

症例報告

感音性難聴，大脳深部白質病変が診断の契機となった 知能正常の先天性サイトメガロウイルス感染の15歳女子例

中川 慶一¹⁾ 角谷 真人¹⁾ 松本 浩²⁾
森内 浩幸³⁾ 池脇 克則¹⁾ 海田 賢一^{1)*}

要旨：症例は小学校の入学時検診で右感音性難聴を指摘され，原因不明の感音性難聴の診断で経過観察されていた15歳女子である。15歳時に聴覚器精査のため施行した頭部MRIで側脳室周囲深部白質に高信号病変を認めた。血液，脳脊髄液，全脊髄MRIに異常はなく，ウェクスラー成人知能検査では言語性IQ，動作性IQともに正常であったが，難聴，大脳深部白質病変の存在から先天性サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 感染を疑い，保存臍帯を用いたPCR法でCMV-DNAが検出され診断が確定した。知能正常の先天性CMV感染は見逃されている可能性があり，難聴や深部白質病変が診断の契機となりうる。

(臨床神経 2018;58:320-323)

Key words：先天性サイトメガロウイルス感染，難聴，知能正常，保存臍帯，深部白質病変

はじめに

先天性サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 感染は全妊娠の約0.3%に生じる頻度の高い母子感染症である¹⁾。顕性感染は約10%であり，出生時に痙攣，小頭症，頭蓋内石灰化などの中枢神経障害や低体重，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²⁾。一方，出生時にはそのような症状を認めず不顕性感染であった症例のうち，約10～15%で乳幼児期に難聴，知的障害，運動発達遅滞等が明らかとなる遅発性症候性感染を認める³⁾。顕性感染で新生児期より頭部CTで明らかな脳の形態異常を示す場合，形態異常の程度と神経学的予後が相関し⁴⁾，遅発性症候性感染においても，頭部MRI所見と神経症状の相関が報告されている⁵⁾。しかしながら，神経症状の軽微な遅発性症候性感染例およびその頭部画像所見に関する報告は乏しい。今回我々は，知能が正常で，難聴および大脳深部白質病変が診断の契機となった先天性CMV感染の1例を経験したため報告する。

症 例

患者：15歳，女性

主訴：右難聴

既往歴：在胎週数41週0日，出生体重3,210g。出生時に心房中隔欠損を認めたが2歳時に自然閉鎖。

家族歴：両親，姉(20歳)，妹(12歳)ともに健康，血族婚なし。

生活歴：特記事項なし。

現病歴：幼少期より遠くから呼びかけた際に，時々返事をしないことがあったが，その他の発育・発達歴に異常を認めなかった。7歳時に小学校の就学時検診で右難聴を指摘され，当院耳鼻科で原因不明の右感音性難聴との診断で経過観察されていたが，初診時より難聴の進行は認めなかった。15歳時に，聴覚器精査のため施行した頭部MRIで，側脳室周囲深部白質に異常信号を認めた。脱髄性疾患などを疑われ当科を紹介受診し，精査目的で入院した。

入院時現症：身長150cm，体重48kg，血圧117/65mmHg，脈拍64回/分・整，体温36.7°C。一般身体所見には特記すべき異常を認めなかった。神経学的所見は意識清明，脳神経ではWeber試験は左に偏倚し，Rinne試験で右骨導聴力が気導聴力よりも保たれており，右感音性難聴パターンを認めたが

*Corresponding author: 防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科 [〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2]

¹⁾ 防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科

²⁾ 防衛医科大学校小児科

³⁾ 長崎大学大学院医歯薬総合研究科小児科

(Received March 5, 2018; Accepted April 4, 2018; Published online in J-STAGE on April 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001164

その他の所見は正常，運動系，小脳系，感覚系，反射，自律神経系に異常は認めなかった。

検査所見：血算正常，生化学は乳酸，ピルビン酸を含め正常，凝固機能ではプロテイン C/プロテイン S 活性，ループスアンチコアグラント正常だった。感染症は CMV-IgG 14.1 (Cut-off: > 4.0)，CMV-IgM 0.49 (Cut-off: > 0.80) と CMV 既感染パターンを示した。各種自己抗体は抗核抗体陰性，抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA, PR3-ANCA) 陰性，抗 Aquaporin-4 (AQP4) 抗体陰性 (cell-based assay) で，東北大学に測定依頼した抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体も陰性だった。

