

話題の感染症

母子感染するウイルス：共生か矯正か

Viruses transmitted from mother to child: Symbiosis or Reform

もり うち まさ こ もり うち ひろ ゆき
 森内 昌子：森内 浩幸
 Masako MORIUCHI Hiroyuki MORIUCHI

要旨

母子感染するウイルスは多種多様であり、病原体の種類に加え感染時期や感染経路によって児に与える影響はさまざまである。さらに、ヒトの生活環境等の変化に伴って、本来は病原性が問題になっていなかったウイルスが注目されるようになった。

サイトメガロウイルスは乳幼児期に感染してしまうと、特別な健康被害を引き起こすことなく母から子へと受け継がれていく。しかし乳幼児期に感染を免れて成人になると、妊娠中の初感染とそれに続く胎内感染のリスクが高まる。

ヒトT細胞白血病ウイルスは長い潜伏期を経てキャリアのごく一部に成人型T細胞白血病を引き起こすが、そもそもヒトの寿命はつい最近までは発症に至るまでの長寿に達することはまれだった。

これらのウイルスを中心に、ヒトとウイルスの共生とその破綻について考察する。

はじめに

いくつもの微生物がその存続のために、母子感染という伝播様式を取っている。次の世代となる子どもに重要な健康被害を与えないことが、それらの微生物の存続にとっても重要であり、母子感染を主たる感染経路とする微生物、特にウイルスでは、宿主であるヒトと共生関係を構築する例が多い。

しかしヒトとの間にそのような共生の歴史を築いていない微生物（病原体）も少なくない。また、共生関係が成立したはずの微生物であっても、そのかわりに変化が生じると（そしてそれは殆どすべて

ヒトの側の変化であるが）、子に対して病原性を持つようになってしまう。そうすると母子感染を防ぐべく、何らかの措置を講じる（矯正する？）ことが必要になる。

本稿では、母子感染するウイルスについて概説し、ヒトと微生物の共生とその破綻について考察したい。

I. 母子感染の経路

さまざまなウイルスが母子感染を起こすが、それぞれ感染時期・感染経路・病態が異なる（表1）。まず、感染経路別に概説する¹⁾。

1. 経胎盤感染

胎盤を経由して母体から胎児へ感染が起こるのにもいくつかのパターンがある。一つは、母体の循環血中を巡るウイルスが胎盤に感染し、それに引き続いて臍帯血に入り胎児に感染が起こるパターンで、風疹ウイルスはその典型例である。

もっともスマートなやり方として、例えばサイトメガロウイルス（CMV）では、胎盤特異的に発現するFc受容体（母体血中のIgGを経胎盤的に胎児に輸送〔受動免疫〕するために働く）を介して、抗CMV抗体に結合したウイルスが母体血中から臍帯血中へと転送される機序が解明されている。

このように胎盤を経由した感染は妊娠期間のどこでも起こり得るが、臨床的に大きな問題となるのは第1三半期における感染である。より早期であれば流産・胎児死亡をもたらす、臨界期であればさまざまな臓器障害や奇形を引き起こすことになる。この時期の代表的なものは、CMV、風疹ウイルス、ヒトパルボウイルスB19（HPV-B19）などである。

もう一つの機序として、分娩が始まり胎盤に剥離

表1 感染経路からみたウイルスの母子感染

感染経路	病態	感染時期	代表的なウイルス	主な転帰	母体の主な症状
経胎盤	急性または持続性活動性感染に伴うウイルス血症に続く胎盤感染または経胎盤能動輸送を介して胎児に感染	出生前 全妊娠期間 (特に第1-3半期)	CMV RV HPV-B19	先天性CMV感染症 先天性風疹症候群 胎児水腫	無症状、伝染性単核症様 風疹、不顕性 伝染性紅斑、無症状、 非特異的症状
	急性または持続性活動性感染に伴うウイルス血症の時期に分娩が始まり、胎盤損傷に続くmicrotransfusionにより胎児に感染	出生前 分娩開始後	HIV HBV HCV	エイズ 無症候性キャリア>肝炎など 無症候性キャリア>肝炎など	エイズ 無症候性キャリア>肝炎など 無症候性キャリア>肝炎など
上行性	持続感染または潜伏感染からの再活性化によって産道に排泄されたウイルスが上行性に子宮内に侵入し胎児に感染	出生前 全妊娠期間 (特に妊娠後期)	CMV HSV HIV	無症候性キャリア 新生児ヘルペス エイズ	無症候性キャリア 無症状、性器ヘルペス エイズ
経産道	持続感染または潜伏感染からの再活性化によって産道に排泄されたウイルスが経産道の際に児に感染	周産期 経産道分娩時	CMV HSV HIV	無症候性キャリア 新生児ヘルペス エイズ	無症候性キャリア 無症状、性器ヘルペス エイズ
	経産道の際に母体血中のウイルスが児の皮膚・粘膜を介して感染	周産期 経産道分娩時	HIV HBV HCV	エイズ 無症候性キャリア>肝炎など 無症候性キャリア>肝炎など	エイズ 無症候性キャリア>肝炎など 無症候性キャリア>肝炎など
経母乳	持続感染または潜伏感染からの再活性化によって母乳に排泄されたウイルスを経口摂取する際に感染	出生後 授乳時	CMV HIV HTLV	無症候性キャリア エイズ 無症候性キャリア>ATL, HAM	無症候性キャリア エイズ 無症候性キャリア>ATL, HAM

