

## 母子感染予防の実態調査：長崎県における小児フォローアップ体制の検討

森内浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

### 研究要旨：

長崎県で HTLV-1 抗体陽性妊婦から生まれ、2011 年 1 月から 2020 年 12 月に受診し HTLV-1 抗体検査を実施した 3 歳以降の児と母親を対象に、児の乳汁栄養法を聴取し、又母子双方の HTLV-1 proviral DNA (PVL) の定量を行った。285 人中 19 人 (6.7%) の児が感染しており、栄養方法別に見てみると、長期母乳 (3 か月以上) が 33 例中 9 例 (27%)、短期母乳 (3 か月未満) が 55 例中 3 例 (5.5%)、完全人工栄養が 195 例中 7 例 (3.6%) だった。児では PVL が cut-off 値未満のものが 12 名だったが、母親の PVL は高かった。注目すべき点の一つは、長期母乳によって感染した 9 事例のうち、少なくとも 2 名は短期母乳を勧められたがどうしても母乳を途中で止めることが出来ずに長期に及んでしまったものである。少数例での検討であるが、長期母乳のリスクが再確認された。また、短期母乳の場合には、離乳の難しさを説明した上で自己決定してもらうことと、離乳指導の重要性についても再認識する事例を経験した。また、3 歳以降で児の抗体検査が実施されたのは、全体の 3 分の 1 程度と推測され、フォロー率向上のための対策が必要とされる。

### A. 研究目的

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

今回、改定後に HTLV-1 抗体陽性妊婦から出生した児の追跡調査がきちんと行われているかどうかについてまとめた。

### B. 研究方法

#### 1) 研究対象

長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業 (APP) に参加した HTLV-1 抗体陽性妊婦から生まれ、2011 年 1 月から 2020 年 12 月に受診し HTLV-1 抗体検査を実施した児と母親。

#### 2) 調査項目

長崎内の全小児医療機関 (小児科開業医および小児科併設病院) に調査票を送り、HTLV-1 キャリア母親から生まれた児の追跡調査のための受診があったかどうか、あった場合にはそ

の詳細について回答してもらった。

対象児は PA 法、CLEIA 法または CLIA 法によって HTLV-1 抗体検査を行い、陽性の場合にはウェスタンブロット法またはラインブロット法で確認検査を行なった。陽性が確定された場合は、調査票に母子の住所、年齢などの疫学情報に加え、児の乳汁栄養方法を記載してもらった。

また同意を得た上で母子双方から採血し長崎大学病院中央検査室へ搬送してもらい、母子双方の血液から DNA を抽出し、30 ng DNA から real-time PCR によって HTLV-1 proviral DNA の検出・定量(PVL)を行った。検出できない場合は、DNA 原液を用いて、定性 PCR を実施又は real-time PCR を再検査した。

### (倫理面への配慮)

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

## C.研究結果

### 1) 乳汁栄養方法別の母子感染率

102 箇所内の県内小児医療機関のうち、HTLV-1 キャリア母親から生まれた児の HTLV-1 抗体検査を実施する機会があったのは 2011 年には 16 箇所(26 人)、2012 年には 15 箇所(19 人)、2013 年には 7 箇所 (15 人)、2014 年には 12 箇所 (32 人)、2015 年には 8 箇所 (18 人)、2016 年には 9 箇所 (25 人)、2017 年には 8 箇所 (36 人)、2018 年には 16 箇所 (40 人)、2019 年は 10 箇所 (38 人)、2020 年は 13 箇所 (36 人) だった。

検査を行った合計 285 名のうち 19 名 (6.7%) が HTLV-1 抗体陽性で (表 1)、乳汁栄養方法別の感染率を見てみると、長期母乳 (3 か月以上) が 33 例中 9 例 (27%)、短期母乳 (3 か月未満) が 55 例中 3 例 (5.5%)、完全人工栄養が 195 例中 7 例 (3.6%)、凍結母乳が 1 例中 0 例、不明が 1 名中 0 名だった。

注目すべき点は、長期母乳によって感染した 9 事例のうち、少なくとも 2 名 (症例 2, 4) は短期母乳を勧められたがどうしても母乳を途中で止めることが出来ずに長期に及んでしまったものである。母乳を 3 か月までに止めることがしばしば困難であることについて、母親は産科側から説明を受けていなかった。

### 2) 母子感染例の PVL の比較

これらの母子ペアのうち 16 組 (1 組は児のみ) から採血し、real-time PCR を施行したところ、児では PVL がそれぞれ末梢血の有核細胞 1 万個あたり cut-off 値を下回ったものが 12 名、cut-off 値を超えた 4 名のうち 3 名も 55 コピー (0.55%)、58 コピー (0.58%)、66 コピー (0.66%) と極めて低値であった (表 1)。Cut-off 値未満の症例に一部は DNA 原液を用いた real-time PCR 又は定性 PCR によって検出されたが、幼若年齢では一般に PVL が低く、PCR でも検出ギリギリの場合が少なくない事が分かった。

母親の PVL は 2 名で cut-off 値未満であったが、それ以外の症例は 97~970 コピー (0.97~9.7%) とキャリア全体の中でも高い方だった。しかし、10 コピー (0.10%) という低い PVL であっても母子感染が起こっていた。

### 3) 母子感染予防事業の盲点と注意点

現行の母子感染予防事業のピットフォールと思われた点は、妊娠中の HTLV 抗体陰性で

あったため長期母乳哺育で育て、次子妊娠時の検査で HTLV 抗体陽転が確認され、振り返り抗体検査を実施して、HTLV 感染が確認された 2 事例（症例 10, 11）がいたことである。HTLV-1 抗体スクリーニング（長崎県では妊娠 30 週以降に実施）以降で、授乳を続けている時期のどこかで（おそらくは夫からの水平感染により）キャリアとなったと思われる。

