

- 9) Ebina Y, Sonoyama A, Morioka I, Tanimura K, Morizane M, Tairaku S, Minematsu T, Inoue N, Yamada H. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. Combined meeting of the 4th Congenital Cytomegalovirus Conference/the 14th International CMV/Beta Herpes Workshop, October 29 to November 2, 2012, San Francisco, USA.
- 10) Koyano S, Inoue N, Moriuchi H, Nagamori T. Timing of specimen collection is critical for saliva-based screening programs for congenital cytomegalovirus infection. Combined meeting of the 4th Congenital Cytomegalovirus Conference/the 14th International CMV/Beta Herpes Workshop, October 29 to November 2, 2012, San Francisco, USA.
- 11) Tabata T, Petitt M, Fang-Hoover J, Rivera J, Nozawa N, Shiboski S, Inoue N, Pereira L. Congenital cytomegalovirus infection identified in pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth restriction. Combined meeting of the 4th Congenital Cytomegalovirus Conference/the 14th International CMV/Beta Herpes Workshop, October 29 to November 2, 2012, San Francisco, USA.
- 12) 小田麻生、北島一宏、小西淳也、岩間祐基、藤井正彦、杉村和朗、森岡一朗、飯島一誠、谷村憲司、山田秀人：先天性サイトメガロウイルス症 胎児MRIを中心に、第71回日本医学放射線学会、平成24年4月12-15日、横浜
- 13) 山田秀人：母子感染専攻医教育プログラム)、第64回日本産科婦人科学会学術講演会、平成24年4月13-15日、神戸
- 14) 園山綾子、蝦名康彦、谷村憲司、森岡一朗、森實真由美、平久進也、峰松俊夫、山田秀人：CMV IgM陽性妊婦における先天性CMV感染の発生予測、第64回日本産科婦人科学会学術講演会、平成24年4月13-15日、神戸
- 15) 谷口留美、古谷野伸、錫谷達夫、五石圭司、伊藤裕司、森岡一朗、岡明、中村浩幸、山田秀人、五十嵐隆、井上直樹：Toll様受容体(TLR)遺伝子の一塩基多型と先天性CMV感染・感染症発症の相関、第27回ヘルペスウイルス研究会、平成24年6月7-9日、愛知
- 16) 山田秀人：CMV母子感染の抑制、新生児管理と治療。第16回千葉県新生児・周産期・新生児看護合同研究会(特別講演)、平成24年6月9日、浦安
- 17) 井上直樹：シンポジウム「抗ウイルス薬」抗ヘルペス薬：先天性CMV感染児の治療及び新規薬剤開発状況を中心として、第53回日本臨床ウイルス学会シンポジウム、平成24年6月16-17日、大阪
- 18) 山田秀人：CMV母子感染の抑制、新生児治療と管理、天使病院周産期母子センター完成記念講演会(特別講演)、平成24年6月30日、札幌

- 19) 森岡一朗、園山綾子、平久進也、谷村憲司、飯島一誠、山田秀人：妊婦におけるサイトメガロウイルス母子感染に関する知識レベル、第48回日本周産期新生児医学会、平成24年7月8-10日、大宮
- 20) 園山綾子、谷村憲司、森岡一朗、森實真由美、平久進也、峰松俊夫、山田秀人：CMV IgM 陽性妊婦における先天性CMV感染の発生予測、第48回日本周産期新生児医学会、平成24年7月8-10日、大宮
- 21) 山田秀人、平久進也、谷村憲司、蝦名康彦、園山綾子、長又哲史、森岡一朗：全国産科施設を対象とした妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の実態調査、パネルディスカッション「先天性サイトメガロウイルス感染症」、第19回ヘルペス感染症フォーラム、平成24年8月24-25日、札幌
- 22) 谷村憲司、森岡一朗、園山綾子、平久進也、蝦名康彦、飯島一誠、山田秀人：先天性サイトメガロウイルス感染についての知識に関する妊婦アンケート調査および啓発活動、第19回ヘルペス感染症フォーラム、平成24年8月24-25日、札幌
- 23) 山田秀人：産科領域における免疫グロブリン療法、兵庫薬剤師DPCセミナー（特別講演）、平成24年8月29日、神戸
- 24) 長又哲史、蝦名康彦、園山綾子、谷村憲司、森岡一朗、平久進也、峰松俊夫、井上直樹、山田秀人：効果的な妊婦CMVスクリーニング法の確立を目指して、第7回周産期新生児感染症研究会、平成24年9月22日、神戸
- 25) 森岡一朗、園山綾子、平久進也、谷村憲司、足立陽子、飯島一誠、山田秀人：妊婦におけるサイトメガロウイルス母子感染に関する知識レベル、第7回周産期新生児感染症研究会、平成24年9月22日、神戸
- 26) 平久進也、山田秀人、谷村憲司、蝦名康彦、長又哲史、森岡一朗：全国妊婦健診施設を対象とした妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の実態調査、第7回周産期新生児感染症研究会、平成24年9月22日、神戸
- 27) 山田秀人：妊婦感染症スクリーニングとその対応について1、第118回播州産婦人科セミナー（特別講演）、平成24年10月13日、姫路
- 28) 中村浩幸、廖華南、南佳ほり、阿久津英憲、梅澤明弘、井上直樹、藤原成悦：ヒト人工多能性幹細胞を用いた神経幹細胞への実験的HCMV感染系の確立、第60回日本ウイルス学会学術集会、平成24年11月14日、大阪
- 29) 三輪明弘、森岡一朗、長坂美和子、香田翼、松尾希世美、横田知之、森川悟、柴田暁男、山田秀人、飯島一誠：先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症に対する病型に応じたバルガンシクロビル（VGCV）療法の副作用および臨床効果に関する検討、第57回日本未熟児新生児学会、平成24年11月25-27日、熊本
- 30) 松尾希世美、森岡一朗、長坂美和子、香田翼、横田知之、森川悟、三輪明弘、柴田暁男、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の定量的評価、平成 24 年 11 月 25-27 日、熊本

