

母子感染予防について—小児科医の立場から—

森島恒雄⁽¹⁾，山崎俊夫⁽²⁾

母子感染予防について小児科医の立場から主に①単純ヘルペスウイルス②トキソプラズマ③サイトメガロウイルス④C型肝炎ウイルスの母から子への感染を調べ、各病原体における母子感染の重要性について検討した。

単純ヘルペスウイルスは年間100例弱の発症があり、非常に重篤な予後となる。又、年々の増加傾向が確認されている。先天性トキソプラズマ症は調べた範囲では報告数は少なく欧米とは異なる結果となった。サイトメガロウイルス感染は最も頻度が高くかつ約1/10が顕性発症し、神経系を中心とした後遺症を残している。有効な抗ウイルス剤が登場した今日、何らかの早急な対策が望まれる。C型肝炎ウイルスは1989年に発見されて以来急速にその感染の実態が解明されつつある。当初の予想と異なり、母子感染があることが判明した。そのキャリアの多さ(約1%)から考え、本ウイルスの母子感染の実態の解明は急務である。

見出し語：母子感染 単純ヘルペスウイルス サイトメガロウイルス トキソプラズマ感染症
C型肝炎ウイルス

研究方法：研究対象と研究方法は各病原体の項目で詳細を記した。

(1)名古屋大学小児科 (2)藤田保健衛生大学小児科

(1)単純ヘルペスウイルス感染症

単純ヘルペスウイルス(Herpes simplex virus 以下 HSV)の母子間感染は児の新生児ヘルペスの発症という型であられる。本邦では現在、50～100例／年の発症があると推定される。

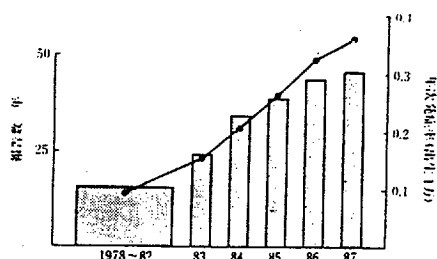
先年実施された新生児ヘルペス全国調査(森島、川名、平山)の患者データをコンピュータ入力しその後も解析を続けており、その結果を図表に示した。

- ①全国調査結果：1. 昭和53年からの10年間に265例の報告があり、年々増加の傾向を示した(図1)。現在、発症頻度は年間約100例又はそれ以上と推定される。2. 新生児から分離されたウイルスは、68%が1型、32%が2型と米国と逆の結果であった。3. 臨床型別では全身型58%、中枢神経型19%、皮膚型19%、その他4%であった。4. 症状の多くは非特異的なもので、特徴的とされる皮疹の出現頻度は少なかった。5. 抗ウイルス剤の投与で予後の改善が認められたが、全身型の死亡率は依然として高く、又、中枢神経型は重い後遺症を残していた(表1)。

- ②診断法の進歩：本症の臨床上的の問題点としては早期診断がきわめて困難とされている。

この点について、我々は図2に示したプライマーを用いpolymerase chain reaction (PCR)法を診断に応用することを試みた。その結果、全身型では血清中に、中枢神経

図1 年次別新生児ヘルペス発症数



全国アンケート結果により集計。実線は出生後あたりの発症率を示す。この数値は米国の報告の約半数と考えられる。

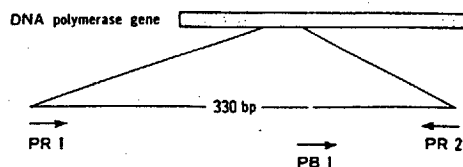
表1 新生児ヘルペス各臨床型の予後

臨床型	予後A	B	C	D	計
1 全身型	25	4	5	51	85
2 中枢神経型	5	3	18	1	27
3 皮膚型	26	1	0	0	27
4 その他	6	0	0	0	6
計	62	8	23	52	145例

A:後遺症なし B:軽度後遺症 C:重症後遺症 D:死亡

新生児ヘルペスは全身型、中枢神経系局所型、皮膚局所型、その他に分類されそれぞれの頻度と予後を示した。

図2 HSV-DNAのPCR法に用いたプライマー



Primer
PR 1 5'-CAGTACGGCCCGAGTTCGTGACCGGG-3'
PR 2 5'-GGCGTAGTAGGCGGGGATGTCGCG-3'
Probe
PB 1 5'-ATGGTGAACATCGACATGTACGG-3'

DNAポリメラーゼの領域(HSV1型、2型とも検出可能)にプライマーを設定した。

型ではCSF中に、全例でHSV-DNAが検出され、早期診断や確定診断に有用と思われた(図3)。このPCR法は母親の性器ヘルペス(無症候性ウイルス排泄者も含め)の診断にも有用であった。

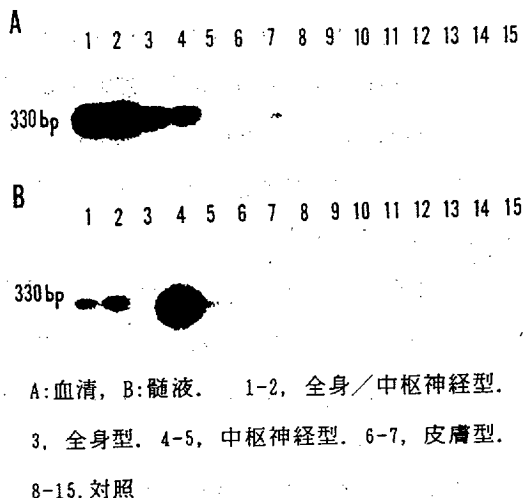
③最近の動向：愛知県全域での新生児ヘルペスの発症は年間3～5例と平成3年まで持続しており、減少傾向はない。又、抗ウイルス剤の普及にもかかわらず重症化(死亡及び重度神経後遺症)する傾向にある(表2)。

(2)トキソプラズマ(toxoplasma)感染症

トキソプラズマ原虫の母子感染は、児に全身感染、神経系への感染、網膜症などを発症させる。図4に示したようにこの病原体はネコを中間宿主とする生活環を示し、ネコから妊婦への直接感染や、牛肉、ブタ肉など生肉の食習慣によって妊婦に感染する。したがって、ネコをペットとする習慣が著明なフランスにおいては本症の発症頻度は高い。

しかしわが国での発症率、発症頻度のはっきりした統計はない。母子感染を起こす病原体の主なものは従来TORCH症候群(*Toxoplasma*, *Others*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*)として知られるが、その最初にあげられる疾患として妊婦の血液検査(血清抗体価の測定)がしばしばなされている。

図3 PCR法の新生児ヘルペス診断への応用



全身型では血清中に、中枢神経型では髄液中にHSV-DNAが検出された(サザンブロット法でバンドを確認)

表2 愛知県下における新生児ヘルペスの発症

1982～87年：平均4～5例/年
1990年：4例(0.6/分娩10,000あたり)
1991年：4例

HSV 1型3例

2型1例

予後 死亡：1

重度後遺症：2

完全治癒：1

トキソプラズマの母子感染の正確な動態をつかむために全国統計が必須であるが、今回その前提としての論文、学会における本症の報告数を調べた。結果は表3に示すように3年間で7例と発症数は少なかった。(もちろん報告されない症例も多いと思われるが、本症は重症化し、かつ頻度が少ない疾患のため、その多くは何らかの方法で報告されることが多いと思われる)又、今回の調査で判明したことは、外国の臨床統計と同じように眼症状(網膜症)の発症がきわめて多いことであり、この結果から今後全国調査を実施する上で、眼科領域の協力が必須であると思われた。表3の症例はすべてアセチルスピラマイシンを中心とする治療がなされ効果をあげていた。今後、本症が母子感染予防の主な対策となるかどうかの検討が必要である。

(3) サイトメガロウイルス感染症

1. 病因論、疫学

サイトメガロウイルス(Cytomegalovirus 以下CMV)は、広く世界各地に分布している。その分布状況は、CMV抗体陽性者の分布で知ることができ、それぞれの地域で異なっている。CMV伝播は、社会経済上の環境に影響されるといわれており、一般に欧米では低く、発展途上国では高い。欧米でも社会経済的に低い階層により多くの感染がみ

図4 トキソプラズマの生活環

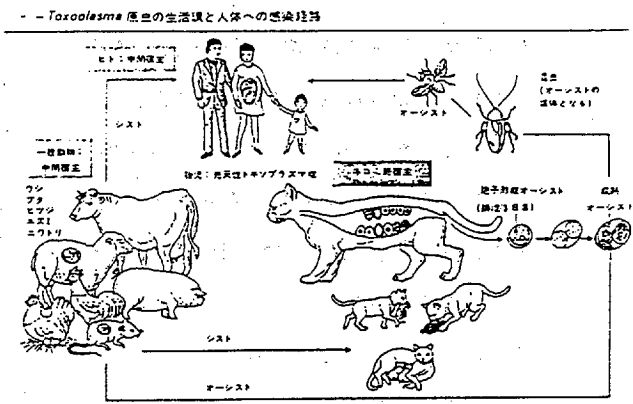


表3 先天性トキソプラズマ報告例

先天性トキソプラズマ症報告例(1987～以降)

症例	診断	症状	報告年度
1	出生後	脳室の拡大 石灰化像 網脈絡膜炎 肝脾腫 尿崩症 発育遅延	塚原 他(1987)
2	出生前 (血清学的)	無	中村 他1987(?)
3	出生後	網脈絡膜炎 脳内石灰化	北條 他1987(?)
4	出生後	小眼球症 網脈絡膜炎 水頭症	佐藤 他(1988)
5	出生後	網脈絡膜炎萎縮 脳内石灰化 肝脾腫大	栗林 他(1988?)
6	出生前 (胎児エコー)	水頭症 網脈絡膜炎 脳内石灰化 MR	池田 他(1988)
7/8	出生後	一卵性双生児 脳内石灰化 脳室拡大 水頭症/小頭症	池田(1988?)

