because the PVL is significantly lower than that necessary for the development of the disease

(>4 copies/100 PBMCs) (Iwanaga et al., 2010). The authors also observed mutations in the provirus which would interfere with host recognition of HTLV-1 antigens. Thus, they suggested that WB-indeterminate carriers have a low production of viral antigens due to these mechanisms.

Recently, the LIA has been implemented in Japan in replacement of WB. LIA was developed for the serological confirmation and discrimination of HTLV-1 and -2 infection (Zrein et al., 1998). This assay performs well in confirming HTLV-1 seropositivity by exhibiting a low incidence of indeterminate results. Further, the results are in good agreement with PCR results (Sabino et al., 1999; Umeki et al., 2017). It was reported that the number of indeterminate results was reduced by up to 90% when LIA was introduced to replace the WB confirmatory test (Thorstensson et al., 2002). Thus, LIA may be expected to decrease the costs of diagnosis.

However, PCR should be conducted for determining PVL in those cases where the confirmatory tests show indeterminate results. Nowadays, both LIA and qualitative PCR test are covered by the Universal Health Insurance system in Japan as part of the antenatal HTLV-1 screening program. If the PCR qualitative test is negative, it means that there is no infection or that the PVL is below the sensitivity of measurement (<4 copies/10⁵PBMCs).

HTLV-1 PREVALENCE AMONG PREGNANT WOMEN

The nationwide prevalence of HTLV-1 infection is generally estimated using blood donor data. Health studies on blood donors can be affected by a selection bias due to the healthy donor effect, in which donors are generally healthier than the general population (Atsma et al., 2011). Thus, the estimated number of HTLV-1 infected people might be underestimated. On the other hand, studies of pregnant women may have a bias in the opposite direction compared to studies of blood donors because of sexual intercourse with infected partner. The seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 in Western Europe is 6-fold higher among pregnant women (4.4 per 10,000) than that among blood donors (Taylor et al., 2005). Although the two populations were surveyed at different times in Japan, the prevalence rate among women in a 2005–2006 study of blood donors was 6.88 per 10,000 (Satake et al., 2012) compared to 16 per 10,000 for pregnant women in 2011 (Suzuki et al., 2014). More detailed information on prevalence in several countries of HTLV-1 infection in pregnant women is summarized in the review written by Rosadas and Taylor (2019). However, many of these reports are limited to endemic countries and areas.

FEEDING METHODS AS A POSTNATAL PREVENTIVE MEASURE

To date, there have been no randomized controlled trials investigating HTLV-1 MTCT rates by feeding method. All previous reports are observational studies, and the number of cases per study is often small.

Exclusive Formula Feeding

Since the main infection route of HTLV-1 MTCT is breastfeeding, it is reasonable to recommend avoiding breastfeeding. The ATL Prevention Program in Nagasaki revealed a marked reduction of HTLV-1 MTCT by ExFF from 20.3 to 2.5% (Hino, 2011). Nowadays, ExFF has been considered as the most reliable method for MTCT prevention (Ribeiro et al., 2012; Rosadas and Taylor, 2019).

Short-Term Breastfeeding

In Japan, the debate on the use of STBF on MTCT prevention has continued since the 1990s. It has been pointed out that the risk of MTCT is lower in STBF than in longer term breastfeeding (Takahashi et al., 1991; Maehama et al., 1992; Oki et al., 1992; Takezaki et al., 1997; Wiktor et al., 1997; Ureta-Vidal et al., 1999; Takezaki, 2009; Hino, 2011). One of the reasons may be that antibodies against HTLV-1 are transferred from the carrier mother *in utero* and block MTCT for several months after birth (Takahashi et al., 1991). However, the presence of antibodies decreases over the first few postnatal months of life, so HTLV-1 infection may occur when breastfeeding is prolonged. Another reason may be that the cumulative number of infected cells entering the gastrointestinal tract is limited due to short-term breastfeeding. It has been proposed that an infant can ingest a total of 10⁸ HTLV-1 infected cells before weaning (Yamanouchi et al., 1985). In contrast, substances contained in breastmilk such as tumor growth factor-β and lactoferrin, which are rich in colostrum (Albenzio et al., 2016; Morita et al., 2018), and prostaglandin E₂ have a promoting effect on HTLV-I replication (Moriuchi and Moriuchi, 2001, 2002; Moriuchi et al., 2001). If STBF could be effective to prevent postnatal MTCT, the antibodies transferred to the fetus *in utero* may overcome the enhanced viral replication during the first few months of life.

The ATL Prevention Program in Nagasaki from 1987 to 2004 showed an 7.4% (15/202) incidence of MTCT in children that were breastfed for <6 months. This was significantly higher than the rate of MTCT on ExFF (2.5%, 29/1,152; *P* < 0.001), but significantly lower than that on longer term (≥6 months) breastfeeding (20.3%, 74/365; *P* < 0.001) (Hino, 2011). Therefore, the ATL Prevention Program in Nagasaki has recommended ExFF for carrier mothers. According to previous studies, the rates of MTCT in children fed by short-term breastmilk during less than 7 months ranged from 3.4 to 9.8%, while ranged from 0 to 6.0% in children fed by exclusive formula. On the other hand, the MTCT rate tends to increase from 11.3 to 25% in longer-term breastfeeding (Table 1 and Supplementary Table S1; Takahashi et al., 1991; Nakayama et al., 1992; Oki et al., 1992; Takezaki et al., 1997; Ureta-Vidal et al., 1999; Hino, 2011).

Several studies have shown that the rates of MTCT with ≤3 months of STBF ranged from 0 to 8.5% (Table 2 and Supplementary Table S2; Hirata et al., 1992; Ureta-Vidal et al., 1999; Kashiwagi et al., 2004; Takezaki, 2009; Moriuchi et al., 2017), while ranged from 0 to 12.8% in children fed by exclusive formula. On the other hand, the MTCT rate ranged from tends to increase from 5 to 28.6% in longer-term breastfeeding. Hirata et al. showed that the prevalence of HTLV-I antibody among

TABLE 1 | Comparison of mother-to-child transmission rates by exclusive formula feeding, short-term breastfeeding (<7 months) and longer-term breastfeeding.

Author, year	Study area	Study period	Exclusive formula feeding		Short-term breast feeding		Longer-term breastfeeding		Study design
			Seroconversion n/N (%)	Inclusion	Seroconversion n/N (%)	Inclusion	Seroconversion n/N (%)	Inclusion	
Takahashi et al., 1991	Kagoshima, Japan,(13 hospitals)	1985–1990	0/0 (0%)	≤6 months	3/67 (4.5%)	> 6 months	19/136 (14.0%)	> 6 months	Retrospective
Takahashi et al., 1991	Kagoshima, Japan,(13 hospitals)	1986–1990	9/151 (6.0%)	≤6 months	1/23 (4.3%)	> 6 months	1/3 (33.3%)	> 6 months	Prospective
Nakayama et al., 1992	Kagoshima, Japan,(single center survey)	1986–1990	1/53 (1.9%)	≤6 months	4/41 (9.8%)	7–12 months	7/50 (14.0%)	7–12 months	Retrospective
Oki et al., 1992	Kagoshima and Miyazaki, Japan	1986–1990	0/7 (0%)	< 7 months	3/67 (4.5%)	≥ 7 months	19/136 (14.0%)	≥ 7 months	Retrospective
Oki et al., 1992	Kagoshima and Miyazaki, Japan	1986–1991	10/177 (5.6%)	< 7 months	1/26 (3.8%)	≥ 7 months	1/4 (25.0%)	≥ 7 months	Prospective
Takezaki et al., 1997	Tsushima and Kamigoto, Nagasaki, Japan	1985–1991	4/162 (2.5%)	≤6 months	2/51 (3.9%)	> 6 months	13/64 (20.3%)	> 6 months	Retrospective
Ureta-Vidal et al., 1999	French Guyana	1989-NA	0/23 (0%)	≤6 months	2/32 (3.4%)	> 6 months	17/151 (11.3%)	> 6 months	Retrospective
Hino, 2011	Nagasaki, Japan	1987–2004	29/1,152 (2.5%)	< 6 months	15/202 (7.4%)	≥ 6 months	74/365 (20.3%)	≥ 6 months	Retrospective

NA: not applicable.

children breastfed for over 3 months was significantly higher (16/28, 27.6%) than that of those breastfed for under 3 months (2/39, 5.1%; $P = 0.012$; Hirata et al., 1992). Based on these reports, some healthcare providers in Japan considered that STBF for up to 3 months is unlikely to increase the risk of MTCT and have therefore recommended STBF for ≤ 3 months if the carrier mother eager to breastfeed her infant. However, there is insufficient evidence for this speculation because almost these reports had the small sample size of studied children and the risk of bias due to selections of participants, confounding variables, and incomplete outcome data. And, it is unclear whether the risk of MTCT is clearly increased between 4 and 6 months. Further study is needed on the protective effects of STBF on MTCT.

As children with longer duration of breastfeeding have higher rates of MTCT (Rosadas et al., 2018), it should be noted that MTCT rate in the longer-term breastfeeding group depends on the distribution of breastfeeding duration in the included subjects.

Frozen-Thawed Breastmilk Feeding

There are very few studies evaluating the incidence of MTCT when using FTBMF. Ando et al. (1989) observed that infected cells in breast milk were effectively destroyed *in vitro* due to the process of freezing and thawing. The rate of MTCT on FTBMF in previous studies ranged from 0 to 7.1% (Ando et al., 1989, 2004; Maehama et al., 1992; Ekuni, 1997). Only two studies compare the effect of ExFF with that of FTBMF on the prevention of MTCT (Table 3 and Supplementary Table S3; Maehama et al., 1992; Ekuni, 1997). It however remains unclear whether FTBMF is effective in preventing MTCT because of the limited number of studies and participants.

Other Feeding Methods

Regardless of its duration, breastfeeding may also be combined with the use of infant formula. In recent studies of MTCT of HIV, MTCT rates with ordinary breastfeeding and ExFF were 2.70 and 3.77%, respectively, compared to 20.0% with mixed feeding (Njom Nlend et al., 2018). It is speculated that mixed feeding may cause gastrointestinal mucosal injury or dysbiosis, which may involve changes in intestinal permeability (O’Sullivan et al., 2015). However, to date, there is no evidence to inform mixed feeding recommendations to HTLV-1 carrier women, and further studies on the impact of mixed feeding on HTLV-1 MTCT are warranted.

STRATEGY FOR PREVENTION AGAINST HTLV-1 MTCT

Even after the national antenatal HTLV-1 antibody screening test began in 2010, healthcare providers in each prefecture were instructing carrier mothers to choose among ExFF, STBF, and FTBMF for the next 5 years. However, within the same endemic area in Kyushu, Japan, STBF during ≤ 3 months or ExFF has been recommended in Kagoshima Prefecture (Nerome et al., 2014), while ExFF has been recommended mainly in Nagasaki Prefecture (Hino et al., 1994; Moriuchi et al., 2013). The selection

TABLE 2 | Comparison of mother-to-child transmission rates by exclusive formula feeding, short-term breastfeeding (≤ 3 months) and longer-term breastfeeding.

