

Table 4. Antibacterial activity of agents against clinical *N. gonorrhoeae* isolates with reduced cefixime susceptibility

Strain	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)						
	PCG	CFIX	CFTM	CTRX	CDZM	SPCM	LVFX
NG-142	4	1	1	0.12	0.5	16	8
NG-139	1	0.5	0.5	0.06	0.12	16	8
NG-148	4	0.5	0.5	0.06	0.25	16	8
NG-130	2	0.5	0.5	0.06	0.12	16	16
NG-132	4	0.5	0.5	0.06	0.12	16	8
NG-135	1	0.5	0.5	0.06	0.12	8	4
NG-136	4	0.5	0.5	0.06	0.12	16	8
NG-137	4	0.5	0.5	0.12	0.25	16	16
NG-143	2	0.5	0.5	0.06	0.06	8	16
NG-146	0.5	0.5	0.25	0.03	0.03	16	4
ATCC 19424	0.004	0.001	0.004	0.00025	0.00025	2	< 0.004

は $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$, $0.002 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ と MIC₉₀ 値, MIC range 上限値はそれぞれ 16 倍, 4 倍上昇した。これらの経口セフェム系薬に対する低感受性化のメカニズムは, 当時明らかになっていなかったが, *N. gonorrhoeae* では薬剤排出ポンプの存在が報告されており^{13,18}, 当初, われわれはキノロン薬耐性に引き続いて起こったセフェム薬低感受性化は, 薬剤排出機能の亢進によるものではないかと考えていた。そこで, *N. gonorrhoeae* の薬剤排出ポンプ, MtrC-MtrD-MtrE efflux pump の *mirR* 遺伝子発現を RT-PCR 法により検討したが, 明確な結論を得ることができなかった。このため, *N. gonorrhoeae penA* における D345 挿入によるラクタム薬耐性の報告¹⁹に基づき, セフェム薬低感受性株の *penA* 遺伝子を改めて検討したところ, これらは感受性株と異なり, 他の *Neisseria* 属菌種の *penA* に近似した部分を含むモザイク構造であることを認めた²⁰。その後, 本邦のみならず, 海外でも多数の同様な報告がなされ, セフェム薬低感受性 *N. gonorrhoeae* の蔓延が確認された^{5,11,21}。

セフェム薬低感受性株の *penA* 遺伝子のモザイク構造は Fig. 2 に示したように, 他の *Neisseria* 属, 特に *N. perflava/sicca* 1654/1659 あるいは *N. flavescens* NCTC 8263 の *penA* 遺伝子に近似しており, ヒト生体内でこれら菌種遺伝子から *N. gonorrhoeae* への遺伝子導入が起こり, PBP2 がモザイク構造になったものと考えられている²⁰。

PBP2 の活性中心は C 末端の transpeptidase ドメインに位置し, 保存配列をもつ 3 つのモチーフ (SXXK, SXN, KTG) が存在する²²。SXXK モチーフは, 触媒反応に重要な 2 つのアミノ酸 Ser310 と Lys313 を含んでいる。セフェム系薬に低感受性を与えていると考えられる重要な変異 (I312M と V316T) は, *N. perflava/sicca* または *N. flavescens* からの遺伝子導入と考えられ, SXXK モチーフが関与する活性中心構造に大きな変化を与えているものと示唆された。また, 他のモザイク様変異も活性中心の構造を変化させ, セフェム系薬の低感受性化に影響を与

えているものと考えられた。しかしながら, セフェム薬低感受性株に認められた G545S 変異は, KTG モチーフの下流に位置しているものの, 他の *Neisseria* 属のいずれの菌種もこれを所有しておらず, 本変異は, 薬剤の選択圧による *N. gonorrhoeae* の後天的なものと考えられている¹¹。

2009 年分離 CFIX 低感受性 10 株の *PenA* はすべての株でモザイク変異が認められたが 1 株を除いてこれまでわれわれが報告^{11,19}してきたものと同じであった。これらの株はすべて I312M と V316T 変異を保有し, G545S 変異もまた, いずれの株でも認められた。モザイク変異は A549 以降にモザイク変異がない I 型と, 変異がある II 型の 2 種類に分けられたが (Fig. 1), 両型で感受性にはほとんど差異がないことから, A549 以降のモザイクの有無はセフェム薬低感受性にかかわっていないものと考えられた。また, II 型の NG-130 は他の 9 株でみられた Q214E の変異がなく, 感受性株と同じアミノ酸 (Q) を保有していたが, Takahata らが mosaic-3 のパターンと報告¹¹しており, 新規な変異ではなかった。しかし, I 型の 1 株 (NG-142) ではこれまでに報告のない G546S の新規な変異が認められた。

2006 年分離株の感受性を 2003 年分離株と比較すると, いずれの薬剤においても MIC₉₀ 値から見ると, 大きな感受性の低下は認められなかった。しかし, 2009 年分離株の感受性は 2006 年と比較すると, 経口セフェム系薬 (CFIX) および注射セフェム系薬 (CTRX, CDZM) に対する感受性の低下が認められた。セフェム薬感受性の全体的な低下はモザイク変異株を中心とする低感受性株の分離頻度の増加によるものと考えられるが, MIC range 上限値の上昇については, 新たなモザイク変異 (G546S) 株の出現などがその原因と考えられた。他方, セフェム薬低感受性化の要因としては, *penA* 以外にも *mtrR*, *porB1b*, *ponA* などの変異に関する報告²³があり, 今後, これらについても明らかにしていくことが必要と考えられた。

現在、淋菌感染症に対し、フルオロキノロン系薬および経口セフェム系薬による治療は不可能あるいは不十分であるため、抗菌活性が維持されている注射セフェム系薬、CTRX、CDZM、あるいはSPCMを適正な用法・用量で使用することが重要である。日本性感染症学会のガイドラインで推奨されているこれら3薬剤に対する2009年分離株の感受性率はいずれも100%であったが、CTRXおよびCDZMのMIC累積分布では低感受性化傾向が認められており、今後も薬剤感受性、また、PenAの解析などの継続したサーベイランスが必要と考えられた。

文 献

- 1) 性感染症 診断・治療ガイドライン2008。日本性感染症学会誌 2008; 19(Supplement): 49-56
- 2) Muratani T, Akasaka S, Kobayashi T, Yamada Y, Inatomi H, Takahashi K, et al: Outbreak of cefozopran (penicillin, oral cepheems, and aztreonam)-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3603-6
- 3) Akasaka S, Muratani T, Yamada Y, Inatomi H, Takahashi K, Matsumoto T: Emergence of cephem- and aztreonam-high-resistant *Neisseria gonorrhoeae* that does not produce β -lactamase. *J Infect Chemother* 2001; 7: 49-50
- 4) Tanaka M, Nakayama H, Notomi T, Irie S, Tsunoda Y, Okadome A, et al: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan, 1993-2002: continuous increasing of ciprofloxacin-resistant isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 (Suppl 1): S15-22
- 5) Ito M, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, Takahashi Y, Ishihara S, et al: Remarkable increase in central Japan in 2001-2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3185-7
- 6) Ito M, Deguchi T, Mizutani K, Yasuda M, Yokoi S, Ito S, et al: Emergence and spread of *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates harboring mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 in central Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 137-43
- 7) CDC: Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56: 332-6
- 8) Ochiai S, Ishiko H, Yasuda M, Deguchi T: Rapid detection of the mosaic structure of the *Neisseria gonorrhoeae* penA gene, which is associated with decreased susceptibilities to oral cephalosporins. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1804-10
- 9) Ameyama S, Onodera S, Takahata M, Minami S, Maki N, Endo K, et al: Mosaic-like structure of penicillin-binding protein 2 gene (penA) in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3744-9
- 10) Osaka K, Takakura T, Narukawa K, Takahata M, Endo K, Kiyota H, et al: Analysis of amino acid sequences of penicillin-binding protein 2 in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone. *J Infect Chemother* 2008; 14: 195-203
- 11) Ochiai S, Sekiguchi S, Hayashi A, Shimadzu M, Ishiko H, Matsushima-Nishiwaki R, et al: Decreased affinity of mosaic-structure recombinant penicillin-binding protein 2 for oral cephalosporins in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 54-60
- 12) Wang S A, Lee M V, O'Connor N, Iverson C J, Ohye R G, Whitticar P M, et al: Multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* with decreased susceptibility to cefixime-Hawaii, 2001. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 849-52
- 13) Whiley D M, Limnios E A, Ray S, Sloots T P, Tapsall J W: Diversity of penA alterations and subtypes in *Neisseria gonorrhoeae* strains from Sydney, Australia, that are less susceptible to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3111-6
- 14) Takahata S, Senju N, Osaki Y, Yoshida T, Ida T: Amino acid substitutions in mosaic penicillin-binding protein 2 associated with reduced susceptibility to cefixime in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3638-45
- 15) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard-Eighth Edition. M07-A8. Wayne, PA, 2009
- 16) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement. M100-S20. Wayne, PA, 2010
- 17) Hagman K E, Pan W, Spratt B G, Balthazar J T, Judd R C, Shafer W M: Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antimicrobial hydrophobic agents is modulated by the mtrRCDE efflux system. *Microbiology* 1995; 141: 611-22
- 18) Veal W L, Nicholas R A, Shafer W M: Overexpression of the MtrC-MtrD-MtrE efflux pump due to an mtrR mutation is required for chromosomally mediated penicillin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Bacteriol* 2002; 184: 5619-24
- 19) Brannigan J A, Tirodimos I A, Zhang Q Y, Dowson C G, Spratt B G: Insertion of an extra amino acid is the main cause of the low affinity of penicillin-binding protein 2 in penicillin-resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae*. *Mol Microbiol* 1990; 4: 913-9
- 20) Powell A J, Tomberg J, Deacon A M, Nicholas R A, Davies C: Crystal structures of penicillin-binding protein 2 from penicillin-susceptible and -resistant strains of *Neisseria gonorrhoeae* reveal an unexpectedly subtle mechanism for antibiotic resistance. *J Biol Chem* 2009; 284: 1202-12
- 21) Lindberg R, Fredlund H, Nicholas R A, Unemo M: *Neisseria gonorrhoeae* isolates with reduced susceptibility to cefixime and ceftriaxone: association with genetic polymorphisms in penA, mtrR, porB1b, and ponA. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2117-22

Susceptibility of male gonococcal urethritis-isolated *Neisseria gonorrhoeae*
against antibacterial agents and *penA* gene analysis of strains
with reduced cefixime susceptibility

Shoichi Onodera¹⁾, Hiroshi Kiyota²⁾, Katsuhisa Endo³⁾,
Hiroyuki Ito⁴⁾, Takahide Hosobe⁵⁾, Kunitaro Sanuki³⁾,
Masaki Yoshida¹⁾, Mariko Takakura⁶⁾ and Masahiro Takahata⁶⁾

¹⁾ Department of Infection Control, Jikei University School of Medicine, 3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Urology, Jikei University School of Medicine, Aoto Hospital

³⁾ Department of Urology, JR Tokyo General Hospital

⁴⁾ Kuden Clinic

⁵⁾ Hosobe Clinic

⁶⁾ Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.

From about 2000, male gonococcal urethritis-derived *Neisseria gonorrhoeae* strains tend to show reduced susceptibility to oral cephem agents such as cefixime (CFIX). Many reports find the base sequence of the structural gene *penA* of penicillin binding protein (PBP) 2 to be mosaic in these strains.

We measured the susceptibility of 2009 fresh clinical strains isolated in the Tokyo metropolitan area to antibacterial agents, using CLSI broth microdilution method, and comparing it to results for strains isolated in 1999, 2003, and 2006. We also analyzed the base *penA* gene sequence in 10 strains newly confirmed to show reduced CFIX susceptibility.

Results showed that 96.6% or more of strains isolated before 2006 were susceptible to CFIX, compared to only 47.4% of 2009 strains. Although 100% of strains were susceptible to cephem injection, such as ceftriaxone, the distribution of minimum inhibitory concentrations (MICs) of these agents indicated a trend toward reduced susceptibility. The susceptibility to spectinomycin was 100%. The susceptibility of isolates to levofloxacin in 2009 was 5.3%, suggesting further resistance (17.0%: isolates in 2006). For the *penA* gene of strains with reduced CFIX susceptibility, we analyzed mosaic-like *penA* gene changes. As a result, the mosaic-like *penA* gene similar to other *Neisseria* genus species, such as *Neisseria perflava/sicca* or *Neisseria flavescens*, were recognized as in past reports. These mosaics-like changes were divided into two patterns, with or without a mosaic variation after PenA, A549. This mosaic variation was almost the same as we reported. All agents recommended in guidelines by the Japanese Society for Sexually Transmitted Diseases showed susceptibility of 100%, but a trend toward reduced *N. gonorrhoeae* susceptibility to cephem antibiotics is continuing, suggesting the necessity for ongoing observation.

周産期ウイルス感染症の診断と治療

Diagnosis and management of viral infections during pregnancy

川 名 尚
KAWANA Takashi

永 井 書 店

特 集 よくある合併症妊娠とその対策

周産期ウイルス感染症の診断と治療

Diagnosis and management of viral infections during pregnancy

川 名 尚

KAWANA Takashi

帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 客員教授 / 帝京平成看護短期大学 学長

妊娠中のウイルス感染は、母体への影響と胎児への影響を考える。妊娠後半期は母体の心肺機能の変化や免疫学的低下により重症化しやすい。とくにインフルエンザ、水痘、麻疹などは注意が必要である。胎児への影響はウイルスごとに異なるので、母子感染の成立する条件とその影響を考慮して管理することになる。ウイルス性感染症である性器ヘルペスや尖圭コンジローマは主に産道感染によるので、感染のリスクを判断して分娩様式を選択することになる。

Key Words

ウイルス感染症, 母子感染, 管理法, 呼吸器感染症, 性感染症

はじめに

妊娠中のウイルス感染では、母体に対する影響と胎児・新生児への影響を考慮する必要がある。ウイルス感染には多くのウイルスが関連するが、本特集号には松田秀雄氏と山田秀人氏の両氏がウイルス感染について取り上げることになると思うので、筆者は重複を避ける意味で両氏が取り上げないであろうウイルス感染について述べたい。具体的には、風疹、麻疹、水痘、伝染性紅斑、インフルエンザを、性感染症として性器ヘルペス、尖圭コンジローマを取り上げたい。

妊娠中のウイルス感染と先天異常発生のランク付け

妊娠中の風疹ウイルスの感染により先天性風疹症候群を発症することが判明したことは、妊娠中のウイルス感染に対する大きな不安を煽ることになった。そこで、筆者は妊娠中のウイルス感染に

よる胎児への影響について、独断ではあるが異常児発生のランク付けを試みた(表1)。

ランク付けの項目として4つの項目を選んだ。

①先天異常との関連性の報告の有無。②異常児の報告例の症状が一定かという点(これは、もしそのウイルスが原因で異常児を発生するならば、その症状はある決まった形になるべきであるという考え方による)。③ウイルス学的に胎内感染が証明されているか(ウイルスが胎児から分離されるか、胎児にIgM抗体が検出されるか)。④先天異常発生の頻度が高いかどうか。

これらの4項目から4項目とも満足するものをAランク、3つのものをBランク、2つのものをCランク、1つをDランクとしてウイルスごとに分類してみた。

Aにランクしたものには風疹ウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルスB19の3つであった。なかでも風疹ウイルスは妊娠初期の初感染により50~80%に異常児が出生する。サイトメガロウイルスの妊娠初期の初感染では10~15

表1 妊娠中のウイルス感染による先天異常発生のランク付け(川名)

ランク	ウイルス	先天異常との 関連報告 ¹⁾	報告例の先天異常 の症状が一定 ¹⁾	ウイルス学的 な根拠がある	先天異常の 発生頻度
A	風疹ウイルス	○	○	○	高
	サイトメガロウイルス	○	○	○	中
	パルボウイルスB19	○	○	○	中
B	水痘帯状疱疹ウイルス	○	○	○	低
	単純ヘルペスウイルス	○	○	○	まれ
C	コクサッキーウイルス	○	○?	-	-
	インフルエンザウイルス	○	○?	-	-
D	麻疹ウイルス	○	-	-	-
	ムンプスウイルス	○	-	-	-
	ワクチニア	○	-	-	-
E	肝炎ウイルス	-	-	-	-
	風邪症候群ウイルス	-	-	-	-
	ATLウイルス(HTLV-1)	-	-	-	-
	エイズウイルス(HIV)	-	-	-	-

¹⁾○：報告あり，○?：疑わしいが報告あり，-：報告なし

%に先天性サイトメガロウイルス感染児が、パルボウイルスB19(リンゴ病)では妊娠中期に感染すると10~15%に胎児水腫を発症するなどして流産するといわれている。妊婦が妊娠中期に水痘帯状疱疹ウイルスに感染すると、約2%に先天性水痘症候群児が出生するといわれている。単純ヘルペスウイルスの感染により先天異常児が生まれるという報告はあるが、その頻度は極めて低い。コクサッキーウイルスの母体の感染は胎児の心疾患を、母体のインフルエンザ感染は胎児の中枢神経疾患をもたらすという報告もあるのでCランクとしたが、これらの因果関係に否定的な報告もある。麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、ワクチニアなどに感染した妊婦から異常児が出生したとの報告はあるが、ウイルスそのものが原因なのか感染による母体の発熱などによる子宮内環境の変化などが原因なのか判然としないのでDランクとした。肝炎ウイルスや風邪のウイルスなどは先天異常児出生の報告はない。以上のように、ウイルス感染といってもその種類や感染の時期により、その影響は大いに異なる点を認識する必要がある。

