

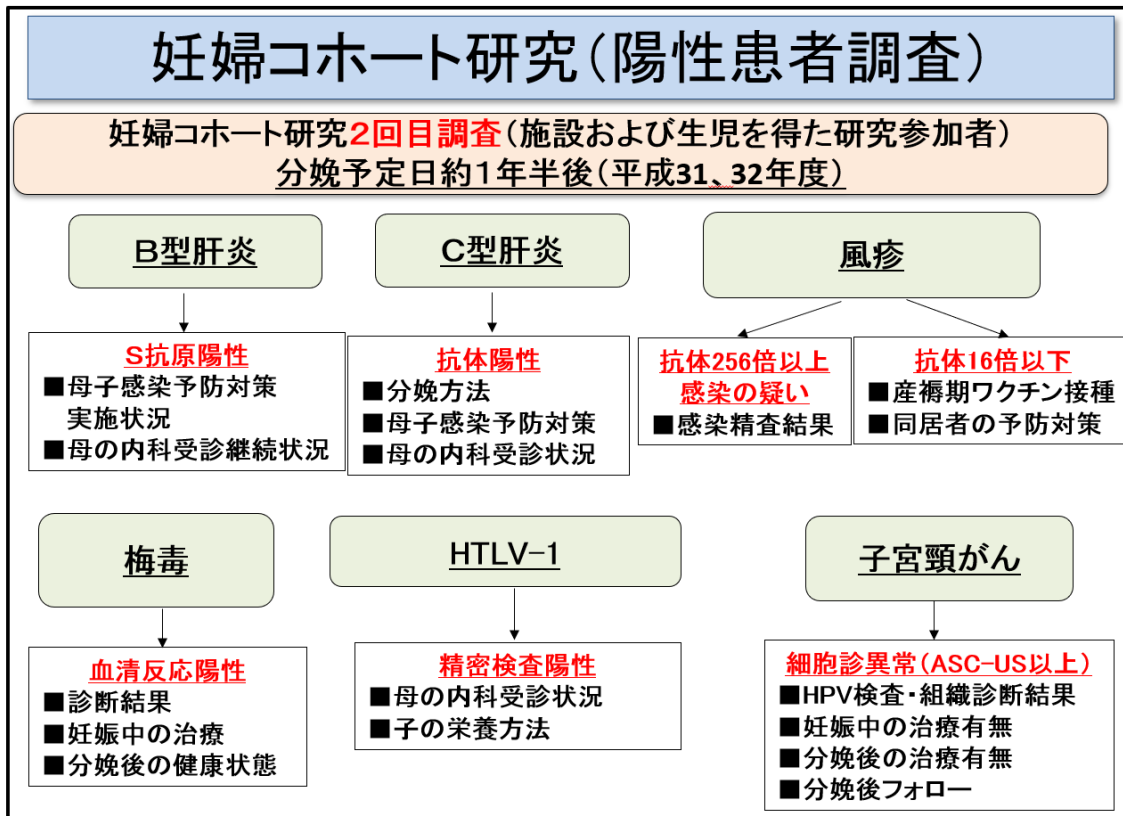
Ⅲ. 総説：研究対象とする各疾患の妊娠中および出産後の問題点～様々な報告から見えてくる本研究の課題～

横浜市立大学・大学院医学研究科・生殖生育病態医学
宮城 悦子(研究代表者)

はじめに

本研究は、「妊婦に対する健康診査についての望ましい基準」¹⁾に記載されている6つの感染性に着目したものである。妊婦健康診査の公費負担の状況に係る調査結果によれば、この6つの疾患は妊娠初期に子宮頸がん検診が約90%の実施率である以外は、100%実施されている（I項の表1参照）²⁾。また、日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編の産科診療ガイドラインの推奨は、子宮頸がん検診がBである他は全てAである³⁾。また、自治体の情報管理に関する調査においても、すでに妊婦健診結果のデータベース化必須の項目と考えられている⁴⁾。図1には、この6項目について、妊娠中と出産後の児の1歳半乳幼児健診を終了した頃に2回目の調査を予定している主たる内容を記載した。本項では、各々の疾患における、妊婦特有の問題点も含めて概説する。

図1 本研究事業における妊婦健診初期検査陽性者に対する調査項目



1. B型肝炎

B型肝炎（Hepatitis B virus: HBV）感染を予防する不活化ワクチン接種は、本邦では海外より遅れて、2016年10月1日より生後1歳に達するまでの間に乳児に対して3回接種が定期接種となった。定期接種の標準的な接種期間は、生後2月に至った時から生後9月に至るまでの期間で、27日以上の間隔をおいて2回接種した後、第1回目の注射から139日以上の間隔をおいて1回接種することとなっている。一方、WHOの推奨ではHBワクチン接種は、出生直後・生後1カ月・生後6カ月の3回のユニバーサルワクチネーションである⁵⁾。

日本でのHBV感染予防の流れは、HBVキャリアの根絶を目指し、1986年よりHBVキャリアから生まれる児を対象として、公費によるHBs抗原検査、B型肝炎ワクチンおよび抗HBs人免疫グロブリン投与が開始された。その後1995年度にHBs抗原陽性の妊婦に対するHBe抗原検査、HBs抗原陽性の妊婦から出生した児に対するHBs抗原検査、B型肝炎ワクチンおよび抗HBs人免疫グロブリン投与が健康保険給付の対象となったことに伴い、HBs抗原検査に係る費用のみが妊婦健診における助成対象となった。この事業によって1995年には、母子感染によるHBVキャリア化率は0.26%から0.024%にまで低下したと報告されている^{5,6)}。一方、小児において過去の感染を示すHBc抗体陽性者がHBs抗原陽性者の数倍以上存在することなどから、B型肝炎ウイルスに曝露する小児が一定程度いるものと考えられている⁶⁾。また近年では、性的接触による急性B型肝炎が6割を超えていることも本邦での問題である^{5,6)}。

本研究事業においては、妊婦健診で発見されたHBVキャリアにおいて、垂直感染予防が表1に示す内容で完遂されているか、また母乳や育児などのサポートなどで、自治体からの何らかの介入があったかを調査する。40歳以上の特定健康診査でのHBs抗原検査での陽性者には、自治体からの様々なサポートがあるものの、妊婦健診で発見されたHBs抗原陽性の母に対して継続的な内科的管理が行われているかは不明である。特にこの点に関して、出産後のアンケート調査などで明らかにしたい。

表1 現在実施されているB型肝炎ウイルス母子感染予防³⁾

HBs抗原陽性の母親から出生した児に対し 原則として以下の感染予防処置を行う	
①	出生直後（12時間以内が望ましいが、もし遅くなった場合も生後できる限り早期に行う） 通常は、HBグロブリン1mL（200単位）を2か所に分けて筋肉注射し、 HBワクチン0.25mlを皮下注射する。
②	生後1か月 HBワクチン 0.25mL 皮下注射
③	生後6か月 HBワクチン 0.25mL 皮下注射
生後9～12か月を目安にHBs抗原とHBs抗体検査を実施	
HBs抗原陰性かつHBs抗体 ≥ 10 mIU/mL: 予防処置終了（予防成功と判断）	
HBs抗原陰性かつHBs抗体 < 10 mIU/mL: HBワクチン追加接種	
HBs抗原陽性: 専門医療機関への紹介（B型肝炎ウイルス感染を精査）	

2. C型肝炎^{3,7,8)}

本邦のC型肝炎（HCV）患者のうち、輸血歴を有するものは3～5割程度とされているが、現在は輸血その他の血液製剤による新たなC型肝炎の発生は限りなくゼロに近づいている。最近では、刺青、ピアスの穴あけや医療現場での針刺し事故などによる感染が見られるものの、性交渉や体液で感染することはほとんどないとされている。しかし、HCV感染により急性肝炎を発症した後、60～70%はHCVキャリアになり、多くが急性肝炎からそのまま慢性肝炎へ移行するとされている。現在は、有効性・安全性が高い経口抗ウイルス薬が開発されており、初回治療例・既治療例ともにほぼ100%の症例でHCVの排除が可能となっているため、妊婦自身にとっては出産後に継続して内科的管理を受けることが極めて重要である。また、特定健診で発見されるC型肝炎に比べ、年齢が若い出産後の女性患者にとっては、高額な医療費に対する国や自治体のサポートも極めて重要であると考えられる。

母子感染予防については、HCV キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針（平成16年12月）⁷⁾に基づき、指導や管理がなされている。分娩形式について、血中HCV RNA量高値であっても、予定帝王切開術群の方が感染率が低いとされている^{3,7)}。一方で、帝王切開術自体が母児に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると、必ずしもC型肝炎キャリアであることが選択的帝王切開術の適応とは考えられないとされている。しかし、上記の指針により、実際にはインフォームド・チョイスにより選択的帝王切開術が行われているケースが多い可能性がある。また、HCV抗体陽性かつHCV RNA陰性の妊婦から母子感染が成立した報告はないものの、妊娠中にHCV RNA量が変動することがあるため、妊娠後期に再検査することが望ましいとされている^{3,7)}。母乳栄養により感染率は上昇しないとされているが、炎症による出血がある場合などには注意が必要である。また、実際の児の栄養方法について、各々の妊婦がどのように指導されているかは不明であるため、われわれの研究の調査項目としている。

もし児がHCVに感染した場合、生後0～3か月頃までにHCV RNAが陽性となるため、児は出生後3～4か月に肝機能とHCV RNAを検査する必要がある。陽性の場合、生後6か月以降半年毎に肝機能とHCV RNA、HCV抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。一方で、感染した児の約30%は生後3年頃までに自然に血中HCV RNAが陰性になるとされている。また、母親からの移行抗体により、児は感染の有無に関わらず、生後12か月過ぎまでHCV抗体陽性の場合がある点にも留意する必要がある。体内から完全にウイルスが排除されたか否かは、生後12か月以降もフォローが必要となるため、この点でも母児双方への行政のサポートは有用であると考えられる。

原則としてHCV感染者に対する生活制限は必要ないとされているが、特に妊婦健診で初めて発見された患者では、授乳や育児などに不安を持つ可能性が高い。上述のように母子ともに長期間の検査や治療が必要であることから、自治体で保健師等がきめ細かくサポートすることで、円滑に疾病の検査・治療・フォローアップがなされる可

能性がある。さらに、自治体からの医療補助の情報が届いていない妊婦もいる可能性があり、本研究の妊婦コホート調査や自治体ヒアリングでその実情を明らかにしていきたい。

3. 風疹^{3, 9-11)}

風疹は、1994年以降に大流行はみられていなかったが、局地的流行や小流行はみられていた。日本では集団免疫が不完全であるため、予防接種を受けていない場合の発症の可能性は少なくない。実際に、2002年からは局地的な流行が報告されており、2003年から2004年には流行地域の数はさらに増加し、先天性風疹症候群が10名報告された。これを受けて、厚生労働科学研究班による「緊急提言」が出され、風疹の流行は一旦抑制された。ところが、2011年から、海外で感染して帰国後発症する症例が散見されるようになり、福岡県、大阪府、神奈川県等で地域流行が認められた。その後、2012～2013年にかけて大規模な流行となり、この2年間で16,000人を超える全国流行となった。その約90%が成人で、ワクチン接種率が低い男性が女性の約3倍多く発症した。この流行の影響で、2012年に2,386人、2013年に14,344人の患者が報告され、45人の先天性風疹症候群の児が診断された。先天性風疹症候群は、2015年以降報告されなかったが、2018年には再度30～40歳の男性を中心とした風疹のアウトブレイクが発生し(図2, 3)、2019年第4週には、一人の新生児が先天性風疹症候群と診断されたことが報じられ¹¹⁾ 未だ予断を許さない状況が続いている。

先天性風疹症候群の発生を防ぐためには、妊娠出産年齢の女性及び妊婦の周囲の者のうち抗体のない感受性者を減少させる必要がある。現在の風疹感染拡大を防止するためには、30～50代の男性に蓄積した感受性者を早急に減少させる必要がある。このため、厚生労働省は2019年～2021年度末の約3年間で、これまで風疹の定期接種を受ける機会がなかった1962年(昭和37年)4月2日～1979年(昭和54年)4月1日生まれの男性(現在39歳～56歳相当)を対象に、風疹の抗体検査を行い抗体価の低い男性に風疹ワクチンの定期接種を行うことを発表した¹⁰⁾。しかしながら2019年2月の時点ではまだ感染の収束には至っていない。

われわれの今回の研究事業は、風疹の都市部でのアウトブレイクの真ただ中で行っている。プレリミナリーな横浜市の2病院の妊婦のアンケート調査と施設からの情報(V章参照)により、わが国の風疹予防の集団免疫の脆弱者が浮き彫りになっており、本研究から得られた知見を元に、国民への注意喚起の提言を早期に行う予定である。

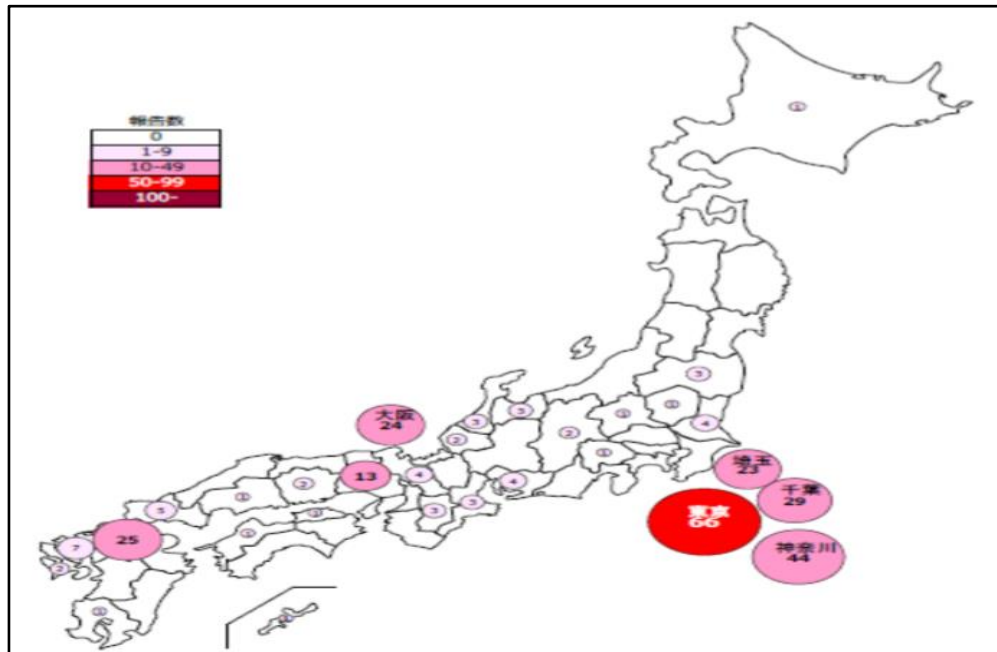


図2 都道府県別風しん累積報告数、2019年第1~4週 (n=280)¹⁰⁾

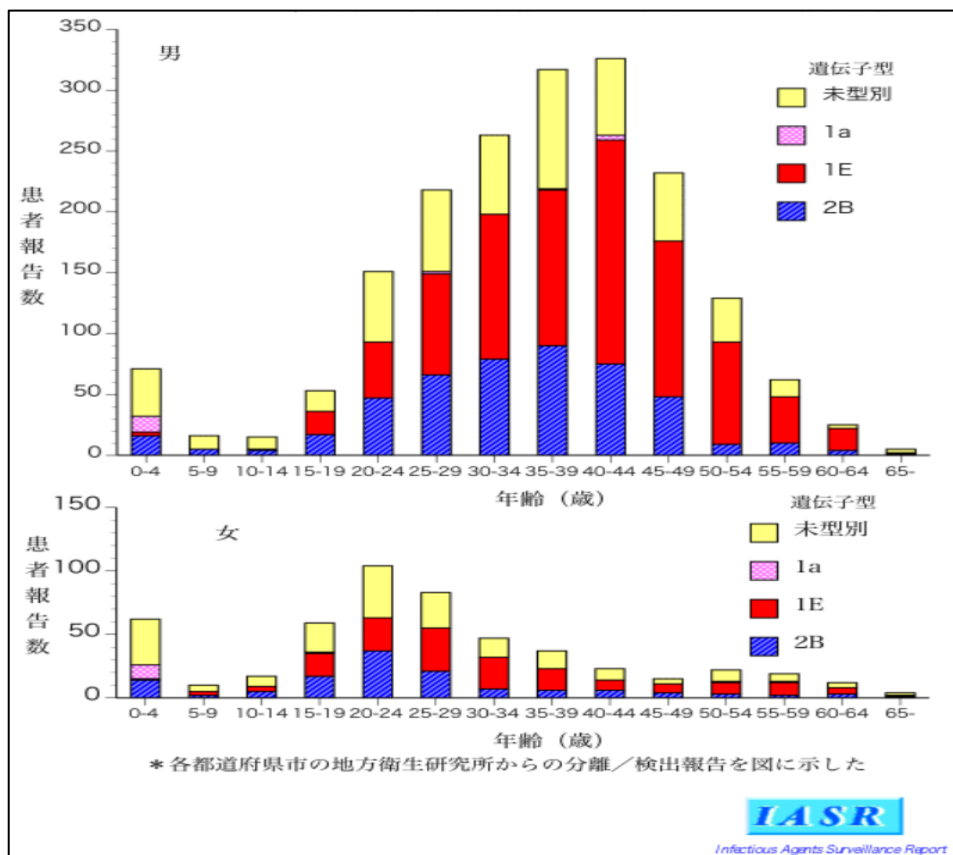


図3 風疹ウイルス分離・検出例の性別年齢分布 2012~2019年2月11日
(病原微生物検出情報：2019年2月6日現在報告数より引用)

4. 梅毒

感染症発生動向調査の届出によれば、2013年以降に20代を中心とした女性の梅毒報告数が増加しており、それに伴って先天梅毒の報告数も2013年に4例から2015年には13例、2016年に14例と増加傾向にあると報告させている¹²⁾。2018年第4四半期の罹患の届出数は1724例で、2017年同時期（1471例）の届出数を上回っていた（図4）¹³⁾。

先天梅毒は母体が無治療の場合には約4割の児が死に至る可能性のある重篤な疾患である。しかし、梅毒感染妊婦に病期に応じた適切な抗菌薬治療を分娩4週間前までに完遂することで、先天梅毒の発生を予防することが可能であるとされている^{3, 14-16)}。梅毒感染妊婦は、妊婦健診の未受診、不定期受診、若年妊娠など社会的経済的なリスク因子を有している可能性¹⁴⁻¹⁶⁾がある。したがって、妊娠中～出産後に行政や医療機関のサポートを必要とするケースが少なからず存在していると考えられる。われわれの今回の研究の中でも、6人（約0.5%）の頻度で梅毒スクリーニング陽性であった妊婦が研究参加しており、出産後のアンケート調査などから、母子保健に関する要望などを救い上げていきたいと考えている。

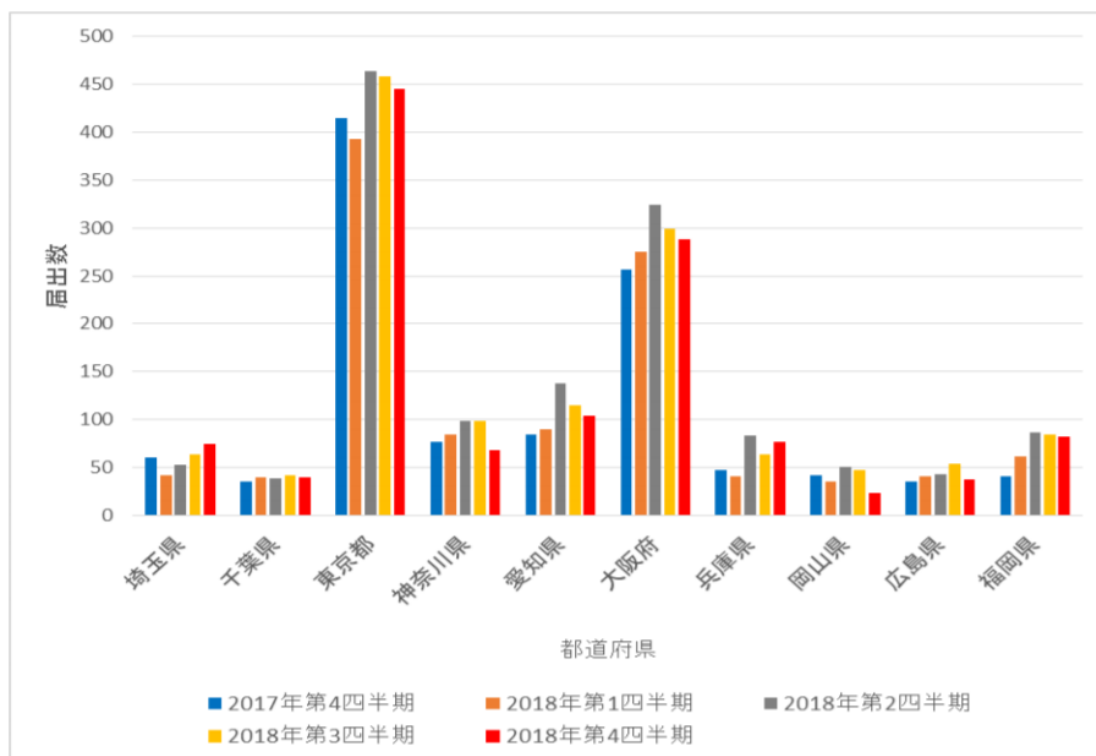


図4 都道府県別届出数、2017年第4四半期から2018年第4四半期（四半期毎）（届出数上位10位を抜粋）¹³⁾

5. ヒトT 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1)

HTLV-1 の抗体スクリーニングは、2010 年 10 月の厚生労働省母子保健課長通達¹⁷⁾を経て妊婦健診で実施されるようになり、平成 23 年度厚生労働科学研究 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「HTLV-1 母子感染予防に関する研究：HTLV-1 抗体陽性妊婦からの出生児のコホート研究」(研究代表者 板橋 家頭夫)を基盤とした HTLV-1 母子感染予防対策マニュアルも公表されている¹⁸⁾。その背景として、本邦の推定キャリア数は 1990 年の調査において約 20 万人で、2006～07 年の調査においても約 108 万人とあまり減少していないこと、2 大都市圏にキャリアが拡散していること、成人 T 細胞白血病関連脊髄症 (キャリアになった場合の発症には 40 年以上の年月を必要) の予後向上が改善していないことなどが挙げられている¹⁸⁾。現時点では、母子感染予防が疾患を減らすために最も効果的であることから、産婦人科診療ガイドライン産科編でも HTLV-1 の抗体スクリーニングは推奨度 A (実施することが強く推奨される)となっている^{3,18)}。平成 21 年度厚生労働科学研究費・厚生労働科学特別研究事業「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究班 (研究代表者：齋藤滋) により、乳汁栄養法別母子感染率について表 2 に示す結果が得られている。

表 2 乳汁栄養法別母子感染率

	対象	陽性者	陽性率	
人工栄養	1553	51	3.3%	感染細胞の曝露がない
短期母乳 (≦3Mo)	162	3	1.9%	中和抗体の存在、感染細胞の曝露が短期間
長期母乳 (≧4Mo)	525	93	17.7 %	中和抗体の減少、長期間にわたる感染細胞の曝露
冷凍母乳	64	2	3.1 %	感染細胞の破壊・死滅

平成 21 年度厚生労働科学研究費・厚生労働科学特別研究事業、「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究班 (研究代表者：齋藤滋) 報告より

この報告によれば、完全人工栄養児であっても 3.3% が母子感染していた。この事実は、母乳以外の母子感染ルート (たとえば経胎盤感染や産道感染) の存在を示唆するものではあるが、具体的なルートは明らかでないといわれている。また、短期母乳と冷凍母乳の対象数が少ないことから、統計学的確定的な判断は困難である。しかし、長期母乳は控えることが望ましく、HTLV-1 母子感染予防対策マニュアルでは、児の乳栄養に関して下記の記載がなされている¹⁸⁾。

- 経母乳感染を完全に予防するためには母乳を遮断する必要があり、原則として完全人工栄養を勧める。
- 母乳による感染のリスクを十分に説明してもなお母親が母乳を与えることを強く望む場合には、短期母乳栄養 (生後 90 日未満) や凍結母乳栄養という選択

肢もあるが、いずれも母子感染予防効果の エビデンスが確立されていないことを十分に説明する。

- 完全人工栄養を実施しても、母乳以外の経路で約3%に母子感染が起こりうることを説明する。
- 短期母乳栄養を選択しても、ときに授乳が中止できず母乳栄養期間が長期化する可能性があることをあらかじめ説明する。
- 経管栄養を必要とする早産低出生体重児に対しては、壊死性腸炎や感染症のリスクを考慮し、成熟した哺乳機能が確立するまで凍結母乳栄養にしたほうがよいかもわからない。
- 乳汁栄養法の選択は分娩前に決定しておくことが望ましい。変更があった場合も含めて診療録に記載し、医療スタッフは情報を共有しておく。

上記のように乳栄養の選択に長期母乳は控える他には強い推奨はなく、母は授乳や断乳に不安感を持つことが多いと考えられる。さらに児の抗体検査は3歳になった時点で説明する機会を設けたほうがよいとされるが、母親は罪悪感や不安感から小児科受診から遠ざかり、児の抗体検査も行わない例があると報告されている¹⁸⁾。このような母児の不安解消のためには、タイムリーな保健師などによる行政サポートが功を奏する可能性もある。

われわれの研究の初年度の妊婦への調査には、すでに4人(0.36%)のHTLV-1抗体検査スクリーニング陽性者が含まれており、母子への行政あるいは医療施設のサポートがどのように行われているか、調査を行う予定である。

6. 子宮頸がん(ヒトパピローマウイルス(HPV)感染に起因)

子宮頸がんは年間約1万人が罹患し、約2,900人が死亡しており、特に20~40歳代の妊娠・出産が可能な年齢の若い世代での罹患の増加が問題である^{19,20)}。さらに過去10年間で子宮頸がんの年齢調整死亡率は9.6%上昇しており、他の5大がんに比べて、子宮頸がんだけが今後も上昇していく傾向が示されている²⁰⁾。日本は妊孕性を有する若い世代での検診受診率低迷と、思春期年代の女性を対象としたHPVワクチン定期接種の公的積極的接種勧奨の中止が5年に及ぶという深刻な状況にあり、有効な予防対策がなされていない。

検診受診率が先進国の中では極端に低い日本においては、妊娠が初めての子宮頸がん検診受診の契機となることも多い。そのような理由により、先進国ではほとんど推奨されていない妊婦に対する子宮頸がん検診が「妊婦に対する健康診査についての望ましい基準」に加えられ、9割以上の自治体で実施されている²⁾。しかし、日本産科婦人科学会の外来診療ガイドライン²¹⁾に記載されているように、通常の子宮頸がん検診では使用が推奨されていない綿棒による細胞採取が妊婦には容認されている。これ

は、ヘラやブラシの商品の一部で妊婦への使用が禁止されているものがあるためである（その根拠を示す論文は見当たらない）。綿棒採取の子宮頸部細胞診は、細胞採取量が少なく、精度が通常の検診の細胞診に劣ることが懸念される。また、現在はベセスダシステムにより、ASC-US（atypical squamous cells of undetermined significance；意義不明な異型扁平上皮細胞）以上の細胞診の結果を陽性として、結果に応じて HPV 一括グルーピング検査や精密検査が行われるが、妊婦の場合に適切に精査が行われているは不明である。さらに、その結果は自治体のがん検診のデータには引き継がれていない自治体がほとんどであることが推定される。浸潤子宮頸がん罹患し、治療目的に病院を紹介受診する患者の中には、出産後に一度も検診を受けていない女性が少なからず存在している。

上記のように、妊娠中の子宮頸がん検診は精度管理の上で重大な問題を孕んでいる可能性がある。本研究班の研究分担者の一人である石岡らは、札幌医科大学病院1施設の検討ではあるものの、ブラシによる妊婦の頸部細胞診では細胞数不足による不適正検体はなく、綿棒採取に比べて出血や妊娠転機にも悪影響はなく、安全に施行できることを報告した²²⁾。また、海外からもその安全性や精度についての報告^{23,24)}は散見されるものの、日本で妊婦の子宮頸がん検診にも非妊婦と同様にヘラやブラシを使用することについては、今後臨床研究の位置付けで検討していく必要がある。ヘラやブラシによる細胞採取の安全性を担保するには多数症例での検討が必要であるため、関係団体と連携しながら、多施設共同試験としての実施を検討している。また、出産後に長期間子宮頸がん検診を受けない状況が生じないように、子育て中の母親に注意喚起するツールについても開発中である。

おわりに

今年度の研究で明らかとなった母子の研究に重大な影響を及ぼす可能性がある各々の感染性疾患が抱える妊娠中、出産後の課題について、次年度以降の研究により、モデル地区研究などから、具体的な解決策を見出していきたいと考えている。

初年度の研究を終えるにあたり、ヒアリングに御協力いただいた自治体の母子保健関係者の皆様にこの場を借りて深くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) 厚生労働省告示第 226 号平成 27 年 3 月 31 日 雇用均等・母子家庭局母子保健課第 0330 第 1 号「妊婦に対する健康診査についての望ましい基準」
- 2) 妊婦健康診査の公費負担の状況に係る調査結果について：
https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11908000-Koyoukintoujidoukateikyoku-Boshihokenka/H28kouhikutu_1.pdf
- 3) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2017. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修
- 4) 平成 29 年度子ども・子育て支援推進調査研究事業 妊産婦及び乳幼児に実施する健康診査等の情報管理に関する調査研究事業報告書：
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11921000-Kodomokateikyoku-Soumuka/sankou2.pdf>
- 5) 国立感染症研究所 HP IASR Vol. 37 p. 156-157: 2016 年 8 月号：
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2347-iasr/related-articles/related-articles-438/6679-438r06.html>
- 6) 白木和夫, わが国における B 型肝炎母子感染防止の経緯と universal vaccination の必要性について, 小児感染免疫 21 (2) : 149-157, 2009
- 7) C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針(平成 16 年 12 月) 厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎研究分野)」C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班 (H14-肝炎-13)
http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/pdfdir/HCV_guideline_050531.pdf
- 8) C 型肝炎治療ガイドライン (第 6.2 版). 2018 年 10 月 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編
https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver6.2_v1.1.pdf
- 9) 国立感染症研究所風疹ウイルス分離・検出状況 2012~2019 年 (2019 年 2 月 6 日現在) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-rubella.html>
- 10) 国立感染症研究所 風疹流行に関する緊急情報: 2019 年 1 月 30 日現在：
<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/rubella/2019/rubella190130.pdf>
- 11) 埼玉県 HP : 麻しん及び風しん流行情報
<https://www.pref.saitama.lg.jp/b0714/surveillance/masinn.html#b0714/surveillance/masinn.html#crs>
- 12) 国立感染症研究所 IASR Vol. 38 p.61-62: 2017 年 3 月号
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1029-disease-based/ha/syphilis/idsc/iasr-in.html?start=6>

- 13) 国立感染症研究所 感染症発生動向調査で届出られた梅毒の概要 (2019年1月7日現在)
<https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/syphilis/2018q4/syphilis2018q4.pdf>
- 14) 梅毒 2008～2014年 IASR Vol. 36 p. 17-19: 2015年2月号
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-iasrtpc/5404-tpc420-j.html>
- 15) Congenital Syphilis-CDC Fact Sheet
<https://www.cdc.gov/std/syphilis/stdfact-congenital-syphilis.htm>
- 16) Workowski KA, Bolan GA, CDC MMWR Recomm Rep 64: 1-137, 2015
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm>
- 17) 妊婦健康診査におけるHTLV-1抗体検査の実施に関する通知の改正について: 厚生労働省 HP <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000thw2.html>
- 18) HTLV-1 母子感染予防対策マニュアル 板橋 家頭夫
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken16/dl/06.pdf>
- 19) 日本産科婦人科学会 HP 子宮頸がん と HPV ワクチンに関する正しい理解のために
http://www.jsog.or.jp/uploads/files/jsogpolicy/HPV_Q%26A.pdf
- 20) 国立がん研究センター がんの75歳未満年齢調整死亡率 2015年集計結果 (2016年12月) http://www.ncc.go.jp/jp/information/pdf/20161221_02.pdf
- 21) 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 p39, 2017. 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編集・監修
- 22) 石岡伸一・他. 妊婦の子宮頸部細胞診におけるブラシ使用の安全性と有用性. 日本臨床細胞学会雑誌 57: 7-12, 2018
- 23) Orr JW Jr, et al. The efficacy and safety of the cytobrush during pregnancy. Barrett JM, Orr PF, Holloway RW, Holimon JL. Gynecol Oncol. 44: 260-2, 1992
- 24) Rivlin ME, et al. Comparison of cytobrush and cotton swab for Papanicolaou smears in pregnancy J Reprod Med 38:147-50, 1993