

ミドを作製した。肝癌細胞株に遺伝子導入することによってHBs抗原パネルを作製した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Mizuochi T, Okada Y, Umemori K, Mizusawa S, Sato S, and Yamaguchi K: Reactivity of genotypically distinct hepatitis B virus surface antigens in 10 commercial diagnostic kits available in Japan.

Jpn J Infect Dis. 2005 Apr;58(2):83-7.

2. 学会発表

岡田義昭、水沢左衛子、梅森清子、山口一成：In vitro プリオン検出系を用いたプリオン高親和性マウスリンパ球サブセットの検索、第53回日本ウイルス学会、2005年

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

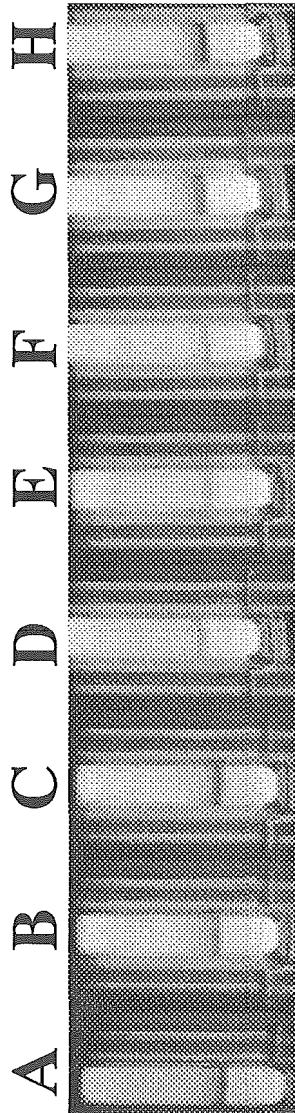


图1 Expression of HBs-Ag by same promotor on HuH7

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

HBV Genotype 別 HBs 抗原国内標準品候補の作製とその評価

分担研究者： 水落利明 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第2室

研究要旨：国内での検出頻度が高いHBV genotype A, B, C由来のHBs抗原標準品を整備する目的で、HBs抗原陽性血液および recombinant 抗原を用いて、30検体からなるパネルを作成した。これらの検体を、国内で販売されている10種類の高感度HBs抗原検出キットを用いて測定した結果、各 genotype による検出感度の差が見られたものの、全てのキットにおいて陽性と判定された。今回作成したHBV genotype 別HBs抗原パネルは、今後HBs抗原国内標準品として用いられることが期待される。

A. 研究目的

我が国においては、全人口の約1—2%にあたる100—200万人がB型肝炎ウイルス(HBV)のキャリアーであると推定されており、B型肝炎は国民病とも呼ばれている。そのためHBV感染の迅速かつ正確な診断が医療および公衆衛生上強く求められており、特にHBs抗原の血清学的検査は非常に重要な指標である。従って、このようなHBs抗原検出に用いる体外診断薬の性能(感度/特異性)を担保することが重要な課題となり、そのためにはHBs抗原標準品パネルの作成が必須となる。これまでWHOが中心となりHBs抗原国際標準品が作成され広く用いられている。この国際標準品はHBV genotype A由来であり、これまでに世界各国で報告されている8種類の genotype (A-H)の一部でしかない。また、HBs抗原国内標準品は複数の国内ドナー由来

であり、HBV genotypeの解析はなされていない。

現在市販されている種々のHBs抗原検出体外診断用医薬品が、genotypeの異なるHBV由来のHBs抗原を、感度の相違なく検出することができるかについての検討はこれまでに全くなされていない。本研究は、国内で検出される頻度が高いHBV genotype B, Cおよび最近その頻度の上昇が特に都市圏で報告されているHBV genotype AのHBs抗原標準品パネル候補品を作成し、それらを評価するための基礎的検討を行なうことを目的としている。

B. 研究方法

genotype 別 HBs 抗原検体: HBV genotype B および C の検体は、北海道赤十字血液センターより承諾を得て供与された国内献血液(HBs 抗原陽性)を用いた。各検体の HBs 抗原について、HBV genotype を塩基配列か

ら決定して選択した。一方、HBV genotype A の検体は国際試薬（株）より購入した検体について HBV genotype を決定して選択したものを用いた。さらにそれぞれの genotype について、HBV 遺伝子導入して得られた recombinant HBs 抗原（本研究班の岡田、水沢により作成された）も検体に加えた。これらの30検体（genotype A:7検体、genotype B:13検体、genotype C:10検体）を、現在唯一「HBs 抗原定量キット」として承認されているアーキテクト・HBsAg QT（アボットジャパン（株））を用いて測定し、それぞれの検体を 10 IU (International Unit)/ml の濃度に調整した。なお、検体の希釈には米国 BBI 社より購入した Multi marker negative matrix (Accurun 810)を用いた。そして、各検体を 1.0 IU/ml, 0.2 IU/ml, 0.04 IU/ml の3段階に希釈して検査に供した。

HBs 抗原検出キット：今回の HBs 抗原検出に使用したキットは、国内で販売されている10種類の高感度 HBs 抗原検出キット（EIA法、CLIA法、CLEIA法）である（表1）。

（倫理面への配慮）

本研究においては北海道赤十字血液センターより承諾を得て供与された検体（ヒト血液由来成分を含むが、取り扱いおよび廃棄については細心の注意を払った）、および市販の血漿検体を用いているために倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

