

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究

研究代表者 藤井 知行 東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 教授

【研究要旨】

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、特に CMV の感染児尿 DNA 診断法の確立と妊婦での血清学的なハイリスク診断である Avidity 検査法の有用性の検証と標準的診断薬としての開発、また、母子感染リスク評価法およびフォロー体制の確立を研究の目的とする。平成 26 年度は 25 年度に引き続き、計画通りに進捗した。(1)CMV 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については、参加企業を募集し 2 社と共同研究契約を締結し、検査法の諸条件の再検討を行った。また、PMDA と相談し、リスク新生児の前向き試験導入を決定、臨床性能試験実施計画を確定した。現在、前向き試験を実施中である。先天性 CMV 感染疑い症例の DNA 診断については、HP を作成し、相談受け付けを開始、Central Laboratory で検査を開始した。(2)妊婦診断開発については、CMV は 2 社、トキソプラズマは 3 社が参画し PMDA との対応に参加している。保存検体を用いて検査キットの標準化を実施、CMV については現在 6 施設で前向き研究として、抗 CMV IgG 陰性妊婦を対象に、妊娠経過中に IgG 陽転が確認された初感染の妊婦血清の収集を進めている。陽転した母体の血清を使って Avidity 検査の臨床性能試験を行う予定である。トキソプラズマについては、5 施設で前向き研究として、抗トキソプラズマ IgM 陽性妊婦を対象に血清の収集を進めている。また、一般医療機関の依頼にて CMV・トキソプラズマ初感染疑い例の Avidity 検査を行い初感染のリスクについて評価を行っている。(3)治療薬開発・コホート調査については、先天性感染児レジストリの様式、項目などを整理し、ホームページ(HP)に掲示した。また、先天性 CMV 感染の新生児スクリーニング検査で診断されたコホート群の経過を観察中である。また、分担研究者施設で、経口抗ウイルス剤による治療でのウイルス学および聴覚に関する有効性について解析した。(4)CMV とトキソプラズマの母子感染の国内相談体制については、妊婦から相談を受けた医師のための指針を作成し、国内の全産婦人科医師に配布した。また感染予防に向けた妊婦への予防啓発パンフレットを研究班としてまとめ、印刷業者を決定した。(5)各研究者が、本班研究目的達成のための基礎研究、臨床的研究を行った。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

研究分担者

山田 秀人・
神戸大学大学院医学系研究科・教授

齋藤 滋・
富山大学大学院医学薬学研究部・教授

鮫島 浩・
宮崎大学医学部・教授

増崎 英明・

長崎大学大学院医師薬学総合研究科・教授

金山 尚裕・

浜松医科大学・教授

川名 敬・

東京大学医学部附属病院・准教授

井上 直樹・

岐阜薬科大学・教授

錫谷 達夫・

福島県立医科大学・教授

木村 宏・

名古屋大学大学院医学系研究科・教授

峰松 俊夫・

愛泉会日南病院疾病制御研究所・所長

森内 浩幸・

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染
病態免疫学・教授

吉川 哲史・

藤田保健衛生大学医学部・教授

岡 明・

東京大学医学部附属病院・教授

古谷野 伸・

神奈川県立保健福祉大学・教授

小林 廉毅・

東京大学大学院医学系研究科・教授

森岡 一朗・

神戸大学附属病院周産母子センター・教授

研究協力者

川名 尚

帝京大学溝口病院・教授

小島 俊行

三井記念病院・部長

山口 暁

成和会山口病院・院長

A. 研究目的

妊婦のウイルスや原虫の感染は胎盤を通じて胎児への移行することがあり、児にTORCH症候群等の様な重篤な全身感染症を来す。母子感染症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。特に頻度が高いCMV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（Koyano S, et al 2011）。しかし我が国では妊婦の血清学的なハイリスク診断技術である Avidity 検査は未承認であり、また、新生児の確定診断である尿DNA診断技術についても未承認となっている。また先天性CMV感染児の治療については、海外で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が積極的に行われており、我が国でも施設単位での投与が行われている

が実態は不明である。一方、トキソプラズマ感染は、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現状があるが、国内での販売がなく未解決の問題である。さらに、我が国では妊婦での血清学的なハイリスク診断技術である Avidity 検査は未承認である。こうした現状の問題点を解決するために、本研究では、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う。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標準的診断薬としての開発を行うとともに、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。また、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、治療等についても国内で協力し相談が可能な体制作りを行う。

平成 25 年度は、新生児 CMV 診断開発およびハイリスク妊婦診断の血清学的 Avidity 検査法について、各研究施設での研究倫理承認を終了し、検査法開発に参加する共同研究企業の選定を行い、その結果、新生児 CMV 診断開発 3 社、血清学的 Avidity 検査法 4 社の計 7 社と東京大学の間で共同研究契約を結んだ。新生児 CMV 診断については、検査法の Validation の第一段階を終了させた。新生児 CMV 診断の中央検査体制およびレジストリは開始準備を終了した。感染陽性患児については、研究班として地域を分担して班員が対応について相談を行う体制を作成した。血清学的 Avidity 検査法については、班員各施設での感染者の

保存検体について調査を行い、その提供を受け、検査法・検査キットの検定比較を行う準備を終了した。CMV の Avidity 検査については、IgG 陽転が確認された初感染の妊婦血清を用いた前向き研究を、トキソプラズマの Avidity 検査については IgM 陽性が確認された妊婦血清を用いた前向き研究を、それぞれ開始した。また、感染疑い妊婦の血清学的 Avidity 検査による母子感染リスク診断を開始した。

平成 26 年度は、平成 25 年度の研究を継続し、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、特に CMV の感染児尿 DNA 診断法の確立と妊婦での血清学的なハイリスク診断である Avidity 検査法の有用性の検証と標準的診断薬としての開発、また、母子感染リスク評価法およびフォロー体制の確立を研究の目的とした。

B. 研究方法

(1) 新生児CMV診断開発と中央検査体制（井上・古谷野・木村・岡・小林）

①CMV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

PMDAと研究者（藤井、岡、井上）との事前相談を受け、改めて参加企業を決定し、各企業による事前相談、対面相談を受け、臨床研究計画を確定し、各研究者施設と共同研究契約を締結、研究を開始した。検査法の諸条件の再検討を行い、リスク新生児の前向き試験を開始した。対象は、感染児、対照群児（母親（IgM陽性等）、胎児（FGR等）、出生児（血小板減少等）があり先天感染が疑われるが非感染例）および健常児である。

