

分担研究報告書

分担研究課題名

HTLV-1 キャリア妊産婦の支援体制の構築に関する研究 (23DA0301)

氏名 所属名 職名

三浦清徳 国立大学法人長崎大学 医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨：

HTLV-1 総合対策の一環として、日本では全妊婦を対象とした HTLV-1 スクリーニング検査が実施されている。具体的には、産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 では、HTLV-1 抗体の実施は推奨レベル A とされ、妊娠初期が望ましいが遅くとも 30 週頃までに実施することが推奨されている。私どもは、産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 における HTLV-1 母子感染予防に関する Clinical Question and Answer (CQ&A) の改訂作業を行い、産科編 2026 における CQ&A 原案に本研究班の成果を反映させた。

A.研究目的

HTLV-1 総合対策の一環として、日本では全妊婦を対象とした HTLV-1 スクリーニング検査が実施されている。具体的には、産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 では、HTLV-1 抗体の実施は推奨レベル A とされ、妊娠初期が望ましいが遅くとも 30 週頃までに実施することが推奨されている。私どもは、下記 3 項目を達成するため、産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 における HTLV-1 母子感染予防に関する Clinical Question and Answer (CQ&A) の改訂作業を行う。

- ・短期授乳を選択した HTLV-1 キャリア妊産婦に対する授乳支援体制の構築
- ・HTLV-1 母子感染予防に関する研修事業の改善の方策にかかる提言の検討
- ・キャリア妊産婦への普及啓発資材の作成

B.研究方法

Clinical Questionとして、「CQ612 HTLV-1検査と陽性例の取り扱いは？」を設定した。妊婦の HTLV-1スクリーニング検査ならびに母子感染予防対策に関して、2024年12月末時点の論文 (PubMedならびに医中誌など) を検索し、標準医療をガイドラインに掲載した。

(倫理面への配慮)

ガイドラインの改定作業に伴う倫理的配慮の必要はなかった。

C.研究結果

産婦人科診療ガイドライン産科編 2026 (原案) は以下の通り作成された。

CQ612 HTLV-1 検査と陽性例の取り扱いとは？

Answer

1. スクリーニング検査（化学発光免疫測定法，化学発光酵素免疫測定法，電気化学発光免疫測定法，イムノクロマト法）には偽陽性があることを認識する．（A）
2. スクリーニング陽性の場合，以下のように検査を進め，HTLV-1 キャリアであるかを判定する．（A）
 - 1) LIA 法による確認検査を行い，陽性の場合は HTLV-1 キャリアと診断する．
 - 2) 確認検査が判定保留の場合には，HTLV-1 核酸検出（PCR 法）を行う．
 - 3) HTLV-1 核酸検出（PCR 法）が陽性の場合，HTLV-1 キャリアと診断する．
3. HTLV-1 キャリアと診断した場合，慎重に本人に告知する（解説参照）．（A）
4. 検査結果をパートナー・家族などへ説明するか否かは，妊婦本人の意思に従う．（B）
5. HTLV-1 キャリアの場合，経母乳母子感染予防の観点から，完全人工栄養が最も確実な方法であり，最もエビデンスが確立した方法として推奨される．（B）

D. 考察

上記 Answer の解説を以下のように改定した。

成人 T 細胞白血病ウイルス 1 型（human T cell leukemia virus type-1 : HTLV-1）に感染してキャリアとなった場合には，成人後に成人 T 細胞白血病（adult T-cell leukemia : ATL，CD4 陽性 T 細胞の腫瘍性増殖）を発症することがある．ATL 患者の大多数は，母子感染による成人キャリアからの発症である．HTLV-1 のキャリアは約 5% の確率で ATL を発症し，約 0.3% で HTLV-1 関連脊髄症（HTLV-1-associated myelopathy : HAM）を，約 0.1% で HTLV-1 ぶどう膜炎（HTLV-1 uveitis : HU）を発症する．ATL に有効な治療法はまだ開発されておらず，発症すると 2 年以内にほぼ全例が死亡する予後不良な疾患である．HAM は症状に個人差が大きいが，歩行困難になる例もあり完治はしない．

