

症例報告

てんかん発症を契機に後方視的に診断された 先天性サイトメガロウイルス感染の幼児例

山岡 沙矢子¹⁾ 茂原 慶一¹⁾ 大内 一孝¹⁾

要旨 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染は、胎児期・出生時に症状を示さず、新生児期に診断されないことが多い。しかし、その一部は難聴、精神発達遅滞、てんかんなどの神経学的障害を遅発性に認めることが知られている。今回、てんかんを発症した1歳児で、診断時に難聴や精神発達遅滞を認めなかったが、後方視的に先天性CMV感染と診断できた一例を経験した。症例は、1歳5か月男児。眼球上転を伴う全身強直性けいれんに続く意識障害と脳波検査で後頭部優位の高振幅徐波を認め、頭部MRI検査では脳室周囲と皮質下白質に散在性の異常信号を認めた。急性散在性脳脊髄炎が否定できず、ステロイドパルス療法を1クール施行したが、白質病変に変化はなかった。白質ジストロフィーを除外し、乾燥臍帯と出生後の濾紙血を用いたCMV-PCR法で先天性CMV感染と診断した。先天性CMV感染の臨床スペクトラムは幅広く、また非特異的であるため、しばしば他の疾患との鑑別を要する場合がある。典型的な症状が揃わなくとも、画像所見で白質病変を認める場合は、先天性CMV感染を鑑別に挙げる必要がある。

はじめに

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染には、胎内あるいは出生時に、けいれん、小頭症、頭蓋内石灰化などの中樞神経障害や低体重、肝脾腫、黄疸、血小板減少、脈絡網膜炎といった症状を呈する症候性と、出生時には新生児聴覚スクリーニングを含め異常所見を認めず症状を示さない無症候性とがあり、およそ90%が無症候性であるとされる¹⁾。無症候性の先天性CMV感染のうち、約10～15%に、感音性難聴、精神運動発達遅滞、てんかんといった神経学的障害を遅発性に呈する²⁾。先天性CMV感染の診断には、生後21日

以内の検体からCMVを検出することが必要であり、遅発性に発症した時点で後方視的に診断するために、近年、乾燥臍帯を用いたPCR法によるCMVゲノム検出が本邦で行われている³⁻⁵⁾。

遅発症例の臨床像としては難聴や精神発達遅滞が代表的であるが、症状の出現時期は症例によって異なる。頭部MRI検査で白質病変をきたすことがあり、その場合はその他の疾患との鑑別を要する。今回我々は、難聴や精神発達遅滞を認めない1歳5か月の男児で、無熱性けいれんを契機に実施した頭部MRIで白質病変を認め、乾燥臍帯を用いて後方視的に診断し得た先天性CMV感染例を経験した。

Key words : 先天性サイトメガロウイルス感染、てんかん、白質病変、乾燥保存臍帯、乾燥濾紙血

1) 綾部市立病院小児科

連絡先: 山岡沙矢子 〒623-0011 綾部市青野町大塚20-1 綾部市立病院小児科

表 1 入院時検査所見

血液一般		血液生化学			髄液		
WBC	8170 / μ L	AST	41 U/L	TSH	2.93 μ IU/mL	細胞数	4 / μ L
Hb	12.3 g/dL	ALT	16 U/L	FT3	4.7 pg/mL	糖	65 mg/dL
Ht	36.6 %	LDH	246 U/L	FT4	1.39 ng/mL	乳酸	10.4 mg/dL
Plt	30.6 $\times 10^4$ / μ L	ALP	961 U/L	血糖	95 mg/dL	ピルビン酸	0.8 mg/dL
静脈血液ガス		Alb	4.5 g/dL	乳酸	14.6 mg/dL	オリゴクローナルバンド (-)	
pH	7.482	BUN	8.6 mg/dL	ピルビン酸	1.0 mg/dL		
pCO ₂	28.3 mmHg	Cre	0.27 mg/dL	PT	13.4 sec		
HCO ₃	21.2 mmol/L	Na	139 mEq/L	PT-INR	1.06		
BE	-1.3 mmol/L	K	4.5 mEq/L	APTT	33.0 sec		
AnGap	13.0 mmol/L	Cl	107 mEq/L	D-dimer	0.4 μ g/mL		
Glu	98 mg/dL	Ca	10.3 mg/dL	CMV-IgG	26.2 (+)		
Lac	2.2 mmol/L	IP	5.7 mg/dL	CMV-IgM	0.42 (-)		
		CK	218 U/L				
		CRP	<0.0 mg/dL				
		NH ₃	47 μ g/dL				

I. 症 例

症例：1歳5か月，男児

主訴：けいれん，意識障害

分娩出生歴：在胎週数38週2日，3230g，頭圍34.0cm，Apgar 9/10点，自然経膈分娩で出生。妊娠中に母体の感染徴候はなし。

発達歴：頸定4か月，座位8か月，独歩12か月，発語12か月

既往歴：1週間前に水痘ワクチンの2回目を接種

家族歴：特記すべき事項なし，てんかんの家族歴なし。兄（3歳）は集団保育歴なし。

現病歴：入院日午前，自宅で遊んでいたところ，急に転倒し眼球上転，全身強直性けいれんが出現。1分程度で鎮痙したがその後傾眠であり，当院に救急搬送された。当院到着後，処置中に再度全身強直性けいれんを認め，1分ほどで鎮痙したがその後また傾眠となったため，精査加療目的で当科入院加療とした。

入院時現症：身長81.3cm，体重10.0kg，体温36.0℃，心拍数180回/分，SpO₂98% (room air)。意識状態は呼びかけには反応するが，傾眠。対光反射正常，項部硬直は認めず，深部腱反射亢進はないが，両側Babinski反射が陽性であった。ほか特記すべき身体所見はなし。

入院時検査所見 (表1)：血液・生化学的検査に異常を認めず，甲状腺機能は正常であった。血糖95 mg/dLと正常。静脈血液ガスにおいて代謝性アシドーシスを認めず，血中NH₃値の上昇を認めなかった。血中・尿中アミノ酸分析，血清乳酸・ピルビン酸値は正常であった。血清CMV-IgGは陽性，CMV-IgMは陰性とCMVは既感染パターンであった。

髄液細胞数は4 / μ L，髄液乳酸・ピルビン酸値の上昇なし，オリゴクローナルバンドは陰性であった。

脳波は，後頭部優位に高振幅徐波を認めた (図1)。

頭部CTでは脳浮腫は認めず，脳室拡大や脳室周囲の石灰化を認めなかった。

頭部MRIではFLAIR画像で脳室周囲と大脳皮質下白質に散在性の高信号域を認めた (図2)。拡散強調画像で信号の上昇はなく，ADC-map像において，FLAIR画像で認めた病変に一致し高信号域を認めた。脊髄に異常信号を認めなかった。

入院後経過：発熱は認めなかったが，鎮痙後もしばらく意識レベル低下が遷延し，脳波と画像所見から急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) が否定できず，メチルプレドニゾロン (mPSL) 30 mg/kg/day \times 3日間でステロイドパルス療法を1クール開始した。意識レベルは早期に改善を認め，ステ

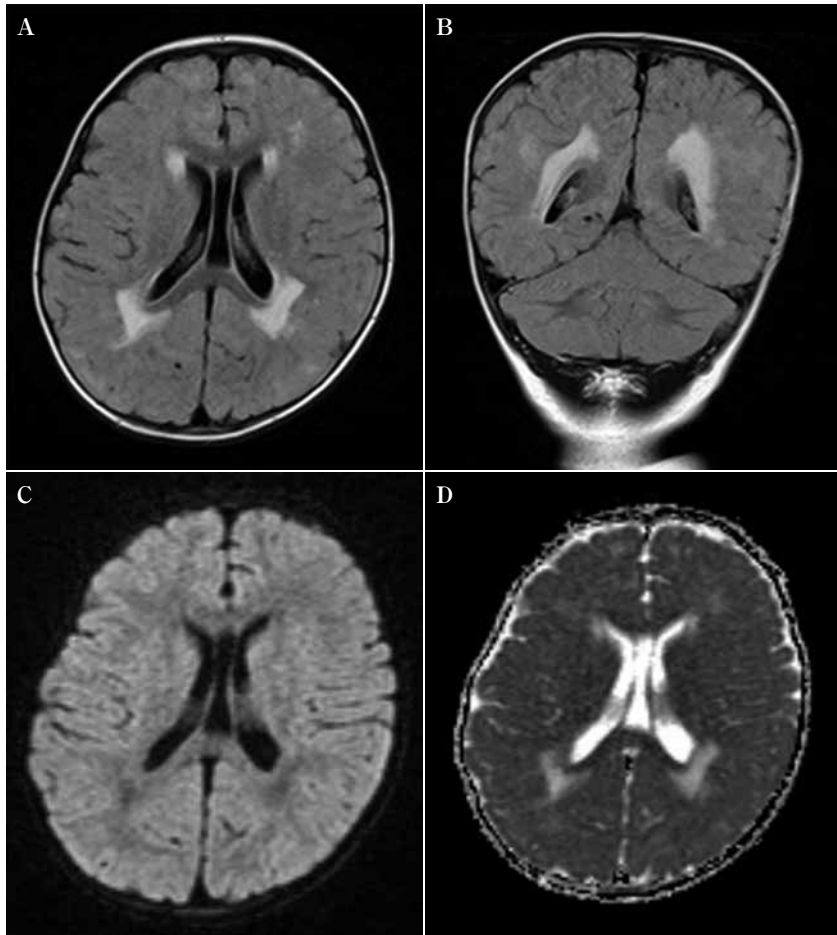


図2 入院時の頭部 MRI 画像

A・B, FLAIR 画像 (水平断, 冠状断); 後頭部優位に脳室周囲, 深部白質に散在性の高信号域を認める。

C, 拡散強調画像, D, ADC-map; 脳室周囲病変は, 拡散強調画像で低信号, ADC-map で高信号を認め, 拡散の低下を認めない。

そのほかの白質変性症との鑑別が必要であった。

先天性 CMV 感染の診断には, 出生後 21 日以内の尿や唾液, 血液から CMV 感染の証拠をウイルス分離, ウイルスゲノム, 抗原もしくは IgM 抗体検出のいずれかでとらえる必要があるが, 臨床スペクトラムは幅広く病態は非特異的であるため, 症候性感染児であっても診断漏れが多い。さらに新生児期は無症状であり, それ以降に発症する場合も臨床像が多彩で非特異的であることに加え, その時点で採取した検体では後天性感染と区別することができないため, 診断に苦慮する。遅発発

症例の診断には, 乾燥濾紙血または保存乾燥臍帯を用いた PCR 法が有用であるが, 乾燥濾紙血は通常 1 年程度で破棄されるため, 1 歳以降の症例では乾燥臍帯を用いた検査がしばしば唯一の手段となる³⁻⁵⁾。

出生時に無症候性であった先天性 CMV 感染児の神経学的予後について, 本邦で後方視的研究が行われている⁶⁾。それによると, 新生児期に診断されず遅発性に神経症状を呈し, 乾燥臍帯 PCR により先天性 CMV 感染と診断された 54 例 (平均年齢 2 歳, 男女比 23:31) のうち, 難聴は 36 例

表2 乾燥臍帯で後方視的に診断された無症候性サイトメガロウイルス感染の報告例と自験例との比較

症例	診断時年齢	性別	診断の契機	頭部 MRI		診断時に認めた中枢神経合併症				その他
				白質病変	皮質病変	てんかん	知的障害	運動発達遅滞	難聴	
症例 1 ⁷⁾	6 歳	女	脳室拡大	脳室周囲, 皮質下	—	—	—	—	+	
症例 2 ⁸⁾	0 歳 4 か月	女	小頭症	びまん性	多小脳回	—	N/A	+	+	
症例 3 ⁹⁾	3 歳 7 か月	女	左不全麻痺	脳室周囲	滑脳症	—	+	+	+	脳室拡大, 側脳室嚢胞
症例 4 ¹⁰⁾	3 歳 7 か月	男	聴力障害	深部白質	多少脳回	+	+	+	+	
症例 5 ¹¹⁾	2 歳 9 か月	女	聴力障害	後頭葉	—	—	—	—	+	小頭症
症例 6 ¹²⁾	1 歳 10 か月	男	体重減少	脳室周囲, 皮質下	—	—	+	—	—	自閉スペクトラム症
症例 7 ¹³⁾	15 歳	女	聴力障害	脳室周囲	—	—	—	—	+	
症例 8 ¹⁴⁾	0 歳 9 か月	男	発達遅滞	皮質下	—	—	—	+	+	
症例 9 ¹⁵⁾	1 歳 9 か月	女	発達遅滞	皮質下	—	—	+	+	+	
症例 10 ¹⁶⁾	4 歳	男	けいれん	深部白質	脳回肥厚	+	+	+	+	自閉スペクトラム症
本症例	1 歳 5 か月	男	けいれん	脳室周囲, 皮質下	—	+	—	—	—	

注：医中誌および PubMed で先天性サイトメガロウイルス感染および乾燥臍帯もしくは乾燥濾紙血を key words に 2000 年 1 月～2018 年 10 月の範囲で検索した。

(66.7%), 知的障害は 51 例 (94.4%), 脳性麻痺は 21 例 (38.9%) と主要な症状として多いのに対し, 小頭症 (16 例, 29.6%), てんかん (14 例, 25.9%) は相対的に少なかった。ただしこの研究では, 全国からそれぞれの主治医が先天性 CMV 感染を疑った場合にエントリーされたため, てんかんのみの症例では, 主治医が先天性 CMV 感染を疑うことが少なかった可能性がある。

そして, 画像所見で皮質形成異常やびまん性の白質病変を認める症例は, 統計学的に有意に知的障害の合併が多いという結果であった。また本症例も含め過去に報告のあった無症候性先天性 CMV 感染 11 例 (年齢 0 歳 4 か月～15 歳, 中央値 2.75 歳, 男女比 6:5) で, 頭部 MRI 画像 (白質病変の局在と皮質病変の有無) と中枢神経合併症を比較した (表 2)⁷⁻¹⁶⁾。本症例も含めて白質病変は, 脳室周囲や皮質下白質に散在性に認める例が多く, びまん性白質病変は 1 例であった。皮質病変を認めるものは, 中枢神経合併症が多い傾向にあった。てんかん合併は 3 例あったが, 本症例以外の 2 例は皮質病変を伴っていた。しかし本症

例のように, 診断のついた時点で難聴や明らかな精神運動発達遅滞を伴わず, 中枢神経合併症がてんかんのみであった症例は認めなかった。

Barkovich らは, 先天性 CMV 感染患者における頭部 MRI の異常所見は症例によって様々であり, 異常所見の程度から胎生期のどの段階で CMV が母体から患児に感染したかを推測できると報告している¹⁷⁾。CMV は, 中枢神経系の分化・発生の中心である脳室帯の胚細胞層に感染する。通常の脳の発生では, 胎生 8～20 週頃に脳室帯において胚細胞の一部が神経細胞へと分化し, 胎生 24 週頃までに分化した神経細胞は大脳表面に遊走して大脳皮質を形成する。その頃から胚細胞層は星状膠細胞へと分化し, 白質の髄鞘化が始まる^{17,18)}。このことから, 重度の皮質形成異常を認める先天性 CMV 感染の症例は胎生 24 週以前に感染したことが示唆され, 白質病変を伴うが皮質形成異常が軽度の症例は胎生 24 週以降に感染したと考えられるとされている¹⁷⁾。本症例は白質病変が中心で画像上の皮質形成異常を認めないため, 胎生 24 週以降, おそらく皮質形成が完了した妊娠後期に感染

が成立したと考えられる。妊娠後期の感染では皮質形成異常の合併は少なく、てんかんの合併例も少ない傾向があるが、本症例は遠隔期の発作間欠期脳波においても後頭部に徐波を認め、発作時脳波で同部位の棘徐波を認め症候性てんかと診断した。また、CMV感染による難聴は、乳幼児期には明らかでなくても、学童期あるいは思春期以降に初めて難聴と診断される遅発進行性の症例報告も複数ある¹⁹⁾。本症例も、脳室周囲の白質病変は比較的広範囲であることから、今後聴力障害を遅発性に認める可能性があり、定期的なABR検査での難聴のフォローの必要があると思われた。

本症例は、主要症状が揃わずに、けいれんと意識障害を契機に白質病変が見つかり、ADEMやその他の白質変性症との鑑別を要した。難聴や発達遅滞などの主要な症状が揃わなくとも頭部MRIで原因不明の白質病変を認める場合は、先天性CMV感染を鑑別に挙げる必要がある。

先天性CMV感染の診断のために2018年1月に、尿中CMV核酸検出SmartAmp法が保険収載された。しかし、この検査は生後3週間以内の新生児が対象であり、この時期を過ぎると産道感染や母乳感染との区別がつかないため検査の対象とならない。症候性CMV感染では早期診断で抗ウイルス薬による聴力や発達の改善が期待できるが、無症候性CMV感染も早期診断により難聴の早期発見と介入が期待できるため、全出生児のCMVスクリーニング検査の是非を検討することが望まれる。

本症例の発表に際し、保護者に同意を得ています。

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。

謝辞

本症例の乾燥臍帯および濾紙血を用いたCMV-PCR法による先天性サイトメガロウイルス感染の診断をしてくださった、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 森内浩幸先生、森内昌子先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Stagno S: Cytomegarovirus. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition (Kliegman RM, et al). Elsevier Saunders, Philadelphia, 2011, 1115-1117
- 2) 藤井知行, 他: サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル. 日本産科婦人科学会雑誌 66: 1-15, 2014
- 3) Koyano S, et al: Dried umbilical cords in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection as a cause of developmental delays. Clin Infect Dis 48: e93-95, 2009
- 4) Sakamoto A, et al: Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. Brain Dev 37: 200-205, 2015
- 5) 田川正人, 他: サイトメガロウイルス (CMV) と周産期 ガスリー濾紙血や乾燥臍帯などを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症の後方視的診断. 日本周産期・新生児医学会雑誌 42: 789-791, 2006
- 6) Uematsu M, et al: Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. Brain Dev 38: 819-826, 2016
- 7) 鈴木晶子, 他: MRIでの白質病変から先天性サイトメガロウイルス感染症を疑い乾燥臍帯により診断に至った一例. 兵庫小児科医会報: 9-11, 2015
- 8) 佐々木真利, 他: 症例に学ぶ ガスリー濾紙血・保存臍帯を用いて診断しえた先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 東京小児科医会報 28: 73-76, 2009
- 9) 五十嵐登, 他: 保存臍帯を用いて診断した先天性サイトメガロウイルス感染症による脳皮質形成異常症の幼児例. 小児科臨床 56: 2000-2004, 2003
- 10) 吉岡三恵子, 他: 遅発性難聴をきたした先天性サイトメガロウイルス感染症例. 耳鼻咽喉科臨床 106: 7-12, 2013
- 11) 常見泰弘, 他: 遅発性感音難聴をきたした先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 耳鼻咽喉科展望 60: 174-180, 2017
- 12) 山本亜矢子, 他: 摂食障害で紹介され「へその緒」で診断した先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. こども医療センター医学誌 41: 39-43,

- 2012
- 13) Nakagawa K, et al : A 15-year-old girl with congenital cytomegalovirus infection presenting with sensorineural hearing impairment and cerebral white matter lesions but no intellectual disability. *Rinsho Shinkeigaku* 58 : 320-323, 2018
 - 14) Matsumoto H, et al : Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection using a traditionally preserved umbilical cord. *Pediatr Infect Dis J* 26 : 192, 2007
 - 15) Kakizawa H, et al : Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord. *Pediatr Infect Dis J* 24 : 653-654, 2005
 - 16) Kawatani M, et al : Detection of cytomegalovirus in preserved umbilical cord from a boy with autistic disorder. *Pediatr Int* 52 : 304-307, 2010
 - 17) Barkovich AJ, et al : Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 15 : 703-715, 1994
 - 18) Kwan KY, et al : Transcriptional co-regulation of neuronal migration and aminar identity in the neocortex. *Development* 139 : 1535-1546, 2012
 - 19) Lanzieri TM, et al : Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 139 : e20162610, 2017

Congenital cytomegalovirus infection retrospectively diagnosed following onset of epilepsy in early childhood: A case report

Sayako YAMAOKA¹⁾, Keiichi SHIGEHARA¹⁾, Kazutaka OUCHI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Ayabe City Hospital*

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is often asymptomatic in the prenatal period and at birth, and remains undiagnosed in the neonatal period. However, it may result in neurological disorders later in life, such as hearing loss, intellectual disabilities, and epilepsy. This study describes a case of retrospective diagnosis of congenital CMV infection that was complicated with epilepsy in an infant, without hearing loss or intellectual disability.

A male infant aged 29 months was admitted to this hospital with impaired consciousness following generalized tonic-clonic seizures. Electroencephalography revealed high-voltage, slow wave activity in the posterior region. Brain magnetic resonance imaging showed abnormal bilateral signals in the periventricular and subcortical white matter. As acute disseminated encephalomyelitis could not be ruled out, one course of steroid pulse therapy was administered, which did not resolve the white matter lesions. The patient was examined carefully for signs of leukodystrophy and diagnosed with congenital CMV infection after performing amplification of CMV DNA, using dried umbilical cord cells and dried blood spots obtained at birth.

Congenital CMV infection has a broad spectrum of nonspecific clinical symptoms, and therefore, its differentiation from other neurologic diseases is often difficult. The finding in this study emphasizes that congenital CMV infection should be considered in the differential diagnosis if abnormal white matter lesions are found, even if typical symptoms are absent.

Key words : congenital cytomegalovirus infection, epilepsy, abnormal white matter lesions, dried umbilical cord, dried blood spots

(受付 : 2020年2月4日, 受理 : 2020年4月15日)