

クリニカルカンファレンス(周産期領域)；1. よりよい妊婦健康診査をめざして

5) 感染症のスクリーニングとその取り扱い

三井記念病院
産婦人科部長
小島 俊行

座長：三重大大学教授
佐川 典正
埼玉医科大学
総合医療センター教授
関 博之

妊婦の感染症スクリーニングの適応は、①感染症の母子への影響、②母体治療の有用性、③母体の頻度、④胎内感染診断法、⑤母子感染の頻度、⑥母子感染の予防効果、⑦母子感染児の治療効果・予後、⑧費用対効果比などにより、医師と妊婦とで決定することになる(表1)。病原体を、表2に示したが、下線を付したものが現在表1の適応を満たしていると思われる。

風疹の歴史を表3に示した。日本では、これまで4回の大流行(1976年、1982年、1987年、1992年)が起きているが、風疹の既往歴を確認する場合には、流行年に一致していれば確実性が上昇する。2004年には先天性風疹症候群(CRS)が著増し、9月に厚労省より緊急提言が発表された。緊急提言のまとめを表4に示した。HI抗体が4倍以上上昇、

(表2) 妊婦スクリーニングの対象となりうる病原微生物

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus)
梅毒トレポネーマ (Treponema pallidum)
ヒト免疫不全ウイルス (HIV)
C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus)
風疹ウイルス (rubella virus)
クラミジア・トラコマティス (Chlamydia trachomatis)
B群溶連菌 (group B streptococcus : GBS)
トキソプラズマ (Toxoplasma gondii)
サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV)
成人T細胞白血病ウイルス (HTLV-1)
淋菌 (Neisseria gonorrhoeae)
単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV)
ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV)
結核菌 (Mycobacterium tuberculosis)

(表1) 妊婦の感染症スクリーニングの適応

- ①感染症の母子への影響
- ②母体治療の有用性
- ③母体の頻度
- ④胎内感染診断法
- ⑤母子感染の頻度
- ⑥母子感染の予防効果
- ⑦母子感染児の治療効果・予後
- ⑧費用対効果比?

Screening and Management for Infectious Diseases of Pregnant Women

Toshiyuki KOJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo

Key words : Rubella · Toxoplasma · Cytomegalovirus · Congenital infection · Avidity

(表 3) 風疹の歴史

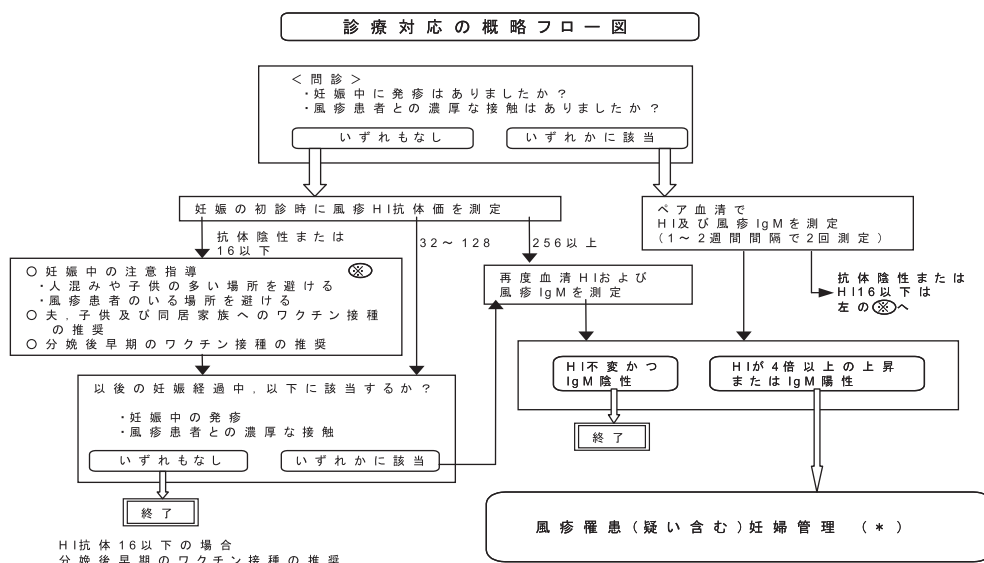
1971 年	予研による風疹感受性調査の開始
1976 年	風疹の流行
1977 年 8 月	女子中学生（12 ～ 15 歳）の定期接種開始
1982 年	風疹の流行
1987 年	風疹の流行
1988 年 12 月	MMR ワクチンの使用の認可
1992 年	風疹の流行
1993 年	MMR ワクチンの中断
1994 年 10 月	予防接種法の改正 定期集団接種⇔個別接種 対象：男女年少児（生後 12 ～ 90 カ月、標準：12 ～ 36 カ月） 男女中学生（2003 年 9 月 30 日まで実施）
1999 年 4 月	先天性風疹症候群が「感染症新法」の 4 類感染症（全数把握対象疾患）に指定される
2000 年～ 2003 年	CRS の届け出は全国で毎年 1 例のみに減少
2004 年	CRS の届け出は全国で 10 例に著増
9 月 9 日	厚労省から緊急提言発表
2005 年	CRS の届け出：2 例
2006 年	CRS の届け出：0 例
2006 年 4 月 1 日	麻疹・風疹混合ワクチンによる 2 回接種制度の導入（第 1 期：生後 12 ～ 24 カ月、第 2 期：小学校就学の始期の 1 年以内、5 歳以上 7 歳未満）

