

サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル

2014年11月1日

厚生労働科学班研究
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（成育疾患克服等総合研究事業）

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究班
（平成25年度～27年度）

母子感染の実態把握及び検査・治療に関する研究 研究班構成員

研究代表者：

藤井 知行 東京大学大学院医学系研究科・産婦人科学

研究分担者：

金山 尚裕 浜松医科大学産婦人科学
 川名 敬 東京大学大学院医学系研究科・産婦人科学
 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部・産婦人科学
 鮫島 浩 宮崎大学医学部・産婦人科学
 増崎 英明 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・産婦人科学
 山田 秀人 神戸大学大学院医学研究科・産婦人科学
 岡 明 東京大学大学院医学系研究科・小児科学
 古谷野 伸 神奈川県立保健福祉大学・人間総合・専門基礎担当
 森内 浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染症態免疫学・小児科学
 森岡 一朗 神戸大学附属病院周産母子センター・小児科学
 吉川 哲史 藤田保健衛生大学医学部・小児科学
 井上 直樹 岐阜薬科大学・専門ウイルス学
 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科・ウイルス学
 錫谷 達夫 福島県立医科大学・微生物学
 峰松 俊夫 愛泉会日南病院・疾病制御研究所・微生物学
 小林 廉毅 東京大学・大学院医学系研究科・公衆衛生学

研究協力者

川名 尚 帝京大学医学部附属溝口病院・産婦人科
 小島 俊行 三井記念病院・産婦人科
 鮫島 浩二 さめじまボンディングクリニック
 谷村 憲司 神戸大学医学部附属病院・産科婦人科
 出口 雅士 神戸大学医学部附属病院・産科婦人科
 永松 健 東京大学医学部附属病院・女性診療科・産科
 山口 暁 医療法人成和会山口病院・産婦人科

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。それは、IgM 陽性妊婦に対するカウンセリングや対応に様々な問題が存在するからである。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¹⁻⁵⁾。

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⁶⁻¹⁰⁾

- 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 低値(≤35～45%)で初感染が強く疑われる： 全妊婦の1～1.5%
- 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⁹⁾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し出生児の精査・診断を行う選択肢もある。

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 ≤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, 何らかの障害を発症するのは 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検討することができる.

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 週未満の羊水検査で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が, 先天性感染のリスクは初感染妊婦の方が圧倒的に高い.

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 低値であれば, 夫婦の不安は強まるかもしれない. IgG avidity 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, 初感染者を 3 割程度に絞り込むことである.

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.

[附記]

1) CMV 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を行う、または主治医から相談を受けることが可能な産婦人科施設および連絡先.

施設名	電話番号(内線)	担当者
東京大学医学部附属病院・女性診療科・産科	03-5800-8657(直通)	永松 健
三井記念病院産婦人科	03-3862-9111(代表)	小島俊行
医療法人成和会山口病院産婦人科	047-335-1072(内2000)	山口 暁, 都甲明子
富山大学附属病院産婦人科	076-434-7357(直通)	齋藤 滋, 伊藤実香
浜松医科大学医学部附属病院産婦人科	053-435-2662(直通)	金山尚裕, 伊東宏晃
神戸大学医学部附属病院産科婦人科	078-382-6000(直通)	出口雅士, 山田秀人
宮崎大学医学部附属病院産婦人科	0985-85-0988(直通)	川越靖之, 金子政時
長崎大学病院産婦人科	095-819-7363(直通)	増崎英明, 三浦清徳

2) 先天性 CMV 感染疑いの出生児の精査, 診断と治療を行う, または主治医から相談を受けることが可能な小児科施設および連絡先.

施設名	電話番号(内線)	担当者
東京大学医学部附属病院小児科	03-5800-8659(直通)	岡 明, 土田普也
富山大学附属病院小児科(周産母子センター)	076-434-7313(直通)	吉田文俊
浜松医科大学医学部附属病院小児科	053-435-2638(直通)	飯嶋重雄
名古屋大学医学部附属病院小児科	052-744-2294(直通)	伊藤嘉規
藤田保健衛生大学医学部小児科学	0562-93-9251(直通)	吉川哲史
神戸大学医学部附属病院小児科	078-382-6091(直通)	森岡一朗
宮崎大学医学部附属病院小児科	0985-85-0989(直通)	布井博幸
長崎大学病院小児科	095-819-7298(直通)	森内浩幸, 石橋麻奈美

3) 先天性 CMV 感染の診断や検査について, 主治医から相談を受けることが可能なその他の施設および連絡先.

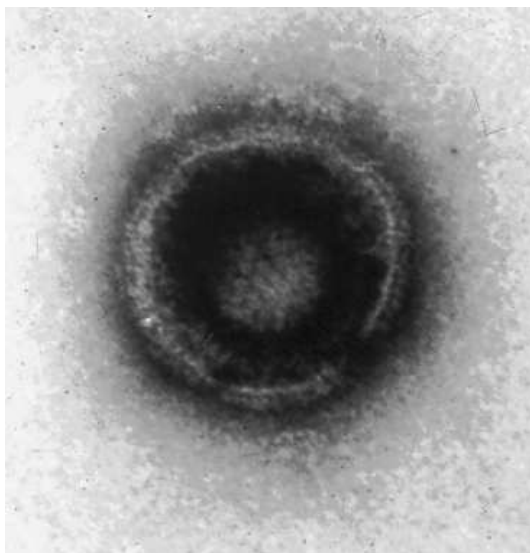
施設名	電話番号(内線)	担当者
神奈川県立保健福祉大学人間総合事務室	046-828-2750(直通)	古谷野 伸
名古屋大学医学系研究科ウイルス学	052-744-2450(直通)	木村 宏
愛泉会日南病院疾病制御研究所	0987-23-3131(内 289)	峰松俊夫

【解説】

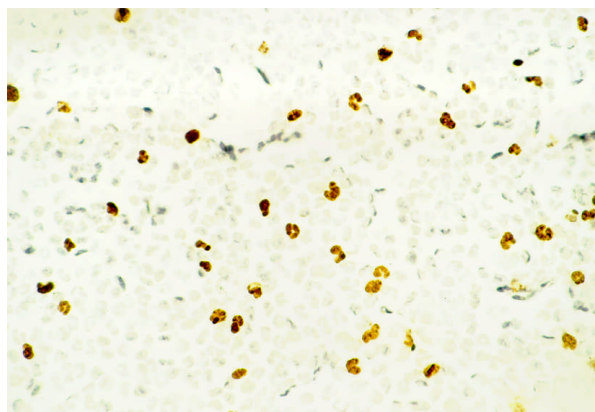
サイトメガロウイルスとは

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。

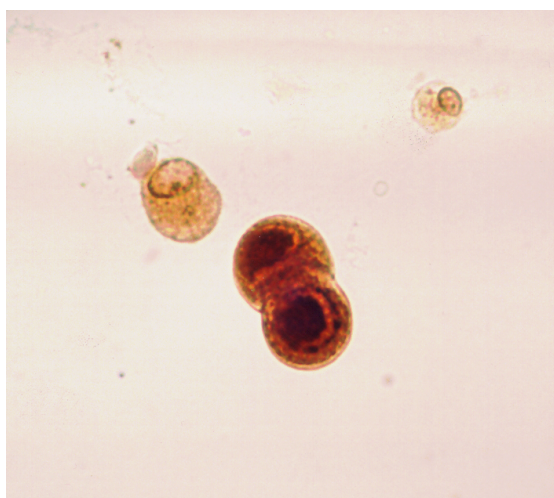
ヒトでは主に幼児時に感染し、ほとんどが不顕性感染の形で生涯に渡り潜伏感染する。感染経路として、母乳、小児の唾液や尿のほか、輸血や性行為による感染もみられる。一般的に、肝機能障害、肺炎、単核球症などの症状を呈するのは先天性感染児、未熟児、移植後、HIV 感染、免疫不全などの患者である。先天性感染児以外は、難聴や網膜炎などの神経学的障害の発生リスクは少ない。



