

19. 妊婦のヘルペス・ウイルス感染症

山本 稔彦* 豊田 長康** 田辺美智子*** 杉山 陽一****

妊娠において問題となるヘルペス・ウイルス感染症には、主として単純性疱疹と水痘・帯状疱疹があり、それぞれ Herpes simplex virus (HSV) および Varicella-zoster virus (VZV) により惹起される。

これらのウイルス感染症は、母体のみならず、しばしば新生児管理上の問題をはらんでいるが、新生児の取り扱いについては、本誌別稿（新生児科からみた周産期感染症—臨床編）を参照していただくとして、本稿では主として妊婦管理上の問題点について言及したい。

I. 単純ヘルペスウイルス (HSV) 感染症

HSV は、血清学的に 2 型に分類される。I 型は口唇などの上半身の皮膚・粘膜に出現することが多いのに対し、II 型は下半身に性器に好発する。したがって、近年 Sexually transmitted diseases (STD) の一種として脚光を浴びてきている性器ヘルペスは、II 型によることが多いが、性習慣の変化に伴って I 型によるものも報告（10～20%）され、一概に II 型によると断定することはできない。

いずれの sero-type の感染にしろ、感染部位が性器である場合の方が、児への垂直感染を惹起しやすく、しかも往々にして致死的な結果を招来するため、臨床管理上の重要な問題をはらんでいる。しかし、母親の口唇ヘルペスといえども、新生児への感染が致死となった報告が見受けられるので十分留意しなければならない。

1. 臨床症状

初感染の約 80% は無症状であるが、感染が成立

すると、HSV は神経節に潜伏するようになり、何らかの刺激（疲労、消耗性疾患の併発、妊娠など）により再活性化され、臨床症状を呈するようになる。

初感染で臨床症状が出現する場合（約 20%）は、比較的重症となることが多いが、再燃型では軽症のまま推移することが多い。

川名は、女性性器ヘルペス症を臨床病状と既往歴から以下のごとく急性型、再発型、誘発型の 3 型に分類している^{1,2)}。

1) 急性型：性行為などの感染の機会があつてから、約 4～7 日後に掻痒感や軽い疼痛などの前駆症状を呈した後、まもなく強度の疼痛を伴う外陰部の浅い潰瘍と水疱の出現をもって発症する。疼痛のため、しばしば排尿困難や歩行困難に陥り、入院加療を余儀なくされることもある。感染部位は外陰部に限らず、子宮頸管や膀胱にも及ぶ。ほとんどの場合、圧痛を伴う鼠径リンパ節腫脹が認められ、38℃前後の発熱をきたすことが多い。病期は通常 2 週間程度であるが、妊娠中に罹患すると長期化する傾向があり、1 カ月に及ぶ場合もある。血中抗体は陰性で、初感染と考えられる例が圧倒的に多い。

2) 再発型：外陰部のほとんど同じ部位に、繰り返し再発する小潰瘍や小水疱を特徴としている。自覚症状は軽く、治療を要しないことが多い。病期は 1 週間前後と短い。血中抗体価は常に陽性であり病状に伴って変化しない。したがって、この点で急性型と区別される。

3) 誘発型：抗癌剤やステロイドホルモンの投与、放射線照射、妊娠・分娩などを契機として、細胞性免疫能が低下することにより外陰部に小潰瘍や小水疱が誘発される場合である。症状は比較的軽い。病変はときに広汎に及ぶことがある。再発型同様、潜伏していた HSV の再活性化であるから、血中抗体価は陽性である。

* 三重大学医学部産科婦人科講師

** 同 助手, *** 同 産科病棟, **** 同 教授

[〒514 津市江戸橋 2-174]

2. 診 断

急性型では、Kissing ulcer と呼ばれる左右対称の浅い潰瘍を特徴とし、深い潰瘍をきたす Behçet 病や Lipschütz 潰瘍とは様相を異にしている。一方、再発型では、潰瘍の数は2～3個にとどまることが多く、注意して見ないと見逃す程度のものもある。

血清抗体価では、IgM、IgG 抗体を別々に測定することにより、ある程度の推測を行うことができる。しかし、初感染では症状が出てから1週間から10日ほど経過しないと抗体の産生を認めないため、症状の極期（抗体＝陰性）には診断を下すことはできない。第10病日以後に IgM 抗体の上昇を認めて、初めて retrospective に診断がつく。再発型・誘発型では既に IgG 抗体を保有しているため、症状の出現する前後で抗体価が変化せず、かえって誤診の原因となることがある。

