

・ 総括研究報告

妊娠初期の感染性疾患スクリーニングが 母子の長期健康保持増進に及ぼす影響に関する研究の進捗について

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

【研究目的】

少子化と妊婦の高齢化が進む中、母子の健康保持・増進を目的とした妊婦健康診査（以下妊婦健診）の公的支援項目が増えているが、実施主体の地方自治体による結果把握・介入とその効果も不明であることから、本研究を開始した。本研究は母子の健康への影響が大きい感染性疾患として、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、風疹、梅毒、ヒト細胞白血病ウイルス(HTLV-1)、子宮頸がん(ヒトパピローマウイルス〔HPV〕の持続感染に起因)に着目し(1)妊婦と医療施設の協力を得て妊娠初期のスクリーニング結果判明後の疾患予防や健康管理状況と効果を明らかにするための妊婦コホート研究(2)自治体による結果把握と介入状況、その効果を検証する自治体モデル研究を行う。上記2つの研究結果を統合し感染性疾患スクリーニングにおける母子の健康促進効果と、結果を自治体が把握し、妊婦健診の有用性や結果に介入する必要性を明らかにすることである。

2019年度には、上記結果を分析する際の参考データとなる、具体的な研究結果が数多く示された。

【研究概要と結果】

1. 妊婦健診感染性疾患に関するコホート調査

北海道、神奈川県、新潟県、大阪府、三重県の23施設で調査が開始され、約4200人の妊婦の上記疾患スクリーニングについての結果を医師より得ることができた。妊婦側からは約3100人からの回答を得た。設問には B型肝炎：母子感染予防対策完遂率、子の定期予防接種状況 C型肝炎：キャリア妊婦の内科的介入 風疹：低抗体価の妊婦の感染予防行動と産褥期の風疹ワクチン接種状況 梅毒：感染者増加についての認知、感染妊婦の治療介入 HTLV-1：子の栄養方法選択 子宮頸がん：検診受診歴、ワクチン接種歴などが含まれている。これまでに、B型肝炎検査問題ありと言われた18人(0.58%)、C型肝炎検査問題ありと言われた5人(0.16%)、風疹抗体問題があると言われた254人(8.15%)（圧倒的に抗体価が低いと言われた妊婦が多い）、梅毒検査問題ありと言われた13人(0.42%)、HTLV-1抗体問題あると言われた10人(0.32%)、頸がん検診問題あると言われた63人(2.02%)となっていた。また、風疹に関する結果の中間解析を行い、ワクチン接種率は本人申告で約70%であり、パートナーは約5割と、日本における風疹集団免疫の脆弱性と妊婦が感染する危険性が示唆される結果を得た。

2. 日本産科婦人科学会データベースを利用した妊婦健康診査に関する研究 ～風疹を中心とした感染症の検討～

日本産科婦人科学会データベースの2013～2015年度のデータにおける、感染症合併妊娠の割合、妊婦の風疹IgM陽性率を検討することを目的として解析を行った。その結果、日産婦DBを用いて妊婦の感染症合併率を調べたところ、GBS合併は約10%、クラミジアPCR陽性者は約1%、梅毒合併は約0.6%、HBs抗原保有者は約0.4%、HCV抗体陽性者、風疹IgM陽性者数はそれぞれ約0.3%、HTLV-1(WB)陽性者、トキソプラズマIgM陽性者はそれぞれ約0.2%であった。風疹に関しては、東京都、神奈川県、大阪府においては、特例措置でワクチン接種率が高いはずの10代後半から20代前半の妊婦を含む群においてむしろ風疹IgM陽性率が高い傾向が見られ、この群のみに一般集団風疹感染率と妊婦の風疹IgM抗体陽性率の相関傾向がみられた。今回分類したA群は10代後半から20代前半を含む群であり、「健康リテラシーの低い10代妊婦を含む」可能性、「ワクチン未接種の超若年(18歳未満)で妊娠した者を含む」可能性などがある。今後の課題として、A群をさらに10代妊娠と20代妊娠、あるいはさらに詳細な年齢別に分けて検討してみる必要があるかもしれない。また、A群(または10代妊娠)において、感染症合併妊娠の率や、風疹抗体価と他の感染症(たとえばクラミジアなど)との関連を検討してみる必要もあるだろう。今後も引き続き更なる解析を進める。

3. 妊婦の風疹感染予防の課題：妊婦の風疹ワクチン接種状況とワクチン接種を予測する因子

2018年からの風疹再流行にともない4人のCRSが報告された。風疹の流行を終息させ、CRSをこれ以上発生させないためには、男性を含めた社会全体の風疹ワクチン接種を浸透させることが必要である。本研究プロジェクトのアンケート結果から、妊婦の風疹ワクチン接種状況と、風疹ワクチン接種を予測する因子について明らかにした。妊婦の風疹ワクチン接種率は67.6%で、同年代女性の接種率よりは有意に高かった。一

方で、接種歴が「わからない」と回答した妊婦は21%で、より多くの妊婦が確信をもって「接種したことがある」と回答できる状態にする必要がある。

現時点での解析では、年齢・妊娠前喫煙の有無・風疹に関する知識、が風疹ワクチン接種を予測する因子として挙げられた。今後、全国調査のデータを再検討することで、学歴や年収も関連する因子として加わる可能性がある。さらに、風疹ワクチン接種率が低い第5期定期接種対象者を含め、男性の接種率増加も不可欠であり、啓発も重要である。

4. 妊婦の子宮がん検診に関する問題点について

通常子宮頸部細胞診における細胞採取は、ブラシやスパーテルなどを用いた擦過による方法が広く用いられているが、妊婦の細胞採取では、一般にブラシの使用による子宮頸部の擦過は特に妊娠10週以降では禁忌とされ、細胞採取には綿棒などが用いられることが多い。しかしながら綿棒による細胞採取はブラシに比較して細胞採取量が少なく、false negativeの原因となることも報告されている。我々は妊婦に対する頸部細胞診を、患者同意の下、ブラシ(Cervex ブラシ[®])を用いて主に妊娠初期に行なっているが、今回その安全性と有用性につき検討した。

2015年～2017年まで、同意を得た179人の妊婦に対してCervex ブラシを用いた塗抹法による子宮頸部細胞診を施行し、複数回施行例も含めて、合計184検体を得た。Cervex ブラシによる出血の程度は、妊娠10週未満に細胞診を施行した61例にも、一般に禁忌とされる妊娠10週以降に細胞診を施行した118例にも細胞診による出血が原因と考えられた子宮内感染、切迫流産は1例も認めなかった。ブラシを用いた擦過細胞診に伴う出血の有無は、全体の75%で全く認めず、出血が2日以上続いたのは2症例のみであった。この2症例も特に止血処置を施すことなく自然に止血をみた。また、細胞診結果と出血の間にも全く関連は認めなかった。妊娠前にLSIL以上の細胞診異常を認め、パンチ生検にてMild dysplasia以上の子宮頸部異型上皮を認めた5症例に対して患者の同意の下、綿棒擦過とブラシ擦過を同時に行なった。ブラシによる影響を排除するために、最初に綿棒による擦過を行ったのち、ブラシによる擦過を行った。その結果、綿棒擦過における細胞診では、ブラシに比べ明らかに中層性より下部の細胞の出現が少なく5症例中4検体で綿棒では十分な細胞が得られず、false negative、あるいはunder-diagnosisとなった。妊娠初期に子宮頸部細胞診LSIL以上であった25例のその後を検討したが、妊娠初期HSIL以上であった17例のうち3例が妊娠中手術、11例が産後もHSIL以上であり、妊婦細胞診においてはunder-diagnosisになるような状況は避けられるべきであることが明確となった。

5. 小田原市立病院における妊娠初期の子宮頸部細胞診における採取器具についての検討

小田原市立病院において、妊娠の1年以内に子宮頸部細胞診を受けた妊婦を対象として、採取器具、ベセスダ分類の細胞診結果、陽性の場合の組織診結果を後方視的に調査した。

対象症例は3346例であり、NILM 97% (3250例)、異常症例は2.8% (96例)であった。異常症例の内訳は、ASC-US 1.2% (44例)、ASC-H 0.4% (12例)、LSIL 0.6% (19例)、HSIL 0.6% (20例)、SCC 0.03% (1例)であり、腺系の異常症例は認めなかった。異常症例中、妊娠中に初めて発見された症例は76% (73例)であった。採取器具は、サイトピック(ヘラ) 58% (1968例)、綿棒 15% (505例)、不明 26% (868例)、ブラシ 0.06% (2例)、スワブ 0.03% (1例)、スポンジ 0.03% (1例)、自己採取 0.03% (1例)であった。サイトピック(ヘラ)での大量出血などの合併症はみられなかった。不明例は、他院で施行の細胞診で採取器具の記載がないもの、個人で受けたがん検診結果の申告で異常なしとしたものが主であった。サイトピックと綿棒についてNILM群と異常群で有意差が見られるかについて、有意差はみられなかった。妊娠を契機に診断された73例中、妊娠中にCIN1以上の病変が発見されたのは、57% (42例)であった。妊娠中に2例が、子宮頸部円錐切除術を施行されていた。また、CIN1以上の症例のうち、分娩後通院を自己中断した例が14人(25%)存在した。今回の調査における妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の頻度は2.8%であり、一般に報告されているものよりは低かったが、妊娠中に初めて子宮頸部細胞診を受けた症例も多く、子宮頸がん予防の啓発の好機と考えられた。今回の検討では、サイトピック(ヘラ)と綿棒での陽性率に差はみられなかったが、大量出血などの合併症もみられなかった。一般的にはサイトピック(ヘラ)は綿棒に比して細胞採取量が多いとされており、妊婦のスクリーニングにも比較的安全に使用できると考えられた。(2019年度PWHI研究報告書)

6. 小田原市立病院における妊婦健診における感染性疾患スクリーニング解析

小田原市立病院における妊婦の風疹抗体保有率と産後の風疹ワクチン接種状況について、2014年1月から2017年12月の間に、当院で生産児を分娩した妊産婦3322名を対象とした、症例対照研究を行った。妊娠初期の血液検査で測定した風疹抗体価HI 16倍を低抗体価とし、その割合と産褥入院中の風疹含有ワクチン接

種率を主要評価項目とした。データ欠損者を除外した妊産婦は 3322 名、風疹 HI が低抗体価であった割合は 31.5%、そのうち風疹ワクチン接種率は 43.6%であった。風疹 HI 256 倍の 182 名のうち、IgM 陽性者は 3 人おり、先天性風疹症候群が疑われる胎児は 1 名だったが、妊娠を継続し、出生後、先天性風疹症候群は否定された。低抗体価の割合は、初産婦 36.3%に対し、経産婦 27.0%と有意に初産婦が多かった。また、ワクチン接種率は、初産婦 27.4%に対し、経産婦 64.2%と有意に経産婦が高かった。不妊治療の有無でみると、低抗体価の割合は、不妊治療を行わなかった妊産婦 32.3%に対し、不妊治療を行った妊産婦は 23.2%と、有意に不妊治療を行った妊産婦が低かった。年齢を 35 歳未満、35 歳以上に分類すると、低抗体価の割合は、35 歳未満 36.8%に対し、35 歳以上 20.2%と、有意に 35 歳以上の妊産婦が低かった。ワクチン接種率は、35 歳未満 43.0%に対し、35 歳以上 51.6%と有意に 35 歳以上の妊産婦が高かった。高年初産婦に限定すると、低抗体価の割合は 21.8%、ワクチン接種率は 68.2%であった。

以上より、十分な風疹抗体の保有率や産後の風疹ワクチン接種率は依然として低く、患者啓発はより一層重要な課題である。風疹が、vaccine preventable disease であることを再認識し、我々医療従事者の集団免疫に対する意識改革が重要であると考えられる。

7. 一般市民への啓発を目的としたホームページ「Pregnant Women Health Initiative～妊婦さんと未来の妊婦さんとそのご家族のために」公開

2020 年 2 月 25 日に本研究班の HP を一般公開した (<https://pw-hi.jp/>)。研究成果および妊婦の感染性疾患についての、わかりやすい解説のページを共同執筆により作成した。また、2020 年 1 月以降の新型コロナウイルス感染蔓延により、妊婦の不安が増すことが予想されたため、海外の研究データやユニセフ、英国産婦人科学会などが発信している、妊婦・家族・医療従事者向けのサイトの要約も掲載した。海外では、妊婦への PCR 法によるユニバーサルスクリーニングの報告もある。今後日本のこの新興感染症の動向に、妊婦健診の視点からも注目していきたい。



【今後の研究の方向性について】

この研究において 4000 例以上の妊婦初期検査の感染性疾患スクリーニングに関するデータを得ており、そのうち、2018 年から 2019 年にかけて日本では男性を中心とした風疹のアウトブレイクが発生している件に関して、本研究結果には風疹抗体価が低い妊婦とその家庭への啓発につながる重要データが明らかになったことから、横浜市内の 3 病院における中間解析を行い投稿中である。次年度には全国データの分析に着手する。さらに本邦では子宮頸がんの若年者での増加に歯止めがかかっていないことから、妊婦健診における子宮頸部細胞診の結果把握や精度管理の問題、陽性者の頻度と精密検査結果についても、さらに踏み込んだ観察研究へとつなげる。また、B 型肝炎・C 型肝炎・梅毒・HTLV-1 が妊婦健診で陽性であった妊婦の出産後の健康管

理についても 2020 年度には明らかにしていく。また、妊婦健診結果のデータベース化が進んでいる自治体に
住む研究参加者とその他の自治体居住者に、出産後の健康管理に差があるかのでも、解析していく。

また、妊婦健診の意義や重要性、自治体関係者とのコミュニケーションや研究内容を広く国民に伝えるこ
とができるホームページを開設したので、今後はコンテンツを充実させ、感染性疾患の予防・啓発につなげ
る。