

May 23, 2013

第256回広島市臨床産婦人科医会研修会



特別講演

母子感染の現況と対策— サイトメガロウイルス他

神戸大学産科婦人科学教室

山田 秀人



<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmrv>

②

先天性サイトメガロウイルス感染 Congenital CMV Infection



日本人妊婦の抗体保有率は、およそ70%である。
母体は無症状であることが多く、時に感冒様症状を伴う。
妊婦スクリーニングは、初感染予防、胎児感染ハイリスク(要精
査・フォロー)出生児の抽出の目的で行われることがある。

症状

- ・ 低出生体重, 肝脾腫, 肝機能異常, 小頭症, 水頭症,
脳内石灰化, 紫斑, 血小板減少, 貧血, 黄疸, 網膜症,
白内障, 肺炎, 痙攣など
- ・ 遅発性に難聴, 精神発達遅滞, 運動障害を起こす。

3

妊婦CMV感染と 児の後障害リスク

CMV抗体なし妊婦

妊婦の70%抗体有

1% 母体初感染

0.2 ~ 2% 再活性化
による胎児感染

40% 胎児感染

数%後障害
0.5~1%症候性

85% 無症候性

15% 症候性

発育遅延 肝腫大
脳室拡大・小頭症
紫斑 網膜症

90%
正常発達

10%
後障害

10%
正常発達

90%
後障害

難聴 精神遅滞

初感染の3%

精神遅滞 難聴
運動障害

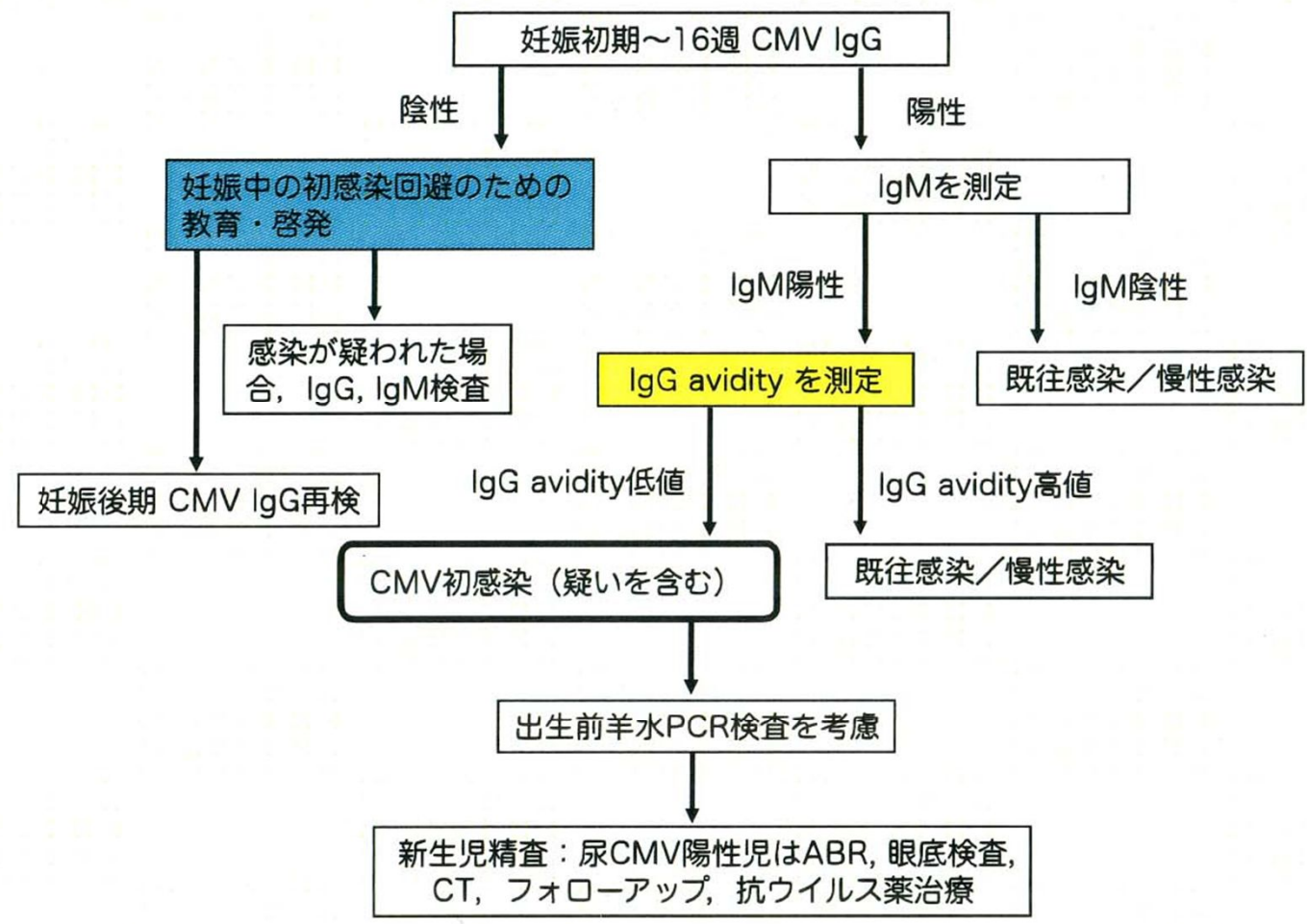
5%

④

厚生労働科学研究成果

- 1 先天性CMVの感染頻度は**新生児300人に1人**
- 2 先天性CMVによる何らかの**症候発生は新生児1000人に1人**
- 3 感染児では**SGAの割合が多い**
- 4 無症候性児に比べ**症候性児では血中ウイルス量が多い**
- 5 主要ルートは**年長児から妊婦への感染**
- 6 先天性CMV感染を**ほとんどの妊婦が知らない**
- 7 症候性児の**治療効果が期待できる**

妊婦スクリーニング法 (CMV)



6

IgG avidity

- avidityは IgG抗体結合力
- 感染後時間の経過に伴いIgG avidityは高くなる
- 急性感染か慢性感染・既往感染かを判定
- トキソプラズマ抗原結合ウェルへ希釈血清2組ずつ添加し，抗原抗体反応後，一方をリン緩衝液もう一方を8M尿素含有リン酸緩衝液で30分間処理後，ウェルの抗原に残って結合している抗体を酵素標識抗ヒトIgG抗体で検出し吸光度を測定. 8M尿素処理検体の無処理検体に対する吸光度比をavidity Index (AI %)として表示