ウイルス感染細胞を採取し、特徴的な多核巨大細胞を鏡検して診断することもできるが、その陽性率は必ずしも高くなく、false negative の存在を否認しない。したがって、確定診断を下すためにはヘルペスウイルスの検出が最良である。

近年、免疫学的手法の進歩により、感染細胞におけるウイルス抗体の存在をモノクローナル抗体を用いて証明する方法が開発されてきているが、感度・特異性からも迅速簡便性からも優れた方法といえる。本法には、微量のウイルスを検出するために、ウイルスを短時間培養細胞で増殖させ、その感染細胞中にウイルスの存在を検出する方法³⁴⁾と、病変部位の擦過・塗抹標本をアセトン固定し、直接検出しようとする方法⁴³⁾がある。

前者は、あらかじめ単層培養した MRC-5 細胞³⁵⁾や BSC-1 細胞³⁶⁾に病変部位のぬぐい液を加え、37°C、5% CO₂、95% air の環境下で1～2日培養した後、トリプシン-EDTA で感染細胞を剥し、スライドガラスに滴下、風乾後アセトン固定してから FITC 標識モノクローナル抗体（バイオメリュー社）を加える方法で、24時間の培養では、HSV-I 型で 10³PFU/well、HSV-II 型で 10⁴PFU/well 以上のウイルスを接種した場合に検出可能であるとされている³⁷⁾。

後者には、MicroTrak ヘルペスダイレクトテ

スト®（ダイシバ、第一化学薬品）がある。これは、病変基底部の感染細胞を綿棒で採取し、スライドガラス上に塗抹・乾燥・固定後、FITC 標識 HSV I または HSV II モノクローナル抗体とインキュベート（37°C-15分または室温-30分）する方法で、蛍光顕微鏡下に感染細胞中の特異的蛍光（アップルグリーン）の有無を調べる。検査所用時間は検体採取より約1時間で、組織培養法との陽性一致率は90%、陰性一致率は88%、HSV I 型-II 型タイピングの一致率は97%とされている。

したがって、感度・正確性の点では前者が、簡便性の点では後者がより優れているといえよう。

3. 母体 HSV 感染症の胎児への影響

一般的にウイルス感染は、母体においてウイルス血症を起こした後、二次的に胎児感染を惹起する。胎児の HSV 感染症は、いずれの時期にも成立しうるが、器官形成の臨界期（妊娠12週末まで）であれば先天奇形の発症が考えられ、さらに重篤な胎児損傷が起これば流産・死産となる。

Goldsmith³⁸⁾ は、流産の際に得られた胎盤を検体として PAP 法を用いて検討した結果、従来原因不明とされていた流産の中に、HSV II 型が検出されることが多いと報告している。また、Grant³⁹⁾ も、HSV の胎内感染例において胎盤炎・胎膜炎の組織学的所見が得られたと報告している。したがって、従来疑問視されてきた経胎盤感染が HSV においても存在すると考えるのが妥当であろう。

一般的に HSV の胎内感染の頻度は、児の感染数の約5～8%を占めるとされているが⁴⁰⁾、当然前述の経胎盤感染の他に上行性感染がその経路として考えられる。いずれの経路にしろ感染が成立すると、肝、副腎、脾などの中心として全身播種性となる場合と、中枢神経系（小頭症、頭蓋内石灰化、水頭症など）⁴¹⁾、眼（結膜炎、角膜炎、網膜脈膜炎など）、皮膚（水疱、斑状丘疹、出血斑など）⁴²⁾を限局性に侵す場合とが考えられるが、感度としてはそれほど高くはない。

したがって、妊娠初期に妊娠が HSV 感染症に罹患したとしても、現行の優生保護法の遵守の立場から、中絶の適応はないと考えるのが妥当であ



図1 Acyclovir の作用機序 (ゾビラックス®の添付文書より)

う。ただ、母児ともに広汎なヘルペス肝炎をきたし、死に至ったとの報告¹¹⁾や母親のヘルペス脳炎・髄膜炎の併発も考えられるので、あくまでもハイリスク妊娠としての配慮が必要であろう。

