

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道医学雑誌 (2010.07) 85巻4号:271～277.

先天性CMV感染新生児パイロットマススクリーニングと陽性患児の臨床像の解析

長森恒久

論文形式：学位論文

表題：先天性 CMV 感染新生児パイロットマススクリーニングと陽性患児の臨床像の解析

短縮題名：CMV 感染新生児スクリーニングと臨床像の解析

著者：長森 恒久

所属：旭川医科大学大学院医学系研究科 博士課程 生体情報調節系 代謝内分泌学部門

主任教授：藤枝 憲二

原稿総頁数 25 枚，図 2 枚，表 2 枚

連絡者：長森 恒久

宛先：〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東 1 条 2 丁目 1-1 旭川医科大学小児科学講座

TEL : (0166) 68-2481 FAX : (0166) 68-2489

Mail : [ntsune5p@asahikawa-med.ac.jp](mailto:ntsune5p@asahikawa-med.ac.jp)

## < 緒言 >

ヒトサイトメガロウイルス(Human Cytomegalovirus, 以下 CMV)は母子垂直感染の主要な病原体であり, 先進国での先天性 CMV 感染は全出生の 0.2 から 2%に起こっている[1, 2]。そのうち出生時から症状を呈し, 後遺症を残すのは約 10%である。これら症候性先天性 CMV 感染症に加え, 出生時無症候の先天感染児から感音性難聴や精神運動発達遅滞が後発性に出現してくる事も報告されている[1, 2]。我々の行なった乾燥臍帯を使用した後方視的研究でも, 原因不明の感音性難聴[3], 精神運動発達遅滞[4]の児のうち, 一定の割合で出生時無症状の先天性 CMV 感染児の存在する事が明らかとなっている。そこで我々は, 先天性 CMV 感染の全体像の把握, 後発障害への早期介入を目的に, 尿濾紙検体からのリアルタイム PCR による検出系を確立し, 全出生児を対象とした先天性 CMV 感染の新生児パイロットマススクリーニングを開始した。

風疹やトキソプラズマと異なり, CMV の経胎盤的な垂直感染は, CMV 未感染母体の初感染のみならず, 既感染母体の反復感染によっても起こりうる。反復感染の感染様式には 2 種類が存在し, 一つは潜伏感染した CMV とは別株の

CMV による再感染， もう一つは潜伏感染株自体の再活性化である。 Boppana ら [5]は， CMV 糖タンパク H(glycoprotein H:gH)の遺伝子型特異的 IgG の解析を用いて， 母体反復感染からの先天感染において約 2/3 の症例は再感染によって起こっている事を示している。 しかし一方で母体 CMV 再活性化から垂直感染が経胎盤的に垂直感染を起こし得る事を直接的に明らかにした報告はない。

先天性 CMV 感染症に関連する母体側のリスク因子として， CMV 特異的 T 細胞性免疫， 特に CMV 特異的リンパ球増殖反応の程度が低い事 [6, 7]や初感染から次の妊娠までの期間が短い事 [8]などが報告されている。 また免疫抑制患者の臨床解析で， 自然免疫レベルでの CMV 認識に関わる Toll-like receptor 2 (TLR2)遺伝子のアミノ酸置換を起こす遺伝子多型が， CMV 感染症の頻度と血中ウイルス量に相関する事も報告されている [9]。

今回は我々の行なった CMV 感染新生児パイロットマスキングの結果を示すとともに， その中で症候性先天性 CMV 感染症同胞例という事例を経験したので， 臨床像の解析， 特に母体における感染様式の同定と， 母体の先天感染に関わるリスク因子を解析したのでその結果を報告する。

## <対象と方法>

先天性 CMV 感染新生児パイロットマススクリーニング：新生児スクリーニングは、おむつにはさみ尿をしみ込ませた濾紙を直接リアルタイム PCR の検体とする方法[10, 11]で行なった。スクリーニング及び陽性例とその母体の検体採取は共同研究施設（森産科婦人科病院，苫小牧市立病院，札幌徳洲会病院，国立感染症研究所，北海道大学），及び当施設の倫理委員会の承認を受け，文書の同意のもとで行った。スクリーニング陽性例については，2 次検査として UL83 をターゲットとした血中，尿中 CMV リアルタイム PCR とウイルス血清学的検査を生後 3 週間以内に行い先天感染の確認を行なった。また担当小児科医が診察を行い，一般的な血液検査と頭部 CT を施行し先天性 CMV 感染に係る症候が無いか検索した。その後も後発性障害の出現が無いかを含め全例を定期的に外来で診察，血液検査や聴性脳幹反応 (Auditory brainstem response :ABR)，知能検査などを行なった。

