

2023年7月25日放送

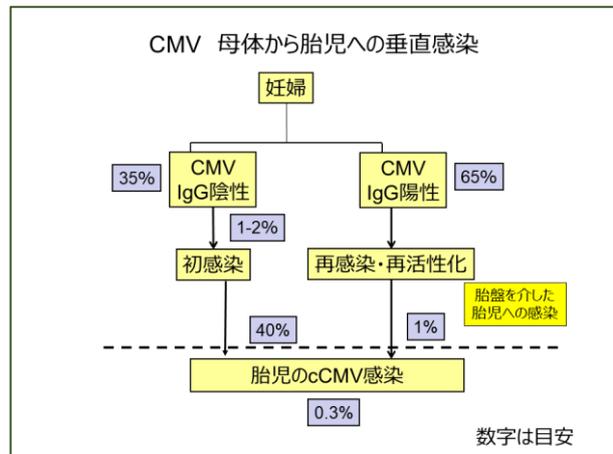
先天性サイトメガロウイルス感染症の診断と治療の進歩

埼玉県立小児医療センター
病院長 岡 明

先天性サイトメガロウイルス感染症、先天性 CMV については、近年、診断法や治療法について開発が進められてきました。2018年に診断法の保険適応承認に続き、治療についても2023年に治療薬が承認され、本症の診断と治療が一般診療となりました。ただ診断治療に際しては、診断は生後3週までに検査を受ける必要があります。また治療の適応は症候性に限られ、生後2か月以内に治療を開始する必要があることなど、本疾患特有の注意すべき点があります。そうにご注意いただく点を中心に、本日はご説明をしたいと思います。

先天性 CMV 感染は、妊婦さんが CMV に初感染した場合に、40%程度の胎児に感染が起こればと考えられています。CMV は再感染あるいは再活性化することもあり、CMV 抗体陽性の感染歴のある妊婦さんでも再感染再活性化の際に、1%程度と低い確率ですが胎児に感染することがあります。

2011年に行われた2万人の新生児スクリーニングによる疫学調査の結果では、わが国の先天性 CMV の頻度は0.3%であることが明らかになりました。毎年2000人から3000人の赤ちゃんに先天性 CMV が発生していること



先天性CMVの疫学
新生児スクリーニング2008-2010年の結果
(厚生労働科学研究 藤枝古谷野明・山田明)
Koyano S, et al. BMJ Open 2011;1:e000118.)

- 北海道から長崎まで6地域25病院
- 21272名の新生児(99.9%)をスクリーニング
- 濾紙尿(生後1.1±1.2日)を用いて尿中CMV DNA検査

全施設	
新生児数	21272
先天性CMV児	66
有病率%(95% CI)	0.31 (0.24 to 0.40)
症候性(N)	30.3% (20)

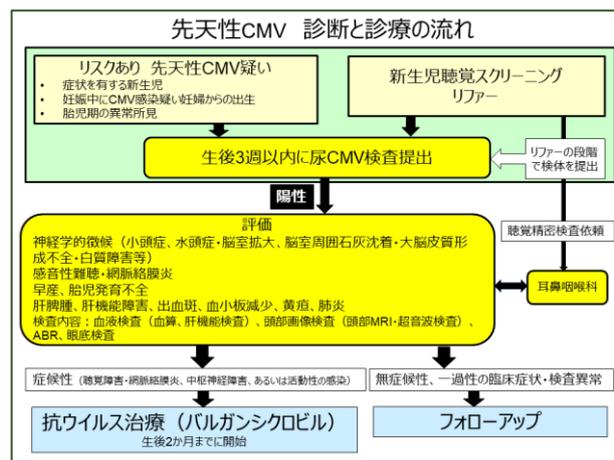
先天性CMVの頻度は0.31%
→ 新生児300人に1人: 全国で年間約2000~3000人
その中で症候性先天性CMVは30%

ハイリスク妊娠を扱う施設では有病率も症候性の頻度も高い
低出生体重児、胎児発育不全、上に同胞がいる場合に有意に確率が高い

になります。低出生体重児や胎児発育不全の児や、上に兄弟がいる児に多いことも明らかになりました。上に同胞がいるということですが、上のお子さんの育児をしている際に、妊婦さんが感染してしまう可能性があるということで感染の経路を示唆しており、予防法を考える上で重要な知見です。

CMV の先天感染の診断には、生後 3 週間以内に尿中の CMV ウイルスを確認することが必要となります。3 週間を過ぎしてしまうと、出生後の感染との区別ができなくなり、先天感染の診断ができなくなりますので、注意が必要です。また、ウイルス量は血液よりも尿中に多いことが知られており、診断には尿を用いて CMV ウイルス DNA の定性検査を行います。これは保険適応となります。3 週間以降に先天性 CMV 感染が疑われた場合には、保存されている臍帯を用いて診断を行うことも研究班では行っておりますので、窓口にご相談をされると良いかと思えます。

先天性 CMV 感染症の臨床像は多様で、ほとんど無症状のお子さんから、精神運動発達遅滞や難聴で障害を持つお子さんまで、かなり幅があります。出生時に症状や検査異常が認められる症候性に分類される先天性 CMV 感



染の児は、先の新生児スクリーニング研究では全体の 30% でした。新生児期にそうした症状や検査異常を認めない場合には、無症候性として分類をされます。ただ気を付けないといけない点として新生児期に無症候でも、遅発性の聴力障害の様に後から症状が出現する場合がありますので、その後のフォローアップは必要となります。

新生児期の症状・検査異常として、神経学的徴候の小頭症、水頭症・脳室拡大、脳室周囲石灰沈着・大脳皮質形成不全・白質障害があげられ、また感音性難聴や網脈絡膜炎も認められます。それ以外の症状としては、早産、胎児発育不全、肝脾腫、肝機能障害、出血斑、血小板減少、黄疸、肺炎などの全身の所見があげられます。

検査としては、先天性 CMV 感染が判明した新生児に対しては、血液検査として血算、肝機能検査、頭部画像検査として頭部 MRI と超音波検査、ABR、眼底検査を行う必要があります。

特に先天性 CMV 感染で頻度が高く後遺症を残すのは聴力障害ですので ABR 検査は必須となります。頭部画像検査については検査をしなければ新生児期の神経症状で判断することは困難ですので、重要といえるかと思えます。なお、新生児聴覚スクリーニングでは、リファアとなり正常な聴覚が確認されなかった場合には、産科施設で生後すぐに尿中 CMV ウイルス DNA 検査を実施することが推奨されております。生後 3 週以内に尿中のウイルス検査を実施する観点からも重要ですので、よろしくお願いします。

さて、2023 年 3 月に症候性先天性 CMV 感染症に対してバルガンシクロビル (VGCV) による治療が承認をされました。VGCV は、感染細胞内でリン酸化された後にウイルス DNA 内に取り込まれ、ウイルス DNA 複製を阻害する抗ウイルス剤です。2015 年にアメリカの Kimberlin 等

は、症候性の児に対して VGCV 経口投与を 6 か月行い、臨床的な効果が認められることを報告していましたが、残念ながら世界的にも本剤の適応承認を得た国はありませんでした。そこで 2020 年にわが国で医師主導治験が行われました。全血中 CMV 量の減少、ABR での聴力障害レベルの変化等の評価項目で有効性を証明することができました。これにより保険適応が承認をされ、すでに一般的な治療となっておりますが、治療に際し、いくつか留意すべき点をお話したいと思います。

まず、現時点では治療の適応があるのは症候性の児のみです。新生児期に適切な検査を行い無症候性と判断された場合には治療適応はありません。本剤は重篤な副作用が報告されており、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する治療であると理解してください。有益性が上回ると判断され VGCV を投与する場合としては、聴覚障害や網脈絡膜炎、中枢神経障害として小頭症、脳内石灰化、白質病変を含む頭部 MRI 異常所見などを認めた場合で、長期予後の改善を目的とした治療が適応となります。また肝脾腫、点状出血、肺炎、肝機能異常、血小板減少、白血球減少、貧血などの活動性の感染に対しても投与の適応があります。一方、一過性の臨床症状や検査値異常は自然経過で改善をしますので、適応とはなりませんので、ご注意ください。

治療時期については生後 2 か月以内に開始をして、治療期間としては 6 か月が推奨されています。治験では生後 2 か月以内の開始での有効性が確認されています。それ以降に開始した場合の効果については現時点ではエビデンスがありませんので、この点もご注意ください。投与期間は、聴覚や発達予後の改善を目的とした場合は、6 か月間経口投与が推奨されます。その一方で、肝脾腫、点状出血などの活動性感染の沈静化を目的とする場合は、主治医の判断により適宜、投与期間を短縮することができます。

治療中のモニタリングですが、血中 CMV 量の測定を、治療前、治療開始 4~6 週時点、治療終了時点等の 3 回以上、実施することが適切と考えています。

副反応についてですが、治験でも好中球減少により治療を中断せざる得ないケースも複数ありましたので、十分な注意をお願いします。投与開始後から血球数の安定が確認されるまでは週 1 回、特に投与前から血球数が低値であるなど血球減少のリスクの高い状態では週 2 回以上の頻度で血液検査を実施します。一般的には外来治療で可能ですが、初期には必要に応じ入院治療なども考慮してよいかと思えます。血液検査の際には、肝機能腎機能も検査し、特に腎機能障害があると好中球減少が発現するリスクが大きくなる可能性がありますので、注意が必要です。血球減少などが出現した場合には、減薬や休薬やなどの対応が必要になります。主治医とのコミュニケーションと頻回の外来受診が必要ですので、保護者にも協力してもらえらる様に、事前によく説明をしておく必要があります。

最後に先手性 CMV 感染症は、乳児期以降にも聴力を含むフォローアップが重要です。新生児期に無症候の場合に、過度に保護者の方を心配させることには配慮が必要ですが、遅発性聴力障害や発達面でのフォローアップを寄り添いながら行うことが重要です。

本日は時間の関係で本症の予防について詳細をご説明できませんが、妊婦さんの皆さんに生活上の注意をしていただくことで、先天性 CMV 感染をある程度予防できると考えられていますの

で、研究班の資料などもご参照ください。

なお、本日も説明した内容は、藤井知行先生および私が研究代表を務めた AMED 研究班の成果を含みますが、研究分担者の先生方をはじめ、治験にご協力をいただきました先生方、患者さんご家族にこの場を借りて感謝申し上げます。

本日も説明した内容を含む先天性サイトメガロウイルス感染症の最新の情報は、AMED 研究班で作成した「バルガンシクロビル治療の適正使用の手引き」にも記載されております。またそれを含むサイトメガロウイルスならびにトキソプラズマの母子感染についての包括的な資料が森岡一朗先生が研究代表者を務める AMED 研究班の HP に掲載をされておりますのでぜひご参照ください。<http://cmvtoxо.umin.jp/>

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>