



サイトメガロウイルス母子感染

山田, 秀人

(Citation)

日本産科婦人科学会雑誌, 70(9):1778-1787

(Issue Date)

2018-09

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90006188>



第 70 回日本産科婦人科学会・学術講演会

教育講演 3

サイトメガロウイルス母子感染

神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野

山田 秀人

Mother-to-Child Transmission of Cytomegalovirus

Hideto YAMADA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe

はじめに

サイトメガロウイルス (CMV) はベータヘルペスウイルス科に分類され、正式名称はヒトヘルペスウイルス 5 (HHV-5) である。感染細胞がフクロウの目 (owl's eye) のような核内封入体を形成するのが病理学的特徴である。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、輸血による感染もみられる。母体初感染では無症状が多く、時に感冒様症状を呈する。一般的に、肝機能障害、肺炎、単核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 感染や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 による母子感染は TORCH 症候群の中で一番頻度が多く、日本では年間約 1,000 人の出生児に難聴や精神発達遅滞などの後遺症を起こす (表 1)。

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

日本における妊婦の CMV 抗体保有率は、約 70% とされる。図 1 に示すように、CMV IgG 陰性の妊婦の 1~2% が妊娠中に CMV 初感染を起こし、その約 40% が胎児感染にいたる。胎児感染の 20% が症候性で、80% は無症候性の先天性 CMV 感染児として出生する。主な症状は、胎児発育不全、肝脾腫、小頭症、頭蓋内石灰化、脳室拡大、腹水などである。症候性の先天性感染児の 90% に、無症候性児の 10~15% に精神発達遅滞、運動障害、難聴などの後遺症が残る。妊娠前から CMV IgG 陽性の非初感染妊婦では、ウイルスの再感染や再活性化によって、0.5~1.0% が先天性感染児を出生する。これまで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考えられてきた。しかし、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^{1)~4)}。

厚生労働科学研究 (平成 20~22 年度古谷野班、平成 23~24 年度山田班) の新生児 24,000 人のコ

Key Words: Cytomegalovirus, IgG avidity, IgM, Valganciclovir

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態にはありません。

ホート研究によって、以下のことを明らかにした⁵⁾⁶⁾。1)先天性CMV感染の頻度は新生児300人に1人。2)症候性の先天性感染は新生児1,000人に1人。3)感染児はSGAの割合が多い。4)無症候性児に比べ症候性児では血中ウイルス量が多い。5)主な感染ルートは年長児から妊婦への感染。6)先天性CMV感染をほとんどの妊婦が知らない。7)教育と啓発のためのホームページを作成した。8)症候性児で抗ウイルス薬の治療効果がある。

4段階のサイトメガロウイルス母子感染対策

CMV母子感染の対策方法として、次の4段階がある。1)妊婦抗体スクリーニングと教育・啓発。2)初感染妊婦における胎児感染の予防。3)症候性感染胎児の治療。4)新生児尿スクリーニングと介入(ABR検査、抗ウイルス薬治療)。

このうち、「初感染妊婦への免疫グロブリンの母

体静脈内投与」については、イタリアの無作為二重盲検試験(CHIPS study)で感染予防効果は認められなかった⁷⁾。神戸大学でも臨床研究として、初感染妊婦5人に免疫グロブリンの投与を行ったが4人に先天性感染が起き、感染予防効果を認めていない⁸⁾。

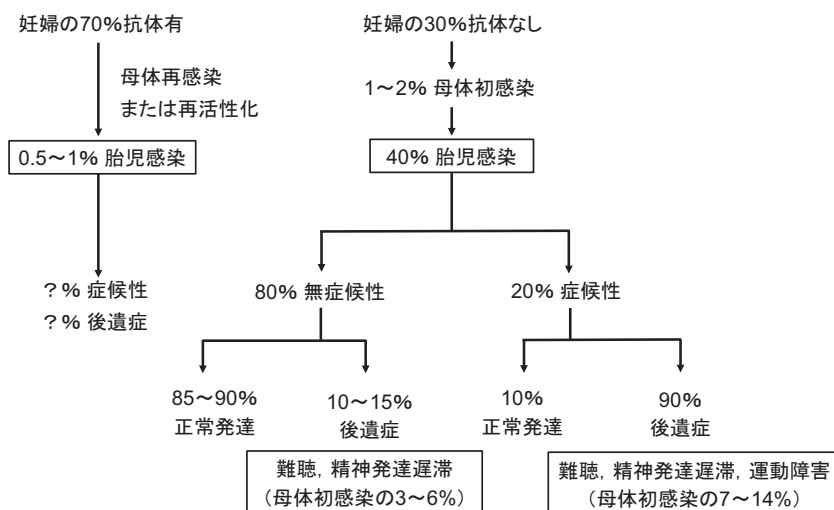
ワクチン開発については、これまでのgB糖タンパクワクチンの母子感染予防効果は限定的で、実用化には至っていない。近年、5つのgHタンパクを同時にターゲットにしたペンタメトリックコンプレックス(PC)ワクチンの開発が進められている。

