

図2 CMV DAN陽性であった一側性感音難聴8例の聴力図

表2 CMV DNA (+) の8児の臨床症状

症例	性別	難聴 耳側	出生時 体重	難聴診断 月例	平均聴力 レベル	先天性/ 遅発性	変動の有無	難聴 遺伝子	NHSの 結果	発達異常 の有無
1	女児	右耳	2395g	2ヶ月	90.0dB	先天性	不明	(-)	Refer	無
2	男児	左耳	不明	6ヶ月	103.8dB	先天性	(-)	(-)	Refer	無
3	男児	左耳	不明	50ヶ月	100.0dB	不明	(-)	(-)	未実施	無
4	女児	左耳	不明	55ヶ月	92.5dB	遅発性	(-)	(-)	Pass	無
5	男児	右耳	2614g	65ヶ月	107.5dB	不明	(-)	(-)	未実施	無
6	男児	左耳	不明	80ヶ月	70.0dB	不明	(-)	(-)	未実施	無
7	女児	右耳	不明	98ヶ月	110.0dB	不明	(-)	(-)	未実施	無
8	女児	左耳	不明	44ヶ月	58.3dB	遅発性	変動+進行性	(-)	Pass	無

CMV : cytomegalovirus. NHS: Newborn hearing screening (新生児聴覚スクリーニング)。

あったことから先天性と思われる、25% (2/8例) が遅発性で、進行性が確認できたのは12.5% (1/8例) であった。両側性難聴の場合と比べると、遅発性の頻度が高く、高度難聴として発症するため進行性が少ない傾向があると思われた。先天性CMV感染による聴覚障害の発症機序に関しては血行性感染が主体であると考えられているが、動物実験とヒト側頭骨病理所見も異なっており、発症機序は不明である<sup>18)</sup>。一側性難聴として発症する機序や遅発性の頻度が多い理由に関しては今後の課題と考える。

最近では画像診断技術の向上が関与しているのかもしれないが、一側性難聴児における内耳・内耳道内の奇形の頻度は最近の報告では57.1%~66.7%と高く<sup>3),19)</sup>、両側性難聴よりも奇形の頻度は高い。先天性の一側性難聴に限るとCTで診断される内耳・内耳道奇形は30~35%にみられ<sup>19)</sup>、MRIによる蝸牛神経の無~低形成は65%~71%と高頻度に認められている<sup>3)</sup>。一側性難聴の場合は難聴遺伝子の変異は認められなかったため、原因精査には画像検査と先天性CMV感染の診断のための検査が重要と考える。

一側性難聴は患側からの聞き取りの困難性、騒音下の聞き取りの低下、音源定位の困難がよく指摘されている。言語発達に関しては正常聴力の児と変わりがないとする者もいれば、2語文の発語が平均5ヶ月ほど遅延する<sup>20)</sup>、学童期で30~40%の言語が遅れる<sup>2)</sup>など、言語発達遅滞や学業成績への影響を指定する報告もあるが、先天性CMV感染症による一側性難聴児に限定した言語発達遅滞や学業への影響を検討した報告はない。非症候性の先天性CMV感染症では難聴の遅発発症だけではなく、精

神発達障害の遅発発症もあるため<sup>21)</sup>、今後先天性CMV感染による一側性難聴の言語発達の経時的な評価を行っていく事も重要と考える。そのためにも先天性CMV感染のスクリーニング検査、確定診断の流れを確立して行く必要がある。

#### まとめ

信州大学附属病院耳鼻咽喉科小児難聴外来を受診した感音難聴児134例のうち、一側性感音難聴を認めた88例(65.7%)に対し、難聴遺伝子検査と保存臍帯からのCMV DNA検査を実施し、他の一側性難聴の原因との頻度について検討した。

CMV DNAが陽性であったのは、一側性感音難聴児88例中8例(9.1%)で、一側高度難聴は73例中の7例(9.6%)、一側軽度~中等度難聴は15例中の1例(6.7%)であった。難聴遺伝子の変異は1例も確認されなかった。遅発性の頻度(25%)が高く、高度難聴として発症(87.5%)するため進行性が少ない傾向(12.5%)にあった。

#### 付記

本研究は、平成23~24年度文部科学研究費補助金基盤研究(C)と平成24年度厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業(感覚器障害分野)の研究助成を受けて行った。

#### 参考文献

- 1) 増田佐和子、臼井智子：小児一側性難聴の検討。耳鼻臨床 100：9-15, 2007.
- 2) Cho Lieu JE：Speech-language and educational

- consequences of unilateral hearing loss in children. Arch Otolaryngol Head Neck Sur 130 : 524-530, 2004.
- 3) 守本倫子、宮坂実木子、飯ヶ谷七重、他：先天性蝸牛神経形成不全による一側性難聴例の検討. Otol Jpn 19 : 41-48, 2009.
- 4) Stagno S, Pass RF, Dowrsky ME, et al. : Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Semin Perinatal 7 : 31-42, 1983.
- 5) Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, et al. : Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. Am J Obstet Gynecol 174 : 241-245, 1996.
- 6) Pass RF, Stagno S, Myers GJ, et al. : Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. Pediatrics 66 : 758-762, 1980.
- 7) Williamson WD, Desmond MM, LaFevers N, et al. : Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning, and hearing. Am J Dis Child 136 : 902-905, 1982.
- 8) Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al. : Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 130 : 624-630, 1997.
- 9) Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, et al. : Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. J Am Acad Audiol 11 : 283-290, 2000.
- 10) Iwasaki S, Yamashita M, Maeda M, et al. : Audiological outcome of infants with congenital cytomegalovirus infection in prospective study. Audiol Neurotol 12 : 31-36, 2007.
- 11) Furutate S, Iwasaki S, Nishio S, et al. : Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis using preserved umbilical cord. Acta Otolaryngol 131 : 976-982, 2011.
- 12) 福田章一郎、塚村恵子、福島邦博：岡山県新生児聴覚スクリーニングの現状と課題. 音声言語医学 47 : 379-383, 2006.
- 13) 仲野敦子、工藤典代、有本友季子：新生児聴覚スクリーニング後の精密検査機関受診児の経過について. Audiology Japan 50 : 665-670, 2007.
- 14) 守本倫子、南 修司郎、泰地秀信：小児一側性難聴の検討. 日耳鼻 112 : 381, 2009.
- 15) 茂木英明、古館佐起子、鬼頭良輔、他：小児一側性難聴120例の検討. Audiology Japan 52 : 539-540, 2009.
- 16) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al. : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. J Infect Dis 195 : 782-788, 2007.
- 17) Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. : A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. Pediatr Infect Dis J 22 : 39-42, 2003.
- 18) 小川 洋：先天性サイトメガロウイルス感染と聴力障害. 日耳鼻 116 : 140-146, 2013.
- 19) 増田佐和子、白井智子、松永達雄：小児一側性難聴のCT所見と聴覚検査所見. Otol Jpn 21 : 747, 2011.
- 20) Kiese-Himmel C : Unilateral sensorineural hearing impairment in children. Analysis of 31 consecutive cases. Int J Audiol 41 : 57-63, 2002.
- 21) Malik V, Bruce IA, Broomfield SJ, et al. : Outcome of cochlear implantation in asymptomatic congenital cytomegalovirus deafened children. Laryngoscope 121 : 1780-1784, 2011.

---

論文受付 25年 5月10日  
論文受理 25年 7月17日

別刷請求先：〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1  
信州大学医学部人工聴覚器学講座 岩崎 聡

---

# サイトメガロウイルス感染症と サイトメガロウイルスワクチン\*

小川 洋\*\*

## 〔I〕はじめに

サイトメガロウイルスは免疫健全な宿主に感染した場合、無症候性または軽症の症状を呈するのみで、ほかのヘルペスウイルスと同様に初感染後宿主の体内に潜伏感染し、生涯宿主と共存するという特徴をもつ。いったん潜伏した後、再活性化する場合も多くは無症候性であり、典型的な例は妊婦や授乳中の母親における再活性化である。ウイルスは妊娠が進むにつれて産道に、そして分娩後は母乳の中に大量に排泄されるようになるが、母体にウイルス血症が起こることはなく、まったく無症候性である<sup>1)</sup>。サイトメガロウイルス感染(CMV infection)とは血液やそのほかの検体から体内にCMVが同定される状態を意味し、臓器障害など臨床症状を伴うCMV感染症(CMV disease)からは区別される。CMV感染はCMV感染症の前段階にあるが、CMV感染がすべてCMV感染症に移行するわけではない<sup>2)</sup>。CMV感染で問題となるのは胎内感染と、免疫不全に陥った患者における感染、再活性化である。

CMV胎内感染症は、先天性ウイルス感染症の中で、最も頻度が高く(全新生児の0.2~2.2%)といわれ、症候性感染児の死亡率は30%にも上り、神経学的異常が60%に認められる<sup>3)</sup>。先進国における先天性中枢神経系障害の原因としてダウン症候群に匹敵する大きな割合を占めている<sup>4)</sup>。わが国における発生頻度に関して、札幌医科大学

のグループが25年間におよぶ1万人の調査を行った結果から全出生児300人に1人程度が胎内感染し、その1割強が症候性であったと報告している<sup>5)</sup>。出生時無症候であっても、一部が聴覚障害、精神発達遅滞などの障害を遅発性に引き起こすことが知られている。胎内感染は妊婦の初感染に続いて起こる可能性が高く、わが国での妊孕可能女性の抗体価が低下しており、胎内感染の増加が懸念されている<sup>6)</sup>。

一方、後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome : AIDS)などの免疫不全個体、移植レシピエント、癌化学療法や造血幹細胞移植時における免疫抑制剤の使用など、宿主の免疫が低下した際に潜伏感染状態から再活性化し、重篤な日和見感染症やさまざまな病態を引き起こす。先天性CMV感染症やCMVの再燃、再感染に対する治療としてガンシクロビルなどの抗ウイルス剤の投与、高力価ガンマグロブリンの投与などがあるが、CMV感染症を発症させないためにワクチンによる治療が期待されている。今までCMVに対する有効なワクチンがなく、CMV胎内感染症、移植医療におけるCMV感染症に対しての根本的な治療としてワクチンの開発が進められてきた。本稿ではサイトメガロウイルス感染症とサイトメガロウイルスワクチンに関して解説する。

## 〔II〕CMVの一般的な特徴

ヒトサイトメガロウイルス (Humancytomega-

\* CMV infections and CMV

\*\* おがわ ひろし：福島県立医科大学会津医療センター準備室  
(〒965-8555 福島県会津若松市城前 10-75 県立会津総合病院気付)

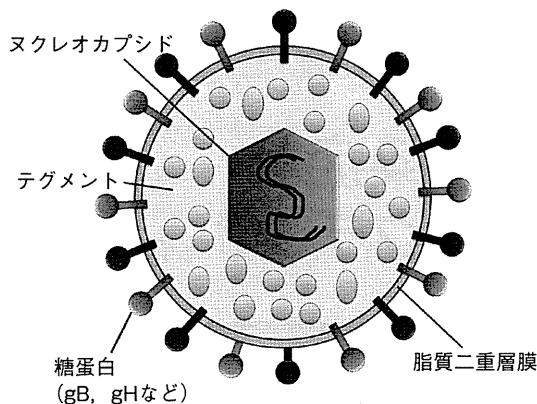


図 1 CMV の模式図

lovirus : HCMV) はヘルペスウイルスのなかで、ヒトヘルペスウイルス 5 (HHV-5) に分類され、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) やヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) と同じヘルペスウイルス科  $\beta$  ヘルペスウイルス亜科に属する 2 本鎖 DNA ウィルスである。サイトメガロウィルスは種特異性が高く、ヒトにはヒト、マウスにはマウス、モルモットにはモルモットのサイトメガロウィルスが感染する。種族の異なる CMV はお互いに交差免疫反応を示さない。本稿ではヒトサイトメガロウィルスを CMV と記載する。図 1 に CMV の模式図を示す。

### 【 III 】 CMV の構造

#### 1. エンベロープ (envelop)

脂質二重層の膜と糖蛋白 (glycoprotein) から構成され CMV の感染性を規定している。糖蛋白 gB はウィルスの細胞への結合、侵入、細胞間伝播、細胞融合、さらには極性をもつ細胞から子孫ウィルスが放出される際、重要な働きをする<sup>7)</sup>。

#### 2. テグメント (tegument)

少なくとも 25 個の蛋白がテグメントに存在する。リン酸化蛋白 65 (phosphorylated protein 65 : pp65), pp150 が最も大量にテグメントに存在する。pp65 はウィルスが細胞に感染すると核に移動するため、感染細胞の核内 pp65 を検出することにより CMV 感染症の診断に用いられている<sup>8)</sup>。

#### 3. ヌクレオカプシド (nucleocapsid)

正二十面体の構造のなかに二本鎖 DNA が存在

している。

### 【 IV 】 感染ルート

CMV の伝播は血液や体液を介した濃厚な接触による。周産期には産道の分泌液、出生後には母乳、ほかの感染児の唾液、尿、体液などと粘膜の接触が挙げられる。輸血による感染、キスや性行為による感染も起こる。CMV は健常人の多くは幼少時不顕性感染し、特に大きな病態を引き起こすことなく潜伏した状態にある。この状態では感染性ウィルス粒子は検出されず、ウィルスゲノムのみが骨髄などの潜伏感染部位に観察される。潜伏感染細胞として現在確認されているのは CD34 陽性の骨髄球系前駆細胞である<sup>9)</sup>。

### 【 V 】 CMV 感染症

#### 1. 胎内感染

妊婦が初感染、もしくは再感染した場合、経胎盤的に胎児に感染し、きわめて重篤な先天感染症を引き起こす場合がある。妊婦が CMV 初感染、再感染を受けた場合、あるいは再活性化を認めた場合、ウィルスが胎盤を經由して胎児に移行し発症する。胎生期では免疫能が未熟であり、さらに体組織が発生段階にあるために後天感染と感受性細胞が異なり多彩な症状を呈する。特に先天性 CMV 感染症では脳が主要な標的となりうる<sup>10)</sup>。先天性 CMV 感染症は、低出生体重、黄疸、出血斑、肝脾腫、小頭症、脳内 (脳室周囲) 石灰化、肝機能異常、血小板減少、難聴、脈絡網膜炎、DIC など多彩かつ重篤症状を示し、典型例は巨細胞封入体症と呼ばれている。症候性感染児の死亡率は 30% にも上り、神経学的異常も 60% にみられる。また、出生時無症候であっても、一部が聴覚障害、精神発達遅滞などの障害を遅発性に引き起こすことが知られている。欧米では、先天性聴覚障害をきたす原因として先天性 CMV 感染による頻度が高く、出生時にはおよそ 21%、4 歳の時点では 25% を占めるとする報告がある<sup>11)</sup>。われわれが保存臍帯を用いた CMV-DNA 検査を用いて調査した聴覚障害児における原因検索を行ったところ GJB2 変異について高い頻度を示し、およそ 15% の割合を示していた<sup>12)</sup>。

## 2. AIDS などの免疫不全個体, 移植レシピエント, 癌化学療法や造血幹細胞移植時における免疫抑制剤使用時における初感染, 回帰感染, 再感染

CMV 肺炎, CMV 胃腸炎, CMV 肝炎, CMV 網膜炎, CMV 脳炎・横断性脊髄炎・神経障害, CMV 膀胱炎, CMV 腎症, CMV 膵炎などの病態がある。移植医療における CMV 感染症の好発時期は, 移植後 3~12 週とされているが, 最近では移植後 100 日以降の, 遅発 CMV 感染症が増加している。移植医療において CMV 感染および CMV 感染症のリスク因子として患者・ドナーの CMV 抗体陽性・陰性が重要である。患者が CMV 抗体陽性の場合, CMV 抗体陰性の場合と比較してリスク因子となる。ただし, 患者が CMV 抗体陽性の場合のドナーの抗体陽性・陰性のリスクにおける影響については一定の見解が得られていない。患者が陰性, ドナー陽性は高リスクである。患者・ドナーともに CMV 抗体が陰性の場合, 低リスク群となる<sup>2)</sup>。

## 〔VI〕CMV に対するワクチン

CMV は前述したように免疫健全な状態では無症候性で宿主内に潜伏するが, この状態を維持するためには宿主免疫が重要となる。自然免疫は感染直後から反応する重要な生体防御であるとともに, 効率良く適応免疫を誘導する。マウス CMV では樹状細胞・マクロファージの Toll-like レセプター (TLR9, TLR3) がウイルスを検知して INF $\alpha$ / $\beta$  が産生され, NK 細胞を活性化する。ヒトでは TLR2 と gB/gH の相互作用が炎症性サイトカインを誘導する<sup>13)</sup>。液性免疫では中和抗体がウイルス伝播と臓器障害の抑制において重要となる。ヒトの血中の中和抗体の半分以上は gB に対する抗体である。gH, gL, gO はエンベロープ上でヘテロトリマーを形成している。gH に対する抗体は, 補体非依存性中和抗体をもっており, この抗体はウイルスの細胞間伝播を阻止できる<sup>14)</sup>。細胞性免疫では CMV 特異的な CD8+ および CD4+T 細胞, さらに  $\gamma\delta$ T 細胞が関与する。これらの細胞が常にウイルス増殖を抑制することで CMV 感染のまま顕在化せず, 潜伏持続状態が維持される<sup>13)</sup>。

