

総説

周産期の感染症を予防するためには —先天性サイトメガロウイルス感染症と B群溶血性連鎖球菌による細菌性髄膜炎の撲滅を目指して—

田中 太平*

はじめに

妊娠中の子宮内感染症によって、不当軽量児、難聴、小頭症、脳内石灰化、心奇形、肝脾腫、網脈絡膜炎、白内障、発達遅延など共通の症状を来すことがあり、代表的な病原体の名前の頭文字をとってTORCH症候群(Toxoplasma, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex)と総称されている。この中では、風疹の大流行によって先天性風疹症候群に世間の注目が集まったが、実際に先天性風疹症候群として報告された症例数は約50名に過ぎない。一方、先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症の母子感染率は0.31%、つまり新生児の300人に1人はCMVに感染しているということになり、そのうち13.5%～22.7%が症候性感染と報告されている¹⁾²⁾。現在では毎年100万人の新生児が出生しているため、計算上3,000人が先天性CMV感染症に罹患し、500人から1,000人の児が先天性難聴、遅発性難聴、精神運動発達遅延などの症状を呈していることになるが、医療関係者も含めて、先天性CMV感染症のリスクに対する認識は乏しく、先天性CMV感染症と診断されずに療育を受けている例も多いと推測される。

CMVに対する予防接種はまだ開発途上にあるため、先天性CMV感染症を減らすためには、感染予防に関する社会的な啓蒙が唯一の予防手段と考えられる。2014年版の産婦人科診療ガイドラインでは、「CMV IgG陰性が確認された場合、妊娠中初感染ハイリスク群と認識する(B)」という項目に加えて、推奨度Cながら「妊娠中初感染ハイリ

スク群に対しては、感染予防法等について説明する」と、先天性CMV感染症の予防に関する啓蒙について、初めて記載されるようになった³⁾。

B群溶血性連鎖球菌(GBS)は周産期の細菌感染症の起炎菌として重要な位置を占めているが、米国のデータでは分娩時の予防的抗生剤投与によって早発型GBS感染症を8割減少させることができたが、遅発型GBS感染症を予防することはできなかったとされている⁴⁾。早発型は子宮内での感染もしくは経産道性感染による垂直感染だが、遅発型は出生後に母などから菌をもらって発症する水平感染が主たる原因と考えられている。妊婦健診でGBSが陽性になると、分娩中に抗生剤が使用されるが、それによって一時的に菌量が減るものの、抗生剤を中止すると常在菌であるGBSの菌量はまた増えてくる。米国のGBS発症データの推移を見ても、早発型GBS感染症自体も、抗生剤の予防投与によって消えた訳ではなく、遅発型と同じくらいの発症頻度まで低下したにすぎない(図1^{5,6)})。

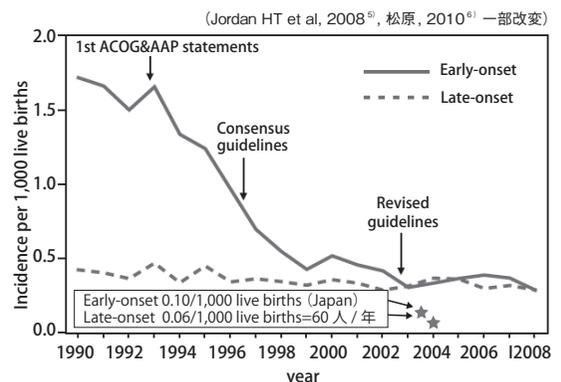


図1 米国における侵襲性GBS感染症の発症頻度の推移と日本の比較

*名古屋第二赤十字病院新生児科
(たなか たいへい)

妊娠中にGBSが陽性だった母親に対して、早発型感染症に関する情報は伝わっていると思われるが、「分娩時の抗生剤投与では遅発型GBS感染症を予防できないので、出生後も注意が必要です」という情報については、充分伝わっているとは言いがたい。遅発型GBS感染症を減らす手段としては、理論上、トイレの後の手洗いが重要と考えられるが、検証すること自体が難しいせいもあってか、その効果に対する検討は行われていない。当院では、妊娠初期に助産師外来で資料を配布しながら、「妊娠中の子宮内感染症に関する予防の啓蒙」を行っているが、出産後退院する前には、「妊娠中のスクリーニング検査でGBS陰性であっても、たまたま検査で見つけられなかっただけということもあります」、「GBS保菌の有無に関わらず、児への感染対策としてトイレ後の手洗いが大切です」、という遅発型GBS感染症予防に関する啓蒙も行っている。本稿では先天性CMV感染症と遅発型GBS感染症の概要とその予防について述べてゆく。

■ウイルスによる感染と感染症の違いは？

ウイルスによる感染症を考える時には、「感染」と「感染症」が混同されやすいが、両者を区別して考えると病態を理解しやすくなる。「感染」は、ウイルスが体内に侵入した後も無症状のまま、少ないウイルス量で共存状態を続ける「潜伏感染」と、ウイルスが多量に排泄される「活動的感染」とに分けられる。免疫状態によっては、潜伏感染していたウイルス量が急に増加して「再活性化」を起こすこともある。

感染イコール感染症というわけではなく、ウイルスに感染して何らかの症状が出現した時に初めて「感染症」と定義される。厳密に言えば、初めて発症した時が「初発」(症状の有無に関わらず初感染と表記されることが多い)、潜伏していたウイルスが増加すれば「再活性化」となるが、さらにウイルス量が増加して発症すれば「再発」、同じウイルスであっても異なる型に再度感染すれば「再感染」となる。先天性のCMV感染では、出生時に

無症候性感染であっても、後に難聴や発達障害を来すことがあるため、ここでは、先天性CMV感染症と統一して表記し、出生時の症状によって、症候性と無症候性に分けて記載する。

CMVでは、乳幼児期に罹患すると多くは無症状の「初感染」となり、ウイルス排泄量の多い「活動的感染」状態が持続するが、数ヶ月から数年を経てウイルス量が減ると、骨髄球系前駆細胞、単球、顆粒球、内皮細胞に持続感染する「潜伏感染」状態へと変化する。潜伏感染状態になっても、免疫バランスの変化に伴ってウイルス量が増加すれば「再活性化」することもある。ちなみに、CMV既感染の妊婦では、ほぼ全例が再活性化をきたすが、局所再発にとどまることが多い。このように、感染後もウイルスが排除されずに潜伏感染する感染様式は、CMVだけでなく、単純ヘルペスウイルス、EBウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルスなど他のヘルペスウイルス科にも共通しているが、潜伏する場所はウイルスの種類によって異なっている。

I. サイトメガロウイルス感染症

(1) 後天性CMV感染症の臨床像

ヒトに感染するCMVは種特異性が高く、ヒトにしか感染しない。また、CMVは幅広い臓器に対して親和性が高いため、多くの異なる細胞に感染するが、ヒトに対する適合力が備わっているため、感染しても組織障害には至らず無症状のことが多い。これは、CMVのゲノム上に存在する多数のアクセサリ-遺伝子によるもので、これらの遺伝子の多くが免疫回避や細胞死抑制作用をもたらすため、宿主内で無症状のまま共存が可能となっている⁷⁾。

CMV陽性母体の母乳を1ヶ月飲むと児の半数がCMVに感染するが、乳幼児期のCMV感染症は不顕性感染に終わることが多い。たまたま血液検査で軽度の肝機能障害を認め、精査したところ母乳を介する後天性CMV感染症だったということもよく経験する。一方、思春期以後に初感染を起こすと、感冒様症状や伝染性単核症様の症状

を呈するなど、顕性感染となる頻度は増加する。CMVの初感染妊婦では免疫抑制状態にあるため症状が出現しやすく、60%に発熱や関節痛など非特異的な症状が出現するが、再感染した妊婦では症状を認める頻度が20%と低く、無症状が多いため気づかれにくい。

症状としては、発熱、咽頭痛、頸部リンパ節炎、肝脾腫などが挙げられ、検査所見としては肝機能障害、胆汁うっ滞を認めることが多い。特異的な症状ではないが、このような異常を妊娠中に認めれば、CMV感染症を疑って母体の検査が勧められる。なお、免疫不全状態や移植患者が初感染もしくは再活性化すると重症化(肺炎、髄膜炎、網膜炎、脳炎、腸炎)しやすいが、免疫力が未熟で、母体からの移行抗体も乏しい状態で出生する超低出生体重児の感染でも、輸血や母乳によって、肝機能障害、胆汁うっ滞、発育障害、腸炎、血小板減少症、好中球減少症を起こしたり、さらに重症化するとsepsis-like syndrome、壊死性腸炎、重症肺炎を呈することもある⁸⁾。

欧米では「新生児に輸血をする時にはCMV陰性血を用いる」ことが常識とされてきたが、日本でもやっとCMV陰性血を入手できるようになった。現在の輸血の治療指針では、「CMV抗体陰性妊婦には、CMV陰性血を輸血することが望ましい」と記載されるようになったが、CMVには非常に多くの型があるため、再感染によって胎児が感染する可能性もある。従って、もし時間的猶予が許されるならば、「CMV感染既往の有無に関わらず、妊娠中の輸血はCMV陰性血を用いる方が安全」と思われる。

