

第188回例会一般講演 査読論文

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の
新生児に対するバルガンシクロビル内服治療の経験

伊勢赤十字病院 小児科/新生児科

江森 功一、鎌田 尚樹、大下 夏実
長谷川知広、平山 淳也、一見 良司

【要旨】

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症児には難聴、神経学的後遺症や生命予後不良が生じることがある。当院でも報告例を参考に症候性先天性CMV感染症児に対してバルガンシクロビル（VGCV）内服治療を行った。症例は在胎37週6日、体重2,071 g、Apgar Score 8 / 9 / 9で出生。母体は妊娠初期と35週いずれも血清CMV IgGとIgMともに陽性。児はSGA、聴覚スクリーニング検査で両側refer、頭部エコーで両側側脳室拡大を認め、尿よりCMV-DNAが検出された。症候性先天性CMV感染症と診断し、日齢24よりVGCV内服治療を開始した。全血中CMV-DNA量は速やかに測定感度以下となり、2ヵ月および5ヵ月の聴性定常状態誘発反応（Auditory Steady-State Evoked Responses: ASSR）検査で両耳の聴力改善がみられた。治療期間を通じて、VGCVによる重篤な副作用は見られなかった。

【はじめに】

先天性CMV感染症は、妊娠中の母体初感染により胎児および出生後の児に多彩な症状をきたすことが知られている。本邦での妊婦のCMV抗体保有率は1990年代には90%であったが、2009年には70%にまで減少している¹⁾。CMV抗体が陰性の妊婦のうち、1～2%が妊娠中に初感染を起こし、そのうち約40%が胎児感染に至る。胎児感染例の20%が症候性に、80%が無症候性

の先天性CMV感染症児として出生する²⁾。本邦では年間出生児の約0.3%が先天性CMV感染で出生している³⁾。

2022年9月時点では症候性先天性CMV感染症の保険適応を持つ治療薬はない⁴⁾。

2003年、米国にて症候性先天性CMV感染症児に対しガンシクロビル（GCV）の6週間治療により難聴の改善や悪化の抑制効果を示した⁵⁾。2010年、本邦において症候性先天性CMV感染症に対し、GCVのプロドラッグであるVGCV 6週間内服の治療プロトコルが発表された⁶⁾。2015年には米国でVGCVの6週間投与と6ヵ月投与の比較が行われ、6ヵ月投与がより効果的であったことが示された⁷⁾。2021年2月1日より本邦において聴力障害を呈する症候性先天性CMV感染児を対象とした、医師主導によるVGCVの6ヵ月間投与が行われ、全血中CMV量の有意な減少と聴力障害の改善または進行不変が確認された⁸⁾。今回当院でも症候性先天性CMV感染症児に対して6ヵ月間のVGCV内服治療により、血中CMV-DNA量の減少と聴力の改善を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】

日齢0，男児

【出生歴】

母体妊娠初期および妊娠35週の検査で血清CMV-IgG，CMV-IgM陽性。骨盤位のため在胎

37週 5 日、当院産婦人科にて帝王切開で出生した。

【身体所見】

体重 2,071 g (−2.19 SD, 1.4%ile), 身長 43.4 cm (−2.12 SD, 1.7%ile), 頭囲 30.8cm (−1.58 SD, 5.7%ile), 胸囲 27.0cmとSmall for Gestational Age (SGA) 児であった。特徴的な顔貌異常なし。明らかな外表奇形なし。心音整、呼吸音清、肝脾腫なし、紫斑なし、皮疹なし。

【検査所見 (日齢 0, CMV尿定性検査のみ日齢 1)】

血算：白血球数 7900/ μ L (好中球 21.9%, リンパ球 67.8%, 単球 5.7%, 好酸球 4.3%, 好塩基球 0.3%), Hb 19.5 g/dL, 血小板 17.5万/ μ L, BUN 9 mg/dL, Cre 0.60mg/dL, Na 141mEq/L, K 4.5mEq/L, Cl 108mEq/L, Ca 9.3mg/dL, CK 489U/L, AST 39U/L, ALT 8 U/L, LDH 413U/L, 尿中CMV核酸検出検査 陽性。

【診断までの過程】

日齢 1 に採取した尿検査でCMV-DNA定性検査陽性であった。日齢 6 に行った先天代謝異常検査は正常であった。自動聴性脳幹反応 (Automated Auditory Brainstem Response: AABR) は両側Referであった。頭部超音波検査で、両側側脳室拡大が認められた。日齢 7 に行った頭部単

純CT (図 1) では脳室周囲に石灰化を認めなかったが、左右側脳室の拡大を認めた。日齢 8 に行った頭部MRI検査では脳室拡大を認めたが、他に特記事項を認めなかった。日齢10の眼科受診では網膜脈絡膜炎は認められなかった。尿中CMV核酸検出検査陽性、AABR両側Refer、両側側脳室拡大を認めたことから症候性先天性CMV感染症と診断した。

【治療および結果】

治療開始時点でVGCV保険未収載だったため、両親の同意と当院倫理委員会の承認を得てVGCV (32mg/kg/day 分 2) の経口投与を日齢21から開始した。

治療開始前の全血中CMVウイルスコピー数は 8×10^5 コピー/mLであったが、治療開始15日後 (日齢35) には 2×10^2 コピー/mLまで低下を認め、以降治療期間を通じて測定感度以下であった (図 2)。

日齢 7 に測定した聴性脳幹反応で右耳は90dBで I ~ V 波を認めたが、70dB以下では明らかな波形は認められなかった。左耳は105dBでも明らかな波形が見られず、両側高度難聴であった。治療開始53日後 (日齢73) の聴性定常状態誘発反

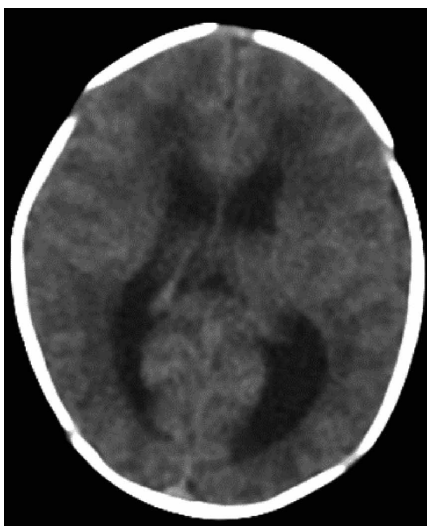


図 1 頭部単純CT (日齢 7)：左右側脳室の拡大を認めたが、脳室周囲石灰化は見られなかった。

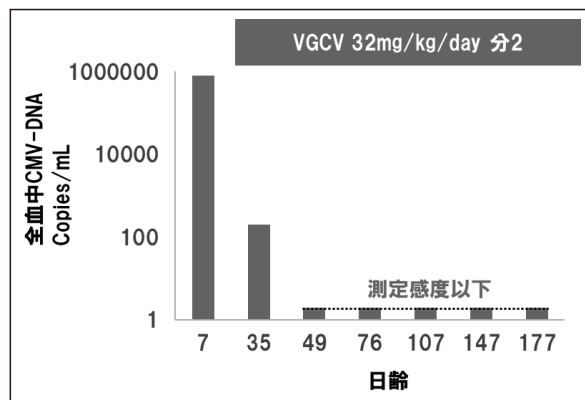


図 2 全血中CMVウイルス量の変化：VGCV内服15日後 (日齢35) の採血検査で全血中CMV-DNA量の速やかな低下を認めた。以降の採血検査では血清中CMV-DNA量は測定感度以下の状態が維持された。

応 (Auditory Steady-State Evoked Responses: ASSR) で右は25dBnHL、左は70dBnHLまで改善した。治療開始155日後 (日齢175) のASSRでは右は15dBnHL、左は60dBnHLまで改善が見られた。

治療開始29日後 (日齢49) の好中球数が1170/ μ Lまでの低下が見られたが (図4)、感染症状なく、活気状態、哺乳状態ともに良好だったため治療を継続した。治療開始51日後 (日齢71) には好中球数1910/ μ Lまで自然回復した。治療開始157日後 (日齢177) に血小板数は9.7万/ μ L

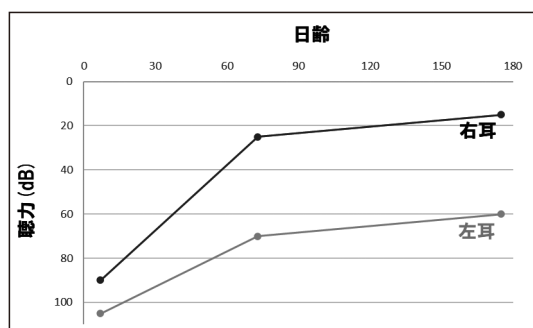


図3 聴力変化：VGCV投与前には両側高度難聴であったが、治療開始53日後 (日齢73) のASSR検査では右25dBと正常域まで、左は70dB中等度難聴まで改善を認めた。治療開始155日後 (日齢175) のASSRで右15dB、左60dBまで聴力軽度上昇を認めた。

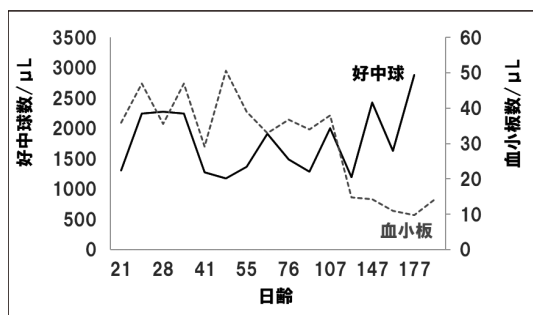


図4 好中球数と血小板数の推移：治療開始29日後 (日齢49) からVGCVの副作用と考えられる好中球数1170/ μ Lまでの低下があったが、治療開始51日後 (日齢71) には1910/ μ Lまで自然に回復を認めた。血小板数は治療開始151日後 (日齢171) に9.7万/ μ Lまで低下したが、169日後 (日齢189) には14.2万/ μ Lまで自然回復がみられた。

まで低下が見られたが、治療開始160日後 (日齢189) には14.2万/ μ Lまで回復を認めた。治療期間を通じて肝酵素の上昇は認められなかった。

【考察】

先天性CMV感染症は小児の非遺伝性先天性難聴の原因として最多であり、幼児の難聴の20～25%の割合を占めるとされる⁹⁾。かつては症候性先天性CMV感染児では出生時に見られた難聴は不可逆的と思われていたが、2003年に発表されたKimberlinらが行った症候性先天性CMV感染児に対するGCV投与群と非投与群との比較報告⁵⁾で、非投与群では聴力の改善もしくは維持が58%であったのに対し、6週間のGCV投与群では改善もしくは聴力維持が84%であり、GCV投与が症候性先天性CMV感染児の聴力改善に効果があることが示された。Kimberlinらの報告を受けて本邦でも森内らによって症候性先天性CMV感染症に対する治療プロトコルが発表された⁶⁾。

2015年に米国で症候性先天性CMV感染児に対するVGCV 6ヵ月投与群と6週間投与群との比較が行われた。治療開始6ヵ月後の比較では改善もしくは聴力維持が6ヵ月投与群で70%、6週間投与群で60%であった。同様に治療開始12ヵ月後の比較では6ヵ月投与群で73%、6週間投与群では57%であった。さらに治療開始24ヵ月後では6ヵ月投与群が77%、6週間投与群では64%というように、6ヵ月投与が有意に聴力予後に効果的であることが示された⁷⁾。

本邦において2021年から1年間かけて行われた多施設共同での医師主導治験の結果は、生後2ヵ月以内の症候性先天性CMV感染児24例に対して6ヵ月間のVGCV内服は聴力の改善もしくは維持が93.8%～100%であった。本治験によりVGCVの治療効果の有意性が認められたため⁸⁾、2023年3月に国内で症候性先天性CMV感染症の治療として、VGCVの適応追加が承認された (現時点で治療適応があるのは症候性のみである)。

- 3) Koyano S, Inoue N, Oka A, et al.: Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filterpaper: feasibility and outcomes from a multicenter study. *BMJ Open* C. 1: e000118. 2011.
- 4) Nagano N, Morioka I. Congenital cytomegalovirus infection: epidemiology, prediction, diagnosis, and emerging treatment options for symptomatic infants. *Expert Opin Orphan Drugs* 8: 1-9, 2020
- 5) Kimberlin, D. W., Lin, C. Y., Sanchez, P. J. et al.: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*, 143: 16-25, 2003.
- 6) 森内浩幸：先天性CMV感染症治療プロトコール. *小児感染免疫* 22 (4) : 385-389, 2010
- 7) Kimberlin, D. W., Jester, P. M., Sanchez, P. J. et al.: Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*, 372: 933-943, 2015.
- 8) Morioka I, Kakei Y, Omori T. et al.: Oral Valganciclovir Therapy in Infants Aged ≤ 2 Months with Congenital Cytomegalovirus Disease: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial in Japan: *J. Clin. Med.* 11, 3582, 2022.
- 9) Morton CC, Nance WE :Newborn hearing screening-a silent revolution. *N Engl J Med*, 354: 2151-2164, 2006.