

couples, a two allele-mismatch of the HLA-DR genotype was observed in 51 couples (68.9%), and a one allele-mismatch was observed in 20 couples (27.0%), while no mismatch was observed in three couples (4.1%). Thus, no significant difference was observed between patient couples and control couples. Of 57 patient couples, a two allele-mismatch of the HLA-DR phenotype was observed in 20 couples (35.1%), and a one allele-mismatch was observed in 28 couples (49.1%), while no mismatch was observed in nine couples (15.8%). Of 74 control couples, a two allele-mismatch of the HLA-DR phenotype was observed in 38 couples (51.4%), and a one allele-mismatch was observed in 28 couples (37.8%), while no mismatch was observed in eight couples (10.8%). There was no significant difference between patient couples and control couples as regards HLA-DR phenotype, although two-allele mismatches were less frequent in patient couples compared with control couples (two-allele mismatch *versus* one and no-allele mismatch; $P = 0.063$ by chi-squared test).

The numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DQ genotype and phenotype are shown in Table V, and the numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DP genotype and phenotype are shown in Table VI. No significant difference was observed between patient couples and control couples concerning the HLA-DQ alleles or HLA-DP alleles.

Table V Number of incompatible Alleles of HLA-DQ Genotype and Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	Incompatible allele DQ genotype The number of couples		Incompatible allele DQ phenotype The number of couples	
	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	2 (3.5)	5 (6.8)	16 (28.1)	20 (27.0)
1	32 (56.1)	34 (45.9)	35 (61.4)	47 (63.5)
2	23 (40.4)	35 (47.3)	6 (10.5)	7 (9.5)

Values in parentheses are expressed as percentage.
Not significant by chi-squared test.

Table VI Number of incompatible Alleles of HLA-DP Genotype and Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	Incompatible allele DP genotype The number of couples		Incompatible allele DP phenotype The number of couples	
	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	13 (22.8)	12 (16.2)	13 (22.8)	16 (21.6)
1	32 (56.1)	35 (47.3)	35 (61.4)	37 (50.0)
2	12 (21.1)	27 (36.5)	9 (15.8)	21 (28.4)

Values in parentheses are expressed as percentage.
Not significant by chi-squared test.

The number of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DR and -DQ genotype and phenotype is shown in Table VII. The number of mismatch ranged from 0 to 4. No significant difference was observed between patient couples and control couples concerning the HLA-DR and -DQ alleles.

The numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DR, -DQ, and -DP genotype are shown in Table VIII. The number of patient couples with zero, one, two, three, and four-allele mismatches was 41

Table VII Number of incompatible Alleles of HLA-DR and -DQ Genotype and Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of incompatible alleles	Incompatible allele DR and DQ genotype The number of couples		Incompatible allele DR and DQ phenotype The number of couples	
	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	2 (3.5)	2 (2.7)	3 (5.3)	4 (5.4)
1	0 (0.0)	3 (4.0)	15 (26.3)	12 (16.2)
2	19 (33.3)	15 (20.3)	22 (38.6)	27 (36.5)
3	15 (26.3)	23 (31.1)	12 (21.1)	25 (33.8)
4	21 (36.8)	31 (41.9)	5 (8.8)	6 (8.1)

Not significant by chi-squared test.
Values in parentheses are expressed as percentage.

Table VIII Number of Incompatible Alleles of HLA-DR, -DQ, and -DP Genotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of Incompatible alleles	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	0 (0.0)	0 (0.0)
1	2 (3.5)	2 (2.7)
2	3 (5.2)	4 (5.4)
3	12 (21.1)	17 (23.0)
4	24 (42.1)	15 (20.3)
5	13 (22.8)	22 (29.7)
6	3 (5.3)	14 (18.9)
0 + 1 + 2 + 3 + 4 ^a	41 (71.9)	38 (51.4)
5 + 6 ^a	16 (28.1)	36 (48.6)

Values in parentheses are expressed as percentage.

^a0 + 1 + 2 + 3 + 4 versus 5 + 6; $P = 0.017$ by chi-squared test.

(71.9%), and with five and six-allele mismatches was 16 (28.1%). On the other hand, the number of control couples with zero, one, two, three, and four-allele mismatches was 38 (51.4%), and with five and six-allele mismatches was 36 (48.6%). Thus, the number of patient couples with five and six-allele mismatches was significantly lower compared with that in control couples ($P = 0.017$ by chi-squared test). The numbers of patient couples and control couples with each number of mismatched alleles of the HLA-DR, -DQ, and -DP phenotypes are shown in Table IX. The number of patient couples with zero, one, two, three, and four-allele mismatches

Table IX Number of Incompatible Alleles of HLA-DR, -DQ, and -DP Phenotype in Patient Couples with PE/GH and Control Couples

The number of Incompatible alleles	Patients (n = 57)	Controls (n = 74)
0	0 (0.0)	2 (2.7)
1	5 (8.8)	5 (6.7)
2	14 (24.5)	13 (17.6)
3	22 (38.6)	19 (25.7)
4	11 (19.3)	19 (25.7)
5	5 (8.8)	16 (21.6)
6	0 (0.0)	0 (0.0)
0 + 1 + 2 + 3 + 4 ^a	52 (91.2)	58 (78.4)
5 + 6 ^a	5 (8.8)	16 (21.6)

^a0 + 1 + 2 + 3 + 4 versus 5 + 6; $P = 0.046$ by chi-squared test.

Values in parentheses are expressed as percentage.

was 52 (91.2%), and with five and six-allele mismatches was five (8.8%). On the other hand, the number of control couples with zero, one, two, three, and four-allele mismatches was 58 (78.4%), and with five and six-allele mismatches was 16 (21.6%). Thus, the number of patient couples with five and six-allele mismatches was also significantly lower compared with that in control couples ($P = 0.046$ by chi-squared test).

Discussion

In this study, we used the PCR-RFLP method to examine whether significant compatibility of HLA-class II alleles, namely HLA-DRB1, -DQB1, and -DPB1 alleles, existed between spouses with severe PE/GH, using 57 cases and 74 normal fertile couples. We adopted the PCR-RFLP method because there are many serologically undetermined or ambiguous class II antigens, evidenced by the fact that upwards of 25% of serological HLA-DR typing assignments were incorrect when compared with a more precise DNA-RFLP method reported in a multicenter study.²¹ The method enables us to determine simply and accurately HLA-class II genotypes, as well as class II serotypes, which have crucial biological functions.

The eligibility for patients in this study was determined to be GH (hypertension without proteinuria), as well as to be PE (hypertension with proteinuria). This is because hypertension has been recognized as a *a priori* etiology in manifestation of PE/GH, i.e., the core pathological change of PE/GH is hypertension, which is due to the vasoconstriction during pregnancy. Several classifications have given greater importance to hypertension in the definition of PE/GH, as publicized from ACOG,¹⁷ National High Blood Pressure Education Program,²² Canadian Hypertension Society,²³ ISSHP,²⁴ and Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.²⁵

It has been noted that the active recognition of paternal (fetal) antigens by maternal immune system is beneficial for the maintenance of pregnancy, as proposed by Wegmann et al. in their immunotrophic theory.²⁻⁴ Especially, the shift to a Th2-related immune reaction, which elicits the production of humoral factor-related cytokines, from a Th1-related immune reaction is beneficial for pregnancy.^{26,27} Indeed, the excessive production of Th1-related cytokines, such as tumor necrosis factor- α at the decidua,

is considered to be related to the genesis of PE/GH.^{28,29} According to immunotrophic theory, the incompatibility between the maternal and paternal HLA elicits an appropriate maternal immune reaction against paternal (fetal) antigens. In this context, the analyses of the materno-paternal HLA relationship is considered to be very important, although there are not many reports concerning this issue.

We observed that significant compatibility existed between maternal and paternal HLA-class II alleles in patient couples with severe PE/GH when compared with normal fertile couples, i.e., the number of patient couples who showed five and six-allele mismatches was significantly lower compared with that in control couples. This means that the fetuses have less chance of possessing completely incompatible HLA-class II alleles against their mothers in PE/GH women compared with normal fertile women.

The findings obtained in this study support the theory that a deficit in the immunological recognition of paternal (fetal) antigens by the maternal immune system is involved in the genesis of PE/GH. However, the parental relationship of HLA antigens cannot always represent the maternal-fetal relationship.

Hiby et al. analyzed the combination of maternal KIR (killer immunoglobulin receptors) and fetal HLA-C genes in PE/GH.³⁰ They found that the specific combination of maternal KIR genotype with a fetal HLA-C is associated with an increased risk of PE/GH. Therefore, there is a possibility that some specific materno-fetal HLA relationship is involved in the genesis of PE/GH, and it is crucial to investigate the relationship directly to obtain a more concrete conclusion.

References

- Redman CW, Sargent IL: The immunology of preeclampsia. In *Immunology of Pregnancy*, G Chaouat (ed). London, CRC Press, 1993, pp 205-230.
- Wegmann TG: Placental immunotrophism: maternal T cell enhance placental growth and function. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987; 156:67-69.
- Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR: Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14:353-356.
- Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopipat S, Wegmann TG: Synthesis of T helper 2-type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993; 151:4562-4573.
- Thomson G: HLA disease associations: models for the study of complex human genetic disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995; 32:183-219.
- Margulies DH: The major histocompatibility complex. In *Fundamental Immunology* Fourth Edition, WE Paul (ed). Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1999, pp 263-285.
- Takakuwa K, Arakawa M, Tamura M, Hataya I, Higashino M, Yasuda M, Tanaka K: HLA antigens in patients with severe preeclampsia. *J Perinat Med* 1997; 25:79-83.
- Onu AE, Al QF, Bukhadour N: Human leukocyte antigens in pregnant women with pre-eclampsia associated with intrauterine growth retardation and in normal controls. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 261:129-137.
- Takakuwa K, Honda K, Ishii K, Hataya I, Yasuda M, Tanaka K: Studies on the HLA-DRB1 genotypes in Japanese women with severe pre-eclampsia positive and negative for anticardiolipin antibody using a polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method. *Hum Reprod* 1999; 14:2980-2986.
- Honda K, Takakuwa K, Hataya I, Yasuda M, Kurabayashi T, Tanaka K: HLA-DQB1 and HLA-DPB1 genotypes in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96:385-389.
- de Luca Brunori I, Battini L, Simonelli M, Clemente F, Brunori E, Mariotti ML, Genazzani AR: Increased HLA-DR homozygosity associated with pre-eclampsia. *Human Reprod* 2000; 15:1807-1812.
- Simon P, Faucher R, Pilorge M, Calvez C, Le Fiblec B, Cam G, Ang KS, Genetet B, Cloup B: Association of HLA DR4 with the risk of recurrence of pregnancy hypertension. *Kidney Int* 1988; 34:s125-s128.
- Kilpatrick DC, Gibson F, Livingstone J, Liston WA: Pre-eclampsia is associated with HLA-DR sharing between mother and fetus. *Tissue Antigens* 1990; 35:178-181.
- Hoff C, Peevy K, Giattina K, Spinnato JA, Peterson RD: Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1992; 80:1007-1012.
- Schneider K, Knutson F, Tamsen L, Sjöberg O: HLA antigen sharing in preeclampsia. *Gynaecol Obstet Invest* 1994; 37:87-90.
- de Luca Brunori I, Battini L, Simonelli M, Brunori E, Valentino V, Curcio M, Mariotti ML, Lapi S, Genazzani AR: HLA-DR in couples associated with

- preeclampsia: background and updating by DNA sequencing. *J Reprod Immunol* 2003; 59:235-243.
- 17 Davey DA, MacGillivray I: The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:892-898.
 - 18 Ota M, Seki T, Fukushima K, Tsuji K, Inoko H: HLA-DRB1 genotyping by modified PCR-RFLP method combined with group-specific primers. *Tissue Antigens* 1992; 39:187-202.
 - 19 Nomura N, Ota M, Tsuji K, Inoko H: HLA-DQB1 genotyping by a modified PCR-RFLP method combined with group-specific primers. *Tissue Antigens* 1991; 38:53-59.
 - 20 Ota M, Seki T, Nomura N, Sugimura K, Mizuki N, Fukushima K, Tsuji K, Inoko H: Modified PCR-RFLP method for HLA-DPB1 and -DQA1 genotyping. *Tissue Antigens* 1991; 38:60-71.
 - 21 Opelz G, Mytilineos J, Scherer S, Dunckley H, Trejaut J, Chapman J, Middleton D, Savage D, Fischer O, Bignon JD, Bensa JC, Albert E, Noreen H: Survival of DNA HLA-DR typed and matched cadaver kidney transplants. *Lancet* 1991; 338:461-463.
 - 22 National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.
 - 23 Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715-725.
 - 24 Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM: The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20:ix-xiv.
 - 25 Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BN: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40:139-155.
 - 26 Lim KJH, Odukoya OA, Ajjan RA, Li T, Weetman AP, Cooke ID: The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000; 73:136-142.
 - 27 Chaouat G, Zourbas S, Ostogic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N, Martal J: A brief review of recent data on some cytokine expression at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J Reprod Immunol* 2002; 53:241-256.
 - 28 Vince GS, Starkey PM, Austgulen R: Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102:20-25.
 - 29 Todt JC, Yang Y, Lei J: Effects of tumor necrosis factor alpha on human trophoblast cell adhesion and motility. *Am J Reprod Immunol* 1996; 36:65-71.
 - 30 Hiby SE, Walker JJ, O'Shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trosdale J, Moffett A: Combination of maternal KIR and fetal HLA-C gene influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200:957-965.

特集

産婦人科感染症診療マニュアル

〔各論〕◆婦人科 II. 性感染症

1. 性感染症の最近の動向

塚原優己

国立成育医療センター周産期診療部産科。

Key Words/性感染症, 感染症法, HIV/AIDS

要旨

性感染症は、生殖年齢にある男女の多くが感染の危険性を有するため、その増加は社会的な大問題となりかねない。近年の性感染症の特徴は、①従来の梅毒、淋菌に加え、クラミジアやヘルペス、パピローマ、HIVなどのウイルスなど、病原微生物の多様化、②HIVやクラミジアに代表される無症候感染、およびHIV感染に起因する全身の感染症(AIDS)、さらに疫学的観点からは③女性と若年層での増加が挙げられる¹⁾。これらの背景には、性行動の若年化とパートナーの多様化が指摘されており、いまや性感染症は歓楽街などに限定されたものではなく、一般社会、一般家族の中へと浸透している。また性感染症感染者では、HIV感染のリスクが著明に増加することが指摘されており、その意味からも性行為感染症の増加は、解決すべき重大な課題である。本稿ではこれら性感染症のわが国における最近の動向についてお示ししたい。

感染症法における性感染症の位置付け

1999年4月より、わが国の感染症に関する様々な変化に対応することを目的に、「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」²⁾(いわゆる感染症新法)が施行された。従来の伝染病予防法、性病予防法、通称・エイズ予防法は廃止され、これらすべてが感染症新法の中に盛り込まれている。

新しい感染症法では、感染症を社会的、医学的重要度から5つに類型化しており、性感染症のほとんどは第5類に分類されている。国が行っている発生動向調査の対象となる性感染症を表1に示す。梅毒とHIV/AIDSは全国で発生する感染例すべてが調査対象であり、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ、淋菌感染症は、約900の医療施設における症例を調査対象とした定点調査である。

2006年12月に公布された感染症法の一部改

表1 感染症新法における性感染症の発生動向調査

疾患	調査対象
梅毒 後天性免疫不全症候群 (無症候性感染者も含む)	すべての症例を調査 診断したすべての医師は7日以内に保健所に届出を行う
性器クラミジア感染症 性器ヘルペスウイルス感染症 淋菌感染症 尖圭コンジローマ	定点調査 約900の医療機関から定期的に都道府県を通して厚生労働省に報告される

表2 性感染症定点把握疾患年間報告数の推移

西暦	元号	性器クラミジア感染症		性器ヘルペスウイルス感染症		尖圭コンジローマ		淋菌感染症	
		報告数	定点当たり	報告数	定点当たり	報告数	定点当たり	報告数	定点当たり
99	平成11	25,033	29.28	6,566	7.68	3,190	3.73	11,847	13.86
00	12	37,028	41.28	8,946	9.97	4,553	5.08	16,926	18.87
01	13	40,836	44.83	9,314	10.22	5,178	5.68	20,662	22.68
02	14	43,766	47.73	9,666	10.54	5,701	6.22	21,921	23.91
03	15	41,945	45.59	9,832	10.69	6,253	6.80	20,697	22.50
04	16	38,155	41.65	9,777	10.67	6,570	7.17	17,426	19.02
05	17	35,057	37.66	10,258	11.02	6,793	7.30	15,002	16.11
06	18	32,112	33.95	10,447	11.04	6,420	6.79	12,468	13.18

[厚生労働省/国立感染症研究所 感染症週報 2008年第15週(4月7日~4月13日)より]

正に関する法律により、2007年から結核予防法が統合され、またSARSやコレラ・赤痢・チフスなど一部の感染症では分類の変更が行われたが、前記の6疾患の性感染症に関する大きな変更はない³⁾。

定点把握疾患：性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマ

1999年の感染症新法改定以降、2006年までの性感染症定点把握疾患の年間報告数の推移⁴⁾を示す(表2)。定点把握の4性感染症の男女含

めた総報告数は、依然性器クラミジア感染症が最多で、次いで淋菌感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、尖圭コンジローマの順で1999年来変わりはない。しかし、10年程前に急増が危惧されていた性器クラミジア感染症や淋菌感染症は、2002年をピークとして減少傾向に転じている。性器ヘルペスウイルス感染症や尖圭コンジローマは、微増あるいは現状維持でいまだ減少傾向は認められない。4疾患の男女別の年次推移を図1に示す⁴⁾。性器クラミジア感染症や淋菌感染症の減少傾向は、2002年(平成14年)以降男女ともに認められており、これは一般社会への啓発活動の成果と考えられる。

2008年第15週の感染症週報から上記4性感染症の最近の動向を紹介する。

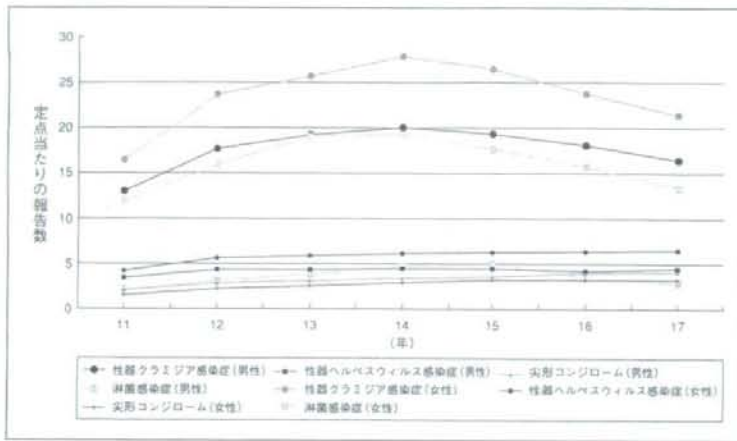


図1 男女別定点点当り報告数の年次推移

[厚生労働省/国立感染症研究所 感染症週報 2008年第15週(4月7日~4月13日)より]

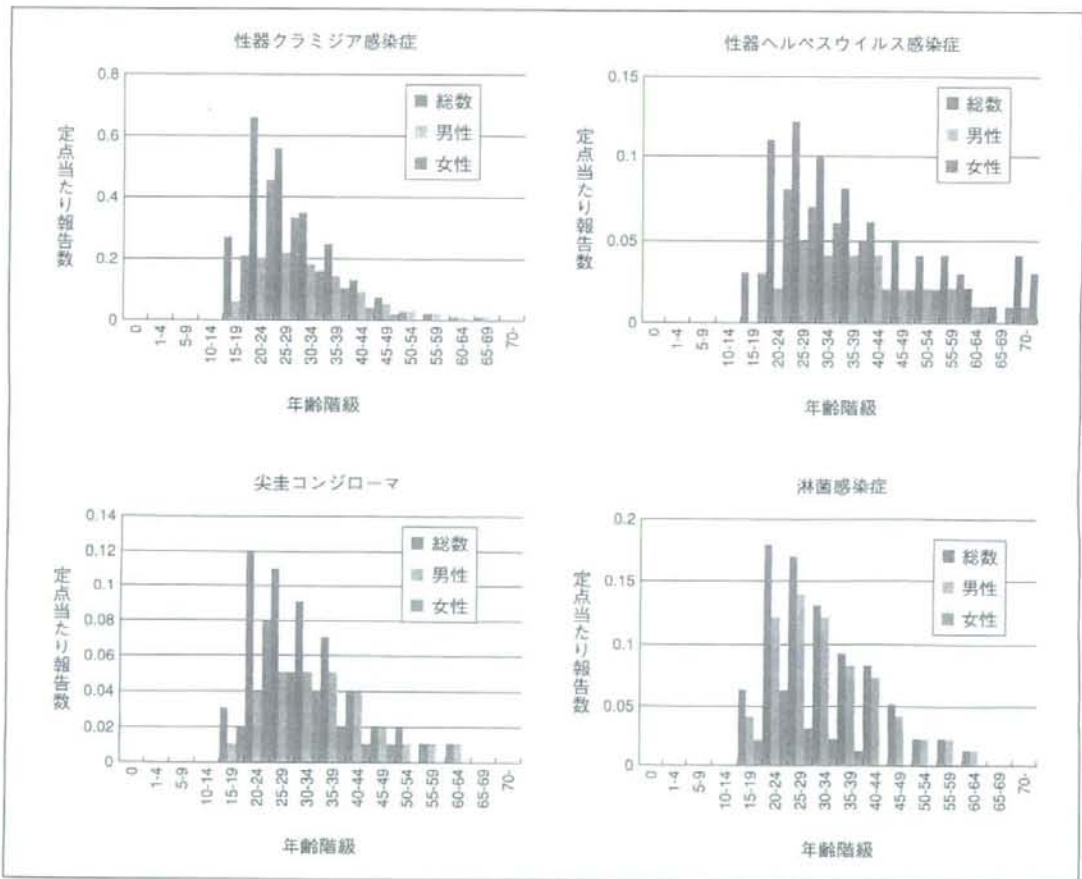


図2 性感染症の性別・年齢階級別分布(3月)

[厚生労働省/国立感染症研究所 感染症週報 2008年第15週(4月7日~4月13日)より]

性別、年齢階級別分布(図2)では、男性の年齢群別定点あたり報告数のピークが、性器クラミジア感染症、性器ヘルペスウイルス感染症、淋菌感染症では25～29歳、尖圭コンジローマでは25～39歳の年齢群であるのに対し、女性では4疾患すべてで20～24歳であり、女性の罹患年齢が男性に比べてやや若い傾向が認められている⁴⁾。また年齢群ごとにみた定点あたり報告数の男女の比較では、淋菌感染症ではすべての年齢群で男性が女性よりも多かった。一方、性器クラミジア感染症では15～29歳の年齢群、性器ヘルペスウイルス感染症も15～39歳、55～59歳、65～69歳及び70歳以上の年齢群、尖圭コンジローマでは15～24歳の年齢群で、女性が男性よりも多かった⁴⁾(男女の比較は、性

感染症定点を構成する泌尿器科、婦人科および皮膚科の比率に影響される点に配慮が必要である)。

10年程前には、10代、20代の若年層における、クラミジアをはじめとする性感染症の蔓延やアウトブレイクが大いに危惧されていた。感染症新法が施行された1999年4月以降、今年3月までの若年層(15～29歳)における各疾患の定点あたり報告数を、男女別・月別に(図3)に示した⁴⁾。性器クラミジア感染症と淋菌感染症は、男女ともに2003年以降減少傾向がみられる。一方、性器ヘルペスウイルス感染症と尖圭コンジローマは、男女ともに2005年半ば頃からごく微かな減少傾向がみられるものの、この間全体としてはほぼ横ばいの状況である。頻

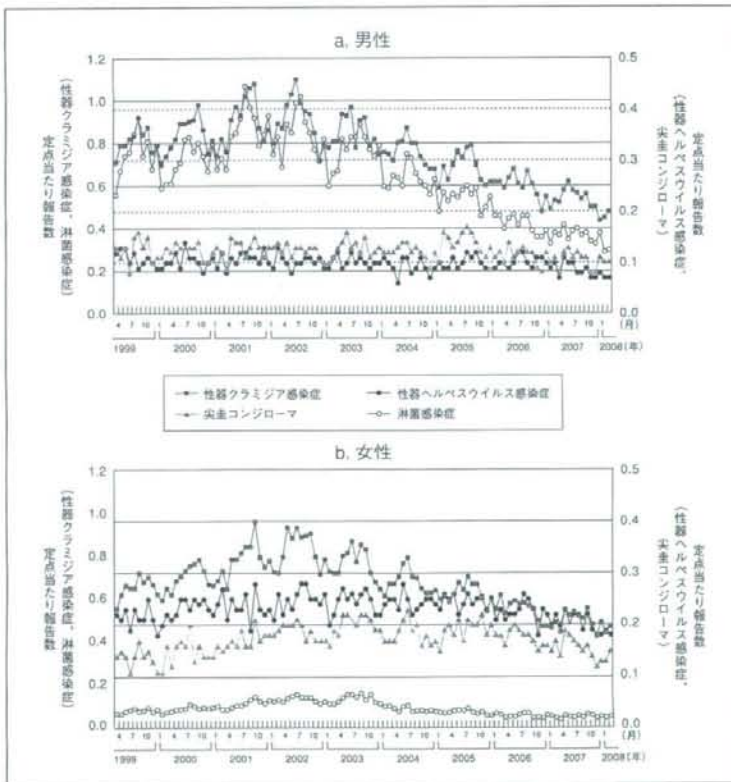


図3 若年齢層における性感染症の年別・月別推移(15～29歳、1999年4月～2008年3月)

〔厚生労働省/国立感染症研究所 感染症週報 2008年第15週(4月7日～4月13日)より〕



図4 梅毒患者数の推移, 1951～1998年(伝染病統計)

性病患者病類の「初期+第2期」を早期顕症, 「早期潜伏+後期潜伏」を無症状, 「晩期」を晩期顕症として示した。

(国立感染症研究所 感染症情報センター 伝染病統計より)

度の高い性器クラミジア感染症と淋菌感染症が、減少傾向にあることは喜ばしい限りである。しかし最も頻度が高く、また減少傾向の著しい女性の性器クラミジア感染症でも、定点あたりの報告数が半減したにすぎない。今後も箍を緩めよう一般社会への啓発が必要である。

梅毒

梅毒は全数把握の性感染症である。1943年以後のペニシリンの汎用によって激減したが、その後世界各国で幾度かの再流行がみられている(図4)。わが国でも1987年をピークとする流行がみられたが、その後再び報告数が減少している。感染症新法下での感染症発生動向調査によれば、年間報告数は平成11年4～12月の735例から平成15年には509例まで減少したものの、その後増加傾向に転じ2006年には637例が報告されている(表3)。この数字は同時期にエイズ動向委員会に報告されたHIV/AIDS症例数(1242例)の約半数にすぎない、しかしなが

表3 梅毒年間報告数の推移

元号	梅毒
平成 11	751
12	761
13	585
14	575
15	509
16	535
17	543
18	637

[厚生労働省/国立感染症研究所 感染症週報 2008年第15週(4月7日～4月13日)より]

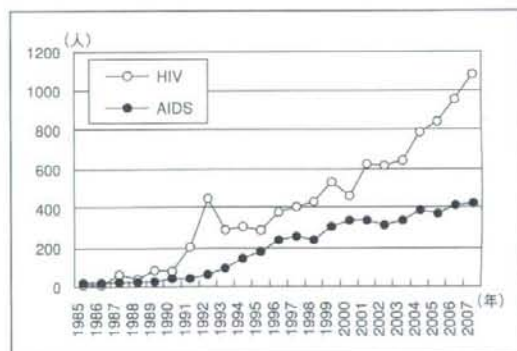


図5 HIV感染者およびAIDS患者報告数の年次推移(厚生労働省エイズ動向委員会報告より)

ら、梅毒は世界中に広く分布している疾患であり、引き続き厳重な監視が必要と思われる。

HIV/AIDS

厚生労働省エイズ動向委員会が本年5月に発表した、わが国におけるHIV/AIDSの平成19(2007)年1年間の発生動向概要「平成19(2007)年エイズ発生動向一概要一」によれば、HIV/AIDS感染者数(図5)は、諸外国に比べいまだ少数ではあるが、年ごとに右肩上がりで増加している。平成19(2007)年は新たに登録されたHIV感染者が1,082件と初めて1,000件

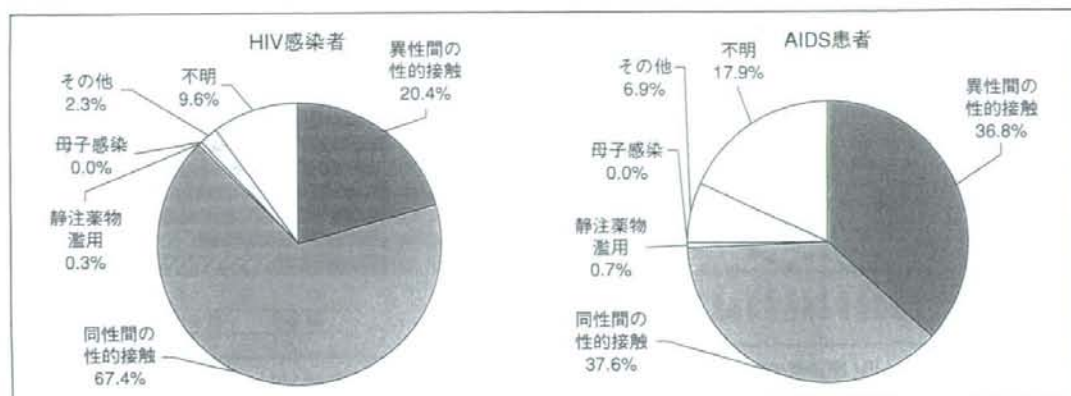


図6 HIV感染者、AIDS患者の感染経路別内訳(平成19年度報告例)
(厚生労働省エイズ動向委員会報告より)

表4 平成20年3月30日現在のHIV感染者及びエイズ患者の国籍別、性別、感染経路別報告数の累計

診断区分	感染経路	日本国籍			外国国籍			合計		
		男	女	計	男	女	計	男	女	計
HIV感染者	合計	6,796	628	7,424	939	1,280	2,210	7,735	1,908	9,643
	異性間の性的接触	1,703	510	2,213	313	743	1,056	2,016	1,253	3,269
	同性間の性的接触* ¹	4,316	3	4,319	271	1	272	4,587	4	4,591
	静注薬物濫用	21	1	22	20	3	23	41	4	45
	母子感染	13	8	21	4	7	11	17	15	32
	その他* ²	128	31	159	31	19	50	159	50	209
	不明	615	75	690	300	507	807	915	582	1,497
エイズ患者	合計* ³	3,328	246	3,574	654	316	970	3,982	562	4,544
	異性間の性的接触	1,317	160	1,477	228	172	400	1,545	332	1,877
	同性間の性的接触* ¹	1,243	2	1,245	95	2	97	1,338	4	1,342
	静注薬物濫用	12	3	15	19	0	19	31	3	34
	母子感染	9	3	12	1	4	5	10	7	17
	その他* ²	82	16	98	21	10	31	103	26	129
	不明	665	62	727	290	128	418	955	190	1,145
凝固因子製剤による感染者* ⁴	1,420	18	1,438	—	—	—	1,420	18	1,438	

*¹両性間の接触を含む。

*²輸血などに伴う感染例や推定される感染経路が複数ある例を含む。

*³平成11年3月31日までの病状変化によるエイズ患者報告数154件を含む。

*⁴「血液凝固異常症全国調査」による2007年5月31日現在の凝固因子製剤による感染者数
(厚生労働省エイズ動向委員会報告より)

を超えた。エイズ患者418件とあわせた新規発生件数は1,500件で、前年より142件の増加となった。HIV感染者、エイズ患者ともに増加の

状況が続いている⁵⁾。

すでにほかの先進諸国ではHIV感染発生数が減少傾向にあるなか、増加傾向に歯止めがかか



図7 日本国籍女性 HIV 感染者の感染経路別年次推移
(厚生労働省エイズ動向委員会報告より)

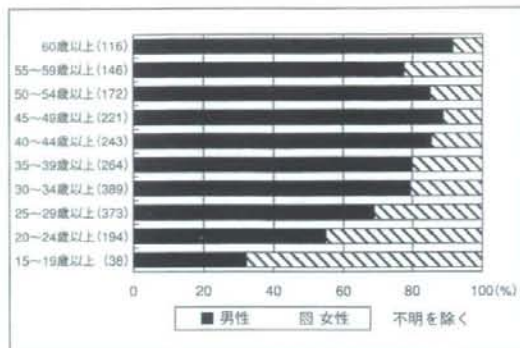


図8 日本国籍異性間 HIV 感染者の年齢別、性別内訳
(累計)

(厚生労働省エイズ動向委員会報告より)

らない先進国はわが国だけであるのは残念な結果である。HIV 感染者の感染経路は(男性)同性間の性的接触が過半数を占める(図6)が、わが国の女性感染者の感染経路はほとんどが異性感性的接触によるものであり(表4, 図7), さらに年齢別性別発生数では, 若年の HIV 感染で女性優位の傾向が見受けられる(図8)。したがって, HIV を含めた性感染症の予防啓発のために, 産婦人科医の果たす役割は極めて重大である。

おわりに

感染症法が改定された1999年以降昨年までのわが国における性感染症の動向と現状を提示した。20世紀末から21世紀初頭にかけての性感染症の急激な増加には, ここ数年歯止めがかかってきたようにも見受けられる。行政の担当者はもちろん, 現場の教育関係者, 医療関係者の日々の絶え間ない努力の結果と考えられる。しかしながら, 若者の性行動そのものが大きく変化したわけではなく, HIV 感染者は以前にもまして増加の兆しが見受けられる。性行為感染症は, 誰にも降りかかる危険のある疾患であると同時に, コンドームを使用することで誰もが

予防可能な疾患でもある。日常診療の現場においても, 性行為感染症の治療のみならず予防啓発教育の心がけが肝要と考えられる。

文献

- 1) 日本産婦人科医会: 研修ノート No 69 感染とパートナーシップ, p22, 2002.
- 2) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律: http://www.acc.go.jp/mlhw/mhw_kansen_law/114.htm
- 3) 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律第12条第1項及び第14条第2項に基づく届出の基準等の一部改正について: <http://www.phlchiba-ekigaku.org/todokede/kijyun-part-revision070615.pdf>
- 4) 厚生労働省/国立感染症研究所: 感染症発生動向調査 感染症週報 10:6-8, 2008.
- 5) 厚生労働省エイズ動向委員会: 平成19年エイズ発生動向一概要一, <http://api-net.jfap.or.jp/mhw/survey/07nenpo/gaiyou.pdf>

著者連絡先

(〒157-8535)
東京都世田谷区大蔵2-10-1
国立成育医療センター周産期診療部産科
塚原優己

性感染症 (STI) と妊娠

—産婦人科診療ガイドライン (案) から—

塚原 優己*

現在、作成が進められている「産婦人科診療ガイドライン—産科編」には、性器クラミジア感染症、HIV 感染、性器ヘルペス、B 型肝炎、C 型肝炎が掲載される予定である。本稿では、昨年暮れ時点での「産婦人科診療ガイドライン—産科編」(案)のなかから、性器クラミジア感染症、HIV 感染について紹介させていただく。

はじめに

現在、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会合同の産婦人科診療ガイドライン作成委員会(委員長:水上尚典北海道大学産婦人科学教室教授)において、「産婦人科診療ガイドライン—産科編」の作成が進められている。「現時点で適切と考えられる産科診断・治療法」を示した本ガイドラインの発刊・浸透により、①いずれの産科医療施設においても一定の医療水準を確保、②産科医療の安全性の向上、③適正な医療施行により人的、経済的負担を軽減、④医療従事者と患者の相互理解などが期待され、またこれが本ガイドライン作成の目的でもある。作成委員会によるガイドライン(案)は、これまでに評価委員会による評価を経て、4回のコンセンサスミーティングと日本産科婦人科学会雑誌2007年12月号、2008年1月号への掲載などにより多くの意見を集約し、本年4月の完成を目指している。

本ガイドラインには、妊娠中に特に重要な性行為感染症 (sexually transmitted infection; STI) である性器クラミジア感染症、HIV 感染、性器ヘルペス、B 型肝炎、C 型肝炎が掲載されている。性器クラミジア感染症では妊娠中スクリーニング検査の目的と検査方法および治療薬、HIV 感染ではスクリーニング検査および診断における留意点、性器ヘルペスでは抗ウイルス療法の推奨と分娩方法の選択および新生児のフォローの重要性について示されている。B 型肝炎では「B 型肝炎防止対策」の解説と授乳の可否、C 型肝炎では検査上の留意点や母子感染のリスクおよび授乳の可否について言及されている。今回はこれら STI 感染妊娠のなかからクラミジアと HIV について、学会誌に掲載された本ガイドライン(案)を紹介する。

1. 妊娠中の性器クラミジア感染の診断、治療は?

Answer

- (1) 母子感染を予防するために妊娠中のクラミジア検査を行う。(推奨レベル B)
- (2) 子宮頸管のクラミジア検査法は、同部位

*Yuki TSUKAHARA (医長)
国立成育医療センター周産期診療部産科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

の分泌物や擦過検体を用い、核酸増幅法、核酸検出法、EIA法、分離同定法などを行う。(B)

(3) 治療には、クラリスロマイシン(200mg×2/日、7日間)、もしくはアジスロマイシン(1000mg×1/日、1日間)を用いる。(B)

解 説

1) 診断の実際と留意点

クラミジア・トラコマトリスによる性器クラミジア感染症は、わが国の性行為感染症のなかで最も患者数が多い。わが国同様クラミジアが若者の中で蔓延している米国では、25歳以下の性生活を営む女性、25歳以上でもパートナーを変えた女性、複数のパートナーと性交渉がある女性などは年1回のクラミジアスクリーニングが勧められている¹⁾²⁾。

母子感染予防を目的とした性器クラミジア感染妊婦に対する治療は、新生児クラミジア感染症を減少させ⁶⁾、妊婦に対する性器クラミジア感染スクリーニング検査も新生児クラミジア感染症を減少させる⁷⁾と報告されている。産道感染による新生児クラミジア結膜炎、咽頭炎などの新生児クラミジア感染症発症を未然に防ぐためには、妊娠中に臨床症状が乏しいクラミジア子宮頸管炎のスクリーニング検査を行い、陽性者は分娩前にこれを治療しておくことが肝要である。子宮頸管へのクラミジア感染の診断は血清抗体検査のみでは困難であり、検査に際しては子宮頸管の分泌物や擦過検体からクラミジア・トラコマトリスの検出を行うことが望ましい。分離同定法、核酸増幅法、核酸検出法、EIA法があるが、なかでも核酸増幅法(TMA法、PCR法、SDA法など)が高感度である。感度は劣るが、EIA法や核酸検出法も用いられている³⁾⁸⁾。

妊娠中の性器クラミジア感染は、絨毛膜羊膜炎を惹起し、流産の原因となることもある⁹⁾。しかし、流産防止を目的とした妊娠初期クラミジアスクリーニングの有用性については、否定的な研究結果が報告されている⁴⁾⁵⁾。

2) 感染妊婦取り扱いの実際と留意点

妊婦に対する性器クラミジア感染症治療薬と

して、日本性感染症学会は現在わが国で用いられているクラリスロマイシン、アジスロマイシン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、レボフロキサシン、トスフロキサシンのなかから、胎児に対する安全性を考慮しクラリスロマイシン、アジスロマイシン(いずれも添付文書では有益性投与)が投与可能としている³⁾。一方、米国CDCはニューキノロン系、テトラサイクリン系を禁忌とし、妊婦に対する選択薬としてエリスロマイシン(FDA Pregnancy Category B)、アモキシシリン(同B、わが国ではクラミジアに保険適用なし)、アジスロマイシン(同B)を推奨している²⁾。

治療の判定には、治療3~4週間後に核酸増幅法、EIA法などを用い病原体の陰転化を確認する³⁾。血清抗体検査だけでは治療判定は困難である。また併せて、クラミジア陽性妊婦のパートナーにも検査・治療を受けることを勧めることが望ましい³⁾。

II. HIV感染の診断と感染妊婦取り扱いは?

Answer

(1) 妊婦にはHIVスクリーニング検査を勧める。(B)

(2) スクリーニング検査陽性の場合、以下を行う。(A)

- ・「偽陽性が多いので、本検査陽性であっても95%の妊婦は感染していない」と説明する
- ・ウェスタンブロット法やRT-PCR法により感染確認検査を行う

(3) HIV感染の疑いがある場合は、各地域のHIV/AIDS拠点病院に相談する。(C)

(4) HIV感染妊婦には母子感染予防を目的に、①妊娠中の抗HIV薬投与、②選択的帝王切開術、③人工栄養、④新生児に抗HIV薬予防投与のすべてを行う。(B)

解 説

有効性の高い様々な抗HIV薬の開発と多剤併用療法(highly active antiretroviral therapy; HAART)の導入により、現在では長期間

にわたり HIV 感染者の AIDS (後天性免疫不全症候群) 発症を抑制できるようになった¹¹⁾。さらに HIV 母子感染も、妊娠中から予防対策を講じることで回避可能となった¹⁰⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。従って、HIV 感染の早期発見・早期治療と母子感染予防の観点から、妊娠中の HIV スクリーニング検査が勧められる^{9)12)~14)}。

1) 診断の実際と留意点

最初にスクリーニング検査を行い、陽性の場合にはウェスタンブロット法 (HIV 抗体価精密測定) や PCR 法 (HIV 核酸増幅定量精密検査) による確認検査を行う¹²⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

HIV 感染妊娠が極めて少ないわが国では、妊婦スクリーニング検査陽性集団中、確認検査陽性例 (すなわち感染例) の占める割合 (陽性的中率) が 3.8~7.7% と極めて低率なため¹⁵⁾¹⁶⁾、妊婦の HIV 感染の診断には確認検査がことさら必須である¹⁸⁾ (現在汎用されているスクリーニング検査キットでは、0.2~0.3% 程度の偽陽性が生じる¹⁵⁾¹⁶⁾が、わが国の妊婦集団における HIV 感染発生率は約 0.01% と、検査キット偽陽性発生率より著しく低率なためこのように陽性的中率が低率となっている)。

確認検査前の説明に際しては、陽性を告知された妊婦の心理的重圧に配慮し、スクリーニング検査陽性例の約 95% が偽陽性 (すなわち陰性) であることを伝えた後、確認検査に進むようにする¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁾。

確認検査陽性例の取り扱いに関しては、各地域の産婦人科標榜 HIV/AIDS 診療体制拠点病院などとも相談されたい¹⁹⁾。妊婦を HIV/AIDS 拠点病院に紹介する際には、正しい病名と、すでに致死性の疾患ではなく慢性の経過をとる感染症であることを事前に妊婦に伝え、感染者の心理的重圧に配慮しながらも確実に紹介先を受診するよう指導する¹⁹⁾。

2) 感染妊婦取り扱いの実際と留意点

妊娠中から母体に AZT を中心とした抗 HIV 薬を投与することで母子感染率は減少する¹⁵⁾¹⁶⁾²²⁾。分娩方法に関しては、わが国ならびに欧米の多くの大規模調査結果が、選択的帝王

切開術により母子感染が減少する¹⁵⁾¹⁶⁾²⁰⁾²¹⁾と報告しており、現時点では選択的帝王切開術が勧められる。ウイルス量が少ない例では経膈分娩と帝王切開術で母子感染率に差はないという報告も散見されるが、結論は得られていない。帝王切開術に伴う合併症発生率が低いなどのわが国独自の医療事情を踏まえ、分娩方法として帝王切開術が勧められている¹⁹⁾。哺乳に関しては人工乳により母子感染率が減少するため¹⁵⁾¹⁶⁾²³⁾、出生直後より人工栄養哺育が勧められる。また上記 3 項目に新生児期の抗 HIV 薬投与を加えた 4 項目を完遂することが母子感染予防に有効と考えられており、副作用等の問題がなければ出生後 6 週間 AZT シロップを投与する¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁾²²⁾。

昨今の HIV 治療は多数の抗 HIV 薬の種々の組み合わせによる多剤併用療法が主流であり、その組み合わせは複雑多岐にわたる。重篤な副作用に関する厳重な注意も喚起されており¹⁰⁾¹¹⁾、妊娠中の抗 HIV 薬投与に際しても感染症専門医の意見を参考にする¹⁷⁾¹⁹⁾。

感染妊婦が極めて少ない現状では、HIV/AIDS 診療拠点病院など HIV 感染者の診療経験を有する施設での妊娠・分娩管理が望ましい。

おわりに

誌面の都合で掲載できなかった性器ヘルペス、B 型肝炎、C 型肝炎については日本産科婦人科学会雑誌をご参照いただければ幸いです。またガイドライン作成委員会では、本ガイドラインの 4 月発刊に向け、会員からの意見をもとにした最終校正段階に入っている。4 月に完成し製本される本誌の内容は、本稿とは若干異なる場合があることもご了承いただきたい。

文 献

- 1) ACOG committee opinion : number 301. Sexually transmitted diseases in adolescents. *Obstet Gynecol.* 104 : 891-898 (Committee opinion).

- 2004.
- 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. MMWR, 51: RR-6, 2002 (Guidelines).
 - 3) 日本性感染症学会: 性感染症 診断・治療ガイドライン 2006. 日性感染症会誌, 17: 40-43 (ガイドライン), 2006.
 - 4) Oakeshott P, Hay P, Hay S, et al: Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. BMJ, 325: 1334. (II), 2002.
 - 5) Osler S, Persson K: Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage. Br J Obstet Gynaecol, 103: 137-141 (II), 1996.
 - 6) Alary M, Joly JR, Moutquin JM, et al: Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydial infection in pregnancy. Lancet, 344: 1461-1465 (I), 1994.
 - 7) Hammerschlag MR, Cummings C, Roblin PM, et al: Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of chlamydial and gonococcal conjunctivitis. N Engl J Med, 320: 769-772 (II), 1989.
 - 8) Watson EJ, Templeton A, Russell I, et al: The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. J Med Microbiol, 51: 1021-1031 (Meta-analysis), 2002.
 - 9) ACOG committee opinion: number 304, Prenatal and perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing: Expanded recommendations. Obstet Gynecol, 104: 1119-1124 (Committee opinion), 2004.
 - 10) CDC Public Health Service Task Force: Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. November 17, 2005 (Recommendations).
 - 11) CDC The Department of Health and Human Services: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. May 4, 2006 (Guidelines).
 - 12) CDC The Department of Health and Human Services: Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. And Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. MMWR, 50: RR-19 (Guidelines), 2001.
 - 13) WHO Technical Consultation on behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV: New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications. Conclusions and recommendations. October 11-13 2000 (Recommendations).
 - 14) 日本産科婦人科学会周産期委員会: 日本産科婦人科学会「妊婦健診時の HIV 抗体検査推奨に関するお知らせ」. 日産婦誌, 54: 136-140, 2002.
 - 15) 平成 16 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「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: 平成 16 年度研究報告書, 2005 (II).
 - 16) 平成 17 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「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: 平成 17 年度研究報告書, 2006 (II).
 - 17) 日本性感染症学会: 性感染症診断・治療ガイドライン 2006. 日性感染症会誌, 17: 70-77 (ガイドライン), 2006.
 - 18) 日本エイズ学会: HIV-1/2 感染症の診断法 2003 版 (日本エイズ学会推奨法). 日本エイズ学会誌, 5: 136-140 (ガイドライン), 2003.
 - 19) 平成 17 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「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: HIV 母子感染予防対策マニュアル第 4 版, 2006 (マニュアル).
 - 20) Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. Lancet, 353: 1714 (I), 1999.
 - 21) The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. N Engl J Med, 340: 977-987, (Meta-Analysis).
 - 22) Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al: Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med, 335: 1621-1629 (I), 1996.
 - 23) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al: Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. JAMA, 283: 1167-1174 (I), 2000.

妊娠初期の異常と画像診断 多胎妊娠

高橋 宏典* 塚原 優己* 北川 道弘*

双胎妊娠は一絨毛膜性と二絨毛膜性に分かれるが、その予後は異なるため妊娠初期の膜性診断が極めて重要である。一絨毛膜二羊膜性双胎 (monochorionic diamniotic twin ; MD twin) は TTTS や MD twin 特有の IUGR である selective IUGR など致死的な状態に陥るリスクを持ち、形態異常の頻度も高い。一絨毛膜一羊膜性双胎 (monochorionic monoamniotic twin ; MM twin) は臍帯相互巻絡に伴う IUFD のリスクがあるため管理入院とし娩出時期を早めて対応する。また一絨毛膜性双胎の場合、一児死亡時の対応は注意を要する。

はじめに

双胎は二つの受精卵からなるものと一つの受精卵が受精後数日の間に二つに分かれるものがある。二卵性の場合、絨毛膜と羊膜はともに二つである。一卵性の場合、受精卵分離の時期によって膜性が変わる。受精後4日以内に分離した場合は二絨毛膜二羊膜性双胎 (dichorionic diamniotic twin ; DD twin), 4~8日目に分離したものは一絨毛膜二羊膜性双胎 (monochorionic diamniotic twin ; MD twin), 受精後8日以降に分離すると一絨毛膜一羊膜性双胎 (monochorionic monoamniotic twin ; MM twin) となる。さらに分離時期が受精後13日を超えると結合双胎 (conjoined twin) が発生するといわれている。

疫学的特徴は、二卵性では排卵誘発剤の使用、35歳以上、二卵性双胎の家族歴、アフリカ人に

多いとされている (アジア人は少ない)¹⁾。また一卵性の場合、胚盤胞移植における MD twin 発生率の上昇が懸念されているが、そのような臨床データはいまだ報告されていないようだ。

多胎妊娠では児の死亡率、罹患率が上昇する。特に一絨毛膜性双胎ではそのリスクが高い。妊娠24週未満の死亡は DD twin の2.5%に対し、MD twin は12.7%である²⁾。また24週以降の死亡率についても DD twin が2.8%に対し MD twin は4.9%と高い²⁾。これらの違いは TTTS 等の MD twin 特有の疾患に起因するものと思われる。

1. 膜性診断

膜性診断が重要である理由を以下に示す。

1) 一絨毛膜性双胎には TTTS 等特有の疾患があり、これらの有無により妊娠・分娩予後が大きく異なる。

2) 二絨毛膜性双胎の一児死亡が生存児に影響を与える可能性は低いが、一絨毛膜性双生児の一児死亡では生存児に死亡や神経学的後遺症などの重篤な合併症が発生することが多

*Hironori TAKAHASHI, Yuki TSUKAHARA, Michihiro KITAGAWA

国立成育医療センター周産期診療部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

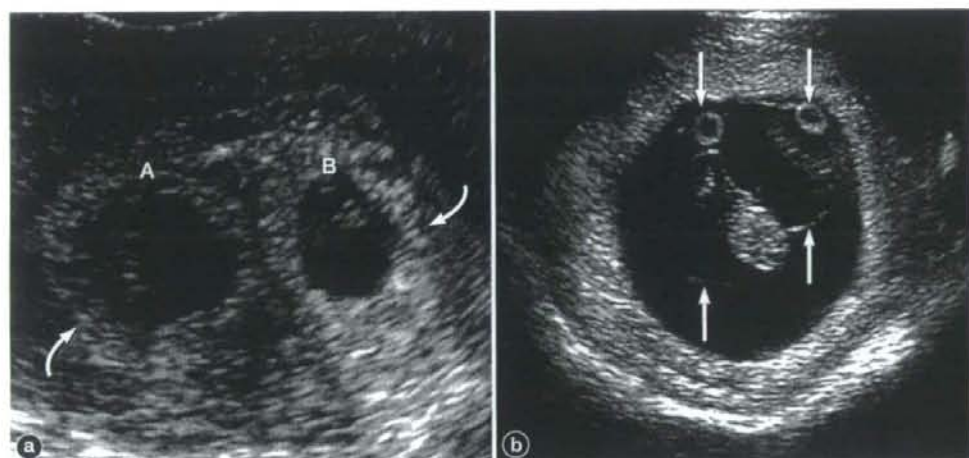


図1 初期におけるMD twin (a)とDD twin (b)

MD 双胎と比べ、DD 双胎はA、Bそれぞれの胎嚢が厚い隔膜を介し存在しているのがわかる。

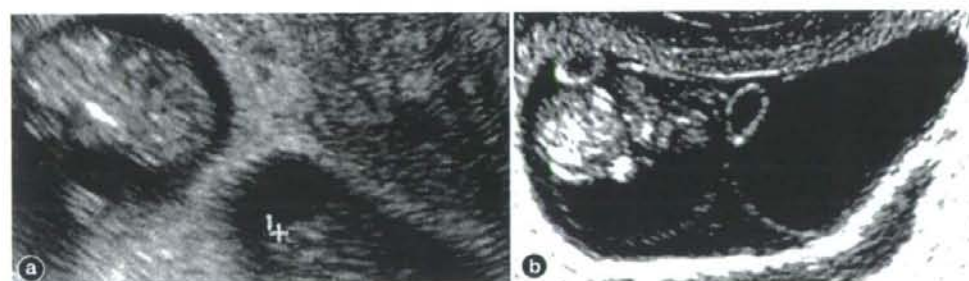


図2 Tサイン (MD twin : a)とラムダサイン (DD twin : b)

い。

3) 二絨毛膜性双胎の染色体はそれぞれ異なるが、一絨毛膜性双胎の染色体は原則同一のため、膜性によって羊水検査や絨毛検査の施行回数異なる。

4) 一児に重症 IUGR などの問題が生じたときに、二絨毛膜性双胎はそれぞれの児を別個として考えることができるが、一絨毛膜性双胎は一児死亡後の生存児への影響など常に考慮しなければならず治療方針が異なってくるから。

経膈超音波を用いると妊娠6週を超えれば心拍が確認でき胎児(芽)数が数えられるようになる。MD twin と DD twin の鑑別は、二つの胎嚢の隔壁が厚ければ DD twin と判断する。

絨毛膜は高輝度に描出されるので、DD twin の場合は隔壁は白く映る(図1 b)。vanishing twin とは DD twin 一児流産の状態であり、当初胎嚢が二つあると思われていた片方が消失してしまうことである。生存児には影響を与えず、その後の管理も通常の単胎妊娠に準じて行えばよい。多くは小さいほうの胎嚢に起こる。妊娠12週頃になると羊膜と絨毛膜が癒合し羊水量も増加するため、隔壁は DD twin でも薄くなり鑑別が困難になってくる。この時期には膜の起始部の形状に注目する。MD twin の Tサイン(図2 a)は、卵膜の起始部が胎盤に対して垂直に立ち上がることから名づけられた。一方、DD twin のラムダサイン(図2 b)は、同じく卵膜起始部において絨毛組織が三角形に



