

平成 26 年度中に第一次医療施設から愛泉会日南病院疾病制御研究所に CMV IgG 抗体 avidity index を測定した 1023 検体を本研究に用いた。妊娠初期の妊婦の抗 CMV IgG 抗体価、IgM 抗体価および補体結合反応 (CF) 抗体価測定については、一次医療施設が商用検査施設に測定依頼したものを採用した。愛泉会日南病院疾病制御研究所での測定では、Enzygnost 社の ELISA キットの抗原プレートを用いて、使用説明書に記載された方法に従って抗体価を測定した。

また、抗 CMV IgG 抗体の avidity は、Blackburn ら (J. Med. Virol. 33:6-9, 1991) の方法に準じてインデックス化して表す方法にて測定した。まず、使用説明書に記載のように被験者血清を希釈して、ELISA プレートのウェルに添加して抗原と 1 時間反応させた。この際、一血清検体につき 2 つの抗原ウェルに添加した。抗原との反応終了後、一つの抗原ウェルは抗体変性剤である 8M 尿素を含む洗浄液で、もう一つの抗原ウェルは尿素を含まない洗浄液でウェルを洗浄した。その後は使用説明書の通りに、標識抗体の添加、基質液を添加させて吸光度を測定した。8M 尿素を含む洗浄液で洗浄したウェルの吸光度を尿素を含まない洗浄液で洗浄したウェルの吸光度を除算し、その百分率を avidity index (AI) として表した。

なお、本研究において妊婦診察の際に CMV 抗体検査の同意および検査希望を得た方の血清のみを使用し、その他の検査目的に血清を使用していない。また血清の扱いにおいて、検査時に個人名の特定はできないように番号化して測定を実施した。

C. 研究結果

1) CF 抗体測定の問題点

初期の妊婦スクリーニングにおいて、抗 CMV CF 抗体陽性とされ、CMV 抗体陽性と判断されたものが 34 例あった。そのうち、1 例において、妊娠 24 週時の胎児超音波診断で胎児の脳内石灰化が認められた。母体血清の avidity index を測定したところ 23.7%と低値であり、また妊娠 12 週時の母体血清は IgM 抗体価 7.3 と陽性であった。

CF 抗体は IgG 抗体と IgM 抗体の補体結合抗体として表出される抗体である。この CF 抗体陽性の 1 例は妊娠初期の CMV 初感染であり、CF 抗体は IgM 抗体の存在を意味したものと考えられた。CF 抗体陽性は CMV 既感染を意味しないことを明らかにした例となった。

2) 捕捉法を用いた IgM 抗体測定法の問題点 (その 1)

妊娠 10 週時の妊婦の CMV 抗体測定において、IgM 抗体価 3.43、IgG 抗体陰性であり、CMV 初感染と判断された。IgG 抗体陰性であるため、avidity index は測定できず、しばらくして抗体を再検する方針となった。妊娠 16 週時に再検したところ、IgM 抗体価 3.49、IgG 抗体は再び陰性であった。妊娠 16 週時の血清は CMV の中和反応にも影響がなかった。そこで、IgG 抗体が陽転化しておらず、未感染でありながら IgM 抗体は偽陽性となった例と判断した。

3) 捕捉法を用いた IgM 抗体測定法の問題点 (その 2)

国内の商用検査機関のほとんどが CMV IgM 抗体測定法として、デンカ生研社の捕捉法 EIA キットを用いている。捕捉法は高感度測定法とされるが、カットオフの設定次第では偽陽性となることがある。CMV は潜伏感染および回帰感染という複雑な感染様式を示すウイルスであり、単に IgM 抗体陽性は初感染を意味しない。

捕捉法による IgM 抗体陽性しかも IgG 抗体陽性の血清について、avidity index を測定して低値である検体が、IgM 抗体価陽性のどれくらいの割合を占めるかを調べた。

IgM 抗体価指数	Avidity Index 低値率
1.2 - 4.0	4.2%
4.0 - 6.0	12.3%
6.0 - 8.0	42.7%
8.0 以上	68.2%

IgM 抗体価指数が 4.0 未満であれば、Avidity Index 低値、すなわち初感染と認められるものは 1/25 にも満たない状態であった。

当研究所に検査依頼がある母体血清の 8 割ほどが IgM 抗体価指数 6.0 未満のものであった。

しかしながら、IgM 抗体価指数 1.32 のもので胎児感染が明らかになった症例があり、IgM 抗体価指数で胎児の CMV 感染の有無と予後予想することは困難であった。