(2)先天性CMV感染症の病態生理

先天性CMV感染症では、母体が感染した時期によって胎児への感染率とその症状が大きく異なってくる。妊娠初期の器官形成期では、胎児に感染しにくいのが、感染すると器官のdysmatureを来すため重症化しやすく、合併症も全身に及ぶやすい。妊娠5ヶ月頃の感染では、器官形成の遅い聴覚のみが影響を受けるため、出生後の外観か

らは先天性CMV感染症を疑うことができず、聴力のスクリーニング検査でのみ異常を発見されることが多くなる。以後、在胎週数が進むにつれて胎児への感染率はさらに高くなるが、器官形成期以後の感染となるため出生時には無症候性感染になることが多い。

Feldmanらによれば、妊娠成立12-8週前では胎児への感染はおこらないが、妊娠成立8週前-6週間後では4.6%の胎児に感染、その内3割が症候性感染を来し、妊娠第1期(在胎13週未満)では34.8%、妊娠第2期(在胎26週未満)では42.0%、妊娠第3期(在胎26週以上)では58.6%と胎児への感染率は在胎週数とともに高くなるが、症候性感染を起こす頻度は逆に低下すると報告している⁹⁾(図2)。先天性風疹症候群を初めとする一般的な子宮内感染症では妊娠成立後の母子感染が問題とされるが、CMV感染症では潜伏期間が長く、妊娠が成立する2ヶ月前の感染であっても胎児に感染することもあるが、この事実についてはほとんど知られていない。つまり、CMVに対する感染予防対策を考えるならば、髄膜瘤予防のための葉酸内服と同様、妊娠前から気をつけておかなければならないということになる。

先天性CMV感染症の病状や表現型の多様性は、感染した時期が胎児の器官形成の時期と一致していたというだけでなく、CMVのターゲットとなる細胞の種類が胎児の発育段階で変化することも影

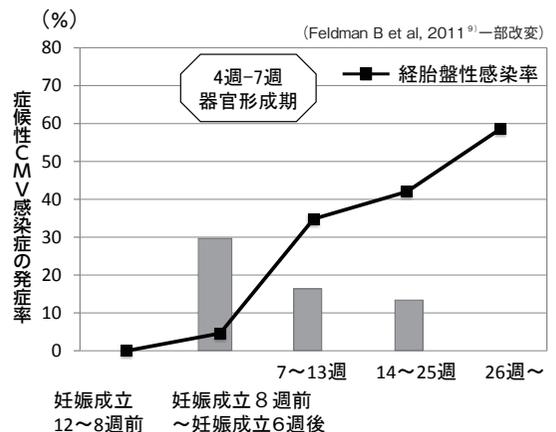


図2 CMVの経胎盤性感染率と発症率

響している。マウスに感染するCMV (MCMV) を使った感染モデルによれば、MCMVはES細胞など初期胚には感染しないが、分化が進んでくるとMCMV感受性が獲得されて感染するようになる。胎生中期には間葉系細胞が感受性を示すため様々な器官形成を阻害し、脳形成期には神経幹細胞や神経前駆細胞が感受性を示すため、神経系細胞の増殖と分化が阻害されて小頭症や脳形成異常を来し、周産期以後ではグリア系細胞に感染しやすく脳形成障害の原因となる¹⁰⁾。

未分化神経系細胞は脳室壁周囲で増殖するが、一部の神経幹細胞が神経前駆細胞となり、幼弱な放射状グリア細胞の線維に沿って皮質板に向けて遊走しながらさらに分化し、大脳皮質の神経細胞やグリア系細胞となって脳が形成されてゆく。MCMVは未分化神経系細胞と親和性が高いため、この細胞が多く存在する脳室周囲に浸潤しやすい。感染した脳室壁周囲の未分化神経系細胞やグリア細胞にはNK細胞が集積し、その攻撃を受けて細胞が融解、さらには脳室周囲の部分的な壊死や石灰化を来すが、海馬などより分化の進んだ感染神経細胞はアポトーシスやNK細胞の攻撃を免れ、持続感染状態へ移行すると考えられている。この炎症を来しやすい部位は、先天性CMV感染症で認められる脳室周囲の石灰化とも合致している。なお、重症複合型免疫不全マウスを用いた実験によって、成熟が進むにつれてMCMVの脳に対する感染性が低下する理由は、免疫能が成熟してくるためではなく、脳室壁周囲に存在する未分化神経系細胞の量が減少するためと報告されている¹¹⁾。

出生後を想定したモデルとして、長期感染マウスでは脳内でMCMVが神経幹細胞に潜伏感染を来し、感染が遷延化するとウイルス遺伝子の発現が変化して再活性化することや、MCMVに感染させる時に、リポポリサッカライドで強い炎症を惹起させると内耳に感染しやすくなることから、強い感染が難聴を誘発する可能性についても示唆されている¹²⁾。症候性感染の20 - 30%、無症候性感染の10%に認められるという遅発性難聴は、尿中へのウイルス排泄が認められなくなった後で

も発症してくることがあるため、こうしたメカニズムが発達遅延や遅発性難聴に関与しているのかもしれない。

(3)先天性CMV感染症の臨床像 (症候性)

先天性CMV感染症は母体因子、胎児因子、ウイルス因子の組み合わせやそのバランスによって様々な症状を呈してくる(表1)。CMV抗体保有率によっても発症頻度は異なるが、先天性CMV感染症では70 - 90%が無症候性感染、10 - 30%が症候性感染となる。症候性感染をきたした胎児エコーでは、胎児発育不全、脳室拡大、小頭症、脳室周囲の高輝度エコー、腹水、肝脾腫などが認められるが、消化管の高輝度エコーも参考所見として挙げられる(表2)¹³⁾。消化管の高輝度エコーは、Down症候群などの染色体異常、胎児発育不全、消化管出血、血性羊水の嚥下、サラセミア、嚢胞性線維症、他の先天性のウイルス感染症などで認められることもあるので¹⁴⁾、胎児期には消化管エコー輝度の観察も重要と思われる。

出生時に認められる症候性感染の症状としては、不当軽量児、肝脾腫、難聴、脳室周囲石灰化、小頭症、小脳低形成、脳室拡大、白内障、脈絡網膜炎(視力障害)、肺炎、胸水、腹水、浮腫、点状出血、黄疸などが挙げられ、長期的には遅発性難聴、精神運動発達遅延、遅発性の脈絡網膜炎

表1 先天性CMV感染症の発症要因

母体因子
1) 感染時期(妊娠初期・中期・後期)
2) 母体に対するウイルスの暴露量 多量のウイルス暴露による急性感染, 少量のウイルス暴露
3) 母体内のウイルス量
4) 初感染と既感染(再活性化・再感染)
胎児因子
1) 胎児の免疫状態(胎児の能動的免疫能の発達・母体からの移行抗体量)
2) 胎児の脳の感染防御機構(ウイルスの侵入を阻む血液脳関門の成熟度)
3) 感染時の組織障害性・反応性の個体差
ウイルス因子
1) ウイルスの型による病原性の強さ
2) ウイルスの標的細胞の種類 (内皮細胞を含む間葉系細胞・神経幹細胞・神経前駆細胞・神経細胞・グリア細胞)

表2 先天性CMV感染症で胎児期に認められるエコー所見

(Benoist G. et al 2013¹³⁾, 一部改変)

中枢神経系以外の所見	中枢神経系の異常
胎児発育不全	小頭症, 脳萎縮
消化器	脳室・脳室周囲の異常
肝脾腫, 肝臓の石灰化	脳室拡大, 水頭症
消化管のエコー輝度亢進*	脳室周囲のエコー輝度亢進(脳室壁周囲の壊死・石灰化)
浮腫, 腔水症	脳室内の索状の癒着 (intraventricular synechiae)
巨大胎盤(胎盤の浮腫)	脳内石灰化 脳内石灰化
皮下浮腫, 胎児水腫	脳実質・脳室周囲の石灰化, 小脳石灰化
腹水, 胸水, 心嚢液貯留	嚢胞
羊水量の異常	上衣下嚢胞, 脳室周囲嚢胞 (periventricular pseudocysts)
羊水過少, 羊水過多	大脳皮質の形成異常
循環器	滑脳症, 厚脳回, 乏脳回, 多脳回, 裂脳症
心拡大, 頻脈, 徐脈	大脳白質の形成異常
その他	脳梁低形成, striatal artery vasculopathy
水腎症(片側性が多い)	大脳白質形成不全, 異所性灰白質
	小脳の異常
	小脳低形成, 小脳虫部の低形成, 小脳出血, 石灰化, 嚢胞

※ Down 症候群などの染色体異常、胎児発育不全、消化管出血、血性羊水の嚙下、サラセミア
嚢胞性線維症、他の先天性のウイルス感染症でも認められることがある¹⁴⁾

