

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)

先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究

(H23-次世代-一般-001)

平成23年度 第1回班会議

日 時：平成23年4月29日、11時00分～16時00分

場 所：国立感染症研究所 共用第1会議室

出席

研究代表者 山田秀人

研究分担者 岡 明、中村浩幸、古谷野伸、井上直樹、峰松俊夫

研究協力者 吉川哲史、浅野仁覚、藤原成悦、廖 華南、谷村憲司、

園山綾子、伊藤裕司、塚本桂子、山田壮一、金井享輔

谷口留美、福地早希、橋本 楓

オブザーバー 川名 尚

欠席

研究協力者 森内浩幸、五石圭司、森岡一朗

11:00～

1. 開会の挨拶 研究代表者 山田 秀人 (神戸大学産科婦人科)
2. 研究分担者, 研究協力者の自己紹介

11:20～ 研究に関する発表 I

司会 古谷野 伸

1. 前研究班の研究成果ならびに今後の感染児コホート追跡調査法 (長崎の感染児コホートを含む)

古谷野 伸 (旭川医科大学小児科)

2. 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニング検査の実施状況と陽性例の解析 : 愛知県コホートの状況

吉川哲史 (藤田保健衛生大学小児科)

3. 先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニング検査の実施と遺伝子型解析

井上直樹 (国立感染症研究所ウイルス1部)

4. 妊婦血清学的スクリーニング

峰松俊夫 (愛泉会日南病院疾病制御研究所)

12:40～ 研究に関する発表 II

司会 井上直樹

5. 福島県における先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症スクリーニングについて

浅野仁覚 (福島医科大学母子医療センター)

6. 神戸の妊婦・新生児スクリーニングのこれまでの成果

山田秀人 (神戸大学産科婦人科)

7. 母子感染の意識調査アンケートと教育啓発方法

園山綾子 (神戸大学産科婦人科)

8. 症候性の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

谷村憲司 (神戸大学産科婦人科)

9. 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

森岡 一朗（神戸大学小児科）→谷村 憲司（同産科婦人科）が代理発表

14:00～ 研究に関する発表 III

司会 山田秀人

10. 先天性感染児の神経学的発達の解析

岡 明（杏林大学小児科）

11. 先天性 CMV 感染児における CMV 特異的細胞性免疫応答の解析

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）

14:30～ 研究計画などについての討議

司会 山田秀人

今後への要約

- 1 集積された感染児コホートの追跡と臨床情報集積は、古谷野および井上が中心となっていく。
- 2 現在までの児治療成績について、班として一旦まとめてpublishする。今回の研究班では、資金が少ないので今後の新生児治療は各施設にゆだねる。
- 3 岡が中心となって、児の神経学的発達フォローの方法やシステムについて決める。3歳時の発達については、可能な限り班員が判定を行う。得られた胎児や新生児のMRI画像や評価情報を岡先生に送り集積し、まとめる。その集積プロトコルをメンバーに周知して前方視的に実施する。
- 4 中村および藤原が中心となって、免疫学的解析の手順（何ヶ月、何歳時に何の解析を行うか）を決めて、感染児コホートで実施していく。それとは別に、今後の感染児に対する項目を作るかどうか。そのプロトコルをメンバーに周知して前方視的に実施する。
- 5 峰松が中心となって精度管理を行いながら、IgG avidity検査の受託システムを立ち上げていく。
- 6 現在の神戸大式妊婦スクリーニングは継続し、新たに初診時（妊娠5-7週）のCMV IgG検査を追加し、啓発する時期を早める。胎児感染ハイリスク例に対しては、出生前MRI検査を同意を得て実施する。

- 7 対象を絞って新生児尿スクリーニングを行う。経産婦かつIgG(-)の症例を対象とする。
- 8 啓発の前後で妊婦の知識が向上するのかを調べなければならない。教育に関して、妊婦スクリーニングをせずにランダムに啓発する群、対、IgG(-)に啓発する群で比較すべきか。啓発教育効果を調べる目的で、産褥期にCMVの知識を問う再アンケートを行う。
- 9 フォローアップの検体について、尿は行わない。血液PCR検体は血漿ないし血清で行う。新生児尿スクリーニング継続に必要な支援を別途行う。

次回の日程

✓ 平成23年12月2日（金）13:00～ 国立感染症研究所 共用第1会議室

ご挨拶 オブザーバー 川名 尚（帝京大学溝口病院）

閉会の挨拶 前研究代表者 古谷野 伸（旭川医科大学小児科）

発表者の方へ

- ・ 1 演題につき、発表時間、討論時間を含め15分程度です。
- ・ 当日の発表形式はすべてコンピューターによるpresentationのみとさせていただきます。
- ・ Windowsの方はPowerPoint 2003でスライドを作成し、当日USBハードでご持参ください。
- ・ Macをご使用の方は、ご自分のコンピューターをご使用ください。
- ・ アダプターが必要な場合には必ずご自分でご用意下さい。

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)

先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究 (H23-次世代-一般-001)

事務局連絡先

〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1

Phone 078-382-6000 Fax 078-382-5756

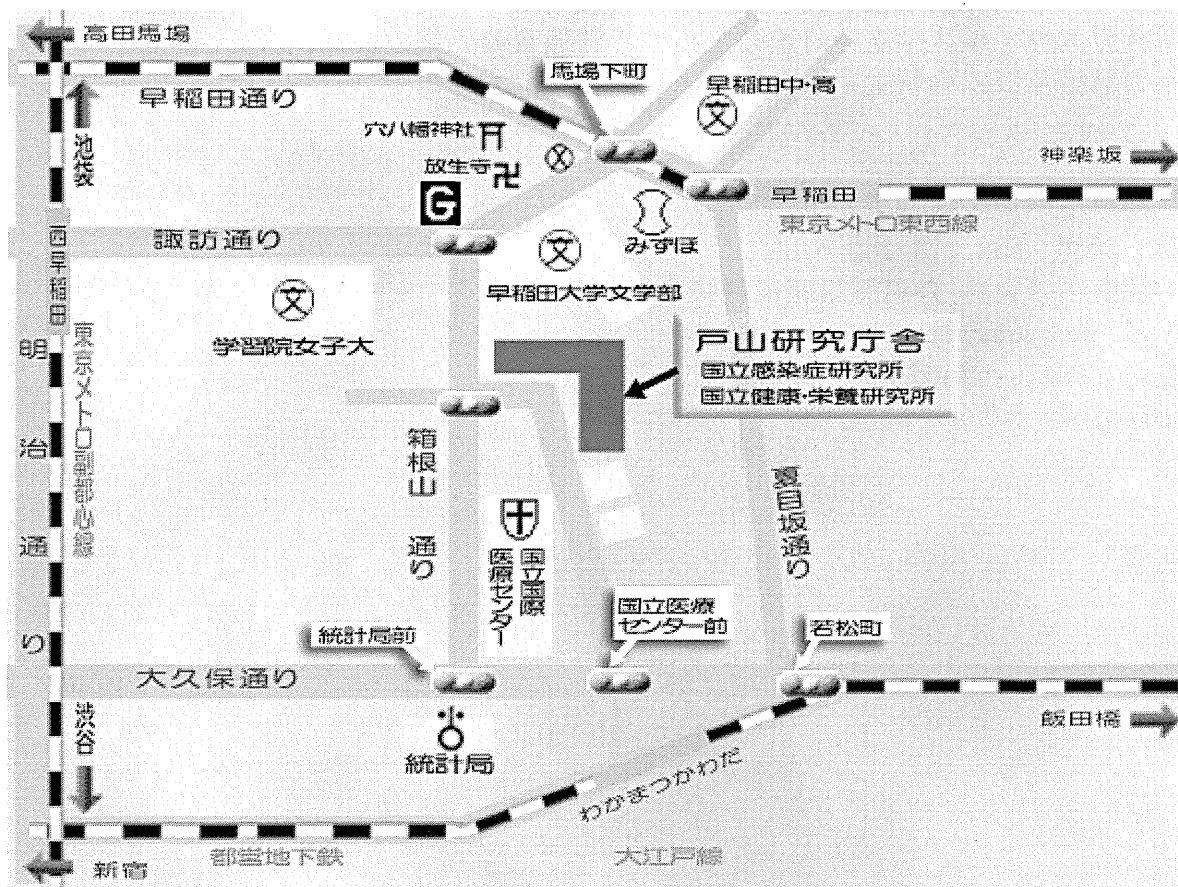
神戸大学大学院医学研究科 外科系講座産科婦人科学分野

秘書 佐伯千鶴 kobeobgy@med.kobe-u.ac.jp

助教 谷村憲司 taniken@med.kobe-u.ac.jp

山田秀人 yhideto@med.kobe-u.ac.jp

感染研への順路



最寄りの駅

地下鉄メトロ東西線早稲田駅から（徒歩8分）

都営地下鉄大江戸線若松河田駅から（徒歩8分）

地下鉄メトロ副都心線西早稲田駅から（徒歩20分）

1. 前研究班の研究成果ならびに今後の感染児コホート追跡調査法（長崎の感染児コホートを 含む）

○古谷野伸、長森恒久
旭川医科大学小児科

前研究班の成果

1. 感染頻度とその臨床像

- 1) 先天性 CMV 感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査を目的に、23,757 人の新生児をスクリーニングした。先天感染児を 73 名同定し、その頻度は約 300 人にひとり (0.31%) であった。
- 2) 典型的な症候性児と頭部画像異常が認められた児を合計すると、1000 人にひとりが先天性 CMV 感染により影響を受けており、ダウン症と同頻度の深刻な問題であることが示された。
- 3) 典型的な症候性児の臨床像は難聴、発達障害、脳形成異常、網脈絡膜炎、肝障害、血小板減少、紫斑などであり、従来報告と大きな差はなかった。明らかな遅発障害は遅発性難聴患児が 1 名確認された。
- 4) 同定された感染児の解析から、IgM 検査は先天性 CMV 感染児の同定には不十分であった。またガスリー濾紙血を用いた検査は濾紙尿より感度が低かった。

2. 感染ルートと後遺症発生のリスク因子

- 1) 先天感染のルートとして年長同胞から妊婦への感染がウイルス学的に証明され、年長同胞の存在が感染リスクであることが明らかとなった。
- 2) 症候性児のウイルス量は無症候性児のそれに比べ有意に多かった。血液中のウイルス量は遅発障害の発症に関連している可能性が示唆された。
- 3) 臨床的に無症候であっても頭部画像所見上に異常が発見される感染児の存在が明らかとなった。

3. 症候性児への治療と社会への啓発活動

- 1) スクリーニングもしくは臨床症状から同定された症候性児について、必要に応じて本研究班が作成したプロトコールでの治療を行い、その効果を確認した。
- 2) CMV 未感染妊婦に対する啓発活動の必要性が明らかとなり、パンフレットの作成や産科診療ガイドラインへの記載を働きかけた。

旭川での感染児の経過観察

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が、今のところ DQ70 を下回るような発達障害児は出ていない。しかし感染児では姿勢・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が示唆された。また血漿中の CMV DNA の経過で、6 ヶ月以降に検出された 2 名が、多動傾向と遅発性難聴が疑われており、遅発障害のリスク因子として注目すべきである。

合わせて長崎での感染児コホートにつき報告する。

2. 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニング検査の実施状況と陽性例の解析： 愛知県コホートの状況

○吉川哲史¹、河村吉紀¹、大橋正博¹、加藤伴親²

¹藤田保健衛生大学小児科、²豊川市民病院

【対象と方法】藤田保健衛生大学病院およびその関連施設において2008年9月以降に出生した新生児。特殊濾紙にて新生児尿を採取し、感染研にて濾紙片を直接用いたリアルタイムPCR法を実施。結果を各施設へフィードバックし、陽性児には血液検査・頭部CT・ABRなどを実施するとともに、尿・血液・臍帯などのCMV DNA量を本学にてリアルタイムPCR法で測定した。CMV株の比較は、多型のある遺伝子部位の塩基配列決定により感染研にて実施された。また当施設独自の研究として、初回採血時の血清を用い各種サイトカイン (IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-12、IFN- γ 、TNF- α)・ケモカイン (IL-8、IP-10、MCP-1、MIG、RANTES) 値も測定した。

【結果】合計1287例中陽性例は6例(陽性率0.47%)であった。出生時、軽度の血小板減少・紫斑を認めた例が1例存在したが、残り5例は無症候性であった。全例、1ヶ月検診時の血液検査に異常はなく、頭部画像所見・ABRも正常。また6例中4例に同胞があり、尿中CMV DNA陽性の3例すべてが患児CMV株と同一株の感染であった。現在最も長期間フォローしている児は生後19か月、染色体異常を合併した児を除けば全例発達・各種検査に異常は認めていない。また、各種サイトカイン・ケモカイン値測定の結果、染色体異常児でIL-8、MCP-1値が他の5例に比べ高い傾向となったが(IL-8:染色体異常児132.35pg/ml・その他5例の平均19.79pg/ml、MCP-1:染色体異常児24.71pg/ml・その他の5例の平均11.83pg/ml)、その他のバイオマーカーに大きな違いは認めなかった。

【考察】本集団での発生頻度は、過去の報告と同等であった。多くは無症候性の先天性CMV感染であり、今後の発達・聴力に注意しフォローするとともにCMV感染動態についても解析を進める予定である。また、同胞例を認める例が多く、分子疫学的解析結果を合わせて考えると同胞から母への感染ルートが示唆され、感染防止策を考える上で重要な所見と思われた。

3. 先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニング検査の実施と遺伝子型解析

○井上直樹

国立感染症研究所ウイルス1部室長

過去3年間の研究班においてCMVスクリーニングのパイロット調査の検査を一元的に担当した。検査には、我々が開発した迅速簡便な尿濾紙片を直接鋳型とするリアルタイムPCR法を用いた。それ以前の約2千人と合わせ4月22日時点までで24,226人を検査した。最終的に先天性感染77例を同定した。昨年9月以降、検体採取施設が限られているため、若干のバイアスが出てきているとは思われるが、それまでに2万人以上が検査されたこともあり、我国の先天性CMV感染頻度は、約300人にひとり(0.32%)と推定していいと思われる。感染児のガスリー濾紙(乾燥血)検体と尿濾紙検体を用いた場合の感度の比較を行い、ガスリー濾紙法では25%程度が偽陰性となる可能性があることを示した。尿濾紙法によるCMV検査に要した実費は一人当たり750円程度であった。実費に諸般の経費を足してコマーシャルベースで全新生児スクリーニングを実施することは技術的に可能であることが明らかになった。限られた本研究事業補助金で年間2万人以上をスクリーニングしたこと、感染児のフォロー・抗ウイルス薬効果の評価・耐性株の出現の検討などを目的として他の研究分担・協力者から送付された合計1,030検体についてCMV定量などの検査を3年間で行ったことは、検査を担当した当研究室にとって財政的にもマンパワー的にも相当の負担となり、今回の班においては、こうした事態が繰り返されないように、研究項目の絞り込みが図られる必要がある。

これまでの調査において明らかになったことは以下の通りである。1)感染頻度に地域差はない。2)NICUなどを有する施設では、市中産科医院と比べ2倍程度高い頻度で先天性感染が見られ、リスクがある妊婦がこうした施設に照会されている結果と思われた。3)母親の年齢や新生児の性別・在胎週数は、感染児群と非感染児群で差は見られなかった。4)感染児群で低出生体重児の割合が有意に多かった。5)同胞が存在する児が有意に多かった。疫学的に同胞の存在が多いこの事実と一致して、感染児とその同胞のCMV株がほとんどの場合一致することを見出した。従って、年長児が妊婦に対する感染源である可能性が高いと考察され、妊婦に対する教育・啓発とワクチン開発の必要性が強く認識された。

感染に関する疫学的全体像が明らかになっているので、これからの3年間では、血清学的検査結果に基づき検査対象を絞り込み、1)コホートの拡大を目的として、CMV陰性で同胞がいるような妊婦からの新生児を中心に検査する、もしくは2)CMV陰性に対する教育効果を群比較ができるような研究計画の策定が必要と思われる。

4. 妊婦血清学的スクリーニング

○峰松俊夫

愛泉会日南病院 疾病制御研究所

感染の有無の確認や生体防御能の検査には、免疫グロブリン量の測定や抗体価の評価が頻用されている。抗体の検出法には各種方法があるが、補体結合反応（CF）や受け身粒子凝集反応（PPA）と比較して、enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）は高感度と認識される傾向がある。

CF やPPAは IgG抗体と IgM抗体の両者を検出しており、特にIgM抗体量を反映しやすい。しかし、現行のELISA は IgG抗体 あるいは IgM抗体のいずれか一方のみを検出する方法であり、手技的に洗浄操作を必要とする。そのため、IgM抗体が比較的多く存在する感染初期において、抗原との結合力が弱いIgG 抗体の検出にELISAは最適とはいえない。他の検査法で抗体陽性であっても、本来高感度とされるELISAでIgG抗体価が低値あるいは陰性（カットオフ値未満）となることが感染初期で認められることがある。かといえば、吸光度のカットオフ値の設定次第では偽陽性となることもある。

抗体検査においては、検出系反応の強さのみで感度を評価するのではなく、反応系そのものの特徴を理解した上で測定された抗体を評価すべきであろう。

ところで、あえてELISAでの測定が最適ではない結合力が弱いIgG 抗体を数値化する方法として Avidity Index があり、後方視的検討として、妊娠初期IgM抗体陽性例67例に対して実施した IgG avidity Index 測定において次のような結果を得ている。

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。

これらの結果を踏まえて妊婦の抗体検査法について提案をしたい。

5. 福島県における先天性サイトメガ（CMV）感染症スクリーニングについて

○浅野仁覚

福島県立医科大学 産婦人科（総合周産期母子医療センター）

【目的】本研究では新生児の排出尿から CMV 遺伝子を検出し、併せて陽性児の追跡フォローを行い先天性 CMV 感染症の臨床像を解明する。

【方法】2008 年 9 月から 2010 年 12 月まで県内 4 ヶ所の基幹病院において特殊濾紙に児の尿を採取後、リアルタイム PCR 法で検査を行った。陽性児は、確認のため生後 3 週間以内に児の採血・採尿を行い、母体 CMV 抗体検査や同胞の尿中 CMV 検査を行った。

【成績】検体総数 2887 例中、陽性は 9 例(0.31%)で、うち 1 例は症候性児（小頭症）で、生後 4 か月で難聴に対しバリキサ®を投与し軽快したが、神経学的所見は進行した。無症候性児の 2 例は I 型糖尿病と SEL 合併の母からの出生であった。無症候性児は現在症状を認めていない。

【結論】症候性先天性 CMV 感染児は、全体の 0.03%であったが、無症候性は、より多く存在していた。また、母体合併症がある場合も CMV 感染ハイリスクの可能性が示唆された。以上より、出生後の CMV スクリーニングは、不顕性感染児の検出、その後の経過観察や水平感染予防への可能性を含めて有用であると思われた。

6. 神戸の妊婦・新生児スクリーニングのこれまでの成果

○山田秀人¹、園山綾子¹、谷村憲司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

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愛泉会日南病院

【目的】サイトメガロウイルス (CMV) 母子感染によって児は後障害を発症する。倫理委員会承認のもと妊婦・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た症例 (AI ≤ 35%、IgM 陽性ないし母体血中 CMV DNA 陽性) に対し、免疫グロブリン (Ig) 2.5~5.0g × 3 日間の静脈内投与を行った。

3) 新生児 CMV スクリーニング: 神戸大学と関連施設で新生児ろ紙尿を用いて 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) 513 妊婦 (CMV 関連の紹介例数を除く) の母体血 CMV IgG スクリーニングを実施し、386 人 (75%) が抗体陽性者であり、16 人 (全体の 3.1%) が IgG avidity ≤ 45% であった。9 人 (1.8%) 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 陽性であった。妊娠中に CMV IgG が陽転化した 1 人を含め 4 人 (0.78%) で初感染が示唆された。4 人のうち 2 人が先天感染 (母体初感染の胎児感染率 50%) で、症候性 1 人と無症候性 1 人であった。また、妊娠 15 週の AI 76.2% の妊婦から先天感染児 (無症候性) を 1 人認め、再活性化ないし再感染による胎児感染が疑われた。

2) AI 22.7% で血液 PCR 陽性の 1 人、AI 2.3% の 1 人および AI 12.6% の 1 人に免疫グロブリン母体静脈内投与を実施した。前 2 人が分娩に至り、AI 22.7% の症例は先天感染を認めなかった。AI 2.3% の症例は 23 週に前期破水、死産となり、臍帯血 CMV が陽性であった。

3) 2931 新生児のうち 13 人 (0.44%) が尿 CMV 陽性であった。10 人に児治療を行った。

【結論】先天性 CMV 感染発生率が 0.44% であることが明らかとなった。IgG avidity を用いた妊婦スクリーニングは、先天感染ハイリスク群を同定する上で有用であることが示された。

7. 母子感染の意識調査アンケートと教育啓発方法

○園山綾子¹、谷村憲司¹、平久進也¹、森實真由美¹、森岡一朗²、山田秀人¹

¹神戸大学産科婦人科、²神戸大学小児科

抗体陰性者における妊娠中のサイトメガロウイルス(CMV)初感染率は1~4%とされる。神戸大学では、妊娠16~18週時にCMV IgG, CMV IgG avidity index測定による妊婦CMVスクリーニングを、2010年2月~2011年4月の間で513妊婦に実施した。このうち、127人(25%)が抗体陰性者であった。抗体陰性者には、独自に作成した感染予防啓発パンフレット(資料参照)を手渡して説明を行っている。この期間において、妊娠中にCMV IgGが陽転化したのは1人(抗体陰性者の0.8%)であった。この症例は妊娠10週から37週の間にも初感染したものと推定され、無症候性感染が確認された。先天感染のルートとして年長同胞から妊婦への感染が指摘されており、当該例も年長同胞を有する例であった。

そこで、妊婦初感染による胎内感染を減少させるための、また将来的には日本全国の産婦人科病院で施行可能な母子感染予防法を策定することを前提とした、アンケート調査を計画した(資料参照)。妊婦の感染症に対する知識や予防に対する意識の程度を把握することが必要と考えた。具体的には、TORCH感染症、特にトキソプラズマ、風疹ウイルス、CMV、パルボウイルスB19の感染経路や感染時期、胎児感染率および予防方法の知識について調べる。年齢や経妊回数、職業等を記入させ、年齢や経妊回数等で知識に違いがあるか等について比較検討していく予定である。

8. 症候性の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

○谷村憲司¹、園山綾子¹、平久進也¹、森實真由美¹、森岡一朗²、山田秀人¹
¹神戸大学 産科婦人科、²神戸大学 小児科

【目的】症候性の先天性サイトメガロウイルス感染（CCMVI）は高率に後障害を残す。本症に対し、胎児治療を行った症例を報告する。

【方法】倫理委員会承認のもと、羊水中 CMV 陽性かつ胎児超音波等で症候性と診断された症例を適応とし、胎児治療[免疫グロブリンの母体静脈内投与（IVIg）ないし胎児腹腔内投与（IFAC）]を4例で行った。新生児治療として、免疫グロブリン投与(Ig)と valganciclovir (VGCV) 6週間投与を3例で行った。

【結果】

（症例1）妊娠34週に脳室拡大で紹介され、症候性 CCMVI と診断された。34週に IVIg を行った。38週に2956gの女児を経膈分娩後、新生児治療(Ig + VGCV)を施行した。上衣下嚢胞、脳室拡大、片側難聴を認めたが、現在1歳4カ月で片側難聴のみである。

（症例2）19週に IUGR, 胎児腹水を認め、症候性 CCMVI と診断。22週から IVIg 3クール、20週から腹水除去と IFAC 6回を行った。23週に腹水中の CMV DNA は消失し、胎児発育は維持されたが、31週に PROM のために帝切。1824g、女児を出生。腹水、血小板減少、脳内石灰化、脳室拡大を認め、肺低形成、PPHN 等のために生後14時間後に死亡した。

（症例3）27週に IUGR で紹介され、28週に本症と診断。31週より、IVIg, IFAC 各2回を行った。32週に発育停止で帝切し、1396gの女児を出生。新生児治療(Ig+VGCV)を行い、生後9カ月の時点で発達正常、難聴も認めない。

（症例4）26週に IUGR で紹介。27週に本症と診断。29週から IVIg 1回、30週から IFAC を2回行った。発育停止のために31週に帝切で1378gの男児を出生した。肝脾腫、汎血球減少、脳室拡大、脳内石灰化、片側 ABR 異常を認めた。新生児治療(Ig+VGCV)を行い、現在、生後6カ月時点で発達は正常で ABR 異常も改善傾向である。

【結論】症候性 CCMVI の後障害リスクは高いが、胎児治療により予後が改善される可能性がある。

9. 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

森岡一朗¹、松尾希世美¹、園山綾子²、○谷村憲司²、山田秀人²

¹神戸大学小児科学、²神戸大学産科婦人科

【背景】経口薬であるバルガンシクロビル (VGCV) は外来での長期投与が可能で、症候性先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の新たな治療薬として注目されている。しかし、症候性先天性 CMV 感染症に対する VGCV 治療の臨床効果については明らかでない。

【目的】VGCV 治療指針を作成し、前方視的にウイルス学的効果、臨床効果を明らかにする。

【対象・方法】2009-10年に神戸大学病院周産母子センターに入院し症候性先天性 CMV 感染症と診断された6例に VGCV を 8-16mg/kg、1日2回、6週間、経口投与した。治療終了時の血中・尿中 CMV-DNA の陰性化、臨床症状と聴性脳幹反応 (ABR) 所見の改善の有無を前方視的に検討した。

【結果】VGCV 治療は日齢 11 (4-39) に開始した。血中 CMV-DNA は 4 例 (67%)、尿中 CMV-DNA は 5 例 (83%) で陰性化した。6 例にみられた症状は肝機能障害 2 例、血小板減少 2 例、網膜脈絡膜炎 1 例、網膜血管奇形 1 例で、全て軽快した (100%)。ABR 異常は 5 例にみられ、そのうち 3 例 (60%) で治療終了後に改善した。治療終了時に血中・尿中 CMV-DNA が共に残存していた 1 例はその後再燃し肝炎を発症した。

【結論】VGCV 治療により血中・尿中 CMV-DNA の陰性化、症状の改善、ABR 異常の改善を期待できる。しかし、治療終了時にも血中・尿中 CMV-DNA が残存する場合、再燃により症状が増悪することがある。

10. 先天性感染児の神経学的発達の解析

○岡 明¹、伊藤裕司²、塚本圭子²、五石圭司³

¹杏林大学医学部小児科、² 国立成育医療研究センター新生児科、³ 東京大学医学部小児科

【目的】 これまでの検討で、重症の脳性麻痺、精神遅滞などの障害を起こす先天性 CMV 感染児では、皮質形成異常などの頭部画像検査での異常により診断が可能であることが明らかになっている。一方で、広汎性発達障害や ADHD や学習障害などの発達障害については、脳性麻痺などの重症の児よりも高頻度に発生することが予測されるが、実態は明らかでない。また、先天性 CMV 感染児では新生児期の頭部 MRI 上の大脳白質の所見を高頻度で認めるが、これは経過の中で改善傾向を示し、病的意義は不明であり、発達障害などとの関連している可能性がある。

本研究班では、昨年度までの古谷野班で把握された先天性 CMV 児について、神経学的な予後調査し、脳性麻痺などの重症例の頻度、発達障害などの病像と頻度について明らかにすることを目的とする。

【方法】

今回は発達障害も視野に入れて調査を行うため 3 歳時をポイントとして主に調査を行う。

1) 研究者医療機関 (分担研究者施設や研究協力者施設など)

3 歳時点でのチェック項目

診察 神経学的診察

発達指数評価 (簡易の場合には遠城寺式発達検査、可能であれば田中ビネー検査)

行動特徴 (行動評価チェックリスト使用)

画像評価 新生児期 超音波、MRI (CT は参考所見)

新生児期に異常所見が (+) ⇒ 1 歳時に再度評価

聴力評価

2) その他の関連施設で協力可能施設

早産児フォローアップ用の診察シートの記入依頼

発達指数 (簡易式)

聴力検査

3) 医療機関受診困難例

協力を依頼し可能であれば電話にて発達指数を問診にて評価

調査方法についてさらに検討の上、班内でのネットワーク作りを行う。

11. 先天性 CMV 感染児における CMV 特異的細胞性免疫応答の解析

○中村浩幸、廖 華南、逸見千寿香、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

Cytomegalovirus (CMV) 感染宿主における CMV 特異的細胞性免疫応答は、CMV 感染制御に重要な役割を果たしていると考えられ、先天性 CMV 感染児においても病態形成や予後と密接に関連すると推定される。

これまでの解析により、先天性 CMV 感染児の末梢血において、CMV 抗原 (pp65) 特異的な CD8 陽性 T 細胞が検出可能であること、CMV ペプチド抗原 (pp65 または IE-1) 刺激に対して細胞増殖能および IFN- γ 産生能を示す T 細胞が検出可能であることが示された。このことから、先天性 CMV 感染児において、CMV 抗原に対して機能性を保持する CMV 特異的 T 細胞が存在することが示唆された。

一方、先天性 CMV 感染児の CMV 特異的免疫応答は、健常成人の免疫応答と比較して低いレベルにあること、さらに後天性 CMV 感染児の CMV 特異的免疫応答についても、先天感染児と同様に健常成人の免疫応答と比較して低いレベルにあることを示唆するデータが得られた。このことから、先天感染児の CMV 特異的免疫応答が健常成人に比較して低レベルにあるという特徴は、先天感染児に特有なものではなく、先天感染児および後天感染児に共通する特徴である可能性が示唆された。

また、2 歳の先天感染児 (難聴あり) および 2 歳 5 ヶ月の後天感染児は、他の感染児に比べて CMV 特異的免疫応答がやや高い傾向を示した。このことは、CMV 特異的免疫応答の形成には感染児の発育が関連することを示唆すると考えられた。

本研究では、先天性 CMV 感染児における CMV 特異的細胞性免疫応答の特徴をさらに明らかにするために、先天感染児および後天感染児における CMV 特異的免疫応答の追跡調査を行うことで、先天感染児の発育に伴う免疫応答の経時変化の観察、先天感染児における病態形成・予後と CMV 特異的細胞性免疫応答との関連性についての解析、を進める予定である。

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)

先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究

(H23-次世代-一般-001)

平成23年度 第2回班会議

日 時：平成23年12月2日、12時30分～16時55分

場 所：国立感染症研究所 感染研第1会議室（感染研戸山庁舎管理棟2階）

出席

研究代表者 山田秀人

研究分担者 岡 明、中村浩幸、井上直樹、峰松俊夫

研究協力者 森内浩幸、浅野仁覚、藤原成悦、廖 華南、森岡一郎、
谷村憲司、園山綾子、平久進也、伊藤裕司、塚本桂子、
山田壮一、谷口留美、福地早希、水野葉子

厚生労働省母子保健課 山本圭子

オブザーバー 川名 尚

欠席

研究分担者 古谷野 伸

研究協力者 吉川哲史、五石圭司

次 第

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 森岡一朗

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）

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）

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（神戸大学小児科）

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）

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）
→森岡一朗（神戸大学小児科）が代理発表

14:00～ 研究に関する発表 II

司会 古谷野 伸

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）

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）

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）

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)

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)

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)

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)

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、森内、岡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、森内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。