

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 26 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21406028

研究課題名（和文）先天性感染が及ぼすインパクト：ベトナム中南部バースコホート研究

研究課題名（英文）Impacts of Congenital Infections: A Birth Cohort Study in a Mid Southern Region in Vietnam

研究代表者

森内 浩幸（MORIUCHI HIROYUKI）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：90315234

研究成果の概要（和文）：ベトナム中南部で 2222 組の母子を対象とする出生コホートで、種々の母子感染の研究を行った。先天性サイトメガロウイルス感染を 0.54%、（非流行時に）先天性風疹感染を 0.13% に認めた。母体の B 型肝炎キャリア率は 12.5%、既感染も加えると 58.8% の高率であった。2 歳児の調査では B 型肝炎キャリア率は 1.9% に認めた。2011 年初頭の風疹流行に続いて先天性風疹症候群の発生が増えており、これまでに 36 名の患児の疫学・臨床的解析を行った。

研究成果の概要（英文）：Mother-to-child infections in a mid-southern region in Vietnam were investigated in a birth cohort study. A total of 2222 pairs of mothers and their babies were enrolled. Incidences of congenital cytomegalovirus infection and congenital rubella were 0.54% and 0.13%, respectively. 12.5% of mothers were hepatitis B virus (HBV) carriers, and 58.8% of them showed evidence of current or past HBV infection. Rubella outbreak in early 2011 led to the occurrence of congenital rubella syndrome (CRS), and a total of 36 CRS babies have been investigated in their epidemiological and clinical aspects up to now.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
総計	12,000,000	3,600,000	15,600,000

研究分野：医歯薬学 B

科研費の分科・細目：胎児・新生児医学

キーワード：感染症、社会医学、微生物、ウイルス、脳神経疾患

1. 研究開始当初の背景

ベトナム中南部のカンホア県総合病院で分娩した母子 222 組について、ベトナム国の承認を受けパイロット研究を行ったところ、臍帯血検体より以下の結果を得た。

✓ サイトメガロウイルス（CMV）：IgG 陽性 100%、IgM 陽性 0%、CMV-DNA 陽性

0.9%

✓ 風疹：IgG 陽性 71%、IgM 陽性 0%

✓ B 型肝炎ウイルス（HBV）：HBs 抗原陽性 11%、うち 35% が HBe 抗原陽性

✓ TTV：TTV-DNA 陽性 4%

✓ トキソプラズマ：IgG 陽性 2.3%、IgM 陽性 0%

以上の結果より考察されることは、

先天性CMV感染が意外に多い!：妊婦のCMV抗体保有率(100%)は日本(60~80%)と比べても著しく高い。それにも関わらず先天性CMV感染の頻度(0.9%)はむしろ日本(0.3~0.4%)よりも高い可能性がある。おそらく妊娠中の再感染によるものと考えられる。この状況での感染児の予後はよくわかっていない。

先天性風疹症候群の恐れ大!：風疹に感受性のある妊婦が約3割もいる現状では、地域に風疹が流行した場合の先天性風疹症候群の発生が非常に危惧される。しかし難聴のみの症例などは見逃される恐れがある。

HBVの母子感染の実態は?：ベトナムはHBV侵淫地域であるが、2005年より全乳児へのワクチン接種が開始されている。しかしその有効性の評価はまだなされていない。

人獣共通感染病原体による先天性感染に地域の特徴があるか?：トキソプラズマ感染の少なさは、飼い猫・野良猫ともに少ない事情(ネコが食用にされる)による?

2. 研究の目的

ベトナム中南部のカンホア県の birth cohort において、

- ✓ 先天性 CMV 感染児 (2 千人規模の birth cohort で~20 人程度を予測) および 先天性 TTV 感染児 (同じく 80 名程度を予測) を同定し、コントロール児 100 名とともに小学校就学年齢までの発達や健康状態(含、聴力)を追跡調査して、これらの臨床的予後を明らかにする。
- ✓ 風疹の流行状況をモニターし、研究期間内に流行があれば その後に出生した児全員について先天性風疹症候群の有無のスクリーニングを行い、そのインパクトを知る。
- ✓ 母体における HBV 感染状況を確認し、母子感染率やその他水平感染の関与も含め、児の感染率を求め、そのリスク因子を同定する。
- ✓ コホート内の児で先天性感染を疑う何らかの徴候(例えば、水頭症、視力・聴力障害など)があれば、上述の全病原体の検索を行い、その関与の有無を明らかにする。

3. 研究の方法

A. ベトナム中南部カンホア県のニャチャン市を中心にした birth cohort を確立し、種々の先天性感染の実態(頻度と臨床的予後の同定、危険因子の推定)を調べる。

B. 2000 組の母子(カンホア総合病院で分娩した妊婦とその児)を登録し、詳細な疫学・臨床的データを入力するとともに母体血

と臍帯血を採取保存する。

➤ 出生時のチェック(臍帯血)：

- 1) CMV：CMV-DNA、CMV 特異 IgG/IgM
- 2) 風疹：風疹特異 IgG/IgM
- 3) TTV：TTV-DNA

➤ 出生時のチェック(母体血)

- 1) HBV：HBs 抗原、HBs 抗体、(HBs 抗原陽性者に対して) HBe 抗原

C. 登録された児は 24 か月の時点で追跡調査を行う。一次調査では、発育発達歴の聴取、既往歴の聴取、発達の評価(ASQ でのスクリーニング)を行った後、採血する。一次調査で refer となった場合は、小児科医による診察、デンバー試験による詳細な発達評価、AABR による聴力スクリーニング、そして(先天性風疹感染児に対しては)心臓超音波検査を実施する。

➤ 2 歳児追跡調査時のチェック

- 1) HBV：HBs 抗原、HBs 抗体

➤ 2 歳児追跡調査の結果を受けての後方視的調査

- 1) 発達の遅れ、視力や聴力の障害、てんかん、水頭症等が認められた児：(保存臍帯血を用いて)トキソプラズマ特異 IgG/IgM
- 2) HBs 抗原陽性児：(保存母体血を用いて)HBV-DNA コピー数(real-time PCR)

4. 研究成果

A. 一次スクリーニング

合計2,222検体の臍帯血及び母体血を採取し、母子感染を起こす下記の病原体についてウイルス学的に解析した。

出生時に先天性感染を疑う明らかな異常が認められた児はいなかった。母親の平均年齢は28.4歳(14~46歳)だった。

・臍帯血2,213検体中、12例(0.54%)が real-time PCRでCMV-DNA陽性であり、先天性CMV感染児と判明した。またCMV-IgGは99.9%で陽性で、妊孕年齢までに殆ど全ての女性が既感染であることも判明した。

・調査期間中に当該地域に風疹の流行は認められなかったが、3例(0.14%)が風疹IgM陽性で、先天性風疹感染児と判明した。また風疹IgGの陽性率は70.5%で、約3割に妊婦は感受性を持っていた。加齢とともに抗体陽性率は上昇し、妊娠可能年齢女性の抗体陽転率は年間約1.2%であった。

・臍帯血中にTTV DNAが検出された児は約5%であった。出生時に明らかな異常が認められた児はいなかった。

・母体血中、HBs抗原陽性者(HBVキャリア)が12.5%、HBs抗原陰性/HBs抗体陽性の既感染者が46.3%見付き、大半の妊婦がHBV既感染と判明した。HBs抗原陽性者の

42%がHBe抗原陽性者だった。

B. 二次スクリーニング (2歳児追跡調査)

出生コホートとして登録した2,222名の児を対象に、2歳になった時点で身体計測、発達評価、採血 (HBV血清学的検査など)、さらにハイリスク児や先天性感染児に対しては聴力検査 (AABR) や心臓超音波検査を実施している (2011年5月より開始し、2012年5月に終了予定)。

- ・ CMV-DNA陽性児 (先天性CMV感染児)のうち10例については、生後4-12か月の時点で小児科医による診察、発達の評価、及びAABRによる聴力スクリーニングを行った。9例には異常を認めなかったが、1例において軽度の発達の遅れと軽度の片側性聴力障害が疑われた。
- ・ 風疹特異IgM陽性児 (先天性風疹感染児)のうち2例については、生後10か月の時点で小児科医による診察、発達の評価とAABRによる聴力スクリーニングを行い、異常を認めなかった。
- ・ これまでに採取された検体でのHBs抗原検査では1.9%が陽性で、ワクチンによる予防策 (ほぼ全例が乳児期に3回接種済み、そして約90%は出生後48時間以内にもかかわらずキャリア化した児が多かった)。

C. 先天性風疹症候群の臨床疫学調査

調査地域に 2011 年はじめ風疹が流行し、同年終わり頃から先天性風疹疑いの新生児の出生が相次いだため、本来の出生コホート研究の対象外ではあったが、その重要性を鑑みて、疫学・臨床的調査を実施している。先天性風疹児の発生のピークは2011年11月で、2012年3月までの時点で36名の先天性風疹児を認めた。

そのうち12名 (33.3%) は早期産児、24名 (66.7%) は低出生体重児で、既に11名 (31.4%) が死亡している。

心臓超音波検査が実施できた34例中26例 (76.5%) にPDAを中心とする心大血管奇形を認めた。

AABRを実施できた19例中18例で聴力異常が認められた (両側異常が17例、片側異常が1例)。

36例中4例 (11.1%) に白内障を認めた。頭部超音波検査が実施できた29例中9例 (31.0%) に脳室拡大を認めた。

その他、紫斑を88.9%、黄疸を27.8%、肝脾腫を30.6%に認めた。

現在、先天性風疹感染に至った母親のリスク因子の同定を行うべく、調査を続けている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

Tagawa M, Minematsu T, Masuzaki H, Ishimaru T, Moriuchi H. Seroepidemiological Survey of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Nagasaki, Japan. *Pediatr Int* 52: 459-462 (2010). 査読有

Kawatani M, Nakai A, Okuno T, Kobata R, Moriuchi M, Moriuchi H, et al. Detection of cytomegalovirus in preserved umbilical cord from a boy with autistic disorder. *Pediatr Int* 52: 304-307 (2010). 査読有

Ota E, Haruna M, Suzuki M, Anh DD, Tho LH, Tam NTT, Thiem VD, Hien Anh NT, Isozaki M, Shibuya K, Ariyoshi K, Murashima S, Moriuchi H, Yanai H. Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with perinatal outcomes in Viet Nam. *Bull WHO* 89: 127-136 (2011). 査読有

Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani T; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicenter study. *BMJ Open* 1: E000118 (2011). 査読有

森内浩幸. 先天性CMV感染症治療プロトコール. *小児感染免疫* 22:385-389 (2011). 査読有

[学会発表] (計5件)

Miyakawa M, Doi M, Motomura H, Moriuchi M, Yoshino H, Yoshida L, Ariyoshi K, Tho LH, Anh DD, Inoue N, Moriuchi H. The Incidence and Prognosis of Congenital Cytomegalovirus infection in Japan and Vietnam. Asian Society for Pediatric Research (ASPR) Annual Meeting. 2010年4年15-18日. 台北 (台湾)

Moriuchi H, Morioka I, Yamada H, Imamura T, Asano K, Oka A, et al. A multi-center study on the treatment of congenital CMV infection in Japan. 3rd Congenital CMV Conference. 2010年9月23-25日. パリ (フランス)

Motomura H, Miyakawa M, Moriuchi M,
Yoshino H, Yoshida LM, Minematsu T,
Tho LH, Ariyoshi K, Anh DD,

Moriuchi H.

A Birth Cohort Study on Congenital Cytomegalovirus Infection in Khanh Hoa Province, Vietnam.

Pediatric Academic Societies (PAS)/ASPR Joint Meeting. 2011年4月30日-5月1日. デンバー (米国)

Moriuchi H, Moriuchi M.

Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and human T-cell leukemia virus.

PAS/ASPR Joint Meeting. 2011年4月30日-5月1日. デンバー (米国)

Moriuchi H.

Emerging Pediatric Pathogens: A Symposium of Experience and Perspective Across Cultures and Continents “The View from Asia”

PAS/ASPR Joint Meeting. 2011年4月30日-5月1日. デンバー (米国)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森内 浩幸 (MORIUCHI HIROYUKI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：90315234

(2) 研究分担者

有吉 紅也 (ARIYOSHI KOYA)

長崎大学・熱帯医学研究所・教授

研究者番号：30311400

大沢 一貴 (OHSAWA KAZUTAKA)

長崎大学・先端生命科学支援センター・教授

研究者番号：90244756

(3) 連携研究者