

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09232

研究課題名(和文)胎内サイトメガロウイルス感染症の非侵襲的かつ効果的なスクリーニング法の開発

研究課題名(英文)Development of non-invasive and effective maternal screening for congenital cytomegalovirus infection

研究代表者

金子 政時(Kaneko, Masatoki)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：40264387

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):妊婦サイトメガロウイルス(CMV)抗体スクリーニングに関して以下の点を明らかにした。CMV IgM陽性者の不安度は、IgM陰性者の不安度と比較して有意に高く、IgM陽性者のメンタルヘルスサポートの必要性を示した。IgM陽性者から初感染者の判定のために測定するIgG avidity Index (AI)の至適測定時期は、妊娠14週以下であることを示した。2項ロジスティクス解析で、IgM値と妊娠回数からIgG AIの高低を予測する数理モデル式を開発した。このモデル式は、high IgG AIを予測することに優れ、IgM値の判明と同時にCMV既感染の可能性を妊婦に説明可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CMV IgM陽性者の不安度の高さの提示により、妊婦抗体スクリーニング時のメンタルヘルスの重要性を示した。また、CMV IgM陽性者からCMV初感染者を正確に判別するためには、IgG avidity index (AI)を妊娠14週までに検査する必要があることを示し、さらに高IgG AIを高い確率で予測する数理モデル式を開発した。この結果、妊婦スクリーニングでCMV IgMと判定された妊婦に過度の不安を長期間与えることなく、CMV IgM値と妊娠回数から胎内CMV感染のLow riskである高IgG AIを判定することを可能とし、妊婦メンタルヘル스에配慮した抗体スクリーニング確立に寄与できた。

研究成果の概要(英文):We showed the following results regarding the maternal CMV antibody screening; (1) The anxiety score of pregnant women with CMV IgM-positive was statistically higher than that with CMV IgM-negative. This result indicate that the mental support is required for IgM-positive women. (2) IgG avidity index (AI) is useful to detect primary maternal infection. However, IgG AI increase as gestational age advances. Thus, we indicated that IgG AI was useful to detect the maternal primary infection, when measured within 14 weeks of gestation. (3) we conducted the study to establish a model to predict high CMV IgG AI using clinical information, to contribute to the maternal mental health of CMV IgM positive pregnant women. As a result, we established a useful mathematical model that included clinical factors such as the CMV IgM titer and the pregnant women with one parity to predict a pregnant women's likelihood of having a high CMV IgG AI with a high probability of 97%.

研究分野：産婦人科

キーワード：先天性サイトメガロウイルス感染症 妊婦抗体スクリーニング 妊婦メンタルヘルス

### 1. 研究開始当初の背景

児の神経学的後遺症をもたらすサイトメガロウイルス (CMV) 胎内感染は、妊娠可能な女性の抗体保有率低下のため増加が懸念されているが、妊婦 CMV 抗体スクリーニングは、有効な胎内治療法や胎内感染診断法が確立されていない等の理由から世界的に推奨されていない。一方で、CMV に対する妊婦スクリーニングは、抗体陰性者への衛生指導や胎内感染児の厳重な周産期管理の必要性から意義があるとの報告もある。しかしながら妊婦支援体制のないスクリーニングの実施は妊婦の不安を煽り、中絶等の予期せぬ妊娠転帰を生む可能性がある。妊婦に過度な不安を与えることなく妊婦抗体スクリーニングを実施することが社会的に求められている。

### 2. 研究の目的

CMV 抗体で妊婦スクリーニングを受けた妊婦及び臨床所見から胎内感染を疑われ抗体検査を受けた妊婦を対象として、同一血清を用いて測定された CMV IgG 抗体価、IgM 抗体価、IgG avidity index (AI) および母体情報 (年齢、経産回数、職業) を用いた侵襲性が少なくかつ効率的な胎内感染予測法の確立を目的とする。さらに、妊娠週数を加味した IgG AI の胎内感染診断における有用性を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