(表 4) 厚労省の緊急提言のまとめ

①妊婦風疹感染のリスク因子の問診
1) 妊娠中の発疹
2) 風疹患者との濃厚な接触（家族内に発生、風疹患者の診療・看病に従事など）
②妊娠のできる限り早期に風疹抗体（HI）を測定する
③抗体陰性者・低抗体価（HI 抗体価 16 以下）者に対し
1) 妊娠中の注意指導
a) 人混みや子供の多い場所を避ける
b) 風疹患者のいる場所を避ける
2) 夫、子供及び同居家族へのワクチン接種の推奨
3) 分娩後早期のワクチン接種の推奨（産褥 1 週間以内、あるいは 1 カ月健診時）
④ HI 抗体価 256 倍以上の場合、再度 HI 抗体と風疹 IgM 抗体を測定し、
1) HI 抗体が不変で、IgM 抗体が陰性であればリスクなし
2) HI 抗体が抗体が 4 倍以上上昇、あるいは IgM 抗体が陽性であれば、2 次施設にコンサルト

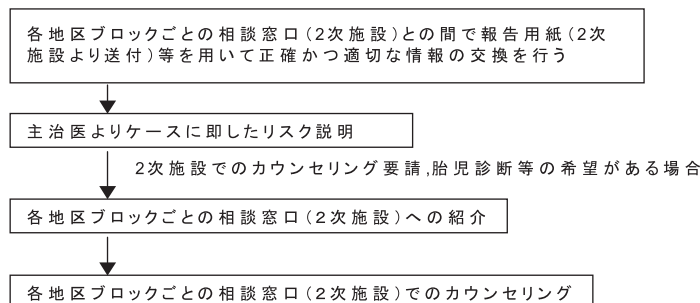
あるいは IgM 抗体が陽性であれば(図1)、2次施設(図2, 表5)にコンサルトし、自施設の対応を確認して欲しい。CRS の出生は、2004年が10例、2005年が 2 例、2006年は 0 となった。

トキソプラズマの母子感染の特徴を表 6 に示した。先天感染が生じるのは、一般に妊娠中の初感染の場合に限るので、感染時期の診断が重要である。トキソプラズマ IgM 抗体陽性妊婦に対するリスク因子の問診(表7)により、リスク因子が妊娠前であれば、先天感染のリスクは低下し、リスク因子が妊娠後であれば上昇する。我々の経験によるトキシ



(図1) 妊娠女性への対応診療指針
風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究班
2004年8月提言

ケースによってCRSのリスクはさまざまであり、無用な不安をあおらないよう留意する。



(図2) 風疹罹患(疑い含む)妊婦管理(*)

プラズマ抗体値の判定の注意点を表8に示した。現在、トキソプラズマの感染時期の推定には、トキソプラズマIgG抗体のアビディティの測定が最も正確であり、一部の臨床検査センターや当科で行っている。アビディティの測定原理を図3に示し、感染時期の判明している日本人の妊婦さんの感染後のアビディティの推移を図4に示した。現在まで、当科に紹介されたトキソプラズマIgM抗体陽性妊婦さんの85%は無治療で、先天感染を認めていない(図5)。しかし、紹介時点で既に出生している同胞の10%に先天感染を認めており、妊婦さんがトキソプラズマIgM抗体が陰性ならば、出生している上の子のトキソプラズマ抗体検査が重要である。

妊婦のサイトメガロウイルス(CMV)抗体保有率は1980年の95%から2000年の70%に

(表5) 各地区ブロック相談窓口(2次施設)

北海道	北海道大学附属病院産科 水上尚典	北陸	石川県立中央病院産婦人科 干場 勉
東北	東北公済病院産婦人科 上原茂樹 岩手医科大学周産期母子センター 室月 淳	近畿	国立循環器センター周産期科 池田智明 大阪府立母子センター産科 末原則幸
関東	三井記念病院産婦人科 小島俊行 帝京平成短期大学 川名 尚 横浜市立大学附属病院産婦人科 平原史樹 国立成育医療センター周産期診療部 久保隆彦	中国	川崎医科大学附属病院産婦人科 中田高公
東海	名古屋市立大学病院産科婦人科 種村光代	四国	国立香川小児病院産婦人科 夫 律子
		九州	宮崎大学附属病院産婦人科 金子政時 九州大学附属病院産婦人科 吉村宣純

2006年3月22日現在

(表6) トキソプラズマの母子感染の特徴

- 【感染経路】経粘膜感染（経口・経気道・経結膜）、臓器移植などの血液媒介、垂直感染
 【症状】発熱、発疹、頸部リンパ節腫脹、不顕性感染が多い
 【感染のリスク因子】不十分な加熱処理肉の摂取習慣（馬刺、牛刺、レバ刺など）、土いじり習慣（ガーデニング、畑仕事）、海外旅行（ヨーロッパ、特にフランス）
 【児への影響児への影響】水頭症、網脈絡膜炎、IUGR、胎児死亡
 【垂直感染率・わが国での頻度】約30%。わが国での先天感染児の頻度は約0.05%
 【妊婦罹患率】5～15%

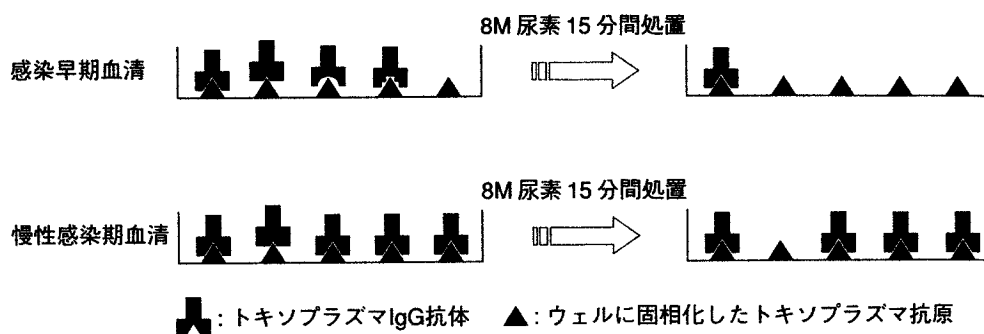
(表7) トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦に対する問診項目

- 【職業】生肉を取り扱う、土いじり、猫などとの接触など
 【家族歴】両親・夫のトキソプラズマ抗体の有無
 【既往歴】①不明熱、②頸部リンパ節腫脹
 【トキソプラズマ抗体測定歴】日時、医療機関、値など
 【海外渡航歴】ヨーロッパなど場所と時期と期間
 【出生地】九州、長野、栃木、山梨、東北、北海道など
 【ペット飼育歴】猫、犬：時期、（室内のみ・室内外・室外のみで飼育）、子猫
 【嗜好、特に生肉など】馬刺、牛刺し、レバ刺し、鳥刺し、生ハム、レアステーキ、
 その他（熊、鹿、猪など）、摂取期間
 【井戸水の摂取】摂取期間： 歳～ 歳
 【水洗いの不十分な野菜・果物の摂取】摂取期間： 歳～ 歳
 【土いじり】期間： 歳～ 歳

低下を続けており、未感染者は5%から30%へと6倍に増加し、先天感染の増加が危惧されている。妊娠初期の感冒様症状が初感染症状となることもあり、原因不明のIUGR、小頭症を認めた場合、CMV感染を疑う。CMVの感染経路を表9に示し、CMV感染の妊

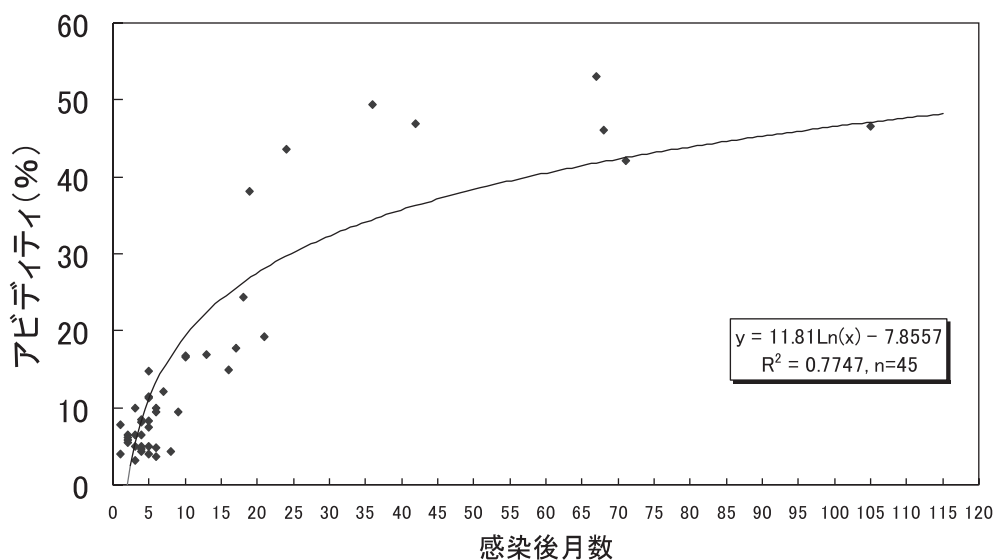
(表 8) トキソプラズマ抗体値判定の注意点

- 1) IgG 抗体, HA 抗体, LA 抗体は血清中の濃度を測定しているの、血液濃縮などの影響を受け、±50%まで変動する。
- 2) PHA 抗体と IHA 抗体とでは、基準値が同じでも 4 倍の差を見ることがあり、急性感染と間違える。
- 3) IgM 抗体は、全 IgM 抗体の中のトキソプラズマ特異 IgM 抗体の比率を測定するので、血液濃縮などの影響を受けない。
- 4) プラテリアトキソ IgM[®]抗体は、慢性感染状態では 1 カ月間に約 0.1 低下するが、急性感染状態では 0.3 程度低下することが多い。

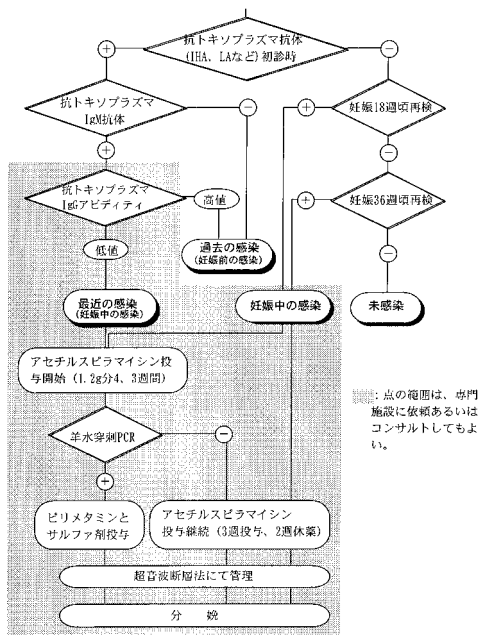


(図 3) アビディティ測定原理

感染早期血清では、IgG 抗体は種々の抗原結合部位(パルトープ)から成り、慢性感染期では抗原特異的な IgG 抗体の割合が増加する。ELISA 法にて抗原抗体反応後、蛋白変性剤である尿素を反応させると抗原結合力の弱い抗体はウェル壁の抗原から解離してしまう。例えばこの模式図の上段の感染早期血清の avidity index は 25%(1/4)、下段は 80%(4/5)となる。



(図 4) アビディティの感染後の推移



(図5) トキソプラズマ症ハイリスク妊婦の管理法

ハイリスク因子として、頸部リンパ節腫脹、不明熱、加熱処理の不十分な肉(豚、羊、馬、鹿、牛など)の摂取、土いじり、海外旅行(特にヨーロッパ)などが挙げられる。過去の感染や未感染では、治療や検査は必要ない。最近の感染で妊娠中の感染が否定できない場合、母子感染の可能性があるので治療、検査を行う。一般に微生物に感染した場合、宿主は初期にはアビディティ(抗原に対する結合力)の低いIgG抗体を産生するが、時間が経過するに従いアフィニティー・マチュレーション(affinity maturation)が起こり、アビディティの高いIgG抗体を産生する。これを応用し、初感染からの時期を推定することができる。小島らは、アビディティが20%以上であれば慢性感染状態と診断し、10%未満であれば急性感染(感染後4カ月以内)の可能性が高いと診断している。アビディティ測定を希望する場合、三井記念病院産婦人科小島 俊行(TEL: 03-3862-9111, FAX: 03-3862-9156)に連絡するとよい

婦スクリーニングの問題点を表10, 11に示した。

今後の母子感染対策(表12)は、ブライダルチェックなどによる抗体検査・ワクチン接種の重要性のキャンペーン、妊婦血清の保存、専門機関による診断協力などが必要である。

(表9) サイトメガロウイルスの感染経路

1) 水平感染

①接触感染(唾液、尿など、唾液の付着した器物からも感染する)

②性感染

③輸血・臓器移植

2) 垂直感染

①胎内感染

(1) 経胎盤感染(胎盤に感染したウイルスが胎児血液に移行)

(2) 上行感染(子宮頸部から排出されたウイルスが羊水などを介して児に移行)

②分娩時感染(子宮頸部から排出されたウイルスが産道内で児に移行)

③経母乳感染(母乳中に排出されたウイルスが経口的に児に移行)

(表10) CMVの妊婦スクリーニングの問題点

1) CMV-IgM抗体測定法では、偽陽性・偽陰性がある

2) IgM抗体は、初感染例でも1年間検出されることがある

3) IgM抗体は、再活性化でも検出されることがある

Guerra, B et al., 2007, AJOG

(表11) CMVの妊婦スクリーニング

①胎内診断の方法が羊水穿刺による遺伝子診断などで一般的でない

②胎児の遺伝子診断が陽性でも、胎児異常の有無が診断できない

③胎児異常発症予防の方法が確立していない

④胎児異常が診断されても、治療法がない

⑤ワクチンが完成していないので未感染女性に対する予防法がない

(表 12) 今後の母子感染への対策

- 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（大学・研究機関が病院・医院からの血清や羊水・胎盤の移送による診断支援、インターネットなどによる相談に協力する）
- 5) ワクチンの開発（CMV、HIV、HPV など）