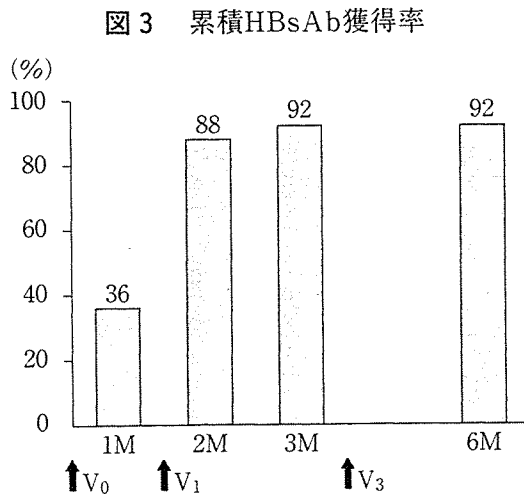


ためである。

HBVは生後二四時間以内に初回接種、以後一カ月目、三カ月目に追加接種を行った。生後六カ月における成績を図3に示したが、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の一例を含めてすべて初回・追加、計二回のワクチン接種で生後三カ月までに自前のs抗体を獲得し、生後三カ月における二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



母HBeAg陰性の場合 (V<sub>0,1,3</sub>): 児HBsAb獲得率99.0% (101/102).

表4 多施設共同研究成績

	n	能動免疫獲得	キャリア化	有害事象
当科方式	135	95.6%	3.0% <sup>*1</sup>	1.7%
厚生省方式	372	95.7%	3.8% <sup>*2</sup>	1.8%

\*1: 2例 non responder, \*2: 1例 non responder.

\*3: 両群間に有意差 (P<0.05) なし.

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、生後二四時間内ワクチン接種を骨子とする当科方式やそれに準ずる米国アトランタのCDC方式に臨床的エビデンスを与えるものである。

(4) 厚生省方式と当科方式の比較

われわれは一九八四年に生後二四時間以内受動(HBIG)・能動(HBワクチン)免疫併用法(当科方式)を発表したが、そのプロトコールを一九八六年に出された厚生

省方式と比較して図2に示した。

その骨子は初回HBワクチンをHBIGとともに生後二四時間内に接種し、そのことによってヒト血漿製剤であるHBIG投与を一回に止めた点にある。すなわち、HBワクチンを生後二四時間以内に開始することによって、自前のs抗体獲得が生後三カ月までに可能となり、HBIGの追加投与は不要となり、他方、厚生省方式では初回HBワクチン接種を生後二カ月まで待つことによってHBIG二回投与が必要になったといえよう。

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4)。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。

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、われわれが当科方式を推奨する理由はなぜで

あろうか。まず、当科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当科方式では母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な原因とされるC型肝炎ウイルスの検査でさえ、一九八九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。

一方、産後のキャリア母にとって通院回数は一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二カ月から始める厚生省方式は不利である。

当科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一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二

表5 厚生省方式とその比較

	特別通院	HBIG	医療資源*	対策洩れ**
当科方式	0	1	—	なし
厚生省方式	3	2	+3億2,000万円	30%

\*:母eAg陽性のみ(eAg陰性を加えれば3倍).

\*\* : 1施設(紹介なし), 1医師・特別通院なし.

表6 HCV母子感染報告\*1

著者	年	n	キャリア化児(%)	sALT↑(%) <sup>*2</sup>
Inaba N, et al	1993	12	1 (8.3%)	1 (100%)
Ouchi K, et al	1993	12	—	—
Kurachi O, et al	1993	15	—	—
Inaba N, et al	1994	57	3 (5.3%)	3 (100%)
Ohto H, et al	1994	37	4 (10.8%)	4 (100%)
Yoshizawa K, et al	1995	88	2 (2.3%)	記載なし
Xiong SK, et al	1998	65	4 (6.2%)	2 (50%)
Inaba N, et al	2001	82	6 (7.3%)	4 (67%)
計		368	20 (5.4%)	14 (70%) <sup>*3</sup>

\*1:前方視的研究, 母非HIVキャリア, RNA検索

\*2: sALT>110 IU/l.

\*3: Yoshizawa K, et alの2キャリア化児は除外した.

回節約される。新生児のHBVワクチン接種より二回目の追加ワクチン接種は省略可能であり、そうならば、将来この予防法はキャリアア妊婦の出産に関わった産科医(または同施設の小児科医)のみで対応可能となる。厚生省方式では生後二カ月からワクチン接種を開始するために、出産に関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ア母の「理解の程度」と「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ピットフォールの現状は、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。平成一四年度における出生数、二〇〇〇〜三九歳の女性人口にお

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の料金などを根拠とした大変雑駁な試算であるが、当科方式ではおよそ一児当たり四万七〇〇〇円、全国では年間三億二〇〇〇万円の医療資源削減が可能であり(表5)、母e抗原陰性症例も含めれば約一〇億円の節約が可能となる。

(5)まとめ

米国CDCが一九八八年に出したe抗原陽性妊婦からの出生児におけるキャリア化予防推奨案は、二回目の追加接種(計三回目)が生後六カ月目に血中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、ほぼ当科方式に一致しており、これらの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・経済的な当科方式の採用と推進を展開してきた。一昨年、厚生労働科学研究森

島班により、予想していなかった厚生省方式のピットフォールが判明したが、「対策洩れ」を未然に防ぎうる「当科方式」が、母子感染による児キャリア化対策に少しでも役に立てればと思う。

二、HCVキャリア妊婦とその出生児の管理指導指針

厚生労働科学研究白木班では、過去三年間HCV母子感染における調査研究を行い、HCV母子感染の自然史を明らかにするとともに、キャリア妊婦と出生児の管理指導指針を日本小児科雑誌に発表した。その抜粋を以下に紹介する。

(1)HCV母子(垂直)感染の自然史

HCV母子感染率は、以前考えられていたほど低率ではなく(表6)、約一〇%に達することが判明した。感染した児は生後一〜三カ月頃までHCV-RNA陽性となり、しばしば軽度の血清トランスアミナーゼ(ALT, AST)上昇を示すが、劇症肝炎を発症したとの報告はなく、外観的には無症状

表7 HCV 母子感染リスクファクター

有意差あり
①母HIV/HCV重複キャリア(43.2%)
②母IVDU(静脈内麻薬常習者)(44.4%)
③妊婦分娩時sALT上昇*1(40.0%)
④妊婦分娩時HCV RNA コピー数/ml*2
(⑤経膈分娩)
有意差なし
①母HCV genotype*1
②母乳哺育期間*1

\*1: Inaba N, et al および Xiong SK, et al.

\*2: Yoshizawa K, et al.

( ): 母子感染率.

で成長・発育にも影響がない。母子感染児のおおよそ三〇%は生後三年頃までに、自然経過で血中HCV-RNAが陰性となる。ただし、体内からウイルスが完全に排除されたか否かはまだ明らかでなく、その後には再陽性化する可能性は否定されていない。母親からの移行抗体は出生児体内に生後一二月過ぎまで残ることもあり、母子感染の有無はHCV-RNA検査が必要である。

## (2) HCV母子感染に関する要因

HCV-RNA量の変動について

は常に念頭に置くべきであるが、妊婦HCV-RNA陽性(特に分娩周辺)は、少なくとも母子感染の必要条件である。事実、現在までHCV抗体陽性・HCV-RNA陰性の妊婦からの出生児に母子感染の報告はない。キャリア妊婦血中HCV-RNA量高値( $>10^6$  copies/ml)やHIVとの重複感染が母子感染リスクファクターとする報告が多い。一方、母乳哺育、妊婦の輸血歴、肝疾患歴、肝機能異常、HCVのゲノタイプなどは母子感染との関連がみられず、第一子とその後生まれる児のHCV母子感染の有無との間にも一定の関係は認められない(表7)。

また、血中HCV-RNA量高値群であっても、陣痛発来前の予定帝王切開群では感染率が確かに低い。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、必ずしも推奨はできない。

### (3) 妊婦の検査と管理指導

HCV抗体検査は輸血歴、

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行う。検査結果は直接妊婦本人に通知する。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。

以上が研究班のコンセンサスであるが、産科領域では、次に述べる医療機関内感染予防策として、全妊婦HCVスクリーニングが推奨されている。

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、肝障害ならびにウイルス血症の有無を判定する。HCV-RNA陽性の場合、可能であれば妊娠後期に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。ただし社会的状況を十分考慮する必要がある。③母子感染に関する説明(母子感染率、感染要因、児の経過、治療、妊婦自身の管理など)に関して十分にを行い、不安を除去する必要がある。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十分注意する必要がある。

### (4) 出生児の検査と管理指導

(1) 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出生後三〜四カ月に血清トランスアミナーゼ、HCV-RNAを検査する。陽性の場合には再度検査して確認する(臍帯血や生後一カ月以内での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生後三〜四カ月でHCV-RNAが陽性の場合には、生後六カ月以降半年ごとにトランスアミナーゼ、HCV-RNA、HCV抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。

④持続感染例ではトランスアミナーゼ、HCV-RNA量は変動す

るので、複数回の検査で状態を判定する。

⑤ HCV-RNA 陰性化例では乳児期に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。

⑥ 生後三〜四カ月で HCV-RNA が陰性の場合、生後六カ月、一〜二カ月の時点で HCV-RNA を検査し、陰性を確認する。できれば生後一〜八カ月以降に HCV 抗体陰性化を確認し、フォローを中止する。

⑦ 母子感染例の約三〇%は三歳頃までに血中 HCV-RNA が自然に消失するので、原則として三歳までは治療を行わない。三歳以降にトランスアミナーゼ値上昇が六カ月以上持続ないし変動する症例においては、トランスアミナーゼ値の経過、HCV-RNA 量、HCV serotype、肝生検所見からインターフェロン投与などの適応も考慮する。

⑧ 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。

(2) 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への対応に準ずるが、出生後一年までの検査は省略して、生後一〜八カ月以降に 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 抗体陽性ならば HCV の感染があったと考え、HCV-RNA およびトランスアミナーゼの検査を行って、感染が既往か現在も続いているかを確認する。

[文 献]

- 1) Inaba N: Acta Obstet Gynaecol Jpn 31: 1862, 1979. 2) 稲葉憲之, 他: 産婦の世界 36: 267, 1984. 3) 稲葉憲之: 日産婦会誌 45: 836, 1993.
- 4) 森島恒雄: ウイルス母子感染防止に関する調査研究, わが国における B 型肝炎 母子垂直感染防止の現状と問題点—全国調査から—平成 13 年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書, 2004. 5) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長: B 型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について, 雇児母発第 0427003 号, 2004. 6) 白木和夫, 他: 日小児会誌 109: 78, 2005.