②先天性CMV感染疑い症例のDNA診断

研究班として相談を受け Central Laboratoryが検査を行い、診断可能な体制を作り、相談受付を開始した。

(2) 妊婦診断開発と中央検査体制 (錫谷・峰松・井上 / 山田・齋藤・鮫島・増崎、金山・川名敬・小林・川名尚・小島・山口)

①CMVの Avidity 検査開発

PMDAと研究者(藤井、岡、井上)との事前相談を受け、改めて参加企業を決定した。検査法としての諸条件の検討をさらに行った。また、妊娠経過中にIgG陽転が確認された初感染の妊婦血清を用いて、検査法・検査キットの検定比較・統計解析を行い、Avidity検査の臨床的有用性等の評価を行うため、前向き研究として、臨床検体収集を開始した。また参加企業が、臨床性能試験実施のための事前相談をPMDAと行った。

②トキソプラズマの Avidity 検査開発

PMDAと研究者(藤井、岡、井上)との事前相談を受け、改めて参加企業を決定した。感染者の保存検体を使用し、検査キットの標準化を開始した。また、妊娠経過中にIgM陽性が確認された初感染の妊婦血清を用いて、検査法・検査キットの検定比較・統計解析を行い、Avidity検査の臨床的有用性等の評価を行うため、前向き研究として、臨床検体収集を開始した。また参加企業が、臨床性能試験実施のための事前相談をPMDAと行った。

③感染疑い妊婦の中央検査体制

研究班として相談を受けた症例に対し、Central Laboratoryが検査を行った。

(3) 感染児レジストリ・治療薬開発・

コホート調査(岡・森内・森岡・古谷野・木村・小林)

①感染児レジストリ、および先天性CMV感染コホートの予後調査

先天性感染児のレジストリを開始し、また先天性CMV感染の新生児スクリーニング検査で診断されたコホート群の経過を観察した

②治療薬開発

平成25年12月に米国での治療の第3相臨床試験(NCT00466817)にて経口抗ウイルス薬の長期投与の有効性を支持する結果報告があったことを受け、海外の学会等にて最新の情報を収集した。分担研究者施設での経口抗ウイルス剤による治療でのウイルス学的および聴覚に関する有効性について解析した。

(4) CMVとトキソプラズマの母子感染の国内相談体制(藤井・小島・山田・森内・吉川・他)

①相談指針の作成

感染の可能性のある妊婦に情報提供を行なう指針を作成した。

②感染予防に向けた妊婦への予防啓発

母子感染予防についての一般向けパンフレットを作成した

(5) CMVとトキソプラズマの母子感染の基礎的、臨床的研究(各研究者)

本班研究目的達成のための基礎研究、臨床的研究を、各研究者が行った。

(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した。検査法の研究開発ならびに研究班としての検査施行、コホート群でフォローアップについては、文書による説明および同意書などにつ

いて、当該医療機関の倫理委員会での審査承認を受けて行った。また、研究の公開、個人情報の保護など臨床研究に関する倫理指針を遵守している。また患者の匿名化により患者に不利益が及ぶ可能性を排除した。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している。また研究者の利益相反管理の申出を、研究者の所属医療機関での利益相反委員会あるいは倫理委員会に対して行った。

C. 研究結果

(1) 新生児CMV診断開発と中央検査体制

①CMV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

i) 共同研究企業の再選定

PMDAと研究者の事前相談を受け、共同研究企業の再選定を行った結果、シノテストとキアゲンの2社が参画することになった。

ii) 検査法の諸条件の検討（井上）

CMVスクリーニング検査法について、検査法としての諸条件の検討をさらに行った。昨年度確定した新濾紙はスクリーニング法には適するが、濾紙からDNAを溶出する2次検査においては、加熱溶出で感度が低下するため核酸精製用試薬を用いた方法を用いる方が良いことを明らかにした。

CMVスクリーニング法を用いた新生児の検査は2万5千人以上で実施され、臨床的に有用であることが既に示されている。しかし、コマーシャル化の障壁として①特殊濾紙の単価が高い、②稀に濾紙によるかぶれがある、③反応前に濾紙を水洗するステップがあるため小型卓上遠

心機が必要となる、などが明らかになっている。そこで、濾紙選定の再検討を行い、基材を変更するとともに食品添加物として登録された着色料で着色した新たな濾紙の試作品を完成させた。実際の新生児に使用する前に、保存材料20種類を用いて、この濾紙によるCMV検出感度と非特異反応を検討したが、これまでの濾紙に相当する感度・特異性が得られた。打ち抜いた濾紙をそのままリアルタイムPCRした場合に比して、濾紙からDNAを溶出した場合、感度が3倍程度よくなる。このため、コピー数が少ない検体で、陽性が疑われる検体については、従来は、濾紙からDNAを溶出し、溶出したDNAを用いて、リアルタイムPCRを行う方法を2次検査に利用してきた。このDNA溶出法を新濾紙についても検討したが、加熱法での回収率が悪かった。しかし、DNA精製試薬を用いれば問題が無いことが明らかになった。

現在、コマーシャル化のために共同研究2社での解析を進める一方、前項に述べた臨床試験用検体新生児での尿採取に使用して濾紙の大きさや厚みなど扱いやすさの点で現場としての利便性の最終検討がされている。

