

麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向

庵原俊昭

IRYO Vol. 60 No. 8 (483-488) 2006

要旨

近年、小児期の感染症と考えられてきた麻疹、風疹、水痘、ムンプスに成人が罹患する例が注目されている。院内感染を制御するためには、適切な方法で職員の抗体検査を実施し、抗体陰性者および疑陽性者にワクチンを接種することが大切である。これらの感染症に対する感度の高い抗体検査法は酵素抗体 (EIA) 法であり、麻疹ではマイクロ中和法、風疹では赤血球凝集抑制 (HI) 法、水痘では免疫付着赤血球凝集 (IAHA) 法は、EIA 法と同程度の感度である。地域におけるこれらの感染症に対する感染制御の基本はワクチン接種であり、移行抗体レベルから推定すると1歳早期に接種すると効果的な免疫が誘導でき、集団免疫率の達成が期待される。

キーワード 麻疹、風疹、水痘、ムンプス、感染制御

はじめに

麻疹、風疹、水痘、ムンプスは小児の4大ウイルス感染症と呼ばれ、以前は小児期に罹患する感染症であった。しかし、予防接種の普及などによる血清疫学の変化により、最近ではこれら感染症に成人になって罹患する例が増加し、施設職員や実習学生による院内感染例が報告されている¹⁾²⁾。麻疹、風疹、水痘、ムンプスはいずれもヒトからヒトに感染する感染症であり、自然界のホストはヒトだけである。これらのウイルス感染症では多くの人が免疫を持つと流行が終息する。流行が終息したときの免疫率が維持されると、流行の再燃が認められない。流行を

阻止する免疫率を集団免疫率 herd immunity と呼び、麻疹90-95%、風疹80-85%、水痘90%、ムンプス85-90%である³⁾⁴⁾。

麻疹、風疹、水痘、ムンプスともワクチンにより予防可能なウイルス感染症であり、本邦ではいずれもよいワクチンが市販されている。これら感染症の院内感染を制御するためには、地域での流行制御を図ると同時に職員の血清抗体を測定し、陰性者には積極的なワクチン接種が勧められる。血清疫学を調査するときの抗体測定方法、院内感染制御対策、地域での流行制御対策について考察する。

血清抗体測定方法

血清抗体測定方法には種々の方法がある。感染防御に重要な役割を担っている抗体は、ウイルス増殖を生物学的に直接抑制する抗体 (中和抗体、NT 抗

国立病院機構三重病院 院長
別刷請求先: 庵原俊昭 国立病院機構三重病院
〒514-0125 津市大里窪田町357
(平成17年9月26日受付, 平成18年4月21日受理)

Recent Trends in Infection Control Measures against Measles, Rubella, Varicella,
and Mumps in the Hospital and the Community

Toshiaki Ihara

Key Words : measles, rubella, varicella, mumps, infection control

体)であり、NT抗体の測定(NT法)がウイルス抗体測定の基本である。しかしNT法は手技に手間がかかるため、多くのサンプルを短時間に測定するときは、HI法やIAHA法が用いられ、最近ではEIA法が頻用されるようになっている。EIA法はNT法、HI法、IAHA法に比べ高額である。なお、補体結合(CF)抗体は感染後早期に消失するため、感染後の免疫状態を検査する方法としては不適切である⁵⁾⁶⁾。

小児の入院が多い国立病院機構三重病院では、平成元年から職員採用時に麻疹、風疹、水痘、ムンプスの血清抗体価を測定し、陰性者および疑陽性者には同意を得てワクチンを接種し、感染制御に努めてきた。血清抗体測定方法は年度ごとに異なっているが、麻疹ではEIA法、HI法、マイクロ中和(mNT)法、風疹ではEIA法とHI法、水痘ではEIA法とIAHA法、ムンプスではEIA法を用いてきた。

平成8年から平成16年までの9年間の抗体陽性率

を比較すると、麻疹では抗体陽性率63.3-100%と、年度ごとの抗体陽性率に有意の差を認めた(P=0.0011, 一元配置ANOVA検定)が、風疹、水痘、ムンプスでは年度ごとの抗体陽性率に有意の差を認めなかった(Table 1)。何故麻疹では年度ごとの抗体陽性率に有意差を認めたか、その原因を明らかにするために、2004年の採用者26人を対象にHI法とmNT法で血清抗体価を測定した。HI法での抗体陽性者は20人(76.9%)であったのに対して、mNT法で測定すると26人全員が陽性であり(Table 1)、HI法はmNT法よりも感度が低いという結果であった。

現在、抗体の有無を調べるにはEIA法が適切とされている⁹⁾。EIA法で測定したときの成人における麻疹、風疹、水痘の抗体陽性率は90%以上であり⁷⁾⁸⁾、成人の抗体陽性率が90%以上を示す測定方法は、EIA法と同等の感度を有する測定方法である⁹⁾。当院の9年間の測定方法による抗体陽性率の比較を行

Table 1 Seroprevalence of newly employed individuals in each year

Year	No. of cases	measles		rubella		varicella		mumps	
		method	PR(%)	method	PR(%)	method	PR(%)	method	PR(%)
1998	8	EIA	100	EIA	100	EIA	100	EIA	100
1999	11	EIA	90.9	EIA	81.8	EIA	90.9	EIA	81.8
2000	30	HI	63.3	HI	100	IAHA	100	EIA	86.7
2001	16	HI	93.8	HI	92.6	IAHA	100	EIA	81.3
2002	16	EIA	100	EIA	100	EIA	100	EIA	87.5
2003	17	HI	88.2	HI	88.2	EIA	100	EIA	94.1
2004	26	HI	76.9	HI	84.6	EIA	96.2	EIA	100
		mNT	100						
2005	22	mNT	100	HI	90.9	IAHA	95.5	EIA	72.7
2006	22	mNT	95.5	HI	100	IAHA	95.5	EIA	81.8
P value			0.0011	0.1592		0.7198		0.2816	

PR: positive rate, EIA: enzyme-linked immunoassay, HI: hemagglutination inhibition test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test, mNT: microneutralization test

Table 2 Seroprevalence of measles, rubella, varicella, and mumps according to the tests

Disease	method	No. of cases	negative	plus/minus	positive(%)	P value*
measles	HI	89	20	0	69 (77.5)	0.0051
	EIA	35	0	1	34 (97.1)	
	mNT	70	1	0	69 (98.6)	
rubella	HI	35	1	1	33 (94.3)	0.6564
	EIA	133	9	1	123 (92.5)	
varicella	IAHA	90	2	0	88 (97.8)	0.9041
	EIA	78	0	2	76 (97.4)	
mumps	EIA	168	12	12	144 (85.7)	

*: Mann-Whitney's test, HI: hemagglutination inhibition test, EIA: enzyme-linked immunoassay, mNT: microneutralization test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test

うと、麻疹ではmNT法による陽性率98.6%, EIA法による陽性率97.1%であったのに対し, HI法による陽性率は77.5%と有意に低率であった (Table 2). 一方, 2種類の測定方法を用いた風疹および水痘では, いずれの方法でも抗体陽性率は90%以上であり, しかも測定方法による陽性率に有意な差を認められなかった. この検討では, 一部の血清を除いて同一血清を用いて抗体測定方法の感度を比較していないが, 麻疹ではmNT法とEIA法, 風疹ではHI法とEIA法, 水痘ではIAHA法とEIA法は同等の感度と判断された. また, 費用面を考慮すると, 麻疹ではmNT法が, 風疹ではHI法が, 水痘ではIAHA法が, EIA法の代用となる低コストの測定方法であると判断された.

職員抗体陽性率とワクチン接種

感度のよい方法を用いたときの各感染症の抗体陽性率は, 麻疹105人中103人 (98.1%), 風疹168人中156人 (92.9%), 水痘168人中164人 (97.6%), ムンプス168人中144人 (85.7%) であり, ムンプス抗体陽性率は麻疹, 水痘, 風疹の抗体陽性率に比べ有意に低率であった (それぞれP値; 0.00148 (麻疹), 0.000177 (水痘), 0.034294 (風疹), χ^2 検定). ムンプスではEIA法が免疫状態を調べるのに最も感度のよい方法とされているが, 本邦ではEIA法を用いても成人抗体陽性率は麻疹, 水痘, 風疹に比べ有意に低率であり⁷⁾⁸⁾, 実際に感染を受ける機会が少なかったために低率であったのか, ムンプスEIA法が他の3疾患のEIA法に比べて感度が低いのか, 今後の検討が必要である.

