

- (CMV) reinfection in mothers and neonates with congenital CMV infection in Japan. XV International Congress of Virology. September 11–16, 2011, Sapporo, Japan.
- 6) Moriuchi M, Koyano S, Inoue N, Moriuchi H. Neonatal mass-screening on congenital cytomegalovirus infection in Nagasaki, Japan: a pilot study. XV International Congress of Virology. September 11–16, 2011, Sapporo, Japan.
  - 7) Liao H, Lee JH, Inoue N, Miyado K, Fujiwara S, Nakamura H. Characterization of human cytomegalovirus UL136 gene product. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, September 6 – 10, 2011, Sapporo, Japan.
  - 8) 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.
  - 9) 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.
  - 10) Iwasaki H, Oka A, Mizuno Y, et al. Detection of CNS involvement in congenital cytomegalovirus infection identified in neonatal screening: Clinical usefulness of ultrasonography as the initial assessment. 12<sup>th</sup> International Child Neurology Congress, May 27–June 1, 2012, Brisbane, Australia.
  - 11) 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.
  - 12) 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.
  - 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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, 平成23年3月26日, 神戸
- 20) 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4回周産期新生児感染症研究会, 平成23年3月26日, 神戸

- 21) 松尾希世美, 森岡一朗, 香田 翼, 山本暢之, 忍頂寺毅史, 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, 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, 平成23年5月21日, 神戸
- 22) 生田和史, 石岡賢, 佐藤友香, 石橋啓, 浅野仁覚, 今村孝, 藤原成悦, 久保隆彦, 中井英剛, 吉川哲史, 森内浩幸, 古谷野伸, 井上直樹, 錫谷達夫: アルタイムPCR法によるサイトメガロウイルスの型別定量判別. 第26回ヘルペスウイルス研究会, 平成23年6月2-4日, 大阪
- 23) 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), 平成23年6月4日, 倉敷
- 24) 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. 平成23回兵庫県母性衛生学会, 平成23年6月4日, 神戸
- 25) 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), 平成23年6月12日, 大津
- 26) 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), 平成23年6月29日, 三田
- 27) 森岡一朗, 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, 平成23年7月10日-12日, 札幌
- 28) 谷村憲司, 園山綾子, 森實真由美, 森岡一朗, 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, 平成23年7月10日-12日, 札幌
- 29) 園山綾子, 谷村憲司, 森岡一朗, 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, 平成23年7月10日-12日, 札幌
- 30) 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, 平成23年7月11日, 札幌
- 31) 谷村憲司: 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, 平成23年7月11日, 札幌

- 32) 園山綾子：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, 平成23年7月11日, 札幌
- 33) 谷村憲司：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・新生児医学会学術集会, 平成23年7月12日, 札幌
- 34) 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, 平成23年7月22日-24日, 東京
- 35) 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, 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, 平成23年8月12日-14日, 東京
- 36) 古谷野伸：日本における先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染の実態とその治療. ヘルペス感染症研究会, 平成23年8月19日, 札幌
- 37) 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, 平成23年8月29日, 大阪
- 38) 谷村憲司：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, 平成23年9月3日, 神戸
- 39) 井上直樹：「わが国における先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染の現状と今後の対策の方向性」, シンポジウム「わが国におけるウイルス母子感染の現況と今後の展望」. 第81回日本感染症学会西日本地方会学術集会平成23年10月6-8日, 北九州
- 40) 古谷野伸：先天性サイトメガロウイルス感染マスキングの試み. 第38回日本マスキング学会, 平成23年10月28-29日, 福井
- 41) 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, 平成23年11月13日-15日, 東京
- 42) 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), 平成23年11月16日, 三木
- 43) 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), 平成23年12月8日, 横浜
- 44) 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), 平成23年12月10日, 横浜
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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）  
総合研究報告書

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 一朗	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
	五石 圭司	東京大学医学部附属病院小児科	特任講師
	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
	谷村 憲司	神戸大学医学研究科	助教
	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
	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 人の中長期予後进行调查し解析した。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 IgM 陽性の妊婦において、出生前の胎児超音波異常や IgG avidity index 低値は、先天性感染の独立したリスク因子であることが明らかとなった。
4. 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。
5. 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。

6. 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。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、0.31%の感染児を同定した。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ため、先天性感染児のコホート調査を行った。

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。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。

本研究の目的は、

- 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) CMV IgM陽性妊婦で、先天性感染の発生に関わるリスク因子を同定する
- 3) 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

- 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
- 5) 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的として、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
- 6) 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

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。

### CMV IgM 陽性妊婦の先天性感染リスク因子の同定

CMV IgM 陽性ないしボーダーラインを呈した妊婦 50 人を対象とした。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、先天性感染群と非感染群に分けて検討した。多変量解析によりリスク因子の同定を試みた。

### 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/中一高度障害を残した。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/中一高度障害であった。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。

### CMV IgM 陽性妊婦の先天性感染リスク因子の同定

先天性感染は18%(9/50人)に発生した。発熱や感冒症状は17人に認めたが、先天性感染群と非感染群では症状に有意な差はなかった。感染群で胎児超音波異常があったのは67%(6/9人)で、非感染群の9.6%(4/41人)に比べて有意に高率であった。感染群におけるCMV IgM中央値(index)は3.8で、非感染群の1.5に比べて有意に高値であった。また、感染群のAI(%)は16.0で、非感染群の66.0に比べて有意に低値であった。CMV PCR陽性率(血液、尿、頸管粘液)の感染群(0, 0, 57.1%)と非感染群(0, 2.8, 15.6%)の比較では、感染群で頸管粘液陽性が有意に高値であった。多変量解析では、胎児超音波異常あり(OR 291.22、95%CI 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。

## 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 B19 28%、単純ヘルペス 27%、CMV 18% 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 B19 12%、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%、CMV 11%、パルボウイルス B19 8% 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%、CMV 11%、パルボウイルス B19 7% 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%)、WBC 12000/ $\mu$ 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 CCMVI6 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性感染

## 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、最終的に先天性感染あり、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、不十分のため先天性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%）が多かった。症候性感染児25人中、症状不明の5人を除き、15/20人（75%）が中一高度障害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 CT 1/38 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%) でアセチルスピロマイシン (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や抗原は検査していなかった。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。今年度で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。

## CMV IgM 陽性妊婦の先天性感染リスク因子の同定

CMV IgM 陽性の場合、初感染、再感染ないし再活性化、さらには長期間陽性が持続する persistent IgM の 3 つがある。CMV IgM 検査単独では、先天性感染児を効率よく抽出する方法とは言えない。

今回の検討で、胎児超音波異常と低 CMV IgG AI 値が、先天性感染発生の独立したリスク因子であることが判明した。

胎児超音波異常により先天性 CMV 感染児をある程度検出できるが、その感度は低い。一方、CMV IgG AI に着目し全例で測定を行った。結果、先天性感染児を出生した母体の AI 値は、非感染児の母体より有意に低値であった。このことは、AI 測定により CMV 初感染妊婦を効率よく抽出できたことを示す。CMV IgM に加えて、胎児超音波検査所見と CMV IgG AI 値の組み合わせで効率よく、CMV 初感染妊婦および先天性感染を絞り込むことができる可能性がある。

## 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