
総説

先天性サイトメガロウイルス感染症診療のポイント

伊藤 嘉規 *

抄録

先天性サイトメガロウイルス (congenital cytomegalovirus : cCMV) 感染は世界的に広く存在し、先進国ではTORCH症候群の中で最も頻度が高い母子感染症である。診療の向上のためにcCMV感染症診療ガイドライン2023が公表された。cCMVを疑う症候を認めた場合には、積極的に尿核酸検出により鑑別診断を行う。中枢神経障害を伴う症候性cCMV症例には経口バルガンシクロビル治療が適応となるため、先天性感染と診断した際には、難聴、網脈絡膜炎を含む中枢神経障害の有無を精査することが必要である。cCMV感染では、症候性・無症候性に関わらず、難聴や発達障害をきたす可能性があるため、長期的にフォローアップする。cCMVを予防するワクチンや抗ウイルス薬は存在しないが、感染予防教育により、母子感染を減らすことができる。

Abstract

Congenital cytomegalovirus (cCMV) infection is widespread and the most common mother-to-child infection among TORCH syndromes in developed countries. To improve clinical care, the Clinical Practice Guideline for the Management of Congenital Cytomegalovirus Infection in Japan (2023) has been published. When symptoms suggestive of cCMV are observed, an active differential diagnosis should be conducted using urine CMV DNA detection. For symptomatic cCMV cases accompanied by central nervous system (CNS) complications, oral valganciclovir therapy is recommended. Therefore, upon diagnosing congenital infection, it is crucial to thoroughly evaluate the presence of CNS complications, including hearing loss and chorioretinitis. Regardless of whether cCMV infection is symptomatic or asymptomatic, there is a risk of hearing loss or developmental disorders, so long-term follow-up is necessary. Currently, there are no vaccines or antiviral drugs to prevent cCMV; however, infection prevention education can reduce mother-to-child transmission.

* 愛知医科大学 小児科学

(いとう よしのり)

キーワード：母子感染、サイトメガロウイルス、バルガンシクロビル

はじめに

先天性サイトメガロウイルス (congenital cytomegalovirus : cCMV) 感染 (症) は世界的に広く存在し、先進国ではTORCH症候群の中で最も頻度が高い。近年、抗ウイルス薬であるバルガンシクロビルによる治療が保険収載され、先天性cCMV感染症診療ガイドライン^{1, 2)}が作成されるなど、cCMVの診療は大きく進展した。本稿では、診断から治療、フォローアップ、さらに予防についての要点を解説する。

サイトメガロウイルス感染症

サイトメガロウイルス (CMV) は、ヘルペスウイルス科に属する2本鎖DNAウイルスである。小児期の不顕性感染が最も頻度の高いCMV感染である。思春期を中心に伝染性単核症様症状を呈する場合がある。さらに、造血幹細胞・臓器移植後、ヒト免疫不全ウイルス感染者、悪性腫瘍患者等の免疫不全状態では多彩で重篤な疾患を来す。新生児期のCMV感染症は、先天性感染、後天性感染により臨床像が異なる。cCMV感染は、CMV

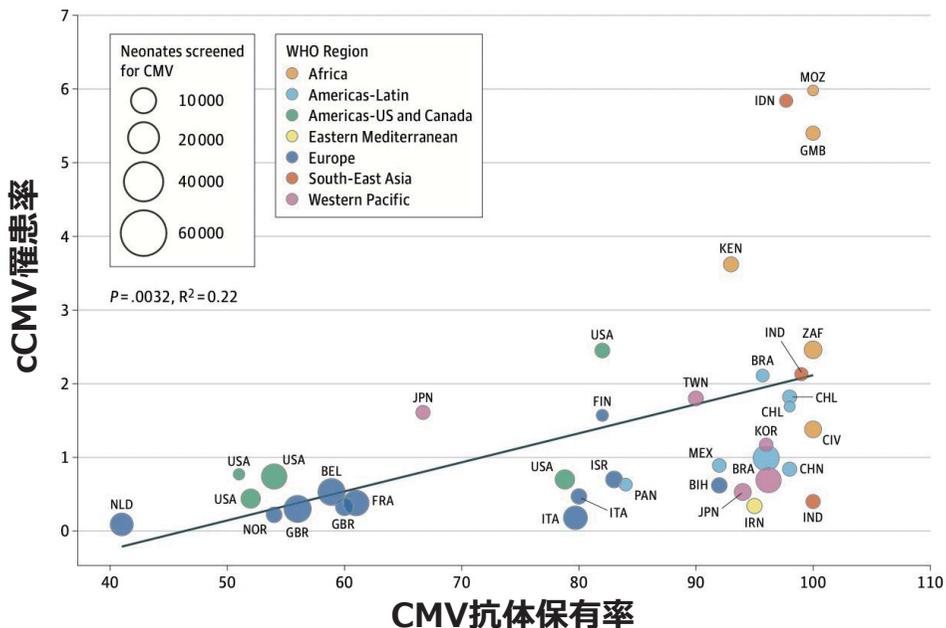
感染母体からウイルスが経胎盤的に胎児に感染することで成立する。母体の頸管分泌物や母乳を介して垂直感染した後天性感染の場合、32週未満、あるいは1,500g未満の出生児では重篤な顕性感染を起こす場合がある。

先天性CMV感染症

1. 疫学

cCMV感染の世界的な頻度は0.2~6.1%であり、相対的に先進国で低く、発展途上国で高い(図1)³⁾。先進国での成人女性血清CMV抗体保有率が40-60%程度であるのに対し、発展途上国ではほぼ100%であり、身近なCMV感染の頻度が母子感染率に影響していると言える。日本におけるcCMV感染の頻度は0.31%、cCMV感染の内症候性感染は23.9%(全出生の0.07%)である。cCMVは出生児の症候の有無により、症候性感染と無症候性感染に分けられる。2024年の国内出生数は約67万人であり、cCMV児は約2,080人、症候性感染児は約470人と推計される。さらに、症候性感染児の60%、無症候感染児の15%が後遺症を残

図1 CMV抗体保有率とcCMV罹患率



Ssentongo et al. JAMA Network Open 4:e2120736, 2021³⁾

すと仮定すると、約500人に神経学的後遺症を残すことになる。妊娠時期からの症候・予後を含めた自然経過を図2に示す。

2. 診断

1) ウイルス学的確定診断

CMV感染の潜伏期間が不詳なため、生後3週以内の臨床検体でCMVを確認した場合にのみ、cCMV感染と確定診断できる。日本では、尿核酸検出(定性)で診断する。cCMVにおけるCMV IgM陽性率は半数以下であり、血清学的検査は確定診断には適さない。生後3週を越えた場合には、乾燥臍帯や乾燥ろ紙血中のCMV DNA検出により、後方視的なcCMV感染の診断が可能である⁴⁾。

2) ターゲットスクリーニングによる積極的な診断

出生時の症候から、cCMV疑いのある児を積極的に診断することが重要である。確定診断を試みる場合としては、胎児超音波・MRI検査での異常所見(胎児発育不全、小頭症、脳室拡大、脳内石灰化、脳室周囲嚢胞、胎児水腫、胸水、腹水、肝脾腫、腸管高輝度など)が認められたとき、妊娠中のCMV IgGの陽転化・CMV IgM陽性が認

められたときなどであり、出生児の尿核酸検出を行う。このように一定の症候を示す場合に積極的に鑑別診断を行うターゲットスクリーニングがcCMV感染診断には必要である(図3)¹⁾。cCMVでは、感音難聴が予後に影響する主因であることから、新生児聴覚スクリーニングでリファー(異常あり)であった場合には、生後21日以内に尿を採取し、新生児尿核酸検査を行う。耳鼻咽喉科での精査は生後21日以内に行なわれない場合も多く、リファーを確認した場合に、速やかにcCMVかどうかを鑑別診断する(今後、全数スクリーニング対象疾患になった場合には状況が異なる)。

3. 臨床症状・所見

1) 臨床症状

cCMV児の10-15%は「症候性」感染、85~90%は「無症候性」感染と診断される(図2)。症候性感染の死亡率は1~3%とされる。症候性/無症候性の定義について国際的に明確なコンセンサスはないが、一般的な症候性感染の臨床症状としては、在胎不当過小、小頭症、点状出血、ブルーベリーマフィン様の発疹、黄疸、肝脾腫、神経学的異常所見(活気不良、筋緊張低下、けいれん、吸啜反射不良など)、聴覚スクリーニング検査リファーなどがある(表1)¹⁾。症候性cCMVの25-40%で、

図2 母体CMV感染と先天性CMV感染の症候・予後

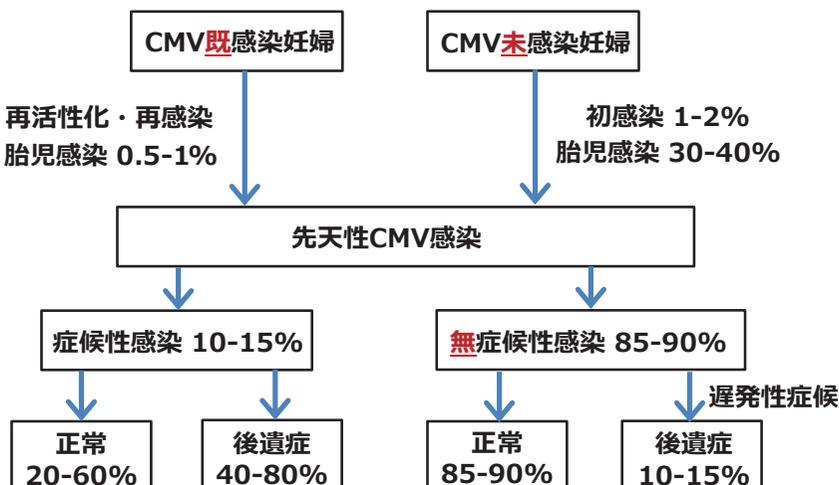
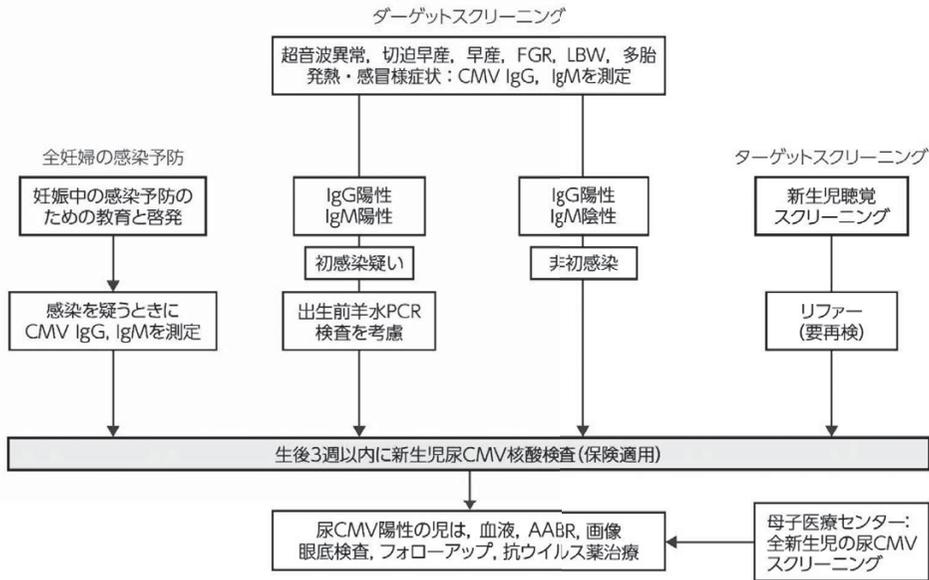


図3 ターゲットスクリーニングによる先天性CMV感染診断



先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン2023 (診断と治療社)¹⁾

図4 バルガンシクロビル6か月治療後の聴力

ABRに基づく聴力障害レベルのベースラインからの変化量 (投与6か月後のABRのTotal ear assessment)		
Total ear (n=48)		耳 (%)
投与6か月後のABRの ベースラインからの 変化量	(a) 改善	19 (39.6)
	(b) 不変 (聴力は正常のまま)	6 (12.5)
	(c) 不変 (聴力障害は同程度)	20 (41.7)
	(d) 増悪	3 (6.3)
	(a) + (b) + (c)	45 (93.8)
	95% CI ^{*2}	87.1-100.0
	(a) + (b)	25 (52.1)
	95% CI ^{*2}	37.4-66.8

^{*2} Wilson score based on robust standard error considering intra-individual correlation

Morioka et al. J Clin Med11: 3582, 2022 ⁷⁾

表1 cCMVで見られる症状・所見

臨床的に認められる症状	精査の過程で見つかる検査所見
<ul style="list-style-type: none"> ・小頭症 ・肝脾腫, 黄疸 ・出血斑, プルーベリマフィン様の発疹 ・神経学的異常 (傾眠, 筋緊張低下, けいれん, 吸啜反射不良など) ・在胎不当過小 	<ul style="list-style-type: none"> ・白血球 (好中球) 減少, 貧血, 血小板減少 ・AST/ALT/直接・間接ビリルビン上昇 ・頭部画像検査 (MRI, 超音波): 水頭症, 脳室拡大, 脳白質異常など ・聴力検査: 感音難聴 ・眼底検査: 網脈絡膜炎 ・髄液検査: 細胞数増多, CMV DNA 検出

先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン2023 (診断と治療社)¹⁾

出生後早期に感音難聴を認める。網脈絡膜炎は、症候性cCMVの10-15%に発症し、抗ウイルス薬による迅速な治療が必要である。

2) 症候性・無症候性の判断に必要な検査

cCMVと診断された場合には、後述する抗ウイルス療法の対象になるかどうかを精査する。血液検査(血算、AST/ALT/直接・間接ビリルビン)、頭部画像検査(MRI、超音波検査)、聴力検査、眼底検査が必要である。中枢神経病変の確認は重要であり、脳嚢胞、脳室拡大、脳内石灰化、小脳低形成、脳白質異常などの中枢神経系異常所見検出感度はMRI検査の方が超音波検査に比して高いことから、可能であればMRI検査を行う(表1)¹⁾。

3) 予後

症候性cCMVの40～80%は何らかの神経学的後遺症を残す(図2)。無症候性cCMVでは、遅発性に生じる感音難聴を含め、何らかの神経学的後遺症が10～15%程度に認められるが、感音難聴がその多くを占める。聴力障害は、症候性・無症候性とも、診断時以降にも一定の割合で発症することがcCMVの特徴である。米国の報告⁵⁾では、症候性cCMVで出生3か月時点で17.4%だったものが72か月時点までに38.9%、無症候性cCMVでは、出生3か月時点で5.6%、72か月時点までに13.9%であった。

4. 抗ウイルス薬治療

1) 活動性感染への治療と神経学的予後改善を目的とした治療

cCMV感染症治療薬として保険収載されているのは、バルガンシクロビル(経口・ドライシロップ)のみであり、症候性cCMVの治療として、16mg/kg/回を1日2回、投与する。症候性cCMVに対する治療方針は、①神経学的長期予後の改善を目的とした6か月間の内服治療、②活動性病変の改善を目的とした治療に分けられる。前者では臨床経過によらず6か月間継続して治療を行うの

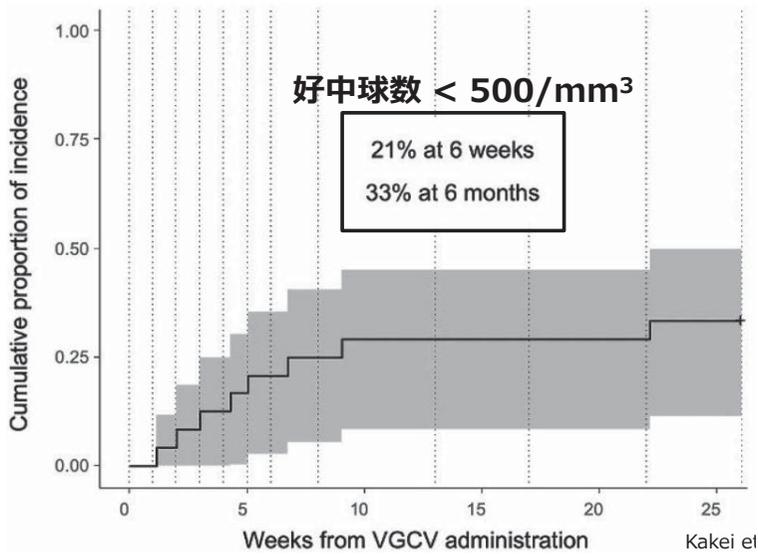
に対し、後者は臨床症状・経過に応じて行う。6か月間治療の適応となる症候性cCMVの要件には一定のコンセンサスはあるが、明確な基準は国際的にもない。日本で行われた臨床試験における治療選択基準は、治療薬に対する安全性を考慮して、①cCMVと診断された生後2か月以内の患者、②在胎期間32週以上で出生、③出生時体重1,800g以上、④中枢神経障害を呈する場合、であった。④は、具体的には、聴覚障害、小頭症、脳内石灰化、網脈絡膜炎、白質病変を含む頭部MRI異常所見などである。Red Book 2024-2027⁶⁾(米国小児科学会が発行する感染症診療マニュアル)では、感音難聴の改善を目的とした場合、バルガンシクロビル6ヶ月間内服治療は、生後13週までに開始するとアップデートされた。6か月間内服治療の有効性に関して、感音難聴の改善は、国際的にエビデンスが蓄積されている。日本の治験における聴力予後の代表的な結果を図4⁷⁾に示す。

早産児や低出生体重児の場合、バルガンシクロビル6か月間内服治療のエビデンスは十分ではないため、治療する場合には、バルガンシクロビルの副作用に対しての十分な注意が必要となる。バルガンシクロビル治療対象となる活動性感染の症候は、肝脾腫、点状出血、肺炎、肝機能異常、血小板減少、白血球減少、貧血などである。無症候性cCMVに対するバルガンシクロビルの適応はない。

2) 副作用と治療効果判定

バルガンシクロビル内服に伴う主な副作用は、好中球減少症、血小板減少症、肝機能異常、貧血などである。好中球減少症は特に注意が必要な副作用であり治療における経時的な発現頻度を図5⁸⁾に示す。副作用が顕在化した場合には、投薬を休止し、好中球減少症に対しては、G-CSF製剤、GM-CSF製剤が投与される場合がある。日本の臨床試験におけるバルガンシクロビル減量・休薬のおもな基準は、①好中球数が500/mm³未満となった場合は、750/mm³以上となるまで投与を休薬するが、投与再開後再び750/mm³未満と

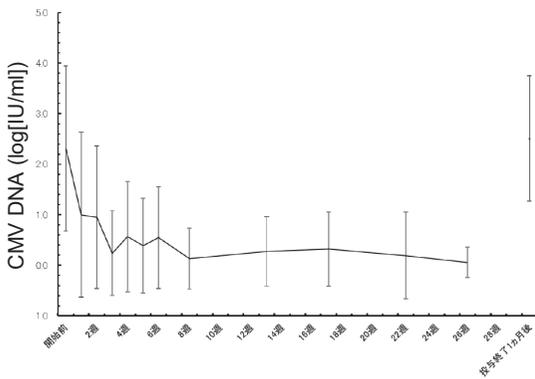
図5 VGCV内服治療における好中球減少



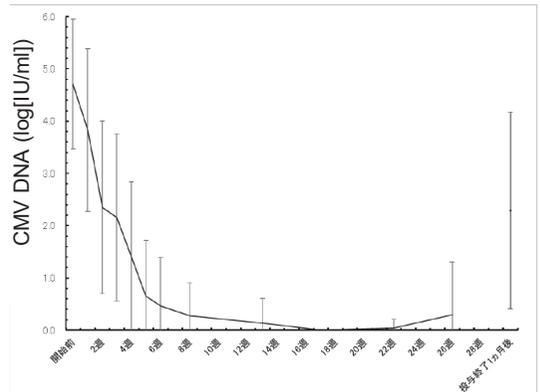
Takei et al. J Infect Chemother, 2024 ⁸⁾

図6 バルガンシクロビル治療例における全血・尿中CMV DNA量の推移

A. 全血



B. 尿



Morioka et al. J Clin Med11: 3582, 2022 ⁷⁾

なった場合は、用量を50%に減量し、減量した用量で500/mm³未満となった場合は投与を中止する、②血小板数が50,000/mm³未満となった場合は、50,000/mm³以上となるまで投与を休薬する、③ヘモグロビン値が8 g/dL未満となった場合は、8 g/dL以上となるまで休薬する、④ASTまたはALTの値がベースラインの10倍以上あるいは500 U/L以上になった場合は、ベースライン

の10倍未満あるいは500 U/L未満に低下するまで休薬する、であった。

バルガンシクロビルは抗ウイルス薬であり、治療開始時と治療終了時の血液中CMV量を測定することは治療効果の確認に有用である。CMV量測定には、血漿中CMV DNA量測定が保険収載されている。全血(血漿)および尿中のCMV DNA量は、多くの症例でバルガンシクロビル投与後早

表2 症候性先天性CMV感染児のフォローアップ

	診断時	3~4か月	6か月	9か月	12か月	1歳6か月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳
身体計測*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
診察*2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
耳鼻科的評価*3	○	—	○	—	○	—	○	○	○	○	○
眼科的評価	○	—	○	—	○	—	○	○	○	○	○
発達評価	—	—	—	—	—	○*4	△	○*4	△	△	○*5
画像評価	○*6	—	—	—	—	○*7	—	—	—	—	△
血中CMV量	○	—	—	—	△	—	—	—	—	—	—
血液検査	○	—	—	—	△	—	—	—	—	—	—

○：施行することが望ましい，△：症状に応じて適宜施行する

先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン2023 (診断と治療社)¹⁾

表3 無症候性先天性CMV感染児のフォローアップ

	診断時	3~4か月	6か月	9か月	12か月	1歳6か月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳
身体計測*1	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
診察*2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
耳鼻科的評価*3	○	—	○	—	○	—	○	○	○	○	○
眼科的評価	○	—	○	—	○	—	—	—	—	—	—
発達評価	—	—	—	—	—	○*4	△	○*4	△	△	○*5
画像評価	○*6	—	—	—	—	△*7	—	—	—	—	△
血中CMV量	○	—	—	—	△	—	—	—	—	—	—
血液検査	○	—	—	—	△	—	—	—	—	—	—

○：施行することが望ましい，△：症状に応じて適宜施行する

先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン2023 (診断と治療社)¹⁾

*1 身長・体重・頭囲

*2 神経学的診察・発達マイルストーンの評価

*3 聴力検査に加え、前庭機能評価も含む

*4 新版K式発達検査やベイリー乳幼児発達検査(BSID)といった面接方式の発達検査が望ましいが、遠城寺式やKIDS乳幼児発達スケールなどで代用することもある。修正版乳幼児期自閉症チェックリスト(M-CHAT)は、自閉症のスクリーニングに有用なため1歳半から2歳代での施行が望ましい。

*5 5歳以上では、児童向けウェクスラー式知能検査(WISC)を用いた評価が推奨される。患児の知的レベルに応じて、田中ビネー式知能検査や新版K式発達検査を選択する。

*6 診断時(新生児期)は、可能なら頭部MRIを施行することが望ましい。診断時に頭部MRIを施行すれば、多小脳回の評価がより正確となる。しかし、白質障害の有無は、髄鞘化が完成する年齢(18か月~24か月以降)での評価がよい。仮に、頭部超音波検査を行った場合でも、異常所見があればMRIを施行する方が望ましい。

*7 発達の遅れや神経学的異常所見が疑われる場合は、18~24か月でのMRI再検査が推奨される。一方、この時点で白質信号異常も含めて異常所見を認めないなら、その後のMRIの定期的なフォローは不要である。

期に減少傾向を示す(図6)⁷⁾。

6か月間内服治療の神経学的予後に対する効果は、治療終了時の聴性脳幹反応、およびフォローアップによる聴力・発達検査により判定する。

5. 長期フォローアップ

cCMV感染症では、進行性・遅発性にも感音性難聴や発達遅滞を認める可能性があることから、症候性・無症候性、抗ウイルス薬治療の有無に関わらず、乳幼児期を含む小児期全般に渡り、長期的なフォローアップが必要である。日本のガイドラインでは、バルガンシクロビル6か月内服治療例含む症候性cCMVの長期フォローアップは、6歳までの精神運動発達評価および18歳までの聴力評価が推奨される(表2)¹⁾。無症候性cCMVにおける精神運動発達のフォローアップは、症候性cCMVと同様に、6歳までの精神運動発達評価および18歳までの聴力評価が提案される(表3)¹⁾。症候性cCMVに比べて、眼科的評価と頭部画像評価が異なっている。近年、cCMVと自閉スペクトラム症と注意欠陥・多動症の発症に関連する報告があり、注目されている。

日本のガイドラインでは、症候性・無症候性cCMVとも3歳までは6か月ごとに、6歳までは1年ごとに、それ以降は少なくとも18歳までは定期的な聴力や平衡機能の評価・フォローアップが

推奨された。Red Book 2024-2027では、症候性・無症候性cCMVとも、生後4、6、9、12、15、18、24、30か月、および4、5、6、8、10歳での聴力検査が推奨された。

6. 予防

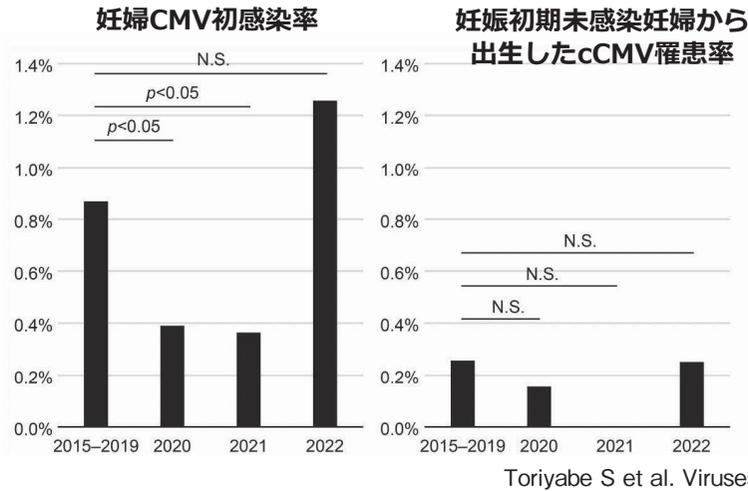
本稿執筆時点で、cCMV予防に有効なワクチンは存在しない。一方、乳幼児の保護者、保育士等は、CMV感染のリスクが高いため、特に出産可能年齢の女性が日常生活における感染対策について理解し、実践することが重要である。そのための積極的な患者教育の推進が今後の課題である。予防教育の要点は、唾液や尿の接触を避けることであり、手洗いや、食事などの日常習慣における注意点がある(表4)⁹⁾。ただし、乳幼児との日常生活ではスキンシップも大切であり、接触について許容範囲がある点(例えば、頬や唇へのキスは避け、額へキスする、など)の説明も必要である。新型コロナウイルス感染症の流行期に、公衆衛生対策により、世界的に他の感染症罹患数が減少した。cCMVもこの時期に減少したとの報告が複数あるが、日本でも、妊婦のCMV初感染が減少したと報告された(図7)¹⁰⁾。こうしたデータは、患者教育による母子感染対策が有効であることを支持する。

妊娠初期のCMV初感染妊婦に対して先天感染

表4 CMV感染予防教育

<p>CMVを含んでいる可能性のある子どもの唾液や尿との接触を妊娠中はなるべく避けるように説明する。</p> <p>具体的な行動は以下の通り</p> <ul style="list-style-type: none"> ・以下の行為の後には、頻回に石鹸と水で15~20秒間は手洗いをしましょう。 おむつ交換 子どもへの給仕 子どものハナやヨダレを拭く 子どものおもちゃを触る ・子どもと食べ物、飲み物、食器を共有しない。 ・おしゃぶりを口にしない。 ・歯ブラシを共有しない。 ・子どもとキスをするときは、唾液接触を避ける。 ・おもちゃ、カウンターや唾液・尿と触れそうな場所を清潔に保つ。

図7 新型コロナ流行期における妊婦CMV初感染・cCMV罹患率



防止のための抗ウイルス薬・バラシクロビル経口投与に関するエビデンスが蓄積されつつある¹¹⁾。

おわりに

cCMVの診療が標準化され、診断例や治療例が増加している。今後は、診療エビデンスの蓄積により、診断や治療戦略がより明確になることが予想される。さらに、治療効果の高い治療法・予防法の開発・確立が期待される。

開示すべき利益相反(COI)はありません。

文献

- 1) 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究班:先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン2023, 診断と治療社, 2023.
- 2) 先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン2023. Mindsガイドラインライブラリ, <https://minds.jcqh.or.jp/summary/c00829/>
- 3) Ssentongo P, Hehnly C, Birungi P, et al. Congenital cytomegalovirus infection burden and epidemiologic risk factors in countries with universal screening: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 4:e2120736, 2021.
- 4) サイトメガロウイルス、トキソプラズマ等の母子感染の予防と診療に関する研究班ホームページ <http://cmvtoxoumin.jp/>
- 5) Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, et al: Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? Rev Med Virol 24:291-307, 2014.
- 6) American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. Kimberlin DW, et al. (Eds), Red Book:2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases. 33rd ed. American Academy of Pediatrics, 2024; 344-352.
- 7) 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
- 8) Kakei Y, Morioka I, Imai T, et al. Assessment of patients'

- characteristics associated with the efficacy and safety of oral valganciclovir treatment for infants with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Chemother* 30:971-977, 2024.
- 9) 母子感染のリスク評価と先天性感染の新たな診断・予防法の開発研究班. サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル(第3版). 国立研究開発法人日本医療研究開発機構成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業, 2024.
- 10) Toriyabe K, Kitamura A, Hagimoto-Akasaka M, et al. Transient Decrease in Incidence Rate of Maternal Primary Cytomegalovirus Infection during the COVID-19 Pandemic in Japan. *Viruses* 15:1096, 2023.
- 11) D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, et al. Effectiveness and safety of prenatal valganciclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 61:436-444, 2023.