本研究において検討した全てのキット（表1）において、予備実験の結果から HBs 抗原濃度が 0.04 IU/ml から 1.0 IU/ml までの範囲

においては、抗原濃度と測定値の間に良好な直線関係が得られた。そこで、欧米諸国で求めている HBs 抗原最小検出感度の基準を鑑み、0.2 IU/ml の抗原濃度における測定値を用いて図1に示すような、それぞれのキットによる各 genotype 別検体測定値のプロットを作成した。なお、各パネルで括弧内に示しているのは、各キットが測定検体を陽性と判断する基準の数値（カットオフ値）である。図2では、各キットでの genotype 別検体測定値を、ARCHITECT HBsAg QT で測定した各 genotype の検体測定値を基準（1.0とした）にした比率で表現した。これらの数値が 1.0に近いほど、genotype 間での測定値に差が少ないことを意味する。

D. 考察

本研究で用いた10種類の HBs 抗原検出キットにおいては、いずれの genotype の HBs 抗原検体（0.2 IU/ml）も陽性と判定することができた（図1）。しかしながら、一部のキット（No. 7）においては、genotype B 由来の検体に対する反応性が他の genotype（A, C）由来の検体に比較して明らかに低いことが示された。また No. 5, 6, 7 のキットにおいては genotype C 由来の HBs 抗原に対する反応性が、genotype A, B 由来の HBs 抗原に対する反応性よりも高いことが示された（図1、2）。なお、No.5,6,7,8,9 においては他のキットと比較して genotype C 検体の測定値に顕著なばらつきが見られた。これについては現在のところ原因は明らかになっていない。

以上のように、使用したキットによっては、genotype が異なる HBs 抗原に対する反応性

に若干の差異が見られた。その原因としてキットに用いられている抗 HBs 抗原抗体の違いが考えられるだろう。抗原捕捉 (capture) と抗原検出 (detection) のどちらか一方にポリクローナル抗体を用いている場合、No. 6 のキットを除き、genotype 間での感度差は少ないようである。しかし、両方にモノクローナル抗体を用いている場合では、No. 5, 7 に見られるように、genotype 間での感度差が比較的大きいものと、No. 9, 10 のように差が少ないものに区別された。これらの違いをより詳細に検討すると、No. 9, 10 のキットで用いられているモノクローナル抗体は HBs 抗原の主要抗原である”a” 抗原に存在する、S-S 結合により構成される 2 つの loop (loop 1: a.a. 124-137, loop 2: a.a. 139-147) のそれぞれに対するモノクローナル抗体を使用していることが判明した。”a” 抗原の中で、genotype の違いにより変異する部位と各 genotype 間で保存されている部位とがあるが、特に変異の頻度が高い loop 2 に対するモノクローナル抗体を用いた場合には、genotype の違いにより検出感度に差が生じることが考えられ、おそらく No. 5, 7 のキットがそれに該当することが予想される (しかし、モノクローナル抗体の認識する epitope についての詳細な解析データは得られていない)。

以上の結果は、現在までに報告されていた「ミュータント (変異) HBs 抗原」に対する種々の HBs 抗原検出キットで知られている抗原検出感度の違いと類似している。やはり、モノクローナル抗体のみを使用しているキットでは、ある種の変異 HBs 抗原を検出できな

いことが報告されている。このような変異 HBs 抗原の出現頻度は決して高いものではないが、すべての HBs 抗原はある特定の genotype を持つ HBV によってコードされていることから、その違いによって検出感度に差が生じるのであつては、正確な診断に支障を来す懸念がある。今後は HBV genotype 別の HBs 抗原標準品パネルを確立し、genotype の違いによるキットの検出感度差を管理する必要があるだろう。このような流れは国際的にもすでに議論されており、WHO においては現在の HBs 抗原国際標準品 (genotype A) に加えて、今後は他の HBV genotype についても HBs 抗原国際標準品を整備する方向性が示されている

E. 結論

国内で販売されている 10 種類の高感度 HBs 抗原検出キットを用いて、HBV genotype A, B, C 由来の HBs 抗原国内標準品候補について測定を行った。すべてのキットにおいて、genotype の違いにかかわらず HBs 抗原 (0.2 IU/ml) は陽性と判定された。しかし、キットによっては genotype 間での検出感度に明らかな差が見られるものがあつた。ミュータント (変異) HBs 抗原検出における問題点と比較してその原因を考察した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1) “Reactivity of genotypically distinct hepatitis B virus surface antigens in 10 commercial kits available in Japan.

“ Mizuochi, T., Y. Okada, K. Umemori,
S. Mizusawa, S. Sato, and K.
Yamaguchi Jpn. J. Inf. Dis. 58:83-87,
2005.

- 2) 水落利明 他「国内で販売されている 10
種類の高感度キットを用いた異なる
HBV genotype 由来 HBs 抗原の検出」
臨床検査 49: 1039-1042, 2005

(2) 学会発表

水落利明 「HBV genotype と HBs 抗原検査」
平成 17 年度北海道輸血療法検討会, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

表 1 : 各 HBs 抗原検出キットにおける測定法と抗体の由来

No.	Method	Antibody (capture/detection)
1	CLIA	monoclonal/polyclonal
2	EIA	monoclonal/polyclonal
3	CLIA	monoclonal/polyclonal
4	EIA	monoclonal/polyclonal
5	EIA	monoclonal/monoclonal(x2)*
6	CLEIA	polyclonal/monoclonal(x2)*
7	CLEIA	monoclonal/monoclonal(x2)*
8	EIA	polyclonal/monoclonal
9	CLIA	monoclonal/monoclonal
10	CLIA	monoclonal/monoclonal

