

母子感染をめぐる検査成績の解析と指導基準に関する研究

妊婦におけるヒトパルボウイルスB19感染診断の 意義と診断指針に関する検討

木村三生夫¹⁾ 山崎 修道²⁾ 松永 泰子²⁾ 泉 陸一³⁾
布上 董⁴⁾ 川名 尚⁵⁾ 菅村 和夫⁶⁾ 堺 春美¹⁾
平山 宗宏⁷⁾

はじめに

伝染性紅斑は、最近は、数年おきに大きな流行を起している。従来は、伝染性紅斑は軽症の疾患とみなされ、合併症も知られていなかった。近年、その病原がヒトパルボウイルスB19であることが明らかとなり、妊婦が感染すると流産する危険もあることが知られるようになって、一般の関心も高まっている。

本報告は、伝染性紅斑、特に妊婦の感染について、保健指導の資料とするため、最近の研究の現状をまとめたものである。

1. 妊婦におけるヒトパルボウイルスB19感染診断の意義

a. 問題発生の歴史的意義

ヒトパルボウイルスは1975年に英国のCossartがヒト血液中に偶然発見した小型球形のorphan virusであったが、1980年代に入ってヒトの病気との関連が次々と明らか

1)東海大学小児科、2)国立予防衛生研究所、3)富山医科薬科大学産婦人科、4)九州大学医療短期大学、5)東京大学附属病院産婦人科、6)東北大学細菌学、7)日本総合愛育研究所

にされた。現在では多彩な病像を示すヒト病原ウイルスとして認められている。

このウイルスは1984年に国際命名委員会の提言により、Human parvovirus B 19と名付けられた。ヒトパルボウイルスB 19はヒト社会に広く定着し、小児の伝染性紅斑として毎年大小の流行を引き起こすが、それが感染源となつてしばしば成人（特に女性）にも感染が及び、関節炎を主症状とする病気が発生することが最近注目されるようになった。そして1984年に英国での伝染性紅斑流行後に胎児水腫で流産した症例が報告され、妊婦のヒトパルボウイルスB 19感染が死産や胎児水腫の原因となることを証明する例が英国、米国、西ドイツなどから次々と報告された。わが国においても、1987年に泉、布上がそれぞれ独立にヒトパルボウイルスB 19感染による胎児死亡例を報告し、感染による胎児水腫を確認した。

現在、非免疫性胎児水腫の原因の一部が妊婦にヒトパルボウイルスB 19感染によることはもはや確実となつたが、その頻度については未だ確定的な答えを得ていない。これまでの検索法では原因不明の非免疫性胎児水腫の約10%がヒトパルボウイルスB 19の感染によるものと推定されている。しかし、最近布上らは、主に九州大学産婦人科における症例をPCR法によって検索した結果、原因不明の非免疫性胎児水腫53例のうち22例が、ヒトパルボウイルスB 19感染と関わりがあるという証拠を得たと報告している。このように今後更に感度と精度の高い検出法が開発応用される研究が進展すれば、ヒトパルボウイルスB 19感染による胎児水腫発生頻度は上昇する可能性がある。

b. ヒトパルボウイルスB 19感染の流行疫学

伝染性紅斑は古くから知られていた疾病であるが、局地的な小流行が報告されるに過ぎなかった。わが国では1912年に最初の報告がされて以来、数年おきの流行が文献にみられているが、いずれも小流行であった。しかし、1975年頃から次第に流行の規模が増大する傾向がみられ、1976年には東京だけでなく、東日本一帯に拡がり、1977年には西日本にも波及していった。その後1978-1979年頃から東日本での増加が目立ちはじめ、とくに1980年終わりから1981年春にかけて、今までにない発生となり、全国的に一斉の流行となったのである。1977-1978年頃から各地で独自の感染症サーベイランスがはじまり、その中で、伝染性紅斑の動きも把握できるようになった。