4. 妊娠 HSV 感染症の治療

産浴などを励行させ、局所を清潔かつ乾燥状態に保つ。疼痛がはなはだしい場合は、キシロカインペリーを塗擦させるとよい。しかし、排尿困難を伴うような例では、入院させて Foley カテーテルを留置する必要がある。

Cytosine arabinoside (キロサイド®)、有機ヨード、metronidazole (フラジール®)、非イオン性表面活性剤である nonoxynol-9、5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) などによる局所療法は、いずれも無効とされている¹²⁾。

新しい薬剤として、最も治療効果が期待できるのは、acyclovir である¹³⁾。欧米では5%軟膏が市販されているが、日本では3%ゾビラックス眼軟膏を代用し、3~4時間毎の局所塗擦を7~10

日間続けさせる (現在のところ保険適応は認められていない)。

全身播種性感染やヘルペス脳炎・髄膜炎に陥ったものでは死亡率が高いので、時を移さず積極的に治療する必要がある。acyclovir 注射液 (ゾビラックス®) を5~10 mg/kg・1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、少なくとも7日間点滴静注する。HSV I 型・HSV II 型に対する抗ウイルス活性 (ID₅₀) でみると、acyclovir の IDU, Ara-A に対する比活性は、3.23~175 倍と強い。acyclovir のヘルペス群ウイルスに対する *in vitro* における ID₅₀ 値は、HSV I 型 0.023 μg/ml, HSV II 型 0.032 μg/ml, 水痘・帯状疱疹 (VZV) 0.45 μg/ml とされているので、有効性からは HSV I 型 > HSV II 型 > VZV と考えられる。図1にacyclovir の作用機序を示した。

さらに重篤例では、adenine arabinoside (Ara-A, アラセナ-A®) 5~10 mg/kg/day の点滴静注を併用することもできる。ただし、これらacyclovir や Ara-A の添付文書には、「動物実験で催

奇形性が報告されているので、妊娠または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること」との但し書があることを念頭に置く必要がある。

5. 分娩時期と分娩様式

産道感染が児の感染の病因として最も重要であり、通常感染した産道を胎児が通過すれば、その40～80%に感染が成立するといわれている¹⁴⁾。しかも、ひとたび新生児に全身性ヘルペス症が発症すれば死亡率が90%と非常に高く、無障害のまま経過する新生児は皆無に等しいとされている¹⁴⁾。したがって、性器ヘルペス症を合併した妊婦を管理するにあたっては、分娩時期と分娩様式の選択について十分考慮する必要がある。

種々の管理プロトコールが報告されてきているが、Boehmら¹⁵⁾は、妊娠中にHSV培養が陽性であると判定された者については、妊娠38週で再検し、再度陽性であれば帝王切開術を、陰性であれば経陰分娩を選択すべきであるとしている。また、Johnson¹⁶⁾によれば、妊娠32週より毎週、頸管分泌物の培養を行い、1)分娩直前の培養検査で陽性所見が得られれば、帝王切開術を施行する。2)分娩直前の培養検査で陰性であれば、さらに腔鏡診を行い、産道に明らかな活動病変を認め、かつ破水後4時間以内の例では帝王切開術を、破水後4時間以上経過している例では、既に上行性感染が成立している可能性が濃厚であるので経陰分娩を計る。3)分娩直前の培養検査で陰性で、かつ腔鏡診で産道に活動病変を認めなければ、さらに細胞診にて多核巨大細胞の有無を検討する。そして、細胞診が陽性であれば帝王切開術を、陰性であれば経陰分娩を計るのが良いとしている。