CLIA: Chemiluminescent Immunoassay (蛍光免疫法)

EIA: Enzyme Immunoassay (酵素免疫法)

CLEIA: Chemiluminescent Enzyme Immunoassay (蛍光酵素免疫法)

*(x2): 異なる 2 種類のモノクローナル抗体を使用

図 1 : Genotype 別 HBs 抗原の測定結果

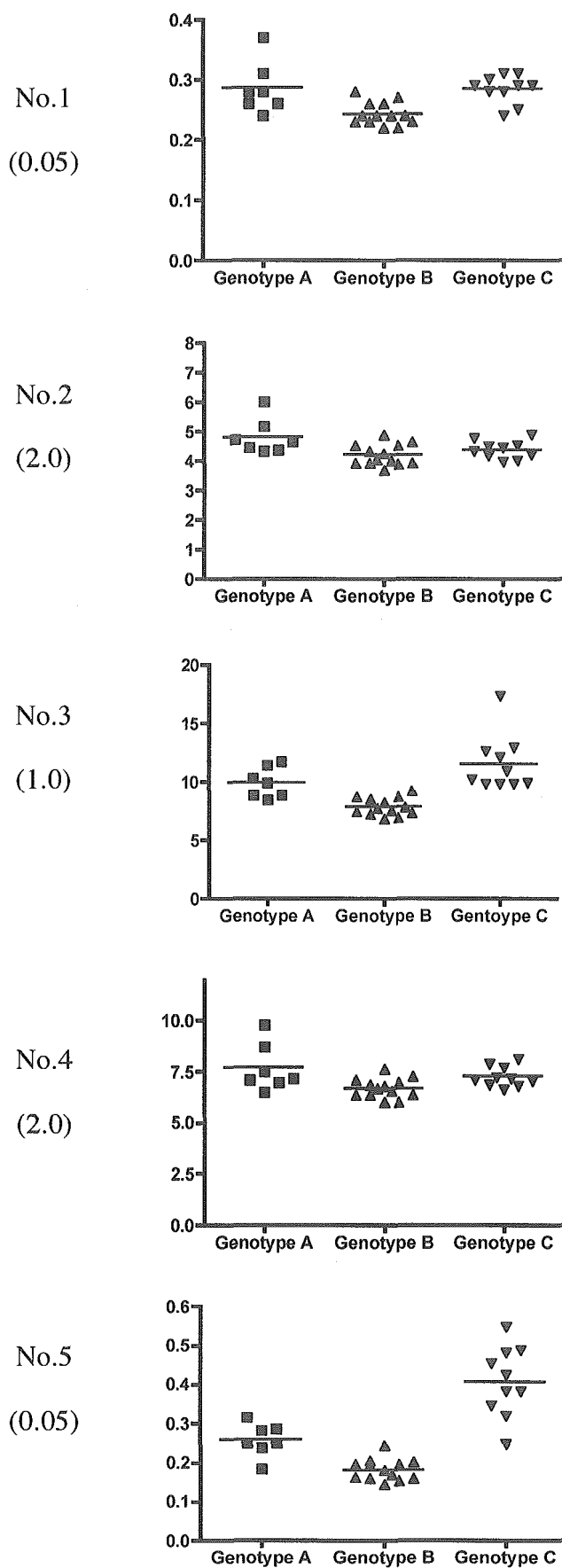


図1 (続き)

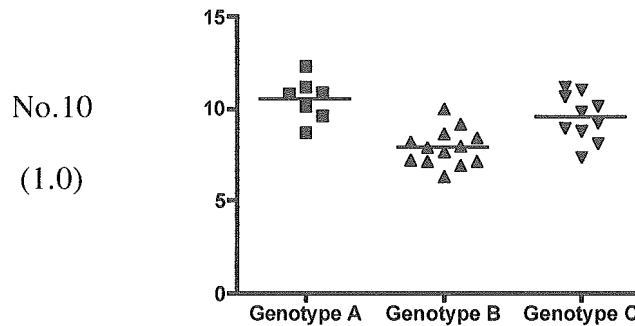
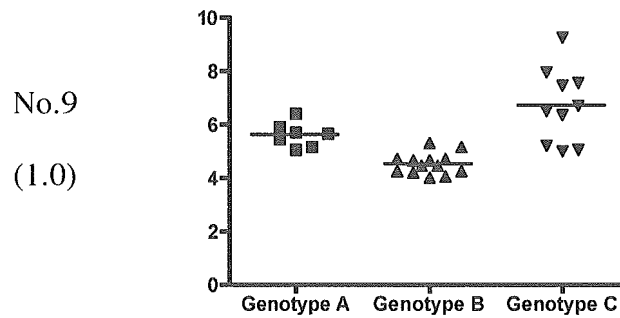
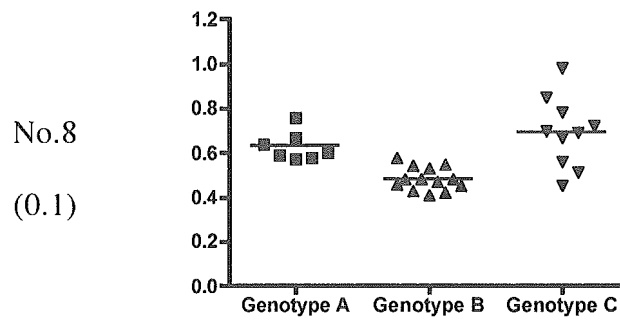
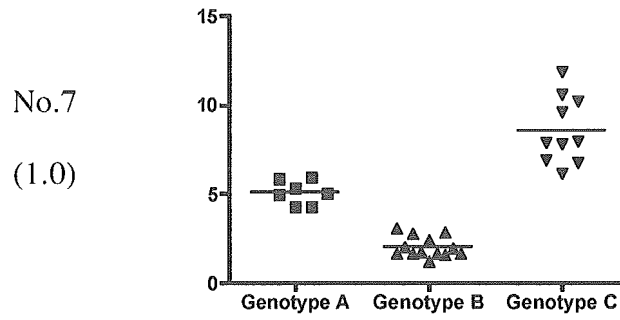
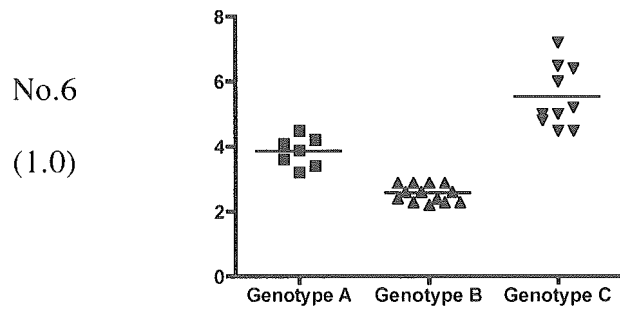
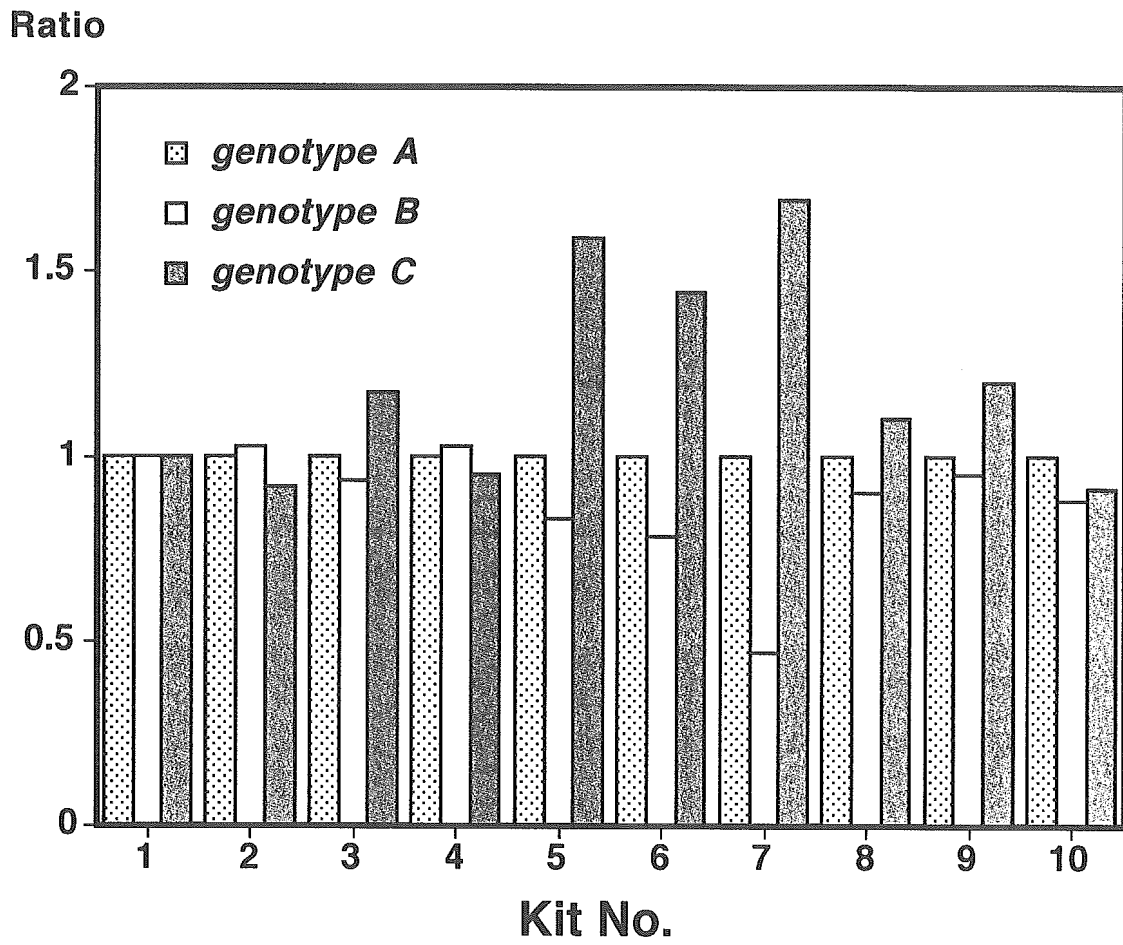


図2：各 HBs 抗原検出キットによる測定結果のまとめ



厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

分担研究報告書

HCV 抗体低抗体価例の血中 HCV RNA の存在の有無について

分担研究者 飯野四郎 医療法人社団静山会 清川病院 病院長

研究要旨

現在、市販されている HCV 抗体検出系は高感度にすぎるために、本来、HCV キャリアを拾い出すための検査が、それ以外の HCV 感染既往の感染者をより多く拾い出す結果になっており、適度の検出感度にする必要がある。そこで、今年度は HCV 抗体低力価陽性検体中には HCV RNA は含まれていないことを示した。

A. 研究目的

HCV 抗体検出系は多数市販されているが、各メーカーは商品価値を高めるために検出感度を鋭敏にすることに多大の努力をなしてきた。その結果として、HCV キャリアと共に多くの HCV 感染既往者を拾い出す結果となっている。過度に検出感度を向上させることの無意味さは第二世代 HCV 抗体検出系が開発される途上から指摘してきたが、未だにその意味が認識されておらず、高感度検出系が市場を益々拡大する傾向にすらある。そこで、改めて、HCV 低抗体価例には HCV キャリアは存在しないことを検証する。

B. 研究方法

当院での HCV 抗体を検査し、低抗体価であった例の残余血清について、血中 HCV RNA の存在の有無を検査（多くの例で再度）する。対象者については既に HCV キャリアではなく、今後、HCV に関してはまったく心配がないことが十分に説明されており、本来は既に廃棄されるべき血清を凍結保存したものであり、その再利用がありうることは既に口頭で説明したものである。

当院で平成 16 年 1 月 1 日から平成 17 年 12 月 31 日までは HCV 抗体を AxSYM で測定した検体数は 1882 検体で抗体陽性検体は 572 検体（30.4%）、うち、AxSYM で低抗体価（COI 1.0

から 15）のものは 38 検体（6.6%）、そのうち、

保存されていたもの 30 検体を用いた。

また、対照として、インターフェロン投与中で、血中 HCV RNA が陰性化している例で HCV RNA の陰性化が確認されている時点より前の残余血清が保存されている 44 検体を用いた。

C. 研究結果

HCV 抗体低力価 30 検体はすべて HCV RNA は陰性であった。これに対して、インターフェロン投与例の検体では 44 検体中 38 検体が陽性、6 検体が陰性であった。

D. 考察

当院は肝疾患患者の受診者数が非常に多く特殊事情にあるため、HCV 抗体検出率が、一般住民でみられる約 1% に比して、遥かに高率で 30.4% であった。また、HCV 抗体低力価陽性者の抗体陽性者全体に占める割合も、住民検診で報告されている 30~40% に比して、大幅に低く、6.6% にすぎなかった。

本研究で目的とした HCV 抗体が AxSYM 法で低力価陽性（COI 1.0~15）と定義されている検体 30 検体では予測通り、HCV RNA は全例陰性であり、対照とした、インターフェロン投与中で

HCV RNA が血中から消失過程にある検体では 44 検体中 38 例が陽性、6 例が陰性と HCV RNA 検査は予想通り機能していると考えられた。

参考のために、AxSYM 法で HCV 抗体の COI が 16~25 の症例 16 例で検討した結果、末期の C 型肝細胞癌例 3 例、C 型急性肝炎例 2 例、HCV 感染既往例 3 例、インターフェロンによる HCV 排除後例 6 例、詳細不明 2 例であった。

以上のように、ある程度の検出感度の調節がなされている AxSYM の系であっても、検出感度はやや鋭敏のように思われる。COI を 10.0 に引き上げてもよいと思われる。

臨床的に要求される最少抗体量の標準品を作成し、それにそれぞれの製品が cut off 値を合わせれば、現在の不要な HCV 抗体陽性を拾い出す状況は改善されると考えられる。

E. 結論

HCV 抗体低力価陽性者の中には HCV RNA 陽性者は存在しないであろうと改めて確認された。HCV 抗体検出系の cut off 値は切上げるほうが医療上、有利と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (合致するものなし)

1991 年以来、機会あるごとに述べてきたことであり、発表には値しない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Mizuochi T,</u> et al.	Reactivity of genotypically distinct hepatitis B virus surface antigens in 10 commercial diagnostic kits available in Japan.	J.J.I.D.	58	83-87	2005
川名 尚	風疹の今日的課題—先天性風疹症候群予防への戦略—	産婦人科の実際	54	139-144	2005
川名 尚	高感度化測定による臨床的問題—風疹抗体を中心に—	日本臨床検査自動化学会誌	30	149-152	2005
川名 尚 他	母子感染の立場からみた本学学生の抗体保有率の評価	帝京平成短期大学紀要	15	3-5	2005
川名 尚	周産期ウイルス感染症の変遷と今後の展望	産科と婦人科	8	965-972	2005
種村光代	成人女性における風疹対策	チャイルドヘルス	8	965-972	2005
庵原俊明	ウイルス感染症の診断	小児科診療	68	1992-1999	2005
庵原俊明	ウイルス感染と感染制御	感染制御	1	331-336	2005
多屋馨子	予防接種に関する最近の話題	臨床と微生物	32	390-392	2005
沼崎 啓	感染制御と教育、市民（親や子ども）の教育/啓蒙・コミュニケーション—麻疹根絶に向けての取り組みを中心に—	小児科臨床	58	2575-2583	2005
沼崎 啓	冬の院内ウイルス感染対策	感染と抗菌薬	8	413-415	2005
沼崎 啓	小児に多い感染症とその対策—当院での対応—	小児看護	28	618-624	2005
田中香織、 堤 裕幸、 沼崎 啓	サイトメガロウイルス感染症	小児科診療	68	2116-2121	2005
<u>Numazaki K</u>	Human cytomegalovirus infections in premature infants by breastfeeding	Afr J Biotechnol	4	867-872	2005
Tanaka K, <u>Numazaki K,</u> Tsutsumi H	Human cytomegalovirus genetic variability in strains isolated from Japanese children during 1983-2003	J Med Virol	76	356-360	2005
水落利明 他	国内で販売されている 10 種類の高感度キットを用いた異なる HBV genotype 由来 HBs 抗原の検出	臨床検	49	1039-1042	2005

