

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 G1-G2 | t Teet 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 pre-congenital 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 pre-congenital 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

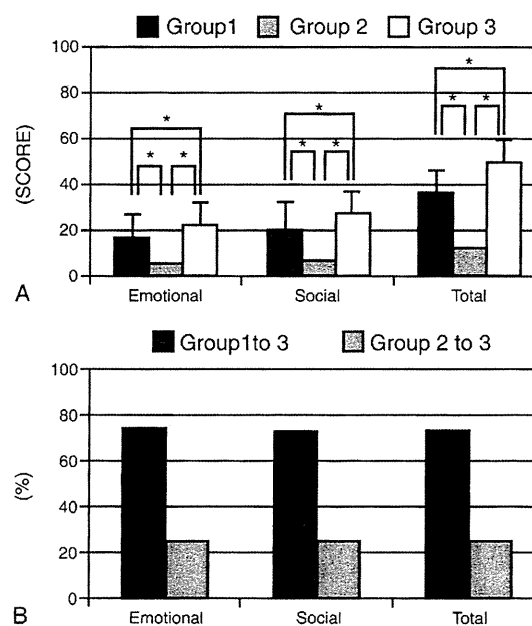


FIG. 1. Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA) scores for Groups 1, 2, and 3. Emotional, social, and total scores on the HHIA scale, in 3 groups of patients: Group 1, unilateral severe to profound (>70 dB) sudden sensorineural hearing loss (SNHL); Group 2, unilateral severe to profound prelingual 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).

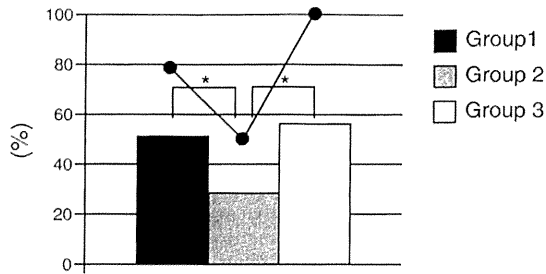


FIG. 2. Visual Analogue Scale (VAS) scores for Groups 1, 2, and 3. VAS scores in 3 groups of patients: Group 1, unilateral severe to profound (>70 dB) sudden sensorineural hearing loss (SNHL); Group 2, unilateral severe to profound prelingual or congenital SNHL; and Group 3, bilateral SNHL. Significant 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.

- F3 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.

Otology & Neurotology, Vol. 00, No. 00, 2013

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

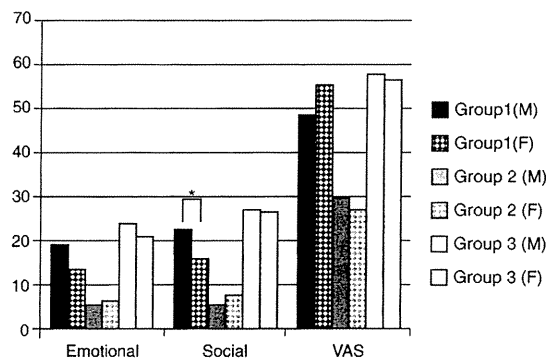


FIG. 3. Mean scores on the emotional and social subscales in the Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA) and Visual Analogue Scale (VAS) according to sex in Groups 1, 2, and 3. Emotional and social scores on the HHIA scale and VAS, in 3 groups of patients: Group 1, unilateral severe to profound (>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. * $p < 0.05$.

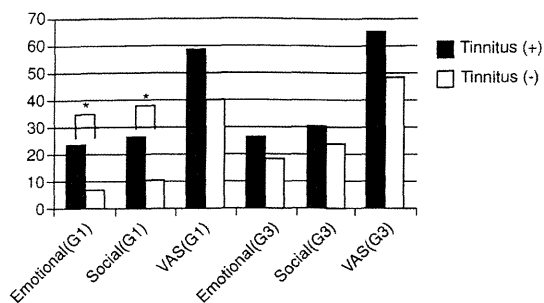


FIG. 4. Differences in the Hearing Handicap Inventory for Adults (HHIA) scores (emotional and social subscale) and Visual Analogue Scale (VAS) between patients who had tinnitus and those who did not in Groups 1 and 3. Emotional and social scores on the HHIA scale and VAS, in 2 groups of patients, some 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 Araújo 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 | p |
|------------|------------|-------|
| 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 MFCG, 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.

Standards of practice in the field of hearing implants

P Van de Heyning¹, O Adunka², S L Arauz³, M Atlas⁴, W-D Baumgartner⁵, S Brill⁶, I Bruce⁷, C Buchman², M Caversaccio⁸, M Dillon², R Eikelboom⁴, G Eskilsson⁹, J Gavilan¹⁰, B Godey¹¹, K Green⁷, W Gstoettner⁵, R Hagen⁶, D Han¹², S Iwasaki¹³, M Kameswaran¹⁴, E Karltorp⁹, A Kleine Punte¹, M Kompis⁸, J Kuthubutheen¹⁵, V Kuzovkov¹⁶, L Lassaletta¹⁰, Y Li¹², A Lorens¹⁷, M Manikoth¹⁸, J Martin¹⁹, R Mlynski⁶, J Mueller²⁰, M O'Driscoll⁷, L Parnes²¹, H Pillsbury², S Prentiss²², S Pulibalathingal¹⁸, C H Raine¹⁹, G Rajan¹⁵, R Rajeswaran¹⁴, H Riechelmann²³, A Rivas²⁴, J A Rivas²⁴, P Senn⁸, P H Skarzynski¹⁷, G Sprinzl²³, H Staecker²², K Stephan²⁵, S Sugarova¹⁶, S-I Usami¹³, A Wolf-Magele²³, Y Yanov¹⁶, M E Zernotti²⁶, K Zimmerman²¹, P Zorowka²⁵, H Skarzynski¹⁷

