

II. クリニカルカンファランス

7. 周産期医療と児の中長期予後
1) 母子感染

東京大学医学部
産科婦人科講師
小島 俊行

座長：佐藤病院院長
佐藤 仁

はじめに

母子感染により出生児に感染を来した児の長期予後として、それぞれトキソプラズマでは脈絡網膜炎と精神発育遅延、サイトメガロウイルスでは感音性難聴、B型肝炎、C型肝炎では肝炎とキャリア化、成人T細胞白血病とAIDSでもキャリア化、麻疹ではクローン病などが問題となる。母子感染の問題点としては、胎児に障害を起こす、キャリア児が後に発症したり癌となる、またキャリア児が感染源となることがあげられる。表1に、母子感染で問題となる微生物を示した。

これらの疾患のうちHCV、トキソプラズマ、HBV、サイトメガロウイルスについて概説する。

C型肝炎ウイルス (HCV)

HCVの疫学と感染病態をそれぞれ表2,3に示す。母子感染率に影響する因子として表4にあげたが、母体のHIV感染合併と母体血中HCVウイルス濃度が一般に認められている。母子感染率の低下を認めた妊娠中の薬剤治療の報告はみられない。

母子感染率は、多くの報告で5~10%といわれているが、児の中長期予後については、表5のように、持続感染が半数で一過性感染が半数と報告されている。

これまでキャリア妊婦の中長期予後の報告はみられなかったが、表6のように分娩後の平均観察期間5年5カ月間（範囲；2年~9年3カ月間）において分娩時ALT正常であった8例中6例にその後肝機能異常を認め、多くは慢性肝炎と診断されていた。すなわちヘルシーキャリアと考えられても、産婦人科あるいは内科にて分娩後も管理する必要がある。

HCV抗体陽性妊婦31例の家族のHCV抗体陽性率とキャリア率を表7に示した。夫や両親で抗体陽性率が同年齢の献血者に比べて有意に高率で家族内集積性を認めた。年齢が高いほど肝炎が進行している可能性が高いので、ドック受診者の年齢より明らかに若年齢の妊婦に早期にHCVキャリアを発見し、さらにその家族からキャリアを発見することは、早期治療につながり、治癒率も上昇すると考える。したがって妊婦に対するHCV抗体スクリーニングの臨床的意義は、表8のように考える。

Mother-to-child Transmission Disease

Toshiyuki KOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty Medicine, University of Tokyo, Tokyo

Key words : Infectious disease · Mother-to-child transmission disease ·

Pregnancy · Toxoplasma · Hepatitis C virus

(表1) 母子感染で問題となる微生物

1. 胎児に障害を及ぼす微生物
 - トキソプラズマ *Toxoplasma gondii*
 - 梅毒トレポネーマ *Treponema pallidum*
 - 風疹ウイルス *Rubella virus*
 - サイトメガロウイルス *Cytomegalovirus (CMV)*
 - 単純ヘルペスウイルス *Herpes simplex virus (HSV)*
 - 水痘・帯状疱疹ウイルス *Varicella-zoster virus (VZV)*
 - パルボウイルス *Human parvovirus B19 (HPV/B19)*
 - クラミジア *Chlamydia*
 - B 群溶連菌 *Group B Streptococcus (GBS)*
2. 児が後に障害を生じる微生物
 - B 型肝炎ウイルス *Hepatitis B virus (HBV)*
 - C 型肝炎ウイルス *Hepatitis C virus (HCV) ?*
 - 成人 T 細胞白血病ウイルス *Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)*
 - AIDS ウイルス *Human immunodeficiency virus (HIV)*
 - パピローマウイルス *Human papillomavirus (HPV)*

(表2) HCV の疫学

- ①本邦の献血者の約 1% が HCV 抗体陽性で、これに C 型肝炎患者を加えると、国民の約 2% が HCV に感染している。
- ②慢性肝炎からの肝癌発症率は年間約 2% といわれる。(日本肝臓学会, 1994)
- ③ドック受診者の年齢より明らかに若年齢の妊婦に早期に HCV キャリアを発見し、さらにその家族からキャリアを発見することは、早期治療につながり、治癒率も上昇すると考える。

(表3) HCV の感染病態

- ① HCV は RNA ウイルスのため塩基の変異が非常に頻繁に起こるので、持続感染しやすくまたワクチンの作製が難しい。
- ②血液感染が主な感染経路と考えられている。血液中のウイルス (RNA) 量は、 $10^2 \sim 10^8$ コピー / ml と幅広い。
- ③ウイルス RNA は血清中のほか、肝細胞、末梢血単核球、唾液、母乳中に検出されている。
- ④感染経路として輸血が約 50% で、そのほか性行為感染、家族内感染、夫婦間感染、母子感染、経静脈的薬物乱用者などが報告されている。
- ⑤ HCV に感染すると、60 ~ 80% が慢性化し血中に HCV を有するようになる。

トキソプラズマ

妊娠中にトキソプラズマに初感染した妊婦から、先天性トキソプラズマ症が生じることが知られている。したがってその感染時期が妊娠前か妊娠中かを診断することが、臨床上非常に重要となる。妊娠健診ではトキソプラズマ抗体 (PHA, IHA あるいは LA 法) が

(表4) HCV 母子感染のリスクファクター

①母体 HIV 感染
②母体ウイルス量
③母体末梢血単核球中 HCV ?
④母体血清中フリーの HCV RNA 量?
⑤分娩時母体肝機能?
⑥経膈分娩?

? ; 未だ結論が出ていないことを示す.

(表5) HCV キャリア妊婦からの出生児の予後

研究	追跡症例数	持続感染	一過性感染
HCV 母子感染に関する多施設共同 prospective study — HCV RNA 陽性妊婦から出生した児の追跡調査中間 結果(6 カ月以上追跡症例)—(白木和夫, 1996)	174 例	6 例 (3.4%)	7 例 (4.0%)
HCV RNA 陽性妊婦から出生した児 64 例の経過(1 ~ 5 年間観察) (寺澤総介ら, 1998)	64 例	3 例 (4.7%)	4 例 (6.3%)

(表6) HCV キャリア妊婦の長期予後

①妊婦の平均年齢は 28.9(20 ~ 40) 歳, HCV RNA 濃度は 390 万(2 万 ~ 1,000 万) copy/mL . 分娩後の平均観察期間 5 年 5 カ月間(2 年 ~ 9 年 3 カ月間).
②分娩時 ALT 正常であった 8 例中, 6 例(75%)に肝機能異常が認められた.
③妊婦の 80%(8/10)に肝機能異常が認められ, 多くは慢性肝炎と診断された.
④ 1 例は, IFN 療法を分娩直後と 9 年後に 2 回施行. 2 例は IFN 療法を検討されて いた.
⑤分娩時の HCV RNA 濃度, genotype, ALT 値, 血小板数と妊婦の予後には相関 を認めなかった.

(表7) HCV 抗体陽性妊婦の家族

続柄	HCV 抗体陽性率	HCV RNA 陽性率
夫	23.1%(6/26)	83.3%(5/6)
実母	19.0%(4/21)	100%(3/3)
実父	54.5%(6/11)	83.3%(5/6)

(小島俊行ら, 1994)

陽性である場合, トキソプラズマ IgM 抗体を測定し陽性であると上述のように最近の感染の可能性が高いと判断するが, その時期に関してはそれ以上の情報は得られない(表9). 妊娠中の初感染を否定できず中絶を希望されれば, 拒絶する根拠を持たなかった. ところが最近, トキソプラズマ IgG 抗体の avidity (抗原結合力) を測定することが可能となり, その avidity は時間とともに強力になることを利用し, 感染時期の診断がある程

(表8) 妊婦に対する HCV 抗体スクリーニングの臨床的意義

- 1) 家族を含めたキャリアの早期発見, 治療開始による肝炎→肝硬変→肝癌の進行予防
- 2) 病院感染防止
- 3) キャリア妊婦から出生した予後が不明な児のフォローアップ

(表9) トキソプラズマ抗体測定値の解釈

1 回目の抗体測定	2 回目の抗体測定 (2 ~ 3 週間後)	解釈
陰性	陰性	未感染
	陽性	最近の初感染 (初回測定から約 2 週間以内)
陽性	初回に比し 4 倍以上の上昇かつトキソプラズマ IgM 抗体陽性	最近の初感染 (2 回目測定から約 4 カ月以内)
	初回と不変かつトキソプラズマ IgM 抗体陽性	古い感染の既往 (2 回目測定から最低 4 カ月 ~ 3 年以上前), persistent IgM が多い
	初回と不変かつトキソプラズマ IgM 抗体陰性	古い感染の既往 (2 回目測定から最低 4 カ月 ~ 3 年以上前)

加熱処理の不十分な肉を摂取したり, 猫に接触したり, 頸部リンパ節腫脹を認めた場合, トキソプラズマ抗体を測定する。トキソプラズマ抗体は, LA 法, PHA 法, IHA 法で測定し, トキソプラズマ IgM 抗体はプラテリア II トキソ IgM[®]で測定した場合の解釈を示した。

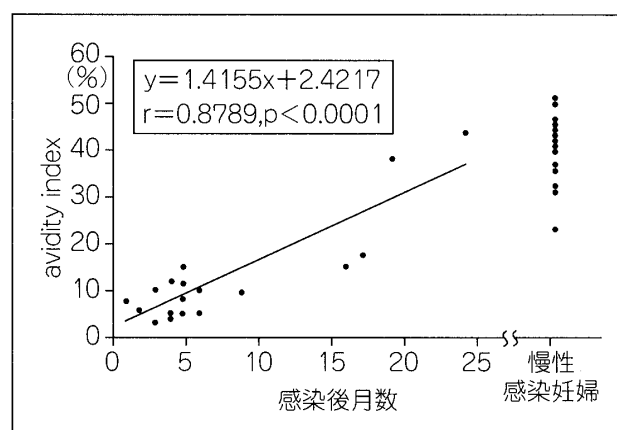


図1 avidity の感染後の推移

度可能となってきた (図1)。我々の検討では, トキソプラズマ IgM 抗体陽性妊婦の約80%は妊娠前の感染と診断され, 不必要な中絶や羊水診断, 薬物療法を回避することができた。

母子感染率は15~45%で, 以前は妊娠中の母体抗生物質治療により母子感染率は半減するといわれていた (Desmonts G et al, 1979) が最近の報告では母子感染率は不変で44.4%であったが, 先天感染児の合併症を非治療群に比べ30%に減少させ, 特に重症後遺

(表10) トキソプラズマ IgM 抗体陽性妊婦の家族のトキソプラズマ抗体陽性率

夫 ; 24% (6/25)
母 ; 33% (2/6)
父 ; 50% (1/2)
児 ; 10% * (2/20)

* ; 2 例の先天感染児は、第 1 例が生後 11 カ月の女児で Toxo 抗体 (PHA) が $1,280 \times (+)$, Toxo-IgM が 0.8 で判定保留であった。第 2 例は、5 歳 8 カ月の女児で Toxo-IgG が 26 EIA/mL, Toxo-IgM が 0.57 で陰性、アビディティが 44.1% で高値で、右網膜炎の瘢痕を認めた。両症例は、我々産科側の指摘により先天感染が発見された。

(表11) 当科の HBV キャリア妊婦への説明

- 1) 日本では 1.6% の頻度で、国民病である。
- 2) 成人してその約 10 ~ 15% は慢性肝炎に移行し、一部は肝硬変から肝臓へと進行することがあるので、今後定期検診 (肝機能、ウイルスマーカー、腹部超音波検査など) を受ける。
- 3) インターフェロンや、新薬 (ラミブジン) などが有効なことがある。
- 4) 家族内感染、夫婦間感染が認められるので、家族 (妊婦の兄弟、両親、夫、子) に HBs 抗原・抗体のスクリーニングを受けることを勧める。
- 5) 夫が未感染 (HBs 抗原・抗体陰性) であれば、HB ワクチン接種を勧める。
- 6) 主に血液を介して伝播するので、月経血・鼻出血など血液の処理に注意を払うが、入浴・食器・洗濯物は感染源とはならない。
- 7) ステロイドホルモンなど免疫力を低下させる薬剤を投与される場合、肝炎の増悪を来すことがあるので、キャリアであることを主治医に告げる。
- 8) 母子感染率は HBe 抗原陽性で約 85% と高値であり、HBe 抗原陰性でも児に劇症肝炎を発症することがあるので、児に HB 免疫グロブリン・HB ワクチンの接種を行う。
- 9) 胎内感染などがあるので、児に HB ワクチンを接種しても、約 5% の児がキャリアとなる。
- 10) 母乳哺育で母子感染率は変わらない。
- 11) 児は小児科 (あるいは産科) で 3 年間は経過観察する。

症を 14% にまで減少させた (Foulon W et al, 1999)。網脈絡膜炎は、出生時認められなくても、その後成人するまでに約 42% に出現したという報告もある (Desmonts G, 1976)。筆者らは、出生児のトキソプラズマ IgG 抗体の半減期が約 30 日であり、1 歳でのトキソプラズマ IgG 抗体が陰性であることにより、先天感染は否定でき、その後の合併症の発現はないと考えている。

トキソプラズマ IgM 抗体陽性妊婦の家族のトキソプラズマ抗体陽性率は表 10 のようであり家族内集積性の傾向を認めた。筆者らの前方視的検討では、現在まで出生児に先天感染を認めていない。しかしすでに出生している児の 10% に先天感染を発見したことから、妊婦でトキソプラズマ抗体が陽性の場合、上の子のトキソプラズマ抗体検査の重要性が明らかとなった。

(表12) CMV 胎内感染感染児の長期予後

- 1) 10%は症候性感染, 90%は無症候性感染. 無症候性感染児の13~24%は, その後の経過中に感音性難聴, 知能障害, 網脈絡膜炎などを合併する. (Demmler DJ, 1994)
- 2) CMV 母子感染の可能性のある妊婦 110 例に対し羊水穿刺と胎児採血を 75 例に施行し, 羊水穿刺のみを 35 例に施行した. 出生した児 114 例のうち 23%(26 例)に先天感染を認めた. 出生前診断で 20 例を陽性と診断し, 8 例は中絶を希望し, 12 例は妊娠を継続した. 12 例中, 1 例は IUFD, 1 例は新生児死亡であった. 1 例は, 超音波断層法にて大脳に異常を認め, 出生時, 両側聴力障害を認めた. 15 症例(出生前診断で陽性 9 例, 偽陰性 6 例)は, 出生時に障害を認めず, 平均 31 カ月間の追跡中も認めなかった. 88 例(77.2%)は, 出生後も先天感染の所見を認めなかった. 羊水穿刺により胎児感染の診断を行い, 超音波断層法と胎児採血により高度の後遺症の診断が行え, 適切なカウンセリングができる. (Azam AZ, 2001)

(表13) 今後の母子感染の予防

- 1) 妊娠前の抗体検査(風疹, 水痘帯状疱疹, 麻疹, 梅毒)によるワクチン接種, 治療
- 2) 妊娠初期血清の冷凍保存(トキソプラズマ, 風疹, CMV など)
- 3) 妊娠中の感染時期の診断(トキソプラズマ, 風疹, CMV, それぞれの IgM 抗体測定, IgG 抗体のアピディティ測定)
- 4) 各感染症の専門相談機関の設置(血清や羊水・胎盤の移送による診断, インターネットなどによるコンサルテーション)

B 型肝炎ウイルス (HBV)

HBV は, 血液, 精液, 唾液に存在するので, 母子感染, 性行為感染, 父子感染を含む家族内感染, 医療事故, 輸血などによる感染経路が指摘されている. HBV キャリアの頻度は, 欧米の 0.2% から中国・東南アジアの 15% まで 100 倍近い地域差がある. 最近の調査では, 本邦の妊婦の HBV キャリアの頻度は約 1.6% (239/14,998) で, キャリア中 HBe 抗体陽性率は 22.8% (114/501) である. 筆者らが行っている説明を表 11 に示した.

サイトメガロウイルス

妊婦の CMV 抗体保有率が 20 年前の 95% に比べ, 最近では 70~80% の報告が多い. 表 12 に児の予後の最近の論文を示した.

今後の展望

最後に母子感染の予防につき, 表 13 にまとめた.

謝辞

発表の機会を与えていただきました藤本征一郎会長と, 座長の佐藤病院院長佐藤 仁先生に感謝いたします.