難聴を伴った先天性サイトメガロウイルス感染症の3例

秋定 健・折田 洋造・吉弘 剛
河合 晃充・東川 康彦・奥本 香苗
竹本 琢司・武 浩太郎・日高 利美

Congenital Cytomegalovirus Infection and Sensorineural Hearing Loss

Takeshi Akisada, Yozo Orita, Tsuyoshi Yoshihiro,
Akimitsu Kawai, Yasuhiko Higashikawa, Kanae Okumoto,
Takuji Takemoto, Kotaro Take and Toshimi Hidaka
(Kawasaki Medical School)

Cytomegalovirus (CMV) is the most common cause of congenital viral infection with a reported incidence of 0.29–0.42% of live births. Bilateral and unilateral sensorineural hearing loss of varying degrees has been reported in children with symptomatic and asymptomatic congenital CMV infections.

In this paper, case studies from three infants with hearing impairments diagnosed by pediatricians as symptomatic congenital CMV infections are reported. The follow-up hearing assessments were performed by ABR and pure tone audiography. According to their ABR thresholds, the three cases had severe, severe and moderate bilateral sensorineural hearing impairment, respectively. We administered acyclovir and anti-CMV γ -globulin, and the ABR thresholds of all three cases improved. However, in two cases, delayed progressive hearing loss and vestibular impairment were found.

Key words : cytomegalovirus, congenital infection, hearing loss, ABR

はじめに

先天性サイトメガロウイルス感染症は、多くはサイトメガロウイルス (CMV) の経胎盤感染によると考えられており、胎児・新生児・乳児死亡を起こしたり、生存例にも肝脾腫・黄疸・小頭症・脳内石灰化などが認められる¹⁾。また CMV はウイルス性の内耳炎を起こしやすく、本疾患ではしばしば難聴や平衡障害を伴い、その頻度は30~40%と報告されている²⁾。さらに先天性 CMV 感染症の90%以上を占める不顕性感染と難聴や精神発達遅滞との関係も注目されている³⁾。

今回我々は先天性 CMV 感染症と診断された3例において、生後1~3カ月の早期から聴性脳幹反応 (ABR)

を測定し、中等度から高度の難聴を認め、その後も経時的に ABR、純音聴力検査を施行したので、若干の文献的考察を加えて報告する。なお ABR 測定法を図1に示した。

症 例

症例1 : 胎齢40週、2950 g で出生した男児。生後2カ月時に発熱と哺乳力低下にて、当院小児科に入院となった。貧血、肝脾腫、脳内石灰化などを認め、CMV-IgM 抗体が高値で、尿より CMV を分離し先天性 CMV 感染症と診断された。また音に対する反応が悪いため当科紹介となった。鼓膜所見は正常で、側頭骨 CT で異常

トリクロロール® 0.8 ml/kg 服用による睡眠下

電 極：
 陽極—前額部毛髪のはえぎわ正中部
 陰極—検査側乳突部
 接地電極—対側乳突部

刺 激 音：4 kHz クリック音(サイン波)刺激間隔 100 ms
 音刺激装置 SSS-3200 (日本光電)

音 圧：正常聴力成人の最小可聴域値を 0 dBnHL と設定

加算処理：
 High-cut filter 3 kHz
 時定数 0.03
 2000回加算 ATAC-210 (日本光電)

図1 ABR 測定法

は認められなかったが、3カ月時の ABR で両耳共 90 dBnHL で波形が認められず、高度難聴と考えられた。4カ月時に貧血・白血球減少・肝機能障害に対して acyclovir 療法(5 mg/kg, 1日3回, 7日間投与)と CMV 高力価グロブリン投与(150 mg/kg, 3日間)され全身状態も良好となり、また4カ月時の ABR では左耳は 80 dBnHL で V 波が認められ、7カ月時は 70 dBnHL で V 波が認められ、潜時の短縮も認められた。1歳3カ

図2 症例1の ABR 変化

月時には、60 dBnHL で V 波が認められ、80 dBnHL で I 波も認められたが V 波潜時の変化は認められなかった。また右耳はいずれの時期も波形は認められなかった(図2)。左耳の latency-intensity curve (L-I curve) は域値付近の潜時が延長し、内耳性難聴を疑わせる所見であった(図3)。CMV IgM 値と ABR 域値の関係をグラフで示すと(図4)、CMV IgM 値が急速に低下し、一時低下傾向がなくなった後、acyclovir と CMV 高力価グロブリン投与後に再び CMV IgM 値が徐々に低下するに従って、徐々に左耳の ABR 域値の低下が認められた。精神発達遅延に対してリハビリテーションを施行し、難聴に対して補聴器装用にて訓練を開始した。2歳時に10語以内の単語発語可能となった。また歩行時のふらつきが続くため温度眼振検査(エアーカーロリック, 10°C, 30秒)を施行した。両側無反応で前庭・三半規管機能障害が疑われたが、徐々に歩行時、走行時におけるふらつきも改善し、現在(10歳)は特に日常生活上問題はない。5歳時から純音聴力検査を施行し、右耳は聾で左耳は 60.0 dB (4分法)であったが、7歳4カ月時は 67.5 dB, 7歳7カ月時は 68.8 dB, 9歳3カ月時は 75.0 dB と徐々に悪化している(図5)。

症例2：胎齡39週、2512 g で出生した男児。生後2カ月時より呼吸障害・哺乳力低下・黄疸が出現し、当院小児科に入院となり、CMV IgM 抗体は高値で、尿より

図3 症例1の ABR 変化 (L-I curve)

図4 CMV IgM 値と ABR 域値の関係(症例1)

CMV を分離し先天性 CMV 感染症と診断された。3 カ月時の ABR で域値は右耳が 80 dBnHL, 左耳が 90 dBnHL であり, 両側高度難聴と診断された。3 カ月時から acyclovir 療法と CMV 高力価グロブリン投与を行い, 3 カ月半時, 4 カ月半時, 8 カ月半時と次第に両耳とも反応域値の低下が認められ, 1 歳時には右耳 30 dBnHL, 左耳 20 dBnHL と改善し(図 6), 1 歳 8 カ月時には両耳共 20 dBnHL とほぼ正常範囲となった。また潜時については, 主に I-III 波間潜時の短縮が認められたが, L-I curve は内耳性難聴を示さなかった(図 7)。CMV IgM 値と ABR 域値の関係をグラフで示すと(図 8), acyclovir と CMV 高力価グロブリンの投与後に CMV IgM 値が急速に低下すると共に ABR で両耳の著明な域値の低下が認められた。全身状態も改善したが, 活動性の低下が認められたため, リハビリテーションを行い現在は日常生活上問題ない。

症例 3: 胎齡 36 週, 1652 g で出生した女兒。胎児仮死・肝脾腫・脳内石灰化などと, CMV IgM 抗体の高値と尿からの CMV 分離により先天性 CMV 感染症と診断された。生後 24 日目の ABR では域値は右耳が 60 dBnHL, 左耳は 70 dBnHL であり, 両側中等度難聴と考えられた。1 カ月時から acyclovir 療法と CMV 高力価グロブリン投与を行い, 全身状態は改善した。2 カ月時の ABR では, 両耳共 50 dBnHL まで域値の低下が認められ, I 波潜時も短縮していた。6 カ月時の ABR では, 2 カ月時と比較して, 右耳の域値が 40 dBnHL とやや低下した(図 9)。さらに 1 歳時は右耳が 30 dBnHL, 左耳が 60 dBnHL, 1 歳 7 カ月時は右耳が 30 dB, 左耳が 50 dB と徐々に改善した。L-I curve は内耳性難聴を示していた(図 10)。CMV IgM 値と ABR 域値の関係をグラフで示すと(図 11), acyclovir と CMV 高力価グロブリンの投与後に, CMV IgM 値が低下すると共に ABR で両耳の域値の低下が認められた。他の言語訓練施設で右耳に補聴器を装着し, 言語訓練を行い, 3 歳時には言語の発達も認められた。しかし運動発達は遅れ, ふらつきやうまく走れないなどの症状を訴えていた。4 歳 7 カ月時の小児科受診時には難聴が進行していると他施設での説明があった。

考 按

新生児におけるサイトメガロウイルス (CMV) の感染様式は, 広義の母子垂直感染として出生前の経胎盤感染, 出生時の産道感染, 出生後の経母乳感染があり, 水平感染には輸血による感染と, 新生児室内における接触感染がある。欧米での胎内感染(経胎盤感染)の発生頻度は全出生時の 0.29%~0.42% とされ¹⁾, 本邦での検索では 0.4% との報告があり, そのうち症候性感染は 8.3% に認められ⁴⁾, その結果本邦では年間 400~500 例の症候性感染児が発生していると推定されている¹⁾。

先天性 CMV 感染症児の臨床症状は, 不顕性感染から最重症の巨細胞封入体症 cytomegal inclusion disease (CID) まであり, CID 児の重症例は死亡することがあるが, 生存例における主要症状は肝脾腫・黄疸・出血斑・小頭症・脈絡網膜炎・脳内石灰化像などである¹⁾。今回の症例 1 と 3 は明らかな脳内石灰化像を認め, CID と考えられる。その他多様な合併異常が報告されているが, 知能低下・脳性麻痺・難聴・視力障害などの神経学的後遺症が重要な問題とされる¹⁾。

(5歳6カ月)

(7歳4カ月)

(7歳9カ月)

(9歳3カ月)

図5 純音聴力検査

図6 症例2のABR変化(右耳)

先天性CMV感染症における難聴の合併は1964年に Medearis⁵⁾により報告され、以後多くの報告がある。Stagno ら⁶⁾は59例中10例(17%)に難聴を認め、Williamson ら⁷⁾は17例中11例(65%)に認めている。Hanshaw²⁾はその頻度を30~40%としている。Peckham ら⁸⁾はイングランドとウェールズでは毎年約108人の先天性CMV感染症による両側難聴児が生まれており、これは先天性難聴児の12%にあたると報告している。本邦でもいくつかの報告があるが^{9)~13)}、今回のように生後直ちに本症と診断され、難聴を確認した例は極めてまれである。一般的に両側障害で高度難聴が多く、時に10歳前後まで進行するとされている¹⁴⁾。Hickson ら¹⁵⁾は5例の難聴進行例を報告しており、Dahle ら¹⁶⁾も先天性CMV感染症の難聴の12例のうち4例に進行性難聴を認めている。今回の症例1も一時的にABR上は改善したものの9歳3カ月まで徐々に聴力が悪化しており、症例3も聴力の悪化を指摘されている。

一方先天性CMV感染児の大多数は無症候性で、精神運動発達や聴力についても長期予後は良好と考えられていたが、新生児期に全く無症状でも将来感音性難聴や知能障害を合併する可能性について報告され、全米においてCMV感染症に関係する難聴例は年間4000例とされている¹⁴⁾。Williamson ら³⁾は無症候性先天性CMV感染症の14%に難聴が認められたが、両側の高度難聴は認めなかったとしている。またCMVは先天性感染において難

図7 症例2のABR変化(L-I curve)

図8 CMV IgM 値と ABR 域値の関係(症例2)

図9 症例3の ABR 変化(右耳)

図10 症例3の ABR 変化(L-I curve)

図11 CMV IgM 値と ABR 域値の関係(症例 3)

聴を起こし、後天性感染では起こさないとされているが¹⁷⁾、突発性難聴の原因とも考えられており¹⁸⁾、さらに検討が必要である。

先天性 CMV 感染症においては難聴とともに平衡障害を来することが知られており、本邦でも、加我¹⁰⁾が運動発達の遅れた先天性 CMV 感染症の 7 例中 3 例に回転検査を施行でき、2 例において前庭眼振反応不良であったと報告し、池原¹³⁾は回転検査では前庭眼振反応不良で、カロリックテストでも両耳とも無反応であった 1 例を報告している。今回も症例 1 で歩行時のふらつきを訴え、エアーカロリックで無反応であった。また症例 3 でも検査は施行していないものの、運動発達が遅れ、ふらつきやうまく走れないなどの症状を訴えており、前庭・三半規管の障害が疑われる。

先天性 CMV 感染症例の側頭骨病理組織学的所見は Straus¹⁹⁾が過去の 9 例の報告をまとめているが、主に内リンパ組織の変化で、内リンパ性迷路炎を示している。蝸牛では特に基底回転において、ライスネル膜・血管条やラセン靱帯にウイルス感染を受けた細胞の核内または

細胞質内に封入体が形成される。免疫蛍光抗体法でコルチ器に CMV 感染を証明した例もあるが¹⁴⁾、一般的にコルチ器には封入体の形成はない。前庭・半規管の感覚上皮にもこの封入体が形成されることがある。ラセン神経節には封入体などの異常を認めないが、Stagno ら¹⁴⁾は免疫蛍光抗体法で CMV 感染を 2 例に証明している。

CMV の動物内耳への感染実験では、福田²⁰⁾はモルモットの蝸牛内ウイルス接種で、鼓室階に多量の出血、著しい細胞浸潤、owl's eye cell の出現、ライスネル膜中皮細胞における多核巨細胞などを認め、ウイルス心腔内接種で血行感染説を裏づけている。

先天性 CMV 感染症に対する治療は種々の抗ウイルス剤、インターフェロンなどが試みられているが、いまだにその有効性については一定の見解は得られていない。今回 acyclovir と CMV 高力価グロブリンを使用し、貧血・白血球減少・胸部所見・髄液所見・肝機能障害などに効果的であった。また CMV IgM 値の低下とともに 3 例共 ABR 域値の低下が認められた。CMV は突発性難聴の原因とも考えられており、中西²¹⁾は突発性難聴に acyclovir を投与した検討で、acyclovir の効果は認められなかったものの、初診時の聴力レベルとウイルス抗体価の関係で他のウイルスは全く相関がなく、CMV-CF 抗体価のみが正の相関関係を示したとしている。今回の CMV IgM 値と ABR 域値の関係を考える上で非常に興味深い。acyclovir は CMV にはあまり効果がないとされ、CMV 高力価グロブリンはまだ本症に対する有効性が立証されていない。また今回の CMV IgM 値の低下には自然経過も関係しているが、acyclovir と CMV 高力価グロブリンによる治療は抗体価低下と ABR 域値の変化に影響を与えていると推定される。従って先天性 CMV 感染症に対して acyclovir や CMV 高力価グロブリンを早期に投与することは難聴など CMV 持続感染による障害を予防するために有効と考えられた。また最近新しい抗ウイルス剤の ganciclovir による本症の治療が検討されており、難聴に対して 30 例中 5 例において改善あるいは進行の停止を認めている²²⁾。

進行する難聴に対しては、デキサメサゾンとヒスタミンの投与が有効であったと報告されているが²³⁾、追試が必要と思われる。症例 1・3 については今後も十分な経過観察が必要であり、聴力の悪化が続けばステロイドなどの投与を考慮したい。

以前から CMV 感染に対するワクチンの検討がなされ

ているが、CMV 感染は風疹ウイルス感染と異なり
1. CMV 感染では母親に抗体があっても胎児感染がみられる。2. 持続感染がみられる。3. 催腫瘍性の可能性を潜めている。4. 抗原性の異なるウイルスが少なくない。この4項目からワクチンの開発が遅れており²⁴⁾、早期の研究・開発が望まれる。

まとめ

今回、我々は難聴を伴った先天性サイトメガロウイルス感染症の3例を経験した。早期から ABR や純音聴力検査を経時的に行い、acyclovir と CMV 高力価グロブリンの投与で ABR の改善を認め、その治療効果を推定した。2例においてその後難聴の進行を認め、厳重な経過観察の必要と、進行性難聴に対する治療および予防法としてのワクチンについて考察した。

参考文献

- 1) 千葉峻三：サイトメガロウイルス。日本新生児学会誌 25：31～36, 1989.
- 2) Hanshaw JB : Cytomegalovirus. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant (ed by Remington JS and Klein JD). pp 107～155, WB Saunders Co, Philadelphia, 1976.
- 3) Williamson WD, Percy AK, Yow MD, et al : Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection ; audiologic, neuroradiologic, and neurodevelopmental abnormalities during the first year. AJDC 144 : 1365～1368, 1990.
- 4) 平木雅久, 鎌田 誠 : 妊娠ならびに胎児のサイトメガロウイルス感染に関する研究。札幌医誌 55 : 573～581, 1986.
- 5) Medearis DN : Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease. Bull Johns Hosp 114 : 181～211, 1964.
- 6) Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al : Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. Semin Perinatol 7 : 31～42, 1983.
- 7) Williamson WD, Desmond MM, LaFevers N, et al : Symptomatic congenital cytomegalovirus ; disorder of language, learning, and hearing. Am J Dis Child 136 : 902～905, 1982.
- 8) Peckham CS, Stark O, Dudgeon JA, et al : Congenital cytomegalovirus infection ; a cause of sensorineural hearing loss. Arch Dis Child 62 : 1233～1237, 1987.
- 9) 鳥山 稔 : 母体ウイルス感染による聴器障害。耳喉頭頸 60 : 903～909, 1988.
- 10) 加我君孝 : サイトメガロウイルスと難聴・平衡障害。産婦人科の実際 43 : 35～41, 1994.
- 11) 小川浩司, 橋口一弘 : Cytomegalovirus (CMV) 感染と耳鼻咽喉科疾患。日耳鼻感染誌 9 : 14～17, 1991.
- 12) 山下裕史朗, 堀川瑞穂, 松石豊次郎, 他 : 先天性サイトメガロウイルス感染症5例の臨床的検討。小児科臨床 43 : 2686～2691, 1990.
- 13) 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 39 : 643～644, 1996.
- 14) Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, et al : Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegalovirus and toxoplasma infections. Pediatrics 59 : 669～678, 1977.
- 15) Hickson LMH and Alcock D : Progressive hearing loss in children with congenital cytomegalovirus. J Paediatr Child Health 27 : 105～107, 1991.
- 16) Dahle AJ, Mccollister FP, Stagno S, et al : Progressive hearing impairment in children with congenital cytomegalovirus infection. J Speech Hear Disord 44 : 220～229, 1979.
- 17) Eichhorn SK : Congenital cytomegalovirus infection ; a significant cause of deafness and mental deficiency. Am Ann Deaf 127 : 838～843, 1982.
- 18) Woolf NK : Experimental congenital cytomegalovirus labyrinthitis and sensorineural hearing loss. Am J Otolaryngol 11 : 299～303, 1990.
- 19) Straus M : Human cytomegalovirus labyrinthitis. Am J Otolaryngol 11 : 292～298, 1990.
- 20) 福田 諭, 石川和郎 : ウイルス性難聴の病理。JOHNS 9 : 175～179, 1993.
- 21) 中西 弘, 榎本雅夫, 寒川高男 : 突発性難聴に対する抗ウイルス剤の点滴静注療法の検討。耳鼻臨床 81 : 515～524, 1988.
- 22) Whitley RJ, Ckoud G, Gruber W, et al : Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection ; results of a phase II study. J Infect Dis 175 : 1080～1086, 1997.
- 23) McCollister FP, Simpson LC, Dahle AJ, et al : Hearing loss and Congenital symptomatic cytomegalovirus infection ; a case report of multidisciplinary longitudinal assessment and intervention. J Am Acad Audiol 7 : 57～62, 1996.
- 24) 中村 健 : これからのワクチン サイトメガロウイルス。小児科診療 49 : 320～323, 1986.

(別刷請求先 : 秋定 健
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学耳鼻咽喉科学教室)