

脳室拡大を呈した先天性サイトメガロウイルス感染症の1例

著者	鈴木 崇公, 徳永 直樹, 向 麻利, 柏木 唯衣, 幸村 友季子, 古田 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕
雑誌名	静岡産科婦人科学会雑誌
巻	5
号	1
ページ	23-27
発行年	2016-05
URL	http://hdl.handle.net/10271/3025

脳室拡大を呈した先天性サイトメガロウイルス感染症の 1 例

A case of congenital cytomegalovirus infection manifested ventriculomegaly *in utero*

浜松医科大学産婦人科教室¹⁾、磐田市立総合病院²⁾
鈴木崇公^{1) 2)}、徳永直樹²⁾、向麻利¹⁾、柏木唯衣¹⁾、幸村友季子¹⁾、古田直美¹⁾、
内田季之¹⁾、鈴木一有¹⁾、杉原一廣¹⁾、伊東宏晃¹⁾、金山尚裕¹⁾
Department of Obstetrics and Gynecology,
Hamamatsu University School of Medicine
Takahiro SUZUKI, Naoki TOKUNAGA, Mari MUKAI, Yui KASHIWAGI,
Yukiko KOMURA, Naomi FURUTA, Toshiyuki UCHIDA, Kazunao SUZUKI,
Kazuhiro SUGIHARA, Hiroaki ITO, Naohiro KANAYAMA

キーワード : congenital cytomegalovirus, cytomegalovirus -IgG/IgM screening, ventriculomegaly

〈概要〉

症例は 35 歳、1 経妊 1 経産の経産婦。妊婦希望で妊娠初期サイトメガロウイルス(以下 CMV)抗体スクリーニング検査を行い、CMV-IgG/IgM とともに陽性であった。妊娠 24 週の妊婦健診時、超音波検査で脳室拡大を認め、先天性 CMV 感染症を疑った。脳室拡大は進行せず、妊娠 35 週の MRI 検査でも脳室拡大が確認された。妊娠 38 週に正常分娩となり、分娩後の尿中 CMV-DNA は陽性と判明、児は症候性の先天性 CMV 感染症と診断された。

〈緒言〉

近年本邦では CMV 抗体保有率が低下しており、妊娠中の初感染の増加、先天性 CMV 感染症の増加が危惧されている^{1) 2)}。先天性 CMV 感染症は先天感染症の中で比較的頻度が高く、全出生児の 0.4~0.5%にみられる³⁾。先天感染児が症候性感染に至ることは稀であるが、症候性となった場合の予後はしばしば重篤である。

CMV 抗体スクリーニング検査により、CMV 抗体陰性と判明した妊婦への感染予防教

育が可能となり、さらにスクリーニング検査で初感染の可能性が高い妊婦を抽出することで新生児の先天性感染診断の一助となる可能性がある。当院では 1996 年から希望妊婦に CMV 抗体スクリーニング検査を行ってきた。今回、妊娠中に妊婦希望で CMV 抗体スクリーニング検査を行い、妊娠中期に脳室拡大を認め、出生後に症候性の先天性 CMV 感染症と診断された 1 例を経験したので報告する。

〈症例〉

症 例 : 35 歳,主婦

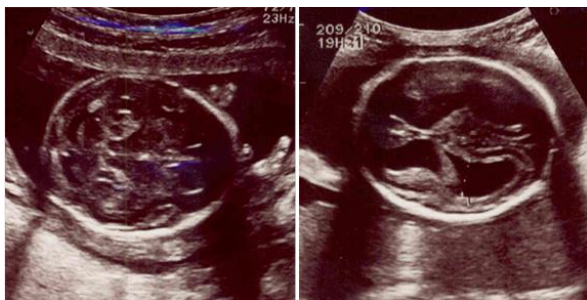
妊娠歴 : 1 経妊 1 経産

既往歴 : 喘息(現在治療なし)

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 患者は無月経を主訴に近医を受診し妊娠と診断された。妊娠 8 週に咳嗽、鼻汁、発熱の感冒様症状で当科紹介受診し、非特異的ウイルス感染症と診断、対症療法により症状は改善した。妊娠 10 週に妊婦希望で CMV 抗体スクリーニング検査を行い CMV-IgG19.2 (EIA 価)、CMV-IgM3.92 (EIA 価)と高値であった。

その他の妊婦健診初期検査(トキソプラズマ抗体、風疹抗体、梅毒検査、HIV 抗体、HCV 抗体、HBs 抗原など)は特に異常を認めなかった。妊娠 16 週に CMV 抗体を再度測定し CMV-IgG 18.8 (EIA 価)、CMV-IgM3.72 (EIA 価)と前回検査と同様の結果だった。CMV 初感染と persistant IgM の両方の可能性を考慮し慎重に経過観察したが、妊娠 20 週までの超音波断層検査では胎児に特に異常を認めなかった(図 1A)。妊娠 24 週の妊婦健診の超音波検査で初めて脳室拡大(図 1B)を指摘された。その他の合併奇形や脳内出血、静脈瘤といった脳内器質的疾患は超音波断層検査上検出されなかった。



A 妊娠 20 週 B 妊娠 24 週

図 1 胎児の経腹超音波断層像
妊娠 24 週に初めて脳室拡大像を認めた。

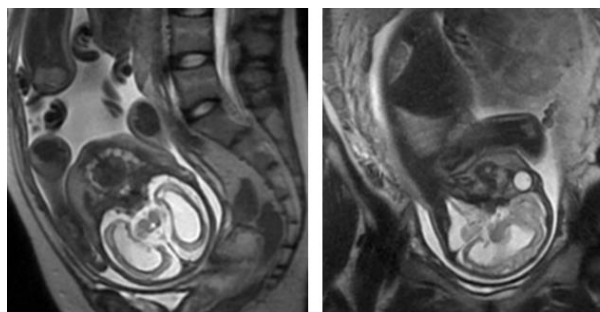


図 2 妊娠 35 週時 MRI 所見
両側側脳室拡大及び大脳実質菲薄化を認める。
小脳虫部は低形成で、大槽の拡大も認める。

患者、家族には、先天性 CMV 感染により胎児の脳室拡大を来している可能性があり、経膈分娩後に児を精査加療する方針であることを説明した。IgG avidity や羊水穿刺などの追加検査についても説明したが希望されなかった。

脳室拡大が判明した後も超音波検査で慎重に経過観察し、脳室拡大の増悪や他の新たな異常所見は認めなかった。妊娠 35 週 2 日の MRI 検査で、両側脳室拡大、大脳実質菲薄化、小脳低形成を認めた(図 2)。

妊娠 38 週 5 日に陣痛発来し、2556g の男児を Apgar score は 1 分値 4 点、5 分値 7 点で経膈分娩した。分娩進行中、胎児心拍数パターンは特に異常を認めなかったが、分娩後に羊水混濁と新生児仮死を認めた。新生児科医師によりバッグマスク換気で蘇生され、NICU 入院となった。

新生児は右埋没耳、顔面・躯幹に点状出血の散在を認めた。

出生後の児の尿中 CMV-DNA 検査は陽性であり、日齢 2 の頭部 CT 検査(図 3)で脳室周囲の石灰化および脳室拡大を認めた。日齢 5 日に施行された Auditory Brainstem Response(ABR)で要再検となり、後日の精査で左感音性難聴と診断された。日齢 9 に MRI 検査(図 4)を行い、小脳低形成と脳室拡大を認めた。CT、MRI 画像検査所見や ABR、尿中 CMV-DNA 検査の結果から、症候性先天性 CMV 感染症と診断し、日齢 10 からガンシクロビルの投与を開始した。ガンシクロビルを 40 日間継続し明らかな副作用なく終了した。日齢 66 に退院となり、当院小児科で外来管理していた。生後 4 ヶ月に強直性痙攣が出現し、摂食不良も認められ経管栄養・胃瘻を勧めたが、両親の希望により他院へ転院となった。

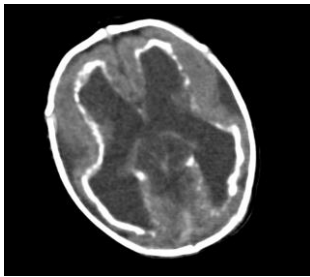


図 3 日齢 3 CT 画像検査
脳室周囲の石灰化および脳室拡大を認めた。

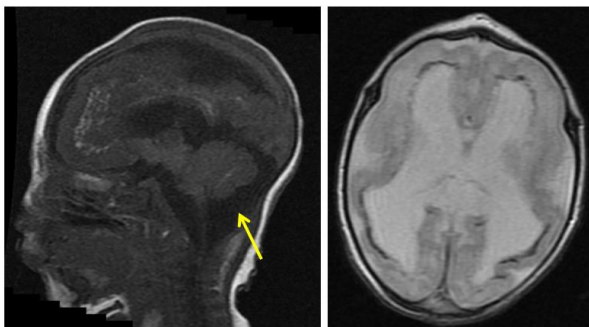


図 4 日齢 9 MRI 画像検査
小脳低形成と脳室拡大を認める

〈考察〉

本邦における CMV 抗体保有率は、衛生環境の改善により約 70%程度にまで低下しているため、妊娠初期の CMV 初感染による先天性 CMV 感染症の増加が危惧されている¹⁾。先天性 CMV 感染症は比較的頻度の高い先天感染症で、本邦での発生頻度は 0.31%、症候性感染は 0.1%であると報告されている³⁾。妊娠初期の CMV 初感染が、先天性感染を起こすリスクが高いと報告されており^{4), 5)}、Picone によると妊娠 16 週以降で初感染したと診断した 54 人の妊婦からは、症候性感染児が出生されなかった⁶⁾。妊娠前に既感染であった妊婦でも CMV の再活性化ないし再感染によって胎児に先天性感染を起こすことがあるが、そのリスクは低いとされている^{4), 5)}。

母体 CMV 初感染の診断方法として、母体血清 CMV 抗体検査や IgG avidity 検査がある。CMV-IgM 陽性の場合、妊婦の CMV 初感染もしくは persistent IgM の可能性が考えられるが、IgG avidity を測定することで、CMV-IgM 陽性妊婦の中から CMV 初感染妊婦を推定することが可能である。avidity とは抗原と IgG 抗体の結合力の総和のことであり、時間を経るに従い高値となっていく。IgG avidity $\leq 35\sim 45\%$ と低値であれば、母体初感染の可能性が高いと推察できる。

CMV 初感染妊婦の 40%が胎児感染し、そのうち 10%が症候性となると報告されている⁷⁾。胎児感染の診断には、羊水穿刺による CMV-DNA 検査が行われているが、22 週未満で実施した場合には、それ以降と比較して有意に偽陰性が多いと言われている⁸⁾。超音波検査により子宮内胎児発育不全や脳室拡大、脳内石灰化、羊水過多過少、胎児水腫などを認めた場合に症候性感染の可能性が考慮されるが、他の胎児疾患でも同様の所見を認める場合があるため、前述した母体血清 CMV 抗体検査や羊水穿刺を組み合わせる必要がある。本症例では、IgG avidity や羊水中の CMV-DNA は検査しておらず、CMV-IgM 陽性であることと超音波検査や MRI 検査所見から先天性 CMV 感染症を疑った。

胎児の CMV 感染症に対する治療法については CMV 免疫グロブリンの静脈内投与が報告されている。2005 年に Nigro らは CMV 免疫グロブリンの母体静脈内投与による胎児治療を行い、免疫グロブリン投与群 31 例中、症候性感染児は 1 例(3%)のみであったのに対し、非投与群 14 例中 7 例(50%)が症候性感染児を出生したと報告した⁹⁾。しかし、その他の報告では、

母体に免疫グロブリンを投与によって胎児感染率や血中、羊水中、尿中 CMV-DNA 量に有意差は生じず、むしろ早産などの周産期合併症の発症率が高いと報告している¹⁰⁾。現在のところ、胎児の CMV 感染症に対する治療は確立されていないといえよう。

CMV 抗体スクリーニング検査の意味合いとしては、抗体陰性妊婦への感染予防教育が可能である点や、CMV 初感染妊婦を抽出できるという点が考えられる。一方で確立された治療法がないため全妊婦への検査実施はコンセンサスが得られていない。当院では 1996 年から希望妊婦に CMV 抗体スクリーニング検査を実施してきた。2009 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日に当院で妊娠初期 CMV 抗体スクリーニング検査を行い、分娩管理を行った 1251 例を後方視的に検討した(表 1)。IgG 陽性妊婦は 830 例(66.3%)で、これは前述の本邦における抗体保有率とほぼ同等であった。初感染が疑われる IgG 陰性、IgM 陽性の妊婦は 0 例で、IgG、IgM とともに陽性である妊婦は 59 例であった。このうち、34 例に出生時に新生児の尿中 CMV-DNA 測定を行い、2 例が陽性であった。2 例のうち 1 例が症候性感染である本症例であり、他の 1 例は無症候性感染であった。

スクリーニング検査で得られた CMV-IgG/IgM の抗体値と症候性感染との関連を検討した。表 2 に CMV-IgG/IgM が共に陽性であった症例の抗体値を示した。本症例の CMV-IgG/IgM の抗体値はいずれも高値であるが、他の CMV-IgG/IgM 抗体値が高値である症例は症候性感染を来していない。このことから、CMV 抗体値が高値であっても症候性先天性 CMV 感染を反映しているわけではないと推定された。

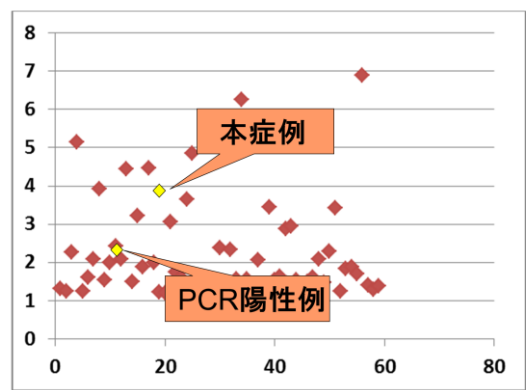
本症例では妊娠初期に感冒症状を認め、CMV 初感染の症状であった可能性がある。CMV 抗体スクリーニング検査で CMV-IgG/IgM とともに陽性であり、妊娠 24 週に超音波検査で脳室拡大を認め、先天性 CMV 感染症が疑われた。出生後の新生児尿検査で症候性の先天性 CMV 感染症と診断されるに至った。

IgG\IgM	-	±	+	計
-	387	7	0	394 (31.5%)
±	23	2	2	27 (2.2%)
+	697	74	59	830 (66.3%)
計	1107 (88.5%)	83 (6.6%)	61 (4.9%)	1251

(表 1) CMV 抗体スクリーニング集計結果

CMV-IgG>4.0(EIA 価)で陽性
CMV-IgG<2.0(EIA 価)で陰性
CMV-IgM>1.2(EIA 価)で陽性
CMV-IgM<0.8(EIA 価)で陰性

CMV-IgM



CMV-IgG

(表 2) CMV 抗体値の分布

〈結論〉

妊娠初期の CMV 抗体スクリーニング検査と胎児脳室拡大により、先天性 CMV 感染症が疑われ、出生後に症候性先天性 CMV 感染症と診断された 1 例を経験した。CMV 感染症の感染予防対策や治療法の確立が望まれる。

〈参考文献〉

- 1) 東 寛, 高梨美乃子, 神前昌敏, 他. 1996 年から 2009 年における妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の推移について. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2010;46:1273-1279
- 2) Numazaki K, Fujikawa T. Prevalence of serum antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in Sapporo, Japan. *Int J Infect Dis* 2002;6:147-148
- 3) 古谷野伸. 全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の解析エビデンスに基づく治療指針の基盤策定. 平成 20~22 年度総合研究報告書 2011;pp1-188
- 4) Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001; 344:1366.
- 5) Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999; 104:55.
- 6) Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; 33:751
- 7) Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med*. 1985. Nov 14. 313(20):1270-4.
- 8) Revello MG, Gerna G: Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 15:680-715,2002
- 9) Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353:1350.
- 10) Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al. A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014;370:1316.