CMV：サイトメガロウイルス、RV：風疹ウイルス、HPV-B19：ヒトパルボウイルスB19、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HBV：B型肝炎ウイルス、HCV：C型肝炎ウイルス、HSV：単純ヘルペスウイルス、HPV：ヒトパピローマウイルス、HTLV：ヒトT細胞白血病ウイルス

亀裂が起こると、母体血と胎児血との間に直接の交通 (microtransfusion) が生じ、母体血中のウイルスが児にもたらされる。つまり、この場合は胎盤とウイルスとの間に特別な相互作用は必要とせず、単純かつ物理的な血行感染が成立することになる。この機序が重要なものとして、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B型肝炎ウイルス (HBV) などが挙げられる。

2. 上行性感染

この機序は、持続感染または潜伏感染からの再活性化によって産道に排泄されたウイルスが、上行性に子宮内に侵入し胎児に感染するものである。これは次に述べる経産道感染が分娩開始前に子宮内で起こるものと解することもできる。

単純ヘルペスウイルス (HSV) やヒトパピローマウイルス (HPV) は産道や外陰部に性器ヘルペスや尖圭コンジローマといった病変を作る。もちろん、母体のHSV初感染の場合には、病巣が広く、ウイルス排泄量が多量であり、新生児ヘルペスを発症する確立が高く (50%)、重篤な経過をたどることが多いが、再発例でも発症する。また、HSVは性器へ

ルペス病変がなくとも、無症候性に産道に排泄されることが分かっている。同様にCMVは妊娠後期に進むにつれて、産道において局所的に再活性化されて、無症候性に排泄される。HIV感染女性におけるウイルスの外性器 (産道) への排泄はいうまでもなく知られた現象である。

これらのウイルスは産道で児を待ち構えているだけではなく、上行性に子宮頸部へと進行し、早期破水があればそれに便乗して、または絨毛羊膜炎を起こして羊膜腔内または胎盤内血行に到達し、胎児への感染を成立させる。

3. 経産道感染

上記の産道排泄性のウイルス以外にも、母体にウイルス血症を起こすウイルス (例えばHIV、HBV、C型肝炎ウイルス [HCV]) は、分娩の際の母体出血、そしてその血液に児の皮膚 (分娩に際して軽微な外傷を数多く受ける) や粘膜 (含、母体血の嚙下) が暴露されることによっても感染を引き起こす。

4. 経母乳感染

さまざまなウイルスが母乳中に排泄される。CMV

は産道と同様に局所的に再活性化されて、母乳中に大量に排泄される。母乳はHIVにとっても重要な母子感染の媒体となっている。また、ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV) も母乳中に感染リンパ球が排泄され、主要な母子感染経路となっている。これらのウイルスは脂質膜を有するために、唾液のように浸透圧の低い液中では不安定であるが、母乳とともに乳児の口腔内そして消化管を潜り抜けることで保護される。また、乳児では胃酸の分泌も弱いことで、胃を通過する際にも失活しにくい。最終的に消化管粘膜からどのようにしてウイルスが取り込まれるのかについては、まだ不明な部分が多い。粘膜上皮細胞から transcytosis されることで粘膜下の感受性細胞 (マクロファージ系細胞やリンパ球) に感染するか、母体由来の感染細胞そのものが取り込まれるのか、その他にもさまざまな機序が推定されている。