¹Department of Otorhinolaryngology, Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium, ²The University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine, Chapel Hill, USA, ³Instituto de ORL, Buenos Aires, Argentina, ⁴Ear Science Institute Australia, Nedlands, Australia, ⁵Vienna General Hospital, University Clinic of Ear Nose and Throat Diseases, Vienna, Austria, ⁶Ear, Nose and Throat Clinic and Polyclinic, Würzburg University, Würzburg, Germany, ⁷Manchester Auditory Implant, Central Manchester University Hospitals, Manchester, UK, ⁸Bern University Hospital, University Clinic for Ear Nose Throat, Head and Neck Surgery, Bern, Switzerland, ⁹Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden, ¹⁰Hospital La Paz, Madrid, Spain, ¹¹University Hospital of Rennes, Rennes, France, ¹²Capital University of Medical Sciences, Beijing, China, ¹³Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan, ¹⁴Madras Ear Nose Throat Research Foundation, Chennai, India, ¹⁵Fremantle Hospital and Health Service, Fremantle, Australia, ¹⁶St Petersburg Ear Nose Throat and Speech Research Institute, St Petersburg, Russia, ¹⁷Institute of Physiology and Pathology of Hearing, Nadarzyn, Poland, ¹⁸Ear Nose Throat Super Speciality Institute and Research Centre, Kozhikode, India, ¹⁹Bradford Royal Infirmary, Bradford, UK, ²⁰Ear, Nose and Throat Clinic and Polyclinic, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany, ²¹London Health Sciences Centre, Victoria Hospital, London, Canada, ²²Kansas University Center for Hearing and Balance Disorders, Kansas City, USA, ²³Innsbruck University Ear, Nose and Throat Clinic, Innsbruck, Austria, ²⁴Rivas Clinic and Otolologic Medical Center, Bogota, Colombia, ²⁵University Clinic for Hearing, Voice and Language Disorders, Innsbruck, Austria, ²⁶Department of Otorhinolaryngology, Sanatorium Allende, Cordoba, Argentina

HEARING quality standards: an Introduction

In 2005 the World Health Organization estimated that approximately 278 million people suffered from 'moderate to profound hearing impairment,' 80% of whom lived in low- and middle-income countries (WHO, 2010) where there is less access to competent medical professionals and modern medical procedures and technologies than in high-income countries. Furthermore, with the ageing populations in the developed world (United Nations, 2010) and their associated age-related hearing-loss (presbycusis), the need

for assisted hearing solutions – even taking into account a hopefully broader application of preventive measures (e.g. rubella immunization, health education, quieter workplaces, etc.) and health-care infrastructure development – is clearly both significant and continued.

One of such possible hearing solutions is hearing implantation. Indeed, as of December 2010, approximately 219 000 people have been implanted, either uni- or bilaterally (National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, 2011). As significant as the benefits of cochlear or middle ear implantation have been for recipients and their families, such implantation is still in its demographic infancy, serving a negligible fraction of those whom

Correspondence to: Prof. Dr. Paul Van de Heyning, Antwerp University Hospital, University Department of Otorhinolaryngology, Wilrijkstraat 10, BE-2650 Antwerp, Belgium. Tel: +32 38213451; Fax: +32 38214451. Email: Paul.van.de.heyning@uza.be

it could, and will, help integrate or reintegrate into the verbal bustle of everyday life and work.

‘The best clinics – providing the best for the patient and comprehensive care’ (HEARRING, 2012). With this motto, renowned specialists of four leading hearing implant centers formed the HEARRING group in 2008. Inspired by the collaborative nature of comprehensive cancer center networks, they sought a closer network to better pool their expertise and share information instead of relying solely on medical literature and – beneficial as they are – the individual personal contacts that medical congresses and conferences provide. In the following years, other centers from around the world have joined HEARRING: as of 2012, 23 clinics with numerous surgeons, audiologists, rehabilitationists, and other skilled professionals are collaborating under the HEARRING umbrella.

The 23 clinics in the HEARRING network are committed to creating and maintaining the highest standards of quality. We believe that consensus- and evidenced-based standards are essential to providing each potential implant user, regardless of age or where in the world he/she is treated, with the best possible hearing implant solution for the treatment of her/his individual hearing loss.

In order to try to ensure the best outcomes and the highest safety levels for every present or potential implant user in every clinic, the HEARRING group – under the direction of experts Prof. Christopher H. Raine, MD, Prof. Dr Rudolf Hagen, Prof. Dr Joachim Müller, Prof. Dr Benoit Godey, and Jane Martin – has created a series of standards that covers all aspects of the hearing implant solution process. These quality standards are based on the British Cochlear Implant Group’s (BCIG) own quality standards and can be considered current best practice; indeed they have been approved and adopted by participating HEARRING clinics. These standards are not, however, a static picture; as technology and treatment options continually develop, these standards will be continually updated.