D. 考察

現在、商用検査会社等で用いられている主な血清学的検査法の特徴を表にまとめた。

血清学的検査法は測定原理から大きく 2 つに分けられる。一つは「段階血清希釈法」と呼ぶ方法で、血清を通常 2 倍ずつ段階（階段）希釈後に抗原と反応させるもので、中和反応（NT）、補体結合反応（CF）、赤血球凝集抑制反応（HI）、受身粒子（赤血球）凝集反応（PPA, PA, PHA）、蛍光抗体法（FA）などがある。これらの反応を 50% 認めた血清希釈倍数で表示する場合や、100% 反応を認めたり、あるいは認めなかった血清希釈倍数で反応結果を表示する場合（終末点法）があり、判定評価基準により抗体価は異なってくる。

また、蛍光抗体法や補体結合反応を除いて、IgG, IgM, IgA 抗体すべてが測定結果に関与し

てくる。IgG や IgM と異なり、IgA は補体 C1q を結合しない。そのため、補体結合反応による結果は IgG および IgM 抗体のみが関与し、特に IgM 抗体の影響が強い。抗原刺激から時間が経過して IgM 抗体の消失すると、補体結合反応も徐々に陰性化する。また、凝集反応においても 5 量体である IgM 抗体の影響が大きい。

IgM は分子量が大きいため抗原との反応の場において、単量体抗体（IgG 抗体や IgA 抗体）よりも拡散能、浸透能が低い。特に IgG は血中免疫グロブリンの 80% 弱を占め、抗原抗体反応系においてもその影響は大きい。IgG 抗体や IgA 抗体の存在により抗原がマスクされ、IgM 抗体がしばしば偽陰性を示すことがある。そこで、IgM 抗体を検出・測定する系では、抗原と IgM 抗体との反応性を保つために、IgG および IgA を吸収・除去処理を行うことがある。

IgG を吸着する方法として、リウマトイド因子（RF）吸着剤やプロテイン G を用いる方法が用いられている。RF 吸着剤は検体中に存在する IgG と結合・除去して、特定の RF 因子による偽陽性反応および IgG 抗体の存在による IgM 抗体偽陰性の結果を避けることができる。

一方、IgA 吸収・除去をも考慮した IgM 測定キットは本邦においてほとんど利用されていない。IgG の吸収・除去処理をした IgM 抗体測定系において、IgA 抗体の影響を受けている可能性を留意しておくべきである。

本邦においては、IgM 抗体キャプチャー法（IgM 抗体捕捉法）を利用した IgM 抗体測定 EIA キットが生産・販売されており、病院内検査施設や商用検査メーカーで頻用されている。この EIA キットでは IgG や IgA の吸収・除去する処理は行われていない。今回の研究で国産の IgM 抗体測定 EIA キット法は感度が高いとされるが、非特異反応も多いという欠点が明らかにされた。

E. 結論

妊婦血清の CF 抗体測定法や、捕捉法を用いた IgM 抗体測定法で問題となった例をあげた。これらの問題点を解決するためには、抗体測定法の原理を把握して抗体の評価を行う必要がある。さらに avidity index 測定などの新たな抗体評価法を導入することが望ましいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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 2014; 42: 755-759.
- 3) 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. 2014: 355-359.
- 4) 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. 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. 2014: 360-363.
- 5) 峰松俊夫、南嶋洋一：サイトメガロウイルス抗体 [CMV 抗体] . 高久史麿. 編、臨床検査データブック 2015-2016. 医学書院. 東京. 2015: 608-609.
- 6) 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・インデクス [CMV -IgG 抗体 AI] . 高久史麿. 編、臨床検査データブック 2015-2016. 医学書院. 東京. 2015: 609-610.

7) 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] . 高久史麿. 編、臨床検査データブック 2015-2016. 医学書院. 東京. 2015: 611-612.

8) 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. 2015: 49-53.

2. 学会発表

1) Satoshi Nagamata, Ebina Yasuhiko, Toshio Minematsu, Ayako Sonoyama, Ichiro Morioka, Shinya Tairaku, Kenji Tanimura, Mayumi Morizane, Masashi Deguchi, and Hideto Yamada : The IgG avidity value for the prediction of congenital cytomegalovirus infection in a prospective cohort study.

第 66 回日本産婦人科学会 IS Award Candidate, 2014, 4, 東京

2) 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

3) 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 回日本産婦人科学会, 2014, 4, 東京

4) 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 : 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

シンポジウム 1 ; 母子感染～妊婦スクリーニングの効果と課題

第31回日本産婦人科感染症研究会学術集会,
2014, 6, 神戸

5) 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

7) 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

8) 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, 森寶
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学術集会,
2014, 6, 神戸

9) 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学術集会,
2014, 6, 神戸

10) 蝦名 康彦, 峰松 俊夫: 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, 2014, 6,
札幌

11) Ebina Yasuhiko, Ichihashi Sanae, Shinya
Tairaku, Masashi Deguchi, Ichiro Morioka,
Kenji Tanimura, Toshio Minematsu, and Hideto
Yamada: Rapid increase in CMV IgG avidity
correlates with cytomegalovirus
transmission to the fetus.

39th Annual International Herpesvirus
Workshop, 2014, July, Kobe, JAPAN

12) 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

表： 主な抗体検査法とその特徴

	中和反応 (NT)	補体結合反応 (CF)	赤血球凝集抑制反応 (HI)	受身粒子(赤血球)凝集反応 (PPA, PA, PHA)	蛍光抗体法 (FA)	酵素免疫測定法 (EIA)	化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA)	ウエスタンブロット法 (WB)
測定原理	微生物に抗体を反応させ、その反応液を許容細胞に接種する。抗体存在下における微生物の感染能の低下率を測定し、中和抗体を証明する。	抗原抗体結合において消費されずに残った補体について感作赤血球の溶血性を指標として、抗体を間接的に証明する。	赤血球凝集能を有するウイルスに対して、その凝集を抑制する抗体を証明する。	ゼラチン等の粒子に抗原を固相化したものに抗体を反応させ、粒子凝集により抗体を証明する。ゼラチン粒子の代わりに赤血球を用いることもある (PHA)。	病原体や感染細胞に出現した抗原に対する抗体を抗ヒト免疫グロブリン蛍光標識抗体を用いて抗体を証明する。近似法として酵素標識抗体を用いる方法もある。	固相化した抗原と抗体を反応させ、抗ヒト免疫グロブリン酵素標識抗体を用い、反応ウェルの吸光度等を測定して抗体を証明する。	抗原結合した磁性粒子に抗体を反応させ、抗ヒト免疫グロブリン酵素標識抗体を用い、酵素反応により化学発光させ抗体を証明する。	電気泳動により分画された抗原を膜に転写して、分画された抗原バンドと特異的に反応する抗体を標識抗体を用いて証明する。
結果に関与する免疫グロブリン分画	IgG, IgM, IgA 総量	IgG, IgM 総量	IgG, IgM, IgA 総量	IgG, IgM, IgA 総量	各種免疫グロブリン IgG、IgM、IgA のみの検出が可能	各種免疫グロブリン IgG、IgM、IgA のみの測定が可能	各種免疫グロブリン IgG、IgM、IgA のみの測定が可能	各免疫グロブリン IgG、IgM、IgA のみの検出が可能
血清希釈方法	段階希釈	段階希釈	段階希釈	段階希釈	段階希釈および一定濃度希釈	一定濃度希釈	一定濃度希釈	通常は一定濃度希釈
抗原抗体反応後の洗浄操作	なし	なし	なし	なし	あり	あり	あり	あり
機器全自動反応の可否	不可	通常は手作業	機器自動反応および手作業	機器自動反応および手作業	不可	機器自動反応および手作業も可能	機器自動反応	不可
判定方法	目視	目視	目視 (画像識数値化による機器測定可能)	目視 (画像識数値化による機器測定可能)	目視	機器測定	機器測定	目視
特徴	感染防御抗体の測定	NTやHIに遅れて陽性化	早期に反応陽性化	抗原抗体比率が関与	抗体分画測定可	抗体分画測定可	抗体分画測定可	抗体分画測定可
	早期に反応陽性化	比較的早期に反応消失	抗原型特異性が高い	一般に高感度	目視判定において蛍光パターンの確認等に熟練を要する	高感度	高感度	特異性が高い
	感度・特異性が高い	感度、特異性が低い	長期間反応持続			カットオフ値の設定値で偽判断	カットオフ値の設定値で偽判断	

病原体培養法が必要	抗補体作用により検出できないことあり	血清中の凝集抑制阻害物質の除去処理が必要		Fc 受容体を出現する細胞は偽陽性の場合あり (Fc 部位を除いた標識抗体を用いる必要あり)	が発生	が発生	
生きた微生物を扱える設備が必要		赤血球凝集能があるウイルスのみに適用			定量的データ	定量的データ	

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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	臨床検査データブック 2015-2016	医学書院	東京	2015	608-609
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・インデックス〔CMV -IgG 抗体 AI〕	高久史磨	臨床検査データブック 2015-2016	医学書院	東京	2015	609-610
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	臨床検査データブック 2015-2016	医学書院	東京	2015	611-612
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	よくわかる検査と診断	診断と治療社	東京	2015	49-53

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, 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

分担研究報告書

先天性CMV感染症診断サービスの構築と普及

研究分担者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学 教授

研究要旨

先天性 CMV 感染症診断法として広く実施されている核酸診断法は健康保険適応がない。よって核酸診断を実施せず、診断に至らない患者が多数存在することが問題となっている。核酸診断法の保険収載までの当面の検査の受け皿として、何らかの中央検査体制が必要である。そこで「先天性 CMV 感染症診断サービス」としてウェブベースの依頼で無料の検査を行い、依頼主治医に結果報告するシステムを構築した。平成 26 年 9 月に先天性 CMV 感染症診断サービスを開始し、各学会に HP を通して広報するなどその周知に努めた。本診断サービスは、同時期に開始した CMV 感染症児レジストリの運用と有効利用に大きく寄与するものと考えられる。

A. 研究目的

先天性・周産期感染症は TORCH 症候群とも称され、胎内感染や周産期の母子垂直・水平感染により、重篤な後遺症を残しうる疾患群である。この TORCH 症候群の中でも、わが国で最も頻度が高く、疾病負担が大きいのが先天性 CMV 感染症である。先天性 CMV 感染症診断には、生後 3 週以内の患者検体（尿など）を用いて、ウイルスの存在を証明することが必須である。現在、多くの施設で、PCR 法による CMV-DNA 検出を、自施設もしくは外注で行っている。一方、CMV-DNA 検出法は健康保険適応がないために、患者もしくは施設に費用負担があるのみならず、容易に検査ができないために、診断に至らない患者が多数存在することが問題となっている。古谷野らによる前方視調査により、年間 1000 例近くの症候性患者が出生していると推測された一方、後方視的全国調査によれば、約 100 例の先天性 CMV 感染症児が診断されているに過ぎない。この乖離は、極めて多数の症候性 CMV 感染症

児が見過ごされていることによると考えられている。

本研究班では、PCR 法による CMV-DNA 検出法のキット化・保健収載化を目指し、開発を進めている。しかしながら、当面の検査の受け皿として、何らかの中央検査体制が必要である。そこで、「先天性 CMV 感染症診断サービス」としてウェブベースの依頼で無料の検査を行い、依頼主治医に結果報告するシステムを立ち上げることとした。

昨年度、我々は先天性 CMV 感染症診断サービスの構築を目指して、定量 PCR 法を用いた先天性 CMV 感染症診断法の確立と標準化を行った。本年度は、先天性 CMV 感染症診断サービスを開始し、各学会に HP を通して広報するなどその周知に努めたので報告する。

B. 研究方法

分担研究施設（東京大学小児科、岡明；神奈川県立保健福祉大学、古谷野伸；神戸大学小児科、森岡一朗；藤田保健衛生大学

小児科、吉川哲史；長崎大学小児科、森内浩幸）と共同で、先天性CMV感染症診断サービスの流れ、患者該当基準、運用方法を協議・作成した。将来的な患者レジストリ構築を目的としているため、CMV感染症の可能性が高い以下の3項目を満たす症例を研究班/分担施設HPで募ることとした。

(1) 生後3週以内の尿が採取可能、もしくは保存されている。

(2) 児の血清CMV-IgG/IgMを測定しており、そのいずれかまたは両方が陽性。

(3) 頭部画像所見異常、小頭症、血小板減少+肝障害、AABR/ABR異常のいずれかを満たす。

(倫理面への配慮)

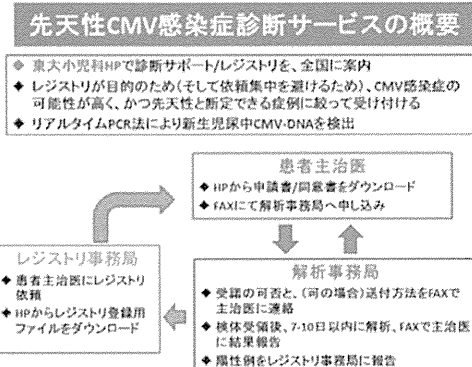
本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、個人情報管理に万全を期して実施する。検査の実施に当たっては、文書による説明および同意を取る。患者の人権擁護、個人情報の保護、データベースの機密性等については特に注意を払いこれを保証する。本研究は、東京大学附属病院および名古屋大学附属病院の倫理委員会にて、実施承認された。

C. 研究結果

1) 先天性 CMV 感染症診断サービスの構築：

主治医にHPから申請書/同意書をダウンロードしてもらい、FAXにより検査依頼を受ける。解析事務局（名古屋大学ウイルス学）にて、検体受領後7-10日以内にCMV-DNA定量解析を実施、結果をFAXで主治医に報告し、陽性例はレジストリ事務局（東京大学小児科）にて登録することとした。

平成26年9月より、診断サービスを開始、東京大学医学部小児科のHPに公開した（<http://square.umin.ac.jp/ped/cmvtox.html>）。以下に診断サービスの概要を示す。



2) 先天性CMV感染症診断サービスの広報

本サービスが広く臨床医に用いられるよう、以下のごとく学会/研究会を通して、周知を図った。

- ①平成 26 年 11 月：新生児医療連絡会に依頼し、同学会 HP に公開
- ②平成 27 年 1 月：日本産婦人科学会に依頼し、同学会 HP に公開
- ③平成 27 年 1 月：日本周産期新生児学会に依頼し同学会 HP に公開
- ④平成 27 年 1 月：日本小児感染症学会に依頼し、同学会 HP に公開、および小児感染症学会ニュースメールとして全会員にメール配信にて通知
- ⑤平成 27 年 2 月：新生児医療連絡会に依頼し、ニュースレターにて全会員に通知

D. 考察

先天性 CMV 感染症は感音性難聴など重篤な神経合併症を残しうる疾患である。わが国における先天性 CMV 感染症の実態は必ずしも明らかになっておらず、治療・予防共に未確立である。臨床的に先天性 CMV 感染が疑われた場合でも、容易に検査ができないために、診断に至らない患者が多数存在することが問題となってきた。本年度、我々は先天性 CMV 感染の診断法の中央診断体制確立のために、広く臨床医がアクセスできる先天性 CMV 感染症診断サービスを開始した。さらに、種々の学会/研究会を通じて本

サービスの周知に努めた。

先天性 CMV 感染症診断サービスにより陽性と判明した場合には、原則として先天 CMV 感染症レジストリに組み入れることになっており、このレジストリも平成 26 年 9 月から運用開始となった。レジストリの集積により、感染及び後遺症発生の実態・治療実態の把握が可能となるとともに、医療機関への様々な情報提供に生かすことができるようになる。先天性 CMV 感染症診断サービスは、CMV 感染症児レジストリの有効利用にも大きく寄与するものと考えられる。

E. 結論

先天性 CMV 感染の中央検査体制として先天性 CMV 感染症診断サービスを構築し、学会等を通じて臨床医に広く周知した。本システムは、CMV 感染症児レジストリの運用と有効利用にも大きく寄与するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murata T, Sato Y, Kimura H. Modes of infection and oncogenesis by the Epstein-Barr virus. *Rev Med Virol* 24: 242-253, 2014
- 2) 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* 55:962-3, 2014
- 3) 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

- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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* 20:5075-84, 2014
- 7) 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* 20:5412-22, 2014
- 8) 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]
- 9) 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 卷・特別号(2), 250-252, 2014

- 10) 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

2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. Kawada JI, Suzuki M, Torii Y, Kawano Y, Kotani T, Kikkawa F, Kimura H, Ito Y. Oral valganciclovir for congenital cytomegalovirus infection

identified on newborn hearing screening. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, Kobe, July 20, 2014

4. 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

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

先天性 CMV 感染症児 2 例に対するバルガンシクロビルの 6 か月間投与の診療経験

（分担）研究者 吉川 哲史 藤田保健衛生大学医学部、教授

研究要旨

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、関連施設ならびに中部地区の先天性 CMV 感染例に関する相談を担当した。その中で、当施設にて 2 例の先天性 CMV 感染症児を経験し、インフォームドコンセントを得たのち、6 か月間のバルガンシクロビル（VGCV）治療を実施した。特に問題となる副作用もなく、治療を終了した。今後ウイルス学的な詳細な解析を実施予定である。

A. 研究目的

TORCH 症候群（トキソプラズマ、風疹、サイトメガロウイルス、ヘルペスの母子感染により発症する小児先天性疾患の総称）をはじめとした母子感染症は、中枢神経系、聴覚系、視覚系など多岐に渡る重篤な後遺症を来し、患児の生涯にわたり重大な問題となる。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。我々の施設では、特に頻度が高い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。

当施設は中部地区の先天性 CMV 感染症児に対する相談を担当しているが、今年度は当施設にて 2 例の先天性 CMV 感染症児を経験したため、それら患児についての治療経過、ウイルス学的解析結果をまとめた。

B. 研究方法

以下の通りの研究計画で、本学倫理審査委員会へ申請し承認を得た（No. 14-20）。

1) 実施事項の概要

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は妊娠中の母親が CMV に感染することにより、胎児の中枢神経系に不可逆的な障害が生じ、精神運動発達遅滞や難聴など様々な症状を引き起こす疾患である。治療

法として、欧米では抗ウイルス薬であるガンシクロビル（GCV）の有効性が認められているが、本邦においては本疾患に対する GCV 投与の承認は得られていない。我々は厚生労働科学研究（藤枝班）において、先天性 CMV 感染症児の大規模スクリーニングならびに GCV による治療法確立について研究してきた。その研究成果として研究班で作成された症候性先天性 CMV 患児に対する GCV 治療ガイドラインに沿って、当院での当該患児への GCV 治療を実施する。治療期間において以前は 6 週間が一般的であったが、2013 年の米国感染症学会においてアラバマ大学バーミングハム校の David W. Kimberlin らが 6 か月間の治療が 6 週間の治療に比し有意に難聴や精神運動発達遅滞の予後を改善し、副作用は有意差のない事を報告しており、症状や副作用を観察しながら最長 6 か月間の投与を行う。

2) 実施事項の対象及び実施場所

対象は当院に入院した症候性先天性 CMV 感染症児。実施場所は 1-7A 病棟、NICU。

3) 実施事項における倫理的配慮

a 実施事項の対象となる者に理解を求め、同意を得る方法。

別に添付した説明同意文書を使用する。

b 実施によって生じる個人への利益、不利益及び危険性

利益として、GCV 投与により対象疾患患児の症状（血小板減少、肝炎、網膜炎、難聴等）の改善が期待される。不利益として、GCV の副作用である、好中球減少を合併する可能性がある。

c 個人情報の保護方法、試料等の保存と廃棄

通常の診療行為として実施されるため、一般的な診療情報同様電子カルテにより患者個人情報保護される。治療効果判定、安全性確保（GCV 血中濃度測定や好中球数モニタリング等）のために血液、髄液、尿などが採取されるが、検査室に提出したものはそのまま通常通り破棄され、当研究室で実施する CMV DNA モニタリングに使用した検体は研究室にて保存、検査終了後破棄される。

d 資金、謝金に関わる利益相反等

薬剤費は保険診療（場合によっては患者家族による自己負担、同意書内に明記）となり、ウイルス DNA モニタリングは文部科研等の公的研究費を使用する。謝金は発生せず、研究に関する利益相反事項もない。

4) 医学的見地からみた課題の客観的意義

極めて重篤な症状を呈する可能性がある症候性先天性 CMV 患児に対し、欧米では標準的な治療法とされている GCV による抗ウイルス療法の有効性、安全性を明らかにすることができる。また、当該患児の臨床症状改善が期待されることから、この点が最大の意義と考えられる。

C.研究結果

【症例 1】

妊娠 28 週に胎児脳室拡大を指摘され、当院産婦人科へ紹介された。妊娠経過に問題なく、在胎 39 週 4 日に体重 2675g で出生し、頭囲 30.5cm (3%tile 未満) と小頭症を認めた。眼底所見に異常はなく、聴性脳幹反応 (ABR) も両側正常であった。肝脾腫はなく、肝機能異常や血小板減少は認めなかったが、頭部 CT 上、両側脳室拡大、両側脳室壁の石灰化を認め、頭部 MRI では上記に加え皮質形成異常が認められた。血清 CMV IgM 8.4、日齢 0 の尿中 CMV DNA 量が 7.4×10^7 copies/mL だったため先天性 CMV 感染症と診断した。日齢 11 からバルガンシクロビル (VGCV) の内服を開始した。

【症例 2】

近医産婦人科で妊娠 26 週に胎児左脳室拡大を指摘され、切迫早産のため在胎 35 週 1 日に体重 1880g で出生した。頭囲は 29.5cm (10%tile) と小頭症を認め、精査目的に当院へ転院搬送となった。眼底所見に異常はなく、ABR は両側正常であった。肝脾腫や肝機能異常は認めず、血小板数は 10 万/ μ L と軽度減少していたが出血斑はなかった。頭部 CT 上、両側脳室拡大、両側脳室壁の石灰化が認められた。頭部 MRI では上記に加え両側側脳室前角近傍に嚢胞形成が認められた。血清 CMV IgM 9.6、日齢 2 の尿中 CMV DNA 量が 1.5×10^8 copies/mL であっ

たため先天性 CMV 感染症と診断した。日齢 12 から VGCV の内服を開始した。

D.考察

現在小児感染症学会の提示している先天性 CMV 感染症児の診療ガイドラインは、VGCV の 6 週間投与を推奨している。しかしながら、最近米国の Dr. Kimberlin らは 6 か月間の VGCV 投与の有効性を学会報告している。それを基にして、今回我々は大学の倫理委員会の承認を得たのち、両親に同意を得て先天性 CMV 患児 2 例に対し VGCV の 6 か月間投与を実施した。経過中問題となる副作用はなく、6 か月間の VGCV 投与を安全に実施できた。2 症例だけの治療経過成績ではあるが、今後 GCV の pharmacokinetics や CMV についての詳細なウイルス学的解析を行う予定である。

E.結論

VGCV の 6 か月間投与が安全に実施できた。今後、ウイルス学的解析を進める予定である。

G.研究発表

1.論文発表

Yamamoto Y et al. Analysis of the shedding of three β -herpesviruses in urine and saliva of pediatric patients with renal disease. *J Med Virol* 2014;86, 505-11.

Ohye T et al. Dual roles of telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6. *Sci Rep.* 2014;4, 4559-61.

Kato Y et al. Copy numbers of telomeric repeat sequences of HHV-6B in clinical isolates: possibility of mixed infection. *J Clin Microbiol* 2014;52, 419-24.

Yoshikawa T et al. Direct human herpesvirus 6B LAMP method using newly developed dry reagents. *J Virol Methods* 2014;201, 65-67.

Hiramatsu H et al. Analysis of ganciclovir resistant HHV-6B clinical isolates by using quenching probes PCR (QP-PCR) methodology. *In press.*

2.学会発表

平成 26 年度、東海小児感染症研究会
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

H.知的財産権の出願・登録状況 該当せず

研究協力者

藤田保健衛生大学小児科 河村吉紀
坂文種報徳會病院小児科 菅田 健

研究成果の刊行に関する一覧表

文献

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamamoto Y, Morooka M, Hashimoto S, Ihira M, <u>Yoshikawa T</u> .	Analysis of the shedding of three β -herpesviruses in urine and saliva of pediatric patients with renal disease.	J Med Virol	86	505-11	2014
Ohye T, Inagaki H, <u>Yoshikawa T</u> et al.	Dual roles of telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6.	Sci Rep.	4	4559-61	2014
Kato Y, Ihira M, <u>Yoshikawa T</u> et al.	Copy numbers of telomeric repeat sequences of HHV-6B in clinical isolates: possibility of mixed infection.	J Clin Microbiol	52	419-24	2014
<u>Yoshikawa T</u> , Matsuo T, Kawamura Y et al.	Direct human herpesvirus 6B LAMP method using newly developed dry reagents.	J Virol Methods	201	65-67	2014
Hiramatsu H, Suzuki R, Yoshikawa T et al.	Analysis of ganciclovir resistant HHV-6B clinical isolates by using quenching probes PCR (QP-PCR) methodology.	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	in press		

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

研究分担者： 岡明 東京大学医学部小児科
研究協力者： 岩崎博之 東京大学医学部小児科
水野葉子 東京大学医学部小児科

研究要旨

本研究班では、母子感染の中でも頻度が高く臨床的にも問題である先天性サイトメガロウイルス感染症（先天性CMV）と先天性トキソプラズマ感染症（先天性トキソプラズマ）について、診断法を確立するとともに、診断を行った児を中心としてレジストリを立ち上げてコホートとしてその臨床経過を観察することを目指している。当施設では母体が血清学的にサイトメガロウイルス感染を疑われるハイリスク妊娠の新生児に尿核酸検査を施行し、これまで前向き研究として6例の先天性CMVと診断をした。また、ホームページに研究班として先天性CMV感染疑いのある児の尿核酸検査を受けるシステムを開始した。感染陽性例については、診断時に同意を得てレジストリへの登録を行い、標準的なフォローアッププロトコールを提示するとともに、分担研究者による十分な情報提供を行うための体制を整え研究班として活動を開始した。先天性CMV感染児に対する抗ウイルス治療が、難聴だけでなく発達にも有効である治験結果が米国にて発表され、今後、診断から治療に向けた研究開発がさらに重要課題であると考えられた。

A. 研究目的

母子感染症はTORCH症候群として教科書的な疾患であり、神経系を含む全身の症状を呈する疾患である。中でも先天性サイトメガロウイルス感染症（先天性CMV）は、厚生労働科学研究藤枝・古谷野班での新生児スクリーニング調査研究により1人/300人の頻度であることが明かにされている（Koyano S, et al 2011）。この頻度は、新生児スクリーニング診断の中で最も頻度の多いクレチン症の10倍という高い数字であり、我が国で年間約100万人出生する新生児の中で、3000～4000名が感染していることとなり、乳幼児の健康問題として大変に注目を集めている。先天性CMVは、①尿核酸検査により新生児期に診断が容易になった②先天性CMVは先天性難聴の重要な原因である③頻度が高いにもかかわらず先天性CMVのうち多くは見逃されている可能性がある。先天性CMVの症状は全身におよび、表1に示す様な症候を新生児期より顕在化するのは全体の15%程度と考えられており、先天性CMV感染児の実態は不明である。

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)

なお、我が国の妊娠母体のCMV抗体保有率は漸減傾向であり、妊婦がCMV感染するリスクの上昇が指摘されており、その意味でも十分な疫学的評価が重要である。

治療に関し、この度 Kimberlin DW 等は抗

ウイルス剤である Valganciclovir の 6 か月間投与を試みた Clinical Trial (Short-Term vs Long-Term Valganciclovir Therapy for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infections : Clinical Trial. gov Identifier NCT00466817) の結果を報告している。その結果、6 週間投与と比較して、驚くべき事に難聴だけでなく発達にも良好な結果が得られることを報告している (N Engl J Med. 2015 Mar 5;372:933-43.)。先天性 CMV は聴覚だけでなく、発達の面でも治療対象となる疾患であることが初めて示され、アメリカでは今後は積極的な治療が検討されている状況になっている。

A-3 先天性 CMV および先天性トキソプラズマ感染症 (先天性トキソプラズマ) に対する必要な対策

我が国の母子感染の現状として、前述の様な課題が残されており、下記のよう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

(1) 先天性感染レジストリ: 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立ち上げた。

(2) 新生児先天性 CMV 診断例: 本研究班では、母体が血清学的にサイトメガロ感染のハイリスクである場合に、新生児の尿による核酸診断を行い、核酸診断検査の臨床治験に向けた検体として前向き研究を行っている。東京大学医学部附属病院産婦人科と小児科では、当院で分娩あるいは小児科外来に紹介を受けた新生児について尿核酸診断を行った。

(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。先行する古谷野班、山田班では、要望に応じて先天性 CMV を疑われたケースの核酸検査を実施してきた。現在そうした検査実施施設がなく、先天性 CMV の確定診断が困難になっているために、研究班としてホームページに掲載し検査依頼を受ける体制を整えた (<http://square.umin.ac.jp/ped/cmvtoso.html>)。

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。なお、新生児連絡協議会、小児感染症学会等を通じて、この診断とレジストリについての周知を行った。

先天性トキソプラズマについては、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、先天性トキソプラズマ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ととし、本研究班が作成し全国の産婦人科医療機関に配布したパンフレットに連絡先を記載した。

なお、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1)

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2)

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) 先天性トキソプラズマ レジストリ内容

先天性トキソプラズマについては、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3)

表4 先天性トキソプラズマ 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 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、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）

（４）先天性CMV診断例：今年度、先天性CMVと東京大学医学部附属病院産婦人科および小児科で診断された児は6名であった。

概要	該当する例数
第1子	0 / 6
早産児	0 / 6
低出生体重児	1 / 6
出生時全身症状	0 / 6
児CMV I g M	(+) 3 / 6 (+-) 1 / 6 (-) 2 / 6
聴覚障害	3 / 6 (本文参照)

この6名のうち4名が第二子、2名が第三子であり、感染の経路として同胞の乳幼児からの母体の感染の可能性を示唆する結果であった (Koyano S, et al 2011)。新生児期に一般診察所見から症候性として診断可能な症状を呈した児はなく、尿検査にて初めて診断が可能であった。児のI g Mは2名で陰性、2名で(+-)であり、I g Mによる診断は困難であった。

6名中3名で聴覚の異常が指摘されているが、耳鼻科的に中耳炎の疑いが指摘されており、今後、先天性CMVによる内耳障害の有無について、さらに評価を行う必要がある。

D. 考察

母子感染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。

さらに先天性CMV感染児の実態はまだ明かではなく、臨床像も含めて今後十分に明かにする必要がある。本研究班では、前向きコホートとなるレジストリシステムを立ち上げ、ホームページを通じてアクセスが可能なシステムを立ち上げた。また産婦人科、小児科、新生児関係者の間に周知できるように学会を通じて呼びかけると共に、研究班として啓蒙用パンフレットを作成し配布した。

Kimberlin DW等により抗ウイルス剤 Valganciclovir の6か月間投与が6週間投与と比較し発達予後を改善したことが報告されており、今後治療開発に向けた研究が重要になってくる (N Engl J Med. 2015 Mar 5;372:933-43.)。

そのためにも、新生児での診断法を臨床検査として確立すると共に、病態像を明かにするとともに、将来の治療開発に向けたデータの集積を行う必要がある。

E. 結論

母子感染の中でも臨床的な意義が高い先天性CMVおよび先天性トキソプラズマについて、本研究班として患者レジストリを立ち上げ、ホームページ等で周知する活動を行った。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となった。先天性CMV感染児に対する抗ウイルス治療が、難聴だけでなく発達にも有効である治験結果が米国にて発表され、今後、診断から治療に向けた研究開発がさらに重要課題であると考えられた。

F. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

1. 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* 2014;35:608-15
2. Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of

- buccal membrane cells in a monochorionic dizygotic twin. *Pediatrics*. 2014;133:e1097-1100
3. Takita JI, 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*. 2014;105:258-64.
 4. 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*. 2014;74:2742-9.
 5. Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Matsunaga A, Kajiho 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*. 2014;86:548-57.
 6. 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*. 2014;29:1553-60.
 7. 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*. 2014;23(14):1523-7.

[書籍]

なし

2. 学会発表

1. 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

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。