

厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業  
(障害者対策総合研究開発事業(感覚器障害分野))

先天性サイトメガロウイルス感染症の  
マスキングシステムの構築  
および発症予防に関する研究

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 岩崎 聡

平成27(2015)年 3月

## 目 次

### ・総括研究報告

#### 難治性聴覚障害に関する研究

宇佐美 真一（信州大学） ----- 3

### ・分担研究報告

#### 突発性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

羽藤 直人（愛媛大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 25

#### 突発性難聴臨床情報調査票を用いた全国疫学調査 第一報

曾根 三千彦（名古屋大学耳鼻咽喉科） ----- 29

#### 突発性難聴、急性低音障害型音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

西崎和則（岡山大学大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 31

#### 難治性聴覚障害に関する調査研究

石川 浩太郎（国立障害者リハビリテーションセンター） ----- 35

#### 当科での難治性聴覚障害に関する調査研究についての第一報

高橋 晴雄（長崎大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 40

#### 急性低音障害型感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

佐藤 宏昭（岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科） ----- 44

#### 医科歯科大学における突発性難聴、急性低音障害型感音難聴

野口 佳裕（東京医科歯科大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 47

外リンパ瘻に関する調査研究

池園哲郎（埼玉医科大学） ----- 50

本邦におけるムンプス難聴診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の確立・普及  
および改正に向けて

福田 諭（北海道大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学） --- 59

騒音性難聴・音響外傷の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

原 晃（筑波大学医学医療系耳鼻咽喉科） ----- 63

両側特発性感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

松永 達雄（国立病院機構東京医療センター臨床研究センター） ----- 66

特発性両側性感音難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

過去の研究の振り返りからの提言

岡本牧人（北里大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 74

両側小耳症（外耳奇形）・外耳道閉鎖症の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

加我 君孝（東京医療センター・臨床研究センター） ----- 77

内耳奇形の分類とその臨床的意義

内藤 泰（神戸市立医療センター中央市民病院） ----- 81

中耳奇形の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

東野 哲也（宮崎大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 87

耳硬化症の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

熊川 孝三（虎の門病院 耳鼻咽喉科） ----- 91

薬剤性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

山岨 達也（東京大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 101

薬剤性難聴の診断基準・診療ガイドライン策定に向けて

中川 尚志（福岡大学医学部耳鼻咽喉科） ----- 104

. 研究成果の刊行物一覧	-----	106
. 研究成果の刊行物一覧・別刷・別添資料	-----	115



・ 先天性サイトメガロウイルス感染症の  
マススクリーニングシステムの構築  
および発症予防に関する研究

研究者名簿



平成 26 年度 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業  
 ( 障害者対策総合研究開発事業 ( 感覚器障害分野 ) )

先天性サイトメガロウイルス感染症のマススクリーニングシステムの構築  
 および発症予防に関する研究

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	岩崎 聡	信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座	客員教授
研究分担者	宇佐美真一	信州大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	塩沢 丹里	信州大学医学部産科婦人科	教授
	小池 健一	信州大学医学部小児科	教授
	小川 洋	福島県立医科大学附属会津医療センター 耳鼻咽喉科	教授
	工 穰	信州大学医学部耳鼻咽喉科	准教授
	茂木 英明	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
研究協力者	矢野 卓也	信州大学医学部耳鼻咽喉科	医員
	西尾 信哉	信州大学医学部耳鼻咽喉科	助教
	大平 哲史	信州大学医学部産科婦人科	助教
	稲葉 雄二	信州大学医学部小児科	准教授





・ 総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金  
障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究開発事業（感覚器障害分野））

総括研究報告書

先天性サイトメガロウイルス感染症のマススクリーニングシステムの構築  
および発症予防に関する研究

研究代表者 岩崎 聡（信州大学医学部附属病院人工聴覚器学講座・教授）

研究要旨

先天サイトメガロウイルス感染は、全出生児の0.5～2.5%に認められる比較的頻度の高い先天ウイルス感染症のひとつであり、感染児のうち約10%は神経学的な発育障害、網脈絡膜炎、先天性感音難聴を呈する。残りの約90%は無症候性であり出生時には無症状であるが、その中の35%は遅発性の中等度～高度難聴を発症すると報告されている。特に、遅発性・進行性の種々の症状に関しては、ガンシクロビルや特異抗体を用いた発症予防、進行予防が可能であることが報告されており、先天サイトメガロウイルス感染早期発見のためのマス・スクリーニングシステムの構築と、早期発見後の予防医療の確立により、症状の重篤化を予防することが可能であると期待される。

本研究では先天性サイトメガロウイルス感染症を早期発見するためのマス・スクリーニングに適した検査システムの開発を目的として検討をおこなった。マス・スクリーニングとしてDNA検査を行うためには、簡便にサンプル採取が可能で、長期間保存可能なシステムが必要となるため、先天性代謝異常スクリーニングとして実施されるガスリーカードへの採血時に、DNAを高品質で長期間保存可能なFTAカードに同時にスポットする採取法を採用した。また、長野県内の4産科施設との共同研究により4034例の解析を実施した。その結果8例(0.2%)よりCMVが検出された。また、難聴患者に占める先天CMV感染症の割合を明らかにする事を目的に難聴患者の保存臍帯を用いた検査を実施した所、311例中28例(9%)にCMVが見出された。一般のスクリーニングの頻度である0.2%と比較して40倍以上の高頻度で検出された事からも難聴の主要な原因の一つになっていることが改めて明らかとなった。

研究分担者氏名・所属機関名・職名

宇佐美真一（信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座・教授） 塩沢 丹里（信州大学医学部産科婦人科学講座・教授）

小池 健一（信州大学医学部小児科学講座・教授） 小川 洋（福島県立医科大学附属会津医療センター耳鼻咽喉科・教授）

工 穰（信州大学医学部耳鼻咽喉科学講座・准教授） 茂木 英明（信州大学医学部耳鼻咽喉科・助教）

研究協力者

矢野卓也（信州大学医学部耳鼻咽喉科・医員） 西尾 信哉（信州大学医学部耳鼻咽喉科・助教） 大平哲史（信州大学医学部産科婦人科学講座・助教） 稲葉雄二（信州大学医学部小児科学講座・准教授）

## A. 研究目的

先天サイトメガロウイルス感染は、全出生児の 0.5～2.5%に認められるとされる比較的頻度の高い先天ウイルス感染のひとつである。先天性サイトメガロウイルス感染を認める児のうち、およそ 10%は神経学的な発育障害、網脈絡膜炎、先天性感音難聴を呈することより、症候性先天サイトメガロウイルス感染症と診断される。一方、残りの約 90%は無症候性の先天サイトメガロウイルス感染であり、出生時には無症状であるが、その内約 35%は遅発性の中等度～高度難聴を発症すると報告されている。

近年の新生児聴覚スクリーニング検査

の普及により、先天性に難聴を有する児に関しては早期に発見が可能となったが、遅発性、進行性に難聴を発症するケースでは、新生児聴覚スクリーニング検査において難聴を認めず、通常の難聴児よりも発見・介入ともにおくれることが問題となっている。

特に、先天性サイトメガロウイルス感染症の遅発性・進行性の種々の症状に関しては、ガンシクロビルや特異抗体を用いた発症予防、進行予防が可能であることが報告されているため、先天サイトメガロウイルス感染の早期発見のためのマス・スクリーニングシステムの構築と、早期発見後の予防医療法の確立により、症状の重篤化を予防することが期待されている疾患のひとつである。

本研究では先天性サイトメガロウイルス感染症を早期発見するためのマス・スクリーニングに適したシステムの開発およびその有効性を明らかにすることを目的として前向きが多施設共同コホート研究をおこなった。

また、反対方向のアプローチとして、難聴患者に占める先天 CMV 感染症の割合を明らかにする後ろ向きコホート研究として、乾燥保存臍帯を用いた CMV DNA 検査を実施し、難聴児における先天性サイトメガロウイルス感染症児の頻度に関して検討を行った。

## B. 研究方法

### 1) FTA カードを用いた先天性 CMV 感染症のマス・スクリーニング検査手法の確立およびマス・スクリーニング

本研究の目的である新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス感染のマス・スクリーニングを行うためには、多数の検体を効率よく検査可能な非常に高いスループットの検査系を確立する必要がある。

本年度は前年度までに継続し、前年度までに確立した FTA カードによるサンプル採取と TaqMan assay を組み合わせた新しいマス・スクリーニング系を用いて、長野県をモデルにマス・スクリーニングの前向き多施設共同コホート研究を行った。

マス・スクリーニングとして DNA 検査を行うためには、簡便にサンプル採取が可能で、輸送が簡便であり、長期間保存可能なシステムが必要となるため、本研究では、先天性代謝異常スクリーニングとして広く実施されているガスリーカードへの採血時に、DNA を高品質で長期間保存可能な FTA カード (GE healthcare bio) に同時にスポットすることにより、通常の先天性代謝異常症のスクリーニング検査と同程度に簡便な手法を用いて検討を行った。

平成 26 年度は、前年度までに実施したいた信州大学医学部附属病院、松本市民病院、諏訪赤十字病院、丸の内病院に加え、新たに飯田市立病院、篠ノ井総合

病院、北信総合病院の合計 7 施設において、新生児の両親を対象に説明用パンフレットを用いて十分に説明を行った後に書面で同意を取得し、先天性代謝異常症スクリーニング検査 (ガスリー検査) を行う際に、併せて FTA カードにも血液検体を採取した。(これにより、長野県内の主要産科施設 9 施設のうち 7 施設の参加する大規模多施設共同前向きコホート研究となった。長野県においては、前述の 7 施設で長野県全体の新生児数の約 80% をカバーしており、地域差の少ない悉皆性の高い検討を行う事ができたと考えられる)。

ガスリー検査実施時に同時に血液サンプルを滴下した FTA カードは、室温にて 30 分間乾燥後、測定を行うまでは室温で 10 年間保管可能であり、また、サンプルチューブと比較して保管に必要な容積も非常に小さく、多検体を効率的に管理するために理想的なシステムである。測定には、1.2mm 径のマイクロパンチを用いて血液検体をくりぬいた後に FTA wash buffer (GE healthcare bio) で洗浄を行い、TE buffer (Wako) で再度洗浄を行った。洗浄後の FTA カードをそのまま鑄型に用い Taq Man 法を用いた定量 PCR 法によりサイトメガロウイルス US14 遺伝子の測定を行った(前年度までの検討より 5% 程度の偽陰性があるため、4 重測定を行い見逃しを減らすよう配慮した)。定量 PCR 測定には StepOne Plus (Thermo Fisher Scientific) を用いた。

また、鋳型 DNA が正しく得られているか、また、その定量コントロールとして、ヒトゲノム上の *GJB2* 遺伝子に対する TaqMan Probe も用意し同時に計測を行うことで DNA が得られている確認のためのコントロール検査も同時に実施した。

## 2) 保存臍帯を用いた先天性 CMV 感染症検査

本研究では newborn 児に対するマス・スクリーニング検査を実施する前向きコホートをを行うとともに、実際に難聴患者に占める先天 CMV 感染症の割合およびその臨床的特徴を明らかにする事を目的に後ろ向きコホートも計画した。

通常、先天 CMV 感染症の検査としては、新生児尿中に含まれる CMV DNA 検査が用いられるが、生後 2 週間以上経過した症例では、先天感染なのか、出生後初感染なのかを区別することが困難であるため、尿サンプルや血液サンプルでは難聴の確定診断がなされる生後 6 ヶ月ごろに判断することはできない。このような症例を対象に先天 CMV 感染症の診断を行うためにはレトロスペクティブに先天性感染の有無を区別可能な検査手法が必要である。本研究ではレトロスペクティブな検査手法として保存乾燥臍帯を用いた先天 CMV ウイルスの解析を実施した。

一側性難聴患者および両側性難聴患者の合計 351 例（あるいはその保護者）に対し研究に関する十分な説明の上、書面

で同意を取得し保存臍帯試料および臨床情報の収集を行った。

保存臍帯は Nuclear Free 滅菌水中で 4 時間静置してふやかした後にはさみを用いて細断し、QIAGEN 社 DNeasy Blood and Tissue Kit を用いて、組織からの DNA 抽出プロトコールに従って DNA の抽出を行った。

抽出された DNA の濃度を正確に測定するために、Invitrogen 社の Quant it dsDNA broad range kit を用いてインターカラー法による dsDNA の定量を行った。蛍光強度の計測には Invitrogen 社の Qubit fluor mater を用いた。

CMV の検出には、TaqMan 法を用いた定量 PCR を行った。TaqMan 法の測定に用いるプローブは比較的保存性の高いサイトメガロウイルスの US14 遺伝子座に設計した TaqMan Probe により DNA 量のコントロールとした。定量リアルタイム PCR 測定には、Applied biosystems 社の Step One Plus を用いた。判断には症候群性の先天 CMV 感染症症例の保存臍帯 4 サンプルを陽性コントロールとして用い、健常児 7 例の保存臍帯を陰性コントロールとして用いた。

## 3) マスクリーニング後の診察フローチャートの作成およびフォローアップ

従来行われてきた先天サイトメガロウイルス感染症に関する検討では、症候群

性の CMV 児あるいは難聴児など症状を有する児が対象であったため、病状に併せた適切な医学的介入のフローが明確であったが、マス・スクリーニングにより全出生児を対象に検討が実施されるため、CMV 陽性であることが診断された児に対するフォローアップ手法に関しては未だ定まっていない状況である。

そこで、本研究では前年度までに小児科および耳鼻咽喉科を主体に確立したスクリーニング検査陽性症例に対するフォローアッププランに従い、マス・スクリーニング後の陽性例に対するフォローアップを実施した。また、陽性例に対しては、定期的に血中 CMV 濃度の測定を行い、コピー数の変化に関しても検討を行った。さらに、治療効果および副作用に関して十分な説明の上、書面で同意の得られた症例を対象にガンシクロビルの全身投与あるいはバルガンシクロビルの経口投与を行うとともに定期的に CMV のコピー数計測を行う積極的治療を実施した。

(倫理面への配慮)

被験者に対して十分な説明を行ったうえ、書面で同意を取得して、サンプルを採取した。また、サンプル採取に際しては匿名化を行い個人情報の保護に配慮した。

## C. 研究結果

### 1) FTA カードを用いた先天性 CMV 感染症マススクリーニング検査に関する検討

一般的に先天 CMV 感染症児の血液中の CMV は尿中に排出される CMV と比較して 100 倍程度少ない事が報告されており、また、乾燥血液サンプル(ろ紙 DBS)を用いた場合には、DNA 抽出の効率が悪く、さらに 1/5 程度の感度(尿サンプルを用いた場合の 1/500 程度)となる事が報告されている。

しかし、マス・スクリーニングの手法としては、全新出生児を対象に本研究のためだけに尿サンプルを採取することが困難である事、尿サンプルに胎便が混入して検査不能となる例が 30%程度に認められることなどから、全新出生児において新生児尿を検体として使用することは実質上困難である。

そこで、本研究では、全新出生児の受診する先天性代謝異常症のマス・スクリーニング検査(ガスリー検査)の際に、併せて血液検体を採取する手法を検討した。本手法はそもそも全例実施するガスリー検査に併せて血液サンプルの採取を行うため、採取時の手間や収集率に関しては非常に効率的であることが期待される。特にガスリー検査で用いる通常ろ紙から抽出される DNA の品質による問題点を一部解決することを目的に、ガスリーろ紙より高品質な DNA サンプルが簡便に得られる FTA カードを用いるマス・スクリーニングシステムを開発した。

