

# 坂本綾子論文内容の要旨

主 論 文

## Retrospective Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection in Children with Autism Spectrum Disorder but No Other Major Neurologic Deficit

他には目立った神経学的異常を認めない自閉症スペクトラム障害の小児における  
先天性サイトメガロウイルス感染の後方視的診断

坂本綾子、森内浩幸、松崎淳子、本山和徳、森内昌子

Brain & Development (in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻  
(主任指導教員：森内浩幸教授)

### 緒 言

自閉症スペクトラム障害 (ASD) の病因は複雑で、遺伝因子、環境因子いずれも発症に関与しているとされ、近年にみる ASD の有病率の増加は環境因子の存在の可能性を示唆している。過去の研究では、子宮内での種々の因子への曝露が胎児の ASD を含む神経発達の障害に関与するとされている。

Yamashita らは7名の症候性先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の小児のうち2名がのちに ASD を発症したと報告した (Yamashita et al, 2003)。当教室でも4歳でてんかんを発症した軽度精神運動発達遅滞を伴う ASD の小児の乾燥保存臍帯より CMV DNA を検出することによって、先天性 CMV 感染を後方視的に診断したことがある (Kawatani et al, 2010)。

しかし生下時に無症候性であった先天性 CMV 感染児が後に ASD を発症したという報告はなく、ASD をもつ小児における single cohort にて先天性 CMV 感染の関与を検討した報告もない。

近年、先天代謝異常症のマススクリーニングに使用された濾紙血、もしくは保存した乾燥臍帯といった試料を用いて、先天性 CMV 感染の後方視的な診断が可能となった。

本研究で、我々は他の明らかな神経学的兆候を認めない ASD の小児において先天性 CMV 感染が病因の一つとなっていると仮説を立て検討を行った。

## 対象と方法

対象は長崎市とその近郊の医療・療育機関で ASD と診断を受け、外来・通園フォロー中の小児。診断は当初 DSM-IV に基づいて行われ、のちに出版された DSM-5 とも合致することを確認されている。同意があった 29 例のうち明らかな周産期異常が見られた 2 例（重症新生児仮死、早産児）を除外した、27 例について検討を行った。

保護者から同意が得られた自閉症児について、新生児マススクリーニング検査で使用した濾紙血の残り（2000 年 12 月より長崎県にて保存）もしくは保存臍帯（家庭で保存）から QIAmpDNA キットを用いて DNA を抽出し、real-time PCR を用い CMV ゲノムの検出・定量を行った。濾紙血検体 20 件、保存臍帯検体 7 件であった。

2008 年から 2010 年に長崎県内の 6 つの産婦人科医院で出生した正常新生児 3230 例を対象に尿より CMV-DNA を検出した先天性 CMV 感染マススクリーニング研究（Koyano et al, 2011）の結果を対照群として検討を行った。

## 結 果

ASD の小児 27 例中 2 例（7.4 %）より CMV-DNA が検出された。2 例とも先天性 CMV 感染症を疑わせる病歴やその他の神経学的異常は認められなかった。

先天性 CMV 感染新生児マススクリーニング研究により同定された先天性 CMV 感染児は 3230 例中 10 例（0.31%）であった。

Fisher 法にて検討を行い、両者には有意水準 5 パーセントの範囲で有意差が認められた（ $p=0.004$ ）。

## 考 察

先天性 CMV 感染児の 80～90% が生下時には無症状だが、このうち 10～20% に遅発性に感音性難聴、精神運動発達遅延、てんかんなどの神経学的な問題が生じるとされ、ASD もその一つと思われる。

先天性感染、中でも先天性風疹症候群は自閉症と関連していることが知られている。先天性 CMV 感染でも生下時に症候性感染の児、もしくは他の主要な神経学的な症状を合わせて遅発性に発症した児では、ASD が認められてきた。我々の知る限りでは、本研究で診断した 2 例は生下時に無症状の先天性 CMV 感染児が ASD を発症した最初の報告である。しかし、ASD と先天性 CMV 感染との関連性を確実に証明できたわけではない。

本研究の限界は、ASD 児と対照児の出生年が少しずれていること、両者でウイルス検査に用いた検体が異なることに加え、本研究の対象症例数が少なく、しかも臨床データが限られている点にある。

先天性 CMV 感染が ASD の原因の一つであれば、これは妊婦の生活上の注意などを含めた啓発で予防可能なものであり、その実態を明らかにして対策を取ることが重要であると思われる。我々の仮説を証明するためにさらに大規模な、かつ詳細な調査が必要である。

（備考）※日本語に限る。2000 字以内で記述。A4 版。