

図1 母子感染フォローアップ推奨スケジュール

* : 前回異常を指摘された場合に施行

	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?

図2 先天性CMV患者レジストリファイル内容

図3 先天性トキソプラズマ患者レジストリファイル内容

分担研究報告書

北海道地区で診断された先天性サイトメガロウイルス感染児の臨床経過

研究分担者 古谷野 伸 神奈川県立保健福祉大学 教授
(旭川医科大学小児科 非常勤医師)

【研究要旨】

【目的】 先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染は出生時に症状がある場合と、出生時に無症候だが経過を診ているうちに発達障害や難聴が明らかになってくる場合がある。従って出生時無症候でも厳重な経過観察を行い、症状出現時には速やかな医療介入を行う必要がある。新生児に対する先天性 CMV 感染スクリーニングを行う大きな理由の一つは、この速やかな医療介入を可能にするためである。2008 年から行われた新生児スクリーニングで北海道では 18 名の先天感染児が同定され、その他にもスクリーニング以外で発見された感染児 4 名を加えたコホートが形成されている。本報告書では合計 22 名の経過をまとめ報告する。

【方法】 旭川医科大学病院および研究協力病院小児科で経過観察されていた先天性 CMV 感染児の臨床経過を収集し解析した。

【結果】 22 名の感染児の内、3 年以上の経過観察を行うことが出来ずに脱落した感染児は 3 名で、後発障害発生の有無は確認できない。出生時に無症候であったが後に難聴が出現した感染児 1 名及び注意欠陥多動性障害（ADHD）と診断された感染児 1 名、出生時にすでに難聴が認められた感染児 1 名は定期的な外来受診を続けている。4 歳までで言語発達の遅れを認めた感染児が 1 名いるが、4 歳以降外来受診が途絶えてしまい、その後の言語発達に関しては不明である。また胎児期の脳エコー所見で脳室拡大が認められた 2 名の先天性 CMV 感染症児にはバルガンシクロビル 6 週間投与の治療が行われている。このうち 1 名は 5 か月で頸定が認められず、発達の遅れが明らかとなってきている。出生時無症候で 3 歳以上まで経過観察して後発障害なしと判定した感染児は 11 名であった。

【考察】 外来経過観察から脱落した無症候性感染児 3 名を除く無症候性児 17 名のうち、遅発性難聴 1 名、ADHD 1 名、言語発達遅滞 1 名が発症したことになる。難聴児には明らかな難聴をきたす他の疾患が明らかではないため、強く先天性 CMV 感染の関与が示唆される。しかし ADHD および言語発達遅滞と診断された感染児に関しては、先天性 CMV 感染が直接的に発症に関与したとするには根拠が薄い。先天性 CMV 感染が発達障害の原因になりうる可能性は十分にあるが、先天感染児のグループと非感染児のグループで発達障害の有病率に差が出るか否かの検討を行っていかねば、その関係性を明らかにすることはできないであろう。今後さらに先天性 CMV 感染症児のコホートを集積し、その臨床経過を詳細に解析していく必要があると考えられる。

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、難聴、脳内石灰化、低出生体重児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いる。

また出生時に無症候でも成長の過程で発達障害が明らかとなる、あるいは遅発性難聴が発症する場合があります、先天性CMV感染児は出生時に無症候でも注意深い経過観察が不可欠である。

2008年から約3年間にわたり行われた新生児先天性CMV感染スクリーニングの結果、北海道では18名の先天感染児が同定された。またスクリーニング以外でも4名の先天性CMV感染児が同定されており、合わせて22名の感染児のコホートが形成された。

この感染児は3歳までの経過観察を最低条件とし、可能であれば小学校入学までの経過観察を行う方針で外来フォローを行った。今回その経過観察の結果をまとめ報告する。

B. 研究方法

先天性CMV感染児は旭川医科大学関連施設（森産科婦人科病院、苫小牧市立病院、札幌徳洲会病院）で出生し、スクリーニング検査で先天感染が判明

した児18名と、出生時に症状が出現しており、検査の結果先天性CMV感染が確定した児4名である。

そのうち3歳前に外来フォローから脱落してしまった感染児は3名おり、脱落後の経過は不明である。したがって今回の経過観察の対象となっている感染児は19名である。

ただしバルガンシクロビル (VGCV) 治療を受けた感染児2名は、まだ経過観察期間が3年に達していない。

(倫理面への配慮)

すべてのスクリーニングおよび外来での検査は患者家族に文書で同意を得てから行われている。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) 出生時の症候から先天性CMV感染と診断された感染児4名

(患者1)