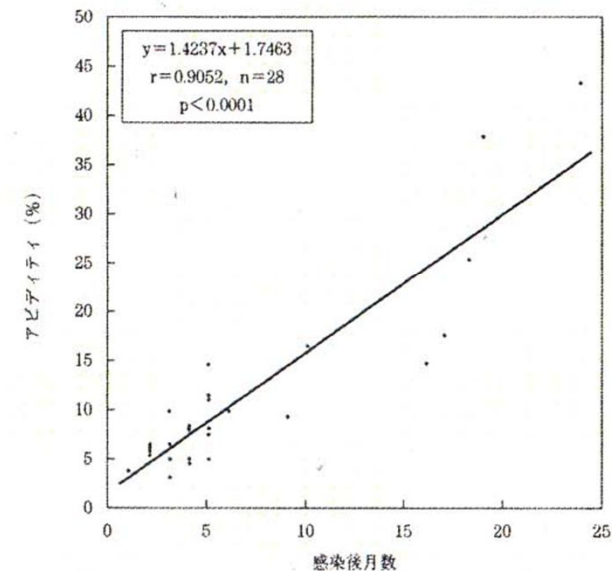


図6 アビディティの感染後の推移







小島俊行先生 他 産婦人科の世界 54:
157-65 2002

⑦

妊婦の CMV 感染予防法

Center for control and prevention (CDC)/ACOG/NHS

CMVを含んでいる可能性のある唾液や尿と接触を避ける

-  オムツ交換, 子供への給餌, ハナやヨダレ拭き, 玩具に触れた後は, 石けん水で15~20秒の手洗い励行
-  子供と食べ物, 飲み物, 食器を共有しない
-  おしゃぶりを口にしない
-  歯磨きブラシを共有しない
-  キスは, 口や唾液接触をさけて
-  玩具, カウンターや唾液・尿と触れそうな場所を清潔に保つ

A

ポイント1 スクリーニング方法

全国の4.5%施設で実施. その目的は,

- ① 抗体陰性者に感染予防啓発を行う

妊娠初期 IgGのみ

- ② 初感染の可能性が高い妊婦を抽出し、新生児精査と治療を行う

- ③ 初感染妊婦に胎児感染予防投薬ないし胎児治療を行う

IgG, IgM, IgG avidity, 複数回測定など

- ② の場合,

a 妊娠初期 IgG, 陰性者は妊娠後期にIgG再検

b 妊娠16~18週 IgG and/or IgM, IgG avidity; IgM陽性, avidity低値
で初感染と判断; 陰性者は妊娠後期にIgG再検

- 全妊婦の70%がIgG陽性. 陽性者の4%がIgM陽性, 1.6%が
avidity \leq 35% で, 初感染が疑われる **100人中2人**
- 30%がIgG陰性, 陰性者の1.5%が妊娠後期に抗体陽性化 **100人中0.5人**

ポイント2 初感染疑い妊婦への対応

⑨

IgG陽性, IgM+～±の妊婦に対して,

- IgM陽性の約6～7割は, 初感染ではない
- IgG avidity測定を行い, 低値でより初感染の可能性が高い
- 超音波検査で脳室拡大, 小頭症, 頭蓋内石灰化, 腹水, 肝腫大, IUGRなどがあれば, 60%の確率で先天感染

IgG avidity測定:

愛泉会日南病院 疾病制御研究所. 所長 峰松俊夫

TEL 0987-23-3131 FAX 0987-23-8130, 料金未定

SRL, BML, 三菱化学メディエンスの3社ともにCMV avidityは実施していない

ポイント3 初感染妊婦への対応と出生前診断の方法

10

IgG陽性, IgM+~±, avidity \leq 35% (妊娠25週まで)で,
初感染の妊婦に対して,

- ・ 本当に初感染でも, 6割は胎児に感染しない
- ・ 羊水穿刺CMV DNA検査で先天感染が診断できる

出生前診断の意義

- ① 陰性で, より安心して妊娠継続
- ② 陽性で, 高次施設へ紹介. 新生児の精査と治療
- ③ 陽性, 症候性で胎児治療のオプション

PCRおよびリアルタイムPCR

SRL, BML, 三菱化学メディエンス



ポイント4 出生児精査と治療とフォロー

先天感染が疑われる児に対しては、

新生児尿CMV PCR検査のほか、眼底検査、超音波断層法、CT、MRI、髄液PCR、聴性脳幹反応（ABR）検査などを実施する
臍帯血ないし新生児血のCMV IgM検査を行う

先天性CMV感染の診断：

新生児尿PCR陽性

血液IgM陽性

- ・ 先天感染児の約半数は血清CMV IgM陰性
- ・ ABR異常は、しばしば生後数ヶ月後に出現

症状がある場合、

GCVやVGCVによる治療を行う

先天性風疹症候群

Congenital Rubella Syndrome, CRS



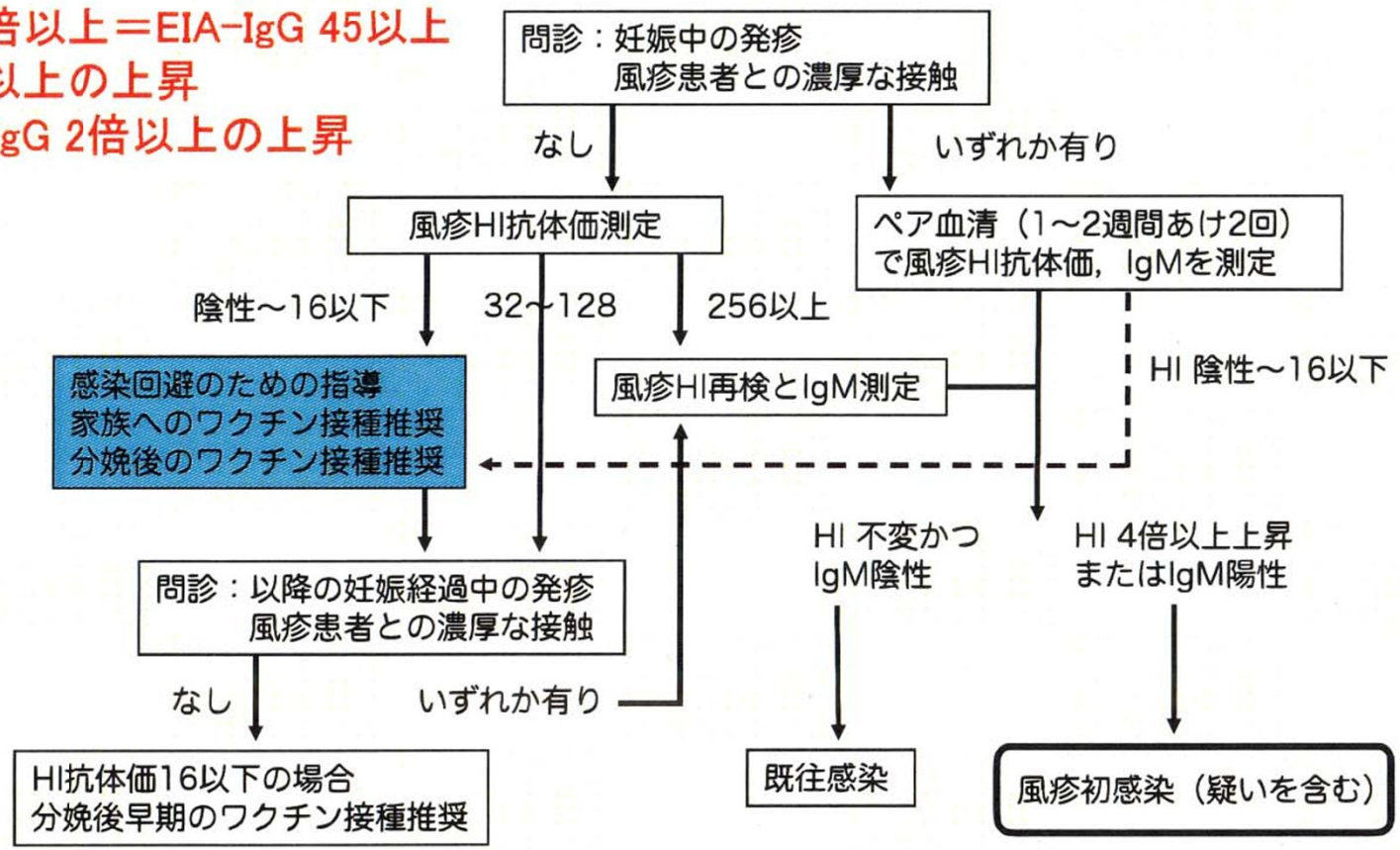
風疹(三日ばしか)は2~3週間の潜伏期間を経て発症し、発熱、発疹やリンパ節腫脹をきたすが、10~20%が不顕性感染となる。妊婦が妊娠初期に風疹に初めて罹患すると、児にCRSを起こすことがある。妊娠中の感染時期が早いほどCRS発症リスクは高いが、排卵日前ないし妊娠6ヵ月以降での初感染ではCRSは認められない。

症状

- ・ 難聴, 眼症状(白内障, 緑内障, 色素性網膜症)や先天性心疾患(PDA, PS, VSD, ASDなど)が主症状

妊婦スクリーニング法 (風疹)

HI 16倍以下 = EIA-IgG 8未満
HI 256倍以上 = EIA-IgG 45以上
HI 4倍以上の上昇
= EIA-IgG 2倍以上の上昇



ポイント1 初感染疑い妊婦への対応と出生前診断の方法 14

HI 256倍以上は、妊婦の17%. そのうち、IgM陽性1.5%, IgMボーダーは1.5%. 妊婦200人に1人が、初感染疑いとなる.

- ①発熱, 発疹, リンパ節腫脹のあった場合
- ②問診で風疹患者と濃厚な接触があった場合
- ③ペア血清でHI 4倍以上の上昇のあった場合,
風疹罹患の可能性が高い. IgG avidity測定は有用ではない.

羊水, 臍帯血検査は国立感染症研究所で可能.

国立感染症研究所情報センター

<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>

風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言

<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408rev3.pdf>

15

ポイント2 HI 16倍以下の妊婦, 家族へのワクチン接種

1 ワクチンの対象者, <8, 8, 16倍の患者は, およそ妊婦の3割.

2 予防接種方法:産褥3~4日目接種

R:乾燥弱毒生風疹ワクチン(ビケン)(田邊三菱製薬) ¥5985(税込)
(税抜き: ¥5700)

MR:ミールビック(田邊三菱製薬) ¥9765税込(¥9300)

3 抗体上昇の確認方法

風疹検査の保険点数79点、免疫学的判断料114点で、計2230円.

予防接種を受けたことが記録で確認されていない場合, 男女とも接種することを勧める. 血液検査で十分高い抗体価があることが確認された場合にはこの必要はない. ワクチン接種前の抗体検査は必ずしも必要ではない. 一般的には小児科で.

