

2. 先天性 CMV 感染児への抗ウイルス療法：ウイルス学的効果と安全性の検証

○森内 浩幸
長崎大学小児科

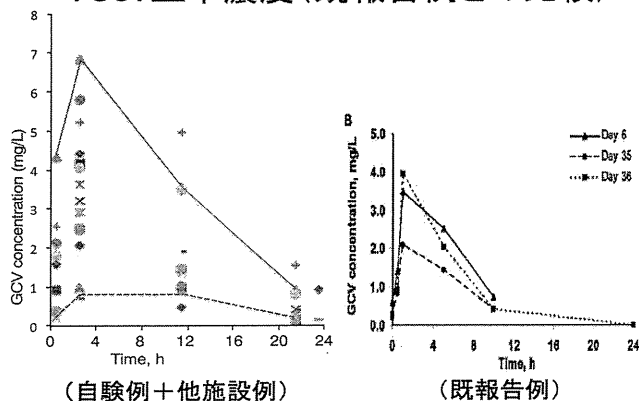
【緒言】ガンシクロビルによる抗ウイルス療法によって、症候性先天性CMV感染児の聴力および精神運動発達の予後の改善が期待できる。しかし6週間に及ぶ経静脈的治療は、患者・家族のQOLの低下に加えて、医療経済的負担も大きい。プロドラッグであるバルガンシクロビルの経口投与であれば外来加療も可能であるが、その有効性や安全性に関するエビデンスは十分ではない。

【方法】厚生省科研・古谷野班の成果の一つとして発表した「先天性CMV感染治療プロトコール」に沿って加療された例、特にバルガンシクロビルによる治療例において、そのウイルス学的効果、臨床的効果、副作用の有無、血中濃度のデータをまとめた。ガンシクロビル血中濃度の測定は、田辺R&Dサービス分析化学部に依頼した。

【結果】ガンシクロビル血中濃度の測定は、規定量（16 mg/kg/回を1日2回）のバルガンシクロビルを経口投与された16例について実施された。投与後90分のピーク値は平均3.3 μg/mlであったが、0.715 ~ 6.849 μg/mlと症例によって大きく異なっていた。一例において好中球減少のために休薬と投与期間短縮（合計5週間）が必要となったが、この症例は治療開始前から好中球減少が認められていたことから、薬剤の副作用のみが原因だった訳ではないと推測された。ウイルス学的には全例で血中viral loadの速やかな減少が認められ、殆どの例で末梢血中のCMV DNAは検出限界未満に到達したが、一部の例でガンシクロビル血中濃度は十分なレベルに達しながら血中CMV DNAコピー数の減少が2 log程度に留まり陰性化しないケースも認められた。

【まとめ】バルガンシクロビル投与は殆どの場合でウイルス学的に著効が認められ、問題となるような短期的副作用は生じなかった。血中濃度が症例毎に大きくばらついた理由は不明であり、施設間で調剤方法や投与法に差違がなかったか検討していきたい。

VGCV血中濃度(既報告例との比較)



3. 神戸大学における先天性 CMV 感染児の臨床像とフォローアップの現況

○森岡 一朗¹、柴田 暁男¹、三輪 明弘¹、横山 直樹¹、園山 綾子²、平久 進也²、
谷村 憲司²、蝦名 康彦²、峰松 俊夫⁴、井上 直樹³、飯島 一誠¹、山田 秀人²

¹神戸大学小児科、²神戸大学産科婦人科、³国立感染症研究所ウイルス 1 部、⁴日南病院

【背景】神戸大学医学部附属病院では、2009 年 4 月より 2 年 8 か月の間に、19 例の先天性 CMV 感染児を管理している。当院は産科小児科の連携のもと、CMV 児に対して胎児期から新生児期にかけて継続して診断・管理・治療を行えるという特徴を有し、他の施設と異なる先天性 CMV 感染児の周産期臨床像や予後を呈している可能性がある。

【方法】神戸大学医学部附属病院で管理や治療を行った先天性 CMV 感染児を対象に、

- 1) 症候性と無症候性の頻度と先天性 CMV 感染児の診断契機
- 2) 胎児 CMV 感染症と診断症例（胎児診断群）と尿スクリーニングで初めて発見された症例（スクリ群）の臨床像および予後の比較
- 3) 胎児診断および尿スクリーニングで発見された症候性児の抗ウイルス療法後の予後につき調べた。

【結果】

- 1) 症候性が 10/19 例（53%）、無症候性 9/19 例（47%）であった。胎児 CMV 感染症と診断されていた症例が 8/19 例（42%）、出生後の尿スクリーニングで発見されたのが 8/19 例（42%）、出生後の臨床症状より診断された症例が 3/19 例（16%）であった。
- 2) 胎児診断群（n=8）とスクリ群（n=8）で比較すると、
 - i. 胎児診断群がスクリ群より症候性の頻度が高かった（胎児診断群：7/8 例、88%、スクリ群：1/8 例、13%）。
 - ii. 症候性に対する新生児期抗ウイルス療法施行後の予後は、胎児診断群は 5/7 例（71%）で死亡や何らかの後障害（難聴、脳性麻痺、発達遅滞）を残したのに対し、スクリ群は後障害を残した症例は現時点でいなかった（0/1 例、0%）。
- 3) 胎児診断および尿スクリーニングで発見された症候性児（n=8）に、新生児期からの抗ウイルス療法を施行することにより、3/8 例（38%）が後遺症なく正常発達を遂げていた。

【結論】当院では胎児診断のついた症候性先天性 CMV 感染児が多い。胎児診断症例は症候性で抗ウイルス療法を施行しても後障害を残す症例が多く、尿スクリーニングで初めて発見される症例は無症候性が多く予後良好であった。症候性先天性 CMV 児であっても、胎児診断・尿スクリーニングで早期診断し早期に抗ウイルス療法を行うことにより、正常発達する症例が少なからず存在する。

4. 先天性 CMV 感染児の発達フォローアップ

～質問紙形式による 3 歳時の先天性 CMV 感染児の神経発達調査について～

○岡 明¹、五石 圭司²、水野 葉子²

¹ 杏林大学小児科、² 東京大学小児科

前回の班会議で報告した様に、先天性 CMV 児の発達予後に関する調査は、1) 聴力、2) 視力障害の有無に加えて、神経系合併症としては、知的および運動発達の評価と自閉症や ADHD などの発達障害に関連した情緒面での評価が重要である。理想的には、知的および運動発達の評価としては対面式による新版 K 式検査による評価が望ましく、同時に医師による診察により行動面を評価できることが望ましい。しかし、必ずしも研究者の医療機関に受診していない場合も多く、ある程度質問形式でのアンケートでのデータの集積を行うことが実際的と考えられる。

日本語での発達評価質問紙として、我が国で標準化されており、その原著は英文では出版されていないがそれを用いた疫学的研究が国内学会の英文誌ではあるが英文*で発表されている「乳幼児発達スケール KIDS」(財団法人発達科学研究教育センター)の使用が適当であると考えられる。なお、KIDS では、運動、操作、理解言語、表出言語、概念、対こども社会性、対成人社会性、しつけの下位項目に分かれており、最終的に総合発達年齢を算出するようになっている。

行動面や情緒面の質問紙による評価としては、残念ながら我が国で開発されたもので英文の論文での記載があるものはほとんどなく、海外で広く使用されている Child Behavior Check List (CBCL) の日本語版の 2-3 歳用の調査表を使用することが適当であると考えられた。日本語版は、ある程度我が国で標準化した正常値が報告されており**、十分に使用が可能であると考えられた。

全体を数値化することを考えた場合には、すでに臨床心理士などにより新版 K 式などで評価を終えた患者についても、KIDS と CBCL を再度依頼し、データ化することで先天性 CMV 児の全体像を把握することが可能となると思われる。

具体的な調査方法としては、本研究班より患者家族への依頼文書「(例) お子さんの発育発達に関する調査をお願いします」、KIDS 記入用紙、CBCL 記入用紙、返信用封筒をセットにして配布。配布および回収は、研究者を通じて基本的には行う。もしも、直接の配布が望ましく連絡先などがわかる場合には、研究班より直接郵送し、返送してもらおう。図書券による謝礼などが妥当と考えられれば適宜検討する。

倫理委員会については、過去の審査で不十分と考えられれば、改めて申請する。

* Cheng S, et al. Comparison of factors contributing to developmental attainment of children between 9 and 18 months. J Epidemiol. 2010;20 Suppl 2:S452-8