もう一点、今回の研究対象となった女性ではないが、長崎県内で HTLV-1 キャリアであることから離婚に至った事例を 2 例経験した。妊婦のスクリーニングは、キャリアと判明した妊婦に 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再認識すべきである。

#### D. 考察

長崎県では過去 10 年ほどは年間 100 名程度のキャリア妊婦を同定している。従って、児の追跡調査に協力が得られた事例は全体の 3 分の 1 程度と思われた。児の検査はあくまでも母親の希望に応じて行うこととしており、また特に督促状も送付しなかったこともあって、実施率が低迷したと思われる。

少数ではあるが、栄養方法別の母子感染率は、長期母乳栄養（27%）>短期母乳栄養（5.5%）≒完全人工栄養（3.6%）であった。ただし、長期母乳となって母子感染にまで至った例のうち、少なくとも 2 例は元々短期母乳を目指したものであった。

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

妊娠中の検査で未感染だったのに、次の妊娠までの間にキャリアになることがあり、それが把握できないまま母乳哺育を行って母子感染が成立した事例を 2 例経験した。流行地ではパートナーがキャリアであることが稀ではなく、その結果夫婦間感染に続いて母子感染が成立することが推測された。このことから妊娠ごとに毎回検査を行うことが重要であるが、パートナー側のスクリーニングまで行うことは費用や手間だけではなく非常にデリケートな内容を含んでおり難しい。

一般に母親の PVL の高さが母子感染のリスク因子となると言われており、実際今回調査できた母親の多くは比較的高い PVL であった。しかし PVL が非常に低い母親から母子感染が成立した事例が 2 例あった。従って、PVL が低ければ安心ということにはならない。

また児の PVL は非常に低く、通常の real-time PCR の cut-off 値未満となることが殆どだった。従って、母子感染の有無を調べるには、偽陰性の恐れがある PCR を用いず、これまで通り 3 歳以降での抗体検査を実施すべきである。

HTLV-1 キャリアであることから離婚に至った事例の教訓も大きい。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（特に妊婦本人以外への告知の是非やそのやり方）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。

出生後間もなく小児科受診していただき、その際に 3 歳以降で検査を行なって児の感染の

有無を確かめることを促しているが、それだけだと実際に検査を行うのは3分の1程度に留まることも分かった。検査のメリット（児が感染していた場合に、適切なタイミングで医学的に正しい内容で告知することに繋げられる）をしっかりと伝えるとともに、リマインドの手段を講じる事が必要と考えた。

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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(3): 284-289, 2021.
2. 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.
3. 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

該当なし

### 3. 講演会・シンポジウム

該当なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1. HTLV-1母子感染例のまとめ

| 症例 | 子の生年月   | 性別 | 栄養法       | 備考                 | PVL (/1.0E+04 cells) |          |
|----|---------|----|-----------|--------------------|----------------------|----------|
|    |         |    |           |                    | 子                    | 母        |
| 1  | 2004/5  | 男  | 母乳 2M     | 里帰り出産<br>(他県で栄養指導) | 1.2E+01*             | 1.7E+02  |
| 2  | 2006/5  | 男  | 母乳 9M     | 短期母乳失敗例            | 4.0E+01*             | 4.0E+01* |
| 3  | 2008/1  | 男  | 完全人工      | 既妊娠時は HTLV 抗体陰性    | Cut-off 値未満          | 未実施      |
| 4  | 2008/11 | 女  | 母乳<br>10M | 短期母乳失敗例            | 5.8E+01              | 3.4E+02  |
| 5  | 2009/3  | 男  | 母乳<br>17M | 妊婦 HTLV 抗体検査未実施    | 5.5E+01              | 3.6E+02  |
| 6  | 2009/12 | 男  | 母乳 2M     |                    | Cut-off 値未満          | 2.3E+02  |
| 7  | 2010/3  | 男  | 長期母乳      | 確認検査未実施            | Cut-off 値未満          | 7.2E+02  |
| 8  | 2011/3  | 女  | 完全人工      |                    | Cut-off 値未満          | 9.7E+01  |
| 9  | 2011/8  | 女  | 母乳<br>12M |                    | ND                   | ND       |
| 10 | 2012/8  | 男  | 母乳<br>12M | 次回妊娠で HTLV 抗体陽転    | Cut-off 値未満          | 8.7E+02  |
| 11 | 2012/9  | 女  | 母乳<br>13M | 次回妊娠で HTLV 抗体陽転    | 2.1E+02              | 1.0E+01* |
| 12 | 2012/11 | 女  | 完全人工      |                    | 1.5E+00*             | 6.2E+02  |
| 13 | 2013/4  | 男  | 母乳 3M     |                    | 7.0E+00*             | 1.5E+02  |
| 14 | 2013/6  | 女  | 完全人工      |                    | 2.0E+01*             | 7.0E+02  |
| 15 | 2014/1  | 女  | 完全人工      |                    | 6.6E+01              | 9.7E+02  |
| 16 | 2014/3  | 男  | 母乳<br>12M |                    | ND                   | ND       |
| 17 | 2014/7  | 男  | 完全人工      |                    | 1.7E+00*             | 1.6E+02  |
| 18 | 2015/5  | 男  | 完全人工      |                    | Cut-off 値未満          | 7.8E+01  |
| 19 | 2015/5  | 男  | 母乳<br>>6M |                    | ND                   | ND       |

\*Cut-off 値未満の検体で、DNA 原液から real-time PCR を再検査した結果