研究は、宮崎大学医学部医の倫理委員会の承認を得た後に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り実施した。宮崎県で CMV IgG と IgM で妊婦スクリーニングを行っている 3 つの産科施設を受診する妊婦 (対象①) 及び胎児超音波検査異常やウイルス感染が疑われる母体症状を示す妊婦 (対象②) を対象とする。対象①の同意が得られた妊婦に対して CMV IgG 及び IgM で妊婦スクリーニングを施行する。これらの妊婦の血清は、IgG Avidity Index (AI) 検査のために冷凍保存する。CMV IgM 陽性妊婦に関しては、CMV IgG AI と胎児超音波検査を踏まえた患者説明後に羊水穿刺を施行する。対象②の妊婦に対しては、胎内感染が疑われた時点での CMV IgM、IgG、IgG AI を測定する。対象とした全妊婦の年齢、経産回数、職業、抗体検査週数を記録する。また、妊婦の不安度調査を State-Trait Anxiety Inventory (STAI) を使用して、state anxiety (あるイベントに対する不安) と trait anxiety (個人の気質に起因する不安) を調査した。妊娠中は、胎児超音波検査で、胎児の脳室拡大、胸腹水、肝腫大、腸管高輝度エコー所見の有無について精査し記録する。対象①②ともに、分娩終了後は、新生児尿を用いて PCR 検査で胎内感染の有無を確認する。同時に全新生児の出生体重と、全身所見および聴覚検査を記録する。尿 PCR 検査の結果、胎内感染と診断された児においては、新生児時期に血液検査、眼底検査、聴覚検査を行い、その神経学的予後を追跡する。IgG AI、羊水・新生児尿 PCR 測定は、愛泉会日南病院疾病制御研究所で研究協力者である峰松俊夫と共に測定を行う。データ分析は、2 年間のデータに過去 10 年間の集積したデータを加えて解析する。CMV IgM と IgG AI から妊娠週数を考慮した胎内感染のリスクを予測可能かさらにこれら測定値に臨床的な因子を加味し多因子解析を行う事により非侵襲的な方法でどこまで胎内感染が予測可能かを明らかにする。

### 4. 研究成果

#### ①CMV IgM 陽性妊婦の不安度調査

51 名の CMV IgM 陽性妊婦群 (IgG 陽性、IgM 陽性) と 51 名の CMV IgM 陰性群 (IgG 陽性、IgM 陰性) に対して不安度を比較した横断研究を行った。IgM 陽性群の不安度は、結果を告げられた後に当科を紹介受診となった時点 ( $14 \pm 2.1$  週) で測定した。IgM 陰性群においても同様の妊娠週数 ( $14 \pm 2.3$  週) で測定した。両群の年齢、初産婦の数に違いはなく、全員が結婚していた。State-anxiety スコアは IgM 陽性群 ( $53.0 \pm 9.6$ ) の方が IgM 陰性群 ( $38.5 \pm 7.0$ ) と比較して有意に高値であった。Taint-anxiety スコアに関しては、両群に差はなかった。また、不安度を測定した外来日に夫が同伴した数も IgM 陽性群 (31 名、61%) の方が IgM 陰性群 (6 名、12%) と比較して有意に多かった (表 1)。一方で IgM 陽性群の State-anxiety スコアと CMV IgM 値に相関関係はなかった。さらに、IgM 陽性群の夫同伴 (31 名) とそうでない妊婦 (21 名) の CMV IgM 値や State-anxiety スコアを比較した結果、有意な差を認めなかった。この研究の結果、CMV IgM 陽性と告げられた妊婦は IgM の値に関係なく不安を抱えることが判った。

