



Universal Screening With Use of Immunoglobulin G Avidity for Congenital Cytomegalovirus Infection

Tairaku, Shinya

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2018-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7284号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007284>

※ 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

Universal Screening With Use of Immunoglobulin G Avidity for Congenital Cytomegalovirus Infection

IgG アビディティ検査を用いた先天性サイトメガロウイルス感染の
妊婦スクリーニング

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)

平久 進也

【目的】

サイトメガロウイルス (CMV) は、高頻度に母子感染症を引き起こす重要な病原体の一つである。先天性 CMV 感染症は発展途上国では新生児の 0.2～2.4%に発症し、感染児の 10～15%は出生時にすでに症状を呈していると報告されている。先天性 CMV 感染症の臨床症状は、胎児発育不全、低出生体重、中枢神経障害や多臓器障害、新生児死亡など重篤であり、生存例の 90%が重大な神経学的後遺症を持つとされる。また無症候性の先天性感染児のうち 10～15%が進行性の感音性難聴や精神発達遅滞といった長期にわたる後遺症を持つ。最近、症候性の先天性 CMV 感染児を早期に診断し、早期に抗ウイルス薬による治療を行うことで罹患児の神経学的予後を改善できるとの報告がなされるようになった。したがって、先天性 CMV 感染を出産する可能性のあるハイリスク妊娠を分娩前に同定しておくことが重要となってきた。

胎児感染のリスクは母体が妊娠中に初感染を起こした場合に最も高いと考えられている。そのため、妊娠中の CMV 初感染を診断する目的で CMV 特異的 IgG (CMV IgG) や CMV 特異的 IgM (CMV IgM) 測定による母体血清検査が広く用いられている。特に CMV IgM が汎用されるが、CMV の再感染や再活性化によって CMV IgM が陽性化することもあり、また、初感染後 6～9 ヶ月もの間、陽性が持続する (persistent CMV IgM) 症例も存在し、初感染の診断における CMV IgM 測定の感度は高くないとされる。一方、CMV IgG アビディティ検査は最近の初感染に対する診断精度が高く、初感染を診断するゴールドスタンダードの検査とされている。しかしながら、先天性 CMV 感染の妊婦スクリーニング法として、CMV IgG アビディティ検査を全妊婦対象に実施したという研究は一つもなく、先天性 CMV 感染発生予知における CMV IgG アビディティ検査の有用性については不明である。今回、前向き研究により CMV IgG アビディティ検査を用いた妊婦スクリーニングの先天性 CMV 感染発生予知効率を明らかにしようとした。また、従来用いられている CMV IgM 検査による予知効率と CMV IgG アビディティ検査による予知効率を比較した。

【方法】

この研究は神戸大学病院の施設倫理委員会の承認と全ての患者の同意を得て行った。対象は 2010 年 2 月から 2016 年 4 月までの間に、神戸大学病院に受診または、紹介となった全ての妊婦に対して母体血清検査による先天性 CMV 感染のスクリーニングを行った。

まず妊娠 22 週までに初回の CMV IgG 測定を行った。CMV IgG 陰性者に対しては、妊娠中の CMV 感染予防啓発を行い、妊娠 34 週から 36 週の間に CMV IgG を再測定し、CMV IgG が陽転化した場合に妊娠中の初感染と診断した。また CMV IgG 陽性の妊婦全員に対しては、初回 CMV IgG 測定の 2 週から 4 週間後に IgG アビディティ検査を行った。妊娠 22 週以降に当

院に受診した妊婦は、初診時に CMV IgG と IgG アビディティ検査を行った。

IgG アビディティ・インデックス (AI) が 45% 以下の妊婦全員には、血清 CMV IgM 検査、血中アンチゲネミア (C7-HRP) 検査、母体血、尿ならびに子宮頸管粘液の CMV-DNA PCR 検査を追加した。AI 35% 未満もしくは、AI 45% 以下かつ CMV IgM 陽性は妊娠中の CMV 初感染と判断した。AI が 45% より高い妊婦については妊娠中の非初感染例とし、血清を -80 度で保存し、先天性 CMV 感染発生における CMV IgG アビディティ検査の予知効率を CMV IgM 検査のそれと比較するために、分娩後に CMV IgM を測定した。

全ての新生児において尿の CMV-DNA PCR 検査を行い、PCR 陽性の場合に先天性 CMV 感染と診断した。なお、CMV IgM 陽性等の CMV 感染に関連した紹介妊婦や妊娠 37 週以降に紹介となった妊婦、他院で分娩となった妊婦を除外した。

【結果】

研究期間に 2,858 人の妊婦が神戸大学病院に受診し、先述の除外基準に従うと 2,193 人が解析対象となった。そのうち症候性先天性 CMV 感染新生児は 4 人 (0.18%)、無症候性先天性 CMV 感染新生児は 6 人 (0.27%) 発生した。

先天性 CMV 感染 10 人と非感染 2,183 人の母体背景の比較では、妊娠中に感冒様症状を有したものの割合は、非感染例 (16.4%) に比して先天性感染例 (50.0%) で有意に高かった ($p < 0.05$)。一方、母体年齢、既往妊娠分娩歴、非妊娠時 BMI、紹介患者の割合、初回 CMV IgG 測定週数、分娩週数、出生児体重については両群間で有意差を認めなかった。

母体血清スクリーニング検査の結果、631 人 (28.8%) において、初回の CMV IgG 陰性であり、うち 5 人 (0.79%) で妊娠中の CMV IgG 陽転化を認めた。CMV IgG 陽転化 5 人のうち 1 人に無症候性先天性 CMV 感染が発生した。

一方、2,193 人中 1,562 人 (71.2%) で CMV IgG 陽性であり、CMV IgG avidity 測定を行った。うち、183 人が AI 45% 以下で CMV IgM 検査、C7-HRP 検査ならびに母体血、尿、子宮頸管粘液中 CMV-DNA PCR 検査を行った。183 人のうち 79 人は、AI 35% 未満で、15 人は CMV IgM 陽性、3 人は子宮頸管粘液 PCR 陽性、2 人は母体血 PCR 陽性であった。母体尿 PCR 陽性者と C7-HRP 陽性者は存在しなかった。AI 45% 以下の 183 人のうち 88 人 (48.1%) は AI 35% 未満かつ、もしくは CMV IgM 陽性であり、妊娠中の CMV 初感染症例と判断した。この 88 人のうち 2 人の妊婦から先天性 CMV 感染 (症候性 1 例、無症候性 1 例) が発生した。

驚くべきことに AI が 45% より高値 (非初感染例) であった 1,379 人のうち 1,287 人で CMV IgM 陰性であり、そのうち 7 人 (0.54%) に先天性 CMV 感染 (症候性 1 例、無症候性 1 例) が発生した。

【考察】

今回、世界で初めて先天性 CMV 感染発生のローリスク妊婦全員を対象として、CMV IgG アビディティ検査を用いた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コホート研究を実施した。AI 35% 未満をカットオフ値にすると、先天性 CMV 感染発生の予知精度は、感度 22.2%、特異度 95.0%、陽性的中率 2.5%、陰性的中率 99.5% であった。一方、CMV IgM 陽性 (> 1.2 Index) を用いた場合の予知精度は、感度 11.1%、特異度 93.2%、陽性的中率 0.9%、陰性的中率 92.7% であり、両者の予知精度は同等であった。

これまで、症候性先天性 CMV 感染児のほとんど全ては、妊娠中や妊娠直前に初感染を起こした母体から発生すると考えられてきた。しかし、今回の研究では、非初感染例 1,287 人から 7 人 (0.5%) の先天性感染が発生した。さらに、その 7 人のうち 3 人 (42.9%) は症候性感染児であった。つまり、妊娠中の CMV 初感染を診断することで先天性 CMV 感染を同定しようとする妊婦スクリーニング法では、非初感染妊婦から発生する多くの先天性 CMV 感染児を見落としてしまう可能性があることが明らかになった。

【結論】

CMV IgG と AI を用いた CMV 妊婦スクリーニングは妊娠中に初感染を起こした母体から発生する先天性 CMV 感染を同定できるが、非初感染母体から発生する先天性 CMV 感染は見落としてしまう。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 2806号	氏名	平久 進也
論文題目 Title of Dissertation	IgG アビディティ検査を用いた先天性サイトメガロウイルス感染の 妊婦スクリーニング Universal Screening With Use of Immunoglobulin G Avidity for Congenital Cytomegalovirus Infection		
審査委員 Examiner	主査 森 康子 Chief Examiner 副査 鈴木 一誠 Vice-examiner 副査 勝 = 郁夫 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

要旨

サイトメガロウイルス (CMV) は、高頻度に母子感染症を引き起こす重要な病原体の一つである。妊娠中の CMV 初感染を診断する目的で CMV 特異的 IgG (CMV IgG) や CMV 特異的 IgM (CMV IgM) 測定による母体血清検査が広く用いられている。特に CMV IgM が汎用されるが、CMV の再感染や再活性化によって CMV IgM が陽性化することもあり、また、初感染後 6～9 ヶ月もの間、陽性が持続する (persistent CMV IgM) 症例も存在し、初感染の診断における CMV IgM 測定の感度は高くないとされる。一方、CMV IgG アビディティ検査は最近の初感染に対する診断精度が高く、初感染を診断するゴールドスタンダードの検査とされている。しかしながら、先天性 CMV 感染の妊婦スクリーニング法として、CMV IgG アビディティ検査を全妊婦対象に実施したという研究は一つもなく、先天性 CMV 感染発生产子における CMV IgG アビディティ検査の有用性については不明である。今回、前向き研究により CMV IgG アビディティ検査を用いた妊婦スクリーニングの先天性 CMV 感染発生产子知効率を明らかにしようとした。また、従来用いられている CMV IgM 検査による予知効率と CMV IgG アビディティ検査による予知効率を比較した。

対象は 2010 年 2 月から 2016 年 4 月までの間に、神戸大学病院に受診または、紹介となった全ての妊婦に対して母体血清検査による先天性 CMV 感染のスクリーニングを行った。

まず妊娠 22 週までに初回の CMV IgG 測定を行った。CMV IgG 陰性者に対しては、妊娠中の CMV 感染予防啓発を行い、妊娠 34 週から 36 週の間に CMV IgG を再測定し、CMV IgG が陽転化した場合に妊娠中の初感染と診断した。また CMV IgG 陽性の妊婦全員に対しては、初回 CMV IgG 測定の 2 週から 4 週間後に IgG アビディティ検査を行った。妊娠 22 週以降に当院に受診した妊婦は、初診時に CMV IgG と IgG アビディティ検査を行った。

研究期間に 2,858 人の妊婦が神戸大学病院に受診し、先述の除外基準に従うと 2,193 人が解析対象となった。そのうち症候性先天性 CMV 感染新生児は 4 人 (0.18%)、無症候性先天性 CMV 感染新生児は 6 人 (0.27%) 発生した。

先天性 CMV 感染 10 人と非感染 2,183 人の母体背景の比較では、妊娠中に感冒様症状を有したものの割合は、非感染例 (16.4%) に比して先天性感染例 (50.0%) で有意に高かった ($p < 0.05$)。一方、母体年齢、既往妊娠分娩歴、非妊娠時 BMI、紹介患者の割合、初回 CMV IgG 測定週数、分娩週数、出生児体重については両群間で有意差を認めなかった。

母体血清スクリーニング検査の結果、631 人 (28.8%) において、初回の CMV IgG 陰性であり、うち 5 人 (0.79%) で妊娠中の CMV IgG 陽転化を認めた。CMV IgG 陽転化 5 人のうち 1 人に無症候性先天性 CMV 感染が発生した。

一方、2,193 人中 1,562 人 (71.2%) で CMV IgG 陽性であり、CMV IgG avidity 測定を行った。うち、183 人が AI 45%以下で CMV IgM 検査、C7-HRP 検査ならびに母体血、尿、子宮頸管粘液中 CMV-DNA PCR 検査を行った。183 人のうち 79 人は、AI 35%未満で、15 人は CMV IgM 陽性、3 人は子宮頸管粘液 PCR 陽性、2 人は母体血 PCR 陽性であった。母体尿 PCR 陽性者と C7-HRP 陽性者は存在しなかった。AI 45%以下の 183 人のうち 88 人 (48.1%) は AI 35%未満かつ、もしくは CMV IgM 陽性であり、妊娠中の CMV 初感染症例と判断した。この 88 人のうち 2 人の妊婦から先天性 CMV 感染（症候性 1 例、無症候性 1 例）が発生した。

驚くべきことに AI が 45%より高値（非初感染例）であった 1,379 人のうち 1,287 人で CMV IgM 陰性であり、そのうち 7 人 (0.54%) に先天性 CMV 感染（症候性 1 例、無症候性 1 例）が発生した。

これまで、症候性先天性 CMV 感染児のほとんど全ては、妊娠中や妊娠直前に初感染を起こした母体から発生すると考えられてきた。しかし、今回の研究では、非初感染例 1,287 人から 7 人 (0.5%) の先天性感染が発生した。さらに、その 7 人のうち 3 人 (42.9%) は症候性感染児であった。つまり、妊娠中の CMV 初感染を診断することで先天性 CMV 感染を同定しようとする妊婦スクリーニング法では、非初感染妊婦から発生する多くの先天性 CMV 感染児を見落としてしまう可能性があることが明らかになった。

CMV IgG と AI を用いた CMV 妊婦スクリーニングは妊娠中に初感染を起こした母体から発生する先天性 CMV 感染を同定できるが、非初感染母体から発生する先天性 CMV 感染は見落としてしまう。

本研究は、先天性 CMV 感染発生のローリスク妊婦全員を対象として、CMV IgG アビディティ検査を用いた妊婦スクリーニングの有用性を明らかにするための大規模前向き研究であり、重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。