

## 論文の内容の要旨

|  |                              |
|--|------------------------------|
| 論文提出者氏名  | 夏目 岳典                        |
| 論文審査担当者  | 主 査 中沢洋三<br>副 査 古庄 知己・福島 菜奈恵 |
| 論文題目<br>High Incidence of Hippocampal Abnormalities in Pediatric Patients with Congenital Cytomegalovirus Infection<br>(先天性サイトメガロウイルス感染症の小児患者では海馬の構造異常が高率で発生する)  |                              |
| (論文の内容の要旨)<br><b>【背景と目的】</b><br>先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は、知的障害、神経発達症、感音性難聴、てんかんなどの中枢神経合併症を引き起こし、頭蓋内石灰化、脳室拡大、皮質形成異常など様々な神経画像異常をきたす。我々の先天性 CMV 感染症に関する先行研究で、側脳室下角の拡大の発生率が高いことが示唆され、先天性の CMV 感染が海馬の形状に影響を与えると推察された。また、脳構造異常の有無にかかわらず神経発達症が高頻度に見られるため、海馬の形状変化が神経発達症の原因である可能性も推察された。しかし、先天性 CMV 感染症における海馬の構造異常についてはほとんど報告がなかったため、本研究では先天性 CMV 感染症における海馬の構造異常につき検討した。<br>海馬の構造異常として海馬回旋異常 (HIMAL) の概念がある。胎児期の海馬の外観に似ているため、胎児期の発達途中の内側側頭葉構造の不完全な回旋の結果と推定されている。HIMAL については様々な研究はあるものの統一された定量的診断基準がないが、Tsai らは、脳 MRI の海馬長軸に垂直な冠状断面における海馬の高さと幅の比 (海馬直径比) が 0.8 を超える海馬の形状変化が、HIMAL の診断において重要な特徴として報告した。本研究では、先天性 CMV 感染症における HIMAL の発生率を、Tsai らの指標を参考に海馬直径比を用いて検討した。<br><b>【材料及び方法】</b><br>先天性 CMV 感染症症例 17 例と同年齢の対照群 17 例の脳 MRI を後向視的に評価した。脳 MRI の解析には、1.5T MRI にて撮像された冠状断の T2 強調画像を用い、海馬直径比を計測、算出した。今回用いた冠状断は、「前交連-後交連 (AC-PC) 線に垂直な断面」となるルーチンプロトコルで撮像されていたが、Tsai らは「海馬長軸に垂直な断面」で撮像された冠状断を用いていた。AC-PC 線と海馬長軸とは平均約 30° の角度をなすとされているため、AC-PC 線に垂直な冠状断面で計測される海馬の高さは、海馬長軸に垂直な冠状断面での $2/\sqrt{3}$ 倍になる。したがって、Tsai らの仮説に基づき、今回の研究では 0.92 ( $0.8 \times 2/\sqrt{3}$ ) を超える症例を HIMAL と定義した。測定は、臨床所見を知らされていない 3 人の小児神経科医によって各々施行され、最終値は各計測値の平均値として算出した。同時に脳 MRI におけるその他の画像異常や臨床症状についても検証した。<br><b>【結果】</b><br>先天性 CMV 感染症群と対照群の海馬直径比の中央値は、右側海馬 0.99 対 0.71、左側海馬 0.85 対 0.71、と両側ともに有意に大きかった。海馬直径比が 0.92 を超える HIMAL と診断される症例は、先天性 CMV 感染症群の海馬 34 例中 17 例 (50%)、対照群の海馬 34 例中 1 例 (2.9%) と有意差があった。少なくとも片側に HIMAL をもつ症例は、先天性 CMV 感染症群で 17 例中 11 例 (64.7%)、対照群で 17 例中 1 例 (5.9%) と有意に多かった。知能指数もしくは自閉スペクトラム症と海馬直径比については有意な相関関係はなかった。 |                              |

#### 【考察】

本研究により、先天性 CMV 感染症において海馬直径比が有意に大きく、HIMAL と診断できる症例も有意に多かったことが判明した。一方で、皮質形成異常など大脳皮質構造の異常がある症例は少なかった。以上より、先天性 CMV 感染症症例においては、大脳皮質構造の異常がなくても海馬構造に異常をきたすことが示唆された。妊娠中の CMV 感染においては感染時期による中枢神経障害の違いが報告されており、18 週以前の感染はびまん性の脳障害を引き起こすとされているが、海馬の回旋は妊娠 25 週までに完了するため、びまん性の脳構造異常のない HIMAL の症例は CMV が妊娠 18～25 週の間感染した可能性があると推察された。

HIMAL の病理学的重要性に関しては、健康成人の被験者でも 20%にみられる正常変異であるという報告もあるが、てんかんや種々の疾患との関連も報告されており、未だ明らかになっていない。本研究においてもてんかん、知能指数、自閉スペクトラム症と HIMAL との相関関係は示せなかった。神経機能に対する HIMAL の影響については更なる研究が必要である。