

性器ヘルペス合併妊娠と 尖圭コンジローマ合併妊娠の 管理・予防対策

はじめに

性器ヘルペスと尖圭コンジローマはともにウイルス性の感染症で、感染症のなかでも重要な位置づけにある。年齢分布は両者とも女性では20～30代にピークがあり、生殖年齢に重なり妊娠に合併することもまれではない。性器ヘルペスも尖圭コンジローマも主な病変は分娩時の産道となる外陰・膣・子宮頸部であり、母子感染の対策としては分娩時の産道感染にいかに対処するかが主眼となる。両感染症とも母子感染のリスク因子として産道のウイルス量や母体からの移行抗体の量に関連し、産道感染を避けるべく帝王切開分娩を選択するか否かの基準の設定が临床上重要になる。

しかし、性器ヘルペスの原因となる単純ヘルペスウイルスと尖圭コンジローマの原因となるヒト乳頭腫ウイルスは、ウイルス学的には異なる性格を有する。母体の臨床症状だけでなく、母体の免疫反応などの感染病理学もまったく異なるので、母子感染予防対策は当然異なる。

母子感染による児への主なる影響は性器ヘルペスでは新生児ヘルペスであり、尖圭コンジローマは若年性再発性呼吸器乳頭腫症である。本稿では性器ヘルペスと尖圭コンジローマの母子感染の管理とその予防対策について筆者の臨床経験を参考にして述べたい。

性器ヘルペス合併妊娠

性器ヘルペスは、女性の性感染症のなかで性器クラミジア感染症に次ぐ重要なウイルス性の感染症であり、しばしば妊娠に合併する。原因となる単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus：HSV）は性器に感染すると知覚神経を経て、知覚神経節に潜伏感染し再活性化により再発をくり返す独特な感染病態を有する。HSVには抗原的に一部異なる1型（HSV-1）と2型（HSV-2）があり、性器には両方とも感染するので感染病理学的には複雑である。母体が性器ヘルペスに罹患したときの児の影響には胎内感染、産道感染と分娩後の水平感染による新生児ヘルペスの発症があるが、胎内感染はきわめて頻度が低く、性器ヘルペス合併妊婦の管理は産道感染と水平感染による新生児ヘルペスの発症予防が主眼となる。

疫学

2017年に行われた調査では、わが国の年間の女性性器ヘルペス患者は約4.2万人と推定されている¹⁾。年齢的には20～30代に多い。HSVの型の分布をみると1971～2000年に筆者が診察した女性性器ヘルペス603例ではHSV-1が41%、HSV-2が59%で、諸外国に比べてHSV-1の比率が高い²⁾。とくに初発性器ヘルペスはHSV-1が58%、HSV-2が42%とHSV-1のほうが多く、このことがわが国の新生児ヘルペスはHSV-1の感染によるほうが多いことと関係

していると思われる。

一方、新生児ヘルペスの年間発症数は、1978～1987年では26.5例であったが³⁾、2006～2008年には約13例、対10万出生では2.6となった⁴⁾。20年前に比べ約半減しているが、その背景として新生児ヘルペスに対する認知度が高まり性器ヘルペス合併妊娠に対して産科医が早めに帝王切開分娩を行って産道感染を防ぐようになったこと、出生数が減少したこと、さらには近年一般人口におけるHSV感染者が減少していることなどが考えられる。世界的に新生児ヘルペスの頻度を対10万出生で見ると、英国1.6、オランダ3.2、これに対し米国では5～33とはるかに多い。全世界の平均では10とされているので、わが国は新生児ヘルペスの発症頻度は低いほうに属する⁵⁾。

新生児ヘルペスの原因となるHSVの型は、わが国の1978～1987年の調査では、HSV-1：HSV-2=2：1でHSV-1が優位であった。一方、当時米国では逆に1：2でHSV-2が優位であったが、この違いはわが国の女性性器ヘルペスの初感染がHSV-1が優位であったことによるとと思われる。しかし米国の女性性器ヘルペスにおけるHSV-1の割合の上昇に伴い、最近では新生児ヘルペスのHSV-1の比率が増えている。わが国の最近の調査ではHSV-1：HSV-2=1：1と、ほぼ同じ割合となっている⁴⁾。

感染病理

性的接触により性器の皮膚や粘膜に初感染したHSVは、局所で増殖し間もなく知覚神経を上行して脊髄後根の知覚神経節である仙髄神経節に至る。ここで増殖すると同時に潜伏感染する。増殖したHSVは再び知覚神経を下行し性器粘膜にて増殖し病変を形成する(初感染)。潜伏感染しているHSVは後に何らかの刺激により再活性化し感染性のウイルスが産生され知覚神経を下行して再び性器に出現するが、病変を

形成(再発)することもあればないことも多い。潜伏感染したHSV-DNAは一生排除されることなく時々再活性化をくり返すという自然史をたどる。初感染後に再発する頻度は、筆者のデータでは1年以内の再発率は、HSV-2に感染した場合はほぼ90%であるが、HSV-1に感染した場合は25%と低く2年目以降は再発の頻度は減少するがこの傾向は続いた。このようなHSV-2の性質が反映され、再発性器ヘルペスの85%はHSV-2によるものであった。性器に初感染した部位はごく局所的であったが、知覚神経を上行して到達した仙髄神経節での増殖の結果、再活性化によりヘルペス性病変が出現する部位は第2～4仙骨神経の支配領域となり、外陰だけでなく殿部・肛門・子宮頸管からも広くHSVが排出される。HSVの再活性化によるHSVの排出は頻繁に起きていることが最近わかってきたが、多くの場合、発症は抑えられている⁶⁾。

分類

性器ヘルペスは以下のように分類される。まず発症のパターンにより初発と再発に分ける。初発とは初めて発症した場合であり、再発とはすでに1回以上の発症を経験している場合である。さらに初発は、初診時の抗体の有無により、初感染と非初感染に分ける。初感染はHSVに対する抗体のない人が初めて感染し発症した場合を、非初感染はHSVに対する抗体を有している人が初めて発症した場合をいう。後者は2つの場合が考えられる。一つは、HSVに感染していたがすぐには発症せずHSVの増殖をくり返し時を経て初めて発症した場合と、もう一つは口唇ヘルペス(HSV-1)など性器以外の単純ヘルペスウイルスの罹患歴のある場合である。初感染と非初感染の鑑別は、初診時の抗体の有無によって分類されるが、この際、抗体を通常用いられているHSV抗体(IgG抗体)の有無

表1 性器ヘルペスの分類

| 臨床分類 | 感染 HSV | HSV 抗体 | 感染病理学的分類① | 型特異抗体 | | 感染病理学的分類② |
|------|--------|--------|------------|-------|-------|-------------------------|
| | | | | HSV-1 | HSV-2 | |
| 初発 | HSV-1 | — | HSV-1 初感染 | — | — | HSV-1 初感染 |
| | HSV-2 | — | HSV-2 初感染 | — | — | HSV-2 初感染 |
| | HSV-1 | + | HSV-1 非初感染 | + | — | HSV-1 再発 ^{b)} |
| | | | | — | + | HSV-1 NPF ^{a)} |
| | HSV-2 | + | HSV-2 非初感染 | + | — | HSV-2 NPF ^{a)} |
| | | | | — | + | HSV-2 再発 ^{b)} |
| 再発 | HSV-1 | + | HSV-1 再発 | + | — | HSV-1 再発 |
| | HSV-2 | + | HSV-2 再発 | + | + | HSV-2 再発 |
| | | | | — | + | |

注：分類①と分類②の違い

分類②では非初感染例について、感染した HSV の型と発症時に検出された抗体の型の組み合わせにより感染病理学的な違いを考慮に入れている点が分類①と異なる。

a) 感染した HSV の型と違う HSV の型の抗体を有している場合

外国ではこのタイプを non-primary first episode (NPF) とよんでいる。適当な日本語訳がない。たとえば幼少時に口唇ヘルペス (HSV-1 の感染による) に罹り HSV-1 抗体を有している人が、思春期に性行為により HSV-2 に感染した場合をいう。逆に、すでに HSV-2 抗体を有している人が次に HSV-1 に感染することはありうるが、きわめてまれである。

b) 感染した HSV の型と同じ型の抗体を有している場合

感染したときは発症せず、時を経て初めて発症したと考えて、すでに感染していた HSV が臨床的に初めて発症したのだから再発であるとして、初めて発症したにもかかわらず再発に分類されている⁷⁾。

解説：

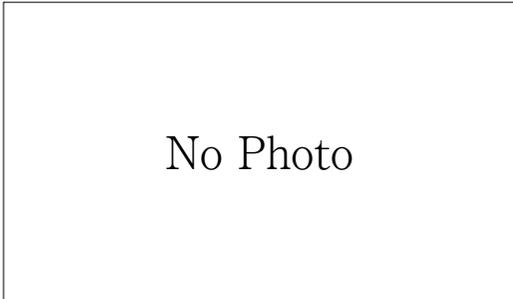
筆者の分類では b) の場合は、初めての発症なので初発に入れており、再発は臨床的に再発をくり返す例のみに限っている。ところが外国では、b) のように初発でも同じ型の抗体を有していれば、「初めての再発」と考え再発に分類している点に違いがある。筆者は外国でいわれている初めての再発は、一般的にいわれる再発とされている再発とは質的に異なっていると考えている。その点を示唆する文献として臨床症状をみると、この分類による再発は臨床的には初感染と区別できない例が多いという報告がある⁸⁾。臨床症状からは初感染にみえるのに対応は再発に準ずるとするなど、母子感染の管理からすると混乱を生じている。この点、筆者の分類のほうがシンプルでわりやすく実際的と考えている。外国のガイドライン⁹⁾などを読む場合はこの違いを知らないと混乱することがあるので解説した。

