

分担研究報告書

HTLV-1 母子感染予防法の科学的エビデンスの収集と
標準化した指導法の確立と普及啓発

分担研究者	宮沢 篤生	昭和大学医学部小児科学講座 講師
	関沢 明彦	昭和大学医学部産婦人科学講座 教授
	齋藤 滋	富山大学 学長
	森内 浩幸	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
	根路銘 安仁	鹿児島大学医歯学域医学系 教授
研究協力者	板橋 家頭夫	昭和大学病院 特任教授
	井村 真澄	日本赤十字看護大学看護学部 教授

研究要旨：

厚生労働科学研究班によるコホート研究ならびにメタ解析の結果をもとに、「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル(2017)」における「母子感染予防のための乳汁選択」改訂の必要性について検討した。3 か月以下の短期母乳栄養は完全人工栄養と比較して母子感染リスクに明らかな差はないが、約 20%の母親が 4 か月時点で母乳栄養を中止できていない可能性がある。母乳栄養が長期化することで母子感染リスクが増大する可能性があり、短期母乳栄養を選択肢とするためには、母親に対する乳房管理をはじめとした支援体制の整備が必須である。母子感染予防ならびに母乳のメリット双方について十分に説明し、母親自身が栄養方法を選択できる体制の整備、ならびに栄養方法に関わらず母親の選択を尊重し、支援する体制が必要と考えられた。

A.研究目的

厚生労働科学研究板橋班では 2017 年に「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル」の改訂を行い、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」ことが明記された。研究班による「HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」では完全人工栄養と 3 か月未満の短期母乳栄養では母子感染リスクに明らかな差がないことが示されたが、短期母乳栄養を選択した母親のうち、約 20%の母親が 4 か月時点で母乳栄養を中止できていない可能性が示唆された。さらに、前研究班による母子感染に関するメタ解析においても、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明らかな差はないことが示されたが、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示された。

本分担研究では、コホート研究ならびにメタ解析から得られたエビデンスをもとに、「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル」における「母子感染予防のための乳汁選択」改訂の必要性について検証するとともに、各栄養方法を選択した母児に対する指導・支援の標準化について検討することを目的とする。

B.研究方法

1. コホート研究を含めた栄養方法による母子感染リスクに関するメタ解析（再解析）

前研究班で行ったデータベースによる文献検索およびシステマティックレビューで抽出された10文献に加えて、前研究班のコホート研究の結果(Itabashi et al. *Pediatr Int* 2020)を統合し、改めてメタ解析を実施した。メタ解析にはReview Manager Version 5.3. (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014)を使用した。

2. コホート研究における「短期母乳栄養」群の検討

「HTLV-1抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」において、母体のWB法もしくはPCR法が陽性であり、児に対して3歳時点で抗体検査が実施された313名のうち、母親が妊娠中に「3か月以内の短期母乳栄養」を選択した172名について、児が出生したのちの実際の栄養方法を解析した。

3. 「母子感染予防のための乳汁選択」改訂に向けた課題（web会議）

前研究班で得られた結果をもとに、「母子感染予防のための乳汁選択」改訂の必要性について、産婦人科領域、小児科領域、内科領域、助産領域の有識者によるweb会議を開催し、研究班としての方向性の検討ならびに課題の抽出を行った。

【参加者】

産婦人科：齋藤滋、関沢明彦、小出馨子

小児科：森内浩幸、根路銘安仁、板橋家頭夫、宮沢篤生

助産学：井村真澄

内科：山野嘉久、高起良、内丸薫（順不同・敬称略）

C.研究結果

1. コホート研究を含めた栄養方法による母子感染リスクに関するメタ解析（再解析）

3か月以下の短期母乳栄養と完全人工栄養による母子感染率を比較した後方視的研究5文献、前方視的研究1文献を対象としたメタ解析では、3か月以下の短期母乳栄養による母子感染（生後12か月以上15歳未満での抗体検査陽性）のリスク比（対完全人工栄養）は0.72（95%CI：0.30-1.77）であった（図1）。一方で6か月以下の短期母乳栄養と完全人工栄養を比較した後方視的研究4文献、前方視的研究1文献を対象としたメタ解析の結果、母子感染のリスク比（対人工栄養）は2.91（95%CI：1.69-5.03）であった。（図2）。

