

第45回日本小児感染症学会

母子感染対策の課題と今後の展望

2012年から2013年にかけて風疹が大流行し、大々的に母子感染の注意喚起が行われた。深刻な問題につながる先天性感染症は他にもあるが、対策が万全とは言い難い。札幌市で開かれた第45回日本小児感染症学会(会長=札幌医科大学小児科学講座・堤裕幸教授)のシンポジウム「母子感染~それぞれの立場から見えてくる問題点」(座長=長崎大学小児科学教室・森内浩幸教授、旭川医科大学小児科学講座・古谷野伸講師)では、トキソプラズマ(以下Toxo)とサイトメガロウイルス(CMV)を中心に母子感染対策と今後の展望について議論がなされた。

Toxo抗体陽性妊婦の既出児は先天感染の検査を

妊娠中にToxoに初感染した場合は母子感染が生じる恐れがある。三井記念病院(東京都)産婦人科の小島俊行部長は、700例を超えるToxo-IgM抗体陽性妊婦の検討から、妊婦スクリーニングでToxoの抗体検査を受けていない妊婦から出生した児に、Toxo先天性感染症が生じていると報告。妊婦感染が認められても適切な治療により児に障害は生じないとしたが、既出の同胞がいれば抗体検査で積極的に先天感染を調べる必要があると訴えた。

適切な治療で児の異常認められず

検討対象は1999~2011年にToxo-IgM抗体が陽性と分かった妊婦779例と出生児232例、その同胞137例。Toxo感染早期ではIgM抗体が出現することから、妊婦の感染時期を推定するためToxo-IgG抗体のアビディティ(AI、抗原と結合する力)を測定し、問診を実施した。児のIgG抗体陽性例ではToxo-IgM抗体を測定し、小児科・眼科の診察と頭部CT撮影を行った。

Toxo-IgM抗体陽性妊婦(A群)と同IgG抗体陰性妊婦(B群)で想定感染経路を比較すると、生肉摂取歴と土いじり歴ではA群が有意に多かったが、Toxoの終宿主であるネコ飼育歴では両群間で有意差はなかった。AIが10%未満を急性感染、20%以上を慢性感染と見なすと、全体の78.6%が慢性感染で母子感染は否定された。急性感染例は8.7%だった。

先天性Toxo感染症の診断には臍帯血でのIgM抗体検出など4項目が用いられ、1つ以上が該当すれば疑いが濃厚といえる(表)。ただし、小

島部長は「4項目全てが該当しなくても先天感染がないとは断言できない」と注意を求めた。出生児の外表面奇形は認められず、臍帯血のToxo-IgM抗体を調べた107例は全て陰性であった。児の眼底、頭部CT、胎盤病理検査のいずれも全例で異常はなく、171例の1歳時のToxo-IgG抗体は全て陰性化しており、先天感染は否定された。

同胞については、母親がToxo-IgM抗体陽性の場合13.2%(16例)でToxo-IgG抗体が陽性だった。母親のAIによる初感染時期と同胞の年齢がほぼ一致し、先天感染と考えられたという。14例は外表面奇形や発達・発育異常などのない不顕性感染だが、2例は瘢痕性網膜炎が認められ軽症顕性感染と診断された。

以上から、同部長は「Toxo感染母子が無治療の場合は約1割に先天感染が見られるが、AIを測定し適切に治療すれば母子感染が生じないことが示唆された」と振り返った。既出の同胞については「母親がIgM抗体陽性であれば、見落とさないよう先天感染を鑑別すべき」と指摘した。

(表) 先天性トキソプラズマ感染症の診断項目

- ①臍帯血トキソプラズマIgM抗体が検出される
- ②トキソプラズマIgG抗体の臍帯血/分娩時母体血比が4以上
- ③臍帯血や羊水・胎盤からトキソプラズマの遺伝子が検出される
- ④臍帯血や羊水・胎盤からトキソプラズマが分離・培養される

上記1項目以上が確認されれば先天感染ありと診断できるが、いずれもないと先天感染なしとは診断できない。先天感染の否定は、1歳以降でのトキソプラズマIgG抗体(-)を確認する

(小島俊行氏提供)

出生時に先天性感染症を見逃さない対策を

いための対策を解説した。

ルーチンの細菌培養だけでは必ずしも先天性感染症を見落とさない

森岡講師は母子感染が日常診療の中にも潜んでいるため、漫然とした対応は見落としにつながると警鐘を鳴らした。例えば、母子同室中に心

の実態を説明した。それによると2011年の1年間でCMV 29例、Toxo 1例、風疹2例、梅毒5例、ヘルペス7例、パルボウイルスB19 17例の先天感染が報告された。これまでのさまざまな報告事例から年間発生数を推定するとCMV 1,000例、Toxo 300例、ヘルペス100例、風疹と梅毒は数例程度と考えられ、特にCMVとToxoに乖離が生じていた。報告の先天性CMV感染症児を詳細に検討すると、症候性が86%に上り、転帰は死亡2例、中度~高度障害13例などと重篤例が多かった。妊婦のCMV感染と児の障害発生リスクの関係では、通常、先天性CMV感染例の85%が無症候性で症候性は15%のみだが、実際の報告では逆転しているため現状は重症例しか診断されていないと考えられた。

以上から、同講師は「試算に比べて実際に報告されるCMVやToxoの先天感染例が少ないのは、軽症の症候性や無症候性の児が出生時に見逃されている可能性がある」と言及。新生児科医に対し「先天感染は症状や主訴が多様で新生児医療の現場では見逃されやすいことを肝に銘じて診療に当たるべき」と訴え、検査・診断法の確立を課題に挙げた。

CMVワクチン開発の現状と課題

胎児をCMV感染症から守るにはワクチンが重要な鍵になるが、いまだ開発の途上にある。厚労省のCMV母子感染対策に関する研究班に所属する岐阜薬科大学感染制御学研究室の井上直樹教授は、CMV検査やワクチン開発の現状と課題を報告した。

兄弟間のウイルス株は85%が同一

全国25施設の新生児2万3,405例を対象にしたCMVスクリーニング検査の前方視的調査では、71例(0.31%)に感染が認められた。感染児には有意に兄弟があり、兄弟間のウイルス株は85%が同一であった。母親の60%超は初感染のため、既出児の尿・唾液が感染源となって胎児に感染したとみられる。抗体陽性妊婦は重篤化しないが、日本では妊婦の抗体陽性率が70%まで低下してきていることから、井上教授は「予防にはワクチン開発が必須」と強調した。今後の調査課題として、過小評価の可能性がある妊婦の再感染の同定法確立や第1子が感染児の場合の感染経路特定、経胎盤感染や後遺症発症の危険因子の解析などを挙げた。

同教授は厚労科研の研究で、新生児尿による確定診断の体外診断医薬品化とおむつを用いた尿濾紙スクリーニングの実用化を担当している。体外診断の医薬品化は現在、性能試験と臨床有用性の証明を進めてい

る。一方、尿濾紙スクリーニングは一定の感度を保持しつつ、より安全で廉価な濾紙の選定や検出系の開発を行っているという。

ワクチン開発の現状も解説した。これまでに弱毒生ワクチン、糖蛋白B(gB)サブユニットワクチンなどが検討されているが、接種後の防御効果の解析が困難なことや抗体価が早期に低下することなどから、実用化レベルには達していない。そこで同教授は、モルモットによる先天性CMV感染モデルを用いてワクチン開発の問題点を検討した。

gBを発現する組み換えアデノウイルスで妊娠動物を免疫すると、十分な抗体が誘導されCMVの攻撃を受けても胎盤や胎児への感染は抑制された。しかし、この検討でgB免疫では胎盤内のcell-to-cell増殖を止められないことも判明。同教授は今後のワクチン開発の鍵として、胎盤内での増殖を阻害できる方法が不可欠との見方を示した。また、Towne弱毒生ワクチンやgBサブユニットワクチンの免疫では、上皮細胞・内皮細胞への感染を阻害する抗体が産生されないことを指摘する論文を紹介し、「新たな発想でのワクチン開発が求められる」との見解を示した。

最後に、CMVワクチンが開発されるまでは「教育こそが有効な予防策になり、特に小児を持つ母親に対する指導が重要である」とまとめた。