獨協医科大学病院長  
稲葉 憲之

## 楽しくも辛かった マツケレレ大学訪問

りである。日本の医師の待遇は給与・労働面からすると開発途上国並みであり、その成果はWHOの指摘を待つまでもなく、世界のトップである。しかし、上には上があるものだと考えさせられた。いずれにしろ、二カ月近く経過したが、未だに諸条件の調整に悪戦苦闘している状態である。

八月初旬一週間程ウガンダ共和国の首都カンパラにある国立マツケレレ大学医学部産婦人科を訪問した。HIV、HBV母子感染に関する共同研究打ち合わせが目的である。同大学はウガンダのみならず東アフリカ中から俊秀が集まる名門であるが、同教室のムゲルワ医師が年来の友人であり、HIV陽性妊婦もB型肝炎ウイルスキャリア妊婦もわが国に比べれば格段に多いのでご協力を仰げば研究の進行も格段に早まるのではとの期待もあった。

ウガンダといえば、皆さんはすぐにイディ・アミン大統領が脳裏に浮かぶであろう。そう、そのウガンダである。首都カンパラは赤道直下とはいえ、標高一、一五〇メートルの高地に位置しており、直射日光にさえ注意すればむしろ快適なくらいである。しかし、日本での各種感染予防手続きには閉口した。黄熱病のワクチン接種は東京の一箇所、それも

週一、時間厳守であり、時間を作るのに難儀した。マラリア予防薬の内服は出発一週間前より毎週一回服用し、帰国後も四週間内服を続けなければならぬ。説明書には失明の可能性があるなどと恐ろしいことが記されており、家内ともども辟易した。

さて、共同研究である。旧知のムゲルワ医師もおり、薬品、検査費用など全て研究費から賄うので順調に共同研究を始められるものと樂觀していたが、事はそう簡単ではないことを思い知らされた。彼等の医療状況、特に病院の設備の差、そして圧倒的な患者の数、何しろ大学病院での年間分娩数が二万に達するのである。当医大では手術数が多いとは言え、同じような医師数で年間の分娩数はやと千である。これでも最近の産科希望者の減少、増加する産婦人科医の産科撤退、産婦人科医の高齢化、等々で県内の周産期母子総合医療センターとしては精一杯の頑張

最後の二日間は同行の家内、教室の林田志峯医師とクイーン・エリザベス国立公園への小旅行を楽しんだ。途中の田舎ホテルで食べたカレーライスの「お米」に問題があったように、カレーライスを選んだ小生だけが激しい食中に陥り、ホテルに籠りきりになった。しかし、帰路、正に公園内を抜けようとする寸前で木の葉をもりもり食している三頭のアフリカ象に出くわし、仰天した。動物園でもこんな近くでアフリカ象を見たことは無く、歳を忘れて大感激した。それまで何となく損をしたような気がしていたが、一瞬にして気が晴れ、ウガンダの太陽と人々のヒマワリのような笑顔が心に焼き付いた。

筆を擱くにあたり、お世話になったマツケレレ大学医学部長、産婦人科教授、前産婦人科学会長、なによりもムゲルワ先生の素晴らしいご家族に謝意を表したい。

## 臨床 経験

### 当院における生殖補助医療技術の変遷と成績

北澤正文\* 野口崇夫\* 中野貴史\* 河津剛\*  
星野恵子\* 三ツ矢和弘\* 深澤一雄\* 稲葉憲之\*

当院で行われてきた不妊治療の変遷と、近年の治療成績をまとめたので報告する。当院不妊外来を受診しARTを施行した患者を対象とし、各ARTの妊娠率について検討した。AIHは、周期あたりの妊娠率：26.1%、患者あたり：32.8%であった。GIFTは、周期あたりの妊娠率：43.9%、患者あたり：44.3%であった。IVF-ETは、採卵周期あたりの妊娠率：42.3%、患者あたり：52.1%であった。ICSIは、採卵周期あたりの妊娠率：44.2%、患者あたり：52.4%であった。凍結融解胚移植は、解凍あたり23.5%の妊娠率であった。凍結融解胚移植以外のARTの成績は良好で満足出来る結果であった。

#### はじめに

体外受精・胚移植 (in vitro fertilization and embryo transfer ; IVF-ET) が Edwards と Steptoe の手により初めての成功例が報告されて以来すでに20年以上が経過し、現在幅広く不妊治療に応用されるようになった<sup>1)</sup>。1974年に獨協医科大学病院が開院し、当初より不妊症患者に対しさまざまな治療を行ってきた。その内容は時代の変遷に伴い大きく変化、進歩してきた。そこで当院開院30年の今年、これまで当院で行われてきた不妊治療の変遷と、近年の治療成績をまとめたので報告する。

#### 1. 対象と方法

当院不妊外来を受診しARTを施行した患者を対象とした。人工授精 (artificial insemination

with husband's semen ; AIH) は1974年の当院開設以来行われてきたが、確かな記録のある1994年から2003年までの10年間450例を対象とした。配偶子卵管内移植 (gamete intrafallopian transfer ; GIFT) は、1987年から1992年までの6年間に行われた122例を対象とし、体外受精胚移植 (IVF-ET) は、1988年から2003年までの16年間969例を対象とした。また、顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection ; ICSI) は、1997年から開始され、2003年までの7年間に施行された315例を対象とした。

凍結融解胚移植は2000年から緩慢凍結法で開始し、2002年からは急速法であるガラス化法 (Vitrification法) を採用、実際に胚移植の行われた2001年から2003年の3年間にわたって行われた17例を対象とした。排卵誘発方法は、AIHにおいて主にhMG+hCG療法を採用し、GIFT、IVF、ICSIなどは基本的にGn-RHaを併用したlong protocol法でのhMG+hCG療法を採用し固定日採卵で行った。

\*Masafumi KITAZAWA, Takao NOGUCHI, Takashi NAKANO, Takeshi KAWATSU, Keiko HO-SHINO, Kazuhiro MITSUYA, Ichio FUKAZAWA, Noriyuki INABA

獨協医科大学産科婦人科

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

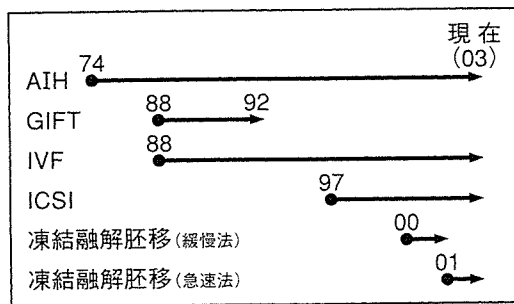


図1 当院における不妊治療の変遷

## II. 成績

当院における不妊治療の変遷を次に示す(図1)。開院当初の不妊治療は、AIHが主な治療法の柱であった。その後1987年よりGIFT、1988年からはIVF-ETが行われ始め不妊患者にとって飛躍的に妊娠の可能性が高まった。しかしGIFTに関しては全身麻酔下に腹腔鏡で行うため、大学病院という大規模病院のシステム上の問題で手術室確保が難しく1992年を最後に行われなくなった。そのためIVF-ETと1997年から始まったICSIが不妊治療の中心となりその流れは現在まで続くことになる。そして体外受精の普及に伴い多胎妊娠の増加が問題となって来たため、余剰卵の保存および移植胚数の抑制を目的に進歩した胚凍結および凍結融解胚移植を2000年より開始。現在ではガラス化法による胚凍結を行っている。

AIHについては10年間の成績を見てみると(表1)、450例567周期に施行し、妊娠数148例で周期あたりの妊娠率は26.1%、患者あたりでは32.8%であった。

GIFTは1987年に4例施行しているが妊娠例はなかった(表2)。その後徐々に妊娠率は上昇し最後の年になる1992年には患者あたりの妊娠率は68.8%にまでなったが、先に述べたようにさまざまな理由により当院では行われなくなった。

IVF-ETの成績を次に示す(表3)。1988年から969例1195周期に施行し採卵あたり平均42.3%の妊娠率である。これは日本産科婦人科学会から報告されている国際平均妊娠率と比較

しても常に高い妊娠率であった。

ICSIの成績を次に示す(表4)。1997年から315例373周期に施行し、採卵あたり平均44.2%の妊娠率であった。こちらもIVF-ET同様国際平均妊娠率と比較して高い妊娠率であった。

