

## 聴覚障害をきたすウイルス性疾患

福島県立医科大学・微生物学講座  
錫谷 達夫

## 聴覚障害をきたすウイルス性疾患

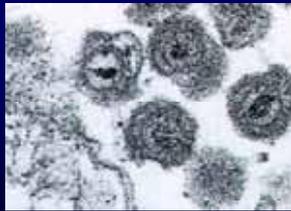
- 1) 先天性CMV感染による聴覚障害
- 2) 他のウイルス感染による聴覚障害

## ヘルペスウイルスとは どのようなウイルスか？

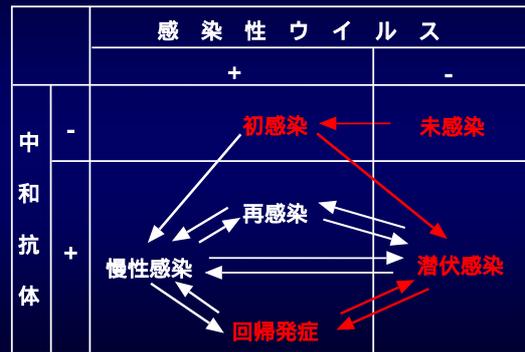
エンベロープを持つ大型の DNA ウイルス。

直径 約 200 nm  
100 Kbp 以上の2本鎖 DNA をゲノムに持つ。

潜伏感染する。



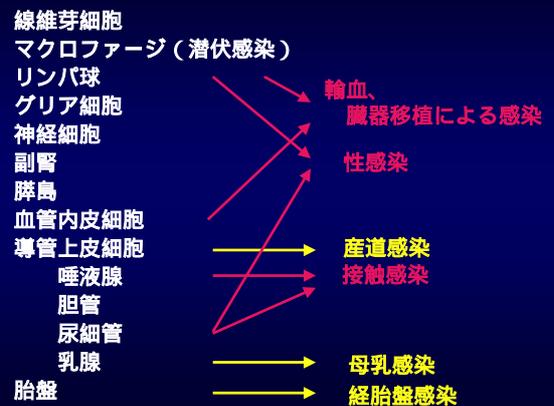
## ヘルペスウイルスの感染パターン



## ヒトを宿主とするヘルペスウイルス

単純ヘルペスウイルス 1 型 単純ヘルペスウイルス 2 型 水痘 - 帯状疱疹ウイルス	]	ヘルペス亜科
ヒトサイトメガロウイルス ヒトヘルペスウイルス 6 ヒトヘルペスウイルス 7	]	ヘルペス亜科
Epstein-Barr ウイルス ヒトヘルペスウイルス 8	]	ヘルペス亜科

## CMVの宿主細胞と感染経路

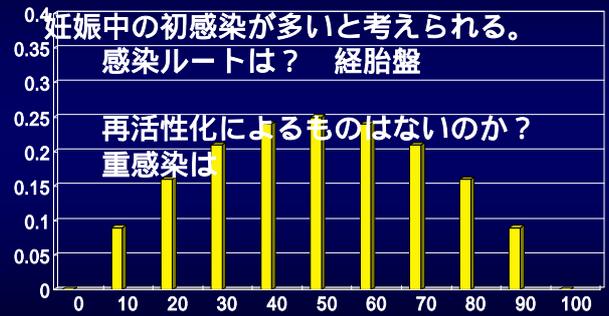


### 抗CMV抗体保有率

	Krechら (1973年) 成人	Rosenthalら (1977年) 成人	西村ら (1999年) 妊婦
日本	96%		77.5%
欧米	40~50%	65%	
アジア・ アフリカ	90~100%		

Krech et al., Bull WHO 49:103, 1973  
 Rosenthal et al., Clin. Infect. Dis. 24:135-139, 1997  
 Nishimura et al., Microbiol. Immunol. 43:781-784, 1999

### 先天性CMV感染



### 先天性CMV感染症の頻度

報告者	調査国	年	検索例数	先天性CMV の頻度	顕性 感染率
Stern	英国	1977	4,259	0.37	-
MacDonaldら	英国	1978	9,233	0.40	-
Larkeら	カナダ	1980	15,212	0.42	7.8
Ahlhorsら	スウェーデン	1982	4,421	0.42	-
Peckhamら	英国	1982	14,200	0.29	4.7
平木ら	日本	1986	5,898	0.40	8.3

### 先天性CMV感染症の症状

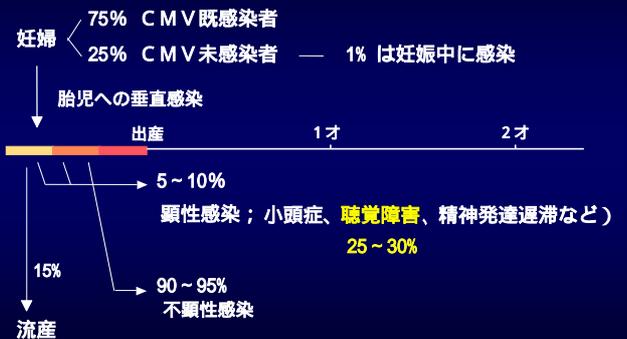
臨床症状	Boppanaら	Passら
皮膚点状出血	76%	79%
肝脾腫	60%	74%
黄疸	67%	63%
小頭症	53%	50%
脳内石灰化	55%	
低体重	84%	75%
脈絡網膜炎		12%
聴覚障害	42%	

Boppana et al., Pediatr. Infect. Dis. J. 11:93-99, 1992  
 Pass et al., Pediatrics 66:758-762, 1980



Fig. 23.7 Microcephaly with associated severe psychomotor retardation and hepatosplenomegaly in congenital cytomegalovirus infection. (Courtesy of WE Farrar.)

### 出産 250~300 例に 1 例は先天性CMV感染者



## 先天性CMVと聴覚障害

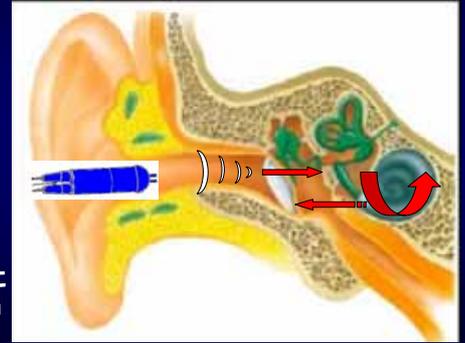
発表者	年	国	顕性		不顕性	
			例数	聴覚障害	例数	聴覚障害
Saigaletal	1982	カナダ	3	1 (33%)	38	6 (16%)
Ahlfors	1984	スウェーデン	9	2 (22%)	34	2 (6%)
Preece	1984	英国	3	1 (33%)	47	4 (8%)
Kumar	1984	米国	17	4 (23%)		
Williamson	1982	米国	17	4 (23%)	59	9 (15%)
Dahle	2000	米国	209	651 (7%)	651	48 (7%)
Numazaki	2004	日本	17	2 (12%)		

## 聴覚の測定方法

内耳機能を判定

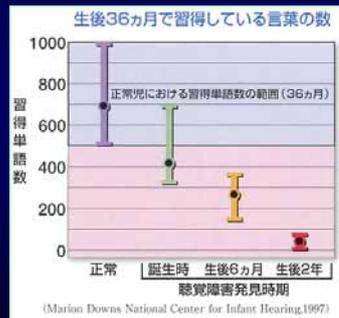


聴神経障害等による難聴の検出は不可能



## 療育開始時期による言語能力の比較

発見時期	習得語彙数
誕生時	約500語
生後6ヵ月	約300語
生後2年	約25語



## 出産 250 ~ 300 例に 1 例は先天性CMV感染症



\* Dahle et al., J. Am. Acad. Audiol. 11:283-290, 2000

## 臍帯を用いたCMVの診断法

- 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感染を証明
- 聴覚障害が明らかとなった時点で先天性CMV感染の証明が可能



## 対象

福島県総合療育センター

福島県立医科大学附属病院・耳鼻咽喉科

を受診した高度の聴覚障害を持つ患者

1歳 ~ 16歳3か月

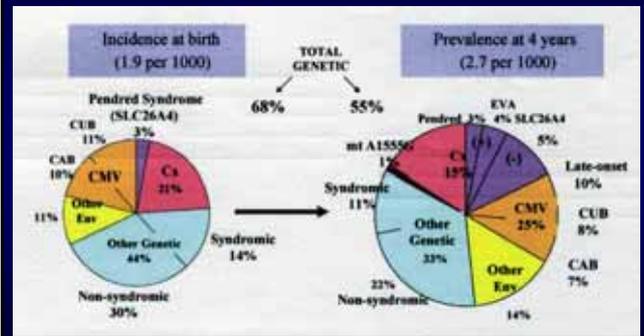
### 聴覚障害者67例の原因

発症年齢	先天性CMV 10例 (14.9%)	GJB2 16例 (23.8%)	その他* 5例 (7.5%)	原因不明 36例 (53.8%)
出生時	2	7	2	5
< 6ヵ月	3	1	0	7
~12ヵ月	2	2	3	3
~24ヵ月	3	2	0	2
不明	0	3	0	8
2歳以降	0	1	0	11

\* その他; Mondini 奇形 2例, Down 症候群 2例, 染色体異常 1例

Ogawa H et al. *J Infect Dis* 195; 782-788, 2007

### 年齢に伴う聴覚障害原因疾患の頻度の変化



Nance WE et al. *J Clin Virol* 35: 221-225, 2006

### Pathogenesis of cytomegalovirus-associated labyrinthitis in a guinea pig model.

Katano H, Sato Y, Tsutsui Y, Sata T, Maeda A, Nozawa N, Inoue N, Nomura Y, Kurata T.

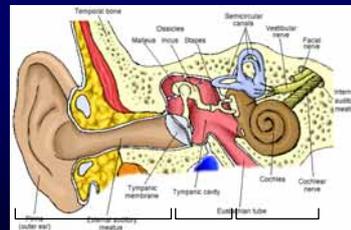
*Microbes Infect* 9: 183-191, 2007

### モルモットを用いた実験的ウイルス性内耳炎モデル

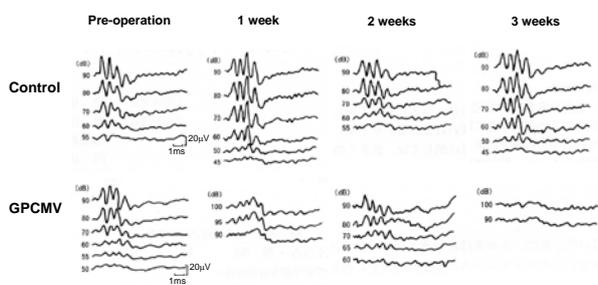
モルモット: Hartley 系モルモット雌 (200g)

接種法: 正円窓よりGPCMV  $2 \times 10^8$  TCID<sub>50</sub>を注入。

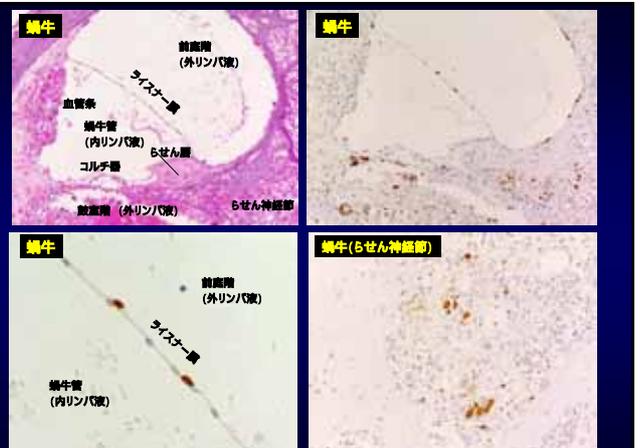
接種後3週後に屠殺。病理標本を抗GPCMVモノクローナル抗体(g-1)で染色。



### モルモットを用いた実験的ウイルス性内耳炎モデル GPCMV接種後のABR



GPCMV接種は難聴を誘導する。



感染細胞の分布は外リンパ液領域、神経節に限局(コルチ器は非感染)

## 母子垂直感染モデル

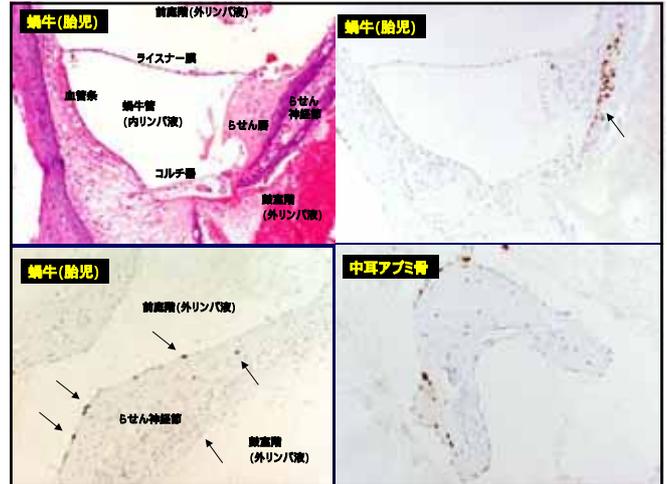
モルモット：Hartley系モルモット雌、妊娠5週（妊娠後期）  
 接種法：背部皮下  $1 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub> / 0.1mlを接種。  
 出産直前（妊娠9 - 10週）に層級。

親モルモット10匹

1匹に全身CMV感染症  
 （蝸牛神経節にCMV感染と広範な  
 神経細胞の変性壊死、脱落）

胎児 30匹

内耳に出血 4匹（2腹）



## 先天性CMVの今後の課題

- 1) 進行性の聴覚障害があるので新生児聴覚スクリーニングでは検出漏れができる  
 ↓  
 先天性CMVの新生時期のスクリーニングが必要
- 2) 聴覚障害発症の因子の解明  
 先天性CMV感染者のうち聴覚障害を発症するのは<15%
- 3) 治療法、予防法の確立  
 ガンシクロビル、バルガンシクロビルの投与
- 4) 後天的な感染で聴覚障害は起こらないのか？

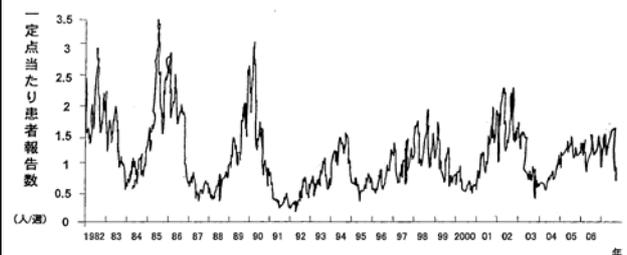
## 聴覚障害をきたすウイルス性疾患

- 1) 先天性CMV感染による聴覚障害
- 2) 他のウイルス感染による聴覚障害

## 難聴の原因となるウイルス性疾患

1. 風疹ウイルス
2. 麻疹ウイルス
3. 流行性耳下腺炎ウイルス
4. 水痘 - 帯状疱疹ウイルス
5. サイトメガロウイルス
6. 単純ヘルペスウイルス
7. ポリオウイルス
8. アデノウイルス

流行性耳下腺炎患者の報告数



厚生労働省感染症サーベイランスによる

## ウイルス性疾患の合併症の頻度

1万人あたり

	髄膜炎	脳炎	難聴	その他
ムンプス	1000~1500	2	0.65	睾丸炎 2000~2500
麻疹		5~10		中耳炎・肺炎 1000~2000
風疹		2~2.5		
先天性風疹症候群				難聴、白内障、 動脈管開存症
水痘	< 10			

## 難聴の原因となるウイルス性疾患

1. 風疹ウイルス
2. 麻疹ウイルス
3. 流行性耳下腺炎ウイルス
4. 水痘 - 帯状疱疹ウイルス
5. サイトメガロウイルス
6. 単純ヘルペスウイルス
7. ポリオウイルス
8. アデノウイルス

## 共同研究者

福島医大・耳鼻科

旭川医大・小児科



小川 洋



馬場 陽子



大森 孝一



吉谷野 伸

感染研・ヘルペス

福島医大・微生物



井上 直樹



石橋 啓

感染研・病理

片野 晴隆 (Haruhisa Katano)

浜松医大・病理

筒井 祥博 (Shohei Tsutsui)

小杉 伊三夫 (Ichio Kosugi)

東海大・医・分子生命

竹腰 正隆 (Masataka Takekoshi)

福島県立医科大学大学院医学研究科では、平成20年度からの修士課程の開設に向けて認可申請中です。ついては開設に先立ち、下記のとおり説明会を開催します。出身学部は問わず、広く人材を募集しますのでお気軽にご参加ください。

日時 平成19年7月21日(土)  
15:00~16:30

当日は医学部オープンキャンパスを実施しております。12:00~15:00までは図書館・展示館の見学が可能です。