

クリニカルカンファレンス6 胎児治療の最近の進歩

3) 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する
免疫グロブリン療法座長：国立成育医療センター
千葉 敏雄免疫グロブリン胎児医療研究会
北海道大学
山田 秀人東京女子医科大学
松田 義雄

はじめに

日本産婦人科医会/横浜市立大先天異常モニタリングのデータ(1997~2005年)によれば、先天異常のうち頻度が多いのは、順に VSD(1万児あたり17.4)、口唇口蓋裂(12.3)、21トリソミー(9.6)、多指症(8.1)などである。一方、サイトメガロウイルス(CMV)の先天感染による児の後障害発生頻度は、日本では1万児あたり約10と推定されており、その頻度は21トリソミーと同程度かそれ以上である。米国では、健康障害を有する先天性 CMV 感染症児の出生数は8,000人/年とされ、最近の試算によると医療費として2,400億円/年(\$300,000≒3,000万円/人)が必要とされる。日本に置き換えた場合、3,000万円の医療費が必要な先天性 CMV 感染症児が年1,000人出生し、毎年300億円が費やされる計算になる。また、近年のガスリーろ紙血や保存臍帯からの DNA を用いた研究により、これまで原因不明とされていた中枢神経障害や難聴の発症に、CMV が関与していることを示す報告が相次いでいる。しかしながら、ワクチンは開発されておらず、有用な妊婦・新生児スクリーニング方法と医療介入方法・指針はいまだ確立されていないのが現状である。

先天性サイトメガロウイルス感染症の現状

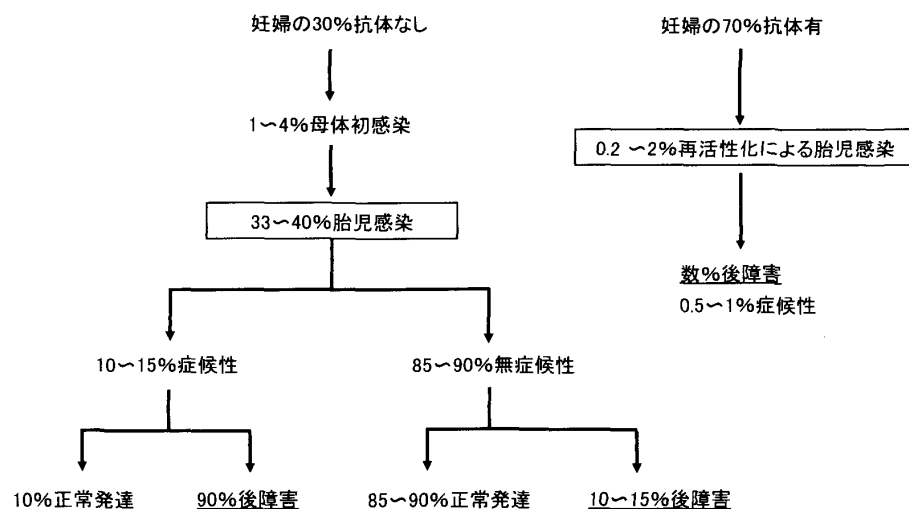
母子感染、特に TORCH 症候群の中で、CMV は最も高頻度に胎内感染を起こし、かつ乳幼児に神経学的な後障害を残す疾患として極めて重要である。CMV 抗体陰性の妊婦のうち、妊娠中に1~4%が初感染を起こし、うち33~40%が胎児感染にいたる。胎児感染例の10~15%が症候性に、85~90%が無症候性で出生する。症候性の先天性 CMV 感染(CCMVI)のうち90%が、無症候性 CCMVI では10~15%が精神遅滞、運動障害、難聴などの後障害(続発症)を発症する¹⁾(図1)。症候性の症状としては、頻度順に低出生体重、

Immunoglobulin Therapy for Congenital Cytomegalovirus Infection

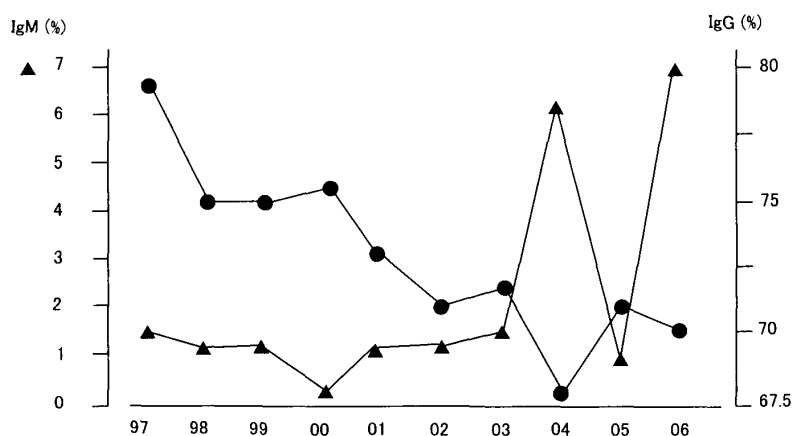
Hideto YAMADA

The Congenital Cytomegalovirus Infection-Immunoglobulin Fetal Therapy Research Group
Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo

Key words : Cytomegalovirus · Immunoglobulin · Fetal therapy · Congenital infection · Ganciclovir



(図1) サイトメガロウイルス母子感染と後障害のリスク



(図2) 年度別の妊婦における CMV IgG, IgM 抗体保有率(北海道 臍帯血バンク n = 3,992)

肝脾腫・肝機能異常、小頭症・水頭症・脳内石灰化、紫斑・血小板減少、貧血・黄疸、網膜症・白内障などがあげられる²⁾。

症状と後障害との関連が知られている。頭蓋内病変ないし紫斑・血小板減少があった場合、約70%が精神遅滞を発症し²⁾、出生前に腹部所見(腹水、肝腫大)があった場合、60%が死亡、出生児の90%が神経学的後障害を残す³⁾と報告されている。また、ガスリーろ紙血を用いた近年の研究によれば、感音性難聴が生後2カ月以内に診断された場合は10%に、以降に難聴が診断された場合、34%に CMV DNA がろ紙血で陽性であったことが報告された⁴⁾。日本でも最近、原因不明とされていた高度感音性難聴児の保存臍帯組織を PCR 法で調べた結果、その15%に CMV DNA が同定された⁵⁾。このように、これまで想定されていた以上に CCMVI が出生児の健康障害の原因となっていることが明らかとなってきた。

CCMVI によって、日本では1,000人を超える後障害を発症する児が出生していると推

(表1) 先天性サイトメガロウイルス感染に対する胎児治療の変遷(英文論文)

報告者・雑誌・年	治療対象	薬剤・ルート	妊娠帰結と児予後
Revello et al. Clin Diagn Virol, 1993	無症候性 1例	Ganciclovir (29w ~ 12日間) 臍帯	IUFD (32w)
Negishi, Yamada et al. J Perinatol, 1998	腹水, 肝腫大 1例	免疫グロブリン (28 ~ 29w) 胎児腹腔	腹水減少, 正常発達 (現在 12歳)
Negro et al. Am J Obstet Gynecol, 1999	IUGR	免疫グロブリン (30w) 母体静脈, 羊水腔	AGA, 肝脾腫で出生
Matsuda, Kawakami et al. BJOG, 2004	腹水, 肝脾腫 1例	免疫グロブリン (30 ~ 34w) 胎児腹腔	腹水消失, 両側難聴, MR (現在 7歳)
Puliyanda et al. Transpl Infect Dis, 2005	腎移植母体 無症候性 1例	Ganciclovir (22 ~ 25w) 母体経口	正常, 感染なし
Negro et al. N Engl J Med, 2005	胎内感染 31例	免疫グロブリン 母体静脈 (羊水腔, 臍帯)	症候性の発症割合 1/31
Jacquemard et al. BJOG, 2007	症候性 20例	Valaciclovir 母体経口	正常発育 10人, 中絶 6人 IUFD 1人, 難聴 3人
Sato, Hirano et al. J Obstet Gynaecol Res, 2007	胸腹水, 肝腫大 脳室拡大, 血小板減少 1例	免疫グロブリン (28w) 胎児腹腔	胸腹水減少, 29w 早産 新生児死亡
Moxley and Knudtson Obstet Gynecol, 2008	腹水 1例	免疫グロブリン (28 ~ 32w) 臍帯	腹水消失, SGA で出生 脳室周囲石灰化

定されている。日本における妊婦の CMV 抗体保有率は、1990年頃には90%台であったが、札幌市で97年に80%、現在は約70%(20歳代では60%台)と低下してきた(図2)。したがって、日本において今後さらに、妊娠中の初感染による CCMVI 児の出生数が増加することが危惧される。

現在、妊婦 CMV スクリーニングは一般的には実施されていない。それは、適切な医療介入方法・指針が確立されていないためである。その状況下で、スクリーニングを実施した場合には、CMV IgM 陽性妊婦が不安に陥り、人工妊娠中絶を選択する可能性がある。妊娠中の CMV 初感染が間違いない場合でも、計算上、その91%の児は正常に発達する(図1)。また、IgM 陽性の半分以上は、偽陽性や persistent IgM であると考えられ、IgM 陽性だけでは必ずしも初感染とは断定できない。しかも、母体 CMV IgM 陰性、IgG 陽性の既往感染者からも無症候性 CCMVI として出生し、後障害として難聴等を発症することがある。CCMVI による難聴の半数以上が生後6カ月以降の発症であり、この場合、現行の新生児聴覚検査や1カ月検診等では検出できない。難聴のケアおよび予防(治療)の観点か

(表2) 免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児
治療共通プロトコル：治療方法

- 1) 胎児腹腔内投与
 - A. 腹水がある場合

抗CMV抗体高力価の免疫グロブリン(hyperimmunoglobulin)1回2.5g(50ml)以下を25gauge PTC針を用いて胎児腹腔内に投与する。1～2週の間隔を空けて2回以上投与する。

 - ・腹水を除去し投与を行う。この場合、胎児がhypovolemiaにならないように腹水除去によって損失する蛋白量に見合った蛋白量を補充することを考慮する。
 - ・腹水が再貯留する場合には、3回目の投与を行っても差し支えない。
 - B. 腹水がない場合

1回で50mlを投与することは容易ではなく、胎児へのリスクはより高いかもしれない。腹水がない場合には1回1g(20ml)の投与を行い、1週の間隔を空けて5回投与を行う。しかし、本投与方法の治療実績は世界的にも無いため、この点を患者に十分説明し同意を再確認してから主治医の責任で実施を考慮する。
- 2) 母体静脈内投与(胎児腹腔内投与が不可能な場合)

hyperimmunoglobulinを2.5g(50ml)を、通常の重症感染症に対する投与方法に準じて3日間母体静脈内投与する。

注1. 治療実施前に文書で同意を取得する。胎児治療にあたっては、原則的に施設内倫理委員会に申請し承認を得る。

注2. 投与前後、well-beingをCTGないしBPSで確認する。投与前にwell-beingが確認できない場合は、治療対象としない。

注3. 危険と判断される場合や技術的に困難な場合には、プロトコルに従わず、主治医の判断で投与量を減量したり間隔を空けるべきであり、治療中止も必要である。

らは、新生児全例のCMVスクリーニングが必要といえる。

先天性サイトメガロウイルス感染に対する胎児治療

これまでに英文論文として報告されているCCMVIに対する胎児治療内容を発表年の順に表1に示す。CCMVIに対する胎児治療として、Ganciclovirを胎児臍帯静脈内にほぼ連日投与し死産となった1例が1993年に報告された⁶⁾。1995年には、肝腫大を伴う胎児水腫症例に対して、抗体高力価の免疫グロブリンを用いた胎児治療(免疫グロブリン胎児腹腔内投与法：immunoglobulin injection into fetal abdominal cavity, IFAC)が、世界で初めて日本で実施された⁷⁾。以降、抗ウイルス剤ないし抗体高力価免疫グロブリンの胎児ないし母体投与の報告がなされている(表1)。

1999年Nigro et al.は、CCMVIに対して抗体高力価免疫グロブリンを母体静脈内と羊水中に投与し、IUGRが改善されたとする1例を報告した⁸⁾。2005年9月には、免疫グロブリン母体静脈内投与によるCCMVI治療法(症例によっては羊水中、臍帯内投与と併用)およびCMV初感染妊婦に対するCCMVI予防法の有効性をN. Engl. J. Med.に発表した⁹⁾。治療効果として、羊水中CMVが確認されたCCMVIの免疫グロブリン母体静脈内投与により、症候性CCMVI発症率は3%(1/31)で、無治療群は50%(7/14)であった。予防効果としては、妊娠21週未満にCMV初感染となった母体へ免疫グロブリン静脈内投与を毎月分娩まで実施し、CCMVI発症率は16%(6/37)で、無治療群は40%(19/47)であった。しかも無治療群では3例の症候性が含まれていたが、治療群では症候性はいなかった。

(表3) 過去の免疫グロブリン胎児治療症例の一覧: CMV
免疫グロブリン胎児医療研究会(2008年4月1日)

施設・ 実施年	所見(週数)	診断* 週数	Ig投与量** (週数)	所見変化	検査値変化	分娩時所見	予後
北大 ⁷⁾ 1995年	腹水 肝腫大(25)	27週	2.5g(28) 2.5g(29)	腹水軽減	肝機能改善 腹水CMV消失	34週 NRFS, C/S 2,340g 脳内石灰化	12歳: 正常 後障害なし 漏斗胸
防衛医大 ¹⁰⁾ 2001年	腹水 肝脾腫(28)	29週	2.5g(30) 2.5g(32) 2.5g(34)	腹水消失	貧血改善 腹水CMV消失 新生児血液・尿 CMV陰性	36週 C/S 2,084g 5生目: 片側 難聴	7歳: 両側軽 度難聴, MR
鹿児島市 立病院 2005年	腹水(21)	21週	2.5g(23) 2.5g(25)	羊水量増加 児頭発育増加	腹水CMV消失 新生児血液CMV 陰性	36週 C/S 2,391g 肝脾腫 血小板減少	3歳: 気管軟 化症, 運動・ 精神発達遅滞
秋田大 ¹¹⁾ 2005年	胸腹水, 肝腫大 脳室拡大(26) 血小板減少(27)	27週	2.5g(28)	腹水軽減 胸水消失	心機能改善 IVCPLI低下	29週 PROM, VD, 1,219g 血小板減少, 点状出血, 肝腫大	生後6時間 死亡: 呼吸 (換気)不全

*胎児血/腹水/羊水でウイルス培養/PCR法陽性で診断された週数. **投与ルートは全て腹腔内.

(表4) 過去の免疫グロブリン胎児治療症例のウイルス学的変化: CMV
免疫グロブリン胎児医療研究会(2008年4月1日)

施設・ 実施年	母体IgM/IgG avidity(週数)	PCR/ウイルス培養(週数)	治療後PCR/ウイルス 培養(週数)	新生児IgM (生目)	新生児PCR/ウイ ルス培養(生目)
北大 ⁷⁾ 1995年	2.2/ND(27)	母体血 +/ND(27) 胎児血 +/ND(27) 腹水 +/ND(27) 羊水 +/+ (27)	母体血 -/ND(30) 胎児血 +/ND(30) 腹水 +/ND(30) -/ND(34) 羊水 +/+ (30, 34)	< 1.0(1)	血液 +/- (1) 尿 ++ (1) -/ND(21) 髄液 -/- (21)
防衛医大 ¹⁰⁾ 2001年	1.8/ND(29)	母体血* 180(29) 腹水* 23,000(29) 羊水* 7.6×10^6 (29)	母体血* < 20(33) 胎児血* < 20(34) 腹水* < 100(34) 羊水* 53×10^6 (35)	< 1.0(1)	血液 -/ND(1) 尿 -/ND(1)
鹿児島市 立病院 2005年	1.2/8.4%(21)	腹水 +/+ (21) 羊水 +/+ (21)	腹水 -/- (25) 羊水 +/+ (36)	1.8(1)	血液 -/- (1) 尿 ++ (1) 髄液 -/ND(1)
秋田大 ¹¹⁾ 2005年	Neg/ND(27)	胎児血 アンチゲネミ陽性(27) 腹水 ND/- (28) 羊水 ND/+ (28)	ND	陽性(1)	ND

*real-time PCR法によるCMVゲノムコピー数/mlを表す.

一方、症候性CCMVIに対する免疫グロブリン胎児腹腔内投与法、つまりIFACはその後、2001年防衛医大¹⁰⁾、05年鹿児島市立病院および秋田大¹¹⁾で実施された。2005年7月には、これまでの実施施設が集まり、免疫グロブリン胎児医療研究会を設立、共通プロトコルを作成し、IFACの前方視的な多施設共同研究を開始した¹²⁾。免疫グロブリン投与ルー

(表5) 免疫グロブリン胎児治療エントリー症例の一覧: CMV
免疫グロブリン胎児医療研究会(2008年4月1日)

施設・ 実施年	所見 (週数)	診断* 週数	Ig 投与量** (週数)	所見変化	検査値変化	分娩時所見	予後
岩手医大 2006年	IUGR, 羊水過少 (20) 脳室拡大, 腹水 (22) PV石灰化(25) 肝腫大 (27)	28週	2.5g (29) 2.5g (30)	児頭発育増加 腹水消失	—	37週 C/S, 1,914g 肝脾腫, 血小板減少 PV石灰化, IUGR	1歳5カ月: 両 側難聴, 発達遅 滞, てんかん
防衛医大 2007年	腹水 (22) 胸水, 心嚢液, IUGR, 肝脾腫, 血小板1.4万(27)	27週	2.0g (27) 2.0g (29) 2.0g (30)	胸腹水消失 児発育停止	腹水 CMV 変化せず	33週 NRFS, C/S, 1,128g 肝腫大, 血小板減少7千, 点状出血, IUGR	1歳1カ月: 発 達指数75, 難 聴なし
富山大 2007年	IUGR, 肝脾腫, 腸 管高輝度エコー (26)	29週	母体 2.5g 3日間 (30) 1.5g (31) 1.5g (32) 2.0g (33)	胎児発育維持	明らかな変 化なし	37週 NVD, 2,474g 軽度肝腫大のみ	11カ月: 片側難 聴, 軽度運動発 達遅滞, 筋緊張 低下

*胎児血/腹水/羊水でウイルス培養/PCR法陽性で診断された週数, **投与ルートは腹腔内.

(表6) 免疫グロブリン胎児治療エントリー症例のウイルス学的変化: CMV
免疫グロブリン胎児医療研究会(2008年4月1日)

施設・ 実施年	母体 IgM/IgG avidity (週数)	PCR/ ウイルス培養 (週数)	治療後 PCR/ ウイルス培養 (週数)	新生児 IgM (生日)	新生児 PCR/ウイル ス培養 (生日)
岩手医大 2006年	M1.23/G26.7(24) 33.4% (28)	母体血-/ND (28) 羊水* 1.2×10 ⁸ /ND (28)	母体血-/ND (30) 羊水* 4.1×10 ⁷ /ND (31) 2.1×10 ⁸ /ND (37)	1.77 (1)	血液* 1.4×10 ² /ND (1) 尿 ND/+ (1)
防衛医大 2007年	M+/G+ (22) M5.66 (27) 48.7% (27)	母体血* < 20 (27) 羊水* 2.4×10 ⁷ (27) 腹水* 1,500 (27)	母体血* < 20 (29) (30) 羊水* 3.8×10 ⁷ (29) 2.8×10 ⁷ (30) 腹水* 890 (29) 890 (30)	4.77 (1)	血液* > 5×10 ⁷ (1) 4.0×10 ² (28) 1.0×10 ² (42) 陽性 (3カ月) 尿*-/ND (6カ月)
富山大 2007年	M4.57/G27.1(26) 67.2% (29)	母体血+ (29) 羊水* 1.04×10 ⁵ (30) 0.30×10 ⁵ (31)	羊水* 1.07×10 ⁶ (32) 3.80×10 ⁶ (33) 5.60×10 ⁶ (34)	5.00 (1)	血液* 1.14×10 ³ (1) 尿* 3.54×10 ⁷ (1) 陽性 (6カ月)

*real-time PCR法によるCMVゲノムコピー数/mlを表す.

トは、胎児腹腔内ないし母体静脈内とした(表2)(プロトコルの詳細はHP, <http://homepage.mac.com/yhideto/>で参照可能).

共通プロトコル作成前の上記4症例の臨床経過, ウイルス学的検査結果などについて, それぞれ表3, 表4に示す. その後, 多施設共同研究として, 2006年に岩手医大, 07年に防衛医大と富山大でCCMVIに対するIFACが実施された(表5, 表6). プロトコル作成前の4症例および研究会としてエントリーされた3症例, 計7症例の免疫グロブリン投与ルートは, すべて胎児腹腔内投与であり, 1例は腹水が無い症例であった. これら7症例の治療結果の評価を以下に簡単にまとめる.

<2007年10月27日研究会承認見解>

- 1) 生命予後：生存6/7例(86%)；正常1例，新生児死亡1例，MR(疑いを含む)3例，フォロー中2例。
 - 2) 治療による CCMVI 症状変化：胸腹水消失ないし軽減5/6例，児発育増加ないし維持3例。
 - 3) 治療による CMV 検査値変化：腹水 CMV 消失3/4例，新生児血液 CMV 陰性2/6例，新生児尿 CMV 陰性1/5例。
 - 4) 治療から分娩までの週数：7，7，15，1(新生児死亡)，9，6，7週；34週以降の分娩5/7例。
 - 5) 安全性：Ig 治療実施にともない，母児への直接的な危険性は認められなかった。しかし，穿刺を繰り返すことによる前期破水や早産リスクはあると考えられる。
- 治療後に「胸腹水消失，軽減」，「腹水中 CMV 消失」，「児発育増加，維持」を呈する症例が観察された。7例全例において治療前に腹部所見(腹水や肝腫大)が認められていた。Maruyama et al. の報告によれば，腹部所見のある児の死亡率は60%とされる³⁾。したがって，生命予後で評価した場合，死亡率は1/7例(14%)となり，IFAC は有効であるかもしれない。現時点では，症候性 CCMVI における神経学的後障害の発症予防に対する効果判定はまだ困難である。

抗体高力価免疫グロブリン療法の今後の課題

本療法には，検証されなければならない課題が多い。以下にそれをまとめる。

- 1) 症候性 CCMVI に対して，抗体高力価免疫グロブリンの IFAC，母体静脈内投与法の胎児治療効果を検証し，さらに副作用について長期にわたり調べる。
- 2) 妊娠中に CMV 初感染を正確に診断する有用な妊婦するクリーニング法を確立する。初感染母体に対する抗体高力価免疫グロブリンの母体静脈内投与法による CCMVI 発症予防効果を検証する。
- 3) 1)と2)のために，より CMV 抗体価が高い免疫グロブリンが日本で入手できるように各方面に働きかける。
- 4) 難聴を含めた後障害の疫学調査を行う。有効な新生児 CMV スクリーニング方法を確立しフォローアップを行うことで，後障害発症因子を同定し後障害の発症および重篤化予防のための医療介入の可能性を探る。児への抗体高力価免疫グロブリンないし抗ウイルス薬投与の利益がリスクを上回るケースがあるかを調べ，その適応を見つける。

免疫グロブリン胎児医療研究会

北海道大学：山田秀人，山田 俊，水上尚典

防衛医科大：松田秀雄，古谷健一

東北大学：室月 淳，八重樫伸生

宮崎大学：池ノ上克

鹿児島市立病院：上塘正人

今給黎総合病院：丸山有子

秋田赤十字病院：平野秀人

愛泉会日南病院：峰松俊夫

昭和大学：松岡 隆

山形済生病院：阪西通夫

富山大学：岡田俊則

長良医療センター：川鱈市郎

《参考文献》

1. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1270—1274
2. 森田 誠, 森島恒雄, 山崎俊夫, 千葉峻三, 川名 尚. サイトメガロウイルス母子感染全国調査. *日本小児科学会雑誌* 1997 ; 101 : 769—755
3. Maruyama Y, Sameshima H, Kamitomo M, Ibara S, Kaneko M, Ikenoue T, Mine-matsu T, Eizuru Y. Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections : possible candidates for intrauterine antiviral treatments. *J Obstet Gynaecol Res* 2007 ; 33 : 619—623
4. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : 39—42
5. Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, Koyano S, Nozawa N, Ishibashi K, Fujieda K, Inoue N, Omori K. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 2007 ; 195 : 782—788
6. Gracia-Revello M, Percivalle E, Baldanti F, Gerna G, Kustermann A, Nava S, Nicolini U. Prenatal treatment of congenital human cytomegalovirus infection by fetal intravascular administration of ganciclovir. *Clin Diagn Virol* 1993 ; 1 : 61—67
7. Negishi H, Yamada H, Hirayama E, Okuyama K, Sagawa T, Matsumoto Y, Fujimoto S. Intraperitoneal administration of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin to the cytomegalovirus-infected fetus. *J Perinatol* 1998 ; 18 : 466—469
8. Nigro G, La Torre R, Anceschi MM, Mazzocco M, Cosmi EV. Hyperimmunoglobulin therapy for a twin fetus with cytomegalovirus infection and growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 1222—1226
9. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group : Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1350—1362
10. Matsuda H, Kawakami Y, Furuya K, Kikuchi Y. Intrauterine therapy for a cytomegalovirus-infected symptomatic fetus. *BJOG* 2004 ; 111 : 756—757
11. Sato A, Hirano H, Miura H, Hosoya N, Ogawa M, Tanaka T. Intrauterine therapy with cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for a fetus congenitally infected with cytomegalovirus. *J Obstet Gynaecol Res* 2007 ; 33 : 710—713
12. 山田秀人, 松田秀雄, 上塘正人, 丸山有子, 平野秀人, 松岡 隆, 山田 俊, 妹尾匡人, 古谷健一, 八重樫伸夫, 水上尚典. 免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療, 多施設研究の提案. *産婦人科の実際* 2006 ; 55 : 257—265