

HTLV-1

宮沢篤生*

HTLV-1 母子感染予防の基本は妊娠中の抗体スクリーニング検査と母乳を介した母子感染予防のための栄養方法の選択である。2017年に作成された母子感染予防対策マニュアルでは、「原則として完全人工栄養を勧める」と明記されていた。その後の厚生労働科学研究から得られたエビデンスを踏まえて改訂されたマニュアル(第2版)では、「完全人工栄養が最も確実な予防方法として推奨される」点に変更はないものの、一律に完全人工栄養を勧めるのではなく、「妊娠・出産・育児の観点からも完全人工栄養および短期母乳栄養それぞれのメリット・デメリットについて十分な説明を行い、母親が自らの意思で選択できるように共有意思決定支援を行う」ことが推奨されている。

1. HTLV-1 ウイルスの特徴

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia virus type 1; HTLV-1)はヒトに感染するレトロウイルスの一種である。CD4陽性ヒトTリンパ球を標的細胞とし、感染後はウイルス遺伝子の本体であるRNAが逆転写酵素によりDNAに変換され、宿主細胞の染色体DNAに組み込まれた「プロウイルス」として持続感染する。宿主細胞に組み込まれたウイルスDNAはヒトのRNA合成機能や蛋白合成機能を利用して新しいウイルス粒子が合成される。このウイルス粒子は感染細胞の表面にとどまり、非感染細胞と直接接触することでウイルス粒子が受け渡され、感染が伝播していく。

HTLV-1の感染力は弱く、ヒトからヒトへの感染が成立するためには、大量の生きた感染細胞が体内に移入される必要がある。このような特徴から一般的な日常生活からHTLV-1に感染する機会はなく、感染経路は母子感染、性行為

感染、輸血および臓器移植による感染に限られる。わ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多いが逆も起こりうる)が約20%を占めており、輸血による感染は献血時のスクリーニング検査が実施されているため皆無である。

これまでの疫学研究などから、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、長期母乳栄養を行った児で15~20%であるのに対して、完全人工栄養児では3~6%であり、母乳を遮断することで1/6程度にまで抑制できることが示されている。一方で、完全人工栄養であっても母子感染が成立するケースにおいては、母乳以外の感染経路、すなわち経胎盤感染や産道感染など出生前の感染が示唆される。近年、キャリア妊婦の胎盤組織において、血液胎盤関門とよばれる胎盤絨毛組織を構成する細胞の1つである栄養膜細胞がHTLV-1の標

* T. Miyazawa 昭和大学医学部小児科学講座

的細胞と同定され、感染した栄養膜細胞から胎児のTリンパ球にウイルスが伝播されることが示唆されている¹⁾。

2. HTLV-1 キャリアおよびHTLV-1 関連疾患

HTLV-1 キャリアは通常無症状で生命予後も良好であるが、生涯において約5%が成人T細胞白血病、約0.3%がHTLV-1 関連脊髄症、0.1%がHTLV-1 関連ぶどう膜炎といった難治性のHTLV-1 関連疾患を発症する。近年では様々な免疫疾患(関節リウマチ、シェーグレン症候群など)や呼吸器疾患、腫瘍性疾患との関連が示唆されており、2020年のシステムティック・レビューではHTLV-1感染者は非感染者と比較して全死因による死亡リスクが有意に高い(リスク比:1.57, 95%信頼区間:1.37-1.80)ことが示されている²⁾。

3. 疫学

HTLV-1 キャリアは世界で500万~1,000万人存在すると推測されるが、日本、カリブ海諸国、南米、西および中央アフリカなど特定の地域に偏在している。日本におけるキャリア数は、献血者のスクリーニング陽性者数から推定したデータが公開されており、1988年で約120万人、2006~2007年で108万人、直近の2014~2015年の調査では72~82万人(ウエスタンブロット法による判定保留例が多いため参考値)と推定されている³⁾。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、近年では人口の移動とともに東京、愛知、大阪といった大都市を抱える地域にもキャリアの分布が拡大しつつある。

