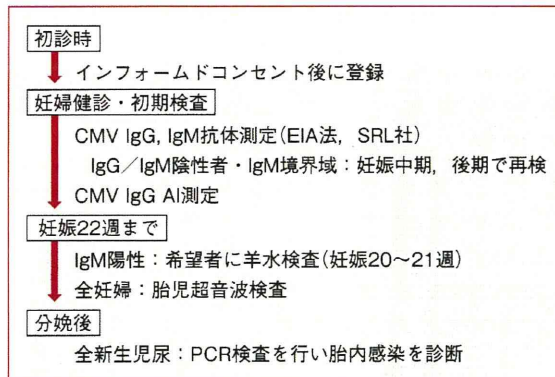


**池ノ上** 本日の座談会は、「サイトメガロウイルス(CMV)感染と周産期医療」というテーマについて、周産期科、耳鼻咽喉科それぞれ専門の立場から簡単なレクチャーを行っていたが、それをもとに皆で討論するかたちで進めていきたいと考えています。まず、金子先生から「CMV感染妊婦におけるスクリーニングと診断」について簡単にご説明いただきます。



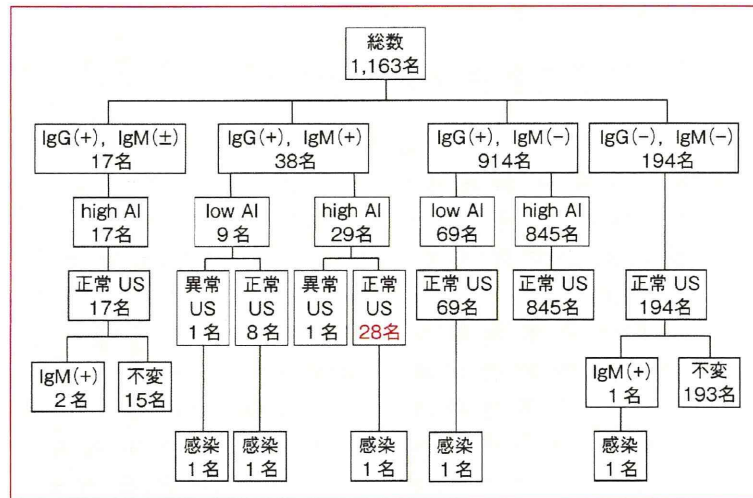
**図1** 症候性感染症ハイリスク群の抽出方法  
EIA：酵素免疫測定

### 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ます。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<sup>1)2)</sup>、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(+) $\cdot$ IgM( $\pm$ )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(+) $\cdot$ 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  
 1980年5月 カリフォルニア大学アーバイン校  
 産婦人科に留学  
 1990年4月 鹿児島市立病院産婦人科部長  
 1991年1月 宮崎医科大学産婦人科教授  
 2007年10月 宮崎大学医学部長  
 2010年4月 宮崎大学医学部附属病院長

### 【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週目に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週目頃に実施した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週目頃に実施した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

Masatoshi 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、症候性児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週目頃に実施した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

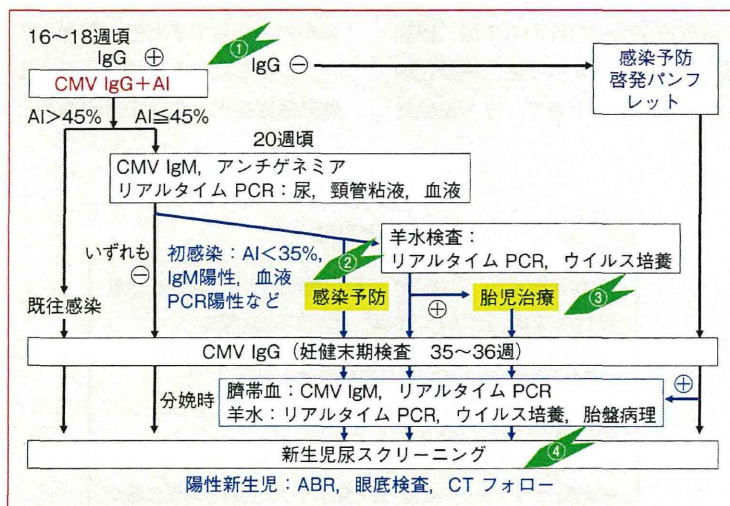
伴い、羊水中にCMVが証明された妊婦を対象に、Igを胎児に腹水がある場合は2.5g以下/回を1~2週の間隔を空けて2回以上、腹水がない場合は1g/回を1週の間隔を空けて5回、胎児腹腔内に投与するか、あるいは胎児腹腔内投与が不可能なときは

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、血中ウイルス量は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

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
IUGRの改善	14%(1/7)
軽度脳室拡大の消失	55%(6/11)
肝腫大・水腎症の消失	40%(2/5)
	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<sup>3)</sup>。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

