

# サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル

2018年10月23日(第2版)

国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

母子感染に対する母子保健体制構築と医療開発技術のための研究班

(平成28年度～30年度)

## サイトメガロウイルス初感染が疑われる妊婦へのカウンセリングと対応指針

全妊婦に対するサイトメガロウイルス(CMV)抗体スクリーニングは、世界的にみても推奨されてはいない。しかし、初感染が疑われた妊婦に対しては、CMV 抗体検査を行ったうえで、カウンセリングを慎重に行う。妊婦に対する胎児感染予防や胎児治療目的での免疫グロブリン投与はまだ臨床試験レベルであり、その効果は確定していない<sup>1-5)</sup>。

何らかの理由で CMV 抗体検査を行い、IgM 陽性等によって妊娠中の CMV 初感染が疑われた妊婦へのカウンセリングと対応指針を記す。

### 1) 日本でのCMV IgG, IgM陽性頻度<sup>6-10)</sup>

- ① 妊婦のおよそ7割がIgG陽性。陽性者の4～5%がIgM陽性で初感染が疑われる： 全妊婦の3～4%  
 その約3割が IgG avidity index 低値(≤35～45%)で初感染が強く疑われる： 全妊婦の1～1.5%

\* 測定時期やアッセイ系によって、数値が異なる。

- ② 妊婦のおよそ3割がIgG陰性、その1.5%は妊娠後期に抗体陽性化で初感染が確定：全妊婦の約0.5%  
 ①と②により、妊娠中のCMV初感染が確定ないし強く疑われるのは： 全妊婦の1.5～2%

### 2) CMV IgM陽性で初感染が疑われる妊婦への対応

CMV IgG 陽性、IgM 陽性が判明し、妊娠中の初感染が疑われる妊婦に対して、以下のように説明し対応する。

- ① 妊娠中の CMV 初感染の疑いがある。超音波断層法を行い、胎児・胎盤異常がないか調べる。超音波断層法で異常が認められた場合、高次施設に紹介する。高次施設では、IgG avidity 測定や羊水出生前診断について説明を行う。

超音波断層法によって、脳室拡大、小頭症、頭蓋内石灰化、腹水、肝腫大、胎児発育不全などの所見があれば、先天性感染が存在する確率は60%と高い<sup>9)</sup>ので慎重に説明を行う。羊水検査によって先天性感染の有無が高い精度で診断できる。

- ② 超音波断層法で異常が認められない場合：IgM 陽性者の約7割は妊娠中の本当の初感染ではなく、persistent IgM やキット感度などによる偽陽性である。IgG avidity 測定(保険適用なし)を行い、低値(≤35～45%; 測定時期による)であれば初感染の可能性が高い。仮に本当の初感染であっても6割は胎児に感染しないこと、そして現時点では胎児異常が認められないことをよく説明する。

超音波断層法で異常が認められない場合は、IgG avidity 測定を行わずに経過を観察する選択肢もある。

### 3) CMV IgM 陽性、IgG avidity 低値で初感染が強く疑われる妊婦への対応

CMV IgG 陽性、IgM 陽性、IgG avidity index ≤35～45%が判明し、妊娠中の初感染が強く疑われる妊婦に対しては、以下のように説明し対応する。

- ① 超音波断層法で異常が認められた場合:高次施設に紹介する.
- ② 超音波断層法で異常が認められない場合:本当の初感染であっても6割は胎児に感染しない.4割は胎児に感染するが,現時点で胎児異常は認められない.無症候性の先天性感染児では,何らかの後遺症を発症するのは10~15%であり,残りの85~90%はほぼ正常に発達する.症候性ないし症状が出現した先天性感染児では抗ウイルス薬による治療を考慮する.

心配であれば羊水穿刺による羊水CMV DNA検査で先天性感染の有無がほぼ判定できる.ただし,妊娠22週未満やCMV感染後6週以内の羊水検査には,偽陰性が多いことが知られているので注意する.

出生前診断の意義は以下である.

- ① CMV DNA 陰性で,現状より安心して妊娠を継続できる.
- ② CMV DNA 陽性で,高次施設へ紹介し,出生児の精査・診断や治療が受けられる.

妊娠前からCMV IgGが陽性(既往/慢性感染)の妊婦であっても,再活性化ないし再感染によって先天性感染や児障害を起こすこともある.初感染妊婦からの感染児の方が,症候性や後遺症が多いとされている.一方,感染児数,重症度と後遺症の頻度は初感染と非初感染妊婦とでは同等であるとの報告もある<sup>11-15)</sup>.

CMV IgM陽性妊婦においては,超音波断層法の異常有によって先天性感染である確率が高くなる.その状況ではIgG avidity測定の意義は少ない.先天性感染は初感染でも再活性化でも起きるからである.一方,超音波断層法で異常なしの妊婦では,IgG avidity測定によって本当の初感染であるかを推定できる.IgG avidity index低値であれば,夫婦の不安は強まるかもしれない.IgG avidity index高値であっても再活性化による先天性感染は起き得るので,出生児の精査は不要であると言えない.

CMV IgM陽性妊婦に対するIgG avidity測定の意義は,真の初感染者(約3割)を抽出することである.

#### 4) IgG陰性が妊娠後期に陽性化し初感染が確定した妊婦への対応

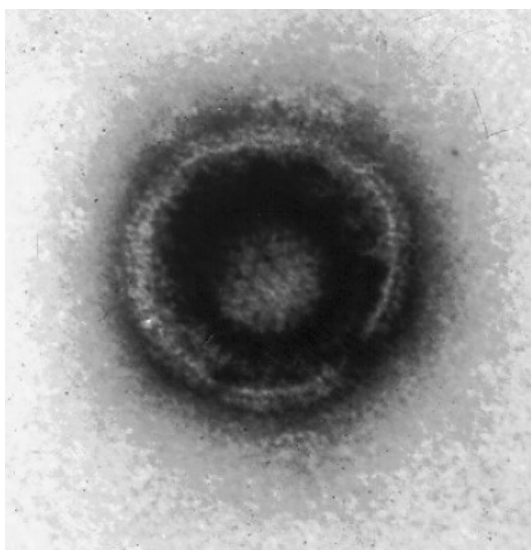
3)に準じる.

## 【解説】

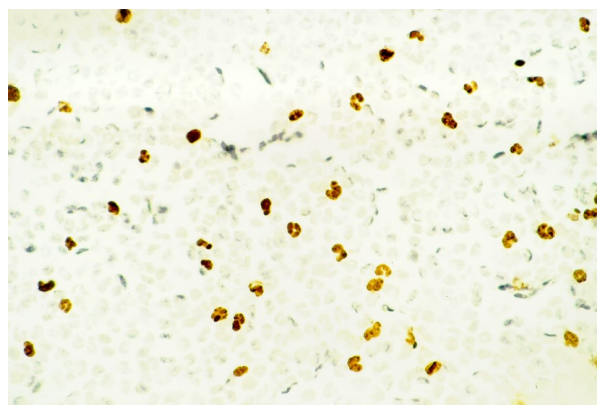
### サイトメガロウイルスとは

CMV はベータヘルペスに分類され、正式名称はヒトヘルペスウイルス 5 (HHV-5) である。CMV は様々な細胞・組織に感染することができるが、宿主域は狭くヒト CMV はヒトにのみ、マウス CMV はマウスのみしか感染しない。感染細胞がフクロウの目 (owl eye) の様に染色されるのが病理学的特徴である。

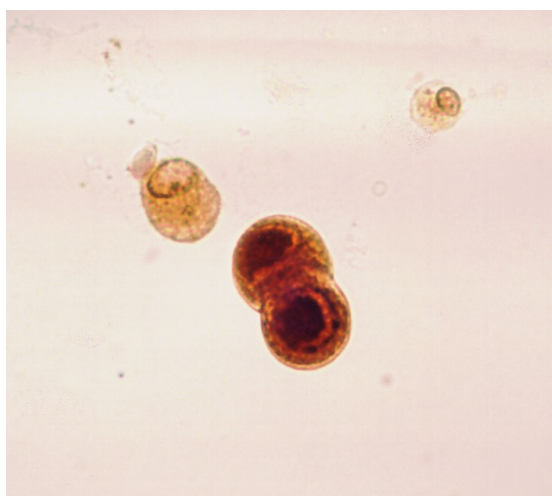
ヒトでは主に幼児時に感染し、ほとんどが不顕性感染の形で生涯に渡り潜伏感染する。感染経路として、母乳、小児の唾液や尿のほか、輸血や性行為による感染もみられる。一般的に、免疫健全な成人・小児では無症候性で、一部に単核球症などの症状を呈する。未熟児では敗血症様症候群などをきたすことがあり、移植後、HIV 感染、免疫不全などの患者では様々な日和見感染症を起こす。先天性感染児では、後述する様々な症状や後遺症をきたしうる。



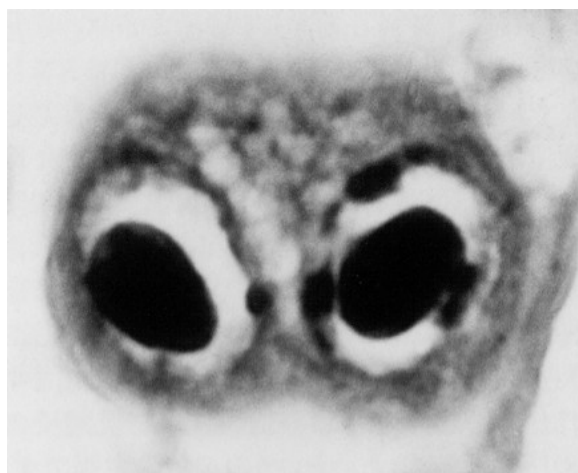
CMV 粒子 (電顕)



CMV pp65 抗原陽性多形核白血球



フクロウの目

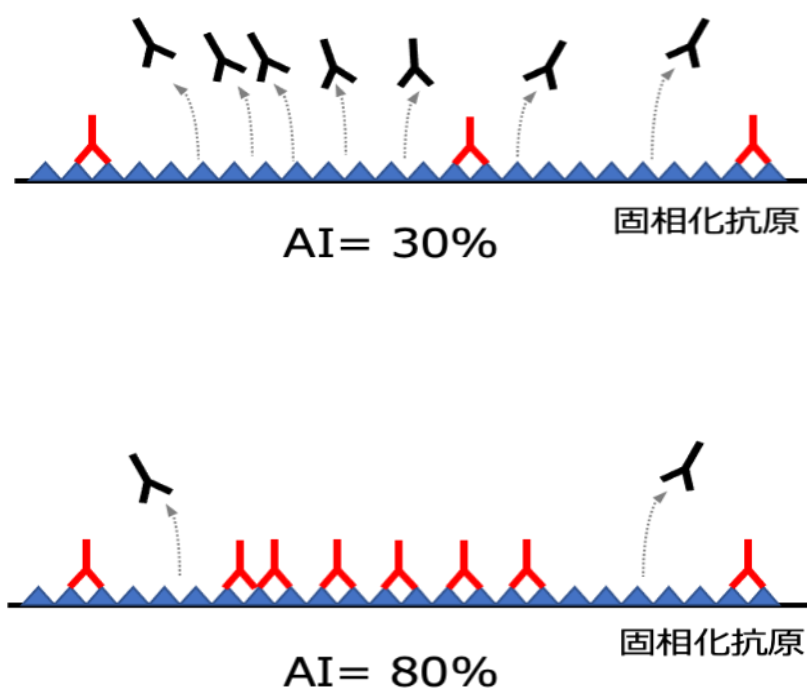


フクロウの目

## IgG avidity とは

Avidity とは抗原と抗体の結合力の総和のことである。感染初期において抗原と低親和性の抗体がまず産生され、感染の経過に従って高親和性の抗体が産生される。Avidity が弱ければ感染してから間もない時期で、母体は初感染である可能性が高い。Avidity を測定することで、母体の CMV 感染時期を推定することができる。

例えば、ELISA 系で尿素処理を用いて IgG avidity を測定することができる。蛋白変性剤(尿素など)を添加した洗浄液を用いて低親和性の抗体を洗い流した後に測定した吸光度を非添加の洗浄液を用いて測定した吸光度、つまり低～高親和性の抗 CMV 抗体全てを検出した値で除算し、avidity index (AI) % として表記する。AI が低値であれば、最近の感染であるとされる(図)。

