

人工栄養による HTLV-I 母子感染予防の問題点 (HTLV-I 抗体陽性妊婦から生まれた児の指導と管理)

土居 浩, 辻 芳郎

要約：HTLV-I母児感染の経路解明と予防法を確立するため長崎市周辺の13産科施設の協力を得1985年6月1日より1987年7月31日迄に出生した児163名について人工栄養による介入試験を開始した。36カ月まで追跡可能であったものは116名でこのうち4名が抗体陽性となった。抗体陽性化は早いものでは生後6カ月の時点で認められ遅くとも18カ月まで4名全員の陽性が確認され、24カ月以降新たな抗体陽性者の出現はなかった。母乳以外の母児感染経路が存在することは明らかであり子宮内感染や経産道感染の可能性が示唆された。18カ月以上の母乳栄養児と人工栄養児の抗体陽性率を比較すると人工栄養児では約1/10に減少しており明らかな予防効果が認められた。

見出し語：HTLV-I母児感染、人工栄養、追跡調査

研究方法

1. 対象と方法

長崎市周辺の13産科施設において妊婦スクリーニングにより得られたキャリア母親160名から出生した163名の児（同胞2、双子1を含む）を対象として人工栄養による介入試験を下記に示すプログラムに従ってvolunteer studyとして行った。児の追跡調査期間は児出生後3年間とした。コントロールとしての母乳及び混合栄養児は介入試験に参加した児の同胞を

含むHTLV-Iキャリア母親より出生した児を用いた。また、来院時、同伴したキャリア母親の夫および実母についても可能な限り抗体検査を行なった。

介入試験プログラム

- 1) 妊婦のHTLV-I抗体検査は妊娠30週頃採血し長崎大学医学部細菌学教室で行う。
- 2) キャリアであることの告知の時期は、20週以前に行われた場合には人工流産される危険性があること、母体の状態が安定して

いる時期で万一分娩が早まった場合でも児に対応できかつ分娩までに栄養方法を選択できる時間的余裕のある35週頃とする。この時、同時にATL、母乳分泌抑制について説明する。これ以前に出生した未熟児については当面の生命の危険性が高いと考えられるため対象から除外する。

3) 児出生時 母乳分泌抑制を賛同した妊婦について薬剤にて母乳分泌を抑制し生まれた児を人工栄養にて保育する。母乳栄養児についても追跡調査への協力を要請する。

4) 出生児の追跡調査は生後6カ月、12カ月、18カ月、24カ月、36カ月に長崎大学医学部小児科にて児の採血を行い同細菌学教室にてHTLV-I抗体を測定する。

2. 栄養方法の定義

HTLV-I母子感染については多くの報告があるが残念ながら栄養方法をはっきりと規定しているものは少ない。我々は母乳栄養児は人工乳を全く与えなかった児、人工栄養児は母乳を全く与えなかった児としそれ以外の児は授乳期間と授乳量が必ずしも相関しないなどの問題点が多いためすべて混合栄養児と定義した。

3. キャリアの判定

キャリアもしくは抗体陽性者の判定には種々の方法が用いられているが我々は以下に述べる蛍光抗体法(IF法)とゼラチン粒子凝集法(PA法)を併用し両者陽性となった者のみをキャリアと判定した。また、児の抗体陽性の判定も同じ基準で行った。

1) 間接蛍光抗体法(IF法)¹⁾

MT2細胞と非感染CEM細胞を1:5に混合したものを標的細胞とし1次抗体として被検者1/10希釈血清、2次抗体としてFITC標識抗ヒトIgGウサギIgGを用い特異蛍光を認めるものを陽性とした。

2) ゼラチン粒子凝集法(PA法)²⁾

フジレビオ社製のゼラチン粒子凝集法、serodia ATLAキットを用い1/16希釈で凝集像を認めるものを陽性とした。抗体価の測定は凝集像の認められる最小希釈倍数とした。

4. 結果および考察

1) キャリア母親への感染経路

160名のキャリア母親の内、28名(17.5%)に輸血の既往があり同年代の女性とくらべ高い傾向を示し輸血感染の関与が考えられた。夫の抗体保有率は19名中1名(5.3%)で夫婦間感染の頻度は他の報告に比して低かった。また、実母の抗体保有率は19名中17名(89.5%)と非常に高くキャリア母親への感染経路は母子感染によるものが多いと推定された。

2) 人工栄養による介入試験

キャリア母親より出生した児の追跡調査状況を表1に示す。生後6カ月以上の児では抗体陽性者は163名中36名(22.1%)高値を示したが大部分は移行抗体によるものと考えられ生後12カ月以上では146名中5名(3.4%)まで低下した。抗体陽性者は生後18カ月児以降は4名と固定し以後新たな抗体陽性者の出現はなく、36カ月の児の抗体陽性率は116名中4名、3.4%であった。18カ月以上の児で栄養方法別に抗体陽性率を比較すると、HTLV-I抗体陽性者は人工栄養児では140名中4名(2.9%)であった

のに対しコントロールの母乳栄養児では90名中22名(24.4%)と陽性率は高く混合栄養児では102名中8名(7.8%)と中間の値を示した(表2)。統計学的には人工栄養児と母乳栄養児では $P<0.01$ 、混合栄養児と母乳栄養児では $P<0.01$ と有意の差が認められた。人工栄養児と混合栄養児の間には有意の差はなく原因として混合栄養児の授乳期間の大きなばらつきが考えられたがそれ以外の要因も否定できなかった。人工栄養により母乳を遮断すること

でHTLV-I母子感染率は母乳を飲ませ続けた場合の約10分の1に減少した。

表1 人工栄養児の追跡調査

追跡期間	抗体陽性/累積児数(%)
6カ月以上	36/163(22.1%)
12カ月以上	5/146(3.4%)
18カ月以上	4/140(2.9%)
24カ月以上	4/132(3.0%)
36カ月	4/116(3.4%)

表2 児の栄養方法別HTLV-I抗体陽性率(18カ月～)

	陽性/検体	%	χ^2	
人工栄養児	4/140	2.9		
混合栄養児	8/102	7.8	2.1	(人工-混合)
母乳栄養児	22/90	24.4	23.4	(母乳-人工)
			10.0	(母乳-混合)

3) 人工栄養児の抗体陽転例(表3)

人工栄養を行ったにもかかわらず116名中4名(3.4%)の児が抗体陽転化した。これらの児の母親は薬剤により母乳分泌を抑制されており、また乳首を全く吸わせたこともないことから母乳以外の感染経路が存在することは明かである。キャリア母親よりの出生児には生後数カ月の間母親よりの移行抗体が存在するため感染による抗体価の上昇は判定が難しいが、ケース3の児では生後6カ月時の抗体価は1280倍でこの値は抗体価2000倍の母親からの移行抗体とは考え難くこの時点ですでに抗体上昇があったと思われる。また2例で生後12ヶ月時に抗体価の上昇が認められており例数は少ないが人工栄養を行ったにもかかわらず抗体陽性となった児は1歳までに抗体が上昇す

るものが多いと考えられる。このように生後比較的早期にHTLV-I抗体が上昇することから子宮内感染や経産道感染の可能性が示唆された。しかし、周産期に異常が認められた児は1名もなく分娩時の母子間の大量輸血による感染は無いと考えられた。我々が以前におこなった臍帯血でのHTLV-I抗原抗体検査では子宮内感染や経産道感染を証明する結果は得られなかったが、polymerase chain reaction法(PCR法)³⁾の導入により頻度は高くはないが臍帯血中HTLV-IプロウイルスDNAが証明されたという報告が最近散見される。PCR法の信頼性に問題は残るが、少量の感染リンパ球の児への移行でも感染が成立するかどうかは臍帯血中にプロウイルスDNAが証明される例が我々が経験した早期抗体上昇例に対応してゆくかどうか

か追跡調査を重ねることで確認できると思われる。

以前、我々は母乳および混合栄養児では抗体価が非常に高い母親より出生した児はキャリア化をおこし易いことを報告した⁴⁾。今回の介入試験でも少ない例数ではあるが人工栄養にもかかわらず抗体陽転化した児の母親のPA法抗体価は2000倍以上と比較的高い抗体価

を示した例が多く低い抗体価を示した例は1名にしか過ぎなかった。母乳以外の感染経路においてもこのような傾向があるかどうかはさらに例数を増やし検討する必要がある。

陽転化した児の抗体価については200倍から20000倍と大きな幅があったが24カ月以降はほぼ安定する傾向は認められた。

表3 人工栄養児の抗体陽転例

	性別	周産期異常	母抗体価 (PA法)	児抗体価 (PA法)				
				6カ月	12カ月	18カ月	24カ月	36カ月
ケース1	M	無	200x	20x以下	20x以下	800x	400x	400x
ケース2	F	無	3200x	20x以下	2560x	8000x	4000x	4000x
ケース3	M	無	2000x	1280x	5120x	20000x	ND	1600x
ケース4	F	無	3200x	20x以下	1280x	800x	800x	800x

ND; not done

まとめ

1) 追跡調査の時期と期限

人工栄養児の追跡調査の結果ではHTLV-I抗体検査を用いた場合生後18カ月以降キャリアの判定が可能と考えられ、追跡調査期間についても2歳以降に新たな抗体陽性者の出現がないことから3歳まででよいと考えられる。生後6カ月での抗体検査は移行抗体がかなり見られることからキャリア判定という点ではあまり意味がない。しかし、以前報告したように生後6カ月時点での出生児の補足率は147/250 (58.8%) とあまり高くなく追跡調査率向上と育児指導、また研究継続という点では行うべきものと考えられる。PCR法などの新たな検

査法を用いた場合早期診断の可能性があり追跡調査の時期については臍帯血や乳児期早期の採血などさらに検討が必要と思われる。

2) 検査項目

我々は生後12カ月以後PA法陽性IF法陽性が2回連続して測定された場合小児キャリアと判断している。HTLV-I抗体検査を用いたキャリア判定ではこの方法は妥当なものと考えられる。もちろん他の確認検査法との組合せ、たとえばWB法との組合せでもかまわない。PCR法による早期診断の可能性は高いがPCR法自体の諸問題や抗体出現との関係など今後検討すべき課題である。

3) 家族への外交 4) どこで誰が行うか

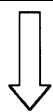
アンケート調査によれば多くの母親が児の精神身体発育に不安を持っており経験豊かな特定の小児科医が追跡調査と家族との外交に当たることが望ましい。追跡調査の対象児は疾病に罹患しているわけではなく乳児検診と同様、感染性疾患児が多く集まる小児科一般外来の中で行うより別な外来として行う方が良く、採血や検体輸送なども考慮すると一般の小児科開業医は追跡調査に不適當と考えられる。長崎県では地理的条件から17の公立病院を追跡病院として指定したが人口の少ない地方の病院では病院の職員が顔見知りであるというようなことがありプライバシー保護の難しさを実感した。

参考文献

- 1) Hinuma, Y., Nagata, K., Nakai, M., Matumoto, T., Kinoshita, K., Shirakawa, S. and Miyoshi, I. Adult T cell leukemia: Antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 78: 6476-6480, 1981.
- 2) Ikeda, M., Fujino, R., Matsui, T., Komoda, H. and Imai, J. A new agglutination test for serum antibodies to adult T cell leukemia virus. Gann 75: 845-848, 1984.
- 3) Saiki, R. K., Scharf, S., and Faloona, F. Enzymatic amplification of globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell

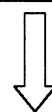
anemia. Science, 230: 1350-1354, 1985.

- 4) 土居 浩, 辻 芳郎: HTLV-I, HIVの母子感染. 免疫と血液 10: 31-36, 1988



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約: HTLV-1 母児感染の経路解明と予防法を確立するため長崎市周辺の13産科施設の協力を得1985年6月1日より1987年7月31日迄に出生した児163名について人工栄養による介入試験を開始した。36ヵ月まで追跡可能であったものは116名でこのうち4名が抗体陽性となった。抗体陽性化は早いものでは生後6ヵ月の時点で認められ遅くとも18ヵ月まで4名全員の陽性が確認され、24ヵ月以降新たな抗体陽性者の出現はなかった。母乳以外の母児感染経路が存在することは明らかであり子宮内感染や経産道感染の可能性が示唆された。18ヵ月以上の母乳栄養児と人工栄養児の抗体陽性率を比較すると人工栄養児では約1/10に減少しており明らかな予防効果が認められた。