1981年7月から厚生省は全国的に統一した形での感染症サーベイランスを発足させたが、その時期はちょうど1981年の春の流行のピークが終ろうとしている時であった。図1は全国サーベイランスの秀別の発生状況を示したものである。1986-1987年

に流行がみられ、その後、1991年から流行がはじまっている。

全国サーベイランスのデータより、都道府県別の年度別流行状況をみると、全国的に、1986-1987年の流行が同時期に起こっていることが認められた。山梨県は、定点当たり10人以下の規模であるが、1987年にピークをもつ発生であった。

伝染性紅斑と水痘との報告数の動きを比べてみると、全国平均では、水痘に対する伝染性紅斑に比率は非流行年3%の程度から、流行年では、33.7%、平均10.5%であった。東京都では、非流行年4-5%、流行年35-60%に達し、平均約20%であった。水痘が殆どすべての小児が1回の顕性感染を受ける疾病であることから、伝染性紅斑は、小児の10-20%が顕性感染を受けていることがうかがわれる。

最近の伝染性紅斑の年齢別罹患状況をみると、流行時には5-9歳の年齢群を中心とする患者発生の増加が認められる。

c. ヒトパルボウイルスB19に対する妊婦の感受性

パルボウイルスB19に対する妊娠可能年齢期女性の感受性は、20歳、30歳台の健常人の抗ヒトパルボウイルスB19 IgG抗体保有率を調べることによってある程度推定することができる。

現在わが国の妊婦年齢層のヒトパルボウイルスB19抗体保有率はせいぜい30%程度とみつめられる。実際に正常妊婦を対象にIgG抗体を調べた結果、陽性率33%と報告されている。20歳台の妊婦で26%、30歳台におでは44%と、一般健常人と同様である。すなわち、20代の妊婦の約3/4、30代の妊婦の1/2強が抗ヒトパルボウイルスB19抗体陰性であり、妊娠中に感染を受ける危険があるとみなされる。

このようなリスク・グループ（抗体陰性者）がヒトパルボウイルスB19の感染を受けたかどうかは、血清中のIgM抗体の測定によって診断が可能である。例えば、1987-197年にかけて伝染性紅斑の大流行をみた富山県における調査では、妊婦の2/142（2%）、また流行比較的小さかった宮城県では、6/354（1.7%）がIgM抗体陽転をみた。小児の間で感染が広がった流行地域ですら妊婦はこの程度の感染しか受けないということは、ヒトパルボウイルスB19感染はかなり身近な接触によってのみ伝播するという従来知見と矛盾しない。これらの疫学的特徴は妊婦に対する抗体検査の適用範囲を考える上で重要である。

妊婦が感染を受ける頻度について外国の報告をみると、妊婦の約半数は過去の感染によって免疫があり、家族内感染のような濃厚感染では、感染者の半数が感染すると推定されているところから、ハイリスクの妊婦では、約25%が感染する可能性があるという。¹⁾

また、学校または施設内の高度の流行に際して、感受性のある教師、保護者の感染率は約20%という報告がある。²⁾

2. ヒトバルボウイルスB19

a. 臨床症状

本症は、5-10歳をピークとする子供の疾患であるが、成人にも見られる。春から夏にかけて流行する。潜伏期は、16-18日と考えられている。小児の典型的な症状は、数日間の感冒様症状の後、突然顔面に平手打ちをされたような不規則な形の紅斑、または蝶型の紅斑が出現する。発熱することは殆どなく、この紅斑が特徴的であるため「リンゴ病」と呼ばれている。頬の発疹と同時か1-2日遅れて前腕、手背、大腿に紅斑が出現する。この発疹の特徴は、発疹の中心がぬけるためレース状または網目状となることで、診断的意義がある。しばしば、掻痒感を伴う。この紅斑は、1-2週で退縮するが、ストレスや運動などで再発することもある。発疹はこのような定型的なものばかりではない。ヒトバルボウイルスB19の感染後約1-2週でウイルス血症が起り、発熱をみることもあり、網状赤血球の低下を伴うが、健康者では貧血をなく、約1週間で回復する。この時期に咽頭にウイルスが排出され、感染源となる。次の週に特徴のある発疹が筒源Sるが、発疹が出て診断されるような時点では、ウイルスの排出は]なく、感染性はないと考えてよい。発疹はウイルスの免疫ふくごうたいによるものと考えられている。従って、伝染性紅斑の症状のあるものは登校停止や隔離の必要はない。

ヒトバルボウイルスB19の感染の基本は赤芽球系の障害であり、遺伝性球状赤血球症などの基礎疾患有するものでは急激な造血障害発作(無形成発作) Aplastic crisis を起こすことがある。

成人の場合は、子供よりも発熱することが多いと言われ、また発疹を伴わないことや伴っても形態や出現場所が異なることが少なくない。成人で特徴的なことは関節炎で、60%以上の例で手首、足首、膝等の関節に疼痛を訴える。不顕性感染は、20%あるいはそれ以上にあるのではないかとされている。

b. ヒトバルボウイルスB19感染による胎児水腫の発生機転とその報告例

妊婦がヒトバルボウイルスB19に感染すると胎児が影響を受けることが明らかとなった。1984年に英国でヒトバルボウイルスB19による胎児水腫の確認例が報告されて以来、米国、西ドイツ、その他からつぎつぎと胎児水腫による死亡例が報告された。わが

国では1986-1987年の流行を契機に、国立予防衛生研究所と九州大学および富山医科薬科大を中心にウイルス学的検索が行なわれ、数例が血清抗体と胎児臓器からのウイルスDNAの証明によりヒトバルボウイルスB19感染による胎児水腫であると確認された。国内外の報告例（国内10例、国外19例）がある。胎児水腫や流産を起こすような例では妊娠20週までの感染によるものが多く、感染後4-6週後に起こることが多い。ヒトバルボウイルスB19による先天異常（奇形）は確認されていない。ヒトバルボウイルスB19の感染は胎児死亡を起こすが催奇形作用はないか稀であると考えられている。

胎児のヒトバルボウイルスB19感染から胎児水腫が引き起こされる原因の主なものは貧血である。このウイルスは赤芽球系細胞で増殖し、細胞を破壊する。胎児の造血が盛んな時期ではウイルスの標的細胞も多くまた胎児では免疫機能が未熟なために急激な貧血から水腫（心不全）、死亡に至ると考えられる。剖検所見では、髄外造血臓器である肝臓にも巡り、種々の臓器に病変を引き起こしている。またういるすが心筋細胞に感染する可能性も認められており、胎児の急激な死亡例ではこれについても考慮する必要がある。

3. 実験室診断現状と問題点

a. 妊婦におけるウイルス学のおよび一般検査

ヒトバルボウイルスB19特異的IgG抗体、IgM抗体の測定、ウイルスDNAの検出が主として行なわれる。IgG抗体は免疫の有無の検査である。IgG抗体は感染後上昇するが、きわめて徐々に低下しつつ長期間持続する。IgM抗体の検査は、最近（数か月以内）の感染の有無を知るための検査である。陽性であれば、最近の感染を示唆する。IgM抗体の検出機関は検査法などによりかわるが、発症後2か月までに急速に低下し、6か月後には検出困難となるといわれている。母体の感染は血清IgM抗体の陽性によって診断できるが、感染後の採血時期によっては検出できないこともありうる点に留意する。母体の感染が認められても、直ちに胎児感染があるとは限らない。感染陽性でも児の致命的な影響がある危険度は約10%と推定されているので、胎児の観察を続けることが必要である。なお母体血中のアルファフェトプロテイン（AFP）の異常な高値は、胎児感染を示唆する所見であるが、特異的ではなく、参考に利用される。

診断のためのウイルス検査は最近急速に進歩しており、今後広く行なわれるであろう。

ヒトバルボウイルスB19の培養は赤芽球系（骨髄または胎児肝臓由来）を用いて行なわれている。また、伝染性紅斑では抗体が上昇してから発疹等の症状がでるため、発症時点でのウイルス検出はきわめて困難である。（ウイルス特異的DNAの証明は次項参照）

b. 胎児感染の検査

胎児の感染については、胎児におけるヒトパルボウイルスB 19の一般的感染証明を行なうことも可能である。しかし、胎児の生存中の診断には制約がある。検査材料としては、児に異常が認められないときにもし羊水が得られるならば、羊水中のウイルスDNAを検索することが唯一の方法と考えられる。ただし、DNAが存在しているとしても、その量は少なくPCRによる検出が必要である。胎児が胎児水腫を発現した場合には、胸水や腹水を材料とする検索を行なうことができる。事後診断になるが、胎児が娩出されたとき、胎盤、臍帯血、もし胎児が死亡していれば剖検による諸臓器を検査材料とする。児の血液や胸水、腹水では、抗体とウイルス抗原ならびにDNA検索を行なうことができる。一般に、IgM抗体の量やウイルス抗原、DNAの量は、在胎週数により、また感染後の経過日時によりかなり異なるので、陽性の場合には確定できても、陰性の場合に感染を否定できるとは限らない。

ヒトパルボウイルスB 19はその全塩基配列がほぼ決定されているので、DNAを扱った慣れた機関では、比較的容易に体液、胎児あるいは新生児組織等からウイルスDNAの検出が行なえる。DNA検出法としては、a)dot hybridization

b)southern hybridization

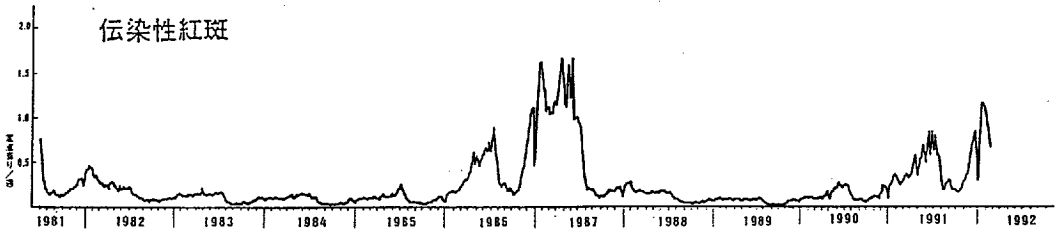
c)in situ hybridization

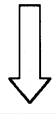
が行なわれている。また、特定の塩基配列をもったDNA領域を増幅して検出するPCR法も行なわれている。

臓器の検索にあたって、その病理所見が問題になる。とくに髄外造血として、肝臓の所見に特徴が見出せる。しかし、それも、ヒトパルボウイルスB 19感染の特異性を証明するためには、不十分である。また感染から時間の経過した娩出児では、特別な病理所見を示さないことがある。いずれの場合も、ウイルスの抗原ないしDNAを証明する必要がある。一般的には検索の対象は、胎児水腫が目標となっている。しかし、流行時期には、これを伴わない貧血や未熟児の剖検材料も検索の対象となりうる。剖検材料は未固定の冷凍保存が望ましい。

参考文献

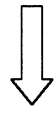
- 1) American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. (Chairman, Plotkin S.A.) Parvovirus, Erythema infectiosum and Pregnancy. Pediatrics 85(1) :131-133, 1990
- 2) Anderson L.J., Hurwitz E.S. Human parvovirus B19 and pregnancy. Clin Perinatol 15:273-286, 1988





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



はじめに

伝染性紅斑は、最近は、数年おきに大きな流行を起こしている。従来は、伝染性紅斑は軽症の疾患とみなされ、合併症も知られていなかった。近年、その病原ヒトパルボウイルス B19 であることが明らかとなり、妊婦が感染すると流産する危険もあることが知られるようになって、一般の関心も高まっている。

本報告は、伝染性紅斑、特に妊婦の感染について、保健指導の資料とするため、最近の研究の現状をまとめたものである。