

- 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
- 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 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
 - 27) 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

- 28) 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
- 29) 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

- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図1. 妊娠週数とトキソプラズマIgG AI値 n=139

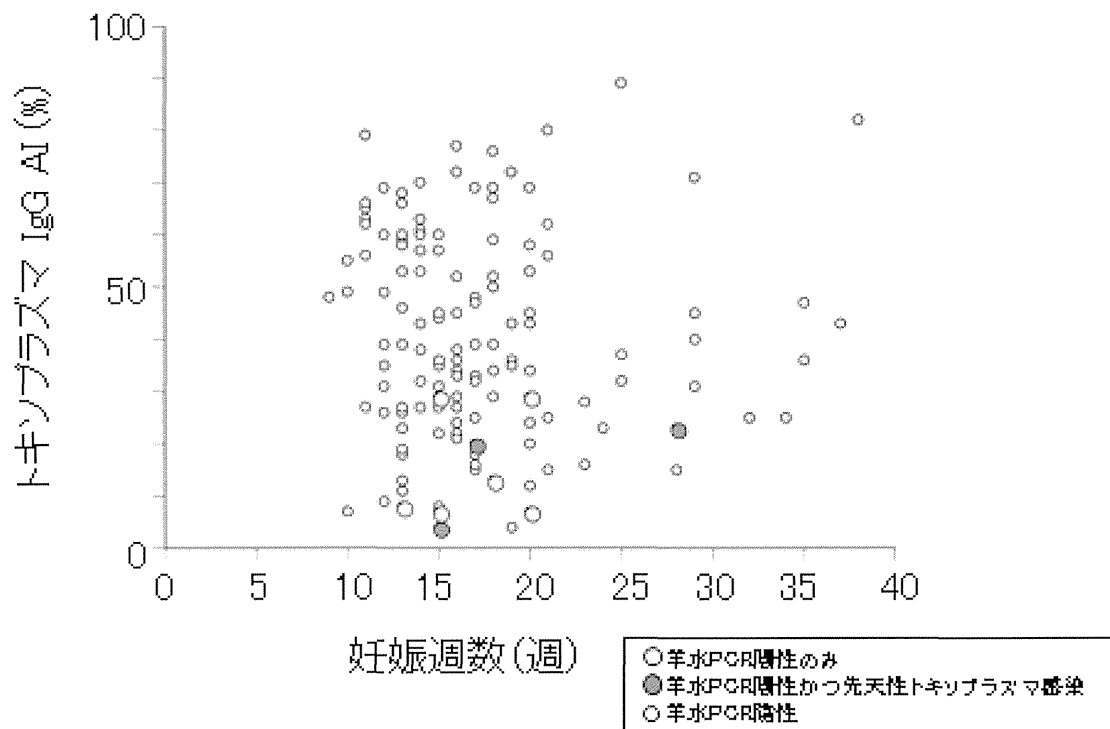


図2. トキソプラズマIgG AI値の比較 (PCR陽性vs陰性)

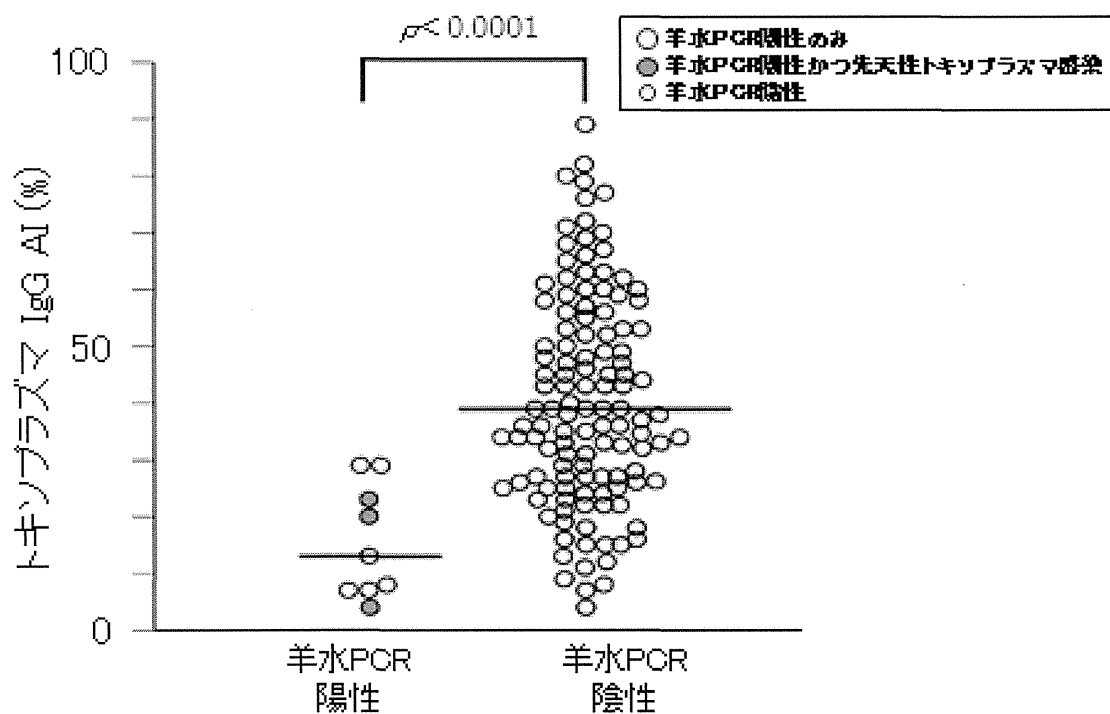
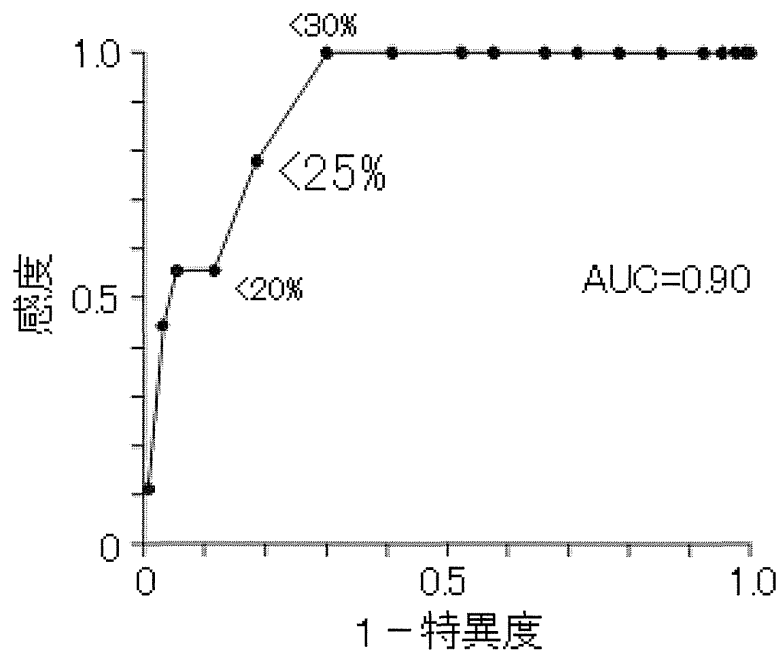


