

#### D. 考察

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症は、胎生期にすでにその症状は発症しており、生後の治療的介入によっても症状の進行を抑えたり改善させたりすることは、一般的には非常に困難とされてきた。近年、抗ウイルス薬（ガンシクロビルやバルガンシクロビルなど）の投与により、先天性サイトメガロウイルス感染症の症状の一つである聴力障害に関しては、その症状の進行を抑えたり、改善させる効果を認めたとする報告が多くなってきている。

今回経験した症例では、胎児期よりすでに脳内に石灰化を認め、すでにその病状は確立しており、生後の治療は、効果は乏しいものと予想された。しかしながら、眼底所見で明らかとなった網膜脈絡膜炎に関しては、生後もまだ active な炎症所見を示しており、抗ウイルス薬の治療で改善を得られる可能性があり、今回の抗ウイルス薬の治療開始に至った。その結果、ガンシクロビルによる治療は、効果的であり、かつ、他の症状である聴力障害の併発に関しても、その病態をあわせて改善することができた。

次に、治療期間に関しては、聴力障害に関しては、ガンシクロビル6週間の静注投与により、改善しており、6週間の治療のみで十分であった可能性もある。一方、網膜脈絡膜炎に関しては、6週間のガンシクロビルの治療のみでは中止後再燃が起こっており、さらに長期間の治療継続が必要であった。12週間のガンシクロビルの静注治療を継続したが、そこで一端沈静化は得ることができた。しかしながら、12週間の時点では、CMV コピー数の推移などを見ると、まだ十分な低

下に至っておらず、治療の中止により網膜脈絡膜炎の再燃を再度きたす可能性も高く、抗ウイルス薬の投与継続が必要と判断し、これまでに報告のある最大6ヶ月に及ぶ長期間の抗ウイルス薬治療を選択することとした。

その際に、臨床現場の実際に於いては、静注治療のための入院継続などによる患児のQOLの低下に対して、外来治療をも含めた配慮が必要となり、経口抗ウイルス薬であるバルガンシクロビルの投与を選択することとした。

バルガンシクロビルに関してはその投与方法もまだ確立しておらず、有効性や安全性に関するエビデンスは十分とは言えない状況であり、かつ、本邦での保険適応という点でもまだ、問題のある治療法である。従って、院内での薬剤部、幹部との討議を経て院内でのコンセンサスを得た上で、使用を決定した。今後、本薬について本邦でも十分な検討を行い、適応申請をも含めた対応が必要と思われる。

バルガンシクロビル経口投与に於ける血中濃度についても測定を行い、ガンシクロビル静注投与における血中濃度と遜色ないことを確認できた。

また、6ヶ月の抗ウイルス薬（ガンシクロビルとバルガンシクロビル）の長期投与を行ったが、患児には、重篤な有害事象の出現は認めず、比較的 safely に使用することができた。

神経学的な症状に関しては、痙攣発作がその後も併発してきており、抗ウイルス薬の治療がどれほど効果を示せたかについては疑問の残るところであり、今後の検討が必要と思われる。

## E. 結論

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の患児に抗ウイルス薬（ガンシクロビルとバルガンシクロビル）の治療をトータル6ヶ月の長期間にわたり継続することで、網膜脈絡膜炎の沈静化と聴力障害の改善を認め、CMV コピー数の沈静化を得ることができた。

また、抗ウイルス薬の長期間投与によっても重篤な有害事象の併発はなかった。

さらに、バルガンシクロビルの経口投与は良好な血中濃度を保つことができ、早期からバルガンシクロビルを導入することで、入院期間の短縮、児のQOLの改善が期待できると思われた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特になし

## I. 研究協力者

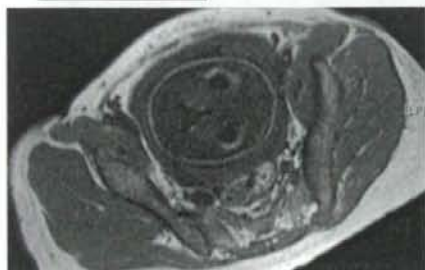
国立成育医療センター 周産期診療部  
新生児科：塚本 桂子、和田 友香

国立成育医療センター 総合診療部：  
庄司 健介

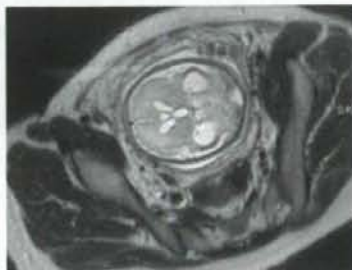
(図1)

## 胎児 MRI

胎児MRI 33w4d



T1WI



T2WI

側脳室の拡大  
脳室周囲にT1WIで高信号、T2WIで  
低信号の領域あり(石灰化を示唆)

(表1)

## 母体検査

血液検査

B型肝炎: HBsAg: (-)  
C型肝炎: HCVAb: (-)  
梅毒: TP(-) RPR(-)  
HIV: HIV-AbAg: (-)  
TOX: IgM 0.1 IgG 3以下  
風疹: IgM 0.56(-) IgG 13.7(-)  
CMV: IgM 0.32(-) IgG 44.0(+)  
HSV: IgM 2.0(-) IgG 0.39(-)  
VZV: IgM 0.25(-) IgG 5.9(+)  
麻疹(NT): 4未満  
ムンプス: IgG 5.3(+)

膣分泌物検査

クラミジアPCR: (-)  
GBS: (-)

羊水検査

G-band: 正常核型  
FISH: 正常

(表2)

## 出生時一般検査所見

WBC 7230	T-bil 5.69	CPK 110
RBC 488	U-bil 0.12	NH3 78
Hb 18.0	GOT 70	CRP 0.2以下
Ht 53.2	GPT 14	IgM 23
Plt 3.6	LDH 1296	
	TP 6.0	
	BUN 9.2	
	Cre 0.57	

(表3)

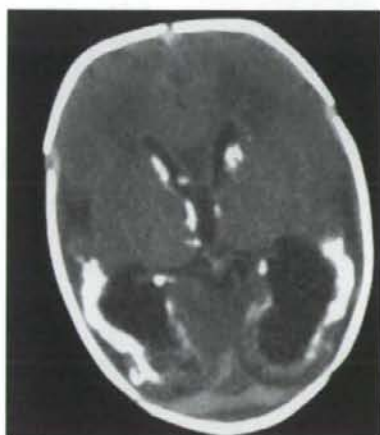
## 血清学的検査

TOX: IgM(-) IgG 3以下	CMV C7-HRP: (-)
梅毒: TP(-) RPR(-)	血清ウイルス分離:
風疹: IgM(-) IgG 8.0(+)	ヘルペスウイルス属
CMV: IgM(-) IgG 33.5	CMV PCR:
HSV: IgM(-) IgG 2.0(-)	血球 $1.4 \times 10^4$
VZV: IgM(-) IgG 3.9(+)	血清 $2.1 \times 10^5$
	尿 $5.3 \times 10^8$

→ 先天性CMV感染症と診断

(図2)

## 画像検査: 頭部CT



- ・ 両側側脳室周囲、延髄背側に著明な石灰化あり
- ・ 側脳室三角部を中心に拡大し colpocephaly様の脳室拡大
- ・ 拡大した脳室周囲の白室の萎縮
- ・ 脳溝が目立たず、滑脳症の所見

2008/6/2(日齢4)

(表4)

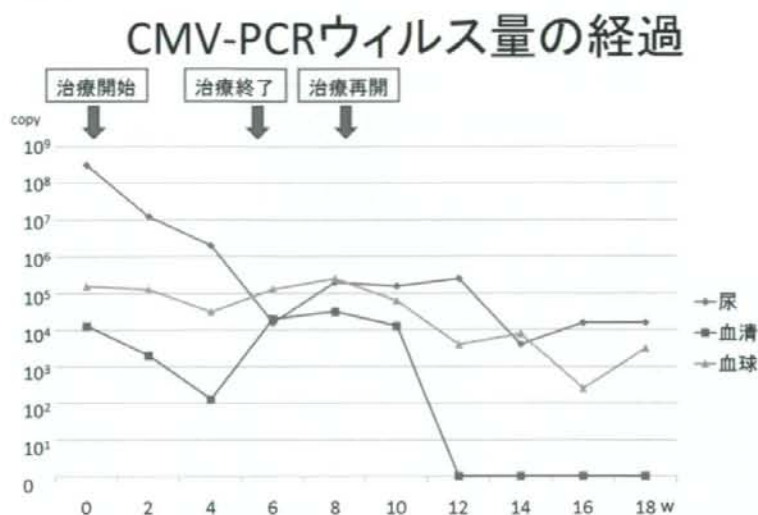
## CMV-PCRウイルス量の経過

	治療前	2w	4w	6w	8w
尿	$5.3 \times 10^8$	$1.3 \times 10^7$	$3.3 \times 10^5$	$2.1 \times 10^4$	$2.8 \times 10^5$
血清	$1.4 \times 10^4$	$2.7 \times 10^3$	$1.1 \times 10^2$	$2.8 \times 10^4$	$5.2 \times 10^4$
血球	$2.1 \times 10^5$	$1.2 \times 10^5$	$4.5 \times 10^4$	$1.4 \times 10^5$	$4.1 \times 10^5$

	10w	12w	14w	16w	18w
尿	$1.5 \times 10^5$	$4.1 \times 10^5$	$5.8 \times 10^3$	$1.6 \times 10^4$	$2.0 \times 10^4$
血清	$1.2 \times 10^4$	-	-	-	-
血球	$7.6 \times 10^4$	$6.4 \times 10^3$	$9.3 \times 10^3$	$3.5 \times 10^2$	$4.6 \times 10^3$

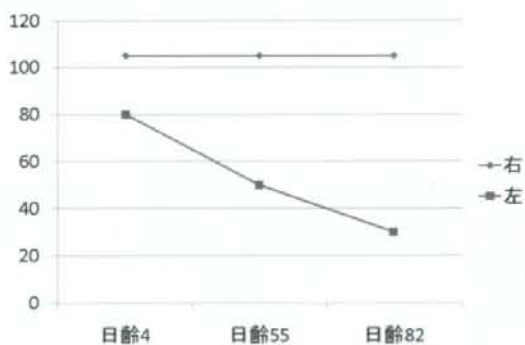
(図3)



(図4)

### 聴力検査 (ABR) の推移

	日齢4	日齢55(6w治療後)	日齢82(治療再開17日目)
右	105dB	105dB	105dB
左	80dB	50dB	30dB



## 福島県におけるサイトメガロウイルス (CMV) スクリーニング体制構築と 先天性感染児の臨床像解析に関する研究

研究分担者 佐藤 章 福島県立医科大学産婦人科  
研究協力者 浅野 仁覚 福島県立医科大学産婦人科

### 【研究要旨】

福島県内で分娩を取り扱っている基幹病院で出生した児について、家族の同意を得た上で採尿を行ないサイトメガロウイルス (CMV) スクリーニングを施行した。スクリーニングは濾紙片にて採尿を行い、リアルタイム PCR 法を用いることでサイトメガロウイルス DNA の検出を行なった。この方法により、実際には症候性感染児よりも多いと言われている無症候性感染児の検出を可能にし、今まで原因不明とされていた難聴や精神運動発達遅滞の発症の予測や早期医療介入によりその障害を克服することが可能となり得ると考えられる。

### A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス感染症は、妊婦がサイトメガロウイルスに感染することで胎内感染をおこして小頭症、水頭症、胎児発育不全、肝脾腫、皮下出血（血小板減少）などの異常をきたす疾患である。サイトメガロウイルス抗体保有率も、年々低下傾向を示しており、以前は95%以上見られた抗体保有率も現在70～80%程度となり、今後ますます胎内感染が問題になる疾患の1つである。診断は、生後3週間以内に新生児にサイトメガロウイルスが感染していることを証明すれば確定する。妊娠中より胎児超音波スクリーニングで何らかの所見があり、出生後の検査（採血・採尿・頭部CTなど）より比較的容易に診断可能である。しかし、実際には無症候性感染児の方が多く、生後2年くらい経ってから症状が現れてから外来で見つけられることも多いため先天性感染と後天性感染との区別がつかず確定診断が困難であることと、分娩時の重症な低酸素血症で生じる精神運動発達

遅滞などとの鑑別も困難であった。

そこで、我々は福島県内で分娩を取り扱う病院4ヶ所（福島県立医科大学附属病院、社会保険二本松病院、国立病院機構福島病院、いわき市立総合警城共立病院）において出生した児全員に生後1週間以内に尿中サイトメガロウイルス DNA スクリーニングを行い、無症候性も含めた先天性サイトメガロ感染症の実態調査を行ない、感染児については定期的に診察を行うことで疾患早期発見に努め、対症的に治療を行い、障害を可能な限り小さくすることができる。さらに、産科医療においては原因不明の精神運動発達遅滞や難聴などの神経学的障害が、分娩時の合併症によるものとサイトメガロウイルス感染による先天性疾患が原因であることを判別することで早期治療・療育が可能になる。

以上のことから、本研究は先天性サイトメガロウイルス感染症を出生後の簡便な尿検査を行うことで福島県内の実態把握を効率的に行い、治療も含めてフォロ

一していくことで有効な検査方法であることを証明し、将来的には全国規模で行ない、先天性サイトメガロウイルス感染を早期発見し早期治療を行うことで、その障害を可能な限り小さくすることが大きな目的である。

## B. 研究方法

### 1. 検体の収集

福島県内で分娩を取り扱う病院4ヶ所（福島県立医科大学附属病院、社会保険二本松病院、国立病院機構福島病院、いわき市立総合磐城共立病院）において出生した児のうち両親の同意が得られた児について紙おむつ中に特殊濾紙（2×5cm大）を挟み込み、新生児の尿を濾紙にしみ込ませることで採取する。十分に乾燥させて、専用パックに検体を乾燥剤（シリカゲル）と共にに入れて密封し、国立感染研究所に送付する。濾紙には、認識番号が割り振られており、施設ごとに振り分けて担当医のみが特定できる認識番号により匿名化されたものを用いる。

### 2. 検査、及び解析

検査は、3mm 径に打ち抜かれた濾紙片を直接用いたリアルタイムPCR法で行う。初回調査で陽性結果になったものについては、濾紙片からDNAを溶出して陽性結果を確認する（国立感染研究所）。

### 3. 結果報告

結果は、福島県立医科大学で集計され、その後、各施設の担当責任者（産婦人科部長）へ送付し、それぞれの担当医より説明を行う。陽性児であった場合は、判明した時点で担当医（産科）が外来にて結果を両親に報告し、小児科紹介を含めスケジュールを説明する。陰性児であった場合は1ヶ月検診の外来受診の際に両

親に結果報告する。

### 4. 検査後のフォローアップについて

感染の再確認のため、生後3週間以内に陽性と考えられる児の採血・採尿を行いウイルスの直接分離や抗体検査（CMV-IgG・CMV-IgM）を施行する。さらに、母体の感染（抗体）の有無を調べる為の採血（妊娠中の感染であることの確認）や兄弟・姉妹（同胞）がいる場合は、感染経路を調べる為の採尿（水平感染から垂直感染の有無の調査）を行う。また、当院小児科や各協力施設の小児科で定期的（6ヶ月毎）に発達の検査や採血・採尿を行う。難聴については、当院耳鼻咽喉科や各協力施設の耳鼻咽喉科で定期的（6ヶ月毎）に聴力検査を行い、難聴が起こってくる場合は早期から適切な機能訓練、療育を行う。

### （倫理面への配慮）

以上の研究方法は、全て両親や家族の同意を得た上で行なうものであり、検査結果については、すべて認識番号で取り扱い各施設のカルテ番号（ID）や氏名では取り扱わない（秘匿性を確保）。また、全て福島県立医科大学倫理委員会で承認（受付番号719）されたものである。

## C. 研究結果

- ① 福島県立医科大学附属病院  
検体数：120例中、陽性2例
  - ② 国立福島病院  
検体数：144例中、陽性0例
  - ③ いわき市総合磐城共立病院  
検体数：3例中、陽性0例
  - ④ 社会保険二本松病院  
検体数：141例中、陽性1例
- ①～④の合計：408例中、陽性3例（0.7%）



であった。

各陽性例の詳細を紹介する。

Lot No: 20026

初期より近医（開業医）にて妊婦検診を受けていたが、平成〇年8月X日（妊娠32週0日）に小頭症を疑われ当科紹介となった。大横径 60.4mm（妊娠25週相当）、頭周囲長 248mm（-3.0SD）、母体血中 CMV-IgG（+）、CMV-IgM（-）であった。10月Y日（在胎37週6日）選択的帝王切開（骨盤位）にて出生。2338g アブガースコア 4点→7点。臍帯動脈血 pH 7.309。頭周囲長 29.5cm（-2.5SD）。超音波検査にて、側脳室の拡大が認められたが石灰化は認めなかった。CMV スクリーニング検査にて CMV 陽性が判明し、直接採取尿からも CMV が分離され先天性サイトメガロ感染症の診断となった。同胞（姉）からは、サイトメガロウイルスは検出されなかった。児の聴覚検査は正常パターンを示しており、現在当院小児科にて経過観察中だが、明らかな異常所見は認めていない。

Lot No: 20040

初期より当科にて妊婦検診を受けていたが、特に異常は指摘されていない。母体合併症として SLE がありプレドニゾン 4 mg/day 内服中であった。平成〇年10月X日（在胎37週0日）自然分娩にて出生。2304g アブガースコア 9点→9点。臍帯動脈血 pH 7.369。頭周囲長 30.5cm（-1.6SD）。CMV スクリーニング検査にて CMV 陽性が判明し、直接採取尿からも CMV が分離され先天性サイトメガロ感染症の診断となった。同胞（姉と兄）からは、サイトメガロウイルスは検出されなかった。

児の聴覚検査は正常パターンを示しており、現在当院小児科にて経過観察中だが、明らかな異常所見は認めていない。

Lot No: 20270

初期より Z 病院にて妊婦検診を受けていたが、特に異常は指摘されていなかった。平成〇年11月X日（在胎38週5日）に自然分娩にて出生。2590g アブガースコア 8点→9点。胎便吸引症候群にて同院で抗生剤（ピクシリン S）点滴されたが、経過良好で通常通り退院した。CMV スクリーニング検査にて CMV 陽性が判明し、直接採取尿からも CMV が分離され先天性サイトメガロ感染症の診断となった。同胞（姉）からは、サイトメガロウイルスは検出されなかった。

#### D. 考察

先天性サイトメガロウイルス感染症は、ウイルス感染した胎児のうち 5~10% が小頭症、水頭症、胎児発育不全、肝脾腫、皮下出血（血小板減少）を発症するが、その多くは無症候性であり、生後2年以内に精神発達障害や運動障害、感音声難聴を発症することが分かっている。また、産科的には胎内感染児の約 40% に non-reassuring fetus status pattern を示したという報告 (Kaneko M, et al. Am J Obstet&Gynecol, 191; 1257; 2004) もあることから、分娩時の asphyxia との鑑別が重要と言われていた。しかし、サイトメガロウイルスは、極めて広く存在するウイルスであり母乳や同胞との共同生活で抗体保有率は1年で飛躍的に上昇する。従って、生後数年たつての発症では、先天性感染の診断は困難であった。特に、無症候性感染児は、出生直後に何らかの

症状を示すことがなく新生児聴覚スクリーニングも正常パターンを示すことがほとんどであり診断自体が困難であった。無症候性児の場合、多くが後方視的に診断され、臍帯片よりサイトメガロウイルス DNA を検出する方法が取られているが、診断はつくものの、サイトメガロウイルスによる運動・神経障害、難聴、精神発達障害は、拡大してしまっている状態であることが殆どであった。

そこで、出生児全員にスクリーニングを行なうことで、症候性児だけでなく無症候性児も検出し定期的にフォローアップすることで精神・運動発達障害や難聴の発症を早期に捉えて対処することで、サイトメガロウイルスによる障害を可能な限り小さくすることが可能であることが予想される。

今回、我々は、研究結果で示したように6ヵ月間で408例中3例(0.7%)の陽性児を検出した。わが国では、全妊娠の0.4%前後に胎内感染がみられると言われているが、症候性は1例のみで他の2例は無症候性であった。症候性のみの検出であれば、以前より言われていた疫学調査に近い(1/408:0.24%)数字であるが、これに無症候性児の検出が加わることで、感染率はさらに上昇する可能性が示唆された。また、いままで原因不明の運動・精神発達障害の新たな可能性としてサイトメガロウイルスの可能性が示唆された。現段階(3ヶ月~6ヶ月のフォローアップ)では、3例とも発育・発達の遅れや聴覚検査では異常を認めていないが今後注意が必要であると考えられる。

## E. 結論

全出生児の採尿によるサイトメガロウ

イルス スクリーニングでサイトメガロウイルス感染児を十分検出することができた。この方法により、先天性サイトメガロウイルス感染症の真の感染率を知ることができ、小児科・耳鼻咽喉科とタイアップすることで、様々な神経学的症状の発症する時期の同定・メカニズムなどを効率的に明らかにしていくことが可能であると考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的財産の出願・登録状況

なし

## 妊婦 CMV IgM スクリーニングと IgG avidity 測定による 初感染妊婦同定の試みに関する研究

研究分担者 山田 秀人 北海道大学大学院医学研究科  
(生殖・発達医学講座 産科・生殖医学分野)  
研究協力者 蜂松 俊夫 愛泉会日南病院 疾患制御研究所  
古田 伊都子 北海道大学医学研究科

### 【研究要旨】

妊婦 CMV IgM スクリーニングを行い、IgG avidity 測定を組み合わせることによって、妊娠中の CMV 初感染例の同定を試みた。また、CMV 初感染例において、母体の尿、血液、子宮頸管の CMV DNA の存在を PCR 法で検討し血清学的検査との関連を調べた。CMV 初感染母体から出生した児に対して種々の CMV 検査を行った。これらの解析により、妊婦 CMV IgM スクリーニングが母体初感染の同定と胎内感染児の発見に有用か否かを検討することを目的とした。

結果、CMV IgM 陽性ないしグレーゾーン妊婦は全妊婦の 4% 存在するが、そのうち 36% が本当の初感染であり、64% は偽陽性や persistent IgM であることが判明した。初感染母体における尿ないし頸管の CMV DNA 陽性率 64.3% は、慢性感染母体における陽性率 20% に比べ、有意 ( $p < 0.01$ ) に高率であった。初感染と同定された妊婦からの CCMVI 発症はなかった。今後、CCMVI を発症する初感染妊婦をより効率的に同定することが可能な妊婦 CMV スクリーニング法の確立が望まれる。

### A. 研究目的

母子感染症、特に TORCH 症候群の中で、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は最も高頻度な胎内感染症であり、かつ乳幼児に神経学的な後障害を残す疾患として極めて重要である。CMV 抗体陰性の妊婦のうち、妊娠中に 1~4% が初感染を起こし、うち 33~40% が胎児感染にいたる。胎児感染例の 10~15% が症候性に、85~90% が無症候性で出生する。症候性の先天性 CMV 感染 (CCMVI) のうち 90% が、無症候性 CCMVI では 10~15% が精神遅滞、運動障害、難聴などの後障害 (続発症) を発症する。症候性の症状としては、頻度順に低出生体重、肝脾腫・肝機能異常、小頭症・水頭症・脳内石灰化、紫斑・血小板減少、貧血・黄疸、網膜症・白内障などが上げられる。

われわれは、妊婦 CMV IgM スクリーニングを行い、IgG avidity 測定を組み合わせることによって、妊娠中の CMV 初感染例の同定を試みた。また、CMV 初感染例において、母体の尿、血液、子宮頸管の CMV DNA の存在を PCR 法で検討し血清学的検査との関連を調べた。CMV 初感染母体から出生した児に対して種々の CMV 検査を行った。

これらの解析により、妊婦 CMV IgM スクリーニングが母体初感染の同定と胎内感染児の発見に有用か否かを検討することを目的とした。

### B. 研究方法

倫理委員会の承認を得て、妊娠 18~20 週に同意が得られた妊婦に対して血清 CMV IgM を測定した。IgM 陽性ないしグレーゾーンの症例では、再度、同意を得て

血清 CMV IgG avidity を測定し、avidity 低値 (35%未満) を初感染と規定した。同時に母体尿、血液、子宮頸管の CMV real-time PCR を実施した。

希望がある場合、羊水穿刺による CMV 胎内感染の出生前診断を real-time PCR で行った。

初感染母体から出生した児に対して、羊水、臍帯血、尿の CMV real-time PCR、および臍帯血 CMV IgM 測定を実施した。

統計解析には、 $\chi^2$  検定および回帰分析を用いた。

### C. 研究結果

1014 人の妊婦が CMV IgM スクリーニングを受けた。このうち、30 人 (3.0%) が IgM 陽性で、10 人 (1.0%) がグレーゾーンであった。この 40 人のうち、39 人が同意して IgG avidity 測定と real-time PCR 検査を受けた。その結果、14 人 (1.4% 14/1014 人全体; 35.9% 14/39 人 IgM 陽性とグレーゾーン; 43.3% 13/30 人 IgM 陽性) が avidity 低値 (35%未満)、すなわち初感染と判断された。つまり、全妊婦の 1.4% が CMV 初感染を起こしているものの、CMV IgM 陽性ないしグレーゾーン妊婦の 64% は偽陽性や persistent IgM であると考えられた。

