

· 分担研究報告

先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴のマス・スクリーニング および治療法に関する研究

研究分担者 小池 健一 信州大学教授

研究要旨

先天性サイトメガロウイルス (CCMV) 感染症については、その検出方法、神経学的予後、治療方法などが未解明である。これらを明らかにするために、多施設での共同研究体制を構築し、スクリーニング検査によって検出された陽性者について、その神経学的検査と予後について詳細に検討するためのプロトコルを作成した。本年度はその計画に従って陽性者のフォローアップが開始された。今後、さらに症例を増やして、神経学的予後と治療的介入による効果について解明する予定である。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス (CCMV) 感染症の検出方法を確立し、それら患者における神経学的予後について、様々な交絡因子とともに解析しそれを明らかにする。さらに、治療方法とその効果を検討し、本疾患のガイドライン策定に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

スクリーニング検査によって検出された陽性者について、血液、画像、電気生理学的検査と、経時的な発達検査を行い、神経学的予後について詳細に解析する。臨床的な交絡因子と神経学的予後についての関連を検討する。さらに、治療に関するプロトコルと効果判定方法を策定し、解析する。また、病態に合わせて神経障害マーカーや免疫学的マーカーを検討する。以上の検

査・評価基準と治療方法は12の関連施設で共同研究体制をとり、統一基準の下で行い、データベース化して解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は全て、信州大学倫理委員会の承認を受けて行っている。観察研究部分と、治療にかかる介入研究部分と、それぞれ保護者に対して十分な説明の下、インフォームドコンセントを得て進めている。研究で得られたデータは全て匿名化し、小児医学講座内で厳重に管理している。

C. 研究結果

平成25年度に研究プロトコルを作成し、共同研究体制の構築を行った。図1にその概要を示す。本年度は、さらに共同研究施設を増やして検討を進めた。現時点で7施設4032名の解析中、陽性者は8名(0.2%)であ

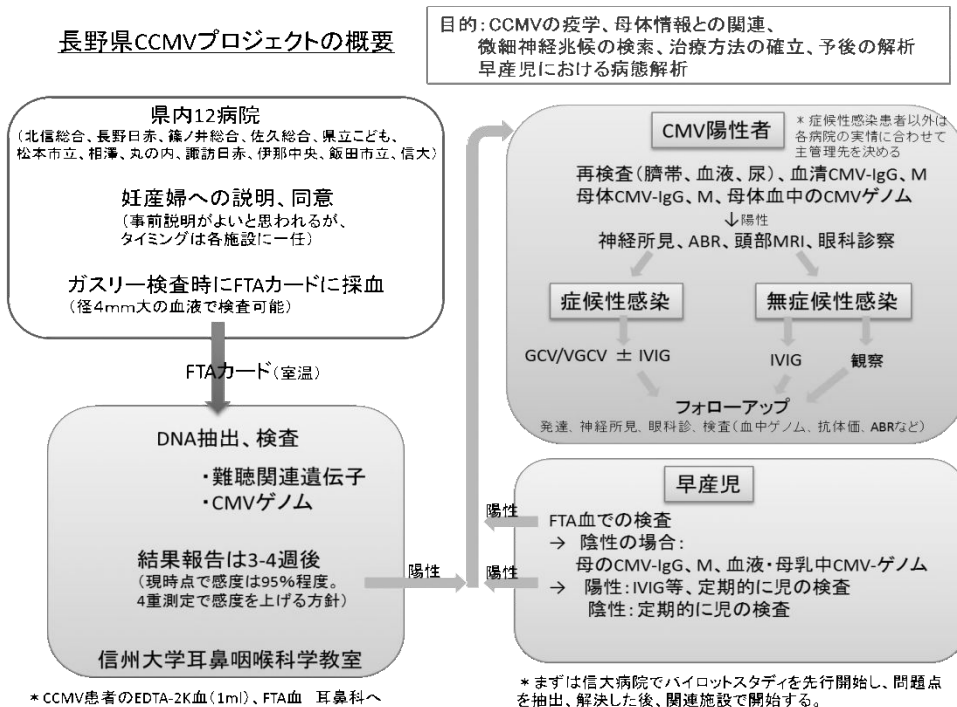


図1. 研究の概要の説明図

った。神経学的診察や頭部MRIの結果から無症候性感染であると判定し、フォローアップ中である。昨年策定したプロトコルを表1,2に示すが、不具合なく、今後症例の蓄積が望まれる。

D. 考察

CCMV感染は多くの場合無症候性に経過すると言われてきた。しかし詳細な観察の中で、進行性の難聴や知的障害を伴わない発達障害児の報告が増加している。しかしその頻度や神経学的予後を規定する因子などの詳細は不明で、治療に関しても統一した見解はない。一方、若年女性におけるCMV抗体保有率は低下していると言われており、この問題は本邦における喫緊の課題である。今回、多施設共同研究体制の下、協力施設が増加し、症例が集積されつつある。また、

陽性者のフォローアップも開始され、今後さらに多数例の検討の下で、この問題に対する回答が得られるものと考ええる。

E. 結論

多施設共同研究体制の下で、共通の評価、治療プロトールを策定したことによって、今後、本疾患における神経学的予後の改善に貢献する知見が得られるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

表 1. 評価プロトコール

一次評価		
	診断の確定	CMV-PCR 再検 (血液、尿、臍帯) 血清 CMV-IgG・M
二次評価		
	症候性・無症候性の鑑別、病型の決定、母体の評価	
	周産期情報	SGA、早産
	一般身体所見	肝脾腫、黄疸、貧血、呼吸器症状、点状出血、紫斑
	神経学的診察	小頭症、不活発、筋緊張低下、哺乳不良、痙攣
	眼科診察	脈絡網膜炎、白内障
	血液検査	ALT、PLT、D-Bil、Hb
	髄液検査	細胞数、CMV-PCR、蛋白、糖
	ABR	聴力閾値、脳幹機能
	頭部 CT	脳内石灰化
	頭部 MRI	脳萎縮、脳室拡大、上衣下仮性嚢胞、大脳白質病変、大脳皮質形成異常、小脳低形成 (萎縮) 髄鞘化遅延、水頭症
	母体の評価	血中 CMV-IgG・M、血中 CMV-PCR
< 病型分類 >	無症候性	異常所見なし
	症候性脳所見型	脳室拡大、脳内石灰化、網脈絡膜炎、ABR 異常など、脳所見のみ
	症候性全身型	脳所見に加え肝障害、出血斑、血小板減少、眼科的異常などを伴う
フォローアップ		
	無症候性感染	表 3 に従い、発育・発達、血液検査、ABR、画像検査でフォローする
	症候性感染	表 3 に従い、発育・発達、血液検査、ABR、画像検査でフォローする

表 2. 治療プロトコール

症候性	全身型	IVIG	300mg/kg/回 2~3 時間かけて点滴静注 治療開始 1 週目と 2 週目に 1 回ずつ、計 2 回
		VGCV	16mg/kg/回 1 日 2 回内服 6 週間 (調剤方法は別添資料を参照)
		GCV	内服困難例、全身状態不良例などでは、VGCV のかわりに GCV を使用しても構わない: 6mg/kg/回 1 日 2 回点滴静注 6 週間
	脳所見型	IVIG	全身型と同様
		VGCV	8mg/kg/回 1 日 2 回内服 6 週間
		GCV	全身型と同様
無症候性		無治療または IVIG (全身型と同様)	

表3. フォローアッププラン

暦齢	神経 診察	血液 検査	尿検査	聴力検 査	KIDS/新版 K 式/WISC	眼科診	頭部 MRI
1か月齢							
4か月齢							
7か月齢							
1歳							
2歳							
3歳							
4歳							
5歳							

図 vGCV 治療を行っている症例の血中 CMV のコピー数変化(2 例)

