

5. 藤田保健衛生大学病院・豊川市民病院・刈谷豊田総合病院の進行状況:スクリーニング陽性例の詳細について

○吉川哲史

藤田保健衛生大学病院小児科

藤田保健衛生大学病院および豊川市民病院は2008年9月より、刈谷豊田総合病院は2009年9月より本研究に参加している。これら施設において、前回班会議(2009年6月)以降新たに2例の陽性例を確認した。結果、現在まで計830例中陽性例は3例となった(陽性率0.36%)。いずれも第2子の女兒であり、そのうち2例は母親に流産歴を認めた。平均在胎週数は39週6日、平均出生体重は2818g、3例とも周産期に異常は認めず無症候性であった。CMV-IgMは全例陰性であり、1例は遺伝子配列の解析により感染経路の特定ができています。現在それぞれ生後1歳0カ月、2か月、1か月であるが身体所見に問題はなく各種検査においても明らかな異常は認めていない。現在までのスクリーニングの進行状況および陽性例の詳細につき報告する予定である。

6. スクリーニングの進捗状況

○井上直樹

国立感染症研究所ウイルス第1部

我々が開発した特殊濾紙に採尿しリアルタイムPCRを行う先天性CMV感染スクリーニング法を用いた検査の進捗について、各施設からの検体送付状況、陽性率などをまとめ報告する。11月20日時点での成績は、下表の通りである。合計32人が藤枝班の研究班として先天性CMV感染が確認された。全例(うち感染研では23人)からウイルス分離がされている。2006以降に同定した感染児を含め40人が、現在フォローアップされている。

現在、1ヶ月に約1000検体が収集されており、年間1万検体の目標が達成されている。配布した濾紙の回収率は、施設により90%程度から40%以下までと大きく異なり、対費用効果を検討するうえで原因探査が重要と思われた。当初見られた地域による陽性率の差は検体収集数が増した現在、有意でないことが明確になった。陽性22症例中4症例が出生時に典型的なCMV感染症の症状を呈し、別の1例を含め4例が低体重であった。また、別の1例は、2度の妊娠で連続してCMV感染となっている珍しい症例であった。なお、陽性結果を報告した施設の一部から、母親・感染児についての情報についての連絡がないため、全例についての状況は班会議後に取りまとめたい。

また、年長同胞を有する感染児は、全体の半分程度であった。同胞から妊婦への感染経路を検討するために送付されてきた尿検体については、十分なCMV量がなく塩基配列解析ができなかった3例除くと全9例において同胞と感染児のCMV株は同一であった。血清学的検査結果を待つ必要はあるが、同胞から妊婦への感染経路が示唆された。

スクリーニングそのものに加えて、分担研究者及びその関係者から送付された検体について検査をおこなった。本年度4月以降に限ってみても、感染児の確定診断及びフォロー約70検体、乾燥臍帯の検査25検体、血液・尿などの新生児の検査15検体、先天感染児のGCV治療のフォロー40検体、移植などに伴う薬剤耐性の検討10検体(3人)及びその他検体を含め、合計180検体になっている。

地域	北海道		東北		関東			東海		近畿	九州	藤枝班合計	2006～計
検査数	2927		1686		3386			864		177	2604	11644	13670
陽性数	9 (0.31%)		5 (0.30%)		6 (0.18%)			4 (0.46%)		0	7 (0.27%)	31 (0.27%)	39 (0.29%)
都市	旭川・苫小牧	札幌	福島・いわき		東京	東京	千葉	豊橋・豊川	神戸	長崎			
検査数	2644	283	1686		914	702	1770	864	0	2602			
陽性数	9	0	5		2	3	1	4	0	7			
分担者	古谷野	山田	浅野		伊藤	岡		吉川	山田	森内			

7. 先天性 CMV 感染による両側高度難聴児の療育

○泰地秀信

国立成育医療センター耳鼻咽喉科

先天性 CMV 感染に伴う難聴は高度難聴の 20%程度を占めるものと考えられていて、その診断と療育的介入は重要な問題である。前回報告した日齢 8 よりガンシクロビル投与を行った先天性 CMV 感染に伴う難聴例は、一側のみ聴力が正常 (ABR 閾値が 30 dBnHL) となり、その後 1 年近くが経過し良聴耳の DPOAE の反応はやや低下したが、ABR 閾値は 40 dBnHL と問題のないレベルが保たれている。乾燥臍帯を用いた CMV-DNA 検査で発見された先天性 CMV 感染による両側重度難聴の 2 症例であるが、1 例は補聴器・手話併用を行った後、人工内耳手術を行い経過は良好である。1 例は 2 歳 6 ヶ月になり人工内耳の適応ではあるが、いまだに補聴器の装用ができない状態のため、人工内耳の活用は困難と考え経過をみている。先天性 CMV 感染の重度難聴では重複障害のために補聴器や人工内耳が十分に活用できないことがあり、そのような場合についても療育を充実させるよう努めることがスクリーニングの意義を高めるものと考えられる。

8. 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

—無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症における病態の検討—

○大石 勉^{1,2}、荒井 孝²、田中理砂¹、安達のどか³、坂田英明⁴

1) 埼玉県立小児医療センター 感染免疫科、2) 同 臨床研究室、3) 同 耳鼻咽喉科、4) 目白大学

【目的】無症候性先天性 CMV 感染症の病態・病理の解明は未だ十分ではない。難聴を呈さず、その他の明らかな症状を認めない先天性 CMV 感染症児の病態を real-time PCR 法、抗 CMV 抗体価測定等をおこなって検討した。

【対象と方法】対象：先天性難聴スクリーニングで先天性 CMV 感染症と診断し、且つ難聴やその他の CMV 特有の臨床症状を有さない 4-8 週齢の児を対象とした。難聴を有するが無症候性の児と症候性先天性 CMV 感染症児を対照とした。方法：尿、末梢血から DNA を抽出 (Qiagen) し、CMV DNA の存在を real-time PCR 法を使用して検査した。血清で抗 CMV 抗体価等を測定した。本研究は当院倫理委員会の承認を得ておこなった。

【結果】難聴を有する児と難聴を有さない児では尿中 CMV ウイルス量に差は認めなかった。末梢血単核球 (PBMC) と血症中の CMV ウイルス量でも両者に差は認めなかった。症候性 CMV 感染症児では尿、血漿中ウイルス量は高値を示す傾向を認めた。今後の症例の蓄積が必要である。血清抗 CMV 抗体価で Ig M 陽性例は 30%であった。

【考察】先天性 CMV 感染症には症候性感染、無症候性感染、難聴を有するがその他の症候を認めない感染などの感染形態が存在する。しかしながら先天性 CMV 感染症における組織中のウイルス量と病態との関連は未だ明らかではない。生後 3 週以内の生体試料中のウイルス量測定を含めウイルス量と病態との関連は予後の推定や病理の解明に重要と思われる。

9. 成育医療センターで新生児尿から CMV が検出された母体経過と今後の研究の進め方

○久保隆彦、大石由利子

国立成育医療センター周産期診療部産科

2009年2月より妊娠初期、中期のCMV抗体検査、新生児尿中CMV-PCRを実施し、これまでに2例の児にCMVが検出されたので、その母体経過を報告する。

症例1、41歳、1G1P、子宮筋腫合併、前回帝切、ICSIにて妊娠成立、妊娠分娩経過に特に問題なく、38週5日で予定帝切(2862g男児Ap9/10)妊娠12週のCMV-IgG陰性、妊娠28週検体は福島県立医大に発送済み(検体番号302)、出産後19日CMV-IgG 15.4(+) IgM 2.04(+).

症例2、33歳、2G2P、既往にパニック障害、自然妊娠のDD双胎、妊娠初期に悪阻と甲状腺機能精査で入院管理、MMI15mg、KI5mg内服、妊娠24WよりMMI15mg、KI5mgへ減量、26週にKI中止、37週1日分娩誘発経膈分娩で児を出生(第1子2100g女児Ap9/9、第2子2520g男児Ap9/9)日齢14に第2子のCMVが陽性、第1子は陰性であった。妊娠8週CMV-IgG 18.8(+)陽性、出産後34日CMV-IgG 23.6(+)IgM 0.43(-)。CMV研究検体は妊娠8週、24週、産後34日(検体番号410)を福島県立医大に発送済み。

収集検体は初期830例、中期555例で、今後の研究は検査費用が高額となるため、中期CMV抗体陽性のみ初期採血の検査を実施することとした。

10. 最近経験した先天性サイトメガロウイルス感染症の3症例

○森實真由美、山田秀人

神戸大学産科婦人科

神戸大学付属病院では、妊婦CMV IgGスクリーニングを実施している。最近、他院よりの紹介2例を含む3例の先天性サイトメガロウイルス感染症を経験した。

症例1 前回妊娠時IgG陰性、今回妊娠の初期採血時IgG、IgM陽性であった。26週のIgG avidityは38.5%であった。38週に自然分娩に至り、C7HRP 1/4200で活動性網膜炎があり、児治療の予定である。

症例2 妊娠32週に胎児脳室拡大、CMV IgM陽性のため紹介となった。羊水穿刺PCRにて 3.6×10^7 /mlのCMVが同定された。35週のIgG avidityは72.3%であった。35週に抗体高力価免疫グロブリン(Ig)を2.5g×3日間、母体静脈内に投与した。38週2956gで出生し、軽度脳室拡大と上衣下嚢胞が認められ新生児血でCMV IgM陰性、PCRで500/10⁶WBCのCMVが同定された。児治療の予定である。

症例3 19週に胎児腹水、IgM陽性のため紹介となった。羊水穿刺PCRにて 1.6×10^5 /mlのCMVが同定された。20週にIg 2.5gを胎児腹腔内に投与した。胎児治療継続の予定である。

11. 先天性 CMV 感染症スクリーニングのフォローアップ外来における問題点

○五石圭司¹、岡 明²

1) 東京大学医学部附属病院小児科、2) 杏林大学医学部附属病院小児科

【はじめに】先天性 CMV 感染症スクリーニングのフォローアップの現場で経験する問題点については、これまであまり議論されていない。そこで我々の施設におけるフォローアップ外来で経験した症例について報告する。

【経過】先天性 CMV 感染症スクリーニングの実績は、11 月 15 日現在、対象症例 702 名中、陽性者 3 名（陽性率 0.43%）、他に他院でスクリーニング陽性だった児 1 名、超未熟児で遷延する肝機能障害より診断された 1 名を合わせ、計 5 名の陽性者のフォローアップを行った。そのうち、精密検査、フォローアップを中止せざるをえなかったドロップアウト症例 1 例、ネグレクトが疑われた症例 1 例、難聴の家族歴が明らかな母親（母親自身も難聴）から出生した症例 1 例を経験した。

【まとめ】陽性例に対して親の心理に配慮した十分な説明を行ったにもかかわらず、受け入れが困難な場合があった。また、例外的ではあるが、遺伝性の難聴の家系では治療の適応の判断をする上で聴力検査の評価を慎重にする必要があると考えられ、超未熟児の例も含めこうした基礎疾患のあるケースでの対応の難しさが感じられた。今後、保護者の心理に配慮した説明文書の作成など、フォローアップの体制作りが必要であると考えられる。

12. 先天性 CMV 感染児における CMV 特異的免疫応答の解析および CMV UL136 領域に見出された新規遺伝子産物の解析

○中村浩幸、廖 華南、今留謙一、矢島美彩子、藤原成悦

国立成育医療センター研究所母児感染研究部

先天性 CMV 感染児における CMV 特異的免疫応答の特徴を明らかにするために、先天感染児の末梢血単核細胞を用いて、MHC テトラマー法による CMV 特異的 T 細胞の定量、および CMV 抗原刺激による CMV 特異的 T 細胞の増殖能およびサイトカイン産生能の測定を進めている。これまで、対照実験には健常成人の検体を用いてきたが、新たに後天感染児の検体を用いて CMV 特異的免疫応答の解析を開始したので報告する。

CMV は約 230kb のゲノム上に 200 種類以上の遺伝子産物をコードしていると考えられている。これまで、CMV 遺伝子産物の解析は、AD169 などの実験室株を用いて、CMV 複製に関与する遺伝子産物を中心に進められてきた。我々は、CMV の病原性発現機構を明らかにするために、未知の CMV 遺伝子産物の同定を進めている。今回は、CMV UL136 領域に同定された遺伝子産物について報告する。

13. 先天性サイトメガロウイルス感染児と母親におけるウイルス型別検出法を用いた検討

○生田 和史、錫谷 達夫

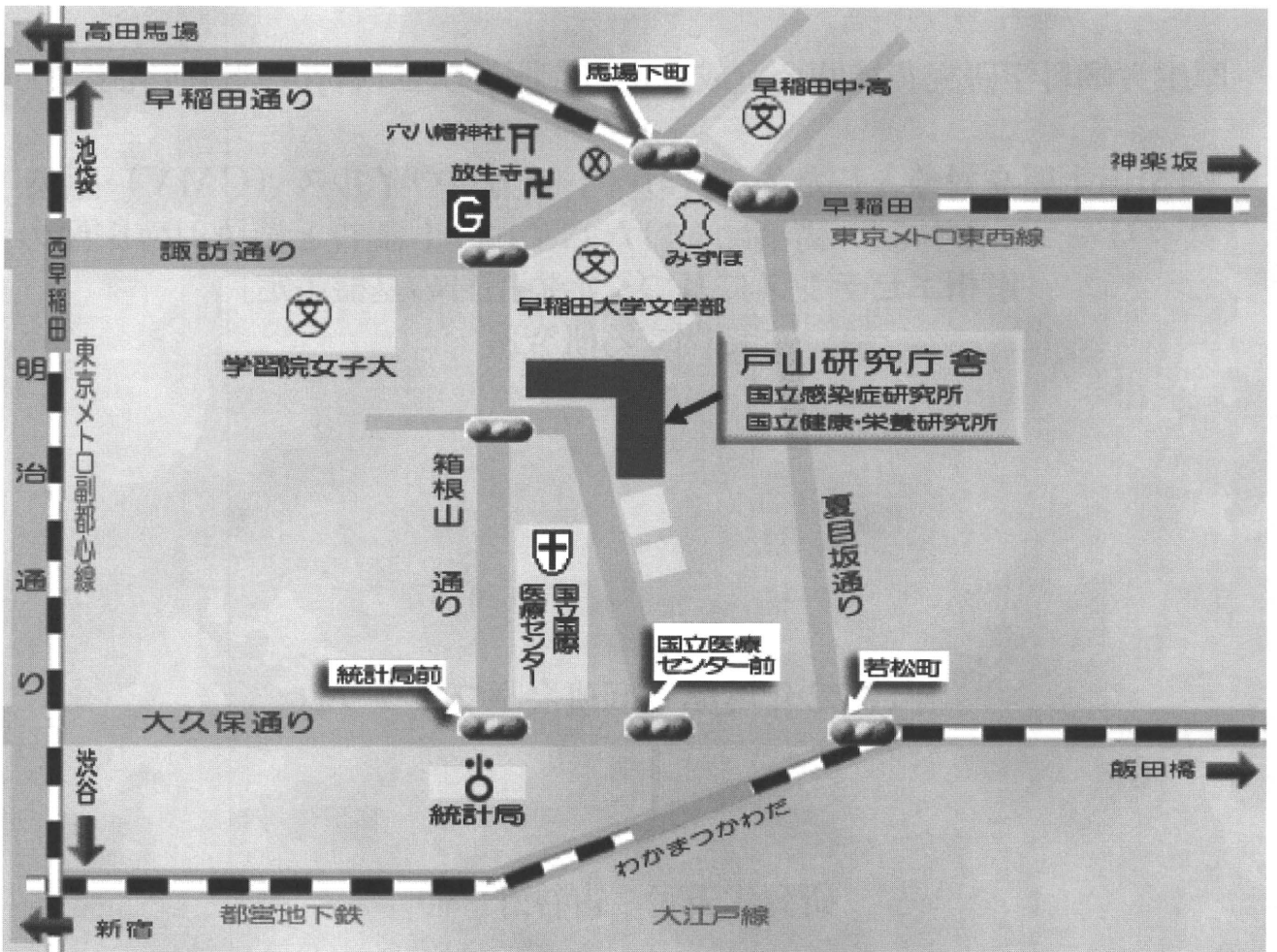
福島県立医科大学微生物学講座

CMV AD169 株と Towne 株の gH 領域を抗原とした ELISA 法により、先天性 CMV 感染児と母親の CMV 抗体を型別検出した。感染児尿中のウイルス量はリアルタイム PCR 法により、ウイルス型はシーケンス法により、それぞれ定量と同定を行った。

CMV 陽性 5 例を検討した結果、IgG 抗体は母子ともに同型であり、4 例は AD169 型、1 例は Towne 型であった。新生児尿中の CMV 型は IgG 抗体型と一致した。市販キットによる IgM 検出の結果、母子ともに陽性が 1 例、母親または新生児のみ陽性例がそれぞれ 1 例であった。新生児にのみ IgM 陽性であった例においては、IgG は母子ともに AD169 型であるにもかかわらず、IgM は Towne 型が検出された。新生児尿からは IgG と同型である AD169 型のみが検出された。

今後の例数追加により、先天性サイトメガロウイルス感染では重感染が高率であるか否か等、危険因子的な意義を検討したい。

感染研への順路



最寄りの駅

地下鉄メトロ東西線早稲田駅から（徒歩8分）

都営地下鉄大江戸線若松河田駅から（徒歩8分）

地下鉄メトロ副都心線西早稲田駅から（徒歩20分）

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）

「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」
に関する研究班

平成 22 年度第 1 回班会議プログラム

研究代表者 古谷野 伸

日 時：平成 22 年 7 月 2 日（金）13:00～17:00
場 所：国立感染症研究所 共用第 1 会議室
東京都新宿区戸山 1-23-1, TEL03-5285-1111

発表者の方へ

- 1 演題につき、発表時間、討論時間を含め 10 分です。
- 時間厳守での進行にご協力下さい。
- 当日の発表形式はすべてコンピューターによる presentation のみとさせていただきます。
- Windows の方は PowerPoint 2003 でスライドを作成し、当日 USB ハードでご持参ください。
- Mac をご使用の方は、ご自分のコンピューターをご使用ください。
- アダプターが必要な場合には必ずご自分でご用意下さい。

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
「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」班

事務局連絡先

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

旭川医科大学小児科

古谷野 伸

TEL : 0166-68-2481

FAX : 0166-68-2489

E-mail : koyano5p@asahikawa-med.ac.jp

プログラム

開会の挨拶 (13:00 13:05)

研究代表者：古谷野 伸 (旭川医科大学小児科)

挨拶 (13:05 - 13:10)

厚生労働省 雇用均等・児童家庭局 母子保健課

A. 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 (13:10 14:20)

座長：井上 直樹 (国立感染症研究所)

1. 旭川医科大学でのスクリーニングのまとめとガスリー濾紙血の感度
○古谷野伸、長森恒久
旭川医科大学小児科
2. 福島県における先天性サイトメガロ (CMV) 感染症スクリーニングについて
○浅野仁寛¹、今村 孝²
福島県立医科大学附属病院 総合周産期母子医療センター(母体部門)¹、福島県立医科大学附属病院
総合周産期母子医療センター(胎児部門)²
3. 高度医療センターにおける CMV スクリーニング体制構築と先天性 CMV 感染児の臨床像解析
○塚本桂子、伊藤裕司
国立成育医療研究センター 周産期診療部 新生児科
4. 先天性 CMV 感染マスキング：長崎県の経過報告
○森内浩幸
長崎大学小児科
5. 藤田保健衛生大学病院・豊川市民病院・刈谷豊田総合病院の進行状況：スクリーニング陽性例の詳細について
○中井英剛¹、田中健一¹、菅田健¹、吉川哲史¹、大橋正博²、加藤伴親²、呉尚治³、山田緑³
藤田保健衛生大学小児科¹、豊川市民病院小児科²、刈谷豊田総合病院小児科³
6. 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の児の臨床像
○五石圭司¹、水野葉子¹、岡明²
東京大学医学部小児科¹、杏林大学医学部小児科²
7. スクリーニングの進捗状況及び感染経路の解析
○井上直樹
国立感染症研究所ウイルス1部

休憩 (14:20 - 14:30)

B. 先天性 CMV 感染スクリーニング陽性児の治療・病態・免疫 (14:30 - 15:30)

座長： 古谷野 伸 (旭川医科大学)

8. バルガンシクロビル (VGCV) 治療を行った先天性 CMV 感染症の新生児 2 例におけるガンシクロビル (GCV) 血中濃度
○森岡一朗¹、三輪明弘¹、柴田暁男¹、藤岡一路¹、横田知之¹、松尾希世美¹、園山綾子²、森實真由美²、横山直樹¹、松尾雅文¹、山田秀人²
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野¹、外科系講座産科婦人科学分野²
9. 症候性先天性 CMV 感染症に対する抗ウイルス療法の効果
～抗ウイルス療法を行った 2 症例における聴力・神経学的発達の経過～
○森岡一朗¹、三輪明弘¹、柴田暁男¹、藤岡一路¹、横田知之¹、松尾希世美¹、園山綾子²、森實真由美²、横山直樹¹、松尾雅文¹、山田秀人²
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野¹、外科系講座産科婦人科学分野²
10. 先天性 CMV 感染児における CMV 特異的免疫応答の解析
○中村浩幸、廖 華南、逸見千寿香、今留謙一、藤原成悦
国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部
11. 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
○生田 和史、錫谷 達夫
福島県立医科大学微生物学講座
12. スクリーニングにより発見された先天性 CMV 感染児の聴覚所見および先天性 CMV 感染による両側重度難聴児 2 例に対する人工内耳の効果
○泰地秀信
国立成育医療研究センター 耳鼻咽喉科
13. 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－非典型的先天性サイトメガロウイルス感染症の病態の検討：継続研究－
○大石 勉^{1, 2)}、荒井孝²⁾、田中理砂^{2, 3)}、安達のどか⁴⁾、小熊英二⁵⁾、坂田英明⁶⁾
埼玉県立小児医療センター保健発達部¹⁾、同臨床研究室²⁾、同感染免疫科³⁾、同耳鼻咽喉科⁴⁾、同放射線科⁵⁾、目白大学言語聴覚学科⁶⁾

休憩 (15:30 - 15:40)

まとめ・討議 (15:40 - 16:50)

講評 (16:50 - 16:55)

帝京大学医学部附属溝口病院 教授 川名 尚

閉会の挨拶 (16:55 - 17:00)

研究代表者：古谷野 伸 (旭川医科大学小児科)

1. 旭川医科大学でのスクリーニングのまとめとガスリー濾紙血の感度

○古谷野伸、長森恒久
旭川医科大学小児科

2006年12月より5469名のスクリーニングを行い、陽性者は18名であった。陽性率は0.33%である。そのうち症候性2名、無症候性16名であった。1名に難聴および眼振を認めているが発達障害はない。他の1名は先天性期外収縮であったが、生後3ヶ月頃より期外収縮の頻度は急激に減少している。経過観察期間が2年を超えたスクリーニング陽性者のK式発達検査を順次行っているが、今のところDQ70を下回るような発達障害児は出ていない。また新生児期に β 2.7mRNAを測定できた児は低出生体重児1名を含む5名となったが、いずれも感度以下であった。

また本スクリーニング陽性児10名のガスリー検体からのCMV DNAの検出を試みた。径3mmの濾紙血片3-4枚からDNAを抽出しreal-time PCRを行ったところ、3検体が陰性となり、ガスリー検体を用いたスクリーニングの感度は70%であった。やはりガスリー血では偽陰性となる危険をはらんでおり、スクリーニングに用いるのは不適切と考えられた。

2. 福島県における先天性サイトメガロ (CMV) 感染症スクリーニングについて

○浅野仁覚¹、今村 孝²

福島県立医科大学附属病院 総合周産期母子医療センター(母体部門)¹、福島県立医科大学附属病院 総合周産期母子医療センター(胎児部門)²

【目的】本研究では新生児の排出尿からCMV遺伝子を検出し、併せて陽性児の追跡フォローを行い先天性CMV感染症の臨床像を解明する。【方法】2008年9月から2010年6月まで県内4ヶ所の基幹病院において特殊濾紙に児の尿を採取後、リアルタイムPCR法で検査を行った。陽性児は、確認のため生後3週間以内に児の採血・採尿を行い、母体CMV抗体検査や同胞の尿中CMV検査を行った。【成績】検体総数2381例中、陽性は7例(0.29%)で、うち1例は症候性児(小頭症)で、生後4か月で難聴に対しバリキサ®投与し軽快したが、神経学的所見は進行した。無症候性児の2例はI型糖尿病とSEL合併の母からの出生であった。無症候性児は現在症状を認めていない。

【結論】症候性先天性CMV感染児は、全体の0.04%であったが、無症候性は、より多く存在していた。また、母体合併症がある場合もCMV感染ハイリスクの可能性が示唆された。以上より、出生後のCMVスクリーニングは、児の経過観察や水平感染予防への可能性を含めて有用であると思われた。

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

○塚本桂子、伊藤裕司

国立成育医療研究センター 周産期診療部 新生児科

無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児のスクリーニングを新生児早期の尿中サイトメガロウイルス DNA を PCR 法により検出することにより施行した。2009 年 2 月より 2010 年 5 月末までに国立成育医療センターで出生したリスクのない新生児 1450 例に対して施行した。

尿中 CMV 陽性症例は 1450 例中 4 例 (0.276% [95% C. I. : 0.088~0.756%]) であり、他の施設との差はないようであった。

母親は、42, 34, 39, 38 歳で、妊娠中の CMV (IgG) は、それぞれ、陰性(中期)、陽性(中期)、陽性(中期)、陰性(初期)であった。4 例中 2 例は、不妊治療による妊娠であった。

4 例とも正期産児で、出生体重は、3 例は 2500g 以上で、1 例のみ 2435g の低出生体重児であった。4 例中 3 例は、患児の上に兄弟をもつ症例であった。4 例中 1 例は児の抗 CMV 抗体 (IgM) は + で、2 例は ± で、1 例は - であった。出生時の臨床所見は、1 例のみ心室性期外収縮を認めたが、他の 3 例は特に症状は認めなかった。その後のフォローアップでも、現段階では 4 例とも、神経症状、眼底所見、聴力に関しては、異常を認めていない。

4. 先天性 CMV 感染マスキング:長崎県の経過報告

○森内浩幸

長崎大学小児科

2010 年 6 月 7 日の段階で長崎県では 3234 件のスクリーニングが行われ、うち 10 例 (0.31%) が陽性だった。

出生時に明らかに症候性であったのは 1 例 (症例 2) で、子宮内発育遅滞、水頭症、片側性感音性難聴、血小板減少をきたし、その後精神運動発達遅滞を認めた。

それ以外にも、軽度の子宮内発育遅滞で生まれた児が 2 例 (症例 6, 10)、生後すぐに難聴が認められた児が 1 例 (症例 10)、また眼底検査で白斑病変を認めた児が 1 例 (症例 8) いた。またその他にも、症候上何ら問題にはならなかったものの、新生児期の検査で好中球減少 (症例 1) や肝機能異常 (症例 4, 5) が認められた。

遅発性の障害としては、生後 6 ヶ月に West 症候群を発症し、それに伴って発達退行をきたした児が 1 名 (症例 3) いた。

新生児期の頭部 MRI は 8 例に施行され、脳室拡大を含む顕著な異常を呈した症例 2 以外に、眼底病変があった症例 8 と遅発性に West 症候群を発症した症例 3 の 2 例に髄鞘化遅延などの軽微な異常が認められた。

CMV-IgM は陽性 4 例、弱陽性 1 例、陰性 5 例で、感度は高くないことが確認された。

第一子が 5 例、第二子以降が 5 例で、母親 (18~36 歳、平均 28 歳) の中に職業的に小さい子どもと接するものはいなかった。

【まとめ】長崎における先天性 CMV 感染の頻度は出生あたり 0.31% で、詳しい検査を行うと、感染児の殆どに何らかの異常が認められた。頭部 MRI は児の中枢神経学的予後の推定に有用であるかも知れない。

5. 藤田保健衛生大学病院・豊川市民病院・刈谷豊田総合病院の進行状況：スクリーニング陽性例の詳細について

○中井英剛¹⁾、田中健一¹⁾、菅田健¹⁾、吉川哲史¹⁾、大橋正博²⁾、加藤伴親²⁾、呉尚治³⁾、山田緑³⁾

1) 藤田保健衛生大学小児科、2) 豊川市民病院小児科、3) 刈谷豊田総合病院小児科

藤田保健衛生大学病院および豊川市民病院は2008年9月より、刈谷豊田総合病院は2009年7月より本研究に参加している。これら施設において前回班会議(2009年12月)より新たに2例の陽性例を確認した。結果、現在まで計1259例のうち陽性例は6例となった(陽性率0.48%)。1例は染色体異常(5番短腕部分欠失症候群、いわゆる猫泣き症候群)を合併し発達の遅れを認めるが、残りの5例は無症候性であり発達・各種検査に異常は認めていない。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株と同一株であった。また現在、血清中のサイトカイン・ケモカインも測定しており今後は無症候性・症候性患児間での比較検討も行ってゆきたい。現在までのスクリーニングの進行状況および陽性例の詳細につき報告する予定である。

6. 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の児の臨床像

○五石圭司¹⁾、水野葉子¹⁾、岡明²⁾

東京大学医学部小児科¹⁾、杏林大学医学部小児科²⁾

2008年12月より東京大学医学部附属病院および市中産科クリニックで新生児尿濾紙スクリーニングを開始し、2010年5月末現在、東大病院で5例(5/1131、陽性率0.44%)、産科クリニックで5例(5/2690、陽性率0.19%)の先天性サイトメガロウイルス感染症の新生児を経験した。

10例中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、出生体重1609gの早産低出生体重児であった。また、難聴を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。残りの7例に明らかな臨床症状を伴った症例はなかった。初診時、血中CMV-IgMが陽性だったのは10例中4例(40%)、頭部超音波検査で、7例に側脳室前角周囲の嚢胞性病変を認めた。また10例中7例に頭部MRIを施行し、3例に白質病変を認めたが、現時点で明らかな神経発達遅延を認める症例はない。

両側難聴を伴った1例は、GCV療法(6mg/kg/dose×2/day 6週間)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。

7. スクリーニングの進捗状況及び感染経路の解析

○井上 直樹

国立感染症研究所ウイルス第1部

我々が開発した特殊濾紙を用いたリアルタイムPCR法で、先天性CMV感染スクリーニングを一元的に行ってきた。その進捗について、各施設からの検体送付状況、陽性率などをまとめ報告する。6月18日時点での成績は、下表の通りである。研究班として収集した通算17,782人を検査し、56人(0.32%)の先天性CMV感染児を同定した。但し、福島医大の1例については、確認検査による陽性かどうかの報告は着していない。2006—2008年3月に旭川医大と感染研の共同研究で同定した感染児を含めると19,708人中64人がCMV陽性である。確認検査のために感染研に送付されてきた液体の尿検体39例全例からウイルスを分離できた。

月に1000検体を越えて収集された時期が一時期あったが、この2-3ヶ月ほどは月に約800検体となり、年間目標の1万検体のレベルである。当初見られた地域による陽性率の差は検体収集数が増した現在、有意でないことが明確になった。ただし、神戸大関連施設でハイリスク児を扱う施設が入ってきているので、まとめる際に注意が必要と思われる。

年長同胞を有する感染児が、スクリーニングで同定された感染児全体の半分以上であった。スクリーニングで同定された25例と出生時症候性であることから同定された3例の同胞の尿検体について、同

胞と感染児の感染CMV株の比較を行った。6例の同胞は十分なCMV量が無く塩基配列解析ができなかったが、解析可能であった22例中の20例(91%)が同胞と感染児のCMV株が同一であり、2例のみが異なっていた。同胞の解析を行った28例のうち11例の母親について血清学検査結果があり、少なくとも6例は初感染と推定された。従って、同胞から妊婦への初感染が主要な感染経路であることが支持された。

スクリーニング検体に加えて、分担研究者及びその関係者から送付された様々な検体の検査は、昨年度350検体以上となったが、本年度もすでに、感染児の確定診断及びフォロー30検体、乾燥臍帯の検査5検体、血液・尿などの新生児の検査5検体、先天感染児のGCV治療のフォロー20検体及びガスリー血などその他検体を含め、3ヶ月弱の間に合計66検体になっている。当研究室が研究班の検査センター的役割を担ってきているが、スクリーニングとその他の検体の総量に比してリソースが完全に不足しているうえ、効率的検査を行う努力に対して計画性・配慮のない検査依頼が減ることがないという現実が継続している。また、策定した治療ガイドラインを元に班員外からの依頼も増加しており、ガイドラインの記載変更やコマーシャルラボとの連携が必要と思われる。

地域	北海道		東北		関東			東海		近畿		九州		班合計	2006～計
検査数	3805		2492		5608			1272		1269		3236		17682	19708
陽性数	12 (0.32%)		8 (0.32%)		15 (0.27%)			6 (0.47%)		5 (0.39%)		10 (0.31%)		56 (0.32%)	64 (0.32%)
都市	旭川・苫小牧	札幌	福島・いわき		東京	東京	千葉	豊橋・豊川	神戸	長崎					
検査数	3397	408	2492		1564	1184	2860	1272	1269	3236					
陽性数	12	0	8		4	5	6	6	5	10					
分担者	古谷野	山田	浅野		伊藤	岡		吉川	山田	森内					

8. バルガンシクロビル (VGCV) 治療を行った先天性 CMV 感染症の新生児 2 例におけるガンシクロビル (GCV) 血中濃度

○森岡一朗¹、三輪明弘¹、柴田暁男¹、藤岡一路¹、横田知之¹、松尾希世美¹、園山綾子²、森實真由美²、横山直樹¹、松尾雅文¹、山田秀人²
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野¹、外科系講座産科婦人科学分野²

【はじめに】先天性 CMV 感染症の治療に経口薬である VGCV 内服投与が試みられている。しかし、VGCV の投与量と血中濃度については明らかでない。【対象と方法】症例 1：在胎 38 週 3 日、出生体重 2956g の女兒。日齢 11 より VGCV16mg/kg で開始し、日齢 41 より VGCV32mg/kg の投与を行った。症例 2：在胎 38 週 0 日、出生体重 2868g の女兒。日齢 15 より VGCV16mg/kg の投与を行った。症例 1, 2 ともに尿中 CMV-DNA は消失した。各々の投与量の GCV 最高血中濃度 ($C_{1.5h}$) を比較した。【結果と考察】VGCV16mg/kg 投与時で $C_{1.5h}$ ：1.271, 1.422 μ g/ml、VGCV32mg/kg 投与時で $C_{1.5h}$ ：4.192 μ g/ml であった。Kimberlin らは GCV6mg/kg \times 2 回の静脈投与の最高値は 4.48 μ g/ml と報告しており、VGCV32mg/kg の内服投与により GCV 静脈投与に近い血中濃度を得ることができると考えられた。

9. 症候性先天性 CMV 感染症に対する抗ウイルス療法の効果

～ 抗ウイルス療法を行った 2 症例における聴力・神経学的発達の経過 ～

○森岡一朗¹、三輪明弘¹、柴田暁男¹、藤岡一路¹、横田知之¹、松尾希世美¹、園山綾子²、森實真由美²、横山直樹¹、松尾雅文¹、山田秀人²
神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野¹、外科系講座産科婦人科学分野²

【はじめに】先天性 CMV 感染症に対する抗ウイルス療法の効果は、難聴の軽減が注目されている。しかし、発達遅滞やてんかんの発症予防効果に関する報告は少ない。【症例】症例 1：在胎 38 週 3 日、出生体重 2956g の症候性先天性 CMV 感染症の女兒。片側聴性脳幹反応 (ABR) 異常がありバルガンシクロビル内服治療を 6 週間行った。生後 6 か月で ABR 異常の進行やてんかんはなく、発達指数 (DQ) は 95 である。症例 2：在胎 39 週 5 日、出生体重 2868g の症候性先天性 CMV 感染症の女兒。両側 ABR 異常がありガンシクロビル静注療法を 6 週間行った。生後 1 歳 0 か月で ABR 異常の改善はないものの、てんかんはなく DQ は 83 である。【考察】今回の 2 症例において抗ウイルス療法により難聴の改善まではなかったが、発達遅滞やてんかんの発症予防に効果があった印象がある。今後、難聴の改善のみならず発達遅滞・てんかんの発症予防効果に対するランダム化二重盲検比較試験の必要があろう。

10. 先天性 CMV 感染児における CMV 特異的免疫応答の解析

○中村浩幸、廖 華南、逸見千寿香、今留謙一、藤原成悦
国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部

本研究では、先天性 CMV 感染児における CMV 特異的免疫応答の特徴を明らかにするとともに、難聴などの遅発性障害発症と免疫応答との関連性についても検討することを目的とする。

先天性 CMV 感染児由来のヘパリン血よりゲノム DNA の抽出および末梢血単核球 (PBMC) の分離を行い、HLA タイピングおよび MHC テトラマー法を用いて、CMV pp65 蛋白質特異的 CD8 陽性 T 細胞の検出・定量、pp65 ペプチド抗原刺激に対する CMV 特異的 CD8 陽性 T 細胞の増殖能について検討を行っている。また、CMV 特異的 T 細胞の CMV 抗原刺激に対するサイトカイン産生能を明らかにする目的で、CMV pp65 または IE1 ペプチド抗原刺激に応答する T 細胞の IFN- γ 産生能について解析を行っている。

今回の班会議では、先天性および後天性 CMV 感染児における免疫応答について、これまでの解析状況を報告するとともに、今後の課題についても議論したい。

11. 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

○生田 和史、錫谷 達夫
福島県立医科大学微生物学講座

CMV 血清型別判定により、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 ELISA 法を確立した。先天性 CMV 感染児 10 例の母親の CMV 感染パターン解析の結果、初感染と考えられる 4 例のほか、判定不能 4 例、母子ともに抗 CMV AD169 型 IgG 抗体のみを保有するにもかかわらず、新生児または母親から抗 CMV Towne 型 IgM 抗体が検出される特異な 2 例を見出した。新生児から抗 CMV Towne 型 IgM 抗体が検出された例においては、出産 2 ヶ月後の母親血液においても抗 AD169 IgG 抗体のみが検出された。妊娠中の①AD169 型の重感染②Towne 型の重感染③上行性の Towne 型感染、が考えられる。いずれにおいても、胎児尿に AD169 型しか存在しないのか、わずかに Towne が混在しているのかを精度を上げて検査する必要がある。ダイレクトシーケンスでは、一方の株が大多数を占める場合、少数の株は見落とされる。わずかな株の混在も定量的に検出できる新たな検査法を開発中である。

12. スクリーニングにより発見された先天性 CMV 感染児の聴覚所見および先天性 CMV 感染による両側重度難聴児 2 例に対する人工内耳の効果

○泰地秀信

国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

先天性 CMV 感染スクリーニングにより国立成育医療研究センターにおいて発見された先天性 CMV 感染児は現在 4 例であり、聴力のフォローを ABR および DPOAE 検査で行っているが、3 ヶ月～1 年の間でまだ聴覚障害は出現していない。羊水中の CMV 陽性のため先天性 CMV 感染が疑われていて、生下時の CMV-PCR (尿、血漿、血球) が陽性で先天性 CMV 感染症と診断された児があった。本児は ABR 閾値が右 80dBnHL、左 40dBnHL で、右聴力低下がみられたが、CT にて右中耳滲出液がみられているので、内耳障害の有無は不明である。本児は脳内石灰化、肝脾腫などもみられたため、GCV 投与が開始されている。乾燥臍帯を用いた CMV-DNA 検査により、先天性 CMV 感染によるものと考えられた両側重度難聴児が 2 例あった。いずれも補聴器・手話併用を行った後、1 例は 2 歳 5 ヶ月、1 例は 3 歳 0 ヶ月で人工内耳埋込術を行い経過は良好である。聴力のフォローを行っていて、遅発性に聴力障害が出現した場合の治療が今後の課題である。

13. 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—非典型的先天性サイトメガロウイルス感染症の病態の検討：継続研究—

○大石 勉^{1, 2)}、荒井孝²⁾、田中理砂^{2, 3)}、安達のどか⁴⁾、小熊英二⁵⁾、坂田英明⁶⁾

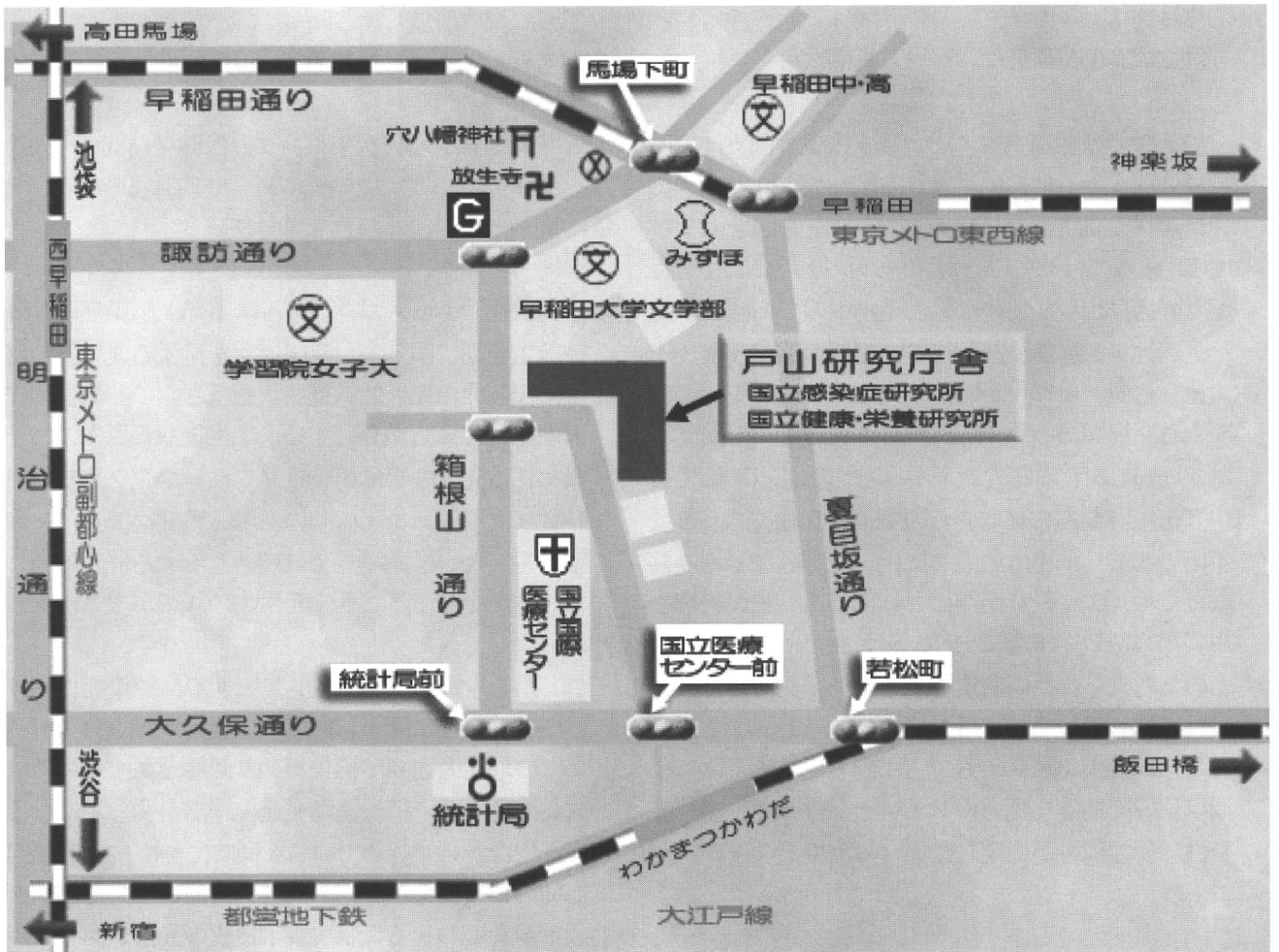
¹⁾ 埼玉県立小児医療センター保健発達部、²⁾ 同臨床研究室、³⁾ 同感染免疫科、⁴⁾ 同耳鼻咽喉科、⁵⁾ 同放射線科、⁶⁾ 目白大学言語聴覚学科

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症には既に新生児期に明らかな臨床症状を呈する典型例のほか、に伝統的な先天性感染症状を呈さない非典型的先天性 CMV 感染症が存在する。出生後数日以内におこなわれる先天性 CMV 感染症スクリーニングや新生児聴覚スクリーニング体制の進歩・整備により、非典型的先天性 CMV 感染症では難聴を有する群と難聴のない群が存在することや発生率の詳細が次第に明らかになってきた。

しかしながら、非典型的先天性 CMV 感染症における難聴の発症に関する機序や病態は未だ十分な解明がない。先天性 CMV 感染があり難聴を呈する群では成長発達と共に精神運動発達の遅滞が明らかになる例を少なからず認めている。同時に MRI による脳回形態の不整 (多小脳回 : polymicrogyria) や髄鞘形成不全を疑わせる大脳皮質下白質の異常シグナルが高頻度に出現することも明らかになってきている。一方、先天性 CMV 感染症で難聴のない群は難聴あり群と比べて MRI 所見は軽微である。両者間で生後 4-8 週齢の尿中ウイルス負荷に有意の差は無いものの、難聴なし群では感染が軽症でウイルスが速やかに排除された可能性が考えられる。

経時的に MRI 画像や組織ウイルス量を測定し、病態解析をおこなう。

感染研への順路



最寄りの駅

- 地下鉄メトロ東西線早稲田駅から（徒歩8分）
- 都営地下鉄大江戸線若松河田駅から（徒歩8分）
- 地下鉄メトロ副都心線西早稲田駅から（徒歩20分）

VII. ヒアリング配付資料