表 1. CMV IgM 陽性群と陰性群の比較

|                 | CMV IgM 陽性群<br>(n=51) | CMV IgM 陰性群<br>(n=51) | p 値    |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| 年齢              | 30±4.2                | 29.9±4.6              | ns     |
| 初産婦数 (n)        | 18                    | 14                    | ns     |
| 教育レベル (n)       |                       |                       |        |
| 高卒              | 49                    | 47                    | ns     |
| 大卒以上            | 2                     | 4                     | ns     |
| 喫煙者 (n)         | 1                     | 1                     | ns     |
| STAI 実施週数 (週)   | 14±2.1                | 14.1±2.3              | ns     |
| パートナーと受診した数 (n) | 31                    | 6                     | p<0.05 |
| State-anxiety   | 53.0±9.6              | 38.5±7.0              | p<0.05 |
| Trait-anxiety   | 41.7±7.5              | 38.5±8.0              | ns     |

ns; not significance

②IgG avidity index の至適検査時期 (妊娠週数)

1115 例を対象に検討を行った結果、CMV IgM 陽性かつ IgG AI 低値 (35%未満) の胎内感染診断の有用性は、妊娠 14 週以下では感度 83.3、陰性的中率 99.1 に対して、妊娠 15 週以降では感度 50、陰性的中率 88.9 と共により低い値であった。また、多因子解析では、IgG AI は妊娠 14 週以下では胎内感染を予測するための独立したリスク因子であるが、15 週以降では独立因子とはならなかった。これらの結果から我々は、CMV IgG AI は妊娠 14 週以下、可能ならば IgG や IgM と同時に測定することが望ましいと考えた。

③IgG AI を予測するための数理モデル式

371 名の CMV IgM 陽性妊婦を対象とした。これらの妊婦が受けた抗体スクリーニング時期は 11.5±1.6 週、分娩回数中央値 (最小 - 最大) は 1 (0-4)、CMV IgM は 2.9±1.8、CMV IgG AI は 53.3±20.5 であった。10 名の CMV 胎内感染が確定された。胎内感染診断のための IgG AI のカットオフ値を決定するために、receiver operating characteristic (ROC) curve analysis を行った。その結果、CMV IgG AI 31.75 で胎内感染診断は、sensitivity 100%、specificity 85.9% で可能であり、至適な値と判断した。この値をカットオフ値として、371 名を高 IgG AI 群 (309 名) と低 IgG AI 群 (62 名) に分けて、年齢、保育士、分娩回数、感冒様症状の有無、CMV IgG 値、CMV IgM 値、IgG AI、スクリーニング時期について比較検討した。その結果、年齢、1 回経産、感冒様症状の有無、CMV IgG 値、CMV IgM 値、IgG AI に有意な差を認めた。次に年齢、1 回経産、感冒様症状の有無、CMV IgG 値、CMV IgM 値の 5 つの因子で IgG AI の高低の予測のための 2 項ロジスティクス解析を行った結果、CMV IgM 値と一回経産が独立因子であることが判った (Table 1)。

Table 1. Results of a multivariable logistic regression analysis of the predictive factors for IgG AI

| Variables                      | B      | P value | OR    | 95% CI |       |
|--------------------------------|--------|---------|-------|--------|-------|
|                                |        |         |       | Lower  | Upper |
| CMV IgM                        | -0.513 | <0.01   | 0.598 | 0.513  | 0.699 |
| Pregnant women with one parity | 0.625  | 0.044   | 1.868 | 1.016  | 3.434 |
| Constant                       | 2.989  | <0.01   |       |        |       |

Abbreviations; CMV, cytomegalovirus; Ig, immunoglobulin; AI, avidity index; OR, odds ratio; CI, confidential interval

以上の結果、IgG AI の高低を予測するための数理モデル式を以下のような結果となった。

\*数理モデル;  $Score=2.989+(-0.513 \times CMV \text{ IgM value})+0.625 \times ([0 \text{ or } 1]**)$

$Probability=1/[1+\exp(-1 \times score)]$ 、probability が  $>0.5$  の場合は、high IgG AI と判定する。

\*\* ; 妊婦が持つ子どもがひとりだけの場合は 1 を使用

数理モデルの応用により、IgM 陽性妊婦の 8 割と推定される high IgG AI (胎内感染の Low risk) の妊婦の不安を早期に解除できる。また、妊婦の感染源として、乳幼児は、無症候性に唾液中に CMV を排泄するため重要視されている。従って第 2 子以降の児を妊娠した女性、乳児との接触がある保育士は感染のリスクが高くなると予想される。この点に関して、第 2 子の妊娠が胎内感染のリスクが高いことを示した点が、数理モデルの重要な特徴である。しかし、数理モデルは、high IgG AI の予測には 97.4%という高い判定率を誇るが、low IgG AI の予測には 21%と低い判定率であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Kaneko Masatoki, Ohhashi Masanao, Fujii Yoshinori, Minematsu Toshio, Kusumoto Kazumi  | 4. 巻<br>100       |
| 2. 論文標題<br>A multiple regression model for predicting a high cytomegalovirus immunoglobulin G avidity level in pregnant women with IgM positivity | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Infectious Diseases  | 6. 最初と最後の頁<br>1~6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.ijid.2020.08.034  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | 国際共著<br>-         |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>金子政時                         | 4. 巻<br>50              |
| 2. 論文標題<br>妊娠と感染症：サイトメガロウイルス           | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>周産期医学                        | 6. 最初と最後の頁<br>1489~1491 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-               |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>金子政時                         | 4. 巻<br>48          |
| 2. 論文標題<br>サイトメガロウイルス感染症               | 5. 発行年<br>2021年     |
| 3. 雑誌名<br>臨床と微生物                       | 6. 最初と最後の頁<br>53~57 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-           |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Kanako Uehara, Masatoki Kaneko, Ayaka Matsuoka, Mana Kuroki, Toshio Minematsu       | 4. 巻<br>40        |
| 2. 論文標題<br>A cross-sectional study on maternal anxiety levels after cytomegalovirus screening | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology                                  | 6. 最初と最後の頁<br>1-6 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/0167482X.2019.1658734                                     | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)   | 国際共著<br>-         |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>金子政時、松岡あやか、土谷優子                     | 4. 巻<br>43          |
| 2. 論文標題<br>妊婦サイトメガロウイルス抗体スクリーニングと妊産婦メンタルヘルスケア | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>宮崎県医師会医学雑誌                          | 6. 最初と最後の頁<br>67 72 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難        | 国際共著<br>-           |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>黒木真菜、金子政時、水畑喜代子、永瀬つや子、松岡あやか                  | 4. 巻<br>59            |
| 2. 論文標題<br>サイトメガロウイルスIgM抗体陽性妊婦の外来紹介受診状況と妊娠転帰に関する後方視的検討 | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>母性衛生   | 6. 最初と最後の頁<br>296 303 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                         | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている(また、その予定である)                  | 国際共著<br>-             |

〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 3件/うち国際学会 0件)

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>金子政時                      |
| 2. 発表標題<br>サイトメガロウイルス母子感染と周産期管理      |
| 3. 学会等名<br>第24回ゆずの木周産期病診連携セミナー(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>金子政時                        |
| 2. 発表標題<br>先天性サイトメガロウイルス感染症の周産期管理と医療安全 |
| 3. 学会等名<br>静岡県産婦人科医会母体保護法指定医師研修会(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>金子政時                               |
| 2. 発表標題<br>TORTCHを知ろう                         |
| 3. 学会等名<br>平成30年度公益社団法人日本助産師会九州・沖縄地区研修会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)               | 備考 |
|-------|---|-------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 鮫島 浩<br><br>(Sameshima Hiroshi)<br><br>(50274775) | 宮崎大学・産婦人科・学長<br><br><br><br>(17601) |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

|         |         |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|