

35. McIntyre L, Vallaster L, Kurzac C, Fung J, McNabb A, Lee MK, Daly P, Petric M, Isaac-Renton J (2002) Gastrointestinal outbreaks associated with Norwalk virus in restaurants in Vancouver, British Columbia. *Can Commun Dis Rep* 28: 197–203
36. Mounts AW, Ando T, Koopmans M, Bresee JS, Noel J, Glass RI (2000) Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *J Infect Dis* 181 [Suppl 2]: S284–S287
37. Nakata S, Honma S, Numata K, Kogawa K, Ukae S, Adachi N, Jiang X, Estes MK, Gatheru Z, Tukei PM, Chiba S (1998) Prevalence of human calicivirus infections in Kenya as determined by enzyme immunoassays for three genogroups of the virus. *J Clin Microbiol* 36: 3160–3163
38. Noel JS, Liu BL, Humphrey CD, Rodriguez EM, Lambden PR, Clarke IN, Dwyer DM, Ando T, Glass RI, Monroe SS (1997) Parkville virus: a novel genetic variant of human calicivirus in the Sapporo virus clade, associated with an outbreak of gastroenteritis in adults. *J Med Virol* 52: 173–178
39. Noel JS, Fankhauser RL, Ando T, Monroe SS, Glass RI (1999) Identification of a distinct common strain of “Norwalk-like viruses” having a global distribution. *J Infect Dis* 179: 1334–1344
40. O’Ryan ML, Mamani N, Gaggero A, Avendano LF, Pena A, Jiang X, Matson DO (2000) Human caliciviruses are a significant pathogen of acute sporadic diarrhea in children of Santiago, Chile. *J Infect Dis* 182: 1519–1522
41. Okada M, Shinozaki K, Ogawa T, Kaiho I (2002) Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of Sapporo-like viruses. *Arch Virol* 147: 1445–1451
42. Pang XL, Honma S, Nakata S, Vesikari T (2000) Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. *J Infect Dis* 181 [Suppl 2]: S288–S294
43. Russo PL, Spelman DW, Harrington GA, Jenney AW, Gunesekere IC, Wright PJ, Doultree JC, Marshall JA (1997) Hospital outbreak of Norwalk-like virus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 18: 576–579
44. Sakai Y, Nakata S, Honma S, Tatsumi M, Numata-Kinoshita K, Chiba S (2001) Clinical severity of Norwalk virus and Sapporo virus gastroenteritis in children in Hokkaido, Japan. *Pediatr Infect Dis J* 20: 849–853
45. Vinje J, Green J, Lewis DC, Gallimore CI, Brown DW, Koopmans MP (2000) Genetic polymorphism across regions of the three open reading frames of “Norwalk-like viruses”. *Arch Virol* 145: 223–241
46. White PA, Hansman GS, Li A, Dable J, Isaacs M, Ferson M, McIver CJ, Rawlinson WD (2002) Norwalk-like virus 95/96-US strain is a major cause of gastroenteritis outbreaks in Australia. *J Med Virol* 68: 113–118
47. Wolfaardt M, Taylor MB, Booysen HF, Engelbrecht L, Grabow WO, Jiang X (1997) Incidence of human calicivirus and rotavirus infection in patients with gastroenteritis in South Africa. *J Med Virol* 51: 290–296

Author’s address: Prof. Hiroshi Ushijima, Department of Developmental Medical Sciences, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Hongo 7-3-1, Tokyo, 113-0033, Japan; e-mail: ushijima@m.u-tokyo.ac.jp

Virus Diversity and An Outbreak of Group C Rotavirus Among Infants and Children With Diarrhea in Maizuru City, Japan During 2002–2003

Tung Gia Phan,¹ Shuichi Nishimura,¹ Michio Okame,¹ Tuan Anh Nguyen,¹ Pattara Khamrin,² Shoko Okitsu,¹ Niwat Maneekarn,² and Hiroshi Ushijima^{1*}

¹Department of Developmental Medical Sciences, Institute of International Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

²Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand

A total of 236 fecal specimens collected from infants and children with gastroenteritis in Maizuru city, Japan from July 2002 to June 2003, were tested for the presence of rotaviruses, noroviruses, sapoviruses, astroviruses, and adenoviruses by RT-PCR, PAGE, RPHA, and latex agglutination methods. Among diarrheal viruses detected, group A rotavirus was the most prevalent (32.2%; 76 of 236) followed by norovirus GII (21.2%; 50 of 236), group C rotavirus (10.2%; 24 of 236), adenovirus (3.8%; 9 of 236), sapovirus (2.5%; 6 of 236), astrovirus (1.3%; 3 of 236), and norovirus GI (0.8%; 2 of 236), respectively. It is noteworthy that group C rotavirus infection was apparently confined only within the period of 5 months (December 2002 through April 2003). This pattern of infection implied that the outbreak of group C rotavirus in these patients, which was the first outbreak of gastroenteritis attributed to group C rotavirus in Maizuru city. Moreover, about half (12 of 24) of group C rotavirus infected cases were confined to infants and young children less than 3 years old. Another interesting feature of the study was the demonstration of the mixed infections with group C rotavirus and group A rotavirus, as well as group C rotavirus and norovirus GII in 20.8% (5 of 24) and 8.3% (2 of 24), respectively. This is the first report of gastroenteritis associated with the mixed infections with group C rotavirus and other viral enteropathogens such as norovirus. The results indicate that group C rotavirus could infect not only older children and adults but also infants and young children under 3 years old. *J. Med. Virol.* 74:173–179, 2004. © 2004 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: multiplex PCR; genotype; enteropathogen

INTRODUCTION

Acute gastroenteritis is a major cause of morbidity and mortality among infants and young children in both developed and developing countries. Among other enteropathogenic viruses, rotaviruses are recognized as the major etiologic agents of gastroenteritis in children and young animals. Rotaviruses are classified into seven groups (A–G) on the basis of distinct antigenic and genetic properties [Bridger, 1994; Saif and Jiang, 1994]. Human infection has been reported with group A, B, and C rotaviruses. Of these, group A rotaviruses are the most important, being a major cause of severe gastroenteritis in infants and young children worldwide [Kapikian et al., 2001]. Group B rotaviruses have been found primarily in China, where they have caused major outbreaks of severe gastroenteritis predominantly involving adults but also with mild diarrhea in children and neonates [Hung et al., 1984; Wang et al., 1985].

Group C rotavirus was first identified in the feces of young pigs with diarrhea in 1980 [Saif et al., 1980] and later was confirmed as a human pathogen by Bridger et al. [1986]. In fact, group C rotavirus infection in humans has been reported both in developed and developing countries [Rodger et al., 1982; Espejo et al., 1984; Brown et al., 1988; Chen et al., 1988; Jiang et al., 1995].

Grant sponsor: Ministry of Education and the Ministry of Health and Welfare, Japan; Grant sponsor: Heiwa Nakajima Foundation; Grant sponsor: Sumitomo Foundation in Japan.

*Correspondence to: Hiroshi Ushijima, Department of Developmental Medical Sciences, Institute of International Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan.
E-mail: ushijima@m.u-tokyo.ac.jp

Accepted 5 May 2004

DOI 10.1002/jmv.20162

Published online in Wiley InterScience
(www.interscience.wiley.com)

Acute gastroenteritis associated with group C rotavirus was initially found in Sweden and then emerged in several parts of the world such as England and Malaysia [Bridger et al., 1986; Rasool et al., 1994; James et al., 1997]. In addition, the group C rotavirus has been reported in South Africa as sporadic diarrheal cases and a family diarrheal outbreak [Steele and James, 1999].

Group C rotavirus infection in Japan was first detected in Matsuyama city by Oseto et al. [1986] and thereafter Ushijima et al. [1989] reported the detection of this virus in Tokyo. Since then, group C rotavirus was found in other regions of Japan such as Chiba, Okayama, and Saga [Kuzuya et al., 1998]. The positive rates of group C rotavirus infection in Japan in sporadic cases and outbreaks of acute gastroenteritis ranged from 2.7 to 13.3%, which were considerably lower than those of group A rotavirus infection [Kuzuya et al., 1998].

The objective of this study was to determine the incidence of group C rotavirus infection in infants and young children with acute gastroenteritis in Maizuru city, Japan. Additionally, the age-related, and geographical distribution, as well as seasonal pattern of group C rotavirus infections are also described.

MATERIALS AND METHODS

Fecal Specimens

Two hundreds thirty six fecal specimens were collected from infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru city, Japan, during the period of July 2002 to June 2003. The fecal specimens were diluted with distilled water to 10% suspensions, and clarified by centrifugation at 10,000g for 10 min. The supernatants were collected and stored at -30°C until use for the detection of diarrheal viruses.

Extraction of Viral Genomes

The viral genomes were extracted from 10% fecal suspensions using a spin column technique according to the manufacturer's instructions (Qiagen[®], Hilden, Germany)

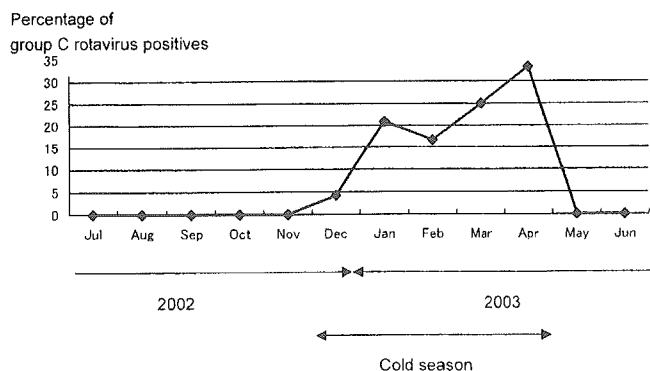


Fig. 1. Monthly distributions of group C rotavirus infection in infants and young children in Maizuru city, Japan. The group C rotavirus infected cases were apparently confined to a period of 5 months (December 2002–April 2003). The period of cold season was also indicated.

Multiplex RT-PCR

The first group of viruses including human astrovirus, norovirus (GI, GII), and sapovirus and the second group including Group A, B, and C rotaviruses and adenovirus were detected by RT-PCR. The identification of the first group of viruses was performed by using multiplex RT-PCR with specific primers as reported previously [Yan et al., 2003]. In order to detect the second group of viruses, four pairs of published primers (Beg9 and VP7-1', B5-2 and B3-3, G8NS1 and G8NA2 for amplifying VP7 gene of human group A, B, and C rotaviruses, respectively; Ad1 and Ad2 for hexon gene of all species from A to F adenoviruses) were used [Gouvea et al., 1990; Ushijima et al., 1992; Xu et al., 2000; Kobayashi et al., 2001; Kuzuya et al., 2003]. These primers were specifically generated four different sizes of amplicons of 395, 814, 352, and 482 bp for group A, B, and C rotaviruses and adenovirus, respectively. The PCR was performed at 94°C for 3 min followed by 35 cycles of 94°C for 30 sec, 55°C for 30 sec, 72°C for 60 sec, and a final extension at 72°C for 7 min, and then held at 4°C .

Reverse Passive Hemagglutination Test

All fecal specimens positive for group C rotavirus by multiplex PCR were screened further for group C rotavirus by another method of different principle, a reverse passive hemagglutination (RPHA) test. The techniques were carried out according to the manufacturer's instructions (Denka Seiken Co., Ltd., Japan). Fixed sensitized red blood cell with purified anti-group C rotavirus antibody can be agglutinated with group C rotavirus in fecal supernatants. Based on this principle, fecal specimens were reacted with sensitized red blood cell in microplates. Hemagglutination titers were observed after 2 hr.

Latex Agglutination Test

The Rotalex test, a commercial latex agglutination test, was used as a confirmation test for the detection of group A rotaviruses. Fecal samples were processed according to the instruction provided in the Rotalex kit insert (Daiich Kagaku Co., Ltd., Japan). A drop of the fecal supernatant was mixed with a drop of test latex on a slide, and reaction was observed after 2 min. Development of distinct agglutination in the Rotalex reagent was treated as positive. If agglutination was seen in the negative control latex, the test was considered uninterpretable.

Polyacrylamide Gel Electrophoresis

Electropherotyping of viral RNA was carried out in 10% polyacrylamide gels (PAGE), and silver staining was performed as previously described [Theil et al., 1981].

Nucleotide Sequencing and Phylogenetic Analysis

The nucleotide sequences of PCR products (DNA) positive for group C rotavirus and norovirus GII were

determined with the Big-Dye terminator cycle sequencing kit and an ABI Prism 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Inc.). Sequence analysis was performed using E-CLUSTAL W (Version 1.6). The sequence data of group C rotavirus and norovirus strains detected in this study are freely available from the corresponding author. Reference strains and accession numbers used in this study were as follows: OT-99 (AB086969), KW290 (AB086967), KW408 (AB086968), S-1 (U20995), E93 (U20992), Santiago (U20996), Fuan (U20987), Uppsala/1004 (AF225560), Belem (X77256), A93M (AY392447), Preston (X77258), Bristol (X77257), Cowden (M61101), Melksham (X81879), Chitta (AB032758), Wortley (AJ277618), Girlington (AJ277606), Hillington (AJ277607), Toronto (U02030), Leeds (AJ277608), Lordsdale (X86557), Seacroft (AJ277620).

RESULTS

Detection of Diarrheal Viruses

A total of 236 fecal specimens were collected from infants and children with acute gastroenteritis in Maizuru city, Japan, during the period of July 2002 to June 2003. The youngest age was 2 months, the highest was 14 years, and the average age was 2.7 years (32 months). Among all children with acute gastroenteritis, 72% were aged less than 36 months. Moreover, the number of male (57%) was higher than that of female (43%). All fecal specimens were tested for the presence of rotaviruses, noroviruses, sapoviruses, astroviruses, and adenoviruses by multiplex PCR, PAGE, RPHA, and latex agglutination methods. The results shown in Table I revealed that diarrheal viruses were detected in 152 out of 236 (64.4%) specimens tested. Among diarrheal viruses detected in this study, group A rotavirus was the most prevalent (32.2%) followed by 21.2% of norovirus genogroup II (NV GII), 10.2% of group C rotavirus, 3.8% of adenovirus, 2.5% of sapovirus, 1.3% of astrovirus, and 0.8% of norovirus genogroup I (NV GI), respectively. No group B rotavirus was found in these patients.

Outbreak of Group C Rotavirus

The cases positive for group C rotavirus by RT-PCR (24 of 236; 10.2%) were tested further to confirm the presence of group C rotavirus by RPHA and PAGE, and to confirm the presence of group A rotavirus by a commercial latex agglutination test (Rotalex Kit). The

results shown in Table II revealed that although the fecal specimens were collected over a period of 12 months (July 2002 to June 2003) the group C rotavirus infection was apparently confined within a period of five months (December 2002 through April 2003) (Fig. 1). This pattern of infection indicated an outbreak of group C rotavirus in these patients and this would be the first outbreak of acute gastroenteritis attributed to group C rotavirus in Maizuru city. In addition, about half (12 of 24) of group C rotavirus infected cases were confined to infants and young children under 3 years old. This observation demonstrated that group C rotavirus infection occurred not only in adults and elder children but also in infants and young children under 3 years old.

Another interesting feature of this study was the demonstration of mixed infections with group C rotavirus and group A rotavirus, and group C rotavirus and norovirus GII. There were five cases of mixed infection with group C rotavirus and group A rotavirus (patient no. 6, 9, 14, 21, and 22) as determined by multiplex PCR.

The mixed infections have been confirmed by showing typical electrophoretic patterns of group A (known as 4-2-3-2 profile) and group C rotaviruses (known as 4-3-2-2 profile) simultaneously in the same samples of three patients (patient no. 6, 21, and 22). However, the other two patients (patient no. 9 and 14) only typical electrophoretic pattern of group A rotavirus but not group C rotavirus were demonstrated. The group A rotavirus co-infection in these patients (no. 6, 9, 14, 21, and 22) was confirmed by Rotalex test. Furthermore, there were two cases of mixed infection between group C rotavirus and norovirus GII (patient no. 1 and 5), which had also been detected by multiplex PCR.

Nucleotide Sequence and Phylogenetic Analyses of Group C Rotavirus Isolates

The PCR products of their VP7 gene were sequenced in order to characterize further the genetic relationship among the 24 isolates of group C rotavirus detected in infants and children in Maizuru city. Their partial nucleotide sequences were compared to each other as well as to those of reference strains available in the GenBank database by BLAST. It was found that the nucleotide sequences among 24 isolates were of high identity ranging from 98 to 100% (data not shown). A phylogenetic tree of the nucleotide sequences of these isolates and the reference strains was constructed (Fig. 2) and all of 24 group C rotavirus isolates formed a cluster with the OT-99 reference strain isolated in an

TABLE I. Distribution of Diarrheal Virus Infection in Infants and Children With Acute Gastroenteritis in Maizuru City, Japan During July 2002 to June 2003

Number of specimen tested	Diarrheal viruses (%)							
	Rotavirus			Norovirus		Sapovirus	Astrovirus	Adenovirus
	A	B	C	I	II			
236	76 (32.2)	0 (0)	24 (10.2)	2 (0.8)	50 (21.2)	6 (2.5)	3 (1.3)	9 (3.8)

TABLE II. Characteristics of Group C Rotavirus Infection in Infants and Children With Acute Gastroenteritis in Maizuru City, Japan From July 2002 to June 2003

Number	Patient	Age (months)	Sex	Date of stool collection	Laboratory findings			
					RT-PCR	PAGE	RPHA	Rotalex
1	4,397	15	M	26/12/2002	Group C rotavirus NV GII	+ ^C	+	-
2	4,399	33	F	8/1/2003	Group C rotavirus	-	-	-
3	4,401	4	F	8/1/2003	Group C rotavirus	+ ^C	-	-
4	4,402	44	M	14/1/2003	Group C rotavirus	-	-	-
5	4,403	21	F	21/1/2003	Group C rotavirus NV GII	+ ^C	+	-
6	4,406	20	F	28/1/2003	Group C rotavirus Group A rotavirus	+ ^{C,A}	+	+
7	4,410	56	M	3/2/2003	Group C rotavirus	+ ^C	-	-
8	4,411	10	F	5/2/2003	Group C rotavirus	+ ^C	-	-
9	4,412	24	F	8/2/2003	Group C rotavirus Group A rotavirus	+ ^A	-	+
10	4,416	49	M	21/2/2003	Group C rotavirus	+ ^C	+	-
11	4,417	39	M	4/3/2003	Group C rotavirus	+ ^C	+	-
12	4,420	41	F	4/3/2003	Group C rotavirus	-	-	-
13	4,427	92	F	12/3/2003	Group C rotavirus	+ ^C	-	-
14	4,429	138	M	13/3/2003	Group C rotavirus Group A rotavirus	+ ^A	-	+
15	4,435	29	M	18/3/2003	Group C rotavirus	+ ^C	+	-
16	4,446	124	M	26/3/2003	Group C rotavirus	+ ^C	+	-
17	4,479	87	F	15/4/2003	Group C rotavirus	-	-	-
18	4,480	13	M	15/4/2003	Group C rotavirus	+ ^C	-	-
19	4,487	50	F	19/4/2003	Group C rotavirus	-	-	-
20	4,488	12	F	19/4/2003	Group C rotavirus	+ ^C	+	-
21	4,490	10	M	22/4/2003	Group C rotavirus Group A rotavirus	+ ^{C,A}	+	+
22	4,497	49	F	25/4/2003	Group C rotavirus Group A rotavirus	+ ^{C,A}	+	+
23	4,500	40	M	26/4/2003	Group C rotavirus	-	-	-
24	4,504	22	M	28/4/2003	Group C rotavirus	+ ^C	-	-

M, male; F, female; NV GII, norovirus genogroup II; RPHA, reverse passive hemagglutination test; RT-PCR, reverse transcription-polymerase chain reaction; +, positive; -, negative; +^C, typical profile of group C rotavirus; +^A, typical profile of group A rotavirus; +^{C,A}, mixed typical profile of group C rotavirus and group A rotavirus.

outbreak of acute gastroenteritis caused by group C rotavirus in a young education center in 2000 in Okayama Prefecture, Japan [Kuzuya et al., 2003]. The results indicated that group C rotavirus detected in infants and children in Maizuru city were closely homologous to the OT-99 reference strain and had a high identity to each other, suggesting that they probably came from the same source of infection. Moreover, the identities of 94–99% at the nucleotide sequence level among group C rotaviruses detected and other reference strains was also noted.

Nucleotide Sequence and Phylogenetic Analyses of Norovirus Genogroup II

Two norovirus genogroup II, which were associated with co-infections with group C rotavirus (patient no. 1 and 5), were characterized further for their genotypes and genetic relationship with the reference strains based on the recent norovirus capsid region classification scheme of Katayama et al. [2002]. The phylogenetic tree of nucleotide sequences of capsid region of the two norovirus GII isolates was constructed in comparison with the reference strains. The results shown in Figure 3 revealed that one isolate of noroviruses GII (4397/2002/Maizuru) formed a cluster with Lordsdale and Bristol

reference strains. The other norovirus GII isolate (4403/2003/Maizuru) formed a cluster with Seacroft and Saitama U16 reference strains.

DISCUSSION

In this study, diarrheal viruses were detected in 64.4% of fecal specimens tested. These findings suggested that acute gastroenteritis in infants and children in Maizuru city about 64.4% might be due to the diarrheal viruses and 35.6% caused by other etiologic agents. Group A rotavirus was the most important, being a major cause of severe gastroenteritis in infants and young children worldwide [Kapikian et al., 2001]. Among diarrheal viruses detected, group A rotavirus was the most prevalent and became a leading cause of viral gastroenteritis in infants and children in Maizuru city, Japan followed by norovirus (GI, GII), group C rotavirus, adenovirus, sapovirus, and astrovirus. These viruses also were considered to be significant global enteropathogens and were associated with sporadic outbreaks of gastroenteritis in such settings as kindergartens, schools, and nursing homes for the elderly and among military recruits [Rodger et al., 1982; Espejo et al., 1984; Carter and Willcocks, 1996; Bon et al., 1999; Koci et al., 2003].

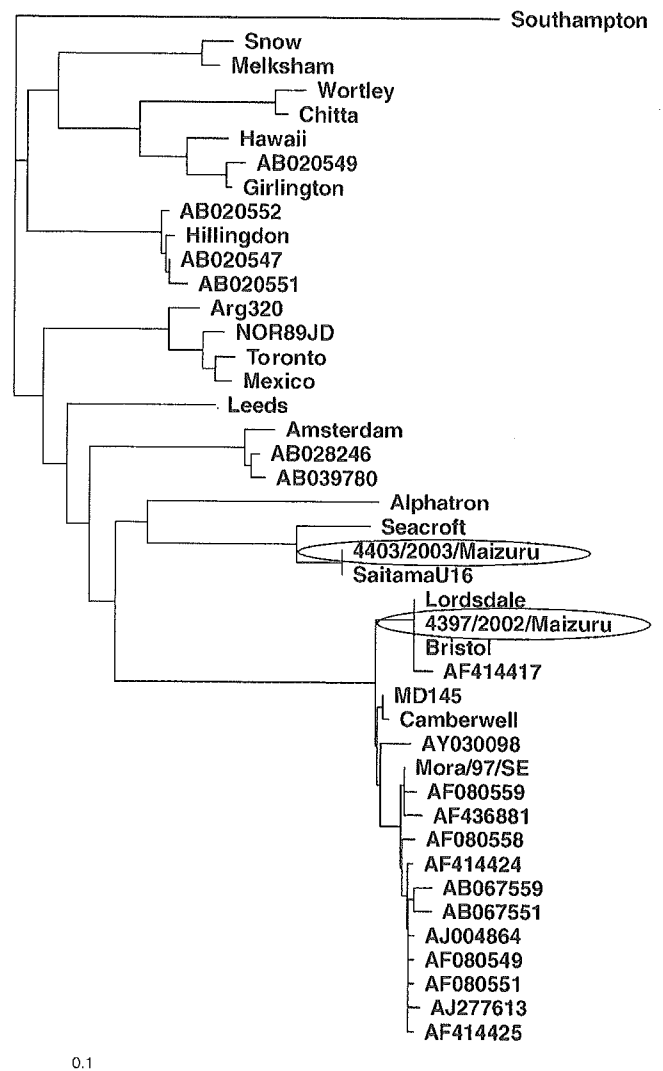
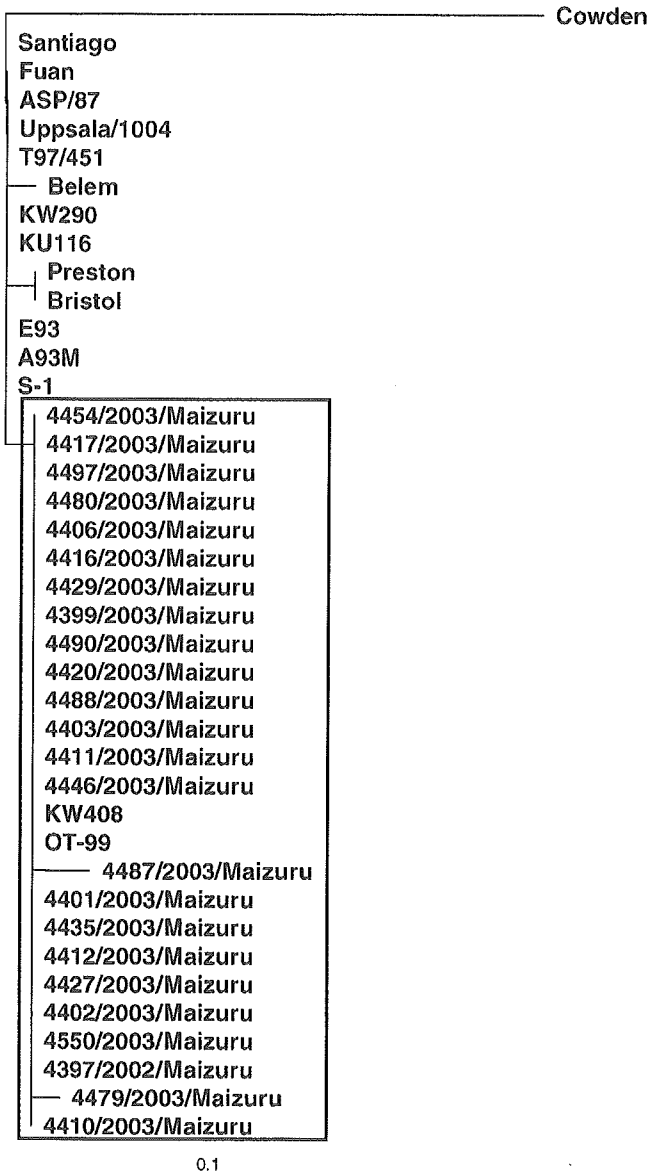


Fig. 3. Phylogenetic tree of nucleotide sequences of two isolates of norovirus genogroup II (NV GII). The tree was constructed from partial nucleotide sequences of the capsid region of the two NVs GII, which were identified as mixed infections with group C rotavirus in Maizuru city, Japan. Reference strains of NV GII were selected from DDBJ/GenBank under the accession number indicated in the text. The NVs GII found in Maizuru city, Japan were indicated in the oval circle and belonged to different clusters known as Lordsdale and Seacroft reference strains, respectively. Southampton was used as an out-group strain for phylogenetic analysis.

Fig. 2. Phylogenetic tree of nucleotide sequences of 24 isolates of group C rotavirus. The tree was constructed from partial nucleotide sequences of 24 isolates of group C rotavirus detected in Maizuru city, Japan. Reference strains of group C rotavirus were selected from DDBJ/GenBank under the accession number indicated in the text. Cowden strain was used as an out-group strain for phylogenetic analysis.

Group C rotavirus infection in Japan was reported initially by Oseto et al. [1986]. Thereafter, numerous reports of group C rotavirus infection in different regions of Japan have been published [Ushijima et al., 1989; Kuzuya et al., 1998]. In Japan, the group C rotavirus was detected mostly in winter and the incidence ranged from 2.7 to 13.3% [Kuzuya et al., 1998]. The results of this study are in line with the previous findings that group C rotavirus was detected in the cold season and accounted for 10.2% of acute gastroenteritis in infants and children. It is interesting to note that the group C rotavirus infection was confined only within a short period of five months (December 2002 through

April 2003). Moreover, group C rotavirus was not found in a 5-year (1996–2001) survey of rotavirus infection in diarrheal fecal specimens of children collected from Maizuru city (data not shown). This is the first report of an outbreak attributed to group C rotavirus among infants and young children in Maizuru city.

Most studies reported that group C rotavirus infection has been demonstrated mainly in adults and children more than 3 years old [Mastumoto et al., 1989; Ishimaru et al., 1991; Steele and James, 1999; Nilsson et al., 2000]. In contrast, the present study has demonstrated that about 50% of acute gastroenteritis cases associated with group C rotavirus were confined to infants and young

children less than 3 years old. This observation clearly indicated that group C rotavirus infection could occur not only in adults and older children but also in infants and young children. The youngest patient in our study was 4 months old. Recently, an association with extrahepatic biliary atresia, a frequent form of a ductal cholestasis, observed in infants and young children and the detection of group C rotavirus in infants has been suggested [Schreiber and Kleinman, 1993; Riepenhoff et al., 1996].

All the fecal specimens that were positive for group C rotavirus by RT-PCR were tested further by RPHA and PAGE. It was found that only 41.7 and 66.7% of the samples were positive for group C rotavirus by RPHA and PAGE, respectively. Although the RPHA is a rapid and simple method used routinely for diagnosis in general clinical settings, a screening for the presence of group C rotavirus using this assay would have missed approximately 58.3% compared to RT-PCR. Using the percent of the PAGE method, even though it is relatively more sensitive than RPHA, the percent of false negatives was still as high as 33.3%. The failure of detection of group C rotavirus by RPHA and PAGE methods in the samples positive by RT-PCR might be due to a low concentration of group C rotavirus particles in those fecal specimens [Jiang et al., 1995]. Nevertheless, PAGE is a useful method that has been utilized for the detection of the rotavirus genome in fecal specimen and the RNA segment profiles (so-called genome patterns or electropherotypes) have been used widely to characterize the virus isolates from the outbreaks. Electropherotyping of group C rotavirus genome has allowed their genome profile to be classified into three distinct patterns, I, II, and III [Kuzuya et al., 1996, 1998]. The group C rotavirus isolates detected in our study showed the genome profile similar to pattern I. Taken together, the results clearly indicated that the RT-PCR was the most sensitive and reliable method, compared to PAGE and RPHA, for the detection and genotyping of group C rotavirus in clinical specimens and could be a useful tool for diagnosis purpose and the molecular epidemiological study of the diversity of diarrheal viruses.

Although mixed infections with different enteric viruses have been reported by several groups of investigators infection with group C rotavirus and other viral enteropathogens is rare [Kuzuya et al., 1998]. To date, only one mixed infection with group C rotavirus and group A rotavirus has been reported, among 1676 fecal specimens tested, in the United States by Jiang et al. [1995]. Interestingly, our study has demonstrated mixed infections with group C rotavirus and group A rotavirus, and group C rotavirus and norovirus GII in a relatively high percentage of 20.8 and 8.3%, respectively. This is the first report of acute gastroenteritis associated with the mixed infection of group C rotavirus and norovirus GII. The two noroviruses GII isolates belonged to different clusters known as Lordsdale and Seacroft reference strains, respectively. The norovirus GII that formed a cluster with Lordsdale was further confirmed by immunochromatography (IC) using a

specific polyclonal antibody against norovirus GII genotype 1 (data not shown) [Okame et al., 2003]. Furthermore, all group A rotaviruses associated with mixed infections with group C rotaviruses were also further confirmed by the Rotalex test and RNA-PAGE. Our findings indicated that the mixed infections observed in our study were unlikely to be due to contamination by group A rotavirus and norovirus GII.

The partial nucleotide sequences of VP7 gene of all 24 isolates of group C rotavirus detected in the present study had high nucleotide sequence homology not only with the OT-99 reference strain but also with other reference strains registered previously in the DDBJ DNA database. The results provide further evidence to support the hypothesis that the group C rotavirus strains worldwide might constitute a single G genotype [Nilsson et al., 2000].

REFERENCES

- Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, Pothier P, Kohli E. 1999. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 37:3055-3058.
- Bridger JC. 1994. Non-group A rotavirus. In: Kapikian AZ, editor. *Viral infection of the gastrointestinal tract*. 2nd edition. New York: Marcel Dekker. pp 369-408.
- Bridger JC, Pedley S, McCrae MA. 1986. Group C rotaviruses in humans. *J Clin Microbiol* 23:475-478.
- Brown DWG, Mathan MM, Mathew M, Martin R, Beards GM, Mathan VI. 1988. Rotavirus epidemiology in Vellore, South India: Group, subgroup, serotype, and electropherotype. *J Clin Microbiol* 26:2410-2414.
- Carter MJ, Willcocks MM. 1996. The molecular biology of astroviruses. *Arch Virol* 12:277-285.
- Chen G, Fan R, Guo X, Hung T. 1988. Group C rotavirus found in sporadic diarrhea in China. *J Exp Clin Virol* 2:1-3.
- Espejo RT, Puerto F, Soler C, Gonzalez N. 1984. Characterization of a human pararotavirus. *Infect Immun* 44:112-116.
- Gouvea V, Glass RI, Woods P, Taniguchi K, Clark HF, Forrester B, Fang ZY. 1990. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol* 28:276-282.
- Hung T, Wang C, Fang Z, Chou Z, Chang X, Liang X, Chen G, Yao H, Chao T, Ye W, Den S, Chang W. 1984. Waterborne outbreak of rotavirus diarrhea in adult in China caused by a novel rotavirus. *Lancet* 26:1139-1142.
- Ishimaru Y, Nakano S, Nakano H, Osteo M, Yamashita Y. 1991. Epidemiology of group C rotavirus gastroenteritis in Matsuyama, Japan. *Acta Paediatr Jpn* 33:50-56.
- James VLA, Lambden PR, Caul EO, Coke SJ, Clarke IN. 1997. Seroepidemiology of human group C rotavirus in the UK. *J Med Virol* 52:86-91.
- Jiang B, Dennehy PH, Spangenberg S, Gentsch J, Glass RI. 1995. First detection of group C rotaviruses in fecal specimens of children with diarrhea in the United States. *J Infect Dis* 172:45-50.
- Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. 2001. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Press. pp 1787-1833.
- Katayama K, Horikoshi HS, Kojima S, Kageyama T, Oka T, Hoshino FB, Fukushi S, Shinohara M, Uchida K, Suzuki Y, Gojobori T, Takeda N. 2002. Phylogenetic analysis of the complete genome of 18 Norwalk-like viruses. *Virology* 299:225-239.
- Kobayashi N, Naik TN, Kusuhara Y, Krishnan T, Sen A, Bhattacharya SK, Taniguchi N, Alam MM, Urasawa T, Urasawa S. 2001. Sequence analysis of genes encoding structural and nonstructural proteins of a human group B rotavirus detected in Calcutta, India. *J Med Virol* 64:583-588.
- Koci MD, Moser LA, Kelley LA, Larsen D, Brown CC, Schultz-Cherry S. 2003. Astrovirus induces diarrhea in the absence of inflammation and cell death. *J Virol* 77:798-808.

- Kuzuya M, Fujii R, Hamano M, Nakamura J, Yamada M, Nii S, Mori T. 1996. Molecular analysis of outer capsid glycoprotein (VP7) genes from two isolates of human group C rotavirus with different genome electropherotypes. *J Clin Microbiol* 34:3185–3189.
- Kuzuya M, Fujii R, Hamano M, Yamada M, Shinozaki K, Sasagawa A, Hasegawa S, Kawamoto H, Matsumoto K, Kawamoto A, Itagaki A, Funatsumaru S, Urasawa S. 1998. Survey of human group C rotavirus in Japan during the winter of 1992 to 1993. *J Clin Microbiol* 36:6–10.
- Kuzuya M, Fujii R, Hamano M, Ogura H. 2003. Outbreak of acute gastroenteritis caused by human group C rotavirus in a youth educational center in Okayama prefecture. *Kansenshogaku Zasshi* 77:53–59.
- Mastumoto K, Hata M, Kobayashi K. 1989. An outbreak of gastroenteritis associated with acute rotaviral infection in school-children. *J Infect Dis* 160:611–615.
- Nilsson M, Svenungsson B, Hedlund KO, Uhnöo I, Lagergren A, Akre T, Svensson L. 2000. Incidence and genetic diversity of group C rotavirus among adults. 182:678–684.
- Okame M, Yan H, Akihara S, Tani H, Matsuura Y, Ushijima H. 2003. Evaluation of a newly developed immunochromatographic method for detection of norovirus. *Kansenshogaku Zasshi* 77:637–639.
- Oseto M, Yamashita Y, Okuyama M, Kuwabara H, Inoue H. 1986. Detection of atypical rotaviruses by polyacrylamide gel electrophoresis. *J Clin Exp Med* 136:223–224.
- Rasool NBG, Hamzah M, Jegathesan M, Wong YH, Qian Y, Green KY. 1994. Identification of a human group C rotavirus in Malaysia. *J Med Virol* 43:209–211.
- Riepenhoff TM, Gouvea V, Evans MJ, Svensson L, Hoffenberg E, Sokol RL, Uhnöo I, Greenberg SJ, Schakel K, Zhaori G, Fitzgerald J, Chong S, Yousef M, Nemeth A, Brown M, Piccolo D, Hyams J, Ruffin D, Rossi T. 1996. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 174:8–15.
- Rodger SM, Bishop RF, Holmes IH. 1982. Detection of a rotavirus-like agent associated with diarrhea in an infant. *J Clin Microbiol* 16:724–726.
- Saif LJ, Jiang B. 1994. Non group A rotaviruses of humans and animals. *Curr Top Microbiol* 85:339–371.
- Saif LJ, Bohl EH, Theil KW, Cross RF, House JA. 1980. Rotavirus-like, calicivirus-like, and 23 nm virus-like particles associated with diarrhea in young pigs. *J Clin Microbiol* 12:105–111.
- Schreiber RA, Kleinman RE. 1993. Genetics, immunology, and biliary atresia: An opening or a diversion? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 16:111–113.
- Steele AD, James VLA. 1999. Seroepidemiology of human group C rotavirus in South Africa. *J Clin Microbiol* 37:4142–4144.
- Theil KW, McCloskey CM, Saif LJ, Redman DR, Bohl EH, Hancock DD, Kohler EM, Moorhead PD. 1981. Rapid, simple method of preparing rotaviral double stranded ribonucleic acid for analysis by polyacrylamide gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 14:273–280.
- Ushijima H, Honma H, Mukoyama A, Shinozaki T, Fujita Y, Kotayashi T, Oseto M, Morikawa M, Kitamura T. 1989. Detection of group C rotaviruses in Tokyo. *J Med Virol* 27:299–303.
- Ushijima H, Koike H, Mukoyama A, Hasegawa A, Nishimura S, Gentsch J. 1992. Detection and serotyping of rotaviruses in stool specimens by using reverse transcription and polymerase chain reaction amplification. *J Med Virol* 38:292–297.
- Wang S, Cai S, Chen J, Li R, Jiang R. 1985. Etiologic studies of the 1983 and 1984 outbreaks of epidemic diarrhea in Guangxi. *Intervirology* 24:140–146.
- Xu W, McDonough MC, Erdman DD. 2000. Species-specific identification of human adenoviruses by a multiplex PCR assay. *J Clin Microbiol* 38:4114–4120.
- Yan H, Yagyu F, Okitsu S, Nishio O, Ushijima H. 2003. Detection of norovirus (GI, GII), sapovirus and astrovirus in fecal samples using reverse transcription single-round multiplex PCR. *J Virol Methods* 14:37–44.

B. 周産期

35. STD 陽性妊婦と新生児

35. Pregnant women with STD and newborn infant

高桑 好一 田中 憲一*

TAKAKUWA Koichi

TANAKA Kenichi

永 井 書 店

女性診療のための感染症のすべて

B. 周産期

35. STD 陽性妊婦と新生児

35. Pregnant women with STD and newborn infant

高桑 好一
TAKAKUWA Koichi

田中 憲一*
TANAKA Kenichi

新潟大学医学部産科婦人科学教室 助教授 *教授

性感染症 (STD) 合併妊娠では、感染している母体の管理と同時に、胎児あるいは新生児への垂直感染の可能性および予防を考慮しなければならない。本稿においては、主な STD (梅毒、淋菌感染、クラミジア感染、単純ヘルペス感染、HPV 感染) 合併妊婦について、出生する新生児に関する事項を中心に解説する。

Key Words STD, 妊娠, 垂直感染, 新生児

はじめに

近年、性感染症 (STD) が若年層を中心に蔓延しつつあり、妊婦においても例外ではない。その結果、STD 合併妊婦から出生する児も増加しつつあるが、いずれの疾患においても垂直感染に対する対策が重要である。各疾患の詳細については本誌の別稿で解説がなされており、そちらを参照していただくこととして、本稿においては、主な STD (梅毒、淋菌感染、クラミジア感染、単純ヘルペス感染、HPV 感染) 合併妊婦から出生した新生児の症状、治療などを中心に述べることにする。

梅毒 (Syphilis)

梅毒は梅毒トレポネーマ (*Treponema pallidum*)

の感染により引き起こされる感染症である。胎児への感染は梅毒に罹患した未治療の母親から経胎盤感染により生ずる。このため、垂直感染は胎盤形成が完成する妊娠 4 ヶ月以降に起こるとされている。

妊婦が梅毒に感染している場合、流死産の原因となることが指摘されており、反復流死産の既往のある症例では、梅毒検査の異常の有無を確認しておくことが重要である。一方、出生した児に感染が認められる場合を広い意味で先天性梅毒 (Congenital syphilis) と称する。新生児にすでに症状が認められる場合と、出生後しばらくして症状が発現する場合があります。狭義の先天性梅毒は後者となる。これらの主な症状を表 1 に示した。

先天性梅毒が疑われる症例すなわち、妊娠中の治療がなされていないか不十分である場合には、出生した児に対しペニシリン系抗生物質が使用される。一例を示すと、生後 7 日目まではベンジル

表1 新生児梅毒および先天性梅毒

- (1) 新生児梅毒：母体内で感染し、出生児に認められる症状として、子宮内発育遅延、肝腫大、脾臓腫大、心筋炎、黄疸、腹水、臍帯炎などが認められる。
- (2) 早発性先天梅毒：出生後、数週から2、3ヵ月で発症する。
 (i) 骨病変：上腕骨、大腿骨などの長管骨に骨軟骨炎、骨膜炎、骨髓炎を呈する。鼻軟骨が侵されることによる鞍鼻が認められる。
 (ii) 鼻症状：鼻汁、鼻閉による哺乳困難。
 (iii) 皮膚病変：手掌、足底に天疱瘡、斑状丘疹
 (iv) 中枢神経障害：髄膜炎にともなう水頭症や脳神経麻痺、血管内膜炎による脳硬塞
- (3) 遅発性先天梅毒：学童期以降に発症
 (i) 内耳性難聴、実質性角膜炎、Hunchinson 歯 (Hunchinson の3徴候)
 (ii) 皮膚病変：扁平コンジローマ、ゴム腫
 (iii) 中枢神経障害：精神発達遅滞、水頭症、痙攣

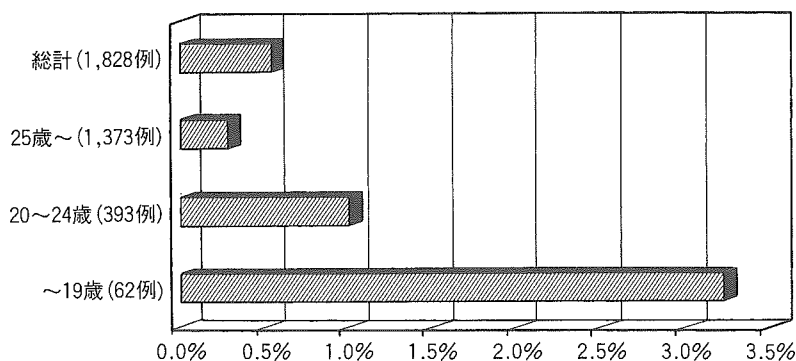


図1 年齢階層別淋菌陽性率

ペニシリンカリウム10～15万単位/kg/日を12時間ごと、8日以後は8時間ごとに10～14日間点滴静注するという治療法がある。なお、妊娠中の予防的治療としてペニシリンが使用できずエリスロマイシンを使用している場合には、母体の治療が完了していても、新生児に対する上記の治療を行うことが勧められている¹⁾。

淋病 (Gonorrhea)

淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) による感染であり、子宮頸管に感染を生じ、上行性感染を認めることがあり、骨盤内炎症を起こした場合には後述のクラミジア感染に比較し、症状は強くなる。発症頻度は、米国のCDC (Centers for Disease Control and Prevention) によれば、一般婦人10万人

対133名 (0.13%) であり、若年婦人において高率であることが報告されている。筆者らが厚生労働省の班研究として行った30歳未満の一般妊娠婦人における検討では、1,828名を対象として解析し淋菌DNAの陽性者は10例 (0.55%) であり、10代の若年妊娠婦人においては62例中2例 (3.5%) と高率であった (図1)²⁾。

淋菌感染の妊婦における問題点として、頸管炎から上行性感染により絨毛膜羊膜炎を発症し、早産、前期破水などの頻度が高率であることが指摘されている³⁾ が、抗生物質の早期の使用により予防可能である。一方、出生した新生児については産道感染のリスクがあり、新生児結膜炎 (新生児眼膿漏) の発症が問題となる。現在では、淋菌によるものも含め新生児結膜炎予防のため、抗生物質含有点眼液が使用されることが一般的である。

母体に淋菌感染が確認され未治療である場合や淋菌による新生児結膜炎が認められる時には、エリスロマイシン25～50mg/kgの内服、セフトリアキソンナトリウム25～50mg/kgの点滴静注、塩酸スペクチノマイシン60mg/kgの筋注（ほかの薬剤が無効の場合に使用）などのいずれかが選択される。

クラミジア感染 (Chlamydia trachomatis infection)

性感染症の中で最も多い感染症である。クラミジア・トラコマティス (*Chlamydia trachomatis*) による子宮頸管の感染が主であり、上行感染が認められる。一般の妊婦における陽性率については、報告により幅があるが、Schachterらは5,531例の妊婦における陽性率を検討し、262例(4.7%)に陽性であったことを報告している⁴⁾。筆者らは1,828名の一般妊婦(30歳未満)を対象にした検討を行い、クラミジアDNAの陽性率が1,828名中79名(4.3%)であることを認め、とくに10歳台では62例中5例(8.1%)と高率であり(図2)⁵⁾、淋菌感染と同様の傾向を認めた。

淋菌感染と同様に、妊婦の感染では、絨毛膜羊膜炎が生じ、流産・早産の原因となる可能性が指摘されているが、関連性を否定する報告も認められる。Cohenらはクラミジア陽性妊婦に対するエリスロマイシンによる予防的治療の効果に関する報告を行っている。エリスロマイシンによる治療が成功した244例、治療が無効であった79例、ク

ラミジア感染の認められなかった244例の妊娠予後と比較し、治療成功例において早産、前期破水などに関して予防効果が認められたことを報告している⁵⁾。一方、Sweetらは270例のクラミジア感染妊婦と同数の非感染妊婦の妊娠予後と比較し、クラミジア感染と妊娠婦結との間に有意の関連性はないとの報告を行っている⁶⁾。クラミジア感染が認められる場合、複合的にはほかのSTDが認められることもあり、やはり早産、前期破水などに対する注意は必要であると考えられる。

新生児については、産道感染のリスクがあり、新生児結膜炎、新生児肺炎の原因として重要である。上述のSchachterらはクラミジア陽性妊婦から出生した新生児262例中の131例について追跡調査を行い、23例(17.6%)に結膜炎が、21例(16.0%)に肺炎が認められたことを報告している。肺炎については、生後1～3ヵ月に認められる発熱をとみなわない肺炎であり、レントゲン撮影により両側肺の浸潤影が認められることと慢性的な咳が特徴とされる。筆者らは厚生労働省班研究において、クラミジア陽性妊婦から出生した児についての調査を行った。クラミジア陽性妊婦52例の分娩週数、新生児体重、新生児クラミジア感染などについて検討したが、非感染妊婦と比較し、有意の差は認められなかった(表2)⁷⁾。

新生児感染の診断のために、出生直後に結膜、鼻腔、咽頭などの分泌液のクラミジアの検索を行うことが重要である。治療としては、エリスロマイシン25～50mg/kgの内服などが行われる。

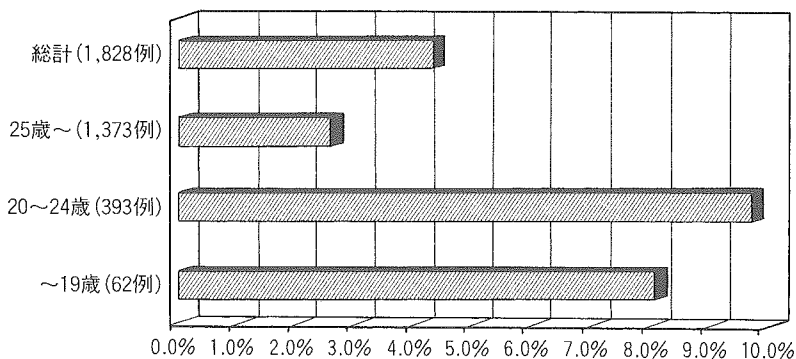


図2 年齢階層別クラミジア陽性率

表2 クラミジア陽性妊婦の妊娠予後

	クラミジア陽性例 (n=52)	治療有 (n=33)	治療無 (n=19)	クラミジア陰性例 (n=48)
年齢	27.8±4.9	26.9±4.9	29.3±4.6	30.6±4.9
経妊回数	1.1±1.7	1.0±1.5	1.2±2.1	1.1±1.0
経産回数	0.7±1.2	0.5±0.8	0.9±1.6	0.6±0.7
分娩週数	39.1±1.2	39.2±1.3	38.8±1.0	39.0±1.4
新生児体重	2,993±382	3,032±357	2,924±426	3,026±413
新生児アプガル点数	8.5±1.3	8.3±1.5	8.7±0.7	8.6±0.8
新生児クラミジア感染	なし	なし	なし	なし
新生児特記事項		1例: VSD	1例: IUGR	1例: 口蓋裂 1例: IUGR

■ 単純ヘルペス感染 (Herpes simplex infection)

単純ヘルペスウイルスにはⅠ型とⅡ型があり、Ⅰ型は口唇ヘルペス、Ⅱ型は性器ヘルペスの原因ウイルスであるが、性器ヘルペスの1/3はⅠ型ヘルペスウイルスによることが報告されている⁸⁾。性器ヘルペスは臨床的に急性型、再発型、誘発型、無症候型に分類される⁹⁾。性器ヘルペス合併妊娠で問題となるのは胎内感染と産道感染であるが、前者は頻度的に少なく、とくに後者が問題となる。Nahmiasらによれば、初感染では50%に新生児の感染が認められ、再感染では5%に新生児感染が認められる¹⁰⁾。

新生児がヘルペス感染を起こした場合、病型として播種性のウイルス血症が認められ、主要な臓器が侵される全身型と、中枢神経系、眼、皮膚、粘膜などに病変が限局する限局型があるが、激的な症状を呈し、不幸な転帰をとることも多い。このため、産道感染による垂直感染を予防することが重要である。

妊娠中に性器ヘルペスが認められた場合にはアシクロビル投与を考慮する。アシクロビルについては胎児毒性が低いことが報告され¹¹⁾¹²⁾、製剤説明上も「有益性投与」の薬剤となっている。初感染の場合は、妊娠中期以降では経口剤あるいは注射剤を用い、同時に局所の軟膏の併用が有効で

表3 性器ヘルペス合併妊娠の管理(池田 誠ほか, 2000⁹⁾)

1. 発症時
 - ①診断の確定……ウイルス分離、ウイルス抗原やDNAの検出
 - ②臨床型の決定……血清抗体の測定
2. 分娩様式の選択
 - ①分娩時に外陰病変あり……帝王切開術
 - ②分娩時に外陰病変なし
 - a. 初感染……発症より1ヵ月以内……帝王切開術
1ヵ月以上……経陰分娩
 - b. 再発型または誘発型
……発症より1週間以内……帝王切開術
1週間以上……経陰分娩
3. 新生児

生後1週間以上は入院管理をする。

あることが多い。妊娠初期で経口投与が躊躇される時期には、まず軟膏を使用することも考慮するが、病変の程度によっては経口剤あるいは注射剤の使用も必要であり、治療上の有益性を考慮しながら選択することとなる。

分娩様式として、経陰分娩を選択するか帝王切開術を選択するかが重要であるが、池田、川名らによる性器ヘルペス感染妊婦の管理指針を表3に示した⁹⁾。

■ ヒトパピローマウイルス感染 (Human papilloma virus (HPV) infection)

HPVは皮膚や粘膜の疣あるいは尖形コンジローマなど良性病変の原因となるウイルスとして研究されてきたが、近年の研究の進歩のより型に

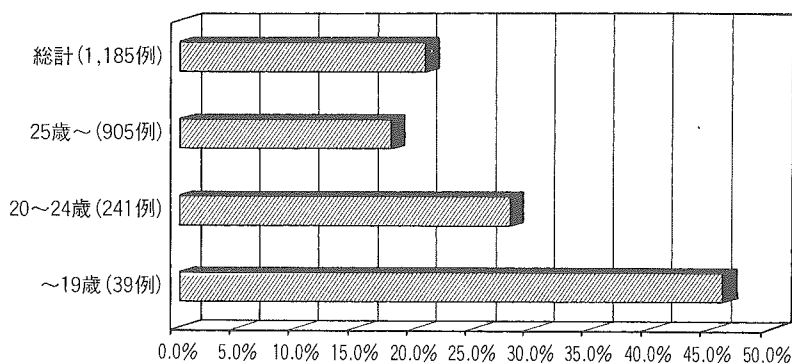


図3 年齢階層別 HPV 陽性率

よっては、子宮頸癌など悪性腫瘍の原因となることが明らかとなり、臨床上極めて重要なウイルスである。HPV 6, 11, 42型などは良性病変の原因ウイルスと考えられており、一方、16, 18, 31, 52, 58型などは子宮頸部扁平上皮癌の原因ウイルスと考えられている¹³⁾。

妊婦における HPV の陽性率について筆者らが行った検討では、30歳未満の妊婦1,185例中241例において HPV-DNA が陽性であり、陽性率は21.0%であった。また、10歳台の妊婦では39例中18例(46.2%)と非常に高い陽性率が認められた²⁾。

尖形コンジローマについては、妊娠により増悪し、妊娠終了により軽快することが指摘されている¹⁴⁾。妊娠中の治療としては、冷凍療法、電気メスによる治療などが行われる。非妊娠時に使用されるポドフィリンは胎児毒性があるため妊婦には禁忌である。

新生児で問題になることは、HPV 6 型、11型などで発症する咽頭乳頭腫である。Shah らは109

例の咽頭乳頭腫の患児の分娩様式を検索し、帝王切開術を受けた例が1例のみであったことから産道感染がその発症に関与していることを指摘している¹⁵⁾。しかしながら、HPV 感染の一般妊婦における感染率が高いことに比較し、新生児の咽頭乳頭腫の発症が極めて稀であることから、HPV が陽性であっても経膈分娩でよいことを指摘している。実際の臨床では、尖形コンジローマが産道に認められる場合には帝王切開術も考慮する必要があると考えられるが、治療により、消失していれば経膈分娩が可能であると考えられる。尖形コンジローマが認められた妊婦から出生した新生児については、家族に説明のうえ、咽頭より擦過細胞を採取し、HPV-DNA (上述の HPV 6, 11 などのローリスク HPV) を検索することも選択肢のひとつである。その後のフォローアップで陽性であれば母子感染成立の可能性があり、耳鼻咽喉科的な管理が必要となる。

文 献

- 1) Wendel GD: Gestational and congenital syphilis. Clin Perinatol 15: 287-303, 1988.
- 2) 田中憲一: 平成13年度厚生科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「妊産婦のSTDおよびHIV陽性率と妊婦STD及びHIVの出生児に与える影響に関する研究」報告書, 2001.
- 3) Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, et al: The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 159: 397-404, 1988.
- 4) Schachter J, Grossman M, Sweet RL, et al: Prospective study of perinatal transmission of chlamydia trachomatis. JAMA 255: 3374-3377, 1986.
- 5) Cohen I, Veille JC, Calkins BM: Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. JAMA 263: 3160-3163, 1990.
- 6) Sweet RL, Landers DV, Walker C, et al: Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 156: 824-833, 1987.
- 7) 田中憲一: 平成14年度厚生科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「妊産婦のSTDおよびHIV陽性率と妊

- 婦 STD 及び HIV の出生児に与える影響に関する研究」報告書, 2002.
- 8) Langenberg AGM, Corey L, Ashley RL, et al : A prospective study of new infections with herpes simplex virus type 1 and type 2. *N Engl J Med* 341 : 1432-1438, 1999.
 - 9) 池田 誠, 堤治, 川名 尚 : 産婦人科感染症のすべて, 単純ヘルペスウイルス, 産科と婦人科 67 : 1549-1554, 2000.
 - 10) Nahmais AJ, Josey WE, Naib ZM, et al : Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 110 : 825-837, 1971.
 - 11) Eldridge R, et al : Pregnancy outcome following systematic prenatal acyclovir 42 : 806-809, 1993.
 - 12) Scott LL : Prevention of perinatal herpes : Prophylactic antiviral therapy? *Clin Obstet Gynecol* 42 : 134-148, 1999.
 - 13) 笹川寿之 : 産婦人科感染症のすべて, ヒトパピローマウイルス感染症. 産科と婦人科 67 : 1460-1468, 2000.
 - 14) Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al : Sexually transmitted diseases. in *Williams Obstetrics* 21st Edition, Chapter 57, McGraw-Hill, New York, 2001.
 - 15) Shah K, Kashima H, Polk BF, et al : Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 68 : 795-799, 1986.
 - 16) Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, et al : Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 180 : 1110-1114, 1999.

産婦人科診療所におけるHIV陽性妊娠婦人の診療について
—全国アンケート調査結果の解析—

新潟大学大学院医歯学総合研究科（産婦人科）

高桑 好一・加嶋 克則・鈴木 美奈・藤田 和之
田村 正毅・田中 憲一

日本産科婦人科学会新潟地方部会会誌
第93巻 18頁～21頁
(平成17年3月発行)

産婦人科診療所におけるHIV陽性妊娠婦人の診療について —全国アンケート調査結果の解析—

新潟大学大学院医歯学総合研究科 (産婦人科)

高桑 好一・加嶋 克則・鈴木 美奈・藤田 和之
田村 正毅・田中 憲一

I. はじめに

我が国におけるHIV感染者数は諸外国に比べいまだ多くはないものの、徐々に増加しつつある。これに伴い、HIV陽性妊娠婦人の増加も危惧され、その実態を把握することは重要である。我が国における分娩の半数近くは産婦人科の有床診療所で行われており、HIV感染妊娠婦人の実態および妊娠婦人に対するHIV抗体検査の実施率などをより正確に把握するためには、これらの施設に対するアンケート調査は重要である。このような観点から、平成13年度から平成14年度にかけて、「厚生労働科学研究費補助金 (エイズ対策研究事業) エイズ対策の評価に関する研究『妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦STD及びHIVの出生児に与える影響に関する研究』」(班長田中憲一)の研究の一環として、産婦人科診療所を対象としたアンケート調査を実施したので、報告する。

II. 研究方法

「日本産科婦人科学会、日本母性保護産婦人科医学会 (現日本産婦人科医学会) 会員名簿」¹⁾より産婦人科診療所と判断された5938施設に対し、アンケート用紙を送付し、これまでのHIV合併妊婦の診療の有無、分娩取扱いの有無、分娩件数、妊婦に対する検査としての、HIV抗体検査施行の有無などについて回答を求めた。さらにこれまでにHIV合併妊婦の診療を行ったことがあるとの回答が寄せられた施設に対して、個票により、症例の概要 (年齢、国籍、その後の帰結) について回答を依頼した。これらの回答に基づき、各種データを解析した。アンケート調査は平成13年度および平成14年度に行った。

III. 結果

平成14年度にはアンケートを送付した5938施設中、2676施設 (45.1%) から回答が寄せられた。平成13年度および平成14年度を合わせ、60施設から68症例のHIV陽性妊娠婦人に関するデータが寄せられた。

図1に、68例のHIV陽性妊娠婦人の、受診年別の人数を示した。平成6年 (1994年) までは2名以内であったものが、平成7年 (1995年) ~平成9年 (1997年) には5名前後、平成10年 (1998年) 以降は10名前後

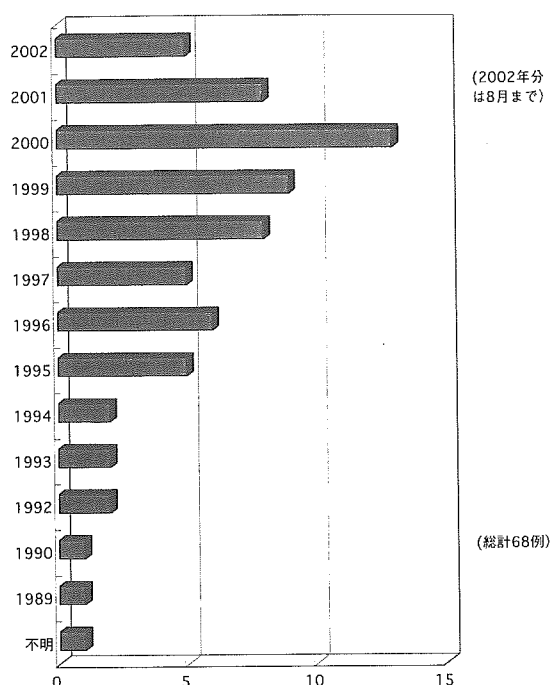


図1 受診年別、産婦人科診療所受診HIV妊婦数

となっている。平成14年 (2002年) は8月までのデータで5名であった。

国籍別のHIV陽性妊娠婦人数を図2に示した。日本人が28名と最も多く、タイが23名、フィリピンが8名であった。初診年が平成11年 (1999年) までの症例と、平成12年 (2000年) 以降の症例に分けて示したが、平成11年までの症例では、タイが最も多かったが、平成12年以降は日本人が多くなっている。

地域別のHIV陽性妊娠婦人数を図3に示した。関東地方が45名と突出しており、中部地方が8名、近畿地方が12名であった。北海道で2名、東北地方で1名の報告が認められたが、中国、四国、九州地方では報告はなかった。

初診年別のHIV陽性妊娠婦人の平均年齢の推移を図4に示した。多少の変動はあるが、特に若年化している傾向は認められなかった。

図5に、産婦人科診療所で診察を受けたHIV陽性妊

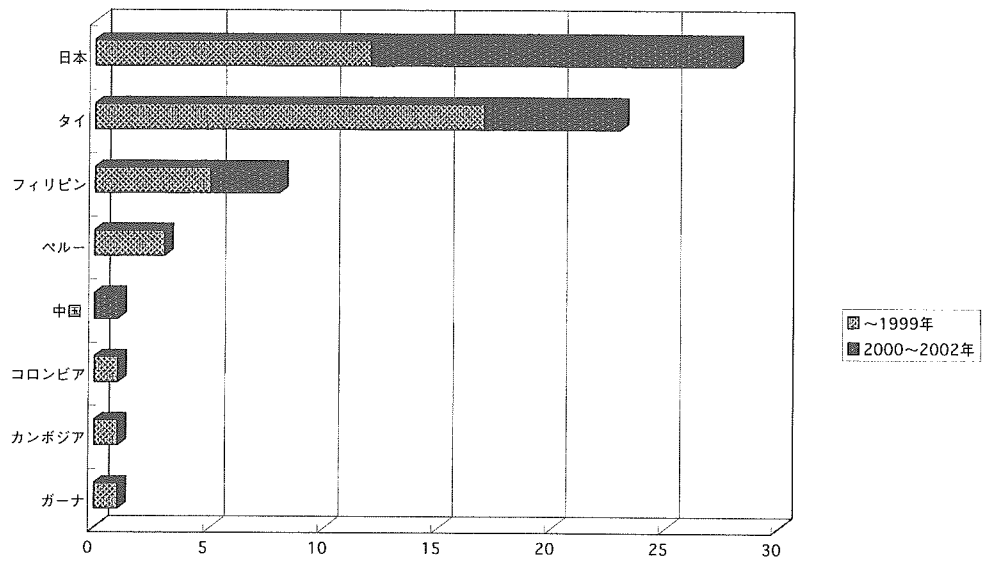


図2 国籍別, HIV妊婦数

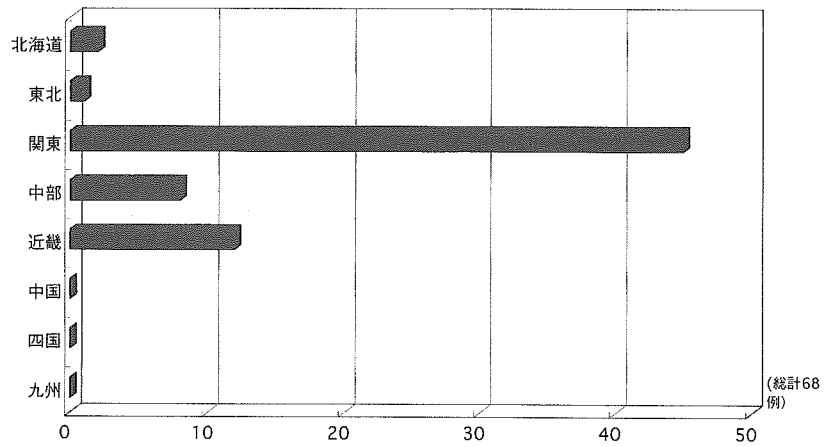


図3 地域別, 産婦人科診療所におけるHIV妊婦診療数

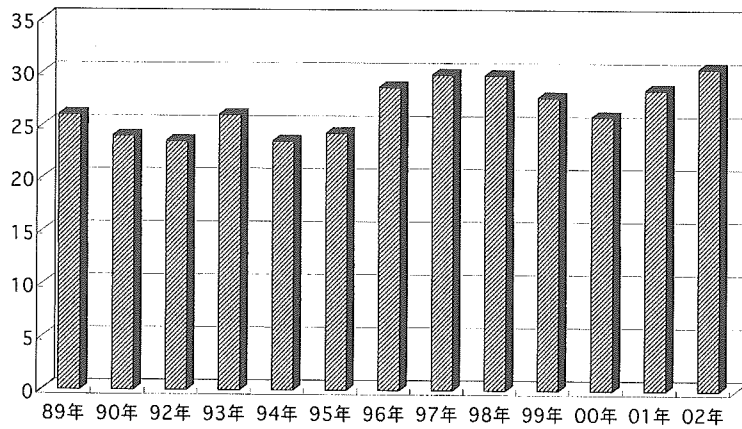


図4 年次別HIV妊婦, 平均年齢

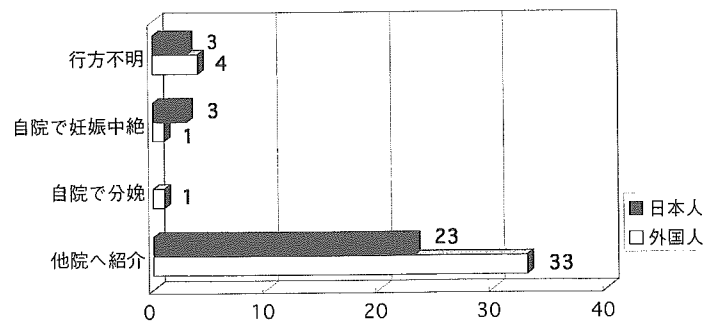


図5 日本人，外国人別 HIV 妊婦帰結

妊婦人の帰結（自院で分娩，他院へ紹介など）を示した。68例中56例（82.4％）はエイズ拠点病院などへ紹介されていたが，1例は自院で分娩がなされ，4例は自院で人工妊娠中絶が施行されていた。一方，7例（10.3％）はその後不明となっていた。

Ⅳ. 考 察

我が国における HIV 感染者数は，平成16年10月の厚生労働省エイズ動向委員会の報告では，1万人を越え，なお増加しつつある。これに伴い HIV 感染妊婦も増加することが懸念される^{2), 3)}。我が国における分娩の半数近くは産婦人科の有床診療所で行われており，HIV 感染妊婦人の実態および妊娠婦人に対する HIV 抗体検査の実施率などをより正確に把握するためには，これらの施設に対するアンケート調査は重要である。

このような観点から，平成13年度から平成14年度にかけて，産婦人科診療所を対象としたアンケート調査を実施した。ただし，病院施設と異なり，アンケートを送付すべき産婦人科診療所の実態の把握は容易ではなく，「日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会会員名簿」より産婦人科診療所と判断された5938施設（個人）を選択し，アンケート用紙を送付した。これらの施設のうち，約45％から回答が得られたが，HIV 陽性の妊娠婦人の管理を行ったことのある施設は少数であった。これらのうち，60施設から68症例の概要を，個票ベースで回答してもらい，いくつかの解析を行った。

この結果，推察されたとおり HIV 陽性妊娠婦人は経年的に増加傾向にあることが示された。また，HIV 陽性妊娠婦人の国籍については，日本，タイ，フィリピンの順であり，日本人以外の感染者も多いものの，日本人女性における HIV 陽性妊娠婦人が増加傾向にあることが示唆された。また，地域別では，関東地方が多かったが，東北，北海道での報告も認められた。中国地方，四国地方，九州地方では報告が認められな

かったが，これらの地域において，妊娠婦人に対する HIV 抗体検査の実施率が低いために，症例を把握できない可能性があることが考えられた⁴⁾。逆に，HIV 合併妊娠の診療経験が無いために，HIV 抗体検査の実施しないとも考えられるが，関東地方，近畿地方，中部地方以外にも，HIV 感染は広がっており，HIV 陽性妊娠婦人の把握に努めることが必要であると考えられ，今後，HIV 抗体検査の実施を推奨することが重要であると考えられた。

産婦人科診療所で診療を受けた HIV 合併妊娠婦人68症例のうち，56例（82.4％）がエイズ拠点病院などへ紹介されており，産婦人科診療所からエイズ拠点病院へ紹介し，適切な治療が受けられるような環境を提供するという目的は十分達成されているものと判断された。一方で，その後受診がなく帰結が不明である症例が7例（10.3％）存在していた。これらの症例は，HIV 抗体検査を実施していない医療施設などで分娩を行っている可能性も考慮され，今後改善策を検討していく必要があるものと判断された。

Ⅴ. おわりに

妊娠婦人について HIV 抗体検査を行うことは，垂直感染を予防し，次世代への感染拡大を防ぐという意味で極めて重要である。一方，HIV 陽性男性，陰性女性夫婦に対する体外受精・胚移植が実施され，女性がより安全に妊娠しうようサポートするという試みがなされその意義が認められている⁵⁾。このように産婦人科領域において HIV 感染に関与する機会は今後多くなるものと予想され，一層の関心を持ち診療に当たることが重要であると考えられる。

（本研究は「厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）エイズ対策の評価に関する研究『妊産婦のSTD及びHIV陽性率と妊婦STD及びHIVの出生児に与える影響に関する研究』」（班長田中憲一）により行われた。）

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本母性保護産婦人科医会
会員名簿: 2001年1月発行.
- 2) 高桑好一, 田中憲一: 検査値をどう読むか. 産婦
人科診療へのアプローチ, HIV. 産科と婦人科,
72Suppl:56-59, 2004.
- 3) 和田裕一, 明城光三: 女性診療のための感染症の
すべて, エイズの母子感染とその対策. 産婦人科治
療, 90:628-631, 2005.
- 4) 高桑好一, 田村正毅, 田中憲一: 産婦人科診療所
における妊婦 HIV 抗体検査実施に関するアンケート
調査結果—平成13年度厚生労働省エイズ対策研究
事業による—. 日本産科婦人科学会新潟地方部会会
誌, 89:31-34, 2003.
- 5) Takakuwa K, Kashima K, Suzuki M, Fujita K,
Tamura M, Kaneko S, Kato S, Hanabusa H, Tanaka K:
Studies on the IVF-ET for discordant couples where
the man is HIV positive and the woman is negative
using sperm washing technique and highly sensitive
PCR method. The Proceedings of the IX Congress of
the International Society of Reproductive
Immunology, 107-111, Medimond, S.r.l., Bologna, Italy,
2004.