

2. HIV-1 ～発展途上国におけるジレンマ

数多くの抗レトロウイルス薬が開発された今でも、HIV-1 感染の予後は楽観視できない。特に母子感染の場合は比較的短期間でエイズを発症する。感染児を同定して適切なタイミングで抗レトロウイルス療法を開始できたとしても、アドヒアランス、副作用、生涯に及ぶと予想される治療に伴う医療経済的問題を考慮すると、確実に母子感染を防ぐことが不可欠である。そのため、わが国でも全ての妊婦を対象にスクリーニング検査が行われている。

母子感染の経路は経胎盤、経産道、経母乳のいずれも重要であり、母子双方への抗レトロウイルス薬投与、選択的帝王切開術、完全人工栄養を組み合わせることによって、母子感染率は20-30%から1%未満に抑えることができる。有効なワクチンが開発されていない現状で、母乳遮断は先進国における母子感染予防に不可欠な要素となる。

しかし発展途上国では事情が複雑になる。人工栄養児における種々の感染症（特に腸管感染症）のリスクは大きく、母乳遮断のメリット（HIV-1 母子感染を防ぐ）をデメリット（腸管感染症などに罹患しやすくなる等）が大きく凌いでしまう恐れがある。しかも、混合栄養の場合の感染率が母乳栄養の場合を上回ることを示すデータから、むしろ完全母乳栄養を推進することが総合的には児にとって有益である可能性がある。

3. HTLV-1 ～栄養方法の選択に迷い

わが国では幸い HIV-1 キャリアは少ないが、HTLV-1 キャリアは100万人を超えている。HIV-1 とは異なり、キャリアの殆どはこのウイルスによる疾病に罹患することなく一生を終える。しかしキャリア、それも母子感染によってキャリアとなった人の約5%に生じる成人T

細胞白血病（ATL）はエイズよりもずっと予後不良の疾患であり、治療法が進歩してきた現在でも5年生存率は14%に過ぎない。

有効なワクチンが開発されておらず、キャリアがATLを発症することを防ぐ方法が見つからない現時点で、ATLを予防する唯一の方法は経母乳感染を防ぐことのみである。その目的で日本全国全ての妊婦を対象にスクリーニング検査が実施されるようになった。

完全人工栄養以外にも、小規模の疫学調査に基づいて凍結母乳栄養や短期母乳栄養も選択肢に含まれているが、エビデンスが十分ではないことに加えて前者では煩雑な手技が、後者では生後90日以内に断乳することの困難さが問題となっている。

4. CMV ～未熟児に母乳は是か非か

先天性感染が問題となるCMVであるが、出生時や出生後の感染は気にしなくてよい、未熟児であるほど母乳のメリットは大きい～これらはかつて新生児医療の現場での常識であった。ところが近年未熟児における後天性CMV感染が、思いの外重症化したり後遺症を残したりする可能性があることがわかってきた。母乳は最も重要な感染源であり、しかも凍結融解処理だけでは完全に不活化できない点も悩ましい問題となっている。

有効なワクチンが開発されておらず、有効な抗ウイルス薬はあるものの保険適用がなく、副作用の問題も小さくはない。

5. HBV ～母子感染予防の優等生-でもその綻びが見えて来た？

妊婦のスクリーニングから、児への免疫グロブリンやワクチン投与に至るまでの予防対策が確立したHBV感染では、確実に母子感染の数が減ってきている。

ところが近年になって、父子感染や集団保

育の現場での水平感染、さらには性行為感染に続くキャリア化が問題となってきた。またキャリアの涙や唾液や汗にも無視出来ないレベルのウイルスが排泄されていて、それが水平感染の原因となりうることも示されている。

そういう中であって、これまでの研究では母乳は感染源としては考えられておらず、キャリア母親であっても授乳は禁忌ではない。

6. おわりに

それぞれの病原ウイルスにおいて、母乳遮断の重要性は微妙に異なっており、また宿主要因（未熟児などのハイリスク児であるかどうか等）や環境要因（先進国であるか発展途上国であるか等）によってもその判断は左右される。個々のウイルスについて、個々の状況、

個々のケースに応じた判断が求められる。

さらに重要なことは、母子感染予防の観点も熟考した上で児への栄養方法を決定することは「スタート」であって「ゴール」ではないことを銘記するべきだ。決められた栄養方法を遵守することは決して簡単なことではなく、継続的な支援が必要な場合が多い。特に或る一定期間で断乳することが求められる場合や、正しく搾乳～凍結～融解という過程を経なければならない場合は、助産師が中心となって技術的にも精神的にもサポートする必要がある。

それぞれのシンポジストの専門的立場からの解説と問題提起を元に、皆さんに考えてもらえたらと思う。

感染症診療 update

Ⅱ章 主要な臓器感染症
0. 母子感染症

先天性サイトメガロウイルス感染症

Congenital cytomegalovirus disease

森内浩幸
Hiroyuki Moriuchi

[別刷]

日本医師会雑誌

第143巻・特別号(2)

平成26(2014)年10月15日発行

先天性サイトメガロウイルス感染症

Congenital cytomegalovirus disease

森内浩幸 Hiroyuki Moriuchi

II
0. 主要な臓器感染症
母子感染症

▶▶ 概念・定義

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) の胎内感染によって生じる病態である。重症度はさまざまに臨床像のスペクトラムも広く、他の TORCH 症候群との共通部分も多い。病態の一部は生後も進行性で、生下時に無症候性でも遅発性に発症することがある。

▶▶ 疫学

① 感染経路

CMV は体液中に排泄され、濃厚な接触を介して伝播する。キャリアの母親から生まれた子どもは経産道または経母乳感染し、長期にわたって尿や唾液にウイルスを排泄する。保育園などで子ども同士の接触によって感染は拡大する。妊孕年齢の女性の感染源として重要なものは、こうして感染した子どもの唾液や尿への曝露である。子どもとの接触の多い職種 (例：保育士) では職業感染も起こる。性行為感染もする。

② 妊婦の抗体保有率

CMV 抗体保有率は社会経済的要因に左右され、発展途上国では高く先進国では低い。日本での抗体保有率は減少傾向にあり、昨今は70%を切っている。抗体保有率が下がる (感受性妊婦が増える) と、妊娠中の初感染とそれに続く胎内感染が増えていく。妊婦の初感染に続いて胎内感染が起こる確率は30~50%である。

③ 先天性 CMV 感染の頻度 (図1)

国内での先天性 CMV 感染は0.31%に認められ、感染児の約20%が出生時に何らかの臨床症状を呈し、無症候性感染児の10~15%が遅発性に発症する。したがって、先天性 CMV 感染症を発症するのは年間1,000人近く (およそ出生1,000

人あたり1人) と推定される。

▶▶ 病態 (表1)

① 出生時に見られる臨床像

胎内感染の転帰はさまざまに、出生時に顕性のものでその臨床像は症例毎に異なり、その他の TORCH 症候群との共通部分も多い。古典的な巨細胞封入体症はごく一部で、ほとんどの胎内感染児は出生時症状を示さない。

② 後遺症・遅発性障害

症候性感染児の多く、そして無症候性感染児であっても、約10~15%は遅発性にさまざまな神経学的障害を呈するようになる。特に感音性難聴は重要で、新生児聴覚スクリーニングでパスした子どもに遅発性に発症することが少なくない。欧米では、先天性感音性難聴の21~25%は先天性 CMV 感染が原因と考えられている。その他、精神運動発達遅滞、てんかん、自閉症、学習障害をきたすこともある。

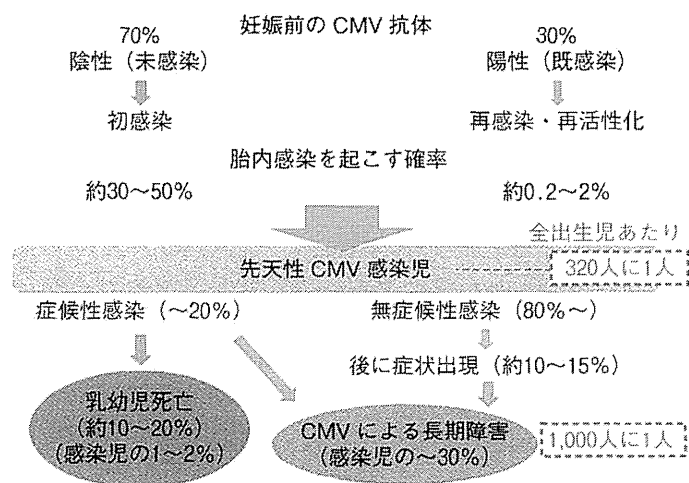


図1 妊婦の CMV 感染が児にもたらす影響

表1 先天性CMV感染症の臨床像

		中枢神経系	中枢神経系外
出生時	症状・徴候	小頭症	子宮内胎児発育遅滞
		水頭症	肝腫大
		けいれん	脾腫大
		脈絡網膜炎	リンパ節腫大
		感音性難聴	紫斑
検査	脳画像異常（石灰化など）	血小板減少，貧血，好中球減少	
	脳脊髄液の検査値異常	肝機能異常	
	感音性難聴		
遅発性	症状・徴候	精神運動発達遅滞	
		脳性麻痺	
		てんかん	
		自閉症スペクトラム障害	
		学習障害	

表2 妊婦と胎児の感染の診断

妊娠週数	目的	検査項目	解釈	対応
4～12週	妊婦の感受性の有無を知る	CMV-IgG (ELISA)	IgG 陰性なら未感染， IgG 陽性なら既感染	未感染妊婦には感染を防ぐための生活上の注意（表4に記載）
	妊娠中の初感染の診断	CMV-IgM (ELISA)	IgM 陽性なら比較的最近の初感染の疑い ^{注1)}	IgG 陽性なら avidity のチェック，IgG 陰性なら陽転化の確認 ^{注2)}
21～22週 ^{注3)}	胎児感染の診断	羊水検査 (real-time PCR)	1,000GE/mL ^{注4)} 以上なら胎児感染の可能性大， 10,000/mL 以上なら症候性感染の可能性大	カウンセリング ^{注5)} 現時点では有効で安全な胎内治療法は確立していない

注1) 再感染でもIgMが陽性になることがある。また長期間陽性のままのことがある。

注2) IgG avidity index が低い，またはIgG陽転化の場合は初感染と診断する。

注3) 21週より前に実施した場合は有意に検出率が落ちる。一方で，22週を超えると中絶はできない。

注4) GE；genome-equivalents

注5) 症候性感染の確率や症候性であった場合の臨床像のスペクトラム（軽症から重症までさまざま）を説明する。

▶▶ 診断と鑑別診断

①妊婦のCMV感染の診断（表2）

既感染の有無を調べるには，妊娠初期（4～12週）にCMV特異的IgG（ELISA法）を検出する。妊娠中の初感染は，ペア血清における抗体陽転化または有意上昇により判定するが，迅速性に欠ける。そのため，CMV特異的IgMの検出（ELISA法）も参考にすが，初感染後長期にわたって陽性反応が持続すること，再活性化や再感染でも検出されること，そしてリウマチ因子の存在等による偽陽性も多いことが問題となる。CMV-IgG

avidityの測定まで行くと感染時期の推定に有用だが，まだ商業化されていない。

②先天性CMV感染児の診断

出生時または胎内で症候性の児においては，TORCH症候群全体の中での鑑別が重要である。臨床的には区別がつかないので，実験室内診断が不可欠である。

(1)胎内感染の診断（表2）

羊水中のCMV DNA検出定量（real-time PCR）によって，胎児診断の有無や重症度の予測ができる。しかし，妊婦が症候性感染を起こして7週以内の時点，または21週以前

表3 先天性 CMV 感染児の診断法

	検体	生後3週未満	生後3週以降
ウイルス分離 ^{注1)}	血液	△	×
	尿・唾液 ^{注2)}	○	×
ウイルスゲノム検出 (PCR) ^{注1)}	血液	△	×
	尿・唾液 ^{注2)}	○	×
	ガスリー試験紙 ^{注3)}	/	△
	保存臍帯 ^{注3)}	/	△
CMV 特異 IgM の検出 ^{注4)}	血清	△	×

注1) ウイルス分離も PCR も保険適用がない。
 注2) 尿や唾液のほうが血液よりも検出率が高い。唾液の場合には母乳中のウイルスの混入に注意する。
 注3) これらの検体は生後3週以内の検体であるので、先天性感染を反映する。しかし感度は高くない。
 注4) 保険適用があるが、感度・特異性ともに十分なものではない。

表4 妊娠中の感染予防のための注意事項

- ・おもつ交換後、子どもに食事をさせた後、子どもの涎や鼻汁を拭いた後、または子どものおもちゃを扱った後はよく手洗いをする
- ・子どもと飲食物や食器を共有しない
- ・子どものおしゃぶりをくわえない
- ・子どもと歯ブラシを共有しない
- ・子どもにキスする際には唾液に触れない
- ・子どもの尿や唾液で汚染されたものや箇所はきれいにする

に実施すると検出率が落ちる。

(2) 新生児期における診断 (表3)

出生時・後の感染と鑑別するには、生後3週以内に児から CMV を検出する必要がある。ウイルス分離は検出に数週間以上かかり、迅速診断できない。PCR 法は高感度・迅速・特異的で、ウイルス分離よりも容易に実施できる。しかし、ウイルス分離も PCR も保険適用がないため、臨床現場では感度や特異性に問題のある CMV 特異 IgM 検出が普及している。

(3) 新生児期を過ぎてからの後方視的診断 (表3)

生後3週以内の児の状態を反映したガスリー試験紙や臍帯から CMV ゲノムを PCR で検出できれば後方視的に診断できるが、感度は高くない。

▶▶ 治療と予後

①胎内治療

現時点では実用化の期待が持てる胎内治療法はない。

②出生後の治療

症候性感染児に対するガンシクロビル6週間静注が、聴力予後や精神運動発達を改善する。プロドラッグであるバルガンシクロビルの経口投与も有効で、最近、バルガンシクロビルの6か月投与が6週間投与よりもさらに有効と報告され、今後の治療の主流になりそうである。しかし、いずれの薬剤も先天性感染に対して保険適用がないので、倫理審査を経て保護者への十分な Consent と同意のもとで行うべきである。

▶▶ 予防対策

妊娠初期のスクリーニングで感受性者（抗体陰性者）を同定し、感染を防ぐために啓発を行う（表4）。啓発のためのパンフレット等は患者会（トーチの会）HP から入手できる。

【文献】.....

- 1) 森内浩幸：先天性・母子感染症 TORCH 症候群。日本臨床別冊 感染症症候群（下）、第2版。2013：659-668。
- 2) トーチの会 HP：http://toxo-cmv.org/

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.30 (2014年11月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

V

IX 周産期障害

TORCH 症候群

先天性サイトメガロウイルス感染症

古谷野 伸

IX 周産期障害

TORCH 症候群

先天性サイトメガロウイルス感染症

Congenital cytomegalovirus infection

古谷野 伸

Key words : 先天性サイトメガロウイルス感染症, 啓発, 未感染妊婦, パルガン
シクロビル

1. 概念・定義

子宮内で胎児がサイトメガロウイルス(CMV)に感染することで起こるのが先天性CMV感染であり, そのうち何らかの症状が出産児に認められる場合を先天性CMV感染症という。出生後に母乳などからCMVの感染を受ける(後天性感染)ことがあるが, 特に感染に弱いと考えられるリスク(超低出生体重児など)のない, 健康な新生児にとっては臨床的に問題にならない。母子(垂直)感染の中でも, あくまでも子宮内で胎児のうちにCMVに感染する先天感染が問題となる。

2. 疫 学

先天性CMV感染は先天感染の中でも最多と考えられており, 日本では全出生児の0.31%が, CMVに子宮内で感染していることがわかっている¹⁾。現在日本では1年間で百数万人の新生児が出生しており, 3,000人を超える感染児が1年間で出生している計算になる。このうち典型的な症状が認められる症候性感染児は感染児全体の25%程度であり, 残り75%の感染児は特に異常が認められない無症候性感染児ということになる。しかし無症候性感染児でもその後の経過を追っていくと, 約1割に難聴や発達障害などの中枢神経障害が顕在化してくる²⁾。したがって遅発性の障害を含めると, 先天性CMV感染によって何らかの健康被害を受ける感染児が

毎年1,000人程度発生していることになる。

また感染児と非感染児を比較した結果から, 感染児には兄・姉(年長同胞)のいる確率が有意に高いことがわかっている。さらに年長同胞の尿から同定されたCMVの遺伝子型は86%の確率で先天感染児と同一であった¹⁾。これは年長同胞が保育所や幼稚園で子ども同士によるCMVの水平感染を受けて, その後家庭内でウイルスを排泄し, 第二子以降のお子さんを妊娠しているCMV未感染妊婦に感染させてしまうルートが存在が示唆される。

3. 病 因

原因はヘルペスウイルスの仲間であるCMVである。CMVが子宮内の胎児に感染することで発生するが, その感染形態は3つ考えられる。

第一は, 過去にCMVに感染したことがない未感染妊婦が妊娠中に初感染する場合である。1970年代の妊婦のCMV抗体保有率は95%程度であったが³⁾, その後年々低下し, 現在は70%を切っていると推定される。米国では人種にもよるが60%を切っているというデータがあり⁴⁾, 日本でもさらに低下していく可能性がある。したがって現代の日本では, 1970年代より妊婦がCMVに初感染するリスクが高くなっていることを意味している。そのような中, 妊婦が知っている母子感染の原因となる病原体の調査では, ヒト免疫不全ウイルス(HIV)や風疹ウイルス, クラミジアなどが70-90%の認知度であ

Shin Koyano: Department of Liberal Arts and Human Development, Kanagawa University of Human Services 神奈川県立保健福祉大学 人間総合・専門基礎担当

ったのに対して、CMVはわずか20%程度しか認知されていなかった。母子感染の中で最多の発生頻度であるにもかかわらず、認知度は最低という結果であった²⁾。CMV未感染妊婦の初感染を防ぐためには、妊婦に対する啓発とともに、社会の認知度を上げる努力が必要と考えられる。

第二の感染形態は、既にCMVに感染している妊婦が別の血清型のCMVに新たに感染してしまう再感染である³⁾。そして第三は、妊婦が以前に感染していたCMVが妊娠中に再活性化して子宮内の胎児に感染が及ぶ形態である⁴⁾。再感染、再活性化の正確な頻度は明らかではないが、現在の日本における先天性CMV感染の多くは、抗体をもたないCMV未感染妊婦が妊娠中にCMVに初感染する第一の感染形態と考えられる。

4. 病 態

CMVが子宮内の胎児に感染すると、ウイルスが増殖することで胎児の発育や器官形成に障害をもたらす。出生時に認められる典型的な症状は、聴力障害、肝障害(AST, ALTの上昇)、紫斑(血小板減少)、低出生体重児、小頭症、脈絡網膜炎などである。また頭部画像検査(エコー、CT, MRI)では、上衣下偽性嚢胞、頭蓋内石灰化、脳室拡大、大脳萎縮、皮質形成異常などの所見が得られる(図1)。

出生時に症状のある新生児の診断は比較的容易であるが、出生時に無症候である場合の診断は難しく、感染児の多くは見過ごされることになる。生涯無症状で経過する感染児も多数いると推定されるが、無症候性感染児のうちの1割に遅発性に障害が明らかになってくるため²⁾、無症候性感染児の経過観察も必要である。したがって無症候性感染児を同定するための先天性CMV感染マスキングを行う必要があると考えられる。また聴覚に関しては、出生時の聴覚スクリーニングでパスしていても、後から難聴が進行してくる場合があるので、聴力の経過観察を怠ってはならない。生後6カ月前に難聴に気づき、早期に補聴器などの介入をすることで言語発達の予後がよいことが知られてお



図1 重度の精神運動発達遅滞・難聴・難治性てんかんを残した先天性サイトメガロウイルス感染症児の頭部CT画像

大脳萎縮に伴う脳室拡大および多数の頭蓋内石灰化を認める。本患児は喉頭気管分離術、胃瘻造設術が施行され、補聴器を装着している。基本的には寝たきりの状態である。

り⁷⁾。難聴には早い時期の対応が望まれる。

5. 診断と鑑別診断

1) 新生児診断

診断は生後3週間以内の新生児からCMVを検出すればよい。検出方法はPCR法、ウイルス分離、LAMP法などが利用できるが、その汎用性からPCR法が広く普及している。ウイルスの検出に用いる検体は血液、尿、唾液のいずれも用いることができるが、血液のウイルス量は時に少ないことがあり偽陰性の危険がある。したがってウイルス量の観点からは尿と唾液が勧められる。しかし唾液は母乳中にCMVが混入している可能性を考慮しなければならず⁸⁾、唾液による診断を行う場合は、哺乳直前の唾液を検査すべきである。

またウイルス自体を出生児から証明しなくても、生後3週間以内の血清CMV-IgMが陽性であれば、先天性CMV感染と診断できる。しかし先天感染児であっても血清CMV-IgMが陰性の場合が50%程度あることがわかっており¹⁾、

陰性だからといって先天性CMV感染を否定してはいけない。

生後3週間を過ぎてしまうと、出産時の母体血曝露や母乳から感染してCMVが検出される場合があるため先天感染の診断が不可能になってしまう。生後3週間を過ぎてしまった場合は、日本では日常的に産科病院から出産の記念品としてプレゼントされる保存臍帯を利用して、先天性CMV感染を診断することが可能である⁹⁾。また保存臍帯を用いることができない場合は、新生児代謝異常マスキリーニング検査のために採取されたガスリー濾紙血を診断に用いることもできる。しかし、地方自治体によって濾紙血の取り扱いが異なっており、保存期間や濾紙血の入手方法などを確認する必要がある。また血液中はCMV量が尿に比べて1/10～1/100程度と少ないため、ガスリー濾紙血を用いる場合は偽陰性の可能性を考慮すべきである。

2) 胎児診断

出産前の胎児にエコーなどで何らかの異常が認められ、先天性CMV感染を疑う場合は、羊水穿刺を行い羊水にCMVを証明できれば先天性CMV感染を診断することができる。しかし羊水穿刺には合併症のリスクがあり、本感染が胎児に必ずしも重篤な症状を呈さない場合もあることから、その適応は慎重でなければならない。

未感染妊婦がCMVに初感染すると子宮内感染する可能性が出てくるが、母体の初感染が必ず子宮内感染に発展するわけではない。母体の初感染が起こっても、子宮内感染の頻度は40%程度といわれている。また母体血のCMV-IgMが陽性であっても、初感染から長期にわたりCMV-IgMが陽性になっている場合や、再活性化でもIgMが陽性となる場合があり、それが直接母体のCMV初感染を証明することにはならない。より母体の初感染を明確にするためにはCMV-IgG avidity検査を行う必要があるが、現段階ではavidity検査でも確実に初感染を同定できるわけではない¹⁰⁾。したがって妊婦の初感染を診断する試みは、妊婦の初感染同定から胎児の管理、そして出生後の新生児の管理を総合的に行える施設に限るべきである。

6. 治療と予後

感染児の予後は、中枢神経障害の程度に大きく依存している。新生児期に血小板減少や肝障害などの急性期症状があっても中枢神経障害がなければ、その予後は良好である。しかし中枢神経障害があれば、その重症度によって軽度の発達障害から重症心身障害児となる。聴覚も同様に、全く難聴のない感染児から両側高度難聴となり人工内耳の適応となる児もいるなど、その予後は千差万別である。

症候性先天性CMV感染児の予後を改善するため、抗ヘルペスウイルス薬の一つであるガンシクロビル(GCV) (6mg/kgを1日2回点滴静注)を6週間投与する治療が試みられており、聴力障害や発達障害に効果があることが示されている^{11,12)}。しかしこのプロトコールでは6週間の点滴静注治療を続けるために入院が必要であり、患者や家族にとって負担が大きい。その負担を軽減できるプロトコールとして、GCVのプロドラッグであるバルガンシクロビル(VGCV)を16mg/kgで1日2回内服する治療法も紹介されており¹³⁾、内服薬によるこの治療でも一定の効果が得られている。日本でも上記の治療データを参考に、治療プロトコール(案)が策定されており、治療を行う場合の参考になる¹⁴⁾。

さらにInfectious Diseases Society of America (IDSA)の2013年学術集会で、症候性児に対するVGCVの6週間治療と6カ月間治療の比較試験の結果が報告された。その報告によると、感染児が2歳になった時点の聴覚および神経学的な発達に関して6カ月治療群が良好であったため、今後日本でも6カ月間の治療が検討されることになるだろう。

しかしながらGCV(デノシン[®])およびVGCV(バリキサ[®])、いずれの薬剤も先天性CMV感染症に対する保険適用はなく、現在これらの薬剤を用いた先天感染の治療は、各病院の持ち出しか患者負担となっている。また好中球減少などの骨髄抑制や妊孕性に及ぼす影響などの副作用があることを考慮し、各施設の倫理委員会の承認を得たうえで、十分な説明と同意のもとに投

与を決定すべきである。

以前、有効性が報告されていた、妊婦にCMV高力価γグロブリン投与を行う治療介入に関しては、最近否定的な見解が報告された¹⁵⁾。このように有効とされていた治療法が否定されるなど、出産前の妊婦・胎児への治療介入に関してはまだ不明な点が多い。さらなる検証が必要である。

コントロールする方法は、CMV未感染妊婦が初感染を受けないように感染予防啓発を行うことであると考えている。幼児の唾液や尿には大量のCMVが排泄されているという事実などの知識が妊婦に普及し、半分でも妊婦の初感染を防ぐことができれば、毎年数百人の症候性感染児を減らすことができる。‘知る’ということが先天性サイトメガロウイルス感染症克服の第一歩である。

おわりに

現時点で、最も効果的に先天性CMV感染を

■ 文 献

- 1) Koyano S, et al: Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multi-centre large-scale study. *BMJ Open* 1: e000118, 2011.
- 2) 山田秀人: 先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討, 妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業), 平成23-24年度 総合研究報告書, p11-27, 2013.
- 3) 沼田義夫: 本邦におけるサイトメガロウイルス感染症. *日本臨牀* 35(増刊号9): 2738-2742, 1977.
- 4) Staras SA, et al: Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 43: 1143-1151, 2006.
- 5) Boppana SB, et al: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity. *N Engl J Med* 344: 1366-1371, 2001.
- 6) Nagamori T, et al: Single cytomegalovirus strain associated with fetal loss and then congenital infection of a subsequent child born to the same mother. *J Clin Virol* 49: 134-136, 2010.
- 7) Yoshinaga-Itano C, et al: Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 102: 1161-1171, 1998.
- 8) Koyano S, et al: Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 98: F182, 2013.
- 9) Koyano S, et al: Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection as a cause of developmental delays. *Clin Infect Dis* 48(10): e93-95, 2009.
- 10) Lumley S, et al: The combination of specific IgM antibodies and IgG antibodies of low avidity does not always indicate primary infection with cytomegalovirus. *J Med Virol* 86: 834-837, 2014.
- 11) Kimberlin DW, et al: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143(1): 16-25, 2003.
- 12) Oliver SE, et al: Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 46(Suppl 4): S22-S26, 2009.
- 13) Kimberlin DW, et al: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group: Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 197(6): 836-845, 2008.
- 14) 森内浩幸: 先天性CMV感染治療プロトコール. *小児感染免疫* 22: 385-389, 2010.
- 15) Revello MG, et al: CHIP Study Group: A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 370(14): 1316-1326, 2014.

臨床検査 データブック

LAB
DATA 2015-2016

監修
高久史磨

編集
黒川 清
春日雅人
北村 聖

医学書院

ルスであり、もう1つの原因ウイルスであるコクサッキーウイルスA群16型と交互に、約5年周期で流行を繰り返している。手足口病は夏に流行する特徴があり、口腔粘膜、手掌、足趾に水疱が発生することで、臨床診断は比較的容易である。まれにポリオ様麻痺、脳局性小脳炎などの中枢神経疾患を合併することがある。

判読 ①急性期と回復期のペア血清について、4倍以上の上昇があれば有意と認める。②エンテロウイルス70型：コクサッキーウイルスA群24型による急性結膜炎との判別。③エンテロウイルス71型：コクサッキーウイルスA群16型の他、コクサッキーウイルスA群4, 5, 6, 10型による手足口病との判別。

採取保存 凍結保存。

推奨する総説 武内可尚：ポリオウイルス抗体、コクサッキーウイルス抗体、エコーウイルス抗体。臨床医28(増刊)：1224-1229, 2002

(中村良子)

■ 79点 ■

コクサッキーウイルス抗体

coxsackie virus antibody

基準値

- ・血清：4倍未満
- ・髄液：1倍未満

測定法 CF, NT

検体量 血清0.2 mLまたは髄液0.5 mL

検査日数

- ・CF：3～5日
- ・NT：7～13日

検査目的 コクサッキーウイルス感染の疑いがある場合の感染の有無の判定

Decision Level

●高値

[高頻度] 手足口病(A群6, 10, 16型), ヘルパンギーナ, 急性リンパ結節性咽頭炎(A群10型), 無菌性髄膜炎, 上気道感染症(A群21型), 発疹症, 心筋炎(B群), 流行性筋痛症 【対策】必要に応じてウイルス分離, PCR法による核酸の検出を行う

異常値のでのるメカニズムと臨床的意義

コクサッキーウイルスは、直径28 nmのピコルナウイルス科エンテロウイルス属で、中心に1本鎖RNAをもち、エンベロープを欠く正二十面体ウイルスである。乳のみマウスに病原性を有し、病原性の違いから、A群とB群の2つに分類され、A群の血清型は1～22, 24型, B群は1～6型に分類され

ている。経口的に感染して、咽頭および小腸で増殖し、ウイルス血症を起こすが、不顕性感染が多い。ウイルスは糞便中に排泄される。

A群は、夏期、小児におけるヘルパンギーナ、上気道感染を起こす。その他、ポリオ様麻痺、上気道炎、Guillain-Barré症候群、発疹性疾患、無菌性痺など多様である。手足口病は、コクサッキーウイルスA群16型、またはエンテロウイルス71型による大流行を起こすことがある。近年、コクサッキーウイルスA群6型による手足口病が増加し、流行の主原因ウイルスとなっている。

B群は、夏期に幼児に流行性の無菌性髄膜炎、夏かぜ、熱性疾患、麻痺、あるいは気道性疾患を起こす。B群による心筋炎は、特に乳幼児の場合、致命的なこともあり注意を要する。新生児の感染では肝炎を引き起こすことがある。B群の6型は、腎臓の臓器に傷害を与え、糖尿病の原因になると考えられている。

判読 ①血清学的診断はあまり重要視されない。②中和抗体の急性期と回復期のペア血清における4倍以上の上昇があれば有意。

採取保存 凍結保存。

保険注意 ①同一検体についてウイルス抗体価の測定を行った場合は、8項目を限度として算定する。②ウイルス抗体価にあたって、同一検体について同一ウイルスに対する複数の測定法を行った場合であっても、所定点数のみを算定する。

推奨する総説 武内可尚：ポリオウイルス抗体、コクサッキーウイルス抗体、エコーウイルス抗体。臨床医28(増刊)：1224-1229, 2002

(中村良子)

★

サイトメガロウイルス抗体 [CMV抗体]

cytomegalovirus antibodies
(antibodies against cytomegalovirus)

基準値 なし(抗体陰性と判断する検査上の基準は、測定法や使用キット、検査施設によって異なる)

測定法 NT, CF, PA, EIA, FA, ELISA

検体量 血清(血漿)1 mL

検査日数

- ・NT：10～14日
- ・その他の測定法：1～5日

検査目的 サイトメガロウイルス感染の有無の判定

NOTE *保険点数：79点(ウイルス抗体価(定性・半定量・定量)), 220点(サイトメガロウイルス抗体), 223点(グロブリンクラス別ウイルス抗体価)

Decision Level

●抗体陽転、ペア血清を用いた同時測定による従来の測定系における4倍以上の抗体価の有意上昇、抗CMV-IgM抗体の検出

【高頻度】CMVの初感染、再感染、回帰感染 【可能性】輸血、γグロブリン製剤の投与 【対策】CMVの分離・同定、組織病理学的検査、CMV抗原診断、CMV核酸診断、臨床所見の検討

異常値のメカニズムと臨床的意義

CMVの検査において、抗体価の基準値は存在せず、抗体の有無によりCMVに既感染か、未感染であるかを示すにすぎない。ただし、ペア血清を用いた検査において、抗体陽転、同時測定による従来の測定系における4倍以上の抗体価の有意上昇、あるいは抗CMV-IgM抗体を検出した場合には、活動的なCMV感染を疑う。抗CMV-IgM抗体はCMVの初感染だけでなく、再感染、回帰感染においても陽性となりうる。抗体測定において活動的なCMV感染が示唆される場合でも、ウイルス学的検査所見や臨床所見を総合的に判断し、CMV感染症であるか否かを決定しなければならない。通常の抗体検査の陽性所見のみでCMV感染症を診断することはできない。

日本人成人の約70%以上はCMVに既感染で、抗CMV抗体が陽性であることを念頭におくべきである。また、輸血やγグロブリン療法を行った患者においては、抗CMV-IgG抗体検査の結果の解釈は慎重にする必要がある。

一般に感染症においては、抗体陽性という所見に意義があるとされるが、CMV感染症では抗体陰性者(非感染者)におけるCMV感染対策が重要となる。特に抗体陰性妊婦に対して、初感染予防のための妊娠中の生活指導の大切さが提唱されている。

補体結合反応(CF)法による抗体測定は安価な検査法であり、感染スクリーニング目的に利用されることが多い。しかし、CF法は一過性に抗体陽性となることがあり、また感度・特異度ともに問題がある。初感染が問題となりやすいCMV感染症においては、IgM抗体およびIgG抗体分画をそれぞれに測定するEIA法が推奨される。

なお、感染後の時間経過に伴い、IgG抗体のCMV抗原との結合力(avidity)は次第に強くなる。そこで、IgG抗体のavidityを測定して、感染時期を推定する試みがなされている(サイトメガロウイルスIgG抗体アビディティー・インデックスの項(609頁)を参照)。

【関連する検査】①CMV抗原検査、白血球中CMV pp65抗原検査が陽性の場合には活動的感染を疑う。②サイトメガロウイルス核酸診断において血

清、脳脊髄液、羊水からCMV-DNAを検出した場合、すべての検体でCMV-後期mRNAを検出した場合は活動的CMV感染を考慮する。

判読 ①易感染性宿主：胎児、悪性腫瘍患者、HIV感染症患者、臓器移植患者などでは、CMVに対する免疫応答が不十分なことがある。②同時検査：ペア血清は必ず同時検査による結果で比較しなければならない。別の日時や異なる検査施設で検査した結果を比較しても、同一条件下での抗体価の評価とはならない。③CF抗体は一過性に陽性となる。したがって、既感染者であっても、しばしばCF抗体が陰性となる。すなわち、CF抗体陰性でも、中和抗体測定法やELISAによって、抗体陽性が証明されることがある。したがって、感染の有無のスクリーニングには、CF抗体検査は不適であり、感度が高いELISAによるIgG抗体測定が望ましい。

採取保存 ①冷蔵・凍結保存。②非働化により測定値が変動する場合がある(ELISA)。③血清(血漿)の反復した凍結融解は測定値を減少させる。

薬剤影響 輸血、γグロブリン製剤投与で増加。

測定前後の患者指導 一般採血と同じ。

推奨する総説 峰松俊夫：CMV感染症の診断。日本臨牀64(増刊3)：460-465, 2006

(峰松俊夫、南嶋洋一)

感染症検査

サイトメガロウイルスIgG抗体アビディティー・インデックス
〔CMV-IgG抗体AI〕

cytomegalovirus IgG antibody avidity index
〔cytomegalovirus-specific IgG avidity index〕

基準値 なし(検査方法・手技により低アビディティーとする基準設定値が異なる)

測定法 ELISA

検体量 血清(血漿)1 mL

検査日数 1~5日

検査目的 サイトメガロウイルス(CMV)初感染の判断

Decision Level

●アビディティー・インデックス(AI)低値

【高頻度】CMV初感染 【可能性】低CMV抗体価 【対策】CMV感染症を疑わせる臨床所見の把握およびウイルス学的CMV検査の実施

●アビディティー・インデックス(AI)高値

【高頻度】CMV既感染、CMV再感染、CMV再活性化 【可能性】輸血、免疫グロブリン療法施行後 【対

策]経過観察, CMV 感染症を疑わせる臨床所見の把握

異常値のであるメカニズムと臨床的意義

抗原抗体反応においては, 抗原上のエピトープと抗体上のパラトープとの間で, 可逆的な結合が起こっている。1個のエピトープと1個のパラトープとの結合力をアフィニティー(affinity)と呼ぶ。抗体は2個以上のパラトープをもっており, 抗体全体としては, アフィニティーよりもはるかに大きい力で, 多個のエピトープをもつ抗原と結合することができる。このような抗原と抗体との機能的結合力をアビディティー(avidity)と表現する。

アビディティーには初回抗原刺激後の時間経過に従って一方向性に大きくなり, 免疫の記憶として残る性質がある。したがって, 初感染から間もない時期では, 抗体のアビディティーは弱く, 感染後の時間経過に従ってアビディティーは強くなっていく。

一方, 再活性化や再感染の場合には, 強いアビディティーをもつ抗体が産生される。すなわち, IgG 抗体のアビディティーを測定することで, IgM 抗体を検出することなく, また, ペア血清を必要とすることなく, 初感染時期の推測が可能となる。

アビディティーの測定系として ELISA が頻用されている。抗原と抗体の結合においては, 疎水結合, ファンデルワールス力, 静電気力, 水素結合などの分子間引力が働いている。ELISA において被検者抗体の洗浄過程で尿素などの弱い蛋白変性剤を添加した洗浄液を用いることにより, 抗原抗体反応に関わる化学結合, 特に水素結合を切断できる。つまり, 蛋白変性剤による洗浄処理で抗原結合力が弱い抗体が反応系から取り除かれ, 反応系に残った抗原結合力が強い抗体のみの吸光度を測定することができる。

インデックスとしての算出方法としては, 蛋白変性剤添加洗浄液を用いて測定した吸光度を, 蛋白変性剤非添加の通常の洗浄液を用いて測定した吸光度で除算し, avidity index (AI) (%) として表す。

CMV 感染症は, 初感染の場合に重症化しやすい。特に先天性 CMV 感染症では, 母体が CMV に初感染した場合, 胎児に 35~50% の確率で CMV が伝播し, 感染児の 10% に重篤な先天性 CMV 感染症が起こると推定されている。一方, 母体が既感染であった場合は, 胎児に CMV が感染する確率は 0.2~2% とされており, 出生時に重篤な先天性 CMV 感染症が認められることはごくまれである。したがって, 先天性 CMV 感染症の予後を推定するうえで, 母体が初感染か否かを知ることはきわめて重要となる。母体の抗 CMV-IgG 抗体 AI が低値の場合には CMV 初感染を疑い, 胎児への感染の可能

性を考慮しつつ, 胎児超音波検査, 胎児心拍数モニタリングなどにより, 詳細に胎児の観察を行う。必要に応じ, 羊水などの検体を用いて, CMV 分離や定量的 CMV 核酸測定を行って, 胎児の CMV 感染を確認する。

なお, 母体が既感染であっても胎内感染児の 3~8% に難聴などの中枢神経系の後遺症が出現する。したがって, 先天性 CMV 感染児においては継続的な観察が必要である。

検査系において, CMV 抗原プレート, 蛋白変性剤での洗浄方法により, AI の判定基準が異なる。また, 血清希釈などにより ELISA 抗体価が低くなる場合には, 検査システム的に AI 値も低くなる。AI は抗原と抗体との絶対的な結合力の強さを表すものではなく, 抗体価に影響することに留意しなければならない。

[関連する検査] CMV 抗体検査において, IgM 抗体陽性を指標にした初感染の推測よりも, CMV-IgG 抗体 AI 低値を指標にした初感染の推測のほうが有用とされている。

判読 ①感染後の時間経過の面では, 初感染後, 徐々に AI が高くなることに留意する。②血清希釈により ELISA 抗体価が低下すると, 検査システム上の関係で AI も低くなる。

採取保存 ①冷蔵・凍結保存, ②非働化により測定値が変動する, ③血清(血漿)凍結融解の反復は測定値を減少させる。

薬剤影響 輸血およびγグロブリン製剤投与で増加(必ずしも増加するとは限らない)。

測定前後の患者指導 一般採血と同じ。

推奨する総説 峰松俊夫, 南嶋洋一: サイトメガロウイルス感染症の早期診断と治療, 臨と研 2005; 1519-1524, 2005

(峰松俊夫, 南嶋洋一)

★

サイトメガロウイルス抗原 [CMV 抗原]

cytomegalovirus antigens

基準値 なし

測定法 酵素抗体法, 蛍光抗体法, ウエスタンブロッティング, シェルバイアル法

検体量

・尿, 脳脊髄液, 気管支肺胞洗浄液(BALF), 血液, 咽頭ぬぐい液, その他: いずれかの検体 1~5 mL

・生検材料: 固定済み連続切片で 2~3 枚

検査日数 1~5 日

NOTE 保険適用: CMV 抗原血症検査(613頁参照)

は保険適用あり
検査目的 サイトメガロウイルス (CMV) 感染の判
断

Decision Level

●CMV 抗原陽性細胞の検出

【高頻度】CMV 感染, CMV 感染症 【対策】CMV の分離・同定, 定量的 CMV 核酸測定, CMV-後期 mRNA の検出, 組織病理学的検査, 臨床所見の検討
異常値の得るメカニズムと臨床的意義

CMV の増殖経過に従って, その感染細胞には前初期抗原, 早期抗原, 後期抗原が発現する。非感染細胞や潜伏感染状態の細胞では CMV 抗原は発現せず, CMV 抗原陽性細胞の検出は CMV が活動的な感染状態にあることを示している。ただし, 前初期抗原や早期抗原が陽性であっても, 感染性 CMV 粒子が産生されない流産感染は起こりうる。

CMV pp 65(p 65)抗原陽性多形核白血球の出現, いわゆる CMV 抗原血症は健康感染者には認められず, CMV 感染症を示唆する検査所見である。

近年, 検体中の抗原陽性細胞の直接検出とは別に, 検体中の感染性 CMV をヒト線維芽細胞 (2 倍体細胞) に接種して分離培養し, 感染細胞に出現した CMV 特異抗原の検出によって迅速同定する方法が行われるようになった (シエルバイアル法など)。

最終的に CMV 感染症と診断するためには, CMV の証明と CMV 感染によって説明しうる臨床所見の両者が不可欠である (CMV 感染と CMV 感染症は同義語ではない)。

【関連する検査】CMV 核酸診断において通常細胞が含まれない検体 (血清など) から CMV-DNA が検出された場合には, 活動的 CMV 感染を考慮する。

採取保存 ①できるだけ新鮮な検体を用い, 保存する場合は冷蔵保存とする (数日以内), 凍結保存は避ける。②ホルマリン固定組織も検体として利用できる。

保険注意 「白血球中サイトメガロウイルス pp 65 抗原」(613 頁参照) は保険適用あり。

推奨する総説 峰松俊夫: CMV 感染症の診断, 日本臨床 64 (増刊 3): 460-465, 2006

(峰松俊夫, 南嶋洋一)

