

分担研究課題名：
先天性サイトメガロウイルス感染症スクリーニング体制の構築

研究分担者：森岡 一郎（日本大学医学部小児科学系小児科学分野・主任教授）

研究要旨

新生児濾紙尿サイトメガロウイルス（CMV）スクリーニング検査はすでに実装が完了し、受託検査が開始されている。本研究の目的は、我が国で新生児濾紙尿 CMV スクリーニング検査の現状及び陽性率を算出すること、生後 3 週以内に同一児から確定診断検査用液体尿とスクリーニング検査用濾紙尿を採取し、確定診断法と濾紙尿 CMV スクリーニング検査法の精度を比較することであった。2021～2023 年までに 13,115 人の新生児が濾紙尿 CMV スクリーニング検査を受けた。新生児濾紙尿 CMV スクリーニング検査陽性率は 0.24% であった。確定診断法である液体尿での等温核酸増幅法とスクリーニングに用いられる濾紙尿でのリアルタイム PCR 法の結果は完全に一致した。本新生児濾紙尿 CMV スクリーニング検査は、先天性 CMV 感染児の速やかな同定により、本症の早期発見・早期治療に寄与できる。

研究協力者：

岡橋 彩（日本大学医学部小児科学系小児科学
分野・診療准教授）

A. 研究目的

我が国の先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染の発生頻度は 0.3% 程度である。出生後から何らかの症状を有する症候性先天性 CMV 感染児は、約 8～9 割に神経学的後遺症が発生する。我が国では、2018 年 1 月より保険適用下の一般診療で、生後 3 週以内の新生児尿を用いて確定診断が可能となっている（確定診断法、保険点数 825 点）。そこで、神経学的後遺症を引き起こす可能性の高い中枢神経障害を呈する生後 2 か月以内の症候性先天性 CMV 感染症を対象とした抗 CMV 薬のバルガンシクロビル（VGCV）経口治療の第 III 相多施設共同非盲検単群医師主導試験が行われた。その結果をもとに、我が国で 2023 年 3 月 27 日に VGCV の症候性先天性 CMV 感染症への薬事承認が得られ、保険適用となった。先天性 CMV 感染児の約 2 割は、症候性感染症として出生し、神経学的後遺症を高率に残します。症候性先天性 CMV 感染症児に対し、生後早期から VGCV 治療をすることによって聴

力と神経学的予後を改善や進展を抑制できる可能性がある。残りの約 8 割は、出生時に症状のない無症候性感染として出生する。しかし、そうであっても、遅発性に難聴、言語発達遅延、自閉スペクトラム症や注意欠如多動症などの神経発達症を発症することがある。また一見、無症候性と考えられる症例であっても、血液検査や頭部画像検査、眼底検査などの精査を行うことで、症候性と診断される症例も多く存在する。それゆえ、先天性 CMV 感染児を早期診断できれば、症候性先天性 CMV 感染症の場合は VGCV 治療が行える。無症候性感染の場合には遅発性症状の有無を確認するフォローアップを行い、発症した場合、早期療育につなげることができる。

我々は、採尿シートに直径 3.2 mm の濾紙を 10 個入れた定性試験用の採尿キットを開発した（PCT/JP2020/044137）。この濾紙を用いた新規採尿キットで、リアルタイム PCR 法で CMV DNA の検出を行うことで、採尿の負担なく、新生児のマススクリーニングが可能になった。新生児濾紙尿 CMV スクリーニング検査はすでに実装が完了し、株式会社シノテストサイエンス・ラボで受託検査が開始されている。

者が無症候性先天性CMV感染児であった。

B. 研究方法

- ① 自費診療において、我が国で、株式会社シノテストサイエンス・ラボでの新生児濾紙尿CMVスクリーニング検査の現状及び陽性率を算出する。
- ② 日本大学医学部附属板橋病院NICUに入院した児を対象に、生後3週以内に同一児から確定診断検査用液体尿とスクリーニング検査用濾紙尿を採取し、確定診断法と濾紙尿CMVスクリーニング検査法の精度を比較した。なお、確定診断法は、すでに薬事承認のある液体尿を用いて等温核酸増幅法(ジェネリスCMV®)で行われた。

