

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 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。
3. 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。
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. 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。

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。

## 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) 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

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- M, Funakoshi T, Koyano S, Inoue N, Minematsu T, Yamada H. Cytomegalovirus infection screening in mothers and neonates. The 1st European Conference of Microbiology and Immunology, May 12-14, 2011, Budapest, Hungary
- 4) 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.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 and Immunology, May 12-14, 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 12-14, 2011, Budapest, Hungary
- 3) Sonoyama A, Tanimura K, Morizane M, Morioka I, Tairaku S, Ohashi
- 5) 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.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 森岡一朗, 松尾希世美, 横田知之, 藤岡一路, 森川 悟, 三輪明弘, 柴田暁男, 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
- 13) 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
- 14) 松尾希世美，森岡一朗，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，平成 23 年 5 月 21 日，神戸
- 15) 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
- 16) 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 回兵庫県母性衛生学会，平成 23 年 6 月 4 日，神戸
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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 10-12 日，札幌
- 20) 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 10-12 日，札幌
- 21) 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 10-12 日，札幌
- 22) 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
- 23) 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，平成 23 年 7

月 11 日, 札幌

24) 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, 平成23年7月11日, 札幌

25) 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22-24日, 東京

26) 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, 平成23年8月12-14日, 東京

27) 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

28) 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, 平成23年9月3日, 神戸

29) 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13-15日, 東京

30) 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

31) 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

32) 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, 仙台

33) 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

34) 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

35) 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, 平成24年4月13-15日, 神戸
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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

- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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  
なし



表1 妊婦健診における感染症スクリーニング実施率

感染症	実施している	希望者にのみ実施	未実施	未回答	実施率 (%)
CMV 抗体	90	15	1,879	6	4.5
トキソプラズマ抗体	962	59	961	8	48.5
風疹抗体	1,951	4	12	23	99.2
梅毒血清反応	1,966	2	0	22	99.9
HIV 抗体	1,962	2	4	22	99.7
HTLV-1 抗体	1,964	1	3	22	99.8
HBs 抗原	1,967	1	0	22	99.9
HCV 抗体	1,964	0	4	22	99.8

図1 トキソプラズマの都道府県別スクリーニング実施率 (%)

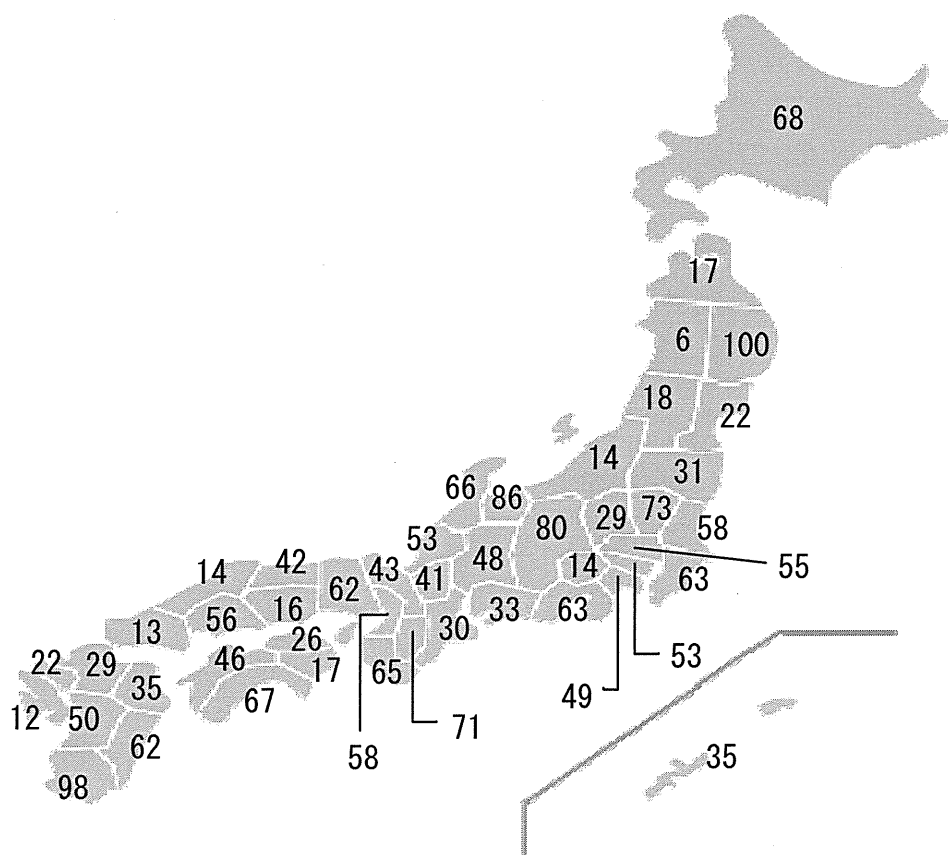


表 2 先天性感染の一次アンケート調査による報告症例数 (2011 年)

先天性感染	中絶	流産	死産	分娩
先天性 CMV 感染	5	3	3	58
先天性トキソプラズマ感染	2	1	1	72
先天性風疹感染	4	0	2	18
先天性梅毒感染	1	0	0	21
先天性ヘルペス感染/ 新生児ヘルペス	0	0	1	21
先天性パルボウイルス B19 感染	4	48	28	146

表 3 先天性感染の二次アンケート調査による先天性感染数 (2011 年)

先天性感染	中絶	流産	死産	分娩
先天性 CMV 感染	3 (1)	0 (3)	2 (1)	29 (3)
先天性トキソプラズマ感染	0 (2)	0 (0)	0 (1)	1 (13)
先天性風疹感染	1 (1)	0 (0)	1 (0)	2 (3)
先天性梅毒感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
先天性ヘルペス感染/ 新生児ヘルペス	0 (0)	0 (0)	1 (0)	7 (1)
先天性パルボウイルス B19 感染	3 (1)	35 (13)	14 (0)	17 (63)

括弧内は不確定数：母体感染は確定的だが児や胎児付属物の検査等が不適切、不十分のため先天性感染の有無を確定できない症例数

## 先天性サイトメガロウイルス感染症における血清診断および免疫グロブリン製剤の評価

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】

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。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、両キットを使った得られた AI の結果は良好な相関関係が得られた。

本邦で販売されている免疫グロブリンのインタクト型製剤および体内でインタクト型に変化するスルホ化製剤について、中和抗体価、受け身赤血球凝集抗体価、Enzyme-linked immunosorbent assay 抗体価、Avidity Index を測定・評価した。また、10 年前に製造・販売されたそれぞれの製剤（-80℃保存）についても同様に評価した。免疫グロブリン製剤の抗体価と Avidity Index は、製法・剤形よりも原料血漿プールの影響が大きかった。近年、日本人の CMV 感染率は低下していることが報告されているが、現在までに免疫グロブリン製剤の抗 CMV 抗体価の低下は認めていない。製品の運送・保管状況によっては抗体価の低下が起る可能性が示唆された。

### 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。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 NK., 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。(平成 23 年度)

1995 年に世界に先駆けて本邦で胎児腹腔内免疫グロブリン製剤の投与による先天性 CMV 感染症の胎内治療が実施された。それ以降も、同様の胎内治療が国内の複数の産科施設で実施されてきた。

本邦においては、血漿プールが異なる製剤(日本献血、ドイツ献血、アメリカ非献血)、製法や製剤の剤形が異なる製剤が混在している。これら製品の抗 CMV 抗体価は製造・発売会社毎に測定されているが、その公表値は各社ごとに大きな違いがある。

そこで本研究においては、本邦で発売されている免疫グロブリン製剤について、抗体価および Avidity Index を比較・評価した。さらに 10 年前に製造・販売された製品と現在販売されている製品とで抗 CMV 抗体価等が変化しているかを研究した。(平成 24 年度)

## B. 研究方法

### 1) 血清および免疫グロブリン製剤

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た。

また、日本国内において免疫グロブリン製剤を販売している 6 社分の製剤を試料とした。インタクト型製剤として、ポリエチレングリコール(PEG)処理液状製剤、PEG 処理乾燥製剤、イオン交換樹脂処理乾燥製剤、pH4 処理液状製剤、pH4 処理乾燥製剤を用いた。また、スルホ化処理乾燥製剤とそれをシステイン処理してインタクト型に再構成したものを用いた。それぞれの商品を $-80^{\circ}\text{C}$ に 1 日凍結し、融解したものをについて、2 ロット数ずつ中和抗体価等を測定した。

なお、これらの製剤について、10 年間 $-80^{\circ}\text{C}$ 保存していたものと、最近の製品で $-80^{\circ}\text{C}$ で凍結・融解したものとで中和抗体価等を比較した。

### 2) 受け身赤血球凝集反応 (passive hemagglutination test: PHA)

CMV(AD169)感染 96 時間後のヒト線維芽細胞から、CMV 糖タンパクを Lentil Lectin Sepharose 4B カラムを用いて抽出した。羊赤血球をグルタニールアルデヒドで固定した。0.001%タンニン酸を用いて、抽出した CMV 糖タンパクを固定済みの羊赤血球に感作させた。感作赤血球をリン酸緩衝液で洗浄し、赤血球浮遊液に 0.8%となるように浮遊させた。

最初に免疫グロブリン製剤を 100 倍希釈し、96 穴 V 型マイクロプレート上でさらに倍数希釈した。CMV 糖タンパク感作赤血球を添加し、赤血球凝集パターンを 3 時間後に判定して PHA 抗体価を決定した。

### 3) 中和抗体価測定

免疫グロブリン製剤を試験管内で段階希釈し、さらにモルモット補体あるいは細胞培養液を加えた。約 120 plaques forming unit (PFU) の CMV AD169 株をそれぞれの免疫グロブリン製剤の希釈液に加えて、CMV と抗体とを  $37^{\circ}\text{C}$  で 1 時間反応させた。直径 35mm ディッシュに単層培養したヒト線維芽細胞に CMV-抗体反応液とを 0.1mL 接種した。1 時間の吸着後に 2.25%メチルセルロース入り培養液を重層し、2 週間培養した。メチレンブルー液で細胞を固定・染色し、プラック数を数えた。

モルモット補体を加えたものは補体要求性中和抗体、補体を添加せず培養液のみを加えたものは補体非要求性中和抗体として測定した。中和抗体価はコントロールの 50%にプラック数を減少させる免

疫グロブリン製剤の希釈倍数で表した。

#### 4) Enzyme-linked immnosorbent assay (ELISA)

ELISA は Enzygnost 社製 B サイトメガロ/IgG キットを用い、添付マニュアル書に従って抗 CMV 抗体価を測定した。

#### 5) Avidity Index

Avidity の測定は Blackburn ら (J. Med. Virol. 33:6-9, 1991) の尿素変性 ELISA 法に準じてインデックス化して表す方法を採用した。ELISA キットは Enzygnost 社 B サイトメガロ/IgG キット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。まず、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 PBS-Tween 洗浄液で、もう一つの抗原ウェルは尿素を含まない PBS-Tween 洗浄液でウェルを洗浄した。その後は添付マニュアル書の通りに、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算し、その百分率を Avidity Index (AI) として表した。

### 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

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。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。(平成 23 年度)

#### 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。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。(平成 23 年度)

#### 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。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。(平成 23 年度)

#### 4) 免疫グロブリン製剤における抗体価および AI の評価

各種免疫グロブリンについて、補体非要求性中和抗体価 (-C)、補体要求性中和抗体価 (+C)、PHA 抗体価、ELISA 抗体価、AI を測定した。

インタクト型免疫グロブリン製剤では、

抗体価が高い製品ほど AI は高く算出された。

スルホ化製剤では補体による中和活性の上昇が認められなかったが、そのシステム再構成製剤では補体による中和活性の上昇が認められた。また、受け身凝集反応による抗体価はスルホ化製剤で高値であったが、中和抗体価、ELISA 抗体価や Avidity Index は再構成製剤の方が高値であった。

国内献血血漿をプールとする製品は剤形や製法による抗体価の差はほとんど認めなかった。現在の製品と 10 年前の製品との比較では、多くの製品で抗体価等に有意な差は認めなかった。(平成 24 年度)

#### D. 考察

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、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。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。

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る。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。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。(平成 23 年度)

平成 24 年度は胎児治療を考慮し免疫グロブリン製剤の評価を行った。本邦では

血漿プールや製法・剤形が異なる免疫グロブリン製品が販売されており、どれひとつとして同じものは無い状況である。

各免疫グロブリン製剤は抗 CMV 抗体価が高いほど、Avidity は高値となった。製剤を希釈して測定すると、Avidity も低値となるため、測定系原理 (Avidity 算出法) の影響があると考えられる。しかしながら、抗体価が高値かつ AI 高値の抗体ほど CMV が不活化されるので、採用した Avidity 測定系は、抗体価を一定にして測定比較する本来の Avidity 測定法よりも抗体の抗 CMV 効果を表現しやすいとも考えられた。

本研究の結果において、国内献血血漿プールを原料とした製品は製法や剤状 (液状もしくは粉末) による抗体価や Avidity Index に特に大きな差異を認めなかった (スルホ化製剤は再構成してインタクト型に戻したもので比較)。よって、抗体価および Avidity は原料となる血漿プールの影響を反映すると考えられた。

通常、ヒト免疫グロブリン製剤は数万入分の血漿プールから製造されている。したがって、その製剤中の抗体の評価を行うことは、血漿プール集団の免疫状態を調査することになると考えられる。近年、日本人の抗 CMV 抗体保有率の低下が報告されている。そのため、最近の製剤は以前の製剤と比べて抗 CMV 抗体価が低下していることが予想された。しかし、今回の研究からは抗 CMV 抗体価の有意な低下は認められなかった。今後とも免疫グロブリン製剤の抗 CMV 抗体価の評価は続ける必要があると考えられた。

某社の 10 年前の粉末 PEG 製剤の抗 CMV 抗体価は低値 (10 年前の測定時も低値) であったが、現在の製品は他の国内献血血漿プール製剤とほぼ同じ抗体価であった。10 年前と現在では購入ルート (納品

会社) が異なっており、製品の運送状況・保管方法が抗体価に影響する可能性も考えられた。(平成 24 年度)

## E. 結論

1) 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。(平成 23 年度)

2) 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。(平成 23 年度)

3) 免疫グロブリン製剤の抗体価と Avidity Index は、製法・剤形よりも原料血漿プールの影響が大きいと考えられた。(平成 24 年度)

4) 近年、日本人の CMV 感染率は低下していることが報告されているが、現在までに免疫グロブリン製剤の抗 CMV 抗体価の低下は認めていない。(平成 24 年度)

5) 製品の運送・保管状況によっては抗体価の低下が起る可能性が示唆された。(平成 24 年度)

## 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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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
- 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, 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
- 5) 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
- 6) 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—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) 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.
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 金子政時, 楠元和美, 峰松俊夫, 鮫島浩, 池ノ上克: IgM指数, IgG avidity index, および超音波断層法を組み合わせた症候性胎内サイトメガロウイルス感染症の出生前スクリーニング法、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
- 5) 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
- 6) 金子政時, 楠元和美, 峰松俊夫, 大橋



昌尚、鮫島浩、池ノ上克：母体血清学的検査と胎児超音波断層法による胎内サイトメガロウイルス感染症スクリーニング法の有効性の検討、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

7) 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

8) 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 北海道における新生児先天性サイトメガロウイルス感染マスキリング パイロット調査の結果と抗体陰性妊婦に対するサイトメガロウイルス初感染 予防介入の効果

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 森 泰宏 森産科婦人科病院 院長

### 【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継続されている。今回北海道では、新たに妊婦の CMV 抗体価測定的项目を追加し、抗体陰性妊婦に対して CMV 感染予防の啓発活動を行い、その先天感染予防効果を検証した。

**【方法】** 研究協力施設で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。出産時の CMV-IgG 測定と新生児スクリーニングの結果と合わせ、その効果を検証した。

**【結果】** 現在まで、新生児スクリーニング数は 7660 名となった。介入前の新生児スクリーニング数は 6872 名で陽性者は 18 名、感染率は 0.26%であった。そのうち明らかな症候性児は出生時から難聴があった 1 名と遅発性難聴児 1 名、合計 2 名であった。また CMV 陰性者に対する啓発介入を受けた妊婦の出産が本格化した、2012 年 3 月以降の新生児スクリーニング数は 776 名となったが、感染児は 0（感染率 0%）であった。しかし、まだ介入後のスクリーニング数が不足しているため、統計学的に介入効果を証明することは出来ていない。また妊婦の CMV 抗体価は 1192 名で測定し、陰性および弱陽性の妊婦は 402 名（33.7%）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、我々の調査ではさらに抗体陽性率が低下してきている可能性が示唆された。CMV 抗体陰性、あるいは弱陽性の妊婦に対しての感染予防介入を行い、その後の感染率は今のところゼロである。しかし出産数がまだ少ないため、統計学的に介入の有用性を証明するには至っていない。さらに検証を続ける必要がある。

### A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は最も多い先天感染のひとつであり、先天性 CMV 感染症によって起こる神経症状には難聴、精神遅滞、自閉

症、学習障害、脳性麻痺、てんかんなどが含まれる。このような神経学的ダメージは動物モデルで不可逆的な事が証明されており、先天性 CMV 感染症は子どもの健康に対して重大な影響を与

える疾患ということが出来る。

このように小児保健上、重大な疾患でありながら、先天性 CMV 感染症には確立された予防法、治療法がなく、その対策は皆無の状態といわざるを得ない。そこで先天性 CMV 感染の臨床像全体を明らかにし、有効な対策を講じるための第一歩として、藤枝・古谷野班で新生児を対象としたマススクリーニングパイロット調査を 2008 年より開始した。この研究班の調査では、その頻度は全出生うちの 0.31%、頭部画像所見のみ異常な新生児も含めると、そのうちの 30%程度の感染児に何らかの症候を認めた。またその他に、感染児が非感染児に比較し、年長同胞のいる確率が有意に高い事が判明した。また兄弟姉妹から CMV を同定できた 28 組の内、24 組で先天感染児のウイルス株と同じ事が明らかとなり、未感染妊婦が第二子以降の妊娠時に、上の子どもから初感染する経路が考えられた。

そこで今回我々は、研究協力病院で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った。この介入で先天性 CMV 感染児の発生頻度が減少するかを検証した。

## 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、添付の文書（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. 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 1192 名を調べた。そのうち抗体陰性者あるいは弱陽性者は 402 名となり、感染ハイリスクの妊婦は全体の 33.7%あった。これらハイリスクの妊婦全員に CMV 初感染防御のための啓発活動を行い、先天感染予防の介入を行っている。現在まで出産に至った抗体陰性妊婦のうち seroconversion していた妊婦は 1 名で、出生した新生児は、CMV スクリーニングで陰性であり、幸い先天感染は起こしていなかった。

### 2. 新生児スクリーニング

前研究班から数えて、北海道での新生児スクリーニング数は 7760 名となった。抗体陰性妊婦への啓発介入前のスクリーニング数は 6872 名で、陽性児（先天感染児）は 18 名、陽性率は 0.26%

であった。これは研究班全体の 0.31% に比べれば、やや低い数字である。そのうち明らかな症候性児は出生時から難聴があった1名と遅発性難聴児1名、合計2名であった。

CMV 抗体陰性者に対する啓発介入を受けた妊婦の出産が本格化した、2012年3月以降の新生児スクリーニング数は776名となり、その中での感染児は出生しなかった。現在のところ感染率は0%ということになる。しかし、まだ介入後の出産数が少ないため、フィッシャーの正確確立検定で、統計学的な有意差は出ていない ( $p=0.145$ ) (表1)。

#### D. 考察

今回我々が調査した妊婦の CMV 抗体保有率は 66.3%であり、今までの日本における抗体保有率の約 70%から、さらに低下している可能性が考えられる。妊娠中に妊婦が CMV に初感染した場合に、子宮内感染が成立する確率が高く、かつ症候性児になりやすい事が知られており、抗体陰性妊婦が増加していると推定される現況は、症候性先天性 CMV 感染児の出生が増加する可能性を考えなければならない。従って 30%を超える CMV 未感染妊婦の CMV 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。

そこで今回我々は、CMV 感染ハイリスクである CMV 未感染妊婦に対して、資料1の様な簡単な啓発プリントを用いた感染予防の介入を行った。

その結果、啓発介入プログラムに組み込まれた妊婦の出産が本格化した2012年3月からの出産で、先天性 CMV 感染児は生まれなかった。新生児のス

クリーニング数は776名を数えているが、介入以前の先天性 CMV 感染児の出生数との比較では、まだ統計学的な有意差を持って今回の研究で行っている介入が、先天性 CMV 感染を減少させるという結論には至っていない。さらに介入後の新生児スクリーニング数が増えれば、やがて統計学的な有意差が出ることになるかと期待される。

今後、本研究のような未感染妊婦に対する介入で、先天性 CMV 感染の発生数を減少させることが証明できれば、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。

#### E. 結論

1. 現在、妊婦の CMV 抗体保有率は 66.3%で、70%を下回っている。
2. CMV 初感染のハイリスク群である 33.7%の妊婦に対して、感染予防の啓発を行い、現在まで先天性 CMV 感染児は出生していない。
3. 介入後の新生児スクリーニング数がまだ十分ではないため、統計学的に啓発介入が先天性 CMV 感染減少に寄与しているかはまだ証明できない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Moriuchi H, Azuma H. Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding. Arch Dis Child-Fetal. 98: F182, 2013