■ ■ ■ 胎内感染のリスク因子

全身のウイルス感染症の主なものは呼吸器感染症や肝炎であるが、いずれにしても子宮内の胎児に感染が成立するにはウイルスが血中に入る(ウイルス血症)ことが必須である。風疹、水痘などの急性感染症では急性期にウイルス血症が2~3週間にわたって起きるが、この間に胎盤に達し胎盤で増殖するか、または増殖することなく直接母子間輸血によって経胎盤感染が起こる。急性のウイルス感染では一過性のウイルス血症が起きるのは初感染のときであるので、初感染か否かを判定することは胎内感染のリスクを決めるうえで重要となる。発症する場合は容易に初感染と判断できるが、不顕性感染では初感染をIgM分画の抗体やAvidity Indexにより診断することにより、胎内感染のリスクを判断することになる。

母子間輸血は、子宮収縮によって母体血が胎児にリークすることによると考えている。子宮収縮は妊娠末期には分娩が近づくにつれて頻繁にしかも強く起こるようになるので、この時期に胎内感染が成立する機会が多くなるのではないかと考え

ている。

B型肝炎ウイルス、HIV キャリアなどは持続的にウイルス血症が起きているが、胎内感染の頻度が少ないのは胎盤で増殖できないからであろう。しかし、子宮収縮が頻繁になる妊娠末期や、とくに分娩時には母児間輸血が頻繁に起こることにより、高率に母子感染が成立するのである。したがって、HIV 母子感染の予防に、子宮収縮の頻度がまだあまりない36～37週の帝王切開分娩が選択されているのは合理的である。

■ ■ ■ 各 論

1. インフルエンザ

インフルエンザにはA、B、Cの3つの型があるが、典型的な症状を示すのはA型、B型である。A型のほうがB型より症状が強い。

メキシコにおいて、豚インフルエンザが人に感染し、またたく間に全世界に広がったA型インフルエンザは、パンデミック(H1N1)2009(通称：新型インフルエンザ)と命名されている。

インフルエンザは冬期に流行するとされていたが、今年の新型インフルエンザは春から夏にかけて流行した。従来からある季節性インフルエンザと新型インフルエンザはともにA型であり、この鑑別にはPCR法による遺伝子検査が必要である。この2つのA型インフルエンザは抗原的に異なるので、従来のワクチンは効果がないといわれている。典型的な症状は、高熱(38℃以上)、倦怠感、咳、咽頭痛、鼻汁、頭痛で、ときに吐気、嘔吐も伴う。潜伏期は1～3日(平均2日)と短い。伝染期間は臨床的発症以後3日までといわれる。診断は臨床症状や疫学的事項で可能であるが、確定診断は鼻汁中のインフルエンザ抗原を迅速診断キットを用いて検出するが、必ずしも100%陽性とはならない。

1) 母体への影響

妊婦がインフルエンザに罹患すると重症化し死亡することもあることは、世界的な大流行のあった時代から知られている。

新型インフルエンザによる死亡例も妊婦に多いことが諸外国から報告されている。

妊婦は、妊娠後期になるに従って心肺機能が変わるために、肺炎を発症するととくに重症化しやすい。とくに気管支喘息や喫煙者にはリスクが高い。新型インフルエンザは、従来の季節性インフルエンザよりも肺への親和性が高いことが動物実験でも確かめられているので注意が必要である。新型インフルエンザワクチンの接種順位の上位に妊婦がランクされているのも、このような事情によるものであろう。

妊娠後期の妊婦がインフルエンザに罹患したときに肺炎に注意する。一次性のウイルス性肺炎だけでなく、二次性の細菌性肺炎もある。

抗インフルエンザウイルス薬として、本邦ではザナビル(リレンザ)およびオセルタミビル(タミフル)が使用できる。2008年産婦の産科ガイドラインに以下のように記載されている¹⁾。これらの薬剤を発症から48時間以内に開始すれば、発熱期間は1～2日間短縮されウイルス量も減少する。これらの薬剤は動物実験では胎盤通過性と乳汁への移行が確認され、また大量投与では胎児に骨格異常をきたすことも報告され、FDAの胎児毒性基準ではCランクとなっている。そのため、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)が勧められている。しかし、2007年のCDCのガイドラインでは、抗インフルエンザウイルス薬を投与された妊婦および出生した児に有害事象の報告はないとの記載が追加された。

従来は、妊婦がインフルエンザを発症した際、症状が軽い場合は安静就床、十分な水分補給、アセトアミノフェンなどの解熱剤投与などの対症療法で軽快することが多いので、妊娠末期で呼吸器合併症を合併しやすい背景を持つ例では抗インフルエンザウイルス剤の投与も考慮されるとされていたが、新型インフルエンザは季節性インフルエンザよりも重症化しやすいといわれるようになり、2009年9月7日に日本産科婦人科学会は、新型インフルエンザの全国的な流行の兆しがみられた

ため指針を出したので、その一部を紹介する²⁾。

(1) 妊婦への新型インフルエンザワクチン投与について

米国では、季節性インフルエンザワクチン接種を受けた母親から出生した児について有害事象が観察されていないことがあり、ワクチンを受けることによる利益と損失(副作用など)を考えた場合、利益のほうが遙かに大きいと考えられ、ワクチン接種を推奨している。妊娠全期間を通じて接種可能であるとしている。

(2) インフルエンザ様症状が出現した場合の対応について

発熱があり周囲の状況からインフルエンザが疑われる場合には、できるだけ早い(可能であれば症状出現後48時間以内)タミフル服用開始が重症化防止に有効である。周囲の状況や患者症状からインフルエンザが疑われる場合は、この際、簡易キットによる検査結果のいかんにかかわらず、同意後躊躇なくタミフル投与をすすめている。

(3) 妊婦が新型インフルエンザ患者と濃厚接触した場合

抗インフルエンザ薬の予防投与を開始する。予防効果は以下の薬剤の投与期間のみとされている。

(4) 抗インフルエンザ薬の投与方法を以下のように推奨している。

①タミフルの場合

予防投与：75mg 錠，1日1錠，7～10日間

治療のための投与：75 mg 錠，1日2回(計150mg)，5日間

②リレンザの場合

予防投与：10mg を1日1回吸入(計10mg)，10日間

治療のための投与：10mg を1日2回吸入(計20mg)，5日間

(5) 感染している(感染した)母親の授乳について

母乳を介した新型インフルエンザ感染の可能性は知られていないので母乳は安全である。しかし、母親が直接授乳や児のケアを行うには、以下の3条件がそろっていることが必要である。

①タミフルあるいはリレンザを2日間以上服用、吸入していること

②熱が下がって平熱になっていること

③咳や鼻水がほとんどないこと

2) 胎児への影響

インフルエンザではウイルス血症を起こすことはほとんどないので、胎児感染のリスクは低いと考えられるが、出生児にインフルエンザ IgM 特異抗体を証明したという報告もあるので、まれには起こり得る。

1950年代アイルランドにおいて、インフルエンザに罹患した母体から生まれた児に無脳児などの中枢神経系異常児が有意に高い頻度で生まれたという報告があるが³⁾、スコットランドの研究では否定的であったとの報告もある⁴⁾。ただし、この時代は感染に対するウイルス学的な裏付けに乏しいものであった。その後、妊娠初期のウイルス学的な証拠に基づいた母体のインフルエンザウイルス感染と無脳児発症との関連性を否定する研究などがあり、現在では否定的である⁵⁾。また、妊娠中の母体のインフルエンザ罹患が生後の統合失調症の発生のリスク因子となるという報告がある一方、これを否定する報告もあり結論はでていない⁶⁾。

2. 風 疹

妊娠初期の風疹罹患により高率に先天性風疹症候群(CRS)が発生することが判明し、1977年から女子中学生に風疹ワクチンの接種が行われてきたが、子どもの風疹は相変わらず5～6年の周期で流行をくり返し CRS 児も年平均10～20例発症していた。

1995年に予防接種法が改正され、生後12～90カ月の幼児を対象にワクチン接種が行われるようになり、子どもの風疹は激減し CRS 児も年間1例程度と減少した。ところが、2004年に至り10例の CRS 児の報告があり、厚労省の班会議が立ち上げられ、この班から以下に述べる指針が提言された。この背景には、子どもの風疹が減少するとともに風疹罹患年齢が上昇したこと、1995年

から2003年までの中学生に対するワクチン接種の経過措置があったにもかかわらず、その接種率が非常に低かったことがある。このような状況から、時限つきで2008年から中学1年、高校3年にMRワクチン(麻疹・風疹ワクチン)の接種が開始されたものの、既にこの年齢を過ぎた女性は対象とならないので、現在妊娠適齢期の女性には感受性が多いのではないかと危惧される。最近、筆者らが20歳前後の女性について抗体保有率を調べたところ、8倍以下が7.2%、16倍以下は13%で、これらの女性は風疹感染のリスクがある。したがって、妊娠を予定している女性は、もし免疫がなければワクチン接種が望まれる。