脳脊髄液では細胞数 $1/\text{mm}^3$ ，蛋白 25 mg/dl，ミエリン塩基性蛋白正常 (< 40.0 pg/ml)，IgG index 0.51，Q アルブミン 0.03，オリゴクローナルバンド陰性，ヘルペスウイルス DNA multiplex PCR (単純ヘルペスウイルス，CMV，Epstein-Barr ウイルス，水痘帯状疱疹ウイルス) 陰性だった。頭部 MRI では， T_2 強調画像，FLAIR 画像で側脳室前角，後角周囲 (Fig. 1A~D) に高信号病変を認めた。同部位に造影効果は認めなかった。頭部 MRA (Fig. 1E)，および全脊髄造影 MRI には異常を認めなかった。生理学的検査では，標準純音聴力検査は左正常，右は全音域で 80~100 dB の感音性難聴を認めた。聴性脳幹反応検査は左正常，右は I から IV 波の導出を認めず感音性難聴に合致した。脛骨神経刺激の体性感覚誘発電位は各頂点潜時，頂点間潜時は正常だった。経胸壁心エコーは異常を認めなかった。眼科診察では，視力 (右 0.9，左 1.0)，眼圧

(右 17.5 mmHg，左 21.0 mmHg) は正常で，前眼部・中間透光体・眼底にも異常を認めなかった。ウェクスラー成人知能検査 (WAIS-III) では言語性 IQ : 113，動作性 IQ : 128，全 IQ : 128 と標準以上の結果だった。

入院後経過：脳血管障害，代謝性疾患は血液検査，画像所見，生理学検査より否定的であった。多発性硬化症，視神経脊髄炎関連疾患，急性散在性脳脊髄炎といった自己免疫性中枢性脱髄疾患についても，全脊髄造影 MRI，髄液検査，抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体等の自己抗体検索において特記すべき異常はなく，否定的と判断した。若年，難聴と大脳深部白質病変の存在，および上記の鑑別疾患の除外から先天性 CMV 感染が疑われた。本人，家族の同意のもと，自宅に保存されていた臍帯を供与していただき，real-time PCR 法で CMV DNA (4.1×10^2 copies/ μg DNA) が臍帯より検出されたため，先天性 CMV 感染と確定診断した。顕性の先天性 CMV 感染に対しては，出生早期のガンシクロビル静注やバラガンシクロビル内服が感染児の聴力および精神運動発達遅滞の予後を改善させることが示されているもの⁶⁾⁷⁾，遅発性症候性感染例に対する有効性は不明であり，また本症例では初診時より難聴の進行はなく知能も保たれていることから，抗ウイルス薬は使用せず経過観察とした。