また、確立した FTA カードを用いたハイスループットのマス・スクリーニング系がうまく機能することを確認すること



を目的に長野県内をモデルにパイロット研究として、信州大学医学部附属病院、松本市民病院、諏訪赤十字病院、丸の内病院、飯田市立病院、篠ノ井総合病院、北信総合病院の合計7施設の産科、小児科、耳鼻咽喉科の連携によりマス・スクリーニングとその後のフォローアップを開始した。

しかしながら、1) ウイルス検査では極微量のコンタミネーションでも検出され問題となるケースが存在する、2) FTAカードによる検出系では定量性が低いことが知られており、コピー数と臨床像の相関解析が困難であることより、FTAカードで陽性となったケースに関しては、保存臍帯を用いた再検査を行い正確なコピー数を確認する流れとした。現在までに4,034例の解析を実施したうち、実際にFTAカードで陽性と判断された16例のうち保存臍帯サンプルの得られた15例について再検査を行った所、8例で保存臍帯でも陽性であることが確認され、スクリーニング検査として有効であることが確認された。また、長野県における先天サイトメガロウイルス感染症児の割合は、8例/4034例(0.2%)であり、本邦における過去の報告である0.3%とほぼ同程度の先天サイトメガロウイルス感染症児がいることが明らかとなった。

## 2) 保存臍帯を用いた先天性 CMV 感染症検査

難聴患者に占める先天 CMV 感染症の

割合およびその臨床的特徴を明らかにする事を目的に保存乾燥臍帯を用いた先天 CMV ウイルスの解析を実施した。本年度は前年度までに引き続き、一側性難聴患者および両側性難聴患者を対象に昨年度までに収集していた試料に本年度新たに収集した試料を加え合計351例より保存臍帯の提供を受けて、CMV DNAの検出を試みた結果31例(9.0%)よりCMV DNAを検出した。

詳細に見て行くと、両側性難聴群、一側性難聴群ともに約9%の児よりCMV DNAが検出された。また、同じ両側性難聴でも、難聴の程度が高度以上の群では14.3%と頻度が高いことが明らかとなった。一方、一側性の高度難聴以上の群では9.6%と全体と比較して検出率に大きな差は認められなかった。

また、マス・スクリーニングにより明らかとなった健常児における先天性サイトメガロウイルス感染症児の割合0.2%と比較すると、一側性難聴児、両側性難聴児とも、サイトメガロウイルス感染を認める児の割合が約40倍高率であることが明らかとなったことより、先天性サイトメガロウイルス感染症が難聴の重要な原因となっていることが改めて明らかとなった。また、先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴であることが明らかとなった児のうち2例は系か観察期間中に急激に難聴が増悪し、両側ろうとなった症例を経験し、サイトメガロウイルス感染症による難聴では急激な増悪の可

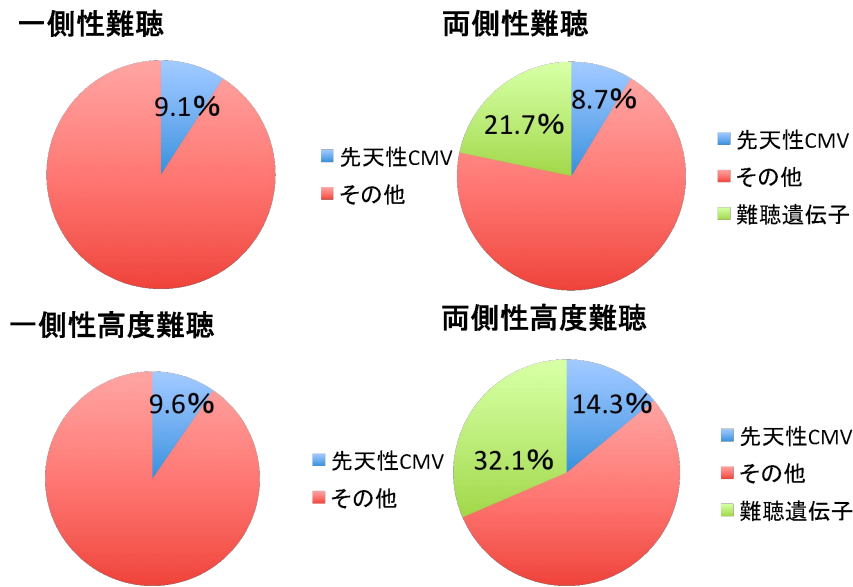


図1 難聴患者に占める先天 CMV 感染症の割合 (岩崎ら 2014)

難聴患者における先天性の一側性難聴患者の割合を明らかにする事を目的に、311 例の保存臍帯を用いた先天 CMV 感染症の検査を実施した。その結果、一側性難聴、両側性難聴のいずれのケースにおいても約 9%に先天 CMV 感染が認められた。また、重症度に関しては、両側高度難聴の場合にやや先天 CMV 感染症児の割合が多い事が明らかとなった。

能性が考えられる。今後、このような症例に対しては治療法としてガンシクロピルの有効性を検討することが重要であろう。

### 3) マスクリーニング後の診察フローチャートの作成およびフォローアップ

本研究では、マス・スクリーニングにより全出生児を対象に検討が実施されるため、CMV 陽性であることが診断された児に対して、症候の有無にかかわらず、定期的にフォローアップするためのフォローアップ手法に関して、小児科および耳鼻咽喉科を主体にプランの検討を行い、マスクリーニング後の陽性例に対する介入の流れを定めた。

フォローアッププランでは、スクリーニング検査によって検出された陽性児について、必要な事項としては 1) 臨床経過の追跡調査 (血液、画像、電気生理学的検査と、経時的な発達検査を行い、神経学的予後について詳細に解析するとともに臨床的な交絡因子と神経学的予後についての関連を検討する。) 2) 治療的介入効果の評価 (治療に関するプロトコールと効果判定方法を策定し解析する。) の 2 つを定めた。また、協力医療機関を含め長野県内の各施設で共通して実施する必要があるため、陽性例に対する診断のフローチャートと生後 1、4、7 ヶ月および 1 歳～5 歳における検査項目をまとめ、各施設において説明を実施した。

一次評価		
	診断の確定	CMV-PCR 再検（血液、尿、臍帯）血清 CMV-IgG・M
二次評価		
	症候性・無症候性の鑑別、病型の決定、母体の評価	
	周産期情報	SGA、早産
	一般身体所見	肝脾腫、黄疸、貧血、呼吸器症状、点状出血、紫斑
	神経学的診察	小頭症、不活発、筋緊張低下、哺乳不良、痙攣
	眼科診察	脈絡網膜炎、白内障
	血液検査	ALT、PLT、D-Bil、Hb
	髄液検査	細胞数、CMV-PCR、蛋白、糖
	ABR	聴力閾値、脳幹機能
	頭部 CT	脳内石灰化
	頭部 MRI	脳萎縮、脳室拡大、上衣下仮性嚢胞、大脳白質病変、大脳皮質形成異常、小脳低形成（萎縮）髄鞘化遅延、水頭症
	母体の評価	血中 CMV-IgG・M、血中 CMV-PCR
<病型分類>	無症候性	異常所見なし
	症候性脳所見型	脳室拡大、脳内石灰化、網脈絡膜炎、ABR 異常など、脳所見のみ
	症候性全身型	脳所見に加え肝障害、出血斑、血小板減少、眼科的異常などを伴う
フォローアップ		
	無症候性感染	表 3 に従い、発育・発達、血液検査、ABR、画像検査でフォローする
	症候性感染	表 3 に従い、発育・発達、血液検査、ABR、画像検査でフォローする

表 1 マス・スクリーニング検査により先天サイトメガロウイルス感染の明らかとなった児に対するフォローアッププラン

先天サイトメガロウイルスに対するマス・スクリーニング検査において陽性となった児に対しては、保存臍帯を用いた確認検査を行った。確認検査においても先天サイトメガロウイルス感染陽性となった児に対しては、先天サイトメガロウイルス感染症により引き起こされる種々の疾患に対して、小児科、耳鼻咽喉科が連携して検査を行うとともに、1ヶ月健診時から5歳まで定期的にフォローアップ検査を行い、継続的に経過を捉えるプランを確立し、実際に陽性となった児に対してフォローアッププランに従った検査をおこなっている。

また、保護者に対して治療効果および副作用に関して十分な説明の得られた児に対して、表 2 に示す方法により、ガンシクロピルの全身投与あるいはバルガンシクロピルの経口投与による治療を実施している。治療に際しては週に1回の頻度で血中のサイトメガロウイルスのコピー数を測定するとともに、肝機能のモニタリングを行い副作用を軽減するように努め実施した。

また、症候群性・非症候群性も含め CMV 陽性例に関しては、実際にフォローアップにプランを活用し、その有効性と問題点に関して更なる検討を行っている。

また、先天 CMV 感染による種々の症状を抑制する事を目的に、ガンシクロビルによる治療が小児科を中心に行われており、その有効性を確認する事を目的に、血液中の CMV のコピー数の測定も併せて実施している。その結果 CMV が 2,000 コピー/ul 程度であったものが、2 週間後に約 200 コピー/ul、4 週間後に 15 コピー/ul と大幅に減少している事を確認でき、モニタリングに有用であることが改めて確認された。

#### D. 考察

本研究では、スループットに優れたマス・スクリーニング法として、FTA カードと定量 PCR 法を組み合わせた検出システムを開発するとともに、その感度・特異度を明らかにした。過去の報告と同様に、FTA カードを用いた場合には、血液から DNA を抽出した場合と比較して、検出感度が 1/4～1/5 程度に低下することが確認されたため、4 重測定を行うことにより偽陰性を減らした。

特に本年度は前年度までに確立された検出系を用いて、4,034 例の解析を実施したうち、実際に FTA カードで陽性と判断された 16 例のうち保存臍帯サンプルの得られた 15 例について再検査を行った

所、8 例で保存臍帯でも陽性であることが確認された(0.2%)。長野県において実施した多施設共同前向きコホート研究の結果認められた先天サイトメガロウイルス感染児の割合は本邦における過去の報告である 0.3%とほぼ同程度の先天サイトメガロウイルス感染症児がいることが明らかとなった。

また、陽性となった児に対しては、前年度までに作成したフォローアッププランに基づきフォローアップ中である。今後さらに多数の症例を検討することで、本邦における罹患者頻度を明らかにすることが可能であると期待される。

また、難聴患者に占める先天 CMV 感染症の割合を明らかにする事を目的に、311 例の保存臍帯より抽出した DNA を用いて同様の解析を行った。その結果、28 名(9.0%)の難聴児の保存臍帯より CMV DNA を検出した。よって、本邦における先天 CMV 感染症による難聴患者の割合は、難聴患者全体の 10%程度という結果を裏付けることができた。先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴の特徴としては、従来 of 報告と同様、非常にバラエティに富んでおり、一側・両側性の難聴が有り、進行性・遅発性のケースもあることが明らかと成ってきたため、マススクリーニングによるハイリスク児のピックアップの重要性が改めて示唆された。

このように、3 年間の研究機関を通じてマス・スクリーニングにより早期に先天

性サイトメガロウイルス感染のある児をピックアップし、適切な医学的評価、また、必要に応じてガンシクロビルなどの治療へとむすびつける事が可能となった。しかしながら、遅発性に症候の出現する例も報告されているため、研究期間としては、3年間で終了するものの、今後5年間のフォローアップを継続的行うとともに、実際に治療を行った児の予後に関しても定期的に報告を行って行く計画である。

#### E. 結論

本研究により、定量性およびスループットに優れた定量 PCR 法による検出システムを構築するとともに、その感度および特異度に関して明らかにした。また、FTA カードを用いたマススクリーニングとして 4032 名の新生児のスクリーニング検査を実施し、8 例の先天サイトメガロ感染児をピックアップすることが出来た。また、これらの児に対しては小児科および耳鼻咽喉科の連携により定期的にフォローアップを行っている。さらにまた、難聴患者における先天 CMV 感染症児の割合が約 10%程度であることを見出した。以上のように 3 年間の研究期間を通じて、マス・スクリーニングシステムを開発し実用化することができた。しかしながら、遅発性に症候の出現する例も報告されているため、研究期間としては、3年間で終了するものの、今後5年間のフォローアップを継続的行うとともに、実

際に治療を行った児の予後に関しても定期的に報告を行って行く計画である。また、現在、長野県の県単独自業として、ガスリー検査に追加検査項目として追加する形で本研究の成果を社会還元する方向での打ち合わせをおこなっており、今後も発展的に事業を継続する計画である。

#### F. 研究発表

論文発表

[1] Moteki H, Suzuki M, Naito Y, Fujiwara K, Oguchi K, Nishio S, Iwasaki S, Usami S. Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 78: 285-289. 2014

[2] 岩崎 聡: 新しい人工聴覚. 耳喉頭頸 86:20-24. 2014

[3] 岩崎 聡: あらたな人工内耳の展開. 医学のあゆみ. 248: 916-917. 2014

[4] 工 穰: 人工中耳・人工内耳. 耳喉頭頸. 87: 10-15. 2015

[5] Moteki H, Kitoh R, Tsukada K, Iwasaki S, Nishio S, Usami S. The advantages of sound localization and speech perception of bilateral electric

acoustic stimulation. Acta Otolaryngol.  
135: 147-153. 2015

内耳埋め込み術を施行した2症例. 第59  
回日本聴覚医学会 海峡メッセ下関.  
2014.11.27-28

#### 学会発表

[1] 岩崎聡、宇佐美真一: 小児一側性難聴  
の原因について—先天性サイトメガロウ  
イルス感染を中心に—. H25年度厚労省  
急性高度難聴に関する調査研究班会議  
2014.2.8. 慶應大学

[2] 岩崎聡:最近の人工聴器. 第115回日  
本耳鼻咽喉科学会. 2014.5.14-17. ヒルト  
ン福岡シーホーク

[3] 岩崎聡、西尾信哉、矢野卓也、工 穰、  
宇佐美真一: 先天性サイトメガロウイル  
ス感染症の大規模スクリーニング検査に  
ついて. 第9回日本小児耳鼻咽喉科学会.  
2014.6.6-7. アクトシティ浜松

[4] Shin-ichi Usami. Etiology of single  
sided deafness. Collegium ORLAS.  
2014.8.24-28. Istanbul, TURKEY

[5] 鬼頭良輔、森健太郎、岩崎聡、宇佐美  
真一: 一側性高度観音難聴に対して人工

#### G. 知的所有権の取得状況

- 1.特許取得  
なし
- 2.実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし

· 分担研究報告





# 先天性サイトメガロウイルス感染症による難聴のマス・スクリーニング および治療法に関する研究

研究分担者 小池 健一 信州大学教授

## 研究要旨

先天性サイトメガロウイルス (CCMV) 感染症については、その検出方法、神経学的予後、治療方法などが未解明である。これらを明らかにするために、多施設での共同研究体制を構築し、スクリーニング検査によって検出された陽性者について、その神経学的検査と予後について詳細に検討するためのプロトコルを作成した。本年度はその計画に従って陽性者のフォローアップが開始された。今後、さらに症例を増やして、神経学的予後と治療的介入による効果について解明する予定である。

## A. 研究目的

先天性サイトメガロウイルス (CCMV) 感染症の検出方法を確立し、それら患者における神経学的予後について、様々な交絡因子とともに解析しそれを明らかにする。さらに、治療方法とその効果を検討し、本疾患のガイドライン策定に寄与することを目的とする。

## B. 研究方法

スクリーニング検査によって検出された陽性者について、血液、画像、電気生理学的検査と、経時的な発達検査を行い、神経学的予後について詳細に解析する。臨床的な交絡因子と神経学的予後についての関連を検討する。さらに、治療に関するプロトコルと効果判定方法を策定し、解析する。また、病態に合わせて神経障害マーカーや免疫学的マーカーを検討する。以上の検

査・評価基準と治療方法は12の関連施設で共同研究体制をとり、統一基準の下で行い、データベース化して解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は全て、信州大学倫理委員会の承認を受けて行っている。観察研究部分と、治療にかかる介入研究部分と、それぞれ保護者に対して十分な説明の下、インフォームドコンセントを得て進めている。研究で得られたデータは全て匿名化し、小児医学講座内で厳重に管理している。

## C. 研究結果

平成25年度に研究プロトコルを作成し、共同研究体制の構築を行った。図1にその概要を示す。本年度は、さらに共同研究施設を増やして検討を進めた。現時点で7施設4032名の解析中、陽性者は8名(0.2%)であ

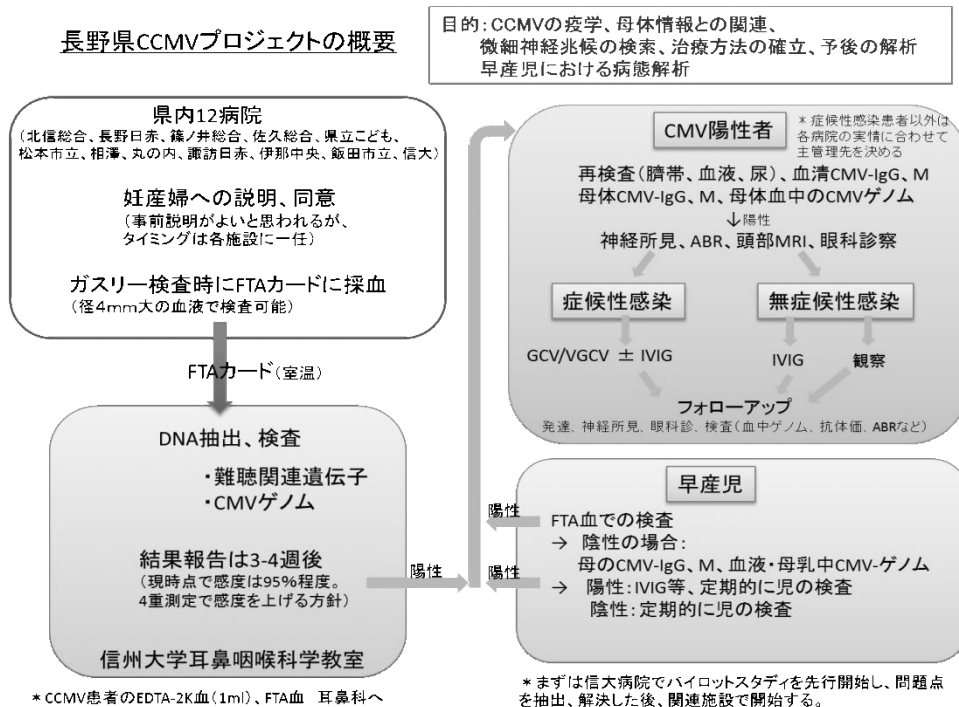


図1. 研究の概要の説明図

った。神経学的診察や頭部MRIの結果から無症候性感染であると判定し、フォローアップ中である。昨年策定したプロトコルを表1,2に示すが、不具合なく、今後症例の蓄積が望まれる。

#### D. 考察

CCMV感染は多くの場合無症候性に経過すると言われてきた。しかし詳細な観察の中で、進行性の難聴や知的障害を伴わない発達障害児の報告が増加している。しかしその頻度や神経学的予後を規定する因子などの詳細は不明で、治療に関しても統一した見解はない。一方、若年女性におけるCMV抗体保有率は低下していると言われており、この問題は本邦における喫緊の課題である。今回、多施設共同研究体制の下、協力施設が増加し、症例が集積されつつある。また、

陽性者のフォローアップも開始され、今後さらに多数例の検討の下で、この問題に対する回答が得られるものと考ええる。

#### E. 結論

多施設共同研究体制の下で、共通の評価、治療プロトールを策定したことによって、今後、本疾患における神経学的予後の改善に貢献する知見が得られるものと考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

表 1. 評価プロトコール

一次評価		
	診断の確定	CMV-PCR 再検（血液、尿、臍帯）血清 CMV-IgG・M
二次評価		
	症候性・無症候性の鑑別、病型の決定、母体の評価	
	周産期情報	SGA、早産
	一般身体所見	肝脾腫、黄疸、貧血、呼吸器症状、点状出血、紫斑
	神経学的診察	小頭症、不活発、筋緊張低下、哺乳不良、痙攣
	眼科診察	脈絡網膜炎、白内障
	血液検査	ALT、PLT、D-Bil、Hb
	髄液検査	細胞数、CMV-PCR、蛋白、糖
	ABR	聴力閾値、脳幹機能
	頭部 CT	脳内石灰化
	頭部 MRI	脳萎縮、脳室拡大、上衣下仮性嚢胞、大脳白質病変、大脳皮質形成異常、小脳低形成（萎縮）髄鞘化遅延、水頭症
	母体の評価	血中 CMV-IgG・M、血中 CMV-PCR
< 病型分類 >	無症候性	異常所見なし
	症候性脳所見型	脳室拡大、脳内石灰化、網脈絡膜炎、ABR 異常など、脳所見のみ
	症候性全身型	脳所見に加え肝障害、出血斑、血小板減少、眼科的異常などを伴う
フォローアップ		
	無症候性感染	表 3 に従い、発育・発達、血液検査、ABR、画像検査でフォローする
	症候性感染	表 3 に従い、発育・発達、血液検査、ABR、画像検査でフォローする

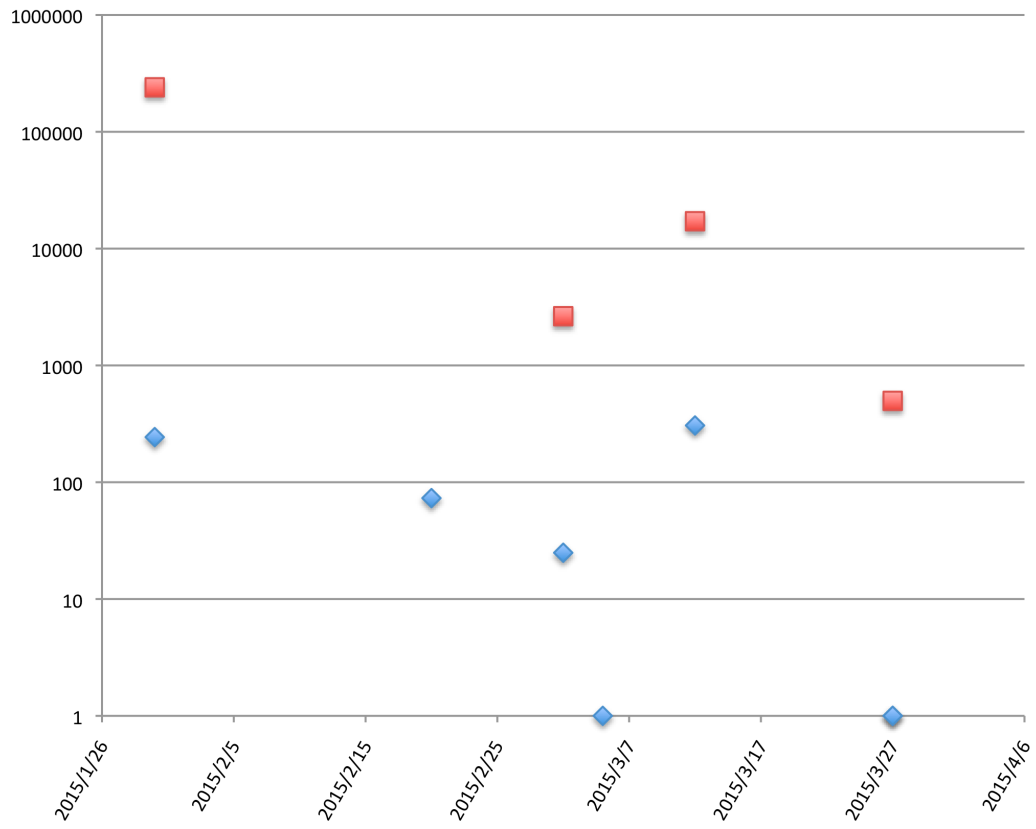
表 2. 治療プロトコール

症候性	全身型	IVIG	300mg/kg/回 2~3 時間かけて点滴静注 治療開始 1 週目と 2 週目に 1 回ずつ、計 2 回
		VGCV	16mg/kg/回 1 日 2 回内服 6 週間（調剤方法は別添資料を参照）
		GCV	内服困難例、全身状態不良例などでは、VGCV のかわりに GCV を使用しても構わない：6mg/kg/回 1 日 2 回点滴静注 6 週間
	脳所見型	IVIG	全身型と同様
		VGCV	8mg/kg/回 1 日 2 回内服 6 週間
		GCV	全身型と同様
無症候性		無治療または IVIG（全身型と同様）	

表3. フォローアッププラン

暦齢	神経 診察	血液 検査	尿検査	聴力検 査	KIDS/新版 K 式/WISC	眼科診	頭部 MRI
1か月齢							
4か月齢							
7か月齢							
1歳							
2歳							
3歳							
4歳							
5歳							

図 vGCV 治療を行っている症例の血中 CMV のコピー数変化(2 例)



・ 研究成果の刊行に関する一覧表







## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

- [1] Moteki H, Suzuki M, Naito Y, Fujiwara K, Oguchi K, Nishio S, Iwasaki S, Usami S. Evaluation of cortical processing of language by use of positron emission tomography in hearing loss children with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 78: 285-289. 2014
- [2] 岩崎 聡: 新しい人工聴覚. *耳喉頭頸* 86:20-24. 2014
- [3] 岩崎 聡: あらたな人工内耳の展開. *医学のあゆみ.* 248:916-917. 2014
- [4] 工 穰: 人工中耳・人工内耳. *耳喉頭頸.* 87: 10-15. 2015
- [5] Moteki H, Kitoh R, Tsukada K, Iwasaki S, Nishio S, Usami S. The advantages of sound localization and speech perception of bilateral electric acoustic stimulation. *Acta Otolaryngol.* 135: 147-153. 2015

