

1

2 **None of the authors have any conflicts of interest to declare.**

3

4

5 **Figure legends**

6 Figure 1 According to the administrative divisions in Japan, percentages of facilities having

7 maternal screening for *Toxoplasma gondii* in 2011

8

Accepted Article

1 **REFERENCES**

- 2 Azuma H, Takanashi M, Kohsaki M, Sato H, Ishimaru F, Yamada H. 2010.
3 Cytomegalovirus seropositivity in pregnant women in Japan during 1996-2009. J Jpn Soc
4 Perin Neon Med 46: 1273-1279. (in Japanese)
5
6 Guideline for Obstetrical Practice in Japan 2011; Tokyo, Japan: Kyorinsha, 10p. (in
7 Japanese)
8
9 Kamiya K. 2013. Maternal and Child Health Statistics of Japan. Tokyo: Mothers' &
10 Children's Health Organization. p. 22-23.
11
12 Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani
13 T. 2011. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples
14 collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. BMJ Open 1:
15 e000118.
16
17 Nishikawa A, Ryosaka M, Kitajima Y, Sugawara M, Yamada H. 2006. Seroprevalence rates
18 of *Toxoplasma gondii* in pregnant women of Hokkaido. J Hokkaido Obstet Gynecol Soc 51:
19 20-22. (in Japanese)

1
2 Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, Nakayama H, Hojo S, Kakinoki S, Nakata M, Yasuda T,
3 Ikenoue T, Kojima T. 2012. Anti-Toxoplasma antibody prevalence, primary infection rate,
4 and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. Clin
5 Vaccine Immunol 19: 365-367.

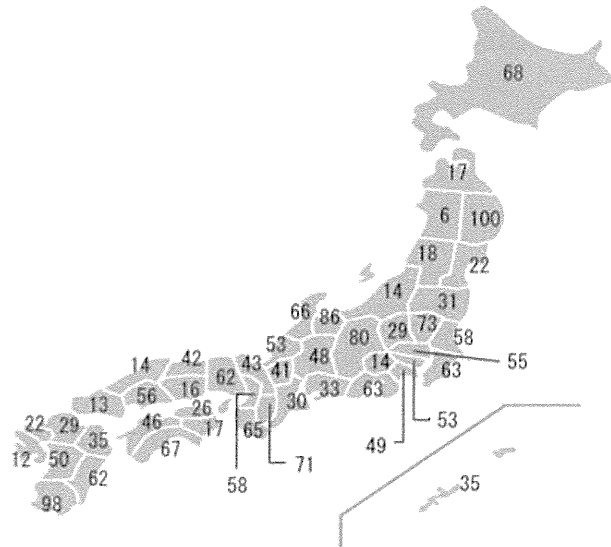
6
7 The SYROCOT study group. 2007. Effectiveness of prenatal treatment for congenital
8 toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 369: 115-122.

9
10 Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, Tanaka-Taya K,
11 Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H;
12 for the Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases. 2013. Clinicoepidemiologic
13 status of mother-to-child infections: A nationwide survey in Japan. Pediatr Infect Dis J 32:
14 699-701.

15
16 Yamada H, Nishikawa A, Yamamoto T, Mizue Y, Yamada T, Morizane M, Tairaku S,
17 Nishihara J. 2011. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG
18 avidity and multiplex nested PCR methods. J Clin Microbiol 49: 2552-2556.

19

Figure 1 According to the administrative divisions in Japan, percentages of facilities having maternal screening for *Toxoplasma gondii* in 2011



cga_12044_f1

1
2
3

Table 1 The scale of 1,990 obstetric facilities where replied to the questionnaire

The scale of facilities	Number of facilities	Percentage
General hospitals with NICU	302	15.2
General hospitals without NICU	455	22.9
Obstetric hospitals with >19 beds	107	5.4
Obstetric clinics with \leq 19 beds	1,126	56.6

NICU: Neonatal intensive care unit

cga_12044_t1

Table 2 The state of maternal blood screening for mother-to-child infections in 2011

Pathogen	Not performed	Screening in mothers who desire	all mothers	Percentage of facilities with screening in all mothers
Cytomegalovirus	1879	15	90	4.5
<i>Toxoplasma gondii</i>	961	59	962	48.5
Rubella virus	12	4	1951	99.2
<i>Treponema pallidum</i>	0	2	1966	99.9
Human immunodeficiency virus	4	2	1962	99.7
Human T cell leukemia virus type 1	3	1	1964	99.8
Hepatitis B virus	0	1	1967	99.9
Hepatitis C virus	4	0	1964	99.8

cga_12044_t2

Table 3 The frequency and time of maternal blood screening during pregnancy

Pathogen	Once				Unknown	Twice	Three times	Unknown
	1 st trimester	2 nd trimester	3 rd trimester	1 st + 2 nd /3 rd trimesters		1 st + 2 nd + 3 rd trimesters		
Cytomegalovirus	72	0	0	3	6	2	7	
<i>Toxoplasma gondii</i>	752	1	0	36	12	2	159	
Rubella virus	1945	0	0	0	4	0	2	
<i>Treponema pallidum</i>	1916	2	0	0	46	0	2	
Human immunodeficiency virus	1930	10	2	0	18	0	2	
Human T cell leukemia virus type I	1410	472	70	0	7	0	5	
Hepatitis B virus	1916	4	0	0	45	0	2	
Hepatitis C virus	1914	14	1	0	33	0	2	

cga_12044_t3

●教育講演●

鵜の目鷹の目，フクロウの目—サイトメガロウイルスを見逃すな！

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 感染症態制御学

森内浩幸

Key Words：先天性サイトメガロウイルス感染，PCR，抗ウイルス療法

Take Home Message：・先進国の先天性中枢神経障害の原因として，Down 症候群に匹敵する！
・見逃し例が非常に多い！
・早期診断・早期治療によって，感染児の予後を改善できる！

要 旨

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は現在先進国において最も臨床的に重要な先天性ウイルス感染症であり，先天性の中枢神経障害の原因として大きなインパクトを持つ。それにもかかわらずその重要性が認識されていない理由の一つは，ほとんどの症例が非特異的症状を呈することや遅発性に発症するために診断に至らず見過ごされていることにある。

診断がきちんとなされた場合でも，以前は対症療法以外にはなす術がなかったが，近年の研究で，ガンシクロビルによる抗ウイルス療法が聴力や精神運動発達の予後を改善することがわかってきた。従って，早期診断の重要性は以前にも増して大きく，新生児の診療にあたるものは常に先天性感染の可能性に留意する必要がある。

はじめに

「鵜の目」は瞬膜に覆われ保護されているため，水中でもよく見えるらしい。水面下の獲物（魚）を捕らえるには好都合だ。鷹は高い空の上からも小さな獲物を発見し急降下して捕らえる。しかし「鷹の目」は望遠鏡のように見える訳ではなく，網膜にある視細胞がヒトの8倍もあるため，ヒトの目ではぼやけて見えるものが鮮明に見えるらしい（一眼レフと携帯電話カメラくらいの画素の違い？）。本稿で以下強調するように，先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症患児の多くは見逃されている。私達は鵜の目鷹の目で，水面下に潜った症例，一見したところ「らしくない」症例を見逃さないようにしなければならない。そのためにはどうすればいいのか？

I. 疫学像の変遷と我が国におけるインパクト

1. 感染経路

既感染の母親から生まれた子どもは，経産道的にまたは経母乳的に感染し，年余に渡って唾液や尿へ大量のCMVを排泄し，未感染の子どもに水平感染させている。現在我が国で妊孕年齢の女性の感染源として最も重要なものは，こうした子どもの唾液や尿への曝露であると考えられている。自分自身の子どものみならず，親戚の子どもや園児（保育士の場合）のこともある。その他，性行為感染も起こる（図1）。

2. 妊婦の抗体保有率

CMV抗体保有率は社会経済的要因に左右され，国・地域や時代によって大きく異なる¹⁾。日本はかつて発展途上国並みの抗体保有率であったが，次第に減少傾向が認められ，地域差はあるが概ね70%前後となっている（図2）²⁾。つまり初感染のリスクを持つ妊婦は約

別刷請求先：〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科
森内浩幸

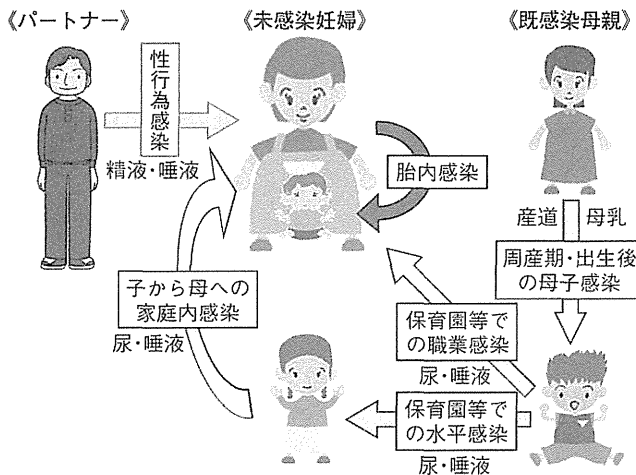


図1 CMVの感染経路

妊婦への主たる感染経路は子どもの尿や唾液である。

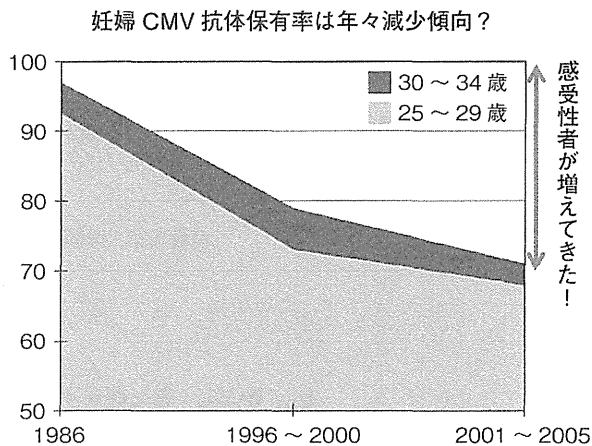


図2 妊婦のCMV抗体保有率の年次推移（文献2より改変）
妊婦の抗体保有率は年々減少傾向にあり、最近では約3割の妊婦は感受性者（抗体陰性者）と考えられている。

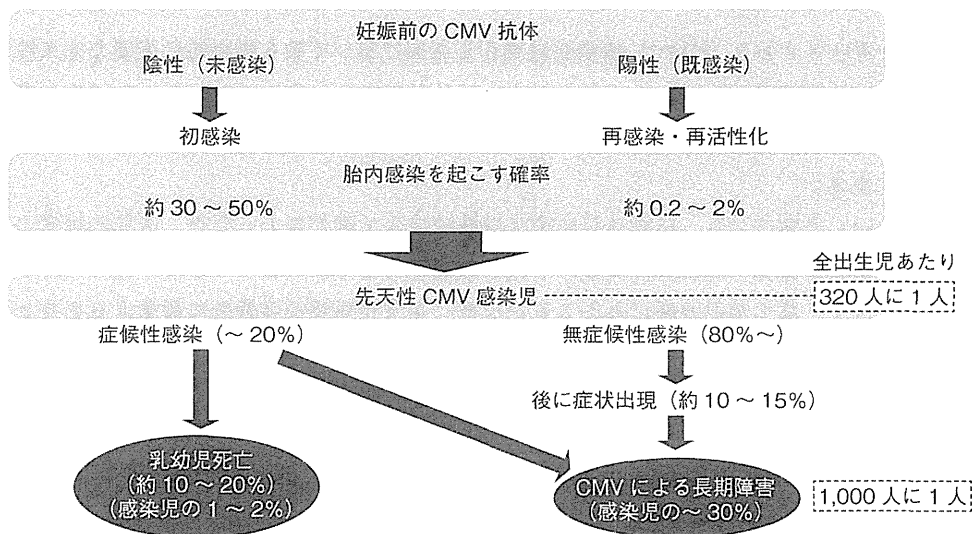


図3 妊婦のCMV感染に続く児への影響（我が国の現況も含めて）

我が国の現況（全出生あたりの感染児および障害を残す児の割合、症候性感染の割合など）は文献3に基づく。

30%いることになる。

3. 先天性CMV感染の頻度—我が国におけるインパクト

妊婦の初感染後30～50%の確率で胎内感染が起こる。再感染や再活性化の場合にも胎内感染は起こりうるが、その確率は0.2～2%程度である。先天性CMV感染の頻度も国・地域や時代によって異なり、世界的には0.2～3%と幅がある¹⁾。最近全国6都道県で行われた新生児マスキリーニングのためのパイロット研究において、本邦における先天性CMV感染の頻度は

0.31%と判明した³⁾（従って年間約3,000人と推定される）。このうち症候性感染が約20%だったので、年間600人ほど症候性感染児が生まれていることが推定される。さらに出生時に無症候性だった感染児の中の約10%（約300人）に遅発性の症状が出現すると予測される。従って、両者を合わせ、先天性CMV感染症の発症数は出生児1,000人に1人（年間約1,000人）に及ぶと推定され、Down症候群（約700人に1人）に準じる重要性を持っている（図3）。ちなみに米国では、その重要性はDown症候群を凌いでいる（図4）⁴⁾。

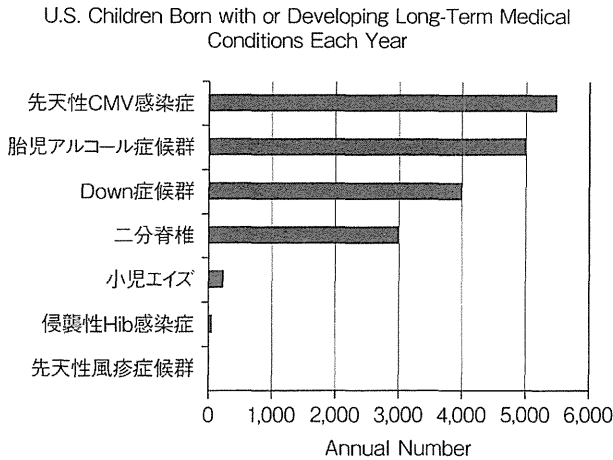


図4 米国の子どもに長期的な障害を与える疾病ランキング CDCによる調査結果を示す (<http://www.cdc.gov/cmV/trends-stats.html>)。

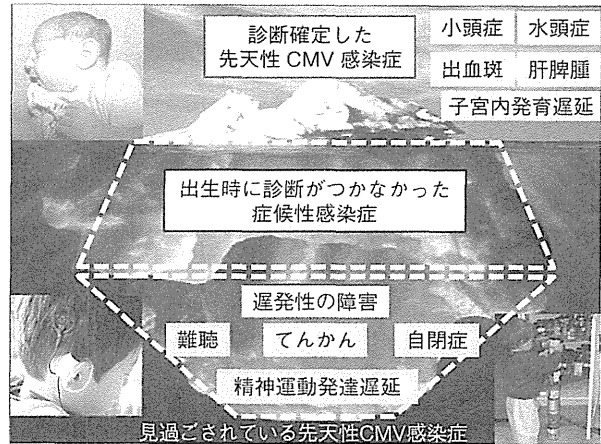


図5 先天性CMV感染症の実態 実際に診断のついている症例は氷山の一角に過ぎず、数多くの症例が見過ごされていることを示す。

II. 鵜の目(水面下のターゲットを見逃すな!)・鷹の目(ぼやけて見えるターゲットを見逃すな!)

1. 多くの症例が見逃されている!

前項のように、現在我が国では先天性CMV感染による健康被害を受ける子どもが毎年約1,000人生まれているはずである。しかし最近実施されたTORCH症候群の実態調査(日本小児感染症学会研究教育委員会)では、先天性CMV感染は2006～2008年の3年間に140例(年間平均50人弱)報告されているのみであり⁵⁾、9割以上の症例が見過ごされているものと思われる。

2. なぜ見逃されるのか?

出生時に症候性の感染児が600人位は居そうなのに、なぜそのほとんどが見逃されているのか? 今回前方視的調査(新生児スクリーニング)で見つかった症候性感染児の臨床像を見てみると、子宮内発育遅延、難聴、出血斑、脳室拡大など、他の原因でも十分に説明が付きそうな症状が一つ二つ見られるだけの場合が多かった。これらの症例は、先天性CMV感染そのものすら疑われなかったかも知れない。教科書に出てくる巨細胞封人体症のような新生児は、ごく一部に過ぎない(図5)。

また疑われたとしても、現在保険適用のある診断法はCMV特異的IgM抗体検査ということになるが、実際はCMV-IgM陽性例は感染児の半分だけだった³⁾。つまり疑われたとしても、この検査だけしか実施しなかったら半分は見逃してしまうことになる。

最後に、遅発性発症例がおそらく300例以上出てくると思われる。しかし進行性難聴、発達遅滞、てんかん、自閉症などで発症しても、その原因として先天性CMV感染が疑われることは少ない。仮に疑われたとしても、この時点で行う検査では先天性感染であるか後天性感染であるかを鑑別することができない。多くの子どもが早い時期に、経産道または経母乳でCMVに感染するためである。

3. どうすれば見逃さずに済むのか?

第一に、私達がこれまで数多くの先天性CMV感染児を見逃してきていることを自覚し、非特異的ながら先天性感染として矛盾のない症状を呈する児を前にした時、常にこの可能性を念頭に置くことである。

第二に、疑った症例のCMV-IgM検査が陰性であったとしても、疑いが残るなら必ず生後3週以内の尿検体を凍結保存しておくことである。コマーシャルラボに提出するか研究施設に委託してPCRを実施しCMV DNAを検出することで、先天性感染が確定する。

第三に、疑った時点ですでに生後3週を過ぎていた場合でも、臍帯や先天代謝異常スクリーニング濾紙血検体を取り寄せ、そこからCMV DNAをPCRで検出することができれば先天性感染と診断できる。感度はどうしても落ちてしまうが、生後何年経った時点であっても「時効」と諦めるには及ばない。

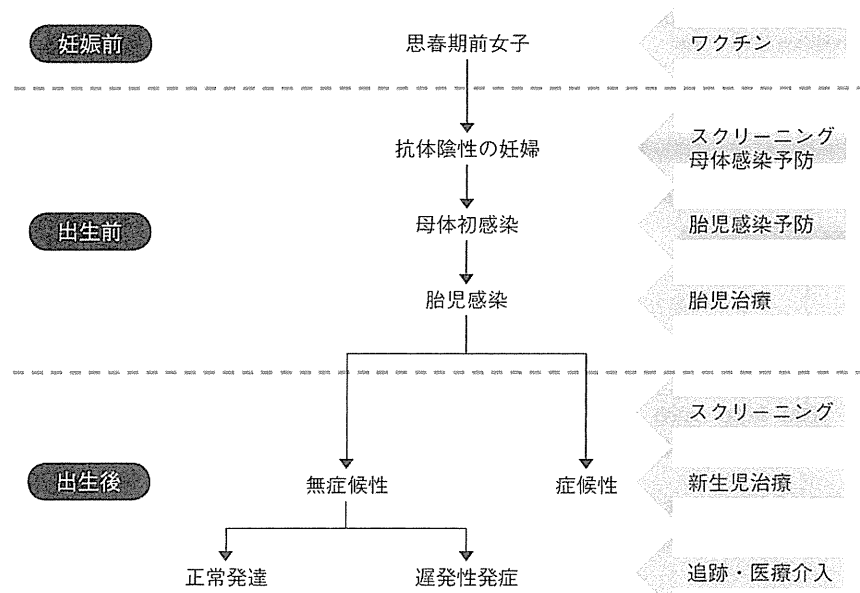


図6 CMV 母子感染対策

時期別に取り得る対策を列挙した。しかし、いずれの対策も実用化には多くの困難を伴っている。(本文参照)

Ⅲ. どうすれば防げる？ どうやって治す？

気付かないだけで、実は大きなダメージを子ども達に与えている先天性CMV感染症はどうすれば防ぐことができるのか？そして起こってしまった場合に治すことができるのか？(図6)

1. 現在できる予防策

ワクチンの実用化への道はまだ遠いため、未感染の女性は妊娠中の感染を防ぐために、以下のような生活上の注意を守るよう米国疾病予防管理センター(CDC)は推奨している⁴⁾。

- ①おむつを替えた後、子どもに食事をさせた後、子どもの涎や鼻汁を拭いた後、または子どものおもちゃを扱った後にはよく手洗いをする
- ②子どもと飲食物や食器を共有しない
- ③子どものおしゃぶりをくわえない
- ④子どもと歯ブラシを共有しない
- ⑤子どもにキスする際には唾液に触れない
- ⑥子どもの尿や唾液で汚染されたものや箇所はきれいにする