で分類する方法と、抗体を型特異抗体 (HSV-1 抗体, HSV-2 抗体) を用いて感染病理学的に詳細に分類する方法がある。前者の方法によると感染した HSV の型と発症時に保有する抗体の有無により表1の分類①のようになる。後者の方法によると型別に HSV-1 抗体と HSV-2 抗体に分けて検出することにより感染した HSV の型も考慮して分類②のようになり、やや複雑である。

臨床像

■ 初発

感染の機会があってから平均 4~6 日の潜伏期を経て、比較的突然に発症する。その症状は、大小陰唇や会陰に浅い潰瘍性、時に水疱性病変が多発し強い疼痛を伴う (写真1)¹⁰⁾。鼠径リンパ節の腫脹圧痛はほぼ必発であり、発熱や全身倦怠感などの全身症状を伴うことが多い。初発には感染して間もなく平均 4~6 日 (2~21 日) の潜伏期を経て発症する場合と、すでに数か月



No Photo

写真 1 HSV-1 による初発性器ヘルペス
(川名尚, 川名敬, 2016¹⁰⁾)

以上前に不顕性感染していた HSV が再活性化され症状が出現する場合がある。筆者は前者を初感染初発、後者を非初感染初発とよんでいる。両者の IgM 抗体と IgG 抗体の推移を **図 1** に示した。初感染初発は発症から数日間は IgG 抗体、IgM 抗体は陰性であり、7~10 病日に IgM 抗体次いで IgG 抗体が出現する。これに対し非初感染初発は発症時に高い IgG 抗体を有し IgM 抗体は陰性のことが多いので前者と鑑別できる。筆者の経験した初発のうち 20~40% が非初感染初発であった。一般的に初感染初発のほうが症状が強い。初発の場合、治癒するまでの期間は無治療では 2~3 週間であるが抗ウイルス薬を使用すれば 7~10 日と短縮される。

■ 再発

くり返し同じ部位あるいは時には別の部位に発症する例である。その頻度は月に 1 回程度から年に 2~3 回とばらつきがある。初発に比べると一般に再発の症状は軽く、病変も 1~数個の水疱や浅い潰瘍で 5~6 日で自然治癒するが抗ウイルス薬を用いるとより早く治癒する (**写真 2**)。再発性器ヘルペスの既往のある女性では妊娠すると再発しやすい。初発や再発の臨床症状は妊婦と非妊婦で変わらないとされている¹¹⁾。

診断

■ 臨床的診断

性器ヘルペスの患者は、外陰の疼痛や掻痒感や違和感を主訴として受診することが多い。外陰の一般的な病変は、水疱か浅い潰瘍である。典型的な初発の例は外陰に両側性に多発する浅い潰瘍や水疱である。しかしこのような例は半数以下で、片側性のもの、病変の数が少ないもの、深い潰瘍などの非典型的な例も少なからずある。再発の典型例は集簇性の小水疱や数個の浅い潰瘍性病変であるが、赤い病変や線状の浅い潰瘍など非典型的なものも多い¹²⁾。いずれにしてもこれらは外傷や接触性皮膚炎、梅毒、真菌感染などともよく似た所見なので、肉眼所見では正確な診断は困難である。そこで、多くのガイドラインが勧めるように確定診断には臨床検査が必須である¹³⁾。

■ 臨床検査

臨床検査には病原診断と血清診断がある。病原診断は病変から直接 HSV や HSV 関連抗原を検出するので診断を確定できるため、病変が存在する場合は第一選択である。血清診断は病変が治りかけていたり病変はないが性器ヘルペスが疑わしい場合に行う。HSV の型により母体や新生児の臨床経過が異なることもあるので感染した HSV の型を決めておくことが望ましい。

■ 病原診断

病原診断にはいくつかの検査法があるがその長所と短所を **表 2** に示した。HSV の分離培養が gold standard ではあるが時間と費用がかかり日常臨床には不都合である。保険で採用されているのは、病変から採取した細胞中の HSV 抗原を蛍光抗体法 (型判別も可能) により証明するか、病変の擦過物から HSV 抗原を酵素抗体法で検出する方法である。前者は感度が低い点が問題である。後者は前者に比べはるかに感

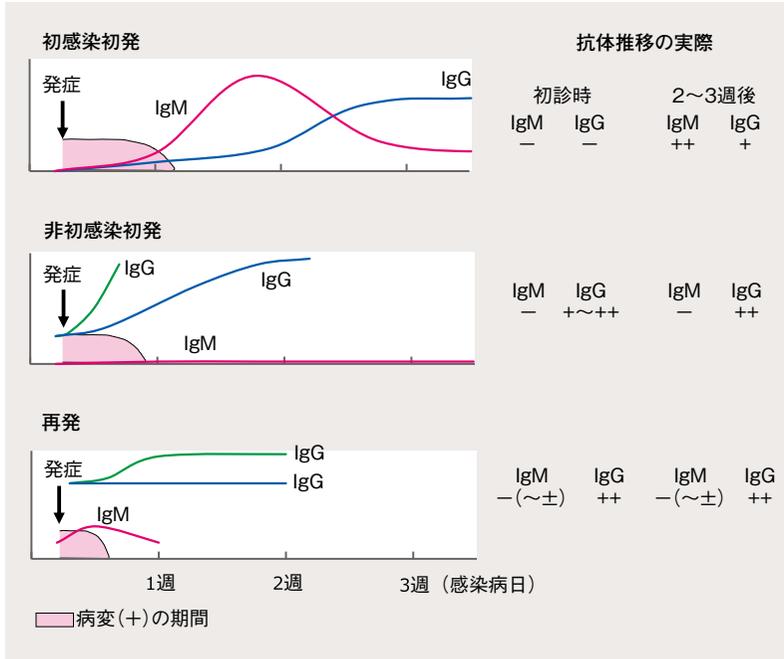


図 1 病型分類と免疫グロブリンクラス別 HSV 抗体推移の典型的パターン

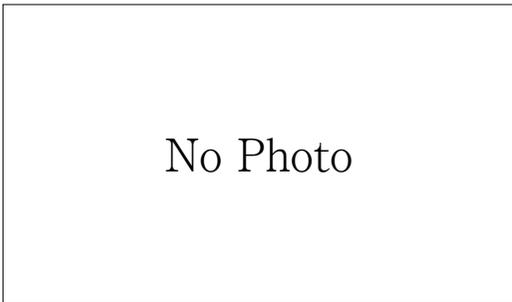


写真 2 HSV-2 による再発性器ヘルペス (川名尚, 川名敬, 2016¹⁰⁾)

度がよく、しかも外来診療中に 15 分程度で検査できるので便利ではあるが、小さい病変では感度が今一つ良くない点、HSV の型が判別できない点、子宮頸管の検査が可能か否か不明の点などの欠点がある。この点、核酸増幅法である LAMP 法¹⁴⁾や PCR 法は感度も特異度もよく、型の判別ができるうえに子宮頸管にも用いられる。検体の保存や搬送も容易なので理想的な検査法である。外国では培養法に代わって

gold standard になりつつある。わが国では現在開発中で、いずれは日常臨床で用いることができるようになることを期待している。

血清診断

はっきりした病変がみられないが主訴や臨床経過から性器ヘルペスを疑う場合、血清診断を試みる。抗体検出法には種々あるが EIA 法がよい。EIA 法は免疫グロブリンクラス別抗体検出法と HSV の型別抗体を検出する方法があり、いずれも保険適用がある。

① HSV に対する免疫グロブリンクラス別抗体 (IgM 抗体, IgG 抗体) 検出法

性器ヘルペスの感染パターンには初感染初発、非初感染初発、再発の 3 つのタイプがあり、それぞれ IgM 分画の HSV 抗体 (IgM 抗体と略)、IgG 分画の HSV 抗体 (IgG 抗体と略) の出現のパターンが異なるので、これらのパターンを熟知していないと血清診断に混乱が生じる。

図 1 にそれぞれのタイプにみられる典型的

表2 病原診断の種類と長所・短所

| | 分離培養法 | 抗原検出法 | | 核酸増幅法 | |
|---------|--------|-------|----------------|--------|--------|
| | | 蛍光抗体法 | イムノクロマト法 | LAMP 法 | PCR 法 |
| 感度 | 高 | 低 | 中 | 超高 | 超高 |
| 特異度 | 高 | 高 | 高 | 高 | 高 |
| 型識別 | 可 | 可 | 不可 | 可 | 可 |
| 結果が出るまで | 1～5 日間 | 2 時間 | 15 分 (外来で可) | 2 時間 | 約 3 時間 |
| 子宮頸部の検査 | 可 | 不可 | 不明 | 可 | 可 |
| 費用 | 高 | 安 | 中 | 高 (?) | 高 (?) |
| 保険適用 | 不可 | 可 | 可 | 未定 | 未定 |

