

因の同定の重要性、将来の有効な治療法確立の可能性を考慮すると、先天性CMV感染スクリーニング体制を構築することは重要である。

B. 研究方法

対象は藤田保健衛生大学病院およびその関連施設において平成20年10月1日以降に出生した全新生児で、両親の同意のもとに紙おむつ中の特殊濾紙にて新生児の尿を採取した。採取後、国立感染症研究所へ被検濾紙を送付し、濾紙片から直接リアルタイムPCR法によりCMV DNA検出。陽性となったものには、濾紙片からDNAを抽出し陽性結果を確認した。得られた検査結果はリアルタイムに当施設へフィードバックされ、1ヶ月検診時に主治医から検査結果が両親に報告した。

陽性児については、直ちに尿、血液、保存臍帯などからの当施設でリアルタイムPCR法によるCMV DNA量の測定、抗体測定等ウイルス学的解析を実施するとともに、身体所見、発達評価、神経放射線学的検査、ABRによる聴力検査を実施。さらに、母親の抗体測定（初感染と再感染の鑑別）や、感染経路の把握のため同胞についても種々のウイルス学的検査を実施。

C. 研究結果

各施設を合計すると、昨年度は出生389例中陽性例が1例、本年度は出生678例中5例の陽性例を認めた。よってスクリーニング開始から現在まで計1067例中陽性例は6例（056%）だった。平均

在胎週数は38週1、平均出生体重は2490g。全例出生時の身体所見、1ヶ月検診時の血液検査所見に異常はなく、その後の発達にも問題はない。頭部CTは施行した5例全例で異常なく、ABRについても生後1ヶ月の時点で実施した5例全例が正常だった。CMV IgMは2例で陽性。尿中平均CMV DNA量は 2.8×10^7 copy/ml、単核球中の平均CMV DNA量は363 copy/ μ gであった。臍帯については4例解析し、平均CMV DNA量は 2.7×10^4 copy/ μ g。6例中4例に同胞があり、尿中CMV DNA陽性の3例すべてが患児CMV株と同一株の感染であった。

D. 考察

今年度のスクリーニング検査により、678症例中5例（074%）の陽性例を認めた。昨年度の結果を合計するとスクリーニング開始から現在までに計1067例中陽性例が6例（056%）である。これまでの我が国の疫学的データをみると、0.3～1%との報告が多いため今回のデータにそれを裏付ける成績と思われる。なお欧米では0.6～0.7%との報告が多いが、現時点では我々の検体数はまだ少ないため、今後さらに症例数を増やすとともに、本研究班に参加しているすべての施設の成績を総合することにより欧米とわが国との比較、さらには日本国内での地域差の有無などが明らかになると予想される。

陽性児については、確認検査でも尿から極めて高いコピー数のCMV DNAが検出され、保存臍帯からも同様にCMV DNAが検出されたことから、CMVの胎内感染を受けたことは明らかである。最近、胎内感染の証明として、患児のCMV

IgM 抗体検出の意義が低いことが示唆されているが、我々の症例でも血清中 CMV IgM 抗体陽性は 6 例中 2 例のみであった。患児の血清中 CMV IgM 検出の有無が病態とどのように関連があるのか、今後本研究班での多数例の蓄積により明らかにしてゆく必要がある。

幸い陽性例の患児らは、身体所見ならびに種々の検査所見いずれにおいても異常はなく、最も年長児で現在 1 歳 4 カ月となるが現在まで順調に生育している。しかし前述のように、先天性 CMV 感染症では遅発性の難聴・精神発達遅滞などが起こり得るため、今後も成長・発達、血液検査、頭部画像検査、聴力検査を含め長期的なフォローアップが必要と思われる。

今回、6 例中 4 例に同胞があり、その中で同胞の尿中 CMV DNA 陽性の 3 例すべてが患児 CMV 株と同一株の感染であった。3 例とも臍帯からはウイルス DNA は検出されず兄弟の先天感染は否定的であるが母の感染源となった可能性が強く示唆される。今後、感染防止策を考える上で非常に重要な所見と思われた。さらに、陽性児の胎内感染が母親の初感染によるものか、あるいは再感染によるものか明らかにすることも重要である。母親の血清中 CMV IgG 抗体の avidity を解析することにより、この問題についても解明を進める予定である。

今後、症例数をさらに増やし頻度・疫学等を把握することが重要な課題である。

また感染児が発症するリスク要因、神経学的後遺症や予後と相関検査（血清抗体価・ウイルス量・遺伝子型・CTL 解析など）やフォローアップにおいて必要となる検査の種類と時期、また治療に関する指針などにおいて各施設での統一した見解を持つことも重要であると思われる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

H. 共同研究者

藤田保健衛生大学小児科
中井英剛（医員）
豊川市民病院小児科
加藤伴親（部長）、大橋正博（医長）、
田中健一（医員）
刈谷豊田総合病院小児科
山田緑（部長）、呉尚治（医員）

先天性CMV感染症児の頭部画像所見に関する研究—神経発達予後との関連

研究分担者 岡 明 杏林大学医学部小児科 教授

【研究要旨】

昨年本研究班で作成した評価シートを用いて先天性CMV感染が診断された18名の頭部画像所見と神経学的予後の検討を行った。高率に頭部MRIでの異常を認め、重度の神経後遺症には大脳委縮、側脳室拡大、皮質形成異常が関連していた。大脳白質病変を高頻度に認めたが、中等度の発達遅滞から正常までの多様な神経発達を示しており、今後もその病的意義について前方視的に検討を行う必要がある。特に、年齢的に学習障害、軽度知的障害、広汎性発達障害、注意欠陥多動症候群などの障害がこれから指摘される可能性があり、そうした（軽度）発達障害と先天性CMV感染の関連を明らかにする必要がある。治療された児の検討より、新生児スクリーニングによる早期の診断と、その後の抗ウイルス治療によって神経予後の改善が示唆され、先天性CMV感染が原因となる治療可能な発達障害児が存在する可能性があり、今後の重要な研究課題と考えられる。

