

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591899
 研究課題名 (和文)
 胎内サイトメガロウイルス感染症のハイリスク群抽出法と児の予後に関する研究
 研究課題名 (英文)
 The effective strategy for detecting intrauterine cytomegalovirus infected fetus with neurological disorder.
 研究代表者
 金子 政時 (KANEKO MASATOKI)
 宮崎大学・医学部・准教授
 研究者番号 40264387

研究成果の概要：

宮崎県の地域フィールドを利用して 1151 名の妊婦を対象に、児の神経学的予後予測を含めたサイトメガロウイルス胎内感染のハイリスク妊婦の効果的な抽出法について検討した。この結果、1151 名の妊婦において IgG 抗体陽性率は、80.9%、IgG 抗体陰性率は 16.7%であった。IgM 抗体陽性率は 2.4%であり、4 名に胎内感染が確認された。IgM 抗体価、IgG avidity index (AI) および妊娠週数と関連では、妊娠 12～21 週で IgM5.5 以上かつ AI 30 以下の症例で感染が成立していた。神経学的予後との関連では、この週数で、胎児超音波所見に異常を認めた症例に神経学的予後不良症例があった。

さらに、胎内感染児の新生児経過と尿中ウイルス量、抗原血症および IgG AI との関連について検討した。この結果、抗原血症は、胎内感染の診断法としての意義は少ないが、網膜炎や肺炎を示す新生児に陽性となることがわかり、出生時のウイルス活動性を示す指標として有効であることを明らかとした。このことは、胎内 CMV 感染症の新生児期の治療開始基準のひとつとして抗原血症が有効である可能性を示唆したものである。また、新生児治療と IgG AI との関連を検討した結果では、IgG AI は生後 6 週頃までは低下傾向を示し、その後に上昇した。IgG AI の上昇とともに、感染の再燃はみられなくなった。このことから、CMV IgG AI の上昇時期が、抗ウイルス剤を中止するひとつの目安となる可能性があると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計			

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：胎内サイトメガロウイルス感染症、抗原血症、Avidity Index、CMV IgM 抗体指数、神経学的予後

1. 研究開始当初の背景

乳幼児の脳障害は社会的に大きな問題である。

宮崎県のフィールド研究 (1998～2003) で、乳幼児の神経学的予後不良因子を検討した結

果、サイトメガロウイルス (CMV) を中心としたTORCH症候群が原因の4%を占めていた。また、我々が行った多施設共同研究では、多胎妊娠、早産等を除いたローリスク妊婦5522人のうち3人が脳障害を呈し、その内2人が胎内CMV感染症であった。このように、乳幼児の脳障害の原因のひとつとして胎内CMV感染症は重要であることが判っている。これに対して、我々は、胎内CMV感染児は神経学的後遺症や分娩時のasphyxiaとは無関係に高率に分娩時胎児心拍数 (FHR) モニタリング異常を呈することを示した。また、母体、胎児、新生児の臨床所見から胎内CMV感染児のハイリスク群を抽出することにより効率的に胎内CMV感染児を診断する方法を確立した。しかしながら、胎内感染を診断できても、児に神経学的後遺症を引き起こすか否か、あるいは、その程度を診断する方法は確立されていない。さらに現在、感染した新生児に対してガンシクロビルを用いた治療が広く行なわれていて、難聴が軽快することが報告されている。しかしながらこの治療法には、治療開始の基準や中止の基準が明確ではない点や骨髄抑制等の副作用、さらには長期にわたる母子分離等の問題が指摘されている。

2. 研究の目的

(1)我々がもつ臨床フィールドを活用して母体所見、胎児の超音波所見、母体 CMV IgM, CMV IgG, IgG avidity index (AI)ならびにPCR法を併用して胎内感染のハイリスク群抽出法と児の予後を予測する方法を確立することを目的とした。

(2)感染した新生児においては治療の有無に関わらず CMV 抗原陽性末梢白血球数 (抗原血症)、尿中ウイルス量、PCR法、IgG AIの推移を追うことにより新生児治療の効果をみる有効なマーカーを明確にすることを目的とした。

3. 研究の方法

対象：宮崎県下の主要施設の産科および産科開業施設で管理される妊婦とした。妊婦には、本研究に関してのインフォームドコンセントを行い、書面で同意を得た。尚、この同意

はいつでも破棄できるものとした。

方法：

① 母体感染に関する情報収集

母体の背景；年齢、職業、妊娠・分娩歴
妊娠中の母体感染徴候 (38℃以上の発熱、咽頭痛・咳、発疹、肝機能障害) に関して母体の情報を収集した。

② 血清学的検討

CMV IgGおよびIgMをELISAにて測定する。IgG AIを測定する。IgG AIの測定；Blackburn NKらの方法に順じて測定した。簡潔には、DadeBehring社のIgG ELISAキットを用い、まず、通常のIgG抗体価を測定する方法で血清の処理を行った後に、吸光度を測定する。続いて、抗原抗体反応後に8M尿素で処理した血清の吸光度を測定する。この吸光度を無処理血清の吸光度で除してIgG AIを算出した。

