

編集者

ふじた じろう
藤田 次郎

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）教授

執筆者（執筆順）

はやし みちお
林 三千雄

神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科・感染症科 医長

ちばな
知花なおみ

那覇市立病院内科 科部長

すずき ひろし
鈴木 宏

新潟青陵大学看護学科 教授・学部長

たてやま まさお
健山 正男

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）准教授

なべしま しげき
鍋島 茂樹

福岡大学病院総合診療部 診療部長

ふじた じろう
藤田 次郎

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）教授

みたむら けいこ
三田村敬子

ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院小児科 部長

あかいけ ひろと
赤池 洋人

川崎医科大学小児科

おうち かずのぶ
尾内 一信

川崎医科大学小児科 教授

たかくわ こういち
高桑 好一

新潟大学医歯学総合病院総合周産期母子医療センター 教授

せき まさふみ
関 雅文

長崎大学大学院医歯学総合研究科感染免疫学講座

こうの しげる
河野 茂

長崎大学病院 病院長

いしかわ じゅんいち
石川 順一

大阪市立総合医療センター救命救急センター

しおみ まさし
塩見 正司

大阪市立総合医療センター感染症センター 部長

おおつき こういち
大槻 公一

京都産業大学総合生命科学部動物生命医科学科 教授

にしむら ひでかず
西村 秀一

国立病院機構仙台医療センター臨床研究部ウイルスセンター センター長

ひが ふとし
比嘉 太

琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）講師

かわい なおき
河合 直樹

河合内科医院 院長

かしわぎせいざぶろう
柏木征三郎

国立病院機構九州医療センター 名誉院長

まつもと けいぞう
松本 慶蔵

長崎大学 名誉教授，愛野記念病院 名誉院長

わたなべ あきら
渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門 教授

いけまつ ひでゆき
池松 秀之

原土井病院臨床研究部 部長



妊婦への対応

POINT

- 妊婦は免疫的特性から、インフルエンザのハイリスクグループとされています。
- インフルエンザワクチンをはじめ、妊婦に薬剤を使用する場合、胎児への影響を考慮する必要があり、薬剤投与の必要性に関する十分な説明を行うことが重要です。
- H1N1 2009 の大流行以降、妊婦に対するインフルエンザワクチンの使用が推奨されています。
- 妊婦のインフルエンザ罹患予防、罹患した場合の重症化を予防するため、オセルタミビル、ザナミビルなどの積極的な投与が重要です。

妊婦におけるインフルエンザの診断は、基本的に非妊婦における場合と同じです。ただし、妊娠に伴いさまざまな免疫能の変化が生ずるため、妊婦がインフルエンザに罹患した場合、より重篤になることが指摘されてきました。2009年に大流行した新型インフルエンザ H1N1 2009 についても妊婦がハイリスクグループに分類されました。一方、インフルエンザに限らず、妊婦に薬剤を使用する場合には、常に胎児への影響を考慮する必要があり、治療・予防などを考えるうえで重要な点です。そこで、本項においては、妊婦におけるインフルエンザ診断にあたっての留意点や、ワクチンも含めた薬剤の使用の実際などについて解説します。

1 妊婦のインフルエンザ罹患に関する留意点

妊婦のインフルエンザの診断は、基本的に通常の患者に対する診断と変わることはありません。2009年に大流行したH1N1 2009の妊娠との関連を解析したLouieらの報告¹⁾では、症状については咳93%、発熱91%、咽頭痛41%、呼吸促拍41%、筋肉痛41%などであり、妊婦に特徴的な症状はないことが指摘されています。ただし、妊婦では免疫的な変化が生じていることから、より重篤になりやすいことが指摘されていますが、以下にその点について解説します。

妊婦は同種移植片とみなすことのできる胎児を体内に宿しており、胎児胎盤系の免疫的受容のため、さまざまな免疫的变化が生じていることが以前から指摘されています(図1)。初期の研究では妊娠中に増加するヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)や黄体ホルモンなどに若干の免疫抑制作用があることが

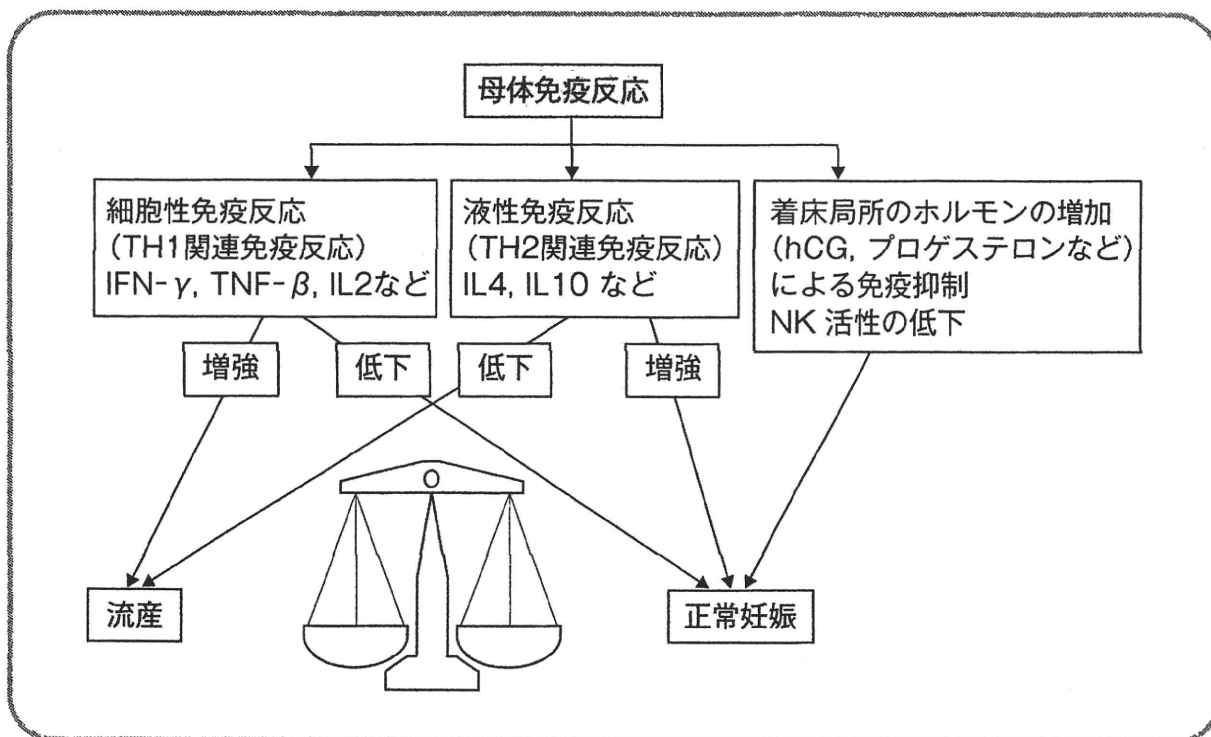


図1 妊娠中の免疫的变化

TH1, TH2 バランスについて：正常妊娠では細胞性免疫を誘導する1型ヘルパーT細胞(TH1)が低下し、液性免疫を誘導する2型ヘルパーT細胞(TH2)が優位となることが重要である。

(高桑好一：化学療法の領域 25：2082-2083, 2009より引用)

報告されています²⁾。また、細胞性免疫能に関して、非特異的マイトージェンに対する反応性の低下³⁾、natural killer 細胞の機能の低下⁴⁾など、末梢血リンパ球の機能低下が指摘されています。その後の研究により、妊娠が免疫的にうまく継続するには、母体の胎児胎盤系に対する積極的な免疫応答が重要であるという immunotrophic theory (免疫刺激説) が提唱され、これに関連して、細胞性免疫を誘導する 1 型ヘルパー T 細胞 (TH1) に対し、液性免疫を誘導する 2 型ヘルパー T 細胞 (TH2) が優位になることが重要であることが指摘されています⁵⁾。

一般的に、インフルエンザも含めウイルス感染が生じた場合、細胞性免疫誘導物質が感染防御に働くことが指摘されており^{6,7)}、妊娠中には、細胞性免疫を誘導する TH1 細胞系が抑制された状態にあり、また NK 細胞活性も低下していることなどから、インフルエンザウイルスに対する感染を起こしやすく、発症した場合免疫的防御機構の低下から重症化しやすいことが指摘されてきました。

季節性インフルエンザに関しては、以下のような報告があります。すなわち、Neuzil らはインフルエンザの流行時における妊婦の入院加療を要する割合について検討し、分娩終了後の女性と比較し、妊娠中期では 1.4 倍、妊娠後期では 4.7 倍であることを観察しています⁸⁾。また、Mullooly らは、疫学調査により同年代の非妊娠女性と比較し、妊婦では 2.3 倍インフルエンザに罹患しやすいことを報告しています⁹⁾。

このような季節性インフルエンザに関する経験から、2009 年の H1N1 2009 の大流行においても妊婦がインフルエンザのハイリスクグループであることが指摘され、注意が喚起されました。実際、海外の報告ではこのことが示されています。すなわち、Jamieson らは 2009 年 4 月から約 2 カ月間に報告された H1N1 2009 による死亡症例 45 例のうち 6 例が妊婦であり、いずれも合併症を認めない症例であったことを報告しています¹⁰⁾。さらに最近 Louie らは、米国カリフォルニア州での H1N1 2009 感染妊婦に関する解析を行っています¹⁾。それによれば、94 例の妊婦、8 例の褥婦、137 例の非妊婦 (生殖可能年齢にある婦人) で重症化あるいは死亡した症例について検討を行い、妊婦・褥婦 102 例中 8 例 (7.8%)、非妊婦 137 例中 17 例 (12.4%) の死亡例を認めており有意差は認めませんでした。しかし、特徴的なこととして、合併症を有する割合が非妊娠婦人では 60% であるのに対し、

妊婦・褥婦では33%であり、妊婦・褥婦の場合は合併症がない症例でも重症化しやすいことを明らかにしています。

幸い、日本においては、H1N1 2009の大流行において妊婦で特に重篤化しやすいという現象は認められませんでした。これは、厚生労働省、日本産科婦人科学会などから適宜、予防、治療に関するガイドラインが提示され¹¹⁾、臨床の場において適切な対応がなされた結果であると考えられます。

2 妊婦におけるインフルエンザの予防・治療

2009年のH1N1 2009の大流行を契機に、妊婦のインフルエンザ罹患に対する対応が大きく変わりました。従来の季節性インフルエンザについては、妊娠中のワクチン接種に関しては医療の現場で躊躇するような傾向が認められました。すなわち、従来のインフルエンザワクチンの添付文書では「妊婦には使用しないことを原則とし」との文言があり、妊婦に強く勧めるという状況ではありませんでした。H1N1 2009の大流行を契機に、添付文書の記載も改められ、妊婦に積極的にワクチンの接種を勧めるような状況になっています。また、抗インフルエンザ薬の服用についても同様の傾向がみられます。昨年のH1N1 2009の大流行時に提示されたガイドラインをもとに、妊婦のインフルエンザ罹患の予防・治療について説明します。基本的には今後流行が予想される新しい型のインフルエンザも含めてインフルエンザが流行したときが問題になると考えられますが、そのような場合の対応のサマリーを図2にまとめて示しました。

a. インフルエンザの予防

インフルエンザの予防で最も重要なことはワクチンの接種です。季節性インフルエンザに関し、CDCでは約2,000人の妊婦がインフルエンザワクチンを受け、出生した児の異常との間に因果関係は認められなかったとの報告を行っています¹²⁾。日本産科婦人科学会は産婦人科診療ガイドラインの中で、「インフルエンザワクチンの母体および胎児への危険性は妊娠全期間を通じて極めて低いと説明し、ワクチン接種を希望する妊婦には接種してよい」としています¹³⁾。インフルエンザワクチンの添付文書の説明では上述のように、

