

可欠である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森内昌子、森内浩幸. ウイルス性母子感染症. 化学療法の領域 24:1506-11, 2008.
- 2) 田川正人、森内昌子、森内浩幸. 小児耳鼻咽喉科疾患治療の最前線: サイトメガロ難聴. 小児科診療 71:1711-6, 2008.

2. 学会発表

- 1) Moriuchi H, Moriuchi M, Egashira M, Masuzaki H, Yasuhi I, Aoki M, Tagawa M, Ohsawa K, Sato H. Prospective surveillance of congenital hydrocephalus in Nagasaki, Japan: Impact of cytomegalovirus infection. 2nd Congenital Cytomegalovirus Conference. Atlanta, GA, USA. November 5-7, 2008.
- 2) Moriuchi M, Moriuchi H, Tagawa M, Tanaka H. Retrospective surveillance of congenital cytomegalovirus diseases at School for the Deaf by using umbilical cords. 2nd Congenital Cytomegalovirus Conference. Atlanta, GA, USA. November 5-7, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表. CMV関連感音性難聴とその他の感音性難聴の比較

	CMV+ (n = 3) n (%)	CMV- (n=23) n (%)	p
難聴の家族歴	0 (0)	9 (39)	0.261
IUGR	2 (67)	2 (9)	0.052
妊娠中のウイルス性疾患	1 (33)	0 (0)	0.115
聴力の左右差 (20 dB以上)	2 (67)	1 (4)	0.0269
遅発性 (3歳半以降の発症)	1 (33)	0 (0)	0.115
進行性 (10 dB以上の増悪)	2 (67)	0 (0)	0.0092

全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス（CMV） 感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の 解析エビデンスに基づく治療方針の基盤策定

研究分担者 吉川 哲史 藤田保健衛生大学医学部小児科

【研究要旨】

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は妊娠中の母親が CMV に感染することにより、胎児の中枢神経系に不可逆的な障害が生じ、精神運動発達遅滞や難聴などを引き起こす。現時点で有効な予防策、治療法はなく母子保健衛生上、早急に対策を講じる必要のある疾患である。そこで我々は同感染症の将来的な予防および治療法の確立を目指し、先天感染を効果的にスクリーニングする体制を構築することを目的に本研究を計画した。藤田保健衛生大学病院、豊川市民病院で平成 20 年 10 月 1 日以降に出生した全新生児を対象として、おむつ中に挿入した濾紙で尿を採取、乾燥後国立感染症研究所へ輸送、直接 PCR 法により CMV DNA を検出するという方法でスクリーニングを行った。藤田保健衛生大学病院での出生 126 例中陽性はなかったが、豊川市民病院での出生 166 例中 1 例が陽性だった。よって、合計 292 例中陽性例は 1 例（0.34%）のみであった。尿中 CMV 陽性の 1 例は、身体所見並びに種々の検査所見に異常はなく、現在発育、発達をフォローしている。後にリアルタイム PCR 法で調べた患児乾燥臍帯からも多量の CMV DNA が検出された。また、兄の尿からも CMV DNA が検出され、本患児の胎内感染の感染源である可能性が考えられた。

A. 研究目的

先進国における先天性中枢神経系障害の原因として、先天性 CMV 感染はダウン症候群と並び主要な原因と推測される。日本でも全出生児の 200 人に 1 人が胎内感染し、その約 1 割が重篤な症状を呈すると考えられている。さらに出生時無症候の児の一部が、後に難聴・精神発達遅滞等の障害を起すことも重大な問題である。一般的に、このような障害の早期診断は早期の療育的介入を可能にし、患児の教育的・社会的予後を大きく改善することが近年明らかとなってきた。難聴の早期検出のため、各県で新生児聴覚検査の普及が進められつつあるが、先天性 CMV 感染に伴う遅発性難聴の半数以上は検出できない。先天性 CMV 感染に伴う難聴が高度難聴の 20%程度を占めることや、現在の乳幼児健診システムでは遅発

性難聴や精神発達遅滞を早期に発見することが不可能なことから、新生児における先天性 CMV 感染スクリーニングの重要性は高い。現時点では、先天性 CMV 感染を予防するワクチンなどの手段はなく、また治療法も確立されていないため、スクリーニングが感染児家族に対する「むやみなストレス」となるだけとの批判もあるが、先に述べた早期介入のメリット、感染児が発症するリスク要因の同定の重要性、将来の有効な治療法確立の可能性を考慮すると、先天性 CMV 感染スクリーニング体制を構築することは重要である。

B. 研究方法

対象は藤田保健衛生大学病院、豊川市民病院で平成 20 年 10 月 1 日以降に出生した全新生児で、両親の同意のもとに紙おむつ中の特殊濾紙にて新生児の尿を採

取した。採取後、国立感染症研究所へ被検濾紙を送付し、濾紙片から直接リアルタイムPCR法によりCMV DNA検出。陽性となったものには、濾紙片からDNAを抽出し陽性結果を確認した。得られた検査結果はリアルタイムに当施設へフィードバックされ、1ヶ月検診時に主治医から検査結果が両親に報告した。

陽性児については、直ちに尿、血液、保存臍帯などからのCMV DNA検出、抗体測定等ウイルス学的解析を実施するとともに、身体所見、発達評価、神経放射線学的検査、ABRによる聴力検査を実施。さらに、母親の抗体測定（初感染と再感染の鑑別）や、感染経路の把握のため同胞についても種々のウイルス学的検査を実施した。

C. 研究結果

藤田保健衛生大学病院での出生126例中陽性はなかったが、豊川市民病院での出生166例中1例が陽性だった。よって、合計292例中陽性例は1例（0.34%）のみであった。

陽性となった児は、在胎38週1日、出生体重2646g、アプガールスコア9点、経膈分娩にて出生の女兒。前期破水はあったが特に感染兆候などはなく、身体所見上も明らかな異常は認めなかった。生後2日に尿を採取。その後は哺乳良好で体重増加も問題なく、普通児と同様生後5日に退院となった。生後10日目にスクリーニング検査陽性の報告を受け、その旨家族に電話で説明。生後15日目に来院し、診察と各種検査を施行した。診察上は特に問題なく、血液検査でも肝機能を含めて特に異常を認めなかった。生後15日目に実施した頭部CT・MRIも石灰化等の有意な所見はなく、胸部レントゲン写真、心電図、心エコー所見についても明らかな異常はなかった。またABRを含めた耳鼻科的診察、網膜症検索のための眼科的診察も行ったが特に異常はなし。ウ

イルス学的検索（表1.）としては、リアルタイムPCR法にて生後15日目に採取した患児の尿・単核球、ならびに保存臍帯中のCMV DNA量を測定した。尿は8364700コピー/ml、単核球は831コピー/ μ g DNA、臍帯は9117コピー/ μ g DNAといずれも高値を示した。また血清中CMV抗体価は、プレ・ポストともにIgM陰性・IgG陽性（ELISA法）であった。また生来健康である2歳の兄についてもウイルス学的検査を実施し、尿中CMV DNAは23850コピー/mlと高い値を示した。また、兄の保存臍帯についても調べたが、陰性であった。さらに、母の末梢血単核球中CMV DNA量も測定したが陰性だった。患児については生後42日目の1カ月検診でも身体所見上問題なく、体重増加も良好。現在生後3か月であるが、特に異常所見はない。

表1. 患児、同胞、母親についてのリアルタイムPCR法の検査結果

被験者名	検体	CMV DNA	Direct LAMP
患児	尿	8,364,700 コピー/ml	+
患児	臍帯	9,117 コピー/ μ g DNA	n. d
患児	単核球	831 コピー/ μ g DNA	n. d
母親	単核球	0 コピー/ μ g DNA	n. d
兄	尿	23,850 コピー/ml	n. d
兄	臍帯	0 コピー/ μ g DNA	n. d

D. 考察

今年度のクリーニング検査により、292症例中1例（0.34%）の陽性例を認めた。これまでの我が国の疫学的データをみると、0.3~1%との報告が多いため今回のデータにそれを裏付ける成績と思われる。なお欧米では0.6~0.7%との報告が多いが、現時点では我々の検体数はまだ少ないため、今後さらに症例数を増やすとともに、本研究班に参加しているすべての施設の成績を総合することにより欧米とわが国との比較、さらには日本国内での地域差の有無などが明らかになると予想される。

陽性児については、確認検査でも尿から極めて高いコピー数の CMV DNA が検出され、保存臍帯からも同様に CMV DNA が検出されたことから、CMV の胎内感染を受けたことは明らかである。最近、胎内感染の証明として、患児の CMV IgM 抗体検出の意義が低いことが示唆されているが、本患児についても明らかな胎内感染を受けているにもかかわらず、血清中 CMV IgM 抗体は陰性であった。患児の血清中 CMV IgM 検出の有無が病態とどのように関連があるのか、今後本研究班での多数例の蓄積により明らかにしてゆく必要がある。

幸い本患児は、身体所見ならびに種々の検査所見いずれにおいても異常はなく、生後 3 カ月となる現在まで順調に生育している。しかし前述のように、先天性 CMV 感染症では遅発性の難聴・精神発達遅滞などが起こり得るため、今後も成長・発達、血液検査、頭部画像検査、聴力検査を含め長期的なフォローアップが必要と思われる。

2 歳の兄も尿中 CMV DNA は高値であったが、臍帯からはウイルス DNA は検出されなかった。よって、兄の先天感染は否定的であるが、母の感染源となった可能性は高い。今後、兄ならびに患児から得られた CMV DNA について分子疫学的解析

を行い、感染経路の解明も進める予定である。さらに、今回の胎内感染が母親の初感染によるものか、あるいは再感染によるものか明らかにすることも重要である。母親の血清中 CMV IgG 抗体の avidity を解析することにより、この問題についても解明を進める予定である。

今後、症例数をさらに増やし頻度・疫学等を把握することが重要な課題である。また感染児が発症するリスク要因、神経学的後遺症や予後と関連検査（血清抗体価・ウイルス量・遺伝子型・CTL 解析など）やフォローアップにおいて必要となる検査の種類と時期、また治療に関する指針などにおいて各施設での統一した見解を持つことも重要であると思われる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

H. 研究協力者

豊川市民病院小児科

加藤伴親（部長）、中井英剛（医員）

先天性サイトメガロウイルス感染症による神経後遺症に関する研究 －新生児スクリーニングのための神経画像評価法シートの作成

研究分担者 岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科

【研究要旨】

先天性サイトメガロウイルス感染症（先CMV）に伴う神経系の影響を今後評価するためには、正確な画像診断と神経発達の評価が重要である。今年度は、これまでに新生児難聴スクリーニング検査にて先CMV感染の診断に至った患児の頭部画像検査所見を後方視的に検討し、画像所見の特徴を抽出し、今後の前方視研究に使用するための所見シートの作成を行った。先CMVにおける画像所見は極めて特徴的であり、ポイントを絞って評価をすることが可能であり、その上で神経発達の子後などとの関連を検討していくことが重要であると考えられた。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス感染症（先CMV）に伴う神経系の影響については、これまで重症例については、小頭症や脳内石灰化などが知られている。一方で、先CMVは、非常に重篤な脳形成障害を呈する場合から無症候まで非常に臨床象が多様であることが知られており、神経後遺症の全体像については明らかではない。

これまでの海外での先CMVの神経後遺症についての集団としての研究は、下記のような報告が認められる。

① Noyola 2001 (J Pediatr 2001; 138: 325-331) : 新生児期症候性の中で、小頭症合併では知的発達が不良であった。但し、症候性と診断された児の評価項目の中で、神経系の項目は小頭のみであり、神経画像はCTによる評価のみである。

② Ancora 2007 (J Pediatr 2007; 150: 157-161) : 新生児期に頭部超音波検査で異常を認めた12例中8例で、その後発達上の問題があった。ただし、後方視研究で、母集団の選別が不明瞭なため、その頻度などについての評価が不可能である。

③ Zhang 2007 (J Clin Virol. 2007; 40:

180-185) : 無症候性先CMV群でも対照群と比較して、知能指数が低く、特に言語面での発達指数の低下が認められている。しかし、聴覚についての評価が行われていないため、難聴による影響についての検討ができていない。

④ Lanari 2006 (Pediatrics. 2006; 117: e76-83) : 新生児期に症候性の群では発達面での異常を呈する率が高い (12例/15例)。発達面での異常とのみ記載されており、評価法も含め詳細については報告されていない。

今後、新生児スクリーニングを進める上では、神経系への影響が難聴とともに後遺症としては最も重要であり、本研究でも系統的な評価法の確立が非常に重要である。

CMVは、胎児脳の脳室系から侵入し感染を考えると考えられており、その病理的变化としては、1) 脳室周囲の胚細胞層の石灰化巣、2) 特に尾状核近傍の上衣下偽性のう胞 (Subependymal Pseudocyst)、3) 大脳白質の感染巣と脱髄病変、4) 大脳皮質形成異常などの病巣を呈する。

その臨床像としては、脳性麻痺、精神遅滞、てんかん、発達障害などの病象を呈するが、そのスペクトラムおよび頻度

については、明らかではない。特に、これまでは脳性麻痺などの重篤な病像を呈する児においてCMV感染が証明されるといった重症例における検討が臨床現場ではなされてきたが、発達障害などの高次機能の障害については、これまでほとんど検討されてきていない。難聴を伴うなど発達障害をきたしうるリスクも伴っており、その正確な評価と療育に向けた対策は極めて重要である。

こうした点から、新生児スクリーニングを行い前方視的研究を行う上で、神経系への評価を進める必要がある。そこで、今年度は先CMVにおける神経系への影響の有無を評価する上で最も重要な検査と考えられる頭部MRI検査について検討した。

B. 研究方法

聴覚スクリーニングなどで難聴を指摘され埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科を受診し、難聴の原因精査にてCMVの先天感染が証明された児で、頭部MRI検査を施行された13名。なお、先天感染は、新生児期では新鮮尿を用い、それ以降は保存された臍帯を用いてPCR法により感染を証明した。このうち5名は頭部CT検査も施行した。頭部MRIは診断時およびフォローアップの過程で修正月令1歳以降に2回目を施行した。

2名の小児科医師により、画像を評価し、本症に特徴的と思われる所見をリストアップした、臨床像との関連を検討した。

C. 研究結果

全例のレビューから、下記の画像所見が認められた。

1. 大脳実質容量低下および側脳室拡大
神経症候として重症例に見られ、この所見はCTも撮像された例ではCTにて観察可能であった。

2. 脳室周囲石灰化

CMVに特異的ではないが、先天感染

など胎生期の異常を示唆する特徴的所見であり、頭部CTにて観察が可能である。ただし、先天感染が証明されている場合には、その診断意義はあまりないものと考えられる。

3. 側脳室後角および前角周囲の大脳白質の嚢胞様変化

側脳室後角部の大脳白質に、両側性に認められる比較的な大きな病変で、MRIにてほぼ脳脊髄液と同様の信号を示すT1低信号、T2高信号、FLAIR高信号を示す境界明瞭な不整形の病変で、嚢胞様に見える。左右両側に認めることが多いが、左右の大きさなど変化が大きい。

4. 深部を中心とした大脳白質の散在性病変

深部（脳室周囲ではなくより皮質に近い）の大脳白質を中心に、大小大きさの異なる比較的境界が明瞭なT1低信号、T2高信号、FLAIR高信号示す病変が多数散在している。特長としては、比較的深部の白質に多いが、皮質直下の弓状線維は巻き込まず、皮質との間に正常な白質の層が通常観察されることが多い。

5. 大脳白質の髄鞘化遅延

ある程度髄鞘化が進んだ年齢での頭部MRIでは、皮質下白質などの髄鞘化が年齢に比較して遅いと思われる所見が認められた。

6. 大脳皮質形成異常（多小脳回）

通常は両側性で、傍シルビウス領域から前頭部にかけて、異常に浅い脳溝を示す肥厚した皮質が認められる。1例では片側性であった。前例、脳性麻痺の臨床像を呈し、もつとも重篤な予後と関連していた。

7. 側脳室下角の開大

側頭葉前部の側脳室下角の開大を両側性に認められた。また中に周囲白質に強くT2高信号、T1低信号を示す嚢胞様変化を伴う場合も認められた。

8. 小脳低形成

1例で、小脳半球の容量低下の所見が

認められた。

D. 考察

今後、新生児スクリーニングにて発見される児の前方視的な検討を行うために神経後遺症の評価がきわめて重要である。

これまでの検討では、先CMVの集団を対象とした神経後遺症の評価は十分でない。その意味では、陽性者全員の神経発達を追うことが重要であるが、特に症状のない場合には、事後のフォローから脱落する可能性も多く、中枢神経系への影響が高いと考えられる集団の抽出が重要である。

その意味では、新生児期などの頭部MRI検査を行いハイリスクのグループを選択することができれば、非常に有用であると考えられる。もしも、新生児期でのMRI正常群が一部しかフォロー可能でなかった場合に、その群の中に神経後遺症陽性の児の率を評価できれば、全体の神経後遺症の割合は、ほぼ正確に把握可能である。

今回は、まず頭部画像検査の評価を行う上でのシートを作成した(表)。我々が今回評価した画像から、異常所見としては8つのパターンが認められた。これは、以前に報告されている所見にほぼ相当するものであった(van der Knaap M, et al. Radiology 2004;230:529-536)。所見としては大きく脳回形成異常と大脳白質の信号異常とに分類することができるが、前者は、神経学的予後不良例に多く認められ、脳性マヒに関連した所見であった。特に後者については新生児期などの早期に撮像されたMRIを中心に、非常に信号変化の強い病変が認められ、画像的には嚢胞様変化と表現可能なものであった。しかし、壊死性変化とはことなり、経過を見ると病変部の縮小傾向が認められるなど、完全な組織崩壊とは異なる経過が認められ、感染のあるステージを見ている可能性があると考えられる。

また、白質病変は、非常に多発性で左

右両側に散在しており、病巣のサイズは大小不同であり、中には斑状のものも認められた。

また、本症に特異的な変化として側脳室下角の拡大は高頻度に認められ、同部周囲の白質に高頻度に認められる信号変化とも併せて、側頭葉病変をきたしやすしいものと考えられた。こうした病変は学習機能などの後遺症をもたらす可能性が考えられ、重要であると思われる。

今後の前方視的研究では、今回作成したシートを使用して画像検査の評価をブラインドで行うことにより、先CMVに伴う画像所見および神経後遺症との相関を検討していくことが重要であると考えられた。

E. 結論

今回の検討では、先CMVによる中枢神経系の画像変化は極めて特徴的であり、パターン化して評価するのに適していると考えられた。こうした画像所見については、その神経後遺症との関連については、特に白質病変については評価されてきておらず、今後の課題であり、そのためには神経評価も並行して行う前方視的研究が不可欠であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(表) 頭部画像検査評価シート

No.			
氏名	生年月日		撮像年月日
	年齢	y m	(修正月齢 y m)
頭部MRI所見シート			
		右	左
テ ン ト 上	委縮	0 1 2 3 部位()	
	多小脳回	0 1 2 3 部位()	
		側面部中心 Y N ・ 左右対称性 Y N	
	白質容量低下	0 1 2 3 部位()	
	白質病変		
	嚢胞性変化	有(部位 P F T) 無	有(部位 P F T) 無
	分布パターン	Bilateral/Multifocal	Extensive/Confluent Diffuse
	脳室周囲	変化あり	変化なし
	深部白質	変化あり	変化なし
	皮質下白質	変化あり	変化なし
	主な病変	脳室周囲	深部白質 弓状線維 傾向なし
	病変の分布	右 F P O T	左 F P O T
	最大病変	右 F P O T	左 F P O T
	病巣数	10未満 10以上20未満	20以上
	左右対称性	Y N	
	サイズの変化	大 小	
	髄鞘化遅延	0 1 2	
	側頭葉前部		
	白質病変	右 あり なし	左 あり なし
	下角の拡大	右 あり なし	左 あり なし
小脳	低形成 半球	右 あり なし	左 あり なし
	低形成 虫部	あり なし	
そのほかの所見・コメント等			
		部位表示	F 前頭部 P 頭頂部 O 後頭部 T 側頭部
			0:なし 1:疑い 2:明らか 3:高度

先天性サイトメガロウイルス感染症における難聴の治療

研究分担者 大石 勉 埼玉県立小児医療センター保健発達部

研究要旨

【目的】 症候性先天性 CMV 感染症における難聴や乳児期後期に発症する遅発性難聴を含めると先天性難聴のほぼ 20%は先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症が原因である。新生児聴覚スクリーニングで発見された“いわゆる無症候性先天性 CMV 感染症”による難聴児をガンシクロビルで治療し、有用性を明らかにすることを目的とする。

【方法】 新生児聴覚スクリーニングで発見された難聴児の Guthrie 乾燥濾紙血、尿、唾液、末梢血あるいは臍帯から DNA を抽出し、real-time PCR 法をおこない CMV ゲノムを定量的に検出し、先天性 CMV 感染症の診断をおこなった。先天性 CMV 感染症児に GJB2 突然変異は認めなかった。診断確定後、ガンシクロビル (ganciclovir) 5-6 mg/kg を 1 日 2 回、1 時間で点滴静注、6 週間投与した。一症例ではバルガンシクロビル (valganciclovir) 15 mg/kg を 1 日 2 回経口、6 週間投与した。

【結果】 治療をおこなった 1 歳 10 か月までの 11 症例の内 3 症例で聴力の改善を認めた (27%)。8 症例は 4.5 か月までに治療を開始し、残り 3 症例は 11 か月以後であった。聴力改善を見た 3 症例は全て 4.5 か月以内に治療を開始していた (3/8 症例、38%)。11 か月以後治療をおこなった遅発性難聴を含む 3 症例では全く改善は見られなかった。

【結論】 進行性で改善の期待できない先天性 CMV 感染症の難聴にガンシクロビル治療をおこない、有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

サイトメガロウイルス (CMV) はヘルペスウイルス科で最大の 2 本鎖 DNA ウィルスで、235kb の直線状ゲノムは 200 を超える蛋白をコードする。CMV がヒト胎児期に感染することにより先天性 CMV 感染症が発症する。報告により差はあるが、全出生児の 0.2-2.2%が先天性感染を呈し、その内 5-10%が症候性である。

症候性先天性 CMV 感染症は早産あるいは SGA (small for gestational age) であることが多く、小頭症、小眼球症、肝脾腫、黄疸、血小板減少症による点状出血、嗜眠、筋緊張低下を高頻度に伴うが、ほぼ 50%に聴力障害 (一側性あるいは両側性感音性難聴) を呈する。

一方、上記の出生時に臨床症状が認められない先天性 CMV 感染症は“いわゆる無症候性先天性 CMV 感染症”と考えられるが、新生児期に聴覚障害を認めなかった先天性 CMV 感染症児でも 15%ほどは乳児期後期から 2 歳頃までに感音性難聴を発症することが知られている。

さらに、近年急速に普及しつつある新生児聴覚スクリーニングで発見された感音性難聴を有する新生児からは、生下時に“いわゆる無症候性”でありながら先天性 CMV 感染症が証明される児が多数発見されるようになってきた。

さらにこれらの感音性難聴児に MRI・CT 検査をおこなうことにより先天性 CMV 感染による早期の脳損傷や脳組織発達障害

を認める症例が次々と明らかになってきている。

しかし、現在まで先天性 CMV 感染症の治療法は確立されていない。抗 CMV 高力価免疫グロブリン (anti-CMV hyperimmune globulin) を使用する胎児 CMV 感染症の治療は有効であるとの報告があるがわが国での使用は困難である。新生児・乳幼児では典型的な症候性先天性 CMV 感染症は治療しないとする考えもある一方、感音性難聴ではガンシクロビル (ganciclovir)、バルガンシクロビル (valganciclovir)、フォスカネット (foscarnet)、シドフォビル (cidofovir) を投与する試みもなされている。

新生児聴覚スクリーニングで感音性難聴と診断された患児をガンシクロビル (一部ではバルガンシクロビル) で治療し、聴力改善への効果を検討した。同時に尿、唾液、血漿、単核球中のウイルス量を定量的に測定 (real-time PCR) し、薬剤のウイルス量への効果および病態に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

1. 対象. automated auditory brainstem response, AABR を使用する新生児先天性難聴スクリーニングで異常を指摘され、当院耳鼻咽喉科の auditory brainstem response (ABR) による精密検査で感音性難聴と診断された小児は Guthrie 濾紙血/臍帯あるいは生後 3 週以内の尿/末梢血で CMV DNA を検査された。感音性難聴児の上記検体 DNA 検査で先天性 CMV 感染症と診断された新生児 1 名、乳児 8 名および幼児 2 名を対象とした。これらの対象児は先天性感音性難

聴の別の原因である GJB2 遺伝子に異常を認めず、さらに脳 MRI 検査で先天性 CMV 感染症と矛盾しないことを確認した。

2. 方法. QIAamp® DNA Blood Mini Kit (250) (Cat. No. 51106, QIAGEN Sciences) を使用して Guthrie 乾燥濾紙血/臍帯/尿/末梢血単核球 (PBMC) /血漿からキットの指示に従って DNA を抽出した。

CMV ゲノムの検索は pp65 遺伝子 (locus HSPPBC; GenBank) を real-time PCR 法で同定・定量しておこなった (ABI PRISM™ 7700)。Forward primer と reverse primer には 5' -GCAGCCACGGGATCGTACT と 5' -GGCTTTTACCTCACACGAGCATT を作成して 159-bp を増幅し、その間に相補的に結合する TaqMan プローブとして 5' -FAM-CGCGAGACCGTGGAACTGCG- TAMURA を作成し定量に使用した。この増幅部位を化学合成してプラスミド pUC 系ベクターの EcoRI/HindIII サイトにクローニングし (SYN199-3)、標準 DNA として使用した (タカラバイオ (株))。

尿、唾液、血漿のウイルス量はコピー/ml で表記した。検出感度は 10^2 コピー/ml であった。PBMC、臍帯のウイルス量はコピー/ μ g DNA で表記した。検出感度は 1 コピー/ μ g DNA であった。

3. 治療法. ガンシクロビル (ganciclovir) 5-6 mg/kg を 1 時間で点滴静注、1 日 2 回、6 週間おこなった。一症例ではバルガンシクロビル (valganciclovir) 15 mg/kg を 1 日 2 回経口で 6 週間投与した。一部の症例ではガンシクロビル治療終了後、バルガンシクロビルを 6 か月間漸減しながら投与した。

4. 治療効果の判定. 各種体液中のウイ

ルス定量は治療開始前とその後 2 週間毎に検体を採取しておこなうことを原則とした。治療終了後は 1-2 か月に一度の頻度でウイルス定量をおこなった。治療効果は ABR の改善を指標とした。3 症例ではさらに auditory steady-state response (ASSR)をおこない、より高度の聴力機能障害を検索した。

5. 統計解析には幾何平均を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は患者の両親に対して説明書と同意書を作成して十分な説明と、同意を得た後でおこなった。尚、本研究は埼玉県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. Guthrie 濾紙血 CMV ゲノムの保存性

ウイルス血症を呈する先天性 CMV 感染症の血液を Guthrie 濾紙に先天性代謝性疾患スクリーニングの方法に従って滴下し、乾燥後、4℃で保存した。800 日までに 5 回、一定量の Guthrie 濾紙から DNA を回収し CMV ゲノム量を real-time PCR 法で定量した。

滴下 1 週間後 CMV ゲノムは 48,000 コピー/ml であったが、200 日後までには 12,000 コピー/ml とほぼ 1/4 程度に減少した。しかしその後は 540 日まで同程度の回収量を示し、その後 800 日でも滴下 1 週間後のほぼ 1/10 量に相当する 5,000 コピー/ml と有意のゲノム量が回収された (図 1)。

このことから Guthrie 濾紙からの CMV ゲノムの回収はほぼ 2 年後には 1/10 程度に減少するものの、明らかに CMV ゲノムは定量的に検出された。Guthrie 濾紙血からの CMV ゲノムの検出により先天

性 CMV 感染症の診断は可能であることが示された。

今回の対象の中で検索できた 1 歳 10 か月までの小児 7 名の Guthrie 濾紙血からの CMV ゲノム数は平均 31,000 コピー/ml (レンジ 1,000~900,000 コピー/ml) であった。

検索数は 3 名と少ないものの全例で臍帯からの CMV ゲノムは回収された。平均 741 コピー/ μ g DNA (レンジ 100~8,000 コピー/ μ g DNA)。臍帯の保存期間は最長 11 か月までであった (データ未掲載)。

2. 治療前/治療後の聴力

聴力の改善は症例 1、4、6 の 3 例で認められた (27%) (表 1)。症例 1 は両耳聴力は共に 10 dB の改善であった。しかし治療中、右-90 dB、左-100 dB まで一過性に聴力は悪化したが、治療終了時には右-60 dB、左-50 dB へと改善を示した。症例 4 では右耳聴力は-50 dB から -30 dB へと改善し、左耳聴力は悪化することなく、かつ難聴を呈さなかった。症例 6 は右耳は-70 dB が-20 dB に改善し、無反応 (-100 dB 以下) であった左耳は治療後-60 dB に改善した。最も良く聴力の回復した症例であった。

症例 4 を除き他の全ての患者は重症あるいは最重症難聴を有していたが、症例 2、3、11 のように治療後に聴力がより悪化したものも見られた。それぞれ右耳が-60 dB から無反応 (症例 2)、左耳が-80 dB から無反応 (症例 3)、右耳が-80 dB から-100 dB (症例 11) へと聴力は低下した。症例 5、9、10 では治療による難聴への影響は全く認めなかった。症例 7 は治療前右耳が-50 dB で、治療中に-90 dB と悪化したが、治療後は-60 dB へと回復し、最終的には軽度の悪化に留まった。症例 8 は治療前左耳聴力は

無反応であったが治療後-100 dBへと僅かに好転した症例である。

治療が有効であった症例は治療開始年齢が3か月(症例1)、4か月2週(症例4)、1か月2週(症例6)と最も遅い症例4でも4.5カ月であった。症例9、10、11は治療開始時期がそれぞれ11か月、1歳、1歳10か月で治療前の聴力障害も最重症であったが、改善は全く見られなかった。治療開始時期が4.5か月以下の8症例での治療有効率は38%となる。しかしその他5症例は全て治療開始年齢が1カ月3週以下であったが治療での改善はほとんど認められず、分娩後早期からの治療が有効との結論は早計と考えられる。

3. 治療とウイルス量

抗ウイルス薬を使用する治療の前後における各種体液中のウイルス量を測定した(図2)。治療前には尿中CMVゲノム数は 10^4 - 10^9 /mlほどであったが、治療後は聴力改善症例、非改善症例ともに著減し11例中8例では消失した。聴力改善例3名では全例で尿中ウイルスは消失した。11症例中増加したものは認めなかった。

唾液中のCMVゲノム数は治療前は1例を除いて 2×10^2 - 5×10^8 コピー/mlほどであった。治療後は著減し、尿中と同様に11例中8例で消失した。聴力改善例3名では2例で唾液中ウイルスは消失したが1例ではウイルス排泄は僅かながら残存した。11症例中増加したものは認めなかった。

一方、PBMCでは治療前に3例でleukocyte-associated viremiaを認めた。 3×10^3 コピー/ μ g DNAが1例、 10^2 コピー/ μ g DNAが4例であった。その他の6例では治療前PBMC中にCMVウイ

ルスは認めなかった。治療後、5例中2例でPBMCからCMVウイルスは消失した。しかし3例では僅かながら残存し、1例は 2×10^2 コピー/ μ g DNA、他の2例は 10^2 コピー/ μ g DNAであった。

聴力改善3症例の中で2例は治療前PBMC中にCMVゲノムを認めたが、治療後は消失していた。のこる1症例では治療前、治療後共にCMV感染PBMCは認めなかった。聴力非改善症例8例中1例で治療前の 1×10^2 コピー/ μ g DNAから治療後 2×10^2 コピー/ μ g DNAへとウイルス量の増加が見られた。

血漿中のCMVウイルス量は治療前11症例中6例で有意なウイルス血症を呈していた。ウイルス量は 10^2 - 10^4 コピー/mlほどであったが、治療後は3例のみにウイルス血症を認めた。しかしながら治療前ウイルス血症のなかった非改善例の1例では治療終了後却ってウイルス量は増加し、 7×10^2 /mlほどの軽度ウイルス血症を呈した。聴力改善3症例中で2例は治療前血漿中にCMVゲノムを認めたが、治療後は消失した。のこる1症例では治療前、治療後共にCMV血症は認めなかった。

4. 治療経過

症例を呈示して治療経過と各種体液中のウイルス量との関連を示す(図3)。症例6は新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘され、当院でABRを含め精査を行われた。右耳は-70 dB、左は無反応を呈する難聴、生後5週で採取した尿とGuthrie乾燥濾紙血からCMVゲノムが検出され、先天性CMV感染症による感音性難聴と診断された。1か月2週よりプロトコールに従って治療を開始した。ガンシクロビル点滴静注終了時には尿、唾液、血漿からのウイルス排泄は消失してい

た。

聴力は治療前右は-70 dBが治療後-20 dBに改善し、無反応(-100 dB以下)であった左は治療後-60 dBに改善した。1歳1か月で左耳聴力は-50 dBとさらに改善している。

治療が既に終了していた生後5か月以後8か月までに尿、唾液にCMVが検出されるようになった。同時に一度だけではあったがPBMC中に僅かながらCMVゲノム(10コピー/ μ g DNA)が検出された。無症候性再活性化と考えられたが、1歳1か月までに無治療のままで鎮静化した。この時血漿中にウイルス血症は呈さなかった。CMVの再排泄に一致して難聴の進行などの明らかな臨床症状の増悪も認めなかった。

D. 考察

新生児聴覚スクリーニングでCMVによる感音性難聴と診断された患児をガンシクロビル(一部バルガンシクロビル)で治療することは聴力障害の改善に有効であることが示された。

先天性難聴は進行性あるいは不変と考えられる。CMVによる治療をおこなった11症例中3症例(27%)で治療後聴力が改善した。8症例は4.5か月までに治療を開始し、残る3症例は11か月以後に治療を開始していた。聴力改善例は全て4.5か月前に治療を開始していた。4.5か月以内に治療を開始した場合の有効性は38%と考えられる。

一方、11か月以後治療を開始した遅発性難聴と考えられる2例を含む3症例では全く改善を認めなかった。

聴力障害が進行性に悪化した3症例(症例2、3、11)(27%)を含む非改善8症例では難聴改善に関する治療の明ら

かな有効性は示されなかった。

しかし治療により聴力障害の更なる増悪を阻止した可能性は否定できない。

Kimberlin DW等のランダム化多施設共同研究では先天性症候性CMV感染症新生児にガンシクロビル治療が行われた。治療群では1年後17%で難聴の改善が認められ、無治療群の0%と比べ有意の差を示した。

しかし、対象となった患児は必ずしも難聴のないものも含まれており、有効率の単純な比較には注意が必要である。

一方、聴力が悪化したものは無治療群の68%と比べて治療群では21%と有意に少ない結果を示した。

無治療対照群と比較していない我々の今回の治療プロトコールからは明らかにされなかったものの、我々の症例においても治療の聴力悪化に対する予防効果は考慮されなければならない。

先天性CMV感染症の診断は生後3週以内の血液、尿等の各種体液からのCMVの証明である。本邦における新生児代謝疾患スクリーニングから採取されたGuthrie乾燥濾紙血は新生児末梢血におけるCMV検出のための材料として有用と考えられる。

今回検索した難聴を呈する先天性CMV感染症児7症例は全例Guthrie濾紙血から有意の数のCMVゲノムが検出された。

我々は先天性CMV感染症児のGuthrie乾燥濾紙血から経時的にCMVウイルスを回収する実験を試みた。Guthrie乾燥濾紙血からは800日までCMVゲノムの回収が確かめられた。

しかしながらGuthrie乾燥濾紙血におけるCMVゲノムの定量的保存性に関する詳しい報告はない。

難聴を呈する先天性CMV感染症7症例の中で採取後最も遅く1歳10か月で初めてGuthrie乾燥濾紙血のCMVゲノム定量をおこなった先天性CMV感染症児は 10^4 /mlほどのウイルス量を呈した。ほぼ2年後に出生時のウイルス血症を証明できることが確かめられ、Guthrie乾燥濾紙血からのCMVゲノム定量の有効性が示された。

治療後、尿、血漿、単核球中のウイルス量を同時に定量的に測定(real-time PCR)し、治療のウイルス量への効果および病態に及ぼす影響を検索した。

全ての症例で治療前、尿中のCMVウイルスゲノムは 10^4 - 10^9 /mlほどであったが聴力の改善した3症例では治療後にウイルス尿は消失した(図2)。

唾液へのウイルス排泄も治療前9症例に認めたが、治療後は6症例で消失、3症例で減少した。聴力改善3症例の内2症例はウイルス排泄が消失したが、1症例はウイルス量が 10^8 /ml台から 10^2 /mlへと低下したもののウイルス排泄は残存した。

治療前にCMV感染したPBMCを認めたのは5症例であった。その内2症例で治療後にleukocyte-associated viremiaは消失したがこの2症例は聴力改善例であった。聴力改善を示した他の1症例は経過中leukocyte-associated viremiaを呈さなかった。

血漿中のCMVゲノムは聴力非改善3症例で治療後約 10^3 /ml程度であるが残存した。しかし聴力改善2症例では治療後血漿中のウイルスは消失した。残る聴力改善1症例では全経過中ウイルス血漿は認めなかった。

治療前と比べて治療後は尿、唾液、PBMC、血漿の何れにおいてもウイルス量

はほとんどの症例で減少し、消失するものが大半であった。

聴力改善例は唾液中にウイルスが存在した1症例を除いて治療後はウイルスは認めなかった。

以上のことから治療後のウイルス消失と難聴に対する治療効果は関連することが示唆される。

しかしながら、多数の症例を解析してその関連についてより詳細に検討することが必要である。同時に、ガンシクロビル治療の長期予後についての注意深い検討も重要である。

また、尿、唾液、PBMC、血漿中のウイルス量と難聴の発現率や重症度との関連を明らかにすることも今後の興味ある課題と考えられる。

さらに出生直後はないが乳児期半ば以後明らかになる先天性CMV感染症と関連する難聴は遅発性難聴と呼ばれる。この遅発性難聴と出生時より認められる難聴が同じ機序で引き起こされるのか、あるいは遅発性難聴は全く異なるアレルギー等の別の機序で引き起こされるのか、未だ明らかにされてはいない。

両者におけるガンシクロビル治療の有効性の検討は残されている。

症例6の治療経過表(図3)は治療開始と共に始まる尿、唾液、PBMC、血漿中のウイルス量の減少と消失を示すとともに、聴力の経時的な改善を示している。治療終了後、尿、唾液、PBMC、血漿中からウイルスは全く消失した。しかし治療終了後しばらくして尿、唾液中へのウイルス再排泄が起こり、ほぼ10か月間持続した。血漿中へのウイルス出現は認めなかったが、一過性で極軽微なCMV感染PBMCの出現が観察された。難聴の進行など臨床症状の悪化はみられず、感染臓

器である腎、唾液腺からのウイルス排泄を主体とする潜在性 CMV の再活性化と考えられた。

今後、先天性 CMV 感染症の再燃や感染臓器における局所的な再活性化が引き起こす CMV 血症の聴覚機能に及ぼす影響についてより詳しく検討し、再治療の必要性の有無について十分に解明することが望まれる。

E. 結論

新生児聴覚スクリーニングで CMV による感音性難聴と診断された患児をガンシクロビル（一部バルガンシクロビル）で治療し聴力改善を 27% (3/11 症例) に認めた。さらに 4.5 か月以内に治療を開始した 8 症例では 38% に改善を認め、ガンシクロビルの先天性 CMV 感染症における難聴治療に対する有効性が示唆された。同時に測定した尿、唾液、血漿、単核球中の CMV は、ガンシクロビル投与開始と共にほとんどの症例で著減・消失し、薬剤のウイルス量減少への効果が明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

- 1) 内田寛、田村英一郎、大宜見力、田中理砂、大石勉：「両側頬部腫瘤を呈

したサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の一例」第 45 回埼玉県医学会総会、さいたま市、2008. 1. 27.

- 2) 内田寛、田村英一郎、本間なずな、大宜見力、田中理砂、内田寛、大石勉：「ガンシクロビル投与により発達遅滞が改善した先天性サイトメガロウイルス感染症の一例」第 57 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、さいたま市、2008. 10. 23.

- 3) 田中学、浜野晋一郎、大石勉：「先天性サイトメガロウイルス感染症の診断確定までの経過と問題点」第 46 回埼玉県医学会総会、さいたま市、2009. 2. 22.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. Guthrie 乾燥濾紙血からの CMV ゲノムの経時的回収

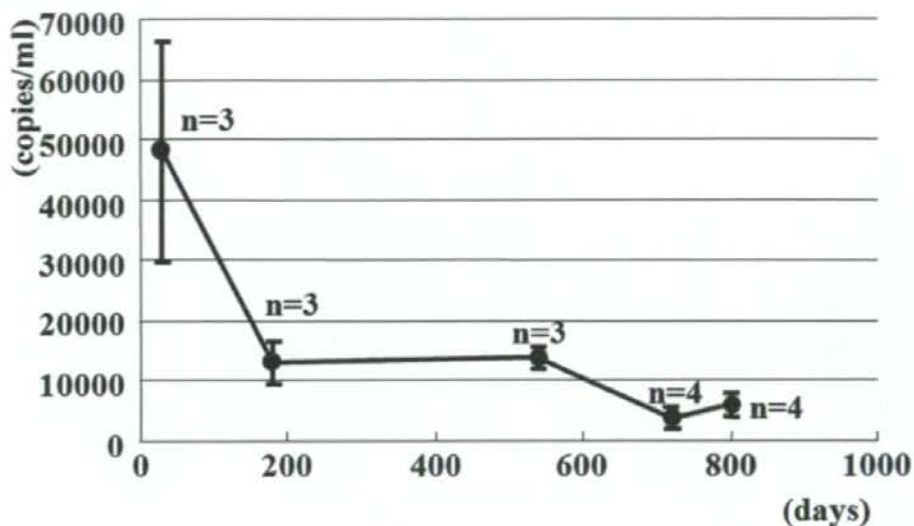


図2. 治療と尿、唾液、血漿、PBMC 中ウイルス量の変化. 実線は聴力改善3症例、破線は聴力非改善8症例を示す.

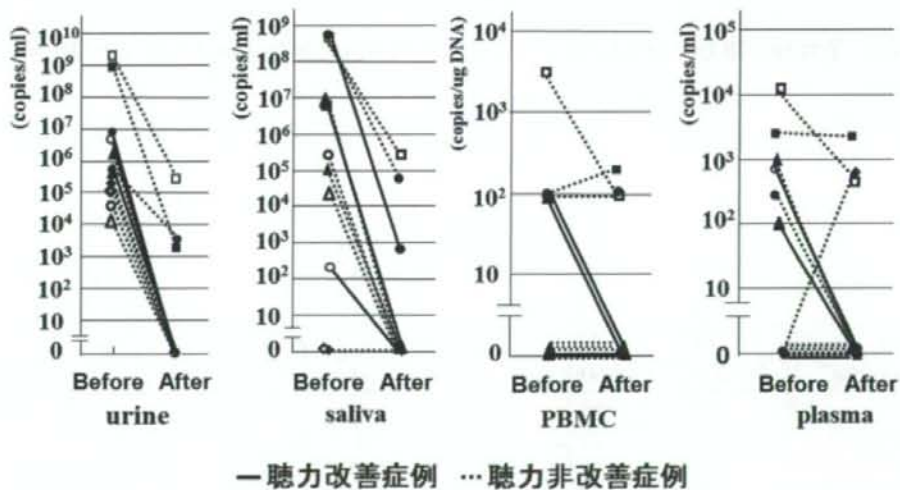


図3. 治療経過 (症例6).

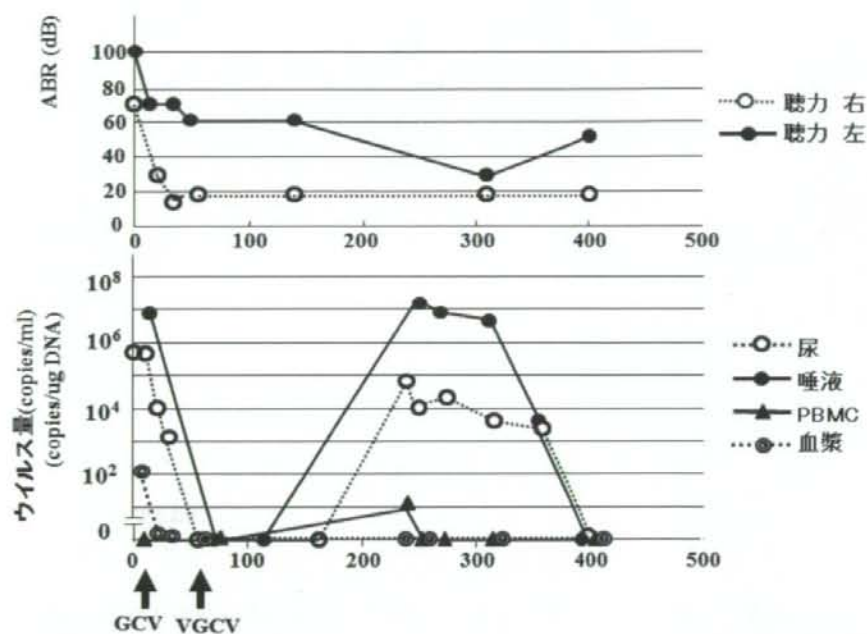


表1. 治療前/治療後の聴力 (*治療後聴力は6週間治療の直後から6か月後までの測定値)

治療開始年齢		右聴力		左聴力		R-ASSR	L-ASSR	
		前	後	前	後			
1 F	3mo.	70 (90)	60	60 (100)	50			
2 F	1mo. 3w	60	NR	NR	NR	110 dB	110 dB	
3 F	1mo.	NR	NR	80	NR			
4 F	4mo. 2w.	50	30	20	20			
5 F	1mo. 2w.	NR	NR	90	90	>120 dB	>120 dB	人工内耳
6 M	1mo. 2w.	70	20	NR	60			
7 F	1mo. 2w.	50 (90)	60	20	20			
8 M	23d.	NR	NR	NR	100			
9 F	11mo.	NR	NR	NR	NR	>120 dB	>120 dB	
10 F	1y.	NR	NR	NR	NR			人工内耳
11 F	1y. 10mo.	80	100	NR	NR	110 dB	120 dB	人工内耳

Fは女兒、Mは男児。()内の数字は治療中最も悪化した時の聴力を示す。

高度医療センターにおける CMV スクリーニング体制構築と 先天性 CMV 感染児の臨床像解析

研究分担者 伊藤 裕司 国立成育医療センター
周産期診療部 新生児科

【研究要旨】

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の患児に対して、その網膜炎や聴力障害の改善を目的として、抗ウイルス薬（ガンシクロビルとバルガンシクロビル）を総治療期間 6 ヶ月にわたって長期投与を行い、網膜炎や聴力障害の改善と CMV コピー数の沈静化を得ることができた。症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児に対する抗ウイルス薬投与のプロトコールを作成する上で有用な所見を得ることができた。

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症は、胎生期に感染時よりすでにその症状は胎生期より発症しており、生後の治療的介入によっても症状の進行を抑えたり改善させたりすることは、一般的には非常に困難とされてきた。近年、抗ウイルス薬（ガンシクロビルやバルガンシクロビルなど）の投与により、先天性サイトメガロウイルス感染症の症状の一つである聴力障害に関しては、その症状の進行を抑えたり、改善させる効果を認めたとする報告が多くなってきている。しかしながら、臨床の実際には、抗ウイルス薬の副作用などの点から、その適応や投与方法に関しては、まだ確立されてはおらず、臨床試験をも含めた今後の検討が急務である。

今回、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の新生児症例に対して、6 ヶ月におよぶ長期間の抗ウイルス薬の投与を行い、その臨床経過について検討し、今後の治療プロトコールの参考となる知見を得たので報告する。

A. 研究目的

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症例に対するガンシクロビル・バルガンシクロビル長期投与の、効果と安全性について検討する。

B. 研究方法

眼底の炎症所見と PCR 法による尿中のサイトメガロウイルスコピー数を指標として、ガンシクロビル・バルガンシクロビルの投与を最長期間を 6 ヶ月として行い、その効果と安全性について、臨床経過より検討する。

（倫理面への配慮）

本症例に対するガンシクロビル、バルガンシクロビルを用いての抗ウイルス療法の施行に当たっては、当センター内での薬事委員会での承認、および、ご両親からのインフォームド・コンセントを得た上で行った。また、本症例の医療情報・臨床データの本研究への二次利用に関し

てもインフォームド・コンセントのもと行った。

C. 研究結果

[症例の臨床経過]

<母胎および胎児期の経過>

母は28歳の2経妊2経産婦で、自然妊娠にて患児を妊娠。在胎31週0日、妊婦健診にて胎児脳室拡大を指摘され、在胎32週4日、当院胎児診療科に紹介となった。胎児エコーにて、側脳室後角有義の脳室拡大を認めた。在胎32週4日の羊水染色体検査では、FISH法、G-banding法いずれも異常を認めなかった。在胎33週4日の胎児MRI検査(図1)では、側脳室の拡大、および、脳室周囲にT1WIで高信号、T2WIで低信号の領域あり、石灰化が示唆された。

母体検査所見(表1)では、血清CMV抗体価に関しては、CMV-IgM 0.32(陰性)、CMV-IgG 44.0(陽性)であった。その他のTORCH症候群関連抗体は、いずれも陰性であった。

<出生時、および生後の経過>

在胎38週5日、誘発分娩で経陰分娩、頭位で出生した。出生体重2270g、身長44cm、頭囲31.2cm、胸囲28.9cmで、Apgar Score 1分6点、5分9点であった。出生時速やかに啼泣するも、チアノーゼ著明であったため、酸素投与を必要とした。精査加療目的にNICU入院となった。

入院時の理学所見では、明らかな外表情形はなく、白色瞳孔なし。大泉門膨隆なく、呼吸音清で、副雑音なし。心音整で、心雑音なし。腹部膨隆が軽度あり、肝臓、脾臓を3横指触知した。四肢、

体幹の皮膚に点状出血を認めた。

<出生時検査所見>

出生時の検査所見(表2)では、血小板数が $36,000/\mu\text{l}$ と血小板減少を認めた。

血清学的検査(表3)では、抗CMV抗体価が、IgMは陰性であったが、IgG 33.5と陽性を示した。PCR法によるサイトメガロウイルスコピー数は、血球で 1.4×10^4 、血清で 2.1×10^5 、尿で 5.3×10^8 とCMVコピー数の増加を認めた。

<画像検査>

頭部CT、頭部MRIでは、両側側脳室周囲および延髄背側に著明な石灰化を認め、両側側脳室は、三角部を中心に拡大しており、colpocephaly様の脳室拡大を認めた。さらに、拡大した脳室周囲では白質の萎縮を認め、全体的に脳溝が目立たず、滑脳症の所見を呈していた。

心臓超音波検査では、動脈管の軽度開存のみで明らかな先天性心奇形なく、心収縮も良好であった。

腹部超音波検査では、肝臓のサイズは正常範囲内であったが、脾臓は $56 \times 24\text{mm}$ と腫大を認めた。腎尿路系には特に異常を認めなかった。

<入院後経過>

小頭症、皮膚点状出血、肝脾腫等から先天性感染症を強く疑い、各種検査を施行した。血清、尿のCMV-PCR陽性かつ、他のウィルス、細菌検査は陰性で、先天性CMV感染症と診断した。

当初、経過観察の方針であったが、日齢7に施行した眼底検査にて活動性のある網膜脈絡膜炎を認め、また、血中、尿

中のCMVコピー数が非常に高値であったことから、CMV感染の活動性ありと判断し、日齢8よりガンシクロビル6mg/kg×2による抗ウイルス薬治療を6週間の予定で開始した。

治療開始後、網脈絡膜炎は改善傾向となり、血清、尿中のウィルスコピー数も減少してきた(表4、図3)。治療開始後6週間の時点で網膜炎はほぼ沈静化し、聴力も改善傾向を示したため、6週間でガンシクロビル投与を終了した。なお、治療中、ガンシクロビルによると思われる好中球減少、肝機能障害、腎機能障害などの重篤な副作用は出現することはなかった。

しかし治療終了後2週間の時点で、網膜脈絡膜炎の再増悪を認め、ガンシクロビルの投与を再開することとした。

ガンシクロビル再開後、網膜脈絡膜炎は再度改善傾向となり、ウィルスコピー数も減少傾向となった(表4、図3)。トータル12週間のガンシクロビル静注治療を継続した。

しかし、iv治療を継続する限り、入院を継続しなければならないということによる、児のADLの低下、血管確保困難の進行などから、バルガンシクロビル内服治療を導入することとした。

<バルガンシクロビルの経口投与>

バルガンシクロビルの投与量、投与方法は、Kimberlinらの報告(David W. Kimberlin “Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Oral Valganciclovir in the Treatment of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease”, 2008: 197(15 March) 836-845 JID)を参考にして、

バルガンシクロビル 16 mg/kg×2 内服とした。

投与期間に関しては、Kimberlinらの報告を参考として、最大限を6ヶ月として投与を継続することとした。

バルガンシクロビル 16 mg/kg×2 内服に切り替えた後、ガンシクロビル血中濃度を測定、AUCを算出し、これが、ガンシクロビル静注の場合のAUCと比して、遜色ないAUCが得られていることを確認した。

バルガンシクロビルの経口投与を継続することで、その後の網膜脈絡膜炎の再燃もなく、かつ、血清中のCMVは検出されなくなり、血球中、尿中とも 10^2-10^4 のオーダーの低値を維持できた。

総治療期間が6ヶ月に達したところで、肝機能障害がやや出現し始めたこともあり、予定通り、バルガンシクロビルの投与を終了した。

その後、2週間を経過したが、網膜脈絡膜炎は沈静化し、治療終了後も再増悪の傾向を認めていない。また、聴力は改善したレベルを維持している。

しかし、6ヶ月ころより無呼吸を伴う痙攣発作が出現し、現在、抗痙攣薬の調整を行っている。

神経学的には、脳波検査では、初回検査(日齢6)では、明らかな異常波を認めなかったが、日齢39の再検査では、基礎波に最大10秒程度の抑制が出現し、てんかん性の棘波はなかった。しかし、6ヶ月ころより無呼吸を伴う痙攣発作が出現し、現在、抗痙攣薬の調整を行っている。