

特集 サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

新生児の CMV 感染症

昭和大学医学部小児科学講座

水野 克己

サイトメガロウイルス (CMV) は母乳を介して児に感染するが、一般的には児は無症状である (不顕性感染)。このため、母乳を介した“自然な予防接種”ともいわれる。しかし、在胎 30 週未満で出生した超早産児では肺炎や敗血症様症状などを起こし、全身症状の悪化、栄養障害、入院期間の延長につながることも少なくない。最近の研究結果によると、CMV 既感染女性のほとんどは、授乳中、母乳に CMV を排泄することがわかってきた。このため、CMV 既感染女性が超早産児を出産した場合には、経母乳 CMV 感染対策を講じる必要がある。日本では低温殺菌が一般的ではないため、現状でとりうる対策としては冷凍解凍母乳を児に与えることとなっている。しかし、これまでの報告からも、母乳を冷凍解凍することで CMV の感染率は低下するが、完全に防げるわけではない。この総説では、わたしたちが行った早産児に対する経母乳 CMV 感染症に関する研究結果を紹介するとともに経母乳 CMV 感染の頻度、症状、対策に関してこれまでの報告をレビューする。

はじめに

CMV が母乳を介して症候性感染を起こす対象は早産児が主である。これは、妊娠 29 週以降に胎盤を介して母親の抗 CMV IgG 抗体が移行するため¹⁾、出生した児に症状はみられず不顕性感染に終わるためである。このため、母乳を介した“自然な予防接種”ともいわれる。しかし、在胎 30 週未満で出生した超早産児では肺炎や敗血症様症状、そして肝機能障害などを起こし、全身症状の悪化、栄養障害、入院期間の延長につながることも少なくない。まず、これまでの経母乳 CMV 感染の報告例を紹介

し、具体的に早産児が感染するとどのような症状がでるのか、感染率はどれくらいなのか、感染し発症した場合はどのような症状がみられるのかを理解し、今後の対策立案の一助となれば幸いである。

症例報告からみた経母乳 CMV 感染症の一般的な経過

早産児の経母乳 CMV 感染により呼吸不全、好中球減少、肝腫大、そして敗血症様症状といった重篤な症状の報告も少なくない。この 1~2 年でも症例報告が数件掲載され、注目度は増している。トルコからの症例報告では、在胎 28 週、880g で出生した児が日齢 35 に呼吸状態の悪化、肝脾腫、活動性低下、皮膚色不良となり、肝機能障害を認めている。この施設では、新鮮母乳を与えており、母乳中 CMV DNA 数は 1,600,000 コピー/ml であった。25 日間におよぶガンシクロビル投与により、症状の改善を認めている²⁾。また、スイスから在胎 24 週 6 日 780g で出生した男児の症例報告がある³⁾。呼吸窮迫症候群に対して人工肺サーファクタントを投与され、呼吸状態の改善に伴い日齢 50 には人工呼吸器から離脱し、nCPAP で呼吸管理されていた。母乳はすべて冷凍母乳を用いていた (低温殺菌は行っていない)。日齢 58 に突然、血便、血小板減少、好中球減少を、さらには日齢 61 には肝脾腫ならびに急速に悪化する呼吸障害を認めた。全身状態の悪化も伴い、再び人工呼吸器に装着した。各種培養を行い、抗菌薬を投与し始めたが、培養結果は陰性であり、全身状態の改善も得られなかった。尿中の CMV DNA 数は 581,100 コピー/ml と著増しており、CMV 感染症と診断された。この症例もガンシクロビル投与により全身状態の改善を認めている。

前方視的検討

前方視的な検討もおおくの国で行われている。

ドイツ：Vochem らは平均在胎週数 24.4 週の超早産児を対象として検討したところ、29 人の CMV 既感染女性から出生した児のうち 17 人 (59%) で児の尿中から CMVDNA を検出していた。このうち 5 人に敗血症様症状や無呼吸、徐脈といった症状を認めている⁴⁾。

Hamprecht らは在胎 32 週未満または 1500g 未満の早産児を対象とした研究結果では、CMV 抗体陽性妊婦 76 人のうち 73 人 (96%) に CMV の再活性化を認め、73 人中 33 人 (37%) に経母乳感染を認めている⁵⁾。感染した 33 例中 16 例は症候性感染で、その中の 4 例は敗血症様症状を示した。

Buxmann らは、在胎 31 週未満の早産児を対象として研究しており、その結果、CMV IgG 陽性の母親 29 名から出生した児 35 名のうちの 5 例 (14%) が感染した。与えた母乳はすべて冷凍解凍母乳であった。母乳の割合が高かったということはなく、むしろ後天性 CMV 感染を認めた児のほうが人工栄養の摂取量が多かった。また、新鮮母乳が経腸栄養に占める割合も経母乳 CMV 感染の有無と関係がなかった。5 例のうち 2 例は CMV 感染を契機に人工呼吸管理を必要とした。このうちの 1 名は退院時に筋緊張の亢進を認めていた⁷⁾。

台湾：38 人の CMV 既感染女性から生まれた 42 人の児 (在胎週数 35 週未満、出生体重 1500g 未満) を前方視的に調査した報告では、15% の児で経母乳 CMV 感染を認めた。この報告では感染した 6 例中 5 例に敗血症様の症状を認めた⁷⁾。

カナダ：56 人の CMV 既感染女性から生まれた 65 人の児 (出生体重 1000g 未満) を前方視的に調査した報告では、6% の児で経母乳 CMV 感染を認めた。このうち 1 人が敗血症様症状を認めた。感染児の入院期間は 1.5 倍延長した⁸⁾。

わが国でも名古屋大学のグループが中心に調べている^{9,10)}。Yasuda らの報告では早産児の経母乳感染率は 10% (3/30) で、3 例とも不顕性感染であった⁹⁾。最近報告された Hayashi らのデータでも CMV 既感染女性から出生した児 21 名のうち 1 名 (4.3%) のみが感染し、特に臨床症状も見られていない¹⁰⁾。母乳を冷凍解凍することが感染率を低下さ

せる有効な方法であると考察している。

経母乳 CMV 感染率、CMV 感染を起こす母乳・起こさない母乳

上記の前方視的検討結果からもわかるように、経母乳感染率は 4～59% と報告によって大きな幅がある。母乳の保存方法によって感染率を分けてみると、冷蔵母乳 (4～8℃ で保存した母乳) を用いた場合の感染率は 37～95%、そして顕性感染を起こす率も 10～34% と高い値をしめす^{4,5,11)}。母乳を冷凍解凍することで CMV の感染率は 4～25% と低下するが、完全に防げるわけではない。前述の Buxmann らの報告⁶⁾では、新鮮母乳の占める割合が感染率に与える影響はなかったが、一方、Doctor ら⁸⁾の報告では、経母乳 CMV 感染を認めた児では、生後 4 週間に新鮮母乳を多く与えられていた。

どのような母乳が CMV 感染のハイリスクなのか、どうすれば CMV 感染の危険性を減らせるのか、ということは新生児医療において、これまでも大きな問題であった。母乳には栄養素以外にも、多くの免疫物質、成長因子、酵素、ホルモンなど未熟な児が必要とする物質が含まれている。低温殺菌をすれば微生物の感染性はなくなるが、熱処理にともなう母乳成分の変化は無視できない。そこで、感染すると影響が大きい児を対象に、感染のハイリスクである母乳だけを低温殺菌することが理想となる。最近の報告では、母乳の IgG avidity は母乳中 CMV 量と反比例する ($r = -0.47$) ため、母親の CMV 特異的 IgG 反応を強化することで母乳中の CMV 量を減らせるのではないかという考え方もあり¹⁴⁾。今後の検討が期待される。また、感染成立には母乳中の CMV コピー数が関係すると考えられ、これまでの報告では 1000～20000copies/ml という少量では感染のリスクはすくないだろうと考えられていた¹²⁾。そこで、わたしたちは、CMV 感染のハイリスクである母乳をウイルス量の面から識別できるかどうかを検討した¹³⁾。

昭和大学病院 NICU における前方視的検討

極低出生体重児が出生した時点で、母親に研究に関する説明を行い、同意を得たうえで、本研究にエントリーしてもらった。まず、生後 1 週間以内に児の尿を採取し、CMVDNA が陰性であることを確認

表 1 Subjects and Methods

	case 1	case 2	case 3	case 4	case 5	case 6	case 7	case 8	case 9	case 10	case 11
Gestational Age (w)	31	33	24	25	24	31	26	25	27	31	29
Birth Weight (g)	1418	1287	615	633	864	1288	1055	777	955	1151	837
mode of delivery	VD	C/S	C/S	C/S	VD	VD	C/S	C/S	C/S	C/S	C/S
CMV copy number in BM	–	2021	29633	1504	4073	–	–	–	738	904	27000
CMVDNA in urine ^{SS}	–	496	210666	6393	135600	–	–	–	–	–	85000
CMVIgM	–	–	+	+	+	–	–	–	–	–	+
stay in NICU (days)	56	53	175	212	380	157	102	107	65	57	147
wt gain during NICU (g/day)	28	30	16	17	11	21	23	26	22	27	22

した（陽性であれば，先天性 CMV 感染症と判断される）。その後，母乳中 CMVDNA コピー数を週 1 回，児の尿中 CMVDNA ゲノムの存在を 4 週毎に調べた。これによって，母乳中の CMVDNA コピー数がどれくらいの値になると感染が起こるか判定できると考えた。母乳中の CMVDNA コピー数のカットオフ値を決めることができれば，将来的にはカットオフ値を超える期間のみ，母乳を低温殺菌することも可能となる。表 1 に検討した症例のバックグラウンドをしめす。この結果，11 例中 7 例で母乳中 CMVDNA が陽性となった。現在，成人の CMV 既感染率が 7 割程度であり，本研究の対象における既感染率と同等と考えられる。母乳中 CMVDNA コピー数は産後 4～6 週にピークを示した（図 1，母乳中 CMVDNA コピー数の幅：738～29633 copies/ml）。経過中，児の尿中 CMVDNA コピー数は 5 例で陽性となった。母乳中の CMV が陽性で児の尿中 CMV が陰性であった 2 例では，母乳中 CMVDNA コピー数が 1000 未満と少なかった。尿中 CMV が陽性となった 5 例のうち 4 例で肺炎や胆汁鬱滞を伴う肝機能障害を発症した。これらの 4 例は CMV 感染を認めなかった児と比べて有意に入院期間が長く，NICU 入院中の体重増加も 10～20g/日と少なかった（表）。この表の症例以外にも経母乳感染は散見され，昨年 1 年間に NICU に入院した児の検査では，46.2%の児で尿中 CMVDNA が陽性となった。当院 NICU では，原則として冷凍母乳を与えていたにも関わらず感染率は 4 割を超えたことから，母乳の冷凍解凍処理による CMV の感染性の低下は十分とは言えないと考えられる。

この研究結果をまとめると，冷凍解凍処理は感染

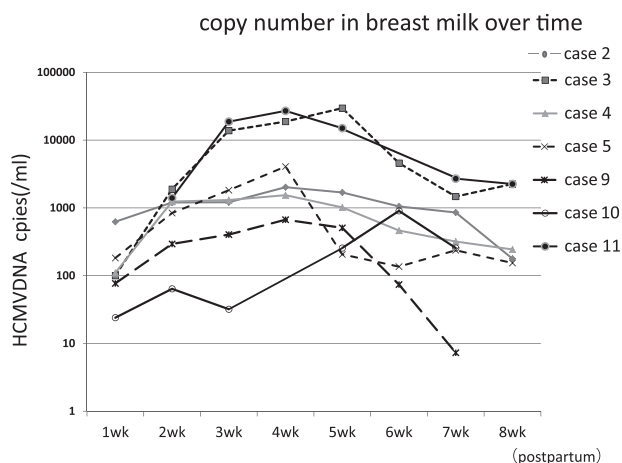


図 1 HCMVDNA copy number in breast milk over time

予防には不十分であること，母乳中の CMVDNA コピー数が 1000/ml 未満では経母乳感染はないこと，母乳中の CMVDNA コピー数が 1000 コピー/mL を超える時期は産後 2 週であること，尿中 CMVDNA が陽性となった児は日齢 35～60 に前述の症状を示すことがわかった。母乳中 CMVDNA コピー数の推移ならびに潜伏期間（3 週間～）から生後 2 週以降に感染していたと考えられる。

また，この結果から今後考えなければならないこととしては，母乳中の CMVDNA コピー数が 1000 コピー/ml を超えてきたら感染対策を行う。児の状態によっては，冷凍解凍処理よりも低温殺菌を行うのが望ましいと思われる。今後は母乳中の CMVDNA コピー数が研究室レベルではなく，ベッドサイドで測定できるようなシステムの構築ならびに CMV 経母乳感染を確実に防ぐためにベッドサイドで低温殺菌可能な装置の開発が望まれる。

重症例に対する治療

CMV 高力価免疫グロブリン：わたしたちの研究でも症例 5 に対しては CMV に対する抗体価の高い免疫グロブリンを投与している。血液中の CMVDNA コピー数はそれによって低下したことから一定の効果は期待できると推測される。

ガンシクロビル（抗ウイルス薬）：日本では、一般的には後天性感染に対しては使用されていない。ガンシクロビルの副作用に好中球減少、血小板減少など骨髄抑制があり、他にも腎機能障害、肝機能障害があるため、早産児の後天性 CMV 感染にガンシクロビルを投与することは一般的とはいえない。しかし、これまでの海外での使用例は症例報告^{2,3)}で用いているが、ともに有意な有害作用はなく効果的であったと記載されている。

症状を呈した児のフォロー

先天感染では出生時に異常が認められなくても、幼児期に進行性の感音性難聴や学習障害を呈する児が散見される。一方、経母乳 CMV 感染を認めた 22 人の早産児（出生体重；600～1870g、在胎週数 23.6～32 週）を在胎週数、出生体重をマッチさせた 22 名の児で 2～4 歳半の神経学的評価、発達指数、聴覚検査を比較した報告によると¹⁵⁾、両グループに違いはなく、経母乳 CMV 感染では将来の発達予後に影響しないと推測されている。しかし、20 年以上前になるが、後天性 CMV 感染であっても早産児や病児が生後 8 週以内に感染した場合には、重篤な後障害に結びつくという報告もある¹⁶⁾。また、後天性 CMV 感染であっても、一時的に聴覚障害を認めた症例報告^{6,17)}や脳内石灰化を認めた報告例¹⁸⁾もあり、注意深く経過を追う必要がある。

海外の取り組み

早産児では、経母乳 CMV 感染であっても重篤な症状を起こしうするため、ドイツの Johann Wolfgang Goethe 大学病院では、母親が CMVIgG 陽性であれば、経母乳 CMV 感染に関する説明を行い、同意書をとってから母乳を与えているとのことである（Buxmann H Personal communication）。わが国においても、情報提供の面から考えると説明しておくことが望ましいかもしれない。フランスでは、母

親の CMVIgG 陽性であれば、1500g 未満または 32 週未満で出生した児には新鮮母乳は与えないように推奨され¹⁹⁾、オーストリアでは、冷凍母乳が低温殺菌が推奨されている²⁰⁾。日本では、CMV 既感染女性が早産児を出産しても、特に母乳栄養に関する推奨はみられないが、冷凍解凍処理や低温殺菌処理が母乳成分に与える影響は無視できず、特に超早産児に対しては、母乳が持つサイトカインや成長因子の重要性が経母乳感染のリスクを上回るため、新鮮母乳（冷凍も低温殺菌もしない状態の母乳）を優先すべきという考え方もある²¹⁾。今後さらなるデータの集積が必要であるとともに、母乳成分への影響を最小限にする感染予防処理の開発も重要である。Hamprrecht らは母乳中のサイトカインや成長因子をできるだけ残存できるように、72℃ 5 秒間という新しい低温殺菌法を開発している²²⁾。今後、さらにデータが蓄積されるとともに臨床応用されることが期待される。

まとめ

まず、超早産児を出産した場合、その母親の CMVIgG を検査する。日本における妊婦の CMV 抗体保有率は 7 割と低下してはいるが²³⁾、逆にいえば、7 割の女性は母乳中に CMV を排出する可能性もある。CMVIgG 陽性の女性から出生した超早産児には CMV 抗力価グロブリンを投与しておくことも考慮される^{24,25)}。CMV 抗力価グロブリン投与の効果では、感染率は 20% 程度あったが、症状を呈した児はおらず今後考慮すべき方法かもしれない²⁴⁾。HCMV の経母乳感染を予防するためには、容易に HCMVDNA コピー数が測定できる方法ならびに低温殺菌をベッドサイドで行う器具が必要と考えられる。搾母乳の冷凍～解凍方法と HCMV の感染性の関係を調べる。CMVIgG が陰性であれば、経母乳感染対策は不要である。陽性であった場合に、児の全身状態とあわせて個別に判断することがのぞましい。

産後 1 週間：初乳中の CMVDNA コピー数は極めて少なく、マクロファージ、リンパ球など生きた細胞も豊富に含まれているため、超早産児の感染予防の点からも冷凍せずに与えることを原則とする。
産後 1 週間～：母親が分娩施設から退院すると、母乳は冷凍して自宅から病院に運んでもらうようにな

る。この時期からは冷凍母乳を原則使用する。母乳を冷凍解凍することでCMV感染の解決につながるわけではないが、感染率の低下はある。

産後2～5週：母乳中のCMVDNAコピー数がピークに達する時期であり、可能であれば週1回PCRでCMVDNAコピー数を調べたい。1000コピー/ml未満であれば、冷凍母乳を中心とした対策を継続する。1000コピー/mlを超えている場合は、低温殺菌してから与えることが望ましい

これらの対策をとっていない場合でも、全身状態が安定しつつあった極低出生体重児に、胆汁うっ滞、呼吸障害の悪化を生後6週以降に示す場合は、HCMV経母乳感染を疑って検査を行う。必要に応じてガンシクロビルの投与も考慮される。

文 献

- 1) Forsgren M. Cytomegalovirus in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res*. 2004;56:526-528.
- 2) Okulu E, Akin IM, Atasay B, *et al*. Severe postnatal cytomegalovirus infection with multisystem involvement in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol*. 2012;32:72-74.
- 3) Fischer C, Meylan P, Bickle Graz M, *et al*. Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and sepsis-like syndrome in an extremely low birthweight infant. *Neonatology*. 2010;97:339-345.
- 4) Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, *et al*. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:53-58.
- 5) Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, *et al*. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001;357:513-518.
- 6) Buxmann H, Miljak A, Ficher D, *et al*. Incidence and clinical outcome of cytomegalovirus transmission via breast milk in preterm infants ≤ 31 weeks. *Acta Paediatr*. 2009;98:270-276.
- 7) Jim WT, Shu CH, Chiu NC, *et al*. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:848-851.
- 8) Doctor S, Friedman S, Dunn MS, *et al*. Cytomegalovirus transmission to extremely low-birthweight infants through breast milk. *Acta Paediatr*. 2005;94:53-58.
- 9) Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, *et al*. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics*. 2003;111:1333-1336.
- 10) Hayashi S, Kimura H, Oshiro M, *et al*. Transmission of cytomegalovirus via breast milk in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2011;31:440-445.
- 11) Meier J, Lienicke U, Tschirch E, *et al*. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1318-1324.
- 12) Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, *et al*. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol*. 2008;41:198-205.
- 13) Wakabayashi H, Mizuno K, Kohda C, *et al*. Low HCMV DNA copies can establish infection and result in significant symptoms in extremely preterm infants: a prospective study. *Am J Perinatol*. 2012;29:377-382.
- 14) Ehlinger EP, Webster EM, Kang HH, *et al*. Maternal cytomegalovirus-specific immune responses and symptomatic postnatal cytomegalovirus transmission in very low-birth-weight preterm infants. *J Infect Dis*. 2011;204:1672-1682.
- 15) Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, *et al*. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:322-327.
- 16) Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, *et al*. Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. *J Pediatr*. 1985;107:451-456.
- 17) Takahashi R, Tagawa M, Sanjo M, *et al*. Severe postnatal cytomegalovirus infection in a very premature infant. *Neonatology*. 2007;92:236-239.
- 18) Stranska R, Schuurman R, Toet M, *et al*. Application of UL144 molecular typing to determine epidemiology of cytomegalovirus infections in preterm infants. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1108-1110.
- 19) Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, *et al*. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol*. 2008;41:198-205.
- 20) Zwiauer K, Deutsch J, Goriup G, *et al*. Prävention von muttermilch-mediierten CMV-infektionen bei frühgeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2003;151:1346-1347.
- 21) Lombardi G, Garofoli F, Manzoni P, *et al*.

- Breast milk-acquired cytomegalovirus infection in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 3:57-62.
- 22) Hamprecht K, Maschmann J, Muller D, *et al.* Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res.* 2004;56:529-535.
- 23) 山田秀人, 森實真由美, 園山綾子, ほか. 妊婦のサイトメガロウィルス感染. 周産期医学編集委員会編. 周産期診療指針 2010. 東京: 東京医学社; 2010. pp259-263. (周産期医学; 40 増刊)
- 24) Mosca F, Pugni L, Barbi M, *et al.* Transmission of cytomegalovirus. *Lancet.* 2001;357:1800.
- 25) Snyderman DR, Werner BG, Meissner HC, *et al.* Use of cytomegalovirus immunoglobulin in multiply transfused premature neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:34-40.