な IgM 抗体, IgG 抗体の動きを示した。通常ウイルス感染の血清診断は 1～2 週間をおいて 2 回抗体 (ペア血清) を測定し, 2 回目の抗体の有意上昇をもって診断することになるが, 1～2 週間かかることになる。その点, IgM 抗体は初感染では感染初期に出現し, 7～10 病日ではほぼ 100% に高い抗体が検出されるので, 1 回の採血でも高い IgM 抗体が検出された場合は性器ヘルペスの可能性が高い。ただ注意しなければならないことは, IgM 抗体は初感染初発では陽性になるが, 非初感染初発では陰性になることが多い点である。一方, IgG 抗体はペア血清を用いて有意上昇をもって性器ヘルペスと診断する。1 回の検査では判断できない。この際注意しなければならないことは, 1 回の IgG 抗体検査で陽性となった場合それだけで性器ヘルペスと診断できない点である。その理由は一般人口の約 50% は HSV に感染していて IgG 抗体を有しているからである。また, 再発の場合, IgG 抗体のペア血清を用いても抗体の上昇がないことも多く, 診断には役立たない。時に低い IgM 抗体が検出されることはあるが診断的意義は低い。以上のように血清診断の臨床的価値は低く, 病原診断が第一選択である。

② 型特異抗体の検出

HSV-1 と HSV-2 の抗原の多くは交差する

が, HSV 表面の glycoprotein G (gG) 抗原だけは HSV-1 と HSV-2 で異なることからこれらの抗原 (gG-1, gG-2) を用いて抗体を検出することにより, 患者が HSV-1 に感染しているか HSV-2 に感染しているか, あるいは両者に感染しているかの区別が可能になった。本法を用いれば感染している HSV の型を決めることができる。性器にくり返して原因不明の病変が出現する患者がもし HSV-2 抗体を有していれば, 性器ヘルペスの可能性が高い。ただ現在のキットで検出できるのは IgG 分画の抗体なので感染初期には検出されないこともあるのでくり返し検査する必要がある。以上の 2 種類の抗体測定法は保険適用があるのでその適用と限界を知っておくことが望ましい¹⁵⁾。

まとめると, 妊婦で性器ヘルペスを疑う場合, 病変があればまず病原診断を行い, 単純ヘルペスウイルス感染であることを確定する。そして血清診断により初感染か非初感染かを決定する。病原診断か血清診断により HSV の型を知るようにする。以上の検査結果を考慮して性器ヘルペスの感染病態を表 1 を参考にして決定し, 経膈分娩による新生児ヘルペス発症のリスクを推察し分娩様式の選択の参考にする。

新生児ヘルペス

新生児ヘルペスの90%以上は母子感染によると考えられ、その感染経路は胎内感染が5%、分娩時の産道感染が85%、出生後の水平感染が10%といわれている¹⁶⁾。

胎内感染

新生児ヘルペスの感染経路の5%を占めるといわれている胎内感染について、わが国では症例がごくまれであるため記載はあまりされていない。米国ではその頻度は30万出生に対し1例というごくまれであるとされている。新生児ヘルペス胎内感染児の診断は出生時に①皮疹、②中枢神経症状（小頭症、脳内石灰化など）、③眼症状（小眼症、脈絡網膜炎など）の3主徴を有することが診断根拠になっていた¹⁷⁾。

しかし2011年 Marquezらは、1963~2009年間の文献的研究から一定の基準を決めて64例のHSV子宮内感染児について細かく検討したところ、3主徴を有する児は3分の1で、残りの3分の2はさまざまな先天異常を呈していたと報告している¹⁸⁾。64例の67%は中枢神経症状を、30%は臓器（肝、副腎、肺など）の感染病巣を有していたとしている。HSVの型は、HSV-2が78%と優位であった。母体が妊娠中にHSV感染の症状を呈したのは36%で、その感染部位として性器ヘルペスだけでなく、口腔ヘルペスもあげられている。胎内感染の原因となった母体のHSV感染は、初感染が多いが再発でも起きているとしている。HSV胎内感染児を出生した母体の64%が、HSV感染の既往や妊娠中の感染がなかったとしている。実は既に新生児ヘルペスを出生した母体の70%は妊娠中や既往のHSV感染がなかったと報告されており、感染病理学的な視点からは新生児ヘルペス発症の機作に共通するところがあるのかもしれない¹⁹⁾。胎内感染の感染ルートは、経胎盤

No Photo

写真3 HSV-2胎内感染例（全身型）

（渡辺徹ほか、1985²³⁾）

感染と上行性感染が考えられる。性器ヘルペスや口腔ヘルペスの初感染ではウイルス血症が起ることが知られているので経胎盤感染は起こりうると考えられる^{20,21)}。最近、妊娠中HSV-1初感染の歯肉口内炎を発症した母体から新生児ヘルペス児を出生した7例が報告されている²²⁾。

筆者らが経験したごくまれなHSV胎内感染例を供覧する²³⁾。母体は、妊娠中HSV感染を疑わせる症状はまったくなかった。妊娠29週で胎児仮死のため帝王切開分娩したが出生直後に児は死亡した。児は発育不全や奇形はないが腹部が膨隆し（写真3）、出血斑がみられた。剖検では肝腫大と淡黄色の壊死巣が肝、副腎、肺にみられた。この病巣よりHSV-2を分離した。新生児ヘルペスの病型としては全身型であった。HSV抗原は羊膜に広く検出されたが、絨毛組織にないことから感染経路は上行性感染が考えられた。

胎内感染のリスク因子は不明であるが幸い頻度はごくまれであり、実際には最も多い産道感染の予防が管理の中心となる。

新生児ヘルペスの病型分類

新生児ヘルペスは臨床症状により全身型、中枢神経型、表在型に分類される。その分布はそれぞれ25%、30%、45%とされている。これらの病型の症状、発症時期、予後は表3のように報告されている²⁴⁾。死亡率は全身型が最も悪く

表3 新生児ヘルペスの病型と予後

| 予後 | 分類 | | |
|----------|-------------------------|------------|------------------|
| | 全身型 | 中枢神経型 | 表在型 |
| 症状 | 敗血症様 黄疸 DIC 肺炎 | けいれん 発熱 | 皮疹 結膜炎 角膜炎 |
| 発症時期 | 5～11日 | 2～4週 | 5～11日 |
| 水疱存在 (%) | 20 | 50 | 100 |
| 死亡率 (%) | 29 | 4 | 0 |
| 発達障害 (%) | 13 | 70 | 0 |

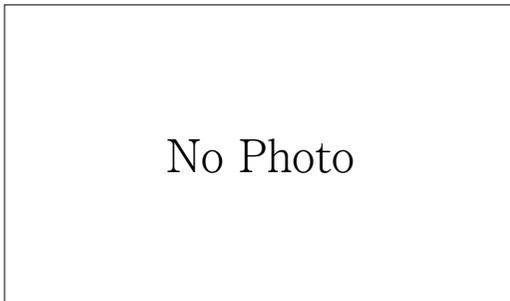
(Malm G. 2009²⁴⁾)

写真4 新生児ヘルペス皮疹（表在型）

(伊藤圭子. 1983²⁵⁾)

約30%、中枢神経型は4%、表在型は0%である。発達障害は中枢神経型に多く、特にHSV-2による場合に多い。

■ 診断

初発症状は、発熱、哺乳力低下など非特異的な症状であるが、次第にそれぞれの病型に特徴的な症状が出現してくる。皮疹（写真4）が出現すれば新生児ヘルペスの疑いが強い²⁵⁾。しかし表在型を除いて皮疹が出現するのは40%程度といわれているので診断が遅れることも多い。性器ヘルペスや歯肉口内炎に感染している、あるいはその疑いのある母体から出生し、新生児ヘルペスの疑いある児では、出生後24～48時間ごろに、眼、口、鼻咽腔、直腸、皮疹（存在すれば）などから綿棒で採取した擦過検体

表4 新生児ヘルペス発症の母体のリスク因子

| リスク因子 | 内容 | OR |
|-------------|---------------|------|
| 産道からのウイルス分離 | 陽性 対 陰性 | 346 |
| 感染病態 | 初発 対 非初発 | 59.3 |
| 感染 HSV の型 | HSV-1 対 HSV-2 | 34.8 |
| 子宮頸管分離 | 陽性 対 陰性 | 15.4 |

(Brown ZA, et al. 2003²⁶⁾)

と血液を核酸増幅法（PCR法、LAMP法）や分離培養法でHSVを検出して確定診断する。臍帯血による血清診断は母体からの移行抗体もあり難しい。

■ 治療

早期治療が重要なので、新生児ヘルペスの疑いがあれば、とりあえず速やかにアシクロビル（30～60 mg/kg/日）の点滴投与を行い、検査結果をみて継続するか否かを決める。

■ 新生児ヘルペス発症のリスク因子

分娩時母体が性器ヘルペスを合併し経膈分娩を行った場合、産道感染により新生児ヘルペスを発症するリスクに関連する因子は、産道におけるHSVの存在とその量と、母体から移行した中和抗体の2つである。臨床的な立場から、新生児ヘルペス発症の母体のリスク因子をBrownらは表4のようにオッズ比（OR）としてまとめている²⁶⁾。分娩時産道からのHSV分離陽性例は陰性例に比べるとOR 346と非常に高い。次に母体の性器ヘルペスが初発の場合とそうでない場合を比べたところ、初発のORが59.3と高い。この点をさらに、母体の感染病態と新生児ヘルペスの発症頻度との関連をみると（表5）、初感染初発では80%、非初感染初発（HSV-1抗体陽性の母体がHSV-2に感染した場合）では33%といずれも高率である。後者がやや低いのは、HSV-1抗体がHSV-2を部分的ではあるが中和できることによると考えられて

表 5 母体の性器ヘルペスの感染病態と新生児ヘルペスの発症率

| 母体感染病態 | 例数 | 新生児ヘルペス発症 | % |
|--------|----|-----------|-----|
| 初感染 | 5 | 4 | 80 |
| NPF* | 12 | 4 | 33 |
| 再活性化 | 80 | 2 | 2.5 |

(Brown ZA, et al. 2003²⁶⁾)

*表 1 の解説を参照。

いる。これに対し、再活性化（再発）では新生児ヘルペスの発症はわずか2.5%と低くなっている。これは、母体が感染しているHSVの型と同型のHSV抗体が児に移行しているため、たとえ感染したとしても同型のHSVなので暴露されたHSVを中和するために新生児の発症が抑制されたためと考えられている。

次にHSVの型の関連ではHSV-1感染例のほうがHSV-2感染例よりもリスクが高い。この理由は不明とされている。

次に子宮頸管分離陽性例のリスクが高い。分娩第1期では数時間も胎児は子宮頸部に強く密着するので、子宮頸部にHSVが感染していれば容易に感染が成立することは想像に難くない。前述のように母体の性器ヘルペスが初感染の場合にリスクが高いがその理由として、移行抗体がないことに加えて子宮頸管からの分離陽性率が再発に比べてはるかに高いことがあげられる。筆者のデータでは、初発では子宮頸管からのHSV分離が65%陽性であったのに対し、再発ではわずか8.3%であった。

性器ヘルペス合併妊婦の管理は、以上のような新生児ヘルペス発症のリスク因子の存在を検討することが大切で、もしリスクが高ければ経膈分娩を避けて帝王切開分娩が勧められる。

性器ヘルペス合併妊娠自験例²⁷⁾

筆者が38年間に経験した性器ヘルペス合併妊娠75例を表6にまとめた。75例のうち初感染初発が21例、再発・非初感染初発が54例で

ある。HSVの型は、初感染初発ではHSV-1が10例、HSV-2が11例であったが、再発・非初感染初発43例（80%）がHSV-2であった。このうち初感染3例に母子感染が成立した。

■ 妊娠初期

妊娠11週までの初感染9例のうち1例が流産した。流産物よりHSV-2が分離された。この例は抗ウイルス薬が市販されるより前の例である。残る8例は正常な児を出産した。流産率は11%でとくに多くはなかった。再発例10例はすべて正常な児を出産した。

■ 妊娠中期以降

妊娠12～40週間に性器ヘルペスを発症した初感染11例、再発・非初感染初発計52例を経験したが胎内感染例は1例もなく、後述する管理方式により分娩したが新生児ヘルペスの発症は1例もなかった。なお、前述した胎内感染例は他院の例であるが母体にHSV感染はなかったが、妊娠29週に胎児仮死のため帝王切開を行ったもの間もなく死亡し剖検にて胎内感染の判明した1例を追加した²³⁾。

■ 産褥期

産褥期に性器ヘルペスを発症した4例のうち1例に新生児ヘルペスを発症した。この例は妊娠経過は正常で、40週2日で2,298gの女児を正常分娩したが、産褥2日目に外陰痛があり潰瘍性病変が出現し、この病変部と子宮頸管からHSV-2を分離した。同日新生児の口腔からもHSV-2を分離した。児にはアシクロビル30mg/kg/日の治療を行い退院した。生後84日目に発熱とけいれんが出現し、脳のCTに出血巣がみられ、髄液からHSV-2が検出されヘルペス脳炎と診断された（写真5²⁸⁾。感染時期は出生時の産道感染か出生後の水平感染のどちらかと考えている。出生後の水平感染の感染源は

表 6 性器ヘルペス合併妊婦の臨床型と診断時期

| 妊娠週数 | 初感染初発 | | | 再発・非初感染初発 | | | 合計 |
|---------|-------|--------|----|-----------|-------|----|----|
| | HSV-1 | HSV-2 | 計 | HSV-1 | HSV-2 | 計 | |
| ～11 週 | 4 | 5 (1) | 9 | 2 | 8 | 10 | 19 |
| 12～27 週 | 3 | 2 | 5 | 5 | 17 | 22 | 27 |
| 28 週～ | 3 | 3 (1) | 6 | 3 | 16 | 19 | 25 |
| 産褥 | 0 | 1 (1) | 1 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 計 | 10 | 11 (3) | 21 | 11 | 43 | 54 | 75 |

() は HSV-2 母子感染例.

母体が多いとされている。

以上をまとめると、妊娠中に臨床的に性器ヘルペスを合併した症例は、後述する管理方式にしたがって出産したが新生児ヘルペスを発症した例はなく、児に奇形や発育異常もなかった。しかし、胎内感染の例と出生後の水平感染の例は妊娠経過中には HSV 感染を示唆する臨床症状はまったくなく、母子感染予防対策ができなかった。胎内感染した例はいずれも HSV-2 で、初感染例であった。今後このような症例の早期発見をどのようにするかが重要な課題である。

性器ヘルペス合併妊婦の管理

発症時

まず外陰の病変が性器ヘルペスであることを病原診断あるいは血清診断により確定するとともに感染した HSV の型を決める。感染部位が外陰だけか子宮頸管も含まれるのかを検査する。同時に表 1 のように感染病理学的分類を抗体（型特異抗体あるいは HSV 抗体）を測定して決める。予定日が近い場合は、経膈分娩による新生児ヘルペス発症のリスクを推定し、分娩様式について当該妊婦と相談する。通常の妊婦健診のように超音波診断による胎児診断などを行う。治療はアシクロビルまたはバラシクロビルの経口投与により非妊婦と同様に行う（表 7）。アシクロビルまたはそのプロドラッグであるバラシクロビルは、公式には妊娠中の使用

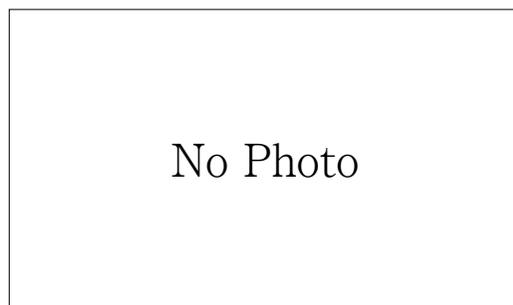


写真 5 母体性器ヘルペスと新生児ヘルペス中枢神経型

(小澤安文ほか, 2001²⁸⁾)

は認められていないが、母体、胎児にとって安全と考えられている²⁹⁾。ただし、妊娠初期で抗ウイルス薬投与が必要な場合、妊娠初期のアシクロビル全身投与が胎児の胃壁破裂の頻度を上昇させるという報告³⁰⁾があるので、筆者は全身投与を避け 5%アシクロビル軟膏の局所投与を用いている。

妊娠中

妊娠中の HSV の初感染による胎児への影響であるが、Brown らは、妊娠中に HSV 抗体が陰性から陽性に変化した初感染 94 例について対照の非感染例と流産、早産、死産、胎児発育等について比較したところ、有意差はなく、HSV の初感染は胎児への影響はなかったと報告している³¹⁾。したがって、HSV 感染に特化した胎児の診察項目はないと考えている。母体に

表7 妊娠中の性器ヘルペスの治療

| | | |
|------------|-----|--|
| 妊娠初期 | | 5%アシクロビル軟膏，局所塗布 |
| 妊娠中～ 末期 | 初発 | アシクロビル 1,000 mg 分5，5～10日間，経口 または バラシクロビル 1,000 mg 分2，5～10日間，経口 |
| | 重症例 | アシクロビル 5 mg/kg 1回，1日3回，5～7日間，点滴静注 |
| | 再発 | アシクロビル 1,000 mg 分5，5日間，経口 バラシクロビル 1,000 mg 分2，5日間，経口 |

については通常の妊婦健診に加えて，とくに妊娠末期には，性器ヘルペスの再発や再発の前兆の有無や症状の程度や持続期間などを聴取する。

母体から移行する中和抗体の存在を知るべく，妊娠36週以降に母体のHSV中和抗体（非補体要求性）を測定している。胎児は補体価が低いのであえて非補体要求性中和抗体を測定するようにしている。同時にこの抗体がIgG抗体であることをEIA法で確認している。

分娩様式の選択（表8）

妊娠10か月に入ったら母体の感染病態を考慮して，経膈分娩を行った場合の新生児ヘルペス発症のリスクを話して分娩様式についてよく相談しておく。性器ヘルペス合併妊娠の至適な分娩の時期は，通常の妊娠と同じであるので陣痛発来（陣発）を待つことになる。

陣発時の当科での分娩様式の選択について述べる。陣発時に外陰にヘルペス性病変があれば帝王切開を行う。外陰病変が治癒していても初発では発症より1か月以内，再発では発症より1週間以内はやはり帝王切開を行う。性器ヘルペス発症後，初発では1か月以上，再発では1週間以上経ていて外陰病変がなければ経膈分娩を行う。初感染の場合，発症後1か月以内は帝王切開分娩を選択する根拠としては，産道にHSV量が発症時は $10^6/0.2\text{ mL}$ と非常に高いことが報告されていること³²⁾や，初感染性器ヘルペス合併妊婦の産道からのHSV分離期間は多

表8 性器ヘルペスの合併妊娠の管理—分娩様式の選択

- ① 分娩時に外陰病変あり 帝王切開
- ② 分娩時に外陰病変なし
 - a. 初発
 - 発症より1か月以内：帝王切開
 - 発症より1か月以上：経膈分娩
 - b. 再発または非初感染初発
 - 発症より1週間以内：帝王切開
 - 発症より1週間以上：経膈分娩

くは2週間以内であるがまれに1か月近く続く例があること，一方，母体から移行するIgG抗体は発症時（分娩時）は陰性であるが筆者の研究では図2に示すように徐々に増加し，質・量ともに十分成熟した中和抗体が産生されるようになるには約1か月かかることなどを考慮すると，発症後1か月以内はHSVの母子感染のリスク因子が低くないと考えたからである。なお，英国のガイドラインでは初感染例では当科での1か月の代わりに6週間を採用している³³⁾。初発性器ヘルペスは初感染と非初感染に分けられ，新生児ヘルペスの発症のリスクは前者の方が高いといわれているので，母体の感染病態を初感染と非初感染に分けて管理方針をそれぞれ決めるという考え方はあるが，実際は英国でも米国でも初感染と非初感染の区別はせず“初発”と一括し，扱いとしては初感染と同様にして帝王切開分娩を勧めている。筆者も初発性器ヘルペスを初感染・非初感染にあえて分けずに初発

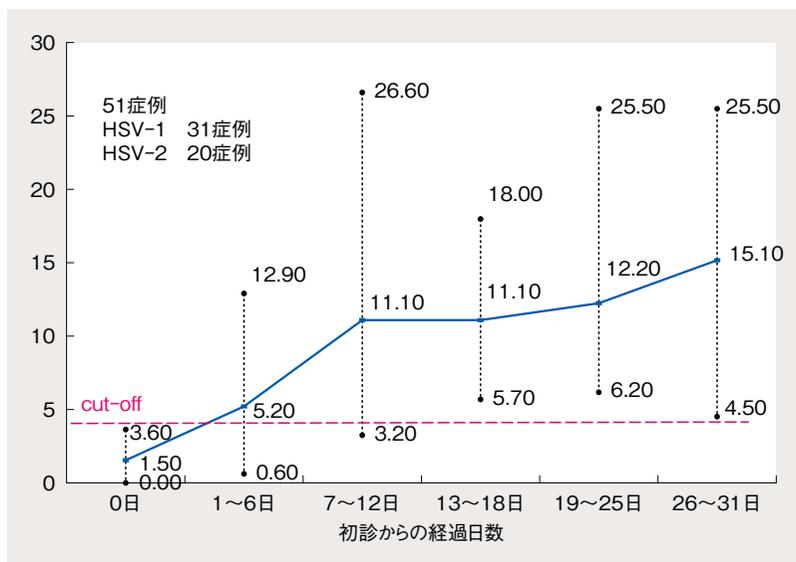


図2 初感染症例のHSV-IgG抗体の推移

としているのは、臨床的には初発と再発の2つに分けたほうがシンプルでより実際的でわかりやすいからである。ただ非初感染初発で、感染したHSVの型と同じ型のHSV中和抗体を十分有している場合は、ヘルペス病変が消失しHSVの分離かHSV-DNAが陰性ならば、再発に準じてよいと考えている。

再発例では母体は通常高いIgG中和抗体を有していることと、HSVの量は発症時 $10^2/0.2$ mLと少ないうえに再発後HSVの排出は平均4日間であるという報告があることから³²⁾、再発性器ヘルペス合併妊婦に対するこの管理方式は妥当と考えている。

再発性器ヘルペスに罹患している妊婦が、もし分娩時に再発していた場合の分娩様式についてはいろいろな考えがある。オランダでは経膈分娩を選択しているが新生児ヘルペスの増加はないとしている³⁴⁾。英国では再発性器ヘルペス合併妊婦の場合、基本的には経膈分娩を勧めている。実際は産婦に経膈分娩しても新生児ヘルペスの発症頻度は0~3%と低いことを説明するとともに、帝王切開分娩に伴うリスクなどを

説明し最終的には産婦に決めてもらうとしている³³⁾。筆者は、再発病変が現に存在するとき、発症から1週以内はHSVがまだ排泄されている可能性があり経膈分娩を避けて帝王切開分娩を選択することになっている。リスクは低いがもし全身型や中枢神経型のような重症新生児ヘルペスの発症を考えると、少しでも感染の可能性があれば経膈分娩を避けたいからである。米国でも再発ヘルペスの場合、外陰に病変があれば筆者と同じ考えで帝王切開分娩を行っている⁹⁾。

分娩後の管理として出生後24~48時間に、新生児の目、鼻、口、耳、肛門、性器より検体を採取し、PCR法やLAMP法によるHSV-DNAの検出かHSVの分離を行うことにより産道感染の有無と、臍帯血のIgG抗体、IgM抗体を測定し、胎内感染の有無も判断するようにしている。新生児は7日以上は入院管理として新生児ヘルペスの早期発見に努める。幸いこのような管理方法を行って来ている性器ヘルペス合併妊婦から新生児ヘルペス児を発症した例はない。

この管理方法はアシクロビルなどの有効な抗

ウイルス薬が開発される前に作成したものである³⁵⁾。性器ヘルペスは抗ウイルス薬を使用することにより治癒までの期間が著しく短縮されるので、初発の場合でも病変が治癒しウイルス分離が陰性ならば必ずしも帝王切開の選択期間を発症より1か月以内にこだわる必要はなくてもよいかもしれない。ただし、筆者は性器ヘルペス初感染患者にアシクロビル投与により治療したところ、IgG抗体など液性抗体の産生が抑制されることを経験している³⁶⁾。Yeagerによれば新生児ヘルペスの予後に中和抗体の高低が関係するとの報告³⁷⁾もあるので抗ウイルス薬投与による性器ヘルペス合併妊娠の管理については慎重な臨床研究が必要であろう。また、再発例についても中和抗体が十分あって抗ウイルス薬を投与して治癒を促進し、ウイルス分離が陰性となり中和抗体が十分あれば一週間にこだわる必要もないであろう。いずれにせよ、抗ウイルス薬使用による管理方式は今後の課題である。最近では、核酸増幅法によるHSV-DNA迅速検出法(LAMP法)が開発されたので筆者らは後述するような管理法を行っている。

破水時の管理

性器ヘルペス合併妊娠のため帝王切開分娩を行う際、破水後4時間以内に行わなければ有効性が低いとされていたが、現在は時間にとらわれず帝王切開により可及的に早く娩出させ児の治療を行うことが勧められている⁹⁾。前期破水の場合は妊娠週数により管理が異なる。児が未熟であり出生後の発育に問題があるような妊娠週数の場合は、母体に抗ウイルス薬を投与して治療を続け児の成熟を待つ選択肢がある。母体に病変があり破水した場合、胎児が十分成熟していればなるべく早く帝王切開が勧められる。

“再発”性器ヘルペス合併妊婦の管理と抑制療法

妊娠中性器ヘルペスを再発した例や妊娠前から再発性器ヘルペスのある妊婦の管理法として、妊娠36週から分娩までアシクロビルやバラシクロビルを毎日服用して再発を抑制する方法(再発抑制療法)が案出され米国などでは行われている⁹⁾。この管理法が開発された背景についてみると、米国のガイドラインでは、外陰に病変があれば帝王切開分娩を選択し、なければ経膈分娩を選択することになっている⁹⁾。そこで、前述の再発抑制療法を妊娠末期に行えば、再発を抑えられるので帝王切開分娩が避けられ、同時に新生児ヘルペスの発症も抑えられる可能性もあるであろうとの考えが提案された。再発性器ヘルペスを有する妊婦はいつ再発するかがわからないので、再発が完全に抑えられれば経膈分娩が保証されるので妊婦や医師にとって好都合となり広く行われるようになった。この方法で管理した妊娠の予後についてのメタアナリシスの報告がされた³⁸⁾。この療法を行うことにより分娩時の再発は減ったので帝王切開分娩は減少したが新生児ヘルペスを減少させたという証拠はなく、また新生児の長期の副作用に関する検討も十分でないとしている。また本療法を行った母体から8例の新生児ヘルペスが出生したという報告³⁹⁾もあり、抗ウイルス薬投与による抑制療法は必ずしも完璧ではないだけでなく、本療法を行っていてもHSVが性器に排泄することのあることも判明した。Brownらによれば前述のように再発性器ヘルペス合併妊婦が分娩時再発していて経膈分娩を行っても、新生児ヘルペスを発症する頻度は2%以下といわれている²⁶⁾。また再発性器ヘルペスのある妊婦が分娩時に再発する可能性は約1%との報告⁴⁰⁾があるので、単純に計算すれば新生児ヘルペス発症の可能性は0.02%とかなり

