

図 1. 非典型的先天性 CMV 感染症難聴+群 (1 か月女児) の MRI 所見.  
a. 小脳に脳回形成異常はない. b, c, d. 大脳皮質は、皮質厚の増大、皮髄境界の不明瞭化をともなう脳回の形態の不整化があり多小脳回 (polymicrogyria) を呈する. 白質の信号異常は明確ではない.

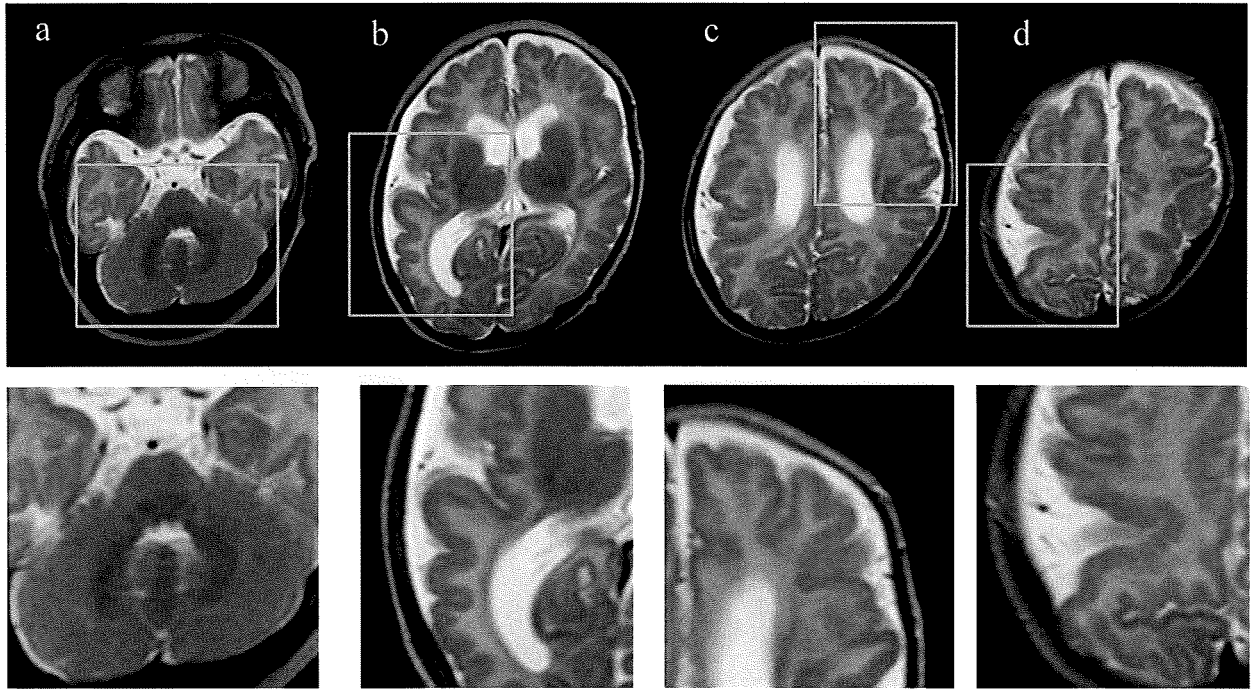


図 2. 非典型的先天性 CMV 感染症難聴一群における MRI 所見. Case 1 では大脳半球皮質下白質に異常な T2 延長領域が認められる. しかしその分布は散在性である. Case 2 はより広汎な白質の異常 T2 延長を示す.

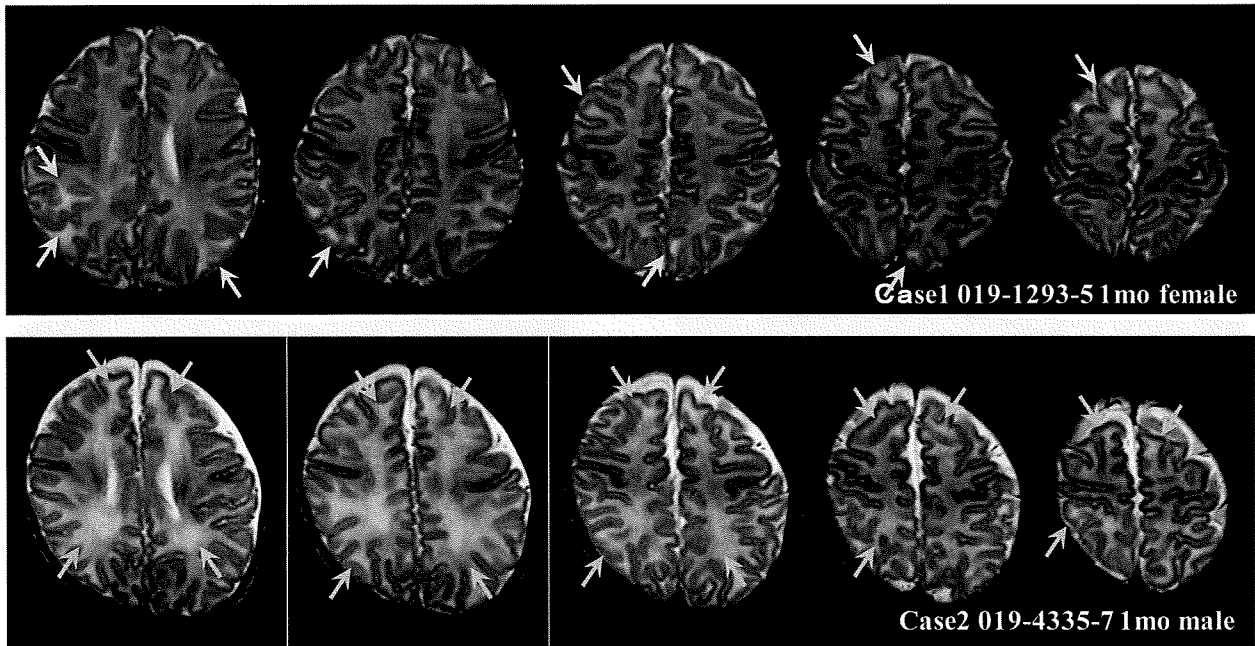


図 3. 典型的先天性 CMV 感染症の脳 MRI. 脳溝低形成、多小脳回、脳室拡大、脳皮質白質萎縮を呈する.

T1強調



T2強調



図 4. 未治療先天性 CMV 感染症（生後 4-8 週齢）における尿ウイルス量.  
幾何平均  $\bar{X} \div$  標準偏差 (SD).

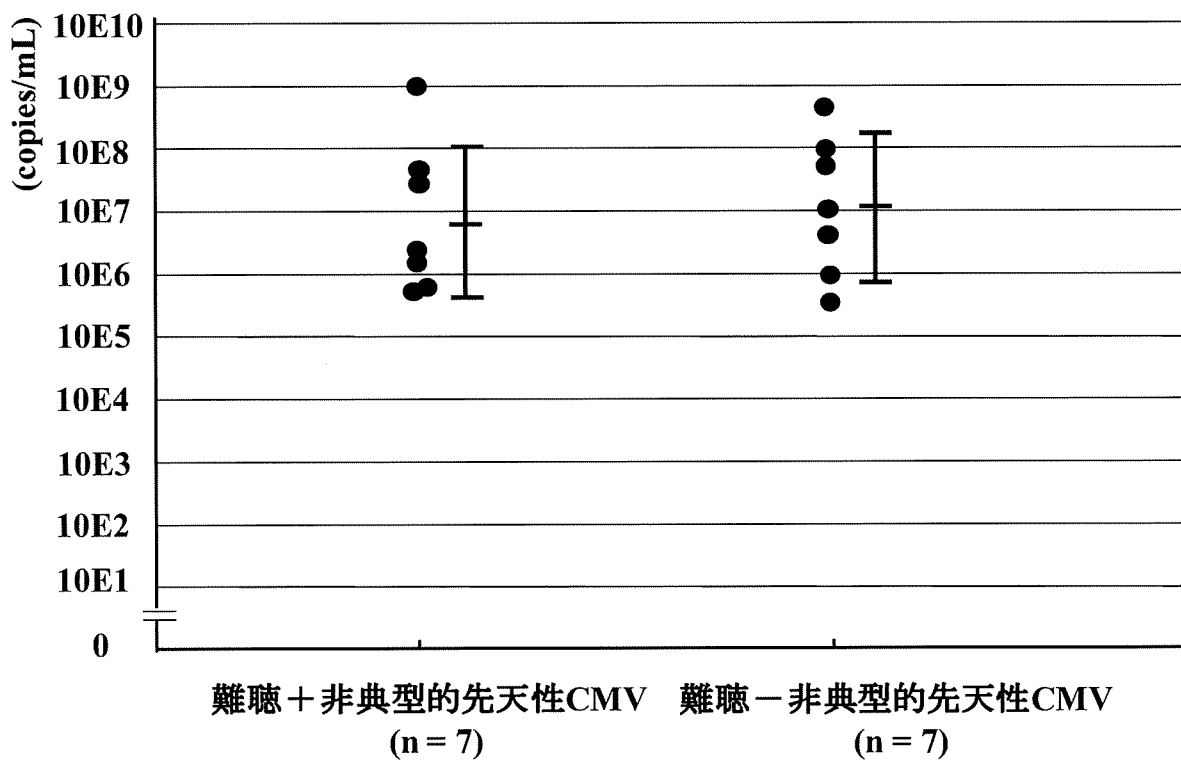


図 5. 未治療先天性 CMV 感染症（生後 4-8 週齢）における PBMC ウイルス量. 幾何平均  $\bar{X}$  / 標準偏差 (SD).

