

(3) 臨床像の再把握が必要：先天性CMVのうち新生児期に症候性として気付かれるのは従来10から15%程度であり、多くの例は新生児期に気付かれないままで経過する。さらに、生後3週以降では、後天性の水平感染との鑑別が困難であり、何らかの症候があっても先天性CMVの診断をすることは困難であった。先天性CMVの臨床像は以下のように中枢神経系も含めて多彩である。

表1 症候性先天性CMVの症状の頻度

IUGR	21-50%
早産	21-50%
中枢神経系	
髄膜脳炎	51-75%
小頭症	21-50%
脳内石灰化	51-75%
眼	
脈絡網膜炎	0-20%
網内系	
肝脾腫	76-100%
黄疸	51-75%
貧血	21-50%
点状・斑状出血	76-100%
その他	
肺炎	0-20%

(Volpe J. The neurology of the Newborn)

前述のように診断法が進歩し変化している中で、核酸診断による新生児期の把握が可能となっており、その中で頭部MRIを含めた検査を行い、実際の病態を把握することが課題となっている。

(4) 母子感染のリスクの上昇：母体のCMV抗体保有率は低下傾向であり、妊婦がCMVに初感染する可能性が高くなってきている。このため、先天性CMV感染の頻度は上昇しているか

(5) 治療の可能性：多くの先天性難聴は人工内耳による治療が唯一の根本治療となるが、先天性CMVによる難聴では、抗ウイルス薬による治療が有効であることが示されている。従って、早期の診断と、治療の必要とする児に対する抗ウイルス治療が、その後の正常な言語発達などを誘導するためにも重要であると考えられ、海外でもそうした臨

床治療が行われている。

(Short-Term vs Long-Term Valganciclovir Therapy for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infections: ClinicalTrial.gov Identifier NCT00466817)

A-2 先天性トキソプラズマ感染症（先天性トキソ）の現状と課題

母子感染の中で先天性トキソは先天性CMVに次ぐ頻度であり、臨床的にも重要である。多くは無症候性であるが症候性では先天性CMVと同様に多彩な症状を呈することが知られている。

表2 症候性先天性トキソの症状の頻度

早産、IUGR	0-20%
中枢神経系	
痙攣	21-50%
髄膜脳炎	51-75%
脳内石灰化	51-75%
水頭症	21-50%
小頭症	21-50%
眼	
脈絡網膜炎	76-100%
網内系	
肝脾腫	21-50%
黄疸	21-50%
貧血	51-75%
点状・斑状出血	0-20%
その他	
肺炎	0-20%

(Volpe J. The neurology of the Newborn)

新生児期には診断されていない先天性トキソについては、その後に脈絡網膜炎や神経後遺症を呈する率は高率であることが指摘されている。乳児期の薬剤治療によってその予後が改善することも示されており、海外では先天性トキソに対する治療は標準的となっている。

A-3 先天性CMVおよび先天性トキソに対する必要な対策

我が国の母子感染の現状として、前述のような課題が残されており、下記の様な対策が必要とされている。

(1) 標準的に使用可能な診断技術の開発が必要である。：先天性CMVは頻度が高いにも拘わらずその診断技術は、研究室レベルで診断をしている状況であり、我が国の臨床医療技術としては導入されていない。疑い例も診断やリスクを評価するシステムがないことから、医療現場での混乱を来している。

(2) 適正なフォローアップ体制が必要：現時点では国内で承認された治療法はないが、起こりえる合併症に対する適切な管理指導が必要である。診断法の進歩に即した臨床像の再評価を踏まえて、適切な指導を行える体制を作る必要がある。

(3) 治療法の導入の必要性がある。：トキソプラズマの治療薬は海外で一般的な使用薬剤であるが、国内で未承認のままとなっている。今後国内でも使用可能となるようにすべきであり、例えば免疫不全患者などに対するの適応での開発要請も行われている。またCMVについては海外での臨床治験が行われている状況であるが、先天性CMVによる難聴児では、国内で医療施設単位で治療を行っているケースも報告されており、今後の対応が必要となっている。

## B. 研究方法

母子感染については、新しい診断技術による診断に基づいた臨床像の再把握が必要であり、それにより今後の治療の適応などを検討する必要がある。本研究班では本年度は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。

(倫理面への配慮)

本調査については東京大学医学部倫理委員会に申請し承認を受けた。

## C. 研究結果

1) 研究班による診断体制と患者レジストリ体制 (図1)

本研究班では、先天性CMVの可能性が高いと判断されたケースについては、分担研究者(木村)により新生児の核酸診断を行う。これは、先行する古谷野班、山田班で行って

きた核酸診断を現在広く受け入れる施設がないために、現在、先天性CMVの確定診断が困難になっている臨床現場の問題に対応するためにも重要である。

本レジストリについては、最初に診断を依頼する段階で担当医師には周知しているが、診断が確認された段階で、その後のフォローアップについて担当医師に対して十分な情報提供を行うとともに、改めてこのレジストリへの参加を確認する。

また、小児関連学会を通じて、他の施設にて先天性CMVを診断された児についてもレジストリへの参加を呼び掛ける。

先天性トキソについては、産婦人科分担研究者施設で胎児期から血清学的に母子感染の可能性があるとされた児について経過をみて、先天性トキソと診断をされた児を対象とする。担当医師に対して十分な情報提供を行うとともに、改めてこのレジストリへの参加を確認する。

(2) 感染児のフォローアップについて

レジストリに参加した児については、その後の定期的なフォローを、それぞれの地元医療機関を通じて行う。これは各地域ごとに、本研究班の小児科分担研究者が担当する。

このため、レジストリでは個人情報を除いた患者ファイルを小児科分担研究者間で共有し、担当した児についての情報収集は、フォローアップについての情報提供を行うと共に平行して進める。

研究班として先天性CMVフォローアップ推奨時期内容を調整した。(図2)

時期：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

内容：診察と発達評価、血液検査、ウイルス核酸検査(尿、血液)、聴力評価(聴性脳幹反応)、頭部画像検査、発達検査、頭部超音波検査、眼底検査

なお、児への不要な負担を可及的に減らすために血液検査や頭部MRI検査については、異常は認められた場合に、その後の経過を見る目的で繰り返すこととした。

また、発達検査については、できれば検査

者が施行する発達検査（新版K式等）が望ましいが、こうしたフォローアップは全国の医療機関で施行することになるために、保護者への質問紙形式であるKIDS乳幼児発達スケールを標準的方法としてスコア化することとした。情緒行動面については、子どもの行動チェックリスト（Child Behavior Checklist;CBCL）を施行することとした。

### （3）先天性CMV レジストリ内容

古谷野班での研究成果を踏まえて、先天性CMVについては下記の情報を収集することとした。（図3）

表3 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IgM、IgG、頭部画像異常、小頭症（SD）、肝障害（ALT数値）、血小板減少
- ・ aABR（日付、結果）
- ・ ABR（日付、年齢、結果、左右dB）
- ・ 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ALT、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、IQ-DQ、検査コメント）
- ・ 情緒行動評価：CBCL（検査日付、年齢、コメント）

### （4）先天性トキソ レジストリ内容

先天性トキソについては、CMVと同様に中枢神経系の評価が重要であるが、加えて網膜所見が進行することがあり、その点を十分

に評価できるように修正した。（図4）

表4 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、妊娠中トキソ感染（判定根拠）、治療
- ・ 新生児期：トキソ血清IgM、IgG、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IgM、IgG、ALT
- ・ 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、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、IQ-DQ、検査コメント）
- ・ 情緒行動評価：CBCL（検査日付、年齢、コメント）

### D. 考察

母子感染により児には終生の後遺症を来すことがあり、その予防や治療は重大な健康上の問題である。しかし、現状では最新の診断法が臨床現場での標準的な方法として導入されていないなどの課題が大きく、本研究班としては臨床現場に診断などのサービスを提供しつつ、その技術が標準的な体外診断として確立するための研究を行う必要がある。

さらに、診断の最終的な目的は治療であるが、その臨床研究を行うためには、まず患者コホートを立ち上げ、最新の診断技術にて診断された児の自然経過を明かにすることが必要である。この様な患者レジストリはアメリカではベイラー医科大学小児科のNational Congenital CMV Disease Registry

(<https://www.bcm.edu/pedi/infect/cm/cmv/cmhome>)があるが、こうした点について十分な情報を得るには至っていない。

そこで、本研究班として先行研究である厚生労働科学研究古谷野班および山田班での知見から、先天性CMVにおいて重要な項目を抽出し調査項目を作成した。

これにより期待できる新たな知見として以下の点が挙げられる。

- (1) 母子感染による聴覚視覚障害の重症度、経過
- (2) 母子感染による頭部画像検査の特徴。特に頭部MRI検査所見と発達への影響の評価。
- (3) 母子感染による神経発達への影響と臨床像の特徴。

また、このコホートの中で、受診医療機関の判断で治療を行ったケースについては、今後の将来の治験の参考となると思われるので、合わせて情報を収集しておくことが可能である。

## E. 結論

母子感染の中でも臨床的な意義が高い先天性CMVおよび先天性トキノについて、本研究班として患者レジストリを作成した。これにより、本研究班により診断された児を中心に、コホート集団としてフォローアップを行うことが可能である。

## F. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

### 1. 論文発表

[雑誌]

なし

[書籍]

なし

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

なし。

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

図1 先天性CMV・トキノ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

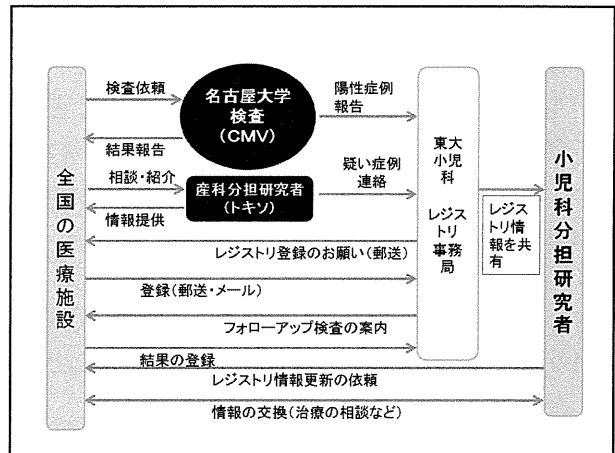


図2 母子感染フォローアップ推奨スケジュール

	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

図3 先天性CMV患者レジストリファイル内容

The image shows a screenshot of the congenital CMV patient registry file. It is a complex form with multiple sections and fields for data entry. The form includes sections for patient identification, medical history, laboratory results, and follow-up information. The layout is organized into a grid-like structure with various input fields and checkboxes.

図4 先天性トキソ患者レジストリファイル内容

The form is a comprehensive medical record for congenital toxoplasmosis, divided into several key sections:

- 患者情報 (Patient Information):** Includes fields for name, sex, date of birth, and hospital information.
- 臨床経過 (Clinical Course):** Details symptoms, signs, and laboratory results such as IgG antibody levels in blood and CSF, and PCR results.
- 検査結果 (Laboratory Findings):** Lists specific test results for toxoplasma, including IgG levels and PCR findings.
- 治療 (Treatment):** Records the use of medications like pyrimethamine and sulfadiazine, along with their dosages and durations.
- 経過観察 (Follow-up):** Tracks the patient's growth, development, and any long-term effects.

## 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

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 長森 恒久 旭川医科大学小児科 助教  
高橋 弘典 旭川医科大学小児科 医員

### 【研究要旨】

**【目的】** 先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染の診断は、生後 3 週間以内の新生児から CMV を検出すればよい。その際の検査法としては、PCR が最も汎用されており、その検査材料としてはウイルス量や母乳の影響を考慮すると、尿が一番感度・特異度が高いと推定される。しかしながら、尿中 CMV 検出のために行われている定量的 PCR 検査は、あくまで研究用として実験室レベルで行われているのが現状である。そこで我々は PCR 検査の精度を明らかにし、体外診断用医薬品認可を取得するための研究を開始した。

**【方法】** 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。

**【結果】** 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。

**【考察】** 1 歳から 5 歳までの小児 15 名から、血清・尿検体をいただいた。血清から既感染・未感染を判断し、その結果と PCR 法を用いた尿中 CMV DNA の検出法が合致するかを今後検討していくが、いまだ検体数が 15 と少ないので、尿中 CMV PCR の標準化のために、さらに検体数を増やしてその精度を証明する必要がある。

### A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染は最も頻度の高い先天感染であり、現在、日本では全出生児のうちの 0.3% が子宮内で CMV に感染している。そのうちの 20% 以上の感染児が出生時に点状出血、黄疸、肝脾腫、

小頭症などの症状を伴っている典型的な症候性感染児であり、それ以外にも診察上は異常が無いものの、頭部画像所見にのみ異常が見られる感染児が数%程度いる事がわかって来ている。合計すると、3 割を超える感染児に診察あるいは検査上の異常が認められる事になり、これは実数にすると、一年

間で 1000 人程度の新生児が、CMV の子宮内感染が原因で何らかの異常をもって出生している事になる。毎年、1000 人の新生児に健康被害がでる先天性 CMV 感染は、全国規模で対策を講じなければならない感染症であることは明らかである。

その対策を行うためには、新生児の確実な診断が必要である。先天性 CMV 感染の診断は、生後 3 週間以内の新生児から CMV を検出すれば良く、その検体としては、ウイルス量や母乳の影響から、尿が適当と我々は考えている。

現在、尿中 CMV の検出には PCR 法が汎用されているが、その検査はあくまでも実験室レベルで行われているに過ぎず、体外診断用医薬品の認可を受けた方法ではない。従って日常診療で行う事が可能となる保険診療の枠内での検査が出来ず、感染対策を行っていく上で、大きな足かせとなっている。

そこで体外診断医薬品の認可を受け、保険診療として検査が出来るように道を開くため、感染児と非感染児の鑑別が確実に出来ることを明確にするために、小児の血清学と尿中 CMV の有無を比較検討した。

## B. 研究方法

対象は旭川医科大学病院で同意の得られた 1 歳から 5 歳の小児である。大学病院に受診し、何らかの理由で採血検査を受ける小児の残血清を利用し ELISA 法で CMV - IgG を測定した。あわせて尿の提供も受けて、尿は CMV DNA の有無を real-time PCR 法で検討した。

血清はあくまで何らかの理由で採血された残血清を提供いただき、この研究のみを目的とした採血は行わない方針とした。また尿の提供には痛みを伴わないため、この研究のみを目的としてご提供いただく事も可とした。

## (倫理面への配慮)

すべての検体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 (表 1)

### 1. 検体採取状況

16 名の親御さんから検体提供の同意を得たが、1 名からは尿採取が出来ず、研究対象者は 15 名であった。平均年齢は 3 歳 3 ヶ月で、最年少は 1 歳 0 ヶ月、最年長は 5 歳 11 ヶ月であった。

### 2. 血清 CMV-IgG 測定結果

15 名のうち、抗体陽性者は 7 名で、平均年齢は 3 歳 4 ヶ月であった。また未感染児は残りの 8 名で、平均年齢は 3 歳 2 ヶ月であり、既感染児と未感染児の平均年齢にはほとんど差がなかった。

### 3. 尿中の CMV DNA

尿中 CMV 検査は、実験室の都合でまだ未施行である。準備が整い次第行う予定である。

## D. 考察

日本では 1 年間で、先天性 CMV 感

染児が 3000 人出生し、そのうち何らかの異常が認められる新生児は 1000 人に上る。ここ 1~2 年、先天性風疹症候群の児が風疹の流行により増加しているが、2013 年の発生数は 32 名であり、その数は症候性先天性 CMV 感染症の 1/30 に過ぎない。また風疹には有効なワクチンが存在し、すべての日本国民に対してワクチンが接種されれば、先天性風疹症候群は確実に「ゼロ」にすることが出来る。しかし先天性 CMV 感染は、感染を防ぐためのワクチンがまだ完成されておらず、さらに妊婦が妊娠中に初感染したとしても、風疹の様に自覚症状を感じることはほとんど無い。先天性 CMV 感染に対する対策が確立されていない現在、産科医が妊婦検診で CMV-IgG 抗体を測定しても、その後のフォローをどのように行っていけばいいかが定まっておらず、産科医も妊婦の検査を躊躇せざるを得ない。

このような現状を打開するためには、妊婦の抗体価スクリーニング、そして先天性 CMV 感染児の確実な診断とフォロー体制を確立し、日本全国で同じ水準の対策を講じる事が出来るようにしなければならない。

新生児の診断は、生後 3 週間以内に CMV が体内に証明できればよいが、それを調べる検体として、血液、尿、唾液などが候補となる。その中で血液はウイルス量が他の二つより少なく、偽陰性の危険がある。また唾液は、母乳中に含まれる可能性のある CMV の影響により疑陽性の危険がある。従って、我々は上記 3 つの検体候補のうち、尿がもっとも検査に向いていると考え

ている。その検出法であるが、その普及度から、real-time PCR が最も現実的な検査法と考えられる。実際、現在まで、尿中 CMV の検出は real-time PCR で問題なく行う事が出来ている。

しかしながら、CMV を検出するための real-time PCR 法は、体外診断用医薬品の認可を受けておらず、研究段階の技術にとどまっている。したがって現在いずれの検体を用いた場合でも、保険診療の範囲内では行う事が出来ず、自費診療か、病院の持ち出し、あるいは研究費でまかなわれているのが現状である。このような状態では、全国で統一された先天性 CMV 感染対策を行う事は不可能である。

そこで我々は、体外診断用医薬品の認可を受けることを目的として、小児の血清抗体価で、未感染・既感染を判定し、未感染のお子さんの尿から CMV が検出されず、既感染のお子さんの尿中からのみ CMV が検出される事をボランティアのお子さんの検体で証明しようとしている。現在まで、15 名の小児から検体を得ている。

現在、実験室の都合で尿中 CMV 検査が終了していないが、未感染児、既感染児がほぼ半々なので、その結果と尿中 CMV の結果を比較し、尿中 CMV 検査の妥当性を証明していきたい。

いずれにせよ、まだ 15 名しか検体が集まっておらず、検査データを積み上げて、体外診断用医薬品の申請につなげていきたい。

## E. 結論

尿中サイトメガロウイルスを検出す



るための real-time PCR を体外診断用医薬品として認可してもらうためのデータ収集を開始した。さらに幼児の血清・尿ペア検体を集め、CMV 検出のための real-time PCR 法が信頼できるものであることを検証していく予定である。

## 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.
- 2) 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.
- 3) Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Oka A, Nakamura H, Yamada H, Igarashi T, Inoue N. Polymorphisms in *TLR-2* are associated with congenital cytomegalovirus (CMV) infection but not with congenital CMV disease. *Int J Infect Dis*. 17: e1092-e1097 2013.
- 4) 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

- 5) 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) 古谷野伸、森 泰宏、山田秀人：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啓発介入の試み。第49回日本周産期・新生児医学会、平成25年7月14-16日、横浜
- 2) 生田和史、峰松俊夫、石岡賢、佐藤友香、石橋啓、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：サイトメガロウイルス血清型・DNA型に基づく先天感染例の検討。第61回日本ウイルス学会、平成25年11月10-12日、神戸

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

検体番号	年齢	尿中 CMV	血清 CMV-IgG
1	1 歳 3 ヶ月	NA	11.3 (+)
2	3 歳 11 ヶ月	NA	0.3 (-)
3	4 歳 7 ヶ月	NA	0.3 (-)
4	5 歳 11 ヶ月	NA	11.9 (+)
5	4 歳 5 ヶ月	NA	0.2 (-)
6	3 歳 1 ヶ月	NA	9.4 (+)
7	3 歳 6 ヶ月	NA	7.9 (+)
8	5 歳 1 ヶ月	NA	0.5 (-)
9	4 歳 2 ヶ月	NA	7.0 (+)
10	2 歳 11 ヶ月	NA	10.9 (+)
11	2 歳 6 ヶ月	NA	10.7 (+)
12	1 歳 1 ヶ月	NA	0.4 (-)
13	3 歳 4 ヶ月	NA	0.2 (-)
14	2 歳 5 ヶ月	NA	0.2 (-)
15	1 歳 0 ヶ月	NA	0.4 (-)

NA; not available

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koyano S, Inoue N, Nagamori T, Moriuchi H, Azuma H.	Newborn screening of congenital cytomegalovirus infection using saliva can be influenced by breast feeding.	<i>Arch Dis Child-Fetal.</i>	98	F182	2013
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.	<i>J Clin Virol.</i>	58	474-478.	2013
Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Oka A, Nakamura H, Yamada H, Igarashi T, Inoue N.	Polymorphisms in <i>TLR-2</i> are associated with congenital cytomegalovirus (CMV) infection but not with congenital CMV disease.	<i>Int J Infect Dis.</i>	17	e1092–e1097.	2013

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究

分担研究者 小林廉毅 東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学・教授

研究要旨：妊婦への感染を介して胎盤から胎児へ移行し、児の中樞神経系、聴覚系、視覚系などに障害を起こしうるウイルス・寄生虫疾患について、予防、診断、治療の包括的な母子保健医療体制の構築とそのため基盤整備が求められている。本研究班における TORCH 等感染疑い妊婦症例の前向き調査の実施にあたり、分担研究として、(1) 今後収集されるデータを用いて、精度の高いコスト分析や治療方針の検討を行うための決断樹 (decision tree) の作成、(2) 現状での TORCH に関わる妊婦スクリーニング検査の状況、および検査が行われる場合の費用負担についての調査を実施した。作成した母子感染スクリーニングに関わる決断樹については、今後の研究に基づいて数値を入れることにより、その有用性がより高まると考えられた。また、現状では、TORCH に関する妊婦スクリーニングについて、風疹抗体検査は積極的に行われているものの、他のスクリーニング検査については施設によって対応が分かれていた。

研究協力者

中村文明（東京大学大学院医学系研究科  
公衆衛生学）

A. 研究目的

近年、先天性風疹症候群（CRS）の散発事例が報告されるようになっており、年によっては 10 例以上の発生が見られている。2004 年には 10 例の CRS の報告があり、2013 年には 32 例の報告があった。2013 年の 32 例の報告のうち、母親の妊娠中の風疹罹患歴「あり」が 22 例、「なし」が 3 例、「不明」が 7 例であり、妊婦が知らないうちに感染している事例が 1/3 を占めた。また、妊婦の風疹予防接種歴については、「あり」が 6 名、「なし」が 11 名、「不明」が 15 名であった（感染症発生動向調査）。

風疹以外にも、妊娠中に感染すること

によって児に障害をもたらす疾患は少ない。TORCH と総称される、Toxoplasma（トキソプラズマ）、Others、Rubella（風疹）、Cytomegalovirus（サイトメガロ）、Herpes simplex virus（単純ヘルペス）は、その代表的なものであるが、風疹以外は感染症法等による報告対象となっていないため、実態については不明な点が少なくない。

サイトメガロウイルスについては、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、わが国で現在 300 人に 1 人という高い率で発生していることが報告されている（Koyano S, et al. 2011）。また、頻度は少ないものの、先天性トキソプラズマ症は妊婦の早期診断・早期治療により予防しうるとされている（今日の治療指針 2013 年版、新臨床内科学第 9 版）。他方、先天性トキソプラ

ズマ症の治療は確立されておらず、また、推奨される薬剤のピリメタミン、スルファジアジンには保険適用がないとの指摘もある（今日の小児治療指針第15版）。

このように、TORCH に代表される妊婦への感染を介して胎盤から胎児へ移行し、児の中樞神経系、聴覚系、視覚系などに障害を起こしうるウイルス・寄生虫疾患について、予防、診断、治療の包括的な母子保健医療体制の構築とそのための基盤整備が求められている。

本年度は初年度であり、研究班全体として、TORCH 等感染疑い妊婦症例の前向き調査の体制整備や収集すべき情報の整理が行われている。そこで、分担研究として、(1) 今後収集されるデータを用いて、精度の高いコスト分析や治療方針の検討を行うための決断樹（decision tree）の作成、(2) 現状での TORCH 等に関わるスクリーニング検査の状況、および検査が行われる場合の費用負担についての調査を実施した。

## B. 研究方法

### (1) 母子感染スクリーニングに関わる決断樹の作成

今後収集されるデータを用いて、先天性サイトメガロウイルス症や先天性トキソプラズマ症の妊婦スクリーニングに係わるコスト分析や治療方針の検討が可能となる決断樹について、専用ソフトを用いて作成した。

### (2) TORCH に関する妊婦スクリーニングの現状調査

「母子感染の実態調査把握及び検査・治療に関する研究班」への調査協力を行っている 8 施設へ質問紙による調査を行った。各施設の所属長宛に電子メール添

付の質問紙を送り記入を依頼した。

調査項目は、サイトメガロウイルス IgG 抗体、サイトメガロウイルス IgM 抗体、トキソプラズマ IgG 抗体、トキソプラズマ IgM 抗体、風疹抗体、単純ヘルペスウイルス IgG 抗体に関して、妊婦健診でのスクリーニングを行っているか、各項目を実施している場合にはそれぞれの費用負担の方法（患者負担、施設負担、研究費負担、その他）について質問を行った。

（倫理面への配慮）

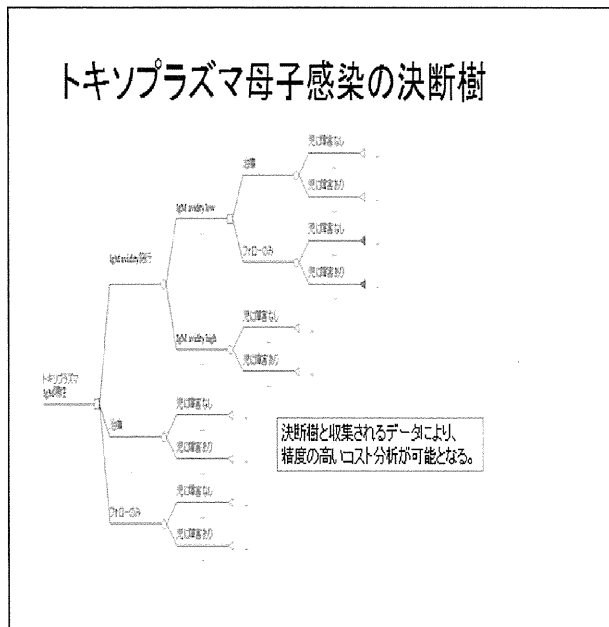
本調査では個人情報扱っていないので、倫理的問題は生じない。

## C. 研究結果

### (1) 母子感染スクリーニングに関わる決断樹の作成

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 1 にトキソプラズマの決断樹を示す。

図 1 トキソプラズマ母子感染の決断樹



## (2) TORCH に関する妊婦スクリーニングの現状調査

報告書作成時点で 6 施設より回答を得た。回答施設はすべて大学病院であった。図 2 (文末) に、妊婦健診において母子感染原因を起こす各種病原体のスクリーニング検査の実施状況を示す。サイトメガロウイルス IgG 抗体をスクリーニングしていると回答した施設は 3 施設 (50%) であり、これらの施設ではサイトメガロウイルス IgM 抗体のスクリーニングも行っていた。サイトメガロウイルス抗体のスクリーニングを行っていた施設において、費用負担はすべての施設で患者負担としていた。

トキソプラズマに関しては、1 施設 (17%) のみスクリーニングを行っていると回答した。この施設においては、以前はトキソプラズマ IgG 抗体を測定していたが、現在はトキソプラズマ抗体 PHA 法を測定しているとの回答であった。トキソプラズマ PHA 法では、IgG、IgM のどちらの抗体も検出されるため IgM の測定は行われていなかった。費用は患者負担にしているとのことであった。

風疹抗体に関しては、すべての施設においてスクリーニング検査がされていた。風疹抗体の費用負担は、「自費」が 3 施設、「その他」が 3 施設であったが、後者についてはすべて公費負担と付記されていた。妊婦の居住する市区町村により公費助成が受けられる場合があると解釈できる。単純ヘルペスに関しては、すべての施設においてスクリーニング検査はされていなかった。

## D. 考察

決断樹 (decision tree) は、不確定要素が存在する状況において臨床上の決断を

行う場合、複雑な状況を整理したり、あるいは数量的な目安を得たりするための参考となるものである。今後、本研究が進展し、決断樹上の各々の確率的分岐点 (chance node) に数値を入れることにより、決断樹の有用性がより高まると考えられる。

TORCH に関する妊婦スクリーニングの現状調査の結果からは、ハイリスク妊婦を受け入れる高次医療機関が、現行の制度的制約のもとで、どのような対応をとっているかについて重要な手がかりを得ることができる。とりわけ、妊婦の風疹抗体検査に関しては、自治体の公費助成などがあることから、積極的にスクリーニング検査がされていると考えられた。

実際、全国自治体に対する厚生労働省の通知において、風疹抗体検査は、妊婦健康診査で実施する標準的な診査項目として含まれている (平成 23 年 3 月 9 日雇児母発 0309 第 1 号 (一部改正) 「妊婦健康診査の実施について」)。しかし、全国自治体の妊婦 1 人あたりの公費負担額は、4 万円台から 12 万円以上と幅があるため (全国平均 9.7 万円。「妊婦健康診査の公費負担の状況にかかる調査結果について」厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課、2013)、実施状況は地域によって異なる可能性もある。さらに、個々の抗体検査の費用額自体が実施の有無に影響を与えている可能性もあろう。

## E. 結論

母子感染スクリーニングに関わる決断樹を作成した。今後の研究に基づいて数値を入れることにより、決断樹の有用性はより高まると考えられる。また、現状では、TORCH に関する妊婦スクリーニングについて、風疹抗体検査は積極的に

行われているものの、他のスクリーニング検査については施設によって対応が分かれていた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

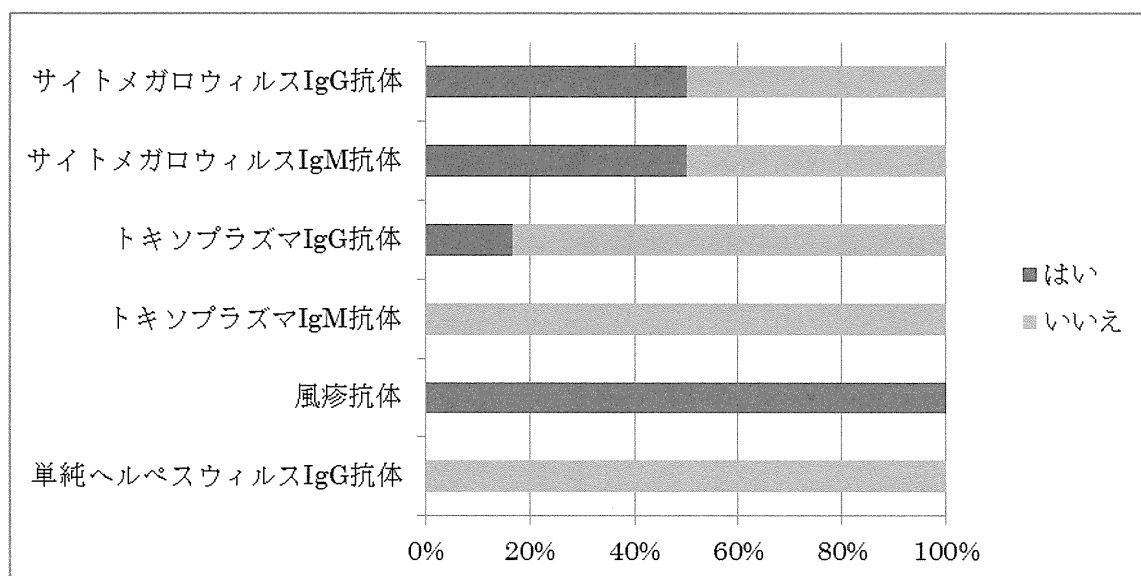
2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

図2 妊婦スクリーニングの現状



## 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

研究分担者 森岡 一朝 神戸大学医学部附属病院 周産母子センター 小児科 講師  
研究分担者 山田 秀人 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 産科婦人科学 教授  
研究協力者 出口 雅士 神戸大学医学部附属病院 周産母子センター 産科 講師

### 【研究要旨】

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。

### A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染児は、出生時に胎児発育不全・低出生体重・中枢神経や肝機能障害を含む多臓器障害を呈する症候性と、出生時に症状を有さない無症候性に大別される。症候性児は、その約90%の症例に重大な神経学的後遺症を残すとされている一方、無症候性児は約10%の症例でのみ難聴・精神発達遅滞等の後障害がみられる。このように、先天性CMV感染児は出生時の症状の有無によりその長期予後は大きく異なる。

従来より母子感染の診断には、総IgMや微生物特異的IgMが用いられている。さらに近年、CMV感染を診断するためのCMV抗原陽性白血球やCMV-DNAの有用性も証明され、日常診療に使用されるようになってきた。しかし、先天性CMV感染の新生児にこれらのすべてを同時に測定し、

評価された研究はない。

我々は、先天性CMV感染の新生児において、これらの検査の陽性児の割合や定量評価を行い、神経学的長期予後が不良な症候性児の検査データの特徴を見いだすことを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1) 対象

神戸大学医学研究科倫理委員会の承認と児の両親の同意のもと、2009年11月より2013年3月の間に、神戸大学病院および関連病院（兵庫県立こども病院、なでしこレディースホスピタル）で出生した4,364人の新生児に生後1週間以内の尿を用いてCMVスクリーニング検査を施行した。尿スクリーニングでCMV-DNA陽性で、新生児期に神戸大学病院で診察・精密検査を施行した23人（0.53%）を本研究の



対象とした。

対象児は、血液検査、眼底検査、頭部画像検査（超音波、CT、MRI）、聴性脳幹反応（ABR）検査を実施し、症候性と無症候性に分類した。血中総 IgM、CMV-IgM、CMV 抗原陽性白血球（C7-HRP 法）、血液・尿 CMV-DNA を同時に測定した。

## 2) 方法

- ① 全先天性感染児の血中総 IgM、CMV-IgM、CMV 抗原陽性白血球、血液・尿 CMV-DNA の陽性児の割合を算出した。
- ② 陽性児の割合や各検査項目の定量値を症候性児と無症候性児で比較した。
- ③ 症候と関連する検査項目につき、ROC 曲線を作成してカットオフ値を調べた。
- ④ 児の在胎週数と総 IgM、血液 CMV-DNA 値の相関につき、解析した。

## 3) 症候性感染の定義

症候性感染は、初診時に少なくとも以下の 1 つの症状があるものと定義した。Small-for-gestational age (SGA, 出生体重が $-1.5SD$ 未満)、肝脾腫/肝機能障害 (AST が  $100 U/L$  以上)、血小板減少 ( $10$  万/ $\mu L$  未満)、脳画像異常 (皮質形成異常、脳室拡大、石灰化、上衣下嚢胞)、網膜脈絡膜炎、ABR 異常 (修正 37 週以上では  $40dB$ 、修正 34-36 週では  $50dB$  で V 波の検出不可) とした。

## 3) 測定方法

新生児の尿 CMV スクリーニング検査は、尿濾紙検体を用い、神戸大学検査部において濾紙サンプルから DNA を精製したうえで PCR を行い、CMV-DNA 発現を調べた。

総 IgM、CMV-IgM の測定は、Siemens Healthcare Diagnostics 社 (東京) のキットを用い、各々ネフェロメトリー法、EIA 法により行った。CMV 抗原陽性白血球の測定は、SRL 社 (東京) に依頼し、p65 抗原

に対するヒトモノクローナル抗体 (C7) を用いた直接免疫ペルオキシダーゼ法 (C7-HRP 法) で行われた。CMV-DNA の検出はリアルタイム定量 PCR 法により行った。各検査の陰性基準値は、総 IgM  $20 mg/dL$ 、CMV IgM  $0.9$  Index 値、CMV 抗原陽性白血球  $1/5$  万白血球数、血液 CMV-DNA  $1.0 \times 10^2$  コピー/ $100$  万白血球数、尿 CMV-DNA  $3.0 \times 10^3$  コピー/ $mL$  未満とした。

## 4) 統計解析

数値は中央値 (範囲) または人 (%) で表し、症候性児と無症候性児の 2 群間の比較にはマン・ホイットニーの U テスト、フィッシャー正確検定を用いた。症候と関連する検査項目につき、ROC 曲線を作成してカットオフ値を調べ、感度、特異度を算出した。児の在胎週数と総 IgM、CMV-DNA 値の相関は、線形回帰分析を用い、相関係数を算出した。p 値  $0.05$  未満を有意とした。

## (倫理面の配慮)

本研究は、神戸大学大学院医学研究科倫理委員会の承認、新生児の保護者の書面での同意のもと行われた。対象はコード番号化することで連結可能匿名化を図り、適切に行われた。

## C. 研究結果

全先天性感染児は、症候性 10 人と無症候性 13 人に分類できた。その臨床背景を表 1 に示す。症候性児の在胎週数、出生体重は、無症候性児に比して有意に小さかった (中央値:  $36$  週 vs.  $38$  週、 $2188 g$  vs.  $2758 g$ )。精査が行われた日齢は、症候性児は無症候性児に比して有意に早かった (日齢  $1$  vs.  $19$ )。症候性児の症状は、SGA 2 人、肝脾腫/肝機能障害 4 人、血小板減少 5 人、脳画像異常 7 人、ABR 異常 7 人、網膜脈絡膜炎 4 人であった。

各検査値が陽性であった児の割合は、総 IgM が 78%、CMV IgM が 52%、CMV 抗原陽性白血球が 44%、血液 CMV-DNA が 96%、尿 CMV-DNA が 100%であった。総 IgM の陽性児の割合は、症候性児が無症候性児に比して有意に低かったが、その他の検査では有意な差はなかった（表 2）。

定量値を解析したところ、症候性児は無症候性児に比して、総 IgM 値は有意に低く、血液 CMV-DNA 値は有意に高値であった。CMV-IgM、CMV 抗原陽性白血球数は両群に有意差はなかった（図 1）。

総 IgM 値、血液 CMV-DNA 量と症候の有無との関連につき、ROC 曲線で解析すると、area under the curve (AUC) は各々 0.854、0.842 であった。総 IgM のカットオフ値を 25 mg/dL とした場合に感度×特異度が最大となり、感度 80%、特異度 85%であった。また、同様に、血液 CMV-DNA のカットオフ値を  $1.8 \times 10^2$  コピー/100 万白血球数とした場合、感度 80%、特異度 92%となった。

在胎週数と総 IgM、血液 CMV-DNA 値の相関を調べると、症候性児、無症候性児ともに、有意な相関はなかった（総 IgM：症候性児は  $R^2=0.098$ ,  $p=0.38$ 、無症候性児は  $R^2=0.00091$ ,  $p=0.92$ 、血液 CMV-DNA：症候性児は  $R^2=0.17$ ,  $p=0.24$ 、無症候性児は  $R^2=0.017$ ,  $p=0.67$ ）。

#### D. 考察

今回の検討で、先天性 CMV 感染の新生児は、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。症候性児の CMV 量が多いことは、以前より報告されているが、今回、症候性児で総 IgM が低値となることを初めて見いだした。その理由として、妊娠早期の CMV 感染の方が、後期の感染より胎児により重篤な症状を引き起こすため、妊娠早期の母体 CMV 感染の結果、感染から出生まで長期間

であり、その間に総 IgM は減少したのかもしれない。または、妊娠早期に感染を受けた症候性児は、免疫応答が未熟である可能性がある。症候性児の総 IgM が低値となる機序は明らかではなく、今後のさらなる研究が必要である。

今回の先天性 CMV 感染児の全対象において、CMV-IgM 陽性児の割合は 52%で、我が国や欧米の過去の報告（15%～71%）と一致していた。また、CMV 抗原陽性白血球においても、我々の結果では感染児の 44%のみが陽性であり、過去の報告とほぼ一致していた。このことは、先天性 CMV 感染児を CMV-IgM や CMV 抗原陽性白血球を用いて診断すると、約半数の先天性感染児が見逃されることになるため、注意する必要がある。

本研究の限界は、臨床背景において、症候性児は症状を有し早産出生や NICU に入院する児が多かったため、無症候性児よりも在胎週数や精査が行われた日齢が有意に小さかったことが挙げられる。しかし、在胎週数と総 IgM、血液 CMV-DNA 値に有意な相関はなかったため、検査時齢の影響は少なくとも大きな影響はないものと考えている。

#### E. 結論

5. 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、出生時の症候性と関連があった。
6. 症候性、無症候性にかかわらず、血中 CMV-IgM や CMV 抗原陽性白血球を用いて診断した場合、約半数の先天性感染児を見逃すことになる。

#### 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) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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ーサイトメガロウイルス. *周産期医学*: 43(10), 1295-1299, 2013
- 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) Tairaku S, Ebina Y, Sonoyama A, Morioka I, Tanimura K, Morizane M, Minematsu T, Inoue N, Yamada H. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. 17th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, June 3 to 6, 2013, Lisbon, Portugal
- 3) Yamashita M, Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, Tanimura K, Ebina Y, Iijima K, Yamada H. Awareness of

and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. 17th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, June 3 to 6, 2013, Lisbon, Portugal

- 4) 森岡一朗、黒川大輔、藤田花織、長坂美和子、香田 翼、松尾希世美、横田知之、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)感染症の診断における CMV 感染関連血液検査値に関する検討、第 58 回日本未熟児新生児学会、平成 25 年 11 月 30 日-12 月 1 日、金沢
- 5) 森岡一朗：「母子感染～それぞれの立場から見えてくる問題点～」新生児科医がすべきこと(シンポジウム)、第 45 回日本小児感染症学会、平成 25 年 10 月 26-27 日、札幌
- 6) 橋村裕也、西田明弘、山中 巧、原田敦子、林 振作、山崎麻美、森岡一朗、南 宏尚：生後 4 か月時に急速な頭囲拡大で発見された先天性サイトメガロウイルス感染症の 1 症例、第 45 回日本小児感染症学会、平成 25 年 10 月 26-27 日、札幌
- 7) 谷口留美、古谷野伸、錫谷達夫、五石圭司、伊藤裕司、森岡一朗、中村浩幸、山田秀人、岡 明、井上直樹：NK 細胞の標的細胞認識に関わる遺伝子多型と先天性 CMV 感染症の相関、第 45 回日本小児感染症学会、平成 25 年 10 月 26-27 日、札幌
- 8) 森岡一朗：周産期感染症：インフルエンザウイルスとサイトメガロウイルスに関する最近の知見(特別講演)、第 39 回和歌山周産期医学研究会、平成 25 年 9 月 7 日、和歌山
- 9) 平久進也、蝦名康彦、長又哲史、園山綾子、谷村憲司、森岡一朗、峰松俊夫、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 49 回日本周産期新生児医学会、平成 25 年 7 月 14-16 日、横浜
- 10) 蝦名康彦、平久進也、長又哲史、森上聡子、谷村憲司、出口雅士、森岡一朗、園山綾子、峰松俊夫、山田秀人：母体血サイトメガロウイルス IgG avidity 測定による先天性感染の発生予知、第 28 回ヘルペスウイルス研究会、平成 25 年 5 月 30 日-6 月 1 日、淡路
- 11) 平久進也、谷村憲司、園山綾子、上中美月、長又哲史、山下萌、篠崎奈々絵、松岡正造、蝦名康彦、森岡一朗、山田秀人：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 65 回日本産科婦人科学会、平成 25 年 5 月 10-12 日、札幌
- 12) 長又哲史、蝦名康彦、平久進也、谷村憲司、森岡一朗、園山綾子、峰松俊夫、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 65 回日本産科婦人科学会、平成 25 年 5 月 10-12 日、札幌
- 13) 谷村憲司、森岡一朗、園山綾子、平久進也、蝦名康彦、森實真由美、山田秀人：免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染に対する胎児感染予防と治療、第 65 回日本産科婦人科学会、平成 25 年 5 月 10-12 日、札幌
- 14) 森上聡子、蝦名康彦、平久進也、谷