

A Case of Congenital Cytomegalovirus Infection with Presenting Phenotypes of Fetal Akinesia Deformation Sequence

Hiroyasu KAWANO^{1), 2)}, Eiji OHTA^{1), 2)}, Yasuhiro ONDA^{1), 2)},
Toshikazu NIIMI^{1), 2)}, Kazutoshi ITOU^{1), 2)}, Fusako SASAKI^{1), 2)},
Tatsuki MIYAMOTO^{1), 2)}, Takashi SETOUE^{1), 2)}, Masatoshi NAKAMURA^{1), 2)},
Shinichi HIROSE^{1), 2)}

¹⁾ Division of Neonatology, Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Fukuoka University Hospital

²⁾ Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract

Congenital cytomegalovirus infection (CCMVI) is the most common cause of intrauterine infection. In a severe case, it is likely to have symptoms of microcephaly, periventricular calcifications, chorioretinitis, hepatosplenomegaly, and petechiae. We describe a case of CCMVI with presenting phenotypes of fetal akinesia deformation sequence (FADS). At the 24th week of gestation, prenatal ultrasound detected microcephaly, cerebral ventriculomegaly, and arthrogryposis. At the 25th week, CMV IgG and CMV IgM antibodies were analyzed by testing maternal serum blood and were positive. At the 37th week, a female child, with a weight of 1742g, was delivered by selective cesarean section due to breech presentation. At birth, she had facial abnormalities and arthrogryposis, not typical symptoms of CCMVI. Still, brain CT detected cortical dysplasia and periventricular calcification, and we confirmed a diagnosis of CCMVI by using real time PCR in her urine sample. CCMVI with presenting phenotypes of FADS is rare, but CCMVI should be included in the differential diagnosis when a patient has a phenotype of FADS.

Key words: mother-to-child transmission, valganciclovir, fetal akinesia deformation sequence, cytomegalovirus, Zika virus

Fetal Akinesia Deformation Sequence (FADS) の表現型を呈した 先天性サイトメガロウイルス感染症の1例

川野 裕康^{1), 2)} 太田 栄治^{1), 2)} 音田 泰裕^{1), 2)}
新居見俊和^{1), 2)} 伊東 和俊^{1), 2)} 佐々木聡子^{1), 2)}
宮本 辰樹^{1), 2)} 瀬戸上貴資^{1), 2)} 中村 公紀^{1), 2)}
廣瀬 伸一^{1), 2)}

¹⁾ 福岡大学病院総合周産期母子医療センター 新生児部門

²⁾ 福岡大学医学部 小児科

要旨：先天性サイトメガロウイルス感染症 (CCMVI) は、胎内感染症で最も頻度が高い疾患であり、重症例では小頭症や頭蓋内石灰化、脈絡網膜炎、肝脾腫、点状出血斑などの症状がみられる。症例は、妊娠24週に胎児超音波検査で小頭症と側脳室拡大、四肢関節の拘縮、妊娠25週に母体血でサイトメガロウイルス抗

体価の上昇を指摘された。骨盤位であったため、在胎 37 週 0 日に選択的帝王切開術となった。児は、出生体重 1742g で、CCMVI に非典型的な症状である顔貌異常や多発性関節拘縮がみられた。しかし、頭部 CT 検査で脳回形成不全と脳室周囲の石灰化病変を認め、尿中 CMV-PCR が陽性であったことから CCMVI と確定診断した。胎児無動変形シーケンス (FADS) の表現型を呈する CCMVI の報告は稀であるが、FADS の原因の一つとして、CCMVI を念頭に置く必要があることが示唆された。

キーワード：母子感染症、胎児発育不全、胎児無動変形シーケンス、サイトメガロウイルス、ジカウイルス

はじめに

先天性サイトメガロウイルス感染症 (CCMVI) は、妊婦がサイトメガロウイルス (CMV) に感染することで胎内感染をきたす疾患である。近年、本邦において妊婦の CMV 抗体保有率が低下しているため、周産期医療においてその重要性が増してきている。CCMVI の多くは無症候性であるが、約 10% で症候化し、小頭症や網膜脈絡膜炎、聴性脳幹反応異常、頭蓋内石灰化といった様々な臨床像を呈する¹⁾。しかし、関節拘縮を伴う CCMVI は稀であり、過去に数例の報告しかみられていない^{2,3,4)}。今回我々は、胎児無動変形シーケンス (FADS: Fetal Akinesia Deformation Sequence) の表現型を呈した CCMVI の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児：日齢 0，女児

出生までの経過：母体は自然妊娠成立後、近医産科で妊婦健診を実施された。妊娠中に明らかな感染の既往はなく、妊娠 22 週を過ぎても胎動の自覚がほとんどなかった。妊娠 24 週 2 日の胎児超音波検査で小頭症と脳室拡大、小脳低形成、両下肢の関節拘縮を指摘され、当院産科を紹介受診した。妊娠 25 週時の血液検査で CMV - IgG 10.5 単位、IgM 1.05 単位であった。妊娠 26 週より胎児発育不全 (FGR: fetal growth restriction)、妊娠 32 週に羊水過多を指摘され、妊娠 33 週より切迫早産に対して塩酸リトドリン内服を開始され、以後の子宮収縮抑制は良好であった。骨盤位であったため、妊娠 37 週 0 日に選択的帝王切開を施行された。児は、Apgar score 1 分 3 点・5 分 7 点、出生時に自発呼吸が弱く、気管挿管による蘇生後に当センターへ搬入した。

家族歴：母親は 33 歳の経産婦 (3 経妊 2 経産) であり、基礎疾患や妊娠中の飲酒や喫煙、薬物使用歴はなく、海外渡航歴や夫以外との性交渉歴もなかった。父親は 34 歳で基礎疾患なく、また、両家系ともに先天異常の家族歴はなかった。同胞児は第 1 子が 7 歳、第 2 子が 5 歳とともに健常児であり、妊娠期間中にそれぞれ小学校と保

育園に通園していた。

出生時現症：身長 41.6 cm (-3.2 SD)、体重 1742 g (-3.1 SD)、頭囲 28.6 cm (-3.3 SD) であり、顔貌異常 (乏しい表情、耳介低位、小顎症、下顎後退、高口蓋) と四肢の大関節及び小関節に多発性の拘縮があり、体動は乏しかった。胸部は胸郭の低形成なく、心音と呼吸音に異常はなかった。腹部は平坦・軟で腸蠕動音を聴取し、肝脾腫はなかった。皮膚に点状出血や黄疸は認めなかった。胎動減弱と羊水過多、FGR、顔貌異常、多発性関節拘縮などは胎児無動変形シーケンスの所見と合致していた。検査所見：入院時の血液検査所見を表 1 に示す。先天性代謝異常等検査やタンデムマススクリーニング検査、染色体検査 (G-banding) は、全て正常であった。胸部 X 線では肺低形成はなく (図 1)、頭部 CT 検査では脳回形成不全と小脳低形成がみられ、両側の脳室近傍から深部白質及び基底核領域に多数の石灰化病変を広範に認めた (図 2)。眼底検査では両側の視神経低形成があり、自動聴性脳幹反応 (AABR) では両側で反応が得られなかったため、refer (要再検) と判定された。さらに日齢 1 の尿中 CMV - DNA の PCR 定性が陽性であったことから、CCMVI と確定診断した。

入院後の経過：自発呼吸はほとんどみられず、人工呼吸管理を開始した。PI カテーテル留置による輸液管理を開始し、日齢 1 より経管栄養を併用した。ミルクの消化は経時的に良好となったため、日齢 15 には輸液管理を終了できた。以降は経管栄養を継続し、体重増加は順調であった。呼吸に関しては、日齢 2 より徐々に自発呼吸が増加したため、日齢 31 に抜管を試みた。しかし、抜管後に無呼吸が頻発したため 6 時間後に再挿管となり、人工呼吸管理を再開した。また、CCMVI の確定診断後、両親に説明の上同意を得て日齢 28 よりバルガンシクロビル (VGCV: valganciclovir) の内服を開始した (図 3)。7 日間の内服を 1 クールとし、3 クール終了時点で好中球数が 396 / μ l まで減少したため、一時休薬とした。1 週間の休薬後に 4 クール目を再開し、4 クール終了後に尿中 CMV-DNA PCR の陰性化を確認した。しかし、5 クール中に尿路感染症に伴う敗血症をきたしたため、以降の VGCV 内服を中止したところ、尿中 CMV は再び陽性化した。月齢 1 より頻脈と眼振、顔をしかめる動作や

表 1 入院時血液検査

〈血液学的所見〉			〈血清生化学的所見〉		
WBC	5200	/ μ l	TP	5	g/dl
(Neut 18.6%, Lymph 68.5%)			Alb	2.9	g/dl
RBC	535 万	/ μ l	CRP	< 0.1	mg/dl
Hb	19.2	g/dl	BUN	6	mg/dl
Ht	55.8	%	Cr	0.6	mg/dl
Plt	12.8 万	/ μ l	Na	138	mmol/l
〈感染症学的所見〉			K	4.2	mmol/l
CMV-IgM	4.04	mg/dl	Cl	107	mmol/l
CMV-IgG	16.6	mg/dl	Ca	10	mg/dl
〈免疫学的所見〉			IP	6.4	mg/dl
IgG	782	mg/dl	Mg	1.9	mg/dl
IgA	< 4	mg/dl	Glu	41	mg/dl
IgM	13	mg/dl	Lac	18	mg/dl
			T.Bil	3.5	mg/dl
			AST	31	U/l
			ALT	< 10	U/l
			LDH	480	U/l
			ALP	302	U/l
			CK	131	U/l



図 1 入院時胸腹部単純 X 線検査
肺低形成の所見なし。

口部の不随意運動が頻発したため、新生児発作と判断してフェノバルビタールの内服を開始した。また、抜管困難と判断し、月齢 5 に気管切開術を施行し、嚥下障害に

対して月齢 8 に胃瘻造設術を施行した。月齢 12 現在も意思疎通は困難であり、高度の多発性関節拘縮のために“寝たきり”の状態で人工呼吸管理と胃瘻からの経管栄養管理を継続している。さらに、神経因性膀胱に起因する高度の膀胱尿管逆流に対して、月齢 2 より膀胱カテーテル留置中であるが、現在も尿路感染症を頻回に反復している状況である。

考 察

CMV は、 β ヘルペス亜科に属する二本鎖 DNA ウィルスであり、主に接触感染によって伝播する。妊婦の CMV 初感染は、妊娠中の性交や CMV を排出している児の唾液や尿への接触により成立する¹⁾。また、本邦における妊婦の CMV 抗体保有率は、かつての 95% 以上から近年 60 ~ 70% 台と低下傾向にあることが問題視されている。CCMVI は、妊婦が CMV に感染することで胎内感染をきたす疾患であり、初感染の 40%、再活性化の 0.2 ~ 2% に胎内感染が成立する。しかし、CCMVI の大部分は無症候性であり、症候性となる確率は、初感染で 10 ~ 15 %、再活性化で 0.5 ~ 1% である¹⁾。本邦における症候性 CCMVI の発生頻度は、年間 1,000 人（1/1,000 出生）程度と推定されているものの⁵⁾、実態調査では年間 20 ~ 60 人（9.5/100,000 出生）であり⁶⁾、多くの CCMVI が見逃されている可能性がある。本症例では、母体が妊娠中に保育園児と生活しており、CMV 感

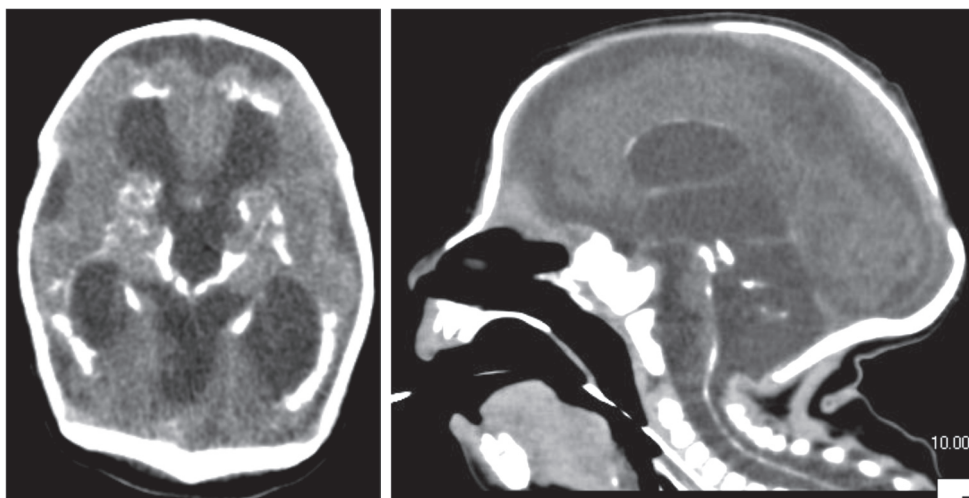


図2 日齢17の頭部単純CT検査

左（水平断）：テント上下の脳室壁近傍～深部白質，基底核領域にはほぼ左右対称の石灰化多数あり，側脳室拡大および白質容積減少あり。

右（矢状断）：小脳低形成あり。

日齢	28	35	42	49	56	63	65	100
【治療】	VGCV 1クール	VGCV 2クール	VGCV 3クール	休薬	VGCV 4クール	VGCV 5クール途中		
【検査】								
CMV-DNA PCR	陽性	陽性	陽性	陽性	陰性		陽性	
WBC (/μL)	13,300			3,300	7,200	6,800	3,100	
Neut (/μL)	3,471			396	2,232	2,176	1,953	
CRP (mg/dl)	<0.1						19.5	

図3 バルガンシクロビル投与中の経過

VGCV：バルガンシクロビル，CMV：サイトメガロウイルス。

染のハイリスク妊婦であった。さらに前回の妊娠時にはCMV抗体価の上昇はみられず，今回の妊娠25週時に母体のCMV感染が判明したことから初感染が強く疑われた。さらに，妊娠24週時には胎児の異常を指摘されており，出生前に症候性CCMVIが疑われていたため，本症例の出生後診断は容易であったといえる。

症候性CCMVIは，出生時にFGRによる低出生体重や小頭症，網膜脈絡膜炎，黄疸，肝脾腫，点状出血斑などの症状を呈し，その後，難聴，てんかん，精神運動発達遅滞などの重篤な神経学的後障害をきたす¹⁾。しかし，その臨床像のスペクトラムは広く，重症度も様々である。

臨床像の多様性をきたす一因として胎内感染の時期が関与しており，通常，妊娠早期の感染であるほど児の重症度は高くなるとされる⁷⁾。竹下らは，頭部CT検査では胎生期のごく早期にCMVに感染した場合は小頭症や脳回形成異常，小脳低形成，広範な石灰化を生じ，妊娠28週以降に感染した場合は軽度の石灰化や脳室拡大にとどまると報告している⁸⁾。本症例では，妊娠24週にはすでに胎児異常をきたしており，臨床症状の重症度からかなり早期の胎内感染であった可能性が高い。本症例ではFGRや小頭症，脳室拡大といったCCMVIを疑わせる症状に加えて，顔貌異常や多発性関節拘縮といっ

た CCMVI に非典型的な FADS 症状を呈したことがとても興味深い。

FADS (OMIM 208150) は、様々な遺伝的及び環境的要因による胎児無動あるいは胎動減弱の結果として、羊水過多や FGR、顔貌異常、多発性関節拘縮、肺低形成といった表現型を呈する疾患群である。一方、ウイルスの胎内感染でも FADS の表現型を呈することが報告されており、CMV やコクサッキーウイルスによる症例報告が散見されている^{2,3,4,9)}。さらに近年では、ジカウイルスによる症例報告の増加が注目を集めている¹⁰⁾。CMV に関しては、FADS の罹患率を調査した文献において、105,987 出生の 7 例 (罹患率 1/15,000) が FADS を発症し、この 7 例のうち 1 例が CCMVI と確定診断されていた²⁾。一方、65 症例の CCMVI を検討した文献において、1 例にのみ両側下肢の関節拘縮を来したとする報告がある³⁾。また、本邦においても過去に多発性関節拘縮を伴った CCMVI 1 例の報告がみられる⁴⁾。つまり、胎内感染で小頭症や脳回低形成といった重篤な中枢神経異常が生じた場合、それに起因する胎児無動により FADS の表現型を呈することが予想できる。本症例では、コクサッキーウイルスやジカウイルスなどの検索は未施行であるが、母体妊娠中に渡航歴や感染症状がなかったこと、CCMVI と確定診断できたことから、CCMVI が FADS の原因であったと判断した。しかしながら、既知の FADS 責任遺伝子の同定を実施できておらず、FADS の児が偶発的に CCMVI を発症したという可能性を完全には否定できない。

結 語

FADS の表現型を呈した CCMVI を経験した。本症例は、妊娠初期から中期の CMV 胎内感染によって高度の中枢神経障害をきたし、胎児無動に伴う顔貌異常や多発性関節拘縮をきたしたと考える。FADS の一因として、稀ではあるものの CCMVI を念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) 出口 雅士, 山田 秀人: 妊婦のサイトメガロウイルス感染症. 周産期医 44: 158-163, 2014.
 - 2) Bayat A, Petersen A, Møller M, Ebbesen F: Incidence of fetal akinesia-hypokinesia deformation sequence: a population-based study. *Acta Paediatr.* 98: 3-4, 2009.
 - 3) Ramsay ME, Miller E, Peckham CS: Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 66: 1068-1069, 1991.
 - 4) 中島 隼也, 管波 佑介, 廣瀬 あかね, 近藤 敦, 春原 大介, 河嶋尚志: 先天性サイトメガロウイルス感染症に arthrogryposis を伴った 1 例. 日未熟児新生児会誌 26: 789, 2015.
 - 5) Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani T: Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: Feasibility and outcomes from a multi-centre study. *BMJ Open.* 29: e000118, 2011.
 - 6) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Sonoyama A, Tanimura K, Deguchi M, Nagamata S, Ebina Y: Nation wide survey of mother-to-child infections in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* 21: 161-164, 2015.
 - 7) 永松 健: 先天性サイトメガロウイルス感染症. 周産期医 46: 118-119, 2016.
 - 8) 竹下 覚: TORCH 症候群. 周産期医 43: 539-541, 2013.
 - 9) Konstantinidou A, Anninos H, Spanakis N, Kotsiakakis X, Syridou G, Tsakris A, Patsouris E: Transplacental infection of Coxsackievirus B3 pathological findings in the fetus. *Journal of medical virology* 79: 754-757, 2007.
 - 10) Van der Linden V, Filho EL, Lins OG, van der Linden A, Aragão Mde F, Brainer-Lima AM, Cruz DD, Rocha MA, Sobral da Silva PF, Carvalho MD, et al: Congenital Zika syndrome with arthrogryposis: retrospective case series study. *BMJ* 354: i3899, 2016.
- (平成 29. 2. 22 受付, 平成 29. 4. 1 受理)
「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」

- 1) 出口 雅士, 山田 秀人: 妊婦のサイトメガロウイルス感染症. 周産期医 44: 158-163, 2014.