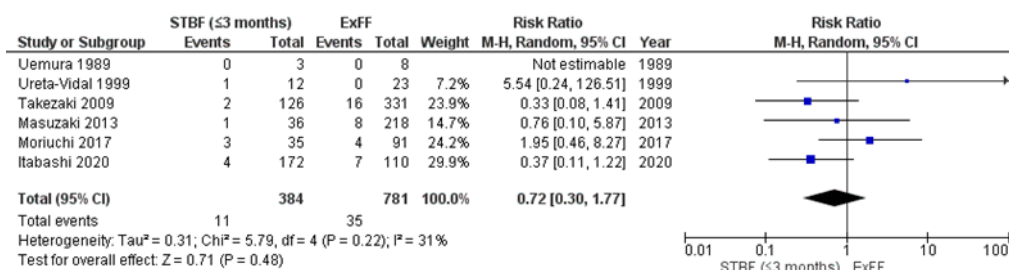


図1 メタ解析の結果：短期母乳栄養（3か月以下）と完全人工栄養の比較

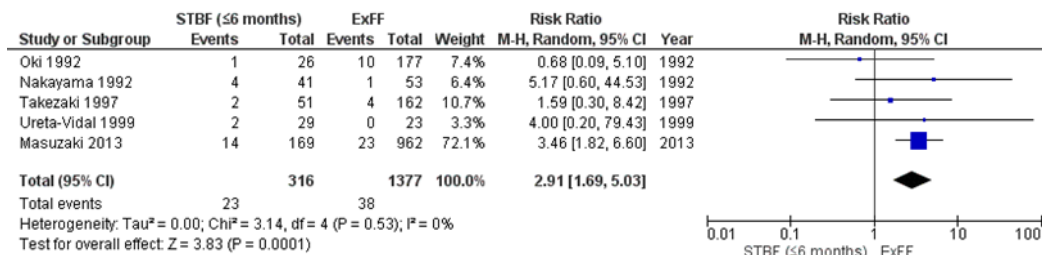


図2 メタ解析の結果：短期母乳栄養（6か月以下）と完全人工栄養の比較

凍結解凍母乳栄養と完全人工栄養による母子感染率を比較した前方視的研究3文献を対象としたメタ解析では、凍結解凍母乳による母子感染率は1.14 (95%CI: 0.20-6.50)であった。凍結解凍母乳に関しては論文数、対象数が少ないことからエビデンスとしては不十分である。また凍結解凍母乳の期間が短いことから、短期母乳による効果を見ている可能性も否定できない。

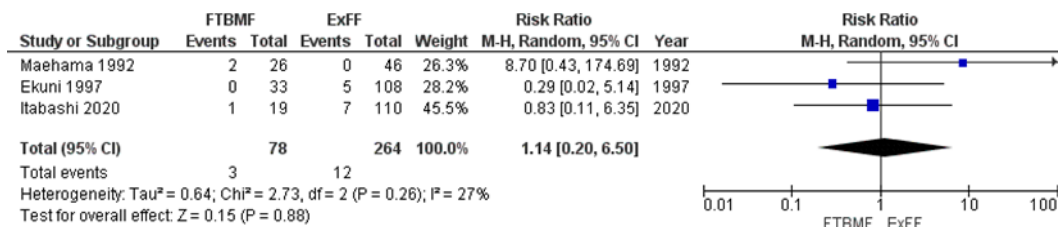


図3 メタ解析の結果：凍結解凍母乳栄養と完全人工栄養の比較

2. コホート研究における「短期母乳栄養」群の検討

短期母乳栄養を選択した母親172名のうち、生後1か月、3か月、6か月時点で母乳栄養を行っていたのはそれぞれ84.3%(140/166)、33.5%(56/167)、7.8%(13/167)であった。短期母乳栄養を選択した児の3歳時点でのHTLV-1抗体陽性は4名であったが、この中に生後6か月時点で母乳栄養を継続していた児は含まれなかった。

生後1か月、3か月、6か月時点での母乳栄養率をもとに作成した二次多項近似曲線を図4に示す。近似式から、生後4か月および5か月時点での母乳栄養率はそれぞれ18.2%、9.6%と推定された。