③ ウイルス学的検査

妊娠12週以前の血清学的検査成績に基づいて下記のように対象群を分けて、それぞれの群の取り扱い方法を設定した。

IgG(+), IgM(-)群；これ以降の妊娠週数での抗体検査は行なわない。IgG AIの測定対象とする。

IgG(-), IgM(-)群；妊娠中期、後期で抗体を再検する。IgMが陽転化した時は、IgG AIを測定する。IgM陽転化後に胎児超音波所見*を得る。羊水もしくは新生児尿を用いてPCR検査で胎内感染の有無を調べる。胎内感染例は宮崎大学産婦人科の管理下で、妊娠・分娩管理を厳重に行い、経過を詳細に記録する。

IgG(+), IgM(+)群；母体感染徴候、臨床所見のチェックを行う。同意が得られれば妊娠20週前後で羊水を採取し、PCR検査を行う。胎児超音波所見*を得る。新生児尿で確定診断を行う。

④採血の対象となった妊婦から出生した全新生児の全身所見をチェックする。全新生児の尿を用いてPCR法により胎内感染の有無を調べる。胎内感染が明らかになった新生児に対しては、眼底検査、聴力検査、頭部超音波検査を施行する。また、CMV抗原陽性末梢白血球数 (抗原血症)、尿中ウイルス量、PCR法、CMV IgG AIの推移を調査する。さらに神経学的予後を追跡する。

*胎児超音波検査項目；胎児発育、胎児

well-being (biophysical profile score等)の評価、胎児脳内所見(脳室拡大、上衣下嚢胞等)、心奇形の有無胸水・腹水の有無、肝臓腫大、腸管高輝度エコー所見

4. 研究成果

(1)胎内感染抽出法と児の予後

1151名の妊婦においてIgG抗体陽性率は、80.9%、IgM抗体陽性率は2.4%であり、4名に胎内感染が確認された。IgM抗体陽性者のCMV IgMは1.17~9.44(平均 3.8 ± 2.5)、IgG AIは3~92.3(平均 48.9 ± 25.9)であった。胎内感染児の母体平均CMV IgMは 6.58 ± 0.61 、平均IgG AIは 19.3 ± 14.2 であり、非胎内感染児の母体平均CMV IgMは 3.25 ± 2.38 、平均IgG AIは 54.5 ± 23.9 であった。CMV IgMとIgG AIとの関係は、負の相関関係(相関係数0.709)があった(図1)。IgM抗体価、IgG AIおよび妊娠週数と関連では、妊娠12~21週でIgM5.5以上かつAI 30以下の症例で感染が成立していた(図2)。神経学的予後との関連では、この週数で、胎児超音波所見に異常(脳室拡大)を認めた症例に神経学的予後不良症例があった。

(2)新生児経過と抗原血症およびIgG AIとの関連について。

抗原血症の診断法としての意義；臍帯血もしくは新生児血を用いて抗原血症と胎内感染との関係を調べたところ、感度40%、特異度100%、陽性適中率100%、陰性適中率52.6%であり、抗原血症の診断法としての意義は低いことが判った。

抗原血症の臨床上的意義；胎内感染児15名の臨床所見および神経学的後遺症と抗原血症との関係を調べた。その結果、胎児心拍数モニタリング異常の出現、網膜炎の出現、肺炎の出現と抗原血症と有意な関連が認められた(表1)。胎児心拍数モニタリングとの関連は以前に我々が示した結果と一致していた。網膜炎や肺炎との関連は、出生時のウイルスの活動性との関連を示すものである。このことは、抗原血症が新生児治療の開始基準となり得ること示したものである。

新生児治療とIgG AIとの関連を検討した結果では、IgG AIは生後6週頃までは低下傾

向を示し、その後に上昇した。IgG AIの上昇とともに、感染の再燃はみられなくなった。一方、尿中のウイルス排泄は臨床症状が治まっても続いた。このことから、IgG AIの上昇が、新生児治療の中止の指標となる得る可能性を示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Y Maruyama, H Sameshima, M Kamitomo, S Ibara, M Kaneko, T Ikenoue, T Minematsu, Y Eizuru. Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: Possible candidates for intrauterine antiviral treatments. J Obstet Gynaecol Res., 33(5):619-623, 2007 (査読あり)
2. 金子政時、鮫島浩、田中博明、池ノ上克. 胎内サイトメガロウイルス感染症児 IgG 抗体 avidity index の推移と臨床経過. Herpes Management, 11:7, 2007 (査読なし)
3. 金子政時. サイトメガロウイルス. 臨床婦人科産科, 62(6):854-857, 2008 (査読なし)
4. 金子政時、峰松俊夫. 周産期感染症－TORCH. 周産期医学, 38(増刊号):138-143, 2008 (査読なし)
5. 金子政時. サイトメガロウイルスの母子感染. 日本周産期・新生児医学会雑誌, 44(4):894-897, 2008 (査読なし)
6. M Kaneko, H Sameshima, T Ikenoue, K Kusumoto. Clinical importance of cytomegalovirus antigenemia intrauterine cytomegalovirus infection. Pediatrics International, 51 : 1-4, 2009 (査読あり)

[学会発表] (計 5 件)

1. 金子政時. 胎内サイトメガロウイルス感染症と胎児心拍数モニタリング. 第25回

日本産婦人科感染症研究会,2007年6月16日,東京都千代田区(シェーンバッハサボー)

2. 金子政時、鮫島浩、池ノ上克、日高宗明、楠元和美、峰松俊夫. 胎内サイトメガロウイルス感染症児に対する ganciclovir 治療と血中薬物動態. 第17回日本産婦人科・新生児血液学会, 2007年6月30日, 富山市(富山国際会議場)
3. M Kaneko. The obstetrical importance of intrauterine cytomegalovirus infection. 15th Congress of FAOPS, 2008年5月22日, 名古屋市(名古屋国際会議場)
4. 金子政時. サイトメガロウイルスの母子感染. 第44回日本周産期・新生児医学会, 2008年7月15日, 横浜市(パシフィコ横浜)
5. 金子政時、児玉由紀、峰松俊夫、池ノ上 克. 胎内サイトメガロウイルス感染症の診断における母体IgG avidity indexの有用性. 第53回日本未熟児新生児医学会, 2008年10月30日, 札幌市(札幌コンベンションセンター)

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金子 政時 (KANeko MASATOKI)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号 40264387

(2) 研究分担者

児玉 由紀 (KODAMA YUKI)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号 30305081

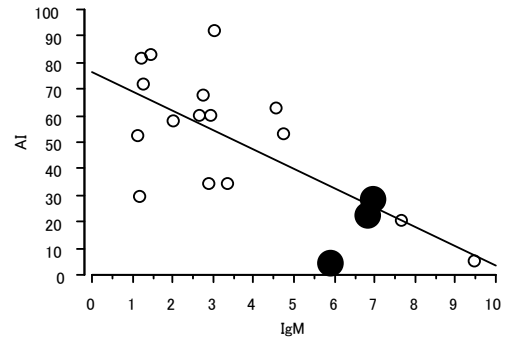


図1. CMV IgG AI と CMV IgM との関係
●は感染児を示す

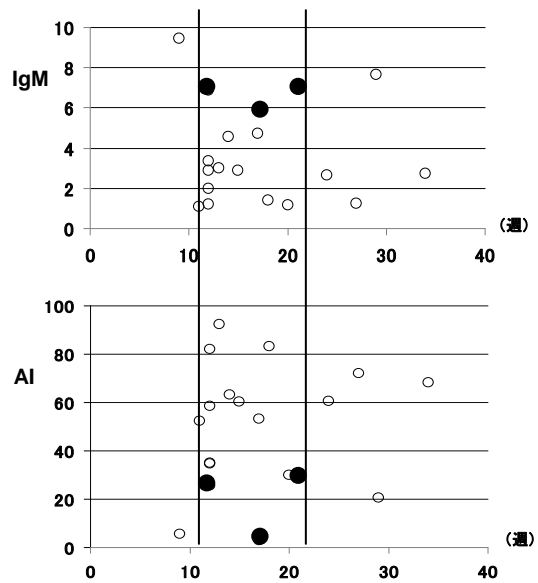


図2. CMV IgG AI, IgM と妊娠週数との関係

表1. Comparison of clinical manifestations

Manifestations	Antigenemia		P value
	Positive n=6 (%)	Negative n=9 (%)	
Non-reassuring FHR monitoring	5 (83)	2 (22)	.04
Sequelae	5 (83)	2 (22)	.04
Retinitis	4 (67)	0 (0)	.01
Pneumonitis	4 (67)	0 (0)	.01
IUGR	2 (33)	5 (56)	.61
Petechiae	3 (50)	6 (67)	.62
Subependymal cyst	3 (50)	1 (11)	.24
Hepatomegaly	3 (50)	1 (11)	.24
Thrombocytopenia	2 (33)	3 (33)	>.99
Elevated liver enzyme	0 (0)	1 (11)	>.99

IUGR; intrauterine growth restriction
FHR; fetal heart rate