

Ⅱ. 知的財産権の出願・登録状況
なし

IV. 分担研究報告書

サイトメガロウイルス母子感染対策のための妊婦教育効果の検討、
ならびに妊婦スクリーニング体制の構築

研究代表者 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)

研究分担者 古谷野 伸 旭川医科大学小児科 講師
岡 明 杏林大学医学部小児科 教授

研究協力者 森岡 一朗 神戸大学医学部附属病院 助教
森内 浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
吉川 哲史 藤田保健衛生大学医学部小児科学 教授
伊藤 裕司 国立成育センター周産期診療部新生児科 医長
浅野 仁覚 福島県立医科大学産科婦人科学講座 助教
五石 圭司 東京大学医学部附属病院小児科 特任講師
谷村 憲司 神戸大学医学研究科 助教
蝦名 康彦 神戸大学医学研究科 講師
平久 進也 神戸大学医学部附属病院 特命助教
園山 綾子 神戸大学大学院医学研究科 大学院

【研究要旨】

1. 平成 20～22 年度、平成 23 年度に本事業において、尿 CMV スクリーニング検査で陽性と診断された新生児のうち、1 歳以上フォローアップできた 62 例の長期予後进行调查し解析した結果、無症候性、症候性感染児の死亡・後障害の発生率は各々 9%、63%であった。抗ウイルス薬治療を行わなかった症候性感染児の 86%が死亡・後障害であったのに対し、抗ウイルス薬治療を行った症候性感染児では、死亡・後障害は 44%であった。したがって、抗ウイルス薬治療により、後障害を減らせる可能性が示された。
2. 我が国の妊婦における CMV 母子感染に関する知識レベルの現状を把握するためのアンケート調査を行った。CMV 母子感染に関する知識や予防に対する意識の程度は、風疹のそれらに比して有意に低かった。
3. CMV IgM 陽性の妊婦において、先天性 CMV 感染（CCMVI）を出生前に同定するために有用な因子の抽出を試みた。CMV IgM 陽性に加えて、出生前に超音波異常や IgG avidity index が低値の時、CCMVI 発生リスクが高いことを明らかにした。
4. 妊婦 CMV スクリーニング、胎児感染予防、胎児治療、新生児 CMV スクリーニングの母子感染対策指針を作成し、前方視的調査を行った。CMV 母子感染対策指針による妊婦 CMV スクリーニングは、再活性化によると思われる 1 症例を除き、もれなく CCMVI 症例を同定できた。胎児治療 1 例では良好な治療成績を得た。IVIg の胎児感染予防効果についてはさらに検討が必要である。

A. 研究目的

妊婦のサイトメガロウイルス (CMV) 感染は胎児に感染を起こし、一部の出生児は重篤な症状を呈する。出生時無症候児の一部は難聴・精神発達遅滞等の神経学的障害を遅発性に引き起す。平成 20～22 年度本事業 (研究代表者：藤枝、3 年目古谷野) において、新生児 2 万 3 千人をスクリーニングし、71 人 (0.31%) の感染児を同定した。また、主要感染ルートが、第 1 子が排泄する CMV による胎内第 2 子への感染であることを明らかにした。しかし、我が国において、感染児の長期予後、特に遅発性後障害の発生や発達遅滞の病態は明らかでない。

近年、我が国の妊婦の CMV 抗体保有率が減少し、約 70% となっている。このことは、今後さらに妊婦の CMV 感染が拡大することが危惧される。そこで、妊婦への対策をより重視し、初感染リスクのある妊婦を血清学的に効率的に絞り込む方法を確立し、効果的な妊婦教育啓発プログラムを策定・展開する必要がある。しかし、初感染妊婦を効率よく同定できる血清学的検査やスクリーニング方法、我が国の妊婦の CMV 母子感染に関する知識や予防に対する意識の程度は明らかでない。そこで、本研究の目的は、

- 1) 同定した感染児のコホート調査を行い、長期予後、特に遅発性後障害の発生や発達遅滞の病態解析する
- 2) 我が国の妊婦における CMV 母子感染に関する知識レベルの現状を把握する
- 3) CMV IgM 陽性妊婦のうち、先天性 CMV 感染 (CCMVI) が発生する因子を同定する
- 4) 妊婦 CMV スクリーニング、胎児感染予防、胎児治療、新生児 CMV スクリーニングの母子感染対策指針を作成し、前方視的にその有効性を調査する

ことを目的とした。

B. 研究方法

感染児のコホート調査

先天性感染児を同定した旭川医大・神戸大・杏林大・国立成育医療センター・福島医大・長崎大・藤田保健衛生大において、1 歳以上フォローアップできた症例の出生時の症候・抗ウイルス療法・発達遅延・難聴・その他の異常の有無につき調査し、解析した。

我が国の妊婦における CMV 母子感染に関する知識レベル

神戸大学医学部附属病院に通院する妊婦および妊娠希望女性を対象に、「妊娠中の初感染が胎児に影響を及ぼす可能性のある感染症」および「CMV の感染経路、初感染で胎児に重篤な影響を及ぼす時期、感染予防方法」についてアンケート調査を行った。我が国で比較的知識が普及していると考えられる風疹の調査結果と比較した。

CMV IgM 陽性妊婦の CCMVI 発生因子の同定

CMV IgM 陽性ないしボーダーラインを呈した妊婦 50 例を対象とした。神戸大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て、超音波異常所見や母体 CMV IgM、CMV IgG、IgG avidity index (AI) 値、および CMV PCR (母体の血液、尿、頸管粘液) をリスク因子として、CCMVI 発生 (CCMVI 群) と発生なし (非 CCMVI 群) に分け、比較検討した。また、多変量解析によりリスク因子の抽出を試みた。

妊婦 CMV スクリーニング、胎児感染予防、胎児治療、新生児 CMV スクリーニングの前方視的調査研究

妊婦 CMV スクリーニング：神戸大学病院で妊娠 16～18 週に母体血 CMV IgG、IgG

AI を測定した。AI \leq 45%の場合、IgM、アンチゲネミア、PCR (頸管粘液、尿、血液) を調べた。IgG 陰性妊婦には感染予防啓発を行い、妊娠 36 週に IgG を再検した。

胎児感染予防：妊婦スクリーニングで母体初感染が強く疑われ (AI \leq 35%、IgM 陽性ないし母体血中 CMV DNA 陽性) かつ、無症候性の症例に対し、同意を得て免疫グロブリン (Ig) 2.5~5.0g/日 \times 3 日間の静脈内投与 (IVIg) を行った。

胎児治療：羊水中 CMV DNA 陽性の症候性 CCMVI 症例に対し、胎児治療として同意を得て、Ig の胎児腹腔内投与 (IFAC) もしくは、母体 IVIg を行った。

新生児 CMV スクリーニング：神戸大学病院と関連施設で新生児濾紙尿を用いて CMV PCR 検査を行った。尿 DNA 陽性で症候性ないし活動性 (血中 DNA 陽性) の場合、抗ウイルス薬や Ig による治療を行った。

(倫理面への配慮)

妊婦スクリーニング実施に伴う臨床検体採取については、神戸大学倫理委員会の承認が得られている。妊婦で先天性感染が疑われる場合には、通常の医療行為として、本人の同意の下に、羊水穿刺などによる検査を行うとともに、治療が必要と判断される重症の場合には、倫理委員会の承認を得て通常の医療行為として、治療に万全を期して行う。

C. 研究結果

感染児のコホート調査

平成 20~22 年度、平成 23 年度に本事業において尿 CMV スクリーニング検査で陽性と診断された症例は 77 例 [症候性：17 例 (22%)、無症候性 60 例 (78%)] であった。そのうち、1 歳以上までフォローアップできた 62 例 (症候性：16 例、無症候性 46 例) を解析した。

無症候性 46 例のうち、正常発達を遂げ

ていたのは 42 例 (91%) で、4 例 (9%) に異常があった。その内訳は、遅発性難聴が 2 例、自閉症が 1 例、注意欠陥多動性障害が 2 例であった。

抗ウイルス療法をしなかった無治療の症候性感染児 7 例のうち、正常発達が 1 例 (14%) で、6 例 (86%) に死亡・後遺症を残した (死亡 1 例、難聴 3 例、発達遅滞 4 例、てんかん 2 例)。その一方、抗ウイルス療法を行った症候性感染児 9 例では、正常発達 5 例 (56%)、死亡・後遺症 4 例 (44%) であった (死亡 0 例、難聴 4 例、発達遅滞 3 例、てんかん 1 例)。

我が国の妊婦における CMV 母子感染に関する知識レベル

121 人の妊婦 [年齢: 35 歳 (20~45 歳)、妊娠週数: 16 週 (妊娠前~38 週)、うち経産婦 56 人] で調査が行われた。

CMV が妊娠中の初感染が胎児に影響を及ぼす可能性のある感染症であると回答できた人は、20/121 人 (17%) にすぎず、風疹 (88 人、73%) やトキソプラズマ (67 人、55%) と比較して有意に少なかった ($p < 0.0001$)。

CMV 感染経路を飛沫や精液・子供の唾液・尿を介してと回答できた人の割合は 13/121 人 (11%) であり、風疹の感染経路の飛沫と正答した割合に比して有意に低かった (69 人、57%、 $p < 0.0001$)。初感染で胎児に重篤な影響を及ぼす時期を妊娠初期と回答できた人の割合は、CMV で有意に低かった (CMV: 15 人 (12%)、風疹: 48 人 (40%)、 $p < 0.0001$)。感染予防方法を知っている、または、聞いたことがある人の割合は、CMV で有意に低かった (CMV: 14 人 (12%)、風疹: 62 人 (51%)、 $p < 0.0001$)。

CCMVIgM 陽性妊婦の CCMVI 発生因子の同定

CCMVI は 18% (9/50 例) に発生した。発

熱や感冒症状は 17 例に認めたが、CCMVI 群と非 CCMVI 群とでは有意差はなかった。CCMVI 群で超音波異常があったのは 67% (6/9 例) で、非 CCMVI 群の 9.6% (4/41 例) に比べて有意に高かった ($p=0.0009$)。内訳は、子宮内胎児発育不全 6 例、脳室拡大 5 例、小頭症 1 例、脳内石灰化 4 例、胎児腹水 1 例、肝脾腫 4 例、腸管高輝度 2 例であった。CCMVI 群における CMV IgM 中央値 (index) は 3.8 で、非 CCMVI 群の 1.5 に比べて有意に高値であった ($p=0.0015$)。また、CCMVI 群の AI (%) は 16.0 で、非 CCMVI 群の 66.0 に比べて有意に低値であった ($p=0.0138$)。CMV PCR 陽性率 (血液、尿、頸管粘液) は、CCMVI 群 (0, 0, 57.1%) と非 CCMVI 群 (0, 2.8, 15.6%) であり、頸管粘液は有意に CCMVI 群で高かった ($p=0.039$)。ロジスティック分析の単変量解析では、超音波異常あり (OR 18.5、95%CI 3.29-104.15)、および AI 低値 (0.95、0.92-0.99) が CCMVI 発生のリスク因子であった。多変量解析でも超音波異常あり (291.22、2.72-31125.05)、および AI 低値 (0.91、0.83-0.99) が独立したリスク因子として選択された ($p=0.0213$ 、0.0317)。

妊婦 CMV スクリーニング、胎児感染予防、胎児治療、新生児 CMV スクリーニングの前方視的調査研究

妊婦 CMV スクリーニング: 750 妊婦 (CMV 関連の紹介例を除く) の母体血 CMV IgG スクリーニングを実施し、555 人 (74%) が抗体陽性者であり、30 人 (全体の 4.0%) が IgG AI $\leq 45\%$ であった。15 人 (2.0%) は AI $\leq 35\%$ 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 陽性であり、妊娠中に CMV IgG が陽転化した 4 人 (陽転化率 2.1%) を合わせた 7 人 (0.93%) で初感染が示唆された。7 人のうち 2 人が CCMVI (母体初感染の胎児感染率

29%) で、症候性 1 人 (子宮内胎児発育不全) と無症候性 1 人であった。妊娠 15 週の AI 76.2% の妊婦 1 人から CCMVI 児 (無症候性) を認め、再活性化ないし再感染が疑われた。

胎児感染予防: 症例 1 (IgM 陰性, AI 22.7% で血液 DNA 陽性)、症例 2 (IgM 陽性, AI 2.3%)、症例 3 (IgM 陽性, AI 12.6%) に胎児感染予防として母体 IVIg を実施した。症例 1 には先天感染は無かったが、症例 2 と 3 は無症候性先天感染で出生した。

胎児治療: 妊娠 27 週に子宮内胎児発育不全で紹介され、AI 3.6%、IgM 陽性かつ血液 DNA 陰性、羊水 PCR 陽性であった症例に対し、胎児治療として、IVIg、IFAC を行い、妊娠 32 週に発育停止のために帝王切開で 1,396g の児を出生した。出生後、抗ウイルス療法を行い、現在、1 年 4 カ月で正常発達、難聴も認めない。

新生児 CMV スクリーニング: 3,751 新生児のうち 19 人 (0.51%) が尿 CMV 陽性であった。

D. 考察

感染児のコホート調査

我が国の CMV 感染児の長期予後、特に遅発性後障害の発生や発達遅滞の病態は明らかでない。本事業でのコホート調査は、我が国ではじめて行われた調査であり、臨床的意義は非常に大きいものである。

平成 20~22 年度、平成 23 年度に本事業において、尿 CMV スクリーニング検査で陽性と診断された症例は 77 症例で、内訳は、症候性: 17 例 (22%)、無症候性 60 例 (78%) であり、欧米より報告されている比率と概ね変わらなかった。1 歳以上フォローできた無症候性 46 例の解析を行うと、正常発達を遂げていたのは 42 例 (91%) で、4 例 (9%) に異常があった。この頻度は欧米より報告されている比率

と概ね変わらない頻度であった。しかし、発達遅滞の病態は、遅発性難聴に加えて、軽度発達障害に分類される自閉症や注意欠陥多動性障害が含まれるという知見を得た。このことは、胎児 CMV 感染対策・予防により、自閉症や注意欠陥多動性障害が予防できる可能性があることを示すかもしれない。今後、コホート調査の継続によりこれらの軽度発達障害の発症を調査するとともに、自閉症や注意欠陥多動性障害などの軽度発達障害児の乾燥臍帯の CMV PCR 検査などによりどの程度 CCMVI 関与しているのかを明らかにしていく必要がある。

抗ウイルス療法をしなかった無治療の症候性感染児は 86%に死亡・後遺症を残し、我が国においても欧米からの報告同様予後不良であった。一方、抗ウイルス療法を行った症候性感染児では、後遺症が 44%に減少していた。症候性感染児の重症度は様々であるため、単純に比較はできないが、抗ウイルス薬治療を行うことにより、後障害を減らせる可能性があることを日本で初めて明らかにした。

我が国の妊婦における CMV 母子感染に関する知識レベル

CMV の感染経路、初感染で胎児に重篤な影響を及ぼす時期、感染予防方法の有知識者は、風疹のそれらと比較すると、有意に少ない現状が明らかになった。その差は、風疹自体が小児期の有名な感染症であること、風疹ワクチンの存在、先天性風疹症候群の認知度の高さなどが考えられた。臨床で使用可能な CMV ワクチンがない現状において、妊婦の CMV 初感染による胎児 CMV 感染の発症を減少させるためには、せめて風疹の知識程度まで CMV 感染に関する知識や予防に対する意識の程度を向上させる必要がある。

今回の調査で、CMV は妊娠中の初感染で

胎児に影響を与える微生物の中で最も認知度が低いことが明らかになった。このことは、知識不足により今後さらに妊婦の CMV 感染が拡大することが危惧され注意を要する。逆に、CMV 母子感染に関する妊婦教育啓発プログラムを作成することにより、CMV 母子感染の減少効果を示す可能性がある。CMV IgG 陰性妊婦に対し、CMV 母子感染防止パンフレットを用いた感染予防啓発活動を開始している。来年度以降にこの啓発群が出産を始める事になるので、その結果に注目していきたい。

CMV IgM 陽性妊婦の CCMVI 発生因子の同定

CMV IgM陽性の場合、初感染、再感染ないし再活性化、さらには初感染後に長期間陽性が持続するpersistent IgM の3つがありえる。CMV IgM陽性妊婦50例を追跡した結果、CCMVI児が出生したのは9例だけであった。このことは、CMV IgM陽性だけでは、CCMVI児を効率よく抽出する検査とは言い難い。

今回の検討では、胎児超音波異常と低CMV IgG AIが、CCMVI発生の独立したリスク因子であることが判明した。従来より、胎児超音波異常がCCMVI児を検出できると報告されている。しかし、超音波検査は重症例の検出率が高いものの軽症例ではその感度は低い。そこで、CMV IgG AI に着目すると、CCMVI児を出生した母体の妊娠中のCMV IgG AIは、感染児を出生しなかった母体より有意に低値であった。このことは、CMV初感染妊婦を効率よく同定するためには、従来からの報告のある胎児超音波検査異常に加えて、CMV IgG AIを組み合わせることで効率よく、CMV初感染妊婦、CCMVI児を絞り込むことができる可能性がある。このAIを用いた妊婦CMVスクリーニング体制が構築できるよう、今後より多人数の妊婦へ適用し、その有用性を検証していく

必要がある。

妊婦CMVスクリーニング、胎児感染予防、胎児治療、新生児CMVスクリーニングの前方視的調査研究

CMV感染に対する母体CMV抗体スクリーニング検査の有用性については、児障害程度の予測が困難、有効な胎児治療法が確立されていない、ワクチンがない、感染児の90%が無症候性である等の理由から、その有用性が定まっていない。CMV IgG陰性妊婦、特に年長児を持つハイリスク妊婦に対して、感染予防に関する注意喚起を促せることは非常に重要であると考えられる。一方、妊娠初期にCMV IgGを測定していない場合の初感染の診断は困難である。CMV IgM陽性の場合、初感染、再感染ないし再活性化、さらには初感染後に長期間陽性が持続するpersistent IgMの3つがある。

そこで、我々はCMV IgG AI測定を含めた4段階のCMV母子感染対策指針を作成することにより、初感染診断のための感染時期絞り込みおよび母体感染予防啓発、さらには胎児感染予防および胎児治療、新生児の医療介入を試みている。過去の報告によれば、2,817妊婦にCMV IgG、CMV IgMおよびCMV IgG AIを測定したところ、妊娠中にIgGが陽転化した妊婦を2例に認めた。その2例はいずれも、CMV IgM陽性かつAIが30%以下であったため、CMV IgM陽性でAIが30%以下の例は、初感染であると報告している。別の報告でも妊娠中に陽転化した25妊婦のうち、胎児感染をきたした12例の平均のAIは $30.3 \pm 9.2\%$ であり、またAIが30%以下であれば少なくとも3ヶ月以内の感染であるとしている。

我々は感度を高めるために45%以下をcut-offと設定し精査を行い、有用性の検討を行った。その結果、妊娠中のCMV

初感染によるCCMVI例をすべて同定することができた。さらに、末梢血・尿・頸管粘液のCMV PCR検査も行い、症候例で頸管粘液PCR陽性、IgG陽転化例では尿および頸管粘液のPCRが陽性であり、初感染診断の一助となる可能性が示された。

新生児スクリーニングにより感染症例の同定を漏れなく行うことが可能となり、その確定診断に有用性がある。今後も引き続き、CCMVIを同定するための妊婦および新生児CMVスクリーニングの有用性につき検討を継続していく予定である。

E. 結論

- 1) 無症候性・症候性感染児の後障害の発生率は各々9%、85%であった。症候性感染児においては、抗ウイルス薬治療をすることにより、後障害を減らせる可能性が示された。
- 2) 日本の妊婦におけるCMV母子感染に関する知識や予防に対する意識の程度は、風疹に比して有意に低い現状が明らかになった。
- 3) CMV IgM陽性妊婦において、出生前に超音波異常やAI低値の時、CCMVI発生リスクが高いことが明らかとなった。
- 4) 作成したCMV母子感染対策指針による妊婦CMVスクリーニングは、再活性化によると思われる1症例を除き、もれなくCCMVI症例を同定できた。胎児治療1例では、良好な治療成績を得ることができた。IVIgの胎児感染予防の効果についてはさらに検討が必要である。妊娠中のIgG抗体陽転化が2.1%に認められており、今後、より効果的な感染予防啓発方法を開発する必要性が考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada H, Nishikawa A, Yamamoto T, Mizue Y, Yamada T, Morizane M, Tairaku S, Nishihira J. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex-nested PCR methods. *J Clin Microbiol.* 49(7):2552-2556, 2011
- 2) 山田秀人, 森岡一朗, 森實真由美, 園山綾子, 谷村憲司. 先天性サイトメガロウイルス感染. 臨床細胞分子遺伝 16:8-15, 2011
- 3) 園山綾子, 谷村憲司, 平久進也, 蝦名康彦, 森岡一朗, 大橋正伸, 船越徹, 古谷野伸, 井上直樹, 峰松俊夫, 山田秀人. サイトメガロウイルス感染における妊婦および新生児スクリーニングの成果. 兵庫県母性衛生学会雑誌 20:47-50, 2011
- 4) 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. 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, 2011
- 5) 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. 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, 2011
- 6) 蝦名康彦, 谷村憲司, 山田秀人. 胎児の血液異常-パルボウイルス感染. 周産期医学 41(8):1081-1085, 2011

- 7) 山田秀人, 谷村憲司, 森岡一朗, 森實真由美, 園山綾子, 平久進也, 蝦名康彦, 井上直樹, 古谷野伸, 峰松俊夫. 周産期感染におけるカウンセリング-トキソプラズマとサイトメガロウイルス. 産婦人科の実際 60(9):1309-1321, 2011

2. 学会発表

- 1) Tanimura K, Sonoyama A, Morizane M, Morioka I, Matsuo M, Yamada H. Fetal therapy with use of hyperimmunoglobulin in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. The 1st European Conference of Microbiology & Immunology, May 12th-14th, 2011. Budapest, Hungary
- 2) Tairaku S, Tanimura K, Sonoyama A, Yamada H. A prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex-nested PCR methods. The 1st European Conference of Microbiology and Immunology, May 12th-14th, 2011. Budapest, Hungary
- 3) Sonoyama A, Tanimura K, Morizane M, Morioka I, Tairaku S, Ohashi M, Funakoshi T, Koyano S, Inoue N, Minematsu T, Yamada H. Cytomegalovirus infection screening in mothers and neonates. The 1st European Conference of Microbiology & Immunology, May 12th-14th, 2011. Budapest, Hungary
- 4) 森岡一朗, 松尾希世美, 横田知之, 藤岡一路, 森川 悟, 三輪明弘, 柴田曉男, 横山直樹, 園山綾子, 谷村憲司,

- 大橋正伸, 山田秀人, 松尾雅文. 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する病像に応じたバルガンシクロビル投与量の設定: 短期的臨床効果の検討. 第4回周産期新生児感染症研究会, 2011年3月26日, 神戸
- 5) 園山綾子, 谷村憲司, 森岡一郎, 大橋正伸, 船越 徹, 古谷野伸, 井上直樹, 峰松俊夫, 山田秀人. サイトメガロウイルス感染における妊婦および新生児スクリーニングの成果. 第4回周産期新生児感染症研究会, 2011年3月26日, 神戸
- 6) 松尾希世美, 森岡一郎, 香田 翼, 山本暢之, 横田知之, 藤岡一路, 森川 悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 早川 晶, 横山直樹, 山田秀人, 松尾雅文. バルガンシクロビル内服治療により聴性脳幹反応異常が改善した先天性サイトメガロウイルス感染症の2例. 第253回日本小児科学会兵庫県地方会, 2011年5月21日, 神戸
- 7) 山田秀人. 周産期におけるサイトメガロウイルス感染対策. 第29回日本産婦人科感染症研究会レクチャー(スポンサードレクチャー), 2011年6月4日, 倉敷
- 8) 園山綾子, 谷村憲司, 森岡一郎, 大橋正伸, 船越 徹, 古谷野伸, 井上直樹, 峰松俊夫, 山田秀人. サイトメガロウイルス感染における妊婦および新生児スクリーニングの成果. 第23回兵庫県母性衛生学会, 2011年6月4日, 神戸
- 9) 山田秀人. 母子感染の対策: トキソプラズマとCMV. 平成23年度第1回滋賀県産科婦人科医会総会・学術講演会(特別講演), 2011年6月12日, 大津
- 10) 山田秀人. 母子感染の対策-トキソプラズマとCMV. 三田市民病院研修医委員会講演会(特別講演), 2011年6月29日, 三田
- 11) 森岡一郎, 香田 翼, 松尾希世美, 横田知之, 藤岡一路, 森川 悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 横山直樹, 園山綾子, 谷村憲司, 山田秀人, 松尾雅文. 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対するバルガンシクロビル治療効果の前方視的検討. 第47回日本周産期新生児医学会, 2011年7月10-12日, 札幌
- 12) 谷村憲司, 園山綾子, 森實真由美, 森岡一郎, 山崎峰夫, 松尾雅文, 山田秀人: 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児治療に関する検討. 第47回日本周産期新生児医学会, 2011年7月10-12日, 札幌
- 13) 園山綾子, 谷村憲司, 森岡一郎, 大橋正伸, 船越 徹, 峰松俊夫, 山田秀人. サイトメガロウイルス妊婦・新生児スクリーニングの前方視的検討. 第47回日本周産期新生児医学会, 2011年7月10-12日, 札幌
- 14) 山田秀人. オーバービュー: CMV 母子感染に関わる厚生労働省班研究の成果. 第8回免疫グロブリン胎児医療研究会, 2011年7月11日, 札幌
- 15) 谷村憲司, 山田秀人. 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児治療に関する検討. 第8回免疫グロブ

リン胎児医療研究会, 2011年7月11日, 札幌

16) 園山綾子, 山田秀人. サイトメガロウイルス初感染に対して予防的免疫グロブリン投与を行った3症例. 第8回免疫グロブリン胎児医療研究会, 2011年7月11日, 札幌

17) 谷村憲司, 園山綾子, 森實真由美, 森岡一朗, 陌間亮一, 森田宏紀, 山崎峰夫, 山田秀人. 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児治療に関する検討. 第51回日本先天異常学会, 2011年7月22-24日, 東京

18) 松尾希世美, 横田知之, 藤岡一路, 森川 悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 森岡一朗, 横山直樹, 山田秀人, 松尾雅文. 先天性 CMV 感染症に対する病像に応じたバルガンシクロビル投与量の設定: 短期的臨床効果の検討. 第114回日本小児科学会, 2011年8月12-14日, 東京

19) 園山綾子, 森實真由美, 大橋正伸, 船越 徹, 峰松俊夫, 山田秀人. サイトメガロウイルス母子スクリーニングによる四段階の感染対策. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会, 2011年8月29日, 大阪

20) 谷村憲司, 山田秀人. 妊娠中の水痘初感染により子宮内胎児死亡に至った1例. 第5回周産期新生児感染症研究会, 2011年9月3日, 神戸

21) 松尾希世美, 森岡一朗, 香田 翼, 横田知之, 藤岡一路, 森川 悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 横山直樹, 山田秀人, 飯島一誠. 先天性サイトメガロウイルス

感染症における脳室拡大と聴性脳幹反応異常の関連. 第56回日本未熟児新生児学会, 2011年11月13-15日, 東京

22) 山田秀人. 母子感染予防の重要性. 第5回三木小野合同病診連携カンファレンス (特別講演), 2011年11月16日, 三木

23) 山田秀人. 習慣流産におけるNK細胞と免疫グロブリン療法. 第56回日本生殖医学会学術講演会 (シンポジウム), 2011年12月8日, 横浜

24) 山田秀人. 母子感染の対策トキソプラズマとCMV. 第567回宮城産科婦人科学集談会, 第3回宮城女性医学懇話会 (特別講演), 2011年12月10日, 仙台

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

妊婦の血清学的スクリーニング体制の構築に向けた抗体測定標準化に関する研究

研究分担者 峰松俊夫 愛泉会日南病院疾病制御研究所 所長

【研究要旨】

妊娠初期の CMV 感染は重症の先天性 CMV 感染症児が出生することが知られており、妊婦の CMV 感染時期の推定は感染児の予後を予想する上で重要な情報となる。

抗 CMV IgG 抗体の avidity index (AI) 測定法は海外において妊婦の感染時期の推定に利用されており、その測定法は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法利用した比較的簡単な手技である。我々の研究において、国内で入手できる Enzygnost キットを用いた AI 測定法は妊婦の CMV 感染時期の推定に応用可能であった。国内で流通する ELISA キットは Enzygnost キットの他に国産製品であるデンカ生研のキットがある。デンカ生研のキットを用いて求められる AI 測定法が Enzygnost 社製キットと同様に妊婦の感染時期の推定に利用できるかを検討したところ、両キットを使って得られた AI の結果は良好な相関関係が得られた。

今後は妊婦の CMV 感染状態（初感染か既感染か）の把握を目的とする AI の測定方法の標準化と測定法の検査施設への普及を図る必要がある。

A. 研究目的

サイトメガロウイルス (CMV) は身近なありふれたウイルスである。妊婦を含む正常な宿主においては CMV が感染しても発症することは稀である。しかし、易感染性宿主である胎児ではしばしば CMV 感染症を引き起こす。しかも妊婦が CMV 初感染の場合に胎内感染が起こると、妊婦が既感染の場合と比較して、より高頻度により重症の先天性 CMV 感染症児が出生する。したがって、妊婦が初感染なのか既感染なのか、CMV 感染状態を知ることが先天性 CMV 感染症対策として重要である。

妊婦の CMV 感染状態の診断にはウイルス学的診断と血清学的診断が行われるが、一般的に血清学的診断が行われることが多い。本邦成人の約 7 割以上は CMV 既感染であるため、CMV 感染症の血清診断は慎重に行う必要がある。抗体陽転とともに IgM 抗体を

証明すれば初感染とみなしうるが、本邦の CMV 感染症においてそのような例は稀である。また、抗 CMV IgM 抗体は初感染、再感染、回帰感染のいずれでも検出されうるものの、感染症の経過中に抗 CMV IgM 抗体が全く検出されない例も多い。一方、抗 CMV IgG 抗体の検索においては、抗体価の有意上昇の判定にペアー血清の同時測定が必要である。そのため、IgG 抗体の一回測定では CMV 感染症の補助的診断としての意義を持つに過ぎない。

近年、CMV 感染の初期には CMV 抗原に対して低結合力 (low-avidity) の IgG 抗体が産生され、感染の経過にしたがって、しだいに高結合力 (high-avidity) IgG 抗体が産生されることが知られるようになった (Blackburn N. K. et al. : J. Med. Virol. 33:6-9, 1991)。つまり、IgG 抗体の avidity を測定することで、妊婦が初感染なのか既

感染だったのかの推定が可能とされた。前述のように妊婦の感染時期を推定することは先天性 CMV 感染症の成り行きを考慮する上で重要な情報である。そこで、抗 CMV IgG 抗体および IgM 抗体の検出に加えて、妊婦の抗 CMV 抗体の avidity の測定が本邦先天性 CMV 感染症における予後の判断に利用可能かの基礎的な実験系を検討した。また、国内で市販されている 2 種類のキットが抗体の avidity 値の評価に利用できるかの検討も行った。

B. 研究方法

先天性 CMV 感染のスクリーニングを行った約 12,600 出生児のうち、母体の IgM 抗体が陽性、かつ、児の CMV 感染の有無が確認できた妊婦の血清を用いて抗 CMV IgG 抗体の avidity を Enzygnost 社製あるいはデンカ生研社の ELISA キットの抗原プレートを用いて測定した。

Avidity の測定は Blackburn ら (J. Med. Virol. 33:6-9, 1991) の方法に準じてインデックス化して表す方法を採用した。まず、市販のキットそれぞれの使用説明書に記載のように被験者血清を希釈して、ELISA プレートのウェルに添加して抗原と 1 時間反応させた。この際、一血清検体につき 2 つの抗原ウェルに添加した。抗原との反応終了後、一つの抗原ウェルは抗体変性剤である 8M 尿素を含む洗浄液で、もう一つの抗原ウェルは尿素を含まない洗浄液でウェルを洗浄した。その後は使用説明書の通りに、標識抗体の添加、基質液を添加させて吸光度を測定した。8M 尿素を含む洗浄液で洗浄したウェルの吸光度を尿素を含まない洗浄液で洗浄したウェルの吸光度を除外し、その百分率を avidity index (AI) として表した。

また、帝京大学医学部附属溝口病院の川名先生が集められた 13 血清を用いて、帝京大学 (川名尚先生) ではデンカ生研社の

ELISA キットを用いて、愛泉会日南病院 (峰松) では Enzygnost 社製の ELISA キットを用いて AI 値をそれぞれに算出した。抗体変性剤として両施設とも 8M 尿素を用いたが、その洗浄時間を愛泉会日南病院では 4 分を 2 回、帝京大学では 15 分とした。両施設間で算出された AI 値を比較し、相関関係を求めた。

なお、本研究において妊婦診察の際に CMV 抗体検査の同意および検査希望を得た方の血清のみを使用し、その他の検査目的に血清を使用していない。また血清の扱いにおいて、検査時に個人名の特定はできないように番号化して測定を実施した。

C. 研究結果

1) Enzygnost 社製 ELISA キットとデンカ生研社製 ELISA キット利用における測定 AI 値の比較

我々は愛泉会日南病院において、両キットを用いて同一血清の AI 値を算出し、その結果を比較した (図 1)。Enzygnost 社製キットで算出した AI 値を X 軸、デンカ生研社製のキットでの結果を Y 軸にして相関線を作成すると、 $Y=0.56X+26.9$ の結果が得られた。すなわち、低 AI 値で初感染を示唆しうる血清の場合、Enzygnost 社製のキットで測定した方がより低値に数値化され、また測定レンジも広く初感染か既感染かの判定が容易であった。そこで、以後の実験において、我々は Enzygnost 社製のキットを利用することにした。

2) 初感染と既感染を区別する判定基準 AI 値の設定

妊娠 18 週までに CMV 初感染した 31 名の妊婦、および妊娠前に CMV 感染していたと判断できた 45 名の妊婦から妊娠 18 週～20 週中に血清を採取して、その抗 CMV IgG 抗体の AI 値を算定した。AI 値とそれぞれの妊

婦数（検体数）を図に示した（図 2）。初感染妊婦の AI 値が 35%未満となる確率は 96.0%であり、既感染妊婦の AI が 35%以上となる確率は 86%であった。

3) AI 測定に関する他施設間誤差の検討

帝京大学病院においてデンカ生研社製のキットにて AI 測定された 13 血清を用いて、我々の Enzygnost 社製キットを用いる方法で算定された AI を比較した（図 3）。両施設で算定された AI 値は線形回帰分析による相関係数 CORREL=0.9452 であり良好な相関関係であった。また、この相関関係から我々の施設（愛泉会日南病院）において初感染と既感染を区別する判定基準 AI 値である 35%は、帝京大学の方法では約 45%に設定された。

D. 考察

感染の有無の確認や生体防御能の検査には、免疫グロブリン量の測定や抗体価の評価が頻用されている。抗体の検出法には各種方法があるが、補体結合反応(CF)や受け身粒子凝集反応(PPA)と比較して、ELISA は高感度と認識される傾向がある。CF や PPA は IgG 抗体と IgM 抗体の両者を検出しており、特に IgM 抗体量を反映しやすい。しかし、現行の ELISA は IgG 抗体あるいは IgM 抗体のいずれか一方のみを検出する方法であり、手技上で洗浄操作を必要とする。そのため、IgM 抗体が比較的多く存在する感染初期において、抗原との結合力が弱い IgG 抗体の検出に ELISA は最適とはいえない。他の検査法で抗体陽性であっても、本来高感度とされる ELISA で IgG 抗体価が低値あるいは陰性(カットオフ値未満)となることが感染初期で認めることがある。かといえば、吸光度のカットオフ値の設定次第では偽陽性となることもあった。抗体検査においては、検出系反応の強さのみで感度を評価するのではなく、反応系そのものの

特徴を理解した上で測定された抗体を評価すべきである。

ELISA においては洗浄操作を必要とする。この洗浄操作を利用して ELISA 法は avidity 粗測定できる。タンパク変性剤である尿素含む洗浄液で洗浄すれば、抗体および抗原が変成を受け、抗原抗体結合の尿素結合が切断される。低 avidity 抗体が多い感染初期に採取された血清のウェルでは、尿素洗浄によって多くの抗体が抗原から離れ、尿素洗浄を行わなかったウェルよりも吸光度が低くなる。すなわち、AI が低値のものほど感染初期、AI が高値であれば感染から時間が経過した既感染者であると判断できる。

なお、妊娠初期の 12 週までに CMV 感染すれば重症 CMV 感染症児が出生しやすいことが知られている。感染児に対して実施するウイルス学的 CMV 胎内検査では採取が比較的容易な羊水を検体にできる。胎児の尿排泄機構は妊娠 20 週から 21 週までに完成し、母体の感染から羊水中に CMV が検出されるようになるまでに 6-9 週かかることが判明している。妊娠 12 週までに母体が感染して羊水から CMV が排出されるようになる 9 週後、すなわち、羊水は妊娠 21 週過ぎに CMV のウイルス学的診断に適した検体となる。またその時期には胎児の尿排泄機構が完成している。母体の CMV 感染状態の把握には、羊水がウイルス学的診断に適する妊娠 21 週の前に把握しておくことが望ましい。このような理由から我々は妊娠 18 週-20 週に採取された母体血清を用いた検討を行った。

Enzygnost 社製 ELISA キットおよびデンカ生研社製 ELISA キットは国内市場に出回っている ELISA キットである。当初、どちらのキットが利用しやすいかを比較したところ、図 1 に示すように Enzygnost 社製のキットを用いて AI を測定した方が測定レンジも広く初感染か既感染かの判定が容易

との結論を得た。そこで、我々は Enzygnost 社製 ELISA キットを用いて、感染時期が分かっている妊婦血清の AI 値を評価した

(図 2)。その評価において、適切な基準値を設定すれば、妊婦が CMV 初感染であるか既感染であるかの判断に AI 測定が利用可能であることが示された。Enzygnost 社製 ELISA キットを用いる我々の方法では、その基準値を 35% に設定するのが妥当と考えられた。

世界的には Enzygnost 社製 ELISA キットが利用されているが、本邦においてはデンカ生研社製 ELISA キットの方が販売数が多く、大手の商用検査会社においてもデンカ生研社製のキットが利用されている。また、デンカ生研社製 ELISA キットの方が安価でコスト的には優れている。そのため、日本国内で AI 測定法を普及させるためには、デンカ生研社製のキットの利用も再検討する必要があった。そこで、すでにデンカ生研社製 ELISA キットを用いて抗 CMV IgG 抗体 AI を測定されている帝京大学の川名尚先生から被検血清を分けさせていただき、我々の施設と帝京大学とでの AI 測定の施設間差を検討した。その結果、両施設間での AI 測定結果には良好な相関関係があることが認められた (CORREL=0.9452)。また、我々が初感染と既感染を区別する判定基準値とした 35% (Enzygnost) は、帝京大学の方法では 45% くらいと判断できた (図 3)。この判断結果は我々が先の実験で求めた $Y=0.56X+26.9$ の関係直線 (研究結果 1)、図 3) とも結果が一致した。このことは Enzygnost 社製およびデンカ生研社製の両社のキットが AI 測定の臨床的に応用可能であることを示唆した。

今後は先天性 CMV 感染症における AI 測定法の意義と測定法の普及を視野に入れた測定法の標準化を目指す必要があると考えている。

E. 結論

妊娠 18 週～20 週時の血清を用いて妊婦の抗 CMV IgG 抗体 AI を算出することで、妊婦の CMV 感染が初感染か既感染かの判断が可能であった。また、日本市場で流通している Enzygnost 社製 ELISA キットおよびデンカ生研社製 ELISA キットを用いて算出された AI 値には良好な相関関係が認められた。

日本国内において AI 測定の標準化と測定普及を行うことで、先天性 CMV 感染症の有用な抗体検査方法となることが予想された。

F. 健康危惧情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. 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, 2011
- 2) 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. サイトメガロウイルス. 周産期医学 41 (2) : 181-188, 2011
- 3) 峰松俊夫. 移植後感染症における抗体検査法と免疫グロブリン療法. 日本輸血細胞治療学会誌 57 (2) : 231, 2011
- 4) 山田秀人, 谷村憲司, 森岡一朗, 森實真由美, 園山綾子, 平久進也, 蝦名康彦, 井上直樹, 古谷野伸, 峰松俊夫. 周産期におけるカウンセリングートキンプラズマとサイトメガロウイルス—.

産婦人科の実際 60 (9) : 1309-1321,
2011

2. 学会発表

- 1) 園山綾子, 谷村憲司, 森岡一朗, 大橋正伸, 船越 徹, 古谷野伸, 井上直樹, 峰松俊夫, 山田秀人. サイトメガロウイルス感染における妊婦および新生児スクリーニングの成果. 第23年度兵庫県母性衛生学会学術集会, 2011年6月4日, 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

謝辞

この研究に際し、貴重な血清検体を提供してくださいました帝京大学医学部附属溝口病院の川名尚先生に感謝を申し上げます。

図1 日本で流通しているELISAキットを利用したAI値の比較

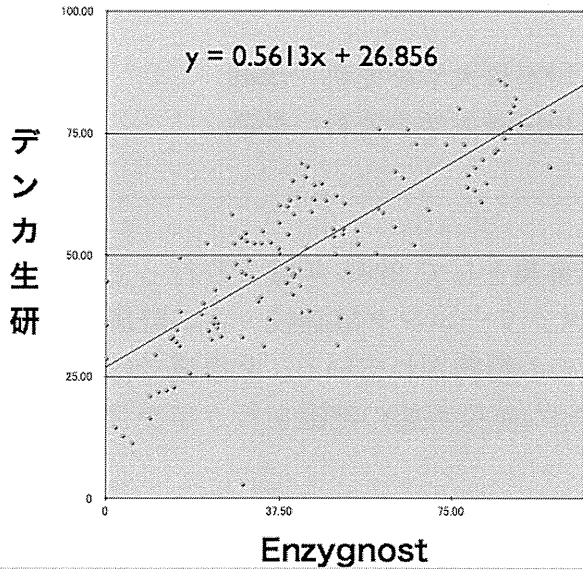


図3 Enzygnost社キット（愛泉会日南病院）およびデンカ生研社キット（帝京大学）におけるAI値の施設間差

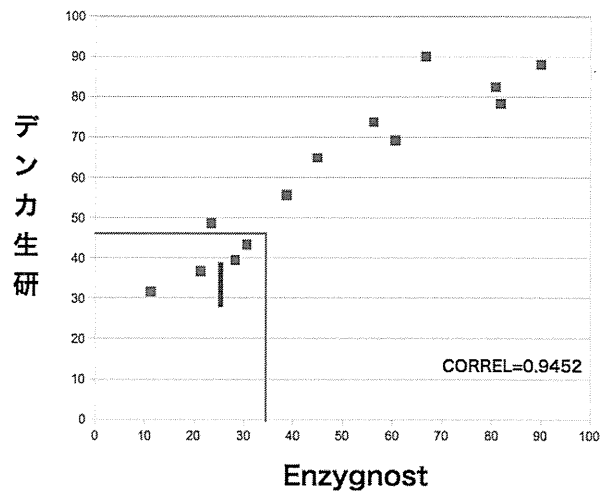
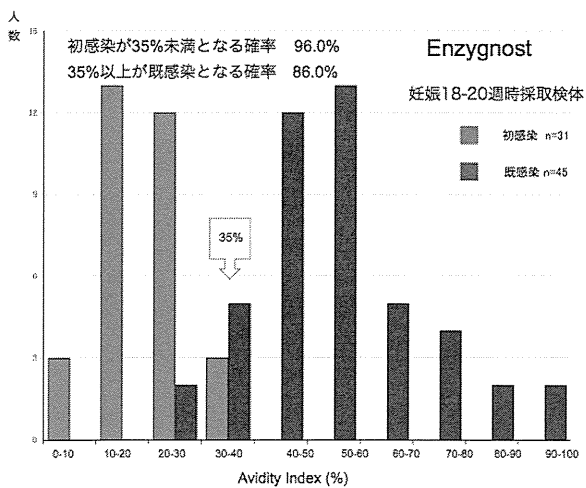


図2 AI判定基準値の設定



北海道における先天性サイトメガロウイルス感染マスキリーニングパイロット 調査の進捗状況および妊婦のサイトメガロウイルス抗体価調査

研究分担者 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 助教

【研究要旨】

【目的】成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業として 2008 年度より行っている新生児先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニングは藤枝・古谷野班から山田班に引き継がれ、現在規模は縮小されたものの継続されている。北海道では新たに妊婦の抗体価測定的项目を追加し、さらに詳細な感染実態の把握を行う事を目的に研究を継続中である。

【方法】研究協力施設で出生した新生児のうち研究に同意いただいた新生児を対象に、尿を用いた先天性 CMV 感染スクリーニングを行っている。また 2011 年 8 月より妊婦の CMV-IgG 測定を開始し、陰性者に感染予防を啓発する介入を行った。

【結果】新生児スクリーニング数は 6716 名となり陽性者は 18 名で、感染率は 0.27% であった。そのうち症候性児は出生時から難聴があった 1 名と遅発性の難聴児 1 名、合計 2 名であった。幸い 2 名とも難聴は片側性で言語発達は正常である。また妊婦の抗体価測定では 344 名を測定し、陰性および弱陽性の妊婦は 101 名 (29.4%) であった。

【考察】妊婦の CMV 抗体価の保有率は、現在の日本では 7 割程度であるとの数字が多く報告されているが、我々の調査でも同様にほぼ 70% の抗体陽性率であった。妊婦が CMV に初感染することが先天性 CMV 感染発生と症候性児の出生に大きく関与していると推定されるため、現在 CMV 抗体陰性あるいは弱陽性の妊婦に対して、感染予防の啓発を行う介入を実施し始めている。今後数年で妊婦への介入が先天性 CMV 感染予防に貢献できるかの結果が得られる予定である。

A. 研究目的

2008 年から行ってきた成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業に基づく先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニングの研究 (藤枝・古谷野班) では、先天感染のルートとして年長同胞から妊婦への感染がウイルス学的に証明され、年長同胞の存在が感染リスクであることが明らかとなった。

前研究班では妊婦の抗体価測定が十分行われていなかったため、妊婦の免疫学的な状態を把握出来てはいないが、CMV 未感染妊婦が年長同胞からウイルスの暴露を受けて、初感染する状況が推定される。そこで今回我々は、妊婦の抗体検査を開始し、CMV 未感染あるいは抗体価の低い妊婦に対して、妊娠中に CMV に初感染することを防ぐため

の啓発活動を行う介入を開始した。この試みで、先天性 CMV 感染児が減少するか否かを検証することが大きな目的である。

B. 研究方法

<対象>

対象は研究協力病院で出生し同意を得ることが出来た新生児、および同病院で外来経過観察を受けている妊婦である。

<妊婦 CMV 抗体価測定>

妊娠判明時に種々の感染症検査と合わせて CMV-IgG を ELISA 法で測定した。陰性者および弱陽性者に対して、文書（資料 1）を用い、CMV 感染予防の啓発を行った。新生児スクリーニングは濾紙をおしめに挟み込み、尿をしめらせて採取した。CMV DNA の検出は尿の染みこんだ濾紙を乾燥させ、そのまま real-time PCR 法の検体とする方法で行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

1. 新生児スクリーニング

北海道での新生児スクリーニング数は 6,716 名となった。そのうち陽性者数は 18 名で、その比率は 0.27% である。前研究班の陽性率は 0.31% であったため、北海道ではやや低い陽性率である。

2. 感染児の臨床像

陽性者 18 名のうち、症候性児は出生時より難聴が認められた児が 1 名、1 歳時の検査で難聴が明らかになった遅発性難聴の児 1 名の合計 2 名である。遅発性難聴の児は 6 ヶ月児の聴性脳幹反応検査で異常がなく、その後に難聴が進行したことが明らかとなっている。幸い両名とも片側性の難聴で言語発達には問題ない。

また陽性者に対して 2, 3, 4 歳時に K 式発達検査を行っているが、明らかな発達障害児 (DQ<70) はいない。しかし注意欠陥多動障害 (AD/HD) 児が 1 名、難聴を伴わない言語発達遅延の児が 1 名おり、今後さらに注意深く外来経過観察を行っていく予定である。

3. 妊婦の CMV 抗体価

2011 年 8 月より妊婦の CMV 抗体価測定を始めて、現在まで 344 名を調べた。そのうち抗体陰性者は 95 名、弱陽性者は 6 名となり、感染ハイリスクの妊婦は 101 名 (29.4%) であった。これらハイリスクの妊婦全員に感染防御のための啓発活動を行い、先天感染を予防の介入を行っている。現在まで抗体価を測定していた妊婦の内 1 名が出産に至っているが、その妊婦は抗体陽性者で、生まれた新生児も未感染であった。

D. 考察

本研究では先天性 CMV 感染マスキリーニングのパイロット調査を行い、先天感染児を見つけ出している。北海道では現在まで 18 名の感染者が発見されているが、そのうち難聴発症者が

2名おり、そのうち1名は遅発性難聴である。本スクリーニングを行っていないならばその原因が不明のまま経過を診なければならぬ事態も想定され、予後の推定や対処法に苦慮する事態となっていたと推定される。しかしこの遅発性難聴児には先天性 CMV 感染の診断がついているため、これからの聴力検査や発達フォローなどを医療者の対応がスムーズかつ的確に行われている。新生児に対するスクリーニングが極めて有用である理由の一つと考えることが出来るであろう。

妊婦の抗体検査では、今までの日本からの報告と同様に、北海道旭川市の妊婦の CMV 抗体価陽性率は約 70%である。妊娠中に CMV が初感染することで、子宮内の胎児に CMV が感染する場合は、症候性児になる確立が高い事が知られており、抗体陰性である 30%の妊婦の初感染をどのように押さえていくかが課題となってくる。我々は、CMV 感染ハイリスクの妊婦に対して、感染予防の介入を行い始めている。結果は数ヶ月先から出始めることになるが、これで先天性 CMV 感染の発生率が低下すれば、それはこれからの妊婦管理への大きな指針となるであろう。

また妊婦の初感染を抑えるもう一つの方法として、CMV ワクチンの開発があげられる。しかし本研究班ではワクチン開発には手が届かない。ワクチン開発に取り組んでいる施設の成果に期待をかけたい。

E. 結論

新生児先天性 CMV 感染マスキリーニングを継続しており、北海道での陽性

率は 0.27%である。18名の陽性者のなかで症候性児は2名であり、そのうち1名は出生時無症候性の遅発性難聴であった。この2名を含めて、明らかな発達障害は出ていない。また妊婦の CMV 抗体陽性率は 70%であり、30%が CMV 感染ハイリスクであった。ハイリスク群に対して、感染予防の啓発を行い、感染を防御する試みを開始している。

F. 健康危惧情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani T, for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection Using Newborn Urine Samples Collected on Filter Paper: Feasibility and Outcomes from a Multi-centre Study. *BMJ Open*. 1: e000118, 2011
- 2) Ikuta K, Ishioka K, Sato Y, Imamura Y, Asano K, Koyano S, Inoue N, Suzutani T. A novel real-time PCR method for the determination and quantification of the two cytomegalovirus (CMV) gH-subtypes in clinical samples. *J Clin Microbiol*. 50: 499-501, 2012
- 3) Nagamori T, Koyano S, Asai Y, Nohara F, Okamoto T, Nagaya K, Hayashi T, Miura Y, Tsuda N, Iseki K, Azuma H. Sequential changes in