(倫理面への配慮)

- ①は、自費診療を行っている施設で保護者の同意のもと行った。
- ②は、日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て施行した(RK-210914-8)。

C. 研究結果

- ① 2021年から社会実装し2023年までの間に、13,115人が、新生児濾紙尿CMVスクリーニング検査を受けた。2021年が1,504人、2022年が4,172人、2023年が7,439人と年々増加した。検査陽性は、32人であり、32/13,115人(0.24%)の陽性率であった。
 - ② 2021年10月～2023年4月にNICUに入院した児は580人、そのうち生後3週までに両検査を実施したのは552人であった。入院期間が短すぎるなどの理由で採尿ができなかった児24人と、入院時にすでに生後3週を越えていた児4人を除外した。在胎週数の中央値は37週(22～41週)、出生体重の中央値は2,575g(312～4,344g)であった。採尿日齢は、日齢0～6が液体尿540人、濾紙尿532人、日齢7～13が液体尿9人、濾紙尿18人、日齢14～20が液体尿3人、濾紙尿2人であった。両検査とも両検査とも陽性が2人、陰性が550人であった。両検査の結果が乖離した検体はなかった(一致率:100%)。
- 陽性児の入院時病名は先天性血小板減少症1名とSmall-for-gestational age児1名であり、前者が症候性先天性CMV感染児、後

D. 考察

2021年より、新生児濾紙尿CMVスクリーニング検査の社会実装が完了し、株式会社シノテストサイエンス・ラボで受託検査が開始された。2023年までにすでに、13,115人の新生児が濾紙尿CMVスクリーニング検査を受けている。2024年はおよそ2万人の新生児が濾紙尿CMVスクリーニング検査を受ける予定まで進んできている。2021～2023年までの陽性率は、0.24%であり、我々の疾病疫学調査では0.31%で、ほぼ同じ～やや低かった。この原因としては、新型コロナウイルス感染により感染対策が実施された影響で妊婦CMV感染自体が減少したことが挙げられるだろう。また、少子化の影響で第2子以降の出生が少ないことや新生児濾紙尿CMVスクリーニング検査の参加施設が健常妊婦の多い産科クリニックが比較的多いことなどが考えられる。

また、本新生児濾紙尿CMVスクリーニング検査は、確定診断法と100%一致し、精度も良いことが明らかになった。新生児濾紙尿CMVスクリーニングすることで医療従事者の手技の差が出にくい、簡便な採尿で新生児期に確実に採尿でき、生後3週までに確定診断へと導くことが可能となる。

疾患の疫学や自然歴、疾病負荷が明らかになり、確定診断法が標準化され、治療法が確立すると、先天性CMV感染症も早期診断・早期治療が重要となる。特に、妊婦スクリーニングが限界であり、児の確定診断が「生後3週以内」、治療の開始時期が「生後2か月以内」と限定されていることから、新生児マススクリーニングの導入を検討する必要がある。課題は、スクリーニングにより、多く発見される無症候性感染児に対する対応と医療体制の整備、費用対効果の検証である。

E. 結論

新生児濾紙尿CMVスクリーニング検査はすでに実装が完了し、株式会社シノテストサイエンス・ラボで受託検査が開始され、2021～2023年までに、13,115人の新生児が濾紙尿

CMVスクリーニング検査を受けた。新生児濾紙尿CMVスクリーニング検査陽性率は0.24%であった。

確定診断に用いられる液体尿での等温核酸増幅法とスクリーニングに用いられる濾紙尿でのリアルタイムPCR法の結果は完全に一致した。先天性CMV感染児の速やかな同定により、本症の早期発見・早期治療に寄与すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森岡一朗, 岡橋 彩, 長野伸彦: 新生児尿による先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニング. 日本マスキング学会雑誌 33 (1): 19-30, 2023
 - 2) 森岡一朗: 先天性サイトメガロウイルス感染症診療の最前線. 医学と薬学 80 (7): 681-688, 2023
 - 3) 森岡一朗: 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する抗ウイルス薬治療と新生児マスキングへの展開. 小児内科 55 (11): 1799-1802, 2023
 - 4) 森岡一朗: 新たな診断・治療が可能となった疾患 先天性サイトメガロウイルス感染症. 小児科 64 (10): 1031-1038, 2023
 - 5) 森岡一朗: サイトメガロウイルス (CMV) . With NEO 36 (6): 876-878, 2023
 - 6) 森岡一朗: サイトメガロウイルス (CMV) 感染. 小児臨床検査ガイド第3版. 加藤元博, 高橋尚人編集. p. 424-427, 文光堂, 東京, 2023
- ### 2. 学会発表
- 1) 森岡一朗, 伊藤嘉規, 吉川哲史, 森内浩幸, 高橋尚人, 藤岡一路, 野津寛大, 児玉知之, 笥 康正, 岡 明: 生後 2 か月以内の症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児を対象とした経口バルガンシクロビル治療: 医師主導治験の結果. 第 126 回日本小児科学会学術集会, 東京 2023. 4. 14-16
 - 2) 森岡一朗: 教育講演 AMED 母子感染研究班の今までの成果と今後の展開. 第 39 回日本産婦人科感染症学会学術集会, 長崎 2023. 5. 20-21
 - 3) 森岡一朗: セミナー 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症に対する抗ウイルス薬治療. 第 690 回日本小児科学会東京都地方会講和会, 東京 2023. 6. 10
 - 4) 森岡一朗: セミナー 新生児・小児ウイルス感染症対策 Up date~RS ウイルスとサイトメガロウイルス. 第 59 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 横浜 2023. 7. 6-8
 - 5) 岡橋 彩, 佐藤優希, 呉 英俊, 原 康一郎, 秋本卓也, 今泉隆行, 土方みどり, 清宮綾子, 長野伸彦, 森岡一朗: 先天性サイトメガロウイルス感染の新生児尿検査~確定診断法とスクリーニング法の一致率. 第 59 回日本周産期新生児医学会学術集会, 名古屋 2023. 7. 9-11
 - 6) 森岡一朗: イブニングセミナー 先天性サイトメガロウイルス感染マスキングに向けて. 第 50 回日本マスキング学会学術集会, 新潟 2023. 8. 25-26
 - 7) 岡橋 彩, 佐藤優希, 呉 英俊, 原 康一郎, 秋本卓也, 今泉隆行, 土方みどり, 清宮綾子, 長野伸彦, 森岡一朗: 先天性サイトメガロウイルス感染の新生児尿検査 確定診断法とスクリーニング法の一致率. 第 50 回日本マスキング学会学術集会, 新潟 2023. 8. 25-26
 - 8) 森岡一朗: セミナー 今、対応が必要な小児ウイルス感染症~RS ウイルスとサイトメガロウイルス~. 第 74 回北日本小児科学会, 新潟 2023. 9. 8-9
 - 9) 森岡一朗: シンポジウム 先天性サイトメガロウイルス感染症の抗ウイルス薬治療: 適正使用について. 第 72 回日本感染症学会東日本地方会学術集会 / 第 70 回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会, 東京 2023. 10. 25-27
 - 10) 森岡一朗: セミナー 先天性サイトメガロウイルス感染症の早期診断・早期治療~先天性難聴を治療する時代へ. 第 67 回日本新生児成育医学会総会・学術集会, 横浜 2023. 11. 2-4
 - 11) 森岡一朗: 教育講演 先天性サイトメガロウイルス感染症の確定診断と治療法の開発~薬事承認までの道のり~. 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 名古屋

2023. 11. 25-26

- 12) 森岡一朗：セミナー 先天性サイトメガロウイルス感染症の抗ウイルス薬治療：医師主導治験の結果と適正使用. 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会, 名古屋
2023. 11. 25-26

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし