

- 6) Miyakawa M et al. The Incidence and Prognosis of Congenital Cytomegalovirus infection in Japan and Vietnam. Asian Society for Pediatric Research 6th Congress. Taipei, Taiwan. April 16-17, 2010.
- 7) Moriuchi M et al. A Retrospective Diagnosis of Congenital CMV Infection in Japan Children with Pervasive Developmental Disorders Using Dried Umbilical Cord. 3rd Congenital CMV Workshop. Paris, France. September 23-25, 2010.
- 8) 古谷野伸、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研究班：先天性サイトメガロウイルス感染マスキューニングと感染児治療に関する研究、第42回日本小児感染症学会、平成22年11月27-28日、仙台
- 9) 廖華南、Jung-Hyun Lee, 井上直樹、宮戸健二、藤原成悦、中村浩幸. ヒトサイトメガロウイルス UL136 領域に見出された新規遺伝子産物、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月
- 10) 6) 生田和史、石岡賢、佐藤友香、金子久俊、古谷野伸、井上直樹、錫谷達夫. リアルタイムPCR法を用いたサイトメガロウイルスの型別定量判別法、第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月
- 11) 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)
- 12) 塚本桂子、伊藤裕司、和田友香、花井彩江、垣内五月、難波由喜子、高橋重裕、藤永英志、中村知夫、久保隆彦：国立成育医療研究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に対する新生児尿スクリーニング検査. 日本未熟児新生児学会雑誌 22(3):618, 2010 (会議録)
- 13) 岡明 先天性サイトメガロウイルス感染症 第40回小児神経学セミナー、神奈川、平成22年9月20日
- 14) 中井英剛ら 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニング検査の実施状況と陽性例の解析 第42回日本小児感染症学会、仙台
- 15) 山田秀人 (2010) 先天性胎児感染に対する新たな出生前医療. 第33回長崎大学産婦人科セミナー講演会 (特別講演), 1月26日, 長崎
- 16) 山田秀人 (2010) 先天性感染胎児医療の新发展. 第2回西別府病院遺伝医学セミナー (特別講演), 2月8日, 別府
- 17) 山田秀人 (2010) 先天性胎児感染症に対する新たな出生前医療. 京都府医師会母体保護法指定医師必須研修会 (特別講演), 2月20日, 京都
- 18) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療. 帯広十勝産婦人科医会学術講演会 (特別講演), 4月16日, 帯広
- 19) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療. 平成22年度奈良県産婦人科医会学術講演会 (招請講演), 5月22日, 奈良
- 20) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療. 道東地区 (釧路地区) 産婦人科医会研修会 (特別講演), 6月11日, 釧路
- 21) 山田秀人 (2010) IgG avidity と multiplex nested PCR を用いたトキソプラズマ妊婦スクリーニング. 第3回周産期新生児感染症研究会 (特別講演), 7月31日, 神戸
- 22) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療. 第8回北海道周産期談話会 (特別講演), 8月7日, 札幌
- 23) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療. 第199回鹿児島三水会 (特別講演), 8月25日, 鹿児島
- 24) 山田秀人 (2010) 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33回日本母体胎児医学会学術集会 (シン

- ポジウム), 8月29日, 東京
- 25) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療の展開. 福井県産婦人科医学会第70回夏期臨床研修会 (特別講演), 9月5日, 福井
- 26) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療. 第281回青森県臨床産婦人科医学会 (特別講演), 9月11日, 八戸
- 27) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療. 国立循環器病研究センター講演会 (招請講演), 9月30日, 大阪
- 28) 山田秀人 (2010) 先天性感染症に対する新たな出生前医療の展開. 道東地区 (北見網走地区) 産婦人科医学会学術講演会 (特別講演), 10月9日, 北見
- 29) 生田和史、今村孝、浅野仁覚、古谷野伸、藤原成悦、中井英剛、吉川哲史、森内浩幸、井上直樹、錫谷達夫. 先天性サイトメガロウイルス感染児の母親のウイルス型別抗体検出法を用いた感染パターンの解析 第25回ヘルペスウイルス研究会 浜松 2010. 5. 27-29
- 30) 生田和史、石岡賢、佐藤友香、金子久俊、古谷野伸、井上直樹、錫谷達夫 リアルタイムPCR法を用いたサイトメガロウイルスの型別定量判定法 第58回日本ウイルス学会 徳島 2010. 11. 7-9
- 31) 森内昌子、他. 先天性サイトメガロウイルス感染の実態調査: ベトナム出生コホートにおける検討. 第58回日本ウイルス学会. 2010年11月7-9日. 徳島.
- 32) 宮川雅美、他. サイトメガロウイルスとTTウイルスの先天性感染: ベトナムの出生コホートでの実態調査と日越の比較研究. 第84回日本感染症学会. 2010年4月5-6日. 京都.
- 33) 浅野仁覚: 「本県における先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニングについて」 第62回日本産科婦人科学会総会 2010年4月25日 東京都 国際フォーラム
- 34) 今村孝: 「進行性難聴を呈した先天性サイトメガロウイルス感染児に対してバルガンシクロビル投与を行なった乳児例」 第46回日本周産期・新生児学会 2010年7月11日 兵庫県 神戸国際会議場、神戸国際展示場、神戸ポートピアホテル
- 35) 泰地秀信、守本倫子、本村朋子: Auditory neuropathy spectrum disorder 例におけるASSR 閾値. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010. 5. 20 (仙台)
- 36) 中原奈々、泰地秀信、守本倫子、本村朋子、小川郁: 蝸牛神経低形成の小児例における純音聴力検査とABRの比較検討. 第111回日本耳鼻咽喉科学会, 2010. 5. 21 (仙台)
- 37) 大原卓哉、本村朋子、守本倫子、泰地秀信: OTOF 遺伝子変異を認める Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における人工内耳装用効果. 第55回日本聴覚医学会, 2010. 11. 11 (奈良)
- 38) 泰地秀信、守本倫子、本村朋子、大原卓哉: DP Growth 検査による内耳機能の評価. 第55回日本聴覚医学会, 2010. 11. 12 (奈良)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

IV. 分担研究報告書

北海道における先天性サイトメガロウイルス感染マスキリーニングパイロ ット調査で発見された出生時無症候性感染児の発達状況

研究代表者 古谷野 伸 旭川医科大学小児科 講師
研究協力者 長森 恒久 旭川医科大学小児科

【研究要旨】

【目的】先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は出生時に無症状であっても、後発的に難聴や発達障害が明らかになってくる場合がある。従って、無症候であった児も、定期的な外来での経過観察が必要である。本研究も最終年度を迎え、北海道地区で感染が明らかになった児は2歳を超えてきている。そこで年齢の進んできた児の発達を評価するため発達検査を実施した。

【方法】北海道内で先天感染が同定された陽性者18名のうち、無症候性児として経過観察され、2歳以上になった6名に対して新版K式発達検査を延べ11回行い、その発達状況を数値化した。

【結果】対象者は6名（男児2名、女児4名）で平均年齢は3歳4ヶ月であった。全体の発達指数（DQ）の平均値は96.4で、明らかな発達障害児はいなかった。データの多い2歳時の姿勢・運動と認知・適応、言語・社会の平均値を比較すると、有意に姿勢・運動の発達の数値が高かった。また内1名は明らかに多動傾向を認め、注意欠陥多動障害として外来経過観察を行っている。

【考察】先天性CMV感染児を経過観察し、その発達を正確に把握するためには新版K式発達検査や遠城寺式発達検査、またWISC-IIIなどの一般化された発達検査でDQを数値化する必要がある。今回の検討では、外来経過観察中の先天感染児は姿勢・運動と認知・適応、言語・社会の発達のバランスが悪く、発達障害のリスクがあることが明らかとなった。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は最も多い先天感染のひとつであり、その頻度は全出生児のうちの0.3%から2.4%といわれている。そのうちのほぼ10%の感染児が出生時に点状出血、黄疸、肝脾腫、小頭症などの症状を伴っている症候性感染児である。一方、残り90%の先天性感染児

は無症候性であるが、無症候性感染児の10%程度にCMV感染を原因とする聴覚障害や発達障害が遅発性に起こってくる。新生児無症候性であっても、成長と共に発達障害が明らかになってこないかを厳重に経過観察する必要がある、その方法は遠城寺式発達検査、新版K式発達検査、WISC-IIIなど、誰が行っても一律に発達指数を適切に

定量化できるものでなければならない。

そこで我々は、スクリーニングで発見された2歳以上の感染児に対して新版K式発達検査を行い、その発達状況を検討した。

B. 研究方法

<対象>

対象はスクリーニング検査で先天性CMV感染が明らかとなった出生時無症候性の感染児6名である。6名はすべて2歳以上で、男児2名、女児4名である。対象児はすべて生後6ヶ月時、12ヶ月時に聴性脳幹反応(ABR)を行っている。

<発達検査法>

発達検査は2歳、3歳、4歳をめどに新版K式発達検査を行い、発達指数(DQ)を統計学的な処理を行い検討した。

(倫理面への配慮)

すべての臨床データは患者家族に文書で同意を得て収集・解析を行った。本研究は旭川医科大学倫理委員会の承認を得ている

C. 研究結果 (表1)

1. 対象者の臨床像

対象者6名の平均年齢は3歳4ヶ月で、1歳11ヶ月時から4歳時までに延べ11回の発達検査が行われた。

発達検査以外でも定期的な経過観察が行われ、診察上での明らかな発達の遅れを認めなかった。また6、12ヶ月

時に行っているABRでも聴力の異常は認められていない。

2. 感染児の発達指数(DQ)(表1)

感染児DQ(全体)の最低値は82(ID12034;2歳3ヶ月時)、最高値は108(ID12308;3歳0ヶ月時)であり、明らかな発達障害児は認められなかった。DQの平均は96.4で、集団としても平均的な発達状況であった。

3. 感染児の項目別DQ(表2)

データの多い2歳時の項目別に発達指数を検討すると、姿勢・運動の平均DQは120.5と高い数値を示した。これに対し、認知・適応は94.3、言語・社会は86.0と姿勢・運動に比べて統計学的に有意に低かった。

4. 特記事項

全体として明らかな発達障害児は認められなかったが、特筆すべき事項として、ID12034の児は、新版K式発達検査上DQ100と問題なかったが、診察時の様子から明らかに多動傾向があり、現在注意欠陥多動性障害(AD/HD)として、より濃厚な外来経過観察が始まっている。本児は現在まで3回の熱性けいれんの既往があり、脳波検査を受けているが明らかな脳波異常は指摘されていない。今後、頭部MRIなどの精密検査予定である。

D. 考察

本研究では先天性CMV感染マスキューニングのパイロット調査を行い、先天感染児を見つけ出している。北海

道では現在まで 18 名の感染者が発見されているが、そのうち難聴発症児が 1 名見つかり、それ以外は無症候性児である。その無症候性児のうち、2 歳以上になった児を対象に、新版 K 式発達検査を実施した。その結果は表 1 の通りで、明らかな発達障害児は出現していない。しかしながら感染児の項目別 DQ に着目すると(表 2)、姿勢・運動の数値が有意に認知・適応、言語・社会の値に比べ高いことが明らかとなった。これは項目別の DQ 値がアンバランスなことを示しており、このアンバランスさは発達障害の危険因子と考えられる。ひとりひとり個性があり一概には言えないが、無症候性児といえども発達検査を積み重ねる綿密な外来フォローが必要である。また発達検査では明らかにはならなかったが強く AD/HD の兆候が現れてきたと考えるべき感染児が出てきた。頭部画像診断などの精密検査を行い、先天感染がどのように影響を及ぼしたかを検討していきたいと考えている。

このように出生時無症候性であったとしても、数年にわたり経過観察を続けていくことで今までわからなかった事実が明らかになると期待される。したがって現在継続的に経過観察されている全国の感染児も詳細に検討が加えられなければならない。

E. 結論

先天性 CMV 感染マスキリングで発見された 2 歳以上の感染児に対して新版 K 式発達検査を行った。明らかな発達障害児はいなかったが、項目

別 DQ 値のアンバランスさが明らかとなった。また無症候性児のうち 1 名に多動傾向が見られ、今後精密検査を行っていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagamori T, Koyano S, Inoue N, Yamada H, Oshima M, Minematsu T, Fujieda K. 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.
- 2) 古谷野伸、井上直樹、長森恒久、藤枝憲二: 先天性サイトメガロウイルス感染マスキリングの意義. 平成 22 年度北海道小児保健研究会会誌、P36-P40.
- 3) 山田秀人、古谷野伸 他: 先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児・新生児治療. 産婦人科治療 vol. 102, No. 2. P131- P138, 2011

2. 学会発表

- 1) Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Yamada H, Itoh Y, Yoshikawa T, Fujieda K, for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Multi-center study on congenital cytomegalovirus (CMV) infection in Japan. 2010 Congenital Cytomegalovirus Conference, September 23-25, 2010. Paris.

- 2) Nagamori T, Koyano S, Inoue N, Yamada H, Oshima M, Minematsu T, Fujieda K. Single cytomegalovirus strain associated with fetal loss and then congenital infection of a subsequent child born to the same mother. Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2010, May 1-4, 2010. Vancouver.
- 3) 古谷野伸、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研究班：先天性サイトメガロウイルス感染マスキリーニングと感染児治療に関する研究、第42回日本小児感染症学会、平成22年11月27-28日、仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 感染児 6 名の新版 K 式発達検査成績

ID	年齢	姿勢・運動	認知・適応	言語・社会	全体
12034	2y3m	136	82	64	82
	3y0m	103	103	94	100
	4y0m		102	96	100
12308	1y11m	117	97	102	101
	3y0m	102	108	111	108
12542	2y0m	116	96	88	95
	3y0m	102	113	97	105
12571	2y0m	100	92	87	92
	2y11m	78	84	81	84
16503	2y0m	154	104	88	100
17486	2y0m	100	95	87	93
	平均	110.8	97.8	90.5	96.4

表 2 2 歳時の新版 K 式発達検査成績

ID	年齢	姿勢・運動	認知・適応	言語・社会	全体
12034	2y3m	136	82	64	82
12308	1y11m	117	97	102	101
12542	2y0m	116	96	88	95
12571	2y0m	100	92	87	92
16503	2y0m	154	104	88	100
17486	2y0m	100	95	87	93
	平均	120.5	94.3	86.0	93.8

長崎県における先天性サイトメガロウイルス感染症の実態

研究分担者： 森内 浩幸（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科）
研究協力者： 増崎 英明（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・産科婦人科）
森内 昌子（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・感染免疫学）

【研究要旨】

長崎県下の産科開業医の協力を得て、そこで出生した全ての新生児を対象とした前方視的なマスキリングを行って先天性CMV感染の頻度とその臨床像を明らかにすることを試みたところ、これまで検索された3,230例のうち10例(0.31%)に先天性CMV感染が証明された。このうち出生時から明らかに症候性であったものが2例、眼底検査で病変が検出されたものが1例、追跡期間（10~26ヵ月）中にWest症候群を発症したものが1例であった。

A. 研究目的

多くの先進国では、先天性中枢神経系障害の原因として、先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染はDown症候群に次ぐインパクトを持つと考えられているが、その疫学は社会経済的要因に大きな影響を受け地域差が顕著である。その重要性が認識されないでいる最大の要因は先天性感染児の存在が見過ごされているからであり、見過ごされている理由は感染児が出生時には無症候であるか症候性であっても非特異的であるために先天性感染の診断を下せる生後数週間の時期を過ぎてしまうからである。

従って、先天性CMV感染の実態を明らかにするためには、大規模な前方視的なマスキリングを行って全新生児の中での先天性CMV感染の頻度とその臨床像を明らかにすること（前方視的調査）や何らかの中枢神経系障害を有する小児において先天性CMV感染の関与を

臍帯や先天代謝スクリーニング濾紙血検体などの材料を用いた後方視的診断法によって明らかにすること（後方視的調査）が有用である。

本研究では長崎県における先天性CMV感染の前方視的なマスキリングの結果を総括する。

B. 研究方法

①検体の収集：

長崎市とその近郊の6箇所の産科医院または病院と長崎大学医学部歯学部附属病院産科で出産された新生児で、保護者の同意を得ることができた全ての例を対象として、Nozawaら(J Clin Microbiol 2007;45:1305)の手法に基づいて濾紙片に尿を採取した。

②スクリーニング検査および確定検査：

採取した尿は国立感染症研究所ウイルス第一部に搬送し、real-time PCRを用いたスクリーニング検査を受けた。陽性

の場合は生後3週以内に改めて尿と血液を採取し、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座にて確認のreal-time PCRを行うとともに、新鮮尿を国立感染症研究所ウイルス第一部に搬送しウイルス分離を行って、確定診断をした。

(倫理面への配慮)

前方視的マスキリングも後方視的調査も長崎大学医学部倫理委員会で審査され承認を受けている。研究協力者には口頭と文書で説明し、文書で同意を得ている。

C. 研究結果

①先天性CMV感染の頻度：

2008年10月14日以降2010年5月31日の時点までで合計3,230検体の検査が行われ、うち10例(0.31%)が陽性であった。

②先天性CMV感染児の臨床像(表1)：

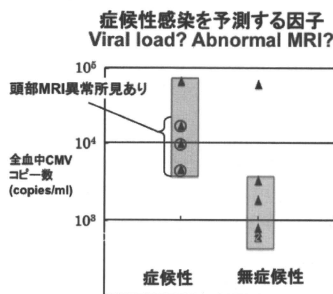
現時点までの追跡期間は10~26ヵ月に及ぶ。10例中で、出生時から症候性であったものが2例(症例2および10)、そして生後6ヵ月頃にWest症候群を発症した遅発性症候性感染例が1例(症例3)認められている。

その他、低出生体重が2例(症例2および10)、眼底異常(白斑病変)を認めたものが1例(症例8)、血液検査異常を示したものが4例(症例1で一過性好中球減少、症例2で血小板減少、症例4と5で肝機能異常)、頭部MRIで異常所見を呈したものが3例(症例2,3および8)認められており、現時点までで症候的にまたは検査上全く異常を認めていないのは、3例(症例6,7および9)のみである。

る。

CMV-IgM陽性例は4例、弱陽性が1例で、残り4例は陰性であった。この検査のみでは先天性感染を見落とす可能性が高いことが確認された。

生後1ヵ月頃のCMV loadを見ると、症候性の3例(症例2,3および10)で他の症例より高かった。眼底病変と頭部MRI異常所見を認めた症例8も広義には症候性と言っていかも知れないが、上記の3症例に次ぐレベルにあった。症例4のように軽度の肝機能異常以外には問題なかった例でも高いレベルのことがあるため絶対的な指標ではないが、重症度とある程度関連すると思われた(図1)。



[症例10]2010年4月20日生まれの女児。妊娠第1三半期に発熱を認め、精査の結果CMV初感染とわかった。39週4日に経膈自然分娩で出生。Apgar score 8/9。身長46.0cm、体重2496g、頭囲30.0cmであり、子宮内胎児発育遅滞と判定。出生後理学的には明らかな異常を認めなかったが、右側の難聴(ABRで105dBまで無反応)を認めた。頭部MRIでは明らかな異常を認めなかった。好中球減少(500/ μ l前後)のためにバルガンシクロピルの投与は躊躇されたが、ご両

親との話し合いの上で生後5か月の時点でバルガンシクロビルの投与を開始したところ、ウイルス血症は速やかに消失しが、好中球数の低下を認めたために治療は断続的に5週間投与したところで中止した。投与中止後もリバウンドは認めていない。生後10か月の時点で精神運動発達達は正常で、条件詮索反応検査による聴力評価では20 dBで反応良好であった。

D. 考察

今回の前方視的調査（マスキング）により、長崎市とその近郊における先天性CMV感染の頻度は0.3%程度と考えられ、先進国の中では低い方にランクされる。しかし今後妊婦の既感染率が減ってくると、先天性感染の頻度が高くなるかも知れない。

これまでの報告では、先天性CMV感染のうち、出生時から症候性であるのは約1割で、その後遅発性に発症するものがさらに約1割程度出てくると考えられている。今回我々が見出した10例では、出生時から症候性であるものが2例、現時点までの追跡調査で遅発性に発症したものが1例であった。しかし、眼底検査や血液検査や頭部画像検査を施行すると何らかの異常が見出されるケースが少なくない。特に頭部MRIで軽微ながら異常所見を呈していた症例がその後West症候群を発症したことは興味深く、何らかの検査異常を認めた場合のフォローの重要性を示唆している。

また症候性の症例や遅発性に発症した症例では、生後1か月頃の血中のCMV loadが高い傾向にあった。頭部MRI所見と併せ、先天性感染児の予後を予測する上で有用なデータかも知れない。

E. 結論

前方視的調査（マスキング）は、先天性CMV感染の頻度を正確に捉えるために大きな威力を発揮した。十分な数の先天性感染児を追跡調査することができれば、自然歴についても明らかにすることができる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawatani M, Nakai A, Okuno T, Kobata R, Moriuchi M, Moriuchi H, Tsukahara H, Mayumi M. Detection of cytomegalovirus in preserved umbilical cord from a boy with autistic disorder. *Pediatr Int*. 2010;52:304-7.
- 2) 森内昌子, 森内浩幸. 話題の感染症：母子感染するウイルス～共生か矯正か. *モダンメディア* 56:153-8, 2010.
- 3) 森内昌子. 新時代のワクチン戦略について考える～ヘルペス・サイトメガロウイルス. *臨床検査* 54増刊号別冊:1400-6, 2010.
- 4) 森内浩幸. 疫病神は松明 (TORCH) を掲げて妊婦を訪れる～ネコから、パートナーから、または子どもから母親へ、そして母親から胎児へ. *小児科臨床* 63:2381-7, 2010.
- 5) 森内浩幸, 土居美智子, 森内昌子. CMVの胎内感染 *HERPES MANAGEMENT* 14:7, 2010.

2. 学会発表

- 1) Miyakawa M et al. The Incidence and Prognosis of Congenital Cytomegalovirus infection in Japan and Vietnam. Asian Society for Pediatric Research 6th Congress. Taipei, Taiwan. April 16-17, 2010.
- 2) Moriuchi H et al. A multi-center study on the treatment of congenital CMV in Japan. 3rd Congenital CMV Workshop. Paris, France. September 23-25, 2010.
- 3) Moriuchi M et al. A Retrospective Diagnosis of Congenital CMV Infection in Japan Children with Pervasive Developmental Disorders Using Dried Umbilical Cord. 3rd Congenital CMV Workshop. Paris, France. September 23-25, 2010.
- 4) 森内昌子、他. 先天性サイトメガロウイルス感染の実態調査：ベトナム出生コホートにおける検討. 第58回日本ウイルス学会. 2010年11月7-9日. 徳島.
- 5) 宮川雅美、他. サイトメガロウイルスとTTウイルスの先天性感染：ベトナムの出生コホートでの実態調査と日越の比較研究. 第84回日本感染症学会. 2010年4月5-6日. 京都.

H. 知的所有権の取得状況

該当なし。

「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」

研究分担者 吉川哲史（藤田保健衛生大学医学部小児科）

研究要旨

藤田保健衛生大学病院およびその関連施設で平成 20 年 10 月から平成 22 年 7 月の間に出生した全新生児を対象として、おむつ中に挿入した濾紙で尿を採取、乾燥後国立感染症研究所へ輸送、直接 PCR 法により CMV DNA を検出、陽性例については当施設で種々の臨床検体についてリアルタイム PCR 法でウイルス DNA 量を解析するとともに詳細な臨床的観察を行った。本年度は出生 303 例中陽性例は認めなかった。よってスクリーニング開始より計 1370 例中陽性例は 6 例（0.44%）であり、本集団での発症頻度は過去の報告と同等であった。スクリーニング陽性児の平均在胎週数は 38 週 1 日、平均出生体重は 2490g。1 例で軽症の血小板減少・紫斑を認めたが、その他は染色体異常の 1 例を除き全例無症候性でありその後の発達にも問題はない。また 6 例中 4 例に同胞があり、尿中 CMV DNA 陽性例の 3 例すべてが患児 CMV 株と同一株の感染であった。したがって同胞から母への感染ルートが示唆されるケースが多く、感染防止策を考える上で重要な所見と思われた。また、今年度は新たにウイルス増殖量や重症度、予後予測因子のなどを検討するため陽性児の初回採血時の血清バイオマーカーの測定も試みた。その結果、各種サイトカイン・ケモカインの測定は可能であり、今後は症候性重症児との比較が必要であると考えられた。

A. 研究目的

先進国における先天性中枢神経系障害の原因として、先天性 CMV 感染はダウン症候群と並び主要な原因と推測される。日本でも全出生児の 200 人に 1 人が胎内感染し、その約 1 割が重篤な症状を呈すると考えられている。さらに出生時無症候の児の一部が、後に難聴・精神発達遅滞等の障害を起すことも重大な問題である。一般的に、このような障害の早期診断は早期の療育的介入を可能にし、患児の教育的・社会的予後を大きく改善することが近年明らかとなってきている。よって、本邦において先天性 CMV 感染のスクリーニングシステムを確立することは極めて重要と考えられ、新生児の尿を濾紙で採取しスクリーニングする独自のシステムの有用性を検討してき

た。今年度は、分担研究者として引き続き同様のスクリーニングを継続するとともに、過去三年間のデータを総合解析することを目標とした。

B. 研究方法

対象は藤田保健衛生大学病院およびその関連施設において平成 20 年 10 月から平成 22 年 7 月の間に出生した全新生児で、両親の同意のもとに紙おむつ中の特殊濾紙にて新生児の尿を採取した。採取後、国立感染症研究所へ被検濾紙を送付し、濾紙片から直接リアルタイム PCR 法により CMV DNA 検出。陽性となったものには、濾紙片から DNA を抽出し陽性結果を確認した。得られた検査結果はリアルタイムに当施設ヘフィードバックされ、1 ヶ月検診時に主治医から検査結果

が両親に報告した。

陽性児については、直ちに尿、血液、保存臍帯などからの当施設でリアルタイム PCR 法による CMV DNA 量の測定、抗体測定等ウイルス学的解析を実施するとともに、身体所見、発達評価、神経放射線学的検査、ABR による聴力検査を実施。さらに、母親の抗体測定（初感染と再感染の鑑別）や、感染経路の把握のため同胞についても種々のウイルス学的検査を実施。また初回採血時の血清を用い、各種サイトカイン（IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IFN- γ 、TNF- α ）・ケモカイン（IL-8、IP-10、MCP-1、MIG、RANTES）値も測定した。

C. 研究結果

各施設を合計すると、本年度は出生 303 例中陽性例は認めなかった。よってスクリーニング開始から現在まで計 1370 例中陽性例は 6 例（0.44%）だった。平均在胎週数は 38 週 1、平均出生体重は 2490g。1 例で軽症の血小板減少・紫斑を認めたが、その他は染色体異常の 1 例を除き全例無症候性でありその後の発達にも問題はない。頭部 CT は施行した 5 例全例で異常なく、ABR についても生後 1 ヶ月の時点で実施した 5 例全例が正常だった。CMV IgM は 2 例で陽性。尿中平均 CMV DNA 量は 2.8×10^7 copy/ml、単核球中の平均 CMV DNA 量は 363 copy/ μ g であった。臍帯については 4 例解析し、平均 CMV DNA 量は 2.7×10^4 copy/ μ g。6 例中 4 例に同胞があり、尿中 CMV DNA 陽性の 3 例すべてが患児 CMV 株と同一株の感染であった。また各種サイトカイン・ケモカイン値は測定可能であった。結果、染色体異常児で IL-8、MCP-1 値が他の 5 例に比べ高い傾向となったが（IL-8：染色体異常児 132.35pg/ml・その他 5 例の平均 19.79pg/ml、MCP-1：染色体異常児 24.71pg/ml・その他の 5 例の平均 11.83pg/ml）、その他のパイオマーに大きな違いは認めなかった。

D. 考察

今年度のスクリーニング検査では、303 症例中

陽性例は認めなかった。よってこれまでの結果を合計するとスクリーニング開始から平成 22 年 7 月までに計 1370 例中陽性例が 6 例（0.44%）である。これまでの我が国の疫学的データを見ると、0.3~1%との報告が多いため今回のデータにそれを裏付ける成績と思われる。

陽性児については、確認検査でも尿から極めて高いコピー数の CMV DNA が検出され、保存臍帯からも同様に CMV DNA が検出されたことから、CMV の胎内感染を受けたことは明らかである。最近、胎内感染の証明として、患児の CMV IgM 抗体検出の意義が低いことが示唆されているが、我々の症例でも血清中 CMV IgM 抗体陽性は 6 例中 2 例のみであった。患児の血清中 CMV IgM 検出の有無が病態とどのように関連があるのか、今後本研究班での多数例の蓄積により明らかにしてゆく必要がある。

幸い陽性例の患児は、染色体異常の 1 例を除き身体所見ならびに種々の検査所見いずれにおいても異常はなく、最も年長児で現在 2 歳 4 カ月となるが現在まで順調に生育している。しかし前述のように、先天性 CMV 感染症では遅発性の難聴・精神発達遅滞などが起こり得るため、今後も成長・発達、血液検査、頭部画像検査、聴力検査を含め長期的なフォローアップが必要と思われる。

また、初回採血時の血清においてサイトカイン・ケモカイン値は測定可能であった。染色体異常児で IL-8、MCP-1 値が他の 5 例に比べ高い値となったが、これは初回採血日の相違が結果に影響している可能性も考えられる。というのは染色体異常児は初回採血日が生後 7 日であるのに対し、その他 5 例の平均初回採血日は生後 20.日である。よってウイルス増殖量や重症度、予後予測因子などをより正確に検討するため、今後は初回検体採取日や患者背景などを一致させ、また可能であれば健常児の検体も採取し比較検討する必要がある。

今後、症例数をさらに増やし頻度・疫学等を把握することが重要な課題である。また感染児が発症するリスク要因、神経学的後遺症や予後と関連

検査（血清抗体価・ウイルス量・遺伝子型・CTL解析など）やフォローアップにおいて必要となる検査の種類と時期、また治療に関する指針などにおいて各施設での統一した見解を持つことも重要であると思われる。

E. 結論

新生児尿を濾紙に採取し、乾燥後中央で CMV DNA 検出をスクリーニングする方法は、実際の現場での使用に際し十分実用に耐えうるシステムと思われる。このシステムで、我々の関連施設での先天性 CMV 感染スクリーニングを実施した結果、これまでの本邦ならびに海外の報告とほぼ同様の結果を得ることができた。今後は、妊婦への啓蒙などの介入によってどの程度頻度が落ちるか検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Heat denaturation increases the sensitivity of the cytomegalovirus loop-mediated isothermal

amplification method Suzuki R, Ihira M, Enomoto Y, Yano H, Maruyama F, Emi N, Asano Y, Yoshikawa T. Microbiol Immunol 2010, 54:466-70.

2. 学会発表

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニング検査の実施状況と陽性例の解析
中井英剛ら、第 42 回日本小児感染症学会、仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

I. 共同研究者

豊川市民病院小児科
加藤伴親（部長）、大橋正博（医長）
刈谷豊田総合病院小児科
山田緑（部長）

尿濾紙スクリーニングで発見された先天性サイトメガロウイルス感染症での 頭部超音波所見について

研究分担者 岡 明 杏林大学医学部小児科教授
研究協力者 五石圭司 東京大学大学院医学部小児科

【研究要旨】

スクリーニングにて先天性CMV感染が診断された10名の頭部画像所見について、特に頭部超音波検査所見の有用性について検討を行った。高率に頭部超音波検査での異常を認め、7例にて側脳室前角近傍に嚢胞性病変を認め、これは上衣下偽性のう胞（Subependymal Germinolysis (Pseudocyst) : SEG)の所見であった。胎児期の胚細胞層にあたる部分に存在する未熟な神経前駆細胞にサイトメガロウイルス（CMV）は感染することが知られており、SEGは胎生期のウイルス感染による同部の障害を見ているものと考えられた。1例では、頭部超音波検査では異常を認めず、頭部MRIにて大脳白質の軽度の信号異常を呈しており、中枢へのウイルス浸潤が疑われる例の中でも、超音波検査正常例も存在することが考えられた。頭部超音波検査は無侵襲であり、頭部MRI検査の適応を考える上で、有用なスクリーニング検査であることが示唆された。

A. 研究目的

尿濾紙スクリーニングにて先天性サイトメガロウイルス感染症（先天性CMV）と診断された児については、特に問題となる後遺症としては、難聴および中枢神経系が挙げられる。スクリーニング後は、こうした後遺症に対する早期診断と対応が非常に重要である。我々はこれまで本スクリーニングにて先天性CMVと診断された児について、頭部MRIなどの頭部画像検査所見について報告してきた。

頭部MRIは、精度は高く、大脳皮

質の構造変化や大脳白質の信号変化を高感度で検出可能であり、精密検査の方法としては第一選択と考えられる。しかし、鎮静が必要であるなどの点から汎用性の点で問題が残り、今後、スクリーニング後の検査方法として全例に施行する点では問題があると考えられる。

これに対して頭部超音波検査は、ベッドサイドにて簡便にできる検査法であり、特に大泉門などの骨縫合が離開している新生児では最も侵襲の少ない検査手技である。但し、その欠点

としては、観察可能な大脳側脳室周囲などの領域が限定されること、特に大脳皮質の観察が困難であること、観察者による評価に差があることなどが挙げられる。

今回我々は先天性CMVと診断された児に対して、初診時に頭部超音波検査を施行し、その評価を行った。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院および山口病院（千葉県船橋市）にて新生児尿濾紙スクリーニングで先天性CMVと診断された10例について検討した。

10中9例は正期産新生児（うち2例は低出生体重児）、1例は在胎30週の早産低出生体重児であった。また、難聴は2例（1例は両側、1例は片側）に認め、別の1例に心室中隔欠損症を認めた。なお、両側難聴を伴った1例は、GCV療法を行い、血中・尿中CMV量の減少を認めたが、GCV投与終了後3か月の時点で、聴力改善は認められていない。

残りの7例に明らかな臨床症状は認めず、非症候性であった。初診時、血中CMV-IgMが陽性だったのは10例中4例（40%）であった。

初診時に頭部超音波検査を同一検査者により施行し、脳内病変を評価した。また、7例では同時期に頭部MRI検査を施行した。

C. 研究結果

①頭部超音波画像：7例に側脳室前角

近傍の胎児期の胚細胞層にあたる部分に嚢胞性病変を認めた。これは上衣下偽性のう胞（Subependymal Germinolysis (Pseudocyst) : SEG)の所見であった。1例に側脳室壁の不整を疑う所見を認めた他は、脳室拡大などの所見や大脳皮質などの変化も認められなかった。

②頭部MRI画像：77例に頭部MRIを施行し、3例に大脳白質の信号異常、1例に片側性の側脳室下角拡大の所見を認めた。皮質形成異常の所見を認めたものはなかった。

③神経発達：前述の様に難聴を合併した以外では、現時点で明らかな神経発達遅延を認める症例はない。

D. 考察

先天性CMV感染における画像所見についての我々の検討では、大脳白質病変が頭部MRI検査にて明瞭に描出されており、先天性CMV感染症の神経学的予後を検討する上では頭部MRIが最も鋭敏な検査といえる。

神経放射線学的にBarkovichは、重度発達遅滞、てんかん、肝脾腫、小頭症といった重度の合併症を示した先天性CMV感染症の症例に認める画像所見として、滑脳症、多小脳回などの皮質形成異常、白質容量低下、髄鞘化遅延、小脳低形成、側脳室下角拡大を指摘している。

我々の検討では、特に乳児期早期では側脳室三角部や側頭葉前部のう胞様白質病変を認め、多発性斑状白質病変、側脳室下角部拡大も高頻度に見

られる特徴的な所見であった。

しかし、頭部MRI検査では、経静脈的な鎮静剤の投与が必要であり、新生児期中枢神経系の合併の有無をスクリーニングする検査として全例に施行する点では適していないと考えられる。その点では、中枢神経系の合併の有無をスクリーニングする感度の高い簡便な評価法が必要と考えられる。

頭部超音波検査は、現在、新生児医療では最も頻用されている侵襲のないベッドサイドの検査法であり、先天性CMVにおいても、中枢神経合併の有無の最初の評価として適応がある可能性がある。

今回の我々の検討した10例の中には、大脳皮質形成異常や脳室拡大・脳萎縮などを呈する例はなく、基本的には中枢神経系については軽症または正常なグループと考えられた。

その結果、10例中6例にSEGの所見を認め、極めて高い確率で認められた。

SEGの病態は明らかではないが、これまでの神経病理学的な検討では、先天感染や染色体異常などで認められることがある所見とされている。診断特異性はあまりないが、胎生期中枢神経系の異常を示唆するものとして良く知られている。

SEGが発生するのは、胎生期や早産未熟児にしばしば静脈性の出血を呈する部位であり、胎児期には未分化な神経前駆細胞などが局在する上衣下胚細胞層に相当する。CMVは、未

分化な神経前駆細胞に親和性が高いことが知られており、本症が胎児への感染で中枢神経異常を呈する原因と考えられている。側脳室周囲は中枢神経系への侵入門戸と想定されており、SEGは同部に局在している胚細胞層への感染の痕跡を見ている可能性があり、ウイルスの中枢神経系への侵入を示唆する所見と考えてよい。

従って、SEG陽性例は先天性CMVでのウイルス感染が中枢神経系に存在したことを示し、そうした例は神経後遺症を生じる可能性があり、頭部MRI検査などの精査を行う適応があると考えられる。

一方で、SEGを認めなかった4例中の1例で、頭部MRI所見では軽度の異常と考えられる大脳白質の信号変化を認めており、この例ではウイルスの中枢神経系への浸潤があったと想定されるが、SEGは認められなかった。SEGののう胞は経過とともに、次第に縮退し認められなくなることから、この例については新生児期にすでにのう胞が縮退していた可能性があり、ウイルス感染と検査時期との関係の可能性があると思われる。

従って、今後新生児期に無症候で診断される、先天性CMVではまず頭部超音波検査を施行し、SEGの有無を確認すべきであると考えられた。

また、頭部超音波検査では、検査者による感度の差異が問題となる。今回の検討は同一検査者によって行われたが、SEGの部位は新生児医療関係者であれば出血などの際に常に観察

している部位でもあり、本検査法により最も観察しやすい部位である。従って、検査者による検査の質が問題となる可能性は低いと思われる。

今回の検討例の中には、大脳皮質形成異常や脳室拡大などの重度の変化を伴う例は含まれていなかった。従って、こうした例で頭部超音波検査が有用であるかどうかについては、今後の課題である。特に、大脳皮質形成異常については、本検査では非常に観察の難しい部位であり、検査者による差異以上に、感度が問題となることが予想される。

E. 結論

スクリーニングにて先天性CMVと診断された10名の中で、頭部超音波所見で7例に異常を認めた。これは頭部MRI検査よりも高率であり、初診時に新生児医によって施行された頭部超音波検査での嚢胞性病変の所見は、疾患特異性は低いが、陽性例の中では頻度が高く有用であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T. Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. Brain Dev. (in press)

2. 岡明：早産児の神経発達 周産期医学 40：619-623、2010
3. 岡明 脳の発達と疾患 渡辺とよ子編 新生児医療 東京：中山書店：2010：92-95
4. 岡明 脳室周囲白質軟化症 五十嵐隆監修 総合小児科診療のための小児科レビュー2010 東京：総合医学社、2010：277-283
5. 岡明 脳室内出血、脳室周囲白質軟化症 山口徹、北原光夫、福井次矢編集 今日の治療指針 東京：医学書院、2010：1147-1148

2. 学会発表

1. 岡明 先天性サイトメガロウイルス感染症 第40回小児神経学セミナー、神奈川、平成22年9月20日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 頭部画像所見

	頭部超音波所見	頭部MRI所見
1	SEG(bil)	白質病変、上衣下石灰化?
2	SEG(bil)	白質病変
3	SEG(1 t)	WNL
4	SEG(bil)	白質、側脳室下角
5	WNL	白質病変(疑)
6	SEG(bil)	未
7	脳室壁の不整	WNL
8	WNL	WNL
9	WNL	白質病変、側脳室下角拡大
10	SEG (rt)	未

図1 頭部超音波所見(上:冠状断、下:矢状断)で見られた両側性SEG(矢印)