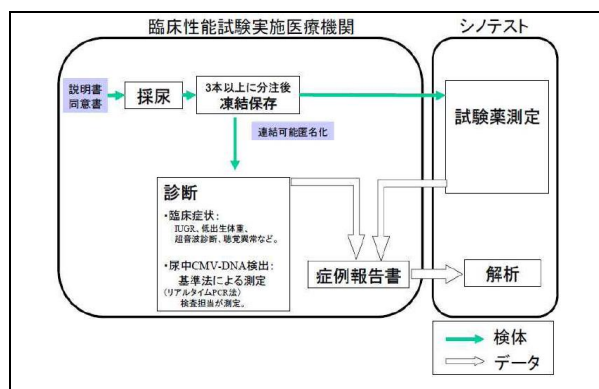
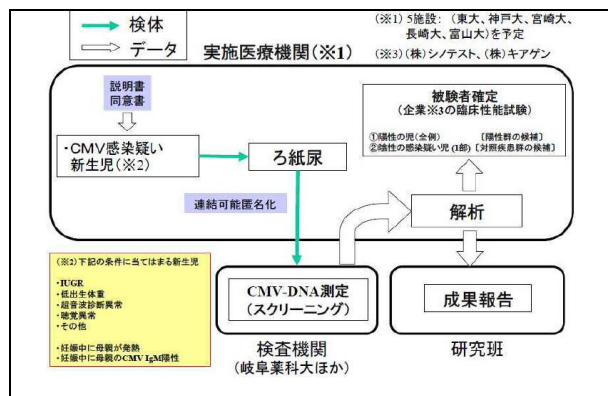
iii) リスク新生児の前向き試験

PMDAの意見をもとに、リスク新生児500-1000人をスクリーニングし、可能な限り30名程度の感染児を新たに同定する前向き研究を実施することとし、東大、富山大、神戸大、長崎大、宮崎大で尿濾紙検体の収集を行い、すでに尿濾紙スクリーニング法が技術移転された神戸大・長崎大を除く3大学とその関連施設から当研究室に送付されてくる尿濾紙を用いて、到着後2日以内にCMVの核酸検査結果を出した。3月13日現在で、

80検体中6検体（7.5%）でCMV陽性を確認した。この検査結果をもとに、担当施設が臨床性能試験に用いる液体尿を、親権者の同意をとって採取している。

また、対照群児（母親（IgM陽性等）、胎児（FGR等）、出生児（血小板減少等）があり先天感染が疑われるが非感染例）について、目標70例のところ、すでに58例を登録した。現在、健常児50例を目標に登録作業を進めている。

【臨床試験フロー図】



②先天性CMV感染疑い症例のDNA診断サービス（木村）

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Central Laboratory（名古屋大）で開始し、日本小児感染症学会HP、新生児医療連絡会HPおよびレター、MFICU連絡協議会ML、日本産科婦人科学会HP、日本周産期新生児医学会HPで周知した。

【先天性CMV・トキソプラズマ感染症HP】

先天性感染症 (CMV・トキソプラズマ)

先天性CMV感染診断サービス 診断サービス Q&A 先天性感染症患者レジストリ

先天性CMV感染診断のための検査を無償で行います

我が国における先天性CMV感染は1人/300出生と頻度が高いものの、多くは未診断です。異態解明のためには、診断のサポートと感染症レジストリ（登録制度）の確立が不可欠と考えます。厚生労働省研究班（藤井班）では、先天性CMV感染症の実態把握を目指し、無償でCMV-DNA検出を実施します。

対象となる患者さんの要件：以下の(A)~(C)を全て満たすこと

(A) 生後3週以内の尿が採取可能または保存されていること
 （保存血尿は可、カスリ一紙・保存綿帯は不可）
 (B) 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であること
 (C) 以下の(1)~(4)のいずれかを満たすこと。
 (1) 頭部画像の異常所見がある
 (2) 小頭症（-1.5 SD以下）
 (3) 肝障害（ALT 100 IU/L以上）かつ 血小板減少（15万/μL以下）
 (4) AABRもしくはABRに異常所見がある

先天性CMV感染症診断サービスの流れ

(1) 申込書と同意書を記載し、申込書をCMV感染症解析事務局(052-744-2974)にFAXで送付してください（申込書、同意書は各施設で保管をお願いします）。申込書、同意書の記載に不備がある例は検査できませんので、ご了承ください。
 (2) 解析事務局が検査受領の可否を判断します。受領可と判断された場合は、送付方法をFAXで主治医に連絡します。
 (3) 検体を受領後、7~10日以内に解析し、FAXで主治医に結果を報告します。

【検査申し込み書式】

厚生労働省研究班(藤井班) 先天性CMV感染症診断 解析事務局御中
FAX番号 052-744-2974

****先天性CMV感染症診断 申込書****

施設名 _____ 所属名 _____
施設住所 _____
主治医名 _____

FAX番号 _____ (検査受諾の可否・結果をお伝えします)
電話番号 _____ (申込書に不備があったとき問い合わせます)

患者情報 (正確には必須です。記載漏れの場合受諾できないことがあります)
母妊婦歴 ____回妊婦 ____回経産 同胞の数 ____人 出産時年齢 ____歳
IUGR (無・有・妊娠 ____週から) 胎児エコー所見 ()
妊娠中のCMV感染症 (有・無・不明) 有の場合 (初感染・再感染・不明)
初・再感染の判定根拠 ()
生年月 ____年 ____月 ____日 (男・女) Appgar score 1分 ____点/5分 ____点
在胎週数 ____週 ____日 出生体重 ____g 身長 ____cm 頭圍 ____cm
日齢 ____日 (申請時の日齢)
先天性CMV感染症を疑う根拠
CMV-IgM結果 値 () 方法 ()
CMV-IgG結果 値 () 方法 ()
その他のウイルス学的検査結果 ()
臓器画像異常 (例: 石灰化、脳室拡大、脳萎縮、皮質形成異常、白質信号変化等)
有・無 方法 () 所見 ()
小頭症 (-1.5SD以下) 有・無 () SD
肝障害 (ALT>2100U/L) 有・無 () ALT ____JU/L
血小板減少 (<15万/mm³) 有・無 値 () /mm³
AABR pass:refer:未読 referの場合 (右側・左側・両側)
AER異常あり・AER異常なし・未読 所見 ()
患者同意 有・無 (同意が無い場合は検査受諾できません)
検体 原則として全尿を提出して頂きます。全尿1mLを採取、冷蔵(4℃)保存してください。
尿 (全尿) 有・無 採取 ()月 ____日、午後 ____日 (送→予定) 保存方法 (冷蔵・凍結)
生後3週を過ぎており、他に保存検体がない場合のみ全血 (>33℃) 血は不逆) も受け付けます。
全血 ____mL 採取 ()月 ____日、午後 ____日 保存方法 (冷蔵・凍結)
連絡事項 (あれば)

以上、相違ありません。 署名 _____

を4387例に実施、IgM陽性は387例 (8.8 %)であった。内avidity検査を229例に実施、low avidityは37例(16.2 %)であった。妊娠初診の段階で、妊婦の1.4%が妊娠初期あるいは妊娠直前の初感染を起こしていることが推定された。なお、これまでに妊娠中のIgG陽転が確認されたのは3例であり、陽転率は従来報告されている陽転率1-1.5%より、かなり低かった。これは、本研究班において、IgG陰性者に対し、医療倫理から、妊娠中の感染予防法の指導を行っている結果と考えられ、感染予防法の有効性が示された。また、IgM陽性の妊婦のうち、希望者に新生児の尿スクリーニング検査を行い、7例の先天感染児を確認した。IgG妊娠中陽転者ではなく、妊娠初期のIgM陽性者から出生している者が多くいること、一方IgM陽性でもほとんどの妊婦からはCMV先天感染児が出生していないことから、IgMおよびIgG陽性者に対するAvidity検査の重要性が示された。

また、臨床性能試験実施のため、企業2社とPMDAとが事前相談した。

②トキソプラズマの Avidity 検査開発

保存検体を、分担研究者より集め、参加各社の検査法・検査キットの標準化を実施した。

(2) 妊婦診断開発と中央検査体制

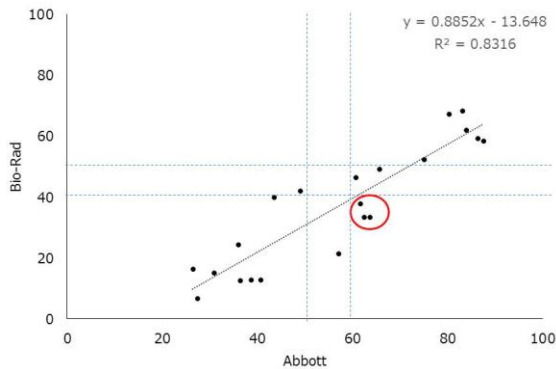
PMDA と研究者の事前相談を受け、共同研究企業の再選定を行った結果、CMVについては、アボット、デンカの2社が、トキソプラズマについてはこの2社にバイオラッドを加えた3社が参画することになり、研究者と共同研究契約を締結している。

①CMV の Avidity 検査開発

現在6施設で前向き研究として、CMVに対するIgG陰性妊婦を対象に妊娠経過中にIgG陽転が確認された初感染の妊婦血清の収集を進めている。陽転した母体の血清を使ってAvidity検査の臨床性能試験を行う予定である。

妊娠初期IgG検査を5989例に実施し、IgG陰性は1775例 (29.6 %)、内1317例が妊娠中IgGフォローの対象となった。また、これまでの前向き試験の対象とはならないが、各施設で診療上の検査としてIgM検査

[トキソプラズマ Avidity 2社キット比較]



また、現在5施設で前向き研究として、トキソプラズマに対するIgM陽性妊婦を対象に妊婦血清の収集を進め、Avidity検査の臨床性能試験を行う予定である。妊娠初期IgM検査を1930例に実施し、IgM陽性者52例(2.7%)を登録した。内30例にAvidity検査を実施し、low avidityは4例(13.3%)であった。

臨床性能試験実施のため、企業3社とPMDAとが事前相談した。

③感染疑い妊婦の中央検査体制

CMV・トキソプ初感染疑い例のAvidity検査を行い初感染のリスクについて評価を行っている。各臨床施設において、結果の説明については十分な情報提供と相談等配慮を行っている。

CMV Avidity検査(日南病院)については、IgG、IgMともに陽性の858例に対し検査を行い、low Avidityは96例(11.2%)であった。

(3) 感染児レジストリ・治療薬開発・コホート調査

①感染児レジストリ

先天性感染児のレジストリは様式、項目などを整理し、先天性感染症事務局(東大病院小児科内)HPにレジストリについて掲示した。

[先天性CMV・トキソプラズマ レジストリHP]

先天性感染症(CMV・トキソプラズマ)患者レジストリへの登録について

研究班では、先天性CMV感染症、先天性トキソプラズマ感染症の実態把握を目指して、患者レジストリを運営しております。患者登録へのご協力をお願いします。

先天性感染症患者レジストリ事務局から郵送されてきたレジストリ登録用紙を返送するとともに、下記のExcelファイル(CMV用・トキソプラズマ用がそれぞれ分かれています)をダウンロードして、患者情報を記載してください。
そのファイルを、先天性感染症レジストリ事務局までメールに添付して送付をお願いいたします。

先天性感染症レジストリ事務局

メールアドレス cmvtoxogroup@umin.ac.jp
メールの題名を「先天性感染症レジストリ登録」としてください

レジストリ内容については、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。

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、I-DQ、検査コメント）
- ・ 情緒行動評価：CBCL（検査日付、年齢、コメント）

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。

先天性トキソ 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 IgM、igG、ALT
 - ・ 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、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）

②治療薬開発

分担研究者施設（神戸大（森岡）、藤田保健衛生大（吉川））での経口抗ウイルス剤による治療でのウイルス学のおよび聴覚に関する有効性について解析した。

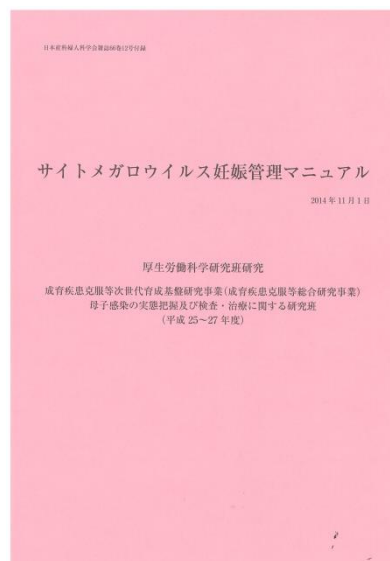
③先天性 CMV 感染コホートの予後調査

先天性 CMV 感染の新生児スクリーニング検査で診断されたコホート群の経過を観察中である。

（４）CMV とトキソプラズマの母子感染の国内相談体制：

①相談指針の作成

妊婦から相談を受けた医師のための指針を作成し、日本産科婦人科学会雑誌に同封し、国内の全産婦人科医師約 17000 名に 2014 年 12 月に配布した。パンフレット中に相談窓口となる分担研究者の連絡先を記載した。本件は、その内容も含め、読売新聞、並びに日経新聞で報道され、共同通信により全国に配信された。