- 31) 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感染の抑制、胎児・新生児治療、第 10 回日本胎児治療学会（招請講演）、平成 24 年 11 月 30 日-12 月 1 日、仙台
- 32) 古谷野 伸、森 泰宏：先天性サイトメガロウイルス感染予防のための未感染妊婦に対する感染防止介入の試み、第 33 回道北小児科懇話会、平成 24 年 12 月 8 日、旭川
- 33) 足立陽子、園山綾子、平久進也、谷村憲司、蝦名康彦、森岡一朗、山田秀人：母子感染に関する妊婦の知識調査、第 3 回神戸産婦人科臨床フォーラム、平成 25 年 1 月 12 日、神戸
- 34) 長又哲史、蝦名康彦、園山綾子、谷村憲司、森岡一朗、平久進也、峰松俊夫、井上直樹、山田秀人：効果的な妊婦 CMV スクリーニング法の確立を目指して、第 3 回神戸産婦人科臨床フォーラム、平成 25 年 1 月 12 日、神戸
- 35) 山田秀人：妊婦感染症スクリーニングとその対応について 2、第 119 回播州産婦人科セミナー（特別講演）、平成 25 年 2 月 16 日、姫路

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## IV. 分担研究報告書

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）  
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	神戸大学医学研究科産科婦人科学 教授
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
	井上 直樹	国立感染症研究所ウイルス1部 室長
研究協力者	森岡 一郎	神戸大学医学部附属病院 講師
	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	東府中病院 産科婦人科
	三牧 正和	東京大学医学部附属病院小児科 講師
	蝦名 康彦	神戸大学医学研究科産科婦人科学 准教授
	平久 進也	神戸大学医学部附属病院 特命助教
	出口 雅士	神戸大学医学部附属病院 医員

**【研究要旨】**

1. 先天性 CMV 感染児コホートのうち、2 歳以上に渡りフォローアップできた 62 人の中長期予後を調査し解析した。無症候性のうち 11%に遅発性難聴や発達障害の異常が発生した。抗ウイルス薬治療を行った症候性感染児の正常発達率は 30%であり、障害の発生を抑制できる可能性が示された。
2. 343 人の妊婦における CMV 母子感染に関する知識レベルの現状を調査した。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。
3. CMV IgG, IgG avidity 測定による妊婦スクリーニングは、初感染による先天性感染の同定に有用で、再活性化による先天性感染の同定には新生児尿スクリーニングが有用であった。
4. 全国調査では妊婦健診において風疹、梅毒、HIV、HTLV-1、HBV、HCV の感染スクリーニングについては 99%以上の実施率であったのに対し、CMV (4.5%) とトキソプラズマ(48.5%)の感染スクリーニングの実施率は低かった。未診断例が多いと推察された。  
2011 年には先天性 CMV 感染として、中絶 3 人（ほか不確定 1 人）、流産 0 人（3 人）、死産 2 人（1 人）、分娩 29 人（3 人）が報告された。多くの先天性感染児、特に軽症の症候性や無症候性の先天性感染児が出生時に見逃されている現状が明らかとなった。
5. CMV 感染予防啓発と医師のためのホームページを作成し、公開した。

## 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・発達障害等の神経学的障害を遅発性に引き起こす。しかしながら、我が国において、感染児の長期予後、特に遅発性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。したがって、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。また、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。

平成 24 年度の研究は、平成 23 年度に引き続き、

- 1) 平成 20～22 年度に同定した先天性 CMV 感染児のコホート調査を行い、中長期予後、特に遅発性障害の発生や発達遅滞の病態を解析する
- 2) 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) 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。

加えて、平成 24 年度は、

- 4) 妊婦健診における感染症スクリーニングの実施状況、および TORCH を含めた母子感染の実態を明らかにする

ことを目指して、全国産科施設を対象とした妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の実態を調査（一次および二次アンケート）する

- 5) 妊婦感染予防の啓発を含む CMV 母子感染に関するホームページの作成を行うことにした。

## B. 研究方法

### 感染児のコホート調査

平成 24 年度は、平成 20～22 年度に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、2 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・発達障害・難聴・その他の異常の有無につき調査し、解析した。なお、発達遅延・てんかん・両側難聴を中～高度障害とした。

平成 23～24 年度に新生児 3944 人を対象に濾紙尿 CMV スクリーニングを実施した。これらの先天性感染児は、臨床背景が異なるため、新規コホートとしてフォローを開始し出生時の症候・抗ウイルス療法等を調査した。

### 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」などについてアンケート調査を行った。風疹、トキソプラズマ、パルボウイルス B19 の調査結果と比較した。

## 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 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)、CRP、CBC、肝臓・腎臓機能を調べた。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 ≤ 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、同意を得て抗 CMV 抗体高力価免疫グロブリン (Ig) 2.5～5.0g/日×3 日間の静脈内投与 (IVIg) を行った。

胎児治療：羊水中 CMV DNA 陽性の症候性先天性感染に対し、胎児治療として同意を得て、抗 CMV 抗体高力価 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。

## 全国産科施設を対象とした妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の実態調査 (一次および二次アンケート)

アンケートによる調査方式で、対象は全国 2,714 の妊婦健診施設とした。その施設において、平成 23 年 1 月～12 月の期間に経験した症例を調査の対象とした。平成 24 年 7 月までに一次アンケート調査

を行い、その結果を平成 24 年 9 月 10 日付けでまとめた。

一次アンケートの調査内容は、①施設の平成 23 年総分娩数、施設規模 (NICU の有無、病床数)。②感染症スクリーニング実施の有無、測定方法と回数。③ CMV・トキソプラズマ・風疹・梅毒・単純ヘルペス/新生児ヘルペス・パルボウイルス B19 による人工妊娠中絶 (中絶)、流産、死産、分娩の症例数とした。調査での流産・死産は、妊娠 22 週未満・妊娠 22 週以降の子宮内胎児死亡とそれぞれ定義した。流死産等では、確定診断検査 (病理診断、核酸検査など) を実施していないケースも考慮して、疑い例も含めて調べた。

二次アンケートを実施し、症例の正確さ、臨床的背景、検査・診断法の問題点等を調べた。

## ホームページの作成

研究者間で分担し、妊婦感染予防の啓発を含む CMV 母子感染に関するホームページを作成・開示した。啓発のためのパンフレットを作成した。

## (倫理面への配慮)

妊婦および新生児スクリーニング、胎児感染予防、胎児治療、アンケート調査、先天性感染児治療については、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、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年度に尿CMVスクリーニング検査で陽性と診断された症例は72人〔症候性17人(24%)、無症候性55人(76%)〕であった。そのうち、2歳以上までフォローアップできた62人(症候性17人、無症候性45人)を解析した。

無症候性45人のうち、正常発達を遂げていたのは40人(89%)で、5人(11%)に異常があった。その内訳は、遅発性片側難聴が1人、自閉症が1人、注意欠陥多動性障害が1人、言語発達遅延が2人であった。

症候性17人のうち、抗ウイルス療法をしなかった無治療7人では、正常発達が0人(0%)、片側難聴のみが3人(43%)で、4人(57%)に死亡/中～高度障害を残した。一方、抗ウイルス療法を行った症候性感染児10人では、正常発達3人(30%)、片側難聴のみが3人(30%)、4人(40%)が死亡/中～高度障害であった。治療群に正常発達が多い傾向( $p=0.18$ )があった。

平成23～24年度に同定した先天性感染児は計11人であり、症候性5人、無症候性6人であった。症候性の3人に抗ウイルス薬治療を行った。

### 妊婦におけるCMV母子感染に関する知識レベル

妊婦343人〔年齢中央値34歳(19～45)、妊娠週数14週(4～38)、うち初産婦206人(60.1%)〕に対してアンケート調査を行った。15人(4%)は医療関係者または保育・介護施設勤務者であった。

胎児に影響を及ぼす感染症として認

識があったのは、TORCHの中で風疹76%、梅毒69%、トキソプラズマ58%、パルボウイルスB1928%、単純ヘルペス27%、CMV18%の順であった。

感染経路について正答率は、風疹52%、トキソプラズマ43%、パルボウイルスB1912%、CMVは8%であった。

児に重篤な影響を及ぼす初感染時期の知識は、風疹40%、トキソプラズマ30%、CMV11%、パルボウイルスB198%であった。

感染予防方法の知識については、風疹44%、トキソプラズマ36%、CMV11%、パルボウイルスB197%の順であった。すべての項目で、CMVの正答率は風疹に比べて有意に低かった。

### 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研究

妊婦CMVスクリーニング:1154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、847人(73%)が抗体陽性者であり、52人(全体の4.5%)がIgG AI $\leq$ 45%であった。30人(2.6%)はAI $\leq$ 35%であった。

AI $\leq$ 45%の52人では、IgM陽性13人(25.0%)、PCR陽性血液2人(3.8%)・頸管粘液7人(13.5%)・尿1人(1.9%)、アンチゲネミア1人(1.9%)、WBC12000/ $\mu$ l以上4人(7.7%)、CRP陽性7人(13.5%)、肝機能異常5人(9.6%)、腎機能異常0人であった。AI $\leq$ 45%の52妊婦のうち、1人がIgM陽性かつアンチゲネミア陽性、12人がIgM陽性かつ血液PCR陰性、2人が血液PCR陽性かつIgM抗体陰性で、計15人(全体の1.3%、陽性者の1.8%)で妊娠早期の初



感染が疑われた。このうち、1人（母体 AI 3.6%、IgM 陽性、頸管粘液 PCR 陽性）が症候性先天性感染（胎児発育不全）であった。

307人（26.6%）の抗体陰性者のうち、4人（全体の0.35%、陰性者の1.3%）が妊娠後期にIgGが陽性化していたため、妊娠中後期の初感染と判断した。この4人のうち、1人が無症候性先天性感染であった。

新生児尿スクリーニングによって、妊娠16～18週AI>45%の妊婦2人から無症候性先天性感染が同定され、再活性化ないし再感染よると考えられた。

全1154人中4人（0.35%）で先天性感染が確認された。

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に抗CMV抗体高力価IVIgを実施した。症例1は先天性感染は無かった。症例2は前期破水、先天性感染で死産となった。症例3は無症候性先天性感染で出生し、1歳6ヶ月現在で障害を認めていない。症例3は妊娠9週に母体CMV初感染があり、13、18、22、26週にIVIgを行った。妊娠16週の羊水穿刺でCMV DNAはすでに陽性であった。

胎児治療：症候性の先天性CMV感染6人に胎児治療を施行した。現時点で正常発達1人、片側難聴のみ1人、軽度運動発達遅延1人、両側ABR異常1人、重度心身障害1人、早期新生児死亡1人の結果である。

新生児CMVスクリーニング：平成23、24年度の新生児3,944人のうち、11人（発生率0.28%）が尿CMV陽性とな

り、先天性感染と診断された。

### 全国産科施設を対象とした妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の実態調査（一次および二次アンケート）

回収率：2,714施設のうち、1,990施設より回答を回収させていただいたが、閉鎖となっていた施設や妊婦健診を行っていない施設が13施設あった。アンケート回収率は、73.7%であった。施設規模としては、総合病院NICU有り302施設（15.2%）、総合病院NICU無し455施設（22.9%）、産婦人科病院20床以上107施設（5.4%）、クリニック・診療所19床以下1,126施設（56.6%）の内訳であった。アンケート回収施設（当該設問に無回答28施設）での平成23年総分娩数は約788,673分娩であった。アンケート回収率に大きな地域差はなかった。

スクリーニング実施率：表1に妊婦健診における感染症スクリーニング実施率を示す。「全例で実施している」と回答があったのは、風疹、梅毒、HIV、HTLV-1、HBV、HCVが99%以上であるのに対し、トキソプラズマ48.5%で、CMVは4.5%であった。風疹スクリーニングを実施していない施設が一部に認められた。トキソプラズマのスクリーニング実施率については、都道府県により大きな差があった（図1）。

CMVとトキソプラズマに関しては、測定の方法と回数について調査を行った。CMVについて、スクリーニングを行っている90施設中、検査方法はCF（補体結合反応）26（28.9%）、IgG+IgM 20（22.2%）、IgG単独20（22.2%）、IgM単独5（5.6%）の順であった（未回答

19施設 21.1%)。測定回数は、1回 75 (83.3%)、2回 6 (6.7%)、3回 2 (2.2%)であった(未回答 7施設 7.8%)。トキソプラズマは、スクリーニングを行っている 962施設中、検査方法は HA (赤血球凝集反応) 758 (78.8%)、EIA (酵素免疫法) 85 (8.8%)、LA (ラテックス凝集法) 21 (2.2%)、HA+EIA 19 (2.0%)であった(未回答 79施設 8.2%)。測定回数は、1回 789 (82.0%)、2回 12 (1.3%)、3回 2 (0.2%)であった(未回答 159施設 16.5%)。妊婦の抗体陰性者はおおよそ CMV で 30%、トキソプラズマは 95%とされる。これらの感染症に対して、妊娠初期 1 回のみの測定施設が圧倒的に多く、抗体陰性者の妊娠中の抗体陽性化はほとんど調べられていない現状が判明した。

先天感染数:平成 23 年 1 年間で産科施設を対象にした一次アンケート調査(疑い例も含む)の回収率は 73.7%で、その結果を表 2 に示す。CMV とトキソプラズマの先天感染数は、妊婦スクリーニングを実施している施設からの報告数が、非実施施設からの報告数に比べて有意に多かった ( $p < 0.00001$ )。

## 二次アンケート調査による先天感染のまとめ

一次アンケートで報告された全症例に対して、二次調査が完了した。回収した二次アンケート調査用紙、電話等による問い合わせにより症例の臨床症状および検査結果情報を収集・解析して、最終的に先天感染あり、および不確定と判定した数を表 3 示す。母体感染は確定的だが児・胎児付属物の検査等が不適切、不十分のため先天感染と確定できない症

例数を別に括弧内に不確定として表示した。

### 1) サイトメガロウイルス

2011 年には先天性 CMV 感染として、中絶 3 人(ほか不確定 1 人)、流産 0 人(3 人)、死産 2 人(1 人)、分娩 29 人(3 人)が報告された。

① 先天性感染の出生児 29 人中、症候性 25 人(86.2%)で、無症候性は 4 人(13.8%)で明らかに症候性の報告が多かった。症候性 25 人の症状の内訳は、中枢神経系症状が 3 人、中枢神経系外症状が 6 人、両方の症状が 16 人であった。中枢神経系症状だけを示す症例は症候性の 3/25 (12%)と少なく、両方の症状を示す重症例が 16/25 (64%)で多かった。症候性感染児 25 人中、症状不明の 5 人を除き、15/20 人(75%)が中〜高度障害 13 人および死亡 2 人の報告であった。1 人が軽症の障害(片側難聴のみ)、4 人が障害なしであった。

② 無症候性出生児 4 人のうち、1 人は 32 週早産が契機で児 IgM 陽性が判明。残り 3 人は、新生児尿スクリーニング(1 人)ないし妊婦抗体スクリーニング(2 人)が契機で先天性感染が診断されていた。

③ 分娩後の新生児検査により初めて CMV 先天性感染が判明したのが 10 人であった。契機は、頭蓋内病変(脳室拡大、脳内石灰化) 6 人(6 人中 4 人に FGR、2 人に肝脾腫あり)、血小板減少や点状出血 3 人、新生児尿スクリーニング 1 人であった。このような症状が出生児に有る場合には、CMV 感染精査が必要である。

④ 先天性感染 34 人中、CMV 感染を疑う契機となったのは、超音波胎児異常 18

人(52.9%)、妊婦抗体スクリーニングの結果5人(14.7%)であった。CMV感染を疑う契機は、超音波胎児異常の次に妊婦スクリーニングであった。超音波検査で胎児異常がある場合には、CMV母子感染を念頭に精査を行う。

⑤ 妊婦抗体スクリーニングを施行している施設からの先天性感染数が、非実施施設からの数に比べて有意( $p < 0.00001$ )に多かった。

⑥ 母体IgM検査が実施されていない11人を除く23人中、17人(73.9%)で母体初感染(IgM陽性、AI低値、IgG陽性化など)が推定された。残り6人(26.1%) (IgM陽性AI高値2人、IgM陰性4人)は、再活性化や再感染によると推定した。

⑦ 先天性感染「分娩」の新生児29人中、尿CMV PCRやウイルス培養が実施されていたのは21人(72.4%)であった。残りは他の検査で確定診断されていた。先天性感染診断のための新生児尿CMV検査が、27.6%で実施されていなかった。

⑧ 先天性感染出生児29人のうち新生児治療として、抗ウイルス薬(バルガンシクロビル、ガンシクロビル、ホスカルネット)治療ありは17人であった。抗ウイルス薬以外では、免疫グロブリン単独療法は3人いた。新生児治療として抗ウイルス薬治療が広く行われている現状が明らかとなった。

⑨ 先天性感染( $n=34$ )の同胞有りの率は52.9%であった。

## 2) トキソプラズマ

① 先天性感染「分娩」と判定されたのは1人のみであった。出生児IgM陰性、臍帯と臍帯血PCR陽性で不顕性感染と診断された。IgM陰性でも先天性感染は否

定できない。

② 母体トキソプラズマIgM陽性でトキソプラズマ感染が疑われた38人(感染確定1、不確定13、感染なし24人)では、AI測定は19/38人(50.0%)、羊水PCR検査は5/38人(13.2%)で実施されていた。38人の出生児検査としてIgM検査が24/38人(63.2%)で実施されていた。しかし、13人は児IgM検査のみならず、PCR検査や病理検査もなされておらず「不確定」と判定した。1人(2.6%)のみ血液PCR検査だけ実施され、陰性のため「感染無し」と判定した。児IgM検査が24/38人(63.2%)で実施されていたが、児PCR検査2/38人(5.3%)、眼底検査1/38人(2.6%)、頭部CT1/38人(2.6%)および胎盤病理検査1/38人(2.6%)の実施率が非常に低いことが明らかとなった。

③ 29/38人(76.3%)でアセチルスピラマイシン(AcSPM)治療がなされていた。19/38人(50.0%)はAIを参考に治療をするか否かを決めていた。2/38人(5.3%)はAI測定も無く治療もしていなかった。AcSPMは標準的治療法であるが、AI値も参考にせず、治療を行っていないケースがあった。

④ 感染リスク因子について、不明と未記入の18人を除いた20人中、生や加熱不十分の肉摂取が5人(25.0%)、土いじり2人(10.0%)、猫1人(5.0%)の頻度であった。「生や加熱不十分の肉摂取」の頻度が多かった。

⑤ トキソプラズマ妊婦スクリーニングの実施による中絶数の有意な増加は、他の感染症と比べても認められなかった。

## 3) 風疹

① 無症候性の先天性風疹感染 (CRI) が 2 人確認され、再感染 1 人と初感染 1 人 (SGA) であった。2 人とも無症状であった。国立感染症研究所 2011 年では、先天風疹症候群 (CRS) が 1 人報告されているが、今回の調査では協力が得られなかった。

中絶 1 人はペア血清で初感染と診断され、羊水 PCR は陽性であった。死産 1 人も有症状でペア血清にて初感染と診断され、26 週で胎児死亡となり、PCR 検査・ウイルス培養にて児の風疹感染が確認された。

② 母体 IgM 陽性なのに出生児の検査がなされていないため、3 人を「不確定」とした。

③ PCR やウイルス培養検査は死産や中絶症例の児の診断検査 (羊水検査を含む) としてのみ用いられていた。分娩感染なし 4 人の診断検査には、血清 IgM 検査しか用いられていなかった。

#### 4) 梅毒

① 先天性感染 5 人のうち、4 人は、新生児 TPHA-IgM ないし FTA-ABS IgM 検査陽性により診断。残る 1 例は、TPHA 陽性、RPR 陽性および肝脾腫ありで診断されていた。3 人に症状があり、SGA 児が 1 人、肝脾腫 2 人であった。新生児ペニシリン治療は 4 人で行われ、1 人は無症状のため無治療であった。1 人は未受診妊婦であった。

② 「不確定」の 5 人とも母体活動性感染があり、母体のペニシリンまたはアセチルスピラマイシン治療を受けた。しかし、児血清学的検査や精査がされていなかった。この新生児うち、2 人がペニシリン治療を受けた

#### 5) 単純ヘルペス

① 妊娠 24 週死産 1 人は母体 IgM 陽性より初感染とされ、死産児血清 IgM は陽性であった。「不確定」分娩の 1 人は、母体にヘルペス症状があり予防帝王切をしたが、児検査がなされていなかった。

② 先天性感染 7 人のうち、1 人初感染 (外陰症状なし・乳房症状あり; 血清 IgG 陰性・IgM 陽性、抗原検査なし)、1 人抗原陽性、5 人は IgM や抗原は検査してなかった。7 人中 6 人は母体の外陰症状が分娩時点では明らかではなく、新生児ヘルペスの発症により母子感染が明らかとなった。新生児ヘルペスはいずれも生後 3-5 日で発症し、全身型 4 人、皮膚型 (表在型) 3 人、中枢型 0 人であった。児感染の確定診断として、ウイルス DNA 検出が 5 人、児 IgM 検査は 2 人に行われていた。

③ 帝王切 1 人、経膈分娩 6 人 (外陰症状無し。1 例は産褥期に症状出現、初感染は乳房の皮疹のみ) であった。帝王切 1 人は皮膚型で母児ともにアシクロビル投与で軽快した。経膈分娩 6 人中、全身型 4 人 (うち 2 人死亡)、皮膚型 2 人で、生存 3 人はアシクロビル治療を受けた。1 例は新生児搬送のため詳細不明。

#### 6) パルボウイルス B19

① 2011 年の先天性パルボウイルス B19 感染は、69 人であった。このうち、分娩 17 人では、児 IgM は 10 人、PCR (羊水、血液ないし胎盤組織) が 4 人で実施され先天性感染が検査で確定診断されていたが、17 人中 7 人でこれらの検査は実施されていなかった。

他に IgM 陽性で母体感染が疑われてい

たが、児所見が無いために 63 人が IgM や PCR 検査が行われておらず、今回の調査では先天性感染の有無は「不確定」と判定された。感染無しと判断された 14 人中 13 人は児 IgM 陰性であり、14 人中 2 人のみ PCR 陰性が確認されていた。

② 先天性感染あり 69 人の 49 人 (71.0%) が流死産の妊娠帰結であった。パルボウイルス B19 の母体感染は、流死産の原因となっているであろう。

③ 先天性感染あり 69 人の 58 人 (87.1%) が経産婦であった。同胞の存在が母子感染に関与するかもしれない。69 人中 34 人が (49.3%) が母体の伝染性紅斑症状がなかった。しかし、この 34 人中 21 人で (61.8%) で家族ないし同僚の伝染性紅斑症状を認めていた。症状がなくとも、周囲に発症者が居る場合には母子感染に注意が必要である。

④ 症状発現時期が明らかな 27 人中、16 人 (59.2%) は 10 週～15 週未満に感染症状が出現していた。母体症状が 10 週未満に出現した場合には、症候性感染が 100%、10 週から 20 週未満では 60～70%、20 週～25 週では 50%、30 週以降の症状出現では症候性感染の発生を認めなかった。母体症状出現の週数が早いほど、症候性感染の割合が多い。妊娠 8 週から 20 週は肝造血期前半に相当し、赤血球半減期が妊娠後半期の骨髓造血期における赤血球半減期と比較して短いことが一因となっていると考えられる。

⑤ 胎児水腫、腔水症、胎児貧血、心拡大が超音波異常として多かった。これらの異常があった場合には、パルボウイルス B19 感染を念頭におく。症候性 (55 人) ないし一過性に胎児超音波異常が出現した児 (10 人) の計 65 人では、症状出現

時期は妊娠 10～26 週であった。それ以降の胎児超音波異常の初発出現はなかった。母体初感染が疑われる場合には、この時期のエコー所見に注意すべきである。

母体症状出現時期が特定され、かつ胎児超音波異常を認めた 24 人では、症状出現から超音波異常出現までの期間は、中央値 3.5 週で、範囲 1～9 週間であった。

⑥ 19 人に胎児治療が行われた。胎児輸血単独 9 人、胎児輸血+胎児腹腔内グロブリン投与 1 人、母体静脈内グロブリン投与 7 人、胎児輸血+胎児腹腔内グロブリン投与+母体静脈内グロブリン投与 1 人、胎児腹水除去 1 人であった。胎児輸血は 20～24 週に 11 人で実施され、胎児輸血単独療法の 3 人が無症候性先天性感染で出生した。34 週に胎児腹水除去をした 1 人は症候性先天性感染で出生した。以外の 15 人は、流死産に至った。母体静脈内グロブリン投与単独療法の 7 人は 11～18 週に実施されていた。今回の先天性感染児のアンケート調査では、免疫グロブリン療法による生産児はいなかった。

#### ホームページの作成

妊婦感染予防の啓発を含む CMV 母子感染に関するホームページを作成・開示した (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cm/>)。一般的な知識を得るための一般向け、および専門的な情報を得るためのドクター向けの内容構成とした。CMV やトキソプラズマ感染予防のために妊婦啓発用のパンフレットを作成した (別頁)。パンフレットはダウンロード可能である。

#### **D. 考察**

##### 感染児のコホート調査

2 歳以上に渡りフォロー可能であった

無症候性先天性感染児 45 人の解析では、正常発達を遂げていたのは 40 人 (89%) で、5 人 (11%) に異常が認められた。この割合は、欧米からの報告に比べて大きな差はない。しかしながら、5 人の異常の病態については、遅発性難聴以外に、発達障害に分類される自閉症、注意欠陥多動性障害および言語発達遅延を認め、新しい知見を得た。したがって、CMV 母子感染対策・予防によって、自閉症や注意欠陥多動性障害の発生を抑制できる可能性がある。今後、自閉症や注意欠陥多動性障害などの発達障害児の乾燥臍帯の CMV PCR 検査解析などによって、先天性感染と発達障害発症との関係を明らかにしていく必要がある。

2 歳以上に渡りフォロー可能であった症候性の先天性感染児 17 人の解析では、抗ウイルス療法をしなかった無治療の症候性先天性感染児 7 人中、正常発達 0 人で、欧米からの報告同様に予後は不良であった。一方、抗ウイルス療法を行った症候性感染児 10 人中、正常発達は 3 人 (30%) であった。したがって、症候性先天性感染児に対して抗ウイルス薬治療を行うことにより、障害の発生を抑制できる可能性が示された。

#### 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、風疹やトキソプラズマのそれらと比較して、有意に少ない現状が明らかになった。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 初感染による胎児感染を減少させるために

は、風疹やせめてトキソプラズマに対する知識程度までに CMV 感染の知識や予防意識の程度を向上させる必要がある。今年度作成したホームページがその一助となることを期待したい。

今回の調査によって、妊娠中の初感染で胎児に影響を与える微生物の中で CMV の認知度が最も低いことが明らかになった。知識不足により妊婦の CMV 初感染がさらに拡大することが危惧される。したがって、CMV 母子感染に関する妊婦教育啓発プログラムにより、CMV 母子感染の減少効果を期待したい。我々は、CMV IgG 陰性妊婦に対して、パンフレットを用いて CMV 母子感染予防の啓発活動を行っている。一般的な診療として、CMV 母子感染予防の啓発を妊婦健診で実施する時期にきている。

#### 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研究

母体血 CMV IgG, AI 測定によるスクリーニングを 1154 人に行い、新生児は全例で尿 CMV PCR 検査を行った。先天性感染児は 4 人 (0.35%) であった。うちわけは再活性化 (AI > 45%) の無症候性 2 人、IgG 陽性化 (初感染) の無症候性 1 人、および IgM 3.8, AI 3.6% (初感染) の症候性 1 人であった。AI によるスクリーニングは、症候性先天性感染の同定に有用であった。妊娠 16~18 週の 1 ポイントの抗体スクリーニングでは、CMV 先天感染 4 人中 1 人しか同定できないが、IgG 陰性者に対する 2 回目のスクリーニングを行うことで、初感染による先天性感染児 2 人を同定できた。新生児尿スクリーニングによって、再活性化による先天性感染

児 2 人は同定できた。

IgG 陰性者 307 人に感染予防啓発を行ったが、4 人 (1.3%) で IgG が陽性化した。聴取により、この 4 人中 3 人が「感染予防が不十分であった」と回答した。別に IgG 陰性者 82 人に産後アンケートを行ったところ、「感染予防法を守れた/守るように意識した」と回答したのは半数だけであった。以上のことから、単回の感染予防啓発では不十分である可能性があり、妊娠前から CMV 母子感染と予防法の教育・啓発を行い、意識程度を高める工夫が今後必要と考えられる。

母体 IVIg による胎児感染予防については、3 人中 2 人で先天性感染が認められ、例数は少ないもののその有効性は明らかではない。初感染時期から IVIg 投与開始までの期間、投与量と回数などが有効性に関係するであろう。症例 3 は、現在まで障害の発症がない。IVIg に重症化の予防効果があるかもしれない。

症候性先天性感染児 6 人に対する Ig 胎児治療では、2 人が正常ないし軽度障害 (片側難聴) のみのため、重症化の予防効果があるかもしれない。

### 全国産科施設を対象とした妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の実態調査 (一次および二次アンケート)

他の感染症と比べて、CMV (4.5%) とトキソプラズマ (48.5%) の妊婦健診でのスクリーニング実施率が低い現状が明らかとなった。また、妊娠初期 1 回のみの測定が圧倒的に多く、抗体陰性者の妊娠中の抗体陽性化はほとんど調べられていないため、無症候性や不顕性先天性感染児の多くが、未診断で出生し精査やフォローを受けていない可能性が高い。CMV と

トキソプラズマの妊婦スクリーニング率が低く、未診断例が多い理由として、母体初感染や感染児の診断に必要な検査 (IgG avidity, 核酸検査など) が標準化されておらず保険適用となっていないことがあげられる。標準化された検査・診断法と治療法の確立および早期療育支援対策、ウンセリング体制整備が早急に必要である。

トキソプラズマ妊婦スクリーニングの実施による中絶数の増加は、認められなかった。平成 23 年はパルボウイルス B19 感染が蔓延した年で、想像を越えて流産や死産の原因となった可能性がある。

### 二次アンケート調査による先天性感染のまとめ

#### 1) サイトメガロウイルス

① 先天性 CMV 感染の頻度は新生児 300 人に 1 人で症候性は新生児 1,000 人に 1 人で出生し、無症候性児数は症候性児の 3-4 倍とされている。また、日本小児感染症学会 TORCH 調査委員会による平成 18-20 年の 3 年間における先天性 CMV 感染 140 人に比べて、同等か少ない。

多くの先天性感染児、特に軽症の症候性や無症候性の先天性感染児が出生時に見逃されている現状が明らかとなった。

② 先天性感染、特に無症候性の同定には、新生児ないし妊婦抗体スクリーニングが有用である可能性がある。超音波検査で胎児異常がある場合には、CMV 母子感染を念頭に精査を行う。

#### 2) トキソプラズマ

① 先天性感染が疑われるにも拘らず、出生児の検査が適切かつ十分にはなされていない現状が明らかとなった。AI およ

び PCR 検査が保険適用になっていない、妊婦スクリーニングと出生児検査指針の普及がなされていないためと推察した。

② 推定では、先天性トキソプラズマ感染は 136～339 人/110 万出生とされる。

日本小児感染症学会 TORCH 調査委員会による平成 18～20 年の 3 年間ににおける先天性トキソプラズマ感染は 16 人である。今回の調査結果はそれと比較すると明らかな少ない。理由として、妊婦スクリーニングの非実施、出生児検査が適切かつ十分にはなされていない、生後 1 歳時の不顕性感染児の診断(血液 IgG や IgM 陽性)が今回の調査では含まれていない、などが推察される。母体 IgM 陽性であっても、児 IgM や PCR 検査、眼底検査、頭部画像検査が十分に実施されていないために、不顕性感染や軽度の症候性感染児が見逃されているであろう。

### 3) 風疹

① 日本小児感染症学会 TORCH 調査委員会による平成 18～20 年の 3 年間ににおける先天風疹感染の報告は 5 人で同等の報告数と考える。

② 母体 IgM 陽性で母体風疹感染が疑われるにも拘らず、出生児の検査が適切に行われていない症例が少なからず存在する。PCR 検査は、出生児の診断検査に広く実施されてはいない現状が明らかとなった。

### 4) 梅毒

① 母体活動性感染があるのに出生児検査がなされていないケースがあった。新生児感染が確認されたが、治療がされていない 1 人がいた。適切に検査、診断および治療を行う必要がある。

② 日本小児感染症学会 TORCH 調査委員会による平成 18～20 年の 3 年間ににおける先天梅毒 25 人に比べて同等か若干少ない報告数である。

### 5) 単純ヘルペス

① 予防帝切でも新生児ヘルペス発症が 1 人いた。新生児ヘルペス 6 人は分娩時点では外陰症状がなかった。したがって、新生児ヘルペスの多くは、出生前に母体に外陰症状がなく予測できていなかったことが明らかとなった。母体のヘルペス感染、特に再燃例は症状が軽く、見逃されやすい可能性があり、新生児ヘルペス発症により初めて母子感染が確認される例が希ではないことが分かった。

② 多くの症例で血清 IgG, IgM 測定がなされていないため、初感染か再燃か判断できなかった。報告症例での母体検査は抗原検査が多く、より感度の高い DNA 検査の実施例はなかった。

③ 日本小児感染症学会 TORCH 調査委員会による平成 18～20 年の 3 年間ににおける新生児ヘルペス 38 人に比べて少ない。近年、新生児ヘルペスの発生が減少している、ないし産科施設での調査のため、遅れて発症した症例が見逃されている可能性がある。

### 6) パルボウイルス B19

① 先天性感染の有無を診断するための児 IgM 検査が適切になされていない現状が明らかとなった。また、PCR 検査は保険適用となっていないため、診断検査として実施されたのはごく一部であった。適切な児 IgM 検査の実施と PCR 検査の体外診断薬としての保険適用化の必要性が明らかとなった。



② 日本小児感染症学会 TORCH 調査委員会による平成18～20年の3年間における先天性パルボウイルス B19 感染の報告11人に比べて多い。国立感染症研究所情報センターの感染症発生動向調査によると、伝染性紅斑は2007年と2011年に流行があった。我々の調査でも2011年のパルボウイルス B19 母子感染数は予想以上に多かった。流行時にはパルボウイルス B19 母子感染が、流産や死産の原因となっている可能性がある。

## E. 結論

1. 先天性 CMV 感染児コホートのうち、2歳以上に渡りフォローアップできた62人の中長期予後を調査し解析した。無症候性感染児のうち11%に遅発性難聴や発達障害の異常が発生した。症候性感染児では抗ウイルス薬治療によって、障害の発生を抑制できる可能性が示された。
2. 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となった。
3. CMV IgG, IgG avidity 測定による妊婦スクリーニングは、初感染による先天性感染の同定に有用で、再活性化による先天性感染の同定には新生児尿スクリーニングが有用であった。
4. 妊婦健診において風疹、梅毒、HIV、HTLV-1、HBV、HCV の感染スクリーニングについては99%以上の実施率であったのに対し、CMV とトキソプラズマの感染スクリーニングの実施率は低かった。未診断例が多いと推察された。

全国調査の結果、2011年には先天性CMV感染として、中絶3人(ほか不確定1人)、流産0人(3人)、死産2人(1人)、

分娩29人(3人)が報告された。

この調査によって、多くの先天性CMV感染児、特に軽症の症候性や無症候性の先天性感染児が出生時に見逃されている現状が明らかとなった。先天性感染、特に無症候性の同定には、新生児ないし妊婦抗体スクリーニングが有用である可能性が示された。

5. CMV 感染予防啓発と医師のためのホームページを作成し、公開した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) The Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group; Yamada H, Morizane M, Tanimura K, Morioka I, Ebina Y, Matsuda H, Yoshida M, Wakamatsu H, Furuya K, Murotsuki J, Saito S, Kawabata I, Takahashi Y, Ueda T, Sato Y, Kamitomo M, Maruyama Y, Hirano H, Yamada T, Minakami H, Yaegashi N, Minematsu T, Matsuoka R, Banzai M, Ikenoue T. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Reprod Immunol 95, 73-79, 2012
- 2) Sonoyama A, Ebina Y, Morioka I, Tanimura K, Morizane M, Minematsu T, Inoue N, Yamada H. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality were predictive of congenital cytomegalovirus infection. J Med Virol, 84, 1928-1933, 2012

- 3) Yamada H, Takeda M, Maezawa Y, Ebina Y, Hazama R, Tanimura K, Wakui Y, Shimada S. A high dose intravenous immunoglobulin therapy for women with four or more recurrent spontaneous abortions. *ISRN Obstet Gynecol*, doi:10.5402/2012/512732, 2012
- 4) Matsuo K, Morioka I, Oda M, Kobayashi Y, Nakamachi Y, Kawano S, Nagasaka M, Koda T, Yokota T, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Minematsu T, Inoue N, Yamada H, Iijima K. Quantitative evaluation of ventricular dilatation using computed tomography in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev*, In press, 2013
- 5) 池ノ上克, 金子政時, 山田秀人, 小川 洋. 巻頭座談会: サイトメガロウイルス感染と周産期医療. *Fetal & Neonatal Medicine* 4(2), 8-16, 2012
- 6) 山田秀人, 谷村憲司, 蝦名康彦. 母児感染の管理-トキソプラズマ, サイトメガロウイルス, パルボウイルス B19、「オフィスギネコロジー」臨床婦人科産科増刊号 66 (5), 166-174, 2012
- 7) 山田秀人. 専攻医教育プログラム-母子感染, *日本産科婦人科学会雑誌*. 64(8), 1832-1836, 2012
- 8) 山田秀人, 平久進也, 森岡一朗, 蝦名康彦. 母子感染の最近の動向: 妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の一次アンケート全国調査の結果. *臨床婦人科産科* 67 (1), 59-62, 2013
- 2.学会発表
- 1) Oda M, Kitajima K, Konishi J, Iwama Y, Fujii M, Sugimura K, Morioka I, Iijima K, Tanimura K, Yamada H. Imaging of congenital cytomegalovirus infection (CCMVI). Educational exhibit. European Congress of Radiology 2012, March 1-5, 2012, Vienna, Austria.
- 2) Matsuo K, Morioka I, Oda M, Koda T, Yokota T, Fujioka K, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Tanimura K, Enomoto M, Kobayashi Y, Nakamachi Y, Kawano S, Yokoyama N, Yamada H, Iijima K. Ventricular dilatation is associated with abnormalities of auditory brainstem response in infants with congenital cytomegalovirus infection. Society for Pediatric Research Conference, April 28-May 1, 2012, Boston, USA.
- 3) Yamada H. Screening and prevention of congenital cytomegalovirus infection. XX World Congress of Gynecology and Obstetrics (Plenary session, invited speaker), October 7-12, 2012, Rome, Italy.
- 4) Yamada H, for the Japanese congenital cytomegalovirus infection immunoglobulin fetal

- therapy study group. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Combined meeting of the 4th Congenital Cytomegalovirus Conference/the 14th International CMV/Beta Herpes Workshop, October 29 to November 2, 2012, San Francisco, USA.
- 5) Morioka I, Koyano S, Moriuchi H, Oka A, Ito Y, Yoshikawa T, Asano K, Inoue N, Yamada H, for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. A Follow-up Study of Japanese Infants with Congenital CMV Infection. Combined meeting of the 4th Congenital Cytomegalovirus Conference/the 14th International CMV/Beta Herpes Workshop, October 29 to November 2, 2012, San Francisco, USA.
- 6) Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, Tanimura K, Ebina Y, Iijima K, Yamada H. Awareness and Knowledge of CMV Infection in Japanese Pregnant Women. Combined meeting of the 4th Congenital Cytomegalovirus Conference/the 14th International CMV/Beta Herpes Workshop, October 29 to November 2, 2012, San Francisco, USA.
- 7) Tairaku S, Tanimura K, Ebina Y, Sonoyama A, Nagamata S, Morioka I, Yamada H. Prevalence of Serological Screening of Cytomegalovirus Infection for Pregnant Women in Japan: A Nationwide Survey. Combined meeting of the 4th Congenital Cytomegalovirus Conference/the 14th International CMV/Beta Herpes Workshop, October 29 to November 2, 2012, San Francisco, USA.
- 8) Ebina Y, Sonoyama A, Morioka I, Tanimura K, Morizane M, Tairaku S, Minematsu T, Inoue N, Yamada H. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. Combined meeting of the 4th Congenital Cytomegalovirus Conference/the 14th International CMV/Beta Herpes Workshop, October 29 to November 2, 2012, San Francisco, USA.
- 9) 小田麻生、北島一宏、小西淳也、岩間祐基、藤井正彦、杉村和朗、森岡一朗、飯島一誠、谷村憲司、山田秀人：先天性サイトメガロウイルス症胎児MRIを中心に、第71回日本医学放射線学会、平成24年4月12-15日、横浜
- 10) 山田秀人：母子感染専攻医教育プログラム)、第64回日本産科婦人科学会学術講演会、平成24年4月13-15日、神戸
- 11) 園山綾子、蝦名康彦、谷村憲司、森岡一朗、森實真由美、平久進也、峰

- 松俊夫、山田秀人：CMV IgM 陽性妊婦における先天性 CMV 感染の発生予測、第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会、平成 24 年 4 月 13-15 日、神戸
- 12) 山田秀人：CMV 母子感染の抑制 新生児管理と治療、第 16 回千葉県新生児・周産期・新生児看護合同研究会（特別講演）、平成 24 年 6 月 9 日、浦安
- 13) 山田秀人：CMV 母子感染の抑制、新生児治療と管理、天使病院周産期母子センター完成記念講演会（特別講演）、平成 24 年 6 月 30 日、札幌
- 14) 森岡一朗、園山綾子、平久進也、谷村憲司、飯島一誠、山田秀人：妊婦におけるサイトメガロウイルス母子感染に関する知識レベル、第 48 回日本周産期新生児医学会、平成 24 年 7 月 8-10 日、大宮
- 15) 園山綾子、谷村憲司、森岡一朗、森實真由美、平久進也、峰松俊夫、山田秀人：CMV IgM 陽性妊婦における先天性 CMV 感染の発生予測、第 48 回日本周産期新生児医学会、平成 24 年 7 月 8-10 日、大宮
- 16) 山田秀人、平久進也、谷村憲司、蝦名康彦、園山綾子、長又哲史、森岡一朗：全国産科施設を対象とした妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の実態調査、パネルディスカッション「先天性サイトメガロウイルス感染症」、第 19 回ヘルペス感染症フォーラム、平成 24 年 8 月 24-25 日、札幌
- 17) 谷村憲司、森岡一朗、園山綾子、平久進也、蝦名康彦、飯島一誠、山田秀人：先天性サイトメガロウイルス感染についての知識に関する妊婦アンケート調査および啓発活動、第 19 回ヘルペス感染症フォーラム、平成 24 年 8 月 24-25 日、札幌
- 18) 山田秀人：産科領域における免疫グロブリン療法、兵庫薬剤師 DPC セミナー（特別講演）、平成 24 年 8 月 29 日、神戸
- 19) 長又哲史、蝦名康彦、園山綾子、谷村憲司、森岡一朗、平久進也、峰松俊夫、井上直樹、山田秀人：効果的な妊婦 CMV スクリーニング法の確立を目指して、第 7 回周産期新生児感染症研究会、平成 24 年 9 月 22 日、神戸
- 20) 森岡一朗、園山綾子、平久進也、谷村憲司、足立陽子、飯島一誠、山田秀人：妊婦におけるサイトメガロウイルス母子感染に関する知識レベル、第 7 回周産期新生児感染症研究会、平成 24 年 9 月 22 日、神戸
- 21) 平久進也、山田秀人、谷村憲司、蝦名康彦、長又哲史、森岡一朗：全国妊婦健診施設を対象とした妊婦感染症スクリーニングと先天性感染の実態調査、第 7 回周産期新生児感染症研究会、平成 24 年 9 月 22 日、神戸
- 22) 山田秀人：妊婦感染症スクリーニン