ウイルス血清学的検査：抗 CMV IgG 及び IgM の測定は検査会社(BML, INC)に依頼した。CMV-IgG アビディティは Blackburn らの報告[12]を基に尿素変

性を加えた ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)法を用いて解析した。その上でアビディティ係数(Avidity index:AI)を次の様に求めた。(AI=[尿素を作用させたウェルにおける吸光度の平均値/尿素を作用させないウェルにおける吸光度の平均値]×100 (%)) AI35%以下は数ヶ月以内での初感染, 35%以上は既感染状態と判定した。

#### CMV 特異的免疫機能の解析：

CMV 特異的免疫機能は本患児の母体及び 25 名の健常成人からヘパリン加血を採取し, 結果を比較し検討した。健常成人は平均年齢 33.1 歳, 男性 13 名, 女性 12 名(男:女比=1.08:1)で CMV-IgG 抗体陽性は 16 名で陽性率は 64%であった。CMV-IgM 陽性者は含まれていない。

##### a) CMV 特異的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 細胞数

CMV 特異的インターフェロン(interferon:IFN)- $\gamma$ 分泌 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 細胞数は, 市販のキット(BD FastImmune CD4 and CD8 Intracellular Cytokine detection kits, Becton-Dickinson)を用いた。0.5%のヘパリン加全血に CMV 抗原として CMV AD169 由来の精製ウイルス蛋白溶液(CMV lysate, Advanced

Biotechnologies) 5 $\mu$ g あるいはコントロール抗原としてスーパー抗原(Cytostim, Miltenyi Biotec) 5 $\mu$ l を共刺激剤(抗 CD28/CD49d 抗体混合液) 0.5 $\mu$ g と共に加え, 37 $^{\circ}$ C でインキュベートした。2 時間後にエキソサイトーシスを阻害するブレフェルディン A を 5 $\mu$ g 加えてサイトカインを細胞内に留めながら更に 4 時間のインキュベートの後, 赤血球を溶解し抗体を反応させた。抗体は IFN- $\gamma$ -FITC, CD69-PE, 及び CD4-PerCP-Cy5.5 または CD8-PerCP-Cy5.5 を用い, 室温暗所で 30 分反応させた。その上で IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 細胞数をフローサイトメトリー (FACS Calibur, Bectondickinson) で解析した (Cell Quest software version 3.2)。

#### b) CMV 特異的リンパ球増殖試験

[メチル-<sup>3</sup>H]チミジン取り込み量の測定により評価した。末梢血単核球 1 $\times$ 10<sup>5</sup> 個を 5%ヒト AB 型血清(Biowhittaker)含有 RPMI 200 $\mu$ l に浮遊させ, 前述の CMV 抗原 (5 $\mu$ g/ml) あるいはスーパー抗原 (5 $\mu$ l/ml) を加え, 37 $^{\circ}$ C で培養した。5 日間の培養後, ウェルあたり 1 $\mu$ Ci の[メチル-<sup>3</sup>H]チミジンを加え, 更に 18 時間後に細胞をガラスフィルターに吸着させ, 液体シンチレーションカウン

ター (Top Count 100 scintillator, Packard instruments) で放射線量をそれぞれの検体につき三回測定した。増殖の指標として、細胞分裂係数 (Cell division index: CDI) を以下の様に算定した。CDI = [抗原刺激したウェルの count per minute (cpm)] / [抗原刺激無しのウェルにおける cpm] 健常成人の内、CMV 陰性であった 9 名のデータのばらつきから (0.32 から 1.35 に分布), CDI > 1.5 をリンパ球増殖反応陽性と定義した。

