

周産期胎盤の診断病理
羊水塞栓症

田村直顕 金山尚裕

病理と臨床・別刷
2014 vol. 32 no. 5
東京／文光堂／本郷

羊水塞栓症

田村直顕*
金山尚裕*

はじめに

羊水塞栓症 amniotic fluid embolism は、羊水成分が母体血中に流入し、母体に呼吸不全・循環不全・ショック・播種性血管内凝固症候群 disseminated intravascular coagulation (DIC)などを引き起こす重篤な疾患である。発症頻度は10万分娩中5例前後であり、死亡率は40～80%と非常に高い¹⁾。本邦においては妊産婦死亡・剖検例の約24%が羊水塞栓症によるものと見積もられ、死因の第一位となっている²⁾。

I. 臨床像

臨床的には救命のために早期に診断する必要があるが、表1に示す診断基準³⁾に適合していれば、臨床的羊水塞栓症として治療を開始しているが、この基準を満たすものの中にも羊水塞栓症以外の疾患が含まれている可能性はある。また、死亡例は剖検にて肺動脈に羊水成分(胎便, 扁平上皮, 毳毛, 胎脂, ムチンなど)を同定することによって診断されるが⁴⁾、生存例における羊水塞栓症の診断は、表1で示す臨床症状に基づいた主治医の判断によるところが大きく、病理学的根拠に基づく診断方法については確立されていない。

上述したように羊水塞栓症は羊水中の胎児成分が母体血中に流入することによって引き起こされる疾患であるが、①胎児成分が母体の肺内の小血管を機械的に閉塞し呼吸循環不全を引き起こす病態と、②液性成分のケミカルメディエーターが血管攣縮、血小板・白血球・補体の活性化、血管内皮障害、血管内凝固を引き起こす病態が存在している可能性が示唆されている⁵⁾。臨床的にも病型として呼吸困難・胸痛・ショック症状などの心肺虚脱を主体とするものと、弛緩出

血・DICを主体とするもの、両方を呈するものがあり、我々が行っている羊水塞栓症登録事業の血清診断事業においても、心肺虚脱型では母体血清中で胎便由来の亜鉛コプロポルフィリン(ZnCP-1)とシアリルTn抗原(STN)が高値を示す一方、出血DIC型では補体の低下が認められることから、羊水塞栓症の発症には、羊水成分による機械的閉塞と羊水による母体のアナフィラクトイド反応が関与していることが推定される⁶⁾(図1)。

羊水塞栓症からの救命例で、臨床所見と血液検体以外の唯一解析可能な母体の検体臓器は、出血コントロール目的に摘出された子宮だけであることは言うまでもない。そこで本稿では、現在我々が行っている羊水塞栓症の生存例における摘出子宮の病理組織学的な評価法について紹介する。

II. 病理組織学的評価法

我々が現在行っている羊水塞栓症の子宮組織の解析上の留意点を表2に示す。羊水塞栓症と診断するための必要条件として、まず子宮組織内に羊水・胎児成分が存在することとしている。胎児成分の同定にはHE染色を基本とし、羊水中ムチンを検出するためにアルシアン・ブルー染色(Merck社)、胎児表皮扁平上皮細胞の検出にサイトケラチン(AE1/3, DAKO)染色、胎便由来成分である亜鉛コプロポルフィリン(ZnCP-1, 浜松医大)の免疫染色^{7,8)}による評価を加えている。さらにアナフィラトキシン受容体であるC5aR/CD88(Sigma)の免疫染色を行い、アナフィラクトイド反応の有無について検討している⁹⁾。その他、HE染色において炎症細胞の浸潤、DICの所見、間質浮腫の有無について検討している。

当科で経験した臨床的な羊水塞栓症の子宮摘出症例の子宮組織の解析結果について以下に示す。

【症例呈示】 症例は39歳、3経妊2経産、妊娠高血

* 浜松医科大学 産婦人科

表1 羊水塞栓症の診断基準

- ①妊娠中または分娩後12時間以内に発症した場合
 - ②下記に示した症状・疾患
(1つまたはそれ以上でも可)に対して集中的な医学治療が行われた場合
A) 心停止
B) 分娩後2時間以内の原因不明の大量出血(1,500 mL以上)
C) DIC
D) 呼吸不全
 - ③観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合
- 以上の3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

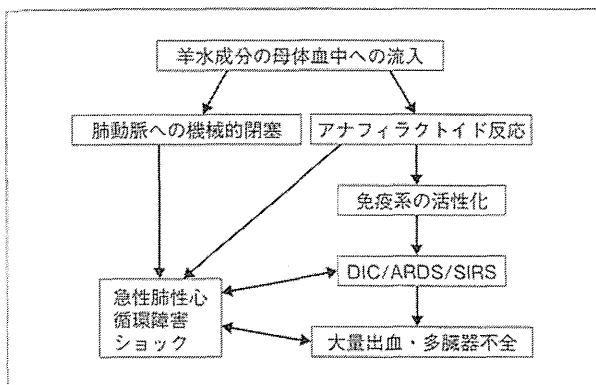


図1 羊水塞栓症の発症機序(推定)

表2 羊水塞栓症の子宮組織解析のポイント

- ・羊水・胎児成分の存在(必要条件)
HE染色, サイトケラチン染色, アルシアン・ブルー染色, ZnCP-1染色
- ・子宮筋層間質の浮腫
HE染色, アルシアン・ブルー染色, 肉眼的所見(重量など)
- ・DICの所見
HE染色
- ・アナフィラクトイド反応の所見
C5aR(CD88)染色

圧症候群にて管理中, 38週5日に前期破水あり, オキシトシンにて分娩誘発中, 胎児機能不全が出現したため, 帝王切開を行った。帝王切開後, 呼吸苦(呼吸不全), DICを認め, 子宮からの出血が持続したため(出血量は3,000 mLに及んだ), 臨床的に羊水塞栓症と診断し, また産科DICスコア14点と判断し, 抗DIC療法, 補充療法を開始した。その後も, 子宮弛緩と出血が持続したため子宮全摘術を施行した。術後, 全身状態は安定し退院した。

発症時の血清中 ZnCP-1 濃度は 18.5 (cut off 1.6 pmol/mL), STN 濃度は 2,701 (正常 45 U/mL 以下)と

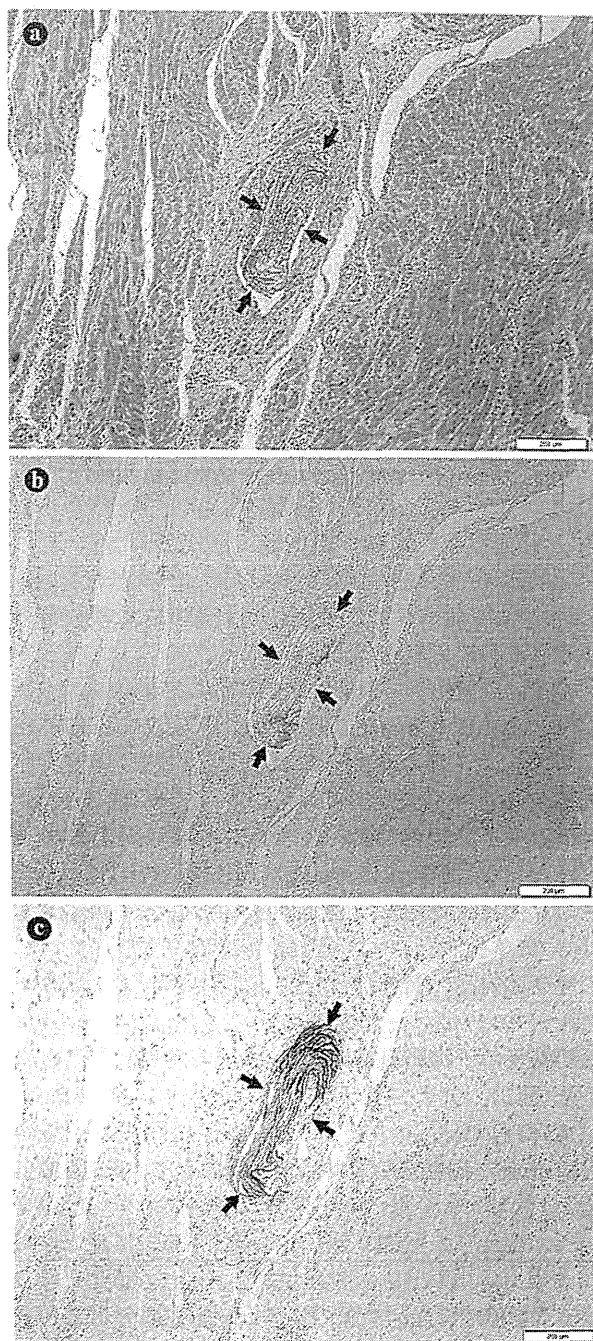


図2 HE染色(a), アルシアン・ブルー染色(b), サイトケラチン免疫染色(c)にて血管内に塞栓子(矢印)を認める。

異常高値を認め, 羊水塞栓症を裏づける結果であった。

発症時のフィブリノーゲン値は 65 mg/dL と低値であった。また, 血清 C3 値は 34 mg/dL (基準範囲 80~140 mg/dL), C4 値は 4.2 mg/dL (基準範囲 11~34 mg

においても局所にアナフィラクトイド反応が誘導されていることが示唆される¹²⁾。今後は、C5aR陽性細胞を同定し、羊水塞栓症の免疫制御メカニズムを明らかにする必要がある。

おわりに

従来、羊水塞栓症の確定診断は剖検で肺動脈血管床に羊水および胎児成分を証明することとされてきた。しかし、実際の臨床現場では心停止や呼吸不全を来す致死的な症例が羊水塞栓症全体の1/3に対し、分娩時の原因不明の多量出血を主体とする症例が2/3と多数を占めることから、後者の生存例の診断法の確立が課題となっている。通常どの妊産婦においても多少の羊水・胎児成分は流入しうるため、母体組織内の羊水・胎児成分の存在は羊水塞栓症の診断の必要条件にすぎず、羊水塞栓症における特異的な病理学的所見を明らかにすることが重要であると考えられる。この点、羊水塞栓症ではアナフィラクトイド反応により子宮は浮腫状弛緩を呈している可能性があり、肉眼的な所見(子宮の重量、触感、色調など)にも注意して観察する必要があると考えられる。

謝辞：日頃より羊水塞栓症登録事業にご登録いただいている全国の先生方、病理所見の評価についてご指導いただいている植田初江先生(国立循環器病研究センター病理部)、竹内真先生(大阪府母子保健総合医療センター検査科)、若狭朋子先生(近畿大学医学部奈良病院病理)に深謝致します。

文 献

- 1) Kramer, M.S., Rouleau, J., Baskett, T.F. et al.; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System: Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* 2006, 368: 1444-1448
- 2) 金山尚裕, 松田義雄, 禰 純子 他: 日本病理剖検

輯報の解剖診断に基づく日本の妊産婦死亡の実態, 厚生労働省科学研究費補助金分担報告書(乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究), 2008, 180-205

- 3) 鈴木重統(監): 周産期の出血と血栓症, 金原出版, 東京, 2004, 247-260
- 4) Lau, G.: Amniotic fluid embolism as a cause of sudden maternal death. *Med Sci Law* 1994, 34: 213-220
- 5) Benson, M. D., Lindberg, R. E.: Amniotic fluid embolism, anaphylaxis, and tryptase. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 175(3 Pt 1): 737
- 6) 木村 聡, 平井久也, 内田季之 他: DIC初発羊水塞栓症と心肺虚脱初発羊水塞栓症の血清マーカーの比較(羊水塞栓症登録事業). *日産婦新生児血会誌* 2010, 20: 55-56
- 7) Furuta, N., Yaguchi, C., Itoh, H. et al.: Immunohistochemical detection of meconium in the fetal membrane, placenta and umbilical cord. *Placenta* 2012, 33: 24-30
- 8) Hikiji, W., Tamura, N., Shigeta, A. et al.: Fatal amniotic fluid embolism with typical pathohistological, histochemical and clinical features. *Forensic Sci Int* 2013, 226(1-3): e16-e19
- 9) Tōro, K., Borika, K., Kardos, M. et al.: Expression and function of C5a receptor in a fatal anaphylaxis after honey bee sting. *J Forensic Sci* 2011, 56: 526-528
- 10) Attwood, H.D.: Amniotic fluid embolism. *Pathol Annu* 1972, 7: 145-172
- 11) Tamura, T., Kimura, S., Farhana, M. et al.: C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Critical Care Med* 2014 Feb 20. [Epub ahead of print]
- 12) 中山雅弘, 木本哲人, 植田初江: 羊水塞栓症における肺・子宮での組織および免疫組織学的検討. *産科と婦人科* 2011, 78: 178-185

田村直顕 Tamura Naoaki



*浜松医科大学 産婦人科

産科と婦人科

2014

9

Vol.81 No.9

Obstet. Gynecol. (Tokyo)

特集

女性のうつ

1. うつ病診療の最新動向
2. プライマリケアにおけるうつ病診療
3. 初経の心身に与える影響
4. PMS/PMDD—産婦人科の立場から
5. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRIs) による PMDD の治療—精神科の立場からみた各薬剤の特徴と使い分け
6. PMS/PMDD—心理学の立場から
7. 不妊とうつ
8. 周産期うつ病とその周辺
9. 国内外における周産期精神医学研究の歴史と発展
10. 更年期とうつ—産婦人科の立場から
11. 更年期とうつ—精神科の立場から
12. 高齢者とうつ
13. がん患者とうつ

連載

産婦人科教室 私たちの教室紹介 ……香川大学医学部母子科学講座周産期学婦人科学若手の最新研究紹介コーナー

Essay

外界事情 ……分娩後臍帯結紮のタイミング
青い血のカルテ ……小林一茶と蠅の自由意志

 診断と治療社



女性のうつ

日本のうつ病罹患患者はこの10年で倍増している。うつ病患者は約100万人おり、そのうち6割が女性である。うつ病は個人の健康が著しく障害されるのみならず、働き盛りの年齢層に多いことから社会的、経済的損失も莫大なものと試算されている。

うつ病の患者を産婦人科医が診る機会も増えている。うつ病のプライマリケアについて産婦人科医もその一翼を担う時代に突入したといえる。女性のうつ状態、うつ病は男性と比較しホルモンの変動と連動しやすいのが特徴である。エストロゲンが減少する産褥期や更年期ではうつ状態に陥りやすいことは周知の事実である。一方、産褥期や更年期は女性にとって重大なライフステージの局面であり、この時期のうつ病は本人のみならず、家族にとって深刻な問題になりやすい。

また性周期によるホルモン変動が女性の身体的、精神的変化を及ぼすが、その変化が重篤になると月経前症候群(PMS)や月経前不快気分障害(PMDD)という状態に陥る。PMSやPMDDを罹患する患者も増加しているが、これらについて十分社会に認知されているとはいえない。女性の社会進出が盛んな現在、PMSやPMDDを適切に管理することは産婦人科医にとって喫緊の重要な課題である。更年期のうつ状態にホルモン補充療法を優先するか、抗うつ薬を優先するのか迷う症例も多い。PMDDの初期治療としてLEP製剤を投与するのか、抗うつ薬を投与するのか意見が分かれるところである。

不妊症、婦人科がん患者はうつ状態、うつ病を併発することも多い。これらを併発すると治療効果などにも悪影響を及ぼし臨床の現場で問題となることがある。

うつ病の診断技術も進歩し、薬物療法についても使用しやすい新薬が続々と登場している。以前に比べ産婦人科医でも初期診断・治療は行いやすくなってきた。本特集では女性の各種うつについて、可能な限り産婦人科と精神科の双方のエキスパートに解説をいただいた。この領域に関心をもつ産婦人科医を増やす端緒になれば幸いである。

(浜松医科大学産婦人科 金山尚裕)

日本成人病(生活習慣病)学会準機関誌

成人病と生活習慣病 2014 Vol.44 No. 8

特集

DIC

病態に基づいた治療

The Journal of Adult Diseases

東京医学社

産科 DIC

金山尚裕*

要旨

- ・産科のDICでは産道裂傷による大量出血から凝固因子が消費されDICになるものと、羊水や胎盤などの凝固活性物質が血管内に流入し凝固因子が多量に消費され、その後本来出血しないような損傷血管から大量出血に至るものがある。
- ・後者は羊水塞栓症や常位胎盤早期剥離にみられるもので、凝固因子消費と線溶亢進が同時に発生する。
- ・診断は産科DICスコアを用いて迅速に診断し対応するのが基本である。
- ・産科DICの治療は凝固因子補充(FFP)と凝固阻止(アンチトロンビン)、線溶抑制を同時に行うことが重要である。

疾患の概要

産科DICは病態から主に二つに分類される。出血→DICとなるもの、もう一つはDIC→出血でDIC先行し後に大量出血となるパターンである。前者は血管の断裂により大量出血となり、その結果、血液凝固因子が消費されDICとなるもので外科系疾患によくみられるものである。産科では子宮破裂、産道裂傷、帝王切開の縫合不全などが代表的なものである。一方、DIC→出血には常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、子癇、HELLP症候群などが代表的である。DICが先行する産科疾患はさらに二つに分類される(図1)。

血栓が血管内に出現するタイプと、血管内皮障害が背景にあり血管内皮障害部位で血小板血栓が主に出現するタイプである。前者は常位胎盤早期剥離・羊水塞栓症が代表的で、後者は妊娠高血圧

症候群、子癇、HELLP症候群が代表的である。常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症のDICは経過が早く劇的に増悪するのが特徴である¹⁾。胎盤のtissue factorや羊水に含まれる凝固・線溶活性化因子が母体血中に流入することにより短時間で凝固と線溶が亢進するのが特徴である(図2)。

一方、妊娠高血圧症候群、子癇、HELLP症候群では血管内皮障害が背景にあることから血管内皮上で主に血小板血栓が形成される。その結果、血小板が消費され、DIC発現前に血小板数が減少するのが特徴である。

産科DICが発生する疾患の臨床像

常位胎盤早期剥離の初期では切迫早産と同じような陣痛様の子宮収縮があるので、エコーや分娩

*浜松医科大学産科婦人科〔〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1〕 KANAYAMA Naohiro

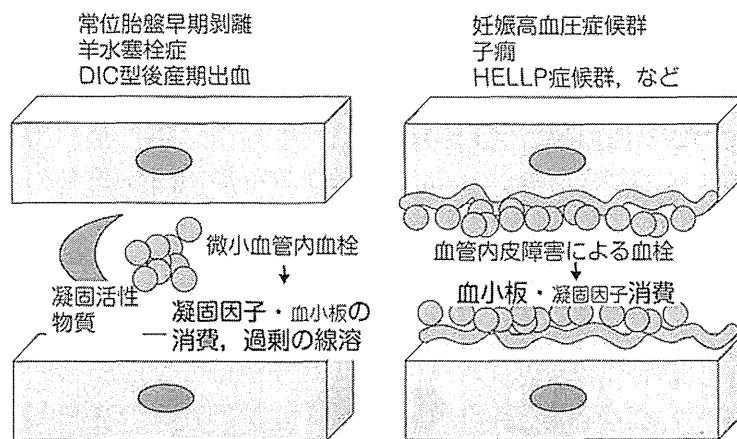


図1 産科DICの二つのタイプ

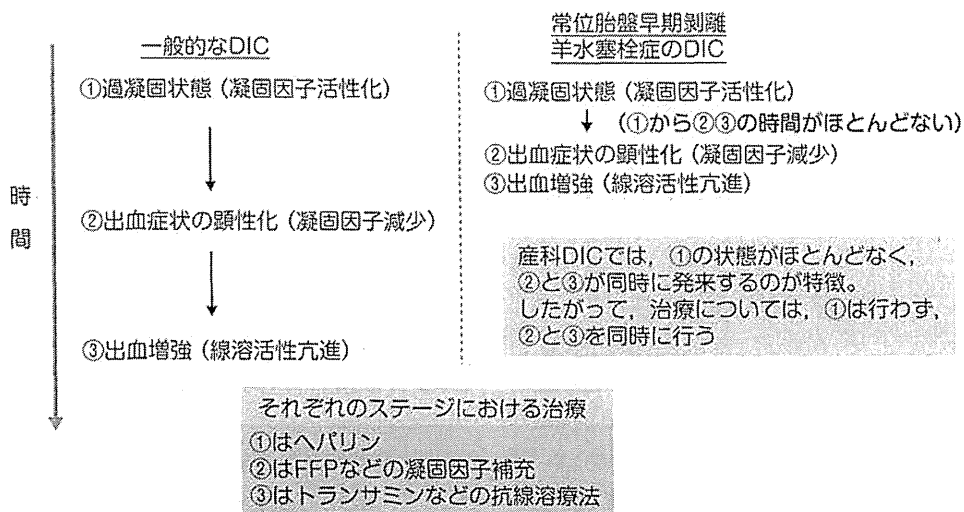


図2 常位胎盤早期剥離・羊水塞栓症によるDICの特徴

監視装置による鑑別が重要である。胎盤に一致した圧痛も常位胎盤早期剥離の重要な所見である。出血は外出血を主体とするものと内出血を主体とするものがあり、内出血型は診断が遅れることがあり、常位胎盤早期剥離が疑われる例は注意して管理する。羊水塞栓症のDICは、分娩後のサラサラ性器出血と重症の子宮弛緩症が特徴である。子癇では頭痛、眼華閃光、HELLP症候群では上腹部痛などがDICに先立って発生することが多い。子癇やHELLP症候群でもDICが先に発症するが

大量出血よりも脳出血、肝臓出血など重症の臓器障害をきたすことが多い。

診断

産科では産科DICスコアを用いて迅速に診断し対応するのが基本である。産科DICスコアを表に示した。

産科のDICは早期対応が必須であるので、この

表 産科 DIC スコア

以下に該当する項目の点数を加算し、8~12点：DIC に進展する可能性が高い、13点以上：DIC

基礎疾患	点数	臨床症状	点数	検査	点数
早 剥 (児死亡)	5	急性腎不全 (無尿)	4	FDP : 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上	1
// (児生存)	4	// (乏尿)	3	血 小 板 : 10万 mm^3 以下	1
羊水塞栓 (急性肺性心)	4	急性呼吸不全 (人工換気)	4	フィブリノゲン : 150 mg/dl 以下	1
// (人工換気)	3	// (酸素療法)	1	PT : 15 秒以上	1
// (補助換気)	2	臓器症状 (心臓)	4	出血時間 : 5 分以上	1
// (酸素療法)	1	// (肝臓)	4	その他の検査異常	1
DIC 型出血 (低凝固)	4	// (脳)	4		
// (出血量 : 2 l 以上)	3	// (消化器)	4		
// (出血量 : 1~2 l)	1	出血傾向	4		
子 癇	4	ショック (頻脈 : 100 以上)	1		
その他の基礎疾患	1	// (低血圧 : 90 以下)	1		
		// (冷汗)	1		
		// (蒼白)	1		

産科 DIC スコアにより基礎疾患、臨床症状のカウントをすばやく正確に行うことが肝要である。検査値の特徴として常位胎盤早期剝離、羊水塞栓症、DIC 型後産期出血のように血管内で凝固因子の消費と線溶亢進が同時に発生する DIC ではフィブリノゲン値、D-dimer、FDP が早期より異常値を示す。フィブリノゲン値が 200 mg/dl 以下になれば産科 DIC の前段階と考える。フィブリノゲンが 100 mg/dl 以下なら重症の DIC と判断する。また、子癇や HELLP 症候群による DIC では、血小板数の減少 (10 万/ μl 以下) があれば DIC の発生しやすい状態と考えられる。このタイプの DIC は血小板数のほか、ATIII (アンチトロンビン) 活性も DIC 診断の鋭敏なマーカーである。

鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

常位胎盤早期剝離の初期症状は、切迫早産と類似しているので注意する。羊水塞栓症は弛緩出血が初発のことがあり注意を要す。通常の弛緩出血はオキシトシンや麦角剤のような子宮収縮薬で改善が得られることが多いが、羊水塞栓症の弛緩出

血は子宮収縮薬に反応しないことが多い。子癇と HELLP 症候群は合併することがあるので注意する。また、脳出血を合併することが多いので留意する。妊娠高血圧症候群は血液検査所見としては血小板数減少、D-dimer 上昇などを認めるが、フィブリノゲンの減少などは初期にはあまり認めないのが特徴である。

産科 DIC の治療方針

一刻も早く DIC 状態から脱却するために抗 DIC 療法、輸血療法を迅速に行う。具体的には産科 DIC スコアで 8 点以上ならば DIC 疑いとして治療を開始する。治療のポイントは、凝固因子の消費と線溶亢進が同時に来ることが多いので、凝固因子補充 (FFP) と凝固阻止 (アンチトロンビン)、線溶抑制を同時に行うことである。基礎疾患の排除も重要である。子宮出血に対しては子宮内バルーンポナーデ法、動脈塞栓術、子宮全摘術などを行う。これらの外科的処置を安全に遂行するにはフィブリノゲン値が 150 mg/dl 以上が必要であり、フィブリノゲン値が 100 mg/dl 以下では外科的処置は行わない。大量輸血を行う場合、高カリ

ウム(K)血症に注意する。管理中、カリウムの測定や心電図のT波の高さに留意する。

内科のDICではヘパリンを用いることがあるが、産科DICでは使用できないことが多い。常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症ではDICの前段である過凝固状態の時期は短く、急速な凝固因子の消費、線溶亢進が発生するので(数分でフィブリノゲンが妊婦の正常値の400 mg/dlから測定感度以下になることもある)、いざ使用したいと考える時にはヘパリンが作用するのに必要なアンチトロンビンや凝固因子が欠乏していることが多いからである。したがって、治療の主体は凝固因子の補充と凝固抑制、線溶抑制を同時に行うことになる。

具体的処方例

1 基本的処方(常位胎盤早期剥離, 羊水塞栓症)

補液(ラクテック注500 ml以上): 投与量はバイタルサインで適宜

血漿増量薬(サヴィオゾール輸液500 ml): 投与量は輸血までのつなぎと考える。

新鮮凍結血漿: 10~15 単位

洗浄赤血球は出血量に応じて投与

アンチトロンビン(アンスロビンP): 3000 単位, 静脈投与

ウリナスタチン(ミラクリッド): 30 万単位, 静脈投与

トラネキサム酸(トランサミン注5%): 4~8 A, 1 時間程度で点滴静注

上記に加えて適宜下記を行う。

メシル酸ガベキサート(FOY): 20~40 mg/kg/day

またはメシル酸ナファモスタット(フサン): 0.06~0.2 mg/kg/hr

血小板濃厚液: 10 単位

上記治療しても出血量が5000 ml以上でDICが改善されない場合

フィブリノゲン(フィブリノゲン HT 静注用 1

g): 2~6 g 静脈投与

活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤 rFⅦa(ノボセブン静注用5 mg): 静脈投与(後述)

2 基本的処方(HELLP 症候群, 子癇)

補液(ラクテック注500 ml以上): 投与量はバイタルサインで適宜

血漿増量薬(サヴィオゾール輸液500 ml): 投与量は輸血までのつなぎと考える。

新鮮凍結血漿: 5~10 単位

血小板濃厚液: 10 単位

アンチトロンビン(アンスロビンP): 3000 単位, 静脈投与

ウリナスタチン(ミラクリッド): 30 万単位, 静脈投与

3 基本的処方(産道裂傷・子宮破裂)

補液(ラクテック注500 ml以上): 投与量はバイタルサインで適宜

血漿増量薬(サヴィオゾール輸液500 ml): 投与量は輸血までのつなぎと考える。

新鮮凍結血漿: 10~15 単位

洗浄赤血球は出血量に応じて投与

検査所見で下記を適宜投与

アンチトロンビン(アンスロビンP): 3000 単位, 静脈投与

ウリナスタチン(ミラクリッド): 30 万単位, 静脈投与

血小板濃厚液: 10 単位

産科 DIC に用いられる その他の薬剤

1 ノボセブン

上記の対応を行っても難渋する重篤なDICを呈する危機的産科出血症例に対しては、活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤(rFⅦa, ノボセブン®)の投与を考慮する。使用にあたっては輸血を行い、血小板5万/ μ l以上、フィブリノゲン100 mg/dl以上

に維持する。また、生理的体温(37℃)の維持、アシドーシスの補正(pH 7.4)を行う。初回投与量90 μg/kgを2~5分かけて静脈内に注射する。その後は1回投与量として60~120 μg/kgを出血の種類および程度に応じて適宜増減する。血中半減期は約3時間と短いため、持続的な止血効果が得られることはない。

活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の問題は、適応が「凝固第Ⅶ因子または第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病および後天性血友病患者の出血抑制、先天性第Ⅶ因子欠乏症患者における出血抑制」に限定されているため、DIC症例の止血目的での使用は適応外であること、また費用が高額である(5 mg 1バイアル45万円)ことである。重篤な副作用として、血栓症による心筋梗塞、脳梗塞などが起こる可能性がある。したがって、血栓症を助長する可能性のある抗線溶薬(トラネキサム酸)の併用はD-dimerをモニターしながら慎重に行う。

2 トロンボモジュリン

遺伝子組換え型ヒトトロンボモジュリン製剤(rTM)はトロンピンと結合し、トロンピンの凝固促進活性を抑制すると同時にプロテインCを活性型プロテインCに変換し、活性型第Ⅴ因子、活性型第Ⅷ因子を不活化させることで、さらなるトロンピン作製を抑制し、血液凝固系の活性化を阻害する。

産科領域のDIC疾患にも適応が認められているが、この領域におけるrTMの使用経験は少ない。中林ら²⁾は26例の産科DIC症例の検討で、rTM投与開始前と比べ、産科DIC臨床効果判定スコア³⁾、FDP、D-dimer、フィブリノゲン、PT、APTT、アンチトロンピン活性において有意な改善がみられたと報告している。このように、rTMは産科DIC症例において凝固線溶系の異常を改善する作用がある可能性が示されている。新たな治療戦略として有用な薬剤であると考えられ、今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) 金山尚裕：DIC型後産期出血は子宮型羊水塞栓症か？産科と婦人科 83：1253-1259, 2011
- 2) 中林正雄, 安達知子, 竹田 省, 他：産科DIC患者に対するヒトトロンボモジュリン製剤の有用性に関する多施設共同研究. 日産婦新生児血会誌 23：S27-S28, 2013
- 3) Terao T, Maki M, Ikenoue T: A prospective study in 38 patients with abruptio placentae of 70 cases complicated by DIC. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 13：1-13, 1987

サイトメガロウイルスワクチン、 単純ヘルペスウイルスワクチン

MORIUCHI MASAKO / MORIUCHI HIROYUKI

森内昌子*1 / 森内浩幸*2

*1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学

*2 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科

要旨 サイトメガロウイルス (CMV) ワクチンと単純ヘルペスウイルスワクチンは、どちらも母体免疫によって母子感染を防ぐことが期待されている。様々なワクチンが試されているが、実用化までの道程は違い。

はじめに

ヘルペスウイルス属のウイルスはワクチン開発において手強い相手であり、これまでに成功したもの（実際に臨床応用されているもの）は、故高橋理明先生が開発された水痘帯状疱疹ウイルス弱毒生ワクチンのみである。しかし、このグループには臨床的に重要なウイルスが多く、世界中の多くの研究者が有用なワクチンの開発に力を注いでいる。

■ サイトメガロウイルス

サイトメガロウイルス (CMV) に対するワクチンは、先天性感染を防ぐために妊娠前の女性に対して行うもの（母体免疫：maternal immunization）と、日和見感染症を防ぐために免疫不全宿主、とりわけ移植前の患者に対して行うものが開発の対象となっている。前者は感染そのものを防ぐことが主体であり、後者は活動性感染を防ぐことを狙っている。本稿では前者を中心に述べていく。

1. ワクチンは必要か？

1) 感染症学と病原性

CMV は普遍的なウイルスで、発展途上国ではほとんどの場合、幼少期に垂直感染（経産道または経母乳）するか水平感染（保育園などで他の子の唾液や尿を介して）する。この場合はほとんど何の病原性も呈しない。しかし、先進国では幼少期に感染しないまま成人になることが増えており、もしも妊娠中に感染してしまうと経胎盤感染によって胎児に様々な障害（先天性 CMV 感染症）をもたらすおそれがある。妊婦への感染源としては、自分自身の子ども（唾液、尿）が最も重要で、その他パートナーからの性行為感染や、保育士など小さい子どもとの接触が多い職種にあっては職業感染も起こる。米国においては妊婦の CMV 抗体保有率（既感染率）は 5 割を切っているが、先天性 CMV 感染症のインパクトはダウン症候群を凌ぐレベルにあり、年間 8,000 人くらいの先天性 CMV 感染症児が生まれていると推定されている。

日本では先天性 CMV 感染症の報告がそれほど多くなく、2006～2008 年に全国の小児医療機関で先天性 CMV 感染症と診断されたのは、年間約 50 例程度しかなかった。しかし、その後実施された

臨床と微生物 Vol.41 No.6 2014.11. — 755 ● 067

新生児尿を用いた前方視的研究（新生児マスキリーニングに向けたパイロット研究）でスクリーニングされた2万人を超える新生児のうち、0.31%が胎内感染（先天性CMV感染）していることがわかった。このうち約2割は出生時に症候性、残りの8割は無症候性であったが、そのなかから遅発性に発症する例が1割以上いるため、最終的には先天性感染児の約3割、全出生児のなかでは約1,000人に1人（年間日本全国で約1,000人）が何らかの障害を持つ先天性CMV感染症児ということになるので、実に95%は見逃されていることになる。一世代前までは日本の妊婦におけるCMV抗体保有率は9割以上であったのが、最近では7割を切るようになってきた。このまま感染症疫学が欧米化していくと、米国に匹敵するレベル（出生人口で修正すると年間3,000例程度）の被害が出るのが危惧される。

2) ワクチンの必要性・有用性

先天性CMV感染症の被害を最小限に留めるためには、いくつかの方法が考えられる。妊婦スクリーニングで感受性（未感染）妊婦を同定し生活上の注意を啓発することによって、ある程度感染を防ぐことはできるが、これだけでは十分とはいえない。

感染妊婦を同定することができて、CMV抗体高力価免疫グロブリンを妊婦に投与することで胎内感染の予防や重症化の軽減に有効であったとする報告があり期待されたが、その後の大規模な追試では有効性に疑問が出ている。

出生後のマスキリーニングを全新生児で実施することができれば、先天性CMV感染児を同定した上で抗ウイルス薬による治療を出生後早い段階で行うことで聴力予後や精神運動発達は改善するが、その効果には限界がある。さらには先天性CMV感染に伴う種々の障害はしばしば遅発性であり、その段階で用いても有効であるのかどうかは確かめられていない。といって、全例に新生児期から用いるには、現行の抗ウイルス薬（ganciclovir）は副作用の点で問題がある。

したがって、先天性CMV感染による健康被害を防ぐには、有効なワクチンを妊娠前の女性に接種して免疫をつけ、妊娠中の初感染に続く胎内感染を防ぐことが最も重要である。上述したように、先天性CMV感染は先進国における先天性の中樞神経障害の原因としてダウン症候群を凌ぐインパクトを持っている。障害が残った先天性感染児の生涯に及ぶQOLの低下と社会経済的な損失をquality-adjusted life years (QALYs)として計算すると、CMVワクチンはカテゴリーI（最も医療経済効果が高く、QALYsを守ると同時に、社会財産を節約できる）に含まれるものと、米国the Institute of Medicineは評価している（表1）¹¹。ただし、モデリングによる試算では、70%の有効率を持ち、その効果が5年間は継続するワクチンを90%のカバー率で接種したとして、先天性CMV感染を減らす効果は30~50%程度であるようだから、過度の期待はできないかも知れない²³。

2. 開発状況はどうか？

1) ワクチン開発における問題点

日本においては先天性CMV感染症による健康被害が過小評価されている。そういうなかであって、感染症疫学が欧米化していき、今後益々その被害が大きくなることが予想されている。本疾患がきわめて重要な健康問題であり、社会経済的問題であることを認識することなくしては、ワクチン開発に向けての進歩は期待できない。

しかし、CMVを含むヘルペスウイルス属に共通する問題点の1つとして、持続・潜伏感染する生物学的特徴が挙げられる。感染後宿主は強力な細胞性・液性免疫を確立するにもかかわらず根絶できないのであるから、ワクチンによって誘導される免疫は中途半端なものでは済まない。また、経胎盤感染における問題点として、このウイルスはlow avidityのCMV特異的IgG（初感染時に出現する）が結合した後、胎盤のneonatal Fc receptorを介して胎児に感染することが挙げられる。つまり、中途半端な免疫誘導は、かえって

表1 開発により医療経済効果を上げることが期待されるワクチンの一覧

カテゴリーⅠ	カテゴリーⅡ	カテゴリーⅢ	カテゴリーⅣ	検討から除外された主なワクチン
サイトメガロウイルスワクチン*1	クラミジアワクチン	パラインフルエンザウイルスワクチン	ライム病ワクチン	HIV ワクチン
インフルエンザワクチン	ピロリ菌ワクチン	イルスワクチン	<i>Coccidioides immitis</i> ワクチン	梅毒ワクチン
インスリン依存型糖尿病治療ワクチン	C型肝炎ワクチン	ロタウイルスワクチン	腸管毒素原性大腸菌ワクチン	マラリアワクチン
多発性硬化症治療ワクチン	単純ヘルペスワクチン*2	A群溶連菌ワクチン	EBウイルスワクチン	デングワクチン
関節リウマチ治療ワクチン	バビローマウイルスワクチン	B群溶連菌ワクチン	<i>Histoplasma capsulatum</i> ワクチン	黄色ブドウ球菌ワクチン
B群溶連菌ワクチン	悪性黒色腫治療ワクチン		結核ワクチン	ニューモシスチスワクチン
肺炎球菌ワクチン	淋菌ワクチン		髄膜炎球菌b型ワクチン	
	RSウイルスワクチン		赤痢菌ワクチン	

*1: 12歳児に接種し、胎内感染を防ぐ、*2: 12歳児に接種文献1)より抜粋

経胎盤感染を助長するおそれすらあることになる。

ワクチン開発において立ちはだかる問題点のうち1つは、このウイルスは宿主特異性が高く、ヒト以外には感染しないために、動物モデルを確立することができない点にある。また、細胞依存性が強く増殖が遅いため、高力価のウイルスが得にくく、*in vitro*の実験系でも扱いにくい。

2) 現在開発中のワクチン

先天性CMV感染を防ぐためのワクチン、つまり未感染妊婦がCMVに感染することを防ぐワクチンの開発は困難をきわめている。これまでに臨床試験で十分に検討された代表的なワクチンの成績を元に、今後の課題を考えたい(表2)³⁾。

最初に、弱毒生ワクチンとして開発されたTowne株のワクチンであるが、これはハイリスク(レシピエントは未感染、ドナーは既感染の組合せ)の腎移植において、CMVによる発病を防ぐことができたが感染そのものは防げなかった。同様に、未感染成人女性に試した場合にも感染を予防する効果は認められず、先天性CMV感染予防ワクチンとしては完全に期待外れのもものと判明した⁴⁾。最も高い免疫原性を有すると期待される弱毒生ワクチンでの失敗は、その後のワクチン開発に高いハードルを課した。

次いで未感染成人女性に試されたのは、可溶性の遺伝子組換えgB糖蛋白をoil-in-waterタイプ

のアジュバントMF59と組み合わせたワクチンである。234名の産褥期女性に接種したところ、未接種対照と比べて50%程度の感染予防効果が42カ月の研究期間中に認められたが、その効果は主に接種後12~15カ月の期間に限定されるようだった⁵⁾。何らかの予防効果は認められたとはいえ、残念ながら実用に耐えるものとはいえない。このワクチンの難点と考えられたことは、第一に可溶性gBは本来の三量体構造とは異なった抗原構造となっていて十分に有効な免疫応答が得られなかった可能性、そして第二にgBは自然感染において強い免疫応答を引き起こすものの、実は中和抗体のターゲットとして主要なものではなさそうだということである。

代わって注目されるようになったのがpentameric gH complexである⁶⁾。糖蛋白gH/gLはUL128, UL130, UL131の蛋白と結合した形でウイルスエンベロープに発現しており、一体となってウイルス粒子の標的細胞への侵入に働いているようである。また、このcomplexは感染細胞と未感染細胞との融合にも関与していると考えられ、とりわけ血管内皮細胞、白血球、表皮細胞という異なる種類の標的細胞の間のウイルス伝播に不可欠とされ、まさに感染拡大における鍵となっている。実はTowne株ワクチンは弱毒化の過程でそのゲノムの一部を欠失し、pentameric gH com-

表2 CMV ワクチン候補の概要

	ワクチン候補	概要	動物実験または臨床研究の結果
ウイルス粒子型ワクチン	AD169 ワクチン	弱毒生ワクチン	Phase I 研究で安全性と免疫原性が確かめられたのみ
	Towne ワクチン	弱毒生ワクチン	ハイリスク (R-/D+) の腎移植で感染は防げなかったが、発病は防いだ。未感染成人女性の感染予防には有効性は示されなかった
	Towne/Toledo キメラワクチン	Towne 株と Toledo 株の間の遺伝子組換えキメラウイルス	既感染者への接種で安全性確認。現在、未感染者への有効性を試験中
	Dense body (DB) ワクチン	AD169 または Towne 株を感染させたヒト線維芽細胞の培養上清液から回収した DB	動物実験段階
	非増殖性生ワクチン	遺伝子工学的に増殖能をなくした状態で産生されるウイルス粒子	Phase I 研究が進行中
	Virus-like particle (VLP) ワクチン	バキュロウイルス発現システムで gB, pentameric gH complex, ウイルスカプシド蛋白, ウイルステグメント蛋白などを発現させアセンブリさせたもの	開発段階
サブユニット	遺伝子組換え gB ワクチン	可溶性 gB 糖蛋白と MF59 アジュバントとの組み合わせ	未感染成人女性の感染予防効果は~50%程度。ハイリスク (R-/D+) 臓器移植でウイルス血症を制御する効果も~50%程度
DNA ワクチン	gB+pp65	可溶性 gB 糖蛋白と修飾型の pp65 をコードした DNA を poloxamer と組み合わせたもの	Phase II 研究で造血幹細胞移植におけるウイルス血症の抑制効果が確認
	gB+pp65+IE1	上述のものに、さらに IE1 をコードした DNA も含めたもの	Towne ワクチンとの prime-boost regimen の Phase I 研究が進行中
	pp65+gB+gM/gN+gH/gL/gO + pentameric gH components	左記の多種ウイルス蛋白をコードする DNA を electroporation で導入するもの	動物実験で中和抗体と強力な T 細胞応答が得られている
ベクター利用ワクチン	アルファウイルス・レプリコン粒子 (VRP) を利用したワクチン	可溶性 gB, pp65/IE1 融合蛋白, または全長の gH/gL を発現させるもの	前2者はヒトでの研究で、後者は動物実験で安全性や免疫原性が確認されている
	遺伝子組換えカナリーボックスウイルス (ALVAC) ベクターを利用したワクチン	gB または pp65 を発現させるもの	前者は単独で、または Towne ワクチンもしくは gB/MF59 ワクチンとの組合せで研究が進行中。後者は Phase I 研究が進行中
	修飾型ワクチニアウイルス Ankara (MVV) ベクターを利用したワクチン	可溶性 gB, IE1, pp65, または pp65/IE1 融合蛋白を発現させるもの	動物実験段階
	非増殖性アデノウイルス-5 ベクターを利用したワクチン	34 個の CTL エピトープに相当するポリペプチドを発現させるもの	ex vivo 研究段階
ペプチドワクチン	PADRE-CMV または、TetP2-CMV ペプチドワクチン	Heterologous なヘルパー T 細胞エピトープである PADRE または破傷風毒素 P2 に、HLA-A2 制限の CTL エピトープである pp65 (495-503) を融合させた合成ペプチドを、アジュバント (CpG7909 または CpG2006) と組み合わせたもの	HLA-A2 の造血幹細胞レシピエントに対して研究が進行中
	UL130, UL131 ペプチド結合ワクチン	UL130 と UL131 由来の短いペプチドを KLH キャリアに結合させたもの	動物実験段階

文献3) より改変

plex を形成することができなくなっている。それが十分な中和抗体の誘導に失敗した原因の1つとして考えられている。そこで、今後開発される多

くのワクチンは pentameric gH complex を成分として加えることを検討している。

それ以外に工夫されていることとして、これら

表3 HSV ワクチン候補の概要

	ワクチン候補	概要	動物実験または臨床研究の結果	文献
ウイルス	不活化ワクチン	ホルマリン不活化全粒子ワクチン	動物実験ではほぼ完全な予防効果を示した	11)
粒子型ワクチン	HSV529 (Sanofi-Pasteur)	UL5 と UL29 のダブル変異 (dl5-29) による非増殖性生ワクチン	Phase I 研究進行中	12)
サブユニットワクチン	HERPEVAC (GSK)	truncated HSV-2 gD にアジュバント Alum+MPL を組み合わせたもの	初感染予防効果を目指した初期の研究では、HSV-1 にも HSV-2 にも感染していない女性の性器ヘルペス (初感染) 予防効果が中等度認められた (男性には無効だった)。しかし、さらに研究を拡大したところ、HSV-2 への明らかな予防効果は認められなかった	13), 14)
	GEN-003 (Genocea-Biosciences)	truncated HSV-2 gD+ICP4 にアジュバント Matrix M™ を組み合わせたもの	治療ワクチン (既感染者の再発防止) を目指した Phase I/IIa 研究が進行中	15)
ペプチドワクチン	HerpV (Agenus)	HSV-2 がコードする 22 種類の蛋白由来のペプチドを HSC70 に非共有結合的につなげ、アジュバント Stimulon® と組み合わせたもの	治療ワクチン (既感染者の再発防止) を目指した Phase II 研究が進行中	16)
DNA ワクチン	VCL-HM01 (Vical), HB01 (Vical)	前者は HSV-2 gD をコードする DNA を、後者はそれに加えてテグメント蛋白 VP11/12 をコードする UL46/UL47 遺伝子 DNA を、アジュバント Vaxfectin® に組み合わせたもの	前者は Phase II 研究、後者は Phase I 研究が進行中	17)
ベクター	修飾型ワクチニアウイルス Ankara (MVV) ベクターを利用したワクチン	HSV-2 gD を発現させるもの	動物実験では、DNA ワクチンとの prime-boost regimen で強い細胞性および液性免疫応答を惹起できることが示されている	18)
利用ワクチン	遺伝子組換えコレラ菌ゴースト (recombinant <i>Vibrio cholerae</i> ghosts) を利用したワクチン	クラミジア MOMP と HSV-2 gD を発現させたもの	動物実験では、クラミジアと HSV-2 の両方に対して強い細胞性および液性免疫応答を惹起できることが示されている	19)

の標的抗原を発現するシステムとして、DNA ワクチン、ペプチドワクチン、またはベクターを利用したワクチンが試されている。また、これら様々なタイプのワクチンを単独で利用するだけでなく、prime-boost regimen のなかに組み合わせることも試されている⁷⁾。これら多くの試み (表2) のどれかが奏効し、実用化することを願っている。

■単純ヘルペスウイルス

単純ヘルペスウイルス (HSV) は様々な病原性を有するが、現在開発されているワクチンは、性器ヘルペスを防ぐことを主眼としている。しかし、それは引いては予後不良の新生児ヘルペスの予防にもつながる (母体免疫)。

1. ワクチンは必要か?

1) 感染症学と病原性

HSV には 1 型と 2 型が存在し、かつて 1 型は口腔口唇や眼のヘルペス、2 型は性器ヘルペスを起こすものとみなされていたが、次第にこのような解剖学的な棲み分けはなくなっている。眼のヘルペスは失明の原因として重要である。口腔口唇のヘルペスもつらい病気である。性器ヘルペスは生活の QOL を下げパートナーへの感染も危惧されることに加え、垂直感染すると重篤な新生児ヘルペスの発症に至る。また、性器ヘルペス病変の存在は、HIV のような他の性行為感染病原体の侵入門戸を提供することにもなってしまう。さらには、ヘルペス脳炎はウイルス性脳炎全体の約 1 割を占めると考えられており、抗ウイルス薬で

2. 開発状況はどうか？

1) ワクチン開発における問題点

CMV 同様、HSV もいったん感染すると終生潜伏し、再活性化を繰り返す。免疫系の攻撃を巧みに逃れる術を身につけているために、なかなか有効なワクチンを開発することができない。HSV ワクチン開発におけるその他の問題点として、様々な研究の成果を正しく評価するシステムが欠如していることが挙げられる^{8,9)}。具体的には、①研究に用いる試薬やアッセイ系が統一されていない（これは中和抗体測定法のような基本的なものであってもそうである）、②実験エンドポイントが研究によってまちまちである（感染予防なのか、発症予防なのか、重症化予防なのか）、そして、③動物実験においては動物の種類によってそれぞれの欠点が内在する（例えば、マウスでは試薬が豊富にあるが潜伏感染を起こさないし、モルモットでは潜伏感染・再活性化を起こすものの実験に用いる試薬が不十分）などが挙げられる。

2) 現在開発中のワクチン

CMV と比べると動物実験が容易な HSV では、動物実験段階のワクチンは数多く存在する¹⁰⁾。しかし、ヒトへの臨床研究まで到達したものは少ない（表3）。

ウイルス粒子型のワクチンとしては、ホルマリン不活化ワクチンは動物実験ではほぼ完全な予防効果を示したが、ヒトへ応用した研究は行われていない¹¹⁾。UL5 と UL29 の2つの遺伝子をノックアウトし増殖能力を奪ったウイルスの生ワクチンは現在 Phase I 研究が実施されている¹²⁾。

最もヒトでのデータが豊富に得られているのは、可溶性 gD にアジュバント Alum と MPL を組み合わせさせたサブユニットワクチンである^{13,14)}。性器ヘルペス初感染を防ぐワクチンとして開発され、初期の研究では、HSV-1 にも HSV-2 にも感染していない女性に対しては中等度の予防効果が認められたが、男性への効果は認められなかった。しかし、さらに研究を継続していくと、当初認められていた HSV-2 感染予防効果に有意差はなくな

ってしまった。このワクチンの失敗は、ウイルス糖蛋白だけを標的としたサブユニットワクチンの限界とも受け取られたが、複数抗原を標的としたサブユニットワクチンは治療ワクチンとして臨床研究が進行中である¹⁵⁾。

ペプチドワクチン¹⁶⁾や DNA ワクチン¹⁷⁾も開発されており、ヒトでの臨床研究も進行中である。また、種々のベクターを利用してウイルス抗原を発現させる試みは HSV ワクチンにおいても盛んに行われている^{18,19)}。CMV ワクチンと同様に、DNA ワクチンとベクターを利用したワクチンの組合せによる prime-boost regimen も試みられている。

ウイルスの侵入門戸であり病変部位でもある粘膜面にウイルス防御免疫を確立する工夫として、HSV ワクチンの粘膜（膣、眼、鼻腔、口腔など）への投与は様々な研究者が取り組んでいる（表4）。最近注目されたのは、通常のワクチン接種に加えて性器粘膜に CXCL9 および CXCL10（いずれも活性化 T 細胞を惹きつけるケモカイン）を適用し、ワクチンで誘導されたウイルス特異的エフェクター・メモリー T 細胞を性器粘膜において確立させた“prime and pull” strategy である²⁰⁾。

その他、ワクチン効果を増強させる工夫として、女性ホルモンの作用（特にエストロジオールの有する抗 HSV 作用）を利用したもの²¹⁾、また HIV-1 Tat 蛋白の有する Th1 免疫応答誘導作用をアジュバント代わりに利用したものも研究されている²²⁾。

このような様々なワクチンが開発途上にあるが、残念ながら、近未来的に市場に出回る可能性が高いワクチンは、まだ見受けられない。

おわりに

残念ながらどちらのウイルスに対するワクチンも実用化までしばらく待たなければならないが、様々な戦略が生み出され、多くの工夫がなされているなか、有望株が出現することに期待したい。

文 献

- 1) Vaccines for the 21st century : a tool for decision mak-

- ing. The National Academies Press, 2000.
- 2) Lanzieri TM, Bialek SR, Ortega-Sanchez IR *et al.* : Modeling the potential impact of vaccination on the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Vaccine* 32 : 3780-3786, 2014.
 - 3) Wang D, Fu T-M : Progress on human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. *Curr Opin Virol* 6 : 13-23, 2014.
 - 4) Adler SP, Starr SE, Plotkin SA *et al.* : Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing age. *J Infect Dis* 171 : 26-32, 1995.
 - 5) Pass RF, Zhang C, Evans A *et al.* : Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 360 : 1191-1199, 2009.
 - 6) Macagno A, Bernasconi NL, Vanzetta F *et al.* : Isolation of human monoclonal antibodies that potently neutralize human cytomegalovirus infection by targeting different epitopes on the gH/gL/UL128-131A complex. *J Virol* 84 : 1005-1013, 2010.
 - 7) Jacobson MA, Adler SP, Sinclair E *et al.* : A CMV DNA vaccine primes for memory immune responses to live-attenuated CMV (Towne strain). *Vaccine* 27 : 1540-1548, 2009.
 - 8) Knipe DM, Corey L, Cohen JI *et al.* : Summary and recommendations from a National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) workshop on "Next Generation Herpes Simplex Virus Vaccines". *Vaccine* 32 : 1561-1562, 2014.
 - 9) McAllister SC, Schleiss MR : Prospects and perspectives for development of a vaccine against herpes simplex virus infections. *Expert Rev Vaccines* : 1-12, 2014.
 - 10) Zhu X-P, Muhammad ZS, Wang J-G *et al.* : HSV-2 vaccine : current status and insight into factors for developing an efficient vaccine. *Viruses* 6 : 371-390, 2014.
 - 11) Morello CS, Kraynyak KA, Levinson MS *et al.* : Inactivated HSV-2 in MPL/alum adjuvant provides nearly complete protection against genital infection and shedding following long term challenge and re-challenge. *Vaccine* 30 : 6541-6550, 2012.
 - 12) Study of the safety of a particular herpes vaccine in adults with or without herpes infection. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01915212>
 - 13) Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL *et al.* : Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 347 : 1652-1661, 2002.
 - 14) Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI *et al.* : Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine. *N Engl J Med* 366 : 34-43, 2012.
 - 15) Safety and immunogenicity study of therapeutic HSV-2 vaccine. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01667341>
 - 16) Biological efficacy study of herpV vaccine with QS-21 to treat subjects with recurrent genital herpes. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01687595>
 - 17) Safety and efficacy trial of DNA vaccines to treat genital herpes in adults. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02030301>
 - 18) Meseda CA, Stout RR, Weir JP : Evaluation of a needle-free delivery platform for prime-boost immunization with DNA and modified vaccinia virus Ankara vectors expressing herpes simplex virus 2 glycoprotein D. *Viral Immunol* 19 : 250-259, 2006.
 - 19) Macmillan L, Ifere GO, He Q *et al.* : A recombinant multivalent combination vaccine protects against Chlamydia and genital herpes. *FEMS Immunol Med Microbiol* 49 : 46-55, 2007.
 - 20) Shin H, Iwasaki A : A vaccine strategy that protects against genital herpes by establishing local memory T cells. *Nature* 491 : 463-467, 2012.
 - 21) Pennock JW, Stegall R, Bell B *et al.* : Estradiol improves genital herpes vaccine efficacy in mice. *Vaccine* 27 : 5830-5836, 2009.
 - 22) Sicurella M, Nicoli F, Gallerani E *et al.* : An attenuated herpes simplex virus type 1 (HSV1) encoding the HIV-1 Tat protein protects mice from a deadly mucosal HSV1 challenge. *PLoS ONE* 9 : e100844, 2014.

* * *

シンポジウムⅡ：母親の感染症と母乳育児

東京農業大学応用生物科学部栄養科学科

本間 和宏

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科学分野

森内 浩幸

要 旨

ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1)、ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-1)、そしてサイトメガロウイルス (CMV) は母乳を介して児に感染する。児が感染した場合のインパクトは様々であるが、HIV-1とHTLV-1では全ての妊婦を対象にスクリーニングが行われており、児への感染を防ぐことが求められている。またCMVに関しては未熟児における感染が問題視されるようになってきた。これらのウイルスに対してはまだ有効なワクチンが開発されていないこともあって、母乳遮断が感染予防の上で重要な役割を担っており、母子保健に関わる人達へのジレンマも与えている。このシンポジウムでは個々のウイルスに応じて、また個々のケースの背景に応じて、母乳の是非を検討する。

1. はじめに

母乳は栄養学的な面からだけでなく、感染防御という面でも乳児に大きな恩恵を与えてくれる。しかし、ある種の病原体は母乳を介して児に感染し、中には非常に重篤な転帰をもたらしてしまうものもある。このシンポジウムでは経母乳感染するウイルスの中から、ヒト免疫不全ウイルス1型 (HIV-1)、ヒトT細胞白血病ウイルスI型 (HTLV-1)、そしてサイトメガロウイルス (CMV) を取り上げて、今これらのウイルス感染が日本でどのような問題となっているのかを概説した上で、感染した母親が授乳することの是非を考える。また代表的な母子感染ウイルスであるB型肝炎ウイルス (HBV) も並べて比較していきたい。

Key questions は以下の通りである。

- ・生後母乳哺育によって感染した児の予後は？治療法はあるのか？
- ・感染源としての母乳はどれくらい重要なものか？
- ・経母乳感染の阻止はどこの国でもどの乳児にも必要なのか？
- ・母乳遮断以外に感染を防ぐ方法はないのか？

またそれとともに、

- ・感染予防という観点での乳児の栄養法の選択と実践がどのような問題点を孕んでいるのか？

という点についても考察する。