

2013/2021A

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

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤井 知行

平成 26(2014)年 3 月

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

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤井 知行

平成 26(2014)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究	-----	1
藤井知行		

II. 分担研究報告

1. サイトメガロウイルス母子感染対策のための 妊婦スクリーニングにおける CMV IgG Avidity Index の 有用性の検討究	-----	19
山田秀人		
2. 富山大学産科婦人科におけるサイトメガロウイルス IgM 陽性例 ならびにトキソプラズマ IgM 陽性例に対する Avidity 検査	-----	27
齋藤滋		
3. 母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究	-----	29
鮫島浩		
4. 母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究	-----	33
増崎英明		
5. 静岡県西部地区における過去15年間における サイトメガロウイルス抗体保有率の推移	-----	36
金山尚裕		
6. サイトメガロウイルス、トキソプラズマの母子感染 スクリーニングのための Avidity 検査導入を目指した 周産期施設における検査体制の確立とデータ保存に 関する研究	-----	38
川名 敬		
7. CMV 核酸検査法の開発	-----	42
井上直樹		

8.	サイトメガロウイルス血清型・DNA型判別法を用いた 先天感染例の評価	-----	48
	錫谷達夫		
9.	先天性CMV感染症診断サービスの構築	-----	54
	木村宏		
10.	妊婦の抗体測定と胎児超音波診断による先天性サイトメガロ ウイルス感染症の予後予測	-----	60
	峰松俊夫		
11.	症候性先天性サイトメガロウイルス感染児への抗ウイルス 療法の検討	-----	66
	森内浩幸		
12.	母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究：尿からの CMV DNA直接検出に関する基礎検討：real-time PCR法と LAMP法の比較	-----	71
	吉川哲史		
13.	母子感染患者のフォローアップとレジストリに関する研究	-----	74
	岡明		
14.	尿中サイトメガロウイルス検出のためのPCR検査標準化を 目指した研究	-----	80
	古谷野伸		
15.	母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究	-----	86
	小林廉毅		
16.	先天性サイトメガロウイルス感染の新生児における 出生時の症候性に関連する臨床検査データの検討	-----	90
	森岡一朗		
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	99
IV.	研究成果の刊行物・別刷	-----	101

総括研究報告

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究

研究代表者 藤井 知行 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 教授

【研究要旨】

サイトメガロウイルス(CMV)とトキソプラズマの母子感染についての包括的な医療体制の基盤となる医療技術の開発、特にCMVの感染児尿DNA診断法の確立と妊婦での血清学的なハイリスク診断であるAvidity検査法の有用性の検証と標準的診断薬としての開発、また、母子感染リスク評価法およびフォロー体制の確立を研究の目的とした。平成25年度は計画通りに進捗し、研究倫理申請および全体の研究班の役割分担等を完了し、後ろ向きおよび前向き研究の両方について開始することができた。新生児CMV診断開発およびハイリスク妊婦診断の血清学的Avidity検査法について、各研究施設での研究倫理承認をほぼ終えることができた。また、検査法開発に参加する共同研究企業の選定を行い、その結果、新生児CMV診断開発3社、血清学的Avidity検査法4社の計7社と東京大学の間で共同研究契約を結んだ。新生児CMV診断については、計画通り検査法のValidationの第一段階が終了し、今後生体試料での検定に進む予定となっている。新生児CMV診断の中央検査体制およびレジストリは開始準備が終了した。診断サービスはインターネット上で情報提供を行う準備が終了し、今後国内医療機関から依頼を受けハイリスク児の確定診断を行うことになっている。感染陽性患児については、研究班として地域を分担して班員が対応について相談を行う体制を作成した。また、レジストリを含むフォローアップについて研究班として統一した方針を確定した。妊婦での母子感染リスク評価法のためのハイリスク妊婦の血清学的Avidity検査法については、班員各施設での感染者の保存検体について調査を行った。その提供を受け、個人情報保護の上で、参加希望各社の検査法・検査キットの検定比較を行う準備を終了した。CMVのAvidity検査については、IgG陽転が確認された初感染の妊婦血清を用いた前向き研究を、トキソプラズマのAvidity検査についてはIgM陽性が確認された妊婦血清を用いた前向き研究を、それぞれ開始し、患者登録および検体の収集を現在行っている。感染疑い妊婦の血清学的Avidity検査による母子感染リスク診断については、研究班として準備を終え、開始している。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

研究分担者

山田 秀人・
神戸大学大学院医学系研究科・教授

齋藤 滋・
富山大学大学院医学薬学研究部・教授

鮫島 浩・
宮崎大学医学部・教授

増崎 英明・
長崎大学大学院医師薬学総合研究科・教授

金山 尚裕・
浜松医科大学・教授

川名 敬・
東京大学医学部附属病院・准教授

井上 直樹・
岐阜薬科大学・教授

錫谷 達夫・
福島県立医科大学・教授

木村 宏・
名古屋大学大学院医学系研究科・教授

峰松 俊夫・
愛泉会日南病院疾病制御研究所・所長

森内 浩幸・
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染症免疫学・教授

吉川 哲史・
藤田保健衛生大学医学部・教授

岡 明・
東京大学医学部附属病院・教授

古谷野 伸・
旭川医科大学・講師

小林 廉毅・
東京大学大学院医学系研究科・教授

森岡 一朗・
神戸大学附属病院周産母子センター・教授

研究協力者

川名 尚
帝京大学溝口病院・教授

小島 俊行
三井記念病院・部長

山口 暁
成和会山口病院・院長

A. 研究目的

妊婦のウイルスや原虫の感染は胎盤を通じて胎児への移行することがあり、児にTORCH症候群等の様な重篤な全身感染症を来す。母子感染症による後遺症としては中枢神経系、聴覚系、視覚系など多岐に渡るが、こうした後遺症は早期介入・治療により予後改善が可能であることが示されてきており、今後、予防、診断、治療の包括的な母子感染医療体制の構築が求められている。

母子感染については研究レベルで新たな診断や治療技術が開発されてきているが、我が国の臨床医療技術としては導入されておらず、医療現場での混乱を来している。特に頻度が高いサイトメガロウイルス(CMV)については、厚生労働科学研究として行われた新生児スクリーニング調査によって、我が国で現在 300 人に 1 人という高い率で発生していることが分かった (Koyano S, et al 2011)。しかし我が国では妊婦の血清学的なハイリスク診断技術である Avidity 検査は未承認であり、また、新生児の確定診断である尿 DNA 診断技術についても未承認となっている。また先天性 CMV 感染児の治療については、海外では難聴などの症候性の児に対する抗ウイルス治療の治験が積極的に行われており、我が国でも施設単位での投与が行われているが実態は不明である。一方、トキソプラズマ感染は、頻度はより低いものの、その実態は不明である。すでに海外では薬剤による治療が一般化している現状があるが、国内での販売がなく未解決の問題である。さらに、我が国では妊婦での血清学的なハイリスク診断技術である Avidity 検査は未承認である。こうした現状の問題点を解決するために、本研究では、CMV とトキソプラズマの母子感染についての包括的な医療体制の基