Author, year	Study area	Study period	Exclusive formula feeding		Short-term breastfeeding (≤ 3 months)		Longer-term breastfeeding		Study Design
			Seroconversion n/N (%)	Inclusion	Seroconversion n/N (%)	Inclusion	Seroconversion n/N (%)	Inclusion	
Ureta-Vidal et al., 1999	French Guyana	1989-NA	0/23 (0%)	≤ 3 months	1/12 (8.3%)	>3 months	18/168 (10.7%)	>3 months	Retrospective
Hirata et al., 1992	Ishigaki island, Okinawa, Japan	1989-1991	10/78 (12.8%)	≤ 3 months	2/39 (5.1%)	>3 months	16/58 (21.6%)	>3 months	Retrospective
Kashivagi et al., 2004	Okinawa, Japan	1995-1999	1/31 (3.2%)	≤ 3 months	1/25 (4.0%)	>3 months	1/20 (5%)	>3 months	Prospective
Takezaki, 2009	Kagoshima, Japan	1986-2006	16/331 (4.8%)	≤ 3 months	2/126 (1.6%)	>3 months	9/46 (19.6%)	>3 months	Retrospective
Moriuchi et al., 2017	Nagasaki, Japan	2011-2017	4/91 (4.4%)	≤ 3 months	3/35 (8.5%)	>3 months	6/21 (28.6%)	>3 months	Retrospective

NA: not applicable.

TABLE 3 | Comparison of mother-to-child transmission rates by exclusive formula feeding, frozen-thawed breastmilk feeding and breastfeeding.

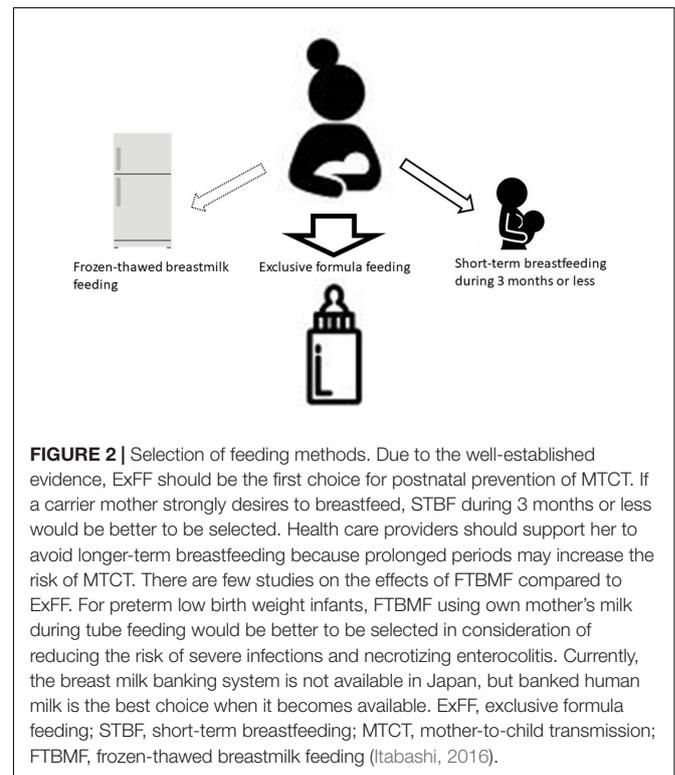
Author, year	Study area	Study period	Exclusive formula feeding		Frozen-thawed breast milk feeding		Breastfeeding		Study Design
			Seroconversion n/N (%)	Inclusion	Seroconversion n/N (%)	Inclusion	Seroconversion n/N (%)	Inclusion	
Maehama et al., 1992	Okinawa, Japan	1986–1989	0/46 (0%)	12 h freezing in a home freezer	2/26 (7.7%)	0–4 months	4 (4.2%)	0–4 months	Retrospective
Ekuni, 1997	Okinawa, Japan	1983–1984	5/108 (4.6%)	12 h freezing at –20°C	0/33 (0%)	5–8 months 9–12 months ≥ 13 months NA	2 (7.4%) 1 (4.2%) 3 (16.7%) 13 (41.9%)	5–8 months 9–12 months ≥ 13 months NA	Retrospective

NA: not applicable.

of feeding methods by the carrier pregnant women is most likely influenced by the opinions of the healthcare providers. Therefore, we designated the strategies for prevention of HTLV-1 MTCT (**Figure 2**) in the manual of nationwide antenatal HTLV-1 screening program with the support of the Ministry of Health, Labor, and Welfare in 2016 (Itabashi, 2016). In this strategy, ExFF should be prioritized with the view to prevent postnatal MTCT. The STBF during ≤ 3 months rather than < 7 months would be better to be selected if the mother is eager to breastfeed. However, it is important that mothers and family members fully understand an increase in MTCT risk with increased duration of breastfeeding and an insufficient evidence of this feeding method. Thus, a support system to help mothers to refrain from breastfeeding after 3 months of life may be necessary. There are few studies on the risk of MTCT by FTBMF compared to ExFF, and there is little evidence to recommend this feeding method. Considering the efforts needed by mothers in preparing frozen-thawed breastmilk represents every day, it may be better to use it only for preterm infants staying in newborn intensive care units. To date, there are no reports on the risk of MTCT by mixed feeding, which should be considered in the future.

ISSUES NEEDED TO MAXIMIZE THE EFFECTS OF THE NATIONWIDE SCREENING PROGRAM

In Japan, HTLV-1 antibody testing is mandatory along with testing for other infectious diseases during health checkups



for pregnant women. Although there is no specific data on the implementation rate, it is likely that most pregnant women have been tested for HTLV-1 antibody screening, except for those who have never undergone a prenatal checkup. There are several issues not only selection of feeding methods to prevent HTLV-1 MTCT but also the others to succeed the nationwide antenatal screening program and need to be solved in the future (Table 4). We have already discussed the selection of feeding methods, so we will discuss other issues here.

Evaluation of Effect of Mother Screening on MTCT Prevention

It remains unknown whether the introduction of the screening program in Japan has contributed to a reduction in MTCT incidence at present. For this, it is necessary to examine whether children born to infected mothers become carriers. Our 2016 manual recommended to perform antibody testing in children born to carrier mothers at 3 years of age (Itabashi, 2016) because no seroconversion has been reported beyond that age (Kusuhara et al., 1987; Nyambi et al., 1996). Earlier diagnosis by serological or molecular

method has been proposed (Rosadas and Taylor, 2019), but there may be little clinical advantage even if HTLV-1 infection is diagnosed.

Serological testing is not mandatory in the current screening program in Japan. A nationwide system for collecting and evaluating the results of MTCT rates in these children has not yet been established. From a public health perspective, antibody testing should be recommended for all children born to infected pregnant women. This will reveal more reliable data on the relationship between the selected feeding method and MTCT rates, and will allow us to verify the effects of introducing this screening program in Japan. On the other hand, the infected children are often asymptomatic during childhood and have difficulties predicting future HTLV-1 associated diseases at present. If future studies could predict the risk of HTLV-1-associated diseases and prevent these diseases in infected children, more children will be tested for antibodies. Healthcare providers explain the purpose of antibody testing at 3 years of age to carrier mothers using the following arguments: (1) Identification of children as carriers will allow minimization of transmission to sexual partners in the future; and (2) If you know that your child is a carrier, you will have immediate access to information when effective treatment strategies for ATL and HAM/TSP become available in the future.

TABLE 4 | Issues needed to maximize the effects of the nationwide screening program.

Issues	Countermeasures
Selection of feeding methods	Establishment of evidence on the prevention of MTCT by STBF and FTBMF
Evaluation of effect of mother screening on MTCT prevention	To increase the rate of antibody testing after 3 years of age
Public awareness	Necessary for patient groups, scientists, clinicians, and policy makers to work together to raise public awareness about HTLV-1 infection.
Support for carrier mothers	Establishment of adequate support system for carrier mothers in each prefecture
Elimination or reduction of the benefits obtained by breastfeeding	Establishment of evidence on the prevention of MTCT by STBF and FTBMF, and development of preventive measures except for feeding methods
Very low birth weight and/or very preterm infants	Banked human milk or FTBMF
Infection during pregnancy and breastfeeding after antenatal screening test	To use a contraceptive (condom)
Delivery of pregnant women who did not test antibodies during pregnancy	To test HTLV-1 antibody for these mothers as soon as possible. In the case there is an infected sibling due to MTCT, the use of infant formula may be an option to minimize the postnatal MTCT risk until the test results are obtained.

MTCT: mother-to-child transmission, STBF: short-term breastfeeding, FTBMF: frozen-thawed breastmilk feeding.

Public Awareness About HTLV-1 Infection

While a few patients have severe symptoms, most infected individuals remain asymptomatic throughout their lives and their infections may be unknown to many health providers. In addition, healthcare providers except for specialists have little experience with HTLV-1-associated diseases, and residents have little knowledge about the virus in non-endemic areas. However, as mentioned in an open letter to WHO, “HTLV-1 remains a strong threat to individual and community health, and even more so to global health because of the accelerated rate of human migration in recent times” (Martin et al., 2018). Although the nationwide antenatal HTLV-1 antibody screening program has been conducted, public awareness about HTLV-1 infection except in endemic areas still seems to be low in Japan.

Support for Virus Carrier Mothers

Rocha-Filho and Goncalves (2018) showed both symptomatic and asymptomatic patients with HTLV-1 experienced more anxiety and depression than uninfected patients. In contrast, a study comparing HTLV between antibody positive and negative individuals do not support a biologic role for HTLV in the pathogenesis of depression and anxiety (Guiltinan et al., 2013). There is no consensus on the cause of the elevated risk of these mental disorders in HTLV-1 infected patients.

According to an interview with thirteen infected people conducted by Zihlmann et al. (2012), they stated that HTLV-1 is a largely unknown infection to society and healthcare providers due to health care providers' inadequate responses.

These investigators speculated as follows: “The diagnosis of HTLV-1 can remain a stigmatized secret as patients deny their situations. As a consequence, the disease remains invisible and there are potentially negative implications for patient self-care and the identification of infected relatives” (Zihlmann et al., 2012). It is presumed that carrier mothers may be a similar situation when they could not have sufficient support.

Little is known about the impact of the diagnosis on the mother’s emotional state (anxiety and depression), their delivery experience or the mother–infant bonding, and the relationship between the mother and her family (Rosadas and Taylor, 2019). Recent systematic review represents that breastfeeding duration is associated with postpartum depression in almost all studies. And, postpartum depression is predicted by breastfeeding cessation in several studies (Dias and Figueiredo, 2015). Therefore, it is assumed that the risk of anxiety or depression may increase in the mothers who selected ExFF or STBF not only during pregnancy but also postpartum. The Ministry of Health, Labor and Welfare has requested that prefectural governments establish a support system for carrier mothers. Carrier mothers are also concerned about their own risk for onset of ATL and HAM/TSP in the future. Carrier mothers with the risk of HTLV-1-associated diseases should be referred to a specialist physician (Ishitsuka et al., 2015).

Elimination or Reduction of the Benefits Obtained by Breastfeeding

In developed countries, it may be possible to adopt ExFF safely for MTCT prevention because the sanitation environment is up to date. On the other hand, infants and children who have received longer term breastfeeding have lower infectious morbidity and mortality, fewer dental malocclusions, and higher intelligence than those who have been breastfed for a shorter period, or not at all. This inequality persists until later in life. Growing evidence also suggests that breastfeeding might protect against a tendency to be overweight and to develop diabetes later in life (Victora et al., 2016). A meta-analysis concluded that breastfeeding duration of at least 2 months after birth is associated with half the risk of sudden infant death syndrome. Breastfeeding does not need to be exclusive to confer this protection (Thompson et al., 2017). However, infants and children fed exclusively by infant formula may not get these benefits provided by breastfeeding.

