

# 先天性サイトメガロウイルス感染症

## Congenital cytomegalovirus infection

おか                      あきら  
 岡                        明  
 Akira OKA

### I. なぜ今、先天性サイトメガロウイルス感染症なのか

母子感染症は以前より原因病原体の頭文字からTORCH 症候群として総称され、教科書にも記載されてきていた。このうち、「C」はサイトメガロウイルスであるが、最近になって、先天性サイトメガロウイルス感染症（先天性 CMV）が改めて注目を集めるようになってきている。本症をテーマとして国際カンファレンスなども例年開催されるようになってきている。

この様に注目を集めている背景因子として下記のような点が挙げられる。

1) ウイルスの核酸診断による正確な診断が技術的に可能になってきていた。

先天性 CMV では、生後 3 週間以内に尿中のウイルスの排泄を確認することが診断の基本とされてきた。なお、この 3 週間というのは、生直後の水平感染により尿中にウイルスが出現するのは早くとも 3 週間を要するということから、生後 3 週間以内の尿を用いることが基準となっている。

以前は、確定診断をするためにウイルス分離が必要であり確定診断が困難であったが、PCR による核酸診断が実験室レベルでの標準的な診断方法として可能となった。

2) 母子感染症の中で頻度が非常に高いことが明らかとなった。

厚生労働科学研究藤枝・古谷野班では、2008 年から 2010 年にかけて、全国 6 地域 25 病院にて、約 2 万人超の新生児を対象に、尿を用いた核酸診断法

によってスクリーニングを行った<sup>1)</sup>。産科施設で尿を濾紙に採取しリアルタイム PCR を行い、陽性例は改めて生後 7～21 日の液体尿を用いて確認を行った。その結果、わが国の先天性 CMV の頻度は 0.31%、すなわち約 300 人に 1 名であることが明らかとなった。

この頻度は、新生児マススクリーニング事業の対象疾患の中で、最も頻度の高いクレチン症（先天性甲状腺機能低下症）の頻度（3,000～5,000 人に 1 人）の約 10 倍の頻度であり、先天性の疾患の中で頻度が高いことが実証された。

3) 先天性 CMV による先天性、あるいは早発性の難聴が注目をされている。

先天性の難聴は、早期発見を行い適切な対応を行うことにより、その後の言語機能の発達が良好であることが示されてきており、世界的にも新生児聴覚スクリーニングを全新生児を対象に行う Universal screening 化が進んできている。先天性 CMV は、先天性難聴の原因の代表的な疾患である。新生児聴覚スクリーニングで異常を認めた新生児では、本症である可能性があり、先天性 CMV の検査の適応となる。

4) 先天性 CMV に対する抗ウイルス治療の効果が期待されており、国内施設でも行う施設が出てきている。

先天性 CMV では、先天性および乳児期に早発性進行性の難聴を呈する。アメリカの Kimberlin らは、抗ウイルス剤であるガンシクロビルによる RCT を実施し、初めて新生児期の抗ウイルス治療が先天性 CMV の聴力障害の進行を抑制する効果があることを示した<sup>2)</sup>。対象としたのは、難聴を含む中枢神経

系の異常を求める症候性先天性 CMV 児で、当時使用可能であった点滴静注薬であるガンシクロビルを用いて 6 週間の治療を行っている。6 か月の時点で無治療群は聴覚悪化が 41% であるのに対し、治療群で 0% であり、有意な治療効果を見られている。12 か月の時点では、治療群でも 21% の聴覚悪化が見られているが、無治療群の 68% と比較してやはり有意な効果が認められている。

2015 年に同じ Kimberlin らは、ガンシクロビルのプロドラッグで経口薬であるバルガンシクロビルを用いて、難聴を含む中枢神経系の異常を求める症候性先天性 CMV の新生児を対象として、治療期間 6 週間と 6 か月の比較対照試験を行っている<sup>3)</sup>。経口薬 6 週間群は、先のガンシクロビル治療 6 週間に相当するものと考えられ、さらに長期間の投与による効果を検証する試験となっている。その結果、12 および 24 か月の時点で聴力の改善あるいは正常とされたのは、6 か月治療群において統計的に有意に高く (12 か月時点 73% 対 57%、24 か月時点 77% 対 64%)、抗ウイルス薬による治療は当初の 6 週間よりも長期に行う方が有効性が高いことが示された。また、24 か月時点での言語発達についても 6 か月治療群の方が良好であることも示されている。

こうした抗ウイルス治療の報告から、国内でも施設によっては倫理的な手続きを踏んだ上で治療する施設が出てきており、治療という点でも注目をされる様になっている。

## II. 先天性 CMV 感染の臨床像

### 1. 感染経路

現在、妊婦の CMV 抗体陽性率は 60 ~ 70% で、陽性率の漸減傾向が指摘をされている<sup>4)</sup>。

CMV-IgG 抗体陰性の妊婦では、1-2% が妊娠中に CMV に感染すると考えられ、血管内皮で増殖したウイルスは胎盤を介して約 40% の頻度で胎児に感染する。CMV-IgG 抗体陽性の妊婦では、ウイルスの再活性化あるいは再感染を起こすことがあるが、その場合には胎児へのウイルスの移行は 1% 程度と低いと考えられている。

先の日本での疫学研究の中で、先天性 CMV 感染例では、上に同胞がいる割合が有意に高かったこと

から、集団に入った乳幼児が水平感染により感染し、抗体陰性の妊婦に感染する経路の重要性が推測されている<sup>1)</sup>。

### 2. 先天性 CMV の臨床像

先天性 CMV は、生下時に肝脾腫、黄疸、貧血、点状・斑状出血などを認める古典的な病像が有名である。しかし、そうした「顕性」の場合はごく一部であり、多くは、早産低出生体重児、子宮内発育不全の様な非特異的所見や、中枢神経系では難聴、小頭症、脳内石灰化、脳回形成不全、頭部 MRI 異常などの所見や、眼の脈絡網膜炎などを呈する (表)。特に中枢神経系については検査を行うことによって初めて明らかになる異常が主であり、こうした例を含めた症候性先天性 CMV 感染は、全体の約 3 分の 1 と考えられる<sup>1)</sup>。

この中でも CMV による難聴は予後の上でも重要な症状であり、先天性 CMV では新生児期に 10 ~ 15% に先天性聴覚障害を認めるだけでなく、経過の中で後天性の聴覚障害も認めるために、聴力の定期的な評価が必要となる<sup>5)</sup>。

小頭症、脳回形成異常などの所見を呈する場合には脳性麻痺や知的障害をきたし、そのほか発達障害との関連も指摘をされている。この様に先天性 CMV は、約 3 分の 2 は無症候であり臨床的には重大に問題を呈さないと考えられるが、症候性の場合には多様な症状を呈し、神経系を中心に重篤な後遺症をきたす疾患である。

### III. 先天性 CMV 感染診断法の標準化

2013 年度より AMED 研究班「母子感染に対する母子保健体制構築と医療開発技術のための研究班」(研究代表者 藤井知行 東京大学産婦人科教授) では、先天性 CMV の包括的な医療に必要な技術開発として、まず新生児での診断技術開発を行った<sup>6)</sup>。尿を検体として核酸診断方法として等温核酸増幅法 (Smart Amp<sup>®</sup> 法) による CMV 核酸検出システムの有効性を、リアルタイム PCR 法を対照として性能評価を行い、良好な相関を認めた。2017 年に体外診断薬としての承認後、2018 年より保険適応となった。

本検査の適応は、先天性 CMV の診断のみであり、診断の目的の定性検査となっている。先天性 CMV

表 先天性 CMV を疑う臨床症状  
および異常<sup>6)</sup>

胎児期
子宮内発育不全
超音波検査での異常
新生児
低出生体重児
早産
肝機能異常
脾腫
貧血
治療を要する黄疸
呼吸障害
血小板減少
点状出血、斑状出血
聴力障害
脈絡網膜炎
小頭症
水頭症
髄膜脳炎
頭蓋内石灰化
母体の妊娠中の異常
原因不明の発熱
CMV-IgM陽性
CMV-IgG陽転

感染が疑われた児(表)が対象であり、生後3週間以内の尿が検査対照となる。これにより、新生児の先天性CMV感染が標準的な医療として、全国どの医療施設でも可能となった。

今後の課題として、生後3週間を過ぎた場合の診断をどうするかという問題が残されている。その場合に、新生児マススクリーニング検査の濾紙血液を用いた検査が研究室レベルで可能であるが、血液では尿中に比較してコピー数が低く、偽陰性の例があることが指摘されている<sup>7)</sup>。したがって陽性であれば診断的意義はあるが、陰性の場合には慎重に判断をすべきと考えられる。

#### IV. 先天性 CMV の包括的 医療治療と予防

感染症であり、まず予防が極めて重要な課題である。CMVのワクチンについては、感染を予防するための抗原が十分に明らかにされていない段階であり、現時点ではまだ将来的な課題と考えられる。

現実的な予防の観点では、CMV-IgG陰性の妊婦に対して、母子感染の知識の啓蒙と、有効な予防方法の教育が重要である。研究班では、感染予防に向けたパンフレットを作成し啓発活動を行っている<sup>8)</sup>。上の同胞からウイルスが感染する機会が多いことから、おむつ交換や食事、鼻水や涎の処置などの育児

の際の手洗いの励行、子どもとは食べ物や飲み物を共有しないことなどを注意喚起している。

今後、海外でのRCTですでに有用性が認められている抗ウイルス治療を、どの様に国内での標準的医療として確立するかが極めて重要となっている<sup>2,3)</sup>。これまでの海外で使用されている小児用のバルガンシクロ製剤(水薬)が、国内に導入されていないことが最大の課題であった。しかし、もしもほかの適応で小児用製剤が国内に承認されれば、国内でも先天性CMVを対象とした臨床試験を行い、標準的な治療として確立することは急務である。

#### おわりに

新生児期の先天性CMV感染の標準的な診断方法が確立され、今後は、診断例の増加と、適切な対応が必要となってくる。ただし、単に新生児期の診断というだけでなく、妊婦における抗体の状態の確認から始まり、母子感染予防についての啓蒙や教育、新生児期の診断と適切な治療や対応など、妊娠期から小児期にかけて連続的な医療の確立が重要である。

まだ医療者にも母子感染についての知識が十分といえず、今後もこうした知見の共有が極めて重要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Koyano S, Inoue N, Oka A, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open*. 2011; 1(1): e000118.
- 2) Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 Jul; 143(1): 16-25.
- 3) Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015; 372(10): 933-943.
- 4) Taniguchi K, Watanabe N, Sato A, et al. Changes in cytomegalovirus seroprevalence in pregnant Japanese women—a 10-year single center study. *J Clin Virol*. 2014; 59(3): 192-194.
- 5) Rosenthal LS, Fowler KB, Boppana SB, et al. Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(6): 515-520.

- 6) Fujii T1, Oka A, Morioka I, et al. Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening Based on Clinical Manifestations and Evaluation of DNA-based Assays for In Vitro Diagnostics. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 ; **36**(10): 942-946.
- 7) Inoue N, Koyano S. Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 ; **27**(2): 182-184.
- 8) <http://cmvtox.umin.jp/index.html>