先天性トキソプラズマ感染 Congenital Toxoplasmosis

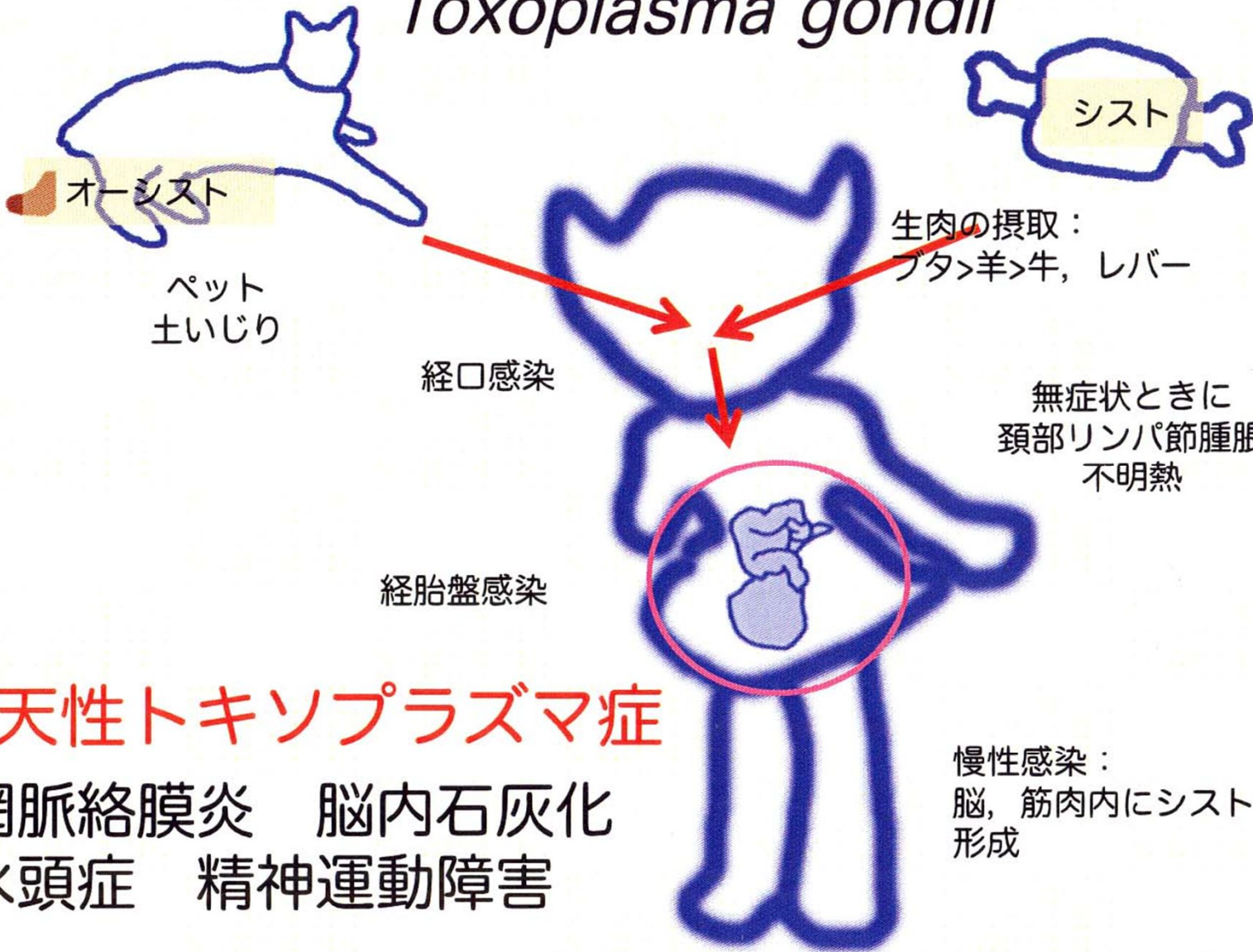


日本人妊婦の抗体保有率は、およそ5%である。トキソプラズマの経口摂取により感染する。母体は無症状であることが多く、時に頸部リンパ節腫脹や発熱を伴う。

感染時期と症状

- ・ 妊娠初期(～14週)の初感染では胎児感染率(10%以下)は低い
が、症状がより重症(流死産, 脳内石灰化, 水頭症, 脈絡網膜炎,
精神運動障害)になる。
- ・ 妊娠中後期の初感染では胎児感染率(妊娠15～30週で20%,
31週以降で60～70%)は高いものの不顕性や軽症が多い。
- ・ 先天性トキソプラズマ症の1～2%は知的障害ないし死亡に至り,
4～27%は脈絡網膜炎を発症し片側性視力障害を起こす。

Toxoplasma gondii

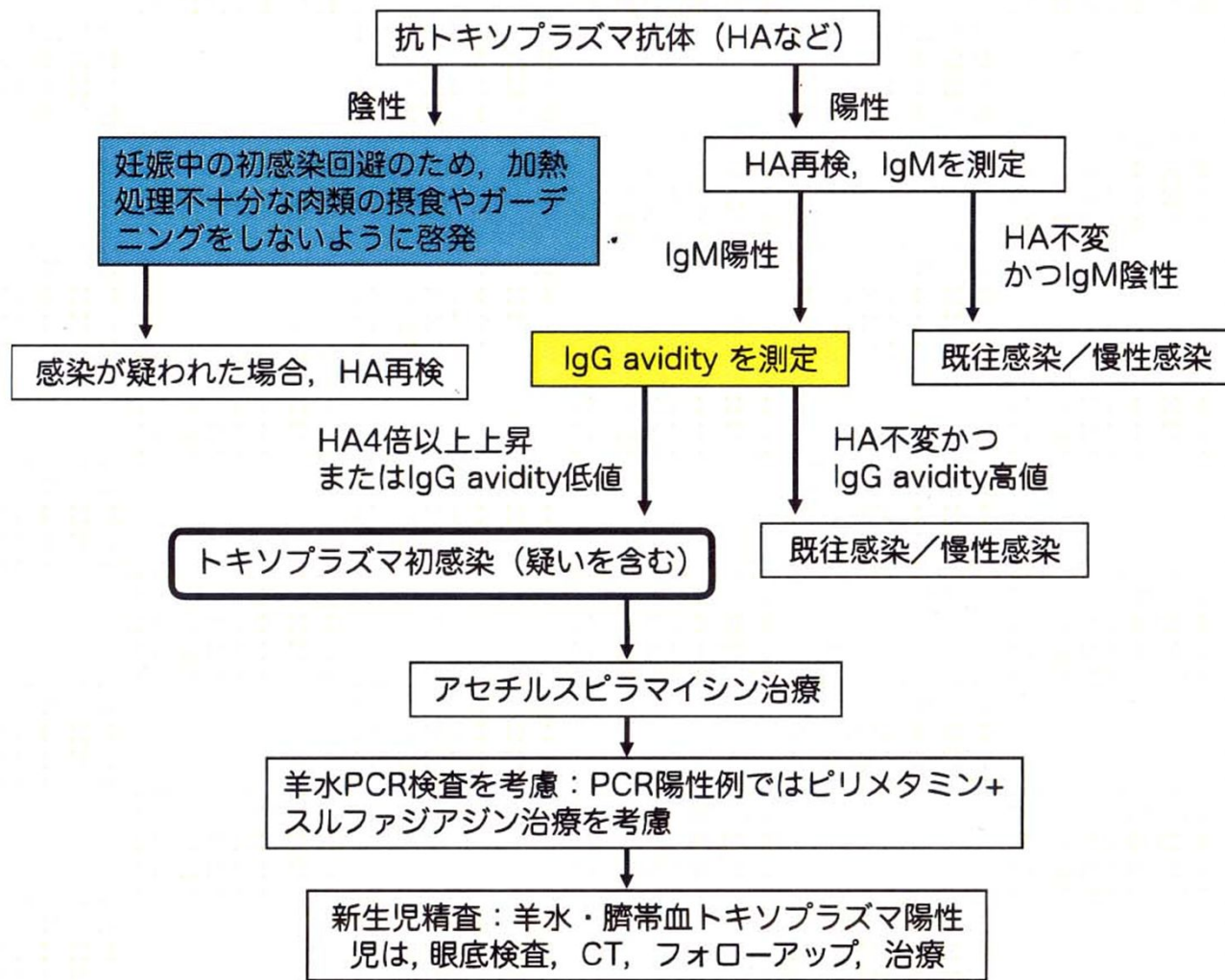


先天性トキソプラズマ症

- 網脈絡膜炎
- 脳内石灰化
- 水頭症
- 精神運動障害

慢性感染：
脳，筋肉内にシスト
形成

妊婦スクリーニング法 (トキソプラズマ) 1A



妊婦時のトキソプラズマ感染予防法

経口感染予防

- 🍏 生肉，加熱不十分肉を決して食べない
- 🍏 ガーデニングは手袋をする
- 🍏 海外旅行では，肉料理に注意
- 🍏 猫はどうする？



ポイント1 スクリーニング方法

全国の49%施設で実施. 兵庫62%, 大阪58%, 広島56%, 岡山16%.
82%が1回のみ. 79%がHA法.

妊娠初期HA検査

陰性者には, 感染予防啓発. 妊娠後期にHA再検査.

陽性者は5%, IgM検査実施. HA陽性かつIgM陽性は全妊婦の0.6%.

HA再検査とIgG avidity測定を実施する. HA上昇やIgG avidity
低値(35%以下)として, 1000人中3人が初感染となる.

IgG avidity測定:

札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー(札幌I.D.L.)

TEL 011-762-3610, 測定担当者水江由佳. 料金23,100円(税込)

SRL プラテリアTOXO IgG avidity 20,000円

21

ポイント2 初感染妊婦への対応と出生前診断の方法

1000人中3人の初感染者(HA, IgM陽性, avidity低値)への治療

アセチルスピラマイシン(1.2g 分4/日, 3週間投与, 2週間休薬を分娩まで)内服

- ・スピラマイシンの治療によって, 60%の胎児感染を予防する効果がある

出生前ないし分娩時羊水, 臍帯血のトキソプラズマPCR検査

Multiple-nested PCR法: 株式会社ジェネティックラボ,

TEL 011-644-7333で検査応談. 料金23,100円(税込)

- ・質問票に記載し当面は私が仲介し受託可否の判断
- ・出生前穿刺羊水でPCR陰性であっても, 分娩時羊水PCR陽性となる場合や胎児感染が起きることがある

PCR法: 千葉大学感染生体防御学(TEL 043-226-2073)で応談

ポイント3 初感染妊婦への対応と出生前診断の方法-2

出生前羊水PCR陽性の場合,
アセチルスピラマイシン治療に加えて, プリメタミン(50mg/日)
+スルファジアジン(4g分4/日), および葉酸(5~10 mg/日)
治療を併用. 催奇形性と新生児核黄疸の副作用リスクがあるため,
妊娠16~27週までの投与

日本でのプリメタミンとスルファジアジンの入手

東京大学医科学研究所先端医療研究センターのプリメタミン
とスルファジアジン供給担当の先生は、東京大学医科学研究所
感染免疫内科 古賀道子先生 michiko@ims.u-tokyo.ac.jp

23

ポイント4 出生児精査と治療とフォロー

先天感染が疑われる児に対しては、

分娩時の羊水PCR検査, 臍帯血IgM検査のほか, 眼底検査,
超音波断層法, CT, MRI, 髄液PCR検査などを実施する

先天性トキソプラズマ感染の診断:

新生児血PCR陽性

生後数カ月以内にIgM陽性


生後12カ月でIgG陽性

症状がある場合、

ピリメタミン+スルファジアジンによる治療を1年間行う

先天梅毒

Congenital Syphilis

 通常，胎盤が完成する妊娠4ヵ月以降経胎盤性に，*Treponema pallidum* が胎児に感染して起こる

症状

- 流早産，子宮内胎児死亡，胎児発育遅延
- 早発性先天梅毒：生後数週～3ヵ月で第2期症状を発症し，骨軟骨炎，鼻炎，皮疹，口囲放射状瘢痕，髄膜炎など
- 遅発性先天梅毒（第3期症状）：7～14歳より発症し，Hutchinson 3徴候（永久歯奇形，実質角膜炎，内耳神経障害），扁平コンジローム，ゴム腫，中枢神経障害

妊婦スクリーニング法(梅毒血清反応)

- ・ STS (serological test for syphilis) 法として, ガラス板法ないし RPR (rapid plasma reagin) card test のいずれか1法と, TP抗原を用いるTPHA (*Treponema pallidum* hemagglutination) 法を組み合わせる
- ・ 陽性の場合, FTA-ABS (fluorescence treponemal antibody absorption) で確認する

治療法

- ・ 第一選択薬としてペニシリン系抗生剤, AB-PCないしAM-PC 1.2~1.5g/日, 4週間投与
- ・ STS定量法は, 抗体価が病勢を反映するため, 治療効果指標として用いる
- ・ 臍帯血で, IgM-TPHA陽性の場合に胎内感染と診断され, 新生児に AM-PC 50~60mg/kg/日を1~2週間投与

STSとTPHA検査結果の解釈

STS	TPHA	解釈と対策
-	-	非梅毒
+	+	梅毒：治療開始，効果確認のため再検査。 FTA-ABSで確認
-	+	治療後の梅毒ないし古い梅毒：FTA-ABSで確認
+	-	梅毒初期ないし生物学的偽陽性：数週間あけて再検査，FTA-ABSで確認。 膠原病・抗リン脂質抗体精査

27

単純ヘルペスウイルス

Herpes simplex virus, HSV 1型, 2型



胎内感染による先天性感染症と、産道感染などによる新生児ヘルペスがある。小頭症、水頭症などの中枢神経系異常を示す先天性感染症は極めて稀。しかし、新生児ヘルペスは極めて重篤な疾患である。