低い。再発性器ヘルペスを有する妊婦から生まれる1例の新生児ヘルペスを救うために多くの妊婦が本療法を行うことになれば費用対効果に問題があるし、ACV耐性HSVの出現に拍車をかける可能性もあろうなど多くの問題点が指摘されており、本療法に慎重な専門家もいる⁴¹⁾。

以上のような理由から筆者は性器ヘルペス合併妊婦や性器ヘルペス既往妊婦に一律に本療法を行うことに抵抗感をもたざるをえない。ただ、再発性器ヘルペスを有する妊婦のうちで、母子感染のリスクが比較的高いと筆者らが想像している次のような場合、たとえば①母体の中和抗体値が低く妊娠末期に子宮頸管からHSVが分離される例、②妊娠10か月に入っても頻繁に再発をくり返す例、③HSV-1による再発例、④帝王切開分娩を絶対的に拒否する妊婦や再発を恐れて精神的に不安定になっている妊婦などでは、抑制療法が果たせる役割もあるかもしれない。いずれにしても性器ヘルペス合併妊娠の大部分を占める再発性器ヘルペス合併妊婦とは、分娩様式や抑制療法についてあらかじめ十分相談し、分娩様式の選択について決めておく必要がある。

分娩様式選択の新しい試み

性器ヘルペス合併妊娠において、新生児ヘルペス発症の予防として分娩様式を帝王切開分娩か経膈分娩かを選択する際の最も大きい問題は、分娩が始まったときに産道にHSVが存在するかしないかである。とくに陣痛発来時、外陰に何らかの病変があるとき、その病変がヘルペス性か否かを判断する必要に迫られる。Gardellaらは、再発性器ヘルペスに罹患している妊婦が分娩時に外陰に病変を呈したときに、現在は肉眼の判断ですべて帝王切開分娩を行っているが、後方視的にその結果を評価したところ、分娩時の外陰病変を肉眼的にHSV感染と診断したもののうち正しいのは46%でしか

なかったという⁴²⁾。将来このような場合、簡易迅速診断法が開発されて正しく迅速に簡単にHSV感染の有無を診断し、正しい分娩様式を選択できるようにしたいとの希望も述べている。実は、すでにHSV-DNAを検出できるPCR法が技術的には確立されているが、結果を得るまでに時間がかかり実際のでないとして述べている⁴³⁾。

性器ヘルペス合併妊婦が陣痛を発生して入院したときに、HSVの存在の有無を決める検査法に求められることは、①迅速に結果がわかること、②感度と特異度が非常に良いこと、③ベッドサイドで簡単にできることである。これらを満足する新しい核酸増幅法としてLAMP法(loop-mediated isothermal amplification)が開発された¹⁴⁾。この方法は比較的簡単な装置で核酸増幅ができ、結果も2時間足らずで出せる。感度・特異度も非常に良く培養法と遜色ないしHSVの型も判定できる。外陰だけでなく子宮頸管にも用いることができるので、無症候のHSV排出も診断できるので妊婦管理には適している。

当教室では、あらかじめ妊娠10か月に入ったら妊婦の非補体要求性中和抗体を測定し、移行抗体の存在を確認しておくようにしている。性器ヘルペス合併妊婦が陣痛を発生して入院したときに外陰と子宮頸管から検体を採取しLAMP法をすぐに行う。もしどちらかが陽性であれば帝王切開分娩を選択する。陰性であれば経膈分娩を行うようにしている。この際、移行抗体が十分あれば母子感染のリスクはかなり低いと考えている。まだ症例数が少ないので確定的なことはいえないが少なくとも今までは良好な結果を得ている。

今後の課題

性器ヘルペス合併妊娠の管理方法は、前述のようにほぼ確立したと考えている。しかし、新

生児ヘルペスの発症予防という広い立場からみると最も大きな課題は、新生児ヘルペスの児を出生した母体の約70%は妊娠中の性器ヘルペスの発症や妊娠前の性器ヘルペスの既往もなく、また夫にヘルペスウイルス感染もないということ¹⁹⁾性器ヘルペス合併妊婦の管理だけでは新生児ヘルペスの約70%は防げないことになる点である。おそらくこれらの例は、母体のHSVの無症候性感染が原因と考えられる。Brownによれば妊娠中にHSVに感染したものの64%は無症候であったとしている³¹⁾。しかし実際にそのような妊婦の発見はきわめて難しい。何らかの対応策を考える必要がある。考えられる対策の一つとしては、妊娠末期に妊婦が性器ヘルペスに罹患しないようにすることであろう。そのためにはカップルのHSV抗体の有無を調べて、妻が感染する可能性を検索し、もしその可能性があれば（たとえば妻がHSV抗体が陰性で、夫がHSV-1またはHSV-2抗体が陽性的場合など）妊娠末期の性行為を避けるかコンドームを用いるように指導して、妻の性器ヘルペスを予防する対策が提案されているが、その効果は実証されていない。

次に再発性器ヘルペスを合併する妊婦の場合における新生児ヘルペス発症のリスク因子を確定することである。リスクのある場合にのみ帝王切開分娩を選択するか、あるいは抗ウイルス療法を行うなどして、不要な帝王切開分娩を極力減らし母体の負担をなるべく軽くすることである。また頻度はごくまれであるが胎内感染のリスク因子を確定し、予防対策を確立することである。

尖圭コンジローマ合併妊娠

尖圭コンジローマは性器のヒト乳頭腫ウイルス (human papillomavirus : HPV) の6型または11型 (HPV6/11) の感染によって発症し、

性器ヘルペスと並んで代表的なウイルス性の性感染症である。このウイルスは性器の粘膜や皮膚に感染しウイルス血症は起きないので母子感染の経路は主に産道感染である。しかし帝王切開分娩でも母子感染が成立することがあり、また羊水中にもHPVが検出されることがあるなど、上行性感染による胎内感染の可能性も皆無ではない。

HPV6/11の母子感染によって児に発症する最も大きな問題が若年性再発性呼吸器乳頭腫 (juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis : JORRP) である。産道に尖圭コンジローマを有する母体から出生した児では145人に1人(約0.7%)に発症するといわれている⁴⁴⁾。JORRPはいったん発症すると再発性で難治であり、時に気道閉塞により死の転帰をとることもあるため、その予防が妊産婦管理のポイントになる。

臨床

現在HPVは150種以上の遺伝子型が知られており、そのうちの30種以上が性器に感染するといわれている。これらは性行為によって伝播する。日本における若年女性の性器におけるHPV-DNA検出率は20~40%と報告されている⁴⁵⁾。妊婦におけるHPV-DNA陽性率も30~40%に達するといわれるように性器におけるHPV感染はまれなものではない⁴⁶⁾。しかしこれらの大部分は症状を呈することはなく不顕性感染で、肉眼的に明瞭な病変を形成するのが尖圭コンジローマである。尖圭コンジローマの90%以上はHPV6/11の感染による。2017年のわが国における女性の尖圭コンジローマの発生率は13,000人と推定され、年齢分布は20歳代前半にピークがあり、したがって妊娠に合併することも多い。

尖圭コンジローマの感染様式の大部分は性行為感染である。尖圭コンジローマを有する人と

No Photo

写真 6 鶏冠状の尖圭コンジローマ

No Photo

写真 7 疣贅状の尖圭コンジローマ

No Photo

写真 8 腔壁の尖圭コンジローマ

No Photo

写真 9 腔前庭乳頭腫症

の性交により、その約 50~70%が感染し、発症までの潜伏期は 3 週から 8 か月（平均 3 か月）とされている。尖圭コンジローマの 3 割程度に自然退縮がみられるといわれている。その背景には HPV 感染に対する免疫が関係している。免疫能の低下しているエイズ患者の尖圭コンジローマは、しばしば多発性で難治性になることが知られている。

性器の「いぼ」ともいわれる尖圭コンジローマはピンク色をしたカリフラワー状、あるいは鶏冠状と称される先の尖った独特の形をした乳頭状の腫瘍を呈するので容易に肉眼的に診断されるが（**写真 6**）¹⁰、時に疣贅状のものや褐色のものなどもあり（**写真 7**）¹⁰、他の腫瘍との鑑別が難しい場合は病理組織学的に診断する。HPV6/11 DNA の検出は有力な診断根拠となる。病変の部位は腔前庭や会陰を中心とする外陰が主であるが、腔壁（**写真 8**）¹⁰や子宮頸部

にも形成されるので、とくに母子感染の立場からは注意する必要がある。尖圭コンジローマと誤診されやすい外陰の乳頭腫状のものに腔前庭乳頭腫症がある。これは小陰唇の内側に縦に並ぶ小さい棍棒状、乳頭腫状の突起で左右対称のことが多い。HPV 感染とはまったく関係ない生理的変化である（**写真 9**）¹⁰。

妊婦の尖圭コンジローマは妊娠の経過とともに増大する傾向にあり、時に巨大なものや多発性に増殖する一方で妊娠中に自然消退することもある。一般に分娩後には消退することが多い。

尖圭コンジローマの治療には、薬物療法と外科的療法がある。薬物療法としてはイミキモドクリーム、ポドフィリン、5FU 軟膏などが用いられるが、いずれも妊婦には禁忌である。外科的療法としては液体窒素による凍結療法、レーザー蒸散、外科的切除がありいずれも妊婦に用いることができる。しかしながらいずれの方法

にしても完璧ではなく、3割程度に再発がみられる。これらは不十分な治療による再発というよりも尖圭コンジローマは感染後発症までの潜伏期が3週から8か月と長く、来院時はまだ潜伏期にある別の部位のHPV感染部位が後になって発症したことが多いと考えられる。

HPVの母子感染

PCR法のような鋭敏な検査法を用いると妊婦の産道から高率にHPVが検出されるが、それらの母体から経膈分娩で生まれた児の口腔や膈などにも30~40%の高率にHPV-DNAが検出されるので、おそらくHPV-DNAの産道感染は高率に起きていると考えられる⁴⁷⁾。しかし出生後1か月ではHPV-DNAの陽性率は低下しているため、これらは産道通過時に口腔内や膈に付着したものであって、その多くは授乳などにより洗い流されるか、母体からの中和抗体により感染が阻止されるので、感染が成立するのはごく一部であろう。

母体尖圭コンジローマとJORRP

尖圭コンジローマに検出されるHPV6/11がJORRPからも検出されることは分子疫学的には両者の深い関係性が疑われる⁴⁸⁾。JORRPを発症した児を出生した母体の約70%の高率に尖圭コンジローマを有していたという報告がある^{49,50)}。かくしてJORRPは、分娩時の母体の尖圭コンジローマからの母子感染が原因であろうといわれるようになった。1992年にACOGでは尖圭コンジローマ合併妊婦から1~3%にJORRPが出生すると推定している。

2003年にはこの件に関して大規模な研究がデンマークで行われた⁴⁴⁾(表9)。1974~1993年間の全出生数1,206,213例のうちから57例のJORRP児が出生した。これらの児を出生した母体に妊娠中の尖圭コンジローマの有無を調べたところ3,033例が有していて、これらの母体

表9 妊娠中の尖圭コンジローマの有無とJORRPの発症

| 妊婦 | | 例数 | JORRP発症数 | 分娩1,000に対するリスク |
|----------|----|-----------|----------|----------------|
| 尖圭コンジローマ | あり | 3,033 | 21 | 6.9 |
| | なし | 1,203,180 | 36 | 0.03 |

(Silverberg MJ, et al. 2003⁴⁴⁾をもとに作成)

から21例のJORRP児が出生していた。これに対し残りの36例のJORRP児を出生した母体1,203,180例は、妊娠中の尖圭コンジローマはなかった。しかしJORRPはHPV6/11により発症することから、これらの母体の産道にHPVが不顕性に感染したと考えられる。これらの結果から著者らは妊娠中に尖圭コンジローマを有していた母体から生まれたJORRPは1,000出生に7例(145例に1例)となり、これは妊娠中に尖圭コンジローマを発症しなかった母体より生まれた児がJORRPを発生したのが1,000出生に対し0.03であったのでそのリスクは231倍となり、母体の尖圭コンジローマの合併が重大なリスク因子であったと報告している。また分娩時間が10時間以上ではそれ以下より2倍のリスクがあった。さらにこの調査では帝王切開分娩が必ずしもJORRP発生の予防にはなっていないとも報告している。この研究から推察されることは、妊娠中に尖圭コンジローマ合併のなかったにもかかわらずJORRPを発症した例では、おそらく母体の産道にHPVの不顕性感染があったと考えられる。産道におけるHPVの量は、顕性感染である尖圭コンジローマが、不顕性感染に比べはかに多いと考えられる。言い換えると母体の産道から排出されるHPVの量がJORRP発症のリスク因子の一つと考えられる。ただ、母体に尖圭コンジローマがあっても99.3%はJORRPを発症しないのでJORRPの発症に至るにはHPVの量以外の因子

No Photo

写真 10 若年性再発性呼吸器乳頭腫症 (JORRP)

が関連しているであろう。

若年性再発性呼吸器乳頭腫 (JORRP)

呼吸器乳頭腫は気道に乳頭腫が発生する疾患で若年型と成人型に分類されている。このうち小児期に発症する型を JORRP と称し、5 歳以下 (平均 4 歳) に発症する。喉頭が最も病変を形成しやすい (写真 10)¹⁰⁾。本疾患からは HPV6/11 が検出され、HPV による乳頭腫であることが判明している。発症年齢が若いほど、HPV6 に比べ HPV11 のほうが、経過が悪いといわれている⁵¹⁾。日本における発生頻度は不明であるがそれほど多い疾患ではないようである。米国では 14 歳以下の人口 10 万対 4.3 と報告され、デンマークでは 14 歳以下の人口 10 万に対し 3.6 と報告されているのでだいたい同じ頻度である⁵²⁾。

声帯に乳頭腫が形成されると嗄声となり、JORRP は小児における嗄声の原因の第 2 位といわれている。乳頭腫は気管・気管支へと拡大すると気道の狭窄や閉塞が起き、まれに呼吸困難のために死に至った例も知られている。

治療は外科的に行われるが再発を繰り返し、多くの小児は年間 4~6 回の手術を要し、生涯に必要な手術回数の中央値は 13 回にも達するといわれているほど難治性である。

表 10 尖圭コンジローマの母子感染のリスク因子とその評価

| | | | |
|---------|--------|---|--------|
| 1) 分娩様式 | 経膈分娩 | > | 帝王切開分娩 |
| 2) 母体病変 | 症候性 | > | 無症候性 |
| 3) 部位 | 腔内 | > | 外陰 |
| 4) 治療 | 未治療 | > | 既治療 |
| 5) 母体年齢 | 20 歳未満 | > | 20 歳以上 |
| 6) 経産回数 | 初産 | > | 経産 |

- 1) 帝王切開のほうが経膈分娩よりもリスクが低いのは、尖圭コンジローマの感染経路が主に産道感染によることを意味している。
- 2) 症候性とは、母体の産道に尖圭コンジローマが肉眼的にみられるということで、HPV の排出量が無症候性に比べてはるかに多くなる。
- 3) 腔内に病変があれば胎児との接触が外陰のみと比べてより密接で、時間的に長くなる。
- 4) 治療することにより HPV 量を減らすことができるためリスクは低くなると考えられ、したがって治療は母子感染予防に有意義であると考えられる。
- 5), 6) 20 歳以下や初産にリスクが高いのは、若いときに初感染したほうがウイルス量が多いからではないかと考えられている。

尖圭コンジローマの母子感染のリスク因子

これまでに報告された母子感染のリスク因子を表 10 にまとめた⁵³⁾。

尖圭コンジローマ合併妊婦に HPV-6 に対する中和抗体が存在し、その移行抗体が HPV 母子感染の予防に働いている可能性が示されている⁵⁴⁾。すでに世界で広範に使用されている 4 価 HPV 感染予防ワクチン (Gardasil[®]) の機序が、これらのワクチンにより産生される中和抗体によることがわかっており、上述のように HPV の母子感染予防に母体からの中和抗体の移行が関係していることは十分考えられる。母体の中和抗体の量が母子感染のリスク因子となる可能性があるが、この考えをさらに発展させ、母体の中和抗体値を HPV ワクチンを妊娠中に投与して高めることで母子感染を予防しようという提案もされている⁵⁵⁾。

尖圭コンジローマ合併妊婦の管理

尖圭コンジローマ合併妊婦の管理で重要なポイントは、分娩時の産道感染を防ぐことにより、JORRPの発症を防ぐことであろう。尖圭コンジローマは局所の感染症でありウイルス血症は起きないと考えられ、経胎盤感染による胎内感染による先天異常児の出生はまずないと思う。妊娠初期・中期の尖圭コンジローマの扱いであるが、急激な増大や出血などの症状がない場合は自然退縮もしばしばみられるから、経過観察でよいと思われる。妊娠中期以後になり、膣や子宮頸部に病変があれば液体窒素などによる凍結療法やレーザー蒸散療法を行い、尖圭コンジローマを縮小しつつ産道内のウイルス量を減らすことをめざすことがよいと思う。前述のようにイミキモドクリーム、ポドフィリン、5FU軟膏、プレオマイシン軟膏は妊婦には用いられない。