Several risk factors for HTLV-1 MTCT other than long-term breastfeeding are known, including high mother HTLV-1 antibody titers and PVL (Ureta-Vidal et al., 1999; Hisada et al., 2002; Paiva et al., 2018). Paiva et al. (2018) reported that breastfeeding ≥ 12 months, higher maternal PVL (≥ 100 copies/ 10^4 PBMC) and ≥ 2 previous HTLV-1-infected children were independently associated with MTCT in a multiple logistic regression. Hisada et al. (2002) suggests that mothers who have a high PVL ($\geq 3\%$) should be encouraged not to breast-feed, while a risk of the transmission in low PVL less than 0.1% was negligible. Li et al. (2004) reported that PVL in breastmilk,

which is correlates maternal PVL, is a strong predictor of risk of MTCT. However, Rosadas and Taylor (2019) mentioned that PVL in breastmilk may not be suitable because lymphocytes in breastmilk are not be main cellular population. If the infants born to only pregnant women with a high PVL would be subjected to complete formula feeding, the number of the infants fed by formula could be reduced. In order to prove this hypothesis, it would be better to conduct investigation using the antenatal HTLV-1 antibody screening program in Japan.

In the future, should it become possible to use risk factors to clearly predict the risk of MTCT, it may be possible to reduce the number of children recommended to have breastfeeding avoided or limited.

Preventive Measures Other Than Feeding Methods

Since the 1990s, ExFF has been used as the main method to prevent postnatal MTCT. Considering the psychosocial influences carrier mothers are subjected to and the potential health risks in their infants and children associated with either completely avoiding or restricting breastfeeding, the development of additional preventive MTCT strategies such as vaccine or antiviral regimens should be developed in the future.

In animal experiments, it was reported that the administration of HTLV-1 antibody (Kuo et al., 2011; Fujii et al., 2016; Murakami et al., 2017) and the use of polyanionic microbicides are effective in preventing MTCT (Romer et al., 2009), but they are not ready for human use yet.

Very Preterm and/or Very Low-Birth-Weight Infants Born to Carrier Mothers

The potential for viral transmission from mother to child presents a dilemma on how best to interpret the benefits and risks of breastfeeding in different settings (Prendergast et al., 2019). Meta-analysis has shown that feeding with the mother’s own milk or banked human milk can reduce the risk of necrotizing enterocolitis and/or severe infections, especially for very low-birth-weight infants ($<1,500$ g birth weight) or very preterm infants (<32 weeks of gestation) (Corpeleijn et al., 2016; Miller et al., 2018). Therefore, the most rational approach would be to feed banked human milk to infants born to carrier mothers for preventing not only necrotizing enterocolitis and/or severe infections but also HTLV-1 MTCT. Unfortunately, to date no human milk bank system exists in Japan. Although there is little evidence on the effect of FTBMF on the prevention of MTCT after birth, FTBMF instead of banked human milk may be the second best option because of the risk of mortality and morbidities caused by formula feeding during newborn intensive care unit admission. HTLV-1 antibodies transferred *in utero* from carrier pregnant women may offer insufficient protection in very preterm and/or very-low-birth-weight infants. We assume that FTBMF may be safer than feeding with the mother’s own milk without any treatment. However, there are few studies on MTCT in these infants to support this hypothesis.

Pitfalls of the Nationwide Screening Program

A pregnant woman with a negative result may become infected from sexual contact with a HTLV-1-infected partner after the screening test, in which case the child could become infected by long-term breastfeeding (Nerome and Kawano, 2017). If you already know that your sexual partner is an HTLV-1 carrier, you may use a contraceptive (condom), especially during pregnancy and breastfeeding.

Not all pregnant women may have been screened for HTLV-1 antibodies during pregnancy, in which case serological antibody testing for such a woman should be performed after delivery. It is unclear whether breastfeeding during a very short period of time before the mother's test results are obtained will increase the risk of MTCT after birth. In the case there is an infected sibling due to MTCT, the use of infant formula may be an option to minimize the postnatal MTCT risk to the newborn infant until the test results are obtained. Later, if the mother proves to be a carrier, the healthcare provider should discuss feeding methods with her.

Follow-up of the Infected Children

Adult T-cell leukemia is generally known to be occurred in individuals with vertical infection via mainly prolonged breastfeeding, and HAM/TSP to be occurred in individuals infected via sexual intercourse or blood transfusion during adulthood. Owing to the long latency of the virus, mean onset age in ATL is 66.0 years old (Iwanaga et al., 2012). The average age of HAM/TSP diagnosed is 40 years old (Nakagawa et al., 1995).

However, several studies suggested that children infected via MTCT present with higher risk of developing ATL and/or HAM/TSP in Latin America (Murphy et al., 1989; Kendall et al., 2009; Oliveira et al., 2017). Kendall et al. (2009) showed that abnormal neurological findings (clonus and lower extremity hyperreflexia) were common in Peruvian children infected with HTLV-1. The data also suggested that persistent hyperreflexia of the lower extremities may be an early sign of HTLV-1-associated neurological involvement in children. Additionally, several cases were coprevalent with infective dermatitis. Maloney et al. (2003) reported that the childhood skin diseases associated with HTLV-1 can include seborrheic dermatitis and eczema. Oliveira et al. (2017) reviewed studies about early onset HTLV-1-associated diseases that together included 27 HAM/TSP cases and 31 ATL cases. Age at diagnosis ranged from 3 to 18 years and from 2 to 18 years for HAM/TSP and ATL cases, respectively. Interestingly, about half of HAM/TSP cases were associated with infective dermatitis. Although how the incidence of symptoms varies by age in infected children remains unknown, skin abnormalities such as seborrheic dermatitis and eczema and neurological abnormalities may appear as early as 2 to 3 years of age. Knowing in advance that a child is a carrier would allow healthcare providers to ensure early detection of HAM/TSP and ATL. Therefore, provision of such information to the carrier mother may be helpful in encouraging antibody testing at 3 years of age or regular visits to the clinic. In addition, follow-up of MTCT pediatric carriers may help elucidate the mechanisms underlying the future development of ATL and HAM/TSP.

It remains unclear whether the association of skin lesions with HAM/TSP in HTLV-1 infected children is unique to Latin America due to a lack of studies in Japan. Yoshida et al. reported that disease onset was before 15 years of age in 10% of HAM/TSP patients in Japan (Yoshida et al., 1993). These patients shared common features of short stature and slight intellectual disability, and three of them had pseudoparathyroidism. However, no obvious signs of childhood leading to the development of HAM/TSP or ATL have been observed after their report. Therefore, little attention has been paid to symptoms in MTCT-infected children in Japan. In the future, it is desirable that antibody testing at the age of 3 is more widely performed in children born to carrier pregnant women and allow early detection of HTLV-1-associated symptoms and diseases by follow-up study.

As most infected children are asymptomatic, clinic consultation intervals and points of attention at the time of the consultation are unclear. In addition, considering the psychological effects on children, there is some debate about how old it is to be notified them to be infected. Thus, discussions are needed on how to follow up the infected children.

CONCLUSION

In Japan, an antenatal HTLV-1 antibody screening program has been implemented on a nationwide scale for preventing MTCT of the virus. Pregnant women tested positive on a confirmatory or PCR test are identified as HTLV-1 carriers. Since the main infection route of HTLV-1 MTCT is breastfeeding, it is reasonable to recommend avoiding breastfeeding. Nowadays, ExFF has been considered as the most reliable method for MTCT prevention. The STBF during ≤ 3 months is considered if the mother is eager to breastfeed her child. However, it is important that mothers and family members fully understand not only an increase in MTCT risk with increased duration of breastfeeding but also having an insufficient evidence. As there are only a few clinical studies on the protective effect of frozen-thawed breastmilk feeding on MTCT of HTLV-1, there is little evidence to recommend this feeding method. Further study on the protective effects of STBF and FTBMF are needed.

It is assumed that the risk of anxiety or depression may increase in the mothers who selected ExFF or STBF not only during pregnancy but also postpartum. Thus, not only to provide an adequate support and counseling for these mothers in various fields but also to raise public awareness of the risks and prevention methods of HTLV-1 infection is urgently necessary. As most infected children are asymptomatic, further study is needed on how to follow up them.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation, to any qualified researcher.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the conception and design of the study, contributed to manuscript revisions, read and approved the submitted version. KI wrote the first draft of the manuscript.

FUNDING

This work was supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare (Grant number: H29-Sukoyaka-Shitei 3).

REFERENCES

- Albenzio, M., Santillo, A., Stolfi, I., Manzoni, P., Iliceto, A., Rinaldi, M., et al. (2016). Lactoferrin levels in human milk after preterm and term delivery. *Am. J. Perinatol.* 33, 1085–1089. doi: 10.1055/s-0036-1586105
- Ando, Y., Ekuni, Y., Matsumoto, Y., Nakano, S., Saito, K., Kakimoto, K., et al. (2004). Long-term serological outcome of infants who received frozen-thawed milk from human T-lymphotropic virus type-I positive mothers. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 30, 436–438. doi: 10.1111/j.1447-0756.2004.00227.x
- Ando, Y., Kakimoto, K., Tanigawa, T., Furuki, K., Saito, K., Nakano, S., et al. (1989). Effect of freeze-thawing breast milk on vertical HTLV-I transmission from seropositive mothers to children. *Jpn. J. Cancer Res. Gann.* 80, 405–407. doi: 10.1111/j.1349-7006.1989.tb02327.x
- Atsma, F., Veldhuizen, I., Verbeek, A., de Kort, W., and de Vegt, F. (2011). Healthy donor effect: its magnitude in health research among blood donors. *Transfusion* 51, 1820–1828. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03055.x
- Bartholomew, C., Jack, N., Edwards, J., Charles, W., Corbin, D., Cleghorn, F. R., et al. (1998). HTLV-I serostatus of mothers of patients with adult T-cell leukemia and HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. Hum. Virol.* 1, 302–305.
- Corpeleijn, W. E., de Waard, M., Christmann, V., van Goudoever, J. B., Jansen-van der Weide, M. C., Kooi, E. M., et al. (2016). Effect of donor milk on severe infections and mortality in very low-birth-weight infants: the early nutrition study randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 170, 654–661. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0183
- Dias, C. C., and Figueiredo, B. (2015). Breastfeeding and depression: a systematic review of the literature. *J. Affect. Disord.* 171, 142–154. doi: 10.3389/fmich.2018.01879
- Ekuni, Y. (1997). Prevention of HTLV-1 vertical infection: usefulness of frozen-thawed breast milk. *Adv. Obstet. Gynecol.* 49, 171–179. doi: 10.11437/sanpunosinpo1949.49.171
- Filippone, C., Bassot, S., Betsem, E., Tortevoeye, P., Guillotte, M., Mercereau-Puijalon, O., et al. (2012). A new and frequent human T-Cell leukemia virus indeterminate western blot pattern: epidemiological determinants and pcr results in central african inhabitants. *J. Clin. Microbiol.* 50, 1663–1672. doi: 10.1128/JCM.06540-11
- Fujii, H., Shimizu, M., Miyagi, T., Kunihiro, M., Tanaka, R., Takahashi, Y., et al. (2016). A Potential of an Anti-HTLV-I gp46 neutralizing monoclonal antibody (LAT-27) for passive immunization against both horizontal and mother-to-child vertical infection with human T Cell leukemia virus type-I. *Viruses* 8:41. doi: 10.3390/v8020041
- Fujino, R., Kawato, K., Ikeda, M., Miyakoshi, H., Mizukoshi, M., and Imai, J. (1991). Improvement of Gelatin Particle Agglutination Test for Detection of Anti-HTLV-I Antibody. *Jpn. J. Cancer Res.* 82, 367–370. doi: 10.1111/j.1349-7006.1991.tb01856.x
- Gallo, R. C., Willems, L., and Hasegawa, H. (2016). Htlv-1 the GVNTF on screening transplant donors for HTLV-1 and -2. *Blood* 128, 3029–3031. doi: 10.1182/blood-2016-09-739433
- Garin, B., Gosselin, S., de Thé, G., and Gessain, A. (1994). HTLV-I/II infection in a high viral endemic area of Zaire, Central Africa: comparative evaluation of serology, PCR, and significance of indeterminate Western blot pattern. *J. Med. Virol.* 44, 104–109. doi: 10.1002/jmv.1890440119

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the HTLV-1 carrier mothers and doctors cooperated with our survey. And, we also would like to thank Editage (www.editage.com) for English language editing.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmich.2020.00595/full#supplementary-material>

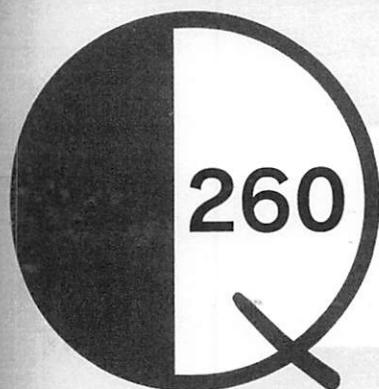
- Guiltinan, A. M., Kaidarova, Z., Behan, D., Marosi, C., Hutching, S., and Kaiser, M. (2013). Major depression and generalized anxiety disorder among human T-lymphotropic virus Types I- and II-infected former blood donors. *Transfusion* 53, 60–68. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03677.x
- Hino, S. (2011). Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL prevention program nagasaki. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 87, 152–166. doi: 10.2183/pjab.87.152
- Hino, S., Katamine, S., Kawase, K., Miyamoto, T., Doi, H., Tsuji, Y., et al. (1994). Intervention of maternal transmission of HTLV-1 in nagasaki. *Jpn. Leukemia* 8(Suppl. 1), S68–S70.
- Hino, S., Sugiyama, H., Doi, H., Ishimaru, T., Yamabe, T., Tsuji, Y., et al. (1987). Breaking the cycle of Htlv-I transmission via carrier mothers' milk. *Lancet* 330, 158–159. doi: 10.1016/S0140-6736(87)92358-0
- Hirata, M., Hayashi, J., Noguchi, A., Nakashima, K., Kajiyama, W., Kashiwagi, S., et al. (1992). The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission. *Int. J. Epidemiol.* 21, 989–994. doi: 10.1093/ije/21.5.989
- Hisada, M., Maloney, E. M., Sawada, T., Miley, W. J., Palmer, P., Hanchard, B., et al. (2002). Virus markers associated with vertical transmission of human T lymphotropic virus type 1 in Jamaica. *Clin. Infect. Dis.* 34, 1551–1557. doi: 10.1086/340537
- Inaba, S., Sato, H., Okochi, K., Fukada, K., Takakura, F., Tokunaga, K., et al. (1989). Prevention of transmission of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) through transfusion, by donor screening with antibody to the virus one-year experience. *Transfusion* 29, 7–11.
- Ishitsuka, K., Yamano, Y., Utsunomiya, A., and Uchimaru, K. (2015). A survey of HTLV-1 carrier clinics in Japan. *Rinsho. Ketsueki.* 56, 666–672.
- Itabashi, K. (2016). *HTLV-1 Boshikansen Yobo Taisaku Manyuaru-HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル*. Available online at: <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/06.pdf> (accessed November 13, 2019).
- Iwanaga, M., Watanabe, T., Utsunomiya, A., Okayama, A., Uchimaru, K., Koh, K.-R., et al. (2010). Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116, 1211–1219. doi: 10.1182/blood-2009-12-257410
- Iwanaga, M., Watanabe, T., and Yamaguchi, K. (2012). Adult T-cell leukemia: a review of epidemiological evidence. *Front. Microbiol.* 3:322. doi: 10.3389/fmich.2012.00322
- Kashiwagi, K., Furusyo, N., Nakashima, H., Kubo, N., Kinukawa, N., Kashiwagi, S., et al. (2004). A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70, 158–163.
- Katsuya, H., Ishitsuka, K., Utsunomiya, A., Hanada, S., Eto, T., Moriuchi, Y., et al. (2015). Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood* 126, 2570–2577. doi: 10.1182/blood-2015-03-632489
- Kawano, N., Yoshida, S., Kawano, S., Kuriyama, T., Tahara, Y., Toyofuku, A., et al. (2018). The clinical impact of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection on the development of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) or HTLV-1-associated myelopathy (HAM) / atypical HAM after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) and renal transplantation. *J. Clin. Exp. Hematop.* 58, 107–121. doi: 10.3960/jslrt.18011

- Kendall, E. A., Gonzalez, E., Espinoza, I., Tipismana, M., Verdonck, K., Clark, D., et al. (2009). Early neurologic abnormalities associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in a cohort of Peruvian children. *J. Pediatr.* 155, 700–706. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.05.027
- Kuo, C.-W. S., Mirsalotis, A., and Brighty, D. W. (2011). Antibodies to the envelope glycoprotein of human t cell leukemia virus type 1 robustly activate cell-mediated cytotoxic responses and directly neutralize viral infectivity at multiple steps of the entry process. *J. Immunol.* 187, 361–371. doi: 10.4049/jimmunol.1100070
- Kuramitsu, M., Sekizuka, T., Yamochi, T., Firouzi, S., Sato, T., Umeki, K., et al. (2017). Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot analysis results. *J. Clin. Microbiol.* 55, 2838–2849. doi: 10.1128/JCM.00659-17
- Kusuhara, K., Sonoda, S., Takahashi, K., Tokugawa, K., Fukushima, J., and Ueda, K. (1987). Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I): a fifteen-year follow-up study in Okinawa. *Jpn. Int. J. Cancer* 40, 755–757. doi: 10.1002/ijc.2910400607
- Laperche, S., Saulea, S., Piron, M., Mühlbacher, A., Schennach, H., Schottstedt, V., et al. (2017). Evaluation of sensitivity and specificity performance of elcys HTLV-I/II assay in a multicenter study in Europe and Japan. *J. Clin. Microbiol.* 55, 2180–2187. doi: 10.1128/JCM.00169-17
- Li, H.-C., Biggar, R. J., Miley, W. J., Maloney, E. M., Cranston, B., Hanchard, B., et al. (2004). Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J. Infect. Dis.* 190, 1275–1278. doi: 10.1086/423941
- Maehama, T., Nakayama, M., Nagamine, M., Nakashima, Y., Takei, H., and Nakachi, H. (1992). Studies on factor affecting mother-to-child HTLV-I transmission. *Acta Obst. Gynaec. Jpn.* 44, 215–222.
- Malik, B., and Taylor, G. P. (2019). Can we reduce the incidence of adult T-cell leukaemia/lymphoma? Cost-effectiveness of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) antenatal screening in the United Kingdom. *Br. J. Haematol.* 184, 1040–1043. doi: 10.1111/bjh.15234
- Maloney, E. M., Wiktor, S. Z., Palmer, P., Cranston, B., Pate, E. J., Cohn, S., et al. (2003). A Cohort study of health effects of human T-Cell lymphotropic virus type I infection in Jamaican children. *Pediatrics* 112, e136–e142. doi: 10.1542/peds.112.2.e136
- Martin, F., Tagaya, Y., and Gallo, R. (2018). Time to eradicate HTLV-1: an open letter to WHO. *Lancet* 391, 1893–1894. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30974-7
- Miller, J., Tonkin, E., Damarell, R. A., McPhee, A. J., Suganuma, M., Suganuma, H., et al. (2018). A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients* 10:707. doi: 10.3390/nu10060707
- Moreno-Ajona, D., Yuste, J. R., Martín, P., and Gállego Pérez-Larraya, J. (2018). HTLV-1 myelopathy after renal transplant and antiviral prophylaxis: the need for screening. *J. Neurovirol.* 24, 523–525. doi: 10.1007/s13365-018-0627-3
- Morita, Y., Campos-Alberto, E., Yamaide, F., Nakano, T., Ohnisi, H., Kawamoto, M., et al. (2018). TGF- β concentration in breast milk is associated with the development of eczema in infants. *Front. Pediatr.* 6:162. doi: 10.3389/fped.2018.00162
- Moriuchi, H., Masuzaki, H., Doi, H., and Katamine, S. (2013). Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32, 175–177. doi: 10.1097/INF.0b013e31827efc39
- Moriuchi, H., 森内浩幸, Takeda, K., 武田敬子, and Nakajima, Y. 中嶋有美子. (2017). Kyaria botai kara umareta ji no tsuiseki chōsa (Nagasaki-ken) キャリア母体から生まれた児の追跡調査 (長崎県). *Health Lab. Sci. Res. Grant* 19–25.
- Moriuchi, M., Inoue, H., and Moriuchi, H. (2001). Reciprocal interactions between human T-lymphotropic virus Type 1 and prostaglandins: implications for viral transmission. *J. Virol.* 75, 192–198. doi: 10.1128/JVI.75.1.192-198.2001
- Moriuchi, M., and Moriuchi, H. (2001). A milk protein lactoferrin enhances human T cell leukemia virus type I and suppresses HIV-1 infection. *J. Immunol.* 166, 4231–4236. doi: 10.4049/jimmunol.166.6.4231
- Moriuchi, M., and Moriuchi, H. (2002). Transforming growth factor- β enhances human T-cell leukemia virus type I infection. *J. Med. Virol.* 67, 27–30. doi: 10.1002/jmv.10074
- Morota, K., Fujinami, R., Kinukawa, H., Machida, T., Ohno, K., Saegusa, H., et al. (2009). A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen. *J. Virol. Methods* 157, 8–14. doi: 10.1016/j.jviromet.2008.12.009
- Morrison, B. J., Labo, N., Miley, W. J., and Whitby, D. (2015). Serodiagnosis for tumor viruses. *Semin. Oncol.* 42, 191–206. doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.024
- Murakami, Y., Hasegawa, A., Ando, S., Tanaka, R., Masuda, T., Tanaka, Y., et al. (2017). A novel mother-to-child human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) transmission model for investigating the role of maternal anti-HTLV-1 antibodies using orally infected mother rats. *J. Gen. Virol.* 98, 835–846. doi: 10.1099/jgv.0.000733
- Murphy, E. L., Hanchard, B., Figueroa, J. P., Gibbs, W. N., Lofters, W. S., Campbell, M., et al. (1989). Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int. J. Cancer* 43, 250–253. doi: 10.1002/ijc.2910430214
- Nakagawa, M., Izumo, S., Ijichi, S., Kubota, H., Arimura, K., Kawabata, M., et al. (1995). HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J. Neurovirol.* 1, 50–61. doi: 10.3109/13550289509111010
- Nakayama, H. 中山英樹, Take, H. 武弘道, Umemoto, M. 梅本正和, Seki, S. 関修一郎, and Kuraya, K. 蔵屋一枝 (1992). HTLV-I no boshikansenritsu ni tsuite -bonyū eiyo to jinkō eiyo no hikaku- HTLV-Iの母子感染率について -母乳栄養と人工栄養の比較-. *J. Jpn. Pediatric Soc.* 96, 2092–2096.
- Nerome, Y., and Kawano, Y. (2017). Failure to prevent human T-cell leukemia virus type 1 mother-to-child transmission in Japan. *Pediatr. Int.* 59, 227–228. doi: 10.1111/ped.13165
- Nerome, Y., Kojo, K., Ninomiya, Y., Ishikawa, T., Ogiso, A., Takei, S., et al. (2014). Current human T-cell lymphotropic virus type 1 mother-to-child transmission prevention status in Kagoshima. *Pediatr. Int.* 56, 640–643. doi: 10.1111/ped.12385
- Nishijima, T., Shimada, S., Noda, H., and Miyake, K. (2019). Towards the elimination of HTLV-1 infection in Japan. *Lancet Infect. Dis.* 19, 15–16. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30735-7
- Njom Nlend, A. E., Motaze, A. C. N., Sandie, A., and Fokam, J. (2018). HIV-1 transmission and survival according to feeding options in infants born to HIV-infected women in Yaoundé, Cameroon. *BMC Pediatr.* 18:69. doi: 10.1186/s12887-018-1049-3
- Nyambi, P. N., Ville, Y., Louwagie, J., Bedjabaga, I., Glowaczower, E., Peeters, M., et al. (1996). Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 12, 187–192. doi: 10.1097/00042560-199606010-00013
- Oki, T., Yoshinaga, M., Otsuka, H., Miyata, K., Sonoda, S., and Nagata, Y. (1992). A sero-epidemiological study on mother-to-child transmission of HTLV-I in southern Kyushu, Japan. *Asia Ocean. J. Obstet. Gynaecol.* 18, 371–377. doi: 10.1111/j.1447-0756.1992.tb00333.x
- Oliveira, P. D., Kachimarek, A. C., and Bittencourt, A. L. (2017). Early onset of HTLV-1 associated Myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL): systematic search and review. *J. Trop. Pediatr.* 64, 151–161. doi: 10.1093/tropej/fmx039
- O'Sullivan, A., Farver, M., and Smilowitz, J. T. (2015). The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr. Metab. Insights* 8(Suppl. 1), 1–9. doi: 10.4137/NMI.S29530
- Paiva, A. M., Assone, T., Haziot, M. E. J., Smid, J., Fonseca, L. A. M., Luiz, O. D., et al. (2018). Risk factors associated with HTLV-1 vertical transmission in Brazil: longer breastfeeding, higher maternal proviral load and previous HTLV-1-infected offspring. *Sci. Rep.* 8:7742. doi: 10.1038/s41598-018-25939-y
- Prendergast, A. J., Goga, A. E., Waitt, C., Gessain, A., Taylor, G. P., Rollins, N., et al. (2019). Transmission of CMV, HTLV-1, and HIV through breastmilk. *Lancet Child Adolesc. Health* 3, 264–273. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30024-0
- Qiu, X., Hodges, S., Lukaszewska, T., Hino, S., Arai, H., Yamaguchi, J., et al. (2008). Evaluation of a new, fully automated immunoassay for detection of HTLV-I and HTLV-II antibodies. *J. Med. Virol.* 80, 484–493. doi: 10.1002/jmv.21083
- Ribeiro, M. A., Martins, M. L., Teixeira, C., Ladeira, R., Oliveira, M., de, F., et al. (2012). Blocking vertical transmission of human T cell lymphotropic virus

- type 1 and 2 through breastfeeding interruption. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31, 1139–1143. doi: 10.1097/INF.0b013e318263215e
- Rocha-Filho, P. A. S., and Goncalves, L. R. (2018). Depression and anxiety disorders among patients with human T-cell lymphotropic virus type-1: a cross-sectional study with a comparison group. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 51, 357–360. doi: 10.1590/0037-8682-0365-2016
- Romer, D., Brighty, D. W., Robson, C. L., and Sattentau, Q. J. (2009). Candidate polyanionic microbicides inhibit human T-Cell lymphotropic virus type 1 receptor interactions, cell-free infection, and cell-cell spread. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 678–687. doi: 10.1128/AAC.01550-07
- Rosadas, C., Malik, B., Taylor, G. P., and Puccioni-Sohler, M. (2018). Estimation of HTLV-1 vertical transmission cases in Brazil per annum. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 12:e0006913. doi: 10.1371/journal.pntd.0006913
- Rosadas, C., and Taylor, G. P. (2019). Mother-to-Child HTLV-1 transmission: unmet research needs. *Front. Microbiol.* 10:999. doi: 10.3389/fmicb.2019.00999
- Sabino, E. C., Zrein, M., Taborda, C. P., Otani, M. M., Ribeiro-Dos-Santos, G., and Sáez-Alquézar, A. (1999). Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. *J. Clin. Microbiol.* 37, 1324–1328.
- Satake, M., Iwanaga, M., Sagara, Y., Watanabe, T., Okuma, K., and Hamaguchi, I. (2016). Incidence of human T-lymphotropic virus 1 infection in adolescent and adult blood donors in Japan: a nationwide retrospective cohort analysis. *Lancet Infect. Dis.* 16, 1246–1254. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30252-3
- Satake, M., Yamaguchi, K., and Tadokoro, K. (2012). Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J. Med. Virol.* 84, 327–335.
- Suzuki, S., Tanaka, M., Matsuda, H., Tsukahara, Y., Kuribayashi, Y., Gomibuchi, H., et al. (2014). Current status of HTLV-1 carrier in Japanese pregnant women. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 27, 312–313. doi: 10.3109/14767058.2013.814631
- Takahashi, K., Takezaki, T., Oki, T., Kawakami, K., Yashiki, S., Fujiyoshi, T., et al. (1991). Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human. *Int. J. Cancer* 49, 673–677. doi: 10.1002/ijc.2910490508
- Takezaki, T., 巖崎俊郎. (2009). Kagoshima-ken ni okeru HTLV-I kyaria haha karano shuseiji ni okeru tuiseki kenkyū 鹿児島県における HTLV-Iキャリア母からの出生児における追跡研究. *Health Lab. Sci. Res. Grant* 59–61.
- Takezaki, T., Tajima, K., Ito, M., Ito, S., Kinoshita, K., Tachibana, K., et al. (1997). Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I. The Tsushima ATL Study Group. *Leukemia* 11(Suppl. 3), 60–62.
- Taylor, G. P., Bodéus, M., Courtois, F., Pauli, G., del Mistro, A., Machuca, A., et al. (2005). The Seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *J. Acquir. Immun. Defic. Syndr.* 38:104. doi: 10.1097/00126334-200501010-00018
- Thompson, J. M. D., Tanabe, K., Moon, R. Y., Mitchell, E. A., McGarvey, C., Tappin, D., et al. (2017). Duration of breastfeeding and risk of SIDS: an individual participant data meta-analysis. *Pediatrics* 140:e20171324.
- Thorstensson, R., Albert, J., and Andersson, S. (2002). Strategies for diagnosis of HTLV-I and -II. *Transfusion* 42, 780–791. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00114.x
- UK National Screening Committee (2017). *Antenatal Screening for HTLV Infection*. Available online at: https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=704 (accessed August 28, 2019).
- Umeki, K., Umekita, K., Hashikura, Y., Yamamoto, I., Kubo, K., Nagatomo, Y., et al. (2017). Evaluation of line immunoassay to detect HTLV-1 infection in an endemic area, southwestern Japan; comparison with polymerase chain reaction and western blot. *Clin. Lab.* 63, 227–233. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160501
- Ureta-Vidal, A., Angelin-Duclos, C., Tortevoeye, P., Murphy, E., Lepere, J. F., Buigues, R. P., et al. (1999). Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. *Int. J. Cancer* 82, 832–836.
- Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J. D., França, G. V. A., Horton, S., Krusevec, J., et al. (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 387, 475–490. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01024-7
- WHO News and Activities (1991). AIDS: proposed WHO criteria for interpreting western blot assays for HIV-1, HIV-2, and HTLV-I/HTLV-II. *Bull. World Health Organ.* 69, 127–133.
- Wiktor, S. Z., Pate, E. J., Rosenberg, P. S., Barnett, M., Palmer, P., Medeiros, D., et al. (1997). Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J. Hum. Virol.* 1, 37–44.
- Willems, L., Hasegawa, H., Accolla, R., Bangham, C., Bazarbachi, A., Bertazzoni, U., et al. (2017). Reducing the global burden of HTLV-1 infection: an agenda for research and action. *Antivir. Res.* 137, 41–48. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.10.015
- Yamano, Y., and Sato, T. (2012). Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front. Microbiol.* 3:389.
- Yamanouchi, K., Kinoshita, K., Moriuchi, R., Katamine, S., Amagasaki, T., Ikeda, S., et al. (1985). Oral transmission of human T-Cell leukemia virus Type-I into a common marmoset (*Callithrix jacchus*) as an experimental model for milk-borne transmission. *Jpn. J. Cancer Res. Gann.* 76, 481–487. doi: 10.20772/cancersci1985.76.6_481
- Yoshida, Y., Sakamoto, Y., Yoshimine, A., Maruyama, Y., Ikegami, N., Inose, M., et al. (1993). Three cases of juvenile onset HTLV-I-associated myelopathy with pseudohypoparathyroidism. *J. Neurol. Sci.* 118, 145–149.
- Zihlmann, K. F., de Alvarenga, A. T., and Casseb, J. (2012). Living invisible: HTLV-1-infected persons and the lack of care in public health. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6:e1705. doi: 10.1371/journal.pntd.0001705
- Zrein, M., Louwagie, J., Boeykens, H., Govers, L., Hendrickx, G., Bosman, F., et al. (1998). Assessment of a new immunoassay for serological confirmation and discrimination of human T-cell lymphotropic virus infections. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 5, 45–49.

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2020 Itabashi, Miyazawa, Sekizawa, Tokita, Saito, Moriuchi, Nerome, Uchimarui and Watanabe. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



妊娠中に HTLV-1 抗体が陽性といわれました。 母乳を飲ませて大丈夫ですか？

宮沢 篤生

Key words

HTLV-1, 母乳, 母子感染, 成人 T 細胞白血病, HTLV-1 関連脊髄症

回答のポイント

- 1) 成人 T 細胞白血病 (ATL) の大部分は母子感染から 40~50 年を経て発症することから, 母子感染予防が重要である。
- 2) 母子感染の主要な経路は経母乳感染であり, 予防には完全人工栄養が最も確実な方法である。
- 3) 母乳栄養を強く希望する場合には 3 カ月未満の短期母乳栄養や凍結解凍母乳による栄養方法を選択することもできるが, 十分なエビデンスは確立していない。
- 4) 短期母乳栄養を選択する場合には, 3 カ月で確実に母乳を中止できるように母児を支援する必要がある。

○ 解説

1. HTLV-1 とは

HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus) はレトロウイルスの一種であり, ヒト T リンパ球 (CD4⁺) に感染後, 逆転写酵素の働きで DNA を合成し, 宿主細胞の染色体 DNA に組み込まれるプロウイルスとして存在する。HTLV-1 キャリアは通常無症状であるが, 5% で成人 T 細胞白血病 (ATL), 0.3% で HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を発症する。HTLV-1 キャリアは世界で 500 万~1,000 万人と推測されるが, 日本, 西アフリカおよび中央アフリカ, カリブ海地域, 南米など特定の地域に偏在している。我が国は先進諸国ではキャリア数が最も多く 100 万人を超えている。従来, キャリアは流行地域である西日本 (九州, 沖縄など) に集中していたが, 近年では東京, 愛知, 大阪といった大都市を抱える地域にも拡大しつつある。

HTLV-1 の感染力は弱く, 感染リンパ球を介した細胞同士の接触により感染が伝播する。主な感染経路は, 母子感染, 性行為感染 (主に男性から女性), 輸血による感染である。我が国では母子感染が 60% 以上, 性行為感染 (主に男性から女性への感染) が 20%, 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から 40~50 年を経て発症することから, 母子感染の予防が最も重要である。これまでの疫学研究や動物実験などから, 母子感染の主体は感染したリンパ球を含む母乳を介した感染であることが明らかになっている。

2. 妊婦に対するスクリーニング検査

我が国では 2010 年 11 月の厚生労働省母子保健課長通達を経て, 全妊婦に対する HTLV-1 抗体スクリーニング検査への公費助成が行われるようになった。『産婦人科診療ガイドライン産科編 2017』においても, 妊娠 30 週頃までにスクリーニング検

MIYAZAWA Tokuo 昭和大学医学部小児科学講座
〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8
Email address : miyazawa.t@med.showa-u.ac.jp

表 母子感染予防のための栄養方法

	母子感染率 (1990~2009)※	機序	利点	課題
完全人工栄養 (推奨)	3.3% (51/1,553)	・感染細胞への曝露がない	・最も確実な予防方法	・母親の満足が得られにくい ・母乳栄養の利点を得られない ・費用がかかる
短期母乳栄養 (3カ月未満)	1.9% (3/162)	・母由来の中和抗体の存在 ・感染細胞への曝露が短期間	・短期間であるが母乳の利点を得られる ・直接授乳が可能	・現時点では十分なエビデンスがない ・結果的に母乳栄養が長期化すると感染リスクが高くなる ・2カ月ごろから母乳遮断に向けた準備と支援が必要
凍結解凍母乳 (-20℃, 24時間以上)	3.1% (2/64)	・感染細胞の破壊・死滅	・ある程度は母乳栄養の利点を得られる	・現時点では十分なエビデンスがない ・手技が煩雑 ・母乳パックなどの費用がかかる ・直接授乳ができない ・Cell Alive Systemの冷蔵庫は使用不可
長期母乳栄養	17.7% (93/525)			

※厚生労働科学研究費補助金・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:齋藤 滋),平成21年度総括・分担報告書

査 (CLEIA 法, CLIA 法, ECLIA 法, PA 法) を行うことが推奨されている (推奨レベル A)。スクリーニング検査には偽陽性が一定の割合で存在することから, スクリーニング陽性者に対しては必ずウエスタンブロット法 (WB 法) もしくはラインブロット法 (LIA 法) による確認検査が必要である。確認検査が陰性であれば妊婦は感染していないと判定される。2011年の調査ではスクリーニング検査陽性妊婦の発生率は0.3%であり, このうちWB法陽性は51.6%, 陰性は36.7%。判定保留は11.7%であった。WB法で判定保留の場合には, HTLV-1核酸検出法 (PCR法) による評価が推奨されている (2016年4月保険収載)。近年開発された新しい確認検査であるLIA法は, WB法に比べ判定保留率が低減することが期待されている (2017年10月保険収載)。

3. 母子感染予防のための乳準選択

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, 感染したTリンパ球を含む母乳を与えないこと, すなわち完全人工栄養が理論的には最も確実な方法である。我が国では完全人工栄養以外の手段として, 3カ月未満の短期母乳栄養や凍結解凍母乳による栄養法が選択されることが

あるが (表), 現時点でこれらの方法による母子感染予防効果について十分なエビデンスは確立していない (註:2011年より厚生労働科学研究班によるコホート研究が進行中である)。短期母乳栄養を選択した場合であっても, 3カ月で母乳を中止することが困難となり, 母乳栄養期間が長期化すると母子感染のリスクが高くなる可能性がある。このような背景から, 2017年に改訂された『HTLV-1母子感染予防対策マニュアル』¹⁾では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であっても, 経母乳感染以外の経路により3.3%で母子感染が起り得る。栄養方法については分娩前に母親に対して十分な情報提供を行った上で事前に決定しておくことが望ましい。

4. キャリアから出生した児の評価

母子感染の有無を確認するための抗体検査の時期は, 母体からの移行抗体が消失し, 感染による抗体が確実に出現する3歳以降に実施することが推奨される。

文献

1) 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）

HTLV-1母子感染予防対策マニュアル，2017 (<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/06.pdf> (2019年7月17日アクセス))

実際の回答モデル

我が国ではすべての妊婦さんに対してHTLV-1感染のスクリーニング検査が公費負担で実施されています。スクリーニング検査が陰性であれば感染を否定することができますが、陽性であってもHTLV-1に感染していると診断することはできません。確認検査が陽性であった場合にはじめてHTLV-1に感染していると判定することが可能です。HTLV-1に感染しても通常自覚症状はありませんが、HTLV-1は血液中のTリンパ球のDNAに組み込まれるため、感染が成立するとHTLV-1のキャリアとなります。キャリアとなった方の大部分は生涯にわたって疾患を発症することはありませんが、およそ5%がATL，0.3%がHAMを発症するといわれています。

HTLV-1の主要な感染経路は母乳を介した母子感染であり、ATLの大部分は母子感染から40～50年以上の潜伏期間を経て発症することから、母子感染の予防が最も重要です。母子感染の予防には感染したリンパ球を含む母乳を与えないこと、すなわち人工乳（育児用ミルク）のみを与えることが最も確実な方法です。しかし完全人工栄養であっても母子感染が3%程度は起こり得ることがわかっています。また、この方法では母乳によるメリット（栄養学的な利点，免疫成分の付与，母子愛着形成の促進など）を生かすことができないといった問題があります。母乳栄養を強く希望される場合には、3カ月未満の短期母乳栄養を行い、その後は人工乳栄養に切り替える方法、あるいは一度凍結させた母乳を解凍して与える方法を選択することも可能です。完全人工栄養と同程度の予防効果が期待されていますが、どちらも小規模の検討しか行われていないため、現時点では十分なエビデンスが確立されていません。特に短期母乳栄養を選択した場合には、3カ月で母乳を中止することが困難となり、結果として母乳栄養が長期化すると母子感染のリスクが高くなるため、生後2カ月あたりから母乳中止に向けた準備が必要です。お子さんへの母子感染の有無を評価するためには3歳以降で抗体検査を実施する必要があります。



特集 母子感染症の必修知識 — エキスパートに学び予防につなげる

各病原体の母子管理 — 最新の疫学情報を含めて HTLV-1 関連疾患

HTLV-1 母子感染の現状と課題

宮沢篤生* 板橋家頭夫**

はじめに

HTLV-1 (human T-cell lymphotropic virus) はレトロウイルスの一種であり、ヒト T リンパ球 (CD4⁺) に感染後、逆転写酵素の働きで DNA を合成し、宿主細胞の染色体 DNA に組み込まれるプロウイルスとして存在する。HTLV-1 キャリアは通常無症状であるが、5%で成人 T 細胞性白血病 (ATL)、0.3%で HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を発症する。HTLV-1 キャリアは世界で 500 万~1000 万人と推測されるが、日本、西および中央アフリカ、カリブ海地域、南米など特定の地域に偏

在している¹⁾。わが国は先進諸国ではキャリア数をもっとも多く 100 万人をこえている。従来、キャリアは流行地域である西日本 (九州、沖縄など) に集中していたが、近年では東京、愛知、大阪といった大都市を抱える地域にも拡大しつつある (図 1)²⁾。

HTLV-1 の感染経路

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。主な感染経路は、母子感染、性行為感染 (主に男性から

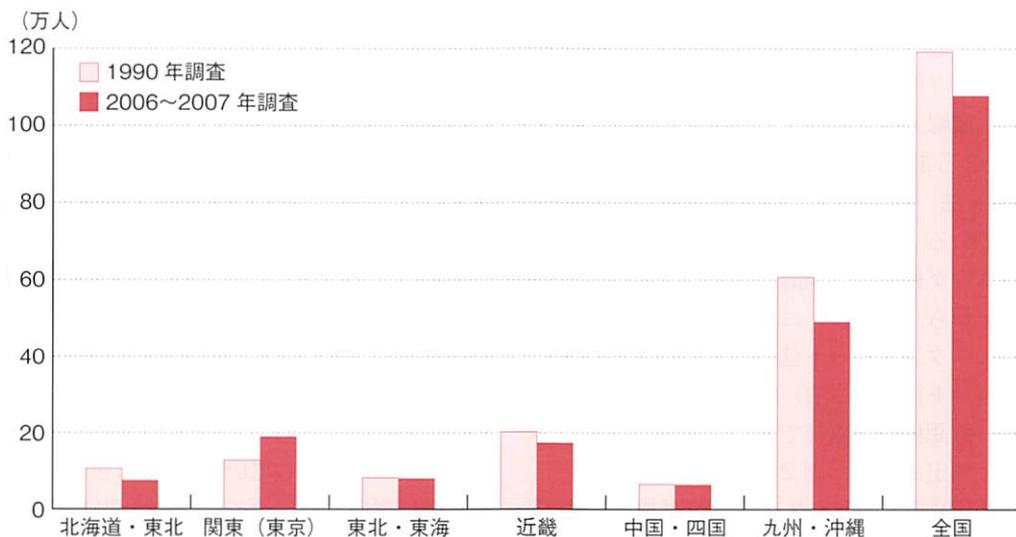


図 1 献血者の陽性数から推測した HTLV-1 キャリアの国内動向 [文献 2)]

MIYAZAWA Tokuo ITABASHI Kazuo

* 昭和大学医学部小児科学講座 [〒 142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8]

TEL 03-3784-8000 E-mail: miyazawa.t@med.showa-u.ac.jp

** 昭和大学病院病院長

女性への感染), 輸血による感染である。わが国では母子感染が60%以上, 性行為感染が20%, 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ると考えられている。成人期の感染によりALTを発症することはまれであり, ATLのほとんどが母子感染から40~50年を経て発症することから, 母子感染の予防がもっとも基本的な対策となる。

これまでの疫学研究や動物実験などから, 母子感染の主体は感染したリンパ球を含む母乳を介した感染であることが明らかになっている。キャリアの母親から出生した児の乳汁栄養法別の母子感染率は完全人工栄養児で3.3%であるのに対して, 生後3か月以上母乳栄養を続けた児では17.7%であり, 母乳を遮断することで1/5~1/6に減らすことが示されている²⁾。一方で完全人工栄養児であっても母子感染例が存在することから, 母乳以外の感染経路, すなわち経胎盤感染や産道感染が存在する可能性が示唆されるが, 現時点では明らかになっていない。

母子感染予防対策の現状

わが国では2010年11月の厚生労働省母子保健課長通達を経て, 全妊婦に対するHTLV-1抗体スクリーニング検査への公費助成が行われるようになった。産婦人科診療ガイドラインにおいても妊娠30週ごろまでにスクリーニング検査(CLEIA法, CLIA法, ECLIA法, PA法)を行うことが推奨されている(推奨レベルA:強く推奨する)。スクリーニング検査には偽陽性が一定の割合で存在することから, スクリーニング陽性者に対しては必ずウエスタンブロット法(WB法)もしくはラインブロット法(LIA法)による確認検査が必要である。確認検査が陰性であれば妊婦は感染していないと判定される(図2)³⁾。

2011年の調査ではスクリーニング検査陽性妊婦の発生率は0.3%であり, このうちWB法陽性は51.6%, 陰性は36.7%。判定保留は11.7%であり, WB法陽性は全対象者の0.16%であった⁴⁾。WB法で判定保留の場合には, HTLV-1核酸検出法(PCR法)による評価が推奨されており(2016年4月保険収載), およそ20%がPCR法陽性と

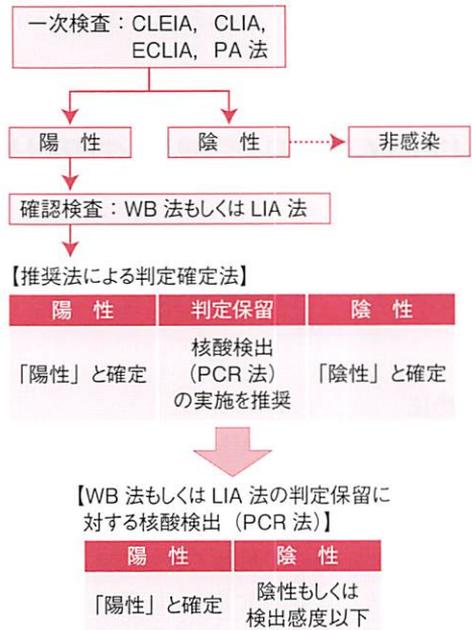


図2 HTLV-1感染の診断のためのフローチャート [文献3)]

る。近年開発された新しい確認検査であるLIA法は, WB法に比べ判定保留率が低減することが期待されている(2017年10月保険収載)⁵⁾。

母子感染予防のための乳汁選択

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, 感染したTリンパ球を含む母乳を与えないこと, すなわち完全人工栄養が理論的にはもっとも確実な方法である。わが国では完全人工栄養以外の手段として, 3か月未満の短期母乳栄養や凍結解凍母乳による栄養法が選択されることがあるが(表), これらの方法による母子感染予防効果に関する報告はいずれも症例数の少ない小規模な研究によるものであり, 現時点では十分なエビデンスは確立していない(註:2011年より厚生労働科学研究班によるコホート研究が進行中である)。短期母乳栄養による感染予防は, 母親からの移行抗体による効果や感染細胞への曝露が短期間であることが機序として考えられている。一方, 3か月で母乳から人工乳(あるいは凍結解凍母乳)への切り替えは必ずしも容易ではなく, 母乳栄養期間が長期化すると母子感染のリスクが高

表 母子感染予防のための栄養方法

	母子感染率 (1990~2009)*	機序	利点	課題
完全人工栄養 (推奨)	3.3% (51/1553)	・感染細胞への 曝露がない	・もっとも確実な 予防方法	・母親の満足が得られ難い ・母乳栄養の利点が得られない ・費用がかかる
短期母乳栄養 (3か月未満)	1.9% (3/162)	・母由来の中和 抗体の存在 ・感染細胞への 曝露が短期間	・短期間であるが 母乳の利点が得 られる ・直接授乳が可能	・現時点では十分なエビデンスがない ・結果的に母乳栄養が長期化すると感 染リスクが高くなる ・2か月ごろから母乳遮断に向けた準 備と支援が必要
凍結解凍母乳 (-20℃, 24時間以上)	3.1% (2/64)	・感染細胞の破 壊・死滅	・ある程度は母乳 栄養の利点が得 られる	・現時点では十分なエビデンスがない ・手技が煩雑 ・母乳パックなどの費用がかかる ・直接授乳ができない ・Cell Alive System の冷蔵庫は使用 不可
長期母乳栄養	17.7% (93/525)			

[*文献2)]

くなる可能性がある。短期母乳栄養を選択した母親に対しては、事前にいつからどのように授乳を減らしていくのかについて相談しておくとともに、乳房トラブルへの対処方法など、きめ細かい支援が必要となる。

このような背景から、2017年に改訂された「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル」では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⁶⁾。完全人工栄養であっても、経母乳感染以外の経路により3.3%で母子感染が起こりうる。栄養方法については分娩前に母親に対して各栄養方法のメリット・デメリットについて十分な情報提供を行ったうえで事前に意思決定できるように支援する必要がある。

早産児や極低出生体重児に対しては人工乳を与えることによる壊死性腸炎のリスク、母体からの免疫成分を付与することができないといったデメリットを考慮する必要がある。母親と十分に相談したうえで、直接授乳を開始する時期までは凍結母乳を使用することも考慮すべきであろう⁶⁾。

キャリアから出生した児のフォローアップ

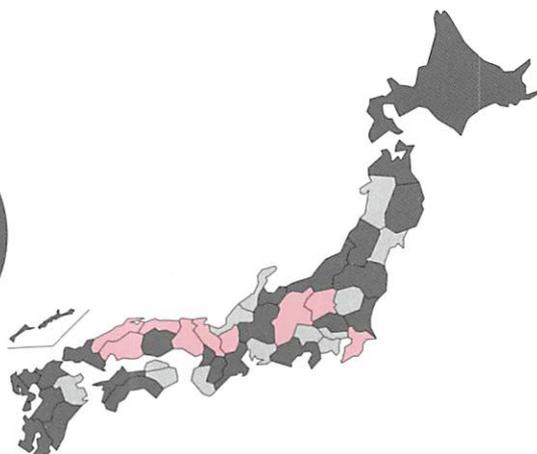
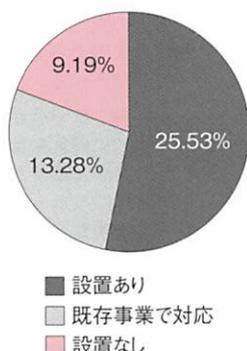
乳幼児期に HTLV-1 関連疾患を発症することはないことから、キャリア妊婦から出生した児の

フォローアップは、原則として通常の乳幼児健診のスケジュールで実施すればよい。予防接種に関しても一般的なスケジュールどおりに実施する。短期母乳栄養を選択した母親に対しては、生後2か月時点で授乳を中止する準備について指導を行い、3か月時点で中止できていることを確認する。

母子感染の有無を評価するための児の抗体検査の必要性については現時点でコンセンサスは得られていない。児の検査を医療者側から強制すべきではないが、検査を実施することにより①将来、妊娠や献血などの際に突然キャリアであることを告知される精神的負担の軽減、② HTLV-1 関連疾患に対する新薬や治療方法が開発された際の医療へのアクセスの確保、③ 周囲への感染伝播（とくに性感染）の抑制、といった利点が挙げられる。生後早期には母親由来の移行抗体が存在するため、生後1年以内の検査は不適切である。一般的には移行抗体が消失し、児への感染によって抗体が確実に出現する3歳以降の検査が推奨されている⁶⁾。

HTLV-1 母子感染対策協議会の現状

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ことに伴い、厚生労



設置なし：群馬県，千葉県，長野県，滋賀県，京都府，鳥取県，兵庫県，島根県，広島県
 実質的な活動なし：山形県，福島県，埼玉県，岡山県，佐賀県，大分県

※下線は「設置予定あり」と回答した県

図3 HTLV-1 母子感染予防対策協議会の設置状況（平成29年11月）

働省は各都道府県に対して、HTLV-1 母子感染対策協議会の設置を認めている。母子感染予防対策協議会の機能としては① HTLV-1 抗体スクリーニングの実施体制の整備，② HTLV-1 抗体スクリーニングの実施状況の把握，③ 出生した児のフォローアップ体制の整備，④ キャリア妊婦への支援・連携体制の整備，⑤ 相談窓口の設置，⑥ 母子保健担当者や医療関係者に対する研修や講習の開催，などが挙げられる。

全国47都道府県を対象に2017年に実施された調査⁷⁾では、母子感染対策協議会が設置されていたのは25府県、既存の保健事業などで対応しているのが13都県であり、残りの9県ではとくに対応が行われていなかった(図3)。また協議会が設置されていた25府県のうち、6県は調査時点で実質的な活動は行われていなかった。協議会の事業としても母子感染に関する啓発活動や相談窓口の設置が大部分であり、具体的なキャリアの支援や地域における母子感染の把握、フォローアップ体制の整備などを行っている地域はごくわずかであった。

おわりに

全妊婦に対するスクリーニング検査によりキャ

リア妊婦が発見されたとしても、HTLV-1 母子感染対策協議会が十分な機能を果たさなければ母子に対する支援は行き届かず、有効な母子感染対策事業とはなりえない。今後早急な対応が求められる。

Key Points

- HTLV-1 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。
- 母乳栄養を強く希望する場合には3か月以内の短期母乳栄養や凍結解凍母乳栄養が選択肢となるが、現時点でこれらの栄養法の予防効果について十分なエビデンスは確立していない。
- 分娩前に母親に対して各栄養方法のメリット・デメリットについて十分な情報提供を行ったうえで事前に意思決定できるように支援する。
- 出生した児の抗体検査は3歳以降に実施することが推奨される。

文献

- Gessain A, Cassar O : Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 3 : 388, 2012
- 齋藤 滋 : 厚生労働科学研究費補助金・特別研究事業「HTLV-1の母子感染予防に関する研究」平成21年度総括・分担報告書

- 3) 平成 29 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究」班 (研究代表者: 浜口 功): HTLV-1 感染の診断指針 第 1.1 版 (2018 年 6 月) http://htlv.umin.jp/data/HTLV-1_guidelines201806.pdf (2019 年 11 月 25 日アクセス)
- 4) 板橋家頭夫: 厚生労働科学補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児コホート研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書
- 5) Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, et al: Evaluation of line immunoassay to detect HTLV-1 infection in an endemic area, southern Japan: Comparison with polymerase chain reaction and western blot. Clin Lab 63: 227-233, 2017

- 6) 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「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), HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル, 2017
- 7) 板橋家頭夫: 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「HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究」平成 29 年度総括・分担研究報告書

好評発売中

雑誌『小児内科』51 巻 4 号 (2019 年 4 月増大号) 定価 (4,800 円+税)
特集 小児の負荷試験 2019



【総説】

小児における負荷試験とは?
負荷試験実施時のインフォームドコンセント
医療安全対策 (リスクマネジメント)

からみた小児の負荷試験

【成長ホルモン系機能検査】

低身長検査の進め方

成長ホルモン分泌刺激試験

【甲状腺系機能検査】

甲状腺疾患の検査の進め方

TRH 負荷試験

T3 抑制試験

【性腺系機能検査】

性分化疾患の検査の進め方

LH-RH 負荷試験

hCG 負荷試験, hMG 負荷試験

【副腎皮質系機能検査】

副腎皮質系機能検査の進め方

CRF 負荷試験

ACTH 負荷試験

デキサメタゾン抑制試験

メトロピン (メチラボン) 負荷試験

【プロラクチン分泌機能検査】

プロラクチン分泌機能検査

【ADH 系機能検査】

ADH 分泌異常症診断のための検査の進め方

水制限試験およびバンプレシン負荷試験

高張食塩水負荷試験

【副甲状腺系機能検査】

Ellsworth-Howard 試験 (PTH 負荷試験)