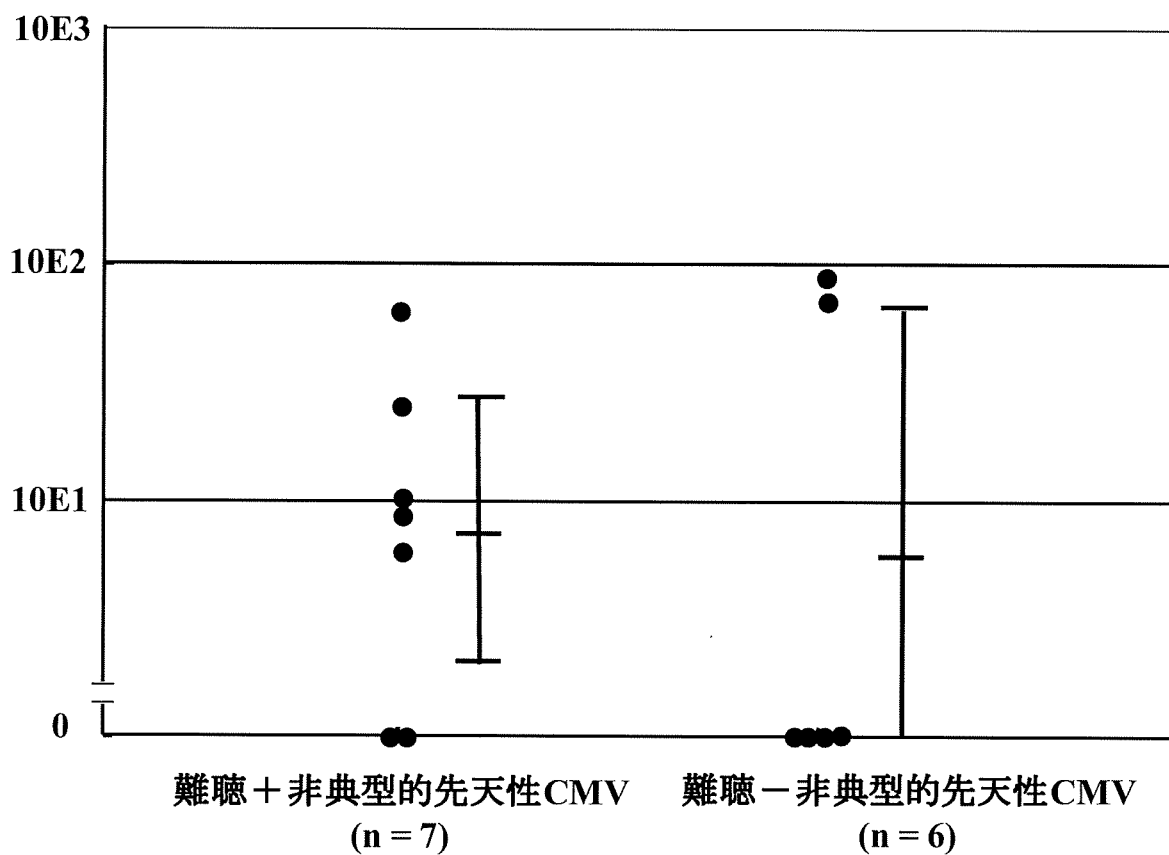
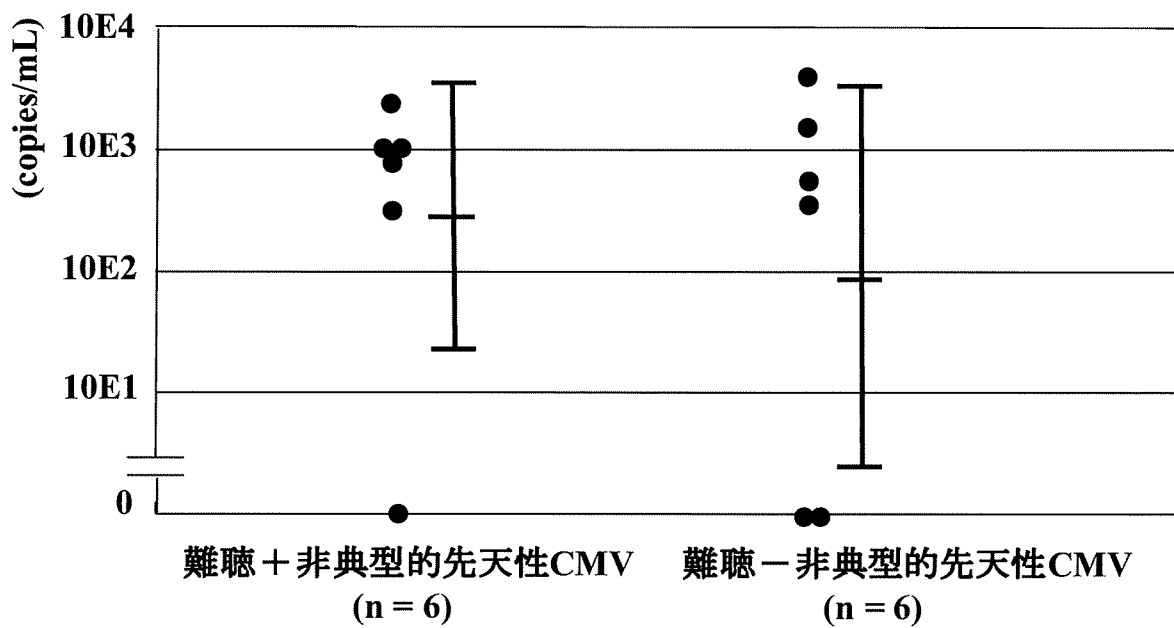


