

視 点

サイトメガロウイルス感染症

森 内 浩 幸

要 旨

サイトメガロウイルス (CMV) が小児医療・保健のうえで問題となるのは、先天性感染、未熟児における感染、そして免疫不全宿主における日和見感染である。感染疫学の変化が感受性妊婦を増やし先天性感染のリスクを増したことに加え、医学の進歩が未熟児や免疫不全患者の生存率を高めたことが、本来宿主と共生してきたこのウイルスの病原性を顕在化させたと言える。

I. はじめに

サイトメガロウイルス (CMV) は、分娩や授乳を介しての母子感染や小さな子どもたち同士の濃厚な接触による水平感染によって幼少期に感染してきた。健康な子どもの感染は不顕性であり、かつてこのウイルスの病原性が取り上げられることは少なかった。しかし、生活様式の変化に伴って感染しないまま小児期を過ごし、妊婦が初感染する機会が増えるようになって、胎児に対する病原性がクローズアップされてきた。また、以前であれば救命できなかった免疫不全患者や未熟児が生存するようになって、最も重要な日和見病原体の一つとして対応を求められるようになった。

II. 先天性 CMV 感染

さまざまな病原体が胎児に感染し障害を与えるが、代表的なものが TORCH 症候群 (T: トキソプラズマ, Others: 梅毒トレポネーマなど, R: 風疹ウイルス,

C: CMV, H: 単純ヘルペスウイルス) としてまとめられており、分類学的多様性にもかかわらず臨床的には類似点が多い。このうち、現在日本を含む先進諸国で最も重要なものが、先天性 CMV 感染症である。

1. 妊婦の感染源は？

既感染妊婦ではウイルスが再活性化して産道に排泄され、分娩後は母乳中にウイルスが排泄される。そのため、経産道または経母乳感染で多くの子どもが感染する。感染児は不顕性ながら大量のウイルスを数年にわたって尿や唾液に排泄するので、保育園などで容易に水平感染（これもほとんどが不顕性）が起こる。未感染の母親の感染源として最も重要な

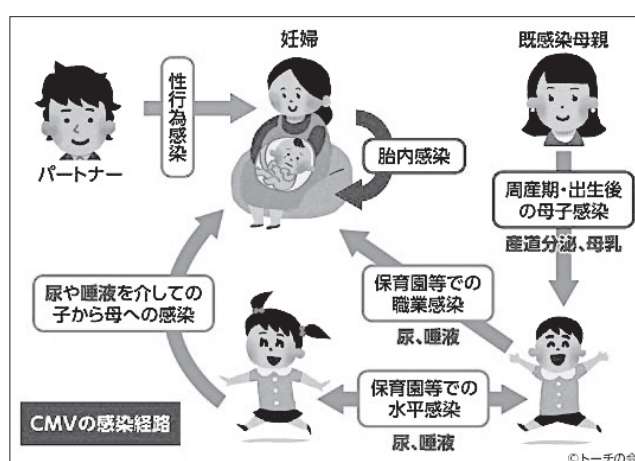


図1 サイトメガロウイルスの感染経路

妊婦そして胎児へと感染が及ぶ経路を図示している。トーチの会ホームページより引用 (<http://toxco-cmv.org/cmv/q2.html>)。

Cytomegalovirus Infection

Hiroyuki MORIUCHI

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学

のが、水平感染した自分自身の子どもの唾液や尿であり、もし妊娠中に感染すれば胎内感染の恐れがある。保育士や看護師等、小さな子どもの唾液や尿に曝露する機会が多い職業では感染リスクが高いため注意が必要である（図1）¹⁾。

2. 感染症学が変わってきた？

ほんの一世代前までの日本では、発展途上国並みに妊婦のほとんどが既感染者であったが、21世紀に入って以降は妊婦のCMV-IgG抗体保有率が70%を切るようになり、欧米先進国のレベル（30～60%）に近づいている¹⁾。つまり、妊婦が初感染するリスクが増えて

きたと言える。

妊婦のCMV抗体保有率が50%を切る米国では、出生数の違いを考慮しても次に述べる日本の推定頻度の3倍くらいの先天性CMV感染症児が生まれている（図2）²⁾。また欧米では先天性CMV感染症は非遺伝性小児難聴の最多の原因である。日本における感染症疫学が欧米並みになると、同規模の被害が生じるかも知れない³⁾。

3. わが国の現状は？

30%以上を占める抗体陰性（感受性）妊婦のうち、1～4%程度が初感染すると推定され、その場合胎内感染の確率は30～50%とされる。一方、再感染や再活性化でも胎内感染が起こり得るが、その確率は0.2～2%程度である。こうして胎内感染して生まれる子どもは現在日本で全出生あたり0.31%と推定され、そのうち23%が出生時に何らかの症候（表1）を認めた。出生時に無症候性であった児の約10%に遅発性の発症が認められるため、最終的に胎内感染児の約30%が何らかの障害をもつことになり、これは全出生あたり0.1%、現在の年間出生数から計算すると年間約千人ということになる（図3）⁴⁾。ダウン症候群（年間約千五百人）に次ぐレベルにあると言える。

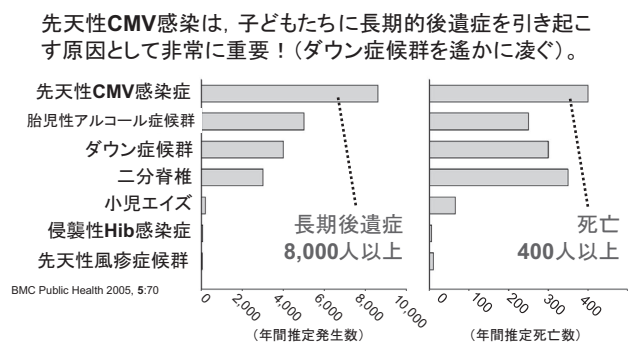


図2 米国における先天性CMV感染症の重要性の位置付け

米国の現状は日本の近未来像を示している可能性がある（文献²⁾より引用改編）。

表1 先天性CMV感染を疑う症状・徴候

胎児	新生児	乳幼児
子宮内胎児死亡	低出生体重	感音性難聴 ²⁾
子宮内胎児発育遅延 ¹⁾	小頭症 [#]	精神運動発達遅滞
頭蓋内石灰化	水頭症・脳室拡大 [#]	脳性麻痺
脳室拡大	髄膜炎	てんかん
小頭症	頭蓋内石灰化 [#]	自閉スペクトラム症
多小脳回	難聴 [#]	学習障害
小脳低形成	網脈絡膜炎 [#]	
仮性嚢胞	点状出血斑・紫斑 [#]	
脳室周囲高輝度エコー	血小板減少 [#]	
大嚢拡大	貧血	
肝脾腫・肝石灰化	肺炎・呼吸障害	
腸管の高輝度エコー	肝脾腫	
胎児水腫・腹水・胸水	肝機能異常	
胎盤肥厚	病的黄疸	

[#] 新生児の症状・徴候のうち、他の原因と比べて先天性CMV感染に比較的特異性が高いものを示す⁵⁾。

¹⁾ 典型的には“symmetrical”（頭囲も小さい）だが、胎盤感染に伴う胎盤機能不全から“asymmetrical”（頭囲は正常）のこともある。

²⁾ 新生児聴覚スクリーニングでpassしたにもかかわらず、遅発性・進行性に発症する例は少なくない。

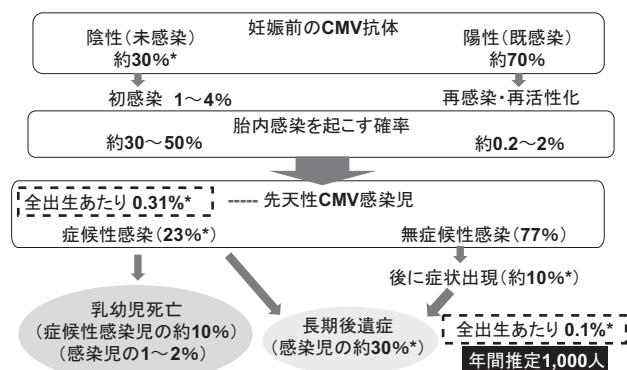


図3 日本における妊婦と胎児のCMV感染の実態

現在日本では先天性CMV感染のために何らかのトラブルをもつ児が、毎年約千人生まれていると推定される（文献¹⁾より引用改訂）。

4. 診断漏れはなぜ起こる？

年間約千人と推定されているのに、実際の報告数は年間僅か50例程度しかなく、95%近くは見逃されている⁵⁾。その理由として、(1) 典型例や重症例以外は疑われていないこと、(2) 仮に疑われても保険診療で実施できるIgM検査では偽陰性が半分もあること、(3) 確定診断に有用なPCR検査にはまだ保険適用がないこと、そして(4) 診断の確定には生後3週以内の検体からCMVを検出しなければならないので、遅発性発症の場合には疑ったとしても診断できないことが挙げられる。

(3) に関しては、先天性CMV感染の診断を生後3週以内の尿検体を用いて行う体外診断医薬品（定性PCRキット）が開発され市場に出ており、保険収載されることが期待されている。それまでは、研究班の方でPCRによる診断サービスを実施している（<http://square.umin.ac.jp/ped/cmvtoxox.html>）。

(4) に関して、われわれは生後3週を過ぎた場合、臍帯や先天代謝異常スクリーニング濾紙血検体を用いることによって後方視的に先天性CMV感染を診断している。これによって、特発性と診断されたさまざまな症例が、実は先天性CMV感染によって起こっていることを示してきた。例えば、長崎県内で原因不明の高度難聴児の12%⁶⁾、自閉症の子どもの7.4%⁷⁾、そして水頭症の子どもの11%に先天性CMV感染を見つけている。特発性とされる難聴児、自閉症児、てんかん児、発達遅滞児などの中に、先天性CMV感染児が潜んでいるのである。

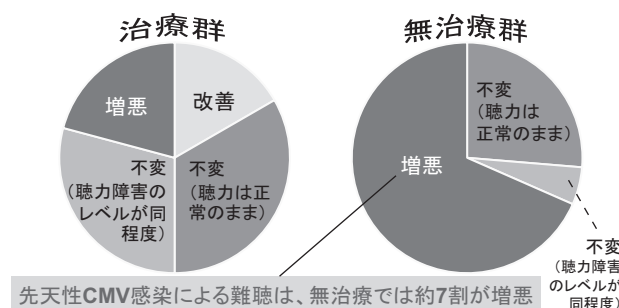


図4 症候性先天性CMV感染児への抗ウイルス療法が聴力予後に及ぼす影響

先天性CMV感染による難聴は、無治療であれば約7割は増悪するが、ガンシクロビルによる抗ウイルス療法を行うことで聴力予後は明らかに改善する（文献⁸⁾より引用改訂）。

5. 治療の意義は？

先天性CMV感染症の確定診断が下され、症候性の場合に抗ウイルス療法を早期に行えば、予後が改善することがわかってきた。

先天性CMV感染児の難聴は、無治療であれば約7割は増悪する。しかし、ガンシクロビル（点滴静注6週間）による抗ウイルス療法が聴力予後を改善することが明らかになり（図4）⁸⁾、その他の発達予後も全体に改善することが示されている。さらにバルガンシクロビル（プロドラッグ経口薬）であれば外来で長期治療が可能であり、6か月の長期間の治療によって、さらに聴力や発達の予後が改善することが示されている⁹⁾。

最大の問題はこれらの抗ウイルス薬が先天性CMV感染症の治療目的で乳児に用いることが、保険診療で認められていないことである。また、短期的な副作用（特に骨髄抑制）に加え、長期的な副作用の懸念（妊孕性への影響や発がん性）は否定されていない。

6. 予防するためには？

有効なワクチンが開発され実用化に至るまでには、まだだいぶ時間がかかると思われる。現状で妊婦の感染を予防するためには、妊娠中の生活上の注意がもっとも重要である（表2）。研究班（<http://cmvtoxox.umin.jp/index.html>）や患者会（<http://toxox-cmv.org>）からは、さまざまなリーフレットやポスターを作成して啓発に努めているが、まだまだ認知度は低い。

Ⅲ. 未熟児の症候性後天性CMV感染症

後天性感染であれば、本来病原性が非常に低いはずのCMVも、免疫学的に脆弱な宿主であれば代表的な

表2 妊娠中に胎児を守るために特に気をつけたいこと

① 頻繁に石けんと水道水で15 ～ 20 秒間、手を洗いましょう。 特に、おむつ交換、お子さんの食事、鼻水やよだれの処理、オモチャを触った後は念入りに手洗いしましょう。
② お子さんの唾液やおしっこが付いてしまったオモチャや家具等は、きれいに拭き取りましょう。 サイトメガロウイルスは石けん、アルコール、漂白剤などに弱いので、手洗いや掃除の際は、水だけではなく、こうしたものが入った、薬局で売っている消毒薬を使うと効果的です。
③ よだれの付いたお子さんの手やオモチャが口の中に入らないようにしましょう。
④ 食べ物、飲み物はお子さんとは別にし、同じ箸やスプーンやフォークも使わないようにしましょう。
⑤ お子さんにキスをするときは頬や唇へのキスはやめましょう。 そのかわりおでこにキスしたり、抱きしめてあげたりしましょう。
⑥ サイトメガロウイルスは乾燥に弱いので、敷物や布団類は天日で十分に乾燥させましょう。
⑦ 保育所などお子さん方と接する機会の多い職場で働いている場合は、職場でも①～⑥の感染予防法を実践しましょう。

(http://cmvtox.umin.jp/public_02.html)

表3 未熟児の後天性 CMV 感染症の臨床像

急性期症状		後遺症	
非特異的 症状・症候	発熱	認知 障害	同時処理尺度 ^{11, 12)}
	血球減少		認知処理過程尺度 ¹¹⁾
	肝機能異常	運動 障害	ボールスキル ¹¹⁾
	胆汁うっ滞		
敗血症様症候群			
血球貪食症候群			
壊死性腸炎			
重症肺炎			

日和見病原体となる。未熟児もそうした弱者の一つである¹⁰⁾。急性期の症状に留まらず、長期的に発達遅滞を及ぼすこともわかってきた(表3)^{11, 12)}。

1. わが国の現状は？

わが国における未熟児・新生児の後天性 CMV 感染症の実態は、まだよくわかっていないが、全国の NICU 287施設を対象に実施したアンケート調査では192施設から回答があり、その中の56施設(29%)で新生児の後天性 CMV 感染症を経験していた。明らかにされていない症例も含めると、新生児医療の現場で軽視できない問題となっていると思われる¹³⁾。

2. 未熟児の感染源は？防げるのか？

未熟児の後天性 CMV 感染の主な感染経路は、輸血と母乳である。輸血による感染は CMV 陰性血を選び、さらに白血球除去の操作を加えることによって防ぐことができるが、経母乳感染の予防は難しい。ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型とは異なり、CMV の場合は母乳の凍結融解によって経母乳感染を防ぐことはできない¹⁴⁾。パストライゼーションはウイルスを不活化するとともに、母乳中の有用な成分も不活化してしまう。

未熟性が強いほど CMV の経母乳感染が児に悪影響を及ぼす可能性が高くなる一方で、母乳(特に生乳)は未熟児にさまざまな恩恵を与えることがわかっている。母乳をあげるかどうか、あげるとしたらどのような形であげるべきなのか、大きなジレンマとなっている。

IV. おわりに

先天性感染の場合も未熟児における後天性感染の場合も、CMV の病原性は非特異的であるが故に見逃されている症例が多く、その重要性が認識されないでいる。小児保健に関わる人々にとって、何らかの障害を抱える子どもたちの背景に CMV が潜んでいる可能性を忘れないで欲しい。

また、小児保健に関わる女性は乳幼児の唾液や尿への曝露の機会が多く、CMV 感染のハイリスク者でもある。妊娠中は感染予防に留意して欲しい。

文 献

- 1) 森内浩幸. サイトメガロウイルス. 日常診療に役立つ小児感染症マニュアル2017. 日本小児感染症学会編. 東京医学社, 2017: 267-283.
- 2) Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. BMC Public Health 2005; 5: 70.
- 3) Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening — a silent revolution. N. Engl. J. Med 2006; 354: 2151-2164.
- 4) 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 multicenter study. BMJ 2011; Open 1: 000118.
- 5) Torii Y, Kimura H, Ito Y, et al. Clinico-epidemiological states of mother-to-child infections: a nation-

- wide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ; 32 : 699-701.
- 6) Tagawa M, Tanaka H, Moriuchi M, Moriuchi H. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection at a school for the deaf by using preserved dried umbilical cord. *J. Pediatr* 2009 ; 155 : 749-751.
- 7) Sakamoto A, Moriuchi H, Matsuzaki J, Motoyama K, Moriuchi M. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain Dev* 2015 ; 37 : 200-205.
- 8) Kimberlin DW, 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 ; 143 : 16-25.
- 9) Kimberlin DW, Jester P, Sanchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 933-943.
- 10) 森内昌子. サイトメガロウイルス～未熟児への母乳哺育におけるジレンマ. *日本新生児成育医学会誌* 2016 ; 28 (1) : 14-17.
- 11) Goelz R, Meisner C, Bevot A, et al. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed* 2013 ; 98 : F430-F433.
- 12) Buxmann H, Miljak A, Fischer D, et al. Incidence and clinical outcome of cytomegalovirus transmission via breast milk in preterm infants ≤ 31 weeks. *Acta Paediatr* 2009 ; 98 : 270-275.
- 13) 中村友彦, 他. 新生児医療連絡会. 新生児の後天性CMV感染症に関する一次アンケート結果. 第51回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2015.
- 14) Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics* 2013 ; 131 : e1937-e1945.