低出生体重児かつ大脳萎縮、脳内石灰化があり生後すぐに先天感染が証明された。発達障害は明らかで、頸定なし。座位の保持もできず寝たきりの状態である。両側難聴があり補聴器を使用。てんかんを発症し抗けいれん薬を使用中。抗ウイルス薬の使用歴なし。胃瘻増設術、喉頭気管分離術を行い全身管理が行われている。

(患者2)

出生時難聴を認め、尿中CMVを検査したところ先天感染が確定。難聴は片側性で補聴器を使用しなくても言語発達は良好。父親に難聴があり遺伝性難

聴も疑われたが、調べた範囲では遺伝子異常を明らかに出来なかった。

(患者 21, 22)

胎児エコーで脳室拡大を指摘され、出生後に先天性 CMV 感染が確定した。共に親族の同意を得て VGCV による 6 週間の治療を行った。現在 2 人とも 3 年の経過観察期間を過ぎていないが、患者 22 は 5 か月で予定せず発達障害は明らかである。また中等度の難聴も認めている

2) スクリーニングにより同定された先天性 CMV 感染児 18 名

3 年の経過観察期間を待たずして外来フォローから外れてしまった感染児は患者 17, 18, 19 であった。

スクリーニングを受けて感染が確定した感染児の中で、出生時にすでに症状があった感染児は患者 7 である。前回妊娠時に胎児の症候性 CMV 感染が明らかとなり人工妊娠中絶に至った。そのため今回の出産に際し CMV 検査の希望があり検査を行ったところ先天性 CMV 感染が明らかとなった。感染確定後の聴力検査で難聴が明らかとなっているが、現在補聴器は必要とせず、言語を含めた発達は良好である。

出生時に低出生体重児であった感染児は 17, 18 で共にフォローから脱落してしまっており、発達などの経過は不明である。

遅発性難聴が明らかとなった感染児は患者 16 で、1 歳時に初めて難聴が疑われた。両側の難聴であるが、補聴器は使用せず言語発達は良好である。聴力を含めた発達の経過観察を続けてい

る。

感染児 3 は 4 歳時の診察で多動傾向があり、その後注意欠陥多動性障害 (ADHD) の診断がついた。現在外来でメチルフェニデートの内服治療を受けている。父親に多動傾向がある。

感染児 12 は 4 歳までに言語発達の遅れがみられ言葉の教室に通うなどの介入が行われた。しかしその後外来受診が途絶えてしまい、その後の言語発達の経過は不明である。

そのほかの感染児 11 名は、経過観察を 3 年以上行い、難聴などの神経学的な後発障害を認めなかった。

D. 考察

日本では 1 年間で、先天性 CMV 感染児が 3000 人出生するが、そのうち出生時に典型的な症状を呈する感染児は約 2 割である。残りの感染児は無症状に経過する事が多いが、中には難聴などの遅発性障害を呈する場合がある。したがって出生時無症候でも先天性 CMV 感染が確定した児は、定期的な外来経過観察が不可欠である。今回北海道で新生児スクリーニングを行い同定された感染児 18 名の行い一定の期間が経過したため、その結果をまとめ報告する。またスクリーニング以外で、すでに胎児期から異常があり経過観察が行われた 4 名の予後も合わせて報告する。

出生時に症状があり経過観察を行った 4 名のうち、重度の精神運動発達遅滞を呈した感染児は、出生時の症状がすでにかなり重篤で、そこからの発達・発育を促す介入が必要であった。

重度の発達障害で寝たきりであったが、補聴器をつけてから笑顔が見られるようになり、必要な医療介入がなされる重要性を改めて認識させられた。また出生時に難聴を認めた患者 2 は補聴器の使用を必要としない程度の難聴であり、その他の症候を認めなかった。この感染児の父親が難聴で、かつこの父親の母（感染児の祖母）も難聴という家族歴があることから、先天性 CMV 感染が原因で難聴となったとは断定できない。先天性 CMV 感染児の中にも遺伝性難聴を疑う場合があることを認識しなければならない。そのほか胎児エコーで脳室拡大を指摘され出生後先天感染が確定した患者 21, 22 は、まだ経過観察期間が短いため、VGCV の治療経過も含めて今後経過を報告していきたい。

