

原著

乳児期の肝機能異常，肝脾腫の経過観察中に発達遅滞が明確になり，乾燥臍帯を用いた PCR 法で先天性サイトメガロウイルス感染が証明された 1 男児例

森 雄 司¹⁾ 相 原 早 希²⁾ 河 村 吉 紀¹⁾
大 橋 正 博²⁾ 加 藤 伴 親²⁾ 吉 川 哲 史¹⁾

要旨 症例は 3 歳 10 カ月の男児。妊娠・分娩経過は正常であった。1 歳時に気管支炎で近医へ入院した際に肝機能異常と肝腫大を指摘された。サイトメガロウイルス (CMV) IgM 抗体が陽性だったため、CMV 水平感染に伴う肝炎と診断された。その後、トランスアミナーゼ値は徐々に正常化した。肝腫大が持続し、原因不明の肝腫大として経過観察されていた。2 歳半頃から言語発達遅滞が明らかとなり、3 歳時に保存されていた乾燥臍帯を用いて CMV DNA を測定し、66 コピー/ μ g DNA の CMV DNA が検出されたため、無症候性先天性 CMV 感染と診断した。聴力は正常で、頭部 MRI 検査でも明らかな異常はなかった。

はじめに

欧米からの報告では、先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染は全出生に対して約 0.18~2.5% とされている¹⁻³⁾。最近、わが国で実施された大規模な前方視的新生児スクリーニングの研究でも、欧米と同様、全新生児の約 0.31% において先天性 CMV 感染がみられたことが報告されており⁴⁾、本症の予防ならびに治療法の開発は重要な課題である。このような先天性 CMV 感染児の約 10% は出生時に症候性であり、90% は無症候性であるとされている。さらに無症候性感染児の 10% 程度に CMV 感染を原因とする遅発性の聴覚障害、発達遅滞が出現することが知られている⁵⁾。この場合の発達遅滞は、精神発達、運動発達、あるいはその両者が遅れるものまでさまざまであ

り、さらに発達の遅れの出現時期は、出生時から明らかな場合と徐々に遅れが目立ってくるものまで、多様な症例が含まれる。一方、少数ではあるが自閉症スペクトラム障害との関連性を示唆する症例報告もある⁶⁾が、この点については不明な点が多い。

先天性 CMV 感染症の本態を明らかにするためには、新生児のスクリーニングを基盤として感染児をみつけ、前方視的コホート調査をすることが重要である。また、わが国独自の乾燥臍帯を用いた polymerase chain reaction (PCR) 法によるウイルス DNA 検出法も、何らかの症状をもった児を後方視的に解析するうえで有用な手法である^{7,8)}。

われわれは乳児期に偶然みつかった肝機能異常、肝腫大の経過を観察中に、徐々に言語発達の

Key words : 胎内感染, サイトメガロウイルス, 乾燥臍帯, 発達遅滞, 肝腫大

1) 藤田保健衛生大学小児科学

〔〒 470-1192 豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98〕

2) 豊川市民病院小児科

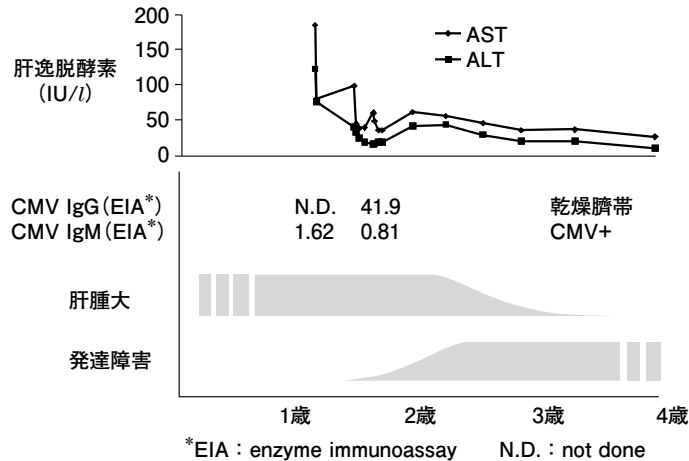


図 臨床経過とウイルス学的検査成績の推移

表 初回入院時の検査成績

WBC	13,000/ μ l	HBs 抗原	陰性
RBC	431 万/ μ l	HCV 抗体	陰性
Hb	11.7 g/dl	トキソプラズマ IgG	<3
Plt	34.8/ μ l	トキソプラズマ IgM	0.5
Stab	30%	CMV IgM	1.62
Seg	14%	EBV VCA-IgG	<10
Lym	49%	EBV VCA-IgM	<10
Mono	4%	EBV EBNA	<10
Eos	1%	アミノ酸分析	異常なし
TP	6.9 g/dl		
Alb	3.9 g/dl		
AST	185 IU/l		
ALT	123 IU/l		
BUN	10.9 mg/dl		
Cr	0.5 mg/dl		

遅れが目立つようになり、乾燥臍帯からの CMV DNA 検出により先天性 CMV 感染と診断された症例を経験した。先天性 CMV 感染児の臨床像を解明するうえで貴重な症例と考えられたので、臨床経過、ウイルス学的検査成績について報告する。

1. 臨床経過 (図)

症例は3歳10カ月の男児。妊娠40週1日、出生時体重は3,134gで、妊娠・分娩経過に異常はなかった。発達歴として定頸は4カ月、独座は6カ月、つかまり立ちは9カ月、独歩は1歳5カ月で、乳児健診、1歳児検診で発達の遅れは指摘されて

いない。家族歴に特記事項はなく、4歳の兄は成長、発達ともに正常(患児は第2子)である。現病歴は、1歳0カ月時に気管支炎で近医へ入院した。その際、肝機能異常(GOT 185 U/l, GPT 123 U/l)、肝腫大を指摘された。入院時の検査結果を表に示す。肝炎ウイルス感染はすべて否定され、Epstein-Barr ウイルスも未感染、しかしながら CMV IgM (enzyme immunoassay : EIA) で 1.62 (0.80 未満 陰性) と陽性だったため CMV 水平感染に伴う肝炎と診断された。その後、1歳3カ月時、1歳4カ月時にそれぞれ気管支炎、腸炎で同病院に入院した。トランスアミナーゼ値は徐々に正常化した。約5cmの肝腫大が持続したため、3回目の入院中にタンデムマスを検査を含む種々の検査を行った。しかし、代謝異常を示唆する異常所見はなく、原因不明の肝腫大の精査を目的に1歳6カ月時に当院へ紹介された。当院初診時の身体所見では、右肋骨弓下に7cmの肝腫大、2.5cmの脾腫を認めたものの、前医同様乳酸、ビリルビン酸値などに異常はなく、代謝性アシドーシスも認めなかったため、そのまま経過を観察した。この時点で明らかな発達遅滞は指摘されていなかった。肝脾腫は経過とともに徐々に改善したものの、2歳6カ月の時点で2語文が出ず、言語発達遅滞が目立つようになってきた。そのため言語発達遅滞の検査目的で ABR を実施したが、明らかな聴力低下は認めなかった。2歳7カ月時の新版

K式発達検査では、姿勢・運動 DQ 70, 認知・適応 DQ 69, 言語・社会 DQ 40, 全領域 DQ 65 と発達遅滞を認めた。3歳時に乾燥臍帯を用いた CMV DNA 測定を実施し 66 コピー/ μg DNA の CMV DNA が検出されたため、出生時には無症候性であったが徐々に発達遅滞が顕在化した先天性 CMV 感染と診断した。3歳4カ月時に実施した頭部 MRI 検査では明らかな異常所見は認めなかった。

II. 考 察

本症例は出生時には無症候で、その後の成長発達にも問題なく、1歳時の気管支炎による入院時に肝機能異常、肝腫大が発見された。この時点で血清学的に CMV 感染が証明されたため、CMV の水平感染による肝炎、肝脾腫と考えられた。しかしながら、その後には著明な肝脾腫が長期間持続したため、CMV 水平感染以外の代謝性疾患が疑われていた。CMV 水平感染児に比べ、先天性 CMV 感染児でより長期間肝腫大が持続するかは明らかではないが、患児では肝機能異常、肝脾腫の原因が不明だったことから、長期間の肝脾腫は先天性 CMV 感染に伴う所見だった可能性がある。

症候性先天性 CMV 感染児については、軽度から重度までさまざまなレベルの発達遅滞を合併する。一方、無症候性先天性 CMV 感染児の遅発性の症状として発達遅滞や聴力障害はよく知られているが、自閉症スペクトラム障害への関与はいまだ十分に明らかにされていない⁴⁾。患児では、肝脾腫の経過観察中に徐々に言語発達の遅れが目立つようになり、後方視的に乾燥臍帯からの CMV DNA 検出により先天性 CMV 感染があったことが判明した。前述のように、先天性 CMV 感染と自閉症スペクトラム障害との関連についてはいまだ結論は出ておらず、対象患児群と健康小児群での先天性 CMV 感染比率を比較するようなコホート研究や、前方視研究による先天性 CMV 感染児、特に無症候性先天性 CMV 感染児のフォローアップの結果を待つ必要がある。自験例については運動機能に比べ、言語・社会面での発達の遅れが特に目立っており、自閉症スペクトラム障害への進展の可能性も含め、今後も注意深く経過を観察し

ていく必要がある。

無症候性先天性 CMV 患児には small for date 児が多いことが、最近のわが国の研究で明らかになっている⁴⁾。また、無症候性先天性 CMV 児の脳 MRI 所見では、白質の信号変化が認められることも報告されている⁹⁾。しかしながら、自験例にはその両者とも認められていない。今後、患児の経時的な発達評価に加え脳 MRI のフォローアップも重要と考えられる。

本症例を経験し、無症候性先天性 CMV 感染児の病態を明らかにすること、特に自閉症スペクトラム障害との関連性についてもより詳細に解析することの重要性を再認識するとともに、このような症例が存在することを啓発することにより、より多くの症例蓄積が可能になると思われた。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Barbi M, et al : Multicity Italian study of congenital CMV infection. *Pediatr Infect Dis J* 25 : 156-159, 2006
- 2) Casteels A, et al : Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med* 27 : 116-121, 1999
- 3) Saigal S, et al : The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child* 136 : 896-901, 1982
- 4) 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 : e000118, 2011
- 5) Stagno S, et al : Herpesvirus infections of pregnancy. Part I : Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 313 : 1270-1274, 1985
- 6) Sweeten TL, et al : Autistic disorder in three children with cytomegalovirus infection. *J Autism Dev Disord* 34 : 583-586, 2004
- 7) Koyano S, et al : Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomega-

- lovirus infection as a cause of developmental delays. *Clin Infect Dis* 48 : e93–e95, 2009
- 8) Ikeda S, et al : Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection using umbilical cord. *Pediatr Neurol* 34 : 415–416, 2006
- 9) Scanga L, et al : Diagnosis of human congenital cytomegalovirus infection by amplification of viral DNA from dried blood spots on perinatal cards. *J Mol Diagn* 8 : 240–245, 2006
- 10) 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

A case of congenital cytomegalovirus infection with late developmental delay confirmed by PCR using dried umbilical cords

Yuji MORI¹⁾, Saki AIBARA²⁾, Yoshiaki KAWAMURA¹⁾, Masahiro OHASHI²⁾,
Tomochika KATO²⁾, Tetsushi YOSHIKAWA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Fujita Health University School of Medicine*

2) *Department of Pediatrics, Toyokawa City Hospital*

It is well known that congenital cytomegalovirus (CMV) infection can cause late onset of hearing loss. We report herein a case of congenital CMV infection with late developmental delay, which had followed hepatitis and hepatomegaly. Polymerase chain reaction for detection of CMV DNA from a dried umbilical cord was useful in diagnosing the patient. Neither hearing impairment nor abnormal brain magnetic resonance imaging was demonstrated in the patient.

(受付 : 2013 年 11 月 26 日, 受理 : 2014 年 5 月 19 日)

* * *