図3. 羊水PCR陽性を予測するAI cut-off値



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
Ebina Y., Mine matsu T., Sono yama A., Morio ka I., Inoue N., Tairaku S., Nagamata S., Tanimura K., Morizane M., Deguchi M., Yamada H.	The IgG avidity va lue for the predic tion of congenital cytomegalovirus i nfection in a pros pective cohort stu dy.	<i>J. Perinat. Med</i>	42(6)	755-759	2014
Tanimura K., T airaku S., Deg uchi M., Sono yama A., Moriz ane M., Ebina Y., Morioka I., Yamada H.	Prophylactic intra venous immunoglob ulin injections to mothers with prima ry cytomegalovirus infection.	<i>Kobe J Med Sci</i>	60(2)	25-29	2014
Yamada H., Tai raku S., Morio ka I., Sonoyam a A., Tanimura K., Deguchi M., Nagamata S., Ebina Y.	Nationwide survey of mother-to-child infections in Jap an	<i>J Infect Che mother.</i>	21(3)	161-164	2015
Ebina Y., Mine matsu T., Mori oka I., Deguchi M., Tairaku S., Tanimura K., Sonoyama A., Nagamata S., Morizane M., Yamada Y.	Rapid increase in the serum Cytomega lovirus IgG avidit y index in women w ith congenitally i nfectd fetus.	<i>J Clin Virol</i>	66	44-47	2015

分担研究報告書

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

研究分担者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授
研究協力者 伊藤 実香 富山大学エコチルユニットセンター 特命助教

研究要旨：

サイトメガロウイルス（CMV）の感染既往のない妊婦が30%以上に増加しており、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。また先天性トキソプラズマ感染も増加してきている。そこで、妊娠初期にCMVとトキソプラズマのIgG抗体、IgM抗体をスクリーニング目的に測定した。CMV-IgM抗体陽性者が21/341例(6.2%)であった。そのうち12例でAvidity Indexを測定した。1例でAvidity Index 30%であったが先天感染は確認されなかった。1例でAvidity Indexは73.5%と高値であったが、新生児尿中CMVは陽性であった。CMV-IgMとIgG共に陰性例は115/341例(33.7%)であった。これらの妊婦にはCMV感染予防法を示したパンフレットを渡し、教育した。その結果、妊娠中にCMV抗体が陽転化した例はなかった。トキソプラズマの妊娠成立前後の感染を疑う症例は1例で、トキソプラズマ抗体価がPHA法で20,480倍、IgM 1.8と陽性であったが、Avidity Indexは69.3%で妊娠前の感染と判断し経過観察した。児への感染は確認されなかった。

A. 研究目的

サイトメガロウイルス（CMV）母子感染ならびにトキソプラズマ(Toxo)母子感染は大きな問題となっている。そのため、本研究班ではCMV-IgM抗体陽性、Toxo-IgM抗体陽性例に対して、Avidity検査を行ない、初感染、再感染を推定し、出生後に胎内感染確認するシステムを構築した。今回は富山大学における現状を報告する。

