

小児科診療 UP-to-DATE

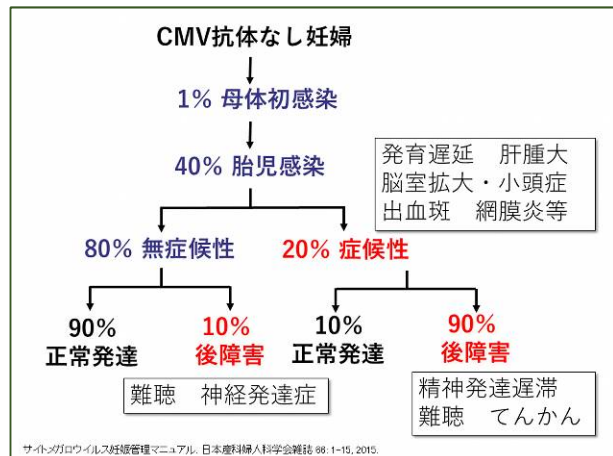
2019年4月16日放送

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 一郎

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。健康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。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、我々の臨床研究のデータも含めて、最新の診断、治療について紹介します。

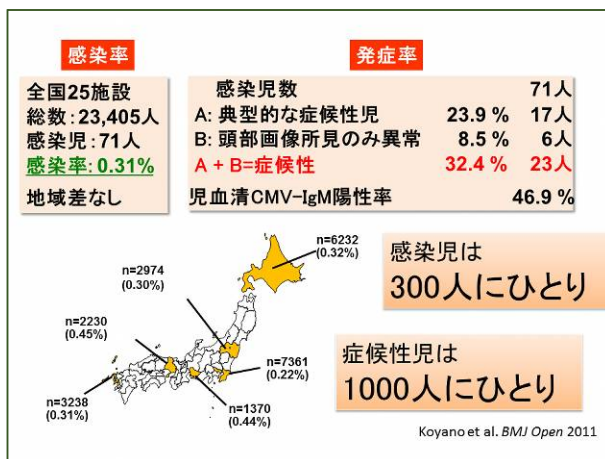
先天性サイトメガロウイルス感染症の症状は、出生時、無症状のものから症状を呈しているものまで多彩であるのが特徴です。先天性サイトメガロウイルス感染児の約 20%に、出生時に胎児発育不全、肝脾腫大、肝機能障害、出血斑、血小板減少、黄疸、小頭症、網膜脈絡膜炎、感音性難聴、脳内石灰化・皮質形成異常等がみられる症候性で出生します。残りの約 80%は症状のない無症候性で出生します。将来、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児の約 90%に、無症候性の先天性サイトメガロウイルス



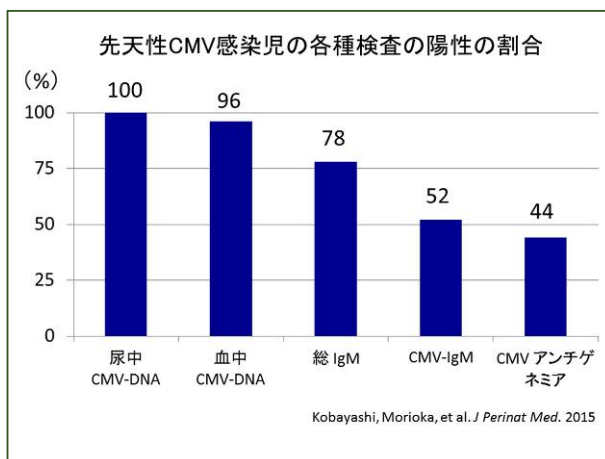
ス感染であっても10～15%に、神経学的後障害を発症します。

先天性サイトメガロウイルス感染症の神経学的後遺症は、脳性麻痺、精神発達遅延、てんかんから自閉スペクトラム症まで非常に幅が広いのが特徴です。その中で、特に頻度が高いものが感音性難聴です。幼児の難聴の20～25%が先天性サイトメガロウイルス感染症であったという報告や原因不明の高度難聴児のうち少なくとも10%以上が先天性サイトメガロウイルス感染症であったという報告もあります。また、出生時に異常はなくても、その後、症状が進行する遅発性難聴という特徴も有しています。それゆえ、適切に診断し、フォローアップすることが重要です。

では、日本でどれくらい発生しているのでしょうか？平成20～22年度の厚生労働科学研究班で、尿による新生児サイトメガロウイルススクリーニングを行い、発生頻度を調査しました。全国25施設の約23000人を対象とした新生児スクリーニングによって、71人の先天性サイトメガロウイルス感染を同定しました。すなわち、日本における先天性サイトメガロウイルス感染の発生頻度は新生児300人に1人であることが明らかになりました。地域差はありませんでした。先天性感染児の約30%に新生児期から臨床症状や頭部画像異常がみられましたので、新生児1000～1500人に一人が、症候性の先天性感染児でした。この頻度は、代表的な先天性内分泌疾患であるクレチン症1/3000人や先天性副腎過形成1/15,000人に比べて高いものになります。



このような先天性サイトメガロウイルス感染の新生児を診療していると、先天性サイトメガロウイルス感染症で肝機能障害や血小板減少など、出生時から典型的な症状があるにもかかわらず、先天性感染の診断のゴールドスタンダードであるはずの血中IgMやサイトメガロウイルス特異的IgMが陽性にならない症例が存在することに気づきました。そこで、私たちは、尿サイトメガロウイルス-DNAが陽性で先天性サイトメガロウイルス感染症と確定診断した新生児23人を対象とし、血中総IgM、サイトメガロウイルス-IgM、サイトメガロウイルス抗原陽性細胞数（アンチゲネミア）を同時に測定し、その陽性児の割合を調査しました。検査が陽性であった児の割合は、総IgMが78%、サイトメガロウイルス-IgMが52%、サイトメガロ



ウイルス抗原陽性細胞が 44%でした。新生児期の先天性サイトメガロウイルス感染の診断において、総 IgM、サイトメガロウイルス-IgM、サイトメガロウイルス抗原陽性細胞は必ずしも陽性とならず、これらを用いて先天性サイトメガロウイルス感染を診断した場合、多くの先天性感染を見逃すこととなります。

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 週間以内に限定されている理由は、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、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、平成 25～27 年度の日本医療開発機構 (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、関連学会の協力も得て、2018 年 1 月より、生後 3 週間以内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、株式会社 SRL、株式会社 LSI メディエンス、株式会社 BML で受託検査も行われるようになってきました。この保険診療は、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、スクリーニング検査としては使用できません。しかしながら、先天性サイトメガロウイルス感染の確定診断を一般診療でできるようになりました。

では治療はどうでしょうか？従来、症候性

先天性サイトメガロウイルス感染症は出生時に症状がすでに固定されており、出生後の治療は効果がないとされてきました。2003 年に米国で症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児を対象とした無作為二重盲検試験において、抗サイトメガロウイルス薬であるガンシクロビル静脈内投与 6 週間治療により難聴の改善効果が報告されました。また、精神発達への効果も報告され、以降、適用外使用であるものの、障害を残すことが明らかである症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児に、障害の軽減目的にこの抗サイトメガロウイルス薬による治療を行う症例が増加しています。

長期にわたるガンシクロビルの静脈内投与は患者や家族、医療者への負担も大きいことから、最近では、経口薬であるバルガンシクロビルを用いた治療が増えています。私たちは、6 週間のバル

先天性CMV感染のリスクを有する新生児の例	
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】	【妊婦】
小頭症	妊娠中の感染徴候(発熱やリンパ節腫脹)
水頭症、脳室拡大	血中CMV IgM陽性や妊娠中のCMV IgGの陽転化
脳室周囲石灰化	③ 胎児期に異常所見があった新生児
大脳皮質形成不全	【胎児】
肝脾腫、肝機能障害、黄疸	胎児発育不全
出血斑、ブルーベリーマフィン斑	胎児超音波検査での異常所見
聴力障害(聴性脳幹反応異常)	脳室拡大、頭蓋内石灰化、小頭症、脳室周囲囊胞
網膜脈絡膜炎	腹水、肝脾腫
SGA など	腸管高輝度
日本小児科学会予防接種感染症対策委員会 http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/CMV_sindan201809.pdf	

ガンシクロビル治療を行った症候性先天性サイトメガロウイルス感染症 12 例のコホートの神経学的予後を、我が国で初めて 2016 年に報告しました。結果、12 例中約 4 割で正常発達が得られました。無治療の場合には約 90%に何らかの神経学的後遺症を残すとされてきたことを考慮しますとバルガンシクロビル治療により神経学的予後の改善が期待できます。治療期間については、6 か月間の長期のほうが、聴覚と神経学的予後を有意に改善させます。

また、私たちは、2009 年から 2018 年までに症候性先天性サイトメガロウイルス感染症と診断し、抗サイトメガロウイルス薬治療を行った 26 人、52 耳を検討しました。聴性脳幹反応が異常であった 29 耳のうち、治療後の生後 6 か月時には、16 耳で改善を確認しました。改善率は 55% でした。さらに、正常耳の約 90%で正常の維持を確認しました。ただし、治療を受けた正常聴覚の 23 耳から治療後に悪化と考えられたものが、3 耳 (13%) ありました。短期的副作用の骨髄抑制、特に好中球減少は高率に発生し、他の感染症の発症には注意を要します。長期的には動物実験で指摘されている妊孕性や発がん性の問題は依然解決されていません。また、新生児期以降に治療を開始された場合の有効性や安全性などのエビデンスはありません。また、効果ばかりが目されますが、治療を行っても効果が現れない症例や聴覚が悪化する症例も存在することを忘れてはなりません。

前述のとおり、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。しかし、現状では、我が国のみならず欧米諸国を含め、抗サイトメガロウイルス薬の先天性サイトメガロウイルス感染症に対する保険適用がありません。そこで、本治療の保険適用を取得できるよう、現在、活動しています。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、安心して治療を受けられるような環境を整備していきたいと考えています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>