

第 324 回東京医科大学臨床懇話会

長期間ガンシクロビル投与を試みた先天性サイトメガロウイルス感染症の 1 例

A case of long-term ganciclovir therapy for congenital cytomegalo virus infection

日 時: 平成 14 年 10 月 23 日 (水) 17:00~18:00

場 所: 東京医科大学病院 6 階 臨床講堂

当番教室: 小児科学講座

関連教室: 産科婦人科学講座

眼科学講座

耳鼻咽喉科学講座

司 会 者: 武井章人講師 (小児科学講座)

発 言 者: 立花真紀 (小児科学講座)

森 三佳 (小児科学講座)

篠本雅人 (小児科学講座)

芥川 修 (産科婦人科学講座)

村松大武 (眼科学講座)

阿美貴久 (耳鼻咽喉科学講座)

はじめに

武井: 時間になりましたので、ただいまより第 324 回東京医科大学臨床懇話会を開催します。

本日の演題名は、お手元の抄録にありますように、「長期間ガンシクロビル投与を試みた先天性サイトメガロウイルス感染症の一例」です。当番教室は小児科学教室、関連教室は産婦人科学教室、眼科学教室、耳鼻咽喉科学教室です。

本症例は先天性サイトメガロウイルス感染症、すなわちサイトメガロウイルス (以下 CMV) の垂直感染、いわゆる母児感染を来した症例です。10 階東病棟にあります新生児集中治療室 (NICU) に入院となり、その後、新生児強化治療室 (GCU) で管理された症例です。

本日の予定は、まず小児科の立花先生より先天性 CMV 感染症の概略について簡単に説明していただき

ます。その後、症例提示に移りますけれども、まず産科の芥川先生より母体の妊娠経過について報告していただきます。次に小児科の森先生より出生後の新生児の経過につきまして報告していただきます。その経過の途中で本症例では眼底異常と聴覚異常を来しましたので、それぞれ眼科の村松先生、耳鼻科の阿美先生よりご提示いただきます。最後に本症例を含む先天性 CMV 感染症の管理上の問題点、治療適用、それから治療方法、スクリーニング法等につきまして小児科の立花先生、産科の芥川先生より提示していただき、ディスカッションしていただきたいと思っております。

なお、フロアからの活発なご討論をお願いしたいのですけれども、その際には所属とお名前をおっしゃっていただければと思います。

それでは小児科の立花先生、お願いします。

先天性CMV感染症の概略

立花: 近年、周産期医療の進歩により低出生体重児の生存率が著しく改善していますが、重篤な神経学的後遺症を残す原因として重症仮死以外にも周産期感染症が問題となっています。特にTORCH症候群の中でも最も頻度の高いCMV感染症について、症例提示の前に簡単に述べさせていただきます。

CMVはヒトヘルペスウイルス科βウイルス亜科で最も大きいDNAウイルスです。ヘルペスウイルスの特徴ですが、終生免疫を得るため、初感染と再燃感染があります。CMVは感染すると臓器、組織、細胞内に増殖します。持続感染組織としては耳下腺、肺、子宮、血管内皮、骨髄細胞が報告されています。伝播には密接な接触が必要で、母児間の垂直感染は胎盤、産道、母乳を介して感染します。初感染の60%は経産道感染で、残りは経母乳感染と言われています。他人に関しては唾液、尿や性的接触をはじめ、輸血、臓器移植などでも感染します。

次にCMVの症状ですが、ほとんどが不顕性感染です。先天性感染の場合、重症例では流死産となり、先天性症候性感染は肝脾腫、黄疸、点状出血斑、小頭症、脳室内石灰化、脳室拡大、聴覚障害、低出生体重児など、典型的な巨細胞封入体症を呈します。

巨細胞封入体とは、尿、気管支、肺胞洗浄液などの細胞にCMVが感染し、巨核封入体が検出される状態のことを言います。新生児期の感染でもまれに巨核封入体病様の経過や間質性肺炎を発症することがあります。

大体は新生児期から乳児期に不顕性感染していることが多いのですが、まれに思春期に初感染する場合は伝染性単核球様で、発熱、肝脾腫、リンパ腺腫脹を起こします。そのほか、再燃感染の日和見感染では間質性肺炎、クモ膜炎、脳炎、肝炎、消化管潰瘍、皮膚潰瘍などを発症します。

先天性感染症の臨床症状は以上の発症率です。右の写真は典型的なCMV感染症の脳室内石灰化と、小頭症、点状出血斑、肝脾腫です。

先天性CMV感染症は全妊娠の中で0.4%に発症し、そのうち10%で症候性感染症となります。残り10%は無症候性となりますが、10~15%に重篤な神経学的後遺症や難聴などが出現します。現在問題となっているのは妊婦の抗体保有率の低下によって先天性CMV感染症の増加が懸念されること、またCMV抗

体陽性の妊婦からも別株ウイルスによる先天性CMV感染症が発症したことなどにより、周産期のスクリーニングが問題となっています。

ウイルスの診断には4つの方法があります。ウイルス分離が一番特異性が高く、検体も尿、血液、咽頭の分泌液で検出できます。以前は2~4週間かかりましたが、最近では2~4日でできる方法が可能となりました。

CMV抗原検索には直接酵素抗体法と間接酵素抗体法があり、いずれも早期診断に適しています。直接法はペルオキシダーゼ標識ヒトモノクローナル抗体により特異的に検出します。これはウイルスの動態を陽性細胞数として半定量的に検出し、臨床症状の消失とともに陰性化することにより、早期診断や治療経過観察に有用とされています。間接法はアンチグネミア法で、CMV感染初期から検出される同ウイルス構造蛋白であるpp65に対するモノクローナル抗体を持ち、CMV抗原陽性細胞を染色して証明する方法です。こちらも早期診断と定量化ができることが特徴です。

PCR法は増幅したDNAを検出する方法で、感度は鋭敏ですが、偽陽性が出やすく、活動性や治療効果の指標には適さないとも考えられています。

血清学的診断にはCF法、IF法、ELISA法がありますが、最も鋭敏なのはELISA法です。血清学的診断法では、IgG抗体、IgM抗体は診断の難しさがその背景にあります。まずペア血清では4倍以上上昇しても初感染か再燃感染かは判断できないこと、CMV-IgM抗体は長期にわたり陽性になったり、リウマチ因子等で偽陽性になったりすること、また、初感染でも陰性であったり、再感染でも陽性になったりすることから、その診断が結論付けられません。