新生児ヘルペス発症率は、初感染妊婦で約50%、再発型妊婦では0~3%とされる。1型:2型=2:1、2型はACV効きにくい。



新生児ヘルペスは、全身型、中枢神経型、表在型の3病型に分類される。全身型は最も重篤で生後1週以内に発症し、アシクロビルを投与しても多臓器不全などによる死亡は、20~30%とされる。中枢神経型は死亡率15%であるが、2/3に重篤な神経学的後遺症が残る。

妊婦性器ヘルペスへの対応

2a

- 外陰病変部や子宮頸管からのHSV分離により診断が確定する。母体血清中の特異IgMとIgGを1～2週間隔で調べ、初感染か非初感染かを鑑別する。
- 性器ヘルペスが確認された場合、妊娠初期では軟膏塗布、妊娠中～後期であれば経口アシクロビルが、重症例では点滴静注による治療が考慮される。
- 分娩時に腔・外陰に病変が認められた場合、帝王切開分娩とする。1ヵ月以内に初感染が確認された場合や、1週間以内に再発が確認された場合には帝王切開が考慮される。
- 臍帯血ないし新生児血で特異IgMを測定し、皮膚、眼、口腔、性器からウイルス分離検査を行う。

C型肝炎

Hepatitis C virus, HCV



肝炎のなかで肝硬変, 肝癌へのリスクが最も高い。
輸血感染が防止され, 主な感染経路は母子感染。
6遺伝子型(1a,b, 2a,b, 3a,b)のうち, 日本は1b 70%, 2a 20%, 2b 10%。
ワクチンはない。
妊婦HCV抗体陽性は0.4~0.7%. cf. 16~19歳0.1%, 60~69歳3.4%。



妊娠初期にHCV抗体検査を行う。
HCV抗体陽性では, HCV-RNA定量, 肝機能検査を行い, 肝臓
専門医を紹介受診させる。
HCV-RNA定量検査の結果(妊娠後期には再検査)
3割が「検出せず」。HCV感染の既往者。母子感染は起こらない。
7割が「検出」。持続感染者(キャリア)。母子感染率は10%。

ポイント HCV-RNA「検出」妊婦への対応

30

母子感染リスクファクター: HIV感染とHCV-RNA 6.0LogIU/ml以上.

HCV-RNA「検出」妊婦の分娩様式と母子感染率

HCV-RNA	予定帝切分娩		経膈分娩		
「検出」	1/21	5%	9/51	17.6%	有意差なし
6.4LogIU/ml以上	0/12	0%	8/20	40.0%	p<0.05

HCV-RNA 最高値群の予定帝切では、母子感染率は低下する
陣痛開始後の緊急帝切では、母子感染率を下げない
母乳保育と母子感染は関連しない

日本での分娩様式による母子感染率と帝切のリスク、
HCV感染の現状を説明し、分娩方法を選択させる

31

ヒトT細胞白血病ウイルス1型

Human T-cell leukemia virus type 1, HTLV-1



成人T細胞白血病(ATL)やHTLV関連脊髄症(HAM)を起こす。
ATLのほとんどが、母子感染によるキャリアから発症する。
ATLは、キャリアが40歳を過ぎて、年間1/1000人に割合で発症。
生涯発症率は5%。ATLは、最も予後不良の白血病。
HAMはATLの1/30の頻度で麻痺、膀胱直腸障害を起こす。
母乳が主たる母子感染ルート。
しかし、完全人工栄養でも3%が母子感染を起こす。



スクリーニング検査(PAやEIA)で陽性例は、ウエスタンブロット法による確認検査を行う。スクリーニング陽性は、確認検査で非流行地で0.3%、非流行地では10~20%は「判定保留」となる。

ポイント 母子感染予防の方法

6ヶ月以上授乳で母子感染率は, 20%.

1 完全人工栄養

最も確実な方法. 母子感染率は3%(子宮内, 産道感染)

2 凍結母乳栄養

搾乳母乳を一旦冷凍(-20°C, 12時間)した後に解凍し与える.

3 短期(3ヶ月以内)母乳栄養

母体からの移行抗体が存在する短期間だけ母乳栄養をする.

HTLV-1抗体陽性は妊婦本人に行く.


妊娠35週頃, 産婦人科医ないし小児科医が行う.


説明内容

HTLV-1, ATL, HAMについて. キャリアとしての注意点

母子感染予防方法: 自発的に決めてもらう.

水痘帯状疱疹ウイルス Varicella zoster virus, VZV

-  初感染で水痘を、再活性化で帯状疱疹を起こす。
妊婦の抗VZV抗体保有率は95%。
妊婦が水痘に罹患する頻度は、0.07~0.1%とされる。

-  妊婦が水痘に罹患した場合、
母体は重篤な水痘肺炎の危険。
胎児, 新生児:
先天性水痘症候群 (CVS) 0.5~1.4%
乳幼児帯状疱疹
周産期・新生児水痘

