

【別紙2】 「先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン 2023」(抄)

(編集：日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY 症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究班、診断と治療社、2023年10月)

CQ 2-5 新生児聴覚スクリーニングでリファーであった場合の診断手順は？

推奨

生後21日以内に尿を採取し、尿核酸検査を行うことを推奨する。耳鼻咽喉科への精査依頼も並行して行う。

推奨の強さ ▶ 強い

エビデンスの強さ ▶ B

推奨レベルに対する合意率 ▶ 100%(9/9)

解説文

cCMV 児の難聴については小児難聴全体の主要な原因の1つ¹⁾で遺伝性難聴に次いで2番目に多く^{2,3)}、難聴児のうち10~20%⁴⁾、特に中等度以上の難聴に限定すると15~20%をcCMVが占めると推定されている³⁾。cCMVはバルガンシクロビルによる治療で難聴の改善や進行抑制が期待できるため、新生児聴覚スクリーニングをパスせず一側でもリファーであった場合は、必ずcCMVを疑い検査を行うべきである²⁾。Stehelらは新生児聴覚スクリーニングリファーであった483例中24例(5%)がcCMVで、難聴を契機にcCMVと診断された16/256例(6%)のうち12例(75%)は新生児聴覚スクリーニングリファーが唯一の検査理由であったと報告している⁵⁾。

cCMVの診断には生後21日以内に採取した検体での診断が必要とされる。検査手法としては過去には細胞培養を用いたウイルス分離が行われていたが、現在ではリアルタイムPCRなどの核酸増幅法が、感度と迅速性と費用対効果の面から推奨される⁶⁻⁹⁾。

検体については尿がゴールドスタンダードとされる^{8,10,11)}。スクリーニングには採取が容易な唾液を用いることも多いが、陽性になった場合は尿検体での確認検査が推奨される^{11,12)}。なお唾液を採取する場合は腔分泌物および母乳の混入による偽陽性を防ぐため、出生直後と哺乳後1時間は検体採取を避ける必要がある。尿は採尿バッグを用いて採取することが原則であり、綿球やろ紙を用いる採尿については採尿バッグとの比較がなされていないことに留意する。このほか乾燥ろ紙血については、出生時に一定レベルのウイルス血症がないと検出できないため、尿や唾液に比し感度が劣り、スクリーニングには不向きで⁶⁾、CQ2-6に述べるように主に後方視的診断に用いられる。またHalwachs-Baumannらの30症例を対象とした研究では、臍帯血や脳脊髄液と比較して尿中CMV量が多かった一方で、脳脊髄液では症候性児でのみCMV陽性となったことから、症候性予測因子として有望かも知れないが¹³⁾、ほかに同様の研究がなく脳脊髄液検体の有用性は確立していない。

わが国では2018年1月からcCMVの診断を目的として等温核酸増幅法を用いたCMV核酸検出(尿)が保険収載されており、外注検査会社でも数社が取り扱っている。なお生後21日を過ぎて得られた検体では後天性CMV感染との区別ができないため¹⁾、保険適用外となってしまう¹⁴⁾。近年核酸増幅法の感度が向上していることもあり、分娩中や出生直後の感染であっても生後14日以降の検体で陽性に出ることがあるので、できる限り生後早期に採取した検体で行うことを推奨する意見もある^{14,15)}。いずれにせよ抗ウイルス薬治療による予後改善効果のエビデンスが生後2か月以内の治療開始症例に限られることを考えると、適切な時期に抗ウイルス薬治療を開始するためには、cCMV

を疑った時点で、可及的速やかに尿を採取・提出する必要がある^{14,16}。このように時間的余裕が少ない点から新生児聴覚スクリーニングリファアとなった時点で直ちに採尿を行って検査提出し¹⁶、耳鼻咽喉科への紹介・精査依頼も並行して行うことが推奨される。スムーズな検査提出を実現するために、わが国では産科、小児科、耳鼻咽喉科が地域で一体となって cCMV 対策を行っている自治体がある¹⁷。イタリアでは新生児聴覚スクリーニングリファアとなった場合にとるべき行動をフローチャートでわかりやすく 1 枚にまとめて医療者へ啓発することで、最終的に 83 人の新生児が他医療機関から紹介され cCMV を 2 例診断できたという取り組みも報告されている¹⁸。なお英国の研究は、新生児聴覚スクリーニングのプログラムに cCMV のスクリーニングを組み込んでも保護者の不安は増加しなかったと報告している¹⁹。

このように cCMV を疑った児のみに検査を実施することはターゲットスクリーニングと称され、特に抗ウイルス薬治療が奏効した場合は最終的に公費の節約にもつながり費用対効果が良好で^{20,21}、Wilson と Jungler の基準(1968 年)に照らし合わせても妥当なアプローチとされている²²。米国の一部の州ではターゲットスクリーニングが法律で義務付けられている(<https://www.nationalcmv.org/about-us/advocacy>)。しかし cCMV の難聴は、遅発性・進行性・左右非対称性のことが多いのが特徴である。ターゲットスクリーニングでは遅発性発症例は見逃されてしまい、Fowler らの研究によるとその割合は cCMV 症例の実に 43% にもものぼる^{23,24}。出生児全員に cCMV のスクリーニング検査を行うユニバーサルスクリーニングであれば見逃しがなくなるが、普及していない。

本 CQ についてシステムティックレビュー 2 編、観察研究 10 編、症例報告 1 編、総説 9 編、その他 2 編を採用した。

■文献

- 1) Kabani N, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis* 2020 ; 221 (Suppl1) : S9-S14
- 2) Nicloux M, et al. : Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr* 2020 ; 27 : 160-165
- 3) Grosse SD, et al. : Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss : a quantitative assessment. *J Clin Virol* 2008 ; 41 : 57-62
- 4) Dietrich ML, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection. *Ochsner J* 2019 ; 19 : 123-130
- 5) Stelhel EK, et al. : Newborn hearing screening and detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2008 ; 121 : 970-975
- 6) Chiopris G, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection : Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms* 2020 ; 8 : 1516
- 7) Shah T, et al. : Fifteen-minute consultation : diagnosis and management of congenital CMV. *Archi Dis Child Educ Pract Ed* 2016 ; 101 : 232-235
- 8) de Vries JJ, et al. : Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012 ; 53 : 167-170
- 9) Schlesinger Y, et al. : Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 ; 88 : F371-F374
- 10) Exler Si, et al. : Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy : Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. *J Clin Virol* 2019 ; 117 : 33-36
- 11) Gantt S, et al. : Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health* 2017 ; 22 : 72-74
- 12) Eventov-Friedman S, et al. : Saliva Real-Time Polymerase Chain Reaction for Targeted Screening of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis* 2019 ; 220 : 1790-1796
- 13) Halwachs-Baumann G, et al. : Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 2002 ; 25 (Suppl 3) : S81-S87
- 14) 森内浩幸 : 先天性サイトメガロウイルス感染症の診療の進歩 : 診断の進歩. *脳と発達* 2019 ; 51 : 151-156
- 15) Luck S, et al. : Congenital Cytomegalovirus : A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; 36 : 1205-1213
- 16) 小形 勉, 他 : 先天性サイトメガロウイルス感染症. *小児内科* 2020 ; 52 : 51-55
- 17) 神田幸彦, 他 : 難聴児療育システムの構築—新生児期(新生児聴覚スクリーニング, 先天性サイトメガロウイルス感染

症含む)一. 日耳鼻頭頸部外会報 2019 ; 124 : 1262-1269

- 18) Ciccia M, et al. : Usefulness of a flow chart for targeted screening of congenital cytomegalovirus-related hearing loss. *J Neonatal Perinatal Med* 2018 ; 11 : 339-343
- 19) Williams E, et al. : Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014 ; 99 : F230-F236
- 20) Yamamoto AY, et al. : Contribution of Congenital Cytomegalovirus Infection to Permanent Hearing Loss in a Highly Seropositive Population : The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. *Clin Infect Dis* 2020 ; 70 : 1379-1384
- 21) Bergevin A, et al. : Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015 ; 79 : 2090-2093
- 22) Haller T, et al. : Should hearing targeted screening for congenital cytomegalovirus infection Be implemented? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020 ; 134 : 110055
- 23) Fowler KB, et al. : Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 2018 ; 42 : 149-154
- 24) Fowler KB, et al. : A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics* 2017 ; 139 : e20162128