②感染予防に向けた妊婦への予防啓発

感染予防に向けた妊婦への予防啓発パンフレットを研究班としてまとめ、業者を決定した。次年度、印刷予定である。



(5) 分担研究施設における CMV とトキソプラズマの母子感染の基礎的、臨床的研究：

①先天性トキソプラズマ感染の予知に最適な IgG avidity 値 (山田)

先天性トキソプラズマ感染のハイリスクである羊水中トキソプラズマ DNA 陽性の予測に有用なトキソプラズマ IgG avidity index (AI) cut-off 値を設定するため、倫理委員会の承認・同意のもと、9 年間の前方視的コホート研究を行った。母体血清トキソプラズマ IgM が疑陽性～陽性のため、初感染診断目的で AI を測定し、かつ、出生前ないし分娩時の羊水検体で multiplex nested PCR 法によるトキソプラズマ DNA 解析を行った妊婦 139 人を対象とした。9 人 (6.5%) で羊水 PCR 陽性となり、うち 3 人が先天性感染であった。ROC 解析を用い、羊水トキソプラズマ DNA 陽性に対する AI cut-off 値を設定し、診断効率を調べた。羊水 PCR 陽性 9 人の AI 中央値 13% (範囲 4-29%) は、陰性 130 人の AI 39% (4-89%) に比べて有意 ($p < 0.0001$) に低かった。ROC 解析 ($AUC = 0.90$) によって、羊水 PCR 陽性の予測に最適な

cut-off 値は、25%未満であることが分かった (感度 78%、特異度 82%、陽性的中率 (PPV) 23%、陰性的中率 (NPV) 98%、正診率 81%)。また、先天性感染 3 人に対する AI 25%未満の診断効率は、感度 100%、特異度 79%、PPV 10%、NPV 100%、正診率 80%であった。さらに、羊水トキソプラズマ DNA 陽性に対する感度を 100%にするには、AI cut-off 値 30%が適切であった。以上のことより、先天性トキソプラズマ感染を予測する AI cut-off 値は 25-30%未満が最適であることが明らかとなった。

②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 (斎藤)

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 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。

③母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究（鮫島浩）

妊婦血清診断の分担研究を行い、以下の成果を得た。

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。

④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）（増崎、森内）

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。

⑤浜松医科大学における妊娠初期 CMV 抗体スクリーニングの内訳と症候性 CMV 感染との関連（金山）

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 CNV 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。

⑥サイトメガロウイルス、トキソプラズマの母子感染スクリーニングのための Avidity 検査導入を目指した周産期施設における検査体制の確立とデータ保存

に関する研究（川名敬）

昨年度に引き続き妊婦健診におけるサイトメガロウイルス(CMV)およびトキソプラズマ(Tox)の母児感染スクリーニング検査を行い、CMV、Toxの先天性母児感染の把握に必要なデータ保存体制の確立を進めた。すでに体外診断の承認を受けている血清IgG、IgM測定キットによる母体血清中の値をもとにこれまで約1180例に対してスクリーニングを行った。CMVについて妊娠女性のIgG陽性率は77%であった。血清IgMの陽性者が5.2%存在したがAvidity検査により妊娠中の感染が疑われたのは11例でIgM陽性者中の18%であり、その中で新生児尿PCR陽性例は2例であった。ToxについてはIgM陽性が1.3%であり、IgM陽性者中のAvidity低値は20%であった。症候性感染例は現在まで認めていない。母体血清IgMによる母児感染スクリーニングではCMV、Toxともに偽陽性率が高く母児感染のリスク評価としては正確性が乏しい。Avidity検査の有用性についてはさらに症例の蓄積による検討が必要である。

⑦CMV核酸検査法の開発（井上）

確定診断のための液体尿を用いたCMV核酸検査を体外診断用医薬品化するために、1)共同研究企業がPMDAと行った事前相談ならびに対面助言に関する内容の準備の支援、2)各施設より送付されてくるリスク新生児より採取した尿濾紙検体の検査実施による感染児の同定、また、3)尿検体の保存条件・期間が検査結果に影響しないことの確認などを行い、CMV核酸検査法の体外診断用医薬品申請のために準備を順調に進めた。CMVスクリーニング検査法については、検査法としての諸条件の検討をさらに行った。昨年度確定した新濾紙はスクリーニング

法には適するが、濾紙からDNAを溶出する2次検査においては、加熱溶出で感度が低下するため核酸精製用試薬を用いた方法を用いる方が良いことを明らかにした。さらに、CMV及びトキソプラズマに対するIgG avidity検査法について体外診断用医薬品化を進める共同研究企業のPMDA事前相談内容の準備などを、核酸検査の経験をもとに支援した。また、抗原検査法開発の一環として、CMV粒子が細胞表面に結合した場合に活性化することが知られるISG54遺伝子のプロモーターを持ち、活性化によりルシフェラーゼが発現する細胞クローンを作製した。

⑧妊婦血清におけるトキソプラズマ感染の評価 - Avidity測定の標準化・臨床有用性の研究 - （錫谷）

先天性トキソプラズマ(Toxoplasma; Toxo)感染症は水頭症、網脈絡膜炎などを主徴とする。出生後すぐには症状が現れない場合も多い。日本では年間1,000~10,000人の妊婦が妊娠中に初感染を起こし、130~1,300人の新生児が先天性トキソプラズマ感染症を発症していると推定されている。胎児に極めて重篤な感染症を引き起こすにもかかわらず、全妊婦に対するスクリーニング検査は行われていない。既存IgM検査試薬を用いた場合、疑陽性が多く妊娠中の初感染かどうかの判定は困難である。本研究ではIgG Avidityを測定し、初感染時期を特定する。数社開発のキットによる結果の比較を行い、標準化することで一般検査としての拡充を目指している。保存血清21例について2社製キットを用いてトキソプラズマIgG avidityを測定し、比較検討を行った。14検体(67%)では判定が一致したが、4検体(19%)では一方の

