

■ 提 言 ■

先天性サイトメガロウイルス感染症

秋津療育園 大石 勉

Smith, Weller, Rowe らによりヒトサイトメガロウイルス (CMV) が組織培養で分離されて、ほぼ 60 年が経過する。CMV はエイズ (AIDS)、固形臓器や造血幹細胞移植などの免疫不全者に後天性に感染して重篤な臓器障害を引き起こすだけでなく (CMV 病)、拒絶反応や細菌、真菌感染症を引き起こしやすくする。免疫正常者では CMV 単核球症を呈することが一般的で、ヘテロフィル抗体陰性の単核球症の 20~50% に関与する。

一方、1 世紀以上前から乳児剖検組織 (唾液腺、肝、腎) に核内封入体 (owl's eye) を有する巨大な細胞 (cytomegalia) が出現することが知られており、結果的に先天性 CMV 感染症と考えられるこのような病態への CMV ウイルスの関与が推察されていた。

現在では、real-time PCR 法を使用することにより、従来のウイルス培養法と比べて同等以上の感度、特異度で簡便に尿、唾液中の CMV を定量的に検出することができるようになり、大規模な疫学的研究も含めて新生児先天性 CMV 感染症に関する研究が盛んに行われている。

米国ではおよそ 1%、わが国では 0.3% の新生児が先天性 CMV 感染症で出生する。10% は生下時すでに小頭症、筋緊張低下、不全麻痺などの神経学的症状や感音性難聴、脈絡網膜炎、肝脾腫、遷延性黄疸、点状出血、血小板減少症、blueberry muffin rash などをさまざまに発現する症候性感染症である。他の 90% は明らかな臨床症状を認めない無症候性感染だが、そのなかから遅発性難聴を含め 10~15% ほどが感音性難聴を発症する。

先天性 CMV 感染症は先天性感音性難聴の非遺伝学的原因として最多であり (先天性感音性難聴のおよそ 25%)、また小児精神運動発達障害の主要な原因であることも明らかになっている。先天性 CMV 感染症後遺症に対する医療経済学的コストは膨大で、米国では 1990 年代においてすでに年

間 20 億ドル以上に達したと推定されている¹⁾。

近年、ランダム化対照試験 (RCT) を含めたさまざまな治療研究が報告されている。① ganciclovir (GCV) 6 mg/kg を 1 日 2 回、6 週間新生児に経静脈投与すると無投与群と比べて有意に聴力の悪化を予防した²⁾、② GCV を 3 週間投与した無症候性 CMV 感染症の新生児群は 4~11 年後に聴力は全例正常であったが、無投与群では 25% で聴力悪化を呈した³⁾、さらに③ GCV の経口 prodrug である valganciclovir (VGCV) 16 mg/kg の 1 日 2 回、6 カ月間投与は同 6 週間投与と比べて 12 カ月、24 カ月後の聴力が有意に改善または正常に維持された⁴⁾などが例示されるが、いずれも GCV の有効性を明らかにするものである。

さらに、中枢神経障害を呈する 100 人の症候性先天性 CMV 感染症新生児を 6 週間の GCV 治療群と無治療群にランダムに割り付けた別の研究では 6 カ月、12 カ月後に GCV 治療群は無治療群と比べて Denver 発達判定法における遅滞が有意に少ないという結果を得た⁵⁾。難聴だけでなく、中枢神経障害のある症候性 CMV 感染症でも、GCV 治療が考慮されることを示している。

以上のように、出生直後の先天性 CMV 感染症の簡便な検査が可能になったこと、新生児聴覚スクリーニングで使用される自動聴性脳幹反応 (AABR) では偽陰性が多いこと、さらに GCV や VGCV による治療の有効性が明らかになってきたことなどから“新生児における先天性 CMV 感染症に対する早期発見と治療介入”が妥当性をもって考えられるようになってきた。そのためには全新生児を対象とする universal screening を行い、GCV で早期の治療介入を行うことが最も有効と考えられ、国民的啓発を推進しながらスクリーニング事業の体制を確立することが喫緊の課題と思料される。

とはいえ、好中球減少症や血小板減少症などの

有害作用は GCV や VGCV 治療の潜在的リスクである。加えて癌原性、催奇形性、無精子症の可能性に関する調査、研究は当然綿密に行われなければならない。聴覚障害や中枢神経障害への適応を越えて、遅発性難聴への先制治療の立場から、無症候性 CMV 感染症などの最小限の障害児に対して GCV, VGCV を適用するか否かに関しても十分な検討を要する。遅発性難聴の機序解明と治療法の開発は、今後の課題である。

CMV の母児感染の予防や、すでに感染した胎児の治療に確立した予防法や治療法はいまだない。Hyperimmune globulin (HIG) を経静脈的に母親に投与したり、HIG を羊水や胎児の腹腔・臍帯に投与することで新生児の感染予防や病状軽減に有効であったとの報告は散見されるものの相反する結果も認められ、さらなる検証が必要である^{6,7)}。

最も基本的な対策は、母親の CMV 感染予防である。母親の衛生教育により妊娠中の CMV 感染 (seroconversion) を低下させたとの報告はあるものの、教育内容の厳格な遵守に限界のあることも明らかである。

このようななか、ヒト社会における CMV の広範な分布と先天性 CMV 感染症の強力で壊滅的な神経発達障害を考えると、GCV 以外の有害作用の少ない抗ウイルス薬開発の重要性はもちろんだ

が、ワクチンの開発は高い優先順位をもつと考えられる。サブユニットワクチンである MF59 加 gB ワクチンなど、有望なワクチンが開発されているが⁸⁾、妊婦・新生児・乳児を扱う研究の困難さを考慮すると、新生児感染を主要評価項目とする臨床研究でワクチンの 50% 有効率を証明するには 50,000 人以上の女性の登録が必要との推計もあり、開発の困難さがうかがわれる。

しかし、有効なワクチンは目指すべき先天性 CMV 感染症克服の道程と考えられ、研究開発の早急な展開が期待される。

文 献

- 1) Arvin AM, et al : Clin Infect Dis 39 : 233-239, 2004
- 2) Kimberlin DW : J Pediatr 143 : 16-25, 2003
- 3) Lackner A : J Laryngol Otol 123 : 391-396, 2009
- 4) Kimberlin DW : N Engl J Med 372 : 933-943, 2015
- 5) Oliver SE : J Clin Virol 46 (suppl 4) : S22-26, 2009
- 6) Revello MG : N Engl J Med 370 : 1316-1326, 2014
- 7) Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group : J Reprod Immunol 95 : 73-79, 2012
- 8) Pass RF : N Engl J Med 360 : 1191-1199, 2009

* * *