による視力障害、自閉症スペクトラム、てんかん、脳性麻痺を来すこともある。早産児の3%、不当軽量児の3.7%に先天性CMV感染症を認めたという報告や¹⁵⁾、在胎20週以前の死産では16%にCMVが検出されたという報告もあるため¹⁶⁾、先天性CMV感染症は、胎児・新生児の様々な疾患を考える時には鑑別として考慮しておかなければならない。

検査所見としては肝機能障害、直接ビリルビンの上昇、胆汁うっ滞、胆嚢壁肥厚、血小板減少、IgM上昇、CMV-IgM陽性、CMV抗原陽性(C7-HRPなど)、髄液細胞数の増加、CMV-PCR・CMVウイルス培養陽性(ウイルス量：尿 \geq 唾液・涙 $>$ 血液・胸水・腹水 $>$ 髄液)などが認められる。なお、診断にあたって児から採血をしても、CMV-IgMやCMV抗原については、先天性CMV感染症の半分しか陽性とならないことに注意しなければならない²⁾。

先天性CMV感染症を診断するためには、尿中のCMV-real time PCRを測定することが感度や特異度として最も優れているが、現時点では検査項目として保険収載されていない。そこで、厚生

労働省「母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究班」では、先天性CMV感染症の中央検査体制と患者レジストリシステムの構築を目指して、2015年2月から先天性CMV感染症の診断サービスが開始され、「先天性CMV感染診断サービス」にウェブベースで依頼をすると無償で検査を行えるようになった。(http://square.umin.ac.jp/ped/cmvtotox.html)

検査対象となるのは、CMV-IgG/IgMともに陽性で、1)頭部画像の異常所見がある、2)小頭症、3)肝障害(ALT \geq 100IU/l)かつ血小板減少($<$ 15万/ μ l、4)AABR (Automated Auditory Brainstem Response)もしくはABR (Auditory Brainstem Response)に異常所見がある、上記のいずれかを満たすことが条件となっているため、対象は制限されている。疑われる症例があれば諸検査を進め、適応があれば生後3週間以内の尿(保存血液でも可)でPCR検査を依頼することになる。無症候性の先天性CMV感染症に対して、遅発性神経障害の発症予測と治療法が確立すれば、将来的には、新生児期にろ紙尿を採取し、これを利用したマスキングの実施が期待される。

(4)先天性CMV感染症と難聴

先天性CMV感染症では難聴が起きやすいが、その理由として、脳より内耳の方が血行性に感染しやすいことも原因の一つと考えられている。難聴の原因として先天性CMV感染症の占める位置は大きい。症候性の先天性CMV感染症では5-10%が感音性難聴をきたし、両側中等度以上の難聴は3-5%とされているが¹⁷⁾、Ogawaらは、67名の高度難聴者の臍帯を検査したところ、15%でCMV-PCRが陽性だったと報告している¹⁹⁾。

先天性CMV感染症による難聴の内訳としては、両側性が25%、片側性が75%と片側性の方が多いため¹⁸⁾、出生後に聴力検査が実施されなければ、難聴に気づかれるタイミングがかなり遅くなってしまう。たとえ一側性難聴であっても、難聴が高度な場合、患側からの聞き取りの困難さ、騒音下での聞き取りの低下、音源定位の困難さ、言語発達遅滞や学業成績への影響を受けやすいなど、日常生活に支障をきたすこともある²⁰⁾。

出生時の聴力検査が正常だったから、聴力は大丈夫…という思い込みも禁物だ。Mortonらは、出生時と4歳時の感音性難聴に関する比較で、出生時に1,000人あたり1.86人だった難聴が、4歳時には2.70人と増加し、このうち先天性CMV感染症の関与は0.27人(増加分の32%)と報告した²¹⁾。先天性CMV感染症の症候性(10%)のうち40%が先天性難聴を合併し、無症候性(90%)のうち10%が遅発性難聴を来すと仮定して発症者数を比較すると、症候性 $10\% \times 0.4 <$ 無症候性 $90\% \times 0.1$ となる。つまり、無症候性の先天性CMV感染性によっておきる難聴の方が症候性の2倍多いという計算となるため、無症候性CMV感染症であってもフォローアップの必要性は高いと思われる。また、先天性CMV感染症では難聴だけでなく発達遅延や発達障害を伴うことも多いため、耳鼻科だけでなく小児科でも長期に渡るサポートが必要と考えられる。

フォローアップをするにあたって、遅発性神経障害を予測することができれば対策も立てやすくなる。先天性CMV感染症の中でもウイルス排泄

量の少ない児の方が遅発性難聴を合併する頻度が低く、尿 $< 5 \times 10^3$ pfu/ml、血液 $< 1 \times 10^4$ copies/mlは難聴のlow risk²²⁾、血液 $> 1.7 \times 10^4$ copies/mlはhigh risk²³⁾との報告もある。

最近では、先天性CMV感染症と確定された児に対して、静注製剤のガンシクロビルやプロドラッグで内服できるバルガンシクロビルを出生後早期から投与することによって、聴力が改善するという報告も散見されるようになってきたが²⁴⁾、現時点では先天性CMV感染症に対する治療については保険で認められていない。難聴だけでなく発達障害を軽減できる可能性も高いため、その適応症の拡大について早急に検討されるべきと思われる。

(5)先天性CMV感染症(無症候性)

CMV既感染妊婦では、ほぼ全例が妊娠をきっかけとしてCMVの再活性化がおきるが、乳腺や産道など局所的な再活性化に留まり、全身症状を伴うことは比較的少ない。CMVの再活性化は在胎週数が進むにつれて増加し、CMV抗体陽性母体の28%は満期になると産道にCMVを排泄し、96%が母乳中にCMVを排泄するが、母体のCMV血症はほとんど認められない。CMV既感染妊婦ではCMV抗体がすでに存在していることに加えて、再活性化が局所再発という形を取ることが多いため、胎児に感染をきたす頻度は0.2-2%と少なく、感染しても無症候性に終わることが多い。CMV初感染でも8割は無症候性の感染症となる。

出生時に無症候性感染であっても、生後数年以内に約10%が遅発性難聴や精神運動発達障害などの神経症状を合併してくる。そのため、診断が確定されれば長期に渡るフォローが必要と考えられるが、CMVに対する出生後のスクリーニング検査が行われていない現在では、先天性CMV感染症を発見すること自体が難しく、遅発性の神経症状を認めた児に対して、数ある疾患の中から鑑別として先天性CMV感染症を疑って検査を行うしか手はない。聴力検査のスクリーニングを受ける機会のある新生児とは異なり、遅発性の難聴や発達障害を発症した児では鑑別疾患が多岐に渡ることに加

えて、先天性CMV感染症の認知度も低く、臍帯やガスリー検査の検体を用いて検査しなければ診断できないなど、その診断の困難さや煩雑さなどから、きちんと診断されている症例は氷山の一角に過ぎず、正しく診断されていない症例は相当数存在していると推測される。なお、新生児の尿に比べると、保存された臍帯ではCMVの検出率が下がるため、偽陰性には注意しなければならない。

(6)先天性CMV感染症の疫学

CMV抗体保有率の推移からみた初感染のリスク

1980年代には妊婦のCMV抗体保有率は90%以上と高かったが、1990年代には80%、2009年には70%まで低下してきた²⁵⁾。人口全体としての抗体保有率が非常に低ければ、CMV陽性者と接触する機会自体が減少するため、母体が感染する頻度は少なくなる。ただ、感染するとCMV初感染となる可能性が高く、妊娠中ならば母子感染を起こして児が症候性の先天性CMV感染症となる頻度は高くなる。逆に人口全体のCMV抗体保有率が非常に高ければ、再活性化による母子感染の絶対数が増加し、別の型のCMVに曝される頻度も増加するため、妊娠中に再感染を起こす機会も増加する。ただ、多くの母体にとってはCMV抗体陽性の既感染となるため、胎児への感染率は低く、感染しても無症候性感染に終わることが多い。

先天性CMV感染症の発症頻度は0.2%～2.5%と国や地域によって違いがあり、実際に抗体保有率が高いほど、先天性CMV感染症のリスクが高くなるという報告もあるが²⁶⁾、症候性感染となる頻度が一番の問題と考えられる。1977年～2002年の間に札幌市内で出生した新生児11,938名の尿のCMVの培養を行い、先天性CMV感染症の発症率を経時的に見たところ、CMV抗体保有率の低下とともに胎内感染の頻度は年々減少していったが、CMV症候性感染の頻度は逆に増加傾向を示していたとNumazakiらは報告している¹⁾。

先天性CMV感染症の母子感染率から計算すると、全国では毎年3,000人の先天性CMV感染症の児が出生し、そのうち1,000人が症候性感染と

なっているはずだが、ToriiらによるTORCH症候群の実態調査によれば、先天性CMV感染症は2006～2008年の3年間に140例と報告されているため、95%の症例が見逃されていると推測される(表3)²⁷⁾。CDCでは、妊婦の抗体保有率が10%低下すると再感染の機会が減るため、胎内感染率は0.26%低下すると計算しているが²⁸⁾、CMV抗体保有率が70%まで低下してきた日本は、CMVに暴露されるリスクが高い環境下で、CMV未感染妊婦が増えている状態と考えられる。

