

【出生前の超音波所見の解説】

心臓の輝点：小石灰化(通常乳頭筋にみられる)と考えられる。(four chamber view にて観察された)

これは 5%の新生児には見られる所見。Down 症の risk は 2 倍に跳ね上がる。

Hyperechoic な腸：toxoplasma, CMV, togavirus(rubella), herpes simplex (TORCH) にて見られる所見

Down 症、嚢胞性線維症、出血、発達遅延の risk がある

【鑑別診断】

Category	Condition
Maternal antiplatelet antibodies	Alloimmune thrombocytopenia (anti-human platelet antibodies) Idiopathic thrombocytopenic purpura Systemic lupus erythematosus Drug-induced antiplatelet antibodies
Congenital abnormalities	Thrombocytopenia with absent radii Large hemangioma (Kasabach-Merritt syndrome) Congenital leukemia
Metabolic diseases	Methylmalonicacidemia Ketotic glycinemia Isovalericacidemia Holocarboxylase synthetase deficiency
Other genetic disorders (selected)	Fanconi's anemia Wiskott-Aldrich syndrome Trisomy 13, 18, or 21
Infections	Bacterial sepsis Intrauterine viral infection or toxoplasmosis Congenital syphilis

problem list の#2 出血傾向から考えていく。

左の table2 は新生時期における血小板減少の鑑別を記したものである。一つ一つみていく。

1 母側の抗血小板抗体

新生時期の血小板減少においては重要な一因であるが、これでは本件の肝脾腫大や発達遅延は説明できない。

2 先天性異常

橈骨欠損や巨大血管腫といった異常は認めない上、血算データからも先天性白血病のようでもない。

3 代謝性疾患・他遺伝子異常

これらも血小板減少の成因となりうるが初日から有症状であることは少ない。

4 感染

以上の考察からして感染症が残り、細菌性敗血症

が疑われたため、広スペクトルの抗生物質が投与されることとなった。ただ、母体の熱発、絨毛羊膜炎、未熟分娩といった risk factor が本件ではなく、WBC 数も normal range にあり、比較的良性的経過をたどっていることから、細菌性敗血症では説明不十分と考えられる。症状的には子宮内で何らかの感染があったというのが最も疑わしい。

< 子宮内ウイルス感染の鑑別 >

右の Table 3 は子宮内感染を起こしうる病原体の中で本件においてみられた血小板減少、肝脾腫大や子宮内発達遅延を起こしうるものを列挙したものである。また、その頻度と有症状となりうる頻度を記載してある。

とすると CMV が最も common であることがわかる。鑑別の中では最も考えるべきものである。他の病原体に関して言及すると、

a. toxoplasma

CMV 感染症とよく混同される。しかして、皮疹は点状出血というよりはむしろ大きな丘疹を呈し、CMV よりも脈絡網膜炎の頻度が高い。

b. HIV

最近アメリカでは減少傾向。ほとんどは無症

Infectious Agent	Symptomatic Disease at Birth		Reference
	Overall	no. per 100,000 births	
Cytomegalovirus	1000	100	Spagno, ¹ Weller and Hanshaw ²
Toxoplasma gondii*	8	<1	Guerina et al. ³
Human immunodeficiency virus†	2	<1	Eberhardt et al. ⁴
Rubella virus	<1	<1	
Herpes simplex virus	<1	<1	
Varicella-zoster virus	<1	<1	
Syphilis‡	13	4	Centers for Disease Control and Prevention, ⁵ Reyes et al. ⁶

状であるが、たまに有症状であり、その場合は、汎血球減少・肝脾腫大・子宮内発達遅延の他に、白質脳症・カリニ肺炎などを呈する。

c. *Rubella*

皮疹は点状出血というよりはむしろ紫斑に近い。白内障と先天性心奇形をよく合併するが本件ではみられない。

d. *Syphilis*

これも減少傾向。母親の薬の使用と強い相関がある。落屑性の銅色の黄斑を呈し、粘膜病変・骨軟骨炎を持っている場合が多い。

e. *Herpes simplex, varicella-zoster*

いずれも子宮内感染としてはまれ(前者は分娩時感染が多い)。共に CMV 感染と似ているとは言われるが、特徴的な小胞、皮膚の癬痕、水痘では肢の低形成などが見られる。

最後に CMV について考えると、CMV はあらゆる年齢層に対して広範囲の疾患を引き起こし、胎内感染が最も一般的な virus である。先天性 CMV 感染症は母親の初感染もしくは再活性化で起こる(US では 1%の新生児に起こる)。2%の女性が seropositive といわれていて、彼女らからは感染した胎児が生まれるが無症状であるのがほとんど。初感染の女性から生まれる胎児の 15%が mild もしくは severe な症状を呈するといわれている。初感染は性的に活動的な年齢(特に思春期後半から青年期)に多い。本件の母親は 32 歳でありそれに比しては年齢が高いと思われる。他の考えうる要因としては、day care center などで上の子供がもってきたと想定される(担当注:他の子供の有無に関しては本文記載なし)。実際子供がいる家庭では母親への感染確率は倍に跳ね上がる。さらに、幼児の高感染率にかんしては子供同士の水平感染が寄与していると思われる(CMV は母乳、唾液、便および尿に存在し、その伝播は保育園の幼児の間で確立され、幼児から妊娠中の母親や発育中の胎児へたどることがある:Harrison より)。

<鑑別のまとめ>

以上まとめると、本件は子宮内での感染が元と考えられ、CMV がその病原体として最も推測されるが、toxoplasma, rubella, herpes simplex, varicella, HIV など除外することは現段階ではできない。そのために CMV を確定するための処置をとった。

【臨床診断】

先天性サイトメガロウイルス感染症

[参考:先天性 CMV 感染症の臨床症状について Harrison 内科学第 15 版 1152 より]

「胎内感染は無症候なものから重症で播種性のものまでいろいろである。巨細胞性封入体病は胎内感染の約 5%で出現し、ほぼ例外なく妊娠中に初感染した母親から生まれた乳児で見つかっている。点状出血、肝脾腫大および黄疸が最も一般的に認められる症状である(60-80%)。頭蓋内石灰化を伴う伴わないにかかわらず小頭症、子宮内発育遅延および早産が 30-50%で報告されているが、そけいヘルニアや脈絡網膜炎はさほど多くない。検査では ALT が高値、血小板減少症、抱合型高ビリルビン血症、溶血および脳脊髄液での蛋白の高値などの異常を認めることがある。重症感染した乳児の予後は悪く、死亡率 20-30%で、生き残れた患者で知的障害や聴覚障害が後に残らないものはほとんどいない。乳児での巨細胞性封入体病と鑑別診断しなくてはならないものは、梅毒、風疹、トキソプラズマ症、単純ヘルペスウイルスまたはエンテロウイルスによるウイルス感染症と細菌性敗血症である。

大部分の先天性 CMV 感染症は出生時に無症候である。無症候性の先天性 CMV 感染症乳児の 5-25%に、数年後に著しい精神運動、聴力・視力および歯牙の異常が出現する。」

【診断学的処置】

画像診断と laboratory test でもって行われた。

1 画像診断

まず頭の超音波画像がとられた。

第3脳室を通る冠状断像にて尾状核・視床付近に嚢胞状の領域を認め、側脳室では脳室沿いに輝点が複数見られた。これらは石灰化と考えられ、CT でもってそれは確認された (Fig 2A)。このような病変分布は CMV に典型的である。

MRI では脳回の folding を認めた (Fig 2B)。該当部位では white matter と gray matter の接続に障害が出ている。これらの所見は多小脳回の存在を示唆する。後頭部では小さな偽嚢胞を認める。小脳は低形成であった。

2 laboratory test (CMV の検出 ; gold standard)

シェルバイアル法によって検出した。

CMV はヒト線維芽細胞単層培養に適切な検体を培養することで細胞変性効果を見るの方法が従来とられてきたが、力価によっては数日かかることもある。そのため、今回は力価の高い尿を検体として使用した上で、遠心法での夜通しの組織培養法 (シェルバイアル法) ののち蛍光抗体法で染色した (Fig 3)。

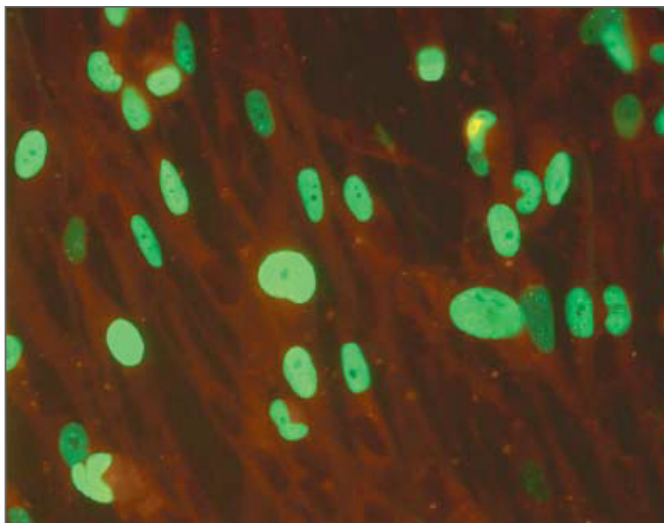


Figure 3. Shell-Vial Assay for Cytomegalovirus (CMV) (Immunofluorescence Stain, ×400).

Fibroblasts inoculated with the patient's urine show apple-green nuclear staining with antibody to CMV immediate-early antigen, indicating CMV infection. The assay was performed with reagents obtained from Chemicon International.

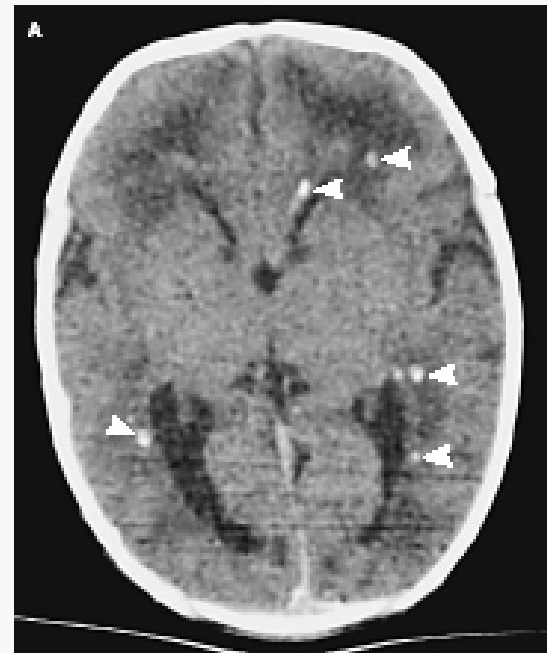


Figure 2. Cranial Imaging Studies.

An axial CT image of the cranium, obtained without the use of contrast material (Panel A), shows multiple punctate, periventricular foci of calcification (arrowheads). An axial image from a T_2 -weighted MRI study (Panel B) shows multiple regions of abnormal gyral folding (arrowheads), a finding consistent with the presence of polymicrogyria. The punctate foci of decreased T_2 signal (arrows) correspond to calcifications, which are better seen on the CT scan. The white matter has an abnormally increased T_2 signal, and the ventricles are enlarged.

<他の CMV の検出方法について>

CMV antigenemia：免疫不全宿主には有効（胎児では信用性にかける）

胎児の血中 IgG：胎盤通過性があるため特に有意義な所見ではない。

血中 IgM：胎盤通過性はないが、現段階では感度特異度が低く不十分。

また出生前診断に関しては妊娠中に seroconversion があつた女性が対象で、羊水を検体として行われるが、negative であっても否定できず、positive であっても有症状とは限らない点が注意点である。

最近では定量 PCR の量と症状の有無に相関があるという情報がある。

【治療】

妊娠初期 1/3 で感染すると重症化し、妊娠末期 1/3 での感染では無症状であることが多い。全体の 10% が有症状になるといわれていて、その症状の比率が右 table 5 に示されている。

予後としては 20% は死亡し、生存した胎児たちの血液学的異常、肝炎、CNS を含まない症状などは沈静化していく。ただ、60% の子には感音性難聴が、70% の子供には小頭症、てんかん、運動障害、発達遅延などが残る。全体として 90% 超が感覚障害・先天性機能障害を持つことになる。

子宮内での感染にかかわらず、出生後も CNS の発達がウイルス増殖に対して弱いことから、出生後の抗ウイルス療法が神経ダメージを軽減し、長期的予後を改善するといわれている。

治療は gancyclovir（アシクロビル誘導体）が IV で使用される。National Institute of Allergy and Infectious disease の Phase 3 trial では先天性 CMV に対するガンシクロビル IV によって難聴が軽くなり肝炎の改善が早まることが示されているようである。

本件では、両親と相談した結果、ガンシクロビル IV 療法を 6 週間行い、重篤な副作用なく終了した。そのさなかの精査では mild な CMV による脈絡網膜炎と左耳の著明な難聴を認めた。精神遅滞、運動障害に関しては小頭症が良い予測因子となっている（下表）。22 週の検査の時点では左の脱力感と斜頸があるくらいで改善をみせている。これらに関しては予後はわるくなさそうであるが、眼の症状や耳の障害はいまだ残っているのでまだ不確かな要素はあるようである。

Table 5. Selected Clinical and Laboratory Findings in 106 Infants with Symptomatic Intrauterine Congenital Cytomegalovirus Infection in the Neonatal Period.*	
Finding	Incidence percent
Prematurity (gestation <38 wk)	34
Intrauterine growth retardation	50
Microcephaly	53
Jaundice	67
Petechiae	76
Purpura	13
Hepatosplenomegaly	60
Thrombocytopenia (platelet count <100,000 per mm ³)	77
Hemolytic anemia	51
Hyperbilirubinemia (total bilirubin level >4 mg/dl) †	69
Elevated alanine aminotransferase (>55 U/liter)	83

小頭症	CT での異常	IQ	運動障害
+	+	< 50	> 75%
-	-	> 90	なし
-	+	70 - 80	37%

【病理診断】先天性サイトメガロウイルス感染症