Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

Diagnostic Value of Cytomegalovirus IgM Antibodies at Birth in PCR-Confirmed Congenital Cytomegalovirus Infection

Ohyama, Shohei

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2019-09-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7588号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007588

※ 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

Diagnostic Value of Cytomegalovirus IgM Antibodies at Birth in PCR-Confirmed Congenital Cytomegalovirus Infection

PCR 法により診断した先天性サイトメガロウイルス感染児におけるサイトメガロウイルス特異的 IgM 抗体の診断意義

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
内科系講座小児科学分野
（指導教員：飯島　一誠教授）

Shohei Ohyama
大山　正平

【背景と目的】

サイトメガロウイルス（CMV）は母子感染を来すウイルスの１種で、先天性サイトメガロウイルス感染症（CCMVI）は非遺伝性難聴や重度精神運動発達遅滞の原因となり得ることが報告されている。我々はこれまでに、CMV 特異的 IgM 抗体（CMV-IgM）陽性妊婦において、胎児超音波異常と母体子宮頸管粘液を用いた PCR 法による CMV DNA 陽性が、胎児の CCMVI を予見する独立したリスク因子であることを報告した。

近年、生後 3 週間以内の新生児尿を用いた CMV DNA の検出が CCMVI の標準的な診断方法となっているが、一方でこれに用いられる PCR 法は一般的な産科診療所等の一次施設でも普遍的に行える検査とは言い難い。また、CCMVI 診断における CMV-IgM の意義についての報告は散見されるものの、標準的な診断方法である PCR 法を用いて感染が確定された CCMVI 例を陽性コントロール、感染が否定された非 CCMVI 例を陰性コントロールとして CMV-IgM と CMV 特異的 IgG 抗体（CMV-IgG）の診断意義を明らかにした報告は過去に存在しない。

そこで我々は、CMV 感染が疑われた母体より出生し、PCR 法で確定ないし否定された CCMVI 例および非 CCMVI 例の新生児血清を用いて CMV-IgM と CMV-IgG の抗体価を測定し、これらの抗体を診断に用いた際の感度、特異度、およびその診断意義を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

神戸大学医学部附属病院における CMV 感染のスクリーニングに関する前方視的研究の一部として、2012 年 1 月から 2018 年 12 月の 7 年間に出生し、母体の妊娠経過ないし児の出生後経過から CCMVI が疑われた新生児に対して CMV 特異的抗体、CMV アンチゲネミア、濾紙により回収した新生児尿を用いた CMV DNA 検査、液体尿を用いた尿定量 PCR 検査（qRT-PCR）を行った。出生時の CMV 特異的抗体の診断意義を明らかにするため、生後 2 週間以内に CMV-IgM, CMV-IgG 検査が行われた 174 例を対象に解析を行った。本研究は神戸大学大学院医学研究科の倫理委員会により承認を受け（#923）、全症例において代諾者による書面での同意を得て行った。

CCMVI の診断は生後 3 週間以内の新生児尿を用いた qRT-PCR により行い、CCMVI の有無により、対象を CCMVI 群と非 CCMVI 群の 2 群に分類した。在胎週数、出生体重、院外出生か否か、性別、アプガースコア、新生児仮死の有無に加えて CCMVI に関連する症候（血小板減少、肝機能障害、小頭症、聴覚障害、CT 撮影における頭部画像異常、眼合併症、在胎不当過小児）の有無、症候性 CCMVI の有無などの臨床背景データを診療録に基づいて後方視的に収集した。CMV 特異的抗体価や CMV アンチゲネミア、尿中 CMV ウイルス量などの検査結果も同様に収集した。

CMV-IgM, CMV-IgG は専用のキット（デンカ生研、東京、日本）を用いて EIA 法で測定した。製造者の仕様書に沿って CMV-IgM 陽性は抗体指数 0.8 以上で定義し、CMV-IgG 陽性は EIA 価 2.0 以上で定義した。CMV-IgM, CMV-IgG の陽性率等を両群で比較した。

【結果】

対象児の臨床背景として、CCMVI 群と比較して非 CCMVI 群において在胎週数、出生体重が有意に大きく（それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.0001$）、院外出生児が少なかった（$p < 0.0001$）。出生時の症候については、CCMVI 群と比較して非 CCMVI 群において血小板減少（$p < 0.001$）、小頭症（$p = 0.04$）、聴覚障害（$p < 0.001$）、CT 撮影における頭部画像異常（$p < 0.001$）、眼合併症（$p < 0.001$）、在胎不当過小児（$p < 0.001$）の頻度が有意に低かった。

