

新しい核酸抽出法を用いた LAMP 法による 単純ヘルペスウイルスの検出

Detection of *herpes simplex virus* DNA by the Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) method combined with a novel nucleic acid extraction method : "Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE)"

東出誠司 ¹⁾	保坂憲光 ¹⁾	太田嘉則 ¹⁾
Satoshi HIGASHIDE	Norimitsu HOSAKA	Yoshinori OTA
川名 尚 ²⁾	西澤美香 ²⁾	神田秀俊 ¹⁾
Takashi KAWANA	Mika NISHIZAWA	Hidetoshi KANDA

性器の単純ヘルペスウイルス (HSV-1、HSV-2) 感染の検出と型判別のために、新規核酸抽出法 Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE 法) と LAMP 法を組み合わせた新しい核酸検出系 PURE-LAMP 法を構築したので報告する。

PURE 法によりピペット操作や遠心操作を行う必要なく、検体ぬぐい液から核酸を抽出し、その抽出液で乾燥状態の LAMP 試薬を溶解し増幅を行うことで目的遺伝子の検出と型判別が 1 時間以内で完了した。ウイルス培養法と比較した結果、新鮮分離株を用いた検出感度では PURE-LAMP 法の方が高感度であった。また、臨床検体 15 検体を用いて特異性についても比較したところ結果は一致した。

PURE-LAMP 法はウイルス分離培養法よりも感度が高く型判別が可能であり、検出までの時間を大幅に短縮できる優れた検査方法であると考えられる。

We report a novel nucleic acid detection/typing system for herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2), using a combination of a nucleic acid isolation method, namely Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE), and the loop-mediated amplification (LAMP) method (PURE-LAMP). Virus nucleic acid was extracted from a swab specimen by the PURE method, and the extract was directly applied to a dry-up LAMP reagent. The whole process from sample preparation to gene amplification and detection/typing was completed within one hour. In a sensitivity study using freshly isolated herpes simplex virus, the sensitivity of the PURE-LAMP method was slightly higher than that of the viral culture. When this system was applied to 15 clinical specimens, which consisted of 5 HSV-1 positive, 5 HSV-2 positive and 5 negative specimens, the results completely agreed with those of the viral culture. From a clinical point of view, the PURE-LAMP method is thought to be very useful, because it is a simple procedure, and results can be obtained in a short time.

Key words : Loop-mediated isothermal amplification (LAMP), Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE), Genital Herpes, Herpes simplex virus type 1 and type 2

1) 栄研化学株式会社生物化学研究所 : Biochemical Research Laboratory, Eiken Chemical CO., LTD.

2) 帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University Faculty of Medicine Mizonokuchi Hospital

平成22年3月10日受付、平成22年4月7日掲載決定

(〒329-0114) 栃木県下都賀郡野木町野木143 栄研化学株式会社生物化学研究所 東出誠司

緒言

性器ヘルペスウイルス感染症患者数は STD の定点把握の一つとして 2006 年まで増加傾向にあり、有効な抗ヘルペスウイルス薬があるため臨床的に正確な診断が必要とされている¹⁾。治療には、原因ウイルスである単純ヘルペスウイルス (HSV) の検出だけでなく型判別が再発の予後を推定する上で重要である²⁾。診断には蛍光抗体法やウイルス分離培養法などが用いられているが、蛍光抗体法は感度が低くウイルス分離培養法は時間を要するため実際に適用できる症例は限られている。そのため、短時間で検出が可能で検出感度と特異性が高い遺伝子検査が有効と考えられ、PCR 法や LAMP 法³⁾による検出系とその有用性が報告されてきた⁴⁾⁻⁷⁾。しかし、遺伝子検査は煩雑な核酸の抽出・精製工程が必要であり、そのことが検査の簡易・迅速化の障害となり臨床現場での実用化が困難であった。

そこでわれわれは、簡易な核酸抽出法である Procedure for Ultra Rapid Extraction (PURE 法：栄研化学

森ら 論文投稿中)と、迅速で特異性の高い LAMP 法とを組み合わせ、ピペット操作が不要で簡易且つ迅速な HSV-1 と HSV-2 の遺伝子検出および型判別系を構築したので報告する。

対象と方法

1. 検体からの核酸抽出—PURE 法—

PURE 法は、専用容器を用いることにより、従来の遺伝子抽出・精製に必要とされた煩雑なピペット操作や高速遠心分離操作を行わずに、簡易且つ迅速に核酸を抽出できるように開発された核酸抽出法である。

抽出操作は、アルカリ変性剤を含む前処理容器に検体を添加してウイルスを溶解させた後、ウイルス溶解液を吸着剤入りチューブに添加して攪拌し、LAMP 反応阻害物を吸着剤に吸着させた。その吸着剤入りチューブの側面を押すことにより、乾燥した剤型の LAMP 法試薬 (以下、LAMP 乾燥試薬) を含む反応チューブに直接、核酸抽出液を滴下した (Fig. 1)。

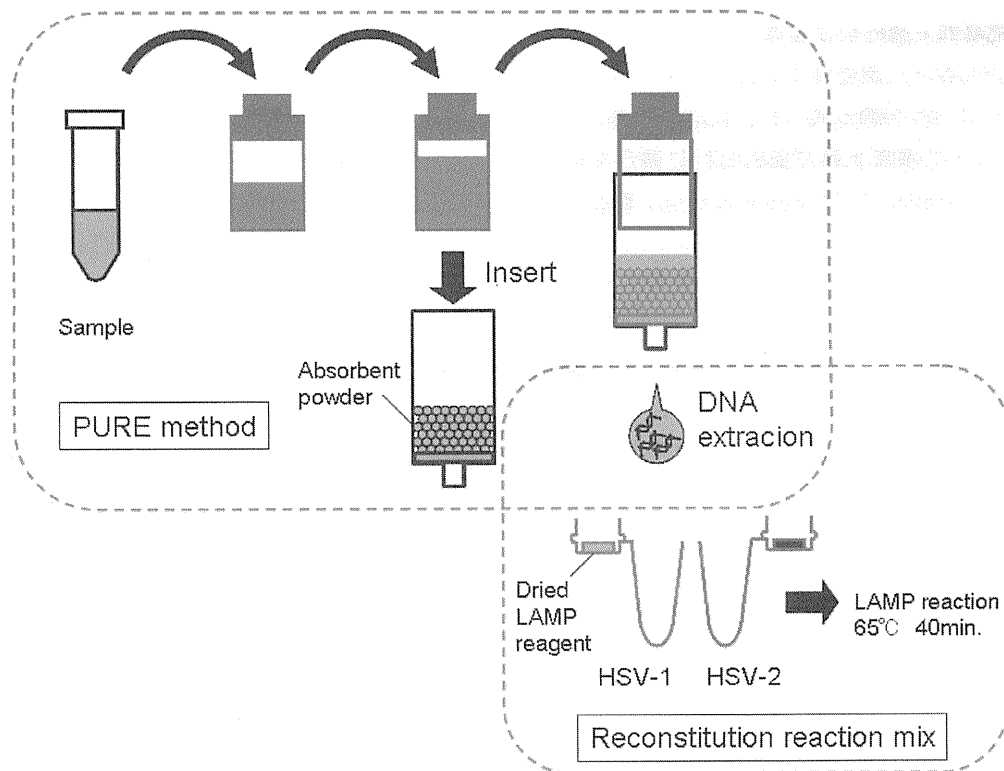


Fig. 1 Schematic diagram illustrating the PURE & LAMP procedure

また、PURE 法の阻害物除去効果を確認するため、核酸抽出を行わずに検体を精製水で 6 倍希釈し直接 LAMP 試薬に添加する方法と比較した (Direct-LAMP 法)。

2. LAMP プライマー

HSV-1 検出用プライマーは、US4 遺伝子領域を標的遺伝子として設計を行った。また、HSV-2 検出用プライマーは、UL10 遺伝子領域を標的遺伝子として設計を行った。プライマーはすべて Primer Explorer Ver. 4.0⁸⁾ を用いて設計した。

3. LAMP 乾燥試薬

LAMP 乾燥試薬は、HSV-1 又は HSV-2 検出用プライマー、基質および酵素を含む LAMP 試薬を、反応チューブの蓋部分で乾燥を行い付着させた。LAMP 乾燥試薬の溶解は、PURE 法によって調製された核酸抽出液を、吸着剤入りチューブから直接 30 μ l 滴下して行った。滴下量については、乾燥試薬の付着したチューブについているラインを目安にすることで定量的に行うことが可能である。

4. LAMP 反応条件と陽性判定基準

Loopamp リアルタイム濁度測定装置 (テラメックス社) を用い、65°C で 40 分間反応した。判定は、遺伝子増幅による 0.1 以上の濁度上昇が認められた場合を陽性とし、検出された時間を Tt (Threshold time) 値とした⁹⁾。

5. 感度試験

LAMP 法の感度試験には、HSV-1/2 検出系ともに標的遺伝子領域を挿入したプラスミド DNA を用い、その希釈液で乾燥試薬を溶解して 6 重測定し検出限界を測定した。

また、新鮮分離 29 株 (HSV-1 15 株、HSV-2 14 株) の 10 倍希釈系列を作製し、ウイルス培養法との感度比較についても併せて行った。ウイルス培養法は、新鮮分離株の希釈系列を R-66 細胞に 4 ウェルずつ接種して 37°C 5%CO₂ 条件下で培養を行い、細胞に変性が認められた場合 (CPE: cytopathic effect)、陽性と判定した。ウイルス培養法では 4 ウェルすべてに CPE が認められたものを (+)、1~3 ウェルの場合 (±)、未検出を (-)

とした。LAMP 法は、培養法と同一ウイルス量となるように調製したウイルス希釈液を用い、PURE 法にて抽出後、乾燥試薬にて測定を行った。100%の検出率を (+)、100%に満たない検出を (±)、未検出を (-) とした。

6. 臨床検体測定

子宮頸管と外陰部の病変部から採取したぬぐい液 15 例を、精製水に懸濁し検体として用いた。検体はウイルス分離培養後、FITC 標識抗 HSV モノクローナル抗体を用いて蛍光染色し、同定と型の決定を行い、[HSV-1 陽性、HSV-2 陰性] 5 例、[HSV-1 陰性、HSV-2 陽性] 5 例、[HSV-1 陰性、HSV-2 陰性] 5 例と判定された。使用した検体量は、ウイルス分離培養法と PURE-LAMP 法にはいずれも 500 μ l の検体を用いた。

PURE 法で抽出した HSV-1 および HSV-2 核酸抽出液を用いてそれぞれの試薬に対する特異性試験も併せて行った。

成績

1. 感度試験

プラスミド DNA を用いた LAMP 法感度試験では、HSV-1 は 4 コピー/テスト、HSV-2 は 6 コピー/テストまで 100%の検出率であった (Table 1、Fig. 2)。コピー数が減少すると共に検出時間が遅くなったが、40 分以内に増幅が確認された。

Table 1 LAMP sensitivity test

Conc. copies/test	HSV-1		HSV-2	
	Tt	%Positive	Tt	%Positive
0	N.D.	0.0%	N.D.	0%
2	35.0	33.3%	37.4	50%
4	21.3	100%	30.2	66.6%
6	22.8	100%	30.3	100%
8	22.2	100%	28.2	100%
10	19.8	100%	30.2	100%
10 ²	16.6	100%	23.0	100%
10 ³	15.2	100%	20.5	100%
10 ⁴	14.2	100%	19.0	100%
10 ⁵	13.1	100%	16.9	100%
10 ⁶	12.4	100%	16.0	100%