一見したところ、どれも難しくなさそうである。では本当に実践できるのか？妊娠中毎日確実に実践していくことは、実は結構大変である。実践のためには、自

分自身が感受性者であるかどうかははっきり知ること(妊婦スクリーニングの実施)、そして先天性CMV感染症の恐ろしさを知ること(妊婦への啓発)が不可欠であろう。

最近、先天性トキソプラズマ&サイトメガロウイルス感染症患者会「トーチの会」が設立され、妊婦を中心とした一般市民や医療関係者への啓発活動を展開しているが⁶⁾、さらに公的な啓発活動も望まれる。

2. 胎内治療

海外では、CMV抗体高力価免疫グロブリンの母体静脈内投与が発症予防または重症度軽減化に有効と報告され、大いに期待された⁷⁾。しかし、我が国ではこの研究で用いられたCMV抗体高力価の免疫グロブリン製剤は入手できない。また、その後行われた多施設共同二重盲検試験の結果はあまり芳しいものではなく、福音とまでは行かないようである。

それ以外の胎内治療の試みは成功していない。

3. 出生後の治療

先天性CMV感染児に対するガンシクロビル[®]の静注療法(6週間)が聴力予後(表1)⁸⁾および精神運動発達(図7)⁹⁾を改善することが、米国における臨床研究により明らかにされた。一方で長期にわたる静注療法

表1 症候性先天性CMV感染新生児へのガンシクロビル治療の聴力的予後への効果（文献8より改変）
先天性CMV感染における聴力障害はしばしば（約7割）進行性であるが、ガンシクロビル治療によってその予後が改善する。

		ガンシクロビル投与群 (24例)	非投与群 (19例)
a	改善	4 (17%)	0 (0%)
b	不変 (聴力は正常のまま)	8 (33%)	5 (26%)
c	不変 (聴力障害のレベルが同程度)	7 (29%)	1 (5%)
d	増悪	5 (21%)	13 (68%)

(a + b + c) vs (d) : p=0.002

(a + b) vs (c + d) : p=0.133

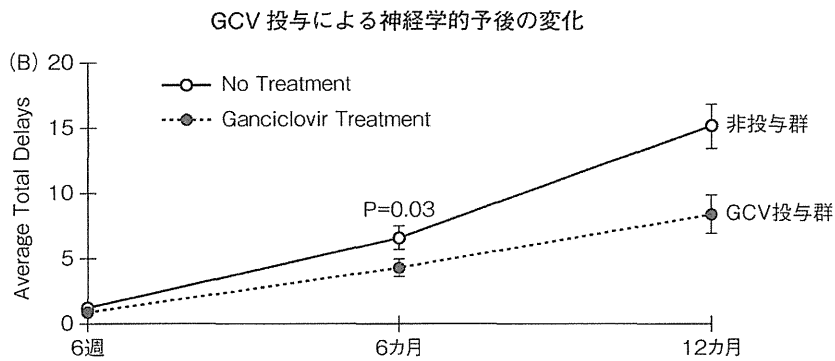


図7 症候性先天性CMV感染新生児へのガンシクロビル治療の精神運動発達予後への効果（文献9より改変）
GCV投与群と非投与群における生後6週、6カ月、12カ月の時点での発達の遅れの程度をDenver-II試験で評価し、「言語」を除いた三分野について集計してある (mean ± SE)。GCV投与群では、Denver-IIでの精神運動発達の遅れが有意に少なかった。

表2 ガンシクロビル (GCV) とバルガンシクロビル (VGCV) との比較 (文献10より)
ガンシクロビル (GCV) とそのプロドラッグで経口投与できるバルガンシクロビル (VGCV) について、その長短所や投与方法、価格などを比較した。

	経静脈薬 (GCV)	経口薬 (VGCV)
メリット	消化管障害にかかわらず投与可能	簡便 (外来で可)
デメリット	ルート確保と入院が必要	消化管障害では使用困難
投与量 / 期間	6 mg/kg/回 × 2 / 6 weeks	16mg/kg/回 × 2 / 6 weeks
価格	13,718 円 / V (500mg)	2,942.9 円 / 錠 (450mg)
6週間分の費用 (体重6kg換算)	576,156 円	54,934 円
副作用	骨髄抑制	骨髄抑制
エビデンス	より確実	少ない

は患者や家族への負担も大きいため、近年プロドラッグであるバルガンシクロビルの経口投与も行われるようになってきた。ガンシクロビルに匹敵するPK/PDを示すことから同様の効果が期待される (表2)¹⁰⁾。し

かし、副作用 (短期的な骨髄抑制に加え、長期的には妊孕性への影響や発癌性の可能性が完全には否定されていない)、剤形の制限 (錠剤のみであるため、散剤にするか、またはそれを懸濁液にするしかない)、そして

何よりも保険適用がないという問題を抱えている。また、少数例ではあるが治療抵抗性または明らかな耐性例が出現しており、代替となるその他の抗ウイルス薬の有効性の検証も必要であろう。

将来抗ウイルス療法が患児と家族にとって確実な恩恵をもたらすためには、日本国内でも有効性と安全性のデータを少しずつでも積み重ね、公知申請の形で保険適用を認めてもらう戦略が現実的であり、提唱された研究プロトコルへの参画を強く望むところである¹⁰⁾。

フクロウの目一結びにかえて

フクロウは「フク（福）」という音の響きの良さともん丸い顔に大きくつぶらな瞳のために、どこの土産物屋にもグッズが並ぶ人気者である。しかしもちろん、「フクロウの目徴候 (owl's eye sign)」の方はCMV感染病巣組織における重要な所見(核内封入体)であり、歓迎できるものではない。

フクロウの目は顔の正面に並んでいるために獲物までの距離感をしっかり把握することができ、大きな瞳は僅かな光も捉え薄暗がりの中でも獲物を見つけることができる。そして鷹並みに多くの視細胞を有してとても視力がいい。弱者(胎児、未熟児、免疫不全者)を見つけると、この肉食鳥はすぐに襲いかかってくる。私達にはその悲劇から子ども達を守る使命がある。

稿を終えるにあたり、浅学非才の私を教育講演講師としてお招き下さったプログラム委員会の諸兄、そして「鴉の目鷹の目、フクロウの目」という非学問的なタイトルに「目を剥き」ながらも「大目に見て」下さった会長の近藤裕一先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; 15 : 680-715.
- 2) 山下美和, 前田真, 杉村基他. 先天性サイトメガロウイルス感染症とIgG Avidity 日周産期・新生児会誌 2006 ; 42 : 785-788.
- 3) Koyano S, Inoue N, Oka A, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper : feasibility and outcomes from a multicenter study. *BMJ Open* 2011 ; 1 : e000118.
- 4) CDC. Cytomegalovirus (CMV) and congenital CMV infection. <http://www.cdc.gov/cmV/index.html>
- 5) 木村宏(TORCH調査委員会). 先天性・周産期感染症(TORCH)の実態に関する全国アンケート調査. 第42回日本小児感染症学会学術集会. 2010. 11.
- 6) 先天性トキソプラズマ&サイトメガロウイルス感染症患者会「トーチの会」
<http://toxco-cmv.org/>
- 7) Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1350-1362.
- 8) Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 16-25.
- 9) Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009 ; 4 : S22-26.
- 10) 森内浩幸. 先天性CMV感染治療プロトコル. 小児感染症免疫 2010 ; 22 : 385-389.

予防対策の基本

特にトキソプラズマ, サイトメガロウイルスの注意点

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 森内 浩幸

妊娠中の感染を防ぐために、助産師としてできることがあります。

妊婦健診の際などに、感染予防のポイントをぜひ妊婦さんに情報提供してください。

多岐にわたる感染原因, 経路

母子感染と一口に言っても、その病原体はウイルス、細菌、原虫とさまざまである。また感染経路や時期もさまざまで、出生前に胎盤を経て感染するものもあれば、分娩時に母体の血液や体液に曝露されて、あるいは出生後に母乳を飲むことで感染するものもある。子どもに及ぼす影響も、流死産するものから、生直後からさまざまな症状を呈するもの、生後ある一定の潜伏期を経て発症するものまでである。したがって、感染予防対策もそれぞれの病原体の感染経路や時期、子どもに及ぼす影響に応じて考えていくことになる。

ここでは数多くの母子感染のなかで、胎内感染によって長期的な障害を起こしてしまう病気を中心に概説する。そういう病気を起こしてしまう代表的な病原体はTORCH complexとしてまとめられている。Tはトキソプラズマ、OはOthersその他ということで梅毒などを含み、Rは風疹、Cはサイトメガロウイルス、そしてHはヘルペスウイルスを示す。

具体的な予防対策

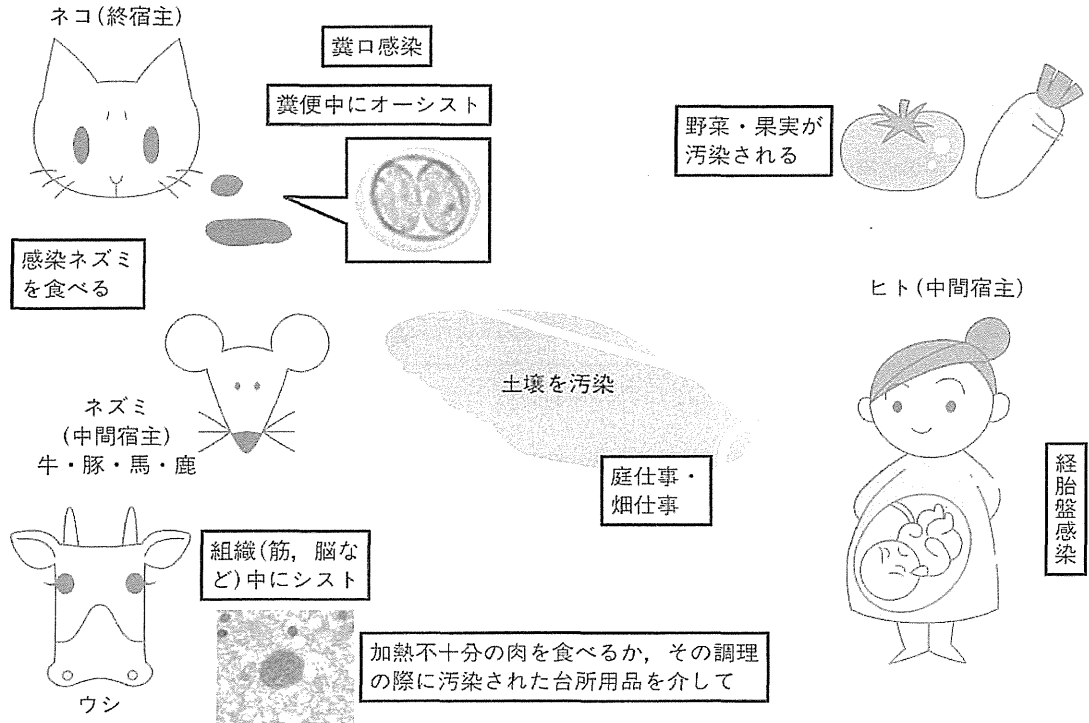
トキソプラズマ

トキソプラズマ原虫はネコを自然宿主とし、その糞のなかにオーシストを排泄する。それ以外の動物に感染すると、筋肉や脳などにシストとして存在する。ヒトへの感染はネコの世話をしていて、またはネコの糞に汚染された土壌での園芸などを介してオーシストに経口感染するほか、感染した牛、豚、馬などの肉を十分に加熱しないで食べる場合、またはこれらの肉の調理の際に汚染された台所用品を介して別の食品を食べる際にシストを摂取することによって起こる(図1)。妊婦が感染すると胎児にも感染が及び、発達過程の多くの臓器が侵され、水頭症や網脈絡膜炎や肝脾腫などの症状を呈し、視力障害や発達障害などの後遺症を残してしまう。この胎内感染を除くと、基本的にヒト-ヒト感染は起こらない。

したがって、妊婦の感染を避けるために米国CDC(疾病予防管理センター)が推奨していることは、

- 1) ネコの糞は自分で扱わない

図1 トキソプラズマの感染経路



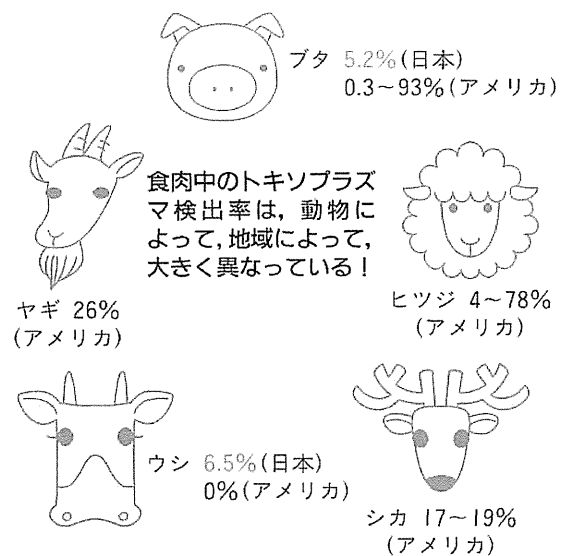
ネコを終宿主とするトキソプラズマ原虫は、その糞が土壌を汚染することによって、土いじりをする場合はもちろんのこと、さまざまな食肉・野菜・果実にも感染性が生じ、食生活のなかでの感染に注意が必要である。

- 2) ネコの糞は必ず毎日捨てさせる
- 3) 飼いネコは屋内で飼い、野良ネコには接触させない
- 4) 妊娠中に新たにネコを飼わない
- 5) 食肉は十分加熱する
- 6) 野菜や果実は食べる前によく洗う
- 7) 食肉、野菜、果実に触れた後は温水で十分に手洗いする
- 8) 生水は飲まない
- 9) 庭仕事や畑仕事をする際には手袋を着用する

といった生活上の注意である¹⁾。

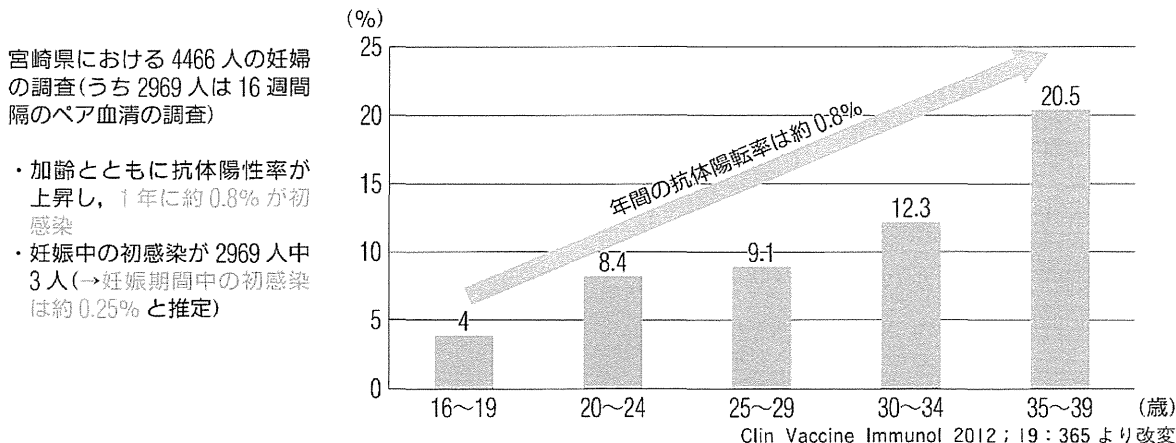
これまで、感染源としてのネコが強調されすぎてきた嫌いがある。実際にはネコがトキソプラズマに感染した後、糞便中にオーシストを排泄する期間は短く、また糞便中のオーシストが

図2 食肉中のトキソプラズマ検出率



米国のさまざまな食肉におけるトキソプラズマ検出率は文献2に、日本の豚肉と牛肉におけるトキソプラズマ検出率は文献3に基づいている。

図3 妊婦のトキソプラズマ抗体保有率と抗体陽転率



症例	年齢	妊娠初期		妊娠後期		生肉摂取歴	飼いネコ	南九州在住
		妊娠週数	LA 価	妊娠週数	LA 価			
1	25	16	<1 : 16	31	1 : 128	+	-	+
2	36	16	<1 : 16	32	1 : 32	+	-	+
3	22	19	<1 : 16	32	1 : 64	+	+	+

宮崎県の妊婦の調査(文献 5)の図表を改変しまとめた。

感染性を持つまでには排泄後丸 1 日くらいはかかるので、すぐに処理をすることでも感染機会は減る。

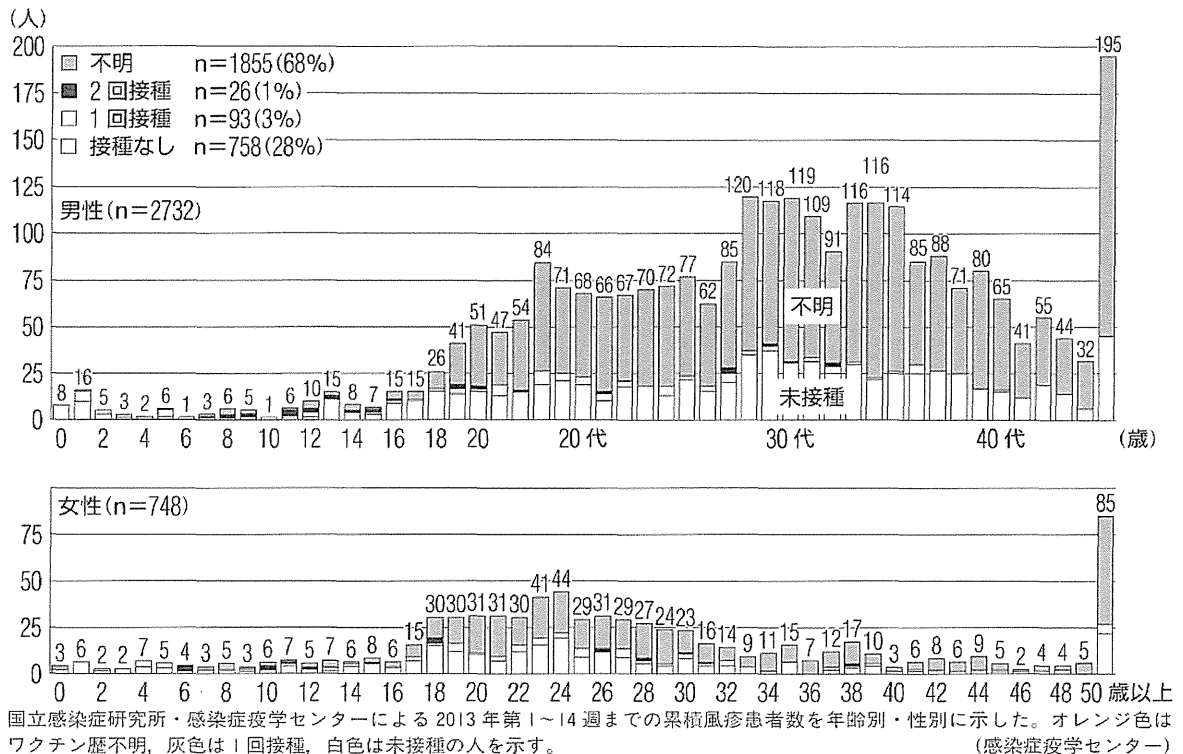
ないがしろにされている感染経路は食肉である。実際、わが国でも馬刺やユッケを食べて感染した妊婦から先天性トキソプラズマ症の子どもが生まれてきた事例の報告は多い。どこの国のどの動物の肉にでも、ある程度の確率でトキソプラズマは潜んでいる(図 2)^{2,3)}。もっと妊婦の生活に関する啓発が必要だと思われる。

1987 年以來の妊婦スクリーニングを続けてきたフランスの研究で、妊娠初期に感受性者(抗体陰性者)と判明した場合に、その後毎月必ず抗体検査を反復することを義務付けた 1992 年以降は、それ以前と比べて明らかに胎内感染の確率が下がっている [1987~1991 年には

「感染児/感染母体=125/424(29.5%)」であったのが、1992~1995 年では「感染児/感染母体=388/1624(23.9%)」となっており、両者の間には $p < .018$ で統計的有意差がある]。

また、感染妊婦への治療内容は 1995 年までは「ピリメサミン+スルファジアジンとスピラマイシンを 3 週間ごとに交替させる治療法」であったが、1996 年から「ピリメサミン+スルファジアジンを持続的に投与する治療法」に移り替わった。すると、感染児が 3 歳の時点で症候性である確率は、1995 年までの 87/794(11.0%)から 1996 年以降は 46/1150(4.0%)にまで減少している⁴⁾。この研究の結果は、「妊婦のスクリーニング→感受性妊婦のモニタリング→感染妊婦への十分な抗原虫療法」を徹底することによって、先天性トキソプラズマ症の被害を

図4 風疹患者数(年齢別累積報告 2013年第1~14週)



減らすことができることを示している。しかし、フランスと比べると先天性トキソプラズマ症の頻度が低い日本で同様の対策を行なうことは、費用対効果の面で難しい部分もある。またこれらの抗原虫薬は日本では入手が非常に困難である。

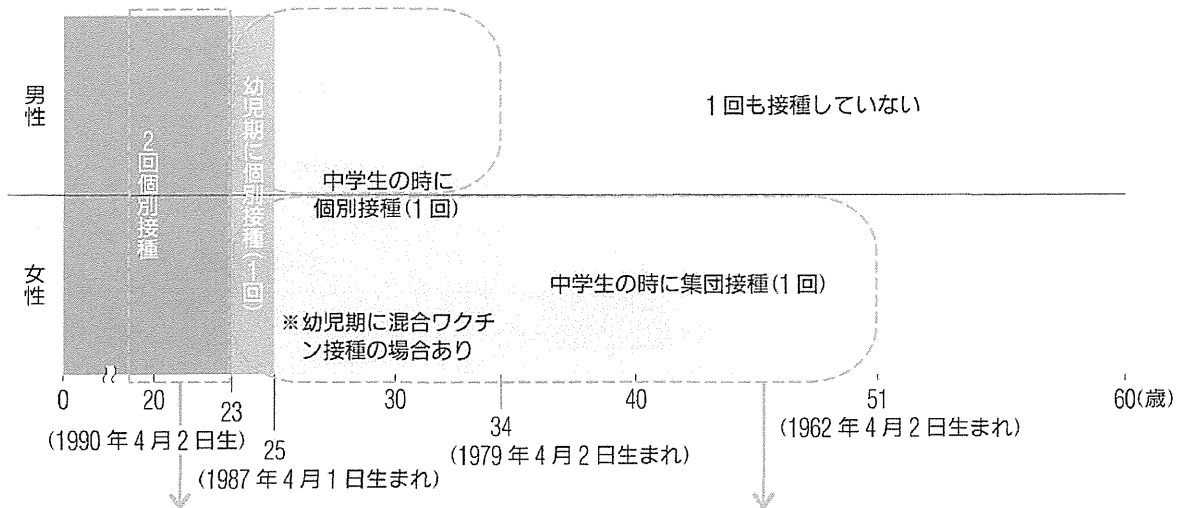
宮崎県における調査では、トキソプラズマ抗体保有率は年齢とともに上昇し、20歳前後では4~5%しかないのに、30代後半では20%を超えているので、年間の抗体陽転率は0.8%になる(図3)。また妊娠中の初感染率を0.25%と推定している。この調査で同定された初感染妊婦3名は、全員妊娠中の生肉摂取が判明している一方、ネコを飼っていたのは1名だけだった⁵⁾。この研究から言えることは、かつて日本では極めて稀と思われていた先天性トキソプラ

ズマ症はおそらく年間100人を超すこと(妊娠中の初感染率0.25%とすると、毎年2500人の妊婦が初感染→症候性胎児感染が5%の確率で起こるとすると毎年125人)、生肉摂取が感染源として重要と思われること、ほとんどの妊婦(特に若年者)は感受性者と見なしていいことが挙げられる。今後さらに日本における実態を解明し、その実情に合った感染予防対策を確立することが求められる。

梅毒

性行為感染症を起こす病原体の多くが、母子感染も起こす。梅毒やヘルペスはその代表例である。先天梅毒の予防・治療法は確立しており、適切な公衆衛生の管理下にある限り、もはや大きな問題とはなり得ない。つまり、妊婦を

図5 わが国における風疹ワクチン接種状況(年齢・性別)



MR ワクチンの3期または4期を受けていなければ、接種は1回だけとなる。

1回だけの接種では、獲得した免疫が薄れてきて感染の恐れが出てくる。

わが国における風疹ワクチンは1962年4月2日以降に生まれた中学生女子を対象とした集団接種としてスタートし、1979年4月2日以降に生まれた人は男女とも中学のときに個別接種されるようになった。1987年4月2日以降に生まれた人に対しては接種時期が幼児期となった。その後、麻疹・風疹混合ワクチン(MRワクチン)として、12~24か月に1期、そして小学校就学前の1年間に2期を接種する2回接種法に切り替わり、2008年4月から2013年3月までの5年間は、中学1年生に3期、高校3年相当のものに4期を接種することで切れ間なく2回接種者となるように画策されたので、きちんと接種していれば1990年4月2日以降に生まれた人は2回接種者になっているはずである。(厚生労働省)

梅毒血清反応でスクリーニングし、感染妊婦や生まれてきた子どもに対してはペニシリンで治療することができる。

しかし、あくまでもこれはきちんと妊婦健診を受けていた場合である。近年妊婦健診をほとんど受けていないままの飛び込み出産の事例が増えてきており、危惧される場所である。当たり前のことであるが、妊婦のなすべきことはきちんと妊婦健診を受けることである。

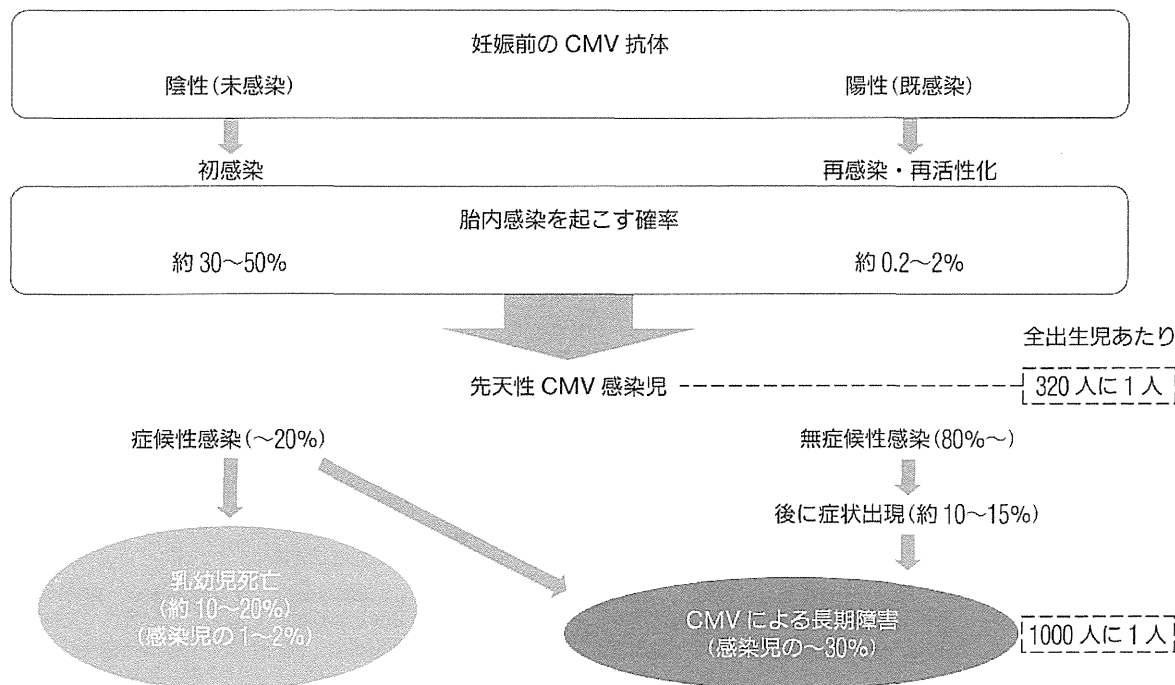
風疹

風疹はワクチンで予防できる疾患(Vaccine-preventable disease, VPD)であり、ワクチンの普及につれて国内での流行は収まっていた。しかし、ワクチン施策の変遷のなかで取り

残された感受性集団を中心に、2012年以降、久しぶりに風疹が流行している。流行の主体は20代から40代の男性で(図4)⁶⁾、この世代は女性のみが中学生のときにワクチン接種をしており、免疫のない男性が少なくない(図5)⁶⁾。これらの男性から職場内でまたは家庭内で、10代後半から30代の女性にも流行が波及し、先天性風疹症候群の報告が積み重ねられている。

妊婦への接種が禁忌となっている生ワクチンであるので、これから妊娠する可能性のある女性はもちろんのこと、妊婦の周囲の男性(夫、職場の同僚など)が積極的にワクチンを接種することが必要である。

図6 わが国における先天性 CMV 感染の実態



未感染妊婦(抗体陰性者)が妊娠中に初感染すると、胎内感染が起こる確率は30~50%である。胎内感染した子どもが生まれたときに症候性である確率は~20%程度だが、無症候であった子どもの10~15%は後になってから症状が出現してくる。最近行なわれた前方視的調査から、わが国における先天性CMV感染の頻度は0.31%(320人に1人)であったので、最終的に何らかの障害を起こす子どもは1000人に1人ぐらいの頻度になると考えられる。

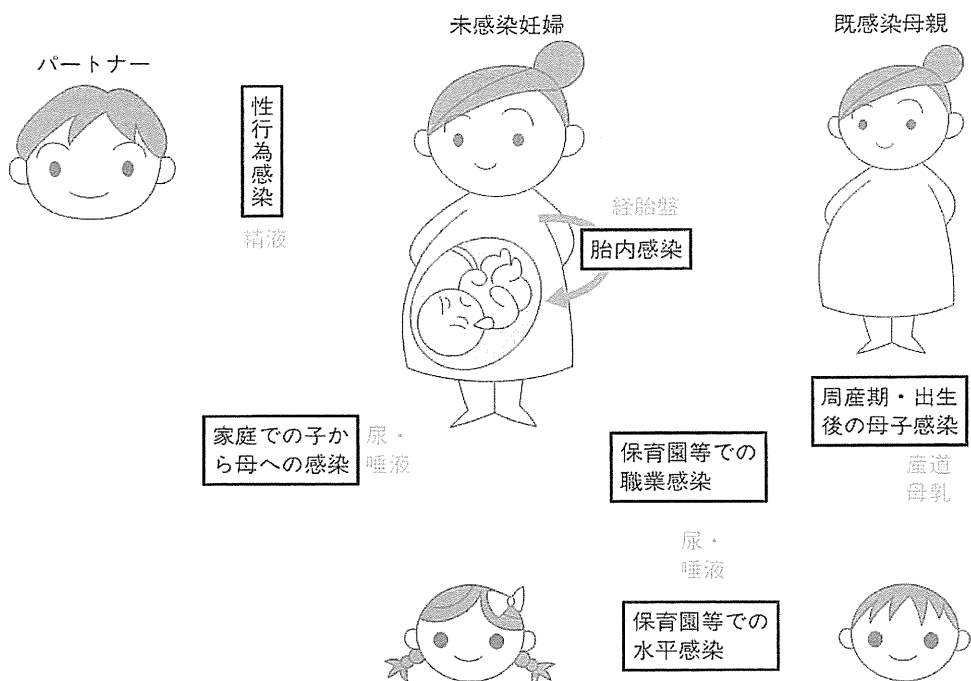
サイトメガロウイルス

今、日本を含めた先進国で、最も大きな問題となっている先天性感染はサイトメガロウイルスである。日本国内で最近行なわれた前方視的研究では、先天性CMV感染が全出生約300人に1人に認められ、そのうち約2割は出生時に何らかの異常が認められる⁷⁾。また出生時には問題がないようにみえた先天性感染児のなかで、約1割から2割にその後遅発性にさまざまな障害(特に難聴、発達遅滞、てんかん、自閉症等)が発生する。両者を併せると、先天性CMV感染症の年間発症数は1000人くらいという計算になる(図6)。ところが、実際に報告されている数は年間50例程度であり⁸⁾、9割以上が見逃されていることになる。

このウイルスは通常、生後に産道を介してまたは母乳を飲んで垂直感染するか、唾液や尿を介して、または性行為によって水平感染する。感受性妊婦への主な感染源は子どもの尿と唾液である(図7)。飛沫感染(咳やくしゃみ等のしぶきによる感染)ではないので、手にするもの口にするものに注意ということになる。したがって、未感染の女性は妊娠中の感染を防ぐために、以下のような生活上の注意を守るよう、米国CDCは推奨している⁹⁾。

- 1) おむつを替えた後、子どもに食事をさせた後、子どもの涎や鼻汁を拭いた後、または子どものおもちゃを扱った後にはよく手洗いをする
- 2) 子どもと飲食物や食器を共有しない

図7 CMVの感染経路



未感染妊婦の感染源として最も重要なものは、子どもの尿と唾液である。

- 3) 子どものおしゃぶりをくわえない
- 4) 子どもと歯ブラシを共有しない
- 5) 子どもにキスする際には唾液に触れない
- 6) 子どもの尿や唾液で汚染されたものや箇所はきれいにする

これらの注意点は難しくないように見えるが、実際に小さな子どもの世話をしている妊娠中の母親にとっては決して簡単なことではない。実効性を持たせるには、妊娠初期のスクリーニングで感受性者(抗体陰性者)であることを確認したうえで適切な啓発を行なうことが不可欠である。

トキソプラズマの場合とは異なり、現時点では感染妊婦への介入によって胎内感染やその顕性化を防ぐ方法は確立していない。海外では、CMV 抗体高力価免疫グロブリンの母体静脈内投与が、発症予防または重症度軽減化に有効と

報告されている¹⁰⁾。この研究では、胎内感染が非投与群では40%に起こっているのに対し、投与群では16%に留まっている。また、胎内感染の診断がついた妊婦において、非投与群では50%の児は症候性感染であったのに対し、投与群では3%に留まっている。期待の持てる結果ではあるが、本邦では高力価の免疫グロブリン製剤は入手できない。また、その後ヨーロッパで行なわれている多施設ランダム化二重盲検臨床試験の中間報告では、有意な有効性が認められていない。その他の胎内治療の試みも、現時点ではまったく実用化の期待が持てるものではない。

一方、先天性感染児の早期診断は、早期に適切な介入(抗ウイルス療法や難聴児への特殊教育)ができる点で有用であり、先天性CMV感染の新生児スクリーニングには大きな意義があ