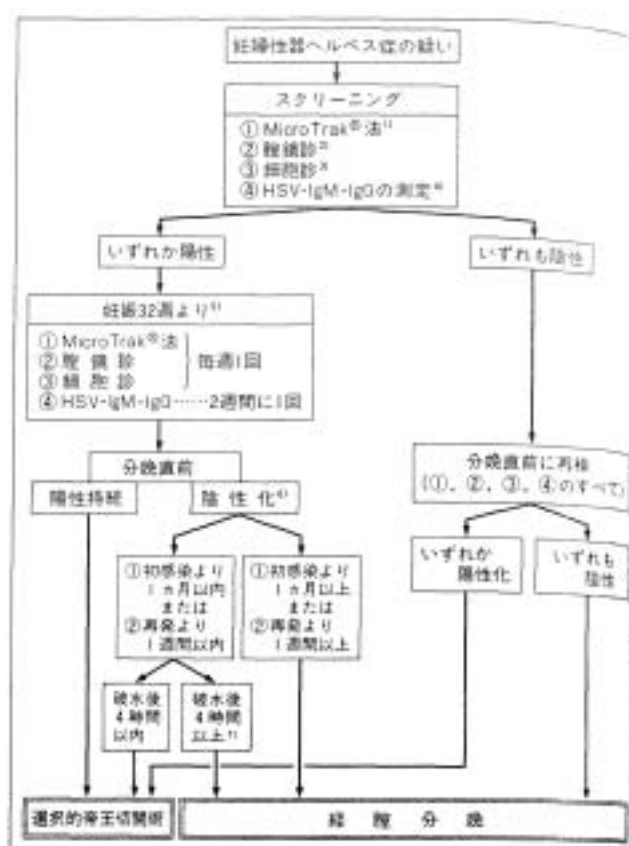


図2 妊婦性器ヘルペス症の管理フローチャート

- 1) ウイルス感染細胞は病変底部に存在するので、患者が痛みを訴えるくらいまで綿棒で基底部をぬぐうことがコツである。
- 2) 子宮頸部・腔壁を念入りに視診し、活動病変の有無を調べる。
- 3) 特徴的な多核巨大細胞の有無を調べる。
- 4) 経過を観察するにあたり、以後のデータと照らし合わせる目的で、抗体の測定を行う。
- 5) 妊娠32週未満で、かつ推定児体重が1,500g以下の早産の場合は、HSV感染症の有無にかかわらず、帝王切開手術を選択した方がよい。
- 6) 当然ながら、HSV-IgGが陰性化することはない。
- 7) 破水後4時間以上経過した場合は、上行性感染の成立の可能性により、たとえ帝王切開術を施行しても、児の罹患率を下げることはできない。

本邦の黒島ら¹⁷⁾の報告も、破水に関する考えはおおむねJohnsonのそれと同じであるが、HSV感染症を初感染と再発に分け、初感染例では発症より1ヵ月以内、再発例では発症より1

間以内を帝王切開術施行例とし、他を経産分娩例として選択している。

われわれの管理方針をフローチャートとして、図2に掲げた。

II. 水痘・帯状ヘルペスウイルス感染症

水痘・帯状ヘルペスウイルス (VZV) の serotype は1種類とされているが、その感染症には、全身性水痘形成をきたす水痘と特定の知覚神経領域を侵す帯状疱疹がある。

1. 臨床症状

水痘は、通常13～17日の潜伏期の後、熱発と皮疹をもって発症する。皮疹は顔面・頭部よりはじまり、急速に軀幹に広がるが、四肢には比較的少ない。痘瘡と異なり、あらゆる皮疹(水疱、膿疱、痂皮など)が同一部位に混在するのが特徴である。

合併症としては、連鎖球菌やブドウ球菌による二次感染の頻度が最も多い。成人の水痘合併症として致死的となりうるものには、肺炎 (chickenpox pneumonia) がある。これは、皮疹が現われてから通常2～4日目に、発熱、咳嗽、呼吸困難、チアノーゼ、ラ音、血痰、胸痛などを伴って発症する。Harris と Rhoades は¹⁸⁾、いったん妊娠が水痘性肺炎に罹患すると、その死亡率は41%であり、非妊娠時4.7%に比して明らかに高率であるとしている。

帯状疱疹では、特徴的な水疱が皮節に一致して認められ、正中線を越えることはない。

2. 診 断

上記臨床症状を呈した者について、水疱液からVZVを分離するか、VZV抗原を検出することが最良の診断法である。しかし、血清中のVZV-IgMが陽性であれば、最近VZVに罹患したものと判定できる。

3. 母体 VZV 感染症の胎児への影響

VZVの催奇形性については、妊娠の水痘や帯状疱疹の罹患率が低い(～0.01-0.05%)ことと、Siegelの疫学調査の否定的結果¹⁹⁾を、多くの成書

が引用していることから、今まであまり注目されてきていない。

しかし、Essex-Cater と Heggarty²⁰⁾は、妊娠12週で母親が水痘に罹患し、妊娠37週で出生した児の皮膚部から電顕的にVZVの存在を確認するとともに、VZV-IgG抗体を母児に、VZV-IgM抗体を見に認めている。したがって、妊娠におけるVZVの初感染の頻度は低いものの、先天性水痘症候群²¹⁾が存在すると考えるのが妥当であろう。

これまでに報告されている先天性水痘症候群は、1)皮膚瘢痕は片側性で、特定の知覚神経支配領域に一致している。2)Horner症候群、上肢の運動・知覚障害は皮膚瘢痕と同側性で、しかも脊髄レベルが一致している。3)短縮下肢・痕跡的足趾も皮膚瘢痕と同側である。4)必ずしも脳障害を伴わない。5)病理所見として、皮膚瘢痕部の高さに一致して同側脊髄後根神経節の変性と前角の萎縮を認める。6)双胎の1子のみが発症することがあるなどの特徴を有している。

これらの点から、比嘉らはその発生機序を、VZVの初感染による胎児の直接障害ではなく、重症帯状疱疹 (herpes zoster in utero) による皮膚瘢痕、神経障害、さらに神経障害による肢发育障害ならびに合併した脳炎ではないかと推測している²²⁾。

4. 妊婦 VZV 感染症の治療

皮疹部位を清潔に保ち、二次感染の予防に努める。帯状疱疹で疼痛がはなはだしい場合は、麻酔科医に相談して神経ブロックも考慮する。

水痘の全身感染が重篤な場合や、水痘性肺炎の合併が考えられる場合は、前述のHSV感染と同様にadenine arabinoside (Ara-A, アラセナ-A®) や acyclovir (ゾビラックス®) の投与を行う。水痘性肺炎は致死的となることがあるので、呼吸機能の障害の程度を把握し、必要とあらば時を移さず気管切開、間歇的陽圧呼吸を開始する。

先天性水痘症候群を予防する意味では、妊婦が水痘や帯状疱疹に罹患するか、感染者に濃厚に接触した時に、免疫グロブリンの投与を行うこともある。ただし、投与するのであれば、VZVに対し

て抗体価の高いロットを選び、できるだけ早く(3日以内) 行う必要がある²³⁾。

5. VZV 感染症と妊産婦・新生児管理

VZV の感染経路については未だ完全に理解されていないが、少なくとも飛沫感染、接触感染は存在するものと考えられている²⁴⁾。

管理上の問題点を扱った Young と Gershon²⁴⁾の指針によると、

1) 新生児の兄弟に水痘が発症した場合、非免疫性の新生児は退院を延期して隔離すべきである。母親も非免疫性の場合、新生児とともに入院させておく。母親が免疫を有する場合は、新生児とともに入院していてもよいし、新生児を残して患児のもとへ帰宅してもよい。

2) 非免疫性の妊婦が分娩前 6~20 日の間に水痘感染の機会に晒された場合は、母子ともにできるだけ早く退院させる。院内の他の妊婦・新生児については、特別の配慮を必要としない。非免疫性の産科医や助産婦が分娩を介助したり、新生児の管理をした場合は、20 日間病棟業務より外すべきである。

3) 分娩前の妊婦や褥婦が水痘に罹患し水痘を有する場合は、感染性がなくなるまで隔離する。分娩前 5 日以内に発症した場合は、新生児に VZIG (VZV に対する抗体価の高い免疫グロブリン) を投与するとともに母親から隔離する。母親の感染性がなくなった時点で新生児に異常がなければ、母親とともに退院させる。同時期に入院していた他の妊婦・新生児については、できるだけ早く退院させる。接触感染の危険性のあった新生児については、VZIG を投与してもよい。非免疫性の病院スタッフに対しては、2) 項と同じように指示する。

4) 分娩前に水痘に罹患したが、分娩時に水痘もなく感染性がなくなった褥婦は隔離の必要はない。該当新生児は他の新生児から隔離すべきであるが、母親とは隔離の必要はない。同時期に入院していた他の妊婦・新生児については、できるだけ早く退院させる。接触感染の危険性のあった新生児については、VZIG を投与してもよい。非免疫性の病院スタッフに対しては、2) 項と同じよ

うに指示する。

5) 母親は既に水痘が治癒しているが、新生児が先天性水痘症候群の場合は、該当新生児は他の新生児から隔離すべきであるが、母親とは隔離の必要はない。同時期に入院していた他の妊婦・新生児については、できるだけ早く退院させる。接触感染の危険性のあった新生児については、VZIG を投与してもよい。非免疫性の病院スタッフに対しては、2) 項と同じように指示するとしている。