盤となる医療技術の開発を行う。妊婦での母子感染リスク評価法とフォロー体制を確立するために、妊婦での血清学的なハイリスク診断である Avidity 検査法の有用性を検証し標準的診断薬としての開発を行うとともに、感染児の診断法についても CMV の尿 DNA 診断の確立を目指す。また、実態把握の強化と基盤情報を集積しエビデンスに基づく将来の治療を可能とするために、感染児のレジストリ制度を構築し、治療等についても国内で協力し相談が可能な体制作りを行う。

B. 研究方法

(1) 新生児CMV診断開発と中央検査体制（井上・古谷野・木村・岡・小林）

①CMV感染症のDNA診断技術の体外診断用医薬品化に向けた開発

リアルタイムPCR法等による尿中CMVDNA検出による確定診断法について、参加希望メーカーを募りその上、検査のValidation作業を行った。また、新生児に対するCMVスクリーニング法が実用的技術として利用可能となるようにするため、尿採取紙の選定を行った。

②先天性CMV感染疑い症例のDNA診断

研究班として相談を受けCentral Laboratoryが検査を行い、診断可能な体制を作った。

(2) 妊婦診断開発と中央検査体制（錫谷・峰松・井上 / 山田・齋藤・鮫島・増崎、金山・川名敬・小林・川名尚・小島・山口）

①CMV の Avidity 検査開発

感染者の保存検体および妊娠経過中に IgG 陽転が確認された初感染の妊婦血清を用いて、共同研究企業各社の検査法・検査キットの検定比較・統計解析を行い、Avidity 検査の標準化と臨床的有用性等の評価を行うため、臨床検体収集手順を決定した。

②トキソプラズマの Avidity 検査開発

感染者の保存検体および妊娠経過中に IgM 陽性

が確認された初感染の妊婦血清を用いて、共同研究企業各社の検査法・検査キットの検定比較・統計解析を行い、Avidity 検査の標準化を行うため、臨床検体収集手順を決定した。

③感染疑い妊婦の中央検査体制

研究班として相談を受けた症例に対し、Central Laboratoryが検査を行い、診断するための国内体制を作成した。

(3) 感染児レジストリ・治療薬開発・コホート調査（岡・森内・森岡・古谷野・木村・小林）

①感染児レジストリ、および先天性 CMV 感染コホートの予後調査

研究班の立ち上げに際して、当研究班で診断を行った児についてのレジストリを行うための準備を行った。また、先天性CMVフォローアップ推奨時期内容を調整した

②治療薬開発

抗ウイルス剤バルガンシクロビルによる CMV 治療について、血中濃度推移、ウイルス学的・臨床的有効性、副作用の評価を行った。

(4) CMV とトキソプラズマの母子感染の国内相談体制（藤井・小島・山田・森内・吉川・他）

①相談指針の作成

感染の可能性がある妊婦に情報提供を行なう指針作成の手順を決定した。

②感染予防に向けた妊婦への予防啓発

母子感染予防についての一般向けパンフレットを班として作成する手順を決定した。

(5) CMV とトキソプラズマの母子感染の基礎的、臨床的研究（各研究者）

本班研究目的達成のための基礎研究、臨床的研究を、各研究者が行った。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、個人情報管理に万全を期して実施した。検査法の研究開発ならびに研究班とし

での検査施行、コホート群でフォローアップについては、文書による説明および同意書などについて、当該医療機関の倫理委員会での審査承認を受けて行った。また、研究の公開、個人情報の保護など臨床研究に関する倫理指針を遵守している。また患者の匿名化により患者に不利益が及ぶ可能性を排除した。患者の人権擁護、個人情報の保護、データベースの機密性等については特に注意を払いこれを保証している。また研究者の利益相反管理の申出を、研究者の所属医療機関での利益相反委員会あるいは倫理委員会に対して行った。

C. 研究結果

(1) 新生児CMV診断開発と中央検査体制

①CMV感染症のDNA診断技術の体外診断用医薬品化に向けた開発

i) 検査のvalidation (井上)

3社が参画することになり、研究代表（東大）と共同研究契約を締結した。薬事も交え、評価手順を数回の会議で決定。手順に基づき、性能試験を以下の通り進行させた。ただ、今後の研究進捗状況により、参画企業が変更となる可能性がある。

a) WHO標準品を元にウイルス標準品及びその精製DNA標品を作製し配布、この標準品を用いて、2社について、予定検査法に問題がないことを確認した。

b) 新生児尿に標準品をスパイクしたものを用意。申請用性能試験（主に感度評価）を実施した。核酸検査及びウイルス分離（約1ヶ月培養）で、新生児尿17検体の陰性を確認した。また核酸精製過程を入れない検査法（シノテスト、栄研化学）での上記尿検体の核酸増幅反応阻害の有無をテストし、1検体で強く阻害、1検体で弱く阻害、尿量を減せば問題なしと判明した。

c) CMV陰性新生児尿及び標準品をスパイクした新生児尿プールの配布準備を完了した。

d) 各社のキットを用いた性能試験を2社分につ

いては行っている。

ii) CMVスクリーニング検査法の開発 (井上)

尿を採取するための濾紙の再選定を行い、価格・安全性・簡便を改善しコマーシャル化に一步近づいた。尿を採取する約20種類の濾紙から、①界面活性剤等塗布なし、②洗浄過程排除、③感度維持、の3条件を満たす濾紙2種類を同定し、感染児1名の採尿テストで、かぶれ・感度などの問題はなかったが、着色の必要性が明確になった。選定濾紙の着色（食品添加物登録品）見本を試作依頼し、青・黄2色で良好な結果を得た。濾紙メーカーと価格・仕様を協議中である。

②先天性CMV感染疑い症例のDNA診断

インターネット上で情報提供を行う準備が終了し、今後国内医療機関から依頼を受けハイリスク児の確定診断を行う体制を整えた。感染陽性患児については、研究班として地域を分担して班員が対応について相談を行う体制を確立した。

(2) 妊婦診断開発と中央検査体制

4社が参画することになり、研究代表（東大）と共同研究契約を締結した。ただ、今後の研究進捗状況により、参画企業が変更となる可能性がある。

①CMVのAvidity検査開発

各研究施設で倫理申請を行い、申請が承認された施設において、順次研究を開始している。保存検体については、班員各施設での感染者の保存検体について調査を行い、また必要検体量を調査した。今後、その提供を受け、個人情報を保護した上で、参加希望各社の検査法・検査キットの検定比較を行う準備を終了した。avidity 低、中、高値の3群検体を各 例ずつ、500microL(少量しかない場合は150microL)使用することに決め、現在、作業中である。

また、IgG陽転が確認された初感染の妊婦血清を用いた前向き研究については、各研究施設で倫理申請承認後、順次、妊婦登録、検体収集を開始した。その結果、妊娠初期の検査において、妊婦

の約70～80%がCMV IgG抗体陽性であること、またIgM抗体陽性者が約5%であることが確認された。しかし、IgM陽性者のほぼすべてのavidity検査により、妊娠中の感染が否定的とされ、真の妊娠中の感染者の検出は従来のIgMを基準にする方法では困難であることが明らかとなった。現在、登録症例の妊娠経過を観察中であり、妊娠末期検査での陽転者の妊娠中の全採取血清を研究に使用する予定である。

②トキソプラズマの Avidity 検査開発

各研究施設で倫理申請を行い、申請が承認された施設において、順次研究を開始している。保存検体については、班員各施設での感染者の保存検体について調査を行い、また必要検体量を調査した。今後、その提供を受け、個人情報保護した上で、参加希望各社の検査法・検査キットの検定比較を行う準備を終了した。avidity 低、中、高値の3群検体を各例ずつ、500microL(少量しかない場合は 150microL) 使用することに決め、現在、作業中である。各研究施設で倫理申請を行い、順次、妊婦登録を開始した。また、保存検体については、必要検体量を調査した。IgM 陽性が確認された妊婦血清を用いた前向き研究については、各研究施設で倫理申請承認後、順次、妊婦登録、検体収集を開始した。その結果、妊娠初期の検査において、IgM 陽性者は約 0.3%と少なく、感染疑い例が少ないことがわかった。保存検体による検討が必須であることが判明した。

③感染疑い妊婦の中央検査体制

依頼を受けた感染疑い妊婦に対してAvidity検査による初感染リスク評価を行う体制を整え、サービスを開始した。各臨床施設において、結果の説明については十分な情報提供と相談等配慮を行っている。

(3) 感染児レジストリ・治療薬開発・コホート調査

①感染児レジストリ

研究班による診断体制と患者レジストリ体制を

作成し(図1)、感染児のフォローアップについて、先天性CMVフォローアップ推奨時期内容を調整した(図2)。

図1 先天性CMV・トキソ感染児レジストリ診断サービスと全国の患者情報の集約

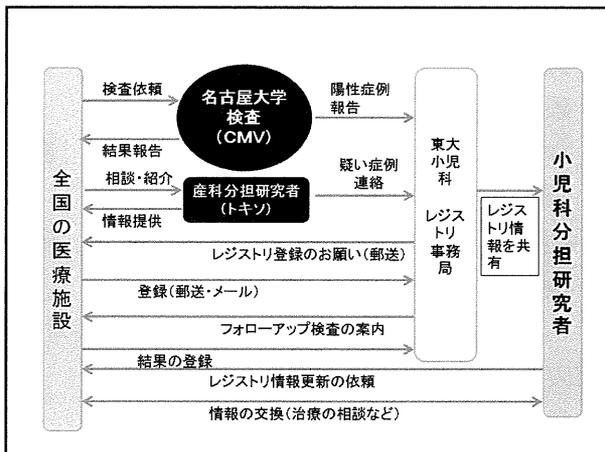


図2 母子感染フォローアップ推奨スケジュール

	初診+1 か月	3~4 か月	6か月	1歳	1歳6 か月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳
診察 発達評価										
血算、肝 機能			*	*	*					
ウイルス (尿、血液)										
ABR										
頭部MRI					*					
発達検査 など				KIDS	KIDS	KIDS	KIDS	KIDS	KIDS	WISC CBCL
その他 頭部超 音波 眼底検 査						新版K 式?				

*: 前回異常を指摘された場合に施行

また、先天性CMVについては表1の、先天性トキソプラズマについては表2の情報を収集することとした。

表1 先天性CMV レジストリ項目

- ・ 個人情報：氏名、性別、住所、電話番号、
- ・ フォローアップ施設：担当施設、病院ID
- ・ 紹介施設：紹介施設、紹介医師、紹介医師Email、施設住所、電話番号
- ・ 出生情報：生年月日、アプガースコア、出生週数、出生時体重・身長・頭囲

- ・ 妊娠経過等：母妊娠歴、同胞数、出産時年齢、子宮内発育不全（時期）、胎児エコー所見、妊娠中CMV感染（判定根拠）
 - ・ 新生児期：CMV血清 I g M、I g G、頭部画像異常、小頭症（SD）、肝障害（ALT 数値）、血小板減少
 - ・ a A B R（日付、結果）
 - ・ A B R（日付、年齢、結果、左右 d B）
 - ・ 眼底検査（検査日時、所見）
 - ・ ウイルス量（日付、血液、尿）、肝機能（血液 A L T、日付）
 - ・ 頭部画像（検査日付、年齢、画像種類、画像結果*、画像結果コメント）
- * 石灰化、脳室拡大、脳萎縮、形成異常、白質変化、上衣下偽性嚢胞、その他
- ・ 治療
 - ・ 発達検査（検査日付、暦年齢、検査種類、I Q - D Q、検査コメント）
 - ・ 情緒行動評価：C B C L（検査日付、年齢、コメント）

- 白質変化、上衣下偽性嚢胞、その他
- ・ 発達検査（検査日付、暦年齢、検査種類、I Q - D Q、検査コメント）
- ・ 情緒行動評価：C B C L（検査日付、年齢、コメント）

②治療薬開発（森内）

バルガンシクロビル療法は、ほとんどの症例でウイルス学的有効性を示した。臨床的予後判定には時期尚早だが、難聴の進行を抑制または改善する効果は期待できそうである。副作用として、好中球現象が比較的多く見られ、特に早期産児・低出生体重児では出やすい傾向が認められたが、適切なモニタリングと休薬によって対応可能と思われた。血中濃度には個体差が大きく、一部の症例では期待されるピーク値に達しなかったが、その原因は不明である。臨床的にガンシクロビル・バルガンシクロビルに低感受性または耐性と思われる症例が散見された。(図 3、4)

図 3

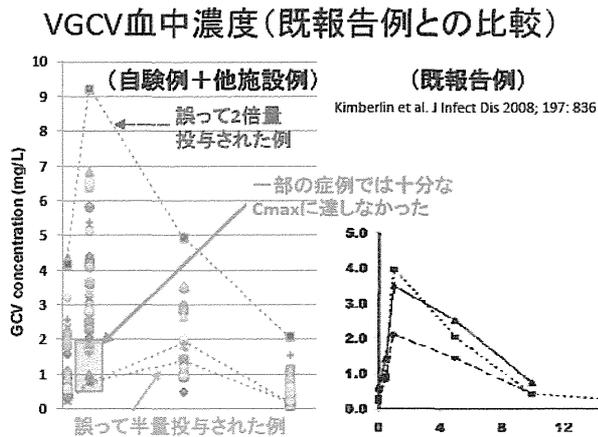
- 表 2 先天性トキソ レジストリ項目
- ・ 個人情報：氏名、性別、住所、電話番号、
 - ・ フォローアップ施設：担当施設、病院 I D
 - ・ 紹介施設：紹介施設、紹介医師、紹介医師 Email、施設住所、電話番号
 - ・ 出生情報：生年月日、アプガースコア、出生週数、出生時体重・身長・頭囲
 - ・ 妊娠経過等：母妊娠歴、同胞数、出産時年齢、子宮内発育不全（時期）、胎児エコー所見、妊娠中トキソ感染（判定根拠）、治療
 - ・ 新生児期：トキソ血清 I g M、I g G、頭部画像異常、小頭症（SD）、肝障害（ALT 数値）、血小板減少
 - ・ 眼底検査（検査日時、所見）
 - ・ 血液検査経過：トキソ I g M、I g G、A L T
 - ・ 治療
 - ・ 頭部画像（検査日付、年齢、画像種類、画像結果*、画像結果コメント）
- * 石灰化、脳室拡大、脳萎縮、形成異常、

症候性先天性CMV感染症に対するVGCV療法 - 自施設および他施設例(合計51例)のまとめ -

ウイルス学的効果	有効	36	ウイルス血症が消失
	やや有効	5	Viral loadが1-2 log以上減少するもウイルス血症は残存
	未確認	10	
副作用	なし	32	
	あり	12 ^a	好中球減少(4例 ^a で休薬を要した)
	未確認	7	
Cmax (mg/L)	<2	6 ^b	上記の有効例も2例
	2-5	34	上記のやや有効例も2例
	5<	8 ^c	上記のやや有効例も1例

*a. 二倍量投与の1例を除く。 *b. 半量投与の2例を除く。
*c. 二倍量投与の1例を除く。

図 4



(4) CMV とトキソプラズマの母子感染の国内相談体制：

①相談指針の作成

指針作成を、山田、小島を中心に作成することとした。

②感染予防に向けた妊婦への予防啓発

母子感染予防についての一般向けパンフレットを、山田、小島を中心に作成することとした。

(5) CMV とトキソプラズマの母子感染の基礎的、臨床的研究：

①サイトメガロウイルス母子感染対策のための妊婦スクリーニングにおける CMV IgG Avidity Index の有用性の検討 (山田)

妊婦の CMV IgG Avidity Index (AI) 値で、先天性 CMV 感染の発生を予知可能か検討するため、前方視的コホート研究として、CMV IgG 陽性の妊婦 759 人を対象に CMV IgG AI を測定し、全例で新生児尿 CMV DNA を検査した。基準値を設定し、先天性 CMV 感染に対する AI の感度、特異度を調べた。その結果、先天性感染 14 人の AI 中央値 35.1%は、非感染 745 人の 70.4%より有意に低値であった。ROC 解析から AI <40%を基準値とした。妊娠 28 週末満で、感度 (88.9%) は最高となり、特異度 96.2%、陰性的中率 99.8%、

陽性的中率 27.6%であった。この結果より、妊娠中、特に 28 週末満で CMV IgG AI <40%の場合、先天性 CMV 感染発生の可能性が高くなることが判明した。

②富山大学産科婦人科におけるサイトメガロウイルス IgM 陽性例ならびにトキソプラズマ IgM 陽性例に対する Avidity 検査 (斎藤)

サイトメガロウイルス (CMV) の感染既往のない妊婦が 30%以上増加しており、これらの CMV-IgG 抗体陰性妊婦から出生した児の 300 人に 1 人に CMV 母子感染が生じているという報告もある。そこで、妊娠初期に CMV-IgG 抗体、IgM 抗体を測定し、IgM 抗体陽性、IgG 抗体陽性例の 8 例に対して Avidity 検査を行なった。1 例に Avidity 検査が 30.1%と初感染の可能性が高い症例が認められた。トキソプラズマ抗体価が PHA 法で 20,480 倍であったため、トキソプラズマ抗体価を測定したところ、IgG 73、IgM 1.8 と共に陽性であったため、Avidity 検査を行ない、現在結果待ちの状態にある。

③静岡県西部地区における過去 15 年間におけるサイトメガロウイルス抗体保有率の推移 (金山)

静岡県西部地区の産婦人科医会の協力を得て妊婦 CMV 抗体保有率の調査を 1996 年より開始した。1996 年 6 月より 2011 年 12 月までに検査を受けた妊婦 20,508 人の CMV 抗体保有率について報告する。今回の結果では 1996 年から 1999 年までは 77.4%、2000 年から 2002 年までは 72.8%、2003 年から 2005 年までは 69.6%、2006 年から 2008 年は 70.7%、2009 年から 2011 年までは 66.7%であり、妊婦 CMV 抗体保有率は明らかに低下していた。上記 20,508 人中 IgG 抗体陰性で妊娠後期に再検したのは 1443 人であった。そのうち妊娠中に IgG が陽転化した人は 28 人いた。28 人のうち新生児尿の CMV PCR が検査できたのは 23 例で PCR 陽性者は 5 人であった。妊婦 CMV 抗体保有率は年とともに低下していることが多数例の検討から明らかになった。妊娠中に CMV に初感染した妊婦は

妊娠初期に CMV IgG 抗体陰性妊婦のうち 1.9%(28 人) でであった。そのうち 23 例に新生児尿の PCR が行われ、0.3%(5 例) に感染が認められた。

④ サイトメガロウイルス、トキソプラズマの母子感染スクリーニングのための Avidity 検査導入を目指した周産期施設における検査体制の確立とデータ保存 に関する研究 (川名敬)

妊婦健診におけるサイトメガロウイルス (CMV) およびトキソプラズマ (TOX) の母児感染スクリーニング検査の導入と、そのために必要なデータ保存体制の確立を目的として分担研究を開始した。すでに体外診断の承認を受けている血清 IgG、IgM 測定キットによる母体血清中の値をもとにこれまで約 300 例に対してスクリーニングを行った。CMV について妊娠女性の IgG 陽性率は 76% であった。血清 IgM の陽性者が 5% 存在したが Avidity 検査による感染時期の推定では妊娠中の感染は全例で否定的であった。そのため、臨床的対応が必要となる真の妊娠中の感染者の検出は従来の IgM を基準にする方法では困難であることが明らかとなった。TOX については IgM 陽性者は 0.3% で感染疑い例が少なく、症例を蓄積した上でのスクリーニング法の有効性の評価が必要である。

⑤ 先天性 CMV 感染症発症リスクとしての NK 受容体の遺伝子多型に関する研究 (井上)

発症リスクとして同定した NK 受容体の遺伝子多型について、その分子機序の解析を行ったが、MICA の結合や Akt のリン酸化などシグナル伝達系の上流には大きな差は見られなかった。

⑥ サイトメガロウイルス血清型・DNA 型判別法を用いた先天感染例の評価 (錫谷)

先天性サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus; CMV) 感染は出産 300 例中 1 例に認められ、既知の胎内感染で最も頻度が高い。出生時に顕性感染である 1 割には小頭症などの重篤な異常が起きている。感染児の 9 割は出生時に無症候性であり感染を認知することはないが、そのうち 5-15% では成長に伴って難聴、精神発達遅延などの症状が出現している。

妊婦において CMV 初感染が起こった場合、その 4 割で胎児に感染が認められる。先天感染は CMV 重感染によっても引き起こされることが知られているが、どの位が重感染によるものであるのかも明らかにされていない。我々は ELISA 法を用いた CMV 血清型別判定法、リアルタイム PCR 法を用いた感染児尿中 CMV 型判定法を確立し、先天性 CMV 感染が妊娠中の CMV 初感染によるのか、異型 CMV の重感染によるのか、判別を行った。先天性 CMV 感染児とその母親 18 例の CMV 感染パターン解析を行ったところ、異型 CMV の重感染によると考えられる 2 例を見出した。我々の方法で判別できる CMV の型分けの精度では初感染または再活性化が 89%、重感染が 11% であった。

⑦ 先天性 CMV 感染の診断法の標準化 (木村)

National Institute for biological Standards and Control から購入した国際標準物質 (HCMV Merlin 株の凍結乾燥製剤) を、CMV DNA が検出されないヒト尿に希釈し、DNA 抽出した後、リアルタイム PCR 法を用いて CMV DNA 定量を行った (Wada, J Clin Microbiol, 2007)。各サンプルを duplicate で測定し、計 4 回の測定結果を平均した。この検討より、臨床検体の測定結果を「IU (国際単位)」表記とした。続いて、先天性 CMV 感染症と過去に診断されている患者の尿を用い、リアルタイム PCR 法にて CMV DNA を測定した。対照に血清学的に CMV 未感染の乳児の尿を用いた。

自施設の系を国際標準物質でキャリブレーションした結果、CMV DNA 量は 1 コピー/mL (自施設) = 2.5 IU/mL であった。先天性 CMV 感染症児の尿から、多量の CMV DNA が検出された。一方、非感染児の尿からは CMV DNA は検出されなかった。

⑧ 妊婦の抗体測定と胎児超音波診断による先天性サイトメガロウイルス感染症の予後予測 (峰松)

現在、先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染の妊娠中の検査として、母体の血清学的検査、胎児検体のウイルス学的検査、胎児の超音

波画像検査が実施されている。これらの検査のうち、胎児検体を用いるウイルス学的検査は妊娠に対しての侵襲性が高い。そこで、先天性 CMV 感染症の発症・予後の予想が血清学的診断と胎児超音波検査の組み合わせで可能かを検討した。

出生児 1163 名のうち、胎内 CMV 感染は 5 名（先天性 CMV 感染発生率 0.43%）だった。そのうち症候性感染は 2 名（先天性 CMV 感染症発生率 0.17%）であり、1 名が重症先天性 CMV 感染症と診断され、残りの 1 名が感音性難聴となった。これら症候性感染となった 2 名は、妊娠初期に IgM 抗体陽性、Avidity Index 低値の初感染妊婦から出生しており、重症児は胎児超音波診断においても頭部・腹部超音波異常を示していた。

今回の我々の研究では、抗 CMV IgG 抗体の Avidity Index 測定、IgM 抗体の検出、および胎児超音波診断の所見を総合的に判断すれば、CMV 感染児の予後判断に役立てられる可能性が示唆された。

⑨尿からの CMV DNA 直接検出に関する基礎検討：real-time PCR 法と LAMP 法の比較（吉川）

サイトメガロウイルス（Cytomegalovirus: CMV）についての、診断、治療に関する技術開発ならびに実際の臨床応用に向けた橋渡し研究を行うことを目的として以下の検討を行った。先行する藤枝班、山田班の研究期間中に先天性 CMV 感染と診断された患児 11 名ならびに同胞 1 名から採取した尿 18 検体を用いて（患児保護者からの同意取得済み）、QIAamp DNA blood mini kit を使用して DNA 抽出した場合と、尿を直接検体として使用した場合で、real-time PCR 法と LAMP 法での CMV DNA 検出について解析した。その結果、予想通り LAMP 法では CMV DNA 陽性となっても、real-time PCR 法では陰性となる検体がみられた。よって、LAMP 法は尿から DNA 抽出することなく直接 CMV DNA 検出が可能で、先天性 CMV 感染の迅速かつ簡便な診断法となりえると思われた。

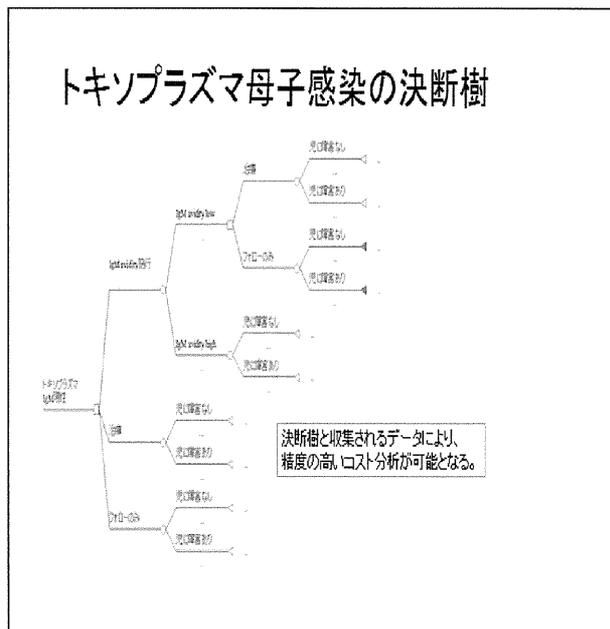
⑩尿中サイトメガロウイルス検出のための PCR 検査標準化を目指した研究（古谷野）

旭川医科大学病院で親御さんからの同意の得られた 1 歳から 5 歳までの小児の残血清と尿を提供いただいた。血清は CMV に対する抗体を ELISA 法で測定し、尿は Real-time PCR を行って CMV DNA 量を測定した。現在までに 15 名の小児から検体を提供いただいた。そのうち CMV-IgG が陽性で既感染と思われる小児は 7 名、未感染児は 8 名であった。尿中 CMV に関しては、実験室の都合でまだ未施行であるが、準備が整い次第実施する予定である。

⑪母子感染スクリーニングに関わる決断樹の作成（小林）

サイトメガロウイルス症と先天性サイトメガロウイルス症に係わる母子感染の予防・治療の決断樹を作成した。図 5 に、トキソプラズマの決断樹を示す。

図 5 トキソプラズマ母子感染の決断樹



⑫先天性サイトメガロウイルス感染の新生児における出生時の症候性と関連する臨床検査データの検討（森岡、山田）

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染児において、症候性と関連する臨床検査データの特徴を見いだすことを目的とした。対象は、生後 1 週間以内の尿で CMV-DNA 陽性を確認し、先天性 CMV 感染と確定診断した新生児 23 人（症候性 10 人、無症候性 13 人）。血中総 IgM、CMV-IgM、

CMV 抗原陽性白血球 (C7-HRP 法)、血液・尿 CMV-DNA を同時に定量し、その陽性の割合や定量値を症候性児と無症候性児で比較した。各検査が陽性であった児の割合は、総 IgM 74%、CMV-IgM 52%、CMV 抗原陽性白血球 44%、血液 CMV-DNA 96%、尿 CMV-DNA 100%であった。症候性／無症候性児の比較では、総 IgM の陽性児の割合と総 IgM 値は、症候性児は無症候性児に比して有意に低かった。一方、症候性児の血液 CMV-DNA 値は、無症候性児に比較して有意に高値であった。先天性 CMV 感染の新生児において、総 IgM 値が低く血中 CMV 量が多いことが、症候性と関連があった。

⑬帝京大学溝口病院での Avidity Index 測定法と今年度までの検体数 (川名尚)

トキソプラズマはプラテリアトキソ IgG (バイオ・ラッド)、サイトメガロウイルスはウイルス抗体 EIA「生研」サイトメガロ IgG (デンカ生研) を用い、6M 尿素を用いて結合抗体を解離させ結合力 (AI) を測定した。トキソプラズマは、486 検体について測定し最低値 12.3%、最高値 84.4% に分布した。サイトメガロウイルスは 196 検体について測定し、最低値 24.9%、最高値 96.9% に分布した。

⑭妊婦における抗サイトメガロウイルス IgG 抗体スクリーニング (山口)

2009 年 5 月から 2013 年 6 月までに当院で分娩し、妊娠中に CMV スクリーニングを実施しえた、妊婦 6316 例を対象とした。妊娠初期に CMV 抗体スクリーニング検査を実施し、初回検査で陰性例については、CMV 感染予防のため妊娠中の生活指導を行ったうえで、妊娠後期に感染の有無を確認するため再度 CMV 抗体測定を行ない、妊娠中の抗体陽性化例では、新生児尿中 CMV を検索した。また、CMV の抗体保有率を、経産数、年齢別に検討した。対象全体の CMV 抗体の保有率は、69.1% (4353 例/6316 例) であった。CMV 抗体保有率を母体年齢別に検討すると、20 歳以下群 71% (30 例/42 例)、20-24 歳群 64.3% (252 例/392 例)、25-29 歳群 67.9% (1056 例/1557 例)、30-34 歳群 69.1% (1723 例/2493 例)、35-39 歳

群 69.9% (1101 例/1576 例)、40 歳以上群 74.6% (191 例/256 例) であった。20-24 歳群と 40 歳以上群の抗体保有率には有意差が認められた ($P=0.005$, 2x2 Chi square test) が、年齢増加と抗体保有率に正の相関関係は認められなかった。経産回数別の CMV 抗体保有率は、初産では 67.2% (2218 例/3303 例)、2 回経産 74.1% (443 例/598 例)、3 回経産 76.4% (68 例/89 例)、4 回以上の経産婦 90.5% (19 例/21 例) 上昇した。妊娠中の抗体陽性化認めた症例は、0.06% (4 例/6316 例) で、この 4 例中 2 例は新生児尿から CMV が検出され、小児科フォロー中である。また、2 回以上の妊娠、分娩にわたって CMV 抗体スクリーニングが可能な症例が 381 例あった。この 381 例のうち前回妊娠時に CMV 抗体陰性例は 128 例で、6.3% (8 例/128 例) では次回の妊娠時のスクリーニングでは、CMV 抗体が陽性化していた。

D. 考察

平成 25 年度は計画通りに進捗し、研究倫理申請および全体の研究班の役割分担等を完了し、後ろ向きおよび前向き研究の両方について開始することができた。特に妊婦血清検査においては、多くの妊婦が CMV 未感染で、妊娠中初感染リスクを持っていること、IgM 抗体が感染時期の推定に無力であることが分かり、本研究の重要性が再確認された。

平成 26 年度は 25 年度より開始した妊婦での血清学的なハイリスク診断である Avidity 検査法の有用性の検証と標準的診断薬としての開発を継続して行うとともに、感染児の診断法についても CMV の尿 DNA 診断法の確立を継続して行う。また、実態把握の強化と基盤情報を集積するため、感染児のレジストリ制度を運用し、治療等についても国内で協力し相談が可能な体制作りを行う。こうした母子感染の新規の技術を組み入れた包括的医療体制は海外でも確立しておらず、新規技術のイノベーションとして技術の標準化や有効性の検証などを先駆けて行うものであり、少子化の中で安心して子供を出産で

きる施策の一翼を担うことができると考えられる。

E. 結論

CMV およびトキソプラズマ母子感染の実態把握及び検査・治療に関する本研究の重要性が再確認された。次年度以降、さらに研究を継続する必要性が示された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ebina Y, Minematsu T, Sonoyama A, Morioka I, Inoue N, Tairaku S, Nagamata S, Tanimura K, Morizane M, Deguchi M, Yamada H. The IgG avidity value for the prediction of congenital cytomegalovirus infection in a prospective cohort study. *J Perinat Med*. In press, 2014
- 2) Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, Ebina Y, Nagamata T, Morizane M, Tanimura K, Iijima K, Yamada H. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. *Congenit Anom*, 54, 35-40, 2014
- 3) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Ebina Y, Sonoyama A, Tanimura K, Deguchi M, Nagamata S. A nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom*. doi:10.1111/cga.12044, 2013
- 4) Saito S, Minakami H, Nakai A, Unno N, Kubo T, Yoshimura Y. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 ;209:130.e1-9.
- 5) Yoneda N, Shiozaki A, Miura K, Yonezawa R, Takemura K, Yoneda S, Masuzaki H, Saito S. A triploid partial mole placenta from paternal isodisomy with a diploid fetus derived from one sperm and one oocyte may have caused angiogenic imbalance leading to preeclampsia-like symptoms at 19 weeks of gestation. *Placenta*. 2013;34:631-634.
- 6) Inada K, Shima T, Nakashima A, Aoki K, Ito M, Saito S. Characterization of regulatory T cells in decidua of miscarriage cases with abnormal or normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol*. 2013; 97:104-111.
- 7) Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, Nikaido T, Okamoto A, Yoshimori T, Saito S. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy*. 2013; 9:303-316.
- 8) Saito S., Shima T., Inada K., Nakashima A. Which Types of Regulatory T cells Play Important Roles in Implantation and Pregnancy Maintenance? *Am J Reprod Immunol*. 2013 ;69:340-345.
- 9) Saito S, Nakashima A. Review: The role of autophagy in extravillous trophoblast function under hypoxia. *Placenta*, 2013; 27:S79-S84
- 10) Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. *J. Obstet Gynecol Res*. 2013; 39:492-499.
- 11) Hamaguchi D, Miura K, Abe S, Kinoshita A, Miura S, Yamasaki K, Yoshiura K, Masuzaki H. Initial viral load in cases of single

- human papillomavirus 16 or 52 persistent infection is associated with progression of later cytopathological findings in the uterine cervix. *J Med Virol.* 2013;85:2093–2100.
- 12) Abe S, Miura K, Kinoshita A, Mishima H, Miura S, Yamasaki K, Hasegawa Y, Higashijima A, Jo O, Sasaki K, Yoshida A, Yoshiura K, Masuzaki H. : Copy number variation of the antimicrobial-gene, defensin beta 4, is associated with susceptibility to cervical cancer. *J Hum Genet.* 2013;58(5):250–3.
 - 13) H Moriuchi, H Masuzaki, H Doi and S Katamine: Mother-to-child Transmission of Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1. *The Pediatric Infectious Disease Journal* Vol.32, Number2, Feb p175–177, 2013.
 - 14) Taguchi A, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Isobe Y, Nagasaka K, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Koga K, Wada-Hiraike O, Oda K, Kang JX, Arai H, Arita M, Osuga Y, Fujii T, Matrix metalloproteinase (MMP)-9 in the cancer-associated fibroblasts (CAFs) is suppressed by omega-3 polyunsaturated fatty acid in vitro and in vivo, *PLOS One*, in-press, 2014
 - 15) Taguchi A, Wada-Hiraike O, Kawana K, Koga K, Yamashita A, Shirane A, Urata Y, Kozuma S, Osuga Y, Fujii T, Activation of SIRT1 by resveratrol suppresses inflammatory responses in endometriosis, *J Obstet and Gynecol Res*, E-pub, 2013
 - 16) Yamashita A, Kawana K, Tomio K, Taguchi A, Isobe Y, Iwamoto R, Masuda K, Furuya H, Nagamatsu T, Nagasaka K, Arimoto T, Oda K, Wada-Hiraike O, Yamashita T, Taketani Y, Kang JX, Kozuma S, Arai H, Arita M, Osuga Y, Fujii T, Increased tissue levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids prevents pathological preterm birth, *Sci Rep*, E-pub, 2013
 - 17) Tomio K, Kawana K, Taguchi A, Isobe Y, Iwamoto R, Yamashita A, Kojima S, Mori M, Nagamatsu T, Oda K, Osuga Y, Taketani Y, Kang JX, Arai H, Arita M, Kozuma S, Fujii T, Peritoneal endometriosis is suppressed by endogenous and exogenous omega-3 polyunsaturated fatty acids, *PLOS One*, 10;8(9):e73085, 2013
 - 18) Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T, Kozuma S, The Influence of Infertility Treatment on the Prognosis of Endometrial Cancer and Atypical Complex Endometrial Hyperplasia, *Int J Gynecol Cancer*, 23: 288–293, 2013
 - 19) Kojima S, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Taguchi A, Nagamatsu T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Wada-Hiraike O, Yano T, Taketani Y, Fujii T, Schust DJ, Kozuma S, The prevalence of cervical regulatory T cells in HPV-related cervical intraepithelial neoplasia (CIN) correlates inversely with spontaneous regression of CIN, *Am J Reprod Immunol*, 69: 134–141, 2013
 - 20) Sayama S, Nagamatsu T, Schust DJ, Itaoka N, Ichikawa M, Kawana K, Yamashita T, Kozuma S, Fujii T. Human decidual macrophages suppress IFN- γ production by T cells through costimulatory B7-H1:PD-1 signaling in early pregnancy. *J Reprod Immunol*, 100: 109–117, 2013
 - 21) Pereira L, Petitt M, Fong A, Tsuge M, Tabata T, Fang-Hoover J, Maidji E, Zydek M, Zhou Y, Inoue N, Logahvi S, Pepkowitz S, Ogunyemi D. Idiopathic intrauterine growth restriction caused by cytomegalovirus infection and associated placental pathology. *J Infect Dis* In Press
 - 22) Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Oka A, Nakamura H, Yamada H, Igarashi T, Inoue N. Polymorphisms in Toll-like receptor 2 are associated with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Infect Dis* 17(12): e1092–7, 2013
 - 23) Ikuta K, Minematsu T, Inoue N, Kubo T, Asano K, Ishibashi K, Imamura T, Nakai H, Yoshikawa T, Moriuchi H, Fujiwara S, Koyano S, Suzutani T. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein H-based serological analysis in Japanese healthy pregnant women, and in neonates with congenital

- CMV infection and their mothers. *J Clin Virol* 58: 474-478, 2013.
- 24) Kawada J, Ito Y, Torii Y, Kimura H, Iwata N. Remission of juvenile idiopathic arthritis with primary Epstein-Barr virus infection. *Rheumatol* 52:956-8 2013
 - 25) Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Ohta R, Kimura H, Okumura A. Human herpesvirus 6-associated encephalopathy in a child with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 44:155-8, 2013
 - 26) Ito Y, Kawamura Y, Iwata S, Kawada J, Yoshikawa T, Kimura H. Demonstration of type II latency in T lymphocytes of Epstein-Barr Virus -associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 60: 326-328, 2013
 - 27) Esaki S, Goshima F, Kimura H, Murakami S, Nishiyama Y. Enhanced antitumoral activity of oncolytic herpes simplex virus with gemcitabine using colorectal tumor models. *Int J Cancer* 132:1592-601, 2013
 - 28) Torii Y, Kimura H, Hayashi K, Suzuki M, Kawada J, Kojima S, Katano Y, Goto H, Ito Y. Causes of vertical transmission of hepatitis B virus under the at-risk prevention strategy in Japan. *Microbiol Immunol* 57:118-21, 2013
 - 29) Narita Y, Murata T, Ryo A, Kawashima D, Sugimoto A, Kanda T, Kimura H, Tsurumi T. Pin1 interacts with the Epstein-Barr virus DNA polymerase catalytic subunit and regulates viral DNA replication. *J Virol* 87:2120-7, 2013
 - 30) Isobe Y, Hamano Y, Yoshinori Ito Y, Kimura H, Tsukada N, Sugimoto K, Komatsu N. A monoclonal expansion of Epstein-Barr virus-infected natural killer cells after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J Clin Virol* 56:150-2, 2013
 - 31) Ohta R, Imai M, Kawada J, Kimura H, Ito Y. Interleukin-17A-producing T lymphocytes in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Microbiol Immunol* 57:139-44, 2013
 - 32) Torii Y, Kimura H, Ito Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, Tanaka-Taya K, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H. Clinico-epidemiological states of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 32:699-701, 2013
 - 33) Kawano Y, Iwata S, Kawada J, Gotoh K, Suzuki M, Torii Y, Kojima S, Kimura H, Ito Y. Plasma viral MicroRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 208: 771-9, 2013
 - 34) Sugimoto A, Sato Y, Kanda T, Murata T, Narita Y, Kawashima D, Kimura H, Tsurumi T. Different Distributions of Epstein-Barr virus early and late gene transcripts within viral replication compartments. *J Virol* 87: 6693-9, 2013
 - 35) Murata T, Iwata S, Siddiquey NA, Kanazawa T, Goshima F, Kimura H, Tsurumi T. Heat shock protein 90 inhibitors repress latent membrane protein 1 (LMP1) expression and proliferation of Epstein-Barr virus-positive natural killer cell lymphoma. *PLoS One* 8:e63566, 2013
 - 36) Ito Y, Kimura H, Torii Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, Tanaka-Taya K, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H. Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Int* 55,

- 566-571, 2013
- 37) Suzuki M, Torii Y, Kawada J, Kimura H, Kamei H, Onishi Y, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated seasonal influenza vaccine in adult and pediatric liver transplant recipients over two seasons. *Microbiol Immunol* 57:715-22. 2013
- 38) Ito Y, Suzuki R, Torii Y, Kawa K, Kikuta A, Kojima S, Kimura H. HLA-A*26 and HLA-B*52 are associated with a risk of developing EBV-associated T/NK lymphoproliferative disease. *Blood* e-Letter ID: bloodjournal_el; 8085, 2013
- 39) Kato S, Miyata T, Takata K, Shimada S, Ito Y, Tomita A, Elsayed AA, Takahashi E, Asano N, Kinoshita T, Kimura H, Nakamura S. Epstein-Barr virus-positive cytotoxic T-cell lymphoma followed by chronic active Epstein-Barr virus infection-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder: a case report. *Hum Pathol* 44:2849-52, 2013
- 40) Kimura H, Kawada J, Ito Y. Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies: the expanding spectrum of hematopoietic neoplasms. *Nagoya J Med Sci* 75: 169-79, 2013
- 41) Ikuta K, Minematsu T, Inoue N, Kubo T, Asano K, Ishibashi K, Imamura T, Nakai H, Yoshikawa T, Moriuchi H, Fujiwara S, Koyano S, Suzutani T. Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein H-based serological analysis in Japanese healthy pregnant women, and in neonates with congenital CMV infection and their mothers. *J Clin Virol*. 58: 474-478. 2013.
- 42) 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.* 36, 10-15, 2014
- 43) 森岡一朗, 山田秀人, 平久進也, 蝦名康彦, 出口雅士, 香田 翼, 飯島一誠: 母子感染が疑われる児への対応、サイトメガロウイルス抗体・トキソプラズマ抗体. *小児科診療*: 77 (3), 347-350, 2014
- 44) 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
- 45) 山田秀人, 平久進也, 森岡一朗, 蝦名康彦, 出口雅士, 長又哲史: 母子感染の恐れのある感染症の情報. *助産雑誌*: 67(7), 520-525, 2013
- 46) 山田秀人, 森岡一朗, 平久進也, 谷村憲司, 出口雅士, 蝦名康彦: 我が国における多施設共同研究の現状—サイトメガロウイルス. *周産期医学*: 43(10), 1295-1299, 2013
- 47) 山田秀人: 妊娠と感染症. 今日の治療指針 2014年版. 医学書院. 東京: 1177-1179, 2014
- 48) 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
- 49) 山田秀人, 平久進也, 森岡一朗, 蝦名康彦, 出口雅士, 長又哲史: 母子感染の恐れのある感染症の情報. *助産雑誌*: 67(7), 520-525, 2013
- 50) 山田秀人, 森岡一朗, 平久進也, 谷村憲司, 出口雅士, 蝦名康彦: 我が国における多施設共同研究の現状—サイトメガロウイルス. *周産期医学*: 43(10), 1295-1299, 2013
- 51) 山田秀人: 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. 第 19 回ヘルペス感染症フォーラム, ヘルペス感染症研究会編, エムディエス・シーエムジー, 東京: 54-56, 2013
- 52) 齋藤 滋: 特集 HTLV-1 と母乳育児 「HTLV-1 抗体検査の理解」. 助産雑誌. 2014. 68: 17-21.
- 53) 齋藤 滋. HTLV-I と母子感染 (解説). 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会講演要旨. 日本産科婦人科学会雑誌. 2013; 65: 1658-1663.
- 54) 齋藤 滋. HTLV-I 母子感染対策. 産婦人科の実際. 2013; 62:543-547.
- 55) 増崎英明: 厚生労働科学研究費 25年間継続した妊婦のHTLV-1抗体検査から得られた母子感染予防効果の検証および高精度スクリーニングシステム開発. 平成24年度厚生労働科学研究費 HTLV-1関連疾患研究領域研究班合同発表会 p5, 2月16日 2013
- 56) 増崎英明: 母子保健のバージョンアップ「HTLV-1母子感染対策事業における保健師の役割-長崎県における取り組みを中心に-」. 保健師ジャーナル 69(10):795-800, 2013
- 57) 増崎英明: HTLV-1母子感染. 別冊 日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 25 感染症症候群 (第2版) p708-711 2013
- 58) 三浦清徳、築山尚史、増崎英明: 性感染症と母子感染 -最近の診断と管理- II. 母子感染 4. 11)HTLV-1, 臨床婦人科産科 2013;67 巻1号:152-162.
- 59) 築山尚史、三浦清徳、増崎英明: 長崎県において26年間継続した妊婦のHTLV-1スクリーニング検査から得られた母子感染防止効果の検証とスクリーニングシステムの開発. 九州連合産科婦人科学会誌, 2013;64巻:66-69
- 60) 築山尚史、三浦清徳、増崎英明: 長崎県におけるHTLV-1母子感染防止の取り組み. 日本産婦人科・新生児血液学会雑誌22:45-54, 2013
- 61) 山下 美和, 前田真, 杉村基, 金山 尚裕, 峰松 俊夫, 楠元 和美, 金子 政時, 池ノ上克: サイトメガロウイルス (CMV) と周産期先天性サイトメガロウイルス感染症と IgG Avidity. 日本周産期・新生児医学会雑誌 42 巻 785-788, 2006
- 62) 山下 美和, 金山 尚裕: サイトメガロウイルス. 産科と婦人科 71 巻 Suppl. 77-81, 2004.
- 63) 古谷野伸. TORCH 症候群—妊娠中の感染に気をつけて— 月刊地域保険 第 44 巻第 6 号 P44-P49 2013 年
- 64) 古谷野伸. 先天性サイトメガロウイルス感染症 —日本の現状と対策— 小児科臨床 第 66 巻増刊号 P263-P268 2013 年
2. 学会発表
- 1) Ebina Y, Sanoyama A, Tairaku S, Morioka I, Tanimura K, Morizane M, Deguchi M, Minematsu T, Inoue N, Yamada H. Diagnostic value of IgG avidity for prediction of congenital cytomegalovirus infection. 17th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, June 3 to 6, 2013, Lisbon, Portugal
- 2) Kiyonori Miura, Shuhei Abe, Akira Kinoshita, Hiroyuki Mishima, Shoko Miura Koh-ichiro Yoshiura, and Hideaki Masuzaki: Copy number variation of the antimicrobial-gene, defensin beta 4, is associated with susceptibility to cervical cancer. Proceeding of The 63th Annual meeting of American Society of Human Genetics. p247, 2013.
- 3) Naoki Fuchi, Kiyonori Miura, Takashi Tsukiyama, Daisuke Sasaki, Naoko Inokuchi, Katsunori Yanagihara, Shimeru Kamihira, Hiroyuki Moriuchi, Koichiro Yoshiura, Hideaki Masuzaki: Proviral loads of human T-cell leukemia virus type 1 in the peripheral blood samples from carrier pregnant women. Proceeding of The 63th A