第 54 回 日本小児感染症学会

教育講演

母子感染の最新知見

伊 藤 嘉 規[1)]

はじめに

母子感染とは，母体に感染している病原微生物が妊娠・分娩・授乳の過程で胎児・新生児に感染することで成立する．母児感染や垂直感染などとも表記される．母子感染を起こす病原微生物のうち，風疹ウイルスのように胎内感染することで，出生時にすでに不可逆的な影響をもたらすもの，B 群溶連菌感染症のように新生児期に重篤な感染症を起こすものが特に重要である．前者のように経胎盤感染を起こし，奇形や発育・発達異常，持続感染を起こす感染症は，特に TORCH 症候群（TORCH syndrome，TORCH complex）と呼ばれる．TORCH 症候群の原因となる病原微生物に明確な定義はないが，TORCH の名称の基になった，トキソプラズマ，風疹ウイルス，サイトメガロウイルス（CMV），単純ヘルペスウイルスのほか，梅毒トレポネーマ，ジカウイルス，パルボウイルス B19，ヒト免疫不全ウイルス，水痘帯状疱疹ウイルス，B 型・C 型肝炎ウイルスなどが列記される．TORCH 症候群では，臨床像が重なる部分があり，主な感染症について，その診断・治療法に関する知識を整理することが大切である．

TORCH 症候群の疫学は，各国・地域の公衆衛生状況により大きく影響を受けると考えられる．日本の出生児において，先天性 CMV（cCMV）症候群がもっとも頻度が高いと推定され，2008 ～ 2010 年の調査では，0.31%（23.9%が症候性）と報告された[1)]．2010 年前後のアンケート調査[2)] より，パルボウイルス B19，B 型・C 型肝炎ウイルスによる感染がこれに続く．先天性風疹症候群は，2013 年の風疹流行の際に一時的に報告数が増えた．

本稿では，TORCH 症候群の代表的な疾患を取り上げ，世界と日本における疫学的状況と，各疾患の診療における近年の変化やポイントを概説する．

Ⅰ．先天性トキソプラズマ症

1. 世界と日本の現況

国や食習慣によりトキソプラズマ抗体陽性率は大きく異なる．全人類の 1/3 以上が既感染とされ，ブラジル，フランス，インドネシアなどで高い．日本での既感染者は，2 ～ 10%と考えられ，国内でも地域差がある[3)]．先天性トキソプラズマ症は，世界では 10,000 分娩あたり 1 ～ 3.3 人，日本では 10,000 分娩あたり 0.9 人（北海道）～ 2.6 人（宮崎県）（2019 年）と推計されている[4)]．

2. 診療のポイント

先天性トキソプラズマ症では，水頭症，脳内石灰化，網脈絡膜炎，小頭症，小眼球症，精神神経・運動障害，肝脾腫などの重篤な症候が知られている．出生時の臨床症状で診断することは困難であり，原虫の感染を検査によって判断する必要がある．診断方法を**表 1**[4)] に示す．羊水や出生児の検体を用いた PCR 検査のみでは，診断できないこと

1）日本大学医学部小児科学系小児科学分野 〔〒 173-8601 東京都板橋区大谷口上町 30-1〕

表 1　先天性トキソプラズマ症の診断

A または B が確認されれば，先天性感染があると診断する。

A. 生後 12 か月以上まで持続するトキソプラズマ IgG 陽性（母体からの移行抗体は，通常生後 6 ～ 12 か月で陰性化）

B. 生後 12 か月未満の場合，以下の項目のうち 1 つ以上満たす。

①**児血のトキソプラズマ IgG** が母親の抗体価と比べて高値で持続する，または上昇する時

②**児血のトキソプラズマ IgM** が陽性

③児血，尿，または髄液から**トキソプラズマ DNA** が PCR 検査で検出

④**トキソプラズマ初感染の母親**から出生した児で，児血のトキソプラズマ IgG が陽性でかつ，先天性トキソプラズマ症の臨床症状を有する時

トキソプラズマ妊娠管理マニュアル（2022）

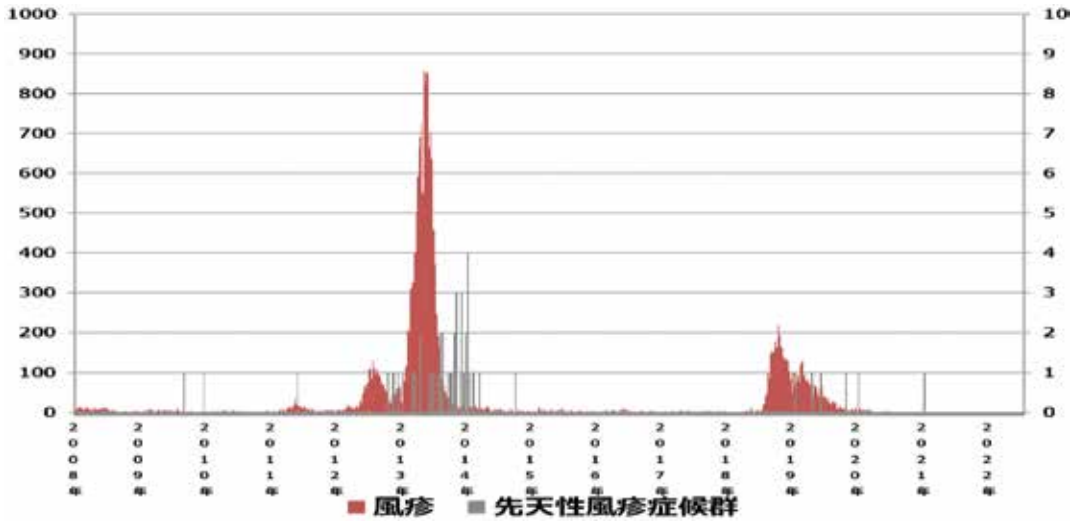

図 1　風疹・先天性風疹症候群の報告数の推移（国立感染症研究所 感染症疫学センター）

に注意が必要である．先天性トキソプラズマ症の治療法は標準化されておらず，保険適用のある薬剤がないため，専門施設へのコンサルトが必要となる．

トキソプラズマは原虫であり，ほぼすべての哺乳類・鳥類に感染し，その糞便などに汚染された環境からの接触感染，食品からの経口感染がヒトへの感染経路である．ネコとの接触，加熱が不十分な食肉からの感染が特に重要であるため，予防対策は教育・啓発が有効である[4]．

Ⅱ．先天性風疹症候群

1. 世界と日本の現況

先天性風疹症候群の発症頻度は，ワクチンプログラムの整備状況により大きく異なる．世界的には，年間 100,000 例以上との推計がある[5]．風疹ワクチンプログラム導入済みの地域・国では，まれな疾患である．日本では，1999 年から全数報告対象となり，2021 年までに 70 例が報告された．報告数の分布は，風疹の流行と一致する（**図 1**）[6]．日本では，過去の予防接種制度の影響で 40 代前半から 60 代前半の年齢群の抗体保有率が相対的に低く，流行を防ぎきれていない．今後も風疹の排除に向けた努力が必要である．

2. 診療のポイント

本症の届出基準に記載された臨床症候は，白内障，先天性緑内障，先天性心疾患，難聴，色素性網膜症，紫斑，肝脾腫，小頭症，精神発達遅滞，

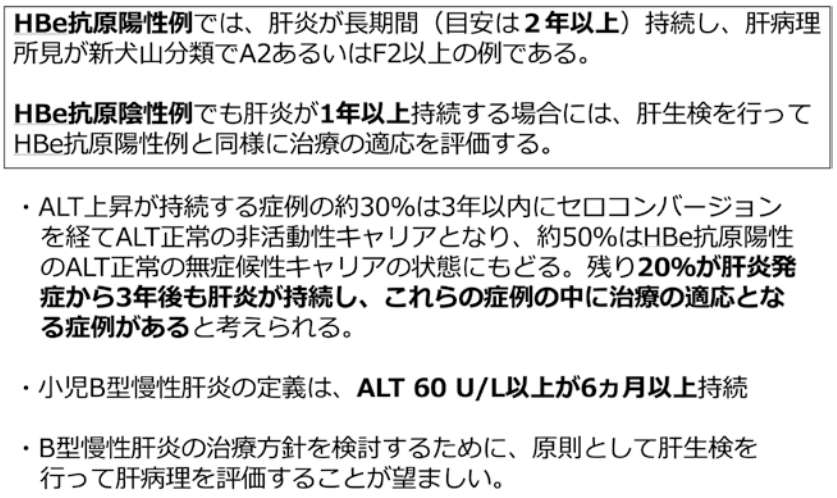

図 2　B 型肝炎の自然経過と治療の適応（B 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版））

髄膜脳炎，X 線透過性の骨病変，生後 24 時間以内に出現した黄疸である[7]．症候のみで確定診断は困難なため，疑い例には，PCR 検査（咽頭拭い液，唾液，尿），血清 IM 抗体価，血清 HI 抗体価などによりウイルス学的な確定診断を迅速に行うことが必要である．風疹に対する特異的治療薬はなく，先天性風疹症候群における器官障害の根治は困難なため，予防接種による感染制御が疾患対策の中心である．

Ⅲ．B 型肝炎母子感染

1．世界と日本の現況

世界的に，HBV は母子感染あるいは 5 歳までの水平感染でもっとも伝播する．WHO の推計では，先進国でワクチンプログラムが導入された今日でも，世界の 5 歳までの小児 4%程度が，HBV キャリアである[8]．そのうち母子感染が占める割合についてのデータはない．HBV による垂直感染経路の主体は産道である．曝露された HBV からの感染成立を防ぐため，児に HB ワクチンを接種するのが母子感染対策の中心である．日本では，1986 年から開始された母子感染防止対策事業により，小児の HBs 抗原陽性率は母子感染防止事業開始前の 0.26％から 0.02 ～ 0.06％にまで著減した[9]．さらに，2016 年 10 月から HB ワクチンが定期接種化され，将来的な HBV 母子感染の制御が大いに期待される．

2．診療のポイント

少数ではあるが，母子感染予防措置を完遂しても，母子感染が成立する例が存在し，その要因として，母体の HBV 量が高いことが判明した．そのため，高ウイルス量の妊婦に対しては妊娠中の抗ウイルス薬による治療が有効である．日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドラインでは，高 HBV 量（5.3 log IU/mL（200,000 IU/mL））以上の妊婦においては，出生直後からの HBIG と HB ワクチン投与が完遂しても相対的に母子感染リスクが高いため，妊娠 28 週から核酸アナログの予防投与を少なくとも出産時まで行うことが推奨されている[10]．

B 型肝炎は，小児期に顕在化する症例が存在する．小児 B 型慢性肝炎の治療は，インターフェロンあるいはペグインターフェロン単独治療が基本であり（**図 2**）[10]，副作用の観点からも治療経験がある施設や医師にコンサルトするのが望ましい．

Ⅳ．C 型肝炎母子感染

1．世界と日本の現況

現在，世界の 18 歳未満の小児では，320 万人が HCV キャリアと推定されている．母子感染例が占める割合については不明である[11]．日本における小児 HCV キャリアについての疫学は十分なデータがないが，日本肝臓学会の C 型肝炎治療ガ

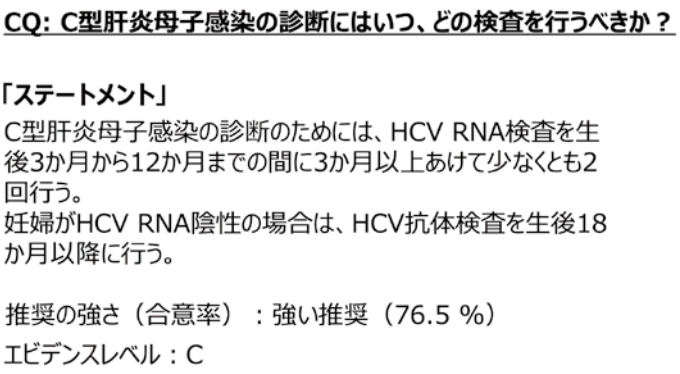

図 3　C 型肝炎ウイルス母子感染の診断（C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン）

イドラインでは，妊婦の抗体陽性率を 0.5 %，うち血清 HCV RNA 陽性率は 50 ～ 60 %，母子感染率は 10 %，25 ～ 30 %の感染児は自然寛解，年間出生数 100 万人と仮定し，15 歳未満で 4,500 人程度と推計している[12]．妊娠可能年齢の HCV 患者は，直接作用型抗ウイルス薬（DAA）による治療が普及し，出生数も減少しているため，小児 HCV キャリア数は減少傾向にあると想定される．

2. 診療のポイント

C 型肝炎母子感染の診断は，出生直後ではなく，3 か月以降に PCR 法によって行うのが望ましい（**図 3**）[13]．2022 年 6 月に DAA であるグレカプレビル / ピブレンタスビル配合顆粒小児用が日本で適応承認を受け，3 歳以上 12 歳未満かつ体重 45 kg 未満の小児に保険診療が可能となった．このため，12 歳以上に使用可能な配合錠と合わせ，小児の治療環境が整備されたといえる．C 型慢性肝炎は小児期には病態が進展しないため，小児期に治療することで，疾患予後の改善が大いに期待できる．治療による HCV 排除効果が極めて高いのも特徴である．米国肝臓学会では，3 歳以上の HCV キャリアへの治療が推奨され，世界的に小児期の積極的な治療が導入される流れにある[14]．ただ，25 ～ 30 %の感染児は 4 歳頃までに無治療で HCV が排除されるため，何歳からを標準治療の対象とするか，診療ガイドラインのアップデートが待たれる[12]．

V．先天梅毒

1. 世界と日本の現況

日本では近年，梅毒患者が増加し，2022 年度は 1 万人を超えた．女性では，20 ～ 30 歳代が多いことが特徴である．梅毒トレポネーマは，胎盤を通じて胎児に感染し，先天梅毒を起こす．そのため，先天梅毒の増加が懸念される．世界では，年間 66,100 例（2016 年，WHO）[15] の推計がある．日本では，2021 年に 15 例の報告があり，増加傾向である[16]．

2. 診療のポイント

先天梅毒は，早期先天梅毒と無治療の場合に 1 年以上の経過を経て発症する晩期先天梅毒に分けられる．先天梅毒の児の約 60 %は出生時無症状といわれているが，多くの症例は 3 か月以内に症状が出現する．早期先天梅毒の臨床所見としては，肝脾腫，皮膚病変（水疱疹，斑点状丘疹），全身性リンパ節腫大，骨軟骨炎，鼻炎，血液検査異常（肝機能障害，低血糖，溶血性貧血，血小板減少など），中枢神経症状などが知られている[17] が，臨床所見では診断は困難である．先天梅毒の診断は，通常，血清学的検査が用いられる（**表 2**）[18] が，確定診断に苦慮する症例も少なくないと思われる．治療としては，先天梅毒確定診断例，強く疑われる例に対しては，静注ペニシリンによる治療が選択される（表 2）．

表 2　先天梅毒の診断と治療

診断

血清学的診断

梅毒トレポネーマ抗体；TPHA，TPPA，TPLA，TP 抗体，FTA-ABS 等

RPR；非トレポネーマ脂質抗体，梅毒特異的ではないが，梅毒の活動性の指標となる検査

梅毒トレポネーマ PCR

【届出基準】

ア 母体の血清抗体価に比して，児の血清抗体価が著しく高い場合

イ 児の血清抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く超えて持続する場合

ウ 児の Treponema pallidum を抗原とする IgM 抗体陽性

エ 早期先天梅毒の症状を呈する場合

オ 晩期先天梅毒の症状を呈する場合

治療

PCG 50,000 単位，生後 1 週まで 12 時間毎 or 1 週を超える児は 8 時間毎，10 日間（確定診断例，可能性の高い例）

Ⅵ．新生児ヘルペス

1．世界と日本の現況

新生児ヘルペスの発症頻度は，世界で年間 14,000 例と推計されている．性器ヘルペスの罹患率に影響されると考えられ，先進国では 3 ～ 30 例 / 10 万出生程度である[19]．日本では 1 例 /14,000 ～ 20,000 万出生と推定される[20]．

2．診療のポイント

新生児ヘルペスは病態と臨床経過により 3 つの病型に分類される．① HSV 感染が全身に播種される「全身型」，②脳炎を起こす「中枢神経型」，③病変が皮膚，眼，口腔に限局した「表在型」である．表在型では，多くの症例に水疱が認められる．表在型であっても，中枢神経型や全身型へ進展する可能性を考える．中枢神経型は，けいれんなどの神経症状を認めるが，水疱を認めるのは 60 ～ 70 %の症例である．全身型は敗血症様であり，初発症状は，発熱，哺乳力低下，活気の低下など特異的症状に乏しいため，鑑別疾患として意識することが大切である[21]．臨床所見・経過から，本症を疑う場合には，迅速性のあるリアルタイム PCR 法による診断を行うべきである．PCR 法により，全身型では血清，中枢神経型では髄液，表在型では水疱部から，ほぼ全例でウイルス DNA が検出される．早期診断・早期治療が原則であり，臨床的に本症が疑われた場合には，確定診断を待たずに治療を開始する（**表 3**）．注射用アシクロビル治療終了後は，すべての病型で再発予防のための経口アシクロビル抑制療法を行う．

表 3　新生児ヘルペスの治療

抗ウイルス薬を用いた治療

早期診断・早期治療が原則

臨床的に疑われた場合には，確定診断を待たずに治療

米国での推奨

注射用アシクロビル 20 mg/kg/ 回，1 日 3 回

表在型では 14 日間 / 中枢神経型・全身型では 21 日間

経口アシクロビル抑制療法（再発予防）

すべての臨床型でその後の皮膚病変の再燃を抑制する

300 mg/m^2，1 日 3 回，6 か月間

最初の 2 ～ 4 週目に 1 回，その後，月に 1 回好中球数を評価

抗凝固療法やγグロブリン投与なども使用される

Ⅶ．先天性サイトメガロウイルス感染症

1．世界と日本の現況

先進国では，TORCH 症候群の中でもっとも頻度が高い．日本における cCMV 感染の頻度は 0.31 %（症候性感染は 0.07%）であり，2022 年の国内出生数約 80 万人で推計すると，cCMV 児は約 2,500 人，症候性感染児は約 560 人である．症候性感染児の 60%，無症候感染児の 15%が後遺症を残すと仮定すると，約 630 人に神経学的後遺症を残すことになり，疾病負荷は大きい．cCMV 感染の世界的な頻度は 0.2 ～ 6.1%であり，米国，カナダ，オーストラリア，西ヨーロッパでは 5 ～ 7/1,000 出

表 4　先天性サイトメガロウイルス感染を疑う所見

①症状を有する新生児	②妊娠中に CMV 感染が疑われた妊婦からの出生児
【新生児】	【妊婦】
小頭症	妊娠中の感染徴候（発熱やリンパ節腫脹）
水頭症，脳室拡大	血中 CMV IgM 陽性や妊娠中の CMV IgG の陽転化
脳室周囲石灰化	③胎児期に異常所見があった新生児
大脳皮質形成不全	【胎児】
肝脾腫，肝機能障害，黄疸	胎児発育不全
出血斑，ブルーベリーマフィン斑	胎児超音波検査での異常所見
聴覚障害疑い（新生児聴覚スクリーニング refer の判定）	脳室拡大，頭蓋内石灰化，小頭症，脳室周囲嚢胞
網膜脈絡膜炎	腹水，肝脾腫
SGA　など	腸管高輝度　など

日本小児科学会ホームページより（2019.12 修正版）

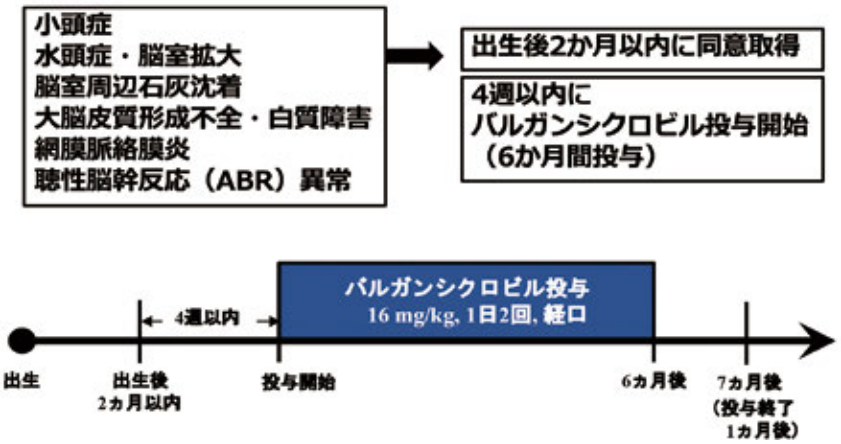

図 4　医師主導治験の治療デザイン

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップの有効性および安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験（AMED）

生，南アメリカ，アフリカ，アジアでは 10 ～ 20/1,000 出生と報告されている[22]．

2. 診療のポイント

症候性感染で認められる症候は，子宮内発達遅延，新生児黄疸，出血斑，肝脾腫，小頭症，脳内石灰化，網脈絡膜炎，感音性難聴，発達障害，脳性麻痺など，多彩であり，重症度も幅広い．cCMV の診断は，出生後 3 週以内に採取された尿・唾液などの臨床検体中に CMV を検出することで行われる．cCMV を疑う母体のリスク，胎児期の異常，出生後早期の症候が認められる場合には，速やかに本症の鑑別診断を行うことが重要である（**表 4**）．

症候性 cCMV 感染症における代表的中枢神経障害である聴覚障害の改善を主な目的として，抗ウイルス薬であるバルガンシクロビルの治療効果に関するエビデンスは蓄積されてきた[23]．日本では，症候性 cCMV を対象とした国内第 III 相・医師主導治験が行われ（**図 4**），ガンシクロビルドライシロップによる体内 CMV 量の著明な抑制効果，聴力の増悪に対する効果が確認され[24]，2023 年 3 月に，バルガンシクロビルドライシロップに症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対する適応が追加承認された[25, 26]．さらに，診療ガイ

表5　サイトメガロウイルス感染予防のための妊婦教育・啓発

・以下の行為の後には，頻回に石鹸と水で15～20秒間は手洗いをしましょう．
　おむつ交換
　子どもへの給仕
　子どものハナやヨダレを拭く
　子どものおもちゃを触る
・子どもと食べ物，飲み物，食器を共有しない．
・おしゃぶりを口にしない．
・歯ブラシを共有しない．
・子どもとキスをするときは，唾液接触を避ける．
・おもちゃ，カウンターや唾液・尿と触れそうな場所を清潔に保つ．

（サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル（第3版，2023）より引用し一部改変）

ドラインの公開も間近な状況である．母子感染予防は，予防対策の啓発・教育が重要となる．**表5**[27]に示すように，妊婦に対して，感染小児の唾液や尿などの体液に対する曝露を可能な範囲で減らす手法が中心となる．

おわりに

母子感染は，出生時の予後に大きな影響を与える重要な疾患であるが，診断法の標準化の遅れなどから，現況は十分に把握されていないため，サーベイランス体制の確立が必要である．罹患数を減らし，疾患予後を向上させるために診療ガイドライン，専門診療体制の構築・整備が重要である．母子感染の予防においては，妊婦教育・啓発は重要な手段であり，その普及活動が望まれる．最後に，胎児期・早期新生児期の確定診断・早期治療介入が今後進展することを期待したい．

文　献

1) Koyano S, et al：Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. BMJ Open 1：e000118, 2011
2) Torii Y, et al：Clinicoepidemiologic status of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. Pediatr Infect Dis J 32：699-701, 2013
3) 国立感染症研究所感染症疫学センター：トキソプラズマ症．病原微生物検出情報 43：49-52, 2022
4) 母子感染のリスク評価と先天性感染の新たな診断・予防法の開発研究班：トキソプラズマ妊娠管理マニュアル（第5版），2023
5) Centers for Disease Control and Prevention：Congenital Rubella Syndrome. https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt15-crs.html
6) 国立感染症研究所感染症疫学センター：風疹に関する疫学情報. https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/rubella/2023/rubella230426.pdf
7) 厚生労働省：先天性風しん症候群. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-10.html
8) World Health Organization：Hepatitis B. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
9) 国立感染症疫学センター：B型肝炎母子感染防止事業開始後に出生した小児の HBV キャリアー率．病原微生物検出情報 21：74-75，2000
10) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：B型肝炎治療ガイドライン（第4版），2022
11) World Health Organization：Hepatitis C. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c
12) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：C型肝炎治療ガイドライン（第8.2版），2023
13) C型肝炎母子感染小児のガイドライン．日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 34：95-121，2020
14) AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel：Hepatitis C Guidance 2019 Update：AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatol-

ogy 71：686-721, 2020
15）World Health Organization：Mother-to-child transmission of syphilis. https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/stis/prevention/mother-to-child-transmission-of-syphilis
16）国立感染症研究所感染症疫学センター：感染症発生動向調査における梅毒妊娠症例　2019年～2020年. https://www.niid.go.jp/niid/ja/syphilis-m-3/syphilis-idwrs/11068-syphilis-220407.html
17）厚生労働省：梅毒. https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-11.html
18）星野　直：スピロヘータ（梅毒トレポネーマ）. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル 2017, 東京医学社，東京，2017，193-199
19）Demmler-Harrison GJ：Neonatal herpes simplex virus infection：Clinical features and diagnosis. UpToDate.
20）小児慢性特定疾病情報センター：先天性ヘルペスウイルス感染症. https://www.shouman.jp/disease/details/11_32_088/
21）伊藤嘉規：単純ヘルペスウイルス感染症．小児疾患診療のための病態生理（改訂第6版），東京医学社，東京，2020，986-991
22）Kabani N, et al：Congenital Cytomegalovirus Infection. J Infect Dis 221（Suppl 1）：S9-S14, 2020
23）De Cuyper E, et al：The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus：A Systematic Review. Laryngoscope 132：2241-2250, 2022
24）Morioka I, et al：Oral valganciclovir therapy in infants aged ≤2 months with congenital cytomegalovirus disease: a multicenter, single-arm, open-label clinical trial in Japan. J Clin Med 11：3582, 2022
25）伊藤嘉規：サイトメガロウイルス．小児感染症マニュアル 2023，東京医学社，東京，2023
26）サイトメガロウイルス、トキソプラズマ等の母子感染の予防と診療に関する研究班ホームページ http://cmvtoxo.umin.jp
27）母子感染に対する母子保健体制構築と医療開発技術のための研究班：サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル（第2版），2018

＊　　＊　　＊