考 察

本例は，右難聴の精査のために施行した頭部 MRI で偶発的

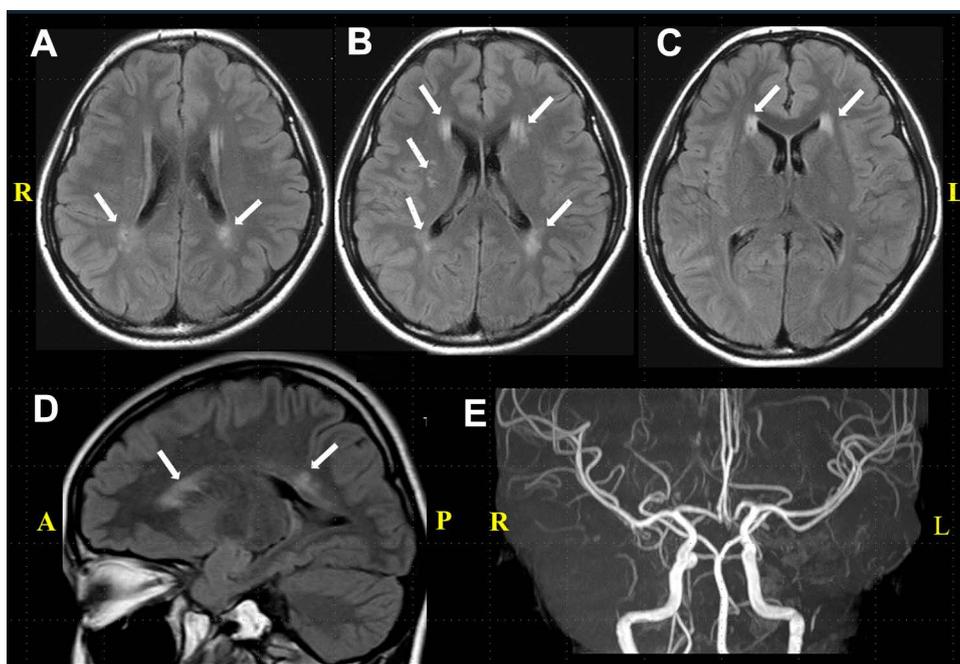


Fig. 1 Brain MRI findings.

A, B, C, D: FLAIR (Coronal 3.0 T; TR 11,000 ms, TE 120 ms, Sagittal 3.0 T; TR 11,000 ms, TE 125 ms) show small high intensity lesions mainly around anterior and posterior horn of the lateral ventricles. (arrows) E: MRA shows no abnormal findings. (3.0 T; TR 25.13, TE 3.45 ms).

に側脳室前角、後角周囲に高信号病変を認め、保存臍帯を用いた PCR 法で診断に至った先天性 CMV 感染の症例である。遅発性症候性感染と考えられ、知能は標準以上に保たれていたことが特徴であった。

胎児脳において、CMV は脳室周囲の胚細胞に親和性を有し、胚細胞は皮質方向に遊走し大脳皮質を形成するため、CMV 感染によって胚細胞の遊走障害が生じ、種々の程度の皮質形成異常をきたす。胎生 18 週以前では滑脳症や小脳低形成を、18 から 24 週では脳回形成異常をきたすとされている⁸⁾。一方、24 週以降の感染では希突起膠細胞の障害による髄鞘形成障害のため大脳白質病変をきたす⁹⁾。脳性麻痺を含めた重篤な神経学的障害は妊娠早期の CMV 感染と関連するとされ¹⁰⁾、重篤な皮質形成異常や深部白質病変も胎生 24 週以前の感染で多い¹¹⁾。本症例の大脳深部白質病変は軽微であり、難聴以外の神経学的異常を認めないことから 24 週以降に CMV に感染した可能性が推測される。

先天性 CMV 感染は、顕性感染の場合は出生直後から低出生体重、肝脾腫、肝機能異常、小頭症、水頭症、脳内石灰化などを呈することで気付かれ²⁾、新生児の尿、唾液、血液から PCR 法で CMV DNA を検出することにより診断可能であるが、出生時に症状がない場合は CMV 感染のスクリーニングは行われない。血液や尿検体での診断は生後 3 週以降では出生後感染との鑑別が不可能となるため、生後 3 週以降に遅発性症候性感染が疑われた場合は、出生時の乾燥濾紙血（先天性代謝スクリーニング用）または保存臍帯を用いた PCR 法で診断する必要がある^{12)~16)}。さらに、乾燥濾紙血は通常 1 年程度で破棄されるため、1 歳以降に遅発性症候性感染が疑われた場合は乾燥濾紙血を用いた診断も困難であるが、本邦では臍帯が各家庭で保存されていることが多く、1 歳以降の症例でも入手できる可能性がある。本症例も臍帯が保存されており、保存臍帯を用いた PCR 法で診断に至ったが、このような手法で診断が可能であることを臨床医は知っておく必要がある。

本邦の遅発性症候性 CMV 感染 54 例の後方視的検討⁵⁾では、知能障害に関して、重度知能障害が 16 例、軽症が 35 例であり、知能正常例は 3 例 (6%) に過ぎなかったが、本症例のような知能正常例は先天性 CMV 感染と疑われず後方視的検索の対象とされていないことが推定され、より多数の知能正常例が潜在する可能性に留意する必要がある。神経症状として難聴、脳性麻痺、小頭症、てんかんなどを認め、知能障害が重度の群ほど合併率が高かったが、難聴は知能障害の程度によらず約 2/3 の症例に認められる共通の症状であった。また、何らかの大脳深部白質病変を全例で認めたが、皮質形成異常および広範囲の深部白質病変を呈する症例は、白質病変が頭頂葉に比較的限局する症例（頭頂葉優位型）に比べ神経症状が重篤であった⁵⁾。本症例の深部白質病変は頭頂葉優位型と比較してもごく軽微であり、知能正常であったことと相関すると考えられた。