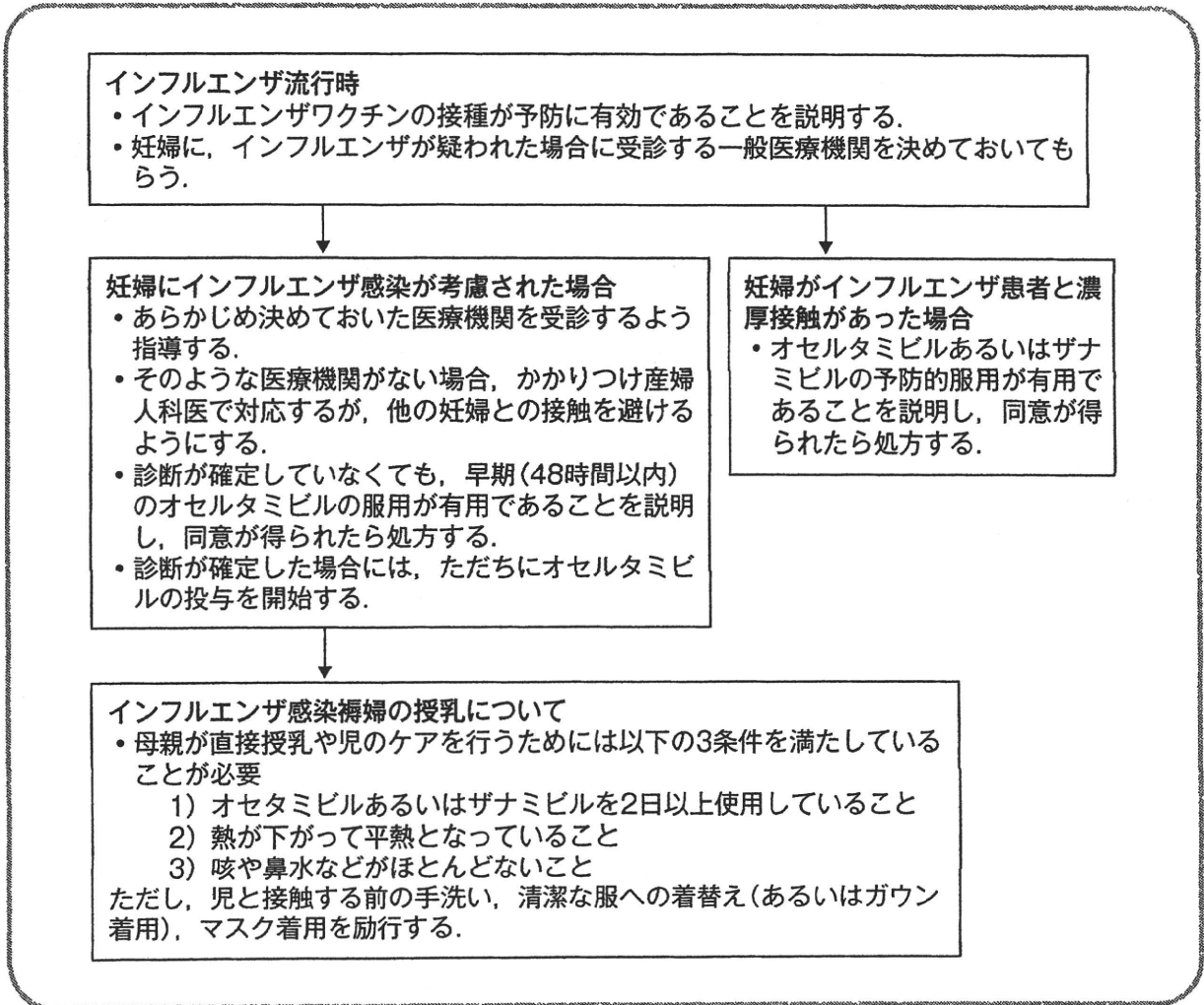


図2 妊婦・褥婦のインフルエンザ罹患への対応

従来「妊婦には使用しないことを原則とし」との文言がありました。2009年のH1N1 2009の大流行に伴い、同年10月「有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用する」と変更され、実質的に妊婦へのH1N1 2009ワクチンの接種が推奨される状況となり、実地臨床の場において妊婦はH1N1 2009ワクチン接種の優先対象者として接種が行われました。また、チメロサル添加ワクチンについては「妊娠中の接種に関する安全性は確立していない(使用経験がない)ので妊婦または妊娠している可能性のある婦人への接種は推奨されない」と記載されていましたが、現在は、非添加ワクチンと同様の記載となっています。表1に季節性インフルエンザ、新型インフルエンザ双方の添付文書の抜粋を示しましたが、ともに「有益性投与」となっており、妊娠予定の女性、妊婦ともに積極的に予防接種を勧めてよいと判断され

表1 インフルエンザワクチン、抗インフルエンザ製剤の妊産婦、褥婦に対する使用上の注意

	妊婦、産婦への使用	褥婦への使用
季節性インフルエンザワクチン（インフルエンザワクチン「S北研」シリンジ）	妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。	記載なし
新型インフルエンザワクチン（A型インフルエンザHAワクチンH1N1「S北研」シリンジ）	妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。	記載なし
オセルタミビルリン酸塩	妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。）	授乳婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。（ヒト母乳中へ移行することが報告されている。）
ザナミビル水和物	妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎盤通過性が報告されている。）	授乳婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。（授乳婦に対する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。）
ペラミビル水和物	妊娠又は妊娠している可能性のある婦人に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットで胎盤通過性、ウサギで流産および早産が報告されている。）	授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。（ラットで乳汁中に移行することが報告されている。）

ます。

また、妊婦のインフルエンザ対策として重要なことは、罹患する前に、インフルエンザに罹患した場合に受診する一般医療機関を決めておいてもらうことです。

b. 妊婦がインフルエンザ患者と濃厚な接触を持った場合

この場合、発症予防としてオセルタミビル(タミフル[®])の予防的服用が有効であることを説明し、同意を得たうえで処方を行います。オセルタミビルおよびザナミビル(リレンザ[®])の予防的投与、治療的投与の実際を表2に示しました¹⁾。予防的投与は薬剤の添付文書にも記載されていますが、保険適用外となることに注意が必要です。参考として両薬剤の妊産褥婦に関する添付文書の記載を表1に示しました。

c. 妊婦にインフルエンザ罹患が疑われる場合あるいは罹患した場合

妊婦のインフルエンザ罹患が疑われた場合、産婦人科への直接受診は避けさせ、あらかじめ決めておいてもらった一般医療機関への早期受診を勧めます。その際には事前に電話連絡をするよう指導し、また、マスク着用のうえ、受診することを勧めます。一般医療機関へのアクセスが困難と判断される場合には、かかりつけ産婦人科医が対応することとなりますが、院内感染予防に十分な配慮が必要です。

表2 抗インフルエンザ薬の予防投与と治療投与の実際

オセルタミビル：

予防のための投与：75mg 錠 1日1錠。

治療のための投与：75mg 錠 1日2回。

日本の薬剤添付文書では、治療には上記量を5日間投与、予防には上記量を7～10日間投与となっている。

ザナミビル：

予防のための投与：10mg を1日1回吸入。

治療のための投与：10mg を1日2回吸入（計20mg）。

日本の薬剤添付文書では、治療には上記量を5日間吸入、予防には上記量を10日間吸入となっている。

注：予防投与の効果は、これらを使用している期間のみである。

V 妊婦への対応

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)オセルタミビル服用開始が重症化予防に有効であること」を伝え、同意を得て処方します。

妊婦にインフルエンザ感染が確認された場合、ただちにオセルタミビルを投与します。すでに述べたように、妊婦は基礎疾患がある患者と同等以上に重症化ハイリスク群と考えられているので、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には簡易検査の結果いかんにかかわらず同意後、躊躇なくオセルタミビルを投与することが重要です。