現在の米国における妊婦CMV抗体保有率は48%だが、先天性CMV感染症の母子感染率は0.86%と日本よりも高く、長期医療を要する児の中ではダウン症候群に次いで頻度の高い疾患として注意勧告が出されている(図3)²⁹⁾。母子感染率が高い

表3 TORCH症候群(子宮内感染症)に関する全国調査 (Torii Y et al 2013²⁷⁾, 一部改変)

先天性CMV感染症	140 (37.7%)
B型肝炎母子感染	78 (21.0%)
C型肝炎母子感染	53 (14.3%)
新生児ヘルペス	38 (10.2%)
先天性梅毒	25 (6.7%)
先天性トキソプラズマ症	16 (4.3%)
先天性パルボウイルスB19感染	11 (3.0%)
先天性風疹症候群	5 (1.3%)
HTLV-1母子感染	3 (0.8%)
HIV母子感染	2 (0.5%)

総計 371 例 (2006年～2008年)

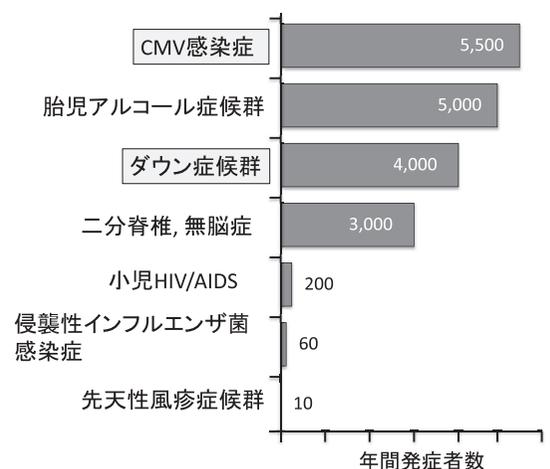


図3 米国において、長期医療を必要とする年間出生児数²⁹⁾

のは、性文化の違いや子どもへのキスなど、生活習慣による影響もあると推測されるが、米国の先天性CMV感染児の75%は再発感染（非初感染）によるものと推定され、再感染／再活性化の重要性について再認識されるようになってきた³⁰⁾。

(7)妊婦のCMV初感染の診断方法

2014年11月に、CMV初感染が疑われる妊婦へのカウンセリングと対応指針について述べた「サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル」が公表された³¹⁾。このマニュアルではCMV IgMに加えて、スクリーニング検査としてCMV IgG avidity（結合活性）が重視されている。感染初期では抗原と結合性の低い、IgG avidityの低い抗体が産生されるが、感染してから時間が経つにつれて結合性の高い抗体、IgG avidityの高い抗体へと変化してゆく。この性質を利用すると、妊娠初期に感染した人（IgG avidityの低い抗体＝初感染）と妊娠前から感染していた人（IgG avidityの高い抗体＝既感染）とを区別することがきる。CMV-IgG avidityの検査は、現在特定の施設でしか調べることができないが、近々保険収載され、コマーシャルレベルでも検査できる予定となっている。なお、CMV IgG avidity低値は3ヶ月以内の感染の目安とされてきたが、感染後 IgG avidity 低値が持続する症例も存在し、感染後18週以上、中には35週に渡って低値が持続している例の報告もある³²⁾。IgG avidityが高ければ既感染に間違いはないが、IgG avidity低値の場合の解釈には注意を要する。

妊娠中のCMV初感染については、CMV-IgGが陽性と陰性の2通りに分けて考える（図4）³¹⁾。妊婦の7割がCMV-IgG抗体陽性だが、そのうちの4-5%がCMV-IgM陽性で初感染が疑われる（全妊婦の3-4%）。ただ、CMV-IgM陽性妊婦のうち7割は初感染ではなく、妊娠前からCMV-IgM高値が長期に渡って持続するpersistent IgMで、残りの3割がIgG avidity低値（≤35-45%）で初感染が強く疑われる（全妊婦の1-1.5%：A）。妊婦の3割がCMV-IgG抗体陰性で、そのう

ち1.5%が妊娠後期に抗体が陽性化するため初感染と確定される（全妊婦の0.5%：B）最終的な妊娠中のCMV初感染はAとBを合わせると、全妊婦の1.5-2.0%がCMV初感染と推測される。

妊娠中にCMV初感染が疑われ、超音波でも異常を認める場合、先天性感染を起こしている率は6割と高くなるが、妊娠中の初感染であっても6割は胎児に感染しない。初感染で胎児に感染しても80%が無症候性で、うち難聴や精神発達をきたす頻度は10-15%で、残りの85-90%はウイルスと共存状態となり正常発達を遂げる。妊婦が既感染で、再感染や再活性化を来した場合には、症候性となる頻度は0.5-1%と低くなる（図5）³¹⁾。

先天性CMV感染症について、「心配であれば羊水穿刺による羊水CMV-DNA検査で先天性感染の有無がほぼ判定できる」とも記載されているが、羊水検査を行う場合には、在胎22週以前では羊水中へのウイルス排泄量が少ないため偽陰性が多いことと、穿刺する際に母体血が混入することで偽陽性と判定される場合があることも伝えておかなければならない。羊水中のCMV定量によって、>1,000copies/mlであれば胎内感染が疑われ、>5,000copies/mlであれば症候性感染のリスクが高くなるとの報告もある。

なお、先天性CMV感染症を発症した胎児への治療としてγグロブリンの投与は有効との報告はあるが³³⁾、CMVの初感染をおこした母体に対して、高力価γグロブリンを4週毎に投与しても予

（サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル，2014³³⁾，一部改変）

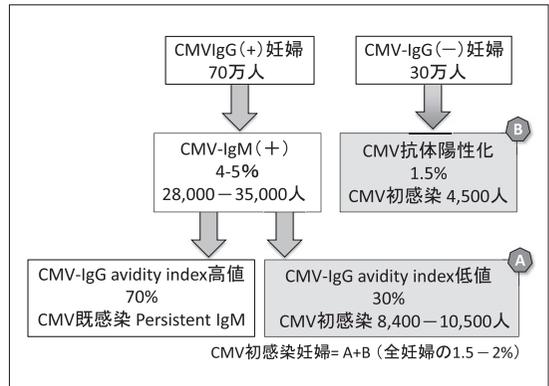


図4 妊娠中のCMV初感染パターン

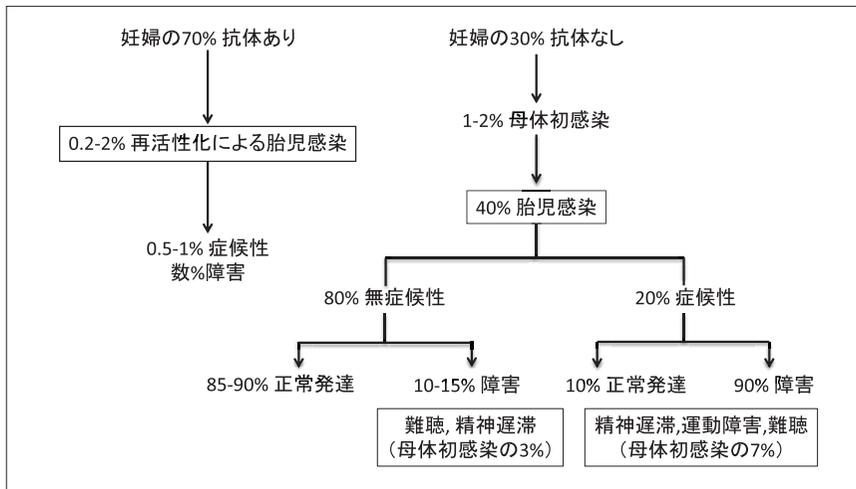


図5 サイトメガロウイルスの母子感染と出生児障害のリスク³³⁾

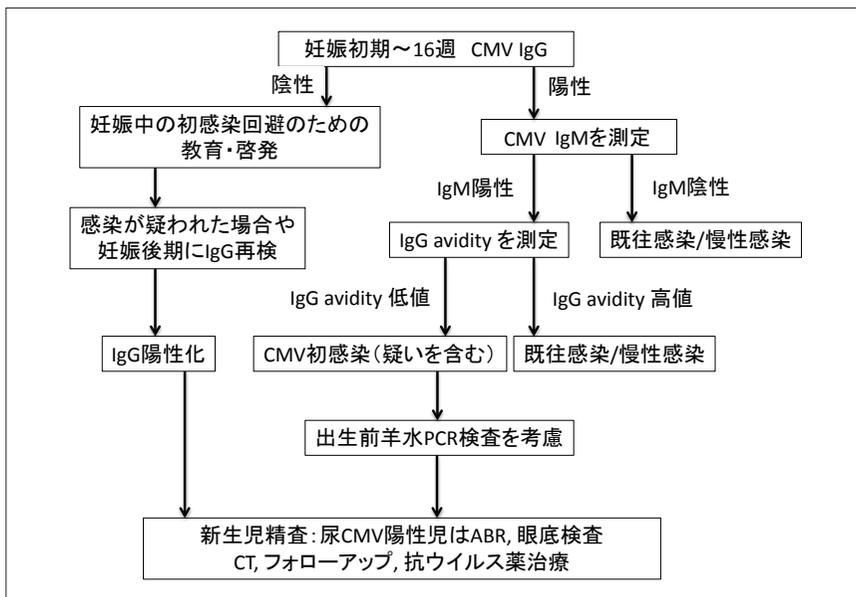


図6 サイトメガロウイルスの妊婦スクリーニング法³³⁾

防投与としては無効で、児への感染率、CMVのウイルス量、臨床像にも差はなかったという報告も出ている³⁴⁾。

(8)妊婦のCMV初感染に関与する環境要因

CMVの感染率は生活環境や職場環境の影響を受けやすい。CMVを多量に排泄する年少児を保育する母親や保育士では、CMV初感染となる率は

年間10-20%に及ぶため、通常の10倍とリスクが非常に高くなる。そのため、CDCでは職業感染を防ぐため、「妊婦は2.5歳以下の児を受け持つことを避けるように」と勧告を出している²⁹⁾。また、CMVに罹患した児を養育する場合、ウイルス排泄開始から1年以内に母親の半数が初感染を起こすという報告もある³⁵⁾。CMVの感染源としては尿と唾液の関与が高いと思われるが、涙、気道分泌

物、精液、血液にも配慮が必要とされる。特に尿や唾液は血液中の100倍から1,000倍のウイルスが含まれているので、啓蒙する時の意識付けとしてこの数値を伝えることは有意義だと思われる。

(9)先天性CMV感染症の予防法

1) CMV初感染のリスクを減らす

—母乳栄養の推奨—

CMV陽性母体の母乳を1ヶ月以上飲むと半数以上の児が感染するが、満期産で出生した場合、母体からCMV抗体が移行している状態で、CMVを含んだ母乳を飲むことになるため、母乳栄養を行うこと自体がウイルスを母体から安全に譲り受けている、生ワクチンを受けるのと同じ状況となる。現在、母乳栄養の減少(母親の早期職場復帰・人工栄養の増加)、産道感染の減少(帝王切開の増加・CMV陰性妊婦の増加)、こどもの間での水平感染の減少(生活環境の改善・少子化)によって出生後にCMV感染を受ける機会が減少している。今後、CMV抗体保有率は欧米並みに低下してゆくことが予想されているが、キスという習慣が少ない日本では、欧米よりもさらに抗体保有率が低下すると思われる。母乳栄養については、様々なメリットがあるが、将来の先天性CMV感染症を減らすという観点からも母乳栄養は推進されるべきだと考えられる。

2)先天性CMV感染症に関する社会的啓蒙の必要性

先に述べたようにTORCH症候群に関する全国調査について、報告数から逆算すると、症候性の先天性CMV感染症の95%は見逃されていることになるが(表3²⁷⁾、「胎児に影響を及ぼす感染症として知っているものは?」という問いを、妊婦343名に対して行ったところ、CMVについては18.8%しか認知されていなかった(図7³⁶⁾)。

先天性CMV感染症を減らすためには、個人レベルでの予防対策も重要であるが、社会的に認知されているか否かも重要と考えられる。1-2回説明を聞いて理解し行動するのと、常識レベルま

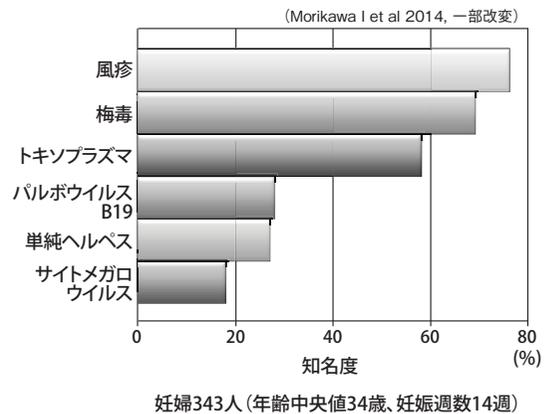


図7 胎児に影響を及ぼす感染症として知っているものは?

で強くインプットされている状態とでは、無意識のうちにも行動に違いが生じると推測される。また、疾患概念が社会的に広く認知されるまでに至れば、職業感染の予防や妊娠前からの感染予防対策にもつながってくるため、医療者だけでなく、マスコミなどの協力も仰ぎながら、啓蒙活動を広く、かつ継続的に反復してゆく必要がある。CMV既感染であっても妊娠中に再感染を起こすリスクもあるため、CMV陰性妊婦に限定するのではなく、妊娠を考えている、もしくは妊娠中は、本人だけでなく周りの人達もCMVについて感染予防を意識し、配慮してもらえよう社会を作ってゆくことが重要と思われる。

3) CMVの感染リスクに関する知識の啓蒙

—子どもの尿と唾液に注意する—

妊娠中にCMVに罹患するパターンとしては、第1子を出生した数年後に第2子を妊娠し、その時に感染することが多い。第1子が保育園や幼稚園に通うようになると、そこでCMVの不顕性感染を受け、子どもが尿や唾液に多量のCMVを排泄しているのに気づかないまま、オムツの処理後の手洗いが不十分であったり、唾液が混入した飲み残しや食べ残しの摂取すると感染してしまう。統計上でも、先天性CMV感染症では同胞がいる割合が非感染児よりも多く、感染児と同胞のCMV遺伝子解析によって、同胞から母親が感染

して先天性CMV感染症に至っている症例が多いことも報告されている。

3歳未満の子どもを持ったCMV陰性の母親に対して、手洗いなどの啓蒙を行ってもCMV抗体陽性化率をさげることはできなかったとの報告もあるが³⁷⁾、感染予防の啓蒙によってCMV陽性化率が0.42%から0.19%に低下したという報告もあり³⁸⁾、CMVに関する啓蒙は重要だと思われる。CMVのリスクを理解し予防法を意識していても、実際の日常生活の中でそれを実行し続けることは、煩雑で困難な場面も多いかもしれない。幸い、CMVは唾液中に多量に存在していても飛沫感染しないとされるほど感染力は弱いため、感染予防意識を持ち続けることでリスクを減らすことは可能と考えられる。

4) CMVの感染リスクに関する知識の啓蒙

—職業感染—

妊娠初期にCMV抗体価を測定すれば初感染を起こすリスクについて知ることはできるが、先天性CMV感染症になっても無症状が多いことや、無症候性感染の遅発性神経障害に対する基本方針や治療法が確立されていないこともあって、現時点では積極的検査を推奨するまでには至っていない。ただ、保育園や小児科など3歳以下の乳幼児と接する機会の多いところで働く場合、職業感染としてCMVに罹患するリスクが高いため、積極的な情報提供は重要と考える。

5) 産婦人科診療ガイドラインやマスメディアを通じての啓蒙

2014年版の産婦人科診療ガイドラインから、「乳幼児の尿や唾液との接触を避ける」「尿や唾液に触れた時の手洗い励行が初感染予防に寄与する可能性がある」と記載されるようになった⁴⁾。これらも踏まえて、CMV感染対策を表4にまとめた。オムツ交換後の手洗い、飲み残しや食べ残しを摂取しない、子どもの口元へのキスを避けること、などの注意が必要と考えられるが、なるべく具体的な事例を提示して伝えた方が印象としては残りや

表4 CMVの母子感染を防ぐために

1)啓蒙	手指衛生は感染予防に重要であることを啓蒙する
2)尿	おむつ交換後、トイレの処理後に手洗いをする
3)唾液	食べ残しや飲み残しを摂取しない スプーン、箸、コップ、歯ブラシ、タオルなどを共用しない 子どもにキスをする時には、口や口周囲を避けて頭にする 子どもの鼻水や涎を拭いた後、おもちゃを触った後に手洗いをする 子どものおしゃぶりを舐めて渡さない
4)涙	啼泣時の涙への接触は避けて、抱きしめてあげる
5)精液	精液による早産の誘発や感染防止を兼ねて、妊娠中はコンドームを使用する
6)血液	妊娠中に輸血する時にはCMV陰性血を使用する
7)職業	保育所など乳幼児と接する場で働いている場合は、2.5歳以上の子どもを担当する

すい。先に述べたように、こうした感染対策をいろいろな形で反復して啓蒙することが重要で、「トーチの会」で作成されたパンフレット (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmvm>) などの資料を配布したり、厚生労働省の補助を受けて開設された「先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構成及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究」のホームページ (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmvm>) などの情報提供も役立つと思われる。

II. 遅発型GBS感染症

(1)遅発型GBS感染症の疫学

GBSは妊婦の10 - 30%が膣および直腸に保菌していると言われているが、GBSの感染症としては生後7日未満で発症する早発型、7日から89日までに発症する遅発型、90日以後に発症する超遅発型に分類される。日本では産婦人科診療ガイドラインに沿って、2008年から妊娠33 - 37週に母体の膣・肛門の培養検査を行うことでGBSの保菌状況を把握し、GBSが陽性となった場合には分娩時に抗生剤が投与されるようになった³⁹⁾。米国では2002年から妊娠35 - 37週にスクリーニングを行い、分娩時の抗生剤投与によって早発型の発症頻度が1.7/1,000人から8割減の0.34 -

