

## 【総 説】

無症候性サイトメガロウイルス (CMV)  
胎内感染児における難聴

いずみ 泉                      のぶ お 夫

キーワード：先天性サイトメガロウイルス感染，無症候性感染，感音性難聴，  
遅発性難聴，新生児感染スクリーニング

## 要 旨

先天性 CMV 感染は全出生児の0.3~0.7%におき（無症候性が90%），難聴は10~15%（症候性の約35%，無症候性の5~10%，両側中等度以上は3~5%）におこる。両側中等度以上の難聴の15~25%を占め，その70%以上は無症候性感染児である。半数は遅発・進行性で，聴覚スクリーニングでは検出し難い。多くは3歳未満に発症するが，就学期頃まで追跡する。一部は軽快する。母親の初感染と再発感染で，難聴の発症に大差はない。妊娠前半の感染が多いが決定的ではない。無症候性では中枢神経障害や視力障害の後発症は稀であり，報告例も普通，画像診断の精査で異常がある。難聴は画像診断が正常でもみられる。先天性 CMV 感染は公衆衛生上の問題として認識する必要がある。

## はじめに

CMV 胎内感染（先天 CMV）と難聴との関連が発見され40年になるが，先進国では風疹がワクチンにより制圧され，難聴の原因として変異遺伝子の *GJB2* と並び双璧をなす<sup>1)</sup>。その比重は格段に拡大したが，一般の認識は小さく，感染防止策の啓蒙も些少である<sup>2)</sup>。

先天 CMV は風疹と異なり，既感染妊婦の児にも認め，感染妊婦も，児も，大部分は不顕性で，

難聴もしばしば遅発・進行性で聴覚スクリーニングでは多くが検出されない。ワクチンは未開発，薬物は試み段階で対象の検出・選定も課題である。感染児を出生時に検出・追跡し，難聴の早期診断で言語獲得の障害を最小限に抑えたい<sup>2,3)</sup>。

検出・追跡の制度化，婦人の啓蒙には感染と予後の実態把握が求められる。症候性の児は出生時に診断の手掛が在る。その無い無症候性感染児の難聴の中心にまとめ，感染スクリーニングの必要性を考えてみたい。

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科  
連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

## I. 症候性感染

1. 先天性感染児      先天 CMV の発生率は集団

表1 アラバマ大学における症候性先天性CMV感染症の診断基準<sup>7)</sup>

新生児期に下記のいずれかを認める	
1) 点状出血	2) 直接ビリルビン > 2 mg/dl の黄疸
3) 血小板減少 (<10万/mm <sup>3</sup> )	4) 肝脾腫
5) 小頭症	6) けいれん
7) 脈絡網膜炎	

で異なる。先進国の平均は0.7%、札幌では0.3%である<sup>2,4)</sup>。

新生児期の症候の有無で2群に分ける。症候性のうち典型は感染児の5%で、5~10%は軽症である<sup>5,6)</sup>。85%~90%の無症候性にも難聴を主に後発症が有り<sup>5)</sup>、アラバマ大学(ア大学)を中心に精力的に研究されてきた。

**2. 症候性感染** 軽症例の診断は定義により差異が出、見逃しも出る。診断の手掛りを得る観点からの定義が適切と考えるが、ア大学では表1のように定めている<sup>7)</sup>。

検出した感染児が症候性か否か判定する観点もある。米国の専門医の登録では、表記にSFD、脳内石灰化、聴力障害、ALT>100U/Lなどが加わる(ビリルビン値は $\geq 3$  mg, 血小板数は<7.5万)<sup>6)</sup>。精査の有無・度合で判定が異なる。ア大学の症候性も、44%はウイルス検出後に最初の聴力検査が施行された<sup>8)</sup>。

SFDは約半数に認めるが<sup>9)</sup>、SFDは多種の要因でおこる。先天CMVでも、胎盤感染の状態を表し、児は「無症候性」かもしれない<sup>9)</sup>。

**3. 神経学的徴候** 登録の症候性285名ではこの徴候は68%に認め、脳内石灰化(37%)と小頭症(36%)が多い。非神経学的では点状出血・紫斑(54%)とSFD(47%)が多く、一部に溶血性貧血や肺炎もある<sup>6)</sup>。

非神経のみの群は29%あり(他に未判定の死亡が3%)、新生児期を切り抜けると軽快するが、

神経学的後発症は発症し得る。

**4. 死亡率** 登録児の9%が死亡した<sup>6)</sup>。他に未診断の早期死亡が在り得る。

**5. 神経学的後遺症・後発症状** 症候性患児は90%に永続的な精神遅滞・脳性麻痺・難聴・視力障害を認めるが<sup>5)</sup>、最近の総説には40~58%に認めるとある<sup>4)</sup>。

## II. 無症候性感染と難聴

**1. 概算** 日本では毎年5,000名の先天CMV児(0.5%)が出生し、4,500名が無症候性である。

**2. 難聴児におけるCMV感染** Barbiら(伊)<sup>3)</sup>は、3ヶ月~5歳の難聴療育児の保存ガスリー濾紙血のPCRで、リスク因子のない48名中13名(27%、全例高度以上難聴)にCMVを検出した。症候性で診断済みの6名を加え、検査した77名(90%が両側性)中19名(25%)が先天CMVである。日本のOgawaら<sup>10)</sup>は療育児67名(両側性94%、高度以上82%)の保存臍帯のPCRで10名(15%、1名はSFDのみ、7名は無症候性)にCMVを検出した。

両側性中等以上の15~25%が先天CMVにより<sup>11)</sup>、その7~8割は無症候と推測される。

**3. 感染スクリーニング** (感スク)で検出された出生児が難聴をきたす頻度は、難聴の重症度、追跡期間、症候性を含むか否かで異なる。主に感スクで診断し追跡した報告を表2に示した。

ア大学ではウイルス分離で検出した388名(症

表2 主に出生時に感染スクリーニングで検出された先天性CMV感染児の追跡により難聴を認めた割合(一側, 軽度を含む)

報告者、報告年	Fowlerら <sup>8)</sup> 1999年	Fowlerら <sup>12)</sup> 2006年	Grosseら <sup>11)</sup> 2008年
備考	アラバマ大学(1)	7編の総説	11編の総説
観察期間	72ヶ月(2)		
無症候性	38 / 335 11%	75 / 863 9%	67 / 606 11%
症候性	19 / 53 36%	100 / 241 42%	25 / 72 35%
全体	57 / 388 15%	13% (3)	14% (3)

(1) 大学病院の1980~96年の出生児。総説は紹介例を含み、両者重複がある。

(2) 最終実測は55±45ヶ月。

(3) 12.7%が症候性として計算。

候性14%)を追跡した。72ヶ月時の一側性を含む20 dB以上の難聴を表記したが、30 dB以上では両者で8.3%である。

Grosseらは「先天CMV全体の10~15%が何らかの難聴をきたし、症候性では30~40%、無症候性では5~10%」とまとめた。

**4. 遅発・進行・変動・改善** 20 dB以上はア大学の無症候性児では、新生児期3%、3ヶ月時4% (症候性では各17, 23%)である<sup>8)</sup>。30 dB以上では両者で新生児期4%、3ヶ月時5%、36ヶ月時7.6%で92%が36ヶ月までに発症した。約半数は遅発・進行性であり新生児聴覚スクでは検出し難い<sup>8,12)</sup>。

ア大学のDahleら<sup>13)</sup>は860名の中央5歳までの聴覚検査の詳細を報告した。各音域の障害の状況は様々で、1,000 Hzでは改善6%、進行16%、変動11%であるが、無症候性と症候性の様子はよく似ている。症候性はより早期に難聴が出現し、20 dB以上でみて~1ヶ月26%と44%、6ヶ月43%と67%、3歳59%と88%、4歳73%と89%、6歳87%と95%である。

無治療で軽快することもある<sup>14,15)</sup>。Barbiら<sup>3)</sup>は9,032名のガスリー濾紙血PCRとウイルス分離のセットで16名(0.18%, 無症候性14名)を診断した。出生時は全例健聴で、無症候性と症候性の各

1名に3ヶ月時、6ヶ月時に共に一側性中等度難聴を認めたが、24ヶ月時には共に軽快した。

聴力の変化にはウイルス再活性や宿主免疫反応の関与が考えられるが未解明である。聴力閾値への一時的な中耳病変の影響にも注意する。頻回の検査による親の不安にも配慮しつつ、その意義をよく説明する。

**5. 両側中~重度** 無症候性と症候性では、両側性は48%と67%、最終聴力検査は高~重度68%と75%、中等度15%と13%と両者は比較的似ている(Dahleら)。Foulonらも症候性1名を含む13名中、両側中~重度6名、一側中~重度5名であり、両側>40 dBの難聴の36%は先天CMVによると推測している。

Grosseらは先天CMV児の3~5%が両側中等度以上の難聴になるとしている。

**6. 妊婦の再発感染と初発感染** 確定や推定できないことも多いが<sup>2)</sup>、ア大学のRossら<sup>7)</sup>は感染児533名から再発感染124名(症候性11%)と初感染176名(同11%)を判定し、約5歳まで追跡した。20 dB以上(13名(10%)と19名(11%))、両側(3名と8名)、診断中央月数(7ヶ月と5ヶ月)に有意差はなく、進行性(2名と12名)、高度以上(3名と12名)は初感染が多かった。

Foulonら<sup>15)</sup>は60名を追跡し、 $\geq 21$  dBは再発

感染14名中1名(7%, 両側), 初感染26名中4名(15%, 両側2名), 判定不可20名中8名(40%, 同5名)である。再発感染2/9, 初感染5/26の報告もある<sup>14)</sup>。両者の難聴の頻度は概ね同様と考えられる。

**7. 初感染妊婦の感染時期** 95%は不顕性で, 抗体価による推定も容易でないが, 児の予後, 感染予防, 胎内の診断・治療の重要な情報になり得る。

ア大の Pass ら<sup>16)</sup>は第1三半期34名, それ以降40名の感染児(両者で症候性9%)を追跡し, 難聴は前者の24%, 後者の2.5%に認めた。ただし, IQ<70は17%と8%(症候性を含む)であり, 27週以降に抗体陽転の9名中2名に症候性児が生まれ, 1名が難聴になった。Foulon ら<sup>17)</sup>の報告でも第1三半期の5名中4名, それ以降の23名中1名が難聴になった(症候性は前者の難聴の1名のみ)。

難聴は妊娠早期の初感染で発症しやすいが決定的ではない。再発感染の時期はまず特定できないが, 同様に推定できるであろう。

### Ⅲ. 無症候性感染児の他の後発障害

**1. 後発障害** 無症候性感染児にも出生後に中枢神経系(CNS)障害(発達遅滞, 脳性麻痺, 痙攣)や感覚器障害が起こりうるが, 難聴の他の系統的調査は乏しい<sup>4)</sup>。

**2. CNS 障害** CMV の CNS 細胞への親和性<sup>9)</sup>や感染児の長期ウイルス排泄から, 無症候性にも想定され報告もあるが, 稀と思われる。報告者は, 通常の診察や検査で正常なら, 画像診断で異常を認めても無症候性とする立場(I章)が多いかもしれない<sup>14, 18)</sup>。

無症候性児で健聴の18名の学童期の知能<sup>19)</sup>や,

1歳時に健聴でCNS障害のない35名(症候性も5名含む)の7歳児の発達知能<sup>20)</sup>は対照と同様, 37名を平均3年半追跡しDQ $\leq$ 85・脳性麻痺は1名(頭部超音波で異常あり)<sup>18)</sup>, 無症候性児21名を7年以上追跡しIQ/DQ<70は無い(札幌)<sup>21)</sup>, 83名中1名(1.2%)に発達遅滞<sup>22)</sup>, などの報告がある。多動症候群や学習障害も示唆されるが<sup>23)</sup>実態は不明である。

**3. 視力障害** 症候性の22%が中等以上の視力障害をきたす<sup>22)</sup>。視神経萎縮, 皮質障害, 黄斑瘢痕に起因し<sup>22)</sup>, 眼病変の強いトキソプラズマ胎内感染<sup>24, 25)</sup>より重症度は一般的には軽い, 盲もある。29%に斜視もある<sup>22)</sup>。

無症候性では83名中1名に黄斑瘢痕による一側軽度の障害<sup>22)</sup>, 35名に眼底病変無し<sup>24)</sup>の報告がある。斜視(1%)は対照と差は無い<sup>22)</sup>。教科書に脈絡網膜炎は3~5%とあるが, 視力障害には触れてない<sup>5)</sup>。遅発性の脈絡網膜炎は稀であるが報告はある<sup>22)</sup>。

### Ⅳ. 画像診断と難聴

症候性では脳室周囲/脳実質の石灰化, 脳室拡大, 嚢胞, 小脳病変など多彩な病変を在胎22~28週より認め得る<sup>9, 26)</sup>。

無症候性の画像所見と難聴発症との関連では, 平均生後2ヶ月の頭部CTで正常40名中2名, 異常(脳室周囲透過性など)13名中5名に難聴<sup>14)</sup>や, 新生児期の頭部超音波で正常37名中3名(異常の2名中1名は重症後遺症)<sup>18)</sup>の報告がある。正常所見でも難聴発症は少ないが否定できない。異常では難聴を含め, 後遺症に注意が必要である。

MRIで白質異常を認める難聴児の保存ガスリー濾紙血で無症候性感染を診断した報告もある<sup>9, 23)</sup>。

## おわりに

出生児の0.3~0.6%と推定される無症候性の先天CMV児の、頻度の上で最大の合併症は難聴で

ある。両側中等度以上や、聴覚スクリーニングでは発見不可も多く、大きな公衆衛生上の問題として認識される必要がある。

## 文 献

- 1) 泉 信夫: 変異遺伝子による言語習得前難聴. 島根医学 29: 75-82, 2009
- 2) 泉 信夫: 先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染の新展開—妊婦の初感染・再発感染—. 島根医学 29: 196-201, 2009
- 3) Barbi M et al: Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 25: 156-159, 2006
- 4) Dollard SC et al: New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Medic Virol* 17: 355-363, 2007
- 5) Stagno S: Cytomegalovirus. In; Kliegman RM et al(ed), *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed, Saunders, pp 1377-1379, 2007
- 6) Ista AS et al: Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: A report from the national congenital cytomegalovirus disease registry. *Clin Infect Dis* 20: 665-670, 1995
- 7) Ross SA et al: Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 148: 332-336, 2006
- 8) Fowler KB et al: Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 135: 60-64, 1999
- 9) Cheeran MCJ et al: Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: Disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev* 22: 99-126, 2009
- 10) Ogawa H et al: Etiology of severe sensorineural hearing loss in children: Independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 195: 782-788, 2007
- 11) Grosse SD et al: Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: A quantitative assessment. *J Clin Virol* 41: 57-62, 2008
- 12) Fowler KB, Boppana SB: Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 35: 226-231, 2006
- 13) Dahle AJ et al: Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 11: 283-290, 2000
- 14) Williamson WD et al: Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 90: 862-866, 1992
- 15) Foulon I et al: A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 153: 84-88, 2008
- 16) Pass RF et al: Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 35: 216-220, 2006
- 17) Foulon I et al: Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Pediatrics* 122: e1123-e1127, 2008
- 18) Ancora G et al: Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborn with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 150: 157-161, 2007
- 19) Conboy TJ et al: Intellectual development in school-aged children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 77: 801-806, 1986
- 20) Ivarsson SA et al: Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with

- congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 99: 800-803, 1997
- 21) Numazaki K, Fujikawa T: Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis* 4: 22, 2004
- 22) Coats DK et al: Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS* 4: 110-116, 2000
- 23) Haginoya K et al: Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: Retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev* 24: 710-714, 2002
- 24) Stagno S et al: Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegalovirus and toxoplasma infections. *Pediatrics* 59: 669-678, 1977
- 25) 泉 信夫: 先天性トキソプラズマ感染症を考える. *小児科* 39: 807-817, 1998
- 26) Malinger G et al: Fetal cytomegalovirus infection of the brain: The spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 24: 28-32, 2003