



Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection

園山, 綾子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5658

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005658>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection

サイトメガロウイルス IgG avidity 低値および胎児超音波異常は
先天性サイトメガロウイルス感染の予知因子である

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
産科婦人科学
(指導教員：山田秀人教授)

園山 綾子

【はじめに】

サイトメガロウイルス (以下 CMV) 母子感染によって、児は難聴や精神発達遅滞などの障害を発症する。これまでの報告から妊娠中の初感染では 30～57%に胎児感染をきたすとされているため、母体初感染の診断が特に重要である。近年、本邦では CMV 抗体陰性の妊婦が増加してきており、妊娠中に初感染を起こす機会は増えていると予測される。

現在、妊婦 CMV スクリーニング法は確立されていない。母体血清スクリーニングとして最も用いられているのは、CMV IgM 測定である。しかし、IgM 陽性者のうち、実際に初感染であるのは 20～25%である。それ以外は、persistent IgM などの偽陽性であるとされる。

本研究では、CMV IgM 陽性またはボーダーラインが判明した CMV 初感染の高リスク妊婦において、先天性 CMV 感染の発生を出生前に予知するために有用な臨床所見を同定することを目的とした。

【対象と方法】

学内倫理委員会の承認を得た臨床研究計画に則り、インフォームドコンセントを取得した上で前方視的に研究を実施した。

2009 年 4 月から 2011 年 9 月までの過去 2 年 5 ヶ月の間に CMV IgM 陽性ないしボーダーラインを呈した妊婦 50 人を対象とした。胎児超音波異常の有無、母体血清 CMV IgM、IgG、IgG avidity index (AI) 値、IgM/IgG 比、および CMV DNA PCR 結果 (母体血液、尿、頸管粘液)、母体血液検査所見 (CBC、CRP、肝機能および CMV アンチゲネミア)、妊娠中の発熱・感冒様症状の有無をリスク因子として先天感染発生との関連を調べた。

先天感染の有無は新生児尿の PCR 検査で診断した。先天感染児は出生児精査とフォローアップを受けた。

統計解析には、マンホイットニー U 検定、Fisher's exact test、ロジスティック回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

【成績】

妊婦 50 人のうち、42 人は CMV 初感染が疑われて前医より紹介されて、残り 8 人では当院通院中に発熱等で CMV IgM を測定し、陽性またはボーダーラインが判明した。血液検査は妊娠 24 週 (中央値) に実施された。先天感染は 18.0% (症候性 7 人、無症候性 2 人) に認められた。先天感染群 ($n=9$) と非感染群 ($n=41$) との間で母体年齢、経妊経産回数、ないし検査週数に有意な差異はなかった。

胎児超音波異常所見の内訳は、脳室拡大 4 例、頭蓋内石灰化 4 例、肝脾腫 4 例、胎児発育遅延 3 例、小頭症 1 例、腸管高輝度 1 例、腹水 1 例であった。先

天感染群での胎児超音波異常の頻度 (66.7%) は、非感染群 (9.6%) に比べて高かった ($p<0.001$)。

先天感染群の母体血清 CMV IgM (4.3) および IgM/IgG 比 (9.14×10^{-4}) は、非感染群 (2.0、 1.59×10^{-4}) に比べて高かった ($p<0.01$)。それに対して、先天感染群の母体血清 IgG AI は 16.0% で、非感染群の 66.0% に比べて低かった ($p<0.05$)。IgG AI $\leq 30\%$ を示した妊婦 10 人のうち 5 人が先天感染であった。妊娠 24 週以前に AI を測定した 22 人のうち、AI $\leq 30\%$ であった 7 人のうち 4 人が先天感染をおこした。一方、AI $>30\%$ であった 15 人には先天感染は発生しなかった。妊娠 25～39 週で AI を測定した残りの 28 人の中で先天感染があった 5 人のうち 3 人が AI $>60\%$ であった。

CMV IgG 値や母体感冒様症状に有意な差はなかった。母体の WBC、CRP 値、肝機能に関しては、2 群間に有意な差はなかった。CMV アンチゲネミアは全例で陰性であった。

母体血液、尿、頸管粘液の CMV PCR 陽性率を先天感染群 (0、0、57.1%) と非感染群 (0、2.8、16.7%) で比較すると、先天感染群の頸管粘液で PCR 陽性率が高かった ($p<0.05$)。

ロジスティック回帰分析多変量解析によって、超音波異常 (OR 291.22, 95%CI 2.72-31125.05) および AI 低値 (0.91、0.83-0.99) が先天感染の独立したリスク因子として選択された。

【結論】

CMV IgM 陽性またはボーダーライン妊婦において、胎児超音波異常および母体血 CMV IgG avidity 低値の 2 つが、先天感染発生を出生前に予知するリスク因子であることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2289 号	氏 名	園 山 綾 子
論文題目 Title of Dissertation	Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection サイトメガロウイルス IgG avidity 低値および胎児超音波異常は 先天性サイトメガロウイルス感染の予知因子である		
審査委員 Examiner	主 査 堀 田 博 Chief Examiner 副 査 森 1 希 子 Vice-examiner 副 査 飯 島 一 誠 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景と目的】サイトメガロウイルス (CMV) 母子感染によって、児は難聴や精神発達遅滞などの障害を発症する。これまでの報告から妊娠中の初感染では30～57%に胎児感染をきたすとされているため、母体初感染の診断が特に重要である。近年、本邦ではCMV抗体陰性の妊婦が増加してきており、妊娠中に初感染を起こす機会は増えていると予測される。現在、妊婦CMVスクリーニング法は確立されていない。母体血清スクリーニングとして最も用いられているのは、CMV IgM抗体測定である。しかし、CMV IgM陽性者のうち、実際に初感染であるのは20～25%である。

本研究では、CMV IgM陽性またはボーダーラインが判明したCMV初感染の高リスク妊婦において、先天性CMV感染の発生を出生前に予知するために有用な臨床所見を同定することを目的とした。

【対象と方法】学内倫理委員会の承認を得た臨床研究計画に則り、インフォームドコンセントを取得した上で前方視的に研究を実施した。

2009年4月から2011年9月までにCMV IgM陽性ないしボーダーラインを呈した妊婦50人を対象とした。胎児超音波異常の有無、母体血清CMV IgM、IgG、IgG avidity Index (AI) 値、IgM/IgG比、およびCMV DNA PCR結果（母体血液、尿、頸管粘液）、母体血液検査所見（CBC、CRP、肝機能およびCMVアンチゲネミア）、妊娠中の発熱・感冒様症状の有無をリスク因子として先天感染発生との関連を調べた。先天感染の有無は新生児尿のPCR検査で診断した。統計解析には、マンホイットニーU検定、Fisher's exact test、ロジスティック回帰分析を用いた。

【成績】先天感染が18.0%（症候性7人、無症候性2人）に認められた。胎児超音波異常所見の内訳は、脳室拡大4例、頭蓋内石灰化4例、肝脾腫4例、胎児発育遅延3例、小頭症1例、腸管高輝度1例、腹水1例であった。先天感染群での胎児超音波異常の頻度(66.7%)は、非感染群(9.6%)に比べて高かった ($p<0.001$)。

先天感染群の母体血清CMV IgM (4.3) およびIgM/IgG比 (9.14×10^{-4}) は、非感染群 (2.0、 1.59×10^{-4}) に比べて有意に高かった ($p<0.01$)。それに対して、先天感染群の母体血清IgG AIは16.0%で、非感染群の66.0%に比べて有意に低かった ($p<0.05$)。IgG AI $\leq 30\%$ を示した妊婦10人のうち5人が先天感染であった。妊娠24週以前にIgG AIを測定した22人のうち、AI $\leq 30\%$ であった7人のうち4人が先天感染をおこした。一方、AI $>30\%$ であった15人には先天感染は発生しなかった。妊娠25～39週でAIを測定した残りの28人の中で先天感染があった5人のうち3人がAI $>60\%$ であった。

CMV IgG値や母体感冒様症状に有意な差はなかった。母体のWBC、CRP値、肝機能に関しては、2群間に有意な差はなかった。CMVアンチゲネミアは全例で陰性であった。

母体血液、尿、頸管粘液のCMV PCR陽性率を先天感染群 (0、0、57.1%) と非感染群 (0、2.8、16.7%) で比較すると、先天感染群の頸管粘液でPCR陽性率が高かった ($p<0.05$)。

ロジスティック回帰分析多変量解析によって、超音波異常 (OR 291.22, 95%CI 2.72-31125.05) および AI 低値 (0.91, 0.83-0.99) が先天感染の独立したリスク因子として選択された。

【結論】CMV IgM 陽性またはボーダーライン妊婦において、胎児超音波異常および母体血 CMV IgG avidity 低値の 2 つが、先天感染発生を出生前に予知するリスク因子であることが明らかとなった。

以上、本研究は、サイトメガロウイルス (CMV) IgM 抗体陽性またはボーダーライン妊婦において、胎児超音波異常および母体血 CMV IgG avidity 低値の 2 つが、先天感染発生を出生前に予知するリスク因子であることを示したものであるが、先天性 CMV 感染の発生を出生前に予知するために有用な臨床所見を同定したものとして価値ある集積と認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。