



## Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment

Nishida, Kosuke

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6881号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006881>

※ 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。



## 学位論文の内容要旨

Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment

新生児尿スクリーニングと抗ウイルス薬治療導入後の症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児の神経学的予後

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

(指導教員：飯島 一誠 教授)

小児科学

西田 浩輔

### 【緒言】

先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染は、非遺伝性疾患の中で難聴や発達障害を引き起こす最大の原因である。

特に、出生時から症状を呈する症候性先天性CMV感染児で出生すると、約70-90%の確率で重度発達障害・てんかん・両側難聴といった重度神経学的後遺症が発生する。2011年の全国調査では、我が国において先天性CMV感染の発生頻度は0.31%で、その約3分の1、すなわち出生1000人に1人に症候性感染症が発生している。しかし、多くの先天性CMV感染児は出生時に診断されていない現状が明らかになっている。

近年、先天性CMV感染児は、出生直後の尿を用いてスクリーニングすることにより、診断できるようになった。また、過去の報告で、新生児期にバルガンシクロビル(VGCV)またはガンシクロビル(GCV)による抗ウイルス薬治療を行うことで、聴覚障害や神経発達障害の改善があることが明らかになってきた。

そこで、本研究は、新生児尿CMVスクリーニングと抗ウイルス薬治療を行った症候性先天性CMV感染児の後遺症発生率を前方視的に評価することを目的とした。

### 【方法】

倫理委員会の承認と患児の両親の同意のもと、2009年11月1日から2014年9月30日に、神戸大学病院、兵庫県立こども病院、なでしこレディースホスピタルの3施設で出生した全新生児に対し、生後1週間以内の尿で先天性CMV感染のスクリーニングを行った。対象児には、生後1週間以内の新生児尿をろ紙を用いて回収し、すでに確立されているPCR法によりCMV-DNAの有無を判定した。ろ紙尿陽性児は液体尿を再度採取し、real time PCR法でCMV-DNAの有無を確認した。尿1ml当たり $3.0 \times 10^3$ copies以上のCMV-DNAを検出した場合、先天性感染ありとした。

先天性感染児のうち、出生時に小頭症、肝機能障害、血小板減少、頭部画像異常、眼合併症、Auditory brainstem response(ABR)異常のいずれか一つの所見を認めた児を症候性感染とした。

症候性感染児は6週間のVGCV内服(16-32mg/kg/day)と治療開始後2週間で2回の免疫グロブリン静注を行った。VGCVの副作用は主に好中球減少があるため、治療中は1週間毎に血液検査を行い確認した。

治療を行った症候性感染児のうち1歳以降までフォローできた児について神経学的予後を評価した。正常発達、片側難聴または軽度の発達障害のみの軽度後遺症、両側難聴、てんかん、重度発達障害の重度障害または

それらの複数の後遺症のある重度後遺症に分類した。

#### 【結果】

5年間で計 6348 人の新生児を尿 CMV スクリーニングを行い、32 人 (0.50%) で陽性となった。偽陰性の症例、スクリーニングによる副作用はなかった。各施設における症例数は、神戸大学病院は 19 人 / 2476 人 (0.76%)、兵庫県立こども病院では、7 人 / 1694 人 (0.41%)、なでしこレディースホスピタルでは、6 人 / 2178 人 (0.28%) であった。

32 人の先天性 CMV 感染児のうち 16 人 (50%) が症候性感染児であった。治療の同意を得られなかつた 1 人、染色体異常合併 1 人、生後 6 か月未満の児 1 人、新生児死亡 1 人を除いた 12 人に抗ウイルス薬治療を行つた。12 人中 10 人 (83%) に頭部画像異常を認め、9 人 (75%) に片側または両側の ABR 异常を認めた。

治療開始日齢は中央値 14 日であった。最も高頻度で発生した副作用は好中球減少であった。治療終了後、2 人 (17%) に血中、3 人 (25%) に尿中にウイルス DNA の残存を認めた。

出生時に血小板減少を認めた 5 人全て、肝機能障害を認めた 5 人中 4 人、網脈絡膜炎を認めた 4 人全てが改善した。また、出生時に両側 ABR 异常を認めていた 7 人のうち、1 人は片側の異常のみに、3 人は正常に改善した。片側 ABR 异常を認めていた 2 人のうち 1 人は正常に改善した。

治療後に遲発性難聴を発症した児を 1 人認めた。追加治療を要した児は 3 人で、いずれも治療後に血液または尿からウイルス DNA を検出された児であった。

後遺症発症率に関しては、重度後遺症が 4 人 (33%)、軽度後遺症が 3 人 (25%)、正常発達が 5 人 (42%) であった。また、重度後遺症のある児の全てが脳性麻痺と診断した。

#### 【考察】

本研究は、尿スクリーニングにより診断された先天性 CMV 感染児の抗ウイルス薬治療後の神経学的予後を検討した我が国の最初の報告である。本研究での先天性 CMV 感染児の罹患率は 0.50%、そのうち 50% が症候性感染児であったことは過去の我が国の疫学の報告 (0.31%) と比較して高い確率となっている。これは、神戸大学病院が CMV 感染のハイリスク妊婦の紹介受け入れ施設であること、兵庫県立こども病院が胎児異常を有する妊婦の紹介受け入れ施設であることが原因と考えられる。

症候性感染児の 1/3 に重度の後遺症を残したが、2/3 は軽度の後遺症ま

たは正常発達であった。これは過去の 70-90% が重度後遺症を残すという報告と比較して良好な結果であった。この良好な結果となった理由として、ひとつは、早期に診断、治療を行つたことが挙げられる。また、もうひとつの理由としては、出生時に全身症状を伴わず、ABR、脳画像異常といった神経学的異常のみを呈していた症例を尿スクリーニングにより診断できたことが挙げられる。しかしながら、これらの神経学的異常のみを呈していた児を早期に診断、治療しなければ、難聴や発達障害をきたした可能性があると考えられ、一定の意義があるものと考えられた。

#### 【結論】

新生児尿 CMV スクリーニングと早期の抗ウイルス薬治療を組み合わせることで、症候性感染児の神経学的予後を改善できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2675 号	氏名	西田 浩輔
論文題目 Title of Dissertation	<p>Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment</p> <p>新生児尿スクリーニングと抗ウイルス薬治療導入後の症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児の神経学的予後</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner 藤二郁夫</p> <p>副査 Vice-examiner 西尾久英</p> <p>副査 Vice-examiner 本千歳子</p>		
(要旨は1,000字~2,000字程度)			

【背景】先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染は、非遺伝性疾患の中で難聴や発達障害を引き起こす最大の原因である。特に、出生時から症状を呈する症候性先天性CMV感染児で出生すると、約70-90%の確率で重度発達障害・てんかん・両側難聴といった重度神経学的後遺症が発生する。2011年の全国調査では、我が国において先天性CMV感染の発生頻度は0.31%で、その約3分の1、すなわち出生1000人に1人に症候性感染症が発生している。しかし、多くの先天性CMV感染児は出生時に診断されていない現状が明らかになっている。近年、先天性CMV感染児は、出生直後の尿を用いてスクリーニングすることにより、診断できるようになった。また、過去の報告で、新生児期にバルガンシクロビル(VGCV)またはガンシクロビル(GCV)による抗ウイルス薬治療を行うことで、聴覚障害や神経発達障害の改善があることが明らかになってきた。

【目的】本研究は、新生児尿CMVスクリーニングと抗ウイルス薬治療を行った症候性先天性CMV感染児の後遺症発生率を前方視的に評価することとした。

#### 【方法】

倫理委員会の承認と患児の両親の同意のもと、2009年11月1日から2014年9月30日に、神戸大学病院、兵庫県立こども病院、なでしこレディースホスピタルの3施設で出生した全新生児に対し、生後1週間以内の尿で先天性CMV感染のスクリーニングを行った。対象児には、生後1週間以内の新生児尿をろ紙を用いて回収し、すでに確立されているPCR法によりCMV-DNAの有無を判定した。ろ紙尿陽性児は液体尿を再度採取し、real time PCR法でCMV-DNAの有無を確認した。尿1ml当たり $3.0 \times 10^3$  copies以上のCMV-DNAを検出した場合、先天性感染ありとした。

先天性感染児のうち、出生時に小頭症、肝機能障害、血小板減少、頭部画像異常、眼合併症、Auditory brainstem response(ABR)異常のいずれか一つの所見を認めた児を症候性感染とした。

症候性感染児は6週間のVGCV内服(16-32mg/kg/day)と治療開始後2週間で2回の免疫グロブリン静注を行った。VGCVの副作用は主に好中球減少があるため、治療中は1週間に血液検査を行い確認した。

治療を行った症候性感染児のうち1歳以降までフォローできた児について神経学的予後を評価した。正常発達、片側難聴または軽度の発達障害のみの軽度後遺症、両側難聴、てんかん、重度発達障害の重度障害またはそれらの複数の後遺症のある重度後遺症に分類した。

## 【結果】

5年間で計 6348 人の新生児を尿 CMV スクリーニングを行い、32 人（0.50%）で陽性となった。偽陰性の症例、スクリーニングによる副作用はなかった。各施設における症例数は、神戸大学病院は 19 人 / 2476 人（0.76%）、兵庫県立こども病院では、7 人 / 1694 人（0.41%）、なでしこレディースホスピタルでは、6 人 / 2178 人（0.28%）であった。

32 人の先天性 CMV 感染児のうち 16 人（50%）が症候性感染児であった。治療の同意を得られなかつた 1 人、染色体異常合併 1 人、生後 6 か月未満の児 1 人、新生児死亡 1 人を除いた 12 人に抗ウイルス薬治療を行つた。12 人中 10 人（83%）に頭部画像異常を認め、9 人（75%）に片側または両側の ABR 异常を認めた。

治療開始日齢は中央値 14 日であった。最も高頻度で発生した副作用は好中球減少であった。治療終了後、2 人（17%）に血中、3 人（25%）に尿中にウイルス DNA の残存を認めた。

出生時に血小板減少を認めた 5 人全て、肝機能障害を認めた 5 人中 4 人、網脈絡膜炎を認めた 4 人全てが改善した。また、出生時に両側 ABR 异常を認めていた 7 人のうち、1 人は片側の異常のみに、3 人は正常に改善した。片側 ABR 异常を認めていた 2 人のうち 1 人は正常に改善した。

治療後に遲発性難聴を発症した児を 1 人認めた。追加治療を要した児は 3 人で、いずれも治療後に血液または尿からウイルス DNA を検出された児であった。

後遺症発症率に関しては、重度後遺症が 4 人（33%）、軽度後遺症が 3 人（25%）、正常発達が 5 人（42%）であった。また、重度後遺症のある児の全てが脳性麻痺と診断した。

## 【結論】

新生児尿 CMV スクリーニングと早期の抗ウイルス薬治療を組み合わせることで、症候性感染児の神経学的予後を改善できる可能性がある。

本研究は新生児尿 CMV スクリーニングと抗ウイルス療法による症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児の神経学的予後への効果を解析したものであり、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児の予後改善に繋がる重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。