

卒後臨床研修プログラム

(2) 各種感染症の母子感染予防

日本医科大学
教授
竹下 俊行

座長：鹿児島市立病院科長
茨 聡

はじめに

母子感染には、通常の感染症に対する戦略と異なる策を講じなければならない。一般に感染症に対して1)感染経路の遮断2)病原微生物の駆除3)宿主の免疫応答増強という戦略をもって対処する。しかし、母子感染にこれをすべて適用するわけには行かない。病原微生物の駆除には抗菌剤、抗ウイルス剤を用いるが、胎児が共存する母体にすべての薬剤が使用できるとは限らない。また、妊娠中は免疫能が低下しており、一部のワクチンを除いてその接種は原則として行わない。したがって、感染経路の遮断という手段に頼らざるを得ないことも多い。

一方、母子感染は一般感染症の縮図という様相も見せる。感染症は時代と共に変化したり、国家、地域の政治・経済事情に大きな影響を受けたりする特徴があるが、そんな感染症の特徴が母子感染に凝縮されている。

本講演ではこうした母子感染の特徴を踏まえながら、最近話題になっているいくつかの母子感染をとりあげ、現状と将来展望について解説を加える。

母子感染の分類

1) 胎児・新生児に及ぼす影響による分類

- A. 胎児に流産、子宮内胎児死亡、IUGR、胎内感染による先天異常などを起こすもの
風疹 トキソプラズマ、サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、パルボウイルス B19などによる感染症
- B. 出生後に新生児感染症、児のキャリア化を起こすもの
B型肝炎ウイルス HIV、成人T細胞白血病ウイルス、B群溶連菌(GBS)などによる感染症

2) 感染時期、感染経路による分類

- 1. 胎内感染(経胎盤感染、上行感染)
- 2. 分娩時感染(産道感染、上行感染、経胎盤感染(placental leakage))
- 3. 授乳時感染(母乳感染)

それぞれの感染経路をとる病原体は図1のように分類される。

Prevention of Mother-to-child Transmission of Infectious Diseases

Toshiyuki TAKESHITA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, Tokyo

Key words : GBS (Group B Streptococcus) · Rubella · HIV · HBV · CMV

.....

各 論

GBS 感染症

GBS(B 群溶連菌)は腔・直腸の常在菌であり、35週妊婦の20～30%に検出される¹⁾。保菌妊婦から出生した新生児の検出率は12%にのぼるといわれるが、妊婦の保菌率に比してわが国での新生児 GBS 感染症発症率は高くない(0.005～0.02%，保坂2006)。しかし、新生児 GBS 感染症は一旦発症すると重症化し、早発型の新生児死亡率は4%に上り、適切な対策により予防できる疾患であることを考えると、是非とも予防したい感染症である。

米国 CDC のガイドライン

米国の CDC(Center for Disease Control and Prevention, 疾病管理予防センター)GBS 母子感染予防のためのガイドラインを1996年に発表した。その後、予防対策の対象をリスク因子による振り分けから、すべての妊婦に対する培養スクリーニングによる振り分け法に変更した改訂版を2002年に出している(図2)²⁾。わが国では、GBS 母子感染に対する適当なガイドラインは出されておらず、この米国版に準じて予防対策を行っているのが現状である。

1) 培養スクリーニング

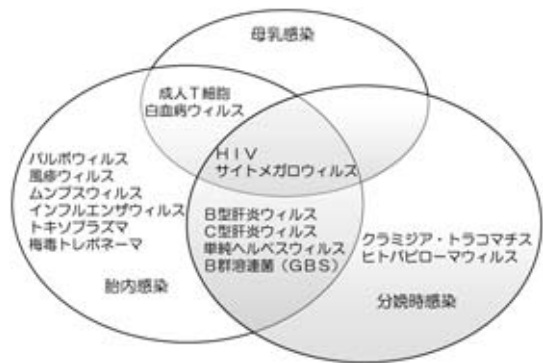
前回分娩時、新生児に顕性 GBS 感染が発症している場合、および今回妊娠中の GBS 細菌尿が認められている場合を除き、全例に培養スクリーニングを行う。妊娠35週～37週の間、腔・直腸から検体を採取する。培養陽性者、および一部の結果不明者に対して予防的抗菌剤の投与を行う。