最近、静注用抗インフルエンザ薬であるペラミビル(ラピアクタ®)が臨床応用可能となりました。表 1 に本剤の妊産婦への投与に関する添付文書の記載を示しましたが、いわゆる有益性投与薬剤であり使用は可能と思われませんが、現在のところ妊婦への使用に関する報告はあまり認められません。

d. 褥婦がインフルエンザに罹患した場合の授乳について

母乳を介した新型インフルエンザ罹患の可能性は現在のところ知られていません。しかし、母親が直接授乳や児のケアを行うために図 2 に示された 3 条件が揃っていることが必要とされています。3 条件を満たさない場合には、母児は別室とし、搾乳した母乳を健康な第三者が児に与えるよう指導することが重要です。

日本では、H1N1 2009 の罹患により重篤化した妊婦の報告はほとんど認められませんでした。これは、積極的なワクチン接種、適切に発出されたガイドラインに沿った診療がなされたこと、などによるものと判断されますが、今後新たなインフルエンザのパンデミックが生じた際にも、今回の経験が生かされるものと考えられます。

文 献

- 1) Louie JK et al : Severe 2009H1N1 influenza in pregnant and post-partum women in California. N Engl J Med 362 : 27-35, 2010
- 2) Kanazawa K et al : The suppressive effect of human chorionic gonadotropin and human placental lactogen on lymphocyte

- response to PHA *in vitro*. Acta Med Biol 25 : 155-158, 1978
- 3) Fujisaki S et al : Cell-mediated immunity in human pregnancy : Changes in lymphocyte reactivity during pregnancy and postpartum. Microbiol Immunol 23 : 899-907, 1979
 - 4) Okamura K et al : Natural killer cell activity during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 149 : 396-399, 1984
 - 5) Raghupathy R : Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. Immunol Today 18 : 478-482, 1997
 - 6) Samuel CE : Antiviral actions of interferons. Clin Microbiol Rev 14 : 778-809, 2001
 - 7) 清水一史, 黒田和道 : インフルエンザウイルス感染細胞における宿主遺伝子の発現. ウイルス 54 : 189-196, 2004
 - 8) Neuzil KM et al : Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 148 : 1094-1102, 1998
 - 9) Mullooly JP et al : Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. Public Health Rep 101 : 205-211, 1986
 - 10) Jamieson DJ et al : H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet online article, July 29, 2009
 - 11) http://www.jsog.or.jp/news/h1n1_index.html
 - 12) CDC : Prevention and control of influenza: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR 55 (RR-10) : 11-12, 2006
 - 13) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 (編) : 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2008, CQ102 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? 日本産科婦人科学会事務局, 東京, p25-26, 2008

インフルエンザの 最新知識 Q&A 2010

パンデミック H1N1 2009
第一波を振り返って

新潟大学名誉教授／新潟青陵大学看護学科教授 鈴木 宏 編
長崎大学名誉教授／伴帥会愛野記念病院名誉院長 松本 慶蔵

Ⓜ 医薬ジャーナル社



14. 臨床像は？：産科

Answer 1. 妊婦の免疫的特性と H1N1 2009 感染



妊婦は、一種の同種移植片ともいうべき胎児を体内に抱えており、免疫的に特異な状況にある。従来から、妊婦では細胞性免疫能の低下、ナチュラルキラー細胞活性の低下などが指摘されている^{1, 2)}。季節性インフルエンザに関しては、同年代の非妊娠女性と比較し、2.3 倍罹患しやすいこと³⁾、インフルエンザの流行時において入院加療を要する割合が 4.7 倍となること⁴⁾などの報告があり、妊婦で重症化しやすいことが指摘されている。

このような背景から、2009 年の H1N1 2009 の大流行においても妊婦がハイリスク群とされ、注意が喚起された。幸いにもわが国においては、H1N1 2009 感染による妊婦の重篤化例の報告は殆ど認められなかったが、米国では妊婦でより重篤化しやすいことが指摘されている^{5, 6)}。

Jamieson らは、2009 年 4 月 15 日から約 2 カ月間に CDC により報告された H1N1 2009 による死亡症例 45 例のうち 6 例が妊婦であり、いずれも合併症を認めない症例であることを報告している⁵⁾。さらに 2010 年 1 月 Louie らは、米国カリフォルニア州での H1N1 2009 感染妊婦に関する解析結果を報告した⁶⁾。すなわち 94 例の妊婦、8 例の褥婦、137 例の非妊婦(生殖可能年齢にある婦人)で重症化あるいは死亡した症例についての解析を行っている。それによれば、妊婦・褥婦 102 例中 8 例(7.8%)、非妊婦 137 例中 17 例(12.4%)の死亡例を確認しており有意差は認めなかったが、特徴的なこととして、合併症を有する割合が非妊娠婦人では 60%であるのに対し、妊婦・褥婦では 33%であり、妊婦・褥婦の場合、合併症がない症例でも重症化しやすいことを明らかにしている。症状については咳 93%、発熱 91%、咽頭痛 41%、呼吸速拍 41%、筋肉痛 41%などであり、妊婦に特徴的な症状はないことを併せて報告している。

2. 妊婦に H1N1 2009 感染が疑われた場合の対応

H1N1 2009 の大流行に対し、厚生労働省、各学会などから対応のためのガイドラインが発出され、頻回に更新されていった。妊婦・褥婦の H1N1 2009 感染に関しては、日本産科婦人科学会からガイドラインが提示されている。2009 年 9 月 7 日付の日本産科婦人科学会の「妊婦もしくは褥婦に対しての新型インフルエンザ (H1N1) 感染に対する対応 Q & A」を要約すると以下のようになる⁷⁾。

- 妊婦には新型インフルエンザワクチンの有用性について説明し、接種の必要性を理解してもらうよう努める。
- 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)オセルタミビルリン酸塩(以下、タミフル[®])服用開始が重症化予防に有効であること」を伝える。受診する病院についてはあらかじめ決めておくよう指導する。
- 産婦人科の直接受診は避けさせ、地域の一般病院への早期受診を勧める。その際には事前に電話連絡をするよう指導しておく。その場合、マスク着用の上受診することを勧める。一般病院へのアクセスが困難と判断される場合、かかりつけ産婦人科医が対応する。ただし、院内感染予防に十分配慮する。
- 妊婦に A 型インフルエンザ感染が確認されたら、直ちにタミフル[®]を投与する。妊婦には「発症後 48 時間以内のタミフル[®]服用開始(確認検査結果を待たず)が重症化防止に重要」と伝える。新型インフルエンザであっても、簡易検査でしばしば A 型陰性の結果となることに注意が必要。妊婦は、基礎疾患がある患者と同等以上に重症化ハイリスク群と考えられているので、周囲の状況や患者の症状からインフルエンザが疑われる場合には、簡易検査の結果如何にかかわらず、同意後、躊躇なくタミフル[®]を投与する。
- 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(タミフル[®]、あるいはザナミビル水和物吸入剤〔以下、リレンザ[®]〕)の予防的服用を開始する。
- 抗インフルエンザ薬(タミフル[®]、あるいはリレンザ[®])の胎児に与える影響

について、2007 年の CDC の報告には「抗インフルエンザ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」との記載がある。また、わが国の薬剤添付文書では“有益性を考慮して使用する薬剤”となっている。

● 抗インフルエンザ薬の予防投与と治療投与の実際 (CDC の推奨)

① タミフル[®]

予防投与：75 mg 錠 1 日 1 錠

治療のための投与：75 mg 錠 1 日 2 回

わが国の薬剤添付文書では、治療には上記量を 5 日間投与、予防には上記量を 7～10 日間投与となっている。

② リレンザ[®]

予防投与：10 mg を 1 日 1 回吸入

治療のための投与：10 mg を 1 日 2 回吸入 (計 20 mg)

わが国の薬剤添付文書では、治療には上記量を 5 日間吸入、予防には上記量を 10 日間吸入、となっている。

なお、予防投与の効果は、これらを使用している期間のみである。

● 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現在のところ知られていない。しかし、母親が直接授乳や児のケアを行うためには、以下の 3 条件が揃っていることが必要。

① タミフル[®] あるいはリレンザ[®] を 2 日間以上服用していること。② 熱が下がって平熱となっていること。③ 咳や鼻水が殆どないこと。ただし、児と接触する前の手洗い、清潔な服への着替え(あるいはガウン着用)、マスク着用の励行を指導する。3 条件を満たさない場合には、母児は別室とし、搾乳した母乳を健康な第三者が児に与えるよう指導する。

.....

以上、日本産科婦人科学会の提示した妊婦と新型インフルエンザに関する Q & A を要約したが、HP⁷⁾ を参照し詳細を把握することが重要である。

3. 妊婦に対するインフルエンザワクチンの接種

季節性インフルエンザに関しCDCでは、約2,000人の妊婦がインフルエンザワクチンを受け、出生した児の異常との間に因果関係は認められなかったとの報告を行っている。ただし、弱毒生ワクチンは妊婦には使用しないよう指摘されている。

日本産科婦人科学会は産婦人科診療ガイドラインの中で、「インフルエンザワクチンの母体および胎児への危険性は妊娠全期間を通じて極めて低い」と説明し、「ワクチン接種を希望する妊婦には接種してよい」としている⁸⁾。インフルエンザワクチンの添付文書の説明では、従来「妊婦には使用しないことを原則とし」との文言があったが、2009年10月「有益性が危険性を上回ると判断される場合に使用する」と変更され、実質的に妊婦へのH1N1 2009 ワクチンの接種が推奨される状況となり、実地臨床の場において妊婦は、H1N1 2009 ワクチン接種の優先対象者として接種が行われた。ただし、チメロサル添加ワクチンについては「妊娠中の接種に関する安全性は確立していない（使用経験がない）ので妊婦または妊娠している可能性のある婦人への接種は推奨されない」と記載されている。

既に述べたように、わが国では、H1N1 2009 感染により重篤化した妊婦の報告は殆ど認められなかった。これは、積極的なワクチン接種、発刊されたガイドラインに沿った適切な診療がなされたこと、などによるものと判断される。今後新たなインフルエンザのパンデミックが生じた際にも、今回の経験が活かされるものと考えられる。

(高桑 好一)

References

- Lai CW, Chan RC, Cheng AF, Sung JY, Leung JW. Common bile duct stones: a cause of chronic salmonellosis. *Am J Gastroenterol* 1992;**87**:1198–1199.
- Crawford RW, Gibson DL, Kay WW, Gunn JS. Identification of a bile-induced exopolysaccharide required for *Salmonella* biofilm formation on gallstone surfaces. *Infect Immun* 2008;**76**:5341–5349.
- Joseph CA, Palmer SR. Outbreaks of *Salmonella* infection in hospitals in England and Wales 1978–87. *Br Med J* 1989;**298**:1161–1164.
- Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: II. Duration of excretion following infection with non-typhi *Salmonella*. *Rev Infect Dis* 1984;**6**:345–356.

S.H. Tan^{a,*}
 J. Lawler^b
 K. Foster^b
 L. Hall^a
 D. Talbot^c
 N. Torpey^c
 M. Raza^a
 F.K. Gould^a

^aMicrobiology and Infection Control Department, Freeman Hospital, Newcastle Upon Tyne, UK

^bHealth Protection Agency–North East, Newcastle upon Tyne, UK

^cRenal and Transplant Medicine, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne, UK

* Corresponding author. Address: Microbiology and Infection Control Department, Freeman Hospital, Newcastle Upon Tyne, UK. Tel.: +44 1912336161; fax: +44 1912231224. E-mail address: sihuei@doctors.org.uk (S.H. Tan)

Available online 09 April 2010

© 2009 The Hospital Infection Society. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.jhin.2009.11.016

Pseudo outbreak of *Burkholderia cepacia* in vaginal cultures and intervention by hospital infection control team

Madam,

Burkholderia cepacia has been increasingly recognised as a nosocomial pathogen and has been cultured from clinical devices in the hospital environment. Since it is highly resistant to disinfectants such as chlorhexidine gluconate and benzalkonium chloride, it may act as an opportunistic pathogen especially in immunocompromised patients.^{1,2} We describe a nosocomial outbreak of *B. cepacia* in vaginal secretions that occurred in patients attending our hospital.

Niigata University Medical and Dental Hospital is a tertiary care university teaching hospital with 810 beds and tertiary care in Niigata, Japan. The obstetric ward has 22 beds, and the gynaecology ward has 35 beds. There are about 30 obstetricians and gynaecologists in our hospital, and about 100 outpatients come to the outpatient ward per day. Each week, trends in bacterial isolation as well as all drug-resistant bacteria detected in our hospital are discussed by the infection control team. In April and May 2003, a report from the medical laboratory division showed that the detection frequency of *B. cepacia* was increasing in obstetrics and gynaecology-related vaginal specimens. In order to decide whether these results constituted an outbreak, the monthly positive rate, mean positive rate and SD of *B. cepacia* in vaginal cultures for the past two years were investigated retrospectively. On the basis of the medical laboratory division records from January 2001 to December 2002, 178 episodes of *B. cepacia* vaginitis occurred among 2499 patients. The highest monthly incidence of vaginal cultures positive for *B. cepacia* was seen in September 2001 (14.2%) and the lowest was seen in January 2002 (0%). The average positivity rate was 7.1% and the SD was 4.7%. An outbreak was defined as a positive rate +2 SD above

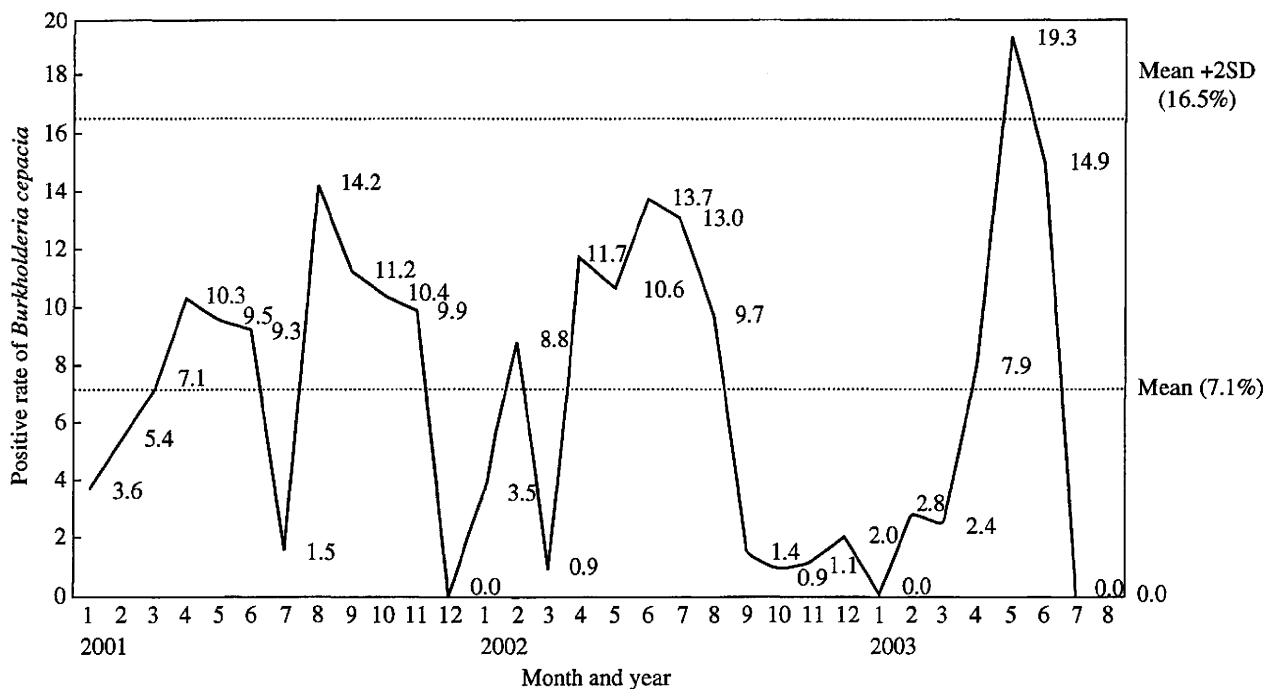


Figure 1. *Burkholderia cepacia*-positive rate in the Niigata University Medical and Dental Hospital. The range of the incidence of *B. cepacia* positives for the years 2001–2002 was 0–14.2%, with an average of 7.1%. The SD was 4.7% so that the incidence level of an outbreak would be 16.5% (the average rate + 2 SD). The positive rate increased from April and was above the threshold in May 2003. It was judged that there was possibility of an outbreak.

the average of the past two years (16.5%). In May 2003, *B. cepacia* was detected in 17 (19.3%) of 88 patients (Figure 1); therefore we concluded that an outbreak had occurred. In the patients in whom *B. cepacia* was detected, however, subjective symptoms such as fever, an increase of discharge or objective symptoms such as increases in C-reactive protein or white blood cells were not detected.

Environmental research was carried out to investigate the common source of infection. There were ten irrigators at outpatient and inpatient wards in our hospital. The benzalkonium chloride solution in all the irrigators was cultured. Next, undiluted solutions of benzalkonium chloride and the distilled water used for preparation were cultured. A total of nine environmental samples were collected. *B. cepacia* was cultured from all irrigators whereas *Pseudomonas aeruginosa* was not cultured from any. *B. cepacia* was also detected in the unopened 0.02% benzalkonium chloride liquid prepared in our hospital. In addition, *B. cepacia* was not grown from undiluted benzalkonium chloride and distilled water manufactured in our hospital.

We stopped using irrigators immediately. When patients needed vagina disinfection, we used commercially available 0.25% inverted soap. Examining hands or vaginal speculi were moistened with saline when we performed pelvic or speculum examinations. By stopping use of the irrigators and using commercial 0.025% benzalkonium chloride, no more *B. cepacia* was found in patient specimens.

We had used exclusive containers for the 0.02% benzalkonium chloride prepared in our hospital. We washed them with heat-disinfected distilled water after returning from each ward before filling, but we did not dry the containers each time. The benzalkonium chloride solution in all irrigators in each ward had been exchanged once a week. The exchange method was such that fresh solution was poured into the irrigator after discarding old solution and rinsing gently. Therefore, we suspect that the 0.02% benzalkonium chloride prepared in our hospital for pelvic examinations was the common source of *B. cepacia* infection. We considered that *B. cepacia* had colonised the container and increased within containers or irrigators, and that the patient's vagina had been exposed to *B. cepacia* at the time of an internal examination. After use of irrigators had been stopped at each ward and commercial benzalkonium chloride had been adopted, *B. cepacia* was not seen. We use saline for internal examinations and there are no clinical problems without using irrigators.

We should not overestimate the ability of a disinfectant to prevent nosocomial infection, and prohibition of any additional antiseptics should be mandatory. Moreover, as a prompt intervention measure against infection at the time of the outbreak was useful for preventing further cases, it seems that surveillance of vaginal culture results should be considered for early detection of an outbreak.

Conflict of interest statement

None declared.

Funding sources

None.

References

1. Sobel JD, Hashman N, Reiherz G, Merzbach D. Nosocomial *Pseudomonas cepacia* infection associated with chlorhexidine contamination. *Am J Med* 1982;73: 183–186.
2. Frank MJ, Schaffner W. Contaminated aqueous benzalkonium chloride. An unnecessary hospital infection hazard. *J Am Med Assoc* 1976;22: 2418–2419.

T. Serikawa^{a,b,*}
S. Kobayashi^b
T. Tamura^b
M. Uchiyama^b
H. Tsukada^b
K. Takakuwa^a
K. Tanaka^a
M. Ito^b

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, Niigata University
Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

^bDivision of Infection Control and Prevention, Niigata University
Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

* Corresponding author. Address: 1-754 Asahimachi-dori,
Chuo-ku, Niigata City 951-8510, Japan. Tel.: +81 25 227 2320;
fax: +81 25 227 0789.

