

表1 諸外国の妊産婦死亡率(1950～2004年)(国民衛生の動向より)

国名	1950年	1960年	1970年	1980年	1990年	2004年
日本***	176.1	130.6	52.1	20.5	8.6	4.4
カナダ	113.2	44.9	20.2	7.6	2.5	3.4
アメリカ	83.3	37.1	21.6	9.2	8.2	10.0
フランス	86.1	51.6	28.1	12.9	10.4	6.5
ドイツ*	206.2	105.7	51.8	20.6	9.1	3.7
イタリア	153.2	115.0	54.5	13.0	8.9	2.1
オランダ	105.5	39.4	13.4	8.8	7.6	8.7
スウェーデン	61.5	37.2	10.0	8.2	3.2	3.3
スイス	140.4	57.2	25.2	5.4	6.0	1.4
イギリス**	88.2	39.5	18.6	10.7	7.6	6.0
オーストラリア	109.1	52.5	25.6	9.8	6.5	4.9
ニュージーランド	90.3*	38.2	32.2	13.8	6.6	8.8

* 1980年までは旧西ドイツの数値, ** 1980年まではイングランド・ウェールズの数値,

***人口動態統計, (出生10万対)

が行われ、現在に至っている。

周産期医学の進歩と流・早産の定義の変遷

周産期医療の進歩は結果として、成育限界とされる妊娠週数の変更をもたらした。児が母体外において生命を保続することができない時期に娩出に至るものを流産というが、母体外において生命を保続することができない時期はかつて妊娠28週未満とされていた。しかし、1980年1月、日本産科婦人科学会産科婦人科用語問題委員会において妊娠24週未満と決定され、さらに1992年1月からは妊娠22週未満と改訂された。すなわちそれらの週数以降は早産であり、救命の対象となった。これは新生児に対する人工呼吸管理、輸液管理の進歩の結果であり、1987年のサーファクタントの発売も重要な意味を持つ。

周産期指標の推移

ここでは代表的な周産期指標として、妊産婦死亡率と周産期死亡率の変遷をみている。妊産婦死亡率は、(1年間の妊産婦死亡数/1年間の出産数)×100,000で表され、10万の出産(出生数+妊娠満12週以降の死産数)に対して何人死亡するかを示す。我が国における妊産婦死亡率は1899

(明治32)年には約450人、その後も400人以上で推移していたが、1900年頃に境に急激に下降を始め、1950年には176.1、1965年には87.6、1980年には20.5、1990年には8.6と著明に改善した。表1は1950年以降の妊産婦死亡率の国際比較である。日独伊の敗戦国はいずれも1980年頃まではほかの先進国に比べると高めの数値を示していたが、その後は特に目立った傾向はない。表2は1980年以降の死因別妊産婦死亡数である。直接産科的死亡のうちいずれの原因も減少しているが、胎盤異常、分娩後出血、産科的塞栓症は最近10年では特に減少しているとは言い難いことがわかる。

周産期死亡率は、(1年間の周産期死亡数/1年間の出産数)×1,000で表される。我が国ではICD-10が適用された1995年より、妊娠満22週以降のすべての生産・死産について計算されるが、諸外国との比較においては変更前の定義、すなわち妊娠28週以降が用いられる。周産期死亡率は1980年には20.2であったものが、1990年には11.1と半減、その後も漸減し、2000年には5.8、2005年には4.8となった。諸外国との比較(妊娠28週以降)においては、1955年頃までは日独伊がやや高めであったものの、その後我が国はトップレベルの成績となった(表3)。2005年の我が国の周産期死亡の原因としては、周産期に発生した

表2 死因別妊産婦死亡数(1980~2005年)

死因	年次				
	1980年	1985年	1990年	1992年	1994年
総数	323	226	105	111	76
直接産科的死亡	292	196	91	95	69
子宮外妊娠	22	12	10	2	3
分娩前出血	38	26	10	16	12
高血圧	73	32	14	16	9
妊娠のその他の合併症	28	12	3	4	3
分娩後異常出血	61	55	13	21	13
分娩のその他の合併症	25	15	9	8	8
産科的肺塞栓	19	21	15	14	18
産褥のその他の合併症	26	23	17	14	3
間接産科的死亡	31	30	14	16	7

死因	年次				
	1995年	1998年	2000年	2003年	2005年
総数	85	86	78	69	62
直接産科的死亡	67	63	62	56	45
子宮外妊娠	2	3	5	6	1
妊娠、分娩および産褥における浮腫、蛋白尿および高血圧性障害	19	11	8	4	5
前置胎盤および(常位)胎盤早期剥離	3	8	12	7	8
分娩前出血、ほかに分類されないもの	—	—	—	1	—
分娩後出血	4	12	11	17	6
産科的塞栓症	20	11	14	9	12
その他の直接産科的死亡所	19	18	12	12	13
間接産科的死亡	18	22	15	13	17
原因不明の産科的死亡	—	1	1	—	—
産科的破傷風	—	—	—	—	—
ヒト免疫不全ウイルス病(妊娠、分娩および産褥による死亡)	—	—	—	—	—

表3 諸外国の周産期死亡率(1952~2004年)(国民衛生の動向より)

国名	1952年	1955年	1970年	1975年	1980年	1985年	2004年
日本	45.6	43.9	21.7	16.0	11.7	8.0	3.3
カナダ	35.8	31.5	22.0	14.9	10.9	8.7	6.4
アメリカ	32.0	30.4	27.8	20.7	14.2	11.2	5.6
デンマーク	34.6	33.9	18.0	13.4	9.0	7.9	8.0
フランス	31.0	29.6	20.7	18.3	13.0	10.8	6.6
ドイツ*	48.8	44.1	26.7	19.4	11.6	7.9	5.9
ハンガリー	41.0	38.7	34.5	31.6	23.1	19.0	9.1
イタリア	51.3	46.2	31.7	24.1	17.4	13.5	6.8
オランダ	31.5	29.3	18.8	14.0	11.1	9.9	7.9
ポルトガル		48.3	40.6	31.8	24.2	20.0	6.0
スウェーデン	31.5	28.4	16.5	11.1	8.7	7.3	5.3
イギリス	38.8	28.3	23.8	19.9	13.4	9.9	6.8
オーストラリア	31.8	28.9	21.5	19.2	13.5	9.5	6.5
ニュージーランド	31.2	28.2	19.8	16.5	11.8	8.8	6.0

(妊娠満28週以降、出生1,000対)、2004年は日本以外は1996~2002年のデータ

*1985年までは、旧西ドイツの数値

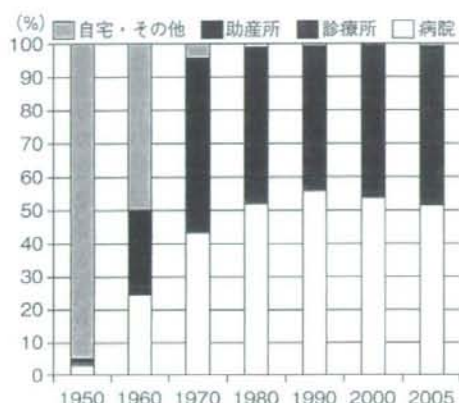


図1 分娩場所の推移

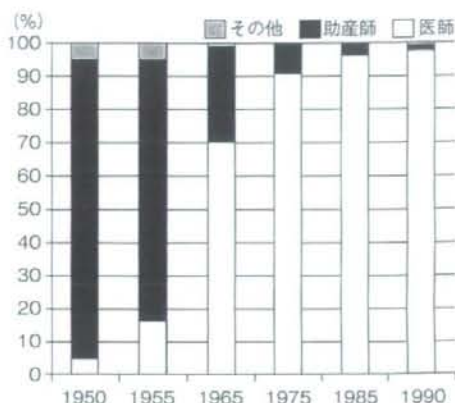


図2 分娩立ち会い人の推移

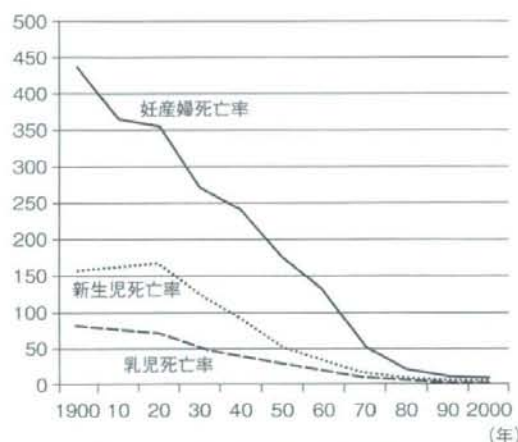


図3 乳児、新生児、周産期、妊産婦死亡率の推移

病態が83.9%と最も多く、次いで先天奇形、変形および先天異常(14.3%)であった。

成績の向上をもたらしたものは何か

周産期指標の向上には自宅分娩から施設分娩へのシフトと医師の立ち会い、医療技術の進歩の寄与が大きかったと考えられるが、それだけでは我が国の成績改善の状況は説明できない。分娩施設については、1950年当時、病院および診療所が4.0%、助産所が0.5%であったのに対し、自宅およびその他が95.4%であったが、その後急速に病院および診療所を中心とした施設分娩が増加し、

自宅およびその他の場所での分娩は1970年には3.9%、1980年以降は0.5%以下(最近では約0.2%)となっている(図1)。

分娩立ち会い者については、1950年当時は医師の立ち合いが5.2%であったのに対し、助産婦が90.1%、その他が4.7%であったが、1955年には医師の立ち合いが16.2%、助産婦が79.6%、その他4.2%となり、1965年には医師70.7%、助産婦28.8%となった。そして1975年には医師の立ち合いが91.1%となり90%を超えた。現在は99%の分娩に医師が立ち合っている(図2)。

しかし妊産婦死亡率や新生児死亡率などあらゆる周産期指標は、施設分娩への移行や医師の立ち会い以前からはっきりとした改善傾向を示しており(図3)、これらの改善にはそれ以外の要因が関係していることを示唆している。それ以外の要因とは、行政によるさまざまな資格認定や規制、妊産婦手帳や母子手帳の交付、啓蒙活動、保健所による妊産婦や乳幼児の保健指導、各種予防接種、国民皆保険などの施策のほか、下水道・上水道の普及など生活水準の向上、教育水準の向上等々であると考えられている。図4は1887(明治20)年以降の水道普及率であるが、1907(明治40)年以降徐々に普及率が上がり、さらに1955(昭和30)年以降は急速に普及したことがわかる。

もちろん医学の進歩の面は大きく、施設分娩への移行の後、特に最近20~30年では産科診断、

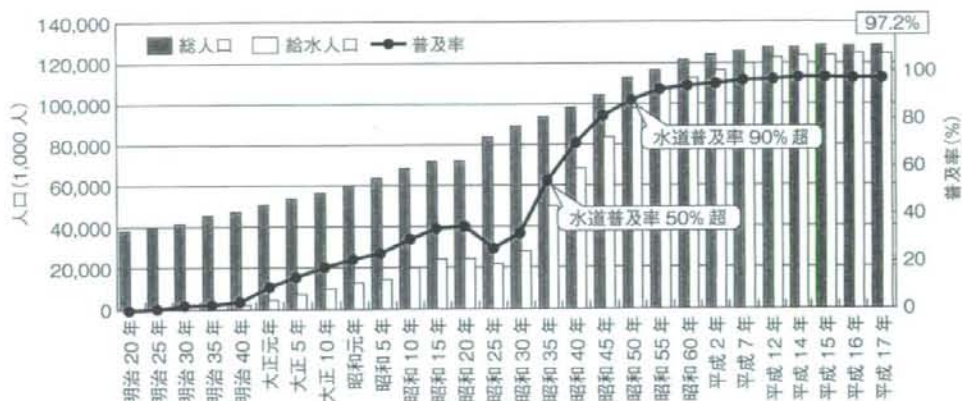


図4 水道普及率の推移

(厚生労働省健康局水道課, www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/kenkou/suido/vision2/dl/siryou07.pdf より)

分娩管理の質の向上には超音波診断装置、分娩監視装置などいわゆるME器機の普及が大きく寄与してきたことは論を待たない。筆者が東京大学産婦人科で研修を始めた1973年当時は、大学病院だからこそ超音波診断装置(いわゆるマニュアルコンパウンドスキャン)や旧式の分娩監視装置はあったが、性能的に普及するにはとてもほど遠いものであった。日本超音波医学会において、筆者らが大阪大学の竹村らと同時に日本で初めて超音波電子スキャンの有用性について報告したのは1976年であり、その後の装置の改良と普及はめざましいものがあった。ちなみに日本母性保護医協会(現日本産婦人科医会)から初めて超音波診断に関する研修ノート「産婦人科と画像診断」が発行されたのは1986年であった。また分娩監視装置については同医会が研修ノート「分娩監視」を発行したのは1975年であったが、当時医用超音波でも胎児に対して何らかの害があるかもしれないと考えられていたため、心拍数計に対する入力信号は胎児心音そのもの、あるいは直接誘導胎児心電信が主流であり、そのためのマイクロフォンの開発などが行われていた。その後超音波の安全性に関する知見が集積され、ドプラ信号からの心拍数のカウントが一般化した。実用的な心拍数曲線が得られるようになったのは、実時間自己相関計を用いた心拍数計が開発されてからで

あった。すなわち1980年代以降の成績の向上は、これらの診断機器を駆使した妊産婦管理、TTTSなどに対する胎児治療、新生児管理など周産期医学そのものの進歩によるものである。

おわりに

我が国の周産期指標は明治における近代化以来めざましい改善をみた。それは母子保健行政の数々の施策、生活インフラの整備等々の結果でもあるが、我々周産期医療に携わる医師、助産師、看護師のたゆまぬ努力があったからこそ世界のトップを走る現在の成績に到達し得たものである。近年我が国においては周産期医療の崩壊が叫ばれ、“お産難民”という造語も生まれた。今こそ日本の明日にとって周産期医療がいかに重要であるかを世間にアピールして、我が国がなし得た成績を維持、そしてさらに改善させるように努力していく必要がある。

文献

- 1) 財団法人母子衛生研究会 編：母子保健の主なる統計，2007
- 2) 財団法人母子衛生研究会 編：我が国の母子保健—平成19年—，2007
- 3) 高野 陽，柳川 洋：加藤忠明 編：母子保健マニュアル，南山堂，東京，2004

—妊娠中に注意すべきウイルス感染—

サイトメガロウイルス

松田秀雄 川上裕一 芝崎智子 吉田昌史 古谷健一

はじめに

サイトメガロウイルス (CMV) は胎児に先天異常を生じ得る代表的な疾患の一つである。先進国においては先天感染の最も大きな問題とされている。胎内感染は初感染および再活性化のいずれによっても生じる。妊娠中の母体の CMV 感染症のうち、ほとんどが母体・胎児ともに無症状であるが、初感染の母体から生まれた 5~20% の新生児が有症状を呈するといわれている。さらに、これらの有症状児の死亡率は約 9% であり、重症の神経学的後遺症 (嚔吐~脳性麻痺) は 80% に及ぶとの報告がある¹⁾。一方、感染妊婦において 5~10% に症候性胎児 (この場合、胎児水腫、脳室石灰化、肝脾腫など) が発生する。

一般に妊娠初期の初感染ほど重症の後遺症が発生する²⁾とされる。しかしながら、CMV がヘルペス属のウイルスであることから、再感染・再活性化でも母児感染は起こるとの報告があり、現在では必ずしも妊娠前の抗 CMV 抗体陰性患者における初感染のみが問題であるわけではないと考えられている³⁾。我が国でも妊婦の抗体保有率の低下が諸地域から報告されており、今後増加する恐れの高い感染症として注意が必要である。

疫学

妊婦の約 40~60% が妊娠前に抗 CMV 抗体を保有していると調査されている地域において、全

新生児の約 0.2~1% が CMV に感染し、そのうち 10% の新生児が生下時に症候性であったと報告されている⁴⁾。症候性の新生児は死亡率が約 30% であり⁵⁾、神経学的後遺症は 60% であったとされる⁶⁾。実際に我が国でも CMV が原因で難聴などの障害をもったり、寝たきりで養育センターに収容されていたりする青少年は少なからず存在する。

一方、妊娠中に症候性 (この場合、胎児水腫、脳室石灰化、肝脾腫など) が指摘された CMV 感染胎児においては、無症候性 CMV 感染胎児の 40 倍の死亡率と 39 倍の神経学的後遺症があることが我が国から報告された⁷⁾。

仮に、全出生児の 0.4% で先天 CMV 感染症がみられ、その中の 10% が症候性としても、我が国において年間約 4,000 人の先天 CMV 感染新生児が発生し、その中の約 400 人が症候性新生児となり得る。

したがって、CMV は梅毒・風疹・ヘルペスなどのほかの TORCH 症候群に比し患者数、損失利得などの医療経済的側面においても重要な先天感染症といえよう。

我が国における妊婦抗 CMV 抗体保有率の低下

我が国における諸家の報告^{8,9)}によると、近年、妊婦における抗 CMV 抗体 IgG 保有率は約 70% まで低下していると考えられる。当科での埼玉西部~東京西部における調査においても 1995~

〒359-0042 所沢市並木 3-2
新衛医科大学校 〒359-0042 所沢市並木 3-2

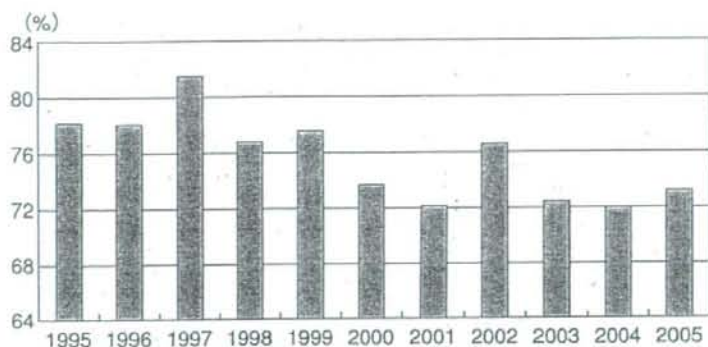


図1 防衛医科大学(埼玉県所沢市)における抗CMV抗体保有妊婦の年次推移

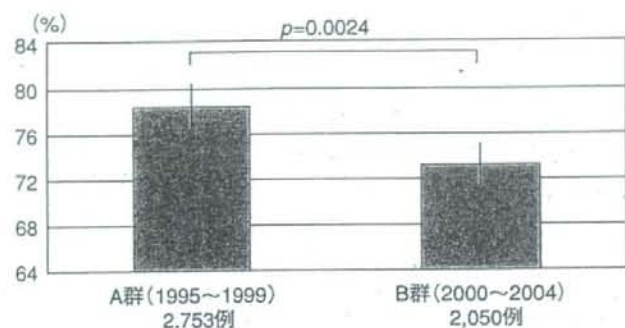


図2 近年における抗CMV抗体保有率の低下(防衛医科大学)

表1 妊婦におけるサイトメガロウイルス感染予防のためのガイドライン (CDCより抜粋)

1. 妊娠中の手洗いの励行—特におむつ交換のあとや新生児などの体液付着のあと
2. 妊娠中に単核球増多症類似の症状があった場合にはCMV感染の評価を受けること
3. 尿や子宮頸部からのCMV分泌がなければ帝王切開は考慮しない
4. 児童のCMVのスクリーニングやCMV排菌児童の隔離は必要ない
5. 女性就労者に対する先天CMV感染症のリスクおよび予防法の教育の励行
6. 非妊婦は幼児や児童のいる職場から感染リスクを理由に勤務移動させるべきではない
7. 幼児や児童のいる職場にいる妊婦に対する「先天CMV感染症のリスク」の周知
8. 職場における日常的な抗CMV抗体検査は必要ではないが考慮され得る

1999年までの2,703名の妊婦と2000~2005年までの2,050名の妊婦の間で、78.4%から73.2%まで低下していた(図1, 2)。現在のところ、抗体保有率の再上昇傾向は指摘されていない。

予 防

1. 感染源

最も多いとされるのは、妊婦自身の子どもの唾液や尿などの体液からの感染とされている。精液

からの感染もあり得る。保育所や介護所で勤務する妊婦はハイリスクな環境にあるといえる。予防のためのCDCガイドライン (www.cdc.gov/ncidod/diseases/cmv.htm)の抜粋を表1に示す。

2. ワクチン

ワクチンの開発は精力的に行われているが(モルモット)、現在では実用段階にない。米国では国立ワクチン政策助言委員会(National Vaccine Advisory Committee)は2000年においてCMV

ワクチンの開発を最重点課題としている¹⁰⁾。この根底には、先天性 CMV 感染症の米国医療システムにおけるコストは年間約 19 億ドル (約 2,300 億円) であり、患児 1 人当たり年間約 30 万ドル (約 3,600 万円) と見積もられており、ずば抜けて費用がかかるとの報告¹¹⁾がある。

診 断

母体の症状が軽微であることから、見逃されがちであることを留意すべきである。

1. 母体

初感染の場合は時に風邪症状 (単核球増多症) を呈するが、大部分は無症状である。初感染から 1 週間程度は尿や唾液、血液などからウイルス培養で診断される。従来用いられた CF 法は感度が低い。EIA 法による CMV-IgM 抗体は、解釈に注意を要する。なぜならば、初感染妊婦で陰性例が報告されたり、逆に長期にわたり陽性を示し続けた報告例があったりするからである。確定診断には PCR 法が用いられるが、PCR 法はウイルス感染を特定できるものの病勢を直接に反映するものではない。

2. 胎児

無症候性であることが多いが、一部に胎児腹水、肝脾腫、羊水過多・過少、子宮内胎児発育抑制など¹²⁾が超音波検査で検出される、いわゆる症候性の胎児 (表 2) をみることがある。特に胎児水腫をみた場合には鑑別診断として考えるべき疾患である。症候性の胎児では胎児貧血・胎児血小板低下をみる。母体の IgM、IgG アビディティは診断に有用である。羊水中の CMV-DNA 測定や胎児血のアンチゲネミアなども確定診断に寄与する。

3. 新生児

神経学的異常をみることがある。特に難聴は注

表 2 胎児超音波検査で認められることがある所見

1. 脳室拡大
2. 小頭症
3. 腸管のエコー強度の増大 (hyperechogenic fetal bowel)
4. 肝臓・脾臓の腫大
5. 腹水
6. 脳室石灰化 (CT のほうが検出に優れる)
7. 胎児発育抑制
8. 胎盤の腫大・浮腫
9. 中大脳動脈最大血流速度の増大

意が必要である。また、長期のウイルス血症による敗血症や免疫不全状態の遷延には嚴重な注意を要する。診断は血液・尿で DNA やアンチゲネミアの測定、ウイルス培養でなされる。

胎児治療

胎児治療に関する見解は、現在のところ定まっていな。報告されている治療法としては、抗 CMV 高力価免疫グロブリンを母体¹³⁾や胎児に投与方法^{14,15)}、母体へガシクロビル (GCV) を投与方法がなされているが、適応基準、安全性、有効性を今後十分に検討していく必要がある。

新生児治療

米国では、GCV 12 mg/kg/day を 6 週間および免疫グロブリン 200 mg/kg/day を 1 週間に 1 度 2 回投与するスケジュールの第三相臨床試験が行われ、感音性難聴の改善または進行停止が得られたとの報告がある¹⁶⁾。しかし、難治性であることが多い疾患であるため、今後のさらなる強力な治療法の開発が待たれる。

おわりに

CMV による先天感染症について概説した。発生率の低い疾患であるので、実際に診療・看護に

携わった経験の有無により疾患の深刻さに対する認識は異なるかもしれない。しかしながら、①今後増加する可能性が高いこと、②治療法が確立していないこと、③医療経済・国民衛生におけるインパクトが大きいこと、などから今後の学究の発展が望まれる。

文献

- 1) Ista AS, Demmler GJ, Dobbins JG, et al : Surveillance for congenital cytomegalovirus disease : a report from the National Congenital Cytomegalovirus Diseases Registry. *Clin Infect Dis* 20 : 665-670, 1995
- 2) Flower KB, Stagno S, Pass RF : Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 289 : 1011, 2003
- 3) Tremblay C : Cytomegalovirus infection in pregnancy. UpToDate, 2007
- 4) Stagno S, Whitley RJ : Herpesvirus infections of pregnancy. Part I : Cytomegalovirus Epstein-Barr virus Infections. *N Engl J Med* 313 : 1270-1273, 1985
- 5) Stagno S, Pass RF, Drowsky ME, et al : Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 7 : 31-42, 1983
- 6) Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al : Symptomatic congenital cytomegalovirus infection : neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis* 11 : 93-99, 1992
- 7) Maruyama Y, Samashima H, Kamitomo M, et al : Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections : Possible candidates for intrauterine antiviral treatments. *J Obstet Gynecol Res* 33 : 619-623, 2007
- 8) Yamashita M, Kobayashi T, Yonezawa M, et al : A prospective study on congenital cytomegalovirus infection. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 6 : 67-74, 1996
- 9) 千場 勉 : 妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下. *日本産科* 56 : 193-196, 1998
- 10) Progress toward an elusive goal : current status of cytomegalovirus vaccines. *Vaccines* 4 (3) : 381-406, 2005
- 11) Arvin AM, Fast P, Myers M, et al : Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease : Report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis* 39 : 233-239, 2004
- 12) LaTorre R, Nigro G, Mazzocco M, et al : Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 43 : 944-1000, 2006
- 13) Nigro G, Adler SP, LaTorre R, et al : Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353 : 1350-1362, 2005
- 14) Negishi H, Yamada H, Hirayama E, et al : Intra-peritoneal administration of cytomegalovirus hyper-immunoglobulin to the cytomegalovirus-infected fetus. *J-Perinatol* 18 : 466-469, 1998
- 15) Matsuda H, Kawakami Y, Furuya K, et al : Intra-uterine therapy for a cytomegalovirus-infected symptomatic fetus. *BJOG* 111 : 756-757, 2004
- 16) Kimberlin DW, et al : Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized controlled trial. *J Pediatr* 143 : 16-25, 2003

* * *

I 周産期管理【妊娠管理 6】

バルボウイルス B19 による胎児水腫の治療法は？

松田秀雄*

1 パルボウイルスとは

ヒトパルボウイルス B19 (以下, PB19) は Parvoviridae family の Erythrovirus genus に属するウイルスである。PB19 は 1975 年に B 型肝炎のスクリーニングの途中で発見され、その際、パネル B の 19 番目のサンプル血液中に存在したことから、B19 と名付けられた¹⁾。人間に感染しうる Erythrovirus は PB19 のほかに genotype 2 (A6) と genotype 3 (V9) がきわめて稀な存在として免疫不全個体から発見され、近年報告されているが、通常パルボウイルス感染症 (リンゴ病) では PB19 を原因ウイルスとしてよい。ヒトのみが PB19 の宿主となるので、家畜、ペットなどを通じて感染するものではない。

疾患として PB19 感染症が同定されたのは 1981 年であり、現在では、正常人においてリンゴ病・関節炎、妊婦において胎児水腫・子宮内胎児死亡、溶血素因のある免疫力の低下した個体において一過性骨髄無形成発作 (transient aplastic crisis: TAC) などを引き起こすことが知られている。妊婦で感染が疑われる場合、胎児に意識が向きがちであるが、母体の症状にも注意が必要である。

PB19 は大きさ 18~26 nm のウイルスで、動物に感染する DNA ウイルスでは最も小さいウイルスの 1 つである。PB19 は赤血球系の前駆細胞上に存在する P 抗原 (globoside) を細胞受容体とする²⁾ことが知られている。このことは、P 抗原を持たない稀な個体は PB19 に対し感染抵抗性を持

つ事実³⁾からも明らかとなっている。P 抗原はそのほかに、程度は低いにしても内皮細胞、心筋細胞、巨核球、胎盤のトロホプラスト上にも発現しており、これらの細胞に PB19 が感染した際にアポトーシスが誘導されると考えられている。

2 疫学

パルボウイルス感染症は世界的にみられる感染症である。通常風邪と同様に飛沫感染すると考えられている⁴⁾。単発でも発生しうるが、3~10 年ごとの流行⁵⁾もみられる。成人では 70% 以上の個体が PB19-IgG 抗体を持つ⁶⁾との英国からの報告があるが、わが国における正確な実態は不明である。わが国においては、戦後の衛生環境の改善から抗体保有率が欧米先進国並みに低下しているのではないかと危惧されている。

成人が PB19 に感染した際には、約 4 日ないし 10 日の潜伏期の後にウイルス血症となり、その期間は 5 日程度持続する。網状赤血球と血小板、白血球はウイルス血症と同時期に低下、最低値を認める。一方、貧血はウイルス血症から約 3~5 日遅れて出現し、ウイルス血症の改善時に最低値を認める。典型的な二相性症状をたどり、ウイルス血症のピーク時数日 (比較的短期間) に非特異的的症状があるほか、感染から 2 週間経ったウイルス血症消失後に特徴的な紅斑や関節痛 (比較的長期間) が発生する。しかしながら、約 25% の感染症例は無症状であり、50% が風邪症状、典型的なリンゴ病症状は全感染症例の 25% にすぎない⁷⁾。

* まつだ ひでお: 防衛医科大学校産科婦人科学講座 (〒359-5213 埼玉県所沢市並木 3-2)

欧米では、妊婦のPB19感染は約0.25～1.0%に成立する^{8,9)}と考えられている。そのなかで、約2～10%で胎児水腫が発生^{10,11)}する。胎児水腫は母体感染から1, 2週間ないし8週間の間に発生し、胎児水腫発症からは数日から数週間で胎児死亡となるか、または自然に軽快する¹²⁾。上記の報告をそのまま当てはめると、わが国の年間出生数を約100万人と仮定したうえで「年間2,500人から1万人の妊婦がPB19に感染し、そのなかで50人から1,000人が胎児水腫を発症しうる」と推定される。

3 感染リスクと予防

PB19は、気道分泌物を介して感染する。米国では、家庭内にリンゴ病患者がいる妊婦の場合は約50%がPB19に感染し、リンゴ病が流行している学校に勤務する妊婦では約20%の確率で感染がみられ、リンゴ病流行がみられる地域に居住する妊婦には約6%で感染の可能性があるとして推定している報告がある¹³⁾。したがって、一般的に医療従事者、保健事業従事者、学校・保育所勤務者、家族内にリンゴ病発症患者のいる家庭の妊婦にはPB19感染のリスクをあらかじめ話しておいたほうがよい¹⁰⁾。

PB19は空気中では比較的安定したウイルスと考えられている。マスク、手洗いなどの感染防御は有効である。一般的には正常免疫能を有するリンゴ病患者では、紅斑、関節痛などを発症した後であれば排菌せず感染源とはならない¹⁴⁾と考えられているので、胎児水腫精査などの入院では院内二次感染の心配はない。もし、医療従事者のなかに妊婦がいる場合にはマスク、手洗いを励行する。

4 診断

母体のPB19急性感染の診断は、①PB19-IgMの検出、②PB19-IgGが4倍以上増加したこと、③PB19-DNAを定量または定性する方法、④NS1蛋白またはVP1あるいはVP2を直接測定する方法、などが挙げられるが、①の方法が実際的である。再感染が疑われる症例や、TACなどで

敗血症の予防・治療のために免疫グロブリンを使用している場合などは、③を使用する。

胎児のPB19感染の診断は、①羊水中のPB19-DNAの定量または定性、②超音波検査の異常の有無、③臍帯採血の異常の有無、④胎児体液中のPB19-DNAの同定、などが挙げられる。前述のごとく、「母体が感染しても胎内感染が成立しなかつ症候性となるのは2～10%」と報告されているので、事実上、②の超音波検査を1週間ないし2週間ごとに施行し、異常がなければ胎児ウイルス感染の確定診断をしないことが多い。超音波で異常がみられた場合に①などで診断を確定することは技術的に可能であるが、この場合には羊水穿刺を必要とする。「胎児PB19感染の診断確定」そのものが必要であるか否かについてはコンセンサスが得られていない。上記①および④はPB19-DNAを検出する確定検査であるが、②では「胎児水腫」「胎児貧血」「胎児心不全」などから、③では「胎児貧血」などからPB19胎児感染を症候学的・蓋然的に診断する方法である。もちろん③でPB19-DNA検査を施行することは理論上可能だが、比較的大量の臍帯静脈血液を必要とするので、現時点では実際的ではない。

超音波ドプラ検査における胎児中大脳動脈最大血流速度(middle cerebral artery peak systolic velocity: MCA-PSV)の測定¹⁵⁾は、十分な精度をもって胎児の貧血を反映することが示されており、貧血の検査のための臍帯採血の適応を狭めた。

5 胎児水腫

軽度から中程度の胎児貧血であれば胎児は後遺症なく生存する。稀ではあるが、重症の胎児貧血があった場合、胎児水腫や子宮内胎児死亡が発生する。前述のMCA-PSVを指標とすることで臍帯採血の適応は限定されるようになった。羊水中の450 nm吸光度(ΔOD_{450})測定はこの場合有用ではない。なぜならば、ビリルビン生成を伴う赤血球破壊が貧血の原因ではないからである。

胎児水腫は3.9% (40/1,018)の感染妊婦に発生し、妊娠32週未満に感染が指摘された妊婦に起こりやすい(4.4% vs. 0.8% : 妊娠32週未満 vs. 妊

表1 バルボウイルスB19感染妊婦の妊娠予後

研究報告	症例	胎児死亡	胎児死亡<20週	胎児死亡>20週	胎児水腫
Enders M, et al. 2004. Prenat Diagn	1,018	64	64	0	40
Gratacos E, et al. 1995. J Infect Dis	60	5	5	0	0
British Working Party. 1990. BMJ	186	30	27	3	1
Rodis JF, et al. 1990. Am J Obstet Gynecol	39	2	2	0	0
Schwartz TF, et al. 1988. Lancet	34	7	0	7	10
Anand A, et al. 1987. N Engl J Med	6	2	不明	不明	不明
計	1,343	110	98	10	51

娠32週以降)と報告⁸⁾されている。

一方、表1^{8,16-20)}に示すがごとく、現在まで示されてきた報告では、明らかに妊娠20週未満の感染症例で子宮内胎児死亡率が高い。PB19感染妊婦1,343例のうち、胎児死亡は110例(8.2% : 110/1,343)であった。胎児死亡108例のうち98例(90.7% : 98/108)は妊娠20週未満に発生したが、妊娠20週以降に胎児死亡となったのは10例(9/3% : 10/108)にすぎない。したがって、妊娠第1三半期にPB19に感染した妊婦ではより胎児死亡のリスクが高いといえる。胎児死亡が110例であるのに対し胎児水腫は51例であり、胎児水腫が必ずしも胎児死亡の前段階とはいえない(観察されなかった)実態も指摘される。また、これらの報告では、母体感染から胎児水腫発症までの中央値は3週間であり、胎児水腫の50%は母体感染から2~5週間で発症する。母体感染から8週間以内に胎児水腫を発症した症例を累計すると全体の93%を占めていた。

胎児水腫は数日から数週間程度で急速に増悪するか、自然に寛解する。自然寛解率は539例中34%であったとの報告がある²¹⁾が、このなかの66%は5週間未満に、20%が5週間以上8週間未満に寛解したとされている。結果的に自然寛解する症例であっても、相当期間は胎児水腫状態が存

在することが予測されるが、この期間中に入院管理とすべきか否かについてコンセンサスはない(入院してもそれだけでは予後は変わらない)。

一方、重症の胎児水腫症例では、自然寛解は稀と認識されている。胎児水腫40症例のうち23症例が重症(研究報告の定義では、ヘモグロビン4.7 mmol/l未満かつ心嚢液の貯留がみられるか、または、少なくとも、胸水、5 mm以上の皮下浮腫・胎盤浮腫・心肥大・心室収縮の低下・羊水過少・羊水過多のうちどれか1つを満たす症例)と診断された後方視的研究では、重症13例に胎児輸血を施行し11症例は寛解したが、経過観察した重症10例は全員が胎内死亡となった¹²⁾。重症の胎児水腫が認められた場合には、たとえ妊娠20週以降の感染であっても、子宮内胎児死亡の可能性を説明し、必要に応じて胎児治療・緊急帝王切・新生児管理が可能な高次医療機関に相談するのがよい。

6 胎内治療

胎児貧血、胎児水腫のまま緊急帝王切・新生児管理となった場合、新生児は高度の集中治療管理を必要とする。よって、胎内治療の可能性が模索されている。

1. 胎児輸血 (intrauterine transfusion : IUT)

1) 概説

現在まで研究報告がなされている代表的2論文を紹介する。いずれも前方視的な研究ではないが、侵襲的治療により胎児の予後改善が報告されている。1つはPB19胎児水腫38症例の後方視的研究である¹⁷⁾。胎児輸血をした12例では9例が生存し、胎児輸血をしなかった26例では13例しか生存しなかった ($p < 0.05$)。超音波検査の重症度が生存率と逆相関し、胎内死亡の中央値は初回超音波検査から4.5日だった。もう1つの報告はPB19胎児水腫539症例の後方視的研究²¹⁾である。胎児輸血しなかった症例の30%は胎内死亡した。34%の症例は自然に寛解した。胎児輸血をした症例の改善率は29%であり、胎児輸血後の胎内死亡は6%であった。

現在ではわが国での症例報告を含め、胎児輸血の報告が最も多く、最も支持されている治療法といえる。しかしながら、治療の侵襲性の改善(穿刺法、穿刺針の改善)、胎児輸血に使用する血液製剤の質的安全性の確保(感染の危険性や保存血中K⁺イオン濃度変化の危険性)など、今後さらに検証・改善されることが望まれる。

2) 穿刺部位

胎児輸血には臍帯静脈輸血 (intravenous transfusion : IVT) と胎児腹腔内輸血 (intraperitoneal transfusion : IPT) の方法がある。IVTでは、①胎盤近傍臍帯付着部位、②胎児肝内臍帯静脈、③経胎盤的穿刺、④胎児心臓穿刺が紹介されている。フリーループでの穿刺は、手技的な難易度と胎児徐脈の発生頻度が若干高いことから勧められていない。胎児近傍の臍帯付着部における穿刺は、迷走神経反射を惹起する恐れがあるとして好まれない。また、臍帯動脈穿刺は血管攣縮を引き起こし、高頻度で胎児徐脈が起こるので極力避けるべきである。

胎児肝内臍帯静脈採血は理論的にはメリットが多いとされている。つまり、解剖学的に臍帯動脈と距離があるために臍帯動脈の誤穿刺による徐脈の発生率が低いことが見込まれること、および臍帯静脈から漏れた血液が胎児の腹膜内に回収され

ることである。しかしながら、胎児の疼痛については、アドレナリン・コルチゾール・βエンドルフィンの検討から、胎盤近傍臍帯付着部位からの臍帯採血に比し肝内臍帯静脈採血は有意に不利であったとの報告がある²²⁾。

IPTは、原理的に「腹腔内に輸血された血液は横隔膜下のリンパ管から吸収される」ことを利用する。しかしながら、胎児水腫においては機能的にリンパ経路の機能が障害されており、IPT後の赤血球吸収が悪いことが知られている。胎児水腫と胎児水腫でない症例に対して、週数・重症度・胎盤の位置をマッチさせた群分けを行い、IVTとIPTを比較したところ、非胎児水腫の症例でIVTのほうが13%多く生存し、胎児水腫の症例ではIVTのほうが生存率において2倍の好成績であった²³⁾。一方、妊娠週数の早い時期にはIVTを施行し、その後IPTに切り替えるコンバインメソッドを提唱している報告もある²⁴⁾。その報告では、IVTならば胎児ヘマトクリット (Hct) は1%/日の割合で減少するが、IVT/IPTコンバインメソッドでは0.1%/日であったとし、胎児輸血後の胎児ヘマトクリットの減少は10倍の数値で抑えられたとしている。

3) 輸血量

胎児輸血の目的はヘマトクリットの上昇である。通常40~50%を目標に行われる。急激なヘマトクリットの上昇は胎児心拍出量を低下させる²⁵⁾。代表的な計算式を2つ紹介する。

$$\text{①輸血量 (ml)} = \text{胎児胎盤 unit (ml)} \times [\text{目標} - \text{現在}] \text{Hct} (\%) / \text{輸血Hct} (\%)$$

$$\text{胎児胎盤 unit (ml)} = [1.046 + \text{胎児推定体重} \times 0.14] (\text{ml})^{26)}$$

$$\text{②輸血量 (ml)} = \text{胎児推定体重 (g)} \times \text{輸血係数}^{27)}$$

輸血係数は輸血血液をヘマトクリット値75%で調整した場合(表2)。

實際上、輸血血液をヘマトクリット値75%に調整するのは困難であり(大人用の輸血パックのヘマトクリット値は約65%)、筆者らは①の式を使っている。

4) 輸血血液

The British Blood Transfusion Task Forceと

表2 胎児輸血係数

目標ヘマトクリット増加	輸血係数
10%	0.02
15%	0.03
20%	0.04
25%	0.05
30%	0.06

輸血血液をヘマトクリット75%に調整した場合

American Association of Blood Banks Standardを総合すると、胎児輸血用の血液はO型Rh(-)、採血後5日以内の血液であって、25 Gyの放射線照射を経て、白血球除去フィルターを使用し、洗浄赤血球(75~85%のヘマトクリット値に調整されたもの)であり、かつサイトメガロウイルス抗体陰性のものが望ましい。近年、母体血による胎児輸血も行われてきているが、本稿のように母体がウイルス感染している場合は同種血のほうが望ましいと考えられる。

5) 治療時期

妊娠18週未満においてIVTは困難であるとの報告が多い。また、妊娠35週以降では体外における新生児治療のほうがリスクは少ないと考えられている。

6) 穿刺機材

超音波装置(カラードブラ、穿刺ガイド機能付き)、清潔なプローブカバー、穿刺針固定タネケットを用い、できる限り手術室で行う。不測の緊急帝王切開に備えるためである。

7) 穿刺針

穿刺針については、概して欧米の報告はわが国の水準から考えるときわめて太い穿刺針を使用している。「通常20ゲージの穿刺針を使用するが妊娠22週以下の場合には22ゲージが望ましい」などの記載が最新の「Up To Date」などに記載されている。筆者らは2005年までは23ゲージで、それ以降は25ゲージを使用しているが、特に問題はない。これら、23ゲージ、25ゲージ針の血球通過比較試験の結果を表3に示す²⁸⁾。この結果から、溶血や血小板活性化がないので、細い針で胎児輸血ができると考えている。

8) 胎児麻酔

胎児麻酔はセボフルレンを用いた全身麻酔、または静脈麻酔・局所麻酔+胎児筋弛緩剤(vecuronium 0.1 mg/kg(推定体重))などが用いられている。われわれはIUTでは全身麻酔、後出のIFACでは静脈麻酔(ペンタゾシン・ジアゼパム)を使用している。

2. 胎児腹腔内免疫グロブリン投与方法

(immunoglobulin injection into fetal abdominal cavity: IFAC)

1) 概説

わが国で多施設による検討がなされている方法である。本法は元来サイトメガロウイルス感染による胎児水腫に対する治療として考えられたが、PB19感染症に対して応用した症例報告²⁹⁾がある。免疫グロブリン胎児医療研究会を中心に症例の集

表3 胎児輸血用針における血液通過試験の結果

	22 gauge (n=8)	23 gauge (n=8)	25 gauge (n=8)	control (n=8)	t-test
plasma free haemoglobin (mg/dl)	5.00 ± 1.00	3.43 ± 0.94	4.29 ± 1.46	3.86 ± 0.59	ns.
total bilirubin (mg/dl)	1.06 ± 0.10	1.06 ± 0.10	1.05 ± 0.10	1.05 ± 0.10	ns.
hemoglobin (g/dl)	15.5 ± 0.56	15.1 ± 0.43	15.5 ± 0.47	15.2 ± 0.12	ns.
serum AST (IU/l)	18.6 ± 0.89	18.7 ± 0.97	18.5 ± 0.75	17.7 ± 0.75	ns.
serum LDH (IU/l)	157.4 ± 14.39	157.2 ± 13.86	161.0 ± 14.90	149.8 ± 15.5	ns.
potassium (mEq/l)	4.07 ± 0.05	4.15 ± 0.06	4.10 ± 0.05	4.11 ± 0.07	ns.
platelet (× 10 ⁹ /l)	244.5 ± 26.20	239.6 ± 14.07	237.2 ± 27.63	234.7 ± 27.53	ns.
beta-thromboglobulin (ng/ml)	59.0 ± 6.15	69.0 ± 12.01	63.14 ± 1.48	59.0 ± 3.29	ns.
platelet factor IV (ng/ml)	29.1 ± 7.88	33.1 ± 4.86	41.0 ± 8.33	30.4 ± 6.64	ns.

mean ± SEM, ns: means no statistical significant

図1. 治療のプロトコル (抜粋)

対象: 母体血でPB19-IgMが陽性であり、胎児腔水症・水腫ないし重症の胎児貧血を伴い、かつ羊水、胎児腹水、胸水ないし胎児血液中にPB19が証明された妊婦

治療方法: 治療実施前に文書で同意を取得する

胎児腹腔内投与法

胎児腔水症・水腫ないし重症の胎児貧血(中大脳動脈peak systolic velocityで重症胎児貧血が疑われたときを含む)

- ・ 抗PB19V抗体高力価の免疫グロブリン(hyperimmunoglobulin)1回2g/kg以下を25ゲージPTC針を用いて、胎児腹腔内に投与する。1~2週の間隔を空けて2回以上投与する
- ・ 腹水を除去し投与を行う。この場合、胎児がhypovolemiaにならないように腹水除去によって損失する蛋白量に見合った蛋白量を補充することを考慮する
- ・ 腹水が再貯留する場合には、3回目の投与を行っても差し支えない

注1. 胎児治療に当たっては、原則的に施設内倫理委員会に申請し承認を得る

注2. 投与前後、well-beingをCTGないしBPSで確認する。投与前にwell-beingが確認できない場合は、治療対象としない

注3. 危険と判断される場合や技術的に困難な場合には、プロトコルに従わず、主治医の判断で投与量を減量したり間隔を空けるべきであり、治療中止も必要である

検査方法: 胎児腔水症・水腫ないし重症の胎児貧血がある場合

1) 診断時

母体血: CBC, 肝機能(GOT, GPT, LDH, γ GTP, TP), 腎機能, 尿一般沈渣, PB19-DNA定量, PB19-IgG, IgM(EIA), total IgG, total IgM, 血清保存

羊水: PB19-DNA定量, ウイルス培養, total IgG, 羊水保存

胎児血(臍帯血): CBC, 肝機能(GOT, GPT, LDH, γ GTP, TP), PB19-DNA定量, PB19-IgG, IgM(EIA), total IgG, total IgM, 血清保存

腹水: 肝機能(GOT, GPT, LDH, γ GTP, TP), PB19V-DNA定量, PB19-IgG, IgM(EIA), total IgG, total IgM, 腹水保存

2) 免疫グロブリン投与時と分娩時

原則1)の項目を測定。2回目投与から2週間以上妊娠が継続した場合は、2週目に再検査が望ましい



超音波診断法検査

下記項目について特に留意する

- ①MCAPSV (サンプリングポイントの角度は限りなく0度が望ましい)。
- ②皮下浮腫(頭皮)。
- ③腔水症の有無。
- ④臍帯動脈RI。
- ⑤子宮動脈RI。
- ⑥胎盤の厚さ(最大)。
- ⑦心機能評価(CTAR, EF, FS, DAoV_{max}, PLI, Tei indexなど。特にCTAR, EF, Tei index)

バルボウイルスB19感染児の検査とフォロー

出生時に検査を行い児の経過を調査する

(1) 出生時に行う検査

- ・ 貧血、心筋炎の評価が必要である
- ・ PB19 IgG, PB19-IgM, total IgG, total IgM, PB19-DNA定量
- ・ CBC, 肝機能検査
- ・ 心筋炎についての精査(胸部X線, 超音波検査, 心電図など)
- ・ 腸管の血管炎から腸管閉塞を認めた症例報告があるため、腸管機能についても注意する

(2) フォローアップ

- ・ 胎児期に水腫状態が回復した症例で神経学的発達障害が報告されている。このため、長期的追跡が必要である
- ・ 脳性麻痺の否定には、2歳までのフォローが必要と考えられる
- ・ 精神発達遅滞の有無に関しては、1歳半, 3歳, 6歳の発達テストなどで評価する

その他

- 1) 治療前後には、CTGとBPSにより胎児のwell-beingを確認する
- 2) 治療中止と分娩時期は、状況に合わせて主治医が判断する
- 3) 羊水穿刺, 臍帯穿刺, 腹腔穿刺には侵襲性があるため、危険と判断される場合には実施しない
- 4) カルテなど治療記録は最低10年間保存する

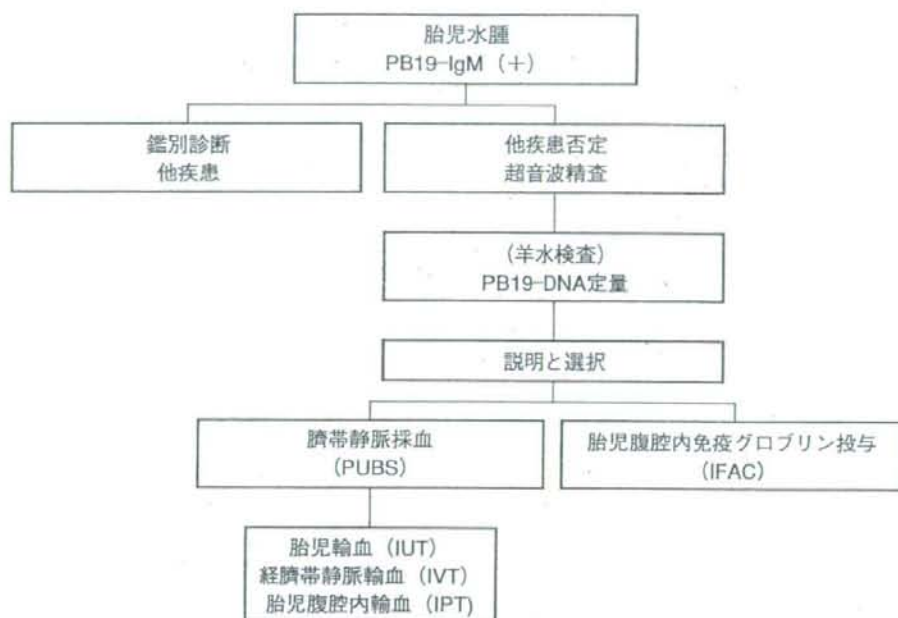


図2 防衛医科大学校における診療の流れ

積があり、現在のところ多施設で少なくとも計8例で施行されている。IFACのみで胎児水腫が改善した症例は3例あるが、IFACの有用性を明らかにするには今後のさらなる症例の蓄積が必要である。IFACは抗ウイルス療法であることから、胎児輸血と組み合わせた胎内治療が模索されている。

2) 治療の適応と時期

免疫グロブリン胎児医療研究会では、原則として施設内倫理委員会が承認した場合に当該治療を施行することとしている。

「胎児水腫が認められた場合、または重症の胎児貧血がある場合に施行する」としており、時期については特に制限を設けていない。しかしながら、胎児輸血がためらわれる比較的若い妊娠週数においても施行しやすいのが利点と考えられる。治療プロトコルの抜粋を図1に示す。

3) 穿刺機材・穿刺針・胎児麻酔

穿刺機材・穿刺針は胎児麻酔と同様であり、麻酔については静脈麻酔でも施行可能である。

7 私はどうしている

現在の防衛医科大学校におけるバルボウイルス

による胎児水腫の管理の要点を図2に示す。

8 まとめ

現時点におけるPB19胎児感染症の胎内治療は、医学的エビデンスの集積が十分ではないので、「症例に対して推薦すべき必然性がある」とはいえず、一般的には「胎内治療の可能性を説明してもよい」位置づけであると考えられる³⁰⁾。わが国において胎内治療を患者に勧めるべきか否かについてのコンセンサスはいまだ形成されていない。しかしながら、PB19感染胎児は、症候が改善した場合、後遺症なく成長することが見込まれるので、今後の胎内治療の発展が期待される。日本胎児治療学会でバルボウイルス感染症の症例登録を検討中である。

文 献

- 1) Cossart YE, Field AM, Cant B, et al: Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* I: 72-73, 1975
- 2) Brown KE, Anderson SM, Young NS: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 262: 114-117, 1993
- 3) Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, et al: Resis-

- ture to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 330 : 1192-1196, 1994
- 4) Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, et al : Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 152 : 257-265, 1985
 - 5) Yamashita K, Matsunaga Y, Taylor-Wiedman J, et al : A significant age shift of the human parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. *Jpn J Med Sci Biol* 45 : 49-58, 1992
 - 6) Cohen BJ, Buckley MM : The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 25 : 151-153, 1988
 - 7) Hayakawa H, Tara M, Niina K, et al : A clinical study of adult human parvovirus B19 infection. *Intern Med* 41 : 295-299, 2002
 - 8) Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 300 : 1166-1176, 1990
 - 9) Koch WC, Adler SP : Human parvovirus B19 infection in women of childbearing age and within families. *Pediatr Infect Dis J* 8 : 83-87, 1989
 - 10) Risks associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38 : 81, 1989
 - 11) Yaegashi N, Okamura K, Yajima A, et al : The frequency of human parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Med* 22 : 159-163, 1994
 - 12) Fairly CK, Smolenic JS, Caul OE, et al : Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19. *Lancet* 346 : 1335-1337, 1995
 - 13) Adler SP, Koch WC : Human parvovirus infections. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 6th ed (Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al eds), pp867-870, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006
 - 14) Garner JS, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee : Guideline for isolation precautions in hospitals, second edition : Part 2 : Rationale and recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 17 : 53-80, 1996
 - 15) Cosani E, Mari G, Chiaie LD, et al : Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 187 : 1290-1293, 2002
 - 16) Enders M, Weidner A, Zoellner I, et al : Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy : prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 24 : 513-518, 2004
 - 17) Gratacos E, Torres P, Vidal J, et al : The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 171 : 1360-1363, 1995
 - 18) Rodis JF, Quinn DL, Gary W, et al : Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection : A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 163 : 1168-1171, 1990
 - 19) Shwartz TF, Roggendorf M, Hottentrager B, et al : Human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Lancet* 2 : 566-567, 1988
 - 20) Anand A, Gray ES, Brown T, et al : Human parvovirus B19 infection in pregnancy and hydrops fetalis. *N Engl J Med* 316 : 183-186, 1987
 - 21) Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, et al : Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops : A survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 179 : 985-988, 1998
 - 22) Giannakouloupoloulos X, Sepulveda W, Kourtis P, et al : Fetal plasma cortisol and beta-endorphin response to intrauterine needling. *Lancet* 344 : 77-81, 1994
 - 23) Harman CR, Bowman JM, Manning FA, et al : Intrauterine transfusion : intraperitoneal versus intravascular approach : a case-control comparison. *Am J Obstet Gynecol* 162 : 1053-1059, 1990
 - 24) Moise KJ Jr, Carpenter RJ Jr, Kirshon B, et al : Comparison of four types of intrauterine transfusion : effect on fetal hematocrit. *Fetal Ther* 4 : 126-137, 1989
 - 25) Welch R, Rampling MW, Anwar A, et al : Changes in hemorheology with fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 170 : 726-732, 1994
 - 26) Mandelbrot L, Daffos F, Forestier F, et al : Assessment of fetal blood volume for fetal intravascular transfusions. *Fetal Diagn Ther* 3 : 60-66, 1988
 - 27) Giannina G, Moise KJ Jr, Dorman K : A simple method to estimate volume for fetal intravascular transfusions. *Fetal Diagn Ther* 13 : 94-97, 1998
 - 28) Kawakami Y, Matsuda H, Shibasaki T, et al : Safer cordocentesis by newly produced 25-gauge needles. *Fetal Diagn Ther* (in press)
 - 29) Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, et al : Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin. *J Perinat Med* 33 : 561-563, 2005
 - 30) 松田秀雄 : 妊婦のバルボウイルス感染症—リンゴ病患者と接触した可能性がある妊婦から相談されたら。 *日産婦会誌* 59 : 1077-1083, 2007

先天性風疹症候群感染症予防のための工夫 —風疹抗体価低値の妊婦における産後予防接種施行調査—

松田秀雄*¹ 上里忠司*² 川上裕一*¹ 藤田寿太郎*² 古谷健一*¹

母子感染を呈するウイルス性疾患のなかで、先天性風疹症候群はわが国での発生頻度が極めて低いとされてきた。しかしながら、最近、若年者を中心とした抗体保有率の低下が危惧され、周知のごとく「風疹流行および先天風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」¹⁾が提唱された。提言のなかでは風疹抗体 (HI) で×16以下ならワクチン接種を勧めるとされている。提言がなされて数年がたち、現段階での取り組み状況を防衛医大と川越市の愛和病院のデータを中心に報告する。

はじめに

先天性風疹症候群とは

妊娠初期の女性が風疹に罹患すると、胎児感染により白内障などの眼症状・先天性心疾患・感音性難聴などの症状を呈する先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome; CRS) を引き起こすことがある²⁾。CRS 発症のリスクは妊娠週数が進むにつれて減少する (表1)³⁾。最終月経前の発症では CRS は認められない⁴⁾。不顕性感染が15%程度あると考えられ、不顕性感染でも CRS は発生する。抗体測定歴やワクチン接種歴があっても、再感染による CRS は稀に発症する⁵⁾。

個人的防御策として妊娠する前に女性はワク

表1 感染時期と先天風疹症候群発症のリスク

感染時期	発症の可能性
妊娠 4~6 週	100%
妊娠 7~12 週	80%
妊娠 13~16 週	45~50%
妊娠 17~20 週	6%
妊娠 20 週以降	0%

(文献3より筆者改変)

チン接種により風疹に対する免疫を獲得しておくこと、社会的防御策としてワクチン接種を徹底し、風疹の流行を制御し妊婦がウイルスに曝されないようにすることが重要であると考えられる。

1. 現在の風疹対策

現在考えられている妊婦における風疹対策を表2に示す。風疹罹患 (疑い症例を含む) 妊婦の各地区ブロックごとの相談窓口 (2次施設) との間で症例検討・情報交換を行うこと、また

*¹Hideo MATSUDA, Yuichi KAWAKAMI, Kenichi FURUYA

防衛医科大学校

*²Tadashi UESATO, Jutaro FUJITA

愛和病院

〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2 (防衛医科大学校)

表2 妊婦における風疹対策

1. 妊娠早期の風疹抗体価 (HI) 測定
2. 妊娠初期の間診で過去3カ月以内の発熱・発疹・頸部リンパ節腫脹・小児との接触が多い職場環境の有無の聴取
3. 風疹様症状・風疹患者との接触・風疹抗体価×256以上の場合に風疹IgM検査およびベア血清 (HI) を推奨
4. 風疹 HI 抗体価×16以下の妊婦で産褥早期風疹ワクチン接種を考慮

(文献1より筆者改変)

2次施設でのカウンセリング陽性、胎児診断などの希望がある場合には、2次施設への紹介が研究班より提言されている¹⁾最新の2次施設情報は国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ (<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>) で入手可能である。

II. 本調査の目的

「風疹 HI 抗体価が16倍以下の妊婦には、産褥早期の風疹ワクチン接種が考慮される」ことから、産褥早期の風疹ワクチン接種の対象に当てはまる妊婦に対し、説明と選択の上で、予防接種を推奨してきた。しかしながら、実際のワクチン接種状況を検証することが必要であると考え、以下の調査を立案実施した。

III. 方 法

防衛医科大学校病院 (埼玉県所沢市：年間分娩数約600件) および愛和病院 (埼玉県川越市：年間分娩数約2,400件) では、全妊婦に風疹抗

体検査を施行し、風疹抗体 (HI) 16倍以下の症例には産後のワクチン接種を推奨してきた。

2005年～2006年において、同一検査機関による (里帰り分娩妊婦を除外) 風疹抗体価測定者における抗体価を調べた。ワクチン投与対象となりうる妊婦における実際のワクチン接種量をワクチン消費量から追跡し、接種施行率を求めた。また、ワクチン接種の問題点を調査した。

IV. 成 績

2005～2006年において防衛医大および愛和病院において風疹抗体検査を施行した1,957例において、風疹抗体 (HI) 16倍以下の症例は298例 (15.2%) であった。

1,957例中、産後追跡可能であった1,301例において、風疹抗体 (HI) 16倍以下の症例は182例 (14.0%) であり、産後ワクチン接種例は33例 (33/182: 18.1%) であった (表3)。

ワクチン接種の問題点としては、「産後1カ月健診でワクチン摂取をしましょう」とした場合、多くの症例が結果的に「今回は見合わせる」こととなった。また、ワクチン接種基準を16倍以下にした場合、ワクチンの供給が滞ることがあり、8倍未満のほうに優先的に接種した事象があった。これは東京における若年者を中心とした麻疹流行の影響によるワクチン不足が考えられた。

V. 考 察

今回の調査における風疹抗体 (HI) 16倍以下の症例は15.2%であった。もし、調査地域が日

表3 風疹低抗体価妊婦の割合と予防接種実施状況 (2005～2006年：防衛医大病院・愛和病院)

対象妊婦 (人)	1,957	
風疹 HI 抗体価×16以下妊婦 (人)	298	抗体価×16以下妊婦：15.0% (298/1957)
追跡可能症例 (人)	1,301	
風疹 HI 抗体価×16以下妊婦 (人)	182	抗体価×16以下妊婦：14.0% (182/1301)
産後ワクチン接種例 (人)	33	ワクチン接種率：18.1% (33/182)

本における平均的な地域であると仮定し、調査結果を全国規模の人口に当てはめてみるとすると以下ようになる。現在の日本の分娩数を約100万人とすると、実に約15万人がワクチン接種対象者となる。産後ワクチン接種候補者のうち、追跡可能であった症例に同様のおおまかな計算を適用すると、日本全国規模で考えた場合、今回の調査結果では約2.5万人に予防接種したことになる。

もちろん、各地域の抗体保有状況や、病院の特性など、今回の結果を持って直ちに日本全国に及ぶ議論をすることはできないが、緊急提言を受けて、実際の対策を積極的に行ったとしても、臨床の現場における努力だけではワクチン接種の実効性は案外低い(遅い?)ことが推察された。すなわち、緊急提言に引き続いて、ワクチン供給体制やワクチン接種状況の追跡に関する全国規模の行政対応がないまま、各産科医療機関での窓口対応のみではこの数字が「限界」といえるかもしれない。提言の実効性を裏打ちする政策の立案・実施が待望される。

世界的に風疹抗体陰性または低抗体価妊婦には、次回妊娠における風疹罹患のリスク減少と社会全体の抗体陽性率上昇に貢献する目的で産褥早期の風疹ワクチン接種が勧められている。

わが国で入手できるワクチンと米国などで使用されるワクチンの品質が同程度であるという検証がなされた上で、

(1) 産褥期風疹ワクチン接種はすでに米国等で導入されており、小児に比べ関節痛の頻度が高い以外に特別な問題は指摘されていない。母

乳中にワクチンウイルスが検出される場合があるが、それにより新生児が感染することはなく授乳中でも差し支えない⁶⁾。

(2) 産褥期以外の女性に対しても、抗体検査や予防接種の機会を積極的に提供し、ワクチン接種後2カ月の避妊を指導する。ただし、風疹ワクチン接種後に妊娠が判明したり、避妊に失敗したりしても全世界的にこれまで風疹ワクチンによるCRSの報告はない⁶⁾。

などの情報を産科窓口のみならず、学校教育や保健啓蒙活動の現場においても徹底することが「産褥早期風疹ワクチン接種」の実効性向上には必要と考えられた。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業分担研究班：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。2004。
- 2) 国立感染症研究所感染情報センター：風疹の現状と今後の風疹対策について。(http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rubella/html)
- 3) Ghidini A, Lynch L : Prenatal diagnosis and significant of fetal infection. *West J Med*, 159 : 366-373, 1993.
- 4) Enders G, Nickeri-Pacher U, Miller E, et al : Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet*, 1 : 1445-1446, 1998.
- 5) Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P : Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr*, 39 : 113-116, 2000.
- 6) American College of Obstetricians and Gynecologists : ACOG Committee Opinion : number 281, Decemberr 2002. Rubella vaccination. *Obstet Gynecol*, 100 : 1417, 2002.

【妊婦の感染—胎児への影響と対策 8】

パルボB19ウイルス感染胎児に対する 診断と治療

■ 吉田 昌史* 松田 秀雄

はじめに

これまで胎児パルボB19ウイルス（以下、B19）感染症では、胎児採血または中大脳動脈血流速度の測定¹⁾による胎児貧血の診断がなされ、胎内治療の適応が考えられてきた。しかし、胎児感染・胎児低酸素・心筋障害の程度を測る指標があれば、治療の多様化に即した胎内治療の適応の確立が可能となる。当院ではB19感染胎児に対し羊水中のB19-DNA、エリスロポエチン（Epo）、トロポニンT（TnT）を測定し、多角的に胎内感染の重症度を解析することを試みているので、最近のB19に関する知見とともに紹介する。

パルボB19ウイルスとは

ヒトパルボB19ウイルスは大きさ18～26 nmの1本鎖DNAウイルスであり、通常ヒトのみが宿主となる。ウイルスの感染に必要な受容体は赤血球系の前駆細胞に存在するP抗原（globoside）であるといわれているが、P抗原はほかに心筋細胞や血管内皮細胞、巨核球表面にも発現している²⁾。ウイルスの感染に伴ってアポトーシスが誘導され、一部には造血機能の障害や心不全を誘発する。

B19感染症は世界的にみられる感染症であり、通常の上気道炎と同様に飛沫感染する³⁾。成人が

B19に感染すると4～10日の潜伏期の後にウイルス血症となる。その際に網状赤血球と血小板、白血球が低下する。さらに4～5日の経過ののちに両側の頬から痒みを伴った発疹が出現し、1～2日後には肩から腕、大腿にまで出現する。しかしながら、このような典型的な症状を呈するのは全感染症例の25%程度といわれている⁴⁾。

妊婦がB19に感染すると約20%は経胎盤的に胎児に感染するが、胎児水腫となるのはそのうちの約5%程度しかない。

診断

胎児のB19感染の診断は、①胎児水腫の出現、②超音波ドプラ検査における胎児中大脳動脈最大血流速度測定による胎児貧血の有無、③臍帯血含めた胎児体液中のB19-DNAの検出、④羊水中のB19-DNAの検出などが挙げられる。胎児B19感染症は母体感染の5%程度にしか出現せず、自然軽快することも多いことから、確定診断の必要性については一定のコンセンサスが得られていない。しかしながら、心嚢液の貯留や皮下浮腫、胎盤浮腫を呈した重篤な胎児水腫症例は、経過観察したすべての症例が胎内死亡に至ったとの報告もあり⁵⁾、治療の導入を慎重に検討する必要がある。

治療

B19に感染した胎児に対する治療については一定の見解は得られていないが、文献で最も多い報告は胎児輸血法である。Gratacosら⁶⁾は38例の

* よしだまさし、まつだひでお：防衛医科大学校産科婦人科学講座
(〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2)