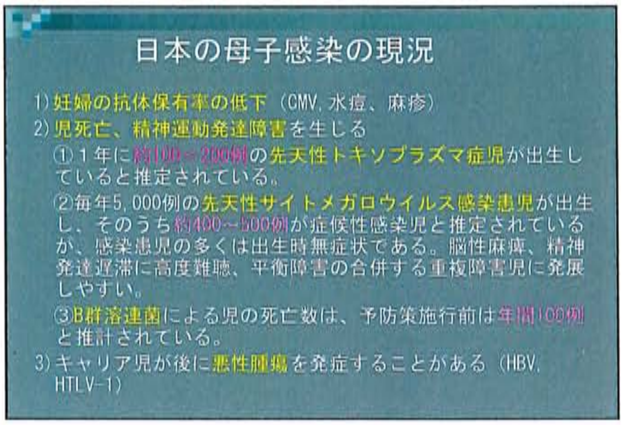
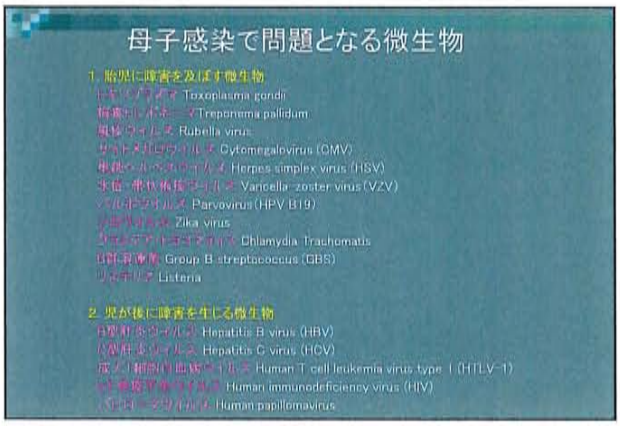
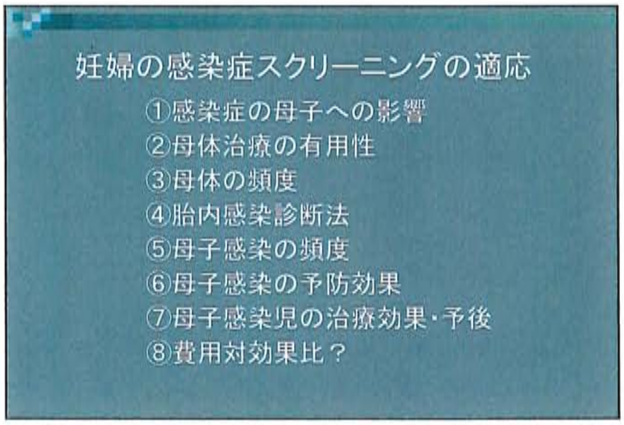
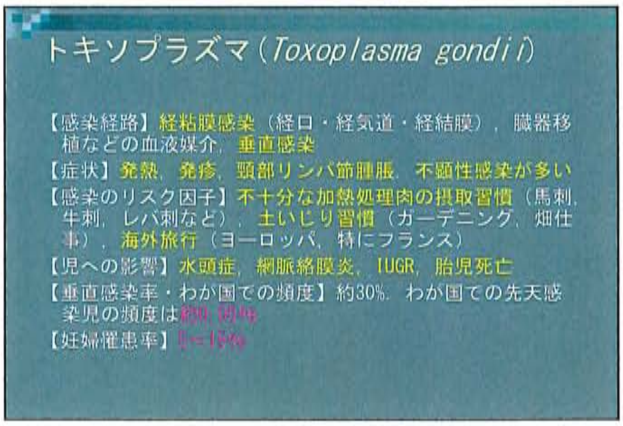
講義②「押さえておきたい母子感染の基礎知識～産婦人科医の立場から～」

医療法人青山会　吉田産科婦人科医院
小島　俊行







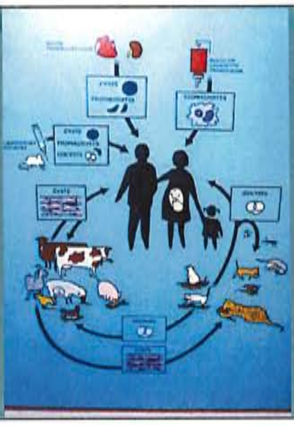


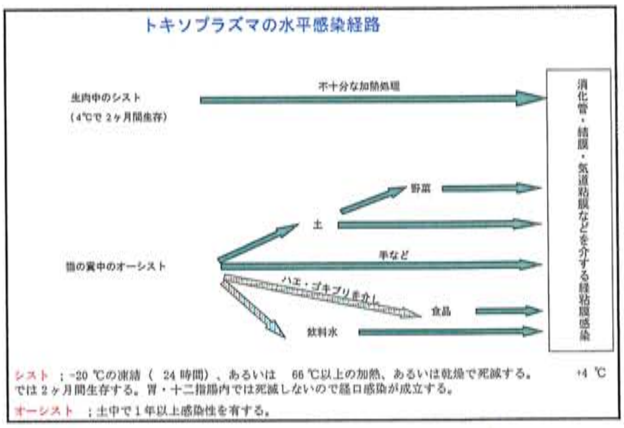
妊婦さんのトキソプラズマ抗体陽性率

【関東】5%～7%
【南九州】15%（馬刺、鳥刺し？）
【ドイツ・イタリア・スペインなどの中央ヨーロッパ】30%～40%
【フランス】80%
【ブラジル】40%
【北米】15%～30%
【アジア】5%～15%

トキソプラズマ はどこにいるの？

1）肉の細胞の中
①ほ乳類：豚、馬、羊、鹿、ヤギ、牛、クジラなど
②鳥類：ニワトリ、ダチョウなど
③一部のハ虫類
2）ネコの糞（初感染後、約2週間のみ）
3）土
【付記】魚介類、乳製品、生卵などからは感染しません。





トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦とトキソプラズマIgG抗体陰性妊婦における猫飼育歴の有無

猫飼育歴	有り	無し
トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦	65(39.2%)	101(60.8%)
トキソプラズマIgG抗体陰性妊婦	65(31.7%)	140(68.3%)

(p=0.155)
妊娠前も含め、自宅での猫の飼育歴を問診した

トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦とトキソプラズマIgG抗体陰性妊婦における生肉摂取歴の有無

生肉摂取歴	有り	無し
トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦	130(78.8%)	35(21.2%)
トキソプラズマIgG抗体陰性妊婦	71(34.6%)	134(65.4%)

(p<0.0001)
生肉とは、馬刺、牛刺、レバ刺、鳥刺、レアステーキ、その他（鹿刺、熊刺など）あるいは、加熱処理の不十分な肉のことで、これらを習慣的に摂取しているかを問診した

トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦とトキソプラズマIgG抗体陰性妊婦における土いじり歴の有無

土いじり歴	有り	無し
トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦	52(47.3%)	58(52.7%)
トキソプラズマIgG抗体陰性妊婦	24(28.2%)	61(71.8%)

(p=0.0078)

ガーデニング、家庭菜園などを習慣的に行っているかを問診した

【各妊婦スクリーニング方法の特徴】

①トキソプラズマIgG抗体

【長所】陰性妊婦を抽出し、感染予防法を指導可能。安価

【短所】IgM抗体の結果判明までに1週間遅れる

②トキソプラズマIgG抗体・IgM抗体同時測定

【長所】真のIgM抗体(+)を最速で抽出。偽陽性を抽出可能

【短所】高価(93%は不要)。

③トキソプラズマIgM抗体

【長所】最安価。IgM抗体(+)を最速で抽出。

【短所】未感染妊婦を抽出不能。偽陽性の存在

いずれの方法でも、14週頃までにIgM抗体の結果を知らせる

トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦の頻度

①東京近郊の妊婦の年齢別トキソプラズマ抗体陽性率の分布から推定;0.1%

②埼玉県西部の病院に通院する妊婦;1,000例

トキソプラズマ抗体(PHA)陽性例;70例(7.0%)

トキソプラズマIgM抗体陽性例;1例(0.1%)

「プラテリアⅡトキソ-IgM®」の問題点

1)False positive(偽陽性)