以上のことから、先天性CMV感染症の診断には生後2~3週間以内にウイルスの分離もしくは遺伝子診断法にて検出することが挙げられます。以上です。

武井: どうもありがとうございました。以上の基本的事項を頭に入れた上で、さっそく症例検討に移りたいと思います。

まず産婦人科学教室の芥川先生から、母体の妊娠期間中の経過につきましてご発表いただきます。

症 例

1) 妊娠分娩経過

芥川: まず初めに、先天性感染症における出生前診断は非常に難しく、その中でも先天性CMV感染症の出

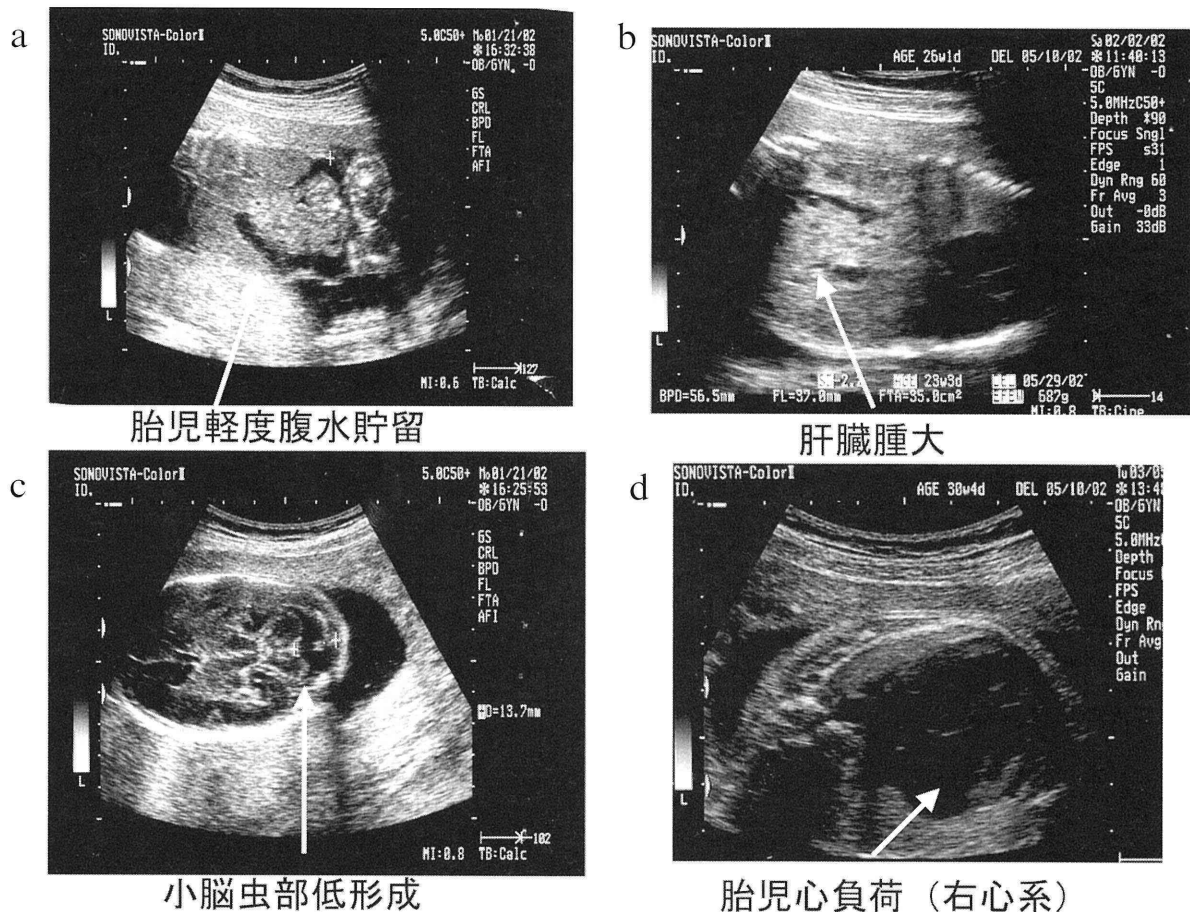


Fig. 1 胎児超音波所見。軽度腹水貯留 (a)、肝腫大 (b)、小脳虫部低形成 (c)、右心房の負荷 (d) が認められた。

生前診断は容易ではないと思います。その原因として、診断法の感度が不十分であることが挙げられます。今回の症例は超音波所見に乏しく、CMV-IgM が陰性であったこともあり、確定診断には至らなかった症例でした。

今回の症例ですけれども、患者は 35 歳、女性で、0 回経妊です。家族歴、既往歴に特記すべきことはありません。

現病歴は、平成 13 年 8 月 ■ を最終月経とし、妊娠成立。以後、他院にて妊娠管理をしていました。平成 13 年 12 月 ■、妊娠 20 週 4 日で子宮内胎児発育遅延 (以下、IUGR) 精査目的にて当院紹介受診となりました。当科初診時、胎児経腹超音波にて羊水過少、ならびに IUGR (推定体重が 213 g, $-2.4SD$) を認めたため、平成 14 年 1 月 ■、妊娠 22 週 5 日で胎児精査、加療目的にて入院となりました。

入院後、胎児経腹超音波、胎児 MRI にて胎児小脳低形成、右心肥大、肝臓腫大が疑われたため、胎児染色体異常、先天性感染症、TORCH 症候群、胎児心臓、泌尿器系の異常を疑い、諸検査を施行しました。また、羊

水過少による胎児ジストレスを予防するため、定期的に人工羊水注入を行いました。

検査の結果は、明らかな異常は認めず、また、経腹超音波にて胎児発育を認めたため、平成 14 年 2 月 ■、妊娠 26 週で一時退院とし、その後、厳重な管理の下、外来管理を行いました。

入院時の妊娠 23 週のときの検査結果では、特に末血、生化に異常なく、感染症のほうも妊娠 18 週のときの CMV-IgG が 16 倍、入院のときの 23 週が 32 倍と、特に高値を示さず、また、IgM は 10 未満でした。胎児染色体検査も異常は認めませんでした。

経腹超音波の所見では、胎児に軽度腹水貯溜 (Fig. 1a)、軽度肝腫大 (Fig. 1b)、小脳中部の低形成 (Fig. 1c)、および右心房の拡大 (Fig. 1d) を認めましたが、胎児の心奇形は認めず、そのまま経過を観察しています。胎児 MRI では、小脳中部の低形成が認められました (Fig. 2)。さらに、軽度肝臓の腫大を認め、腎臓、膀胱と胃泡を確認しました (Fig. 3)。

以上、小脳低形成と胎児の肝腫大を認めましたが、その他の検査では異常がないため、その後は外来で経

小脳虫部の低形成

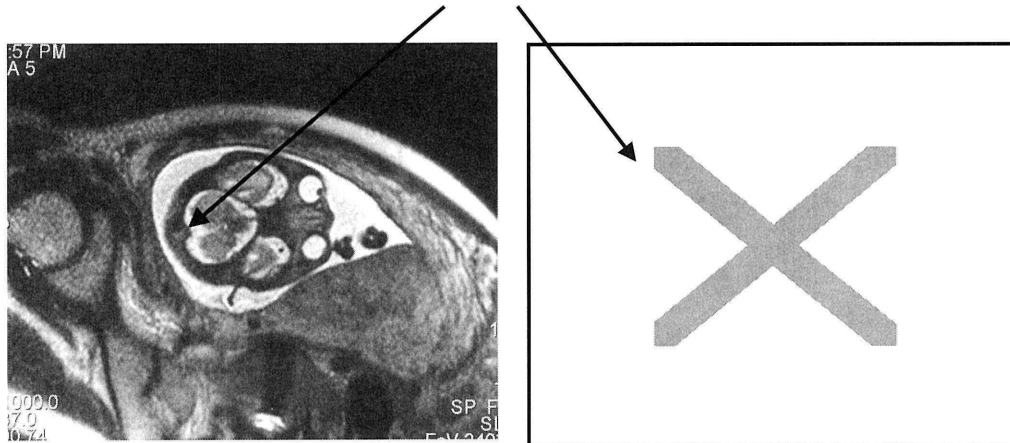


Fig. 2 胎児 MRI 所見。小脳虫部の低形成が認められる。

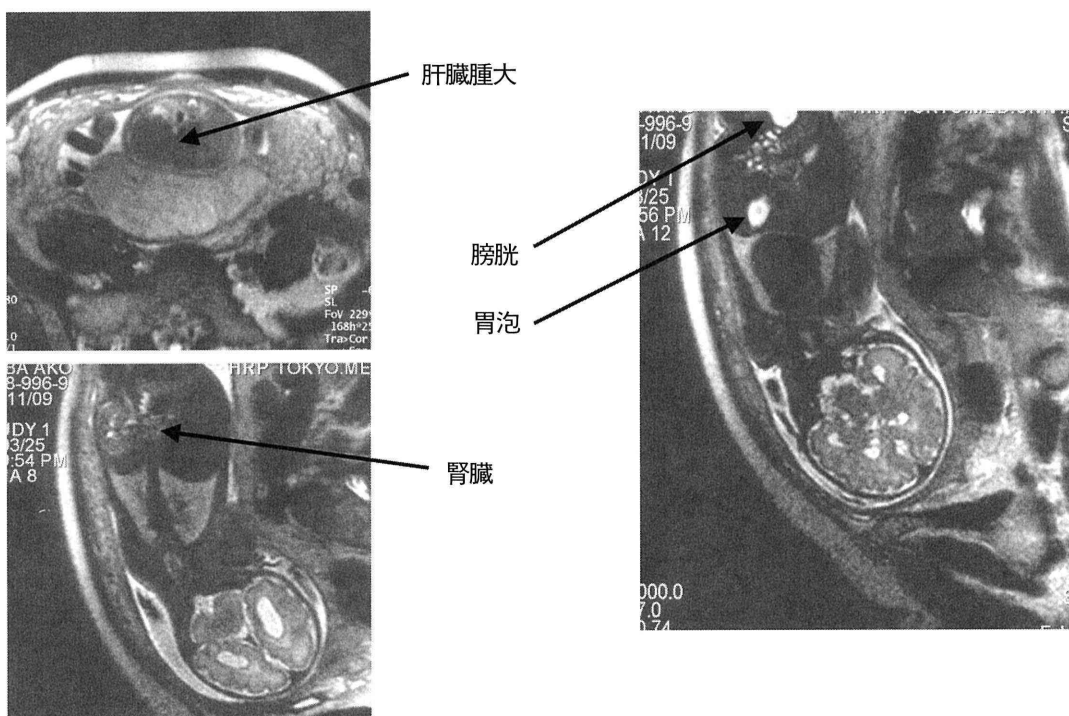


Fig. 3 胎児 MRI 所見。肝腫大が認められる。胃泡、腎臓、膀胱が確認できた。

過観察していました。

分娩前の経過ですけれども、平成 14 年 4 月 ■、妊娠 35 週 4 日、胎児発育遅延ならびに臍帯血流波にて血流の途絶を認めたため、入院管理を行いました。入院後、胎児心拍モニタリングならびに経腹超音波にて嚴重に管理を行い、平成 14 年 4 月 ■、妊娠 36 週 6 日、帝王切開術を施行。1,598 g の男児を Apgar スコア 8 点にて娩出しました。以上です。

武井：どうもありがとうございました。各科の症例提示がひとつおりの終わった時点でもう一度ディスカッ

ションしたいと思いますけれども、現時点で芥川先生に何か確認したいこととかがありましたらご質問ください。よろしいでしょうか。

それでは出生後の児の経過につきまして小児科の森先生、お願いします。

2) 出生後の新生児の経過

森：長期間ガンシクロビル (以下 GCV) 投与を試みた先天性 CMV 感染症の 1 例を経験しましたので、ご報告します。

症例は日齢 0、男児です。主訴は低出生体重です。家

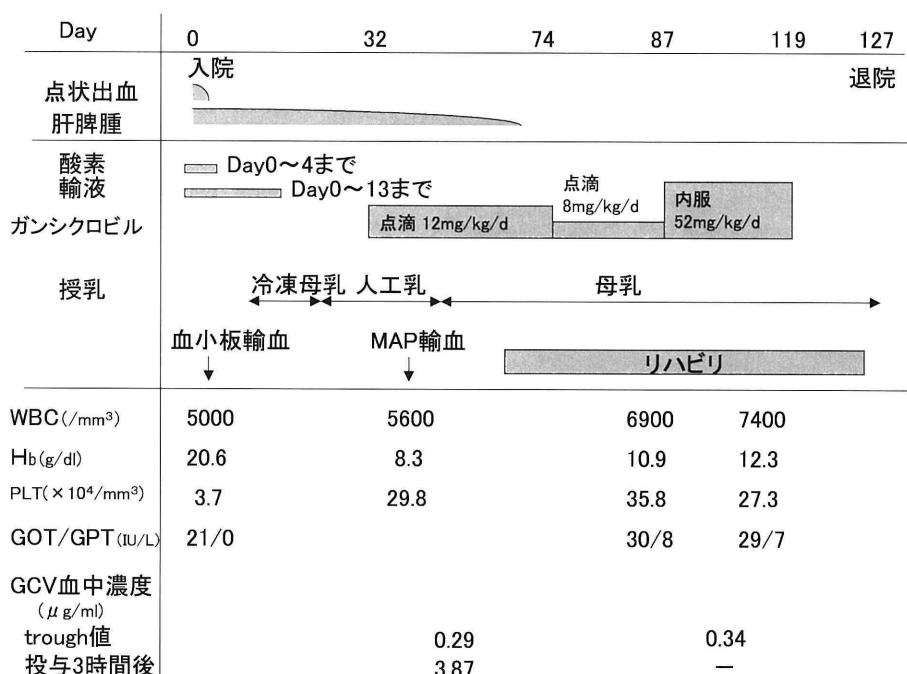


Fig. 4 入院後の臨床経過。

族歴は母 35 歳、父 33 歳、ともに健康で、同胞はありません。

妊娠・分娩歴は、先ほど産婦人科から発表がありましたとおり、既往妊娠歴はなく、今回は初回妊娠です。在胎 22 週から IUGR、羊水過少を認め、胎児エコーにて頭蓋内異常、右心肥大が疑われていました。在胎 36 週 6 日、帝王切開にて出生。Apgar スコア 8 点、低出生体重、胎児異常精査目的のため NICU 入院となりました。

入院時現症ですが、出生体重 1,598 g、身長 40.5 cm で、small-for-date でした。頭囲は 31.5 cm で、小頭症はありませんでした。呼吸数 64 回/分と多呼吸を認めていました。外表奇形はありませんでしたが、肝を 5 cm 触知し、全身に散在する点状出血斑を認めました。

入院時検査所見では、白血球 (WBC) 5,000 (/μl) と正常下限、赤血球 (RBC) 471 万 (/μl) と正常でしたが、血小板 (PLT) 37,000 (/μl) と低下し、血糖 (GLU) は 10 (mg/dl) と低下を認めました。肝機能、腎機能には異常なく、CRP は陰性でした。

心エコーでは三尖弁閉鎖不全、右心肥大の所見はありましたが、明らかな奇形はありませんでした。なお、三尖弁閉鎖不全と右心肥大所見は徐々に改善し、日齢 25 にはなくなっています。脳エコーでは異常を認めず、胃液及び血液培養は陰性でした。日齢 0 の胸部レントゲン写真では、肺炎像はありませんでしたが、心

陰影の拡大を認め、心胸郭比 (CTR) は 61% でした。

入院後経過です (Fig. 4)。入院時より多呼吸に対し酸素を日齢 4 まで必要としました。低血糖に対し高濃度グルコースを輸液し、低血糖は改善しました。また、点状出血斑、血小板減少に対し、日齢 0 に血小板を輸血しています。

その後、日齢 0 における IgM が 125 (mg/dl) と高値であることが判明し、IUGR、点状出血斑、肝腫大といった症状より TORCH 症候群を疑い、TORCH の抗体価を検索したところ、日齢 4 での ELISA の CMV-IgM が 7.52 (U) と陽性を示しました。他のヘルペス、風疹、トキソプラズマは陰性でした。以上より先天性 CMV 感染症と診断しました。

日齢 19 の頭部単純写真では、頭蓋内石灰化を認めず、日齢 22 の頭部 CT でも脳室内の石灰化及び脳室の拡大は認めませんでした。さらに、日齢 36 の頭部 MRI では、石灰化や脳室の拡大は認めませんでした。

本症例では、肺炎はなかったものの、血小板減少、肝腫大といった活動性を示唆する所見が出生直後に存在していたこと、明らかな頭蓋内病変はなく、画像上その進行もありませんでしたが、出生後、徐々に筋緊張亢進が進んだことより、神経学的異常が進行性であることが疑われました。また、のちに関連科より詳細な報告をしていただきますが、眼底での異常と聴覚異常を認めました。以上より、活動性の先天性 CMV 感

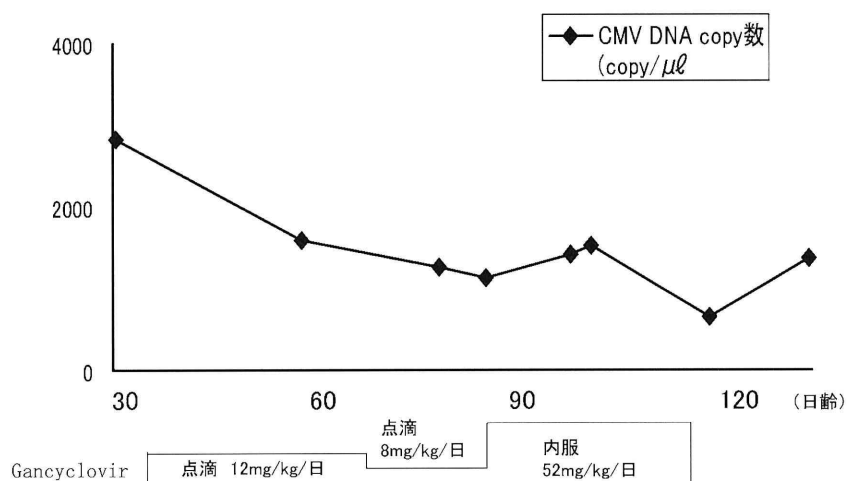


Fig. 5 Real time PCR 法による治療中の尿中 DNA (gB) copy 数の変化

染症と診断し、インフォームド・コンセントの上、GCV 投与となりました。

本症例に対する GCV の具体的投与方法については Whitley らが行った phaseII スタディの結果を参考としました。Whitley らは、尿中から CMV を分離し、頭蓋内石灰化、皮質の萎縮、網膜炎などの中枢神経の病変を持ち、年齢 1 歳以下で、体重 1,200 g 以上の早産、正期産の児を対象に、8 mg/kg/day を 6 週間投与する群と、12 mg/kg/day を 6 週間投与する群で比較検討しています。その結果、12 mg/kg/day は 8 mg/kg/day より優れた抗ウイルス作用を示し、尿中ウイルスの除去は聴覚など、神経学的所見と相関したと報告しています。

本症例は、尿中 CMV ウイルス分離は未施行なものの、他の Whitley の条件は満たしています。このため、私たちは本症例においても神経学的予後改善を目的にし、日齢 32 より点滴で 12 mg/kg/day を 6 週間投与することを採用しました。その後減量し、再燃ないことを確認した上で内服に移行しました。内服は成人量から換算しました。GCV の血中濃度は点滴投与中の日齢 54 のトラフ値と投与 3 時間後の値をとりました。内服に変更した日齢 90 のトラフ値も測定しましたが、点滴と内服でトラフ値に差はありませんでした。

GCV について少し説明しますと、単純ヘルペス、水痘帯状疱疹ウイルス、EB ウイルス、CMV、HHV-6 に対し、抗ウイルス作用があります。薬理・作用機序ですが、CMV を阻害し、ウイルスの増殖を阻止します。

適応と用法ですが、点滴製剤と経口製剤があり、点滴のほうは後天性免疫不全症候群、臓器移植、悪性腫

瘍といった重篤な CMV 感染症に対し用いられます。初期投与としては、10 mg/kg/day を分 2 で 14 日間投与するのが一般的です。経口薬のほうは後天性免疫不全症候群における CMV 網膜炎の維持療法及び発症抑制に用いられます。成人では 1 回 1,000 mg を 1 日 3 回内服します。

主な副作用は、1) 骨髄抑制による貧血、白血球減少、血小板減少、2) 腎不全、3) 発癌性、生殖毒性の可能性、4) 膵炎、肝機能障害、消化管出血、5) 昏睡、痙攣などの精神神経症状、などが挙げられます。本症例では日齢 42 に Hb8.3 と貧血を認め、同日濃厚赤血球輸血を施行していますが、時期的に未熟児貧血の可能性もあります。また、日齢 46 に尿潜血を認めましたが、低出生体重児では輸血により潜血尿が出る可能性があります。どちらも 1 回のみであり、GCV の副作用ととるかどうかははっきりしないと思われました。

PCR による CMV-DNA コピー数の変異をお示しします (Fig. 5)。このように治療開始してから DNA コピー数は低下しました。PCR で母乳の CMV 陰性を確認した上で、日齢 7 から 23 まで冷凍母乳を、日齢 49 から直接母乳を投与しましたが、それに伴う臨床症状の増悪はありませんでした。

後ほど眼科と耳鼻科より詳細な報告があると思いますが、眼底所見は日齢 35 に右の黄斑部網膜萎縮を認めていましたが、日齢 95 の再検査でも右黄斑部網膜萎縮は進行を認めていませんでした。聴力については日齢 58 の ABR は両耳とも無反応でした。また、日齢 64 の脳波検査でも音刺激に対する反応はありませんでした。生後 4 か月、6 か月で ABR を再検していただきましたが、両耳とも無反応ということです。

日齢40頃から筋緊張の亢進がみられましたが、日齢71からリハビリを開始し、改善を認めています。発達は生後3か月頃から追視、4か月頃あやし笑い、5か月前より定頸を認めています。

以上をまとめますと、1) 長期間 GCV 投与を試みた先天性 CMV 感染症の1例を経験しました。2) GCV 投与は尿中の CMV 量を低下させました。3) 本症例における顕性先天性 CMV 感染症に対する GCV 投与は臨床症状、眼底異常及び神経学的異常の進行を抑制し、現在5か月のところ、発達に遅れを認めていません。4) しかし視覚、聴覚の予後不良が懸念され、今後各科にわたる発達フォローアップが必要と思われました。以上です。

武井；どうもありがとうございました。この時点で何か確認したいこと、聞き漏らしたことはありませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは眼科の村松先生のほうから、眼底所見についてご報告いただきます。

3) 眼底所見

村松：眼科です。症例に入る前に、学生さんもいることですから、まずちょっと簡単に眼の解剖と機能からお話しさせていただきます。

こちらは目の断面図なのですが、前方のほうから角膜、そして眼内に入る光の量を調節する虹彩、そしてその後面には水晶体があります。目の奥の膜構造は3層になっていまして、一番表面にはカメラのフィルムの役目を果たしている網膜、そして中ほどには血管に富んでいまして、目に血流と栄養を送る役目を果たしている脈絡膜、そして一番外側には外界から目を守る役目を果たしている強膜が存在しています。このうちの脈絡膜、先ほどの真ん中なのですが、これは血流が豊富なことから感染症や炎症の主座となりやすいものとなっています。

本症例に移ります。眼科初診時の眼底写真です。こちらの左眼のほうは正常な眼底写真なのですが、ここに見えるのが視神経で、こちらから走っているのが網膜の動静脈です。ここの全面がオレンジになっているところが網膜で、こちらの色が濃くなっているところが視機能にとって一番大事な黄斑部というところでです。

こちらのほうが病変のある右眼の写真なのですが、右眼の先ほどの黄斑部のところに一致しまして網脈絡膜の萎縮を認めます。こちらは先ほどの右眼の病変部の写真です (Fig. 6)。境界鮮明な網脈絡膜の萎縮を

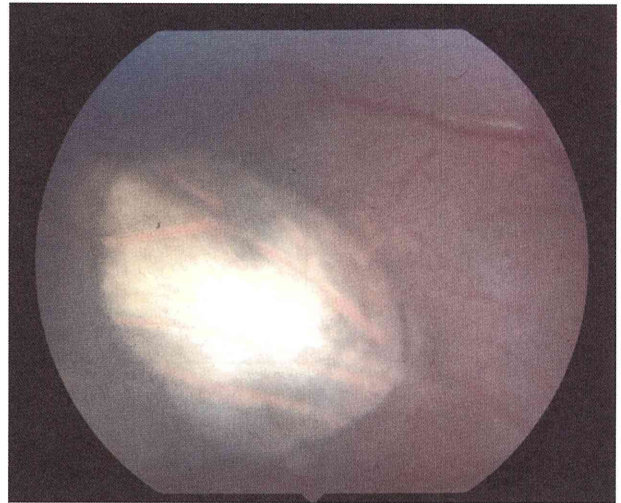


Fig. 6 右眼底所見 (ガンシクロビル投与前)。境界鮮明な網脈絡膜の萎縮を認める。

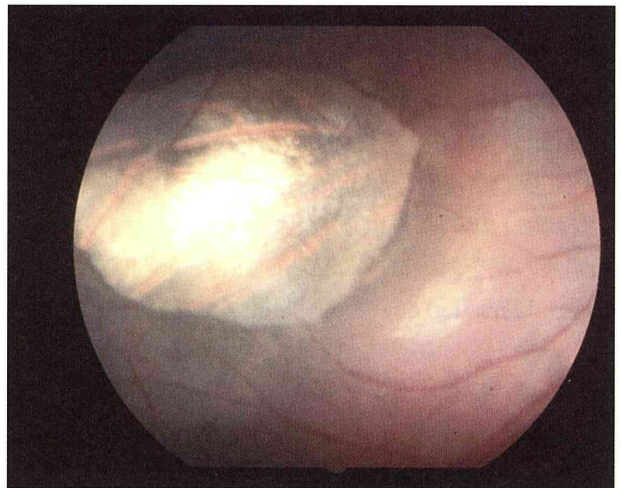


Fig. 7 右眼底所見 (ガンシクロビル投与後)。病変の拡大は認めない。

認めました。こちらは GCV 投与後の眼底写真です。病変の拡大は認めていません。拡大像でも同様です。病変の拡大は認めませんでした (Fig. 7)。

さて、CMV 網脈絡膜炎には2つのタイプがあります。1つは眼底後極型で、眼底後極部の血管閉塞性病変で、大血管に沿って出現し、進行していきます。網膜の火炎状出血、硝子体出血、網膜に黄白色の顆粒状滲出斑を認めるタイプのもので、眼底所見は crumbled cheese and ketchup、これは訳せばドロドロのチーズとケチャップとなるのですが、そう表現されるような眼底所見を示します。もう1つは周辺部型で、眼底周辺部に孤立性、散在性の小滲出斑が出現します。こちらのほうの進行は緩徐で、眼底所見上は glandular type と言われています。そして、どちらのタイプも最終的

には沈静化し、広範な網膜萎縮巣となります。また、この中からまれに網膜剥離を合併することがあります。

典型的なCMV網膜炎、先ほどの後極型のほうです。先ほど述べたように、火炎状出血と黄色斑が認められ、まさにドロドロのチーズとケチャップをひっくり返したような状態になっています。こちらのほうが周辺型です。周辺部に小さな滲出斑がありますが、散在しています。こちらのほうはなれの果てで、広い範囲にわたりまして萎縮巣を認めています。

その他のTORCH症候群の眼底所見を示します。トキソプラズマ網脈絡膜炎は両眼性で、黄斑部に境界鮮明で色素沈着を伴う灰白色の萎縮病巣を示します。こちらは高確率で娘病巣 (satellite legion) を併発します。

風疹網膜症も両眼性で、眼底後極に細かいびまん性の黒色素斑を呈し、salt and pepper と呼ばれる眼底を示します。ただ、こちらのほうは見た目とは裏腹に視力、視野は正常なことが多いです。

ヘルペス性網脈絡膜炎は両眼性の壊死性網膜炎で、血管周囲炎をおこし、高い確率で網膜剥離を起こし、予後不良です。

それでは実際の眼底写真を示していきます。トキソプラズマ網脈絡膜炎症です。こちらが黄斑部なのですが、この近傍に境界鮮明で色素沈着を伴う萎縮性病変を認めます。こちらにあるのは娘病巣です。

風疹網膜症です。salt and pepper と表現される眼底で、細かい色素斑がポツポツとあります。ほかにも風疹では白内障なども合併することが多いです。

ヘルペス性網脈絡膜炎です。壊死性の網膜炎及び血管炎を呈しています。こちらの黄色くなっているところが壊死している網膜で、こちらは出血等が見られています。

まとめです。低出生体重児の眼底後極部に片眼性の網脈絡膜萎縮病変を認めました。眼底所見からはトキソプラズマ網脈絡膜炎も疑われましたが、トキソプラズマ抗体陰性であったために否定されました。CMV-IgM抗体陽性であることから、非典型的ではありますが、CMV網膜炎の癍痕病巣を疑いました。GCVの全身投与にて病巣の拡大及び両眼の発症を阻止できました。以上です。

武井； どうもありがとうございます。何か確認事項はありますか。よろしいでしょうか。

それでは引き続きまして耳鼻科の阿美先生より聴覚障害についてご発表いただきます。

4) 聴覚所見

阿美； 耳鼻科です。まず聴性脳幹反応 (ABR) とは蝸牛神経を介して脳幹の聴覚伝達路由来の聴性誘発反応で、乳幼児や意識障害患者など、自覚的聴力検査ができない症例に用いる、いわゆる他覚的聴力検査です。実際には大人でも使うことがあり、機能性難聴、心因性難聴・詐聴や聴神経腫瘍、後迷路性難聴などの診断にも有用です。

これが実際のABRを測定しているところの背景です。このような機械を使います。患者さんはこのように寝ていただき、まず前頭部にアース、頭頂部と両耳介の後ろに電極をつけます。これに十分な音圧をかけたヘッドホンをかけていただき、クリック音で音を出し、脳幹を刺激します。閾値までとると大体30分くらいかかる検査ですが、お子さんの場合は言うことも聞いてくれませんので、催眠性のある坐薬や内服薬を用いて検査します。かなり大変な検査のひとつです。実際にはこのような波形を認めます。

ABRでわかることは、局所診断ということで、障害部位がある程度推測されます。I波では聴神経、刺激側の蝸牛神経に相関していると言われています。大体潜時が1.8前後。II波は蝸牛神経核に相関しています。大体潜時が2~3。III波が聴オリブ核というところに相関しています。IV波、V波は外側網様体から中脳下球にかけてに相関していると言われています。

新生児の難聴の危険因子として、1) 小児難聴の家族歴がある方、2) 胎内、周産期感染 (CMV、風疹、ヘルペス、トキソプラズマ、梅毒など)、3) 頭頸部の奇形 (先天奇形症候群、口蓋裂、粘膜下口蓋裂、耳介の奇形などは内耳奇形の合併があると報告されています)、4) 低出生児の体重が1,500g未満の患児、5) 交換輸血の適用となるような高ビリルビン血症、6) 細菌性の髄膜炎 (特にインフルエンザ菌によるもの)、と言われています。

これが当院における最初のABRです。十分な音圧をかけます。大体当院ではまず閾値を90dBととって刺激します。こちらが実際の測定値です。この上に正常の波を重ねました。こちらは右刺激の左です。必ず2回、再現性を確かめるためにとりますが、まったく再現性はありません。波もまったく出ていません。対側も同様です。こちらは対側刺激、右左をやっていますが、こちらまったく再現性がなく、波を認めていません。

これが2回目のABRです (Fig. 8)。こちら90dB

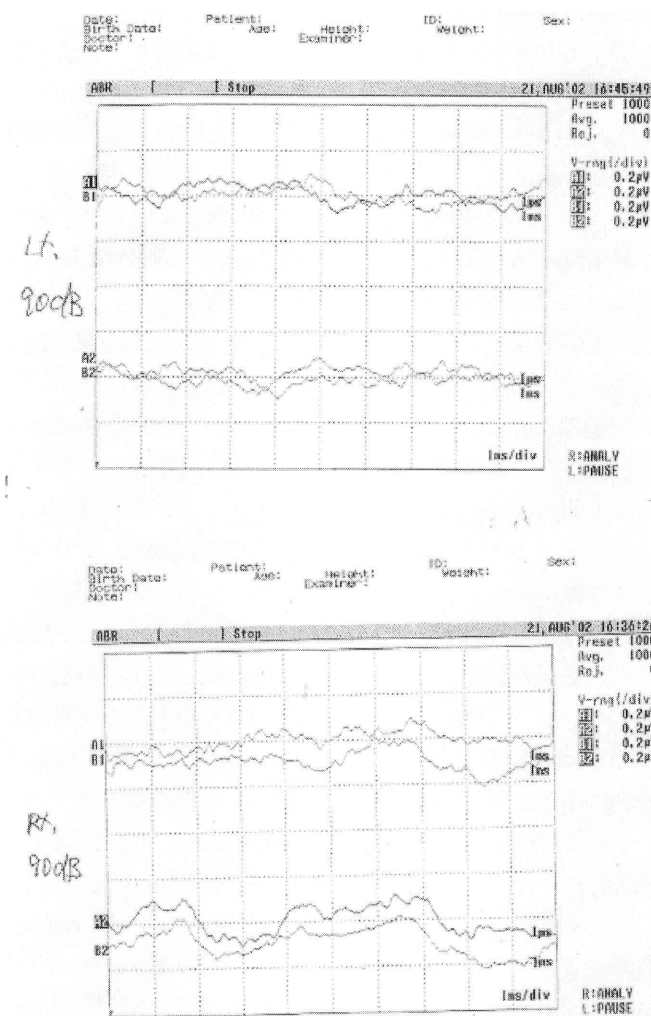


Fig. 8 4ヶ月時の ABR 所見。左右とも再現性を認めず、波形は出ていない。

の音圧をかけ、左刺激で左右とも再現性がまったくなく、波は出ていません。こちらは右刺激、90 dB ですが、左右とも再現性もなく、まったく波は出ていません。

こちらは他院にての ABR です (Fig. 9)。こちらが左側。105 dB から始めて 90 dB までの閾値をとっています。これもまったく波形を認めていません。右側ですが、こちらは 105 から 60 dB まで閾値をとっていますけれども、これはおそらくコンピューター上のプロットで誤波と考えられます。潜時が合わないので、実際には波形がまったく出ていないと考えられます。

先天性 CMV 感染症と聴力に関して、難聴の原因は、感染による内リンパ組織の変性で内リンパ性迷路炎が原因しているのではないかとされています。先天性 CMV 感染症の 30~40% に難聴を伴い、難聴は両側性の感音難聴、しかも高度であり、10 歳前後まで徐々に進行するとの報告があります。以上です。

武井：どうもありがとうございました。ただいまのご

発表に関しまして、確認したいことはございますか。よろしいですか。

以上で本症例に関する各科からの発表を終わります。まとめますと、胎児期から IUGR があり、脳の奇形や心臓の奇形が疑われた胎児異常の疑われた症例が娩出されたところ、先天性の CMV 感染症と診断された。経過中、筋トヌスをはじめとする神経学的な異常、それから眼底異常、ABR による聴覚障害といった神経学的な異常が疑われ、GCV 投与に踏み切った症例ということです。現在 7 か月 (修正 5 か月) になりますが、現時点では発達の遅れはないという症例です。

本症例の検討

これに関しましてディスカッションしていただきたいと思います。フロアーからもよろしくお願ひします。

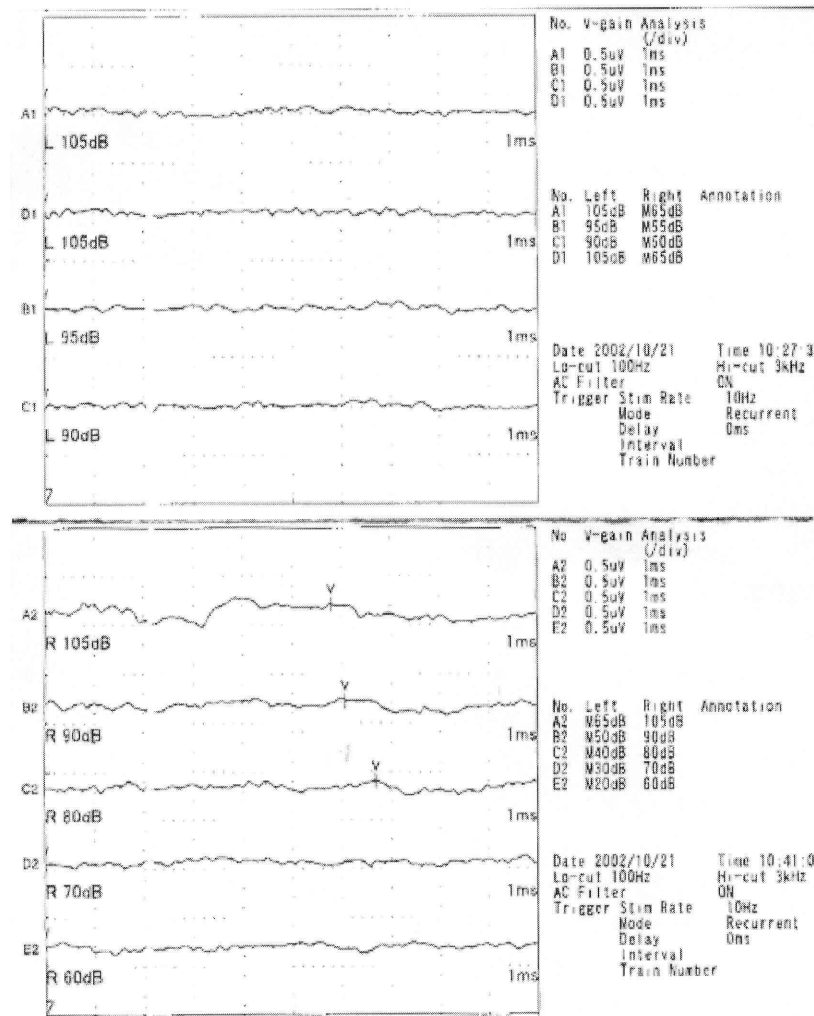


Fig. 9 6ヶ月時の ABR 所見。左右とも再現性を認めず、波形は出ていない。

篠本：二、三お聞きしたい点があるのですが。まず、新生児のほうなのですが、PCR で CMV 陰性を確認しているのはわかるのですが、そのうち母乳をそのまま与えていたと思うのですが、それによる影響というのは特にはないのでしょうか。

森：冷凍母乳も直母のほうの母乳も PCR では CMV 陰性でした。母体からの IgG の抗体の移行もあると思われるので栄養面からも母乳を投与したのですが、臨床症状で悪化はありませんでした。

篠本：わかりました。他科のほうにもお聞きします。小児科的には GCV の効果があったと判断されているようなのですが、眼科での GCV の評価という点はいかががでしょうか。今回網膜の病巣の拡大が阻止できたということで、今後使用することに関してはいかがなのでしょう。

村松：今回の症例では病巣の拡大と、もう片眼に発症することが多いのですけれども、それが防げたと報告

したのですが、通常、眼科のほうだけに来る患者さんでしたら、先ほどお見せしたような典型的な炎症を起こしている方以外には副作用も考えて、積極的には GCV の投与はしていません。

篠本：わかりました。どうもありがとうございます。あともう1つ、耳鼻科の先生にお聞きします。本症例のように、ABR が一度出なくなって、そのあとリカバーするのはなかなか難しいと思いますので、当然 GCV の効果を判断するのは難しいと思うのですが、耳鼻科的に先天性 CMV 感染における聴覚異常の GCV の効果という点についてはどのようにお考えでしょうか。

阿美：いまのところ、まだ ABR 上では聴力の確認というはできていない段階なので、現時点での治療効果というのはやはり難しいと思うのですが。ただ、病気自体が進行性の難聴を呈するという事なので、耳鼻科的聴力改善というのは難しいと予想されます。

篠本：どうもありがとうございました。

武井：そのほかにありますでしょうか。

では私のほうから。産科の芥川先生にお聞きします。小脳中部の低形成があるということでフォローされていましたが、実際に娩出されてみますとありませんでした。これは、本症例のような IUGR の赤ちゃんの場合の自然経過と考えるとよろしいのでしょうか。

芥川：そうですね。今回の症例も著明な小脳低形成とは言えなかったもので、そのように解釈してよいと思います。

武井：どうもありがとうございます。そのほかにありますでしょうか。

眼科の村松先生にお伺いしたいのですが、われわれは内科的に GCV の全身投与をしたのですが、眼科的な局所療法はありますでしょうか。

村松：もちろんあります。やはり GCV を使うのですが、重症例では 400 μg を経強膜的に硝子体内へ直接投与を行っています。あと、まだあまり一般的ではないのですが、GCV を徐放する装置がアメリカで開発されていて、現地ではその徐放装置の眼内埋め込み手術を試験的に行っています。

武井：どうもありがとうございます。

実は小児科外来で私がフォローアップしているのですが、先ほど耳鼻科のほうからやはり聴覚障害が今後出る可能性があるということなのですが、今後の耳鼻科的フォローアップの予定をお聞かせください。それから補聴器はこういった症例に効果があるのかどうか、阿美先生にお伺いします。

阿美：正常の1歳未満の方でも、ABR はまれに反応が出ないことがあります。現段階で重要なことは、この患児に実際に難聴があるかどうかということ。例えば ABR で他覚的な所見、あるいはプレイオージオとかを用いて自覚的な音に対する反応を総合的にみて、まず難聴があるかどうかを確認するのが重要だと思います。

実際に難聴を確認したならば、大体1歳を超えたくらいから言語の発達が盛んになってきます。その際には聴力がかかり関与してくると思われまますので、積極的な補聴器の適用及びその指導ということになります。それと、経過をみてですが、通常2歳以上で両側の 70 dB 以下の難聴には人工内耳の適用というのがありますので、そういったことも考慮したフォローをしたいと思います。

武井：どうもありがとうございます。フロアからほ

かに何かありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それではこういった先天性 CMV 感染症について、まだ GCV を投与する基準というものも決まっていませんし、投与方法も決まっていません。それからスクリーニング方法についてもまだまちまちなところがありますので、そういった現時点での問題点を小児科の立花先生と産科の芥川先生から提示していただきます。

先天性 CMV 感染症の管理の現況と問題点

立花：先天性 CMV 感染症の治療に関してですが、現在いわれている治療が以下の4つになります。すなわち、高力価グロブリン製剤、抗ウイルス製剤、グリチルリチン酸などがあります。高力価ガンマグロブリン製剤は大量投与で抗ウイルス作用があると言われていますが、効果は GCV、フォスカネットより落ちると言われています。GCV は先天性 CMV 感染症の間質性肺炎、網膜炎、胃腸炎などで臨床効果が証明されていますが、新生児の適用に関して最近検討されてきています。このほか、末梢血 T リンパ球を千倍以上に増殖させ、免疫抑制下の重症感染症の治療に対して投与する養子免疫療法などが行われ始めています。

最近、多施設で先天性 CMV 感染症に対して GCV を投与した報告があり、特に今回は 10 施設で治療適用、投与方法、期間を検討しました。適用は脳室内石灰化、血小板減少、肝脾腫など、重症顕性感染や、CMV 網膜炎の活動性のある例に対して使用しています。今回のわれわれの症例もこれに当てはまります。

投与方法に関しては全例 GCV 10 mg/kg/day で開始し、2週間を1クールとして網膜炎や CMV 抗原、PCR 定量などを指標にし、投与を継続したり、するかしないかの効果判定をしています。

先ほど森先生から報告していただいたように、1997年の Whitley らの治療を指標にして、難聴の改善もしくは神経学的な効果の検討があり、本症例はこのような投与方法を採用しました。また、副作用がほとんどなかったことや、網膜炎の効果がなかったことから、さらに1か月間の内服を追加し終了としています。

このように GCV を 14 日間や長期にわたり投与したケースでも、再燃したり、重症な神経学的後遺症を残して、効果の判定は難しいと言われてしています。

以上のことから、治療の判定に関してですが、以上の2つが挙げられると思います。以上です。

武井：では引き続いて産科の芥川先生から、スクリー

ニングの問題点につきましてまとめていただきます。

芥川：まず今回の妊娠経過ですが、羊水過少とIUGRが認められましたのは大体20～22, 23週前後でした。そのときのCMVのIgG, IgMの値は、それぞれIgGが16倍、32倍、IgMは10未満でした。産褥1か月後の検診でCMVのIgGが640倍と高値を示していました。

今回の考察ですけれども、本症例はCMVのIgG, IgMから感染時期を考えますと、妊娠後半期が最も疑われます。しかし超音波所見と一致しておらず、胎内診断には苦慮した症例でした。

わが国では妊婦全員に対するCMVのスクリーニングは現在のところ進められていません。しかし近年その抗体保有率は低下しており、今後はこれらを見直していく必要があると思います。特に先天性感染症等が疑われた症例には繰り返しの検索が必要ではないかと思えます。

初感染を検出するには妊娠初期から中期にかけて繰り返し採血する必要があること、また、一方で抗体陰性者の予防、診断法が確立されていないなど、今後数多くの検討する課題があると思えます。

武井：どうもありがとうございました。このようなまだ治療方針とかスクリーニング法が確立していない疾患について今後検討していかなければいけないこ

とがたくさんあるのですけれども、現時点での問題提起に関しまして何かディスカッションがありましたらよろしくをお願いします。

芥川先生にお聞きします。今後スクリーニングが進んできて妊娠後期に先天性CMV感染症の疑いが強いということがわかった場合、産科としてどういった対処が考えられますか。

芥川：現在のところ、胎内治療としてGCV投与があり、文献的に報告しているところもありますけれども、はっきりしたエビデンスが得られておらず、現段階では胎内治療というのはありません。いまできる範囲ということは、経時的に超音波で検索しながら、あとはMRIを使いながら、あるいは胎児心拍モニタリングを見て、分娩時期等について判断していく必要性があるのではないかと思います。

武井：どうもありがとうございました。そのほか何かご質問、コメントありますでしょうか。よろしいですか。それでは皆さん、ありがとうございました。

本症例のように神経学的予後が悪いと想像される症例が少しでも改善するように、多くの科のご協力をお願いしたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

—— 終了 ——