

35. Memar OM, Rady PL, Goldblum RM, Tyring SK. Human herpesvirus-8 DNA sequences in a patient with pemphigus vulgaris, but without HIV infection or Kaposi sarcoma. *J Invest Dermatol* 1997;108:118-9.
36. Memar OM, Rady PL, Goldblum RM, Yen A, Tyring SK. Human herpesvirus 8 DNA sequences in blistering skin from patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 1997;133:1247-51.
37. Jang HS, Oh CK, Lim JY, Jun ES, Kim YS, Kwon KS. Detection of human herpesvirus 8 DNA in pemphigus and chronic blistering skin diseases. *J Korean Med Sci* 2000;15:442-8.
38. Dupin N, Franck N, Calvez V, Gorin I, Grandadam M, Hureau JM, et al. Lack of evidence of human herpesvirus 8 DNA sequences in HIV-negative patients with various lymphoproliferative disorder of the skin. *Br J Dermatol* 1997;136:827-30.
39. Dupin N, Marcelin AG, Gorin I, Bossi P, Franck N, Weill B, et al. Prevalence of human herpesvirus 8 infection measured by antibodies to a latent nuclear antigen in patients with various dermatologic diseases. *Arch Dermatol* 1998;134:700-2.
40. Kohler S, Kamel OW, Chang PP, Smoller BR. Absence of human herpesvirus 8 and Epstein-Barr virus genome sequences in cutaneous epithelial neoplasms arising in immunosuppressed organ-transplant patients. *J Cutan Pathol* 1997;24:559-63.
41. Cathomas G, Stalder A, Regamey N, Erb P, Itin PH. No evidence of HHV-8 infection in patients with pemphigus vulgaris/foiaceus. *Arch Dermatol* 1998;134:1162.
42. Cohen SS, Weinstein MD, Herndier BG, Anhalt GJ, Blauvelt A. No evidence of human herpesvirus 8 infection in patients with paraneoplastic pemphigus, pemphigus vulgaris, or pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 1998;111:781-3.
43. Dupin N, Marcelin AG, Calvez V, Andr C. Absence of link between human herpesvirus 8 and pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;141:154-79.
44. Bezold G, Sander CA, Flaig MJ, Peter RU, Messer G. Lack of detection of human herpesvirus (HHV)-8 DNA in lesional skin of German pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus patients. *J Invest Dermatol* 2000;114:739-41.
45. Cesarman E, Moore PS, Rao PH, Inghirami G, Knowles DM, Chang Y. In vitro establishment and characterization of two acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma cell lines (BC-1 and BC-2) containing Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like (KSHV) DNA sequences. *Blood* 1995;86:2708-14.
46. Saiiki RK, Scharf S, Faloon F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, et al. Enzymatic amplification of β -globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 1985;230:1350-4.
47. Spira TJ, Lam L, Dollard SC, Meng Y-X, Pau CP, Black JB, et al. Comparison of serologic assays and PCR for diagnosis of human herpesvirus 8 infection. *J Clin Microbiol* 2000;38:2174-2180.
48. Martin J. Diagnosis and epidemiology of human herpesvirus 8 infection. *Semin Hematol* 2003;40:133-42.
49. Dilnur P, Katano H, Wang ZH, Osakabe Y, Kudo M, Sata T, et al. Classic type of Kaposi's sarcoma and human herpesvirus 8 infection in Xinjiang, China. *Pathol Int* 2001;51:845-52.
50. Corchero JL, Mar EC, Spira TJ, Pellett PE, Inoue N. Comparison of serologic assays for detection of antibodies against human herpesvirus 8. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:913-21.
51. Trattner SS, Hodak E, David M, Sandbank M. The appearance of Kaposi's sarcoma during corticosteroid therapy. *Cancer* 1993;72:1779-83.
52. Gaspari AA, Marchese S, Powell D, Rady PL, Tyring SK. Identification of HHV-8 DNA in the skin lesions of Kaposi sarcoma in an immunosuppressed patient with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:843-7.
53. Sato-Matsumura KC, Matsumura T, Nabeshima M, Katano H, Sata T, Koizumi H. Serological and immunohistochemical detection of human herpesvirus 8 in Kaposi's sarcoma after immunosuppressive therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2001;145:633-7.
54. Aoki Y, Tosato G, Fonville TW, Pittaluga S. Serum viral interleukin-6 in AIDS-related multicentric Castleman disease. *Blood* 2001;97:2526-7.
55. Drexler HG, Meyer C, Gaidano G, Carbone A. Constitutive cytokine production by primary effusion (body cavity-based) lymphoma-derived cell lines. *Leukemia* 1999;13:634-40.
56. Foussat A, Wijdenes J, Bouchet L, Gaidano G, Neipel F, Balabanian K, et al. Human interleukin-6 is in vivo an autocrine growth factor for human herpesvirus-8-infected malignant B lymphocytes. *Eur Cytokine Netw* 1999;10:501-8.
57. Oxholm A, Oxholm P, Permin H, Bendtzen K. Epidermal tumour necrosis factor alpha and interleukin 6-like activities in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an immunohistological study. *APMIS* 1989;97:533-8.
58. Miles SA, Rezai AR, Salazar-Gonzalez JF, Vander Meyden M, Stevens RH, Logan DM, et al. AIDS Kaposi sarcoma-derived cells produce and respond to interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:4068-72.
59. D'Auria L, Bonifati C, Mussi A, D'Agosto G, De Simone C, Giacalone B, et al. Cytokines in the sera of patients with pemphigus vulgaris: interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels are significantly increased as compared to healthy subjects and correlate with disease activity. *Eur Cytokine Netw* 1997;8:383-7.
60. Ameglio F, D'Auria L, Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, Mastroianni A, et al. Anti-intercellular substance antibody log titres are correlated with serum concentrations of interleukin-6, interleukin-15 and tumor necrosis factor-alpha in patients with pemphigus vulgaris relationships with peripheral blood neutrophil counts, disease severity and duration and patients' age. *J Biol Regul Homeost Agents* 1999;13:220-4.
61. Lopez-Robles E, Avalos-Diaz E, Vega-Memije E, Hojyo-Tomoka T, Villalobos R, Fraire S, et al. TNF alpha and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus. *Int J Dermatol* 2001;40:185-8.
62. Chatterjee M, Osborne J, Bestetti G, Chang Y, Moore PS. Viral IL-6-induced cell proliferation and immune evasion of interferon activity. *Science* 2002;298:1432-5.
63. An J, Lichtenstein AK, Brent G, Rettig MB. The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) induces cellular interleukin 6 expression: role of the KSHV latency-associated nuclear antigen and the AP1 response element. *Blood* 2002;99:649-54.
64. Roan F, Inoue N, Offermann MK. Activation of cellular and heterologous promoters by the human herpesvirus 8 replication and transcription activator. *Virology* 2002;301:293-304.

19 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

○馬場陽子¹⁾²⁾、小川 洋²⁾、大森孝一²⁾

1) 福島県総合療育センター 耳鼻咽喉科、

2) 福島県立医科大学 医学部 耳鼻咽喉科

【はじめに】

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症による難聴は、アメリカでの20万例のスクリーニング検査のデータから、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、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る。しかし、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、診断可能となった。そこで、福島県総合療育センターにて経過観察中の難聴乳幼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、陽性例の聴力像について若干の文献的考察を加え報告する。

【対象と方法】

平成16年11月から平成17年4月までの6ヶ月間に当センター通院中の難聴児33症例につき臍帯提供の同意を得られた。33例の保存臍帯を PCR 法にて検索したところ8例に CMV の DNA が検出された。その内2例については先天性 CMV 感染症の診断が出生時にすでに確定していたため、今回臍帯検査により先天性 CMV 感染が判明した6例につき現病歴や検査成績聴力の経過についてまとめた。

【結果】

症例1 H11.9.27生 5歳9ヶ月 女 診断：両感音難聴、脳性麻痺、精神発達遅滞
経過：40週 2344g、吸引分娩にて出生。定頸7ヶ月、寝返り8ヶ月と運動発達の遅れを認め、当センター小児科を受診した。頭部 CT では脳の萎縮、脳室拡大を認めたため CP (脳性麻痺) として経過観察されていた。MRI 所見では皮質下白質に広範多発性に異常信号像を認めた。1歳9ヶ月時に肺炎に罹患してから音に対する反応が悪くなり、2歳1ヶ月時の ABR は両側 100dB 無反応であった。3歳7ヶ月時に聾学校幼稚部に入学。4歳6ヶ月時 ASSR 施行。両耳 120dB 以上の結果であった。MR のため遊戯聴力検査は不能で、5歳9ヶ月の COR は 100dB 以上であり難聴の診断が確定してからは聴力の変化は認めていない。

症例2 H12.8.2生 4歳9ヶ月 女 診断：両感音難聴、精神発達遅滞
経過：子宮内胎児発育遅延を認め、37週 1816g にて出生。出生時胎便吸引症候群、低 Ca 血症、低血糖の診断で NICU に入室した。頭部 CT では両側シルビウス裂拡大、両側脳室近傍微小石灰化を認めた。重度の MR であり4歳1ヶ月時の発達指数は37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ヶ月時の遊戯聴力検査の結果は平均聴力レベル (4分法) で左 100dB、右 110dB である。補聴器を3歳10ヶ月から使用し、現在は養護施設に通園している。

症例3 H14.3.21生 3歳3ヶ月 男 診断：両感音難聴 精神運動発達遅滞
経過：38週 3006g 自然分娩にて出生。出生時の AABR にて 70dB 両側 REFER であった。5

ヶ月で未定額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 ヶ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 ヶ月ごろより補聴器の装用指導を開始し経過観察中である。

症例 4 H14.12.21 生 2 歳 6 ヶ月 男 診断：両感音難聴

経過：周産期異常なく出生。1 歳 8 ヶ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。COR80dB、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 ヶ月より補聴器装用開始し、経過観察中である。

症例 5 H16.4.30 生 1 歳 2 ヶ月 男 診断：両感音難聴

経過：音への反応が不良であるため 11 ヶ月時受診。ABR 両側 110dB 無反応、ASSR による推定聴力左 110dB、右 120dB 以上。COR100dB。1 歳 1 ヶ月より補聴器の装用指導開始し、現在経過観察中である。

症例 6 H16.5.26 生 1 歳 1 ヶ月 女 診断：両感音難聴

経過：周産期異常なし。生後 6 ヶ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 100dB 以上、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 ヶ月より補聴器の装用指導を開始し経過観察中である。

【まとめ】

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 6 例中 3 例は進行性難聴であり、6 例はすべて 100dB 以上の高度難聴であった。6 例中 3 例に精神運動発達遅滞を認めしたが、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ィ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 33 例中 8 例あったことから、20% 程度が先天性 CMV 感染によるものと推察された。

新生児聴覚スクリーニング検査のお知らせ

福島県

新生児聴覚スクリーニング検査は、生まれてまもない赤ちゃんの耳のきこえの状態を調べるものです。

一般に両側の耳のきこえに障害をもつお子さんは、1,000人に1~2人の割合でいるといわれておりますが、生まれつきの両側の耳の聴覚障害をそのままにしていると、ことばは発達しません。

しかし、障害を早期に発見し、適切な療育を受けることにより、聴覚の程度によっては、ことばの発達が良いことがわかってきました。

近年、新生児期の耳のきこえについて、自動的に判定できる検査装置が開発され普及していることから、福島県では国からの補助を受け、新生児に対する聴覚検査を試行的事業として実施することとしました。

どんな検査ですか？

この検査は、自動聴性脳幹反応検査(自動ABR)という方法で、出生後入院中にお子さんの自然睡眠中に行います。検査に要する時間は数分間で、痛みは伴いません。また、薬も使いません。

検査結果は「パス(pass)」または「要検査(refer)」のいずれかで判定されます。

検査の結果はいつわかるのですか？

検査の結果は、原則として退院時に、産科又は小児科の担当医からご説明します。

また、入院中の検査結果が「要検査」の場合は、1か月児健康診査の時に再確認検査を行いますので、そのときに検査結果をご説明します。

費用はいくらですか？

この検査の結果はすべて県に報告され、精密検査や療育相談への支援をしていくために必要な場合は、医療機関、療育機関、保健福祉事務所(保健所)、市町村等の関係機関に検査結果をお知らせいたします。

現在、福島県内にお住まいで、このことについて同意いただいた場合には、検査費用5,550円(消費税込み)の約3分の2の額にあたる3,750円を福島県が負担します(最大3回まで)。個人で御負担いただくのは、検査1回につき1,800円です。

◆ 新生児聴覚スクリーニング検査に同意し、希望される方は、別紙「新生児聴覚スクリーニング検査同意書(兼)申込書」に必要事項を記入のうえ、担当医または看護師へお渡しください。

◆ もし、検査の結果が「要検査」であった場合でも、ただちに耳のきこえが悪いことを意味するものではありません。「要検査」とは、もう一度検査の必要があることを意味するものです。

生まれたばかりの赤ちゃんは、耳のきこえが正常でも耳の中に液体が残っていて、新生児期の聴覚検査にパスしないことがあります。

また、検査のときに泣いたり、動きすぎたりしてうまく判定できなかった場合や、その時点での聴覚の発達が緩慢な場合もありますので、その時は、1か月間発育の様子をみて、もう一度聴覚検査を受けていただくことが必要となります。

また、ご家庭でのお子さんの観察も大切です。

◆ この検査では、徐々におこってくる性質(進行性)の聴覚障害を発見することはできません。

また、成長の過程で罹患する中耳炎やおたふくかぜなどにより、後になって耳のきこえが悪くなる場合もあります。結果説明後も引き続きお子さんの観察をお願いします。

◆ 検査の精度等の理由で、再検査が必要となる場合がありますので、御了承ください。

◆ この検査の結果等については、個人が特定されないように配慮したうえで、今後の検査・療育体制の確立のためにも役立てられますが、ご迷惑をおかけすることは一切ございませんので、ご協力くださいますようお願いいたします。(※個人のプライバシーは保護されます)

◆ この検査に同意されない場合でも、その後の診療等において不利になることはございません。また、いったん同意しても撤回することができます。

問い合わせ先

福島県 保健福祉部 自立支援領域
子育て支援グループ

電話 024-521-7239(直通)
FAX 024-521-7747



赤ちゃんの耳のきこえ(聴覚)の検査について

保護者の方へ

妊娠の経過は順調でしょうか。赤ちゃんの誕生が待ち遠しいですね。

おなかの赤ちゃんは、お母さんの呼びかける声やまわりの音にどんな反応を示していますか。

赤ちゃんが生まれると、からだの状態は担当の医師が診察いたしますが、徐々に発達していく赤ちゃんの「きこえ」について、今から、お父さんお母さんに関心をもつていただきたいと思い、大切な点をお知らせします。

多くの方にとって、「きこえる」ということは当たり前で、「きこえ」についての知識や情報は少ないと思われます。

お父さんやお母さん自身は、きこえはいかがですか？ご自身が聞こえにくかったりされますと、お子さんのきこえの程度に気づきにくいでしょうから、早いうちに調べてみると、ご家庭内での子育てにも役立つことでしょう。

では、「きこえ」とは「音をきく」以外にどんな役割を持ち、どのように発達するのでしょうか。

きこえと話し言葉との関係／きこえの発達について

「きこえ」は話し言葉(音声言語)の習得と深い関係があります。ことばがきこえるから話し言葉が育ちます。その一方で手話言語があり、言葉が見えるから手話言語が育ちます。

「きこえ」はからだの発達と同じように段階的な発達があります。からだの発達には、**首がすわる → 寝返り → ハイハイ → つかまり立ち → つたい歩き → 一人歩き**

という段階が一般に知られており、また目に見える発達であるため「生まれてすぐ歩かない」といって心配する人はいませんね。

「きこえ」も同じで、生まれてすぐには大人と同じようには反応できません。生まれた時には大きな音にしか反応しません。

- 周りの音に関心を持ち始めるのは 生後 4 か月頃から
- 話し声程度の音に振り向くのは 生後 6 か月頃から
- より小さな音に振り向くようになるのは 生後10か月頃から

と段階があります。

赤ちゃんが生まれたら、どうぞ「きこえ」の発達にも関心をもつてみてください。

福島県では、生まれてまもない赤ちゃんの「きこえ」の検査を、試行的事業として、委託した医療機関で行っています。

赤ちゃんの「きこえ」の検査の役割について

きこえの障害は、はた目には「みえない」ために気づかれにくいという特徴があります。

また「ことばがききとりにくい程度の難聴」があると、話しことばの発達が遅れてしまい、ある時期が過ぎてしまうと発達するのが難しくなると言われています。

このようなことをできるだけ避けるため、もし生まれてからなるべく早い時期に聴覚障害の有無がわかり、生後4～5か月頃から専門の機関で適切な指導を受けることができれば、話しことばの発達において、大きな可能性が広がることになります。

このことは、医療の現場では以前から十分知られていましたが、聴覚障害の程度が外から「みえない」ために、実際には診断が遅くなり、話しことばの習得に最も大事な時期を逃してしまう例が少なくなかったのです。

近年、生まれて間もない時期に、きこえの程度を推測することができる検査方法が開発され、国内でも普及しつつあります。

この検査は、器械を使って、ささやき声程度の音を赤ちゃんにきかせ、その反応をみるもので、1,000人検査を受けると、10人程度のお子さんを判定する精度をもっていますが、そのうち、実際に聴覚の障害をもつお子さんは、1～2人程度と言われているとされています。

この検査の結果、詳しい検査を必要とするお子さんについては、からだの成長をみながら時間をかけて正確に診断します。なかには、検査当日、きこえに関する動きが未熟で、正確な判定が難しいお子さんも含まれる可能性があります。この検査によって「早くみつかったよかった」と保護者の方に思っただけのように、最善の体制で検査を行っています。

また、詳しい検査を必要とする場合でも、耳鼻咽喉科の専門医が、お子さんを診ていく準備を整えておりますので、ご安心ください。

この検査について、ご不明な点などありましたら、産婦人科・小児科の担当医や看護師へお気軽にお尋ねください。

新生児聴覚スクリーニング検査からの 精密聴覚検査 紹介フローチャート

新生児聴覚スクリーニング検査が「要検査(レファール)」のときは、次の流れに沿って、関係する医療機関・保健福祉事務所(保健所)へご紹介・ご連絡ください。

退院のとき

- ① 保護者へ検査結果(初回検査・確認検査)を説明 (担当の先生から)
- ↓
- ② 1か月児健康診査時に再確認検査を行うことを説明 (担当の先生から)
- ↓
- ③ このとき、保護者が保健師の訪問相談を希望するとき、または、担当の先生がフォローアップが必要と認めたときは…

① 希望しない・フォロー不要

② 希望する・フォロー必要

保護者居住地の保健福祉事務所(保健所)へ「電話」連絡

※このときは、「検査結果票(保健福祉事務所報告用:4枚目複写)」は保健福祉事務所へは郵送しません。
※請求書と一緒に「検査結果票(福島県保存用:3枚目複写)」を県へ報告してください。→県は2回分支払

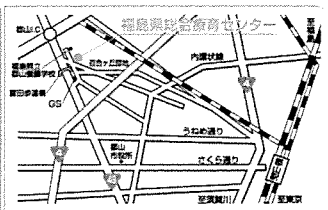
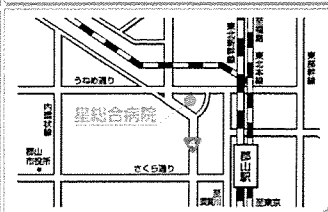
1か月児健康診査時の再確認検査のとき

- ① 保護者へ検査結果の説明・精密聴覚検査の紹介 (担当の先生から)

※ 次の書類を保護者に渡し、時間をとって丁寧に説明してください。

- 1 新生児聴覚スクリーニング検査結果票(保護者用)
- 2 新生児聴覚スクリーニング検査結果のお知らせ(要精密聴覚検査用)
- 3 聴覚言語発達チェックリスト

- ② 保護者が受診を希望する精検医療機関を聞き、希望医療機関へ電話予約 (担当の先生から)
- 〔精密聴覚検査機関(平成16年8月現在)〕

<p>■ 福島県総合療育センター (郡山市) 住所 郡山市富田町字上ノ台4番地の1 電話 024-951-0250(代) 耳鼻咽喉科外来 担当看護師まで 診療日 月・水 9:00~11:30 木 10:00~11:30 ※紹介のお電話は土・日・祝日を除く平日の8:30~17:15にご連絡下さい。</p>	<p>《担当医師》 耳鼻咽喉科 馬場 陽子医師</p>	
<p>■ (財)星総合病院 (郡山市) 住所 郡山市大町2丁目1番16号 電話 024-923-3711(代) 耳鼻咽喉科外来 担当看護師まで 診療日 月・火・水・金・土 9:00~17:00 木(午後は休診・第3木曜日は1日休診) ※紹介のお電話は上記診療日の9:00~17:00にご連絡下さい。</p>	<p>《担当医師》 耳鼻咽喉科 鶴岡 美果医師</p>	

- ↓
- ③ 精検医療機関の予約を、あとで保護者自らが、直接電話確認することを説明
- ↓
- ④ 「新生児聴覚スクリーニング検査 精密聴覚検査依頼票」を記載し、保護者に渡す。
- ↓
- ⑤ このとき、保護者が保健師の訪問相談を希望するとき、または、担当の先生がフォローアップが必要と認めたときは・・・

① 希望しない・フォロー不要

② 希望する・フォロー必要

まず、保護者居住地の保健福祉事務所(保健所)へ「電話」連絡

その後、①または②のいずれの場合も

- ⑥ 保護者居住地の保健福祉事務所(保健所)へ「新生児聴覚スクリーニング検査結果票(保健福祉事務所報告用・4枚目複写)」を郵送する。

※このとき、県への請求書には
「検査結果票(スクリーニング機関保存用・2枚目複写)」のコピーを付けて報告してください。
→県は3回目の分を支払

※精検紹介の手続きは以上で終了ですが、
必要に応じて保護者へのフォローアップをお願いします。

〔訪問相談を行う県保健福祉事務所・いわき市保健所の連絡先〕

保護者の居住地(市町村) 所管については、「検査事業の手引き」P.39～でご確認ください。

名 称	所 在 地	電 話 番 号
福島県県北保健福祉事務所	〒960-8012 福島市御山町8-30	児童家庭支援チーム 024-534-4118・4155
福島県県中保健福祉事務所 (※郡山市の地域を含む)	〒962-0834 須賀川市旭町153-1	児童家庭支援チーム 0248-75-7809
福島県県南保健福祉事務所	〒961-0074 白河市字郭内127	児童家庭支援チーム 0248-22-5647・5648
福島県会津保健福祉事務所	〒965-0873 会津若松市追手町7-40	児童家庭支援チーム 0242-29-5278
福島県南会津保健福祉事務所	〒967-0004 田島町大字田島字天道沢甲2542-2	健康医療チーム 0241-63-0306
福島県相双保健福祉事務所	〒975-0031 原町市錦町1丁目30	児童家庭支援チーム 0244-26-1134
いわき市保健所 (いわき市総合保健福祉センター)	〒973-8408 いわき市内郷高坂町砂子田1-1	母子保健係 0246-27-8597

問い合わせ先

福島県 保健福祉部 自立支援領域 子育て支援グループ
電 話 024-521-7239(直通)

ご質問等がございましたら、随時ご連絡ください。

R100
自然産出率100%再生紙使用



北海道小児科医会編

■ 子どもと親の健康と幸福を願って ■

臍の緒を利用した診断技術

旭川医科大学医学部小児科 古谷野 伸

突然ですがサイトメガロウイルスというウイルスをご存じでしょうか？インフルエンザウイルスはとて有名ですが、それは冬にインフルエンザが流行して身近な話題となるからでしょう。それとは対照的にサイトメガロウイルスは多くの方が子どものうちに感染し、症状を起こすことがほとんどありません。話題になることもなく、あまり一般には知られていないウイルスでしょう。しかし完全におとなしいウイルスかという点でもありません。抵抗力が落ちてきている人には病気を起こします。また妊娠中の女性がこのウイルスに感染するとお腹の赤ちゃんにうつってしまい、赤ちゃんが先天性サイトメガロウイルス感染症という病気になってしまいます。

お母さんのお腹の中で感染したとしても、その赤ちゃんのほとんどは無症状です。しかし約1%の赤ちゃんには成長・発達の遅れや耳の聞こえが悪くなる（難聴）などの症状が出てきます。生まれてすぐに症状がある赤ちゃんの診断は比較的簡単なのですが、生まれてしばらく経ってから難聴などの症状が出てくることもあります。生まれてから三週間以上経ってしまうと、生まれ

た後に感染したものがお母さんのお腹の中で感染したものを区別することが出来なくなってしまうので、そのような場合はこの病気を疑ってもはっきり診断することは出来ませんでした。

そこで私たちは、日本人なら誰でも持っている臍の緒を利用して診断する方法を考えました。臍の緒は生まれたばかりの赤ちゃんの情報がそのまま残っているのです。そこからサイトメガロウイルスが検出されれば、たとえ

その赤ちゃんが現在二十歳になっても、過去に戻って生まれる前の感染なのかを診断することが可能になります。実際、この方法でサイトメガロウイルスが検出されたお子さんがいらつしゃいます。今後この方法を用いて原因がわからない発達の遅れや難聴を持つお子さんにこの感染症がどれほど関係しているかを調べていく予定です。

残念ながら、今のところこの病気に対するきちんとした予防法や治療法はまだありません。しかし近い将来、この研究を足がかりに効果的な予防法、治療法を確立していきたいと考えております。



学 術

福島県新生児聴覚検査事業の試行について

日耳鼻福島県地方部会乳幼児医療委員

村 上 正 文

福島県立医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座教授

大 森 孝 一

数年来、産科または小児科の一部において、出産後の入院中に簡便に実施できる新生児聴力検査機器が普及してきている。これにより他覚的に聴力を測定することが可能となり、難聴の早期発見には画期的な医療機器の進歩といえる。福島県では一部の地域（郡山）ではあるが、検査費用の一部を補助する事業の試行が平成16年1月から始まり、今後、県北など範囲を拡大していく予定である。この事業については全国的に各都道府県で検討されているが、数多くのかつ多面的な問題を含んでいるため、特に耳鼻咽喉科学会並びに関連

学会では慎重に検討、準備するよう指摘している。本県では昨年、事業化試行のために産科医、小児科医、耳鼻咽喉科医、療育関係者、聾学校生徒の保護者、県のスタッフで福島県新生児聴覚検査事業検討会が設けられ事業の手引きを作成した。しかし、障害に関する問題として考えてゆくと、今まで以上に多くの関係者の考え方、立場を理解し、この事業だけに留まらない小児難聴全般への体制整備に発展させて行かなければならないことを痛感させられる。以下に、主に耳鼻咽喉科側から見たこの事業の基本的な意義、また問題点を

書かせていただいた。

これまで、高度難聴児は周囲が気付く事が多く、比較的早期に発見される事は困難ではなかった。しかし、周囲で気付かれにくい中等度以下の難聴を発見する事は乳幼児の聴力を簡便に検査できる機器が無かったため困難であった。中等度の難聴でも言語発達に影響を与え、情緒障害などの原因になることが知られているが、就学時になって初めてそれらの障害の原因が難聴であったことが診断されるケースもある。3歳児健診などを中心にその発見に様々な工夫がなされてきたが確実な方法はなく、また言葉の発達遅滞に対する楽観視なども多く、なかなか発見率の向上は進まなかった。そんな中で今回の検査機器の普及は、早期発見、早期療育を可能にすると期待されている。

しかし、この検査を普及させて行くためには、各関係者が徹底して認識しなければならない注意点があり、また難聴児発見後の体制については今後整備して行かなければならないことも多い。福島県の事業計画では他覚的聴力検査（AABR）は出産入院中に実施されるが、一度の検査だけでは診断は確定できないため難聴の疑いがあった場合、その後再検査、精密検査と検査を進めていくことになる。その際、親に与える不安を最小限にしな

ければならないが、出産直後の母親の心理状態には計り知れない部分があり、慎重に対応したつもりでもパニックに陥ってしまう事がしばしば経験されている。これらのことを踏まえ、各地で様々かつ詳細な対応マニュアルが作製されている。直接検査に係わらない産科、小児科、耳鼻咽喉科標榜の一般診療所などにも、新生児聴覚検査に関しての相談や難聴を心配して受診する患者さんが増加すると見込まれ、的確な対応が求められる。その際、親へ過度の不安を与えないように説明するためには、出生時の検査だけでは診断できないこと、診断には以後発育を待ちながら再検査を進めていく必要があることが要点となる。

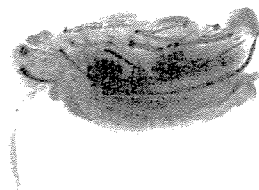
また、難聴児が発見された後の補聴器装用による学習などを指導する療育体制が整備されていなければこの検査は意味が無くなる。トラブルが無いように精密検査を実施し診断を確定してゆき保護者とともに療育を進めてゆくためには、経験豊富な小児難聴の専門医師とST（言語聴覚士）および専門施設が不可欠である。しかし、このような新生児を対象とした療育体制は全国的に見ても整っている所は少ない。本県では、現状で即対応可能な県中(郡山)地区から試行されることになったが、以後、県北、さらにはいわき、会津と体制作りを進めることが急務である。

現実には検査はすでに各医療機関で個人的に実施されているわけであり、事業のあるなしにかかわらず、各地区で各関係者に対応の注意点を再度啓蒙してゆきながら、行政を含んだ小児難聴に対するネットワーク作りを進めなければならないと考えている。小児難聴に関して幅広い各関係者とまとまった体制作りを考える事は決して容易な事ではなく、また、これまでに経験が少なく、その過程でさまざまな不備が生じるかもしれないが、関係者各位のご理解とご協力をお願いする次第である。

補足：聴覚検査機器の種類について

AABR（自動聴性脳幹反応検査）と OAE

（耳音響放射検査）がある。詳細は省略するが、前者は診断精度が優れているがまだ高価である。後者は比較的購入しやすい価格であるが、正常でも要検査と判定されることがやや多く、AABRに比較し診断精度が劣る。今回の事業では検査機器はAABRを使用することを条件としている。これは、前述したように保護者に不安をあたえる機会をなるべく少なくしたいと考え推奨している意味がある。しかし現実にはOAEを使用している機関も少なくない。できるだけ正確な結果が得られるための注意点を周知されることが望まれる。そのための講習会なども企画してゆく予定ではあるが、今後、AABRが購入しやすい価格になり普及する事が期待される。



- 馬場陽子（福島県総合療育センター）、佐藤尚恵（公立藤田総合病院）、
大森孝一（福島医大耳鼻咽喉科）

【はじめに】

先天性サイトメガロ（CMV）感染症は既知の体内感染症の中で最も頻度が高く、本邦では全出生児の0.4%に発生すると報告されている。その5%は奇形などの重篤な症状を示し、難聴を合併する症例はおおよそ30%とされている。また、聴覚障害は進行することもあり、不顕性感染児の約8%では持続感染のために幼児期に進行性の感音難聴として発症することが解ってきている。しかし、本邦では難聴を伴う先天性サイトメガロウイルス感染症児の詳細な報告は少ない。そこで今回私たちは当科で経験した先天性サイトメガロウイルス感染症幼児の聴力と発達の経過を若干の文献的考察を加え報告する。

【対象と方法】

平成5年7月から平成16年6月までの11年間に当センターを初診した先天性サイトメガロウイルス感染症と確定診断されている4症例を対象とした。現病歴および検査内容はカルテよりretrospectiveに調査した。定期的に聴力検査と発達についての評価を行いその経過をまとめた。

【結果】

症例1 H4.10. 16生 女 診断：脳性麻痺 精神発達遅滞 両感音難聴

経過：33週 1982gにて出生。呼吸障害ありNICUに入院。生後25日に眼科検診にて網脈絡膜炎と診断されたため、血液尿検査を行ったところCMV特異IgM抗体陽性、尿中CMV検出され先天性CMV感染症と診断され、日令41～54にガンシクロビルの投与を受けた。生後9ヶ月から当センターで発達について経過観察されていたが、難聴には気づかれず、6歳5ヶ月にて普通小学校に入学した。入学後の学校検診で異常を指摘されたため他病院耳鼻咽喉科にて精査を受けたところABR右V波閾値50dB、左無反応、遊戯聴力検査にて右33.8dB（4分法）、左scale outであった。当科へは補聴器のfitting目的に紹介となり、6歳10ヶ月より補聴器の装用を開始した。定期的に聴力の経過観察を行っているが10歳9ヶ月時の検査で右37.5dBであり聴力の悪化は認めていない。発達については5歳8ヶ月時の田中ビネー式知能検査でIQ56と軽度から中等度の精神発達遅滞を認めている。

症例2 H10. 2. 9生 女 診断：脳性麻痺 精神発達遅滞 遠視性乱視 内斜視

経過：胎生32週にIUGR指摘されていた。40週2050gにて出生、呼吸障害あり、NICUに入院した。入院時の頭部CTにて石灰化を認めた。血清ではCMV特異的IgM陰性であったが咽頭ぬぐい液からCMV分離検出され先天性CMV感染症と診断された。生後4ヶ月から当センターで発達について経過観察を受けている。難聴のスクリーニングのため7ヶ月時に他病院でABRを施行。V波閾値 右50dB、左60dBであったため難聴が疑われ当科紹介となった。同時期に行ったCORでは20dB（4分法）にて反応が見られ、経過観察となった。1歳0ヶ月時のCOR25dB、5歳4ヶ月時のCOR20dBにて反応があり、正常範囲の聴力であると思われ、聴力については経過観察中である。発達については3ヶ月時

の津守稲毛式発達検査でDQ11、その後も伸びず、現在6歳4ヶ月であるが定額していない。
 症例3 H12. 10. 27 生 女 診断：脳性麻痺 精神発達遅滞 てんかん 両感音難聴
 経過：在胎7ヶ月時にエコーにて水頭症と診断されていた。40週2504gにて出生。頭部CTにて脳室拡大、脳室周囲石灰化認められたため、先天性感染症の検索を行ったところCMV特異的IgM抗体は陰性であったが尿、血液よりCMV検出され先天性CMV感染症と診断された。難聴のスクリーニングのため8ヶ月時に他病院にてABR施行され105dB両側無反応、同時期のCORにて50~60dBの難聴が疑われた。家族の希望がありすぐに補聴器の装用を開始した。聴力の経過はてんかんのコントロールが不良であったことなどからCORによる平均聴力レベルは10ヶ月時77.5dB、1歳11ヶ月時67.5dB、2歳10ヶ月時52.5dBと受診時の状態によってばらつきがあるが悪化は見られなかった。補聴器の装用効果は認められ現在も補聴器は装用している。最重度精神運動発達遅滞であり2歳11ヶ月時の津守稲毛式発達検査でDQ7、3歳9ヶ月にて定額していない。

症例4 H4. 10. 16 生 女

診断：脳性麻痺 精神発達遅滞 てんかん 両感音難聴 両視神経萎縮

経過：38週2940gにて出生 哺乳力不足、チアノーゼにてNICU入院。頭部CTにて脳萎縮、石灰化認められ、血清CMV特異的IgM陽性であることから先天性CMV感染症と診断された。里帰り出産であったため生後1ヶ月から地元療育施設にて経過観察を受けていた。難聴のスクリーニングのため生後8ヶ月時にABR施行され右無反応、左V波閾値80dBであった。同時期に行ったCORにて1kHz 65dB、4kHz 80dBであったため両感音難聴と診断された。1歳10ヶ月時福島県へ転居となり当センターにて経過観察訓練など受けるようになった。聴力は1歳10ヶ月COR 1kHz 55dB、4kHz 60dB、2歳9ヶ月COR 50~60dBであり難聴の進行は今のところ認められない。2歳9ヶ月になり保護者から補聴器の使用について相談があり試聴を開始したところである。発達は1歳10ヶ月時でDQ10である。

【まとめ】

当科で経験した症例はすべて精神運動発達遅滞を伴っており、症例1を除き最重度の精神運動発達遅滞である。すべての症例が出生時に呼吸困難や哺乳力不足がありNICUに入院したため確定診断は新生児期に行われている。4例中3例に感音難聴を認めるが重度の精神運動発達遅滞を伴う症例2には難聴を認めなかった。4例とも当科受診後は聴力の悪化は認められなかったが、症例1では乳幼児期にABRやCORなどのスクリーニング的な検査が行われなかったため難聴の発見が遅れてしまった。また難聴が進行してから発見されたのか先天性であったのかは確定できない。症候性感染の30%に難聴を認めるとの報告があり、先天性難聴がなくても進行性の難聴を認める症例もあることから先天性CMV感染症児には乳児期のABRやCORによる難聴のスクリーニングは必ず必要である。難聴を認めた症例1, 3, 4は補聴器を装用している。症例3, 4は最重度の精神運動発達遅滞ではあるが、補聴器の装用により、呼びかけへの反応がよくなり、音楽やテレビも楽しむ様子が確認できた。このことから障害が重くても可能であれば補聴器の装用を行うべきと考える。

fections (UTI). Although 11 infants with UTI and aseptic meningitis had no or minimal pyuria, they did have a positive urine culture, which is the standard for diagnosis of UTI. According to the AAP practice parameter regarding diagnosis and treatment of UTI in infants and children, the sensitivity of white blood cells seen on microscopy is only 73% (range, 32 to 100%).² The same practice parameter indicates that UTI is likely if a catheterized urine sample grows 10,000 to 100,000 colonies of a single organism, which is the definition of UTI that we used for our study. Results of urine and cerebrospinal fluid (CSF) examinations were included for all infants with UTI and aseptic meningitis so that readers can weigh the evidence for themselves as Dr. Wald has done.

We are not aware of another model of non-central nervous system bacterial infection resulting in a CSF pleocytosis, although case reports of invasive *Yersinia enterocolitica* infections in infants suggest a possible association.³⁻⁵

Dr. Wald's alternate hypothesis for the association between UTI and aseptic meningitis is interesting. A viral meningitis, perhaps caused by an enterovirus, may be the preceding event in some cases of UTI with aseptic meningitis. However, in our study, aseptic meningitis associated with UTI did not occur more commonly in any particular month or during times of peak enteroviral activity.

Whether a UTI can cause a CSF pleocytosis or a viral meningitis can predispose to a UTI, the major conclusion of our study is that a CSF pleocytosis is not uncommon in young children hospitalized with a UTI and usually does not reflect bacterial meningitis.

Felice C. Adler-Shohet, MD

Jay M. Lieberman, MD

Miller Children's Hospital
University of California, Irvine
Long Beach, California

REFERENCES

1. Adler-Shohet FC, Cheung MM, Hill M, Lieberman JM. Aseptic meningitis in infants younger than six months of age hospitalized with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:1039-1042.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement and subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 1999; 103:843-852.
3. Shapiro E. *Yersinia enterocolitica* septicemia in normal infants. *Am J Dis Child.* 1981;135: 477-478.
4. Challapalli M, Cunningham DG. *Yersinia enterocolitica* septicemia in infants younger than three months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12:168-169.
5. Paisley J, Lauer B. Neonatal *Yersinia enterocolitica* enteritis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11: 331-332.

Retrospective Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection Using Dried Umbilical Cords

To the Editors:

Although blood spots are useful for screening of genetic defects, the materials are not kept long enough or are not always available for retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus (CMV) infection, the major cause of progressive and late onset hearing loss.^{1,2} In Japan obstetric hospitals customarily provide dried umbilical cord to every parent as a symbol of the bond between mother and child. Because the embryoblast develops into the umbilical cord and the fetus,³ we examined whether dried cords might be useful for retrospective diagnosis of congenital CMV infection.

A dried umbilical cord of a 1-year-old boy with congenital CMV infection was obtained from his parents with informed consent. This second child of healthy parents was born at term by cesarean delivery because of fetal distress. Because of tachypnea and spirtlessness the day after delivery, blood

and cerebrospinal fluid (CSF) samples were collected. The CSF findings were normal, but elevation of the leukocyte count and serum C-reactive protein indicated some infection; thus he was given antibiotics. Because all symptoms disappeared 8 days later, he was discharged. However, his body weight did not increase well and his extremities gradually became spastic. Brain computed tomography revealed porencephaly and intracranial calcification. Based on detection of CMV genome in the stored CSF (2×10^2 copies/ml), congenital infection was diagnosed.⁴ We examined the CMV genome in the dried cords of this case and two healthy 8- and 12-year-old boys by nested PCR (sensitivity limit, 20 copies). Approximately 50 μ g of DNA were extracted from 25 mg of the cords. We used 50 ng the DNA for the first round reaction with the primer set that amplifies the entire CMV glycoprotein B gene and 5 μ l of the first round products for the second round PCR with the primer set gB1246/gB1604.⁵ In the specimen from the case but not from the controls, a single 375-bp fragment was detected, and its CMV sequence was confirmed. The CMV genotype of the case determined by *Hinf*I digestion of the fragment⁵ was different from that of the laboratory strain AD169, indicating the PCR specificity.

This is the first report to demonstrate the feasibility of using dried umbilical cords for retrospective diagnosis of congenital CMV infection. Because collection of umbilical cords does not require any extra labor and skill, such as drawing blood and spotting, this assay may provide an alternative approach for epidemiologic studies, including vaccine trials. One concern for the use of umbilical cords is a potential contamination of mother's blood into cords. However, the amount of contaminated blood is relatively small. Furthermore it is unlikely that blood from healthy mothers contains detectable CMV DNA. Actually no CMV DNA was detected in seven additional cords from controls.

This retrospective diagnostic method can be a powerful tool for delineating the exact prevalence of congenital CMV infection in patients with hearing loss from unknown causes.

We thank Risa Takahashi and Felicia R. Stamey for their assistance.

Shin Koyano, MD, PhD

Akiko Araki, MD

Yoshiki Hirano, MD

Kenji Fujieda, MD, PhD

Asahikawa Medical College
Asahikawa, Japan

Tatsuo Suzutani, MD, PhD

Fukushima Medical University School of
Medicine
Fukushima, Japan

Kazuyori Yagyu, MD

Obihiro Kyoukai Hospital
Obihiro, Japan

Koichi Murono, MD, PhD

Nayoro City Hospital
Nayoro, Japan

Naoki Inoue, PhD

National Institute of Infectious Diseases
Tokyo, Japan
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, GA

REFERENCES

1. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997;130:624–630.
2. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1992;90:862–866.
3. Benirschke K. The placenta. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. 2nd ed. Volume 1. Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company; 1998:59–70.
4. Atkins JT, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Ista AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis*. 1994;169:1334–1337.
5. Chou S, Dennison KM. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization-related epitopes. *J Infect Dis*. 1991;163:1229–1234.

Monkeypox and Medical Ethics

To the Editors:

In the December 2003 issue, Anderson et al.¹ report a case of human monkeypox from the 2003 US outbreak. They write that many nurses and physicians declined to care for the patient because they had not received smallpox vaccination, whereas others declined “without explanation.” They conclude that this case may be “an alarm to the professional community that professional values are changing and that steps need to be taken for professional remediation.” We do not believe that this conclusion is supported by the evidence they provide.

Smallpox vaccination is considered to be the most effective prophylaxis available against monkeypox, conferring ~85% protection.² Accordingly CDC guidelines recommend that health care workers caring for patients with monkeypox be vaccinated, ideally within the past 1 to 3 years.^{2,3} The unvaccinated health care workers who declined to care for the patient therefore acted in accordance with CDC guidelines. In light of this the authors fail to explain why they consider these unvaccinated workers to be in need of professional remediation.

Regarding the health care workers who declined “without explanation,” the evidence is also lacking. For instance the authors do not quantitate either the number or the percentage of workers who declined to care for the patient, merely referring to them as ‘many.’ Also it is not stated whether any of these health care workers had preexisting conditions that might have impacted their decision. For example little is known about the severity of monkeypox infection in persons with HIV infection or other immunocompromised states.² In addition, even if the above uncertainties were resolved, it seems tenuous at best to use a single anecdotal case as evidence that the values of an entire profession have changed.

Ultimately the need to assemble a core team to care for the patient is described as an unusual measure and depicted as a regrettable event. In fact the creation of such a team is an appropriate response to cases in which a novel or highly contagious infectious agent is suspected. In October 2002 the Advisory Committee on Immunization Practices recommended that acute care hospitals in the US proactively assemble “Smallpox Healthcare Teams” consisting of vaccinated providers.⁴ Such a team would likely have preempted the “unexpected complication” encountered by the authors.

Lastly it is ironic that the authors chose severe acute respiratory syndrome (SARS) as an additional example of an emerging infectious agent. The response to the SARS outbreak has been distinguished by exemplary professional values on the part of innumerable health care workers and scientists around the world.⁵ If anything, such a response inspires confidence that professional values in medicine are as strong as they have ever been.

Daniel B. DiGiulio, MD

Paul B. Eckburg, MD

Stanford University School of Medicine
Stanford, California

REFERENCES

1. Anderson MG, Frenkel LD, Homann S, Guffey J. A case of severe monkeypox virus disease in an American child: emerging infections and changing professional values. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:1093–1096.
2. Di Giulio DB, Eckburg PB. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:15–25.
3. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention [CDC website]. June 25, 2003. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/monkeypox/treatmentguidelines.htm>. Accessed January 22, 2004.
4. Advisory Committee on Immunization Practices [Immunization Action Coalition web site]. October 21, 2002. Available at: www.immunize.org/acip/acip1021.pdf. Accessed January 22, 2004.
5. Gerberding JL. Faster... but fast enough? Responding to the epidemic of severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:2030–2031.

サイトメガロウイルス感染症における 神経病原性の発生機序

筒井祥博

浜松医科大学病理学第二講座

はじめに

サイトメガロウイルス (CMV) は胎生期に感染して脳障害を起す最も頻度の高い病原微生物である¹。成人においては臓器移植, AIDS などの免疫不全状態における日和見感染によって, CMV 脳症, 間質性肺炎, 肝炎, 消化管障害など重篤な病態の起因となる²(図 1)。先天感染においては, 全出産の 0.4~1.0% に CMV の胎内感染が報告されている。その中の 5~10% は出生時に巨細胞性封入症として生まれ, 小頭症, 小脳低形成, 小眼球症, 等の脳形成障害を呈する場合と^{3,4}, 残りの約 10% は, 出生時は無症状で生後数年して, 精神発達遅滞, 視力障害, 難聴, てんかんなどの脳機能障害が生じてくる場合がある⁵ (図 2)。CMV の感染によって如何に脳障害を生ずるかその病理発生は明らかでない。私達は CMV 感染症における脳障害の発生機序を明らかにするためにマウス CMV (MCMV) を用いて動物実験モデルで解析を行ってきた。本宿題報告では, 個体の発生, 器官形成などの成長の時間軸, 神経系細胞の増殖と分化に伴う感染感受性, およびウイルス感染動態の多様性を踏まえて, CMV による神経病原性の発生機序について行ってきた研究の結果を報告する。ことに脳における病変形成の神経科学的基盤に着目し, また病変形成の疾患との関連性を志向した。

1. 先天性 CMV 感染症とその実験モデル

1) 剖検データベースからみた先天性 CMV 感染症

日本病理学会剖検輯報のデータベースから, 巨細胞性封入体症, サイトメガロウイルスのキーワードで 0 歳から 10 歳までに死亡した剖検例を検索した (図 3)。同様に, 先天感染する風疹およびトキソプラズマについても 0 歳から 10 歳までの剖検例を検索した。その結果, CMV 感染症が 1974 年から 2000 年までの 27 年間に 339 例剖検されており, 風疹が 22 例, トキソプラズマが 18 例であった。記載状況から先天性 CMV 感染症とみなした症例 265 例, 後天性 CMV 感染症とみなした症例 74 例であった。従って, 先天性 CMV 感染症として剖検データベースに登録された症例は年平均約 10 例であった (図 3)。1974 年から 2000 年までの 27 年間の, 0 歳から 10 歳までの CMV 感染

症の剖検数の推移と, 風疹およびトキソプラズマ感染症の剖検数の推移を比較した (図 4)。CMV 感染症に比較して, 風疹は 15 分の 1, トキソプラズマは 18 分の 1 の頻度であった。この 27 年間における 0 歳から 10 歳までの全剖検数の推移をみると, 剖検数は年間約 2000 例から年間約 500 例へと約 4 分の 1 に減少していた。先天性 CMV 感染症とみなした症例数を 0 歳から 10 歳までの全剖検数で割った比率で示すと, 先天性 CMV 感染症の剖検頻度は, 1% 以下から 1% 以上へと近年増加傾向にあることが分かった (図 5)。

2) 先天性 CMV 感染症の実験モデル

CMV はヘルペス属ウイルスの中で, そのゲノムサイズが最も大きい DNA ウイルスで, 200 近い蛋白質をコードしている⁶。核の中で複製し, ウイルス粒子も 200 nm と大きく, 感染細胞は腫大してフクロウの眼のような核内封入体を形成する特徴がある (図 6)。CMV は種特異性が強く, 種を越えて感染することはほとんどない。ヒト, サル, モルモット, マウス, ラットなどの CMV が知られている⁷。マウス CMV (MCMV) とヒト CMV (HCMV) を比較すると (図 7), DNA サイズは MCMV が 235 kb, HCMV が 229 kb とほぼ同じで, その構造は HCMV は long unit と short unit のふたつの構造から成っているのに対して, MCMV ではひとつの構造からなっている⁸。それぞれおよそ 170 と 208 の蛋白質をコードし, 細胞特異性, 感染様式, 病原性が非常によく類似している (図 7)。CMV による脳障害の研究はヒトの症例を用いた解析には限界がある。私達は主として MCMV による脳障害の実験モデルを作成し発生機序について研究した⁹⁻¹²。MCMV は宮崎医科大学微生物学教授であった南嶋洋一先生から供与して頂いた Smith 株を用いた¹³。

2. 胎生期における CMV への感染感受性

1) 初期胚の CMV への感染感受性

CMV の胎生期の感染が個体の発生および器官形成に如何に影響を与えるか明らかでなかった。私達はマウスの胚盤胞の胚腔内に MCMV を高い感染価で注入し, 偽妊娠マウスの子宮内に戻し, その後の胚の発育とウイルス感染性を調べたが, 胚

への感染および発育の異常を認めなかった¹⁴。今回、胚盤胞からES細胞を取り出して未分化な状態でMCMVの感染を試みたが、未分化なES細胞は感染感受性がないことが明らかになった。ES細胞の増殖因子である leukemia inhibitory factor (LIF) を除去して分化へと誘導すると、培養後約2週間で一部の細胞が感染感受性を獲得した(図8)。胎齢7.5日胚を取り出して非常に高いウイルス感染価で吸着させ全胚培養を行うと、培養後48~72時間で胚内の血管内皮および間葉系細胞に僅かにウイルス抗原陽性細胞を認めた(図9)⁹。マウス胚はこの時期に感染感受性を獲得すると考えられる。初期胚は種の保存のために感染から守られる何らかの機構があると考えられる。未分化ヒト胚癌細胞ではHCMVは増殖出来ないが、レチノイン酸で分化へと誘導するとウイルス増殖に許容性になることが知られている¹⁵。私達はこのヒト胚癌細胞のレチノイン酸による homeobox HOX2 遺伝子の活性化とCMVの活性化が関連することを示した¹⁶。初期胚の段階ではウイルス遺伝子発現に必要な因子が発現していないか、あるいは転写活性を抑制する要因があると考えられる。ヒストン脱アセチル化がクロマチン構造の再構築を抑え、遺伝子発現を抑制しているという報告がある¹⁷。

2) 胎生中期および胎生後期における感染感受性

胎盤形成早期である胎齢8.5日にJaenischの方法¹⁸によって羊膜腔内にMCMVを手術的に注入し、その後の感染を経時的に調べた。ウイルス抗原陽性細胞は始めに胎盤、次いで血管・間葉系に出現し、胎生後期には小眼球症と大脳の低形成が認められた¹⁹。マウスは胎盤の構造の違いから、CMVはヒトのように経胎盤感染しないことが分かっている。より自然の感染に近づけるために、マウスの胎盤にMCMVを直接感染させ、胎仔に感染する試みを行った²⁰。胎齢12.5日に手術的に一方の胎盤にウイルスを注入し、他方の胎盤へMEMを注入して、胎生後期における胎盤および胎仔への感染についてウイルス抗原を検出する免疫染色およびウイルスゲノムを *in situ* hybridization で調べた(図10)。この方法で、約60%の胎盤にウイルスの感染が認められ、胎仔へは約30%感染した。特に脳へ約27%と、高頻度に感染しやすいことが分かった(図10表)。脳においては脳室壁の神経上皮細胞に感染しやすいことが免疫染色で明らかになった。感染細胞は脳室壁から cortical plate へと広がると考えられる像を認めた(図10左下)。胎盤へウイルスを注入して胎仔を出産させると、その中に発育障害と小頭症を示すマウスが出現した(図10右下)²⁰、このモデルはヒトの先天性CMV感染症によく類似していると考えられる。以上のことから、初期胚はMCMVに感受性がなく、胎生中期から感受性を獲得し、発育期脳はCMVに感染感受性が高く、特に脳室壁の ventricular zone (VZ) の感受性が高いことが明らかになった。

3. 神経幹・前駆細胞の感染動態の相違

1) 大脳スライス培養による感染感受性の解析

胎生期マウス脳はMCMVに対して感染感受性が高いことが明らかになった^{12,20}。個体レベルの感染感受性は生後年齢とともに減少する²¹。宿主の免疫の成熟とともにCMVの感染に対する抵抗性は増加すると考えられる。しかし、個体レベルと細胞レベルにおいてCMVに対する感染感受性は異なることが知られている²。私達はStoppini(1991)²²の方法を改良して大脳スライス培養を行い、*in vivo*でMCMVを感染した発育期マウス脳から大脳スライスを作成して培養し²³、あるいは大脳スライスへ直接MCMVを感染させて培養した²⁴。大脳スライス培養には次のような利点がある。(1)大脳スライス培養は組織の3次元構造を維持状態で比較的長期間培養可能であり、(2)大脳スライスの任意の部位にウイルスを感染することができ、さらに(3)細胞外環境を自由に操作することができる。発育期マウス脳を取り出し、microslicerで500 μ mの厚さに大脳スライスを作成し、メッシュ(Millicell-CM)の上に乗せ、6穴プレートに浮かせて培養した(図11)。用いたウイルスは、MCMVの後期遺伝子 γ 0.85にレポーター遺伝子lacZが挿入された変異ウイルスで、このウイルスの感染した細胞は β -galactosidase (β -gal)を発現して、感染細胞がX-Gal染色によって青く染色される。この変異ウイルスRM461は、スタンフォード大学のDr. Mocarskiから供与された(図12左上)²⁵。私達はマイクロマニピュレーターによって大脳スライスの任意の部位にウイルスを注入する装置を作成した(図12右上)²³。この装置を用いて、変異ウイルスを大脳皮質、脳室壁の subventricular zone (SVZ)、線状体(striatum)へ注入し5日間培養すると、脳室壁のSVZのみにウイルス感染細胞を認めた(図12下)。この方法においても *in vivo* の感染と同様に脳室壁のSVZの細胞がMCMVに感受性が高いことが分かった²⁴。マウス胚は胎生後期から周産期にかけてMCMVに感染感受性が高く、生後発育が進むに従って感受性が低下する²¹。なぜ幼若な脳は感受性が高く、発育が進むに従ってその感受性が低下するか明らかでない。ひとつの可能性は宿主の免疫機構が成熟し、感染細胞を排除する防御機構が強まるためであると考えられる。出生直後、生後7日、14日、21日目のマウスから脳を取り出し、大脳スライスを作成し、同時に変異ウイルスRM461を感染させ、3日および5日間培養しX-Gal染色をした(図13)。 *in vivo* 感染と同様に、幼若な脳からの大脳スライスには感受性が強く、発育が進むに従って感受性が低下した。興味あることに発育が進んでも、脳室周囲のSVZに局限して感染感受性細胞が残ることが分かった²⁴。C57BL/6マウスはNK細胞に関連したMCMVに対する抵抗性の遺伝子を持ち、MCMVの *in vivo* の感染においてBALB/cマウスより抵抗性があることが知られている²⁶。しかし、大脳スライス培養への感染においてはBALB/cとC57BL/6マウスで感受性に差が認められなかった(図13右)²⁴。これらの脳室壁の β -gal陽性の細胞を、未分化な神経系細胞のマー