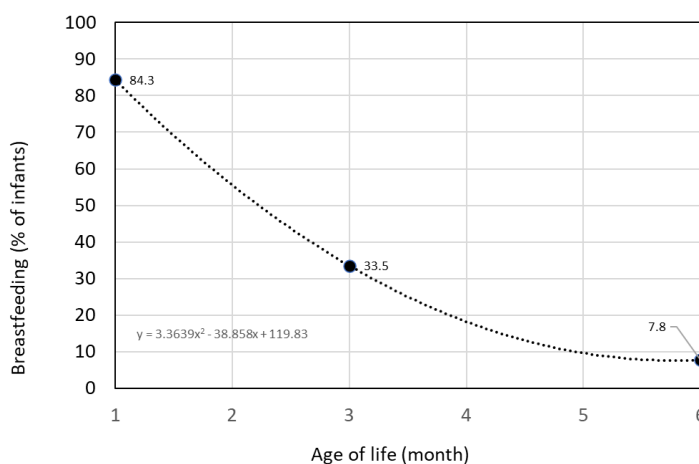


図4 短期母乳栄養群における母乳栄養率の推移

$$\text{近似式: } y = 3.3693x^2 - 38.858x + 119.83 \quad (R^2 = 1.0)$$

なお短期母乳群 172 名のうち 60.5%(104 名)は鹿児島県の母児であり、鹿児島県では 77%の母親が短期母乳栄養を選択していた。鹿児島県と鹿児島以外の地域で月齢ごとの実際の栄養方法を比較したところ、各月齢での母乳栄養率に統計学的な差は認められなかった(表 1)。

表 1 鹿児島県と鹿児島以外の地域における母乳栄養率

	1か月	3か月	6か月
鹿児島県	87.1% (88/101)	37.9% (39/103)	6.9% (7/102)
鹿児島県以外	86.2% (56/65)	26.6% (17/64)	9.2% (6/65)
p-value	0.8565	0.1326	0.5776
全国	84.3% (144/166)	33.5% (56/167)	7.8% (13/167)

3. 「母子感染予防のための乳汁選択」改訂に向けた課題 (web 会議での検討)

web 会議において以下の課題が抽出された。

1) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル改訂の必要性について

- ・ 現在の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」を勧めることが推奨されており、母親が強く母乳栄養を希望する場合に「3 か月以内の短期母乳」もしくは「凍結解凍母乳」を提示するが、これらの栄養方法による母子感染予防効果についてはエビデンスが不十分であることが記載されている。
- ・ 前研究班によるコホート研究は ITT 解析された質の高いエビデンスであるとともに、メタ解析でも 3 か月以内の短期母乳栄養と完全人工栄養では母子感染リスクに差がないことが示されている。前研究班の研究成果を反映したかたちで、マニュアルの改訂をすすめることが望ましい。

2) 「3 か月以内の短期母乳栄養」容認の是非について

- ・ コホート研究では短期母乳を選択した母親のうち、結果的には 4 か月時点で母乳を与え続けているケースが 20%程度存在する可能性を考えると、完全人工栄養と完全に同列として良いのかについては慎重な議論が必要である。
- ・ 短期母乳栄養を容認するのであれば、3 か月で母乳栄養を終了するための支援体制が必須であり、産科医から助産師・保健師・小児科医に引き継いでいく体制が必要である。
- ・ 短期母乳と完全人工栄養に関して、母子感染率の違いだけに着目するのではなく、「母乳栄養には乳幼児の発育過程において様々なメリットがあり、母親が母乳栄養を希望することは一般的なことである」という土台から研究班としての方針を検証していく必要がある。
- ・ 栄養方法の選択は医師が主導するのではなく、最終的には母親自身が選択すべきであり、母親の選択をサポートする必要がある。母親や家族が感染予防を重視する(完全人工栄養)のか、母乳のメリットを重視する(短期母乳栄養)のかなど、母親が判断するために必要な材料を準備する必要がある。短期母乳、完全人工栄養のいずれであっても母親の選択をサポートする体制が必要である。
- ・ 栄養方法を説明する際に、短期母乳から母乳を中断することの難しさについても十分説明する必要がある。母乳栄養が長期化した場合には感染リスクがあがるというデータを示したうえで、親が栄養法を選ぶのが本来のあるべき姿である。

3) 母親に対する支援体制について

- ・ 鹿児島県では歴史的に短期母乳栄養を推奨してきたが、マニュアル変更後は短期母乳栄養を選択する母親の数は減ってきている。短期母乳栄養を選択した母親に対するアンケートでは、短期母乳を選択した母親 174 名中、母乳が長期化したのは 10 名であり、コホートのデータとは解離している。鹿児島では助産師外来で 2 か月目に乳房のチェック、3 か月目に必ず断乳を確認している。助産師の乳房外来は現状では自費診療になっている。
- ・ 医師による相談や助産師の乳房ケアに対する診療報酬や管理料が認められると医療機関、母親の双方にとってメリットが大きい。
- ・ 人工乳を選択した母親に対しても、母子愛着形成を促すための指導・支援（赤ちゃんの目を見て授乳する、しっかり抱っこする時間を長くする等）も重要である。

D. 考察

前研究班によるコホート研究ならびにメタ解析の結果から、3 か月以内の短期母乳栄養は完全人工栄養と比較して母子感染率に明らかな差がないことが示されている。一方で、短期母乳を選択した母親の一部は、生後 4 か月以降も母乳栄養を中止することができておらず、メタ解析では 4 か月を超える母乳栄養は母子感染リスクを上昇させることが明らかになった。これらの結果を踏まえたうえで、母子感染予防対策マニュアルにおける「母子感染予防のための乳汁選択」改訂をすすめるのであれば、短期母乳栄養の位置づけをどの様に修正していくのか検証が必要と考えられる。短期母乳栄養の推奨レベルをあげるためには、短期母乳を選択した母親に対する支援体制（乳房管理、断乳指導）の構築が必須である。乳汁栄養法の選択においては、完全人工栄養による感染予防と母乳栄養が母児に与えるメリット双方のバランスが重要である。キャリアと診断された母親に寄り添い、母親自身が栄養方法を選択するために必要な情報を適切に提供するとともに、いずれの栄養方法であっても母親の選択を尊重し、サポートできる体制の構築が必要である。

E. 結論

「母子感染予防対策マニュアル」改訂の必要性ならびに「短期母乳栄養」の推奨度変更については関連する学会・団体等と協働しながら検討を進めていく必要がある。また母親が選択した栄養方法に関わらず指導の標準化ならびに支援体制の整備が必要であり、次年度研究においても引き続き検討を続けていく。

F. 健康危険情報

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* 11: 595, 2020
2. Itabashi K, Miyazawa T, Nerome Y, Sekizawa A, Moriuchi H, Saito S, Yonemoto N: Issues of infant feeding for postnatal prevention of human T-cell leukemia/lymphoma virus type-1 mother-to-child transmission. *Pediatr Int* 63: 284-289, 2020
3. Miyazawa T, Hasebe Y, Murase M, Sakurai K, Itabashi K, Yonemoto N: The effect of early

postnatal nutrition on human T cell leukemia virus type 1 mother-to-child transmission: a systematic review and meta-analysis. *Viruses* 13: 819, 2021

4. Yonemoto N, Suzuki S, Sekizawa A, Hoshi S, Sagara Y, Itabashi K. Implementation of nationwide screening of pregnant women for HTLV-1 infection in Japan: analysis of a repeated cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2020 Jul 22;20(1):1150. doi: 10.1186/s12889-020-09258-4.PMID: 32698800
5. 宮沢篤生：栄養方法による母子感染率. *周産期医学* 50(10): 1721-1725, 2020
6. 宮沢篤生：HTLV-1 母子感染対策協議会の現状と課題. *周産期医学* 50(10): 1737-1740, 2020
7. 齋藤 滋、桑間直志、吉田丈俊、各地域の母子感染予防対策の実際、*周産期医学*、50(10)、1751-1754、2020
8. 齋藤 滋、妊娠と感染症：HTLV-1、*周産期医学*、50(8)、1503-1504、2020
9. 森内浩幸. ヒト T 細胞白血病ウイルス I 型(HTLV-1)の母子感染. *NEUROINFECTION* 25(1): 95-99, 2020.

2.学会発表

なし

3. 講演会・シンポジウム

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし