

ら妊婦の 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、また感染児の診断法について、CMV の尿 DNA 診断法の確立を継続して行う。また、感染児のレジストリ制度を運用し、実態把握の強化と基盤情報を集積し、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を確立し、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ことにより、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、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). 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
- 2). Tanimura K, Tairaku S, Deguchi M, Sonoyama A, Morizane M, Ebina Y, Morioka I, Yamada H. Prophylactic intravenous immunoglobulin injections to mothers with primary cytomegalovirus infection. *Kobe J Med Sci* 60, 25-29, 2014
- 3). 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* 42, 755-759, 2014
- 4). Morioka I, Matsumoto M, Miwa A, Yokota T, Matsuo K, Koda T, Nagasaka M, Shibata A, Fujita K, Yamane M, Yamada H, Enomoto M, Chikahira M, Iijima K. Dried umbilical cord is a novel diagnostic material for retrospective diagnosis of intrauterine enterovirus infection. *Matern Fetal Neonatal Med* 27, 1820-1822, 2014
- 5). Yoneda S, Shiozaki A, Ito M, Yoneda N, Inada K, Yonezawa R, Kigawa M, Saito S. Accurate prediction for the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level. *Am J Reprod Immunol*. in press.
- 6). Yamada T, Abe K, Baba Y, Inubashiri E, Kawabata K, Kubo T, Maegawa Y, Fuchi N, Nomizo M, Shimada M, Shiozaki A, Hamada H, Matsubara S, Akutagawa N, Kataoka S, Maeda M, Masuzaki H, Sagawa N, Nakai A, Saito S, Minakami H. Vaccination during the 2013 - 2014 influenza season in pregnant Japanese women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 34,

- 543-548, 2015.
- 7). Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Matsubayashi T, Seo G, Saito S. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS ONE* 9, e111374, 2014.
  - 8). Shimizu M, Kuroda M, Inoue N, Konishi M, Igarashi N, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Yachie A. Extensive serum biomarker analysis in patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 66, 1-6, 2014.
  - 9). Yamada T, Mochizuki J, Hanaoka M, Hashimoto E, Ohkuchi A, Ito M, Kubo T, Nakai A, Saito S, Unno N, Matsubara S, Minakami H. Effects of campaign for postpartum vaccination on seronegative rate against rubella among Japanese women. *BMC Infect Dis* 14, 152, 2014.
  - 10). Nagamatsu T, Kamei Y, Yamashita T, Fujii T, Kozuma S: Placental abnormalities detected by ultrasonography in a case of confined placental mosaicism for trisomy 2 with severe fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 Jan;40(1):279-83.
  - 11). Taguchi A, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Isobe Y, Nagasaka K, Koga K, Inoue T, Nishida H, Kojima S, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Kang JX, Arai H, Arita M, Osuga Y, Fujii T. Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 in Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) Is Suppressed by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89605.
  - 12). Taguchi A, Wada-Hiraike O, Kawana K, Koga K, Yamashita A, Shirane A, Urata Y, Kozuma S, Osuga Y, Fujii T. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: A possible role of the sirtuin 1 pathway. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Mar;40(3):770-8.
  - 13). Ikeda Y, Oda K, Kawana K, Aoki D, Osuga Y, Fujii T. Cyclin-dependent kinase 4/6-specific activities as a biomarker for prognosis and chemosensitivity in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123 Suppl 1:92S.
  - 14). Ichinose M, Kamei Y, Iriyama T, Imada S, Seyama T, Toshimitsu M, Asou H, Yamamoto M, Fujii T. Hypothermia attenuates apoptosis and protects contact between myelin basic protein-expressing oligodendroglial-lineage cells and neurons against hypoxia-ischemia. *J Neurosci Res*. 2014 Oct;92(10):1270-85.
  - 15). Toshimitsu M, Nagamatsu T, Nagasaka T, Iwasawa-Kawai Y,

- 543-548, 2015.
- 7). Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Matsubayashi T, Seo G, Saito S. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS ONE* 9, e111374, 2014.
  - 8). Shimizu M, Kuroda M, Inoue N, Konishi M, Igarashi N, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Yachie A. Extensive serum biomarker analysis in patients with enterohemorrhagic *Escherichia coli* O111-induced hemolytic-uremic syndrome. *Cytokine* 66, 1-6, 2014.
  - 9). Yamada T, Mochizuki J, Hanaoka M, Hashimoto E, Ohkuchi A, Ito M, Kubo T, Nakai A, Saito S, Unno N, Matsubara S, Minakami H. Effects of campaign for postpartum vaccination on seronegative rate against rubella among Japanese women. *BMC Infect Dis* 14, 152, 2014.
  - 10). Nagamatsu T, Kamei Y, Yamashita T, Fujii T, Kozuma S: Placental abnormalities detected by ultrasonography in a case of confined placental mosaicism for trisomy 2 with severe fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 Jan;40(1):279-83.
  - 11). Taguchi A, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Isobe Y, Nagasaka K, Koga K, Inoue T, Nishida H, Kojima S, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Kang JX, Arai H, Arita M, Osuga Y, Fujii T. Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 in Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) Is Suppressed by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89605.
  - 12). Taguchi A, Wada-Hiraike O, Kawana K, Koga K, Yamashita A, Shirane A, Urata Y, Kozuma S, Osuga Y, Fujii T. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: A possible role of the sirtuin 1 pathway. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Mar;40(3):770-8.
  - 13). Ikeda Y, Oda K, Kawana K, Aoki D, Osuga Y, Fujii T. Cyclin-dependent kinase 4/6-specific activities as a biomarker for prognosis and chemosensitivity in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123 Suppl 1:92S.
  - 14). Ichinose M, Kamei Y, Iriyama T, Imada S, Seyama T, Toshimitsu M, Asou H, Yamamoto M, Fujii T. Hypothermia attenuates apoptosis and protects contact between myelin basic protein-expressing oligodendroglial-lineage cells and neurons against hypoxia-ischemia. *J Neurosci Res*. 2014 Oct;92(10):1270-85.
  - 15). Toshimitsu M, Nagamatsu T, Nagasaka T, Iwasawa-Kawai Y,

- Komatsu A, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older. *Fertil Steril*. 2014 Oct;102(4):1065-1070.e1.
- 16). Inoue T, Oda K, Arimoto T, Samejima T, Takazawa Y, Maeda D, Fukayama M, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Xanthogranulomatous inflammation of the perimetrium with infiltration into the uterine myometrium in a postmenopausal woman: a case report. *BMC Womens Health*. 2014 Jul 15;14:82.
- 17). Kawana K, Adachi K, Kojima S, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Nishida H, Nagasaka K, Arimoto T, Yokoyama T, Wada-Hiraike O, Oda K, Sewaki T, Osuga Y, Fujii T. Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients. *Vaccine*. 2014 Oct 29;32(47):6233-9.
- 18). Oda K, Ikeda Y, Maeda D, Arimoto T, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Huge pyogenic cervical cyst with endometriosis, developing 13 years after myomectomy at the lower uterine segment: a case report. *BMC Womens Health*. 2014 Sep 3;14:104.
- 19). Taguchi A, Nagasaka K, Kawana K, Hashimoto K, Kusumoto-Matsuo R, Plessy C, Thomas M, Nakamura H, Bonetti A, Oda K, Kukimoto I, Carninci P, Banks L, Osuga Y, Fujii T. Characterization of novel transcripts of human papillomavirus type 16 using CAGE technology. *J Virol*. 2014 Dec 10. pii: JVI.03433-14. [Epub ahead of print]
- 20). Nagasaka K, Kawana K, Tomio K, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Miura S, Tanikawa M, Miyamoto Y, Ikeda Y, Sone K, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Positive peritoneal cytology at interval surgery is a poor prognostic factor in patients with stage T3c advanced ovarian carcinoma: A retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Nov 25. doi: 10.1111/jog.12616. [Epub ahead of print]
- 21). Itaoka N, Nagamatsu T, Schust DJ, Ichikawa M, Sayama S, Iwasawa-Kawai Y, Kawana K, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. Cervical Expression of Elafin and SLPI in Pregnancy and Their Association With Preterm Labor. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Jan 5. doi: 10.1111/aji.12354. [Epub ahead of print]
- 22). Sakao-Suzuki M, Kawasaki H, Akamatsu T, Meguro S, Miyajima H, Iwashita T, Tsutsui Y, Inoue N,

- Kosughi I. Aberrant fetal macrophage/ microglial reactions to cytomegalovirus infection. *Ann Clin Transl Neurol* 1, 570-88, 2014.
- 23). Yamada S, Fukuchi S, Hashimoto K, Fukui Y, Tsuda M, Kataoka M, Katano H, Inoue N. Guinea pig cytomegalovirus GP129/131/133, homologs of human cytomegalovirus UL128/130/ 131A, are required for viral entry into monocytes and macrophages. *J Gen. Virol* 95, 1376-1382, 2014.
- 24). 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 Infec Dis* 209, 1573-1584, 2014.
- 25). Ishibashi K, Tokumoto T, Shirakawa H, Oguro T, Yanagida T, Takahashi N, Nomiya M, Haga N, Aikawa K, Tanabe K, Inoue N, Kojima Y, Suzutani T. The presence of antibodies against the AD2 epitope of cytomegalovirus glycoprotein B is associated with acute rejection after renal transplantation. *Microbiol Immunol* 58, 72-75, 2014.
- 26). Murata T, Sato Y, Kimura H. Modes of infection and oncogenesis by the Epstein-Barr virus. *Rev Med Virol* 24: 242-253, 2014
- 27). Kimura H, Karube K, Ito Y, Hirano K, Suzuki M, Iwata S, Seto M. Rare occurrence of JAK3 mutations in NK cell neoplasms in Japan. *Leukemia & Lymphoma* 55, 962-963, 2014
- 28). Nagata K, Higaki K, Nakayama Y, Miyauchi H, Kiritani Y, Kanai K, Matsushita M, Iwasaki T, Sugihara H, Kuwamoto S, Kato M, Murakami I, Nanba E, Kimura H, Hayashi K. Presence of Epstein-Barr virus-infected B lymphocytes with thyrotropin receptor antibodies on their surface in Graves' disease patients and in healthy individuals. *Autoimmunity* 47, 193-200, 2014
- 29). Siddiquey MN, Nakagawa H, Iwata S, Kanazawa T, Suzuki M, Imadome KI, Fujiwara S, Goshima F, Murata T, Kimura H. Anti-tumor effects of suberoylanilide hydroxamic acid on Epstein-Barr virus-associated T- and natural killer- cell lymphoma. *Cancer Sci* 105, 713-722, 2014
- 30). Ito T, Kawazu H, Murata T, Iwata S, Arakawa S, Sato Y, Kuzushima K, Goshima F, Kimura H. Role of latent membrane protein 1 (LMP1) in chronic active Epstein-Barr virus infection (CAEBV)-derived T/NK cell proliferation. *Cancer Med* 3, 787-795, 2014
- 31). Kanazawa T, Hiramatsu Y, Iwata S, Siddiquey MN, Sato Y, Suzuki M, Ito Y, Goshima F, Murata T,

- Kimura H. Anti-CCR4 monoclonal antibody mogamulizumab for the treatment of EBV-associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases. *Clin Cancer Res* 20, 5075-5084, 2014
- 32). Kawada JI, Ito Y, Iwata S, Suzuki M, Kawano Y, Kanazawa T, Siddiquey MN, Kimura H. mTOR inhibitors induce cell cycle arrest and inhibit tumor growth in Epstein-Barr virus-associated T and natural killer cell lymphoma cells. *Clin Cancer Res* 20, 5412-5422, 2014
- 33). Coleman CB, Wohlford EM, Smith NA, King CA, Ritchie JA, Baresel PC, Kimura H, Rochford R. Epstein-Barr virus Type 2 latently infects T-cells inducing an atypical activation characterized by expression of lymphotactic cytokines. *J Virol* [Epub ahead of print]
- 34). Yamamoto Y, Morooka M, Hashimoto S, Ihira M, Yoshikawa T. Analysis of the shedding of three  $\beta$ -herpesviruses in urine and saliva of pediatric patients with renal disease. *J Med Virol* 86, 505-511, 2014.
- 35). Ohye T, Inagaki H, Ihira M, Higashimoto Y, Kato K, Oikawa J, Yagasaki H, Niizuma T, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T, Kurahashi H. Dual roles of telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6. *Sci Rep*, 4, 4559-4561, 2014.
- 36). Kato Y, Ihira M, Umeda M, Higashimoto Y, Kawamura Y, Ohashi M, Ishi Y, Yoshikawa T. Copy numbers of telomeric repeat sequences of HHV-6B in clinical isolates: possibility of mixed infection. *J Clin Microbiol* 52, 419-424, 2014.
- 37). Yoshikawa T, Matsuo T, Kawamura Y, Ohashi M, Yonekawa T, Kanda H, Notomi T, Ihira M. Direct detection of human herpesvirus 6B by the LAMP method using newly developed dry-reagents. *J Virol Methods* 201, 65-67, 2014.
- 38). Hiramatsu H, Suzuki R, Yamada S, Ihira M, Isegawa Y, Kawamura Y, Matsuoka E, Miura H, Yoshikawa T. Analysis of ganciclovir resistant HHV-6B clinical isolates by using quenching probes PCR (QP-PCR) methodology. In press.
- 39). Hayashi T, Inuzuka R, Shindo T, Hirata Y, Shimizu N, Oka A. Hyaluronic acid concentration in Fontan circulation: Correlation with hepatic function and portal vein hemodynamics. *Pediatr Cardiol* 35, 608-615, 2014
- 40). Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of buccal membrane cells in a monozygotic dizygotic twin. *Pediatrics*. 133, e1097-1100, 2014.
- 41). Takita J1, Chen Y, Kato M, Ohki K, Sato Y, Ohta S, Sugita K,

- Nishimura R, Hoshino N, Seki M, Sanada M, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S. Genome-wide approach to identify second gene targets for malignant rhabdoid tumors using high-density oligonucleotide microarrays. *Cancer Sci*105, 258-264, 2014.
- 42). Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Shimamura T, Sato Y, Nishimura R, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kato K, Kato M, Hanada R, Nomura Y, Park MJ, Ishida T, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. *Cancer Res*74, 2742-2749, 2014.
- 43). Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Matsunaga A, Kajihyo Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Oka A, Ishizuka K, Horita S, Hattori M, Hattori S, Igarashi T. Epithelial protein lost in neoplasm modulates platelet-derived growth factor-mediated adhesion and motility of mesangial cells. *Kidney Int.* 86, 548-557, 2014.
- 44). Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Gotoh Y, Tsujita M, Yamamoto T, Horike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, Hattori M. Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 29, 1553-1560, 2014.
- 45). Yasudo H, Ando T, Takeuchi M, Nakano H, Itonaga T, Takehara H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus complicated with liver cirrhosis in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome. *Lupus* 23, 1523-1527, 2014.
- 46). Nagamori T, Oka H, Koyano S, Takahashi H, Oki J, Sato Y, Muroto K, Iseki K, Takeguchi R, Takeda T, Sato M, Sugai R, Kitamura H, Kajino H, Miura Y, Ishioka T, Azuma H. Construction of a scoring system for predicting the risk of severe gastrointestinal involvement in Henoch-Schönlein Purpura. *Springerplus* 3, 171. 2014
- 47). Yamada H., Tairaku S., Morioka I., Ebina Y., Sonoyama A., Tanimura K., Deguchi M., Nagamata S. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom* 54, 100-103, 2014
- 48). 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

- 49). Morioka I., Iwatani S., Koda T., Nagasaka M., Yamana K., Kurokawa D., Fujita K., Nishida K., Iijima K. Recent epidemiology of neonatal sepsis in Japan: Did the strategies to control and prevent MRSA transmission lead to a reduction in the incidence of late-onset sepsis? *Research and Reports in Neonatology* 2014, 177-181, 2014
- 50). Kobayashi Y., Morioka I., Koda T., Nakamachi Y., Okazaki Y., Noguchi Y., Ogi M., Chikahira M., Tanimura K., Ebina Y., Funakoshi T., Ohashi M., Iijima K., Inoue N., Kawano S., Yamada H. Low total IgM values and high cytomegalovirus loads in the blood of newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Perinat Med* 43, 239-43, 2015
- 51). Yamada H., Tairaku S., Morioka I., Sonoyama A., Tanimura K., Deguchi M., Nagamata S., Ebina Y. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. *J Infect Chemother* 21, 161-164, 2015
- 52). Ebina Y., Minematsu T., Morioka I., Deguchi M., Tairaku S., Tanimura K., Sonoyama A., Nagamata S., Morizane M., Yamada H.: A rapid increase of serum IgG avidity index in women with congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 66, 44-47, 2015
- 53). Kanayama T et al : Measurement of material cerebral tissue hemoglobin on near infrared time-resolved spectroscopy in the peripartum period. *J Obstet Gynaecol Res* : Dec16,2014
- 54). Kanayama T et al : Amlodipine Passage into Breast Milk in Lactating Woman with Pregnancy-Induced Hypertension and Its Estimation of infant Risk for Breastfeeding. *J Hum Lact* : Dec1,2014
- 55). Kanayama T et al : Examiner's finger-mounted fetal tissue oximetry. *J Biomed Opt* : Jun;19(6), 2014
- 56). Kanayama T et al : Amniotic fluid embolism induces uterine anaphylaxis and atony following cervical laceration. *Gynaecol Obstet Invest* : 78(1), 2014
- 57). Kanayama T et al : Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management. *J Obstet Gynaecol Res* : Jun;40(6), 1507-17, 2014
- 58). Kanayama T et al : C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* : Jun;42(6), 1392-6, 2014
- 59). Kanayama T et al : Annual report of Subcommittee for Examination of Causes of Maternal Death and their Prevention in Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology,2013. *J Obstet Gynaecol Res* : Feb;40(2), 336-7, 2014



- 60). Kanayama T et al : Predictor of mortality in patients with amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res : Apr;40(4), 941-5, 2014
- 61). Kanayama T et al : Comparison between placental gene expression of 11β-hydroxysteroid dehydrogenases and infantile growth at 10 month of age. J Obstet Gynaecol Res : Feb40(2),2014
- 62). 金山 尚裕 : 母体出血対策 出血をきたす疾患－治療のコツ－子宮型羊水塞栓症. 周産期医学 : 44(5), 621-624,2014
- 63). 金山 尚裕 他 : 周産期胎盤の診断病理 羊水塞栓症, 病理と臨床 : 32(5), 530-534, 2014
- 64). 金山 尚裕 : 女性のうつ, 産科と婦人科 : 81(9), 1, 2014
- 65). 金山 尚裕 : 産科 DIC, 成人病と習慣病 : 44(8), 953-957, 2014
- 66). 金山 尚裕 永井良三 他 : 12 切迫流産. 産婦人科研修ノート. 診断と治療社 2014 360-362
- 67). 森岡一朗、黒川大輔、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、井上直樹、大橋正伸 : 尿スクリーニング検査にて早期発見し、抗ウイルス薬療法により聴性脳幹反応異常が軽快した先天性サイトメガロウイルス感染症の 1 例. 近畿新生児研究会会誌 22, 45-48, 2014
- 68). 山田秀人 : サイトメガロウイルス母子感染の現況. 日本産科婦人科学会誌 66, 1137-1145, 2014
- 69). 平久進也、出口雅士、山田秀人 : トキソプラズマ抗体. ペリネイタルケア 33, 171-175, 2014
- 70). 蝦名康彦、出口雅士、山田秀人 : サイトメガロウイルス抗体. ペリネイタルケア 33, 176-180, 2014
- 71). 蝦名康彦、出口雅士、山田秀人 : ヒトパルボウイルス B19. ペリネイタルケア 33, 181-184, 2014
- 72). 森岡一朗、山田秀人、平久進也、蝦名康彦、出口雅士、香田 翼 : 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, 347-350, 2014
- 73). 川田潤一、木村 宏. 新生児ヘルペスウイルス感染症. 感染症診療 update. 日本医師会雑誌、第 143 巻・特別号(2), 250-252, 2014
- 74). 木村 宏. 抗ヘルペスウイルス薬の使い方は? BEAM, 抗菌薬・抗微生物薬の選び方・使い方の Q&A, 八木哲也、編. 文光堂, p255-258, 2014
- 75). 古谷野伸. 先天性サイトメガロウイルス感染症 周産期障害 TORCH 症候群 神経症候群 (第 2 版) 別冊 日本臨牀 No. 30 P52-P55 2014
- 76). 森岡一朗 : 先天性サイトメガロウイルス感染児の臨床に関する最近の動向、兵庫県小児科医会報 62, 49-53, 2014
- 77). 森岡一朗、八幡真理子、吉田弘之 : 新生児感染管理なるほど Q&A Q47 アウトブレイクとはどういう状態を指すのでしょうか? また、「アウトブレイク」と思ったら、どう対応すればよいのでしょうか? ネオナタルケア 2014 年秋季増刊 235-238, 2014
- 78). 長坂美和子、森岡一朗 : 周産期感染症 : 後天性サイトメガロウイルス感染症、周産期医学 44 巻増刊号

- 424-426, 2014
- 79). 森岡一朗、藤田花織：周産期感染症：院内感染対策－MRSA に対する院内感染防止策、周産期医学 44 巻増刊号, 389-392, 2014
- 80). 岩谷壮太、森岡一朗：周産期感染症：MRSA 感染症、周産期医学 44 巻増刊号, 550-552, 2014
- 81). 香田 翼、森岡一朗：周産期感染症：抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗原虫薬の選択、周産期医学 44 巻増刊号, 326-328, 2014
- 82). 峰松俊夫：神経感染症における主な抗体検査法。水澤英洋.編, アクチュアル脳・神経疾患の臨床 神経感染症を究める, 中山書店. 東京: 355-359, 2014.
- 83). 峰松俊夫：本書でとりあげた主な神経感染症の病原体と検査法。水澤英洋.編, アクチュアル脳・神経疾患の臨床 神経感染症を究める, 中山書店, 東京: 360-363, 2014.
- 84). 峰松俊夫、南嶋洋一：サイトメガロウイルス抗体〔CMV 抗体〕。高久史磨.編, 臨床検査データブック 2015-2016, 医学書院, 東京: 608-609, 2015.
- 85). 峰松俊夫、南嶋洋一：サイトメガロウイルス IgG 抗体アビディティー・インデックス〔CMV -IgG 抗体 AI〕。高久史磨.編, 臨床検査データブック 2015-2016, 医学書院, 東京: 609-610, 2015.
- 86). 峰松俊夫、南嶋洋一：サイトメガロウイルス核酸診断〔CMV-DNA, CMV-mRNA〕。高久史磨.編, 臨床検査データブック 2015-2016, 医学書院, 東京: 611-612, 2015.
- 87). 鳥谷部邦明、峰松俊夫、池田智明：サイトメガロウイルス感染症。「産科と婦人科」編集委員会.編, よくわかる検査と診断。診断と治療社, 東京: 49-53, 2015.

## 2. 学会発表

- 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. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
- 2). Tanimura K, Tairaku S, Sonoyama A, Morizane M, Ebina Y, Morioka I, Yamada H. Prophylactic intravenous immunoglobulin injections to mothers with primary cytomegalovirus infection. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
- 3). Ebina Y, Ichihashi S, Tairaku S, Deguchi M, Morioka I, Tanimura K, Minematsu T, Yamada H. Rapid increase in CMV IgG avidity correlates with cytomegalovirus transmission to the fetus. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
- 4). Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Nakamura H, Yamada H, Oka A, Inoue N. A single nucleotide polymorphism in the NKG2D gene is associated with clinical outcome of congenital cytomegalovirus

- ーカンファレンス（招聘講演），平成  
26年3月27日，神戸
- 15). Nagamata S, Ebina Y, Minematsu T,  
Sonoyama A, Morioka I, Inoue N,  
Tairaku 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. 第66回  
日本産科婦人科学会学術講演会. 平成  
26年4月18-20日，東京
  - 16). 平久進也、森岡一朗、長又哲史、蝦名康  
彦、園山綾子、谷村憲司、出口雅士、山  
田秀人：近年における母子感染の実態。  
第66回日本産科婦人科学会学術講演会。  
平成26年4月18-20日，東京
  - 17). 笹川勇樹、蝦名康彦、長又哲史、園山綾  
子、伊勢由香里、森岡一朗、平久進也、  
谷村憲司、出口雅士、峰松俊夫、山田秀  
人：IgG avidity と PCR 法を用いたサイ  
トメガロウイルス妊婦スクリーニング。  
第66回日本産科婦人科学会学術講演会。  
平成26年4月18-20日，東京
  - 18). 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感  
染の現況と対策。平成26年度第1回愛  
仁会グループ講演会（特別講演），平成  
26年5月10日，大阪
  - 19). 平久進也、蝦名康彦、笹川勇樹、長又哲  
史、園山綾子、伊勢由香里、森岡一朗、  
谷村憲司、出口雅士、峰松俊夫、山田秀  
人：母子感染～妊婦スクリーニングの効  
果と課題～IgG Avidity と PCR 法を用い  
たサイトメガロウイルス妊婦スクリー  
ニング。第31回日本産婦人科感染症研  
究会（シンポジウム），平成26年6月7-  
8日，神戸
  - 20). 平久進也、森岡一朗、長又哲史、山下 萌、  
園山綾子、谷村憲司、蝦名康彦、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31回日本産婦人科感染症  
研究会，平成26年6月7-8日，神戸
  - 21). 出口雅士、平久進也、森岡一朗、蝦名康  
彦、園山綾子、谷村憲司、長又哲史、山  
田秀人：全国産科施設を対象とした  
CMV、トキソプラズマ、風疹、梅毒、単  
純ヘルペス母子感染の実態調査。第31  
回日本産婦人科感染症研究会，平成26  
年6月7-8日，神戸
  - 22). 蝦名康彦、平久進也、森岡一朗、園山綾  
子、谷村憲司、出口雅士、長又哲史、山  
田秀人：全国産科施設を対象としたパル  
ボウイルス B19 母子感染の実態調査。  
第31回日本産婦人科感染症研究会，平  
成26年6月7-8日，神戸
  - 23). 長又哲史、蝦名康彦、峰松俊夫、園山綾  
子、森岡一朗、平久進也、谷村憲司、森  
實真由美、出口雅士、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31回  
日本産婦人科感染症研究会，平成26年6  
月7-8日，神戸
  - 24). 市橋さなえ、蝦名康彦、平久進也、出口  
雅士、森岡一朗、谷村憲司、峰松俊夫、  
山田秀人：サイトメガロウイルス先天性  
感染例において IgG avidity index は急  
速に増加する。第31回日本産婦人科感  
染症研究会，平成26年6月7-8日，神  
戸
  - 25). 森岡一朗、平久進也、谷村憲司、出口雅  
士、蝦名康彦、藤田花織、黒川大輔、長  
坂美和子、香田 翼、横田知之、柴田暁  
男、飯島一誠、山田秀人：先天性サイ  
トメガロウイルス（CMV）感染の診断にお  
ける新生児血中 CMV-IgM、アンチゲネ  
ミア、CMV-DNA の意義。第31回日本  
産婦人科感染症研究会，平成26年6月7  
-8日，神戸

- 26). 森岡一朗、平久進也、谷村憲司、出口雅士、蝦名康彦、藤田花織、黒川大輔、長坂美和子、香田 翼、横田知之、柴田暁男、飯島一誠、山田秀人：症候性先天性サイトメガロウイルス感染児に対する抗ウイルス薬治療. 第 31 回日本産婦人科感染症研究会, 平成 26 年 6 月 7・8 日, 神戸
- 27). 松岡正造、平久進也、出口雅士、篠崎奈々絵、鈴木嘉穂、中島由貴、伊勢由香里、森岡一朗、山田秀人：胎盤トキソプラズマ感染を認めた 2 症例. 第 31 回日本産婦人科感染症研究会, 平成 26 年 6 月 7・8 日, 神戸
- 28). 小嶋伸恵、谷村憲司、平久進也、篠崎奈々絵、出口雅士、松岡正造、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 31 回日本産婦人科感染症研究会, 平成 26 年 6 月 7・8 日, 神戸
- 29). 蝦名康彦、平久進也、森岡一朗、谷村憲司、出口雅士、長又哲史、山田秀人：全国産科施設を対象としたパルボウイルス B19 母子感染の実態調査. 第 55 回日本臨床ウイルス学会, 平成 26 年 6 月 14-15 日, 札幌
- 30). 蝦名康彦、峰松俊夫、市橋さなえ、平久進也、出口雅士、森岡一朗、谷村憲司、山田秀人：サイトメガロウイルス先天性感染例において IgG avidity index は急速に増加する. 第 55 回日本臨床ウイルス学会, 平成 26 年 6 月 14-15 日, 札幌
- 31). 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感染の現況と対策. 第 11 回山口県胎児診断治療研究会 (特別講演), 平成 26 年 6 月 19 日, 山口
- 32). 笹川勇樹、蝦名康彦、長又哲史、園山綾子、伊勢由香里、森岡一朗、平久進也、谷村憲司、出口雅士、峰松俊夫、山田秀人：IgG avidity と PCR 法を用いたサイトメガロウイルス妊婦スクリーニング. 第 130 回近畿産科婦人科学会学術集会, 平成 26 年 6 月 28-29 日, 大阪
- 33). 出口雅士、松岡正造、白川得朗、小嶋伸恵、平久進也、篠崎奈々絵、鈴木嘉穂、谷村憲司、森岡一朗、山田秀人：胎盤トキソプラズマ感染を認めた 2 症例. 第 50 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 平成 26 年 7 月 13-15 日, 千葉
- 34). 平久進也、森岡一朗、蝦名康彦、園山綾子、谷村憲司、出口雅士、山田秀人：近年日本における母子感染の実態. 第 50 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 平成 26 年 7 月 13-15 日, 千葉
- 35). 谷村憲司、西川 鑑、平久進也、篠崎奈々絵、森實真由美、出口雅士、山田秀人：先天性トキソプラズマ感染症の出生前予測に有用なトキソプラズマ IgG avidity index cut-off 値. 第 131 回近畿産科婦人科学会学術集会 周産期部会, 平成 26 年 10 月 26 日, 大阪
- 36). 出口可奈、谷村憲司、平久進也、篠崎奈々絵、森實真由美、出口雅士、蝦名康彦、森岡一朗、山田秀人：免疫グロブリン投与によるサイトメガロウイルス母子感染予防の試み. 第 131 回近畿産科婦人科学会学術集会 周産期部会, 平成 26 年 10 月 26 日, 大阪
- 37). 上中美月、谷村憲司、鷺尾佳一、平久進也、篠崎奈々絵、森實真由美、出口雅士、蝦名康彦、森岡一朗、山田秀人：症候性先天性サイトメガロウイルス感染に対する免疫グロブリンを用いた胎児治療. 第 131 回近畿産科婦人科学会学術集会 周産期部会, 平成 26 年 10 月 26 日, 大阪
- 38). 山田秀人：女性の各ライフステージでの感染症の実態と対策～サイトメガロウ

- イルス母子感染の実態と対策～. 第 29 回日本女性医学学会学術集会 (シンポジウム), 平成 26 年 11 月 1-2 日, 東京
- 39). 山田秀人: 母子感染の現況と対策. 平成 26 年度道央圏周産期医療研修会 (特別講演), 平成 26 年 11 月 23 日, 札幌
- 40). 山田秀人: 母子感染の実態と対策. 第 10 回香川周産期カンファレンス (特別講演), 平成 26 年 12 月 12 日, 高松
- 41). 井上直樹: 2 つのヘルペスウイルスによる感染症に対する感染制御の違い: ワクチンの有る VZV と無い CMV. 大阪小児感染症研究会, 大阪, 2014 年 10 月
- 42). 木村 宏. ウイルス感染症診療のこれから-ウイルス関連血球貪食症候群. 第 55 回臨床ウイルス学会. 札幌. 2014 年 6 月 14 日
- 43). 伊藤嘉規, 河野好彦, 鳥居ゆか, 安藤将太郎, 神谷泰子, 鈴木道雄, 川田潤一, 木村宏, 国際標準物質を用いた Epstein-Barr ウイルス・サイトメガロウイルス定量 PCR 系の標準化, 第 88 回日本感染症学会学術講演会, 福岡, 2014 年 6 月 18-20 日
- 44). 川田潤一, 鈴木高子, 安藤将太郎, 神谷泰子, 鈴木道雄, 鳥居ゆか, 木村宏, 伊藤嘉規, バルガンシクロビルで治療した先天性サイトメガロウイルス感染症でのウイルス量の検討, 第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 東京, 2014 年 10 月 18-19 日
- 45). 近藤朋実他 最近経験した先天性サイトメガロウイルス感染症患児 2 例のウイルス学的解析. 平成 26 年度, 東海小児感染症研究会
- 46). 岡明 先天性サイトメガロウイルス感染症の病態・診断・治療の現状 第 3 回神経筋疾患と代謝異常症を考える会 千葉市 2014 年 7 月 3 日
- 47). 古谷野伸: 先天性サイトメガロウイルス感染症のコントロールを目指して, シンポジウム 7 ウイルス母子感染の現状と対策, 第 117 回日本小児科学会, 平成 26 年 4 月 11-13 日, 名古屋
- 48). 森岡一朗, 高橋尚人, 北島博之: シンポジウム「NICU 感染対策」、NICU における MRSA 保菌状況と対策の推移, 第 29 回日本環境感染学会, 東京, 2/14-15/2014
- 49). 北島博之, 大城 誠, 森岡一朗: シンポジウム「NICU 感染対策」、NICU における新生児細菌感染症の推移, 第 29 回日本環境感染学会, 東京, 2/14-15/2014
- 50). 森岡一朗, 平久進也, 出口雅士, 蝦名康彦, 山田秀人: ミニワークショップ「周産期の感染症」、先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染の診断における新生児血中 CMV-IgM、アンチゲネミア、CMV-DNA の意義, 第 66 回日本産科婦人科学会学術集会, 東京, 4/18-20/2014
- 51). 平久進也, 森岡一朗, 蝦名康彦, 長又哲史, 園山綾子, 谷村憲司, 出口雅士, 山田秀人: 近年日本における母子感染の実態, 第 66 回日本産科婦人科学会学術集会, 東京, 4/18-20/2014
- 52). 森岡一朗: 新生児の感染症～サイトメガロウイルス感染に関する最近の知見, 教育講演, 2014 年度第 2 回神戸学院大学薬学会卒後研修会, 神戸, 5/17/2014
- 53). 西田浩輔, 森岡一朗, 久保川育子, 森 健, 早川 晶, 大山正平, 親里

- 嘉展、飯島一誠：バルガンシクロビルにより呼吸障害が改善した症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の1例、第262回日本小児科学会兵庫県地方会、神戸、5/24/2014
- 54). 松岡正造、平久進也、出口雅士、篠崎奈々絵、鈴木嘉穂、中島由貴、伊勢由香里、森岡一朗、山田秀人：胎盤トキソプラズマ感染を認めた2例、第31回日本産婦人科感染症研究会、神戸、6/7-8/2014
- 55). 森岡一朗：サイトメガロウイルス母子感染に関する最近の成果、教育講演、平成26年度兵庫県小児科医会定時総会・特別講演会、神戸、7/5/2014
- 56). 出口雅士、松岡正造、白川得朗、小嶋伸恵、平久進也、篠崎奈々絵、鈴木嘉穂、谷村憲司、森岡一朗、山田秀人：胎盤トキソプラズマ感染を認めた2例、第50回日本周産期・新生児医学会、浦安、7/13-15/2014
- 57). 森岡一朗：低出生体重児のB型肝炎母子感染予防に関する小児科学会の考え方、トピック講演、第8回なにわ周産期フォーラム、大阪、7/19/2014
- 58). 森岡一朗：予防接種を実施するために必要な知識～乳児ワクチンを中心に～、招請講演、神戸市須磨区医師会学術講演会、神戸、9/25/2014
- 59). 西田浩補、森岡一朗：症候性先天性CMV感染症児の聴性脳幹反応に対する抗ウイルス薬治療の効果、第11回周産期新生児感染症研究会、神戸、10/9/2014
- 60). 森岡一朗、堀越裕歩、北島博之：極低出生体重児におけるB型肝炎ワクチン接種後の抗体獲得率、第59回日本未熟児新生児学会、松山、11/10-12/2014
- 61). 森岡一朗：小児のインフルエンザ治療、招請講演、第346回三田市医師会生涯教育講演会、三田、11/27/2014
- 62). 森岡一朗：ウイルス母子感染の臨床～インフルエンザウイルスとサイトメガロウイルス～、特別講演、平成26年度兵庫県周産期医療研修会、神戸、12/13/2014
- 63). 市橋さなえ、蝦名康彦、平久進也、出口雅士、森岡一朗、谷村憲司、峰松俊夫、山田秀人：急速なIgG avidity indexの上昇はサイトメガロウイルス先天性感染の発症予知因子である。第66回日本産婦人科学会、2014, 4, 東京
- 64). 山下 美和, 平井 久也, 松井 浩之, 芹沢麻里子, 岡田 善親, 小林 隆夫, 金山 尚裕, 峰松 俊夫：静岡県浜松地区における妊婦サイトメガロウイルス抗体保有率の推移。第31回日本産婦人科感染症研究会学術集会, 2014, 6, 神戸
- 65). 鳥谷部邦明, 池尻 誠, 森川 文博, 二井 栄, 庵原 俊昭, 増田佐和子, 峰松俊夫, 池田 智明：三重県での妊娠初期サイトメガロウイルス(CMV)IgG、IgM スクリーニングについて。第31回日本産婦人科感染症研究会学術集会, 2014, 6, 神戸
- 66). 鳥谷部邦明, 高山恵理奈, 村林奈緒, 神元有紀, 大里和広, 峰松俊夫, 池田智明：三重県での妊娠初期サイトメガロウイルス(CMV)IgG, IgM スクリーニング。日本周産期・新生児医学会学術集会, 2014, 7, 千葉
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

## II. 分担研究報告

## 先天性トキソプラズマ感染の予知に最適な IgG avidity 値

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 谷村 憲司 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】

先天性トキソプラズマ感染のハイリスクである羊水中トキソプラズマ DNA 陽性の予測に有用なトキソプラズマ IgG avidity index (AI) cut-off 値を設定するため、倫理委員会の承認・同意のもと、9 年間の前方視的コホート研究を行った。母体血清トキソプラズマ IgM が疑陽性～陽性のため、初感染診断目的で AI を測定し、かつ、出生前ないし分娩時の羊水検体で multiplex nested PCR 法によるトキソプラズマ DNA 解析を行った妊婦 139 人を対象とした。9 人 (6.5%) で羊水 PCR 陽性となり、うち 3 人が先天性感染であった。ROC 解析を用い、羊水トキソプラズマ DNA 陽性に対する AI cut-off 値を設定し、診断効率を調べた。羊水 PCR 陽性 9 人の AI 中央値 13% (範囲 4-29%) は、陰性 130 人の AI 39% (4-89%) に比べて有意 ( $p < 0.0001$ ) に低かった。ROC 解析 (AUC=0.90) によって、羊水 PCR 陽性の予測に最適な cut-off 値は、25%未満であることが分かった (感度 78%、特異度 82%、陽性的中率 (PPV) 23%、陰性的中率 (NPV) 98%、正診率 81%)。また、先天性感染 3 人に対する AI 25%未満の診断効率は、感度 100%、特異度 79%、PPV 10%、NPV 100%、正診率 80%であった。さらに、羊水トキソプラズマ DNA 陽性に対する感度を 100%にするには、AI cut-off 値 30%が適切であった。以上のことより、先天性トキソプラズマ感染を予測する AI cut-off 値は 25-30%未満が最適であることが明らかとなった。

### A. 研究目的

妊娠中のトキソプラズマ初感染は、網脈絡膜炎、脳内石灰化、水頭症、精神発達遅滞等を症状とする先天性トキソプラズマ症を引き起こす。トキソプラズマの胎児感染率、先天性感染症の重症度は初感染成立時期によって大きく異なる。即ち、妊娠前 6 か月までの初感染では胎児感染は起こらず、初感染成立時期が妊娠 14 週以前では胎児感染率は 10%以下と低率であるが症状は重篤となり、逆に、妊娠週数が遅くなるほど、胎児感染率は高くなるが症状は軽微になる。したがって、トキソプラズマ初感染妊婦において、初

感染成立時期を予測することは非常に重要である。しかし、最近の初感染を示すはずのトキソプラズマ特異的 IgM 抗体は感染後も数か月～数年間、陽性が持続することがあり (persistent IgM)、妊婦に不安を与え、不要な人工妊娠中絶を選択させることになりかねない。そこで、トキソプラズマ IgG avidity index (AI) 測定などの補助的検査が必要となる。一方、山田らは、前方視的にトキソプラズマ IgM 疑陽性～陽性妊婦 149 名のトキソプラズマ IgG AI を測定し、同意が得られた症例に対して羊水中トキソプラズマ DNA Multiplex nested PCR を行ったところ、



羊水 PCR 陽性 9 例は全例が AI 低値 (<30%) であり、うち 3 例に先天性トキソプラズマ症を認め、トキソプラズマ IgG AI 測定と羊水中トキソプラズマ DNA Multiplex nested PCR は、先天性トキソプラズマ症の出生前スクリーニングに有用であると報告した。これまでに、既定の AI cut-off 値を用い、seroconversion によって定義される最近の初感染を診断する検査精度を前方視的あるいは後方視的に検討した報告は多数ある。しかし、先天性トキソプラズマ症のハイリスクである羊水中トキソプラズマ DNA 陽性を予測する AI cut-off 値を検討した報告は、現在のところない。そこで、羊水中トキソプラズマ DNA 陽性を予測するためのトキソプラズマ IgG AI の cut-off 値を決定することを本検討の目的とした。

## B. 研究方法

### (1) 研究デザイン

a) トキソプラズマ妊婦スクリーニング  
トキソプラズマ抗体〔受身赤血球凝集反応 (PHA) 法〕〔TOXO-HA<sup>®</sup>、日本凍結乾燥研究所 (東京)〕陽性の場合、トキソプラズマ IgM〔PLATERIA Toxo IgM<sup>®</sup>、バイオ・ラッド (東京)〕を測定した。トキソプラズマ IgM が陽性 ( $\geq 1.0$ ) もしくは、疑陽性 (0.8~1.0) の場合には、さらに、トキソプラズマ IgG avidity 検査〔第一岸本 (札幌)〕を行い、AI が低値 (<30%) からボーダーライン (31~35%) の症例に対して、アセチルスピラマイシンを用いた感染予防を行った。一方、AI 35%以下の症例で同意を得られた症例、もしくは、AI 高値 ( $\geq 35\%$ ) でも、希望のある症例に対しては、妊娠中もしくは分娩時、あるいは、その両方で羊水を採取し、羊水トキソプラズマ Multiplex nested PCR〔GLab 病理解析センター (札幌)〕を行った。妊娠中の羊水 PCR 陽性症例に対し

ては、アセチルスピラマイシンに加え、ピリメタミン・スルファジアジン合剤を妊娠 28 週まで投与した。対象全新生児に対して、眼底検査、頭部超音波断層法、理学的・神経学的診察、血清トキソプラズマ抗体検査、必要ならば頭部 CT 撮影を行い、先天性トキソプラズマ感染を診断した。

### b) 対象症例

2005 年 4 月~2014 年 8 月の約 9 年間に、主に神戸大学と NTT 東日本札幌病院でトキソプラズマ IgM が疑陽性から陽性でトキソプラズマ IgG AI を測定した 293 例のうち、妊娠中もしくは分娩時に羊水中トキソプラズマ DNA Multiplex nested PCR 検査を施行した 139 例を対象とした。139 例中 9 例が羊水 PCR 陽性であり、そのうちの 3 例に先天性トキソプラズマ感染を認めた。

### c) 統計解析

Receiver operating characteristic (ROC) 解析を用いて、羊水トキソプラズマ PCR 陽性を予測する AI cut-off 値を設定した。羊水 PCR 陽性妊婦 9 例と陰性妊婦 130 例における患者背景やトキソプラズマ IgG AI 値をマン・ホイットニーの U 検定を用いて比較検討した。

### (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を受けて行われた。研究の目的をよく説明し、妊婦および新生児の保護者の書面での同意に基づき検体を採取し、検体を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

羊水トキソプラズマ PCR 陽性 9 妊婦と PCR 陰性 130 妊婦の患者背景の比較において、年齢 (中央値 [範囲], PCR 陽性 vs PCR

陰性; 30歳 [23-34歳] vs 31歳 [18-42歳])、AI測定週数(17週 [13-28週] vs 16週 [9-38週])、分娩週数(38週 [21-39週] vs 39週 [19-41週])、出生体重(2916g [600-3574g] vs 2918g [270-4325g])に関しては有意差を認めなかったが、経妊回数(2回 [0-6回] vs 0回 [0-5回],  $p < 0.05$ )と経産回数(1回 [0-3回] vs 0回 [0-3回],  $p < 0.05$ )はPCR陽性群で有意に多かった。

全対象症例のAI測定週数とAI値の相関図を(図1)に、PCR陽性群とPCR陰性群のAI値の比較を(図2)に示す。AI値は、PCR陽性群(13% [4-29%])でPCR陰性群(39% [4-89%])に比して有意に低値であった( $p < 0.0001$ )。さらに、AI 30%以上の症例に羊水トキソプラズマPCR陽性者はいなかった。

ROC解析によって、羊水トキソプラズマPCR陽性を予測するのに最適なAI cut-off値は、 $< 25\%$ であることが明らかとなった(図3)。AI $< 25\%$ をcut-off値とすると、羊水トキソプラズマPCR陽性例( $n=9$ )を予測する感度77.8%、特異度81.5%、陽性的中率22.6%、陰性的中率98.1%、正診率81.3%であった。さらに、cut-off値AI $< 25\%$ の先天性トキソプラズマ感染( $n=3$ )を予測する検査精度は感度100%、特異度79.4%、陽性的中率9.7%、陰性的中率100%、正診率79.9%と良好なものであった。

#### D. 考察

トキソプラズマIgG avidity検査は、かつては、特定の施設でしか利用できなかったが、ここ10年間で欧州諸国では、コマーシャル・ベースで利用可能となっており、多くの研究者がその精度について報告している。しかし、それらの報告では、既定のcut-off値を用いて、seroconversionによって定義される最近

の初感染を同定する精度を前方視的もしくは、後方視的に採取した患者血清を用いて検討している。最近の初感染を診断するためのAI cut-off値は、15%以下、20%未満、もしくは、50%未満と、報告者によって様々である。

しかし、先天性トキソプラズマ感染と関連性が強いと考えられる羊水中のトキソプラズマDNAの存在、つまり、羊水トキソプラズマPCR陽性を予測するためのAI cut-off値を調べた研究は無かった。今回、我々は、トキソプラズマIgMが疑陽性から陽性の妊婦139名を対象とした前方視的検討によって、羊水トキソプラズマPCR陽性を予測するのに最適なAI cut-off値は、25%未満であることを世界で初めて見出した。さらに、AIが30%以上では、羊水PCR陽性や先天性トキソプラズマ感染症例は1例も存在しなかった。したがって、トキソプラズマIgMが疑陽性から陽性であった妊婦に対して、AIが高値(30%以上)であれば、先天性トキソプラズマ感染の可能性が低く、安心してよいと説明してもよいかもしれない。しかし、トキソプラズマIgG avidity測定値は検査会社によって違いがあることに留意する必要がある。また、今回の研究では、avidity検査施行時期が症例ごとにまちまちであることや先天性感染者が3例しかいなかったことなどの問題点もあり、今後、さらなる検証が必要である。

#### E. 結論

1. 羊水中トキソプラズマPCR陽性を予測するトキソプラズマIgG avidity indexのcut-off値は25%未満であった。
2. トキソプラズマIgG avidity index 30%以上では羊水PCR陽性、先天性感染はなく、先天性トキソプラズマ感染を予測するAI cut-off値は25-30%未

満が最適と考えられた。

## F. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) 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
- 2) Tanimura K, Tairaku S, Deguchi M, Sonoyama A, Morizane M, Ebina Y, Morioka I, Yamada H. Prophylactic intravenous immunoglobulin injections to mothers with primary cytomegalovirus infection. *Kobe J Med Sci.* 60, 25-29, 2014
- 3) 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.* 42, 755-759, 2014
- 4) Morioka I, Matsumoto M, Miwa A, Yokota T, Matsuo K, Koda T, Nagasaka M, Shibata A, Fujita K, Yamane M, Yamada H, Enomoto M, Chikahira M, Iijima K. Dried umbilical cord is a novel diagnostic material for retrospective diagnosis of intrauterine enterovirus infection. *Matern Fetal Neonatal Med.* 27, 1820-1822, 2014
- 5) Kobayashi Y, Morioka I, Koda T, Nakamachi Y, Okazaki Y, Noguchi Y, Ogi M, Chikahira M, Tanimura K, Ebina Y, Funakoshi T, Ohashi M, Iijima K, Inoue N, Kawano S, Yamada H. Low total IgM values and high cytomegalovirus loads in the blood of newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Perinat Med.* doi: 10. 1515/jpm-2014-0071, 2014
- 6) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Sonoyama A, Tanimura K, Deguchi M, Nagamata S, Ebina Y. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. *J Infect Chemother.* doi: 10. 1016/j. jiac. 2014. 10. 013, 2014
- 7) 森岡一朗、黒川大輔、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、井上直樹、大橋正伸：尿スクリーニング検査にて早期発見し、抗ウイルス薬療法により聴性脳幹反応異常が軽快した先天性サイトメガロウイルス感染症の1例。近畿新生児研究会会誌：22, 45-48, 2014
- 8) 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感染の現況。日本産科婦人科学会誌：66, 1137-1145, 2014
- 9) 平久進也、出口雅士、山田秀人：トキソプラズマ抗体。ペリネイタルケア：33, 171-175, 2014
- 10) 蝦名康彦、出口雅士、山田秀人：サイトメガロウイルス抗体。ペリネイタルケア：33, 176~180, 2014
- 11) 蝦名康彦、出口雅士、山田秀人：ヒトパルボウイルス B19。ペリネイタルケア：33, 181-184, 2014
- 12) 森岡一朗、山田秀人、平久進也、蝦名康彦、出口雅士、香田翼：母子感染が疑われる児への対応ー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, 347-350, 2014

### 2.学会発表

- 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. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
- 2) Tanimura K, Tairaku S, Sonoyama A, Morizane M, Ebina Y, Morioka I, Yamada H. Prophylactic intravenous immunoglobulin injections to mothers with primary cytomegalovirus infection. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
  - 3) Ebina Y, Ichihashi S, Tairaku S, Deguchi M, Morioka I, Tanimura K, Minematsu T, Yamada H. Rapid increase in CMV IgG avidity correlates with cytomegalovirus transmission to the fetus. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
  - 4) 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感染の現状. 第22回三重県生涯教育特別研修セミナー（特別講演），平成26年1月29日，三重
  - 5) 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感染の現状と対策. 化血研セミナー「三風会」（招聘講演），平成26年3月13日，熊本
  - 6) 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感染の現状と対策. メディカルアドバイザーカンファレンス（招聘講演），平成26年3月27日，神戸
  - 7) Nagamata S, Ebina Y, Minematsu T, Sonoyama A, Morioka I, Inoue N, Tairaku 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. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 平成26年4月18-20日，東京
  - 8) 平久進也、森岡一朗、長又哲史、蝦名康彦、園山綾子、谷村憲司、出口雅士、山田秀人：近年における母子感染の実態. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 平成26年4月18-20日，東京
  - 9) 笹川勇樹、蝦名康彦、長又哲史、園山綾子、伊勢由香里、森岡一朗、平久進也、谷村憲司、出口雅士、峰松俊夫、山田秀人：IgG avidityとPCR法を用いたサイトメガロウイルス妊婦スクリーニング. 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 平成26年4月18-20日，東京
  - 10) 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感染の現状と対策. 平成26年度第1回愛仁会グループ講演会（特別講演），平成26年5月10日，大阪
  - 11) 平久進也、蝦名康彦、笹川勇樹、長又哲史、園山綾子、伊勢由香里、森岡一朗、谷村憲司、出口雅士、峰松俊夫、山田秀人：母子感染～妊婦スクリーニングの効果と課題～IgG AvidityとPCR法を用いたサイトメガロウイルス妊婦スクリーニング. 第31回日本産科婦人科感染症研究会（シンポジウム），平成26年6月7-8日，神戸
  - 12) 平久進也、森岡一朗、長又哲史、山下 萌、園山綾子、谷村憲司、蝦名康彦、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31回日本産科婦人科感染症研究会，平成26年6月7-8日，神戸
  - 13) 出口雅士、平久進也、森岡一朗、蝦名康彦、園山綾子、谷村憲司、長又哲史、山田秀人：全国産科施設を対象としたCMV、トキソプラズマ、風疹、梅毒、単純ヘルペス母子感染の実態調査. 第31回日本産科婦人科感染症研究会，平成26年6月7-8日，神戸
  - 14) 蝦名康彦、平久進也、森岡一朗、園山綾子、谷村憲司、出口雅士、長又哲史、山田秀