

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

後障害防止の観点からみた新生児栄養管理に関する研究 低出生体重児の退院後の栄養管理に関する多施設共同研究

分担研究者 上谷良行 兵庫県立こども病院内科部長

研究協力者 表1

研究要旨

新生児の後障害防止のために重要な位置を占める栄養管理、特に NICU 退院後の栄養管理について検討するためにわが国独自のフォローオンミルクを開発し、そのミルクを用いて多施設共同無作為比較対照試験を実施した。現在までの中間集計では試験群の哺乳量が対照群に比して少ないものの、身体発育には差は認めていない。貧血の発症やくる病様変化についても対照群とは差はない。便性も問題なく安全に使用可能である。今後本試験を継続実施する必要があるが、本ミルクは退院後の栄養改善に有用であると考えられる。また現在、低出生体重児の退院後の栄養管理の主体を占める母乳栄養児における身体発育は今回の対象症例より明らかに劣っており、母乳栄養児の発育の長期的な問題点についても調査研究が必要である。

A. 研究目的

後障害防止に向けた新生児医療のあり方を追及する上で、脳の発達臨界期でもある新生児期の栄養管理は最も重要な位置を占める。新生児早期の栄養管理についてはこれまでに多くの検討が行われてきたが、新生児集中治療施設(NICU)を退院してからの栄養管理についてはほとんど検討されていないといっても過言ではない。今回はハイリスク新生児、主として低出生体重児が後障害なく成長するために NICU 退院後の栄養管理がいかにあるべきかを追及することを目的として、2000 年度に試作した我が国独自の退院後ミルク（フォローオンミルク）を用いた多施設共同無作為比較対照試験を実施した。

B. 研究方法

1. フォローオンミルクの有用性・安全性を検討するための多施設共同研究

試作したフォローオンミルクの飲用性・有用性・安全性を確認することを目的として、退

院後の早産児に対して試作乳（試験群）と市販調製粉乳（対照群）を投与し、その身体発育、貧血の程度、くる病の発生に及ぼす効果を 2 重盲験法にて比較検討する 17 施設による多施設共同研究を実施した。

2. 実施方法

プロトコールの概要は以下の通りである。

1) 対象： 出生体重 1800g 未満、修正 1 ヶ月までに退院可能、人工栄養の低出生体重児（おおむね 80%以上人工栄養であれば混合栄養でも可とする）。

2) 方法： 試験群（試験乳）と対照群（調製粉乳）の無作為割付、2 重盲験法。割付については 3 つの背景因子により層別化した。すなわち①性別（男または女）、②出生体重（1000g 未満、1000～1500g 未満、1500g 以上）、③胎内発育（AFD、SFD）の 3 つを採用した。これらの因子が比較する 2 群間で均等になるように最小化法を用いた。さらに施設内での症例数のバランスを取るために

Zelen 法を組み合わせた。割付および割付プログラムは SAS 6.12 により実行した。これらの作業は FAX にて登録された症例を事務局においてその都度実施した。

3) 評価：各月の哺乳量、1・3・6 カ月のくる病発生頻度（AI-P 値と X 線上のくる病様変化で診断）、3・6 カ月の骨密度（骨 densitometry 法による）、1・3 カ月の貧血の頻度、3・6 カ月の身体発育で評価する。長期の評価は 1 歳 6 カ月、3 歳、6 歳の身体発育と知能発達で行う。

4) 目標症例数：有意水準 5%、検出力 80%、ある評価項目における 2 群間百分率の差 0.25（試験群 0.10、対照群 0.35）とすると、1 群当たり 43 例となる。脱落を見込んで 2 群で 100 例を目標とした。

5) 保護者の同意：試験については各施設毎に倫理委員会ないしそれに準ずる機関の承認を得て実施し、保護者の同意は文書で得て、プライバシーの保護には十分に留意した。

C. 研究結果

1. 総登録症例の現状

平成 14 年 11 月までに 77 例が登録された。登録症例の背景を表 2 に示す。2 群間で症例数、男女比、平均在胎週数、出生体重、SFD 児数に差はなく、出生体重による層別化も問題なく実施されていた。

2. 解析症例の背景

今回解析可能であった 69 例についての背景を表 3 に示す。2 群間で症例数、男女比、平均在胎週数、出生体重、SFD 児数に差はなく、また人工換気日数、酸素投与日数にも統計学的には差はなかった。

3. 哺乳量と身体発育も

両群の哺乳量および身体発育の推移を表 4 に示す。哺乳量は試験群で明らかに少ない。体重 1kg 当たりの哺乳量においても最大で 243ml /kg /day 程度で、予備試験で見ら

れた 300ml /kg/day 近くの多量摂取する症例は見られなかった。体重増加に関しては、投与開始前から常に試験群の方が体重が小さくなっていた（有意な差はないが）。身長・頭囲に関してはほとんど差は認められなかった。

4. 未熟児貧血について（表 5）

平均血中ヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値には両群間で差は認めなかった。血清鉄、フェリチン値も同様に差は認められていない。

1 カ月時に Hb 値が 10g/dl 未満の頻度は試験群で 29 例中 8 例、対照群で 28 例中 6 例、3 カ月時では試験群で 29 例中 0 例、対照群で 27 例中 1 例であった。

5. 栄養状態の評価について（表 6）

栄養評価の指標として血清蛋白、アルブミン、プレアルブミン値を測定したが、両群で差は認めず、特に低値を示すことはなかった。

6. くる病様変化について（表 7）

血清 Ca、P 値には両群で差はなかった。血清アルカリホスファターゼ値も差はなく、オステオカルシン値は試験群でやや高かった。X 線所見上くる病様変化を認めた症例は両群ともなかった。

7. 骨密度、骨幅、骨長について（表 8）

アルミステップを対照として橈骨骨密度、骨幅、骨長をボナライザー（帝人製）にて計測したが、骨密度では両群で差を認めていない。骨幅、骨長はやや試験群で大きい傾向であった。

7. 便性、便回数について（表 9）

便性については特に問題になる所見はみられなかった。便回数も両群で差は認められず、試験群で増加するとは言いはなかった。

8. 薬剤投与の頻度について（表 10）

鉄剤、ビタミン D 投与の頻度も両群で差はなく、特に貧血、くる病の治療に差がなかった。

9.各種検査所見（表 11）

白血球数、血小板数、肝機能に差はなく、特に有害事象なく安全に投与されていた。

10.母乳栄養児の発育（図 1）

本試験の背景調査の中で母乳単独栄養児について、その退院後の発育を調査して、試験群、対照群の児の発育と比較した。その結果母乳栄養児は試験群・対照群の児に比して明らかに体重、身長発育は劣っていたが、頭囲発育は差はなかった。

D. 考察

新生児、特に低出生体重児の生存率の向上により、その長期の予後が注目されている。すなわち、今や新生児医療も救命の時代からより良い QOL を目指す時代になった。超低出生体重児の予後の全国調査においても頻度は多くはないものの、さまざまな後障害を持つことが報告され、これらの児に対するサポートと発生予防に向けた周産期医療の向上が重大な課題であると指摘されている。新生児期の栄養、特に NICU 退院後の栄養については後障害の防止という観点からすれば極めて重要な位置を占めるものであるものの、わが国においては今まで十分に検討されたとは言えず、既に退院後の低出生体重児のためのフォローオンミルクが市販されている欧米と大きな隔りがある。そこで平成 10 年度は本研究において退院後の栄養管理の中心となるべきフォローオンミルクをわが国独自で開発することを目指して哺乳量の横断的調査等の基礎資料の収集を行ってきた。平成 11 年度は引き続き哺乳量の縦断的調査を実施した。その結果、横断的調査と同様に総哺乳量は 6 カ月まで増加するものの、体重当たりの哺乳量は修正 2 週で最大 209ml/kg/d となり、以後減少した。また、修正 1 ヶ月で最大 317ml/kg/d にまで哺乳量がおよぶことがあり、フォローオンミルクの使用に際しては

過剰摂取に対して特に注意が必要であることが再確認された。平成 12 年度は、欧米で既に開発されているフォローオンミルクを参考にわが国独自のフォローオンミルクを開発し、予備哺育試験を終えた後にこの試作乳を用いて従来の調製粉乳と比較して、身体発育やくる病、貧血の頻度などの点で有利であることを確認すべく多施設共同で 2 重盲験法により無作為比較対照試験を実施した。現在までに 77 例が登録されたが、現段階で解析可能な 69 例について中間集計結果を報告した。その結果、摂取量は試験群で明らかに少なく、試験群において有意差はないものの身体発育がやや劣っている傾向が示された。摂取量は少ないものの身体発育に大きな差が見られていないのは、摂取カロリー量は両群で差がないためと思われる。高カロリーのミルクを摂取すると摂取量が減少する可能性は考えられるが、その原因については検索する必要がある。摂取量の差によるためと思われるが、貧血の頻度、くる病様変化の頻度には差はなく、蛋白栄養の指標であるプレアルブミン値も差はなかった。血清鉄やフェリチン値にも差は見られていない。骨密度に関しても、今のところ差はない。ただ、骨幅、骨長で試験群がやや大きい傾向にある。便性および便回数も特に変化は見られず、今のところ有害事象もなく、大きな問題なく試験が遂行されている。中間集計結果では、統計学的に有意な差が出るほどの効果は認めていないが、海外における同様の比較試験の結果では、身体発育や骨発育に関して有利なことが示されている。これは海外で用いられている対照乳（成熟児用粉乳）がわが国のものに比べて蛋白含量が少なく、試験乳との差が大きいことなどが発育に関する有用性を示す試験結果を導いたものとも考えられる。今後の結果を待つて結論を出すことにはなるものの、退院後の栄養を考

える上で、この試作乳は安全で且つ有用であると考えられた。

また、長期間の効果についても検討することが不可欠であり、6歳までのフォローアップを実施する予定である。

さらに重要な課題として母乳栄養に関する問題がある。すなわち、最近低出生体重児の退院後の栄養管理の主流は母乳栄養であるが、退院するまでは母乳に栄養強化パウダーを添加するなどして栄養を強化しているにもかかわらず、退院後には母乳栄養単独による栄養管理がもっぱら行われている。今回、本試験と同様の基準で選択した母乳単独栄養児の退院後の発育について、試験群と対照群と共に比較したが、明らかに母乳単独群が劣っていた。今後これらの児の長期の発育を確認する必要があるが、何らかの栄養補充の必要性が示唆された結果と思われる。

E. 結論

早産・低出生体重児の後障害防止及び QOL

表1. 研究協力者

板橋家頭夫（埼玉医大総合医療センター）、大野勉（埼玉県立小児医療センター）、喜田善和（松戸市立病院）、三科潤（東京女子医大）、武井章人（東京医科大学）、永山善久（新潟市民病院）、大木茂（聖霊浜松病院）、楠田聡（大阪市立総合医療センター）、船戸正久（淀川キリスト教病院）、李容桂（愛仁会高槻病院）、米谷昌彦（神戸大学）、久呉真章（姫路赤十字病院）、石田明人（加古川市民病院）、狐塚善樹（済生会兵庫県病院）、高橋幸博（奈良県立医科大学）、山崎武美（県立広島病院）、長谷川功（京都府立医科大学）

の向上のために NICU 退院後の栄養管理は重要であり、その主体となるフォローオンミルクの導入が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 上谷良行、混合栄養、周産期医学、32、517-519、2002
- 2) 常石秀市、上谷良行、中村肇、極低出生体重児の就学前発達状況、産婦人科の世界 55 (1)、49-57、2003
- 3) 神谷育司、犬飼和久、上谷良行他、ハイリスク児学童期の発達支援に関する質問紙調査の一考察、小児保健研究 61 (5)、723-730、2002
- 4) 上谷良行、NICU 入院児を持つ母親への支援、新生児誌、38 (4)、662-665、2002

ウイルス母子感染防止に関する調査研究

分担研究者 森島恒雄、名古屋大学医学部保健学科 教授
研究協力者 藤沢知雄 防衛医大小児科 教授
田尻 仁 大阪府立病院小児科 部長
長田郁夫 鳥取大学小児科 講師
早川昌弘 名古屋大学小児科 講師
白木和夫 聖路加看護大学 教授

研究要旨 ウイルスの母子感染は、時に児に重篤な病態をもたらす。その中で、重要な母子感染のウイルスとしてサイトメガロウイルス（CMV）、単純ヘルペスウイルス（HSV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）を取り上げ、今年度、以下の研究成果を得た。

1. CMV は、近年、早期産児に母乳を介して感染が成立し、しばしば重篤な症状を示すことが欧米で報告され、わが国でも母乳授乳の可否が大きな問題となっている。この点を明らかにするため、在胎期間 34 週未満または出生体重 2000 g 未満の低出生体重児とその母親を対象として、母乳及び児の血清・尿について、リアルタイム PCR 法を用いて経時的に CMV DNA の定量を行った。母乳中の CMV DNA コピー数は出産後 2 週目頃より陽性になり、出産後 4～6 週にピークに達し、その後は減少した。児の 10% に感染を認めしたが、いずれも臨床症状を認めなかった。母乳中の CMV DNA の陽性率が高率（88%）であったにもかかわらず、経母乳感染による CMV の症候性感染は認めなかった理由の一つとして、母乳を凍結保存して使用したためと考えられた。この結果は、新生児医療の中で重要な知見と思われた。

2. 新生児ヘルペスでは、HSV1 型および 2 型の新生児ヘルペスの臨床像の差異、および定量的 PCR 法を用いたウイルスの動態、再発の頻度などについて検討を行った。その結果、(1) 新生児ヘルペス 2 型では髄液中のウイルス量が多く、また、神経病原性も強い傾向が認められた。(2) 2 型では 1 型に比べて有意に再発（皮膚および脳炎の再発）の頻度が高く、また神経学的予後も悪かった。抗ウイルス剤による治療が不十分な場合、再発が生じやすい可能性も示唆された。以上から、急性期の十分な抗ウイルス剤による治療が重要であり、特に 2 型の新生児ヘルペスでは、再発の有無を長期間追跡する必要があると思われた。

3. HBV の母子感染防止事業について、現在の B 型肝炎母子感染予防措置の実態を明らかにするために大阪府と鳥取県においてアンケート調査を行った。大阪府では HBs 抗原陽性妊婦から出生した 329 例の乳児において、HBe 抗原陰性群では全例予防できた。HBe 抗原陽性群 75 名の中では HBV 感染を生じた児が 7 例（9. 2%）あり、すべて持続感染となった。標準の予防措置を行えなかった例が 20 例あった。鳥取県の調査でも同様の傾向が認められた。HBV の母子感染対策は、すでに確立しており、確実な成果をあげているが、前年度の長田らの全国調査（本研究班で実施）の報告を併せて考えると、HBV 母子感染予防処置が徹底せず、キャリアー化する症例が少なからず存在すると思われ、今後の重要な課題である。また、鳥取大学では国際方式による HB ワクチン接種の検討が、引き続き実施された。一方、藤沢らによる感染例の分子生物学的解析では、HBV の a 抗原決定基のアミノ酸変異、すなわち escape mutant が存在することが判明した。

4. HCV の母子感染は現在残る同ウイルスの感染経路の中で唯一対策が確立していないものである。本研究では多施設による共同研究により HCV キャリアーから出産した児を感染群及び非感染群に分け、症例対照研究として感染のリスクファクターについて検討を加えた。その結果、母親の側のリスクファクターとして血液中のウイルス量が有意に児への感染率をあげていた。一方、母親の肝炎歴、妊娠中の肝機能値の上昇、ウイルスのゲノタイプ、妊娠・分娩中の異常、母乳授乳などは危険因子とはならなかった。帝王切開、特に緊急帝王切開によっては必ずしも感染を防御できないことが明らかになった。

以上、ウイルスの母子感染について興味深い結果が得られており、今後さらに研究を進展させていきたい。

A.研究目的

小児に重篤な予後をもたらすウイルスの母子感染の疫学調査・ウイルス学的検討・病態の解析などを実施し、それに基づき早期診断法を確立し、また治療法及び予防方法の確率を目指すことを目的とした。ウイルスとしてCMV、HSV、HBV、HCVなどを対象として調査した。

具体的には、1.CMVについては、危険性が欧米で指摘されている、未熟児に対する母乳の安全性について検討すること、2.HSVについては、現在増加傾向にあるHSV2型の病態を明らかにし、対策を立てること、3.HBVについては、現行の母子感染対策が確実に実施されているかどうかについて、地方自治体の協力を得ながら現状を調べること、また、生後の受診回数やHBグロブリン(HBIG)を減らすことができる国際方式の有効性・安全性を検討すること、また、感染の成立におけるHBV変異株の存在の検討、4.HCVについては、現在確立していないHCV母子感染予防について、感染のリスクファクターを明らかにし、感染を減らし得る対策を確立すること、などを目的とした。

得られた結果について、臨床的に重要な項目については診療ガイドラインとしてまとめ、実際の臨床の場で広く活用できるようにしていく予定である。

B.研究方法

本年度は以下の4つの課題について検討を加えた。

(1) CMVの母子感染

母乳栄養を行っている在胎34週未満または出生体重2000g未満の児およびその母親を対象とした。母乳および児の血清・尿について経時的にリアルタイムPCR法にてCMVDNA量を測定した。また

児の感染の有無と症状についても検討した。

(2) HSVの母子感染

HSV型別診断が可能であった新生児ヘルペス症例：全身型12例、中枢神経型11例、表在型11例(1型22例、2型12例)の計34例について、アンケートによる臨床像の解析、定量的PCR法によるウイルス量のモニタリング(血液中、髄液中など)、治療効果、予後、再発の頻度とその要因などについて解析を行った。

(3) HBVの母子感染

大阪府：2001年1月～12月の12ヶ月間にHBs抗原陽性妊婦から出生した乳児を対象とした。調査票を大阪府において小児科を標榜する94施設に送り、75施設(79.7%)から回答を得た。

アンケートの質問内容は、1.2001年1月～12月の期間にB型肝炎母子感染予防処置を行ったかどうか、2.同期間のHBs抗原陽性妊婦からの出生児数(HBe抗原陽性妊婦あるいはHBe抗原陰性妊婦からの出生数)、3.予防処置に関して問題があった例数、4.B型肝炎に罹患した症例があったかどうか(一過性感染、あるいはキャリア化)などである。

鳥取県：行政を含む県下のネットワークを作り、その中でHBV母子感染の予防対策の調査をする中から、徹底をはかった。

国際方式によるHBワクチンの実施について：1997年4月から開始したHBワクチン早期接種を行う方式(国際方式)については鳥取大学医学部附属病院内で出生し、接種プロトコールに対して同意の得られた正常新生児を対象とした。HBs抗原陽性の母からの出生児に対して出生直後にHBIGを投与し、日齢5(生後6日)、生後1カ月時、生後3カ月時にHBワクチン接種を行った。藤沢らにより、感染成立例のHBVの変異の有無

を検討するため、HBs 抗原領域のゲノムの解析を行った。

(4) HCVの母子感染

全国の大学病院を中心とした16施設に対するアンケート調査を前年度に実施し、HCV抗体陽性の母親から、児に感染が成立した症例（感染群）と感染しなかった症例（非感染群）についてケースコントロールスタディを行い、引き続き解析を加えた。対象は、HCV抗体陽性の母親113例とその出生児122例であり、児の内訳は男児60例、女児62例。非感染例72例、感染例50例（持続感染32、一過性感染18例）である。

本研究の実施にあたり、それぞれ担当した大学・医療機関において倫理委員会の承認を得て行われるなど、プライバシーの保護および人権の尊重について十分な配慮のもと、本研究を実施した。

C.研究結果

1. CMV

対象は母親30名、患児43名（双胎7組、品胎3組）であった。在胎期間は中央値で31.1週（27.2～36.7週）、出生体重は中央値で1360g（714～1827g）であった。分娩方法では、経膣分娩で10例が出生しており、33例が帝王切開にて出生した。

母親30名中24名（80%）がCMV IgG抗体が陽性であり、うち母乳中のCMV DNAが陽性であった症例は21名（87.5%）であった。母乳中のCMV DNA陽性の母親から産まれた児（30例）のうち、3例（10%）で血清または尿中のCMV DNAが陽性であり、感染が成立したが特記すべき症状を認めなかった。

母乳中のCMV DNAコピー数については、出産後2週以降でCMV DNAが陽性になり、その後4～6週頃にピークに達して、以降、急速に測定感度以下に減少する傾向がみられた。用いた母乳は全て凍結母乳であった。

2.HSV

HSV2型ほど中枢神経系の予後が悪く、また1型に比較して、髄液中のウイルス量も多かった。再発の頻度についても検討を加えた。全32例中13例（41%）が最初の抗ウイルス剤治療終了後、4日～63日後に水疱または脳炎の再発をみた。HSV2型の新生児ヘルペスが1型に比較し、有意に再発を起こしやすいことが判明した。また、初期の抗ウイルス剤による治療が不十分な例では再発が起きやすい可能性が示唆された。

3.HBV

現行のHBV母子感染予防対策の実施状況について：大阪府におけるHBV母子感染の状況：回答を得た乳児は329名（母親のHBe抗原：陰性254名、陽性75名）。HBe抗原陰性群では予防失敗例はなかった。HBe抗原陽性群75名の中ではHBV感染を生じたものが7例（9.2%）あり、すべて持続感染を起こしていた。全体では標準の予防措置を行えなかった例が20例（HBIGなし2例、HBIGの遅れ2例、HBワクチンなし7例、HBワクチンの遅れ5例、その他4例）あったが、この中にはHBV感染を生じたものは認めなかった。

鳥取県におけるHBV母子感染の状況：HBs抗原陽性妊婦より出生した児は49例で、1例キャリア一化が見られた。産科から小児科への連携がスムーズにいかない例が5例あった。

HBワクチン国際方式による予防効果と安全性について：国際方式によるHBs抗体価の推移に関してはHBs抗体価の検査がRIA法で10 cut off index値未満と3回終了後のHBs抗体価がCLIA法で100mU/nlを越えない場合をHBワクチンの追加接種に際しての判断基準としているが、2例を除いてその基準を超えるHBs抗体価を示していた。他の標準的な接種法と比較して、生後4ヶ月では高値であるが、12ヶ月では逆に有意に

低値となった。

HBV の感染成立の因子として、ウイルスの側の変異、すなわち escape mutant の存在が考えられるが、藤沢らにより 3 例中 2 例に、HBs 抗原のうち、中和活性に重要な a 抗原領域においてアミノ酸変異が認められた。

4.HCV

HCV 母子感染のリスクファクターとしては、年齢、肝炎歴の有無、妊娠中の肝機能異常の有無、破水から分娩までの所要時間などについては、感染群と非感染群で差は認められなかった。妊娠中毒症は逆に非感染群に多かった。一方、母体のウイルス量が多いほど母子感染の確率は高く、ブランチ法でウイルス量が 5meq 以上や、定量的 PCR 法で 10^6 copy/ml 以上の例では有意に感染しやすいことが明らかとなった。また、母親のウイルスゲノタイプによる児への感染の頻度には差を認めなかった。母乳授乳が感染に与える影響については有意な差は認められなかった。感染した児 50 例の中で、持続感染は 32 例、一過性感染は 18 例であり、持続感染例では 6~12 カ月の間に多くの例でウイルスの消失が見られる一方、24 カ月まで陽性が持続した症例もあった。いずれも 6~12 カ月に肝機能値 (ALT) の上昇を認めた。

D.考案

1. CMV :

CMV の母子感染としては、胎内感染が重篤な感染をひき起こすことが知られていた。2000 年、ドイツより母乳中の CMV が未熟児に重篤な症状を引き起こすことを報告し、新生児医療の大きな問題となった。今回の研究の中で、日本に於いても母乳中に CMV は存在するが、凍結母乳を用いる限りにおいて、感染する率は低く、また感染しても重篤な病態とはならないことが明らかとなった。これは非常に重要な知見と思われた。

2. HSV :

HSV の母子感染である新生児ヘルペスは、最も予後の悪い疾患として知られている。日本では、1 型の感染が多いことが知られているが、近年、2 型の報告例が増加している。2 型においては髄液中に多くのウイルス DNA 量を認め、神経学的な予後が悪く、また再発を生じやすいことが明らかとなった。これは、新生児ヘルペスの診療の上で、1 型、2 型を型別に同定し、またウイルス量の経緯をモニタリングすることの重要性を示している。

3. HBV

B 型肝炎母子感染対策事業は、保険診療として現在、実施されている。今回の疫学調査から、多くの施設では予防対策 (HB ワクチン+HBIG) が確実に実施されているが、施設によってはこの予防策が実施されず、あるいは両親に確実に実施するよう指導がされないケースもあることが示唆された。さらに本調査を進め、完全な予防対策の実施に向けた対策を立てていきたい。

また、生後まもなくから HB ワクチンを実施する国際プロトコールについて、検討を加えている。その結果、国際プロトコールでは、現行の HB ワクチンスケジュールに比べ、生後 12 カ月抗体価の上昇は悪いが、それによる感染例は認められず、将来的に外来受診の回数を減らし、HB グロブリンの回数も減らし得るなど、国際プロトコールについては利点も多く、さらに検討を続けたい。

また、感染成立のウイルス側の要因として、escape mutant が 3 例中 2 例と高率に認められた点は重要であり、今後さらに検討を続ける必要がある。

4. HCV

HCV の母子感染は、予防対策が確立していない重要な感染経路である。前年度に実施した多施設共同研究のデータについて、さらに検討を加え、

特に母乳授乳について、感染群と非感染群の間に有意差はなく、感染の危険性を増すものではないと思われる。ただし、乳腺炎を伴ったり、母乳中に血液が混入するような状態の時には、避けることがのぞましい。今後、帝王切開による感染予防について、その必要性も含め、検討していきたい。

E. 結論

ウイルスの母子感染は、しばしば重篤な予後を見にもたらす。その病態については、ウイルスの種類によって大きく異なる。ここで、取り上げたCMV、HSV、HBV、HCVそれぞれ感染動態、臨床症状、診断法、治療および予防が大きく異なる。

本研究では、これらについて疫学研究、症例対象研究、ウイルス学的解析などを実施し、それぞれについて興味ある結果を得ることができた。今後、この結果を基に診療に役立つ情報として、ガイドラインの作成などを目標に検討を続けたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kimura H, Ito Y, Futamura M, Ando Y, Yabuta Y, Hoshino Y, Nishiyama Y, Morishima T. Quantitation of Viral Load in Neonatal Herpes Simplex Virus Infection and Comparison Between Type 1 and Type 2. *Journal of Medical Virology* 67:349-353(2002)

Kimura H, Ito Y, Futamura M, Ando Y, Hara S, Sobajima H, Nishiyama Y, Morishima T. Relapse of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Arch Dis Child* 2003. in press

Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, Suzuki C, Morishima T. Evaluation of Cytomegalovirus Infections

Transmitted via Breast Milk in Preterm Infants with a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay. *Pediatrics* (in press).

Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Kato Y, Ohshiro M, Tauchi N, Watanabe K. Nutritional State and Growth and Functional Maturation of the Brain in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* (in press).

飯塚俊之, 長田郁夫: B型肝炎. *小児内科* 34(増刊号), 517-523, 2002

長田郁夫: C型肝炎. *小児内科* 34(増刊号), 524-530, 2002

長田郁夫, 田澤雄作: 新生児肝炎, *小児科診療* 65(増刊号):435-437, 2002

長田郁夫: 慢性肝炎, *小児科学* 第2版(白木和夫, 前川喜平 監修), 1074-1079, 2002, 医学書院, 東京.

Tajiri H, Tanaka T, Sawada A, Etani Y, Kozaiwa K, Mushiwake S, Mishihiro S. Three Cases with TT Virus Infection and Idiopathic Neonatal Hepatitis. *Intervirology*.2001;44(6):364-9.

Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka T, Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S. Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants. *Scand J Infect Dis*.2001;33(10):790-3.

Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J*.2001 Jan;20(1):10-4.

小児における TT ウイルス感染 genotype 及びウイルス量の検討
田尻仁, 沢田敦, 近藤宏樹, 三善陽子, 虫明聡太

郎、岡田伸太郎

日本小児科学会雑誌 105 巻 3 号 244,2001.

Komatsu H, Fujisawa T, Sogo T, Isozaki A, Inui A, Sekine I, Kobata M, Ogawa Y.

Acute self-limiting hepatitis B after immunoprophylaxis failure in an infant.

J Med Virol.2002 Jan;66(1):28-33.

Komatsu H, Inui A, Morinishi Y, Sogo T, Fujisawa T.

Sequence analysis of hepatitis B virus genomes from an infant with acute severe hepatitis and a hepatitis B e antigen-positive carrier mother.

J Med Virol.2001 Nov;65(3):457-62.

Inui A, Fujisawa T, Sogo T, Komatsu H, Isozaki A, Sekine I :Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. J Gastroenterology and Hepatology, 17: 617-619, 2002

乾あやの, 小松陽樹, 十河 剛, 藤澤知雄: 肝炎ウイルスとしての TTV 感染. 小児科, 43: 193-198, 2002

藤澤知雄, 小松陽樹, 十河 剛, 乾あやの: 小児期の肝炎ウイルスに対する治療. 小児科, 43: 1838-1848, 2002

Komatsu H, Fujisawa T, Sogo T, Isozaki A, Inui A, Sekine I, Kobata M, Ogawa Y: Acute self limiting hepatitis B after immunoprophylaxis failure in an infant. J Med Virology, 66: 28-33, 2002

H Komatsu, I Inui, T Fujisawa, O Pybus, E Holmes, P Klenerman. Evolution of hepatitis

C virus after mother to child transmission - role of humoral and cellular immune responses. Immunology 107 supplement 1, 64, 2002

2. 学会発表

早川昌弘. サイトメガロウイルスの母乳排泄と早産児の経母乳感染について. 第 9 回ヘルペス感染症フォーラム「ヘルペスウイルスの無症候性排泄」. 2002 年 8 月 小樽.

田尻 仁. B 型および C 型肝炎の母子感染予防の実態と最近の治療について. 第 156 回大阪小児科学会・教育講演. 2002 年 12 月

T Sogo, T Fujisawa, A Inui, N Shiki, H Komatsu, I Sekine. The risk factor of hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma in pediatric patients. 6th International Symposium on Predictive Oncology & Intervention Strategies. (2002, 2/9-12 Paris)

志岐紀子, 乾あやの, 石井茂樹, 十河 剛, 小松陽樹, 藤澤知雄, 関根勇夫

B型肝炎ウイルス持続感染例における急性増悪の予後

第105回日本小児科学会
(2002, 4/19-21 名古屋)

H.知的所有権の取得状況

特になし。

低出生体重児におけるサイトメガロウイルスの経母乳感染に関する調査研究

分担研究者 森島恒雄 名古屋大学医学部保健学科 教授
研究協力者 早川昌弘 名古屋大学医学部附属病院周産母子センター 講師

研究協力 木村 宏 名古屋大学大学院小児科学 講師
田中直子 名古屋大学大学院小児科学
安田彩子 名古屋大学大学院小児科学

研究要旨 近年、サイトメガロウイルス（CMV）の経母乳感染が周産期における重要な感染経路であることが明らかになっている。産褥期に乳腺局所で再活性化された CMV が母乳中に排泄され、新生児に感染すると推測されている。成熟児においては殆どの症例が無症候性であるが、低出生体重児が感染した際は、血小板減少、肝機能障害、無呼吸発作の増悪などの臨床症状がみられ、より未熟な児ほど重症化しやすいといわれている。

本研究はリアルタイム PCR 法を用いて、CMV DNA を定量し、ウイルス量の経時的な変化を調べるとともに、低出生体重児における CMV の経母乳感染の頻度と重症度を明らかにすることを目的とした。対象は在胎期間 34 週未満または出生体重 2000 g 未満の低出生体重児 43 名とその母親 30 名である。母乳及び児の血清・尿を出生直後から退院時まで 2 週間毎に採取し、リアルタイム PCR 法を用いて CMV DNA の定量を行った。母乳は -20℃ で凍結保存の後に児に与えられた。対象の母親 30 名中 24 名（80%）において CMV IgG が陽性であった。抗体陽性の母親 24 名のうち 20 名（87.5%）において、母乳中の CMV DNA が陽性であった。母乳中の CMV DNA コピー数は出産後 2 週目頃より陽性になり、出産後 4～6 週にピークに達し、その後は減少する傾向がみられた。CMV DNA 陽性の母乳を授乳した児 30 名のうち、感染者を 3 名（10%）認めたが、いずれ症例も臨床症状を認めなかった。母乳中の CMV DNA の陽性率が高率であったにもかかわらず、経母乳感染による CMV の症候性感染は認めなかった。その理由として我々の施設においては、母乳を凍結保存している点及び対象患者の在胎期間・出生体重が比較的大きかった点が関与している可能性が考えられた。

今後は超低出生体重児を中心とした検討を行い、さらに未熟な新生児における CMV の経母乳感染について検討を加えていく予定である。

A. 研究の背景および目的

周産期におけるサイトメガロウイルス（CMV）感染症は、従来から母親が初感染を起こした際に胎児が先天性 CMV 感染症を発症する危険があることがいわれてきた。しかしながら、CMV 母子感染の経路には経胎盤感染以外にも分娩時の頸管

粘液を介しての感染、そして母乳を介しての感染経路が知られている。特に新生児・未熟児にとって母乳は非常に重要な栄養源であるため、CMV の経母乳感染を論ずることは避けて通ることはできない。

妊娠・産褥期には母親の細胞性免疫の抑制があ

るため、乳腺局所においても CMV が再活性化されて母乳中に排泄される。経母乳感染は、その母乳を授乳することにより新生児に CMV が感染するとされている。一般的には成熟児の CMV の経母乳感染は、多くの症例が無症候性であり、発症しても軽症または一過性の経過をとる例がほとんどであると認識されてきた。しかし、2001 年の Hamprecht (Lancet, 357: 513-518) の報告は、低出生体重児においてはこの認識を覆す結果を示した。彼らは、CMV 抗体陽性の母親 76 名中 73 名(96%)において母乳中の CMV DNA が陽性であり、CMV DNA 陽性の母乳を授乳した低出生体重児のうち 37%が CMV に感染し、その約半数が症候性であったと報告した。これは低出生体重児を扱う現場にとっては衝撃的な報告であり、低出生体重児にとって重要な栄養源である母乳の安全性を揺るがす可能性を示した。しかしながら、本邦ではこれまで同様の報告はみられていなく、また、日常の臨床現場においても低出生体重児における後天性の CMV 感染症はあまり経験されていない。

今回、これらの違いを確かめるために、簡便、迅速で測定感度の高い定量的 PCR 法であるリアルタイム PCR 法を用いて、母乳中の CMV DNA コピー数を定量し、経時的なウイルス量の変化をみるとともに、低出生体重児における CMV 経母乳感染の頻度および発症の有無を調べることを目的として臨床研究を行った。

B. 研究の方法

1 研究期間

平成 13 年 7 月 1 日から平成 14 年 6 月 30 日

2 対象

名古屋大学医学部附属病院周産母子センター NICU、名古屋第一赤十字病院総合周産期センタ

ーNICU 及び大垣市民病院 NICU に入院中で、母乳栄養を行っている在胎 34 週未満または出生体重 2000g 未満の児およびその母親を対象とした。ただし、先天性 CMV 感染症、その他の先天性ウイルス感染症、胎児水腫、奇形症候群、先天性心疾患、厚生科学研究班による超早期授乳に関する臨床研究参加症例およびその他の事情によるもらい乳症例は除外した。

3 検体採取方法

- (1) 母親の CMV IgG 抗体価の測定。
- (2) 初回哺乳前に患児の血清・尿を採取。以降 2 週間毎に退院時まで継続して母乳、血清、尿を採取。
- (3) 経過中に輸血した場合は輸血検体も採取。
- (4) 採取した各検体は -20℃ で凍結保存。

4 患者のプロフィール (在胎期間、出生体重など)、臨床経過 (合併症の有無など)、血液検査結果 (血算、肝機能検査など) の記録。

5 実験方法

(1) DNA の抽出方法

母乳、患児の血清 : QIAamp Blood Kit

(QIAGEN, Hilden, Germany) を用いて、検体 200 μ l から DNA を抽出した。

患児の尿 : QIAamp Viral RNA kit (QIAGEN Inc) を用いて、検体 140 μ l から DNA を抽出した。

(2) リアルタイム PCR 法による CMV DNA の定量 :

PCR 反応は CMV の immediate early 領域に設定したプライマーとプローベにより、Model 7700 Sequence detector (PE Applied Biosystems, Foster city, CA) を用いて行った。既知の DNA 量のプラスミドから陽性コントロー

ルを作成し、それと比較することによって検体のDNA量を算出した。各検体のDNA量はmlあたりのコピー数として表した。

6 倫理面への配慮

本研究は、研究を実施する各施設の倫理委員会の承認を得た。本研究の実施にあたり、担当医師が別紙の説明文書に従って母親および親権者に十分に説明し、文書による同意を得た後に研究対象とすることとした。

C. 研究結果

対象は母親30名、患児43名（双胎7組、品胎3組）であった。在胎期間は中央値で31.1週（27.2～36.7週）、出生体重は中央値で1360g（714～1827g）であった。分娩方法では、経膣分娩で10例が出生しており、33例が帝王切開にて出生した。

母親30名中24名（80%）がCMV IgG抗体が陽性であり、うち母乳中のCMV DNAが陽性であった症例は21名（87.5%）であった。その母親の児は30名であった。母乳中のCMV DNA陽性の母親からの児（30例）のうち、3例（10%）で血清または尿中のCMV DNAが陽性であった。なお、母親のCMV抗体が陰性の児および母乳中のCMV DNA陰性の児においてはCMVの感染は認めなかった。（図1）

母乳中のCMV DNAコピー数については、出産後2週以降でCMV DNAが陽性になる症例が多く、出産後4～6週頃にピークに達して、その後は急速に測定感度以下になる傾向がみられた。（図2）

感染した3症例に関しては、症例1は経膣分娩で出生した児で、血清中CMV DNAが生後4週目で、また尿中CMV DNAが生後6週目で陽性になった症例であった。経膣分娩出生であった事とCMV DNAの陽性時期が生後4週目であったことから経産道感染の可能性も否定しきれない症例で

あった。症例3は輸血歴があったが、輸血検体のCMV DNAは陰性であった。3例とも退院時のIgM及びIgG抗体が陽性であった。（表）

D. 考察

本研究では、CMV抗体陽性の母親の母乳へのCMV DNAの排出は87.5%であったにも関わらず、児への感染率は10%であり、症候性感染を呈した症例は認めなかった。Hamprechtの報告と比較して感染率の少なかった第一の理由として、母乳の保存方法の違いが挙げられる。彼らの報告では、母乳を12時間以内、4～10℃で冷蔵保存していたのに対し、我々の関連施設では、母乳は-20℃で凍結保存されている。凍結によりウイルスの一部が不活化されることが証明されていることから、感染率の低下に関与していた可能性が考えられた。CMVの不活性化の方法として短時間低温殺菌法（72℃ 10秒間）、低温殺菌法（63℃ 30分間）、凍結保存（-20℃ 72時間）が報告されている。短時間低温殺菌法はもっとも効果がある方法といわれているが、我々の関連施設においては、母乳をある一定期間保存しておく必要性から凍結保存を用いている。二点目としては、本研究の対象児の在胎期間・出生体重がHamprechtの報告と比較して大きかった（在胎期間：31.1週 vs 29週、出生体重：1360g vs 1100g）ことが挙げられる。より未熟な児ほど症候性感染を起こしやすく、重症化しやすいと報告されているため、本研究の結果をさらに確実なものにするためには、超低出生体重児を中心とした更に未熟な新生児を対象として、同様の検討を行う必要があると思われる。

今回の検討では、CMV抗体陽性の母体からの母乳中CMV DNAの検出率は87.5%であった。過去の報告においても母乳中CMV DNAの検出率は約85～95%であり、以前の報告とよく合致をしていた。このことから、本研究で扱った症例は母

親30例・新生児43例ではあるが、研究対象の背景には問題がないと思われた。また、全乳を用いるとPCRが阻害され、CMV DNAの検出率が低くなるとの報告が散見される。しかしながら、我々が行った予備実験の結果では、全乳を用いた場合でもリアルタイムPCR法には影響を及ぼさなかった。従って、本研究では母乳を分画することなくCMV DNAの検出を行った。

本研究では、母乳中のCMV DNAコピー数の経時的な変化（図2）を新知見として得ることができた。母乳中のCMV DNAコピー数は出産後2週目より陽性となり、出産後4～6週目にピークに達し、その後は減少する傾向がみられた。従って、生後2週目頃からCMV DNAコピー数がピークとなる生後6週頃までの間にCMVの経母乳感染が成立する可能性が高いと考えられる。一般にCMVの潜伏期間は平均6週間くらいであることから、経母乳感染においては早くても生後8週以降に発症する症例が多いと推測される。本研究では経過観察期間が退院までと短期間であったため、観察期間を延長した場合には感染率が増加する可能性は否定しきれない。今後はより未熟な新生児の症例数を増やし、観察期間を延長し検討する必要があると思われる。

E. 結論

- 1) CMV抗体陽性の母親において母乳中のCMV DNA陽性率は87.5%であった。経母乳感染した症例は10%のみであり、いずれの症例も症候性感染は認めなかった。CMVの経母乳感染を予防するためには安全かつ効率的な母乳の処理方法をおこなう必要があると考えられた。
- 2) 母乳中のCMV DNAは、出産後2週目以降に陽性となり、出産後4～6週目にピークに達し、その後は減少する傾向がみられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, Suzuki C, Morishima T. Evaluation of Cytomegalovirus Infections Transmitted via Breast Milk in Preterm Infants with a Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay. Pediatrics (in press).

Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Kato Y, Ohshiro M, Tauchi N, Watanabe K. Nutritional State and Growth and Functional Maturation of the Brain in Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics (in press).

Hayakawa M, Kato Y, Takahashi R, Tauchi N. A Case of Citrullinemia Diagnosed by DNA Analysis: Included prenatal genetic diagnosis from amniocyte of next pregnancy. Pediatrics International (in press).

Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Watanabe K, Ohshiro M, Kato Y, Takahashi R, Tauchi N. Background electroencephalographic (EEG) activities of very premature infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity. Arch Dis Child Fetal & Neonatal Ed, 2001;84:F163-F167.

Ohshiro M, Mimura S, Hayakawa M, Watanabe K. Plasma and erythrocyte levels of trace elements and related antioxidant enzyme activities in low-birthweight infants during the early postnatal period. Acta Paediatr 2001;90:1283-7

Hayakawa M, Oshiro M, Mimura S, et al.
Twin-to-Twin Transfusion Syndrome with
Hydrops: A Retrospective Analysis of Ten
Cases. Am J Perinatol, 1999;16;263-267.

Hayakawa M, Mimura S, Sasaki J, Watanabe K.
Neuropathological changes in the cerebrum of
IUGR rats induced by synthetic thromboxane
A2. Early Hum Dev, 1999;55;125-136.

Sasaki J, Fukami E, Mimura S, Hayakawa M,
Kitoh J, Watanabe K. Abnormal cerebral
neuronal migration in a rat model of
intrauterine growth retardation induced by
synthetic thromboxane A2. Early Hum Dev,
1999;58;91-99.

早川昌弘、中島圭子、大城 誠、河邊太加志、藤
本陽子、水野淑子、中尾吉邦、長江秀利、岡田純
一、杉浦潤一、木戸真二、森島恒雄. Polymerase
Chain Reaction 法にてサイトメガロウイルス胎
内感染を羊水診断した 1 例. 日児誌、1992 ; 96 ;
2349-2353.

2.学会発表

早川昌弘. サイトメガロウイルスの母乳排泄と早
産児の経母乳感染について. 第 9 回ヘルペス感染
症フォーラム「ヘルペスウイルスの無症候性排
泄」. 2002 年 8 月 小樽.

早川昌弘、加藤有一、大城 誠、田内宣生、藤
巻英彦. アシクロビルを用いた NICU 内の水痘
発症予防対策. 第 38 回新生児学会総会ワークシ
ョップ「NICU における感染予防とサーベイラン
ス」. 2002 年 7 月 神戸.

図1 CMV 抗体保有率、母乳中 CMV DNA 陽性率、児への感染率のまとめ

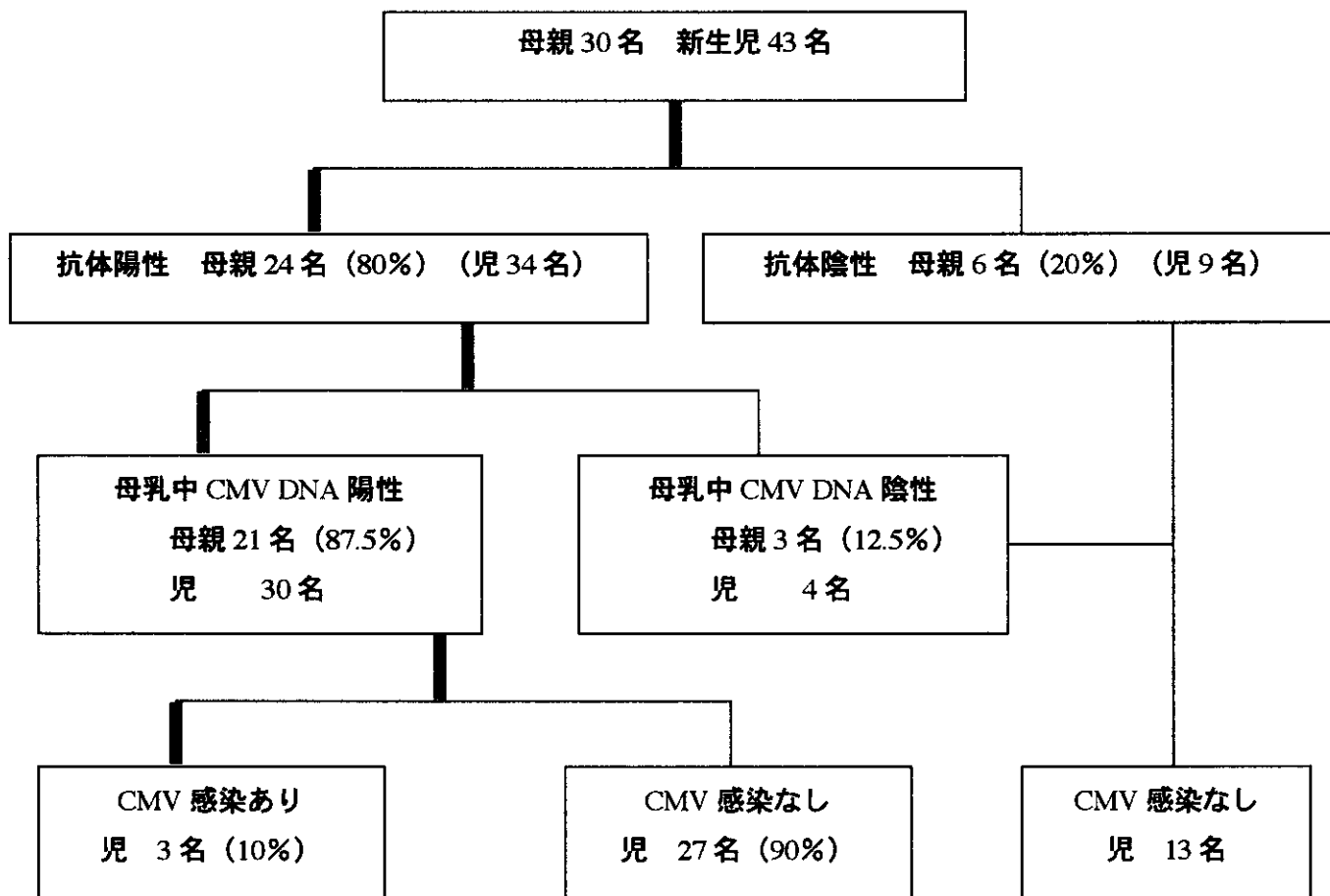


図2 CMV DNA コピー数の推移

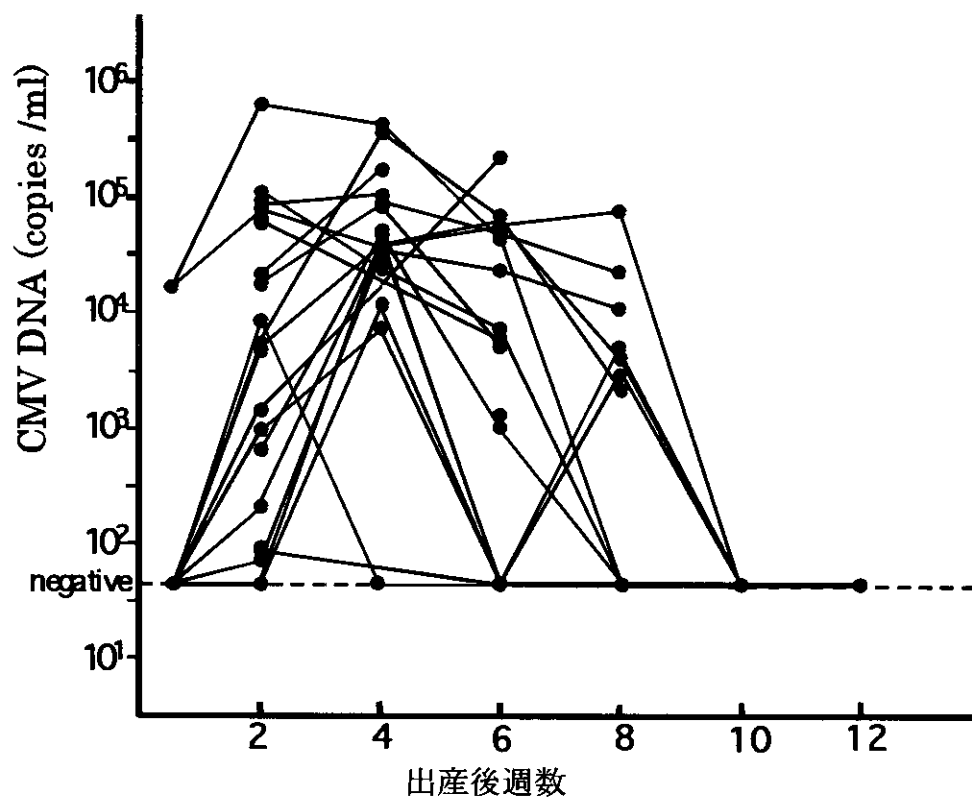


表1 感染した3症例のプロフィール

症例	出生体重 (g)	在胎期間 (週/日)	分娩方法	輸血歴	臨床症状	CMV DNA 陽性時期			抗体 (退院時)
						母乳	血清	尿	
1	1254	27/2	TVD	なし	なし	生後2週	4週	6週	IgM (+) IgG (+)
2	1314	31/1	CS	なし	なし	生後2週	-	8週	IgM (+) IgG (+)
3	975	27/5	CS	あり	なし	生後2週	-	12週	IgM (+) IgG (+)

新生児ヘルペスの HSV 型別予後および再発頻度に関する研究

分担研究者 森島恒雄 名古屋大学医学部保健学科 教授

研究協力 木村 宏 名古屋大学医学部小児科 講師

研究要旨 単純ヘルペスウイルス（HSV）の母子感染は、新生児ヘルペスとして知られている。本症は、年間 50～100 例の発症があり、無治療では約 80%が死亡する最も重篤なウイルスによる母子感染症である。我々が以前行った全国調査では、欧米と異なり、約 2/3 が HSV1 型であり、2 型は比較的稀であった。しかし、近年、HSV2 型の新生児ヘルペスの報告症例が増加している。本研究では HSV1 型および 2 型の新生児ヘルペスの臨床像の差異および定量的 PCR 法を用いたウイルスの動態、型別再発の頻度などについて検討を行った。その結果、（1）新生児ヘルペス 2 型においては髄液中のウイルス量が多く、また、神経病原性も強い傾向が認められた。（2）同じく 2 型においては 1 型に比べて有意に再発（皮膚における再発および脳炎の再発）の頻度が高く、また神経学的予後も悪かった。抗ウイルス剤による治療が不十分な場合、再発が生じやすい可能性も示唆された。近年のウイルス学的研究成果から、初感染時のウイルスの増殖が活発なほど、潜伏感染の成立・維持・再活性化（再発）が起きやすいとされており、以上の結果から本症において、急性期の十分な抗ウイルス剤による治療が重要であり、特に 2 型については再発の有無を長期間追跡する必要があると思われた。

A.研究目的

新生児ヘルペスは、重篤なウイルスの母子感染であることが知られている。近年、HSV2型による本症の報告例が増加し、特に再発を繰り返し、重い神経後遺症を残すことが示唆されている。

本研究は、HSV感染が証明された症例において、型別臨床像の差異、ウイルス量を含めたHSVの動態、再発の症状と頻度について解析をし、治療や再発の予防に役立てることを目的とした。

B.研究方法

HSV 型別診断が可能であった新生児ヘルペス症例：全身型 12 例、中枢神経型 11 例、表在型例の計 11 例、ウイルス型別では 1 型 22 例、2 型

12 例の計 34 例について、アンケートによる臨床像の解析、定量的 PCR 法によるウイルス量のモニタリング（血液中、髄液中など）、治療に対する反応、予後、再発の頻度とその要因について解析を行った。

C.研究結果

全身型の血液中には、他の臨床型に比べて多くの HSV DNA が認められた。一方、中枢神経型では髄液中に有意に多くの DNA 量が認められた。予後との関連からは、血液中に多くの DNA 量が認められた例ほど致命率が高かった。

興味深いことに、HSV2 型ほど中枢神経系の予後が悪く、また 1 型に比較して髄液中のウイルス

量も多かった。以上の結果は、新生児ヘルペスにおいてウイルス型別の HSVDNA 量を測定することにより、診療上の多くの情報が得られることが示された(表1)。

同様に、再発の頻度についても検討を加えた。32例の新生児ヘルペス生存例について、解析を加えた。全例抗ウイルス剤が投与されていた。32例中13例(41%)が最初の抗ウイルス剤治療終了後、4日~63日後に水疱または脳炎の再発をみた。ウイルス学的な検討を加え、2型の新生児ヘルペスの方が1型に比較し、有意に再発を起こしやすいことが判明した。また、初期の抗ウイルス剤による治療が不十分な例では再発が起きやすい可能性が示唆された(表2)。

D. 考察

単純ヘルペスウイルス(以下 HSV)の母子感染は、しばしば児に重篤な予後をもたらす、無治療での致命率は80%に達する。今まで1980年代および1990年代に2回にわたり、母子感染の全国調査がなされ、疾患の現状などの知識が広まり、また診断法・治療法が普及することにより、新たな局面を迎えている。

わが国における新生児ヘルペスの HSV 型比は2:1と HSV-1 が多く、HSV-2 が優位である欧米と全く異なっている。1978~1987年の10年間で新生児ヘルペスは約3倍に増加した。しかし、1987年の発症率が出生約17000人に1人であるのに対して1993年では約20000人に1人と、最近では増加に歯止めがかかった。しかし、HSV-1の抗体保有率は急激に低下しており、このまま推移すれば、HSV-2の浸淫度が増加する可能性がある。

新生児ヘルペスは臨床像の違いにより①全身型、②中枢神経型、③表在型に分類される。全身型は HSV が全身の諸臓器に感染し、無治療では約80

~90%が多臓器不全で死亡する。出生後、数日して活気がなく、哺乳力が低下し、発熱がみられ、全身状態の悪化が急速に進み、肝機能の低下や播種性血管内血液凝固症候群(DIC)を併発して死の転機をとることが多い。中枢神経型はウイルスが中枢神経系に感染し、脳炎を発症するいわゆる新生児のヘルペス脳炎で、血行性に脳に侵入すると考えられる。表在型は皮膚・眼・口腔などに局在し、比較的軽症である。

1. 新生児ヘルペスの再発

私どもは、定量的 PCR 法などを用い、これまでに行った新生児ヘルペスの臨床的およびウイルス学的解析から予後および再発に関連する因子について考察したところ、再発に関連する因子として以下の次のような結果を得た。すなわち、追跡した37症例中、生存例は32例で、そのうち4例(13%)が中枢神経系再発を、9例(28%)が皮膚局所再発をきたした。前者はアシクロビル(ACV)治療終了後4日~9週に、後者は5日~8週に発症した。再発例のうち3例に重度後遺症がみられ、非再発例に比し有意に重症であった。表2に新生児ヘルペスの再発の有無による臨床像の比較を示す。出生体重、発症日、臨床型別およびウイルス量に再発群と非再発群で差はなかったが、ウイルス型別では HSV-2 で有意に再発が多いことが示された。再発に関わる因子について多変量解析を行ったところ、HSV-2 で再発しやすいことが確認された。また、ACVの投与期間については、投与日数が短いほうが再発しやすい傾向が示された。これは、単純ヘルペス脳炎(HSV-1)の再発の要因ともよく似ている。再発例では神経学的後遺症が有意に多く、再発に関わる因子として HSV-2 感染が重要と考えられた。

近年、HSVの潜伏感染の成立、維持、活性化のメカニズムが少しずつ明らかになっており、ウ

ウイルスの初感染時のウイルス量の抑制が再発の減少に関連することが明らかになっている。すなわち、私どもの結果と合わせて、新生児ヘルペスでは初感染の時、局所の増殖が激しいほど多くのウイルスゲノムが潜伏し、また、容易に再発を生じやすいと考えられる。以上の結果から、新生児ヘルペスの治療は、病初期、十分量の抗ウイルス剤によるウイルス量の減少が必須であると思われた。

E. 結論

新生児ヘルペスは、無治療では 80% が死亡する重篤な母子感染症であり、毎年 50 例～100 例が発症する。予後が良いとされる表在型でも、しばしば中枢神経型や全身型に進展することがある。

今年度の研究の中で、ウイルスの型により予後や再発の頻度が大きく異なること、また体内における HSV DNA 量を測定することにより、病態や治療効果のモニタリングの判断に有用であることが明らかになった。今後、症例を増やし、更に検討を続けたい。

F. 健康危機情報

今回の研究からは、特に緊急に報告を必要とする健康危機情報は含まれていないと考えられた。

G. 研究発表

1. Quantitation of Viral Load in Neonatal Herpes Simplex Virus Infection and Comparison Between Type 1 and Type 2.
Kimura H, Ito Y, Futamura M, Ando Y, Yabuta Y, Hoshino Y, Nishiyama Y, Morishima T.
Journal of Medical Virology 67:349-353(2002)

2. Relapse of Neonatal Herpes Simplex Virus Infection.

Kimura H, Ito Y, Futamura M, Ando Y, Hara S, Sobajima H, Nishiyama Y, Morishima T.
Arch Dis Child 2003. in press

H. 知的所有権の取得状況
特になし