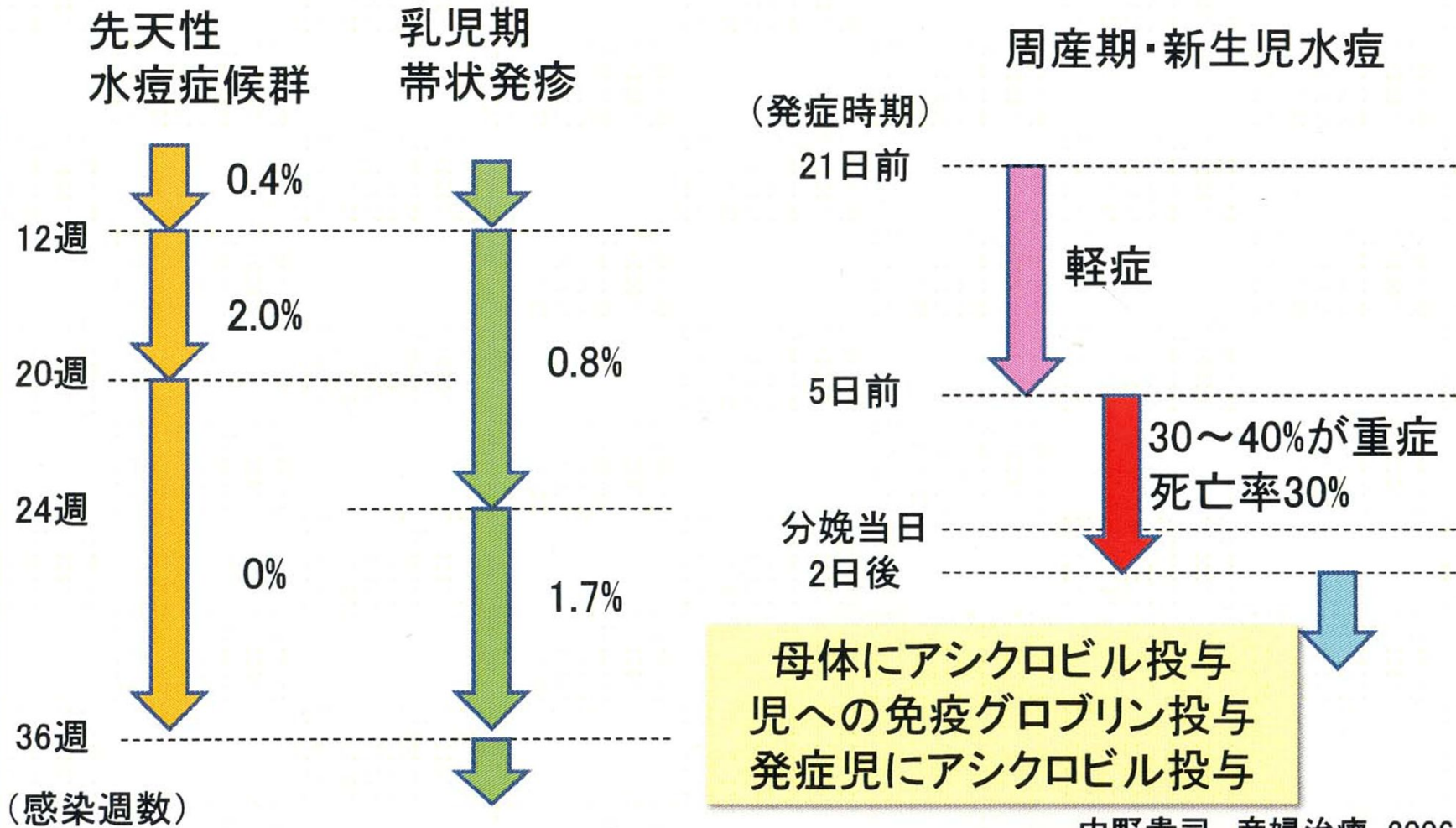
先天性水痘症候群 (CVS) の症状と頻度

34

Gershon AA, Infectious diseases of the fetus & newborn infant, 6th ed. 2006

症状	頻度 (%)
皮膚瘢痕	60~70
眼球異常	60
脈絡網膜炎	
Horner症候群, 瞳孔不同	
小眼球症	
白内障	
眼振	
四肢の異常	50
低形成	
内反尖足	
指趾の異常, 欠損	
大脳皮質萎縮・精神発達遅延	60
早産・低出生体重児	35
早期死亡	25
嚥下障害, 誤嚥	
消化管異常	10
尿路系異常	10

水痘感染・発症時期による胎児・新生児に及ぼす影響 35



中野貴司, 産婦治療, 2006

ヒトパルボウイルスB19 Parvovirus B19



飛沫感染で、伝染性紅斑、りんご病を起こす。
3～6年周期で流行。抗体保有率20～50%。
成人：りんご病症状25%，感冒様症状50%，無症状25%。
診断検査は、IgMや(リアルタイム-)PCR。IgGとPCRは
保険適用なし。

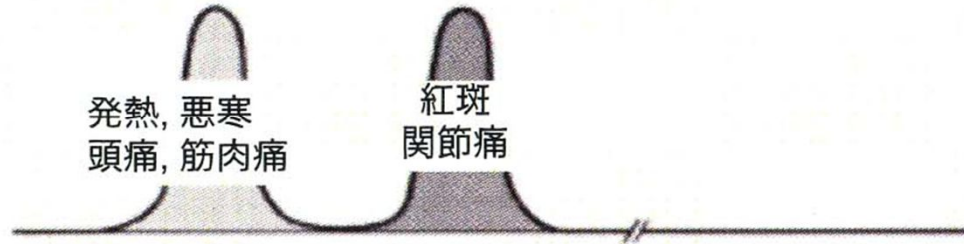


母体感染の20%が胎児感染を起こす。その20%が胎児
水腫を起こす(母体感染の4%)。
胎児死亡は、20週以前の母体感染の10%に見られる。
胎児水腫の多くは、28週以前に見られる。

