

第62回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム 4

病児を支えるネットワーク～医療者、患者親の会、研究者、マスメディアの役割～

研究者の役割としての
検査法・薬剤・ワクチンなどの開発

井 上 直 樹 (岐阜薬科大学・感染制御学研究室)

I. はじめに

小児感染症などを考える時、大きく3つの役割が、研究者集団に求められている。第1は、長期的見地に立って基礎研究を行うこと、第2は、基礎研究での知見や技術で、新たな検査法・薬剤・ワクチンなどの開発研究に寄与すること、第3は、検査法の臨床有用性の証明・新たな薬剤やワクチンの実用化・情報発信などにおいて、基礎と臨床などの橋渡しをすること、である。

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は、すでに1960年代から新生児・乳児に神経学的な障害を発生させる大きな問題として知られながらも、致死的な流行をもたらすような感染症の影に隠れて社会的認知度も低く、十分な対策が打たれてきたとは言いがたい。この感染症に対して取り組んできた課題とその中で見えてきた問題点を整理したい。

II. いかにして全ての感染児を見つけ出すのか？

CMV に感染して尿に排出されるまでに2～3週間かかることから、出生後早期に尿中のウイルスを分離する検査で、胎内での感染 (先天性感染) を検出できることが知られていた。しかし、液体としての尿採取やそこからのウイルス分離には手間と費用がかかり、全新生児に適用できる検査ではなかった。そこで、尿をオムツ中で濾紙に採取し、濾紙片を用いて迅速に核酸検査する方法を開発することで、手間と費用の問題を解決した。尿濾紙検査法によるスクリーニングの商業化を進めるとともに、確定診断法として液

体尿を用いた核酸検査法の体外診断用医薬品化を平成25～27年度厚生労働科学研究班 (代表：藤井知行東大教授) で進めている。今後の課題として、感染が同定された児のフォローアップのみならず、その児の両親を心身ともにサポートできる体制づくりが、小児保健の現場として求められる。

III. 感染実態は？その感染経路は？

平成20～22年度厚生労働科学研究班 (代表：藤枝憲二・古谷野伸) は、上記尿濾紙検査法を用いて、全国6地域25施設2万3千人以上の新生児を検査した結果、300人に1人に先天性感染を認め、感染児の3割に出生時点で典型的な症状や頭部画像所見を認めた。この発生率は、遺伝的疾患で最多のダウン症に匹敵するものである。2年以上のフォローアップの結果、出生時無症候であった児の1割に難聴などの後遺症が発生していることも明らかになってきた。また、疫学的解析から、感染児には有意に年長児がおり、年長児から分離されるウイルス株は感染児とほとんどの場合、同一であった。このことから、年長児が妊娠中の母親の感染源となっていることが推定された。この経路の感染の防止には、ワクチン開発が必須である。

IV. 感染児に有効な治療は？

移植現場などでCMV感染症を制御できる薬剤は存在するが、先天性感染児への適用は認められていない。海外での臨床試験成績は有望なものであるとともに、平成20～22年度研究班での24名に対する薬剤治療の結果も良好で、難聴の改善や血中ウイルスの低下な

どがみられ、血球減少などが一部に認められるものの副作用も受忍できる範囲であった。しかし、治療が長期に及ぶこと、副作用が完全には無視できないことから、わが国での臨床試験の実施が第一義的には重要である。副作用のために明確な症候性児のみを治療対象としているが、出生時無症候であった児の一部に後遺症が発生することから、後遺症リスクを明らかにすることにより投薬対象に加えられないかを検討する必要がある。そのために患者のレジストリーを構築するとともに治療成績を集積する作業が開始されている。

V. より副作用のない薬を開発できないのか？

副作用のみならず長期投与による耐性ウイルス出現も懸念されるため新規薬剤の開発が必要であるが、収益の少ない感染症に対する製薬メーカーの腰は重い。現在第3相臨床試験中の letermovir の成績が期待されるが、これ以外に有望な薬剤がほとんどない。そこで、私たちは、約1万のランダム化合物からのリード化合物検索や同定した抗CMV化合物の標的分子の同定など薬剤開発の初期プロセスに関わる研究を行っている。その中で、感染ステップとして新規標的となる化合物の同定やマウスでの一定の効果の実証などを行っている。また、同じウイルス科の他のウイルスの粒子形成を阻害する化合物も見出し、その誘導体の解析などで、CMVに効果のあるものも探索している。より開発を進めるには製薬メーカーの協力が欠かせない。

VI. 感染による後遺症の影響をどう軽減するか？

私たちの共同研究者である耳鼻科の医師たちが、先天性CMV感染に伴い難聴となった患児に人工内耳手術を行い、難聴の改善を図ることができることを示した。今後の課題としては、言語形成や発達をサポートするためのプログラム作りが小児保健領域では重要と考えられる。

VII. 感染を防ぐワクチンを開発できないのか？

米国科学アカデミーのシンクタンクは、CMVワクチン開発の優先度が高いことを既に1999年に報告している。また、最近の医療経済学的解析でも、ワクチン導入が聴覚や発達の障害リスクを大きく低下させ、医療費コストの軽減も行えることが示されている。しかしながら、ワクチン開発の障壁として、前臨床試験に必要な動物実験の制約や臨床試験実施に求められる費

用的困難さがある。さらに、先天性CMV感染症の社会的認知度が低いために、公的支援や研究者不足の状況がある。これまでに、弱毒生ワクチンや糖蛋白B (gB) サブユニットワクチンなどが開発されてきたが、臨床試験において十分な効果がなく、実用化に至らなかった。その原因のひとつとして過去のワクチンが上皮細胞・内皮細胞・マクロファージへの感染を防御するための免疫を誘導できていないためであるということが、最近明らかにされてきた。この知見は、ウイルス感染に係わる蛋白の解析という極めて基礎的な研究から得られたものであった。現在、新たな抗原を用いたワクチンの開発が進められており、今後の進展が期待される。ワクチン開発には個体でのウイルス伝播の仕組みや母体から胎盤、胎盤から胎児への感染メカニズムの理解が重要であることから、私たちは、小動物で唯一先天性感染を起こすモルモットCMVモデルを用いた研究を行っている。

VIII. 妊婦が感染を避けるためには？

手洗い励行や年長児の食べ残しを摂取しないなどのリスクの軽減策を、各人の先天性CMV感染リスクとともに妊婦に教育・啓発することにより、初感染を約半分にできることが、米国やフランスの研究者グループから報告されている。わが国でも、こうした教育・啓発に関する研究が小児保健分野で求められる。

米国などでは、州政府が法律として啓発の義務化を図る動きが加速しているが、日本では、先天性風疹症候群が感染症法5類全例把握対象疾患であるのに対して、先天性CMV感染症は感染症法の対象とさえなっていないため、啓発活動などにおいて市町村・保健所などの協力が得にくい状況にある。この問題は関係者が一丸となって改善を図る必要がある。

IX. 妊婦が自らの感染リスクを知る方法は？

妊婦が過去にCMVに感染し免疫を保有しているかどうかは、胎児感染ならびに重症化を左右する因子である。このため、CMVに対する免疫があるかどうかを、CMV特異的抗体を検出する血清学検査で判定することが重要である。しかし、現状では、その性質上IgM抗体検査の感度・特異性が低いため、妊娠初期の感染で検査時期が遅い場合IgG陽性IgM陰性として初感染が見落とされたり、非特異的なIgMが検出されて初感染疑いで臨床現場が混乱したりする事態が

起こっている。即ち、IgG 抗体が陰性であった妊婦に対して妊娠中に初感染するリスクを避ける方法を啓発することに血清学検査の有用性があるが、IgG 陽性であるからといって安心とは言えない。平成25～27年度厚生労働科学研究班では、感染後抗原との結合力が強い IgG の割合が時間とともに増加することから、IgG 結合力の指標となる avidity index を測定する血清学的検査法の評価を行い、現行検査の欠点を補完することが目指されている。

X. 妊婦から胎児への感染の検査法や感染を防ぐ治療はないのか？

胎児への感染の有無を知る検査として羊水の核酸検査が想定されるが、羊水穿刺の時期による偽陰性の可能性や羊水穿刺そのものの危険性を考慮するとともに、検査陽性時の中絶や心理的ストレス増加への対応が求められる。今後、より侵襲性の低い母体血を用いた検査法の開発や超音波診断機器・技術の向上が求められる。

胎児への感染を防ぐために、母体への高力価抗体製剤を投与する第2相臨床試験がイタリアで最近報告されたが、効果は否定的な結論であった。一方、胎児に同様の製剤を投与する臨床研究も行われているが、研

表 先天性 CMV 感染症対策としての臨床・行政・研究の課題

治療
↑
予防

対策の目的	短期（臨床・行政）	長期（研究）
感染児の治療・看護	発生動向・患者情報の集約 症候性児の薬剤治療 聴覚・言語療法の確立	新規抗ウイルス薬開発
感染児の早期発見	新生児CMVスクリーニング	発症リスク因子の同定
リスク胎児の早期発見・治療	妊婦の抗体検査	ヒト型抗CMV抗体の開発 抗体治療法の臨床開発
感染・発症予防	社会・妊婦への情報発信	ワクチン開発

究対象の設定などさまざまな困難がある。抗体の体内動態の改善や抗体治療における血栓症などの副作用リスクの軽減を目的として、ヒト型抗 CMV モノクローナル抗体医薬品の開発などが求められる。

XI. 最 後 に

表に示したように、臨床・行政の協力の下に短期的に可能な対策を行っていくことに加えて、長期的に予防・治療に至る母子感染対策を基礎研究として実施し、“実用化・臨床応用への種”を蒔き育てる必要がある。そのためには、患児・父母、行政・メディア、医療関係者、研究・開発を行う研究者やメーカーが一体となって、問題意識を共有していくことが重要と考えられる。