サイトメガロウイルスの母児感染に関する研究

（昭和55年～57年度）

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，華園久彬，
平木雅久，吉村英敦，続　晶子
札幌医科大学産婦人科学教室
平　沢　　峻，郷　久　鍼　二
札幌逓信病院産婦人科
小　森　　昭
札幌市産婦人科医会

1.　新生児尿からのサイトメガロウイルス分離による胎内感染児のスクリーニング成績

昭和57年12月現在，3,499名の新生児（生後2～3日目）の尿からサイトメガロウイルス（CMV）の分離を試み17名（0.5%）からCMVが分離同定された。すなわち，新生児尿のスクリーニングで検出されるCMV胎内感染の発生頻度は全出生児の0.5%と考えられた。なお上記17症例中4例については，妊娠初期の母親の血清についてCMV—CF抗体を測定し得たが，全例抗体を保有していた。

2.　胎内感染児の予後について

17名の胎内感染児中1名は重篤な全身性巨細胞封入本症（CID）で生後間もなく死亡したが，他の16名は新生児，乳児期を通して異常を認めなかった。

CIDで死亡した1例の経過を述べると，妊娠経過は初期，中期を通して順調であったが，30週2日で前期破水し，全足位のため30週4日で帝王切開により出生した。出生体重1,950 g，身長35.4cm，腹水による著しい腹部膨満と重症仮死を認め，蘇生を試みるも反応せず死亡した。剖検の主な所見は，全身の出血傾向や両肺の低形成，黄褐色の腹水貯溜（約700mℓ），肝脾の腫大であった。組織学的検索で核内封入体を有する巨細胞を肝，腎，肺，膵の各臓器に認めた。電顕による観察で，巨細胞に一致してヘルペス型粒子を認め，蛍光抗体法によりCMV抗原を検出し得たので先天性CMV感染症と診断した。

新生児，乳児期を通して異常を認めず不顕性先天性CMV感染児と診断された16名中11名について，生後8ケ月～4才9ケ月時にIQならびにDQを測定した結果，1名を除く全員が正常域であった。異常と判断された1例は生活年令3才10ケ月，精神年令2才9ヵ月，IQ71で多動傾向を示し，微細脳障害が疑われた。

3.　抗体陰性妊婦の追跡調査

札幌市産婦人科医会の協力を得て，昭和57年6月から妊娠初期CMV抗体陰性妊婦のスクリーニングとその追跡調査を開始した。現在までに4,527名の妊婦を妊娠初期にスクリーニングし，CF抗体陰性の131名が登録された。そのうち妊婦中期に血清を採取し得た16名中1名に抗体陽転を認め妊娠初期のCMV初感染と判断された。この症例は胎児発育不全と無脳児のために妊娠中絶を施行されたが，胎児材料を検索し得なかった。

また別の調査で，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抗体を測定した。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，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（$P<0.01$）。

4.　妊婦ならびに胎内感染児におけるCMV特異的細胞性免疫反応。

妊婦ならびに胎内感染児におけるCMV特異的細胞性免疫反応を知る目的で全血培養法によるCMV抗原に対するリンパ球幼若化反応を測定した。

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。

ついで，CMVの先天感染児ならびに後天感染児について末梢血リンパ球のCMV—LTF反応をしらべた。その結果，後天性感染群では14検体全例陽性反応(SI>3.0)を呈したが，先天感染群では47検体中18検体(38%)が陰性であった。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，後で遅れて陽転する例が多く，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ケ月までの8検体全例陰性であった。

5. 乳児期CMV初感染の臨床的意義

出生時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ケ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ならびにCMV関連抗体価を測定した。9例中5例は生後4ケ月～13ケ月の追跡でウイルス尿陰性およびCMV抗体陰性によりCMV—freeと判断されたが，他の4例は生後1ケ月～3ケ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。

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，PENA抗体の陽転が認められるが，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。

6. 新生児期の輸血によるCMV感染症

本研究の期間中，新生児期の輸血後に発症した後天性CMV感染症の3例を経験した。

症例1：1卵性双生児の第1子として出生し，生後3日目にメコニウム・プラッグ・イレウスの診断で手術を受け，その時に父親から新鮮血25mℓの輸血を受けた。生後1ケ月時に発熱，黄疸，肝機能障害，異型リンパ球増多，血小板減少，髄液リンパ球増多など多彩な症状を呈して入院した。患児尿からのCMV分離陽性，CMVに対するIgG—EA抗体ならびにIgM—MA抗体の上昇があり，母親と双生児の弟のCMV抗体陰性で父親の抗体が陽性であったことから，父親からの輸血を介して感染発症した後天性CMV感染症と診断された。

症例2：女児，生後8時間で回腸閉鎖，穿孔性腹膜炎に対する緊急手術を受け，その際に父親からの新鮮血160mℓの輸血を受けた。生後1ケ月時に黄疸出現し，同時に肝機能障害，血小板減少，リンパ球増多を認めた。尿からCMVが分離され，CF抗体は32倍であった。母親のCF抗体価は4倍未満で陰性で父親のそれは16倍であった。EBウイルス，B型肝炎ウイルスに関する検査所見は陰性であった。以上の所見から症例1と同様，CMVの感染源は父親の血液が想定され，母親からの移行抗体が欠如していたために全身感染症として顕性発症したものと考えられた。

症例3：男児，生後40日で貧血を指摘され両親から50mℓずつの新鮮血輸血を受けた。輸血後2週目に皮膚に点状出血，肝脾腫，発熱，顔色不良等出現し，白血病を含む悪性疾患を疑われて入院した。検査所見で著明な白血球増多(44,220，異型リンパ球22%)，血小板減少，貧血，GOT，GPT値異常高値，髄液細胞増多を認めたが，骨髄所見などから白血病は否定された。患児の尿からCMVが分離され，血清IgG—EA抗体，IgM—MA抗体ともに高値であった。母親のCF抗体価16倍，IgG—EA抗体価40倍以上で，父親のCF抗体価4倍，IgM—MA抗体価は陰性であった。EBウイルス，ヘルペスウイルス，B型肝炎ウイルス，トキソプラズマに関する検査はすべて陰性であった。本症例は母親からの移行抗体がほぼ消褪時期に母親からの輸血によって感染し，全身感染症へと進展したものと推定された。

7. 考案とまとめ

以上，CMV母児感染に関する3年間の研究成果をまとめた。これらの成績から以下の知見が得られた。

(1) 本邦における先天性CMV感染の発生頻度は全出生児の約0.5%と推定される。その殆んどは新生

児期に無症状で妊娠中の潜伏ウイルス再活性化によるものと考えられる。本研究でスクリーニングの対象となった新生児で症候性の先天性 CMV 感染児は1例のみであった。症候性感染児の発生頻度までを明らかにすることはできなかった。なお抗体が陽転し初感染と考えられた妊婦例で無脳児が発生したことから，妊娠中の初感染から臨床的に重要であると思われた。

(2) 無症候性先天感染児の長期的予後については文献的になお議論のあるところであるが本研究の調査結果では，ほとんどの症例に精神運動発達の異常を認めなかった。IQ の低下を認めた1例が CMV 感染の結果であるのか否かは不明であった。この点については更に多くの症例について対照群と比較検討を要しよう。

(3) 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 の作動のためかは不明である。しかし，この現象は先天性 CMV 感染症の retrospective な診断に有用であると思われた。

(4) 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，母体から抗体も同時に受けつぐので不顕性に経過するものと一般的に考えられている。われわれは以前から乳児期肝疾患と CMV 感染との関連性を指摘してきたが，今回更に出生時からの prospective な検索により，CMV 初感染と肝炎，肝脾腫との因果関係を強く示唆する所見を得た。

(5) 新生児期の輸血後に発生した後天性 CMV 感染症の3症例を提示した。いずれも両親のうちいずれかの新鮮血供血により発症している。CMV—free の母親から出生し移行抗体を有しない新生児は発症のリスクが高いので，輸血に際しては CMV—free の donor 血を使用するなどの予防対策を講ずる必要があろう。

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

7.考案とまとめ

以上,CMV 母児感染に関する 3 年間の研究成果をまとめた。これらの成績から以下の知見が得られた。

(1) 本邦における先天性 CMV 感染の発生頻度は全出生児の約 0.5%と推定される。その殆んどは新生児期に無症状で妊娠中の潜伏ウイルス再活性化によるものと考えられる。本研究でスクリーニングの対象となった新生児で症候性の先天性CMV感染児は1例のみであった。症候性感染児の発生頻度までを明らかにすることはできなかった。なお抗体が陽転し初感染と考えられた妊婦例で無脳児が発生したことから,妊娠中の初感染から臨床的に重要であると思われた。

(2) 無症候性先天感染児の長期的予後については文献的になお議論のあるところであるが本研究の調査結果では,ほとんどの症例に精神運動発達の異常を認めなかった。IQ の低下を認めた 1 例が CMV 感染の結果であるのか否かは不明であった。この点については更に多くの症例について対照群と比較検討を要しよう。

(3)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 immungsuppressionの作動のためかは不明である。しかし,この現象は先天性CMV感染症のretrospectiveな診断に有用であると思われた。

(4)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,母体から抗体も同時に受けつぐので不顕性に経過するものと一般的に考えられている。われわれは以前から乳児期肝疾患と CMV 感染との関連性を指摘してきたが,今回更に出生時からの prospective な検索により,CMV 初感染と肝炎,肝脾腫との因果関係を強く示唆する所見を得た。

(5)新生児期の輸血後に発生した後天性 CMV 感染症の 3 症例を提示した。いずれも両親のうちいずれかの新鮮血供血により発症している。CMV-free の母親から出生し移行抗体を有しない新生児は発症のリスクが高いので,輸血に際しては CMV-free の donor 血を使用するなどの予防対策を講ずる必要があろう。