5. 水平感染

接触感染、飛沫感染、空気感染、それに経口感染は、周産期に限らず一生のどの時期においても主要な感染経路である。出生後すぐの時期において問題となることの一つは、新生児の免疫の未熟性である。特に未熟児においては、自分自身の免疫系の未熟性、それを補うための自然界の配慮である母体からの受動免疫 (経胎盤 IgG 抗体) の不足、そして集中管理に伴う皮膚粘膜の侵入門戸の拡大などが増悪因子となる。

II. ウイルスの母子感染が子に及ぼす影響

母子感染の転帰は、ウイルスの種類・感染の時期・宿主の状況によってさまざまである²⁾ (図1)。

1. 胎内感染が胎児に急性・亜急性の疾患を引き起こす
妊娠初期の胎内感染はしばしば流産を引き起こし、それを免れても重篤な病態を胎児に与える場合がある。HPV-B19による胎児の重症貧血 (およびそれに続く胎児水腫) が典型例である。
2. 胎内感染が生涯にわたる臓器障害・神経障害をきたす
特に妊娠第1三半期は各種臓器形成の臨界期にあたるため、この時期の感染は生涯にわたる臓器障害や奇形をきたす恐れがあり、とりわけ中枢神経系への影響は生命予後とQOLの両面において重要である。代表例は、先天性CMV感染症や先天性風疹症

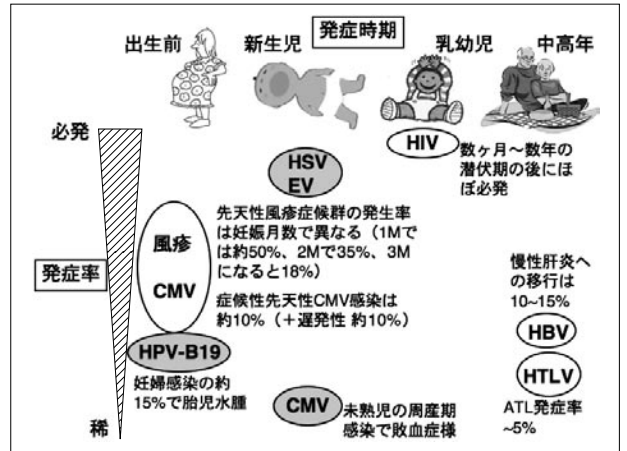


図1 種々のウイルス性母子感染の発症時期と発症率

楕円形で囲った位置は、発症率 (縦軸) と発症時期 (横軸) を概ね示している。着色した楕円形 (●) のウイルス感染は急性・亜急性の経過を取るもので、着色していない楕円形 (○) のウイルス感染は慢性持続性の経過を辿る²⁾。

候群である。

3. 周産期感染に引き続いて、急性・亜急性の疾患を引き起こす

免疫学的に未熟な新生児の感染は、年長児や成人とは異なり重篤な病態をとることがある。麻疹や水痘においては、母体から十分な移行抗体を受ける前に分娩となった場合に、児の感染は重症化しやすい。また、HSVの場合は移行抗体だけで防ぐことは困難であるが、新生児ヘルペスが重症化する機序として、細胞性免疫の未熟性に加えて、TLRを介した自然免疫の仕組みが過剰に働いて高サイトカイン血症を惹起することも知られている。エンテロウイルスの場合は極めて多くの血清型が存在するために母体の保有する抗体のレパートリーでカバーしきれない場合も少なくない。この場合、母乳栄養が児の重症化予防に役立つことが知られている。

4. 原則的には周産期感染は不顕性に児をキャリア化させるだけだが、一部の新生児 (主に未熟児) に急性・亜急性の疾患が起こってしまう

胎内感染では児に生後長期にわたる障害を引き起こすCMVも、経産道または母乳感染は本来このウイルスがヒトと共生する術として確立したもので、児は産道や母乳に局所的に再活性化され排泄されたウイルスにごく自然に暴露され、キャリアとなる。この際には母体からの抗CMV移行抗体が重症化を防ぐのに一役買っていることが推測されている。しかし、免疫系がより未熟で、母体からの移行抗体が

不足している未熟児では、本来は不顕性であるはずの周産期感染によって敗血症様の病態を呈することがある。

5. 新生児期には明らかな障害を認めないが、数カ月～数年の潜伏期を経て多くの感染児が発症する

母子感染により HIV キャリアとなった児は、成人よりも臨床的潜伏期がはるかに短く、数カ月～数年には AIDS を発症する。残念ながら感染した場合には発症はほぼ必発であり、予後は悲惨である。

