

- Transplant Infectious Disease* 2010 Aug 30 (e-pub)
- 7) 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)
 - 8) Suzuki R, Ihira M, Enomoto Y, Yano H, Maruyama F, Emi N, Asano Y, Yoshikawa T. Heat denaturation increases the sensitivity of the cytomegalovirus loop-mediated isothermal amplification method *Microbiol Immunol* 2010, 54:466-70.
 - 9) Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G. (2010) Anti- β 2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study. *J Reprod Immunol* 84: 95-99.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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ーニングの意義。平成22年度北海道小児保健研究会会誌、P36-P40.
 - 16) 井上直樹 各論 4-3 章 先天性サイトメガロウイルス感染児の診断と疫学、川名尚・小島俊行編「母子感染」金原出版、印刷中
 - 17) 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ーニングについて」マスキリーニング学会誌 印刷中
 - 18) 岡明：早産児の神経発達 周産期医学 40：619-623、2010
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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.
 - 23) 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
- 24) 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.
- 25) 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
- 26) 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.
- 27) 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
- 28) 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.
- 29) 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
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 森内浩幸, 土居美智子, 森内昌子. CMV の胎内感染 HERPES MANAGEMENT 14:7, 2010.
- 37) 浅野仁覚, 藤森敬也「先天性サイトメガロウイルス感染症のスクリーニング」産婦人科治療 Vol.101 no.5 . p555-p562. 2011/11
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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

(2009)

- 44) Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Yan H, Asanuma H, Yagyu K, Osaki M, Seiwa C, Fujieda K. Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection as a cause of developmental delays. *Clin Infect Dis*. 48: e93-95. (2009)
- 45) Nishikawa A, Yamada H, Yamamoto T, Mizue Y, Akashi Y, Hayashi T, Nihei T, Nishiwaki M, Nishihira J. A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiplex-nested PCR in the amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol Res* 35(2), 372-378. (2009)
- 46) Sata F, Toya S, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamazaki A, Minakami H, Kishi R. Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population. *Mol Hum Reprod* 15(2):121-130. (2009)
- 47) Shimada S, Takeda M, Nishihira J, Kaneuchi M, Sakuragi N, Minakami H, Yamada H. A high dose of intravenous immuno- globulin increases CD94 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 62(5):301-307. (2009)
- 48) Abe Y, Oka A, Mizuguchi M, Igarashi T, Ishikawa S, Aburatani H, Yokoyama S, Asahara H, Nagao K, Yamada M, Miyashita T. EYA4, deleted in a case with middle interhemispheric variant of holoprosencephaly, interacts with SIX3 both physically and functionally. *Hum Mutat*. 30: E946-955. (2009)
- 49) Ishibashi K, Tokumoto T, Shirakawa H, Hashimoto K, Kushida N, Yanagida T, Shishido K, Aikawa K, Yamaguchi O, Toma H, Tanabe K, Suzutani T. Association between antibody response against cytomegalovirus strain-specific glycoprotein H epitopes and HLA-DR. *Microbiol Immunol* 53; 412-416. (2009)
- 50) Tagawa M, Tanaka H, Moriuchi M, Moriuchi H. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection at a school for the deaf by using preserved dried umbilical cord. *J Pediatr* 155(5): 749-751. (2009)
- 51) 井上直樹 「母子感染」(川名尚、小島俊行編) 4-3 章 CMV 児の診断と疫学, 2010
- 52) 泰地秀信、守本倫子、南修司郎: 新生児聴覚スクリーニング偽陰性例についての検討. 小児耳鼻咽喉科 30: 47-53, 2009
- 53) 泰地秀信: 中等度難聴確定診断のための OAE・気導 ABR と ASSR. 小児の中等度難聴ハンドブック, 加我君孝ほか編, 金原出版 p61-70, 2009
- 54) 泰地秀信: 聴力検査. 小児耳鼻咽喉科診療指針, 日本小児耳鼻咽喉科学会編, 金原出版 p73-77, 2009
- 55) 岡明: Discordant twin の神経予後 産婦人科の実際 58: 73-79, 2009
- 56) 岡明: てんかん発作と鑑別が要な発作的運動症状、精神症状 小児内科 41, 343-346, 2009
- 57) 岡明: 乳幼児期のからだの発育 体育の科学 59:302-302, 2009
- 58) 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
- 59) 土居美智子、森内浩幸. 今後期待される薬物療法 新生児サイトメガロウイルス感染症の治療. 周産期医学 39(12):1746-1750, 2009.
- 60) 佐藤尚、永山善久、山崎肇、森内浩幸. 免疫異常のない非低出生体重児に発症した後天性サイトメガロウイルス

腸炎. 日本周産期・新生児医学雑誌
45(3):32-36, 2009.

(2008)

- 61) Yan H, Koyano S, Inami Y, Yamamoto Y, Suzutani T, Mizuguchi M, Ushijima H, Kurane I, Inoue N. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants. *J Gen Virol.* 89: 2275-2279 (2008)
- 62) Yan H, Koyano S, Inami Y, Yamamoto Y, Suzutani T, Mizuguchi M, Ushijima H, Kurane I, Inoue N. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants. *Arch Virol.* 153: 667-674(2008)
- 63) Ishibashi K, Tokumoto T, Shirakawa H, Hashimoto K, Kushida N, Yanagida T, Shishido K, Aikawa K, Yamaguchi O, Toma H, Tanabe K, Suzutani T. Strain-specific seroepidemiology and reinfection of cytomegalovirus. *Microbes Infect* 10: 1363-1369,(2008)
- 64) Fukushima E, Ishibashi K, Kaneko H, Nishimura H, Inoue N, Tokumoto T, Tanabe K, Ishioka K, Ogawa H, Suzutani T. Identification of a highly conserved region in the human cytomegalovirus glycoprotein H gene and design of molecular diagnostic methods targeting the region. *J Virol Methods* 151: 55-60 (2008)
- 65) 錫谷達夫. 先天性サイトメガロウイルス感染による難聴. 医学のあゆみ 227:1086-1087, 2008.
- 66) 錫谷達夫. 先天性サイトメガロウイルス感染と難聴. 耳鼻咽喉科学会専門医通信. 96: 14-15, 2008.
- 67) 錫谷達夫. 先天性サイトメガロウイル

ス感染と聴覚障害. 第14回ヘルペス感染症フォーラム 95-98, 2008.

- 68) 久保隆彦. サイトメガロウイルス、産科と婦人科、75: 1596-1599, 2008.
- 69) 山田秀人. 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, 2008.
- 70) 山田秀人. 免疫グロブリン胎児医療研究会, 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, 2008
- 71) 山田秀人. 免疫グロブリン胎児医療研究会, 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, 2008.
- 72) 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, 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, 2008.
- 73) 森内昌子, 森内浩幸. ウイルス性母子感染症. 化学療法の領域 24:1506-11, 2008
- 74) 田川正人, 森内昌子, 森内浩幸. 小児耳鼻咽喉科疾患治療の最前線: サイトメガロ難聴. 小児科診療 71:1711-6, 2008.
- 75) 泰地秀信. 純音聴力検査とマスキング. *JOHNS* 24: 709-713, 2008.
- 76) 泰地秀信. 乳幼児難聴の取り扱いについて. 日本耳鼻咽喉科学会第22回専門医講習会テキスト p112-116, 2008.

2. 研究発表

(2010)

- 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) Inoue N, Koyano S, Yoshikawa T, Itoh Y, Moriuchi H, Asano K, Yamada H, Suzutani T, Fujieda K, for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. CMV strains identified in urine specimens of almost all congenitally-infected newborns were identical to those of their siblings, suggesting siblings as the major risk factor for congenital infection in Japan. 2010 Congenital Cytomegalovirus Conference, Paris, 2010.
 - 4) Nakamura H, Liao H, Henmi C, Imadome K, Yajima M, Fujiwara S, Koyano S, Yoshikawa T, Moriuchi H, Suzutani T, Asano K, Ohishi T, Itoh Y, Taiji H, Inoue N, Fujieda K, for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Cellular immunological responses to CMV in congenitally CMV-infected infants identified by a pilot newborn CMV screening study in Japan. 2010 Congenital Cytomegalovirus Conference, Paris, 2010.
 - 5) Moriuchi H, Morioka I, Yamada H, Imamura T, Asano K, Oka A, Itoh Y, Yoshikawa T, Koyano S, Inoue N, Fujieda K, for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. A Multi-center study on the treatment of congenital CMV in Japan. 2010 Congenital Cytomegalovirus Conference, Paris, 2010.
 - 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
 - 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) 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
 - 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)

(2009)

- 39) Nagamori T, Koyano S, Inoue N, Yamada H, Oshima M, Minematsu T, Fujieda K A congenital cytomegalovirus case occurred by viral reactivation more than 2 years after an abortion due to the same strain. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Kobe, JAPAN. Oct, 2009.
- 40) Inoue N. Newborn CMV screening and genotyping of congenital cases. (Invited lecture) 12th International CMV & Betaherpesvirus Workshop, Boston, USA, May 2009.
- 41) Yamada S, Nozawa N, Katano H, Fukui Y, Tsuda M, Tsutsui Y, Kurane I, Inoue N. Characterization of the guinea pig CMV

genome locus that encodes homologs of human CMV major immediate-early genes, UL128, and UL130. 34th International Herpesvirus Workshop, Ithaca NY, USA, July 2009.

- 42) Yamada S, Kato M, Katano H, Fukui Y, Tsuda M, Tsutsui Y, Nozawa N, Kurane I, Inoue N. Characterization of guinea pig CMV GP129 and GP131, orthologs of HCMV UL128 and UL130, which are essential for efficient viral growth in vivo but not in vitro. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Kobe, Oct. 2009.
- 43) Ikuta M, Asano K, Koyano S, Inoue N, Ishibashi K, Suzutani T. Strain-specific cytomegalovirus (CMV) sero-epidemiology in mothers and neonates with congenital CMV infection. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Kobe, Oct. 2009.
- 44) Motomura H, Moriuchi H. et al. Estimated impacts of congenital infections on children in Khanh Hoa Province, Vietnam: a pilot study. Asian Society for Pediatric Research 5th Congress. Hangzhou, China May, 2009.
- 45) Nakamura H, Liao H, Henmi C, Imadome K, Yajima M, Fujiwara S. Cellular immunological responses to CMV in congenitally CMV-infected infants. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections. Kobe, Japan, Oct, 2009.
- 46) 古谷野伸、藤枝憲二、厚生労働子ども家庭総合研究事業研究班：先天性サイトメガロウイルス感染マスキリーニング体制構築の試み、第36回日本マスキリーニング学会、2009年8月、札幌
- 47) 古谷野伸、藤枝憲二、厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業研

- 究班：先天性サイトメガロウイルス感染マスキリングに向けたパイロット調査、第41回日本小児感染症学会、2009年11月、福井
- 48) 古谷野伸：保存臍帯による先天性サイトメガロウイルス感染診断の感度について、第4回道北感染症セミナー、2009年9月、旭川
- 49) 井上直樹、古谷野伸、山田壮一、錫谷達夫、倉根一郎：ゲノムタイプ解析から予想されるヒトサイトメガロウイルス株間での高頻度な相同組換え：第57回日本ウイルス学会学術集会、2009年11月、東京
- 50) 井上直樹：「出生直後の自動 ABR で発見された先天性サイトメガロウイルス感染症の1例」（演者：中島準也先生）に対する指定発言、第570回日本小児科学会東京都地方会講話会、2009年12月、東京
- 51) 井上直樹：CMV胎内感染の制御：先天性CMV感染の実態把握とその対策に向けて 第16回ヘルペス感染症フォーラム（パネルディスカッション）、2009年8月、札幌
- 52) 山田秀人：先天性サイトメガロウイルス感染症の予防と治療。第1回周産期新生児感染症研究会（特別講演）、神戸、2009年7月
- 53) 山田秀人：先天性胎児感染症に対する新たな出生前医療の展開。第150回日本産科婦人科学会秋田地方部会学術講演会（特別講演）、7月26日、秋田
- 54) 山田秀人：先天性胎児感染症に対する新たな出生前医療の展開。神戸市産婦人科医会研修会（特別講演）、2009年8月、神戸
- 55) 山田秀人：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（パネルディスカッション）、2009年8月、札幌
- 56) 山田秀人：先天性サイトメガロウイルス感染症。神戸バースコホート研究講演会、2009年9月、神戸
- 57) 山田秀人：先天性胎児感染症に対する新たな出生前医療。済生会兵庫県病院講演会（特別講演）、2009年10月、神戸
- 58) 山田秀人：先天性胎児感染症の新たな出生前医療の展開。第299回岡山四水会（特別講演）、2009年10月、岡山
- 59) 山田秀人：産科婦人科学分野の現状と今後-先天性胎児感染症の新たな出生前医療の展開。第4回神戸大学医学部医学科ホームカミングデイ、2009年10月、神戸
- 60) 山田秀人：先天性感染胎児医療の新展開。道南産科小児科合同研究会（特別講演）、2009年11月、函館
- 61) 山田秀人：先天性感染症に対する新たな管理と胎児医療。第110回播州産婦人科セミナー講演会（特別講演）、2009年12月、姫路
- 62) 山田秀人：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）、2010年1月、長崎
- 63) 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、福島
- 64) 泰地秀信、守本倫子、南修司郎：全新生児に対する先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニングと感染児の聴覚フォローアップ体制。第110回日本耳鼻咽喉科学会、2009年5月、東京
- 65) 泰地秀信、守本倫子：突発性難聴の疑いにて来院され、原因が確定された小児20例の検討。第54回日本聴覚医学会、2009年10月、横浜
- 66) 中原奈々、泰地秀信、守本倫子、本村朋子：純音聴力とABR閾値に乖離のみられる蝸牛神経障害についての検討 第186回日耳鼻東京都地方部会、2009年11月、東京
- 67) 泰地秀信：福祉医療と相談 日本耳鼻咽喉科学会補聴器相談医講習会、2010年1月、東京
- 68) 岡明：先天性サイトメガロウイルス感染による難聴と脳障害 第112回日本小児科学会学術集会 2009年4月、奈良

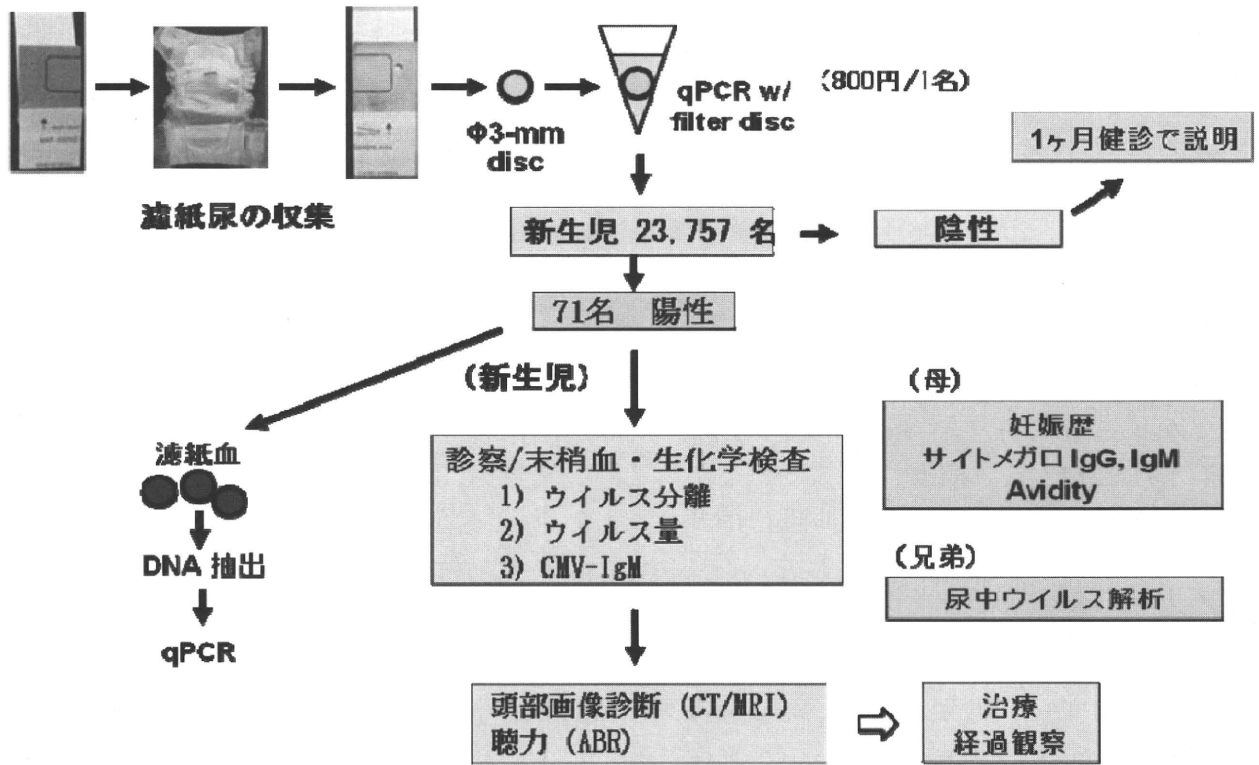
- 69) 安達正時、岡明、大石勉：先天性サイトメガロウイルス感染症の神経学的所見と画像所見 第112回日本小児科学会学術集会 2009年4月、奈良
- 70) 岡明、鈴木啓二、管波佑介、近藤敦、高橋秀弘、正木宏、鈴木理永、田村正徳：実験的絨毛羊膜炎による脳室周囲白質軟化症のラットモデル 第45回日本周産期・新生児医学会学術集会 2009年7月、名古屋
- 71) 生田和史、小川洋、新井義文、小杉伊三夫、大森孝一、錫谷達夫：サイトメガロウイルス感染モデルマウスを用いた聴覚障害の解析。第57回日本ウイルス学会 2009年10月、東京
- 72) 本村秀樹、長沼成子、森内浩幸：ベトナムにおける先天性感染のインパクト：パイロット研究。第112回日本小児科学会。2009年4月、奈良。
- 73) 森内浩幸：CMV胎内感染の制御：診断 第16回ヘルペス感染症フォーラム（パネルディスカッション）、2009年8月、札幌
- 74) 坂本綾子、森内浩幸：広汎性発達障害児における先天性サイトメガロウイルス感染の後方視的診断。第14回日本神経感染症学会。2009年10月、宇都宮。
- 75) 武田敬子、宮川雅美、土居美智子、中嶋一寿、江頭昌典、森内浩幸：バルガンシクロビルによる抗ウイルス療法を行った先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症の1例。第41回日本小児感染症学会。2009年11月、福井
- 76) 土居美智子、森内浩幸：全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス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：長崎県における中間成績報告。第54回日本未熟児新生児学会。2009年11月、横浜。
- 77) 中村浩幸、廖華南、逸見千寿香、今留謙一、矢島美彩子、藤原成悦：先天性CMV感染児におけるCMV特異的免疫応答の解析。第24回ヘルペスウイルス研究会。2009年7月2-4日、裾野
- 78) 中村浩幸、廖華南、逸見千寿香、今留謙一、矢島美彩子、藤原成悦：先天性CMV感染児におけるCMV特異的T細胞応答。第57回日本ウイルス学会学術集会。2009年10月、東京
- 79) 大石勉、荒井孝、田中理砂、安達のほか、坂田英明：先天性サイトメガロウイルス感染症における難聴の治療。第50回日本臨床ウイルス学会。2009年6月、高知。
- (2008)**
- 80) Koyano S, Inoue N, Yan H, Asanuma H, Yagyu K, Osaki M, Seiwa C, Fujieda K. Late-onset developmental delay due to congenital cytomegalovirus infection, asymptomatic in neonate. 2008 Congenital Cytomegalovirus Conference, November 5-7, 2008. Atlanta.
- 81) Inoue N. Invited talk at Roundtable Presentations for 'Neonatal screening' 2008 Congenital Cytomegalovirus Conference, November 5-7, 2008. Atlanta.
- 82) Moriuchi H, Moriuchi M, Egashira M, Masuzaki H, Yasuhi I, Aoki M, Tagawa M, Ohsawa K, Sato H. Prospective surveillance of congenital hydrocephalus in Nagasaki, Japan: Impact of cytomegalovirus infection. 2008 Congenital Cytomegalovirus Conference, November 5-7, 2008. Atlanta.
- 83) Moriuchi M, Moriuchi H, Tagawa M, Tanaka H. Retrospective surveillance of congenital cytomegalovirus diseases at School for the Deaf by using umbilical cords. 2008 Congenital Cytomegalovirus Conference, November 5-7, 2008. Atlanta.
- 84) 古谷野伸、井上直樹、長森恒久：新生児期以降に発達障害が顕在化した出生時無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の解析、第56回日本ウイルス学会、平成20年10月26-28日、岡山
- 85) 顔海念、古谷野伸、稲見有希、山本由美子、錫谷達夫、水口雅史、牛島廣、倉根一郎、井上直樹：サイトメガロウ

- ウイルス gN、gO 及び gH 遺伝子間の連鎖と相同組換え、第 23 回ヘルペスウイルス研究会、2008 年 6 月、鳥取
- 86) 井上直樹 シンポジウム講演「サイトメガロウイルスの新生児マスキリーニング・レトロスペクティブ診断・遺伝子型解析」第 44 回日本周産期新生児医学会学術集会、2008 年 6 月、横浜
- 87) 山田秀人、免疫グロブリン胎児医療研究会：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）、2008 年 4 月 12-15 日、横浜
- 88) 山田秀人、出口圭三、南真志穂、涌井之雄、峰松俊夫、水上尚典：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、2008 年 4 月 14 日、横浜
- 89) 山田秀人：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）、2008 年 9 月 6 日、和歌山
- 90) 錫谷達夫：先天性サイトメガロウイルス感染症と聴覚障害、第 11 回熊本ウイルス感染症研究会、2008 年 10 月 16 日、熊本
- 91) 錫谷達夫：先天性サイトメガロウイルス感染による聴覚障害、第 20 回岡山耳鼻咽喉科感染免疫研究会 2009 年 2 月 19 日、岡山
- 92) 泰地秀信：新生児聴覚スクリーニングで pass となった先天性難聴についての検討、日本小児耳鼻咽喉科学会、2008 年 6 月 21 日、鹿児島
- 93) 泰地秀信：福祉医療と関連法規、日本耳鼻咽喉科学会・補聴器相談医更新のための講習会、2008 年 6 月 28 日、東京
- 94) 泰地秀信、守本倫子、南修司郎：Auditory neuropathy の乳幼児における聴性定常反応 (ASSR)、第 53 回日本聴覚医学会、2008 年 10 月 3 日、東京
- 95) 松永達雄、守本倫子、泰地秀信：小児難聴に対する系統的遺伝子解析の第一次解析の検討、第 53 回日本聴覚医学会、2008 年 10 月 3 日、東京
- 96) 泰地秀信：小児難聴の精密検査、日本耳鼻咽喉科学会、第 22 回専門医講習会、2008 年 11 月 16 日、東京
- 97) 泰地秀信：福祉医療と相談、日本耳鼻咽喉科学会補聴器相談医講習会、2009 年 1 月 18 日、東京
- 98) 内田寛、田村英一郎、大宜見力、田中理砂、大石勉：両側頬部腫瘍を呈したサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の一例、第 45 回埼玉県医学会総会、2008 年 1 月 27 日、埼玉
- 99) 内田寛、田村英一郎、本間なずな、大宜見力、田中理砂、内田寛、大石勉：ガンシクロビル投与により発達遅滞が改善した先天性サイトメガロウイルス感染症の一例、第 57 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、2008 年 10 月 23 日、埼玉
- 100) 田中学、浜野晋一郎、大石勉：先天性サイトメガロウイルス感染症の診断確定までの経過と問題点、第 46 回埼玉県医学会総会、2009 年 2 月 22 日、埼玉

G. 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

図1



IV. 分担研究報告書

分担課題：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で発見された感染児の臨床像の解析

研究代表者・分担者 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
前代表者 藤枝 憲二（故人）

【研究要旨】

3年余にわたって先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染スクリーニングを行ってきた。北海道内では新生児 5924 名をスクリーニングし、陽性者は 18 名（0.30%）であった。典型的な症候性児は 18 名中 1 名で、その症状は難聴であった。本例はウイルス学的に母に潜伏感染していた CMV が再活性化して症候性児が出生したことが証明された。

感染児の血中・尿中ウイルス量を検討したところ、血中のウイルス量は尿中よりもはるかに少なく、特に血漿中のウイルス量は 2 例を除き生後 6 ヶ月程度で検出感度以下になった。しかし検出できた 2 例はそれぞれ注意欠陥多動性障害、遅発性難聴が疑われている。血漿ウイルス量は遅発障害予測に有用な可能性がある。同じく遅発性障害の予測因子として感染児血液中の CMV B2.7mRNA を測定したが、今回は全例陰性であった。

濾紙血と濾紙尿の比較のため、感染児の先天代謝異常スクリーニング用の濾紙血を利用して CMV DNA の検出を試みた結果、CMV 陽性となったのは 9 名で、濾紙血を用いた CMV 感染検出法の感度は 75%であった。濾紙尿を用いた方法はきわめて簡便で、かつ感度も優れてい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。

先天性 CMV 感染症によって起こる神経症状には精神遅滞、自閉症、学習障害、脳性麻痺、てんかんなどが含まれる。このような神経学的ダメージは動物モデルで不可逆的な事が証明されており、先天性 CMV 感染症は子どもの健康に対して重大な影響を与える疾患ということが出来る。

このように小児の保健上、重大な疾患でありながら、先天性 CMV 感染症には確立された予防法、治療法がなく、その対策は皆無の状態といわざるを得

ない。そこで本研究班では、先天性 CMV 感染の臨床像全体を明らかにし、有効な対策を講じるための第一歩としてマスキリングパイロット調査を 2008 年より開始している。本研究班も 3 年が経過し、数多くのデータが得られて来ている。この報告書では北海道内でのデータをまとめ報告する。

B. 研究方法

<対象>

対象は北海道内の研究協力病院で出生し、本研究の趣旨を説明した上でスクリーニングの参加に同意をいただいた、新生児 5924 名である。

<スクリーニング法>

出生後数日以内におしめに濾紙を挟み、濾紙に尿をしみこませた。濾紙は風乾した後、国立感染症研究所に郵送し、一元的に PCR による CMV DNA の検出を行った。PCR は濾紙を 1 回水洗し、直接 PCR の検体とする簡便な方法 (Inoue N. & Koyano S. *Pediatr Infect Dis J.* 2008) で行った。

陽性者に対しては 3 週間以内に、血液、尿自体を再検査し確定診断を行った。3 週間を経過した場合は、保存臍帯を検体として (Koyano S. et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2004)、確定診断をおこなった。

<感染児のフォロー>

1. 発達

感染児は定期的に外来受診してもらい、発達をフォローした。発達検査は遠城寺式発達検査や新版 K 式発達検査

を利用した。

2. 血液・尿検査

感染児の血中・尿中ウイルス量を real-time PCR 法で測定した。また必要に応じて、末梢血検査、肝機能検査などを行った。また血液中の CMV B2.7mRNA を測定し、遅発性障害との相関がないかを検討した。

3. 濾紙血の感度

感染児 12 名の先天代謝異常検査用濾紙血の提供を受け、そこから DNA を抽出して CMV DNA の検出を試みた。

4. 画像検査

感染が判明した時点で、頭部 CT 検査を行い、頭蓋内病変、特に石灰化がないかを確認した。

5. 聴力検査

生後 6 ヶ月および 1 歳時に聴性脳幹反応 (ABR) による聴力検査を行った。

<感染ルートの解明>

陽性者が第二子以降の場合、上の兄弟の尿を提供してもらい、尿中 CMV を同定した。同定できた場合は、先天感染児のウイルスと glycoprotein N, UL144 の遺伝子配列をダイレクトシークエンス法で決定し、両者を比較した。

(倫理面への配慮)

すべての検体および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

1. 北海道内での3年間のスクリーニング結果と臨床像 (表1)

北海道内で同意の得られた 5924 名にスクリーニングを行い、そのうち 20 名が陽性であった。そのうち 2 名は確定診断で感染が否定され、18 名が先天感染児であることが判明した。陽性率は 0.30% であった。

先天感染児 18 名のうち、典型的な症候性児は難聴・先天眼振を呈した児が 1 名 (Pt 5)、関連は不明であるが先天性不整脈を呈した児 (Pt 13) が 1 名いた。また 1 歳時の聴力検査で難聴が疑われ再検予定の児 (Pt 14) が出てきている。

Pt 5 は出生時の聴覚スクリーニングで要再検の判定を受け、その後 ABR で左の高度難聴、右の中等度難聴が明らかとなった。難聴の進行はなく、補聴器を使用しなくても言語発達は良好である。

また期外収縮の患児は、心室性期外収縮の頻度が 30% と多く、外来で厳重に経過観察されてきたが、6 ヶ月頃より急激に期外収縮の頻度が減少し、1 歳過ぎの現在、不整脈は消失している。

18 名のうち、生後頭部 CT を行う事が出来たのは難聴児を含めた 14 名で、そのすべてに石灰化などの異常はなかった。

また感染児全員に ABR を生後 1 年以内に 2 回に行っているが、出生時より異常を認めた前述の Pt. 5 に加えて、Pt 14 に片側聴力の低下を疑わせる所見を認めており、現在注意深く経過観察中である。

2 歳を超えた感染児 6 名に対して新版 K 式発達検査をのべ 11 回行ったが、全体の平均発達指数(DQ)は 96.4 で、明らかな発達障害児はいなかった (表 2)。しかしデータの多い 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・運動の発達指数が高かった。さらに DQ 値には問題がなかったが Pt 1 が 4 歳となり明らかに多動傾向となっている。今後頭部 MRI などの精密検査を行う予定である。

2. ウイルス量の経時的变化

尿中ウイルス量 (図 1) は新生児期に 10^6 から 10^8 copy/ml 程度と非常に多く、その後は緩やかに減少していく。しかし生後 3 年経過しても 10^3 /ml 程度は検出され続けている。

血漿ウイルス量 (図 2) は新生児期であっても 10^3 から、多くても 10^5 copy/ml 程度と尿中ウイルス量に比較すると 1/1000 程度であった。新生児期の血漿中ウイルス量が感度以下であった感染児は 16 名中 6 名であった。

またウイルスはほぼ 1 年で検出限界以下となるが、生後 6 ヶ月以降で血漿中のウイルス DNA が陽性であった 2 名が多動傾向の Pt 1 と遅発性難聴を疑われている Pt 14 であった。

3. 兄弟間のウイルス遺伝子型

陽性者が第二子以降であった頻度は 18 名中 10 名であり、そのうち上の兄弟の尿から CMV が検出された 6 組の CMV DNA を比較したところ、glycoprotein B, N, UL144 の遺伝子すべてが一致し、兄弟は同一 CMV に感

染していることが明らかとなった。兄弟間で同一のウイルスが感染した事例の中に、妊娠中に重篤な先天性 CMV 感染症が判明し人工妊娠中絶に至り、その後の妊娠でふたたび症候性の先天感染が発生した事例を経験した。この例は中絶児と上の姉、そして今回出生した児の CMV が同一であることが確認されている。また母体の CMV に対する免疫能をチェックし問題ないことも明らかにしている。

4. ガスリー濾紙血の感度 (表 3)

先天代謝異常検査のための濾紙血を検査できた 12 名の内、CMV DNA を同定できたのは 9 名で、その感度は 75%であった。

5. CMV 82.7mRNA の測定 (表 4)

遅発障害の発症予測の可能性を検討するため感染児の CMV の 82.7mRNA を測定したが、新生児期に測定できた 6 名でいずれも検出感度以下であった。

D. 考察

本研究も最終年度を迎え数々の事実が明らかとなった。以下にその内容を考察していきたい。

①北海道での感染率と臨床像 (表 1)

北海道での感染率は 0.30%で全国的な数字とほぼ同じである。日本では地域的な格差は認められず、ほぼ 0.3% (300 人に 1 人) と考えられる。典型的な症候性児は Pt. 5 の 1 名で、症候性率は 5%であった。しかし遅発性難聴が疑われる児 1 名 (Pt 14)、関連は不

明だが心室性期外収縮の児 1 名 (Pt 13)、多動傾向の児 1 名 (Pt 1) を含めると、症候性率は 22% (1500 人に 1 人) となり、今まで考えられていた症候性児は 10%程度という数字をこえる高い確率である。全国的にも同様に症候性率が高く、先天性 CMV 感染が小児に大きな健康被害をもたらしている事実が明らかとなった

②新版 K 式発達検査による発達の評価 (表 2)

2 歳を超えた感染児に対して新版 K 式発達検査を行ったところ、明らかな発達障害児はいなかった。しかしデータの多い 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。これは各項目のバランスが悪いことを意味し、このアンバランスさは今後、発達障害が起こってくるリスクになると考えられる。さらに発達検査を積み重ねて、感染児の発達状況を追跡しなければならない。

③尿中・血中ウイルス量

尿中ウイルス量は血液中と比べ、昨年、一昨年の報告と同様に非常に多く、かつ 4 歳を過ぎても 10^3 copy/ml 以上排泄されていることがわかった (図 1)。これは長期にウイルスが排泄されており、他の未感染児の感染源となりうる事を示している。

それに比べ血液中のウイルス量は 1/100 程度と少なく、かつ生後 1 年以内には血漿中のウイルスは消失する。しかし今回、生後 6 ヶ月を過ぎて血漿中のウイルスが 10^3 copy/ml 以上検出

された2例(Pt 1, Pt 14)がそれぞれ、注意欠陥多動性障害、遅発性難聴を疑われていることは大変興味深い(図2)。新生児期の血中ウイルス量が症候性児で有意に無症候性児よりも多い事が明らかになってきているが、血中ウイルス量が多いからといって症候性児になるとは限らず、新生児期のウイルス量は、将来起こる遅発障害の予測には直結しない。しかしこのデータから生後6ヶ月から1歳までの血漿中でCMV DNAが検出されることが遅発障害の予測因子になる可能性があることが示唆される。さらに他施設でのデータを集積し、遅発性障害予測の指標になるかさらに検討したい。

④濾紙血を用いたスクリーニングの感度について

濾紙尿スクリーニングで発見された感染児で今回濾紙血を入手できた12例のうち、その濾紙血からのCMV DNAの検出率は75%であった。濾紙血からのDNA抽出は様々な方法があるが、基本的にはDNAを精製するステップを踏まなければならず、それでも感度は我々の濾紙尿をそのまま検体とする方法よりも悪い。したがって検体の多いマススクリーニングを行うことを考えた場合、濾紙血からのDNA抽出の煩雑さとその感度から、やはり濾紙尿を用いる我々の方法が、よりメリットが大きいと考えている。

⑤ 予後予測因子としてのCMV 82.7mRNA 測定値

82.7mRNAはCMVが活発に増殖し

ている際に検出されるmRNAであり、これが血液中に検出される場合は、ウイルス増殖が盛んで、さらに病態を進める(増悪する)可能性を示唆するという想定の下、スクリーニング陽性児の82.7mRNAを測定した。しかし今回、新生児期での検討ができた6例は、全員感度以下であった。(表4) 現在遅発性難聴を疑われているPt 14も新生児期に測定されているが、検出されていない。しかしこの児の場合、聴力は6ヶ月時には異常なく1歳時に異常が出はじめたので、6ヶ月から1歳までの間で測定できれば検出できたかもしれない。従って前述の血漿中ウイルス量と合わせ、さらに検討を加えていきたいと考えている。

⑥兄弟とのウイルス遺伝子型の比較

先天感染児と兄弟に感染していたウイルスの比較が出来た6組すべてでウイルスの遺伝子型が一致していた事は、平成21年度報告書ですでに報告している。従って我々は上の兄弟の尿から母親に初感染が成立し、それが先天感染を誘発するという感染ルートの存在が重要であると考えている。

そのうちPt 5が、結果で示したとおり、母体でのCMV再活性化で症候性感染となってしまったことを証明できた。この事実は既感染ウイルスの再活性化から症候性(難聴)の児が出生した事実を明らかにした点で意義深い。包括的な先天性CMV感染症対策を立てるにあたり配慮されるべき点と考えられる。

3年間の本研究期間において、現在

の日本での先天性 CMV 感染の実態が多く
の点で明らかとなってきた。しかし
出生時無症候性児の後発障害を予測
する予後因子の発見など未だ不十分で
ある。さらに本研究課題は時間をかけ
て研究され続けるべきと考える。

E. 結論

北海道における先天性 CMV 感染の
発生率は 0.30%であった。生後 6 ヶ月
以降の血漿ウイルス DNA 量が遅発障
害の予測因子になる可能性が示唆され
た。また感染児の発達がアンバランス
なことが確認され、発達障害のリスク
があることが明らかとなった。

F. 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ーニングの意義。平成 22 年度北海道小児保健研究会誌、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
- 4) Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Yan H, Asanuma H, Yagyū K, Osaki M, Seiwa C, Fujieda K. Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection as a cause of developmental delays. *Clin Infect Dis.* 48: e93-95. (2009)
- 5) Yan H, Koyano S, Inami Y, Yamamoto Y, Suzutani T, Mizuguchi M, Ushijima H, Kurane I, Inoue N. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants. *J Gen Virol.* 89: 2275-2279 (2008)
- 6) Yan H, Koyano S, Inami Y, Yamamoto Y, Suzutani T, Mizuguchi M, Ushijima H, Kurane I, Inoue N. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants. *Arch Virol.* 153: 667-674(2008)

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
- 4) Nagamori T, Koyano S, Inoue N, Yamada H, Ohshima M, Fujieda K. A congenital cytomegalovirus case occurred by viral reactivation more than 2 years after an abortion due to the same strain. 14th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infection. October 6-8, 2009. Kobe, Japan.
- 5) 古谷野伸、藤枝憲二、厚生労働子ども家庭総合研究事業研究班：先天性サイトメガロウイルス感染マスキリーニング体制構築の試み、第36回日本マスキリーニング学会、平成21年8月21-22日、札幌
- 6) 古谷野伸、藤枝憲二、厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業研究班：先天性サイトメガロウイルス感染マスキリーニングに向けたパイロット調査、第41回日本小児感染症学会、平成21年11月14-15日、福井
- 7) 古谷野伸：保存臍帯による先天性サイトメガロウイルス感染診断の感度について、第4回 道北感染症セミナー、平成21年9月18日、旭川
- 8) Koyano S, Inoue N, Yan H., Asanuma H, Yagyū K, Osaki M, Seiwa C, Fujieda K. Late-onset developmental delay due to congenital cytomegalovirus infection, asymptomatic in neonate. 2008 Congenital Cytomegalovirus Conference, November 5-7, 2008. Atlanta.
- 9) 古谷野伸、井上直樹、長森恒久：新生児期以降に発達障害が顕在化した