IgG avidity を測定した 39 人において、IgG avidity と IgG 値の間に正の相関 ( $p < 0.0001$ ,  $R = 0.72$ ) が、IgG avidity と IgM 値の間に負の相関 ( $p < 0.001$ ,  $R = 0.54$ ) が認められた。

初感染と判断された 14 人のうち、母体の尿ないし子宮頸管のいずれかで real-time PCR で陽性を示したのは 9 人 (64.3%) であった。うち 1 人は血液でも陽性であった。一方、avidity 値 35% 以上により慢性感染と判断された 25 人のうち、母体の尿ないし子宮頸管のいずれかで real-time PCR で陽性を示したのは 5 人 (20%) であり、血液の陽性者はいなかった。初感染母体における尿ないし頸管の CMV DNA 陽性率 64.3% は、慢性感染

母体における陽性率 20% に比べ、有意 ( $p < 0.01$ ) に高率であった。

Real-time PCR による CMV DNA コピー数は、初感染妊婦中尿陽性 3 人では 110 ~ 5000/検体、頸管陽性 9 人では 280 ~ 320000/検体、血液陽性 1 人では  $21/10^6$  WBC であった。慢性感染妊婦中尿陽性 2 人では 110 ~ 7400/検体、頸管陽性 4 人では 370 ~ 1200/検体であった。

初感染と判断された 14 人のうち、9 人が同意し妊娠 23 ~ 28 週に羊水穿刺による羊水ウイルス培養および CMV real-time PCR を行ったが、9 人とも陰性であった。

初感染と判断された 14 人は正産期に至り、新生児尿、臍帯血の CMV real-time PCR、および臍帯血 CMV IgM は 14 人とも陰性で、先天性 CMV 感染症 (CCMVI) 児はいなかった。

### D. 考察

CCMVI によって、日本では 1000 人を超える後障害を発症する児が出生していると推定されている。日本における妊婦の CMV 抗体保有率は、1990 年頃には 90% 台であったが、札幌市で 97 年に 80%、現在は約 70% (20 歳代では 60% 台) と低下してきた。したがって、日本において今後さらに、妊娠中の初感染による CCMVI 児の出生数が増加することが危惧される。しかしながら、有用な妊婦スクリーニング方法と医療介入方法・指針はいまだ確立されていないのが現状である。

今回われわれは、妊婦スクリーニングとして、CMV IgM と IgG avidity 測定による初感染妊婦の同定と CCMVI 児の検出を試みた。その結果、CMV IgM 陽性ないしグレーゾーン妊婦は全妊婦の 4% 存在するが、そのうち 36% が本当の初感染であり、64% は偽陽性や persistent IgM であることが判明した。したがって、スクリーニングとして初感染妊婦を効率よく同定するためには、IgG avidity 検査を併用する必要があることが確認された。

また、初感染母体における尿や頸管の

CMV DNA 陽性率が、慢性感染母体における陽性率に比べて高率であったことから、初感染より時間経過が短い時期の方が、慢性感染期より尿や頸管の CMV 陽性率が高くなることが示唆された。

本研究において、初感染と判断された 14 人の出生児には CCMVI は見つからなかった。初感染母体から CCMVI 児を発見するには、対象症例数が十分でなかった可能性がある。さらに、本研究の妊婦スクリーニング方法には、妊娠初期感染があっても妊娠 18-20 週時にはすでに母体 IgM が陰性化している可能性や、妊娠中期以降の母体初感染は同定することができないなどの技術的問題点がある。また、原理的に慢性感染母体からの CCMVI 児を発見することはできない。

妊娠中の初感染母体をもれなく同定するためには、妊婦スクリーニングでの CMV IgM、IgG 測定は時期をずらして複数回（例えば、妊娠 12 週と 34 週に測定など）必要であると考えられる。加えて、慢性感染母体からの CCMVI 児をもれなく発見するためには、新生児全例の CMV スクリーニングが必要といえる。

## E. 結論

妊婦 CMV IgM スクリーニングと IgG avidity 測定による初感染妊婦の同定の効率を調べた。結果、CMV IgM 陽性ないしグレーゾーン妊婦は全妊婦の 4% 存在するが、そのうち 36% が本当の初感染であり、64% は偽陽性や persistent IgM であることが判明した。しかし、初感染と同定された妊婦からの CCMVI 発症はなかった。CCMVI を発症する初感染妊婦をより効率的に同定することが可能な妊婦 CMV スクリーニング法の確立が望まれる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nishikawa A, Yamada H, Yamamoto T, Mizue Y, Akashi Y, Hayashi T, Niheit, Nishiwaki M, Nishihira J. A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiple-nested PCR in the amniotic fluid. J Obstet Gynaecol Res (in press)

2) 山田秀人 (2008) TORCH 症候群 18. 産科感染症の管理と治療 D. 産科疾患の診断・治療・管理 (研修コーナー) 日産婦誌 60(6) : N132-136.

3) 山田秀人、免疫グロブリン胎児医療研究会 (2008) 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. 日産婦誌 60(9) : N288-295.

4) 山田秀人、免疫グロブリン胎児医療研究会 (2008) 先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法. 産婦人科治療 97(5) : 485-493.

5) 山田秀人、北海道トキソプラズマ研究会、免疫グロブリン胎児医療研究会 (2008) 胎児医療の現状と将来—母子感染治療と予防における新たな試み、周産期診療プラクティス、産婦人科治療第 96 巻増刊号、松浦三男編、永井書店、大阪、23-30.

### 2. 学会発表

1) 山田秀人、免疫グロブリン胎児医療研究会 (2008) 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 (クリニカルカンファレン

ス)、4月12-15日、横浜

- 2) 山田秀人、出口圭三、南真志穂、涌井之雄、峰松俊夫、水上尚典 (2008) 免疫グロブリンによる CCMVI 予防研究の結果. 第4回免疫グロブリン胎児医療研究会、4月14日、横浜

- 3) 山田秀人 (2008) 先天性ウイルス・トキソプラズマ感染症に対する新たな出生前医療. 第30回和歌山周産期医学研究会 (特別講演)、9月6日、和歌山

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 成育医療センターにおける CMV 母子感染対策の研究に関する研究

研究分担者 久保 隆彦 国立成育医療センター周産期診療部産科  
研究協力者 大石 由利子 国立成育医療センター周産期診療部

### 【研究要旨】

新生児難聴に占めるサイトメガロウイルス母子感染の頻度が予想以上に高率であることが判明し、その対策が望まれている。また、これまで初感染のみがリスク群と思われていたが、型の異なるサイトメガロウイルス感染（再感染）でも児に異常を起こすことも判明し、臨床現場は混乱している。妊娠初期にサイトメガロウイルス抗体保有の有無を確認するか否かについてもこれまで否定的であったが、国立成育医療センターで3年6ヶ月間に分娩した妊婦4306名のうち、1386人（32.2%）がCMV抗体陰性、80人（1.8%）が±であり、34%の妊婦がCMV初感染のハイリスク群であった。抗体陰性群での新生児感染の頻度、抗体陽性群での新生児感染の頻度を検討し、今後のCMV母子感染予防策を提言する必要がある。

### A. 研究目的

サイトメガロウイルス（以下CMVと略す）はヒトヘルペスウイルス科ベータヘルペス亜科に属するウイルスでICTV名ではHHV-5と呼ばれる。ヘルペスウイルスの特徴として潜伏持続感染するが宿主である人には通常は重篤な症状を起こすことは少なく、新生児、術後患者あるいはHIVなどの免疫能低下状態では心筋炎、脳炎、肝炎、肺炎などの重篤な症候を呈することもある。初感染では発疹を伴う感冒様症状のこともあるが、無症状の不顕性感染のことも多い。

これまで周産期で問題となると理解されていたのは妊婦が初感染した胎児に少数ではあるが小頭症、水頭症、脳内石灰化などの中枢神経障害、胎児水腫、FGR、肝脾腫、血小板減少などの重篤な症状を誘起することであったが、最近出生時には無症候性であっても生後数年で聴力障害を起こすことが指摘され注目されている。米国では先天性疾患の中で胎児CMV感染症が風疹、二分脊椎、ダウン症などのこれまで話題となった疾患以上に経済

的負担を起こす疾患としてすでに認識され、ワクチン開発を含めその対策が検討されている。

しかし、重篤な先天感染の知識はあっても不顕性感染で難聴となる知識を有する産科医、小児科医は日本ではまだ少ない。そこで、当センターにおける妊婦のCMV抗体保有率を検討し、今後のCMV母子感染予防策を立案することを目的とした。

### B. 研究方法

2004年9月から2008年3月までに国立成育医療センターで分娩した妊婦でCMV抗体の検査目的を説明し同意の得られた4306人について、妊娠初期に採血した血清でEIA法によりCMV-IgG抗体を測定した。カットオフインデックス：2未満を陰性、2-4未満を±、4以上を陽性とした。

### C. 研究結果

CMV-IgG抗体の保有率は、陽性：2840人（66.0%）、±：80人（1.8%）、陰性：

1386人(32.2%)であった。

このことから、母子感染する可能性のある妊婦が34%存在することが明らかとなった。

#### D. 考察

胎内CMV感染症を疑う所見としては、母体では原因不明の発熱、発疹、肝機能障害、胎児では子宮内胎児死亡、羊水量の異常、FGR(fetal growth restriction)、脳室拡大、小頭症、胎児水腫、肝脾腫大、腹水、腸管高輝度エコー像が挙げられる。新生児CMV感染の顕性感染症状として頻度の高いものには、点状出血あるいは紫斑、血小板減少、light for dates、肝脾腫などがある。

しかし、注目すべきなのは多くが胎内、新生児時期には無症状で生後数年後に聴力障害で気づかれる例が大多数なことである。新生児難聴の2-5割とも言われている。

さらに、日本では以前にはほとんどの妊婦がCMV抗体を有していたため先天性CMV感染は極めて少なかったが、妊娠可能年齢層の抗体未保有者が欧米並みに増加しつつあり、今回の検討でも約3割強が抗体を保有しておらず、今後の先天性CMV感染の児への影響が大いに危惧される。

妊娠初期検査としてCMV-IgG抗体を実施し、先天性CMVを産する可能性のある妊婦を抽出するか否かについては議論がある。なぜなら、たとえ陰性で可能性群と判明したとしても他のウイルスのようにワクチンによる事前の予防が不可能なこと(米国でCMVワクチンは開発中であるがまだ臨床使用の目処がたっていない)、胎児感染した症例への有効な治療法が確立されていないため妊娠中の対処ができないこと、抗体保有していてもCMV株が異なったウイルスの再感染でも胎児・新生児に異常を起し得ることなどがその根拠となっている。

しかし、我々は20年以上前より現在までCMV抗体を妊娠初期に全例スクリーニ

ングしてきた。これはCMV未感染の母親より出生した未熟児低出生体重児への輸血が原因で児はCMV感染し、DICとなり新生児死亡となった症例を経験したからである。当時、CMV感染については我が国では全く注意が払われていなかったが、すでに米国では輸血のためのCMV検査は常識で、CMV陽性者から陽性者へ、陰性者から陰性者への輸血ルールも確立していた。新生児のCMV移行抗体の有無を事前に知ること、周産期に輸血されることの多い母児をCMVから護るためにCMV妊娠初期スクリーニングを開始したのである。

また、抗体未保有妊婦への以下の適切な指導で妊娠中のCMV感染予防がある程度可能なことが判明した。

- \* 夫精子中のCMVからの感染を予防するために妊娠中の性交時にはコンドームを使用すること、
- \* 飛沫感染を予防するためには子供の多い場所を避けるあるいはマスクを常用すること、
- \* 母親がCMV陽性妊婦から出生した新生児尿中に大量のCMVが存在するため他人の赤ちゃんの尿・オムツを扱う際には使い捨て手袋あるいは処置後の十分な手洗い励行すること、
- \* 輸血の際にCMV陰性血液の使用を要求すること、
- \* 上にお子さんがある時にはその子から感染する可能性があるため、手洗い・風邪などに留意すること、

したがって、先天性CMV感染症予防の観点からも妊娠初期のスクリーニング検査はある程度有用と考えている。

但し、胎児感染のための羊水検査実施には未だ賛否両論ある。これは21週までは胎児感染があっても羊水検査では偽陰性となる可能性あること、CMV感染が判明したときに胎内での有効な治療法無いこと、母体腹壁を穿刺する際に感染母体血が羊水腔に流入し羊水検査に伴う垂直感染の可能性あるためである。しかし、トライアルではあるが、免疫グロブリン



による胎児 CMV 感染の治療が奏功している研究的治療が国内外から報告されており、これらの治療法が確立されたならば、今後は羊水検査も確定診断のチョイスとなる可能性がある。

CMV の診断としては不顕性感染が多いことから、妊婦では臨床症状から推定することは困難で、血清学的検査が主流となる。感染の既往の有無は IgG 抗体の存在で判明するが長期間持続陽性となる可能性がある IgM 抗体で最近の感染（初感染）と断定することは困難であるので、最近はトキソプラズマ、風疹などで臨床応用されている IgG 抗体 Avidity を測定して感染児期の予測を行うことも試みられている。これは一般に感染初期の IgG 抗体が抗原との結合力が弱く、時間経過とともに結合力が強くなる性質を利用したものである。ある程度 CMV 感染を疑っていて、尿あるいは病理学組織が採取可能であれば細胞内特異的核内封入体で診断可能である。ウイルス分離、ウイルス抗原なども確定診断となるが、検体の鮮度が重要で、胎児感染では陽性になりにくい偽陰性などの欠点がある。検体の種類を問わず検査可能な CMV-DNA の PCR 法は微量で迅速なために近年普及しつつある。母子感染した新生児尿の PCR 法は簡便で今後普及していく可能性がある。

最近の知見として、株の異なる CMV の感染による母子感染の成立がほうこくされており、この検証が必要である。

分担研究者の私見ではあるが周産期における CMV への対応として以下の方法が考えられる。一般臨床への普及にはまだ時間を要する。

＊妊娠初期に CMV-IgG 抗体の測定：妊娠初感染リスクのある抗体未保有妊婦を抽出

＊抗体陰性妊婦へ前述の CMV 感染予防を指導

＊抗体未保有妊婦には妊娠後期に CMV-IgG, IgM 抗体を検査

＊出生した児尿 CMV-PCR 検査で妊娠中の感染の有無を診断

＊周産期初感染児を専門の耳鼻科で長期の聴覚フォローアップし、もし発見した場合には早期治療を開始する

## E. 結論

CMV 感染症のワクチンは米国で現在開発中ではあるが臨床応用にはまだ 10 年以上が必要であろうと専門家は指摘する。また、CMV 感染症の胎児に及ぼす影響については一般妊婦だけではなく産科医、小児科医さえ十分な知識を所有していない。そのため、妊娠初期検査で CMV 感染症のハイリスク群の抽出をすることすらされていない周産期専門の産科医が多いのが現状である。

したがって、妊娠初期、中期での CMV 株の異なる抗体の保有と新生児感染との関係を明らかにする必要がある。成育医療センターではすでに倫理委員会の承認を得て、平成 21 年 2 月より、妊婦の同意の基に妊娠初期、中期に CMV 抗体検査、新生児尿 PCR 検査の研究を開始した。

検討項目としては、初期院生妊婦の中期陽転率、中期陽転群のリスク因子の検討、初期院生群と要請群での新生児尿 PCR 要請率の比較、初期・中期陽性群の CMV 抗体の種類と割合、さらには新生児感染率である。次年度この詳細について報告する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

論文発表

- 1) 久保隆彦、サイトメガロウイルス、産科と婦人科、75: 1596-1599, 2008

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 非症候性 CMV 先天性感染による遅発性難聴の診断に関する研究

研究分担者 泰地 秀信 国立成育医療センター 耳鼻咽喉科

### 【研究要旨】

非症候性の先天性難聴あるいは進行性・遅発性難聴の 12 例に同意を得て保存臍帯の検査を行った。うち 2 例（17%）が CMV 陽性であった。いずれも両側重度難聴で、一例の経過は不明であるが、一例は進行性難聴であった。先天性の症候性 CMV 感染症に GCV を 6 週間投与し、一侧の聴力の著明な改善をみた。進行性・遅発性難聴を生じる可能性がある場合につき、6 ヶ月、1 歳、2 歳、3 歳、5～6 歳に聴覚フォローアップを行うプログラムを作成し実施した。

### A. 研究目的

近年わが国では妊婦の CMV 抗体保有率が大きく低下していることが報告され、妊娠中の初感染による先天性 CMV 感染症の増加が懸念されている。およその数として、出生数 100 万人とすれば、先天性 CMV 感染 4,000 人で、うち症候性 CMV 400 人、遅発性 CMV 400 人となる。すると先天性 CMV 感染に伴う難聴は年間 150 名以上が見込まれることになる。本研究班では全新生児を対象とした先天性 CMV 感染スクリーニング体制の構築をめざしているが、今回は非症候性の CMV 感染児での難聴の特徴および先天性感音難聴における先天性 CMV 感染の割合を検討するために、難聴児において乾燥臍帯を用いたサイトメガロウイルス検出を行う。また難聴に対するガンシクロピルの効果を検討する。

### B. 研究方法

1. 国立成育医療センター耳鼻咽喉科を受診した非症候性の先天性感音難聴および進行性感音難聴の児で、保護者から CMV 抗体検査と保存臍帯供与の同意が得

られた児を対象とした。

2. 保存臍帯を供与してもらい、連結可能匿名化として、検体を国立感染症研究所へ郵送した。

3. 保存臍帯から 5mm 四方を採取し、それから DNA を精製した。

4. この DNA を鋳型として PCR を行い、CMV DNA を検出した。

5. 得られた CMV の遺伝子型を決定し、先天性感染の有無を検討した。

6. 陽性者では引き続き精神運動発達の検査や CT・MRI などの脳画像解析を行った。

7. 先天性 CMV 感染に対する治療的介入として、ガンシクロピル(GCV)の難聴に対する有効性が報告されている。症候性の先天性 CMV 感染症で早期に GCV の投与を行った例につき、聴力の変化を調べた。

8. 進行性・遅発性難聴に対する聴覚管理プログラムを作成した。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）、臨床研究に関する倫

理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）を遵守した。行政機関個人情報保護法（平成17年4月1日）に従い、個人情報の取り扱いについては十分な注意をもって行った。また実施に当たっては施設の倫理委員会の承認および対象者よりインフォームドコンセントを文書で得て実施した。

### C. 研究結果

1. 検査の同意が得られた非症候性の先天性難聴あるいは進行性・遅発性難聴の12例に臍帯の検査を行った。うち2例（17%）がCMV陽性であった。1例（症例1）は初診時から両側難聴があり、その後難聴が進行した。1例（症例2）は初診が1歳8ヵ月で、そのときASSRで両側110dB以上と重度難聴が認められた。症例2は当院来院まで聴力検査は受けていないため、難聴の発症時期は不明である。

症例1は新生児期にABRを行い、閾値が両側80dBnHLとのことで、紹介にて月齢3ヵ月に当院を受診した。月齢4ヵ月にASSR検査を行い、閾値は右60~80dBHL、左80~115dBHLであった（図1）。そこで補聴器のfittingを行い、聴能訓練を開始した。図2に月齢6ヵ月でのCOR検査の結果を示すが、補聴器装着時のCOR閾値は70~80dBHLとなっている。その後、COR閾値に変化はないようであったが、1歳6ヵ月になっても十分な補聴効果がみられないため（図3、補聴器装着時のCOR閾値は60~70dBHL）、ASSRを再検した。すると図4に示すように両耳ともすべての周波数でスケールアウトとなり、進行性難聴と考えられた。そこで同意を得て保存臍帯のPCRを行ったと

ころ、CMVのコピー数は $3.8E+03 (=3800)$ コピー/ug 細胞DNAと陽性で、先天性CMV感染症による進行性難聴と診断された。

2. 先天性の症候性CMV感染症で生下時より難聴がみられた例（症例3）にガンシクロビル(GCV)の投与を行ったので、その難聴に対する効果をみた。症例3は胎児期に小頭、脳室拡大・石灰化など指摘され、先天性CMV感染症が疑われていた。38週5日、体重2270gで出生。低出生体重、肝脾腫、血小板数低下、皮膚点状出血、小頭症、脳室拡大がみられた。尿、血清のPCRでCMVが検出され、先天性CMV感染症と診断された。活動性の網脈絡膜炎があり、また尿・血清のコピー数が多く活動性の病態が示唆されたため、日齢8よりGCV投与を開始し、 $6\text{mg}/\text{kg} \times 2$ を6週間投与した。GCV投与により、尿・血清のCMVコピー数は大きく減り、ABRは左側については日齢6で閾値80dBnHLであったものが（図5）、徐々に左の閾値は改善し日齢81には30dBnHLと正常化した（図6）。DPOAE検査でも左の反応は正常となった。右については、ABRは105dBnHL無反応で、こちらは改善しなかった。

3. 進行性・遅発性難聴を生じる可能性のある基礎疾患がある場合について定期的に聴力の評価を行うプログラムを作成し、関連各科と協調して6ヵ月、1歳、2歳、3歳、5~6歳に聴覚フォローアップを行うこととした。

### D. 考察

サイトメガロウイルス(CMV)はヘルペスウイルスの一種であり、先天性難聴の原因として知られている。先天性CMV感染による難聴は半数以上が出生時無症候

で、難聴の発症が生後6ヶ月以降のため、現行の新生児聴覚検査では半数以上が検出できない。また先天性CMV感染に伴う難聴は高度難聴の20%程度と頻度が高く、生後4ヵ月までは抗ウイルス薬（ガンシクロビル）が難聴に対して有効である。そのため全新生児を対象とした先天性CMV感染スクリーニングの意義は大きい。

難聴の早期発見と早期介入は、生後6ヵ月までに療育を開始した難聴児の言語力はほぼ正常（3歳で健聴児の90%）となるというYoshinaga-Itanoらの報告から重要性が明らかになっている。またこれには学習が有効に成立するためには特定の発達時期（臨界期）が存在するという関係している。言語認知発達の研究から、児は生後6ヵ月位までに母国語の特徴を学習し、生後10ヵ月以降には母国語に限って弁別を行うようになることが示されている。つまり不要な音声は無視されるよう行動が調節される。

非症候性の先天性感音難聴および進行性感音難聴の児についての保存臍帯では、12例中2例（17%）がCMV陽性であった。CMV陽性のうち一例は明らかな進行性難聴であり、また2例とも両側重度難聴で人工内耳の適応と考えられた。乳幼児の聴力を確定することは必ずしも容易ではなく、ABRで新生児・乳児期に高度難聴と考えられても後に正常化してくる症例がある。先天性CMV感染の検査は難聴診断を確実なものにするためにも有用である。

また、先天性CMV感染に対する治療的としてガンシクロビル（GCV）6mg/kg×26週間投与による難聴の改善が期待できるものとされている。今回の我々の症例でも、一側については最初ABR閾値が80

dBnHLであったものが30dBnHLと正常化した。先天性CMV感染の早期発見はこのような治療につながるという意味でも有意義である。ただし治療終了後のウイルス学的リバウンドは必発とされ、長期にみた治療の有効性は明らかになっていないので、今回の症例も引き続き経過をみていく必要がある。

進行性・遅発性難聴における聴覚管理として、新生児遷延性肺高血圧症（PPHN）、先天性横隔膜ヘルニア、HFO・NO吸入療法・ECMO（対外膜型人工肺）使用者、先天性サイトメガロウイルス感染、耳毒性薬物（アミノグリコシドなど）の使用では、乳幼児期（特に1～2歳）に難聴が発症し進行することがあるので、定期的に聴覚フォローアップを行うプログラムを作成し、実行している。本法で進行性・遅発性難聴を見いだすことにより、早期療育が行えるようになっている。

## E. 結論

1. 非症候性の先天性難聴あるいは進行性・遅発性難聴の12例に同意を得て保存臍帯の検査を行った。うち2例（17%）がCMV陽性であった。いずれも両側重度難聴で、一例の経過は不明であるが、一例は進行性難聴であった。先天性難聴児における乾燥臍帯を用いたCMV検出は有意義であった。

2. 先天性の症候性CMV感染症にGCV 6mg/kg×2を6週間投与し、一側の聴力の著明な改善をみた。GCVの早期投与が難聴に有効なことが確認された。

3. 進行性・遅発性難聴を生じる可能性のある場合、6ヵ月、1歳、2歳、3歳、5～6歳に聴覚フォローアップを行うプログラムを作成し、臨床的な成果を得た。