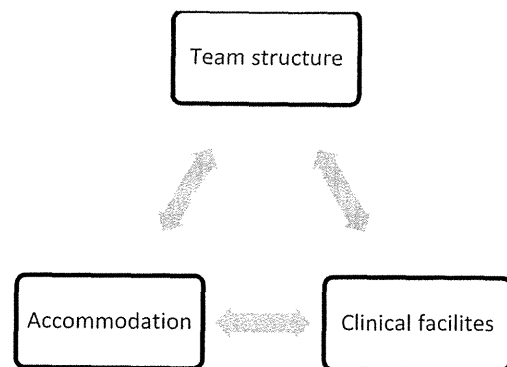
The BCIG was founded in 1989 – not long after implantation became common – to promote good practice and provide information and advice to professionals and the public on cochlear implant solutions. They, with the Royal National Institute for the Deaf, published ‘Quality Standards for Adult Cochlear Implantation’ (British Cochlear Implant Group and Royal National Institute for the Deaf, 2009), a series of 16 guidelines that are meant to be the *minimum* and *realistically achievable* baseline standards for clinics. HEARRING has used this original document as a blueprint for developing a series of six related sets of evidence-based standards, each tailored to fit a specific age category or procedure:

1. Quality standards for adult cochlear implantation

2. Quality standards for cochlear implantation in children and young adults
3. Quality standards for combined electric and acoustic stimulation (EAS)
4. Quality standards for middle ear implantation (MEI)
5. Quality standards for rehabilitation
6. Quality standards for minimal outcome measurements in adults and children.

With some slight variation (see Table 1), each set of standards has the same basic structure which can be divided into two subsections: (1) resources and (2) processes.

Resources: The Resources section is made up of three



parts: team structure, accommodation, and clinical facilities.

Team structure outlines who every cochlear implant team should include and the minimum training and/or experience each member should have. It also describes the importance of establishing and maintaining a program of continued professional development: with national or international courses, conferences, and meetings each team member should be up to date with the latest cochlear implantation-related developments. Extending beyond the core team, this section also provides a list of ‘additional support’ professionals whose expertise need not be part of a core team but whom the core team should have ready access to if necessary.

Accommodation is about the provision and differentiation of the clinic’s physical space: the size, suitability, comfort, and privacy of areas designated for staff, present or potential implant users, and waiting relatives. As different cultures have different spatial expectations and comforts, the HEARRING standards do not prescribe specific sizes but rather those that are ‘suitable’, ‘sufficient’, and ‘large enough to comfortably accommodate’. Accommodation is also about access and communication. It covers providing the present or potential implant user with suitable

Table 1 The structural variations by Quality Standard

| | Adult Cochlear Implantation | Cochlear Implantation in Children and Young Adults | Quality Standards for | | | | Minimal Outcome Measurements |
|-----------------------------------|-------------------------------|---|--|---|---|---|------------------------------|
| | | | Combined Electric and Acoustic Stimulation | Middle Ear Implantation | | (Re)habilitation | |
| | | | | Symbols: = equal | ≠ differs | | |
| Introduction Structure | Individualized Basic document | = + min of two surgeons, audiovestibular physician/pediatrician, key worker, education, pediatrics | Individualized + hearing aid acoustician - audiological medicine | Individualized - clinical scientists, physiologists, rehab therapists, speech and language therapists, clinical physiologists, engineers, tinnitus, balance, medical physics, genetic counseling, interpreter services, social services for the deaf, deaf advocacy | Individualized + teacher of the deaf, key worker, parents, hearing aid acoustician, audiovestibular physician, cooperation with other services - otologist, audiologists, physiologists | Individualized NO | |
| Accommodation | Basic document | + suitable and family-friendly facilities | = | = | = | NO | |
| Clinical Facilities | Basic document | + spatial awareness | = | - OAE, electrically evoked potentials, balance function testing | NO | NO | |
| Referral and Selection Criteria | CI selection criteria | CI in children/young adults selection criteria | EAS selection criteria | MEI selection criteria | NO | NO | |
| Assessment Process | Basic document | + ophthalmic assessment, family support and education, associated organizations, final outcome ≠ receptive skills assessment | + APHAB test | 12 weeks - referral for balance testing and genetic counseling, necessity for vaccination (meningitis), determination of UCL, hearing aid testing, electrically evoked response audiometry, promontory stimulation testing, OAE, details for communication, bilateral candidate assessment | ≠ structure and content, children and adults are discussed separately - includes pre-op counseling | ≠ describes basic sets of outcome measures to be used at routine visits for adults and children | |
| Cooperation with Other Services | Basic document | + newborn hearing screening | = | NO | NO (included in previous chapter) | NO | |
| Pre-op Information and Counseling | Basic document | + involvement of child, device | = | = | NO (included in previous chapter) | NO | |
| Device | CI | NO (included in previous chapter) | EAS | MEI | NO | CI, but also applicable to other hearing implants | |
| Surgery and In-patient Care | Basic document | + monitoring of anesthetics and facial nerve - discussion of surgical procedure | = | - preservation of hearing, radiological examination | NO | NO | |
| Fitting and Tuning | Basic document | + electrophysiological measurements in the very young | = | + rehabilitation | NO | NO | |