図3 MM twin



図4 臍帯相互巻絡

見えることから命名されたものである。また DD twin の卵膜は2枚の amnion と2枚の chorion から構成されるのに対し MD twin は2枚の amnion だけで構成されるため、DD twin の隔壁は厚く見える。しかしながら妊娠20週以降は、上記の方法を用いた鑑別が困難になる。膜性診断は妊娠初期から中期の前半までに行うべきで、正診率も95~100%と高い。また胎盤が二つ存在する双胎は通常 DD twin だけだが、MD twin でも分葉胎盤では、一見、胎盤が二つ存在するように見えることがある。両者は臍帯付着部位より区別できることもある。その他、性別が異なることも DD twin 診断の一助となる。

次に MD twin と MM twin (図3) の鑑別について述べる。羊膜は非常に薄いため妊娠9週程度まではこの確認が難しい場合が多く、当センターにも MD twin が MM twin として紹介される例がある。MM twin の診断は少なくとも14週以降までは確定しないほうがよい。この他 MM twin に特異的な所見として臍帯相互巻絡(図4)がある。臍帯相互巻絡のある症例は IUID に至りやすいといわれている。以前は、羊膜数=卵黄囊数と考えられていたため卵黄囊が一つであることにより MM twin の診断が行われてきた。しかし一絨毛膜性双胎の15%に羊膜数と卵黄囊数が一致しない例がある



図5 二絨毛膜性三羊膜性三胎
上部にある二つ卵黄囊間の羊膜はこの時点では確認できない。

ことが報告され³⁾、卵黄囊が一つの双胎妊娠例は必ずしも MM twin とはいきれない。

三胎妊娠は一絨毛膜三羊膜性、二絨毛膜三羊膜性(図5)、三絨毛膜三羊膜性など様々なパリエーションがある。双胎妊娠の診断方法を応用し、膜性診断を確実にを行う。

II. 染色体異常と双胎妊娠

多胎妊娠も胎児染色体異常のリスクを有する。このリスクは年齢や家族歴で変わる。特に



図6 selective IUGR 児の臍帯静脈ドプラ所見
(妊娠24週0日)
臍帯静脈の逆流がみられている。この児は3
日後 IUFD が確認された。

DD twin は生殖補助医療によるものが多く、高齢に伴うリスクが増加する。これに加え DD twin ではそれぞれの染色体が異なるため、単純計算でも1回の妊娠当たり2倍の頻度で染色体異常が発生することになる。例えば、母体33歳の DD twin における Down 症発生のリスクは、単胎妊娠における35歳の Down 症発生のリスクと同等まで上昇する⁴⁾。一方、MD twin では理論上同一の染色体を持つ。しかし、極めて稀にモザイクにより遺伝子型が異なる一卵性の MD twin が存在する。例えば、一児が45Xの Turner 症候群で、もう一児が46XYの正常核型であった場合、みかけ上の性別は異なることになる。

双胎妊娠でも単胎妊娠同様、妊娠初期の染色体異常スクリーニングとして、NT測定が汎用されている。染色体が正常でも MD twin は DD twin より NT 肥厚例が多いとする報告がある⁵⁾。NT 増大は染色体異常、心臓構築異常の他に TTTS の危険因子となるため、これらと関連しているのかもしれない。また MD twin で二人とも Down 症であっても表現型の違いで一児のみ NT 肥厚を呈す例もあると考えられる。

III. 形態異常と双胎妊娠

双胎妊娠は単胎妊娠よりも胎児の形態異常は多いとされる。特に MD twin ではその頻度は高く3.7%に出現している⁶⁾。双胎一児が形態異常を持つ場合、もう片方の児は正常であることが多いが、同一の形態異常が出現する頻度は3.6~18.8%である⁷⁾。また MD twin 特有の形態異常として無心体双胎が存在する。双胎では胎位により超音波診断が困難な場合も少なくないが、単胎妊娠よりも形態異常が増加することを考慮し、単胎妊娠以上に時間をかけて慎重にスクリーニングを行うべきであると思われる。

IV. MD twin の管理

MD twin 管理の要点は TTTS 発症に注意することである。妊娠週数が進むほど急激な発症例が多い傾向にあるが、妊娠中期以降であればいかなる時期にも TTTS を発症しうる。このことを考慮し少なくとも2週間ごとに外来診察を行い、児発育および羊水量を評価する。羊水量の評価方法は、われわれの施設では最大垂直深度(maximal vertical pocket; MVP)を用いている。MVPの格差を認める場合は毎週計測

表1 TTTS, selective IUGR における
ドブラ測定部位

臍帯動脈
臍帯静脈
静脈管
中大脳動脈
下大静脈

を行う。片方の児が羊水過多 (MVP>8 cm) または羊水過少 (MVP<2 cm) のいずれかを認める場合はもちろんのこと、それに近い状態も“要注意”と考えている。TTTS と selective IUGR に至るリスクが高いからである。TTTS については他稿に詳細が述べられているので割愛する。

selective IUGR とは一絨毛膜双胎の一児に IUGR およびドブラ異常を認め、多くの場合羊水過少を伴うもので、TTTS と異なり他児の発育および羊水量は正常範囲である。重症例では容易に IUFD に至る (図6)。明確な原因はいまだ不明であるが、小さいほうの児の胎盤領域や臍帯附着部位がその原因の一端と考えられている。現時点において有効な治療法はない。selective IUGR では、NST 評価が困難な早い週数での娩出を考慮する症例も存在する。児の発育停止と羊水過少をもって娩出する考え方も一つであるが、未熟性の回避を目的に待機する際は臍帯動脈や静脈管のドブラ波形の計測がより詳細な胎児の状態把握に有用である (表1)。selective IUGR 児では、ドブラ波形の経時的計測により胎児の状態をある程度把握できる。

二児の体重差 (discordancy) は、discordancy が大きくなるほど胎内死亡率、新生児死亡率および罹患率のいずれも高くなる。例えば、smaller twin の新生児死亡率は、discordancy がみられなかった例では 1,000 出生に対し 3.8 人であったのに対し、15~19% の体重差を認めた例では 5.6 人、20~24% では 8.5 人、25~30% では 18.4 人、30% 以上では 43.4 人であった⁸⁾。larger twin の場合でも discordancy が大きいほうが死亡率は高い。また discordan-

cy が大きい例では、当然 smaller twin が IUGR であることが多く、discordancy が認められる双胎の 2/3 は出生体重が 10 パーセント未満である⁹⁾。また双胎では discordancy のみに気をとられがちになるが、両児ともに IUGR である症例にも注意しなければならない。双胎妊娠における児体重は単胎妊娠に比べ小さいことが多いが、単胎の発育曲線にのせたとき逸脱する症例は少なく、これから逸脱するほどの IUGR 症例は要注意である。PIH, collagen disease, 染色体異常など様々な原因が考えられる。どんな原因であれ娩出時期を早めなければならない症例が多く、原因精査と児娩出を時期を逸することなく行わなければならない。

V. MM twin の管理

MM twin では臍帯相互巻絡に起因する突然の IUFD が起こる。これを回避するための娩出時期に一定の基準はないが、intact survival が期待できる妊娠 30~34 週頃に娩出されることが多い。臍帯相互巻絡が認められる場合、NST 上一過性徐脈が出現したり、超音波検査上臍帯動脈ドブラ波形が間欠的に途絶したりする。入院の上、頻回の胎児モニタリングを行い、これらを早期に発見することで予後を改善させた報告¹⁰⁾もあり、当センターでは新生児管理可能な妊娠 24~28 週頃から管理入院としている。臍帯相互巻絡にかかわる NST や超音波ドブラの異常を評価しながら娩出時期を決定している。

VI. 双胎一児死亡の取り扱い

双胎一児死亡は生存児に影響を与えるが、その頻度は膜性によって異なる。DD twin の場合、早産のリスクが高まるが生存児に中枢神経障害が発生するリスクは低い。MD twin は早産のリスクに加えて、一児死亡の際の循環動態の大幅な変化から、生存児に貧血、血栓形成、低血圧さらには中枢神経障害が惹起される場合