

2-b 妊婦および胎児における サイトメガロウイルス感染

札幌医科大学小児科学教室

中尾 亨・千葉 峻 三

鎌田 誠・岡部 稔

元川 卓・平木 雅久

札幌医科大学産婦人科学教室

平沢 峻

札幌通信病院産婦人科

小森 昭

研究目的

妊婦ならびに胎児におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染の発生状況を知る目的で多数の妊婦と新生児を対象にウイルス血清学的研究を引き続き行った。本年度は更に先天性サイトメガロウイルス感染症のレトロスペクト診断法および乳児期初感染と肝疾患との因果関係についても検討を行った。

研究対象ならびに方法

(1) 対象：札幌通信病院を受診せる妊婦、同病院および札幌医大病院産科での全出生児を対象とし、これらから得た血清、尿について検索した。一部の妊婦についてはその夫も検索対象とした。症候性先天感染児の材料は本邦各地の病院小児科から提供を受けた。

(2) 方法：CMV感染(症)の診断は尿からのCMV分離と各種CMV関連抗原に対する抗体価の測定にもとづいて行った。CMV特異的細胞性免疫能の測定には全血培養法によるリンパ球幼若化反応(LTF)を用いた。

研究成績

(1) 妊婦におけるCMV感染：1,233名の妊婦のベア血清で有意の抗体上昇を認めたのは30例(2.4%)であり、このうち10例(0.8%)が妊娠初期にCF抗体陰性で、妊娠経過中の初感染例と考えられた。そこで今回は妊娠初期に抗体を保有しなかった母親の夫21名についてCF抗体価を測定した。表1に示したように妊娠中に抗体陽転し初感染を受けたと考えられた母親の夫6名中5名(83%)はCF抗体を保有しており、同年代の健康人男子における抗体保有率84%と同率であったが、抗体陽転しなかった母親の夫15名では7名(47%)のみが抗体を保有し、有意に低率であった($P < 0.01$)。

つぎに妊婦におけるCMV特異的細胞性免疫能を検討した。CF抗体陽性非妊婦女性16例は全例にCMV-LTF反応陽性であったが、妊婦ではCF抗体陽性者54例中13例(24%)において、CMV-LTF反応陰性であった。しかしLTF反応とEA抗体価との間には相関を認めず、またCMV-LTF反応陰性例から出生した児には胎内感染を証明し得なかった。

(2) CMVの胎内感染：昭和55年12月現在2,354名の新生児について、生後2~3日目の尿からCMV分離を試みた結果、14名(0.59%)に分離陽性で胎内感染が証明された(表2)。これら14名の胎内感染児は現在のところ精神運動発達を含めてとくに異常を認めていない。

これら無症候性先天性CMV感染児の他に症候性先天感染児ならびに後天性感染児について末梢血リンパ球のCMV抗原に対するLTF反応をしらべた。その結果は図1に示すように、後天性感染群では14検体全例陽性反応($SI \geq 3.0$)を呈したが、先天感染群では47検体中18例(38%)で陰性であった。経時的検索の結果、後天感染群では、生後ウイルス尿陽性となった時点で、CMV-LTF反応陽性となり、その後も有意の反応を持続した。先天感染群では生後早期にはLTF反応陰性で遅れて後に陽転する例があり、この遅延傾向は症候性CMV感染児で著明であった。すなわち症候性先天感染児から得た生後9ヶ月までの8検体全例陰性であった。

(3) 乳児期初感染(周産期感染)：出生児にウイルス尿を認めず胎内感染が否定された9例について、生後1週目ならびに生後1ヶ月以降毎月定期的に尿からのCMV分離と同時に血清GOT、GPT値、HBsAgを測定した。9例中5例は生後4ヶ月~13ヶ月の追跡

でCMV-freeであったが、4例は生後1ヶ月～3ヶ月の時点で尿中にウイルスを排泄しはじめた。CMV-freeの5例は全例肝障害を認めなかったが、ウイルス尿を認めた4例中2例に肝障害、1例に肝脾腫をウイルス尿陽性となった時点で認めた。他の1例には肝脾腫も肝障害も認めなかった。

一方1才以下の患児342名(肝疾患群139名、肝疾患を有しない群203名)についてCMV分離、各種CMV抗体の測定およびGOT、GPT値の測定を行った。その結果、CMV分離、IgG-EA抗体、IgM-MA抗体の検出はいずれも肝疾患群において有意に高率であった。なかでもとくに肝炎、肝脾腫、単核症における検出率が高率であり、B型肝炎、胆道閉鎖、遷延性黄疸では低率で疾患特異性が認められた。

CMV初感染乳児を経時的に追跡すると、PEN A抗体の陽転も認められるが、IgG-EAおよびIgM-MA抗体に比べて遅れてピークに達し長期間持続することが判明した。

考 察

(1) 妊娠経過中のCMV感染について

妊娠初期にCMVに対する抗体を保有せず、その後抗体陽転した母親と、妊娠後期まで抗体陰性でCMV-freeのまま経過した母親の夫のCF抗体保有状況を一般成人男性のそれと比較した成績から、たゞちに妊婦の初感染が夫からの感染によるものと結論することはできないが、その可能性を示唆するものであり、今後更に検索する必要がある。

妊娠においては一般的に免疫能が低下することが知られているが、CMV-特異的細胞性免疫反応も低下することが示された。しかし、今回の検索では細胞性免疫反応の低下→潜伏ウイルスの再活性化→胎児感染のlinkageを支持する所見は得られなかった。

(2) 先天性CMV感染について

新生児尿からのCMV分離による先天性CMV感染児のスクリーニング成績は、検査母数を増加しても0.5～0.6%の発生率に固定しており、本邦における実情をほぼ反映しているものと考えられる。いずれも無症状であるのは、妊婦の初感染によるものではなく、潜伏ウイルス再活性化によるためと推定される。たゞし聴力検査を含めて今後更に追跡する必要がある。

先天感染と後天感染におけるウイルス特異的細胞性免疫反応の差は、感染時期による免疫学的成熟度の相違なのか、あるいはviral immunosuppressionの作動の違いなどの可能性が考えられるが不明である。

他のウイルス抗原に対する反応は検討しなかったが、少くともPHAに対する反応の抑制は認められなかった。この成績は以下の点において重要と思われる。すなわち、病歴から胎内感染症が疑われCMVが分離されても、生後1ヶ月以上経過している症例では、先天性CMV感染症と診断してよいのか、あるいはウイルス尿がたまたま産道感染を含む後天性感染の結果であるのかを判別することは従来極めて困難であった。このような場合にCMVとPHAに対するLTF試験を行い、ウイルス尿などによってCMV感染が証明されるにもかかわらずCMV-LTF反応が陰性の場合には、retrospectiveに先天性CMV感染症と診断し得る可能性が考えられる。またトランスファー・ファクターなどによる細胞性免疫強化療法の理論的根拠ともなるので、今後更に診断と治療に対する応用面を含めて検索をすすめる必要がある。

(3) 乳児期初感染について

大半の乳児は出生時に産道でCMVに感染することが考えられているが、その感染が乳児の健康に及ぼす影響については不明の点が多い。母体から抗体も同時に受けつぐので、不顕性もしくは軽症に経過するものと一般的に考えられている。すでに著者らは肝障害を有する乳児に対照群に比して有意に高率にウイルス尿を認めることを報告しており、更に血清学的にもCMV感染と乳児期肝疾患との強い相関が示された。今回更に9名の乳児について出生時よりprospectiveに検索した結果、CMVが尿に排泄される時期に一致して肝障害あるいは肝脾腫を認めたことは、CMV初感染とこれらの疾患の因果関係を更に強く示す所見であると思われる。

文 献

- 1) 鎌田誠：本邦におけるCytomegalovirus胎内感染に関する研究。札幌医誌49:529-537, 1980.
- 2) 岡部稔：妊婦ならびに先天性サイトメガロウイルス感染児におけるウイルス特異的細胞性免疫能。札幌医誌投稿中。
- 3) S. Chiba, et al.: Seroconversion to virus-specific pre-early nuclear antigens in infants with primary cytomegalovirus infection. Infect. Immun. 30:135-139, 1980.

表 1 抗体陰性妊婦ならびに抗体陽転妊婦の夫のCF抗体測定成績

対 象	検査例数	CF抗体陽例数
健康成人男子	37	31 (84%)
抗体陰性妊婦の夫	15	7 (47%)
抗体陽転妊婦の夫	6	5 (83%)

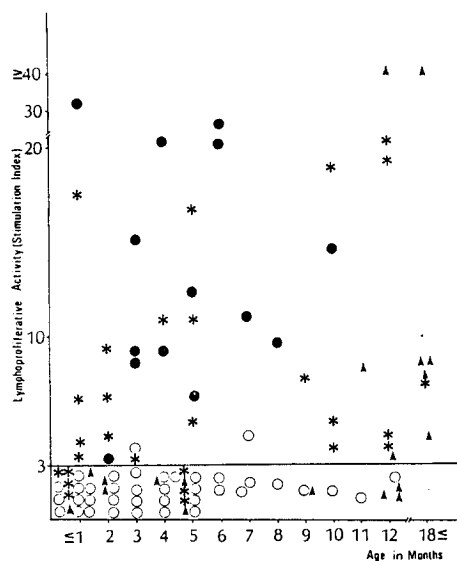
表 2 新生児尿からのCMV分離による胎内感染児のスクリーニング成績

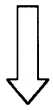
(55年12月現在)

病院	検査例数	分離陽性例数
S	1,704	10 (0.59%)
T	650	4 (0.62%)
計	2,354	14 (0.59%)

図 1 先天性ならびに後天性CMV感染児におけるウイルス特異的リンパ球幼若化反応

- ▲ : CMV Excretor (congenital, symptomatic)
- * : CMV Excretor (congenital, asymptomatic)
- : CMV Excretor (postnatal)
- : Non-excretor





検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

妊婦ならびに胎児におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染の発生状況を知る目的で多数の妊婦と新生児を対象にウイルス血清学的研究を引き続き行った。本年度は更に先天性サイトメガロウイルス感染症のレトロスペクト診断法および乳児期初感染と肝疾患との因果関係についても検討を行った。

研究対象ならびに方法

(1)対象:札幌通信病院を受診せる妊婦,同病院および札幌医大病院産科での全出生児を対象とし,これらから得た血清,尿について検索した。一部の妊婦についてはその夫も検索対象とした。症候性先天感染児の材料は本邦各地の病院小児科から提供を受けた。

(2)方法:CMV感染(症)の診断は尿からのCMV分離と各種CMV関連抗原に対する抗体価の測定にもとづいて行った。CMV特異的細胞性免疫能の測定には全血培養法によるリンパ球幼若化反応(LTF)を用いた。