凍結融解胚移植は2000年より凍結がはじまり、実際に融解移植が始まったのは2001年以降で、症例数は少ないが17例に対し17解凍胚移植を施行し、解凍あたり23.5%の妊娠率であった(表5)。

IVF・ICSI-ETでの多胎妊娠は不妊治療を行ううえでの大きな問題である。当院でも最も多いときで40%を超える多胎妊娠率を記録したが、2001年では17.4%、2002年では12.9%と減少してきている(表6)。

## III. 考案

体外受精の基礎研究は、1878年のウィーンのSchenkによるウサギ卵胞卵を用いた受精実験が最初とされ、空白期間はあるものの丁度100年の年月を経て1978年7月25日EdwardsとStephoeの手によりついに世界初の体外受精児Louise Brown嬢が誕生した。これ以降、不妊治療技術いわゆる生殖補助医療技術は現在に至るまで飛躍的な進歩を遂げてきた。

今回われわれは当院開設30年周年を迎えるにあたり、これまで当院で行われてきた不妊治療の変遷と近年の治療成績をまとめてみた。

開院当初不妊治療はAIHが主な治療であった。GIFT、IVFが不妊治療の柱となるまでの約15年間は、自然周期でのタイミングAIHであり、精子の調整も行っていなかったため妊娠率も低迷していた。しかし、GIFT、IVFなどのARTが導入されてからは、hMG+hCGでの排卵誘発法や精子洗浄濃縮法を応用した精子調整法を取り入れ、AIHでの妊娠率も格段に向上した。一般に自然周期でのタイミングAIHの妊娠率は10%以下である。しかし、1998年にわれわれが報告した固定日AIHの成績では、

表 1 AIH の成績

	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	合計
患者数	30	44	52	56	47	55	44	33	37	52	450
周期数	34	57	63	64	56	77	55	41	51	69	567
妊娠数	10	16	14	18	15	19	13	8	15	20	148
妊娠率 (%) (対周期数)	29.4	28.1	22.2	28.1	26.8	24.7	23.6	19.5	29.4	29.0	26.1
妊娠率 (%) (対患者数)	33.3	36.4	26.9	32.1	31.9	34.5	29.5	24.2	40.5	38.5	32.8

表 2 GIFT の成績

	87	88	89	90	91	92	合計
患者数	4	15	19	32	37	16	122
採卵回数	4	17	20	40	36	16	133
GIFT 回数	4	10	19	38	36	16	123
妊娠数	0	3	4	16	20	11	54
妊娠率							
対患者 (%)	0.0	20.0	21.1	44.4	54.1	68.8	44.3
対 GIFT (%)	0.0	30.0	21.1	42.1	55.6	68.8	43.9

表 3 IVF の成績

	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	合計
患者数	14	39	36	46	100	109	110	106	99	61	50	45	51	36	37	30	969
採卵周期数	38	61	38	49	127	121	162	130	114	71	58	54	56	39	41	36	1,195
胚移植 周期数	22	43	30	42	117	110	134	111	108	69	56	49	55	37	39	32	1,054
妊娠数	2	4	13	21	50	60	60	55	63	28	33	32	31	22	14	17	505
妊娠率 対採卵 (%)	5.3	6.6	34.2	42.9	39.4	49.6	37	42.3	55.3	39.4	56.9	59.3	55.4	56.4	33.3	47.2	42.3
妊娠率 対移植 (%)	9.1	9.3	43.3	50	42.7	44.8	44.8	49.5	58.3	40.6	58.9	65.3	56.4	59.5	35.9	53.1	47.9
妊娠率 対患者 (%)	14.3	10.3	36.1	45.6	50	54.5	54.5	51.9	63.6	45.9	66	71.1	60.8	61.1	35	56.7	52.1
国際平均 妊娠率	—	—	—	—	32.3	22.4	21.1	25.3	22.6	21	21.1	27.6	26.2				



表4 ICSIの成績

	96	97	98	99	00	01	02	03	合計
患者数		41	51	52	44	51	41	35	315
採卵周期数		51	63	63	48	61	48	39	373
胚移植 周期数		46	60	61	46	59	44	38	354
妊娠数		21	35	32	19	35	9	14	165
妊娠率 対採卵 (%)		41.2	55.6	50.8	39.6	57.4	18.8	35.9	44.2
妊娠率 対移植 (%)		45.7	58.3	52.4	41.3	59.3	20.5	36.8	46.6
妊娠率 対患者 (%)		51.2	68.6	61.5	43.2	68.6	22.0	40.0	52.4
国際平均 妊娠率	18.5	20.4	20.2	26.6	21.6				

表5 凍結融解胚移植の成績

	00	01	02	03	合計
患者数	0	1	9	7	17
解凍数	0	1	9	7	17
胚移植数	0	0	7	7	14
妊娠数	0	0	2	2	4
妊娠率 対解凍 (%)	0	0	22.2	28.6	23.5
妊娠率 対移植 (%)	0	0	28.6	28.6	28.6
妊娠率 対患者 (%)	0	0	22.2	28.6	23.5

AIHあたりの妊娠率24.2%，患者あたりの妊娠率では34.2%と，IVFでの妊娠率に引けを取らない成績となった<sup>2)</sup>。AIHについては，排卵誘発法など施設間で方法が大きく異なるため，単純に比較はできないと思われるが比較的高い妊娠率ではないかと自負している。

1984年，Aschらにより報告されたGIFTは<sup>3)</sup>，*in vitro*で受精の起こるIVFに比べより生理的な受精が卵管内で行われるため妊娠率が高く，本邦でも1986年に，田中らにより初の成

功例が報告された<sup>4)</sup>。当院でも1987年よりGIFTを開始し，翌年の1988年に初の成功例が出て以来，年を追うごとに妊娠率を伸ばし，1992年には一時70%近い妊娠率となった。

このような高い妊娠率を得られた背景には，以前に報告した<sup>5)</sup>が排卵誘発法，移植カテーテル，卵の前培養，移植技術（3点法etc）などの改良が効を奏したと思われる。しかし，残念ながら諸事情により当院でのGIFTはこれ以降行われなくなった。GIFTは良好な妊娠率を得られる可能性が高いARTの一つの方法だが，近年では全国的に見ても下火になっているのが現状である。

しかし，GIFTとほぼ同時進行でスタートしたIVFは年々妊娠率が増加し，1996年度においては採卵あたりの妊娠率は55.3%，移植あたりでは58.3%，患者あたりに至っては63.6%と極めて高い成績を残すことができた。これに関しては受精着床会誌に報告した<sup>6)</sup>。これら高い妊娠率は2001年度まで維持できたが，2002年に入り妊娠率は一時低下した。この原因に関しては，不妊治療グループ内での人事が関係しているように思われた。培養液などの培養環境も重要な一因だが，技術習得と熟練という人的努

表 6 IVF,ICSI での多胎妊娠

	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	合計
妊娠数	60	60	55	63	49	68	64	50	57	23	31	580
単胎	53	40	47	52	44	53	52	27	31	19	27	392
双胎	7	20	8	11	5	14	12	23	26	4	3	126
品胎以上	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
多胎率(%)	11.7	33.3	14.5	17.5	10.2	22.1	18.8	46.0	45.6	17.4	12.9	22.1

力の重要性を再認識させられた結果であった。この結果は、ICSI の成績を評価する上でも当てはまる、1997 年に開始した ICSI の成績も 2002 年度に極端な低下をみせた。一人医師が ICSI の特殊技術を完全に習得し、一人だけで作業を行えば、成績は高い位置で安定すると考えられる。しかし、大学病院という教育機関において、人材育成を優先した結果、技術習得と熟練に時間が掛かり成績の低下に繋がった可能性が高い。今回の結果は、如実にこれを裏づけるものと考えている。

凍結融解胚移植においてはまだ日が浅く、また、症例数は少なく十分な考察はできないが、妊娠例はすべて急速凍結法(ガラス化法)であった。

最後に、多胎妊娠に関する問題であるが、過去 40 年の多胎出産数の推移<sup>7)</sup>は、双胎において 1950 年代の約 1.5 倍、品胎以上では約 6 倍に増加しており、1990 年代から急激に増加している。これは hMG 製剤の使用による過排卵刺激や体外受精の普及といった ART の進歩によってもたらされ、その結果周産期管理においてハイリスク妊婦が増加している。以前からわれわれは多胎妊娠予防の観点から、至適移植胚数に関する考えを受精着床会誌などに報告してきた<sup>8)9)</sup>。しかし、われわれの意に反し、2000 年、2001 年と続けて 40% を超える多胎妊娠率となってしまった。多胎妊娠の問題を脳裏に浮かべながら、妊娠を優先させた結果であると反省

している。不妊に悩む患者さんに対して効率良く妊娠させ、多胎妊娠をいかに防ぐかが今後われわれに課せられた重要な問題であることを改めて痛感させられた。

## 文 献

- 1) Steptoe PC, Edwards RG : Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 2 : 366, 1978.
- 2) 北澤正文, 正岡 薫, 稲葉憲之 : 当科における固定日 AIH の成績. *産婦の実際*, 47 : 917-920, 1998.
- 3) Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, et al : Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer. *Lancet*, II No.1034-1035, 1984.
- 4) 田中 温, 戸枝通保, 長沢 敢, 他 : 腹腔鏡下配偶子卵管内移植により妊娠・分娩に成功した症例. *日産婦誌*, 38(6) : 959-960, 1986.
- 5) 正岡 薫, 北澤正文, 渡部秀哉, 他 : 私はこうして不妊患者を治療している GIFT. *産婦治療*, 65 : 556-559, 1992.
- 6) 根本 央, 正岡 薫, 河津 剛, 他 : IVF-ET の妊娠率は GIFT をこえたか. *受精着床誌*, 15 : 33-35, 1998.
- 7) 今泉洋子 : 多胎妊娠の疫学. 平成 10 年度厚生科学研究「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方に関する研究」報告書(矢内原巧編), pp74-89, 厚生省, 東京, 1999.
- 8) 正岡 薫, 根本 央, 稲葉憲之, 他 : 胚の形態的 Grading からみた多胎妊娠防止のための至適移植胚数の検討. *受精着床誌*, 14 : 152-155, 1997.
- 9) 正岡 薫, 河津 剛, 稲葉憲之, 他 : 移植胚の累積スコアによる IVF-ET の予後判定-着床率を反映した新しいスコアリング・システムの設定-. *受精着床誌*, 15 : 194-197, 1998.

