



Change in Viral Load during Antiviral Therapy Is Not Useful for the Prediction of Hearing Dysfunction in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection

城戸，拓海

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8971号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100492480>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Change in Viral Load during Antiviral Therapy Is Not Useful for the
Prediction of Hearing Dysfunction in Symptomatic Congenital
Cytomegalovirus Infection

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症において、抗ウイルス療法中の
ウイルス量変化は聴力障害の予測に有用ではない

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻 野津寛大教授)

城戸 拓海

緒言

先天性サイトメガロウイルス感染症 (congenital cytomegalovirus infection, CCMVI) は、母親が妊娠中に CMV に感染することで発症し、胎児への垂直感染を引き起こす疾患であり、先進国における先天性中枢神経系障害の主な病因である。CMV は母子感染するウイルス感染症の最も一般的な原因であり、妊娠の 0.2~2.0%における有病率が報告されている。診断については、出生後 3 週間以内の尿中 CMV-DNA の検出が、近年の CCMVI の診断のゴールドスタンダードとなっている。長期的な転帰としては、出生時に何らかの臨床症状を伴う症候性 CCMVI を発症した乳児の約 70~90%が、聴力障害、脈絡網膜炎、神経筋障害 (てんかん、片麻痺、けいれん)、精神運動障害、知的障害などの神経学的後遺症を発症する。そのため、予後を改善することが報告されているガンシクロビル (ganciclovir, GCV) の静脈内投与やバルガンシクロビル (valganciclovir, VGCV) の経口投与などの抗ウイルス療法が広く研究されている。CCMVI の治療反応性に関して、我々は過去に VGCV 治療により中等度または重度の聴力障害は改善するものの、最重度の聴力障害は改善しないことを明らかにしており、抗ウイルス療法は適切な治療対象を選択する必要がある。

抗ウイルス療法の対象を明らかにするために、我々を含む多くの研究者が CCMVI の長期予後因子に関する臨床研究を行ってきた。CMV-DNA のウイルス量と神経発達予後との関係を検討した報告はいくつかあるが、これらの研究のほとんどは、1 回のウイルス量の測定結果を用いたものであり、抗ウイルス療法中のウイルス量変化と神経学的後遺症との関係は完全には解明されていない。症候性 CCMVI における聴力障害の予測に対する VGCV 療法中のウイルス量変化の有用性は不明であるため、我々は、CCMVI 児の修正 6 ヶ月時の聴力障害の有無によってウイルス量変化を比較する後方視的研究を行った。

方法

2009 年 4 月から 2019 年 12 月の間に神戸大学医学部附属病院で経口 VGCV 治療を受けた CCMVI 児のうち、血液および尿中 CMV ウイルス量を治療前から治療開始後の 8 週間に連続的に測定した症例を対象とした。他の先天異常を有する症例、VGCV 治療を完遂できなかった症例、複数のウイルス量データ欠損があった症例は除外した。CCMVI は、生後 3 週間以内に採取された尿の qRT-PCR 結果が陽性であることで確定診断した。診療録から在胎週数、出生体重、院外出生、性別、新生児仮死、血小板減少、肝機能障害、小頭症、聴覚障害、脳画像異常、眼合併症、在胎不当過小などのデータ収集を行った。

修正 6 ヶ月時点で少なくとも片耳で聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR) の V 波閾値が 31dB 以上である症例を聴力障害 (Hearing dysfunction, HD) と診断した。HD の有無に基づいて、対象を聴力障害 (HD) 群と非 HD 群に分類し、全血および尿中の CMV ウイルス量変化を群間で比較した。

VGCV 治療については、2009 年 11 月から 2015 年 6 月までに登録された参加者には VGCV が 6 週間 (32mg/kg/日) 経口投与され、2015 年 7 月以降に登録された参加者には同じ用量が 6 カ月間投与された。

群間のデータ比較には、Mann-Whitney の U 検定、Fisher の正確検定、または二元配置 ANOVA 検定を用いた。全血と尿のウイルス量の相関については回帰分析を行い、回帰式と相関係数 (r^2) を算出した。p 値 < 0.05 を統計的に有意とした。

結果

研究期間中、29 人の児が症候性 CCMVI と診断され、経口 VGCV 治療を受けた。その後、他の先天異常のある症例 2 名、好中球減少症により VGCV 治療を中断した症例 2 名、ウイルス量のデータが複数欠損していた症例 5 名が除外され、20 名の乳児が本研究に登録された。登録された症例のうち、修正 6 ヶ月の時点で聴力障害を有していたのは 12 名（HD 群）、聴力障害を有していなかったのは 8 名（非 HD 群）であった。

血中および尿中 CMV ウイルス量を含む臨床的特徴には、両群間に有意差はなかった。ABR 異常の重症度については、正常聴力は VGCV 治療前、修正 6 ヶ月時、修正 12～18 ヶ月時のいずれにおいても、非 HD 患者よりも HD 患者の耳で有意に少なかった（それぞれ $p < 0.05$ ）のに対し、最重症は修正 6 ヶ月齢、修正 12～18 ヶ月齢時のいずれにおいても、非 HD 患者よりも HD 患者の耳で有意に多かった（それぞれ $p < 0.05$ ）。また、中等症は修正 12-18 ヶ月においてのみ、非 HD 患者よりも HD 患者の耳で有意に多かった（ $p = 0.02$ ）。

HD 群と非 HD 群の全血および尿中のウイルス量変化の比較では、尿（ $p = 0.91$ ）および全血（ $p = 0.82$ ）において、HD 群と非 HD 群との間でウイルス量変化にそれぞれ有意差はなかった。

次に、乳児を VGCV 治療期間に基づいて 6 週間治療群と 6 ヶ月治療群の 2 群に分け、尿中ウイルス量の変化を HD 群と非 HD 群で比較した。6 週間治療群（ $p = 0.48$ ）と 6 ヶ月治療群（ $p = 0.08$ ）では、それぞれ HD 群と非 HD 群の尿中ウイルス量変化に有意差はなかった。血中ウイルス量変化についても、HD 群と非 HD 群での比較で、6 週間治療群（ $p = 0.53$ ）および 6 ヶ月治療群（ $p = 0.06$ ）において、HD 群と非 HD 群の血中ウイルス量変化にそれぞれ有意差はなかった。

続いて、全血と尿のウイルス量の相関について検討したところ、全血中ウイルス量は尿中ウイルス量と有意に相関していた（ $y = 2198x - 8561549$, $r^2 = 0.579$, $p < 0.0001$ ）。

考察

本研究では、CCMVI 児の VGCV 治療開始後の血中および尿中ウイルス量変化について、修正 6 ヶ月で HD の有無による有意差は認められなかった。さらに、この否定的な結果は、6 週間または 6 ヶ月の各治療期間での解析でも同様であった。

現在までのところ、CCMVI におけるウイルス量変化と長期予後に関する研究は相反する 2 つしかない。1 つ目は、Kawada らによって報告された、VGCV を 6 週間経口投与された 9 名の CCMVI 患者を対象とした前向き観察研究である。Kawada らは、1 歳時に HD を発症しなかった 4 名の患者では、抗ウイルス療法開始から 1 週間後に血中 CMV-DNA が検出限界未満まで減少したのに対し、HD を発症した 5 名の患者では、血中 CMV-DNA が継続的または断続的に検出されたことを明らかにし、抗ウイルス療法中に血中 CMV が長期間検出されることは、感音性難聴の危険因子である可能性があると結論づけた。しかし、彼らの研究に登録された患者数は、我々の研究の半分以下であり、我々が行ったような連続変数比較（二元配置分散分析検定）を行うことはできなかった。ウイルス量の連続的な変化を調べるには、我々が採用したような連続変数比較が必要であると考えている。

2 つ目の研究は、Marsico らによって行われた CCMVI に対する 6 ヶ月間の VGCV 治療に関する 2 つ

の臨床試験の事後解析である。この研究では、6 ヶ月の治療期間中の持続的なウイルス抑制が、6 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月齢での聴力の改善と相関することが明らかになったが、ウイルスを抑制できなかった大多数の患者でも聴力は改善していたため、ベースライン時や治療中のウイルス量は、CCMVI における抗ウイルス療法の有効性を評価する指標として考慮すべきではないと結論づけた。Marsico らの研究はわれわれの研究よりも多くの患者を対象としていたが、ウイルス量の経時的な変化は週単位では調べられなかった。研究デザインは異なるが、VGCV 治療中の CMV ウイルス量の変化は臨床的に有意ではなかったという点で、彼らの研究と我々の結論は一致している。

本研究の限界は、後方視的な研究のため患者数が比較的少なかったことである。さらに、HD の評価は修正 6 ヶ月で行われ、1 年後や 2 年後といった長期的な聴力予後との関係は検討できていない。しかし、生後 1 年間の ABR 異常の安定性を分析した後方視的研究では、CCMVI 患児群で結果の不安定性の割合が比較的低いことが報告されている。さらに、12 ヶ月以上の ABR データが得られた対象者の結果は、6 ヶ月時の結果とよく一致していた。したがって、われわれの HD 群は、長期的な聴力予後が不良であると考えられる。今後、長期的な聴力予後とウイルス量変化を比較する前方視的研究が必要である。

結論

抗ウイルス療法中のウイルス量変化は、症候性 CCMVI 患者における修正 6 ヶ月後の HD の予測には有用ではない。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 3398 号	氏 名	城戸 拓海
論 文 題 目 Title of Dissertation	Change in Viral Load during Antiviral Therapy Is Not Useful for the Prediction of Hearing Dysfunction in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症において、抗ウイルス療法中のウイルス量変化は聴力障害の予測に有用ではない		
審 査 委 員 Examiner	主 査 宮 良 高 維 Chief Examiner 副 査 勝 = 郁夫 Vice-examiner 副 査 本 匠 子 Vice-examiner		

（要旨は1, 000字～2, 000字程度）

症候性の先天性サイトメガロウイルス感染症（CCMVI）新生児は、難聴を含めた神経系の後遺障害などの先天異常を発症する。これまでに CCMVI 新生児に対して出生後、ganciclovir の静注あるいは valganciclovir（VGCV）経口剤による抗ウイルス療法を行うことで難聴の程度が改善するという報告がなされてきた。また、新生児の尿中の感染性のあるサイトメガロウイルス（CMV）の量、血中 CMV-DNA 量が高いほど難聴となる確率が高いという報告もなされている。そして、筆者らの研究グループは、最重症の聴覚障害に対しては VGCV 治療を行っても改善は認められないが、軽症から重症までの症例は改善がみられることを過去に報告している。しかしながら、新生児に対するこれらの抗ウイルス治療は、重篤な好中球減少症などの副作用を発生することもあり、これらの治療も慎重に行われる必要がある。

筆者らの研究グループは、2009 年より症候性 CCMVI 症例を生後 3 週以内の尿中の定量 RT-PCR 法により抗ウイルス療法の対象となる選定し、VGCV による 6 週間治療群と 6 か月の治療群について、いずれも治療開始後から 7 週目までの末梢血全血中と尿中の CMV ウイルス量を定量し、聴力障害の推移を追跡していた。

本研究では、これらの経時的なウイルス量の変化と聴力に関する予後の振り返り検討を行っている。結果は、6 か月後に聴覚障害が残った児の群（HD 群）も残さなかった児の群も（non-HD 群）も 7 週までのウイルス量は末梢全血中および尿中共に同様に低下しており、両群間に差を認めなかった。聴覚については、non-HD 群 8 例の 16 耳は、治療開始前は 9 耳のみが正常であったが、6 か月後に聴性脳幹反応（ABR）で全て正常化していた。しかし、その後、12～18 カ月間追跡された non-HD 群の 14 耳中 1 耳は、軽度の聴覚障害を呈する様になった。一方、HD 群では正常化した耳の比率は上昇していた。また、これらの児の血中、尿中の CMV ウイルス量には有意な相関がみられ、血中、尿中の CMV ウイルス量測定は、各児のウイルス量の評価には有効と考えられた。以上の点から、抗ウイルス治療中の血中、尿中のウイルス量の変化は、CCMVI 児に対する聴覚障害に対する抗ウイルス治療の効果予測には有用ではないと結論付けている。

本研究は、これまでに明らかにされていなかった CCMVI 児の経口抗ウイルス療法中の末梢血全血中および尿中の CMV ウイルス量を経時的に連続測定し、抗ウイルス療法の聴覚障害に対する効果をウイルス量の推移から予測することはできないことを初めて示した研究である。この事実は、今後の CCMVI 児の抗ウイルス治療を進めるにあたって重要な知見を得たものと認められる。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。