

II. 総括研究報告

令和2年度 厚生労働科学研究費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))
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

総括研究報告書

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

研究代表者 宮城 悦子 横浜市立大学 大学院医学研究科 生殖生育病態医学 教授

研究要旨

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、本研究を実施した。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を継続して行い、妊娠初期検査で行われる感染性疾患スクリーニングの意義を明らかにした。また、付随するアンケート調査によって妊婦自身の感染のリスク認識の低さも明らかになった。特に今年度は、風疹抗体価が16倍未満の妊婦が多いことに着目した解析と、子宮頸がん検診の結果と採取器具に関する後方視的観察研究を開始した。また、10代の妊娠と感染症についての検討を行い、施策提言となる課題を抽出した。さらに研究班の情報発信プラットフォームとして、妊娠と関連する感染性疾患に関する啓発を目的とするホームページを開設し、そのコンテンツを充実させた。

A. 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。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、特に、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、風疹、梅毒、ヒト細胞白血球ウイルス(HTLV-1)、子宮頸がん(ヒトパピロマウイルス [HPV])の持続感染に起因)に着目し、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。この妊婦コホート研究などにより、母子の健康への影響が大きい妊娠初期感染性疾患スクリーニング検査の結果に対する妊婦の認識と知識を調査し、妊娠中から産後の母子の健康保持促進に妊婦健診が果たす役割について明らかにすることが研究全体の目的である。今年度は、広く妊婦の健康と関連する新型コロナウイルス感染症を含む感染性疾患の検討も加え、抽出された課題からの施策提言を行う。また、研究内容の公表と啓発のプラットフォームとなるWEBサイトの内容を充実させる。

B. 研究方法

(1) 妊婦コホート研究：アンケート調査を実施し有効回答を得た3,020人の回答（「医師に異常と言われたか？」との設問）と4,357人の医師からの調査票を比較した。B型肝炎、C型肝炎、梅毒、HTLV-1、子宮頸部細胞診の結果を診療録とアンケート回答を比較し一致率を調査した。また上記疾患の認識率を調査した。

(2) 妊婦健診に付随した子宮頸がん検診についての研究：2014年から2017年の4年間の小田原市立病院の分娩症例で、妊娠1年以内のスクリーニ

ングで子宮頸部細胞診を受けた妊婦を対象とし、子宮頸部細胞診を受けた時期、ベセスダ分類の細胞診結果を後方視的に調査した。また、2019年度の妊婦健診の細胞診結果等（後述）を多施設より、合計約10,000例を収集し採取方法（綿棒、それ以外）による、高度前がん病変の検出率を後方視的に検討する。研究を開始した。

(3) 日本産科婦人科学会データベース (DB) を利用した研究：日本産科婦人科学会に利用申請を行い、承認を受けた日産婦DBのデータのうち、2013年～2015年に分娩を行った合計の646,152人の妊婦を対象とした解析を行った。

(4) 妊婦CMV抗体スクリーニングの意義について：妊婦CMV抗体スクリーニングにより妊娠中のCMV初感染妊婦を抽出し、出生児に新生児尿CMV DNA検査を行って先天性CMV感染児を同定する研究を実施した。

(5) 新型コロナウイルス感染症対策：妊婦の新型コロナウイルス感染症に対応するために、関連団体からなる新型コロナウイルス感染症対策協議会を立ち上げ、神奈川県における周産期医療体制構築の一端を担った。行政から発出される通知や体制整備に関する情報を集約し、周産期医療における課題を抽出し、改善策を講じた。

(倫理面への配慮)

個人情報扱いを含む倫理審査が必要な研究は、各研究施設の倫理委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

(1) 妊婦コホート研究：妊婦コホート研究：アンケート調査を実施し有効回答を得た3,020人の回答（「医師に異常と言われたか？」との設問）と4,354人の医師からの調査票を比較した。妊婦が自覚しているB型肝炎陽性1%・医師調査票では0.6%で

あった。C型肝炎は妊婦が0.4%・医師が0.2%であり、肝炎については大きな差異はなかった。一方、風疹については、妊婦が4.7%に対して医師では29.8%でほとんどの異常は抗体価16倍未満であった。妊婦は、自分の風疹抗体価の低いことの問題を認知していない頻度が高い可能性がある。梅毒は妊婦0.6%・医師0.3%、HTLV-1は妊婦・医師とも0.3%、子宮頸がん(ASC-US)以上の陽性者は、妊婦が5.0%・医師が3.0%であった。ベースライン調査にて、風疹抗体価が低い妊婦が多い、妊娠を契機に梅毒感染発見が一定数いること、HPV感染による子宮頸部前がん病変が妊娠中に数多く発見されることなどが判明した。また、母の各々の疾患が児の健康に影響を及ぼす可能性についての認知への回答で、風疹：36%、B型肝炎：32%、C型肝炎：27%、梅毒：36%、HTLV-1：27%と認識の低さも浮き彫りになった。特に風疹については、パートナーのワクチン接種なしあるいは不明が50%を超えることが判明した。さらに、風疹感染が児の健康に影響を及ぼすと考えている妊婦は4割に留まっていた。

(2) 妊婦健診に付随した子宮頸がん検診についての研究：小田原市立病院の調査で、妊婦健診を契機に頸がん検診を受けた妊婦が8割に上っていた。細胞診異常は96例(2.8%)に認められた。細胞診異常の詳細は、ASC-USが44例(1.2%)、ASC-Hが12例(0.4%)、LSILが19例(0.6%)、HSILが20例(0.6%)、SCCが1例(0.03%)であった。

2019年度の妊婦健診に付随する頸部細胞診の結果調査についての研究計画書を確定し、参加施設リクルートを開始した。

(3) 日本産科婦人科学会データベース(DB)を利用した研究：TORCH感染症は、2013年からはそれ以前に比べてその割合が2倍以上増加している。10代妊娠においては、BMIが低い傾向、基礎疾患の合併割合が有意に低かった。一方、喫煙率とTORCH感染症の罹患割合が有意に高かった。また、死産や新生児死亡、形態異常、妊娠32週未満での分娩割合が有意に高かった。一方、低出生体重やLFDの割合は有意に低かった。

(4) 妊婦CMV抗体スクリーニングの意義について：2013～2020年(79ヵ月)の期間に妊婦38,660人が妊婦抗体スクリーニングを受けた。38,660人のうち375人がCMV IgG(+), IgM(+), or 高IgM抗体価であった。155人が低Avidityであり、先天性感染児が18例であった。一方、IgG(-)が13,893人であり、妊娠後期再検ありは8,199人であった。IgG陽転が52人であり、先天性感染児が22例であった。

(5) 新型コロナウイルス感染症対策：神奈川県においては、2月3日に横浜港に入港したダイヤモンドプリンセス号(乗客2666人、乗員1045人、陽性者723名、死亡者13名)の経験から全国のモデルとなるべく、新型コロナウイルス感染症対応をいち早く協議した。神奈川県の周産期救急医療システムでは、県内を6つのブロックに分けて分娩取り扱い施設を基幹病院、中核病院、協力病院に分類している。一方で感染症指定病院は8か所(結核病棟除く)が指定されており、周産期における基幹病院は含まれていなかった。新型コロナウイルス感染症疑い及び確定妊婦の対応方針については、アンケート調査の結果を受けて、3月末には神奈川県産科婦人科医会において基本方針案が策定された。神奈川県の妊婦の感染者は7名であり域内に限

定すれば5名だった。全例の把握ができていない可能性もあるものの、発症頻度は0.3-0.5%と推測され東京とのそれに近似していた。また、分娩を取り扱う有床診療所において十分な感染防護を行うための物資が不足している、新型コロナウイルス感染症を疑う妊婦が速やかに帰国者接触者外来等で検査を行うことができていないといった情報により、4月25日に県医会長から県知事、横浜市長(実際はそれぞれの新型コロナウイルス感染症対策本部長宛)に「COVID-19感染症の拡大と戦い、神奈川県の産科・周産期医療を守るための施策に関するお願い」として要望書が提出された。

(6) 研究班ホームページ：一般市民に向けての妊婦健診における感染性疾患のスクリーニングの重要性を告知した。上記6つの感染性疾患に加えて、トキソプラズマ、サイトメガロウイルス、B群溶連菌GBS、妊婦の関心が高い新型コロナウイルス感染症についても解説した(参考資料参照)。

D. 考察

妊婦健診で実施される感染性疾患検査結果に対する妊婦自身の認識は正しいことが分かったが、一方で妊婦の感染症に対する知識は十分とはいえないことも判明した。一般集団への啓発や、特に検査結果で異常を指摘された者に対し母子感染予防法から産後の長期的フォローの必要性や方法についての情報提供を適切に行うべきである。そのためにも、妊婦健診の実施主体である自治体により結果把握とDB化により速やかに母児の健康増進に対策がとれることは極めて重要である。

風疹について、2018年から2019年にかけて、日本では抗体価の低い世代の男性から派生した風疹のアウトブレイクが発生しており、先天性風疹症候群の報告もあった。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含まれており、横浜市内の3病院における中間解析を行い、注意喚起を促す内容の論文が公表された。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を行っていく必要がある。

妊婦の感染症に関しては、2013年以降の日本産科婦人科学会DBフォーマットが同じデータを積み重ねることで、TORCHの推移やクラミジアの推移を確認できる可能性がある。CMVに関しては、2013～2019年の妊婦抗体スクリーニング結果により、三重県内の妊婦populationでの母体初感染による先天性感染児の発生率は0.14%と推定された。今後は、感染症以外の周産期合併症の危険要因(HDP, PPH等)についても検討を行い、10代妊娠に関しても記述疫学、分析疫学を継続する。また、COVID-19流行の影響も検討する必要がある。

新型コロナウイルス感染症のさらなる拡大の現状からは、今後ますます周産期医療の中での対応方針やスクリーニング検査の確立が課題である。COVID-19対策協議会では、神奈川県の対策本部に周産期医療に精通した人材を配備することが問題解決の一助になると考えられ、既存の周産期救急医療システムを利用しながら、平成28年度から始まった災害時小児周産期リエゾンを活用することで円滑な搬送調整ができると判断された。今回のコロナ禍は一種の災害とは言え情報通信の離断が

ないため遠隔での調整業務が可能と考えられ、今後神奈川モデルとして周産期における施策を提言していきたい。

E. 結論

妊婦健診による感染性疾患の陽性率や妊婦の認識、児への影響への知識の不足が本年度の研究で示された。検査で異常を指摘された項目についての母子感染予防対策について、産後の長期的な母子健康保持のため十分な情報提供を行う必要があり、そのためには自治体の介入が欠かせず、コロナ禍の周産期医療には、WEB活用なども必要である。さらに、対象とした感染性疾患は妊婦だけの問題にとどまらないため、多くの一般市民が正しい知識を得られるように、医療者・行政からの啓発を行うことも必要である。構築したWEBサイトを有効活用し、妊娠と感染性疾患に関する最新情報の発信を継続して行っていきたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwata A, Kurasawa K, Kubota K, Sugo Y, Odagami M, Aoki S, Okuda M, Yamanaka T, Miyagi E: Factors predicting rubella vaccination among pregnant women in Japan: An interim report from the Pregnant Women Health Initiative. *Jpn J Infect Dis*, 2021. (in press)
2. Kurasawa K, Fujimori K, Hamanoue H, Yamanaka T, Sugo Y, Ishiwata I, Kinoshita K, Hirahara F, Miyagi E: Analysis of The Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) registry data in Fukushima. *Congenital Anomalies*, 60(6): 24, 2020.
3. Maruyama Y, Sukegawa A, Yoshida H, Iwaizumi Y, Nakagawa S, Kino T, Suzuki Y, Kubota K, Hirabuki T, Miyagi E: Screening for infectious diseases in prenatal checkups with a focus on cervical cancer. (投稿中)
4. Morimoto M, Sawada H, Yodoya N, Ohashi H, Toriyabe K, Hanaki R, Sugiyama K, Toyoda H, Matsushita K, Koike Y, Otake K, Inoue M, Uchida K, Imai H, Mitani Y, Maruyama K, Komada Y, Ikeda T, Hirayama M. Refractory Ileal Perforations in a Cytomegalovirus-Infected Premature Neonate Resolved After Ganciclovir Therapy. *Frontiers in Pediatrics*, 8: 352. doi: 10.3389/fped.2020.00352. eCollection 2020.
5. Kyoko Shimada, Kuniaki Toriyabe, Asa Kitamura, Fumihiko Morikawa, Makoto Ikejiri, Toshio Minematsu, Haruna Nakamura, Shigeru Suga, Tomoaki Ikeda. Characteristics and serology of pregnant women with cytomegalovirus immunoglobulin G seroconversion durin

g pregnancy in Japan. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021 in press.

6. 萩元美季, 鳥谷部邦明, 島田京子, 北村亜紗, 森川文博, 紀平正道, 池尻誠, 中村麻姫, 峰松俊夫, 菅秀, 根来麻奈美, 豊田秀実, 天野敬史郎, 臼井智子, 増田佐和子, 北野雅子, 池田智明. 三重県の妊婦サイトメガロウイルス(CMV)抗体スクリーニングコホートにおける胎児・新生児のCMV核酸検査—2013～2018年度速報—. *三重県産婦人科医報*, 38, 147-150, 2020.
2. 学会発表
 1. Toriyabe K, Shimada K, Kitamura A, Hagimoto M, Takakura S, Furuhashi F, Nii M, Tanaka K, Tanaka H, Morikawa F, Minematsu T, Ikeda T. Introduction of cytomegalovirus (CMV) IgM antibody titer to maternal CMV antibody screening program, involving 19,000 pregnant women in year of 2013-2016 and 6,000 in 2017. The 72nd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG 2020). International Session Workshop 「Perinatology 2」 IS-WS-3-4 (Web). Tokyo. 2020.
 2. 宮城悦子, 柳村直子, 増澤祐子, 萱間真美: ウィズコロナ時代の助産師のヒューマンケア(シンポジウム). 第35回日本助産学会学術集会, Web, 2021, 3.
 3. 宮城悦子: 妊娠初期検査スクリーニング研究から見えてきた日本のワクチン接種プログラムの課題. 神奈川県医師会令和元年度予防接種講演会, 2020, 1.
 4. 倉澤健太郎: 産婦人科における倫理. 令和元年度東京都医師会母体保護法指定医師研修会, 東京, 2020, 2.
 5. 倉澤健太郎: 令和の子育て環境を見据えて. 第27回大和市産婦人科医会研究会, 大和, 2020, 2.
 6. 岩田亜貴子, 宮城悦子, 倉澤健太郎, 須郷慶信, 青木茂, 小田上瑞葉, 石岡伸一, 太田創, 齊藤良玄, 茂田博行, 赤松千加, 佐治晴哉, 平吹知雄, 小林奈津子, 遠藤方哉, 沼崎令子, 長谷川哲哉, 杉浦賢, 奥田美加, 榎本隆之, 加勢宏明, 石田道雄, 池田智明, 辻誠, 山脇孝晴, 木村正, 辻江智子: 妊婦の風疹ワクチン接種状況と、風疹ワクチン接種率を予測する因子の検討～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多施設共同前向き観察研究より～. 第72回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2020, 4.
 7. 倉澤健太郎: 神奈川県周産期領域の新型コロナウイルス感染症対策～産科の立場から～. 第103回神奈川県周産期救急連絡会, 横浜 (WEB), 2020, 6.
 8. 倉澤健太郎: 神奈川県におけるCOVID-19感染疑い及び感染確定妊婦への対応方針(部会報告). 第429回・430回神奈川県産科婦人科学会学術講演会, web, 2020, 7.
 9. 倉澤健太郎, 藤森敬也, 浜之上はるか, 山

- 中竹春, 須郷慶信, 石渡勇, 木下勝之, 平原史樹, 宮城悦子: 日本産婦人科医会先天異常モニタリング解析における福島県の動向について. 第60回日本先天異常学会学術集会, 兵庫 (WEB), 2020, 7.
10. 倉澤健太郎: 女性医学と行政. 2019年度女性ヘルスケア研修会, 東京 (WEB), 2020, 8.
 11. 倉澤健太郎: 新興感染症の拡大に伴い母体保護法指定医師が留意すべき医療安全のニューノーマル. 令和2年度静岡県医師会母体保護法指定医師研修会, 静岡, 2020, 9.
 12. 倉澤健太郎: CIVID-19の周産期母子医療に及ぼす影響、その対応策を. 第38回産科看護研修会, 横浜 (WEB), 2020, 10.
 13. 倉澤健太郎: 周産期医療の仕組み. 第36回群馬周産期研究会総会, 群馬 (WEB), 2020, 10.
 14. 倉澤健太郎: 新型コロナウイルス感染症患者の受け入れ体制の構築. 第13回京都産婦人科救急診療研究会, 京都, 2020, 10.
 15. 倉澤健太郎: 婦人科特定疾患管理料から女性のトータルライフサポートを考える. 第4回Yokohama Women 's Health Seminar 2020, 横浜, 2020, 10.
 16. 倉澤健太郎: 不妊治療と仕事との両立に関する課題. 不妊治療と仕事の両立に関するシンポジウム厚生労働省, 東京, 2020, 11.
 17. 丸山康世, 助川明子, 宮城悦子: 当院における妊産婦の子宮頸部細胞診施行の時期についての検討. 第59回日本臨床細胞学会秋期大会, 横浜, 2020, 11.

【成果物】

1. 宮城悦子: (インターネットサイト開設) 「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」 <https://pw-hi.jp/>
2. 宮城悦子: (政策提言) 「肝炎対策について・肝炎患者等の重症化予防推進事業について」 厚生労働省 健康局がん・疾病対策課肝炎対策推進室 https://www.mhlw.go.jp/topics/2020/01/dl/6_kenko-02.pdf
3. 倉澤健太郎: (政策提言) 不妊治療を受けながら働き続けられる職場づくりのためのマニュアル. 厚生労働省, 2020.
4. 倉澤健太郎: (政策提言・ガイドライン) 産婦人科診療ガイドライン産科編. 評価委員会委員, 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編, 2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

(参考資料) 一般市民への啓発を目的としたWEBサイト「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」2020年2月25日に本研究班のHPを一般公開し、2020年度にコンテンツを多く追加した (<https://pw-hi.jp/>)



妊婦健診における 感染性疾患の検査について

1. B型肝炎
2. C型肝炎
3. 風疹 (ふうしん)
4. 梅毒 (ばいどく)
5. HTLV (ヒトT細胞白血病ウイルス)
6. 子宮頸がん
7. HIV (ヒト免疫不全ウイルス)
8. GBS (B群溶血性連鎖球菌) 感染症
9. 性器クラミジア感染症
10. トキソプラズマ
11. CMV (サイトメガロウイルス)

4. 梅毒 (ばいどく)

■どのような病気ですか？

- ・トレポネーマという細菌が、性的な接触や体液、血液などを介して感染します。
- ・感染してから約3週間後で感染が起きた部位のしこりや、股の付け根の部分(そけい部)のリンパ節の腫れなどの症状がでます。その後3か月から数年で全身性の皮膚の多様な症状や脱毛などが起こることがあります。心臓や脳などの臓器に異常が生じ、死に至ることもあります。
- ・世界中で発症があり、日本でも特に若い年代の男女での感染増加が指摘されています。
- ・ペニシリン系の抗菌薬が効果を発揮します。

■妊婦健診で行われるのはどのような検査ですか？

- ・血液検査の中で、複数の検査 (STS法とTPHA法 (またはFTA-ABS法)) を組み合わせて、現在梅毒に感染している可能性があるかを調べます。

■もしも結果に異常があった場合は、どうなりますか？

- ・胎盤を通じて、赤ちゃんに感染する危険があります。早期の梅毒なら50%以上、無症状でも35%は赤ちゃんに感染する可能性があります。赤ちゃんに感染すると目や耳、肝臓などに障害がでる先天梅毒になる恐れがあります。
- ・そのため梅毒の感染があると診断された場合には、STS法抗体価の推移をみながらペニシリン系抗菌薬による治療が早期に開始されます。
- ・早期に治療を開始できれば赤ちゃんへの感染は98%予防できると言われています。その場合も分娩まで定期的に抗体価の検査と超音波検査を受ける必要があります。
- ・妊娠中の治療となった場合、パートナーの検査 (必要であれば治療) が必須です。

■出産後に気をつけることはありますか？

- ・赤ちゃんが梅毒に感染していないか、出産後に詳しい検査が必要です。定期的なフォローアップも必要です。
- ・お母さんも、治療が終了し完全に治癒した状態になるまでは、内科への通院を継続してください。
- ・パートナーも完治していることを確認しましょう。