

表 妊娠中の感染予防のための注意事項——11 か条

1. 石鹸と流水で、頻繁に手を洗ってください
特に以下場合は念入りに洗ってください。
 - トイレを使用した後
 - 生肉、生卵、または洗っていない野菜や果実に触れた後
 - 調理や食事の用意をする前後
 - ガーデニングや農作業をするなど、土に触れた後
 - ペットと触れ合った後
 - 病気の人の近くにいた後
 - 手に唾液(特に乳幼児の唾液)がついたとき
 - 小さな子どもと遊んだり世話をした後
 - おむつを替えた後
 石鹸と流水が使えない時は、消毒用ハンドジェルの使用をお勧めします。
2. 小さな子どもとフォークやコップなどの食器を共有したり、食べ残しを食べることはやめましょう
小さな子どもの唾液や尿にはサイトメガロウイルスが含まれている可能性があります。健康な人には無害なウイルスですが、妊婦と胎児には影響を及ぼすことがあります。小さな子どもとかかわるときは頻繁に手を洗います。
3. 肉は、しっかりと中心部まで加熱してください
買って来た調理済みの肉料理も、本当に十分な加熱調理をされているのか定かではありませんから、自分で中心部の赤みがなくなるまでしっかりと加熱したもの以外は食べないでください。加熱が不十分な肉や、肉の加工品には有害な細菌や寄生虫(トキソプラズマやリステリア菌)が含まれている可能性があります。もし混入している場合も、十分な加熱調理で殺してしまうことができます。そのほか、生ハム、スモークサーモンも妊娠中は食べないようにしましょう。サラダや肉や魚のパテからリステリア菌に感染した事例もあります。基本的に、妊娠中には十分に火が通ったものを食べるように心掛けましょう。
4. 殺菌されていないミルクや、それらからつくられた乳製品は避けましょう
殺菌済という確証がない限りはフェタチーズ、ブリーチーズなどの「ソフトチーズ」は食べないでください。海外で供されるチーズではこういった種類のもものが珍しくありません。殺菌していないこれらの製品には有害な細菌や寄生虫が含まれている可能性があります。
5. 汚れたネコのトイレに触れたり、掃除をするのはやめましょう
できるだけトイレの掃除はほかの人に代わってもらいましょう。どうしても自分でやる必要がある場合は、手袋やゴーグルを着用し、作業後には必ず手を洗ってください。また、ネコのトイレは毎日掃除をして清潔を保つようにしてください。ネコの糞にはトキソプラズマなど有害な寄生虫が含まれている可能性があります。
6. げっ歯類(ネズミの仲間たち)やそれらの排泄物(尿、糞)に触れないようにしましょう
有害なウイルスを運ぶげっ歯類もいます。まれにそ

れらがペットのモルモットやハムスターなどにも感染していることがあります。出産まではそれらペットの世話はほかの人に頼みましょう。
7. 妊娠中の性行為の際には、コンドームを使いましょう
性行為を通じて、サイトメガロウイルスや単純ヘルペスウイルスなどのウイルスやクラミジアなどに感染することがあり、これらは胎児・新生児に悪影響を及ぼす恐れがあります。また、特別な病原体でなくとも、膣内の細菌感染の刺激が早産の原因となることもあります。これを防ぐためにもコンドームの使用が望まれます。また、唾液を介して感染する病原体もいますので、オーラルセックスも危険です。
8. 母子感染症の原因となる感染症について検査しましょう
胎児・新生児に影響を及ぼす感染症であっても、妊婦には自覚症状が乏しい場合も少なくありません。日本では梅毒検査、B型肝炎抗原検査、C型肝炎抗体検査、HIV抗体検査、HTLV-I抗体検査は妊婦健診の際に、ほとんどの産科施設で実施されています。しかし、トキソプラズマ抗体検査やサイトメガロウイルス抗体検査などは任意であり、また検査を勧める施設も多くはありません。自分が現在、何か感染症にかかっている可能性はないか、どういった病気に対して免疫を持っているかを把握して、予防に役立てるためにも、検査は必要です。トキソプラズマやサイトメガロウイルスの抗体検査も、自分から医師に頼むようにしましょう。
9. B群溶血性レンサ球菌の保菌者であるか検査してもらいましょう
妊婦の10~30%が感染していると言われていますが、妊婦自身には自覚症状がありません。しかし、赤ちゃんの髄膜炎や死亡につながる感染症です。妊娠後期で簡単な綿棒テストをすることでわかります。保菌していることが判明すれば、分娩中に赤ちゃんを保護する方法があります。
10. 感染症から自分と胎児の身を守るために、妊娠前にワクチンを打ちましょう
ワクチンが存在する感染症(たとえば麻疹、風疹や水痘)は、ワクチンを打つことで防げます。自分が病気になるため、健康を保つため、将来の自分の胎児を守るため、また周囲にいる妊婦とその胎児に感染させないためにも、ワクチンを打ちましょう。現在妊娠している方は、出産後、なるべく早く次の妊娠までの間にワクチンを打ちましょう。
11. 感染している人との接触を避けましょう
自分が未感染であるか、ワクチンを打っていない場合、水痘や風疹などに感染している人には近づかないようにしましょう。もし接触した人がこれらの病気に罹っていることがわかったら、すぐに病院に連絡してください。水痘や麻疹の場合は、すぐに免疫グロブリンの注射をすることで発症を防ぐことができるかも知れません。

文献 11) トーチの会ホームページより転載

と思われる。そのためには、費用対効果を明確に示し、抗ウイルス薬ガンシクロビルやバルガンシクロビルの有効性や安全性について、さらにデータを積み重ねて保険適用が得られることが求められる。

妊婦が注意すべきこと、助産師が妊婦に注意を促すこと

以上、胎内感染が児に恒久的な障害をもたらす代表的疾患の予防対策について概説した。特に妊婦が注意すべき点について述べてきたが、妊婦にとって「トキソプラズマに対してはこれに注意しなきゃ」「サイトメガロウイルスに対してはこれに注意しなきゃ」といちいち個別の病原体別に注意していくわけではない。今回取り上げなかったものも含めて、妊婦が注意すべき項目を11か条としてまとめたものが、患者会「トーチの会」のホームページに掲げてあり(表)¹¹⁾、助産師から説明する際にも使っていたかと、役に立つと思う。

文献

- 1) CDC: Toxoplasmosis—General Information—Pregnant Women.
http://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/gen_info/pregnant.html [2013.05.14 アクセス]
- 2) Jones JL, Dubey JP: Foodborne toxoplasmosis. Clin Infect Dis, 55: 845-851, 2012.

- 3) 松尾加代子: 生食ブームに潜むリスク—食肉におけるトキソプラズマの現状. 第82回日本寄生虫学会抄録集, 3A-06, 2013.
- 4) Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al: Congenital Toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. Clin Infect Dis, 56: 1223-1231, 2013.
- 5) Sakikawa M, Noda S, Hanaoka M, et al: Anti-Toxoplasma antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. Clin Vaccine Immunol, 19: 365-367, 2012.
- 6) 国立感染症研究所—感染症疫学センター. 風疹発生動向: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/700-idsc/2131-rubella-doko.html> [2013.05.14 アクセス]
- 7) Koyano S, Inoue N, Oka A, et al: Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicenter study. BMJ, Open 1: 000118, 2011.
- 8) Torii Y, Kimura H, Ito Y, et al: Clinico-epidemiological states of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. Pediatr Infect Dis J (in press).
- 9) CDC: Cytomegalovirus (CMV) and congenital CMV infection.
<http://www.cdc.gov/cmV/> [2013.05.14 アクセス]
- 10) Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med, 353: 1350-1362, 2005.
- 11) 先天性トキソプラズマ&サイトメガロウイルス感染症患者会「トーチの会」: 妊婦さんへ.
http://toxocmv.org/for_maternity.html [2013.05.14 アクセス]

もりうち ひろゆき

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

異常値の出るメカニズム 第6版

編集 河合 忠・屋形 稔・伊藤喜久・山田俊幸

●B5 頁480 2013年
定価6,300円(本体6,000円+税5%)
[ISBN9 78-4-260-01656-8]

日常診療で広く使われる検査項目を重点的に取り上げ、患者に負担の少ない臨床検査を重視、その検査結果を最大限に診療に生かす方策に到達するための、知識と考え方を提供する。網羅的で辞典的な本とは一線を画し、medicineを学ぶ医学生や研修医、生涯学習を続ける医療関係職が、デジタル情報に振り回されることなく、専門教育の初期段階から、“得られたさまざまな医療情報から実像を捉え、その背景を考える能力”を養う。

XIII 先天性・母子感染症

TORCH 症候群

TORCH complex/TORCHES

森内浩幸

Key words : TORCH complex, TORCHES, 催奇形因子, 経胎盤感染, 啓発

1. 概念・定義

母子感染する病原体は多い。感染経路も感染時期も様々であり、同じ病原体であっても複数の感染経路で異なった時期に感染する場合がある(表1)¹⁾。感染が児に及ぼす影響も様々で、胎内で発症するものから生後数十年経って発症するものまであるし、発症率も低いものからほぼ必発のものまである。臨床像も急性障害から恒久的障害まで及ぶ(表2・図1)²⁾。

この中で特に、経胎盤感染によって児に重篤な奇形や恒久的な臓器・神経・感覚器障害をきたす病原体または病名の頭文字を取って名付けたものを、TORCH complex, TORCH infections または TORCHES と称する(図2)。

TORCHES と称する場合、T は *Toxoplasma gondii* (トキソプラズマ原虫)、R は *Rubella virus* (風疹ウイルス)、C は *Cytomegalovirus* (サイトメガロウイルス: CMV)、H は *Herpes simplex virus* (単純ヘルペスウイルス: HSV)、そして S は *Syphilis* (梅毒) をまとめた形になる。この中で、HSV は胎内感染による奇形や恒久的障害もありはするが、むしろ分娩前後での感染による新生児ヘルペスとして全身性に、中枢神経系を中心に、または皮膚・粘膜・眼に限定して急性障害をきたすことが問題となっており、ほかの病原体とは少し立ち位置が異なる。

一方、TORCH complex または TORCH infections と称する場合、T はトキソプラズマ、O は

others(その他)ということでは梅毒などを含み、R は *Rubella virus*、C は CMV、H が HSV ということになる。梅毒以外に others に含めることが多いのは、ヒトパルボウイルス B19、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV)、HIV、そしてエンテロウイルス・パレコウイルスであり、B 型肝炎ウイルスや C 型肝炎ウイルスを含める人もいる。ただ、経胎盤感染によって児に奇形や臓器・神経・感覚器障害をきたすものに限定するなら、VZV くらいしか該当しない。ヒトパルボウイルス B19 は重症貧血のために心不全、そして胎児水腫をきたすが、催奇形性はない。HIV とエンテロウイルス・パレコウイルスも、それぞれ児に慢性進行性の、または急性の障害をきたすものであり、やはり催奇形性はない。

2. 疫学

個々の感染症の疫学はそれぞれの稿を参照されたい。TORCH complex の中で全数届出疾患となっているのは先天性風疹症候群と先天梅毒だけであり、先天性トキソプラズマ症、先天性 CMV 感染症、そして新生児ヘルペスの実態は明らかではない。日本小児感染症学会は、2006-08 年における全国での発生数を把握するための調査を 2009 年に行い、表 3 に示すような回答を得た³⁾。届出制になっている前記 2 疾患も internal control として加えてあるが、調査で検出された症例数と届出数には大きな開きはなく、ほかの母子感染症に関しても診断された症例の

XIII

先天性・母子感染症

Hiroyuki Moriuchi: Division of Medical Virology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染病態制御学

0047-1852/13/¥60/頁/JCOPY

表1 胎児・新生児の感染症(文献¹⁾より改変)

感染経路	病態	感染時期	例	
垂直	経胎盤	急性または持続性活動性感染に伴うウイルス血症・菌血症・原虫血症に続く胎盤感染を経て胎児に感染	出生前 妊娠期間を通じて(特に第1三半期)	CMV, HPV-B19, RV, Tg, Tp
		急性または持続感染に伴うウイルス・菌・原虫血症の時期に分娩が始まり, 胎盤の損傷に続く microtransfusion によって胎児に感染	出生前 妊娠期間を通じて(特に周産期)	
	上行性	持続感染または潜伏感染からの再活性化によって産道に排泄される病原体が上行性に子宮内に侵入し胎児に感染	分娩開始後	HBV, HCV, HIV
			妊娠期間を通じて(特に周産期)	CMV, Ct, GBS, HIV, HPV, HSV
	経産道	持続感染または潜伏感染からの再活性化によって産道に排泄される病原体を経膈分娩の際に獲得 経膈分娩の際に母体血中の病原体が児の皮膚・粘膜を介して感染	経膈分娩時	CMV, Ct, GBS, HIV, HPV, HSV
			経膈分娩時	HBV, HCV, HIV
経母乳	持続感染または潜伏感染からの再活性化によって母乳に排泄される病原体を経口摂取する際に獲得	授乳時	CMV, HIV, HTLV	
水平	接触感染(家族や医療従事者の手や物品を介して)	出生後 産院入院中, または退院後の家庭などにおいて	AV, EV, FV, HSV, RSV, Sa	
	飛沫感染(1m以内での咳やくしゃみ, また気管吸引などの手技の際に)		EV, FV, RSV	
	空気感染(長時間浮遊し空気の流れによって広範囲に広がっていく飛沫核を吸入して)		Mtbc, MV, VZV	
	経口感染(汚染されたミルクやほ乳瓶の乳首のような物品を介して)		EV, Lp, RotaV	

胎児・新生児に起こる感染症を, 感染経路, 病態, 感染時期に応じて分類し, 主な病原体を例示した。

AV: アデノウイルス, CMV: サイトメガロウイルス, Ct: クラミジア・トラコマティス, EV: エンテロウイルス, FV: インフルエンザウイルス, GBS: B群溶連菌, HBV: B型肝炎ウイルス, HCV: C型肝炎ウイルス, HIV: ヒト免疫不全ウイルス, HPV: ヒトパピローマウイルス, HPV-B19: ヒトパルボウイルスB19, HSV: 単純ヘルペスウイルス, HTLV: ヒトT細胞白血病ウイルス, Lp: レジオネラ, MV: 麻疹ウイルス, Mtbc: 結核, RotaV: ロタウイルス, RSV: RSウイルス, RV: 風疹ウイルス, Sa: 黄色ブドウ球菌, Tg: トキソプラズマ, Tp: 梅毒トレポネーマ, VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス, 太字の病原体は, 臨床的に特に重要なものを示す。

多くは検出されたものと考えられた。

先天性トキソプラズマ症は, 日本小児感染症学会の調査で年間5例程度の報告しかなかったが, 妊娠中の抗体陽転率(0.25%)や年齢別抗体保有率(年間の抗体陽転率が0.8%)を調べた国内の研究⁴⁾に基づき, 著者は年間数百例の発生が起きていることを予想している。

先天梅毒は日本小児感染症学会の調査で年間8-9例, 厚労省の感染症発生動向調査では2001年以降年によってバラツキはあるが3-10例/

年程度届け出られている。ただ, 近年漸増傾向にあることが危惧されている。

先天性風疹症候群は2000-03年の間は年間1例のみの報告だったが, 流行が起こった2004年には10例報告された。2005年以降はまた年間0-2例で推移していたけれど, 2004年を上回る流行の勢いとなっている2012年以降2013年4月中旬までの時点で8例の先天性風疹症候群の発生がみられており, この先注意を要する。

先天性CMV感染症は日本小児感染症学会の

表2 母子感染が児に与える影響(文献¹⁾より改変)

児に与える影響	代表的な病原体
胎内感染が胎児に急性の疾患を引き起こす	ヒトパルボウイルス B19
胎内感染が生後長期に及ぶ臓器障害・神経障害を引き起こす(出生時から顕性～遅発性発症)	古典的TORCH(トキソプラズマ, 梅毒, 風疹, CMVなど)
周産期感染が多くの新生児に急性・亜急性の疾患を引き起こす	HSV, GBS, クラミジア
原則的には周産期感染は不顕性に児をキャリア化させるだけだが, 一部の新生児(主に未熟児)に急性・亜急性の疾患を引き起こす	CMV
新生児期には明らかな障害を認めないが, 数カ月～数年の潜伏期を経て多くの感染者が発症する	HIV
原則的には垂直感染は強い病原性を示すことはないが, 数十年もの経過で一部の感染者が発症する	HBV, HTLV

母子感染が児に与える影響を6パターンに大別し, 代表的な病原体を例示した。

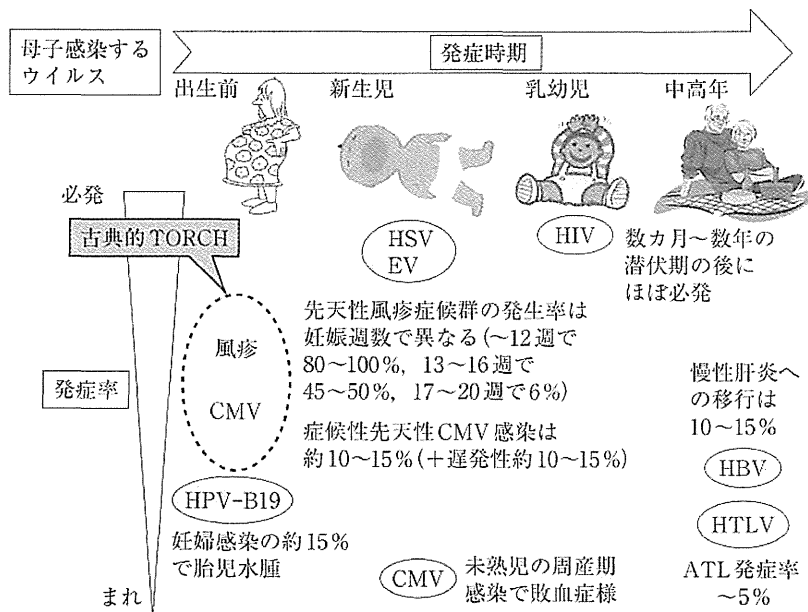


図1 ウイルスの母子感染が児に与える影響 (文献²⁾より改変)

母子感染するウイルスを縦軸に発症率, 横軸に発症時期を設定したうえでプロットした。アミ掛けの楕円で囲ったウイルス感染は急性のもので, 白色の楕円で囲ったものは慢性の経過をたどる。

調査で年間50例弱の報告がみられ, これは1992-93年の全国調査の報告数(年間20数例)から倍増したことになる。しかし前方視的調査のデータ⁵⁾に基づくと, 症候性先天性CMV感染

児は年間600人程度, 更に遅発性発症例も加えると千例近くになると推定されることから, ほとんどの症例は今なお見逃されている可能性が高い。

TORCHES

- TO---Toxoplasma gondii
- R-----Rubella virus
- C-----Cytomegalovirus
- HE---Herpes simplex virus
- S-----Syphilis

TORCH complex/TORCH infections

- T---Toxoplasma gondii
- O---Others: Syphilis, Human parvovirus B19, Varicella-zoster virus (VZV), HIV, Enteroviruses/Parechoviruses, Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV)
- R---Rubella virus
- C---Cytomegalovirus
- H---Herpes simplex virus

図2 TORCHESとTORCH complex/TORCH infections

これらの用語が含む病原体(または病名)を示す。

新生児ヘルペスの報告数は逆に減ってきている。1978-87年頃に行われた全国調査では年間30例弱の報告がみられていたのに対し、2006-08年の日本小児感染症学会の調査では年間10数例にとどまった。PCR診断の普及にもかかわらず減少していることから、これは真の減少であると思われる。

3. 病 因

臨床的に共通点の多いTORCH complexであるが、それを引き起こす病原体は生物学的には全く異なるものから構成されている。トキソプラズマ(*T. gondii*)は単細胞の原生生物で、アピコンプレックス門コクシジウム綱に属する。梅毒トレポネーマ(*Treponema pallidum*)はらせん形グラム陰性真正細菌のスピロヘータの一種である。風疹ウイルスはトガウイルス科ルビウイルス属に属するプラス鎖一本鎖RNAウイルスである。CMVとHSVはどちらもヘルペスウイルス科の二本鎖DNAウイルスであるが、それぞれベータヘルペスウイルス亜科とアルファヘルペスウイルス亜科に属する。

4. 病 態

TORCH病原体は‘持続感染する病原体’と‘催奇形因子’としての2つの側面をもっている

(図3)。トキソプラズマ原虫、梅毒トレポネーマ、CMV、そしてHSVは成人が罹患しても持続感染する病原体である。しかし免疫学的に健全な宿主では、やがてこれらの病原体は免疫系の監視を逃れやすい部位(例：トキソプラズマでは脳や筋肉、HSVでは知覚神経節)に潜伏していくのに対し、胎児感染の後は生後も長期にわたって持続性活動性の感染が認められる。風疹は成人・小児にとって急性ウイルス感染であるが、胎児が感染すると持続感染を確立し、生後も長期にわたってウイルスを排泄するとともに、いわゆるslow virus infectionとして進行性風疹全脳炎を起こすこともある。この持続感染する性質から、出生後であってもこれらの病態はなお進行性であり様々な遅発性の障害をもたらすため、新生児・乳児に対する抗微生物療法が意味をもってくる。

風疹ウイルスは医学の歴史上最初に同定された催奇形因子でもある。そのほかのTORCH病原体とともに、様々な臓器が形成される臨界期⁶⁾に胎児へ感染すると恒久的な障害を残してしまう。病原体によって組織臓器の指向性が異なり、感染時期によってこれらの組織臓器の感受性(脆弱性)も異なってくるため、臨床像のスペクトラムは非常に広い。主な臨床像を表4に示すが、例えば先天性風疹症候群や先天性CMV感染症でも、感染時期が少し遅めであれば感音性難聴のみが唯一の症状となることもある。また、中枢神経系障害に関しても、小頭症や脳回形成異常などの大きな異常は胎芽期に感染することで起こる一方、それ以降の感染では顕著な異常が認められないまま成長していくにつれて、自閉症のような高次脳機能障害をきたしたり、比較的軽度の発達遅滞を認めたりすることがある(図4：風疹ウイルスを例にとって説明)。

5. 診断と鑑別診断

TORCH complex(特に先天性トキソプラズマ症、先天性風疹症候群、先天性CMV感染症、先天梅毒)は症状・徴候や検査所見に共通する部分が多く、臨床的に鑑別することは困難であ

表3 母子感染症の報告数(日本小児感染症学会による一次調査結果の抜粋)

母子感染	2006-08年の合計報告数	年間平均報告数
先天性CMV感染	140	47
B型肝炎ウイルス母子感染	77	26
C型肝炎ウイルス母子感染	53	18
新生児ヘルペス	38	13
先天梅毒	25	8.3
先天性トキソプラズマ症	16	5.3
先天性パルボウイルスB19感染	11	3.7
HTLV-1母子感染	8	2.7
先天性風疹症候群	5	1.7
HIV-1母子感染	2	0.7

2006-08年に出生した児を対象に、2009年日本小児感染症学会による全国調査が行われた。その一次調査の結果を提示している。

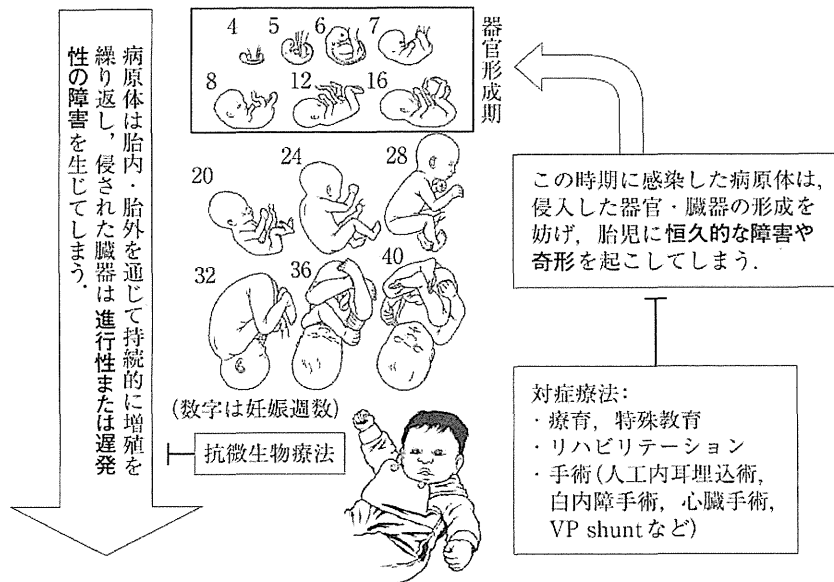


図3 TORCH病原体が児に及ぼす2つの病態

胎内感染が器官形成期(妊娠2-12週, 器官によっては16週くらいまで)~いわゆる臨界期に起こると, 病原体が侵入した臓器には恒久的な障害や奇形が生じてしまう。これに対しては様々な対症療法で対応するしかない。一方, 胎内で感染した病原体は長期にわたって児の体内で増殖し続け, 感染臓器には進行性または遅発性の障害が生じる。これに対しては, これら病原体に特異的に働く薬剤によって, その進行を食い止めることが期待できる。

[<http://www.student.loretto.org/anatomyphys/development4.htm> より引用]

る(表4・図5)。したがって, それぞれの病原体についての実験室内診断が不可欠であるが, 詳細は個々の稿を参照されたい。

前述した病原体以外にも, 胎内感染が児に様々な影響を及ぼすものがある。その中でもリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)は, 胎内感

表4 代表的な先天性感染の症状・徴候および検査所見

先天感染病原体		トキソプラズマ	梅毒トレポネーマ	風疹ウイルス	CMV
共通する 症状・徴候	中枢神経系	小頭症, 水頭症, 脳内石灰化			
	中枢神経系外	流死産, 胎内死亡, 子宮内胎児発育遅延, (肺炎), 肝脾腫, 紫斑, 黄疸			
比較的特徴的な 症状・徴候	中枢神経系		髄膜炎		
	眼	網脈絡膜炎, 小眼球症		白内障, 小眼球症, 網脈絡膜炎, 緑内障	網脈絡膜炎
	耳			感音性難聴	感音性難聴
	鼻		カタル性鼻炎		
	心臓・大血管			動脈管閉存症, 肺動脈狭窄症, 肺高血圧症など	
	骨格系		骨軟骨炎	骨幹端炎	
	皮膚		天疱瘡, Parrot 裂溝, 爪床炎		
共通する遅発性症状・徴候		精神運動発達遅滞, 脳性麻痺, てんかん, 自閉症			
比較的特徴的な遅発性症状・徴候		視覚障害	Hutchinson 齒, 実質性角膜炎, 感音性難聴, 鞍鼻, ゴム腫, Parrot 仮性麻痺	難聴, 視覚障害, 糖尿病, 甲状腺異常, 思春期早発症, 慢性進行性脳炎	難聴, 視覚障害
共通してみられる検査所見		total IgM の上昇, 血球減少(特に血小板), 肝機能異常			
確定診断法		新生児末梢血白血球, 髄液または羊水から <i>T. gondii</i> DNA を検出(PCR)	胎盤, 臍帯, 剖検組織などから梅毒トレポネーマを検出(暗視野鏡検または直接蛍光抗体法)	児の咽頭拭い液, 尿, 血液などからの風疹ウイルス RNA の検出(PCR)	生後3週以内の尿, 唾液, 血液から CMV 分離または DNA 検出(PCR) ¹¹⁾
血清診断法 ¹²⁾		<i>T. gondii</i> 特異 IgM または IgA の検出, または生後12カ月以上 <i>T. gondii</i> 特異 IgG が持続陽性	母子ともに非トレポネーマ試験(STS)とトレポネーマ試験(TPHA)の両方で陽性; 児の TPHA-IgM 陽性	風疹特異 IgM の検出, または生後12カ月以上風疹特異 IgG が持続陽性	CMV 特異 IgM の検出

先天性トキソプラズマ症, 先天梅毒, 先天性風疹症候群, 先天性 CMV 感染症の臨床像(症状, 徴候, 検査所見)および診断法をまとめ, 比較した。

注1: 生後3週を超えてしまった場合には, 先天代謝異常スクリーニング用濾紙血検体または保存臍帯を検体として用いる。

注2: 血清診断は時に偽陰性や偽陽性となることがあり, 確定的ではない。

染が水頭症をはじめとする先天性中枢神経障害や眼病変を引き起こすことが近年指摘されている⁷⁾。LCMVはげっ歯類(ハムスター, モルモット, ネズミなど)の排泄物への曝露により経口

