

2021年11月29日

新たな妊婦と新生児のCMVスクリーニング方法

手稲溪仁会病院 不育症センター 山田秀人

まとめ

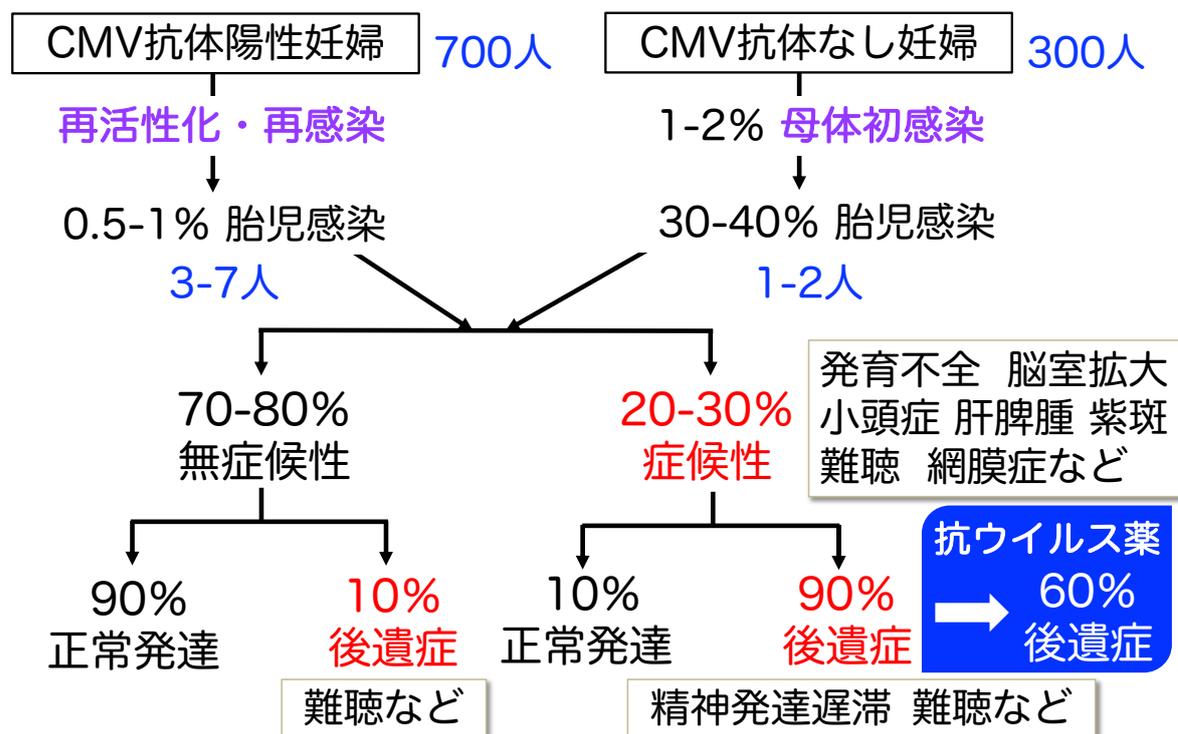
サイトメガロウイルス (CMV) は TORCH 症候群の中で胎児感染の頻度が 1 番多く、年間約 1000 人の乳幼児に神経学的後遺症をきたす。最近では、先天性感染児の症候性・無症候性の割合や後遺症リスクは、母体の妊娠中の CMV 初感染・非初感染の別に関わらず同程度とされる。全妊婦を対象とした抗体 (CMV IgG、IgM) スクリーニングでは、半数以上をしめる CMV 非初感染 (再活性化・再感染) による先天性感染児を見逃すことが分かった。CMV IgG avidity index の検査はまだ標準化されておらず、保険収載と適用はない。妊婦ターゲットスクリーニングとして、リスク因子の症状や所見を認めた場合には CMV 抗体を測定し、IgG 陽性であれば IgM の結果に関わらず保険適用で新生児尿核酸検査を行う。先天性感染リスクがある妊婦の出生児や聴覚スクリーニングでリファー (要再検) の新生児には、先天性 CMV 感染疑いの保険病名で新生児尿 CMV 核酸検査を生後 3 週以内にその分娩施設で必ず行う。

CMV母子感染と先天性感染児の後遺症リスク

現在、有効性が証明された CMV ワクチンはない。全妊婦を対象とした血清学的検査による CMV 妊婦スクリーニングは、世界的にみてもガイドライン等で推奨している国はない。日本人では約 3 割を占める CMV に免疫がない妊婦が 1~2%の頻度で妊娠中に CMV の初感染を起こし、その 30~40%が胎児感染に至り先天性 CMV 感染児が出生する。一方、約 7 割を占める CMV 抗体をもつ非初感染妊婦からは、CMV の再活性化ないし再感染によって、0.5~1%の頻度で先天性感染児が出生する。これまで、先天性 CMV 感染児は初感染妊婦から多く出生し、症候性の割合や後遺症リスクも非初感染妊婦から出生する先天性感染児より多いと考えられていた。

しかしながら、近年、先天性 CMV 感染児の 75%は非初感染妊婦から出生し¹⁾、先天性感染児の神経画像所見や難聴の後遺症は、妊娠中 CMV 初感染の妊婦と非初感染妊婦では同程度であることが報告された²⁻⁴⁾。フィンランドの登録コホート研究は、症候性感染児の 54%は非初感染妊婦から出生することを明らかにした⁵⁾。我々は日本での前向きコホート研究として、CMV IgG、IgM、IgG avidity index (AI)を用いた妊婦抗体スクリーニングと新生児尿 CMV-DNA スクリーニングを実施した。その結果、先天性感染児の 70%は CMV 非初感染妊婦から出生し、症候性感染児の 75%は非初感染妊婦から出生することを明らかにした⁶⁾。

妊婦CMV感染と児の後遺症リスク 2019年2月～



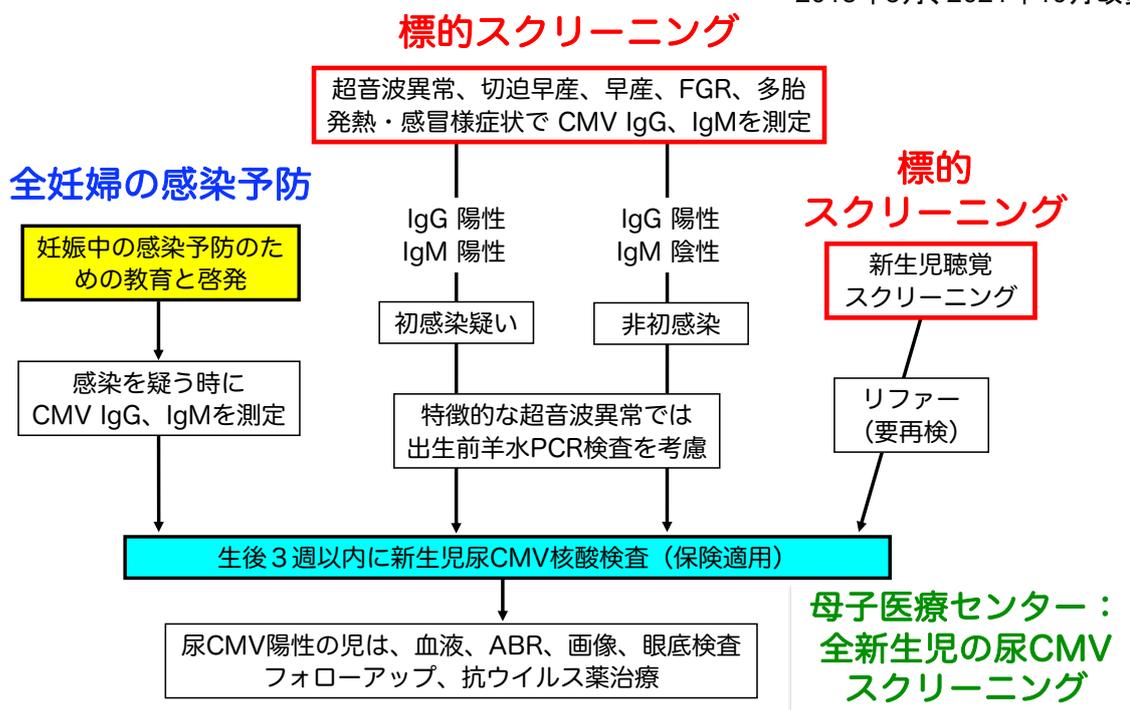
以上のことをふまえて、これまで信じられていたドグマとは異なる、より正確な CMV 母子感染と先天性感染児の後遺症リスクを図に示す。日本では、妊婦 1,000 人中 300 人は CMV 抗体が陰性で、700 人が抗体陽性である。抗体陰性の 300 人から妊娠中の CMV 初感染によって 1～2 人に胎児感染が起こる。一方、抗体陽性の非初感染の妊婦 700 人から CMV 再活性化・再感染によって、3～7 人に胎児感染が起こる。全感染胎児の 10%未満が最重症のため死亡となる。出生した先天性感染児では、症候性・無症候性の割合や後遺症リスクは、母体の CMV 初感染・非初感染の別に関わらず同程度と考えられる。日本のコホート研究では、先天性感染児で症候性の割合は 3 割にのぼる⁷⁾。また、症候性児の抗ウイルス薬治療によって、後遺症リスクを 6 割に減少させる効果が期待される⁸⁾。

