



2023年2月6日放送

「先天性サイトメガロウイルス感染症」

日本大学 小児科教授 森岡 一朗

はじめに

サイトメガロウイルスは、一般に、ヒトにおいては幼少時に唾液や尿を介して感染します。健常乳幼児においては多くの場合、不顕性感染であり、神経学的後遺症につながることはありません。一方、近年問題となっているのは胎児・新生児期における母子感染です。すなわち、胎内感染による先天性サイトメガロウイルス感染症、または、早産児における母乳を介した後天性サイトメガロウイルス感染症です。特に、前者の先天性サイトメガロウイルス感染症は、難聴や精神運動発達遅滞など神経学的後障害の発生リスクが高く、小児のQOLに大きく影響を及ぼします。この先天性サイトメガロウイルス感染症について、我が国では神経学的後障害の進展を抑制するための診断、治療法が整備されてきました。本日は、治療法の最新情報である医師主導治験の結果も含めてお伝えします。

症状

先天性サイトメガロウイルス感染症の症状は、出生時、無症状のものから症状を呈しているものまで多彩であるのが特徴です。先天性サイトメガロウイルス感染児の約2割に、出生時に胎児発育不全、肝脾腫、肝機能障害、出血斑、血小板減少、黄疸、小頭症、網脈絡膜炎、感音性難聴、脳内石灰化・皮質形成異常等の脳内病変の症状を有して出生します。これを症候性先天性サイトメガロウイルス感染症と呼びます。この症候性先天性サイトメガロウイルス感染症

先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染症

出生時に何らかの症状を有すると**症候性**、ないと**無症候性**

	出生時からみられる主な臨床像 (症候性)		将来出現する 神経学的後障害
症状・兆候	中枢神経系	中枢神経系以外	感音性難聴 精神運動発達遅延 てんかん 神経発達症(自閉スペクトラム症など)
	小頭症 水頭症 痙攣 網脈絡膜炎 感音性難聴	胎児発育不全 肝脾腫 紫斑	
検査異常	脳画像異常 (石灰化など) 脳脊髄液の検査 値異常	血小板減少 貧血 肝機能異常	

児の約9割に、将来、感音性難聴、精神運動発達遅滞、てんかん、自閉スペクトラム症などの神経学的後障害を残します。そのため、先天性サイトメガロウイルス感染症の診断法の確立と治療法の開発が求められていました。

診断法の確立

まず、診断法の確立についてです。先天性サイトメガロウイルス感染の確定診断は、生後3週間以内の尿中のサイトメガロウイルス-DNA つまり核酸を検出することによって行います。診断が生後3週間以内に限られている理由は、先天性感染か後天性感染かを区別するためです。出生後に感染した場合は一旦体内で増殖し、検査で陽性になるまでに数週間かかるからです。しかしながら、当時の課題は、新生児尿のサイトメガロウイルス核酸検査に限られた研究施設でしかできないという状況がありました。そこで、一般診療で使用できるよう、私たちは、日本医療開発機構（AMED）研究班で、尿中のサイトメガロウイルス核酸検出による先天性感染の確定診断を目的とした検査技術を臨床開発する産学連携研究を行いました。その結果、2017年6月に医薬品医療機器総合機構（PMDA）から、サイトメガロウイルス核酸検出試薬「ジェネリスCMV」（株式会社シノテスト）の体外診断用医薬品製造販売の承認に至りました。そして、2018年1月より、この新生児尿を用いたサイトメガロウイルス核酸検査が保険適用となりました。現在、多くの検査会社で受託検査も行われるようになりました。

先天性CMV感染のリスクを有する新生児の例

このように、先天性サイトメガロウイルス感染の確定診断が一般診療でできるようになりました。ただし、この保険診療で注意すべきことは、先天性サイトメガロウイルス感染のリスクを有する生後3週以内の新生児を対象に確定診断を目的とした定性試験であり、患者1回に限り保険適応が受けられることになります。

① 症状を有する新生児	② 妊娠中にCMV感染が疑われた妊婦からの出生児
【新生児】 小頭症 水頭症、脳室拡大 脳室周囲石灰化 大脳皮質形成不全 肝脾腫、肝機能障害、黄疸 出血斑、ブルーベリーマフィン斑 聴力障害（聴性脳幹反応異常） 網膜脈絡膜炎 SGA など	【妊婦】 妊娠中の感染徴候（発熱やリンパ節腫脹） 血中CMV IgM陽性や妊娠中のCMV IgGの陽転化 ③ 胎児期に異常所見があった新生児 【胎児】 胎児発育不全 胎児超音波検査での異常所見 脳室拡大、頭蓋内石灰化、小頭症、脳室周囲嚢胞 腹水、肝脾腫 腸管高輝度

日本小児科学会予防接種感染対策委員会 http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/CMV_sindan201809.pdf

治療


続いて、治療についてです。サイトメガロウイルス感染症に対する治療薬として、静脈内投与のガンシクロビル（デノシン®）と経口投与のバルガンシクロビル（バリキサ®）があります。特に、新生児や乳児においては、何か月も渡って毎日静脈内投与はできないことから、経口薬が重要となります。経口薬のバルガンシクロビルは、ウイルス

の複製を阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮します。小児用製剤であるバルガンシクロビルの経口液剤（バルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップ）が、後天性免疫不全症候群・臓器移植（造血幹細胞移植も含む）・悪性腫瘍におけるサイトメガロウイルス感染症と臓器移植（造血幹細胞移植を除く）におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制に対して我が国でも使用可能であります。注意すべき副作用として、骨髄抑制（特に好中球減少）、動物実験で催奇形性、精子形成の低下などがあります。しかし、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対するバルガンシクロビルによる治療は、現在、我が国のみならず、世界中で未承認の状況にあります。

抗CMV薬

バルガンシクロビル（バリキサ®）

ウイルスDNA複製を阻害



我が国の適応症

- 後天性免疫不全症候群
- 悪性腫瘍
- 臓器移植（造血幹細胞移植）におけるサイトメガロウイルス感染症

副作用として、**好中球減少**、血小板減少、肝機能低下などがある。*Kimberlin DW, et al. 2008*

動物実験において、性腺機能障害や催奇形性、発癌性などの報告があるの
で、長期への影響が不明である。*Whitley RJ, et al. 1997*

世界中で、先天性CMV感染症には保険適用はない

医師主導治験

そこで、私たちは、AMED の支援を得て、後障害を引き起こす可能性の高い中枢神経障害を呈する症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル経口治療の第 III 相多施設共同非盲検単群医師主導治験を行いました。対象は生後 21 日以内の尿でサイトメガロウイルス核酸が

検出された先天性サイトメガロウイルス感染児のうち、小頭症、水頭症・脳室拡大、脳室周囲石灰化、大脳皮質形成不全・白質障害、網脈絡膜炎、聴性脳幹反応異常のいずれかを呈する生後 2 か月以内に在胎 32 週以上、症例登録時体重 1800 g 以上の児 25 例でした。バルガンシクロビルを 1 回 16 mg/kg で 1 日 2 回、6 か月間経口投与した

2020年より医師主導治験の実施

Morioka, et al. Medicine. 2020

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル塩酸塩ドライシロップの有効性及び安全性を評価する多施設共同非盲検単群試験 (AMED)

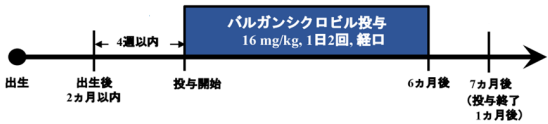
- ◆ 在胎期間32週以上で出生した患者
- ◆ 出生時体重1,800 g以上の患者

*: 出生後21日以内に「尿中CMV核酸検出キット」による検査を実施し、先天性CMV感染症と診断された場合、同意取得の対象となる

小頭症
水頭症・脳室拡大
脳室周囲石灰沈着
大脳皮質形成不全・白質障害
網脈絡膜炎
聴性脳幹反応 (ABR) 異常

出生後2か月以内に同意取得

4週以内にバルガンシクロビル投与開始 (6か月間投与)



出生 → 出生後2か月以内 → 投与開始 → 6か月後 → 7か月後 (投与終了1か月後)

医師主導治験の成果

Journal of Clinical Medicine

Article

Oral Valganciclovir Therapy in Infants Aged ≤2 Months with Congenital Cytomegalovirus Disease: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial in Japan

Ichiro Morioka^{1,2}, Yasunori Kikui^{3,4}, Takashi Onose¹, Kazuki Noto^{5,6}, Kazumichi Fujikura^{7,8}, Naoto Takahashi^{9,10}, Etsushi Yoshikawa⁷, Hiroyuki Moriishi¹¹, Yoshinori Ito¹² and Akira Oka^{1,13} on behalf of the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group

1 Department of Pediatrics and Child Health, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8515, Japan; 2 Department of Child Health and Adolescent Medicine, Niigata University Graduate School of Education, Niigata 951-8517, Japan; 3 Akahorimi Children's Hospital, Niigata 951-8517, Japan; 4 Department of Pediatrics, Niigata University Hospital, Niigata 951-8517, Japan; 5 Division of Neonatology, Department of Neonatal Intensive Care, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8517, Japan; 6 Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of Education, Niigata 951-8517, Japan; 7 Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8517, Japan; 8 Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8517, Japan; 9 Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8517, Japan; 10 Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8517, Japan; 11 Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8517, Japan; 12 Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8517, Japan; 13 Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata 951-8517, Japan

効果判定 (投与開始6ヶ月後) n=24

主要評価項目: 血中CMVウイルス量の変化量

副次評価項目:

- 聴力障害レベルのベースラインからの変化
- 血中・尿中CMVウイルス量の経時推移
- 血小板数減少、肝機能障害、網膜炎の改善
- 発育に係る指標 (身長、体重、寝返り、定頻)

安全性評価項目: 有害事象、副作用

探索的追加解析: 聴覚障害レベルの比較

生後30日以前と生後30日以降 n=24

6週間治療と6ヶ月治療 n=21

時の有効性および安全性を評価することを目的としました。主要評価項目は治療薬投与6か月時点の全血中サイトメガロウイルス量のベースラインからの変化量、副次評価項目は聴性脳幹反応に基づく聴力障害レベルのベースラインからの変化、全血中サイトメガロウイルス量の経時推移、血漿中サイトメガロウイルス量のベースラインからの変化量、尿中サイトメガロウイルス量の経時推移、血小板減少・肝機能障害・網脈絡膜炎の改善、発育に係る指標でした。安全性の評価項目は有害事象・副作用でした。

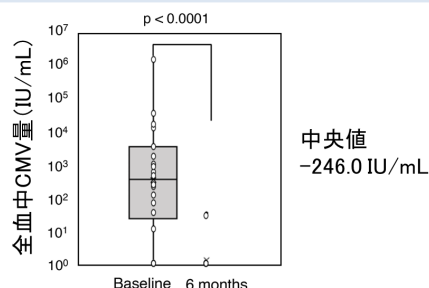
結果

結果です。本日は時間の関係で、主要評価項目、重要な副次評価項目と副作用について述べます。主要評価項目である投与6か月時点の全血中サイトメガロウイルス量のベースラインからの変化量の中央値は-246.0 IU/mLでした。重要な副次評価項目である聴力障害レベルのベースラインからの変化は、best ear assessment（各症例の両耳のうち成績の良い方の評価）は、[改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）]の割合は100%でした。total ear assessment（症例の両耳での評価）は、[改善+不変（聴力は正常のまま）+不変（聴力障害が同程度）]の割合は93.8%でした。副作用は11例に発現し、発現率は45.8%でした（好中球減少10例、貧血1例）。死亡例はありませんでした。

まとめますと、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象とした経口バルガンシクロビル治療の医師主導治験が行われ、主要評価項目および副次評価項目で、良好な結果が得られました。その

主要評価項目

投与6か月後の全血中CMV量のベースラインからの変化量



Morioka et al. J Clin Med 11: 3582, 2022

重要な副次評価項目

ABRに基づく聴力障害レベルのベースラインからの変化量
(投与6か月後の聴性脳幹反応検査のbest ear assessment)

Best ear n=24		症例 (%)
投与6か月後のABRの ベースラインからの変化 量	(a) 改善	14 (58.3)
	(b) 不変 (聴力は正常のまま)	4 (16.7)
	(c) 不変 (聴力障害は同程度)	6 (25.0)
	(d) 増悪	0 (0.0)
	(a)+(b)+(c)	24 (100.0)
95% CI ^{*1}		86.2-100.0
(a)+(b)		18 (75.0)
95% CI ^{*1}		55.1-88.0

*1 Wilson score

Morioka et al. J Clin Med 11: 3582, 2022

重要な副次評価項目

ABRに基づく聴力障害レベルのベースラインからの変化量
(投与6か月後の聴性脳幹反応検査のtotal ear assessment)

Total ear n=48		耳 (%)
投与6か月後のABRの ベースラインからの変化 量	(a) 改善	19 (39.6)
	(b) 不変 (聴力は正常のまま)	6 (12.5)
	(c) 不変 (聴力障害は同程度)	20 (41.7)
	(d) 増悪	3 (6.3)
	(a)+(b)+(c)	45 (93.8)
95% CI ^{*2}		87.1-100.0
(a)+(b)		25 (52.1)
95% CI ^{*2}		37.4-66.8

*2 Wilson score based on robust standard error considering intra-individual correlation

Morioka et al. J Clin Med 11: 3582, 2022

一方、本治療において注意すべき副作用は、好中球減少であることを確認しました。現在、世界初のバルガンシクロビルの症候性先天性サイトメガロウイルス感染症への承認申請が行われています。

前述のとおり、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症では神経学的後遺症のリスクは高いのですが、抗サイトメガロウイルス薬治療によって軽減が見込める可能性があります。近い将来、先天性サイトメガロウイルス感染症のお子さんが一人でも、安心して一般診療で治療を受けられるような医療環境の整備に引き続き尽力していきたいと考えています。