Millerらは、母体が風疹に罹患したときの胎内感染率は、妊娠初期に高く90%に達するが、次第に低下し23~26週では25%になるが、再び上昇し31~36週では60%、36週以降は100%になる。しかし、胎内感染による胎児のCRS発症率は16週までとしている(図1)⁷⁾。Ghidiniらによると、CRS発症リスクは妊娠4~6週では100%、7~12週では80%、13~16週では45~50%、17~20週では6%、20週以降では0%と報告し⁸⁾、最終月経前の母体の風疹発症ではCRS児の発症はほとんどないとされている⁹⁾。また、免疫のない妊婦が風疹患者と濃厚接触した場合、大

量の免疫グロブリンを投与することによる胎内感染の予防は困難であると考えられている。

風疹を発症した場合は、妊娠時期によるCRS発生のリスクをもとに管理を考えるが、発疹が出現しても必ずしも胎内感染は成立しない。加藤らは、発疹の出現した33例について羊水中の風疹ウイルス遺伝子の検出をPCR法により行い、陰性であった児26例は健児を出産したと報告している¹⁰⁾。羊水診断には羊水採取のリスク、検査法の精度の問題などを伴うので安易に行うべきものではなく、臨床的な背景、IgM抗体、Avidity Indexなどにより、まず非侵襲的な方法でリスクを絞り込むことが必要である。

厚生省の研究班からの指針を図2に示す¹¹⁾。風疹の診断には問診が重要で、発疹の出現や風疹患者との濃厚接触がある場合は、HI抗体とIgM抗体を1~2週おいて2回測定することにより診断が確定される。発疹の出現や濃厚接触のない場合は、HI抗体を測定することになっている。この指針では、HI抗体256倍以上では妊娠中の不顕性感染の有無をみるために、風疹特異的IgM分画の抗体(IgM抗体と略)を調べるように勧めている。IgM抗体は感染後3~6カ月で陰転するといわれていたことから、もし陽性の場合には3~6カ月以内の感染ということになる。しかし、感度の

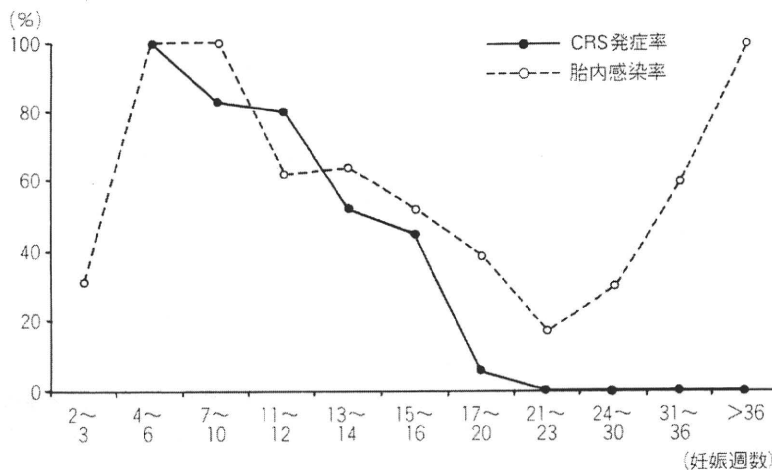


図1 風疹の母体感染時期と胎内感染率とCRS発症率 (Miller Eら: Lancet, 1982⁷⁾による)

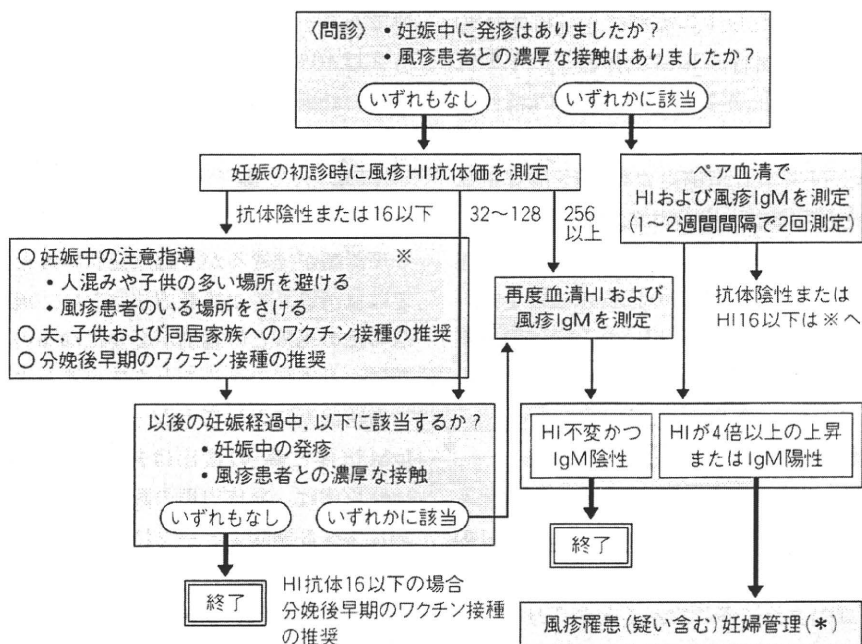


図2 風疹に関して妊娠女性への対応診療指針

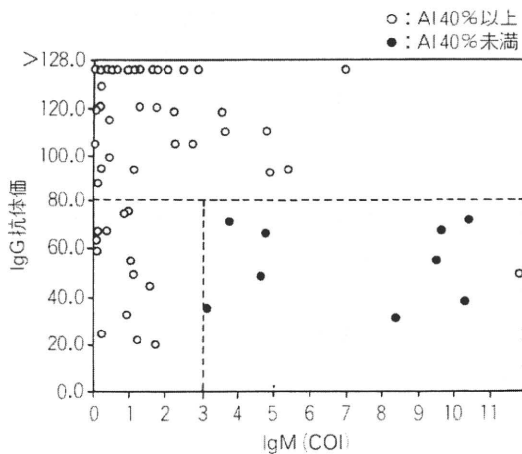


図3 風疹IgM抗体IgG抗体価の分布とAI値の関連

良いELISA法を用いると、IgM抗体は長期に陽性となる例(persistent IgMと呼んでいる)のあることが判ったので、別の方法による感染時期の推定を行う必要がでてきた。そこで、筆者はIgG抗体のAvidity Indexを測定し、感染時期の推定を行うことにした¹²⁾。AI値40%以下は2カ月以内の、50%以下は3カ月以内の感染とおよそ

考えている。この研究の結果、IgM抗体が陽性でもAI値が高くおそらく6カ月以上前の感染ではないかと思われる例が非常に多いことが判明した。そこで、検討した症例のIgG抗体値とIgM抗体値の分布をプロットし、AI値の関係をみたのが図3である。興味あることに、IgG抗体値80でIgM抗体値を3.0で区切ってみると、特殊な1例

を除いてAI値が40%以上の症例はIgG抗体値80以上か、80以下の場合にはIgM抗体値3以下の区画に入った。IgM抗体値が3.0より低い場合でIgG値が80以上ある場合はpersistent IgMの可能性が高い。以上から単純に定性的にIgM抗体の有無により感染時期を推定することは適当でないと考えられる。(なお、この結果は、IgM抗体値・IgG抗体値をデンカ生研のEIAキットを用いたの値であり、他のキットを用いたときは異なる結果となる可能性がある。)

3. 伝染性紅斑

伝染性紅斑は、ヒトパルボウイルスB19(human parvovirus B19, 以下HPV-B19と略)の感染によって発症する流行性発疹性疾患である。両頬がリンゴのように赤くなることからリンゴ病と呼ばれている。

主に幼少時の病気で、5～9歳がピークである。リンゴ病は、軽い疾患で発疹が出るほかは軽度の発熱程度で、自然治癒するのでとくに治療を必要としない。本疾患は冬から初夏にかけて地域的に流行することが多いが、1年を通じてみられる。感染経路は、飛沫感染や気道分泌物からの接触感染である。本疾患はほぼ5～6年の流行周期があり、2001年、2007年に発生数の増加がみられている。地域差もあるので、それぞれの地域における流行状況を把握しておくことも大切である。潜伏期は14～18日ぐらいであり、発疹が出現する前にウイルスが血中や咽喉に検出されるが、発疹が出現してからは検出されない。

症状は、頬が発赤するのに加え、脚、腕、臀部などにレース状の薄い発赤が出現することも特徴の一つといわれている。この疾患は子どもの病気であると考えられていたが、成人にもこのウイルスは感染する。20～30%は無症状であるが、軽い発疹が出現したり、ときに多発性関節痛をとまなう。手首、足首、膝などの関節が多い。妊婦であるため、とくに重症化することはないといわれている。しかし、溶血性貧血患者では重症のaplastic crisisを起こすことがあるので注意が必

要である。1997年における本邦の妊婦の抗体保有率は46%と報告されている¹³⁾。すなわち、約半数の妊婦は感染に対して免疫がないと考えられる。

1) 診断

前述の症状が出現したとき、疫学的状況を考慮して診断ができるが、臨床症状のほとんどないときは血清診断しか診断方法はない。流行時期が異なるため風疹との鑑別が必要になるので、血清診断により本症であることを確定するようにしたい。