重炭酸ナトリウム負荷試験

【副腎髄質系機能検査】

カテコールアミン分泌抑制試験 / 刺激試験

【膵内分泌機能検査】

糖尿病診断のための検査の進め方

グルカゴン負荷試験

経口ブドウ糖負荷試験

インスリン抵抗性試験

【代謝機能検査】

肝型糖原病鑑別のための負荷試験

筋型糖原病鑑別のための負荷試験

低血糖鑑別のための負荷試験

テトラヒドロピオブテリン負荷試験

アロプリノール負荷試験

【肝機能検査】

ICG 試験

【胃・腸機能検査】

D-キシロース負荷試験

経口糖質負荷試験

水素呼吸試験

¹³C-尿素呼吸試験

【膵外分泌機能検査】

経口脂肪負荷試験

PFD 試験 (BT-PABA 試験)

【腎機能検査】

日本人小児の eGFR の算出法—クレアチ

ニン, シスタチン C, β_2 ミクログロブ

リン

イヌリンクリアランス・バラアミノ馬尿酸
クリアランス

尿濃縮・希釈試験

塩化アンモニウム負荷試験

フロセミド負荷試験 (尿酸性化能試験)

重炭酸イオン負荷試験による FE HCO₃⁻

の評価

尿細管ブドウ糖再吸収閾値

尿細管リン最大再吸収閾値 (TmP/GFR)

アルドステロン症診断のための確認試験

—カプトプリル負荷試験, フロセミド立

位負荷試験, 生理食塩水負荷試験

利尿レノグラフィー—間欠性水腎症誘発試

験を含めて

【免疫・アレルギー系機能検査】

気道過敏性検査

運動負荷試験

診断のための食物経口負荷試験

解除のための食物経口負荷試験

食物依存性運動誘発アナフィラキシー誘発

試験

新生児・乳児消化管アレルギーの負荷試験

薬物アレルギー負荷テスト (内服負荷試験)

【循環器系機能検査】

運動負荷による心電図検査

呼吸ガスをを用いた運動負荷試験

顔面冷水負荷試験

小児心臓核医学検査, 薬物負荷試験の実際

肺高血圧症に対する負荷試験

ヘッドアップティルト試験および起立試験

【神経・筋機能検査】

テンシオンテスト

脳波検査—脳波の賦活法

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5 TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/>

- 3) 平成 29 年度日本医療研究開発機構委託研究開発費 (AMED 補助金) 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「HTLV-1 の疫学研究及び総合対策に資する研究」班 (研究代表者: 浜口 功): HTLV-1 感染の診断指針 第 1.1 版 (2018 年 6 月) http://htlv.umin.jp/data/HTLV-1_guidelines201806.pdf (2019 年 11 月 25 日アクセス)
- 4) 板橋家頭夫: 厚生労働科学補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 「HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児コホート研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書
- 5) Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, et al: Evaluation of line immunoassay to detect HTLV-1 infec-

tion in an endemic area, southern Japan: Comparison with polymerase chain reaction and western blot. Clin Lab 63: 227-233, 2017

- 6) 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「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), HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル, 2017
- 7) 板橋家頭夫: 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「HTLV-1 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究」平成 29 年度総括・分担研究報告書

好評発売中

雑誌『小児内科』51 巻 4 号 (2019 年 4 月増大号) 定価 (4,800 円+税)
特集 小児の負荷試験 2019



〔総説〕

小児における負荷試験とは?
負荷試験実施時のインフォームドコンセント
医療安全対策 (リスクマネジメント)

からみた小児の負荷試験

〔成長ホルモン系機能検査〕

低身長検査の進め方

成長ホルモン分泌刺激試験

〔甲状腺系機能検査〕

甲状腺疾患の検査の進め方

TRH 負荷試験

T3 抑制試験

〔性腺系機能検査〕

性分化疾患の検査の進め方

LH-RH 負荷試験

hCG 負荷試験, hMG 負荷試験

〔副腎皮質系機能検査〕

副腎皮質系機能検査の進め方

CRF 負荷試験

ACTH 負荷試験

デキサメタゾン抑制試験

メトロピン (メチラボン) 負荷試験

〔プロラクチン分泌機能検査〕

プロラクチン分泌機能検査

〔ADH 系機能検査〕

ADH 分泌異常症診断のための検査の進め方

水制限試験およびバンプレシン負荷試験

高張食塩水負荷試験

〔副甲状腺系機能検査〕

Ellsworth-Howard 試験 (PTH 負荷試験)

重炭酸ナトリウム負荷試験

〔副腎髄質系機能検査〕

カテコールアミン分泌抑制試験 / 刺激試験

〔膵内分泌機能検査〕

糖尿病診断のための検査の進め方

グルカゴン負荷試験

経口ブドウ糖負荷試験

インスリン抵抗性試験

〔代謝機能検査〕

肝型糖原病鑑別のための負荷試験

筋型糖原病鑑別のための負荷試験

低血糖鑑別のための負荷試験

テトラヒドロピオプテリン負荷試験

アロプリノール負荷試験

〔肝機能検査〕

ICG 試験

〔胃・腸機能検査〕

D-キシロース負荷試験

経口糖質負荷試験

水素呼吸試験

¹³C-尿素呼吸試験

〔膵外分泌機能検査〕

経口脂肪負荷試験

PFD 試験 (BT-PABA 試験)

〔腎機能検査〕

日本人小児の eGFR の算出法—クレアチ

ニン, シスタチン C, β_2 ミクログロブ

リン

イヌリンクリアランス・パラアミノ馬尿酸
クリアランス

尿濃縮・希釈試験

塩化アンモニウム負荷試験

フロセミド負荷試験 (尿酸性化能試験)

重炭酸イオン負荷試験による FE HCO₃⁻

の評価

尿細管ブドウ糖再吸収閾値

尿細管リン最大再吸収閾値 (TmP/GFR)

アルドステロン症診断のための確認試験

—カプトプリル負荷試験, フロセミド立

位負荷試験, 生理食塩水負荷試験

利尿ノグラフィ—間欠性水腎症誘発試

験を含めて

〔免疫・アレルギー系機能検査〕

気道過敏性検査

運動負荷試験

診断のための食物経口負荷試験

解除のための食物経口負荷試験

食物依存性運動誘発アナフィラキシー誘発

試験

新生児・乳児消化管アレルギーの負荷試験

薬物アレルギー負荷テスト (内服負荷試験)

〔循環器系機能検査〕

運動負荷による心電図検査

呼吸ガスをを用いた運動負荷試験

顔面冷水負荷試験

小児心臓核医学検査, 薬物負荷試験の実際

肺高血圧症に対する負荷試験

ヘッドアップフィルト試験および起立試験

〔神経・筋機能検査〕

テンションテスト

脳波検査—脳波の賦活法

東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-40-5 TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
E-mail: hanbai@tokyo-igakusha.co.jp URL: <http://www.tokyo-igakusha.co.jp/>

SY4-3 HTLV-1 の母子感染

森内 浩幸

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科学

母乳はHTLV-1の主要な感染経路であり、キャリアとなった児の約5%が中高年以降に成人T細胞白血病(ATL)を発症する。今なお予後不良であり、二次予防(キャリアからの発症予防)法がないATLに対する基本対策は一次予防(母子感染予防)によるキャリア化の阻止であり、流行地長崎県では1987年より全妊婦のHTLV-1抗体スクリーニング、キャリア母親を対象とした母乳回避介入、出生児の追跡調査を行ってきた。その成果は、以下の二点にまとめられる。

(1) 母子感染率は人工栄養2.4%、短期(6か月未満)母乳8.3%、長期(6か月以上)母乳20.5%であった($p < 0.01$)。つまり、授乳期間が長いほど感染率が高くなるが、母乳が唯一の感染経路ではない。

(2) 妊婦の抗体陽性率を出生コホート別に解析すると、1971~85年では1.32%であったのが、1986~90年には0.63%、1991年以降では0.30%と減少した。

この介入事業の対象年齢(1987年以降に生まれた女性)におけるHTLV-1キャリア率が非流行地に近いレベルにまで減少したことで、将来のATL患者数の減少に大きく貢献できたと推定している。

しかし全国的には今なお百万人を越すキャリアが居り、また近年キャリア分布が西南日本だけではなく全国的に拡がったことを受けて、平成23年度から全国的に公費補助の元で妊婦のHTLV-1抗体検査が行われることになった。しかし予防対策にはまだまだ問題点が数多く残されている。例えば、栄養方法についてのきめ細かな指導と継続的なサポートやキャリアの抱える悩みに応えるカウンセリング体制が整っていないこと、完全人工栄養にしてもなお2~3%の児がキャリアになってしまうこと、妊娠中の抗体検査で陰性であったがその後パートナーから水平感染した母親が授乳して垂直感染が起こる事例があること、そしてもう一つの主要なHTLV-1関連疾患であるHTLV-1関連脊髄症は水平感染でキャリアとなった場合にも発症すること等が挙げられる。現状の問題点を整理して発表する。

森内 浩幸 (もりうち ひろゆき)

経歴:

1984年 長崎大学医学部卒業、長崎大学医学部小児科入局
 1988年 国立仙台病院 臨床研究部 レジデント
 1990~99年 NIAID 研究員 (Visiting Fellow, Visiting Associate, Staff Scientist)
 (この間1994~99年 NIH Clinical Center 臨床スタッフも併任)
 1999年 長崎大学医学部小児科学教室 主任教授 (長崎大学病院 小児科長 併任: 現在まで続く)
 2002年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授 (現在まで続く)
 2015年 長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科 教授併任 (現在まで続く)

専門領域:

小児感染症、特に母子感染

所属学会 (役職):

American Academy of Pediatrics (International Fellow)
 Asian Society for Pediatric Infectious Diseases (President, ACPID 2018; Standing Committee)
 日本小児科学会 (理事)
 日本小児感染症学会 (理事)
 日本HTLV-1学会 (理事)
 日本臨床ウイルス学会 (幹事)、他

受賞歴:

1996年 Dade MicroScan Young Investigator Award (American Society for Microbiology)
 1997年 Special Recognition Award (NIAID)
 1999年 Staff Recognition Award (NIAID)
 2001年 The Taiwanese Society of Neonatology Lecture Award
 2002年 Travel Award (International Symposium on Infections in the Immunocompromised Society)

受賞誌

2011

2012

令和 2年 4月 9日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 昭和大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 久光 正 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業)
- 研究課題名 HTLV-I 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 昭和大学 医学部 ・ 特任教授
(氏名・フリガナ) 板橋 家頭夫 ・ イタハシ カズオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 4月 9日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 昭和大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 久光 正



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
- 研究課題名 HTLV-I 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 昭和大学 医学部小児科学講座 ・ 講師
(氏名・フリガナ) 宮沢 篤生 ・ ミヤザワ トクオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 4月 9日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 昭和大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 久光 正



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業)
2. 研究課題名 HTLV-I 母子感染予防に関するエビデンス創出のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 昭和大学 医学部小児科学講座 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 水野 克己 ・ ミズノ カツミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。