CMV に対するワクチンはこれら宿主免疫を安全に効率よく誘導できることが必要となる。

CMV 感染において先天性感染が初感染によるため, ワクチンが唯一かつ有効な防御方法であるとの認識から開発が進められてきた。さらに近年の移植医療の進歩と先進国における若年者の CMV 抗体保有率の低下に伴い感染予防も含めた観点からワクチンに対する期待が高まっている。

CMV に感受性を有する培養細胞はヒト線維芽細胞のみという強い種族特異性細胞感染と動物界に存在するそれぞれの CMV もそれぞれの種族特異性をもち, CMV はお互いに交差免疫性を示さないこと, CMV が細胞から細胞へという感染形式をもち, 培養液中に遊離したウイルスが少ないことなどがワクチン開発のうえで問題となっていた<sup>15)</sup>。弱毒生ワクチンとして実験室株である AD169 株, Towne 株などが使用されてきた。AD169 株の投与により CMV に対する特異的抗体は産生されたものの, その抗体の感染防御能の問題やワクチン株の潜伏持続感染などに関する問題が提起された<sup>16)</sup>。その後, Towne 株を継代培養したものがほかの多くの分離株と交差反応を示すことや, 実験動物に対する病原性が低いことなどからいくつかの施設で使用が試みられた。腎移植患者において CMV 抗体陰性患者に Towne ワクチンを接種することによって重症な症候性 CMV 感染症が有意に抑制された報告があるが<sup>17)</sup>, 先天性感染症に対しての有効性は示されていなかった。生ワクチンは中和抗体のみならず, 細胞性免疫も可能であるが, 免疫獲得のスピードが遅いことや, 獲得した免疫が速やかに衰退する点が問題とされており, Towne 株で欠損しているいくつかの遺伝子をより免疫原性の強い Toledo 株から導入する試みがなされている<sup>18)</sup>。一方で生ワクチンによる毒性を含めた副作用の軽減のためサブユニットワクチンの開発が進んでいる。サブユニットワクチンではワクチン抗原の免疫原性が低いことが知られており, ワクチン抗原にアジュバントを加え, より効果的な免疫誘導を期待している。先天性感染症に対してのワクチンとして gB/MF59 アジュバントワクチンの臨床試験が進んでいる。MF59 はオイル・エマルジョン型のアジュ

表 1 CMV ワクチン

1. 臨床応用されたワクチン
Live virus vaccines
AD169 vaccine
Towne vaccine
Towne/Toledo “chimeric” vaccines
Subunit vaccines
gB/MF59 adjuvant
gB/canarypox-vectored vaccine
pp65 (UL83)/canarypox-vectored vaccine
gB/pp65/IE1 trivalent DNA vaccine
gB/pp65 bivalent DNA vaccine
gB/pp65/IE1 alphavirus replicon vaccine
2. 前臨床段階, 研究中のワクチン戦略
gM/gN (gcII complex)
gH/gL/gO (gcIII complex)
Nonstructural genes/novel CTL targets
Prime-boost strategy
Bacterial artificial chromosomes
Peptide vaccines
Dense body vaccines

(文献 21 より引用)

バントでヒトの肝臓にも存在しコレステロールの前駆体であるステロイドホルモンの合成中間オイルであるスクアレンをベースとしている。MF59のアジュバント活性の作用機序は抗原提示細胞に取り込まれやすくし、MHC class II (major histocompatibility complex : MHC) の発現を高めると考えられている<sup>19)</sup>。この gB/MF59 アジュバントワクチン投与群ではプラセボ投与群に比べて、42か月の全フォローアップ期間にわたって未感染の状態を維持している割合が有意に高く、最終的なCMV感染率は試験ワクチン投与群の8% (18例) に対し、プラセボ投与群では14% (31例) であった。この結果を100人/年で換算すると、ワクチンによってCMV感染率が50%低下することがわかった<sup>20)</sup>。今後の大規模な試験での検討により、有効性の証明が期待されている。造血幹細胞移植患者および臓器移植患者に対するワクチンとして、gB/pp65を発現する二つのプラスミドDNAを主成分とするDNAワクチンが米国における第II相臨床試験において造血幹細胞移植時のサイトメガロウイルス血症の発生率を有意に抑制したとして希少疾病用医薬品指定を受けた。このワクチン「Trans Vax™」は米国のバイカル社 (Vical Incor-

porated) が開発したものであり、2011年7月15日アステラス製薬が全世界における開発・商業化に関する独占的ライセンス契約を締結したと公表した。

さらに前臨床段階で検討されているワクチンに gM/gN を主成分とした DNA ワクチン, gH/gL/gO を主成分としたワクチンがあり、これらは中和抗体の誘導を期待して研究が進められている。CMV DNA polymerase (UL54), helicase (UL105) を用いたワクチンでは細胞性免疫を誘導するワクチンとして研究が進められている。DNA ワクチンを組み合わせ、一方を prime 用に一方を booster 用に用いる方法の検討, 細菌人工染色体を用いたワクチン, ペプチドワクチン, CMV 感染に伴って細胞から産生される非感染性の構造物である Dense body を用いたワクチンなどの研究もなされている。表 1 に現在開発中のワクチンを含めた CMV ワクチンを示す<sup>21)</sup>。

## 【VII】おわりに

産科, 小児科領域において先天性 CMV 感染症は克服すべき大きな課題であった。耳鼻咽喉科医にとって先天性 CMV 感染が聴覚障害をきたす主な原因であることが判明し, 先天性 CMV 感染に対する意識が高まってきている。さらに, 移植医療の進歩とともに CMV 感染対策が重要となっている。このようななかで有効なワクチンの開発は CMV 感染症に対する根幹的な治療法として期待される。

### 文献

- 1) Crough T, et al : Immunobiology of human cytomegalovirus : from bench to bedside. *Clini Microbiol Rev* 22 : 76-98, 2008
- 2) 日本造血細胞移植学会 : 造血細胞移植ガイドライン. サイトメガロウイルス感染症 第2版. 日本造血細胞移植学会, 名古屋, 2011, p4
- 3) 丸山有子・他 : サイトメガロウイルス胎内感染の予後予測と周産期管理. *周産期新生児誌* 42 : 792-797, 2006
- 4) 森内昌子 : 3. 期待されているこれからのワクチン  
2) ヘルペス・サイトメガロウイルス. *臨床検査* 54 : 1400-1405, 2010
- 5) Numazaki K, et al : Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis* 4 : 22, 2004
- 6) 千場 勉 : 妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下. *日本臨床* 56 : 193-196, 1998

- 7) Mocarshi ES, et al : Cytomegalovirus and their replication. *In* : Fields Virology, 4th ed. eds by Knipe DM, et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp2629-2673,
- 8) The T-H, et al : Cytomegalovirus antigenemia. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 7) : 734-744, 1990
- 9) Slobedman B, et al : Quantitative analysis of latent human cytomegalovirus. *J Virol* 73 : 4806-4812, 1999
- 10) Tsutsui Y, et al : Neuropathogenesis of cytomegalovirus infection : indication of the mechanisms using mouse models. *Rev Med Virol* 15 : 327-345, 2005
- 11) Morton CC, et al : Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med* 354 : 2151-2164, 2006
- 12) Ogawa H, et al : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *JID* 195 : 782-787, 2007
- 13) 小杉伊三夫 : 3. サイトメガロウイルス. *ウイルス* 60 : 209-220, 2010
- 14) Liu B, et al : Human cytomegalovirus contains a tegument protein that enhances transcription from promoters with upstream ATF and AP-1 cis-acting elements. *J Virol* 66 : 4434-4444, 1992
- 15) 沼崎 啓・他 : IV開発中の新しいワクチンの情報, サイトメガロウイルスワクチン. *小児科臨床* 43 : 188-195, 1990
- 16) Elek SD, et al : Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1 (7845) : 1-5, 1974
- 17) Friedman AD, et al : Detection of antibody to cytomegalovirus early antigen in vaccinated, normal volunteers and renal transplant candidates. *J Infect Dis* 146 : 255-259, 1982
- 18) Kemble G, et al : Defined large-scale alterations of the human cytomegalovirus genome constructed by cotransfection of overlapping cosmids. *J Virol* 70 : 2044-2048, 1996
- 19) 中山哲夫 : アジュバントの種類と作用機序. *インフルエンザ* 10 : 23-29, 2009
- 20) Pass RF, et al : Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 360 : 1191-1199, 2009
- 21) Cheeran MCJ, et al : Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection : Disease Mechanisms and Prospects for intervention. *Clinical Microbiology Reviews*, 99-126, 2009



# ウイルスと小児難聴

Pediatric hearing loss due to viral infection

小川 洋

## POINT

- ▶ 胎生期に感染し聴覚障害をきたすウイルスにサイトメガロウイルスと風疹ウイルスがある。
- ▶ 出生後感染し聴覚障害をきたすウイルスのなかではムンプスウイルスと麻疹ウイルスがある。
- ▶ 風疹ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルスによる感染症はワクチンで発症を予防できる。
- ▶ ウイルス感染により発症した聴覚障害は改善することが困難であり予防対策が重要である。

## はじめに

小児における聴覚障害の原因としてウイルス感染は大きな頻度を占めている。特に胎生期のウイルス感染により、先天性の高度な感音難聴が生じてしまうことや小児期の初感染により重篤な聴覚障害が生じてしまうことが知られている。

難聴の原因となる主なウイルスを表 1 に示す<sup>1)</sup>。本稿では小児におけるウイルス感染に伴う聴覚障害のなかで頻度が高いサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV)、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルスに関して、それぞれのウイルス感染症の特徴、聴覚障害への対応などについて解説する。風疹ウイルス、麻疹ウイルス、感染に伴う聴覚障害はワクチンを適切に施行

表 1 聴覚障害をきたす主なウイルス

ムンプスウイルス
風疹ウイルス
単純ヘルペスウイルス
水痘帯状疱疹ウイルス
サイトメガロウイルス
ヒトヘルペスウイルス 6

することによって患者数の減少、難聴の程度の軽減が期待できる。ワクチンで防ぐことのできる疾患 (vaccine preventable disease : VPD) はワクチン接種により防ぐのが望ましいことはいままでもない。

## 胎生期の感染により聴覚障害をきたすウイルス

### 1 CMV

CMV はヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) やヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) と同じヘルペスウイルス科  $\beta$  ヘルペスウイルス亜科に属する。2 本鎖 DNA ウイルスである。CMV はヘルペス族に属するウイルスであるが、単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスと異なり、ウイルス特異的酵素である thymidine kinase (TK) を有さないためアシクロビルは有効ではない。

#### 1. 先天性 CMV 感染症

妊婦が CMV 初感染、再感染を受けた場合、あるいは再活性化を認めた場合、ウイルスが胎盤を経由して胎児に移行し発症する。胎生期では免疫

おがわ ひろし：福島県立会津医療センター耳鼻咽喉科学講座（〒969-3492 福島県会津若松市川東町谷沢字前田 21-2）

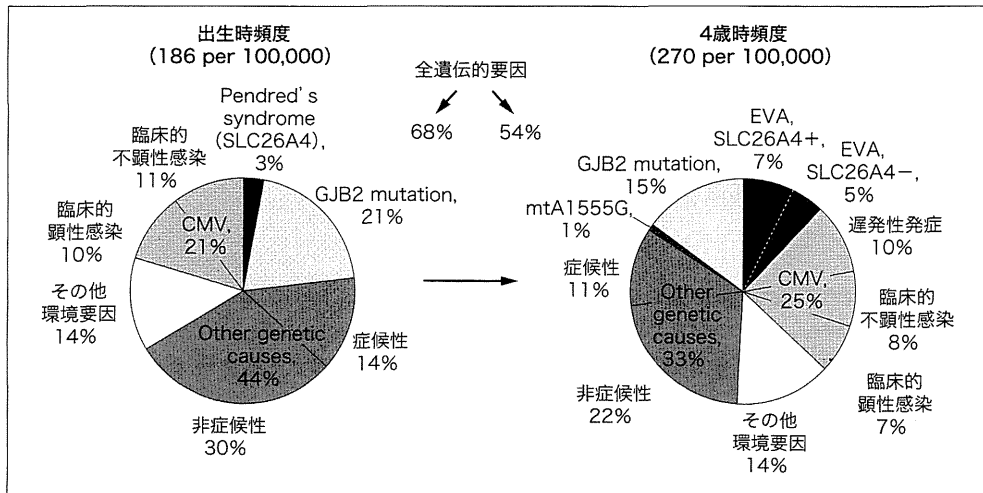


図 1 聴覚障害児の原因

(文献 2 より改変して引用)

能が未熟であり、さらに体組織が発生段階にあるために後天感染と感受性細胞が異なり多彩な症状を呈する。特に先天性 CMV 感染症では脳が主要な標的となりうる。先天性 CMV 感染症は、低出生体重、黄疸、出血斑、肝脾腫、小頭症、脳内(脳室周囲)石灰化、肝機能異常、血小板減少、難聴、脈絡網膜炎、播種性血管内凝固症候群など多彩かつ重篤症状を示し、典型例は巨細胞封入体症と呼ばれている。一方で、出生時には前記症状の一部のみの場合や、まったく無症状で後に聴覚障害や神経学的後遺症を発症する場合がある。

2. 先天性 CMV 感染と聴覚障害

出生時にはおよそ 21%, 4 歳の時点では 25% を占めるとする報告がある<sup>2)</sup>(図 1)。われわれの検討した対象では低出生体重児が存在していたこと、知的障害の合併していたものが多い傾向にあること、聴覚障害が高度な側での障害程度はほかの原因による聴覚障害に比較しより高度であったこと、聴覚障害が進行性であるものが存在していたことが示された<sup>3)</sup>。この進行性の聴覚障害を示した症例では 2 歳までの間に聴力障害が進行し、新生児聴覚スクリーニング検査はパスしたが、2 歳の時点で高度感音難聴が判明し、人工内耳埋め込み術が施行された。一側性の聴覚障害を含めた対象において保存臍帯を用いた原因検索では一側性聴覚障害児 88 名において 9.1% に CMV 感染が認められており<sup>4)</sup>一側性の高度難聴症例や軽度、

中等度の難聴症例を含めた聴覚障害児を考えると罹患患者数は決して少なくなく、さらに進行性の感音難聴児の検討により CMV の関与が明らかになることが予想される。

3. 先天性 CMV 感染による聴覚障害に対する対応

欧米において、先天性 CMV 感染症は頻度が高い感染症であり、聴覚障害の頻度が高いにもかかわらず、特に不顕性感染の場合、現状の新生児聴覚スクリーニングでは発見できない症例が存在することから、出生時における大規模な新生児 CMV 感染スクリーニングが開始されており、出生時に特に異常所見を認めないものの将来聴覚障害の危険性が高いとされる患児の長期的な観察がなされている。わが国においても CMV 感染スクリーニングの試みがなされている<sup>5)</sup>。図 2 に先天性 CMV 感染に伴う聴覚障害に対する福島県立医科大学付属病院における取り組みを示す<sup>6)</sup>。高度の感音難聴をきたした場合、聴覚補償の手段として人工内耳が考えられる。先天性 CMV に伴う聴覚障害児では知的障害などの重複障害を伴う割合が高い傾向にあり、人工内耳の適応決定にあたっては慎重な対応が必要となる。

4. 先天性症候性 CMV 感染症に対する治療

母体の感染が判明した場合に、胎内感染を防ぎ、胎内感染が診断された場合はその顕性化または重症化を防ぐことを目的として、CMV 高力価

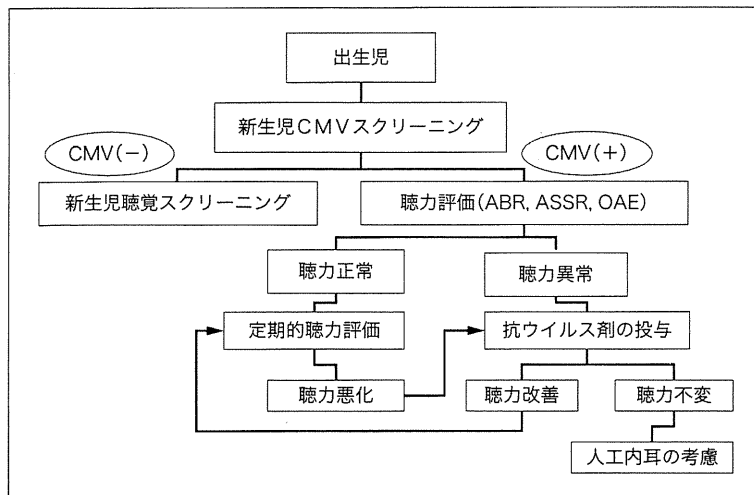


図 2 先天性 CMV 感染に伴う聴覚障害に対する取り組み

ASSR：聴性定常反応、OAE：耳音響放射

(文献 6 を改変して引用)

免疫グロブリン製剤の母体内への静脈投与が有効であるとする海外の報告がある<sup>7)</sup>。高力価免疫グロブリンによる治療は症候性 CMV 感染児に対してわが国でも行われているが、聴覚障害児に対しての治療報告はない。

出生後の治療として、先天性症候性 CMV 感染児に対するガンシクロビル (GCV) 療法 (6 週間の点静注) が、生命予後や聴力改善をもたらすという報告<sup>8)</sup>や、バルガンシクロビル (VGCV) が乳児においても同様の薬物動態を示すことがわかり、GCV (6 週間投与) と VGCV (6 週間または 24 週間投与) の比較試験が海外で進行中である。

聴覚障害児に対してこの治療は施行されており、われわれの施設においても治療を開始し、聴力が改善した例を経験しているが、聴覚障害をきたしたすべての症例に有効あるわけではなく、副作用の観点からも抗ウイルス剤の使用に関してはその適応を十分に検討する必要がある。これらの薬剤は、いずれも先天性もしくは新生児 CMV 感染症に対しての効能・効果は有しておらず、また、骨髄抑制、不妊、腎障害など重篤な副作用の問題があり当院においては学内倫理委員会の承認のもとで慎重な投与を行っている。

## 2 風疹ウイルス (rubella virus)

風疹ウイルスはトガウイルス科 Rubivirus 属に

属する 1 本鎖 RNA ウイルスでエンベロープを有する。上気道粘膜より排泄されるウイルスが飛沫を介して伝播される。その伝染力は麻疹、水痘よりは弱い。

### 1. 風疹ウイルスによる感染

#### 《風疹の臨床的特徴》

飛沫感染により感染し、潜伏期間は通常 2~3 週間である。冬から春に流行する。症状は、小紅斑や紅色丘疹、リンパ節腫脹 (全身、特に頸部、後頭部、耳介後部)、発熱を三主徴とする。リンパ節腫脹は発疹出現数日前に出現し、3~6 週間で消退する。発熱は 38~39°C で、3 日程度続き、皮疹も 3 日程度で消退する。脳炎、血小板減少性紫斑病を合併することがある。妊婦の風疹ウイルス感染が、先天性風疹症候群の原因となることがある<sup>9)</sup>。

2013 年 5 月 1 日の時点で感染症法により、「風しん」および「先天性風しん症候群」はいずれも全数報告対象 (5 類感染症) であり、診断した医師は 7 日以内に最寄りの保健所に届け出なければならないとされている。風疹は 2008 年より全数報告対象となった。

### 2. 風疹ウイルスによる聴覚障害の特徴

風疹ウイルスによる聴覚障害は胎内感染により生じる。風疹ウイルスに対して免疫のない女性が妊娠初期に風疹に罹患すると風疹ウイルスが胎児

表 2 風疹ウイルスの感染時期と CRS 発症率および CRS の症状

●母体風疹感染時の妊娠週数と CRS 発症率	
・4～6 週	100%
・7～12 週	80%
・13～16 週	45～50%
・17～20 週	6%
・21 週	0%
●先天性風疹症候群の症状	
・一過性の症状：子宮内胎児発育遅延/低出生体重児、肝脾腫、黄疸、溶血性貧血、ブルーベリーマフィン様皮疹、血小板減少性紫斑病、骨病変など	
・永久に残る症状：感音性難聴、先天性心奇形 (PDA, VSD, ASD など)、眼症状 (白内障、小眼球症、緑内障など)、中枢神経病変 (知能発達遅延、精神運動発達遅延)	
・新生児以降に現れる症状：内分泌異常 (糖尿病、甲状腺疾患、成長ホルモン分泌異常)、血管系の異常	

に感染して、出生児に先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome : CRS) と総称される聴覚障害を含むさまざまな障害を引き起こす。CRS による障害は妊娠 3 か月以内の感染で発症するが、聴覚障害は初期 3 か月のみならず、次の 3 か月の感染でも発症し、一般に両側性高度難聴であることが多い。風疹ウイルスの感染時期とそれに伴う CRS の発症率、症状を表 2 に示す<sup>10)</sup>。CRS における聴覚障害の頻度は高い。

### 3. CRS に伴う聴覚障害に対する治療

CRS に伴う聴覚障害に対して有効な治療法はない。対症療法として残存する聴力を用いた補聴器の装用、および人工内耳があるが、聴覚障害のみならず、そのほかの障害を伴うためその療育自体が困難である。したがって CRS を引き起こさないために風疹感染対策がきわめて重要となる。

### 4. 風疹感染対策

CRS 患者報告数は 2000 年 (平成 12 年) から 2003 年 (平成 15 年) まで年間 1 例のみであったが、2003 年から 2004 年にかけて 10 例の報告があり、風疹流行および CRS の発生抑制に関する緊急提言が 2004 年 (平成 16 年) 8 月に厚生労働省科学研究班よりなされた。その後風疹および CRS の報告数は減少したが、2011 年から海外で感染して帰国後発症する輸入例が散見されるようになり、福岡県、大阪府、神奈川県などで地域流行が

認められ、事業所での成人男性の集団発生も複数報告された。2012 年は近畿地方を中心に、同時期としては全数報告が始まった 2008 年以降最大の風疹患者報告数になっている。風疹患者数増加の報告に一致して、2012 年 10 月～2013 年 4 月の 7 か月間に 10 人の先天性風疹症候群が報告された。妊婦が感染した時期は 2012 年前半と推定されるが、2013 年第 1～17 週 [5,442 人] と、2012 年第 1～17 週 [158 人] の風疹患者報告数を比較すると、2013 年は 2012 年の約 35 倍であり、CRS の発症増加が懸念されている<sup>11)</sup>。

CRS それ自体に治療法がないため、予防が重要で、妊娠可能年齢の女性で風疹抗体がない場合には積極的にワクチンで免疫を獲得しておくことが望まれる。風疹に対するワクチンは麻疹・風疹混合 (MR) ワクチンとして予防接種法、定期一類疾病予防接種として接種スケジュール (国立感染症研究所感染症情報センター予防接種スケジュール、<http://idsc.nih.gov.jp/vaccine/dschedule/Imm08JP01.gif>) が推奨されている。

また、日本産科婦人科学会では、妊娠初期に風疹抗体価を赤血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition : HI) 法により測定することを産婦人科ガイドライン 2008 で推奨している。抗体陰性の妊婦に対し感染対策をすることはきわめて重要である。さらに厚生労働省では、風疹に関して、「予防接種を受けず自然感染したときには、妊娠中のお母さんなどにうつしてしまうことがあり、大きくなってからであれば妊娠中の配偶者 (妻) あるいはパートナーなどにうつすことで、生まれてくる赤ちゃんが先天性風疹症候群と診断される可能性が生じます。風疹の合併症から身を守り、家族への感染を予防し、将来自分たちのこどもを先天性風疹症候群から守るためにも、男性も可能な限り早く風疹の予防接種をうけて下さい」と啓蒙している<sup>12)</sup>。

## 出生後の感染により 聴覚障害をきたすウイルス

### 1 麻疹ウイルス (Measles virus)

麻疹ウイルスはパラミクソウイルス科 *Morbilivirus* に属し 1 本鎖 RNA ウイルスである。麻疹は麻疹ウイルス感染による強い感染力を有する急性熱性発疹性疾患であり、ヒトを自然宿主とする。基本的には飛沫を介するヒトからヒトへの感染で空気感染 (飛沫核感染) も重要な感染経路である。感染性は非常に高く、感受性のある人 (免疫抗体をもたない人) が曝露を受けると 90% 以上が感染する。強い感染性をもち空気感染をする麻疹ウイルスは、日本を含む WHO の西太平洋地域において 2012 年が麻疹排除の目標年となったが、目標達成には至っていない。麻疹の排除とは、国外で感染した者が国内で発症する場合を除き、麻疹の診断例が 1 年間に人口 100 万人当たり 1 例未満であり、かつウイルスの伝播が継続しない状態と定義されている<sup>13)</sup>。

#### 1. 麻疹の臨床的特徴

潜伏期は通常 10~12 日間であり、症状はカタル期 (2~4 日) には 38°C 前後の発熱、咳、鼻汁、くしゃみ、結膜充血、眼脂、羞明などであり、熱が下降した頃に頬粘膜にコプリック斑が出現する。発疹期 (3~4 日) には 1°C 下降した発熱が再び高熱となり (39~40°C)、特有の発疹 (小鮮紅色斑が暗紅色丘疹、それらが融合し網目状になる) が出現する。発疹は耳後部、頸部、顔、体幹、上肢、下肢の順に広がる。回復期 (7~9 日) には解熱し、発疹は消滅し、色素沈着を残す。肺炎、中耳炎、クループ、脳炎を合併する場合がある。麻疹ウイルスに感染後、数年から十数年以上経過して亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) を発症する場合がある。なお、上記症状を十分満たさず、一部症状のみの麻疹 (修飾麻疹) もみられることがある。これはワクチンによる免疫が低下してきた者にみられることが多い。

麻疹は伝染力が強く、初感染時には不顕性感染はなく必ず発症し、一過性に強い免疫不全状態を生じる点が問題であり、中耳炎は麻疹患者の約

5~15% に合併する最も多い合併症の 1 つである<sup>14)</sup>。

#### 2. 麻疹ウイルスによる聴覚障害

ワクチンが普及する以前は、後天性難聴の重要な原因の 1 つであり、小児後天性聾の 3~10% を占めていた。難聴は両耳性で 41% は聾を呈するとの報告がある。感音難聴に対して突発性難聴に準じた治療が行われるが回復は期待できないことが多いとされている。したがって、麻疹ウイルスによる聴覚障害に対しては麻疹予防が必要であり、ワクチンの接種が唯一の予防的治療法となる<sup>15)</sup>。聴覚障害の発生機序として、中耳炎から内耳への炎症波及と血行性内耳感染の 2 つの発症機序が考えられている<sup>1)</sup>。近年、麻疹ウイルス感染が耳硬化症にかかわっているという報告がみられている<sup>16)</sup>。

#### 3. 麻疹に対する治療

麻疹に対するワクチンは麻疹・風疹混合 (MR) ワクチンとして予防接種法、定期一類疾病予防接種として接種スケジュールが決まっている (前述風疹の項を参照)。2006 年 (平成 18 年) 4 月に予防接種に関する制度が改正され、麻疹を確実に予防するため 2 回の予防接種が必要となった。さらに 2007 年の定期接種の対象とならない年長児や成人を中心とした流行を受けて、2008 年 4 月から 5 年間の期限付きで中学 1 年生 (第 3 期) と高校 3 年生 (第 4 期) を対象に MR ワクチンによる 2 回目の接種が定期接種として行われるようになった。

### 2 ムンプスウイルス (mumps virus)

ムンプスウイルスはパラミクソウイルス科のウイルスで表面にエンベロープをかぶった 1 本鎖 RNA ウイルスである。接触あるいは飛沫感染で伝播するが、その感染力は強い。

#### 1. ムンプスウイルス感染の臨床症状

2~3 週間の潜伏期 (平均 18 日前後) を経て、唾液腺の腫脹・圧痛、嚥下痛、発熱を主症状として発症し、通常 1~2 週間で軽快する。唾液腺腫脹は両側、あるいは片側の耳下腺にみられることがほとんどであるが、顎下腺、舌下腺にも起こることがあり、通常 48 時間以内にピークを認める。

表 3 ムンプス難聴の受療率・受療患者数

調査年	受療率・人 (人口 100 万人対)	受療患者数 (95%信頼区間)
1987	2.5	300 (200~400)
1993	3.2	400 (300~500)
2001	5.1	650 (540~760)

接触,あるいは飛沫感染で伝播するが,その感染力はかなり強い。ただし,感染しても症状が現れない不顕性感染もかなりみられ,30~35%とされている。合併症としての無菌性髄膜炎は軽症と考えられてはいるものの,症状の明らかな例の約10%に出現すると推定されている。思春期以降では,男性で約20~30%に睾丸炎,女性では約7%に卵巣炎を合併するとされている。また,20,000例に1例程度に難聴を合併するといわれており,頻度は低いが,永続的な障害となるので重要な合併症の1つである。そのほか,稀ではあるが睇炎も重篤な合併症の1つである<sup>17)</sup>。

## 2. ムンプスウイルス感染による聴覚障害

ムンプス難聴と総称されている。ムンプス難聴は突発性難聴とともに後天的に急性発症し高度難聴をきたす代表的な疾患である。一般的に一側性で急性発症し高度難聴を引き起こす。突発性難聴に準じてステロイドを中心とした治療が行われるが聴力の改善がみられないことが多い。稀に両側性の高度難聴が生じる。

厚生労働省急性高度感音難聴に関する調査研究班は,この両疾患を含む急性発症の高度難聴疫学調査を1971~1973年,1987年,1993年,2001年に行っている。これらの年度ごとの結果から突発性難聴とムンプス難聴とも罹患患者数の増加が推測された。2001年の疫学調査では小児科と耳鼻咽喉科を標榜しているある単一施設では100~500ムンプス罹患に対して1件の難聴発生(0.2~1.1%)とかなり高い罹患率が報告されている(表3)。

ムンプスウイルスは不顕性感染を起こすことがあり,耳下腺腫脹などの典型的な症状は認めないものの急性感音難聴をきたす症例の存在が報告されている。突発性難聴患者の抗ムンプスIgM抗体を測定した過去の報告では5~7%の症例におい

て抗体上昇が認められており,ムンプス不顕性感染による聴覚障害の可能性が考えられている<sup>18)</sup>。

ムンプス難聴増大の一因として,ワクチン接種率の低下が挙げられている。ムンプスのワクチンはわが国では1981年より任意接種が認められ,MMRワクチンとして1989年から定期接種対象となったが,1993年に中止となった。その後ムンプスワクチンは単独で任意接種となり接種率が低下している。ムンプスおよびムンプスに付随する聴覚障害を効果的に予防するためにはワクチンが唯一の方法である。ムンプス感染症に対して有効な抗ウイルス剤が開発されていない現状において,集団生活に入る前にワクチンで予防しておくことが現在取り得る最も有効な感染予防法であり,ムンプス難聴発症の予防に直結する。

## おわりに

ウイルス感染に伴う小児難聴に関して,CMV,風疹,麻疹,ムンプスウイルスに関して述べた。風疹,麻疹,ムンプスは有効なワクチンが普及している現在,ウイルス感染症発症予防によりそれに伴う聴覚障害発症を防ぐことができることを強調したい。

## 文献

- 1) 福田 論:ウイルス感染による難聴. 医事新報 4228: 1-6, 2005
- 2) Morton CC, et al: Newborn hearing screening: a silent Revolution. N Engl J Med 354: 2151-2164, 2006
- 3) Ogawa H, et al: Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord in sensorineural hearing loss children. Laryngoscope 16: 1991-1994, 2006
- 4) Furutate S, et al: Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis using preserved umbilical cord. Acta Otolaryngol 131: 976-982, 2011
- 5) 浅野仁寛・他:【これだけは知っておきたい胎児の診断と治療】先天性サイトメガロウイルス感染症のスクリーニング. 産婦治療 102: 131-138, 2011
- 6) 小川 洋:先天性サイトメガロウイルス感染と聴覚障害. 日耳鼻 112: 814-817, 2009
- 7) Nigro G, et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 353: 1350-1362, 2005
- 8) Kimberlin DW, et al: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nerve system: a random-

- ized, controlled trial. J Pediat 143 : 16-25, 2003
- 10) 神部友香里：【産婦領域における感染症のリスクマネジメント】私はこうしている 妊婦における風疹抗体保有率の調査. 産婦人科治療 99 : 183-186, 2009
  - 11) 国立感染症研究所感染症疫学センター：風疹とは <http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/430-rubella-intro.html>, 2013
  - 12) 国立感染症研究所：風疹 Q & A (2012 年改訂) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubellaqa.html>
  - 13) 国立感染症研究所：〈特集〉麻疹 2010 年. 病原微生物検出情報 32 : 31-46, 2011
  - 14) 多屋馨子：感染症の話—麻疹. 国立感染症研究所感染症発生動向調査週報 2003 年第 3 週号
  - 15) 藤原圭志・他：耳鼻咽喉科感染症の完全マスター II. 病原体をマスターする 3. ウイルス感染症 4) 麻疹ウイルス. 耳喉頭頸 83 (増刊) : 169-174, 2011
  - 16) Karosi T, et al : Measles virus prevalence in otosclerotic stapes footplate samples. Otol Neurotol 25 : 451-456, 2004
  - 17) 多屋馨子：感染症の話—流行性耳下腺炎 (ムンプス, おたふくかぜ) : 国立感染症研究所感染症発生動向調査週報 2003 年第 35 週号
  - 18) 古田 康・他：耳鼻咽喉科感染症の完全マスター II 病原体をマスターする 3. ウイルス感染症 6) ムンプスウイルス. 耳喉頭頸 (増刊) 83 : 181-184, 2011

## 細菌・ウイルス検査

## サイトメガロウイルス抗原・抗体

小川 洋\*

Hiroshi OGAWA

● Key Words ● サイトメガロウイルス, 胎内感染, 先天性ウイルス感染, 移植後感染 ●

## I. 検査の意義

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) はヒトヘルペスウイルス 5 (HHV-5) に分類され, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) やヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) と同じヘルペスウイルス科βヘルペスウイルス亜科に属する 2 本鎖 DNA ウイルスである。他のヘルペスウイルスと同様に初感染後宿主の体内に潜伏感染し, 生涯宿主と共存するという特徴をもつ。感染ルートとして, 周産期には産道の分泌液, 出生後には母乳, 唾液, 尿, 体液などと粘膜の接触があげられる。CMV は健常人の多くは幼少時不顕性感染し, 特に大きな病態を引き起こすことなく潜伏した状態にある。この状態では感染性ウイルス粒子は検出されず, ウイルスゲノムのみが骨髄などの潜伏感染部位に観察される。

ところが, 後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome : AIDS) などの免疫不全個体, あるいは癌化学療法や造血幹細胞移植時における免疫抑制薬の使用など, 宿主の免疫が低下した際に潜伏感染状態から再活性化し, 重篤な日和見感染症やさまざまな病態を引き起こす。さらに妊婦が初感染, もしくは再感染した場合, 経胎盤的に胎児に感染し, 極めて重篤な先天感染症を引き起こす場合がある<sup>1)</sup>。CMV 胎内感染は, 先天性ウイルス感染の中で, 最も頻度が高いといわれ出生時無症候であっても, 聴覚障害, 精神発達遅滞などの障害を遅発性に引き起こすことが知られている。胎内感染に伴う神経症状では聴覚障

害の頻度が高く, 先天性高度難聴の原因として CMV 感染が高い割合を示すことが明らかにされている<sup>2)</sup>。

したがって, 臨床の現場で CMV 感染が問題となるのは, 免疫不全状態での感染 (特に移植後の感染), 胎内感染の 2 つの感染, それに伴う感染症である。移植医療においては移植後の CMV 感染症予防を目的とした CMV 活動性を定期的にモニタリングし, その結果に基づいて早期治療を行う先制治療 (preemptive therapy) のために CMV に関する諸検査が重要となり, 周産期医療においては胎内感染に早期に対応するために CMV に関する諸検査が重要となる。

## II. 検査の方法

## 1. 血清学的検査

血清診断の基本は急性期と回復期のペア血清を比較して, 抗体の陽転あるいは抗体価の優位な上昇 (従来終末点法による抗体価測定では 4 倍以上を有意とする) を検出することである。IgG 抗体陽性であることや, 抗体価が高値であることの診断的意義は一般に高くなく, 単一血清の抗体陽性の結果は, 急性期に特有の抗体 (IgM, オリゴマー IgA, 低親和性抗体) の検出でなければ, 単に感染歴を示すにすぎない。

また, IgM は CMV が回帰感染であっても検出されるため, 胎児・新生児血の場合を除いて初感染とは断定できない<sup>3)</sup>。造血細胞移植後の免疫不全状態では液性免疫不全があり, 有用性は低い。抗 CMV 抗体測定法には数種類あるが, 補体結合 (CF) 法ではなく, 感度・特異度とも高い enzyme immunoassay (EIA) 法を用いた方がよいとされ

\* 福島県立医科大学会津医療センター耳鼻咽喉科学講座  
〔〒 969-3492 福島県会津若松市河東町谷沢字前田 21-2〕



表 1 周産期における CMV 感染症の診断〔「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008」における取扱い<sup>13)</sup>〕

<p>CQ609 サイトメガロウイルス (CMV) 感染については？</p> <p>Answer</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 児予後改善のための母体 CMV 抗体スクリーニング検査の有用性は確立されていないと認識する (C)</li> <li>2. 超音波検査で IUGR, 脳室拡大, 小頭症, 脳室周囲の高輝度エコー, 腹水, 肝脾腫等を認めた場合, 胎児感染を疑ってもよい (C)</li> <li>3. 母体 CMV 抗体検査を行った場合の解釈については以下を参考にする (B)             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 妊娠初期母体 CMV IgG 陰性であったものが, 妊娠中に IgG 陽性になった場合, 妊娠中初感染と判断する。</li> <li>2) 妊娠初期母体 IgG 陽性 (妊娠以前の感染) でも母子感染は起こりうるが, その頻度と胎児への影響は初感染に比し少ない。</li> <li>3) 母体 CMV IgM 陽性の場合, 最近の感染を疑うが IgM 陽性が長期間持続する現象 (persistent IgM) が知られているので注意する。</li> </ol> </li> <li>4. 「胎児治療については現時点で確立されたものはない」と説明する (B)</li> <li>5. CMV 感染胎児は分娩時に心拍パターン異常を示しやすいので注意する (C)</li> <li>6. 臍帯血 CMV IgM 陽性, もしくは生後 2 週間以内の新生児尿から CMV が分離された場合, 胎児感染が起こったものと判断する (B)</li> <li>7. 胎内感染児については聴覚機能の長期フォローアップを専門医に依頼する (B)</li> </ol> <p>A: 強く勧められる, B: 勧められる, C: 考慮される</p>
--

る。

周産期における CMV 抗体に関して産婦人科学会では表 1 に示す取り扱いをしている。周産期医療の現場では IgG アビディティー (avidity: 機能的親和力) の有用性が示されている。IgG アビディティーの測定により, IgM 抗体や IgG 抗体陽転の証明なしに, 母体の CMV 感染時期を推定することができる<sup>4)</sup>。

## 2. ウイルス分離培養

検体をヒト胎児肺線維芽細胞 (human embryonic fibroblast: HEF 細胞) に接種し, 通常 2~8 週培養し, 細胞変性効果 (cytopathic effect: CPE) を確認する。ウイルスは感受性培養細胞に感染, 増殖過程で特徴的 CPE (円形化, 融合, 脱落など) が光学顕微鏡下で観察される。さらに CPE の進行度はウイルス鑑別の手助けとなり, ヘルペスウイルス科の単純ヘルペスウイルスでは細胞全体への広がり急速であるのに対して, サイロメガロウイルスや水痘・帯状疱疹ウイルスは細胞から細胞へと focus を作って, 何日あるいは何週間もかけてゆっくり進行する<sup>5)</sup>。

分離培養は重要かつ確実な検査法であるが, CMV 感染症における早期の迅速診断には適していなかったため, シェルバイアル (shell vial) 法

が用いられている。シェルバイアル法は, ①検体中のウイルスの細胞倍率の効率化, ②遠心処理によりウイルスの感染性の増強をはかり, ③ウイルス抗原を特異的抗体の使用により早期に (CPE 出現前に) 検出する, ことを組み合わせた技法である<sup>6)</sup>。

ウイルス分離のための検体には, 出生前の胎児感染の診断には羊水, 先天性 CMV 感染の診断には出生後 2 週間以内に採取された尿, 神経学的な症状を伴う場合には髄液, 移植後の先制治療目的には末梢血単核球 (PBMC), 気管支肺胞洗浄液 (BALF) など, 目的に合わせた検体の採取が必要である。羊水, 髄液などの無菌材料から CMV が分離されれば CMV 感染症と診断される。血液中の CMV 分離は活動性の CMV 感染巢の存在を示唆し, 新生児や抗体陰性の有症者からの尿, BALF などから CMV が分離された場合には診断的意義が高い<sup>7)</sup>。

## III. CMV 抗原血症検査 (アンチゲネミア法)

CMV pp65 抗原に対するモノクローナル抗体を用いて, 直接あるいは間接ペルオキシダーゼ法により末梢血より回収した多核白血球をスライドグラス上に固定して, pp65 抗原陽性多核白血球を目算で測定する方法である。感度・特異度も高く,

表 2 サイトメガロウイルスの外注検査一覧

検査会社	項目名称	材料	検査方法	所要日数
SRL	サイトメガロウイルス IgM	血清・髄液	EIA 法	2-4 日
SRL	サイトメガロウイルス IgG	血清・髄液	EIA 法	2-4 日
SRL	サイトメガロウイルス DNA	血液・髄液・患部ぬぐい液・部分尿・組織	PCR 法	3-6 日
SRL	サイトメガロウイルス DNA 定量	血液・髄液・血清	リアルタイム PCR 法	2-4 日
SRL	ウイルス分離	咽頭ぬぐい液・髄液・尿・組織等	細胞変性効果、血球吸着現象、赤血球凝集反応	4-21 日
SRL	ウイルス同定	咽頭ぬぐい液・髄液・尿・組織等	細胞変性効果、血球吸着現象、赤血球凝集反応	13-29 日
BML	CMV 定量-LQ	血液または髄液・唾液または尿または胸水・腹水・気管支洗浄液	リアルタイム PCR 法	3-5 日
BML	CMV 定量-SL	血液または組織または細胞・細胞浮遊液または骨髄液または喀痰または糞便	リアルタイム PCR 法	3-5 日
BML	CMV 定量-WI	各種ぬぐい液	リアルタイム PCR 法	3-5 日
BML	サイトメガロ (CMV) CF	血清	CF 法	3-5 日
BML	サイトメガロ (CMV) IgG/EIA	血清	EIA 法	2-3 日
BML	サイトメガロ (CMV) IgM/EIA	血清	EIA 法	2-3 日
BML	サイトメガロウイルス抗原 C7-HRP (CMV 抗原 C7-HRP)	血液	直接酵素抗体法	2-3 日
BML	サイトメガロウイルス IgG アビディティー	血清	要問い合せ	要問合せ
三菱化学メディエンス	サイトメガロ (CMV)	血清または髄液	CF 法	3-5 日
三菱化学メディエンス	サイトメガロ (CMV) IgM	血清	EIA 法	3-5 日
三菱化学メディエンス	サイトメガロ (CMV) IgG	血清	EIA 法	3-5 日
三菱化学メディエンス	サイトメガロウイルス (CMV)-DNA 定量	血清または髄液または EDTA 加血液	リアルタイム PCR 法	2-4 日
三菱化学メディエンス	サイトメガロウイルス (CMV)-DNA 同定	ぬぐい液または髄液または EDTA 加血液	PCR 法	5-7 日
愛泉会日南病院疾病制御研究所、所長峰松俊夫先生 tel: 0987-23-3131	サイトメガロウイルス IgG アビディティー	血清	尿素変性 ELISA 法	要問合せ

CMV 感染症（おもに肺炎）の発症に先立って陽性化する。また、定量性もある点から CMV 感染症のモニタリング、抗ウイルス薬の効果判定および中止時期の指標として臨床の現場で用いられている。現在国内で利用可能な検査法は C7-HRP 法と C10/C11 法の 2 法である。

問題点として、①網膜炎や腸炎などの局所感染症では約半数の症例で陽性化しないこと、②骨髄移植などの白血球減少時には感度が低下するこ

と、③測定手技が煩雑で熟練を要することが挙げられる<sup>7)</sup>。大まかな方針として固形臓器移植では、発症頻度が高く重篤化をきたしやすい初感染例では陽性細胞が 1 つでも検出された場合には治療を開始、既感染者の再活性化例では一定の閾値（腎移植では白血球  $10^5$  個あたり 4~10 個以上<sup>8)</sup>）を超えた場合に治療が開始されることが多い。造血細胞移植においてはより詳細なリスク分類並びにきめ細やかな対応の実施が推奨されている<sup>9)</sup>。

#### IV. 定量 PCR (polymerase chain reaction) 法

羊水, 尿, 唾液, 髄液, BAL 液などの各種の検体から DNA を精製後, PCR 増幅により定量的に CMV-DNA を高い感度, 特異性に加え迅速に結果を得ることができる。定量 PCR 法を用いた血液中 CMV DNA の定量 (DNA 血症) は CMV 抗原血症検査よりも感度が高く, より早期での対策が可能となることから移植医療において先制治療の指標として有用とされているが, 本邦では保険適用外となっている。最大の問題点として検査方法が標準化されていないことがあげられる。国内の大手検査センターに委託可能な定量 PCR を示しているが, 検査材料種別や測定方法 (核酸抽出方法, 標的部位) が異なるさまざまな検査法が混在していることから, 検出感度 (定量下限) や定量数値の意義が異なることが指摘されている<sup>10)</sup>。検査材料種別に関しては, 細胞成分を含まない血症あるいは血清検体に統一されつつあるが, 同じ検査材料 (血漿検体) であっても検査センター間で結果が大きく異なることから, 検査材料の統一のみでは問題解決には至っていない。

先天性 CMV 感染の確定診断には生後 2 週間以内の尿を用いるのが一般的であるが, この時期を逃した場合や聴力障害をはじめとする神経学的な障害の原因探索のためには保存臍帯を用いることができる<sup>11)</sup>。乾燥臍帯を検体とし, 市販の DNA 精製キットを用いて DNA を精製する場合には,

- 1) Protease の反応を長くすること
- 2) 検体量を入れすぎないこと (20~30 mg で十分)
- 3) 臍帯の乾燥のための保湿剤などを入れないようにすること

が重要である<sup>12)</sup>。

表 2 に本邦で実施されている CMV 外注検査一覧を示す。

#### V. ピットホール

血液やその他の検体から CMV 再活性化のみが確認されるが, 臨床症状や所見 (各種検査異常) を伴わない CMV 感染 (CMV infection) は臨床症状・所見を伴う CMV 感染症 (CMV disease) か

らは区別される。CMV 感染は CMV 感染症の前駆段階といえるが, すべての CMV 感染症を発症するわけではない。臨床症状と得られた検査データから総合的な判断が必要である。

#### 文 献

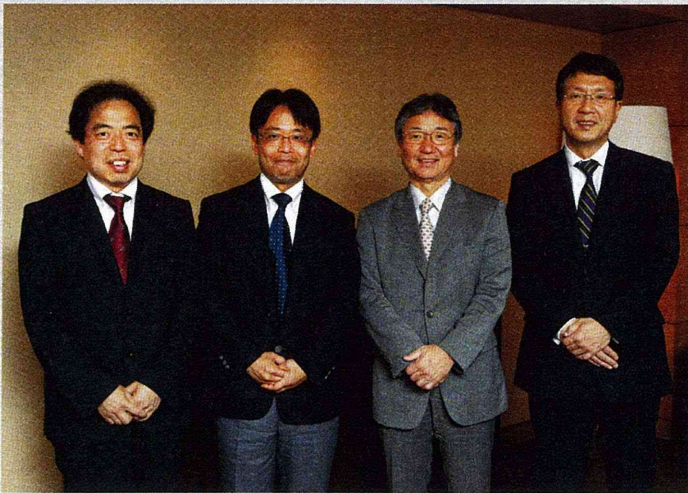
- 1) Pass RF : Cytomegalovirus. Fields Virology, 4th ed, Knipe DM, Howley PM (eds), pp2675-2705, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
- 2) Morton CC, Nance WE : Newborn Hearing Screening—A silent Revolution. N Engl J Med **354** : 2151-2164, 2006.
- 3) 峰松俊夫 :  $\beta$  ヘルペスウイルス感染症の診断 CMV 感染症の診断, 日本臨牀 **64** (増 3) : 460-465, 2006.
- 4) 峰松俊夫 : IgG アビディティ, 厚生労働科学研究機補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討 妊婦, 新生児スクリーニング体制の厚生および感染新生児の発症リスク同定に関する研究 (<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmvi/igg.html>).
- 5) 水田克巳, 野田雅博 : 2 ウイルス培養法 6 ウイルス分離. ウイルス感染症の検査・診断スタンダード, 田代真人, 牛島廣治 (編), 235-248 頁, 羊土社, 東京, 2011.
- 6) 水田克巳, 野田雅博 : 2 ウイルス培養法 10 特殊な測定手技. ウイルス感染症の検査・診断スタンダード, 田代真人, 牛島廣治 (編), 245-240 頁, 羊土社, 東京, 2011.
- 7) 豊川真弘, 西 功, 浅利誠志 : 移植医療と検査 14 サイトメガロウイルスの検査. 検査と技術 **40** (13) : 1473-1478, 2012.
- 8) 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会 : 腎移植後サイトメガロウイルス感染症の治療ガイドライン, 日本医学館, 2011.
- 9) 日本造血移植学会 : 造血細胞移植ガイドライン, サイトメガロウイルス感染症, 第 2 版, 2011.
- 10) 森 毅彦, 加藤 淳, 山根明子, 他 : サイトメガロウイルス DNA 定量 polymerase chain reaction の受託検査会社における比較検討. 臨床血液 **52** : 204-209, 2011.
- 11) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. J Infect Dis **195** : 782-788, 2007.
- 12) 井上直樹 : サイトメガロウイルス感染の検査, 厚生労働科学研究機補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討 妊婦, 新生児スクリーニング体制の厚生および感染新生児の発症リスク同定に関する研究 ([http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmvi/inspection\\_dr.html](http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmvi/inspection_dr.html)).
- 13) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編) : 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008, 日本産科婦人科学会, 154-171 頁, 2008.



# Round-Table Discussion

巻頭座談会

## サイトメガロウイルス感染と 周産期医療



### 司会

池ノ上 克

宮崎大学医学部附属病院長

### 出席（発言順）

金子 政時

宮崎大学医学部生殖発達医学講座  
産婦人科学分野准教授

山田 秀人

神戸大学大学院医学研究科外科系講座  
産科婦人科学分野教授

小川 洋

福島県立医科大学会津医療センター準備室  
(耳鼻咽喉科)教授

最近の周産期医療の進歩はめざましく、それゆえに新しい問題が提起されつつある。たとえば、脳障害、神経学的異常の原因として、胎児・新生児の低酸素とは長きにわたり戦い続けてきたが、その改善傾向がみられるようになった今日、新たにサイトメガロウイルス(CMV)感染という問題が浮上してきた。本座談会では、先天性CMV感染に造詣の深い先生方にお集まりいただき、先天性CMV感染の問題を明らかにするとともに、それを解決する方向性を探っていただいた。