

症候群の児が認められている。

従って、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り、前方視的な検討に加えて、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。

頭部超音波検査については、SEGの所見を注目することで、中枢神経系合併の有無をスクリーニングする上で有用である可能性が示唆された。SEGは診断特異性はあまりないが、胎生期中枢神経系の異常を示唆するものとして良く知られている。

SEGが発生する部位は、胎児期には未分化な神経前駆細胞などが局在する上衣下胚細胞層に相当し、CMVはこの未分化な神経前駆細胞に親和性が高いことが知られている。SEGは同部に局在していた胚細胞層への感染の痕跡を見ている可能性があり、ウイルスの中枢神経系への侵入を示唆する所見と考えてよい。

従って、SEG陽性例は先天性CMVでのウイルス感染が中枢神経系に存在したことを示し、そうした例は神経後遺症を生じる可能性があり、頭部MRI検査などの精査を行う適応があると考えられる。

従って、今後新生児期に無症候で診断される、先天性CMVではまず頭部著音波検査を施行し、SEGの有無を確認すべきであると考えられた。

本班研究により、先天性CMVの多

くは新生児期に出血斑や肝脾腫など診断に至る症候を呈しておらず非症候性であった。しかし、本研究では、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。

E. 結論

1. 先天性CMVでは、頭部MRI画像にて高率に画像上の異常が指摘され、先天性CMV感染の神経系への影響を見る上での有用性が示された。
2. 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。
3. 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。
4. 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。

5. 頭部超音波所見ではSEGの所見が高率に見られ、初診時に新生児医によって行うスクリーニング検査として有用であると考えられた。
 6. 先天性CMVの疾患としてのスペクトラムが明かになってきており、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。特に、その一部は抗ウイルス治療により改善が見込まれる可能性があり、今後の研究が必須と考えられた。
- F. 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. Takahashi K, Oka A, Mizuguchi M, Saitoh M, Takita J, Sato A, Mimaki M, Kato M, Ogawa S, Igarashi T. Interstitial deletion of 13q14.13-q32.3 presenting with Arima syndrome and bilateral retinoblastoma. *Brain Dev.* (in press)
 4. 岡明 : D i s c o r d a n t t w i n の神経予後 産婦人科の実験 58 : 73-79, 2009
 5. 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
 6. 岡明 : 神経・筋疾患の臨床遺伝学 小児科診療 72:113-116, 2009
 7. 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
 8. 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
 9. 岡明 : 乳幼児期のからだの発育 体育の科学 59:302-302, 2009
 10. 岡明 : 早産児の神経発達 周産期医学 40 : 619-623, 2010
 11. 岡明 脳の発達と疾患 渡辺とよ子編 新生児医療 東京 : 中山書店 : 2010 : 92-95
 12. 岡明 脳室周囲白質軟化症 五十嵐隆監修 総合小児科診療のための小児科レビュー2010 東京 : 総合医学社、2010 : 277-283
 13. 岡明 脳室内出血、脳室周囲白質軟化症 山口徹、北原光夫、福井次矢編集 今日の治療指針 東京 : 医学書院、2010 : 1147-1148

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
7. 岡明 先天性サイトメガロウイルス感染症 第 40 回小児神経学セミナー、神奈川、平成 22 年 9 月 20 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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（まとめ）

研究分担者	大石 勉	埼玉県立小児保健センター保健発達部
研究協力者	荒井 孝	埼玉県立小児保健センター臨床研究室
	浅沼 聡	埼玉県立小児保健センター耳鼻咽喉科
	安達 のどか	埼玉県立小児保健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. 先天性難聴のほぼ 20%は先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症が原因と考えられている。新生児聴覚スクリーニングで発見された“いわゆる無症候性先天性 CMV 感染症”による難聴児をガンシクロビルで治療し、有用性を明らかにすることを試みる。一方、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）の二群から成り、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-群における病態をウイルス学のおよび画像診断学的に解析する。

方法. 先天性難聴スクリーニングで発見された難聴児の Guthrie 乾燥濾紙血、尿、唾液、末梢血、臍帯から DNA を抽出し、real-time PCR 法で CMV ゲノムの検出と定量をおこない、先天性 CMV 感染症を診断した（男児 2、女児 9 の計 11 症例）。診断確定後、ガンシクロビル(ganciclovir) 5-6 mg/kg を 1 日 2 回、1 時間で点滴静注、6 週間投与した。1 症例ではバルガンシクロビル(valganciclovir) 15 mg/kg を 1 日 2 回経口、6 週間投与した。非典型的先天性 CMV 感染症の感音性難聴+群と感音性難聴-群における病態解析では、前者は先天性難聴スクリーニングで非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴+の 13 症例である。後者は新生児聴覚スクリーニングで尿 CMV DNA 陽性であるが難聴-の非典型的先天性 CMV 感染症 11 症例である。尿、末梢血単核球 (PBMC)、血漿は経時的に採取され、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 感染症の病理は magnetic resonance imaging (MRI) で解析した。先天性 CMV 感染症難聴+症例において GJB2 突然変異は認めなかった。

結果. 治療をおこなった 1 歳 10 か月までの 11 症例中 3 症例で聴力の改善を認めた (27%)。8 症例は 4.5 か月までに治療を開始し、残り 3 症例は 11 か月以後であった。聴力改善を見た 3 症例は全て 4.5 か月以内に治療を開始していた (3/8 症例, 38%)。11 か月以後治療をおこなった遅発性難聴を含む 3 症例では全く改善は見られなかった。非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴+群と感音性難聴-群における MRI 画像解析では非典型的先天性 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髄鞘化遅延あるいは異常な髄鞘化と考えられる広汎な病変 (MRI T2 延長領域) はほぼ全症例に認め、嚢胞状変化 (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 感染症で感音性難聴-群 (8 症例) で検

査)では脳形成異常は認めなかった。両側大脳半球白質の髄鞘化遅延を示唆する MRI T2 延長画像所見は 75%で観察されたが、比較的広汎な 1 症例を除き他は少数の散在性病変にとどまった。非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴一群の 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+群と感音性難聴一群の尿、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明らかな関連は認めなかった。

結論。 進行性で改善の期待できない先天性 CMV 感染症による難聴の治療にガンシクロピルの有効性が示唆された。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度の中樞神経傷害を有することを明らかにした。非典型的先天性 CMV 感染症感音性難聴一群は 75%で両側大脳半球白質の髄鞘化遅延を示唆する MRI T2 延長画像所見を呈した。

A. 研究目的

全出生児の 0.2-2.2%が先天性感染を呈し、その内 5-10%が症候性である。

症候性先天性 CMV 感染症は早産あるいは SGA (small for gestational age) であることが多く、小頭症、小眼球症、肝脾腫、黄疸、血小板減少症による点状出血、嗜眠・筋緊張低下を高頻度に伴うが、ほぼ 50%に聴力障害 (一側性あるいは両側性感音性難聴) を呈する。

一方、出生時臨床症状を認めない先天性 CMV 感染症は“いわゆる無症候性先天性 CMV 感染症”と考えられるが、その内 15%ほどで乳児期後期から 2 歳頃までに感音性難聴を発症することが知られている。

近年急速に普及しつつある新生児聴覚スクリーニングにより感音性難聴が認められた児で、出生時に“いわゆる無症候性”でありながら先天性 CMV 感染症が証明される児が多数発見されるようになってきた (平成 21 年度報告書、表 1)。

さらにこれらの感音性難聴児に magnetic resonance imaging (MRI) ・ computed tomography (CT) 検査をおこなうことにより先天性 CMV 感染による脳損傷や脳組織発達障害を認める症例が次々と明らかになってきている。

しかし、現在まで先天性 CMV 感染症の治療法は確立されていない。抗 CMV 高力価免疫グロブリン (anti-CMV hyperimmune

globulin) を使用する胎児 CMV 感染症治療の有効性を示す報告はあるが、わが国での使用は困難である。新生児・乳幼児では典型的な症候性先天性 CMV 感染症では治療はおこなわないとする考えもある一方、感音性難聴ではガンシクロピル (ganciclovir)、バルガンシクロピル (valganciclovir)、フォスカネット (foscarnet)、シドフォビル (cidofovir) を投与する試みもなされている。

先天性難聴スクリーニングで感音性難聴と診断された患児をガンシクロピル (一部ではバルガンシクロピル) で治療し、聴力改善への効果を検討した。同時に、尿、血漿、末梢血単核球 (PBMC) の CMV 量を定量的に測定 (real-time PCR) し、薬剤のウイルス量への効果および病態に及ぼす影響を検索した。

先天性 CMV 感染症は平成 21 年度報告書表 1 の如くに分類される (暫定試案)。

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、母体血清抗 CMV IgM の陽性化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。

非典型的先天性 CMV 感染症の感音性難聴+群と感音性難聴-群における生後 4-8 週齢の尿、血清、PBMC ウイルスゲノム量を real-time PCR 法で定量的に測定し、さらに MRI で中枢神経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 感染の病態をウイルス学的、MRI 画像学的に明らかにすることを試みた。

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 (ganciclovir)、バルガンシクロビル (valganciclovir) で治療を開始したが、非典型的先天性 CMV 感染症難聴-群は無治療で経過を観察した。

B. 研究方法

1. 対象. 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、ガンシクロビル/バルガンシクロビル治療プロトコールの 11 症例を含む)、13 症例全てにおいて先天性感音性難聴の別の原因である GJB2 遺伝子は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新生児聴覚スクリーニングを automated auditory brainstem response (AABR) で施行する際、両親/親権者から同意を得て新生児尿を採取し、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-であった乳児である。

2. 方法. QIAamp® DNA Blood Mini Kit (250) (QIAGEN Sciences) を使用し Guthrie 乾燥濾紙血/臍帯/尿/末梢血単核球 (PBMC) /血漿からキットの指示に従って

DNA を抽出した。

CMV ゲノムの検索、定量は pp65 遺伝子 (locus HSPBP3; GenBank) を real-time PCR 法で増幅しておこなった (ABI PRISM™ 7700). Forward primer と reverse primer には 5'-GCAGCCACGGGATCGTACT と 5'-GGCTTTTACCTCACACGAGCATT を作成して 159-bp を増幅し、その間の相補的に結合する TaqMan プローブには 5'-FAM-CGCGAGACCGTGAAGTGGC-TAMURA を作成して定量に使用した。この増幅部位を化学合成してプラスミド 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、唾液、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 である。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 である。

3. 治療法. ガンシクロビル (ganciclovir) 5-6 mg/kg を 1 日 2 回、1 時間で点滴静注、6 週間おこなった。1 症例ではバルガンシクロビル (valganciclovir) 15 mg/kg を 1 日 2 回経口で 6 週間投与した。一部の症例ではガンシクロビル治療終了後、バルガンシクロビルを 6 か月まで投与した。

4. 治療効果の判定. 各種体液中のウイルス定量は治療開始前とその後 2 週間毎におこなうことを原則とした。治療終了後は 1-2 か月に一度の頻度でウイルス定量をおこなった。治療効果は ABR の改善を指標とした。3 症例ではさらに auditory steady-state response (ASSR) をおこない、より高度の聴力機能障害を検索した。

5. 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。先天性 CMV 感染の大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。

6. ウイルス量は幾何平均 (geometric mean) \times 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)

本研究は患者の両親/親権者に対して説明書と同意書を作成して十分な説明と同意に基づいておこなった。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. Guthrie 濾紙血の CMV ゲノムの保存性。

先天性 CMV 感染症児からの血液を Guthrie 濾紙に先天性代謝性疾患スクリーニングの方法に従って滴下し、乾燥後、4℃で保存した。800 日までに 5 回、一定量の Guthrie 濾紙から DNA を回収し CMV ゲノム量を real-time PCR 法で定量した(平成 20 年度報告書。図 1)。

Guthrie 濾紙からの CMV ゲノムの回収はほぼ 2 年後には 1/10 程度に減少するものの、明らかに CMV ゲノムは定量的に検出された。Guthrie 濾紙血からの CMV ゲノムの検出により先天性 CMV 感染症の診断は可能であることが示された。

今回の対象の中で検索できた採取後 1 歳 10 か月までの 7 名の Guthrie 濾紙血からの CMV ゲノム数は平均 31,000 コピー/ml (レンジ 1,000-900,000 コピー/ml)であった。

検索数は 3 名と少ないものの全例で臍帯からの CMV ゲノムは回収された。平均 741 コピー/ μ g DNA (レンジ 100-8,000 コピー/ μ g DNA)。臍帯の保存期間は最長 11 か月までであった(データ未掲載)。

2. 療前/治療後の聴力。

聴力の改善は症例 1、4、6 の 3 例で認められた (27%) (平成 20 年度報告書。表 1)。症例 1 は両耳聴力は共に 10 dB の改善であった。しかし治療中、右-90 dB、左-100 dB まで一過性に聴力は悪化した。治療終了時には改善を示した。症例 4 では右耳聴力は-50 dB から-30 dB へと改善し、左耳聴力は悪化することなく、かつ難聴を呈さな

った。症例 6 は右耳は-70 dB が-20 dB に改善し、無反応 (-100 dB 以下)であった左耳は治療後-60 dB に改善した。最も良く聴力の回復した症例であった。

症例 4 を除き他の全ての患者は重症あるいは最重症難聴を有していたが、症例 2、3、11 のように治療後に聴力がより悪化したものも見られた。それぞれ右耳が-60 dB から無反応、左耳が-80 dB から無反応、右耳が-80 dB から-100 dB へと聴力は低下した。症例 5、9、10 では治療による難聴への影響は全く認めなかった。症例 7 は治療前右耳が-50 dB で、治療中に-90 dB と悪化した。治療後は-60 dB へと回復した症例、症例 8 は治療前左耳聴力は無反応であったが治療後-100 dB へと僅かに好転した症例である。

治療が有効であった症例は治療開始年齢が症例 1 は 3 か月、4 は 4 か月 2 週、6 は 1 か月 2 週と最も遅い症例 4 でも 4.5 か月までであった。症例 9、10、11 は治療開始年齢がそれぞれ 11 か月、1 歳、1 歳 10 か月で治療前の聴力障害も最重症であったが、改善は全く認めなかった。治療開始時期が 4.5 か月以下の 8 症例での治療有効率は 38%となる。しかし 3 症例を除くその他 5 症例は全て治療開始年齢が 1 か月 3 週以下であるにもかかわらず治療での改善はほとんど認められなかった。分娩後早期からの治療がより有効との結論は早計と思われる。

3. 治療とウイルス量。

抗ウイルス薬を使用する治療の前後における各種体液中のウイルス量を測定した(平成 20 年度報告書。図 2)。治療前には尿中 CMV ゲノム数は 10^4 - 10^9 /ml ほどであったが、治療後は聴力改善症例、非改善症例ともに著減し 11 例中 8 例では消失した。聴力改善例 3 名では全例で尿中ウイルスは消失した。11 症例中増加したものは認めなかった。

唾液中の CMV ゲノム数は治療前は 0 - 5×10^8 コピー/ml ほどであったが治療後は著減し、尿中と同様に 11 例中 8 例で消失した。

聴力改善例3名では2例で尿中ウイルスは消失したが1例ではウイルス排泄は僅かながら持続した。11症例中増加したものは認めなかった。

一方、PBMCでは治療前に5例で leukocyte-associated viremia を認めた。3 x 10³ コピー/μg DNA が1例、10² コピー/μg DNA が4例であった。その他の6例では治療前PBMC中にCMVウイルスは認めなかった。治療後、5例中2例でPBMCからCMVウイルスは消失した。しかし3例では僅かながら残存し、1例は2 x 10² コピー/μg DNA、他の2例は10² コピー/μg DNA であった。聴力改善3症例の中で2例は治療前PBMC中にCMVゲノムを認めたが、治療後は消失していた。この1症例では治療前、治療後共にCMV感染PBMCは認めなかった。聴力非改善症例8例中1例で治療前の10² コピー/μg DNA から治療後2 x 10² コピー/μg DNA へと僅かなウイルス量の増加が見られた。

血漿中のCMVウイルス量は治療前11症例中6例で有意なウイルス血症を呈していた。ウイルス量は10²-10⁴ コピー/mlほどであったが、治療後は3例のみにウイルス血症を認めた。しかしながら治療前ウイルス血症のなかった非改善例の1例では治療終了後却ってウイルス量は増加し、7 x 10²/mlほどの軽度ウイルス血症を呈した。聴力改善3症例中で2例は治療前血漿中にCMVゲノムを認めたが、治療後は消失した。この1症例では治療前、治療後共にCMV血症は認めなかった。

4. 治療経過.

症例を呈示して治療経過と各種体液中のウイルス量との関連を例示する(平成20年度報告書、図3)。症例6の患児は新生児聴覚スクリーニングで難聴を指摘され、当院でABRを含め精査をおこなわれた。右耳は-70 dB、左は無反応性を呈する難聴、生後5週で採取した尿と Guthrie 乾燥濾紙血からCMVゲノムが検出され、先天性CMV感染

症による感音性難聴と診断された。1か月2週よりプロトコールに従って治療を開始した。脳シクロビル点滴静注終了時には尿、唾液、血漿からのウイルス排泄は消失していた。

聴力は治療前右は-70 dB が治療後-20 dB に改善し、無反応(-100 dB 以下)であった左は治療後-60 dB に改善した。1歳1か月で左耳聴力は-50 dB とさらに改善している。

治療が既に終了していた生後5か月以後8か月までに尿、唾液中にCMVが検出されるようになった。同時に一度だけではあったがPBMC中に僅かながらCMVゲノム(10 コピー/μg DNA)が検出された。無症候性の再活性化と考えられたが、1歳1か月までに無治療で鎮静化した。この時血漿中にウイルス血症は呈さなかった。CMVの再排泄に一致して難聴の進行などの明らかな臨床症状の増悪は認めなかった。

5. MRI 解析.

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があり13症例中4症例(30%)に多小脳回(polymicrogyria)を認めた(平成21年度報告書、図1)(平成21年度報告書、表2)。13症例中10症例(77%)で明らかな髄鞘化遅延と考えられる不正形の白質T2延長像を呈し、さらに側脳室周囲・被殻外側のう胞状変化(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(平成21年度報告書、図2、case2)を除いて軽度の散在性病変分布を示した(平成21年度報告書、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(平成21年度報告書、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感染症難聴一群は脳MRIで異常を認めないか、あるいは大脳半球皮質下白質に限局的で比較的軽度のT2延長シグナルを認め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が広汎かつ明らかな白質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。全例でMRIにこれらの異常所見を認めた。

6. 非典型的先天性CMV感染症の難聴一群と難聴+群における組織CMVウイルス量。

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非典型的先天性CMV感染症難聴一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感染症難聴一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(平成21年度報告書、図4)。治療をしなかった非典型的先天性CMV感染症難聴一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1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、血漿のCMV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(平成21年度報告書、

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の差は非典型的先天性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重症度と明らかな相関を示さなかった。

D. 考察

新生児聴覚スクリーニングでCMVによる感音性難聴と診断された患児をガンシクロビル(一部ではバルガンシクロビル)で治療することは聴力障害の改善に有効であることが示された。先天性難聴は進行性あるいは不変と考えられる。CMVによる治療をおこなった11症例中3症例(27%)で治療後聴力が改善した。8症例は4.5か月までに治療を開始し、残る3症例は11か月以後に治療を開始していた。聴力改善例は全て4.5か月前に治療を開始していた。11か月以後治療を開始した遅発性難聴と考えられる2例を含む3症例では全く改善を認めなかった。4.5か月以内に治療を開始した場合の有効性は38%と考えられる。一方、聴力障害が進行性に悪化した3症例(症例2、3、11)(27%)を含む非改善8症例では難聴改善に関する治療の明らかな有効性は示されなかった。しかし治療により聴力障害の更なる増悪を阻止した可能性は否定できない。

Kimberlin DW等のランダム化多施設共同研究は先天性症候性CMV感染症新生児にガンシクロビル治療をおこなった。治療群では1年後17%で難聴の改善が認められ、無治療群の0%と比べ有意の差を示した。しかし、対象となった患児は必ずしも難聴のないものも含まれており、有効率の単純な比較には注意が必要である。一方、聴力が悪化したものは無治療群の68%と比べて治療群では21%と有意に少ない結果を示した。無治療対照群と比較していない我々の今回の治療プロトコルからは明らかにされなかったものの、我々の症例においても治

療の聴力悪化に対する予防効果は考慮されなければならない。

先天性 CMV 感染症の診断は生後 3 週以内の血液、尿等の各種体液からの CMV の証明である。本邦における新生児代謝疾患スクリーニングから採取された Guthrie 乾燥濾紙血は新生児末梢血における CMV 検出のための材料として有用と考えられる。

今回検索した難聴を呈する先天性 CMV 感染症児 7 症例は全例 Guthrie 濾紙血から有意の数の CMV ゲノムが検出された。

我々は先天性 CMV 感染症児の Guthrie 乾燥濾紙血から経時的に CMV ウイルスを回収する実験を試みた。Guthrie 乾燥濾紙血からは 800 日まで CMV ゲノムの回収が確かめられた。

しかしながら Guthrie 乾燥濾紙血における CMV ゲノムの定量的保存性に関する報告はない。

難聴を呈する先天性 CMV 感染症 7 症例の中で採取後最も遅く 1 歳 10 か月で初めて Guthrie 乾燥濾紙血の CMV ゲノム定量をおこなった先天性 CMV 感染症児は 10^4 /ml ほどのウイルス量を呈した。ほぼ 2 年後に出生時のウイルス血症を証明できることが確かめられ、Guthrie 乾燥濾紙血からの CMV ゲノム定量の有効性が示された。

治療後、尿、血漿、単核球中のウイルス量を real-time PCR で測定し、治療のウイルス量への効果および病態に及ぼす影響を検索した。

全ての症例で治療前尿中の CMV ウイルスゲノムは 10^4 - 10^9 /ml ほどであったが、聴力の改善した 3 症例では全例治療後にウイルス尿は消失した (図 2)。しかし聴力非改善 8 症例では 5 症例で CMV は消失したが 3 症例ではウイルス量は減少したもののウイルス排泄は持続した。

唾液へのウイルス排泄も治療前 9 症例に認めたが、治療後は 6 症例で消失、3 症例で減少を示した。聴力改善 3 症例の内 2 症例はウイルス排泄が消失したが、1 症例は

ウイルス量が 10^8 /ml 台から 10^2 /ml へと低下したもののウイルス排泄は残存した。治療後に尿・唾液中へのウイルス排泄が増加した症例は認めなかった。

治療前に CMV 感染した PBMC を認めたのは 5 症例であった。その内 2 症例で治療後に leukocyte-associated viremia は消失したがこの 2 症例は聴力改善例であった。他の 3 症例は聴力非改善例で、CMV 感染 PBMC 数は僅かであったが排除されずに存続した (10^2 - 2×10^2 / μ g DNA)。

血漿中の CMV ゲノムは聴力非改善 3 症例で治療後約 10^3 /ml 程度であるが残存した。この内の 1 症例は治療前ウイルス血症はなかったが、治療後一過性ではあったもののウイルス血症が出現した。しかし聴力改善 2 症例では治療後血漿中のウイルスは消失した。残る聴力改善 1 症例は治療前からウイルス血症は認めなかった。

治療前と比べて治療後は尿、唾液、PBMC、血漿の何れにおいてもウイルス量はほとんどの症例で減少し、消失するものが大半であった。さらに、聴力改善例は唾液中にウイルスが存在した 1 症例を除いて治療後はウイルスは認めなかった。治療後のウイルス消失と難聴に対する治療効果は相関することが示唆される。しかしながら、多数の症例を解析してその関連についてより詳細に検討することが必要である。

また、尿、唾液、PBMC、血漿中のウイルス量と難聴の発現率や重症度との関連を明らかにすることも今後の重要な課題と考えられる。

さらに出生直後は難聴を示さず乳児期半ば以後出現してくる先天性 CMV 感染症と関連する難聴は遅発性難聴と呼ばれる。この遅発性難聴と出生時より認められる難聴が同じ機序で引き起こされるのか、あるいは遅発性難聴は全く異なる別の機序 (アレルギー等) で引き起こされるのか、未だ明らかにされていない。両者におけるガンシクロビル治療の有効性の検討も残されて

いる。

症例 6 の治療経過表 (図 3) は治療開始と共に始まる尿、唾液、PBMC、血漿中のウイルス量の減少と消失を示すとともに、聴力の経時的な改善を示している。治療終了後、尿、唾液、PBMC、血漿中からウイルスは全く消失した。しかし治療終了後しばらくして尿、唾液中へのウイルス再排泄が起こり、ほぼ 10 か月間持続した。血漿中へのウイルス出現は認めなかったが、一過性で極軽微な CMV 感染 PBMC の出現が観察された。難聴の進行など臨床症状の悪化はみられず、感染臓器である腎、唾液腺からのウイルス排泄を主体とする潜在性 CMV の再活性化と考えられた。CMV 感染症の再燃や感染臓器における局所的な再活性化と CMV 血症との詳しい関連が明らかにされ、再治療の必要性の有無についての検討がなされねばならない。

MRI 所見は非典型的の先天性 CMV 感染症難聴一群から非典型的の先天性 CMV 感染症難聴一群、典型的の先天性 CMV 感染症群へと次第に重症化を呈することが明らかになった。

非典型的の先天性 CMV 感染症難聴一群は非典型的の先天性 CMV 感染症難聴一群と比べて脳 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 MRI で異常所見を認めた。

2 症例ではあるが参考として呈示した典型的の先天性 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の先天性 CMV 感染症難聴一群の脳 MRI では明らかな異常を認めない (25%) 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留まった (75%)。

脳皮質厚の異常は脳形成期における神経細胞の遊走障害によることが知られている。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もすでに先天性 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。非典型的の先天性 CMV 感染症難聴一群に認める白質の T2 延長領域は神経細胞の遊走後に生じた CMV 感染を意味するのであろうか。今後の解明を要する。

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。

非典型的の先天性 CMV 感染症難聴一群と非典型的の先天性 CMV 感染症難聴一群の 4-8 週齢における尿中ウイルス量に有意の差は認めなかった。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は認めなかった。

同様に PBMC、血漿の CMV ウイルス量についても難聴+と難聴-の 2 群間に有意の差は認めなかった。しかし典型的の先天性 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 感染症の臨床の重症度と新生児の末梢血多核白血球中 CMV 量は相関するとの報告もみられ (Lanari M 等)、新生児血液を使用する検索も必要である。

E. 結論

新生児聴覚スクリーニングで CMV による感音性難聴と診断された患児をガンシクロビル (一部ではバルガンシクロビル) で治療し聴力改善を 27% (3/11 症例) に認めた。さらに 4.5 か月以内に治療を開始した 8 症例では 38% に改善を認め、ガンシクロビルの先天性 CMV 感染症における難聴治療に

対する有効性が示唆された。同時に測定した尿、唾液、血漿、単核球中の CMV は、ガンシクロビル投与開始と共にほとんどの症例で著減・消失し、薬剤のウイルス量への効果を明らかにした。

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）して先天性 CMV 感染症における脳傷害を MRI で解析した。

難聴発症と脳 MRI 所見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、のう胞状変化 (PVL)、大脳白質容量減少などを高頻度に認めた。

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。ウイルス量と非典型的 CMV 感染症における難聴発症の関連は認めなかった。

胎児 CMV 感染症の病理・病態の解明には臍帯血を含むウイルス量測定や新生児期免疫機構の詳細な検討が必要である。

F. 研究発表

(学会発表)

1. 内田寛, 田村英一郎, 大宜見力, 田中理砂, 大石勉:「両側頬部腫瘍を呈したサイトメガロウイルス (CMV) 感染症の一例」第 45 回埼玉県医学会総会。さいたま市。2008. 1. 27.
2. 内田寛, 田村英一郎, 本間なずな, 大宜見力, 田中理砂, 内田寛, 大石勉:「ガンシクロビル投与により発達遅滞が改善した先天性サイトメガロウイルス感染症の一例」第 57 回日本感染症学会東日本地方会学術集会。さいたま市。2008. 10. 23.

3. 大石勉, 荒井孝, 田中理砂, 安達のほか, 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

图 1.

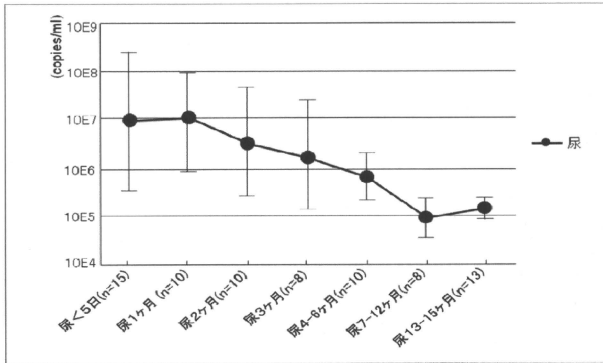


图 2.

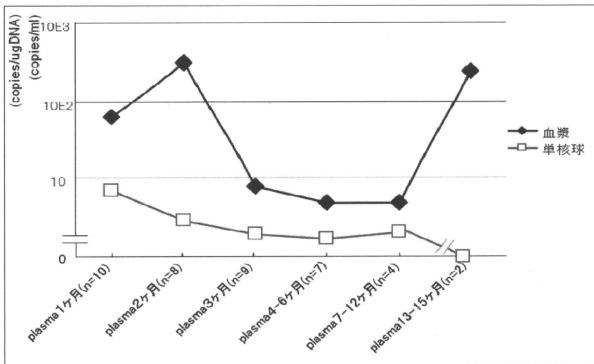
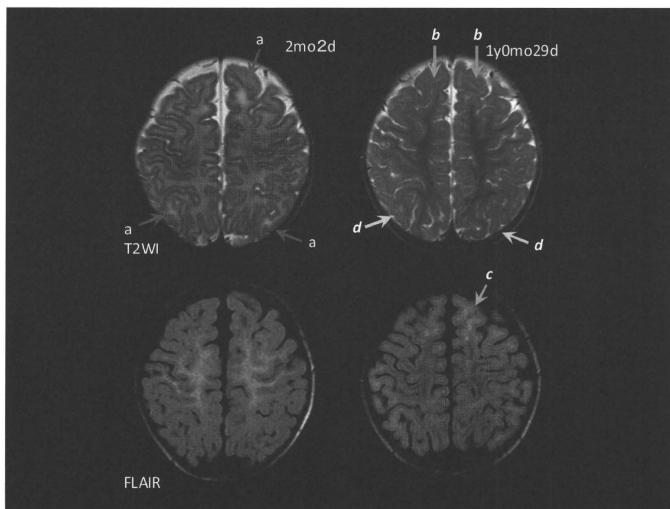


图 3.



高度医療センターにおける CMV スクリーニング体制構築と 先天性 CMV 感染児の臨床像解析

研究分担者 伊藤 裕司 国立成育医療センター 周産期診療部 新生児科 医長

研究要旨

無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児のスクリーニングを新生児早期の尿中サイトメガロウイルス DNA を PCR 法により検出することにより施行した。2009 年 2 月より 2010 年 7 月末までに国立成育医療研究センターで出生したリスクのない新生児 1677 例に対して施行した。

尿中 CMV 陽性症例は 1677 例中 5 例 (0.30% [95% C.I.: 0.13~0.70%]) であり、他の施設との差はないようであった。母親は、 37.2 ± 3.7 歳で、妊娠中の CMV(IgG) は、それぞれ、陰性 2 名、陽性 3 名であった。5 例中 2 例は、不妊治療による妊娠であった。5 例とも正期産児で、在胎週数は 37.2 ± 0.4 週、出生体重は 2677 ± 182 g (2435 g~ 2862 g) であった。5 例中 4 例は、患児の上に兄弟をもつ症例であった。5 例中 1 例は、児の抗 CMV 抗体(IgM)は+で、2 例は±で、1 例は-であった。出生時の臨床所見は、1 例のみ心室性期外収縮を認めたが、他の 4 例は特に症状は認めなかった。その後のフォローアップでも、現段階では 5 例とも、神経症状、眼底所見、聴力に関しては、異常を認めていない。

また、当センターでのスクリーニング施行期間中の先天性サイトメガロウイルス感染症のスクリーニング受検率は、82.5%であった。

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の患児に対して、その網膜炎や聴力障害の改善を目的として、抗ウイルス薬（ガンシクロビルとバルガンシクロビル）を総治療期間 6 ヶ月にわたって長期投与を行い、網膜炎や聴力障害の改善と CMV コピー数の沈静化を得ることができた。症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児に対する抗ウイルス薬投与のプロトコールを作成する上で有用な所見を得ることができた。

無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児を、生後早期にスクリーニングにて発見することは、これらの患児の聴覚予後についての把握と早期介入が可能となり、先天性サイトメガロウイルス感染による先天性聴覚障害の児の予後を改

善することが期待されている。国立成育医療研究センターでは、2009 年 2 月より新生児尿中 CMV スクリーニングを開始した。2009 年 2 月から 2010 年 7 月までに当センターで施行したスクリーニングの施行実態とその結果について、検討

した。

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症は、胎生期に感染時よりすでにその症状は胎生期より発症しており、生後の治療的介入によっても症状の進行を抑えたり改善させたりすることは、一般的には非常に困難とされてきた。近年、抗ウイルス薬（ガンシクロビルやバルガンシクロビルなど）の投与により、先天性サイトメガロウイルス感染症の症状の一つである聴力障害に関しては、その症状の進行を抑えたり、改善させる効果を認めたとする報告が多くなってきている。しかしながら、臨床の実際に於いては、抗ウイルス薬の副作用などの点から、その適応や投与方法に関しては、まだ確立されてはおらず、臨床試験をも含めた今後の検討が急務である。今回、症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の新生児症例に対して、6ヶ月におよぶ長期間の抗ウイルス薬の投与を行い、その臨床経過について検討し、今後の治療プロトコルの参考となる知見を得たので、併せて報告する。

A. 研究目的

国立成育医療センターにおける無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の発生頻度を検討し、これら無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児のその後の臨床経過について検討する。

また、周産期センターにおける新生児早期における尿中サイトメガロウイルス検査（DNA-PCR）の実施に於ける施行効率について検討する。

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症例に対するガンシクロビル・パイル

ガンシクロビル長期投与の、効果と安全性について検討する。

B. 研究方法

無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症児のスクリーニングに関する臨床試験のプロトコールは、当センターの倫理委員会の承認を得て施行した。

当センターで出生し、リスクのない新生児室で管理可能であった、新生児症例を対象とした。ただし、出生前に胎児異常が診断されていた症例や生後、新生児異常のために、NICUへの入院が必要となった症例は除外した。

これらの対象症例全例を登録し、ご両親に対して、出生時に新生児科医師により説明し、文書によるインフォームドコンセントを得た。

尿の採取は、オムツの中に濾紙を挿入して行い、生後0～1日に、助産師あるいは、母親にて施行した。従って、母乳哺乳がほとんど確立していない時期の尿を採取する場合がほとんどであった。

採取した濾紙尿検体を、風乾し、匿名化の番号付けを行って、保管した。承諾書の取得確認ができた検体のみを、1-2週間分ずつまとめて、国立感染症研究所へ郵送し、尿中サイトメガロウイルスDNA検出(PCR法)を施行した。

結果に関しては、1ヶ月健診の時に、親に対して文書で報告した。

2009年2月から2010年1月31日までに施行したスクリーニングの実施状況、および、その結果に関して、検討した。

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症例に対するガンシクロビル・パイルガンシクロビル6ヶ月間の長期投与の効

果と安全性について、眼底の炎症所見と PCR 法による尿中のサイトメガロウイルスコピー数を指標として、その臨床経過より検討した。

尚、本症例に対するガンシクロビル、バルガンシクロビルを用いての抗ウイルス療法の施行に当たっては、当センター内での薬事委員会での承認、および、ご両親からのインフォームド・コンセントを得た上で行った。また、本症例の医療情報・臨床データの本研究への二次利用に関してもインフォームド・コンセントを得て行った。

C. 研究結果

【無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の頻度について】

2010年7月末までに、1677例に対して尿中サイトメガロウイルス感染症スクリーニングを施行した。

尿中 CMV 陽性症例は 1677 例中 5 例であり、発生頻度は、0.30% [95% C.I.: 0.13~0.70%]であり、他の施設との差はないようであった。

【尿中 CMV(DNA-PCR)陽性児 5 症例の臨床経過について】(表 1, 2, 3, 図 1)

<家族歴>

5 例中 4 例は、患児の上に兄弟をもつ症例であった。

5 例中 2 例は、DD 双胎の片方の児であった。両組とも、採尿による再検査にても、片方の児のみが陽性であった。

<母胎および胎児期の経過>

母親は、37.2±3.7歳(33~42歳)で、妊娠中の CMV(IgG)は、それぞれ、陰性 2 例、陽性 3 例であった。

また、5 例中 2 例は、不妊治療による妊娠であった。

胎児期の経過は、5 症例とも特に異常は認めていなかった。

<出生時、および生後の経過>

尿中 CMV(PCR)陽性の 5 例の在胎週数、出生体重は、37.2±0.4週(37~38週)、2677±182g(2435~2862g)で 1 例のみ 2435g の低出生体重児であったが、他は、2500g 以上であった。

出生時の臨床所見は、1 例のみ心室性期外収縮を認めたが、他の 4 例は特に症状は認めなかった。

心室性期外収縮は、日齢の経過とともに軽快し、その後のフォローアップでも、悪化は認めていない。

新生児期は、特に異常を認めず、通常の入院期間で退院している。新生児期の入院中に施行した OAE は、5 例とも、両側耳の聴力は正常であった。

<出生後の血液生化学・血清学的所見>

5 例中 1 例は、児の抗 CMV 抗体(IgM)は+で、2 例は±で、1 例は-であった。尿中の CMV(DNA)のコピー数は、各症例とも、徐々に低下する傾向を示した。

<退院後の経過>

その後の外来フォローアップにおいても、現段階では 5 例とも、神経所見、眼底所見、聴力に関しては、異常を認めていない。

<画像検査>

これまでの経過中に、5 例全例で頭部 CT あるは頭部 MRI を施行しているが、特に石灰化や脳室拡大などの異常所見を 5 例とも認めていない。

尚、当センターでは、新生児全症例に対して OAE と auto-ABR による聴覚スクリーニング検査を施行しているが、尿中 CMV 検査開始後の約 1 年半では先天性聴覚障害の児は発生していない。

[スクリーニング施行効率について]

2009 年 2 月 1 日から 2010 年 5 月 31 日まで(注：スクリーニング施行 19 ヶ月中の 17 ヶ月 (89.5%に相当)についてのみ解析)での登録症例数は、1758 症例の新生児で、濾紙尿検体が採取できた症例は 1687 症例(登録症例の 96.0%)であった。うち、57 症例(採取症例の 3.4%)は、採取検体が不十分な可能性があるため、複数回の検体採取を行っていた。検体が未採取のまま退院してしまった症例は 71 例(登録症例の 4.0%)であった。

承諾書取得が確認できた症例が 1554 例(登録症例の 88.4%)であり、最終的に、承諾書取得の確認の後に国立感染症研究所へ提出してきた症例は、1450 例(登録症例の 82.5%)で、測定検体数は 1523 検体(採取検体の 87.1%)であった。

同一症例から複数の検体が提出された症例は、47 例(測定症例の 3.2%)で、2 回の検体提出症例が 43 症例、3 回提出例が 3 例、4 回提出例が 1 例であった。

[症候性先天性サイトメガロウイルス感

染症に対するガンシクロビル・バルガンシクロビル長期投与について]

[ガンシクロビル・バルガンシクロビル長期投与症例の臨床経過]

<母胎および胎児期の経過>

母は 28 歳の 2 経妊 2 経産婦で、自然妊娠にて患児を妊娠。在胎 31 週 0 日、妊婦健診にて胎児脳室拡大を指摘され、在胎 32 週 4 日、当院胎児診療科に紹介となった。胎児エコーにて、側脳室後角有意的脳室拡大を認めた。在胎 32 週 4 日の羊水染色体検査では、FISH 法、G-banding 法いずれも異常を認めなかった。在胎 33 週 4 日の胎児 MRI 検査(図 2)では、側脳室の拡大、および、脳室周囲に T1WI で高信号、T2WI で低信号の領域あり、石灰化が示唆された。

母体検査所見(表 4)では、血清 CMV 抗体価に関しては、CMV-IgM 0.32(陰性)、CMV-IgG 44.0(陽性)であった。その他の TORCH 症候群関連抗体は、いずれも陰性であった。

<出生時、および生後の経過>

在胎 38 週 5 日、誘発分娩で経膈分娩、頭位で出生した。出生体重 2270g、身長 44cm、頭囲 31.2cm、胸囲 28.9cm で、Apgar Score 1 分 6 点、5 分 9 点であった。出生時速やかに啼泣するも、チアノーゼ著明であったため、酸素投与を必要とした。精査加療目的に NICU 入院となった。

入院時の理学所見では、明らかな外表情形はなく、白色瞳孔なし。大泉門膨隆なく、呼吸音清で、副雑音なし。心音整で、心雑音なし。腹部膨隆が軽度あり、肝臓、脾臓 を 3 横指触知した。四肢、

体幹の皮膚に点状出血を認めた。

<出生時検査所見>

出生時の検査所見(表5)では、血小板数が $36,000/\mu\text{l}$ と血小板減少を認められた。

血清学的検査(表6)では、抗CMV抗体価が、IgMは陰性であったが、IgG 33.5と陽性を示した。PCR法によるサイトメガロウイルスコピー数は、血球で 1.4×10^4 、血清で 2.1×10^5 、尿で 5.3×10^8 とCMVコピー数の増加を認めた。

<画像検査>

頭部CT、頭部MRIでは、両側側脳室周囲および延髄背側に著明な石灰化を認め、両側側脳室は、三角部を中心に拡大しており、colpocephaly様の脳室拡大を認めた。さらに、拡大した脳室周囲では白質の萎縮を認め、全体的に脳溝が目立たず、滑脳症の所見を呈していた。

心臓超音波検査では、動脈管の軽度開存のみで明らかな先天性心奇形なく、心収縮も良好であった。

腹部超音波検査では、肝臓のサイズは正常範囲内であったが、脾臓は $56 \times 24\text{mm}$ と腫大を認めた。腎尿路系には特に異常を認めなかった。

<入院後経過>

小頭症、皮膚点状出血、肝脾腫等から先天性感染症を強く疑い、各種検査を施行した。血清、尿のCMV-PCR陽性かつ、他のウイルス、細菌検査は陰性で、先天性CMV感染症と診断した。

当初、経過観察の方針であったが、日齢7に施行した眼底検査にて活動性のある網膜脈絡膜炎を認め、また、血中、尿

中のCMVコピー数が非常に高値であったことから、CMV感染の活動性ありと判断し、日齢8よりガンシクロビル $6\text{mg/kg} \times 2$ による抗ウイルス薬治療を6週間の予定で開始した。

治療開始後、網膜脈絡膜炎は改善傾向となり、血清、尿中のウイルスコピー数も減少してきた(表7、図4)。治療開始後6週間の時点で網膜脈絡膜炎はほぼ沈静化し、聴力も改善傾向を示したため、6週間でガンシクロビル投与を終了した。なお、治療中、ガンシクロビルによると思われる好中球減少、肝機能障害、腎機能障害などの重篤な副作用は出現することはなかった。

しかし治療終了後2週間の時点で、網膜脈絡膜炎の再増悪を認め、ガンシクロビルの最投与を再開することとした。

ガンシクロビル再開後、網膜脈絡膜炎は再度改善傾向となり、ウイルスコピー数も減少傾向となった(表7、図4)。トータル12週間のガンシクロビル静注治療を継続した。

しかし、iv治療を継続する限り、入院を継続しなければならないということによる、児のADLの低下、血管確保困難の進行などから、バルガンシクロビル内服治療を導入することとした。

<バルガンシクロビルの経口投与>

バルガンシクロビルの投与量、投与方法は、Kimberlinらの報告(David W. Kimberlin “Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Oral Valganciclovir in the Treatment of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease”, 2008: 197 (15 March) 836-845 JID)を参考にして、

バルガンシクロビル 16 mg/kg×2 内服とした。

投与期間に関しては、Kimberlin らの報告を参考として、最大限を6ヶ月として投与を継続することとした。

バルガンシクロビル 16 mg/kg×2 内服に切り替えた後、ガンシクロビル 血中濃度を測定、AUC を算出し、これが、ガンシクロビル静注の場合の AUC と比して、遜色ない AUC が得られていることを確認した。

バルガンシクロビルの経口投与を継続することで、その後の網膜脈絡膜炎の再燃もなく、かつ、血清中の CMV は検出されなくなり、血球中、尿中とも 102-104 のオーダーの低値を維持できた。

総治療期間が6ヶ月に達したところで、肝機能障害がやや出現し始めたこともあり、予定通り、バルガンシクロビルの投与を終了した。

その後、2週間を経過したが、網膜脈絡膜炎は沈静化し、治療終了後も再増悪の傾向を認めていない。また、聴力は改善したレベルを維持している(図5)。

しかし、6ヶ月ころより無呼吸を伴う痙攣発作が出現し、現在、抗痙攣薬の調整を行っている。

神経学的には、脳波検査では、初回検査(日齢6)では、明らかな異常波を認めなかったが、日齢39の再検査では、基礎波に最大10秒程度の抑制が出現し、てんかん性の棘波はなかった。しかし、6ヶ月ころより無呼吸を伴う痙攣発作が出現し、現在、抗痙攣薬の調整を行っている。

D. 考察

【無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の頻度について】

この1年間の当センターでの無症候性先天性サイトメガロウイルス感染症の発生頻度は、0.30%であったが、この値は、これまでの他の施設からの報告とそれほどほどの差異はない値であった。当センターの妊婦の特徴として、high risk 妊娠・分娩の妊婦が多く、かつ、妊婦の年齢分布は、やや高い傾向がある。また、東京都世田谷区という地域性もこの発生頻度に影響を与えるかもしれないと危惧されたが、実際は、他の地域、他の施設とほぼ同じ頻度であった。

最終的には、研究班全体研究の結果を待たなければ成らないが、信頼性の高い値が得られそうである。

また、当センターでは、偶然かもしれないが、5例中2例がDD双胎例の片方の児であった。文献的には、Yinon らの報告(Yinon Y. et al. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies. BJOG 113:295-300, 2006.)によれば、母胎が妊娠中にサイトメガロウイルスの初感染をうけたことが血清学的に証明された20組のDD双胎において、20組中6組に新生児の先天性サイトメガロウイルス感染症が発見され、6組中5組は両方の児が感染を起こしていたが、1組は片方の児のみが陽性で他児は陰性であったとしている。妊娠中の初感染の場合には、双胎の場合のほうがやや児への感染率が高い傾向を示しており、かつ、片方の児のみ陽性となることも1/6の確立で起こりうることであったと思われた。当センターでの双胎例は子の