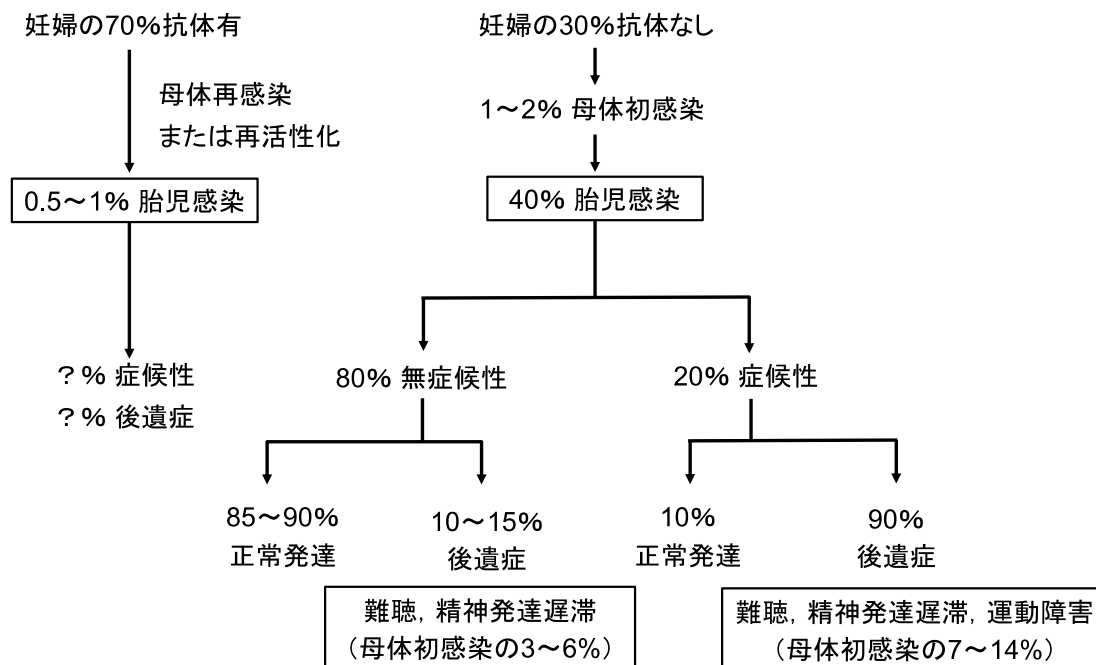


## サイトメガロウイルス母子感染と出生児の後遺症リスク

CMV 母子感染は、TORCH 症候群の中で最も高頻度に見られ、先天性感染児に神経学的な後遺症をきたす。CMV 抗体が陰性の妊婦のうち、1～2%が妊娠中に初感染を起こし、そのうち約 40%が胎児感染にいたる。胎児感染例の 20%が症候性に、80%が無症候性の先天性感染として出生する。出生児の症状としては、低出生体重、肝脾腫、肝機能異常、小頭症、水頭症、脳内石灰化、紫斑、血小板減少、貧血、黄疸、網膜症、白内障、肺炎、痙攣などである。症候性の先天性 CMV 感染児の 90%が、無症候性児の 10～15%が精神遅滞、運動障害、難聴などの後遺症をきたす、妊娠前から抗 CMV 抗体が陽性（既往／慢性感染）の妊婦であっても、再活性化ないし再感染によって先天性感染や児の後遺症を起こすことがある（図 1）。臨床的に有用なワクチンは、現在開発中である。

日本における妊婦の抗体保有率は 1990 年頃には 90%台であったが近年 70%に減少し、妊娠中に初感染を起こしうる妊婦の割合は増加した<sup>6,7)</sup>。

図 1 サイトメガロウイルスの母子感染と出生児の後遺症リスク



## サイトメガロウイルス初感染予防のための妊婦カウンセリング

多くの妊婦はCMVについて、また妊娠中の初感染によって胎児に影響が出ることについて認識が乏しい<sup>16)</sup>。妊娠が診断されたら早期に感染予防について説明する。症状、感染経路、児への影響を説明した上で、CMVを含んでいる可能性のある小児の唾液や尿との接触を妊娠中はなるべく避けるように教育・啓発する(表1)。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 英国 National Health Service (NHS)では、妊婦に対する教育・啓発を推奨している。

妊娠12週以降の母体初感染(抗体陰性者の陽性化)率は1~2%とされるが、妊婦CMV抗体スクリーニングおよび抗体陰性者に対する感染予防教育・啓発によって、0.19%に低下したとの報告がある<sup>17)</sup>。

表1 サイトメガロウイルス感染予防のための妊婦教育・啓発の内容

サイトメガロウイルスを含んでいる可能性のある小児の唾液や尿との接触を妊娠中はなるべく避けるように説明する。

- ・以下の行為の後には、頻回に石けんと水で15~20秒間は手洗いをしましょう。
  - おむつ交換
  - 子どもへの給餌
  - 子どものハナやヨダレを拭く
  - 子どものおもちゃを触る
- ・子どもと食べ物、飲み物、食器を共有しない。
- ・おしゃぶりを口にしない。
- ・歯ブラシを共有しない。
- ・子どもとキスをするときには、唾液接触を避ける。
- ・玩具、カウンターや唾液・尿と触れそうな場所を清潔に保つ。

## 妊婦のサイトメガロウイルス抗体スクリーニング

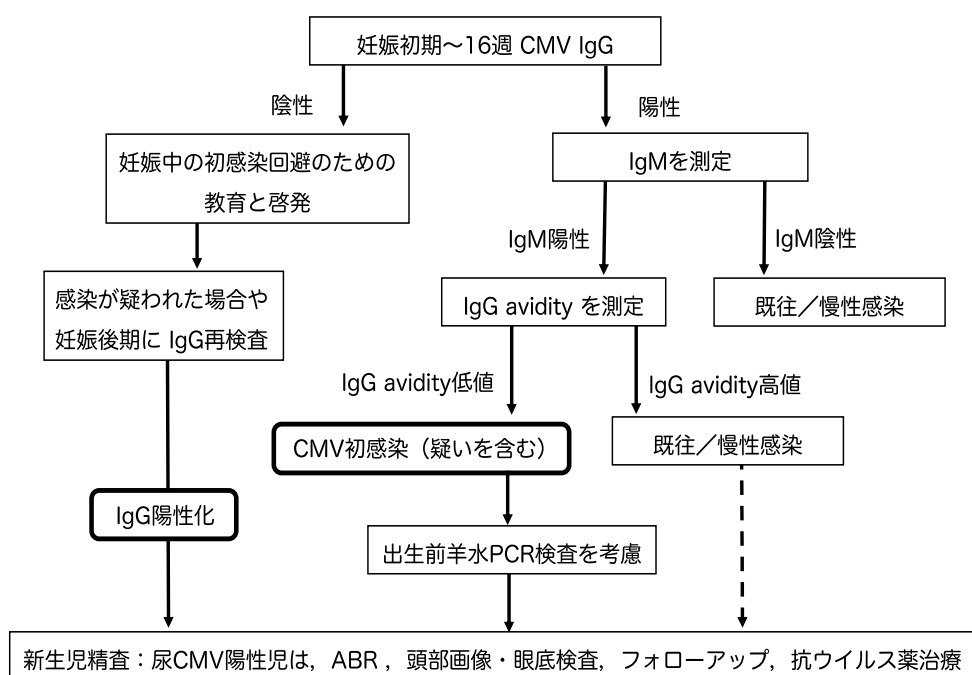
CMV IgM 陽性妊婦に対するカウンセリングや対応には、技術的、倫理的な問題が多いため、世界的にみても全妊婦に対するスクリーニング (universal screening) は推奨されてはいない。施設によっては、抗体陰性者に対する感染予防、胎児感染ハイリスク(要精査・フォローアップ)児の抽出の目的で、妊婦スクリーニングを行っている。しかし、CMV IgG, IgM, IgG avidity を用いた妊婦スクリーニングでは、先天性感染児の半数以上を見逃すことが最近報告された<sup>15)</sup>。

妊婦健診で CMV 抗体スクリーニングを行う目的は、以下の 2 つに分けられる。

1) CMV 抗体陰性の妊婦に感染予防の教育・啓発を行う：

妊娠初期にのみ CMV IgG を測定し、抗体陰性者に妊娠中の初感染予防のための教育・啓発を行う。

図 2 サイトメガロウイルスの妊婦抗体スクリーニング法





2) 初感染の可能性が高い妊婦を抽出し、新生児精査・診断、フォローアップと治療を行う:

図 2 のようなスクリーニング方法が考えられる。抗体測定 の 時期として、妊娠初期、16~18 週、後期 (34~36 週) のうち、目的に応じて以下の要領で 2~3 回測定する。

① 2 回測定法: 教育・啓発と IgG 陽性化妊婦の同定。

妊娠初期 に CMV IgG を測定し、抗体陰性者に対して妊娠中の初感染予防のための教育・啓発を行う。抗体陰性者に対して妊娠後期に IgG を再測定し、妊娠中に IgG が陽性化した初感染妊婦を同定する。

IgG 陽性化母体からの出生児の約 40% は先天性感染に至る。児精査・診断と感染児のフォローアップや治療を行う。

② 2 回測定法: IgM 測定により初感染妊婦を絞り込む。

妊娠初期に抗体測定を行わずに、全妊婦に対して一様に妊娠中の初感染予防のための教育・啓発を行う。妊娠 16~18 週に CMV IgG 測定を行い、陽性者には IgM 測定を行う。IgG 陰性者には妊娠後期に IgG 再測定を行い、① に準じて扱う。

③ 3 回測定法: 教育・啓発と IgG 陽性化妊婦の同定および IgM 測定。

上記②に、①の妊娠初期 CMV IgG 測定と抗体陰性妊婦に対する初感染予防の教育・啓発を加える。

②や③の方法で、CMV IgM 陽性となった場合には妊娠中の初感染が疑われる。しかし、実際に本当の初感染であるのは IgM 陽性者のおよそ 3 割で、それ以外は persistent IgM を含めた偽陽性である。

IgM 陽性妊婦には同意を得て、IgG avidity 測定や胎児超音波精査を行う。

IgG avidity index が低値 ( $\leq 35 \sim 45\%$ \*) であれば初感染がより強く疑われる。妊娠前からの CMV 既往感染であっても、ウイルスの再活性化や再感染でも母体 IgM 陽性となることがある。したがって、IgG avidity index 値にかかわらず、IgM 陽性母体からの出生児に対しては精査・診断を行う。先天性感染児ではフォローアップや治療を行う。

\* 測定時期やアッセイ系によって、数値が異なる。

## 出生児の検査と対応

### 1) 先天性 CMV 感染の診断

先天性 CMV 感染の診断は、生後 3 週間以内の新生児の尿での CMV 核酸検出法によって行う。生後 3 週間を超えると、先天性感染と後天性感染の区別が困難となる。血清中 CMV IgM 抗体や CMV 抗原血症検査は先天性 CMV 感染児であっても約半数で陰性となることが明らかとなっており<sup>18)</sup>、その臨床検査診断としての信頼性は乏しい。

本研究班が企業 2 社と行った臨床性能試験結果にもとづき<sup>19)</sup>、2018 年 1 月より、生後 3 週間以内の新生児尿を用いた CMV 核酸検査として、「サイトメガロウイルス核酸検出」が保険適用となった。この検査は、先天性 CMV 感染の診断を目的として、尿を検体として、等温核酸増幅法により測定した場合に 1 回に限り算定できる(保険点数 850 点)。感染症免疫学的検査のグロブリンクラス別 CMV 抗体検査をあわせて実施した場合には、主たるもののみを算定することになっている。この等温核酸増幅法による CMV 核酸検出の保険診療は、先天性 CMV 感染のリスクを有する生後 3 週以内の新生児を対象に確定診断を目的とした定性試験であり、スクリーニング検査としては使用できない(表 2)。2018 年 9 月現在、「ジェネリス CMV」(株式会社シノテスト)が体外診断用医薬品として販売されている。また、株式会社 SRL、株式会社 LSI メディエンス、株式会社 BML で受託検査も行われている。

表 2 先天性 CMV 感染のリスクを有する新生児の例

① 症状を有する新生児	② 妊娠中に CMV 感染が疑われた妊婦からの出生児
【新生児】	【妊婦】
小頭症	妊娠中の感染徴候(発熱やリンパ節腫脹)
水頭症、脳室拡大	血中 CMV IgM 陽性や妊娠中の CMV IgG の陽転化
脳室周囲石灰化	③ 胎児期に異常所見があった新生児
大脳皮質形成不全	【胎児】
肝脾腫大、肝機能障害、黄疸	胎児発育不全
出血斑、ブルーベリーマフィン斑	胎児超音波検査での異常所見
聴力障害(聴性脳幹反応異常)	脳室拡大、頭蓋内石灰化、小頭症、脳室周囲嚢胞
網膜脈絡膜炎	腹水、肝脾腫
SGA	腸管高輝度
など	など

## 2) 先天性感染児の検査とフォローアップ

先天性感染と確定診断された場合は、引き続き、症候性・無症候性の鑑別のため、血算、生化学検査、CMV IgG・IgMなどの検査に加えて脳画像検査(頭部超音波, MRI), 聴力検査(聴性脳幹反応)および眼底検査などの精査を行う。先天性感染児の約半数は血清 CMV IgM は陰性となる。

先天性 CMV 感染に伴う難聴はしばしば遅発性・進行性であり、幼児期発症例もある。また自閉スペクトラム症を含む様々な発達障害も経過を追うことで早期診断・早期介入することが出来ることから、小学校就学前くらいまでは発達や聴力の評価を定期的に行うことが必要である。

## 3) 先天性感染児の治療

中枢神経症状(感音性難聴を含む)やその他の重症な臨床像を呈する場合、ガンシクロビル(GCV)やバルガンシクロビル(VGCV)による治療について小児科専門医と相談する<sup>20)</sup>。症候性の先天性 CMV 感染では出生時には症状がすでに固定されており、出生後の治療には効果がないと考えられていた。2003年に Kimberlin らが症候性の先天性感染児を対象とした無作為二重盲検法の GCV 静注 6 週間治療によって、難聴の改善効果を初めて報告<sup>21)</sup>して以来、抗ウイルス薬治療が行われるようになってきた。治療期間については、2015年に Kimberlin らが米国で症候性先天性 CMV 感染症に対して 6 か月間もしくは 6 週間の VGCV 治療のランダム化比較試験を行い、6 か月間の治療のほうが、長期的に聴覚と神経学的予後をさらに改善すると報告している<sup>22)</sup>。これを受けて、米國小児科学会 Red Book 2015 では、VGCV の 6 か月間の治療が推奨されている。

GCV の副作用として骨髄抑制(特に好中球減少)の他、動物実験で催奇形性、精子形成の低下、発癌性が報告されている。重度の好中球減少(500/ $\mu$ L 未満)の場合は、顆粒球コロニー刺激因子または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を使った骨髄刺激ないし薬物投与の中断が必要となる。比較的まれな有害事象として、発疹、発熱、悪心、嘔吐、腎障害や肝障害がある。

GCV と VGCV は、先天性 CMV 感染症への保険適用はなく、安全性への懸念があり、その治療対象の選定は慎重に行う必要がある。現時点では、治療の施行においては十分なインフォームドコンセントと事前の施設倫理委員会の承認を得て、その管理に熟練した施設や医師の元で行うべきである。

## 4) 新生児聴覚スクリーニングで要再検(リファー)となった場合

我が国では聴覚障害の早期発見のため、自動聴性脳幹反応(AABR)または耳音響放射(OAE)による新生児聴覚スクリーニング検査が推奨され、多くの施設で実施されている。この新生児聴覚スクリーニングで、要再検(リファー)になる新生児の中に、先天性 CMV 感染による聴覚異常が含まれている。先天性 CMV 感染かどうかは、前述のように生後 3 週間以内の新生児の尿を用いれば、保険適用の検査で診断することができる。そのため、日本耳鼻咽喉科学会や日本産婦人科医会から推奨されているように、新生児聴覚スクリーニング検査は生後入院中に産科施設で行うことが望ましい。もし、入院中に施

行できなかった場合、先天性 CMV 感染が原因かどうかを判定するためにも、できる限り生後 3 週までに新生児聴覚スクリーニング検査を行う。

新生児聴覚スクリーニング検査で要再検(リファー)となった場合は、出生した産科施設で生後 3 週までに新生児尿の CMV 核酸検査を保険適用で行い(生後 3 週を過ぎると、後天性感染と区別できません)、耳鼻咽喉科に聴覚の精密検査を依頼する。尿 CMV 核酸検査が陽性となった場合には、小児科に紹介依頼し、先天性 CMV 感染児としての精密検査を行う。

## サイトメガロウイルス母子感染-厚生労働科学研究(平成 20~24 年度)の成果の概要

CMV 母子感染対策を目的とし、平成 20~24 年度に厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業として二つの研究が実施され、以下のことを明らかにした<sup>23-29)</sup>。

また、妊婦と医師のために CMV 感染に関するホームページ(<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmvm>)を開設した。

- 1) ろ紙尿による新生児 CMV DNA スクリーニング研究の結果、日本の先天性 CMV 感染の発生頻度は 0.31%であった。新生児約 300 人に 1 人が先天性感染を起こしている。
- 2) 症状のある(症候性の)先天性感染児は新生児約 1,000 人に 1 人の頻度である。
- 3) 先天性感染児の約半数が血清 CMV IgM 陰性である。
- 4) 妊婦への主要な感染ルートは、年長児から母親(妊婦)への感染である。
- 5) 感染児では胎児発育不全の割合が多い。
- 6) 症候性児では無症候性児に比べて血中ウイルス量が多い。
- 7) ほとんどの妊婦は CMV についての知識を持たない。
- 8) 母体 IgG avidity 低値と胎児超音波異常は先天性感染の出生前予知因子である。
- 9) 感染児の脳室拡大は聴覚異常の発生に関連する。
- 10) TLR-2 遺伝子多型は先天性感染のリスク因子である。
- 11) 感染児コホートの解析では、抗ウイルス薬治療を行った症候性児では無治療よりも正常発達が多い傾向がある( $p=0.18$ )。
- 12) 全国アンケート調査では、妊婦の CMV 抗体スクリーニングを実施した産科施設は 4.5%であった。2011 年に先天性 CMV 感染が確定したのは全国で 34 症例のみであり、多くの感染児が出生時に見逃されていると推定した。

## 引用文献

- 1) Negishi H, Yamada H, Hirayama E, Okuyama K, Sagawa T, Matsumoto Y, Fujimoto S. Intraperitoneal administration of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin to the cytomegalovirus-infected fetus. *J Perinatol* 1998;18:466–469
- 2) Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350–1362
- 3) The Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Reprod Immunol* 2012;95:73–79
- 4) Buxmann H, Stackelberg OM, SchlöBer RL, Enders G, Gonser M, Meyer-Wittkopf M, Hamprecht K, Enders M. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med* 2012;40:439–446
- 5) Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, Klersy C, Gerna G; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med* 2014;370:1316–1326.
- 6) 東 寛, 高梨美乃子, 神前昌敏, 佐藤博行, 石丸文彦, 山田秀人. 1996 年から 2009 年における妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の推移について. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2010;46:1273–1279
- 7) Numazaki K, Fujikawa T. Prevalence of serum antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in Sapporo, Japan. *Int J Infect Dis* 2002;6:147–148.
- 8) Revello MG, Fabri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Cena C, Arossa A, Montanari L, Rognoni V, Spinillo A, Gerna G. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management

of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: A 20-year experience. *J Clin Virol* 2011;50:303–307.

9) Sonoyama A, Ebina Y, Morioka I, Tanimura K, Morizane M, Minematsu T, Inoue N, Yamada H. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality were predictive of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Virol* 2012;84:1928–1933

10) Ebina Y, Minematsu T, Sonoyama A, Morioka I, Inoue N, Tairaku S, Nagamata S, Tanimura K, Morizane M, Deguchi M, Yamada H. The IgG avidity value for the prediction of congenital cytomegalovirus infection in a prospective cohort study. *J Perinat Med* 2014;doi:10.1515/jpm-2013-0333.

11) Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104:55–60.

12) Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, Boppana SB. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148:332–336.

13) Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:e11–13.

14) Puhakka L, Renko M, Helminen M, Peltola V, Heiskanen-Kosma T, Lappalainen M, Surcel HM, Lönnqvist T, Saxen H. Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection – register-based study from Finland. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:445–453.

15) Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Ozaki K, Nagamata S, Morizane M, Deguchi M, Ebina Y, Minematsu T, Yamada H. Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis* 2017;65:1652–1658.

16) Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, Ebina Y, Nagamata T, Morizane M, Tanimura K, Iijima K, Yamada H. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. *Congenit Anom* 2014;54:35–40.

- 17) Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009;S49–53. doi: 10.1016/j.jcv.2009.09.003.
- 18) Kobayashi Y, Morioka I, Koda T, Nakamachi Y, Okazaki Y, Noguchi Y, Ogi M, Chikahira M, Tanimura K, Ebina Y, Funakoshi T, Ohashi M, Iijima K, Inoue N, Kawano S, Yamada H. Low total IgM values and high cytomegalovirus loads in the blood of newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J perinat Med* 2015; 43: 239–243.
- 19) Fujii T, Oka A, Morioka I, Moriuchi H, Koyano S, Yamada H, Saito S, Sameshima H, Nagamatsu T, Tsuchida S, Inoue N; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Newborn congenital cytomegalovirus screening based on clinical manifestations and evaluation of DNA-based assays for In Vitro Diagnostics. *Pediatr Infect Dis J*. 36:942–946, 2017.
- 20) 森内浩幸. 先天性 CMV 感染治療プロトコール. *小児感染免疫* 2010;22:385–389
- 21) Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16–25
- 22) Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, Ashouri N, Englund JA, Estrada B, Jacobs RF, Romero JR, Sood SK, Whitworth MS, Abzug MJ, Caserta MT, Fowler S, Lujan-Zilbermann J, Storch GA, DeBiasi RL, Han JY, Palmer A, Weiner LB, Bocchini JA, Dennehy PH, Finn A, Griffiths PD, Luck S, Gutierrez K, Halasa N, Homans J, Shane AL, Sharland M, Simonsen K, Vanchiere JA, Woods CR, Sabo DL, Aban I, Kuo H, James SH, Prichard MN, Griffin J, Giles D, Acosta EP, Whitley RJ; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372:933–943.
- 23) Koyano S, Inoue N, Oka A, Moriuchi H, Asano K, Ito Y, Yamada H, Yoshikawa T, Suzutani T, for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection



using newborn urine samples collected on filter paper: Feasibility and outcomes from a multi-centre study. *BMJ Open* 2011;doi:10.1136/bmjopen-2011-000118

(<http://bmjopen.bmj.com/content/1/1/e000118>)

24) 古谷野伸(代表研究者). 全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス(CMV)感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の解析エビデンスに基づく治療指針の基盤策定. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成 20~22 年度総合研究報告書 2011;pp1-188 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do> よりダウンロード可能)

25) 山田秀人(研究代表者). 先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討, 妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成 23~24 年度総合研究報告書 2013;pp1-201 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do> よりダウンロード可能)

26) Matsuo K, Morioka I, Oda M, Kobayashi Y, Nakamachi Y, Kawano S, Nagasaka M, Koda T, Yokota T, Morikawa S, Miwa A, Shibata A, Minematsu T, Inoue N, Yamada H, Iijima K. Quantitative evaluation of ventricular dilatation using computed tomography in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014;36:10-15

27) Taniguchi R, Koyano S, Suzutani T, Goishi K, Ito Y, Morioka I, Oka A, Nakamura H, Yamada H, Igarashi T, Inoue N. Polymorphisms in *TLR-2* are associated with congenital cytomegalovirus (CMV) infection, but not with congenital CMV disease. *Int J Infect Dis* 2013;17:e1092-7. doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.004.

28) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Ebina Y, Sonoyama A, Tanimura K, Deguchi M, Nagamata S. A nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom* 2013;doi:10.1111/cga.12044.

29) Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Sonoyama A, Tanimura K, Deguchi M, Nagamata S, Ebina Y. Nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. *J Infect Chemother* 2015;21:161-164.