E-mail address: takehiro-s@med.niigata-u.ac.jp (T. Serikawa)

Available online 01 May 2010

© 2009 The Hospital Infection Society. Published by Elsevier Ltd.
All rights reserved.

doi:10.1016/j.jhin.2009.11.013

Are open box gloves clean enough to perform vaginal examinations?[☆]

Madam,

In most obstetric offices in the USA, vaginal examinations are performed with single-use open box gloves. Once that same patient is in a labour ward, vaginal examinations are performed with single-packaged sterile gloves. As the fiscal and environmental costs of modern healthcare are reviewed, interest in using open box gloves in the inpatient setting has developed. Ignac Semmelweis demonstrated that the best-known route of infection in hospitals is via direct contact from healthcare workers.¹ Hand washing is fundamental to infection control. Compliance with mandatory institutional hand-washing guidelines is moderate at best.^{2–4} This, along with the generalised fear of infection in labour, has led to routine sterile glove use. A review of the medical literature found no data regarding glove choice for women in labour. In this pilot study, our aim was to evaluate a sample of open box gloves found in labour and delivery as potential fomites. These gloves are used by staff for patient care outside of vaginal examinations. We hypothesised that open box gloves would not be contaminated with major pathogens.

To test this hypothesis, a representative glove was sampled from in-use boxes from ten labour and delivery rooms. The gloves were removed with sterile forceps and placed in a sterile specimen bag. Sterile broth medium was then poured into the bag and the fluid was agitated around all surfaces of the glove. The sampled glove was then removed and the fluid incubated. A packaged sterile glove was sampled in a similar fashion as a negative control. As a positive control, each labour and delivery room that had a glove sampled also had aerobic cultures obtained from the room computer keyboard and mouse using a sterile swab, that was immersed in transport medium, then plated out in the laboratory. Following 48 h incubation, broth specimens were plated on colistin nalidixic acid and

[☆] Results presented at the 29th Annual Meeting of the Society of Maternal Fetal Medicine, The Pregnancy Meeting, San Diego, California, 29 January 2009.

Increased pulsatility of the ductus venosus blood velocity in the first trimester is associated with the delivery of small for gestational age or low birth weight infants

Miwa Tsuchiya, Akira Kikuchi, Koichi Takakuwa and Kenichi Tanaka

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

Abstract

Aim: To determine the relationship between ultrasound findings during the first trimester and obstetrical outcomes.

Methods: A retrospective cohort study was carried out on 516 women who underwent ultrasound examination between 12 and 14 gestational weeks.

Results: The reduced crown-rump length, biparietal diameter, femur length (Z-score < -1 and -1.5) and increased umbilical artery pulsatility index (>90th and 95th percentile) were not associated with poor obstetrical outcomes. A ductus venosus pulsatility index greater than the 90th percentile was associated with aneuploidy, small for gestational age and low birth weight infants.

Conclusion: Increased pulsatility in the ductus venosus is associated with increased risk for chromosomal abnormality in early pregnancy. Here we show that increased pulsatility is also linked to fetal growth restriction.

Key words: ductus venosus, fetal growth restriction, first trimester, low birth weight, small for gestational age.

Introduction

Ultrasound examinations during the first trimester have had several important clinical consequences, such as the diagnosis of missed miscarriage, accurate dating of pregnancy, early diagnosis of major anomalies and screening for trisomy 21 and other forms of aneuploidy.¹ Recently, some reports have suggested that fetal growth restriction may occur in the first trimester and are associated with the delivery of small for gestational age (SGA) infants.²⁻⁴ Increased nuchal translucency (NT) and abnormal ductus venosus (DV) flow in the first trimester have been reported to be associated with aneuploidy, cardiac defect and other fetal abnormalities.⁵⁻¹⁰ Therefore, ultrasound examination during the first trimester has been increasingly regarded as more important than before. In our hospi-

tal, all of the pregnant subjects had undergone ultrasound examination as screening between 12 and 14 gestational weeks (GW). In this study, we analyzed the relationship between ultrasound findings and obstetrical outcomes.

Methods

This retrospective cohort study was approved by the Ethics Committee of Niigata University. All singleton pregnant women who were under the care of Niigata University Medical and Dental Hospital between December 2003 and September 2006 ($n = 614$) underwent ultrasound examination between 12 and 14 GW (first trimester scan). The study population was a mixture of low-risk and high-risk pregnant women, including referrals.

Received: February 21 2009.

Accepted: January 7 2010.

Reprint request to: Dr Akira Kikuchi, Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-754 Asahimachi-dori, Niigata City, Niigata 951-8510, Japan. Email: no4achy@med.niigata-u.ac.jp

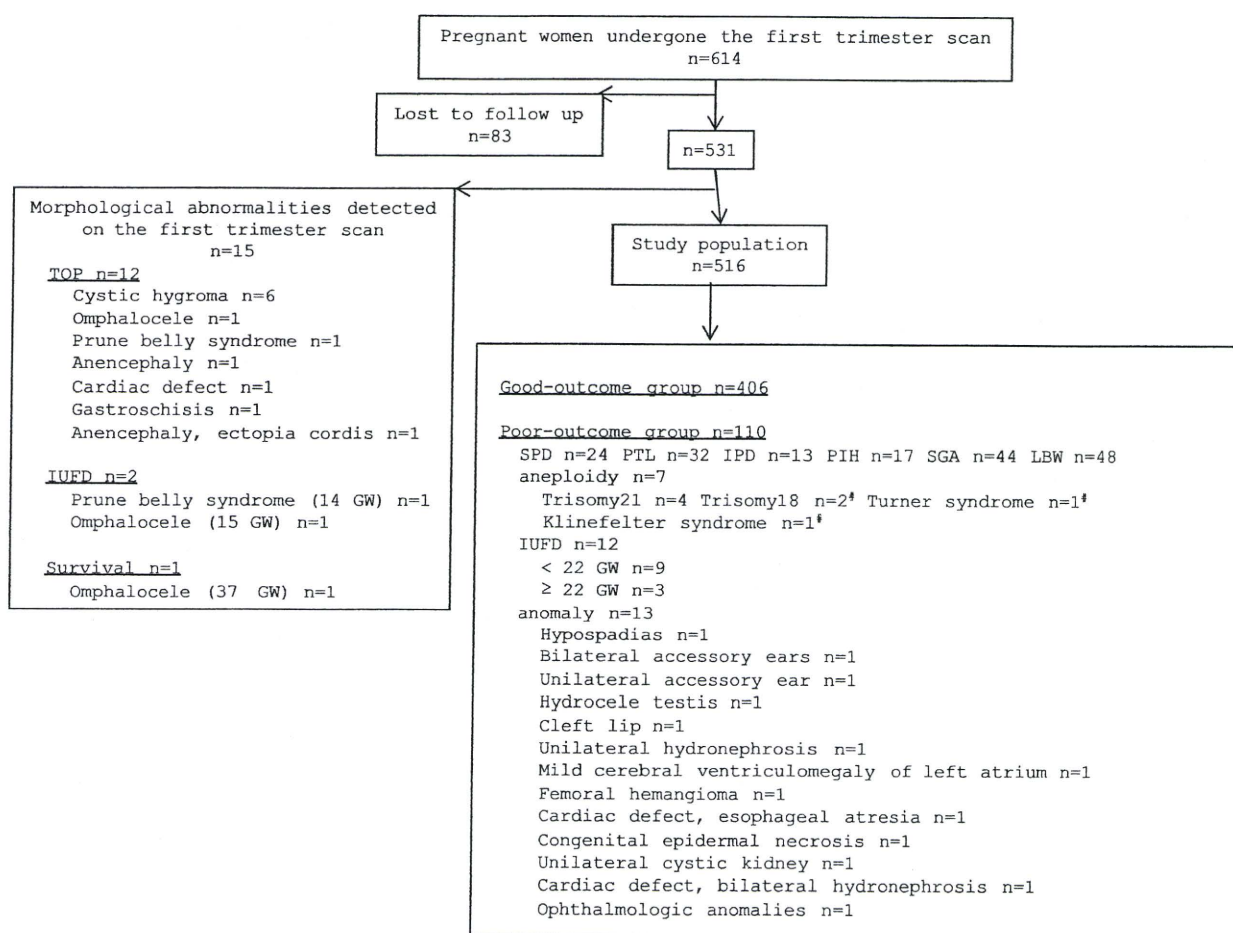


Figure 1 Study design. GW, gestational week; IPD, iatrogenic preterm delivery; IUFD; intrauterine fetal death; LBW, low birth weight; PIH, pregnancy-induced hypertension; PTL; preterm labor; SGA, small for gestational age; SPD, spontaneous preterm delivery; TOP; termination of pregnancy; #, cases resulting in TOP (n = 4).

We gathered data on gestational age at delivery, birth weight, fetal anomalies and aneuploidy, mode of delivery, whether occurrence of preterm labor (PTL) had required any treatment, and pregnancy-induced hypertension (PIH) from the hospitals where the women had delivered (our hospital and other hospitals). A normal infant was defined as one who was born after 37 GW with an appropriate birth weight (≤ 90 th percentile, ≥ 10 th percentile) and no congenital abnormalities. Those who had not been suspected of having anomalies or aneuploidy prenatally were judged by physical examinations and observed for approximately one month as to whether they were normal or not. Eighty-three women were lost to follow-up and the data of 531 patients could be obtained. Of those 531 women, morphological abnormalities (excluding

increased NT), were detected in 15 fetuses during the first trimester scan. These 15 patients were excluded from the study; therefore, 516 patients were finally enrolled in the study (Fig. 1) and their characteristics are presented in Table 1. Poor outcome was defined as the occurrence of spontaneous preterm delivery (SPD), PTL, iatrogenic preterm delivery (IPD) or PIH, and delivery of an infant with SGA, low birth weight (LBW), aneuploidy or anomaly. SPD is defined as delivery at less than 37 GW as a result of PTL or preterm rupture of membranes. IPD is defined as induced preterm delivery at less than 37 GW as a result of intrauterine fetal growth restriction (IUGR), intrauterine fetal death (IUFD), non-reassuring fetal status or maternal conditions such as PIH, placenta previa and placental abruption. PIH was diagnosed where there

Table 1 Characteristics of the study population (*n* = 516)

	<i>n</i>	%	Median	Range
Maternal age at delivery (years)			32	19–45
Parity				
Nulliparous	270	52.3		
Parous	246	47.7		
Gestational days at scan			95	84–104
Abortion†	13	2.5		
Delivery‡				
Emergency cesarean section	52	10.3		
Elective cesarean section	50	9.9		
Vaginal delivery	401	79.7		
Birth weight (g)‡			3070	455–4302
Non-obstetrical complications				
Gastrointestinal disorders	4	0.8		
Connective tissue disorders	9	1.7		
Heart diseases	1	0.2		
Cerebrovascular disorders	1	0.2		
Hematological disorders	4	0.8		
Chronic hypertension	6	1.2		
Asthma	17	3.3		
Thyroid disorders	15	2.9		
Diabetes mellitus	11	2.1		
Gynecologic disorders	72	14.0		
Psychiatric disorders	8	1.6		
Epilepsy	8	1.6		
Renal disorders	9	1.7		
Obstetrical complications				
Rhesus blood group incompatibility	5	1.0		
Gestational diabetes mellitus	4	0.8		
Cervical incompetency	2	0.4		
Placental abruption	2	0.4		
Placenta previa	1	0.2		

†Abortion means termination of pregnancy and intrauterine fetal death before 22 gestational weeks; ‡Cases resulting in abortion were excluded.

was systolic blood pressure higher than 140 mmHg and/or diastolic blood pressure higher than 90 mmHg after 20 GW. SGA is defined as birth weight less than the 10th percentile of the Japanese standard. LBW is defined as birth weight less than 2500 g. Amniocentesis for fetal karyotyping was offered to the pregnant women who would be at least 35 years old on the expected day of delivery, for those who had previously carried a fetus with aneuploidy, had a chromosomal translocation, had a partner with chromosomal translocation, had a fetus with NT greater than 3 mm or who had major structural defects identified by ultrasound examination. Neonatal karyotyping was offered to infants who had multiple structural defects or the appearance of aneuploidy.

The gestational age was determined by the last menstrual period and ascertained by a crown-rump length (CRL) of between approximately 14 mm and 41 mm. The gestational age was altered by CRL mea-

surement when estimated to be more than 7 days earlier than the date of the last menstrual period. The ultrasound examination routinely included measurement of the CRL, biparietal diameter (BPD), femur length (FL), NT, umbilical artery (UA) pulsatility index (PI) and ductus venosus pulsatility (DVPI). Umbilical artery pulsatility index (UAPI) = (peak systolic velocity – end-diastolic velocity)/time-averaged maximum velocity, DVPI = (peak systolic velocity – velocity during atrial contraction)/time-averaged maximum velocity. The first trimester scans were performed transabdominally using a Voluson 730 Expert (GE Medical System, Milwaukee, WI, USA). NT measurement was performed according to the method described by Nicolaides.¹ An NT value of ≥ 3 mm was considered abnormal. The DV can be identified, preferably near the midsagittal plane where it leaves the portal sinus to join the inferior vena cava. The direction of flow was confirmed by color Doppler imaging.