

SCTAW, WFT のいずれも低出生体重児群のほうが通常出生体重児群より僅かに得点が低いが, 2群間で有意な差は認められなかった。一方, 構文レベルの日本語言語発達を評価する STA では, 低出生体重児群のほうが通常出生体重児群より有意に得点が低かった。

またコミュニケーション能力を評価する TQAID では低出生体重児群のほうが通常出生体重児群より有意に得点が低かった。一方, 学習習得度を評価する CRT-II 国語, CRT-II 算数でも, いずれも低出生体重児群のほうが通常出生体重児群より僅かに得点が低いが2群間で有意な差は認められなかった。

考 察

本研究により, 4歳までに70dB以上の難聴であると確定診断された高度~重度難聴児に占める低出生体重児の割合はおおよそ15%であり, 少なくとも85%以上の児は低出生体重以外(遺伝性難聴など他の要因)による難聴である可能性が示唆された。

従来の報告では, 新生児における聴覚障害の約半数は低出生体重児, 重症新生児仮死, 高ビリルビン血症, 子宮内感染症, 家族歴, 先天異常症候群などのハイリスク児であることが報告されているが¹⁻⁴⁾, 今回の調査では低出生体重児が15%程度, 家族歴を有する児が10.5%, 家族歴以外のハイリスクを有する児が6.7%であり, 合計しても約30%であり70%の児はこれら難聴のリスクファクターを有していなかった(未発表)。

これは, 本研究の対象が「4歳までに70dB以上の高度・重度難聴であることが確定診断された児」に限られているため, 先天性・重度の難聴となる *GJB2* 遺伝子変異などの遺伝性難聴の割合が, 難聴児全体と比較して多いためと示唆される。Kimberling によると高度感音難聴児のおおよそ50%の原因は遺伝子であると推測されているが⁶⁾, 今回の結果では10%程度しか家族歴を有していなかった。これは近年の少子化により兄弟が少なくなっていることより, 常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性難聴家系の多くが孤発例となっているためと考えられる。実際, 著者らが先進医療「先天性難聴の遺伝子診断」として実施している遺伝学的検査では, 孤発例のうちおおよそ40%に遺伝子変異が見出されることも,

この考察を裏付ける⁷⁾。

また, 低出生体重難聴児に占める周産期リスクおよび出生時合併症について検討した結果では, 低出生体重難聴児群では妊娠中感染症の頻度が通常出生体重難聴児群と比較して約10倍高頻度であり, 先天性サイトメガロウイルス感染症などがその原因であることが推測された。また, 低出生体重児群では, 新生児仮死, 人工呼吸器, NICUなどの周産期リスクファクターのあった児が約60%と過半数を占めていた。これは, 低出生体重による発育不全の児が多い事を考え合わせると当然の結果であると言える。また, 出生時合併症に関しては, 循環器系疾患, 呼吸器系疾患の合併頻度が高く, 内耳奇形を伴うケースが有意に高いことから, 同様に発育不全による影響が強く示唆された。近年, 低出生体重が Auditory Neuropathy Spectrum Disease (ANSD) の原因の一つであることが報告されており⁸⁻¹⁰⁾, 今回の対象症例の中にも, 低出生体重による発育不全に伴う内耳の奇形や低形成, 蝸牛神経の低形成など ANSD と診断される児が混在している可能性が示唆される。

また, 言語発達に影響を及ぼし得る背景因子について検討を行ったところ, 低出生体重児のほうが, 難聴発見時期が3ヶ月程度早いことが示された。これは, 低出生体重の児ほど難聴のリスクありと考えられ早期に難聴のスクリーニングがなされたことを反映しているものと思われる。一方, 補聴器開始月齢にはあまり差が認められないことより, 全身的な発育不全や合併症などの影響により, 難聴の確定診断およびそれを受けた療育開始が遅れる傾向にあることが示唆された。また, RCPMの結果は有意差を認めなかったが, PARS(現在得点)では有意差を認めたことより, 知的能力の発達に関しては大きな差は認めないものの, 広汎性発達障害の行動特性を有する児が低出生体重児に多く見られることが示された。内山らによると, 難聴児のうち身体的疾患・奇形を合併する例が32%, 発達遅滞・自閉的発達障害・学習障害を伴う児が25%, 合併症として両者を伴うものは16%であったと報告しているが¹¹⁾, 今回の検討でも, 低出生体重児の中に身体的疾患と広汎性発達障害の合併が示唆される症例が, 通常出生体重の難聴児よりも多く含まれていることが示されたことより, 低出生体重の児に対する介入および

(リ)ハビリテーション計画を立てる際には、難聴以外の身体的疾患への配慮とともに、広汎性発達障害合併の可能性を考慮する必要があると思われる。海外の報告においても、低出生体重が自閉症 (Autism Spectrum Disorder) のリスクファクターであることが報告されている¹²⁾、低出生体重難聴児においては、広汎性発達障害合併スクリーニング検査の実施が重要であると考えられる。さらに、低出生体重難聴児群において妊娠中感染症の有無により PARS (現在得点) の比較を行ったところ、妊娠中感染症有群の平均が7.5点、妊娠中感染症無群の平均が5.8点であり (有意差なし)、妊娠中感染症により広汎性発達障害の合併が多くなる可能性が示唆された。

また、日本語言語発達検査の結果に関しては、語彙レベルの検査項目である PVT-R, SCTAW, WFT のいずれも低出生体重児群と通常出生体重児群に有意な差は認められなかったのに対して、構文レベルの検査項目である STA では、低出生体重児群のほうが通常出生体重児群より有意に低得点であった。このことより、低出生体重難聴児では語彙レベルの発達よりも構文の理解および産生に課題を有するケースが多く含まれている可能性があり、構文発達の検査とそれに応じた指導が必要であると考えられる。

コミュニケーション能力を評価する TQAID では、低出生体重児群のほうが通常出生体重児群より有意に得点が低かったが、学習習得度を評価する CRT-II 国語, CRT-II 算数では2群間で有意な差は認められなかった。この結果と、前項の背景因子である RCPM および PARS の結果をあわせて考えると、低出生体重難聴児の特徴として通常出生体重の難聴児よりも広汎性発達障害の行動特性を有する児が多く、その結果としてコミュニケーションに問題を抱える児が多い可能性が考えられた。

本研究により、難聴児における低出生体重児の占める割合およびその臨床的特徴を示すとともに、日本語言語発達の特徴が明らかとなり、また特に広汎性発達障害合併スクリーニングの重要性を明らかに出来たことは、今後の医学的介入および(リ)ハビリテーション計画立案のために極めて大きな意義を持つと考えられる。低出生体重児の中にも良好な言語

発達を遂げている児も見られるが、何らかの問題を抱えている可能性を常に念頭に置き、医学的評価や日本語言語発達検査を早期から計画的に行い、その結果に基づいた個別の介入プログラムを立案・実施することが重要である。

本論文の要旨は第56回日本聴覚医学会 (2011年10月26日福岡県) で口演した。

謝 辞

本研究は、厚生労働科学研究費補助金 (感覚器障害戦略研究事業) 「聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手段の研究」による補助を受けて実施した。症例対照研究に参加された聴覚障害児とその保護者各位、ならびにすべての施設のスタッフ諸氏に心から感謝申し上げる。また、本研究は感覚器障害戦略研究の実施団体である公益財団法人テクノエイド協会の支援を得て実施した。

Prevalence of low birth weight infants among Japanese patients with hearing loss and the characteristics of their Japanese language development.

Shin-ya Nishio¹⁾, Satoshi Iwasaki²⁾, Shin-ichi Usami¹⁾, Norio Kasai^{3,4)}, Kunihiro Fukushima³⁾

¹⁾Department of Otolaryngology, Shinshu University School of Medicine

²⁾Department of Hearing Implant Sciences, Shinshu University School of Medicine

³⁾Department of otolaryngology, Okayama University Medical School

⁴⁾The Association for Technical aids

Low birth weight has been reported as a risk factor for congenital hearing loss, however, its effect on the Japanese language development remains unclear. This study was aimed at investigating the prevalence of low birth weight infants among children with pre-lingual severe to profound hearing loss and to investigate the characteristics of their Japanese language development. Of 627 hearing-

impaired children recruited for this research, 89 children (14.2%) had a low birth weight of under 2,500g. In regard to the results of the Japanese language development tests in these children, the vocabulary development was the same as that in the normal birth weight hearing loss children, whereas the results of syntax development test and communication ability test were significantly inferior to those in the normal birth weight hearing loss children. Furthermore, the scores on the Pervasive Developmental Disorders Autism Society of Japan rating scale (PARS) in the low birth weight hearing loss children were higher than those in the normal birth weight hearing loss children. These results suggested that low birth weight may be a risk factor for hearing loss with pervasive developmental disorders.

参考文献

- 1) 西澤典子, 真鍋敏毅, 西澤伸恋: 先天性感音性難聴の発症要因の検討。日本耳鼻咽喉科学会会報 **89**: 135-141, 1986
- 2) Hirsch A, Kankkunen A: High risk history in the identification of hearing loss children in newborn. *Scand Audiol* **3**: 177-182, 1974
- 3) 山唄達也: 乳幼児難聴の聴覚医学的問題「治療における問題点」。Audiology Japan **54**: 649-664, 2011
- 4) 内山勉: 新生児難聴の発見と対応 難聴のハイリスクと病態 低出生体重児。JOHNS **16**: 1708-1711, 2000
- 5) 平成22年度厚生労働統計人口動態統計特殊報告「出生に関する統計」の概況。厚生労働省厚生労働統計人口動態統計, 2010
- 6) Kimberling WJ: Hereditary deafness. *Am J Med Genet* **89**: 121-122, 1999
- 7) Usami S, Nishio S, Nagano M, et al: the Deafness Gene Study Consortium: Simultaneous Screening of Multiple Mutations by Invader Assay Improves Molecular Diagnosis of Hereditary Hearing Loss: A Multicenter Study. *PloS One* **7**: 31276-31284, 2012
- 8) Coenraad S, Goedegebure A, van Goudoever JB, et al: Risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in NICU infants compared to normal-hearing NICU controls. *Laryngoscope* **121**: 852-855, 2011
- 9) Xoinis K, Weirather Y, Mavoori H, et al: Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy. *J Perinatol* **27**: 718-723, 2007
- 10) Robertson CM, Howarth TM, Bork DL, et al: Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. *Pediatrics* **123**: 797-807, 2009
- 11) 内山勉: 重複障害児。加我君孝編, 新生児聴覚スクリーニング, 金原出版, p 160-165, 2005
- 12) Gardener H, Spiegelman D, Buka SL: Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* **128**: 344-355, 2011

(2012年1月26日受稿 2012年3月6日受理)

別冊請求先: 〒390-8621

長野県松本市旭3-1-1

信州大学医学部耳鼻咽喉科

西尾信哉

Shin-ya Nishio

Department of Otorhinolaryngology,
Shinshu University School of Medicine

3-1-1 Asahi Matsumoto Nagano, 390-8621, Japan

Hearing Handicap in Adults With Unilateral Deafness and Bilateral Hearing Loss

*Satoshi Iwasaki, †Hajime Sano, ‡Shinya Nishio, *‡Yutaka Takumi,
†Makito Okamoto, ‡Shin-ichi Usami, and §Kaoru Ogawa

*Department of Hearing Implant Science, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto City, Nagano;
†Department of Otolaryngology, Kitasato University School of Medicine, Tokyo; ‡Department of
Otolaryngology, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto City, Nagano; and §Department of
Otolaryngology, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

Objective: To assess the perception of hearing handicap in adult patients with unilateral sudden sensorineural hearing loss (SNHL) compared with those with bilateral SNHL or unilateral congenital SNHL.

Study Design: Retrospective chart review.

Setting: Multicenter department of otolaryngology referrals.

Patients: Seventy-one subjects in the unilateral severe-profound (>70 dB) sudden SNHL group (Group 1), 17 subjects in the unilateral prelingual or congenital SNHL group (Group 2), and 121 subjects in the bilateral SNHL group (Group 3).

Interventions: Questionnaire.

Main Outcome Measures: Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA) and visual analogue scale (VAS) measurements of hearing handicap.

Results: Average levels of hearing loss were 92 dB in Group 1, 109 dB in Group 2, and 67 dB in Group 3. The relative percentage scores of HHIA and VAS compared with Group 3 were 72.6% and 81.0% in Group 1 and 25.4% and 50.3% in Group 2, respectively.

A mild correlation between the HHIA subscale or VAS scores and degree of hearing loss could be found in Group 3. No significant correlation was found between the HHIA subscale or VAS scores and duration of hearing loss in Group 1 or Group 3. Higher scores were obtained in male subjects than in female subjects. Patients in Group 1 who were troubled by tinnitus scored significantly higher in the HHIA. In multiple logistic regression analysis, presence of tinnitus, older age, higher average hearing loss level, and group (bilateral SNHL>unilateral sudden SNHL>unilateral prelingual SNHL) revealed a significant positive association with high score (>42) of HHIA (odds ratio, 3.171, 1.021, 1.031, and 6.690, respectively).

Conclusion: The results of HHIA and VAS suggest that not only patients with bilateral SNHL but also those with unilateral sudden SNHL, particularly those who have tinnitus, experience a hearing handicap. **Key Words:** Sudden hearing loss—Hearing handicap—Questionnaire—Unilateral deafness.

Otol Neurotol 00:00–00, 2013.

Population studies of sudden sensorineural hearing loss (SNHL) show a wide age distribution with an average of 50 to 60 years. The hearing loss is unilateral in most cases, with bilateral involvement reported in less than 5% of patients (1). The incidence of sudden SNHL has been reported to be between 5 and 30 cases per 100,000 per year (2). However, a study from Japan has shown an incidence as high as 275 cases per 100,000 per year (3).

Patients with single-side deafness (SSD) have difficulty hearing sounds coming from the deaf side, localizing a

sound source, and perceiving speech against background noise, all of which have been explained by the “head shadow effect” (4,5). However, whether SSD has a noteworthy impact on the patients’ well-being and social life remains under discussion.

Conventionally, the audiologic treatment of patients with SSD is a contralateral routing (CROS) hearing aid, in which a microphone, placed on the deaf side, transmits sound to the hearing ear either by wire or wireless means. Recently, the Bone-Anchored Hearing Aid (BAHA), which is a semi-implantable hearing aid and bone-conducting device, has also been applied as a treatment for patients with SSD (6,7). Cochlear implants have also been used in some patients with unilateral severe-to-profound hearing loss and ipsilateral tinnitus and were found to be beneficial in some cases (8,9). Several studies using the Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA) have demonstrated that unilateral hearing loss may affect the emotional and social

Address correspondence and reprint requests to Satoshi Iwasaki, M.D., Department of Hearing Implant Science, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto City 390-8621, Nagano, Japan; E-mail: iwakakis@shinshu-u.ac.jp

The authors disclose no conflicts of interest.

This work was supported by the Acute Profound Deafness Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare, Tokyo, Japan.

well-being of adults with this condition and adults with unilateral hearing loss perceive themselves as handicapped (10–12). However, there is less information regarding the effects of unilateral sudden deafness with or without tinnitus compared with unilateral congenital deafness or bilateral hearing loss. In this study, we aimed to assess the level of hearing handicap using the HHIA and visual analog scale (VAS) for patients with unilateral sudden SNHL compared with those having unilateral congenital SNHL or bilateral SNHL in a multicenter study.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

All subjects were enrolled in this multicenter study at 7 university schools of medicine in Japan, in institutions that belonged to the Acute Profound Deafness Research Committee (Tokyo, Japan). Questionnaire charts of 209 patients, treated between December 2009 and January 2011 at the Department of Otolaryngology of each Medical University Hospital, were reviewed retrospectively. All patients provided written informed consent for review of their records for research purposes. Each university review board approved the conduct of this study.

Subjects

Subjects were classified into 3 groups as follows: 1) unilateral severe to profound (>70 dB) sudden SNHL (Group 1), 2) unilateral severe to profound prelingual or congenital SNHL (Group 2), and 3) bilateral SNHL (Group 3). All subjects fulfilled the following criteria: a) a questionnaire with self-rated scales was completed over 6 months after the onset of hearing loss, b) patients were older than 20 years when they completed the questionnaire, c) unilateral severe-to-profound hearing loss was defined as average level of hearing loss (500, 1,000, 2,000, and 4,000 Hz) of more than 70 dB and an average level of the opposite side of below 30 dB, d) bilateral hearing loss was defined as an average level of hearing loss in the better hearing ear of greater than 30 dB, e) sudden SNHL was defined as a decrease in hearing occurring within 3 days or fewer without any identifiable cause, and f) prelingual or congenital SNHL was defined as onset of hearing loss occurring before the age of 7 years.

Questionnaire

The Japanese version of the HHIA questionnaire (Table 1) was used to evaluate the handicap. The HHIA is a self-assessment questionnaire of hearing handicap comprising 25 items, of which, 13 deal with emotional aspects (E) and 12 deal with social and situational aspects (S). For each item or situation, subjects are asked to give one of the following responses: “yes” (4 points),

TABLE 1. *The hearing handicap inventory for adults*

		tTeet p value G1-G2	t Teet p value G1-G3
S-1	Does your hearing difficulty make you use the phone less often than you would like?	0.079	0.001
E-2	Does your hearing difficulty make you feel embarrassed or out of place when you are introduced to stranger?	0.733	0.000
S-3	Does your hearing difficulty make you avoid group of people?	0.261	0.083
E-4	Does your hearing difficulty make you touchy?	0.092	0.898
E-5	Does your hearing difficulty make you feel frustrated or unhappy when talking to people of your family?	0.038	0.080
S-6	Does your hearing impairment cause any other difficulties when you go to the party or social meeting?	0.024	0.297
E-7	Does your hearing difficulties make you frustrated when talking to work mates?	0.223	0.001
S-8	Does your hearing difficulties when you go to the movies or theaters?	0.017	0.169
E-9	Does your feel harmed or down because of your hearing difficulty?	0.073	0.098
S-10	Does your hearing impairment cause difficulties when you visit friends, relatives and neighbors?	0.344	0.031
S-11	Does your hearing difficulty cause you problem to hear/understand work mates?	0.409	0.999
E-12	Does your hearing difficulty cause you nervous?	0.181	0.959
S-13	Does your hearing difficulty make you visit friends, relatives and neighbors less often than you would like to?	0.048	0.519
E-14	Does your hearing difficulty make you argue or fight with your family?	0.252	0.247
S-15	Does your hearing difficulty cause you trouble to watch TV or listen to the radio?	0.000	0.000
S-16	Does your hearing difficulty make you go out shopping less often than you would like to?	0.067	1.000
E-17	Does your hearing difficulty make you annoyed or unhappy?	0.277	0.671
E-18	Does your hearing difficulty make you prefer to be alone?	0.467	0.797
S-19	Does your hearing difficulty make you want to talk less to the people in your family?	0.140	0.137
E-20	Do you think that your hearing difficulty reduces or limit your personal or social life somehow?	0.959	0.999
S-21	Does your hearing difficulty make you trouble when you are in a restaurant with family or friend?	0.011	0.773
E-22	Does your hearing difficulty make you feel sad or depressed	0.109	0.564
S-23	Does your hearing difficulty make you watch less TV or listen to the radio less often than you would like to?	0.344	0.001
E-24	Does your hearing difficulty make you feel embarrasses or less comfortable when you talk to a friends?	0.635	0.289
E-25	Does your hearing difficulty make you feel isolated or feel aside within a group of people?	0.177	0.000

E indicates emotional subscale; G, group; S, social subscale.

“sometimes” (2 points), or “no” (0 points). Care was taken not to induce answers and to avoid interviewer bias.

In addition, subjects were asked to rate their hearing handicap in various everyday situations on a VAS, which is a psychometric measurement instrument for quantifying subjective phenomena. A VAS is presented as a horizontal line, 100 mm in length, with one end as 0 (absence of perception of hearing handicap) and the other as 100 (maximum). The subjects mark on the line the point that represents their current state; the VAS score is the distance in millimeters from the left (“absence”) to the mark.

Statistical Methods

All statistical values were calculated using IBM SPSS Statistics 18 (IBM Corp. Armonk, NY, U.S.A.). We used the *t* test to compare each score of 25 items in the HHIA between groups (Group 1 to Group 2 and Group 1 to Group 3). Correlations and standard deviations within each group were examined. The significance level was set at 0.05. Pearson’s correlation coefficient was used to study the relationship between the average hearing loss and subscales of HHIA or VAS score as well as the correlation between the duration of hearing loss and subscales of HHIA or VAS score. We used a multiple logistic regression analysis to assess the independent effects of age, sex, average hearing loss level, presence/absence of tinnitus, and unilateral prelingual SNHL versus unilateral sudden SNHL versus bilateral SNHL.

RESULTS

Seventy-one subjects (33 male and 38 female subjects) with a mean age of 52 years (range, 21–81 yr) were included in the unilateral sudden SNHL group (Group 1). Of these, 34 subjects (48%) were affected in the right ear. The average level of hearing loss was 92 dB (range, 70–115 dB). The average period between onset of hearing loss and completion of the questionnaires was 77 months (range, 6–237 mo). One hundred twenty-one subjects (58 male and 63 female subjects) with a mean age of 60 years (range, 20–97 yr) were included in the bilateral SNHL group (Group 3). The average levels of hearing loss in the better hearing ear, right ear, and left ear were 67 dB (range, 35–115 dB), 70.8 dB, and 71.5 dB, respectively. The average period between onset of hearing loss and completion of the questionnaires was 15 years (range, 1–56 yr). Seventeen subjects (10 male and 7 female subjects) with a mean age of 31 years (range, 20–77 yr) were included in the unilateral prelingual SNHL group (Group 2). Of these, 8 subjects (47%) were affected in the right ear. The average level of hearing loss was 109 dB (range, 75–115 dB). The causes of hearing loss were congenital deafness in 8 subjects, mumps in 7 subjects (average onset of hearing loss: 6.7 yr of age), and unknown in 2 subjects.

The mean total scores and emotional (E) and social (S) subscores together with the standard deviation values obtained from the HHIA questionnaire for the participants of Group 1, 2, and 3 were 35.8 ± 13.9 (total), 16.4 ± 13.5 (E) and 19.3 ± 14.2 (S); 12.5 ± 10.4 (total), 5.7 ± 4.4 (E) and 6.7 ± 6.5 (S); and 49.3 ± 13.6 (total), 22.4 ± 13.9 (E) and 27.0 ± 13.3 (S), respectively (Fig. 1A). Significant differences were found between all groups. Relative percentages of the HHIA scores in Group 1 and 2 compared

with Group 3 were 72.6% (total), 73.2% (E) and 71.5% (S) and 25.1% (total); 25.4% (E) and 24.8% (S), respectively (Fig. 1B). The subjective handicap assessed by VAS was 51.8 ± 28.7 (Group 1), 28.5 ± 21.8 (Group 2), and 56.7 ± 29.0 (Group 3). Relative percentages of the VAS in Groups 1 and 2 compared with Group 3 were 81.0% and 50.3%, respectively (Fig. 2). Significant differences in the VAS scores ($p < 0.05$) were found in Groups 1 and 3 when compared with Group 2. Table 1 shows the comparison between the mean scores of HHIA for each item obtained for Groups 1 and 2 (G1-G2) or Group 3 (G1-G3). One item of the emotional subscale (E-5) and 5 items of the social subscale (S-6, S-8, S-13, S-15, and S-21) revealed significantly higher scores in Group 1 when compared with Group 2. Three items of the emotional subscale (E-2, E-7, and E-25) and 4 items of the social subscale (S-1, S-10, S-15, and S-23) revealed significantly higher scores in Group 3 when compared with Group 1.

Tables 2 and 3 show the Pearson’s correlation between the hearing handicap (HHIA; emotional and social subscale and VAS scale) and degree and duration of hearing loss in Groups 1 and 3. A mild correlation ($0.2 < r \leq 0.4$) between

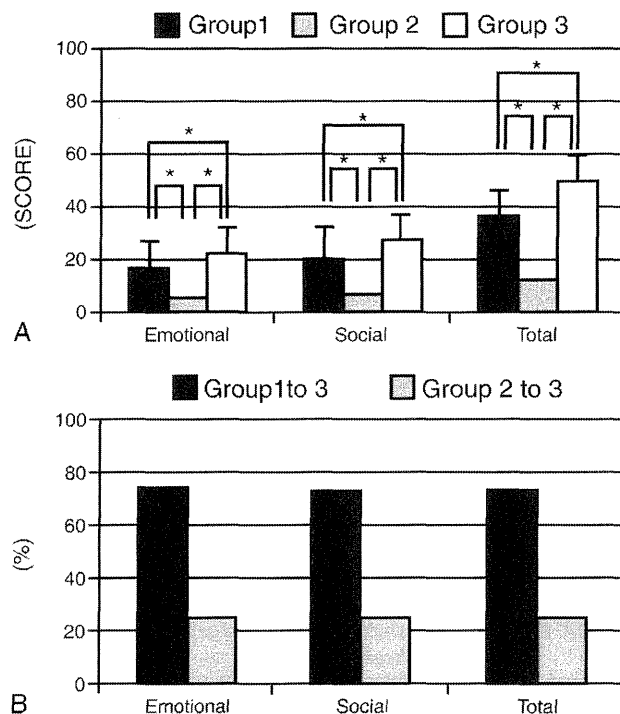


FIG. 1. Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA) scores for Groups 1, 2, and 3. Emotional, social, and total scores on the HHIA scale, in 3 groups of patients: Group 1, unilateral severe to profound (>70 dB) sudden sensorineural hearing loss (SNHL); Group 2, unilateral severe to profound prelingual or congenital SNHL; and Group 3, bilateral SNHL. Significant differences were found between groups (A). * $p < 0.05$. Relative percentages of the HHIA scores compared with Group 3 were 73.2% (E), 71.5% (S) and 72.6% (total) in Group 1 and 25.4% (E), 24.8% (S), and 25.1% (total) in Group 2 (B).

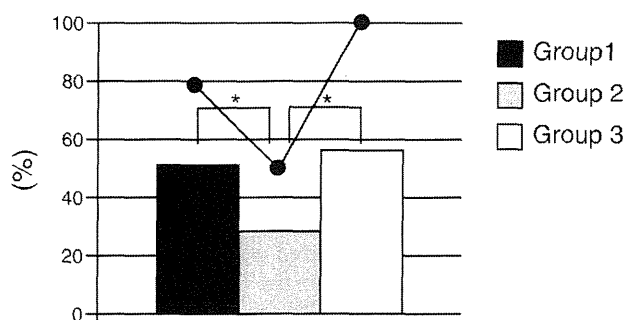


FIG. 2. Visual Analogue Scale (VAS) scores for Groups 1, 2, and 3. VAS scores in 3 groups of patients: Group 1, unilateral severe to profound (>70 dB) sudden sensorineural hearing loss (SNHL); Group 2, unilateral severe to profound prelingual or congenital SNHL; and Group 3, bilateral SNHL. Significant differences were found in Groups 1 and 3 when compared with Group 2. * $p < 0.05$. Relative percentages of the VAS were 81.0% in Group 1 to Group 3 and 50.3% in Group 2 to Group 3.

the HHIA subscale or VAS scores and degree of hearing loss could be found in Group 3. No significant correlation between the HHIA subscale or VAS scores and duration of hearing loss could be found in either Group 1 or Group 3. Figure 3 shows the mean scores of the emotional and social subscales in the HHIA and VAS related to sex in Groups 1, 2, and 3. Higher scores were found in male subjects compared with female subjects. Figure 4 shows the mean difference in the scores of HHIA (emotional and social subscale) and VAS between patients who had tinnitus and those who had no tinnitus in Groups 1 and 3. Patients with unilateral sudden SNHL (Group 1) who had tinnitus scored higher in the HHIA (E: $p < 0.05$ and S: $p < 0.05$).

We performed a multiple logistic regression analysis to determine the influence of age, sex, average hearing loss level, presence of tinnitus, and 3 groups (unilateral pre-congenital SNHL versus unilateral sudden SNHL versus bilateral SNHL) for the HHIA total score (Table 4). Patients who had tinnitus demonstrated a greater than 3-fold increased risk (odds ratio, 3.171) of high score (>42) in the HHIA compared with those who did not have tinnitus. High score (>42) in the HHIA indicated severe hearing handicap (10). A greater risk of high score in the HHIA

TABLE 2. Relationship between average hearing loss and hearing handicap

		Case	Average of HL (dB)	Average score	Pearson's correlation: r
HHIA (E)	Group 1	43	92.7	16.4	0.125
	Group 3	110	67.5	22.4	0.282
HHIA (S)	Group 1	43	92.7	19.3	0.182
	Group 3	110	67.5	27.0	0.385
VAS	Group 1	42	93.2	51.8	0.013
	Group 3	91	68.4	56.7	0.276

HHIA (E) indicates Hearing Handicap Inventory for Adults (emotional); HHIA (S), Hearing Handicap Inventory for Adults (social); HL, hearing level; VAS, visual analog scale.

TABLE 3. Relationship between the duration of hearing loss and hearing handicap

		Case	Average of DHL	Average score	Pearson's correlation: r
HHIA (E)	Group 1	43	78.5 Mo	16.4	0.124
	Group 3	56	189.0 Mo	21.1	0.084
HHIA (S)	Group 1	43	78.5 Mo	19.3	0.144
	Group 3	56	189.0 Mo	23.8	0.006
VAS	Group 1	42	74.7 Mo	51.8	0.106
	Group 3	51	181.2 Mo	56.5	0.135

DHL indicates duration of hearing loss.

(odds ratio, 6.690) was found in the patients with bilateral SNHL compared with those with unilateral sudden SNHL and in the patients with unilateral sudden SNHL compared with those with unilateral pre-congenital SNHL. The association was also significant in the patients with older age and higher average hearing loss level (Table 4).

DISCUSSION

The original HHIA (13) is in English and has high internal consistency with regard to its questions, test-retest reliability, and low standard error (14). The HHIA questionnaire has been translated into Italian (15), Brazilian Portuguese (16), and Japanese (17). The validity and reliability of the translated versions of the HHIA have also been reported in the literature. The average scores of the HHIA in adult patients with bilateral hearing loss were reported to be 52.2 ± 26.6 (total); 26.7 ± 15.3 (E) and

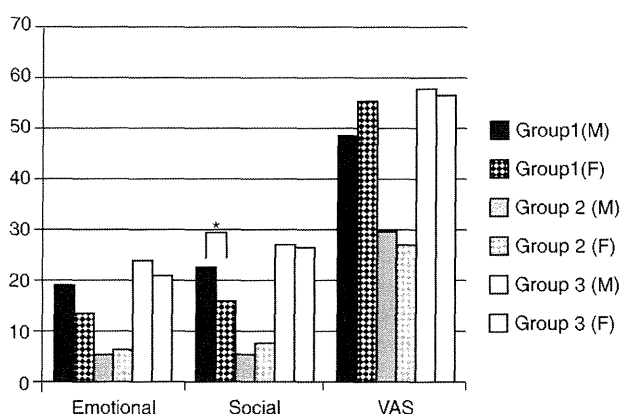


FIG. 3. Mean scores on the emotional and social subscales in the Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA) and Visual Analogue Scale (VAS) according to sex in Groups 1, 2, and 3. Emotional and social scores on the HHIA scale and VAS, in 3 groups of patients: Group 1, unilateral severe to profound (>70 dB) sudden sensorineural hearing loss (SNHL); Group 2, unilateral severe to profound prelingual or congenital SNHL; and Group 3, bilateral SNHL. Higher scores were found in male subjects compared with female subjects. The score of the social subscale of the HHIA in male subjects was significantly higher than that in female subjects. * $p < 0.05$.

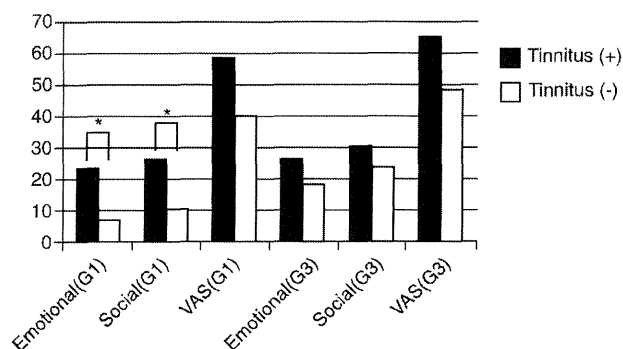


FIG. 4. Differences in the Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA) scores (emotional and social subscale) and Visual Analogue Scale (VAS) between patients who had tinnitus and those who did not in Groups 1 and 3. Emotional and social scores on the HHIA scale and VAS, in 2 groups of patients, some of whom also have tinnitus: Group 1, unilateral severe to profound (>70 dB) sudden sensorineural hearing loss (SNHL); and Group 3, bilateral SNHL. Those patients with unilateral sudden SNHL (Group 1) who also had tinnitus revealed significantly higher scores in the HHIA than those who were not affected. *: $p < 0.05$.

25.9 ± 12.1 (S) in Brazil (14) and 37.3 ± 16.7 (total); 21.9 ± 8.9 (E) and 15.4 ± 7.8 (S) in Italy (13). In the present study, the average score was 49.3 ± 13.6 (total); 22.4 ± 13.9 (E) and 27.0 ± 13.3 (S). Our results are therefore similar to those in the Brazilian study. The average score in the Italian study was slightly low because it seemed that the hearing threshold (hearing level from 29 to 71 dB) was also lower compared with the Brazilian subjects (hearing level from 26 to 93 dB) and the present subjects (hearing level from 35 to 115 dB). Some studies showed high correlations between the hearing handicap and degree of hearing loss in the population with bilateral hearing loss (15,17), and we confirmed weak correlations between the scores of HHIA or VAS and better ear pure-tone average in the bilateral SNHL group. Otherwise, the correlation could not be confirmed in the unilateral SNHL population. Among the population in our study, logistic regression analysis revealed that higher hearing loss level increased risk of severe hearing handicap in the HHIA score. We were also unable to confirm significant correlations between the duration of hearing loss and hearing handicap in the present study.

The HHIA and VAS scores of patients with unilateral sudden SNHL were significantly higher than in those with unilateral prelingual or congenital SNHL. This result reveals that unilateral postlingual deafness including sudden SNHL may be perceived as a hearing handicap for adults. Many patients with unilateral sudden hearing loss experience a hearing handicap in emotional and social situations. Hearing handicap, based on a score of greater than 18 in the HHIA, was previously reported in 73.1% (16) and 74.6% (17) of unilateral hearing impaired subjects. In our study, a hearing handicap was found in 69.8% of the subjects and high relative percentages of the HHIA (72.6%) and VAS (81.0%) scores were confirmed in the patients with unilateral sudden SNHL compared with those

with bilateral SNHL. These scores showed that their experience of sudden SSD was almost as bad as the experience of patients with bilateral SNHL. However, subjects with unilateral prelingual or congenital SNHL revealed low relative percentages of the HHIA (25.1%) and VAS (50.3%) scores compared with subjects with bilateral SNHL. These findings thus emphasize that adults with sudden SSD experience this as a serious handicap. A greater risk of 6.69 times for severe hearing handicap in the HHIA score was found among the 3 groups. The factor of bilateral SNHL increased risk of hearing handicap in the HHIA score compared with that of unilateral sudden SNHL and the factor of unilateral sudden SNHL increased risk of the hearing handicap compared with that of unilateral prelingual SNHL.

Vicci de Araujo et al. (10) have demonstrated a lower hearing handicap in male subjects compared with female subjects having unilateral hearing loss. However, our results show the opposite outcome, demonstrating a greater hearing handicap in male subjects compared with female subjects with either unilateral sudden or bilateral SNHL. Particularly, the outcome of the social subscale of HHIA in the unilateral sudden SNHL group was statistically significant. These findings reveal that unilateral sudden deafness may cause difficulties in life in a social environment. Disability of auditory function because of unilateral sudden deafness affects speech perception, communication in the presence of background noise, and social interaction. However, sex differences were insignificant risk factor for severe hearing handicap in the HHIA score.

The majority of people with unilateral sudden deafness experience tinnitus. Severe tinnitus can seriously impair the ability of patients to perform their activities in daily life and lower their quality of life. In the present study, the scores of HHIA and VAS were higher in patients who had tinnitus compared with those who did not feel tinnitus in Groups 1 and 3. The emotional and social subscales of HHIA were significantly higher in patients with unilateral sudden SNHL who had tinnitus. It is noteworthy that the risk of severe hearing handicap in the HHIA score among patients with tinnitus was approximately 3.71 times higher than that among those without tinnitus. The present study might indicate that unilateral sudden SNHL in adults with tinnitus causes significant hearing handicap with respect

TABLE 4. Multiple logistic regression analysis predicting the risk of high score (>42) in the Hearing Handicap Inventory for Adults

Variable	Odds ratio	<i>p</i>
Tinnitus	3.171	0.013
Age	1.021	0.041
Group	6.69	0.06
Average HL	1.031	0.001

HHIA indicates Hearing Handicap Inventory for Adults; Ave. HL, average hearing loss level.

Group: bilateral SNHL versus unilateral sudden SNHL versus unilateral prelingual SNHL.

to emotional and social consequences. Tinnitus adds a significant burden to those who experience this in addition to hearing loss. In recent years, cochlear implants have successfully been used to treat severe tinnitus in patients with SSD (8,9,18,19). In tinnitus cases treated with implants, 60% to 90% of patients with hearing loss revealed an improvement in perception (19). Moreover, the rehabilitation of patients with unilateral deafness with cochlear implants yields better results in speech comprehension and localization (9). We conclude that it is necessary to highlight treatment for unilateral sudden deafness in adults with tinnitus because adults who experience sudden unilateral hearing loss, particularly those who also experience tinnitus, find this a handicap in their daily lives.

Acknowledgments: The authors thank all the participants of this study, including patients and staff of the institutions belonging to the Acute Profound Deafness Research Committee (Tokyo, Japan).

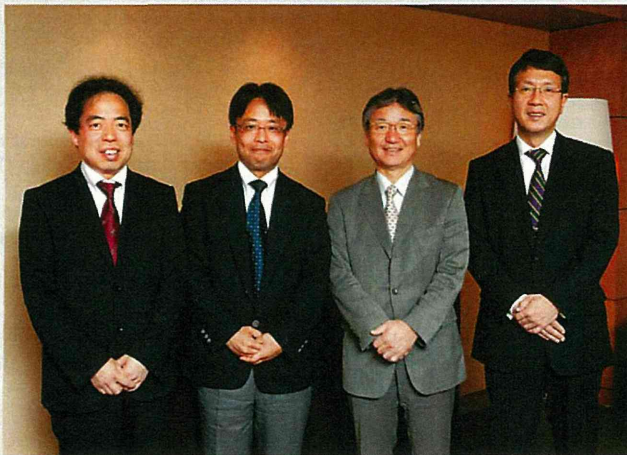
REFERENCES

- Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010;375:1203–11.
- Oh JH, Park K, Lee SJ, Shin YR, Choung YH. Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:87–91.
- Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, Tomonaga M, Nakashima T. Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan. *Acta Oto-Laryngologica* 2007;127:1259–65.
- Giolas T. Aural rehabilitation of adults with hearing impairment. In: Katz J ed. *Handbook of Clinical Audiology*. Baltimore, MD: William & Wilkins, 1994;776–92.
- Wie OB, Pripp AH, Tvette O. Unilateral deafness in adults: effects on communication and social interaction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:772–81.
- Hol MKS, Kunst SJW, Snik AFM, Bosman AJ, Mylanus EAM, Cremers CWRJ. Bone-anchored hearing aids in patients with acquired and congenital unilateral inner ear deafness (Baha CROSS): clinical evaluation of 56 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:447–54.
- Schroder SA, Ravn T, Bonding P. BAHA in single-sided deafness: patient compliance and subjective benefit. *Otol Neurotol* 2010;31:404–8.
- Buechner A, Brendel M, Lesinski-Schiedat A, et al. Cochlear implantation in unilateral deafness subjects associated with ipsilateral tinnitus. *Otol Neurotol* 2010;31:1381–5.
- Arndt S, Sschendorff A, Laszig R, et al. Comparison of pseudobinaural hearing to real binaural hearing rehabilitation after cochlear implantation in patients with unilateral deafness and tinnitus. *Otol Neurotol* 2010;32:39–47.
- Vicci de Araújo PG, Mondelli MFCC, Lauris JRP, Richiéri-Costa A, Feniman MR. Assessment of the auditory handicap in adults with unilateral hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76:378–83.
- Newman CW, Jacobson GP, Hug GA, Andridge SA. Perceived hearing handicap of patients with unilateral or mild hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:210–4.
- Chiossoine-Kerdel JA, Baguley DM, Stoddart RL, Moffat DA. An investigation of the audiologic handicap associated with unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 2000;21:645–51.
- Newman CV, Weinstein BE, Jacobson GP, Hug GA. The hearing handicap inventory for adults: psychometric adequacy and audiometric correlates. *Ear Hear* 1990;11:430–3.
- Newman CW, Weinstein BE, Jacobson GP, Hug GA. Test-retest reliability of the hearing handicap inventory for adults. *Ear Hear* 1991;12:355–7.
- Monzani D, Genovese E, Palma S, Rovatti V, Borgonzoni M, Martini A. Measuring the psychosocial consequences of hearing loss in a working adult population: focus on validity and reliability of the Italian translation of the hearing handicap inventory. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:186–91.
- Aiello CP, Inácio de Lima I, Ferrari DV. Validity and reliability of the hearing handicap inventory for adults. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:432–8.
- Sato M, Ogawa K, Inoue Y, Masuda M. Adaptation of Japanese version of the hearing handicap inventory for adults (HHIA). *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2004;107:489–93.
- Vermeire K, Van de Heyning P. Binaural hearing after cochlear implantation in subjects with unilateral sensorineural deafness and tinnitus. *Audiol Neurotol* 2009;14:163–71.
- Ramos A, Polo R, Masgoret E, et al. Cochlear implant in patients with sudden unilateral sensorineural hearing loss and associated tinnitus. *Acta Otorhinolaryngol Esp* 2012;63:15–20.

Round-Table Discussion

巻頭座談会

サイトメガロウイルス感染と 周産期医療



司会

池ノ上 克
宮崎大学医学部附属病院長

出席（発言順）

金子 政時
宮崎大学医学部生殖発達医学講座
産婦人科学分野准教授

山田 秀人
神戸大学大学院医学研究科外科系講座
産科婦人科学分野教授

小川 洋
福島県立医科大学会津医療センター準備室
(耳鼻咽喉科)教授

最近の周産期医療の進歩はめざましく、それゆえに新しい問題が提起されつつある。たとえば、脳障害、神経学的異常の原因として、胎児・新生児の低酸素とは長きにわたり戦い続けてきたが、その改善傾向がみられるようになった今日、新たにサイトメガロウイルス(CMV)感染という問題が浮上してきた。本座談会では、先天性CMV感染に造詣の深い先生方にお集まりいただき、先天性CMV感染の問題を明らかにするとともに、それを解決する方向性を探っていただいた。

池ノ上 本日の座談会は、「サイトメガロウイルス(CMV)感染と周産期医療」というテーマについて、周産期科、耳鼻咽喉科それぞれ専門の立場から簡単なレクチャーを行っていただき、それをもとに皆で討論するかたちで進めていきたいと考えています。まず、金子先生から「CMV感染妊婦におけるスクリーニングと診断」について簡単にご説明いただきます。

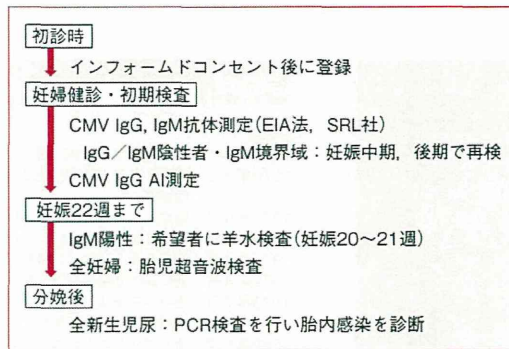


図1 症候性感染症ハイリスク群の抽出方法
EIA: 酵素免疫測定

CMV感染妊婦におけるスクリーニングと診断

金子 現在、産婦人科診療ガイドラインでは、「感染妊婦検出と児予後改善のための母体CMV抗体スクリーニング検査の有用性は確立されていない」とされており、同スクリーニングを実施している施設は少ないと思われる。しかし、私たちはこれまでに胎内感染児には分娩時の胎児心拍数モニタリングに異常がみられやすいことを確認しており¹⁾²⁾、周産期脳障害の原因を明らかにするためには、胎内感染の有無を周産期に診断する必要があり、胎内感染のスクリーニングとして効果的かつ簡便に症候性感染を抽出する方法を確立する必要があると考えています。そこで私たちは、妊娠初期の血清学的検査と超音波断層法検査から症候性胎内感染症のハイリスク群を抽出できるかどうかを検討しました。

対象は、2008年1月1日～8月31日に宮崎県内の一次施設で妊娠初期検査を受けた1,163名です。方法(図1)は、妊婦健診時の初回検査でCMVのIgGとIgM抗体を測定し、同時にIgG avidity検査(avidity index (AI) < 35%のlow AIは初感染を意味

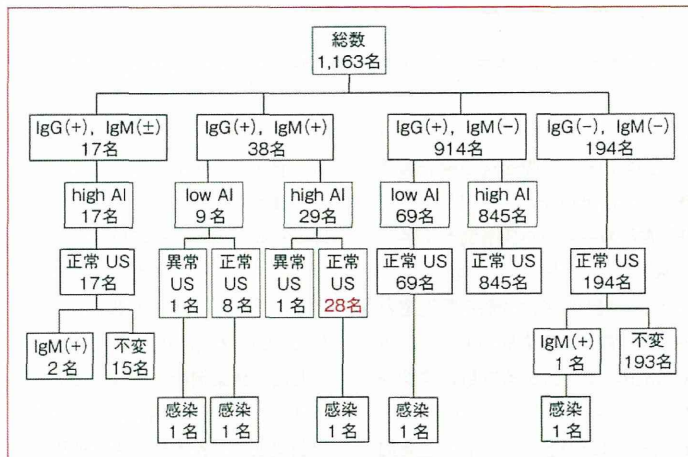


図2 症候性感染症ハイリスク群の抽出結果
US: 超音波検査

する)を実施しました。さらに妊娠22週までに全例に胎児超音波検査を行いました。胎内感染の診断には分娩後に全新生児の尿を用いてポリメラーゼ連鎖反応(PCR)検査を行いました。なお、初回検査でIgG, IgMともに抗体陰性例およびIgM境界例に関しては、妊娠中期、後期で再検し、IgM陽性例は宮崎大学で妊娠22週までに胎児超音波検査を行ったうえで、

希望者には羊水検査(妊娠20~21週)を実施しました(図1)。

そうしたところ、①IgG(+)-IgM(±)群は17名(1.5%)で、全例がAI>35%のhigh AIで、胎児超音波検査正常、うち2名がIgM(+)となったが感染例はなし、②IgG(+)-IgM(+)群は38名(3.3%)で、low AIの9名のうち胎児超音波検査異常例の1名から感染例が1名、胎児超音波検査正



池ノ上 克
Tsuyomu Ikenoue

Profile

【略歴】

1970年3月 鹿児島大学医学部卒業
 1970年4月 静岡県三島市社会保険三島病院外科
 研修医
 1970年9月 国立長崎中央病院小児科研修医
 1970年11月 鹿児島市立病院産婦人科研修医
 1971年4月 国立がんセンター麻酔科研修医
 1972年4月 鹿児島市立病院産婦人科医員
 1973年7月 南カリフォルニア大学医学部
 産婦人科周産期医学部門に留学
 カリフォルニア大学アーバイン校
 産婦人科に留学
 1980年5月 鹿児島市立病院産婦人科部長
 1990年4月 宮崎医科大学産婦人科教授
 1991年1月 宮崎大学医学部長
 2007年10月 宮崎大学医学部附属病院長
 2010年4月

【専門領域】
周産期医学

常例の8名から感染例が1名、high AIの29名のうち胎児超音波検査異常例の1名は感染なし、胎児超音波検査正常例の28名から感染例が1名、③IgG(+)・IgM(-)群は914名(78.6%)で、low AIの69名は全例が胎児超音波検査正常で、感染例が1名、high AIの845名は全例が胎児超音波検査正常で、感染例なし、④IgG(-)・IgM(-)群は194名(16.7%)で、全例が胎児超音波検査正常で、妊娠17週までにIgM(+)を確認した1名が感染という結果でした(図2)。

まとめますと、感染例は5名で、

その内訳はIgG(+)・IgM(+)群が3名、IgG(+)・IgM(-)群が1名、抗体陽転群が1名でした。IgM(+)群だけで見ると、感染率は7.9%(3/38名)と高く、IgM抗体指数は感染群のほうが非感染群より有意に高い(6.9±4.4 vs. 2.8±2, p<0.05)ことがわかりました。感染例の予後は、IgG(+)・IgM(+)群のうち、胎児超音波検査で脳室拡大、腸管高輝度の異常がみられた例で脳性麻痺、運動障害、両側難聴が認められ、胎児超音波検査で異常がみられなかったケースのうち1名に両側難聴がみられたほか

表1 TORCH症候群の日本での年間発生頻度

	諸家の推計	日本小児感染症学会調査から計算	妊婦スクリーニング実施率
先天性CMV感染による障害	1,000人	103人	6.0%
先天性トキソプラズマ感染	200~500人	12人	58.8%
新生児ヘルペス	100人	28人	—
先天梅毒	0~数人	19人	100%
先天性風疹症候群	0~5人	4人	99.4%

CMVやトキソプラズマでは、妊婦スクリーニングの実施が推奨されていないことによる未診断例が多く存在すると思われる。推計よりも、先天梅毒の報告数が多い。

は、胎児超音波検査ともに正常でした。

こうしたことから、IgM抗体指数、IgG AI、超音波断層法検査を利用した症候性感染症のハイリスク群抽出法は、高度の神経学的後遺症の児を検出できますが、難聴のみの児を検出できない可能性があると考えられ、このような難聴のみの児をどのように検出するかが今後の課題だと考えています。

池ノ上 ありがとうございます。では次に、山田先生に「CMV感染胎児の治療と今後の展望」について簡単にレクチャーしていただきたいと思っています。

CMV感染胎児の治療と今後の展望

山田 TORCH症候群の年間発生頻度について、日本の小児感染症学会調査の結果を諸家の推計値からみると、日本では、先天性CMV感染や先天性トキソプラズマ感染による障害が非常に少なく、先天梅毒による障害が多いことがわかりました(表1)。この背景には、CMVの妊婦スクリーニングの実施が推奨されていないため、未診断例が多く存在している可能性があると考えられます。実際、CMVの妊婦スクリーニング実施率はわずか6%しかありません(表1)。

ただし、CMVの妊婦抗体陽性率は1996年に82%あったものが、2007年には72%に下がっており、今後、初感染を起こしやすい妊婦の増加が予想され、CMVに関する母子感染対策を推進していく必要があります。

1. 妊婦の啓発とスクリーニング

山田 母子感染対策には、①妊婦の啓発とスクリーニング、②胎児感染予防、③胎児治療、④新生児のスクリーニングと医療介入の4段階があります。

—妊婦の啓発—

山田 日本の妊婦は、われわれの調査では8割超が「CMVが妊娠中の初感染で胎児に影響を及ぼす微生物であること」を知らず、約9割がCMVの感染経路や感染予防法を知らない状況で、日本も、米国や英国(表2)と同様に、学会および行政レベルで妊婦に対してCMV感染予防の啓発を推奨していくべき時期にきていると思います。

—IgG avidityによる妊婦CMVスクリーニング—

山田 妊婦CMVスクリーニングとして、私たちは2年以上前から図3に示す方法をとっています。すなわち、妊娠16~18週時にIgGを測定するとともにIgG avidity検査を実施し、IgG陰性例にはパンフレットなどを用いて感染予防を啓発し、妊娠35~36週目を実施する末期検査時にIgGを再測定しています。IgG抗体が陽性化していれば、分娩時に臍帯血IgM測定と羊水PCRを行っています。全例で新生児尿スクリーニングを実施しています。一方、初回検査でIgG陽性例のうち、AI>45%の場合(既往感染)と、AI≤45%のうち妊娠20週目頃実施したIgM、アンチゲネミア、リアルタイムPCRがいずれも陰性の場合、初回・末期検査ともIgG陰性例と同様にスクリーニングを進めています。AI≤45%例のうち、AI<35%、妊娠20週目頃実施したIgMやリアルタイムPCRが陽性の場

Profile

【略歴】
 1987年6月 宮崎医科大学医学部附属病院産婦人科研修医
 1989年6月 宮崎医科大学医学部附属病院産婦人科医員
 1990年9月 宮崎県立日南病院産婦人科医師
 1992年9月 愛媛県立中央病院小児科(NICU)医師
 1994年1月 宮崎医科大学医学部産婦人科学講座助手
 1996年5月 宮崎医科大学附属病院周産母子センター助手
 1998年10月 ウェスタンオンタリオ大学産婦人科ローソン研究所留学
 2000年10月 宮崎医科大学附属病院周産母子センター助手
 2003年10月 宮崎大学医学部附属病院周産母子センター助手
 2006年1月 宮崎大学医学部附属病院周産母子センター講師
 2006年10月 宮崎大学医学部医学教育改革推進センター特任准教授
 2009年4月 宮崎大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター准教授
 2011年9月 宮崎大学医学部生殖発達医学講座産婦人科学分野准教授

【専門領域】
 周産期医学



金子 政時

Masatoki Kaneko

合は、必要に応じて羊水検査を行ったうえで感染予防を行っているほか、症候性例には胎児治療を行っています。

このようなスクリーニング法で980名をフォローアップしたところ、感染が4名(0.41%)に認められ、その内訳はIgG陽性、AI<35%、妊娠20週目頃実施したIgMやリアルタイムPCRが陽性の群から1名、既往感染の再活性例から2名、陽転化例4名のなかから1名で、うち症候性

は1名でした。私たちは、AI<35%を基準として、初感染例の妊婦を見逃さないようにスクリーニングをしました。その群からの感染例は1名で、再活性例や陽転化例から感染例3名が出ている状況でした。また、啓発したにもかかわらず陽転化した例では、同胞と食器を共有した、同胞の手洗いが不完全だったなど、何らかのかたちで子どもと接触しており、こうしたことを考慮したうえで啓発活動を工夫する必要があると思

表2 妊婦のCMV感染予防法

- CMVを含んでいる可能性のある唾液や尿と接触を避ける
- オムツ交換、子どもへの給餌、ハナやヨダレ拭き、玩具に触れた後は、石鹸水で15~20秒の手洗い励行
 - 子どもと食べ物、飲み物、食器を共有しない
 - おしゃぶりを口にしない
 - 歯磨きブラシを共有しない
 - キスは、口や唾液接触を避けて
 - 玩具、カウンターや唾液・尿と触れそうな場所を清潔に保つ

(米国疾病予防管理センター(CDC)/米国産科婦人科学会(ACOG)/英国国民保健サービス(NHS))



山田 秀人
Hideto Yamada

Profile

【略歴】

1984年3月 北海道大学医学部卒業
 1984年5月 北海道大学産婦人科研修医
 1987年4月 神奈川県立がんセンター細胞遺伝部門研究員
 1989年4月 北海道大学産婦人科助手
 1989年8月 米国NIEHS分子遺伝部門に留学
 1992年11月 ハーバード医学校生殖免疫部門に留学
 2000年1月 北海道大学産婦人科講師
 2003年1月 北海道大学産婦人科准教授
 2009年5月 神戸大学産科婦人科教授
 2011年4月 神戸大学病院病院長補佐、周産母子センター長

【専門領域】

周産期医学、不育症

われました。

2. 胎児治療

山田 胎児治療に関して、私たちは平成17年から取り組んでおり、子宮内胎児発育遅延(IUGR)、肝脾腫、脳室拡大、脳内石灰化、腹水などを

伴い、羊水中にCMVが証明された妊婦を対象に、Igを胎児に腹水がある場合は2.5g以下/回を1～2週の間隔を空けて2回以上、腹水がない場合は1g/回を1週の間隔を空けて5回、胎児腹腔内に投与するか、あるいは胎児腹腔内投与が不可能なときは

2.5gを3日間、母体の静脈内に投与しています。こうした胎児治療を行い、出生児が2歳以上となった12名では、腹水の消失や減少、IUGRの改善がみられたほか、5名(42%)が正常発達ないし片側難聴のみで、これは新生児治療例に限れば約6割に達していたこと(表3)より、新生児治療によってもさらに難聴を予防できる可能性が示唆されました。

3. 新生児のスクリーニングと医療介入

—新生児尿CMVスクリーニング—

山田 新生児尿CMVスクリーニングに関しては、平成20～22年度に厚生労働省の成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業において「全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の解析エビデンスに基づく治療指針の基盤策定」という研究が実施されました。紙オムツ内で尿を採取して、風乾郵送後、尿濾紙を作成してリアルタイムPCRを行い、CMV陰性例については1ヵ月検診時に親に報告、CMV陽性例については追加検体を採取し、CT、聴覚検査などを実施してフォローアップし、①感染率、発症率、②リスク因子を明らかにするとともに、③対策・治療のためのガイドライン作成を目指しました。

その結果、全国25施設、23,405名を調べたところ、感染児は71名、感染率は0.3%と、新生児300人に1人が先天性CMVに感染しており、地域差がないことがわかりました。また、感染児71名中、典型的症候児17名(23.9%)に頭部画像所見のみ異常

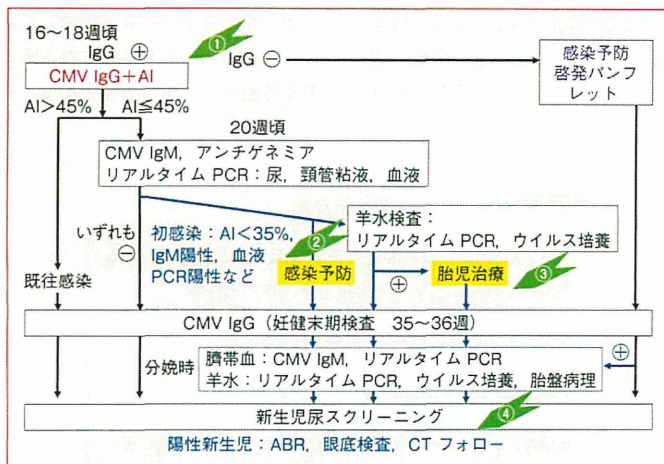


図3 妊婦CMVスクリーニング
ABR：脳波聴力検査

の6名(8.5%)をあわせた症候性児は23名(32.4%)で、1,000人に1人は症候性で出生することも明らかになりました。感染リスクは同胞の子どもがいることで、自分の子どもからの感染が主要感染ルートである可能性が高く、発症リスクは低出生体重児(SGA)、高血中ウイルス量であることが示唆されました(図4)。ほとんどの妊婦は先天性CMV感染を知らず、無症候性と思われた感染児でも頭部画像で異常が同定されたことから、外来での長期経過観察が必要であると考えられました(図4)。

治療に関しては、バルガンシクロビル(VGCV)経口投与(授乳後)16mg/kg/回×2回/日×6週、あるいはガンシクロビル(GCV)点滴静注6mg/kg/回×2回/日×6週のいずれかを24名に行ったところ、難聴は18名中8名で、脳室拡大・脳内石灰化は14名中2名で改善がみられ、血中ウイルス量も24名中21名が低下し、網脈絡膜炎3名、血小板減少9名、肝障害5名はいずれも改善しました。副作用は血球減少が10名に、肝逸脱酵素上昇が3名にみられましたが、投与中止例はありませんでした。1歳コホートで症候性感染児の死亡・後障害は抗ウイルス薬なしで85%、ありで44%にみられました。こうしたことより、症候性児の抗ウイルス薬治療の効果が期待されました。

そこで、現在、私が代表者となり研究班を継続させ、平成23~25年度事業として「先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究」を進めています。

Profile

1987年 福島県立医科大学卒業
 1988年5月 白河厚生総合病院
 1988年11月 済生会福島総合病院
 1989年1月 福島県立医科大学耳鼻咽喉科
 1991年4月 松村総合病院
 1992年4月 福島県立医科大学耳鼻咽喉科
 1993年4月 福島赤十字病院
 1994年3月 福島県立医科大学耳鼻咽喉科助手
 1998年4月 福島県立医科大学耳鼻咽喉科学講座講師
 2006年4月 福島県立医科大学耳鼻咽喉科学講座助教授
 2007年4月 福島県立医科大学耳鼻咽喉科学講座准教授
 2011年6月 福島県立医科大学会津医療センター準備室(耳鼻咽喉科)教授



小川 洋
Hiroshi Ogawa

【専門領域】
 中耳手術、人工内耳、ウイルス性難聴、
 内視鏡下鼻副鼻腔手術

—新生児治療—

山田 また、神戸大学では2年ほど前から、血中CMV-DNA陽性新生児を対象に、同意を得て、症候性の場合にはVGCV経口投与+Ig静注を、無症候性の場合にはIg静注を行う新生児治療にも取り組んでいます。これまでに管理をした先天性CMV感染新生児は22名(自院出生12名、他院出生10名、平均在胎週数37週、37週未満は9名、出生体重平均2,768g、2,500g未満は10名、1,500g未満は3名、初診平均日齢6日、診断は生後14日以

内の尿CMV-DNA陽性が21名、乾燥臍帯が1名)で、うち12名が症候性、10名が無症候性でした。そのうち胎児診断と尿スクリーニングで発見された症候性児で、抗ウイルス療法後、6ヵ月以上フォローアップされた9名の予後は、死亡が1名、後遺症が5名、正常発達が3名でした。正常発達の3名はいずれも網膜炎や脳波聴力検査(ABR)の異常が消失したケースでした。抗ウイルス薬を使用した10名のうち、そもそもABRが無反応だった症例ではそのままでし

表3 胎児治療12名の帰結(2歳以上)

●治療後の変化	
腹水消失	57%(4/7)、腹水減少 14%(1/7)
IUGRの改善	55%(6/11)
軽度脳室拡大の消失	40%(2/5)
肝腫大・水腎症の消失	1名
●生存率	83%(10/12)
正常発達	25%(3/12)
正常発達ないし片側難聴のみ	42%(5/12)
新生児治療例では	57%(4/7)

たが、ABRに異常がみられた症例では改善を認めており(表4)、今後の長期フォローアップの結果を待たなければ明確なことはいえませんが、新生児期からの抗ウイルス薬治療によって新生児難聴の改善を期待できると思われました。

池ノ上 ありがとうございます。では、小川先生には耳鼻咽喉科の立場から「CMVと難聴」についてお話しさせていただきたいと思います。

CMVと難聴

1. 先天性CMV感染と聴覚障害

小川 CMVは、胎内感染(先天感染)と出生後の感染(後天感染)では標的組織(細胞)が異なり、聴覚障害の原因となる神経前駆細胞がターゲットになるのは先天感染のみで、後天感染では聴覚障害をはじめとした神経症状は現れないというのが今の一般的な考え方です。しかし、先天感染のうち、症候性でも聴覚障害を呈するのは25~30%で、その一方で、無症候性でも6~16%に聴覚障害がみられます。しかも、新生児聴覚スクリーニングでは先天性CMV感染による聴覚障害を発見できない可能性があり、その聴覚障害は進行性であることから、後々聴覚障害を呈してくる例が少なからずいます³⁾。耳鼻科医としては、先天性CMV感染による聴覚障害をいち早く確実にみつけて、医療介入しなければならないと考えています。

2. 後方視的診断による先天性CMV感染の臨床的特徴

小川 また、私たち耳鼻科の立場か

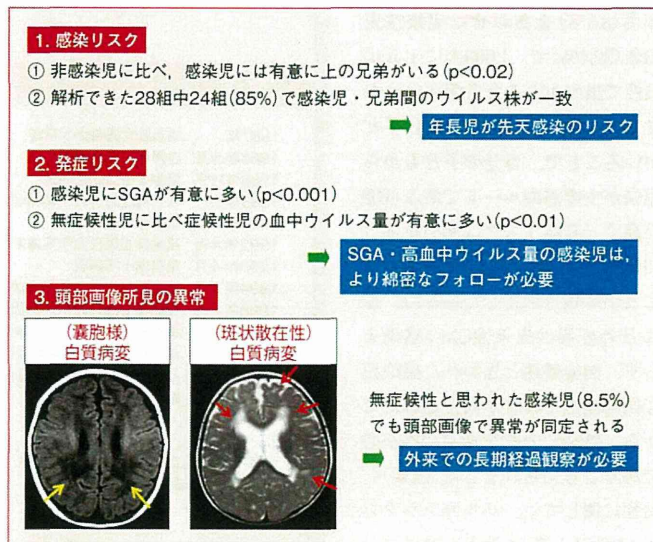


図4 感染・発症リスクの評価

表4 VGCV(GCV)治療後の聴力予後 —ABRによる評価—

	ABR		
	異常の改善	正常のまま	無反応のまま
全体 n=10	5 (50%)	1 (10%)	4 (40%)

ABR異常は40%にみられ、治療により50%の症例でABR異常が改善。(神戸大学大学院医学研究科)

らは、原因不明の難聴を診ることが多いため、その症例が先天感染例だったかどうかを明らかにすることが重要になります。ところが、金子先生や山田先生が述べた先天性CMV感染を調べる方法では、出生時にCMVかどうかを疑って検査を進めていかなければ診断することができません。このようななかで、私たちは、聴覚障害が明らかになった時点で、保存乾燥臍帯の一部を用いることにより、後方視的に先天性CMV感染か否かを明らかにする方法を確立しました⁴⁾⁵⁾。

平成16年11月~平成18年4月に難聴児67名(平均年齢5歳8ヵ月、7ヵ月~16歳)から臍帯の提供を受けて調べたところ、うち10名(15%)でCMV-DNAを検出し(図5)、福島県ではほぼ毎年1~3名は先天性CMV感染で出生していることがわかりました。また、先天性CMV感染による難聴群は、その他の原因による難聴群に比べ、聴力障害の程度が高く、SGAや精神運動発達遅滞(MR)の合併、2歳までに高度難聴となった例が多いこともわかりました。

3. 先天性CMV感染による聴覚障害の病態

小川 では、どうして先天性CMV感染は聴覚障害をもたらすのでしょうか。これについては、これまでに私たちを含め多くの研究者が動物モデルや臨床例、側頭骨病理標本、ヒト側頭骨における蝸牛リンパ液などを用いて検討を重ねた結果、CMVによる聴覚障害は有毛細胞の障害ではなく、コルチ器周辺の循環障害とラセン神経節内の神経伝導障害が主体で生じ、引き続き有毛細胞、コルチ器の障害が生じるのではないかということが明らかになりつつあります。

4. 先天性CMV感染による聴覚障害の治療

小川 先天性CMV感染による聴覚障害の治療としては、抗CMV薬の予防投与や早期投与といった薬物療法、Ig製剤を用いた抗体療法、ワクチン療法、および人工内耳装着があります。山田先生がお話しされたように、私たちも、不可逆的な難聴になる前に新生児に抗CMV薬を投与すれば、聴覚障害の改善・維持が期待できることを確認しています。

私たち耳鼻科領域のオプションである人工内耳装着については、先天性CMV感染が脳性麻痺やMR、視覚障害などの重度・重複障害をきたすため、「聴覚障害だけを改善して、それでいいのか」といったことが指摘されています。しかし、聴覚障害だけしか治せなくても、その後の聴覚・言語の発達に良い結果をもたらすことが報告⁶⁾されており、私たちは人工内耳装着も、先天性CMV感染、特に難聴のみの例では有用な治療オプションの1つだと考えていま

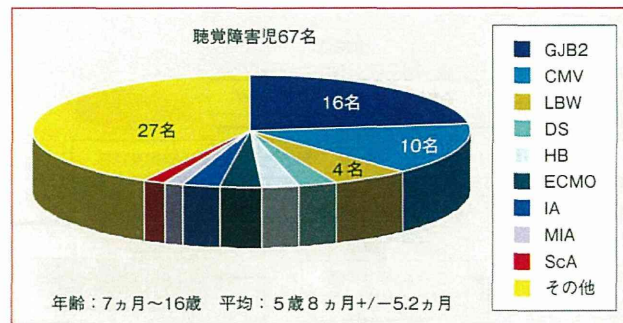


図5 聴覚障害児の内訳

LBW：低出生体重、DS：ダウン症、HB：高ビリルビン血症、ECMO：サーファクタント使用、IA：内耳奇形、MIA：中耳内耳奇形、ScA：半規管奇形

す。

池ノ上 ありがとうございます。では、討論に入っていきたいと思いません。

周産期科と耳鼻咽喉科の連携の重要性

池ノ上 小川先生のお話をお聴きして、難聴のみであれば人工内耳装着という良い治療オプションがあるので、私たち周産期科医が耳鼻科医に紹介する子どもたちをいかにピックアップするかが非常に重要になってくると感じましたが……。

小川 おっしゃるとおりだと思います。先生たちが新生児CMV感染スクリーニングでみつけた無症候性のCMV感染児を、私たち耳鼻科医が聴覚で厳格にフォローアップしていき、医療介入するタイミングを逸しないようにすること(図6)が大切だと考えています。

金子 しかし、CMVによる難聴は不可逆的なものでは。

小川 確かに不可逆的な難聴はありますが、抗CMV薬で改善する難聴も

あります。神経節が障害されても、有毛細胞や感覚上皮はダメージを受けておらず、もしウイルスがその途中の神経細胞の伝達に悪影響を及ぼしているとすれば、終末の感覚器は生きているのでウイルスを排除すれば神経細胞の伝達が改善され、聴覚障害も改善すると考えられます。ただし、そうした可逆的な難聴へ進行するタイミングがあって、私たちはその前に介入することが非常に重要だと考えているわけですね。

山田 そのために、まずは周産期のほうで先天性CMV感染例のハイリスク群をみつけてください、というのが小川先生たちの希望だというわけですね。

小川 そうです。通常の新生児聴覚スクリーニングでは聴覚障害が軽いうちはすり抜けてしまっていて、2歳ぐらいになって「言葉が出ないな」となったときに高度難聴がわかるというケースがあるのですが、そのときに臍帯を使った検査で先天性CMV感染だとわかって、もう抗CMV薬の効果は得られませんから……。

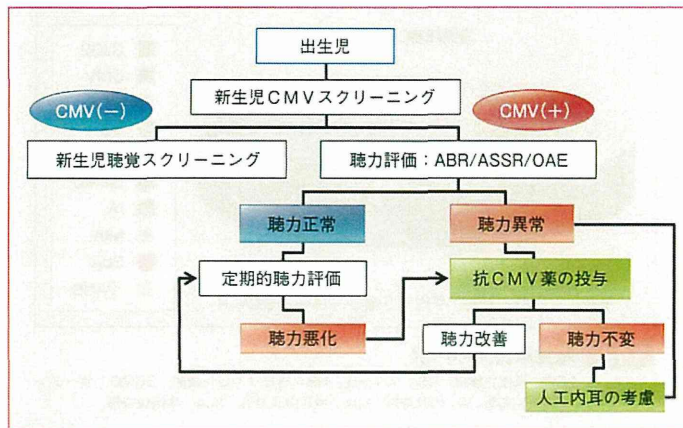


図6 先天性CMV感染に伴う聴覚障害に対する取り組み
ASSR：聴性定常反応，OAE：耳音響放射

山田 抗体陰性者には感染しないように啓発をしながら再検査するというスクリーニングには妥当性があると考えています。しかし、妊娠初期にIgM検査をしても、IgG avidity検査がどこの施設でもできるわけではないこと、なおかつその検査結果意義をすべての医師が妊婦に正確に説明できないこと、抗CMV薬に長期的副作用があるため先天性CMV感染新生児の全例には投与が推奨されていないことなどから、現時点では日本も米国も、全妊婦のスクリーニングを推奨していません。ここは私たちの今後の課題でしょうね。

池ノ上 先天性CMV感染の問題は2つあって、1つは、症候性で非常に

重症な障害を胎児治療で生まれるまでになんとか改善して、できるかぎり良い状態で生まれてくるようにすることで、もう1つは、感染はあるものの無症候性で、生まれたときもそれほど障害が目に見えてあるわけではなかったのに、徐々に聴覚障害が進行してくる例があって、それをなんとか抑制することだと思います。前者については、私たち周産期科医が、胎内で早くみつけて適切に介入することが大切になるわけですが、今のところ道半ばです。後者についても、私たち周産期科医が的確な新生児スクリーニング法を確立しハイリスク児をピックアップして耳鼻科医につなげていかなければならない

わけですが、こちらも今のところ道半ばです。とはいえ、本日の座談会で1つの方向性がみえてきましたので、今後は周産期科医、耳鼻科医が連携し、先天性CMV感染例の健やかな発達を支えていければいいなと考えております。本日は、長時間にわたり、ありがとうございました。

References

- 1) Kaneko M, Sameshima H, Ikeda T, et al : Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 191 : 1257-1262, 2004
- 2) Lee Shulman MD : Year Book of Obstetrics, Gynecology and Women's Health. Maryland Heights, Mosby, 2006
- 3) Morton CC, Nance WE : Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 354 : 2151-2164, 2006
- 4) Ogawa H, Baba Y, Suzutani T, et al : Congenital cytomegalovirus infection diagnosed by polymerase chain reaction with the use of preserved umbilical cord in sensorineural hearing loss children. *Laryngoscope* 116 : 1991-1994, 2006
- 5) Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 195 : 782-788, 2007
- 6) Lee DJ, Lustig L, Sampson M, et al : Effects of cytomegalovirus (CMV) related deafness on pediatric cochlear implant outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133 : 900-905, 2005

特集 ワクチン

サイトメガロウイルス感染症と サイトメガロウイルスワクチン*

小川 洋**

〔I〕はじめに

サイトメガロウイルスは免疫健全な宿主に感染した場合、無症候性または軽症の症状を呈するのみで、ほかのヘルペスウイルスと同様に初感染後宿主の体内に潜伏感染し、生涯宿主と共存するという特徴をもつ。いったん潜伏した後、再活性化する場合も多くは無症候性であり、典型的な例は妊婦や授乳中の母親における再活性化である。ウイルスは妊娠が進むにつれて産道に、そして分娩後は母乳の中に大量に排泄されるようになるが、母体にウイルス血症が起こることはなく、まったく無症候性である¹⁾。サイトメガロウイルス感染(CMV infection)とは血液やそのほかの検体から体内にCMVが同定される状態を意味し、臓器障害など臨床症状を伴うCMV感染症(CMV disease)からは区別される。CMV感染はCMV感染症の前段階にあるが、CMV感染がすべてCMV感染症に移行するわけではない²⁾。CMV感染で問題となるのは胎内感染と、免疫不全に陥った患者における感染、再活性化である。

CMV胎内感染症は、先天性ウイルス感染症の中で、最も頻度が高く(全新生児の0.2~2.2%)といわれ、症候性感染児の死亡率は30%にも上り、神経学的異常が60%に認められる³⁾。先進国における先天性中枢神経系障害の原因としてダウン症候群に匹敵する大きな割合を占めている⁴⁾。わが国における発生頻度に関して、札幌医科大学

のグループが25年間におよぶ1万人の調査を行った結果から全出生児300人に1人程度が胎内感染し、その1割強が症候性であったと報告している⁵⁾。出生時無症候であっても、一部が聴覚障害、精神発達遅滞などの障害を遅発性に引き起こすことが知られている。胎内感染は妊婦の初感染に続いて起こる可能性が高く、わが国での妊孕可能女性の抗体価が低下しており、胎内感染の増加が懸念されている⁶⁾。

一方、後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome : AIDS)などの免疫不全個体、移植レシピエント、癌化学療法や造血幹細胞移植時における免疫抑制剤の使用など、宿主の免疫が低下した際に潜伏感染状態から再活性化し、重篤な日和見感染症やさまざまな病態を引き起こす。先天性CMV感染症やCMVの再燃、再感染に対する治療としてガンシクロビルなどの抗ウイルス剤の投与、高力価ガンマグロブリンの投与などがあるが、CMV感染症を発症させないためにワクチンによる治療が期待されている。今までCMVに対する有効なワクチンがなく、CMV胎内感染症、移植医療におけるCMV感染症に対しての根本的な治療としてワクチンの開発が進められてきた。本稿ではサイトメガロウイルス感染症とサイトメガロウイルスワクチンに関して解説する。

〔II〕CMVの一般的な特徴

ヒトサイトメガロウイルス (Humancytomega-

* CMV infections and CMV

** おがわ ひろし : 福島県立医科大学会津医療センター準備室
(〒965-8555 福島県会津若松市城前 10-75 県立会津総合病院気付)

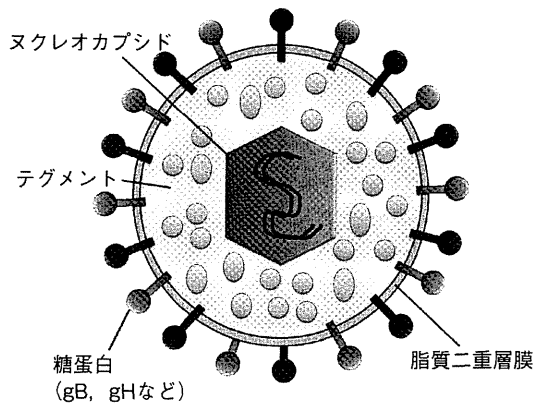


図 1 CMV の模式図

lovirus : HCMV) はヘルペスウイルスのなかで、ヒトヘルペスウイルス 5 (HHV-5) に分類され、ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV-6) やヒトヘルペスウイルス 7 (HHV-7) と同じヘルペスウイルス科 β ヘルペスウイルス亜科に属する 2 本鎖 DNA ウィルスである。サイトメガロウィルスは種特異性が高く、ヒトにはヒト、マウスにはマウス、モルモットにはモルモットのサイトメガロウィルスが感染する。種族の異なる CMV はお互いに交差免疫反応を示さない。本稿ではヒトサイトメガロウィルスを CMV と記載する。図 1 に CMV の模式図を示す。

【III】CMV の構造

1. エンベロープ (envelop)

脂質二重層の膜と糖蛋白 (glycoprotein) から構成され CMV の感染性を規定している。糖蛋白 gB はウィルスの細胞への結合, 侵入, 細胞間伝播, 細胞融合, さらにには極性をもつ細胞から子孫ウィルスが放出される際, 重要な働きをする⁷⁾。

2. テグメント (tegument)

少なくとも 25 個の蛋白がテグメントに存在する。リン酸化蛋白 65 (phosphorylated protein 65 : pp65), pp150 が最も大量にテグメントに存在する。pp65 はウィルスが細胞に感染すると核に移動するため, 感染細胞の核内 pp65 を検出することにより CMV 感染症の診断に用いられている⁸⁾。

3. ヌクレオカプシド (nucleocapsid)

正二十面体の構造のなかに二本鎖 DNA が存在

している。

【IV】感染ルート

CMV の伝播は血液や体液を介した濃厚な接触による。周産期には産道の分泌液, 出生後には母乳, ほかの感染児の唾液, 尿, 体液などと粘膜の接触が挙げられる。輸血による感染, キスや性行為による感染も起こる。CMV は健常人の多くは幼少時不顕性感染し, 特に大きな病態を引き起こすことなく潜伏した状態にある。この状態では感染性ウィルス粒子は検出されず, ウィルスゲノムのみが骨髄などの潜伏感染部位に観察される。潜伏感染細胞として現在確実視されているのは CD34 陽性の骨髄球系前駆細胞である⁹⁾。

【V】CMV 感染症

1. 胎内感染

妊婦が初感染, もしくは再感染した場合, 経胎盤的に胎児に感染し, きわめて重篤な先天感染症を引き起こす場合がある。妊婦が CMV 初感染, 再感染を受けた場合, あるいは再活性化を認めた場合, ウィルスが胎盤を経由して胎児に移行し発症する。胎生期では免疫能が未熟であり, さらに体組織が発生段階にあるために後天感染と感受性細胞が異なり多彩な症状を呈する。特に先天性 CMV 感染症では脳が主要な標的となりうる¹⁰⁾。先天性 CMV 感染症は, 低出生体重, 黄疸, 出血斑, 肝脾腫, 小頭症, 脳内 (脳室周囲) 石灰化, 肝機能異常, 血小板減少, 難聴, 脈絡網膜炎, DIC など多彩かつ重篤症状を示し, 典型例は巨細胞封入体症と呼ばれている。症候性感染児の死亡率は 30%にも上り, 神経学的異常も 60%にみられる。また, 出生時無症候であっても, 一部が聴覚障害, 精神発達遅滞などの障害を遅発性に引き起こすことが知られている。欧米では, 先天性聴覚障害をきたす原因として先天性 CMV 感染による頻度が高く, 出生時にはおよそ 21%, 4 歳の時点では 25%を占めるとする報告がある¹¹⁾。われわれが保存臍帯を用いた CMV-DNA 検査を用いて調査した聴覚障害患児における原因検索を行ったところ GJB2 変異について高い頻度を示し, およそ 15%の割合を示していた¹²⁾。