2) 分娩時予防的抗菌剤療法

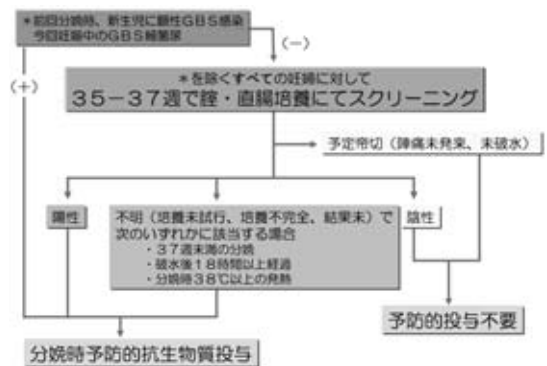
培養陽性者には分娩時、すなわち陣痛発来または破水で入院後、ただちに抗菌剤投与を開始する。

ペニシリンアレルギーのない妊婦に対して

- ・ペニシリン G500万単位静注(初回)、以後分娩まで4時間ごとに250万単位静注
- または
- ・ABPC 2g 静注、以後分娩まで4時間ごとに1g 静注



(図1) 母子感染の主な病原体
小冊子「母子感染から赤ちゃんを守るには」日産婦
医会編 一部改変



(図2) 米国疾病管理予防センター (Center for Disease Control and Prevention, CDC) のガイドライン (1996, 2002 [改訂]) 改変

ペニシリンアレルギーのある妊婦に対して

- ・クリンダマイシン900mg 静注 以後分娩まで8時間ごと
- ・エリスロマイシン500mg 静注 以後分娩まで6時間ごと

クリンダマイシン, エリスロマイシン耐性 GBS, あるいは感受性不明の場合

- ・バンコマイシン 1g 静注 12時間ごと

風 疹

妊婦が妊娠前半期に風疹に感染すると, 出生児に感音性難聴・白内障または緑内障・心疾患を3主徴とする先天性風疹症候群(CRS)を起こすことが知られている。風疹の流行はかつて約5年ごとの周期で起こっていたが, 1995年の予防接種法の改定により接種対象が男女の幼小児に拡大された結果, 最近では流行は抑えられていたかに見えた。しかし, 2003年から2004年にかけて小流行が各地で発生し, それに伴うように10例のCRSが報告されるに至り再び注目を集めることになった。

1) 風疹の予防接種

風疹の予防接種法はここ約30年の間でしばしば改正された。

- ・1977年から風疹ワクチンの定期接種が開始された。この接種はCRS発生を防ぐことを主眼に, 妊娠前の思春期の女性に免疫を与えることを目的として中学生の女子のみを対象に行われた。
- ・1989~1993年 MMR ワクチン(1~6歳男女)
- ・1995年からは, 定期接種の対象が中学生の女子から, 12カ月から90カ月へと年齢が引き下げられ, かつ男女の小児へと対象が拡大された(風疹の根絶を主眼, 集団接種から個別接種へ)。接種時期が早められたためにワクチン接種の機会を失ってしまう1979(昭和54)年4月2日~1987(昭和62)年10月1日生まれの男女が, 12歳以上16歳未満の間でワクチン接種が受けられるように, 2003年9月までの経過措置として定期接種の対象とされた。しかし, この改正によりこの年齢層のワクチン接種率の低下を招く結果となった。この年代の女性はすでに妊娠可能年齢に達している。
- ・2006年4月から麻疹・風疹混合ワクチン(MRワクチン)を1歳児, 小学校入学前の2回定期接種する新制度に変更された。

2) 厚労省による緊急提言

2003年から2004年にかけての流行, CRS発生を受けて, CRSの根絶と風疹に対する正しい理解を促すために, 平成16年8月, 「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言」が発表された³⁾。

この提言は以下の3部からなる。

提言Ⅰ. 風疹予防接種の勧奨

提言Ⅱ. 風疹罹患(疑いを含む)妊娠女性への対応

提言Ⅲ. 流行地域における疫学調査の強化

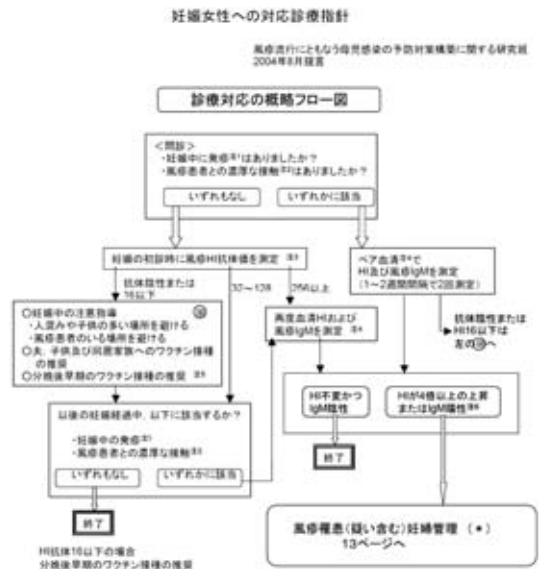
実際に妊婦健診などでの対応については「妊娠女性への対応指針」(図3)としてフローチャートが示されている。

3) 血清風疹抗体価解釈について

風疹 HI 抗体価や IgM 抗体価の解釈は日常診療の中でしばしば問題になる。HI 抗体価が高値の場合, IgM が陽性の場合には正しく解釈しないと, 妊婦にいたずらな不安を抱かせ, 不要な中絶に繋がる場合もある。HI 価が高い例や IgM 陽性の例であっても, ただちに CRS の可能性が高いとはいえず, 長期間にわたり高い HI 価を維持する場合や, IgM

抗体が持続的に陽性を示すことがある。

胎児感染の確認には羊水、絨毛、臍帯血からの風疹ウィルス遺伝子の証明が必要となってくるが、その前によりの確な血清学的感染時期推定法があれば、侵襲的な検査を避けられる可能性が出てくる。そのひとつが風疹 IgG avidity index である。IgG 抗体は、一般に感染初期には avidity(抗原結合力)が弱く、時間が経つにつれ avidity の強固な抗体が産生されて行くという性質がある。これを利用し、抗原抗体複合物を尿素と反応させ、抗原との親和性の弱い抗体を除去し、残った抗体の残存率をもって avidity index(AI)とするものである。また、明確な判断基準が確立されていないが、AI が40%以下の時は感染後 1 カ月以内、感染後 1 年以上経つと70%以上になるとされる。



(図 3) 風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言 (平成 16 年 8 月)より

HIV 感染症

HIV 感染症は、何ら予防策を打たなければ20~40%母から子に伝播する。HIV 母子感染は、

- ①スクリーニングの徹底
- ②選択的帝王切開術による分娩
- ③妊婦への抗 HIV 薬の適切な投与
- ④断乳

により、大幅に防止することができる。現在わが国の HIV 母子感染率は決して高くはないが、まだまだ改善の余地がある。先進諸外国では HIV 感染妊婦数の経年的減少傾向が認められているが、わが国ではそれが見られないのが実情である。こうした状況を踏まえ、平成15年、厚労省から「HIV 母子感染予防対策マニュアル」が出された⁴⁾。

1) HIV のスクリーニング

抗体スクリーニング実施率は年々上昇している。1999年に73.2%であったものが、2005年度には94.6%にまで上昇した。また、地域格差も縮小している。厚労省科学研究費「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究(主任研究者：稲葉憲之)ではスクリーニングの重要性が、スクリーニング陽性率は0.1%(82/82,290)であったが、確認検査陽性率は0.0085%(7/82,290)と疑陽性率が高いという問題点が浮上している。

2) HIV 感染妊婦の妊娠転帰

感染妊婦の中絶率は2000年まで30%前後であったが2001年は11%に低下した。分娩例における帝王切開率は1998年以降90%以上が続いていたが、2002年の18例では全例

(表1) 分娩様式と母子感染率³⁾

分娩様式	非感染	感染	感染率	不明	合計
帝王切	123	2	1.6% (2/125)	21	146
経膣	12	12	50.0% * (12/24)	5	29
		5 §	29.4% § ** (5/17)		
合計	135	14	9.4% (14/149)	26	175
		7 §	4.9% § (7/142)		

§ 児の異常による受診を機に母親の感染が確認された7例を除く。

* $p < 0.0001$, ** $p < 0.0002$, by Fisher's exact test.

に帝王切開術が行われていた。経膣分娩は1998年以降5年間で4例が報告されているのみである。

3) 分娩様式等による母子感染率

母子感染率は帝王切群で1.6%、経膣群で50.0% ($p < 0.0001$)と、帝王切が圧倒的に有利であることが示された(表1)⁴⁾。また、妊娠週数の延長は感染リスクを上昇させることが明らかとなり、37週前後での予定帝王切が推奨される。

4) 妊娠中の抗ウイルス薬投与

HIV 母子感染率は抗ウイルス薬の妊娠中投与により低下する。レジメとしてはAZT単独では不十分で、HAAT (highly active antiretroviral therapy) が望ましい。ただし、HAATの胎児・新生児期に及ぼす影響については、未だに明らかになっておらず、注意深い観察と評価が必要である。

B型肝炎

B型肝炎ウイルス(HBV)感染疫学における大きな特徴は、無症候性ウイルス保有者(キャリア)が存在すること、そしてこのキャリアの成立がほとんど乳幼児期の感染に限られることである。母子感染予防の徹底が、この感染症の根絶につながる可能性を秘めている。HBeAg陽性母体からの出生児は、予防対策を行わないと80~90%キャリア化する。わが国では、B型肝炎母子感染防止事業が平成7年4月1日から国家事業として行われている。本事業の結果、母子感染によるHBVキャリア率は事業開始前の0.26%から、事業開始9年後には0.024%と10分の1に低下した。

しかし、2004年の厚生労働省調査報告(森島恒雄分担班)によると、キャリア化児の約3割が当然受けるべき高力価ヒト免疫グロブリン(HBIG)・HBワクチン併用予防法(厚生省方式、1985)からドロップアウトしていたことが判明した。厚労省母子保健課長から日産婦会長宛に、B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底を促す書簡(平成16年4月27日付)が届いたのは記憶に新しい。

1) B型肝炎母子感染防止対策(厚労省方式)

1995年4月からHBe抗原陽性陰性にかかわらず、すべてのHBs抗原陽性妊婦からの出生児に拡大するとともに、妊婦のHBs抗原スクリーニングを除いて、すべての検査、処置が健康保険適応に移管された。B型肝炎母子感染防止対策の手引き(平成7年4月)に、スクリーニングからワクチン投与までのフローチャートが示されている(図4)。

2) 厚労省方式の問題点

現行方式では、2回目のHBIG投与とHBワクチンの接種は生後2カ月以降に実施されており、わが国の産科—小児科医療連携の実情を考慮すると、ここでドロップアウトの機会が生じていた可能性を否定できない。

稲葉は早くから厚労省方式の欠点を指摘し、新たな予防対策(Inaba方式)を提唱している⁵⁾。本法はHBIG1回(生直後)、HBワクチン2回(生直後、1カ月)にとどめるものであり、厚労省方式と能動免疫獲得率、キャリア化率、有害事象発生率に差がなかったことを報告している。2005年12月に米国CDCから出されたガイドラインも、Inaba方式と本質的に類似している(図5)。

われわれ医療者側が、B型肝炎母子感染防止対策に対する認識を新たにすることは最も重要であるが、同時に行政にもシステムの再考を促したいものである。

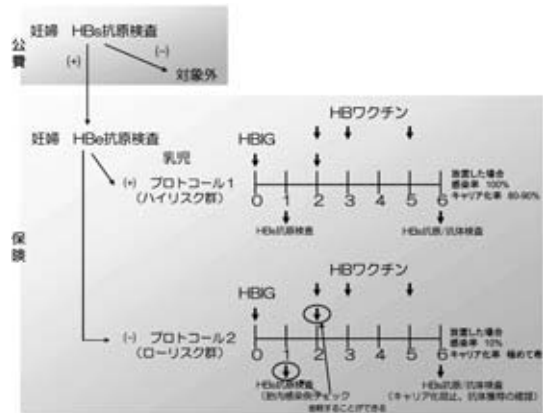
サイトメガロウイルス(CMV)感染症

CMVは胎内感染を起こす確率が最も高い(0.4~1%)ウイルスといわれ、妊娠時の初感染で胎内感染を起こすと、胎内死亡、子宮内発育遅延、新生児の神経学的後遺症等さまざまな異常を惹起する。CMV胎内感染児の10~15%が出生時症候性であり、出生時症候性感染児の85~90%に神経学的後遺症が残るといわれる。

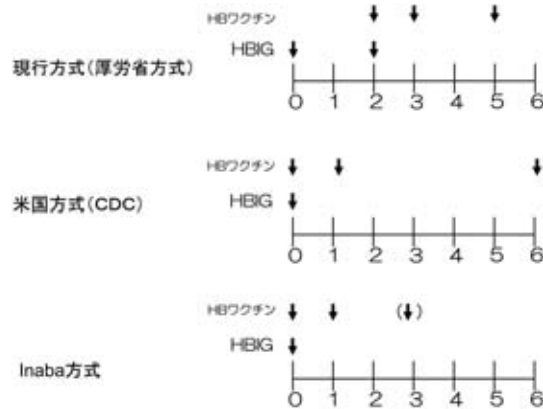
従来日本人はCMV抗体保有率が高いといわれていたが、近年、若年者(妊娠可能年齢)の抗体保有率の低下が指摘されている(20年前95%→現在70%あるいはそれ以下といわれる)。

CMV 感染の診断

CMVのスクリーニングは、抗体の有無が判明しても有効な治療法は確立していないこと、抗体陰性者に対する予防法も確立していないこと、またCMVにはさまざまな株が存在することなどから、妊婦全例にスクリーニングを行うことには否定的な意見が多い。そこで、表2のような臨床所見からCMV感染を疑ったらまず血清学的な検査を行う。ペ



(図4) B型肝炎母子感染防止対策フローチャート 厚労省；B型肝炎母子感染防止対策の手引き(平成7年4月)より



(図5) B型肝炎母子感染防止対策の比較

ア血清によるCMV-IgG抗体の4倍以上の上昇、CMV-IgM抗体の検出などの診断法があるが、いずれも解釈は難しい。

胎内感染の出生前診断

1) 臍帯血CMV-IgMの証明

2) 羊水検査：ウイルス分離、CMV特異的DNAの証明(PCR)

胎児治療

母体への抗CMV高力価 γ グロブリン投与、胎児腹腔内への抗CMV高力価 γ グロブリン投与、母体へのGanciclovir(GCV)投与、胎児腹腔内へのGCV投与などが試みられている。

新生児治療

GCV 12mg/kg/dayを6週間および γ グロブリン200mg/kg/dayを1週間に1度、2回投与

GCVの副作用：白血球減少、血小板減少、性腺に対する毒性

(表2) サイトメガロウイルス感染を疑わせる母児の所見

母体：原因不明の発熱・発疹、肝機能障害、羊水量の異常(過少)

胎児：子宮内胎児死亡、IUGR、脳室拡大、胎児水腫・腹水、小頭症、肝脾腫大、腸管高輝度エコー像

新生児：点状出血斑、血小板減少、肝脾腫大、脳室拡大、小頭症、脳内石灰化、脈絡網膜炎

後遺症：感音性難聴、視力障害、脳性麻痺、精神発育遅滞

おわりに

母子感染対策は、妊婦管理における最も重要な柱のひとつである。諸外国に比して決して劣らない対策は講じられているが、まだ完全とはいえない。行政と学会が協力して、各種感染症に対するわが国独自のガイドラインを策定する時期が来ていると思われる。

謝 辞

最後に、講演の機会をお与えいただいた田中憲一会長、ならびに座長の労をお執りいただいた鹿児島市立病院 茨 聡先生、また、貴重な資料の提供やご助言をいただいた山口病院・山口 暁先生、石川県立中央病院・干場 勉先生、獨協医科大学・稲葉憲之先生、鹿児島市立病院・丸山有子先生に深甚なる謝意を表したい。

《参考文献》

1. Schrag SJ, et al. N Engl J Med 2002
2. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep 2002;51(RR-11):1-22
3. 風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言. 厚労省ホームページ www.mhlw.go.jp/topics/2004/04/dl/tp0428-1c.pdf
4. 「わが国独自のHIV母子感染予防対策マニュアルの作成・改訂に関わる検討」班(塚原優己)編. HIV母子感染予防対策マニュアル第3版, p14. 平成15年度
5. 稲葉憲之. B型肝炎ウイルス母子感染予防法の再検討. 日産婦誌 2005;57:N-460-N-464