Continued

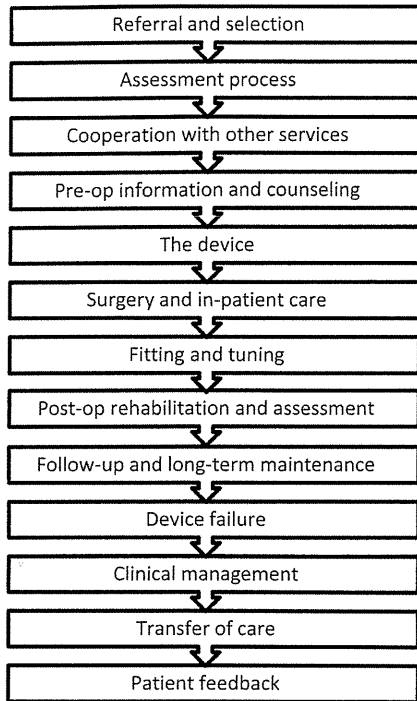
Table 1 Continued

| | | Quality Standards for | | | | | |
|---------------------------------------|-----------------------------|---|---|---|---|------------------------------|--|
| | Adult Cochlear Implantation | Cochlear Implantation in Children and Young Adults | Combined Electric and Acoustic Stimulation | Middle Ear Implantation | (Re)habilitation | Minimal Outcome Measurements | |
| | | <i>Symbols: = equal ≠ differs + in addition - without (compared to basic document)</i> | | | | | |
| Post-op Rehabilitation and Assessment | Basic document | - lip reading, hearing tactics | = | - rehabilitation (included in previous chapter) ≠ post-op assessment | ≠ structure and content, children and adults are discussed separately | NO | |
| Follow-up and Long-term Maintenance | Basic document | + assessment of FM systems | = | = | NO | NO | |
| Device Failure | Basic document | = | + detailed audiological reevaluation, consideration of a CI | = | = | NO | |
| Clinical Management | Basic document | = | = | = | NO | NO | |
| Transfer of Care | Basic document | = | NO | = | = | NO | |
| Patient Feedback | Basic document | = | = | = | NO | NO | |

¹The Quality Standards for Minimal Outcome Measurements in Adults and Children were based on the core elements of the other standards, and in itself describes procedural elements for routine assessment and reporting.

telecommunications access to the clinic and, while in the clinic, with assistive listening devices and alerts.

As the name would suggest, the clinical facilities section outlines which technology should be available to be able to perform a variety of tests. Further, this section highlights the need to regularly calibrate instruments to nationally recognized standards.



Processes:

The clinics and professionals of the HEARRING network believe that providing users with individualized hearing solutions is a careful and detailed process that does not start and stop at surgical implantation. Each of the individual 13 steps is subdivided to provide more specific and in-depth guidelines. Taken together, the cumulative effect is a wealth of best-practice detail which covers every step of the implant experience from selection criteria to long-term maintenance.

The aforementioned six quality standards are published in full on the forthcoming pages followed by a table highlighting the key differences between the standards. It is the HEARRING group’s hope that a wide adoption and implantation of these standards will lead to still a greater delivery of the highest quality comprehensive care and thus happier, better hearing implant users.

References

British Cochlear Implant Group and Royal National Institute for the Deaf 2009. *Quality standards for adult cochlear implantation*. [online] [Accessed 2012 February 21]. Available from: <http://www.bcig.org.uk/downloads/pdfs/BCIG%20Adult%20Quality%20Standards%202010.pdf>

Hearing 2012. *The Genesis of HEARRING*. [online] [Accessed 2012 February 21]. Available from: <http://www.hearring.com/hearring/?q=en/page/1944>

National Institute on Deafness and Other Communication Disorders 2011. *Cochlear implants*. [online] NIH Publication No. 11-4798. [Accessed 2012 February 21]. Available from: <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/pages/coch.aspx>

United Nations 2010. *World population ageing 2009*. [online] New York: United Nations publications [Accessed 2012 February 21]. Available from: <http://www.un.org/esa/population/publications/WPA2009/WPA2009-report.pdf>

World Health Organization 2010. *Deafness and hearing impairment*. [online] [Accessed 2012 February 21]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/index.html>

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)

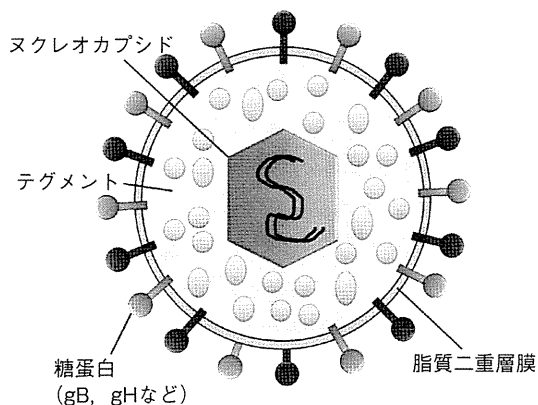


図 1 CMV の模式図

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。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イルスを 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, さらには極性をも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。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⁾。

2. 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 膵炎などの病態がある。移植医療における CMV 感染症の好発時期は, 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²⁾。

〔VI〕 CMV に対するワクチン

CMV は前述したように免疫健全な状態では無症候性で宿主内に潜伏するが, この状態を維持するためには宿主免疫が重要となる。自然免疫は感染直後から反応する重要な生体防御であるとともに, 効率良く適応免疫を誘導する。マウス CMV では樹状細胞・マクロファージの Toll-like レセプター (TLR9, TLR3) がウイルスを検知して INF α / β が産生され, NK 細胞を活性化する。ヒトでは TLR2 と gB/gH の相互作用が炎症性サイトカインを誘導する¹³⁾。液性免疫では中和抗体がウイルス伝播と臓器障害の抑制において重要となる。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もっており, この抗体はウイルスの細胞間伝播を阻止できる¹⁴⁾。細胞性免疫では CMV 特異的な CD8+ および CD4+T 細胞, さらに $\gamma\delta$ T 細胞が関与する。これらの細胞が常にウイルス増殖を抑制することで CMV 感染のまま顕在化せず, 潜伏持続状態が維持される¹³⁾。

CMV に対するワクチンはこれら宿主免疫を安全に効率よく誘導できることが必要となる。

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線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もち, 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もち, 培養液中に遊離したウイルスが少ないことなどがワクチン開発のうえで問題となっていた¹⁵⁾。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などに関する問題が提起された¹⁶⁾。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 感染症が有意に抑制された報告があるが¹⁷⁾, 先天性感染症に対しての有効性は示されていなかった。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¹⁸⁾。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いる。MF59 はオイル・エマルジョン型のアジュ

表 1 CMV ワクチン

| |
|---|
| 1. 臨床応用されたワクチン |
| Live virus vaccines |
| AD169 vaccine |
| Towne vaccine |
| Towne/Toledo “chimeric” vaccines |
| Subunit vaccines |
| gB/MF59 adjuvant |
| gB/canarypox-vectored vaccine |
| pp65 (UL83)/canarypox-vectored vaccine |
| gB/pp65/IE1 trivalent DNA vaccine |
| gB/pp65 bivalent DNA vaccine |
| gB/pp65/IE1 alphavirus replicon vaccine |
| 2. 前臨床段階, 研究中のワクチン戦略 |
| gM/gN (gcII complex) |
| gH/gL/gO (gcIII complex) |
| Nonstructural genes/novel CTL targets |
| Prime-boost strategy |
| Bacterial artificial chromosomes |
| Peptide vaccines |
| Dense body vaccines |

(文献 21 より引用)

バントでヒトの肝臓にも存在しコレステロールの前駆体であるステロイドホルモンの合成中間オイルであるスクアレンをベースとしている。MF59のアジュバント活性の作用機序は抗原提示細胞に取り込まれやすくし、MHC class II (major histocompatibility complex : MHC) の発現を高めると考えられている¹⁹⁾。この 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か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²⁰⁾。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。造血幹細胞移植患者および臓器移植患者に対するワクチンとして、gB/pp65 を発現する二つのプラスミド DNA を主成分とする DNA ワクチンが米国における第 II 相臨床試験において造血幹細胞移植時のサイトメガロウイルス血症の発生率を有意に抑制したとして希少疾病用医薬品指定を受けた。このワクチン「Trans Vax™」は米国のバイカル社 (Vical Incor-

porated) が開発したものであり、2011 年 7 月 15 日アステラス製薬が全世界における開発・商業化に関する独占的ライセンス契約を締結したと公表した。

さらに前臨床段階で検討されているワクチンに gM/gN を主成分とした DNA ワクチン、gH/gL/gO を主成分としたワクチンがあり、これらは中和抗体の誘導を期待して研究が進められている。CMV DNA polymerase (UL54), helicase (UL105) を用いたワクチンでは細胞性免疫を誘導するワクチンとして研究が進められている。DNA ワクチンを組み合わせ、一方を prime 用に一方を booster 用に用いる方法の検討、細菌人工染色体を用いたワクチン、ペプチドワクチン、CMV 感染に伴って細胞から産生される非感染性の構造物である Dense body を用いたワクチンなどの研究もなされている。表 1 に現在開発中のワクチンを含めた CMV ワクチンを示す²¹⁾。

【VII】おわりに

産科、小児科領域において先天性 CMV 感染症は克服すべき大きな課題であった。耳鼻咽喉科医にとって先天性 CMV 感染が聴覚障害をきた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高まってきている。さらに、移植医療の進歩とともに CMV 感染対策が重要となっている。このようななかで有効なワクチンの開発は CMV 感染症に対する根幹的な治療法として期待される。

文献

- 1) Crough T, et al : Immunobiology of human cytomegalovirus : from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev* 22 : 76-98, 2008
- 2) 日本造血細胞移植学会 : 造血細胞移植ガイドライン. サイトメガロウイルス感染症 第 2 版. 日本造血細胞移植学会, 名古屋, 2011, p4
- 3) 丸山有子・他 : サイトメガロウイルス胎内感染の予後予測と周産期管理. *周産期新生児誌* 42 : 792-797, 2006
- 4) 森内昌子 : 3. 期待されているこれからのワクチン
2) ヘルペス・サイトメガロウイルス. *臨床検査* 54 : 1400-1405, 2010
- 5) Numazaki K, et al : Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis* 4 : 22, 2004
- 6) 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* 56 : 193-196, 1998

- 7) Mocarshi ES, et al : Cytomegalovirus and their replication. *In* : Fields Virology, 4th ed. eds by Knipe DM, et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001, pp2629-2673.
- 8) The T-H, et al : Cytomegalovirus antigenemia. *Rev Infect Dis* 12 (Suppl 7) : 734-744, 1990
- 9) Slobedman B, et al : Quantitative analysis of latent human cytomegalovirus. *J Virol* 73 : 4806-4812, 1999
- 10) Tsutsui Y, et al : Neuropathogenesis of cytomegalovirus infection : indication of the mechanisms using mouse models. *Rev Med Virol* 15 : 327-345, 2005
- 11) Morton CC, et al : Newborn hearing screening—A silent revolution. *N Engl J Med* 354 : 2151-2164, 2006
- 12) Ogawa H, et al : Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *JID* 195 : 782-787, 2007
- 13) 小杉伊三夫 : 3, サイトメガロウイルス. *ウイルス* 60 : 209-220, 2010
- 14) Liu B, et al : Human cytomegalovirus contains a tegument protein that enhances transcription from promoters with upstream ATF and AP-1 cis-acting elements. *J Virol* 66 : 4434-4444, 1992
- 15) 沼崎 啓・他 : IV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* 43 : 188-195, 1990
- 16) Elek SD, et al : Development of a vaccine against mental retardation caused by cytomegalovirus infection in utero. *Lancet* 1 (7845) : 1-5, 1974
- 17) Friedman AD, et al : Detection of antibody to cytomegalovirus early antigen in vaccinated, normal volunteers and renal transplant candidates. *J Infect Dis* 146 : 255-259, 1982
- 18) Kemble G, et al : Defined large-scale alterations of the human cytomegalovirus genome constructed by cotransfection of overlapping cosmids. *J Virol* 70 : 2044-2048, 1996
- 19) 中山哲夫 : アジュバントの種類と作用機序. *インフルエンザ* 10 : 23-29, 2009
- 20) Pass RF, et al : Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 360 : 1191-1199, 2009
- 21) Cheeran MCJ, et al : Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection : Disease Mechanisms and Prospects for intervention. *Clinical Microbiology Reviews*, 99-126, 2009

ウイルスと小児難聴

Pediatric hearing loss due to viral infection

小川 洋

POINT

- ▶ 胎生期に感染し聴覚障害をきたすウイルスにサイトメガロウイルスと風疹ウイルスがある。
- ▶ 出生後感染し聴覚障害をきたすウイルスのなかではムンプスウイルスと麻疹ウイルスがある。
- ▶ 風疹ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルスによる感染症はワクチンで発症を予防できる。
- ▶ ウイルス感染により発症した聴覚障害は改善することが困難であり予防対策が重要である。

はじめに

小児における聴覚障害の原因としてウイルス感染は大きな頻度を占めている。特に胎生期のウイルス感染により、先天性の高度な感音難聴が生じてしまうことや小児期の初感染により重篤な聴覚障害が生じてしまうことが知られている。

難聴の原因となる主なウイルスを表 1 に示す¹⁾。本稿では小児におけるウイルス感染に伴う聴覚障害のなかで頻度が高いサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV)、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルスに関して、それぞれのウイルス感染症の特徴、聴覚障害への対応などについて解説する。風疹ウイルス、麻疹ウイルス、感染に伴う聴覚障害はワクチンを適切に施行

することによって患者数の減少、難聴の程度の軽減が期待できる。ワクチンで防ぐことのできる疾患 (vaccine preventable disease : VPD) はワクチン接種により防ぐのが望ましいことはいうまでもない。

胎生期の感染により聴覚障害をきたすウイルス

CMV

CMV は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。CMV はヘルペス族に属するウイルスであるが、単純ヘルペスウイルスや水痘帯状疱疹ウイルスと異なり、ウイルス特異的酵素である thymidine kinase (TK) を有さないためアシクロビルは有効ではない。

1. 先天性 CMV 感染症

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

表 1 聴覚障害をきたす主なウイルス

| |
|--------------|
| ムンプスウイルス |
| 風疹ウイルス |
| 単純ヘルペスウイルス |
| 水痘帯状疱疹ウイルス |
| サイトメガロウイルス |
| ヒトヘルペスウイルス 6 |

おがわ ひろし：福島県立会津医療センター耳鼻咽喉科学講座（〒969-3492 福島県会津若松市川東町谷沢字前田 21-2）

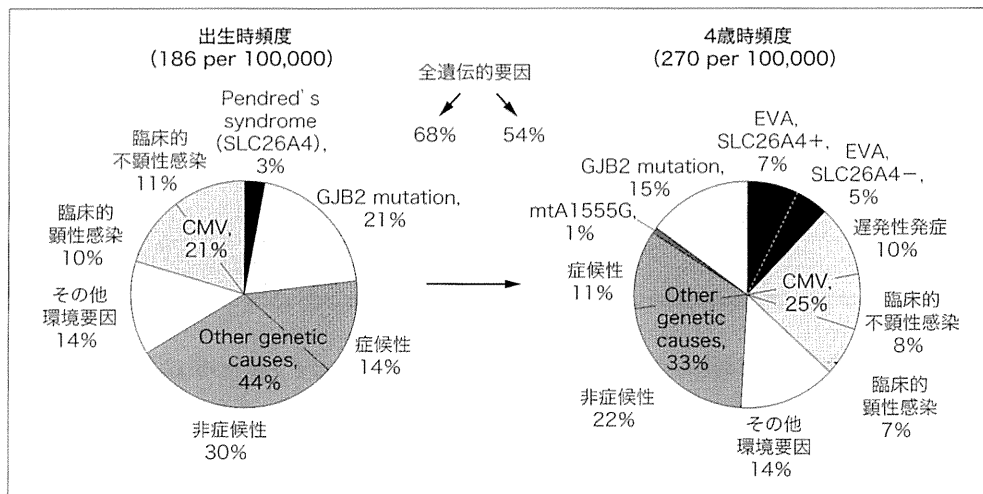


図 1 聴覚障害児の原因

(文献 2 より改変して引用)

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。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。一方で、出生時には前記症状の一部のみの場合や、まった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。

2. 先天性 CMV 感染と聴覚障害

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²⁾(図 1)。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³⁾。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 CMV 感染が認められており⁴⁾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。

3. 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されている。わが国においても CMV 感染スクリーニングの試みがなされている⁵⁾。図 2 に先天性 CMV 感染に伴う聴覚障害に対する福島県立医科大学付属病院における取り組みを示す⁶⁾。高度の感音難聴をきたした場合、聴覚補償の手段として人工内耳が考えられる。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。

4. 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 高力価

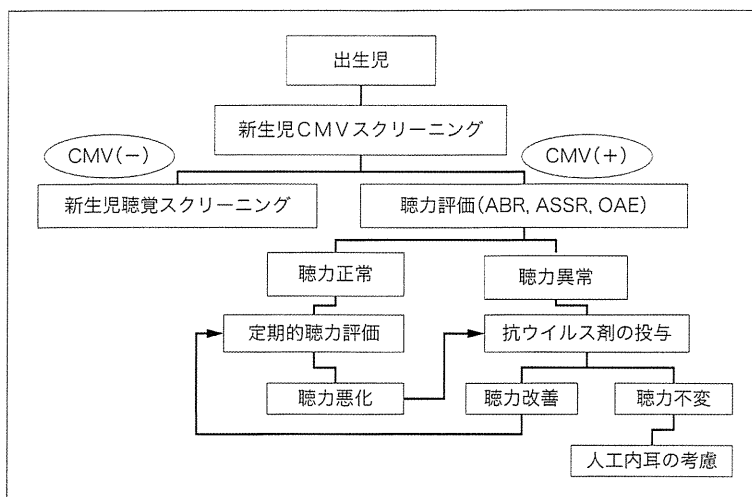


図 2 先天性 CMV 感染に伴う聴覚障害に対する取り組み

ASSR：聴性定常反応、OAE：耳音響放射

(文献 6 を改変して引用)

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⁷⁾。高力価免疫グロブリンによる治療は症候性 CMV 感染児に対してわが国でも行われているが、聴覚障害児に対しての治療報告はない。

出生後の治療として、先天性症候性 CMV 感染児に対するガンシクロビル (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⁸⁾や、バルガンシクロビル (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、聴覚障害をきたしたすべての症例に有効あるわけではなく、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。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当院においては学内倫理委員会の承認のもとで慎重な投与を行っている。

2 風疹ウイルス (rubella virus)

風疹ウイルスはトガウイルス科 Rubivirus 属に

属する 1 本鎖 RNA ウイルスでエンペロープを有する。上気道粘膜より排泄されるウイルスが飛沫を介して伝播される。その伝染力は麻疹、水痘よりは弱い。

1. 風疹ウイルスによる感染

《風疹の臨床的特徴》

飛沫感染により感染し、潜伏期間は通常 2~3 週間である。冬から春に流行する。症状は、小紅斑や紅色丘疹、リンパ節腫脹 (全身、特に頸部、後頭部、耳介後部)、発熱を三主徴とする。リンパ節腫脹は発疹出現数日前に出現し、3~6 週間で消退する。発熱は 38~39°C で、3 日程度続き、皮疹も 3 日程度で消退する。脳炎、血小板減少性紫斑病を合併することがある。妊婦の風疹ウイルス感染が、先天性風疹症候群の原因となることがある⁹⁾。

2013 年 5 月 1 日の時点で感染症法により、「風しん」および「先天性風しん症候群」はいずれも全数報告対象 (5 類感染症) であり、診断した医師は 7 日以内に最寄りの保健所に届け出なければならないとされている。風疹は 2008 年より全数報告対象となった。

2. 風疹ウイルスによる聴覚障害の特徴

風疹ウイルスによる聴覚障害は胎内感染により生じる。風疹ウイルスに対して免疫のない女性が妊娠初期に風疹に罹患すると風疹ウイルスが胎児

表 2 風疹ウイルスの感染時期と CRS 発症率および CRS の症状

| | |
|--|--------|
| ●母体風疹感染時の妊娠週数と CRS 発症率 | |
| ・4~6 週 | 100% |
| ・7~12 週 | 80% |
| ・13~16 週 | 45~50% |
| ・17~20 週 | 6% |
| ・21 週 | 0% |
| ●先天性風疹症候群の症状 | |
| ・一過性の症状：子宮内胎児発育遅延/低出生体重児、肝脾腫、黄疸、溶血性貧血、ブルーベリーマフィン様皮疹、血小板減少性紫斑病、骨病変など | |
| ・永久に残る症状：感音性難聴、先天性心奇形 (PDA、VSD、ASD など)、眼症状 (白内障、小眼球症、緑内障など)、中枢神経病変 (知能発達遅延、精神運動発達遅延) | |
| ・新生児以降に現れる症状：内分泌異常 (糖尿病、甲状腺疾患、成長ホルモン分泌異常)、血管系の異常 | |

に感染して、出生児に先天性風疹症候群 (congenital rubella syndrome : CRS) と総称される聴覚障害を含むさまざまな障害を引き起こす。CRS による障害は妊娠 3 か月以内の感染で発症するが、聴覚障害は初期 3 か月のみならず、次の 3 か月の感染でも発症し、一般に両側性高度難聴であることが多い。風疹ウイルスの感染時期とそれに伴う CRS の発症率、症状を表 2 に示す¹⁰⁾。CRS における聴覚障害の頻度は高い。

3. CRS に伴う聴覚障害に対する治療

CRS に伴う聴覚障害に対して有効な治療法はない。対症療法として残存する聴力を用いた補聴器の装用、および人工内耳があるが、聴覚障害のみならず、そのほかの障害を伴うためその療育自体が困難である。したがって CRS を引き起こさないために風疹感染対策がきわめて重要となる。

4. 風疹感染対策

CRS 患者報告数は 2000 年 (平成 12 年) から 2003 年 (平成 15 年) まで年間 1 例のみであったが、2003 年から 2004 年にかけて 10 例の報告があり、風疹流行および CRS の発生抑制に関する緊急提言が 2004 年 (平成 16 年) 8 月に厚生労働省科学研究班よりなされた。その後風疹および CRS の報告数は減少したが、2011 年から海外で感染して帰国後発症する輸入例が散見されるようになり、福岡県、大阪府、神奈川県などで地域流行が

認められ、事業所での成人男性の集団発生も複数報告された。2012 年は近畿地方を中心に、同時期としては全数報告が始まった 2008 年以降最大の風疹患者報告数になっている。風疹患者数増加の報告に一致して、2012 年 10 月~2013 年 4 月の 7 か月間に 10 人の先天性風疹症候群が報告された。妊婦が感染した時期は 2012 年前半と推定されるが、2013 年第 1~17 週 [5,442 人] と、2012 年第 1~17 週 [158 人] の風疹患者報告数を比較すると、2013 年は 2012 年の約 35 倍であり、CRS の発症増加が懸念されている¹¹⁾。

CRS それ自体に治療法がないため、予防が重要で、妊娠可能年齢の女性で風疹抗体がない場合には積極的にワクチンで免疫を獲得しておくことが望まれる。風疹に対するワクチンは麻疹・風疹混合 (MR) ワクチンとして予防接種法、定期一類疾病予防接種として接種スケジュール (国立感染症研究所感染症情報センター予防接種スケジュール、<http://idsc.nih.gov.jp/vaccine/dschedule/Imm08JP01.gif>) が推奨されている。

また、日本産科婦人科学会では、妊娠初期に風疹抗体価を赤血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition : HI) 法により測定することを産婦人科ガイドライン 2008 で推奨している。抗体陰性の妊婦に対し感染対策をすることはきわめて重要である。さらに厚生労働省では、風疹に関して、「予防接種を受けず自然感染したときには、妊娠中のお母さんなどにうつしてしまうことがあり、大きくなってからであれば妊娠中の配偶者 (妻) あるいはパートナーなどにうつすことで、生まれてくる赤ちゃんが先天性風疹症候群と診断される可能性が生じます。風疹の合併症から身を守り、家族への感染を予防し、将来自分たちのこどもを先天性風疹症候群から守るためにも、男性も可能な限り早く風疹の予防接種をうけて下さい」と啓蒙している¹²⁾。

出生後の感染により 聴覚障害をきたすウイルス

麻疹ウイルス (Measles virus)

麻疹ウイルスはパラミクソウイルス科 *Morbilivirus* に属し 1 本鎖 RNA ウイルスである。麻疹は麻疹ウイルス感染による強い感染力を有する急性熱性発疹性疾患であり、ヒトを自然宿主とする。基本的には飛沫を介するヒトからヒトへの感染で空気感染（飛沫核感染）も重要な感染経路である。感染性は非常に高く、感受性のある人（免疫抗体をもたない人）が曝露を受けると 90% 以上が感染する。強い感染性をもち空気感染をする麻疹ウイルスは、日本を含む WHO の西太平洋地域において 2012 年が麻疹排除の目標年となったが、目標達成には至っていない。麻疹の排除とは、国外で感染した者が国内で発症する場合を除き、麻疹の診断例が 1 年間に人口 100 万人当たり 1 例未満であり、かつウイルスの伝播が継続しない状態と定義されている¹³⁾。

1. 麻疹の臨床的特徴

潜伏期は通常 10~12 日間であり、症状はカタル期（2~4 日）には 38°C 前後の発熱、咳、鼻汁、くしゃみ、結膜充血、眼脂、羞明などであり、熱が下降した頃に頬粘膜にコプリック斑が出現する。発疹期（3~4 日）には 1°C 下降した発熱が再び高熱となり（39~40°C）、特有の発疹（小鮮紅色斑か暗紅色丘疹、それらが融合し網目状になる）が出現する。発疹は耳後部、頸部、顔、体幹、上肢、下肢の順に広がる。回復期（7~9 日）には解熱し、発疹は消退し、色素沈着を残す。肺炎、中耳炎、クループ、脳炎を合併する場合がある。麻疹ウイルスに感染後、数年から十数年以上経過して亜急性硬化性全脳炎（SSPE）を発症する場合がある。なお、上記症状を十分満たさず、一部症状のみの麻疹（修飾麻疹）もみられることがある。これはワクチンによる免疫が低下してきた者にみられることが多い。

麻疹は伝染力が強く、初感染時には不顕性感染はなく必ず発症し、一過性に強い免疫不全状態を生じる点が問題であり、中耳炎は麻疹患者の約

5~15% に合併する最も多い合併症の 1 つである¹⁴⁾。

2. 麻疹ウイルスによる聴覚障害

ワクチンが普及する以前は、後天性難聴の重要な原因の 1 つであり、小児後天性聾の 3~10% を占めていた。難聴は両耳性で 41% は聾を呈するとの報告がある。感音難聴に対して突発性難聴に準じた治療が行われるが回復は期待できないことが多いとされている。したがって、麻疹ウイルスによる聴覚障害に対しては麻疹予防が必要であり、ワクチンの接種が唯一の予防的治療法となる¹⁵⁾。聴覚障害の発生機序として、中耳炎から内耳への炎症波及と血行性内耳感染の 2 つの発症機序が考えられている¹⁾。近年、麻疹ウイルス感染が耳硬化症にかかわっているという報告がみられている¹⁶⁾。

3. 麻疹に対する治療

麻疹に対するワクチンは麻疹・風疹混合（MR）ワクチンとして予防接種法、定期一類疾病予防接種として接種スケジュールが決まっている（前述風疹の項を参照）。2006 年（平成 18 年）4 月に予防接種に関する制度が改正され、麻疹を確実に予防するため 2 回の予防接種が必要となった。さらに 2007 年の定期接種の対象とならない年長児や成人を中心とした流行を受けて、2008 年 4 月から 5 年間の期限付きで中学 1 年生（第 3 期）と高校 3 年生（第 4 期）を対象に MR ワクチンによる 2 回目の接種が定期接種として行われるようになった。

② ムンプスウイルス (mumps virus)

ムンプスウイルスはパラミクソウイルス科のウイルスで表面にエンベロープをかぶった 1 本鎖 RNA ウイルスである。接触あるいは飛沫感染で伝搬するが、その感染力は強い。

1. ムンプスウイルス感染の臨床症状

2~3 週間の潜伏期（平均 18 日前後）を経て、唾液腺の腫脹・圧痛、嚥下痛、発熱を主症状として発症し、通常 1~2 週間で軽快する。唾液腺腫脹は両側、あるいは片側の耳下腺にみられることがほとんどであるが、顎下腺、舌下腺にも起こることがあり、通常 48 時間以内にピークを認める。