血清診断においてIgM分画の特異抗体(以下、IgM抗体と略)の検出は診断上有意義である。IgM抗体は、発疹出現の数日前に出現し急速に増加し2～3週間でピークに達し、以後下降し2～4カ月持続するといわれている。IgG抗体はやや遅れて出現し、プラトーに達した後長期間持続する。

母体が伝染性紅斑を疑う症状が出現したり伝染性紅斑の患者と濃厚接触したりした場合の管理の流れを図4に示した。家族が発症した場合は50%、学校などで発症者がいる場合は20%に感染のリスクがあるといわれている。

2) 胎児への影響

妊娠中のHPV-B19の感染は、流産・死産・非免疫性胎児水腫などの影響をもたらすが、奇形児の出生はないと考えられる。胎内感染率は33%とかなり高率であると報告されているが、胎児への何らかの影響は10%程度といわれている¹⁴⁾。流産胎児の3%にHPV-B19が検出されたとの報告もある¹⁵⁾。HPV-B19感染による胎児への影響の特徴的なことは胎児水腫の発生である。胎児水腫の発生は約1%程度で、母体感染の時期が20週以前が大部分である。胎内感染率は30%にも及ぶと考え、胎児水腫を発生するのはその極く一部ということになる。胎児水腫を発生した母体の感染時期は9～16週がピークで、20週以降の感染はなかったとしている¹⁶⁾。この時期の胎児では肝造血がピークであり、赤芽球系細胞の増殖が盛んな時期である。この細胞に親和性が強いHPV-B19は、この時期に最も良く増殖し、赤

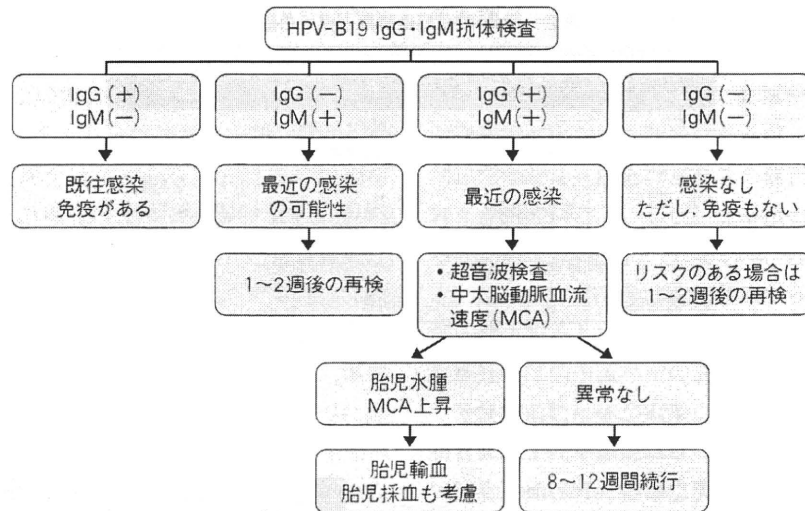


図4 母体が発症したり濃厚接触したときの管理法

芽球系細胞を破壊することにより高度の貧血を招くことになる。この高度の貧血が胎児水腫の原因と考えられるが、心筋への感染による心機能の低下もあるといわれている。

母体の感染から胎児水腫発症までの期間は4～10週、平均6週とされている。この間に上記の変化が胎児に起きていると考えられる。

3) 妊婦管理

妊婦がHPV-B19に感染した場合、有効な薬物はなく、またガンマグロブリンの有効性も認められていない。催奇形性はないので、管理のポイントは流産と胎児水腫の発症である。胎児水腫は、妊娠中期の感染例のすべての例で発症するわけではないので、以下のような検査を行いつつ胎児水腫の早期発見につとめる。超音波検査により胎児腹水や胎児浮腫の存在により胎児水腫を診断する。同時に極度の貧血を発見するために、胎児採血による貧血の診断が望ましいが技術的な問題もある。非侵襲的な方法として、胎児の中大脳動脈の収縮期最高血流速度(MCA-PSV)の測定が有用である¹⁷⁾。前述のように、胎児水腫の発症は感染から10週以内なので、この検査は週1～2回少なくとも12週は続ける。胎児水腫の発症のリスクにAFPの上昇が報告されたが、その後否定的な意

見もある。胎児水腫が発生しても自然に治癒し、正常児を出生したという報告もある¹⁸⁾。重症の場合は、胎児輸血によって軽快したとの報告がある¹⁹⁾。胎内感染を受けた児を長期追跡した研究では、発達遅延などの生後の障害リスクはとくに高くなることはない¹⁹⁾と報告している。

4. 水痘・帯状疱疹

水痘は、水痘・帯状疱疹ウイルス(Varicella zoster virus; VZV)の初感染によって発症し、帯状疱疹は知覚神経節に潜伏感染していたVZVの再活性化によって発症する。水痘は初感染であるので母体血中に抗体は作られていないが、帯状疱疹は抗体があるためウイルス血症は起こらないので、胎児への感染は起こらないと考えられる。90～95%の人は小児期に水痘に罹患しているため、妊婦が水痘に罹患することは少ないが、妊婦が発症した場合、肺炎などを合併して重症化することがあり、また母子感染によって胎児・新生児に影響を及ぼすことがあるので注意深い管理が必要である。

1) 妊婦への影響

Gershon AAによると、1963～2002年における妊娠中の水痘罹患妊婦545例のうち16例

表2 母体 VZV 感染時期と児への影響

	感染時期	先天性水痘症候群 発生率	乳児期帯状疱疹 発生率
水痘	0~12週	0.4%(2/472)	
	13~20週	2.0%(7/351)	0.8%(4/477) (13~24週)
	21~36週	0%(0/475)	1.7%(6/345) (25~36週)
	暴露後 VZIG 投与	0%(0/97)	0%
带状疱疹		0%(0/366)	

(Enders G ら : The Lancet, 1994²¹⁾ による)

(3%)の死亡例があり、これらはすべて肺炎合併であったとしている。死亡率は1st trimesterで<1%, 2st trimesterで2%, 3st trimesterで5%と妊娠が進むにつれて上昇している。実際には軽い水痘合併妊婦は報告されていないのでこれほど高い頻度ではないと思われるが、妊婦の水痘肺炎は注意を要する。抗 VZV 剤である Acyclovir は胎児毒性が低いこともあり、妊娠中の水痘は経口投与による治療を、とくに肺炎などを合併する重症例では静脈投与が勧められている²⁰⁾。

带状疱疹では症状が軽度のことが多いが、発疹が広範囲に出現したり強い疼痛を訴える場合にはアシクロビルの経口投与も考慮する。最近開発された带状疱疹に著効するバラシクロビルは、腸管の吸収率がよくアシクロビルに転換されて効果を発揮することから、アシクロビルと同様に胎児毒性は低いと思われるので用いることは可能であろう。アシクロビルの効果は、水痘では発症1日以内に、带状疱疹では3日以内に投与すると最も効果的であるといわれている。

2) 胎児・新生児への影響

妊娠中の水痘带状疱疹ウイルスの感染は、先天性水痘症候群(Congenital Varicella Syndrome; CVS)の発症と新生児水痘、乳児带状疱疹の問題がある。Endersらによれば、CVSは妊娠中期に水痘に罹患した例の2%に発症するといわれている²¹⁾(表2)。CVSの主な症状は、皮膚の癬痕、眼の異常(ブドウ膜炎、小眼球症、白内障)、四肢の異常といわれている(表3)。本邦でも最近、

表3 先天性水痘症候群の症状とその頻度

症 状	頻度(%)
・皮膚の癬痕	60~70
・眼球的異常 脈絡網膜炎 Horner 症候群または瞳孔不動 小眼球症 白内障 眼振	60
・四肢の異常 低形成 内反尖足 指趾の異常または欠損	50
・大脳皮質萎縮または精神発達遅延	60
・早産または低出生体重児	35
・早期死亡	25
・嚥下困難または誤嚥	
・消化管異常	10
・尿路系異常	10
・乳児带状疱疹	20

(Gershon AA, 2006²⁰⁾ による)

本田らにより CVS 児の報告がある²²⁾。乳児期の带状疱疹は、妊娠13~36週に水痘に罹患した母から生まれた児の2.5%にみられると報告されている。潜伏感染していた VZV が再活性化により発症する带状疱疹を発症した妊婦からこのような異常児はみられてはいない。中和抗体が母体血中に存在するため VZV のウイルス血症は起きないので、経胎盤感染が成立しないと考えられる。

妊娠末期の妊婦が水痘に罹患した場合、新生児

水痘の問題がある。妊婦が分娩前5日より前に水痘に罹患した場合、生後0～4日に新生児水痘を発症するが、この場合は新生児は軽症ですむ。しかし、分娩前4日から分娩後2日の間に妊婦が水痘に罹患した場合は生後5～10日に新生児水痘を発症し、この場合は重症化し死亡率も30%と高くなる²³⁾。このため、この期間に水痘を発症した場合、母体にアシクロビルを投与するとともに、出生した児には出生直後 Varicella zoster immune globulin (VZIG) 投与が勧められる。本邦では VZIG が市販されていないので、代わりに静注用のガンマグロブリンが用いられる。新生児水痘を発症した場合はアシクロビルの投与が勧められる。また、分娩日間近に水痘を発症した場合、母体が抗体を作る時間的余裕を与えるため、子宮収縮抑制を行って妊娠期間の延長を図ることも考えられる。

5. 麻疹(はしか)

麻疹の流行を抑制するべく予防接種法が改定されたことにより幼少児の麻疹は減少したが、数年前から成人麻疹が増加しているため妊婦に対しても警戒する必要がある。妊婦の5～10%が抗体陰性との報告がある。

妊婦の麻疹は非妊時に比べ肺炎を発症するなど重症化しやすいといわれている²⁴⁾(表1)。治療は対症的に行われる。中耳炎や肺炎を併発する場合は抗生物質の投与も考える。発症した場合には免疫グロブリンの投与は効果はないが、濃厚接触による感染の可能性が高い場合は妊婦の抗体の有

表4 妊娠と麻疹

麻疹発症 58例の妊婦			
1)母体	入院	60%	
	肺炎	26%	
	死亡	3%	
2)妊娠予後	流産	31%(18例)	
		13例	早産
		5例	死産
		発症後 14日以内	
3)先天麻疹の新生児	はなかった。		

(Eberhart-Phillips JE ら, 1993²⁴⁾による)

無を調べ、もし陰性ならば6日以内に免疫グロブリンを投与すれば予防が可能である。

妊娠初期に麻疹に罹患した妊婦から頻度は低いが奇形児が出生した報告はあるが、奇形の症状が同じではなく、麻疹ウイルスの催奇形性は低いと考えられている。しかし、流産の頻度が高くなるといわれている²⁴⁾²⁵⁾。その頻度は17～38%とされている。流産は麻疹発症から2～3週間以内に発生するといわれている。したがって、麻疹罹患妊婦は切迫流産の管理が必要である。

分娩直前に母体が麻疹になると、とくに早産の場合は出生児が重症になることが知られているので出生児の管理を厳重にする必要がある。発疹出現後6日以内に分娩となった場合や分娩後3日以内に発症した場合は、新生児に免疫グロブリン(0.25ml/kg)を投与し発症の抑制や重症化の予防が行われる²⁶⁾。

6. 性器ヘルペス

妊娠中の単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus ; HSV)の感染による児への影響には、胎内感染による胎芽や胎児の異常と分娩時感染による新生児ヘルペスがある。HSVの感染経路は接触感染が主で、ウイルス血症は極くまれであるため、幸いに前者の頻度は低く専ら後者が問題となる。本邦における新生児ヘルペスの症例は年間14,000～20,000出生に1例程度と計算されており、それほど高い頻度ではない²⁷⁾。しかし、有効な抗ヘルペスウイルス薬が開発された今日でも約30%は死の転帰をとり、生存しても重症な障害が残るといって重大な疾患である。

臨床的なHSVの感染は、主に口唇ヘルペスと性器ヘルペスである。口唇ヘルペスによる胎児への影響は知られていないので、本稿では性器ヘルペスについて述べる。

1)性器ヘルペスの感染病態と症状

性器に感染したHSVは、局所で増殖して間もなく知覚神経を上行して後根の知覚神経節である仙髄神経節に至り、ここで増殖したのち潜伏感染する。潜伏感染しているHSVは何らかの刺激に

より再活性化して複製(増殖)し、感染性のウイルスが産生され知覚神経を下行して再び性器に出現する。出現する部位はS2~4の支配領域で、外陰だけでなく子宮頸管からもHSVが排泄される。

性器ヘルペスは、臨床的には初発と再発に分けられる。さらに、初発には初めて感染した場合とすでに不顕性感染していたHSVが再活性化され症状が出現する場合がある。前者を初感染初発、後者を非初感染初発と呼んでいる。前者は、発症時に血清抗体は陰性であり、7~10日病日にIgM抗体が出現する。後者は、発症時に血清抗体(IgG抗体)が陽性であるので前者と鑑別できる。臨床症状から前者と後者をクリアカットに区別することは困難であると言われるが²⁸⁾、外陰に多発性の浅い潰瘍や水疱が出現し、激しい疼痛を伴い、両側のソケイリンパ節に腫脹圧痛がみられ、発熱や髄膜刺激症状などの全身症状を伴う場合は前者であることが多い。この場合は子宮頸管からもHSVが分離されることが多い(写真1)。妊娠中の初感染初発では、治癒までの期間が非妊時に比べやや長引く傾向がある。非初感染初発の症状は

一般的により軽い。再発は外陰に1~数個の浅い潰瘍や水疱をくり返し発症するが症状は軽い。子宮頸管からのHSVの分離の頻度は低い(写真2)。発症時IgG抗体が陽性である。再発性器ヘルペスの既往のある女性は妊娠すると再発しやすい。

HSVには1型(HSV-1)と2型(HSV-2)があり、性器にはこの両方が感染する。そのうえ前述のように初発と再発に分けられる。そこで、性器ヘルペスの感染病態を感染したHSVの型と発症時の抗体をHSV-1抗体とHSV-2抗体に分けて検出することによって、免疫学的背景を考慮すると表1のように9つになり、かなり複雑である(表5)。ただ、本邦では現在、HSV-1抗体とHSV-2抗体を分けて測定することは保険ではできないので、この両者を分けずに(HSV抗体として)検出することで代用するしかない。したがって、HSV-1抗体存在下のHSV-2初感染を見逃すことになる。

2)性器ヘルペスの診断

性器ヘルペスの皮膚・粘膜の病変は、主として浅い潰瘍性病変か水疱である。病変の範囲は、外

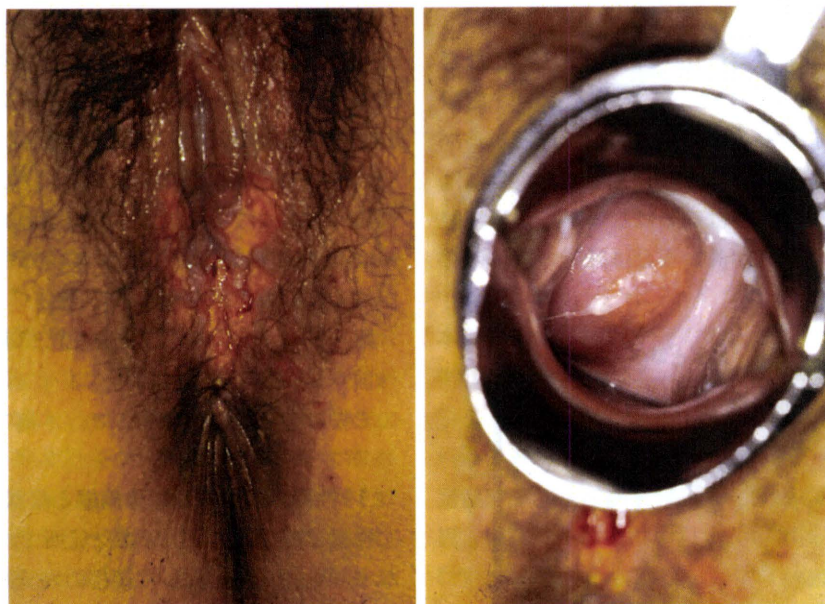


写真1 HSV-1による妊娠8カ月の初感染初発例
多発性の浅い潰瘍がみられる子宮頸管からもHSV-1が分離された。

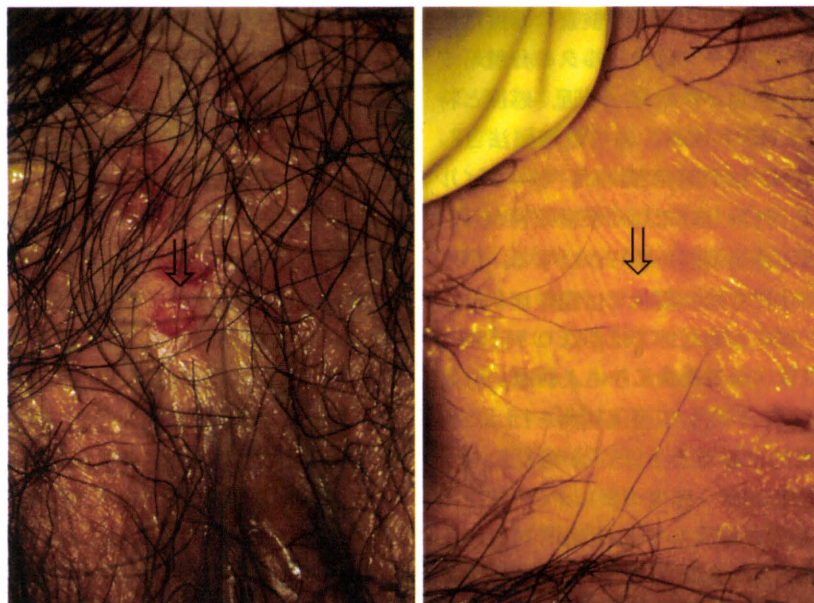


写真2 HSV - 2による妊婦の再発2例
小さい浅い潰瘍性病変がみられる。

表5 性器ヘルペスの感染病態

臨床分類	発症時の血清抗体			感染 HSV	感染病態	
	型別でない HSV 抗体	型別抗体による			型別抗体による分類	型別でない HSV 抗体による分類
		HSV - 1 抗体	HSV - 2 抗体			
初 発	-	-	-	HSV-1	HSV - 1 初感染	初感染
	-	-	-	HSV-2	HSV - 2 初感染	//
	+	+	-	HSV-1	HSV - 1 非初感染初発	非初感染
	+	-	+	HSV-2	HSV - 2 非初感染初発	//
	+	+	-	HSV-2	HSV - 2 初感染	//
	+	+	+	HSV-2	HSV - 2 非初感染初発	//
再 発	+	+	-	HSV-1	HSV - 1 の再発	再発
	+	-	+	HSV-2	HSV - 2 の再発	//
	+	+	+	HSV-2		//

陰全体に及ぶものから、ときにはピンホール程度の極く小さいものまでである。潰瘍の形は通常円形～楕円形であるが、ときに線状のこともある。このような粘膜病変を呈するのは HSV 感染だけでなく、真菌、接触皮膚炎、細菌感染などでもよく

似た病変を形成するので、これらを鑑別するために HSV を直接検出する病原診断が必須である。病原診断にはウイルスの分離培養、ウイルス DNA の検出、保険適用のある感染細胞の検出法などがある。ただ小さい病変では感染細胞の採取

は困難であるので、保険で行える検査の感度は低い。ゴールドスタンダードはウイルスの分離培養であるが、時間と費用がかかる。最近、感度と特異度が大変良い HSV-DNA の核酸増幅法として PCR 法や LAMP 法が開発されている。ウイルスの病原検査は、外陰だけでなく子宮頸管からも行ってウイルスの感染範囲を明らかにする。感度のよい病原診断ができない現状では臨床症状によるしかないが、臨床症状だけではかなり不正確な診断が行われている。Brown らによれば、分娩時にヘルペス病変と判断して帝王切開を行った例について後方視的にみると、HSV が陽性になったのは分離検査で 28%、感度の良い PCR 法を用いても 47% でしかなく、いかに肉眼的判断は不正確かということを物語っている²⁹⁾。一方、母体からの移行抗体が新生児の予後に関連するので、妊娠末期に母体の中和抗体の有無を調べ、この抗体が胎盤を通過することのできる IgG 抗体であるか否かもみておくとうい。

筆者が経験した性器ヘルペス合併妊娠 75 例についてみると、初感染初発が 21 例、再発・非初感染初発が 54 例である³⁰⁾。HSV の型をみると、初感染初発では HSV-1 が 10 例、HSV-2 が 11 例であるが、再発・非初感染初発では 54 例中 43 例 (80%) が HSV-2 であった。これらの分布は非妊婦の性器ヘルペスにおける臨床型と HSV の型の分布とはほぼ同じである。

妊娠の時期では、初期・中期・末期で大きな差はなく、どの時期でも発症する。産褥に発症した例が 4 例あった。

3) 妊娠中の性器ヘルペスの治療

HSV 感染に著効を示すアシクロビルやバラシクロビルの胎児毒性が低いことが判明して以来、妊娠中でも積極的に治療するよう勧められている。ただし、筆者は妊娠初期はアシクロビル軟膏による治療を行い、中～末期ではアシクロビルやバラシクロビルの通常量により経口投与で治療している (表 2)。重症例では、入院させてアシクロビルの点滴治療を行っている。

治療の判定には、自覚的、他覚的な改善とともに

にウイルスの分離検査による陰転化を用いている。筆者の経験では、経口投与による治療では初感染では大体 7～10 日位で、再発では 4～5 日位でウイルスの排泄はほぼなくなると考えている。まれに妊婦では長引くことがある。

4) 単純ヘルペスウイルスの胎内感染

HSV の胎内感染による先天異常の症例はまれであることが知られている。文献検索によって Baldwin らは 71 例を報告している³¹⁾。その症状の特徴として、皮膚症状 (癩痕、皮疹など)、眼症状 (小眼症、脈絡網膜炎など)、神経症状 (小頭症、脳軟化症など) の 3 つがあげられている。

文献検索によって、世界で 71 例ということは極くまれにしか起こらないことを意味している。

以前に、妊娠中のヘルペスウイルス感染は流早産に至ることが多いといわれていたが、現在では否定的である。Brown らによれば、米国で妊娠中に HSV-2 に感染する頻度は 2% にも及ぶという³²⁾。しかし、ほとんどすべてが正常な児を出産していると報告しているため、胎内感染は妊娠中の初感染の中でも極めてまれな事例と考えられる。

以上より、妊娠中の性器ヘルペス合併では妊娠中絶の適応とはならないと考えている。前述の筆者の経験例では先天異常児は 1 例もなかった。

5) 新生児ヘルペス発症のリスク因子

胎内感染は極くまれであるので、性器ヘルペス合併妊娠管理の重要な点は新生児ヘルペスの発症予防である。新生児ヘルペス発症のリスクと関連する因子として以下の項目があげられている。

(1) 分娩時における性器ヘルペスの感染病態

Brown らは、初発のうち初感染では 5 例中 4 例 (80%)、非初感染初発 (たとえば HSV-1 抗体を有していた妊婦が HSV-2 に感染した場合) では 12 例中 4 例 (35%) に、再活性化 (抗体と同じ型の HSV が分離された場合) では 80 例中 2 例 (2.5%) に新生児ヘルペスを発症したと報告し、性器ヘルペスの病型と深く関連するとしている³³⁾。初感染初発ではウイルス量が多く、母体からの移行抗体もないことが高い発症率に関連している。この点、再活性化では感染している HSV の型と抗

体の型が同じであるので、移行抗体が児の感染を予防したのであろう。

(2) 外陰病変の有無

経膈分娩時には必ず外陰と接触するので、外陰に病変があれば当然リスクは高くなる。

(3) 分娩様式

分娩時に産道に感染しているHSVに接触感染することが発症につながるので、経膈分娩は帝王切開分娩に比べリスクは高くなる³³⁾。

(4) 子宮頸管のHSVの有無

子宮頸管中にHSVが存在すれば長時間胎児と接触することになるし、児頭の微小な傷からHSVが感染する機会は大きくなる。

そこで、筆者は性器ヘルペス合併妊婦について、外陰部と子宮頸管からHSVの分離を行って子宮頸管の感染の頻度について調べた。外陰部に病変がありHSVが分離された84例についてみると、16例(19.0%)に子宮頸管からもHSVが分離された。この16例について臨床型をみると、初感染初発がその68%を占めていた。一方、外陰部に病変がみられなかった238例では、3例(1.3%)にHSVが分離されたがその頻度はかなり低かった。

(5) 母体の中和抗体

Proberらは、母体の中和抗体が児に移行することにより児を感染から守ることを示唆している³⁴⁾。そこで、筆者は再発型性器ヘルペスを合併し分娩時外陰病変がなかったため経膈分娩し新生児ヘルペスを発症しなかった例について、分娩前1～2カ月の中和抗体を測定した。HSV-1分離10例とHSV-2分離30例についてみると、40例中37例(92.5%)は16倍以上であった。

6) 性器ヘルペス合併妊婦の管理

以上のようなリスク因子を考慮して、以下のような管理を行ってきた(表6)。

(1) 発症時

妊婦が性器ヘルペスを疑う外陰病変を発症し来院した場合、まず診断をHSVの分離かHSV-DNAを検出して確定する。同時にELISA法によりIgG抗体とIgM抗体を、型特異抗体をHSV-gGを用いたキットにより測定して感染病態を決定する。

治療は、妊娠初期はアシクロビル軟膏により治療し、初発例では妊娠中期以降は経口アシクロビルまたはバラシクロビルを用いて非妊時と同様に

表6 性器ヘルペスの合併妊娠の管理

1. 発症時	
①	診断の確定：ウイルス分離、ウイルス抗原やDNAの検出
②	感染病態の決定：血清抗体の測定(IgG抗体、IgM抗体、型特異抗体)
③	治療：妊娠初期：5%アシクロビル軟膏または3%アデニン・アラビノシド軟膏、局所塗布
	妊娠中～末期：初発……アシクロビル 1,000mg分5、5～10日間、経口
	またはバラシクロビル 1,000mg分2、5～10日間、経口
	重症例……5mg/kg 1回、1日3回、5～7日間、点滴静注
	再発……アシクロビル1,000mg分5、5日間、経口
	またはバラシクロビル 1,000mg分2、5日間、経口
2. 分娩様式の選択	
①	分娩時に外陰病変あり……………帝切
②	分娩時に外陰病変なし
a.	初感染……発症より1カ月以内……………帝切
	発症より1カ月以上……………経膈
b.	再発型または非初感染初発
	……発症より1週間以内……………帝切
	1週以上……………経膈
3. 新生児	
a.	目、口、耳、鼻、性器より出生時にウイルス分離検査
b.	生後1週間以上は入院管理する
c.	臍帯血中の抗HSV抗体(IgG抗体、IgM抗体)の検出

治療する。重症例では入院させて経静脈投与により治療する。

(2) 妊娠中の管理

当該妊婦における性器ヘルペスの病勢を把握するため、外陰と子宮頸管からHSVの分離かHSV-DNA検出を行う。28～35週まで2週に1回、36週以降は1週に1回行う。一方、34～38週に母体の中和抗体を測定するとともに、これがIgG抗体であることをELISA法により確認する。

(3) 分娩様式の選択

分娩時に外陰病変があれば帝王切開を行う。外陰病変がなくても初感染では発症より1カ月以内、再発では発症より1週以内は帝王切開を行う。初感染では1カ月以上、再発では1週以上経ていて外陰病変がなければ経膈分娩を行う。なお、新生児は出生時に目、鼻、口、耳、性器よりHSVの分離を行うとともに、臍帯血のIgG抗体、IgM抗体を測定する。7日以上は入院管理とする。

7) 再発性器ヘルペス合併妊婦の管理

妊娠中に性器ヘルペスが再発した例や、妊娠する前に再発性器ヘルペスを有している例は、どのように管理するかについてはいろいろな考え方が錯綜している。その理由は、分娩時再発例の経膈分娩による新生児ヘルペスの発症率が0～2%と報告により多少差はあるが、いずれにしてもかなり低率であるからであろう。筆者は、前述のように分娩時に再発していれば帝王切開を選択してきたが、オランダでは分娩時に再発していても経膈分娩を行っているようだし、前述のProberの報告でも再発例では新生児ヘルペスを発症することはまずないと報告しているので、分娩時に再発していても経膈分娩による新生児ヘルペス発症のリスクはかなり低いとみてよいであろう。

外陰病変があれば帝王切開を行うという考えが一般的であるが、再発はいつ起こるか判らないので、分娩時に再発させないようにするべく妊娠36週より抗ヘルペスウイルス薬を毎日服用する抑制療法を推奨する考えがある。再発抑制療法とは、妊娠36週から1日アシクロビル200mg×4

回、またはバラシクロビル500mg×2回を毎日服用する方法である。これは、非妊婦に行われている再発抑制療法の2倍量を用いている。最近、Sheffieldらは、5つの報告のメタアナリシスを行ってその効果について検証している³⁵⁾。それによると、確かに分娩時の再発や再発の前兆は減少し、したがって帝王切開例も有意に減少している。最近、米国のACOGもこの方法を推奨している³⁶⁾。アシクロビルによる新生児の副作用といわれている好中球減少もないという。

しかし、一方で分娩時に再発していても経膈分娩を行っても新生児ヘルペスは発症しないというオランダの経験や、前述のProberの報告、そして筆者も再発性器ヘルペス例についてほとんどの例で経膈分娩を行ったが新生児ヘルペスの発症例はなかったなどの経験もあり、妊娠36週からの抑制療法を全例について行うことには賛成しかねる。アシクロビルは高濃度に胎児や羊水に移行することが知られているので、1カ月にもわたる抑制療法が長期的にみて胎児へ腎機能(アシクロビルは腎より排泄される)や骨髄機能に影響がないのかやはり不安であるし、疑義を投げかけている報告もある。ただ、抑制療法は、妊娠末期に子宮頸管からのHSV分離が陽性の例や妊娠10カ月に入ってから頻繁に再発をくり返す例、そして再発を恐れて精神的に不安定になっている妊婦などにはそれなりの意義はあろう。

7. 尖圭コンジローマ

尖圭コンジローマは、ヒトパピローマウイルス(Human papilloma virus: HPV)の6型または11型の感染によって発症する。主な感染経路は性行為感染であり、若い女性に最近漸増しているので妊娠に合併することがしばしばみられる。

HPVは、皮膚・粘膜の上皮に感染し腫瘍性病変を形成するが、ウイルス血症は起きないので胎内感染することはない。

尖圭コンジローマ合併妊娠の問題は、分娩時の産道感染による母子感染である。子宮腔部・膈・外陰に尖圭コンジローマがある場合、分娩時の感

染により児に HPV 性の病変である疣贅や若年性再発性気道乳頭腫症 (Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: JORRP) を発生することがある。JORRP は気道粘膜にびまん性に形成される良性腫瘍である。声帯も含めた喉頭が最も好発部位で 96% の症例で乳頭腫が観察される。そのため、嘔声が初発症状となることが多い。形成される乳頭腫の数、大きさ、部位によっては気道閉塞を起こし致死的になることもある。

1) HPV 母子感染のリスク因子

尖圭コンジローマ合併妊婦から生まれた児が、JORRP を発症する頻度は 1~3% と報告されている³⁷⁾。HPV 母子感染のリスク因子としてあげられているものは以下の通りである。経膈分娩のほうが帝王切開分娩よりも JORRP 発症のリスクが高い³⁸⁾。尖圭コンジローマの病変が子宮腔部、腔壁、外陰に存在する場合は、ない場合よりもリスクが高く、しかも病変が腔内にあるほうが外陰部にあるよりもハイリスクである。20歳以下の若年妊婦のほうが20歳以上よりも、また初産婦のほうが経産婦よりも JORRP の発症率が高くなるといわれている³⁹⁾。母体から中和抗体の移行が母子感染を予防している可能性が示唆されている

が⁴⁰⁾。20歳以下の初産婦では20歳以上の初産婦に比べて初感染が多く、ウイルス量も多く、免疫学的に中和抗体が十分作られていないためではないかと考えられる。

2) 尖圭コンジローマ合併妊婦の管理

HPV の母子感染は産道感染であるので、分娩前に肉眼的病変を全く除去することを目指す。とくに腔内の病変は肉眼的に除去されていることが望ましい。

尖圭コンジローマの治療には、レーザー蒸散を行うのが最も良いが、液体窒素による凍結療法や電気焼灼も行われる。ポドフィリン、5-Fu 軟膏、イミキモドクリームなどの薬物療法は、妊婦には禁忌である。

分娩様式であるが、分娩前に肉眼的病変を除去できた場合は経膈分娩でよいが、腔内に尖圭コンジローマが多発している場合は帝王切開も考慮する。外陰部に小さい病変が存在する場合は、児娩出時に直接接触を避けるように絆創膏などで覆うとよい。母子感染の可能性が高いと考えられる場合は、とくに嘔声の出現に注意しつつ児を数年間耳鼻咽喉科的に追跡することが望ましい。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(監修): 妊婦・授乳婦へのインフルエンザワクチン。抗インフルエンザウイルス薬投与は? 産婦人科診療ガイドライン 産婦人科編2008, p2-26, 2008.
- 2) 日本産婦人科医会: 新型インフルエンザ罹患(疑いを含む)の妊産婦の分娩施設における対応について。日本産婦人科医会会長 寺尾俊彦, 2009年9月15日現在.
- 3) Coffey VP, Jessop WJ: Maternal influenza and congenital deformities: a prospective study. *Lancet* 2: 935-938, 1959.
- 4) Doll R, Hill AB, Sakula J: Asian influenza in pregnancy and congenital defects. *Br J Prev Soc Med* 14: 167-172, 1960.
- 5) Saxén L, Holmberg PC, Kurppa K, et al: Influenza epidemics and anencephaly. *Am J Public Health* 80(4): 473-475, 1990.
- 6) McGrath J, Castle D: Does influenza cause schizophrenia? A five year review. *Aust NZ J Psychiatry* 29(1): 23-31, 1995.
- 7) Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 2(8302): 781-784, 1982.
- 8) Ghidini A, Lynch L: Prenatal diagnosis and significance of fetal infections. *West J Med* 159(3): 366-373, 1993.
- 9) Enders G, Nickerl P, Pacher U, Miller E, et al: Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1(8600): 1445-1447, 1988.
- 10) 加藤茂孝: ウイルス感染症の新しい展開 風疹胎児感染の遺伝子診断。臨床とウイルス 22(1): 31-35, 1994.
- 11) 厚労省科学研究費補助金: 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.
- 12) 川名 尚, 大貫裕子, 西澤美香ほか: 風疹 IgM 抗体陽性妊婦の管理について。産婦人科の実際 57(4): 721-725, 2008.
- 13) 八重樫伸生: ハルボウイルス B19 の母子感染-胎児水腫の発症機能を中心に-。日本産科婦人科学会雑誌 50: 569-580, 1998.
- 14) Crane J: Parvovirus B19 infection in pregnancy.