抗体陰性および疑陽性者全員にワクチン接種を勧め, 全員から同意を得てワクチン接種を行った. 9年間のワクチン接種者数は, 水痘ワクチンが一番少

なく4人 (2.4%), 次いで風疹12人 (7.1%), 麻疹16人 (9.5%), ムンプス24人 (14.3%) であり, のべ56人 (33.3%) に接種した. なお, ワクチンを受けた人すべてに特別な副反応を認めなかった.

麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスの移行抗体

母親が抗体を持っていると, 経胎盤的に児に抗体が移行する (移行抗体). IgGはIgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄の4分画からなり, ウイルスの中和に関係する抗体はIgG₁に含まれ, 細菌莢膜抗原に対する抗体はIgG₂に含まれている. 移行する γ グロブリンの多くはIgG₁であり, 満期出生した児のIgG₁濃度は母親のレベルよりも1.6倍濃縮しているが, IgG₂濃度は母親のレベルの60%程度である¹⁰⁾.

人為的に集団免疫率を維持する方法がワクチン接種である. 移行抗体が残存していると, 生ワクチン接種により有効な免疫が誘導できないため, 麻疹や風疹などの生ワクチン接種により集団免疫率を維持するためには, 多くの子どもが移行抗体を消失した後, できる限り早期に接種することが大切である¹¹⁾.

本邦の成人女性では, 麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスに対する抗体はいずれも濃縮して移行し, 濃縮率は麻疹1.29, 風疹1.33, 水痘1.77, ムンプス1.33である (Table 3)¹²⁾. 麻疹移行抗体の半減期は約1.5ヵ月であり¹³⁾¹⁴⁾, この値を用いて平均移行抗体の消失時期 (それぞれの抗体測定方法の陽性閾値より1管低くなる時期) を求めると, 麻疹8.8ヵ月 (1.5×5.86), 風疹7.7ヵ月 (1.5×5.15), 水痘9.6ヵ月 (1.5×6.40), ムンプス5.3ヵ月 (1.5×3.52) であり, 93%の児の抗体 (平均+1SD) が消失する時期は, 麻疹11.5ヵ月, 風疹10.2ヵ月, 水痘12.0ヵ月, ムンプス6.6ヵ月である.

この結果から, 多くの子どもが1回のワクチン接

Table 3 Mother-to-child transport of antibody to measles, rubella, varicella, and mumps

Disease	method	No. of cases	mean antibody titers (2 ⁿ)		concentration ratio*
			mother's blood	cord blood	
measles	mNT	49	5.39 ± 1.59	5.86 ± 1.81	1.29
rubella	HI	46	6.74 ± 1.51	7.15 ± 1.62	1.33
varicella	IAHA	50	5.58 ± 1.28	6.40 ± 1.60	1.77
mumps	EIA	45	4.11 ± 0.95	4.52 ± 0.85	1.33

*: mean antibody titers of cord blood/mean antibody titers of mother's blood

Positive threshold: mNT $\geq 2^1$ in measles, HI $\geq 2^3$ in rubella, IAHA $\geq 2^1$ in varicella, EIA $\geq 2^2$ in mumps, mNT: microneutralization test, HI: hemagglutination inhibition test, IAHA: immunoadherence hemagglutination test, EIA: enzyme-linked immunoassay

Table 4 Mean microneutralizing antibody titers after measles vaccination in healthy children*

months after vaccination	No. of cases	mean neutralizing antibody titers (2 ⁿ)
≤12	13	5.8±1.3
13~36	21	5.8±1.5
37~60	22	5.0±1.1
61~78	7	3.7±1.6
≥79	8	6.3±1.0

*: Sera were obtained in October 2002. Measles was prevalent in the spring 2002.

種で効果的に免疫が誘導できる推定時期は、麻疹ワクチンでは1歳以降、風疹ワクチンでは11ヵ月以降である。現在、麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチンの接種時期は1歳以降となっており、この接種時期は移行抗体の消失時期から推測すると適切な接種時期である。

麻疹ワクチン接種後の抗体価の減衰とブースター

麻疹ワクチン接種後の抗体価は流行がないと減衰する。麻疹ワクチン接種後の抗体価の半減期は30-36ヵ月である¹⁵⁾¹⁶⁾。また、ワクチン接種や自然感染により血清抗体のブースターが誘導されるレベルは800mIU (mNT 抗体で約2^{4.4}倍相当)であり、臨床症状出現抑制レベルは120mIU (mNT 抗体では約2^{1.6}倍相当)である¹⁷⁾¹⁹⁾。

2002年春に麻疹が流行した後の2002年秋に、1歳時に麻疹ワクチン接種歴がある健康小児を対象に麻疹 mNT 抗体価を測定した。麻疹ワクチン接種後78ヵ月までは平均 NT 抗体価は漸減していたが、ワクチン接種後79ヵ月以上経過した群の抗体価は、ワクチン接種後61-78ヵ月までの群よりも有意に上昇しており、流行によるブースター効果を受けたと推定された (Table 4)¹⁶⁾。この結果から、2回目の麻疹ワクチン接種により多くのワクチン接種歴がある児にブースター効果を期待するならば、初回接種後79ヵ月以降に接種するのが適切であると判断された。しかし、麻疹ワクチンの2回目接種の目的は、ブースター効果だけではなく、初回ワクチン接種にても抗体反応を認めなかったもの (一次性ワクチン不全 primary vaccine failure: PVF) への対応、初回接種漏れ者への対応も考慮する必要がある、目的とする視点により2回目の接種時期が決定される²⁰⁾²¹⁾。

抗体の感染防御レベルと発症予防レベル

麻疹、風疹、水痘、ムンプスなどの全身性ウイルス感染症では、ワクチン接種や自然感染により免疫記憶細胞が誘導されていると、免疫実行細胞 (B 細胞、キラー T 細胞) の数が減少したときに感染を受けてもただちに免疫機構は二次応答し、抗体価が上昇するとともにキラー T 細胞が増加 (免疫ブースター効果) し、発症が防御される⁵⁾⁶⁾。全身性ウイルス感染症では、ウイルスの再感染やワクチンの再接種を受けたとき、ホストが保有している抗体を含めた免疫レベルに応じて、感染を防御する (免疫ブースターは認めにくい)、感染はするが発症を防御する (免疫ブースターを認める)、感染して発症するが軽症化する (免疫ブースターも認める)、の三段階の免疫および臨床反応が認められる。症状の軽症化は、再感染時にホストが保有している免疫による効果である。

一般に、全身性ウイルス感染症では、抗体陽性レベル、発症予防レベル、感染予防レベルが異なっている。麻疹では、mNT 法を用いたときの抗体陽性レベルは2倍、発症予防レベルは4倍 (2²)、感染予防レベルは32倍 (2⁵) である¹⁷⁾¹⁹⁾。風疹、水痘、ムンプスにおいては、発症予防閾値の明確な基準は報告されていないが、陽性閾値の抗体価の2倍が発症予防閾値と推定されている。なお、本邦のコマーシャルラボで広く使用されている、麻疹、風疹、水痘、ムンプス EIA キットはデンカ (株) のキットである。添付文書に記載されている陽性閾値は2.0 EIA 単位であるが、各コマーシャルラボが報告する陽性閾値は2.0 EIA 単位の2倍の4.0 EIA 単位となっており、2.0-4.0 EIA 単位は疑陽性 (±) と判定されている。理論上4.0 EIA 単位は発症予防閾値と考えられるが、今後の検討課題である。

採用時抗体陽性者および ワクチン接種者の抗体価のフォロー

本邦で市販されている麻疹ワクチン、風疹ワクチン、水痘ワクチン、ムンプスワクチンの抗体陽転率は95%以上であり、この抗体陽転率から判断すると、接種後の抗体測定は必要がないと考えられている。また、麻疹ワクチンおよび風疹ワクチン接種後の抗体価の半減期は30-36ヵ月である¹⁴⁾¹⁵⁾。麻疹流行がないと仮定したとき、麻疹ワクチン後の平均抗体価から予測される感染予防レベルに到達する時期はワクチン接種後72ヵ月頃、発症予防レベルに到達する時期はワクチン接種後148ヵ月頃である¹⁶⁾。

自然感染、ワクチン接種にかかわらず、一度免疫を獲得した宿主では、罹患者との接触により免疫の二次応答が認められ、発症予防レベル以上の抗体価が維持されている²²⁾²³⁾。現在のところ、一度抗体が陽性と確認された者やワクチンの接種を受けた者では、その後の定期的な抗体測定は不要と考えられている。なお、当院では平成元年から麻疹、風疹、水痘、ムンプス対策を行っているが、採用時にワクチン接種を行った職員において、ワクチン接種後これら感染症の発症を一例も認めていないし、採用時の抗体陽性者からも一例もこれら感染症の発症を認めていない。

ま と め

麻疹、風疹、水痘、ムンプスの院内感染制御対策、地域における感染制御対策、および抗体レベルと感染予防・発症予防の関係について解説した。麻疹、風疹、水痘、ムンプスともワクチン予防可能疾患であるので、院内感染予防対策としては職員採用時に適切な方法で抗体測定を行い、陰性者および疑陽性者にはワクチン接種を勧めるべきである。地域の麻疹および風疹感染制御のためには、1歳早期での高い接種率による初回接種が大切であり、また、初回接種を受けた人のブースター効果を期待するならば、2回目接種時期は初回接種後79ヵ月以降が適切である。

【文献】

- 岡部信彦, 森 伸生, 砂川富作ほか: 麻疹の征圧は可能か—今, 現実に可能なこと, 早急に取り組むべきこと—. 日小医会報 24: 37-43, 2002
- 根路銘安仁, 西順一郎, 藤山りか ほか: 病院職員における風疹アウトブレイクとその後の対策. 感染症誌 78: 967-974, 2004
- Nokes DJ, Anderson RM: The use of mathematical models in the epidemiological study of infectious diseases and in the design of mass immunization programmes. *Epidemiol Infect* 101: 1-20, 1988
- Fine PEM: Community immunity. In: *Vaccines* 4th ED., Plotkin SA, Orenstein WA. Eds, Saunders, Philadelphia, p1443-1461, 2004
- 斎藤義弘: ウイルス分離, PCR, ウイルス抗体価の利用法. 小児内科 37: 42-47, 2005
- 庵原俊昭: ウイルス感染症の診断. 小児診療 68: 1992-1999, 2005
- 寺田喜平, 新妻隆弘, 大門祐介ほか: 麻疹, 風疹, 水痘, ムンプスに対する抗体測定方法と陽性率の比較. 感染症誌 74: 670-674, 2000
- 西村直子, 斎藤由美子, 武藤太一郎ほか: 各種ウイルスに対する臍帯血の抗体保有状況. 小児感染免疫 16: 167-172, 2004
- 尾崎隆男: 医療従事者と予防接種. ヘルペス感染症研究会編. 第12回ヘルペス感染症フォーラム. 77-80, マッキャン・ヘルスケア (東京)
- Maler A, Sager R, Kuhn P et al: Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 36: 248-255, 1996
- AAP: Active immunization. In: *Red Book* 26th ED., Committee on Infectious Diseases Eds, AAP, Elk Grove, p 7-53, 2003
- 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊ほか: 移行抗体レベルからみた麻疹, 風疹, ムンプス, 水痘各種生ワクチン接種時期の検討. ワクチンの安全性向上のための品質確保の方策に関する研究 平成17年度研究報告書 (印刷中)
- Cacerea VM, Strebel PM, Sutter RW: Factors determining prevalence of maternal antibody to measles virus through infancy: A review. *Clin Infect Dis* 31: 110-119, 2000
- 庵原俊昭, 中野貴司, 神谷 齊ほか: 麻疹中和抗体価の経胎盤移行とその後の減衰の検討. 安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的研究 平成14年度研究報告書. p 99-101, 2003
- Lee M, Chien L, Yueh Y et al: Measles seroepi-

- demiplpgy and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan, 1995-1997. *Vaccine* 19 : 4644-4651, 2001
- 16) 庵原俊昭：麻疹ワクチン接種後の中和抗体価の減衰と麻疹流行の影響。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 平成16年度報告書。p 46, 2005
 - 17) Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P et al: Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis* 162 : 1036-1042, 1990
 - 18) Ward BJ, Aouchiche S, Martel N et al: Measurement of measles virus-specific neutralizing antibodies: Evaluation of the syncytium inhibition assay in comparison with the plaque reduction neutralization test. *Virology* 33 : 147-152, 1999
 - 19) 庵原俊昭：予防接種の方法－望ましい接種時期と接種方法。小児診療 67 : 2005-2011, 2004
 - 20) Thomas A, Xu D, Wooten K et al: Timing and effectiveness of requirements for a second dose of measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 266-270, 1999
 - 21) Lee M, Nokes DJ: Predicting and comparing long-term measles antibody profiles of different immunization policies. *Bull WHO* 79 : 615-624, 2001
 - 22) Toyoda M, Ihara T, Nakano T et al: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with measles virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 17 : 2051-2058, 1999
 - 23) Toyoda M, Ihara T, Nakano T et al: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigens, compared with humoral immunity in rubella vaccinees. *Vaccine* 17 : 1369-1375, 1999

Recent Trends in Infection Control Measures against Measles, Rubella, Varicella, and Mumps in the Hospital and the Community

Toshiaki Ihara

Abstract Measles, rubella, varicella, and mumps are highly contagious diseases in childhood. However, recently several adolescents and adults have been suffered from these diseases in Japan. To protect nosocomial infection with these diseases, it is important that antibody titers to these diseases in health care workers should be tested with suitable methods, and seronegative and plus/minus individuals should be vaccinated. The sensitive method to detect antibody titers to these diseases is enzyme-linked immunoassay (EIA). Microneutralizing (mNT) method is as sensitive as EIA in measles, hemagglutination inhibition (HI) method is as sensitive as EIA in rubella, and immunoadherence hemmagglutination (IAHA) method is as sensitive as EIA in varicella. Vaccination is essential to protect community-acquired infection with these diseases. According to mother-to-child transport of antibody titers, vaccination at one year old is suitable to induce proper immunity and to achieve the satisfactory herd immunity.

Key Words : measles, rubella, varicella, mumps, infection control

母子感染に関する新しい流れ

川 名 尚

帝京平成看護短期大学紀要 第16号 抜 刷
平成 18 年 3 月

母子感染に関する新しい流れ

川 名 尚

母子感染には多くの感染微生物が関連している上にその影響も様々である。流産、死産、早産など異常な妊娠経過を辿ることもあれば、出生してから発症することもある。出生直後に生命予後に関連するような重大な疾患もあれば、成人してから発症する場合もある。しかし、母体に感染した病原体がすべて児に感染することはない。つまり、母子感染が成立するか否かというステップがあり、さらに感染した児が発症するか否かというステップがある。本稿では、最近の進歩を筆者の私見を混ぜて述べる。

1) 感染病理学的分類からみた母子感染の成立

従来、漠然と母子感染という言葉で表現されてきたが、筆者は感染病理学的に母子感染を二つに分けその管理や予防のあり方について考えている(表1)。一つは急性感染リスク型であり、もう一つは持続感染リスク型である。前者は、風疹に代表されるように妊娠中の初感染が胎内感染をもたらし、その結果児に異常が発症する場合である。Toxoplasma、Rubella、Cytomegalovirus、Herpes simplex virusの胎児感染による先天異常児(TORCH症候群)の発症はこれに入る。後者は、慢性持続感染している病原体が主として分娩時に胎児に移り、出生後に疾患を発症する場合である。例えば母体がB型肝炎ウイルス、HIV、HTLV-1のキャリアの場合、血中に病原体が存在するので分娩時に母体血が児への移行(リーク)することにより、また母体血との接触によっ

て胎児に感染が成立すると考えられる。このような場合は母体のウイルス量や母体血のリークの量が母子感染成立のリスク因子となる。その影響は生後に出現する。以下これらの分類を基盤にして最近の動向について述べてみたい。

2) 急性感染リスク型

a) 感染時期の推定

この型では妊娠初期の初感染がリスクとなる。実際には、母子感染により異常児が出生することの知られている病原体に妊婦が感染しているか否か、若し感染しているとすれば感染した時期が妊娠初期か否かが問われることになる。感染の時期は発症(例えば風疹のように発疹、発熱、頸部リンパ節腫脹など)すれば診断は容易であるが、症状の出ない不顕性感染が問題となる。

風疹では15~20%が、トキソプラズマやサイトメガロウイルスではほぼ100%が不顕性感染である。この場合血清学的に診断を行うことになる。その際、妊娠の時期により胎児への影響が大きく異なることから感染の時期の推定が要求されることになる。一般に感染を診断するには1~2週間をあけて2回抗体価を調べてその上昇によって診断することが行われるが、この方法は、初感染の時期から1月以上も過ぎていれば既に抗体の急上昇する時期は過ぎプラトーに達しているので抗体価は変わらないので診断ができない。そこで経験的に初感染では抗体価が高いことから高い抗体価の場合は最近の感染を疑

表1 母体の感染病態からみた母子感染のリスク

	急性感染リスク型	持続感染リスク型
感染病態とリスク 感染経路と結果	妊娠中の初感染が問題となる 胎内感染による先天異常	妊娠前からの慢性感染も問題となる 分娩時感染による出生後の疾患(胎内感染も一部にある)
例	風疹 トキソプラズマ パルボウイルス 水痘・带状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス ヘルペスウイルス	エイズウイルス(HIV) B型肝炎ウイルス C型肝炎ウイルス 成人T細胞白血病ウイルス (クラミジア・トラコマチス) (B群溶連菌)

うという管理が風疹で行われてきた。この考え方はトキソプラズマやサイトメガロウイルスでも同じ考えをあてはめようとする傾向があるがこれは必ずしも正しくない。抗体価は個人差が大きい上に長期間高い抗体価を維持することもあるからである。

一方、免疫グロブリン別に抗体の推移をみると、初感染では先ずIgM分画の抗体（IgM抗体と呼ぶ）が先行し、次いでIgG抗体が出現する。一般にIgM抗体は3～6ヶ月位で減衰し消失することからIgM抗体が陽性の場合3～6ヶ月以内の感染と判断される。例えば現在妊娠4ヶ月でIgM抗体が陽性であれば器官形成期に感染したことになり先天異常児発生のリスクが高いことになる。斯くして風疹・トキソプラズマなどの抗体価が高い場合は、IgM抗体を検出することが一般に行われるようになった。確かにこの方法は、感染時期を推定できるという点で大きな進歩である。

ところが、ここで問題が生じた。IgM抗体は3～6ヶ月で陰転するという従来の考え方は必ずしも正しくないことが判ってきたのである。つまりIgM抗体が6ヶ月以上、人によっては1～2年以上も陽性であり続ける例のあることが判ってきた。従ってIgM抗体を用いて感染の時期を推定することは難しいことになる。このことが判ってからIgM抗体陽性イコール3～6ヶ月以内の感染という図式は正しいとは云えないということになってきた。

そこで別の方法を用いて感染時期の推定を行う必要に迫られて登場したのがAvidity Index (AI) である¹⁾。これは、IgG抗体の結合力（Avidity）は感染初期は弱く、時間と共に次第に強くなっていくことを利用したものである。Avidity Indexは抗原に結合したIgG抗体を尿素などの薬剤により解離させるもので、感染初期は大部分が解離してしまうので残った抗体は極く僅かであるが

(10～20%以下)感染後時間を経ていれば強く結合しているので大部分は残っている（50%以上）。筆者は、この方法を用いて風疹のIgM抗体陽性例やトキソプラズマのIgM抗体陽性妊婦について感染の時期を推定して管理を行っている。風疹のIgM抗体が陽性のために初感染が疑われた7例についてAIを調べた。初感染後3ヶ月以内では30%以下であることが判っているが、1例（No. 5）を除きすべて50%以上であり6ヶ月以上前の感染と考えられた。幸いに出生した児には胎内感染例はなかった（表2）。さらに筆者は、トキソプラズマ感染妊婦についても検討した²⁾。トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦17例についてAIを測定したところ、2例が20%以下の低い値を示したが、15例は50%以上の高い値を示した。AI値の低いものはアセチルスピラマイシンによる治療を行った。興味あることにIgM抗体の値が2.5以下の比較的低い例ではすべてAI値が50%以上を示していた。IgM抗体が長期に続く例は“persistent IgM”と呼ばれている。

サイトメガロウイルスのIgM抗体陽性者でもAIを測定して感染時期の推定と胎内感染のリスクの検討が行われている³⁾。

b) 胎内感染の診断

母体が感染しても胎児に感染するとは限らない。最も大切なことは胎児感染の成立の有無であろう。胎児感染の診断は、胎児から病原体を検出するか或いは特異抗体を証明することによって行われるのが最も正確であるが、妊娠12～20週位の小さい胎児から採血することは難しい。そこで代わりに羊水中の病原体の有無が用いられるようになった。病原体の証明には病原体を分離培養する方法が望ましいが感度の問題がある。そこでPCR法を用いて微量の病原体の核酸を検出して胎内感染の成立を推定することが行われるようになった。例えば妊娠初期に風

表2 風疹IgM抗体陽性妊婦のAI値と児の予後

	症例	月数	IgM値	IgG (抗体価)	AI (%) ¹⁾	児
1.	AM		2.80	105	69.2	IgM(-)2976g
2.	EN	3	2.27	118	73.8	IgM(-)2792g
		3	2.10	140	70.5	
		10	1.48	110		
3.	SC	3	1.27	120	59.2	
4.	SM	3	1.74	120	72.3	IgM(-)3226g
5.	TY	3	1.77	410	44.4	
		3	1.62	150	60.9	
		8	2.28	105	60.3	
6.	NM	10	1.93			IgM(-)2850g
7.	HM	3		145	74.9	

¹⁾ 初感染（23～79病日）5.9～27.6%

疹に罹患したことが疑われた場合でもPCR法で羊水中の風疹ウイルスの遺伝子が陰性であれば先ず胎内感染が成立していないと考えてよく健児が生まれている4)。PCR法による羊水からの遺伝子検出は、トキソプラズマや水痘・帯状疱疹ウイルスの胎内感染の診断に用いられるようになっている。しかし、羊水中の病原体の核酸の極く一部を増幅して検出するPCR法は画期的な進歩ではあるがあくまでも病原体の一部を検出しているのて児が異常であることの直接の証明ではない点を考慮する必要がある。

c) 先天性風疹症候群の予防対策

年間1例以下の報告しかなかった先天性風疹症候群(Congenital Rubella Syndrome, CRS)患者の報告が2004年に10例にも及び大きな問題となった。

CRSの発生を防ぐ対策としては、生殖年令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、米国などでは後者を採用するなど国によって戦略が異なっていたが、結果的には後者の方が有効であった。即ち、環境から風疹ウイルスを根絶することが結局CRS発生を防ぐ最も効果的であるということになった。しかし、わが国の現状では1996年以後風疹の大流行はなくなったものの地域的な少流行は相変わらず存在している。さらに、免疫抗体のない若い世代が急増しているため、本邦における現状を考えるとこの両方を強力に推進することが肝要である。症例数こそ多くはないが、新たな問題として再感染によるCRSの発生も浮上してきた。この問題も含めて最終的な解決は、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った。

そこで、厚労省では、子供の風疹の発生と蔓延を抑制することを主な目的として、平成18年4月より子供に2回風疹の予防接種する制度を発足させることになった。即ち、第1期は「生後12月から生後24月に至るまでの間にある者」、第2期は「5才以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの」に接種する方式である。この場合は、麻疹と風疹の混合ワクチン(MRワクチン)を用いて麻疹の流行も抑制することも目指している。

このようにして、子供の風疹は激減が期待されるもののなお小さい流行は局地的に残る可能性がある。もう一つの大きな問題は、1995年に改正された制度では、結果的に中学生の接種率が極端に低かったためにこの者たち

が生殖年令に達した時、未免疫妊婦が急増することが考えられる。これに対しては、妊娠する前に予め抗体検査を行い免疫のないものにはワクチンを接種することで対応するしか対策はないであろう。

d) 妊婦健診のあり方

急性感染リスク型に入る感染症については、従来より感染しているか否か若し感染していればいつ感染したかについてにのみ検討されていたが、大切なのは妊娠中の初感染を避けることである。そのためにはむしろ未感染者(抗体陰性者)を抽出して感染の予防指導を行うことがより大切ではないかと考えている。従来、慢然と行われてきた妊婦の感染症についての検査とその管理のあり方を今考え直す時である。

3) 慢性感染リスク型

B型、C型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(エイズウイルス)、ヒトT細胞白血病ウイルスの慢性感染者であるキャリアは、血中に常にウイルスが存在し、妊娠・分娩を通じて母子感染の成立する場合がある。今回は、最近知見の得られている肝炎ウイルスとエイズウイルスについて述べてみたい。

a) 肝炎ウイルス

(i) C型肝炎ウイルス(HCV)

HCVはB型肝炎ウイルス(HBV)のように慢性的に持続感染するキャリアが存在し、キャリア妊婦からの母子感染について長年関心がもたれていたが、最近、白木和夫氏を班長とする厚労省の研究班が現時点における母子感染の実態とその管理方針を発表した5)。

①HCV抗体陽性の妊婦のうちでHCV-RNAが陽性的場合、約10%に母子感染が成立し、HCV-RNAが陰性的場合は母子感染することはないことが明らかになった。つまり、HCV-RNAの存在がリスク因子であると共にHCV-RNA量が106copies/ml以上の高値の場合はハイリスクと考えられる。陣痛が開始する前の選択的帝王切開では母子感染率が低下するらしいので、分娩時感染が主な感染経路と考えられる。母乳栄養では感染率は上昇することなく、また、HCVのgenotypeによる母子感染率の差はみられていない。

②母子感染した児の病態

母子感染した児は、生後0～3ヶ月頃までにHCV-RNAが陽性になる。これらの児は軽度のAST、ALTの上昇を認めるが成長や発育に影響することなく劇症肝炎を発症した報告もない。母子感染児の約

30%は生後3年頃までに自然経過で血中HCV-RNAが陰性になることが判り、3才頃までは治療をしないで経過をみるという管理方針を提唱している。

(ii) B型肝炎ウイルス

1985年以来、国の事業としてB型肝炎ウイルスの母子感染防止事業によりHBVキャリア妊婦から生まれた児にHBIGとHBワクチンによる予防対策を行ってきたのであるが、この処置が本当に意義があるのかが現在問われている。

既に小学校高学年におけるHBS抗原陽性者が減少していることが報告されているが、最近HBウイルスの高浸淫地区である九州の上五島の長期追跡調査が発表された。この地区では1978年からワクチンを導入してきたが、その結果一般住民のHBS抗原陽性率を約7分の1に抑制したという(6)。この結果、B型肝炎ウイルスによる肝癌の発症も恐らく激減するのではないかと大いに期待される。

b) エイズウイルス

厚生省の研究班の長年の研究により、母子感染予防のための管理方針が提唱されている(7)。

即ち、①妊娠早期のHIVスクリーニング検査による感染の診断 ②HAARTによる抗ウイルス療法 ③陣痛発来前の選択的帝王切開 ④帝王切開時の母体へのAzidothymidine (AZT) 点滴投与 ⑤出生児のAZTシロップの予防投与 ⑥児の人工栄養 である。

妊娠中から抗HIV薬を投与する方法が既に行われ有効であることが示されていたが、当初はAZT単独であったが、最近では多剤併用によるHighly Active Antiretroviral Therapy (HAART療法) が用いられるようになった。HAART療法では母体血中のウイルス量を100分の1以下にまで減少したものが40%もあり、AZT単独に比べ遙かに有効であることが示されている。

この管理方針による母子感染は1.3%であったと報告している。全く管理もしないで経膈分娩した場合の母子感染は44%であったので、如何にこの管理方針が優れていたかが判る。

4) まとめ

母子感染には多くの病原体が関連し様々な影響をもたらす。しかし、その感染病理学にはなお不明な点が多い。これらの解明には、感染が証明されている母体から生まれた児の前方視的研究が必須である。そのためには、産婦人科、小児科、眼科、耳鼻咽喉科、内科などの連携が

欠かせない。このようなチームを作って長期的に研究することが今求められている。

文献

- 1) 干場 勉、西本秀明、朝本明弘、矢吹朗彦.
風疹ウイルス感染における風疹IgG抗体の結合力測定 日産婦誌 1993; 45: 1389-1393.
- 2) 川名 尚、村田照夫、小島俊行、他.
トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦の管理について 日本周産期・新生児医学会雑誌 2004; 40: 523-528.
- 3) Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, et al.
Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects.
Clin Diagn Lab Immunol 1997; 4: 469-73.
- 4) Katow S.
Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. Intervirology 1998; 41: 163-169.
- 5) 「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」
(主任研究者 白木和夫)
平成15年度 総括・分担研究報告書
2004年3月
厚生労働科学研究費補助金、肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)
- 6) 山崎一美、白浜 敏、辻 研一郎、他.
母児間感染抑止をめざしたHBVワクチンの効果 -25年後の実益-
第79回日本感染症学会 抄録集
感染症学雑誌 79: 臨時増刊号, P218, 2005.
- 7) 喜多恒和、他.
HIV感染妊婦の実態調査とその解析およびHIV感染妊婦とその出生児に関するデータベースの構築
平成16年度 HIV母子感染全国調査 研究報告書
「HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班
(主任研究者 稲葉憲之) P9-26.



周産期感染症ハンドブック

周産期感染症の最近の動向と課題

川 名 尚

金 原 出 版 株 式 会 社

特集

周産期感染症ハンドブック

周産期感染症の最近の動向と課題

川 名 尚*

周産期感染症の臨床・診断・予防や管理について着実に進歩がみられている。急性感染リスク型では、初感染の診断に IgM 抗体を補う意味で avidity index が登場した。胎内感染の診断に PCR 法の有用性も示されてきている。2003 年以後の先天性風疹症候群児の急増に対し、厚労省から緊急提言が出された。慢性感染リスク型では、C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦のうち HCV-RNA 陽性者の約 10% が母子感染することと感染児の予後がわかった。HIV 感染妊婦が増加傾向にあるが、妊娠中の HAART 療法と選択的帝王切開により母子感染率を激減させることができるようになった。しかし、母子感染するその他の多くの感染症についてはなお未解決な点も多い。妊婦のスクリーニングのあり方を cost-effectiveness も考慮に入れながら再考する時である。

はじめに

筆者に与えられたテーマは、周産期感染症の最近の動向であるが、周産期感染症には多くの感染微生物が関連している上にその周産期感染症への関り方も様々であり、このテーマそのものの論述は難しい。そこで最初に母子感染の感染病理について総論的に述べ、次にこれらの感染病理からみたリスク群について最近の動向について述べたい。本特集には各論としてすでにそれぞれの専門家が執筆しておられるので各疾患の詳細についてはそちらを参照して頂きたい。なお周産期感染症と少しニュアンスは違うことになるかも知れないが、本稿では母子感染という言葉を用いさせて頂きたい。

1. 母子感染の感染病理学的分類とハイリスク群

筆者は、母子感染のタイプを母体の感染病態から二つに分けて考えている (表 1)。

一つは急性感染リスク型であり、もう一つは持続感染リスク型である。前者は、風疹に代表されるように妊娠中の初感染が胎内感染をもたらす、その結果児に異常が発症する場合である。TORCH (toxoplasma, others, rubella cytomegarovirus, herpes simplex virus) 症候群による先天異常児の発症はこれに入る。後者は、慢性持続感染している病原体が主として分娩時に胎児に移り、出生後に疾患を発症する場合である。B 型肝炎ウイルス、HIV (human immunodeficiency virus)、HTLV (human T cell leukemia virus)-1 など母体がすでにキャリアになっている場合で血中に病原体が存在する。そのため分娩時の母体血の児への移行 (リーク) や母体血との接触によ

*Takashi KAWANA

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 (客員教授)

〒 213-8507 川崎市高津区溝口 3-8-3

帝京平成看護短期大学 (副学長)

〒 290-0192 市原市ちはら台西 6-19

表 1 母体の感染病態からみた母子感染のリスク

	急性感染リスク型	持続感染リスク型
感染病態とリスク	妊娠中の初感染が問題となる	妊娠前からの慢性感染も問題となる
感染経路と結果	胎内感染による先天異常	分娩時感染による出生後の疾患 (胎内感染も一部にある)
例	風 疹 トキソプラズマ パルボウイルス B19 水痘・带状疱疹ウイルス サイトメガロウイルス 単純ヘルペスウイルス	エイズウイルス (HIV) B 型肝炎ウイルス C 型肝炎ウイルス 成人 T 細胞白血病ウイルス (クラミジア・トラコマチス) (B 群溶連菌)

て胎児に感染が成立すると考えられる。このような場合は母体のウイルス量や母体血のリークの量が母子感染成立のリスク因子となる。産道に慢性的に感染しているクラミジア・トラコマチスや B 群溶連菌もおそらくこの範疇に入るものと思っている。

II. 急性感染リスク型

1. IgM 抗体陽性妊婦の管理

この型では妊娠中の初感染がリスクとなる。妊娠中の初感染は発症（例えば風疹のように発疹、発熱、頸部リンパ節腫脹など）すれば診断は容易であるが、症状の出ない不顕性感染が問題となる。

風疹では 15～20% が、トキソプラズマやサイトメガロウイルスではほぼ 100% が不顕性感染である。そこで血清学的に初感染の診断を行うことになる。そのためには 1～2 週間をあけて 2 回抗体価を調べてその上昇によって診断することが一般的であるが、初感染の時期から 1 月以上も過ぎていればすでに抗体の急上昇する時期は過ぎているので抗体価は変わらないので診断ができない。そこで経験的に初感染では抗体価が高いことがわかっていることから、高い抗体価の場合は初感染を疑うという管理が風疹で行われてきた。この考え方はトキソプラズマ

やサイトメガロウイルスでも同じ考えをあてはめようとする傾向がある。しかし、これは必ずしも正しくない。

一方、免疫グロブリン別に抗体の推移をみると、初感染ではまず IgM 分画の抗体 (IgM 抗体と呼ぶ) が先行し、次いで IgG 分画の抗体 (IgG 抗体) が出現する。一般に IgM 抗体は 3～6 カ月位で減衰し消失することから IgM 抗体が陽性の場合 3～6 カ月以内の感染と判断される。つまり、現在妊娠 4 カ月であれば器官形成期に感染したことになり、先天異常児発生のリスクが高いことになる。かくして風疹・トキソプラズマなどの抗体価が高い場合は、IgM 抗体を検出することが行われるようになった。

ところが、ここで問題が生じた。IgM 抗体は 3～6 カ月で陰転するという従来の考え方は必ずしも正しくないことがわかってきたのである。つまり IgM 抗体が 6 カ月以上、人によっては 1～2 年以上も陽性であり続ける例のあることがわかってきた。これには ELISA 法により非常に微量の IgM 抗体が検出されるようになったためこのような現象が明るみに出てきたと思われる。元来、ELISA 法は定性的な検査法と考えてきたため cut off 値よりも少しでも高ければ陽性と判定することになる。ごく微量の IgM 抗体が長期にわたって検出されることは意外にしばしばみられるようである。IgM 抗

表2 風疹 IgM 抗体陽性妊婦の AI 値

症例	月数	IgM 値	IgG (抗体価)	AI (%) ¹⁾	児
1. AM		2.80	105	69.2	IgM (-) 2,976 g
2. EN	3	2.27	118	73.8	
	3	2.10	140	70.5	
	10	1.48	110		IgM (-) 2,792 g
3. SC	3	1.27	120	59.2	
4. SM	3	1.74	120	72.3	
5. TY	3	1.77	410	44.4	IgM (-) 2,850 g
6. NM	3	1.62	150	60.9	
	8	2.28	105	60.3	
	10	1.93			
7. HM	3	1.12	145	74.9	

¹⁾ 初感染 (23~79 病日) 5.9~27.6%

体陽性イコール 3~6 カ月以内の感染, という図式は正しいとはいえないということになってきた。

そこで別の方法を用いて感染時期の推定を行う必要に迫られ登場したのが avidity index (AI) である¹⁾。これは, IgG 抗体の結合力 (avidity) は感染初期は弱く, 時間と共に次第に強くなっていくことを利用したものである。Avidity Index は抗原に結合した IgG 抗体を尿素などの薬剤により解離させるもので, 感染初期は大部分が解離してしまうので残った抗体はごくわずかであるが (10~20% 以下) 感染後時間を経れば強く結合しているので大部分は残っている (50% 以上)。筆者は, この方法を用いて風疹の IgM 抗体陽性例やトキソプラズマの IgM 抗体陽性妊婦について感染の時期を推定して管理を行っている。

風疹の IgM 抗体が陽性のために初感染が疑われた 7 例について AI を調べた。初感染後 3 カ月以内では 30% 以下であることがわかっていて, 1 例 (No. 5) を除きすべて 50% 以上であり 6 カ月以上前の感染と考えられた。幸いに出産した児には胎内感染例はなかった (表 2)。トキソプラズマ IgM 抗体陽性妊婦につい

て AI を調べた。17 検体について AI を測定したところ, 2 例が 20% 以下の低い値を示したが, 15 例は 50% 以上の高い値を示した。AI 値の低いものはアセチルスピラマイシンによる治療を行った。IgM 抗体の値が 2.5 以下の比較的低い例ではすべて AI 値が 50% 以上を示していた²⁾。低い IgM 抗体が陽性の血清ではほとんどが高い AI を示しており, これらはかなり以前の感染であると思っている。このように IgM 抗体が長期に続く例を “persistent IgM” と呼んでいる。

サイトメガロウイルスの IgM 抗体陽性者でも AI を測定して感染時期の推定と胎内感染のリスクの検討が行われている³⁾。

AI の臨床的意義はほぼ確立していると思われるが, 一般商業検査機関では行われていない。その理由として, 方法や判定基準がまだ確立されていないことが挙げられるが, トキソプラズマについてはキットが作られるようになったので, 近い将来一般的に利用できるようになる⁴⁾。

2. 胎内感染の診断

母体の感染があったとしても胎児に感染しているとは限らない訳で, 最も大切なことは胎

内感染の成立の有無であろう。胎内感染の診断は胎児から病原体を検出するかあるいは特異抗体を証明することによって行われるのが最も正確であるが、妊娠 12～20 週位の小さい胎児から採血することは難しい。そこで代わりに羊水中の病原体の有無が用いられるようになった。病原体を培養して証明する方法が望ましいが感度に問題がある。そこで PCR 法を用いて微量の病原体の核酸を検出して胎内感染の成立を推定することが行われるようになった。風疹で行われてきた経験では PCR 法で風疹ウイルスの遺伝子が陰性であればまず胎内感染が成立していないと考えてよい⁹⁾。ただ、この場合の問題は母体の感染時期と羊水診断の間に一定の期間がないと陽転していない可能性があるため、羊水診断が陰性だからといって胎内感染を完全には否定はできず、タイミングも考慮に入れて判断しなければならないことである。PCR 法による羊水からの遺伝子検出は、トキソプラズマや水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus ; VZV) の胎内感染の診断に用いられるようになっている。

最近、Mouly らによって妊婦が水痘に罹患した場合の胎内感染の有無について羊水中の VZV-DNA を PCR 法によって検出を行いその児の予後との関連を明らかにする試みの報告がなされた¹⁰⁾。107 例の妊娠 24 週以前に水痘に罹患した妊婦から羊水を採取し、これを組織培養法と PCR 法にて VZV の検出を行ったところ、このうち 9 例 (8.4%) が PCR 法で、2 例 (1.8%) が培養法で陽性であったという。児の予後についてみると全体では 3 例 (3.8%) の CVS が発生し、生後 1 歳前の帯状疱疹は 78 例中 3 例 (3.8%) にみられている。興味深いのはこれらの異常を示した児はすべて羊水の PCR 法による検査が陽性であったということである。すなわち PCR 法で陰性ならば健児を得られることができるので出生前診断として意義が誠に大きいといえる。

しかし、羊水中の病原体の核酸のごく一部を増幅して検出する PCR 法は画期的な進歩では

あるがあくまでも病原体の一部を検出しているので児が異常であることの直接の証明ではない点を考慮する必要がある。

3. 風 疹

年間 1 例以下の報告しかなかった先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome ; CRS) 患者の報告が 2004 年に 10 例にも及び大きな問題となり、厚生労働省内に「風疹流行にともなう母子感染の予防対策構築に関する研究班」(平原史樹班長) が立ち上げられた。そして、数回の班会議の結果、「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」が発表された。その中で、妊娠女性への対応診療指針が示された(図 1)。その骨子について説明したい。

① CRS 発生は、妊娠初期の風疹ウイルスの初感染によって発症するのであるが、疫学的に調査によると風疹罹患患者との濃厚接触があった場合にリスクが高いことがわかってきたので、妊婦への問診の際に、家族や職場での風疹罹患患者等との接触があったか否かを訊いておくことが重要である。この可能性がある時は、風疹 HI 抗体と風疹 IgM 抗体を 1～2 週間隔で 2 回測定するようにする。

② 妊婦には、原則として HI 抗体を測定し、その値によって図 1 のような管理を行う。

従来、HI 抗体が 8 倍あれば陽性として免疫があり感染のおそれはないと考えてきたが、再感染による CRS 発生例が稀にみられていることから、HI 抗体価 32 倍以上ないと安心できないという認識になってきた。そこで、16 倍以下は感染するおそれがあるため、このような妊婦は感染のおそれのある人混みや子供を避けたり、もし夫や子供が免疫がない時は早い機会にワクチンを接種しておくように勧める。

③ HI 抗体 4 倍以上の上昇または IgM 抗体陽性の症例では、羊水の遺伝子検査の対象とはなるが、その前に臨床経過、疫学的事項、avidity index など調べて、その必要性について検討する必要がある。羊水検査にはリスクを伴うだけでなく検査ができる機関も限られているし、その評価も専門的な知識が必要となり安易にでき

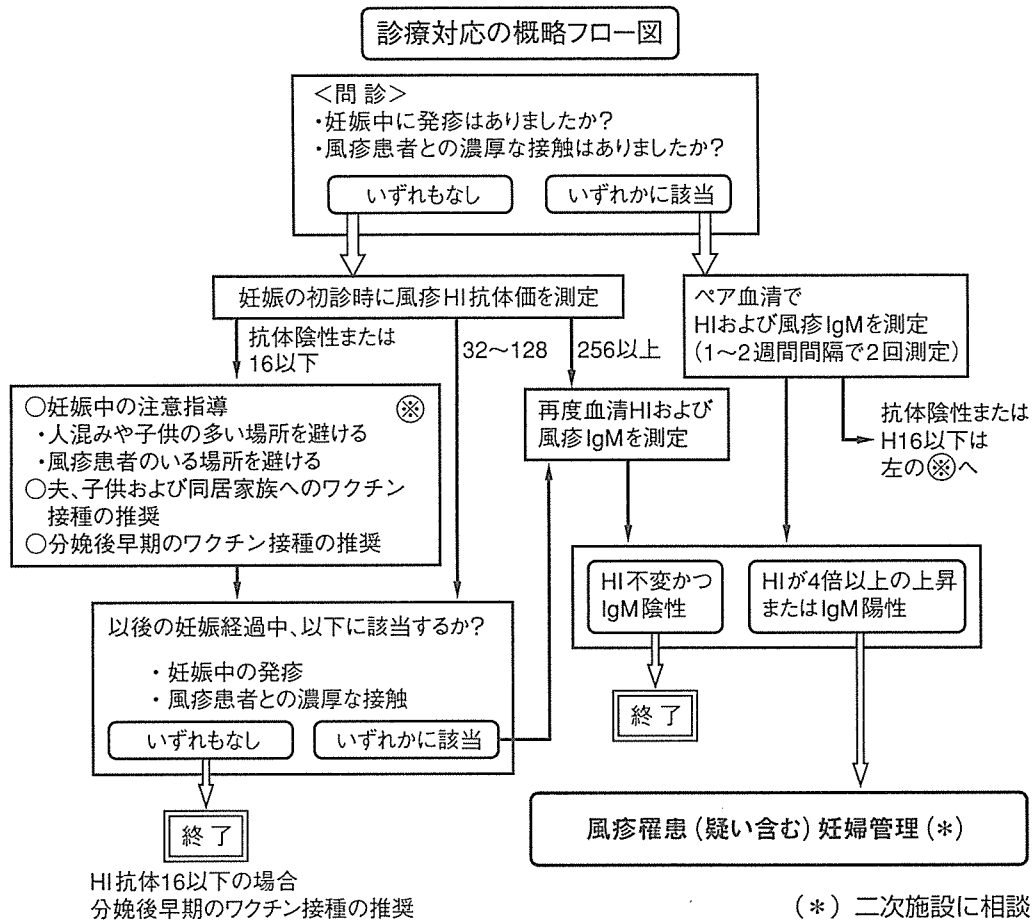


図1 妊娠女性への対応診療指針
風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究班
(2004年8月提言)

る検査ではないからである。

なお、担当医師での判断が難しい場合は、地区ブロックに相談窓口を設け便宜をはかっている。

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る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った。しかし、本邦における現状を考えるとこの両方を強力に推進することが肝要である。症例数こそ多くはないが、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。この問題も含めて最終的な解決は、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った。

そこで、厚労省では、子供の風疹の発生と蔓延を抑制することを主な目的として、平成18年4月より子供に2回接種する制度を発足させる。すなわち、第1期は「生後12月から生後24月に至るまでの間にある者」、第2期は「5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの」に接種する方式である。この場合は、麻疹と風疹の混合ワクチン(MRワクチン)を用いて麻疹の流行も抑制することを目指している。

このようにして、子供の風疹は激減が期待されるものの、今まで行われてきた制度において中学生の接種率が極端に低かったために、この

者たちが生殖年齢に達した時、未免疫妊婦が急増することが考えられる。これに対しては、妊娠する前にあらかじめ抗体検査を行い免疫のないものにはワクチンを接種することで対応するしか対策はないであろう。

4. サイトメガロウイルス (cytomegalovirus ; CMV)

CMV は胎内感染するウイルスの中で最も頻度が高く、その児への影響に大きな関心が集まっている。しかし、胎内感染した症例のうちで臨床的に問題となる症候性になるものとならないものがあり、どのような状況になると症候性になるのかが重要な課題である。

Daiminger らは、胎内感染の頻度と予後を CMV 感染の妊娠の時期との関連で調べている⁹⁾。最終月経の 1 週前から 5 週後の間に CMV に感染した 20 例についてみると 9 例 (45%) に胎内感染が成立している。そのうち 5 例は出産しているが 2 例に症候性の先天疾患が認められている。妊娠 6~20 週の感染では 30% に胎内感染が成立し、分娩に至った 25 例中 4 例が症候性になったのに対し、妊娠 20~38 週での感染例では 58% に胎内感染が認められるものの分娩に至った 18 例の中には 1 例も症候性の CMV 感染児はみられなかった。

この研究は、妊婦が妊娠初期に CMV に感染すると症候性の先天感染児を出生する可能性が高いことを示しており、妊娠初期の CMV 感染妊婦は嚴重な管理が必要であることを示した。

本邦では、CMV に対する抗体のない女性が増加していることが報告されてきたが、筆者らは 20 歳前後の女子学生について調べたところ、陰性者が 36.4% とさらに増加の傾向がみられた¹⁰⁾。このことから妊娠中に初感染する女性が近い将来増えることは容易に想像できるので対策を立てておきたい。

では、実際に妊婦についてどのようなスクリーニングを行い、リスクがあるとしたら次のような検査を行い、その結果によってどのような対応ができるかという、まだ多くの問題が未解決である¹¹⁾。今後の研究の進展を望むと共に

にワクチン戦略も視野に入れるべきであろう。

III. 慢性感染リスク型の最近の動向

1. 肝炎ウイルス

1) C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus ; HCV)

HCV は B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus ; HBV) のように慢性的に持続感染するキャリアが存在し、キャリア妊婦からの母子感染について長年関心がもたれていたが、この度白木和夫氏を班長とする厚労省の研究班が現時点における母子感染の実態とその管理方針を発表した⁷⁾。本特集号に稲葉憲之氏がその詳細を述べると思われるのでここでは重要な知見にとどめることにする。

① 母子感染率は、HCV 抗体陽性の妊婦のうちで HCV-RNA が陽性の場合、約 10% に母子感染が成立し、HCV-RNA が陰性の場合には母子感染することはないことが明らかになった。つまり、HCV-RNA の存在がリスク因子であると共に HCV-RNA 量が 10^6 copies/ml 以上の高値の場合はハイリスクと考えられる。予定帝切により感染率が低下するらしいので分娩時感染が主な感染経路と考えられる。母乳栄養では感染率は上昇することなく、また、HCV の genotype による母子感染率の差はみられていない。

② 母子感染した児の病態：母子感染した児は、生後 0~3 カ月頃までに HCV-RNA が陽性になる。これらの児は軽度の AST, ALT の上昇を認めるが成長や発育に影響することはない劇症肝炎を発症した報告もない。母子感染児の約 30% は生後 3 年頃までに自然経過で血中 HCV-RNA が陰性になることがわかり、3 歳頃までは治療をしないで経過をみるという管理方針を提唱している。

2) B 型肝炎ウイルス

1985 年以来、国の事業として B 型肝炎ウイルスの母子感染防止事業により HBV キャリア妊婦から生まれた児に HBIG (HBs immuno-

表3 母子感染の研究達成度と今後の課題

		実態と頻度	感染病理	リスク因子の抽出	予防対策	長期予後	臨床的重要度
胎内感染	風疹ウイルス	B	A	A	A	B	A
	サイトメガロウイルス	C	C	C	C	C	A
	パルボウイルス B19	C	B	C	C	C	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	B	C	C
	コクサッキーウイルス	C	C	C	C	C	C
	インフルエンザウイルス	C	C	C	A	C	C
	トキソプラズマ	C	B	C	B	C	A
	梅毒	C	A	B	C	B	A
分娩時感染	単純ヘルペスウイルス	C	C	B	A	C	A
	HIV	A	B	B	A	B	A
	B型肝炎ウイルス	A	A	A	A	B	A
	C型肝炎ウイルス	B	B	B	C	A	A
	ヒト乳頭腫ウイルス	C	C	C	C	C	C
	B群溶連菌	C	C	C	A	C	A
	クラミジア・トラコマチス	C	C	C	A	C	A
	水痘・帯状疱疹ウイルス	C	B	C	B	C	A
母乳感染	HTLV-1	A	B	A	A	B	A
	サイトメガロウイルス	B	B	C	A	C	C

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

globulin) と HB ワクチンによる予防対策を行ってきたのであるが、この処置が本当に意義があるのかが現在問われている。

すでに小学校高学年における HBs 抗原陽性者が減少していることが報告されているが、最近 HB ウイルスの高浸淫地区である九州の上五島の長期追跡調査が発表された。この地区では 1978 年からワクチンを導入してきたが、その結果一般住民の HBs 抗原陽性率を約 7 分の 1 に抑制したという⁸⁾。この結果、B 型肝炎ウ

イルスによる肝臓の発症もおそらく激減するのではないかと大いに期待される。

2. エイズウイルス (HIV)

HIV 感染妊婦の実態調査について、喜多恒和氏を分担研究者とする厚労省の研究班が報告している¹²⁾。これによると、HIV 感染妊婦の報告数は、2004 年以降 39 例と 2003 年の 24 例に比べ 15 例も増加しており、発地域は関東・甲信越ブロックに集中し、日本人の占める割合が上昇傾向にある。HIV 感染妊婦数は地域の

HIV 感染者数に比例することを見出した。従って、HIV 感染者が増加している本邦において今後益々 HIV 感染妊婦が増加する可能性を指摘している。

本研究班の長年の研究により、母子感染予防のための管理方針が提唱されている。

すなわち、① 妊娠早期の HIV スクリーニング検査による感染の診断 ② HAART (highly active anti-retroviral therapy) による抗ウイルス療法 ③ 陣痛発来前の選択的帝王切開 ④ 帝王切開時の AZT 点滴投与 ⑤ 出生児の AZT シロップの予防投与 ⑥ 児への人工栄養である。

妊娠中から抗 HIV 薬を投与する方法がすでに行われ有効であることが示されていたが、当初は AZT 単独であったが、最近是多剤併用による HAART 療法が用いられるようになった。HAART 療法では母体血中のウイルス量を 100 分の 1 以下にまで減少したものが 40% もあり、AZT 単独に比べ遙かに有効であることが示されている。

この管理方針により、母子感染は 1.3% と特に管理もしないで経膈分娩した場合の 44% から激減しており、この管理方針の妥当性が示されている。

IV. 今後の課題

最後に母子感染に関して解明しておきたい事項とその現時点における達成度について筆者の知るところを述べてみたい。母子感染する病原体毎に次の項目について筆者の考えを示した(表 3)。

① 実態と頻度：本邦においてどれだけの症例があるのか、その実際の頻度を知ることが基本となりその感染症の重要度が決まると思われる。B 型肝炎ウイルスやヒト免疫不全ウイルスなどは届出制があるのでかなり正確な情報はありますがその他は大部分はわかっていない。

② 母子感染の感染病理がかなりよくわかっているのは風疹と B 型肝炎ウイルスでその他は不明な点が多い。

③ リスク因子の抽出：風疹や B 型肝炎ウイルスではリスク因子がかなり判明してきているがその他は不明なことが多い。

④ 予防対策：母子感染の予防対策が一応確立しているものには風疹のワクチン戦略、B 型肝炎ウイルスの HBIG とワクチン、ヒト免疫不全ウイルスの抗ウイルス療法と帝王切開、性器ヘルペスの帝王切開、HTLV-1 や HIV のような母乳感染における断乳が挙げられよう。また、産道に感染している B 群溶連菌やクラミジア・トラコマチスでは抗生物質投与による予防が行われ効果が挙げられている。しかし、依然として対策のないものが多く残されている。

⑤ 長期予防：母子感染をうけた児が成長するにつれてどのようなになるかの実態は不明な点が多い。今後小児科医、眼科医、耳鼻科医との連携を保って追跡調査する必要がある。

⑥ 臨床的重要度：最後に筆者の考えている臨床的重要度を示した。

V. 妊婦検診のあり方

妊婦の感染症の検査についても全妊婦を対象とするスクリーニングにするのか、リスクのある場合にのみするのか、cost-effectiveness の考えを入れてあらためて考えるべきであろう。

急性感染リスク型では感染したか否かにのみ目がいていたが大切なのは妊娠中の初感染を避けることである。そのためには未感染者(抗体陰性者)を抽出して感染の予防指導を行うことがより大切ではないかと考えている。従来、慢然と行われてきた妊婦の感染症についての検査を今考え直す時である。

文 献

- 1) 干場 勉, 西本秀明, 朝本明弘, 他：風疹ウイルス感染における風疹 IgG 抗体の結合能力測定. 日産婦誌, 45 : 1389-1393, 1993.
- 2) 川名 尚, 村田照夫, 小島俊行, 他：トキソプラズマ IgM 抗体陽性妊婦の管理について. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 40 : 523-528, 2004.
- 3) Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, et al :