Tt: threshold time; N.D.: Not detected

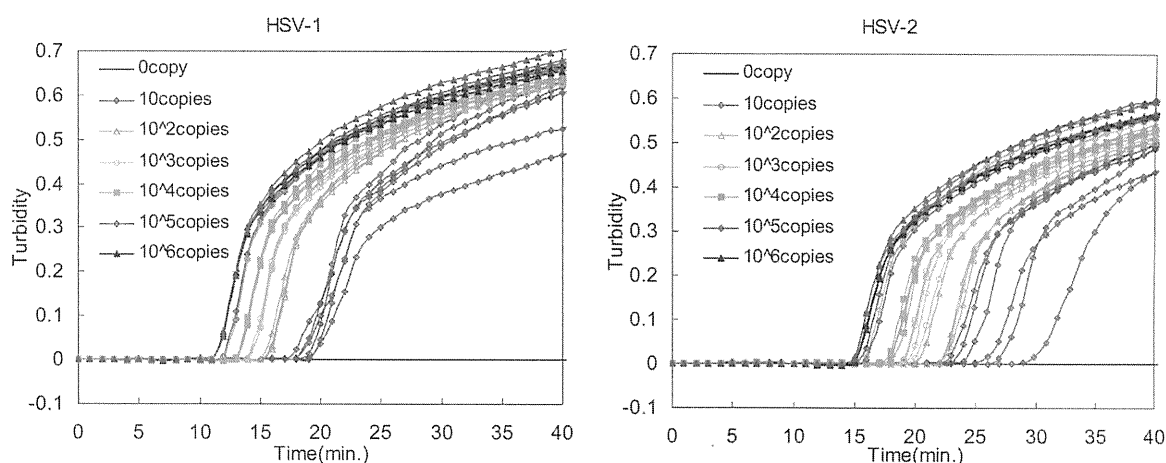


Fig. 2 LAMP amplification curve

新鮮分離株を用いた感度試験では、新鮮分離株 29 株を用いて PURE-LAMP 法 (n=3) とウイルス培養 (n=4) の検出感度を比較した (Table 2)。HSV-1 では、PURE-LAMP 法ではすべての株で 10^{-4} 希釈液まで 100% の検出率であり、ほとんどの株でウイルス培養より PURE-LAMP 法の方が 10~100 倍高い感度を示した。HSV-2 についても同様の結果であり、ほとんどの株で PURE-LAMP 法が培養法と比べて 10~100 倍検出感度が高かった (Table 3)。

2. 臨床検体測定

臨床検体を PURE-LAMP 法と Direct-LAMP 法で比較評価した (Table 4)。Direct-LAMP 法では、HSV-1 陽性 5 検体と HSV-2 陽性 5 検体の内、それぞれ子宮頸管より採取した 1 検体を検出できなかったが、PURE-LAMP 法では検出できた。PURE-LAMP 法の検出結果はウイルス分離培養法の結果と完全に一致した。PURE-LAMP 法の検出時間は HSV-1 で平均 13.6 分、HSV-2 は平均 16.8 分であった。Direct-LAMP 法はすべての検体で PURE-LAMP 法より Tt 値が遅れていた。HSV-1 と HSV-2 の間で交差性も見られなかった。

考 察

従来の核酸抽出法では煩雑なピペット操作や高速遠心分離操作が必要であり、臨床現場での遺伝子検査の実行が困難であったが、今回開発した PURE 法では専用容器

を用いることでピペット操作や高速遠心分離操作なしで簡易且つ迅速に核酸を抽出できる。また LAMP 反応試薬を乾燥試薬にすることで、直接反応試薬に核酸抽出液を添加・溶解して遺伝子増幅反応を開始することが可能になり、試薬準備を簡易にした。LAMP 法に PURE 法を組み合わせることで、子宮頸管あるいは外陰部ぬぐい液検体の HSV-1 と HSV-2 の簡易且つ迅速な遺伝子検出と型判別がより容易になった。鋳型抽出と測定準備に要する時間は 1 検体あたり 10 分以内、LAMP 反応時間が 40 分であるため、検体採取から検出までが 1 時間以内で可能となり、迅速診断として有用な測定法であると考えられる。

試薬性能は、LAMP 法でプラスミド DNA の検出感度が HSV-1 は 4 コピー/テスト、HSV-2 は 6 コピー/テストであり、PCR 法も含め現在報告されている遺伝子検査^{7),10),11)}、のなかでも高感度である。また新鮮分離株の希釈試験の結果から、HSV-1 と HSV-2 の検出に関して PURE-LAMP 法はウイルス培養法と比べて検出感度は同等以上であると考えられた。さらに、PURE-LAMP 法では HSV-1 と HSV-2 間での交差反応性は認められないことから、プライマーの特異性は高く、型判別が可能であることが示唆された。従来の蛍光抗体法による病原検出検査は、性器ヘルペスのような病変が小さい場合は非常に感度が悪いという欠点があった。一方、ウイルス分離培養法では感度は良いが時間を要する等の欠点があり、迅速に同定と型判別することは困難であった。HSV の型を調べることは、性器ヘルペスの再発の予後を推定

Table 2 Comparison of sensitivity between LAMP and Viral Culture (HSV-1)

No.	Dilution of seed virus	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸
1	PURE-LAMP	+	+	+	-	-	-
	Viral culture	+	+	±	-	-	-
2	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	+	±	±	-	-	-
3	PURE-LAMP	+	+	+	+	-	-
	Viral culture	+	+	±	±	-	-
4	PURE-LAMP	+	+	±	-	-	-
	Viral culture	±	-	-	-	-	-
5	PURE-LAMP	+	+	±	-	-	-
	Viral culture	+	±	-	-	-	-
6	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	+	+	±	-	-	-
7	PURE-LAMP	+	+	+	-	-	-
	Viral culture	+	±	-	-	-	-
8	PURE-LAMP	+	+	+	-	-	-
	Viral culture	±	±	-	-	-	-
9	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	+	+	-	-	-	-
10	PURE-LAMP	+	+	+	+	±	-
	Viral culture	+	+	±	-	-	-
11	PURE-LAMP	+	+	+	+	±	-
	Viral culture	+	+	±	-	-	-
12	PURE-LAMP	+	+	+	+	-	-
	Viral culture	+	+	±	-	-	-
13	PURE-LAMP	+	+	+	-	-	-
	Viral culture	+	-	-	-	-	-
14	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	+	-	-	-	-	-
15	PURE-LAMP	+	+	+	-	-	-
	Viral culture	±	-	-	-	-	-

+ : LAMP ; detection rate 100%, Viral culture ; CPE* positive 100%
 ± : LAMP ; detection rate less than 100%, Viral culture ; CPE positive less than 100%
 - : LAMP ; not detected, Viral culture ; CPE negative
 *CPE : cytopathic effect

Table 3 Comparison of sensitivity between LAMP and Viral culture (HSV-2)

No.	Dilution of seed virus	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸
16	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	+	+	+	-	-	-
17	PURE-LAMP	+	+	+	-	-	-
	Viral culture	+	±	-	-	-	-
18	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	+	+	±	-	-	-
19	PURE-LAMP	+	+	+	-	-	-
	Viral culture	+	±	-	-	-	-
20	PURE-LAMP	+	+	-	-	-	-
	Viral culture	+	-	-	-	-	-
21	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	±	-	-	-	-	-
22	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	+	+	±	±	-	-
23	PURE-LAMP	+	+	+	±	-	-
	Viral culture	+	+	-	-	-	-
24	PURE-LAMP	+	+	+	+	±	-
	Viral culture	+	+	+	±	±	-
25	PURE-LAMP	+	+	+	+	±	-
	Viral culture	+	+	±	-	-	-
26	PURE-LAMP	+	+	±	-	-	-
	Viral culture	+	+	±	-	-	-
27	PURE-LAMP	+	+	+	+	±	-
	Viral culture	+	+	+	±	-	-
28	PURE-LAMP	+	+	+	+	-	-
	Viral culture	+	±	±	-	-	-
29	PURE-LAMP	+	+	+	-	-	-
	Viral culture	±	-	-	-	-	-

+: LAMP; detection rate 100%, Viral culture; CPE positive 100%

±: LAMP; detection rate less than 100%, Viral culture; CPE positive less than 100%

-: LAMP; not detected, Viral culture; CPE negative

Table 4 Comparison of sensitivity and specificity among viral culture, PURE-LAMP and Direct-LAMP using clinical specimens

Type	Patient	Sample	Viral culture result	PURE-LAMP				Direct-LAMP			
				HSV-1		HSV-2		HSV-1		HSV-2	
				Tt	result	Tt	result	Tt	result	Tt	result
HSV-1	541	V	+	14.2	+	N.D.	-	16.9	+	N.D.	-
	542	C	+	12.8	+	N.D.	-	16.2	+	N.D.	-
	567	V	+	12.5	+	N.D.	-	28.5	+	N.D.	-
	568	C	+	14.4	+	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-
	649	V	+	14.2	+	N.D.	-	18.4	+	N.D.	-
HSV-2	317	C	+	N.D.	-	16.3	+	N.D.	-	N.D.	-
	491	V	+	N.D.	-	17.2	+	N.D.	-	30.1	+
	492	C	+	N.D.	-	17.8	+	N.D.	-	33.2	+
	635	V	+	N.D.	-	16.9	+	N.D.	-	25.2	+
	871	V	+	N.D.	-	16.2	+	N.D.	-	23.7	+
negative	471	V	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-
	472	C	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-
	476	C	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-
	526	V	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-
	527	C	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-	N.D.	-

V: specimen from the vulva

C: specimen from the uterine cervix

Tt: threshold time; N.D.: Not detected

する上で有用であり、本試薬を用いることにより型判別が容易になった。

PURE 法の必要性を検証するために、臨床検体を直接 LAMP 反応液に供して HSV DNA を検出する Direct-LAMP 法と PURE-LAMP 法の比較を行った。その結果、Direct-LAMP 法では検出時間の遅れや偽陰性を示す検体が認められたが、PURE-LAMP 法はウイルス分離培養法との判定結果が完全に一致し、臨床検体での検出感度と特異性は培養法と同等と考えられた。このことから、PURE 法では検体由来の阻害物を効率よく除去できたと推察され、したがって本法の対象検体である子宮頸管あるいは外陰部ぬぐい液では PURE 法での前処理が必要であると考えられた。

今回の評価に使用したウイルス培養法陰性検体からは PURE-LAMP 法では HSV-1 と HSV-2 は全く検出されず、ウイルス分離培養法との乖離は見られなかった。しかし、本法は高感度であり、性器に無症候で排泄される少量の HSV DNA を検出する可能性もあるため今後

検体数を増やして検討する必要がある。

以上、簡易且つ迅速な PURE-LAMP 法は検体からの HSV-1 と HSV-2 の検出結果がウイルス分離培養法と一致しており、煩雑な操作が不要であるため臨床現場で使用可能な遺伝子検査法が構築できると考えられる。

本報告は、日本性感染症学会第 22 回学術大会(京都府 2009 年 12 月 13 日)に発表したものに加筆修正したものである。

文 献

- 1) 川名 尚: 性器ヘルペスウイルス感染症 (性器ヘルペス). 日性感染症会誌, 2009; 20(1): 45-49.
- 2) 性感染症診断・治療ガイドライン 2008; 病状とその鑑別診断; 潰瘍性病変. 日性感染症会誌, 2008; 19(1) (supp): 18-23.
- 3) Notomi, T, Okayama, H, Masubuchi, H, Yonekawa, T,

- Watanabe, K, Amino, N, et al. : Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000 ; 28 : E63.
- 4) Wald, A, Huang, ML, Carrell, D, Selke, S, Corey, L : Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces : comparison with HSV isolation in cell culture. *J. Infect. Dis.* 2003 ; 9 : 1345-1351.
- 5) Enomoto, Y, Yoshikawa, T, Ihira, M, Akimoto, S, Miyake, F, Usui, C, et al. : Rapid Diagnosis of Herpes Simplex Virus Infection by a Loop-Mediated Isothermal Amplification Method. *J. Clin. Microbiol.* 2005 ; 43 : 951-955.
- 6) Kaneko, H, Iida, T, Aoki, K, Ohno, S, Suzutani, T : Sensitive and Rapid Detection of Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus DNA by Loop-Mediated Isothermal Amplification. *J. Clin. Microbiol.* 2005 ; 43 : 3290-3296.
- 7) 塚越静香, 川名 尚, 西澤美香, 金子久俊, 西井 修, 錫谷 達夫 : Loop-mediated isothermal amplification(LAMP) 法による性器ヘルペス迅速診断. *日性感染症会誌*, 2006 ; 17(1) : 104-109.
- 8) <http://primerexplorer.jp/>
- 9) Mori, Y, Nagamine, K, Tomita, N, Notomi, T : Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001 ; 289 : 150-154.
- 10) Julie, B, Andreas, N, Belinda, B, Elise, W, Geoff, H, Tuckweng, K : Detection and subtyping of Herpes simplex virus in clinical samples by LightCycler PCR, enzyme immunoassay and cell culture. *BMC. Microbiology.* 2002 ; 2 : 12-19.
- 11) Heide, R, Ariane, B, Jana, D, Thomas, G, Klaus, K : Clinical Validation of a New Triplex Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay for the Detection and Discrimination of Herpes simplex Virus types 1 and 2. *J. Mol. Diagn.* 2008 ; 10 : 361-367.

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率るといわれている。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樞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。麻疹、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、とくに分娩時で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ろう。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化するために、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年日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つたにもかかわらず、その接種率が非常に低かつたことがある。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して、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

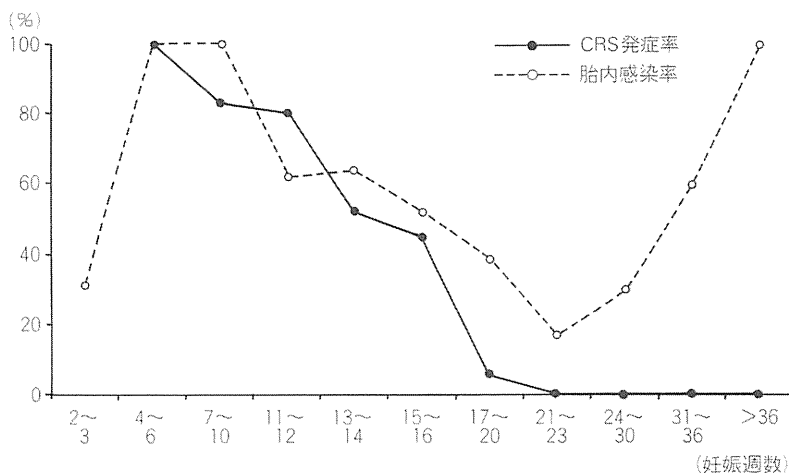


図1 風疹の母体感染時期と胎内感染率とCRS発症率 (Miller Eら: Lancet, 1982⁷⁾による)

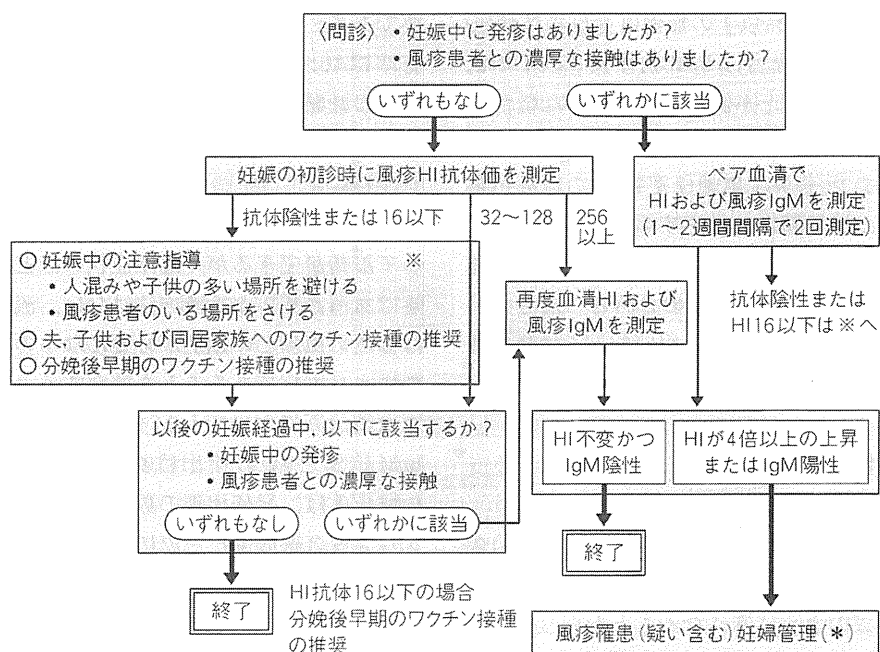


図2 風疹に関して妊娠女性への対応診療指針

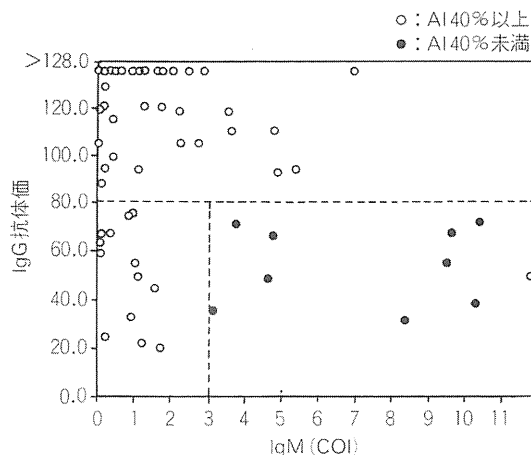


図3 風疹IgM抗体IgG抗体価の分布とAI値の関連

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¹⁰⁾。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。流行時期が重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¹⁰⁾。流産胎児の3%にHPV-B19が検出されたとの報告もある¹⁰⁾。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%にも及ぶと考えると、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¹⁰⁾。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

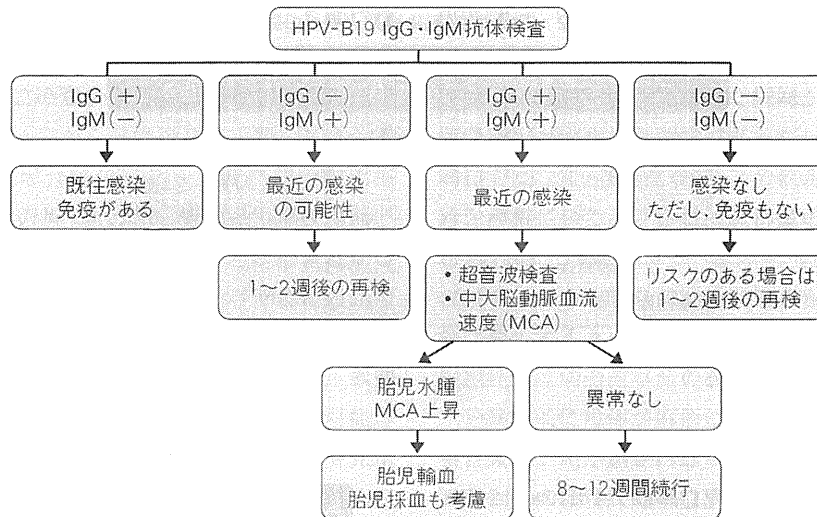


図4 母体が発症したり濃厚接触したときの管理法

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と報告している¹⁹⁾。

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)
	21~36週	0%(0/475)	1.7%(6/345)
	暴露後 VZIG 投与	0%(0/97)	0%
帯状疱疹		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 trimesters でく1%, 2st trimesters で2%, 3st trimesters 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⁾。

帯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。最近開発された帯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、帯状疱疹では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

妊娠中の水痘帯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、乳児期帯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
・乳児帯状疱疹	20

(Gershon AA, 2006²⁰⁾による)

本田らにより CVS 児の報告がある²²⁾。乳児期の帯状疱疹は、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帯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

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ふ重大な疾患である。

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

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)

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張圧痛がみられ、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

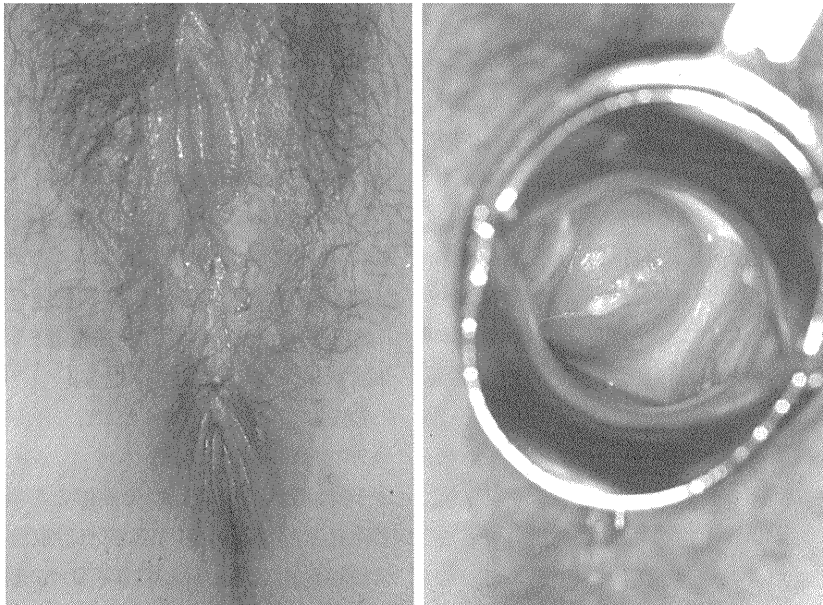


写真1 HSV-1による妊娠8カ月の初感染初発例
多発性の浅い潰瘍がみられる子宮頸管からもHSV-1が分離された。