

倫理面への配慮（他の倫理委員会へ提出した書類のコピーでも結構です）

倫理委員会への提出状況：

1. 申請中（申請日 年 月 日）
2. 承認済（承認日 年 月 日）
（承認倫理委員会名； ）
（提出番号； ）
3. 未申請の場合はその理由と根拠を示してください。

風疹パネル血清運営委員会 記載欄 委員名()
(採用 ・ 不採用) (いずれかに○をつけてください)

委員コメント：

資料 3

背景

体外診断用医薬品の依頼検査について、公衆衛生上特に重要な体外診断用医薬品（HIV, HTLV-1, HBV, HCV, HAV, クラミジア、風疹、梅毒、血液型判定）の「規格および試験方法」の適否を承認前検査として国立感染症研究所でおこなっている（医薬審発第 0611007 号）。このため感染研では検査のために我が国で流行するウィルス型を反映する血清パネルを常備管理することが求められている。

目的

日本赤十字社医療センターに協力をいただき、我が国で流行するウィルス型を反映する血清パネルを整備し感染研での依頼検査に使用するとともに、体外診断用の品質管理に役立てる。

使用(案)

- ① 感染研承認前検査に使用する。
- ② 日本赤十字社医療センターで使用する。
- ③ 製造業者での事故点検 ④検査会社における技術管理

整備するパネル(案)

- ① HIV 抗体・抗原血清パネル clade C B etc (100 検体)
- ② HBs 抗原血清パネル (30 検体)
- ③ HCV 抗原血清パネル (30 検体)
- ④ HBV 遺伝子型パネル B, C, A (30 検体)
- ⑤ HCV 遺伝子型パネル 1b, 2a, 2b (30 検体) に必要な血液検体

血清パネル整備の手順(案)

200ml 血液（あるいは 100ml 血液）を感染研にて評価、分注、整備。

Boston Biomedica Inc. (BBI)に準じて資料を作製する（標準品整備に関わる予算は厚生労働省審査管理課により支援される）。

保管管理(案)

感染研で保管管理を行う。運営は委員会形式とし、感染研、日本赤十字社医療センター、厚生労働省審査管理課、地研等その他関係団体により構成される。

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
<u>川名 尚</u>	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
<u>川名 尚</u>	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
<u>川名 尚</u> 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
<u>川名 尚</u>	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
<u>種村光代</u>	成人女性における風疹対策	チャイルドヘルス	8	965-972	2005
<u>庵原俊明</u>	ウイルス感染症の診断	小児科診療	68	1992-1999	2005
<u>庵原俊明</u>	ウイルス感染と感染制御	感染制御	1	331-336	2005
<u>多屋馨子</u>	予防接種に関する最近の話題	臨床と微生物	32	390-392	2005
<u>沼崎 啓</u>	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
<u>沼崎 啓</u>	冬の院内ウイルス感染対策	感染と抗菌薬	8	413-415	2005
<u>沼崎 啓</u>	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
<u>田中香織、</u> <u>堤 裕幸、</u> <u>沼崎 啓</u>	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
<u>Tanaka K,</u> <u>Numazaki K,</u> <u>Tsutsumi H</u>	Human cytomegalovirus genetic variability in strains isolated from Japanese children during 1983-2003	J Med Virol	76	356-360	2005
<u>水落利明</u> 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

別紙 5

海野幸子	予防接種 光と影	臨床とウイルス	34	245-252	2006
庵原俊昭	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	医療	60	483-488	2006
庵原俊昭	風疹、先天性風疹症候群	小児内科	38	308-309	2006
川名 尚	母子感染に関する新しい流れ	帝京平成看護短期大学紀要	16	9-12	2006
川名 尚	周産期感染症の最近の動向と課題	産婦人科の実際	55	307-315	2006
種村光代	産科領域における風疹対策	小児科	47	988-995	2006
T.Mizuochi, Y.Okada, S. Mizusawa, K. Yamaguchi, et.al	Evaluation of 10 commercial diagnostic kits for in vitro expressed hepatitis B virus(HBV) surface antigens encoded by HBV of genotypes A to H	J Virol Methods	136	254-256	2006
水落利明、 岡田義昭、 水澤左衛子、 山口一成 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(続報)	臨床検査	印刷中		2007

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

別紙 5

沼崎 啓	野兎病	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

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊
(平成17～18年度)

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おこってきた。

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ない重要な課題である。

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⁴⁾。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ろう。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
	バルボウイルス 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、バルボウイルス B19による小児の中枢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

もらいたい。

3. 妊婦健診のあり方

母子感染を予防するために妊婦の感染症チェックが行われている。母子感染のリスクについて感染病態からみて筆者は二つの型があるのではないかと思っている。急性感染症リスク型と持続感染リスク型である(表2)。前者は風疹・トキソプラズマに代表されるように妊娠中の初感染に胎内感染のリスクがある場合である。急性感染リスク型は免疫抗体のない妊婦にリス

クがあることになる。したがって、抗体のない妊婦を抽出して感染を予防するための管理が大切となろう。従来は抗体が陽性の場合にいつ感染したかを特定することばかりに注目してきたが、この考え方を考える必要がある。後者の持続感染リスク型は母体にB型肝炎ウイルス、エイズウイルスのように慢性感染があると児に感染する場合である。これらは血液中にウイルスが常に存在し、この場合のリスクにはウイルス量が深く関連しており、その感染時期は大部分

表2 母体の感染病態からみた母子感染のリスク分類

	急性感染リスク型 (1型)	持続感染リスク型 (2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	周産期感染によるキャリア発症(胎内感染も一部にある)
例	トキソプラズマ 風疹 サイトメガロウイルス ヘルペスウイルス (→TORCH症候群)など	B型肝炎ウイルス エイズウイルス(HIV) など

表3 母子感染の予防対策

第一次	母体感染の予防	1. ワクチン：風疹、水痘、インフルエンザ 2. 保健指導による感染予防 CMV：夫や乳幼児からの感染 トキソプラズマ：生肉、生野菜、土いぢり 性器ヘルペス：夫からの感染
第二次	母体感染の治療	1. 性器ヘルペス 2. HIV 3. B群溶連菌、クラミジア 4. トキソプラズマ
第三次	母子感染の予防	感染経路を断つ 1. 性器ヘルペス→帝王切開 2. ATL→授乳制限 3. 水痘→VZIG授与
第四次	感染児の発症予防	先制療法 (preemptive therapy) 1. B型肝炎ウイルス→HBIG、ワクチン 2. HIV→新生児に抗HIV薬 3. 水痘→新生児にVZIG、ACV 4. GBS→新生児に抗生物質

VZIG:高力価抗水痘・帯状疱疹ウイルスグロブリン, ACV:アシクロビル

は分娩時感染による。分娩時の感染には産道での接触感染だけでなく母体血が経胎盤的に児に流入することによる感染も重要であると思う。

このような考え方を基に母子感染の機序やリスクを考慮したうえで、全妊婦を対象として検査するのがあるいはリスクのある場合に限るのかをもう一度考える必要がある。この際、費用対効果を十分に検討しなければならないが、現状はこのような観点からの検討が不十分である。

4. 母子感染の予防のステップ (表3)

筆者は母子感染の予防には四つのステップがあると思っている。第一次予防は、母体の感染を予防することで風疹のワクチン戦略に代表される。第二次予防は母体感染の治療である。HIVに感染している母体にAZTを服用させてウイルス量を減らすとか、性器ヘルペスをアシクロピルを用いて治療するなどである。第三次予防が母子感染を断つことである。性器ヘルペス合併妊婦に帝王切開により分娩させて感染を防ぐことなどである。第四次予防は感染したかも知れない児の発症予防である。B型肝炎ウイルスのHBIGとHBワクチン戦略はその代表的なものである。

このような予防対策は、それぞれの病原体の母子感染の経路や機序を解明したうえで対策をたてなければならない。

おわりに

母子感染の重要性が認識された現在、全国レベルですべての臨床科の協力のもとに研究のプロジェクトを行政レベルで構築するときが来たと思う。母子感染学の幕がやっと開いたものと思っている。

- 1) Nahmias AJ, et al.: The ToRCH complex. *Pediatric Res* 5:405-406, 1971.
- 2) Klein JO, et al.: Current concepts of Infections of the Fetus and Newborn Infant, in 「Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant」 5th ed. ed by Klein & Remington, Saunders, pp1-23, 2002.
- 3) Katow S: Rubella virus genome diagnosis during pregnancy and mechanism of congenital rubella. *Intervirology* 41:163-169, 1998.
- 4) 干場 勉・他: 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* 45:1389-1393, 1993.
- 5) Okochi K, et al.: Evaluation of frequency of Australia antigen in blood donors of Tokyo by means of immune adherence hemagglutination technique. *Vox Sang* 19:332-337, 1970.
- 6) Okada K, et al.: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294:746-749, 1976.
- 7) Boxall EH, et al.: Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Infect Dis* 190:1264-1269, 2004.
- 8) 平本雅久・他: 妊婦ならびに胎児のサイトメガロウイルス感染に関する研究. *札幌医誌* 55:573-581, 1986.
- 9) Boppana SB, et al.: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with pre-conceptional immunity. *N Engl J Med* 344:1366-1371, 2001.
- 10) Fowler KB, et al.: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 289:1008-1011, 2003.
- 11) 川名 尚: サイトメガロウイルス母子感染序論—21世紀に向けて—. *産婦実際* 48:641-647, 1999.
- 12) Brown ZA, et al.: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 289:203-209, 2003.

- 13) 川名 尚：妊娠中の感染症の取り扱い—性器ヘルペス—, 産婦実際 50:1141-1148, 2001.
- 14) 川名 尚・他：単純ヘルペスウイルス母子感染の機序に関する一考察. 第22回日本産婦人科感染症研究会 学術講演会記録集, pp55-57, 2004.
- 15) Enders G, et al.:Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy:prospective study of 1739 cases. Lancet 343:1548-1551, 1994.

著者連絡先
(〒 213-8507)
神奈川県川崎市高津区溝口 3-8-3
帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
川名 尚

次 号 予 告

特集/婦人科がん多施設共同研究の現状と将来像

I. 欧米の臨床研究グループに学ぶ	
1. Southwest Oncology Group (SWOG)	福 島 雅 典
2. Gynecologic Oncology Group (GOG)	藤 原 恵 一
3. EORTC, GCIG	寒 河 江 悟
II. 本邦の臨床研究グループの現状と今後の進む道	
1. 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)	吉 川 裕 之 徳
2. 日本婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG)	落 合 和 徳
3. 関東婦人科腫瘍研究機構 (JKTB)	木 村 英 三
4. 東北婦人科腫瘍研究グループ	高 野 忠 夫
5. 大阪婦人科腫瘍研究グループ (GOGO)	榎 本 隆 之
6. 三海婦人科腫瘍研究グループ	紀 川 純 三
7. 西日本婦人科腫瘍研究グループ	牛 嶋 公 生
8. 本邦の臨床研究の問題点と対策	杉 山 徹
＝はじめての女性漢方医療 6＝	
女性と漢方	後 山 尚 久
＝周産期外科シリーズ 19＝	
.....	千 葉 敏 雄
＝シリーズ/生殖おもしろ話 57＝	
男性用ホルモン避妊法	廣 井 正 彦
＝外界事情 24＝	
植物性エストロゲンは更年期障害に有効か?	矢 沢 珪 二 郎
＝エッセイ/青い血のカルテ 21＝	
エドワード2世の同性愛	早 川 智

母子感染の立場からみた本学学生の抗体保有率の評価

川 名 尚・宮 本 智 子・加 藤 真 子
曲 山 さち子・西 澤 美 香・冲 永 荘 一

帝京平成短期大学紀要 第15号 抜 刷

平成 17 年 3 月

母子感染の立場からみた本学学生の抗体保有率の評価

川名 尚¹⁾・宮本 智子¹⁾・加藤 真子¹⁾
曲山 さち子¹⁾・西澤 美香²⁾・冲永 莊一¹⁾

1) 帝京平成短期大学 2) 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科

妊娠中に感染すると異常児が出生することがある感染症が多く知られるようになった。中でも代表的なものが風疹、トキソプラズマ、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトパルボウイルスB19などである¹⁾。

妊娠する前に既に免疫(抗体)を有していればこのような感染症に妊娠中に罹患することはない。つまり、抗体陰性者がハイリスクということになる。

将来妊娠することになる若い女性のこれらの感染症に罹患するリスクを知っておくことは、公衆衛生的及び母子衛生的な立場から重要なことである。

今回、本学の看護学科の女子学生の抗体陽性率、または陰性率を調査する機会を得たのでその結果を報告し考察を加えたい。

対象と方法

(1) 血清検体

a) 説明と同意

看護学生は実習に入る前に院内感染を予防するため小児伝染病(風疹、水痘、麻疹、流行性耳下腺炎)並びに結核に対して免疫があるか否かを調べ免疫のない者には実習前にワクチンを接種しておくように指導している。この検査に際し上記の抗体を測定した後の残った血清を用いて公衆衛生的な立場から母子感染のリスクについての検討を行いたい旨の説明会を平成15年11月12日に行った。

説明の内容としては「検体はプライバシー保護のためにすべて血清抗体を第三者がコード化して用いること。血清抗体の測定は、トキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、パルボウイルスB19について行うこと」であった。この時にこの研究のために血液を利用することに同意が得られるか否かの意志を表わす同意書をわたした。

平成15年12月3日、並びに8日に看護学科2年の合計200名より採血したがその時に同意書を提出して貰った。前述の実習前の検査を行った後、同意の得られなかった27

名の血液を廃棄し、残りの173名(86.5%)の血清をコード化して抗体測定に供した。

(2) 抗体測定法

抗体測定は、ELISA法を用い手技は添付文書に従って行った。いずれもIgG抗体を測定した。測定は帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科において行った。

1) トキソプラズマ抗体

プラテリアトキソIgG(TMB)(Bio-Rod)を用いた。

抗体価9IU/ml以上を陽性とした。

2) 風疹ウイルス抗体

デンカ生研“ルベラIgG(II)-EIA「生研」”を用いた。

抗体価4以上を陽性とした。なお、風疹については、HI抗体をSRL社で測定したのもも参考にした。

3) サイトメガロウイルス抗体

デンカ生研“サイトメガロIgG(II)-EIA「生研」”を用いた。

抗体価4以上を陽性とした。

4) 単純ヘルペスウイルス抗体

デンカ生研“ヘルペスIgG(II)-EIA「生研」”を用いた。

抗体価4以上を陽性とした。

5) パルボウイルスB19抗体

デンカ生研“パルボIgG(II)-EIA「生研」”を用いた。

COI:1.0以上を陽性とした。

結果

病原体	方法	陽性者 (%)	陰性者 (%)
トキソプラズマ	ELISA	3 (1.7%)	170 (98.3%)
風疹ウイルス	HI	165 (95.4%)	8 (4.6%)
	ELISA	164 (94.8%)	9 (5.2%)
サイトメガロウイルス	ELISA	110 (63.6%)	63 (36.4%)
単純ヘルペスウイルス	ELISA	60 (34.7%)	113 (65.3%)
パルボウイルス B19	ELISA	107 (61.8%)	66 (38.2%)

1) トキソプラズマ抗体

抗体価 9 以上の陽性者は 3 名 (1.7%) で陰性者は 170 名 (98.3%) であった。抗体価 6 ~ 9 の判定保留者は 2 名で、若しこれらも陽性とする と 5 名 (2.9%) が陽性ということになった。

2) 風疹ウイルス抗体

抗体価 4 以上の陽性者は 164 名 (94.8%) で、陰性者は 9 名 (5.2%) であった。抗体価 10 以下のワクチン接種候補者は 20 名 (11.6%) であった。HI 抗体でみると 8 未満の陰性者は 8 名 (4.6%) であった。

3) サイトメガロウイルス抗体

抗体価 4 以上の陽性者は 110 名 (63.6%) で、陰性者は 63 名 (36.4%) であった。

4) 単純ヘルペスウイルス抗体

抗体価 4 以上の陽性者は 60 名 (34.7%)、判定保留が 4 名 (2.3%)、陰性者が 109 名 (63.0%) であった。

5) パルボウイルス B19 抗体

抗体陽性者が 107 名 (61.8%) で、陰性者が 66 名 (38.2%) であった。

考察

今回 5 つの病原体の抗体保有率を 173 名の看護学生の血清を用いて調べたがその評価を母子感染という立場から考察する。血清を得た看護学生は、年齢が 19 ~ 20 才であり妊娠するまでにはなお数年 ~ 10 年の期間はあるがその間に感染する可能性もあるがそのようなことは少ないという前提で考察する。

これらの病原体は妊娠中に初感染することにより胎児に感染する可能性があるため、妊娠前に免疫があれば、即ち抗体を有していれば胎児に感染することはほとんどないと考えられている。従って、母子感染の立場から考えると抗体陰性者が問題となり、その頻度が母子保健対

策における重要度を表わすことになる。

1) トキソプラズマ

仔猫を最終宿主とする原虫であるトキソプラズマは、妊娠中に初感染することにより初期では約 10% に胎児に感染し、水頭症、脳内石灰化、網膜炎などの異常をもたらす。今回の検査では 1.7% の陽性率であり大部分の学生は感染していないことが判った。逆にこれらの女性は妊娠した時に感染することがあり得るので感染予防に気をつける必要がある。約 30 年前は、この年代の抗体保有率は約 15% と云われていた²⁾。このことは最近感染する機会が減少していることを意味している。しかし抗体陰性者は妊娠したら生肉を食べないこと、生野菜をよく洗うこと、仔猫の糞に触れたりしないようにするなどの注意が必要である。

2) 風疹ウイルス

妊娠初期に風疹に感染すると高率に奇形児 (先天性風疹症候群, CRS) を発症する。2004 年の 1 年間に全国で 10 例の CRS 児が報告され、2000 年 ~ 2002 年の 3 年間に僅かに 3 例であったことから考えると急増している。その背景に若い女性の抗体保有者の減少が考えられている。風疹ワクチンは 1977 年から 1994 年までは中学 2 年女子にのみ集団接種してきたが、1995 年の予防接種法改正以後、生後 12 ~ 90 ヶ月の男女と経過措置として中学生の男女に接種することになった。その結果、子供を中心に起きていた風疹の 5 ~ 6 年毎の大流行がなくなったために成人の自然感染によるブースター効果がなくなった上に中学生のワクチン接種が集団接種から個人接種に変わったため接種率が大幅に減少したことがその理由としてあげられる。実際、寺田らは CRS 児の報告が相次いでいる岡山県の看護学生の抗体陰性者が 14.2% と法改正以前の 3.4% に比べて有意に増加していることを報告している³⁾。従って、本学の 19 ~ 20 才の学生でも抗体保有率はかなり低いと予想していた。

しかし予想に反して陰性者は 8 名 (4.6%) と少なかった。このことは、風疹の蔓延には地域差があることを示唆している。ELISA 法では陰性者が 5.2% で HI 法とほぼ同じであった。また、免疫が低いと再感染のおそれがあるがその ELISA による基準を 10 とすると 11.6% がその候補になることが判明した。

3) サイトメガロウイルス (CMV)

妊娠初期の胎児に本ウイルスが感染すると中枢神経系の異常による身心発達障害、難聴、網膜炎、肝障害などを発症することが知られ、最近、このような児の出生の増加がみられている。本学学生の抗体保有者は

63.6%、陰性者が36.4%であった。30年前は20～30才代の女性の抗体保有率は96%と高率で妊娠中の初感染例が極稀でそのため本ウイルスによる異常児の出生も極稀でしかなかった。しかしCMV抗体の陽性者が次第に減少していることが報告され、最近では抗体保有率が約80%にまで減少してきていると云われている⁴⁾。今回の学生のデータは63.6%の陽性者しかいないということは抗体陰性者の増加に拍車がかけていることになる。従って今後欧米のようにサイトメガロウイルスの母子感染による異常児の出生の増加が憂慮される。

4) 単純ヘルペスウイルス

妊娠末期に本ウイルスに初感染すると分娩時に胎児が感染して新生児ヘルペスを発症することが知られている。その致命率は30%と高い。本学学生における抗体保有率は34.7%であったがこの値は20～30年前はこの年代では80%以上であったことを考えると抗体陰性者が急増しており、妊娠中の初感染予備軍が増加していることを示唆している。

5) パルボウイルスB19

伝染性紅斑（リンゴ病）の原因である本ウイルスは妊娠中期に感染するその10%に胎児水腫や死産を招来することが知られている。

本学学生の抗体保有率が61.8%であったがこの年代のデータは非常に少ないので今回得られた結果は貴重なものである。

妊娠中の母子感染を予防するための戦略としては、

①妊娠する前に若い女性に免疫を賦与する。②感染経路を遮断する。③感染源をなくす。ことが考えられる。①はワクチンの開発されているもの（例えば風疹）についてはワクチン接種による戦略が可能である。しかしワクチンのないその他の感染症については②、③によって母子感染を防ぐことになる。今回の研究により、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスに対する抗体保有者の減少が判明したことは、母子感染の疫学的な立場から重要な情報をもたらしたと思う。

文 献

- 1) 川名 尚 (1998) : 21世紀にむけての母子感染の課題と提案
臨床とウイルス 26 : 121-123
- 2) 小林昭夫 (1989) : トキソプラズマ症
最新医学 44 : 744-751
- 3) 寺田喜平、新妻隆弘、荻田聡子 (2004) :

風疹ワクチンの暫定定期接種化による効果 —接種者の少ない現実—

感染症学雑誌 77 : 465-466

- 4) 矢吹朗彦 他 (1994) : 妊婦のサイトメガロウイルス感染に関する研究

石川県中央病院誌 15 : 29-31

- 5) 鳥羽和憲 (1986) : 血清疫学の面から

森 良一、川名 尚編「ヘルペスウイルス感染症」

メディカルトリビューン PP161-172