サイトメガロウイルス核酸診断
[CMV-DNA, CMV-mRNA]

nucleic acid diagnosis for cytomegalovirus
infection

基準値 なし

測定法 PCR, ハイブリダイゼーション, nucleic

acid sequence-based amplification (NASBA), loop-mediated isothermal amplification (LAMP), インバーター法

検体量

・尿, 脳脊髄液, 気管支肺胞洗浄液 (BALF), 血液, 咽頭ぬぐい液, その他: いずれかの検体 1~5 mL

・生検材料: 固定済み連続切片で 2~3 枚

検査日数 1~9 日

検査目的 サイトメガロウイルス (CMV) 感染, 核酸の存在の判断

Decision Level

●CMV 核酸の検出

【高頻度】CMV 感染, CMV 感染症 【可能性】CMV 核酸の混入 【対策】CMV の分離・同定, 組織病理学的検査, CMV 抗体検査, CMV 抗原検出, 臨床所見の検討

異常値の得るメカニズムと臨床的意義

検体中に CMV-DNA が微量でも存在すれば, その DNA 検出結果は陽性となりうる。すなわち, CMV 潜伏感染細胞の存在や, あるいは CMV 核酸の混在によっても陽性となる可能性がある。そのため, 単一の検体で単に CMV-DNA を検出しただけでは, CMV 感染症の診断上さしたる意義はない。複数の検体から CMV-DNA が検出された場合, あるいは定量的核酸測定によって CMV-DNA の増加を認める場合は診断上の意義が大きい。ただし, 健康者 (胎児) において, 血清, 脳脊髄液, 羊水から, 通常 CMV-DNA が検出されることはなく, これらの検体での CMV-DNA の検出は活動的 CMV 感染を疑う。一方, CMV-mRNA, 特に CMV-後期 mRNA の検出は, それだけで活動的 CMV 感染を示唆しうる。

CMV 感染症の診断には, 他の検査と同様に, 臨床所見の検討が必要である。また, 抗 CMV 化学療法によって症状が消失した後も, しばらくの間 CMV-DNA が検出されうるため, 化学療法の終了時期の決定には CMV 抗原血症検査などの他の検査を併用することが望ましい。

【関連する検査】CMV 抗体検査や白血球中 CMV pp 65 抗原検査が陽性の場合には活動的感染を疑う。

判読 ハイブリッド部位 (PCR ではアニーリング部位) が変異した CMV は検出されない。

採取保存 ①冷蔵・凍結保存。②乾燥材料。③固定済み組織。④CMV-mRNA の検出には新鮮材料。

薬剤影響

●測定値を増加させるもの

CMV 核酸が混入した血液材料。

感染症検査

●測定管を減少させるもの

PCR 反応の阻害物質(抗凝固素, リン酸, 抗ウイルス薬の残存).

推奨する総説 峰松俊夫, 南嶋洋一: サイトメガロウイルス感染症の早期診断と治療, 臨と研 82: 1519-1524, 2005

(峰松俊夫, 南嶋洋一)

ガンシクロビル耐性サイトメガロウイルス遺伝子解析

[GCV 耐性 CMV 遺伝子解析]

ganciclovir-resistant cytomegalovirus gene analysis

測定法 PCR ダイレクトシーケンス

検体量 血清 0.5 mL または EDTA 加血液 0.5 mL (EDTA 加血液は新鮮検体を用いる)

NOTE サイトメガロウイルス(CMV)核酸が PCR にて検出される検体であれば検査可能

検査日数 7~12 日

検査目的 ガンシクロビルおよびバルガンシクロビル耐性サイトメガロウイルスの検出

Decision Level

●ガンシクロビルおよびバルガンシクロビル耐性遺伝子の検出

[高頻度]ガンシクロビル(バルガンシクロビル)耐性 CMV 感染症 【可能性】ガンシクロビル(バルガンシクロビル)耐性 CMV 感染 【対策】CMV 分離・同定, 定量的 CMV 核酸検出などのウイルス学的検査, 病理組織学的検査, 抗体価測定などの血清学的検査, 併せて臨床所見の検討により, CMV 感染あるいは感染症か否かの判断をする

異常値の得るメカニズムと臨床的意義

ガンシクロビルおよびそのプロドラッグであるバルガンシクロビルはグアノシンのアナログである。バルガンシクロビルは生体内に吸収されると代謝作用を受け、ガンシクロビルに変化する。ガンシクロビルは CMV ゲノムの UL 97 遺伝子産物であるホスホトランスフェラーゼ(リン酸基転移酵素)によってリン酸化され、最終的に細胞のリン酸化酵素によって三リン酸化される。さらに、CMV の UL 54 遺伝子産物である DNA ポリメラーゼは、この三リン酸化されたガンシクロビルを CMV-DNA 合成に利用する。すなわち、DNA ポリメラーゼの本来の基質であるデオキシヌクレオチド三リン酸とガンシクロビル三リン酸が競合的に拮抗することによっ

て、CMV-DNA の伸長が阻害される。したがって、ガンシクロビルが働くための CMV 標的遺伝子には UL 97 遺伝子(ホスホトランスフェラーゼ遺伝子)と UL 54 遺伝子(DNA 合成酵素遺伝子)の 2 つが存在する。耐性 CMV 株ではこの UL 97 遺伝子と UL 54 遺伝子のどちらか一方、あるいは両方に変異が生じている。

本検査は検体中に存在する CMV の UL 97 遺伝子領域と UL 54 遺伝子領域の DNA を PCR で増幅し、その部分の塩基配列を判読して、すでに報告されているガンシクロビル(バルガンシクロビル)耐性の遺伝子(Erice A: Resistance of human cytomegalovirus to antiviral drugs, Clin Microbiol Rev 12: 286-297, 1999)へと変異しているかを比較する。耐性遺伝子変異が認められた場合には、ガンシクロビル(バルガンシクロビル)耐性 CMV 株と推定する。

従来、薬剤存在下でのウイルス培養を基にした薬剤感受性試験では、患者検体から CMV を分離し、その後に薬剤感受性試験を行っており、全工程で 6~12 週の期間を必要とするため、検査の結果を臨床の現場で役立てることが困難であった。しかし、本検査では 10 日前後で患者由来の CMV が薬剤耐性 CMV か否かの推測が可能であり、抗 CMV 化学療法薬の選択に有益な情報が得られる。

本検査は感染性 CMV の有無に関係なく、PCR で CMV 核酸が増幅されれば検査が可能となる。そのため、ガンシクロビル(バルガンシクロビル)耐性 CMV 感染症の判断は慎重に行う必要がある。

なお、この検査において、薬剤存在下で患者由来の CMV 株を培養する薬剤感受性の確認試験は通常行われていない。そのため、過去に報告がないガンシクロビル(バルガンシクロビル)耐性の遺伝子変異や感受性を増加する遺伝子変異などが存在する場合は、本検査の結果と実際の薬剤感受性とに違いを生ずることがある。

【関連する検査】CMV 核酸診断は抗 CMV 剤の効果があっても長期間陽性となりうる。抗 CMV 化学療法の終了時期の決定には CMV 抗原血症検査などを用いることが望ましい。

判読 血液以外の検体でも CMV の増幅は可能だが、CMV 感染と CMV 感染症に留意した結果の解釈が必要である[「サイトメガロウイルス核酸診断」の項(611 頁)を参照]。

薬剤影響 「サイトメガロウイルス核酸診断」の項(611 頁)を参照。

推奨する総説 村山次哉: 薬剤耐性 HCMV, 日本臨牀 64(増刊 3): 508-511, 2006

(峰松俊夫, 南嶋洋一)

産科と婦人科

増刊号

2015

Obstet. Gynecol. (Tokyo)

Vol. 82 Suppl.

よくわかる 検査と診断

Examination and diagnosis of obstetrics and gynaecology

microplate

MRI

spitz



診断と治療社

第1章 周産期分野 A. 妊娠中の母体異常・胎児異常

11

サイトメガロウイルス感染症

鳥谷部邦明*1 峰松俊夫*2 池田智明*1

*1 三重大学医学部産科婦人科学教室 *2 愛泉会日南病院疾病制御研究所

疾患の概要

サイトメガロウイルス(CMV)感染には、先天性感染、周産期感染、後天性感染の3通りがある。先天性感染はおもに経胎盤感染(血行性)であり、診断のためには妊娠中、分娩時、生後3週間以内のうち少なくとも1つの検体を採取しておかなければならない。周産期感染はおもに経産道感染(子宮・腔分泌物から)と経母乳感染であり、診断には生後3ヵ月以内の検体が必要である。先天性感染や周産期感染が垂直感染であるのに対し、後天性感染は水平感染である。具体的には、経口感染(尿、唾液などから)、性感染(子宮・腔分泌物、精液から)、輸血感染、臓器感染(移植臓器から)である。診断には生後3ヵ月以降の検体で十分であるため、先天性感染や周産期感染と異なり検体の採取時期に制限はない。

産科領域において最も問題となるCMV感染は母体の妊娠中の後天性感染と、それに引き続く児の先天性感染である。つまり、妊娠前は未感染だった母体が妊娠中に初感染すると、33～40%の頻度で児の経胎盤感染が成立してしまう¹⁾。そのため、予防ワクチンがまだない現状において児の先天性感染を予防するためには、母体の妊娠中の初感染を予防することが重要と考えられている。

検査法とその評価

産科領域でのCMV感染に関する検査には、母体の検体を用いた検査と、児または児付属物(羊水、臍帯、胎盤)の検体を用いた検査の2通りがある。重要なことは、母体の検体を用いた検査のおもな目的が母体の妊娠中の初感染の診断または推定にとどまり、児の先天性感染の診断ではないということである。そのため、児または児付属物の検体を用いた検査によって児の先天性感染を診断する必要がある(図1)。

1. 母体の妊娠中の初感染を

診断または推定する検査法

母体の検体を用いた検査(抗体検査)で行われる。抗体はIgGとIgMを区別して測定する必要がある。補体結合反応(CF)法は、抗体分画が区別できず、陽性反応は一過性であり、感度・特異度ともに低いため安価であるが推奨できない。

1) 母体の妊娠中の初感染を診断する検査法

①母体妊娠初期・妊娠後期再検 CMV IgG

または臍帯血 CMV IgG

妊娠初期のCMV IgG(-)の場合、母体は未感染妊婦であるため妊娠中の感染予防が必要である。妊娠後期の再検でIgGが陽転または臍帯血IgG(+)の場合、妊娠中の初感染と診断できるため、分娩後に児の先天性感染を確認する必要がある²⁾。

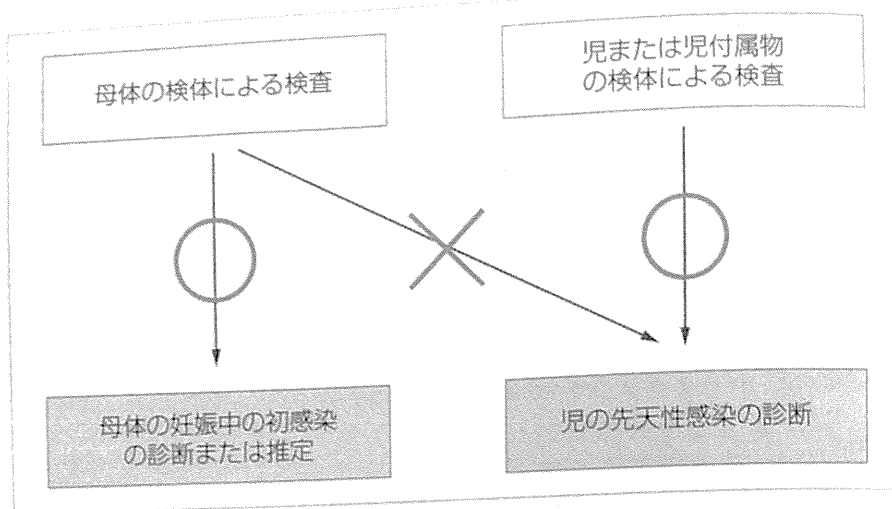


図1 産科領域でのCMV感染に関する検査の目的

妊娠初期のIgG(+)の場合、妊娠前に初感染して抗体をすでに保有している妊婦であるため、児の先天性感染リスクは低いと考えられる(0.2~2%の頻度で母体の妊娠中の再感染・再活性化による先天性感染が起こるとされている)。しかしながら、一部はリスクの高い妊娠中の初感染妊婦である可能性があり、後述のアビディティ測定を併せて行う場合もある。

2) 母体の妊娠中の初感染を推定する検査法

①母体妊娠初期CMV IgM

妊娠初期のCMV IgG(+)かつIgM(+)の場合、一部の母体は妊娠中の初感染妊婦であり、それ以外は妊娠前の初感染後のIgM症例、persistent IgM症例、再感染・再活性化のIgM症例などの非初感染妊婦である。IgG(+)かつIgM(+)の場合の児の先天性感染は7.5%という国内での報告がある³⁾。検査キットのカットオフ設定値の関係で偽陽性となる例も多く、検査キット間で感度が異なる問題もある。さらに、筆者の施設でも検討中であるが、IgM(±)となる例も多く、CMV IgMの妊婦抗体スクリーニングとしての標準化には課題が残る。

②母体妊娠初期CMV IgGアビディティインデックス

感染時期によるIgG抗体のCMV抗原への結

合力(アビディティ)の強弱を利用し、アビディティインデックス(AI)低値つまり妊娠中の初感染が推定される妊婦を絞り込む方法である⁴⁾。IgM(+)かつAI低値の場合の先天性感染は22.2%という国内での報告がある³⁾。最近では、複数回のアビディティ測定による児の先天性感染リスク評価の検討もされている⁵⁾。ただし、用いる検査キットや尿素洗浄法が施設間で異なるため、それぞれの判定基準を参考にしなければならない。なお、海外ではアビディティ測定用のキットが数種類実用化されており、国内でもキット導入の準備が進められている⁶⁾。

3) 母体の妊娠中の再感染・再活性化を診断または推定する検査法

数週間ごとの定期的な抗体検査が実施されなければ判断できず、診断または推定は容易ではない。妊婦抗体スクリーニングが新生児スクリーニングに劣る最大の問題点である。

2. 児の先天性感染を診断する検査法

母体が妊娠中の初感染と診断または推定された場合、児の先天性感染リスクが高い。そのため、先天性感染の確認が必要である。前述のように、児の先天性感染の診断に必要なのは児または児付属物の検体を用いた検査であり、母体