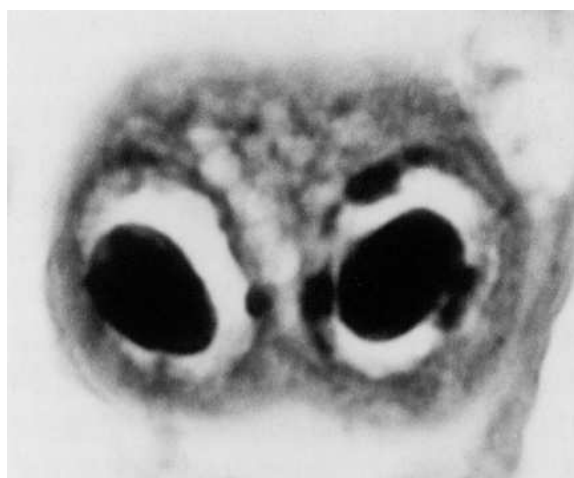
CMV 粒子 (電顕)



CMV pp65 抗原陽性多形核白血球



フクロウの目

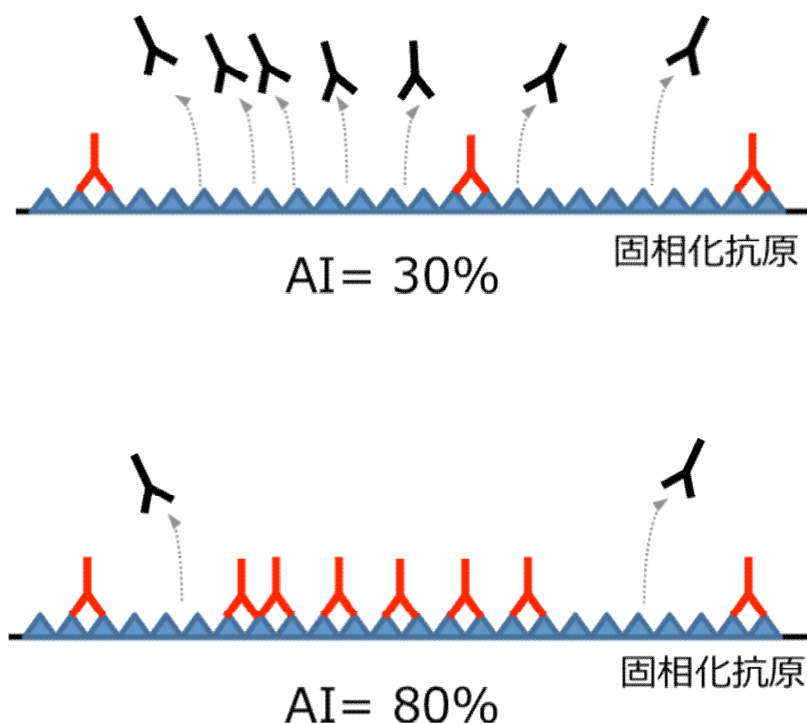


フクロウの目

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)。

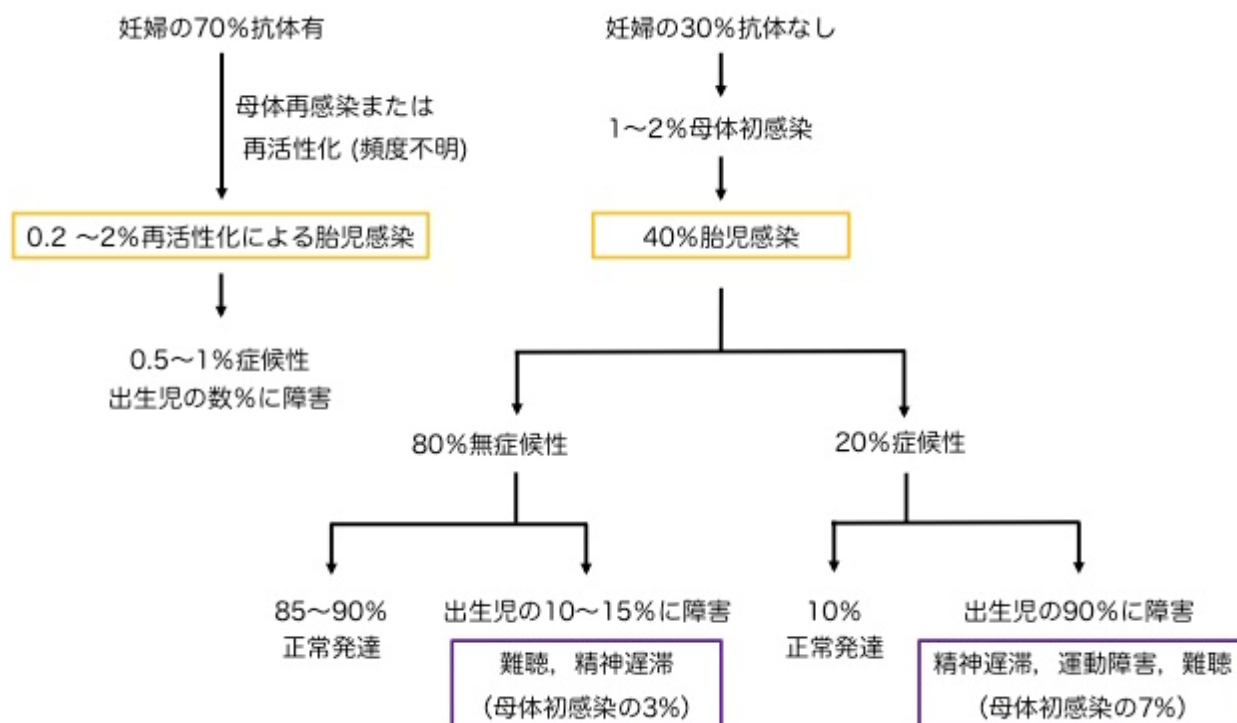


サイトメガロウイルス母子感染と出生児障害リスク

CMV は、TORCH 症候群の中で最も高頻度に胎児感染(先天性感染)を起こし、乳幼児に神経学的な障害をきたす。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、難聴などの障害をきたす。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障害を起こすこともあるが、先天性感染のリスクは初感染妊婦の方が圧倒的に高い(図 1)。臨床的に有用なワクチンは開発に至っていない。

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^{6,7)}。

図 1 サイトメガロウイルスの母子感染と出生児障害リスク



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¹¹⁾。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¹²⁾。

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、世界的にも全妊婦に対するスクリーニング (universal screening) は推奨されていない。

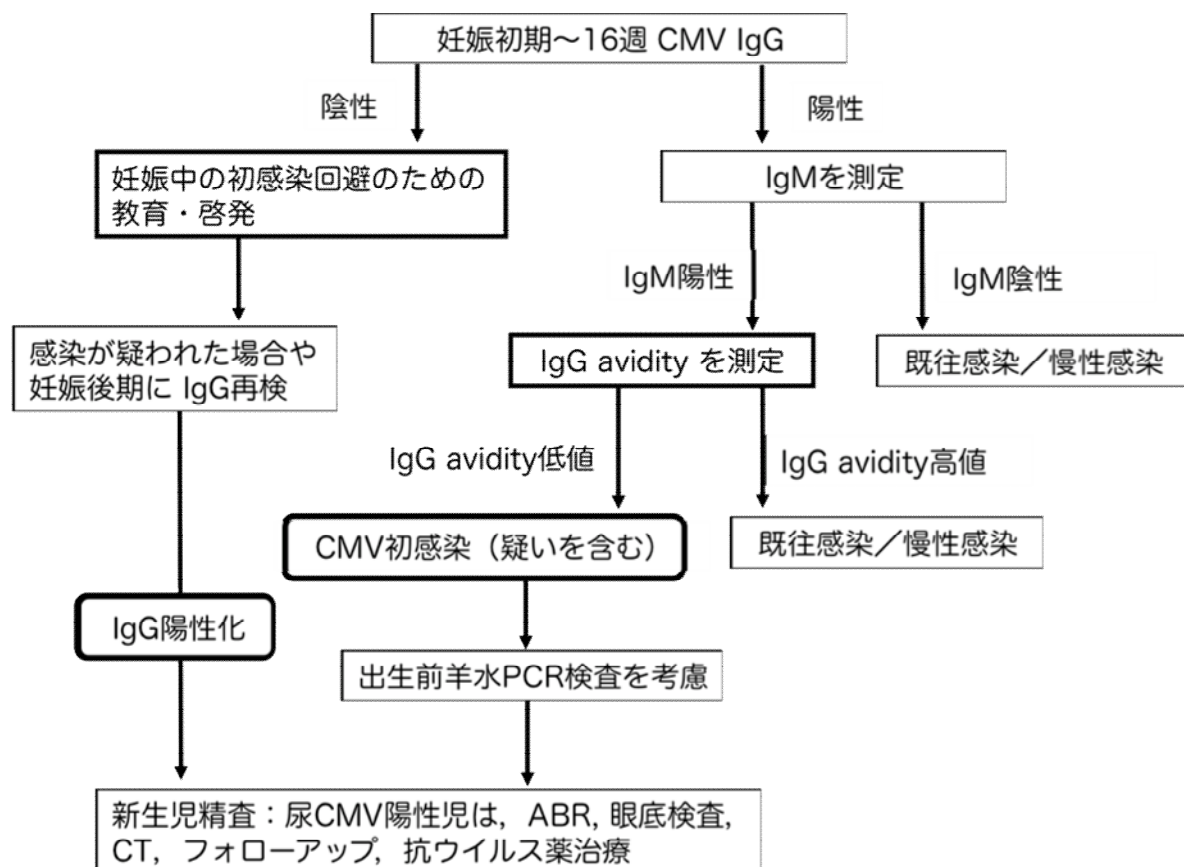
施設によっては、抗体陰性者に対する感染予防、胎児感染ハイリスク(要精査・フォローアップ)児の抽出の目的で、妊婦スクリーニングを行っている。

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 が低値(≤35~45%)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 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・診断が推奨される。先天性感染児ではフォローアップや治療を行う。

出生児の検査と対応

先天性 CMV 感染の診断は、生後 3 週間までに採取された出生児の尿、末梢血や唾液からの CMV 検出によって行う。検出の方法としてウイルス培養同定法や PCR 法があるが、その迅速性、簡便性、正確性などの利点から、PCR 法が頻用されている。診断が生後 3 週間以内の検体に限られている理由は、出生直後に児に感染が成立した場合と区別するためである。先天性感染が疑われた場合は迅速に、血液、尿などの検体を採取し PCR 検査を行い、引き続き先天性感染の確定診断や症候性・無症候性の鑑別のため、血算、生化学検査、CMV IgG・IgM、CMV 抗原血症などの検査に加えて脳画像検査（頭部超音波、CT、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。ABR 異常はしばしば生後数ヶ月後に出現するために、新生児期に異常がみつからなくても、定期的にフォローし再検査が必要である。

症状がある場合、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¹³⁾。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¹⁴⁾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。

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/ μ 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。比較的可成りな有害作用として、発疹、発熱、窒素血症、肝機能障害、悪心や嘔吐がある。GCV と VGCV は、先天性 CMV 感染症への保険適用はない。

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¹⁵⁻²¹⁾.

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/cmiv>)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 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 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) 年長児から母親(妊婦)へが主要感染ルートである.
- 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($p=0.18$).
- 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) 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

12) 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.

13) 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

14) 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

15) 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>)

- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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* in press.