尖圭コンジローマ合併妊娠のうち145例に1例が母子感染によりJORRPを発症するので母子感染予防が大切である。母子感染の経路は産道感染が主と考えられるのでその予防法として帝王切開が考えられる。しかし、帝王切開を勧める報告⁵⁶⁾がある一方で、帝王切開の意義を認めない報告もある⁴⁴⁾。帝王切開で生まれた児にもJORRPは発症することがあるし、上行性感染が原因と思われるが羊水中にHPV-DNAが検出されるとの報告もある。結論的には、分娩時母子感染予防を目的とする帝王切開の評価は確定していない⁵⁷⁾。ただ筆者は、①妊娠末期において子宮頸部や膣に広汎な病変がみられ、HPVの量が多く、接触感染のリスクが高い場合、②経膣分娩を行うには、尖圭コンジローマが産道の通過障害になったり、またそのために大出血の可能性がある場合などは帝王切開分娩も選択肢に入ると考えている。また、生まれた児についてはJORRPの発症について4~5歳ま

で注意深く経過を観察する必要がある。

将来の展望

HPV6/11の感染により発症する尖圭コンジローマは、4価HPVワクチン(HPV6, 11, 16, 18を抗原とするワクチンGardasil[®])を性交開始年齢より前に接種することできわめて効率的に発症が抑制されることが判明している⁵⁸⁾。今後はHPVワクチンを積極的に若い男女に接種して尖圭コンジローマそのものを絶滅させることが最善の策であろう。

(川名 尚)

●文献

- 1) 荒川創一. 日本における性感染症の現状. 感染症 2018; 48: 197-204.
- 2) 川名 尚. 性器ヘルペスの治療. 日本化学療法学会誌 2001; 49: 590-9.
- 3) 森島恒雄ほか. 新生児ヘルペス全国調査. 日児誌 1982; 93: 1990-5.
- 4) Torii Y. Clinicoepidemiologic status of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 699-701.
- 5) Pinninti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol* 2018; 42: 168-75.
- 6) Wald A, Corey L. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women, effect of acyclovir treatment. *J Clin Invest* 1997; 99: 1092-7.
- 7) Corey L. The current trend in genital herpes: progress in prevention. *Sex Transm Dis* 1994; 21: S38-S44.
- 8) Hensleigh PA, et al. Genital herpes during pregnancy: inability to distinguish primary and recurrent infections clinically. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 891-5.
- 9) ACOG PRACTICE BULLETIN. Management of Genital Herpes in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e193-e201.
- 10) 川名 尚, 川名 敬. 婦人科ウイルス感染症の臨床. 東京: 金原出版; 2016.
- 11) Mindel A. In Jeffries DJ, Hudson CN, editors. *Viral Infections in Obstetrics and Gynecology*. London: Hodder Arnold Publication; 1999. p.115-33.
- 12) 川名 尚. 性器ヘルペスと紛らわしい女性性器病変からの単純ヘルペスウイルス分離. *日本性感染症学会誌* 2015; 26: 67-72.

- 13) CDC Sexual Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015 ; 63 (No.3).
- 14) 川名 尚ほか. LAMP 法に簡易核酸増幅法 (PURE 法) を組み合わせた PURE-LAMP 法による単純ヘルペスウイルスの簡易迅速法の臨床評価. *産婦人科の実際* 2012 ; 61 : 119-25.
- 15) 川名 尚. 性器ヘルペスの血清診断—2 種類の測定法の適用と限界. *産婦人科の実際* 2018 ; 67 : 309-17.
- 16) Pinniti SG, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infections. *Semin Perinatol* 2018 ; 42 : 168-75.
- 17) Hutto C, et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987 ; 110 : 97-101.
- 18) Marquez L, et al. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011 ; 30 : 153-7.
- 19) Whitley RJ, et al. The natural history of herpes simplex virus infection of mother and newborn. *Pediatrics* 1980 ; 66 : 489-94.
- 20) Johnston C, et al. Herpes simplex virus viremia during primary genital infection. *J Inf Dis* 2008 ; 198 : 31-4.
- 21) Youssef R, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in serum and oral secretions during recurrent herpes labialis. *J Dermatol* 2002 ; 29 : 404-10.
- 22) Healy SA, et al. Primary maternal herpes simplex virus-1 gingivostomatitis during pregnancy and neonatal herpes : case series and literature review. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2012 ; 1 : 299-305. DOI : 10.1093/ipids/pis068
- 23) 渡辺 徹ほか. 単純疱疹ウイルス胎内感染の 1 例. *日本新生児学会誌* 1985 ; 21 : 780-4.
- 24) Malm G. Neonatal herpes simplex virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 ; 14 : 204-8.
- 25) 伊藤圭子. 新生児単純ヘルペスウイルス感染症の 3 例. *周産期医学* 1983 ; 13 : 1415-20.
- 26) Brown ZA, et al. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of HSV from mother to infant. *JAMA* 2003 ; 289 : 203-9.
- 27) 川名 尚. 単純ヘルペスウイルスの母子感染—産婦人科の立場から. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2008 ; 44 : 902-6.
- 28) 小澤安文ほか. 新生児ヘルペス治療後に単純ヘルペス脳炎を発症した乳児例. *小児感染免疫* 2001 ; 13 : 282.
- 29) Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valaciclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA* 2010 ; 304 : 859-66.
- 30) Ahrens KA, et al. Antitherpetic medication use and the risk of gastroschisis : findings from the national birth defects prevention study, 1997-2007. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2013 ; 27 : 340-5.
- 31) Brown ZA, et al. The Acquisition of Herpes Simplex Virus during Pregnancy. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 509-15.
- 32) Corey L, et al. Genital herpes simplex virus infections : clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983 ; 98 : 958-72.
- 33) RCOG. Management of Genital Herpes in Pregnancy. 2014.
- 34) Meijden W, et al. Neonatal herpes infections in the Netherlands in the period 2006-2011. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2015 ; 28 : 905-9.
- 35) 川名 尚. 単純ヘルペスウイルスの母子感染. *周産期医学* 1983 ; 13 : 1361-7.
- 36) Kawana T, et al. Class-specific antibody response in acyclovir treated and adenine arabinoside-treated patients with primary genital herpes simplex virus infection. *Microbiol Immunol* 1995 ; 39 : 795-9.
- 37) Yeager AS, et al. Relationship of antibody to outcome in neonatal herpes simplex virus infections. *Infect Immun* 1980 ; 29 : 532-8.
- 38) Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrence and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 23 (1) CD004946.
- 39) Pinninti SG, et al. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy. *J Pediatr* 2012 ; 161 : 134-8.
- 40) Prober CG, et al. The management of pregnancy complicated by genital infections with herpes simplex virus. *Clin Infect Dis* 1992 ; 15 : 1031-8.
- 41) James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection epidemiology and treatment. *Clin Perinatol* 2015 ; 42 : 47-59.
- 42) Gardella C, et al. Poor correlation between genital lesions and detection of herpes simplex virus in women in labor. *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 268-74.
- 43) Brown ZA, et al. Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005 ; 106 : 845-56.
- 44) Silverberg MJ, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 645-52.
- 45) Inoue M, et al. The evaluation of human papillomavirus DNA testing in primary screening for cervical lesions in a large Japanese population. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 1007-13.
- 46) 前田信彦ほか. 妊婦における妊娠初期及び分娩後の HPV 感染の状況. *日本性感染症学会誌* 2000 ; 11 : 107-14.
- 47) Pakarian F, et al. Cancer associated human papillomaviruses : perinatal transmission and persistence. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 ; 101 : 514-7.
- 48) Gissmann L, et al. Human papillomavirus 6 and 11

- DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 560-3.
- 49) Cook TA, et al. Laryngeal papilloma : etiologic and therapeutic considerations. *Ann Otol* 1973 ; 82 : 649.
- 50) Quick CA, et al. Relationship between condyloma and laryngeal papilloma. *Ann Otol* 1980 ; 89 : 467.
- 51) Kimberlin DW. Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Research* 2004 ; 63 : 141-51.
- 52) Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papilloma : the epidemiology in a Danish population 1965-1984. *Clin Otolaryngol All Sci* 1990 ; 15 : 125-31.
- 53) 川名 敬, 武谷雄二. 周産期II母子感染—ヒトパピローマウイルス. *産科と婦人科* 2008 ; 75 : 1627-32.
- 54) Kawana K, et al. Evidence for the presence of neutralizing antibodies against human papillomavirus type 6 in infants born to mothers with condyloma acuminata. *Am J Perinatol* 2003 ; 20 : 11-6.
- 55) Shah KV. A case for immunization of human papillomavirus (HPV) 6/11-infected pregnant women with the quadrivalent HPV vaccine to prevent juvenile-onset laryngeal papilloma. *J Infect Dis* 2014 ; 209 : 1307-9.
- 56) Shah KV, et al. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis* 1998 ; 17 : 372-6.
- 57) CDC. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Morb Mirtak Wkly Rep* 2015 ; 64 : 86-90.
- 58) Read TRH, et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm infect* 2011 ; 87 : 544-7.

写真 1~10 は, 産科婦人科臨床シリーズ 3 巻『分娩・産褥期の正常と異常／周産期感染症』をご覧ください。