** 中田他. 幼児の行動チェックリスト (CBCL/2,3) の標準化の試み 小児の精神と神経 1999;39:317-322

5. 旭川医大での先天感染児フォローアップと妊婦のCMV抗体価測定実施状況

○古谷野 伸、長森 恒久
旭川医科大学小児科

旭川医科大学関連では、2006年から約6,600名の新生児に対して先天性CMV感染スクリーニングを実施しており、そのうち陽性者は18名で、現在の感染率は0.27%である。2010年1月より感染者が出ていないが、その原因は不明である。感染者の内、明らかな症候性児は難聴児2名であるが、1名は1歳時からの遅発性難聴である。難聴は日常生活には影響がない程度で、補聴器を使用しなくても言語発達は良好である。妊婦のCMV-IgG検査は本年8月23日から開始している。現在まで198名の妊婦をスクリーニングし、IgG陰性者は52名で26.3%であった。これら52名に対しては感染防止パンフレットを用いて、啓発活動を行っている。来年4月以降に啓発群が出産を始める事になるので、その結果に注目したい。

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。今のところDQ70を下回るような発達障害児は出ていない。前回の班会議で、2歳時の姿勢・運動、認知・適応、言語・社会のバランスが悪く、発達障害の一つのリスクである可能性を報告したが、その後の経過観察（3歳時の発達検査）で、そのバランスの悪さは解消されてきている。

また本年6月にBoppanaらが報告した唾液による先天性CMV感染スクリーニングに対する母乳の影響を確認するため、母乳中のCMVと哺乳後の新生児唾液中のCMVを検出する試みを行っている。現在まで2組の母子で検出を試みたが、母乳中のCMVDNAはいずれも陰性であった。今後10組から20組の検討を予定している。

6. 神戸の妊婦・新生児 CMV スクリーニングの進捗状況

○谷村 憲司¹、園山 綾子¹、森實 真由美¹、平久 進也¹、森岡 一朗²、大橋 正伸³、船越 徹⁴、井上 直樹⁵、峰松 俊夫⁶、山田 秀人¹

¹神戸大学産科婦人科、²神戸大学小児科、³若宮病院、⁴兵庫県立こども病院、

⁵国立感染症研究所、⁶日南病院

【目的】倫理委員会承認を得て、妊婦・新生児 CMV スクリーニングの有用性を前方視的に検討した。

【方法】

- 1) 妊婦 CMV スクリーニング：神戸大学で妊娠 16～18 週に母体血 CMV IgG、IgG avidity index (AI) を測定した。AI ≤ 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、36 週に IgG を再検した。
- 2) 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 ≤ 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、免疫グロブリン (Ig) 2.5～5.0g/日 × 3 日間の静脈内投与 (IVIg) を行った。
- 3) 胎児治療：羊水中 CMV DNA 陽性の症候性先天性 CMV 感染症 (CCMVI) 症例に対し、胎児治療として、Ig の胎児腹腔内投与 (IFAC) もしくは、母体 IVIg を行った。
- 4) 新生児 CMV スクリーニング：神戸大学と関連施設で新生児濾紙尿を用いて CMV PCR 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、抗ウイルス剤や Ig による治療を行った。

【成績】

- 1) 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 avidity ≤ 45% であった。15 人 (2.0%) は avidity ≤ 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 (子宮内胎児発育遅延 (IUGR)) 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。
- 2) AI 22.7% で血液 DNA 陽性の 1 人に胎児感染予防として母体 IVIg を実施し、新生児尿スクリーニングで DNA 陰性であった。
- 3) 27 週に IUGR 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、32 週に発育停止のために帝王切開で 1396g の児を出生した。現在、1 年 4 カ月で正常発達、難聴も認めない。
- 3) 3751 新生児のうち 19 人 (0.51%) が尿 CMV 陽性であった。

【結論】妊婦スクリーニングでは、再活性化によると思われる 1 症例を除いて、もれなく CCMVI ハイリスク症例を同定でき、感染予防 1 例と胎児治療 1 例では、良好な成績を得ることができた。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がある。

7. CMV IgM 陽性妊婦における先天性 CMV 感染の発生予測

○園山 綾子¹、蝦名 康彦¹、谷村 憲司¹、森岡 一朗²、森實 真由美¹、平久 進也¹、
峰松 俊夫³、山田 秀人¹

¹神戸大学産科婦人科、²神戸大学小児科、³日南病院

【目的】血清サイトメガロウイルス (CMV) IgM が陽性であっても persistent IgM や偽陽性の可能性があり、初感染とは断定できない。先天性 CMV 感染 (CCMVI) の発生を出生前に予測するために、関連する因子の同定を試みた。

【方法】2009 年 4 月から 2011 年 9 月までの 2 年 5 ヶ月の間に、CMV IgM 陽性ないしボーダーラインを呈した妊婦 46 例を対象とした。倫理委員会の承認を得て、超音波異常所見や母体 CMV IgM, 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 発生との関連を調べた。46 例の背景として、年齢中央値 (範囲) 31.5 歳 (19~41)、経産数 0 (0~3) であった。新生児尿 CMV DNA PCR 陽性をもって CCMVI と定義した。

【成績】CCMVI は 19.6% (症候性 6 例、無症候性 3 例) に発生した。発熱や感冒症状は 17 例に認められたが、CCMVI 群と異常なし群とでは有意差はなかった。CCMVI 群で超音波異常あり群の CCMVI 発生率は 67% (6/9) で、異常なし群の 8.1% (3/37) に比べて有意に高かった ($p=0.0006$)。内訳は、IUGR 5 例、脳室拡大 5 例、小頭症 1 例、脳内石灰化 2 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 ($p=0.0038$)。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 ($p=0.0154$)。CMV PCR 陽性率 (血液, 尿, 頸管粘液) は、CCMVI 群 (0, 0, 57.1%) と非 CCMVI 群 (0, 3.1, 15.6%) であり、頸管粘液は有意に CCMVI 群で高かった ($p=0.037$)。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 22.67, 95% CI 3.67-140.03)、および AI 低値 (0.96, 0.93-0.99) 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 (296.81, 2.96-29724.62) および AI 低値 (0.91, 0.83-0.99) がリスク因子として選択された。

【結論】CMV IgM 陽性妊婦において、出生前に超音波異常を認める場合や AI 低値の場合、CCMVI 発生リスクが高いことが明らかとなった。

8. 妊婦における CMV 母子感染に関する知識レベル

○森岡 一朗¹、園山 綾子²、平久 進也²、谷村 憲司²、蝦名 康彦²、山田 秀人²

¹神戸大学小児科、²神戸大学産科婦人科

【背景】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、妊婦の 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。そのためにはまず、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必要がある。

【目的】妊婦の CMV 感染に関する知識や予防に対する意識の程度の現状を明らかにすること。

【方法】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、

- 1) 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
- 2) CMV の感染経路、初感染で胎児に重篤な影響を及ぼす時期、感染予防方法につきアンケート調査を行った。

また、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。

【結果】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。

- 1) 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（ $p < 0.0001$ ）。
- 2) 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%）、 $p < 0.0001$ ）。

【結論】現在の我が国の妊婦における 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。

9. 先天性・周産期感染症(TORCH)に関する全国アンケート調査報告(日本小児感染症学会TORCH調査委員会)

○森内 浩幸
長崎大学小児科

【目的】 TORCH 症候群の実態を明らかにするために、日本小児感染症学会を母体として「先天性・周産期感染症の実態に関する全国アンケート調査」(TORCH09 調査)を行った。

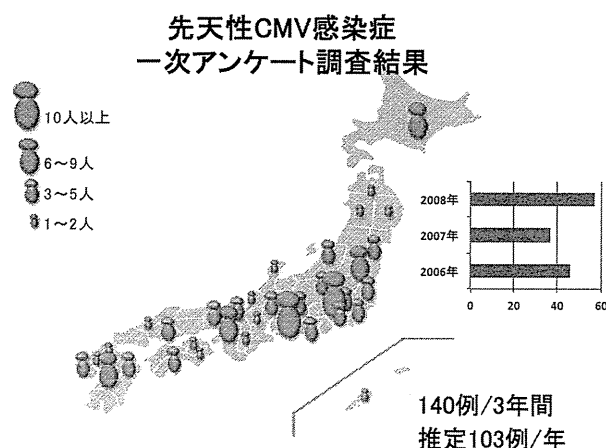
【対象と方法】 2624 施設に一次調査票を送付し 1183 施設 (45.1%) より回答。一次調査を行った 10 対象疾患と 2006-08 年の症例数は、(多い順に)先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症(140 例)、B 型肝炎ウイルス母子感染(78)、C 型肝炎ウイルス(HCV)母子感染(53)、新生児ヘルペス(38)、先天性梅毒(25)、先天性トキソプラズマ症(16)、先天性パルボ B19 感染症(11)、HTLV-1 母子感染(8)、先天性風疹症候群(5)、HIV 母子感染(2) (計 383 症例)。このうち先天性 CMV 感染症 89 例、HCV 母子感染 23 例、新生児ヘルペスは 31 例、先天性パルボウイルス B19 感染 8 例、先天性トキソプラズマ症 5 例について二次調査を行い解析した。

【結果・考案】 過去に行われた全国調査と比較して、先天性 CMV 感染症の報告は増えており、逆に新生児ヘルペスの報告は減っていた。

先天性 CMV 感染症(89 例)の二次調査の結果、多くの症例で核酸増幅診断法により診断され、しかもそのうち 16 例は乾燥臍帯検体を用いた後方視的診断によるものであった。また 38 例には抗ウイルス治療が行われていた。

新生児ヘルペス(25 例)の内訳は、全身型 10 例、中枢神経型 10 例、皮膚・眼・口型 5 例で、HSV-1 と HSV-2 の関与はほぼ同等であった。全例でアシクロビル療法(30-60 mg/kg/日)が行われたが、致死率は 30%に及んだ。

<調査委員会メンバー；伊藤嘉規、小田 慈、金兼弘和、木村 宏、坂田 宏、田尻 仁、田中敏博、多屋馨子、堤 裕幸、鳥居ゆか、早川昌弘、成相昭吉、要藤裕孝、横田俊平>



10. 抗CMV IgG抗体 Avidity Index 測定における測定キットおよび施設間測定差の検討 ～ Avidity Index 測定標準化への試み ～

○峰松俊夫

愛泉会日南病院 疾病制御研究所

前回の班会議において、抗CMV IgG抗体 Avidity Index の測定において次のような結果を発表し、AI測定の意義について検討した。

1. 妊娠初期 CMV IgM 陽性例の IgG avidity は Low (35% 以下)が 14 例(21%) High(35% 以上)が 53 例(79%)であった。
2. Low avidity 例では妊娠経過中 avidity の上昇が認められたが、High avidity 例では変化が認められなかった。
3. Low avidity 例のうち児に感染が認められたのは 3 例(21.4%)であったのに対して、High avidity 例 では 1 例(1.9%)であった。
4. Low avidity 例のうち 2 例(14%)の児に神経学的後障害を認めたのに対して、High avidity例では後障害を認めなかった。
5. 妊娠初期に CMV IgM 抗体陽性であっても High avidity であれば児の感染の可能性は低く、神経学的後障害は認めなかった。

今回はAvidity Index の測定標準化を試みとして、測定キットおよび施設間誤差について検討した。

1. 本院の施設でエンザイグノスト社キットとデンカ生研キットを用いて比較したところ、エンザイグノストキットでAI低値検体がデンカ生研キットでは数値的に高めに算出された ($y=0.56X+26.9$)。
2. 同じ血清を用いて他施設の測定結果（デンカ生研キット）と本院の測定結果（エンザイグノストキット）を比較したところ、やはりエンザイグノストキットで低値のものはデンカ生研キットで測定したものが高値となった。
3. 開封間もないキットを用いて尿素洗浄の温度、時間を厳守した場合、施設間誤差は比較的少なかった（エンザイグノストキット）。
4. キット開封後時間が経過するにつれて、AI値は低く算出されるようになった（エンザイグノストキット）。

以上の結果から、キットの品質管理および尿素洗浄の温度・反応時間の管理がAI標準化の鍵になると考えられた。

11. 自然免疫に関わる遺伝子群の SNP と先天性 CMV 感染・感染症発症の相関

○谷口留美^{1,2}、古谷野伸³、錫谷達夫⁴、五石 圭司²、伊藤 裕司⁵、森岡一朗⁶、岡 明⁷、中村浩幸⁸、山田秀人⁹、五十嵐隆²、井上直樹¹

¹感染研ウイルス1部、²東大小児科、³旭川医大小児科、⁴福島医大微生物、

⁵成育医療センター新生児科、⁶神戸大小児科、⁷杏林大小児科、⁸成育医療センター研究所、⁹神戸大産婦人科

【背景】 ヒトサイトメガロウイルス (CMV) は胎内感染を起こすウイルスの中で最も頻度が高い。しかし、胎内感染の成立や症状の重篤度に関する危険因子は明らかでない。近年、Toll-like receptor (TLR) など自然免疫に関わる遺伝子の一塩基多型 (SNP) が、様々なウイルスに対する感受性や感染後の臨床経過に関係するという報告が増えている。今回我々は、先天性 CMV 感染と TLR 遺伝子の SNP の相関について解析を行った。

【方法】 87 人の先天性 CMV 感染の児について、TaqMan allelic discrimination assay を用いて、TLR2、TLR4、TLR9 遺伝子上にある SNP を解析し、先天性 CMV 感染・感染症の発症との相関を統計学的に評価した。

【結果】 TLR2 遺伝子上の SNP rs3804100 について、先天性 CMV 感染児では、日本人一般人口に比べ、有意に CC 遺伝子型が多かった。一方、同部位の多型は、顕性感染や遅発症状の有無には関連していなかった。また、TLR2 遺伝子上の SNP rs1898830 について、有意差はないものの、先天性 CMV 感染児では、日本人一般人口に比べ、AG 遺伝子型が少ない傾向にあった。TLR4 や TLR9 遺伝子における SNP は、先天性 CMV 感染や感染症の発症に関連していなかった。

【結論】 TLR2 遺伝子の SNP は、先天性 CMV 感染の危険因子である可能性がある。

12. 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、今留謙一、藤原成悦
(独) 国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部

先天性 CMV 感染症の病態形成や予後に影響を与える宿主側要因として、感染宿主における CMV 特異的細胞性免疫応答が考えられるが、先天感染児における CMV 特異的免疫応答の性状については不明な点が多い。

本研究では、(1) MHC tetramer を用いた CMV 特異的 CD8 T 細胞の検出と定量、(2) CMV 抗原刺激に応答して IFN- γ を産生する T 細胞の検出と定量、によって先天感染児における CMV 特異的免疫応答の性状解析を行っている。

これまでの解析結果から、先天感染児においても CMV 特異的免疫細胞が検出可能であること、CMV 特異的免疫細胞は CMV 抗原刺激に対して、細胞増殖や IFN- γ 産生などの細胞応答を示すことが明らかとなった。また、2 歳を超えた感染児の免疫応答は、1 歳未満の感染児の免疫応答よりもやや高い傾向を示したことから、先天感染児において加齢に伴う CMV 特異的免疫応答の継時変化についても興味を持たれた。

今回は、先天性 CMV 感染児における CMV 特異的細胞性免疫応答について、感染児の加齢に伴う変化の有無についての解析も含め、今年度新たに得られた解析結果を加えて報告するとともに、今後の課題について議論したい。

会議記録

12:30～

開会の挨拶 研究代表者 山田秀人（神戸大学産科婦人科）

12:40～ 研究に関する発表 I

司会 森岡一郎

1. 新生児マススクリーニングで発見された長崎県の先天性 CMV 感染児 10 名の追跡調査

森内浩幸（長崎大学小児科）

討議内容

現状では症状があれば治療介入の方針である。遅発性の後障害をきたすこともあるため、症状がなくても治療介入を考えても良いかもしれないが、抗ウイルス剤には副作用の問題もあり今後の課題とする。治療例と無治療例でのコホートを行うことも考慮する。血中ウイルス量で治療介入を決めると分かりやすいかもしれない。

頭部MRIの所見、特に白質のみの病変の場合は予後との関連が不明のため、治療介入の判断は難しい。しかし、自閉症にいたるケースもあり得る。頭部MRIは読影者によって診断に差があるため、診断基準を明確にする必要がある。

2. 先天性 CMV 感染児への抗ウイルス療法：ウイルス学的効果と安全性の検証

森内浩幸（長崎大学小児科）

討議内容

神戸大学のVGCV治療例では、副作用の好中球減少は50%程度と高かった。出生直後からの介入や低出生体重児が多いことが影響したかもしれない。Foscavirは副作用があるため、長崎では投与していない。VGCVの性腺等への長期的な副作用の可能性があるので、抗ウイルス療法の適応は個別に相談して決めている。

3. 神戸大学における先天性 CMV 感染児の臨床像とフォローアップの現況

森岡一郎（神戸大学小児科）

討議内容

妊娠16～35週でCMV IgG陽転化した例はすべて無症候性である。逆に16週の時点でAI値が低ければ、症候性となる率が高いかもしれない。IgGサブタイプ3は通常数%

であるが、サブタイプ3の割合が高いときはAI値が高い。AI値は、IgGの成熟度をみているのかもしれない。

無症候性感染児に対するIVIgが、今後、難聴等を予防するかフォローアップする必要がある。DNAの低下速度は、自然経過と同じくらいの印象である。初感染の場合、移行抗体の親和性が弱い可能性もあり、グロブリン製剤のAI値を調べる必要がある。これは、峰松先生にお願いする。無症候性でウイルス量が多い症例に対しては、今後、自閉症等を発症しないか経過を観察する。ウイルス量と症候との関連を今後検討する。

4. 先天性 CMV 感染児の発達フォローアップ

岡 明 (杏林大学小児科)

討議内容

CBCLは2～3歳が対象であり、4歳以上では数値が異なってくる。3歳時点で、行動面での評価にCBCLを行って数値化し、可能であれば新版K式も行うのが良いと思われる。CBCLは難聴の影響を受けるため、難聴の児の発達評価は難しい。患者に郵送で送付するならば、岡先生に連絡してCBCLの原本をもらう。

5. 旭川医大での先天感染児フォローアップと妊婦の CMV 抗体価測定実施状況

古谷野伸 (旭川医大小児科)、代理発表 森岡先生 (神戸大学小児科)

討議内容

CMV は母乳中に産後 2～3 日目から分泌されるため、唾液による CMV スクリーニングは、出生から 3 日目以内に採取する必要がある。唾液と尿の CMV 検出には相関はあるが、唾液では定量は難しいので定性とすべきか。出生 3 日以内では、産道からの CMV をとらえてしまう可能性がある。長崎県の一部で、唾液を用いたスクリーニングを行っているが、コンタミが多かった。しかし、尿ではおむつかぶれの問題もあり、できれば唾液で行っていききたい。今後、森内先生と古谷野先生が中心となり、唾液スクリーニングの方法を確立してゆく。

14:00～ 研究に関する発表 II

司会 岡 明

6. 神戸の妊婦・新生児 CMV スクリーニングの進捗状況

谷村憲司 (神戸大学産科婦人科)

討議内容

妊婦年齢別の抗体保有率を解析する必要がある。妊婦啓発教育の方法として、ポスター作成を考えている。すべての母子感染疾患について啓発する方がよいかもしれない。

7. CMV IgM陽性妊婦における先天性CMV感染の発生予測

園山綾子（神戸大学産科婦人科）

討議内容

AI測定時に頸管粘液もPCR用に採取している。頸管粘液でCMV DNAが検出される場合は、卵膜からの漏出と上行性の感染が考えられる。

8. 妊婦におけるCMV母子感染に関する知識レベル

森岡一朗（神戸大学小児科）

討議内容

アンケート対象者は啓発教育されていない。初経産や年齢での差は、現時点では有知識者数が少ないため比較できない。有知識者の職業は、福島で調査した時には、もっと知識がなかった。妊婦が読む本・雑誌を調べてみても、CMVはほとんど扱われていない。妊婦知識の情報はどこから得られているかをアンケート項目に加えると、啓発に有用なツールが判明する可能性がある。CMVがどのような症状を起こすかを問う調査をしてみてもよい。

9. 先天性・周産期感染症（TORCH）に関する全国アンケート調査報告（日本小児感染症学会TORCH調査委員会）

森内浩幸（長崎大学小児科）

討議内容

アンケート回答があった施設はNICU施設や大学病院からの回答が多かった。年間100万人出生で計算すると、症候性CMV感染は推定103人/年となる。古谷野班データ結果の1000人/年以上を考慮すると、90%以上は見落とされている。眼科チェックはほとんど行われておらず、見落とされている症例が多いと予測される。CMVは、5類感染症に入っていない。感染症法を改正してもらい、CMV感染を届け出が必要な感染症に組み込んではどうか。小児科定点もよいかもしれない。

15:00～ 休憩

15:20～ 研究に関する発表 III

司会 井上直樹

10. 抗CMV IgG抗体 Avidity Index 測定における測定キットおよび施設間測定差の検討—Avidity Index 測定標準化への試み—

峰松俊夫 (愛泉会日南病院)

討議内容

エンザイグノストより、デンカ生研のキットではAI値が高く出る。安価なデンカを標準化の際に用いるのが現実的であろう。デンカのAIは低い数値が出ないので、カットオフを50%以下とした方が良いかもしれない。

11. 自然免疫に関わる遺伝子群の SNP と先天性 CMV 感染・感染症発症の相関

谷口留美 (感染研ウイルス1部)

討議内容

SNPの違いにより蛋白発現レベルに変化があるか調べる必要がある。

12. 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 (国立成育医療研究センター研究所母児感染研究部)

討議内容

検体搬送中に免疫機能が低下している可能性はないか。PHA添加による成熟度については。

16:10～ 総合討議

司会 森岡一朗

討議内容

1 CMV全国産科調査アンケートについて

約2800の産科施設を対象に生産のみならず、流産、中絶や死産も含めて、日産婦学会と医会の協力の下で調査を行う予定である。解答しやすいように1年分とする。

2 報告と今後の計画に関して (ヒアリング, 23年度報告書, 継続申請など)

1) 集積された感染児コホートの追跡と発達調査は、古谷野先生、森内先生、岡先生が中心となって行う。旭川で倫理委員会を通して行っているので、旧古谷野班が主体となって行う。

2) 唾液を用いたCMV PCRスクリーニングに関しては、古谷野先生、森内先生がデータを集め解析した上で進める。

3) 妊婦の意識調査アンケートは、浅野先生と一緒にやる。妊婦の啓発教育については、ポスター作成、15分くらいの指導、自己評価シートでの確認が必要であろう。森病院での陽転化率との比較を行い、また山口病院にアンケート協力をお願いする。

4) 妊婦抗体スクリーニング法として、AIとIgMによる感度、特異度、費用対効果などをそれぞれ比較して評価する。

5) 頭部画像 (MRI, CT) は、岡先生にデータを送って解析しまとめる。

次回の日程は未定

ご挨拶 川名 尚 (帝京大学溝口病院)

班として診断・治療フローチャートの作成、脳内石灰化の写真集などを作ってほしい。

ご挨拶 山本圭子様 (厚生労働省母子保健課)

改正中の母子手帳に母子感染予防について記載する予定である。診断法やフォローアップ法について、産婦人科診療ガイドラインへの掲載を目指してください。

閉会の挨拶 山田秀人 (神戸大学産科婦人科)

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
峰松俊夫, 南嶋洋一	サイトメガロウイルス抗体 [CMV 抗体]	高久史麿	臨床検査データブック 2011-2012	医学書院	東京	2011	598-599
峰松俊夫, 南嶋洋一	サイトメガロウイルス IgG 抗体アビディ	高久史麿	臨床検査データブック 2011-2012	医学書院	東京	2011	599-600
峰松俊夫, 南嶋洋一	サイトメガロウイルス抗体 [CMV 抗体]	高久史麿	臨床検査データブック [コンパクト版] 第6版	医学書院	東京	2011	261-262
長森恒久, 古谷野伸	消化器疾患の落とし穴		小児の感染症診療の落とし穴	南江堂	東京	2011	151-158

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 2552-2556	2011
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

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 pathophysiology of systemic inflammatory response in a disseminated neonatal herpes simplex virus (HSV) infection.	J Clin Virol.	53	265-267	2012
Ikuta K, Ishioka K, Sato Y, Imamura Y, Asano K, <u>Koyano S</u> , <u>Inoue N</u> , 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
Kashiwagi Y, Nakajima J, Ishida Y, Nishimata S, Kawashima H, Miyajima T, Takekuma K, Hoshika A, <u>Inoue N</u> .	Prolonged valganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection.	J. Infect. Chemo.	17	538- 540	2011
Imadome K, Yajima M, Arai A, Nakazawa A, Kawano F, Ichikawa S, Shimizu N, Yamamoto N, Morio T, Ohga S, <u>Nakamura H</u> , Ito M, Miura O, Komano J, Fujiwara S.	Novel mouse xenograft models reveal a critical role of CD4+ T cells in the proliferation of EBV-infected T and NK cells.	PLoS Pathogens	7	e1002326	2011