

平成27年度「母子感染の予防と対策」研修会

母子感染の基礎知識



神戸大学産科婦人科学教室

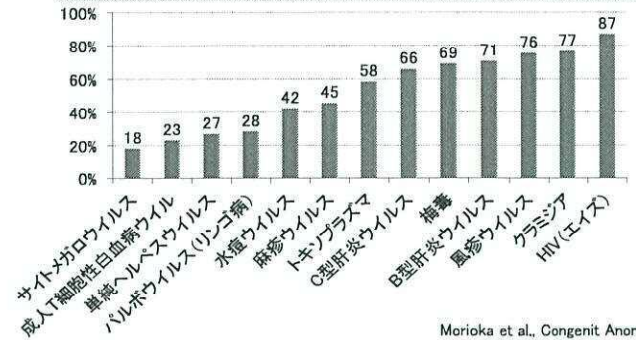
山田 秀人

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



妊婦の先天性感染の知識調査

妊娠中の初感染が胎児に影響を及ぼす感染症として
知っていますか？ n=343



Morioka et al., Congenit. Anom. 2014

先天異常の原因 頻度 2~3%

内的因子 90%

染色体異常, 遺伝子異常

外的因子 10%

母体感染：サイトメガロウイルス, トキソプラズマ, 梅毒, 風疹, 単純ヘルペス, パルボウイルスB19

母体疾患：糖尿病, アルコール中毒, 葉酸欠乏

薬剤：サリドマイド, 抗精神薬, 抗てんかん薬, 抗がん剤, 抗凝固剤, DES, ACE阻害剤

化学物質：メチル水銀, ダイオキシン, 有機溶媒, 農薬, 金属

食品：酒, たばこ, ビタミンA, 添加物
放射線, 電磁波

先天異常の頻度 (対1万児)

日本産婦人科医会—横浜市大先天異常モニタリング 1997~2005年

VSD	17.4	横隔膜ヘルニア	5.4
口唇口蓋裂	12.3	合指症	5.1
サイトメガロウイルス	10	鎖肛	5.0
21トリソミー	9.6	多趾症	4.7
多指症	8.1	二分脊椎	4.6
耳介低位	7.5	口蓋裂	4.3
水頭症	7.4	耳介変形	4.0
ASD	6.1	臍帯ヘルニア	3.9
PDA	6.0	嚢胞性腎奇形	3.8
口唇裂	5.8	尿道下裂	3.7
十二指腸小腸閉鎖	5.5		

トキソプラズマ 2

妊娠中に行う感染症スクリーニング検査

厚労省通知平成21年2月/22年10月
ガイドライン推奨レベルA

妊娠初期1回

HBs抗原

HCV抗原

HIV抗体

梅毒血清反応

風疹抗体

妊娠30週まで

HTLV-1抗体

ガイドライン推奨レベルC

トキソプラズマ抗体

コンセンサスなし 5%

サイトメガロウイルス抗体

新生児尿 CMV DNA

2011年

>99%

49%

TORCH症候群

推定出生数

T	トキソプラズマ	200
O	梅毒	0~数例
R	風疹	0~5
C	サイトメガロウイルス	1000 (後障害)
H	単純ヘルペス	100 (新生児ヘルペス)

全国の先天性感染の症例数

上段は、確定数。
括弧内は不確定数(疑い例)

先天性感染	中絶	流産	死産	分娩	推計/年
先天性サイトメガロウイルス感染	3 (1)	0 (3)	2 (1)	29 (3)	1000
先天性トキソプラズマ感染	0 (2)	0 (0)	0 (1)	1 (13)	200
先天性風疹感染	1 (1)	0 (0)	1 (0)	2 (3)	0-5
先天性梅毒感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	18
先天性ヘルペス感染/ 新生児ヘルペス	0 (0)	0 (0)	1 (0)	7 (1)	27
先天性バルボウイルスB19 感染	3 (1)	35 (13)	14 (0)	17 (63)	8

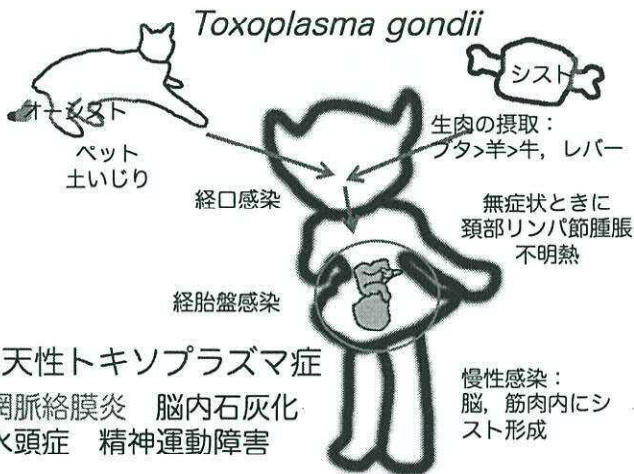
青字は Pediatr Infect Dis J, 2013による

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5~15%
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

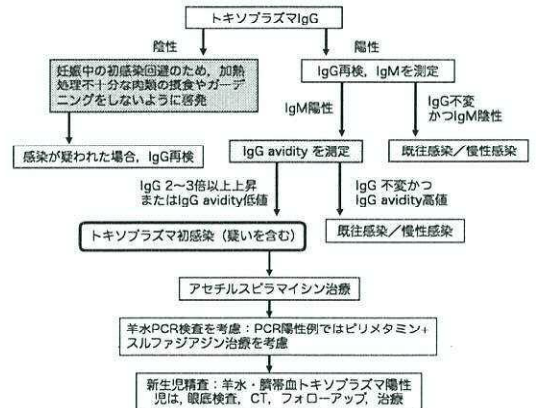
- 妊娠初期(~14週)の初感染では胎児感染率(10%以下)は低いが、症状がより重症(流死産、脳内石灰化、水頭症、脈絡網膜炎、精神運動障害)
- 妊娠中後期の初感染では胎児感染率(15~30週で20%, 31週以降で60~70%)は高いものの不顕性や軽症が多い
- 先天性トキソプラズマ症の1~2%は知的障害や死亡に至り、4~27%は脈絡網膜炎を発症し片側性視力障害を起こす



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

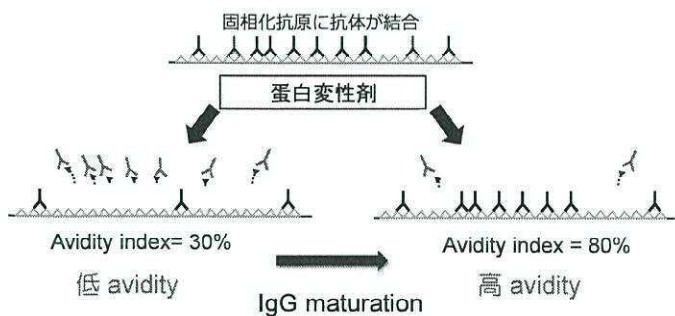
慢性感染：
脳、筋肉内にシ
スト形成

妊婦スクリーニング法 (トキソプラズマ)

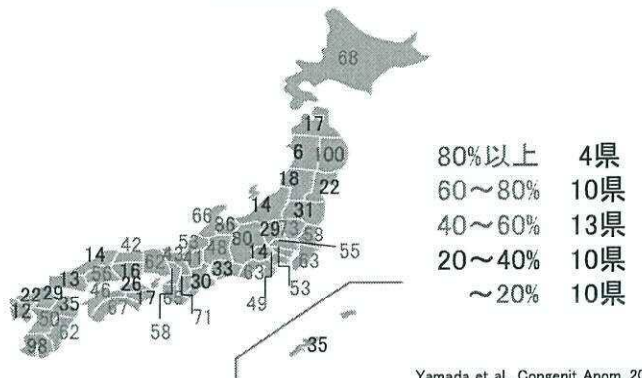


IgG avidity

Avidityとは、IgGと抗原との結合力。感染後の時間経過に伴いIgG avidity値(%)は高くなる。



トキソプラズマスクリーニング実施率(%)
都道府県別(2011年)



Yamada et al, Congenit Anom. 2014

出生児精査と治療とフォロー

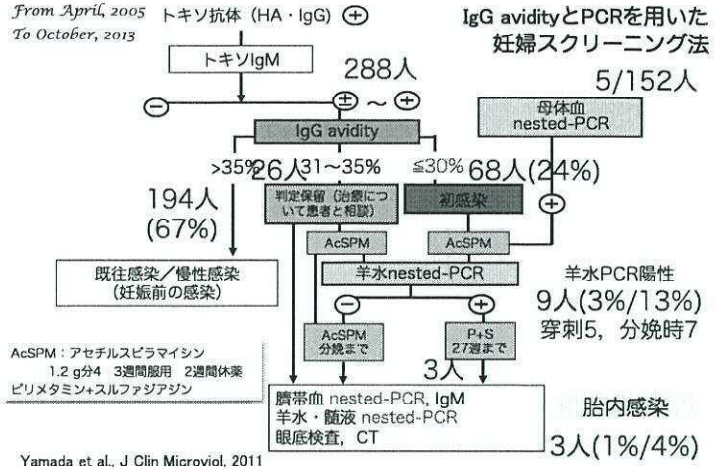
先天性感染が疑われる児に対しては、
分娩時の羊水PCR検査、臍帯血IgM検査のほか、眼底検査、
超音波断層法、CT、MRI、髄液PCR検査などを実施する

先天性トキソプラズマ感染の診断:

- 新生児血PCR陽性
- 生後数ヵ月以内にIgM陽性
- 生後12ヵ月で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



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?



先天梅毒 Congenital Syphilis

通常, 胎盤が完成する妊娠15, 16週以降胎盤性に,
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, 口囲放射状瘰癧, 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

ヒトパルボウイルスB19 Parvovirus B19

飛沫感染で、伝染性紅斑、リンゴ病を起こす
4~5年周期で流行。抗体保有率20~50%
成人：リンゴ病症状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

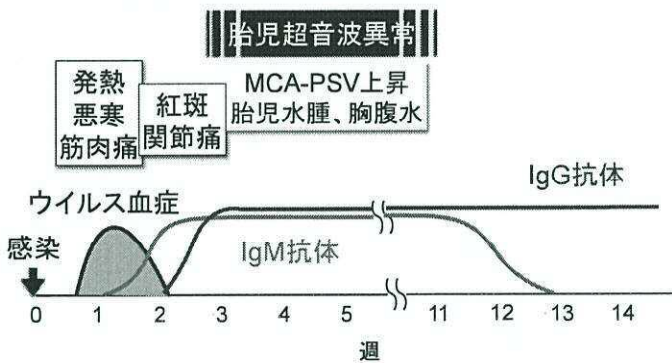
母体感染の20%が胎児感染を起こす。その20%が胎児水腫を起こす— 母体感染の4%
胎児死亡は、20週以前の母体感染の10%に発生
胎児水腫の多くは、28週以前に認められる

妊婦パルボウイルスB19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

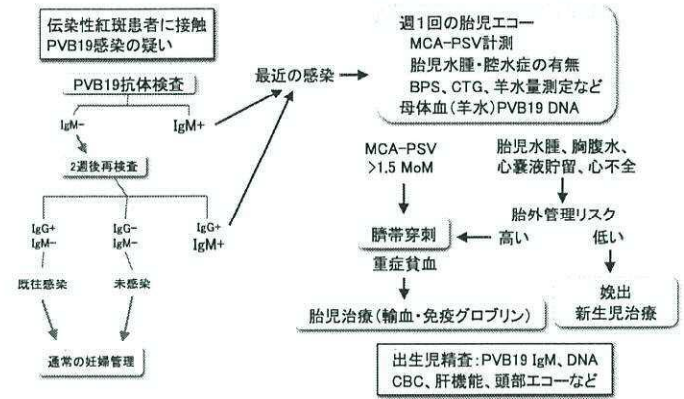
感染時期 (妊娠週数)	子宮内胎児死亡 %	胎児水腫 %
0-8	17.2	0.9
9-12	9.9	2.1
13-16	12.7	7.3
17-20	6.7	7.0
21-24	0	5.2
25-28	0	3.1
29-32	0	3.4
32-	0	0.8
	6.3	3.9