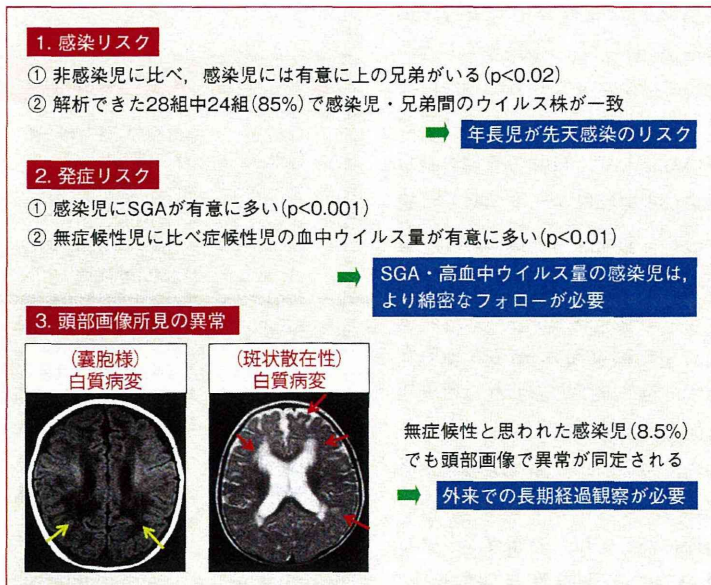


図4 感染・発症リスクの評価

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感染が否かを明らかにする方法を確立しました<sup>4)5)</sup>。

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<sup>6)</sup>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

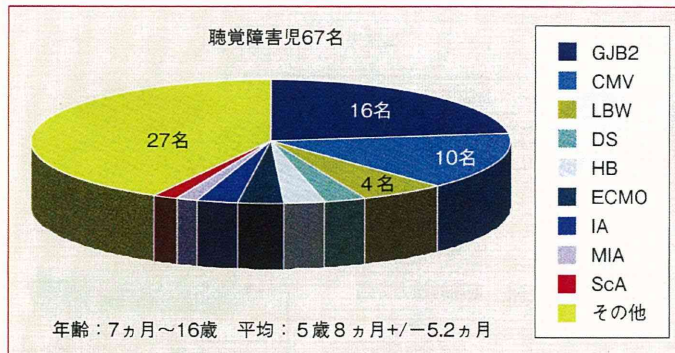


図5 聴覚障害児の内訳

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えます。

### 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聞きして、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。

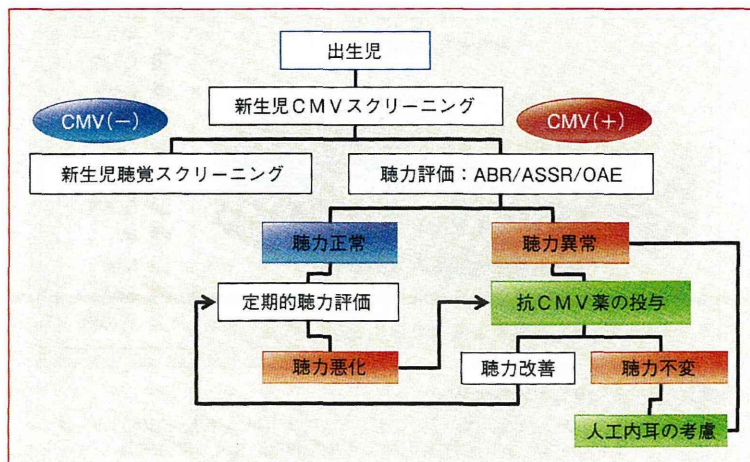
金子 しかし、CMVによる難聴は不可逆的なものでは。

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が不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。

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、2歳ぐらいになって「言葉が出ない」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何とか改善して、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、胎内で早くみつめ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



<p style="text-align: center;">総 説</p>
--

日耳鼻 116: 140-146, 2013

## 「第113回日本耳鼻咽喉科学会総会臨床セミナー」

## 先天性サイトメガロウイルス感染と聴力障害

小川 洋

会津医療センター準備室

サイトメガロウイルス (CMV) はヘルペスウイルスに属し、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、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持つ。CMV 感染で問題となるのは胎内感染と、免疫不全に陥った場合における感染、再活性化である。聴覚障害は胎内感染によるものが主体である。CMV 胎内感染症は、先天性ウイルス感染症の中で、最も頻度が高いと言われ出生時無症候であっても、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。胎内感染に伴う神経症状では聴覚障害の頻度が高く、先天性高度難聴の原因として CMV 感染が高い割合を示すことが明らかになってきた。本稿では CMV の特徴と CMV 感染による聴覚障害の疫学、感染モデルにおける検討、治療に関して解説する。

キーワード：先天性難聴、ウイルス性難聴、胎生期難聴

## はじめに

サイトメガロウイルス (CMV) はヘルペスウイルスに属し、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、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持つ。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る。CMV 感染で問題となるのは胎内感染と、免疫不全に陥った場合における感染、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、最も頻度が高いと言われ、症候性感染児の死亡率は30%にも上り、症候性感染児における神経学的異常は60%に認められる。また、出生時無症候であっても、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。胎内感染に伴う神経症状では聴覚障害の頻度が高く、先天性高度難聴の原因として CMV 感染をとらえた場合においても高い割合を示すことが明らかになった。本邦での妊孕可能女性の抗体価が低下していることから胎内感染の増加が懸念されており、胎内感染の増加にともない聴覚障害児が増加することが予想されている。本稿では CMV の特徴と CMV 感染による聴覚障害の疫学、感染モデルにおける検討、治療に関して解説する。

## 一般的な特徴

ヒトサイトメガロウイルス (Human cytomegalovirus, HCMV) はヘルペスウイルスの中で、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 ウイルスである。サイトメガロウイ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イルスが感染する。以下ヒトサイトメガロウイルスについて述べるが、サイトメガロウイルス (CMV) と記載する。CMV は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持つ。感染ルートとして、周産期には産道の分泌液、出生後には母乳、唾液、尿、体液などと粘膜の接触があげられる。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イルス粒子は検出されず、ウイ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。ところが、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) などの免疫不全個体、あるいは癌化学療法や造血幹細胞移植時における免疫抑制

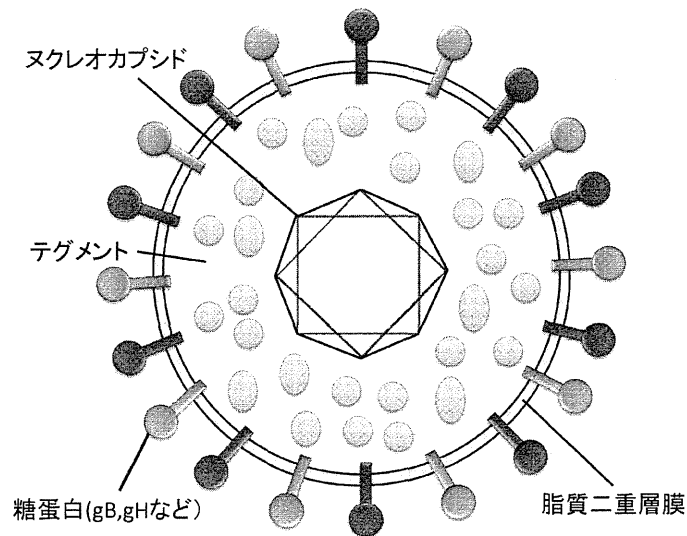


図1 CMV 模式図

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。さらに妊婦が初感染、もしくは再感染した場合、経胎盤的に胎児に感染し、極めて重篤な先天感染症を引き起こす場合がある<sup>1)</sup>。

### CMV の構造

図1にCMVの模式図を示す。テグメントに覆われた正二十面体のヌクレオカプシドの中に二本鎖DNAが存在し、外被は宿主由来の脂質二重構造となっている。

#### 1) エンベロープ (envelop)

脂質二重層の膜と糖蛋白から構成されCMVの感染性を規定している。糖蛋白gBはウイルスの細胞への結合、侵入、細胞間伝播、細胞融合、さらには極性を持つ細胞から子孫ウイルスが放出される際、重要な働きをする<sup>2)</sup>。ヒトの血中の中和抗体の半分以上はgBに対する抗体である。gH、gL、gOはエンベロープ上でヘテロトリマーを形成している。gHに対する抗体は、補体非依存性中和抗体を持っており、この抗体はウイルスの細胞間伝播を阻止できる<sup>3)</sup>。

#### 2) テグメント (tegument)

少なくとも25個のタンパクがテグメントに存在する。pp65、pp150が最も大量にテグメントに存在する。pp65はウイ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<sup>4)</sup>。

#### 3) ヌクレオカプシド (nucleocapsid)

正二十面体の構造の中に二本鎖DNAが存在している。

### 先天性CMV感染症

妊婦がCMV初感染、再感染をうけた場合、あるいは再活性化を認めた場合、ウイ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得る。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、播種性血管内凝固症候群(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。出生時には前記症状の一部のみの場合や、全く無症状で後に聴覚障害や神経学的後遺症を発症する場合がある。妊娠初期に感染し、ウイルス負荷(virus load)が強い場合、症状が重篤化する傾向が高いとされる。胎生期の脳の発生・発達において脳室壁の未分化神経系細胞が増殖し、分化・移動して大脳皮質が形成されていく過程で、筒井らは脳室壁の未分化神経系細胞はCMV感染に感受性が高いことをマウスの実験系で示しており、ヒトの症例においても脳室壁に壊死、炎症、石灰沈着が生じやすく、この部位において感受性が高いことを反映しているとしている<sup>5)</sup>。先天性CMV感染による脳機能障害を考える場合、出生時は無症状であるが生後数年して精神発達遅滞、聴覚障害などが現れてくることがあるが、精神発達遅滞が生ずる頻度より聴覚障害が生じる頻度ははるかに高いと予想されており、脳より内耳が血行性に感染しやすいことが理由の一つに考えられている。

