

サイトメガロウイルスの母子感染

宮崎大学産婦人科准教授

金子政時

はじめに

胎内サイトメガロウイルス（CMV）感染症は、乳幼児に神経学的後遺症を起こす可能性のある周産期ウイルス感染症である。しかし、母体にCMV感染が成立したとしても、それが胎盤を通して胎児に感染するかどうか、さらに、胎児感染してもどれくらい児へ影響を及ぼすかかどうかは、それぞれ別の問題となってくる。よって、診断においては、児の予後を予測できるような診断法が望まれる。また、母子感染予防法や有効な胎内治療法の確立が望まれるところである。

1. 母体感染と胎児感染

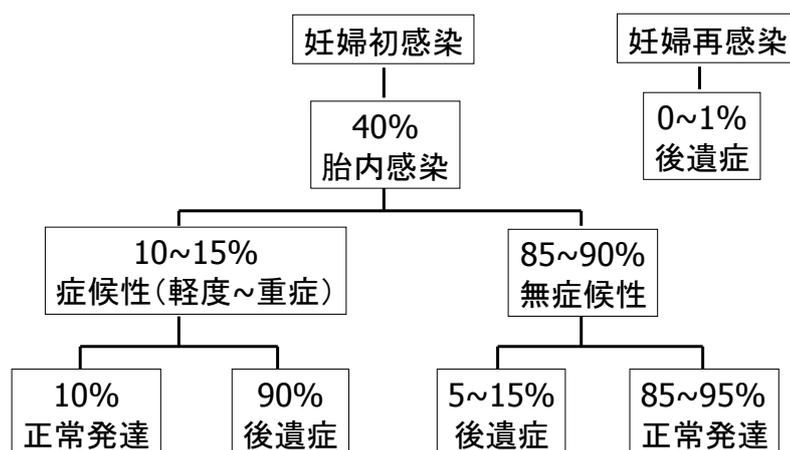
妊娠中に初めてCMVに感染すると胎児感染のリスクが高くなる。その頻度は、初感染した妊婦の40%であり、さらに、胎内感染を起こした胎児の内、90%は出生時に無症候性で、残り10%が症候性感染であると報告されている（図1）¹⁾。別の見方をすると母体が感染しても必ずしも胎児が感染する訳ではないし、胎児が感染しても必ずしも児が後遺症を残す訳ではないということになる。

母体が感染した妊娠の時期と胎児感染の関係では、妊娠週数が早い時期に母体が感染するほど胎児への影響は強いと言われている。また、一方で女性が妊娠する6カ月以内に感染した場合でも、妊娠後に胎児感染や症候性感染が低い確率ではあるが起こりえるとの報告もある²⁾。

また、妊娠前から抗体を保有する母体からも0.2~2%の頻度で胎内感染がおこることはあるが、症候性感染はまれである。この場合は、新しいCMVの株に感染したり、あるいは、潜伏感染の再活性化によって引き起こされると考えられる。

図1. 妊娠中のCMV感染の転帰

(Stagno S & Whitley RJ. N Engl J Med. 1985一部改変¹⁾)



2. 乳幼児との接触と母体感染のリスク

2歳未満の子供は、一旦感染すると平均24カ月間にわたって唾液や尿中にウイルスを排泄し続ける。このような子供に頻回に、長期間に接触することによって母体が感染する機会が増える²⁾。すなわち、職業的に乳幼児と接触する機会が多い保育士や乳幼児を育児中のCMVに対する抗体を持たない妊婦はリスクを持つことになる。

CMV抗体陰性妊婦の日常生活では、衛生環境には十分な注意を払う必要があり、乳幼児からの感染を防ぐために、おむつを扱った後の手洗い、乳幼児と箸を共有しない、口へのキスをしない等が勧められる。

3. 母体スクリーニング

CMVは、最も頻度の高い周産期ウイルス感染症であるにも関わらず、症候性感染児の有効な診断法や胎内治療が確立されていない等の問題から、感染妊婦検出と児予後改善のための母体CMV抗体スクリーニング検査の有用性は疑問視されており、日本では母体スクリーニングは推奨されていない³⁾。世界的にみても、母体スクリーニングを推奨している国はない。

4. 検査法

母体スクリーニング検査が推奨されない理由を含め、胎内感染を疑うあるいは診断するための検査の検査値の解釈と問題点について以下に説明する。

(1) 血清学的検査

IgM抗体が陽性の場合、初感染を疑う必要があるが、母体感染の診断法としての意義は少ない。その理由は、母体再感染や回帰感染（再活性化）の時でもIgM抗体は陽性となることがあり、また、長期間に渡ってIgM陽性を示す症例も存在するので、IgM抗体陽性だからと言って、初感染と断定はできない。つまり、IgM抗体陽性の場合の臨床的解釈には注意が必要である。

したがって、現在のところCMVに関する血清学的検査の意義は、CMV感受性者（IgG抗体陰性妊婦）を見つけ、前述したように妊婦の衛生環境に注意を促すことだけである。

(2) IgG avidity (Avidity index)

母体感染の発生から時間の経過と共にIgG avidity indexが上昇する⁴⁾。この現象を利用して、妊娠中の初感染を判断するうえでの補助診断として臨床応用が考えられているが、まだ実用化はされていない。

その理由は、日本ではAvidity indexのための標準化されたELISAキットはなく、測定は、一部の研究施設でのみ可能であるためである。

(3) 羊水を用いたウイルス学的診断

母体の妊娠初期の感染や、血清学的検査結果それに、胎児超音波検査等で体内感染が強く疑われる場合には、羊水穿刺を行い、ウイルス分離・同定法やpolymerase chain reaction (PCR) 法を用いて出生前診断をすることは可能である。しかし、羊水採取に伴う流産等の危険性があるために、十分なインフォームドコンセントを行う必要がある。また、保険適応はなく、限られた施設のみで検査が可能である。

解釈に際しての注意点は、母体の感染発症から胎児に感染が成立するまでには時間がかかるため、羊水穿刺を行う妊娠週数によって、PCRの検査感度が異なる。これを考慮して、妊娠21～22週に施行することが望ましいとされている⁵⁾。

また、胎内感染の診断だけではなく、羊水中のCMV量から、胎児の予後を推測できる可能性も報告されていることから、現状では侵襲的検査ではあるが、胎児感染の最も信頼できる検査法であると考えられる⁶⁾。

5. 胎内感染と胎児超音波検査所見

CMV胎内感染と関連した超音波画像異常として、子宮内胎児発育遅延、脳室拡大、羊水過多・過少、腸管高輝度エコー、胎児水腫、脳内石灰化、心嚢液、胎盤肥厚等が報告されている⁷⁾⁸⁾。これらの所見がみられた時は、胎児感染が強く疑われるが、他の胎児疾患でも同様の所見が得られる場合もあり、CMV胎内感染

の確定的診断法とは言えない。さらに、胎内感染を起こしても、胎児超音波検査で異常がみられない場合が、半数以上あるとの報告もある⁷⁾。

また、胎内感染が成立して胎児超音波所見で異常が明らかとなるまでに数週間を要するため、妊娠20～22週の時点では胎児超音波検査で異常がみられなくても、妊娠27～33週に異常所見が得られることがあるという報告もある⁹⁾。

6. 感染児の所見

感染した新生児の所見はいずれも重篤であり、網膜炎、点状出血斑、血小板減少、肝脾腫大、黄疸、肝機能障害、胎児発育不全、小頭症、脳内石灰化、脳室拡大、上衣下嚢胞等がみられる場合がある。

さらに、神経学的異常所見として、痙攣、筋緊張の低下、哺乳力低下、難聴等が症候性感染児の半数以上に出現する。出生時に聴覚検査が正常でも、長い経過でゆっくりと聴力障害が進行する例もあり注意を要する²⁾。

7. 妊婦の感染予防、胎内感染児の発症予防

このように、CMVの胎児感染は重篤であるだけに、妊婦のCMV感染予防こそ、唯一の予防法である。したがって、現在、Towne株弱毒化ワクチンやglycoprotein Bとアジュバント(MF/59)を使ったrecombinant proteinワクチンが、妊婦の感染予防のために開発中であり、その早期の臨床応用が待たれる。²⁾

また、初感染した妊婦に対する免疫グロブリンの投与が胎内感染児の発症を予防することに効果があったとの報告があるが¹⁰⁾、まだ、一般臨床で推奨される段階ではない。

8. 胎児治療

胎児治療に対する見解は、現在のところ定まっていない。報告されている治療法としては、母体もしくは胎児腹腔内への抗CMV抗力価 γ グロブリン投与、母体もしくは胎児へのGanciclovir (GCV) 投与などがある。治療対象基準、安全性、有効性に関して、さらに検討していく必要がある。

9. 新生児治療

米国では、GCV 12mg/kg/day を6週間および γ グロブリン 200mg/kg/day を1週間に1度、2回投与するスケジュールで第3相臨床試験が行われ、感音性難聴の改善もしくは進行停止が得られたとの報告がある¹¹⁾。今後、その試験結果を見た上で、本疾患の治療のスタンダードとなることが期待される。

GCVの使用上の問題点として、GCVの副作用である白血球減少、血小板減少、性腺に対する毒性がある。また、GCVの治療を中止した後にCMV感染症の臨床症

状が再燃することもあり、治療の中止の時期は症状の再燃と副作用の両方の兼ね合いから慎重に決める必要も指摘されている。

GCVの副作用に対して、ホスカルネット（Foscarnet: FOS）の投与も試みられている。FOSは、ピロリン酸のアナログであり、CMV DNAポリメラーゼのピロリン酸結合部位に直接作用して、その活性を抑制する。CMVに感染した乳児に対してFOSを4カ月間投与後に10年間予後を追跡した結果、正常発達を示したとの報告がある¹²⁾。

症候性感染児に対しては、長期間にわたって抗ウイルス剤を投与することで予後の改善に繋がる可能性もあり、今後の臨床成績を期待したい。

Q & A

Q1. サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性と言われました。サイトメガロウイルスに感染したのでしょうか？

A1. サイトメガロウイルス IgM 抗体は、サイトメガロウイルスに初感染した場合以外にも上昇します。例えば、サイトメガロウイルスの再活性化や再感染した場合です。この場合の胎児が感染する率は、初感染した場合と比較して極めて稀です。

Q2. サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性と言われました。児が感染する危険性はどれくらいですか？

A2. サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性の妊婦から胎内感染児が出生するのは、抗体陽性妊婦の10%未満と報告されています。サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性と診断された場合は、初感染か否かを診断することが大切になります。

Q3. サイトメガロウイルス IgM 抗体が陽性と言われました。サイトメガロウイルスに初感染したのでしょうか？

A3. 妊娠中に陰性であった抗体価が陽転したことを確認できれば、妊娠中の初感染と診断可能ですが、このような機会は極めて稀です。また、母体がサイトメガロウイルスに感染しても、多くの場合は、無症状あるいは軽微な非特異的な症状のみで感染したことを気付かれずに経過します。従って臨床症状から初感染を診断することは困難です。そこで、初感染の診断にサイトメガロウイルス

ス IgG アビディティ検査が有用であるとする報告があります。この検査は、感染して間もない頃に産生された IgG 抗体はウイルスとの結合が弱いことを応用した検査です。値は指数でだされ、この値が低いと（通常 30～35%未満）、3 ヶ月以内の感染が疑われます。残念ながら日本ではまだ標準化されていません。

Q4. 妊娠中にサイトメガロウイルスに感染しないためにはどうしたらよいですか？

A4. 2 歳未満の子供は、一旦感染すると平均 24 カ月間にわたって唾液や尿中にウイルスを排泄し続けます。このような子供に頻回に、長期間に接触することによって母体が感染する機会が増えます。すなわち、職業的に乳幼児と接触する機会の多い保育士や乳幼児を育児中のサイトメガロウイルスに対する抗体を持たない妊婦が、このような乳幼児と濃厚な接触の機会があると感染のリスクを持つこととなります。これを防ぐために、まず外出して帰ってきたら、手洗いとうがいは必ずやって下さい。おむつや唾液のついたおもちゃを素手で触らない、もしも触れたら手をよく洗います。乳幼児にキスをする際は、おでこにする、乳幼児と箸を共有しない等の衛生環境に気をつける必要があります。

Q5. 生まれた児が、無症候性感染であると診断されました。今後、気を付けることはありますか？

A5. 生まれた時に臨床症状もなく、検査所見も正常である場合を無症候性感染と言います。このような児の約 10%に、出生時の聴覚検査では正常でも、1 歳以降に聴覚の異常が顕性化することがあります。たとえ生まれた時には無症候性であってもこのようなことがありますので、耳鼻科で長期的に検査を受けることをお勧めします。

参考文献

1. Stagno S, Whiley RJ. Herpesvirus infectios of pregnancy part1. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med 313 (20): 1270-4, 1985.
2. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advance in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. Seminars in perinatology 10-18, 2007.
3. 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン 産

科編 2014. P260-263.

4. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 15 (4): 680-715, 2002.
5. Donner C, et al. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*, 14 (11), 1994, 1055-9.
6. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*, 2007.
7. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 994-1000.
8. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 399-409.
9. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:380-387.
10. Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353: 1350-1362, 2005.
11. Kimberlin DW, et al. : Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial .*J Pediatr* 143 : 16-25, 2003.
12. Nigro G, Sali E, Anceschi MM, et al. Foscarnet therapy for congenital cytomegalovirus liver fibrosis following prenatal ascites. *J Matern Fetal Neonatal Med* 15: 325-329, 2004.