られる。

わが国での妊婦のCMV抗体保有率95～96%であり、この成績は1970年以降今日までまったく変化がない。これよりわが国は近年社会経済的に大きな変貌がみられ欧米型が予測されるが、CMVの伝播状況は変わっていないと考えられる。

妊婦から児に移行した抗体の消失に伴って保有率も減少し、わが国においては1歳代には最低となるが、50%の児は抗体を保有している。このことは生後1年以内に約半数の乳児がCMV感染を受けることを示している。その後年齢が長ずるとともに抗体保有率は上昇し、成人に達するまでに90%以上の者が抗体を有している。

1) 母体のCMV初感染と潜伏感染

CMVは、通常、唾液、尿、精液、子宮頸管分泌物、母乳、糞便、涙に排泄され、また血液や腎、心、肺など種々の臓器に存在しており、これらが感染源となり垂直感染あるいは水平感染を起こす。

①母体の初感染

妊娠中にCMVの初感染を受けるのは、未感染の抗体陰性者である。わが国では妊婦のCMV抗体保有率は既述のように95～96%と高く、初感染を受ける場合はきわめて低い。抗体陰性妊婦が初感染を受ける頻度は4～16%といわれ、全妊婦の0.16～0.64%とされる。一方、欧米では妊婦の抗体保有率は50%と

表4 サイトメガロウイルスの胎内感染の推計

①年間出生数	約130万／年
②胎内感染率(0.2-0.4%)	
	$130万 \times 0.002 \sim 0.004 = 2600 \sim 5200$
③出生時顕性発症(胎内感染の10%)	
	$2600 \sim 5200 \times 0.1 = 260 \sim 520人／年$
④残りの不顕性感染患者も後に難聴 精神発達障害を起こしやすい	

低いため感受性者は多く、同頻度で初感染を受けるとすると、わが国における妊婦のCMV初感染発症率は欧米の約1/10と考えられる。(表4参照)

②母体の潜伏感染と再活性化

CMVは、ヘルペスウイルス群の特性として、初感染のあと抗体が産生され、免疫ができたのちも消失せず、体内に潜伏して生き続ける。これが潜伏感染である。わが国をはじめ抗体陽性率の他界地域では、妊婦のほとんどがCMVキャリアと考えられる。CMV抗体陽性妊婦の子宮頸管分泌物からのCMV分離率は、妊娠週数が進むほど高くなることが示されている。子宮頸管分泌物のCMV排泄は、第3半期および出産後に増加することがみられている。

③愛知県における調査

今回症候性サイトメガロウイルス感染症について、愛知県下の症候性胎内感染例は年間10例であった。通常人口動態から20倍にすると全国統計に近くなることから、表4に示した推定と近い数字と思われる。

④以上からサイトメガロ母子間感染は最も高い頻度でみられ、かつ近年ガンシクロビルという治療薬も普及してきており、母子感染予防上最も重要な対策と考えられる。

(4)C型肝炎ウイルス

①1989年輸血後肝炎の病因ウイルスであるC型肝炎ウイルス(以下HCV)が発見された。その後の多くの研究者の検討で輸血後肝炎の80%近くをC型肝炎が占め、散発性慢性肝炎、肝硬変、肝癌のそれぞれ半数以上の例でHCVの感染が証明されるにいたっている。

しかしながら、成人の慢性肝炎及び肝硬変、肝癌ではその約1/4～1/3の症例に輸血歴を認めるに過ぎず、HCVの感染経路として、家族内感染(母子間感染を含む)が示唆されていた。当初、C-100抗体陽性率からの推定で、小児期の抗体陽性者(=HCVキャリア)はきわめて少なく、HCVの感染は、成人になってからと考えられていた。その後PCR法の確立、第2世代HCV抗体測定法の進歩により、小児期の感染、とくに母子感染例

図5 HCV genome とPCR法に用いたプライマー

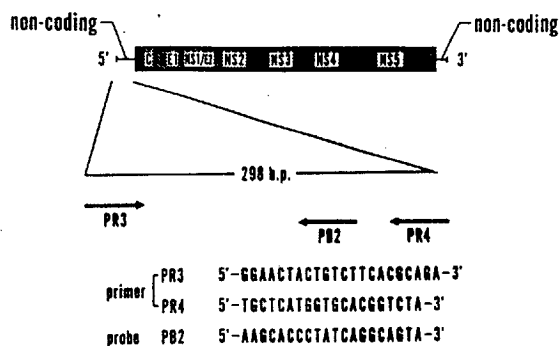


図6 HCVの家族内感染例



左より祖母-父-子の
HCV-RNA陽性血清を示した。

が報告されるようになった。母親がHCVキャリアの場合の児への感染頻度は報告によって異なるが数～数十%とされている。

②名古屋大学小児科での調査結果

PCR法を用いた検査では15人のHCVキャリアの母親から1人のキャリア(7%)の児の発症が認められた(図5, 6)。この率は追跡期間の延長とともに高くなると考えられる。他の報告も合わせて考えると10～30%の感染率が、現時点では妥当な数字といえよう。母乳などの感染ルートについては、現在検討中であるが、明らかに母乳で感染したと

の報告はなく、積極的にキャリア母の母乳
投与中止を支持する科学的根拠は乏しいの
が現状である。

以上、HCVの母子感染は、きわめて重要な
問題と思われるが、データの集積が少な
く、その解明のためには、小児科医、産婦
人科医の協力体制の確立と、長期follow-up
が必須と思われる。

文献

木村宏, 森島恒雄. 新生児単純ヘルペス感染症. (1989) 小児内科, vol 21(10):1453-1457

Shibata M, Morishima T, Terashima M. et al. Human cytomegalovirus infection during childhood: Detection of viral DNA in peripheral blood by means of polymerase chain reaction. (1990) Med Microbiol Immunol, vol 179:245-253

木村宏, 後藤雅彦, 葛島清隆. 他 Polymerase chain reaction法の新生児ヘルペス診断への応用. (1990) 医学のあゆみ, vol 154(11): 731-732

Kimura H, Shibata M, Kuzushima K. et al. Detection and direct typing of herpes simplex virus by polymerase chain reaction. (1990) Med Microbiol Immunol, vol 179: 177-184

Kitamura K, Yamada M, Kuzushima K. et al. Human monoclonal antibodies to human cytomegalovirus derived from peripheral blood lymphocytes of healthy adults. (1990) J Med Virol, vol 32:60-66

森島恒雄. 臨床免疫-単純ヘルペスウイルスの母児間感染-. (1990) 日本臨床, vol 48:1048-1051

Shibata M, Kudo T, Kajiyama M. et al. Hepatitis C viral sequences in sera during the acute phase of infection. (1990) Am J Med, vol 89:830-832

森島恒雄. 肝炎ウイルス感染と発癌. (1990) 小児内科, vol 22:43-47

森島恒雄. ウイルスの院内感染とその対策-新生児病棟における単純ヘルペス感染症- (1990) 臨床とウイルス, vol 18:206-209

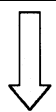
Kuzushima K, Kimura H, Kino Y. et al. Clinical manifestations of primary herpes simplex virus type 1 infection in a closed community. (1991) *Pediatr*, vol 87:152-158

Kimura H, Putamura M, Kito H. et al. Detection of viral DNA in neonatal herpes simplex virus infections: Frequent and prolonged presence in serum and cerebrospinal fluid. (1991) *J Infect Dis*, vol 164:289-293

森島恒雄. 単純ヘルペスの母子感染. (1991) *小児医学*, vol 24:669-81

Shibata M, Morishima T, Kudo T. et al. Serum hepatitis C virus sequences in posttransfusion non-A, non-B hepatitis. (1991) *Blood*, vol 77:1157-1160

馬場久美子, 山崎俊夫, 桑原恵子. 他 West症候群とサイトメガロウイルス感染-PCR法による髄液中CMV・DNAの検出- (1991) *小児内科* vol 23:126-130



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



母子感染予防について小児科医の立場から主に 単純ヘルペスウイルス トキソプラズマ サイトメガロウイルス C 型肝炎ウイルスの母から子への感染を調べ、各病原体における母子感染の重要性について検討した。

単純ヘルペスウイルスは年間 100 例弱の発症があり、非常に重篤な予後となる。又、年々の増加傾向が確認されている。先天性トキソプラズマ症は調べた範囲では報告数は少なく欧米とは異なる結果となった。サイトメガロウイルス感染は最も頻度が高くかつ約 1/10 が顕性発症し、神経系を中心とした後遺症を残している。有効な抗ウイルス剤が登場した今日、何らかの早急な対策が望まれる。C 型肝炎ウイルスは 1989 年に発見されて以来急速にその感染の実態が解明されつつある。当初の予想と異なり、母子感染があることが判明した。そのキャリアの多さ(約 1%)から考え、本ウイルスの母子感染の実態の解明は急務である。