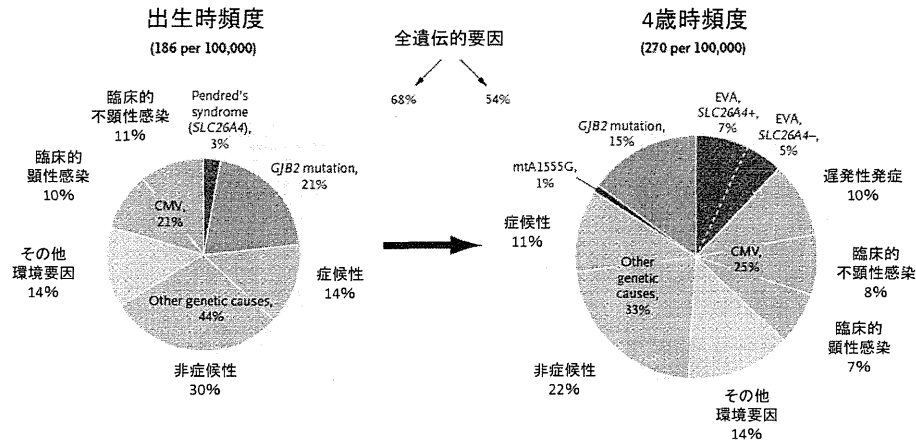


図2 聴覚障害児の原因 (文献9)より引用)

### 後天性 CMV 感染

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使用時における初感染, 回帰感染, 再感染: CMV 肺炎, CMV 胃腸炎, CMV 肝炎, CMV 網膜炎, CMV 脳炎・横断性脊髄炎・神経障害, CMV 膀胱炎, CMV 腎症, CMV 睪炎などの病態がある。移植医療における CMV 感染症の後発時期は, 移植後 3~12週とされているが, 最近では移植後100日以降の, 遅発 CMV 感染症が増加している。移植医療において CMV 感染および CMV 感染症のリスク因子として患者・ドナーの CMV 抗体陽性・陰性が重要である。患者が CMV 抗体陽性の場合, CMV 抗体陰性の場合と比較してリスク因子となる。ただし, 患者が CMV 抗体陽性の場合のドナーの抗体陽性・陰性のリスクにおける影響については一定の見解が得られていない。患者が陰性, ドナー陽性は高リスクである。患者・ドナーともに CMV 抗体が陰性の場合, 低リスク群となる<sup>1)</sup>。CMV の出生後における感染では免疫能が正常である場合聴覚障害を来さないといわれている。

### 先天性 CMV 感染と聴覚障害

先天性 CMV 感染に伴う聴力障害に関して1977年 Stagno ら<sup>9)</sup> による報告があり, 以前から先天性の難聴を来す疾患として認識されてきた。本邦における先天性サイトメガロウイルス感染と聴覚に関する臨床例報告は1996年池原<sup>7)</sup>, 1997年の荒尾<sup>9)</sup> の報告以来散見されている。欧米では, 先天性聴覚障害を来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<sup>9)</sup>

(図2)。このように聴覚障害を来す疾患として頻度が高い疾患であったにもかかわらず, 今まで先天性 CMV 感染に伴う聴覚障害に関する研究が進まなかった理由の一つに先天性 CMV 感染の診断に関する問題点があげられる。先天性 CMV 感染の診断の標準的な方法は, '生後2週間以内にウイルスを尿または血液から分離すること'であり, この時期を過ぎてしまうと, 胎内感染であったのか, 出生後の感染であったのか判別することは不可能であった<sup>10)</sup>。無症候性感染児において, 生後3週間を過ぎてから聴覚障害が疑われた場合, 生後2週間以内の尿, 血液などの検体がなければ先天性 CMV 感染の関与を証明できなかった。近年, ガスリー試験紙に付着した血液<sup>11)</sup> や, 出産の記念に各家庭で保存している臍帯から PCR 法を用いて CMV-DNA を検出する方法<sup>12)</sup> で, 後方視的に先天感染を証明することが可能になった。われわれは保存臍帯を用いた CMV-DNA 検査を用いて調査した聴覚障害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<sup>13)</sup>。欧米に比し本邦における妊娠可能女性の CMV 抗体保有率は高値であったが, 近年抗体保有率の低下を来しており<sup>14)</sup>, 先天性 CMV 感染の頻度が増し, それに伴い先天性 CMV 感染に伴う聴覚障害児の頻度が今後増加することが予想される。本邦における妊婦における CMV 抗体保有率を70%とした場合の先天性 CMV 感染の頻度を図3に示す。抗体を保有しない妊婦は30%であり, これらの1%が初感染を来し, そのうちの40%が胎児に感染を生じる。この感染した胎児のおよそ5~15%が重篤な症状を示す症候性の CMV 感染症を発症し, 残りの85~95%は出生時に臨床症状を呈さない無症候性の CMV 感染児となる。ただし, 妊婦が CMV 抗体を持っていても重感染をおこし胎児が感染する場合