産科臨床場で、時として判断に迷うのが、これらの管理方針であるが、帯状疱疹の場合を含め、この Young と Gershon の指針に沿って管理すれば大過ないものと考えられる。

文 献

- 1) 川名 尚: 性器ヘルペスの診断。産婦人科治療 54: 9-11, 1987
- 2) 川名 尚, 多田愛子: 妊娠と性器ヘルペスウイルス感染。周産期医学 10: 1636-1641, 1980
- 3) 石古博昭, 林 邦彦, 渡辺 聡, 桜井兵一郎, 他: エノクロール抗体によるヘルペスウイルス 1, 2 種の鑑別と迅速診断法への応用。感染症学雑誌 59: 1231-1235, 1985
- 4) Volpi A, Lakeman AD, Pereira L, Stagno S: Monoclonal antibodies for rapid diagnosis and typing of genital herpes infections during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 146: 813-815, 1983
- 5) Goldstein LC, Corey L, McDougall JK, Tolentino E et al: Monoclonal antibodies to herpes simplex viruses in antigenic typing and rapid diagnosis. J Inf Dis 147: 829-837, 1983
- 6) Goldsmith MF: Possible herpesvirus role in abortion studied. JAMA 251: 3067-3070, 1984
- 7) Granat M, Morag A, Margalioth EJ, Leviner E et al: Fetal outcome following primary herpetic gingivostomatitis in early pregnancy. Isr J Med Sci 22: 455-459, 1986
- 8) Nahmias AJ, Keyserling HL, Kerrick GM: Herpes simplex. in Infectious diseases of fetus and newborn infants. 2nd ed, ed by Remington JS, Klein JO, WB Saunders Co, Philadelphia, 1983, pp 636-678
- 9) Christie JD, Rakusan TA, Martinez MA, Lucia HL et al: Hydranencephaly caused by congenital infection with herpes simplex virus. Pediatr Infect Dis 5: 473-478, 1986
- 10) Beers BB, Flowers FP, Sherertz EF, Selden SI: Dystrophic calcinosis cutis secondary to intrauterine

- ine herpes simplex. *Pediatric Dermatol* 3 : 208-211, 1986
- 11) Wertheim RA, Brooks BJ Jr, Rodriguez FH Jr, Lesene HR, et al : Fatal herpetic hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 62 : 38S-42S, 1983
- 12) Silvestri DL, Corey L, Holmes KK : Ineffectiveness of topical idoxuridine in dimethyl sulfoxide for therapy for genital herpes. *JAMA* 248 : 953, 1982
- 13) Corey L, Nahmias AJ, Guinan ME : A trial of topical acyclovir in genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 306 : 1313-1319, 1982
- 14) Meeks GR : Viral infections during pregnancy. in *Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology*, 2nd ed, ed by Rivlin, ME, Morrison JC, Bates GW, Little, Brown and Co, Boston, 1986, pp 41-45
- 15) Boehm FH, Estes W, Wright PF, Growdon JF : Management of genital herpes simplex virus infection occurring during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 141 : 735, 1981
- 16) Johnson RE : Genital herpes and pregnancy. *AFP* 31 : 167-171, 1986
- 17) 黒島淳子, 浅崎百合子 : 妊娠とウイルス疾患, 産婦人科治療 46 : 579-583, 1983
- 18) Harris RE, Rhoades ER : Varicella pneumonia complicating pregnancy : report of a case and review of literature. *Obstet Gynecol* 25 : 734, 1965
- 19) Siegel M : Congenital malformations following chickenpox, measles, mumps and hepatitis. Results of a cohort study. *JAMA* 226 : 1521-1524, 1973
- 20) Essex-Cater A, Heggarty H : Fatal congenital varicella syndrome. *J Inf* 7 : 77-78, 1983
- 21) Strabstein JC, Morris N, Larke B, deSa DJ, et al : Is there congenital varicella syndrome? *J Pediat* 84 : 239-243, 1974
- 22) 比嘉加夫, 真鍋治彦, 榎健二郎 : 妊娠における帯状疱疹. 産と婦 52 : 1530-1534, 1985
- 23) 五十嵐正雄 : 産婦人科最新治療指針, 第4版, 永井書店, 大阪, 1982, p 72
- 24) Young NA, Gershon AA : Chickenpox, Measles and Mumps. in *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 2nd ed, ed by Remington JS, Klein JO, Chapter 9, WB Saunders Co, Philadelphia, 1983, pp 375-427

* * *