CMV-IgM 陽性率は CCMVI 群において 27/32（84.4%）であったのに対して、非 CCMVI 群においては 1/142（0.7%）と統計学的有意差を持って低かった（$p < 0.001$）。CMV-IgG 陽性率は CCMVI 群において 32/32（100%）、非 CCMVI 群において 141/142（99.3%）と両群間で差異は無かった。

【考察】

本研究のコホートにおいて、出生時の新生児血中 CMV-IgM 陽性は CCMVI 診断に対する感度が 84.4%、特異度が 99.3%であった。

Revello らは、彼らのコホートにおいて CMV-IgM を用いた場合の感度が 70.7%、特異度が 100%であることを報告している。特異度については両研究間で結果が類似していたのに対して、感度については相違が見られた。その原因として両研究間の方法の相違が挙げられ、1 点は CCMVI の診断について、我々は近年標準的な診断方法となっている PCR 法を用いているのに対して彼らの研究では尿中ウイルス分離による診断を用いていること、もう 1 点は我々の研究では対象に 142 例の非 CCMVI 例が含まれているのに対して彼らの研究では 34 例のみと非 CCMVI 例の数が少ないこと、の 2 点である。つまり、我々の研究において CCMVI の診断そのものの精度がより優れている可能性があると考えられ、また、Revello らの研究における非 CCMVI 例の数の 4 倍に至る非 CCMVI 例について CMV-IgM の値を検討することで、極めて低い確率で存在するかも知れない偽陰性例をも明らかにすることが可能であった。

Bilavsky らは、199 例の CCMVI 例を対象に CMV-IgM 陽性率を 40.7%と報告している。我々の研究と比較して解析対象となった CCMVI 例の数は多いものの、CCMVI の診断にウイルス培養や尿を用いた PCR 法が混在し、単一の診断方法ではないこと、および CMV-IgM の測定が定性的なものであること、の 2 点の相違が、彼らの研究における感度が我々と比して著しく低かったことに寄与している可能性がある。我々は本研究において、EIA 法を用いて定量的に CMV-IgM を測定することで、CMV-IgM が持つ正確で高い臨床的有効性を明らかにすることが可能であった。

本研究では、CCMVI 群のうち 25%が院外出生であり母体に対する検査が一定でなかったことや、一般的に CMV 初感染に伴う症状は非特異的なものであり他のウイルス感染と CMV 初感染を明確に区別することが臨床的に困難であることの 2 点を理由に、母体が妊娠中に CMV の初感染を来した時期に関する検討を行い得なかった。今後の研究課題として、妊娠中の母体において CMV 特異的抗体価を妊娠早期から経時的に測定することで CMV 初感染の時期を推測し、出生時 CMV-IgM との関連を明らかにすることが望まれる。

【結論】

CMV-IgM を CCMVI 診断に用いた場合の陽性適中率は高く、PCR 法が実施困難な限られた医療資源下においては臨床応用に適している可能性がある。一方で、CMV-IgM 単独でのスクリーニングは相当数の偽陰性例が存在するために不十分であると考えられる。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第2909号	氏 名	大山 正平
論文題目 Title of Dissertation	Diagnostic Value of Cytomegalovirus IgM Antibodies at Birth in PCR-Confirmed Congenital Cytomegalovirus Infection PCR 法により診断した先天性サイトメガロウイルス感染児における サイトメガロウイルス 特異的 IgM 抗体の診断意義		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 河野誠司 副 査 Vice-examiner 森康子 副 査 Vice-examiner 西慎一		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【背景と目的】 CMV は母子感染を来すウイルスの 1 種で、先天性サイトメガロウ イルス感染症（CCMVI）は非遺伝性難聴や重度精神運動発達遅滞の原因となり得ることが報告されている。近年、生後 3 週間以内の新生児尿を用いた CMV DNA の PCR 法による検出が CCMVI の標準的な診断方法 となっているが、一方で PCR 法は産科診療所等の一次施設でも普遍的に行える検査とは言い難い。また、CCMVI 診断における CMV 特異的 IgM 抗体（CMV-IgM）の意義についての報告は散見されるものの、PCR 法を用いて感染が確定された CCMVI 例を陽性コントロール、感染が否定された非 CCMVI 例を陰性コントロールとして CMV-IgM と CMV 特異的 IgG 抗体（CMV-IgG）の診断意義を明らかにした報告は過去に存在しない。 そこで大山氏らは、これらの条件下に CCMVI 例および非 CCMVI 例の新生児血清を用いて CMV-IgM と CMV-IgG の抗体価を測定し、これらの抗体を診断に用いた際の感度、特異度、およびその診断意義を明らかにすることを 目的とした。

【対象と方法】 神戸大学医学部附属病院において、2012 年 1 月から 2018 年 12 月の 7 年間に出生し、母体の妊娠経過ないし児の出生後経過 から CCMVI が疑われた新生児に対して CMV 特異的抗体、CMV アンチゲネミア、濾紙により回収した新生児尿を用いた CMV DNA 検査、液体尿を用いた尿定量 PCR 検査（qRT-PCR）を行った。CMVIgM・CMV-IgG 検査は生後 2 週間以内に行われた。。CCMVI の診断は生後 3 週間以内の新生児尿を用いた qRT-PCR により行い、CCMVI の有無 により、対象を CCMVI 群と非 CCMVI 群の 2 群に分類した。該当奨励 174 例を対象に、在胎週数、出生体重、院外出生か否か、性別、アプガースコア、新生児仮死の有無に加えて CCMVI に関連する症候 の有無などの臨床背景データを診療録に基づいて後方視的に収集した。CMV 特異的抗体価や CMV アンチゲネミア、尿中 CMV ウイルス量などの検査結果も同様 に収集した。CMV-IgM, CMV-IgG は専用のキット（デンカ生研）を用いて EIA 法で測定し た。CMV-IgM 陽性は抗体指数 0.8 以上で定義し、CMV-IgG 陽性は EIA 価 2.0 以上で定義した。CMV-IgM, CMV-IgG の陽性率等を両群で比較した。

【結果】 対象児の臨床背景として、CCMVI 群と比較して非 CCMVI 群において在胎週数、出生体重が有意に大きく、院外出生児が少なかった。出生時の症候については、CCMVI 群と比較して非 CCMVI 群において血小板減少、小頭症、聴覚障害、CT 撮影における頭部画像異常、眼合併症、在胎不当過小児の頻度が有意に低かった。 CMV-IgM 陽性率は CCMVI 群において 27/32（84.4%）であったのに対して、非 CCMVI 群に おいては 1/142（0.7%）と有意に低かった。CMV-IgG 陽性率は CCMVI 群において 32/32（100%）、非 CCMVI 群において 141/142（99.3%）と両群間で差は無かった。

【考察】 本研究のコホートにおいて、出生時の新生児血中 CMV-IgM 陽性は CCMVI 診断に対する感度が 84.4%、特異度が 99.3%であった。 大山氏らの感度特異度は、いくつかの先行研究よりも、優れた感度を示している、この要因として、 先行研究では、尿中ウイルス分離による診断法が用いられていたり、ウイルス培養や尿 PCR 法が混在したり、単一の診断方法ではないことや、CMV-IgM の測定が定性的なものであることが、原因であった可能性がある。大山らは、EIA 法を用いて定量的に CMVIgM を測定することで、CMV-IgM が持つ正確で高い臨床的有効性を明らかにすることが可能であった。

本研究の」限界としては、CMV-IgM 単独での スクリーニングは相当数の偽陰性例が存在するために不十分であると考えられる。また、CCMVI 群のうち 25%が院外出生であり母体に対する検査が一定でなかったことや、CMV 初感染に伴う症状は非特異的なものであり他のウイルス感染と CMV 初感染 を明確に区別することが臨床的に困難であることから、母体が妊娠中に CMV の初感 染を来した時期に関する検討を行い得なかった。この課題を克服するため、妊娠中の母体において CMV 特異的抗体価を妊娠早期から経時的に測定することで CMV 初感染の時期を推測し、出生時 CMV-IgM との関連を明らかにすることが望まれる。

【結論】本研究は、PCR 法が実施困難な限られた医療資源下において、CCMVI 診断における CMV-IgM の臨床的有用性を示した優れた研究であり、博士（医学）の学位授与に相当する研究であると認める。