

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究
2. 研究開発代表者： 藤井 知行（東京大学医学部附属病院女性診療科・産科）
3. 研究開発の成果

平成 25 年度～27 年度の研究期間で、以下の研究成果を得た。

**1) 新生児 CMV 診断開発と中央検査体制：**

リアルタイム PCR 法等の核酸 (DNA) 検査法を用いた先天性 CMV 感染の確定診断技術の臨床的有用性を立証し、その技術の体外診断用医薬品化を図ることを目的として、検査試薬企業 2 社と共同研究契約を結び、検査法の臨床開発を行なった。180 人分の尿検体を用いて、検体を匿名化した後、2 社において体外診断用医薬品化をめざす試薬による検査を実施するとともに、岐阜薬科大学において基準法試験を実施した。2 社の試薬を用いた先天性感染の診断の有無をみる検査結果が基準法の結果も含めた臨床成績と完全に一致し、その確定診断における臨床的有用性が証明された。その結果、1 社については、PMDA に体外診断用医薬品としての申請を提出し、書類審査が現在進められている。もう 1 社についても検査用試薬に添付する陽性コントロール試薬の安定性試験を残すのみの状況である。また、新生児尿 CMV 診断サービスを名古屋大学ウイルス学教室で実施し、利用を、日本産科婦人科学会ホームページなどを通じて呼びかけた。

**2) 妊婦診断開発と中央検査体制：**

CMV およびトキソプラズマの妊婦での母子感染リスク評価法とフォロー体制を確立するため、ハイリスク妊婦の血清学的 Avidity 検査法の標準的診断薬としての開発を、CMV については 3 社、トキソプラズマについては 2 社と共同研究契約を結んで行った。CMV については、妊婦に対する積極的な予防啓発により、抗体陽転者数が想定を下回ったため、妊娠初期感染疑い検体、既存検体の使用を検討した。標準化試験によりキット間の基準値調整が必要と判明したが、PMDA 申請には症例数が不足しているため、引き続き研究を進めることとなった。妊娠女性において CMV IgG 陽性 31%、IgM 陽性 5% であり、IgM 陽性例中では avidity 低値群で高値群と比較して有意に先天性感染児の率が高かった。トキソプラズマの検査開発に使用する既存検体の収集は完了したが、前向き研究での IgM 陽性検体数が不足しており、引き続き研究を進めることにした。妊娠女性中で感染疑い群である IgM 陽性は 1.6% であった。感染疑い妊婦の Avidity 検査の依頼は多数あり、研究班として対応した。

**3) 感染児レジストリ・治療薬開発・コホート調査：**

感染児レジストリは開始し、今後臨床情報の提供を求めていくこととした。治療薬に関し製薬企業と医師自主臨床治験につき話し合いを始めた。感染児コホートの予後調査について定期的にデータをまとめ、論文発表することとなった。また、先天性 CMV 感染児に対する抗ウイルス薬治療を 6 週間法 (16 例) と 6 カ月法 (2 例) とで実施した。

**4) CMV とトキソプラズマの母子感染の国内相談体制：**

予防に向けた一般の妊婦啓発のためのポスターを作成し、国内の全産婦人科医約 16000 名に配布した。また、ホームページを作成し、作成した啓発パンフレットをはじめ、母子感染に関する情報を一般国民に公開した、こうした成果は、新聞報道を通じて国民に広く周知された。各分担研究者が情報提供のための、母子感染に関する基礎研究を行った。

**5) 感染の疫学**

診療報酬請求情報であるレセプトデータを用いて母子感染の発生率を推定した。本データセットから、205,724 人の新生児を抽出できた。先天性サイトメガロウイルス感染症の診断名が出生後に付与されたものは 51 名で (男児 27 名 (52.9%)、女児 24 名 (47.1%)) であった。ガンシクロビル、バルガンシクロビルの投与が一度以上でも行われた児は 14 名 (27.5%) であった。上記の値から推定した、有症候・有所見と考えられる先天性サイトメガロ感染症の発生率は 2.48/10,000 出生 (95%信頼区間: 1.84-3.26) であった。本邦の 2015 年の出生数は約 100 万であり、95%信頼区間で年間 184~326 人の有症候・有所見の先天性サイトメガロウイルス感染症の児が出生していると推定された。

同様に、先天性トキソプラズマ症の発生率は 1.36/10,000 (95%信頼区間: 0.90-1.97) であった。