#### 分子生物学的解析：

本患児の尿、および同胞中絶児の腹水からは (QIA amp DNA Mini Kit, Qiagen) を用い、また母体末梢血からは (DNeasy Blood and Tissue Kit, Qiagen) を用いて DNA を抽出した。これらの DNA サンプルを用いて CMV-UL83 をターゲットにしたリアルタイム PCR を行なった [3]。CMV-DNA 遺伝子解析は、糖タンパク O (glycoprotein O; gO), 糖タンパク N (glycoprotein N; gN) をコードする CMV-UL74 及び UL73 と、TNF 類似蛋白をコードする UL144 の 3 つの遺伝子の塩基配列を解析した [13, 14]。

TLR2 はエクソン 1 を 4 つのフラグメントに分けてプライマーを設計し、PCR

で増幅し全長の塩基配列を決定した。プライマーの塩基配列は次の通りである。

Flagment1: forward CGATATGCTGTCAAACACAATG reverse

CTCGCAGTTCCAAACATTCC (756 塩基) Flagment2: forward

CAAACCCCTAGGGGAAACATC reverse TCAGAGTGAGCAAAGTCTCTCC

(830 塩基) Flagment3: forward GAGGCTGCATATTCCAAGGT reverse

G TTCCTGCTGGGAGCTTTC (970 塩基) Flagment4: forward

CTTCACTCAGGAGCAGCAAG reverse GCAAGTCCTCAAATGACGGTA (848

塩基) PCR 条件は 95°C 5 分に引き続き, 94°C 30 秒, 60°C 30 秒, 72°C 1 分

のサイクルを 30 サイクル, 最後に 72°C 7 分間である。DNA 塩基配列をダイ

レクトシーケンス法で決定しその上で, CMV 感染症との関連が指摘されてい

るアミノ酸 753 番のアルギニンからグルタミン酸への変換 (R753Q) が無いか,

また TLR2 の全長で遺伝子変異が無いか検討した。

## <結果>

### 先天性 CMV 感染症新生児パイロットマススクリーニング：

2006年6月から2009年9月までの75か月間で、4677名をスクリーニングし、そのうち陽性数を14名(0.32%)同定した<表1>。先天性CMV感染14名の臨床像を<表2>に示す。その内訳は、難聴、眼振を伴った症候性が1名、無症候性が13名であった。母体年齢は20歳から35歳、児の出生体重は最低2758gから最高3488gで平均は3065g、SFD(small for date)児はいなかった。スクリーニング陽性児の尿中CMV-DNA量は $10^5$ から $10^7$ コピー/ml程度であったが、血漿のCMV-DNA量は $10^3$ から $10^4$ コピー/ml程度で、7名(50%)が感度以下であった。また血清CMV-IgMは12名中6名(50%)で陰性であった。血漿より尿でCMV-DNA量が多く、血清IgMは半数以上が陰性である事がわかった。頭部CTで頭蓋内石灰化を含めて異常所見を認める児はいなかった。このうち神経学的後遺症を残しているのは1例で、難聴と軽度の先天眼振がみられた。特記すべき事項としてこの母体には、本患児に先行する妊娠で胎児期に症候性先天性CMV感染症が判明し、人工中絶に至ったという既往歴が存在し、

症候性先天感染が連続して2度起こっていた。この事例においてウイルス学的、分子生物学的、及び免疫学的解析を行った。

### 症候性先天性 CMV 感染症同胞例の臨床像：

本患児の母体における妊娠出産歴は3経妊2経産、初回の妊娠及び出産に問題はなく、第一子は健康である。2回目の妊娠は胎児期に先天性CMV感染症の診断がつき、人工中絶されている。中絶から32か月後に出生したのが本患児である。家系図を<図2>に示す。2回目、3回目の妊娠と本患児の臨床経過の詳細は以下の通りである。

2回目の妊娠：妊娠中母体に特に症状は無かった。妊娠16週までの胎児エコーでも問題は指摘されなかったが、妊娠19週で子宮内発育不全と肝脾腫、腹水を指摘された。母の血清CMV-IgM及びIgGが陽性で、妊娠21週に羊水及び胎児腹水を穿刺し、CMV-DNA PCR陽性で先天性CMV感染症と診断された。子宮内発育不全の進行と腹水の増加も確認されており、両親に重篤な後遺症の可能性が示唆され、希望により妊娠21週2日に人工中絶された。

3回目の妊娠(本患児)：妊娠中に特に問題なく38週6日で出生した。出生体

重は 2880g であった。生後 2 日で尿濾紙検体を採取し、他の児と同様にスクリーニングが行なわれ、陽性が判明した。生後 14 日で採取した児の血漿及び尿の CMV ウイルス量はそれぞれ  $8.9 \times 10^3$  コピー/ml,  $1.4 \times 10^6$  コピー/ml であった。血清 IgM, および尿のウイルス分離も陽性で、先天性 CMV 感染症と診断した。児に肝脾腫, 紫斑, 小頭症, 血小板減少等の異常はなく, 頭部 CT でも問題は無かった。しかし, 簡易聴性脳幹反応 (auditory brainstem response:ABR)を用いた新生児聴覚スクリーニングで左が要精査であった。1 歳時に再度 ABR を施行し, 左は重度, 右は中等度の難聴が判明した。また乳児期から軽度の注視時眼振が認められている。1 歳半で行なった遠城寺式知能検査で総合発達指数(developmental quotient:DQ)は 110 と正常で, 発語も認められている。

#### 症候性先天性 CMV 感染症同胞例における感染経路の判定：

我々はまず 2 度の先天感染で得られた, それぞれの CMV を遺伝子学的に解析した。ウイルス株ごとに高い多様性が報告されている CMV gO, gN, UL144 を比較したところ, 本患児と中絶児から抽出された CMV の配列は完全一致し,

この同胞は同じウイルスに感染したと考えられた。次に母体の保存血で、中絶後 3 か月、患児の妊娠 3 か月、及び出産 19 か月後の検体で CMV-UL83 をターゲットにリアルタイム PCR を行なったが、全て感度以下であり、中絶後に一旦潜伏感染が成立したと考えられた。中絶時の母体 CMV-IgM, IgG-AI はそれぞれ 3.2mg/dl, 37.9%, 3 か月後はそれぞれ 5.1mg/dl, 67.5%であった。母体の CMV 初感染は 2 回目の妊娠を中絶する数ヶ月前、つまり中絶児の妊娠中であつたと考えられた。以上の結果より本患児は母体に一旦潜伏感染した CMV が、再活性化を起こして経胎盤的に垂直感染したと考えられた。〈図 2〉

これらの結果より、さらにこの母体に先天性 CMV 感染症に係るリスク要因が無いかを検討した。

#### 母体 CMV 特異的 T 細胞性免疫機能評価：

本患児出産後 19 か月後に評価した CMV 特異的 IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>T 細胞の頻度、CMV 特異的リンパ球増殖試験の結果を〈図 3〉に示す。母体における CMV 特異的 CD4<sup>+</sup>及び CD8<sup>+</sup>T 細胞はそれぞれ 5.31%, 3.1%で、CMV 陽性の健常成人 19 名におけるその平均値と同等の値(CD4<sup>+</sup>平均 4.64%,

最低値 1.64%, 最高値 11.00% ; CD8<sup>+</sup>平均 3.39%, 最低値 1.05%, 最高値 10.57%)であり, この母体における CMV 特異的 IFN- $\gamma$ 産生能は正常であった。

< 図 3-A >

次に CMV 特異的リンパ球増殖試験の結果として, まず CMV 陽性健常成人 19 名における CDI の平均値は 1.75 であり, 増殖反応陽性は 16 名中 10 名 (62.5%)であった。この母体の CDI は 2.30 で, 増殖反応も陽性であった< 図 3-B >。以上より, この母体において CMV 特異的 T 細胞性免疫機能に異常は認められなかった。

**母体 TLR2 遺伝子解析 :**

母体の TLR2 アミノ酸 753 番はアルギニン/アルギニンで, R753Q の多型は認めなかった。また他の領域においてもアミノ酸変異を起こす変異は見当たらず, CMV の認識機構に遺伝子上の機能低下を示唆する所見は得られなかった。

## < 考察 >

我々の行なった先天性 CMV 感染新生児パイロットマススクリーニングにおける陽性率は出生数に対して 0.32%であり，これは過去に北海道で新生児の尿から CMV 分離を行なった報告と同等の発生率である [15]。先天性 CMV 感染新生児スクリーニングの検体採取と検出方法として，尿からのウイルス分離や臍帯血 [16]，新生児濾紙血検体から抽出した DNA [17]を用いた PCR 法が報告されている。今回の結果で先天性 CMV 感染の新生児血清 IgM および血漿中 CMV-DNA はスクリーニング陽性者の半数が陰性で，ウイルスは血中よりも尿中に大量に存在する事が明らかとなった。従って、感度の観点から尿を検体とし，DNA 抽出を必要としない濾紙検体からの直接リアルタイム PCR という方法は高い感度と全出生児を対象にしたマススクリーニングに耐え得る簡便性を持っているものと考えられた。今後，どのような児が後発性に難聴や精神運動発達遅滞を発症するのか，それを予見しうる所見は何かを同定し，ガンシクロビルを用いた治療の適応基準を確立することが重要な課題としてある

先天性 CMV 感染症は一定の割合で重篤な病態を惹起するが，母体の感染様

式と罹患患児の臨床像とのつながりを明らかにする事は、発症様式、発症予防を企図する上で非常に重要である。未感染母体の CMV 初感染は主要な先天感染様式として認識されているが、既感染母体の反復感染からの先天感染では、その詳細な感染様式として再感染が直接的に証明されているのみであり [5]、母体に潜伏感染した CMV の再活性化による先天感染が起こるか否かは明らかではない。また過去に先天性 CMV 感染同胞例の報告は 2 報ある [18, 19]。しかし感染様式に関する検討はなされていない。今回我々は、先天性 CMV 感染症同胞例で、その感染経路を明らかにし、更に再活性化が先天感染を起こした事を初めて証明し得たのは意義深いと思われる。

疫学的な検討から、妊娠の CMV 特異的免疫の存在は先天性 CMV 感染症に対し概ね抑制的に働く事が知られている。Kenneson と Cannon の報告 [20] では、母体 CMV 初感染及び反復感染における胎児への移行率はそれぞれ 32% と 1.4% である。またその重症度に関しても、初感染によるもので発達に影響を及ぼす重篤な後遺症が多いとする報告が見られる [21-23]。一方で反復感染において、別株の再感染と同一株の再活性化を比較すると、別株の CMV が再感染し

た場合の多くはエピトープの構造に相違が認められるため、CMV 特異的免疫は再活性化に対してより効果的にその能力を発揮し得るものと思われる。従って、一般的に再活性化は最も先天性 CMV 感染症を起こしにくい感染様式であると考えられている。以上の点から、我々の経験した事例は頻度の低い稀なものと考えられ、原因を探るために母体のリスク因子を評価する事を試みた。

先天性 CMV 感染症におけるリスク因子は初感染以外にもいくつかの指摘がある。一つは CMV 特異的免疫の有無のみでなく、その程度によるものである。

CMV に対するリンパ球増殖の程度が、胎児に CMV を移行させた群で母体のみでの感染で終わった群に比較して有意に低かったことが複数報告されている [6, 7]。また Fowler らの報告 [8] では、初感染のみならず初感染から間隔の短い次の分娩が先天性 CMV 感染のリスクであるとしており、その期間を 24 か月で分けた場合に間隔の短い群では 24 か月以上に比べて 4 倍のリスクがあるとしている。また近年の基礎的な研究から自然免疫レベルでの病原体の認識と炎症性サイトカイン産生を惹起する Toll-like receptor (TLR) において、TLR2 が CMV の認識を行なっている事が示され [24]、またその遺伝子におけるアミノ酸転換

を来す遺伝子多型が免疫抑制患者の CMV 感染症の頻度に相関する事が示されている [9]。しかし今回検討した母体において、リンパ球増殖を含めた CMV 特異的免疫は健常成人に比較して正常で、初感染から分娩までの間隔はリスクに当たる 24 か月未満ではなかった。また TLR2 の遺伝子に CMV 認識機能の低下を示唆する異常はなかった。

本事例は新生児スクリーニングを行なう事で初めて先天性 CMV 感染症を診断することができた。しかし今回、再活性化が先天感染を起こしうる事は証明できても、先天性 CMV 感染症の中で再活性化によって起こるものの占める割合がどの程度あるのか、またその臨床像はどのようなものかなど、その全体像を知り得るものではない。今回の事例では母体のリスク因子を検討したが、明らかかなものは見いだせなかった。今後、CMV 再活性化に係る因子は何か、あるいは妊婦における CMV 再活性化の頻度はどれほどあるのかなどについても明らかにしていく必要があると考えられた。

< 結語 >

先天性 CMV 感染新生児パイロットマススクリーニングを行い，臨床像を解析した。4677 名中 14 名を同定し，陽性率は 0.32%であった。その中で経験した症候性先天性 CMV 感染症同胞例における母体の感染様式を同定し，再活性化による先天感染を初めて証明した。CMV 特異的免疫機能などの母体のリスク因子を解析したが，明らかなものは認めなかった。

< 図表の説明 >

< 表 1 > 先天性 CMV 感染新生児パイロットマススクリーニング成績

< 表 2 > スクリーニングで同定された先天性 CMV 感染陽性児の臨床像

**NA:Not available**

< 図 1 > CMV 再活性化により発症した先天性 CMV 感染家系とその母体の血清学的、ウイルス学的検査成績

母体は 3 経妊 2 経産で、第一子は健常、2 回目の妊娠が胎内で診断のついた症候性先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症で人工中絶されている。引き続き 3 回目の妊娠で出生した児が先天性 CMV 感染スクリーニング陽性例であった。母体の検査結果は中絶児の受胎を 0 か月として時系列に示した。(AI: アビディティ係数, Avidity Index)。

< 図 2 > 母体 CMV 特異的免疫機能

母体 CMV 特異的免疫機能評価を健常成人 25 名との比較で行なった。母体の値は (▲), 健常成人の値を (○) で示す。健常者のうち CMV-IgG 陽性は 16 名,

陰性は 9 名で、それぞれの平均値を ( - ) で示す。

A : CMV 特異的 T 細胞数 : CMV 抗原特異的 IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>/CD69<sup>+</sup>/及び CD4<sup>+</sup> (左)

または CD8<sup>+</sup> (右) T 細胞の頻度を示す。縦軸は CD4<sup>+</sup>または CD8<sup>+</sup>T 細胞にお

ける割合 (%) を示す。CMV 陽性健常成人の CMV 特異的 CD4<sup>+</sup>T 細胞の頻度

は平均 4.64% (最高値 11.00%, 最低値 1.64%) に対し、この母体の値は 5.31%,

CMV 特異的 CD8<sup>+</sup>T 細胞の頻度は平均 3.39% (最高値 10.57%, 最低値 1.05%)

に対し、母体の値は 3.10%であった。

B : CMV 特異的リンパ球増殖反応 : 縦軸に細胞分裂係数 (Cell division

index:CDI) を示す。CMV 陽性健常成人における CDI は平均 1.75 (最高値 4.47,

最低値 0.95) で、16 名中 8 名が反応陽性 (CDI>1.5) であった。この母体の

値は 2.3 で、反応陽性であった。

## &lt; 文献 &gt;

1. Stagno S, Pass RF, Cloud G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *Jama* 1986;256:1904-8
2. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM and Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57:245-56
3. Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 2007;195:782-8
4. Koyano S, Inoue N, Nagamori T, et al. Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection as a cause of developmental delays. *Clin Infect Dis* 2009;48:e93-5
5. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M and Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional

immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71

6. Lilleri D, Fornara C, Furione M, Zavattoni M, Revello MG and Gerna G.

Development of human cytomegalovirus-specific T cell immunity during primary infection of pregnant women and its correlation with virus transmission to the fetus. *J Infect Dis* 2007;195:1062-70

7. Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, et al. Lymphoproliferative response in primary human cytomegalovirus (HCMV) infection is delayed in HCMV transmitter mothers. *J Infect Dis* 2006;193:269-76

8. Fowler KB, Stagno S and Pass RF. Interval between births and risk of congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:1035-7

9. Kijpittayarit S, Eid AJ, Brown RA, Paya CV and Razonable RR. Relationship between Toll-like receptor 2 polymorphism and cytomegalovirus disease after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;44:1315-20

10. Inoue N, Koyano S. Evaluation of screening tests for congenital

cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:182-4

11. Nozawa N, Koyano S, Yamamoto Y, Inami Y, Kurane I and Inoue N.

Real-time PCR assay using specimens on filter disks as a template for detection of cytomegalovirus in urine. *J Clin Microbiol* 2007;45:1305-7

12. Blackburn NK, Besselaar TG, Schoub BD and O'Connell KF.

Differentiation of primary cytomegalovirus infection from reactivation using the urea denaturation test for measuring antibody avidity. *J Med Virol* 1991;33:6-9

13. Yan H, Koyano S, Inami Y, et al. Genetic variations in the gB, UL144 and UL149 genes of human cytomegalovirus strains collected from congenitally and postnatally infected Japanese children. *Arch Virol* 2008;153:667-74

14. Yan H, Koyano S, Inami Y, et al. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants.

J Gen Virol 2008;89:2275-9

15. Numazaki K, Fujikawa T. Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. BMC Infect Dis 2004;4:22

16. Theiler RN, Caliendo AM, Pargman S, et al. Umbilical cord blood screening for cytomegalovirus DNA by quantitative PCR. J Clin Virol 2006;37:313-6

17. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis J 2006;25:156-9

18. Nigro G, Clerico A and Mondaini C. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in two consecutive sisters. Arch Dis Child 1993;69:527-8

19. Embil JA, Ozere RL and Haldane EV. Congenital cytomegalovirus infection in two siblings from consecutive pregnancies. J Pediatr 1970;77:417-21

20. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253-76
21. Fowler KB, Stagno S and Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Jama* 2003;289:1008-11
22. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982;306:945-9
23. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ and Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-7
24. Boehme KW, Guerrero M and Compton T. Human cytomegalovirus envelope glycoproteins B and H are necessary for TLR2 activation in permissive cells. *J Immunol* 2006;177:7094-102



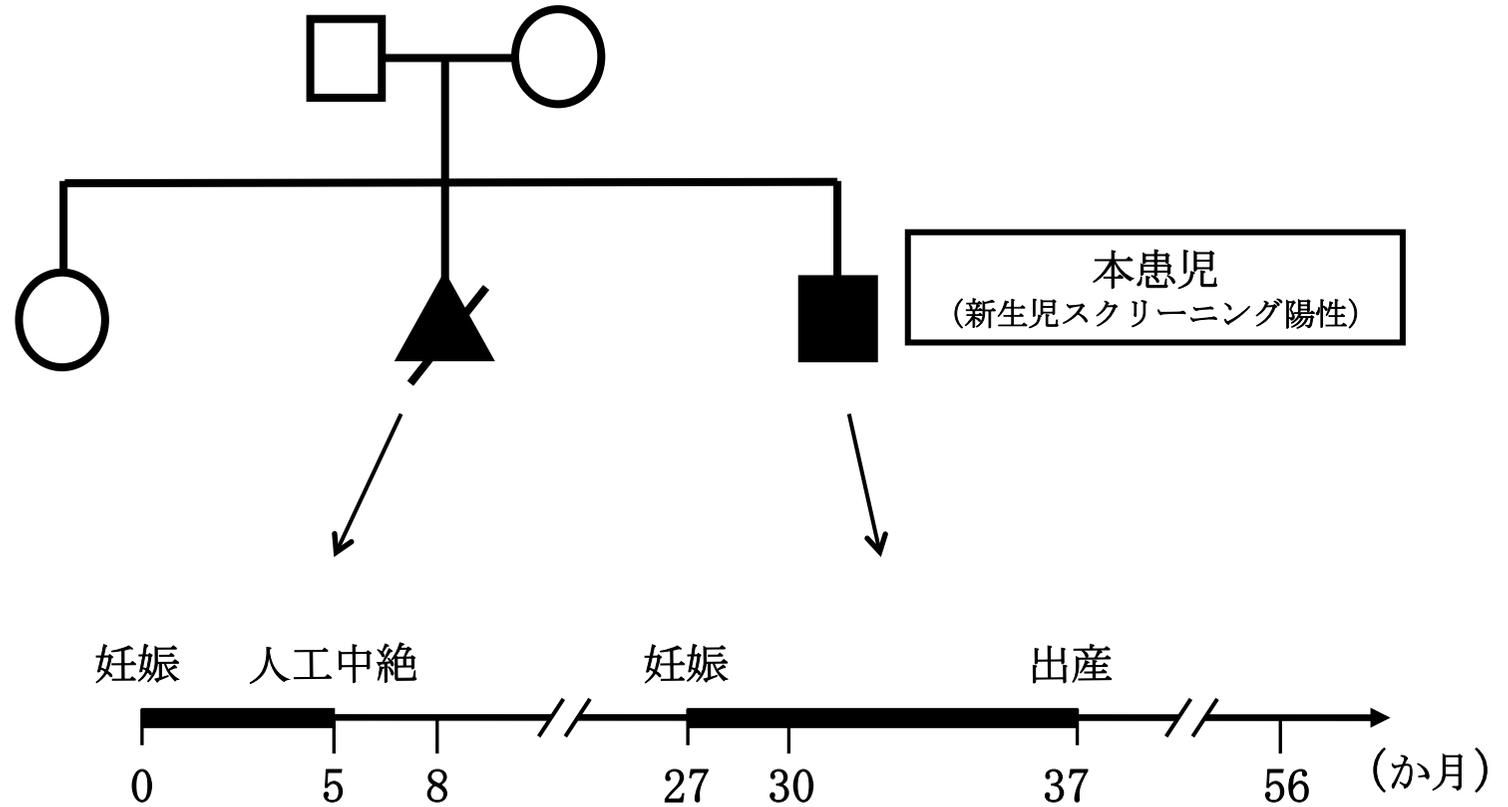
表1

検体数	4666	(名)
スクリーニング陽性数	14	(名)
陽性率	0.32	(%)
症候性先天性CMV感染症	1	(名)
無症候性先天性CMV感染	13	(名)
症候率	7.6	(%)

表2

No	母体年齢	在胎週数	出生体重(g)	出生時症候	血漿CMV (copy/ml)	尿CMV (copy/ml)	CMV IgM	兄弟	頭部CT	神経学的症状
1	20	41w 2d	3,488	なし	$<1 \times 10^3$	$1.5 \times 10^7$	NA	第2子	正常	なし
2	21	39w 0d	3,362	なし	$1.4 \times 10^3$	$1.3 \times 10^6$	+	第1子	正常	なし
3	30	39w 6d	2,884	なし	$<1 \times 10^3$	$2.2 \times 10^6$	+	第2子	正常	なし
4	23	40w 4d	3,228	なし	$2.0 \times 10^3$	$5.4 \times 10^6$	-	第2子	正常	なし
5	31	38w 6d	2,880	難聴	$8.9 \times 10^3$	$1.4 \times 10^6$	+	第3子	正常	難聴・眼振
6	29	37w 4d	2,848	なし	$1.4 \times 10^4$	$5.9 \times 10^6$	-	第2子	正常	なし
7	33	40w 0d	2,796	なし	$1.3 \times 10^4$	$3.2 \times 10^7$	+	第4子	正常	なし
8	36	39w 4d	2,934	なし	$9.8 \times 10^3$	$6.5 \times 10^6$	-	第1子	正常	なし
9	26	39w 3d	3,040	なし	$<1 \times 10^3$	$3.0 \times 10^5$	-	第1子	NA	なし
10	22	40w 4d	2,758	なし	$9.3 \times 10^4$	$2.0 \times 10^6$	-	第1子	正常	なし
11	21	41w 3d	3,104	なし	$<1 \times 10^3$	$5.0 \times 10^5$	NA	第1子	NA	なし
12	27	40w 1d	3,384	なし	$<1 \times 10^3$	$5.3 \times 10^6$	+	第1子	正常	なし
13	26	41w 1d	2,868	期外収縮	$<1 \times 10^3$	$2.1 \times 10^7$	-	第2子	正常	なし
14	35	38w 4d	3,342	なし	$6.6 \times 10^3$	$2.1 \times 10^5$	+	第2子	正常	なし

図1



CMV-IgG	20.0	22.5	14.0	12.7
CMV-IgM	3.2	5.1	1.2	1.1
CMV-IgG AI	37.9	67.5	54.6	
CMV-DNA		感度以下	感度以下	感度以下

図2

A