スクリーニングによって同定された感染児のうち、遅発障害が認められたのは 14 名中 3 名だが、うち先天性 CMV 感染の関与が強く疑われたのは遅発性難聴を発症した患者 16 である。ADHD と言語発達遅滞の診断を受けた患者 3, 12 に関しては、先天感染の関与も否定できないが、家族歴などから他の要因が関与する可能性もあり、先天感染によって障害が発生したと断定することはできない。ADHD や自閉症スペクトラムのような発達障害と先天性 CMV 感染との関連に関しては、先天性 CMV 感染児の大きなコホートを保持し、発達障害の有病率を非感染群と比較していく以外に、その関連を明確化する道はないと考えられる。必要な医療介入を適切な時期に行うために、また先天性 CMV 感染の臨床像の

さらなる解明のために、新生児先天性 CMV 感染スクリーニングの施行が望まれる。

E. 結論

北海道で診断された先天性 CMV 感染児 22 名の経過について報告した。出生時無症候であった先天感染児 14 名のうち、神経学的な症候を認めた感染児は 3 名であった。しかしそのうちの 2 名は他の要因の関与を考慮する必要がある、明らかに先天性 CMV 感染によると考えられる後発障害感染児は 1 名であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagamori T, Oka H, Koyano S, Takahashi H, Oki J, Sato Y, Murono 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.
- 2) 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 日本臨床 No. 30 P52-P55 2014 年

2. 学会発表

- 1) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1

患者 番号	出生週数	出生体重 (g)	出生時 症候	頭部画像所見	神経学的症候 遅発障害 その他特記事項	経過観察
1	41w2d	2,265	低出生体重 難聴	大脳萎縮 脳内石灰化	重度心身障害	フォロー中
2	39w6d	3,182	難聴	異常なし	難聴(家族歴有)	フォロー中
3	41w2d	3,488	—	異常なし	注意欠陥多動性障害 (家族歴有)	フォロー中
4	39w0d	3,362	—	異常なし		終了
5	39w6d	2,884	—	異常なし		終了
6	40w4d	3,228	—	異常なし		終了
7	38w6d	2,880	難聴・眼振	異常なし	難聴	フォロー中
8	37w4d	2,848	—	異常なし		終了
9	40w0d	2,796	—	異常なし		終了
10	39w4d	2,934	—	異常なし		終了
11	39w3d	3,040	—	NA		終了
12	40w4d	2,758	—	異常なし	言語発達遅滞	脱落
13	41w3d	3,104	—	NA		終了
14	40w1d	3,384	—	異常なし		終了
15	41w1d	2,868	不整脈	異常なし	不整脈は改善	終了
16	38w4d	3,342	—	異常なし	遅発性難聴	フォロー中
17	39w2d	2,366	低出生体重	異常なし	母が 17 歳	脱落
18	38w 程度	2,406	低出生体重	NA	妊婦健診なし	脱落
19	39w3d	2,795	—	NA		脱落
20	39w4d	2,568	—	異常なし		終了
21	40w1d	2,960	画像異常	脳室拡大	VGCV 治療	フォロー中
22	38w5d	2,905	画像異常 難聴	脳室拡大	VGCV 治療 発達障害・難聴	フォロー中

NA: not available, —: なし

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
古谷野伸	先天性サイトメガロウイルス感染症		神経症候群(第2版)	別冊日本臨床	大阪市	2014年	p52-p55

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
Nagamori T, Oka H, <u>Koyano S</u> , Takahashi H, Oki J, Sato Y, Murono 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.	<i>Springerplus</i>	3	171	2014

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：妊娠中のサイトメガロウィルスの初感染は症状に乏しい場合もあり、従来の IgG、IgM の抗体検査のみでは初感染かどうかの判断が難しい。抗体の親和性に関する検査である IgG avidity は、初感染と既感染の区別に有効であると考えられているが、児への感染を予測する検査性能に関しては、まだ不明な点が多い。本研究の目的は、IgG avidity の検査性能に関するシステマティックレビューを行い、既存の知見を集積することである。レビューの結果、11 件の論文が評価対象となった。いずれの論文も診断に関する臨床試験の基準 (STARD 声明) の観点からは不十分な報告であり、感度・特異度の報告もほとんどされていなかった。妊娠中の初感染に関する感度・特異度は、妊婦以外の者を対象にした場合と同様に高い検査性能を示したが、出生児の感染または症状に関する感度・特異度はほとんど報告されていなかった。妊娠中に初感染を発症した場合でも児に感染する頻度は高くないため、より大規模での調査によるさらなる知見の積み重ねが必要と考えられた。

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

胎盤を通して妊婦から胎児へ感染を起こすものの中では、サイトメガロウィルスによるものが最も多いとされており、出生児の約 0.2%～2.2%になると推定されている (Yinon, Y. et al. 2010)。また、感染症による聴力障害や精神遅滞の原因としては、最も多いと考えられている。本邦においても、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おり (Koyano S, et al. 2011)、若年者の抗体保有率の低下に伴い今後増加することが懸念されている (Numazaki, et al. 2002)。

妊娠中にサイトメガロウィルスの初感染を発症すると胎児に影響の出るリスクが高いと考えられているが、中には症状に乏しい場合もあり、

従来の IgG、IgM の抗体検査のみでは初感染かどうかの判断が難しい。出生児へのサイトメガロウィルス感染を予測するには、羊水検査の PCR 法が優れていると報告されているが (Yinon, Y. et al. 2010)、侵襲性が高く検査の実施は患者にとっても容易ではない。抗体の親和性に関する検査である IgG avidity は、初感染と既感染の区別に有効であると考えられているが、出生胎児への感染を予測する検査性能に関しては、まだ不明な点が多い。

本研究の目的は、IgG avidity の検査性能に関するシステマティックレビューを行い、既存の知見をまとめることである。

B. 研究方法

(1) 文献検索方法

MEDLINE を用いて、2013 年 3 月までの英語、および日本語のサイトメガロウィルス IgG avidity に関する文献を検索した。使用した MeSH term は、"cytomegalovirus infections", "pregnancy", "congenital", "infant", "infant, newborn", "humans" であり、これらを組み合わせ

て検索を行った。

(2) 文献の選択

臨床疫学の専門家1名が文献検索を行った。今回のレビューに含めた文献は、(1)1990年以降に報告され、(2)妊婦を対象にサイトメガロウイルス IgG avidity の検査を行い、(3)妊婦もしくは胎児のサイトメガロウイルスを何らかの臨床検査で確認しているもの、または胎児か出生児のどちらかの症状の有無を確認しているものとした。

(3) データの抽出と文献の評価

文献検索と同一人物がデータの抽出と文献評価を行った。文献の評価は STARD 声明に従って行った。

(<http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>)

(4) データの結合

今回の研究では、個々の研究で IgG avidity の検査方法が異なり、またアウトカムおよびその評価方法も異なるため、メタ分析は行わなかった。

(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

図1に文献検索のフローチャートを示す。3659の文献から、タイトルで339の文献を選び、それらの抄録を評価して25の文献を抽出して全文を評価した。対象者に妊婦以外を含み妊婦のみのデータがない(1件)、IgG avidity の検査値とアウトカムとの関係の結果がない(8件)、アウトカムの詳細な結果が不明(2件)、文献の入手困難(3件)を今回のレビューからは除外したため、最終的に11件がレビューの対象となった。

表1に各文献のレビューの結果のまとめを示す。ほとんどの論文で、研究デザイン、対象者の抽出方法、検査判定の盲検化の有無などが記

述されておらず、診断に関する臨床試験の基準(STARD 声明)の観点からは不十分な報告であった。対象者の選択に関しては明記されているものが少なく、連続した症例の調査を行ったのが不明なものがほとんどであった。IgG avidity は研究対象者がIgM抗体陽性であった場合に行われるため、どの研究でもIgG avidity を測定されている対象者は非常に少なかった。IgG avidity の測定に関しては、ほとんどの例で市販のキットを使用しておりほぼ同様のカットオフ未満を low avidity として定義し、検査陽性としていた。また、症例のフォローアップに関しては、IgG avidity がカットオフ未満であったもののみフォローがされている研究が多く、追跡が不十分なものがほとんどであった。

表2に各文献のアウトカムと検査性能の結果を示す。文献1、10を除いて、感度・特異度が本文中に報告されている文献はなかったが、可能な限り記述されている結果から抽出して感度・特異度や陽性的中率を計算した。アウトカムの設定は研究により違いが大きく、アウトカムの測定方法も同じではなかった。児の異常に関して評価を行った研究では、対象者の人数が少ないために、文献3のように児の異常が検出されなかった報告も存在した。

文献1、2、4、7は、アウトカムを母体の初感染としており、その場合のIgG avidity の検査性能には、感度53.8%~96.8%と幅があったが、特異度はどの研究でも高かった(80.0~100%)。

アウトカムが出生児の感染としたものは文献6、7、8、9、10、11の6件存在した。文献10からは、感度・特異度は検査の実施する時期が、妊娠早期か後期かにより異なることが報告されており、早期の方が感度は高くなっている。児への感染の頻度は頻度が高くないため、陰性的中率はいずれの研究でも80%異常と高い値を示した。

出生児の症状をアウトカムとしたものは、文献3、5、6の3件存在した。いずれの研究でも児の症状の出現は低かった。感度・特異度が計算可能なものは文献5のみであったが、本文中に「すべての児に症状があった」と記載があ

るのみで具体的な症状は不明であり、信頼性は低いと考えられた。

D. 考察

サイトメガロウイルス IgG avidity の検査性能に関するシステマティックレビューを行ったが、感度・特異度といった臨床的検査性能を評価した論文は少なかった。母体の初感染に関する感度・特異度は高かったが、出生児の感染や症状を予測するにはアウトカム発生数が少なく、評価困難であった。

IgG 抗体、IgM 抗体のみの評価では児への感染の評価は難しいため、IgG avidity を含めたスクリーニングの診断フローが考慮されている (Munro S.C, et al. 2005)。しかしながら、これまでに IgG avidity は、の検査性能を評価したシステマティックレビューは調べた限り存在せず、今回のシステマティックレビューが初めての試みと思われる。新しい検査法であるために、検査キット間の比較や検査結果の記述のみに関するものが多く、臨床的な検査性能を評価した論文は少なかった。IgG avidity が実臨床にどのように生かせるかの視点の研究が十分でないことが判明したため、前向きでの検査の測定と結果の検証が必要であると考えられた。

IgG avidity はサイトメガロウイルスの初感染かどうかを判断するには優れた検査であるとの報告がされており (Lagrou K, et al. 2010)、今回の結果から妊婦を対象にした場合でも、初感染の判断をするには有効であることが伺えた。今回の文献の中にも、妊娠中のどの時期で検査するかが感度・特異度に影響することにも触れているものがあり、検査性能に幅があるのは測定時期の差があるための可能性が考えられる。スクリーニング検査の一部として使用していく場合には、検査時期をそろえた前向きの検証も必要であると考えられる。

サイトメガロ感染では、妊娠中に初感染が起こった場合にも出生児に影響がでる頻度は少ないため、IgG avidity の検査性能を評価するためにはかなり多くの対象者が必要である。今回のレビュー対象の研究では十分な対象者数が確保されたものはなかった。また、IgG avidity がカ

ットオフ値よりも高かった場合には児のフォローがされていない場合も多く、verification bias の問題も存在した。そのため、今回の研究からは、IgG avidity が出生前の診断補助になるかの判断は難しく、さらなる研究が必要であると考えられた。

E. 結論

IgG avidity の検査性能を評価した研究のシステマティックレビューを行った結果、診断に関する臨床試験の基準 (STARD 声明) の観点からは不十分な報告がほとんどであった。現時点では IgG avidity が出生前の診断補助になるかの判断は難しいと考えられた。

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1 文献検索のフローチャート

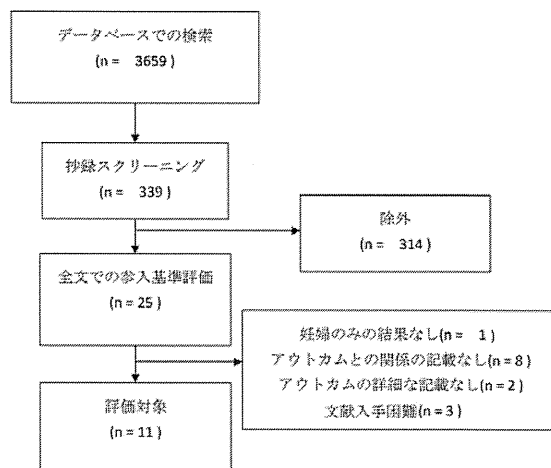


表1. 対象文献の研究概要

文献 番号	発表年	場所	セッティング	研究デザイン	IgG avidity キット	カットオフ値	検査担当者の 人数	検査判定の盲 検化
1	Vauloup-Fellous C, et al. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2014;33(8):1365-9.	イタリア フランス	不明	retrospective	Radium® VIDAS® Elecsys®	<45 (45.0~55.9 を gray-zone に設 定)	記載なし	記載なし
2	Revello MG, et al. Journal of clinical virology. 2010;48(4):255-9.	イタリア	不明	不明	Abbot® bioMerieux® Bio-Rad® DiaSorin® Diesse® Euroimmun® Radium® Technogenetics®	<50% <0.2 <0.4 <0.2 <30% <40% <35% <25	記載なし	記載なし
3	Seo S, et al. The Korean journal of laboratory medicine. 2009;29(6):557-62.	韓国	病院 クリニック	prospective	Abbot®	<50%	記載なし	記載なし
4	Gentile M, et al. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2009;28(8):977-81.	イタリア	病院	不明	Radium®	<35%	記載なし	記載なし
5	Chakravarti A, et al. Iranian journal of allergy, asthma, and immunology. 2007;6(4):197-201.	不明	不明	不明	Euroimmun®	<40%	記載なし	記載なし
6	Daiminger A, et al. BJOG. 2005;112(2):166-72.	ドイツ	不明	不明	VIDAS®	<40%	記載なし	記載なし
7	Munro SC, et al. Journal of clinical microbiology. 2005;43(9):4713-8.	オーストラ リア	病院	prospective	Radium®	<35%	記載なし	記載なし
8	Bodeus Met al. Fetal diagnosis and therapy.	ベルギー	不明	不明	Enzygnost®	≦50%	記載なし	記載なし

2002;17(6):362-6.

9	Lazarotto T, et al. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2001;8(1):196-8.	ベルギー スウェーデン イタリア	不明	不明	Radium®	不明	記載なし	記載なし
10	Lazarotto T, et al. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 1999;6(1):127-9.	イタリア	不明	不明	Radium®	不明	記載なし	記載なし
11	Grangeot-Keros L, et al. The Journal of infectious diseases. 1997;175(4):944-6.	フランス スイス	不明	不明	Enzygnost®	≤50%	記載なし	記載なし

表2. 対象文献の研究におけるアウトカムと IgG avidity の検査性能

文献番号	発表年	アウトカム	IgG avidity 測定者数	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	ROC AUC
1	Vauloup-Fellous C, et al. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2014;33(8):1365-9.	母体の CMV 初感染の症状の有無	61	91.3~ 96.8%	80.0~ 100%	—	—	—
2	Revello MG, et al. Journal of clinical virology. 2010;48(4):255-9.	母体の 90 日以内の CMV 初感染	65	—	—	—	—	0.60~0.84
3	Seo S, et al. The Korean journal of laboratory medicine. 2009;29(6):557-62.	出生児の異常	13			アウトカム発生なし		
4	Gentile M, et al. European journal of clinical microbiology & infectious diseases. 2009;28(8):977-81.	母体の尿中の CMV (PCR または培養)	40	53.8%	96.3%	87.5%	81.3%	—
5	Chakravarti A, et al. Iranian journal of allergy, asthma, and immunology. 2007;6(4):197-201.	出生児の症状	48	66.70%	100%	100%	83.30%	—
6	Daiminger A, et al. BJOG. 2005;112(2):166-72.	出生児の感染 出生児の異常	166	—	—	37.3% 4.2%	—	—
7	Munro SC, et al. Journal of clinical microbiology. 2005;43(9):4713-8.	母体の CMV 陽性 (PCR) 出生児の感染	33	—	—	—	—	—
8	Bodeus Met al. Fetal diagnosis and therapy. 2002;17(6):362-6.	出生児の CMV 感染	129	50%	60.2%	13.7%	91.0%	—

9	Lazzarotto T, et al. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 2001;8(1):196-8.	出生児の CMV 感染	121	—	—	—	—	—
10	Lazzarotto T, et al. Clinical and diagnostic laboratory immunology. 1999;6(1):127-9.	出生児の CMV 感染	6~18 週: 76 21~23 週: 76	100% 60.0%	57.5% 60.6%	26.3% 18.8%	100% 90.9%	—
11	Grangeot-Keros L, et al. The Journal of infectious diseases. 1997;175(4):944-6.	出生児の CMV 感染	41	—	—	—	—	—

新生児尿スクリーニングと抗ウイルス薬治療導入後の症候性先天性サイトメガロウイルス感染児の後遺症発生率

研究分担者 森岡 一朗 神戸大学大学院医学研究科 小児科学 特命教授
研究分担者 山田 秀人 神戸大学大学院医学研究科 産科婦人科学 教授
研究協力者 西田 浩輔 神戸大学医学部附属病院 小児科 医員

【研究要旨】

全新生児を対象に出生直後の尿でサイトメガロウイルス（CMV）スクリーニングを行い、先天性感染児を早期診断し、症候性先天性 CMV 感染児に対し早期治療を行うことにより重篤な後遺症の発生率を軽減できるかどうかを前方視的に評価することを目的とした。2009 年から全出生新生児に尿 CMV-DNA スクリーニングを導入した。スクリーニング陽性児のうち症候性と診断した児は 6 週間のバルガンシクロビルによる治療を行った。生後 6 か月以降まで追跡した児の神経学的予後を評価し、正常発達、軽度後遺症、重度後遺症に分類した。計 6348 人の新生児に尿 CMV スクリーニングを行い、32 人（0.50%）で陽性を同定した。そのうち 16 人（50%）が症候性感染児であった。12 人に抗ウイルス薬治療を行った（治療開始日齢の中央値：13 日）。予後は、重度後遺症が 4 人（33%）、軽度後遺症が 3 人（25%）、正常発達が 5 人（42%）であった。新生児尿 CMV スクリーニングと早期の抗ウイルス薬治療を組み合わせることで、症候性感染児の正常発達例を増加させ後遺症の発生を軽減できる可能性がある。

A. 研究目的

出生時に何らかの症状を有する症候性先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染児は、発達遅滞・てんかん・両側難聴の重度後遺症が高率に発生する。全新生児を対象に出生直後の尿で CMV スクリーニングを行い、先天性感染児を早期診断し、さらに症候性児に対し早期治療を行うことで後遺症の発生率を軽減できるかどうかを前方視的に評価することを目的とした。

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 年より神戸大学病院および関連施設（兵庫県立こども病院、なでしこレディースホスピタル）で全新生児を対象とし生後 1 週間以内に採取した尿による CMV-DNA スクリーニングを導入した。尿 CMV-DNA 陽性児は神戸大学病院で診察・精密検査を施行し、症候性の有無を

判定した。

2) 症候性感染の定義

症候性感染は、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/ μ L 未満)、脳画像異常 (皮質形成異常、脳室拡大、石灰化)、網膜脈絡膜炎等の眼合併症、Auditory brainstem response (ABR) 異常 (修正 37 週以上では 30dB、修正 34-36 週では 40dB で V 波の検出不可) とした。

3) 方法

症候性感染と診断した児は、6 週間のバルガンシクロビル (8~16 mg/kg/dose を 1 日 2 回) による治療を行った。生後 6 か月以降までフォローした症候性感染児の神経学的予後を評価し、正常発達、片側難聴 (生後 6 ヶ月以上の ABR にて片側のみ異常) ま

たは日常生活に支障をきたさない軽度発達障害のみの軽度後遺症、重度後遺症（例えば、脳性麻痺、てんかん、両側難聴（補聴器や人工内耳等の使用）、重度精神運動発達遅延）に分類し、その発生率を示した。

4) 統計解析

数値は人（%）で表し、症候性先天性 CMV 感染症児の一部の症例で抗ウイルス薬治療を行った英国からの報告（Townsend CL, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011）の後遺症発生率と比較し残差分析で解析した。

（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

計 6348 人の新生児に尿 CMV スクリーニングを行い、32 人（0.50%）で陽性となった。内訳を表 1 に示す。神戸大学病院が 0.76%、兵庫県立こども病院が 0.41%、なでしこレディースホスピタルが 0.27%であった。

陽性児 32 人のうち 16 人（50%）が症候性感染児であった。治療の同意を得られなかった 1 人、染色体異常合併 1 人、現在生後 6 か月未満の児 1 人、新生児死亡 1 人を除いた 12 人に抗ウイルス薬治療を行った（治療開始日齢の中央値：13 日）。

12 人の臨床データの詳細を表 2 に示す。予後は、重度後遺症が 4 人（33%）、軽度後遺症が 3 人（25%）、正常発達が 5 人（42%）であった（最終追跡月齢の中央値：47 か月）。

一部の症例で抗ウイルス薬治療を行った英国からの報告の後遺症発生率と比較したところ、有意差まではなかったものの重度後遺症の発生率が低く、正常発達の頻度が高かった（表 3）。

D. 考察

今回、兵庫県 3 施設の全出生新生児に尿 CMV スクリーニングを行い症候性児に対し

早期治療を導入後の神経学的後遺症の発生率を調べた。その結果、症候性感染児の正常発達例を増加させ、後遺症の発生を軽減できる可能性があることが示された。このことは、現在感染予防のためのワクチンのない CMV で母子感染がおこった場合、新生児尿 CMV スクリーニングと症候性児への抗ウイルス薬治療により患児自身の身体的負担の軽減とともに社会経済的負担も軽減できる可能性がある。

血小板減少や肝機能障害、SGA を伴う症候性感染児を診断するには CMV スクリーニングがなくても、現在の新生児医療においては出生後の検査所見等から診断に至ることはそこまで困難ではない。しかしながら、出生後一見正常に見えるものの網膜炎等の眼所見や聴覚異常のみの症候性感染児は、CMV スクリーニングをされていないと検査を受ける機会がなく見逃される可能性が高い。全出生新生児に尿 CMV スクリーニングを導入する意義は無症候性児の遅発性の発達障害や難聴の早期発見・早期介入以外に、このような眼や耳所見のみの症候性感染児を診断し、早期治療介入へつなげることができる意義もあると考えられた。

兵庫県の 3 施設で 2009 年から全新生児を対象に CMV 尿スクリーニングを導入し、5 年間で 6348 人の新生児を調査した。その結果、0.50%に先天性 CMV 感染児を同定した。これは以前の厚労省研究班（Koyano S, et al. BMJOpen, 2011）から報告された我が国の先天性 CMV 感染児の発生率 0.31%より高かった。この理由は、今回調査した 3 施設は、神戸大学病院は CMV 初感染が疑われるハイリスク妊婦が多く紹介され、兵庫県立こども病院が胎児異常を伴うハイリスク妊婦を管理・対応する施設であるため、発生率が高くなったものと考えられた。また、同定された先天性 CMV 感染児も症候性児が 50%を占めた。通常は先天性 CMV 感染児のうち症候性児は 20%程度と報告されているため、先ほどと同様に調査施設の特徴により高発生率になったものと考えられた。

E. 結論

新生児尿 CMV スクリーニングと早期の抗

ウイルス薬治療を組み合わせることで、症候性感染児の正常発達例を増加させ、後遺症の発生を軽減できる可能性がある。

共同研究者

神戸大学病院周産母子センター

産科講師：出口雅士

産科講師：谷村憲司

小児科助教：香田 翼

兵庫県立こども病院

産科部長：船越 徹

なでしこレディースホスピタル

院長：大橋正伸

G. 研究発表

1. 論文発表

- 3) Morioka I., Sonoyama A., Tairaku S., Ebina Y., Nagamata S., 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
- 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 potential material for retrospective diagnosis of intrauterine enterovirus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27, 1820-1822, 2014
- 5) 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
- 6) 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

- 7) 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
- 8) Tanimura K., Tairaku S., 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, E25-29, 2014
- 9) 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 (4), 177-181, 2014
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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, 347-350, 2014
- 14) 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, 大橋正伸, 井上直樹, 山田秀人, 飯島一誠: 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
- 15) 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
- 16) 森岡一朗, 八幡眞理子, 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
2. 学会発表
- 2) Morioka I., Kobayashi Y, Nakamachi Y, Okazaki Y, Noguchi Y, Ogi M, Chikahira M, Inoue N, Yamada H, Kawano S, Iijima K. Characterizations of blood markers for cytomegalovirus (CMV) detection in newborns with congenital CMV infection. Pediatric Academic Society and Society for Asian Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, Canada, May 3-6, 2014
- 3) Morioka I., Takahashi N, Kitajima H. Prevalence of MRSA-colonized patients and the measures to control and prevent MRSA transmission in Japanese neonatal intensive care units. Pediatric Academic Society and Society for Asian Pediatric Research Joint Meeting, Vancouver, Canada, May 3-6, 2014
- 4) Morioka I., Kobayashi Y, Koda T, Nakamachi Y, Okazaki Y, Noguchi Y, Tairaku S, Tanimura K, Deguchi M,

- Ebina Y, Kawano S, Iijima K, Yamada H. Low total IgM values and high cytomegalovirus loads in the blood of newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, Kobe, Japan, July 19-23, 2014
- 5) 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. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, Kobe, Japan, July 19-23, 2014
- 6) 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. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, Kobe, Japan, July 19-23, 2014
- 7) Tanimura K, Tairaku S, Sonoyama A, Morizane M, Ebina Y, Morioka I, Yamada H. Prophylactic intravenous immunoglobulin injections to mothers with primary cytomegalovirus infection. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, Kobe, Japan, July 19-23, 2014
- 8) 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 infection at birth. The 39th Annual International Herpesvirus Workshop, Kobe, Japan, July 19-23, 2014
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Nagamata S, Ebina Y, Minematsu T, Sonoyama A, Morioka I, 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 (International Session Award 受賞) 第 66 回日本産科婦人科学会学術集会、東京、4/18-20/2014
- 13) 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
- 14) 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 上昇はサイトメガロウイルス先天性感染の発生予知因子である、第 66 回日本産科婦人科学会学術集会、東京、

4/18-20/2014

- 15) 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集会、東京、4/18-20/2014
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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：シンポジウム「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、神戸、6/7-8/2014
- 19) 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、神戸、6/7-8/2014
- 20) 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、神戸、6/7-8/2014
- 21) 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
- 22) 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、神戸、6/7-8/2014
- 23) 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 急速に上昇する、第 31 回日本産婦人科感染症研究会、神戸、6/7-8/2014
- 24) 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、神戸、6/7-8/2014
- 25) 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、神戸、6/7-8/2014
- 26) 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、