伝染性紅斑の臨床像と免疫的反応

37

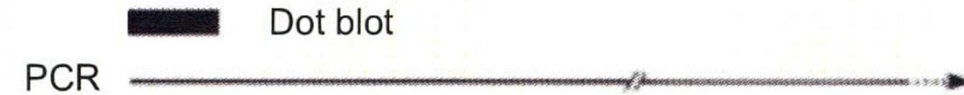
臨床像



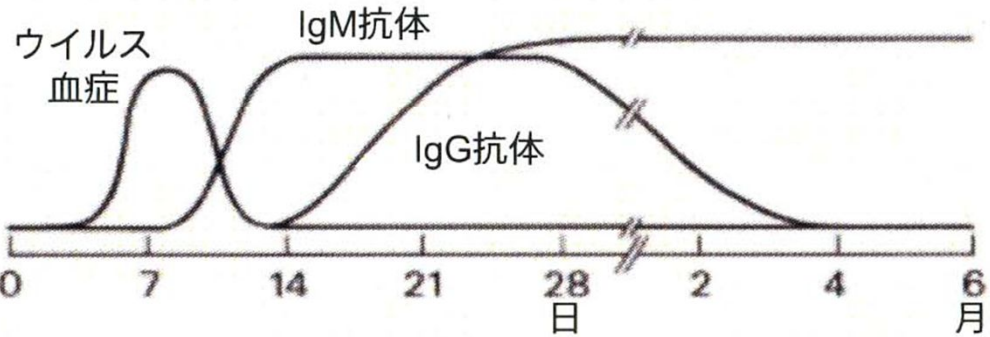
血液学的変化



PVB19DNA



ウイルス血症
と抗体反応



3A

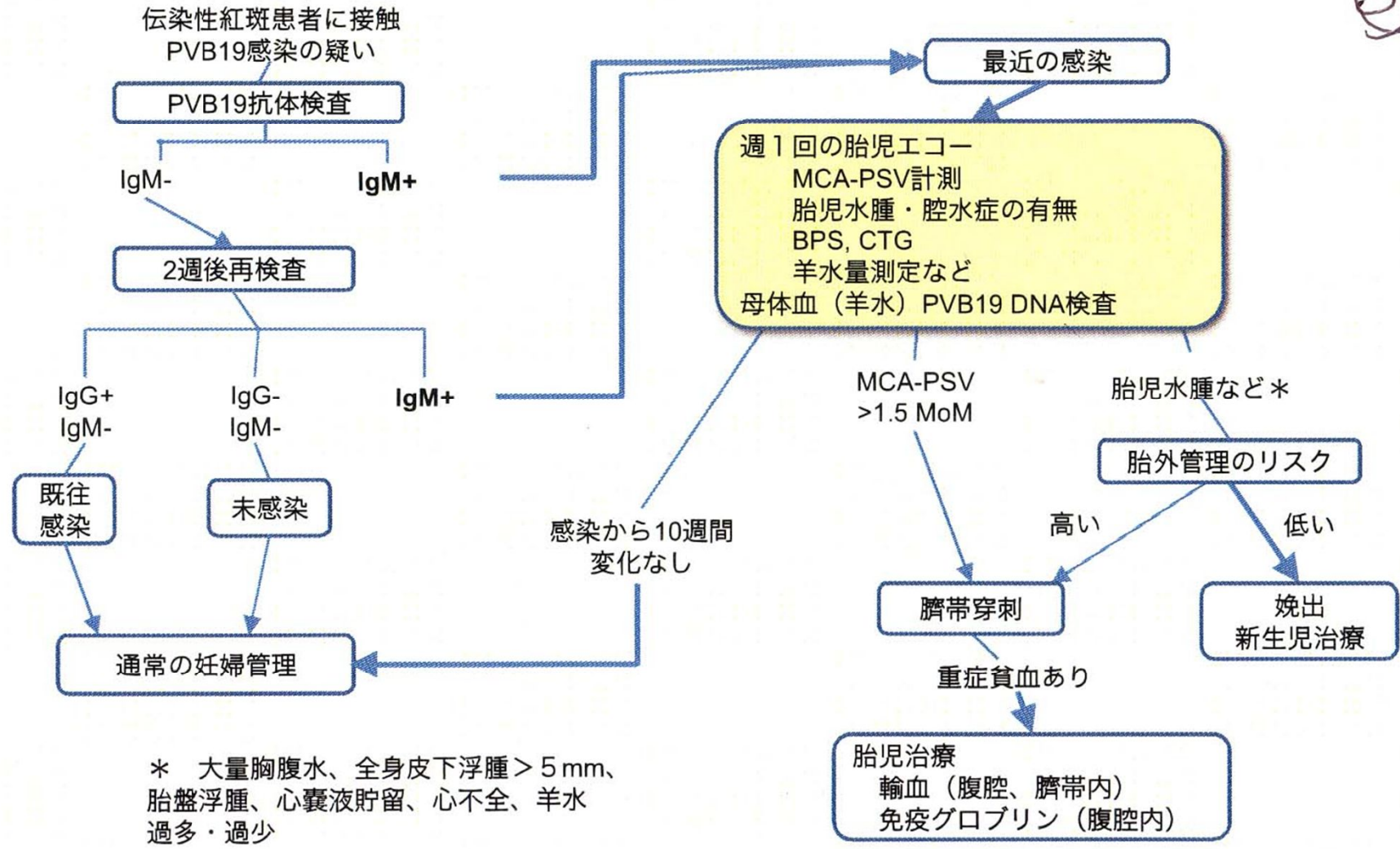
妊婦PVB19感染における感染時期と子宮内胎児死亡、胎児水腫の頻度

感染時期 (妊娠週数)	妊婦PVB19 感染例数	子宮内胎児 死亡 (%)	胎児水腫 (%)
0-8	116	17.2	0.9
9-12	141	9.9	2.1
13-16	165	12.7	7.3
17-20	157	6.7	7.0
21-24	97	0	5.2
25-28	130	0	3.1
29-32	89	0	3.4
32週以降	123	0	0.8
合 計	1018	6.3	3.9

Endersら、2004より引用一部改変

パルボウイルスB19感染が疑われる妊婦に対する管理方針(神戸大学)

39



インフルエンザ Influenza

40



流行性感冒, 飛沫感染.

高齢者, 乳児, 妊婦はハイリスク群.

流行期には, 感染予防のため人混みへの外出を控える.

ワクチン接種を希望する妊婦には接種する.

妊婦, 授乳婦へのリレンザ, タミフルは, 有益性投与.



新型インフルエンザ(A/H1N1)は豚由来. 通常のインフルエンザと同じ扱いとなった.

新型インフルエンザ(H5N1)は, 鳥由来で強毒性.

第 256 回広島市臨床産婦人科医会研修会のご案内

謹啓 時下先生におかれましては、益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、この度「第 256 回広島市臨床産婦人科医会研修会」を下記の要領にて開催致します。
ご多忙中とは存じますが、万障お繰り合わせの上、ご出席賜りますようご案内申し上げます。

謹白

記

日時：平成 25 年 5 月 23 日（木） 19:00～

場所：広島医師会館 3 階健康教育室
広島市西区観音本町 1-1-1 Tel 082-232-7211

[製品紹介] 19:00～ 「子宮頸がん予防ワクチン サーバリックス」
ジャパンワクチン株式会社

[特別講演] 19:15～

座長：広島大学大学院 産科婦人科学 教授 工藤 美樹 先生

『母子感染の現況と対策-サイトメガロウイルス他-』

神戸大学大学院 医学研究科 外科系講座 産科婦人科学分野
教授 山田 秀人 先生

※当日は軽食をご用意させていただきます。

※本研修会は、日本医師会生涯教育講座として認定されております。

※日産婦シール、医会シールが発行されます。

※勤務医の先生方・会員以外の先生方には当日参加費 500 円を頂きますので宜しくお願い致します。

当番幹事：真田病院 児玉一郎

河田産婦人科医院 向井 啓司

連絡先：河田産婦人科医院 TEL:082-921-3501

共催：広島市臨床産婦人科医会
グラクソ・スミスクライン株式会社
ジャパンワクチン株式会社