

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592555

研究課題名(和文)先天性サイトメガロウイルス感染による聴覚障害の治療長期予後に関する研究

研究課題名(英文) Long-term prognosis of hearing loss in patients 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：先天性サイトメガロウイルス感染症の診断はretrospectiveに乾燥臍帯から6例、尿スクリーニングが3例、血液検査が4例、人工内耳手術のリンパ液が1例であった。そのうち無症候性感染症は2例であった。この2症例は半年毎にASSRを含めた精密聴力検査をおこない経過観察を続けているが聴覚障害は認めていない。聴覚障害が高度であった7例は全員人工内耳手術がおこなわれた。人工内耳の装用効果はいずれの症例でも認められた。バルガンシクロビル内服治療をおこなったのは3例あり、1例は聴力改善が得られた。難聴を示していない症例は進行性難聴がないか嚴重に経過観察をおこなっている。

研究成果の概要(英文)：Congenital CMV infection in six cases was identified by the preparation of DNA specimens from their dry umbilical cord. Four cases were identified by the blood test. Three cases were identified by urine screening. One case was identified by PCR of the lymph fluid after cochlear implant. Asymptomatic congenital CMV infection was two cases. We perform an exact audiometric test including ASSR semiannually following up this 2 case, but do not show the hearing impairment. As for seven cases of the severe hearing impairment, cochlear implant surgery was performed. An effect of the cochlear implant was shown in all cases after surgery. Three patients received valganciclovir internal use treatment of the antiviral drug. One patient has not yet shown the hearing impairment, we should continue routine follow-up strictly.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：先天性サイトメガロウイルス感染症 聴覚障害 バルガンシクロビル

1. 研究開始当初の背景

先天性 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。しかし遅発性に聴覚障害を発症することもあり、先天性感染が確認されたら出生後も定期的な聴力評価が必要な疾患である。

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(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(Ogawa H, et.al. Laryngoscope. 116(11) 1991-4(2006))。

本疾患への対策として新生児を対象とした先天性 CMV 感染症のスクリーニングの研究が進められているが、現在のところ聴覚障害に対する決められた治療方針は存在しないのが現状である。当教室の研究グループでは、精神発達遅滞を合併する例も含め、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研究を行ってきた。また先天性 CMV 感染症による進行性難聴に対してバルガンシクロビルでの治療を行っている。バルガンシクロビル治療により尿、血漿中のウイルス量は著減・消失するが、その後の再活性化や聴覚障害の進行については明らかにはなっていない。また遅発性の聴覚障害がどのような原因で生じてくるのかも明らかではない。先天性 CMV 感染による聴覚障害の診断、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

本研究の目的は先天性サイトメガロウイルス(Cytomegalovirus; CMV)感染による聴覚障害に対する治療について、聴覚障害の臨床像とともに体内ウイルス量、人工内耳・補聴器装用効果、バルガンシクロビル治療の効果、言語発達の相互関係を解析しその長期予後を解明することである。

(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、聴覚障害の発症や進行性の聴覚障害に対する人工内耳手術やバルガンシクロビル治療の長期予後についても明らかにする。

(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。

(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検査体制や時期も含めその指標の 1 つとなることを目指す。

3. 研究の方法

先天性 CMV 感染が確認された新生児に対して聴覚障害の精密検査を行い、その重症度とウイルス量の推移を確認する。

聴覚障害の重症度によって経過観察、補聴器装用、人工内耳埋込術の適応を判断し、進行性の聴覚障害の場合にはバルガンシクロビル治療を行う。その他精神発達、重複障害についても定期的に年齢に合わせて検査を行う。聴覚障害の重症度とそれに対する治療効果、聴覚や発達に関する長期予後を評価・確認し先天性 CMV 感染症による聴覚障害治療の方法を確立する。

1) 対象となる聴覚障害児の診断、検査(松井 佐藤 小川)

福島県では新生児聴覚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。また小児科での先天性 CMV 感染の検査で陽性となった患者について精密聴力検査を行い聴覚障害について診断する。

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。

2) CMV 感染の臨床検査(錫谷 松井 小川)

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(松井 佐藤 錫谷)

乾燥臍帯中の CMV の DNA 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。

聴覚障害を認めない患者は 3 ヶ月おきに聴

力評価を行い進行性難聴の発症を確認する。聴覚障害が確認された場合にはバルガンシクロビル治療を考慮しその効果、聴力予後について解析を行う。聴力検査：ABR 法、ASSR 法、OAE 法

4) 治療および療育と聴覚・言語発達の評価 (松井 佐藤 小川)

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。音場検査や音声を聞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。

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。

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) 先天性サイトメガロウイルス感染症の診断

保存乾燥臍帯から CMV-DNA が検出されたケースが 6 例、尿スクリーニングより診断されたケースが 3 例、新生児聴覚スクリーニングにて難聴が疑われその後の血液検査、尿検査にて診断されたケースが 2 例、人工内耳手術の際にリンパ液の PCR 法にて CMV-DNA が検出されたケースが 1 例、先天性 CMV 肝炎にて血液検査にて診断されたケースが 1 例、母親が妊娠中に CMV 抗体高値のため出生後血液検査で診断されたケースが 1 例であった。

現在尿を用いた先天性 CMV 感染のスクリーニングがおこなわれている施設もあるが、生後 3 週を過ぎた症例での診断では乾燥臍帯を用いた CMV-DNA 検査が必要であると思われる。

(2) 無症候性先天性 CMV 感染症

症状を来さない無症候性の先天性 CMV 感染症は 2 例であった。この 2 症例は現在も半年毎に ASSR を含めた精密聴力検査をおこない経過観察を続けているが聴覚障害は認めない。

(3) 先天性 CMV 感染症と聴覚障害

聴覚障害が高度であった 7 例は全員人工内耳手術による聴覚補償がなされた。人工内耳の装用効果はいずれの症例でも認めており、IT-MAIS、MUSS、S-S 法による聴覚言語発達が確認されている。しかし津守・稲毛式発達検査、新版 K 式発達検査の DQ が 60 以下であった症例では精神発達遅滞の合併も認め、言語

発達は伸び悩んでいる。

右高度難聴、左中等度難聴を認め保存乾燥臍帯で先天性 CMV 感染症の診断がなされた症例は、その後左の難聴が進行しており補聴器装用が困難になってきている。この症例は無症候性感染児と考えているが精神発達遅滞と聴覚障害の進行を認めており抗ウイルス薬の適応があると考えられる。

(4) 抗ウイルス薬による先天性 CMV 感染症の治療

抗ウイルス薬のバルガンシクロビル内服治療をおこなったのは 3 例である。治療は厚労省研究班から公表されている先天性 CMV 感染症の治療プロトコールに準じておこなわれた。

症例 1 は胎児期より小頭症を指摘されており出生時の頭部 CT で両側側脳室拡大を認めた。産科で施行した CMV 感染症のスクリーニング検査(尿)で症候性先天性 CMV 感染症の診断。新生児聴覚スクリーニング(AABR)は両耳パスしたが生後 4 カ月時の ASSR にて左難聴出現を認めた。その 2 週後に ASSR 再検査したところ更に難聴の進行を認めたため小児科と協議の上、VGCV の内服治療がおこなわれた。治療により左聴力は改善を認めたが正常までは戻らなかった。右聴力は正常範囲で維持されており、以後 6 年経過観察をしているが聴力の変化は認めていない。しかし中枢性の呼吸障害を認めるようになり加療がおこなわれている。

症例 2 は早産、極低出生体重児で出生し PDA や血小板減少を認めたため NICU にて加療を受けた。生後 2 カ月時に施行した新生児聴覚スクリーニング(AABR)にて両耳 refer のため当科紹介。ASSR にて両耳 110dB 以上の高度難聴を認めた。乾燥臍帯の CMV-DNA 検査、血液・尿検査にて CMV 陽性。以上より症候性先天性 CMV 感染症と診断された。両親の強い希望もあり VGCV の内服治療がおこなわれた。治療開始時 CMV-DNA コピー数は尿中 400、血液中 5464500 であったが治療後は検査感度以下に低下した。治療後も聴力の改善は得られず、その後他施設にて人工内耳植込術を受け現在に至っている。

症例 3 は子宮内発育不全あり精査にて母親の CMV 感染が確認された。出生時の尿検査にて CMV 高値、頭部 CT にて側頭葉内側～側脳室周囲に散在する石灰化が認められた。新生児聴覚スクリーニング(OAE)は両耳パス。症候性先天性 CMV 感染症の診断にて日齢 5 日から VGCV の内服治療がおこなわれた。生後 3 カ月時の ASSR では難聴は認めず、現在も定期的な聴力検査で経過を見ている。

いずれの症例も VGCV 内服により尿中 CMV 量は速やかに減少し、内服による重篤な副作用は生じなかった。ウイルス量が減少しても聴力の改善する場合と改善しない場合があることが示唆された。適切な適応判断のもと説明と同意を得たうえで、今後も先天性 CMV

感染症の治療の選択肢となり得ることが予想される。

(5) 本疾患の治療予後に関して

先天性 CMV 感染症による聴覚障害に対する人工内耳の装用効果とバルガンシクロピルの効果は十分認められるため重要な治療法であるといえる。しかし本疾患の長期的な予後については DQ が低い症例での人工内耳術後の言語発達が進まないことや内服にて聴力が改善を示した症例での中枢性の呼吸障害の出現したことからはいかに中枢性の障害を低く抑えられるかが重要である。そのためには抗ウイルス薬による治療が有効である可能性がある。今回バルガンシクロピル治療をおこなった3例では重篤な副作用は生じず尿中 CMV は著明に減少しており、今後の経過を厳重に見ていくことで更にデータが蓄積されていくものと思われる。

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)

松井隆道、ウイルス感染と聴覚障害 ～病態と診断・治療～、感染防止、査読無し、25 巻 3 号、2015、6-9

〔学会発表〕(計 3 件)

松井隆道 小児難聴 当院での取り組み、第 83 回会津小児科医会講演会、平成 27 年 3 月 11 日、会津若松医師会館、福島県、会津若松市

松井隆道 新生児聴覚スクリーニングと小児人工内耳、日本耳鼻咽喉科学会福島県地方部会、平成 27 年 3 月 29 日、福島ビューホテル、福島県、福島市

松井隆道 ウイルス感染と聴覚障害、第 158 回感染防止研究会、平成 27 年 5 月 30 日、ハーネル仙台、宮城県、仙台市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松井隆道 (MATSUI Takamichi)

福島県立医科大学・耳鼻咽喉科・講師

研究者番号：40404876

(2) 研究分担者

錫谷達夫 (SUZUTANI Tatsuo)

福島県立医科大学・微生物学・教授

研究者番号：40196895

(3) 研究分担者

佐藤真紀 (SATO Maki)

福島県立医科大学・小児科・講師

研究者番号：50423794

