

## SCID, ライツゾーム病, 先天性 CMV 感染の 新生児スクリーニング

いずみ  
泉のぶ  
信 夫

キーワード：新生児スクリーニング, 拡大スクリーニング, 重症複合型免疫不全症 (SCID),  
先天性サイトメガロウイルス感染, 遅発性感音性難聴

### 要 旨

タンデムマス検査の導入により新生児スクリーニングは大きく変貌し, さらに, 新たな候補疾患も名乗りを上げている。やはりタンデムマス検査によるライツゾーム病と, リアルタイム PCR 法による複合型重症免疫不全症 (SCID) と先天性 CMV 感染について概説した。CMV 感染に関し, 議論があるが, 筆者は時期尚早の立場から考えを述べた。1) 無症候性感染児の内, 言語習得に支障をきたす両側中等度以上の難聴をきたすのは 5% 以下である。2) 現在, 遅発性難聴をきたす児を予測できない。3) 現在, 無症候性感染児の遅発難聴の発症予防手段はない。4) 遅発性難聴の原因の内, CMV 感染は 1/3 を占めるに止まる。5) 聴覚言語発達リスト (田中・神藤) の活用強化により遅発性難聴の発見が期待できる。難聴の原因診断のための保管検体の検討と, 特定地域のパイロット研究は重要である。

### はじめに

新生児マススクリーニング (新生児スク) は今や, ガスリー法の時代から対象疾患数を増し, 変貌した<sup>1,2)</sup>。島根大学医学部小児科, 山口清次教授は, その変貌の世界の牽引車のお一人であり, 日本の第一人者である。その先生を身近に, 恐縮であるが, その, 大変貌後の候補疾患について考え

てみた。

私は, 本誌に先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症の感染対策についての最近の知見をまとめ, 考察した拙文を掲載いただいた<sup>3)</sup>。その際, 妊婦の CMV 抗体検査にも増して新生児の CMV 感染スクリーニング (CMV スク) が重要と考え, 続編とすべく準備した。しかし, 実際に世界にも, 日本にもその主張者は多いが<sup>4,5)</sup>, 世界には, 「不適」とする見解もあり<sup>2)</sup>, 私も, CMV スクは現段階では時期尚早と考えるに至った。

どの新生児スク対象候補疾患にも共通するが,

Nobuo IZUMI.

出雲市立総合医療センター小児科

連絡先: 〒691-0003 島根県出雲市灘分町613

数多い候補疾患全体の中で小児保健の一環として実施する重要性・現実性の位置付けを俯瞰する検討も必要である。上記の大変貌を概観し、その後の候補疾患を、CMV スクに力点を置き述べた。

### I. タンデムマス検査と拡大スクリーニング

米国各州の新生児マススクリーニング (新生児スク) 制度の均一化を目的として、米国医学遺伝学会 (ACMG; 表1) は対象候補84状態 (conditions) について、まず、2003年の状況でスコア化し、さらに検討を加え、2006年に29状態を義務的中核対象として発表した<sup>2)</sup>。9つの有機酸代謝、6つのアミノ酸代謝、5つの脂肪酸酸化の各代謝異常症と、3つのヘモグロビン疾患、その他甲状腺機能低下症、先天性副腎皮質過形成症、聴覚障害など6疾患・状態からなる。検討の過程で、中核対象が満たすべき条件として表1に示した事項が設定された<sup>2,6,7)</sup>。

従来のがスリー法から対象数を飛躍的に拡大させたのは、同じ乾燥濾紙血 (dried blood spots; DBS) の検体抽出液から一度に多項目の検査を可能にしたタンデムマス (MS/MS; 質量分析計が直列に二つ並ぶ構造の分析機) の開発により、29対象中23がこの検査法で実施される。感度、特異度ともにほぼ100%で、設定は高度に専門的で

あるが、データ解釈は自動化され、ランニングコストは安価である。

わが国でも山口らにより、筆者自身、1993年の島根大学への教授ご就任当初をよく知る者であるが、基礎的研究や整備すべき体制上の諸問題への取り組みが続けられ<sup>1)</sup>、2010年4月からMS/MSを導入した「拡大スクリーニング」が島根県などを皮切りに開始された。採用する自治体は全国に及ぼうとしている。乳幼児突然死症候群やインフルエンザ脳症のある程度の減少も期待されている。

陽性児はガスクロマトグラフ質量分析、酵素測定や遺伝子解析により特定施設で確定診断される<sup>1,7,8)</sup>。対象疾患はいずれも食事療法や薬物療法が確立され、健康的な生活と正常な生命予後が期待できる。

### II. 次に続くスクリーニング候補疾患

#### 1. 重症複合型免疫不全症

Severe combined immunodeficiency (SCID) はT細胞の分化に関わる13種の単一遺伝子異常の総称で、無治療の場合は感染症により乳児期に死亡することが多い。造血幹細胞移植などの治療が確立されたが、感染罹患後では成績は低下し、遅くとも生後3.5ヶ月までの治療を要する<sup>6)</sup>。劣性遺伝疾患 (最多の *IL2RG* 遺伝子異常はX連鎖劣

表1 ACMGによる、新生児スクリーニングの中核対象となる条件<sup>2,6,7)</sup>

1. 生後早期 (米国の状況から24~48時間としてある) には発症しておらず、通常の診察や検査では診断できないが、適切な検査法により検出できる。
2. その検査法は、適切な感度と特異度である。
3. 発症を防止する有効な治療法が実証されている。
4. 自然歴が明らかにされており、無治療の場合は重篤な神経系障害、脳症、突然死などをきたす。
5. 陽性結果は両親が次子を儲けるか否かを決定する際の参考になる<sup>7)</sup>。

ACMG; the American College of Medical Genetics (米国医学遺伝学会)  
The Health Resources and Services Administration (HRSA)の母子健康局の委託による。

性)であり、家族歴から疑われるのは一部のみで、感染罹患前の診断は至難である。日本では年間、十数例が発生し、診断前の死亡例もあると推測される。SCIDの乳児は口タウウイルス生ワクチンやBCGによる致死的副作用も懸念される。

ACMGのランクは57位で、最終検討でも新生児スクリーニングに非該当におかれたが、その後にDBSを用いた検出方法が確立された<sup>6)</sup>。DBSからDNAを抽出し、naive T細胞産生を示すDNA片であるTRECs (T cell receptor recombination excision circles) の数を定量 real time(rt)-PCR法により測定する。SCIDの患児は検出感度以下ないし非常に低値である。特定機関における免疫学的精査により確定診断される。

米国の厚生省長官諮問委員会が、新生児スクリーニングの中核対象に加えるために、表1と重複があるが、より厳しい表2の条件を示し、何度かの宿題提出の後、2010年5月に長官より、SCIDを30番目の中核対象として追加し、関連するT細胞減少症を二次対象とすることが勧告された<sup>6,7)</sup>。Wisconsin州など7つの州と地域でパイロット研究が実施され、2011年5月現在、96万名が受検し、14名の古典的SCIDが診断され、治療を受けて2011年末には全例が生存している。他に6例のSCID variantと40名のT細胞減少症も検出された<sup>6)</sup>。この一検査の追加にも、検査室にrt-PCRの機器とそ

のスペース、DBSの処理等に関する人員確保を要する。

## 2. ライソゾーム蓄積疾患

Pompe病、Krabbe病、Fabry病などは個々の頻度は小さく、ACMGのスコアも下位であるが、本疾患群の早期発症型は無治療の場合、重度の発達遅滞をきたし、生命予後も不良である。

DBSの抽出液を複数の酵素基質と同時に反応させ、MS/MSによりそれぞれの酵素活性を同時に測定する方法が開発され<sup>9)</sup>、酵素置換療法なども確立されてきた。ワシントン州、台湾、オーストリアなどでパイロット研究が始まり、CDCも今後の研究の支援を表明した。実践では拡大スクリーニングに使用する機器とは別のMS/MS機器と検体処理の人員の配備を要するかもしれない。

## III. 無症候性先天性CMV感染児の難聴

CMV感染のACMGのランクは72位であり、中核対象には非該当であった<sup>2)</sup>。理由の記載はなく、CMV感染は確かに非該当か考察する。新生児スクリーニングの対象は本来、発症前の診断の手掛かりのない児であり、「無症候性」感染について考える。

また、感音性難聴 (sensorineural hearing loss; SNHL) の他の神経学的遅発症は発生頻度

表2 米国の新生児スクリーニング中核対象に追加されるためのステップ  
—新生児、小児の遺伝性疾患に関する厚生省長官<sup>(1)</sup>諮問委員会による基準<sup>6)</sup>—

1. その疾患は医学的に重篤とみなされている。
2. 住民ベースで実施されたパイロット研究による前方視的情報がある。
3. その疾患の全容が明らかにされ医学的論文に記述されている。
4. 偽陰性率が低いことを含め、妥当なスクリーニングテストがある。
5. 疾患の臨床症状に幅が有る場合、治療の有益性が高い一群を特定できる。
6. 患児が発症する前に開始し、発症を防ぐ有効な治療法が有る。

(1) the Secretary of the Department of Health and Human Services

の調査は乏しく<sup>10,11)</sup>、稀とする報告もあり、本稿では取り上げない。

### 1. 無症候性 CMV 胎内感染児の出生率

CDC の Kenneson らによると、CMV 胎内感染率に関する世界の27研究の平均は0.64%であり、無症候性は89%を占める<sup>12)</sup>。日本の最近の21,272名の調査では感染児は66名(0.31%)あり、そのうち典型的な症状なしは51名(全体の0.24%)であり、画像診断でも異常なしは46名であった<sup>5)</sup>。

### 2. 両側中等度以上の難聴

一側難聴や良側が軽度難聴も、学習や遊びの場で障害となり、入園・就学期には現行以上に発見に力を注ぐ必要があると考えるが、新生児聴覚スクリーニング(聴覚スク)の趣旨は言語習得に支障をきたす難聴児の早期発見・療育にあり、その意味では両側中等度以上の障害が対象となる。無症候性 CMV 感染児の5~10%が一側軽度を含む SNHL をきたし、両側中等度以上は3~5%(SNHL 全体の半数)と推計されている<sup>13,14)</sup>。

### 3. 遅発進行性感音性難聴

先天性 CMV 感染による SNHL はしばしば1回以上の検査で健聴の後に発症する<sup>14,15)</sup>。無症候性に限ると、長年、先天性 CMV 感染症の研究に取り組んでいるアラバマ大学(ア大)のグループは、1回目の聴覚検査を生後3週から8週の間実施し、遅発性は37.5%と報告した<sup>14)</sup>。CMV 感染による SNHL は過半数が進行し、軽度から重度になる例もあるが、改善することもある。

現行の聴覚スクで CMV 関連 SNHL のどれだけを把握するか調査は乏しい。ア大では感染児40名が新聴スクを受検し、軽度を含む SNHL 7名中3名、43%が診断された<sup>15)</sup>。

### 4. 他の原因による遅発性感音性難聴

CMV スクの実践を考える場合、CMV 関連遅

発性 SNHL が、言語習得期(約5歳未満)の遅発性 SNHL 全体に占める割合も知る必要がある。Morton らの推計によると、米国での出生時と4歳における一側性(全体で30~40%と推計)を含む35 dB以上の SNHL の1,000人当りの頻度は、全体で出生時の1.86人が、4歳時には2.70人となり0.84人の遅発性 SNHL がある<sup>16)</sup>。その内 CMV 関連は0.27人(32%)を占める。その他、前庭水管の拡大を伴う *SLC26A4* 遺伝子の変異や、CMV 感染を除く環境因子(髄膜炎、頭部外傷、おもちゃの音など<sup>17)</sup>)14%など様々な原因がある(文献18に図示)。

Morton らは、CMV 関連 SNHL の60%が出生時に発症し、出生時には症候性と無症候性による SNHL はほぼ同数と推計した。最終的な CMV 関連 SNHL は、後者によるものが前者の約2倍(10%×0.4対90%×0.1)あるので、遅発性に占める割合では無症候性感染が明らかに多い。

### 5. 遅発難聴検出の感度と偽陽性率

CMV スクの目的は、無症候性感染児を言語習得期 SNHL のハイリスク児として検出することである。聴覚スクで先天性 SNHL を100%検出するなら、前項より、CMV スクにより検出される遅発性 SNHL 児はその約1/3に止まる。

また、本来は言語習得に支障をきたす感染児のみを検出するのが理想であるが、無症候性感染児の95%は言語習得に支障はなく、偽陽性とみることができ、余りに多くの親に不要の不安を与える。また、偽陽性率が高い状態での追跡聴力検査では、受検率は低下する。

### 6. 治療法はあるか

、 章の疾患は、いずれも発症前の検出が、即、重篤な精神遅滞や致死的発症を回避する確立された治療や防御法に繋がる。しかし、無症候性



CMV 感染には SNHL の発症を防ぐ治療法はない。

中枢神経系の病変を伴う症候性感染児には 6 週間のガンシクロピルの静注療法があり<sup>19)</sup>、経口薬のプロドラッグも開発された<sup>20)</sup>。しかし、効果は「ある程度」であり<sup>19)</sup>、副作用として好中球減少、性腺障害や催癌性の可能性の指摘があり、ウイルス価も治療終了後には速やかに再上昇する<sup>20)</sup>。適応を厳しく守り、益と副作用、治療の継続性を勘案するよう強調されている。

#### 7. 早期療育の効果

聴覚スクは検査機器の開発以前から早期療育に活動的であった施設での早期療育の有効性の報告を土台としており、聴覚スク後の住民ベースの長期評価が求められる。聴覚スク群の療育開始が十分に早期でない調査はあり、聴覚スクは有効とされているが、成績は対照群と重複が大きい<sup>18)</sup>。

遅発性 SNHL の療育に関する報告は見出せなかった。困難な調査と思われるが期待したい。

#### 8. 聴覚言語発達リスト (田中・進藤)

遅発性 SNHL は、原因に因らず早期に検出する必要がある。しかし、無症候性 CMV 感染児を含め、遅発性 SNHL の多くは、通常の診療からはハイリスク児として把握できない<sup>17)</sup>。

日本には優れた乳幼児健診制度がある。聴覚言語発達リスト (田中・進藤) も活用され、母子手帳に添付する自治体もある。

1 m の距離のささやき声は 40 dB、耳より 10 cm の指擦りは 30 dB の音の検出に相当し、いろいろな年齢層で活用できる。一般に保護者が子供の聴覚障害を疑う時は的中率が高い<sup>17)</sup>。

### IV. 先天性 CMV 感染の後方視診断

#### 1. 感音性難聴の原因診断

変異遺伝子による SNHL も、90% 以上で両親は健聴であり、SNHL の原因を理解できるのは一部である。原因の究明は、親の納得や、遺伝カウンセリングにも繋がり、原因別の療育や人工内耳の効果をも正しく認識する資料や、先天性 CMV 感染の予防策の資料となる。

原因が変異遺伝子の場合は、SNHL 診断後の検査で対応できる。しかし、CMV 感染の診断には生後 3 週未満の検体が必要になる。

#### 2. 保管検体による後方視診断

DBS は新生児スクの歴史の中で検体として定着し、保管検体としても第一候補にあげられるが、日本では普通、1 年後には廃棄される。米国では新生児スク対象疾患の拡充のための研究や精度管理のための使用を目的に 20 年以上保管する州が多いが<sup>9,21)</sup>、日本もある程度は延長されることを望みたい。

最近、新生児血中 CMV 価の低さから DBS は CMV スクの検体として不適切と指摘されるが<sup>5,22)</sup>、必要経費を考えただけでも、DBS 以外の検体の保管は不可能に思える。

保存検体としても DBS の感度や特異度を明らかにする必要がある。ゴールド標準の新生児尿や唾液からの CMV 検出の感度の比較よりむしろ、CMV による遅発性 SNHL のどの位を「CMV による」と診断できるかが重要であろう。

無症候性感染児の多くは後々、何ら問題がないなら、難聴児の CMV 感染確認は、CMV 関連 SNHL 診断の十分条件ではない。少なくとも主だった遺伝性難聴が除外される、あるいは専門的な頭部精密画像所見などと合致して<sup>23)</sup>、始めて診

断と言えるかもしれない。

日本と韓国は臍帯が家庭に保管されるが、常に保管され検体として適するとは限らず、予備検体と考えたい。

#### V. 特定地域のCMV感染パイロット研究

特定の地域で研究テーマを持ちつつ前方視的に行われるCMVスクパイロット研究は大いに支持する。上述の後方視診断の感度は、このような研究を通してしか明らかにできない。

DBSのCMV検出の感度の問題から、口腔粘膜を繊維棒で拭う唾液検体や<sup>4)</sup>、濾紙をおむつ内に挿入する尿検体も提唱されている<sup>5)</sup>。

しかし、将来、CMVスクを新生児スクに組み

入れるなら、DBS以外の検体は大きな負担になる公算が大きい。DBSではCMV感染の検出感度は良好でなくても、遅発性SNHLをきたす児を検出できれば良いとも言える。新たな検体に取組みつつ、DBSの限界を明確にし、他の要因との組み合わせで有用性が高まるよう検討されることを期待する。

#### おわりに

CMVスクを現行新生児スクに組入れることは時期尚早と考えるが、そのパイロット研究には大いに期待をしており、言語習得に支障の出る遅発性SNHLをきたす感染児の検出や、その発症予防療法の開発に繋がってほしい。

#### 文 献

- 1) 山口清次 (研究代表者). タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究. 厚生労働省成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業研究報告, 2012年3月
- 2) Watson MS et al, Newborn screening: toward a uniform screening panel and system-executive summary.: Pediatrics, 117: S296-S306, 2006
- 3) 泉 信夫, 妊婦のサイトメガロウイルス (CMV) 感染対策: 島根医学, 30: 98-104, 2010
- 4) Boppana SB et al, Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns: N Engl J Med, 364: 2111-2118, 2011
- 5) Koyano S et al, Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study: BMJ Open, 1: 000118, 2011
- 6) Buckley RH, The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency: J Allergy Clin Immunol, 129: 597-604, 2012
- 7) CDC, Good laboratory practices for biochemical genetic testing and newborn screening for inherited metabolic disorders: MMWR, 61: No. RR-2, 2012
- 8) 山口清次 編著. 有機酸代謝異常ガイドブック, GC/MSデータの読みかた・活かし方. 東京: 診断と治療社, 2011
- 9) Duffey TA et al, A tandem mass spectrometry triplex assay for the detection of Fabry, Pompe, and mucopolysaccharidosis-1 (Hurler): Clin Chem, 56: 1854-1861, 2010
- 10) Dollard SC et al, New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infections: Rev Med Virol, 17: 355-363, 2007
- 11) 泉 信夫, 無症候性サイトメガロウイルス (CMV) 胎内感染児における難聴: 島根医学, 30: 15-20, 2010
- 12) Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection: Rev Med Virol, 17: 253-276, 2007
- 13) Grosse SD et al, Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment: J Clin Virol, 41: 57-62, 2008
- 14) Dahle AJ et al, Longitudinal investigation of

- hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus: *J Am Acad Audiol*, 11: 283-290, 2000
- 15) Fowler KB, Boppana SB, Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit: *J Clin Virol*, 35: 226-231, 2006
- 16) Morton CC, Nance WE, Newborn hearing screening - a silent revolution: *N Engl J Med*, 354: 2151-2164, 2006
- 17) AAP clinical report: Hearing assessment in infants and children: recommendations beyond neonatal screening. *Pediatrics* ; 124: 1252-1263. 2009
- 18) 泉 信夫, 福島朗博. 島根県における新生児聴覚スクリーニング. *島根医学* ; 31: 172-176. 2011
- 19) Kimberlin DW et al, Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial: *J Pediat*, 143: 16-25, 2003
- 20) Kimberlin DW et al, Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease: *J Infect Dis*, 197: 836-845, 2008
- 21) Therrell BL Jr, Hannon WH, Newborn dried blood spot screening: residual specimen storage issues: *Pediatrics*, 129: 365-366, 2012
- 22) Boppana SB et al, Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection: *JAMA*, 303: 1375-1382, 2010
- 23) Haginoya K et al, Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards: *Brain Dev*, 24: 710-714, 2002