Antigen preparationの相違

2)陽性、疑陽性(弱陽性)が多い

Cut-off値設定方法の違い

トキソプラズマIgM抗体の偽陽性

トキソプラズマIgM抗体(+)+トキソプラズマIgG抗体(-)の場合

①トキソプラズマIgM抗体の偽陽性

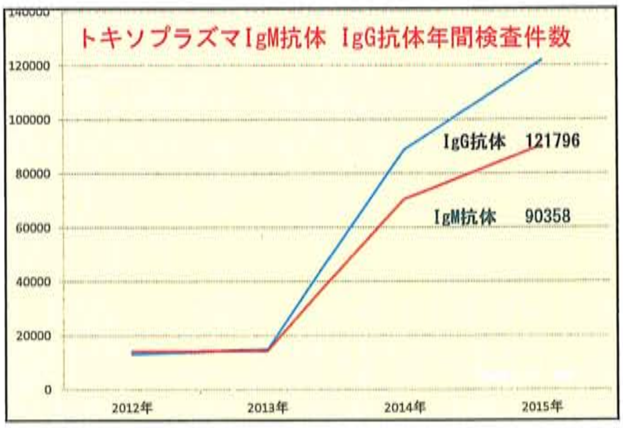
②初感染後1週間～2週間の間

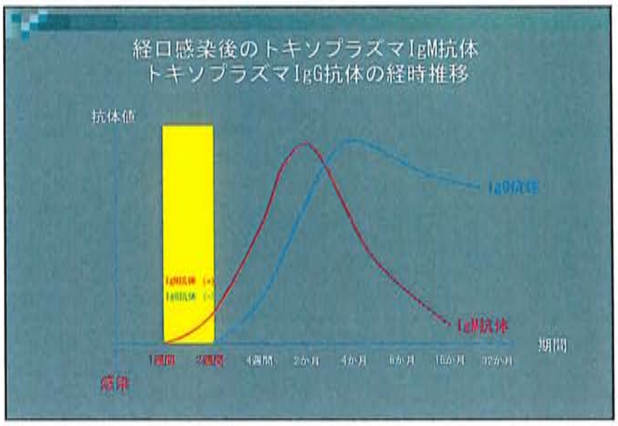
→鑑別法

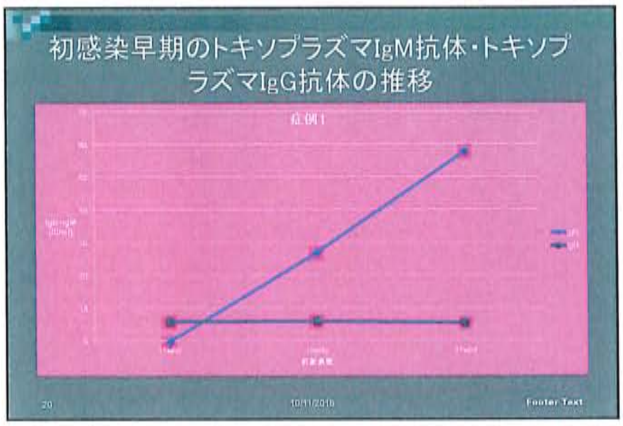
2週間後再検し

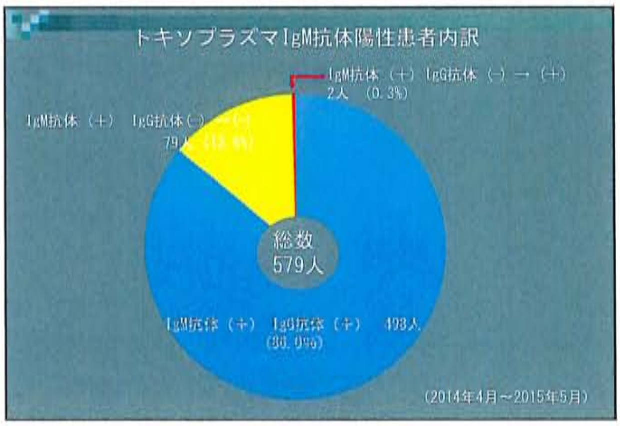
IgM抗体(+)+IgG抗体(-)→①IgM抗体の偽陽性(79例)

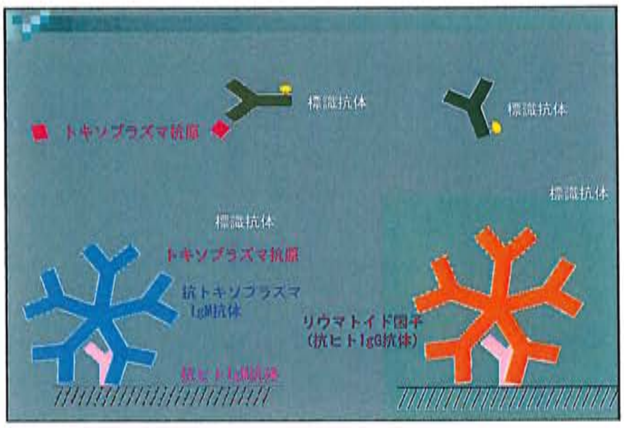
IgM抗体(+)+IgG抗体(+)→②初感染(2例)

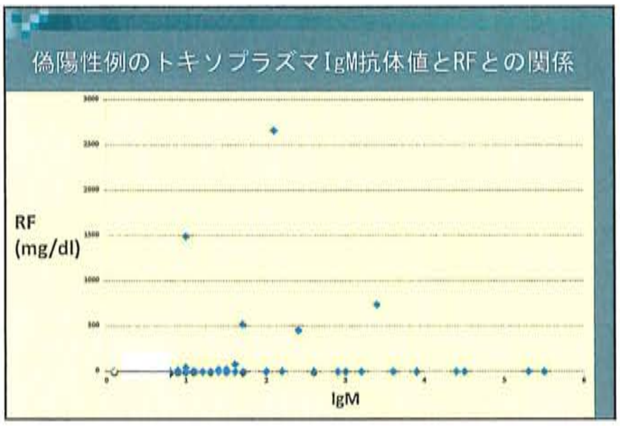


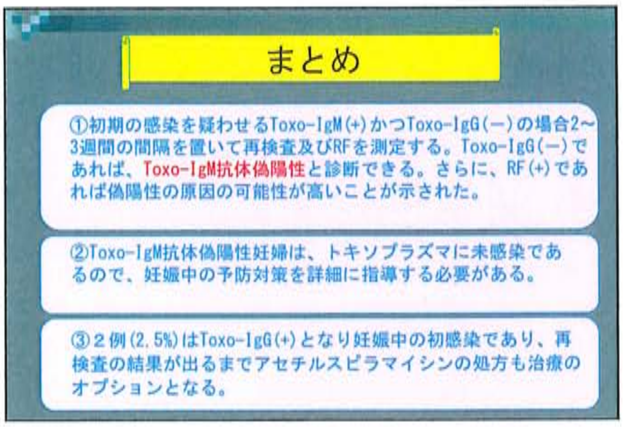

経口感染後のトキソプラズマIgM抗体
トキソプラズマIgG抗体の経時推移
抗体値
IgG抗体
IgM抗体
期間
4週間
2か月
4か月
6か月
16か月
32か月

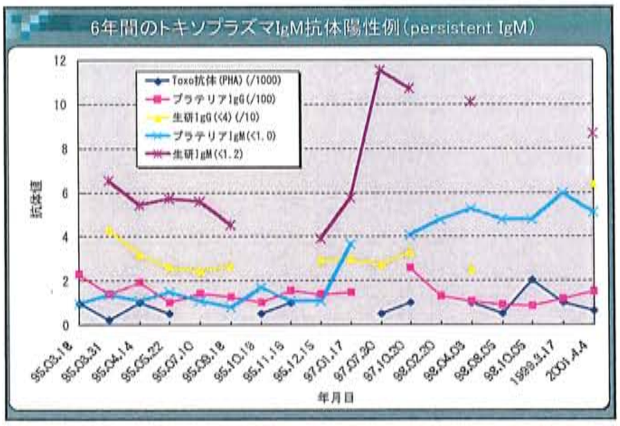

初感染早期のトキソプラズマIgM抗体・トキソプラズマIgG抗体の推移

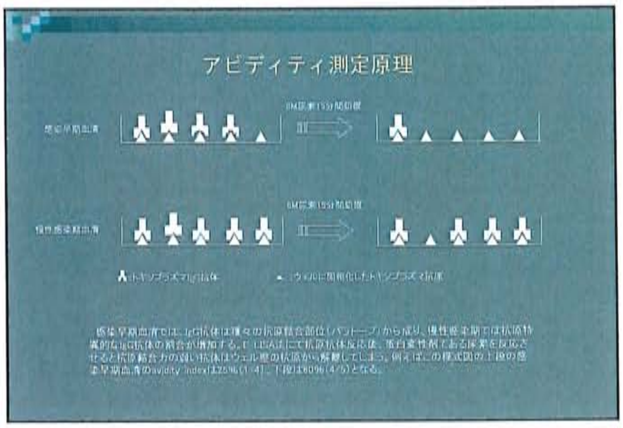

トキソプラズマIgM抗体陽性患者内訳
IgM抗体（+） IgG抗体（-）→（+）
2人 （0.3%）
総数
579人
(2014年4月～2015年5月)

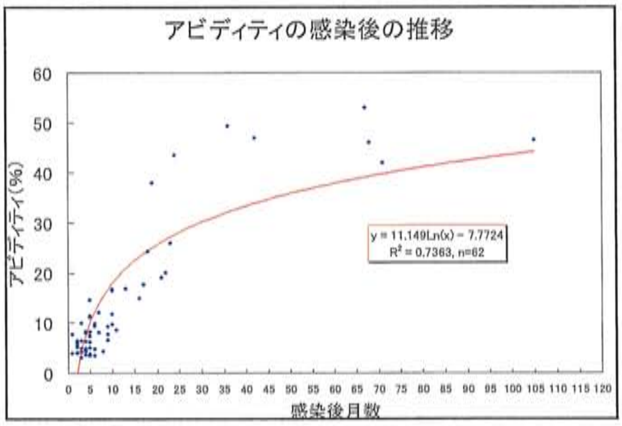

標識抗体
トキソプラズマ抗原
標識抗体
標識抗体
標識抗体
トキソプラズマ抗原
抗トキソプラズマ
IgM抗体
リウマトイド因子
(抗ヒトIgG抗体)


偽陽性例のトキソプラズマIgM抗体値とRFとの関係
RF
(mg/dl)
IgM


まとめ
①初期の感染を疑わせるToxo-IgM(+)かつToxo-IgG(−)の場合2~3週間の間隔を置いて再検査及びRFを測定する。Toxo-IgG(−)であれば、Toxo-IgM抗体偽陽性と診断できる。さらに、RF(+)であれば偽陽性の原因の可能性が高いことが示された。
②Toxo-IgM抗体偽陽性妊婦は、トキソプラズマに未感染であるので、妊娠中の予防対策を詳細に指導する必要がある。
③２例(2.5%)はToxo-IgG(+)となり妊娠中の初感染であり、再検査の結果が出るまでアセチルスピラマイシンの処方も治療のオプションとなる。



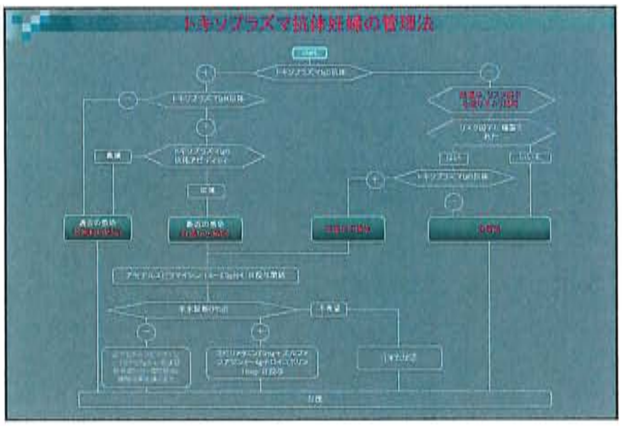


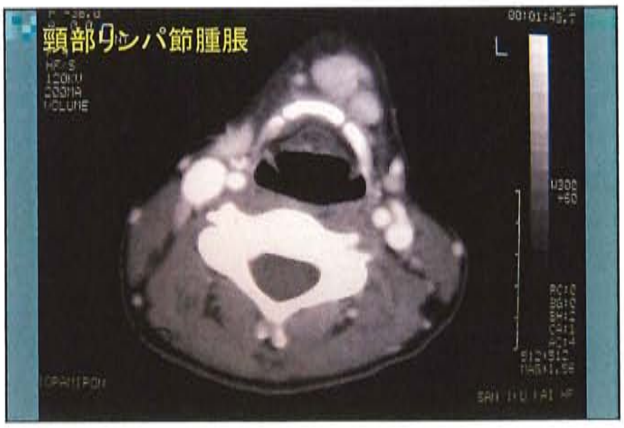


トキソプラズマIgG抗体のアビディティの解釈

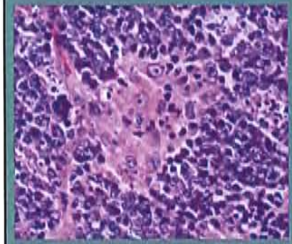
avidity index	感染状態の解釈
10%未満	急性感染状態（初感染後1年以内が多く、うち4か月以内が約60%）の可能性が高い
10%～20%未満	判定保留
20%以上	慢性感染状態（4か月以上前の初感染）

この基準値はプラテリア トキソIgGを使用し、変性剤として6M尿素で10分処理した条件のもとで作成した。



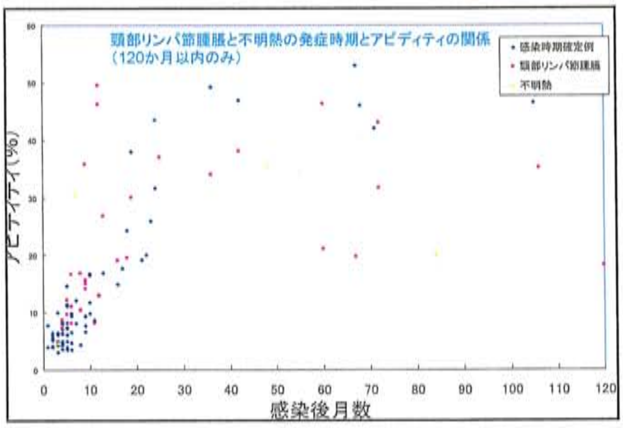


Piringer-Kuchinka lymphadenitis (Toxoplasmic lymphadenitis)



ピリンガー・クヒンカ・リンパ節炎
[トキソプラズマ性リンパ節炎]
ピリンガー・クヒンカらが報告した、後天性トキソプラズマ感染によるリンパ節炎
20歳代の若い女性の頸部リンパ節に好発し、大きさは2cm大までが多い。

組織学的特徴
①類上皮細胞の小集簇巣
②リンパ洞内の単球様Bリンパ球の増殖
③濾胞過形成
④傍皮質の多形性、過形成
⑤リンパ節周囲炎



トキソプラズマ治療薬

1) アセチルスピラマイシン(1,200～2,000mg分4×3週間＋休薬2週間、妊娠中の初感染濃厚例では連日)
2) アジスロマイシン((500mg分1×3日間＋休薬4日間)×3週間＋休薬2週間、初感染濃厚例では毎回)
3) スルファジアジン 500mg錠：50-100mg/kg/日(最大4,000mg/日)なので初日4g分2、翌日以降3g～4g分2、およびピリメタミン 25mg錠、初日50mg分1、翌日以降25mg分1(すなわち初日1日1回2錠、翌日以降1日1回1錠)、およびロイコボリン 5mg錠 15mg分3

いずれの薬品もトキソプラズマの治療薬としては、保険収載されていない。スルファジアジン・ピリメタミンは厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」に連絡

スピラマイシン

1) 胎盤に感染した嚢胞から放出されたブラディゾイトの分裂増殖を抑制することにより、原虫の胎児への感染を防ぐ
2) 投与量は、3g/日(80～100mg/kg/日、最大3,000mg/日)で分娩まで連続、あるいは3週間投与し2週間休薬を繰り返す
3) 胎盤中のスピラマイシン濃度は母体血中の3～5倍、臍帯血中濃度は1/2である

アセチルスピラマイシンの特徴

①適応：○ブドウ球菌、○連鎖球菌、×トキソプラズマ
②投与量：0.8～1.2g/日：ブドウ球菌や連鎖球菌などに対する用量
③肝で脱アセチル化を受け、より抗菌力の強いspiramycin-Ⅱに変換される
④spiramycin-Ⅱは3位のアセチル基が安定なため血漿中においてスピラマシン(spiramycin-Ⅰ)に比べ不活化速度が著しく遅い
⑤スピラマシンの70%の投与量で同等の血中濃度を得られる
血漿中濃度のAUCは、アセチルスピラマイシンが1,189 μg･min/ml、スピラマイシンが833 μg･min/ml
⑥欧米人と日本人の体重差を考慮すれば、1.2g/日でも有効性が期待できる

アセチルスピラマシンの妊婦への投与の原則

1) 早期治療により胎児感染率の減少が報告されているので、妊娠中のトキソプラズマ初感染が否定できなければ、可及的に早期に投与を開始する
2) 作用機序は、胎盤に移行し、トキソプラズマの胎児への感染を防ぐと考えられているので、胎児感染が否定されれば分娩まで治療を継続する
3) 作用持続時間は6時間といわれており、分4～6が好ましい
4) 発疹・発赤が認められた場合、投与を中止する
5) 胎児感染が証明された場合、効果は期待できないので、ピリメタミン製剤に変更する
6) 投与量の上限は、インタビューフォームの記載にもあるように2g/日とする

ピリメサミン

1）作用機序は、原虫体内における2水素葉酸から4水素葉酸への還元過程を阻害し核酸合成を阻止することによる
2）長期連用した場合は造血機能が障害されるため、これに対する監視、対策（フォリニン酸製剤の投与）が必要
3）催奇形性があるので、妊娠初期には投与しない

サルファ剤（スルフォナマイド類）

1）作用機序は原虫によるパラアミノ安息香酸（para-aminobenzoic acid）と競合し、2水素葉酸の合成を阻害し、葉酸の生成を阻害することによる
2）アルブミンとの結合に際しビリルビンと競合するので、新生児に対する核黄疸の副作用があるため妊娠28週以降は禁忌
3）ブドウ糖6-燐酸脱水素酵素（G6PD）欠損症患者では、溶血性貧血を生じる

トキソプラズマ抗体陽転妊婦144例 に対する抗生剤療法（症例対照研究、Foulon Wら ,1999）

抗生物質療法は、83%に施行された
①うちの82%はスピラマイシン3gあるいは1g/日を分娩まで投与
②17%はprymethamine 25mg/日とsulfadiazine 3g/日と葉酸5mg/2週間を3週間投与し続いてスピラマイシン3g/日を3週間投与これを交互に分娩まで行った
③2%はazithromycin 500mg/日を分娩まで投与

母子感染（Foulon Wら ,AJOG 1999）

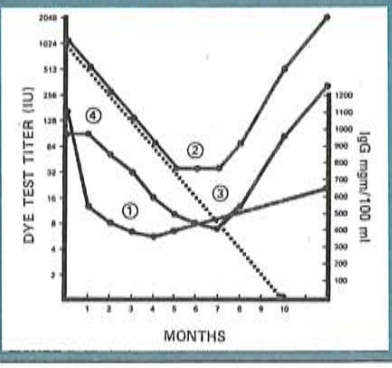
1）先天感染率は44.4%（64/144）
2）先天感染率は抗生物質療法の有無や感染から抗生物質療法開始までの期間とは関係なく、唯一母体の感染妊娠週数に関連した（p<0.0001）
3）児の感染症状は13%（19/144）に認められ、うち9例（6%）は重症の合併症であった
4）母体の抗生物質療法は後遺症を減少させ（オッズ比0.30、p=0.026、信頼限界0.104～0.863）、特に重症の後遺症を減少させた（オッズ比0.14、p=0.007、信頼限界0.036～0.584）
5）母体感染後早期に抗生物質が投与されるほど、合併症の発現は減少した（p=0.021）

まとめ

トキソプラズマ初感染妊婦に対する治療により，先天感染のリスクを低下させたり、児の予後を改善したというレベルII以上の報告は現時点でない。

スピラマイシンは、妊婦・胎児に対し大きな副作用はなく、症例対照研究では有効との報告も多く、アセチルスピラマイシンの投与を行いつつ、超音波断層法で胎児の評価を行うことは、妥当と考える。

Toxoplasma先天感染児抗体推移



【成績−Toxo−IgM抗体陽性妊婦】

【Toxo−PHA抗体】中央値：5,120倍（範囲は偽陰性(4例)〜163,840倍）

【Toxo−IgM抗体】1.9±0.8(mean±SD)(1.0〜8.0)

【AI】25.8±11.8%（0.8〜57.4%）

- 10%未満＝8.7%(68/779)
- 10%〜20%未満＝12.7%(99/779)
- 20%以上＝78.6%(612/779)

【成績−出生児】

症例数：232例、全例外表奇形（−）

臍帯血Toxo−IgM抗体＝全例陰性（107例）

Toxo−IgG抗体の児母比＝1.43±0.52（128例）

児の眼底検査、頭部CT検査、胎盤病理組織検査に全例異常を認めなかった

1歳児（171例）のToxo−IgG抗体＝全例陰性化し先天感染が否定された

【成績−同胞】

症例数：137例、11カ月〜11歳6カ月

Toxo−IgG抗体（＋） 16/137（11.7%）（11カ月〜8歳0カ月）

16/121（対母親）（13.2%）

- 軽症顕性感染 2例（12.5%）
- 不顕性感染 14例（87.5%）

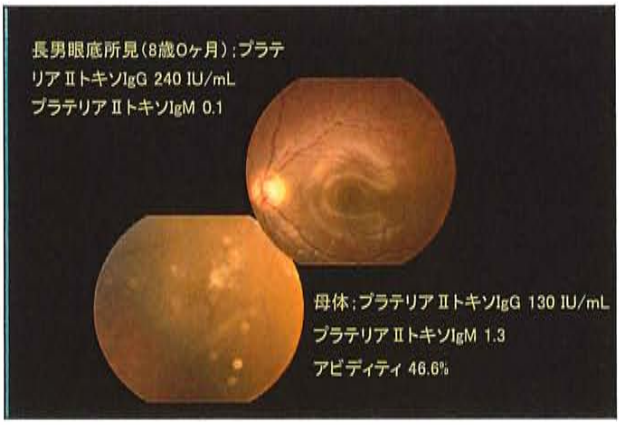
母体のAIから先天感染と考えられた

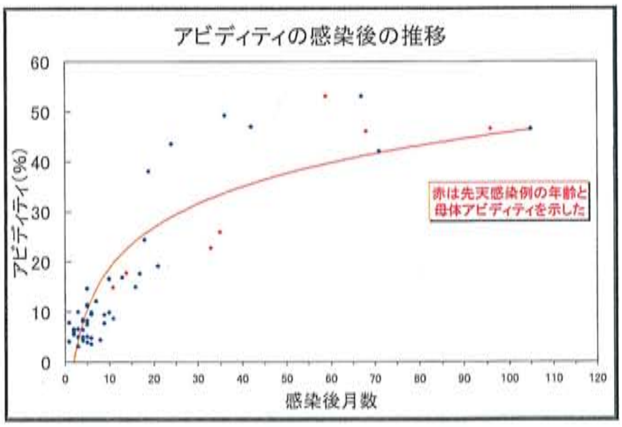
外表奇形・発育異常・発達異常：全例なし

頭部CT撮影：全例異常なし

同胞の先天性トキソプラズマ症症例

症例	診断年齢	トキソプラズマIgG抗体（IU/mL）	プラテリアⅡトキソ−IgM	眼底所見	頭部CT	母体トキソプラズマIgG抗体（IU/mL）	母体プラテリアⅡトキソ−IgM	母体トキソプラズマIgG抗体のアビディティ
1	11カ月	PHA 1280×(+)	[illegible]	異常なし	異常なし	230	1.9	[illegible]
2	1歳2カ月	≧240	0.1(陰性)	異常なし	未施行	≧240	1.6	[illegible]
3	1歳9カ月	≧240	0.1(陰性)	異常なし	異常なし	≧240	3.4	[illegible]
4	2歳	≧240	0.2(陰性)	異常なし	X-p異常なし	108	2.6	[illegible]
5	2歳2カ月	≧240	0.1(陰性)	異常なし	異常なし	≧240	[illegible]	[illegible]
6	2歳2カ月	≧240	0.3(陰性)	異常なし	異常なし	64	1.4	[illegible]
7	2歳9カ月	≧240	0.4(陰性)	異常なし	異常なし	106	1.4	[illegible]
8	2歳11カ月	130	0.1(陰性)	異常なし	未施行	410	[illegible]	[illegible]
9	3歳1カ月	≧240	0.1(陰性)	異常なし	異常なし	≧240	2.2	[illegible]
10	4歳11カ月	380	0.3(陰性)	異常なし	異常なし	1330	2.4	[illegible]
11	8歳0カ月	20	0.8(陰性)	[illegible]	異常なし	245	1.6	[illegible]
12	8歳0カ月	240	0.1(陰性)	[illegible]	異常なし	130	1.3	46.6%





【結論】

トキソプラズマIgM抗体陽性妊婦において、頸部リンパ節腫脹あるいは不明熱の診断の既往がある場合、トキソプラズマの初感染の可能性が濃厚であり、感染時期の推定に重要な根拠となることが、初めて示された。

【結語】

母体が無治療の場合、トキソプラズマの母子感染率は約10%で、うち約30 %(年長児)は軽症顕性感染であることが示された。

【提案】

1,985年以降妊婦のトキソプラズマ抗体スクリーニング検査が中断されていたため、生じている先天性トキソプラズマ症児発見のため、トキソプラズマIgM抗体陽性のトキソプラズマ抗体陽性妊婦の既に出生している児に対してもトキソプラズマ抗体検査を勧め、先天感染児の発見をしましょう。

【今後の先天性トキソプラズマ症予防策】

①妊婦感染症スクリーニングにトキソプラズマ抗体検査を必須項目とする

②妊娠中の生肉摂取・土いじりの中止を妊婦に周知する(病院・学会・医会)

③調理師関係団体への先天性トキソプラズマ症の周知(学会・医会)

④食品衛生法の改正(第二章第六条「人の健康」→胎児の概念も追加→「人および胎児の健康」)

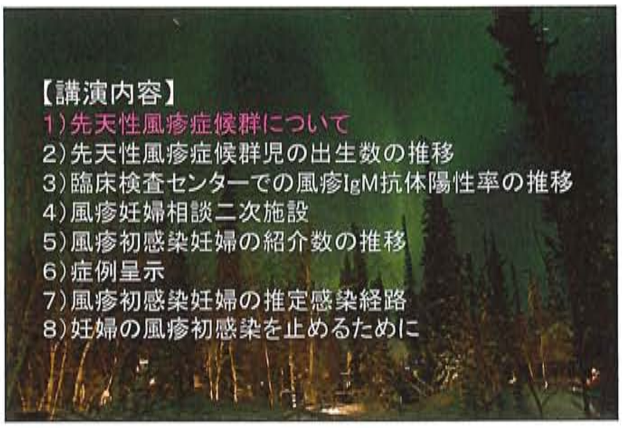
【産科臨床での問題点】

①羊水PCRの偽陽性

某大学基礎講座:(B1+,SAG1−)=感染(+)

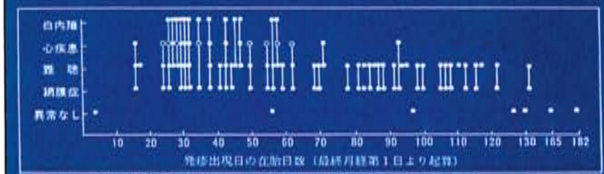
ﾗﾎﾞｺｰﾌﾟ: PCR (−)

②アセチルスピラマイシン3g/日服用を勧める→スピラマシンと混同していた

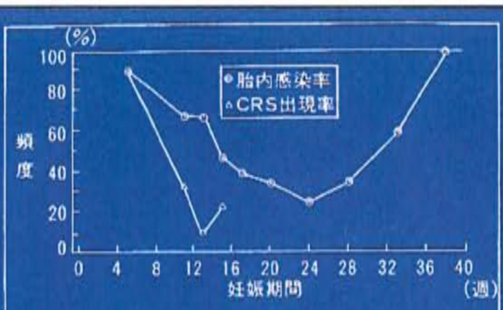


【初めに】

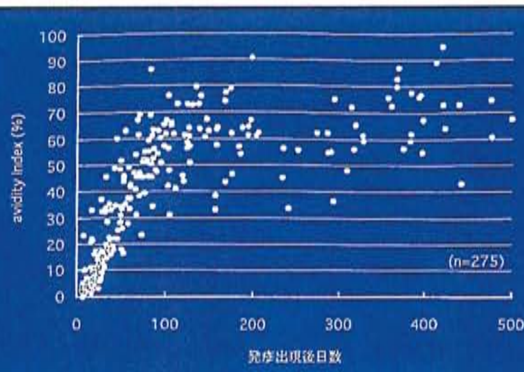
風疹顕性感染妊婦さんで出産を決断された方に敬意を表すると共に、全ての出生した赤ちゃんを祝福したいと思います。



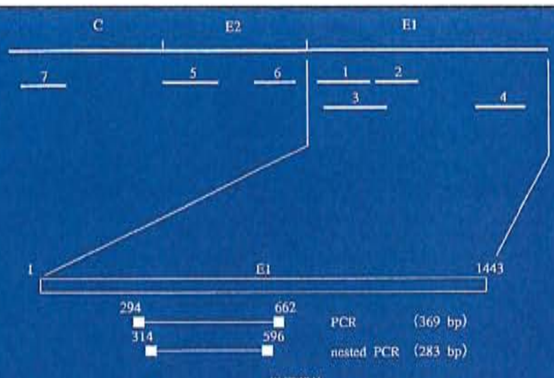
妊婦の風疹発症時期と先天性風疹症候群の臨床症状との関係
○動脈管開存，●動脈管開存以外の心疾患（Ueda, K., et al.: J. Pediat, 94: 763〜765, 1979）



妊婦の風疹罹患時期における胎児感染率および先天異常出現率（Miller, 1982）

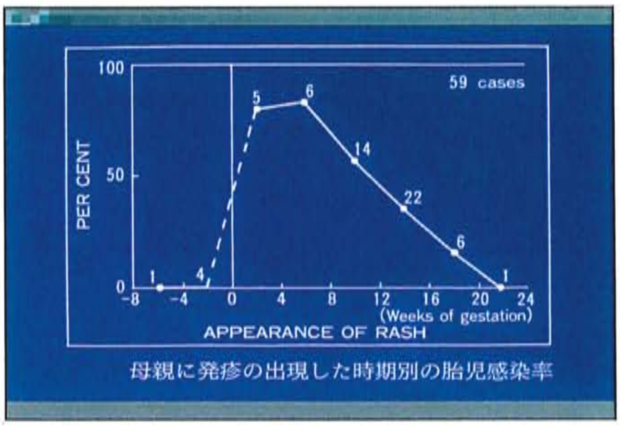


風疹初感染群の尿素1回洗浄時の avidity index の推移



増幅部位
•ヌクレオチド数.

ウイルス特異 DNA 断片のアガロースゲル電気泳動による検出
283 塩基のバンドがウイルス特異バンドである。



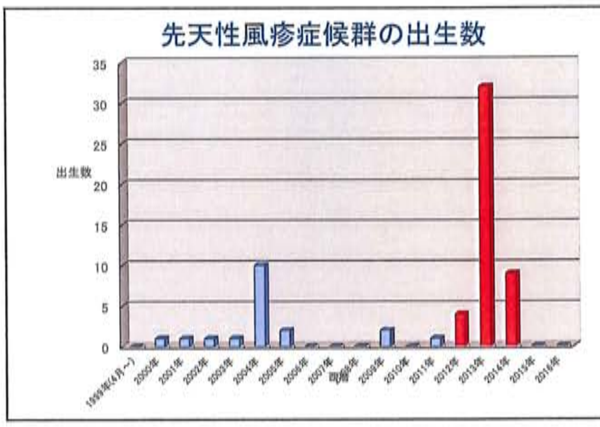


表1. 各地区ブロック相談窓口(2次施設)(2013年9月更新)

北海道	北海道大学病院産科
東北	東北公済病院産科・周産期センター
	宮城県立こども病院産科
関東	国立病院機構横浜医療センター産婦人科
	三井記念病院産婦人科
	帝京平成看護短期大学・帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科
	横浜市立大学附属病院産婦人科
	国立成育医療研究センター周産期センター産科
東海	名古屋市立大学病院産科婦人科
北陸	石川県立中央病院産婦人科
近畿	国立循環器病研究センター病院周産期・婦人科
	大阪府立母子保健総合医療センター産科
中国	川崎医科大学附属病院産婦人科
四国	国立病院機構香川小児病院産婦人科
九州	宮崎大学医学部附属病院産科婦人科
	九州大学病院産婦人科

IASR

風疹の歴史

1,971年　予研による風疹感受性調査の開始

女子中学生(12~15歳)の定期接種開始

1,988年12月 MMRワクチンの使用の認可

1,993年　MMRワクチンの中断

予防接種法の改正

定期集団接種→個別接種

対象：男女幼少児(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)

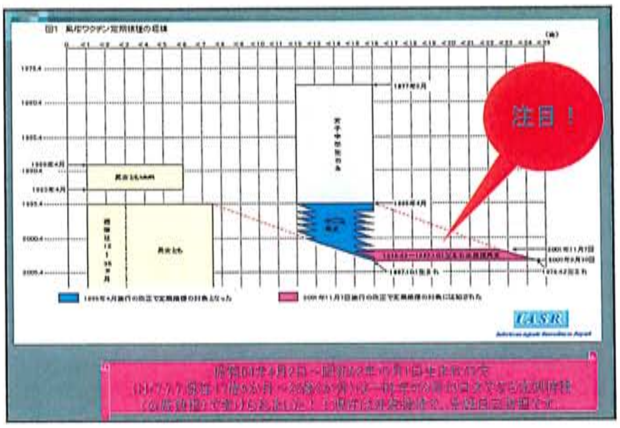
先天性風疹症候群が「感染症新法」の4類感染症(全数把握対象疾患)に指定される

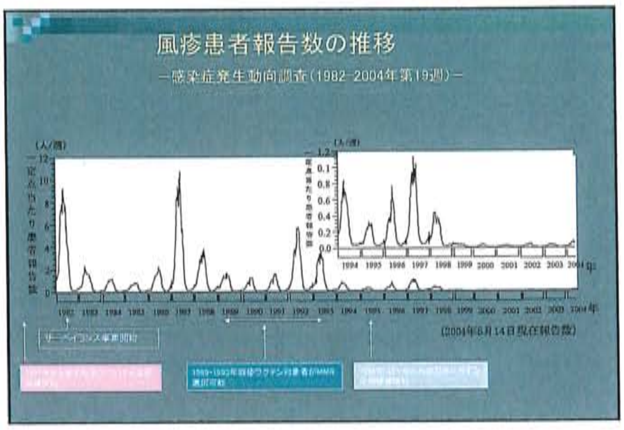
CRSの届け出は全国で　に減少

CRSの届け出は全国で　に急増

厚労省から緊急提言発表

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か月、第2期：小学校就学の始期の1年以内、5歳以上7歳未満)



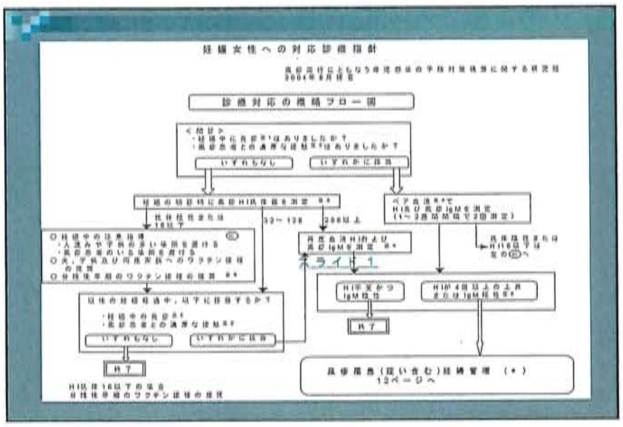


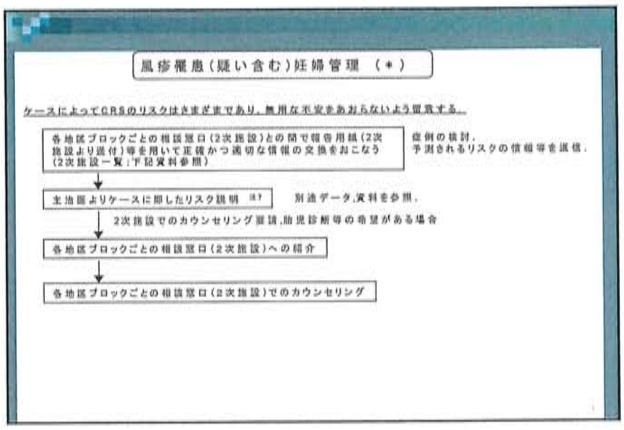
風疹流行およびCRSの発生抑制に関する緊急提言

I. 風疹予防接種の勧奨
II. 風疹罹患(疑いを含む)妊娠女性への対応
III. 流行地域における疫学調査の強化

I. 風疹予防接種の勧奨

2. 定期予防接種勧奨の強化
3. 定期接種対象者以外で風疹予防接種が勧奨される者への接種強化
   1) 10代後半から40代の女性、このうちことに妊娠の希望あるいはその可能性の高い女性
   3) 定期接種を受けていない小学校、中学校、高等学校、大学生等
   4) 職業上の感染リスクの高い者
      i) 医療従事者
      ii) 保育施設、学校等へ勤務する者





【風疹妊婦の紹介例の推移】

1997年～2010年：風疹HI抗体が256倍以上あるいは風疹IgM抗体陽性妊婦さんが年間20～40例で、風疹顕性感染例を認めなかった。

2011年：風疹顕性感染妊婦＝2症例
2012年：風疹顕性感染妊婦＝3症例
2013年：風疹顕性感染妊婦＝10症例

【[illegible]】27歳（1985/6/6生）、未経妊、 夫 23歳（1989/11/21生）
文京区在住
【職業】(-)、主婦
【風疹の既往】不明
【風疹ワクチン接種歴】不明
【妊娠中の風疹の発症】(+)
【風疹の周囲での流行】なし
【風疹患者さんとの濃厚な接触】なし
【夫】風疹罹患歴：記憶(-)、風疹ワクチン接種歴：記憶(-)
2012/12/28(8W4D) 腹部から両下肢に発疹の出現に気付く。掻痒感(-)。石けんが浸みた。
2013/1/2(9W2D)～ 発熱(38.0～38.8℃)が3,4日間出現した。顔面にも薄い発疹が出現した。この頃から右頸部に5mmφほどの腫瘤が2個、後頸部に1個、右鎖骨部に1個を触知された。疼痛：軽度(+)。病院受診はしていない。
2013/1/25(12W4D)(28日後) 風疹抗体：256X(+)、風疹IgM抗体：7.69
2013/2/7(14W3D) 検査結果が判明し、近医より当科紹介となる。
2013/2/18(妊娠16W0D)(52日後)紹介初診
風疹HI抗体：512X(+)、風疹IgG:68.1、風疹IgM:3.09(低下)
[illegible]
2013/2/25(妊娠17W0D)【CC】CRSの赤ちゃんのその後の経過を知りたい。一他の二次施設に電話するも、詳細ないとのこと。妊娠60日の初感染とすると、胎内感染率=80%、先天性風疹症候群の発生率=50-60%位でしょう。心疾患・難聴・まれに白内障の可能性があります。一羊水穿刺は希望しないとのこと
3/14(19W3D)に最終的な意志決定をしましょう
3/14(19W3D)
ご夫妻は「分娩することは決めているので、羊水穿刺は希望しない」

【風疹顕性妊婦】

初感染14例
【年齢】17歳～38歳
【発疹出現時期】2011/4/2～2013/5/28
【発疹出現週数】妊娠3W3D～19W2D

既感染（ワクチン接種）5例
【年齢】22歳～34歳
【発疹出現時期】2013/2/4～2013/4/中旬
【発疹出現週数】妊娠3W4D～11W0D

風疹顕性感染症例19例の内訳と推定感染経路

①初感染群 14例

推定感染経路	
国外	2例
職場	3例
家族	3例
不明（接客・通勤ラッシュあり）	6例（5例）

②既感染（ワクチン接種）群 5例

推定感染経路	
職場	2例
不明（接客・通勤ラッシュあり）	3例（2例）

【風疹顕性初感染妊婦14例の経過】

①中絶：2例、自然流産1例
②羊水診断希望：2例
PCR(+)：1例→中絶
PCR(-)：1例→CRS 1例
17W3D発熱出現後16日採取
③羊水診断不希望：9例
IUFD(19W6D)：1例
分娩8例→CRS 5例

【風疹顕性既感染妊婦5例の経過】

①中絶(-)、自然流産(-)
②羊水診断希望：1例
PCR(+)：1例→中絶
③羊水診断不希望：4例
自然流産：1例(絨毛PCR(+))
発疹出現時風疹IgG抗体≧128 IU/mL
分娩3例→CRS 1例
風疹HI抗体=16×(+)、ワクチン接種歴(+)

【風疹初感染妊婦の推定感染経路】

2011年：中国・ベトナムなど海外から感染→海外からの感染に注意

2012年：夫・同僚から感染→同居家族・同僚(?)のワクチン接種を勧める

2013年：感染経路不明となる。しかし、不顕性感染した夫が感染源の可能性もある→外出を避ける・同居家族のワクチン接種

◎症例数は非常に少ないが、感染経路が不明な例では同居家族の風疹IgM抗体などの測定が有用かも知れない。

今回の風疹流行の分析

①羊水診断を希望しない妊婦さんが多かったこと

②感染経路が不明である例が多かったこと

→通勤や対面業務でも感染する可能性がある

③既感染例中、3例が胎内感染を生じ、うち1例は先天性風疹症候群を発症したこと

妊婦の風疹初感染を止めるために

1）妊婦の感染防止策

a）風疹低抗体価妊婦（風疹HI抗体≦16×(+)）に対し

①夫および同居家族への風疹ワクチン接種

②外出制限（妊娠20週まで）

b）風疹IgM抗体陽性妊婦に対し

二次施設での不顕性感染の診断・羊水診断

2）流行予防

2回の風疹ワクチン接種の徹底（入学・就職時に義務化あるいは、中学・高校での教育）

【風疹ワクチンの誤接種】

1）誤接種例

①医師「妊娠していませんね?」

→女性「多分」≠「はい」

→女性「避妊しています」→ダメ

→女性「月経が終わったばかりです」→妊娠中の不正出血であった

②女性「今朝、尿の妊娠反応(−)でした」

→妊娠3週未満は(−)

③医師「2ヶ月間は避妊してくださいね」

→妊婦「大丈夫だと思った」

→妊婦「膣外射精した」

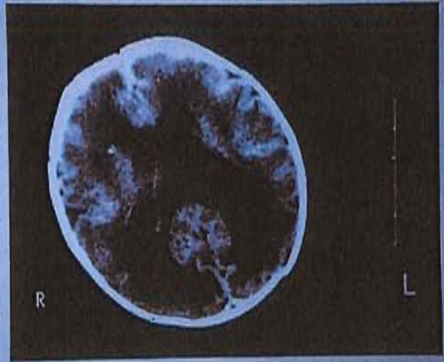
2）解決策

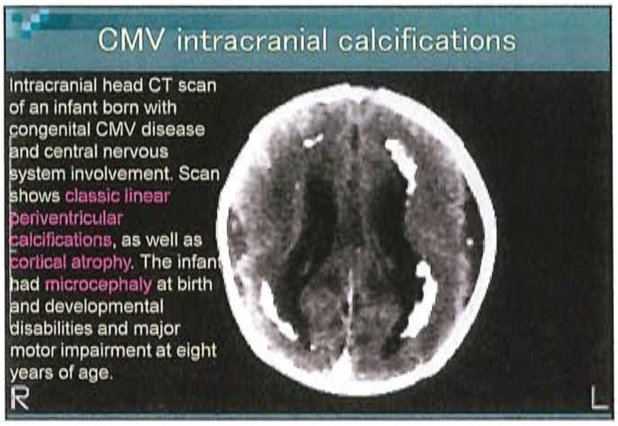
「規則的な月経が開始してから性交していない」

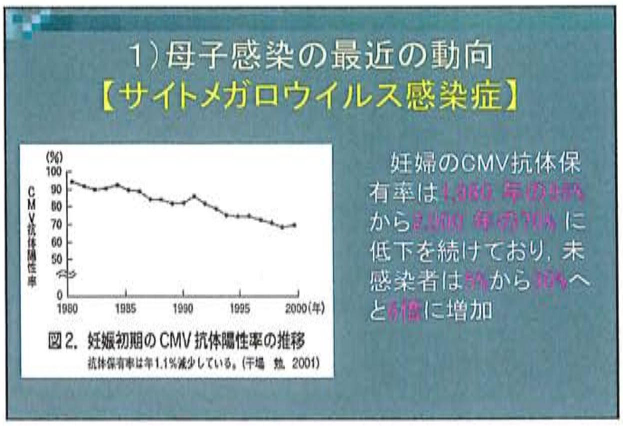
FIGURE 7–6 Symptomatic congenital CMV infection manifested by microcephaly and petechiae.

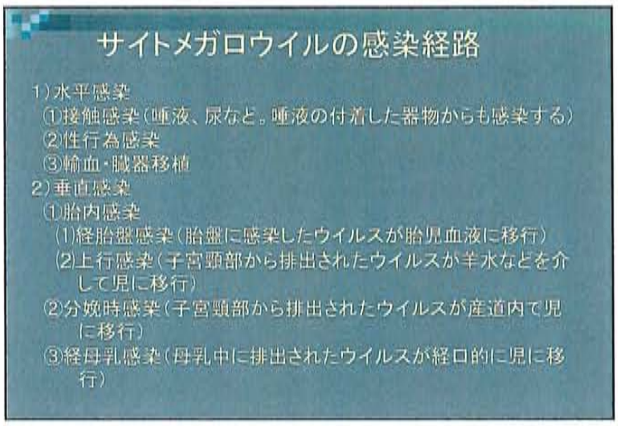
head circumference of less than the fifth percentile, ...

図1 ●先天性CMV感染症例の出生時のCT所見

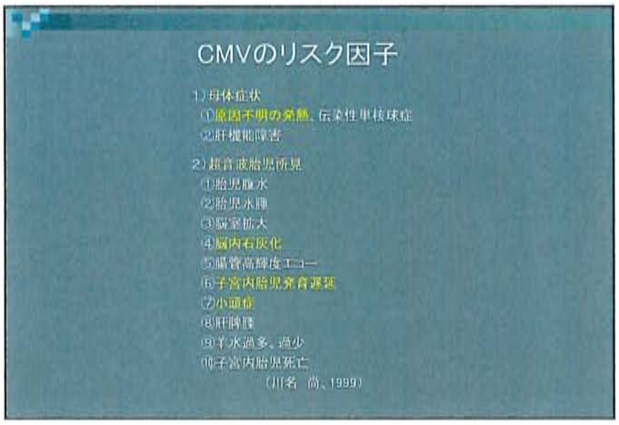


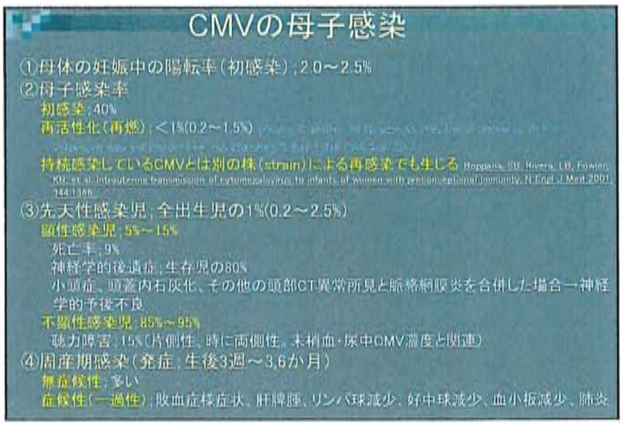

CMV intracranial calcifications
Intracranial head CT scan of an infant born with congenital CMV disease and central nervous system involvement. Scan shows classic linear periventricular calcifications, as well as cortical atrophy. The infant had microcephaly at birth and developmental disabilities and major motor impairment at eight years of age.
R
L


1）母子感染の最近の動向
【サイトメガロウイルス感染症】
(%)
100
90
80
70
60
50
0
CMV抗体陽性率
1980
1985
1990
1995
2000(年)
図2．妊娠初期のCMV抗体陽性率の推移
抗体保有率は年1.1%減少している。(千場 勉, 2001)
妊婦のCMV抗体保有率は1,980年の95%から2,000年の70%に低下を続けており，未感染者は5%から30%へと6倍に増加


サイトメガロウイルの感染経路
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性行為感染
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）

巨細胞封入体症
（cytomegalic inclusion disease: CID）
肝脾腫
腹水
黄疸
出血斑
小頭症
網脈絡膜炎
頭蓋内石灰化
子宮内胎児発育遅延


CMVのリスク因子
1）母体症状
①原因不明の発熱、伝染性単核球症
②肝機能障害
2）超音波胎児所見
①胎児腹水
②胎児水腫
③脳室拡大
④脳内石灰化
⑤腸管高輝度エコー
⑥子宮内胎児発育遅延
⑦小頭症
⑧肝脾腫
⑨羊水過多、過少
⑩子宮内胎児死亡
（川名 尚、1999）


CMVの母子感染
①母体の妊娠中の陽転率（初感染）; 2.0～2.5%
②母子感染率
初感染; 40%
再活性化（再燃）; ＜1%(0.2～1.5%)
持続感染しているCMVとは別の株（strain）による再感染でも生じる Boppana, SB, Rivera, LB, Fowler, KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. N Engl J Med 2001
③先天性感染児; 全出生児の1%(0.2～2.5%)
顕性感染児; 5%～15%
死亡率; 9%
神経学的後遺症; 生存児の80%
小頭症、頭蓋内石灰化、その他の頭部CT異常所見と脈絡網膜炎を合併した場合→神経学的予後不良
不顕性感染児; 85%～95%
聴力障害; 15%(片側性、時に両側性。末梢血・尿中CMV濃度と関連)
④周産期感染（発症; 生後3週～3,6か月）
無症候性; 多い
症候性（一過性）; 敗血症様症状、肝脾腫、リンパ球減少、好中球減少、血小板減少、肺炎

母体感染兆候（再感染に比べ初感染で生じることが多い兆候）

1）fever
2）flu-like symptoms
3）lymphocytosis
4）elevated serum aminotransferases

（Nigro, G, Anceschi, MM, Cosmi, EV. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. BJOG 2003; 110:572.）

妊婦のCMV感染のリスク因子

1）性的活動
2）3歳以下の児の保育

（Fowler, KB, Pass, RF. Sexually transmitted diseases in mothers of neonates with congenital cytomegalovirus infection. J Infect Dis 1991; 164:259.）
（Pass, RF, Hutto, C, Lyon, MD, Cloud, G. Increased rate of cytomegalovirus infection among day care center workers. Pediatr Infect Dis J 1990; 9:465.）

妊婦のCMV感染予防法

①乳幼児の口やその周囲にキスしない
②幼小児と飲食物をシェアしない
③鼻や涎を拭いたりおむつの交換時には、手袋を着けるか、後で手を十分洗う
④パートナーがCMV単核球症と診断された場合、親密な接触を避ける

1歳～3歳児のCMV排出（米国のchildcare center）：70%

米国の託児所にいる乳幼児の唾液・尿の10%～80%以上にCMVが検出された。→児同士の水平感染、保育士への水平感染を生む

今後の課題

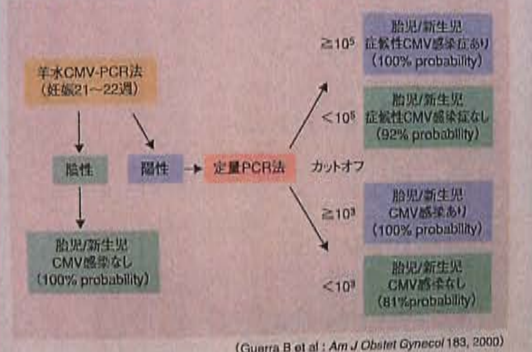
妊娠初期にCMV胎内感染と診断され、1例は妊婦の希望により妊娠中絶、1例はIUGR、子宮内胎児死亡となった。

胎内感染と診断されても、その後の児の予後を予測することは困難である（CMV感染とCMV感染症）。

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

図4 ●定量PCR法による先天性CMV感染症の出生前診断法



（Guerra B et al : *Am J Obstet Gynecol* 183, 2000）

CMV-IgM抗体(+)妊婦の対応

① 問診項目

【職業】保育士・小児科勤務

【妊娠中の乳幼児との接触】

【不明熱】

【夫のCMV単核球症】

② CMV-IgM抗体・-IgG抗体の推移をみる

③ CMV-IgG抗体のアビディティ測定

BML

宮崎市日南病院　峰松俊夫先生

先天性水痘症候群の症状と頻度

(Gershon,1995)

症状	頻度(%)	症状	頻度(%)
皮膚の瘢痕	70	四肢の異常	50
眼の異常	66	低形成	40
脈絡網膜炎	32	内反尖足	16
ホルナー症候群／瞳孔不同	22	指趾異常／欠損	16
小眼球症	20	早産／低出生体重	50
白内障	20	脳皮質萎縮／精神発育遅延	46
眼振	16	括約筋不全	32
		早期死亡	28

母体VZV感染と児への影響

(Enders, 1994)

	妊娠週数	先天性水痘症候群発生率	乳児期帯状疱疹発生率
水痘	0～12週	0.4%(2/472)	
	13～20週	2.0%(7/351)	0.8%(4/477)(13～24週)
	21～36週	0%(0/475)	1.7%(6/345)(25～36週)
	曝露後VZIG投与	0%(0/97)	0%
帯状疱疹		0%(0/366)	

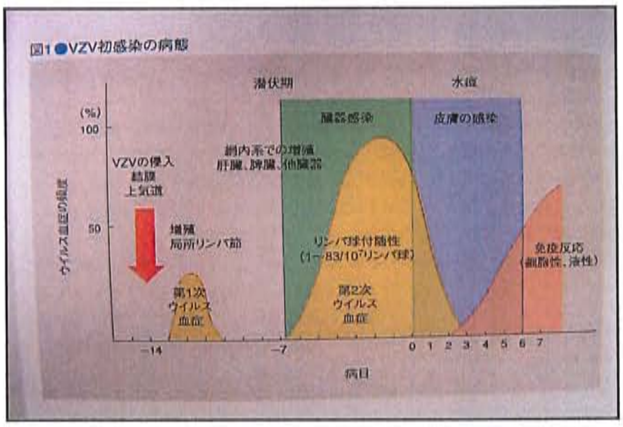
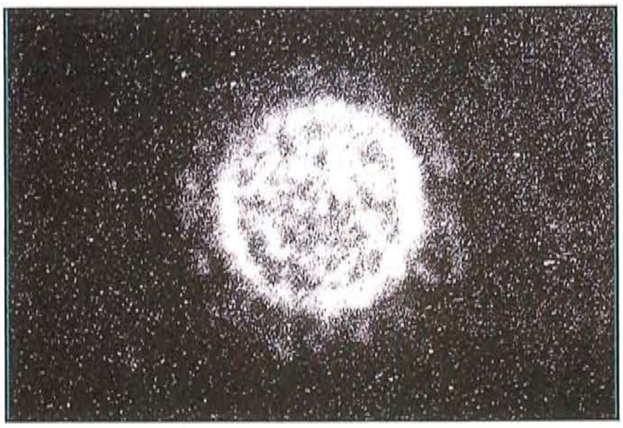


表1●妊婦の水痘罹患とVZV胎内感染

水痘発症	病態	児の症状
妊娠20週以前	先天性水痘症候群(congenital varicella syndrome)	奇形症候群(varicella embryopathy)
あらゆる時期	乳児期帯状疱疹(zoster in early childhood)	乳児早期の帯状疱疹
分娩6日以前の周産期	周産期水痘(perinatal varicella)	通常経過水痘(生後0～4日頃発症)
分娩前5日－分娩後2日	周産期水痘(perinatal varicella)	水痘重症化の可能性(生後5～10日頃発症)

28



HCVの感染病態

- 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。
- 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、10^5〜10^7コピー/mlと幅広い。
- 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。
- 感染経路として輸血が約60%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。
- 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。

HCVの母子感染率

- HIV抗体陰性のHCVキャリア妊婦の母子感染率は8.8%(29/328)。
- HIV抗体陽性HCVキャリア妊婦では、27.6%(27/98)。

HCVの感染経路

1)水平感染

①輸血、血漿製剤

②針刺し事故、経静脈的薬物乱用者、入れ墨、鍼治療

③性行為感染、夫婦間感染

④家族内感染

2)垂直感染

①経胎盤感染

②分娩時感染

HCVマーカー

1)HCV抗体測定法

①第3世代HCV抗体

②第2世代HCV抗体

2)HCV RNA検出法

①HCV RNA定性(RT-PCR法)(高感度アンプリコア定性法™)感度200コピー/ml

②HCV RNA定量(RT-PCR法)(アンプリコアHCVモニター法™)感度1,000コピー/ml

③HCV RNA定量(分岐DNAプローブ法)感度0.5 Meq/ml(50,000〜500,000コピー/mlに相当)

3)HCV RNA型別

①HCV群別(グルーピング)(イムノチェック-HCV™)

HCV母子感染の要因

1)母体HIV感染

2)母体ウイルス量

3)経腟分娩

4)母体末梢血単核球中HCV ?

5)母体血清中フリーのHCV RNA量?

6)分娩時母体肝機能?

HCVキャリアの分娩様式

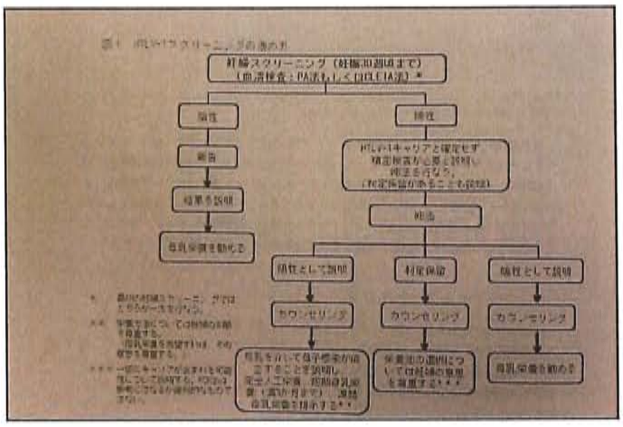
1) Lancet (2,000年)に「破水前の選択的帝王切開術施行例は、経腟分娩例や陣発後帝王切開術施行例に比べ、母子感染率が有意に低値であった」と報告された

2) 経腟分娩して母子感染した児の長期予後の良否が不明

3) HCVキャリアをすべて帝王切開術とするコンセンサスは得られていない

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%）



【確認検査の結果が判定保留の場合 】

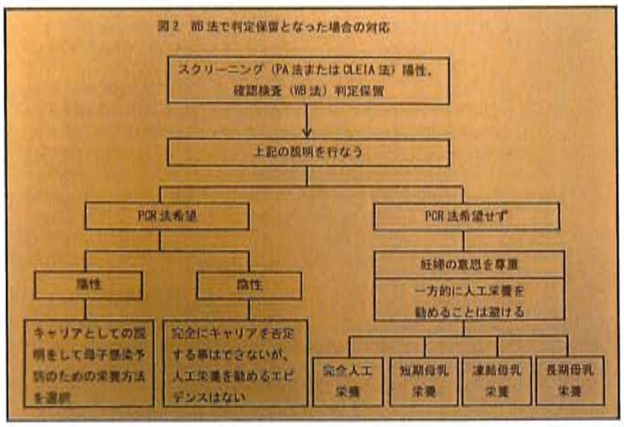
① 確認検査結果は、判定保留であり、HTLV-1キャリアとは言えない。

② 判定保留の中には、一部HTLV-1キャリアもいるが、全く感染していない人もいる。

③ 判定保留の中で、どの程度HTLV-1キャリアがいるのか現状では不明である。

④ 判定保留者の中に含まれるHTLV-1キャリアから母乳を介した母子感染率については、現在のところデータがない。

⑤ PCR法で調べる方法があるが、全額自己負担となる可能性が高い。



【出生児の感染診断】

3歳以降でHTLV-1抗体検査

【母乳栄養の説明法】

①完全人工栄養

感染率を3%以下に抑えられる

②凍結母乳栄養

母乳を[illegible]かけて緩徐に冷凍し、解凍後37度程度に温めて与える方法（[illegible]、あるいは[illegible]。「[illegible]」[illegible]）。感染率を3%以下に抑えられる。

③短期母乳栄養（3カ月）

感染率を3%以下に抑えられる（データは十分とは言えない）

④母乳栄養

感染率は15～20%

注：母乳栄養を行う場合には、「その量が少ないほど、また期間が短いほど母子感染率は低下する」ことはほぼ確実である。この情報を妊婦に提供するのが望ましい。

E型肝炎ウイルス

HEV粒子の電子顕微鏡像：直径は約30nmである。この図では抗体によってウイルス粒子が凝集しているようにみえる。（日本大学医学部内田俊和氏）

・E型肝炎は海外渡航歴の無いE型肝炎の散発的な発生例が報告されていたが、2,003年3月生肉摂取による国内発生例が初めて報告された
・E型肝炎は人獣共通感染症の可能性が強く、2003年兵庫県で野生の鹿肉を生食し感染した例が報告された
・妊婦がHEVに感染すると劇症肝炎を発症し死亡率も高く（20%）、今後は不十分な加熱処理の肉（特に野生動物）の摂取を控える必要がある
・母子感染に関しては不明な点が多いが、治癒した妊婦の胎児発育には影響がないとする報告がある

Zika virusとは

1）ジカウイルス感染症は、フラビウイルス科フラビウイルス属のジカウイルスによる感染症
2）ジカウイルス感染症は、感染症法上の4類感染症と検疫感染症
3）妊娠初期（第1三半期）に妊婦がジカウイルスに感染すると小頭症児発生のリスクが高くなる
4）感染経路
①蚊媒介性経路
②母子感染（胎内感染）
③輸血
④性感染

Zika virus性感染予防法

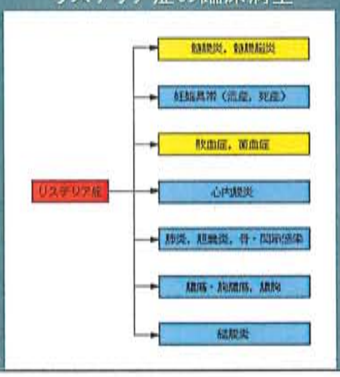
1）流行地から帰国した男女は、感染の有無に関わらず、最低6か月間は性行為の際にコンドームを使用するか性行為を控えること
2）流行地から帰国した妊娠を計画しているカップル或いは、女性は、最低6か月間は妊娠の計画を延期すること

リステリア（*Listeria monocytogenes*）

【感染経路】経口感染、接触感染、垂直感染。菌は、滅菌されていない乳製品（低温殺菌牛乳、クリーム、ソフトチーズ（カマンベールチーズ、ブルーチーズ））、未加熱の食肉、未洗浄の野菜、土壌、水、便、膣分泌物、精液、口腔咽頭分泌物などに存在する。

【症状】悪寒、頭痛、発熱、感冒様症状が出現し数日〜数週間後に突然に来ることが多い。咽頭炎、下痢、腎盂炎、腰痛のこともある。
【検査所見】白血球増多、核左方移動、未熟赤血球出現、未熟白血球出現、単球増加、CRP陽性など。

リステリア症の臨床病型



リステリア（*Listeria monocytogenes*）

【感染のリスク因子】妊婦（非妊婦の10〜15倍）。多胎妊婦は単胎妊婦に比べ4倍感染しやすい。
【妊娠への影響】絨毛羊膜炎、子宮収縮（流産、早産）
【胎児への影響】髄膜炎、肺炎、敗血症、子宮内胎児死亡、新生児死亡
【胎内感染診断法】羊水穿刺による羊水細菌培養、グラム染色
【垂直感染経路】胎内感染（経胎盤感染）、産道感染

リステリア（*Listeria monocytogenes*）

【垂直感染予防法・治療法】母体感染が確認できれば、抗生剤を使用し、急速遂娩術を行う

【母児の隔離・感染対策】便、尿、悪露、分泌物などに検出されるので、母児はそれぞれ一般の母児から隔離する。

【出生児の感染診断・治療・管理】培養（胎盤、羊水、胎便、胎脂、臍帯血、咽頭、耳孔）、咽頭後壁の肉芽腫。抗生剤（ペニシリン系(ABPC, AMPC, PIPC)、アミノグリコシド系(GM, AMK, TOB)、IPMなど）

【次回妊娠の注意点】妊娠前、妊娠中に膣分泌物培養により陽性であればペニシリン系の抗生剤を投与する。その後も定期的に培養を行う。

母子感染の予防・治療

①母体感染の予防

- 妊娠前の抗体検査と未感染者のワクチン接種が理想的である。風疹ウイルスワクチンが行われている。
- HIV、CMV、ヘルペスウイルスでは、妊婦が未感染で配偶者が感染している場合、妊娠中のコンドームの使用が勧められる。

②母体感染の治療

- 妊婦スクリーニングで発見されたり、症状などから診断された疾患治療の対象となる病原微生物（治療薬剤）は、梅毒トレポネーマ（ペニシリン）、クラミジア・トラコマティス（クラリスロマイシン）、トキソプラズマ（アセチルスピラマイシン）、単純ヘルペスウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス（アシクロビル）、エイズウイルス（アジドチミジン）、B群溶連菌（ペニシリン）などがある。これにより母体治療、胎内感染の予防、産道感染の予防が可能となる。

母子感染の予防・治療

③母子感染経路の遮断

1）産道感染の予防

単純ヘルペスウイルス、エイズウイルスでは帝王切開術による分娩が勧められることがある。

2）経母乳感染

成人T細胞白血病ウイルス、エイズウイルスでは断乳を行うことが多い。成人T細胞白血病ウイルスでは凍結母乳哺育も有効である。

④感染した胎児の治療

- パルボウイルス感染では、胎児の貧血・心不全、胎児水腫に対して、胎児輸血・アルブミン投与、経母体ジギタリス投与などの胎児治療が行われる。
- CMV胎内感染に対し、CMV高力価免疫グロブリンの胎児腹腔内投与が行われ、有効であった。

⑤新生児の感染の予防

B型肝炎ウイルスでは、母体のHBs抗原(＋)の場合に新生児に抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)の筋注とHBワクチンの皮下注により予防効果をあげている。

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抗体のアビディティ測定）
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）