

週に血清 CMV IgG を測定した。IgG 陽性の場合には、IgG avidity を測定した (A スクリーニング)。Avidity  $\leq 45\%$  は CMV 初感染の可能性がある と判断し、さらに母体血 CMV IgM, アンチゲネミア (C7-HRP), および real time PCR (カテーテル尿, 頸管粘液スワブ, 血液) を実施した (B スクリーニング)。初感染例 (avidity  $\leq 45\%$ , かつ IgM 陽性ないし血液 PCR 陽性) には、同意を得て、免疫グロブリン母体静脈内投与による胎児感染予防, 羊水穿刺による出生前診断, 免疫グロブリン胎児治療などを実施した。

CMV IgG 陰性妊婦に対しては、パンフレットを作成し、妊娠中の初感染予防の啓発・教育を外来で行った。そして、妊娠 34~36 週に再度 CMV IgG を測定した。

出生児は全例でろ紙尿スクリーニングを実施した。

2) 以下の CCMVI 新生児・乳児治療指針を作成して、前方視的に治療を行った。

<対象>血中 CMV-DNA 陽性 (症候性脳所見型, 症候性全身型, 無症候性に分類)

<治療目的と方法>

1. 症候性

a. 全身型

治療目的: 救命

定義: 中枢神経症状+中枢神経外症状を有する。  
免疫グロブリン静注 (IVIg) +バルガンシクロビル経口投与 (VGCV)

IVIg 300 mg/kg/回, 2~3 時間かけて点滴静注を治療開始1週目と2週目に1回ずつ計2回。

VGCV 6 mg/kg/回, 1日2回経口投与を6週間。

b. 脳所見型

治療目的: 難聴の改善・進行抑制や神経学的発達遅滞の発症予防。

定義: 中枢神経症状を有する

IVIg+VGCV

IVIg 00 mg/kg/回, 2~3 時間かけて点滴静注を治療開始1週目と2週目に1回ずつ計2回。

VGCV 8 mg/kg/回, 1日2回経口投与を6週間。

2. 無症候性

治療目的: 難聴や神経学的発達遅滞の発症予防  
定義: 症状がない

IVIg

IVIg 300 mg/kg/回, 2~3 時間かけて点滴静注を治療開始1週目と2週目に1回ずつ計2回。

## C. 研究結果

1) ① 2765 新生児のろ紙尿 CMV DNA スクリーニングを実施し、10 人に陽性を認めた。CCMVI 発生率は 0.36% であった。

②神戸大学で 413 妊婦 (CMV 関連の紹介例数を除く) の CMV IgG スクリーニングを実施し、316 人 (77%) が抗体陽性者であり、12 人 (全体の 2.9%) が IgG avidity  $\leq 45\%$  であった。7 人 (1.7%) は avidity  $\leq 35\%$  で、うち 2 人が IgM 陽性かつ血液 PCR 陰性、1 人が IgM 陰性かつ血液 PCR 陽性で、残り 4 人は IgM と血液 PCR は陰性であった。したがって、413 妊婦中 3 人 (0.7%) で初感染 (avidity  $\leq 35\%$ , IgM 陽性ないし血液 PCR 陽性) が強く示唆された。この 3 人のうち、1 人が免疫グロブリン母体静脈内投与を受け、出生児に CCMVI は無かった。1 人に子宮内胎児発育遅延が認められ、羊水検査によって CCMVI が診断されたため、免疫グロブリン胎児腹腔内投与を実施した。児は妊娠 31 週に帝切分娩となり、1378g, 頭蓋内石灰化と肝脾腫が認められ、IVIg+VGCV 治療が行われた。

一方、97 人の抗体陰性者のうち 1 人で妊娠中の IgG 陽転化が認められた。この出生児は無症候性の CCMVI であった。

単純に avidity  $\leq 35\%$  を初感染基準とすると 7 人が、また avidity  $\leq 35\%$  かつ IgM 陽性ないし血液 PCR 陽性を初感染基準とすると 3 人が妊娠中の初感染とされ、加えて IgG 陽転化 1 人を加えて、全体として、4~8/413 妊婦 (1.0~1.9%) で妊娠中の CMV 初感染が起こっていることが判明した。このうち 2 人で CCMVI (症候性 1 人は avidity  $\leq 35\%$  かつ IgM 陽性で血液 PCR 陰性, 無症候性 1 人は IgG 陽転化例) が確認された。

2) 検討期間内に、神戸大学で 13 人の CCMVI

が出生し管理を行った。

無症候性3人であった。症候性10人のうち全身型が4人、脳所見型が6例であった。出生体重は、7人が2500g以上の成熟児で6例が2500g未満の低出生体重児で、うち2例は極低出生体重児であった。

IgMは13例中6例が20mg/dl以下、CMV-IgMは13例中8例が1.0COI以下で、アンチゲネミア(C7-HRP/pp65)は13例中8例が陰性であり、これら血液検査によるCCMVI診断の感度は十分ではなかった。血中CMV-DNAは症候性10人とも陽性で、無症候性は1人が陽性、2人は陰性であったが、全13人で尿中CMV-DNA陽性であった。髄液中CMV-DNAは、採取した9人中1人のみ陽性であった。

10人にCCMVIに対する治療が施行された。その内訳はIVIg+GCVが1人、IVIg+VGCVが7人で、IVIgのみが2人であった。GCVまたはVGCVによる治療が完了している7人中4人で好中球減少が観察された。治療終了時にアンチゲネミア(C7-HRP/pp65)の陽性が2/8人、血中CMV-DNA陽性が1/8人で、尿中CMV-DNA陽性が2/8人であった。

脳所見型の6例の聴力に関して、両側ABR無反応で人工内耳をいれた症例が1/6例、ABR異常の回復が2/6人。ABRが正常のままが2/6人、ABR異常の悪化なしが1/6人であった。治療によって、聴覚異常の改善効果が期待される。

#### D. 考案

本研究によって、CCMVI発生率が0.36%であることが判明した。これは、諸外国における発生率と大きな差異はない。

妊婦CMVスクリーニング(A&B)を実施した。Aスクリーニングによって、全妊婦の77%が抗体保有者であり、2.9%(12人)がIgG avidity  $\leq 45\%$ 、1.7%(7人)が avidity  $\leq 35\%$ であった。方針として、Bスクリーニング対象を avidity  $\leq 45\%$ としたのは、想定する初感染同定基準の avidity  $\leq 35\%$ の妥当性を検証する目的であった。

Avidity 35%~45%の5人のBスクリーニング結果は、IgM、アンチゲネミア(C7-HRP)、real time PCR(尿、頸管、血液)全て陰性であった。Avidity  $\leq 35\%$ の7人のうち、IgM、血液PCRともに陰性4人、IgM陽性かつ血液PCR陰性2人(うち1人がCCMVI)、IgM陰性かつPCR陽性1人であった。Avidity  $\leq 35\%$ でCCMVIの1人は、IgM陽性かつ血液PCR陰性であった。

一方、97人の抗体陰性者のうち1人で妊娠中のIgG陽転化が認められ、無症候性のCCMVIであった。413妊婦におけるCCMVI発生率は、0.48%(2人)となる。IgG陰性者は再検査することで、初感染者やCCMVIの見逃しは生じていない。

単純にAスクリーニングによる avidity  $\leq 35\%$ を初感染基準とすると7人が、またBスクリーニングを組み合わせた結果で、 avidity  $\leq 35\%$ かつIgM陽性ないし血液PCR陽性を初感染基準とすると3人が妊娠中の初感染とされる。加えてIgG陽転化1人を加えて、全体として、4~8/413妊婦(1.0~1.9%)で妊娠中のCMV初感染が起きていることが判明した。

したがって、この妊婦CMVスクリーニング(A&B)方法は、初感染妊婦を同定する方法として有用である可能性が高い。今後、Aスクリーニング単独+IgG陰性者再検、ないしA&Bスクリーニング組み合わせ+IgG陰性者再検のどちらの妊婦スクリーニングが、CCMVI発生に対する感度、特異度が高いか検討を続ける。しかしながら、 avidity  $\leq 35\%$ でIgM陰性かつ血液PCR陽性が1人(胎児感染予防のための免疫グロブリン母体静脈内投与、CCMVI発生なし)いたことから、現状では、A&Bスクリーニング組み合わせが有用と考える。

新生児治療については、ABR異常の回復、正常のまま、ABR異常の悪化なしが観察された。治療によって、特に脳所見型症例が良好に経過している印象があり、治療による聴覚異常の改善効果が期待される。

## E. 結論

CCMVI 発生率は0.36%であった。

妊娠16～18週の血清CMV IgG avidity測定(Aスクリーニング),追加としての母体血CMV IgM+アンチゲネミア+PCR検査(Bスクリーニング),およびIgG陰性者に対する妊娠34～36週のIgG再検査は,初感染例の同定とCCMVI発生児の同定に有用な妊婦スクリーニングである可能性が高い。

新生児・乳児治療によって,特に聴覚異常の改善効果が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G. (2010) Anti- $\beta 2$  glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study. *J Reprod Immunol* 84: 95-99.

Mitsuhashi T, Warita K, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Sugawara T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N. (2010) Global gene profiling and comprehensive bioinformatics analysis of a 46,XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:40-51.

Mitsuhashi T, Warita K, Sugawara T, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N. (2010) Epigenetic abnormality of SRY gene in the adult XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:85-94.

Nagamori T, Koyano S, Inoue N, Yamada H, Oshima M, Minematsu T, Fujieda K. (2010) 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.

Shimada S, Yamada H, Atsumi T, Yamada T, Sakuragi N, Minakami H. (2010) Intravenous immunoglobulin therapy for aspirin-heparinoid-resistant antiphospholipid syndrome. *Reprod Med Biol* 9: 217-221.

Yamada H, Ohara N, Amano M. (2010) Current concepts on immunological etiologies in recurrent spontaneous abortion and intravenous immunoglobulin therapy. *Res. Adv. in Reproductive Immunology*. 1, 1-21.

山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会 (2010):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. 産婦人科の実際 59(9), 1363-1373.

東 寛, 高梨美乃子, 神前昌敏, 佐藤博行, 石丸文彦, 山田秀人 (2010):1996年から2009年における妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の推移について. 日本周産期・新生児医学会雑誌 46 (4), 1273-1279

山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会 (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. 「よくある合併症妊娠とその対策」. 産婦人科治療 100(2), 211-219.

山田秀人, 小橋 元, 渥美達也 (2010) 抗リン脂質抗体は産科異常, 特に妊娠高血圧症候群と

関連する。産婦人科の実際 59(5), 789-794

山田秀人 (2010) : 先天性感染症に対する新たな出生前医療. 奈良県産婦人科医会誌. 51, 11-13.

山田秀人, 西川 鑑, 山本智宏, 水江由佳, 西平 順, 森實真由美, 園山綾子, 平久進也, 森岡一朗, 峰松俊夫 (2010) : 先天性トキソプラズマ, サイトメガロウイルス感染症に対する出生前医療. 産婦人科治療 101(5), 563-568

山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会 (2010) : 胎内治療の現況-サイトメガロウイルス感染. 母子保健情報 61, 33-39.

山田秀人, 森岡一朗, 森實真由美, 園山綾子, 谷村憲司, 松尾希世美, 松尾雅文, 峰松俊夫, 古谷野 伸, 井上直樹 (2011) : 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 102(2), 131-138.

山田秀人, 森岡一朗, 森實真由美, 園山綾子, 谷村憲司, 松尾希世美, 松尾雅文, 峰松俊夫, 井上直樹, 古谷野 伸 (2011) : 母児感染が問題となる感染症, サイトメガロウイルス. 周産期医学 41(2), 181-188

山田秀人 (2010) : CMV 胎内感染の制御 : 治療. 第16回ヘルペス感染症フォーラム, ヘルペス感染症研究会編, 東京, 44-46.

山田秀人, 森實真由美, 園山綾子, 森岡一朗, 松尾雅文, 東 寛, 峰松俊夫, 井上直樹, 古谷野 伸 (2010) : 妊婦のサイトメガロウイルス感染. 周産期医学, 周産期診療指針2010, 周産期医学編集委員会編, 東京医学社, 東京, 259-263.

天野真理子, 森岡一朗, 森實真由美, 森本規之, 藤岡一路, 柴田暁男, 横山直樹, 荒川創一, 牧野晶子, 新矢恭子, 松尾雅文, 山田秀人 (2011) :

パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 を発症中に分娩に至った妊婦 2 症例における経胎盤感染の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 in press

## 2. 学会発表

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一講演会 (特別講演), 1月26日, 長崎

山田秀人 (2010) 先天性感染胎児医療の新展開. 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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. 福井県産婦人科医会第 70  
回夏期臨床研修会 (特別講演), 9 月 5 日, 福井

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会  
(特別講演), 9 月 11 日, 八戸

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

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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

「CMV 母子感染予防への産科医ならびに国民への啓蒙に関する研究」

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医長

**【研究要旨】**

我が国の難聴の最大の原因として CMV 母子感染が推定されている。母子感染のハイリスク群である抗体陰性妊婦率は、以前は 1 割以下であったが、当院が開設された 2002 年には 1/4、2010 年は 1/3 まで増加した。母子感染例の解析から上のお子さんからの感染が明らかになり、研究班全体の成果からも実証された。そこで、日本産科婦人科学会産科診療ガイドライン 2011 年改定評価委員会と作成委員会に働きかけ、解説に藤枝班の成績、0.33% の先天性 CMV 感染率、同胞から母親が感染し、先天性感染児出生に至る症例が多いことから、年長児を持つ抗体陰性のハイリスク妊婦への注意喚起の説明の必要性を記載した。このガイドラインは産科診療にあたるほぼ全ての医師が参考にするので、今後は CMV 母子感染予防効果が期待される。

**A. 研究の目的**

我が国では以前は妊婦であっても高い CMV 抗体を保有していたために母子感染で問題となることは少なかった。しかし、妊婦の CMV 抗体保有率が低下している報告が散見され、欧米のように半分が未抗体保有妊婦になるのではないかと、それにより CMV 母子感染が増加するのではないかと危惧されている。

一方、難聴児の「臍の緒」の検索から CMV 母子感染が難聴の原因と推定される割合が欧米では約 1/3 と言われている。我が国でも同様の報告が出され CMV 母子感染予防の重要性が指摘されている。しかし、どのようなストラテジーで母子感染を予防すれば良いかについての検討は少ない。

妊娠中の初感染にターゲットを絞れば CMV 抗体陰性妊婦をスクリーニングでハイリスク群を抽出できるが、株の異なる CMV 感染での先天性 CMV 感染児の報告もある。また、CMV 抗体陰性妊婦を CMV 感染から予防できる確実な方法は確立されていない。したがって、日本産科婦人科学会産科診療ガイドライン 2008 年版には「1. 児予後改善のための母体 CMV 抗体スクリーニング検査の有用性は確立されていないと認識する。(C)」と記載されている。

産科医にとって CMV 感染は胎内で発生す

る重症感染児にのみ興味があるといっても過言ではなく、母子感染による難聴児の予防、妊娠中の CMV 感染について積極的管理を実施している施設は少ない。

この研究の目的は CMV 母子感染による児の予後を改善するストラテジーを提示し、検証することにある。

**B. 研究方法**

①妊婦 CMV 抗体の保有率の推移

2002 年から 2010 年の間に国立成育医療研究センターで妊娠・分娩管理し、初期検査で CMV 抗体測定の同意を得た妊婦 14,122 例を対象として、妊娠初期に CMV IgG 抗体 (EIA 法) を測定した。

②日本産科婦人科学会産科診療ガイドライン 2011 年への記載

2008 年に発刊された日本産科婦人科学会産科診療ガイドラインが改定、増補となることが決定している。日本産科婦人科学会産科診療ガイドライン評価委員会委員である分担研究者は藤枝班で集計した成績、報告書を基に日本産科婦人科学会産科診療ガイドライン作成委員会、評価委員会で議論し、委員のコンセンサスの得られた情報について記載した。

## C. 研究結果

### ①妊婦 CMV 抗体の保有率の推移 (図 1)

2002 年より、検査を受けた妊婦数は其々、899 人、1349 人、1551 人、1582 人、1614 人、1635 人、1868 人、1829 人、1795 人と漸増していた。14122 人で CMV 抗体陽性妊婦は 9325 人、±は 213 人 (1.5%)、陰性妊婦は 4584 人 (32.5%) であった。

CMV 抗体陰性妊婦率を年次推移で見ると、2002 年より其々、26.4%、29.4%、31.5%、29.3%、32.5%、35.7%、33.9%、34.4%、34.9%と漸増傾向にあった。

### ②日本産科婦人科学会産科診療ガイドライン 2011 年への記載

日本産科婦人科学会産科診療ガイドライン 2008 年の CQ609「サイトメガロウイルス感染については」の Answer としては以下が掲載されていた。

1. 児予後改善のための母体 CMV 抗体スクリーニング検査の有用性は確立されていないと認識する。(C)

2. 超音波検査で胎児発育不全、脳室拡大、小頭症、脳室周囲の高輝度エコー、腹水、肝脾腫等を認めた場合、胎児感染を疑ってもよい。(C)

3. 母体 CMV 抗体検査を行った場合の解釈については以下を参考にする。(B)

1) 妊娠初期母体 CMV IgG 陰性であったものが、妊娠中に IgG 陽性になった場合、妊娠中初感染と判断する。

2) 妊娠初期母体 CMV IgG 陽性 (妊娠以前の感染) でも母子感染は起こりうるが、その頻度と胎児への影響は初感染に比しない。

3) 母体 CMV IgM 陽性の場合、最近の感染を疑うが IgM 陽性が長期間持続する現象 (persistent IgM) が知られているので注意する。

4. 「胎児治療については現時点で確立されたものはない」と説明する。(B)

5. CMV 感染胎児は分娩時に心拍パターン異常を示しやすいので注意する。(C)

6. 臍帯血 CMV IgM 陽性、もしくは生後 2 週以内の新生児尿から CMV が同定された場合、胎児感染が起こったものと判断する。(B)

7. 胎内感染児については聴覚の長期フォ

ローアップを専門医に依頼する。(B)

すなわち、児の予後改善のための抗体スクリーニングの有用性は認めておらず、母子感染予防に関する記載は Answer だけではなく解説文にも触れられていなかった。

2 年間の藤枝班の各研究者の結果から、母子感染に関して以下のことが明らかとなった。

#### 1) 先天性 CMV 感染の頻度

16,842 例の新生児尿 CMV スクリーニングで 55 例に検出され、頻度は 0.33%であった。

#### 2) 先天性 CMV 感染児の特徴

出生時の症候性感染児は 14 例/54 例 (25.9%)、画像所見を加えると 21 例/54 例 (38.9%) と高率であった。

PCR で判明した感染児の出生時 CMV IgM 抗体は 24 例/42 例 (57.1%) が陰性であり、CMV IgM 抗体は先天性 CMV 感染の診断には不十分であった。

35 例/52 例 (67.3%) の同胞が存在した。

#### 3) 感染経路

感染児の母親の半数以上が初感染であった。感染児の同胞 14 例中 13 例 (92.9%) の尿中に同一 CMV 株が遺伝子型解析で証明された。このことから、自然感染した乳幼児が排泄する尿や唾液が妊婦の初感染のリスクとなっていると考えられた。したがって、先天性感染のリスクとして同胞の年長児から妊婦への可能性が高い。

そこで、この研究報告書を基に 2 回の評価委員会、作成委員会の CQ609 担当者、ガイドライン委員長と分担研究者で議論を重ね、Answer について今回は変更しない。しかし、多数例の我が国初めての研究成果であり、先天性 CMV 感染についてと母子感染予防の啓蒙については解説に記載することとなり、以下の文章が新たに追加された。

「厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業〈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〉平成 21 年度 総括・分担研究報告書 (2010 年 3 月) によれば、16,842 名を対象とした新生児尿検査に

において 55 名 (0.33%) の先天性 CMV 感染が確認された。感染児の特徴として、40 (21/54) が症候性、血中 IgM 抗体は 57% (24/42) が陰性、67% (35/52) に同胞がおり同胞の尿検査可能であった 14 例中 13 例において遺伝子解析により同胞の CMV と先天感染児の CMV が同一であることが証明された。これらは同胞から母親が感染し、先天性感染児出生に至る症例が多いことを示唆している。このことから、年長児を持つ抗体陰性のハイリスク妊婦への注意喚起の説明が望まれる。本邦では、従来 90% 以上といわれていた抗体保有率が、最近では妊娠可能年齢女性で 70% 台、あるいはそれ以下に減少していることが報告されており、妊娠中初感染の危険が高まっている。特に若い女性では抗体保有率が低いので先天性 CMV 感染児出生の危険が高い。」

#### D. 考察

分担研究者は 20 年前から妊婦 CMV IgG 抗体を妊娠初期に測定してきた。それ以前の報告では 95% 以上の妊婦が CMV IgG 抗体を保有されるといわれていたが、すでに 15% に妊婦が抗体を保有せず、国立成育医療研究センターでのこの 10 年間をみても抗体保有率はさらに低下し約 1/3 が抗体未保有妊婦となった。確かに株の異なる CMV 感染なら抗体保有者でもリスク群となり得るが、抗体を全く保有していない妊婦は日本で主に存在する 2 株 (AD169 型、Towne 型) に対してもハイリスク群となることから、日常一般臨床で検査できる CMV 抗体未保有妊婦を検出することは重要と考えられる。

確かに、CMV 感染を完全に妊婦に予防させるエビデンスは確立されていないが、CMV 感染者の唾液、尿中に CMV ウイルスが大量に存在していることは事実である。放射線被曝の常識であるが、そこに放射線物質があることを周知、認識することが被曝防止の最も大切な初動対策となる。そうであれば、CMV 母子感染のハイリスク妊婦を抽出し、CMV ウイルスの存在する危険性についてその妊婦がまず知ること、最大限の予防策を講じることは大切なはずである。

藤枝班の大規模全国調査から、先天性 CMV を出産した母親は経産婦が多く、型の検索が可能であった同胞の検索から CMV 感染した同胞→妊婦→母子感染が大多数であり、重要な母子感染ルートと考えられる。したがって、上の子を持つ CMV 抗体未保有妊婦には CMV 母子感染のリスクと上の子の尿、唾液への注意と手洗いの励行 (特に食事前) を十分に説明する必要がある。

これらのことを産科医、妊婦などに広く周知、実行させるにはどうしたら良いのか。日本産科婦人科学会は 2008 年に日本産科婦人科学会産科診療ガイドラインを公表した。このことは日本の産科医療に衝撃の変革をもたらした。掲載された推奨だけでなく、解説の内容についても広く知られることとなった。さらに、掲載された医療行為の実行率が格段に上昇した。このガイドラインには CMV 母子感染に関しては、胎児感染、母子感染の診断には触れられているが、予防法、治療法、リスク回避の注意喚起などについては述べられておらず、妊婦の CMV 抗体スクリーニングについても否定的であった。そこで、分担研究者はガイドライン評価委員の立場から作成委員会、ガイドライン委員長にこの班の成果についてエビデンスを呈示し、何度も議論を重ね、作成委員会のコンセンサスの得られた内容について解説に挿入した。この案については広くパブリックコメントを求め最終決定された。

その内容は、本邦では、従来 90% 以上といわれていた抗体保有率が 70% あるいはそれ以下に減少していることが報告されており、妊娠中初感染の危険が高まっている。特に若い女性では抗体保有率が低いので先天性 CMV 感染児出生の危険が高い。また、我が国では 0.33% の先天性 CMV 感染率であり、その約 4 割が症候性であり、血中 IgM 抗体は先天性の診断には不十分であった。母子感染は同胞から母親が感染し先天性感染児出生に至る症例が多いことから、年長児を持つ抗体陰性のハイリスク妊婦への注意喚起の説明が望まれる。であり、初めて妊婦での抗体スクリーニングの有用性と抗体陰性妊婦への上の子からの感染の注意喚起などが記載された。今後は産科医だけで



はなく妊婦にもこれらの情報が伝達されることが期待される。

### E. 結論

CMV ワクチンが開発されていない現在、我々産科医にとっては現状でのエビデンスに従ってCMV 母子感染予防のために出来ることを求められるはずである。我々の研究班の成績から、CMV 抗体陰性妊婦を抽出し、感染源に対する注意喚起を不安を与えない

ようにして注意深く情報提供することしかない。特に上の子を持つ経産婦には注意が必要であろう。

### G. 研究発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

図 1

	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年
総数	899	1349	1551	1582	1614	1635	1868	1829	1795
(-)	237	397	489	463	524	583	634	630	627
(±)	5	13	25	28	36	21	36	21	28
(+)	657	939	1037	1091	1054	1031	1198	1178	1140
	26.4	29.4	31.5	29.3	32.5	35.7	33.9	34.4	34.9

## CMV 先天性感染による高度感音難聴の診断および療育に関する研究

研究分担者 泰地 秀信 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科医長

### 【研究要旨】

新生児聴覚スクリーニングで pass となっていたため、言語発達遅滞があるにもかかわらず難聴の発見が遅れた先天性 CMV 感染症の例があった。また先天性の症候性 CMV 感染症に GCV を投与し、一側の聴力の著明な改善をみた例があった。これらの点から先天性 CMV 感染マスキングの普及が期待されるものと考えられた

### A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は 15%程度に感音難聴を伴うといわれており、年間 100 名以上が見込まれている。先天性 CMV 感染に伴う難聴は半数以上が出生時無症候とした報告があり、現行の新生児聴覚スクリーニングでは半数以上が検出できないことになる。我々は国立感染症研究所の協力を得て、進行性あるいは遅発性の高度感音難聴児において乾燥臍帯より CMV-PCR を検出し、先天性 CMV 感染の有無を検討しているが、乾燥臍帯から CMV が検出された例について検討した。また先天性サイトメガロウイルス感染マスキングあるいは出生前の羊水や MRI により先天性 CMV 感染が疑われ、診断が確定した例の聴覚所見について検討した。

### B. 研究方法

1. 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科を平成 22 年度に受診した感音難聴児のうち 1 例で乾燥臍帯から CMV-DNA が検出されたので、その臨床所見について

検討した。

2. 先天性 CMV 感染に対する治療的介入として、ガンシクロビル(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 3 例につき聴覚所見を検討した。

3. 国立成育医療研究センターにおいて、濾紙尿を直接サンプルとする先天性サイトメガロウイルス感染マスキングを行い、尿中 CMV が陽性であった新生児の 4 例について難聴の有無を調べフォローを行った。

(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 20 年厚生労働省告示第 415 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. 先天性難聴あるいは進行性・遅発性難聴において 40 例に乾燥臍帯から精製した DNA から PCR にて CMV DNA の検出を行ったが、3 例が先天性 CMV 感染症と診断された。うち 2 例の所見と経過は前回報告したが、2 例とも人工内耳埋込術を行った。1 例の言語発達は良好である。

1 例は発達障害を伴っており、人工内耳により音反応は良好となったがまだ言語獲得までには至っていない。

1 例は平成 22 年度の研究期間に当院を受診され、保存臍帯の検査から先天性 CMV 感染症と診断された。本例は初診時年齢が 3 歳 2 ヶ月で、主訴が言語発達遅滞である。新生児聴覚スクリーニング (Auto ABR) では両耳 pass で、筋緊張低下、運動発達遅滞があり小児神経科にてフォローされていた。初診時、鼓膜所見は異常なかったが、DPOAE は両側無反応で、COR (図 1) では 60dB 程度であった。ABR 閾値は右 60 dBnHL、左無反応。ASSR (図 2) では閾値は右 500-1000 Hz が 70 dBHL、左は全周波数で scale out であった。頭部 CT では両側の脳白質に広範囲な低吸収域があり、また右基底核に点状の石灰化がみられた。MRI では CT と同様に頭頂後頭葉および前頭葉の白質に斑状の高信号域が認められた。保存臍帯の検査を行ったところ、 $1.83 \times 10^3$  CMV コピー/ $\mu$ g DNA で、先天性 CMV 感染が確定した。

2. 出生前の羊水や MRI により先天性 CMV 感染が疑われ、出生時の尿検査により先天性の症候性 CMV 感染症と診断された児が 3 例あった。いずれも出生後早期にガンシクロビル (GCV) の投与を行った。1 例については前回に報告したが、ABR は左側については日齢 6 で閾値 80 dBnHL

であったものが、徐々に改善し日齢 81 には 30 dBnHL と正常化した。右については、ABR は 105 dBnHL 無反応で、こちらは改善しなかった。その後も左は有効な聴力が保たれている。1 例は出生時より聴力障害はなく、その後も聴力は正常であるが、まだ 6 ヶ月前で今後難聴が発症する可能性があるため嚴重なフォローを行う予定である。1 例は出生時より一側性難聴があり、ABR 閾値は右無反応、左 30 dBnHL であった。本例は治療後も聴力の改善はみられていない。

3. 濾紙尿を直接サンプルとする先天性サイトメガロウイルス感染マスキリーニングが当院でも開始された。尿中 CMV が陽性であった 4 例について、DPOAE および ABR による聴覚スクリーニングを行ったところ、いずれも聴力障害はみられなかった。その後も引き続き聴力のフォローを行っていて、1 歳～1 歳 6 ヶ月となったが現在のところいずれにも難聴は出現していない。また神経症状などの症候性 CMV の所見も認められていない。

## 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 感染症では、数ヶ月～数年してから難聴が発症するものがあるため、現行の新生児聴覚検査では検出できないものがある。また先天性 CMV 感染に伴う難聴は生後 4 ヶ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な可能性がある。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。

1. 両側高度難聴児において、保存臍帯での検査から 3 例が先天性 CMV 感染と

診断された。1例は早期（4ヵ月）から療育を開始しており、補聴器から人工内耳、また手話から音声への移行がスムーズに行われた。1例は初診が1歳8ヵ月であり、また来院も不規則で聴能訓練が遅れたが、少しずつ補聴器装用ができるようになったので3歳0ヵ月で人工内耳埋込術を行い音反応は良好になった。1例は新生児聴覚スクリーニングで pass となっていたため、言語発達遅滞があるにもかかわらず難聴が疑われておらず、3歳2ヵ月での受診となった。通常、スクリーニングが pass の児は精密検査を受けることはなく、その後定期的に検査を受けることはない。そのためスクリーニングが pass であったことが影響して難聴の発見が遅れる例があり、新生児聴覚スクリーニングの問題点として指摘されている。本例の難聴の発症時期は不明であるが、本例のような先天性 CMV 感染に伴う遅発性難聴が年間 50 例以上はあるものと考えられるので、先天性 CMV 感染スクリーニングの意義は高いものと思われた。

2. 先天性の症候性 CMV 感染症で出生後早期に GCV 投与を行った例が 3 例あり、うち 1 例に両側性難聴、1 例に一側性難聴がみられた。1 例は聴力正常であった。両側性難聴の例については一側の聴力改善がみられ、治療終了後 2 年近く経過したが有効な聴力が保たれている。長期にみた治療の有効性はまだ明らかになっていないので、引き続きフォローが必要であるが、本例のように早期治療が難聴に有効な例があるということも先天性 CMV 感染スクリーニングの有用性を示している。

3. 先天性 CMV 感染マススクリーニン

グで陽性となった 4 例については、前回の研究報告通りの聴覚フォローアップ・プログラム（6ヵ月、1歳、2歳、3歳、5～6歳で検査）にてフォローを行っている。当院の症例では現時点で難聴は発症していない。

## E. 結論

1. 新生児聴覚スクリーニングで pass となっていたため、言語発達遅滞があるにもかかわらず難聴の発見が遅れた先天性 CMV 感染症の例があった。また先天性の症候性 CMV 感染症に GCV を投与し、一側の聴力の著明な改善をみた例があった。先天性 CMV 感染マススクリーニングの普及が期待されるものと考えられた。

2. 濾紙尿を直接サンプルとする先天性サイトメガロウイルス感染マススクリーニングにて 4 例の陽性者がみられたが、現在のところ聴力障害は出現していない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 泰地秀信、守本倫子、松永達雄：Auditory neuropathy spectrum disorder の乳幼児例における ASSR 閾値. *Audiology Japan* 53 : 76-83, 2010
2. 泰地秀信：耳音響放射. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 82 (5「耳鼻咽喉科・頭頸部外科の検査法マニュアル」): 49-55, 2010
3. 泰地秀信：中耳奇形. よくわかる聴覚障害-難聴と耳鳴のすべて-, 小川郁編, 永井書店 p124-129, 2010
4. 泰地秀信：中耳炎、副鼻腔炎. ナ

ースのための小児感染症—予防と対策—, 国立成育医療研究センター編, 中山書店 p63-67, 2010

5. 泰地秀信: 幼小児の伝音難聴はどうやって診断するのか? JOHNS 26: 1023-1027, 2010
6. 泰地秀信: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009 年版. 今日の治療指針 2011, 山口徹ほか編, 医学書院 p1893-1897, 2011

## 2. 学会発表

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. 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

(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

なし

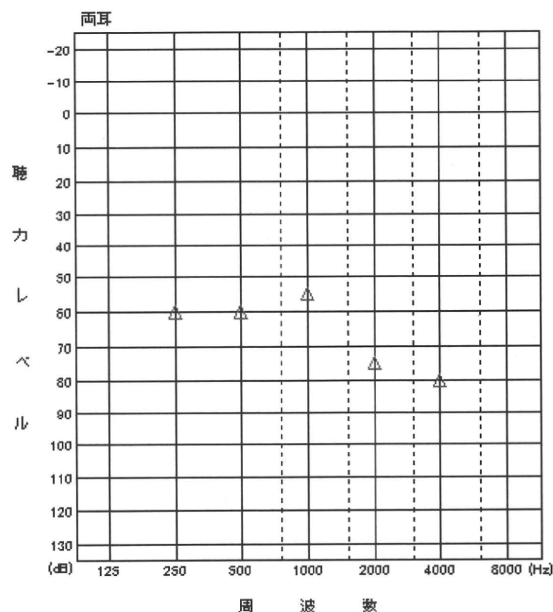


図1 新生児聴覚スクリーニング pass で、3歳2ヵ月で言語発達遅滞を主訴に受診した児の COR

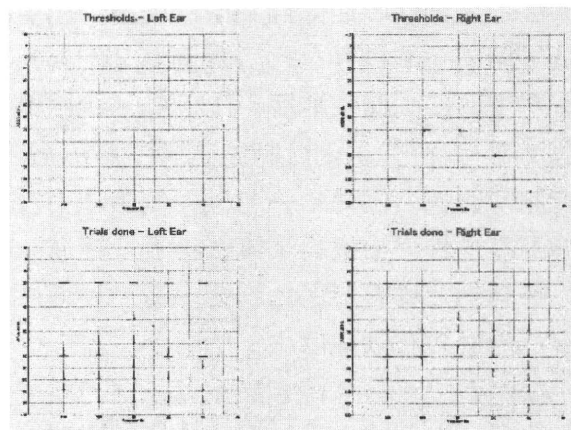


図2 図1の症例における ASSR  
ASSR では右 500-1000Hz が 70dB  
左はすべて scale out であった

## 先天性サイトメガロウイルス感染におけるウイルス血清型と 感染児尿中ウイルス型の判定を用いた感染パターンの解析

研究分担者	錫谷 達夫	福島県立医科大学微生物学講座	教授
	浅野 仁覚	福島県立医科大学産婦人科学講座	助教
研究協力者	生田 和史	福島県立医科大学微生物学講座	助教
	今村 孝	福島県立医科大学小児科学講座	助教

### 【研究要旨】

サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus; CMV) の初感染が妊婦で起こった際には、胎児へ感染の危険性があり、胎児は約 40% の頻度で先天性 CMV 感染となる。感染児の約 90% は出生時に無症候性であるが、その 5-15% では成長に従って難聴、精神発達遅延などの症状が認められる。一方、その 10% の顕性感染例では出生時に小頭症などの異常が認められる。

先天性 CMV 感染は CMV の重感染によっても引き起こされることが知られているが、どの程度の障害を引き起こすのか、その詳細は不明である。また、300 の出産に 1 例起こる先天性 CMV 感染のどの位がこの重感染によるものであるのかも明らかにされていない。我々は ELISA 法による CMV 血清型別判定、リアルタイム PCR 法による感染児尿中 CMV 型判定により、先天性 CMV 感染が妊娠中の CMV 初感染によるのか、異型 CMV の重感染によるのかを判別する手技を確立した。本研究では、この方法を用いて先天性 CMV 感染児とその母親 16 例の CMV 感染パターン解析を試みた。その結果、異型 CMV の重感染によると考えられる 2 例を見出し、我々の方法で判別できる CMV の型分けの精度では初感染または再活性化が 87.5%、重感染が 12.5% であった。

### A. 研究目的

CMV はヘルペスウイルスの一種であり、成人に感染している普遍的なウイルスである。その感染は成人では不顕性であることがほとんどであるが、妊婦における初感染では胎児に重大な影響を及ぼすことがある。先天性 CMV 感染のおよそ 10% は顕性感染であり、小頭症や水頭症、脈絡網膜炎、聴覚障害、精神発達遅延、紫斑、血小板減少、肝脾腫、肝炎などが認められ、出生後早期に死亡する重篤な例もある。先天性 CMV 感染の多くは無症候

性であり、感染児の多くは障害なく発育するが、そのうち約 10% では後に精神発達遅延、視力障害、難聴、てんかん、けいれんなどを生じる。乾燥臍帯を用いた先天性 CMV 感染の後方視的な疫学調査より、日本人における聴覚障害の約 15% は先天性 CMV 感染が原因であることが明らかとなった。CMV は既知の胎内感染では最も頻度が高い病原微生物である。先天性 CMV 感染が無症候性にとどまらず症候性感染症となる原因については、胎内感染の成立時期や感染が拡大しやすい妊婦

の初感染が推定されている。一方、異なる型の CMV 株に重感染することでも先天性感染が発生することは明らかにされているが、症候性感染となる確率や重症度との関係は不明である。

そこで本研究では、先天性 CMV 感染児とその母親の CMV 感染パターンと感染児の臨床経過を解析することを目的に、母親の抗 CMV 型別抗体の測定ならびに感染児尿中の CMV 型判定を行った。

## B. 研究方法

### 1. 先天性 CMV 感染児の特定

本学附属病院産婦人科ならびに関連病院で出生した新生児の尿は、国立感染症研究所ウイルス一部においてリアルタイム PCR 法を用いた CMV スクリーニング検査に供され、先天性 CMV 感染児を診断した。先天性 CMV 感染児の血液と尿ならびに母親の血液はインフォームドコンセントを得て採取した。血液は Lympholyte H (Cedarlane Laboratories) を用いた密度勾配遠心法により血漿とリンパ球に分離し、 $-80^{\circ}\text{C}$  に保存した。

### 2. ELISA 法による CMV 血清型の判定

CMV 血清型別判定には、CMV に対する免疫反応の主要なターゲットである glycoprotein H (gH) のエピトープを抗原とした ELISA 法を用いた。gH は CMV エンベロープ上の糖タンパクであり、ウイルスの細胞への吸着を担っている。CMV AD169 株と Towne 株のエピトープ領域をオリゴヌクレオチド合成により作製し、pGEX-5x プラスミド (Amersham Bioscience) に組み込んだ。作製プラスミドを大腸菌にトランス

フェクションし、GST 融合タンパクとしてエピトープを発現させた。発現タンパクは GST カラムを用いて精製後、96 穴プレートに固相化して ELISA 系を作成した。検体として感染児・母親の希釈血漿を使用し、検出系には HRP 標識抗ヒト IgG 抗体、ELISA POD Substrate ABST キット (Nakarai) を用いた。吸光度測定によって抗体の有無を判定した。また市販のキット・エンザイグノストサイトメガロ/IgG (または IgM) (SIEMENS) により、抗 CMV IgG、IgM 抗体の有無も検討した。

### 3. ダイレクトシーケンス法、リアルタイム PCR 法による感染 CMV 型判定

先天性 CMV 感染児の尿より QIAamp DNA Mini kit (Qiagen) を用いて DNA を抽出し、Expand High Fidelity PCR System (Roche) を用いた PCR 法により CMV gH 領域を増幅した。PCR 産物を MinElute PCR purification kit (Qiagen) で精製し、DYEnamic ET terminator Cycle Sequencing kit (GE Healthcare) でラベリング反応を行った後、ABI PRISM 3100 DNA sequencer (Applied Biosystems) により塩基配列の決定を行った。決定された塩基配列はデータベース上の塩基配列：CMV AD169 株 (GenBank accession # NC001347) CMV Towne 株 (GenBank accession # FJ616285) とのホモロジー検索により、型別判定を行った。

またリアルタイム PCR 法により CMV gH 領域を増幅し、AD169 型を FAM、Towne 型を Vic 標識した TaqMan プローブで定量的に型別検出した。

### C. 研究結果

新生児尿のスクリーニングにおいて CMV が検出された症例のうち母児ともに血漿の得られた 16 例を対象とした。CMV 型判定の結果は別表のとおりである。母親における CMV IgM は 3 例で陽性、6 例で疑陽性であった。CMV IgG は 9 例で母児ともに AD169 型、5 例で Towne 型であり、感染児尿中の CMV 型は血清型に一致した。母児ともに両型の例 (22383) と、母のみ両型で感染児は Towne 型のみ例 (71306) がそれぞれ 1 例ずつ認められた。感染児尿中の CMV 型は 22383 で AD169 型、71306 で Towne 型であった。全例において、感染児尿中の CMV 型はダイレクトシークエンス法とリアルタイム法で相違なく、両型を排泄する例は認められなかった。

### D. 考察

先天性 CMV 感染において CMV IgG が母子ともに同型であるのは、新生児で母親の移行抗体が検出されているためである。母親における CMV IgM が陽性/疑陽性であった 9 例では、妊娠中の CMV 初感染が疑われる。IgM が検出されなかった例では CMV 初感染なのか、再活性化が起こっていたのか不明である。

22383 では母児ともに両型の CMV IgG が認められた。感染児尿中には AD169 型のみが排泄されていたことから、妊娠中に AD169 型が重感染または再活性化したことが示唆される。同様に 71306 では母親に両型、感染児に Towne 型のみ CMV IgG が認められ、感染児尿からは Towne 型のみが検出された。妊娠中の Towne 型重感染または再活性化と考えられる。どちらの例におい

ても、一方の CMV 型のみが選択的に再活性化するとは考えにくいことから、妊娠中に異型 CMV に重感染した可能性が高いのではないかと推測される。

感染児尿中の CMV 型、母児の CMV 血清型を総合的に検討することにより、先天性 CMV 感染が初感染によるのか、異型 CMV の重感染に起因するのかが明らかとなった。つまり妊娠中の重感染の可能性が高い症例 (22383、71306) が 16 例中 2 例 (12.5%) で、1 つの型の初感染または再活性化が 16 例中 14 例 (87.5%) である。また CMV 型別リアルタイム PCR 法により、たとえ両型の CMV IgG を保有する例においても、感染児尿中には AD169 型か Towne 型どちらか一方の CMV しか検出されないことが分かった。つまり胎児への CMV 感染は片型のみであることが示唆される。今回の 16 例中で症候性感染は 20026 のみであり、重感染と疾患重症度との関係は解析できなかったが、頻度は小さいながらも、重感染による先天性 CMV 感染の存在が明確に証明された。

### E. 結論

先天性 CMV 感染児 16 例について児と母親の抗体検査を行った。その結果、9 例は妊娠中の初感染である可能性 (IgM 陽性 3 例、疑陽性 6 例) があり、重感染は 2 例であった。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Tokumoto T, Shirakawa H, Hashimoto K, Ikuta K, Kushida N, Yanagida T,



Shishido K, Aikawa K, Toma H, Inoue N, Yamaguchi O, Tanabe K, Suzutani T. The lack of antibodies against the AD2 epitope of cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B (gB) is associated with CMV disease after renal transplantation in recipients having gH serotypes same as their donors. *Transplant Infectious Disease* 2010 Aug 30 (e-pub)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

CMV感染例		IgG			IgM	尿中 CMV型
		CMV	AD	To	CMV	
13518	母親	+	+	-	+	AD
	新生児	+	+	-	-	
19389	母親	+	+	-	+/-	AD
	新生児	+	+	-	+	
20040	母親	+	+	-	+	AD
	新生児	+	+	-	-	
31694	母親	+	+	-	+	AD
	新生児	+	+	-	+/-	
20026	母親	+	+	-	+/-	AD
	新生児	+	+	-	+	
82718	母親	+	+	-	+/-	AD
	新生児	+	+	-	-	
83641	母親	+	+	-	+/-	AD
	新生児	+	+	-	-	
20270	母親	+	+	-	-	AD
	新生児	+	+	-	+	
21558	母親	+	+	-	-	AD
	新生児	+	+	-	-	
22383	母親	+	+	+	+/-	AD
	新生児	+	+	+	-	
71306	母親	+	+	+	-	To
	新生児	+	-	+	-	
19382	母親	+	-	+	+/-	To
	新生児	+	-	+	+/-	
20117	母親	+	-	+	-	To
	新生児	+	-	+	-	
18189	母親	+	-	+	-	To
	新生児	+	-	+	+/-	
63205	母親	+	-	+	-	To
	新生児	+	-	+	-	
72072	母親	+	-	+	-	To
	新生児	+	-	+	+	

表1. 先天性CMV感染におけるCMV血清型別抗体の検出と  
新生児尿中に排泄されるCMV型の判定

	血中IgG抗体	尿中CMV型
AD169型	9 (56%)	10 (63%)
両型	1 (6%)	0
Towne型	6 (38%)	6 (38%)

表2. 先天性CMV感染児におけるCMV血清型別抗体と尿中に排泄されるCMV型の割合

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

分担課題：先天性感染児の臨床像に関与する免疫学的要因の検討

研究分担者：藤原成悦 独立行政法人 国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部

**【研究要旨】**

本研究は、先天性 CMV 感染症の新生児スクリーニングによって同定された先天性 CMV 感染児について、CMV 特異的免疫応答の特徴を明らかにすることを目的とする。

本年度は、昨年度までに確立した MHC tetramer を用いた CMV 特異的 T 細胞の検出・定量法、および CMV 抗原刺激に応答して IFN- $\gamma$  を産生する CMV 特異的 T 細胞の検出・定量法を用いて解析を継続し、これまでに先天性 CMV 感染児 13 例、後天性 CMV 感染児 4 例、健常成人 1 例について CMV 特異的免疫応答に関する解析を行った。その結果、先天性 CMV 感染児において、CMV 抗原を認識する CMV 特異的免疫細胞が検出可能であること、および CMV 特異的免疫細胞は CMV 抗原に応答し細胞増殖能および IFN- $\gamma$  産生能を保持していること、しかしその応答性は健常成人の応答性と比較すると低いレベルにあることを示唆する解析結果が得られた。また、後天性 CMV 感染児における CMV 特異的免疫応答は、先天感染児同様に、健常成人に比べ低いレベルにある可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

宿主における細胞性免疫応答は、CMV 感染症の制御においても重要な役割を担っていると考えられる。しかし、先天性 CMV 感染児における CMV 特異的免疫応答の性状や、先天感染児の各種病態（症候性・無症候性・遅発性障害発症など）と CMV 特異的免疫応答との関連については報告例に乏しく不明な点が多い。本研究は、新生児スクリーニングによって同定された先天性 CMV 感染児における CMV 特異的細胞性免疫応答の特徴を明らかにすることを目的とする。

平成 22 年度は、平成 20 年度および平成 21 年度に確立したダイレクトシーケンシング法を用いた HLA タイピング法、MHC tetramer を用いた CMV 特異的免疫細胞の検出・定量法、CMV ペプチド抗原刺激による IFN- $\gamma$  産生 T 細胞の検出・定量法（図 1）を用いて、先天性および後天性 CMV 感染児における CMV 特異的免疫応答の解析を行った。

**B. 研究方法**

1) MHC tetramer を用いた CMV 特異的免疫細胞の検出・定量