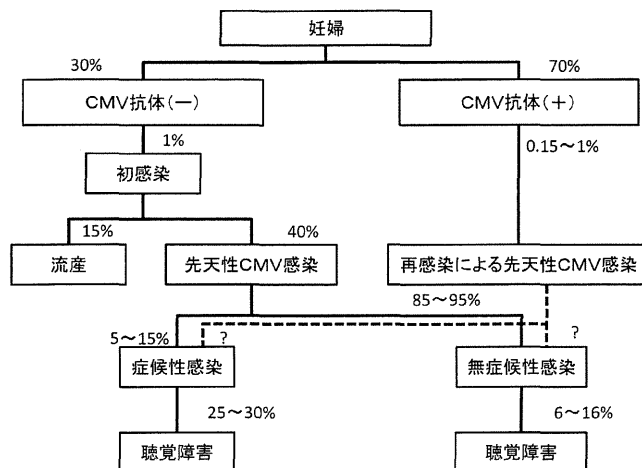


図3 先天性CMV感染の頻度 (文献15)より改変)

があり、CMV抗体があれば先天性CMV感染児が生まれないとは言えない。5～15%の症候性感染児の25～30%に聴覚障害が、無症候性感染のおよそ6～16%に聴覚障害を来すと考えられている<sup>15)</sup>。

**先天性CMV感染に伴う聴覚障害児の特徴**

われわれの検討した対象では低出生体重児が存在していたこと、知的障害の合併していたものが多い傾向にあること、聴覚障害が高度な側での障害程度は、ほかの原因による聴覚障害に比較しより高度であったこと、聴覚障害が進行性であるものが存在していたことが示された<sup>16)</sup>。この進行性の聴覚障害を示した症例では2歳までの間に聴力障害が進行し、新生児聴覚スクリーニング検査はパスしたが、2歳の時点で高度感音難聴が判明し、人工内耳埋め込み術が施行された。一側性の聴覚障害を含めた対象において、保存臍帯を用いた原因検索では一側性聴覚障害児88名において9.1%にサイトメガロウイルス感染が認められており<sup>17)</sup>、一側性の高度難聴症例や軽度、中等度の難聴症例を含めた聴覚障害児を考えると罹患患者数は決して少なくなく、さらに進行性の感音難聴児の検討によりCMVの関与が明らかになることが予想される。

**聴覚障害に関する病理組織学的検討**

一般的にウイルスの内耳への感染経路は、1. 経中耳感染、2. 経脳脊髄液感染、3. 血行性感染、4. 神経行性感染 (顔面神経を逆行性)、神経節に潜伏したウイルスの再活性化が考えられている。CMVの先天感染の場合、血行性感染が主体であると考えられている<sup>18)</sup>。動物実験モデルではモルモット垂直感染モデル<sup>19)</sup>、マウス腹腔内投与モデル<sup>20)</sup>でも同じような内耳へのCMVの分

布 (ラセン神経節、外リンパ腔領域) が示されており、外リンパ迷路炎の型を示している。一方でCMVヒト側頭骨病理所見では内リンパ迷路炎の型を示し、主に血管条、ラセン縁、ライスネル膜の上皮層に病変が強くリンパ球浸潤を伴っていることや、ラセン神経節、外リンパ中にもCMVの存在が報告されている<sup>21)</sup>。一般的に外リンパ迷路炎はウイルスが内耳道または蝸牛小管を通過してひきおこされ、内リンパ迷路炎はviremiaの時期に血管条などからウイルスが内リンパ腔に侵入し、血管条、蓋膜、ラセン縁を侵すとされているが<sup>22)</sup>、動物実験とヒト側頭骨病理所見の違いは感染してから観察までの期間が異なっていること、ヒト側頭骨病理標本は限られた症例での検討であることが所見の違いとして示されているものと考えられる。感染動物実験におけるウイルスのトロピズム<sup>23)</sup>を図4に示す。ムンプスウイルスであってもワクチンとして用いられているウイルスはラセン神経節には認められないが、神経親和性の高いウイルスではラセン神経節にウイルスが確認できる。単純ヘルペスウイルスでは内リンパの感覚上皮とラセン神経節にウイルスが確認でき、同じヘルペス族であってもCMVではモルモットCMV、マウスCMVいずれも外リンパ領域の細胞と神経節に対してトロピズムを持っている。

**先天性CMV感染による聴覚障害に対する対応**

欧米において、先天性CMV感染症は頻度が高い感染症であり、聴覚障害の頻度が高いにもかかわらず、特に不顕性感染の場合、現状の新生児聴覚スクリーニングでは発見できない症例が存在することから、出生時における大規模な新生児CMV感染スクリーニングが開始されており、出生時に特に異常所見を認めないものの将来聴覚障害の危険性が高いとされる患児の長期的な観察がな

ウイルス	内リンパ領域		外リンパ領域	神経節 (ラセン神経・ 前庭神経)
	感覚上皮	支持細胞		
ムンプス (ワクチン)	+	+	0	0
ムンプス (高神経親和性)	+	+	0	+
単純ヘルペス	+	0	0	+
モルモットCMV	0	0	+	+
マウスCMV	0	0	+	+

図4 各ウイルスの内耳へのトロピズム (文献23)より引用)

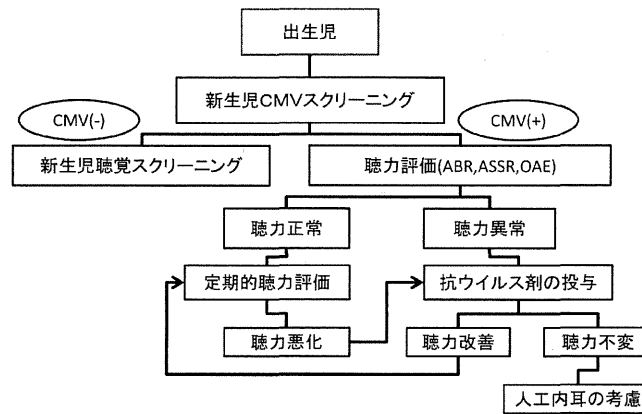


図5 先天性CMV感染に伴う聴覚障害に対する取り組み (文献25)を改変)

されている。本邦においてもCMV感染スクリーニングの試み<sup>24)</sup>がなされており、福島県立医科大学においても新生児CMV感染スクリーニングがなされている。図5は先天性CMV感染に伴う聴覚障害に対する当院における取り組みを示したものである<sup>25)</sup>。出生児に産科で新生児CMVスクリーニング検査を行いCMV感染児に対してはきめ細かい聴力検査を行い、聴力が悪化した場合に抗ウイルス剤(ガンシクロビル:GCV, バルガンシクロビル:VGCV)の投与を検討するというものである。これらの薬剤は、いずれも先天性もしくは新生児CMV感染症に対しての効能・効果は有しておらず、また、骨髄抑制、不妊、腎障害など重篤な副作用の問題があり学内倫理委員会の承認の下で慎重な投与を行っている。高度の感音難聴を来した場合、聴覚補償の手段として人工内耳が考えられる。人工内耳の有用性は既に報告がなされているが<sup>26)27)</sup>、先天性CMVに伴う聴覚障害児では知的障害などの重複障害を伴う割合が高い傾向にあり、人工内耳の適応決定にあたっては慎重な対応が必要となる。われわれは先天性CMV感染に伴う高度難聴児10例のうち、知的障害がほとんどない4例と知的障害が認められるものの聴力検査の条件づけが可能であった1例に

人工内耳埋込術を行った。知的障害が高度の症例、聴力検査の条件づけが不可能であった症例、脳性麻痺、自閉症の合併を持つ5症例に対しては補聴器による聴覚補償を試みた。補聴器を継続して使用できたものは3例であった。人工内耳手術を施行した5例全例において人工内耳装用により聴性行動、発話行動の評価値の上昇を認めている<sup>28)</sup>。GJB2遺伝子異常による高度感音難聴児における人工内耳装用効果と遜色のない結果であった<sup>29)</sup>。

**先天性症候性CMV感染症に対する治療**

母体の感染が判明した場合に、胎内感染を防ぎ、胎内感染が診断された場合はその顕性化または重症化を防ぐことを目的として、CMV高力化免疫グロブリン製剤の母体内への静脈投与が有効であるとする海外の報告がある<sup>30)</sup>。高力価免疫グロブリンによる治療は症候性CMV感染児に対して本邦でも行われているが、聴覚障害児に対する治療報告はない。出生後の治療として、先天性症候性CMV感染児に対するGCV療法(6週間の点静注)が、生命予後や聴力改善をもたらすという報告<sup>31)</sup>や、VGCVが乳児においても同様の薬物動態を示すことがわかり、GCV(6週間投与)とVGCV(6週間または24

週間投与)の比較試験が海外で進行中である。聴覚障害児に対してこの治療は施行されており、われわれの施設においても治療を開始し、聴力が改善した例を経験しているが、聴覚障害を来したすべての症例に有効ではなく、副作用の観点からも抗ウイルス剤の使用に関してはその適応を十分に検討する必要がある。

### CMV に対するワクチン

CMV 感染において先天性感染が初感染によるため、ワクチンが唯一かつ有効な防御方法であるとの認識から開発が進められてきた。さらに近年の移植医療の進歩と先進国における若年者の CMV 抗体保有率の低下に伴い、感染予防も含めた観点からワクチンに対する期待が高まっている。CMV に感受性を有する培養細胞はヒト繊維芽細胞のみという強い種族特異性細胞感染と、動物界に存在するそれぞれの CMV もそれぞれの種族特異性を持ち、CMV はお互いに交差免疫性を示さないこと、CMV が細胞から細胞へという感染形式を持ち、培養液中に遊離したウイルスが少ななことなどがワクチン開発の上で問題となっていた<sup>32)</sup>。弱毒生ワクチンとして実験室株である AD169 株、Towne 株などが使用されてきた。AD169 株の投与により CMV に対する特異的抗体は産生されたものの、その抗体の感染防御能の問題やワクチン株の潜伏持続感染等に関する問題が提起された<sup>33)</sup>。その後、Towne 株を継代培養したものがほかの多くの分離株と交差反応を示すことや、実験動物に対する病原性が低いことなどから、いくつかの施設で使用が試みられた。腎移植患者において CMV 抗体陰性患者に Towne ワクチンを接種することによって重症な症候性 CMV 感染症が優位に抑制された報告があるが<sup>34)</sup>、先天性感染症に対しての有効性は示されていない。生ワクチンは中和抗体のみならず、細胞性免疫も可能であるが、免疫獲得のスピードが遅いことや、獲得した免疫が速やかに衰退する点が問題とされており、Towne 株で欠損しているいくつかの遺伝子をより免疫原性の強い Toledo 株から導入する試みがなされている<sup>35)</sup>。一方で生ワクチンによる毒性を含めた副作用の軽減のためサブユニットワクチンの開発が進んでいる。サブユニットワクチンではワクチン抗原の免疫原性が低いことが知られており、ワクチン抗原にアジュバントを加え、より効果的な免疫誘導を期待している。先天性感染症に対してのワクチンとして gB/MF59 アジュバントワクチンの臨床試験が進んでおり、gB/MF59 アジュバントワクチン投与群ではプラセボ投与群に比べて、42カ月の全フォローアップ期間にわたって未感染の状態を維持している割合が有意に高く、最終的な CMV 感染率は試験ワクチン投与群の 8%

(18例)に対し、プラセボ投与群では14% (31例)であった。この結果を100人年で換算すると、ワクチンによって CMV 感染率が50%低下することがわかった<sup>36)</sup>。今後の大規模な試験での検討により、有効性の証明が期待されている。

### おわりに

先天性 CMV 感染が聴覚障害を来す主な原因であることが判明し、先天性 CMV 感染に対する意識が本邦における耳科医の中で高まってきている。聴力障害を来すメカニズムに関してだけでも不明な点が多く、多くの研究課題がある。根本的な先天性 CMV 感染対策は、産婦人科、小児科、耳鼻咽喉科などの臨床医学系のみならず、社会医学、基礎医学が協力し対策を講じなければならぬといわれわれの大きな目標である。

### 参考文献

- 1) Pass RF: Cytomegalovirus. In: Fields Virology, 4<sup>th</sup> ed (ed by Knipe DM, Howley PM), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2001: pp 2675-2705.
- 2) Mocarski, Courcelle CT: Cytomegalovirus and their replication. In: Fields Virology, 4<sup>th</sup> ed (ed by Knipe DM, Howley PM), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2001: pp 2629-2673.
- 3) Liu B, Stinski MF: Human cytomegalovirus contains a tegument protein that enhances transcription from promoters with upstream ATF and AP-1 cis-acting elements. J Virol 1992; 66: 4434-4444.
- 4) The TH, van der Bij W, van den Berg AP, et al: Cytomegalovirus antigenemia. Rev Infect Dis 1990; 12 (Suppl 7): 734-744.
- 5) Tsutsui Y, Kosugi I, Kawasaki H: Neuropathogenesis of cytomegalovirus infection: indication of the mechanisms using mouse models. Rev Med Virol 2005; 15: 327-345.
- 6) Stagno S, Reynolds DW, Amos CS: Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. Pediatrics 1977; 59: 669-678.
- 7) 池原由香, 加我君孝, 徳光裕子, 他: 先天性サイトメガロウイルス感染により高度難聴と平衡障害を呈した1例の発達について. Audiology Japan 1996; 39: 643-64.
- 8) 荒尾はるみ, 別府玲子, 村橋けい子: 先天性サイトメガロウイルス感染症と感音難聴. 耳鼻咽喉科臨床 1997; 90: 391-398.
- 9) Morton CC, Nance WE: Newborn Hearing Screening-A silent Revolution. N Engl J Med 2006; 354: 2151-2164.

- 10) 田川正人, 森内浩幸: III  $\beta$  ヘルペスウイルス—ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) とヒトヘルペスウイルス 6, 7 (HHV-6, 7)—, 4.  $\beta$  ヘルペスウイルス感染症の疫学, 2) 先天性 CMV 感染症の疫学, ヘルペスウイルス学—基礎・臨床研究の進歩—, 日本臨床 2006; 64増刊 3: 455-459.
- 11) Barbi M, Binda S, Primache V, et al: Cytomegalovirus DNA detection in Guthrie cards: a powerful tool for diagnosing congenital infection. *J Clin Virol* 2000; 17: 159-165.
- 12) Koyano S, Inoue N, Nagamori T, et al: Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection using dried umbilical cords. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 481-482.
- 13) 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. *JID* 2007; 195: 782-787.
- 14) 千場 勉: 妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下. *日本臨床* 1998; 56: 193-196.
- 15) 錫谷達夫: 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染と聴覚障害. *小児耳鼻咽喉科* 2007; 28: 169-173.
- 16) 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* 2006; 116: 1991-1994.
- 17) Furutate S, Iwasaki S, Nishio SY, et al: Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis using preserved umbilical cord. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 976-982.
- 18) Fukuda S, Keithley EM, Harris JP.: Experimental cytomegalovirus infection: viremic spread to the inner ear. *Am J Otolaryngol* 1988; 9: 135-141.
- 19) Katano H, Sato Y, Tsutsui Y, et al: Pathogenesis of cytomegalovirus-associated labyrinthitis in a guinea pig model. *Microbes Infect* 2007; 9: 183-191.
- 20) Li L, Kosugi I, Han GP, et al: Induction of cytomegalovirus-infected labyrinthitis in newborn mice by lipopolysaccharide: a model for hearing loss in congenital CMV infection, Laboratory investigation 2008; 88: 722-730.
- 21) Strauss M. Human cytomegalovirus labyrinthitis. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 292-298.
- 22) 寺山吉彦: ウイルス性内耳炎. *臨床耳鼻咽喉科・頭頸部外科全書* 4-B, 設楽哲也 編, 金原出版; 1989: 232-257頁.
- 23) Davis LE: Comparative experimental viral labyrinthitis. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 382-388.
- 24) 浅野仁寛, 藤森敬也: 【これだけは知っておきたい胎児の診断と治療】先天性サイトメガロウイルス感染症のスクリーニング. *産婦人科治療* 2011; 102: 131-138.
- 25) 小川 洋: 先天性サイトメガロウイルス感染と聴覚障害. *日耳鼻* 2009; 112: 814-817.
- 26) Lee DJ, Lustig L, Sampson M, et al: Effects of cytomegalovirus (CMV) related deafness on pediatric cochlear implant outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 133: 900-905.
- 27) Yoshida H, Kanda Y, Takahashi H, et al: Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection. *Otol Neurotol* 2009; 30: 725-730.
- 28) 小川 洋, 馬場陽子, 山田奈保子, 他: 障害の評価と補聴器・人工内耳の適応. *音声言語医学* 2010; 51: 199-202.
- 29) Matsui T, Ogawa H, Yamada N, et al: Outcome of cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection or GJB2 mutation. *Acta Otolaryngol* 2012; 132: 597-602.
- 30) Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-1362.
- 31) Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nerve system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 16-25.
- 32) 沼崎 啓, 千葉峻三: 現在の予防接種 開発中の新しいワクチンの情報 サイトメガロウイルスワクチン, *小児科臨床* 1990; 43: 2678-2685.
- 33) Elek SD, Stern H: Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero: *Lancet* 1974; 7845: 1-5.
- 34) Friedman AD, Furukawa T, Plotkin SA: Detection of antibody to cytomegalovirus early antigen in vaccinated, normal volunteers and renal transplant candidates. *J Infect Dis* 1982; 146: 255-259.
- 35) Kemble G, Duke G, Winter R, et al: Defined large-scale alterations of the human cytomegalovirus genome constructed by cotransfection of overlapping cosmids. *J Virol* 1996; 70: 2044-2048.
- 36) Pass RF, Zhang C, Evans A, et al: Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1191-1199.

---

連絡先 〒965-8555 会津若松市城前10番75号

福島県立医科大学会津医療センター準備室 小川 洋