0.37/1,000人にまで減少させることができた。一方、遅発型の発症率は0.35/1,000人となっているが、抗生剤の予防投与を行い始めてもその発症率はほぼ横ばいで、分娩時の抗生剤投与では遅発型GBS感染症を予防することはできないことが示されている(図1)。また、分娩時の抗生剤投与が有効と言っても、早発型と遅発型の発症頻度が同じになったに過ぎず、GBS感染症の数は依然として多い。

日本では米国に比べてGBSの発症頻度はもともと少なく、松原は早発型0.10/1,000人、遅発型0.06/1,000人と推定している⁶⁾。1998年から2003年の全国アンケート調査結果では、発症した児の死亡率は早発型14.9%、遅発型11.1%で、ともに10%以上と、海外の報告よりも予後は悪い。これを全国規模の実数に当てはめると、毎年160人の児が侵襲性GBS感染症を発症し、早発型として15人、遅発型として6人、計20人以上の子ども達が命を落としていることになる。

日本のガイドラインでは検体採取時期が33週から37週となっているため米国よりも2週間早く実施可能とされている。GBSは在胎週数が進むにつれて、菌量が急速に増えてくるため、33週で培養を行うと偽陰性となる場合があり、小児科としては35週以降に培養検査を行うことが望まれていたが、2014年の産婦人科診療ガイドラインからは、「米国では35週以降の検体採取が勧められている」という一文が加えられた³⁹⁾。GBSの検査を適切な時期に行い、後述するように検体の採取方法や培養方法にも工夫を加えてGBS検出率を上げられれば、日本でも米国と同じ様に早発型の発症頻度がさらに低下し、遅発型の発症頻度と同じくらいになることが期待される。

では、遅発型GBS感染症に対する予防法はどのようにすればいいのだろうか?一番効果的と思われるのは妊婦に対するGBSワクチンだが、現時点では製品化されていないので、この問いに対するエビデンスのある回答はまだ存在しない。

(2)遅発型GBS感染症の感染経路

遅発型GBS感染症の発症時に母体からもGBSが検出される率は半数以下で、感染源が不明なことが多いとされてきたが、Berardiらがイタリアで行ったprospective studyでは、検体採取部位や培養方法を工夫することで、遅発型発症時の母体のGBS検出率が64%まで上がったと報告している⁴⁰⁾。これによって遅発型の感染源としては、従来から考えられてきたように母体からの水平感染が主たる原因と推測されるが、残る感染源はまだよくわかっていない。

垂直感染も遅発型の一部に関与している可能性もある。例えば、児に伝播する菌量が少ない時には、発症までに1週間以上の時間を要することがあるかもしれないし、垂直感染で保菌状態となった後、免疫のアンバランスによって発症する例もあるかもしれない。分娩時の抗生剤予防投与が行われていなかった頃、新生児の咽頭培養でGBSが陽性になることも時々見受けられたが、経過を観察してゆくと、通常は正常菌叢の発達とともにGBSは自然消退していった。これとは逆に、母体由来の移行抗体が減少するにつれて保菌していた菌量が増加し、遅発型感染症を発症することがあるかもしれない。

母親自身のGBSに対する抗体産生能が低ければ、児への移行抗体が少なくなるため早発型のGBS感染症を発症しやすいが、出生時に移行抗体が充分存在していても、1-2ヶ月を経て移行抗体が低下してきた時点で水平感染を起こして発症に至るというパターンもあるだろうと想定される。これは、遅発型の好発時期が生後30日前後というところにも一致する。

感染源として、母乳もその一つにあげられてきた。母体が無症状であっても母乳培養を行うとGBS陽性となることもあるが、咽頭培養が陽性になれば、授乳によって二次的に乳腺に菌が入る可能性もあるため、どちらが先かを判別することは難しい。Berardiらの報告では、遅発型感染症のうち、乳腺炎が先行してGBS感染症を続発している症例が6%を占めていた⁴⁰⁾。これとは逆

に、GBSによる髄膜炎と母体の乳腺炎の発症がほぼ同時で、児から逆に母親にうつされたと思われる症例も存在する。いずれにせよ、GBSによる乳腺炎が存在すれば、児に移行する菌量も増えるため遅発型感染症を発症するリスクは非常に高くなる。また、感染性の乳腺炎ではMRSAが起炎菌となってブドウ球菌性肺炎を来すこともあるため、培養検査は必須と考えられる。

成人、特に70歳以上の高齢者における侵襲性溶血性連鎖球菌感染症として、GBSは重要な位置を占めている。A群溶血性連鎖球菌のように劇症化することはないが、感染者の8割以上が基礎疾患として糖尿病・肝疾患・悪性腫瘍などを合併し、半数は敗血症として発症してくる。高齢者には限らないが、母親以外の家族であっても、GBSを保菌していれば、家族内感染として新生児へ菌を伝播させて発症に至ることがあると思われる。治療する上で注意すべき点は、成人領域ではペニシリン低感受性株が、既に1%出現するようになってきたことで、将来的には周産期領域でもペニシリン低感受性株、さらにはペニシリン耐性GBSが出現してくるかもしれない。GBSが陽性となった場合、薬剤感受性についても確認しておく必要がある。

母体のGBSの菌量の推移を考えると、分娩中に抗生剤を投与することで出産後のGBS保菌状態が解消されることもあるが、GBSは膣の常在菌であるため完全な除菌は困難なことが多い。抗生剤の影響が切れると再度GBSの菌量は増加するため、退院前に検査を行うと、既にGBS保菌者の手指や気道からGBSが検出されることもある。

NICUのように手洗いや手指消毒に気をつけていても、GBSの水平感染によって敗血症や肺炎がアウトブレイクした報告が散見されることから、GBSの中でも病原性の高い株では、少量の菌の侵入であっても侵襲性感染症を起こしやすいと考えられる。そういう観点から考えてみると、遅発型GBS感染症を発症した母体の肛門や膣分泌物を培養してもGBSが陰性という場合は、菌量が少ないため見かけ上検出できないだけ、というこ

とも多いと推測される。では、GBSの検出率を上げるためにはどのようにしたらよいだろうか？

(3)GBSの細菌検査

GBSは細胞壁外側の莢膜多糖体の違いによって、10種類(I a, I b, II～IX)に分類されているが、血清型によって病原性は大きく異なる。欧米女性の膣培養では病原性の高いI型やIII型の検出頻度が高いのに対して、日本人では、2000年までは病原性の低いVI型やVIII型が検出されることが多かった⁶⁾。海外に比べて国内でのGBS感染症の発症頻度が少ない理由として、菌株の病原性の差やVI型やVIII型を保菌していると他の保菌者に比べて抗体価が高くなることも影響していると考えられてきた。2000年に入ってから、血清型の約半数を占めていたVI型とVIII型が減少し始め、現在では15%まで低下し、代わってI b型、III型、V型が増加し、I型とIII型で菌株の半数を占めるようになってきた⁴⁾。海外でも国内でも発症しやすい血清型はI型～III型と類似しているため、早発型は抗生剤投与によって相殺されるかもしれないが、菌株の変遷によって、今後遅発型の発症頻度は逆に増加してくる可能性もある。

GBSの培養については、検体の採取方法や培養方法によって検出率が変わってくるため、できればより検出率の高い方法で検査を行うことが望ましい⁴²⁾。検体の採取としては、1本の綿棒で膣入口部の検体を採取後、同綿棒もしくはもう1本の綿棒を用いて肛門内あるいは、肛門周囲を擦過して検体を採取するが、尿培養や肛門内の培養(肛門内に綿棒を挿入して検体を採取)を実施すると、GBSの培養率を上げることができる。2014年の産婦人科診療ガイドラインでも「肛門内部からの検体採取に関しては次回改訂時には推奨レベルBとなる可能性がある」と追記されたが、後述するように、温水洗浄便座の普及率を考えると、肛門内部からの検体採取は必須になってくると考えられる。なおGBSについては増菌培養を併用すると、検出率がさらに5-10%近く上昇するが、最近では、real-time PCR法によって検査時間を1.5時

間まで短縮でき、培養法よりも検出率が7.8%上昇したという報告もある⁴³⁾。

(4)遅発型 GBS 感染症の症状

早発型 GBS 感染症の多くは生後 24 - 48 時間以内に、敗血症(38%)、肺炎(34%)、髄膜炎(12%)として発症し、死亡率 16%、後遺症 6.6%とされているのに対して、遅発型では、敗血症(44%)、髄膜炎(41%)、肺炎(3.3%)で発症し、死亡率 17%、後遺症 22%と後遺症を残す頻度が高くなる⁴⁴⁾。

