

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月28日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21791630

研究課題名（和文）サイトメガロウイルス感染による聴覚障害における聴覚・言語発達に関する研究

研究課題名（英文）The study of auditory skill and speech development in sensorineural hearing loss with congenital cytomegalovirus infection

研究代表者

松井 隆道 (MATSUI TAKAMICHI)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：40404876

研究成果の概要（和文）：先天性サイトメガロウイルス感染による難聴児5名に対する人工内耳の装用効果について、術後4年目までの人工内耳術後の聴覚言語発達を装用効果、ITMAIS、MUSS、S-S法を用いて評価した。先天性CMV感染は術前に乾燥臍帯を用いてnested PCR法で確認された。5例ともに術後聴覚言語発達が確認され、先天性CMV感染症は人工内耳手術の適応であることが示された。

研究成果の概要（英文）：Five children with congenital CMV infection-related SNHL, underwent cochlear implantation. Hearing level and speech and language development were evaluated post-implantation using IT-MAIS, MUSS, and S-S method. Congenital CMV infection was confirmed in five patients before surgery by the preparation of DNAspecimens from samples of their dried umbilical cords followed by a nested PCR for detection of the CMV glycoprotein H gene. All children showed development in auditory skills and language comprehension and speech production following cochlear implantation. The results of the present study suggest that the use of cochlear implantation is appropriate for patients with SNHL associated with asymptomatic CMV infection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：耳鼻咽喉科学

科研費の分科・細目：

キーワード：ウイルス 感染症 聴覚障害 言語発達 人工内耳

1. 研究開始当初の背景

先天性サイトメガロウイルス (Cytomegalovirus; CMV) 感染による聴覚障害は、欧米の研究から、出生児約 3000-4000 人に 1 人起こるとされている。当教室の研究グループでは、乾燥臍帯を用いて先天性 CMV 感染を retrospective に診断する方法を開発し、平成 16 年から 18 年の厚生労働省感覚器障害研究事業として福島県の聴覚障害児の病因を疫学調査し、難聴児の約 2 割が先天性 CMV 感染であることをわが国ではじめて明らかにした (Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. Ogawa H, et.al. J Infect Dis. 195(6) 782-8 (2007))。さらに乾燥臍帯を用いて先天性 CMV 感染を retrospective に診断する独創的な方法を開発した (Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord in sensorineural hearing loss children. Ogawa H, et.al. Laryngoscope. 116(11) 1991-4 (2006))。

この頻度は遺伝性難聴の中で最も頻度の高い GJB2 遺伝子変異に次いで多いものであり、これまで診断できずに原因不明の先天難聴として加療されている場合も多くあると推察される。

本疾患への対策はほとんど行われていない上、精神発達遅滞を合併する例も多く、ハビリテーションや人工内

耳・補聴器による聴覚機能の補助・代替法の適応について十分に検討されていない。

研究の目的は先天性 CMV 感染における聴覚障害、精神発達遅滞、体内ウイルス量、人工内耳・補聴器装用効果、言語発達の相互関係を解析することである。

聴覚障害の診断、治療、療育の方法を確立し、障害の軽減や重症化防止、予後判定、言語能力の発達が確保されることで、障害児の社会参加を促進し QOL 向上が期待される。

2. 研究の目的

(1) 新生児聴覚検査による早期発見や聴覚障害児の追跡調査により、CMV の体内ウイルス量と聴覚障害の程度との相関や精神発達遅滞合併の有無を解析し、聴覚障害の発症や重症化を決定する要因を明らかにする。

(2) 人工内耳手術を行う例では、術中に採取した外リンパ液中のウイルス量や精神発達遅滞の程度と人工内耳装用効果の関係を明らかにする。聴覚障害児の言語発達を評価し、言語発達と療育の開始時期、障害の発見時期、人工内耳の実施時期、精神発達遅滞の重症度などとの関係を明らかにする。先天性 CMV 感染による難聴とそれ以外による難聴に対して人工内耳挿入により、その後の聴覚・言語発達に相違があるのか明らかにする。

(3) 最終的には先天性 CMV 感染による難聴の発症予防や重症化防止を考える上での指標の 1 つとなることを目指す。

3. 研究の方法

1) 対象となる聴覚障害児の診断、検査

福島県では平成 16 年に新生児聴覚検査事業がスタートし、産婦人科施設を中心にスクリーニング体制が整備されつつある。福島県内で聴覚障害を指摘された新生児・幼児患者は、ほぼ全例が福島医大耳鼻科とその関連病院を受診している。

要精検となった乳児については、聴性行動反応検査と条件詮索反射聴力検査にて聴力閾値を測定し、他覚的聴力検査である聴性脳幹反応検査と聴性定常状態誘発反応検査にて周波数ごとの聴力閾値を測定する。難聴が診断された場合には家族に検査の説明を行い同意された場合には臍帯、血液、尿の提供を受ける。

発達については、言語発達検査と知能検査を行う。患児の年齢や発達段階に合わせて S-S 法、ITPA、津守・稲毛式発達検査、田中・ビネー式知能検査、新版 K 式発達検査などから適切に選択する。

2) CMV 感染の臨床検査

乾燥臍帯中の CMV の DNA の検出を real-time(Nested) PCR で定量的に行う。血液、尿、外リンパ液（人工内耳手術症例）からのウイルス分離を行い、抗体価を測定する。先天性 CMV 感染が診断された患者では、尿中へのウイルス排泄をウイルス分離、real-time PCR の 2 つの方法で継続的にモニタリングする。

3) CMV と聴覚障害の重症度の関連の解析

乾燥臍帯中の CMV の DNA の検出を real-time PCR で定量的に行い、陽性・

陰性の判定と聴覚障害の重症度との関係、ウイルス量と聴覚障害の重症度や予後との関係を明らかにする。ウイルス排泄期間やウイルスの感染動態と聴覚障害発症の関係を解析する。

4) 治療および療育と聴覚・言語発達の評価

①先天性 CMV 感染児について、聴力像及び言語発達に応じて補聴器装用、人工内耳埋め込み術を行う。音場検査や音声を用いた聞き取り検査を行い、補聴器装用効果や人工内耳装用効果を判定する。人工内耳手術を行う患児から得られた検体（外リンパ液）については、CMV の DNA を検出し、ウイルス量と人工内耳装用効果の関係を解析する。

②人工内耳手術を受けた患児に関しては、人工内耳の装用効果について、その他の原因による聴覚障害において手術を受けた患児と比較し、また、精神発達遅滞の重症度との関係も解析する。

③聴覚言語発達について IT-MAIS などにより評価する。言語発達と療育の開始時期、障害の発見時期、人工内耳の実施時期、精神発達遅滞の重症度などとの関係を明らかにする。

4. 研究成果

1) CMV 感染の臨床検査

研究期間中に、先天性難聴 15 名の乾燥臍帯中の CMV の DNA の検出を real-time(Nested) PCR で定量的に行った。結果は 1 名で CMV の DNA が検出された。また小児科にて尿検査にて先天性 CMV 感染が判明し、その後難聴が進行した患者が 1 名認められたが、経

口の抗ウイルス薬の治療を施行し聴覚障害の改善を認めた (Imamura.T et.al Pediatrics International 2011)。また先天性 CMV 感染症の診断がされたものの聴力検査を行い難聴が無く小児科とともに慎重に経過をみている患者が1名である。

また人工内耳手術を行った11名に対して蝸牛開窓時にリンパ液を採取し臍帯と同様に CMV の DNA の検出を real-time(Nested) PCR で定量的に行った。結果は1名で結果は1名で CMV の DNA が検出された。

2) 治療および療育と聴覚・言語発達の評価

人工内耳の装用効果について、その他の原因 (GJB2 遺伝子異常、他) による聴覚障害にて手術を受けた患児と術後の聴覚言語発達を比較した。これにより先天性 CMV 感染による聴覚障害に対する人工内耳手術後の聴覚言語発達は他の原因にて手術を受けた患児とほぼ同様であることがわかった。先天性 CMV 感染症は人工内耳手術の適応であることが示された。この結果は第20回耳科学会と Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders で報告した。

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2件)

- ①Matsui T, Ogawa H, Yamada N, Baba Y, Suzuki Y, Nomoto M, Suzutani T, Omori K. Outcome of cochlear implantation in

children with congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutation in relation to developmental disorder. 査読有 Acta Oto-Laryngologica. 2012;132 (597-602)

- ②Imamura T, Suzutani T, Ogawa H, Asano K, Nomoto M, Matsui T, Momoi N, et.al. Oral valganciclovir treatment for congenital cytomegalovirus infection. 査読有 Pediatrics International 2011;53 (249-252)

- ③小川洋, 馬場陽子, 山田奈保子, 鈴木雪恵, 松井隆道, 野本美香, 小針香菜, 鈴木綾, 村岡理恵, 佐場野優一, 大森孝一【重複障害のある難聴児への聴覚言語獲得支援】障害の評価と補聴器・人工内耳の適応 査読無 音声言語医学 ; 51 巻 2 号 (199-202) 2010

[学会発表] (計4件)

- ①Matsui.T, Ogawa H, et.al Effectiveness of cochlear implantation in children with sensorineural hearing loss: Comparison of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutation. Sixth International Symposium on Meniere's Disease and Inner Ear Disorders、平成22年11月15日、京都

- ②松井隆道、当科における小児人工内耳の成績、第20回日本耳科学会、平成22年10月8日、愛媛

- ③Matsui.T, Ogawa H, et.al、Outcome of cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutation in relation to developmental disorder, The Combined Otolaryngology Spring Meetings Triological Society、平成23年4月29

日 米国シカゴ

④松井隆道、当科における小児人工内耳の成績：先天性サイトメガロウイルス感染とGJB2 遺伝子変異症例について、第21回日本耳科学会、平成23年11月26日、沖縄

6. 研究組織

(1) 松井 隆道 (MATSUI TAKAMICHI)
福島県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：40404876

(2) 研究分担者
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：