

厚生労働科学研究費補助金
感覚器障害研究事業

先天性サイトメガロウイルス感染症による聴覚障害の
実態調査並びに発症予防を目指した基礎的研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大森 孝一

平成18 (2006) 年 3 月

班 員 名 簿

| 区 分 | 氏 名 | 所 属 | 職 名 |
|-------|---------|------------------------------------|----------------|
| 主任研究者 | 大 森 孝 一 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 | 教 授 |
| 分担研究者 | 藤 枝 憲 二 | 旭川医科大学小児科学講座 | 教 授 |
| | 錫 谷 達 夫 | 福島県立医科大学医学部微生物学講座 | 教 授 |
| | 筒 井 祥 博 | 浜松医科大学病理学第二講座 | 教 授 |
| | 竹 腰 正 隆 | 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学 | 講 師 |
| | 井 上 直 樹 | 国立感染症研究所ウイルス1部 | 室 長 |
| | 片 野 晴 隆 | 国立感染症研究所感染病理部 | 室 長 |
| | 小 川 洋 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 | 講 師 |
| | 馬 場 陽 子 | 福島県総合療育センター 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 | 部 長 兼 務 講 師 |
| 研究協力者 | 古谷野 伸 | 旭川医科大学小児科学講座 | 助 手 |
| | 石 橋 啓 | 福島県立医科大学医学部微生物学講座 | 助 手 |
| | 呉 宮 永 子 | 福島県立医科大学医学部微生物学講座 | 博士研究員 |
| | 小 杉 伊三夫 | 浜松医科大学病理学第二講座 | 助 教 授 |
| | 李 立 | 浜松医科大学病理学第二講座 | 大学院生 |
| | 野 澤 直 樹 | 国立感染症研究所ウイルス1部 | 研 究 員 |
| | 倉 田 毅 | 国立感染症研究所 | 所 長 |
| | 佐 多 徹太郎 | 国立感染症研究所感染病理部 | 部 長 |
| | 佐 藤 由 子 | 国立感染症研究所感染病理部 | 研 究 官 |
| | 岡 野 涉 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 | 大学院研究生 |
| | 佐 藤 聡 | 福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座 | 大学院生 |

目 次

I. 総括研究報告書

先天性サイトメガロウイルス感染症による聴覚障害の実態調査並びに発症予防を目指した基礎的研究

大森 孝一 …………… 1

II. 分担研究報告書

1. 聴覚障害の実態調査

(1) 聴覚障害児における先天性サイトメガロウイルス感染の頻度

小川 洋 …………… 7

(2) 保存臍帯より先天性 CMV 感染症が診断された難聴乳幼児の聴力像

馬場 陽子 …………… 10

(3) 聾学校児童における先天性サイトメガロ感染症の頻度に関する研究

藤枝 憲二 …………… 13

(4) 福島県における新生児聴覚スクリーニングと精密聴力検査

馬場 陽子 …………… 15

2. マス・スクリーニング法の開発

(1) 特殊濾紙によるサイトメガロウイルスマス・スクリーニング法の開発

井上 直樹 …………… 18

(2) サイトメガロウイルス分子診断法の確立

錫谷 達夫 …………… 20

3. 発症病理の解明（動物モデルの開発）

(1) 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴発生機序の動物実験モデルによる研究

筒井 祥博 …………… 24

(2) モルモットサイトメガロウイルスを用いた実験的ウイルス性内耳障害

片野 晴隆 …………… 28

(3) 緑色蛍光蛋白（GFP）発現組み替えモルモット CMV の作製

井上 直樹 …………… 32

(4) 小動物における ABR 検査の実際

小川 洋 …………… 36

4. 抗体療法の開発に関する研究

竹腰 正隆 …………… 38

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 41

IV. 研究成果の刊行物・別刷…………… 43

先天性サイトメガロウイルス感染症による聴覚障害の実態調査並びに発症予防を目指した基礎的研究

主任研究者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

胎児期のサイトメガロウイルス（Cytomegalovirus; CMV）感染（先天性 CMV 感染症）は全出生児250～300人に1人起こる頻度の高い感染症であり、不顕性感染者の約8%は、生後も持続するウイルス増殖により幼児期に進行性の聴覚障害を発症することが欧米の研究により解ってきた。これらのデータから推計すると全出生児の3,000～4,000人に1人は先天性 CMV 感染症による聴覚障害が発症すると考えられる。従って、1,000～2,000の出生に1人いるといわれる新生児・幼児の聴覚障害の約30%が先天性 CMV 感染症によるものと予想される。本研究では、「新生児・幼児の聴覚障害者を約30%減少させる」ことを最終目標に、まず本邦における先天性 CMV 感染による聴覚障害の実態を調査し、先天性 CMV 感染がどのように聴覚障害を起こすかという基礎的な研究から、幼児に適応可能な抗 CMV 抗体療法の開発などを共同研究によって総合的に進める。

研究2年度である本年度は1) 臍帯に感染している CMV を PCR 法で検出することで、先天性 CMV 感染症を retrospective に確定診断する方法により、聴覚障害をもつ患児65名の臍帯において10名（15.4%）の CMV 感染症を確認した。2) 2歳以下発症の患児でみると47名中10名（21.3%）であり、頻度が高いことが判明した。3) 新生児聴覚スクリーニングにおいて自動 ABR 検査を施行された7,939名のうち要精検となった乳児の精密聴力検査の結果、両側難聴5名（0.06%）、片側難聴8名（0.10%）の難聴者を確定診断した。4) 新生児の尿から先天性 CMV 感染症を非侵襲的に、感度良くスクリーニングする特殊濾紙を用いた方法を確立した。5) マウスの動物実験系で、CMV 血行感染モデルを作製し、内耳におけるマウス CMV の存在部位を明らかにした。モルモットの動物実験系で垂直モデルによる感染モデルを作製し、内耳におけるモルモット CMV の存在部位を明らかにした。マウス、モルモットいずれの実験モデルにおいても内耳ラセン神経節、鼓室階、前庭階に CMV 感染を証明した。いずれも、聴覚障害の発症機序の解明に寄与するものと考えられた。6) 抗ヒト CMV 中和ヒト抗体を、植物を用いて安価大量に生産するために必要な材料と遺伝子工学技術を確立した。

今後はこれらの研究結果を基盤とし、聴覚障害者のうち先天性 CMV 感染症の頻度や臨床的特徴の調査をさらに進め、先天性 CMV 感染による聴覚障害のメカニズムを明らかにし、先天性 CMV 感染による聴覚障害の発症予防まで発展させたい。

A. 研究目的

（目的と必要性）

胎児期のサイトメガロウイルス（Cytomegalovirus; CMV）感染（先天性 CMV 感染症）は全出生児250～300人に1人起こる頻度の高い感染症である。その約5%は奇形など重篤な症状を示すが、残り約95%は不顕性感染のため疾患との関連が不明確であった。ところが最近の欧米での研究から、不顕性感染者の約8%は、生後も持続するウイルス増殖により幼児期に進行性の聴覚障害（感音性難聴）を発症することが解ってきた。これらのデータから計算すると3,000～40,000人に1人は先天性 CMV 感染による聴覚障害が発症していると推計される。従って、1,000～2,000の出生に1人いるといわれる新生児・幼児の聴覚障害の約30%は先天性 CMV 感染症が原因と予想することができる。この頻度は本邦で実施されている新生児マス・スクリーニングのうち、発見率が最

も高いクレチン症の4,600人に1人という割合に匹敵するものである。

先天性 CMV 感染症による聴覚障害者の多くは出生時には異常がなく、現行の新生児聴覚検査では発見できず、聴覚障害がある程度進行してから発見される可能性が高い。したがって、現行の新生児聴覚スクリーニングに加えて先天性 CMV 感染症による聴覚障害を視野にいたスクリーニング法を検討する必要がある。さらに聴覚障害が進行する前に先天性 CMV 感染症による聴覚障害発症の可能性の高い症例を発見することができれば、聴覚障害の重篤化が阻止できる可能性がある。

本研究の目的は先天性 CMV 感染症による聴覚障害の疫学、発症病理、発症予防に繋がる治療法やマス・スクリーニング法の開発などを総合的に研究し、先天性 CMV 感染症による聴覚障害に対する予防対策を立案することにある。また、聴覚障害の原因が遺伝性疾患ではなく感染症によることを早期に明らかにすることは、ハ

ビリテーションの方向性決定や患者両親の精神的苦痛に対する適切な援助に必要である。

B. 研究方法

I. 聴覚障害の実態調査

(1) 聴覚障害患者の臨床的な解析：福島県内で聴覚障害を指摘された新生児・幼児患者は、ほぼ全例福島医大耳鼻科とその関連病院を受診している。聴性行動反応検査(BOA)と条件詮索反射聴力検査(COR)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(ABR)と聴性定常状態誘発反応(ASSR)検査にて周波数ごとの聴力閾値を測定する。このうち、保護者のインフォームドコンセントを得られた患児につき、

① 臍帯をPCR法で調べ、先天性CMV感染を確定診断する。

② 既に先天性CMV感染症の診断がなされている症例で、聴力像とその経時の変化を解析する。聴覚障害に進展する先天性CMV感染症の危険因子を明らかにする。

(2) 新生児聴覚スクリーニング及び精密聴力検査：①平成16年より福島県新生児聴覚検査事業が始まり、産科施設にて自動ABRを用いた新生児の聴覚スクリーニングが行われるようになった。要精密検査となった乳児につき、精密聴力検査を行う。

II. マス・スクリーニング法の開発

先天性CMV感染マス・スクリーニングの開発：CMVの先天感染は、生後1週以内の新生児尿からCMVを検出して診断できる。そこでろ紙にしみこませた新生児尿からCMV・DNAをPCR法にて検出する迅速なウイルス検査方法を確立する(感染研・ウイルス1部)。

III. 発症病理の解明

CMV感染による聴覚障害発生機序の解明：マウスおよびモルモットの実験系を用い、先天性CMV感染症の聴覚障害機序を解析する(浜松医大・病理、感染研・ウイルス1部、感染病理、福島医大・微生物、耳鼻科)。

IV. 抗体療法の開発に関する研究

ヒト型抗CMVモノクローナル抗体の樹立：CMVに中和活性を示すヒト型モノクローナル抗体を解析するとともに、さらに多数の抗体を作製し、全てのCMV株に対応できる抗体を樹立する(東海大医学部・基礎医学系)。

(倫理面の配慮)

臍帯を用いる研究においては福島医大、旭川医大倫理委員会の承認の上、ヘルシンキ宣言に則り人権擁護上の配慮を行い、対象者に対する不利益、危険性の排除に対する十分な配慮をはかり、研究計画に対する説明と同意を得られた上で研究を実施する。

動物実験に関しては浜松医科大学、国立感染症研究所、福島県立医科大学にて承認の上、各施設の動物実験ガイドラインに沿って行う。

C. 研究結果

I. 臨床研究

(1) 聴覚障害患者の臨床的な解析：先天性CMV感染の有無について臍帯に感染しているCMVをPCR法で検出することで、先天性CMV感染症をretrospectiveに確定診断する方法を確立した(Koyano et al. *Pediatric Infect. Dis. J.* 23: 481-2, 2004)。福島県立医科大学並びに旭川医科大学の倫理委員会から承認を受け、本法による聴覚障害児のCMV感染の有無と臨床経過の調査を開始した。この2年間に福島県総合療育センターおよび福島医大耳鼻咽喉科外来を受診した聴覚障害児65名の臍帯を検査し、10名(15.4%)のCMV感染が確認された。2歳以下発症の患児でみると47名中10名(21.3%)であった。

北海道内の聾学校において23名の臍帯検査を行ったところ2名においてCMV感染が確認された。

(2) 新生児の聴覚スクリーニング：平成18年1月までの2年1ヵ月の間に7,939名に自動ABR検査を行い、要精検となった乳児に対しABR、ASSR、CORによる精密聴力検査の結果、両側難聴5名(0.06%)、片側難聴8名(0.10%)の難聴者を確定診断した(福島医大)。

II. マス・スクリーニング法の開発

(1) 新生児の尿から特殊濾紙を用いることによって先天性CMV感染を非侵襲的に、感度良くスクリーニングする方法を確立した(感染研・ウイルス1部)。

(2) ヒトCMV分子診断を感度の良い、偽陰性の少ないDNA診断とするために、糖タンパクHを選択しDNA検出系を作製した(福島医大・微生物)。

III. 発症病理の解明

1) マウスの動物実験系で、腹腔内へマウスCMVを感染させ、脳、及び内耳へ血行性に感染させるモデルを作製した(浜松医大)。

2) モルモットにおいてモルモットCMVの水平および垂直感染モデルを作製し、モルモットの内耳におけるモルモットCMVの局在を明らかにした(感染研)。マウス、モルモットいずれの実験モデルにおいても内耳鼓室階、前庭階、血管条などの外リンパ液領域および神経節においてCMV感染細胞が確認された。

3) モルモット、およびマウスにおける他覚的聴力測定システムを構築した(福島医大)。モルモットの感染モデルにおいて、特殊な抗体を使用せずにウイルス感染の局在性を明らかにするための緑色蛍光タンパクを発現するウイルス株の作製を行った(感染研)。

IV. 抗体療法の開発に関する研究

ヒト型抗CMVモノクローナル抗体の作製：中和活性を有するヒト型抗CMVモノクローナル抗体を数株樹立し、完全型の抗体として植物を用いて産生するための抗体産生ベクターの構築に成功した(東海大医学部・基礎医学系)。

D. 考 察

先天性 CMV 感染症による聴覚障害は1,000~2,000の出生に1人いるといわれる新生児・幼児の聴覚障害の約30%と予想される。新生児・幼児の聴覚障害は早期に発見し、療育を開始することが必要で本邦では新生児聴覚スクリーニングが早期発見のために施行されるようになってきた。しかしながら、先天性 CMV 感染による聴覚障害の多くは進行性の聴覚障害であり、新生児聴覚スクリーニングでは異常がなく、障害が進行してから発見される可能性が高いとされている。従って、先天性 CMV 感染症そのものを診断するスクリーニング法の開発と早期発見ができれば、早期の抗ウイルス療法や早期の療育を行うことが可能となることから、聴覚障害および言語障害の重篤化を阻止できるものと考えられる。

本研究における先天性 CMV 感染による聴覚障害の実態調査から、聴覚障害児の少なくとも15%~20%の割合で先天性 CMV 感染が関与していることが明らかとなった。先天性難聴の50%程度が遺伝子の関与する難聴ではないかと言われているが、この頻度を考えても先天性 CMV 感染の難聴への関与が相当な頻度であることが判明した。今後も、先天性 CMV 感染による聴覚障害の実態調査を広く行っていくことが重要性である。

本研究における血清型別抗 CMV 抗体測定用 ELISA 系の開発およびヒト型抗モノクローナル抗体の開発により、ウイルスの血清型に応じて先天性 CMV 感染症による聴覚障害を予防できる可能性がある。また、先天性 CMV 感染により聴覚障害を起こす動物実験系を確立できれば、聴覚障害のメカニズムを明らかにできるとともに、各種予防法・治療法の有効性を評価できる。

以上のように本研究により、先天性 CMV 感染による聴覚障害の疫学、発症病理、発症予防につながる治療法やマス・スクリーニング法の開発などを総合的に研究することにより、先天性 CMV 感染による聴覚障害の予防対策を立案することが可能になるものと考えられる。

E. 結 論

本研究では、「新生児・幼児の聴覚障害者を約30%減少させる」ことを最終目標に、先天性 CMV 感染がどのように聴覚障害を起こすかという基礎的な研究から、多数の臨床症例の解析、幼児に適応可能な抗 CMV 抗体療法の開発などを共同研究によって総合的に進めてきた。研究2年度である平成17年度は1) 臍帯に感染している CMV を PCR 法で検出することで、先天性 CMV 感染症を retrospective に確定診断する方法により聴覚障害児65名の臍帯を検査したところ10名(15.4%)の CMV 感染が確認された。2歳以下発症の患児では47名中10名(21.3%)であった。2) 新生児聴覚スクリーニングにおいて7,939名に自動 ABR 検査を行い、要精検となった乳児に対し ABR、ASSR、COR による精密聴力検査の結果、両側難聴5名(0.06%)、片側難聴8名(0.10%)の難聴者を確定診断した。3) 新生児の尿から先天性 CMV 感染を非

侵襲的に、感度良くスクリーニングする方法を確立した。4) マウス、モルモットの動物実験系で、CMV 感染細胞の内耳における局在を明らかにした。5) 中和活性を有するヒト型抗 CMV モノクローナル抗体を完全型の抗体として産生し、植物を用いて大量生産するためのホール抗体産生ベクターの構築に成功した。

平成18年度は、現在耳鼻咽喉科に通院している聴覚障害児と新生児聴覚検査で新たに異常を指摘された患児について先天性 CMV 感染の有無を診断し、聴力を中心とした臨床経過を解析する。平成17年度の研究で確立した新生児の先天性 CMV 感染マス・スクリーニング法を広く臨床応用し、福島県と北海道の一部で、先天性 CMV 感染の診断と聴覚のフォローアップを行う。これらの成果から先天性 CMV 感染による聴覚障害の疫学や臨床像が明らかとなり、厚生労働行政に役立つ基礎データを提供できるものと期待できる。さらに基礎研究として迅速なウイルス検出法の開発、日本人から分離された CMV 血清型の解析、ヒト型抗 CMV モノクローナル抗体の作製を行い、さらに CMV 内耳感染モデルを用い、他覚的聴力検査である聴性脳幹反応を解析し、聴覚障害をきたす動物実験系を確立する。今後は、これらの研究成果を一つ一つ積み重ねていくことで、先天性 CMV 感染症による聴覚障害の発症病理を解明し、予防対策を立案することが可能になると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanemaru S, Nakamura T, Omori K, Magrufov A, Yamashita M, Ito J: Regeneration of mastoid air cells in clinical applications by in situ tissue engineering. *Laryngoscope* 115(2): 253-258, 2005
- 2) Tsuchiya E, Oki J, Yahara N, Fujieda K: Computerized version of the Wisconsin card sorting test in children with high-functioning autistic disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev* 27: 233-236, 2005
- 3) Yokota S, Yokosawa N, Okabayashi T, Suzutani T, Fujii N: Induction of suppressor of cytokine signaling-3 by herpes simplex virus type 1 confers efficient viral replication. *Virology* 338: 173-181, 2005
- 4) Kaneko H, Iida T, Aoki K, Ohno S, Suzutani T: Sensitive and rapid detection of herpes simplex virus and varicella-zoster virus DNA by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microb* 43: 3290-3296, 2005
- 5) Saijo M, Suzutani T, Morikawa S, Kurane I: Genotypic characterization of the DNA polymerase and sensitivity to antiviral compounds of foscarnet resistant herpes simplex virus type 1 (HSV-1) derived from a

- foscarnet-sensitive HSV-1 strain. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 606-611, 2005
- 6) Matsukage S, Kosugi I, Kawasaki H, Miura K, Kitani H, Tsutsui Y: Replication and viral gene expression of murine cytomegalovirus in mouse embryonic stem cells during the differentiation. *Birth Defects Research A*, 2005 (in press)
 - 7) Kosugi I, Kawasaki H, Tsuchida T, Tsutsui Y: Cytomegalovirus infection inhibits the expression of N-methyl-D-aspartate receptors in the developing mouse hippocampus and primary neuronal cultures. *Acta Neuropathol (Berl)*109(5): 475-482, 2005
 - 8) Tsutsui Y, Kosugi I, Kawasaki H: Neuropathogenesis in cytomegalovirus infection: indication of the mechanisms using mouse models. *Rev Med Virol* 15(5): 327-345, 2005
 - 9) Han GP, Miura K, Ide Y, Tsutsui Y: Genetic analysis of JC virus and BK virus from a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy with hyper IgM syndrome. *Journal of Medical Virology* 76, 398-405, 2005
 - 10) Murayama T, Takekoshi M, Tanuma J, Eizuru Y. Analysis of human cytomegalovirus UL144 variability in low-passage clinical isolates in Japan. *Intervirology* 48: 201-206, 2005.
 - 11) Maeda F, Takekoshi M, Nagatsuka Y, Aotsuka S, Tsukahara M, Ohshima A, Kido I, Ono Y, Ihara S: Production and characterization of recombinant human anti-HBs Fab antibodies. *J Virol Methods* 127: 141-147, 2005
 - 12) Kitaguchi K, Toda M, Takekoshi M, Maeda F, Muramatsu T, Murai A: Immune deficiency enhances expression of recombinant human antibody in mice after nonviral in vivo gene transfer. *Int J Mol Med* 16: 683-688, 2005
 - 13) Wang G, Xu H, Wang Y, Gao X, Zhao Y, He C, Inoue N, Chen HD: Higher prevalence of human herpesvirus 8 DNA sequence and specific IgG antibodies in patients with pemphigus in China. *J Am Acad Dermatol* 52(3): 460-467, 2005
 - 14) Katano H, Ito K, Shibuya K, Saji T, Sato Y, Sata T: Lack of human herpesvirus 8 infection in lungs of Japanese patients with primary pulmonary hypertension. *J Infect Dis* 191: 743-745, 2005
 - 15) Katano H, Hogaboam CM: Herpesvirus-associated pulmonary hypertension? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172: 1485-1486, 2005
 - 16) Asahi-Ozaki Y, Sato Y, Kanno T, Sata T, Katano H: Quantitative analysis of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus(KSHV)in KSHV-associated diseases *The Journal of Infectious Diseases* 193: 773-782, 2006
 - 17) Krug LT, Teo CG, Tanaka-Taya K, Inoue N: Newly identified human herpesviruses. In: (Eds)IW Fong, K Alibek *Emerging Infectious Diseases of the 21st Century*. Springer, NY. (in press)
 - 18) 馬場陽子, 小川 洋, 大森孝一: 保存臍帯より先天性サイトメガロウイルス感染症が診断された難聴乳幼児の聴力像. *Audiology Japan* 48(5): 315-316, 2005
 - 19) 大森孝一, 松塚 崇, 宮崎利子, 蛭田みち子, 佐藤優子: 健康診断における騒音性難聴の実態調査-木材産業従事者の聴力障害について-. 福島県労働保健センター 平成16年度事業年報(3): 63-68, 2005.
 - 20) 矢野 明, 竹腰正隆: 〈特集 植物の力をバイオ産業に〉抗体医薬は植物で. *Bionics* 2: 38-44, 2005
 - 21) 井上直樹, 野澤直樹: 〈βヘルペスウイルスの分子生物学〉HCMVのゲノム構造と遺伝子機能. 日本臨牀〔βヘルペスウイルス学-基礎・臨床研究の進歩-〕64(増刊3): 377-385, 2006
 - 22) 野澤直樹, 井上直樹: 〈βヘルペスウイルス感染症発症機構〉CMVの先天性感染機構. 日本臨牀〔ヘルペスウイルス学-基礎・臨床研究の進歩-〕64(増刊3): 446-450, 2006
 - 23) 筒井祥博: ヘルペスウイルスの中樞神経系感染, 日本臨牀(印刷中)
2. 学会発表
- 1) Ogawa H, Baba Y, Suzuki Y, Suzuki T, Sato H, Omori K: Value of Multiplanar Reconstruction (MPR) Images for Cochlea Implant. *The Triological Society* (2005. 5. 13-16, Florida)
 - 2) Fukui Y, Yamamoto Y, Yanagi M, Nozawa N, Kurane I, Inoue N: Establishment of a sensitive reporter cell line for human cytomegalovirus. *30th International Herpesvirus Workshop* (2005. 7. 30-8. 4, Finland)
 - 3) Nozawa N, Katano H, Nakamura K, Fukui Y, Yamamoto Y, Tsutsui Y, Kurane I, Inoue N: Construction and application of a recombinant guinea pig cytomegalovirus expressing green fluorescent protein for analyses of the mechanisms of congenital cytomegalovirus infection. *30th International Herpesvirus Workshop* (2005. 7. 30-8. 4, Finland)
 - 4) Nozawa N, Suzutani T, Omori K, Koyano S, Fukui Y, Baba Y, Ogawa H, Yamamoto Y, Yanagi M, Komura H, Kurane I, Inoue N: Development of novel diagnostic assays for human cytomegalovirus (HCMV) infection and their applications. *12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections* (2005. 10. 6-8, Osaka)
 - 5) Nozawa N, Katano H, Nakamura K, Fukui Y, Yamamoto Y, Tsutsui Y, Kurane I, Inoue N: Molecular and pathological characterization of guinea pig cytomegalovirus infection. *12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus* (2005. 10. 6-8,

- Osaka)
- 6) Wang GQ, Yamamoto Y, Fukui Y, Nozawa N, Takayama M, Schmid DS, Kurane I, Inoue N: Characterization of VZV promoters and development of reporter cell lines for VZV. 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus (2005. 10. 6-8, Osaka)
 - 7) 小川 洋, 鈴木政博, 大森孝一: 左右異なった耳小骨奇形を示した一症例. 第15回日本頭頸部外科学会 (2005. 1. 21-22, 新潟)
 - 8) 小川 洋, 馬場陽子, 鈴木雪恵, 鈴木輝久, 佐藤尚恵, 小澤喜久子, 國井美羽, 横山秀二, 桑畑直史, 今泉光雅, 大森孝一: CTによる人工内耳埋め込み術後蝸牛内電極の評価. 第106回日本耳鼻咽喉科学会総会 (2005. 5. 19-21, 大阪)
 - 9) 小川 洋, 岡野 渉, 馬場陽子, 横山秀二, 河野 淳, 大森孝一: 初回手術から15年後に人工内耳再手術を施行した1例. 第67回耳鼻咽喉科臨床学会 (2005. 7. 8-9, 松山)
 - 10) 石島 健, 佐藤宏昭, 横山哲也, 中里龍彦, 黒田 敬, 大森孝一, 小川 洋, 鈴木輝久: <教育講演Ⅲ> 上半規管・後半規管裂隙症候群の検討. 第54回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会 (2005. 7. 23-24, 仙台)
 - 11) 石島 健, 佐藤宏昭, 横山哲也, 大森孝一, 小川 洋, 鈴木輝久: 上半規管・後半規管裂隙症候群の検討. 第15回日本耳科学会 (2005. 10. 20-22, 大阪)
 - 12) 小川 洋, 馬場陽子, 岡野 渉, 佐藤尚恵, 鈴木雪恵, 大森孝一: 難聴児臍帯からのサイトメガロウイルスの同定. 第15回日本耳科学会 (2005. 10. 20-22, 大阪)
 - 13) 桑畑直史, 小川 洋, 岡野 渉, 馬場陽子, 横山秀二, 河野 淳, 大森孝一: 人工内耳長期留置後に皮弁壊死により再挿入術を要した1例. 第15回日本耳科学会 (2005. 10. 20-22, 大阪)
 - 14) 山田奈保子, 馬場陽子, 大友希和, 佐場野優一, 鈴木かおる, 大森孝一: 小児難聴の評価における聴性定常反応検査 (ASSR) の有用性について. 第50回日本音声言語医学会 (2005. 10. 27-28, 横浜)
 - 15) 山田奈保子, 馬場陽子, 大友希和, 大森孝一: 小児難聴の評価における聴性定常反応検査 (ASSR) の有用性について. 福島県生涯教育講座学術講演会 (2005. 10. 25, 福島)
 - 16) 筒井祥博, 鈴木弘美, 河崎秀陽, 小杉伊三夫, 韓 桂萍: <ワークショップ> 神経幹細胞へのマウスサイトメガロウイルスの潜伏感染の可能性. 第53回日本ウイルス学会 (2005. 11. 20-22, 横浜)
 - 17) 李 立, 小杉伊三夫, 河崎秀陽, 韓 桂萍, 土田 孝, 筒井祥博: Experimental cytomegalovirus infection of mouse inner ear: the establishment of infection via the immunomodulation by lipopolysaccharide. 第53回日本ウイルス学会 (2005. 11. 20-22, 横浜)
 - 18) 韓 桂萍, 三浦克敏, 小杉伊三夫, 河崎秀陽, 筒井祥博: Epidermal growth factor (EGF) によるマウス脳サイトメガロウイルス感染感受性の亢進. 第53回日本ウイルス学会学術集 (2005. 11. 20-22, 横浜)
 - 19) 松影昭一, 河崎秀陽, 小杉伊三夫, 筒井祥博: ES細胞の分化とサイトメガロウイルス (CMV) 感染感受性の定量的解析. 第45回日本先天異常学会学術集会 (2005. 7. 14-16, 東京)
 - 20) 河崎秀陽, 小杉伊三夫, 土田 孝, Han Gui Ping, 筒井祥博: 発育期脳におけるサイクロフィリン発現とサイトメガロウイルス感染感受性との関連. 第9回日本神経ウイルス研究会研究集会 (2005. 6. 11, 浜松)
 - 21) 河崎秀陽, 小杉伊三夫, 土田 孝, 松影昭一, 韓 桂萍, 筒井祥博: 発育期脳におけるサイトメガロウイルス感染感受性とサイクロフィリン発現との関連. 第94回日本病理学会総会 (2005. 4. 14-15, 横浜)
 - 22) 松影昭一, 河崎秀陽, 土田 孝, 小杉伊三夫, 筒井祥博: ES細胞の分化におけるサイトメガロウイルス (CMV) 前初期遺伝子発現と感染感受性の定量的解析. 第94回日本病理学会総会 (2005. 4. 14-15, 横浜)
 - 23) 小杉伊三夫, 河崎秀陽, 土田 孝, 松影昭一, 筒井祥博: 発育期サイトメガロウイルス感染と脳障害発症機構の解析ー感染神経細胞におけるNMDAレセプター発現の抑制ー. 第94回日本病理学会総会 (2005. 4. 14-15, 横浜)
 - 24) 井上直樹, 野澤直樹, 倉根一郎: ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) 及び水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の力価の迅速測定用レポーター細胞の樹立. 第53回日本ウイルス学会学術集会 (2005. 11. 20-22, 横浜)
 - 25) 野澤直樹, 片野晴隆, 筒井祥博, 倉根一郎, 井上直樹: モルモットサイトメガロウイルス感染動物モデルを利用するための分子生物学的方法の構築と緑色蛍光蛋白質を発現する組換えウイルスの作製. 第53回日本ウイルス学会学術集会 (2005. 11. 20-22, 横浜)
 - 26) 馬場陽子: <講演> 先天性難聴の診断と療育について. 新生児聴覚検査事業説明会 (2005. 2. 18, 白河)
 - 27) 馬場陽子: <講演> 新生児聴覚スクリーニングについて. 会津産婦人科懇話会 (2005. 2. 24, 会津若松)
 - 28) 馬場陽子: <講演> 新生児聴覚スクリーニングについて. 会津若松市小児科医研修 (2005. 3. 2, 会津若松)
 - 29) 馬場陽子: <講演> 新生児聴覚スクリーニング検査の意義と先天性難聴の診断, 療育について. 新

生児聴覚検査事業，検査事務担当者（技術者）研修会（2005. 4. 9，会津若松）

- 30) 馬場陽子：〈講演〉聴覚障がい早期発見の方法について～新生児期から3歳児健康診査まで，新生児聴覚検査事業行政事務担当者研修会（2005. 11. 24，郡山）
- 31) 小川 洋：〈講演〉高度感音難聴に対する人工内耳，平成17年度第2回福島県医療福祉機器研究会及び医療福祉現場ニーズ発表会（2005. 11. 24，郡山）
- 32) 小川 洋：〈講演〉聴覚障害児における先天性サイトメガロ感染症の関与，平成17年度福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室講演会（2005. 12. 10，福島）
- 33) 大森孝一：先天性サイトメガロウイルス感染症による聴覚障害の実態調査並びに発症予防を目指した基礎的研究，感覚器障害研究成果発表会（2006. 2. 16，東京）

3. その他

- 1) 第1回福島県日耳鼻補聴器相談医認定講習会
主催（2005. 11. 13，郡山）大森孝一：会長
〈講義及び実習指導〉聴覚検査と補聴器，補聴効果の診断，補聴器の種類と機能，フィッティングの調整手段，最新の補聴器とその価格，装用指導，福祉医療と相談，関連法規，補聴器特性測定，耳型採型
- 2) 平成17年度福島県新生児聴覚検査事業推進会議
大森孝一：会長
第1回（2005. 9. 13，福島）
第2回（2006. 3. 13，福島）
新生児聴覚検査事業検査事務担当者（技術者）研修会
2005. 4. 9，会津若松
2005. 12. 19，会津若松
2005. 12. 22，郡山
新生児聴覚検査事業行政事務担当者（保健師）研修会
2005. 11. 24，郡山
- 3) 感覚器障害研究事業 CMV 聴覚障害研究班
班会議，研究成果発表 [実態調査，基礎的研究]，研究成果統括，今後の共同研究の進め方（2006. 1. 23，東京）
- 4) 大森孝一：新生児難聴検査事業について
「耳の日」記事 福島民報（2006. 3. 3，日刊）
「耳の日」記事 福島民友（2006. 3. 3，日刊）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

聴覚障害児における先天性サイトメガロウイルス感染の頻度

分担研究者 小川 洋（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）
主任研究者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者 馬場 陽子（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）
分担研究者 錫谷 達夫（福島県立医科大学医学部微生物学）
分担研究者 井上 直樹（国立感染症研究所）
分担研究者 藤枝 憲二（旭川医科大学小児科）
研究協力者 古谷野 伸（旭川医科大学小児科）

研究要旨

聴覚障害児における先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染の関与について保存臍帯中のCMV DNAを調査することにより本邦における先天性CMV感染による聴覚障害の頻度を明らかにする。今回臍帯検査を行った聴覚障害児は65名でそのうち10名においてサイトメガロウイルスDNAが確認された。2歳以下発症の患児についてみると47名中10名（21.3%）という結果であり、高い頻度であることが判明した。

A. 研究目的

調査によれば出生1,000人から2,000人に1人の割合で高度難聴児が生まれてくるとされている。これは先天性代謝疾患などの他の先天性疾患に比較すると頻度が高く、聴覚障害はすべての先天性疾患のうちでも最も多い疾患の一つである。現在、新生児聴覚スクリーニングが施行されるようになり、多くの難聴児が早期に発見されるようになってきている。先天性難聴は様々な要因で引き起こされるが、先天性難聴の50%は遺伝子の関与によるものという推測がなされている。一方で先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は胎児がCMVに子宮内感染し、精神運動発達遅滞、難聴、血小板減少、肝機能障害などの異常をきたす疾患であり、感覚器領域では先天性CMV感染による聴覚障害が重要な問題となっている。先天性CMV感染症は300人に1人の割合で出生し、その5%は顕性感染であり、その40%に難聴が、不顕性感染の10%に難聴が認められることを考え合わせると乳幼児の難聴のおよそ30%が、先天性CMV感染症に伴うものであると推測される。すなわち従来原因不明とされてきた新生児、乳幼児の難聴の50%が遺伝子の関与する難聴であり、30%がCMV感染の関与する難聴であるという推測がなされる。さらに、CMV感染による難聴は、新生児難聴スクリーニングでは発見させずその後難聴が進行する症例の報告がなされている。先天性CMV感染症は、出生直後より何らかの症状がある場合の診断は比較的容易であるが、出生直後に全く症状がなく、生後3週間を経過してしまった場合は、その後に本疾患を疑っても後天感染との区別がつかない。特に不顕性感染の10%に難聴が存在することを考えると、難聴が

発見された時点で出生前の感染であったのか、出生後での感染であったのか従来の検査方法では判別することは不可能であった。旭川医科大学小児科、福島県立医科大学微生物、国立感染症研究所のグループにおいて、日本特有の風習として出産の記念に両親が保存している臍帯からPCR法を用いることにより、CMV遺伝子を検出する方法¹⁾が開発され、先天性感染の有無について明らかにすることが可能となった。われわれはこの方法を用い、本邦において、聴覚障害児における先天性CMV感染症の関与に関して臍帯中に存在するサイトメガロウイルスDNAの検出およびウイルスコピー数の計測を行うことにより、その頻度の調査を行った。

B. 方法

福島県総合療育センター耳鼻咽喉科、及び福島県立医科大学医学部付属病院において、聴覚障害が確認されており、臍帯検査に同意を得られた患児において、各家庭で保存されていた患児の臍帯をメスで約200mg、5mm程度を切り取り提供していただき、福島医大微生物学教室、および国立感染症研究所においてPCR法によりCMVDNAの存在の有無また、CMVのDNAが存在した場合にそのウイルスのコピー数を調べた。

1. 臍帯からのDNAの抽出

臍帯約25mgからDNA抽出キット（QIAamp DNA Mini Kit、QIAGEN）を用いてDNAを抽出、保存した。抽出方法はキットのプロトコールに従って行った。

2. サイトメガロウイルス遺伝子の同定

A) nested PCR

臍帯から得られたDNA（500ng）をテンプレートとして、nested PCR法を用いてサイトメガロウイルス遺伝子

(糖タンパク B) の検出を試みた。

使用プライマー：

1 st round:

5'-ATCGCGGATCCATGGAATCCAGGATCTGGT-3',
5'-TTTCCTCGAGGTTTCAGACGTTCTCTT-3'

2 nd round:

5'-GGAAACGTGTCCGTCTT-3',
5'-GAAACGCGCGCAATCGG-3'

反応条件：

1 st-round：94℃ - 30秒、63℃ - 30秒、72℃ - 1分を30サイクル。2 nd-round：94℃ - 30秒、58℃ - 30秒、72℃ - 30秒を30サイクルで施行。

得られた PCR 産物はアガロースゲルを用いた電気泳動でバンドを確認後、その塩基配列を蛍光キャピラリーシークエンサーで解析し、サイトメガロウイルス遺伝子であることを確認した。

Nested PCR 法の感度：

今回施行した nested PCR 法の感度を求めるため、プラスミド (pcDNA3) にサイトメガロウイルス糖タンパク B の遺伝子部分 (UL55) をクローニングしテンプレートの DNA (pcDNA3-gB4) とした。pcDNA3-gB4 を 106copy / tube より希釈し、その検出限界を求めた。pcDNA3-gB4 を 106copy / tube から希釈していき、それぞれ 10^5 、 10^4 、 10^3 、 10^2 、10copy / tube をテンプレート DNA として nested PCR を行ったところ、102 まで、検出可能であった。10copy では検出できなかった。次に 10^2 よりさらに細かく希釈倍率を下げ同様の実験を行った。それぞれ 100、80、60、40、20、10copy / tube をテンプレート DNA として PCR を行ったところ、20copy / tube (までは検出可能であった。やはり 10copy では検出できなかった。

陽性、陰性コントロール：

旭川医科大学において本法により、8名の健常小児臍帯における CMV DNA の検討を行いすべての症例において CMV DNA を認めず、4名の顕性 CMV 感染症例の臍帯において 4名すべてに CMV DNA が確認された。

B) Real-time PCR 法

IE2 もしくは UL83 遺伝子を標的としたプライマー (0.2 μ m) を使い、95℃ 10分の初期ステップ、95℃ 30秒及び 60℃ 1分の増幅ステップを 50サイクルまで測定した。定量の標準として、IE2 をコードする cDNA を含む発現プラスミド、及び UL83 遺伝子全長を PfuI ポリメラーゼを用いて PCR 増幅し pcDNA3 にクローニングすることにより構築したプラスミドを使用した。

(聴力評価)

標準純音聴力検査が施行できなかった患児においては他覚的聴力検査法である聴性脳幹反応 auditory brainstem response (ABR)、聴性定常反応 auditory steady-state response (ASSR)、および、より標準純音聴力検査に近い検査を得ることができる遊戯聴力検査 play audiometry、条件詮索反応聴力検査 conditioned orientation response

audiometry (COR) のうち少なくとも 2 つ以上の検査を組み合わせで行った。

C. 研究結果

平成 16 年 11 月から平成 17 年 12 月までに臍帯の提供を受けた聴覚障害児 65 名の臍帯のうち 10 名 (15.4%) の臍帯においてサイトメガロウイルス DNA 陽性の結果が得られた。難聴の発症時期を 2 歳以下の患児でみると 47 名中 10 名 (21.3%) となりその頻度は高い。10 名のうち 2 名は出生時に先天性 CMV 感染症が強く疑われ、出生時の尿、血液検査により先天性 CMV 感染症の診断が得られた、いわゆる顕性感染の症例であった。2 例に頭部 CT において脳内石灰化といった先天性 CMV 感染症に認められる画像所見を示した。10 名中 9 名は両側高度の感音難聴を示していたが、1 名において、右は ABR、ASSR、COR において高度の感音難聴を示したものの、左は 25dB の聴力を示し、一側性の高度感音難聴であった。(図 1)

D. 考察

乳幼児期の聴覚障害は発育過程において、言語発達の遅れを引き起こすのみでなく、総合的な発育障害を引き起こすことになり、聴覚障害児の早期発見、早期療育は世界的な規模で重要な課題となっている。欧米や日本においても新生児聴覚スクリーニングの方法が確立され、新生児聴覚スクリーニングが行われ、聴覚障害児の早期発見に力が注がれている。欧米において、先天性サイトメガロウイルス感染症は頻度が高い感染症であり、聴覚障害の頻度が高いにもかかわらず、特に不顕性感染の場合、現状の新生児聴覚スクリーニングでは発見できない例が存在することがわかってきた。そこで米国においては、アラバマ大学のグループにより、出生時における大規模な先天性 CMV 感染スクリーニングが開始されており、出生時に特に異常所見を認めず、将来聴覚障害の危険性が高いとされる患児の長期的な観察がなされており、先天性 CMV 感染による聴力障害像が明らかにされつつある。

本研究では、本邦において聴覚障害患者における先天性 CMV 感染の関与を示し、従来推測されていた原因不明の聴覚障害の患児における CMV 感染の関与がおおよそ 30% であるという推論まではいかなかったが、聴覚障害児において少なくとも 15% ~ 20% の割合で先天性 CMV 感染が関与していることが明らかとなった。米国において CMV 感染症による難聴は感染したウイルス量が多い場合には聴力障害が高度となり、ウイルス量が少ない場合には聴力障害の程度が少ないという報告がなされている。さらに、先天性 CMV 感染による聴力障害は進行性であったり、変動したりする場合があるという報告や、聴力障害の進行が抗ウイルス剤の投与により改善されたという報告がなされている。CMV 感染による聴覚障害は、遺伝子の関与する難聴と異なり、その発症を予防、あるいは、難聴の進行を阻止できる可能性を持つ聴覚障害である。保存された臍帯を用いて CMV 感染の関与を

明らかにすることができれば、症例の蓄積により、先天性CMV感染症の頻度や臨床的特徴の調査を進め、先天性CMV感染による聴力障害のメカニズムを明らかにし、先天性CMV感染による聴力障害の発症予防まで発展させることが可能になるとと思われる。

E. まとめ

聴覚障害児におけるCMV感染の関与について保存臍帯の提供をうけた65名について臍帯中のCMV DNAをPCR法で検査したところ10名においてCMV DNA陽性の結果を得た。2歳以下で聴覚障害を発症した症例で検討すると47名中10名(21.3%)という結果であり、高い頻度であることが判明した。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 小川 洋, 馬場陽子, 岡野 渉, 佐藤尚恵, 鈴木雪恵, 大森孝一: 難聴児臍帯からのサイトメガロウイルスの同定. 第15回日本耳科学会(2005. 10. 20-22, 大阪)
- 2) Nozawa N, Suzutani T, Omori K, Koyano S, Fukui Y, Baba Y, Ogawa H, Yamamoto Y, Yanagi M, Komura H,

Kurane I, Inoue N: Development of novel diagnostic assays for human cytomegalovirus (HCMV)infection and their applications. 12th International Conference on Immunobiology and Prophylaxis of Human Herpesvirus Infections (2005. 10. 6-8, Osaka)

- 3) 感覚器障害研究事業CMV聴覚障害研究班 班会議. 研究成果発表 [実態調査, 基礎的研究], 研究成果統括, 今後の共同研究の進め方(2006. 1. 23, 東京)
- 4) 大森孝一: 先天性サイトメガロウイルス感染症による聴覚障害の実態調査並びに発症予防を目指した基礎的研究. 感覚器障害研究成果発表会(2006. 2. 16, 東京)

G. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

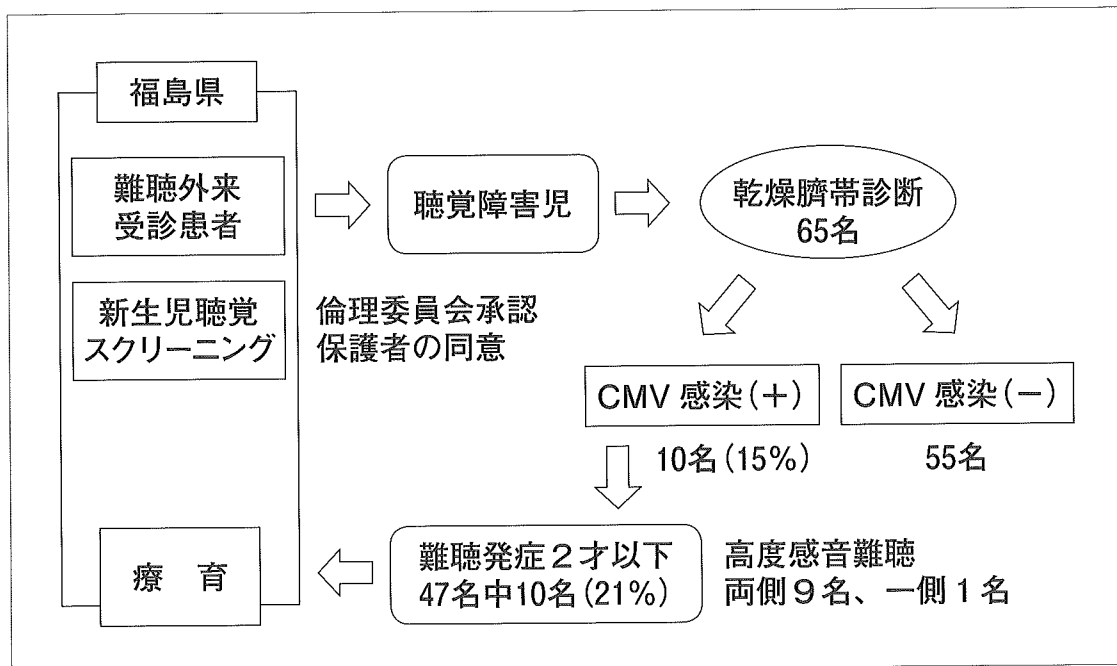


図1 実態調査の流れと結果
(調査期間：平成16年11月～平成17年12月)

保存臍帯より先天性 CMV 感染症が診断された難聴乳幼児の聴力像

分担研究者 馬場 陽子（福島県総合療育センター、福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）

主任研究者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）

分担研究者 小川 洋（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）

分担研究者 錫谷 達夫（福島県立医科大学医学部微生物学）

研究要旨

難聴児65例の臍帯を調べたところそのうちの10例にPCR法によってサイトメガロウイルス（CMV）が証明できた。10例中9例は両側の高度難聴（70dB以上）で1例のみ片側の高度難聴（片側は軽度難聴）であった。経過観察中に難聴が進行したと考えられる症例はないが、10例中5例は現病歴で新生児の時期から生後6ヵ月ないしは1歳6ヵ月頃までは音に対する反応があったとされ、先天性ではなく進行性難聴と考えられた。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症による難聴は、アメリカで新生児の尿によるマス・スクリーニング検査による方法で追跡調査が行われ、その結果から乳幼児の聴覚障害の原因の約30%を占めるといわれているが、日本での聴覚障害に占める割合は検討されていない。これまでは、出生直後にCMV抗体の検査を受けていない児については、原因不明の感音難聴として経過観察されていたが、旭川医科大学小児科、福島県立医科大学微生物学のグループによって開発された、保存臍帯からPCR法でCMV遺伝子を検出する方法を用い、出生直後でなくとも先天性CMV感染症の診断が可能となった。そこで、福島県総合療育センターにて経過観察中の難聴児の保存臍帯から先天性CMV感染の有無について検査を行い、先天性CMV感染症が原因と考えられる難聴児の割合をRetrospectiveに調査し、陽性例の聴力像について解析した。

B. 研究方法

平成16年11月から平成17年12月までの14ヵ月間に福島県総合療育センター、福島県立医科大学附属病院に通院中の難聴児65症例につき臍帯提供の同意を得られた。65例の保存臍帯をPCR法にて検索したところ10例にCMVのDNAが検出されたため、現病歴や検査成績、聴力の経過についてまとめた。

C. 研究結果（表1）

《症例1》

平成12年3月8日生、5歳11ヵ月 女
診断：右感音難聴、精神発達遅滞（軽度）
経過：38週、2,040g、自然分娩にて出生。子宮内胎児発育不全を認めており、出生時に精査を受け先天性

CMV感染症と診断された。生後6ヵ月で聴性脳幹反応検査（ABR）を受け右は無反応（左は正常閾値）であったため右高度難聴が疑われていた。2歳10ヵ月当センター初診。右難聴と軽度の精神発達遅滞として経過観察開始された。3歳4ヵ月での津守稲毛式発達検査で発達指数（DQ）62、田中ビネー式知能検査で知能指数（IQ）75であった。聴力は5歳0ヵ月に行った標準純音聴力検査で平均聴力レベル（4分法）右90dB、左25dBであった。同時期に行ったABRのV波閾値は右90dB、左25dB、聴性定常反応検査（ASSR）での推定聴力右120dB以上、左25dBであり、標準純音聴力検査の結果と矛盾しなかった。平成17年4月普通小学校に入学し、現在は右高度感音難聴として経過観察中である。

《症例2》

平成13年9月10日生、4歳5ヵ月 女
診断：両感音難聴、脳性麻痺、精神発達遅滞（最重度）、てんかん、両視神経萎縮
経過：38週、2,940g、自然分娩にて出生。哺乳力不足、呼吸不全があり、精査の結果、先天性CMV感染症と診断され精査加療を受けた。11ヵ月時にABRを受け、右無反応、左V波閾値80dBであったため両側高度難聴と診断されていた。1歳11ヵ月当センター初診。津守式発達検査でDQ4～9と最重度の精神運動発達遅滞を認めた。条件詮索反応検査（COR）で60dBの聴力であった。2歳8ヵ月でASSR施行。推定聴力右95dB、左120dB以上。2歳9ヵ月より補聴器装用開始。装用効果確認された。ヘッドフォンを用い左右別にCOR検査を行ったところ3歳0ヵ月では右86.0dB、左62.5dB、4歳1ヵ月：右76dB、左64dBであり、ASSRの結果とは一致しなかった。現在も定期的に経過観察中であるが聴力の変化は認めていない。

《症例3》

平成11年9月27日生、6歳5ヵ月 女

診断：両感音難聴、脳性麻痺、精神発達遅滞

経過：40週、2,344g、吸引分娩にて出生。保育器に5日間収容された。運動発達の遅れのため9ヵ月で当センターを始めて受診し、理学療法を受けながら経過観察されていた。1歳9ヵ月ごろから発語がなくなり2歳2ヵ月でABR検査を受け両側100dB無反応であったため難聴疑われ2歳3ヵ月当科初診。ASSRによる推定聴力は両耳とも120dB以上。COR100dB以上。5歳6ヵ月時に発達検査では、津守稲毛式発達検査でDQ24、新版K式でDQ33と重度の精神発達遅滞があり、現在は補聴器の装用指導を当科で行いながら養護施設で療育を受けている。当科受診してからは聴力の変化はない。

《症例4》

平成12年8月2日生、5歳6ヵ月 女

診断：両感音難聴、精神発達遅滞（中等度）

経過：37週、1,816gにて出生。子宮内胎児発育不全あり。運動発達の遅れのため1歳1ヵ月当センター初診。1歳2ヵ月時の津守稲毛式発達検査では発達指数（DQ）は55である。聴力については3歳時に初めてABR検査が行われ、左V波閾値100dB、右110dB無反応であったため難聴と診断された。ASSRによる推定聴力は左90dB、右100dB以上であった。4歳9ヵ月時の遊聴力検査の結果は平均聴力レベル（4分法）で右110dB、左100dBである。補聴器を3歳10ヵ月から使用し、現在は聾学校幼稚園部で療育を受けている。5歳6ヵ月時の聴力は右110dB、左90dBで難聴の進行は認めていない。

《症例5》

平成14年3月21日生、3歳11ヵ月 男

診断：両感音難聴、精神発達遅滞（中等度）

経過：38週、3,006g、自然分娩にて出生。出生時の自動聴性脳幹反応検査（AABR）にて70dB両側REFERであった。5ヵ月で未定頸であったため当センター小児科受診。頭部CT、MRIにて軽度の脳萎縮を認め、津守稲毛式発達検査でDQ42であり精神運動発達遅滞として経過観察されていた。2歳6ヵ月時聴力についての精査のため当科紹介となる。ABR両側110dB無反応、ASSR推定聴力両側120dB以上、COR100dB以上の結果であった。2歳8ヵ月ごろより補聴器の装用指導を開始し現在は聾学校幼稚園部にて療育を受けている。3歳9ヵ月時の聴力は右117dB、左118dBであり変化を認めない。

《症例6》

平成14年12月21日生、3歳2ヵ月 男

診断：両感音難聴

経過：38週、2,992g、周産期異常なく出生。1歳8ヵ月頃から発語がなくなり聞こえの悪い様子が見られ、耳鼻咽喉科を受診、ABR左100dB無反応、右V波閾値70dBであったため感音難聴を疑われ当科を紹介され受診。COR95dB、ASSRによる推定聴力は左120dB以上、右90dBであった。頭部と側頭骨CTでは異常所見は見られなかった。2歳3ヵ月より補聴器装用開始したが、装用効果が得られず、3歳0ヵ月時の聴力は右118dB、左120dBであった。3歳2ヵ月で左人工内耳埋め込み術

を受け、現在療育継続中である。

《症例7》

平成16年4月30日生、1歳10ヵ月 男

診断：両感音難聴

経過：38週、3,195gにて出生。音への反応が不良であるため11ヵ月時受診。ABR両側110dB無反応、ASSRによる推定聴力左110dB、右120dB以上。COR82.5dB。1歳1ヵ月より補聴器の装用指導開始し、現在聴能訓練中である。1歳10ヵ月時の遊聴力検査で両耳とも120dBでありASSRと矛盾しない結果であった。発達の遅れがないため、人工内耳の適応と考えている。

《症例8》

平成16年5月26日生、1歳9ヵ月 女

診断：両感音難聴

経過：40週、2,995gにて出生。周産期異常なし。生後6ヵ月までは音に対する反応を認めていたが、その後音に対する反応がなくなったことを家族が心配し、耳鼻咽喉科を受診、ABR両側105dB無反応であったため当科紹介となる。CORは108.5dB、ASSRによる推定聴力は左110dB、右120dB以上であった。頭部、側頭骨CTでは異常所見を認めなかった。1歳1ヵ月より補聴器の装用指導を開始し聴能訓練中である。1歳9ヵ月での遊聴力検査で平均聴力右115dB、左120dB以上でありASSRと矛盾しない結果と考えられた。発達の遅れがないため、人工内耳の適応と考えている。

《症例9》

平成14年7月6日生、3歳7ヵ月 男

診断：両感音難聴、自閉症、精神発達遅滞（中等度）

経過：39週、3,150gにて出生。1歳6ヵ月ごろより家族が聞こえが悪いのではないかと感じるようになった。1歳7ヵ月でABRをうけ右無反応、左V波閾値90dBであったため当科紹介となった。1歳9ヵ月当科初診。ASSRによる推定聴力は右105dB左95dBで、側頭骨CTでは異常所見は認めなかった。精神発達遅滞（2歳5ヵ月の津守稲毛式発達検査：DQ48、新版K式：DQ62）と自閉症のため、聴性行動反応や遊聴力検査による評価は困難で、ASSRの結果をもとに補聴器を調整した。現在は聾学校で主に療育を受けている。

《症例10》

平成15年12月3日生、3歳2ヵ月 男

診断：両感音難聴、精神発達遅滞（中等度）

経過：36週、2,130g、帝王切開で出生。子宮内胎児発育不全あり。新生児聴覚スクリーニング検査にて両側referであった。2歳1ヵ月、言語発達遅滞を主訴に受診し、ASSRで両耳とも推定聴力110dB、COR検査でも100dB以上であった。3歳2ヵ月の津守稲毛式発達検査：DQ、新版K式：DQと中等度の精神発達遅滞を認める。2歳3ヵ月より当センターで療育を行っている。

D. 考 察

当科で経過観察中の先天性CMV感染症と診断された難聴児10例中4例は進行性難聴であった。9例は両側の

高度難聴で、1例は片側の高度難聴（片側は正常）10例中7例に精神運動発達遅滞を認めたが、他の3例は難聴のみが先天性CMV感染症の症状であった。これらは先天性CMV感染症による難聴は出生時にはなく持続するウイルスの増殖により生後難聴が出現する場合があること、難聴のみが症状として出現する場合があるとの過去の報告と一致していた。

小児の感音難聴の原因としては50%が遺伝性、25%が非遺伝性、25%が原因不明といわれているが、今回の保存臍帯を用いた検査で先天性CMV感染の割合が65例中10例あったことから、15%程度が先天性CMV感染によるものと考えられた。

本邦での先天性CMV感染による聴覚障害は、7症例が報告されているのみである。しかしながら、今回の実態調査で聴覚障害児65例を調べただけですでに10例の先天性CMV感染が判明した。本邦には数多くの先天性CMV感染による聴覚障害児がいることが推測され、広く実態調査を行なうことの重要性が示された。

E. まとめ

保存臍帯から先天性CMV感染症と診断しえた難聴児10例の聴力像とその経過について報告した。65例の難聴児の臍帯を検査し、10例のCMVのDNA陽性者があったことから本邦では乳幼児の難聴の原因のおよそ15%を占めると推察された。

F. 研究発表

1. 学会発表

馬場陽子, 小川 洋, 大森孝一: 保存臍帯より先天性CMVが診断された難聴乳幼児の聴力像. 第50回日本聴覚医学会 (2005. 9. 22-24, 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 症例のまとめ

| 症例 | 在胎週数 | 出生体重 | IUGR | ABR (dB) | ASSR (dB) | 遊戯聴力検査 (dB) | MR | 脳石灰化 | その他 |
|----|------|---------|------|-----------|------------------|------------------|-----|------|---------|
| 1 | 38週 | 2,040 g | あり | 右90 左25 | 右120以上 左25 | 右90 左25 | 軽度 | なし | |
| 2 | 38週 | 2,940 g | なし | 右(-) 左80 | 右95 左120以上 | 右80 左70 | 最重度 | あり | EPI, CP |
| 3 | 40週 | 2,344 g | なし | 右(-) 左(-) | 右120以上 左120以上 | COR100以上 | 重度 | なし | CP |
| 4 | 37週 | 1,816 g | あり | 右(-) 左100 | 右100以上 左90 | 右110 左110 | 中等度 | あり | |
| 5 | 38週 | 3,006 g | なし | 右(-) 左(-) | 右110以上 左110以上 | 右75 左105 | 中等度 | なし | |
| 6 | 38週 | 2,995 g | なし | 右(-) 左70 | 右90以上 左110以上 | 右115 左120以上 | なし | なし | |
| 7 | 38週 | 3,195 g | なし | 右(-) 左(-) | 右120以上 左110 | 右120以上 左120以上 | なし | なし | |
| 8 | 40週 | 2,966 g | なし | 右(-) 左(-) | 右125以上 左120 | 右120 左120 | なし | 未検査 | |
| 9 | 39週 | 3,150 g | なし | 右(-) 左90 | 右110以上 左100 | COR100以上 | 中等度 | なし | Autism |
| 10 | 36週 | 2,130 g | あり | 右(-) 左(-) | 右110以上 左110以上 | COR120以上 | 中等度 | なし | |

聾学校児童における先天性サイトメガロ感染症の頻度に関する研究

分担研究者 藤枝 憲二（旭川医科大学小児科）

研究協力者 古谷野 伸（旭川医科大学小児科）

研究要旨

われわれは先天性サイトメガロウイルス感染症の後方視的診断を可能にするために、保存臍帯を用いた診断法を開発した。今回われわれは、本法を用いて聾学校に通う難聴児の先天性サイトメガロウイルス感染症の頻度調査を試みた。調査対象は北海道内の聾学校で、計3校にご協力いただき23名の臍帯を収集できた。このうちサイトメガロウイルス遺伝子が陽性だった例は2名で、頻度は8.7%であった。ただし同胞にも難聴児がいるケース、つまり遺伝性疾患による難聴が強く疑われるケースが7名おり、これを除くと原因不明の難聴児のうち12.5%が同感染症による難聴と推定された。原因不明の難聴児の1割以上を占めることになる同感染症対策は極めて重要になってくると考えられた。

A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス感染症は胎児がサイトメガロウイルスに子宮内感染し、精神運動発達遅滞、難聴、血小板減少、肝機能障害などの異常をきたす疾患である。診断は生後3週間以内に新生児にサイトメガロウイルスが感染している事を証明しなければならない。したがって新生児期の血液や尿などの検体が保存されていなければ、生後3週間以降の確定診断は不可能であった。そこで我々は日本では日常的に産科病院から贈られる臍帯を利用し、後方視的に子どもが何歳になっても本感染症の診断が可能な検査法を確立した (ref. 1)。

今回我々は、この方法を用いて聾学校児童から提供頂いた臍帯からのサイトメガロウイルスの検出頻度を調査した。この調査により原因不明の難聴児において本感染症がどれだけの頻度で原因となっているかを明らかにし、本感染症の国民健康に与える社会的影響を推定することを目的とする。

B. 研究方法

[検体の収集]

聾学校教職員のご協力をいただき、親御さんへの説明会を実施し、研究に協力して頂ける方より臍帯を提供していただく。ご提供頂いた臍帯は紫外線で処理したはさみを用い25mg程度を切断・分割し、残りはご家族にお返しする。

[臍帯からの DNA の抽出]

臍帯約25mgから DNA 抽出キット (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN) 用いて DNA を抽出、保存する。抽出方法はキットのプロトコールにしたがう。

[サイトメガロウイルス遺伝子の同定]

臍帯から得られた DNA (500ng) をテンプレートとし

て、PCR 法を用いてサイトメガロウイルス遺伝子の検出を試みる。増幅遺伝子は glycoprotein B (gB) gene あるいは immediate early (IE) gene とした。

用いるプライマーは以下の通りである。

(gB)

1 st round:

5'-ATCGCGGATCCATGGAATCCAGGATCTGGT-3',

5'-TTTCCTCGAGGTTTCAGACGTTCTCTT-3',

2 nd round:

5'-GGAAACGTGTCCGTCTT-3',

5'-GAAACGCGCGGAATCGG-3'

(IE)

5'-GCTGCGGCATAGAATCAAGGAGCA-3',

5'-GGTTGGTGGTCTTAGGGAAGGCTGAG-3'

また反応条件は

(gB)

1 st-round :

94℃ - 30秒、63℃ - 30秒、72℃ - 1分を30サイクル。

2 nd-round :

94℃ - 30秒、58℃ - 30秒、72℃ - 30秒を30サイクル。

(IE)

94℃ - 30秒、72℃ - 2分を45サイクル

で行った。

得られた PCR 産物はアガロースゲルを用いた電気泳動でバンドを確認後、その塩基配列を蛍光キャピラリーシーケンサーで解析し、サイトメガロウイルス遺伝子であることを確認する。

(倫理面への配慮)

本実験は臍帯より DNA を抽出するが、ヒトの遺伝子を扱うものではない。しかしながら臍帯という貴重な記念品を一部ではあるが提供していただく点を考慮し、実

際の臍帯提供者の治療には直接結びつかないなどを明記した臍帯提供の同意書を作成し、提供者から同意を得る。尚、臍帯を用いた本研究は旭川医科大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

北海道内の聾学校3校（合計児童数78名）より、合計23の臍帯を、集めることができた。そのうち兄弟にも難聴患者がいる、つまり遺伝性疾患による難聴が強く疑われる例が7名いた。

そのうちサイトメガロウイルス遺伝子が臍帯より検出された例は2例であった。共に両側性の高度難聴を呈していた。その他、詳細な医療情報は現在収集中である。

サイトメガロウイルス陽性例は全体の8.7%であったが、遺伝性の難聴が強く疑われる児童を除くとサイトメガロウイルス遺伝子陽性率は12.5%となり、原因の特定できていない難聴のうちの1割強が本感染症に起因すると推定された。(表1)

D. 考察

先天性サイトメガロウイルス感染症の診断は生後3週間以内の新生児にサイトメガロウイルスが感染していることを証明する必要がある。しかし生後3週間以上経過した後に何らかの症状が現れる場合もあり、従来の方ではこのような患者に関しては診断自体が不可能であった。

以上の問題点を解決する方法として、われわれは保存臍帯を用いた診断法を確立し、この手法を持ちいる事で、今まで原因不明とされてきた難聴患者の中にどれだけ本感染症患者が含まれているかを明らかにする事が可能となった。これを用いて今回、聾学校児童の難聴原因に先天性サイトメガロウイルス感染症がどれだけの頻度で関与しているかの研究を行った。

集めることができた検体数は23で、そのうち陽性例は2検体(8.7%)であった。臍帯を提供していただいた児童の中で兄弟も難聴であるという、何らかの遺伝性疾患による難聴と推定される児童は7名おり、この7名を除くと、聾学校に通う難聴児童のうち12.5%が本感染症による難聴となる。つまり遺伝性疾患を除外した難聴患者のうち1割を超える方々が本感染症による難聴ということになる。全国の聾学校に通う児童・生徒のうち1割以上がサイトメガロウイルス感染症に起因する難聴とす

ると、本感染症の克服は社会保健上、きわめて重要な事項と考えなければならない。

本研究は調査対象が聾学校であるため、詳細な医療情報を得る手段に問題がある。医療機関ではないため、患者の検査所見の入手は、親御さんの同意を得てかかりつけ医から得る必要がある。親御さんから情報を得ることも可能であるが、それは医療者から得た情報を医療従事者ではないご家族が理解できた情報ということになり、必然的に不正確で偏ったものにならざるを得ない。臍帯を提供していただく児童のご家族とのつながりがきちんと構築されなければならない。

現時点では調査数が20例を超えた程度であるため、まだ本報告書のデータは信頼度の低いものであるといわざるをえない。調査対象を拡大する予定はすでにあり、全北海道、さらに全国の聾学校へと調査対象を広げ、より信頼度の高いデータを得る必要があると考えている。

E. 結論

保存臍帯を用いた先天性サイトメガロウイルス感染症の後方視的診断法を利用し、聾学校児童の同感染症の頻度を検討した。およそ1割の児童が同感染症に起因する難聴と推定された。さらに信頼度の高いデータを得るため、調査を継続中である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(reference)

1. Koyano S, Araki A, Hirano Y, Fujieda K, Suzutani T, Yagyu K, Murono K, Inoue N: Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection using dried umbilical cords. The Pediatric Infectious Disease Journal 23: 481-482, 2004

(表1)

| | 検体数(a) | 難聴兄弟例(b) | (a)-(b) | CMV DNA 陽性例 |
|------|--------|----------|---------|-------------|
| 聾学校A | 14 | 5 | 9 | 0 |
| 聾学校B | 5 | 0 | 5 | 1 |
| 聾学校C | 4 | 2 | 2 | 1 |
| 計 | 23 | 7 | 16 | 2 |

福島県における新生児聴覚スクリーニングと精密聴力検査

分担研究者 馬場 陽子（福島県総合療育センター、福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）

主任研究者 大森 孝一（福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科）

研究要旨

福島県では平成16年1月から県中地区の11産科医療機関にて新生児聴覚スクリーニングが開始された。平成17年度から県南地区、会津地区でもスクリーニングが開始され、スクリーニング開始から平成18年1月までの2年1ヵ月の間に7,939人がスクリーニング検査を受けた。精密検査の結果両側難聴5名（0.04%）、片側難聴8名（0.10%）が診断確定した。

A. 研究目的

福島県新生児聴覚スクリーニングは難聴児の早期発見、早期療育を目的に平成16年1月から開始された。昨年の報告では2,814人中4例が片側難聴と診断された。17年2月から18年1月1月までにさらに5,125人がスクリーニングを受けた。その結果報告と両側難聴児5例中2例の聴力像、療育経過について報告する。

B. 研究方法

本スクリーニングは十分な説明の元に保護者の同意を得られた新生児に対して行った。検査にはすべて耳音響放射（OAE）よりも精度が高い自動聴性脳幹反応検査（AABR）を用いた。初回検査は原則として生後2～5日目に出生した医療機関で実施し、初回検査でreferの場合は、日を改めて退院前に確認検査を実施する。確認検査でreferの場合は、1ヵ月検診検査時に再確認検査を行う。低体重出生児や早産児等で入院治療を行っている場合はその治療が終了した段階で初回検査を実施するものとし、その場合新生児期を経過していても検査対象とする。1ヵ月検診での再々検査referの場合は精密検査機関に紹介され、耳鼻咽喉科的診察、聴性行動反応検査、精密ABR、聴性定常反応検査（ASSR）、などを受け、聴力が確定するまで経過観察される。難聴と診断された場合はすぐに療育を開始する。

C. 研究結果（表1参照）

平成15年度（H16.1月から3月）の受験者総数は433名、初回検査pass 426名（98.38%）、両側refer 2名（0.46%）片側refer 5名（1.15%）であった。確認検査を7名が受験しpass 3名、両側refer 1名（0.23%）、片側refer 3名（0.69%）であった。再確認検査は3名が受験しpass 2名（0.46%）両側refer 1名（0.23%）であった。同様に平成16年度は3,170名が受験し、初回検査pass 3,137名（98.96%）、両側refer 17名（0.54%）、片側refer 19名（0.60%）であ

た。確認検査を25名（0.79%）が受験し、pass 10名（0.32%）、両側refer 9名（0.28%）、片側refer 6名（0.19%）であった。再確認検査は、23名（0.73%）が受験し、pass 14名（0.44%）、両側refer 4名（0.13%）、片側refer 5名（0.16%）であった。平成17年度（H17.4月からH18.1月）は4,336名が受験し、初回検査pass 4,266名（99.51%）、両側refer 17名（0.40%）、片側refer 44名（1.03%）であった。確認検査は53名（1.22%）が受験し、pass 41名（0.96%）、両側refer 4名（0.09%）、片側refer 8名（0.19%）であった。再確認検査は21名（0.49%）が受験し、pass 14名（0.33%）、両側refer 3名（0.07%）片側refer 4名（0.09%）であった。平成16年1月から平成18年1月までの2年1ヵ月の間に7,939人がスクリーニング検査をうけ、要精密検査となった17名のうち、精密検査の結果両側難聴5名（0.06%）、片側難聴8名（0.10%）が診断確定した。

両側難聴のうち2名は福島県総合療育センターにて精密検査後療育を受けているため聴力などの検査結果を提示する。

《症例1》

H17.2.4生 1歳0ヵ月 女、診断：両感音難聴、家族歴：父方の祖父の兄弟に難聴者あり、経過：40週3,210g 吸引分娩にて出生。新生児聴覚スクリーニングreferのため生後1ヵ月にて受診。初診時鼓膜外耳道に異常認められず、聴性行動反応検査（BOA）にて太鼓、シンバルにしか反応なかったため80dB程度の難聴が疑われた。生後3ヵ月で精密ABR、ASSRを施行。ABRは右110dB無反応、左のV波閾値は100dBであった。ASSRの推定聴力は右98dB、左100dBであった。家庭でも大きな音に対する反応はないとの訴えがあり、CORは70dBであったため中等度以上の難聴は確実に考え4ヵ月で補聴器の装用を開始した。補聴器の装用効果見られ、現在は遊戯聴力検査（ピープショーテスト）の練習中である。臍帯によるCMV検査ではCMVは陰性であったが、難聴遺伝子の検査を施行したところ原因はGJB2変異であることが判明した。

《症例2》

H17. 3. 17生 11ヵ月 男、診断：両感音難聴、家族歴：姉（6歳）難聴、経過：35週 1,615g 帝王切開にて出生。修正月例1ヵ月時のAABR 両側refer、精密ABR 100dB 両側無反応であったため精密検査目的に生後3ヵ月にて当科を受診。初診時、鼓膜外耳道に異常なくCORは60dBであった。この時点で難聴が疑われたが、家族が家庭では音に対する反応は良好と主張していたため、6ヵ月時にASSRを予定した。ASSRによる推定聴力は右106dB、左110dB以上であり7ヵ月時のCOR 100dBであったため、高度難聴の可能性高いと考え、保護者と相談の上、生後9ヵ月に補聴器の装用を開始した。補聴器の装用効果が認められ、現在補聴器装用指導を行っている。臍帯によるCMV検査は陰性であったが、難聴遺伝子の検査ではGJB2変異が同定された。

D. 考 察

平成16年1月から県中地区の8産科医療機関にて新生児聴覚スクリーニングが開始された。平成17年度から県南地区、会津地区でもスクリーニングが開始され、平成18年1月には19産科医療機関でAABRによるスクリーニングが行われるようになった。開始から平成18年1月までの2年1ヵ月の間に7,939人がスクリーニング検査をうけ、両側難聴5名（0.06%）、片側難聴8名（0.10%）が診断された。現在までのところ両側先天性難聴の発症率0.15%を下回る結果となっている。当科で療育中の2名は偶然遺伝子検査を希望した症例であったが、2名ともGJB2変異であった。症例2の姉にもGJB2変異があったが新生児聴覚スクリーニングは受けておらず、2歳で難聴と診断されている。このことから新生児聴覚スクリーニングは先天性難聴児の早期診断、早期療育に役立っていると思われる。あまりに早期に難聴が診断されることへの保護者の心理状態について問題になっているが、福島県では専門医による十分なカウンセリング、保健師の家庭訪問による援助などにより現在のところ育児拒否などの大きな問題は起こっていない。

今回報告した症例の今後の経過観察を行うとともに、現在まだ遊戯聴力検査が不可能なために行えない片側難聴児の聴力像についても引き続き経過を行いたいと考えている。また18年度以降は、尿によるCMV感染マスキューニングにより感染が疑われた患児が新生児聴覚スクリーニングでどのような結果を示すかなどの解析を進める予定である。

E. 結 論

平成16年1月から開始された福島県新生児聴覚検査事業の経過について報告した。

2年1ヵ月の間に7,939人が受検し、両側難聴5人、片側難聴8人診断された。両側難聴5名中2名は、難聴遺伝子の検索の結果GJB2変異が認められ、AABRによる難聴の早期発見の効果を裏付けた。平成18年度は今までに難聴と診断された患児の経過観察とあわせて、尿によ

るCMV感染マスキューニングにより感染が疑われた患児が新生児聴覚スクリーニングでどのような結果を示すかなどの解析を進める予定である。

F. 研究発表

- 1) 馬場陽子：〈講演〉先天性難聴の診断と療育について。新生児聴覚検査事業説明会（2005. 2. 18, 白河）
- 2) 馬場陽子：〈講演〉新生児聴覚スクリーニングについて。会津産婦人科懇話会（2005. 2. 24, 会津若松）
- 3) 馬場陽子：〈講演〉新生児聴覚スクリーニングについて。会津若松市小児科医研修（2005. 3. 2, 会津若松）
- 4) 馬場陽子：〈講演〉新生児聴覚スクリーニング検査の意義と先天性難聴の診断、療育について。新生児聴覚検査事業、検査事務担当者（技術者）研修会（2005. 4. 9, 会津若松）
- 5) 馬場陽子：〈講演〉聴覚障がい早期発見の方法について～新生児期から3歳児健康診査まで。新生児聴覚検査事業行政事務担当者研修会（2005. 11. 24, 郡山）
- 6) 平成17年度福島県新生児聴覚検査事業推進会議
大森孝一：会長
第1回（2005. 9. 13, 福島）
第2回（2006. 3. 13, 福島）
新生児聴覚検査事業検査事務担当者（技術者）研修会
2005. 4. 9, 会津若松
2005. 12. 19, 会津若松
2005. 12. 22, 郡山
新生児聴覚検査事業行政事務担当者（保健師）研修会
2005. 11. 24, 郡山
- 7) 大森孝一：新生児難聴検査事業について
「耳の日」記事 福島民報（2006. 3. 3, 日刊）
「耳の日」記事 福島民友（2006. 3. 3, 日刊）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 福島県における新生児聴覚検査事業

| | 平成15年度 | 平成16年度 | 平成17年度 |
|--------|--|---|--|
| 事業対象地域 | 県中地域 (平成16年1月～実施) | 県中地域 県南地域 (平成16年4月～実施) | 県中地域 県南地域 会津地域 (平成17年5月～実施) |
| 委託医療機関 | 8 | 12 | 19 |
| 検査実績 | * H16. 1～3月分 初回検査 433件 確認検査 7件 (1.62%) 再確認検査 3件 (0.69%) 要精密検査 1件 (0.23%) (結果 正常1) | 初回検査 3,170件 確認検査 25件 (0.79%) 再確認検査 23件 (0.73%) 要精密検査 9件 (0.28%) (結果正常1、両側3、片側5) | * H17. 4～H18. 1月分 初回検査 4,336件 確認検査 53件 (1.22%) 再確認検査 21件 (0.48%) 要精密検査 7件 (0.16%) (結果正常1、両側2、片側3、経過観察1) |