早発型では、分娩時に GBS が気道に引き込まれやすいため肺炎が多くなるのに対して、遅発型では鼻咽腔で繁殖した GBS が血流に入り(菌血症、敗血症)脈絡叢から髄腔に侵入する(髄膜炎)、もしくは副鼻腔を介して髄腔に侵入(髄膜炎)するなど、感染様式が異なるため、発症形態も異なってくる。遅発型の他の病型としては、中耳炎、関節炎、骨髄炎、結膜炎、副鼻腔炎、蜂窩織炎、壊死性筋膜炎などを起こすこともある。

(5)温水洗浄便座の普及による影響

温水洗浄便座の普及率は年々高くなり、内閣府消費動向調査によれば、平成 22 年には一般家庭での普及率も 70% を越えた。温水洗浄によってトイレットペーパーの使用量は減少し、木材資源の消費減にはプラスとなっているが、使用回数や適正な圧など利用上注意すべき情報については説明書にも記載されていない。

Ogino らによれば、帯下の増加を主訴として来院した女性 268 名の子宮頸管腔分泌物を培養し、温水洗浄便座の未使用者と習慣的使用者とを比較したところ、正常菌叢であるデーデルライン桿菌が未使用者では 91% 検出されたのに対して、習慣的使用者では 57% と減少し、病的菌叢と考えられる腸内細菌が検出された症例のうち、92% が習慣的使用者だったと報告している⁴⁵⁾。女性の場合、頻回に外陰部の温水洗浄を行うと腔の乳酸菌が減って細菌性陰症が増え、腸内細菌の検出頻度が増加するだけでなく、泌尿器科からも再発性膀胱炎を誘発するという報告も出ている⁴⁶⁾。この中

で、「排便後に紙で拭かずに直接洗浄する症例や排尿後に外尿道口を洗浄する症例では、再発性膀胱炎の頻度が高い」ので、メーカーは広く使用者に PR する必要があると警告を発している。また、家庭で温水洗浄便座を使用する場合は、公共施設よりも使用回数が少ないため、洗浄水への細菌の混入が 3 倍に増加していたとの報告もある⁴⁷⁾。この理由として、温水の貯水槽で貯留時間が長くなると、水道水中の塩素が揮発するため菌が繁殖しやすくなると想定している。

池崎らは、20 年間行ってきた膣・肛門培養結果について詳細な報告をしているが、膣培養は陰性で肛門からの培養のみ GBS が検出される頻度が 22.1% (1989 年 - 2000 年) から 40.8% (2001 年 - 2008 年) まで増加しており、その理由として温水洗浄便座普及の影響と類推している⁴¹⁾。実際の温水洗浄便座の使用率については検討されていないため、この推論については憶測の域を出ないが、細菌性陰症の頻度、膣の菌叢、GBS の血清型の推移、GBS 陽性部位の変遷には、温水洗浄便座が関与している可能性はある。

臀部や外陰部の洗浄が行われて 2 - 3 時間以内に培養検査を受ければ、デーデルライン桿菌も GBS も wash out されて見かけ上陰性となってしまふと思われるため、GBS のスクリーニング検査を行う時、正確な菌叢を把握するためには、「朝から温水洗浄便座は使用しないでください」と前もって伝えておく必要があると思われる。肛門からの培養のみ GBS が陽性となっている症例が増えていることから見ても、GBS をスクリーニングする場合、肛門内の培養を行う必要性はより高くなっていると思われる。

一方、Asakura らは、1293 名の妊婦について温水洗浄便座の使用群と非使用群と比較したところ、細菌性陰症や早産率に差は認められなかったと報告し⁴⁸⁾、温水便座工業会と日本衛生設備機器工業会のホームページである「トイレナビ」でも、その内容について紹介されている。いずれにせよ、頻回使用を避けるなど不適切な使用に関する啓蒙はほとんど行われていないため、早急に安全

性に関する検証を行い、女性が温水洗浄便座を使用する場合の注意事項について、正しい知識を広めてゆく必要があると思われる。

女性が使用する時の注意事項として、

- 1) 排便：排便時には紙で拭いてから温水で洗浄することが望ましい(腸内細菌が膣や尿道に侵入する可能性がある)
- 2) 排尿：排尿のみの時には原則として温水洗浄を行わない(膣の細菌叢を乱さないようにする)
- 3) 部位：外尿道口には温水が当たらないようにする(膀胱や膣に汚染した温水が入る可能性がある)
- 4) 水圧：水流を高圧で使用しない(膀胱や膣に汚染した温水が入るのを避ける)
- 5) 回数：トイレを使用する度に温水洗浄を行うことは避け、適正な使用回数(2-3回/日まで等)に留める
- 6) 合併症：不適正な使用によって、帯下の増加、細菌性膣症、切迫早産、再発性膀胱炎をおこす可能性もあるので十分な注意を払う

以上、6項目について提言したい。「細菌性膣症やGBS保菌について説明されると、帯下や保菌を気にして温水洗浄を頻回に繰り返す人もいる」と思われるので、トイレの適切な使用方法について、誤解しないように、きちんと啓蒙してゆく必要があると思われる。実際には「温水洗浄は何回までならば安全か?」ということについては検証されていないが、オムツかぶれで頻回に臀部洗浄を行うと皮脂や正常菌叢が除去され、かえって皮膚が荒れるという経験を踏まえると、2-3回/日までの洗浄が妥当なラインだと考えた。

温水洗浄とGBS感染症の関連性について直接検討した報告はないが、便中にGBSを保菌状態で保持していると、反復性膀胱炎の起炎菌がGBSとなることもあり得る。噴射される水流(吐水)の角度や強さは各メーカーによって異なるが、水流が後方から前方に流れてくれば、便中に存在しているGBSが温水によって飛散し膣に定着する可能性も秘めている。臀部を洗浄するだけでなく、

外陰部への影響を最小限に留めるための工夫や女性用バージョンを設定するなど、温水洗浄便座の各メーカーにはさらなる改善を求めたい。

(6)遅発型GBS感染症を予防するためには

遅発型GBS感染症を予防するには、GBSに対するワクチンが最も有効と考えられるが、現時点ではまだ実用化されるまでには至っていない。では、どのようにすればよいか? 感染症を発症するか否かについては、GBSの菌株の病原性と菌量、母体からのGBS移行抗体の量が最も大きな因子と思われるが、他には、児の免疫力、正常菌叢が確立しているか否か、母乳栄養か否か、児を取り巻く環境などによっても変わると思われる。特に、病原性の高いI~III型を保菌している場合は特に注意が必要と思われるが、GBSの型判定については保険収載されておらず、コスト的な問題もあり一般的には検査されていない。以下、私見を交えて、遅発型GBS感染症予防対策について述べることにする。

1)分娩時の抗生剤投与の効果

出生時には菌の伝播量も多く、正常菌叢もまだ存在せず、免疫力も充分とは言えない状況のため、病状も急速に悪化しやすい。このような時期に発症する早発型とは異なり、遅発型発症時には母体の免疫状態も回復し、産道でGBSが再増殖するといっても分娩時に比べれば保菌している菌量は少ないため検出率も低い。分娩時の抗生剤投与によって遅発型の発症頻度を抑制することはできないが⁴⁾、発症がより遅く、より軽症化したとの報告もある⁴⁰⁾。

2)在胎週数による罹患率の差を認識する

週数を3群に分けたデータによれば、遅発型を発症した1/3は早産児で、GBS発症率については成熟児0.24/1,000live births に対して、在胎34-36週(late preterm)では0.5/1,000live births、在胎34週未満(early preterm)では3.8/1,000 live birthsと在胎週数が早いほど発症率が

増加し、成熟児と比べると早産児での発症率のOdds比16.3と報告している。平均発症日は成熟児29.8日に対して、早産児では41.4日と遅くなっている⁴⁰⁾。

早産児で遅発型を発症する場合、その半数が入院中の感染となっていたが、発症時期が遅くなっている理由として、NICUの入院によって母子分離されることで、母児の接触する機会がより遅くなり、成熟児に比べると接触する頻度や時間も少ないことが影響しているのかもしれない。GBSについては、病院感染だけでなく、GBSを保菌している母体からの水平感染も考慮して、手指衛生などに配慮しておく必要があると思われる。

3) トイレ使用後の手洗いの啓蒙

GBSの保菌状態になっていれば、肛門にも菌が存在し、尿路感染症までには至ってなくても、尿中にもGBSが存在することも多い。トイレで用を足した後は、トイレットペーパーで拭くことになるが、トイレットペーパーの線維成分の隙間は広く、液状成分の場合、見た目では液が染みていなくても、20枚重ねでも手に菌が付着するという報告もある。温水洗浄便座が普及するようになったため、これを使用すると菌量は希釈された形になるが、手には菌が付着していると認識しておいた方がよい。

以上より、GBSに対するワクチンがない現在では、トイレで用を足した後に、しっかりと流水で手洗いをするのが、遅発型GBS感染症に対する一番の予防策と考えられる。妊娠中の検査でGBS陰性という結果が出ると安全と思いつま、見かけ上GBSが偽陰性となることもあるため、遅発型感染症を来しやすい出産後3ヶ月までは、自分自身がGBSの保菌者であると想定して、「トイレに行った後はしっかり手洗いをする」と意識付けすることが最善の策だと思われる。

まとめ

(1)先天性CMV感染症や遅発型GBS感染症を撲滅するためには、ワクチンが最も効果的と考えら

れるが、ワクチンのない現在、感染予防に対する社会的啓蒙が唯一の手段と考えられる。

- (2)CMVについては、妊娠中のみならず妊娠2ヶ月前の感染でも胎児に感染することがあるため、妊娠中や妊娠を考慮している場合は、普段から乳幼児の尿や唾液に気をつけなければならない。特に、同朋から感染するリスクは高いため、おむつ交換後の手洗い、飲み残しや食べ残しを摂取しない、頬へのキスを避けるなど具体的な予防策(表4)を情報として母親に伝えておくことが望ましい。
- (3)分娩時の抗生剤投与によって、垂直感染による早発型GBS感染症を防ぐことは可能となったが、分娩1週以後の水平感染によって発症する遅発型GBS感染症(細菌性髄膜炎や敗血症)を予防することはできない。この事実を母親に伝えると同時に、理論上トイレ使用後の手洗いの励行は感染予防に有用と考えられるので、手洗いの重要性に関する啓蒙が必要と思われる。
- (4)温水洗浄便座の普及率が高くなってきたが、頻回に外陰部の温水洗浄を行うことで反復性膀胱炎や細菌性陰症を誘発することがあるため、妊婦健診で情報提供を行うことが望ましい。

(2014年6月28日に行われた愛知県保険医協会リプロダクティブヘルス部臨床懇談会の内容をまとめていただきました。なお、この講演会は中日新聞(2014.8.14)でも報道されました。編集部)

参考文献

- 1) Numazaki K and Fujikawa T. Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. BMC Infectious Diseases 2004 ; 4 : 22.
- 2) Koyano S, Inoue N, Oka A, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper : feasibility and outcomes from a multicentre study. BMJ Open. 2011 ; 1(1) : 1-9.
- 3) CQ609 サイトメガロウイルス (CMV) 感染ハイリスク妊娠については? 産婦人科診療ガイドライン産科編2014 編集・

- 監修 日本産婦人科学会 杏林舎 2014 : 318-321
- 4) Verani JR1, McGee L, Schrag SJ MMWR Recomm Rep. 2010 ; 59(RR-10) : 1-36. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010
 - 5) Jordan HT1, Farley MM ,Craig A et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease : a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 ; 27 : 1057-64
 - 6) 松原康策 : 早発型・遅発型B群溶連菌感染症の特徴と水平感染予防法の考察. *日本小児誌* 2010 ; 114 : 1681-1691
 - 7) 小杉 伊三夫 ヘルペスウイルス (HHV1-8) のウイルス学 3. サイトメガロウイルス (CMV) ウイルス 2010 ; 60(2) : 209-220.
 - 8) Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBWI and premature infants. *Pediatrics* 2013 ; 131 : e1937-45.
 - 9) Feldman BI, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Pregestational, periconceptual, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection : prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 ; 205 : 342.e1- 6
 - 10) Tsutsui Y, Kosugi I, Kawasaki H. Neuropathogenesis of cytomegalovirus infection : Indication of the mechanisms using mouse models. *Rev Med Virol* 2005 ; 15 : 327-345.
 - 11) 筒井祥博. 個体の発生と脳形成におけるサイトメガロウイルス感受性. *日本周産期・新生児誌* 2006 ; 42 : 724-732
 - 12) Li L, Kosugi I, Han GP et al. Induction of cytomegalovirus-infected labyrinthitis in newborn mice by lipopolysaccharide : a model for hearing loss in congenital CMV infection. *Lab Invest.* 2008 ; 88 : 722-30
 - 13) Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF et al. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther.* 2013 ; 33 : 203-14.
 - 14) Raniga SI, Desai PD, Parikh H. Ultrasonographic soft markers of aneuploidy in second trimester : are we lost? *MedGenMed.* 2006 ; 8 : 9
 - 15) Lorenzoni F1, Lunardi S, Liunbruno A et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014 ; 27 : 1589-93
 - 16) Syridou GI, Spanakis N, Konstantinidou A et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death : association with pathological findings. *J Med Virol.* 2008 ; 80 : 1776-82
 - 17) Grosse SD1, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss : a quantitative assessment. *J Clin Virol* 2008 ; 41 : 57-62
 - 18) Iwasaki S, Yamashita M, Maeda M, et al. : Audiological outcome of infants with congenital cytomegalovirus infection in prospective study. *Audiol Neurotol* 12 : 31-36, 2007.
 - 19) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *Infect Dis* 2007 ; 195 : 782-788.
 - 20) 岩崎聡, 古館佐起子, 西尾信哉 一側性難聴児における先天性サイトメガロウイルス感染症の関与. *Oto l Jpn* 2013 ; 23 : 848-853.
 - 21) Morton CC, Nance WE : Newborn hearing screening - a silent revolution. *N Engl J Med* 354 : 2151-2164, 2006.
 - 22) Boppana SB1, Fowler KB, Pass RF, et al. Congenital cytomegalovirus infection : association between virus burden in infancy and hearing loss. 2005 ; 146 : 817-23.
 - 23) Forner G, Abate D, Mengoli C et al High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis.* 2014 ; Nov 11 [Epub ahead of print]
 - 24) Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L et al. Congenital cytomegalovirus infection : current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 ; 16 : 919-35.
 - 25) 東寛, 高梨美乃子, 神前昌敏他. 1996年から2009年の間における妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の推移について. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2012 ; 46 : 1273-1279.
 - 26) Manicklal SI, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "Silent" Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013 ; 26 : 86-102.
 - 27) Torii Y, Kimura H, Ito Y, et al Clinicoepidemiologic status of mother-to-child infections : a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 ; 32 : 699-701
 - 28) Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007 ; 17 : 253-76
 - 29) CDC. Cytomegalovirus (CMV) and congenital CMV infection. [http : //www.cdc.gov/cmV/index.html](http://www.cdc.gov/cmV/index.html) congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014 ; 370 : 1316-26
 - 30) Wang C, Zhang X, Bialek S et al. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis.* 2011 ; 52 : e11-3
 - 31) サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル. 母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究班 (平成25年度~27年度) [http : //www.med.kobe-u.ac.jp/cmV/pdf/pnf3.pdf](http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmV/pdf/pnf3.pdf)
 - 32) Lumley S, Patel M, Griffiths PD. The combination of specific IgM antibodies and IgG antibodies of low avidity does not always indicate primary infection with cytomegalovirus. *J*

- Med Virol 2014 ; 86 : 834-7
- 33) 山田 秀人, 森實 真由美, 松田 秀雄 他. 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法 産婦人科治療 2010 ; 100 : 211-219
- 34) Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent
- 35) Adler SP, Finney JW, Manganello AM et al. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. J Pediatr. 2004 ; 145 : 485-91
- 36) Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S et al Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. Congenit Anom (Kyoto) 2014 Feb ; 54(1) : 35-40
- 37) Adler SP, Finney JW, Manganello AM, et al Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. J Pediatr 2004 ; 145 : 485-91
- 38) Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. J Clin Virol. 2009 ; 46 Suppl 4 : S49-53
- 39) CQ603 B群溶血性レンサ球菌 (GBS) 保菌診断と取り扱いは? 産婦人科診療ガイドライン産科編2014 編集・監修 日本産婦人科学会 杏林舎 2014 : 295-297
- 40) Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, et al. Group B Streptococcus late-onset disease : 2003-2010. Pediatrics 2013 ; 131 : e361-8.
- 41) 池崎幸司, 高橋嘉人, 水本真帆他. 妊婦のGBSスクリーニング検査における菌分離状況 臨床と微生物 2011 ; 38 : 467-472
- 42) 菊田香織, 大井理恵, 田中智子他. 妊婦のGBSスクリーニング検査についての検討 日本周産期・新生児医学会誌 2013 ; 49 : 244-247
- 43) 五十嵐優子, 三橋直樹. 妊娠後期例を対象としたreal-time PCR法によるB群溶血性レンサ球菌の検出と莢膜型別判定 周産期感染症予防を目的として. 順天堂医学 2012 ; 58 : 218-223
- 44) 大石智洋 B群溶連菌(GBS). 周産期医学 2011 ; 41 : 365-368
- 45) Ogino M, Iino K, Minoura S. Habitual use of warm-water cleaning toilets is related to the aggravation of vaginal microflora. J Obstet Gynaecol Res. 2010 ; 36 : 1071-1074
- 46) 公平昭男. 再発性膀胱炎と温水洗浄便座の使用法との関連についての検討. 泌尿器外科 2009 ; 22 : 1217-1222
- 47) 片野秀樹, 横山久美, 武井泰 他. 温水洗浄便座の局部洗浄水および洗浄後臀部における細菌汚染調査産業医科大学雑誌 2014 ; 36 : 135-139
- 48) Asakura K, Nakano M, Yamada M et al. Effect of bidet toilet use on preterm birth and vaginal flora in pregnant women. Obstet Gynecol. 2013 ; 121 : 1187-94