6. 原則的には垂直感染は強い病原性を示すことはないが、数十年もの経過で一部の感染者に発症する

HBV や HTLV は、本来は宿主であるヒトとうまく共生している。年長になって HBV に水平感染した場合には急性肝炎（時として致命的な劇症感染）を起こしてしまうのに対し、母子感染した子どもでは大量のウイルスが産生されながらも肝機能は全く正常である、これは肝炎がウイルスによる肝細胞の侵襲ではなく、細胞性免疫によるウイルス感染肝細胞の破壊によって生じるからである。母子感染の際には児の免疫系は HBV に対して寛容現象を起こしていて、ウイルス感染肝細胞を攻撃することはない。ただし、ヒトの寿命が長くなるにつれて、これらのキャリアの一部に数十年かけて進行する「慢性肝炎→肝硬変→肝細胞癌」という一連の流れが無視できなくなった。HTLV も同様に本来はヒトとよく共生したウイルスで、中高年以降になってキャリアの数%に発症する成人 T 細胞白血病が問題視されるのは、われわれが長生きになったからである。

Ⅲ. 再生行為（性行為・妊娠・分娩・授乳）を介するウイルス感染

再生行為に伴う感染（性行為感染と母子感染）は、一見いたって不効率である。例えば HIV を例にとると、性行為一回当たりの感染率は約 0.1% しかない、しかし、再生行為は種の存続に必須であるから、必ずチャンスが巡ってくる。仮に年間の性交渉を 150 回程度（Durex 社の調査から想像）とすると、1 年以内に感染する率は 14～15%、10 年経たないうちに 8 割以上の人が感染することになる。母乳感染も同様である。母乳 1L 当たりの HIV 感染率は 0.064% とされているが、毎日飲み続けていくうちに 3 割かそれ以上の乳児が感染する恐れがある³⁾。

再生行為に便乗することがウイルスにとって有利な点がもう一つある。再生行為とは、女性にとって「異物またはアロ抗原である精子」や「半分異物またはヘミアロ抗原である胎児」を受け入れ、そして児にとっては「半分異物またはヘミアロ抗原を含む母乳」を排除しないことが求められる生命現象である。したがってこれらを保護するための機序として、細胞性免疫を中心に免疫調整・寛容が起こるが、その環境はウイルス感染細胞を排除しにくい状況をもたらす。水痘やポリオのようなウイルス感染が妊婦では重症化しやすいのは、その背景があるからである。また、HBV の母子感染が児において免疫寛容をもたらし、ウイルス感染細胞に対する細胞性免疫もウイルス粒子に対する液性免疫も発動されず、ウイルスは元気に増殖を続け、しかし肝障害を起こすことなく共生することは、そのような免疫系のバイアスを反映している。

母子感染するウイルスはその他にも共生のための知恵を絞っている。当教室では、ヒトとの共生が長い共進化の中で培われてきた HTLV をモデルとして研究し、再生行為に際して免疫調整・寛容作用を担う宿主因子のいくつか（精液中のプロスタグランジン E2 や母乳中の TGF- β 等）、それに加えこれらのコンパートメントに含まれる抗微生物因子であるラクトフェリンが、HTLV の増殖や伝播を促進させることを示した（図 2）。

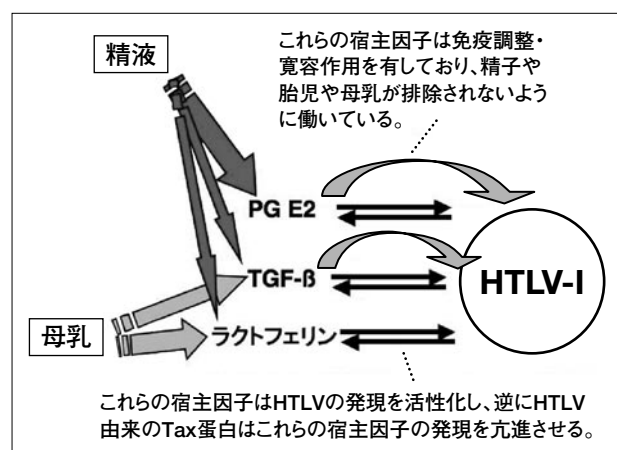


図 2 HTLV によるヒト宿主因子のわがまま利用

母乳や精液中にあって、再生行為にかかわり免疫調整作用を有するプロスタグランジンや TGF- β や、抗微生物因子として知られるラクトフェリンは、HTLV の伝播に上手く利用されている⁵⁾。

