

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591982

研究課題名（和文） 臍帯を用いた先天難聴原因検索

研究課題名（英文） The search of congenital hearing loss using by umbilical cord

研究代表者

小川 洋 (OGAWA HIROSHI)

公立大学法人福島県立医科大学・ 医学部・ 准教授

研究者番号：70264554

研究成果の概要：

高度感音難聴 67 例のうち 10 例 (15.4%) において CMV-DNA 陽性 16 例 (23.9%) に GJB2 遺伝子異常を確認した。重複はなかった。両群で出生時体重は、CMV-DNA 陽性群で低い傾向があった。側頭骨 CT, MRI の画像検査において形態学的な違いは見られなかった。各 5 名に対して人工内耳埋込術を施行。手術所見に差を認めなかった。人工内耳の装用効果は両群において良好であり、乳幼児聴覚活用尺度、発声発語指数のスコアは同等の改善が確認された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：先天性難聴、ウイルス難聴、遺伝性難聴、サイトメガロウイルス

1. 研究開始当初の背景

難聴遺伝子に関する報告は多数認められ、ある報告によれば両側高度感音難聴者のおよそ 50% は難聴遺伝子が関与しているといわれている。一方われわれが研究を進めてきた先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染による難聴は、両側高度感音難聴患者のおよそ 30% に関与しているという報告がある。難聴遺伝子は患者の血液を用いて遺伝

子の検索を行うことが可能であるが、先天性 CMV 感染症は血液を用いてその感染を証明するためには生後 1 週間以内に採血を行い、その血液を用いなければ感染の有無を明らかにすることはできない。従って生後 2 週間以上経過して難聴が明らかになった場合、難聴の原因が先天性 CMV 感染によるものかどうかを明らかにする手段は従来存在しなかった。

われわれのグループでは保存されている臍帯に注目し、保存臍帯中の CMV-DNA を計測することによって難聴の原因が CMV 感染によるものかどうか明らかにすることを可能としたが、CMV 感染が証明されなかった症例において、難聴の原因を明らかにすることはできなかった。今回、さらに臍帯中の難聴遺伝子を検索することによって、難聴の原因が難聴遺伝子によるものかどうかを明らかにすることができるものと考えられる。

2. 研究の目的

保存臍帯中のサイトメガロウイルス

(CMV) DNA を計測することによって難聴の原因が CMV 感染によるものかどうか明らかにすることを可能としたが、CMV 感染が証明されなかった症例において、難聴の原因を明らかにすることはできなかった。今回、さらに臍帯中の難聴遺伝子を検索することによって、難聴の原因が難聴遺伝子によるものかどうかを明らかにする。

すなわち、原因不明とされる感音難聴例において、難聴の原因が難聴遺伝子 (GJB2 遺伝子、SLC26A4 遺伝子、ミトコンドリア 1555A>G 変異など) の関与によるものであるか、先天性ウイルス感染 (CMV) によるものであるかについて保存臍帯から抽出した DNA における難聴遺伝子、CMV 遺伝子を検索することによって明らかにする。さらに難聴遺伝子群と CMV 感染群の群間において聴力以外の相違点、特徴について検討する。

3. 研究の方法

聴覚障害を認めた患者において患者同意を得たのち、患者の臍帯の一部 (およそ 7mm × 7mm)、もしくは血液 (およそ 5ml) を提

供して頂き、これらの試料から DNA を取り出して現在判明している難聴遺伝子 (GJB2 遺伝子) が含まれているかどうか、また先天性難聴を引き起こすことが知られている CMV が感染しているかどうかを検索する。検出方法として PCR 法を用いる。さらに人工内耳埋め込み術を施行した患者においては手術中の外リンパ液を採取し外リンパ液中に存在する CMV-DNA の検出を試る。それぞれの症例において家族歴の聴取、出生時体重、側頭骨画像検索、ABR、ASSR、COR、OAE 等による聴力検査を行い、臨床データを収集し、遺伝子難聴群と CMV 難聴群での臨床的特徴を比較した。

4. 研究成果

(1) われわれは後方視的に先天性 CMV 感染の関与を証明することができる保存臍帯検査を行って、聴覚障害児 67 例のうち 10 例 (15.4%) において CMV-DNA 陽性、16 例 (23.9%) に聴覚障害において最も頻度の高い GJB2 遺伝子異常を確認した。遺伝子異常を示した患児と CMV 遺伝子が確認された患児との間で重複はなかった。乳幼児における聴覚障害の原因として GJB2 遺伝子異常が最も頻度が高く、それについて CMV によるものの頻度が高い結果となり、欧米での報告はあったが、本邦においても聴覚障害の原因として先天性 CMV 感染の頻度が高いことがわかった。

(2) CMV-DNA 陽性患者と GJB2 陽性患者について出生時体重を比較すると CMV-DNA 陽性群で低い傾向があった。側頭骨 CT, MRI の検査においては両者に差はなく、形態学的な違いは見られなかった。

(3) GJB2 遺伝子異常の患児 5 名、CMV-DNA 陽性患児 5 名に対して人工内耳埋込術を施行した。人工内耳手術時の所見では蝸牛開窓

時のリンパ液の流出状況、電極の挿入状況に差を認めなかった。人工内耳は全症例(10症例)にNucleus24を使用し、コード化法はACEを用いた。人工内耳の電極は10症例において有効電極全て挿入され、22チャンネルが有効に機能した。人工内耳の装用効果は32.5dBから33.7dBと良好であり、乳幼児聴覚活用尺度(IT-MAIS)、発声発語活用度(MUSS)のスコアは人工内耳装用前後において遺伝子難聴群とCMV感染群において同等の改善が確認された。CMV-DNA陽性患者の1例に発達の遅れが高度な症例があり、今後の人工内耳装用効果がどの程度まで上がるのかが今後の検討項目である。(4)CMV陽性群5例中2例においてCMV-DNAが検出された。これら2例は進行性の難聴と官がられた症例であった。

聴力障害のみを唯一の症状とする無症候性CMV感染症と遺伝子難聴群では聴力経過、画像診断、人工内耳装用効果については短期間での観察では差が認められなかったが、長期的に観察した場合、学習障害などが顕在化し遺伝子難聴群とCMV感染症群で違いが出現してくる可能性がある。

遺伝子難聴とCMVを同時期に検査する本研究により、本邦における乳幼児聴覚障害の原因が明らかになり、人工内耳を含めた早期治療、療育に対する方針が明らかになるもとと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① 錫谷 達夫、先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染と聴力障害、小児耳鼻咽喉科、28、169-173、2007、査読有

[学会発表] (計9件)

① 小川 洋、山田 奈保子、馬場陽子、鈴木雪恵、松井隆道、野本幸男、大森孝一、先天性サイトメガロウイルス感染に伴う高度難聴児に対する人工内耳の装用効果、第53回日本音声言語医学会、2008年10月24日、三原市

② 小川 洋、馬場陽子、松井隆道、野本幸男、鈴木雪恵、大森孝一、当科における人工内耳再手術について、日本耳鼻咽喉科学会総会、2008年5月15日、大阪市

③ H. Ogawa、Y. Baba、N. Yamada、Y. Suzuki、T. Suzutani、K. Omori、Can congenital cytomegalovirus infection cause auditory neuropathy? Combined Otolaryngology Spring Meetings、2008年5月2日、Orlando, Florida

④ Ogawa H、Baba Y、Suzuki Y、Matsui T、Nomoto Y、Imaizumi M、Omori K、Cochlear implantation in congenital cytomegalovirus-infected children with profound sensorineural hearing loss、XXV Baranay Society Meeting、2008年4月3日、Kyoto, Japan

⑤ 小川 洋、当科における小児人工内耳の現状、日本耳科学会、平成19年10月18日、福岡市

⑥ 馬場陽子、人工内耳埋込術を行った先天性CMV感染症による難聴児の経過、日本聴覚医学会、平成19年10月4日、名古屋市

⑦ 小川 洋、当科における小児人工内耳の現状、日本耳鼻咽喉科学会東北連合学会、平成19年7月21日、盛岡市

⑧ 錫谷 達夫、先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染と聴覚障害、日本小児

耳鼻咽喉科学会、平成 19 年 6 月 23 日、
仙台市

⑨馬場 陽子、当科における先天性
CMV感染による難聴乳幼児の聴力像、
日本小児耳鼻咽喉科学会、平成 19 年 6
月 23 日、仙台市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 洋 (OGAWA HIROSHI)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・
准教授
研究者番号：70264554

(2) 研究分担者

馬場 陽子 (BABA YOKO)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・
講師
研究者番号：80305375
松井 隆道 (MATSUI TAKAMICHI)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・
助教
研究者番号：40404876

(3) 連携研究者

錫谷 達夫 (SUZUTANI TATSUO)
公立大学法人福島県立医科大学・医学部・
教授
研究者番号：40196895