## 研究報告

## 妊婦における麻疹抗体保有状況

Shoda Akiko

庄田亜紀子<sup>1)</sup>

Saika Shizuko

斉加志津子<sup>3)</sup>

Okazaki Takayuki

岡崎 隆行<sup>1)</sup>

Inaba Noriyuki

稲葉 憲之<sup>1)</sup>

Takayama Naohide

高山 直秀<sup>2)</sup>

Kato Tatsuo

加藤 達夫<sup>4)</sup>

Ichinohe Sadato

一戸 貞人<sup>3)</sup>

## 要 旨

近年、日本では麻疹を発症する成人が相対的に増加し、これとともに妊娠中や出産直後に麻疹を発症する女性や新生児麻疹の報告もみられる。これは、妊娠可能年齢の女性における麻疹抗体保有率および保有抗体価の低下に起因するものと推測されたため、妊婦における麻疹抗体価を測定した。麻疹HI抗体が陰性ないしHI抗体価8倍の妊婦は55.2% (254名/460名)を占めた。感度が高いといわれる麻疹PA抗体検査でも、PA抗体が陰性ないし抗体価128倍以下の妊婦が9.8% (45名/460名)みられ、また麻疹ウイルスに対する感染防御能を的確に知り得るとされる麻疹中和抗体検査でも、中和抗体が陰性ないし抗体価2~4倍の妊婦は全体の10.9% (50名/460名)であった。これら約10%の妊婦は麻疹に罹患する危険性があるばかりでなく、新生児に感染防御に十分な移行抗体を付与できないため、生まれた児が新生児期や乳児期に麻疹に罹患する可能性もある。妊娠可能年齢にある女性は、風疹抗体検査だけでなく、麻疹抗体検査も受け、抗体価が低い場合には、麻疹ワクチン接種を受けるべきである。

## 序 文

麻疹は麻疹ウイルスによって引き起こされ、高熱と発疹を伴う感染性疾患である。伝染力が強いので、麻疹ワクチンが導入される以前には、ほとんどの小児が罹患する典型的な子どもの病気であった。しかし、幼児への麻疹ワクチン接種率が上昇するにつれて、乳幼児の麻疹患者は減少している<sup>1)</sup>。一方、近年若年成人を中心に麻疹患者数の増加傾向がみられ<sup>2)</sup>、さらに成人麻疹の増加に伴い、妊婦麻疹<sup>3)</sup>、新生児麻疹<sup>4,5)</sup>や先天性麻疹<sup>6,7)</sup>の報告もみられる。成人麻疹の増加は、麻疹対策が進んで小児における麻疹感受性者数および感受性者密度が減少した結果、小児期に麻疹ワクチン接種を受けなくとも、麻疹に罹患せず成人年齢に達す

る者の数が増加したことに起因していると考えられている<sup>1,2)</sup>。われわれは、乳児麻疹、新生児麻疹、先天性麻疹患者の発生は、母親となる妊娠可能年齢にある女性での麻疹抗体レベルが低いことが原因であろうと推測して、妊婦における麻疹抗体を、本人の同意を得た上で調査した。

## 対象と方法

2004年6月1日から10月31日まで獨協医科大学産婦人科を受診した妊婦に、麻疹抗体検査に関する意義について十分な説明を行い、同意が得られた460名について麻疹罹患歴と麻疹ワクチン接種歴を聴取し、麻疹血球凝集抑制(HI)抗体、麻疹ゼラチン粒子凝集(PA)抗体、麻疹中和抗体を測定した。麻疹HI抗体価は株式会社エスアールエルに測定を依頼した。また、麻疹PA抗体価は測定キット(セロディア麻疹、富士レビオ)を用いて測定し<sup>8)</sup>、麻疹中和抗体価はB95a細胞を用い、

1) 獨協医科大学産婦人科 2) 東京都立駒込病院小児科  
3) 千葉県衛生研究所感染症学部 4) 聖マリアンナ医科大学小児科(現国立成育医療センター)

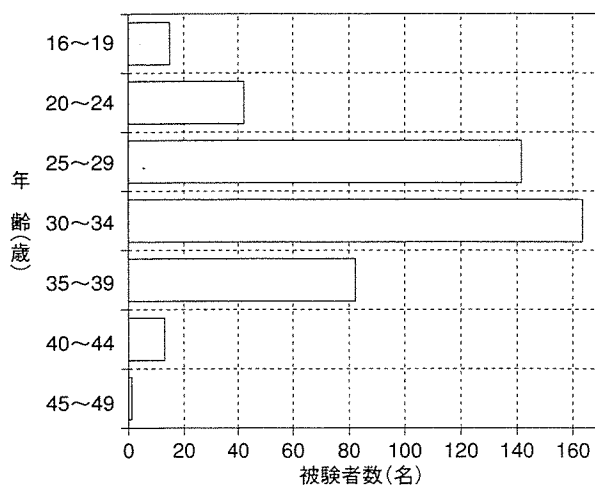


図1 被験者の年齢分布

Edmonston株をチャレンジウイルスとして、CPE法によって測定した<sup>9)</sup>。

HI抗体は、麻疹ウイルスの感染に関与する重要な膜蛋白質の1つである赤血球凝集蛋白に対する抗体である<sup>10)</sup>。HI抗体は、抗体価8倍以上が陽性であるが、8倍は弱陽性として抗体価16倍以上と区別した。PA抗体価は16倍以上あれば陽性であるが、PA抗体価64倍以下では必ずしも発病阻止できず、256倍以上のPA抗体価があれば、中和活性もみられるとされているので<sup>11)</sup>、PA抗体価16~128倍を弱陽性として、256倍以上と区別した。同様に、中和抗体価2倍以上は陽性であるが、麻疹ウイルスの抗原性に変化がみられ、最近流行している麻疹ウイルス株の中には中和抗体価4倍では*in vitro*で増殖を抑えきれない株があると報告されているため<sup>12)</sup>、中和抗体価2倍および4倍は弱陽性として、中和抗体価8倍以上の中和抗体陽性群と区別して集計・検討を行った。

## 成績

### 1. 年齢分布

調査対象者の年齢分布をみると、16~19歳が15名、20~24歳が42名、25~29歳が142名、30~34歳が164名、35~39歳が83名、40~44歳が13名、45歳以上が1名で、30歳代前半の女性が最も多く(図1)、平均年齢は30.4±5.2歳であった。

### 2. 妊婦における麻疹抗体価分布

調査対象者における麻疹HI抗体価分布は、8倍未満でHI抗体陰性と判定された者が141名で最も多く、8倍が113名、16倍が88名、32倍が68名、64倍が27名、

128倍が18名、256倍以上が5名と、抗体価が上がるにつれて次第に人数が減少した(図2左)。HI抗体価が陰性の者が全体の30.7%、および8倍で弱陽性の者が全体の24.6%で、両群で過半数を占めた。

麻疹PA抗体価の分布は、2,048倍が89名で最も多く、512倍と1,024倍がともに83名でこれに次いだ。また、抗体価が16倍未満でPA抗体価陰性と判定された者は5名(1.1%)、16倍から128倍の弱陽性者は40名(8.7%)であった(図3左)。

麻疹中和抗体価の分布は、32倍が104名で最も多く、16倍が95名、64倍が79名でこれに次いだ。中和抗体価2倍未満の中和抗体陰性者は13名(2.8%)、2倍および4倍の弱陽性者は37名(8.0%)であった(図4左)。

### 3. 妊婦における年齢群別麻疹抗体価

妊婦の年齢によって麻疹抗体価分布に差があるか否かを知るために、麻疹HI抗体価は8倍未満、8倍、16倍、32倍以上の4段階に、麻疹PA抗体価は128倍以下、256~512倍、1,024~2,048倍、4,096倍以上の4段階に、麻疹中和抗体価は4倍以下、8~16倍、32~64倍、128倍以上の4段階に分け、年代を16~19歳(15名)、20~24歳(42名)、25~29歳(142名)、30~34歳(164名)、35~39歳(83名)、40歳以上(14名)の6群に分けて、年代別の抗体価分布を比較した。

被験者全体でみると、麻疹HI抗体価8倍未満は141名(30.7%)、8倍は113名(24.6%)、16倍は88名(19.1%)、32倍以上は118名(25.7%)であった。麻疹HI抗体8倍未満の妊婦は、16~19歳で53.3%と他の年齢群よりも高率であったが(図2右)、全体の割合との間に有意差はなかった( $\chi^2$ 検定、 $p=0.21$ )。また、25~29歳群では24.6%と他の群より低率であったが、全体の割合との間に有意差はなかった( $p=0.30$ )。

麻疹PA抗体価の被験者全体での分布は、128倍以下が45名(9.8%)、256~512倍が138名(30.0%)、1,024~2,048倍が172名(37.4%)、4,096倍以上が105名(22.8%)であった。年代別にみると、16~19歳群では128倍以下の者が40%で(図3右)、他の年齢群より高率であり、全体の割合より有意に高かった( $p=0.03$ )。

麻疹中和抗体価の被験者全体での分布は、4倍以下が50名(10.9%)、8~16倍が152名(33.0%)、32~64倍が183名(39.8%)、128倍以上が75名(16.3%)であった。16~19歳群では麻疹中和抗体が4倍以下の者の割合が46.7%で、全体の割合より有意に高かった( $p=0.001$ ) (図4右)。16~19歳群の麻疹PA抗体価と麻疹中和抗体価分布では、陰性ないし弱陽性者の比率が高かった

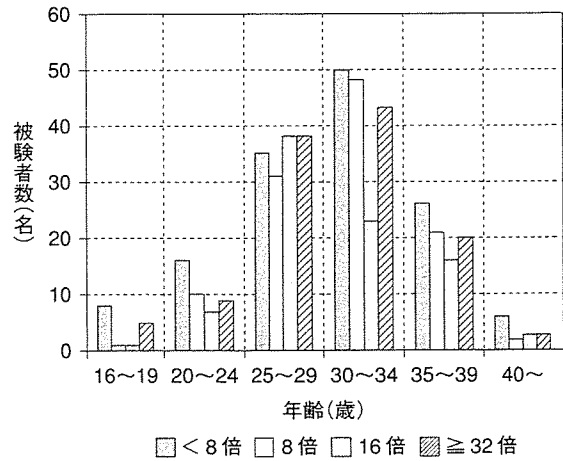
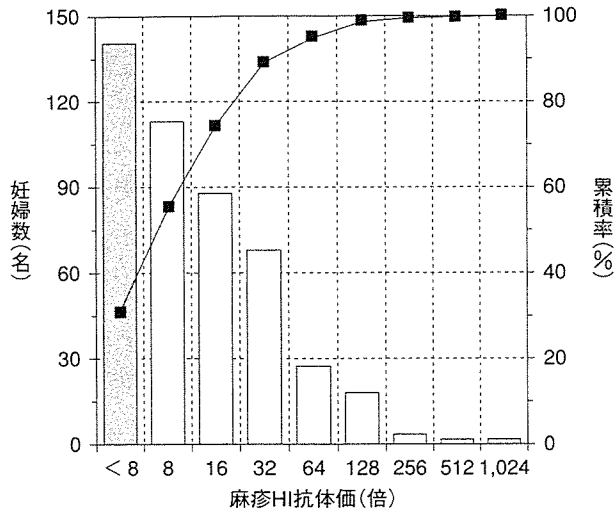


図2 妊婦における麻疹HI抗体価の分布(左)と年齢群別HI抗体価分布(右)

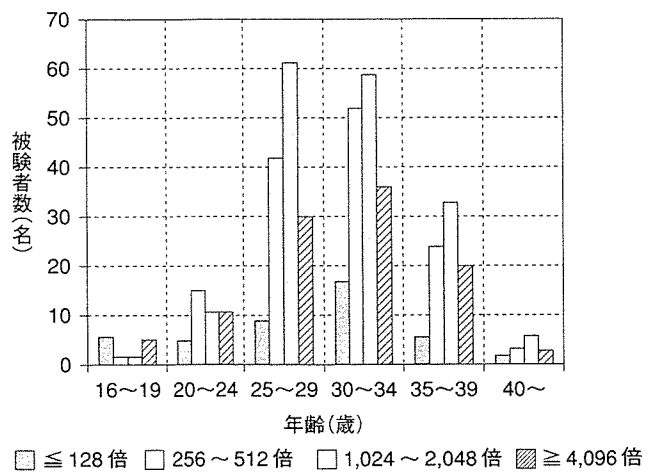
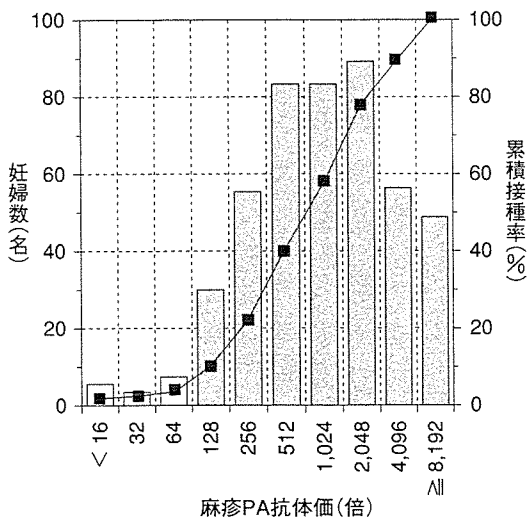


図3 妊婦における麻疹PA抗体価の分布(左)と年齢群別PA抗体価分布(右)

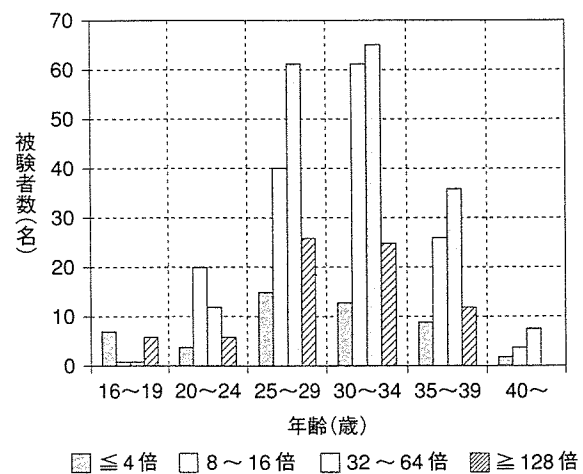
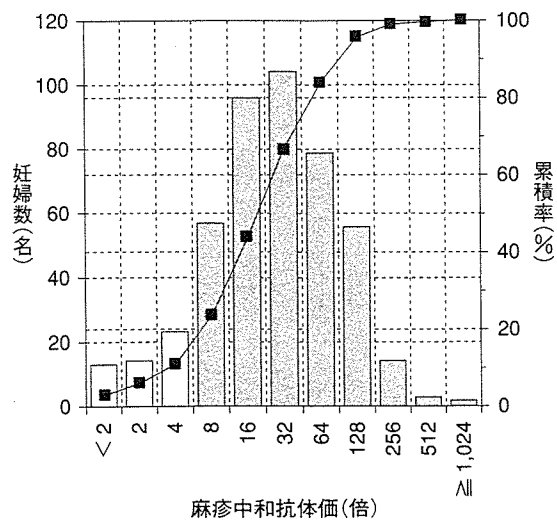


図4 妊婦における麻疹中和抗体価の分布(左)と年齢群別中和抗体価分布(右)

が、40歳以上群と同じく、被験者数が少ないため、被験者数が多い20～24歳、25～29歳、30～34歳、35～39歳の4群とは同等に評価できなかった。いずれの抗体検査法によっても、20歳から39歳までの4群の間では麻疹抗体価分布に有意差がみられなかった。

## 考 察

われわれが行った妊婦の麻疹抗体検査では、診療現場で通常測定されている麻疹HI抗体価が8倍以下の妊婦は全体の55.2%(254名/460名)と高率であった。感度が高いといわれる麻疹PA抗体検査でもPA抗体価128倍以下の妊婦が9.8%(45/460)みられ、麻疹の発病阻止に最も関係が深いとされる麻疹中和抗体が陰性ないし抗体価4倍以下の妊婦は全体の10.9%(50/460)を占めた。最近の麻疹ウイルス流行株の中には、中和抗体が4倍の血清であっても*in vitro*で増殖を抑えきれない株があると報告されているため<sup>10)</sup>、中和抗体が陰性ないし弱陽性の妊婦は妊娠中に麻疹に罹患し、感染時期によっては流産を来すおそれがあると推測される<sup>3)</sup>。また、無事に出産しても、出生児が先天性麻疹を発症したり、新生児に十分な移行抗体を付与できないため、生まれた児が新生児期や乳児期に麻疹に罹患する可能性もある。

麻疹ワクチンが定期接種に導入されたのは1978年であり、導入以前に生まれた人々の中には、幼児期に麻疹ワクチンを接種していない者もあろう。また、定期接種導入後に生まれた人でも、幼児期に麻疹ワクチンを1回接種しただけでは、妊娠可能年齢まで発症阻止に十分なレベルの麻疹抗体を維持することは期待できない。また、麻疹の流行が全国的にみられなくなっているため、自然麻疹の不顕性感染による追加免疫を受ける機会も減少し、麻疹抗体陰性ないし弱陽性の成人が増加すると予測される<sup>13)</sup>。このため、妊娠可能年齢にある女性は、風疹抗体検査だけでなく、麻疹抗体検査も受ける必要があると考えられる。さらに、既に指

摘されているように<sup>14)</sup>、抗体価が低いことが判明した妊娠可能年齢の女性には、麻疹抗体価を高めるために、麻疹ワクチンの追加接種を行うべきである。

当研究は厚生労働科学新興・再興感染症研究事業による研究補助金を受けた。

## 文 献

- 1) 高山直秀：麻疹の臨床：概観。臨床とウイルス 2006；34：15-20.
- 2) 高山直秀，菅沼明彦：成人麻疹入院患者の臨床的検討：小児麻疹入院患者と比較して。感染症学雑誌 2003；77：815-821.
- 3) 富尾 淳，大西健児：麻疹。臨床と微生物 2003；30：137-140.
- 4) 川村眞智子，賀来秀文，高山直秀ほか：当院における生後6カ月以下の乳児麻疹患者の臨床的検討。小児科臨床 2004；57：393-398.
- 5) 岡田昌彦，本間信夫，野呂瑞佳ほか：院内感染により発症した周産期麻疹の3症例。小児科臨床 2004；57：439-443.
- 6) 鈴木研史，山崎俊夫，美濃和茂ほか：先天性麻疹の1例。小児科臨床 2004；57：434-438.
- 7) 松浦 聡，若本裕之，中野直子ほか：愛媛県東伊予地区での麻疹の小流行期にみられた先天性麻疹の2例。小児科臨床 2004；57：1937-1944.
- 8) 柴 賢司，森下高行，三宅恭司ほか：ゼラチン粒子凝集(PA)法による麻疹抗体価の測定。臨床とウイルス 1992；20：35-40.
- 9) 小船富美夫，片山未来，佐藤直子ほか：麻疹ウイルス(MV)中和試験の改良と標準化。臨床とウイルス 2000；28：31-34.
- 10) 佐藤 威：麻疹ウイルス。日本臨牀 1999；753：316-319.
- 11) 木村三生夫，平山宗宏，堺 春美：予防接種の手びき第11版，近代出版，東京，2006：171-185.
- 12) 中山哲夫：麻疹ウイルスの変異とワクチンの効果。小児感染免疫 2003；15：79-82.
- 13) 新里 敬：成人麻疹。臨床とウイルス 2006；34：21-25.
- 14) 高山直秀，庄田亜紀子，岡崎隆行ほか：妊娠可能年齢の女性に対する麻疹ワクチン接種の効果。Prog Med 2006；26：1719-1721.

# 妊娠可能年齢の女性に対する麻疹ワクチン接種の効果

Takayama Naohide  
高山 直秀<sup>1)</sup>  
Kato Tatsuo  
加藤 達夫<sup>3)</sup>

Shoda Akiko  
庄田亜紀子<sup>2)</sup>

Okazaki Takayuki  
岡崎 隆行<sup>2)</sup>

Inaba Noriyuki  
稲葉 憲之<sup>2)</sup>

## 要 旨

近年、麻疹ワクチン接種の普及により麻疹の流行状況が変化し、小児期での麻疹ワクチン接種の有無にかかわらず、麻疹に十分な免疫がない成人が増加し、これに伴い妊婦麻疹、新生児麻疹、先天性麻疹の発生がみられる。これらの予防策の基本は、妊娠可能年齢の女性に麻疹ワクチンを接種することである。われわれは、妊娠中の検査で麻疹抗体価が十分でなかった女性に、出産後麻疹ワクチンを接種した。接種を受けた女性全員で麻疹PA抗体価が有意に上昇し、また接種1カ月後の問診では接種後に発熱などの副反応を認めなかった。妊娠可能年齢の女性には、健診の機会に麻疹抗体価を測定し、抗体価が低い場合には、積極的に麻疹ワクチンを接種するべきであろう。

## はじめに

麻疹は麻疹ウイルスによって引き起こされ、高熱と発疹を伴う感染性疾患である。伝染力が強いので、麻疹ワクチンが導入される以前には、ほとんどの小児が罹患する典型的な「子どもの病気」であった。しかし近年、若年成人を中心に成人の麻疹患者が増加し、麻疹ワクチン接種により患者数が減少している小児に比較して、成人麻疹患者の相対的増加がみられる<sup>1,2)</sup>。成人麻疹の増加に伴い、妊婦麻疹<sup>3)</sup>のみならず、新生児麻疹<sup>4)</sup>、先天性麻疹<sup>5)</sup>の報告もみられる。妊婦麻疹、新生児麻疹、先天性麻疹の発生は、妊娠可能年齢の女性の中に麻疹に対する十分な抗体をもたない者が増加していることによると考えられるため、妊娠中の検査で麻疹抗体価が十分でなかった女性を対象にして、出産後に麻疹ワクチンを接種してその効果と安全性を検討した。

## 対象と方法

2004年6月1日から10月31日までに獨協医科大学産婦人科を受診した妊婦のうち、麻疹抗体検査に関する意義について十分説明を行い、同意が得られた443名について麻疹罹患歴と麻疹ワクチン接種歴を聴取し、麻疹血球凝集抑制(HI)抗体、麻疹ゼラチン粒子凝集(PA)抗体、麻疹中和抗体を測定し、感度が高いPA法や感染防御に有効な抗体を感度よく測定できる中和抗体法で測定しても、麻疹に対する免疫が十分でない妊婦が10%強いることを明らかにした<sup>6)</sup>。上記調査対象のうち、一般的にスクリーニング的な測定法として用いられている麻疹HI抗体価が8倍以下であった女性群から50名を無作為抽出して、出産後に麻疹ワクチン接種を勧めた。50名中43名が麻疹ワクチン接種を希望した。麻疹ワクチン(武田薬品工業製, ロットF402)を接種してから約4週間後に採血して、麻疹抗体価を測定した。データが得られた36名について集計した。麻疹ワクチン接種後の健康調査は、接種約4週間後の採血時に発疹、発赤、発熱、硬結などの有無につき問診し、接種部位を視診して行った。

1) 東京都立駒込病院小児科 2) 獨協医科大学産婦人科  
3) 聖マリアンナ医科大学小児科(現国立成育医療センター)

0287-3648/06/¥500/論文/JCLS

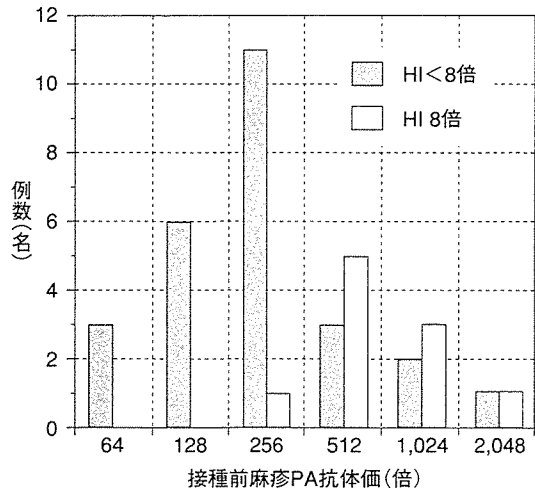


図1 麻疹ワクチン接種前に麻疹HI抗体価が8倍未満ないし8倍であった女性での麻疹ワクチン接種前の麻疹PA抗体価

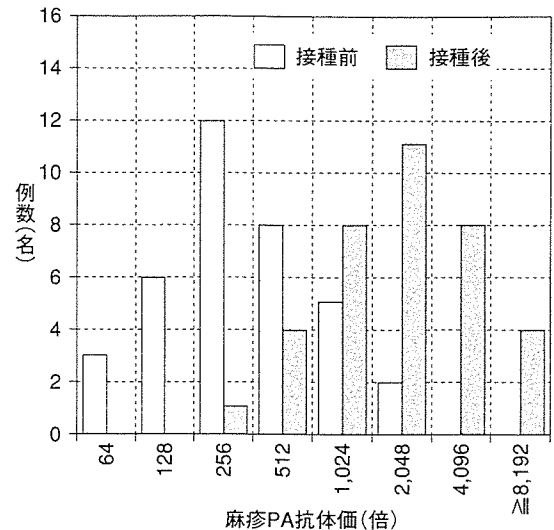


図2 麻疹ワクチン接種前および接種後の麻疹PA抗体価

麻疹HI抗体価は、株式会社エスアールエルに依頼して測定し、麻疹PA抗体価は測定キット(セロディア麻疹、富士レビオ)を用いて測定した<sup>7)</sup>。

有意差の検定は統計ソフトStatistica (StatSoft社)を用い、t-検定で行った。

なお、本研究を実施するに当たっては、東京都立駒込病院および獨協医科大学に設置された倫理委員会に計画書を提出して審議を依頼し、その了承を得た。

## 結 果

### 1. 調査対象となった女性の年齢分布

麻疹ワクチン接種を受け、接種後の抗体検査ができた36名の女性の年齢分布は20～24歳が3名、25～29歳が7名、30～34歳が10名、35～39歳が13名、40歳以上が3名で、平均年齢は32.5±5.3歳であった。

### 2. ワクチン接種前の麻疹HI抗体価、PA抗体価

調査対象となった女性の麻疹ワクチン接種前の麻疹HI抗体価は、8倍未満が26名、8倍が10名であった。HI法は手技が簡便で一度に多数の検体を処理できるため標準的な血清学的診断法とされているが、PA法に比較して抗体価が低く出る傾向がある。このため、麻疹ワクチン接種の効果はPA抗体で評価することとした。

接種前の麻疹PA抗体価は、HI抗体価が8倍未満の女性でも全員がPA抗体価64倍以上で陽性であった。PA抗体価の分布をみると、256倍が11名で最も多く、128倍がこれに次いだ(図1)。この群での平均接種前

PA抗体価は $2^{7.92 \pm 1.23}$ 倍であった。接種前HI抗体価が8倍であった女性では全員がPA抗体価256倍以上で、512倍が5名で最も多かった(図1)。この群での平均接種前PA抗体価は $2^{9.40 \pm 0.84}$ 倍であり、HI抗体価8倍未満群の平均値より有意に高かった( $p=0.001$ )。

### 3. 麻疹ワクチン接種後の麻疹PA抗体価

麻疹ワクチン接種後には、全例でPA抗体価が有意に上昇した(図2)。接種前HI抗体価が8倍未満であった女性では、全員でPA抗体価が256倍以上に上昇し、抗体価の分布では1,024倍が8名で最も多かった。一方、接種前HI抗体価が8倍の女性では、ワクチン接種後全員でPA抗体価が512倍以上となり、抗体価の分布では2,048倍が5名で最多であった。HI抗体価8倍未満群での平均接種後PA抗体価は $2^{10.77 \pm 1.34}$ 倍、HI抗体価8倍群での平均接種後PA抗体価は $2^{11.30 \pm 1.06}$ 倍であり、両群での平均値に有意差はなかった( $p=0.27$ )。

### 4. 麻疹ワクチン接種後の健康調査

麻疹ワクチン接種後約4週経過した時点で、ワクチン被接種者に直接問診し、また接種部位を視診した。その結果、接種後に発熱、発疹、局所の硬結などを経験した者がいないことを確認できた。

## 考 察

成人麻疹の増加の原因としては、麻疹対策が進んで小児における麻疹感受性者数および感受性者密度が減少した結果、小児期に麻疹ワクチン接種を受けなくとも、麻疹に罹患せず成人年齢に達する者の数が増加し



たこと<sup>2,8)</sup>, および麻疹ワクチン接種を受けても麻疹抗体産生が誘導されなかったこと(一次性ワクチン効果不全), ワクチン接種後麻疹抗体が産生されたが, 時間の経過とともに抗体価が発病防御レベル以下に低下したこと(二次性ワクチン効果不全)が考えられる<sup>8)</sup>. いずれの原因に対しても麻疹ワクチン接種を行い, 麻疹抗体価を高く維持することが解決策となる. 2006年度から, 小児への麻疹・風疹2種混合(MR)ワクチンを1歳時と就学前の2回接種する方式が導入されたため, この世代における一次性および二次性ワクチン効果不全による麻疹はほとんど予防できると推測される. しかし, 成人年齢に達している者では, 麻疹ワクチン2回接種方式の対象外であるため, 別途の対策が必要になる.

われわれは, 麻疹HI抗体価が8倍以下で, 麻疹に対する免疫が不十分と考えられた女性に麻疹ワクチンを接種して, 全員が麻疹発病阻止に必要なレベルと考えられるPA抗体価256倍以上に達したこと<sup>9)</sup>, また, 接種後に発熱などの副反応がないことを確認した. これにより, 妊娠可能年齢の女性に麻疹ワクチンは安全に接種でき, またその有効性に問題がないことを確認できた. したがって, 妊娠可能年齢の女性には, 健診の機会に麻疹抗体価を測定し, 抗体価が低い場合には積極的に麻疹ワクチンを接種することが望まれる.

今回, 麻疹ワクチンの接種対象となった麻疹HI抗体価8倍以下の女性の中には麻疹PA抗体価が高く, 必ずしもワクチン接種が必要ではない人が含まれていた可能性がある. しかし, PA抗体価がどの程度であれば, 麻疹ワクチン接種が不要であるかという問題にはまだ決定的な回答が得られていない. また, 麻疹に対する免疫は強固であるに越したことはなく, PA抗体価が

256倍以上の人々でも麻疹ワクチン接種後にPA抗体価の上昇がみられているので, 感度が良くないといわれる麻疹HI抗体価で免疫が十分でないと判定された人々に麻疹ワクチンを接種することは, 安全域を広く設定した処置といえるであろう.

当研究は厚生労働科学新興・再興感染症研究事業による研究補助金を受けた.

## 文 献

- 1) 高山直秀: 麻疹の臨床: 概観. 臨床とウイルス 2006; 34: 15-20.
- 2) 高山直秀, 菅沼明彦: 成人麻疹入院患者の臨床的検討: 小児麻疹入院患者と比較して. 感染症学雑誌 2003; 77: 815-821.
- 3) 富尾 淳, 大西健児: 麻疹. 臨床と微生物 2003; 30: 137-140.
- 4) 川村眞智子, 賀来秀文, 高山直秀ほか: 当院における生後6カ月以下の乳児麻疹患者の臨床的検討. 小児科臨床 2004; 57: 393-398.
- 5) 松浦 聡, 若本裕之, 中野直子ほか: 愛媛県東伊予地区での麻疹の小流行期にみられた先天性麻疹の2例. 小児科臨床 2004; 57: 1937-1944.
- 6) 加藤達夫, 高山直秀, 稲葉憲之ほか: 妊婦における麻疹抗体保有状況に関する研究 ポリオ及び麻疹の現状とその予防接種の効果に関する研究, 厚生労働科学新興・再興感染症研究事業平成16年度報告書, 2004; pp. 30-33.
- 7) 柴 賢司, 森下高行, 三宅恭司ほか: ゼラチン粒子凝集(PA)法による麻疹抗体価の測定. 臨床とウイルス 1992; 20: 35-40.
- 8) 新里 敬: 成人麻疹. 臨床とウイルス 2006; 34: 21-25.
- 9) 木村三生夫, 平山宗宏, 堺 春美: 麻疹 予防接種の手引き, 第10版, 近代出版, 東京, 2005; pp. 175-189.

## 原著

偶発的に発見された子宮内膜症に合併した  
Mesothelial hyperplasiaの一例  
A case of mesothelial hyperplasia was discovered  
for endometriosis accidentally

獨協医科大学産科婦人科

北澤正文、深澤一雄、香坂信明、野口崇夫、西川正能  
岡崎友紀、多田和美、大石 曜、望月善子、稲葉憲之

## 緒言

胸腔、腹腔などの体腔を被覆する漿膜細胞は中胚葉に由来する上皮様細胞で、中皮mesothelと呼ばれている。Mesothelial hyperplasiaは、炎症、慢性滲出、子宮内膜症、開腹手術の既往に関連し、しばしば悪性疾患（腺癌など）との鑑別が問題となる。

今回我々は術前に左卵巢チョコレート嚢胞と診断したが、術中の所見よりChlamydia trachomatis (C. trachomatis) 感染による卵管留水（血）腫と診断を変更し卵管切除を行った。その結果、実際には付属器が切除され、偶発的に発見された子宮内膜症に合併したmesothelial hyperplasiaの一例を経験したので報告する。

## 症例

症例：29歳 1回経妊娠、1回経産

主訴：月経困難症、続発不妊

家族歴：特記事項なし

既往歴：平成16年8月 急性腹症（卵巢出血の疑いで保存的に治療）で入院。

月経・分娩歴：月経周期は28日型 整

平成14年に妊娠33週2日常位胎盤  
早期剥離の診断で帝王切開

現病歴：平成17年1月に月経困難、続発性不妊を主訴として当科外来を受診した。内診で子宮は前傾前屈で大きさはほぼ正常大であった。左付属器領域に一致して鶯卵大に腫大した嚢腫様の腫瘤を触知したが、右付属器領域に異常を認めなかった。直腸診ではダグラス窩に軽度の硬結を認めたが、傍結合織に異常を認めなかった。経膈超音波断層法で診察したところ左付属器に一致して直径6

cmのチョコレート嚢胞様の嚢腫を認め（図1）、MRIのT2強調画像でも同様の所見であった（図2、3）。このため、チョコレート嚢胞の核出、不妊原因の検索目的に腹腔鏡下手術を行うこととなり、平成17年3月手術目的に入院となった。

入院時検査所見

生化学：AST 15 U/l, ALT 13 U/l, ALP 248 U/l, LAP 48 U/l, LDH 141 U/l,  $\gamma$ -GTP 15 U/l, T-Bili 0.4 mg/dl, ZTT 11.9 Kku, T-P 8.1 g/dl, BUN 12 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Cl 103 mEq/l, Cre 0.5 mg/dl

血算：WBC  $6.60 \times 10^9/l$ , RBC  $4.24 \times 10^{12}/l$ ,

図1. 外来診察時の経膈超音波画像

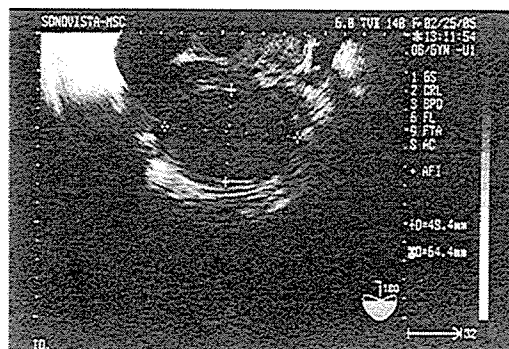


図2. MRI T2強調画像（矢状断面）

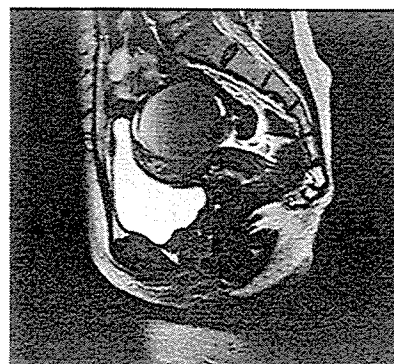
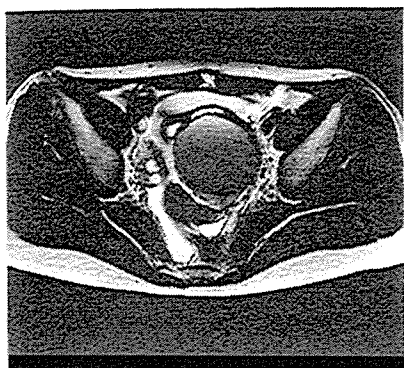


図3. MRI T<sub>2</sub>強調画像(横断面)



HGB 12.1 g/dl, HCT 38.7%, PLT  $29.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$   
 尿定性：比重 1.015, pH 7.0, 蛋白 (-), 糖 (-),  
 潜血 (-)  
 胸部X-P：異常なし, ECG：異常なし  
 腫瘍マーカー：CEA 1.1ng/ml, CA19-9 26 U/ml,  
 CA125 14 U/ml, SCC 0.5 ng/ml以下  
 C. trachomatis抗原(術前・術後に測定)：陰性  
 淋菌抗原(術後に測定)：陰性  
 C. trachomatis抗体(術後に測定)：IgA (-)  
 COI 0.037, IgG (-) COI 0.115  
 以上、入院時検査所見に異常を認めなかった。

#### 手術・病理組織所見

腹腔内には既往帝王切開による癒着は全く認められず、子宮は術前の内診所見通りほぼ正常であった。子宮内膜症による癒着などの病変は子宮後面の左側に強く認められダグラス窩は閉鎖していたが、右付属器周辺には子宮内膜症による癒着を認めずほぼ正常な状態であった。しかし、左付属器は術前の内診所見通り鶯卵大に腫大し、子宮内膜症特有の膜様の癒着を認めた。この時点での子宮内膜症のr-ASRM分類は40ポイントでStage III (Moderate) と診断した。

この左付属器を被う膜様の癒着を除去すると(図4)、子宮および左円靭帯から連続する嚢腫様病変が存在した。明らかに卵管とわかる組織は認

図4. 腹腔鏡所見(左付属器)



められず、また、嚢腫様病変が卵巣組織由来とも確認出来なかった。この時点で、腹腔内を再び観察したところ、右葉肝臓表面にFitz-Hugh-Curtis症候群を思わせるバイオリンの弦(violin-string)状の線維性の癒着を認めた(図5)。これらの結果、術前のクラミジア抗原検査は陰性であったが、左付属器の嚢腫様病変はC. trachomatis感染による左卵管留水(血)腫と診断した。しかし、術後改めてC. trachomatis抗体を測定したが、結果はIgG, IgAいずれも陰性でC. trachomatis感染の既往も明らかでなかった。また、術後に行った子宮頸部の淋菌抗原検査も陰性であった。下腹部正中に12mmのトラカールを入れ、サンド・バルーンカテーテルを使い左卵管留水(血)腫の内容を吸引した。内容液はチョコレート状で迅速細胞診の結果はほとんどが赤血球成分で陰性であった。左卵管をハーモニック・スカルペルで慎重に切除したが、切除後再度左卵巣の検索を行ったがやはり確認出来なかった。

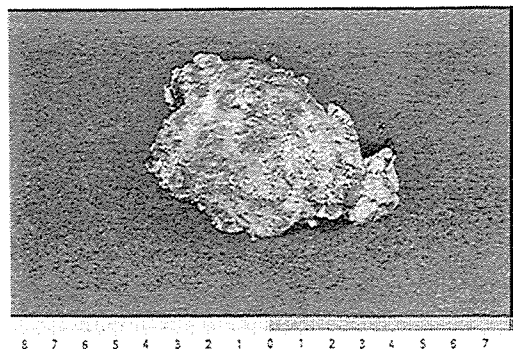
図5. 腹腔鏡所見(肝臓右葉表面)



摘出標本(図6)の重量は35g、肉眼的所見では壁の非常に厚い嚢胞状組織で、明らかな卵管組織、卵巣組織の区別は出来なかった。

摘出標本の最初の病理組織報告では、「Adnexal tissue with atypical cell proliferation」であり、「直径4mmの卵管を含む卵巣組織が認められ、小型立方から低円柱状細胞の小管状から索状増生がみられKrukenberg's tumorが疑われ

図6. 摘出標本肉眼所見



る。」とのコメントがされていた(図7、8)。しかし、その後の追加報告のコメントでは、atypical glandは免疫組織学的にCalretinin陽性であり中皮細胞由来と考え、adenomatoid tumorとする程の増生ではなくmesothelial hyperplasia(図9)と考える、また、cyst wallと思われる部分にendometriosis(図10)を認めたとの結果であった。子宮内膜症の組織は、図10に認められるように低在性の核を持つ単層の円柱状上皮で被われ、嚢胞腔および間質に出血所見が存在していた。mesothelial hyperplasiaは嚢胞の内側、つまり子宮内膜症組織の外側に隣接して存在していた。一方、mesothelial hyperplasiaは図7、8で見られるように、中皮細胞から構成される小さな病巣、索状、腺様構造は不規則に線維様基質で配置され、結果的に偽浸潤像を示していた。過形成の中皮細胞

図7. 病理組織所見

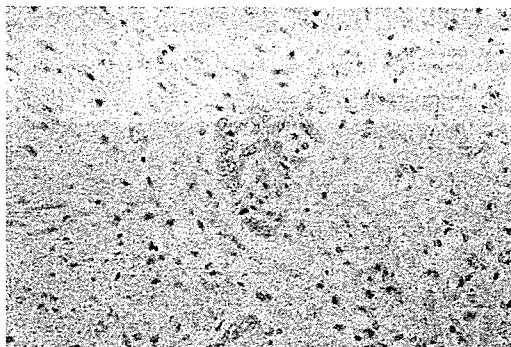


図8. 病理組織所見

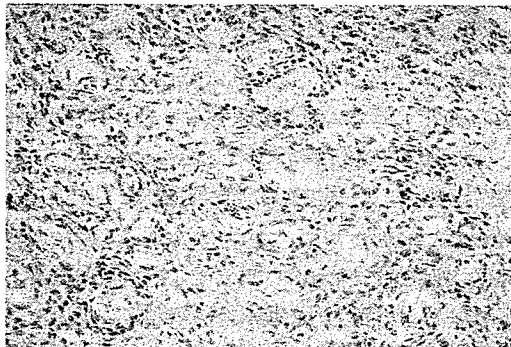


図9. 病理組織標本

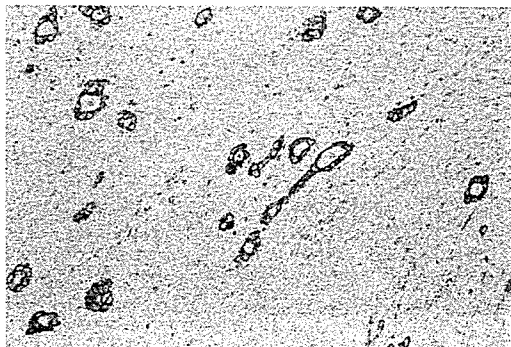
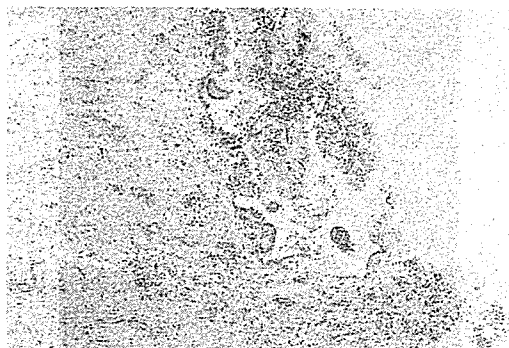


図10. 病理組織所見



胞は、好酸性細胞質を中等量含む立方体で、核は中等度の多態性を示しクロマチンが強く、しばしば顕著な核を示すことが特徴である。最終的には、図9に示されたように中皮細胞のマーカーであるCalretinin陽性で、免疫組織学的に中皮細胞由来と診断された。また、卵管組織に炎症性変化を示す所見は認められなかった。

以上により、異型は軽度であり、腫瘍性ではなく、炎症による反応性の子宮内膜症に合併したmesothelial hyperplasiaと診断した。

## 考 察

子宮内膜症は、月経困難や不妊を主訴に外来を受診する30歳代の女性に多い婦人科疾患の一つである。しかし、諸外国に比べ本邦では子宮内膜症に合併したmesothelial hyperplasiaの報告はほとんどなく、子宮内膜症を合併していないmesothelial hyperplasiaの報告例も学会会議録の3件のみにすぎない<sup>1-3)</sup>。Mesothelial hyperplasiaは、しばしばその特有な形態や治療の必要性において悪性腫瘍との鑑別で問題になるが、予後良好の疾患である<sup>4)</sup>。

今回、偶発的に発見された子宮内膜症に合併したmesothelial hyperplasiaの希な症例を経験出来たが、腹腔鏡で左付属器の形態およびFitz-Hugh-Curtis症候群の所見を認めなければ見過ごした可能性が高かった。

病理学総論で言うhyperplasia過形成は、組織の構成成分である細胞の数がふえ、組織が容積を増すことをいう。一般にhyperplasiaは、腫瘍性の増殖と非腫瘍性の増殖とに分けられるが、mesothelial hyperplasiaは非腫瘍性の増殖といえる。

mesothelial hyperplasiaは炎症や慢性浸出によって生じる組織障害に続発する修復、障害への防御などの意味が付けられ、一般的な生体反応と考