妊婦抗体スクリーニングと教育・啓発

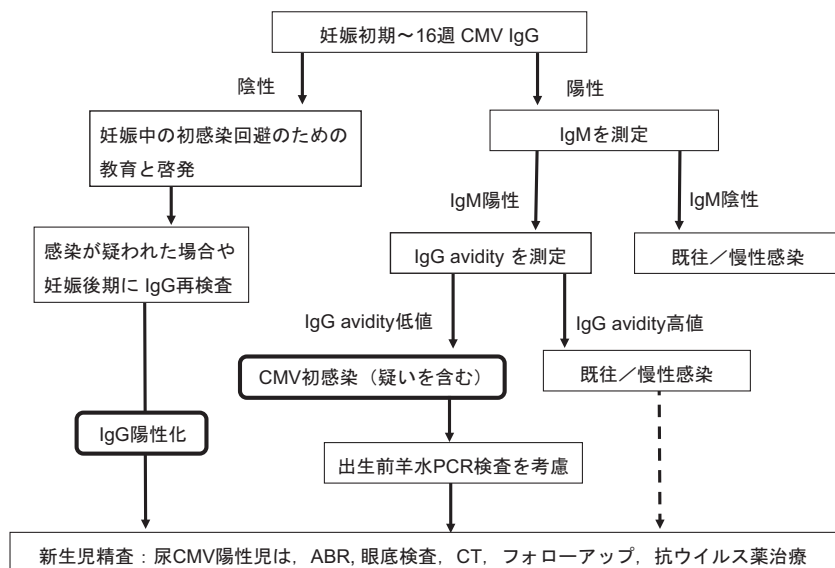
全妊婦に対するCMV抗体スクリーニングの有用性は明らかではない。スクリーニング方法案の1つを図2に示す。妊娠初期にCMV IgGを測定し、陰性者にパンフレットを用いて妊娠中の初感染を予防するための教育と啓発を行う。多くの妊婦はCMVについて、また妊娠中の初感染が胎児に影響する認識が乏しい。症状、感染経路、児への影響を説明したうえで、CMVを含んでいる可能性のある小児の唾液や尿との接触をなるべく避けるよう、十分な手指衛生を心がけるように教育し啓発する(表2)。抗体陰性妊婦は、妊娠34,35

【表1】 TORCH 症候群の推定出生数/年

T	トキソプラズマ	100～200
O	梅毒	20
	バルボウイルス B19	10 (流行年 100)
R	風疹	0～5
C	サイトメガロウイルス	1,000 (難聴, 精神発達遅滞)
H	単純ヘルペス	100 (新生児ヘルペス)



【図1】 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



【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

【表2】 サイトメガロウイルス感染予防のための妊婦の教育と啓発

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ましょう。

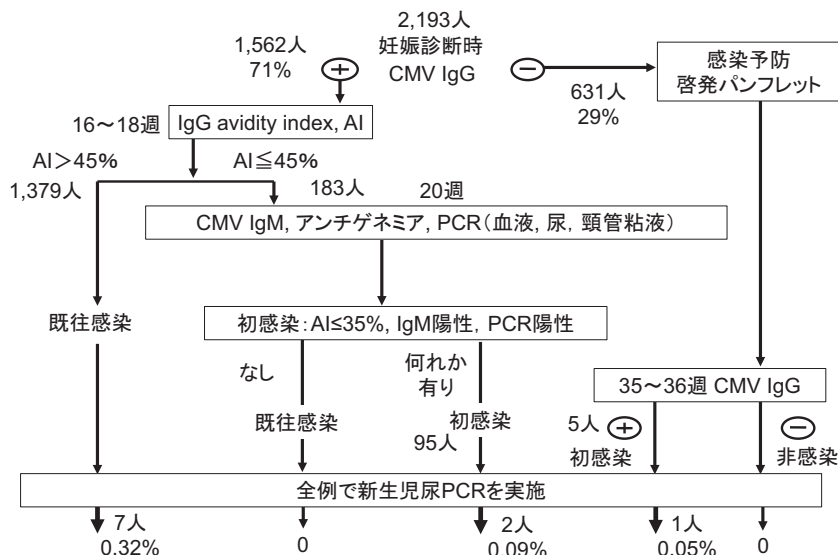
- 以下の行為の後には、頻回に石けんと水で15～20秒間は手洗いをしましょう。
 - おむつ交換
 - 子どもに食事を与える
 - 子どものハナやヨダレを拭く
 - 子どものおもちゃを触る
- 子どもと食べ物、飲み物、食器を共有しない。
- おしゃぶりを口にしない。
- 歯ブラシを共有しない。
- 唾液が付着している可能性があるため、口や頬にキスをしない。
- おもちゃ、カウンターや唾液・尿と触れそうな場所を清潔に保つ。

週にCMV IgGを再測定する。抗体陽性化は初感染と判断し、新生児尿CMV検査を行う。

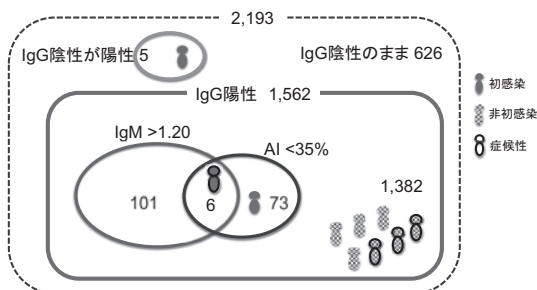
IgG陽性妊婦はIgMを測定し、IgM陽性では超音波検査やIgG avidity index (AI)を測定する。AI低値(≤35～45%)であれば妊娠中初感染の可能性があるので出生児の精査を行う。しかしながら、妊婦抗体スクリーニングによって、実際に先天性感染児の何割が同定できるか、臨床上有用であるかは不明であった。

妊婦抗体スクリーニングは果たして有用か？

妊婦CMV抗体スクリーニングの有用性を、前方視的コホート研究によって明らかにすることを目的とした。2010年2月～2016年4月の間、CMV IgM陽性の紹介例を除き、妊婦抗体スクリーニングを行い分娩となった母児2,193組を対象とした(図3)。第一に、CMV IgG AIスクリーニングによる先天性感染の予知効率を調べた。次に、CMV IgG陽性者の保存血清を用いてCMV IgMを測定



【図3】 Avidity index スクリーニング



【図4】 先天性CMV感染10児の母体の免疫状態

し、AIとIgMのスクリーニング効率を比較した。図3にその結果を示す。631人がIgG陰性で、うち5人(0.8%)が妊娠後期にIgGが陽性化し初感染と診断され、無症候性の先天性感染児1人が出生した。1,562人はIgGが陽性で、AI ≤ 45%は183人、うち95人がAI ≤ 35% ないしIgM陽性で妊娠中の初感染が疑われ、この初感染妊婦から無症候性1人と症候性1人の感染児が出生した。一方、1,379人がAI > 45%で、この非初感染妊婦から感染児が7人(症候性3人、無症候性4人)出生した。母体血清IgMは、7人とも陰性であった。

図4に、10人の先天性感染児を出産した母体の

CMVに対する免疫状態を示す。AIないしIgMを用いた抗体スクリーニングによる先天性感染の予知効率はそれぞれ、感度(AI 22%/IgM 11%)、特異度(95/93%)、陽性的中率(2.5/0.9%)、陰性的中率(99/99%)、正診率(95/93%)であり、特に感度と陽性的中率が相当低いことが判明した。IgG(再検査を含む)とAIやIgMを用いた妊婦抗体スクリーニングでは、先天性感染児10人中3人しか予知することができない。7人の先天性感染児は非初感染妊婦から出生し、新生児尿スクリーニングによって初めて発見された。先天性感染児の半数以上が、妊婦抗体スクリーニングでは見逃されることが明らかとなった¹¹⁾。

非初感染妊婦における先天性感染のリスク因子

コホート内症例対照研究の手法で、CMV非初感染(母体血AI > 45%かつIgM < 0.8)の妊婦1,287人中、先天性感染あり7人となしの1,280人に分け、先天性感染の発生に関連する臨床所見や妊娠合併症(感冒症状、高血圧、甲状腺疾患、免疫抑制剤、切迫早産、多胎、FGR、早産、LFD)を多変量ロジスティック回帰分析で調べた。結果、単変量解析で切迫早産と多胎が有意な因子であ

り、多変量解析では切迫早産(OR 8.4, 95%CI 1.5~48)が唯一、非初感染妊婦における先天性感染のリスク因子であることを初めて明らかにした。出血や細菌感染など子宮局所の炎症によって、マクロファージやDCに潜伏感染していたウイルスが活性化され、胎児感染を引き起こすと推察する。切迫早産の定義は、1週間以上の入院安静および硫酸マグネシウムや塩酸リトドリンの静脈内投与が必要な状態とした¹²⁾。

サイトメガロウイルス IgM 陽性妊婦における先天性感染の予知因子

先天性感染の発生を予知する臨床検査所見について、2009年6月~2016年2月の間、紹介例を含んだCMV IgM 陽性の妊婦300人を対象に前向きコホート研究を行った。感冒症状問診、AI、アンチゲネミア(C7-HRP)、母体血・尿・頸管粘液CMV-DNA PCR、超音波断層法の検査を行い、出生児は尿CMV-DNA PCR検査を行った。多変量ロジスティック回帰分析により、先天性感染の発生を出生前に予知する因子を決定した。

先天性感染児は、22人(7.3%)であった。単変量解析で感冒様症状、胎児超音波異常、CMV IgM 高値、アンチゲネミア陽性、AI<40%、頸管PCR陽性が有意な因子であり、多変量解析では胎児超音波異常(OR 32, 95%CI 8.5~120)と頸管PCR陽性(OR 16, 95%CI 5.0~54)は、独立した先天性感染の予知因子であった。胎児超音波異常/頸管PCR陽性の先天性感染に対する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率はそれぞれ、50/50%, 98/94%, 61/41%, 96/96%, 94/91%であった¹³⁾。IgM 陽性妊婦に胎児超音波異常があれば約6割に、頸管PCRが陽性であれば約4割に先天性感染が発生する。脳室拡大、小頭症、頭蓋内石灰化、胸腹水、肝脾腫は先天性感染に特異的な異常所見であった。頸管PCR陽性が予知因子であることは、世界で初めての知見である。感染した羊水から卵膜を通してウイルスが頸管に漏れ出ると推察する。

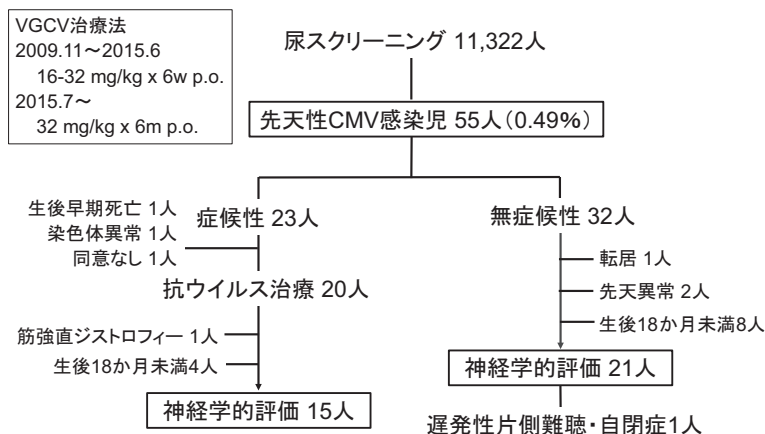
先天性サイトメガロウイルス感染が疑われる出生児の精査

新生児尿からCMVを検出することで先天性CMV感染の確定診断ができる。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ため、先天性感染が疑われた場合には生後3週以内の尿を採取し検査を行う。血液より尿の方が検出感度は高い。補助診断および症候性と無症候性の鑑別のために、血算、生化学、CMV IgG/IgM、CMV 抗原血症(CMV pp65 抗原検出、C7-HRP 法)、画像(頭部超音波、CT、MRI)、聴性脳幹反応(ABR)、眼底などの検査を行う。先天性感染児の約半数は血液CMV IgM が陰性となる¹⁴⁾。ABR異常はしばしば生後数か月後に出現する。症候性の感染児では、(バル)ガンシクロビル治療を考慮する。2018年1月に、等温核酸増幅法(Smart Amp 法)による新生児尿CMV 核酸検査(ジェネリスCMV)が、850点で保険収載された。感染が疑われる新生児に対して、保険適用で尿CMV検査が可能となった。

新生児尿スクリーニングと抗ウイルス薬治療

Kimberlin et al. は、ランダム化二重盲検試験で抗ウイルス薬治療により症候性感染児の聴力が改善することを2003年に報告した¹⁵⁾。GCV投与群で聴力は17%改善したが、非投与群では改善例はなく7割が悪化した。そして、VGCV 6か月投与は6週投与に比べて難聴と発達の改善効果が高いことを2015年に発表した¹⁶⁾。

2009年から神戸大学関連3施設において、ろ紙を用いた新生児尿CMVスクリーニングのコホート研究を行った(図5)。2017年までに新生児11,322人から、先天性感染児55人(0.49%)がみつき、無症候性は32人で、うち1人が遅発性の片側難聴の後遺症がある。遅れて発症した難聴で、通常のABRスクリーニングでは見逃されるケースである。一方、23人が症候性で20人に治療を行い、15人の神経学的評価を行った。先天性感染の発生頻度は、大学病院0.69%、県内の総合周産期母子医療センターで0.52%、産科クリニックは0.24%



【図5】 新生児尿スクリーニングと抗ウイルス薬治療

【表3】 治療15人の神経学的帰結

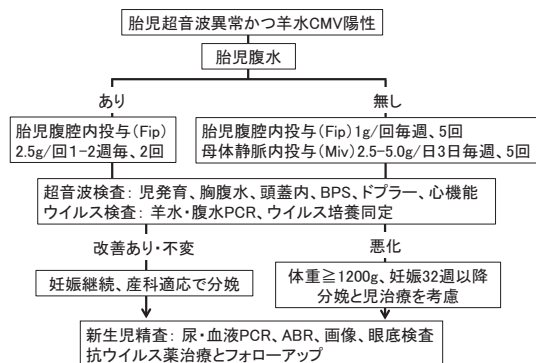
神経学的予後	症例	DQ<70	DQ70～80	難聴	てんかん	割合
重度後遺症	1	●	—	両側	●	46%
	2	●	—	両側	●	
	3	●	—	両側	—	
	4	●	—	—	—	
	5	●	—	両側	—	
	6	—	—	両側	—	
	7	—	●	両側	—	
軽度後遺症	8	—	●	片側	—	27%
	9	—	—	片側	—	
	10	—	●	—	—	
	11	—	●	—	—	
正常発達	12	—	—	—	—	27%
	13	—	—	—	—	
	14	—	—	—	—	
	15	—	—	—	—	

であった。通常のクリニックで400人に1人、周産期センターでは200人に1人の割合で感染児が出生していた。この発生頻度の差は、超音波異常、切迫早産、多胎など先天性感染リスクと関連する産科異常の症例が、周産期センターに紹介や搬送されているためと考える。

表3に抗ウイルス薬治療を行った症候性感染児15人の神経学的帰結を示す。症候性の先天性CMV感染児の70～90%が重度の後遺症をきたすとされるが、重度後遺症は減少し軽度後遺症と正

常発達がそれぞれ27%を占めることから、抗ウイルス薬治療によって神経学的予後が改善したと考えられる。尿スクリーニング、正確な診断および適切な治療を行うことによって、感染児の後遺症が減少する可能性がある。ただし、小頭症、血小板減少、肝機能障害の症例では治療効果は限定的であった。

米国では1年間に40,000人の感染児が出生、うち8,000人が後遺症を残し、先天性CMV感染児にかかる医療費は年19～24億ドルと報告されて

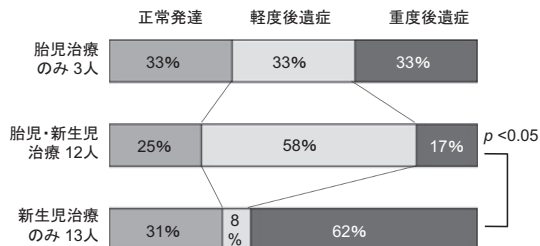


【図6】 症候性先天性 CMV 感染の免疫グロブリン胎児治療

いる。これにならうと、日本では年 4,000 人の感染児が出生、うち 1,000 人が後遺症を残し、かかる医療費は年 260~330 億円と推計できる。もし、尿スクリーニングと検査、診断、新生児治療によって、出生児の後遺症が 30% 抑制できるとすれば、少なくとも 80 億円の医療費が削減されることになる。尿 CMV 検査の費用は米国では 10~50 ドルとされる。日本で全新生児に尿スクリーニングを実施すると、検査と治療費用を含めても 80 億円でまかなうことができ、かつ感染児の後遺症が減少するであろう。新生児尿 CMV ユニバーサルスクリーニングの後遺症改善に対する費用対効果について、さらに検討が必要である。

免疫グロブリン胎児治療

我々は 1995 年に世界で初めて、腹水のある先天性 CMV 感染胎児に免疫グロブリン胎児治療を行った¹⁷⁾。胎児腹水を除去した後、高力価免疫グロブリンを 2.5g ずつ妊娠 28 週と 29 週に腹腔内に投与を行った。妊娠 34 週に帝王切開で出生し、頭蓋内石灰化があったが後遺症はない。その後、日本で 2005 年から症候性先天性感染に対する免疫グロブリン胎児治療(腹腔内、母体静脈内投与)の多施設共同研究を開始した。2010 年 4 月までに多施設で合計 12 人に実施し、生存率 83%、正常発達 30% で、片側難聴のみは 20% の結果で、胎児治療は有用である可能性を示した¹⁸⁾。



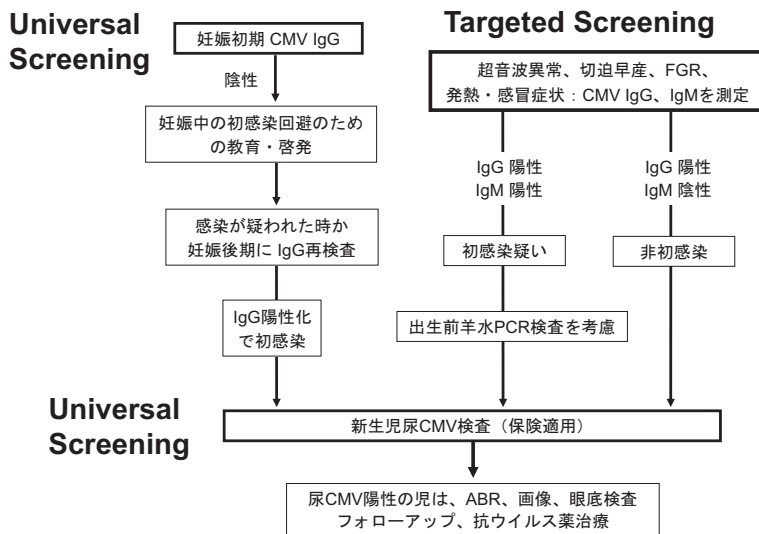
【図7】 免疫グロブリン胎児治療、新生児抗ウイルス薬治療を受けた症候性先天性感染児の神経学的帰結 (1.5 歳以上)

2009 年以降、神戸大学では症候性先天性感染への免疫グロブリン胎児治療を継続している(図 6)。超音波異常があり、かつ羊水 CMV 陽性で腹水がある場合、2.5g の免疫グロブリンの胎児腹腔内投与を行う。腹水がない場合、1g を胎児腹腔内ないし 2.5~5.0g を母体静脈内に投与する。症候の改善があれば正常まで妊娠を継続し、悪化する場合には人工早産と新生児の抗ウイルス薬治療を考慮する。

2005 年から 2016 年 6 月までに、多施設研究としてまたは神戸大学で、免疫グロブリン胎児治療ないし新生児抗ウイルス薬治療を受けた、症候性先天性感染 28 人(生存 1.5 歳以上)の神経学的帰結を比較した(図 7)。その結果、胎児治療と新生児治療の両方を受けた 12 人は、新生児治療のみの 13 人に比べて、有意に重症後遺症が少なかった。免疫グロブリン胎児治療と新生児抗ウイルス薬治療を組み合わせることで、症候性感染児の後遺症を抑制できる可能性がある。

まとめと提言

4 段階の母子感染の対策方法のうち、妊婦抗体スクリーニングは半数以上の先天性感染児を見逃すことがわかった。初感染妊婦への免疫グロブリン投与による胎児感染予防の臨床研究は、世界的に有効性を認めていない。免疫グロブリン胎児治療は、病変が軽微な症例に後遺症抑制の効果があろう。一方、新生児尿スクリーニング、ABR 検査や抗ウイルス薬治療は有用である可能性が高



【図8】 妊婦 CMV スクリーニング法の提案(2018年～)

い。

現状からの提言として、以下に記す。1) パンフレットなどを用いて、妊婦のCMV感染予防の教育と啓発を必ず行う。2) 妊婦CMV抗体スクリーニングは、妊娠初期にCMV IgG検査のみを自費で行う。理由は、IgM検査をしても、IgM陽性妊婦の1～2%からしか感染児が出生しない。これは全先天性感染児の1～2割でしかないので効率が悪い。IgM陽性妊婦の98～99%に不安だけをもたらす。3) 超音波異常、切迫早産、FGR、感冒症状を認める妊婦では、CMV抗体を測定する。IgGないしIgM陽性妊婦の出生児は、尿CMV検査を保険適用で行う。4) 施設の判断で新生児尿CMVスクリーニングを自費で行う。特に周産期センターでは、先天性CMV感染の頻度は出生児200人に1人である。

2018年以降、新生児尿CMV核酸検査が保険適用となったため、新たな妊婦CMVスクリーニング法を提案する(図8)。すべて同意を得て行う。全妊婦にCMV IgGのユニバーサルスクリーニングを行う。IgG陰性妊婦に感染予防の教育と啓発を行い、妊娠34、35週に再度CMV IgGを測定する。一方で、ターゲットスクリーニングとして、超音

波異常、切迫早産、FGR、発熱・感冒症状を認める妊婦では、CMV IgGとIgMを測定する。IgG陽性であれば、IgMの陽性陰性にかかわらず、尿CMV検査を保険適用で行う。全新生児に尿CMVのユニバーサルスクリーニングを行う選択肢もある。ただし、新生児の抗ウイルス薬治療はまだ保険適用になっていないことに留意する。我々は、全新生児尿スクリーニングの有用性を明らかにすることを目標として、臨床研究を継続する。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
 - 5) 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; 1—188 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>よりダウンロード可能)
 - 6) 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; 1—201 (<http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do>よりダウンロード可能)
 - 7) 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
 - 8) Tanimura K, Tairaku S, Deguchi M, Sonoyama A, Morizane M, Ebina Y, Morioka I, Yamada H. Prophylactic intravenous immunoglobulin injections to mothers with primary cytomegalovirus infection. Kobe J Med Sci 2014; 60: E25—29
 - 9) Sonoyama A, Ebina Y, Morioka I, Tanimura K, Morizane M, Tairaku S, Minematsu T, Inoue N, Yamada H. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict 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; 42: 755—759
 - 11) 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
 - 12) Yamada H, Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Deguchi M, Morizane M, Nagamata S, Ozaki K, Ebina Y, Minematsu T. Clinical factor associated with congenital cytomegalovirus infection in pregnant women with non-primary infection. J Infect Chemother 2018 ; doi : 10.1016 / j.jiac.2018.04.010
 - 13) Tanimura K, Tairaku S, Ebina Y, Morioka I, Nagamata S, Deguchi K, Morizane M, Deguchi M, Minematsu T, Yamada H. Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women. Clin Infect Dis 2017; 64: 159—165
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
-