

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%CI: 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、1歳半から6ヶ月のフォローアップ期間中に、聴力障害の出現を認めた例はない。今後も、長期的な経過観察が必要である。

[スクリーニング施行効率について]

当センターでは今回、約1500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、96.0%であり、承諾書の受領の確認ができた率が88.4%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82.5%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予想された。

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(厚生労働科学研究子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と思われる。

[症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対するガンシクロビル・バルガンシクロビル長期投与について]

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症は、胎生期に感染時よりすでにその症状は胎生期より発症しており、生後の治療的介入によっても症状の進行を抑え

たり改善させたりすることは、一般的には非常に困難とされてきた。近年、抗ウイルス薬（ガンシクロビルやバルガンシクロビルなど）の投与により、先天性サイトメガロウイルス感染症の症状の一つである聴力障害に関しては、その症状の進行を抑えたり、改善させる効果を認めたとする報告が多くなってきている。

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

次に、治療期間に関しては、聴力障害に関しては、ガンシクロビル6週間の静注投与により、改善しており、6週間の治療のみで十分であった可能性もある。一方、網膜脈絡膜炎に関しては、6週間のガンシクロビルの治療のみでは中止後再燃が起こっており、さらに長期間の治療継続が必要であった。12週間のガンシクロビルの静注治療を継続したが、そこで一端沈静化は得ることができた。しかしながら、12週間の時点では、CMV コピー数の推移などを見ると、まだ十分な低下に至っておらず、治療の中止により網膜脈絡膜炎の再燃を再度きたす可能性も高く、抗ウイルス薬の投与継続が必要と判断し、これまでに報告のある最大6ヶ月に及ぶ長期間の抗ウイルス薬治療を選

択することとした。

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

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

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

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

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

E. 結論

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、0.30%

[95%CI: 0.13~0.70%]であった。

また、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、88.4%であった。

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

また、抗ウイルス薬の長期間投与によっても重篤な有害事象の併発はなかった。

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

F. 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, 2010; 157: 331-333.

2. 学会発表

- 1) 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）

- 2) 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）

G. 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

H. 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)

結果2 陽性児の母体情報・出生時状況

症例	在胎週数(週)	出生体重(g)	母体年齢	上の同胞	その他	初期母体CMV-IgG	出生時児CMV-IgM
1	38	2862	42	+		-	±
2	37	2520	34	+	DD 双胎	+	±
3	37	2724	39	-	DD 双胎	+	-
4	37	2435	38	+		-	+
5	37	2794	33	+		+	-
平均 ±SD	37.2 ±0.4	2677 ±182	37.2 ±3.7	有 4/5		陽性3/5	陽性3/5

(表2)

結果2 陽性児の臨床経過 発達

症例	観察期間	聴力検査	眼科所見	頭部CT・MRI	発達
1	12m	6m AABR 両側Pass	12m 異常なし	6m 異常なし	つかまり立ち、 伝い歩き可。 言葉まだ。
2	12m	12m DPOAE 両側Pass	12m 異常なし	5m 異常なし	つかまり立ち、 伝い歩き可。 言葉まだ。
3	10m	10m DPOAE 両側Pass	10m 異常なし	10m 異常なし	つかまり立ち可。
4	7m	7m AABR 両側Pass	6m 異常なし	0m 異常なし	寝返り可。
5	3m	1m ABR 閾値30/30dB	3m 異常なし	2m 異常なし	定額もう少し。

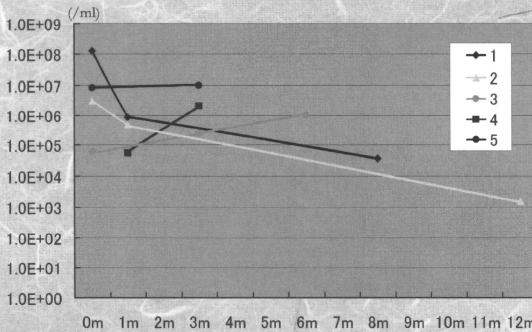
(表 3)

結果2 陽性児の臨床経過 発育

症例	測定時期	体重(kg)	身長(cm)	頭囲(cm)
1	12m	8.285 (-1.2SD)	73.2 (+0.8SD)	45.3 (-0.6SD)
2	12m	9.530 (0.0SD)	75.3 (+0.1SD)	45.9 (-0.2SD)
3	10m	10.035 (+1.0SD)	73.3 (+0.2SD)	47.6 (+0.16SD)
4	7m	6.730 (-2.0SD)	67.6 (0.8SD)	41.9 (-1.6SD)
5	3m	6.870 (+0.5SD)	58.6 (-1.3SD)	40.5 (0.0SD)

(図 1)

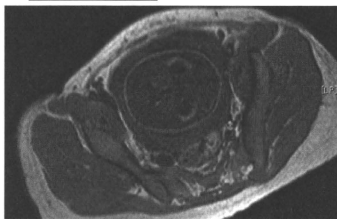
結果3 陽性児の尿中コピ°一数の推移



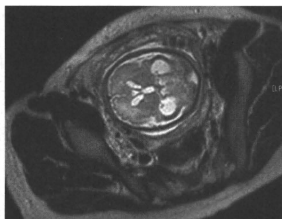
(図 2)

胎児 MRI

胎児MRI 33w4d



T1WI



T2WI

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

(表 4)

母体検査

血液検査

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

膣分泌物検査

クラミジアPCR: (-)
GBS: (-)

羊水検査

G-band: 正常核型
FISH: 正常

(表5)

出生時一般検査所見

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

(表6)

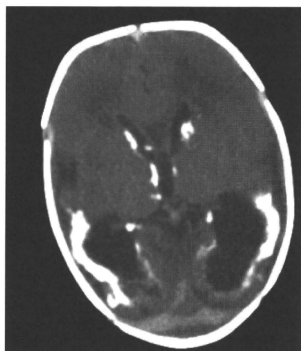
血清学的検査

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

→ 先天性CMV感染症と診断

(図3)

画像検査:頭部CT



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

2008/6/2(日齢4)

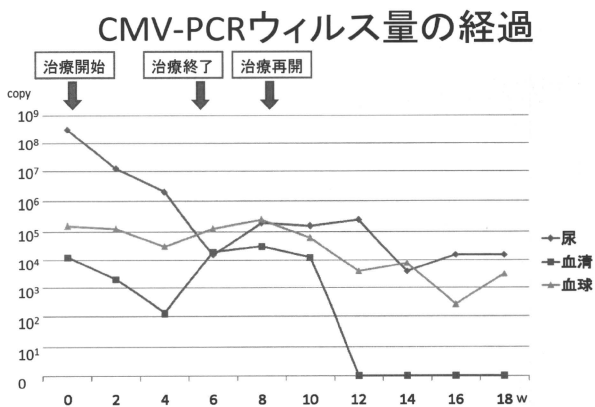
(表7)

CMV-PCRウイルス量の経過

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

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

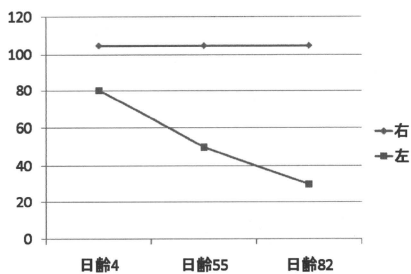
(図4)



(図5)

聴力検査(ABR)の推移

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



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

研究分担者 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た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から外来で見つけられることも多いため先天性感染と後天性感染との区別がつかず確定診断が困難であることと、分

娩時の重症な低酸素血症で生じる精神運動発達遅滞など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ない、感染児については定期的に診察を行うことで疾患早期発見に努め、対症的に治療を行い、障害を可能な限り小さくすることができる。さらに、産科医療においては原因不明の精神運動発達遅滞や難聴などの神経学的障害が、分娩時の合併症によるものとサイトメガロウイルス感染による先天性疾患が原因であることを判別することで早期治療・療育が可能になる。

以上のことから、本研究は先天性サイトメガロウイルス感染症を出生後の簡便な尿

検査を行うことで福島県内の実態把握を効率的に行い、治療も含めてフォロ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しみ込ませることで採取する。十分に乾燥させて、専用パックに検体を乾燥剤(シリカゲル)と共に入れて密封し、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(2008~2010年度全て含む)

- ① 福島県立医科大学附属病院
検体数：764 例中、陽性 5 例
Lot. 20026, 20040, 22383
22986, 23759
- ② 国立福島病院
検体数：710 例中、陽性 1 例
Lot. 21588
- ③ いわき市総合磐城共立病院
検体数：608 例中、陽性 2 例

Lot. 20117, 22511

④ 社会保険二本松病院

検体数：805 例中、陽性 1 例

Lot. 20270

①～④の合計：2887 例中、陽性 9 例
(0.31 %) 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
22383	26	38w 2d	2752g	なし	1
22511	25	37w 5d	2900g	なし	2
22986	34	40w 5d	3226g	なし	1
23759	32	38w 0d	2500g	なし	0

※ 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

Lot.20026 以外の出生後に先天性 CMV 感染を指摘された 8 例の無症候性感染児は、現在のところ、難聴の出現も認められていない。また、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 例に対しては Varganciclovir: VALIXA®投与し治療を行なったので、その経過を報告する。

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 アブガースコア 4 点→7 点。臍動脈血 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。定額も認めないため、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。フェノバルビタール（フェノバル®）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いるが、片側だけの難聴傾向であり、治療の効果があつたと考える。現在は、発語が認められるようになり、癲癇発作予防にフェノバルビタール（フェノバル®）は内服継続されており、週1回、療育センターでリハビリ中である。

※ 身障者1級で申請中

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る。しかし、サイトメガロウイルスは、極めて広く存在するウイルスであり母乳や同胞との共同生活で抗体保有率は1年で飛躍的に上昇する。従って、生後数年たつての発症では、先天性感染の診断は困難であった。特に、無症候性感染児は、出生直後に何らかの症状を示すことがなく新生児聴覚スクリーニングも正常パターンを示すことがほとんどであり診断自体が困難であった。無症候性児の場合、多くが後方的に診断され、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。

今回、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目的としてスクリーニングを行った。

2008~2010年度の研究結果で示したように1年間で2887例中9例（0.31%）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、3年間で症候性1例、無症候性8例の計9例（0.31%）であった。症候性感染を疑った児は散見されたが、いずれもスクリーニングでは陰性であった。PCRの検出率は、過去のデータ（羊水）では、特異性63%、陽性的中率29%と低く出されているが、精度は上がっており、想定よりも症候性感染児は増えていない可能性もある。また、保険適応のある検査として、臍帯血中の特異的抗体（CMV-IgM）測定が可能であるが、これも偽陰性の高い検査であるため、組み合わせるの検討も今後必要である。また、3年間のデータは全て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られる。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したが、他患児への感染防止策などの確立が困難であり、結局見送られた。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（2年6ヶ月のフォローアップ）では、症候性感染児は、2歳過ぎて表情（喜ぶと手足を動かす等）も行うようになってきた。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たが、難聴は片側のみで悪化は止まり、治療の効果ができた可能性を示唆しているが、薬剤の副作用（影響）など検討課題も残っており、長期的な Follow up が必要である。3年間で検出された無症候性の8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。

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（無症候性）を十分検出することできた。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こと考えられる。

F. 研究発表

（論文発表）

- 1) 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
- 2) 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.

- 3) Oral Valganciclovir Treatment for Congenital Cytomegalovirus Infection in a Five Month Old Girl with Progressive Hearing Loss. Pediatrics International 2011年6月掲載予定

（学会発表）

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

G. 知的財産の出願・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

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）
（総合）研究報告書

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：妊婦・新生児 CMV スクリーニングならびに先天性 CMV 感染胎児・新生児医療の成績

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
	谷村 憲司	神戸大学医学部附属病院 助教
	森岡 一朗	神戸大学医学部附属病院 助教
	園山 綾子	神戸大学医学研究科 大学院

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90%が、また無症候性 CCMVI では10~15%が精神遅滞、運動障害、難聴などの障害を後に発症する。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。

1) 現在まで、有用な妊婦 CMV スクリーニング法は確立されていない。妊婦血清学的 CMV スクリーニングと新生児ろ紙尿 CMV DNA スクリーニングを組み合わせることで、妊婦スクリーニングの有用性を調べた。

2) 1995年に我々は、肝腫大と腹水をとまなう 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方法；immunoglobulin injection into fetal abdominal cavity, IFAC）の有効性を検証した。

3) CCMVI 新生児の治療指針を作成、それに基づいて、前方視的に CCMVI 新生児の医療介入を行い、その有用性を検証した。

B. 研究方法

1) ①神戸大学および関連施設で倫理委員会の承認を受け、同意を取得して、新生児ろ紙尿 CMV DNA スクリーニングを行った。CCMVI の頻度を調べた。

②神戸大学において、同意を得て妊娠16~18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 ≤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, パンプレットを作成し, 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) 2005 年 7 月に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, 症候性の CCMVI に対する 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. 治療による変化, および出生児所見を調べた.

以下に共通プロトコルを簡潔に記述する.

<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 (Ig) 1 回 2.5 g (50 ml) 以下を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.

B. 腹水がない場合

1 回 Ig 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.

<母体静脈内投与>

Ig を 2.5 g (50 ml) を 3 日間母体静脈

内投与する.

3) 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) +パルガンシクロビル錠口投与 (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 週に帝王切開となり、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) 胎児治療は、これまでに日本で合計 18 例に実施された。免疫グロブリン胎児医療研究会で 2010 年 7 月に 16 症例に対して確認され承認された内容を以下に要約する。

予後として生存 13 例 (81.3%) であり、新生児乳児死亡 3 例、精神遅滞 (MR) 3 例、軽度発達遅滞 2 例、正常 1 例 (14 歳)、現在まで異常なし 2 例 (2 歳 7 ヶ月、1 歳 5 ヶ月)、片側難聴以外異常なし 1 例 (3 歳 4 ヶ月)、判定未確定 (出生 1 年以内でフォロー中) 4 例である。これら 16 例中、出生 1 年以内で評価が未確定の 4 例を除いた 12 例中、正常 1 例、異常なし 2 例、片側難聴以外異常なし 1 例の合計 4 例 (33.3%) は正常ないし軽度の障害と判断される。

治療によって、胸・腹水消失、軽減 8/11 例、児発育増加・維持 8 例、腹水 CMV PCR 消失・減少 6/6 例、新生児血液 CMV PCR 陰性 3/13 例、新生児尿 CMV 陰性 2/11 例などが観察されている。

治療による母児への直接的な危険性は認められてはいない。しかし、穿刺を繰り返すことによる前期破水や早産リスクは存在する。

3) 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 1.0 COI 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 異常の悪化なのが 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 初感染が起っ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られる。

胎児治療 16 例中, 出生 1 年以内で評価が未確定の 4 例を除いた 12 例中, 正常 1 例, 異常なし 2 例, 片側難聴以外異常なし 1 例の合計 4 例 (33.3%) は正常ないし軽度の障害と判断されるため, Ig 胎児治療に予後改善効果を期待できるかもしれない。多彩な症状 (肝腫大, 血小板減少, 腹水, IUGR ほか) があつた症候性 CCMVI 2 例が 2 歳を超えて, 神経学的な障害がないか軽微であるのは, 胎児治療に加えて新生児乳児期の抗ウイルス治療の効果による可能性がある。

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% であつた。

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。

評価が未確定の 4 例を除いた 12 例中, 正常 1 例, 異常なし 2 例, 片側難聴以外異常なし 1 例の合計 4 例 (33.3%) は正常ないし軽度の障害と判断されるため,

Ig 胎児治療に予後改善効果を期待できるかもしれない。

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

Nishikawa A, Yamada H, Yamamoto T, Mizue Y, Akashi Y, Hayashi T, Nihei T, Nishiwaki M, Nishihira J. (2009) 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.

Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H. (2009) Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 79:188-195.

Sata F, Toya S, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamazaki A, Minakami H, Kishi R. (2009) Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population. *Mol Hum Reprod* 15(2):121-130.

Shimada S, Yamada H, Hoshi N, Kobashi G, Okuyama K, Hanatani K, Fujimoto S. (2009) Specific ultrasound findings associated with fetal chromosome abnormality. *Congenit Anom (Kyoto)* 49(2):61-65.

Shimada S, Takeda M, Nishihira J, Kaneuchi M, Sakuragi N, Minakami H, Yamada H. (2009) A

high dose of intravenous immunoglobulin increases CD94 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 62(5):301-307.

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

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

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

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