



出生前に胎児のサイトメガロウイルス感染を予測する新しい方法を見つける

神戸大学大学院医学研究科 産科婦人科学分野
教授 山田秀人

山田秀人教授（医学研究科産科婦人科学分野）、谷村憲司講師（附属病院総合周産期母子医療センター）、森岡一朗特命教授（医学研究科小児科学分野こども急性疾患学部門）、峰松俊夫所長（愛泉会日南病院疾病制御研究所）らの研究グループが、**先天性サイトメガロウイルス感染児の発生を出生前に非侵襲的に予測する検査法**について検討した。その結果、**妊婦の子宮頸管粘液中のサイトメガロウイルス DNA を検出する検査 (PCR 検査)** が有用であることを世界で初めて見出した。米国の科学雑誌 *Clinical Infectious Diseases*（クリニカルインフェクシャス ディーズ）に10月20日付けで、電子版にて公表された。

研究の概要

サイトメガロウイルスは胎児感染を起こし、乳幼児に難聴、精神や運動の発達障害といった重い後遺症を残す原因となる病原体として注目されている。米国ではサイトメガロウイルスによって長期の後遺症を残す子どもは年間 8,000 人以上発生するとされ、治療費として年間 10~20 億ドルが費やされると試算されている。日本でも年間 1,000 人の先天性感染症児が生まれていると推定されており、大きな問題となっている。

近年、先天性サイトメガロウイルス感染による症状を持って生まれて来た赤ちゃんに対し、早期に抗ウイルス薬で治療を行うことで難聴や精神発達の遅れが改善出来るということが分かって来た。したがって、先天性感染の赤ちゃんを正確に見つけ出すことが重要となる。しかし、現在のところ、全ての赤ちゃんを対象にした先天性感染を発見するための検査（赤ちゃんの尿中のウイルス DNA を検出する PCR 検査）は実施されておらず、もし、全例に実施するとなれば膨大な費用がかかる。したがって、現時点では先天性感染児を出産するリスクの高い妊婦を出産前に見つけ出し、その赤ちゃんに対して尿の PCR 検査を行うのがより現実的で経済的であると考えられる。

（図 1）に示したように先天性感染はサイトメガロウイルスに対する抗体を持たない妊婦

が妊娠中に初めてサイトメガロウイルスに感染（初感染）した場合に発生するのが一般的である。そのため、妊娠中に初感染したことを診断する検査である抗サイトメガロウイルス免疫グロブリン M (IgM) 抗体検査が先天性感染のハイリスク妊婦を選び出す目的で広く用いられており、抗サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性であることを妊娠中に初めて指摘された妊婦にしばしば遭遇する。しかし、抗サイトメガロウイルス IgM 抗体は初感染から数年たっても陽性が持続する場合があるために、妊婦やその家族に過度の不安を与える恐れがある。妊娠中に胎児感染を診断する方法として羊水検査により、羊水中にウイルスの DNA が存在することを証明する方法が最も確実性が高い。しかし、羊水穿刺で羊水を採取する必要があるため、破水、子宮内感染、流産などを起こす危険性があり、侵襲的である。そこで、私たちの研究グループは非侵襲的に先天性サイトメガロウイルス感染を出生前予測する検査法が何か？を調べた。

私たちは、抗サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性で妊娠中の初感染が疑われる（先天性感染のハイリスク）妊婦 300 名を対象として、問診や妊婦の血液検査、胎児の超音波検査、妊婦の血液・尿・子宮頸管粘液中のサイトメガロウイルス DNA PCR 検査を全例に実施した。問診では、妊娠中に風邪のような症状が有ったか？血液検査では、炎症を表す白血球数と C 反応性蛋白質 (CRP) の他、肝機能異常の有無、抗サイトメガロウイルス免疫グロブリン G (IgG) , IgM 抗体検査、ウイルス抗原検査、IgG アビディティー検査（最近の初感染であることを調べるための検査）、胎児の超音波では、先天性サイトメガロウイルス感染症に特徴的な異常所見である胎児の頭や推定体重が軽い、胎児の脳の中に石灰化があるなどの所見が有るか？に加え、妊婦の血液・尿・子宮頸管粘液中にサイトメガロウイルス DNA が存在するか？の検査所見を検討項目にした。これらすべての検討項目について統計解析を行い、出生前に先天性感染を予測するのに最も良い検査法を決定した。その結果、**胎児の超音波で先天性サイトメガロウイルス感染症を疑わせる異常所見が有ることと、母親の子宮頸管粘液からサイトメガロウイルス DNA が検出されるという 2 項目が先天性感染の出生前予測に最も有用であることが分かった。母親の子宮頸管粘液中のウイルス DNA 検査を先天性感染の出生前予測に用い、しかも、有用であったとする報告は世界初である。**私たちは、サイトメガロウイルスに胎内感染した胎児が尿中にウイルスを排出し、さらに、羊水中のウイルスが子宮頸管粘液の中に漏れ出て来るために、先天感染例では陽性になるのではないかと考察した。

胎児超音波検査も子宮頸管粘液 PCR 検査も侵襲の無い検査であり、妊娠中に初感染を起こした疑いのあるハイリスク妊婦に対して、より安全で安価な方法で先天性感染を予測することが出来るようになる。さらには、効率的に患児を発見することで早急に抗ウイルス治療を開始することが可能になり、先天性サイトメガロウイルス感染症児の神経学的予後が改善されることが期待される。

研究の詳細

【目的】

先天性サイトメガロウイルス感染のハイリスク症例に対して、**非侵襲的方法で先天性感染を出生前に予測する検査法が何か？**を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

2009年4月から2016年2月までに神戸大学医学部附属病院産科婦人科を訪れた妊婦のうちで妊娠中に抗サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性であった 300 名を対象とした。倫理委員会の承認と患者の同意のもと、対象症例に対して、妊娠中に風邪のような症状が有ったか？、血液検査における炎症所見（白血球数、C 反応性蛋白質（CRP））と肝機能検査、抗サイトメガロウイルス IgG、IgM 抗体検査、ウイルス抗原検査、IgG アビディティー検査、胎児超音波における先天性サイトメガロウイルス感染症に特徴的な異常所見を認めるか？に加え、妊婦の血液・尿・子宮頸管粘液中にサイトメガロウイルス DNA が存在するか？を精密検査として追加した。出産後に新生児の尿中サイトメガロウイルス DNA PCR 検査を行い、ウイルス DNA が認められた場合に先天性感染ありと診断した。今回検討した調査・検査項目のうちで先天性サイトメガロウイルス感染児の出生前予測に有用なものはなにか？を統計解析によって決定した。

【結果】

対象となった妊婦 300 名のうち 22 名に先天性サイトメガロウイルス感染児が生まれた。さらに 22 名のうち 12 名が先天性感染による明らかな症状があり、残り 10 例では明らかな症状がなかった。統計解析の結果、**胎児の超音波で先天性サイトメガロウイルス感染症を疑わせる異常所見があることと母親の子宮頸管粘液からサイトメガロウイルス DNA が検出されるという 2 項目が先天性感染の出生前予測因子として有用であることが分かった。**

【結論】

胎児超音波と母親の子宮頸管粘液を用いたサイトメガロウイルス DNA PCR 検査が先天性サイトメガロウイルス感染の出生前予測に有用であることが明らかになった。特に母親の子宮頸管粘液中のウイルス DNA 検査を先天性感染の出生前予測に用い、しかも、有用であったとする報告は世界初である。超音波検査、子宮頸管粘液 PCR 検査のいずれも侵襲が殆どない安全な検査である。先天性感染を生まれる前から正確に予測することで、効率的に患児を発見して、早急に抗ウイルス治療を開始することが可能になり、先天性サイトメガロウイルス感染症の児の神経学的予後が改善されることが期待される。

【今後の課題と注意点】

今回、対象とした症例は先天性感染のハイリスクである抗サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性であった妊婦に限定されており、先天性感染のリスクの低い一般妊婦にも当てはまるかどうかは不明である。今回、有用であることが分かった超音波検査と頸管粘液 PCR 検査で全ての先天性感染が予測可能と言うわけではない（図 2）。また、子宮頸管粘液中サイトメガロウイルス DNA PCR 検査は研究目的で行われており、どこでも受けることが出来る

検査ではない。症例数を増やし、子宮頸管粘液中サイトメガロウイルス DNA PCR 検査の有用性をさらに検討した上で一般的に利用できる検査として普及させたい。

本研究の意義

乳幼児に難聴や精神・運動発達の障害といった後遺症を引き起こす先天性サイトメガロウイルス感染児を出生前に超音波検査と子宮頸管粘液 PCR 検査といった侵襲のない検査によって予測できる可能性が示された。これらの検査を用いることで抗ウイルス薬による新生児治療を必要とする赤ちゃんを効率的、正確に選び出し、さらに、治療することで先天性サイトメガロウイルス感染児の後遺症を軽減できる可能性がある。

本研究は、医学研究科、附属病院、愛泉会日南病院の 3 者の共同で行った研究成果である。

発表論文

Prediction of congenital cytomegalovirus infection in high-risk pregnant women

Kenji Tanimura,¹ Shinya Tairaku,¹ Yasuhiko Ebina,¹ Ichiro Morioka,² Satoshi Nagamata,¹ Kana Deguchi,¹ Mayumi Morizane,¹ Masashi Deguchi,¹ Toshio Minematsu,³ and Hideto Yamada¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine

²Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

³Research Center for Disease Control, Aisenkai Nichinan Hospital

Clin Infect Dis. (2016)

doi: 10.1093/cid/ciw707

図の説明

図 1. サイトメガロウイルスの母子感染と出生児障害リスク

妊婦の 3 割がサイトメガロウイルス (CMV) に対する抗体を持たない。抗体を持たない妊婦のうち 1%が妊娠中に初めて CMV に感染 (初感染) する。妊娠中に初感染を起こした妊婦の 4 割で胎児にウイルス感染が起こる。胎児感染を起こしても全ての児が後遺症を持つわけではない。胎児感染を起こした児の 2 割が明らかな症状をもって出生し、その 9 割に後遺症が残る。胎児感染を起こしても 8 割は明らかな症状を持たないが、その 1 割で後遺症が残る。妊婦が CMV に対する抗体を持っていても、非常に低い確率ではあるが、ウイルスの

妊婦CMV感染と児の後障害リスク

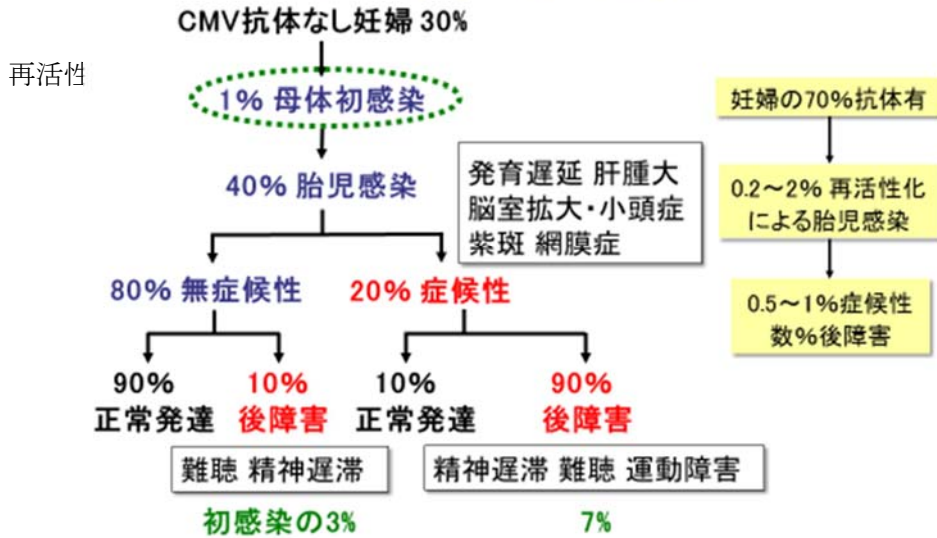


図1. サイトメガロウイルスの母子感染と出生児障害リスク

図2. 先天性サイトメガロウイルス感染児 22 人における胎児超音波所見と子宮頸管粘液 PCR 検査陽性所見のうちわけ

赤丸は明らかな症状を有する先天性感染児（症候性感染）、黄丸は明らかな症状を持たない先天性感染児（無症候性感染）を表している。先天性感染の有った22例のうち、胎児超音波異常を認めた11例は全て症候性であった。子宮頸管PCR陽性であった症例は11例で、頸管PCR陽性のみで超音波異常を認めない6例は全て無症候性感染であった。これら2つの検査では5例の先天性感染が診断出来ておらず、注意が必要である。

先天性感染22人における2因子の関係

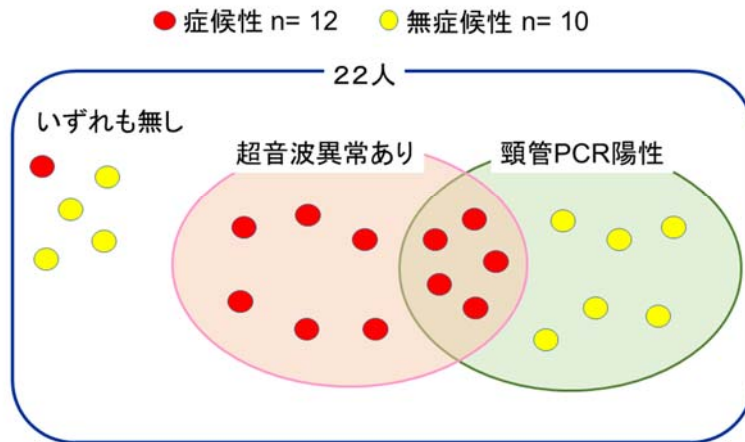


図2. 先天性サイトメガロウイルス感染児 22 人における胎児超音波所見と子宮頸管粘

液 PCR 検査陽性所見のうちわけ