Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Clinical factors associated with congenital cytomegalovirus infection:A cohort study of pregnant women and newborns

Uchida, Akiko

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2020-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第7726号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007726

※ 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

Clinical factors associated with congenital cytomegalovirus infection: A cohort study of pregnant women and newborns

先天性サイトメガロウイルス感染症に関連する臨床的因子：
妊婦と新生児を対象としたコホート研究

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）

内田　明子

【目的】

サイトメガロウイルス（CMV）感染症は世界的にも頻度の高い母子感染症の一つである。先天性感染児の 10～15%は胎児発育不全、低出生体重、中枢神経障害や多臓器障害などを有する症候性感染児として出生し、生存児の 90%が重篤な神経学的後遺症を持つとされる。また、無症候性でも 10～15%が進行性の感音性難聴や精神遅滞などの後遺症を残す。

最近、先天性 CMV 感染症を生後早期に診断し、抗ウイルス薬治療を行うことで症候性先天性 CMV 感染児の神経学的予後を改善できることが明らかになった。したがって、先天性 CMV 感染症のハイリスク妊娠を出生前に同定しておくことの重要性が認識されるようになった。

これまで、重症の先天性 CMV 感染症児は、多くは妊娠中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ため、妊娠中の初感染を診断するための妊婦の血清学的スクリーニング法が用いられてきた。しかし、我々を含む世界の多くの研究者たちは、先天性 CMV 感染児は妊娠中の初感染妊婦よりも妊娠前から抗 CMV 抗体を保有する非初感染妊婦から多く発生し、しかも、重症度も変わらないことを相次いで報告した。したがって、妊娠中の初感染妊婦を抽出することで、先天性感染の発生を予測するこれまでの血清学的妊婦スクリーニング法では、多くの先天性感染症児が見逃されることが判明した。先天性感染児を見落としなく同定するためには、全新生児を対象とした尿 CMV 核酸検査の実施が理想的であるが、実現にはいまだ遠く、出生前に同定したハイリスク新生児に対して尿 CMV 核酸検査を行うのが現実的である。

そこで、今回、一般的な産科施設で分娩したローリスク妊婦を対象として、血清学検査を用いずに、先天性 CMV 感染の発生を予測するために有用な妊娠中の母体の臨床症状などを調べる前向きコホート研究を行なった。

【方法】

本研究は倫理委員会の承認下、患者の同意を得て行った。対象は 2009 年 3 月から 2017 年 11 月までの間に、ローリスク妊婦のみを取り扱うなでしこレディースホスピタルで妊婦健診を受け、同院で分娩した 4125 人を対象とした。全新生児に対して尿 CMV PCR 検査を行い、先天性感染の有無を調べた。また、血清学的検査を用いずに、先天性 CMV 感染発生を予測する因子として、妊婦に関するものでは、①妊娠時の年齢、②妊娠分娩回数、③妊娠前 Body Mass Index(BMI)、④妊婦自身の職業、⑤喫煙歴の有無、⑥不妊治療の有無、⑦妊娠中の発熱・感冒様症状の有無、⑧切迫流・早産、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病などの妊娠合併症の有無、⑨分娩時の胎児機能不全の有無、⑩帝王切開分娩か否か、⑪分娩週数を、新生児に関するものでは、①出生体重、②性別、③聴力スクリーニング検査(AABR: 自動聴性脳幹反

応)異常の有無を臨床情報として収集し、解析した。

【結果】

本研究期間に対象4125人中、先天性CMV感染新生児は9人（0.22%）発生し、うち1人が症候性（聴力異常）で、残りの8人は無症候性であった。

先天性感染あり群（n=9）となし群（n=4116)の2群間における妊婦と新生児それぞれの臨床的因子の比較では、先天性感染あり群においてなし群に比し、妊娠中の発熱・感冒様症状（77.8% vs 15.1%, p<0.05)、妊娠第2三半期（妊娠14週～27週）の切迫流・早産（55.6% vs 14.9%, p<0.01)、新生児のAABR異常（11.1% vs 5.1%, p<0.05）を有する割合が有意に高かった。一方、妊娠時の年齢、妊娠分娩回数、妊娠前BMI、喫煙歴の有無、不妊治療の有無や分娩週数、出生体重は両群間に有意差を認めなかった。

先天性感染あり群となし群で先述の妊婦に関する臨床的因子について単変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、妊娠中の発熱・感冒様症状（オッズ比（OR）,19.8; 95%信頼区間（95%CI）, 4.1－95.7; p <0.001)、妊娠第2三半期における切迫流・早産（OR, 7.1; 95%CI, 1.9—26.7; p<0.005）が先天性CMV感染発生に関連する臨床因子として選択された。多変量解析では、妊娠中の発熱・感冒様症状(OR, 17.9; 95%CI, 3.7－86.7; p <0.001)、妊娠第2三半期における切迫流・早産（OR, 6.0; 95%CI, 1.6—22.8; p<0.01）がローリスク妊婦における先天性CMV感染発生に関連する独立した臨床的因子と選択された。