平成 26 年の日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development : AMED）研究班の全国調査によると，HTLV-1 キャリア数は約 72～82 万人と推定されている．以前より沖縄や九州地方でキャリア率が高いが，近年沖縄や九州以外の地域でのキャリア数の増加が指摘されている．HTLV-1 の感染経路は，母子感染，血液の移入（輸血，臓器移植），性交による感染（おもに男性から女性）に限られる．輸血による感染は 1986 年より献血時のスクリーニングが実施されており防止できている．

1. 妊婦健診におけるスクリーニング検査法は化学発光酵素免疫測定法（chemiluminescent enzyme immunoassay : CLEIA 法），化学発光免疫測定法（chemiluminescent immunoassay : CLIA 法），電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay : ECLIA 法），イムノクロマト法（Immunochromatography : IC 法）が推奨される．しかし，これらの方法には非特異反応による偽陽性が存在する．スクリーニング検査陽性だった場合，妊婦が不安感を強

くもつことのないよう、「必ずしも感染を意味しない、偽陽性の可能性があるためである」と説明し、確認検査へと進む（一部地域ではスクリーニング陽性時には自動的に確認検査へと進むシステムがある）。また、免疫クロマト法では今まで検出されなかった HTLV-2 が検出される可能性があることに留意する必要がある。HTLV-2 は 1982 年にヘアリ細胞白血病の患者から初めて検出された。HTLV-1 と近縁のヒトレトロウイルスであるが、明確な疾患との関連はないものの、脊髄症を発症したとの報告（HTLV-2 陽性患者 404 人中 1 名）もある。

2. ウェスタンブロット法（western blot analysis：WB 法）による確認検査を行っても診断がつかず、「判定保留」となる例が 10～20%あることが知られていた。確認検査における判定保留例に対し、末梢血細胞ゲノム中の HTLV-1 ウイルス DNA（プロウイルス DNA）を特異的に検出する核酸検出（[polymerase chain reaction：PCR] 法）が HTLV-1 感染の確定に有用であることは以前より知られていたが、その標準的な測定方法が確立されていない問題点が残っていた。この問題点に対しては、2014 年に厚生労働科学研究班（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）によって標準化が確立され、2016 年 4 月より WB 法判定保留の妊婦に対しては HTLV-1 核酸検出（PCR 法）が保険適用されることとなった。また、同研究班において、ラインブロット法（line blotting assay：LIA 法）が確認検査として有用であることが示唆され、LIA 法は 2017 年 10 月 31 日に保険収載された。そこで、同研究班は、最新の検査法を利用した HTLV-1 感染（症）の正確な診断指針が早期に広く普及するよう、最新の医学知識に則し、LIA 法と HTLV-1 核酸検出（PCR 法）を加えた新しい推奨検査手順を「HTLV-1 感染の診断指針」として公表した。

3, 4. 初めて自分がキャリアと知った妊婦は、精神的な動揺が著しいこともあるので、結果の告知は可能な限り静かな環境で時間をかけて行う。この際、キャリアであることを知らせる家族の範囲についても確認する。将来の ATL 発症率などを示して HTLV-1 に関する正しい知識を提供する。不安をかき立てないような配慮が必要である。これらの説明・カウンセリングの際は「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版）」や、HTLV-1 キャリア診療ガイドライン 2024 を参照するとよい。キャリアと診断された妊婦への情報提供や相談窓口として、HTLV-1 情報ポータルサイト「HoT Lives(ほっとらいぶ)」 (<https://htlv1.jp/>) も活用できる。一方、HTLV-1 キャリアの情報を集約するため厚生労働省の研究班が中心となって構築した「キャリねっと」<https://htlv1carrier.org/> への登録についてキャリア妊婦へ情報提供を行うことで日本における HTLV-1 対策が進むことも期待できる。

家族への説明は慎重に行う。妊婦が希望しない場合には、家族への説明は医師（医療者）からはしない。日本産婦人科医会、母子保健部会が 2023 年 9 月から 11 月に行った「HTLV-1 抗体スクリーニングとキャリア妊婦に対するサポート体制についての実態調査」では、HTLV-1 陽性と診断された妊婦のうち、前回妊娠時に陰性であった経産婦は 7.3% (21/288 人) であり、

水平感染の可能性が示唆された。妊娠中の HTLV-1 抗体検査は母子感染予防のために行われるべきで感染源の特定を目的とするものではない。前回までの妊婦健診では抗体陰性だったものが陽転化した場合の告知には特に注意が必要で、キャリア妊婦に寄り添った対応が望まれる。

5. 垂直感染のおもな感染経路は経母乳感染である。令和 4 年に改訂された「厚生労働科学研究班による HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル（第 2 版）」では、栄養方法の選択について、完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立した方法として推奨されるとしたうえで、完全人工栄養とともに、90 日未満の短期母乳栄養を含めて提示して、母親が自らの意思で選択できるよう共有意思決定支援を行うことが記載されている。短期母乳を選択肢の一つと位置づけた根拠となっているのはわが国より 2021 年に報告された短期（90 日未満）母乳栄養と完全人工栄養との間で母児感染率に有意差はなかったとの論文である。論文では、母児感染の陽性率が完全人工栄養で 6.4%，90 日未満の短期母乳栄養で 2.3%，90 日以上長期母乳栄養で 16.7%とされている。これらの情報とともに、母子感染について、以下の情報提供をすることが重要である。母子感染予防のためには完全人工栄養が最も確実な方法であり、最もエビデンスが確立された方法として推奨されること、完全人工栄養を実施しても母乳以外の経路でおおよそ 3～6%に母子感染が起こりうること、短期母乳栄養を希望する場合には、生後 90 日未満までに完全人工栄養に移行できるようにすること、生後 90 日までに母乳栄養を終了し完全人工栄養に移行することは容易ではなく、母乳栄養が 90 日を超えて長期化することで母子感染のリスクが上昇する可能性があること、である。

E. 結論

母親が生後 90 日未満の短期母乳栄養を選択した場合においては、助産師外来等で適切な乳房ケアと支援を行うなど、生後 90 日までに確実に母乳を中止できる支援体制構築が必須である。また、いずれの栄養方法を選択した場合においても、キャリアと診断された妊婦は育児や自身の健康などについて様々な悩みや不安を抱えているので、医療機関、自治体等が連携し、出産後も継続した母児の支援が重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagata K, Tezuka K, Kuramitsu M, Fuchi N, Hasegawa Y, Hamaguchi I, Miura K. Establishment of a novel human T-cell leukemia virus type 1 infection model using cell-free virus. J Virol. 2024 Feb 20;98(2):e0186223. doi: 10.1128/jvi.01862-23. Epub 2024 Jan 31. PMID: 38294250

2) Araki H, Sekino M, Hasegawa Y, Kurobe M, Motokawa T, Tanigawa A, Egashira T, Iwasaki N, Suzumura M, Yano R, Matsumoto S, Ichinomiya T, Higashijima U, Kanayama N, Miura K, Hara T. Amniotic fluid embolism rescued using venoarterial extracorporeal

membrane oxygenation without initial anticoagulation: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 17;103(20):e38176. doi: 10.1097/MD.00000000000038176. PMID: 38758915

3) Nakano S, Koide S, Hosaka Y, Hasegawa Y, Ishida-Kuroki K, Kawakami S, Hayashi W, Yu L, Kayama S, Miyashita N, Nagata K, Miura S, Sugawara Y, Miyazaki H, Miura K, Sugai M. Enrichment culture evaluation and characterization of *Streptococcus agalactiae* among pregnant women in Japan. *J Med Microbiol*. 2024 Jul;73(7). doi: 10.1099/jmm.0.001849. PMID: 38985141