妊婦と新生児の CMV スクリーニング方法

観察研究では、超低出生体重の 1.3%、SGA の 1.7～3.7%、早産の 3%に先天性 CMV 感染が起きた⁹⁾¹¹⁾。我々の前向きコホート研究によって、胎児超音波異常、切迫流早産、早産、低出生体重、LFD、多胎、発熱・感冒症状、新生児の自動聴性脳幹反応 (AABR) の要再検は、先天性 CMV 感染の発生のリスク因子であることを報告した^{6,12,13,14,15)}。これらのリスク因子をもつ母児からの先天性 CMV 感染児の発生頻度は、全妊婦の抗体スクリーニングで CMV IgM 陽性妊婦から発見される感染児の頻度 (1.0%)⁶⁾ より高いことが分かった。

効果的な妊婦CMVスクリーニング法

2018年3月、2021年10月改変



効果的な妊婦と新生児のCMVスクリーニング方法を提案する（図）。妊娠初期に全妊婦を対象として、妊娠中に初感染を起こさないように、表1にある感染予防の教育と啓発を行う。同時に、妊婦ターゲットスクリーニングとして、リスク因子の症状や所見を認めた場合には、CMV IgGとIgMを測定し、IgG陽性であれば、IgMの結果に関わらず保険適用で新生児尿核酸検査を行う。新生児ターゲットスクリーニングとして、新生児聴覚スクリーニングでリファー（要再検）は、必ず生後3週間以内に分娩施設で新生児尿核酸検査を実施する。ハイリスク妊娠を扱う周産期母子医療センターでは、およそ新生児200人に1人が先天性CMV感染で出生しているため、全新生児を対象とした尿スクリーニングの選択肢もある。新生児尿CMV核酸が陽性であれば先天性感染と診断し、画像や眼底検査等による精査を行い、フォローアップや抗ウイルス薬による新生児治療を行う。

表1 感染予防のための妊婦の啓発と教育

サイトメガロウイルスを含んでいる可能性のある小児の唾液や尿との接触を妊娠中はなるべく避けましょう。

- 以下の行為の後には頻回に石けんと水で15～20秒間は手洗いをしましょう。
 - おむつ交換
 - 子どもに食事を与える
 - 子どものハナやヨダレを拭く
 - 子どものおもちゃを触る
 - 子どもと食べ物、飲み物、食器を共有しない。
 - おしゃぶりを口にしない。
 - 歯ブラシを共有しない。
 - 子どもとキスをするときには、唾液接触を避ける。
 - 玩具、カウンターや唾液・尿と触れそうな場所を清潔に保つ。
-

母体のサイトメガロウイルス抗体検査

妊婦は、CMVに感染しても無症状か感冒症状を呈するのみである。血清学的に、初感染から1～2週間で血清IgMが陽性となり、数ヶ月以上たって陰性化する。血清IgGは、2～3週間で陽性化し生涯にわたって陽性が持続する。CMVの再感染や再活性化によって、母体血IgMが陽性となる場合もある。CMV IgMは偽陽性や、IgM陽性が1年以上続くpersistent IgMの症例も存在する。したがって、母体血IgG陽性かつIgM陽性だけで、妊娠中の初感染と断定することはできない。IgM陽性妊婦のうち、本当の妊娠中の初感染者はその約3割とされる。AIによって、IgM陽性妊婦から本当の初感染妊婦を絞り込むことができる。妊娠中にCMV IgG陰性が陽性化した場合は、初感染と診断できる。CMV IgG, IgMは保険収載されている。

AIは、感染時期を推定するために用いられる。Avidityとは、IgGと抗原の結合力を表し、感染後の時間経過に伴いAIは上昇する。例えば、CMV AI高値(>65%)は半年以上前の初感染が推定され、低値(<30%)では2～4ヶ月以内の初感染推定とされる。CMV IgM陽性の妊婦において胎児超音波異常ならびにAI低値が胎児感染の発生を予測する独立した因子であること¹⁶⁾、ならびにカットオフ値をAI<40%に設定した時に胎児感染を予測する正診率が最も高いこと¹⁷⁾が報告されている。

しかしながら、AI検査はまだ標準化されておらず、保険収載と保険適用はない。結局のところ、先天性CMV感染は非初感染妊婦からも起こるので、IgM陽性妊婦にAIの検査が必ず必要であるとは言えない。

出生前羊水検査

心配であれば羊水穿刺による羊水 CMV DNA 検査で先天性感染の有無がほぼ判定できる。ただし、妊娠 22 週未満や CMV 感染後 6 週以内の羊水検査には、偽陰性が多いことが知られているので注意する。出生前診断の意義は以下である。

- 1) CMV DNA 陰性で、現状より安心して妊娠を継続できる。
- 2) CMV DNA 陽性で、高次施設へ紹介し、出生児の精査と診断や治療が受けられる。

新生児聴覚スクリーニングでリファー（要再検）となった場合

我が国では聴覚障害の早期発見のため、AABR による新生児聴覚スクリーニング検査が推奨され、多くの施設で実施されている。この新生児聴覚スクリーニングで、リファー（要再検）になる新生児の中に、先天性 CMV 感染が 5～6%の頻度で存在する。したがって、日本耳鼻咽喉科学会および日本産婦人科医学会が推奨しているように、新生児聴覚スクリーニング検査は、必ず生後入院中に産科施設で行う。リファー（要再検）となった場合は、出生した産科施設で生後 3 週までに新生児尿核酸検査を保険適用で行い、一方で耳鼻咽喉科に聴覚の精密検査を依頼する。尿核酸検査が陽性となった場合には小児科に紹介依頼し、先天性 CMV 感染児の精密検査を行う。先天性 CMV 感染を尿 CMV 核酸検査で診断するためには、必ず生後 3 週までに新生児聴覚スクリーニング検査を実施する。

新生児のウイルス検査

先天性 CMV 感染の診断は、生後 3 週間以内に新生児尿の CMV 核酸検出法によって行う。生後 3 週間を超えると、先天性感染と後天性感染の区別が困難となる。血清中 CMV IgM や CMV 抗原血症は先天性 CMV 感染児であっても約半数で陰性となる¹⁰⁾。

2018 年 1 月より、新生児尿を用いた CMV 核酸検査として、「サイトメガロウイルス核酸検出」が保険適用となった。先天性 CMV 感染の診断を目的として、等温核酸増幅法により測定した場合に 1 回に限り算定できる（保険点数 850 点）。感染症免疫学的検査のグロブリンクラス別 CMV 抗体検査をあわせて実施した場合には、主たるもののみを算定する。この尿核酸検査は、先天性 CMV 感染のリスク（表 2）を有する生後 3 週以内の新生児を対象に確定診断を目的とした定性試験である。現在、「ジェネリス CMV」（株式会社シノテスト）が、体外診断用医薬品として販売されている。SRL、LSI メディエンス、BML で検査を受託している。

先天性 CMV 感染と確定診断された場合は、症候性・無症候性の鑑別のため、血算、生化学、CMV IgG、IgM に加えて、脳画像（頭部超音波、MRI）、AABR および眼底などの精査を行う。先天性感染児の約半数

は、血清 CMV IgM は陰性となる。先天性 CMV 感染に伴う難聴は、しばしば遅発性かつ進行性で幼児期発症もある。自閉スペクトラム症を含む様々な発達障害には、経過を追うことで早期診断や早期介入することができる。このため、小学校就学前までは発達や聴力の評価を定期的に行うことが必要である。

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会(2018年10月)

先天性CMV感染のリスクを有する新生児

① 症状を有する新生児

【新生児】

小頭症
水頭症、脳室拡大
脳室周囲石灰化
大脳皮質形成不全
肝脾腫、肝機能障害、黄疸
出血斑、ブルーベリーマフィン斑
聴力障害(聴性脳幹反応異常)
網膜脈絡膜炎
SGA



新生児聴覚
スクリーニング
リファー(要再検)



② 妊娠中にCMV感染が疑われた妊婦からの出生児

【妊婦】

妊娠中の感染徴候
(発熱やリンパ節腫脹)
血中CMV IgM陽性や
妊娠中のCMV IgGの陽転化



③ 胎児期に異常所見があった新生児

【胎児】

胎児発育不全
胎児超音波検査での異常所見
脳室拡大、頭蓋内石灰化、
小頭症、脳室周囲嚢胞
腹水、肝脾腫
腸管高輝度



引用文献

- 1) Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(2): e11-e13.
- 2) Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde L, Amaral FR, Carvalheiro CG, Aragon DC, Manfredi AK, Boppana SB, Britt WJ. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(12): 1043-1046.
- 3) Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics*. 2014; 134(5): 972-982.
- 4) Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, Augurio MR, Bravaccio C, Ferrara T, Capasso L, Raimondi F. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol*. 2017; 96: 32-36.
- 5) Puhakka L, Renko M, Helminen M, Peltola V, Heiskanen-Kosma T, Lappalainen M, Surcel HM, Lönnqvist T, Saxen H. Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection - register-based study from Finland. *Infect Dis*. 2017; 49(6): 445-453.
- 6) Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Ozaki K, Nagamata S, Morizane M, Deguchi M, Ebina Y, Minematsu T, Yamada H. Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2017; 65: 1652-1658.
- 7) Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani T; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open*. 2011; 1: e000118.doi: 10.1136/bmjopen-2011-000118.
- 8) Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, Iwatani S, Koda T,

Deguchi M, Tanimura K, Yamashita D, Nibu K, Funakoshi T, Ohashi M, Inoue N, Iijima K, Yamada H. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev.* 2016; 38: 209–216.

9) Vaudry W, Rosychuk RJ, Lee BE, Cheung PY, Pang X, Preiksaitis JK. Congenital cytomegalovirus infection in high-risk Canadian infants: Report of a pilot screening study. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010; 21(1): e12-19.

10) van der Weiden S, de Jong EP, Te Pas AB, Middeldorp JM, Vossen AC, Rijken M, Walther FJ, Lopriore E. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates?. *Early Hum Dev.* 2011; 87(2): 103-107.

11) Lorenzoni F, Lunardi S, Liunbruno A, Ferri G, Madrigali V, Fiorentini E, Forli F, Berrettini S, Boldrini A, Ghirri P. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(15): 1589-1593.

12) Tanimura K, Tairaku S, Ebina Y, Morioka I, Nagamata S, Deguchi K, Morizane M, Deguchi M, Minematsu T, Yamada H. Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women. *Clin Infect Dis.* 2017; 15: 159-165.

13) Yamada H, Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Deguchi M, Morizane M, Nagamata S, Ozaki K, Ebina Y, Minematsu T. Clinical factor associated with congenital cytomegalovirus infection in pregnant women with non-primary infection. *J Infect Chemother.* 2018; 24(9): 702-706.

14) Uchida A, Tanimura K, Morizane M, Fujioka K, Morioka I, Ohashi M, Minematsu T, Yamada H. Clinical factors associated with congenital cytomegalovirus infection: A cohort study of pregnant women and newborns. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(11): 2833-2839. doi: 10.1093/cid/ciz1156.

15) Imafuku H, Yamada H, Uchida A, Deguchi M, Shirakawa T, Sasagawa Y, Shi Y, Fujioka K,

Morioka I, Tanimura K. Clinical and ultrasound features associated with congenital cytomegalovirus infection as potential predictors for targeted newborn screening in high-risk pregnancies. *Sci Rep.* 10(1):19706, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-76772-1.

16) Sonoyama A, Ebina Y, Morioka I et al. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. *J Med Virol.* 2012; 84: 1928-1933.

17) Ebina Y, Minematsu T, Sonoyama A et al. The IgG avidity value for the prediction of congenital cytomegalovirus infection in a prospective cohort study. *J Perinat Med.* 2014; 42: 755-759.