さらに、先天性CMV感染発生の予測に最も適した臨床的因子の組み合わせをYouden Indexを用いて調べた。妊娠中の発熱・感冒様症状単独では先天性感染発生予測における感度は77.8%、特異度85.1%、Youden Index 0.63であり、妊娠第2三半期の切迫流・早産単独の感度は77.8%、特異度61.4%、Youden Index 0.39であった。一方、妊娠中に発熱・感冒様症状、もしくは、妊娠第2三半期に切迫流・早産のいずれかを認めた場合の先天性感染発生に対しては、感度100%、特異度53.2%、陽性的中率0.5%、陰性的中率100%、正診率53.3%で、Youden Index0.85で最大となり、この組み合わせが先天性感染発生を予測するのに最適であることが分かった。

【考察】

我々は、前向き研究によってローリスク妊婦における先天性CMV感染発生に関連する妊婦や新生児の臨床症状について調べ、妊娠中の発熱・感冒様症状と妊娠第2三半期の切迫流・早産が先天性CMV感染発生を出生前に予測するのに有用な臨床的因子であることを世界で初めて見出した。加えて、新生児のAABR異常が先天性感染あり群において、なし群に比し、有意に高率であることを明らかにした。

先天性感染を認めた9人は全てcomplement fixation法による抗CMV抗体検査を受けており、妊娠初期に抗体陰性、かつ、妊娠第3三半期に発熱・感冒様症状を認めた3人と妊娠8週に発熱・感冒様症状を認め、かつ、妊娠21週に抗CMV抗体陽性が判明した1人の計4人は妊娠中の初感染による胎児感染と考えられた。一方、残りの5人は妊娠初期に抗CMV抗体陽性であり、妊娠成立前後の初感染もしくは、妊娠中のCMV再感染や再活性化による胎児感染と考えられた。

妊娠中の発熱・感冒症状は、CMV初感染、もしくは、CMV再感染と関連している可能性がある。妊婦に発熱・感冒症状を認めた場合には、先天性感染発生のリスク評価の参考にするために、CMV IgG/IgM、IgGアビディティ、血清CMV DNA PCR検査をすべきである。

妊娠第2三半期の切迫流・早産が先天性感染発生に関連する機序として、妊娠第2三半期の切迫流・早産自体がCMVの子宮内感染によって起こっている可能性、もしくは、切迫流・早産の原因となっている炎症が潜伏感染しているCMVの再活性化を惹起している可能性が推察される。

我々が過去に行ったハイリスク妊婦2193人を対象とした前向き研究によって、CMV IgG/M抗体やIgG avidity検査によって初感染妊婦を同定する妊婦スクリーニング法では先天性感染児の3割しか同定できず、残り7割は非初感染からの発生例で、これらは見逃されることが判明した。全新生児を対象とした新生児尿CMV核酸検査の実施は見逃しがなく理想的だが、それが実現していない現状においては、妊娠中に発熱・感冒様症状を認めた妊婦、妊娠第2三半期の切迫流・早産を認めた妊婦から出生した新生児、ならびに、AABR異常を認めた新生児に尿CMV核酸検査を行う方法が有効であろう。

本研究における限界として、切迫流・早産の診断が担当医によって異なるかもしれない。ハイリスク妊婦の集団では結果が異なる可能性がある。したがって、さらなる研究が望まれる。

【結論】

ローリスク妊婦では、初感染、非初感染の別に関わらず妊娠中の発熱・感冒様症状、もしくは、妊娠第2三半期に切迫流・早産の症状を認めた妊婦から出生した新生児に対して、尿CMV核酸検査を実施するターゲット・スクリーニングが、先天性感染児を同定するのに有効であると考える。

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2943号	氏　名	内田　明子
論文題目 Title of Dissertation	先天性サイトメガロウイルス感染症に関連する臨床的因子：妊婦と新生児を対象としたコホート研究 Clinical factors associated with congenital cytomegalovirus infection:A cohort study of pregnant women and newborns		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 副　査 Vice-examiner 副　査 Vice-examiner	森　康子 林　祥剛 野津　寛大	

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

要旨

サイトメガロウイルス（CMV）感染症は世界的にも頻度の高い母子感染症の一つである。先天性感染児の10～15%は胎児発育不全、低出生体重、中枢神経障害や多臓器障害などを有する症候性感染児として出生し、生存児の90%が重篤な神経学的後遺症を持つとされる。また、無症候性でも10～15%が進行性の感音性難聴や精神遅滞などの後遺症を残す。