4) Ueda A, Nakai H, Miyagawa C, Otani T, Yoshida M, Murakami R, Komiyama S, Tanigawa T, Yokoi T, Takano H, Baba T, Miura K, Shimada M, Kigawa J, Enomoto T, Hamanishi J, Okamoto A, Okuno Y, Mandai M, Matsumura N. Artificial intelligence-based histopathological subtyping of high-grade serous ovarian cancer. *Am J Pathol*. 2024 Jul 18:S0002-9440(24)00243-8. doi: 10.1016/j.ajpath.2024.06.010. Online ahead of print. PMID: 39032605

5) Itamochi H, Takeshima N, Hamanishi J, Hasegawa K, Matsuura M, Miura K, Nagao S, Nakai H, Tanaka N, Tokunaga H, Nishio S, Watari H, Yokoyama Y, Kase Y, Sumino S, Kato A, Suri A, Yasuoka T, Takehara K. Niraparib in Japanese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: final results of a multicenter phase 2 study. *J Gynecol Oncol*. 2024 Jul 17. doi: 10.3802/jgo.2024.35.e115. Online ahead of print. PMID: 39058367

6) Sagara Y, Nakamura H, Sagara Y, Shitsuta E, Uchimarui K, Yamano Y, Watanabe T, Miura K, Matsuzaki K. Plasma vitamin D levels are correlated with the pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *J Med Virol*. 2024 Sep;96(9):e29898. doi: 10.1002/jmv.29898. PMID: 39221490

7) Hiraga K, Tezuka K, Nagata K, Koh KR, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Tanio M, Hasegawa H, Saito M, Miura K, Mizukami T, Hamaguchi I, Kuramitsu M. Development of a novel multiplex digital PCR-based method for the detection of HTLV-1 proviral deletion. *J Virol Methods*. 2024 Nov 21;332:115071. doi: 10.1016/j.jviromet.2024.115071. Online ahead of print. PMID: 39577671

2.学会発表

1) K Miura: Clinical genomic medicine at Nagasaki University, Radiation Effects Research Foundation International Symposium on Ethical, Legal, and Social Implications (ELSI) regarding Return of Results for Genome Studies of Atomic Bomb Survivors, Japan(Hiroshima) , Dec 12-13, 2024

2) Nagata K, Tezuka K, Kuramitsu M, Fuchi N, Hasegawa Y, Hamaguchi I, Miura K. Establishment of a novel human T-cell leukemia virus type 1 infection model using cell-free virus. HTLV Conference 2024(London) , June2-5, 2024

3.講演会・シンポジウム

1) 2024年2月2日、令和5年度 第2回福岡県産婦人科医会臨時研修会（福岡）、特別講演、「産婦人科診療ガイドライン産科編2023の変更ポイント」、三浦清徳
2024年2月10日、第16回日本ロボット外科学会学術集会（鳥取）、一般口演、「長崎県におけるロボット支援下手術の導入および定型化に向けた取り組み」、三浦清徳

2) 2024年2月15日、新生児聴覚検査および小児難聴に関する講演会（長崎）、特別講演、「先

天性CMV感染症と産婦人科診療ガイドライン」、三浦清徳

3) 2024年2月17日、HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会（オンライン）、特別講演、「HTLV-1 水平感染の動向と検査法・検査体制の整備」、三浦清徳

2024年2月23日、2024年長崎県 HTLV-1 母子感染防止に関する講演会（長崎）、特別講演、「長崎県における HTLV-1 母子感染防止事業の現状」、三浦清徳

2024年3月23日、第23回産婦人科手術療法・周術期研究会（京都）、特別講演、「産科手術における最近の話題」、三浦清徳

2024年3月28日、アブリスボ インターネットシンポジウム（WEB）、特別講演、「生まれてくる赤ちゃんのための RS ウイルス感染症予防～妊婦に接種するワクチン『アブリスボ』への期待～」、三浦清徳

2024年4月19日、第76回日本産科婦人科学会学術講演会（横浜）、感染対策連携委員会企画、「産婦人科にまつわる感染症の課題と対策～他学術団体との連携をめざして～ HTLV-1 感染症」、三浦清徳

2024年4月21日、第76回日本産科婦人科学会学術講演会（横浜）、産婦人科診療ガイドライン産科編2023「解説講演会」プログラム、「産婦人科診療ガイドライン産科編2023改訂版「改訂のポイント」について」、三浦清徳

2024年4月21日、第76回日本産科婦人科学会学術講演会（横浜）、臨床倫理監理委員会企画、「PGT-M における現状」、三浦清徳

2024年4月26日、長崎産科婦人科学会・長崎県産婦人科医会合同講演会（WEB）、オープニング、「産婦人科診療ガイドライン産科編2023におけるビタミンKの立ち位置」、三浦清徳

2024年6月21日、宮崎大学産婦人科医局員にむけた講演会（宮崎）、特別講演、「妊孕性温存法、周産期医療」、三浦清徳

2024年6月22日、第246回熊本産科婦人科学会学術講演会（熊本）、特別講演、「産婦人科診療ガイドライン産科編2023の改訂のポイント」、三浦清徳

2024年7月6日、第339回青森県臨床産婦人科医会（青森）、特別講演、「産婦人科診療ガイドライン産科編2023の改訂のポイント」、三浦清徳

2024年7月7日、県民公開講座 梅毒感染の予防と対策～若者が危ない!～（長崎）、特別講演Ⅰ、「梅毒感染の診断と治療」、三浦清徳

2024年7月14日、第60回日本周産期・新生児医学会学術集会（大阪）、ランチョンセミナー8、「生まれてくる赤ちゃんのための RS ウイルス感染症予防～妊婦に接種するワクチン「アブリスボ」への期待～」、三浦清徳

2024年7月29日、おきなわ貧血治療セミナー（沖縄）、特別講演、産婦人科診療ガイドライン産科編2023改訂のポイント～妊婦の鉄欠乏性貧血を含めて～、三浦清徳

2024年8月23日、長崎県 HPV ワクチン講演会～HPV ワクチン接種率向上を目指して～（長崎）、特別講演、子宮頸がん HPV ワクチンの現状、三浦清徳

2024 年 9 月 28 日、第 443 回神奈川産科婦人科学会学術講演会（神奈川）、特別講演、産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 改訂のポイント、三浦清徳

2024 年 10 月 5 日、第 50 回日本産婦人科医会学術集会（大分）、教育講演 2、生殖医学におけるゲノム医療と倫理、三浦清徳

2024 年 10 月 17 日～23 日、長崎県 女性の健康応援プロジェクト～WEB セミナー(WEB)、特別講演、女性特有の病気への対応ーかかりつけの産婦人科をみつけましょー、三浦清徳

2024 年 10 月 21 日、長崎県周産期医療システム情報共有会、特別講演、なぜ今、すすくが必要なのか、三浦清徳

2024 年 10 月 26 日、第 27 回長野県母子衛生学会学術講演会（長野）、特別講演、産婦人科診療ガイドライン産科編 2023：改訂のポイント、三浦清徳

2024 年 11 月 2 日、RSV Protection Forum～maternal vaccine の幕開け～（東京）、特別講演、生まれてくる赤ちゃんのための RS ウイルス感染症予防～産婦人科医の新たな役割～、三浦清徳

2024 年 11 月 8 日、第 20 回香川周産期カンファレンス（香川）、特別講演、産婦人科診療ガイドライン産科編 2023 改訂のポイント、三浦清徳

H.知的財産権の出願・登録状況

なし