B. 研究方法

2013年10月～2015年2月の1年5ヶ月の間に妊婦健診を受けた妊婦に対して、感染スクリーニング検査として妊娠初期にCMV-IgG、CMV-IgM、2014年3月まではToxo-PHA、2014年4月からはToxo-IgG、Toxo-IgM抗体を計測した。抗体陰性者にはパンフレットを用いて、感染予防のための生活指導を行った。CMV-IgM陽性者、Toxo-IgM陽性者には情報提供し、希望者にはAvidity検査を行なった。CMV Avidity検査は愛泉会日南病院 峰松俊夫先生に、Toxo Avidity検査は福島県立医大 錫谷 達夫先生にそれぞれ測定をお願いした。2015年1月からは新生児尿は岐阜薬科大 井上直樹先生に測定していただいている。

（倫理面への配慮）富山大学倫理委員会の承認を得ており、全例に文書で同意を得た。なお、患者は記号化し連結可能匿名化している。

C. 研究結果

表1に示す如く、妊娠初期にCMV抗体価を測定したうち、21/341例(6.2%)でCMV-IgM抗体が陽性であった。

説明の後11例でAvidity検査を行なったところ、10例でAvidity Indexが40%以上であり、妊娠前の感染の可能性が高いと判断された。Avidity Index高値例中、1例で新生児尿CMVであった。この母体はリンパ球性下垂体炎の診断で、内科にてステロイド、甲状腺ホルモン、デスマプレシン等のホルモン補充、ステロイド糖尿病に対しインスリン療法施行した。児は41週に胎児機能不全のため帝王切開にて出生、2736g(-1.2SD)で無症候、1か月時本人血でCMV-IgM陰性である。Avidity Index30%であった1例は、胎児期より脳室拡大、二分脊椎を指摘していたが、生後新生児尿中CMVは陰性で、CMV関連の後遺症は確認されていない。CMV-IgG、IgMともに陰性者は115/341例(32.1%)存在したが、全例十分に感染予防につき説明を受けており、妊娠36週時にCMV抗体が陽転化した症例はいなかった。

トキソプラズマIgMは3例で陽性であった。1例は前回妊娠時とほぼ同値で既感染と判断した。2例目はIgGが再検でも陰性で、Toxo-IgM抗体の偽陽性と考えられた。3例目は妊娠初期のトキソプラズマ抗体価がPHA法で20,480倍と高値であったため、Toxo-IgG抗体、IgM抗体を測定したところ、IgG 73と高値、IgMも1.8と高値であったが、妊娠11週時に測定したAvidity Indexは69.3%と高値で、妊娠前の感染と判断し、予防内服などは行わなかった。なお、ネコは飼っており、妊娠中の生肉の摂取もなかった。胎児に先天感染を疑う超音波所見も認めなかった。妊娠39週0日3120gで正常分娩となった。臍帯血のToxo-IgMと羊水中のトキソプラズマは陰性であった。

表1 検査総数と結果

CMV 341症例	IgM陽性	IgM弱陽性	IgM陰性
IgG陽性	21* (6.2%)	29* (8.5%)	183* (53.7%)
IgG弱陽性	0	0	5 (1.4%)
IgG陰性	0	5* (1.4%)	115* (33.7%)

*重複17例 ; IgG+, IgM+→± 6例
 IgG+, IgM±→- 8例
 IgG+, IgM+→- 1例
 IgG-, IgM±→- 2例

Toxo 239症例	IgM陽性	IgM陰性
IgG陽性	2	10
IgG陰性	1	225

*Toxo-PHA提出した102例中160倍、5120倍、10240倍、20480倍が各1例づつ (2013年10月から2014年3月)

表2 CMV-A. I. 測定症例

症例	IgM値	Avidity Index(%)	新生児尿CMV	備考
1	1.37	69.1	陰性	
2	3.25	52.7	陰性	
3	1.80	54.1	陰性	
4	3.17	62.2	陰性	
5	2.10	60.9	陰性	
6	3.73	57.3	陰性	
7	0.80	71.0	未提出	
8	2.88	30.0	陰性	児；二分脊椎
9	1.69	73.5	陽性	母体；リンパ球性下垂体炎
10	10.57	57.0	陰性	
11	1.44	89.2	妊娠中	
12	1.54	41.8	妊娠中	

D. 考察

CMV IgMが陽性であるというだけでは、胎内感染を強く疑う結果ではなく、患者への説明には注意を要す。Avidity Indexが高値の症例中1例で新生児尿中CMV陽性であった。母体のリンパ球性下垂体炎に対しステロイド療法がおこなわれた症例であり、合併症のある症例では、Avidity Indexの値の判断が困難になるのかもしれない。このような症例では、新生児尿で胎内感染の有無の確認が必要である。現時点で、妊娠中にCMV抗体が陽転化した症例はいないので、妊娠初期に感染予防について正確な指導をして

いれば、妊娠中の初感染は防げるとされる。Toxoについては、PHA法で異常高値であったが、avidity indexも高値で、先天感染は確認されなかった。

E. 結論

妊娠初期にCMV感染予防について指導することは重要である。現時点では、Avidity Indexのみで胎内感染を否定することはできない。新生児尿での確認が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍
なし

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoneda S, Shiozaki A, Ito M, Yoneda N, Inada K, Yonezawa R, Kigawa M, <u>Saito S.</u>	Accurate prediction for the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level.	Am J Reprod Immunol.			in press
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
Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Matsubayashi T, Seo G, <u>Saito S.</u>	Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis.	PLoS ONE.	9	e111374	2014
Shimizu M, Kuroda M, Inoue N, Konishi M, Igarashi N, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, <u>Saito S,</u> Yachie A.	Extensive serum biomarker analysis in patients with enterohemorrhagic Escherichia coli O111-induced hemolytic-uremic syndrome.	Cytokine.	66	1-6	2014

Yamada T, Mochizuki J, Hanaoka M, Hashimoto E, Ohkuchi A, Ito M, Kubo T, Nakai A, <u>Saito S</u> , 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
---	---	-----------------	----	-----	------

分担研究報告書

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究（多施設共同研究）

研究分担者 鮫島 浩 宮崎大学医学部生殖発達医学講座産婦人科分野 教授

研究協力者 金子政時 宮崎大学医学部看護学研究科 教授

川越靖之 宮崎大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 講師

研究要旨

妊婦のウイルスや原虫の感染は胎盤を通じて胎児へと移行することがあり、児にTORCH症候群（トキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、ヘルペス等の母子感染により発症する小児先天性疾患の総称；Toxoplasma, Rubella, cytomegalovirus, herpes症候群）等の様な重篤な全身感染症を来す。母子感染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、臨床医療技術としては未だ導入されておらず、医療現場での混乱を来している。

特に頻度の高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、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。しかし妊婦血清のAvidity検査（アビディティ検査、抗体結合能検査）は妊娠中の感染が初感染かどうかを診断する基準となる検査であるが我が国では未承認となっている。また、先天性CMV感染症の治療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は海外において積極的に行われ、我が国でも施設単位での投与が試みられているがその実態は不明である。一方、トキソプラズマ感染の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が、国内での販売がなく未解決となっている。さらにサイトメガロウイルスと同様、我が国の妊婦での血清学的な先天感染のハイリスク診断技術であるAvidity検査は未承認であり、測定方法により診断基準にばらつきが認められる。こうした現状の問題点解決のために、厚生労働省班研究による本研究が実施されることになった。この研究の一部を当施設が担当する。

まず、本研究では、東京大学を中心にサイトメガロウイルス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。母子感染リスク評価法と新生児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、複数の医療機関が共同で研究を行い我が国における診断基準の標準化を目指し診断方法の開発を行う。また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。さらに先天感染の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、治療等について国内の施設間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、少子化の中でも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る。

A. 研究目的

本研究では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を行い、母子感染のリスク評価法とフォロー体制の確立を目的とする。

B. 研究方法

(1) 研究の種類・デザイン

外来妊婦を対象にサイトメガロウイルス、トキソプラズマ感染症の前向き研究を行い、先天感染と診断された児、あるいは可能性が非常に高い児のレジストリを行い成長発達、合併症などについて経過観察する。

(2) 試験のアウトライン

本研究は東京大学を中心とした多施設共同研究である。そのうち、当施設では下記分野において共同研究を分担する。当院で採取した検体は、検査施設が複数記載されている場合、検体を分注し検査施設に送付し、適宜検査、測定を行う(中央検査体制)。複数の施設で測定を行うことで診断基準の標準化を行う。

1. 研究の概要

① CMVのAvidity検査開発

*後ろ向き研究

先天性CMV感染は頻度の少ない疾患であり、検査法の開発に十分な例数を確保することが困難である。当施設で以前、妊婦の感染が診断され、日南病院に保存されている検体(血液)を用いてAvidity検査を行う(研究行為)。検体は連結可能匿名化の後、日南病院・福島医科大学・東京大学女

性診療科・産科、神戸大学産婦人科、その他の共同研究企業に送付され、共同研究に参加希望する各メーカーの検査法・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。また、臨床的有用性などの評価を行う。血清は、日南病院・福島医科大学・東京大学女性診療科・産科、神戸大学産婦人科では研究終了までは保存されるが、共同研究企業では検査終了後は破棄する。

*前向き研究

当施設で妊娠初期の臨床検査として実施しているCMVIgG検査が陰性であった妊婦に対し、医師が文書で説明を行い、同意を得られた場合、本研究の対象者とする。研究対象者に対し、通常の妊娠中検査と同時に10ml血液を追加採取(通常診療と同時実施の研究行為)、各施設で連結可能匿名化の後、検査会社に送付し、抗体の陽転化の有無を検査する(研究行為)(今後検査業者と委託契約を結び依頼予定)。妊娠中CMVIgGの陽転例は結果を採血施設に通知するとともに、血清は、日南病院・福島医科大学・神戸大学産婦人科・共同研究企業に送付し、Avidity検査(研究行為)を行う。これにより参加希望する各メーカーの検査法・検査キットの検定比較・統計解析を行い、Avidity検査(研究行為)の標準化を行うとともに、臨床的有用性等の評価を行う。また、IgG抗体陽転妊婦の出生児の尿を採取し尿中のCMV核酸検査及びウイルス分離を感染研で実施、CMV先天感染の確定診断を行う(研究行為)。結

果は医療機関に返却する。妊婦の血清は、日南病院・福島医科大学・神戸大学産婦人科では研究終了まで保存するが、共同研究企業では検査終了後破棄する。出生児の尿は感染研で研究終了まで保存する。

② トキソプラズマのAvidity検査開発

* 前向き研究

妊娠中の臨床検査として実施されているトキソプラズマIgM検査（通常診療）が陽性で初感染が確認され場合、妊婦に医師から文書で説明の上で同意を得て研究対象者とする。連結可能匿名化し、妊娠中に必要とされる臨床血液検査の際に血液10mlを追加採取し（妊娠期間中7回程度、通常診療と同時実施の研究行為）、血清を日南病院・福島医科大学・東京大学女性外科、共同研究企業に送付しAvidity検査（研究行為）を行う。参加希望する各メーカーの検査法・検査キットの検定比較・統計解析を行い、また、東大・神戸大学を中心に臨床データとの対応からAvidity検査結果について臨床的有用性等の評価を行う。分娩時に羊水を採取し（研究行為）感染研、東京大学女性外科、日南病院、共同研究企業に送付しトキソプラズマ核酸検査を行うとともに、児の血清学的検査（トキソプラズマIgM, IgG）を1歳に実施し、先天感染を確定診断する。血清は日南病院・福島医科大学・東京大学外科で、羊水は感染研、東京大学女性外科、日南病院で研究終了まで保存するが、共同研究企業では検査終了後破棄する。

③ 感染児レジストリ・治療薬開発・コホート調査

* 前向き研究

感染児レジストリ：CMVとトキソプラズマの先天性感染と診断あるいは可能性が非常に高い児について国内の患者についてのレジストリシステムを作成し、母子感染の実態を把握するとともに、フォローアップを行い実態の調査を行う。本研究班の中で先天感染として診断された児についても同意を得られた児についてはレジストリに登録し、成長発達、合併症などについてフォローし（通常診療と同時実施の研究行為）、先天感染の病状を明らかにする。レジストリでは保護者の同意の下で医師より説明される。記載の性別、生年月日、医療機関名・診療科、担当医、出生時状況（週数、体重、身長、頭囲、仮死の有無、その他の特記事項）、フォローアップ（年月日、年齢、医療機関、診療科、担当医、既往症、聴覚異常、眼底異常、身体所見、発達全般、運動発達、言語発達、頭部画像所見）の情報を登録する（通常診療と同時実施の研究行為）の情報を登録する。なお、レジストリの詳細は決定次第、追加申請する。

④CMV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

* 前向き研究（リスク児のDNA診断法の確立）

感染を疑う症状をもつリスク児の保護者に医師が文書で説明を行い、同意を得られた児について本研究の対象者とする。対象の児より濾紙尿を採取して（通常診療と同時実施の研究行為）、リスク児スクリーニングによるCMV先天感染児の同定法の評価を行う。濾紙尿は連結可能匿名化された後に、岐阜薬科大学感染制御学研究室に送付されCMVDNA検出（ス

クリーニング) を行い評価する。スクリーニング結果から陽性と判定された児の全例の液体尿(連結匿名化後に小分け凍結保存)を企業の臨床性能試験の被験検体として選定する(保護者が文書にて企業の臨床性能試験に同意した児の尿のみ)。小分け凍結された尿においてリアルタイム PCR 法による CMVDNA 検出を実施し CMV 先天感染の診断のための補助とする。

C. 研究結果

宮崎大学医学部産婦人科での平成 26 年度の成果は以下の通りである。

1. 後方視的検討 (CMV のみ対象)

倫理委員会での承認を得て、愛泉会病院の保存検体が使用可能となった。愛泉会病院の峰松先生が担当し、研究に必要な症例について患者の同意の後、測定する予定である。

2. 前方視的検討

当院では H25 年 11 月 12 日付の倫理委員会で承認(承認番号 2013-100)を得た。

H25 年 12 月 25 日の病院運営審議会で、患者負担(CMV-IgG, IgM)に関する料金設定を承認した。検体の保存場所の確保、冷凍・冷蔵保存場所の確保、検体搬送体制を確認、確立した。

H26 年 2 月から当院外来の妊婦を対象に当研究について説明を開始し同意の得られた妊婦を対象に採血を行っている。

H26 年 12 月 31 日までに、妊娠初期検査を行った 91 名の妊婦のうちトキソプラズマ抗体(IgG, IgM)のうち IgG 陽性が 4 例、IgM 陽性は 0 例であった。

一方サイトメガロウイルス抗体は 83 症例で検査を行い、そのうち IgG 陰性の妊婦が 22 例であった。研究への同意は 16 例であり妊娠中、定期的に追加採血、血漿の保存を行っている。IgM 陽性は 1 例であったが、Avidity の検査の結果、陰性であった。また CMV 新生児尿検査は 2 例で行い全例陰性であった。

D. 考察

現在、トキソプラズマおよびサイトメガロウイルスに関する検体を収集している段階である。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

長崎市における妊娠初期のトキソプラズマ・サイトメガロウイルス抗体保有率の調査（中間報告）

研究分担者 森内 浩幸（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科 教授）

増崎 英明（同・産婦人科 教授、長崎大学病院 病院長）

研究協力者 石橋麻奈美（同・小児科）

三浦 清徳（同・産婦人科 准教授）

研究要旨

トキソプラズマ(TOX)やサイトメガロウイルス(CMV)の感染リスクは、食習慣を含めた生活様式の影響を強く受けるため、地域によって抗体保有率が異なることが報告されている。我々は、長崎市および長崎県産婦人科医会の協力を得て、長崎市より妊婦健康診査受診票を交付された妊婦を対象にTOX、CMV抗体保有率の調査を2014年8月から開始した。中間報告として、2015年2月までに検査結果を回収できた1850人抗体保有率を検討したところ、TOX抗体保有率(2.1%)は低く、CMV抗体保有率(78.2%)は高い傾向が見られた。これまでのところ、妊婦への説明や診療における大きな混乱を生じることなく実施できている。

A. 研究目的

妊娠中にTOXに感染したことを診断できると、アセチルスピラマイシン投与による胎児感染の予防や抗原虫薬による胎児治療を行うチャンスを作り、予後の改善へと繋げることができる。また妊娠初期にCMV未感染者（感受性者）を見出すことができると、感染予防のための生活上の注意を啓発することができる。

本研究は、妊婦健診の一環としてTOXやCMVの抗体検査を実施することで、感染リスクの高い妊婦を見出し早期介入・治療につなげることを目的とする。同時に、TOXやCMVに関する妊婦への啓発活動や、先天性感染症に対する意識の調査を行う。

B. 研究方法

1) 対象

長崎市民の全妊婦で同意が得られた者を対象とし、抗体検査を実施する。

2) 方法

長崎市民の妊婦が、第2回妊婦健康診査（妊娠12週頃）のために産科医療機関を受診した際に、本研究に対して説明を受け同意した者を対象に行う。具体的には、TOX IgM抗体検査、TOX IgG抗体検査、CMV IgG抗体検査を公費で実施する。その妊婦健診基礎データは、産科医療機関から行政（長崎市）を通じて長崎大学

病院小児科に送付される。なお、第2回の妊婦健康診査を26週以降に実施する場合はTOX IgM抗体検査、TOX IgG抗体検査、CMV IgG抗体検査の実施を行わない。

抗体検査の結果を受け、TOX IgM陽性例は長崎大学病院へ紹介され精査・治療の可能性を検討する。またCMV IgG陰性例は十分な啓発を行った上で、妊娠後期にCMV IgGの再検（この場合は自費負担）を推奨している。CMV IgG陽性例では出生後に胎内感染の有無の検査を実施するようにしている。

なお、長崎県内ではその他に五島市においても公費助成で妊婦のTOX、CMV抗体検査を実施するようになったが、今回はそのデータは解析しない。

3) 測定方法

- ・ TOX IgM抗体検査(ELISA法)
- ・ TOX IgG抗体検査(ELISA法)
- ・ CMV IgG抗体検査(ELISA法)

上記抗体検査を、妊婦健康診査を実施する産科医療機関毎に契約している受託臨床検査機関にて実施する。

4) 倫理面の配慮

参加にあたっては被験者の自由意思を尊重し実施した。検査結果を含めた妊婦情報は、検査を実施した産科医療機関より連結不可能に匿名化された状態で長崎市に収集され、長崎大学病院に提供された。なお、本研究は長崎大学病院倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

2014年8月1日より2015年1月31日まで

に1850例に抗体検査を実施し、うち情報が不備であった12例を除外した1838例を検討した。なお、388例が妊娠16週以降に検査を実施されていた。

対象は、検査時年齢16~46歳(平均30.5歳:SD±5.3)、妊娠週数9~25週(中央値12週:IQR12-14)、妊娠回数0~8回(中央値1回:IQR0-2)、出産回数0~6回(中央値1回:IQR0-1)であった。

1) CMVについて

妊婦のCMV IgG抗体陽性率は78.2% (1437/1838)であり、IgG抗体陰性者は19.9% (365/1838)だった(図1)。

年齢別のCMV IgG抗体陽性率を図2に示す。16-19歳では90.9% (30/33)、20-24歳では76.3% (161/211)、25-29歳74.6% (402/539)、30-34歳69.6% (507/637)、35-39歳80.3% (278/346)、40-46歳81.9% (59/72)だった。対して、出産回数によるCMV IgG抗体保有率は、0回73.7% (639/867)、1回81.9% (510/623)、2回82.7% (230/278)、3回82.8% (48/58)、4回以上83.3% (10/12)であった(図3)。

2) トキソプラズマについて

表1、図4にTOX抗体検査結果を示す。妊婦のTOX IgG抗体陽性率は2.07% (38/1838)、TOX IgG抗体偽陽性率は0.21% (4/1838)、そしてTOX IgG抗体陰性率は97.1% (1796/1838)であった。

年齢別のTOX IgG抗体陽性率を図5に示す。16-19歳では0% (0/33)、20-24歳では0.5% (1/211)、25-29歳2.0% (11/539)、30-34歳1.7% (11/637)、35-39歳3.8% (13/346)、40-46歳2.8% (2/72)だった。

1月までの6ヶ月間で、TOX IgM陽性・擬陽

性であった16人が当科に紹介された。そのうちIgG抗体陰性・IgM抗体陽性/擬陽性であった9名に対しては、2-8週間後にIgG/IgMの再検査を行ったが、TOX IgG抗体陽転化を確認した症例は1例もいなかった。従ってIgM抗体陽性・擬陽性は偽陽性だったと思われる。IgG抗体陽性・IgM抗体陽性/擬陽性であった7人に対しては、TOX IgG avidity 検査を実施した（愛泉会日南病院疾病制御研究所・峰松俊夫先生）。

Avidity index が低値であったのはこのうち1例のみで、母体の妊娠後の感染を疑いアセチルスピラマイシンの母体投与を行った。妊娠・分娩中に著変なく出生し、診察（小児科、眼科）や一般検査では症候性ではなかった。TOX IgM抗体は陰性で、末梢血や尿からPCRでTOX DNAの検出は認められなかった（愛泉会日南病院疾病制御研究所・峰松俊夫先生）が、今後TOX IgG抗体価の推移をフォローする予定である。

D. 考察

長崎県は「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（2011年）」において、TOXのスクリーニング実施率が12%（全国47位）と非常に低く、関心が高くないことが問題と思われた。そこでCMV IgG, TOX IgG, TOX IgM抗体測定によるスクリーニングを開始するにあたり、知識の共有を行うこと、産科医療機関と密に連携をとることを目標として、県内4カ所で勉強会を開催した。その際、各施設で使用できるパンフレットなども配布した。

長崎においては過去（2011-2003年）にも妊婦のCMV IgG抗体調査を実施しており、IgG抗体陽性率の経時的な低下が確認された（前回87.3%→今回78.2%）。しかし、全国的には妊婦

のCMV IgG抗体保有率は70%くらいであるので、依然高い傾向にあると言える。今回の長崎での調査では年齢別の抗体保有率に統計学的に有意な差は認められなかったが、初産婦よりは経産婦において抗体保有率が高い傾向にあった。

TOX IgG抗体保有率には大きな地域差があることが指摘されている。たとえば南九州は抗体保有率が高い地域であり、最近宮崎で行われた研究では10.3%（30代後半では20.5%）と報告されている。今回の長崎市の調査ではTOX IgG陽性率は2.07%と低く、同じ九州であっても食生活などの生活様式の違いがこのような差となって表れていることが推測された。

さらなる症例の蓄積を行いながら、どのリスク因子が影響を与えているのか、検討をおこなっていく。

E. 結論

長崎市において、長崎大学病院産婦人科・小児科、長崎県産婦人科医会、行政（長崎市）が連携した妊婦感染予防対策事業を公費負担で2014年8月より開始した。スクリーニング事業を開始し7ヶ月が経過したが、現在まで妊婦への説明や診療における大きな混乱を生じることなく実施できている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森内昌子、森内浩幸: サイトメガロウイルスワクチン、単純ヘルペスウイルスワクチン. 臨床と微生物 2014; 41:67-74.
- 2) 本間和宏、森内浩幸: 母親の感染症と母乳育児. 日本母乳哺育学会雑誌 2014; 8; 26-28.
- 3) 森内浩幸: 先天性サイトメガロウイルス感染症. 日本医師会雑誌 2014; 143: s247-s249.

2. 学会発表

該当無し。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し。

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
森内昌子、 <u>森内浩幸</u>	サイトメガロウイルスワクチン、単 純ヘルペスウイルスワクチン	臨床と微生物	41	67-74	2014
本間和宏、 <u>森内浩幸</u>	母親の感染症と母乳育児	日本母乳哺 育学会雑誌	8	26-28	2014
森内浩幸	先天性サイトメガロウイルス感染 症	日本医師会 雑誌	143	S247-S249	2014

分担研究報告書

当院における妊娠初期 CMV 抗体スクリーニングの内訳と症候性 CMV 感染との関連

研究分担者 金山尚裕 浜松医科大学医学部産婦人科 教授

研究協力者 山下美和 浜松医療センター産婦人科 科長

研究要旨

浜松医科大学における1099例の妊娠初期抗体スクリーニングと児の症候性サイトメガロウイルス感染との関連を検討した。妊娠初期抗体スクリーニング例の30%がIgG、IgMともに陰性であった。この中から妊娠中にIgGが陽転化したものはなかった。IgG±、IgM陽性例は3例あったがいずれも新生児への感染は認めなかった。IgG、IgMともに陽性であったものは7.6%でありこの中から1例(1.2%)症候性CMV感染が発生した。妊娠初期の抗体スクリーニング検査のみでは症候性感染に対して精度は低く、avidity検査の導入が期待される。

A. はじめに

先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症は、TORCH症候群と呼ばれる先天性感染症の中で最も頻度が高い。本邦では先天性CMV感染症は全出生児の0.4~0.5%に見られ、その約10%が生下時から症状を呈す症候性感染であると報告されている。一方、妊婦のCMV抗体保有率が低下しており、浜松地区の検討でも2009年から2011年までは妊婦の抗体保有率は66.7%であり、妊婦CMV抗体保有率は明らかに低下している。先天性CMV感染症の増加が危惧されている。我々の施設でもCMVの抗体スクリーニングを行っており、2009年1月1日~2013年12月31日の1099例の抗体スクリーニングの結果をまとめた。

B. 方法

妊娠初期(20週頃)までに同意を得られた妊婦に対してCMV IgG抗体をEIA法で検査し

た。測定はデンカ生研製のキットを用いた。1998年3月まではベーリング社製、以降はデンカ生研製のキットを用いた。このスクリーニング検査で症候性のCMVを発症した児を認めた症例が1例あった。またこの期間に抗体スクリーニングを行わなかった中から症候性CMVが1例発症したのでその2症例についても合わせて報告する。

C. 結果

妊娠初期抗体スクリーニングの結果とその転帰を表1に示した。1099例のうち330例(30%)がIgG、IgMともに陰性であった。この中から妊娠中にIgGが陽転化したものはなかった。妊娠初期IgG陰性、IgM陽性例はなかった。妊娠初期IgG±、IgM陽性例は3例あったがいずれも正常児であった。なかった。妊娠初期スクリーニングでIgG、IgMともに陽性であったものは84例(7.6%)であった。IgM±例は72

例(IgGは- or± or+)ありいずれもCMV症候性感染の発生はなかった。IgG、IgMともに陽性から1例(1.2%)出生時の症候性CNV感染が発生した。この1例は、妊娠初期のCMV抗体スクリーニングでIgG、IgMともに陽性、妊娠中期の再検査でもIgG、IgM陽性であった。本症例は妊娠20週の超音波検査では異常は検出されなかった。しかし、妊娠24週に脳室拡大を初めて認め、最終的には出生後に症候性の先天性CMV感染症と診断された。

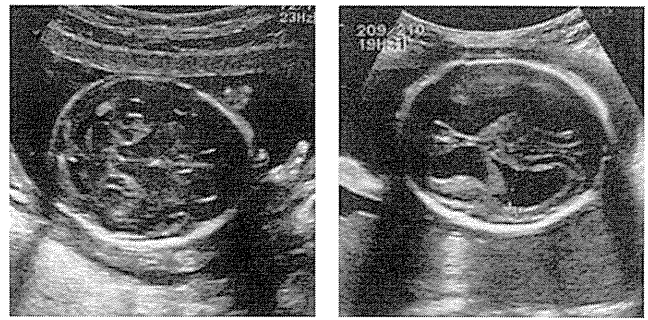


図1 症例1の超音波断層像の変化
左: 妊娠20週時の超音波断層像で脳室拡大を認めない。
右: 妊娠24週時の超音波断層像で脳室拡大を認める

表1 当院で妊娠初期CMV抗体スクリーニングの内訳と症候性CMV感染との関連(2009年1月1日~2013年12月31日の1099例)

IgG	IgM	分娩数	出生時、症候性先天性CMV感染例
-	-	330	0
-	±	7	0
-	+	0	0
±	-	21	0
±	±	3	0
±	+	3	0
+	-	589	0
+	±	62	0
+	+	84(7.6%)	1(0.09%)

妊娠初期抗体スクリーニング検査を行った症例からCMVを発症した1例(症例1)

本症例の詳細を以下に記す。

30代 1経妊 1経産

既往歴:喘息 アレルギー:なし

妊娠11週 CMV IgG19.2、IgM3.92ともに陽性。

妊娠16週再検にてCMV IgG18.8、IgM3.7ともに陽性。

妊娠8週に発熱、鼻水などの感冒様症状あり。

妊娠20週の超音波検査では脳室拡大を認めなかった(図1)。

妊娠24週超音波検査にて脳室拡大を認めた(図1)。

妊娠38週に自然陣発し経膈分娩に至った。

正常経膈分娩 2556g 男児 Apgar スコア

(1分)4点 (5分)7点

生後2日

頭部CTで脳室周囲の重度石灰化および脳室の拡大を認める(図2)。

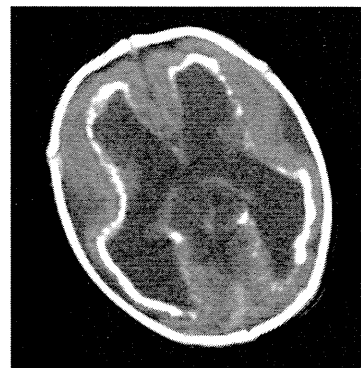


図2 症例1の生後2日のCT像。脳室周囲の重度石灰化および脳室の拡大を認める

尿中CMV-DNA陽性。先天性CMV感染症と診断。

ガンシクロビル投与。生後5日目にABRにて感音性難聴を指摘。

生後4ヶ月で強直性痙攣、摂食不良。経管栄養・胃瘻の増設。

妊娠初期抗体スクリーニング検査を行わなかった症例からCMVを発症した1例(症例2)本症例の詳細を以下に記す。