

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10056

研究課題名(和文) HTLV-1性行為感染後の母子感染の機序解明と保健指導の開発

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of mother-to-child transmission of HTLV-1 after sexual intercourse transmission and development of health guidance

研究代表者

根路銘 安仁 (NEROME, Yasuhito)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：00457657

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：陽性となった症例が1例と限られているが、HTLV-1母子感染対策でスクリーニング検査陽性、確認検査反対保留でPCR陰性例においても母子感染することがある、妊婦の感染確認検査でPCR検査よりも抗体検査が先に陽性になる可能性がある、3歳時点でPCR陽性でもWB法陰性となり、妊婦と同様の検査アルゴリズムでは未感染となることを明らかにできた。3歳時に母子感染確認検査の判定に課題があることを示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果より以下のことが提案できたことが、社会的意義がある。現在全国で行われているHTLV-1母子感染予防対策でPCR検査が保険適応になったが、陰性の場合に母子感染する可能性を伝えることを考慮する必要があることを示せた。配偶者がHTLV-1感染男性の場合、妊娠初期のスクリーニング検査で陽性とならなくても経過中に、抗体検査を定期的に行い、陽性となったら確認検査やPCR検査を行うことが必要であることを示唆された。児の抗体スクリーニング検査で陽性となった場合、確認検査で陰性となっても母子感染を否定しきれず、PCR検査や経過観察を行う必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： Although there are limited from a case, we show that(1) mother-to-child transmission of HTLV-1 can occur even in PCR-negative cases with an indeterminate in confirmatory test, (2) antibody tests may be more likely to be positive than PCR tests in confirmatory tests in pregnant women, and (3) PCR-positive cases were negative by the confirmatory test and become determined they are not infected by the same algorithm as pregnant women. There are a problem with determination of confirmatory tests for mother-to-child transmission at the 3 years age.

研究分野：小児保健

キーワード：HTLV-1 母子感染 性行為感染 抗体検査 PCR

1. 研究開始当初の背景

HTLV-1 キャリアは鹿児島を含む西南日本に多いとされていたが、現在大都市部を中心に拡散しており、日本全体の問題で対策を実施すべき必要性がある。感染経路には、母子感染、性行為感染、輸血感染があるが、性行為感染についてはエビデンス形成と対策が行われていない。現時点ではキャリア男性が事前に認知していることは少ないためキャリア男性のカップルからの保健指導希望は少ない。しかし、妊産婦と同じ比率と仮定すると、全国で約 500 万人程度の性活動期のキャリア男性は存在し潜在的な需要は多いと考えられる。

2010 年より全国的な母子感染対策が導入されたのちも約 3% で母子感染が成立するため、キャリア男性が認知している率が高まると考えられる。今後 HTLV-1 性行為感染に関する保健指導の需要が高まると予想され、そのマニュアル作成のため、エビデンス形成が必要である。

我々は、妊娠時スクリーニング検査陰性であったのに母子感染した症例を経験した。これまでの母子感染対策では不十分であることを認識した。その結果、「HTLV-1 感染男性の配偶者が未感染の場合、未感染女性が性行為感染後の母子感染のリスクが高いのではないか」という仮説に至った。その理由として抗体の存在は防止に有用であり、HTLV-1 感染時におけるウィンドウ・ピリオドが長期にわたる可能性が考えられた。また、母体の高プロウイルス量は母子感染しやすいとされている。HIV 初期感染時と同様に、同じレトロウイルスである HTLV-1 感染妊婦にも一過性のプロウイルス量が増加することが原因の可能性もある。これを証明、若しくは反証するためには、Prospective な研究でなければ明らかにできない。これらを明らかにすれば、適切な検査方法ならびに時期の設定や適切な予防対策のエビデンス構築につながると考えられた。

2. 研究の目的

HTLV-1 キャリア男性およびその配偶者のために以下の 2 点を目的とした。

- (1) 性行為感染後の抗体価・プロウイルス量の推移の測定を行い、測定項目・時期の提案
- (2) 保健指導マニュアルの作成

3. 研究の方法

- (1) 性行為感染後の抗体価・プロウイルス量の推移の測定を行い、測定項目・時期の提案

HTLV-1 キャリア男性との間に挙児希望のある非キャリア女性に対し、妊娠判明後感染防止のため避妊具(コンドーム)を使用してもらい、非キャリア妊婦の抗体量、プロウイルス量を経時的に測定し、一過性のプロウイルス量の増加の有無、ウィンドウ・ピリオドを明らかにする。

- (2) 保健指導マニュアルの作成

その結果をもとに、マニュアルへの反映を行う。

4. 研究成果

- (1) 性行為感染後の抗体価・プロウイルス量の推移の測定を行い、測定項目・時期の提案

HTLV-1 母子感染対策を 1985 年から全県下で行っている鹿児島県でもキャリアと認知している男性が少なく、産科医療機関に何度も案内と紹介依頼を行ったが、対象者がほぼなく、実際の症例を登録するのが困難であった。

HTLV-1 キャリア男性の配偶者が未感染の場合の妊娠スクリーニング検査

非キャリア妊婦の抗体量、プロウイルス量を経時的に測定し、一過性のプロウイルス量の増加の有無、ウィンドウ・ピリオドを明らかにする予定であったが、先に記述したように登録が困難で妊娠時スクリーニング検査で陰性で、32 週前後に 2 例採血を行ったが抗体・PCR とも陰性であった。

妊娠時スクリーニング検査で抗体陽性・western blot 法判定不能・PCR 陰性であったが、3 歳時の抗体検査で陽性となり、同時に測定した母親の PCR 検査陽性となった症例を経験した。本症例から性行為感染後の抗体価・プロウイルス量の推移が示唆される症例を経験することができた。本結果は、Pediatrics International に投稿し、アクセプトされ発刊待ちである。

【症例】

第 1 子妊娠時検査で確認検査(western blot 法)は判定保留であったが HTLV-1 キャリアとして人工乳で育てた。第 2 子妊娠時検査では、確認検査は第 1 子時検査済みのため確認検査を省略し、人工乳で哺育した。第 3 子妊娠時検査で、再度 WB 法検査で判定保留であったため、厚労科研で PCR 測定定量でも陰性であり、蛍光抗体法も陰性であった。感度以下の可能性は否定できないが擬陽性者の可能性もあると説明し、保護者は母乳哺育を選択し、約 1 年間授乳した。

第3子の3歳時検査でスクリーニング検査陽性で、母子とも確認検査、PCR検査実施した。第3子は確認検査（western blot法）が陰性であったが、PCR陽性であり母子感染と判断した。

母親

年	時期	スクリーニング検査	確認検査 (Western Blot法)	PCR (SRL検査)	蛍光抗体法 (IF)
2010	第1子妊娠時	陽性	判定保留 p19 p24 p53 g p46 + - - -		
2013	第2子妊娠時	陽性	第1子妊娠時検査済のため省略		
2014	第3子妊娠時	陽性	判定保留 p19 p24 p53 g p46 + - - -	定量：陰性0.0copies/1,000PBMCs	陰性
2018	第3子3歳児時	陽性	判定保留 p19 p24 p53 g p46 + - - -		

対象児 (第3子)

年	時期	スクリーニング検査	確認検査 (Western Blot法)	PCR (SRL検査)	蛍光抗体法 (IF)
2018	3歳以降	陽性	陰性 p19 p24 p53 g p46 - - - -	陽性	

症例の検査時期とスクリーニング・確認検査・PCR検査の結果

本症例の結果から HTLV-1 母子感染対策で、PCR 陰性例においても感染することがあるエビデンスが示された。現在全国で行われている妊婦 HTLV-1 抗体スクリーニング検査で PCR 検査が保険適応になったが、陰性の場合に「現時点では PCR 法で陰性または感度以下の場合に、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」との注釈がついているが、今回のエビデンスより母子感染する可能性を伝えることを考慮する必要が示された。今回は症例が 1 例と限られているが PCR 検査よりも抗体検査が先に陽性になる可能性があり、抗体検査で妊娠中に定期的にフォローアップし、陽性となったら確認検査や PCR 検査を行うことが提案される。HTLV-1 キャリア男性の配偶者が未感染の場合、妊娠初期のスクリーニング検査で抗体陽性の場合、確認検査が判定保留や陰性であっても、のちに陽性となる可能性が示唆される。そのため、HTLV-1 キャリア男性が配偶者と分かっている場合には妊婦スクリーニングでアルゴリズムは、配偶者が非キャリアである場合とは異なった判断が必要かもしれない。また、HTLV-1 キャリア男性が配偶者の場合、妊娠経過中に抗体検査・確認検査を追加で考慮することが良いかもしれない。

3歳時の母子感染検査の判定

3歳時点で PCR 陽性でも WB 法陰性となっていた。母子感染確認の児の検査は妊娠スクリーニング検査で判定すると本症例は擬陽性例と判断され、母子感染していないことになる。しかし、PCR 検査は陽性であり母親も陽性となったことから母子感染していることが強く示唆される。3歳時では十分な抗体産生が行われていない可能性が推測される。このように児の抗体スクリーニング検査で陽性となった場合、確認検査で陰性となっても母子感染を否定しきれず、スクリーニング陽性例は、PCR 検査や経過観察を行う必要があると考えられる。

1 例と限られた症例であるが、性行為感染後の抗体価・プロウイルス量の推移の測定に関しては有用な情報を提供できたと考えられるが研究費助成が終了後も研究を継続していき、妊娠経過中の抗体検査、確認検査・PCR 検査結果の推移の症例を積み重ねていく予定である。

(2) 保健指導マニュアルの作成

保健指導マニュアルの作成については、1 例を十分なエビデンスレベルが確保できなかったが、行政との調整を進めて県マニュアルへの情報提供を行った。今後も情報を集め、HTLV-1 感染対策協議会を通じて、マニュアル改定への資料提供を行っていく。

(3) まとめ

妊婦 HTLV-1 抗体スクリーニング検査で PCR 検査が陰性の場合に「現時点では PCR 法で陰性または感度以下の場合に、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」との注釈がついているが、母子感染する可能性を伝えることを考慮する必要が示された。HTLV-1 キャリア男性の配偶者が未感染の場合、妊娠初期のスクリーニング検査で抗体陽性の場合、確認検査が判定保留や陰性であっても、のちに陽性となる可能性がある。HTLV-1 キャリア男性が配偶者と分かっている場合には妊婦スクリーニングでアルゴリズムは、配偶者が非キャリアである場合とは異なった判断が必要かもしれない。児の抗体スクリーニング検査で陽性となった場合、確認検査で陰性となっても母子感染を否定しきれず、PCR 検査や経過観察を行う必要がある。マニュアルに反映できるよう症例を積み上げが必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Itabashi K, Miyazawa T, Nerome Y, Sekizawa A, Moriuchi H, Saito S, Yonemoto N.	4. 巻 63
2. 論文標題 Issues of infant feeding for postnatal prevention of human T-cell leukemia/lymphoma virus type-1 mother-to-child transmission	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 284-289
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.14356.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nerome, Yasuhito Yamamoto, Naoko Mizuno, Masami Kawano, Yoshifumi	4. 巻 -
2. 論文標題 A case of mother-to-child transmission of HTLV-1 from a PCR-negative mother	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.14615	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuo Itabashi, Tokuo Miyazawa, Akihiko Sekizawa, Akifumi Tokita, Shigeru Saito, Hiroyuki Moriuchi, Yasuhito Nerome, Kaoru Uchimaru, Toshiki Watanabe	4. 巻 11
2. 論文標題 A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology, section Virology	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmicb.2020.00595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 根路銘安仁
2. 発表標題 キャリア男性およびそのパートナーとなる女性が結婚に際しHTLV-1情報が現状で十分得られるか～看護学生への模擬状況下での回答から～
3. 学会等名 第65回日本小児保健学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 根路銘安仁
2. 発表標題 HTLV-1 Western Blot法判定保留・PCR法陰性でも母子感染した1例
3. 学会等名 第59回日本母性衛生学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	河野 嘉文 (KAWANO Yoshifumi) (20260680)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	嶽崎 俊郎 (TAKEZAKI Toshiro) (50227013)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	大脇 哲洋 (OWAKI Tetsuhiro) (50322318)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	
研究分担者	網谷 真理恵 (AMITANI Marie) (90574400)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師 (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------