キットで判定保留となり、3検体（14%）では判定結果の相違が認められた。各社により測定原理や判定基準が異なるため、検査キットとしての一般化に際しては検査結果の標準化が求められる。

⑨先天性 CMV 感染症診断サービスの構築と普及（木村）

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。

⑩血清学的スクリーニング体制の構築に向けた現時点における抗体測定の問題点（峰松）

先天性サイトメガロウイルスおよびトキソプラズマ感染症において、その診断基本は胎児および新生児の所見診断と病原体診断である。しかし、病原体診断においては、検体採取における倫理的問題、検査に要する時間、検査施設のバイオセーフティレベル、分離培養検査と核酸検出診断での意義の違いなどの問題点がある。したがって、現在もなお母体や児の病原体に対する宿主反応、すなわち免疫反応の有無を指標とした血清学的診断が感染症診断において重要な役割を担って

いる。血清学的検査法の特徴について把握したうえで、より確実な先天性感染症の血清学的診断を行うことが必要である。

⑪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（吉川）

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。

⑫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（岡）

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）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。

⑬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（古谷野）

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嚴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。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。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た。出生時無症候で3歳以上まで経過観察した後発障害なしと判定した感染児は11名であった。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、ADHD1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。

⑭母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究（小林）

妊娠中のサイトメガロウイ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。

⑩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（森岡、山田）

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。

D. 考察

平成 26 年度は計画通りに進捗した。CMV 先天感染児の尿核酸診断法については、参加企業の PMDA 対面相談が終了し、前方視試験を開始、順調に症例が集まっている。妊婦血清検査においては、前方視試験が進行し、登録症例が集積している。しかし、CMV については当初予想していたほど妊娠中 IgG 陽転が認められず、同時に実施している感染予防法の有効性が証明された形となった。Avidity の体外診断薬化については参加企業の事前相談が終了している。また、先天感染児の相当数が妊娠初期 IgM 陽性症例から発生していること、しかし IgM 陽性症例の多くは Avidity が高値で心配の要らないことが明らかとなり、新生児尿検査が必要な症例の抽出や妊婦の不安除去に Avidity 検査が有用であることが示された。先天感染児の診断サービス、先天感染ハイリスク妊婦の avidity 診断サービスも順調に開始できている。平成 26 年度は、産科医師を対象とした CMV の相談指針を作成し、国内の全ての産婦人科医師に配布した。このことは、多くの新聞に報道されることとなり、本研究課題の社会における重要性、注目度の高さが改めて証明されることとなった。

平成 27 年度は、PMDA と相談しなが

ら妊婦の Avidity 検査法の有用性の検証と標準的診断薬としての開発を継続し、また感染児の診断法について、CMV の尿 DNA 診断法の確立を継続して行う。また、感染児のレジストリ制度を運用し、実態把握の強化と基盤情報を集積し、治療等についても国内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を確立し、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ことにより、少子化の中で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られる。

E. 結論

CMV およびトキソプラズマ母子感染の実態把握及び検査・治療に関する本研究の重要性が再確認された。次年度、さらに研究を継続する必要性が示された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1.論文発表

- 1). Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, Ebina Y, Nagamata T, 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
- 2). Tanimura K, Tairaku S, Deguchi M, 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, 25-29, 2014
- 3). 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
- 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 novel diagnostic material for retrospective diagnosis of intrauterine enterovirus infection. *Matern Fetal Neonatal Med* 27, 1820-1822, 2014
- 5). 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.
- 6). 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.
- 7). 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.
 - 8). 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.
 - 9). 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.
 - 10). Nagamatsu T, Kamei Y, Yamashita T, Fujii T, Kozuma S: Placental abnormalities detected by ultrasonography in a case of confined placental mosaicism for trisomy 2 with severe fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 Jan;40(1):279-83.
 - 11). Taguchi A, Kawana K, Tomio K, Yamashita A, Isobe Y, Nagasaka K, Koga K, Inoue T, Nishida H, Kojima S, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Wada-Hiraike O, Oda K, Kang JX, Arai H, Arita M, Osuga Y, Fujii T. Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 in Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs) Is Suppressed by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e89605.
 - 12). Taguchi A, Wada-Hiraike O, Kawana K, Koga K, Yamashita A, Shirane A, Urata Y, Kozuma S, Osuga Y, Fujii T. Resveratrol suppresses inflammatory responses in endometrial stromal cells derived from endometriosis: A possible role of the sirtuin 1 pathway. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Mar;40(3):770-8.
 - 13). Ikeda Y, Oda K, Kawana K, Aoki D, Osuga Y, Fujii T. Cyclin-dependent kinase 4/6-specific activities as a biomarker for prognosis and chemosensitivity in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2014 May;123 Suppl 1:92S.
 - 14). Ichinose M, Kamei Y, Iriyama T, Imada S, Seyama T, Toshimitsu M, Asou H, Yamamoto M, Fujii T. Hypothermia attenuates apoptosis and protects contact between myelin basic protein-expressing oligodendroglial-lineage cells and neurons against hypoxia-ischemia. *J Neurosci Res*. 2014 Oct;92(10):1270-85.
 - 15). Toshimitsu M, Nagamatsu T, Nagasaka T, Iwasawa-Kawai Y,

- Komatsu A, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older. *Fertil Steril*. 2014 Oct;102(4):1065-1070.e1.
- 16). Inoue T, Oda K, Arimoto T, Samejima T, Takazawa Y, Maeda D, Fukayama M, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Xanthogranulomatous inflammation of the perimetrium with infiltration into the uterine myometrium in a postmenopausal woman: a case report. *BMC Womens Health*. 2014 Jul 15;14:82.
- 17). Kawana K, Adachi K, Kojima S, Taguchi A, Tomio K, Yamashita A, Nishida H, Nagasaka K, Arimoto T, Yokoyama T, Wada-Hiraike O, Oda K, Sewaki T, Osuga Y, Fujii T. Oral vaccination against HPV E7 for treatment of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN3) elicits E7-specific mucosal immunity in the cervix of CIN3 patients. *Vaccine*. 2014 Oct 29;32(47):6233-9.
- 18). Oda K, Ikeda Y, Maeda D, Arimoto T, Kawana K, Fukayama M, Osuga Y, Fujii T. Huge pyogenic cervical cyst with endometriosis, developing 13 years after myomectomy at the lower uterine segment: a case report. *BMC Womens Health*. 2014 Sep 3;14:104.
- 19). Taguchi A, Nagasaka K, Kawana K, Hashimoto K, Kusumoto-Matsuo R, Plessy C, Thomas M, Nakamura H, Bonetti A, Oda K, Kukimoto I, Carninci P, Banks L, Osuga Y, Fujii T. Characterization of novel transcripts of human papillomavirus type 16 using CAGE technology. *J Virol*. 2014 Dec 10. pii: JVI.03433-14. [Epub ahead of print]
- 20). Nagasaka K, Kawana K, Tomio K, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Miura S, Tanikawa M, Miyamoto Y, Ikeda Y, Sone K, Adachi K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Osuga Y, Fujii T. Positive peritoneal cytology at interval surgery is a poor prognostic factor in patients with stage T3c advanced ovarian carcinoma: A retrospective study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Nov 25. doi: 10.1111/jog.12616. [Epub ahead of print]
- 21). Itaoka N, Nagamatsu T, Schust DJ, Ichikawa M, Sayama S, Iwasawa-Kawai Y, Kawana K, Yamashita T, Osuga Y, Fujii T. Cervical Expression of Elafin and SLPI in Pregnancy and Their Association With Preterm Labor. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Jan 5. doi: 10.1111/aji.12354. [Epub ahead of print]
- 22). Sakao-Suzuki M, Kawasaki H, Akamatsu T, Meguro S, Miyajima H, Iwashita T, Tsutsui Y, Inoue N,

- Kosughi I. Aberrant fetal macrophage/ microglial reactions to cytomegalovirus infection. *Ann Clin Transl Neurol* 1, 570-88, 2014.
- 23). Yamada S, Fukuchi S, Hashimoto K, Fukui Y, Tsuda M, Kataoka M, Katano H, Inoue N. Guinea pig cytomegalovirus GP129/131/133, homologs of human cytomegalovirus UL128/130/ 131A, are required for viral entry into monocytes and macrophages. *J Gen. Virol* 95, 1376-1382, 2014.
- 24). Pereira L, Petitt M, Fong A, Tsuge M, Tabata T, Fang-Hoover J, Maidji E, Zydek M, Zhou Y, Inoue N, Logahvi S, Pepkowitz S, Ogunyemi D. Idiopathic intrauterine growth restriction caused by cytomegalovirus infection and associated placental pathology. *J Infec Dis* 209, 1573-1584, 2014.
- 25). Ishibashi K, Tokumoto T, Shirakawa H, Oguro T, Yanagida T, Takahashi N, Nomiya M, Haga N, Aikawa K, Tanabe K, Inoue N, Kojima Y, Suzutani T. The presence of antibodies against the AD2 epitope of cytomegalovirus glycoprotein B is associated with acute rejection after renal transplantation. *Microbiol Immunol* 58, 72-75, 2014.
- 26). Murata T, Sato Y, Kimura H. Modes of infection and oncogenesis by the Epstein-Barr virus. *Rev Med Virol* 24: 242-253, 2014
- 27). 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, 962-963, 2014
- 28). 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
- 29). 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
- 30). 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
- 31). 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, 5075-5084, 2014
- 32). 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, 5412-5422, 2014
- 33). 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]
- 34). Yamamoto Y, Morooka M, Hashimoto S, Ihira M, Yoshikawa T. Analysis of the shedding of three β -herpesviruses in urine and saliva of pediatric patients with renal disease. *J Med Virol* 86, 505-511, 2014.
- 35). Ohye T, Inagaki H, Ihira M, Higashimoto Y, Kato K, Oikawa J, Yagasaki H, Niizuma T, Takahashi Y, Kojima S, Yoshikawa T., Kurahashi H. Dual roles of telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6. *Sci Rep*, 4, 4559-4561, 2014.
- 36). Kato Y, Ihira M, Umeda M, Higashimoto Y, Kawamura Y, Ohashi M, Ishi Y, Yoshikawa T. Copy numbers of telomeric repeat sequences of HHV-6B in clinical isolates: possibility of mixed infection. *J Clin Microbiol* 52, 419-424, 2014.
- 37). Yoshikawa T., Matsuo T, Kawamura Y, Ohashi M, Yonekawa T, Kanda H, Notomi T, Ihira M. Direct detection of human herpesvirus 6B by the LAMP method using newly developed dry-reagents. *J Virol Methods* 201, 65-67, 2014.
- 38). Hiramatsu H, Suzuki R, Yamada S, Ihira M, Isegawa Y, Kawamura Y, Matsuoka E, Miura H, Yoshikawa T. Analysis of ganciclovir resistant HHV-6B clinical isolates by using quenching probes PCR (QP-PCR) methodology. In press.
- 39). 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* 35, 608-615, 2014
- 40). Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of buccal membrane cells in a monozygotic dizygotic twin. *Pediatrics*. 133, e1097-1100, 2014.
- 41). Takita J1, 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*105, 258-264, 2014.
- 42). 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*74, 2742-2749, 2014.
- 43). 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.* 86, 548-557, 2014.
- 44). 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* 29, 1553-1560, 2014.
- 45). 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* 23, 1523-1527, 2014.
- 46). Nagamori T, Oka H, Koyano S, Takahashi H, Oki J, Sato Y, Muroto 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
- 47). 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
- 48). 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

- 49). 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, 177-181, 2014
- 50). 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
- 51). 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
- 52). 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
- 53). 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、山田秀人、飯島一誠、井上直樹、大橋正伸：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
- 54). 山田秀人：サイトメガロウイルス母子感染の現況。日本産科婦人科学会誌 66, 1137-1145, 2014
- 55). 平久進也、出口雅士、山田秀人：トキソプラズマ抗体。ペリネイタルケア 33, 171-175, 2014
- 56). 蝦名康彦、出口雅士、山田秀人：サイトメガロウイルス抗体。ペリネイタルケア 33, 176-180, 2014
- 57). 蝦名康彦、出口雅士、山田秀人：ヒトパルボウイルス B19。ペリネイタルケア 33, 181-184, 2014
- 58). 森岡一朗、山田秀人、平久進也、蝦名康彦、出口雅士、香田翼：母子感染が疑われる児への対応ー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
- 59). 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 巻・特別号(2), 250-252, 2014
- 60). 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
- 61). 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 日本臨牀 No. 30 P52-P55 2014
- 62). 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
- 63). 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
- 64). 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
- 65). 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
- 66). 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
- 67). 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
- 68). 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: 355-359, 2014.
- 69). 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。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: 360-363, 2014.
- 70). 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: 608-609, 2015.
- 71). 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・インデックス〔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: 609-610, 2015.
- 72). 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: 611-612, 2015.
- 73). 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: 49-53, 2015.

2. 学会発表

- 1). 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. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
- 2). Tanimura K, Tairaku S, Sonoyama A, Morizane M, Ebina Y, Morioka I, Yamada H. Prophylactic intravenous immunoglobulin injections to mothers with primary cytomegalovirus infection. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
- 3). 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. 39th Annual International Herpesvirus Workshop. July 19-23, 2014, Kobe, Japan
- 4). 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 International Herpesvirus Workshop, Kobe, July 2014.
 - 5). Yamada S, Fukuchi S, Hashimoto K, Katano H, Sato Y, Inoue N. Establishment of an *ex vivo* culturing method for guinea pig placental tissues and analysis of virus spread in the tissues. 同上.
 - 6). Liao H, Lee J-H, Kondo R, Katata M, Imadome K, Miyado K, Inoue N, Fujiwara S, Nakamura H. The highly conserved human cytomegalovirus *UL136* ORF generates multiple Golgi-localizing protein isoforms through differential translation initiation. 同上.
 - 7). Kosughi I, Sakao-Suzuki M, Inoue N, Kawasaki H, Miyajima H, Iwashita T, Tsutsui Y. Aberrant macrophage/microglial reactions in the fetal cerebrum induced by cytomegalovirus infection. 同上.
 - 8). 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
 - 9). 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.
 - 10). 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
 - 11). 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

- 12). 山田秀人 : サイトメガロウイルス母子感染の現状. 第 22 回三重県生涯教育特別研修セミナー (特別講演), 平成 26 年 1 月 29 日, 三重
- 13). 山田秀人 : サイトメガロウイルス母子感染の現状と対策. 化血研セミナー「三風会」 (招聘講演), 平成 26 年 3 月 13 日, 熊本
- 14). 山田秀人 : サイトメガロウイルス母子感染の現状と対策. メディカルアドバイザーカンファレンス (招聘講演), 平成 26 年 3 月 27 日, 神戸
- 15). Nagamata S, Ebina Y, Minematsu T, Sonoyama A, Morioka I, Inoue N, 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. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会. 平成 26 年 4 月 18-20 日, 東京
- 16). 平久進也、森岡一朗、長又哲史、蝦名康彦、園山綾子、谷村憲司、出口雅士、山田秀人 : 近年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講演会. 平成 26 年 4 月 18-20 日, 東京
- 17). 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講演会. 平成 26 年 4 月 18-20 日, 東京
- 18). 山田秀人 : サイトメガロウイルス母子感染の現状と対策. 平成 26 年度第 1 回愛仁会グループ講演会 (特別講演), 平成 26 年 5 月 10 日, 大阪
- 19). 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 : 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 (シンポジウム), 平成 26 年 6 月 7-8 日, 神戸
- 20). 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, 平成 26 年 6 月 7-8 日, 神戸
- 21). 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, 平成 26 年 6 月 7-8 日, 神戸
- 22). 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、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 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
- 23). 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
- 24). 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
- 25). 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
- 26). 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
- 27). 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
- 28). 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
- 29). 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
- 30). 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
- 31). 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
- 32). 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
- 33). 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
- 34). 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
- 35). 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
- 36). 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
- 37). 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
- 38). 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
- 39). 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
- 40). 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
- 41). 井上直樹: 2 つのヘルペスウイルスによる感染症に対する感染制御の違い: ワクチンの有る VZV と無い CMV. 大阪小児感染症研究会, 大阪, 2014 年 10 月
- 42). 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
- 43). 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
- 44). 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
- 45). 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. 平成 26 年度、東海小児感染症研究会
- 46). 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
- 47). 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
- 48). 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
- 49). 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
- 50). 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

- 51). 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
- 52). 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
- 53). 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
- 54). 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
- 55). 森岡一朗：サイトメガロウイルス母子感染に関する最近の成果、教育講演、平成 26 年度兵庫県小児科医会定時総会・特別講演会、神戸、7/5/2014
- 56). 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 例、第 50 回日本周産期・新生児医学会、浦安、7/13-15/2014
- 57). 森岡一朗：低出生体重児の B 型肝炎母子感染予防に関する小児科学会の考え方、トピック講演、第 8 回なにわ周産期フォーラム、大阪、7/19/2014
- 58). 森岡一朗：予防接種を実施するために必要な知識～乳児ワクチンを中心に～、招請講演、神戸市須磨区医師会学術講演会、神戸、9/25/2014
- 59). 西田浩輔、森岡一朗：症候性先天性 CMV 感染症児の聴性脳幹反応に対する抗ウイルス薬治療の効果、第 11 回周産期新生児感染症研究会、神戸、10/9/2014
- 60). 森岡一朗、堀越裕歩、北島博之：極低出生体重児における B 型肝炎ワクチン接種後の抗体獲得率、第 59 回日本未熟児新生児学会、松山、11/10-12/2014
- 61). 森岡一朗：小児のインフルエンザ治療、招請講演、第 346 回三田市医師会生涯教育講演会、三田、11/27/2014
- 62). 森岡一朗：ウイルス母子感染の臨床～インフルエンザウイルスとサイトメガロウイルス～、特別講演、平成 26 年度兵庫県周産期医療研修会、神戸、12/13/2014
- 63). 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
- 64). 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
- 65). 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

66). 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし