

症 例

先天性サイトメガロウイルス感染症の 2 症例

弘前大学医学部産科婦人科学教室

松 倉 大 輔 ・ 二 神 真 行 ・ 田 中 幹 二
佐 藤 秀 平 ・ 佐 藤 重 美 ・ 水 沼 英 樹

Two Cases of Congenital Cytomegalo Virus Infection

Daisuke MATSUKURA, Masayuki FUTAGAMI, Kanji TANAKA,
Shuhei SATO, Shigemi SATO, Hideki MIZUNUMA.

Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University School of Medicine

はじめに

TORCH 症候群のひとつとして広く知られている先天性サイトメガロウイルス(以下, CMV) 感染症は, 日本人では 90% を超える成人が抗体を保有していたため殆ど問題にならなかった。ところが近年, 日本人の若年層の抗体保有率の低下が指摘され, 妊婦の抗体保有率も 80% 程度へ減少傾向を示している。特に若年妊婦の抗体保有率の低下は著しく, 妊婦初感染例の増加も懸念されている。

妊婦の CMV 感染様式は, 初感染, 再感染, 既往感染に分類される。妊婦の CMV 初感染の殆どは不顕性感染であり, 症状が認められる場合でも発熱, 発疹などの非特異的な症状を呈するのみであり, 感染に気づかれないことも多い。妊婦の CMV 初感染では再感染に比較して, 胎児・新生児期は子宮内胎児発育遅延, 肝脾腫, 出血斑, 脳内石灰化, 側脳室の拡大, 網脈絡膜炎, 黄疸などの重篤な症状を起こすことが多いとの報告¹⁾があり, 周産期における CMV 感染の管理は今後更に重要性を増すものと考えられる。

今回我々は, 胎児の異常を契機に発見された先天性 CMV 感染症の 2 症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1 22 歳, 0 妊 0 産

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 妊娠 6 週にて前医を初診。妊娠 7 週で悪阻のため入院し, 点滴治療を受けた。妊娠 19 週に下腹部痛, 子宮頸管の軟化を認め, 切迫流産として再入院し, 子宮収縮抑制剤の点滴を約 2 週間行い, その後, 症状は軽快した。妊娠 22 週の腹部超音波検査で胎児腹部に異常を認め, 妊娠 24 週にて胎児奇形疑いのため当科へ紹介された。当科初診時の腹部超音波検査では胎児腹水(図 1) を認め, 心拡大(CTAR 0.72) も認められた。胸水は認められなかった。胎児推定体重は -1.3 SD と小さめであった。また初診時の母体の血液検査で, 軽度の貧血(Hb 10.8 g/dl) の他, CMV-IgG (+) (抗体価: 2816), CMV-IgG 判定保留(妊娠 27 週時の再検査で陽性となった), CMV アンチゲネミア法(-)であった。妊娠 25 週の超音波検査では胎児腹水, 心拡大, 肝腫大を認めたが, 当院小児科での胎児心エコーを施行したところ, 左室駆出率は 0.9 で良好であった。

妊娠 26 週 3 日にて胎児水腫, 先天性 CMV 感染症疑いで当科に入院となった。母体の入



図1 胎児腹水 (+~+: 11mm)

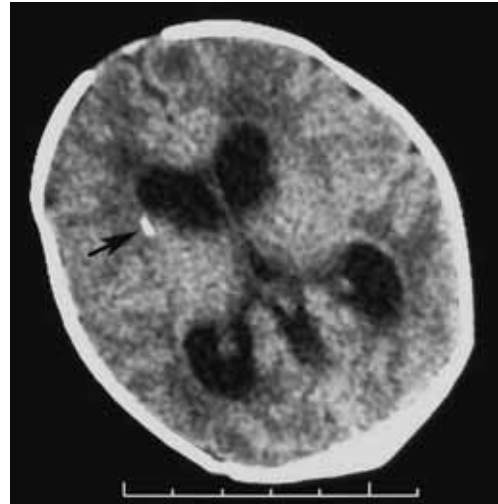


図2 側脳室周囲の石灰化(矢印)

院時検査所見では、軽度の貧血(Hb 10.0 g/dl)は引き続き認められていたが、他の異常所見はなかった。超音波断層検査では、胎児推定体重は808g(-1.7 SD)と子宮内胎児発育遅延を認めたが、AFI 7.2 cmと正常であり、超音波ドップラー検査でも胎児中大脳動脈RI、臍帯動脈RI、下大静脈PLIには異常なかった。腔水症としては腹水のみで、胸水は認められなかった。胎児推定体重は-1.5 SD程度で経過した。胎児腹水は妊娠31週より減少傾向を示し、妊娠33週には消失した。しかしCTARは0.3~0.4台で心拡大は持続した。肝脾腫も持続して認められた。AFIは不変であった。また妊娠28週では腸管高輝度エコー像、妊娠30週で脳内石灰化と側脳室の拡大傾向が認められた。母体血液学的検査では妊娠27週でGOT 61 IU/ml, GPT 81 IU/mlと上昇を認めたがグリチルリチン製剤の投与により正常値に帰っていた。

妊娠37週4日にて、自然陣痛発来し、同日、自然分娩となった。児は女児、2,182gでApgar score 7点/9点であった。出生後より呼吸状態は良好であったが、全身に点状出血斑を認め、肝脾腫、心雑音を認めた。児は当院NICUへ入院となった。

新生児の検査所見では血小板減少(8万/mm³)、

フィブリノーゲン78 mg/dl, FDP 31.5 μg/mlと新生児DICを疑う所見と、Hb 12.4 g/dlと貧血傾向、また胸部レントゲンでは心拡大(CTR 68%)を認めた。心エコーでは軽度の心嚢液貯留、動脈管開存症、三尖弁閉鎖不全を認めた。CMV アンチゲネミア法は陽性、CMV-IgM抗体は弱陽性、CMV-IgGは110と認め、先天性CMV感染症によるDIC、心不全(心筋炎)と診断された。

児に対する治療は、DICに対するCamostatate Mesilate投与と心不全に対する水分制限、利尿剤、ドーパミンが投与され、さらに先天性CMV感染症に対しては、抗CMV高力価γグロブリンの投与(出生直後、12生日目の2回:500 mg/kg/週)と、ガンシクロビル(2生日目から開始:12 mg/kg/日×6週間)を行った。動脈管は閉鎖し、また心拡大も数日で軽快した。血液検査所見も2生日目には改善が認められた。以後は白血球減少や肝機能障害は認めなかった。

修正1ヶ月時の体重は2,724g(-3.4 SD)で、頭囲35.0 cm(-0.8 SD)、身長47 cm(-3.2 SD)であった。神経学的所見(原始反射、深部腱反射、筋緊張)には明らかな異常はなかった。また、心雑音は消失した。頭部CT検査では、脳室拡大および点状石灰化



図3 右房右室の拡大



図4 陰嚢水腫(矢印)

(図2)が認められた。眼底検査では、ウイルス性網膜炎の所見はなかった。ABRで右は中等度、左は高度の難聴を認めた。EEGでは未熟性は認めたものの明らかな発作波は認められなかった。CMVアンチゲネミアは出生直後は陽性であったが、治療開始後より陰性化し持続感染は認められなかった。ガンシクロビル投与中止後も眼底所見、血液検査データなどに増悪がみられなかったため、60生日目に当院小児科を退院し、経過観察は外来で行うこととなった。

症例2 27歳, 1妊0産

家族歴: 特記すべきことなし。夫は平成13年9月(妊娠5週の時点)に交通事故で死亡。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 妊娠4週で前医を受診し、以後特に妊娠経過に異常を認めることなく経過した。妊娠30週3日に前医での妊婦健診での腹部超音波断層法で、胎児心拡大を指摘され、妊娠30週5日にて当科を紹介され初診した。初診時の超音波断層法では、胎児心拡大(TCD 41.8mm, CTAR 0.34)(図3)と心房性の期外収縮および陰嚢水腫(図4)を認めた。当院小児科での胎児心エコー検査では

三尖弁閉鎖不全を認めた。心房性期外収縮は頻発していたが、陰嚢水腫以外の腔水症所見は認めず、心機能にも異常はなかった。初診時の母体の末梢血液検査、生化学検査では、軽度の貧血(Hb 10.2g/dl)が認められ、経口糖負荷試験にて境界型耐糖能障害を認めた。心拡大、胎児不整脈の原因が不明であったため、TORCH症候群、膠原病などの検索をおこなったところ、CMV-IgG抗体(+) (抗体価: 270)、CMV-IgM抗体(+) (抗体価: 2.3)であったため、CMVの感染も考えられた。本人に妊娠中の原因不明の発熱、発疹などのエピソードは認めず、CMV-アンチゲネミア法が陰性であり、また先天性CMV感染に特異的な胎児超音波所見を認めなかったため、母体のCMV感染はあったものの以前に罹患した可能性もあり、今回の胎児異常と結びつけることは困難であった。

妊娠31週5日にて、尿蛋白、下腿浮腫の出現により妊娠中毒症が認められたため、周産期管理目的にて入院となった。入院時の母体の末梢血液検査、生化学検査では、軽度の貧血(Hb 10.2g/dl)、血小板減少($14.5 \times 10^4/\text{mm}^3$)が認められた。胎児の推定体重はやや大きめで発育は良好、胎児心拡大もほぼ自然軽快し、胎児不整脈も消失した。また、胎児超音波所

見では脳室拡大や脳内石灰化は認めず、陰嚢水腫も妊娠 36 週の時点で消失した。パルスドプラー所見でも、胎児中大脳動脈 RI、臍帯動脈 RI、下大静脈 PLI の異常はなく、胎児心拍モニタリングも re-assuring な状態であった。AFI は 10 ~ 16 cm で羊水過多は認めなかった。母体の耐糖能異常、妊娠中毒症に対して食事療法を行い、血糖のコントロールも良好で、浮腫は改善したが、蛋白尿は陰性化することなく続いた。

妊娠 36 週 3 日に自然陣痛が発来し、妊娠 36 週 4 日にて自然分娩となった。児は男児、2,824 g で Apgar score は 9 点 / 9 点であった。出生後より心雑音、呻吟、全身の出血斑、肝脾腫を認め、先天性 CMV 感染が疑われたため、当院 NICU へ入院となった。分娩後の胎盤の組織検査では明らかな CMV 感染を疑わせる所見は認めず、また抗 CMV 抗体を用いた免疫組織学的染色でも CMV 感染は認めなかった。

新生児の血液検査では、血小板 7.5 万 /mm³ と血小板減少を認めたが、フィブリノーゲン 182 mg/dl、FDP 3.3 μg/ml と DIC は認めなかった。胸部レントゲン上 CTR 62 % と心拡大が認められた。心エコー検査では三尖弁閉鎖不全、動脈幹開存症、心筋壁の肥厚を認めた。頭部エコー及び頭部 CT 検査では側脳室の拡大傾向と点状の石灰化を認めた。眼底検査では網膜出血を認めた。更に出生直後の検査で CMV-IgG 抗体 (+) (抗体価 : 4.2 < 2)、CMV-IgG 抗体 (+) (抗体価 : 110 < 2)、CMV-アンチゲネミア法が陽性 (4 / 1,000)、尿中の CMV-DNA (PCR) 陽性であり、先天性 CMV 感染症と診断された。児に対する治療は心不全に対して水分制限とドーパミンの投与を行い、先天性 CMV 感染症に対して抗 CMV 高力価 γ グロブリン投与 (出生直後、9 生日目の 2 回 : 200 mg/kg/週) と、ガンシクロビル投与 (4 生日目から開始 : 12 mg/kg/日 × 6 週間) を行った。数日で動脈管の閉鎖と心拡大の軽快を認め、血液検査データや出血斑も約 1 週間後には改善が

認められた。以後、白血球減少や肝機能障害は認めなかった。CMV アンチゲネミア法については陰性と陽性を繰り返した。

修正 1 ヶ月時、体重 4,330 g で神経学的所見 (原始反射、深部腱反射、筋緊張) に異常はなく、心雑音も消失、肝脾腫、眼底所見も軽快したが、視線は合わなかった。ABR では軽度聴力障害を認め、EEG では明らかな異常波は無かった。

ガンシクロビル投与中止後も、肝脾腫、眼底所見、血液検査データに増悪はなく再発や明らかな副作用は認めなかった。また哺乳力や体重増加が良好であるため、84 生日目に当院小児科を退院し、外来で経過観察となっている。

考 察

先天性 CMV 感染症では、胎児超音波検査で、子宮内胎児発育遅延、肝脾腫、脳室拡大、脳内石灰化、胎児水腫、胸腹水、腸管高輝度エコー像が認められる場合が多い²⁾。しかし、すべての症例でこのような典型的な所見を得られるわけではないため、超音波検査だけでは診断は非常に困難である³⁾。今回経験した 2 症例のうち、症例 1 では子宮内胎児発育遅延は軽度であったが、一過性の腹水、肝脾腫、脳室拡大といった比較的典型的な検査所見が得られていた。しかし症例 2 では、異常所見として右房右室の拡大、胎児不整脈などの心機能異常に加え、陰嚢水腫が認められたが、胎児発育はむしろ大きめであり、脳室拡大、脳内石灰化、胸腹水のような CMV 感染に特徴的な所見は得られなかった。このように、症例 2 のような非典型例では原因不明の心拡大などの心不全兆候が認められた場合は、たとえ著明な胎児水腫が存在しなくとも、先天性 CMV 感染症を疑い、精査を行っていく必要があると思われた。

胎児 CMV 感染が疑われる場合は、まず母体血液中の CMV-IgG・IgM 抗体の検査を行う必要がある。今回の 2 症例では、いずれも、CMV-IgG 抗体陽性、CMV-IgM 抗体陽性、

CMV アンチゲネミア陰性であった。CMV 胎児感染の確定診断としては CMV 抗原血症の検出 (CMV アンチゲネミア), 特異抗体の検出で行われ, さらに羊水や臍帯血を用いたウイルス分離や PCR 法による CMV-DNA の検出をすることもある⁴⁾。ウイルス分離や PCR 法による CMV-DNA の検出は診断上の感度は 80% 以上にもなるが, CMV 特有の増殖の遅さのために偽陰性が多く, 再検査が必要になることもあり⁵⁾, 羊水中のウイルスが陰性でも CMV 感染症は完全には否定できない³⁾ などの問題点の他, 羊水穿刺や臍帯穿刺をすることにより, 母体血からの感染や早産の危険性があるため, 穿刺の有益性があるかどうかを慎重に考慮しなければならない。

CMV の胎内感染は, 母子感染としては最も頻度が高く, 全出生児の 0.4 ~ 1% にみられるといわれている。CMV の母子感染には, 経胎盤感染, 産道感染, 母乳感染があるが, 児の予後が問題となるのは経胎盤感染である。胎内感染の原因は妊娠中の初感染の場合が多く (30 ~ 50%), 潜伏感染の再活性化でも起こりうるが胎内感染の成立する率は低い (0.2 ~ 2%) とされている⁴⁾。日本では, かつて妊婦の抗体保有率が 95% 以上であったため妊娠中の初感染はまれで, 胎内感染はあまり問題にならなかった。ところが近年, 妊婦の抗体保有率が 10 年前と比較して有意に低下しており, その傾向は若年者ほど強く, 妊婦の 4 ~ 5 人に 1 人は CMV に初感染する可能性があることが明らかとなってきた⁶⁾。成人における CMV の感染経路としては性交を介しての感染が指摘されている。今回の症例 2 の場合は, 妊娠の初期に夫が事故で亡くなっていることから, 妊娠中の初感染とするには非常に難しい症例であり, むしろ妊娠直前に初感染を受けたと類推すれば, CMV の感染性が減少した状態にあったと考えられ, そのことが経過が非典型的となった理由になるかもしれない。

今後は妊娠初期に感染症のスクリーニング

として CMV-IgG を追加し, 抗体陰性の妊婦に対して感染防止の指導を行う必要があると考えられる。

先天性 CMV 感染症に対する胎児治療は様々な試みが行われている。妊娠 29 週から 12 日間, 経皮的にガンシクロビルを投与したところ, 胎児血中の CMV-DNA が消失したとの報告があった。ところが, この症例は妊娠 32 週で死産に至っている。ガンシクロビルは DNA 合成阻害剤であるため, 副作用の問題があり, 胎児治療に用いるには不適切と考えられる。胎内感染に対する他の治療法としては, 抗 CMV 高力価 γ グロブリンの胎児腹腔内投与の報告⁵⁾ がある。この胎児治療例では, 抗 CMV 高力価 γ グロブリン投与後に胎児腹水の軽減や腹水中の CMV-DNA の陰性化が認められた。また, 出生後の頭部 CT 検査で脳内に軽微な石灰化がみられたものの, 生後に重篤な臨床症状や続発症を認めず, 胎児・新生児 CMV-IgM が陽性化せず, 新生児期に尿中 CMV が自然消失した。このことから, 抗 CMV 高力価 γ グロブリンによる胎児治療は有用と示唆された。胎児治療では穿刺操作が加わるため, 胎児診断での羊水穿刺や臍帯穿刺と同様に, 常に感染や早産の危険性がある。そのため胎児治療が, 治療による侵襲をうまわる利益を持っていないと考えられる。

文 献

- 1) Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *J Med Virol* 1992;326:663-667
- 2) 竹林忠洋, 友田昭二. サイトメガロウイルス胎内感染発症の予防. *産婦人科の実際* 2001;50:881-884
- 3) 林聡, 兵藤麻希, 中川仁志, 藤原久也, 伊達健二郎, 水之江知哉, 木坂義憲, 占部武, 小田博宗. 胎児腹水を呈した先天性サイトメガロウイルス感染症の 1 例. *産婦人科の実際* 1998;47:1935-1938
- 4) 丸山有子. サイトメガロウイルス - 胎内感染の診

- 断. 周産期医学 2002;32:881-886
- 5) 山田秀人, 蝦名康彦, 藤本征一郎. 妊婦のサイトメガロウイルス感染症. 周産期医学 (増刊号) 1999;29:133-138
- 6) 山下美和, 米澤真澄, 寺尾俊彦. サイトメガロウイルス感染 - 最近の状況と対策について -. 産婦人科の世界 1998;50:47-50
-