4. HTLV-1 母子感染予防対策

1 妊婦に対するスクリーニング検査

成人期の感染により成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia; ATL)を発症することは極めて稀であり、多くの場合は母子感染から40~50年を経て発症することから、母子感染予防が最も基本的な感染対策であり、対象となる妊婦の

スクリーニングが有効である。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ており、現行の産婦人科診療ガイドラインにおいても妊娠30週頃までにスクリーニング検査を行うことが推奨されている(推奨レベルA)⁴⁾。

キャリアの診断には一次検査と一次検査陽性例に対する確認検査、確認検査判定保留例に対する核酸検出(PCR)法が行われている(図1)。一次検査は粒子凝集(PA)法、化学発光酵素免疫測定(CLEIA)法、化学発光免疫測定(CLIA)法、電気化学発光免疫測定(ECLIA)法のいずれかを実施する。スクリーニング検査陽性となった場合には必ずラインプロット(LIA)法による確認試験を行う⁵⁾⁶⁾。

検査の実施にあたっては、「一次検査が陽性であること」が「HTLV-1に感染していること」を意味するとの誤解や不安を母親に与えることのないように配慮が必要である。一次検査が陽性であっても確認検査が陰性であれば「非感染」と判定される。確認検査が判定保留の場合にはPCR法による評価が推奨されており、陽性であった場合はキャリアとして扱う。なお、PCR法は妊婦のLIA法判定保留例に対してのみ、2018年4月に保険収載されている。

2 出生後の栄養法による母子感染予防

母乳を介した感染を予防するためには、感染細胞が含まれる母乳を遮断する完全人工栄養が理論的には最も確実性の高い予防方法である。日本では母乳栄養を希望するキャリア女性に対して、母乳を与える期間を90日までに制限する方法(短期母乳栄養)や、凍結解凍処理により感染リンパ球を不活化する方法(凍結解凍母乳栄養)が完全人工栄養以外の選択肢とされてきた。しかし、これらの方法による感染予防のエビデンスが不十分であったことから、2017年に厚生労働科学研究班(研究代表者:板橋家頭夫)により作成された「HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル」⁷⁾では、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」こと

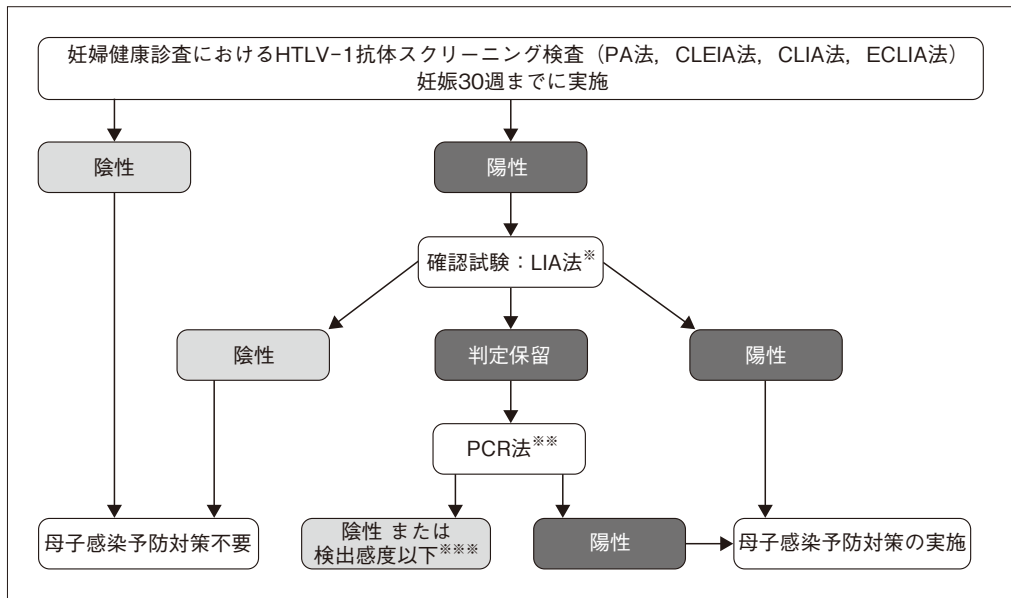


図1 妊婦健診における HTLV-1 抗体スクリーニング検査の流れ

(文献6より)

**保険適用(2017年～)

***保険適用(2018年～)

****現時点では PCR 法で陰性または検出感度以下の場合に母子感染が成立しないというエビデンスは確立していない

が明記され、短期母乳栄養や凍結解凍母乳栄養については積極的な推奨ではなく、「リスクを説明しても母親が母乳を与えることを強く希望する場合」に限定した選択肢と位置づけられていた。

その後、厚生労働科学研究板橋班により2012～2015年にHTLV-1抗体陽性妊婦から出生した児を対象としたコホート研究⁸⁾ならびにシステマティック・レビュー⁹⁾が実施され、新たに得られたエビデンスを踏まえて2022年11月に「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)」(研究代表者:内丸薫)が改訂された⁶⁾。改訂版マニュアルではキャリア妊婦に対して完全人工栄養を一律に勧めるのではなく、母子感染予防だけでなく妊娠・出産・育児の観点からも完全人工栄養および短期母乳栄養それぞれのメリット・デメリットについて母親に対して十分な説明を行い、母親が自らの意志で栄養方法を選択できるように共有意思決定支援を行うことが推奨され

ている。以下、コホート研究ならびにメタアナリシスの結果と併せて、各栄養方法の特徴と母子感染予防効果について概説する。

1. 完全人工栄養

母乳に含まれる感染リンパ球への曝露が遮断されることから理論的に最も確実な方法でありエビデンスが確立した方法として推奨される。一方で、完全人工栄養であっても3～6%で母子感染が成立することが報告されており、母乳以外の経路(経胎盤感染もしくは産道感染など)によるものと推測される。現段階において経胎盤感染および産道感染を予防する方法は確立していない。

完全人工栄養では、母乳育児によるメリットを得ることができない、育児用ミルクを購入する費用がかかる、心理的ストレス(授乳による充実感が得られにくい、周囲から母乳を与えない理由を聞かれたり責められたりする)、産後早期のボンディング(母子の絆の形成)への影響が問題となることもある。医療従事者には完全

表1 栄養方法別母子感染率

栄養方法	3歳抗体検査実施(人)	3歳抗体検査陽性(人)	陽性率(%)	95%信頼区間
完全人工栄養	110	7	6.4	1.9 - 10.9%
短期母乳栄養(90日未満)	172	4	2.3	0.0 - 4.6%
凍結解凍母乳栄養	19	1	5.3	-4.8 - 15.3%
長期母乳栄養(90日以上)	12	2	16.7	-4.4 - 37.8%

(文献7より引用一部改変)

人工栄養を選択した母親の決断を労い、母親の気持ちに寄り添った支援が求められる。授乳の際に「赤ちゃんをしっかり抱く」、「赤ちゃんの目を見る」、「優しく声をかける」など、母子のスキンシップや愛着形成の促進を重視した支援が重要である。

2. 90日未満の短期母乳栄養

明確な機序はわかっていないが、妊娠中に母体から経胎盤的に児に移行し、生後数カ月間は体内に残存する中和抗体によって感染が抑制されること、感染細胞に曝露される期間が短く、消化管から侵入する感染細胞の累積量が少ないことなどに由来すると推測されている¹⁰⁾。母乳栄養の利点がある程度は付与することが可能であり、短期間ではあるが直接授乳を行うことも可能である。

厚生労働科学研究班のコホート研究では、90日未満の短期母乳栄養を選択した場合と完全人工栄養を選択した場合の母子感染率はそれぞれ2.3%(4/172名)、6.4%(7/110)であり、両者に統計学的な差はみられなかった(表1)⁸⁾。しかしながら、短期母乳栄養を選択した事例において、生後3カ月時点で33.5%、6カ月時点で7.8%が母乳栄養を継続していたことが示されている⁸⁾。

システムティック・レビューでは、母乳栄養を3カ月までに制限した場合の母子感染リスクは完全人工栄養と比較して差が認められなかった(リスク比:0.72, 95%信頼区間:0.30-1.77)が(表2)、母乳栄養を6カ月までに制限した場合の母子感染リスクは完全人工栄養と比較して

約3倍高くなる(表3)ことが示されている(リスク比:2.91, 95%信頼区間:1.69-5.03)⁹⁾。解析された論文はすべて観察研究であることからエビデンスレベルが高いとはいえないが、3カ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。したがって、短期母乳栄養を選択した場合には生後90日までに必ず母乳を中止し、完全人工栄養への移行を完了させる必要がある。この間、乳汁うっ滞や乳腺炎などのトラブルが発生しやすいため、助産師を中心とした具体的な乳房ケアを提供する。移行完了までの具体的なスケジュールを提示し、分娩1カ月の健診以降も人工栄養への移行まで母児を継続的に支援する体制の構築が必須である⁶⁾。

3. 凍結解凍母乳栄養

母乳を凍結処理することにより感染リンパ球が破壊されることで感染性が失活し、児への感染を予防すると考えられている。具体的には、-20℃以下の家庭用冷凍庫で24時間以上冷凍後に解凍してから与える方法が検討されているが、搾乳、凍結、解凍といったプロセスが必要であり、手間がかかるといった課題がある。近年普及している“食品の細胞を壊さず(凍らせず)おいしく食べられる”などと銘打ったcell alive system(CAS)の冷凍庫では感染細胞が破壊されにくい可能性がある。わが国では以前から凍結解凍母乳栄養による母子感染予防効果が検討されてきたが、検討された症例数が少ないこと、また各研究での凍結解凍母乳栄養の期間が短く、短期母乳栄養による効果との判別が困

表 2 3 カ月以内の母乳栄養と完全人工栄養の比較

Study or Subgroup	STBF (≤3 months)		ExFF		Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	Year	M-H, Random, 95% CI	Year
Uemura 1989	0	3	0	8	Not estimable	1989		
Urate-Vidal 1999	1	12	0	23	5.54 (0.24, 126.51)	1999		
Takezaki 2009	2	126	16	331	0.33 (0.08, 1.41)	2009		
Masuzaki 2013	1	36	8	218	0.76 (0.10, 5.87)	2013		
Moriuchi 2017	3	35	4	91	1.95 (0.46, 8.27)	2017		
Itabashi 2020	4	172	7	110	0.37 (0.11, 1.22)	2020		
Total (95% CI)		384		781	0.72 (0.30, 1.77)			
Total events	11		35					

Heterogeneity ; Tau²=0.31 ; Chi²=5.79 ; df=4 (p=0.22) ; I²=31%

Test for overall effect ; Z=0.71 (p=0.48)

(文献 9 より)

表 3 6 カ月以内の母乳栄養と完全人工栄養の比較

Study or Subgroup	STBF (≤6 months)		ExFF		Risk Ratio		Risk Ratio	
	Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	Year	M-H, Random, 95% CI	Year
Oki 1992	1	26	10	177	0.68 (0.09, 5.10)	1992		
Nakayama 1992	4	41	1	53	5.17 (0.60, 44.53)	1992		
Takezaki 1997	2	51	4	162	1.59 (0.30, 8.42)	1997		
Ureta-Vidal 1999	2	29	0	23	4.00 (0.20, 79.43)	1999		
Masuzaki 2013	14	169	23	962	3.46 (1.82, 6.60)	2013		
Total (95% CI)		316		1377	2.91 (1.69, 5.03)			
Total events	23		38					

Heterogeneity ; Tau²=0.00 ; Chi²=3.14 ; df=4 (p=0.53) ; I²=0%

Test for overall effect ; Z=38.3 (p=0.0001)

(文献 9 より)

難であることなどから、現時点では母子感染予防効果のエビデンスは確立していない⁹⁾。

4. 早産児への対応

母体から胎児への中和抗体の移行は妊娠後期に増加するため、早産児では短期母乳であっても児への感染リスクが高い可能性が懸念される。一方で、早産児に対する人工乳の使用は壊死性腸炎など児の生命や神経予後に影響する合併症の罹患リスクを上昇させる可能性がある。このような背景から、科学的なエビデンスは存在しないものの、早産・極低出生体重児に対しては、母乳および人工乳によるリスクとベネフィットを検討したうえで、凍結解凍母乳や状況によっては母親が搾乳した未処理の新鮮な母乳を使用することも選択肢として考慮すべきである。日本小児科学会による「早産・極低出生体重児の経腸栄養に関する提言」では、早産児に母親自身の母乳が不足する場合や得られない場合には認可された母乳バンクで低温殺菌されたドナーミルクの使用が推奨されている¹¹⁾。わが国では2017年に一般社団法人日本母乳バンク協会が設立され、ドナーミルクの提供体制が整いつつある。ドナーはHIV、HTLV-1などの感染症スクリーニングが行われ、さらに低温殺菌処理によりウイルス、細菌等の微生物は死滅しており、母乳バンクから提供されるドナーミルクによる感染の報告は存在しない。ドナーミルクの提供が可能な施設においては、HTLV-1キャリアから出生した超早産児に対しても利用が考慮される。

3 キャリア妊婦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カ月時点で授乳を中止する準備についての指導、乳房管理のための助産師外来への紹介を行い、3カ月時点で中止できていること

を必ず確認する。

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ため、決して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、②HTLV-1関連疾患の新薬など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(特に性感染)を最小限にすることができる、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⁾。

文 献

- 1) Tezuka K et al : HTLV-1 targets human placental trophoblasts in seropositive pregnant women. *J Clin Invest* 130 : 6171-6186, 2020
- 2) Schierhout G et al : Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes : a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis* 20 : 133-143, 2020
- 3) 平成28年度医療研究開発推進事業費補助金(新興・再興感染症に関する革新的医薬品等開発推進研究事業) : 「HTLV-1疫学研究および検査法の標準化に関する研究」班(代表 浜口功)成果報告書. 2017
https://www.amed.go.jp/content/files/jp/houkoku_h28/0106022/h27_018.pdf
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : CQ003 妊娠初期の血液検査項目は? in : 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020. p6-7, 日本産科婦人科学会, 2020
- 5) 日本医療研究開発機構 : HTLV-1感染の診断指針第2版. 令和元年度日本医療研究開発機構委託研究開発費(AMED補助金)ほか. 2019
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20191223_HTLV-1_ver.2.pdf
- 6) 厚生労働科学研究費補助金ほか : 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). 2022
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/>

- boshi-hoken16/dL/06.pdf
- 7) 厚生労働科学研究・成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業：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). 2013
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001zzmk-att/2r9852000001zzow.pdf>
 - 8) Itabashi K et al : 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, 2021
 - 9) Miyazawa T et al : The effect of early post-natal nutrition on human T cell leukemia virus type 1 mother-to-child transmission : a systematic review and meta-analysis. *Viruses* 13(5) : 819, 2021. doi : 10.3390/v13050819.
 - 10) Takahashi K et al : Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type 1 : The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int J Cancer* 49 : 673-677, 1991
 - 11) 水野克己ほか：早産・極低出生体重児の経腸栄養に関する提言. *日小児会誌* 123 : 1108-1111, 2019