VI. 共生の破綻～CMVを例にとって(図3)

ヒトとCMVは、長い共進化の歴史の中で共生関係を結ぶことができていた間柄である。本来このウイルスは、分娩時と授乳を介して母子感染するものであった。そしてその場合、児の健康には影響を及ぼさなかった。

妊婦の体内に潜んでいたウイルスは、妊娠の進行とともに産道で局所的に再活性化されるので、児はいわばウイルスの海を泳ぐようにして産まれてくることになる。もし産道感染しなかった場合にも、次に待っているのは母乳である。やはり局所的に再活性化されたウイルスは母乳の中に大量に排泄されており、授乳という行為はまるでウイルスの生ワクチンを飲むようなものである。こうしてウイルスキャリアとなった児は、全く健康ながら尿と唾液に大量のウイルスを排泄しており、もし周囲に感染していない児がいたら、一緒に遊んでいるうちにどんどん感染していく。こうして幼い頃にキャリアとなった女性が妊娠すると、再び次の世代へとこのウイルスを繋ぐサイクルに入っていくのである。

ヒトとCMVの間の良好な関係を崩したのは、私たち自身である。母乳以外はあり得なかった乳児の栄養に、人工調整乳が登場した。社会経済の発展と生活環境の改善に伴って、子ども達同士が尿や唾液

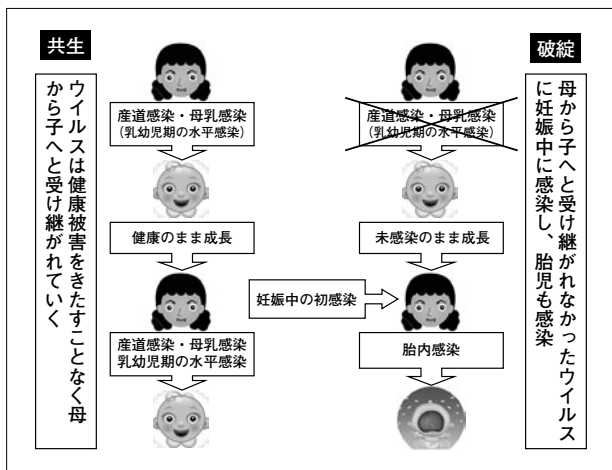


図3 CMVとヒトの共生関係の破綻

乳幼児期にCMV感染が起ると児には健康被害は生じないで、また成長後に次の世代にこのウイルスを受け継いでいく(図左側)。しかし、生活環境の変化に伴って乳幼児期に感染しないまま成人すると、妊娠中の初感染とそれに続く胎内感染のリスクが高くなる(図右側)。

を介して感染する機会も減った。かつてはほぼ100%あった妊婦におけるCMV抗体保有率(既感染率)は、いつしか先進国では30～60%にまで低下して、多くの妊婦が妊娠中の初感染(そしてそれに続く胎内感染)のリスクを背負うようになった^{2,4)}。

CMVは産道感染または母乳感染の場合は児の健康には影響しないと説明したが、例外がある。以前ならそもそも救命することが不可能だった未熟児では、周産期～新生児期の感染が症候性(敗血症様、しかし致命的なことは稀)となることが報告されている。

このように母子感染の起こり方に異変が生じ病原性が表出したCMVであるが、もう一つの破綻の姿は免疫不全宿主における「日和見感染」である。移植患者であれエイズ患者であれ、普遍的であるがゆえに、このウイルスは最も頻度が高く問題となる日和見病原体となっている。

V. ウイルスとの関係に矯正が必要? ～HTLVを例にとって(図4)

HTLVは本来ヒトにとって害の少ないウイルスだった。その事情が変わったのは、単純にヒトが長生きするようになったからである。このウイルスは母子感染でキャリアとなった人の約5%に、(殆どの場合)50歳以上の年齢になってから、成人型T細胞白血病を引き起こす。しかし、ヒトの平均寿命が

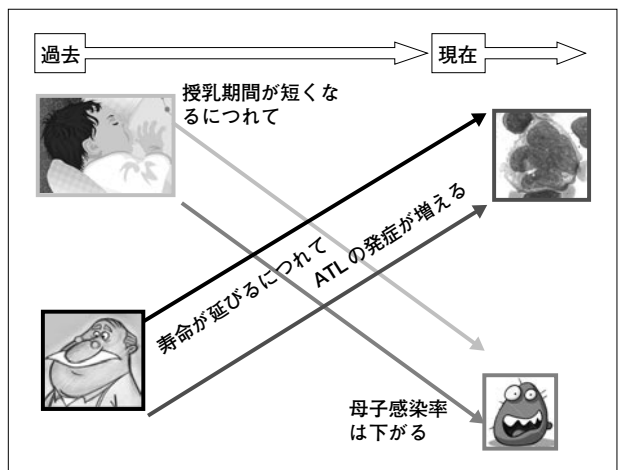


図4 HTLVとヒトの共生関係の破綻

歴史を重ねるにつれて人が長生きするようになると、高齢で発症するATLの患者が増えてくる。その一方で授乳期間は次第に短くなってきて、母乳感染率が下がりキャリア数も減ってきている。

50歳を過ぎたのは先進工業国においてすら、つい一世紀前のことである。長い進化の歴史の中では、50歳を越す例外的に長命の人のさらに20人に一人がかかる病気である。病原性は限りなくゼロに近かった。長寿の今だからこそ、無視できない意味合いを持つのである。現代医学を以てしても非常に予後不良の疾患の発症を予防するために最も効果的な方法は、キャリア母体からの母乳哺育を止め、児のキャリア化を防ぐことである⁵⁾。

ところで、両者の関係はウイルス側からみても悪い方向に行っている。実はこのウイルスは自然減の途上にあるみたいなのだ。元々ヒトは2歳くらいまでは完全母乳哺育を行い、4～5歳くらいまでは母乳を飲んでいて、母乳を飲んでいる間は体内の窒素同位体比が上昇していく現象に着目し、古人骨中の窒素同位体比を測定して授乳期間を推定した研究で、鎌倉時代の離乳食の開始は2歳前後であると推定されている⁶⁾。江戸時代には4～5歳頃まで母乳を飲むことは普通にみられることだったし、シュバイツァーはアフリカの原住民が5歳頃まで授乳していることを観察している。この頃までがHTLVとヒトとの蜜月だったといえよう。今では5カ月頃から離乳食を開始し、平均10カ月頃までには卒乳するので、ウイルスにとって伝播のチャンスが少なくなってしまった。長崎県のデータは授乳期間の長さが母子感染率に大きくかわることを示した(感染率は長期母乳>短期母乳>完全人工栄養の順)⁷⁾、実はこのウイルスは私たちの生活の変化に伴う自然

発生的な「短期母乳」効果で、キャリア率は年々減ってきているのだ。

おわりに

ウイルスの母子感染を概説し、ヒトと微生物とのかかわりについて考察した。生物学的な進化の歩みに比べて、私たち社会の変化は著しく、共進化してきたはずの微生物との間にすれ違いや軋みが生じている現状は、今後どのように展開していくのだろうか？次の世代に思いを馳せると嘆息が絶えない。

文 献

- 1) 森内浩幸. 新生児のウイルス感染の病型と臨床像. こどもの感染症の診かた「新生児感染症」**10**:6-7, 2008.
- 2) 江頭昌典, 森内浩幸. ウイルスの母子感染. 産婦人科治療 **97**(5):472-478, 2008.
- 3) 森内昌子, 森内浩幸: 母子感染 エイズ. 小児科 **45**:743-747, 2004.
- 4) 田川正人, 森内浩幸: 先天性 CMV 感染症の疫学. 日本臨床 **64**:455-459, 2006.
- 5) 森内昌子, 森内浩幸. 母子感染するウイルスの概説. 周産期医学 **37**:1493-1498, 2007.
- 6) 下見光奈. 古人骨の同位体分析による授乳習慣の復元. 東京大学先史人類学学位テーシス(指導教官:米田穰). 2008年3月. [http://www.jinrui.ib.k.u-tokyo.ac.jp/yoneda/thesis/SHIMOMIA\(H20.3\).pdf](http://www.jinrui.ib.k.u-tokyo.ac.jp/yoneda/thesis/SHIMOMIA(H20.3).pdf)
- 7) 長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業 (APP) 報告書～10年間の成果と将来～(長崎県 ATL ウイルス母子感染防止研究協力事業連絡協議会編), 長崎県福祉保健部保健予防課, 長崎, 1998