書籍

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Numazaki K, Asanuma H, Niida Y	Respiratory tract infections due to Chlamydia trachomatis in early neonatal period	Kishimoto, T., Yamazaki, T., Kuo, C-C.	Symposium on Chlamydial Infections	Life Science Co. Ltd.	Tokyo	2005	16-21
沼崎 啓	コレラ	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	944-946
沼崎 啓	カンピロバクター属	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	946-949
沼崎 啓	エルシニア属	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	949-952
沼崎 啓	アエロモナス属、プレシオモナス属	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	952-954
沼崎 啓	シュードモナス属、バークホルデリア属、ステファノラリア属	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	954-957
沼崎 啓	野兔病	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	957-960
沼崎 啓	ブルセラ属	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	960-962
沼崎 啓	レジオネラ属	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	962-964
沼崎 啓	バルトネラ属	衛藤義勝	ネルソン小児科学	エルゼビア・ジャパン	東京	2005	964-968

産科と婦人科 別刷

Vol. 72 No. 8 (2005年8月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社



周産期のウイルス感染症

< I . 総論 >

1. 周産期ウイルス感染症の変遷と今後の展望

川名 尚*

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科。

Key Words/周産期, ウイルス感染, 歴史と課題

要旨

ウイルスによる母子感染が周産期医学にとって重大なことであることが1960年代に判明した。その後、新しいウイルスの発見とウイルス学の進歩に伴い、多くのウイルスが母子感染というスタンスで臨床的・基礎的に研究されるようになった。

しかし、母子感染の感染病理やわが国における実態には不明な点が多く、今後の研究課題が山積している。そのためには、全国レベルで登録制度を早急に設立する必要がある。妊婦健診における感染症の検査のあり方も再考するときがきた。

ウイルス母子感染の幕開け

古くから先天梅毒の存在によって母体の感染症が胎児に感染して異常をもたらすことは知られていたが、ウイルスの感染によって胎児に異常が出現することを知らしめたのは、1941年オーストラリアの眼科医 Gregg による先天性風疹症候群の発見であったが、この発見も当初は無視されていたようであった。しかし、1964年の米国における風疹の流行時に2万例以上にも及ぶ先天性風疹症候群の発生以来、母体のウイルス感染が胎児に疾患をもたらすことのあることが確かになった。

こうしてウイルスの母子感染に対して強い関心をもたらされた。1970年には児に異常をもたらす母体の感染症としてトキソプラズマ (To)、風疹 (R)、サイトメガロウイルス (C)、ヘルペスウイルス (H) が注目され、その頭文字をとって「TORCH」症候群という言葉が生まれた¹⁾。

しかし、その後、次々と新しいウイルスが発見されると共に母子感染という立場からも検討が加えられることになり、その結果、多くのウイルスが母子感染することが判ってきた。そして、「TORCHES CLAP」というキーワードに変わってきた²⁾。

この40年間は母子感染からみるとめざまし

い発展のときでもあった。なかでもB型肝炎ウイルスの母子感染の発見は成人の肝硬変が、実は母親から感染したウイルスが原因であることを科学的に証明することになり、母子感染がいかに医学の分野で重要であるかを明確にした。そして、母子感染を予防すれば成人の病気をも予防することができる場合のあることが認識されるようになった。

ウイルス学の進歩

この40年間に多くのウイルスが発見された。ウイルスの存在を証明するために動物や鶏卵への検体の接種しかなかった時代に組織培養が導入され、ウイルスの分離が飛躍的に容易になった。組織培養を用いたウイルスの研究は、ウイルス学の基礎的な解析にも大きく貢献することになった。1970年代の分子生物学の発展は核酸の検出を可能にしたので、培養のできないヒトパピローマウイルスのようなウイルスの検出をも可能にし、さらに、ウイルス感染の病理を深く追求することを可能にした。

最近では、Polymerase Chain Reaction (PCR)が開発され、核酸のごく一部を10～100万倍に増幅して検出する手法が導入された。しかしながら、ウイルス核酸のごく一部が検出されるということが臨床的にはどのような意義があるのかは十分に解明されたとはいえず、これからの大きな課題の一つである。

一方、血清抗体の検出法にも進歩がみられた。その背景には抗体を検出するための抗原が組織培養により容易に得られるようになったことや、遺伝子工学により大腸菌や培養細胞などに抗原となる蛋白を作らせ、それを精製してよりpureな抗原を得ることができるようになったことなどがある。

抗体検出法としては、以前は、補体結合法、

中和法、血球凝集阻止法などが用いられていたが、感度と特異度ともによく、しかも一度に大量の検体を処理できるELISA法が導入され、抗体検出の世界でも新しい時代に入った。ELISA法の大きな特徴は、免疫グロブリン別、すなわち、IgM分画、IgG分画、IgA分画の抗体を容易に測れることである。このことは、ウイルスの感染病態の解明をさらに深めることになった。しかし、従来の方法は終末点法なので、定量性があったが、本法は定性的であり、その臨床的な評価をいかにするかという新たな問題も起こってきた。

いずれにせよ、この40年間のウイルス感染の病原診断と血清診断の飛躍的な進展が、ウイルスの母子感染学の発展の礎となったことは間違いない。誌面の都合もあり、以下に大切と思われる4つのウイルスの母子感染についてポイントをしばってその変遷と今後の課題について述べてみたい。

1. 風疹ウイルス

妊娠初期に母体が風疹ウイルスに感染しても、すべての例で先天性風疹症候群(CRS)が発生する訳ではない。どのような場合にCRSが発症するのか、そのリスクを明らかにする一つの手段として胎内感染の有意を調べる方法が開発された。従来、母体の感染しか診断できなかったが、PCR法の開発により胎児や羊水中の風疹ウイルスの遺伝子を検出することによって胎内感染の有無を判定できるようになった。これは風疹ウイルスの母子感染を管理するうえで画期的なことである³⁾。たとえ母体の感染が明らかであっても、もし胎内感染が起きていなければCRSにはならない訳で、母体の感染によって異常児が出生するかどうかを判断する際の一つのモデルを提供したともいえる。ただ、胎内感染が成立したとしても児がCRSになるかどうか判らない。この点が今後解明しなければならぬ重要な課題である。

母体の風疹の不顕性感染を知るために特異的IgM抗体の検出が行われているが、特異的IgM抗体陽性がただちに最近の感染を意味している訳ではないことが判り、感染時期の特定にAvidity Index (AI) が導入され、感染時期の推定に際して少し精度が増した⁹⁾。今後、標準的なAI測定法を確立するとともに商業検査機関でもできるようにすることが課題である。

昨年、CRSが年間10例も報告され、それまでの年間1例以下に比べると急増したといわざるを得ない。風疹に対する免疫をもたない若い女性が増えているためと地域的な小流行があるためであり、これに対する対策は急を要する。

CRSの発生を防ぐ対策としては、生殖年齢の女性に免疫を賦与する戦略と環境から風疹ウイルスを排除する、つまり風疹の流行をなくすという戦略の二つがある。英国や日本は前者を、米国などは後者を採用するなど、国によって採用された戦略が異なっていたが、結果的には後者の方が有効であることが判明した。しかし、わが国の現状を考えると、この両方を強力に推進することが必要である。さて、新たな問題として再感染によるCRSの発生が浮上してきた。結局この点を解決するには、環境から風疹ウイルスをなくすしか方法はなく、そのための具体的な戦略を早急に立てる必要がある。

2. B型肝炎ウイルス

血清肝炎の有力な原因としてのオーストラリア抗原(後のHBs抗原)が世界に先がけてわが国で発見されたこともあり⁵⁾、B型肝炎の母子感染に関してはわが国は世界をリードしてきた⁶⁾。HBe抗原陽性の場合に高率に母子感染するだけでなく、その大部分がHBウイルスのキャリアになることを発見したことはリスク群を特定したという点で重要な発見であった。次いで、HBIGとHBワクチンによる母子感染予防法を確立し、これを国の事業として1986年より開始したことは世界に誇れるものであった。

その効果は推定で、毎年約3,700例のHBウイルスキャリア児が誕生していたものを約420例までに減らすことができたというすばらしいものである。しかし、このような処置を受けた子どもが一生涯キャリアにならないかどうかは判らない。幸い今のところ、小学校高学年位までは効果があるようであるが、この子達が成人したときにどうなるかを見届ける必要がある。最近、HBワクチンと共にHBIGを投与された児では免疫記憶が障害されているらしいという論文が報告された⁷⁾。わが国でも検討するべきであろう。

3. サイトメガロウイルス (CMV)

CMVは母子感染する病原体の中でもっとも頻度が高いにもかかわらずその臨床的意義は不明な点が多い。わが国でのデータで0.4%に胎内感染するといわれているので、わが国は毎年5,000例の胎内感染児が生まれていることになる⁸⁾。おそらく、そのうち10%位は難聴などの障害を残しているのではないかと思われる。しかし、本当の姿が判っていないので早急に明らかにする必要がある。

CMV感染において二つの大きな課題がある。

一つは、胎内感染のリスク因子である。妊娠中のCMVの初感染にリスクが高いといわれてきたが、必ずしもそれだけではないことが明らかになっている。CMVにはいろいろな株があり、株が違えばすでに免疫があっても胎内感染が成立してしまうというのである⁹⁾。この報告はワクチン戦略による母子感染防止に対して大きな問題をなげかけたものの、免疫があれば母子感染の70%は減らせるという報告もあるので、ワクチン開発にもそれなりの意味があると考えている¹⁰⁾。

もう一つの重大な課題が、胎内感染の結果が無症候で終わるものと症候性になる場合があるが、どのような場合に症候性になるのかのリスクが判っていない点である。児のウイルス量が

関係しているらしいが、この点をわが国でも明らかにする必要がある。21世紀の母子感染の最大の課題はCMVの母子感染の実態を明らかにすると共にその予防対策を確立することではないかと思っている¹¹⁾。

4. 単純ヘルペスウイルス (HSV)

HSVの母子感染により発生することが多い新生児ヘルペスは、有効な抗ウイルス薬があるにもかかわらずその30%は死亡か重症な障害を残す。妊娠中HSVに感染しても胎内感染することはほとんどないと考えてよく、新生児ヘルペスのおもな感染経路が産道感染であることは帝王切開で分娩した例には新生児ヘルペスの発症例が有意に少ないことから判る¹²⁾。

筆者は、分娩時に性器ヘルペスの症状があれば帝王切開分娩がよいと考えている。ただ、初感染ではHSVを産道から約1カ月間、再発では1週間分離した例のあることから、初感染では発症後1カ月以内、再発では1週間以内の分娩は帝王切開が無難ではないかと考えている¹³⁾。実は分娩中に再発している場合でも新生児ヘルペスの発症はないとの報告もあり、再発型性器ヘルペスを合併する妊婦から生まれた児の新生児ヘルペス発症率とそのリスクについて今後検討して対応策を再検討する必要がある。最近、再発をくり返す例では妊娠10カ月に入った所でアシクロビルを継続的に投与して再発を抑制して帝王切開分娩を減らすことができたという報告がなされた。しかし、筆者の経験では再発型性器ヘルペスをもっている妊婦で妊娠中に再発した例でもこのような処置をしなくても1例も新生児ヘルペスになったことはないので、アシクロビルの妊娠末期の継続投与の必要性に疑問を抱いている。再発型性器ヘルペス患者は、高い中和抗体を有していることが多いので、これが児に移行するので児を感染から守るのである。新生児ヘルペスの発生のハイリスク群は分娩前後の初感染であることは確かで、初感染

では母体に抗体が産生されておらず、児を守る移行抗体がないうえに、また一般にウイルス量も多いからであろう¹²⁾。新生児ヘルペスを発症した児を出産した母親の70%は無症候であるといわれており、予防対策をたてることがとても難しい。

いずれにしてもHSVの母子感染にはブラックボックスが多い。

最近筆者らは、HSV-2の母子感染が成立した例で母と子から分離したHSVのDNAを分析したところ、母体に感染しているHSV-2の一つのクローンが児に感染していることを報告した。しかも、このHSVは母体から分離したHSVと異なって39℃でもよく増殖することが判った¹⁴⁾。HSVの母子感染の機序の解明に役立つかもしれない。

今後の課題

1. 母子感染の研究の課題 (表1)

最後に筆者の考えている母子感染予防のために行わなければならない研究のステップと現在までの達成度をウイルスごとに表にしてみた(表1)。

まず、母子感染の実態と頻度の疫学的調査を行うことによりそのウイルスの母子感染における重要度を検証する必要がある。

次に感染経路や母子感染のリスク因子の抽出などの感染病理を研究することが予防戦略を考えるうえで必須である。さらに、予防対策が確立できているかどうかと最後に臨床的な重要度についての筆者の考えも付け加えた。

○印をつけたものは、緊急に研究する必要があるものである。研究がかなり進展している風疹、HIV、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HTLV-1はいずれも厚生労働省の研究班が設けられたものである。いかに厚労省の財政的支援が重要であるかを如実に物語っており、緊急を

表1 ウイルスの母子感染とその研究課題

		実 態 と 頻 度	感 染 病 理	リ ス ク 因 子 の 抽 出	長 期 予 後	予 防 対 策	臨 床 的 重 要 度
胎 内 感 染	風疹ウイルス	B*	A'	A	B	A	A
	サイトメガロウイルス	◎	C	◎	◎	◎	A
	パルボウイルス B19	◎	B	◎	◎	◎	B
	単純ヘルペスウイルス	C	C	C	C	C	C
	水痘・帯状疱疹ウイルス	◎	C	◎	◎	C	C
	コクサッキーウイルス	C	C	C	◎	C	C
	インフルエンザウイルス	C	C	C	◎	C	C
分 娩 時 感 染	単純ヘルペスウイルス	◎	C	◎	C	◎	A
	HIV	A*	B	B	B	A	A
	B型肝炎ウイルス	A*	A	A	◎	A	A
	C型肝炎ウイルス	◎*	C	◎	◎	◎	A
	ヒト乳頭腫ウイルス	◎	C	◎	◎	C	C
母 乳 感 染	HTLV-1	A*	B	◎	◎	A	A
	サイトメガロウイルス	B	B	C	C	C	C

- 1) 研究の達成度 A：大体解明されている, B：ある程度まで解明されている, C：ほとんど不明.
- 2) ◎は緊急性のあるもの
- 3) *は厚生労働省の研究班のあったもの

要する研究課題に対して厚労省からの支援を切に望むものである。

2. 登録制度の設立と前方視的研究

母子感染を研究するには症例の集積が必須であるが、もともと母子感染により児に障害をもたらす頻度はそれ程高くないので、症例を集めて検討するためには、全国レベルで症例を集める必要がある。

ドイツとイギリスの2カ国の共同研究により何と1,739例もの妊娠中の水痘罹患例を集め、その児への影響を詳細に検討している報告を手本にしたい¹⁰⁾。できれば、韓国、中国、東南アジアの諸国と共同研究により多くの症例を集めて研究したいものである。少なくとも日本の国

内だけでも登録制度を早急に確立したい。

母子感染の影響は小児科だけでなく、眼科、耳鼻科、内科に及ぶことが判っているので、他科の医師も交えてのチームを作る必要がある。

大切なことは、ウイルス感染した妊婦から生まれた児について前方視的に追跡をすることである。こうしないと母子感染の真の姿は判らない。

従来から問題になっているサイトメガロウイルス、HIV、トキソプラズマ（ウイルスではないが）だけでなく、母体のコクサッキーウイルス感染による児の心疾患の可能性、母体のインフルエンザウイルスによる成人の神経疾患、パルボウイルス B19 による小児の中樞神経疾患の可能性など、ぜひ長期予後を含め今後明らかにして