A. 研究目的

先天性CMV感染症は先天性感染の中でも最も頻度が高い感染症で、難聴・中枢神経病変・眼底病変・肝臓病変など多彩な病態を示す疾患である。近年、先天感染を診断することが可能になり、その重要性が改めて認識されるようになってきている。また、先天性難聴は早期に診断し療育などを開始することが重要であり、我が国でも対応が進められているが、先天性CMV感染による聴力障害に関しては、抗ウイルス治療の効果が報告されてきており、治療可能な難聴として注目を集めている。

CMV未感染の妊婦が初感染を受けると約40%の例で胎児感染がおこる

とされ、このうち約10%で肝脾腫、黄疸、血小板減少性点状出血、小頭症、頭蓋内石灰化、脈絡網膜炎などのいわゆる症候性先天性CMV感染の病像を示す。これら症候性感染の60%は神経学的後遺症を残すとされている。これまでの精神運動発達予後の評価を行った報告の多くは、これら全身症状を認めた症候性感染が対象であった。

しかし、新生児期に症候性として診断される先天性CMV感染児は全体の一部であることが明らかになっており、新生児期に顕在化しない先天性CMV感染での神経学的な予後についてはまだ未解明である。また、そうした先天性CMV児での、詳細な頭部画像所見と精神運動発達予後との関連を検討した報告は少ない。今年度は、

新生児聴覚スクリーニングで難聴が指摘され CMV スクリーニング検査にて先天性 CMV 感染症と診断された児において、頭部画像所見を昨年度本研究班で作成した画像評価シートを用いて評価し、精神運動発達予後の検討を行った。

B. 研究方法

対象は、新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘され埼玉県立小児医療センターの耳鼻咽喉科・感染免疫科を受診し、先天性 CMV 感染と診断された 18 名である。診断方法は診断時期により、生後 3 週間以降は Dried umbilical cord や新生児代謝スクリーニング検査ろ紙検体などの新生時期の血液を用いて Real-Time PCR 法と生後 3 週未満は尿中の Real-Time PCR 法にて診断した。

神経発達の評価方法は、小児科医による神経学的診察、遠城寺式発達評価、KIDS 質問紙にて評価した。画像評価は、全例で頭部 MRI を撮影しており、撮影時期は生後 1 カ月から 7 歳であった。一部の症例では頭部 CT の撮影も施行された。

このうち、12 名は両親の希望で抗ウイルス治療を受け 6 名は無治療であった。治療は臨床治験として施行され、Gancyclovir 12mg/kg/day DIV を 6 週間また Valcyclovir 8mg/kg/dayPO を 6 週間投与された。

(倫理面への配慮) 本研究は該当施設

の倫理委員会の承認を受けて行った。

C. 研究結果

神経学的評価：小児科医の診察および質問紙による評価で、発達が正常範囲と判断されたのは 33% (18 名中 6 名)、軽度から中等度発達遅滞は 27.8% (18 名中 5 名)、重度発達遅滞は 38.9% (18 名中 7 名) であった。なお、難聴を呈しているが、その他の神経学的な異常を認めないものは、正常と分類した。

頭部画像検査：頭部画像評価にて異常が指摘された 88.9% (18 名中 16 名) であり、頭部 MRI 検査では何らかの異常がほとんどの例で認められた。

昨年度の本研究班で報告した様に、頭部 MRI での画像所見として下記の所見が認められた。

- ① 脳室拡大 (図 1)：脳実質の委縮に伴う二次的な脳室の拡大であり、びまん性病変を伴う例に認められた。
- ② 点状の石灰化 (図 2)：主に側脳室周辺に認められ、先天感染に特徴的な所見とされている。ただし、今回の検討では、頭部 CT 検査が未施行の例もあり、全例での評価は行っていない。
- ③ 大脳皮質形成異常 (多小脳回) (図 3)：大脳側面を中心に多くは両側性に生じており、胎生期の大脳皮質形成期に感染が生じた場合に、神経細胞の遊走障害から生じる。
- ④ 大脳白質のう胞様白質病変：両側の側脳室三角部付近 (図 4) や側

頭葉前部 (図 5) の大脳白質に認められた。この所見は特に乳幼児早期の画像で顕著で、脳脊髄液と同様の信号を示しており、他の白質病変と対比する上でのう胞様と表現した。

- ⑤ 大脳白質深部白質や皮質下白質の多発性斑状病変 (図 6) : この病変は MRI では、T2 高信号を示す非連続性、多発性の所見で、髄鞘化が遅い皮質下に限局している場合には髄鞘化遅延と判断し区別した。
- ⑥ 側脳室下角拡大 (図 5 矢印) : この所見は、水頭症による拡大とは異なり、側脳室下角白質の容量低下を伴っており、乳児期に認められる側頭葉前部病変により障害を受けた脳実質のその後の委縮による二次的な側脳室下角の拡大と考えられる。
- ⑦ 上衣下偽性のう胞 (Subependymal pseudocyst) (図 7) : 本所見は脳室上衣下に生じる小のう胞で、尾状核頭部の側脳室内側面あるいは線条視床結合部にみられ、先天性風疹症候群などの先天感染や染色体異常で特徴的な所見として従来から報告されている。本研究班での検討でも、先天性 CMV 感染においても、高頻度に認められた。
- ⑧ そのほか、幼児期の画像では大脳白質の髄鞘化遅延や、一部の小脳低形成などの所見が認められた。

頭部画像所見と神経発達予後との関連 : のう胞様白質病変、多発性斑状白

質病変、側脳室下角拡大は、各 50%以上と高率に認め、先天性 CMV 感染では、大脳白質病変の頻度が高かった。しかし、大脳白質病変を呈した例の神経発達については、正常な症例も認められ、正常から軽度～中等度を含めた正常～中等度精神運動発達について見ると、のう胞様白質病変 (42%)、多発性斑状白質病変 (69%)、側脳室下角拡大 (50%) であった。一方、重度の精神運動発達遅滞に関連が認められたのは、大脳委縮、側脳室拡大、皮質形成異常の所見であり、著明な運動障害や重度知的発達の遅れを呈する例が多く、神経後遺症との関連が強く認められた。

治療群と無治療群の比較

今回の検討中には、家族の強い希望で、難聴に対して抗ウイルス治療を行った症例も含まれている。無治療群では、正常範囲の発達を認めた症例が 17%であったのに対して、治療群では 41%であった。また、抗ウイルス治療による神経症候の改善が期待されない皮質形成異常を伴う症例を除いた検討でも、無治療群では正常発達が 20%であるのに対して治療群の 63%が正常発達を示した。しかし今回の検討は後方視的な検討であり、治療による神経症状の改善であるかどうかの判断は慎重に行う必要がある。

D. 考察

先天性 CMV 感染における画像所見について Boppana らは発達障害を認

めた29%の症例ではCT上、正常所見であったと報告している。今回の検討でも、大脳白質病変が頭部MRI検査にて明瞭に描出されており、先天性CMV感染症の神経学的予後を検討する上では頭部MRIが有用な検査といえる。

さらに神経放射線学的にBarkovichは、重度発達遅滞、てんかん、肝脾腫、小頭症といった重度の合併症を示した先天性CMV感染症の症例に認める画像所見として、滑脳症、多小脳回などの皮質形成異常、白質容量低下、髄鞘化遅延、小脳低形成、側脳室下角拡大を指摘している。

今回の検討では、これらの所見に加えて、最も高頻度の所見として大脳白質病変を認めた。特に、乳児期早期では側脳室三角部や側頭葉前部ののう胞様白質病変を認め、その他にも多発性斑状白質病変を伴っており、非常に特徴的な画像所見と考えられた。

また、側脳室下角部拡大も高頻度に見られる所見であった。継時的に経過を追うことができた例では、側頭葉前部白質の病変が先に存在し、組織の委縮が進行するとともに側脳室の下角の拡大が出現しており、白質病変に伴う二次的なものと考えられた。なお、水頭症による拡大と異なり、下角が特異的に拡大しており、鑑別は可能であった。本所見は他疾患にはあまり見られない所見であり、先天性CMV感染症の画像診断の上で意義のある所見であった。

先天性CMVについての神経後遺症

に関する従来の研究は、症候性感染を対象としたもので頭部CTによる評価にて小頭症を合併した症例は知的発達が不良であるとされている。しかし、軽症から中等症例については診断が困難であったため、発達や神経後遺症についての検討は行われてきていない。しかし、診断技術の進歩により、新生児期に顕性化しない先天性CMV感染例の存在が明らかとなり、本症のスペクトラムの広がりが見られてきており、そうした軽症例での検討が今後重要であると考えられた。

大脳委縮や大脳皮質形成異常は、従来の研究でも重度症候性先天性CMV感染症における画像所見として指摘されてきた。今回の検討でも、大脳皮質形成異常や小脳低形成を認める症例は脳性麻痺・重度発達障害に関連を認められ、先天性CMV感染の臨床像のスペクトラムの中では、最重症に位置していた。

これに対して、大脳白質病変は、幼児期の発達については必ずしも精神運動発達を呈さず、一定の傾向はなかった。MR Spectroscopyを施行した症例では、大脳白質病変は正常パターンを示しており、神経軸策の変性などの強い組織変化によるものではないことを示唆された。

また、今回の検討は幼児期早期までであり、それ以上の年長児については今後の課題である。しかし、学童期などの児で、画像所見から先天性CMV感染を疑われ、臍帯を用いて診断に至った例の中には、学習障害、軽度知的

障害、広汎性発達障害、注意欠陥多動症候群の児が認められている。

従って、今回の調査では軽度～中等度精神発達遅滞を認めた5例だけでなく、乳児期から幼児期早期の発達が正常範囲の児6例についても、今後の行動・心理・学習機能などについて注意深く見守る必要がある。今後、こうした前方視的な検討が必要であるとともに、学習障害、軽度知的障害、広汎性発達障害、注意欠陥多動症候群などの児の中での、先天性CMV感染の頻度を横断的に検討することも必要であると考えられる。

今回検討した症例は、難聴を契機に先天性CMV感染と診断された例であるが、そのほとんどは新生児期に診断に至る症候を呈しておらず非症候性であった。今回の検討で、そうした例でも神経後遺症に関与する所見が頭部画像検査にて認められており、また3分の2の例で神経後遺症を認めている点からも、ウイルス学的な早期診断が重要であり、早期診断のための先天性CMV感染の新生児スクリーニングと、その後のフォローアップ体制の確立が緊急の課題と考えられる。

今後、本研究班にてスクリーニングで発見される不顕性感染児における神経学的予後についてのデータが蓄積されることにより、先天性CMV感染が、発達障害や脳性麻痺の中で占める割合を明らかにすることができると考えられる。

なお、今回の調査では、難聴に対して抗ウイルス治療による治療を受け

た症例を含んでいた。これまで抗ウイルス治療については、聴力障害に対する治療効果が指摘されてきた。今回、症例数は少なく予備的な検討であるが、治療後にMRI上の大脳白質病変の改善を認めた症例もあり、この画像上の改善が治療による効果なのか、自然経過によるものなのかについて今後検討することが必要である。しかし、精神運動発達についての検討でも、治療群に比較的発達が良好な児が多かった点は、新生児スクリーニングによる早期診断後、抗ウイルス治療を行うことで神経予後の改善が示唆されている。

E. 結論

①先天性CMV感染が診断された18名の頭部画像所見と神経学的予後の検討を行った。本邦でのこれだけの多数例の先天性CMV感染での頭部画像所見の検討は初めてである。画像所見は昨年度本研究班で作成した評価シートを用いて行った。

②頭部MRI画像では、18例中16例の高率に画像上の異常が指摘され、先天性CMV感染の評価での有用性が示された。

③重度の神経後遺症に関連する所見は、大脳委縮、側脳室拡大、皮質形成異常であった。

④画像上異常を認めるが正常範囲の発達を示した症例を認めた。特に大脳白質病変の病的意義についての検討は、今後必要であるが、側頭葉前部の

白質病変はその後の委縮を伴っており、今後前方視的な検討を本研究班で行う必要がある。

⑤乳幼児期の正常発達または軽度発達遅滞の児については、今後さらに学習障害、軽度知的障害、広汎性発達障害、注意欠陥多動症候群などの視点で経過を追う必要があり、今後前方視的に経過を追う予定である。

⑥今回の症例は難聴に対して抗ウイルス治療を保護者の希望で施行した例が含まれていた。後方視的な検討では、治療による神経予後の改善が示唆されており、新生児スクリーニングによる早期の診断と、その後の治療療育により改善が期待される。従って先天性CMV感染が原因となる治療可能な発達障害児が存在する可能性があり、今後の重要な研究課題と考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Abe Y, Oka A, Mizuguchi M, Igarashi T, Ishikawa S, Aburatani H, Yokoyama S, Asahara H, Nagao K, Yamada M, Miyashita T. EYA4, deleted in a case with middle interhemispheric variant of holoprosencephaly, interacts with SIX3 both physically and functionally. Hum Mutat 2009;30:E946-955
2. Kato M, Takita J, Takahashi K, Mimaki M, Chen Y, Koh K, Ida K, Oka A, Mizuguchi M, Ogawa S,

Igarashi T. Hepatoblastoma in a patient with Sotos syndrome. J Pediatr 2009;155:937-939

3. 岡明 : Discordant twinの神経予後 産婦人科の実際 58 : 73-79, 2009
4. 岡明 : てんかん発作と鑑別が必要な発作的運動症状、精神症状 小児内科 41,343-346,2009
5. 岡明 : 神経・筋疾患の臨床遺伝学 小児科診療 72:113-116, 2009
6. 岡明 : 乳幼児健診で知っておくべき神経・筋疾患の知識 小児科臨床 62;253-260,2009
7. 岡明 : Guillain-Barre 症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 小児内科 41:1631-1634,2009
8. 岡明 : 乳幼児期のからだの発育 体育の科学 59:302-302,2009

2. 学会発表

1. 岡明 子どもの痙攣・意識障害—診断と対応のこつ 第562回日本小児科学会東京都地方会 東京 平成21年1月10日
2. 岡明 先天性サイトメガロウイルス感染による難聴と脳障害 第112回日本小児科学会学術集会 奈良 平成21年4月17日
3. 安達正時、岡明、大石勉 先天性サイトメガロウイルス感染症の神経学的所見と画像所見 第112回日本小児科学会学術集会 奈良 平成21年4月18日
4. 小川敦、佐藤敦志、高橋寛、三牧正和、岡明、水口雅、五十嵐隆 ケ

トン食療法が奏功したLeigh脳症を呈したPDHE1 α 欠損症の1第112回日本小児科学会学術集会 東京 平成21年4月19日

5. 岡明 未熟児の脳障害と炎症機転 第51回日本小児神経学会総会 米子 平成21年5月30日
6. 岡明、鈴木啓二、管波佑介、近藤敦、高橋秀弘、正木宏、鈴木理永、田村正徳 実験的絨毛羊膜炎による脳室周囲白質軟化症のラットモデル 第45回日本周産期・新生児医学会学術集会 名古屋 平成21年7月14日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

图 1

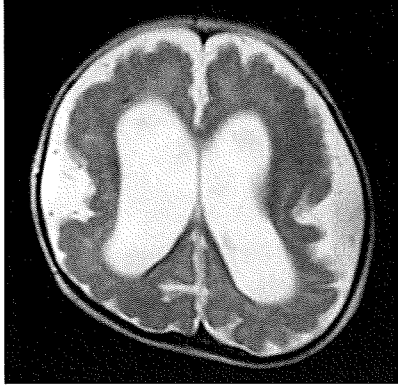


图 4

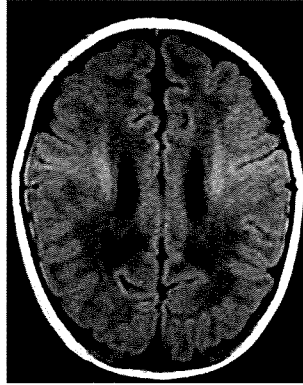


图 2

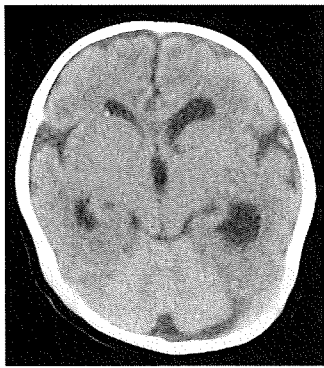


图 5

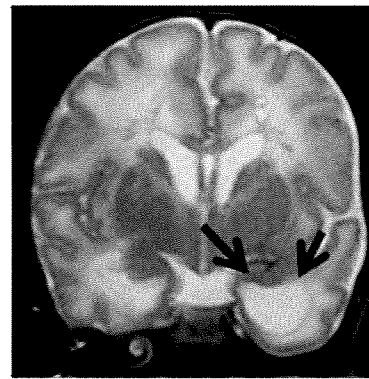


图 3

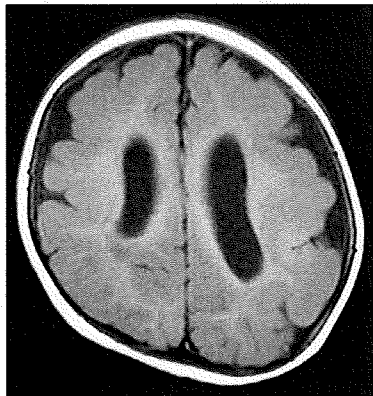


图 6

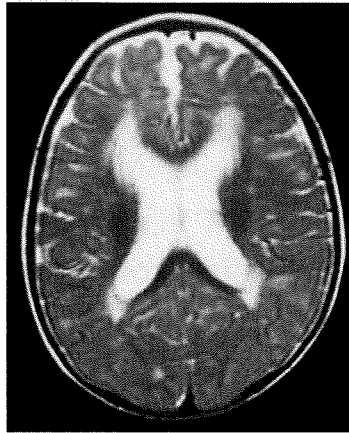
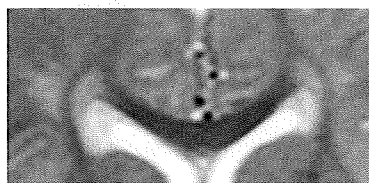


图 7



先天性サイトメガロウイルス感染症における難聴の治療
－非典型的先天性サイトメガロウイルス感染症の病態の検討－

研究分担者 大石 勉 埼玉県立小児医療センター保健発達部
研究協力者 荒井 孝 埼玉県立小児医療センター臨床研究室
安達 のどか 埼玉県立小児医療センター耳鼻咽喉科
坂田 英明 目白大学言語聴覚学科
小熊 英二 埼玉県立小児医療センター放射線科

【研究要旨】

【目的】 先天性サイトメガロウイルス感染症（先天性 CMV 感染症）は典型的先天性 CMV 感染症（伝統的重症型：巨細胞封入体症）と非典型的先天性 CMV 感染症（基本的に伝統的重症型の症候を呈さない）の二群に分けられる。さらに非典型的先天性 CMV 感染症は①感音性難聴を有する群（+群）と②感音性難聴のない群（-群）に分類される。非典型的先天性 CMV 感染症の感音性難聴+群と感音性難聴-群の病態をウイルス学および画像診断学的に解析することを目的とする。

【方法】 対象は先天性難聴スクリーニングで異常を認め、Guthrie 濾紙、臍帯あるいは生後 3 週以内の尿/末梢血で CMV DNA が陽性であった非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴+群 13 症例と非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴-群 11 症例である。尿、末梢血単核核球（PBMC）、血漿を経時的に採取し、CMV ウイルス量を real-time PCR 法で定量的に測定した。中枢神経系における CMV 感染の病理は magnetic resonance imaging (MRI)をおこなって解析した。

【結果】 MRI 画像解析で非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴+群（13 症例）は脳回形成異常（polymicrogyria）を高頻度（31%）に認めた。両側大脳半球白質の広汎な病変（MRI T2 延長）はほぼ全症例に認め、嚢胞状変化（periventricular leukomalacia: PVL）（23%）や著明な白質容量の減少・小脳症（46%）も観察された。非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴-群（8 症例で検査）では脳回形成異常は認めなかった。両側大脳白質病変（MRI T2 延長）は 75%で観察されたが比較的広汎な病変の 1 症例を除いてその他は散在性の病変を呈するのみであった。非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴-群の 25%は全く大脳白質病変を認めなかった。非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴+群と感音性難聴-群の尿、PBMC、血漿中のウイルス量を測定して聴力障害とウイルス負荷の関連を検討した。ウイルス量の多少と難聴の発症に関連は認められなかった。

【結論】MRI 画像解析は非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴＋群は感音性難聴一群と比べて明らかに重症の中樞神経系傷害を有することを明らかにした。しかし、尿、血液中の CMV ウイルス量と難聴の発症に有意の関連を認めなかった。胎児 CMV 感染症の病理・病態の解明には CMV 感染の妊娠週数の特定や胎児・新生児免疫機構の詳細な検討が必要とされる。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス感染症（先天性 CMV 感染症）は生下時に点状出血、黄疸、肝脾腫、聴力障害、小頭症、小眼球症、嗜眠/筋緊張低下、脈絡網膜炎、低出生体重（SGA）を呈する典型的先天性 CMV 感染症（伝統的重症型：巨細胞封入体症）と出生時に明らかな伝統的重症型の症候を呈さない非典型的先天性 CMV 感染症の二群に分類される（表 1）。

典型的先天性 CMV 感染症は胎児期に既に頭蓋内石灰化や子宮内発育不全を呈し、母体血清の seroconversion と併せて出生前診断されることもある。

一方、非典型的先天性 CMV 感染症は新生児聴覚スクリーニングで①感音性難聴を有する群（＋群）と②感音性難聴のない群（－群）に二分される。＋群、－群は共に生下時一見無症候性であるが＋群では SGA を高頻度に認めている。さらに感音性難聴一群の 15%は乳児期後半、遅発性難聴を発症するとされる。

しかし、難聴の機序の詳細は未だ明らかではない。コルチ器（organ of Corti）への CMV の感染と炎症

の進展が原因の一つと考えられている。

現在、我々は先天性 CMV 感染症の進行性で改善が期待できないとされる難聴に対しガンシクロビル（ganciclovir）、バルガンシクロビル（valganciclovir）で治療をおこなない有効性の検証を試みている（厚生労働科学研究費補助金「子ども家庭総合事業」平成 20 年度総括・分担研究報告書。先天性サイトメガロウイルス感染症における難聴の治療）。非典型的先天性 CMV 感染症の感音性難聴＋群における前年度までの結果は、4.5 か月までに治療を開始した 8 症例では 3 症例（38%）で聴力の改善を認め、治療の有効性が示唆されている。この臨床研究は現在進行中である。

今回は非典型的先天性 CMV 感染症の感音性難聴＋群と感音性難聴一群における生後 4–8 週齢の尿、血清、末梢血単核球（PBMC）のウイルスゲノム量を real-time PCR 法で定量的に測定した。さらに magnetic resonance imaging（MRI）で脳傷害を画像診断学的に解析してそれぞれの群における CMV 感染の病態を明らかにし、聴力障害に至る機序を解明することを試みた。尚検体採取後、非典型的

先天性 CMV 感染症難聴＋群はガンシクロビル、バルガンシクロビルで治療を開始したが、非典型的先天性 CMV 感染症難聴－群は無治療のまま経過を観察した。

B. 研究方法

1. 対象. Automated auditory brainstem response (AABR) を使用する新生児先天性難聴スクリーニングで異常を指摘され、当院耳鼻咽喉科の auditory brainstem response (ABR) による精密検査で先天性感音性難聴と診断された乳幼児は Guthrie 濾紙血/臍帯あるいは生後 3 週以内の尿/末梢血で CMV DNA を検査された (非典型的先天性 CMV 感染症児で感音性難聴＋群 13 症例). 全ての対象は、CMV 以外の原因で CMV と同程度に先天性感音性難聴の原因となっている Gjb2 遺伝子に異常を認めないことを確認した。

非典型的先天性 CMV 感染症で感音性難聴－群 (11 症例) は埼玉県内産科病院で出生し、親権者から同意の得られた新生児尿で CMV DNA 検査をおこない先天性 CMV 感染症と診断されたが無症候性で難聴－の乳児である (厚生労働科学研究費補助金「子ども家庭総合事業」平成 20 年度総括・分担研究報告書. 先天性サイトメガロウイルス感染症と聴力障害の経過)。

2. 方法. ①MRI を非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴＋群と感音性難聴－群の 4-8 週齢で施行

した. 先天性 CMV 感染の脳白質および皮質に及ぼす傷害を画像診断学的に解析した。

② Guthrie 乾燥濾紙血/臍帯/尿/PBMC/血漿から QIAamp® DNA Blood Mini Kit (250) (Cat. No. 51106, QIAGEN Sciences) を使用して DNA を抽出し種々の組織における CMV ウイルス量を測定した。

CMV ゲノムは pp65 遺伝子 (locus HSP68; GenBank) を標的として real-time PCR 法を使用して定量した (ABI PRISM™ 7900). Forward primer には

5'-GCAGCCACGGGATCGTACT、reverse

primer には

5'-GGCTTTTACCTCACACGAGCA TT を

作成して 159-bp を増幅し、TaqMan プローブとして

5'-FAM-CGCGAGACCGTGGAAC TGCG-TAMURA を使用した。また、

この増幅部位は化学合成後プラスミド pUC 系ベクターの EcoRI/HindIII サイトにクローニングし (SYN199-3)、標準 DNA として使用した (タカラバイオ (株))。

尿、血漿中のウイルス量はコピー/ml で表記した。検出感度は 10^2 コピー/ml であった。PBMC 中のウイルス量はコピー/ μ g DNA で表記した。検出感度は 1 コピー/ μ g DNA であった。

③ ウイルス量は幾何平均 (geometric mean) X/\div 標準偏差 (SD) で表記し、検定には Mann-Whitney U test を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究は患者の親権者に対して十分な説明をした後同意を得ておこなった。

尚、本研究は埼玉県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ておこなっている。

C. 研究結果

1. MRI を非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴 + 群と感音性難聴 - 群の 4-8 週齢で施行した。非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴 + 群は大脳皮質の肥厚や皮髄境界の不明瞭化を伴う脳回形態の不整化 (多小脳回: polymicrogyria) を 13 症例中 4 症例 (31%) に認めた (図 1) (表 2)。13 症例中 10 症例 (77%) で明らかな白質 T2 延長像を呈し、さらに側脳室周囲や被殻外側の嚢胞状変化 (PVL) や大脳白質容量減少・小脳症等の多彩な病変が観察された。全例で MRI に異常所見を呈することが示された。

一方、非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴 - 群は 8 症例で MRI を施行した。2 症例 (25%) で白質 T2 延長を含め全く異常な所見を認めなかった。6 症例 (75%) は両側大脳半球皮質下白質に T2 延長領域を認めたが、やや広汎な一症例 (図 2、case 2) を除いて軽度の散在性の病変分布を示した (図 2) (表 3)。

今回の研究には含まれていないが、典型的先天性 CMV 感染症の 2 症例の MRI 所見を提示する (表 3、図 3)。脳溝低形成、多小脳回、脳

室拡大、脳皮質白質萎縮、PVL、出血・石灰化巣等の多彩で重篤な脳病変を呈する。

以上の結果から、非典型的先天性 CMV 感染症難聴 - 群は脳 MRI で異常を認めないか、あるいは大脳半球皮質下白質に分布の程度に差はあるものの T2 延長領域を認めるにとどまることが明らかになった。しかしながら非典型的先天性 CMV 感染症難聴 + 群ではほとんどの症例で明らかな白質 T2 延長像を呈し、さらに PVL や大脳白質容量減少・小脳症等の多彩な病変を合併することが観察された。また全例で MRI に異常所見を呈することが示された。

2. 4-8 週齢における先天性サイトメガロウイルス感染症児の各種組織検体から DNA を抽出し、CMV ウイルス量を測定して非典型的先天性 CMV 感染症難聴 - 群と非典型的先天性 CMV 感染症難聴 + 群について比較検討した。

非典型的先天性 CMV 感染症難聴 - 群と非典型的先天性 CMV 感染症難聴 + 群の尿中ウイルス量の幾何平均値は共に $10^7/ml$ 程度であり、両者間に有意の差は認めなかった (図 4)。治療をしなかった非典型的先天性 CMV 感染症難聴 - 群と診断時難聴が明らかでなく生後 4.5 か月で治療を開始した非典型的先天性 CMV 感染症難聴 + の一症例では生下時最多であった尿中 CMV ウイルス量は 4-6 か月毎にはほぼ 10 分の 1 に減少した (データ未掲載)。

同様に PBMC と血漿の CMV ウ

ウイルス量に関しても難聴+と難聴-の2群間に有意の差は認めなかった(図5、6)。

以上の結果は生後4-8週齢における尿、血漿、PBMCにおけるウイルス量は非典型的先天性CMV感染症の2群間に認める難聴の有無やMRIで観察される脳傷害の軽重と明らかな関連を示さなかった。

D. 考察

MRI所見は非典型的先天性CMV感染症難聴-群から非典型的先天性CMV感染症難聴+群、さらに典型的先天性CMV感染症群へと順次重症化することを示唆した。

非典型的先天性CMV感染症難聴+群は非典型的先天性CMV感染症難聴-群と比べて脳MRIは明らかに重度の質的・構造的傷害を呈していた。ほとんどの症例で明らかな白質T2延長領域を認め、さらにPVLや大脳白質容量減少・小脳症等の病変を合併する症例も観察された。全例でMRI異常所見を認めた。

2症例ではあるが参考として提示した典型的先天性CMV感染症のMRIはさらに強い脳・頭蓋の傷害を示し、脳溝低形成、多小脳回、脳室拡大、脳皮質白質萎縮、PVL、出血等の多彩で重篤な脳病変を示している。

しかしながら非典型的先天性CMV感染症難聴-群の脳MRIは明らかな異常所見を示さない(25%)か、あるいは大脳半球皮質下白質にシグナル強度や分布の程度に差は

あるもののT2延長領域を呈するに留まった(75%)。

脳皮質厚の異常は妊娠10-24週における神経芽細胞の遊走の障害で引き起こされることが知られている。またMRIでのみ検出され、超音波エコー検査では明らかにしえない大脳白質の異常シグナルは先天性CMV感染症で報告されている。白質のT2延長領域は異常な髄鞘化や髄鞘化の遅延を示す可能性が考えられる。非典型的先天性CMV感染症難聴-群に認める白質のT2延長領域は神経芽細胞の皮質への遊走後の脳形成後期に生じたCMV感染による病変を意味するのであろうか。CMVによる脳傷害と感染時期の詳細の解明が必要である。

MRIで明らかになった脳傷害の質的領域的特徴と難聴発症の機序の関連も今後明らかにされねばならない。

先天性サイトメガロウイルス感染症児の各種組織検体からDNAを抽出しCMVウイルス量を測定し比較検討した。一般的にウイルス量は各組織における病変の強さや広がりとの程度と相関すると考えられる。

しかしながら非典型的先天性CMV感染症難聴-群と非典型的先天性CMV感染症難聴+群の4-8週齢における尿中ウイルス量に有意の差は認めず、難聴や脳傷害の重症度と腎へのCMV感染の程度とは明らかな関連を示さなかった。

同様にPBMCや血漿のCMVウイルス量に関しても難聴+と難聴-

一の 2 群間に有意の差を認めなかった。

一方、典型的先天性 CMV 感染症児の血漿は生後 2 か月で 10^4 コピー/ml 以上のウイルス量を有していた（データ未掲載）。

先天性 CMV 感染症の臨床的重症度と新生児の末梢血多核白血球中 CMV 量は相関すると報告されている。臍帯血や新生児早期の血液を使用する今後の検討が必要である。

今回の検討では、生下時からの難聴の発症は胎児 CMV 感染で引き起こされ、MRI で明らかにされる脳傷害の重症度と相関することが示唆された。非典型的先天性 CMV 感染症難聴+群の脳傷害は難聴-群と比べて明らかに重症且つ広汎であった。非典型的先天性 CMV 感染症の難聴+群は全症例で、難聴-群は 75% で脳傷害 MRI 画像を呈したが、難聴-群の脳傷害は白質における T2 延長像に留まった。

多小脳回に代表される神経芽細胞遊走障害に加えて白質の異常シグナルから予想される髄鞘化障害は、難聴の有無にかかわらず、非典型的先天性 CMV 感染症における精神運動発達の異常や癲癇の発症に深く関与することが考えられる。長期的な観察をおこない原因不明の知的発達障害の病因として先天性 CMV 感染症を検討することは重要な課題である。

E. 結論

先天性 CMV 感染症を典型的（伝

統的重症型）と非典型的 CMV 感染症に分類し、伝統的重症型の症候を示さない非典型的 CMV 感染症をさらに感音性難聴群と聴力正常群に分類（試案）して以下の結果を得た。

1. 脳 MRI 所見と難聴発症との関連が示唆された。聴力正常群では脳 MRI 所見は正常あるいは散在性に皮質下白質に異常な T2 延長領域が認められる程度であったが、難聴群では両側大脳半球白質に広汎な T2 延長を呈することが多く、更に脳回形成異常、嚢胞状変化（PVL）、大脳白質容量減少などを高頻度に認めた。

2. 難聴群と聴力正常群の尿、血液中のウイルス量を測定して聴力障害とウイルス負荷の関連を検討した。ウイルス量と難聴発症の関連は明らかにされなかった。測定材料や測定時期の検討は今後の課題と考えられる。

3. 胎児 CMV 感染症の病理・病態の解明にはウイルス感染の時期や胎児・新生児期における免疫機構の詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 大石勉、荒井孝、田中理砂、安達のどか、坂田英明：「先天性サイトメガロウイルス感染症における難聴の治療」。第 50 回日本臨床ウイ

ルス学会．高知市．2009.6.13.

2．大石勉、荒井孝、田中理砂、安達のどか、坂田英明：「先天性サイトメガロウイルス感染症における難聴の治療－非典型的先天性サイトメガロウイルス感染症の病態の検討－」．第42回日本小児感染症学会総会・学術集会．仙台市．2010.11.27(予定).

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 先天性 CMV 感染症の分類 (暫定試案)

先天性 CMV 感染症	1. 典型的先天性 CMV 感染症：伝統的重症型
	2. 非典型的先天性 CMV 感染症：基本的に伝統的重症型の症候を示さない
	1) 感音性難聴あり
	2) 感音性難聴なし

表 2. 先天性CMV感染症（非典型的 難聴+）

難聴	病型	性	MRI 所見
			白質病変 (MRI T2 延長), その他.
+	難聴のみ	女 (40W) : -§	: +¶. 両側大脳半球白質病変 (T2 延長). 両側側脳室下角先端のう胞状変化 (PVL). 大脳白質容量減少.
+	難聴のみ	女 (92W) : -	: +. 両側大脳半球白質の不整形, 多発性病変 (T2 延長).
+	難聴のみ	女 (53W) : -	: +. 両側大脳半球白質の広汎な病変 (T2 延長).
+	難聴のみ	女 (14W) : -	: +. 両側頭頂葉皮質下白質病変 (T2 延長).
+	難聴のみ	女 (9W) : + ¶ (polymicrogyria)	大脳白質容量減少. 右側頭頂部の少量の硬膜下出血.
+	難聴のみ	女 (11W) : -	: +. 両側大脳半球白質の広汎な病変 (T2 延長). 大脳白質容量減少.
+	難聴のみ	女 (2W) : -	: +/-‡. 両側大脳半球白質病変 (T2 延長). 小脳症.
+	難聴のみ	女 (6W) : + (polymicrogyria)	: +. 両側大脳半球白質病変 (T2 延長). 右被殻外側のう胞状変化.
+	難聴のみ	男 (6W) : + (polymicrogyria)	: +. 明らかかな大脳半球白質病変 (T2 延長) は後に出現.
+	難聴のみ	女 (7W) : -	: +. 両側大脳半球白質病変 (T2 延長). 両側側脳室前角周囲のう胞状変化 (PVL).
+	難聴のみ	男 (3W) : + (polymicrogyria)	: +. 側脳室前角, 下角周囲のう胞状変化. 前頭葉, 側頭葉白質病変 (T2 延長). 小脳症.
+	難聴のみ	女 (9W) : -	両側側脳室後角周囲のう胞状変化 (PVL). 大脳白質容量減少.
+	難聴のみ	男 (10W) : -	: +. 両側大脳半球白質病変 (T2 延長).

() 内は MRI 撮影時の年齢を示す. § は脳回形成異常の欠如を、¶ は脳回形成異常の存在を意味する. 脳回形成異常は polymicrogyria のみであった.

‡ は極軽微であることを示す.

表 3. 先天性CMV感染症 (非典型的 難聴-)

難聴	病型	性	脳回形成異常	MRI 所見
-	無症候性	不明	未検査	
-	無症候性	女 (6 W)	: - §	: - §
-	無症候性	女 (6 W)	: -	: + ¶. 両側大脳白質下白質の処々にT 2延長.
-	無症候性	女 (3 W)	: -	: +. 両側大脳白質下白質の処々にT 2延長.
-	無症候性	男 (6 W)	: -	: +. 大脳半球白質にT 2延長.
-	無症候性	女 (6 W)	: -	: +. 両側大脳白質下白質の処々にT 2延長
-	無症候性	女 (4 W)	: -	: -
-	無症候性	男 (5 W)	: -	: +. 両側大脳白質下白質の処々にT 2延長
-	無症候性	男 (8 W)	: -	: +. 大脳皮質下白質の処々にT 2延長
-	無症候性	男	未検査	
-	無症候性	女	未検査	
+	典型的重症型*	女 (9 W)	: + (polymicrogyria)	: 白質容量減少. Encephaloclastic porencephaly. 小脳症.
+	典型的重症型*	女 (6 W)	: -	: +. 両側大脳半球白質の瀰漫性T 2延長. 両側側脳室周囲のう胞状変化 (PVL). 出血巣.

*典型的先天性CMV感染症の2症例を参考に示す. 例示した2症例はCTで両側側脳室周囲等の石灰化巣を呈した. ()内はMRI撮影時の年齢を示す.

§は脳回形成異常や白質病変の欠如を、¶は白質病変の存在を意味する.