図 6. 未治療先天性 CMV 感染症 (生後 4-8 週齢) における血漿ウイルス量.  
幾何平均  $\bar{x} \div$  標準偏差 (SD).



## 高度医療センターにおける CMV スクリーニング体制構築と 先天性 CMV 感染児の臨床像解析

研究分担者 伊藤 裕司 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科 医長

### 【研究要旨】

無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児のスクリーニングを新生児早期の尿中サイトメガロウイルス DNA を PCR 法により検出することにより施行した。2009 年 2 月より 2010 年 1 月末までに国立成育医療センターで出生したリスクのない新生児 1102 例に対して実施した。

尿中 CMV 陽性症例は 1102 例中 3 例 (0.27% [95% C.I.: ~0.58%]) であり、他の施設との差はないようであった。

母親は、42, 34, 39 歳で、妊娠中の CMV (IgG) は、それぞれ、陰性(中期)、陽性(中期)、陽性(中期)であった。3 例中 2 例は、不妊治療による妊娠であった。

3 例とも正期産児で、出生体重は 2500g 以上であった。3 例中 2 例は、患児の上に兄弟をもつ症例であった。3 例中 2 例は、児の抗 CMV 抗体 (IgM) は ± で、1 例は - であった。出生時の臨床所見は、1 例のみ心室性期外収縮を認めたが、他の 2 例は特に症状は認めなかった。その後のフォローアップでも、現段階では 3 例とも、神経症状、眼底所見、聴力に関しては、異常を認めていない。

また、当センターでの 1 年間の先天性サイトメガロウイルス感染症のスクリーニング受検率は、83.2% であった。

無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児を、生後早期にスクリーニングにて発見することは、これらの患児の聴覚予後についての把握と早期介入が可能となり、先天性サイトメガロウイルス感染による先天性聴覚障害の児の予後を改善することが期待されている。国立成育医療センターでは、2009 年 2 月より新生児尿中 CMV スクリーニングを開始した。2009 年 2 月から 2010 年 1 月までに当センターで施行したスクリーニングの施行実態とその結果について、検討した。

### A. 研究目的

国立成育医療センターにおける新生児早期における尿中サイトメガロウイルス検査 (DNA-PCR) の実施に於ける施行効率について検討する。

また、無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の発生頻度を検討し、これら無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児のその後の臨床経過について検討する。

## B. 研究方法

臨床試験のプロトコールに関しては、当センターの倫理委員会の承認を得て施行した。

当センターで出生し、リスクのない新生児室で管理可能であった新生児症例を対象とした。ただし、出生前に胎児異常が診断されていた症例や生後、新生児異常のために、NICU への入院が必要となった症例は除外した。

これらの対象症例全例を登録し、ご両親に対して、出生時に新生児科医師により全例説明し、文書によるインフォームドコンセントを得た。

尿の採取は、オムツの中に濾紙を挿入して行い、生後 0～1 日に、助産師あるいは、母親によって施行した。従って、母乳哺乳がほとんど確立していない時期の尿を採取する場合はほとんどであった。採取した濾紙尿検体を、風乾し、匿名化の番号付けを行って、保管した。承諾書の取得確認ができた検体のみを、1-2 週間分ずつまとめて、国立感染症研究所へ郵送し、尿中サイトメガロウイルス DNA 検出(PCR 法)を施行した。

結果に関しては、1 ヶ月健診の時に、親に対して文書で報告した。

2009 年 2 月から 2010 年 1 月 31 日までに施行したスクリーニングの実施状況、および、その結果に関して、検討した。

## C. 研究結果

### [スクリーニング施行効率について]

2009 年 2 月 1 日から 2010 年 1 月 31 日までの登録症例数は、1324 症例で、濾紙尿検体が採取できた症例は 1272 症例

(登録症例の 96.1%) であった。うち、59 症例(採取症例の 4.6%)は、採取検体が不十分な可能性があるため、複数回の検体採取を行っていた。検体が未採取のまま退院してしまった症例は 52 例(登録症例の 3.9%) であった。

承諾書取得が確認できた症例が 1198 例(登録症例の 90.5%)であり、最終的に、承諾書取得の確認の後に国立感染症研究所へ提出できた症例は、1102 例(登録症例の 83.2%)で、測定検体数は 1147 検体(採取検体の 85.7%)であった。

同一症例から複数の検体が提出された症例は、40 例(測定症例の 3.6%)で、2 回の検体提出症例が 36 症例、3 回提出例が 3 例、4 回提出例が 1 例であった。

### [無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の頻度について]

2010 年 1 月末までに、1102 例に対して尿中サイトメガロウイルス感染症スクリーニングを施行した。

尿中 CMV 陽性症例は 1102 例中 3 例であり、発生頻度は、0.27% [95% C.I.: ~ 0.58%]であり、他の施設との差はないようであった。

### [尿中 CMV(DNA-PCR)陽性児 3 症例の臨床経過について]

#### <家族歴>

3 例中 2 例は、患児の上に兄弟をもつ症例であった。

3 例中 2 例は、DD 双胎の片方の児であった。両組とも、採尿による再検査にても、片方の児のみが陽性であった。



#### <母胎および胎児期の経過>

母親は、42, 34, 39 歳で、妊娠中の CMV(IgG)は、それぞれ、陰性(中期)、陽性(中期)、陽性(中期)であった。

また、3 例中 2 例は、不妊治療による妊娠であった。

胎児期の経過は、3 症例とも特に異常は認めていなかった。

#### <出生時、および生後の経過>

尿中 CMV(PCR)陽性の 3 例の在胎週数、出生体重は、38, 37, 37 週、2862, 2520, 2724g で低体重は認めなかった。

出生時の臨床所見は、1 例のみ心室性期外収縮を認めたが、他の 2 例は特に症状を認めなかった。

心室性期外収縮は、日齢の経過とともに軽快し、その後のフォローアップでも、悪化は認めていない。

新生児期は、特に異常を認めず、通常の入院期間で退院している。新生児期の入院中に施行した OAE は、3 例とも、両側耳の聴力は正常であった。

#### <出生後の血液生化学・血清学的所見>

3 例中 2 例は、児の抗 CMV 抗体(IgM)は±で、1 例は-であった。

#### <退院後の経過>

その後の外来フォローアップにおいても、現段階では 3 例とも、神経所見、眼底所見、聴力に関しては、異常を認めていない。

#### <画像検査>

現段階で、頭部 CT が 1 例のみに施行できているが、特に石灰化や脳室拡大などの異常所見は認められなかった。

#### <当センターでの新生児聴覚スクリーニング検査の状況>

当センターでは、新生児全症例に対して OAE と auto-ABR による聴覚スクリーニング検査を施行しているが、尿中 CMV 検査開始後の約 1 年では先天性聴覚障害の児は発生していない。

#### D. 考察

約 1000 例の新生児に対しての尿中 MCV スクリーニングを実施したが、濾紙尿検体の採取率は、96.1%であり、承諾書の受領の確認ができた率が 90.5%であった。さらに、検体の提出は、濾紙尿検体が採取できてかつ、承諾書の受領確認ができたものとして、最終的に検体を提出できた症例は、登録症例の 83.2%であった。これは、スクリーニングとして今後施行していくには、やや低い数字に留まったが、厳密なインフォームドコンセントの取得と確実な濾紙尿検体の採取（取り直しを行うなど）を満足できるレベルで行った結果である。インフォームドコンセントの説明に関しては、全分娩に新生児科医が分娩立ち会いしている当センターでは、説明に関してはほぼ全例に行われていることが予想されるが、その承諾書を回収する時に回収漏れがあったものと推測された。

現在、本邦で行われつつある他のスクリーニング検査と比較してみると、義務化されていない新生児聴覚スクリーニング検査に関しては、本邦でのスクリーニング受検率は、2006 年では 62%という値であった（厚生労働科学研究こども家庭総合研究事業「新生児聴覚スクリーニングの効率的実施および早期支援とその

評価に関する研究」班)。ほぼ義務化に近い先天性代謝異常等検査(ガスリー検査)のスクリーニング受検率は、東京都で、2006年は93.8%であった(東京都予防医学協会年報第37号 新生児スクリーニング検査 p.121-134)。年間分娩1700前後である当センターにおいてのスクリーニング施行率としては、これらのスクリーニング率の間ぐらいに当たる値であった。

十分なインフォームドコンセントの説明をした結果と思われるが、スクリーニング陽性例に関しては、全例、積極的なフォローアップにご協力頂いている。今後は、妊娠中に妊婦に対しての先天性サイトメガロウイルス感染症についての情報を提供し、かつ、妊婦に対しての生活指導を行っていく体制を作っていくことが重要で、これにより、先天性サイトメガロウイルス感染症の発症を抑え、かつ、スクリーニング受検率を向上させることが可能となると思われる。

この1年間の当センターでの無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の発生頻度は、0.27%であったが、この値は、これまでの他の施設からの報告とそれほど差異はない値であった。当センターの妊婦の特徴として、**high risk** 妊娠・分娩の妊婦が多く、かつ、妊婦の年齢分布は、やや高い傾向がある。また、東京都世田谷区という地域性もこの発生頻度に影響を与えるかもしれないと危惧されたが、実際は、他の地域、他の施設とほぼ同じ頻度であった。

最終的には、研究班全体研究の結果を待たなければならないが、信頼性の高い値が得られそうである。

また、当センターでは、偶然かもしれ

ないが、3例中2例がDD双胎例の片方の児であった。文献的には、Yinon らの報告 (Yinon Y. et al. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies. BJOG 113:295-300. 2006.) によれば、母胎が妊娠中にサイトメガロウイルスの初感染をうけたことが血清学的に証明された20組のDD双胎において、20組中6組に新生児の先天性サイトメガロウイルス感染症が発見され、6組中5組は両方の児が感染を起していたが、1組は片方の児のみが陽性で他児は陰性であったとしている。妊娠中の初感染の場合には、双胎の場合のほうがやや児への感染率(約30%)が高い傾向を示しており、かつ、片方の児のみ陽性となることも感染例の1/6の確立で起こりうることであったと思われる。当センターでの双胎例は子の1年で76組(152新生児)であり、双胎での発生頻度は、2/152 (1.3%)で、**relative risk 3.331 [95% C.I.: 1.126-9.849]**であった。今後も、双胎例に関してのデータの蓄積も重要と思われる。

また、不妊治療例が2例あり、不妊治療が関連している可能性はもちろん低いと思われるが、今後のデータの蓄積が必要である。

現段階では、1例に出生時に心室性期外収縮の出現を認めた以外は、特に異常所見は認めておらず、聴力をも含めた長期的な経過観察を予定している。

## E. 結論

当センターにおいて1年間施行した先天性サイトメガロウイルス感染症のスク

リーニング受検率は、83.2%であった。

当センターのリスクの少ないとされた新生児における無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の発生頻度は、0.27% [95% C.I.: ~0.58%]であった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Shoji K., Ito Y., Inoue N., et al. Is a Six-Week Course of Ganciclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection? The Journal of Pediatrics, in press.

### 2. 学会発表

庄司健介、伊藤直樹、高橋重裕、塚本桂子、中村知夫、伊藤裕司、林聡、左合治

彦、阪井裕一：網脈絡膜炎を長期抗ウイルス薬投与で治療した先天性サイトメガロウイルス感染症の1例。日本周産期・新生児医学会雑誌 45:536, 2009 (会議録)

## 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

塚本 桂子、和田 友香：国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科  
庄司 健介：国立成育医療センター 総合診療部

(表 1)

● ● ● | 尿CMV(PCR)陽性例 3例

case #	ID	性別	胎生	在胎週数(週)	出生体重(g)	出生時症状	血漿CMV(copy/ml)	CMV IgM
31	31694	男	単胎	38w5d	2,862	心室性期外収縮	検出限界以下	± (1.11)
38	31982	男	DD双胎第2子	37w1d	2,520	なし	2.4x10 <sup>3</sup>	± (1.16)
?	32072	男	DD双胎第1子	37w2d	2,724	なし		- (0.41)

(表 2)

● ● ● | 尿CMV(PCR)陽性例 3例

case #	フォロー			
	画像結果	神経学的症状	聴覚	眼底
31	未検査	なし	異常なし(OAE, ABR)	異常なし
38	未検査	なし	異常なし(OAE)	異常なし
?		なし	異常なし(OAE)	

(表 3)

● ● ● | 尿CMV(PCR)陽性例 3例

case #	兄弟	母親 年齢	母体CMV抗体				母胎合併症 その他
			妊娠 初期	妊娠 中期	妊娠 後期	産褥期	
31	上に1人	42		IgG 2.0(-)		IgG 15.4(+), IgM 2.04(+)	不妊治療
38	上に2人	34		IgG 18.8(+)			甲状腺機能亢進 自然妊娠
?	なし	39		IgG 16.6 (+)		IgG 30.9 (+) IgM 0.24 (-)	不妊治療

## 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 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うると考えられる。

### 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、検査出生後の（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

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、いわき市立総合磐城共立病院）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ー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滲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：491例中、陽性4例  
Lot. 20026, 20040, 22377, 22383
- ② 国立福島病院  
検体数：517例中、陽性1例  
Lot. 21588
- ③ いわき市総合磐城共立病院  
検体数：428例中、陽性1例

Lot. 20117

④ 社会保険二本松病院

検体数：515 例中、陽性 1 例

Lot. 20270

①～④の合計：1951 例中、陽性 7 例(0.36%)  
であった。

Lot.No	Age	GW	BW	Anomaly	sib
20026	31	37w 6d	2338g	小頭症 脳室拡張	1
20040	35	37w 0d	2304g	なし	2
20270	31	38w 5d	2590g	なし	1
20117	30	38w 3d	3272g	なし	1
21588	29	39w 0d	3040g	なし	1
22377	21	38w 2d	2374g	なし	(-)
22383	26	38w 2d	2752g	なし	1

Age：母体年齢

GW：妊娠週数

BW：出生体重

Anomaly：妊娠中に指摘された異常

Sib：同胞（兄・姉）の数

妊娠中に異常を指摘された 1 例以外の無症候性感染児は、現在のところ、発達・発育など問題なく経過している。

【Lot.20026】症候性患児の 1 例に対して Varganciclovir：VALIXA®投与し治療を行なったので、その経過を紹介する。  
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 アプガースコア 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。初期の聴覚検査は正常パターンを示していたが、生後 4 ヶ月の聴覚検査（DPOAE）にて、左聴力低下を認めた。耳鼻咽喉科および小児科と協議の上、Varganciclovir：VALIXA®内服治療を考慮し両親と協議をおこなった。両親とも治療希望強く、生後 5 ヶ月より当院小児科管理の入院として VALIXA®投与（16mg/kg/回×2 回×6 週間）を行なうこととした。海外での治療経験はあるものの、日本では保険適応がないことより、当大学の倫理委員会に治療内容を申請、受理されたことを確認して投薬をおこなった。生後 7 ヶ月に VALIXA®投与終了し、血中サイトメガロウイルス量は、感度以下まで低下、その後の聴力検査で 500～1000Hz での聴力改善を認めた。定頸も認めないため、生後 11 ヶ月より療育トレーニング開始。1 歳時の MRI では脳溝の拡張を認め、1 歳 2 ヶ月頃よりてんかん発作（強直性痙攣）が出現。フェノバルル 3mg/kg 内服開始し経過観察中であるが、精神・運動発達は明らかに遅れてきている。また、最近の聴力検査では、ウイルス量の増加とともに難聴傾向を示してきている。



## 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、生後数年たったの発症では、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 1 年 6 ヶ月間で 1951 例中 7 例 (0.36%) 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 6 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よりも低い(1/1951 : 0.05%) 数字であるが、当院でも妊娠 21 週未満でサイトメガロウイルス子宮内感染の児が子宮内胎児発育死亡など流産に至る症例も認めるため、疫学調査の数字よりも低くなったのではないかと考えた。また、いずれの施設も新生児室管理の児を対象にしており、新生児集中治療室 (NICU) に収容される児 (サイトメガロウイルス感染のハイリスク群) を対象としていないために数字が低く出ている可能性もあると考え、今後は NICU に収容された児についてもスクリーニングができるか検討中である。現在、経過観察中の症候性患児は、当初サイトメガロウイルスの可能性を低く見ていた経緯もあり、たとえ症候性であっても、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 (1 年 6 ヶ月のフォローアップ) では、症候性感染児は、1 歳過ぎても寝返りもしていない状態であり、VALIXA®経口投与で難聴は一時軽快したものの、ウイルス量の増加とともに難聴傾向が出現してきている。無症候性の 6 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

(論文発表)

Takashi Imamura, MD, Tatsuo Suzutani MD, PhD, Hiroshi Ogawa MD, PhD, Kimisato Asano MD, PhD, Nobuo Momoi, MD, PhD, Kazufumi Ikuta, PhD, Naoki Inoue, PhD and Mitsuaki Hosoya MD, PhD.

Oral Valganciclovir Treatment for Congenital Cytomegalovirus Infection in a Five Month Old Girl with Progressive Hearing Loss. *Pediatrics International*, in press

(学会発表)

浅野仁覚:「先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニング体制におけるパイロット調査の現状」第8回福島県周産期医療研修会 2010年2月21日 福島県 福島市

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の解析エビデンスに基づく治療指針の基盤策定

先天性サイトメガロウイルス感染症胎児医療のこれまでの成績

研究分担者 山田 秀人 神戸大学大学院医学研究科 教授  
(外科系講座 産科婦人科学分野)  
研究協力者 峰松 俊夫 愛泉会日南病院疾病制御研究所 所長  
森實 真由美 神戸大学医学研究科 助教

**【研究要旨】**

これまでに 878 新生児でろ紙尿 CMV スクリーニングを実施し、2 例に CMV DNA 陽性を認めた（先天性サイトメガロウイルス感染症の発症率 0.23%）。2 例とも症候性で活動性の病変が認められたため、新生児期からの免疫グロブリンと valganciclovir の治療を実施した。1 例は上衣下嚢胞と脳室拡大があったが日齢 44 で尿 CMV 陰性となり、生後 3 ヶ月で左 ABR 異常がある。1 例は網膜炎を認めたが日齢 21 で尿 CMV 陰性となり、生後 3 ヶ月で ABR を含めて異常を認めない。

症候性の先天性サイトメガロウイルス感染症（CCMVI）に対する抗体高力価免疫グロブリン胎児治療（免疫グロブリン胎児腹腔内投与方法; immunoglobulin injection into fetal abdominal cavity, IFAC）を、1995 年に世界で初めて実施した。その後、免疫グロブリン胎児医療研究会を設立し、本治療法の有効性の検証が行っている。2010 年 2 月時点で抗体高力価免疫グロブリンを用いた胎児治療は 13 例に実施された。2009 年 7 月時点での研究会評価としては、症候性 CCMVI 10 例において予後として生存 8 例（80%）であり、正常 1 例、発達遅滞 4 例、フォロー中 3 例（異常なし）、新生児乳児死亡 2 例の内訳である。胎児胸・腹水消失、軽減が 6/8 例、児発育増加・維持が 5 例、腹水中 CMV 消失が 3/4 例、新生児尿 CMV 陰性が 2/8 例に認められた。治療による母児への直接的な危険性は認められていない。

**A. 研究目的**

母子感染、特に TORCH 症候群の中で、サイトメガロウイルス（CMV）は最も高頻度に胎内感染を起こし、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・白内障などがあげられる。

1995年に我々は、肝腫大と腹水をともなう CCMVI に対して、抗体高力価の免疫グロブリンを用いた胎児治療を世界で初めて実施した。免疫グロブリン胎児医療研究会を設立し、症候性の CCMVI に対する抗体高力価免疫グロブリン胎児治療（免疫グロブリン胎児腹腔内投与法；immunoglobulin injection into fetal abdominal cavity, IFAC）の有効性を検証するもとを目的とした。

## B. 研究方法

症候性 CCMVI に対する免疫グロブリン療法（IFAC および母体静脈内投与）はその後、2001年防衛医大、05年鹿児島市立病院および秋田大で実施された。2005年7月には、これまでの実施施設が集まり、免疫グロブリン胎児医療研究会を設立、共通プロトコルを作成し、IFAC の前方視的な多施設共同研究を開始した。免疫グロブリン投与ルートは、胎児腹腔内ないし母体静脈内とした。

以下に共通プロトコル「免疫グロブリンを用いた症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児治療方法」を記述する。

### 1) 胎児腹腔内投与

#### A. 腹水がある場合

抗 CMV 抗体高力価の免疫グロブリン

(hyperimmunoglobulin) 1回 2.5 g (50 ml) 以下を 25 gauge PTC 針を用いて胎児腹腔内に投与する。1～2週の間隔を空けて2回以上投与する。腹水を除去し投与を行う。この場合、胎児が hypovolemia にならないように腹水除去によって損失する蛋白量に見合った蛋白量を補充することを考慮する。腹水が再貯留する場合には、3回目の投与を行っても差し支えない。

#### B. 腹水がない場合

1回で 50 ml を投与することは容易ではなく、胎児へのリスクはより高いかもしれない。腹水がない場合には 1回 1g (20 ml) の投与を行い、1週の間隔を空けて5回投与を行う。しかし、本投与方法の治療実績は世界的にも無いため、この点を患者に十分説明し同意を再確認してから主治医の責任で実施を考慮する。

2) 母体静脈内投与（胎児腹腔内投与が不可能な場合）

Hyperimmunoglobulin を 2.5 g (50 ml) を、通常の重症感染症に対する投与方法に準じて3日間母体静脈内投与する。

注 1. 治療実施前に文書で同意を取得する。胎児治療にあたっては、原則的に施設内倫理委員会に申請し承認を得る。

注 2. 投与前後、well-being を CTG ないし BPS で確認する。投与前に well-being が確認できない場合は、治療対象としない。

注 3. 危険と判断される場合や技術的に困難な場合には、プロトコルに従わず、主治医の判断で投量を減量したり間隔を空けるべきであり、治療中止も必要である。

多施設共同研究として倫理委員会の承