一般的な産科施設で分娩したローリスク妊婦を対象として、血清学検査を用いずに、先天性CMV感染の発生を予測するために有用な妊娠中の母体の臨床症状などを調べる前向きコホート研究を行なった。

対象は2009年3月から2017年11月までの間に、ローリスク妊婦のみを取り扱うなでしこレディースホスピタルで妊婦健診を受け、同院で分娩した4125人を対象とした。全新生児に対して尿CMV PCR検査を行い、先天性感染の有無を調べた。また、血清学的検査を用いずに、先天性CMV感染発生を予測する因子として、妊婦に関するものでは、①妊娠時の年齢、②妊娠分娩回数、③妊娠前Body Mass Index(BMI)、④妊婦自身の職業、⑤喫煙歴の有無、⑥不妊治療の有無、⑦妊娠中の発熱・感冒様症状の有無、⑧切迫流・早産、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病などの妊娠合併症の有無、⑨分娩時の胎児機能不全の有無、⑩帝王切開分娩か否か、⑪分娩週数を、新生児に関するものでは、①出生体重、②性別、③聴力スクリーニング検査(AABR: 自動聴性脳幹反応)異常の有無を臨床情報として収集し、解析した。

本研究期間に対象4125人中、先天性CMV感染新生児は9人（0.22%）発生し、うち1人が症候性（聴力異常）で、残りの8人は無症候性であった。

先天性感染あり群（n=9）となし群（n=4116)の2群間における妊婦と新生児それぞれの臨床的因子の比較では、先天性感染あり群においてなし群に比し、妊娠中の発熱・感冒様症状（77.8% vs 15.1%, $p<0.05$)、妊娠第2三半期（妊娠14週～27週）の切迫流・早産（55.6% vs 14.9%, $p<0.01$)、新生児のAABR異常（11.1% vs 5.1%, $p<0.05$）を有する割合が有意に高かった。一方、妊娠時の年齢、妊娠分娩回数、妊娠前BMI、喫煙歴の有無、不妊治療の有無や分娩週数、出生体重は両群間に有意差を認めなかった。

先天性感染あり群となし群で先述の妊婦に関する臨床的因子について単変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、妊娠中の発熱・感冒様症状（オッズ比（OR），19.8；95%信頼区間（95%CI），4.1－95.7；p <0.001)、妊娠第2三半期における切迫流・早産（OR, 7.1；95%CI, 1.9—26.7; p<0.005）が先天性CMV感染発生に関連する臨床因子として選択された。多変量解析では、妊娠中の発熱・感冒様症状（OR, 17.9；95%CI, 3.7－86.7；p <0.001)、妊娠第2三半期における切迫流・早産（OR, 6.0; 95%CI, 1.6—22.8; p<0.01）がローリスク妊婦における先天性CMV感染発生に関連する独立した臨床的因子と選択された。

さらに、先天性CMV感染発生の予測に最も適した臨床的因子の組み合わせをYouden Indexを用いて調べた。妊娠中の発熱・感冒様症状単独では先天性感染発生予測における感度は77.8%、特異度85.1%、Youden Index 0.63であり、妊娠第2三半期の切迫流・早産単独の感度は77.8%、特異度61.4%、Youden Index 0.39であった。一方、妊娠中に発熱・感冒様症状、もしくは、妊娠第2三半期に切迫流・早産のいずれかを認めた場合の先天性感染発生に対しては、感度100%、特異度53.2%、陽性的中率0.5%、陰性的中率100%、正診率53.3%で、Youden Index0.85で最大となり、この組み合わせが先天性感染発生を予測するのに最適であることが分かった。

先天性感染を認めた9人は全てcomplement fixation法による抗CMV抗体検査を受けており、妊娠初期に抗体陰性、かつ、妊娠第3三半期に発熱・感冒様症状を認めた3人と妊娠8週に発熱・感冒様症状を認め、かつ、妊娠21週に抗CMV抗体陽性が判明した1人の計4人は妊娠中の初感染による胎児感染と考えられた。一方、残りの5人は妊娠初期に抗CMV抗体陽性であり、妊娠成立前後の初感染もしくは、妊娠中のCMV再感染や再活性化による胎児感染と考えられた。

本研究における限界として、切迫流・早産の診断が担当医によって異なるかもしれない。ハイリスク妊婦の集団では結果が異なる可能性がある。したがって、さらなる研究が望まれる。

本研究は、先天性CMV感染の発生を予測するために有用な妊娠中の母体の臨床症状などを調べる前向きコホート研究であり、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。