

## 宮崎県における難聴児療育体制の検討

### —「難聴支援センター」の構築と実績—

白根美帆<sup>1,2)</sup>, 牛迫泰明<sup>1,2)</sup>, 永野由起<sup>1,2)</sup>, 池ノ上あゆみ<sup>1,2)</sup>

山本麻代<sup>1,2)</sup>, 近藤香葉子<sup>1,2)</sup>, 後藤隆史<sup>1,2)</sup>, 東野哲也<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>宮崎大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室

<sup>2)</sup>宮崎大学医学部附属病院 難聴支援センター

要旨：宮崎大学医学部附属病院「難聴支援センター」は、難聴児・者の聴覚言語機能支援を行う一診療部門である。本センターは、小児については「新生児聴覚スクリーニングセンター」から紹介されるすべての難聴児を対象に、難聴の確定診断後から迅速に療育的介入を行うことを目的として設置された。

宮崎県では、「新生児聴覚スクリーニングセンター」が宮崎県内の産科医療機関、周産母子センター、小児科医療機関、各市町村保健所など多機関と連携することで、スクリーニング refer 判定児とともに、スクリーニング未受検児や後天性難聴児も発見し療育へつなげるシステムを構築した。このシステムにより、2010年から2011年に、161名の難聴疑い児を精密検査機関へ紹介した。そして両側難聴と確定診断された29名全例に「難聴支援センター」で療育を開始することができた。「難聴支援センター」を中心とした宮崎県の難聴児支援システムは、乳児期から学齢期に亘る難聴支援の一モデルと考え、その概要を報告した。

#### —キーワード—

乳幼児難聴、療育、新生児聴覚スクリーニングセンター、難聴支援センター、全難聴児支援システム

#### はじめに

新生児聴覚スクリーニング事業の導入により難聴児の早期発見が可能となった。早期発見に付随して早期療育体制が求められるが、我が国では一部の地域を除いて全般的に整備が遅れているのが現状である。

宮崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科は、従来から乳幼児難聴の精密検査機関であり、また、補聴器や人工内耳による聴覚補償と聴能・言語訓練ができる宮崎県内唯一の施設として難聴児療育の中心的役割を担ってきた。しかし、耳鼻咽喉科外来診療下で行う療育であるため、訓練スペースやスタッフの数や配置に制約があった。

更に、補聴器や人工内耳などの進歩に伴う難聴児・者支援のニーズが高まり、小児難聴の臨床においても更なる高い専門性が必要となった。そこで、2010年4月、スタッフの増員を行い、附属病院耳鼻咽喉科外来に難聴児・者への聴覚支援部門として「難聴支援センター」を設置し、成人のみならず医療的ケアの基に成り立つ小児難聴の療育機関として運営を開始した。そして、2012年10月に「難聴支援センター」は、附属病院の中央診療部門の一つとして独立し、聴覚言語機能支援に特化した業務を耳鼻咽喉科だけでなく、産婦人科、周産母子センター、小児科、遺伝診療部、リハビリテーション部、神経内科などと連携して推進する部門へと発展した。「難聴支援センター」は、難聴児・者の障害軽

減を図り、彼らが一般社会で皆と共存共生していくことを支援することを目標とし、センター長（宮崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科長兼任）、難聴外来医師3名（小児難聴外来医師2名）、言語聴覚士5名、看護師1名、事務1名が配置されている。業務内容は、4部門で構成されており、本稿で述べる(1)小児難聴支援領域の他に、(2)成人難聴支援領域、(3)社会貢献領域、(4)人材育成領域がある。社会貢献領域では、難聴児・者を取り巻く家族をはじめ、保健、医療、教育、行政機関を対象にした情報提供や研修活動を行っている。人材育成領域では、地域で難聴児・者の療育やリハビリに直接関わる言語聴覚士や認定補聴器技能者のスキルアップを目的とした研修活動を行っている。

「新生児聴覚スクリーニングセンター」と「難聴支援センター」はいずれも宮崎県独自の組織で、これら二つのセンターが機能的にリンクし、難聴児の早期発見と全難聴児支援の体制が構築された。全国的にさまざまな形で難聴児支援が実践されているが、この宮崎方式もまた乳児期から学齢期に亘る難聴児支援の一つの形と考える。

今回は、宮崎県における乳幼児期全般に亘る難聴児の早期発見・療育体制の現状と今後の展望について検討を加え報告する。

### 対象と方法

宮崎県は、2009年に新生児聴覚スクリーニング事業を試行し2010年から本格運営した。全県下の分娩取扱のある産科施設（40施設）が事業に参加し、2010年のスクリーニング検査実施率は全分娩数の86.9%と好調に始動し、2011年には91.2%へ向上した。また、本県では、2010年より新生児聴覚スクリーニング事業と並行して、スクリーニング検査未受検児や後天性難聴児も含めた乳幼児期の難聴児全てを対象とする「全難聴児支援システム」を整備した。本システムは、産科、耳鼻咽喉科医療機関をはじめ県内8施設の周産母子センターや小児科医療機関、各市町村保健所など多機関から構成されている。図1に全難聴児支援システムの概要を示した。具体的には、全難聴児支援システムは「産科ルート」「NICUルート」「小児科／保健師ルート」からなり、「新生児聴覚スクリーニングセンター」が各

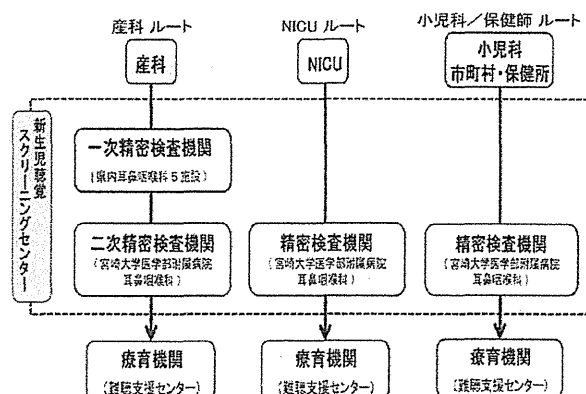


図1 宮崎県全難聴児支援システム

ルートの案内役として円滑な流れを維持し、更に難聴児データを一括管理する。

「産科ルート」では、県内産科施設から一次精密検査機関、二次精密検査機関を経て難聴確定診断児が「難聴支援センター」に至る。「産科ルート」のスクリーニング方法は、県内の全分娩取扱施設40施設の内、耳音響放射（OAE）の利用が25施設で、自動ABRの利用が15施設である。一次精密検査機関は、県北、県西、県南地区に各1施設、県央に2施設と、県内に広く分散する形で指定した。一次精密検査では聴性脳幹反応（ABR）と耳鼻科一般検査を行う。聴覚の判定は、両側30dBnHL以下を聴力正常とし、片側もしくは両側で40dBnHL以上は難聴疑いとして「新生児聴覚スクリーニングセンター」へ報告する。本県では、一次精査で聴力正常と判定した児に対し、進行性難聴を否定するため1歳半前後の時期に再度聴覚検査を受けることを勧めている。二次精密検査機関には、精密聴力検査機関である宮崎大学医学部耳鼻咽喉科を指定した。二次精密検査では、ABR検査に加えて、BOA、COR、DPOAE、ASSRなど複数の検査を組み合わせて実施し、Auditory Neuropathyなども念頭に各検査結果を総合的に判定する。

「NICUルート」では、NICU退院時または転科時に実施するスクリーニング検査で難聴であれば、二次精密検査機関を経て「難聴支援センター」に至る。「NICUルート」のスクリーニング検査は、県内8か所の周産母子センター全施設で自動ABRを使用している。

「小児科／保健師ルート」では、小児科医療機関や各市町村・保健所などから、精密検査機関を経て「難聴支援センター」に至る。ここでは、地域の小児科医師や市町村保健師などから紹介されるケースが対象で、新生児聴覚スクリーニング未受検児や後天性難聴児などが想定される。「産科ルート」以外のルートでは、二次精密検査機関へ直接紹介される。これは、「NICUルート」経由児を難聴ハイリスク児と推定し、二次精密検査機関で迅速に評価する必要があると考えた結果である。「小児科／保健師ルート」については、対象児が乳児期から学齢期までと幅広いため、診断から補聴までのケアを迅速に行うことを目的としたからである。

今回は2010年1月から2011年12月までの2年間に宮崎県内で出生し、「産科ルート」に沿って一次精密検査機関へ紹介された115名および、「NICUルート」「小児科・保健師ルート」に沿って宮崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科へ紹介された46名を併せた計161名を対象とした。これら対象の最終検査結果と療育の経過について検討を行った。

## 結 果

### 1. 宮崎県全難聴児支援システム

宮崎県全難聴児支援システムの「産科ルート」において、「新生児聴覚スクリーニングセンター」は、2010年には56名、2011年には59名の計115名のrefer判定児全例を一次精密検査機関へ紹介した。そして、一次精密検査で難聴を指摘された67人全員を二次精密検査機関である宮崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科へ紹介した。そして、外耳・中耳の病態に対する治療を含めた精査を重ね、両側難聴の確定診断がついた17人を「難聴支援センター」へ紹介した。2010年と2011年の事業実績を図2に、17人の概要を表1に示した。

「新生児聴覚スクリーニングセンター」はルート案内以外に、refer判定から診断に至る児の情報を一元管理する役割もある。事業自体からの消息不明例や療育に至る経緯が不明確になる例を無くすとともに、産科から精密検査までの待機時間を2010年実績の平均18.61日（2～113日）から2011年は平均13.54日（5～53日）（図3）に短縮することができた。

宮崎県全難聴児支援システムの「NICUルート」「小児科／保健師ルート」では、46人が宮崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を紹介され、精査を経て12人が両側難聴と診断されて「難聴支援センター」で療育を開始した。12人の背景を表2に示した。

「難聴支援センター」で療育を開始した計29人の両側難聴児の年別の内訳は、2010年の1月から12月に出生し、「産科ルート」を経由して紹介された児が11人、「NICUルート」「小児科・保健師ルート」を経由して紹介された児が7人であった。2011年1月から12月に出生し、「産科ルート」を経由して紹介された児は6人、「NICUルート」「小児科・保健師ルート」を経由して紹介された児が5人であった（図4）。29人の「難聴支援センター」初回受診時の平均日齢は189日（46日～365日）であった。

### 2. 難聴支援センターの概要と実績

「難聴支援センター」の療育実績として、29人の2011年1月から12月の受診状況について検討した。期間中の受診が305回あった。内訳は、補聴器に関する受診が192回、人工内耳に関する受診が15回、検査や相談での受診が98回であった。

29人の内、高度および重度難聴として紹介された児は11人であった。11人の内、9人が中等度から重度難聴であり、難聴支援センター初回受診時から平均86日で補聴器を装用した。高度および重度難聴児に早期に介入し、確定診断後速やかな補聴器装用が実現できた。更に適応例に対して1歳代での人工内耳埋め込み術後のハビリテーションを実施した。検査や相談での受診は、軽度・中等度難聴児の聴力変動例の比率が大きかった。難聴児の保護者に対する研修会を2回実施した。

## 考 察

難聴児療育の現状は、新生児聴覚スクリーニング導入により療育施設の数や療育の体制に関して多くの問題を抱えている<sup>1,2)</sup>。岡山県や秋田県など2001年の旧厚生省による「新生児聴覚検査モデル事業」に参加した地域や、スクリーニング用機器の整備に補助金を出して県が主導してスクリーニングを推進した長野県など一部の地域を除くと、全国的に難聴確定後の療育環境の整備に苦慮するという問題が生じている。例えば、難聴確定後から療育開始までに時

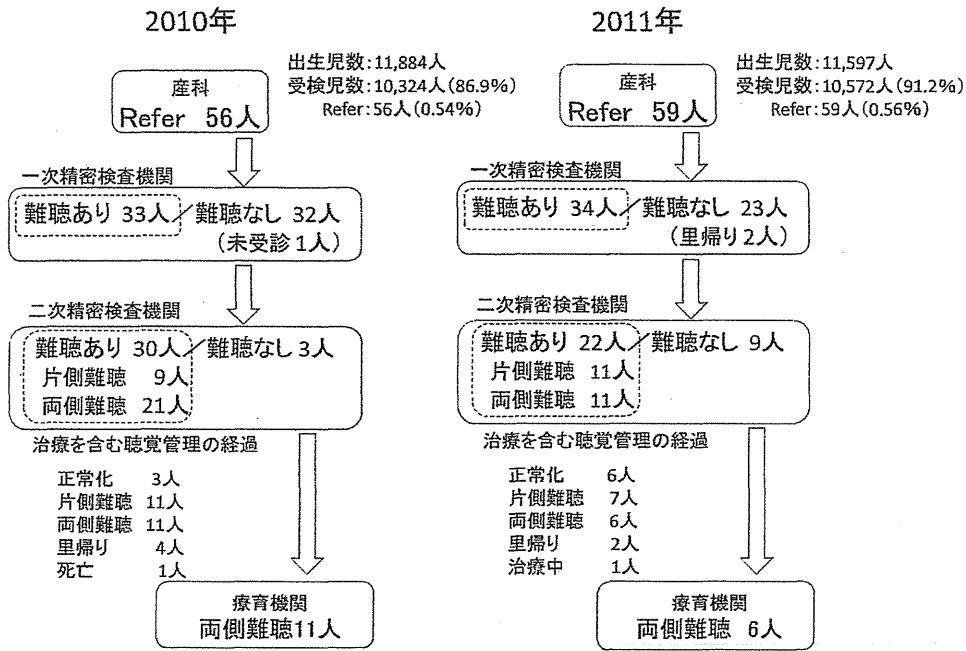


図2 新生児聴覚スクリーニング事業実績

表1 「産科ルート」 経由児の概要

症例	出生年	二次精査結果	基礎疾患	経過	確定診断	補聴機器
1	2010年	中等度	21トリソミー		中等度	補聴器
2	2010年	中等度			中等度	補聴器
3	2010年	重度	精神運動発達遅滞		重度	補聴器
4	2010年	中等度			中等度	補聴器
5	2010年	高度		閾値改善	中等度	補聴器
6	2010年	重度			重度	人工内耳
7	2010年	中等度		両側 聴力正常化	正常	
8	2010年	中等度	鰓弓症候群	一側 聴力正常化	正常/高度	
9	2010年	重度	21トリソミー		重度	補聴器
10	2010年	高度			高度	補聴器
11	2010年	中等度		両側 聴力正常化	正常	
12	2011年	中等度		両側 聴力正常化	正常	
13	2011年	中等度			中等度	補聴器
14	2011年	中等度			中等度	補聴器
15	2011年	中等度			中等度	補聴器
16	2011年	中等度			中等度	補聴器
17	2011年	中等度	21トリソミー	中耳疾患 治療中	未	

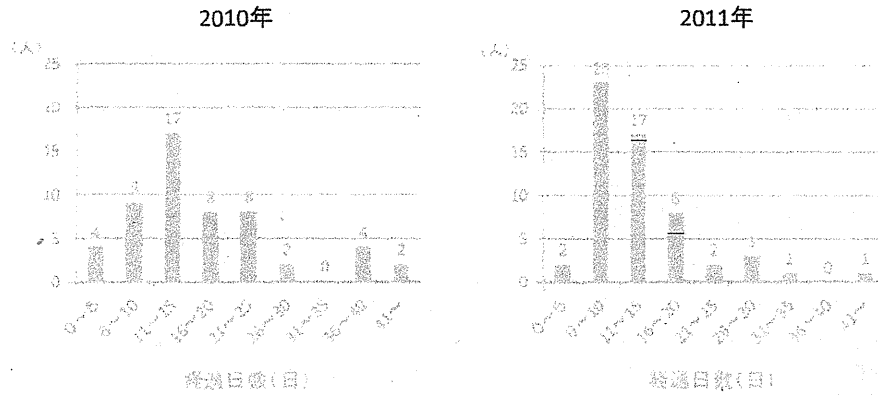


図3 refer 判定から一次精査検査までの待機日数

表2 「小児科/保健師ルート」 経由児の背景

症例	出生年	紹介元	分娩施設での新スク	紹介理由	療育開始時の聴力
1	2010年	小児科	両 refer	NICU 管理後, 低出生体重, 里帰り出産	右80dB 左70dB
2	2010年	NICU	未施行	核黄疸後 NICU 内の ABR で両側重度難聴	両側スケールアウト
3	2010年	耳鼻咽喉科	未施行	左小耳症, 右耳介奇形	右50dB 左80dB
4	2010年	NICU	未施行	超低出生体重児, 口唇口蓋裂	右50dB 左40dB
5	2010年	耳鼻咽喉科	両 refer	保護者希望の ABR で両高度難聴指摘	両側スケールアウト
6	2010年	産科	両 refer	新スク両 refer	右70dB 左70dB
7	2010年	NICU	両 refer	子宮内発育遅延, 軟口蓋裂	右40dB 左70dB
8	2011年	保護者希望	両 pass	新スク pass。兄が BO 症候群のため精査希望	右60dB 左60dB
9	2011年	小児科	両 refer	NICU 管理後, 染色体異常, 多発奇形	右70dB 左80dB
10	2011年	歯科	右 pass 左 refer	唇顎口蓋裂	右50dB 左40dB
11	2011年	産科	両 pass	サイトメガロウイルス感染症	右40dB 左スケールアウト
12	2011年	産科	両 refer	他県で出産	両側スケールアウト

間を要する例や、診断から療育までのロードマップが曖昧で事業自体から消息不明となる例などがある。難聴児療育の面から新生児聴覚スクリーニング事業を円滑に運営している先行地の状況を見ると、岡山県や秋田県では、難聴幼児通園施設と聾学校を活用した療育態勢をとる<sup>3,4)</sup>。一方、難聴幼児通園施設の無い長野県では、県が設置し精密検査機関の信州大学医学部附属病院耳鼻咽喉科が運営する長野県難聴児支援センターが refer 判定児の療育をコーディネートしている。宮崎県は難聴幼児通園施設がなく、従来、難聴確定後から療育への経過が曖昧になる問題があった。そこで、本県の新生児聴覚スクリ

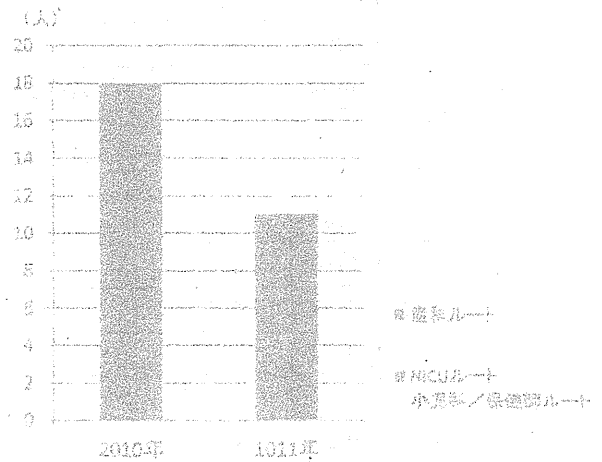


図4 療育開始した両側難聴児29人の年別内訳

一ニング事業では、先行地の現状から多くの知見を得て、産科医療機関のスクリーニング検査普及と同時に、療育の受け皿として宮崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科に「難聴支援センター」を設立した。その結果、refer判定児を精密検査の難聴確定後速やかに療育へつなげるシステムを構築できた。しかし、新生児聴覚スクリーニングシステムだけで全ての小児難聴の早期発見・療育を担うことはできない。Auditory Neuropathyや進行性難聴によりスクリーニング検査をpassする例<sup>9)</sup>や、スクリーニング検査未受検による難聴発見遅延例などへの対応が必要となる。そこで、本県は全難聴児支援システムを構築し、新スクrefer判定児だけでなく、乳幼児期に発現する可能性がある難聴児すべてを支援の対象とした。そして難聴疑いから精密検査を経て療育に至る経路を3つのルート（「産科ルート」「NICUルート」「小児科／保健師ルート」）に整備した結果、乳幼児期に亘る難聴の発現を見逃さない仕組みが出来た。小児難聴は、難聴を疑われる時期や契機が複合的であり、「小児科／保健師ルート」経由で療育を開始した12人の背景も様々あるが、12人全例に対して難聴確定診断後に遅滞なく療育を開始できた。

全難聴児支援システムの構築以前は、難聴疑い児が精密検査に至る流れが様々で、確定診断に遅れが生じた例や、療育の開始時期や経過などが滞る例があった。「難聴支援センター」を難聴児の最早期療育機関と位置づけたことで、2010年以降に出生した難聴児29人は平均して生後189日で療育を開始し、Joint Committee on Infant Hearing (JCIH)による、難聴の早期発見および療育プログラムの原則とガイドラインの1-3-6ルール<sup>9)</sup>を達成した。多発奇形や口蓋裂により生後30日を過ぎて紹介された3例と、進行性難聴により1歳を過ぎて紹介された1例を除くと、難聴確定後から療育に至る期間を遅滞なく経過できたと考える。また、ひとりひとりの経過を適時把握することも可能となった。

特別支援学校の教育相談児には医療機関受診中断例が多く<sup>7)</sup>、外・中耳疾患による聴力変動や聴力増悪への対応が遅れる問題がある。長野県難聴児支援センターで扱う相談業務の半数は医学的な内容であり<sup>8)</sup>、療育後にも医療機関に対するニーズは高い。

宮崎県の「難聴支援センター」は大学病院の一部門なので、医師と言語聴覚士が常に医療情報を共有し療育を進めることができる。したがって、高度・重度難聴児に対する早期支援だけでなく、中耳疾患などの聴力変動例に対しても適切な治療ができることは、医療的ケアの基に成り立つ療育機関ならではのメリットであると考えられる。

新生児聴覚スクリーニング事業を経て療育に至る児には、軽度・中等度難聴が多数を占める。宮崎県では、2010、2011年に「産科ルート」を経由した17人が「難聴支援センター」へ紹介されている。17人の内訳は、重度難聴3人、高度難聴2人、軽度・中等度難聴児12人と、軽度・中等度難聴児が目立つ。軽度・中等度難聴は日常音には反応するため保護者の障害受容が難しいケースが多い<sup>9)</sup>。本県では12人の軽度・中等度難聴児にも、最早期療育機関の「難聴支援センター」が診断直後から介入し定期的に支援（治療、検査、説明）を重ねてきたので、順調に経過している。

今後の課題としては、療育機会の地域間格差の是正がある。宮崎県は、小児難聴の精査機関を宮崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科だけとし、難聴児情報を「新生児聴覚スクリーニングセンター」に一元化した。そして、基本的には、全難聴児は「難聴支援センター」で療育を受けている。しかし、遠方のため「難聴支援センター」に受診困難な例がある。そこで、私達は、県北、県西にある県立病院に難聴支援外来を新設し、医師と言語聴覚士が定期的に赴き、患者の利便性を高めている。また、難聴児を取り巻く環境に対する社会的アプローチも不可欠である。地域の保育・教育現場では補聴器や人工内耳に不慣れであり、難聴児の受け入れ時に戸惑うことも多い。「難聴支援センター」は、難聴児の父母や医療、保健、福祉、教育機関の関係者への研修活動を実施するとともに、人材育成業務として、地域の言語聴覚士や学校教諭や認定補聴器技能者などを対象に、小児難聴領域でのスキルアップを目指した実習プログラムや研修会なども積極的に行っている。また、重複障害児の聴覚評価や聴覚補償に関しては「難聴支援センター」が担っているが、日常生活支援や運動面の機能訓練などは県内の心身障害児の療育施設へ紹介している。紹介先の療育施設とは定期的に

ケース会議を設け、意見交換している。

### おわりに

宮崎県の難聴児支援体制は、「新生児聴覚スクリーニングセンター」と「難聴支援センター」が連携した全難聴児支援システムにより小児難聴の早期発見・療育を実現した。最早期療育機関である「難聴支援センター」は、難聴児が将来地域で生活していくことを念頭にしている。因って、難聴児を取り巻く関係諸機関と連携したネットワークづくりを絶えず発展させる必要がある。私達は「難聴支援センター」を、最早期療育機関であり、難聴という障害理解や難聴児に対する配慮などを啓蒙する機関と位置づけている。

#### A study of rehabilitation system of children with hearing loss in Miyazaki—establishment of “the hearing center for the deaf, and its results.”—

Miho Shirane<sup>1,2)</sup>, Yasuaki Ushisako<sup>1,2)</sup>, Yuki Nagano<sup>1,2)</sup>, Ayumi Ikenoue<sup>1,2)</sup>, Mayo Yamamoto<sup>1,2)</sup>, Kanako Kondo<sup>1,2)</sup>, Takashi Goto<sup>1,2)</sup>, Tetsuya Tono<sup>1,2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

<sup>2)</sup>Hearing Center for the Deaf, Miyazaki Medical College Hospital

“The Hearing Center for the Deaf” of Miyazaki University Hospital (hereinafter, Center) is one of the medical examination centers. “Center” has 4 main functions: 1) to support children with hearing loss, 2) to support adults with hearing loss, 3) to make a positive contribution to society, and 4) to develop human resources.

All the children with hearing loss detected at the Miyazaki NHS center are referred to “Center”. “Center” provides intervention for all children immediately after the diagnosis of hearing loss.

Moreover, Miyazaki Prefecture has established NHS programs to build a support system for all children with hearing loss from early childhood. Under the system, “Center” is regarded as the institution that provides the earliest intervention for children with hearing loss. The objective is to provide intervention to all children, including those who have not undergone NHS and children with acquired hearing loss. This comprehensive intervention system in Miyazaki Prefecture can be a model center for the rehabilitation of children, ranging from infancy to school age, with hearing loss in Japan.

### 参考文献

- 1) 山下裕司, 森田訓子, 氏田直子: 難聴児の療育. *Audiology Japan* **52**: 139-151, 2009
- 2) 深美悟, 中村貴美子, 馬場廣太郎, 他: 栃木県における新生児聴覚検査事業と精密聴力検査の結果. *日耳鼻* **112**: 66-72, 2009
- 3) 福島邦博, 西崎和則: 乳幼児の精密検査—新生児聴覚スクリーニングを受けて—岡山県における新生児聴覚検査事業の実際. *MB ENT* **33**: 24-28, 2004
- 4) 新井敏彦, 武田篤: 秋田県における新生児聴覚スクリーニング事業開始後の支援対象児の変化に関する実態調査. *秋田大学教育文化学部教育実践研究紀要* **29**: 27-33, 2007
- 5) 針谷しげ子, 田中美郷: 新生児聴覚スクリーニングを Pass した児の難聴の実態と対策—NHS-Pass 児の難聴の実態と対策—. *小児耳* **32**: 377-384, 2011
- 6) Joint Committee on Infant Hearing Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* **120**: 898-921, 2007
- 7) 加我君孝: 新生児聴覚検診の役割 1. 検診の実際とその結果—高度難聴・人工内耳・中等度難聴と言語性 IQ による評価. *耳喉頭頸* **79**: 473-480, 2007
- 8) 宇佐美真一: 小児難聴児への対応難聴遺伝子診療外来, 人工内耳センター, 難聴児支援センターにおけるチーム医療. *耳喉頭頸* **80**: 851-858,

2008

9) 中澤操: 難聴児の聴覚言語発達に関する早期発見の恩恵。音声言語医学 48: 263-269, 2007

(2013年1月24日受稿 2013年3月11日受理)

---

別冊請求先: 〒889-1692

宮崎県宮崎市清武町木原5200番地  
宮崎大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学教室

白根美帆

Miho Shirane

Department of Otorhinolaryngology-  
Head and Neck Surgery, Faculty of  
Medicine, University of Miyazaki

5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, 889-  
1692, Japan



## 持続する蛋白尿と難聴のみを主症状とした ミトコンドリア DNA 3243 変異症例

池ノ上あゆみ<sup>1)</sup>, 永野由起<sup>1)</sup>, 牛迫泰明<sup>1)</sup>, 松田圭二<sup>1)</sup>, 東野哲也<sup>1)</sup>, 藤元昭一<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>宮崎大学医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科学

<sup>2)</sup>宮崎大学医学部医学科 血液・血管先端医療学講座

要旨：持続する蛋白尿の精査の過程で進行性感音難聴の存在からミトコンドリア DNA 3243 変異の診断がついた一例を経験したので報告する。症例は33歳女性。15歳時より難聴、蛋白尿を指摘され外来にて経過観察されていた。2009年10月、腎生検目的のため当院内科に入院した。腎生検の結果、一部に軽度のメサンギウム増殖を認め、蛍光抗体法では、係蹄とメサンギウム領域に IgA の顆粒状沈着を認めた。難聴に対する精査目的にて当科受診し、右 42.5dB・左 28.8dB（4分法平均聴力レベル）の高音漸傾型の両感音難聴を認めたため、ミトコンドリア遺伝子検査を行ったところ、ミトコンドリア DNA3243 変異を認めた。後日、電顕にて podocyte や尿細管上皮細胞に腫大した異常ミトコンドリアの集簇を認めた。IgA 腎症を合併したミトコンドリア腎症・難聴と診断し、現在ユビデカレノン投与下で経過観察中である。

感音難聴患者に原因不明の蛋白尿・腎機能異常を認める場合は、糖尿病がなくともミトコンドリア DNA3243 変異を疑い、内科と連携した診断・治療を行うことが有効だと思われる。

### —キーワード—

ミトコンドリア DNA3243 変異, 難聴, 腎

### はじめに

ミトコンドリア病はミトコンドリア機能異常に起因した疾病の総称であり、比較的エネルギー依存度の高い細胞が障害を受けやすく、骨格筋のみならず全身の臓器に障害をきたしうる。ミトコンドリア *MTTL1* 遺伝子領域の塩基番号3243におけるアデニン(A)→グアニン(G)点突然変異（以下3243変異と略す）はその代表的なものの一つで、中枢神経症状を主とし様々な症状を呈する MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) や、糖尿病と難聴を来す MIDD (maternally-inherited diabetes and deafness) などが知られている。実際、耳鼻咽喉科で3243変異患者

の日常診療に携わるのは糖尿病患者の難聴が多いのだが、3243変異は蛋白尿をきたす腎障害を発症しうる事が報告されている<sup>1-4)</sup>。

今回我々は持続する蛋白尿の精査の過程で進行性感音難聴の存在から3243変異の診断がついた一例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：33歳、女性

既往歴：24歳～近視のためコンタクトレンズ使用  
家族歴（図1）：父親；糖尿病性腎症（66歳～維持血液透析導入）、病歴上難聴なし。母親・同胞：病歴聴取上は母、長姉、長男、次男に腎疾患、難聴、糖尿病なし。母方の家系に腎疾患なし。

生活歴：アルコール：機会飲酒，喫煙歴：なし。

現病歴：1991年（15歳時）に自声強聴，難聴の自覚あり，近医耳鼻咽喉科にて耳管開放症と診断，加療されていた。同時期に健診で尿蛋白陽性を指摘され，以後も持続していた。1999年（19歳時）近医での聴力検査で高音障害型の両感音難聴（4分法平均聴力レベル 右 23.8dB，左 17.5dB）を指摘されたが，経過観察となっていた。

2007年10月（31歳時），当院腎臓内科を紹介受診し，血液検査では異常認めなかったが，尿蛋白 48～224mg/dl と中等度蛋白尿が持続したため，2009年10月（33歳時），腎生検の目的にて当院腎臓内科入院となった。

内科入院時の身体所見は異常なく，尿検査では尿蛋白 1.2g/day，尿潜血(±)；1-4/HPF，尿糖(-)，血液検査では，Cre 0.64mg/dl，Ccr 72.5ml/min，Glu 94mg/dl，HbA1c 5.1%であり，血清アルブミン，蛋白分画，血糖，電解質，免疫グロブリン，補

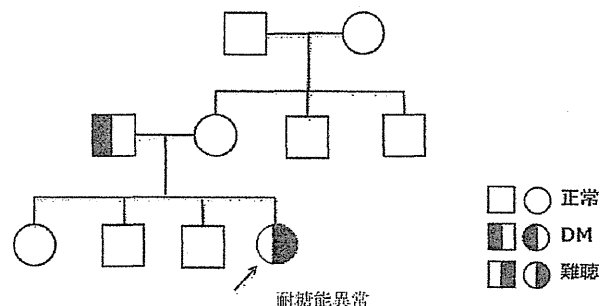


図1 家系図

母方には病歴上難聴，DMは無し。

体系に異常は認めなかった。腎生検の結果（図2），軽度のメサンギウム増殖とIgAの顆粒状沈着が認められた。病理像からはIgA腎症が鑑別に上がったが，臨床的に潜血がなく典型的な所見ではなかった。今後ステロイド使用する可能性があること，父がDMであり本人も精査希望であったことから，75g糖負荷試験を施行したところ，負荷後120分で194mg/dlと軽度の耐糖能異常が認められた。

難聴の既往があったため，耳鼻咽喉科的精査目的で，同年10月当科外来を受診した。眩暈や耳鳴の自覚はなかった。

耳鼻咽喉科所見：両鼓膜所見は正常，咽喉頭に異常所見は認めなかった。

標準純音聴力検査にて右 42.5dB・左 28.8dB（4分法平均）の両感音難聴を認め（図3），最高語音明瞭度（67-S語表）は右90%（70dB），左95%（60dB）であった。DPOAE（DP-2000（モリタ）使用， $f2/f1=1.2$ ， $L1=65\text{dB SPL}$ ， $L2=55\text{dB SPL}$ ， $f2=500\sim 10,000\text{Hz}$ ）では両側DPレベルの低下を認めた（図4）。ABR（クリック音刺激，刺激間隔13.3Hz，フィルタ周波数帯域100Hz～2000Hz，加算回数1000回）は両側60dBnHLまでV波確認，潜時の延長はなかった（図5）。

遺伝子学的検査：1) 経過中蛋白尿のみで血尿所見がなく典型的なIgA腎症の臨床像を呈していないこと，2) 33歳と若年かつ肥満傾向がない（BMI 17）にも関わらず耐糖能異常があること，3) 進行する感音難聴を認めたことから，ミトコン

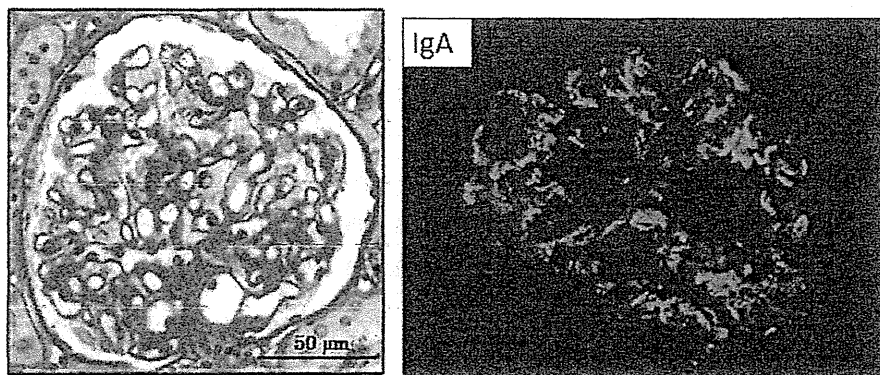


図2 腎生検・病理組織像

左) 光顕：糸球体。軽度のメサンギウム増殖がみられる。

右) 蛍光抗体法：係蹄とメサンギウム領域にIgAの微細顆粒状沈着を認めた。

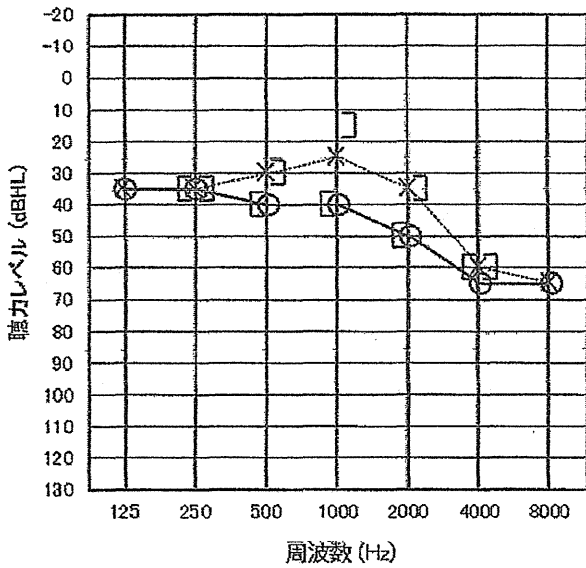


図3 当科初診時オーディオグラム  
4分法平均聴力レベル 右 42.5dB, 左 28.8dB の高音漸傾型両感音難聴を認めた。

ドリア DNA 変異の可能性も否定できなかった。そのため、末梢血を採取し invader 法による遺伝子検査を行ったところ、3243変異 (変異率28%) を認めた。

診断・治療経過: IgA 腎症を併発した3243変異による腎症、難聴症例と診断し、ユビデカレノン 30 mg/日の投与を行いながら腎臓内科ならびに当科にて経過観察を行うこととした。なお、提出していた腎生検標本の透過型電子顕微鏡による検索の結果、上皮細胞や尿細管上皮細胞に腫大したミトコンドリアの集簇と異常な配列を認め、ミトコンドリア腎症に合致することが判明した。

診断確定から現在まで、糖尿病や中枢神経症状、代謝異常などは出現することなく経過している。遺伝カウンセリング部の遺伝専門医により、ミトコン

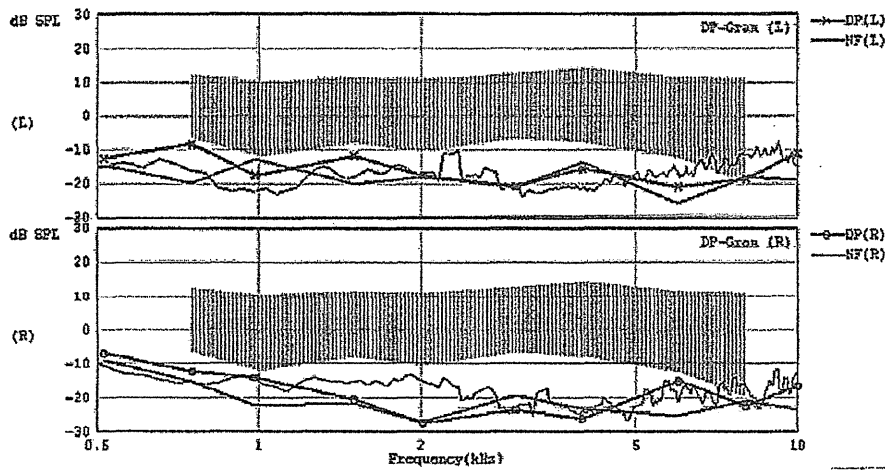


図4 DPOAE

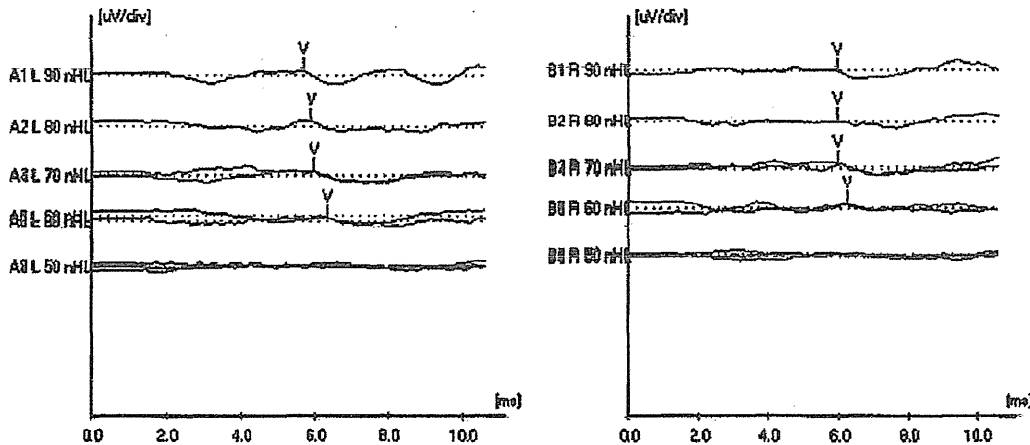


図5 ABR

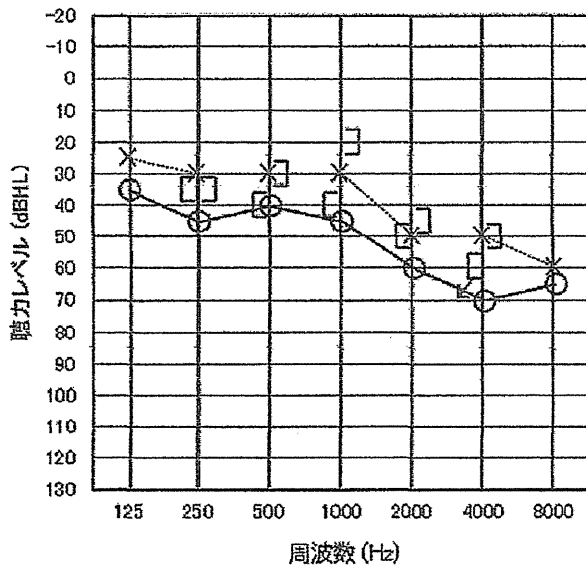


図6 診断から2年後のオージオグラム  
緩やかな感音難聴の進行を認める。  
4分法平均聴力レベル 右 47.5dB, 左 35.0dB。

ドリア DNA 変異の遺伝様式について説明の後、母親に現在症状がなくても変異がないとはいえないこと、同胞も後に症状が出現する可能性があること、次世代の再発についてカウンセリングを施行した。現時点で本人・家族共に血縁者に対する遺伝的検査の希望はなかったため、精査は行っていない。聴力に関しては、緩やかに感音難聴の進行が認められた(図6)。現在右耳への補聴器装用にて聴覚管理を行っている。

遺伝子診断・カウンセリングについては、宮崎大学附属病院遺伝カウンセリング部遺伝専門医を介し、十分なインフォームドコンセントのもと書面にて同意を得て行った。

## 考 察

3243変異はミトコンドリア DNA の点変異であり、野生型と変異型を混在するヘテロプラスミーとして存在する。その変異率によって症状の多様性が変化し、変異率が各臓器の閾値を超えると各々の臓器症状が出現する。そのため、母系遺伝ではあるが、変異を有する母から子へ変異ミトコンドリア DNA が伝わっても各々の変異率が閾値を超えない限りは必ずしも機能障害をきたすとは限らない。一般的には3243変異はミトコンドリア脳筋症の一病型

である MELAS の原因遺伝子異常として有名であるが、耳鼻咽喉科の日常診療では、糖尿病患者の難聴(MIDD)とした形で関わることが多い。

最近、Jansen らによって難聴と腎症を合併した3243変異例が報告された<sup>1)</sup>。蛋白尿を主症状とし、男性に比べ女性の方がより腎障害が強く末期腎不全に至りやすい傾向にある<sup>1-3)</sup>。また、3243変異に典型的と考えられている糖尿病は必ずしも発症するとは限らず、腎症や腎不全などの診断後に遅れて糖尿病を発症している例や糖尿病を認めない例もみられている。

難聴は蛋白尿などの腎症状や、糖尿病より前に出現することがあり、Guéry の報告<sup>4)</sup>では9例中8例において難聴が初発症状として出現している。そのため、本症の早期診断のためには、耳鼻咽喉科医による聴力評価は必要である。

しかし実際にはこのような腎症と難聴を伴った病型はあまり知られていないため、各々の症状が原因不明の単独の疾患として捉えられ見逃されている可能性がある。本症例も15歳から蛋白尿と難聴を認めていたが、その関連には気づかれず独立した疾患として診療されていた。ミトコンドリア DNA 変異とは関係なく IgA 腎症を合併していたために診断には難渋したが、感音難聴、耐糖能異常の存在により遺伝学的検査を行い確定診断に至ることが出来た。特に糖尿病がない場合、内科で「難聴」に対して精査されていないことも多く、耳鼻咽喉科にて聴力評価を行うことが診断確定において重要となる。逆に、我々耳鼻咽喉科医も感音難聴患者に原因不明の蛋白尿・腎機能異常を認める場合は、糖尿病がなくとも3243変異を疑うことが大切だと思われる。

3243変異の難聴は、緩徐に進行する両側対称性の感音難聴であり、高音漸傾型～水平型を示す。初期の責任病変は内耳と考えられているが、聴性脳幹反応にて潜時の延長を認めるなど後迷路性障害の合併が示唆される症例もみられる<sup>5-7)</sup>。本症例でも高音漸傾型の両感音難聴を示し、DPOAE における DP レベルの低下から外有毛細胞レベルの障害が主体と考えられた。

ミトコンドリア DNA 変異による重度の難聴に対しては人工内耳が施行されておりその成績も良好である<sup>8-10)</sup>。MELAS のように神経症状や代謝・内分

泌症状など多彩な症状認める場合や、重度の糖尿病を持つ場合は、術前にその手術の適応・時期に十分留意する必要がある。腎症状と難聴を示す本症例の場合も、腎機能の進行をみながら全身麻酔可能な段階での手術を検討する時期が来ることも想定しておく必要がある。

遺伝疾患においては、的確な診断をつけることは遺伝カウンセリングを含めその後の適切な治療を計画・実施していくうえで重要である。また、本人のみならず血縁者に同様の症状疾患が現れる可能性があるため、今後も慎重な経過観察が必要と思われる。

### ま と め

- (1) 腎症状のみを主としたミトコンドリア難聴の一例を経験した。
- (2) 難聴の存在からミトコンドリア DNA3243変異による腎症を疑い確定診断に至った。
- (3) 原因不明の蛋白尿・腎疾患を合併した難聴患者ではミトコンドリア DNA3243変異の可能性にも留意が必要であり、診断確定の為に耳鼻咽喉科医が果たす役割は大きいと思われる。

### 謝 辞

本症例は第一著者が初期研修医として腎臓内科研修中に経験した症例である。ご指導いただきました宮崎大学病院第一内科北村和雄教授に感謝いたします。また、透過型電子顕微鏡による検索を行って頂いた長崎大学病態病理学小山田美紀先生、田口尚教授に深謝いたします。

### A case of mitochondrial DNA A3243G mutation presenting with renal complications and hearing impairment as the main clinical manifestations.

Ayumi Ikenoue<sup>1)</sup>, Yuki Nagano<sup>1)</sup>, Yasuaki Ushisako<sup>1)</sup>, Keiji Matsuda<sup>1)</sup>, Tetsuya Tono<sup>1)</sup>, Shouichi Fujimoto<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otolaryngology, University of Miyazaki

<sup>2)</sup>Department of Hemovascular Medicine and Artificial Organs, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

A 33-year-old woman with proteinuria was admitted to our hospital for a renal biopsy. She had suffered from slight hearing impairment since she was 15 years old. Pure-tone audiometry revealed bilateral mild sensorineural hearing loss. Although renal biopsy revealed evidence of IgA nephropathy, the clinical features of this patient were not typical of this disease, as the proteinuria was not associated with hematuria. Genetic analysis of mitochondrial DNA revealed the A3243G mutation. Electron-microscopic observation of the kidney biopsy specimen revealed abnormal structures of the mitochondria. When we see patients with sensorineural hearing loss associated with unexplained proteinuria, this type of mitochondrial disease should be considered in the differential diagnosis, even in the absence of a history of diabetes mellitus.

### 参 考 文 献

- 1) Jansen JJ, Maassen JA, van der Woude FJ, et al: Mutation in mitochondrial tRNA (Leu (UUR)) gene associated with progressive kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 8: 1118-1124, 1997
- 2) Fujii H, Mori Y, Kayamori K, et al: A familial case of mitochondrial disease resembling Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol* 12: 159-163, 2008
- 3) Hotta O, N. Inoue C, Miyabayashi S, et al: Clinical and pathologic features of focal segmental glomerulosclerosis with mitochondrial tRNA<sup>Leu (UUR)</sup> gene mutation. *Kidney Int* 59: 1236-1243, 2001
- 4) Guéry B, Choukroun G, Noël LH, et al: The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA (Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol* 14: 2099-2108, 2003
- 5) 山嵜達也: ミトコンドリア遺伝子異常と内耳障害。耳鼻咽喉科臨床 104: 533-540, 2011
- 6) 喜多村健, 高橋克昌, 玉川雄也, 他: 難聴遺伝

- 子と耳疾患。耳鼻咽喉科臨床 96: 939-947, 2003
- 7) 玉川雄也, 田中秀隆: ミトコンドリア遺伝子変異に関連した難聴と糖尿病を示す家系における聴覚障害。日耳鼻 98: 1257-1262, 1995
- 8) Sue CM, Lipsett LJ, Crimmins DS, et al: Cochlear origin of hearing loss in MELAS syndrome. *Ann Neurol* 43: 350-359, 1998
- 9) A. R. Sinnathuray, V. Raut, A. Awa, et al: A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 24: 418-426, 2003
- 10) Mancuso M, Filosto M, Forli F, et al: A non-syndromic hearing loss caused by very low levels of the mtDNA A3243G mutation. *Acta Neurol*

*Scand* 110: 72-74, 2004

(2013年2月18日受稿 2013年7月30日受理)

---

別冊請求先: 〒889-1962

宮崎市清武町木原5200

宮崎大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科学

池ノ上あゆみ

Ayumi Ikenoue

Department of Otolaryngology, University of Miyazaki

5200 Kihara, Kiyotakecho, Miyazaki, 889-1962, Japan

---

臨 床

---

遅発性難聴をきたした先天性サイトメガロウイルス感染症例

吉岡三恵子・内藤 泰\*

A Case of Delayed-onset Sensorineural Hearing Loss  
with Congenital Cytomegalovirus Infection

Mieko Yoshioka

(Kobe City Pediatric and General Rehabilitation Center for the Challenged)

Yasushi Naito

(Kobe City Medical Center General Hospital)

Sensorineural hearing loss (SNHL) due to congenital cytomegalovirus (CMV) infection can either be present at birth or develop later in life. We report a 3 years 7 months old boy who gradually developed speech until 3 years of age, but later showed no responses to verbal stimuli.

He was first referred to our clinic for the evaluation of motor delay at 9 months of age and was found to have left hemiparesis. Brain MRI revealed polymicrogyria in the right frontal region. Epileptic seizures began at the age of 13 months. Verbal development was assessed annually using intellectual function testing. He responded to his name at 9 months of age, and imitated words and pointed to objects when asked at 21 months. He could speak several words at 34 months of age. However, around 3 years of age, he stopped saying meaningful words. Audiologic evaluation revealed severe SNHL at 3 years 7 months old. There was no family history of hearing loss, past medical history of ototoxic medications or bacterial meningitis, or craniofacial/auditory anomalies, as possible factors related to the hearing loss. At the age of 7 years 5 months, examination of a dried umbilical cord specimen revealed the presence of CMV DNA. Thus, this patient was diagnosed as having delayed-onset SNHL with asymptomatic congenital CMV infection.

A prospective study is necessary for early detection of delayed-onset SNHL in patients with asymptomatic congenital CMV infection. Testing for the presence of CMV DNA in neonatal urine is performed in cases in which pregnant women are seronegative for CMV-IgG antibody or seropositive for CMV-IgM antibody during the first trimester of pregnancy. Infants diagnosed as having congenital CMV infection are evaluated by a newborn hearing screening test, head CT, ophthalmologic evaluations, and intellectual function testing. Follow-up hearing assessments are performed by both the auditory brainstem response and behavioral audiometry.

**Keywords :** delayed-onset, sensorineural hearing loss, congenital cytomegalovirus infection, intellectual function testing, dried umbilical cord

はじめに  
新生児聴覚スクリーニング検査の普及によって、小児

の聴覚障害は早期に発見される例が多くなった。このスクリーニング以降では、3歳児健診における聴覚検診が

法制化されている。最近の調査によると、この3歳児聴覚検診で初めて発見される両側感音難聴児の数は、スクリーニング検査導入前と導入後でほぼ同数であり、新生児聴覚スクリーニング検査が普及しても新生児期以降に発見される難聴児は一定の割合で存在することが示唆されている<sup>1)</sup>。

先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染症は、非遺伝性の感音難聴をきたす原因の中で主たるものであり、小児の感音難聴の10~60%に認められている<sup>2)~5)</sup>。CMVによる感音難聴は、生下時すでに明らかなることもあるが、生下時には異常がなく生後数年で聴力を失う場合もある<sup>3)~6)</sup>。

今回、われわれは乳児期には聴力に異常がなかったか、あるいは軽度の難聴であったと考えられる症例で、3歳頃に両側高度難聴をきたした男児例を経験した。本症例では定期的な聴覚検査は行えなかったが、月1回の小児神経科での診察とほぼ年1回の発達検査によって聴性行動反応聴力検査<sup>1)</sup>に準ずる経過観察を行うことができた。本症例は後天性難聴の原因となる薬剤の使用はなく、難聴の家族歴や難聴を引き起こす代謝性疾患・骨系統疾患・感染症・外傷・腫瘍なども認められず、7歳5ヵ月時に保存臍帯からCMV-DNAを検出して確定診断された。無症候性先天性CMV感染症の遅発性難聴の早期診断には、前方視的な対策が必要であることを強く感じたので報告する。

### 症 例

症例：3歳7ヵ月，男児。

主訴：聴力障害。

家族歴：難聴や腎疾患はなし。両親と妹は健康。母親は主婦であり、就労はしていない。患児の妊娠7~8ヵ月頃に嘔吐・腹痛をきたし、点滴を受けた。

既往歴：在胎36週5日，頭位自然分娩でApgarスコア

7/10点，体重2,056g (-1.6SD)，身長44.4cm (-1.0SD)，頭囲29.4cm (-2.1SD)で出生した。生後約1時間で血糖30mg/dlであったため，輸液を開始し，以後血糖の低下はなかった。黄疸は生理的範囲で推移し，生後9日目に退院した。1ヵ月健診では体重増加は良好であった。新生児聴覚スクリーニング検査は受けていなかった。

現病歴：4ヵ月健診で頸定はみられなかったが，聴覚についての問診ではとくに異常の訴えはなかった。頸定は6ヵ月になって可能となった。9ヵ月健診で座位がとれないことから，運動発達の遅れの精査のため当センターを紹介された。来院時，寝返りは可能だが仰臥位から引き起こすと反り返りが強かった。座位はとれず，ずり這いや四つ這いによる移動もできなかったため，理学療法が開始された。このときには名前を呼ぶと振り返り，検査玩具は音を鳴らしながら提示すると，すぐに振り向いて手を伸ばして握っていた。生活場面でも興味のある玩具はガラガラや鐘などの音の出る玩具とのことであった。人への関心は高く，周囲の人が移動するとそれを追視したが，発声はアーウーと母音が中心であった(表1)。1歳1ヵ月時に左手の使用が少ないことに気づき，頭部MRIによって右多小脳回が判明した(図1)。この頃から顔面を紅潮させ，眼球を上転し体を反らせる強直発作が始まり，脳波には異常を認めなかったが，抗てんかん薬(フェノバルビタール)の投与が開始された。原因究明のため，染色体・血液および尿のアミノ酸分析，胎内感染の有無，脳波などの検査が行われたが，CMV抗体価の高値以外には著変を認めなかった(表2)。患児が1歳5ヵ月時に母の第二子妊娠が判明し，母のCMV抗体価を検査したところ，IgG，IgM抗体の上昇が認められた(表2)。2歳2ヵ月頃にけいれんが再発し，抗てんかん薬を2剤併用(フェニトインの追加)としたところ，現在に至るまで5年以上発作を認めていない。脳波では2歳11ヵ月時に入眠中，右優位の徐波や棘徐波を時に認めた(表2)。

表1 発達検査

検査時年齢	発達検査法	発達指数 (DQ)	発達年齢 (DA)	姿勢・運動 (K式) 運動 (津守式) 運動 (KIDS)	認知・適応 (K式) 探索・操作 (津守式) 操作 (KIDS)	言語・社会 (K式) 理解・言語 (津守式) 理解言語・表出言語 (KIDS)
9ヵ月	K式	59	6ヵ月	5ヵ月	6ヵ月	7ヵ月
1歳9ヵ月	K式	49	11ヵ月	9ヵ月	10ヵ月	13ヵ月
2歳10ヵ月	津守式	35	12ヵ月	11ヵ月	12ヵ月	11ヵ月
5歳2ヵ月	KIDS	26	16ヵ月	20ヵ月	15ヵ月	11ヵ月・10ヵ月

K式：新版K式発達検査2001，津守式：津守・稲毛による乳幼児精神発達質問紙，KIDS：KIDS乳幼児発達スケール



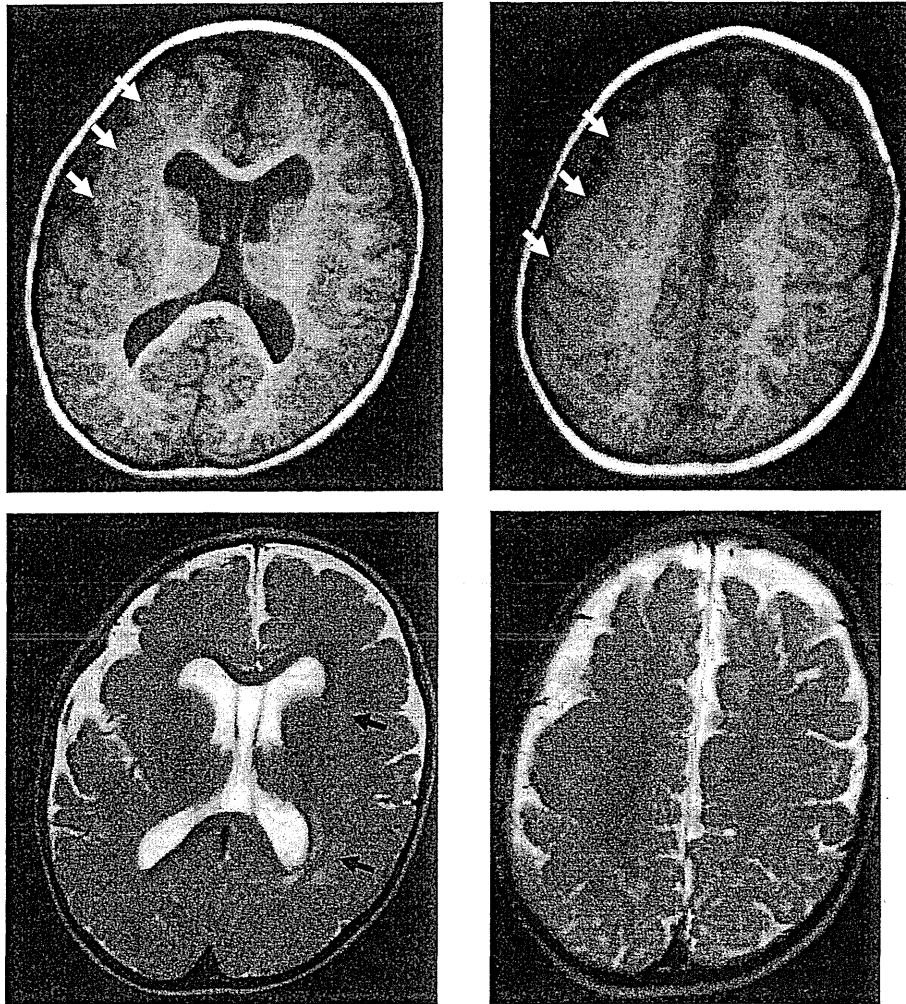


図1 1歳2ヵ月時の頭部MRI所見（上段：T1強調画像，下段：T2強調画像）

右前頭葉から島にかけて皮質は厚く，脳回は浅く，脳のボリュームは左に比べ乏しくなっていて，多小脳回と考えられる（白矢印）．両側大脳白質は一部，T2強調画像で淡い高信号域を示しており（黒矢印），髄鞘化の遅れが認められる．

以後の運動発達は，四つ這い1歳9ヵ月，独り歩き2歳11ヵ月と進んでいった．言語発達については月1回の小児神経科診とほぼ年1回の発達検査で詳しく調べられていた（表1）．1歳9ヵ月時には大人の言葉の模倣もあり，場面にあった自発的な言葉もみられていた．また，呼名で挙手し，「おいで」や禁止の指示も理解していた．定位および可逆の指差しもみられていた．2歳10ヵ月時には日常的に使う言葉は理解し，自宅では患児が2歳1ヵ月時に生まれた妹の名前を呼び，単語もいくつかみられていた．しかし，3歳頃から以前までしていた返事をまったくしなくなり，有意語も消失したため，3歳7ヵ月時に

覚検査を受け，両側高度難聴が判明した（表2）．このときに尿からのCMVウイルスの分離を行ったが陰性であった（表2）．また，側頭骨CTでは内耳や内耳道には異常がなく，眼底所見を含め，眼部には器質的異常を認めなかった．以後，補聴器を装用し，音に対する反応は改善しているが，言語発達はほとんどみられていない（表1）．7歳5ヵ月時，両親の了解を得て保存臍帯からのCMV-DNAの検出を行ったところ陽性であった．同時に患児にはムンプスの既往歴はなかったが，ムンプスの血清抗体価を検査したところ上昇がみられ，不顕性感染と考えられた（表2）．

表2 検査成績

検査時年齢	検査項目															
1歳2ヵ月	染色体分析 (Gバンド) : 異常なし 血漿・尿アミノ酸分析 : 異常なし 血液乳酸 : 14.1 mg/dl (基準値 3.0~17.0) 血液ビルビン酸 : 0.86 mg/dl (基準値 0.30~0.94) CMV抗体 (CF法) : 32倍 (基準値 4倍以下) トキソプラズマ抗体 (PHA法) : 160倍未満 (基準値 80倍未満) 単純ヘルペス抗体 (CF法) : 4倍未満 (基準値 4倍未満) 風疹ウイルス抗体 (HI法) : 8倍未満 (基準値 8倍未満) 脳波 : 基礎波に異常なく, 突発波も認められない															
1歳9ヵ月	母のCMV抗体価 (EIA法) IgG/IgM : 90.1/2.25 U/mL (基準値 2/0.8)															
2歳11ヵ月	脳波 : 入眠中, 右優位の3~4Hzの徐波や棘徐波が散在															
3歳7ヵ月	聴性脳幹反応 (ABR) : 両側 105 dB で無反応															
3歳8ヵ月	聴性定常反応 (ASSR) (↑ : scale out)															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Hz</th> <th>500</th> <th>1000</th> <th>2000</th> <th>4000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>右 (dB)</td> <td>110 ↑</td> <td>110 ↑</td> <td>110 ↑</td> <td>110 ↑</td> </tr> <tr> <td>左 (dB)</td> <td>110 ↑</td> <td>110</td> <td>110 ↑</td> <td>110 ↑</td> </tr> </tbody> </table>	Hz	500	1000	2000	4000	右 (dB)	110 ↑	110 ↑	110 ↑	110 ↑	左 (dB)	110 ↑	110	110 ↑	110 ↑
Hz	500	1000	2000	4000												
右 (dB)	110 ↑	110 ↑	110 ↑	110 ↑												
左 (dB)	110 ↑	110	110 ↑	110 ↑												
	条件詮索反応聴力検査 (COR)															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Hz</th> <th>250</th> <th>500</th> <th>1000</th> <th>2000</th> <th>4000</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dB</td> <td>85</td> <td>100 ↑</td> <td>110 ↑</td> <td>110 ↑</td> <td>90 ↑</td> </tr> </tbody> </table>	Hz	250	500	1000	2000	4000	dB	85	100 ↑	110 ↑	110 ↑	90 ↑			
Hz	250	500	1000	2000	4000											
dB	85	100 ↑	110 ↑	110 ↑	90 ↑											
	尿からのCMVウイルス分離 : 陰性 側頭骨CT : 内耳や内耳道には異常なし															
4歳6ヵ月	眼底所見を含め, 眼部には器質的な異常なし															
7歳5ヵ月	保存臍帯からのCMV-DNAの検出 : 陽性 ムンプスウイルス抗体価 (EIA法) IgG : 14.1 U/mL (基準値 2.0未満)															

注 : 陽性所見には下線を引いた

## 考 察

本症例では3歳過ぎまで聴覚検査は行われていないが, 月1回の小児神経科での診察とほぼ年1回の発達検査から聴力に関する所見をみていくと, 少なくとも2歳10ヵ月までは遅いながらも言語発達がみられ, 軽度難聴の可能性は否定できないが, 高度難聴を疑わせるような所見は認められなかった. 一般に, 健聴児では, 言語能力は認知能力と同一の程度を示すが, 難聴児では両者の差が大きく, とくに難聴の発見が生後6ヵ月以後と遅れた場合には, 言語能力が認知能力に比べて著しく劣ると報告されている<sup>7)</sup>. これは認知能力の低い児においても同様に認められている. 本症例では, 9ヵ月および1歳9ヵ月時の新版K式発達検査ではむしろ言語・社会領域が認知・適応領域を上回っていた (表1). また, 2歳10ヵ月時に行われた津守・稲毛式検査でも探索・操作項目と理解・言語項目の成績に大きな差はないことから, この頃まではある程度の聴力は保たれていて, 以後急激に低下

していったと考えられる.

以上より, 本症例の難聴についてはまず後天性難聴が疑われるが, 原因となる抗生剤やβ-ブロッカー, 化学療法剤などの薬剤の投与はなく, 脊髄小脳変性症や遺伝性運動感覚ニューロパチーなどの遺伝性神経疾患は認められなかった. また, 甲状腺機能低下症などの代謝性疾患, Apert症候群・Crouzon病などの骨系統疾患はなく, 3歳8ヵ月時の側頭骨CTではとくに異常はなく, 外傷による錐体部分の骨折や聴神経腫瘍・コレステリン腫などは否定された. 感染症としては化膿性髄膜炎によって片側性または両側性難聴が10%に起こるとされているが, 本症例にはその既往はなかった. ウイルス性発疹症である水痘・ムンプス・麻疹などで急激な難聴を引き起こすことも知られているが, 本症例では麻疹は乳児期にワクチン投与を受け, 水痘は難聴発症後に罹患していた. ムンプスの罹患歴はないとのことであったが, 念のため7歳5ヵ月時に血清抗体価を調べると上昇がみられていた. ムン

プスでは10万人に0.5～5.0人に難聴がみられるとされてきたが、最近ではより高い発生頻度を示す報告が多い<sup>8)</sup>。通常、ムンプス難聴は一側耳に生じるが、その10～15%が両側性であるとの報告もみられる<sup>8)</sup>。不顕性感染による難聴も報告されているが、その頻度はムンプス難聴の5～7%とされている<sup>8)</sup>。本症例では、難聴が両側性であることや、ムンプスが不顕性感染であったこと、乳児期早期からの精神運動発達遅延や脳奇形の存在、さらにてんかんの合併などを総合的に説明する機序として、ムンプスよりも先天性CMV感染症を考えるほうが妥当と考えられる。また、患児が1歳5ヵ月時、母の第二子妊娠が判明し、母のCMV抗体価が検査され、IgG、IgM抗体の上昇が認められている。しかし、IgM抗体は初感染後6ヵ月以上高値を続けることもあるので、感染時期を決めるのには使うことはできないと考えられる。

新生児期に尿や唾液からCMVウイルスを分離して診断された無症候性先天性CMV感染症307例の聴力を経時的に観察した前方視的研究<sup>6)</sup>では、22例(7.2%)に難聴が認められていた。このうち、50%に進行性難聴がみられ、2～70ヵ月(平均18ヵ月)で最初の進行が認められていた。一方、初回あるいは初回から数回の聴力検査では異常がなく、25～62ヵ月(平均27ヵ月)後に難聴をきたした遅発性難聴の症例は22例中に4例あり、このうち両側性難聴をきたしたのは1例であった。進行性・遅発性難聴をきたした時期については、本症例もこの報告の時期の範囲内に入っている。また、同様の報告はわが国からも行われており、新生児聴覚スクリーニング検査では両耳とも良好と判定されていたのに、1歳頃から音に対する反応が悪くなり、19ヵ月時には言語発達遅延に気づかれて、両側難聴が明らかになった例も報告されている<sup>9)</sup>。したがって、新生児聴覚スクリーニング検査だけでは進行性・遅発性難聴の診断には不十分であり、継続的な聴力検査が必要と考えられる。

無症候性先天性CMV感染症による遅発性難聴の早期発見・早期治療のためには、前方視的な対策が必要である<sup>6)9)10)</sup>。すでに神戸市においても大学や一部の医療機関にて行われているが、まず全妊婦に対し、妊娠初期にCMV-IgG、IgMの検査を行い、CMV-IgGが陰性またはIgM陽性で初感染が疑われ、羊水CMVが陽性の場合には産科で妊婦および胎児にCMV高力価免疫グロブリンの投与などを行いながら経過観察を行う。また、妊婦に初感染が疑われた新生児には生後1週間以内に尿中CMV同

定(DNAないしウイルス分離)を行う。これが陽性の児については、新生児聴覚スクリーニング検査、眼科的精査、頭部CTなどに加えて、継続的に必要な検査としてABRと聴性行動反応聴力検査を行っていく。さらに、新生児期に難聴などの臨床症状を示す症候性の例には、CMV高力価免疫グロブリンやバルガンシクロビル<sup>11)</sup>が投与されている。これらの治療によって、難聴や発達などの神経学的予後の改善が示唆され、長期投与に伴う副作用も軽微であったと報告されている<sup>11)</sup>。一方、難聴が判明した例には、難聴の程度や年齢に応じて補聴器の装用や人工内耳手術が行われている。今後、これらの対策を個々の事例だけでなく、医療圏全体において確実かつ円滑に行うためには、地域の耳鼻咽喉科・産科・小児科および保健行政の緊密な連携が必須である。このような前方視的対策により、無症候性先天性CMV感染症児の難聴の早期発見・早期治療が有効に行えると期待される。

#### まとめ

われわれは乳児期には聴力に異常がなかったか、あるいは軽度の難聴であったと考えられる例で、3歳頃に両側高度難聴をきたした男児例を経験した。本症例は難聴の家族歴や後天性難聴の原因となる薬物の使用や疾患も認められず、7歳5ヵ月時に保存臍帯からCMV-DNAを検出して診断された。先天性CMV感染症の大部分は不顕性であるため、新生児聴覚スクリーニング検査以後に起こる遅発性難聴の早期診断には前方視的対策が必要である。今後、全妊婦に対し妊娠早期にCMV抗体価検査を行って、CMV感染の疑われる新生児には尿CMV同定を施行し、これが陽性である例には継続的な聴力検査をして、遅発性難聴の早期発見が望まれる。

#### 謝辞

保存臍帯からのCMV-DNA検出を行っていただきました大阪府立母子保健総合医療センター検査科 中山雅弘先生および竹島俊一先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第48回日本小児神経学会近畿地方会(2010年10月9日、守口市)において発表した。

#### 参考文献

- 1) 山下裕司, 森田訓子, 氏田直子: 難聴児の療育. *Audiol Jpn* 52: 139-151, 2009.
- 2) Cheeran MC, Lokensgard JR and Schleiss MR: *Neuropatho-*

- genesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 22: 99-126, 2009.
- 3) 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.
  - 4) Tagawa M, Tanaka H, Moriuchi M, et al. : Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection at a school for the deaf by using preserved dried umbilical cord. *J Pediatr* 155: 749-751, 2009.
  - 5) 吉岡三恵子, 内藤 泰 : 最近 10 年間の感音難聴児の病因と発症率について. *日児誌* 112: 1813-1817, 2008.
  - 6) Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al. : Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 130: 624-630, 1997.
  - 7) Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, et al. : Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 102: 1161-1171, 1998.
  - 8) 井上泰宏 : ムンプス難聴. *Audiol Jpn* 51: 617-623, 2008.
  - 9) Iwasaki S, Nakanishi H, Misawa K, et al. : Cochlear implant in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Audiol Neurootol* 14: 146-152, 2009.
  - 10) 山田秀人 : D. 産科疾患の診断・治療・管理. 18. 産科感染症の管理と治療. *日産婦会誌* 60: 132-136, 2008.
  - 11) 藤枝憲二, 森内浩幸, 吉川哲史, 他 : 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. 平成 21 年度厚生労働科学研究成果データベース (2009 年 7 月 16 日公開, <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NISR00.do>)
- 
- 原稿受付 : 2012年 4 月 25 日  
原稿採択 : 2012年 7 月 18 日  
別刷請求先 : 吉岡三恵子  
〒653-0875 神戸市長田区丸山町2-3-50  
神戸市総合療育センター小児神経科