

valuable source of clues for reconstructing the history of rheumatic disorders.

Acknowledgements

The authors appreciate Ms Jennifer C Riley and the Museum of Fine Arts, Boston for their permission and kind help in reproduction of the copyright material in our article.

References

- [1] Sigerist HE. The histological aspect of art and medicine. *Bull Inst Hist Med* 1936;11:271–97.
- [2] Rose FC. Cited for preface for "Neurology of the arts, Painting/Music/Literature". London: Imperial College Press; 2004.
- [3] <<http://72.5.117.144/fif=fpx/C/C40153CR-d1.fpx&obj=iip,1.0&wid=800&cvt=jpeg>>.
- [4] <<http://en.wikipedia.org/wiki/Rembrandt>>.
- [5] Hayakawa S, Masuda H, Nemoto N. Rembrandt's Bathsheba, possible lactation mastitis following unsuccessful pregnancy. *Med Hypotheses* 2006;66:1240–2.
- [6] Braithwaite PA, Shugg D. Rembrandt's Bathsheba: the dark shadow of the left breast. *Ann R Coll Surg Engl* 1983;65:337–8.
- [7] Bourne RG. Did Rembrandt's Bathsheba really have breast cancer? *Aust NZ J Surg* 2000;70:231–2.
- [8] Marcus EL, Clarfield AM. Rembrandt's late self-portraits: psychological and medical aspects. *Int J Aging Hum Dev* 2002;55:25–49.
- [9] Espinel CH. A medical evaluation of Rembrandt. His self-portrait: ageing, disease, and the language of the skin. *Lancet* 1997;350(9094):1835–7.
- [10] Schama S. Rembrandt's eyes. New York: Alfred Knopf; 1999.
- [11] Landre-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine* 2001;68:130–43.
- [12] Rothschild BM, Coppa A, Petrone PP. Like a virgin: Absence of rheumatoid arthritis and treponematosi, good sanitation and only rare gout in Italy prior to the 15th century. *Reumatismo* 2004;56:61–6.
- [13] Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late Archaic period in Alabama. *Science* 1988;241:1498–501.
- [14] Appelboom T, de Boelpepe C, Ehrlich GE, Famaey JP. Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis. *JAMA* 1981;245:483–6.
- [15] Appelboom T. Hypothesis: Rubens—one of the first victims of an epidemic of rheumatoid arthritis that started in the 16th–17th century? *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:681–3.
- [16] Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:1–14.
- [17] Panush RS, Edwards NL, Longley S, Webster E. 'Rhus' syndrome. *Arch Intern Med* 1988;148:1633–6.
- [18] Rodriguez-Reyna TS, Alarcon-Segovia D. Overlap syndromes in the context of shared autoimmunity. *Autoimmunity* 2005;38:219–23.
- [19] Hayakawa S, Fujikawa T, Fukuoka H, Chisima F, Karasaki-Suzuki M, Ohkoshi E, et al. Murine fetal resorption and experimental pre-eclampsia are induced by both excessive Th1 and Th2 activation. *J Reprod Immunol* 2000;47:121–38.

Available online at www.sciencedirect.com



◆特集：妊婦のウイルス感染

妊婦とインフルエンザ

日本大学医学部病態病理学系微生物学分野教授

早 川 智

はじめに

インフルエンザ(Influenza)はインフルエンザウイルスによる急性感染症である。北半球では12月から2月にかけて流行し、発症すると38度以上の発熱・頭痛・関節痛・筋肉痛などの症状がみられる。多くは1~2週間で自然に回復するが、乳幼児や高齢者、糖尿病や自己免疫疾患などの基礎疾患をもつ患者では、稀に急性脳症や二次感染により死亡することもある。細胞性免疫の低下している妊婦でも重篤な合併症を起こしやすいとされている¹⁾。また、妊婦に対する抗ウイルス薬やワクチンの投与については患者のみならず医療者にも不安を持つ方々が多い。したがって産婦人科医には、インフルエンザに対する臨床ウイルス学的に正しい知識が要求される。

インフルエンザウイルス

1357年のトスカナ地方における大流行について14世紀のフィレンツエ年代記が、短期間に広い地域で一斉に発症する *Influentia coeli*(天体の影響)という説を提唱している。実際にはインフルエンザの病原体は、一鎖RNAウイルスのインフルエンザウイルスである。1933年に英国のSmith, Andrewsらにより分離され、フェレットを用いた感染実験によって初めてコッホの四原則に基づいた病原性の証明がなされた。インフルエンザウイルスは、抗原性の違いからA型、B型、C型に分類される。B型、C型は主にヒトに感染するのに対し、現在世界的に流行が懸念される鳥インフルエンザはA型に属し、鳥類のみならずヒト、ウマ、

ブタなど多種の動物に感染する。インフルエンザウイルスの遺伝子は八つの分節構造をとるため、ひとつの細胞に異なる遺伝子を持つインフルエンザウイルスが同時に感染すると、元のウイルスと異なった遺伝子の組み合わせを持ったウイルスができる可能性がある。A型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面の糖蛋白質である赤血球凝集素(ヘマグルチニン)H(16種類)とノイラミニダーゼN(9種類)の組み合わせにより理論上144種の亜型が存在しうる。これらの亜型の違いはH1N1~H16N9といった略称で表現されている(図1)。ただし、このうちヒトのインフルエンザの原因になるものは、2006年現在でH1N1, H1N2, H2N2, H3N2の4種類である。このほかに、H5N1, H9N1などいくつかの種類がヒトに感染した例が報告されているが、これらの型ではヒトからヒトへの伝染性が低かったため、大流行には至っていない。ヒトに感染しない亜型のウイルスは、鳥類や他の哺乳動物を宿主とし、特に水鳥ではHAとNAの組み合わせがすべてみつかっており、自然宿主として最も重要な地位を占めると考えられている。また同じH1N1であっても、さらに細かな変異によって抗原性や宿主が異なり、年によって流行するウイルスの型は異なる。

スペイン風邪とIL-6

インフルエンザの流行は、既にギリシャ・ローマ時代にも知られていたが、歴史上最も凄惨を極めたのは1918年~1919年の大流行である(通称スペイン風邪)。全世界の死者は1,500万人とも2,500万人ともいわれ、致死率は5~10%に達し

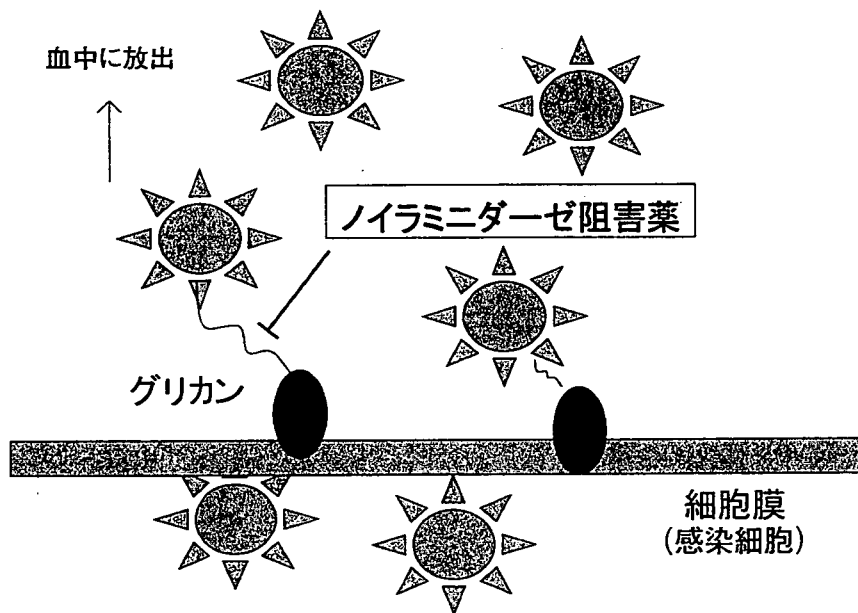
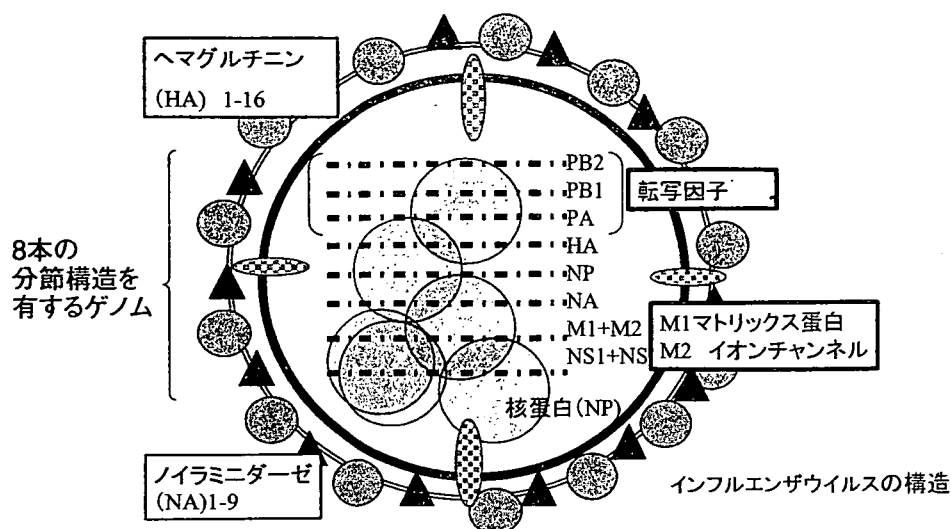


図 インフルエンザウイルスの構造と宿主細胞からの遊離機構

た。その原因としてウイルス自体の病原性や、第一次大戦末期という社会的要因、さらにはH5N1のトリ型インフルエンザによる感染の可能性が指摘されてきた。Kobsaらは当時の患者のパラフィンブロックを用いた検討により、これがH1N1型であること、さらに reverse genetics を用いて同型のウイルスを再構築してカニクイザルに感染させるという実験を行った。1918年型のウイルスは同型の現代型に比較してはるかに早い増殖を示し、接種を受けた動物は24時間以内に呼吸器症状

に加えて中枢神経症状をきたし、致命的な経過をたどった。その機序として、IL-6をはじめとする複数の炎症性サイトカインの著しい産生誘導に加えて、ウイルス複製を抑制するIFN- α 産生低下がみられたという²⁾。IL-6はtype II サイトカインのひとつであり妊娠中は産生が亢進することが知られている。今後、1918年型のような変異をとげたウイルスによる流行もありえることから、妊婦に対する感染防御は非常に重要な課題である。

妊婦におけるインフルエンザ感染の胎児への影響

妊婦において激しい咳嗽は子宮収縮や破水の原因となるとされている。妊娠中のインフルエンザ感染はしばしば重篤化しやすく、流早産や子宮内胎児発育遅延をきたす可能性があるという。また、妊娠中期にインフルエンザに感染した母親から生まれた児が統合失調症に罹患するリスクが有意に高いという報告がある³⁾。実験的にも Shi et al. は妊娠マウスにインフルエンザウイルスを接種することにより仔マウスに高頻度に行動異常がみられることを報告している。彼らは仔マウス脳にインフルエンザ RNA を検出できないこと、必ずしも神経向性のウイルスでなくても行動異常がみられることから、ウイルスの直接毒性よりもインフルエンザ感染による母体の炎症性サイトカイン産生亢進や ACTH 産生亢進が関与するのではないかと推測している⁵⁾。しかし、サイトカイン自体は胎盤関門やさらに胎児の血液脳関門を通過しないため、中枢神経の形成に直接干渉するとは考えがたい。

妊婦に対する抗ウイルス剤の投与

インフルエンザに対する抗体ウイルス薬として、1960年代より使用された M2 阻害薬アマンタジン(商品名シンメトレル)は、近年耐性株が増えたため使用されない傾向にある。また近年、内科、小児科領域で広く投与されると報告されるノイラミニダーゼ阻害剤は、(注)妊婦においては安全性が確立しておらず、インフルエンザ流行時には妊娠中といえどもワクチン接種を勧める報告が多い。現在日本では抗インフルエンザ薬(ノイラミニダーゼ阻害剤)としてザミナビル(商品名リレンザ)およびリン酸オセルタミビル(商品名タミフル)が市販されている。共に、発症から 48 時間以内に投与を開始することにより発熱期間の短縮とウイルス排出量の減少が可能である。しかし、両薬剤は動物実験において胎盤通過性と乳汁への移行が報告され、大量投与により胎仔に骨格異常を

きたすという。しかしながら、その量は臨床的な投与量よりもはるかに大量かつ長期間であり、CDC (Centers for Disease Control and Prevention) および ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合の投与(有益性投与)を勧めているが⁶⁾、発熱期間の短縮が胎児予後を改善するかどうかという臨床研究はない。したがって、妊婦における危険と有益性は未知数であり、安易に投与すべきではない。授乳婦の場合、乳汁中に薬剤が高濃度で移行すること、乳児に対する安全性が確立していないことから投薬中の授乳は避けるべきであろう。

インフルエンザに対する抗生物質投与

従来、インフルエンザに対し、混合感染予防の目的で β ラクタム系抗生物質が投与されることが少なくない⁷⁾。しかし抗生物質の類用は耐性菌を誘導するのみならず⁸⁾、特にベンジルペニシリンは IFN- γ に結合しその活性を阻害する⁹⁾。したがって本来の生体防御機構を抑制し、発熱期間の延長をきたす可能性がある。さらに、妊娠中の解熱剤の投与は胎児が出生後に自閉症をきたすリスクを高めるのではないかという報告がある¹⁰⁾。しかし、細胞性免疫応答の低下した妊婦ではしばしばインフルエンザに肺炎など細菌性の上気道炎を併発することがあり、明らかな細菌感染兆候を伴う場合は合成ペニシリンやセフェム系抗生物質の短期間の併用投与を行う。実験的にも、マウスとともに致死量以下のインフルエンザウイルスと A 群溶血性連鎖球菌を接種すると、重篤化し致死性が高まることから、インフルエンザなどに対し混合感染の治療目的で最小限の抗生剤を投与することは無意味ではない。しかし、これら β ラクタム系の抗生剤は先に述べたように免疫抑制作用があるためウイルス感染に対し漫然と投与すべきではない。

妊婦に対するインフルエンザワクチン接種

現時点で、有効性の高いインフルエンザ予防はワクチン接種のみである。日本のインフルエンザワクチンに含まれるウイルス株は、シーズン前の国民の抗体保有状況、昨シーズンや世界各国のインフルエンザの流行状況を考慮し、WHOの推奨株を参考に、毎年、専門家会議の結果を受けて厚生労働省が決定し、流行するウイルス株を予測して生産される。したがって、ワクチン株と実際の流行株が異なった場合には、ワクチンの効果は減少する。しかし、臨床的には最近の予測と実際に流行したウイルス株はほぼ一致しており、不一致の懸念は少ない。ちなみに平成17年度はA/ニューカレドニア/20/99(H1N1)、A/ニューヨーク/55/2004(H3N2)B/上海/361/2002であった。

米国予防接種諮問委員会(ACIP)は、ワクチン株と流行株が一致している場合には、65歳以下の健康成人での発症予防効果は70~90%であるとしている¹¹⁾。妊婦に限定した予防効果の報告はないが、2003年のCDCは、インフルエンザ流行期間に妊娠14週以降となる医学的合併症のない妊婦、合併症のある妊婦では妊娠全期間にインフルエンザワクチンの接種を薦めていた¹²⁾。さらに2004年度版ではインフルエンザ流行期間に妊娠予定の女性へのインフルエンザワクチン接種を推奨している。一部には妊娠初期の臨界期のワクチン接種は未知の副作用があるのではないかとする懸念もあるが、わが国において投与されるインフルエンザワクチンはウイルス複製のおそれがない不活化ワクチンであり現在のところ、わが国でも諸外国でもこれによって、流産・胎児奇形の危険が高くなるという研究報告はない。したがって、日本産科婦人科学会のガイドラインでもインフルエンザワクチン接種は妊娠週数を問わず患者の求めに応じて可能であるとしている¹³⁾。

インフルエンザの流行株は毎年変化するので有効な予防効果を得るには毎年接種する必要がある。その点において、近年、米国で認可された経鼻生ワクチンは従来の不活化ワクチンよりもより交差免疫原性が高いが、妊婦では禁忌である。

注) 厚生労働省は平成19年3月20日付けで、10歳以上の未成年の患者においては、因果関係は不明であるものの、本剤の服用後に異常行動を現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として本剤の使用を差し控えることという緊急安全性情報を出している。

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/03/h0320-1.html>

参考文献

1. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant woman. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1094-1102(II)
2. Kobasa D, et al. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature* 2007; 445: 319-323
3. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, et al. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull* 2000; 26: 287-295
4. Stefan MD, Murray RM. Schizophrenia: developmental disturbance of brain and mind? *Acta Paediatr* 1997; 422(Suppl.): 112-116
5. Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, et al. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci* 2003; 23: 297-302
6. ACOG Committee Opinion. No. 305: Influenza Vaccination and Treatment During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1125-1126
7. Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1114-1119
8. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA* 2002; 287: 3096-3102
9. Brooks BM, Thomas AL, Coleman JW. Benzylpenicillin differentially conjugates to IFN-gamma, TNF-alpha, IL-1beta, IL-4 and IL-13 but selectively reduces IFN-gamma activity. *Clin Exp Immunol* 2003; 131: 268-274
10. Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders? *BMC Pediatr* 2003; 3: 9 <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=12952554>

11. Prevention and Control of Influenza. MMWR 2004; 53: RR-6
12. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR52 (RR08) : 1-36, 2003
[http:// www. cdc. gov / mmwr / preview / mmwrhtml/rr5208a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5208a1.htm)
13. 日本産科婦人科学会ガイドライン

Pregnancy and Influenza Infection

Satoshi HAYAKAWA

Department of Pathology and Microbiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo

Key words : Pregnancy · Influenza · Vaccine · Schizophrenia · Neuraminidase inhibitor

索引語 : 妊娠 · インフルエンザ · ワクチン · 統合失調症 · ノイラミニダーゼ阻害薬