Enders et al., Prenat Diagn. 2004

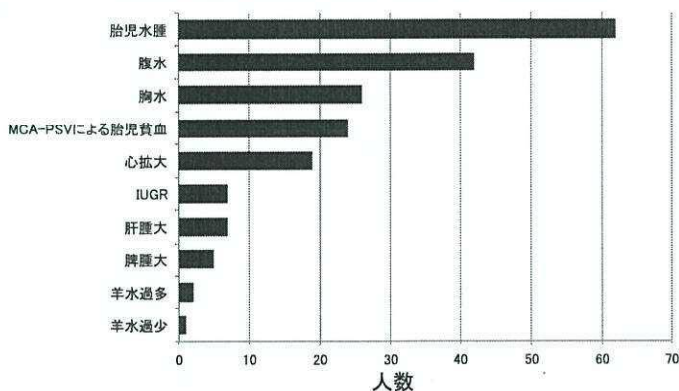
伝染性紅斑の抗体産生と臨床像



パルボウイルスB19感染が疑われる妊婦の管理方針(神大)



先天性パルボウイルスB19感染における 胎児超音波異常の所見(n=65 重複あり)



先天性パルボウイルスB19感染のまとめ1

- 中絶3、流産35、死産14、分娩17人、合計69人
- 不確定分娩63人は、母体IgM陽性で児症状無く検査無し
- 先天性感染69人の
 - 49%が母体にリンゴ病の症状無し
 - 54%が家族にリンゴ病症状あり
 - 87%が同胞あり
- 児症状有りは、母体症状出現が<10週で100%、10~20週で60~70%、20~25週では50%。30週以降の症状出現では症候性の先天性感染の発生は無かった。
- 胎児の症状出現時期は妊娠10~26週、以降無し
- 母体症状出現から超音波異常出現までの期間は、中央値3.5週、範囲1~9週間

先天性パルボウイルスB19感染のまとめ2

- 11人が20~24週で胎児輸血治療を実施
- 3人が無症候性の先天性感染で出生。それ以外8人は、20~26週に流死産

先天性感染診断のための児IgM検査が適切にされていない
診断検査としてPCR検査はごく一部で実施
適切な児IgM検査の実施と、PCR検査の保険適用化が必要

伝染性紅斑の流行期にはパルボウイルスB19母子感染は、
流産や死産の原因となる

Yamada et al., J Infect Chemother. 2014

今、パルボウイルスB19による
リンゴ病（伝染性紅斑）が流行しています。

リンゴ病はパルボウイルスB19に感染して発症する。通常は発熱、リンゴ病特有の赤い発疹を伴って発症するが、まれに重症化することもある。心臓病、腎臓病、糖尿病、免疫不全などがある人は、リンゴ病に感染すると重症化する可能性がある。

妊婦がリンゴ病に感染すると、胎児に感染する可能性がある。胎児に感染すると、胎児の赤血球が破壊され、貧血を引き起こす可能性がある。また、胎児の心臓や腎臓に障害を及ぼす可能性がある。胎児が重症化すると、流産や死産の原因となる可能性がある。

妊婦がリンゴ病に感染した場合、医師の指導に従って治療を受ける必要がある。胎児の状態を定期的にチェックし、必要に応じて胎児輸血治療を受ける必要がある。

パルボウイルスB19の感染経路と感染時期

パルボウイルスB19は、唾液、涙、尿、血を介して感染する。妊婦が感染すると、胎児に感染する可能性がある。胎児に感染すると、胎児の赤血球が破壊され、貧血を引き起こす可能性がある。また、胎児の心臓や腎臓に障害を及ぼす可能性がある。胎児が重症化すると、流産や死産の原因となる可能性がある。

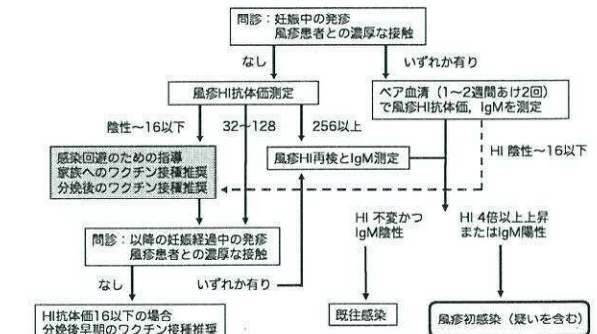
妊婦がリンゴ病に感染した場合、医師の指導に従って治療を受ける必要がある。胎児の状態を定期的にチェックし、必要に応じて胎児輸血治療を受ける必要がある。

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
10~20%は、不顕性感染である
妊娠中の感染時期が早いほどCRS発症リスクは高い
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)



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

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PCR検査は愛泉会日南病院、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>

ポイント2 女性、褥婦、家族へのワクチン接種

- 1 予防接種の対象：
 - ① 妊娠を希望する女性
 - ② 妊婦の周辺(配偶者、子供、職場の同僚、親しい友人)
 - ③ HI抗体価16倍以下の産後女性(妊婦の3割)
 - ④ 職業上リスクがある人(医療、保育、学校関係)

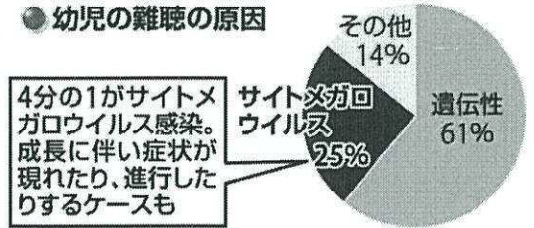
感染症発生動向調査による風疹の感染経路：
男性患者の7割は職場関連
女性患者は職場35%、家族34%(うち44%が夫、子供は28%)
- 2 予防接種方法：産褥3~4日目接種
R:乾燥弱毒生風疹ワクチン(ピケン)(田邊三菱製薬) ¥5985税込
MR:ミールピック(田邊三菱製薬) ¥9765税込
- 3 抗体上昇の確認方法
風疹検査の保険点数79点、免疫学的判断料114点で、計2230円

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

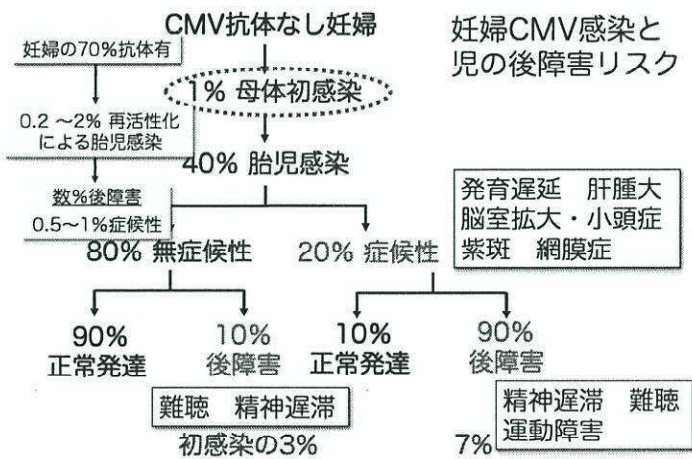
主に幼児時に感染し、ほとんどが不顕性感染の形で潜伏感染。感染経路として、母乳、小児の唾液や尿のほか、輸血や性行為による感染もある。
日本人妊婦の抗体保有率は、およそ70%である。飛沫感染では母体は無症状であることが多く時に感冒様症状を伴う。

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。

● 幼児の難聴の原因



(4歳児、医学雑誌「ニューイングランドジャーナルオブ・メディシン」掲載の論文より)



平成20~22年度厚生労働科学研究(藤枝・古谷野班)
平成23~24年度厚生労働科学研究(山田班)

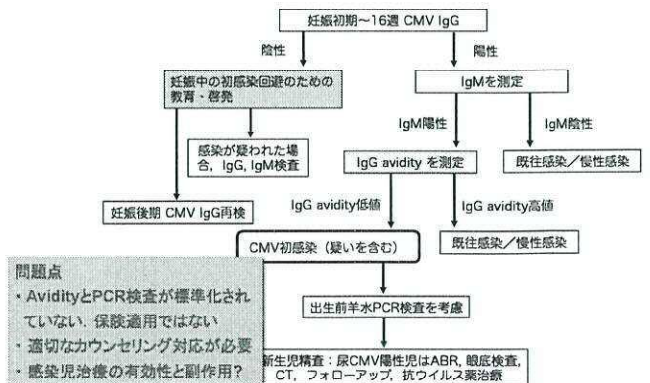
研究成果

- 1 先天性CMVの感染頻度は新生児300人に1人
- 2 先天性CMVによる症状発生は新生児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
- 8 ホームページを作成した

● 母子感染の主な流れ



妊婦スクリーニング法 (CMV)



「サイトメガロウイルス」ってなに？

妊婦中・妊後2週間以内

妊婦中の感染に注意しなければならぬ理由

妊婦中・感染しないために！

妊婦中・妊後2週間以内

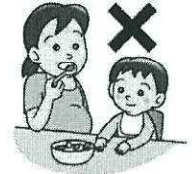
サイトメガロウイルス Q&A

● 感染を防ぐ主なポイント (厚労省研究班のマニュアルより)
以下の行為の後は、こまめにせっけんと水で15~20秒間手を洗う



おむつ交換
子どもの鼻やよだれをふく
子どもに食事を与える
子どものおもちゃをさわる

子どもと食べ物、飲み物、食器、歯ブラシを共有しない



助産師(左)から予防策の指導を受ける妊婦(神戸大産婦人科提供)

出生児精査と治療とフォロー

先天性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
- 先天性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VGCVIによる治療を行うことができる

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

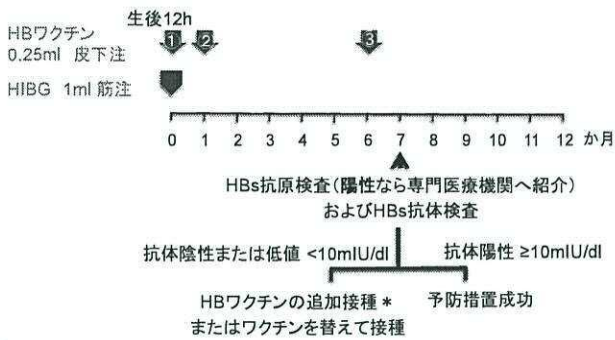
- ・ 外陰病変部や子宮頸管からのHSV分離により診断が確定。母体血清中の特異IgMとIgGを1~2週間隔で調べ、初感染か非初感染かを鑑別する。
- ・ 性器ヘルペスが確認された場合、妊娠初期では軟膏塗布、妊娠中~後期であれば経口アシクロビルが、重症例では点滴静注による抗ウイルス薬治療が考慮される。
- ・ 分娩時に陰・外陰に病変が認められた場合、帝王切開分娩とする。1か月以内に初感染が確認された場合や、1週間以内に再発が確認された場合には帝王切開が考慮される。
- ・ 臍帯血ないし新生児血で特異IgMを測定し、皮膚、眼、口腔、性器からウイルス分離検査を行う。

B型肝炎

Hepatitis B virus, HBV

- B型肝炎の持続感染(キャリア)は、母子垂直感染または3歳未満での水平感染によって惹起され、持続感染の一部が慢性肝炎、肝硬変、肝癌に進展する。母体がHBs抗原陽性であれば、HBs抗原・肝機能検査を行い、肝臓専門医を紹介し受診を勧める
- HBs抗原陽性妊婦からの出生児は、全てB型肝炎母子感染防止対策の対象。母子感染予防法が2013年10月より変更。家族への水平感染はB型肝炎ワクチン摂取で防げる事を説明する。母乳栄養を禁止する必要はない。

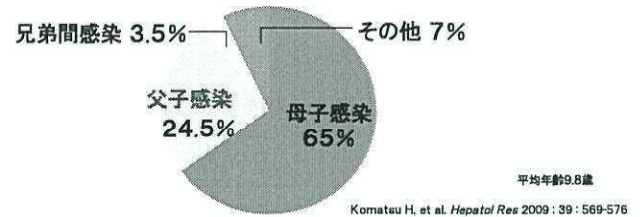
B型肝炎母子感染の防止対策プロトコール



* 標準的なHBワクチン追加接種: HBワクチン0.25mL皮下注射を3回接種。
例えばHBs抗原陰性かつHBs抗体<10mIU/mLを説明した際、さらに1か月後、6か月後

小児のB型肝炎感染経路(小児キャリア例での解析)

母子感染防止事業開始後、1986～2008年に生まれたB型慢性肝炎にて病院を受診した小児57人の感染経路



小児でキャリア化した例のうち、母子感染以外の感染経路が35%。すなわち、家族内感染が存在する。

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

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	HCV-RNA「検出」妊婦の分娩様式と母子感染率			
	予定帝王切開		経陰分娩	
「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 最高値群の予定帝王切開では、母子感染率は低下する
陣痛開始後の緊急帝王切開では、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王切開のリスク、
HCV感染の現状を説明し、分娩方法を選択させる

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
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%

- 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)
- 凍結母乳栄養
搾乳母乳を一旦冷凍(-20℃, 12時間)した後に解凍し与える。
- 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う。
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。