

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 26 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861497

研究課題名(和文) HTLV-1キャリア妊婦の血中ウイルス量と母子感染成立に関する研究

研究課題名(英文) The study of the relation between proviral load of HTLV-1 carrier pregnant woman and occurrence of maternal to fetal infection of HTLV-1

研究代表者

築山 尚史 (TSUKIYAMA, Takashi)

長崎大学・病院(医学系)・助教

研究者番号：50619476

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)： HTLV-1キャリア妊婦における末梢血中HTLV-1プロウイルス量を測定し、HTLV-1母子感染成立の有無の関連を明らかにすることを研究の目標とした。

HTLV-1キャリア妊婦の末梢血中HTLV-1プロウイルス量は様々で、プロウイルス量が極めて少ない例が存在することが明らかになった。調査を開始した2013年以降に出生した児は、近い将来に母子感染成立の有無の評価が行われる予定である。母子感染成立の有無がわかれば、HTLV-1キャリア妊婦の末梢血中HTLV-1プロウイルス量と母子感染成立の関連が明らかになる。

研究成果の概要(英文)： The purpose of this study is to measure the HTLV-1 proviral load of HTLV-1 carrier pregnant woman and to clarify the relation between proviral load of HTLV-1 carrier pregnant woman and occurrence of maternal to fetal infection of HTLV-1.

Proviral load of HTLV-1 vary widely in each HTLV-1 carrier pregnant woman, some of the cases show very small amount. The children born to HTLV-1 carrier mothers are planed to check the occurrence of maternal to fetal infection of HTLV-1 soon after.

To know the occurrence of maternal to fetal infection of HTLV-1 will clarify the relation between the proviral load of HTLV-1 carrier woman and maternal to fetal infection of HTLV-1.

研究分野：医歯薬学

キーワード：母子感染 HTLV-1 ATL プロウイルス

1. 研究開始当初の背景

長崎県では1987年より妊婦のHTLV-1感染症スクリーニング検査と研究を行い、キャリア妊婦が母乳栄養を抑制することで母子感染が予防できることを明らかにした。これまでの私どもの研究で、キャリアと診断された例にウイルス量が非常に低値のものが存在している可能性が示唆された。そこで、HTLV-1キャリア妊婦における末梢血中HTLV-1プロウイルス量とHTLV-1母子感染成立の有無の関連を明らかにすることを着想した。

2. 研究の目的

HTLV-1キャリア妊婦におけるウイルス量と母子感染成立との関連を明らかにするために①HTLV-1キャリア妊婦の血中のHTLV-1プロウイルス量を定量すること、②HTLV-1キャリア妊婦のHTLV-1プロウイルス量と母子感染成立の有無を検討すること、を研究の目的とした。さらにはHTLV-1キャリア妊婦から出生した児の最適な栄養方法について検討することとした。

3. 研究の方法

本研究の目的は①HTLV-1キャリア妊婦の血中HTLV-1プロウイルス量を定量すること、②妊婦のHTLV-1プロウイルス量と母子感染成立の有無を検討することである。研究方法の概要を示す。

①ウイルス量の定量：長崎県内の産婦人科で行われる、妊娠30週前後に施行される妊婦のHTLV-1スクリーニング検査でHTLV-1キャリアと診断された例を対象にした。HTLV-1キャリアの診断は以下のように行った。1次検査で、陽性と診断された例はWB法で確認検査を施行した。WB法で陽性とされた例は、HTLV-1キャリアと診断した。WB法で判定保留例はリアルタイムPCR法を施行し、ウイルスゲノムを検出したものは、

HTLV-1キャリアと診断した。HTLV-1キャリア妊婦のうち、患者の同意が得られた症例を対象として、検体を集積した。対象例は分娩後24時間以内に母体末梢血を採取し、妊娠中と産褥でHTLV-1プロウイルス量の変化の有無を検討した。

②ウイルス量と母子感染成立の評価：出生後3年時での児への感染の有無について評価を行った。妊娠中のHTLV-1プロウイルス量と母子感染成立の有無について検討した。

4. 研究成果

①HTLV-1キャリア妊婦の血中HTLV-1プロウイルス量の定量

期間中に233名の妊婦がHTLV-1キャリアと診断され、研究に参加した。233名のHTLV-1キャリア妊婦の妊娠30週から32週までの末梢血中HTLV-1プロウイルス量は $0.00/10^4 \sim 1.23 \times 10^3/10^4 \text{ cells}$ まで様々であった。5例においてはPA, CLEIA, WBによる抗体検査はいずれも陽性であるにもかかわらず、ウイルスゲノムは検出されなかった。HTLV-1プロウイルス量が $1.00 \times 10^2/10^4 \text{ cells}$ (1.0%)未満のプロウイルス量が比較的少ない症例は183例(183/233;78.5%)だった。

HTLV-1キャリア妊婦で、妊娠中(妊娠30週から32週)および分娩後24時間以内に末梢血を採取し、プロウイルス量を解析した症例は184例だった。妊娠中のプロウイルス量は $0.00/10^4 \sim 2.47 \times 10^3/10^4 \text{ cells}$ (中央値 $4.49 \times 10^1/10^4 \text{ cells}$)であった。一方、分娩後のプロウイルス量は $0.07 \sim 1.46 \times 10^3/10^4 \text{ cells}$ (中央値 $2.78 \times 10^1/10^4 \text{ cells}$)であった

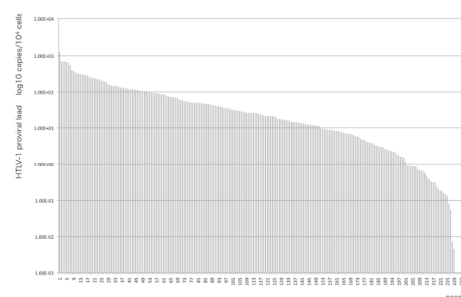


図1 HTLV-1キャリア妊婦の末梢血中HTLV-1プロウイルス量

HTLV-1 キャリア妊婦では、妊娠中と比較して分娩後の HTLV-1 プロウイルス量は有意に減少していた(Wilcoxon signed rank test, $p < 0.001$) (図 2)。

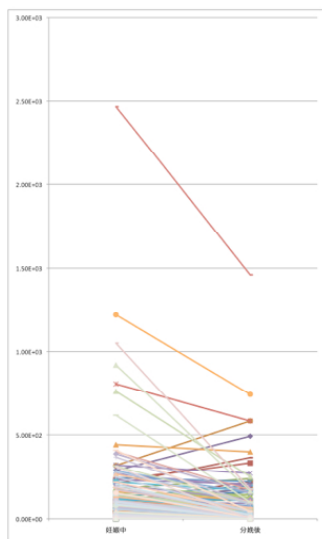


図 2 妊娠中と分娩後の末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量の比較

上記結果より、妊婦の HTLV-1 プロウイルス量は比較的高値のものからリアルタイム PCR 法で検出できない低値のものまで存在することが明らかとなった。また、妊娠中と分娩直後の HTLV-1 プロウイルス量を比較することで、妊娠や分娩の影響で血中 HTLV-1 プロウイルス量が変化する可能性が示唆された。妊娠に伴い、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量が変化する可能性を考え、現在、HTLV-1 キャリア妊婦の継時的な採血を行い、その病態を検討している。

②ウイルス量と母子感染成立の評価

HTLV-1 ウイルス量と母子感染成立の有無の評価に関して、まず感染ルートを推察するために、キャリア妊婦の選択した栄養法についてアンケート調査を行った。現在、233名のキャリア妊婦のうち、分娩が完了し返答が得られた症例は 227 例であった。完全人工栄養を選択したものは 163 例(163/227;71.8%)、

3 ヶ月未満の短期母乳栄養は 39 例(39/227;17.1%)、3 ヶ月から 6 ヶ月未満の中期母乳栄養を選択は 6 例(6/227;2.6%)、6 ヶ月以上の長期母乳栄養は 11 例(11/227;4.8%)、凍結母乳は 3 例(3/227;1.3%)、その他(凍結母乳+人工栄養、初乳と人工栄養など)は 5 例(5/227;2.2%)だった。

HTLV-1 キャリア妊婦より出生した児は、母子感染の成立の評価を行うために、3 歳以降に小児科受診を推奨している。長崎県全域における HTLV-1 キャリア妊婦の HTLV-1 プロウイルス量定量を本格的に開始した平成 24 年以降に出生した児は間もなく 3 歳を迎え、母子感染成立の有無の評価が行われる見込みである。母子感染成立の有無のデータが蓄積されれば、母体の末梢血中 HTLV-1 プロウイルス量と母子感染成立の関連が明らかになる見込みである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. 築山尚史、三浦清徳、増崎英明：長崎県における HTLV-1 母子感染防止の取り組み。日本産婦人科・新生児血液学会雑誌 22:45-54,2013
2. 築山尚史、三浦清徳、増崎英明：長崎県において 26 年間継続した妊婦の HTLV-1 スクリーニング検査から得られた母子感染防止効果の検証とスクリーニングシステムの開発。九州連合産科婦人科学会誌 64:66-69,2013
3. 三浦清徳、築山尚史、増崎英明：母子感染 HTLV-1、臨床婦人科産科 67(1): 152-162, 2013
4. 築山尚史 三浦清徳 増崎英明：母子感染の管理「HTLV-1」。臨床婦人科産科 66 巻 5 号 2012 年 4 月、医学書院

5. 三浦清徳、築山尚史、増崎英明：性感染症と母子感染 -最近の診断と管理-HTLV-1. 臨床婦人科産科 67(1):152-162,2013

〔学会発表〕 (計 16 件)

1. 築山尚史、三浦清徳、淵直樹、増崎英明：HTLV-1 キャリア妊婦から出生した児の臍帯血中 HTLV-1 抗体と HTLV-1 プロウイルスに関する検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術集会、東京国際フォーラム (東京都) 2014年4月18~20日

2. 築山尚史、三浦清徳、淵直樹、長谷川寛雄、森内浩幸、柳原克紀、増崎英明：HTLV-1 キャリア妊婦末梢血中および出生児臍帯血中の HTLV-1 プロウイルス量および HTLV-1 抗体に関する検討. 第 31 回日本産婦人科感染症研究会学術集会、神戸国際会議場 (兵庫県) 2014年6月7~8日

3. 築山尚史、三浦清徳、淵直樹、森内浩幸、増崎英明：HTLV-1 キャリア妊婦末梢血中および出生児臍帯血中の HTLV-1 プロウイルス量および HTLV-1 抗体に関する検討. シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル (千葉県) 2014年7月13~15日 第50回日本周産期新生児医学会学術集会

4. 築山尚史、淵直樹、三浦清徳、佐々木大介、長谷川寛雄、柳原克紀、上平憲、増崎英明：妊婦 HTLV-1 スクリーニングにおけるリアルタイム PCR 検査の有用性の検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京大学医科学研究所 (東京都) 2014年8月22~24日

5. 淵直樹、三浦清徳、築山尚史、上平憲、長谷川寛雄、柳原克紀、森内浩幸、吉浦孝一郎、増崎英明：妊婦の HTLV-1 スクリーニングと母子感染防止に関する検討 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京大学医科学研究所 (東京都) 2014年8月22~24日

6. 淵直樹、三浦清徳、築山尚史、増崎英明：妊婦の HTLV-1 スクリーニングと母子感染予防に関する検討、第 37 回母体胎児医学会学術集会、ハウステンボス (長崎県) 2014年11月7~8日

7. 築山尚史、淵直樹、三浦清徳、増崎英明：HTLV-1 キャリアの末梢血および出生児の臍帯血における HTLV-1 プロウイルス量および HTLV-1 抗体に関する検討、第 37 回母体胎児医学会学術集会、ハウステンボス (長崎県) 2014年11月7~8日

8. 築山尚史、三浦清徳、佐々木大介、猪口直子、土井裕子、長谷川寛雄、柳原克紀、上平憲、森内浩幸、吉浦孝一郎、増崎英明：HTLV-1 キャリア妊婦における妊娠中と分娩後の末梢血中プロウイルス量の検討、長崎感染症研究会、ポンペ会館 (長崎市) 2013年3月16日

9. 築山尚史、三浦清徳、佐々木大介、猪口直子、土井裕子、長谷川寛雄、柳原克紀、上平憲、森内浩幸、吉浦孝一郎、増崎英明：妊婦 HTLV-1 スクリーニングシステムにおけるリアルタイム PCR 検査の有用性に関する検討. 第 65 回日本産科婦人科学会学術集会、ロイトン札幌他 (北海道) 2013年5月10~12日

10. 築山尚史、三浦清徳、増崎英明：ワークショップ 長崎県において 26 年間継続した妊婦の HTLV-1 スクリーニング検査から得られた母子感染予防効果の検討とスクリーニングシステムの開発. 第 70 回九州連合産婦人科学会・第 64 回日本産婦人科医会九州ブロック会、市民会館崇城大学ホール、(熊本県) 2013年6月8~9日

11. 淵直樹、築山尚史、吉田敦、三浦清徳、増崎英明：分娩に伴う HTLV-1 プロウイルス量の推移に関する検討. 第 70 回九州連合産

婦人科学会・第 64 回日本産婦人科医会九州
ブロック会、市民会館崇城大学ホール、(熊
本県) 2013年6月8~9日

12. 三浦清徳、築山尚史、森内浩幸、増崎英
明：長崎県における出生年代別にみた妊婦
HTLV-1 キャリアの比較検討. 第 49 回日本周
産期・新生児医学会、パシフィコ横浜 (神奈
川県) 2013年7月14~16日

13. 築山尚史、三浦清徳、増崎英明：HTLV-1
キャリア妊婦における倫理的問題とその対
応. 第 49 回日本周産期・新生児医学会、パシ
フィコ横浜 (神奈川県) 2013年7月14~16日

14. 三浦清徳、築山尚史、猪口直子、佐々木
大介、上平 憲、柳原克紀、森内浩幸、吉浦
孝一郎、増崎英明：HTLV-1 キャリア妊婦から
出生した児における臍帯血中の HTLV-1 抗体
価およびプロウイルス量に関する検討. 第 6
回 HTLV-1 研究会、東京大学医科学研究所 (東
京都) 2013年8月23~25日

15. 淵直樹、三浦清徳、築山尚史、猪口直子、
佐々木大介、上平 憲、柳原克紀、森内浩幸、
吉浦孝一郎、増崎英明：妊娠と分娩後におけ
る HTLV-1 プロウイルス量の推移に関する検
討. 第 6 回 HTLV-1 研究会、東京大学医科学
研究所 (東京都) 2013年8月23~25日

16. 築山尚史、三浦清徳、増崎英明：HTLV-1
キャリア妊婦から出生した児の臍帯血中
HTLV-1 抗体価と HTLV-1 プロウイルスに関す
る検討. 第 36 回母体胎児医学会、シェラト
ングランデオーシャンリゾート (宮崎県)
2013年8月24~25日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)
なし

○取得状況 (計 0 件)
なし

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

築山尚史 (TSUKIYAMA Takashi)
長崎大学・病院 (医学系)・助教
研究者番号：50619476

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし