



妊婦・新生児スクリーニング前向き研究に基づく母子感染の先制医療

谷村, 憲司

(Citation)

日本産科婦人科学会雑誌, 70(12):2573-2584

(Issue Date)

2018-12

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90006189>



第 70 回日本産科婦人科学会・学術講演会

シンポジウム 2(生殖・内分泌, 周産期, 女性ヘルスケア) 生殖・周産期分野の前方視的研究から得られた最新の知見と先制医療への展望

妊婦・新生児スクリーニング前向き研究に基づく母子感染の先制医療

神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野
神戸大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター

谷村 憲司

Prospective Cohort Studies of Maternal and Neonatal Screening Methods for Developing Preemptive Medicine for Congenital Infection

Kenji TANIMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medicine, Kobe University, Kobe
Center for Perinatal Care, Kobe University Hospital, Kobe

はじめに

先制医療とは、個人がもつリスク因子から、将来発症しやすい疾患を想定し、さまざまなバイオマーカーを用いて、疾患発症の前段階を捉え、介入することで、発症を遅延・防止しようとする医療手法のことである。集団全体に介入することで、特定の疾患の発症率を低下させようとする「予防医学」に対し、先制医療は「個の予防医学」といわれる。また、疾患発症後であっても、その重症度を軽減することができれば、それも先制医療の効果といえる。

我々は、これまで母子感染症、特にサイトメガロウイルス (CMV) とトキソプラズマの先天性感染症に対する先制医療の確立に繋がる前向き研究を行ってきた。

先天性 CMV 感染症の症状として、低出生体重、肝脾腫、肝機能異常、小頭症、水頭症、脳内石灰化、紫斑、血小板減少、痙攣などがある。症候性先天性 CMV 感染児の 70～90% に精神遅滞、運動

障害、難聴などの重篤な後遺症が残る^{1)～4)}。一方、先天性トキソプラズマ症も、児に網脈絡膜炎、脳内石灰化、水頭症、脳炎、精神発達遅滞などの後遺症を引き起こす。本邦では、厚労科学研究藤枝・古谷野班ならびに山田班によって、先天性 CMV 感染の発生頻度は新生児 300 人に 1 人、さらに症状を呈するのは新生児 1,000 人に 1 人であることが明らかになった⁵⁾⁶⁾。

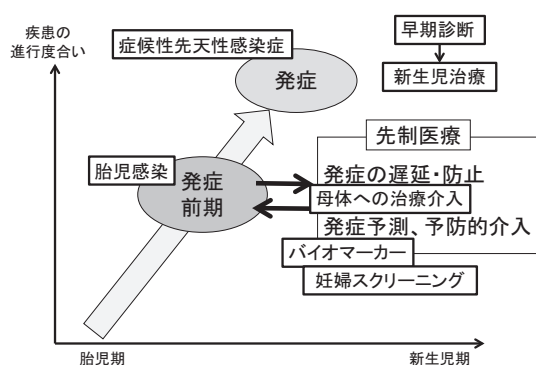
また、米国では、1 年間に先天性 CMV 感染症児が 40,000 人出生し、8,000 人に後遺症が残り、その児に 10～20 億ドルの医療費がかかり⁷⁾⁸⁾、先天性トキソプラズマ症児は、年間 4,000 人出生し、1,500 人に後遺症が残り、8 億ドルの医療費がかかっていると推計されている⁹⁾。この試算を、日本にあてはめた場合、CMV とトキソプラズマの先天性感染により後遺症をもつ児がそれぞれ年間 1,000 人と 100 人発生していると推計されているので、これらの母子感染症に年間合計 200～300 億円の医療費が消費されていることになり、社会的インパクトも大きいことがわかる。

Key Words: Congenital infection, Cytomegalovirus, Preemptive medicine, Screening, Toxoplasma

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態にはありません。

もし、母子感染症に先制医療を適用するとすれば、妊婦スクリーニングによって先天性感染症のハイリスク妊娠を同定し、ハイリスク母体への治療、および、ハイリスク新生児に対する精査や治療を行うことで、症候性先天性感染症を予防もしくは軽症化するという戦略になると思われる(図1)。

今回、我々が取り組んできたCMVとトキソプラズマによる母子感染症に対する先制医療の確立に繋がる4つの前向き研究の成果について報告す



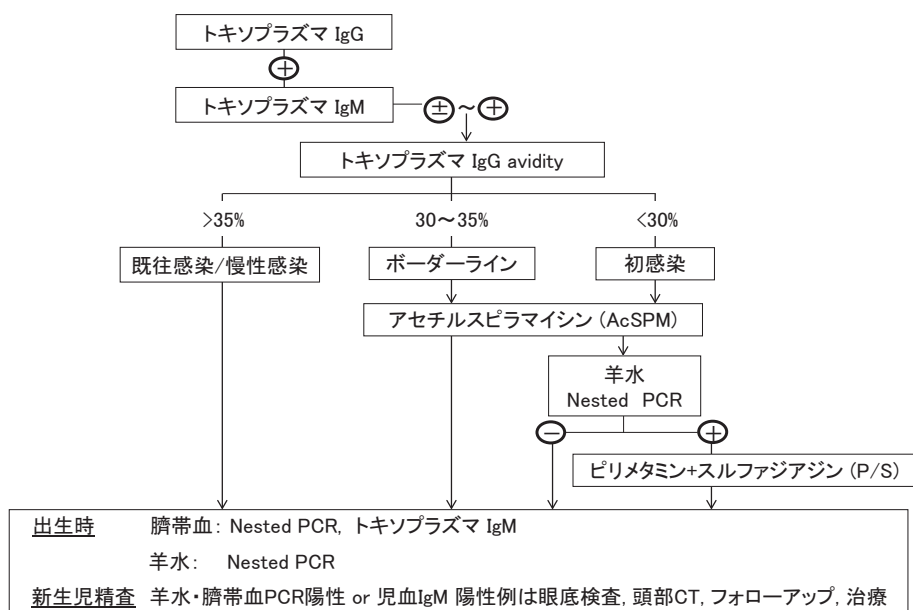
【図1】 母子感染症に対する先制医療のシエマ

る。

A. トキソプラズマ妊婦スクリーニングの有用性を明らかにするための前向き研究

【目的】トキソプラズマ抗体妊婦スクリーニングの有用性を前向き研究により明らかにする。

【方法】母体血トキソプラズマIgG陽性、かつ、トキソプラズマIgMボーダーラインないし陽性妊婦を対象とし、トキソプラズマIgG avidity index(AI)を測定した。AIにより、初感染(AI<30%)、ボーダーライン(30%≤AI≤35%)、既往/慢性感染(AI>35%)に分類した。初感染とボーダーラインでは、アセチルスピラマイシン(AcSPM)内服を推奨し、また、同意が得られた症例に対して、母体血や出生前羊水のトキソプラズマDNA multiplex-nested PCR検査を行った¹⁰⁾。出生児は臨床所見、血中トキソプラズマIgMや同意が得られた場合に臍帯血や羊水中トキソプラズマDNA multiplex-nested PCR検査等を用いて先天性感染の有無を診断し、1歳までフォローアップした(図2)。なお、本検討における先天性感染の診断基準は、①先天性トキソプラズマ症の臨床症状



【図2】 トキソプラズマ妊婦スクリーニングと対応指針(神戸大学)

【表 1】 先天性トキソプラズマ感染と診断した 7 例の詳細

No.	トキソプラズマ IgM (週)	Avidity Index, % (週)	PCR 検査		児血液 トキソプラズマ IgM	新生児経過 (現時点での年齢)
			妊娠中羊水 /分娩時羊水 (週), コピー数	臍帯血, コピー数		
1	2.8 (17)	23 (28)	+ (28)/+ (38), 10 ~ 100	ND	1.5+ (18 か月)	頭蓋内石灰化 正常 (12 歳)
2	0.9 (13)	20 (17)	+ (17) 10 ~ 100 / ND	ND	ND	中絶
3	4.6 (15)	4 (15)	- (19)/+ (38), 10 ~ 100	ND	1.0+ (4 か月)	正常 (9 歳 5 か月)
4	1.3 (20)	7 (20)	ND /+ (37), ≥100	+, 1 ~ 数	- (日齢 0)	正常 (7 歳 10 か月)
5	6.7 (16)	2 (18)	ND /+ (40), 数	+, 数	- (日齢 0)	正常 (1 歳 10 か月)
6	6.8 (9)	9 (12)	ND / ND	+, 1 ~ 数	6.2+ (日齢 0) IgG, M - (6 か月)	正常 (1 歳 9 か月)
7	>3.0 (37)	29 (産後 2 日)	ND / ND	+, 数	- (日齢 0) IgG, M - (6 か月)	正常 (1 歳 7 か月)

あり, ②血清トキソプラズマ IgM 陽性, ③血液(臍帯血含む)トキソプラズマ DNA PCR 陽性, ④生後 12 か月で血清トキソプラズマ IgG 陽性, の何れかを認めた場合とした。

【成績】2005 年 5 月から 2017 年 6 月までにトキソプラズマ IgG avidity 検査を行い, 妊娠が帰結した 402 人のうち, 初感染(AI<30%)90 人(22%), ボーダーライン(30%≤AI≤35%)29 人(7%), 既往/慢性感染(AI>35%)は 283 人(70%)であった。PCR 陽性率は, 出生前羊水 11% (5/44 人), 分娩時羊水 5% (8/161 人), 臍帯血 2% (4/213 人)であった。出生児の臨床所見, 児血トキソプラズマ IgM 陽性や臍帯血トキソプラズマ DNA PCR 陽性より 7 人(2%)で先天性感染ありと診断した。先天性トキソプラズマ感染を認めた 7 人の詳細を(表 1)に示す。全例が AI<30%, かつ, 羊水もしくは臍帯血トキソプラズマ DNA PCR 陽性の母体からの出生であった。症例 1 では出生時に頭蓋内石灰化を認め, ピリメタミン+スルファジアジン(P/S)による新生児治療を 1 年間行った。症例 2 は羊水 PCR 陽性のため人工流産, 症例 3 は生後 4 か月に児血トキソプラズマ IgM が陽性化し, 他の 4 例(症例 4, 5, 6, 7)は臍帯血トキソプラズマ DNA PCR 陽性であった。脳内石灰化を認めた 1 人(症例 1)を含め, 生存児 6 人ともに後遺症を認めていない。

【結論】先天性感染児は全例, 初感染母体(AI<30%)から出生した。本研究において, ハイリスク母体への適切な治療および出生児の精査, フォローアップと治療を行うことで, 先天性感染児に大きな後遺症を来さなかった。妊婦のトキソプラズマ抗体スクリーニングと治療介入は, 先天性トキソプラズマ症児の重症度を軽減する可能性がある。

B. CMV スクリーニングの有用性を明らかにする 前向き研究

次に, CMV の母子感染に関する 3 つの前向き研究の成果について報告する。

① 全新生児を対象とした尿 CMV-DNA PCR スクリーニングと症候性先天性 CMV 感染児に対する抗ウイルス治療の多施設前向き研究

【目的】全新生児を対象とした尿 CMV-DNA PCR 検査による新生児スクリーニングの有用性と症候性先天性 CMV 感染症児に対するバルガンシクロビル(VGCV)を用いた新生児治療の効果を調べる。

【方法】神戸大学および関連 2 施設で出生した全新生児を対象に, 濾紙尿 CMV-DNA PCR 検査による新生児スクリーニングを実施し, 陽性児は確定検査として液体尿 CMV-DNA PCR 検査を行った。先天性 CMV 感染症児は聴性脳幹反応, 頭部

【表 2】 新生児治療を受けた 15 人の神経学的予後

神経学的予後	症例	DQ<70	DQ 70～80	難聴	てんかん	割合
重度後遺症	1	●	-	両側	●	46%
	2	●	-	両側	●	
	3	●	-	両側	-	
	4	●	-	-	-	
	5	●	-	両側	-	
	6	-	-	両側	-	
	7	-	-	両側	-	
軽度後遺症	8	-	●	片側	-	27%
	9	-	-	片側	-	
	10	-	●	-	-	
	11	-	●	-	-	
正常発達	12	-	-	-	-	27%
	13	-	-	-	-	
	14	-	-	-	-	
	15	-	-	-	-	

CT 検査などの精査を受けた。症候性感染症児に対して、2009 年 11 月～2015 年 6 月は VGCV 16～32mg/kg, 6 週間経口投与, 2015 年 7 月以降は VGCV 32mg/kg, 6 か月経口投与を実施した。また, 新生児治療の有無にかかわらず, 先天性 CMV 感染児は生後 18 か月で神経学的評価を行った。

【成績】2009 年 11 月～2017 年 12 月の間に出生した新生児 11,322 人を対象に新生児尿 CMV-DNA PCR 検査によるスクリーニングを実施し, 55 人(0.5%)に先天性感染を認めた。うち 23 人が症候性先天性 CMV 感染症と診断され, 20 人に VGCV が投与された。新生児治療を受けた 20 人中 15 人で生後 18 か月の神経学的評価が行われ, 重度後遺症 7 人(46%), 軽度後遺症 4 人(27%), 正常発達 4 人(27%)であった(表 2)。一方, 出生当初は無症候性先天性 CMV 感染と考えられていた 32 人中 1 人で生後 18 か月に遅発性難聴と自閉性障害が認められた。

【結論】全新生児を対象とした尿 CMV-DNA PCR 検査を用いたスクリーニングによって, 先天性感染児が正確に診断され, 適切な抗ウイルス薬治療によって神経学的後遺症が減少できる。

先天性感染児を見落とさないためには, 全新生児を対象とした尿 CMV-DNA PCR 検査によるス

クリーニングが理想的であるが, 世界的にも CMV 新生児スクリーニングに対する考え方は様々である。例えば, ドイツの研究グループは新生児 4,929 人を対象として, 全例に唾液 CMV-DNA PCR を行い, PCR 陽性例は尿 CMV-DNA PCR 検査で確認した。先天性感染を認めた 18 人を 6 歳までフォローアップしたところ, 出生当初は無症候性先天性感染であった 5 人が症候性先天性感染症となったと報告している。逆に, アメリカの研究グループは, 新生児聴覚スクリーニングで異常を認めた児にのみ新生児尿 CMV-DNA PCR 検査を行うことで PCR 検査件数が 1/200 となり, コスト面から聴覚スクリーニング異常者のみに尿 CMV-DNA PCR 検査を行う方が良いと報告している。

このように, 全新生児を対象とした尿 CMV-DNA PCR 検査によるスクリーニングに対する見解が定まっていない現状において, 妊婦スクリーニングによって, 出生前に先天性 CMV 感染のハイリスク妊娠を同定しておき, ハイリスク児にのみ尿 CMV-DNA PCR 検査を行うという方法も考えられる。続いて, CMV 妊婦スクリーニングに関する 2 つの前向き研究の成果について報告する。

【表 3】 先天性感染あり群となし群の患者背景の比較

	先天性感染		P 値
	あり n=22	なし n=278	
母体年齢, 歳	29 (19 ~ 38)	32 (16 ~ 44)	0.07
妊娠回数	2 (1 ~ 8)	2 (1 ~ 10)	0.9
分娩回数	1 (0 ~ 3)	1 (0 ~ 6)	0.3
紹介患者	86%	78%	0.4
検査週数	25 (12 ~ 35)	18 (6 ~ 36)	<0.001
分娩週数	36 (21 ~ 40)	39 (22 ~ 41)	<0.001
児体重, g	2,192 (326 ~ 2,956)	2,966 (232 ~ 4,098)	<0.001

中央値 (範囲) マン・ホイットニー U 検定, フィッシャー直接確率検定

【表 4】 単変量・多変量ロジスティック回帰分析の結果

検討項目	単変量		多変量	
	オッズ比 (95%CI)	P 値	オッズ比 (95%CI)	P 値
感冒様症状あり	2.5 (1.0 ~ 6.2)	<0.05	0.9 (0.2 ~ 3.5)	0.9
超音波異常あり	35.2 (11.3 ~ 109.9)	<0.001	37.2 (9.2 ~ 151.1)	<0.001
CMV IgG	1.0 (0.99 ~ 1.00)	0.08		
CMV IgM, index	1.3 (1.1 ~ 1.4)	<0.001	1.1 (0.9 ~ 1.3)	0.1
C7-HRP 陽性	15.3 (2.0 ~ 115.3)	<0.01	8.8 (0.6 ~ 132.5)	0.1
CMV IgG AI<40%	8.2 (3.2 ~ 20.9)	<0.001	3.2 (0.9 ~ 12.0)	0.07
DNA-PCR 陽性 尿	2.7 (0.7 ~ 10.2)	0.1		
DNA-PCR 陽性 子宮頸管	18.0 (6.7 ~ 48.7)	<0.001	5.2 (1.3 ~ 21.0)	<0.05

② ハイリスク群(CMV IgM 陽性妊婦)における先天性 CMV 感染発生リスク因子の前向き研究¹⁾

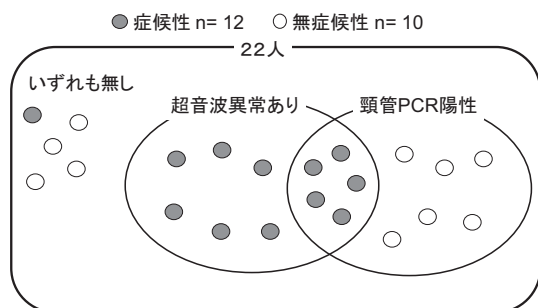
【目的】 CMV IgM 陽性のハイリスク妊婦における先天性 CMV 感染発生を予測する上で有用, かつ, 非侵襲的な所見を同定することを目的とした。

【方法】 CMV IgM 陽性で他院より紹介となった症例を含め, 神戸大学を受診した全妊婦を対象に CMV IgM を測定した。CMV IgM 陽性妊婦に対して感冒症状の問診, 母体血 avidity index (AI) 測定, 母体血アンチゲネミア (C7-HRP), 母体血・尿・子宮頸管粘液 CMV-DNA PCR 検査, 胎児超音波断層法による精査を実施した。先天性感染の確認診断は新生児尿 CMV-DNA PCR 検査で行い, 先述の臨床所見と検査所見のうち, 先天性 CMV 感染を出生前に予測するのに有用な所見をステップワイズ方式のロジスティック回帰分析を用いて調べた。

【成績】 2009 年 4 月～2016 年 2 月の間に 3,076 人に CMV IgG, CMV IgM を測定し, CMV IgM 陽性であった妊婦 301 人全員に精査を実施した。中絶 1 人を除く, 300 人 (生産 296 人, 死産 4 人) が解析対象となり, そのうち 22 人 (7%) に先天性感染を認めた。先天性感染あり群 22 人となし群 278 人の患者背景の比較を表 3 に示す。多変量ロジスティック回帰分析により, 胎児超音波異常あり [オッズ比 (OR) 37.2, 95% 信頼区間 (CI) 9.2 ~ 151.1] と, 子宮頸管粘液 CMV-DNA PCR 陽性 [OR 5.2, 95% CI 1.3 ~ 21.0] が先天性 CMV 感染発生の独立したリスク因子として選択された (表 4)。胎児超音波異常ありの先天性 CMV 感染発生の予知効率は, 感度 50.0%, 特異度 97.5%, 陽性的中率 61.1%, 陰性的中率 96.1% であり, 子宮頸管粘液 CMV-DNA PCR 陽性の予知効率は, 感度 50.0%, 特異度 94.2%, 陽性的中率 40.7%, 陰性的中率 96.0% であった。本研究期間中に胎児超音波異常を認めた 18 人における所見の内訳を表 5 に示す。

【表5】 CMV IgM 陽性妊婦で認められた超音波異常所見

		FGR	脳室拡大	小頭症	脳内石灰化	胸腹水	肝脾腫	高輝度腸管
先天性感染あり n = 11	1		●					
	2	●				●		
	3	●		●	●		●	
	4	●						
	5	●						
	6	●	●			●		
	7	●	●				●	●
	8	●	●				●	●
	9	●	●			●	●	
	10	●	●					
	11		●			●	●	●
先天性感染なし n = 7	12	●						●
	13	●						
	14	●						
	15	●						
	16					●		
	17	●						
	18	●						



【図3】 先天性CMV感染22人における2因子の関係

脳室拡大，小頭症，脳内石灰化といった頭部異常所見と肝脾腫は先天性感染児にのみ認められた。

先天性CMV感染あり22人における胎児超音波異常と子宮頸管CMV-DNA PCR陽性の2因子の関係を表したベン図を図3に示す。22人中5人で胎児超音波異常，子宮頸管CMV-DNA PCRのいずれも陰性であった。

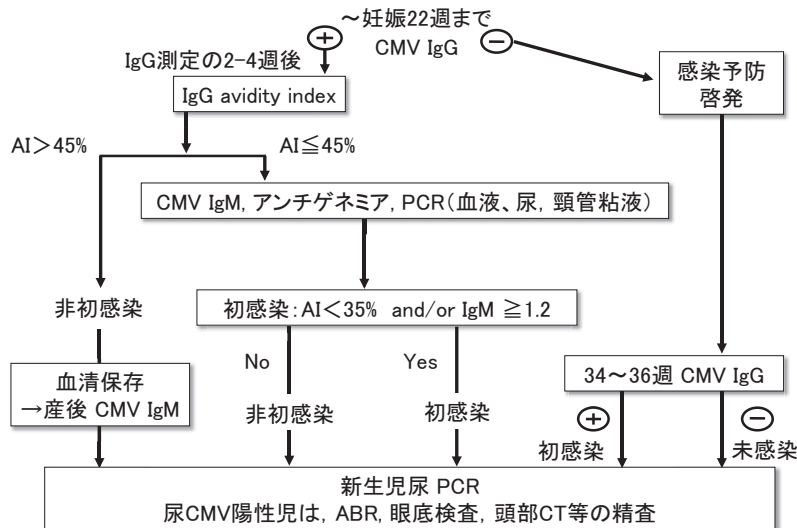
【結論】CMV IgM陽性妊婦において，胎児超音波異常と子宮頸管PCR陽性が，先天性CMV感染のリスク因子であることが世界で初めて示された。

③ ローリスク群(一般妊婦)における抗体スクリーニングの前向き研究¹²⁾

【目的】CMV IgG avidity 検査を一般妊婦におけるユニバーサルスクリーニングに用いて，先天性CMV感染症発生子知における有用性を明らかにしようとした。

【方法】CMV IgM陽性などのCMV関連の紹介例を除き，神戸大を受診した全妊婦を対象に，まず，CMV IgGを測定し，陰性者は感染予防啓発を行い，妊娠34～36週にCMV IgGを再検した。CMV IgG陽性者はavidity index (AI)を測定し， $AI \leq 45\%$ の妊婦では，CMV IgMなどの検査を追加した。CMV IgG陽転化， $AI < 35\%$ ，もしくは， $AI \leq 45\%$ ，かつ， $CMV IgM \geq 1.2$ indexを初感染と定義した。一方， $AI > 45\%$ の非初感染妊婦については保存血清でCMV IgMを測定した。全新生児に尿CMV-DNA PCR検査を実施し，先天性感染の有無を確認し，AIとCMV IgMのそれぞれによる妊婦スクリーニングの先天性感染発生子予測効率を比較した(図4)。

【成績】2010年2月～2016年4月で対象者は2,193人であり，うち10人(0.5%)に先天性感染を



【図4】 抗体検査によるCMV妊婦スクリーニングのフローチャート

【表6】 先天感染あり群となし群の患者背景の比較

	先天性感染		P 値
	あり n=10	なし n=2,183	
母体年齢, 歳	32 (28 ~ 40)	34 (14 ~ 49)	0.5
妊娠回数	2 (1 ~ 4)	2 (1 ~ 14)	0.3
分娩回数	0 (0 ~ 2)	0 (0 ~ 6)	0.4
紹介患者	60 %	34 %	0.1
検査週数	17 (8 ~ 32)	16 (4 ~ 36)	0.4
分娩週数	36 (26 ~ 40)	38 (22 ~ 42)	0.1
児体重, g	2,362 (1,080 ~ 3,320)	2,820 (314 ~ 4,748)	0.06

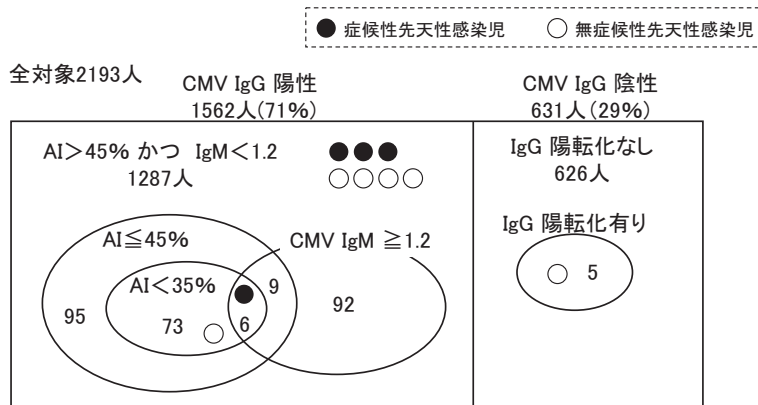
中央値 (範囲) マン・ホイットニー U 検定, フィッシャー直接確率検定

認めた。先天性感染あり群10人となし群2,183人の背景比較を表6に示す。先天性CMV感染発生と母体抗体検査結果との関係を図5に示す。2,193人中、CMV IgG陽性1,562人(71%)、陰性631人(29%)だった。CMV IgG陰性631人のうち5人でIgG陽転化し、うち1人に無症候性先天性感染を認めた。また、AI<35%、もしくは、AI≤45%、かつ、CMV IgM≥1.2 indexから初感染とされた88人中2人に先天性感染(症候性1人、無症候性1人)を認めた。

AI<35%を用いたスクリーニングの先天性感染発生予知効率は、感度22.2%、特異度95.0%、陽性的中率2.5%、陰性的中率99.5%で、CMV IgM

≥1.2 indexによる妊婦スクリーニングの予知効率(感度11.1%、特異度93.2%、陽性的中率0.9%、陰性的中率99.5%)と同等であった。さらに、妊娠中の初感染妊婦から発生した先天性CMV感染児は3人(症候性1人、無症候性2人)であったのに対し、非初感染妊婦(AI>45%かつCMV IgM<1.2 index)から先天性CMV感染児が7人(症候性3人、無症候性4人)発生していた。

【結論】 AIを用いた妊婦CMVスクリーニングの先天性感染発生予知効率は、CMV IgMによる妊婦スクリーニングの予知効率と同等であった。また、CMV初感染妊婦を先天性感染発生のハイリスクとする妊婦抗体スクリーニング法では多く



【図5】 先天性CMV感染発生と母体抗体検査結果との関係

【表7】 先天性感染あり群となし群の患者背景の比較

	先天性感染		P 値
	あり n=7	なし n=1,280	
母体年齢, 歳	33 (29 ~ 40)	34 (14 ~ 46)	0.8
妊娠回数	1 (1 ~ 4)	2 (1 ~ 14)	0.2
分娩回数	0 (0 ~ 2)	0 (0 ~ 6)	0.5
紹介患者	57 %	35 %	0.2
検査週数	15 (8 ~ 32)	16 (5 ~ 36)	0.9
分娩週数	35 (26 ~ 40)	38 (22 ~ 42)	0.1
児体重, g	2,253 (1,080 ~ 3,320)	2,820 (314 ~ 4,208)	<0.05

中央値 (範囲) マン・ホイットニー U 検定, フィッシャー直接確率検定

の感染児が見落とされる危険性があることが明らかとなった。

そこで、非初感染妊婦における先天性CMV感染発生のリスク因子を明らかにしようとした。

③-2 非初感染妊婦における先天性CMV感染発生のリスク因子¹³⁾

【目的】非初感染妊婦における先天性CMV感染発生のリスク因子を調べる。

【方法】先の『③ローリスク群(一般妊婦)における抗体スクリーニングの前向き研究』の対象のうち、非初感染妊婦(AI>45% かつ CMV IgM<1.2 index)1,287人を先天性感染あり群7人となし群1,280人に分け、ステップワイズ方式のロジスティック回帰分析により非初感染妊婦における先天性感染発生のリスク因子となり得る臨床症状、母体合併症、産科的合併症を調べた。

【成績】先天性感染あり群7人となし群1,280人の患者背景の比較を表7に示す。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、切迫早産[OR 8.4, 95%CI 1.5~48.1]が、非初感染母体からの先天性CMV感染発生の独立したリスク因子として選択された(表8)。

【結論】切迫早産が非初感染母体からの先天性CMV感染発生のリスク因子であることが初めて明らかとなった。

まとめ

① トキソプラズマIgG, IgM, AI, PCR検査を用いた妊婦スクリーニングと母体・新生児治療で先天性トキソプラズマ症による後遺症が軽減できる可能性がある。

② CMV IgM陽性妊婦では胎児超音波異常と

【表 8】 単変量・多変量ロジスティック回帰分析の結果

検討項目	単変量		多変量	
	オッズ比 (95%CI)	P 値	オッズ比 (95%CI)	P 値
感冒様症状あり	3.7 (0.8 ~ 16.9)	0.09		
母体合併症				
高血圧	4.1 (0.5 ~ 34.7)	0.2		
甲状腺疾患	3.3 (0.4 ~ 27.6)	0.3		
免疫抑制を要する疾患	4.1 (0.5 ~ 34.7)	0.2		
産科的合併症				
切迫早産	10.6 (2.0 ~ 55.0)	<0.01	8.4 (1.5 ~ 48.1)	<0.05
多胎	7.1 (1.4 ~ 37.4)	<0.05	2.6 (0.4 ~ 15.0)	0.3
FGR	1.8 (0.2 ~ 15.5)	0.6		
早産	4.0 (0.9 ~ 18.1)	0.07		
LFD	3.0 (0.6 ~ 17.0)	0.2		

子宮頸管 CMV-DNA PCR 陽性が先天性感染発生のリスク因子である。

③ 非初感染妊婦では切迫早産が先天性 CMV 感染のリスク因子である。

④ ローリスク妊婦を対象とした CMV 抗体スクリーニングは、初感染母体からの先天性感染児は同定できるが、非初感染母体からの感染児を相当数見逃す恐れがある。

⑤ 新生児尿スクリーニングと新生児治療によって症候性先天性 CMV 感染症児の予後が改善できる。

結 論

先制医療として、ユニバーサルスクリーニングにより抽出されたハイリスク妊娠に対して、母体薬剤治療、出生児精査、診断および新生児治療を適切に行う介入指針を確立し実行することで、先天性感染児の数と後遺症を減少できる可能性が高いと考える。

文 献

- 1) Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. The New England journal of medicine 1985; 313: 1270—1274
- 2) Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuro-radiographic findings in the newborn period and

long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 1997; 99: 409—414

- 3) Kyalat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. European journal of pediatrics 2006; 165: 773—778
- 4) Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. The Journal of pediatrics 2014; 164: 855—859
- 5) Koyano S, Inoue N, Oka A, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. BMJ open 2011; 1: e000118
- 6) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, et al. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. Congenital anomalies 2014; 54: 100—103
- 7) Stratton KR, Durch JS, Lawrence RS, eds. Vaccines for the 21st Century: A Tool for Decision-making. Washington (DC): 2000
- 8) Dobbins JG, Stewart JA, Demmler GJ. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991. Collaborating Registry Group. MMWR CDC surveillance summaries: Morbidity and mortality weekly report CDC surveillance summaries/Centers for Disease Control 1992; 41:

35—39

- 9) Buzby JC, Roberts T. ERS updates U.S. food-borne disease costs for seven pathogens. *Food Review* 1996; 19: 20—25
- 10) Yamada H, Nishikawa A, Yamamoto T, et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex nested PCR methods. *Journal of clinical microbiology* 2011; 49: 2552—2556
- 11) Tanimura K, Tairaku S, Ebina Y, et al. Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017; 64: 159—165
- 12) Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, et al. Universal Screening With Use of Immunoglobulin G Avidity for Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2017; 65: 1652—1658
- 13) Yamada H, Tanimura K, Tairaku S, et al. Clinical factor associated with congenital cytomegalovirus infection in pregnant women with non-primary infection. *Journal of infection and chemotherapy: official journal of the Japan Society of Chemotherapy* 2018

Synopsis

Objective:

Recently, it has been demonstrated that early intervention with antiviral drugs may improve neurological outcome in infants with symptomatic congenital CMV infection (CCI).

It is known that maternal acetylsalicylic acid (AcSPM) therapy can reduce the incidence of congenital *T. gondii* infection (CTI).

Therefore, detection of mothers and newborns at high risk for congenital infection (CI) is important.

We conducted four prospective cohort studies to establish the useful maternal and neonatal screening methods for CTI or CCI.

Methods:

These studies were approved by the institutional review boards, and informed consent was obtained.

A. A prospective study to evaluate the efficacy of maternal screening for CTI

From 2005 to 2017, pregnant women with positive or equivocal *T. gondii* IgM underwent serum IgG avidity measurements. They were divided into 3 groups based on avidity index (AI): acute infection ($AI < 30\%$), borderline ($30\% \leq AI \leq 35\%$), and chronic infection ($AI > 35\%$). Pregnant women with an $AI < 30\%$ and those who desired medication underwent AcSPM therapy. Amniocentesis followed by multiplex nested PCR for *T. gondii*-DNA in the amniotic fluid (AF) was performed when the women with an $AI \leq 35\%$ desired it. At birth, PCR for the AF and/or umbilical cord blood (UCB) was performed when informed consent was obtained. The presence of CTI was assessed by blood PCR, IgM, and imaging examinations of infants.

B. A prospective study to evaluate the efficacy of maternal and neonatal screening for CCI

1) Neonatal universal urine screening and antiviral therapy for symptomatic CCI

Neonates born at Kobe University Hospital and affiliated hospitals were prospectively screened for urinary CMV-DNA by PCR from 2009 to 2017, and CMV-positive newborns were further examined. Newborns diagnosed as symptomatic CCI were treated with valganciclovir (VGCV). Clinical neurological outcomes were evaluated at age of 18 months.

2) Predictive factors of CCI in high-risk pregnant women.

From 2009 to 2016, 300 CMV IgM-positive pregnant women were enrolled. The maternal clinical and laboratory findings, including serum CMV IgM and IgG; AI; C7-HRP; PCR for the maternal serum, urine, and uterine cervical secretion; and fetal ultrasound findings, were evaluated. To determine predictive factors for CCI, logistic regression analyses were performed.

3) Maternal serological screening for CCI in low-risk pregnant women.

From 2010 to 2016, 2,193 pregnant women at low-risk for CCI underwent screening of IgG and AI. IgG-negative women underwent educational intervention and remeasurement of IgG at 34–35 GW. Women with an $AI \leq 45\%$ received further examinations, including IgM. CCI was diagnosed by the detection of CMV-DNA in the newborn urine. Primary infection was defined as an $AI < 35\%$ and/or positive IgM (> 1.2 index). Serum samples from women with an $AI > 45\%$ were stored, and the IgM levels were measured later. The efficacy of AI and IgM for CCI screening was compared.

In addition, risk factors for CCI in pregnant women with non-primary infection were determined by logistic regression analyses.

Results:

A. A prospective study to evaluate the efficacy of maternal screening for CTI

- Ninety (22%) of the 402 pregnant women with positive or equivocal IgM had an AI < 30%.
- Seven newborns with CTI were detected. They had an AI < 30% and positive PCR results in the AF or UCB.
- All six live births, including one infant who underwent medication for 1 year, had no sequelae. None of women with an AI > 30% had CTI.

B. A prospective study to evaluate the efficacy of maternal and neonatal screening for CCI

1) Neonatal universal urine screening and antiviral therapy for symptomatic CCI.

- In the urine screening of 11,322 newborns, 55 (0.5%) tested positive for CMV-DNA.
- Twenty-three were diagnosed as symptomatic CCI and 20 received antiviral therapy.
- Seven infants developed severe sequelae (46%), 4 developed mild sequelae (27%), and 4 developed normally (27%) at age of 18 months.

2) Predictive factors of CCI in high-risk pregnant women.

- Twenty-two (7.3%) of the 300 IgM-positive women had CCI.
- Multivariable analysis revealed that the presence of ultrasound fetal abnormalities (OR, 37.2; 95% CI, 9.2—151.1) and positive PCR results in the uterine cervical secretion (OR, 5.2; 95% CI, 1.3—21.0) were independent predictive factors of CCI in IgM-positive women.

3) Maternal serological screening for CCI in low-risk pregnant women.

- A total of 1,562 women of the 2,193 (71%) tested positive for IgG, and 631 (29%) were negative.
- Five (0.8%) of the 631 IgG-negative women had seroconversion, and 1 of them had asymptomatic CCI.
- Eighty-eight of the 183 women with an AI ≤ 45% had an AI < 35% and/or IgM > 1.2, and 2 had CCI (1 asymptomatic, 1 symptomatic).
- Seven (0.5%) of the 1,287 women with an AI > 45% together with IgM ≤ 1.2 had newborns with CCI, including 3 symptomatic and 4 asymptomatic CCI.
- The application of an AI < 35% for CCI screening yielded 22% sensitivity, 95% specificity, 2.5% PPV, 99.5% NPV, and 95% accuracy and was similar to that of IgM (93% accuracy).
- Multivariable logistic regression analyses demonstrated that threatened premature labor (OR 8.4, 95%CI 1.5—48) was a single risk factor for CCI in women with non-primary infection.

Conclusions:

- Maternal screening using *T. gondii* IgG, IgM, AI measurements and PCR test is useful for detecting a high risk pregnancy and useful for diagnosing and treating CTI.
- The present studies for the first time demonstrate that the presence of CMV-DNA in the maternal uterine cervical secretion and ultrasound fetal abnormalities are predictive factors for CCI in high-risk pregnant women and that threatened premature labor is a risk factor for CCI in pregnant women with non-primary CMV infection.
- Maternal serological CMV screening can identify pregnancies with CCI from primary infection, but overlooks a number of those from non-primary infection.
- The combination of early diagnosis through screening newborn urine samples and antiviral treatment may improve neurological outcome in symptomatic CCI infants.

In conclusion, preemptive strategies using maternal or neonatal universal screening and drug therapy for mothers or newborns at high-risk can reduce the occurrence of CI and sequela associated with it