無症候性の深部白質病変の鑑別において、本症例は標準以上の知能であったが幼少期からの難聴の存在から先天性 CMV 感染を疑い、確定診断に至った。難聴および深部白質病

変を伴う場合の鑑別疾患として先天性 CMV 感染を念頭におくことが重要であり、1 歳以降の症例では保存臍帯を用いた PCR 法が診断に有用である。

本論文の要旨は、第 223 回日本神経学会関東・甲信越地方会（2017 年 12 月 2 日、東京）において発表した。

謝辞：本症例の血清抗 MOG 抗体を測定して頂きました東北大学神経内科高橋利幸先生に深謝致します。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Koyano S, Inoue N, Oka A, et al. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicenter study. *BMJ Open* 2011;1:000118.
- 2) Dreher AM, Arora N, Fowler KB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2014;164:855-859.
- 3) Zhang XW, Li F, Yu XW, et al. Physical and intellectual development in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a longitudinal cohort study in Qinba mountain area, China. *J Clin Virol* 2007;40:180-185.
- 4) Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcomes in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;99:409-414.
- 5) Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. *Brain Dev* 2016;38: 819-826.
- 6) Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16-25.
- 7) Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infection involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009;46 Suppl 4:S22-S26.
- 8) Bosnjak VM, Dakovic I, Duranovic V, et al. Malformation of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection-A study of nine children with proven congenital cytomegalovirus infection. *Coll Antropol* 2011;35 Suppl 1:229-234.
- 9) Manara R, Balao L, Baracchini C, et al. Barain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol* 2011;41:962-970.
- 10) Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;35:216-220.
- 11) Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic consideration. *AJNR AM J Neuroradiol* 1994;15:703-715.
- 12) Barbi M, Binda S, Primache V, et al. Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by screening of viral DNA in dried bloods spots. *Clin Diagn Virol* 1996;6:27-32.

- 13) Kayano S, Araki A, Hirano Y, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus using dried umbilical cords. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:481-482.
- 14) Sakamoto A, Moriuchi H, Matsuzaki J, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but not other major deficit. *Brain Dev* 2015;37:200-205.
- 15) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 2007;195:782-788.
- 16) Tagawa M, Tanaka A, Moriuchi M, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection at a school for the deaf by using preserved dried umbilical cord. *J Pediatr* 2009;155:749-751.

Abstract

A 15-year-old girl with congenital cytomegalovirus infection presenting with sensorineural hearing impairment and cerebral white matter lesions but no intellectual disability

Keiichi Nakagawa, M.D.¹⁾, Masato Kadoya, M.D.¹⁾, Hiroshi Matsumoto, M.D., Ph.D.²⁾,
Hiroyuki Moriuchi, M.D., Ph.D.³⁾, Katsunori Ikewaki, M.D., Ph.D.¹⁾ and Kenichi Kaida, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Anti-aging and Vascular Medicine, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College

²⁾Department of Pediatrics, National Defense Medical College

³⁾Department of Pediatrics, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

A 15-year-old girl presented with non-progressive sensorineural hearing impairment in her right ear since her early childhood. She had normal intellectual development. When she was 15 years old, small deep white matter lesions around the lateral ventricles were incidentally detected in brain MRI studies through further investigation of auditory organs. Laboratory data including cerebrospinal fluid analysis and antibodies to aquaporin-4 or myelin-oligodendrocyte glycoprotein were normal. She was diagnosed as a congenital cytomegalovirus (CMV) infection based on the detection of CMV DNA from preserved umbilical cord tissue by real-time polymerase chain reaction. It should be kept in mind that a case of congenital CMV infection with normal intelligence may be underdiagnosed and that sensorineural hearing impairment from early childhood and deep white matter abnormalities can be key features giving rise to suspicion on congenital CMV infection.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:320-323)

Key words: congenital cytomegalovirus infection, hearing impairment, normal intelligence, dried umbilical cord, deep white matter lesions
