

Perinatal Management of Pregnant HIV Carriers and Neonates

George Imataka^{1*}, Hiroshi Suzumura², Yoriko Oota³, Hiroshi Watanabe³
Kenichi Sugita¹, Noriyuki Inaba³, Mitsuoki Eguchi¹

** Dokkyo University School of Medicine, Mibu, Tochigi, 321 - 0293 Japan*

¹ Departments of Pediatrics (Hematology, Neurology, and Cardiology),

² Departments of Pediatrics (Endocrinology, Urology, and Allergiology)

³ Departments of Obstetrics and Gynecology,

We report pregnancy and delivery in pregnant HIV carriers and their children whom we encountered at the Perinatal medical center, Dokkyo University School of Medicine. We investigated management guidelines for the prevention of maternal and child infection with HIV in our hospital. For perinatal management in the present patient, 400 mg/day of zidovudine was administered from week 27 of pregnancy in reference to the AIDS-Clinical-Trial-Group-076 protocol. Concerning the mode of delivery, selective cesarean section was performed at week 35 and day 5 of pregnancy under level-P4 infection management. A single dose of gamma globulin preparation at 200 mg/kg and 4 doses of zidovudine syrup at 8 mg/kg were administered to the neonate through an umbilical catheter for 6 weeks. In the infant, the HIV antibody test with the PA

method showed a negative reaction at the age of 1 year, so maternal and child infection could be prevented.

In the future, perinatal management of increasing number of pregnant HIV carriers may be performed in our hospital. To maintain the system for managing patients infected with HIV is the important role of our university, a main hospital for the treatment of patients with HIV infection in Tochigi Prefecture. In the perinatal management of HIV-positive pregnancy, pregnant HIV carriers should be detected in the early stage, and strategic management including the NICU should be performed in cooperation with specialists from other departments.

Key Words : pregnancy, delivery, cesarean section, maternal and child infection

II. 感染症

3. B型・C型肝炎

獨協医科大学産婦人科 いなばのりゆき 稲葉憲之, おおしまのりこ 大島教子, にしかわまさよし 西川正能, しょうだあきこ 庄田亜紀子

はじめに
産婦人科領域におけるB型、C型肝炎の臨床的意義は何であろうか。遅発性ウイルス疾患 (slow virus infection ; SVI) としてではなく、単なる肝炎として捉えれば診断も治療も本来内科に任せるべき疾患である。したがって「産婦人科」側からのB型、C型肝炎報告は驚くほど少ない (表1)。しかし、視点を両ウイルスの母子 (垂直) 感染や性感染に絞ると逆にその数は約10～20倍に達する (表1)。すなわち、産婦人科におけるB型、C型肝炎の臨床的意義は詰まるところ「妊婦」における肝炎発症と当該ウイルスの母子感染・性感染に要約される

であろう。

本稿ではまず妊婦における肝機能検査について述べ、次いでウイルス学的検査法に触れ、最後に当科における妊婦B型、C型肝炎ウイルス (HBV, HCV) スクリーニングフローチャートを紹介する。

妊婦における肝機能検査

妊婦における肝機能検査の意義はスポラデックに発生する急性肝炎の診断とキャリア妊婦における慢性活動性肝炎の早期発見にある。B型、C型肝炎の妊婦急性肝炎に占める割合はいかがであろうか。表2に欧米の疫学的調査結果を示したが、B型肝炎が約半数を占め、次いでA

表1 産婦人科におけるB型、C型肝炎 (ウイルス)

key words	OBGY +	hepatitis	hepatitis B	hepatitis C	
文献数		87	35	11	
key words		HBV + VT	HBV + ST	HCV + VT	HCV + ST
文献数		338	315	287	218

HBV/HCV : hepatitis B/C virus, VT/ST : vertical/sexual transmission (PubMed : -December, 2003)

表2 妊婦における急性肝炎の発症状況*—一般成人に比較して**—

	A型肝炎	B型肝炎	C型肝炎	非A、B、C型肝炎
妊婦	25%	50%	20%	5%***
一般成人	47%	34%	16%	3%

* : Niesert S, et al: Geburtshilfe Frauenheilkd, 1996, ** : CDC report (1982～1993), *** : E型肝炎の場合はドイツでも25%の妊婦死亡率 (Zygmunt M : Geburtsh Neonatol, 2003)

型肝炎の順で、C型肝炎はB型肝炎の半数以下である。一般成人にまで範囲を拡げるとA型肝炎の占める割合が倍増するが、B型肝炎とC型肝炎の比率に変化はない。

年齢、性別、地域、調査実施年などの違いより、もともと単純比較は無理であるが、B型肝炎とC型肝炎の発生比率のみ同一で、どうもそれぞれのキャリア率に関係しているようである。

さて、肝機能検査である。詳細は内科学の専門書に譲り、われわれ産婦人科医にもなじみの深い血清ALT・AST値に焦点を当て、それぞれの各種肝疾患およびその他鑑別すべき疾患における血清値を表3に整理した。日内変動、食事による影響、あるいは妊娠による影響は認められないとされるが、女性では男性に比し若干低い傾向にある。また、運動後に筋肉由来ASTの上昇が見られることもある。健常女性における一般的な正常値を表3に示したが、実地臨床ではASTは25K単位以下、ALTは20K単位以下（AST優位）との意見もあり、これらの数値を超える場合、何らかの異常の可

能性を念頭に置くべきであろう。ALT・AST値が軽度異常を認める例の大多数は慢性肝炎（B型およびC型）と脂肪肝であり、キャリア妊婦の肝硬変・肝細胞癌の発症は年齢（40歳未満）からしてほとんど見られない。いずれにしろ、産婦人科医としての仕事はこの辺までであり、専門内科医へ遅滞なく紹介すべきである。血清ALT・AST値検査はスクリーニング検査として広く実施されており、特別な保険上の注意点はない。保険点数は共に5点である。

ウイルス学的検査

特定機能病院やそれに準ずる医療施設は別として、すべての病院・医院でウイルス学的検査が必ずしも自前で行える訳ではない。したがって、多くの産婦人科医にとってコマーシャルラボトリー（コマラボ）は日常的に利用する大変有用性の高い医療支援機関である。大多数のコマラボでは検査（測定法と検査結果）に関する「品質管理」が厳しく行われており、むしろ経済性と信頼性において優れているとも言えよう。

表3 各種肝疾患における血清ALT (GPT)・AST (GOT) 値 (Karmen 単位: KU)*

	ALT	AST	優位
健常女性	～35	5～40	AST
急性肝炎	200～1,000s	200～1,000s	ALT**
慢性肝炎	20～400	20～400	ALT***
肝硬変	20～200	20～300	AST
肝細胞癌	20～200	40～300	AST
脂肪肝	20～200	20～150	ALT
アルコール性肝障害	20～500	40～1,000	AST
その他の疾患			
心筋梗塞（ショックなし）****	10～100	50～500	AST
筋疾患	20～60	50～300	AST
溶血性疾患	20～60	50～300	AST

*: 国際単位 (IU) : ALT × 1.8KU, AST × 1.2KU, **: ごく初期にはAST優位, ***: 進展するとAST優位, ****: ショック症例では二次性肝障害により、ともに2,000～3,000 (KU) に達することもあり、ALT優位（正常値と異常値の間、河合 忠編、中外医学社、1995、臨床検査診断マニュアル、古澤新平、金山正明、橋本博史編、永井書店、2001）

複数のコマラボにて実施されている HBV 関連ウイルス学的検査の検査法, 試薬名, 基準値および保険点数を表 4 に整理した. 妊婦急性肝炎の鑑別診断やキャリアのスクリーニングには HBs 抗原・抗体系 (各 120 点), HBe 抗原・抗体系 (各 140 点), HBc 抗体系 (170・190 点) の検査で十分で, ウイルス核酸 (DNA) (390 点), DNA ポリメラーゼ (350 点), 核酸変異 (550 点), ラミブジン耐性遺伝子 (保険適用外) などの諸検査は研究か治療選択が目的であり, 一般産婦人科医の守備範囲を越えよう.

同様に HCV 関連ウイルス学的検査を表 5 に整理した. 妊婦や手術患者の HCV スクリーニングには HCV 抗体検査 (160 点) が行われ, 陽性の場合のみ核酸 (RNA) 同定 (480 点) を行う. 核酸定量 (600 点) やジェノタイプング (保険適用外) は母子感染・性感染・針刺し

などの医療事故における感染力の判定や感染源の同定, あるいはインターフェロン奏効の推測などに使用されるが, 専門医 (ウイルス感染症) に任せたいほうが無難である.

当科における妊婦 HBV・HCV スクリーニングの実際

現在妊婦 HBV スクリーニングはすべての周産施設において, また, HCV スクリーニングも 85~90% の施設において実施されているが, その目的は直截的な表現を許していただければ「キャリア」の発見にある. まさに「はじめに検査ありき」で, キャリア妊婦の発見が①キャリア妊婦自身の治療 (脱キャリア化, 少なくとも SVI 進展阻止), ②出生児への母子感染予防, ③夫への性感染予防, ④担当医療従事者への院内感染予防へと繋がるのである.

当科における妊婦 HBV スクリーニングの流

表 4 コマーシャルラボラトリーにて外注可能な HBV 関連諸検査と保険点数

	検査法	試薬名	基準値 (単位)	保険点数
HBs 抗原 (HBsAg)	MAT	クイックビーズ HBs 抗原	8 (倍) 未満	38
	CLIA	アーキテクト・HBsAgQT	0.05 (IU/ml) 未満	120
HBe 抗原 (HBeAg)	RIA	HBe・リアキット II	(カットオフ比) 1 未満	140
HBs 抗体 (HBsAb)	PHA	マイセル II anti-HBs	8 (倍) 未満	42
	CLIA	アーキテクト・オーサブ	10.0 (mIU/ml) 未満	120
HBe 抗体 (HBeAb)	RIA	HBe・リアキット II	(抑制率) 30% 未満	140
HBc 抗体 (HBcAb)	PHA	マイセル II anti-γ HBs	64 (倍) 未満	170
	CLIA	アーキテクト・HBc	カットオフ比 1.00 (S/CO) 未満	190
IgM・HBc 抗体	RIA	HBc・抗体リアキット	(カットオフインデックス) 1 未満	190
	HBV-DNA	TMA-HPA	DNA フローブ [FR] -HBV	3.7 (LGE/ml) 未満
HBV-DNA	PCR	アンプリコ HBV モニター	2.6 (Log コピー/ml) 未満	390
	リアルタイム PCR	TaqMan PCR Core Reagent Kit	32 (コピー/ml) 未満	-
	HBV-DNA ポリメラーゼ	RIA	30 (cpm) 未満	350
プレコア・コアプロモーター変異	PCR ミニシーケンス・特異プローブ	HBV-DNA プレコア・コアプロモーターキット	設定なし	550
HBV-ラミブジン耐性遺伝子	PCR-ELMA	スマイテスト HB-YMDD 変異判定キット	設定なし	--

MAT ; magnetic agglutination test, CLIA ; chemiluminescent microparticle immunoassay, PHA ; passive hemagglutination assay, TMA-HPA ; transcription mediated amplification-hybridization protection method, PCR-ELMA ; PCR-enzyme-linked minisequence assay, S/CO ; sample/cut off, LGE ; log genome equivalent

表5 コマーシャルラボラトリーにて外注可能な HCV 関連諸検査と保険点数

	検査法	試薬名	基準値 (単位)	保険点数
HCV 抗体 (HCV Ab)	EIA	HCV-EIA II アボット	(カットオフインデックス: COI)	160
	IRMA	オーソHCV Ab IRMA テストⅢ	1.0未満	160
	(c100-3) IRMA	オーソHCV Ab IRMA テスト	(フィンデックス) 0.15未満	160
	(c-22) IRMA	オーソHCV Core-AblRMA テスト	(フィンデックス) 0.15未満	200
	(グルーピング) ELISA	イムノチェック・F-HCV Gr「コクサイ」	抗体価 1.0 (U) 未満	320
HCV コア抗原	CLEIA	ルミスポット 栄研 HCV 抗原	1, 2 群に大別	160
HCV-RNA 同定	RT-PCR	アンプリコHCV v2.0	20 (fmol/l) 未満	480
HCV-RNA 定量	RT-PCR	アンプリコGT HCV モニター v2.0	検出 (-): 設定なし	600
	b-DNA プローブ	クオンティプレックスHCV-RNA	0.5 (KIU/ml) 未満	600
	リアルタイムRT-PCR	TaqManEZ RT-Core Reagent Kit	0.5 (Meq/ml) 未満	-
	(ジェノタイプング) RT-PCR	スマイテストHCVジェノタイプVer2	50~100 (コピー/ml) 未満	-

PT-PCR ; reverse transcriptase-PCR, IRMA ; immunoradiometric assay, ELISA ; enzyme-linked immunosorbent assay, b-DNA ; branched DNA

れを図1に示した。まず、妊娠初期(1st trimester)にHBs抗原をCLIA(表4参照)にてスクリーニングし(第1段階),陽性が出れば第2段階に進む。HBVではヒト免疫不全ウイルス(HIV)で問題になるような「window's periods」に煩わされることはほとんどない。成人における感染では特殊な場合(たと

えばHIVとの重複感染)を除いてキャリア化することはまずないからである。したがって、妊娠末期に改めて再検査をする必要はない。第2段階のHBe抗原検査は感染力の指標検査で、その結果(HBe抗原陽性または陰性)により出生児への対策が異なる。妊娠中にセロコンバージョンが生じ、分娩時にはHBe抗原陰性(HBe抗体陽性あるいは抗原・抗体陰性)となる可能性も否定できないので、不要な新生児へのHBIG(HB immunoglobulin)投与を避けるためには分娩時のHBe抗原再検査が必要である。当科では遅くとも妊娠24週ぐらいまでに初回HBe抗原検査を終えており、分娩時にも研究目的で再検査を実施しているが該当例がなく、また、旧厚生省案による母子感染予防法ではHBe抗原陰性でもHBIG1回投与を勧めており、実地臨床上省略可能と思われる。

HCVはHBs抗原によるHBVスクリーニングとは異なり、通常はHIV同様、まず「抗体」検査を行う(図2)。抗体陽性が確認されたら次のステップで核酸(RNA)の同定を行う。鋭敏なRT-PCR(表5参照)で抗体陽性例の5~25%が核酸陰性となるが、抗体陽性・核酸陰性が臨床的に何を意味するのか慎重に検討

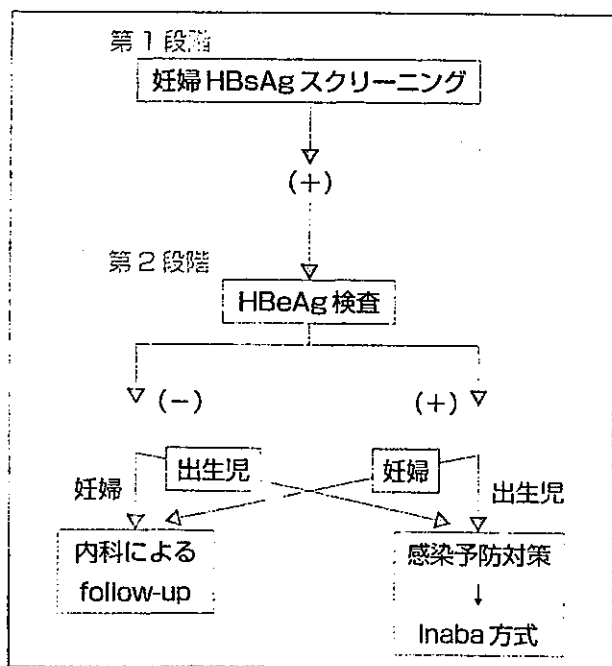


図1 妊婦 HBV スクリーニングフローチャート (獨協医大産婦人科)

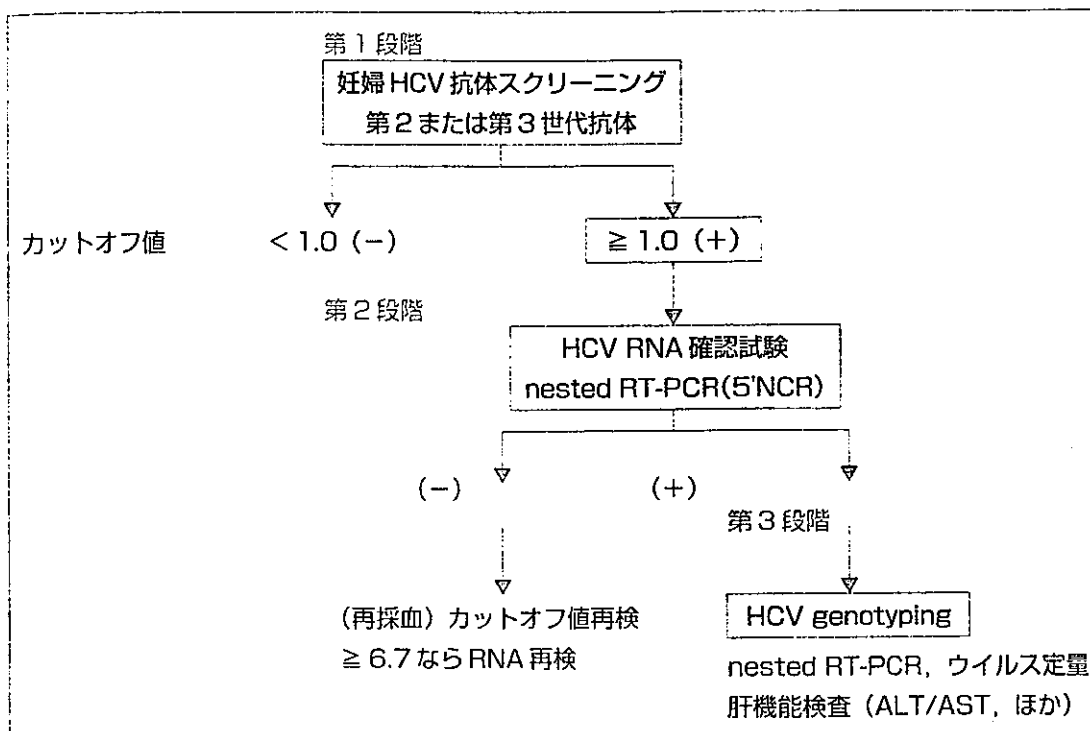


図2 妊婦 HCV スクリーニングフローチャート (獨協医大産婦人科)

すべきである。通常は、①過去の感染（現在はウイルス複製なし）、②手技上の偽陰性、あるいは、③たまたまウイルスの複製が少ない時期に当たった、などの解釈が可能であるが、それを確認するには少なくとも1カ月以上の間隔をおいて再検を繰り返すか、コマラボを変えるなどの工夫が必要である。また、妊娠中に母体が感染するとそのおよそ70%がキャリア化するので、妊娠末期におけるHCV抗体の再検査も理論上必要であるが、麻薬の常習者などのHCVハイリスク群を除いて医学的にも医療経済的にも実施の必要性は少ない。

第3段階以降は多分に研究的なものであり、参考止めおきたい。

参考文献

1) 稲葉憲之：妊娠と感染症 (Infections during pregnancy), 今日の治療指針 (日野原重明, 阿部正和監修), 医学書院, pp715-716, 1997.

2) Zygmunt M : Hepatitis and pregnancy — A short review. *Geburtsh Neonatol* 207 : 153-156, 2003.
 3) Niesert S, et al.: Prevalence of hepatitis B in pregnancy and selective screening. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 56 : 283-286, 1996.
 4) 飯野四郎：AST (GOT)・ALT (GPT), 正常値と異常値の間—その判定と対策— (河合 忠編), 中外医学社, pp402-406, 1995.
 5) 池田隆明：AST (GOT), ALT (GPT), 臨床検査診断マニュアル (古澤新平, 金山正明, 橋本博史編), 永井書店, pp409-411, 2001.
 6) Inaba N, et al.: Vertical transmission of hepatitis C virus (HCV) and infantile prognosis. In *Perinatology 2001* (Eds ; Cabero L and Carrera JM), Monduzzi Editor (Barcelona), pp1129-1134, 2001.

○著者連絡先

〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
 獨協医科大学産婦人科
 稲葉憲之

新生児に対する有効な HB ワクチン接種法 ——HBV 母子感染予防における出生時ワクチン接種法——

稲葉 憲之* 大島 教子*
西川 正能* 高見澤 裕吉***

要 旨

1986 年以降 HBV 母子感染予防法としていわゆる旧厚生省方式（厚生省方式）が行われている。内容を要約すると、出生後に高力価ヒト免疫グロブリン(HBIG)を投与、生後 2 カ月目に再度 HBIG を投与するとともに HB ワクチン接種を開始、以後生後 3 カ月、5 カ月に追加接種する方法である。本方式の果たした医学的社会的貢献は多大なものがあるが、当初よりわれわれは安全性、経済性、省力性の面から厚生省方式の問題点を提起するとともにわれわれ独自の方式（Inaba 方式）の優位性を主張してきた。

今回、予防法を受けるべき出生児の約 3 割が実際にはドロップアウトしているという由々しき事実が厚生労働省の班研究（森島恒雄分担班）から浮上してきた。これは医療サイドの単なる怠慢というようなことで説明されるべき筋合いのものではなく、厚生省方式自体が内包する問題であることを以下明らかにし、現在世界の主流ともいうべき Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 方式にも一致する「Inaba 方式」を改めて紹介したい。

はじめに

本年 4 月 19 日に厚生労働省森島分担班の調査報告が新聞の一面を飾った。詳細は同報告書に譲るが、要は B 型肝炎ウイルス (HBV) のキャリア母からの出生児の約 3 割が当然受けるべき高力価ヒト免疫グロブリン (HBIG)・HB ワクチン併用予防法からドロップアウトしているという調査事実である。新聞などのマスコミではその原因として担当医師の「不手際」をあげているが、これを受けて日本医師会や日本産

婦人科医会など関係諸団体も同予防法の徹底周知を促す要請文を相次いで出した。産婦人科医や小児科医が注意すればそれでこの問題は解決するのであろうか。換言すれば、産婦人科医や小児科医が不注意であったからこのようなドロップアウトが生じたのであろうか。

事はそう簡単ではない。1986 年に旧厚生省から出された HBV 母子感染予防対策（厚生省方式）自体が無視できない問題を内包しており、さらに重要なことはその問題が指摘されながらも現在に至るまで改善されなかったことであ

* Noriyuki INABA et al. 獨協医科大学産科婦人科 ** 千葉大学

[連絡先] ☎ 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 獨協医科大学産科婦人科

表1 HBV 母子感染——自然史

母	出生児			
	n	キャリア化	能動免疫獲得	感染なし
HBeAg (+)	78	73%	19%	8%
HBeAg (-)	138	—	7%	93%
計	216	26%	12%	62%

キャリア化：6 カ月以上 HBsAg 持続陽性，能動免疫獲得：HBsAb 持続陽性

る。以下，その間の事情を説明する。

I. HBV 母子（垂直）感染の自然史

まず本ウイルス母子垂直感染の自然史を述べる。われわれは1974年より千葉県下の産婦人科施設の協力を得てHBVの母子感染追跡調査を行い，出生後2年を超えたHBVキャリア母からのフォローアップ児は計216名に達した（表1）。78名が母HBe抗原（e抗原）陽性であり，残り138名が母e抗原陰性，あるいはHBe抗体（e抗体）陽性であった。

これらの児は原則として出生時，生後6カ月間は毎月，その後12カ月までは3カ月ごと，さらに12月齢後は6カ月ごとに少なくとも生後24カ月までHBs抗原・抗体（s抗原・抗体），e抗原・抗体，肝機能検査などを両親のインフォームド・コンセントを得て実施した。216名中26%の児がキャリア化し，12%がs抗体を獲得し，自然能動免疫を得た。キャリア化児はすべてe抗原陽性の妊婦からの出生児であり，臍帯血よりs抗原陽性であった例が3.5%（生後1週目の採血で確認済み），約95%が生後3カ月以内にキャリア化した。なお，キャリア化児の大多数が一過性に肝機能異常を示し（ALT/AST 平均値：74/77 IU），能動免疫獲得児や非キャリア化児では少数例を除いて肝機能は正常範囲にあった。

表2 HBIG 単独投与成績*（生後12カ月）

投与間隔	キャリア化	sAb 獲得
3カ月（31名）	3.2%	22.0%
4カ月（27名）	25.9%	20.0%

*：eAg (+) 母よりの出生児 58 名

以上要約すると，①胎内感染例は3.5%にみられ，キャリア化時期はほぼ全例が生後3カ月以内であり，②分娩時1回のHBV曝露により12%の児が自然能動免疫を獲得した。

II. 投与HBIGの有効期間

HBプラズマワクチン（HBPV）が登場するまでの1年間，千葉大学産婦人科ではe抗原陽性キャリア妊婦の出生児に1年間HBIG（200U）のみを投与し，児のキャリア化予防を試みた。投与間隔はs抗体陽性妊婦からの血中s抗体の消長時期より3カ月と4カ月に設定し，表2の結果を得た。すなわち，HBIG投与間隔が3カ月であれば児のキャリア化は3.2%に抑えられ，4カ月間隔では25.9%に上昇することを見出した。母子感染の自然史より胎内感染は3.5%前後に生ずることをすでに述べたが，前者の数値はほぼ胎内感染率に一致し，一方後者では有意に上昇していることが判明した。

HBIGはすでに生じた胎内感染による児のキャリア化防止には無力であり，血中HBVが標的臓器である肝臓に達し，肝細胞へ選択的に

表3 HBIG/HBPV 併用療法変遷

群	HBIG (M)	HBPV (M)	n
1	0, 4, 8, 12	12, 13, 15	20
2	0, 3, 6, 9, 12	12, 13, 15	22
3	0, 3	4, 5, 7	18
4	0, 3	3, 4, 6	23
5	0, 3	2, 3, 5	17
6	0, 3	1, 2, 4	28
7	0	0, 1, 3	32

接着する過程を防止するのが主たる役割と考えられている。そのためにはある程度の血中濃度の維持が重要である。4カ月間隔でも児のキャリア化は73%から27%まで低下したが、3カ月間隔であればほぼ完全に胎内感染のレベルまで児のキャリア化を防止できることが明らかになった。

以上の臨床試験より、当時提供を受けたHBIG (200 U) の児体内における有効期間は3カ月が妥当であるとの結論に達した。

III. HB ワクチン開始時期の設定

1980年よりHBPVの提供を受け、HBIGとの併用による受動・能動免疫予防法の臨床応用を開始した。本臨床試験はHBリコンビナントワクチン(HBRV)が提供される1985年まで続いた。当初の1年間は当時の新生児免疫応答能に関する「常識」に従って生後1年までHBワクチン接種を待ったが、その後生後4カ月、3カ月、2カ月、1カ月と段階的にワクチン接種を早め、最終的には生後24時間以内にHBIG投与と同時にワクチン接種を開始する、現行の「Inaba方式」に到達した(表3)。

一方、e抗原陰性の妊婦からの出生児にはHBPV単独接種を行った。われわれのHBV母子感染追跡調査ではe抗原陰性妊婦からの出生児には1例のキャリア化も認められていないが(表1)、乳幼児期になって劇症肝炎を生じたと

表4 母e抗原陰性における成績 (Inaba方式)

n	能動免疫獲得	キャリア化	LR	NR
102	99%*	—	1.0%	1.0%

LR (low responder) = <10 IU/ml, NR (non-responder)

*: LRを含む

の報告もあり、これらの児に感染防御抗体であるs抗体を積極的に獲得させることが必要と判断したためである。

HBPVは生後24時間以内に初回接種、以後1, 3カ月目に追加接種を行った。生後1年目における成績を表4に整理したが、母e抗原陰性の場合の自然能動免疫獲得率7%(表1)を差し引いても、新生児の十分な免疫応答能が示唆される結果である。しかもlow responderの1例を含めてすべて初回・追加、計2回のワクチン接種で生後3カ月までに自前のs抗体を獲得し、生後3カ月における2回目の追加接種は血中s抗体の力価を上昇させるだけの効果に止まった。

本臨床試験はHBV母子感染自然史で示された新生児の免疫応答能を証明するとともに生後24時間内ワクチン接種を骨子とするInaba方式やCDC方式に臨床的エビデンスをも与えるものである。

IV. 厚生省方式とInaba方式の比較

われわれは1984年に生後24時間以内受動(HBIG)・能動(HBワクチン)免疫併用法(いわゆるInaba方式)を発表したが、そのプロトコルを1986年に出された厚生省方式と比較して図に示した。その骨子は初回HBワクチンをHBIGとともに生後24時間内に接種することと、いまだにヒト血漿製剤であるHBIG投与を1回に止めた点にある。換言すれば、HBワクチンを生後24時間以内に開始することによっ

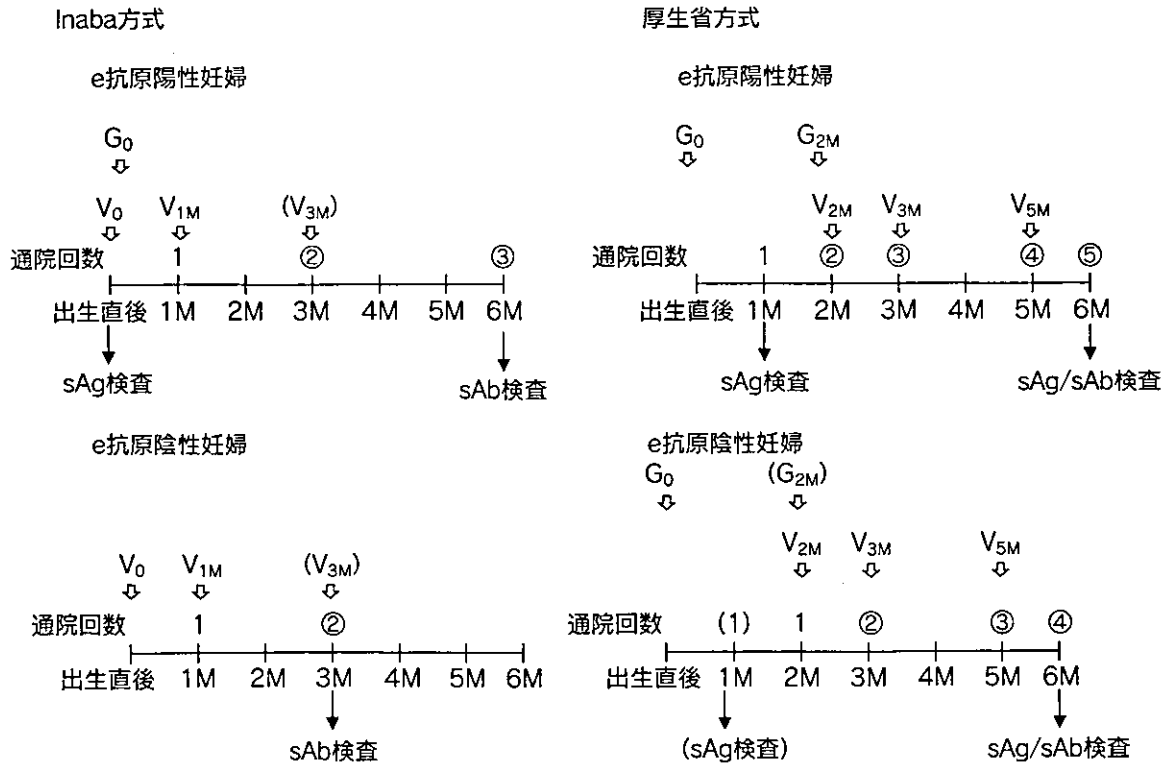


図 Inaba方式と厚生省方式

表5 厚生省方式との比較

	成績	通院	HBIG	検査	有害事象
Inaba方式	96.8%*	3	1	1	1.8%*
厚生省方式	95.6%*	5	2	3	1.7%*

成績：能動免疫獲得率 *：有意差なし

て自前のs抗体獲得が生後3カ月までに可能となり、HBIGの追加投与は不必要となり、他方、厚生省方式では初回HBワクチン接種を生後2カ月まで待つことによってHBIGも2回投与せざるを得ない事情に陥ったといえよう。

さて、両者の成績はどうであろうか。結論としてはe抗原陽性母の出生児におけるキャリア化率、s抗体産生率にまったく有意差は認められなかった(表5)。また、発熱、局所硬結などの有害事象にもまったく有意差がみられなかった(表5)。

臨床効果(児キャリア化予防)、有害事象ともまったく有意差が認められないとしたら、われわれがInaba方式を推奨する理由はなぜであ

ろうか。まずわかりやすい点から説明しよう。まず、Inaba方式ではヒト血漿製剤であるHBIGの使用回数が半分である。また、すでに述べたようにわれわれの方式では母e抗原陰性の場合にはHBIGを一切使用しない。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の医原性感染の例を出すまでもなく、バイオハザードが完全には否定できないヒト血漿製剤の使用は極力避けるべきというのが現在の社会的コンセンサスである。わが国の肝細胞癌の主たる原因とされるC型肝炎ウイルス(HCV)の検査でさえ、1989年になって初めて可能になったことを考えればこのことは自ずと明らかであろう。

また、産後のキャリア母にとって通院回数は

表 6 医療資源の節減 (対厚生省方式)

	1人当たり	全国 (年間)
Inaba 方式	46,870 円	318,716,000 円 ≒3 億 2,000 万円
抗 HBs ヒト免疫グロブリン (含手数料) + 外来通院 2 回		
平成 14 年出生数 115 万 3,866 人	20~39 歳女性人口 × における 推定 HB キャリア率 0.59%	年間推定 HBV キャリ ア妊婦数 6,807 人

1 回でも少ないほうが望ましいことは自明の理である。この観点からもワクチン接種を生後 2 カ月から始める厚生省方式は不利である。Inaba 方式では母子入院中に初回ワクチン接種が行われ、母子ともに必須とされる 1 カ月健診時に追加接種が可能であり、厚生省方式に比して通院回数は少なくとも 2 回節約される。すでに述べたごとく 2 回目の追加ワクチン接種は省略可能であり、そうなれば将来この予防法はキャリア妊婦の出産にかかわった産科医 (または同施設の小児科医) のみで対応可能となる。このことが Inaba 方式の最大の長所であり、同時に厚生省方式の弱点を明快に指摘するものである。厚生省方式では生後 2 カ月からワクチン接種を開始するために出産にかかわった産科医から別の施設の小児科医に紹介されることが少なくなく、実際に小児科医を訪れるか否かはキャリア母の「意志」に委ねられているのが実状である。森島研究班で判明した 30% のドロップアウトはむしろ現実的かつ妥当な数値であろう。

医療資源の節約についても触れたい。平成 14 年度における出生数、20~39 歳女性人口における推定 HBV キャリア率、キャリア女性における推定 e 抗原陽性率、当院における外来新患・再来診察費用、HBIG 料金などを根拠とした大変雑駁な試算であるが、Inaba 方式ではおよそ 1 児当たり 47,000 円、全国では年間 3 億 2,000 万円の医療資源を節減することが可能である (表 6)。

おわりに

米国 CDC が 1988 年に出した e 抗原陽性妊婦からの出生児におけるキャリア化予防法は、2 回目の追加接種が生後 6 カ月目に血中 s 抗体価上昇を目的として駄目押しの施行されることを除いてほぼ Inaba 方式に一致しており、同方式は世界の趨勢と考えてよからう。

従来よりわれわれは HBV 母子感染の自然史と新生児の免疫応答能に基づいた (evidence-based medicine : EBM), バイオハザードの少ない省力的・経済的な Inaba 方式の採用と推進を展開してきた。今回の厚労省森島分担任の報告から 30% もの予防対策漏れが判明し、その原因として担当医師の「不手際」があげられているが、そのような「不手際」を未然に防止できるような HBV 母子感染予防法の刷新が先決かつ重要である。すでに厚生労働省にはこのことを申し入れ、改善を図るよう要望したことを付記してこの稿を終えたい。

文 献

- 1) Inaba N : A study on the vertical transmission of HBsAg from HBsAg carrier-state women to their infants. A follow-up of 64 cases. Acta Obstt Gynaec Jpn 31 : 1862-1870, 1979
- 2) 稲葉憲之, 伊地知幹雄 : B 型肝炎ウイルス母児間垂直感染防止一特に HBIG, HB vaccine の併用法について. 産婦人科の世界 36 : 267-274, 1984

【垂直感染の管理と対策 6】

ヘルペスウイルス

渡辺 博* 稲葉 憲之

はじめに

ヘルペスウイルスは哺乳類・鳥類・魚類などの脊椎動物に広く存在しているウイルスであり、 α 、 β 、 γ の3種と魚ヘルペスウイルスに分類されている¹⁾。単純ヘルペスウイルス1型 (herpes simplex virus type 1: HSV-1) と2型 (herpes simplex virus type 2: HSV-2) は水痘・带状疱疹ウイルスとともにヒト α ヘルペスウイルスに属している。ヘルペスウイルスの生物学的特徴として、初感染後に宿主の神経節に潜伏し、ときに再活性化して再発症状を呈すること、血清抗体が終生検出されることが挙げられる。分娩時および出生直後に新生児が単純ヘルペスウイルスに感染すると、新生児ヘルペスを発症する。新生児ヘルペスは決して頻度の高い疾患ではないが、約90%が分娩時の産道感染を原因として発病する、今日でも致命率が高い重篤な疾患である。したがって分娩前の母親に性器ヘルペスの病変がみられた場合、帝王切開で出産することにより産道感染を防止できるが、無症候性ヘルペス感染の母親から新生児への垂直感染への対策が今後の課題である。

単純ヘルペスウイルス感染症

単純ヘルペスウイルス (HSV) は接触感染により伝播する。HSV-1は小児期に口内炎や口唇へ

ルペスとして主として上半身に感染し、HSV-2は性成熟期に性的接触により感染して性器ヘルペスの症状を呈する。性器ヘルペスの初感染時には、感染後約1週間以内に外陰部の疼痛と浅い潰瘍性病変が出現して排尿や歩行に支障を生じたり、高熱や頭痛、全身倦怠感を伴うことがある。しかしHSVに感染しても約70~90%は無症候性の不顕性感染にとどまり、この場合、血清抗体を測定する以外に感染を確認する方法はない。感染したHSVは初発症状の有無にかかわらず、三叉神経節 (HSV-1)、仙髄神経節 (HSV-2) の神経細胞核内に環状の遺伝子として潜伏し、細胞性免疫の低下や何らかの刺激、または特に誘因なく再活性化される。再活性化の場合も局所の病変が出現せず、ウイルスのみ排泄されることが少なくない。

近年わが国ではHSV抗体保有率の低下が指摘されており、HSV-1では1973年には女性の80.6%がHSV-1抗体を保持していたが、1993年には59.6%に低下しており、HSV-2抗体も9.9%から1.2%に低下していたという調査結果²⁾がある。若年女性ではさらに抗体保有率は低く、麻疹や水痘など他のウイルス性疾患と同様に、妊娠中の初感染により新生児ヘルペスを発症する可能性が危惧されている。

わが国のHSV感染の特徴として、HSV-1の抗体保有率に比してHSV-2の抗体保有率がきわめて低いことが挙げられる。この理由として、わが国では諸外国ほどHSV-2が蔓延していないためと考えられている。そのため新生児ヘルペスの全

* わたなべ ひろし、いなば のりゆき：獨協医科大学産婦人科
(〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880)

表1 HSV感染の臨床的分類

初感染性器ヘルペス (primary genital HSV)
HSV-1またはHSV-2による性器ヘルペス感染時にHSV-1, HSV-2の抗体を保有していない場合
非初感染初発型性器ヘルペス (nonprimary first-episode genital HSV)
HSV-2抗体存在下のHSV-1による性器ヘルペス感染, またはHSV-1抗体存在下のHSV-2による性器ヘルペス感染
再発型性器ヘルペス (recurrent genital HSV)
血清抗体と同一タイプのHSVの再活性化による病変

(ACOG Practice Bulletin, 2000⁵⁾ より引用)

表2 新生児ヘルペスの臨床症状・検査所見

1. 主な初発症状	
a) 発熱	61%
b) 哺乳力低下	32%
c) 皮疹・口内疹	28%
2. 続発症状	
a) 肝機能異常に伴うもの	43%
b) 呼吸障害	39%
c) 出血傾向	38%
d) 皮疹・口内疹	25%
3. 主な検査異常	
a) CRP陽性	61%
b) AST, ALT異常	50%
c) 電解質異常	35%

(森島恒雄, 2000³⁾ より引用)

国調査³⁾では、HSV-1とHSV-2の型別発症比率が2:1と欧米の統計(新生児ヘルペスの約70%がHSV-2による)と逆転した結果となっている。

性器ヘルペスや新生児ヘルペス感染を防止する方法として、ワクチンの開発と臨床試験が進められているが、現時点では安全かつ確実にHSVの初感染を予防し、かつ再発を防止できるワクチンは開発されていない。

性器ヘルペスの診断

典型的な症候を認める場合には、視診のみで性器ヘルペスと診断することが可能であるが、鑑別すべき疾患として潰瘍性病変ではベーチェット病およびその類似疾患、梅毒疹(硬性下疳)、軟性下疳などがあり、水疱病変では性器の帯状疱疹が挙げられている⁴⁾。鑑別が困難な場合には、ウイルス学的診断とともに皮膚科医師などの対診を仰ぐことが望ましい。

ウイルス学的診断では水疱からのウイルス分離、蛍光抗体法によるHSV抗原の検出を行い、診断を確定する。同時に発症時と1~2週後の2回、ELISA法によるIgG抗体とIgM抗体を測定し、初感染か再発型か非初感染初発であるかを鑑別する(表1)。

妊婦の性器ヘルペスの治療方針

分娩まで期間がある場合には、局所のアシクロビル軟膏塗布、ないしはアシクロビル200mg×

5回5~7日間の内服による治療を行い、症状が強い場合には、入院してアシクロビルの静脈投与による治療も行う。アシクロビルはHSV感染細胞のチミジンキナーゼ(TK)によりリン酸化され、宿主細胞のTKではリン酸化されないため、ウイルス感染細胞に特異的に作用してウイルスDNA合成を選択的に阻害する。したがってヒトへの影響はほとんどないとされており、妊婦や新生児への使用例が増加しているが、これまで深刻な副作用の報告はみられていない。

母子感染の予防

分娩直前の初感染による性器ヘルペスでは約50%の新生児に、再発の場合には5%以下に産道感染による新生児ヘルペスを発症するといわれている。分娩直前の母親の外陰部に性器ヘルペスの病変が存在している場合の治療方針は、帝王切開による出産を選択することである⁵⁾。さらに川名⁶⁾は、外陰部の病変が消失した場合でも、初感染では発症から1か月以内に出産となる場合、再発型または非初感染初発の場合には1週間以内に出産となる場合には帝王切開を選択することを勧めている。新生児は口腔、耳、鼻などから検体を採取してPCR法によるウイルス分離検査を行うとともに、生後1週間以上入院管理として観察を行う。この方針により、性器ヘルペス発症妊婦から出生した児がヘルペスに罹患することをほぼ完全に予防できる。

新生児ヘルペス

わが国の新生児ヘルペスの発症頻度は、森島らの全国調査³⁾によると1987年には出生17,000人に1人であったのが、1993年には出生20,000人に1人と、横ばいあるいは減少している。新生児ヘルペスは全身型、中枢神経型、表在型に分類され、最も重篤な全身型では致命率が高く無治療のままでは80～90%が死亡するが、全国調査では全身型の比率が低下し、新生児ヘルペス全体の致命率も16%まで低下している。

新生児ヘルペスの臨床症状・検査所見とも非特異的なものが多く(表2)、特徴的な皮疹・口内疹とも約半数に出現する程度であり、発病初期の臨床経過・症状による診断が困難であることが少なくない。さらに新生児ヘルペスの最も大きな問題は、その母親の約30%程度にしか性器ヘルペスの症候がみられないということである。母親に性器ヘルペス病変が認められない場合、家族や医療関係者からの水平感染の可能性もありうるが、水平感染による新生児ヘルペスは多くても10%程度とされている。HSV感染の約70～90%は無症候性の不顕性感染であり、ウイルスのみ排泄されることが多いことから、母親に局所病変がみられない新生児ヘルペスも、産道感染による垂直感染が大部分であると推定されている。

したがって妊娠中は性器にヘルペス病変がないかどうか注意深く診察して、新生児では母親の病変の有無にかかわらず全身状態の変化を慎重に観

察をする。少しでも新生児ヘルペスが疑われる場合には、HSV-DNAの検出を行うとともに、アシクロビル[®]の静脈内投与をためらわないという対応になる。新生児ヘルペス発症後の重篤な転帰を考慮すると当然の対応であるが、新生児ヘルペスの発症頻度(17,000～20,000分娩に1名)を考えると実行は容易ではない。

おわりに

母親の管理方針の確立と、アシクロビルに代表される有効な薬剤の登場により、新生児ヘルペス罹患児の予後は改善している。しかしながら、無症候性妊婦からの産道感染による新生児ヘルペス発症をいかにして防ぐかという難題は、未解決のままである。

文 献

- 1) 梅根健一： α ヘルペスウイルス研究—現状と今後の展開。日本臨床58：761-766, 2000
- 2) Hashido M, Kawana T, Matsunaga Y, et al : Changes in prevalence of herpes simplex virus type 1 and 2 antibodies from 1973 to 1993 in the rural district of Japan. Microbiol Immunol 43 : 177-180, 1999
- 3) 森島恒雄：本邦臨床統計。日本臨床58：845-850, 2000
- 4) 菅生元康, 中村友彦：性器ヘルペス。Perinatal Care 11 : 965-972, 1992
- 5) ACOG Practice Bulletin : Management of herpes in pregnancy. Int J Gynecol Obstet 68 : 165-174, 2000
- 6) 川名 尚：母子感染予防—単純ヘルペスウイルス。産婦人科の実際51：2017-2022, 2002

C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理ならびに指導指針

厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班（H14-肝炎-13）

白木和夫, 大戸 齊, 稲葉憲之, 藤澤知雄, 田尻 仁, 神崎 晋,
松井 陽, 森島恒雄, 戸荊 創, 木村昭彦, 日野茂男

C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦やその出生児をどう取り扱うべきかについて、まだ一定の指針がないため臨床の現場においてはこれらの妊婦、出生児の指導、管理が一定せず混乱があり、HCVキャリア妊婦、その家族などに不安を与えている。表記研究班ではわが国のHCV母子感染の実態、要因、予後などに関して平成14年度～16年度にわたり、前方視的研究を行った。その研究結果も基にして検討を重ね、現時点でHCVキャリア妊婦およびその出生児をどう取り扱うべきかの管理、指導基準を策定したので報告する。

この指針は、現時点の知見に基づくもので、将来、HCVに対する治療薬などが開発された場合には、改訂されるべきものとする。

C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針（平成16年12月）

厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班（H14-肝炎-13）

1. HCV母子感染に関する現在までの知見のまとめ

A. 母子感染率：妊婦がHCV RNA陽性の場合、約10%である。

B. 母子感染に関する要因

1) HCV抗体陽性、HCV RNA陰性の妊婦から母子感染が成立した報告はない。ただし妊娠中にHCV RNA量が変動することがあるので、妊娠後期に再検査することが望ましい。

2) リスクファクター：①HIVの重複感染（注：感染率が3～4倍上昇すると報告されている）

②血中HCV RNA量の高値（注： 10^6 copies/ml以上とする報告が多い。ただし高値でも非感染例が少なくない）

3) 分娩形式：血中HCV RNA量高値群であっても予定帝王切群では感染率が低い。ただし帝王切開が母児に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない。

4) 母乳栄養でも感染率は上昇しない。

5) 妊婦の輸血歴、肝疾患歴、肝機能、妊娠中の異常は、母子感染率と関連がない。

6) HCVのgenotypeによる母子感染率の差は見られない。

7) 第1子とその後生まれる児のHCV母子感染の有無の間には一定の関係が認められない。

C. 感染児の病態

1) 感染した児は生後0～3か月頃までにHCV RNA陽性となる。

2) 母親からの移行抗体があり、出生児は感染の有無に関わらず生後12か月過ぎまでHCV抗体陽性のことがある。

3) 母子感染でHCV RNA陽性となった乳幼児では、しばしば軽度のAST、ALTの上昇を認めるが、劇症肝炎を発症した報告はないし、外観的には無症状で成長発育にも影響がない。

4) 母子感染児の約30%は生後3年頃までに、自然経過で血中HCV RNAが陰性になる。ただし体内から完全にウイルスが排除されたか否かはまだ明らかでなく、その後に再陽性化する可能性は否定されていない。

5) 3歳以後もHCV RNA陽性の小児では時にAST、ALTの上昇がみられるが、通常、B型肝炎にくらべ肝線維化の進行は遅く、小児期に肝がんを発症した報告はない。その後の一生にわたる長期的予後に関して

はまだ明らかでない。

2. 妊婦の検査と管理指導

1) HCV 抗体検査：輸血歴、手術歴、家族内の肝疾患など HCV 感染リスクを有する妊婦には、HCV 感染症およびその母子感染に関する情報を提供し、希望があった場合には HCV 抗体検査を行う。検査結果は直接妊婦本人に通知し、配偶者、家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。

2) HCV 抗体陽性の妊婦に対して、

①肝機能検査と HCV RNA 検査を行い、肝機能異常およびウイルス血症の有無を調べる。HCV RNA 陽性の場合、可能なら妊娠後期に HCV RNA 定量検査を行う。

②児への HCV 母子感染率が高くなるので、HIV 抗体検査も行うことが望ましい。但し社会的状況に充分配慮する必要がある。

③母子感染に関する説明を十分行い不安を除く必要がある。

(母子感染率、感染要因、児の経過、治療、妊婦自身の管理などに関して十分説明する)

④原則として、HCV 感染者に対する生活制限は必要ない。

⑤妊婦自身の HCV 感染の病態を明らかにし適切な指導、治療を受けるため肝臓専門医に紹介し受診を勧める。

⑥HCV 感染妊婦からの医療機関内感染にも充分注意する必要がある。

3. 出生児の検査と管理指導

A. HCV RNA 陽性妊婦からの出生児

1) 母乳は原則として禁止しない。

2) 出生後3~4か月に AST, ALT, HCV RNA を検査する。陽性の場合には再度検査して確認する。(臍帯血や生後1か月以内での HCV RNA の結果は、その後の経過とは必ずしも合致しないので、その解釈は慎重にすべきである)

3) 生後3~4か月で HCV RNA が陽性の場合、生後6か月以降半年毎に AST, ALT, HCV RNA, HCV 抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。

①持続感染例：AST, ALT, HCV RNA 量は変動するので、複数回の検査で状態を判定する。

②HCV RNA 陰性化例：乳児期では再度陽性化することもあるので、数回の検査を行うとともに、HCV 抗体(母親からの移行抗体)が陰性化することを確認する。

4) 生後3~4か月で HCV RNA が陰性の場合には生後6か月、12か月の時点で HCV RNA を検査し、陰性を確認する。できれば生後18か月以降に HCV 抗体陰性化を確認し、フォローを中止する。

5) 母子感染例の約30%は3歳頃までに血中 HCV RNA が自然に消失するので、原則として3歳までは治療を行わない。3歳以降に AST, ALT 上昇が6か月以上持続ないし変動する症例においては AST, ALT の経過, HCV RNA 量, HCV genotype, 肝生検所見からインターフェロンなどの特殊療法の適応を考慮する。

6) 原則として集団生活を含め、日常生活に制限を加える必要はない。

B. HCV 抗体のみ陽性で HCV RNA 陰性の妊婦からの出生児

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児に準ずるが、出生~生後1年までの検査は省略し、生後18か月以降に HCV 抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。もしまだ HCV 抗体陽性なら HCV の感染があったと考え、HCV RNA 及び AST, ALT の検査を行って、感染が既往か、現在も続いているかを確認する。

以上

連絡先：白木和夫

〒104-0044 東京都中央区明石町10-1 聖路加看護大学大学院看護学研究科

電話：03-3543-6391 Fax：03-5550-2285 E-mail：shirakik@slcn.ac.jp

原 著

総合周産期母子医療センター開設が地域周産期 医療に与えた影響の解析

(平成 15 年 10 月 29 日受付)

(平成 15 年 12 月 19 日受理)

自治医科大学附属病院総合周産期母子医療センター¹⁾獨協医科大学病院総合周産期母子医療センター²⁾

本間 洋子¹⁾ 高橋 尚人¹⁾ 松原 茂樹¹⁾ 桃井真里子¹⁾
 鈴木 宏²⁾ 渡辺 博²⁾ 稲葉 憲之²⁾

Key words

perinatal network system
 tertiary center
 NICU
 multiple pregnancy

概要 栃木県において、2つの総合周産期母子医療センター(センター)開設により、地域周産期医療および、センターの周産期医療がどのように変化したかアンケート調査により検討した。開設前の1994年、1995年の2年間を<前>、2001、2002年の2年間を<後>として、一次の産科施設、地域周産期センターの産科・小児科、2センターおよび隣県3県のNICUへアンケート調査を行った。一次の産科施設では母体搬送が2倍の増加、その増加症例はセンターへ搬送されており、双胎出生数、35週未満、2,000g未満の出生が著明に減少し、30%増加した新生児搬送はセンターへ搬送された。地域産科では35週未満の出生は減少(74%)、死産は減少(68%)し、地域小児科は30週未満、極低出生体重児、外科症例の入院が25%前後と著明に減少し、死亡症例、人工呼吸例、2,500g未満症例も減少していた。センター側の変化は、分娩数の増加とともに、母体搬送、双胎、NICU入院例いずれも増加、出生体重別出生数もいずれの群でも増加したが、特に1,500~1,999g群の分娩数の増加が最も大きかった。NICU入院例も極低出生体重児の入院も増加したが、1,500g以上のより大きな児の増加、多胎の入院が著明であった。こららは早い時期に母体紹介されていた。一方、他県NICUへの搬送例は減少、県内の超低出生体重児の83%は両センターNICUへ収容されていた。従って、ハイリスク症例は母児ともにセンターで管理されている反面、地域周産期で受け入れ可能と思われる軽症例もセンターに集中しており、各施設の連携がよりより周産期システム再構築のための課題と思われた。

1. はじめに

1996年に旧厚生省児童局より出された周産期医療対策実施事業要項¹⁾により、全国に先駆けて整備された栃木県の総合周産期母子医療センター開設から6年が経過し、母体搬送による妊産婦管理の向上、栃木県周産期死亡率・新生児死亡率の低下²⁾、早産児の神経学的予後の改善³⁾が得られた。その一方で、総合周産期母子医療センターNICUの慢性的な病床不足など様々な課題が出現してきた。各地で周産期医療整備が進む中、総合周産期母子医療センター構築が及ぼす影響を解析することは、本邦における周産期医療の更なる発展に不可欠であると考えた。この視点から総合周産期センター設置前後の周産期医療の変化を検討し、その利益と問題点を浮き彫りに

にすることを目的とした。方法はアンケート調査によった。

2. 目 的

1996年から1997年にかけて栃木県に整備された周産期ネットワークシステムは、県南部にある獨協医科大学病院、自治医科大学大附属病院に総合周産期母子医療センターを開設し、同時に、産婦人科、小児科を持つ9つの総合病院を地域の周産期施設として、地域の一次産科施設と連携を図るものであった。1996年から1997年にかけての2つの総合周産期母子医療センター(以下センター)の開設を含む周産期ネットワーク構築が、地域の周産期医療をどのように変化させ、センターの周産期医療がどのように変化したのかを検討する。

自治医科大学小児科
 〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1

Department of Pediatrics, Jichi Medical School,
 3311-1 Yakushiji Minamikawachi, Kawachi-gun, Tochigi 329-
 0498, Japan

表1 栃木の周産期医療の現状 (2003年1月現在)

産科		
開業産科	分娩取り扱い施設	55施設
病院産科		5施設
地域産科 (新生児入院が可能な小児科が併設)		9施設
地域小児科 (3~18床で7施設が10床未満)		
独立した看護単位		2施設
小児科あるいは産科病棟に併設		7施設
総合周産期センター		2施設

表2 総合周産期センターの規模

	独協医大	自治医大
開設時期	1997年1月	1996年9月
	前 後	前 後
産科病床	25床 35床 (9)	42床 42床 → 52床(99年4月) (12) (12)
NICU	26床 35床 (6) (9)	16床 32床 → 36床 (12) (12) (12)

(MFICU・NICU 病床数)

表3 一次産科における変化

	分娩数	MT	センター	地域	双子	<35W	搬送	<2,000g	搬送	総新生児搬送	センター	地域
前	11,955	13.7	6.8	6.9	2.2	6.2	3.0	7.1	3.0	11.4	4.3	7.1
後	14,557	27.1	18.6	8.4	0.5	2.5	1.6	2.7	1.3	14.8	7.8	7.0
変化率(%)	122	198	274	121	25	40	56	38	42	130	182	98

3. 方法

地域における周産期医療の変化を検討するため、日本産婦人科学会栃木地方会会員(一次産科)、9施設の地域周産期センター(地域)産科・小児科へアンケート票を送付して、分娩数、母体搬送(MT)数、在胎35週未満、2,000g未満の出生数、新生児搬送数などを質問した。また、隣接3県のNICUにアンケート票を送付して栃木県在住者の入院数を質問した。

センターの変化の検討項目としては、分娩数、帝王切開数、母体搬送数、双子分娩数、体重別出生数、NICUへの出生体重別入院数、多胎入院数、それぞれの入院経路別出生数などで、2センター開設前の1994、1995年の2年間を<前>、開設後5年すぎても変化が一定になったと考えられる2001、2002年の2年間を<後>として検討した。

アンケートは一次産科91施設、地域産科・小児科各9施設、隣接3県(群馬、茨城、埼玉)のNICU12施設へ調査票を送付し、回答はそれぞれ51施設(回収率56%)、7施設(78%)、8施設(89%)、9施設(75%)から得られた。

4. 結果

1) 栃木県の周産期医療の現状

分娩を取り扱っている一次産科は小児科の併設されていない病院産科を含めて55施設、地域小児科の小児病棟内の新生児病室は3~18床で7施設が10床未満の小規模なものであった(表1)。総合周産期センターの規模は表2に示すが、産科ベッドは87床で、そのうち母体集中治療ベッド(MFICU)は21床、NICU加算ベッドは21床で広義のNICUベッドは71床であった。

2) 地域周産期医療の変化

回答のあった一次産科51施設中分娩取り扱い施設は20施設で、センター開設前後の一次産科の分娩数は

表4 地域産科における変化

	分娩数	帝王切開	切開率(%)	<35W	<2,500g	死産
前	6,233	1,504	24	212	684	44
後	6,558	1,785	27	163	746	25
変化率(%)	105	119		77	109	57

<前>が11,955例、<後>が14,557例で122%に増加した。各項目について開設前後の記載がある10施設以外に、4施設は<前>の記載が無く、センター開設後に新たに開業された産科も4施設あり、各質問項目について分娩数1,000あたりのそれぞれの症例数で表して集計した。開設前は、母体搬送数は分娩1,000あたり13.7であったが、<後>では27.1と198%に増加した。そのうち、センターへの母体搬送は6.8、地域産科へのMTは6.9とほぼ同数であったが、<後>ではそれぞれ18.6、8.4と地域への搬送も増加はしたが、それを2倍以上上回ってセンターへの母体搬送が増加していた。一次産科で出生する双子は1/4に減少、35週未満の出生は6.2から2.5へと40%に減少、2,000g未満出生は7.1から2.7と38%に減少、一方、新生児搬送例は11.4から14.8へと130%に増加したが、その増加部分はセンターへ搬送された(表3)。

地域産科の変化は、35週未満の出生の減少(77%)と死産の減少(57%)であった。帝王切開率は<前>で24%、<後>で27%であった(表4)。

地域小児科の変化は、<前>の記載不備項目がある施設がみられたため、入院数100に対する症例数として検討した(表5)。30週未満、極低出生体重児の入院、外科症例が著明に減少、30~34週児の入院、人工呼吸例、死亡例が50%前後に減少した。院外出生、比較的大きな児の入院は減少はしていたがそれほど大きくはなかった。

表5 地域小児科における変化

	入院数	院外出生	<30W	30~34W	~999g	~1,499g	~1,999g	~2,499g	双胎	MV	外科	新生児死亡
前	484	19.8	5.0	20.9	3.7	7.4	15.1	29.1	11.0	19.0	3.7	2.9
後	1,098	16.8	1.2	9.6	0.8	2.2	9.7	23.0	9.1	11.2	0.5	1.2
変化率(%)		85	24	46	22	29	65	79	83	59	12	41

MV：人工呼吸

表6 栃木在住者の隣県3県 NICU への入院数

	総入院数	栃木県在住者	うち母体搬送	うち新生児搬送	計
前	2,490	49 (2.0%)	7	21	28 (57%)
後	3,559	43 (1.2%)	1	16	17 (39.5%)

隣接3県のNICUへの栃木県在住者の入院は<前>の49例(総入院数の2.0%)、から43例(12%)に減少していた。そのうち母体搬送7例、新生児搬送21例(計28例;57%)がそれぞれ1例、16例(計17例;40%)に減少した(表6)。

3) センター側の変化

2センターの合計分娩数は<前>が2,723例、<後>が3,655例で、前後で134%に増加したのをはじめとして、産科の変化は全ての検討項目で増加していた。母体搬送受諾率が60%から85%へと上昇し、それを受けて母体搬送は約2倍に増加し、NICUへの入院数も約2倍に増加した(表7)。

出生体重別出生数は、~999g(56→102例)、~1,499g(114→148例)、~1,999g(180→345例)、~2,499g(446→746例)と、1,500~1,999g群が192%の増加でもっとも増加率が高かった(表8)。

NICU側では総入院数は785例から1,530例へと倍増したが、~999g群が170%、~1,499g群が125%の増加に対して、~1,999gは188%、~2,499gは196%と約2倍に増加していた。さらに2,500g~は245%と著しく増加した(表8)。しかしながら、ハイリスクである極低出生体重児はほぼ全例が院内で出生しNICUに入院していた。

入院経路別にみると、全体的に母体紹介例が前後で383%(103→395)の増加、母体搬送(329→482;147%)、院内(212→323;152%)、院外出生(141→330;234%)と母体紹介例、院外出生例が著明に増加していた。出生体重別の入院経路の検討では、~999g、~1,499g群では母体搬送例数が<後>で増加はしているが、それぞれの群に占める割合は減少、母体紹介例が実数、割合ともに増加した。~1,999gは母体搬送の割合は45%から43%で変化はないが、母体紹介例が36→114例(19%→32%)へと増加した。~2,499gでは母体紹介例と搬送例がほぼ同じであった。2,500g~では院外出生新生児搬送例が234%の増加であった(図1)。

多胎症例は145%の増加(246例→356例)であったが、NICU入院数に占める割合は33%から23%へと減少した。センターNICUに入院した多胎は、<前>は母体搬送の割合が多かったが<後>は約50%が妊娠初期に紹介されていた(図2)。

県内の~999gの出生児の2センターへの入院率は、<前>の64%(56/88)から<後>には83%(75/90)へと増加、~1,499gは53%(101/189)から79%(123/156)へと増加した(表9)。

5. 考 察

厚生省周産期医療システム検討班は、人口100万人地域を周産期医療圏と規定し、その中に12床のNICUベッドを持つ40床規模のNICUと産科ICUを持つ三次施設である総合周産期母子医療センターと、NICU3床を含む15床のNICUとハイリスク妊娠分娩症例を扱う産科を持つ地域周産期医療センターを3~4施設設置することを提唱した。それに基づき、1996年に周産期医療整備事業要綱が出され、人口200万人の栃木県においても、その要綱に沿って周産期医療システムが整備された。2つの総合周産期母子医療センターと9つの地域周産期医療センターとで構成されるシステムであるが、研究班の提唱した施設規模に比べて、センターもやや小規模ではあるが、特に地域の施設はかなり小規模施設を含んだ陣容での発足であった。

開設後、栃木の周産期医療指標(周産期死亡率、新生児死亡率)は、図3に示すように変動はあるが改善してきている。特に最近2年間の周産期死亡率は全国平均を下回るようになってきた。また、我々のNICUにおける32週未満早産児の長期予後の検討では、センター開設前には脳性麻痺、精神発達遅滞などのmajor handicapは26%であったが、開設後には11%に改善した。このように、周産期医療が整備されて利益がもたらされた反面、総合周産期母子医療センターNICUの慢性的な病床不足など様々な課題が出現してきた。その問題点を浮き彫りにすべく今回のアンケート調査を行った。