的, 経気道的, 経皮的に感染する人獣共通感染症である。LCMVに対する抗体検査やPCRを実施している検査機関はなく, 研究レベルでしか診断を付けることができない。

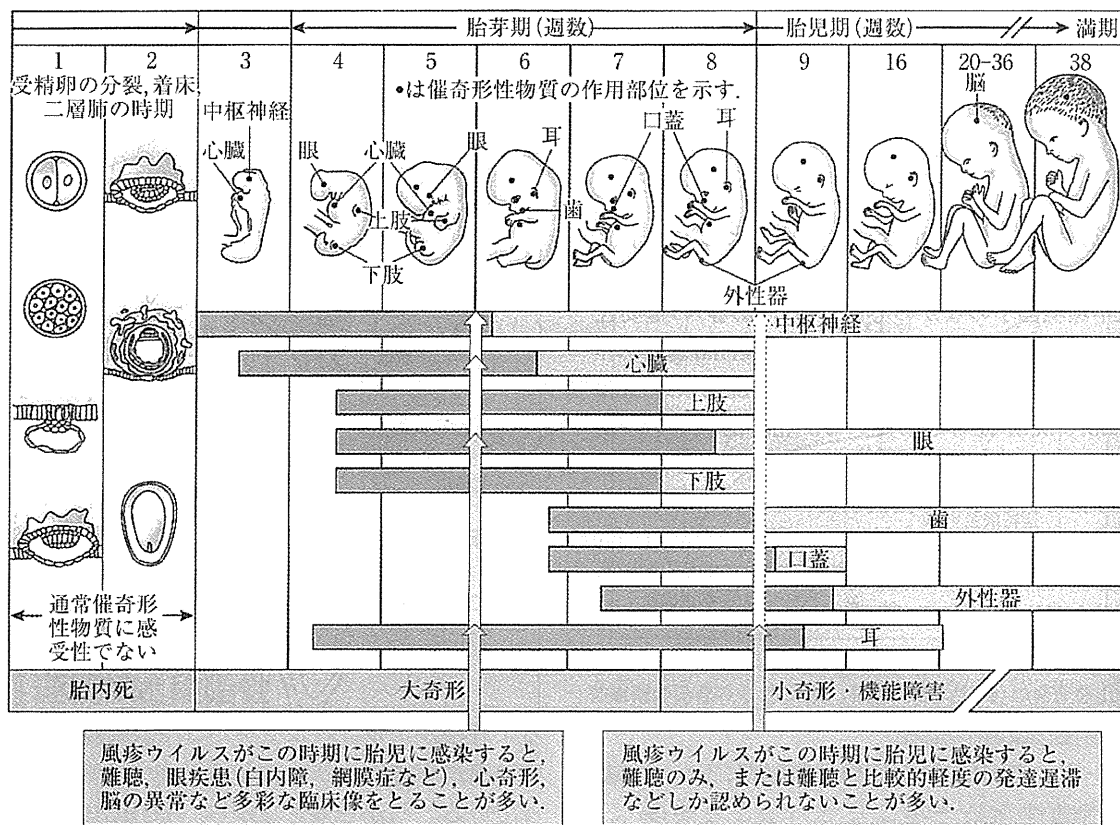


図4 感染時期によって異なる病態

風疹ウイルスを例にとって、感染時期の違い(器官形成期の早期と後期)によって侵される臓器の範囲が異なってくる。図の上段に示す数字は、受精からの週数を示す(文献⁸⁾より転用)。受精後5週(妊娠7週)くらいまでであると、先天性風疹症候群の3主徴(心奇形、眼疾患、難聴)が出そろい、中枢神経系にも大きな障害が起こることが多い。一方、受精後9週(妊娠11週)頃になると、難聴は起こるが心奇形や眼疾患は起こらず、また中枢神経系の障害もより軽微なもので済むことが多くなる。

Aicardi-Goutières症候群(AGS)は遺伝的疾患であるが、別名pseudo-TORCH症候群と称し、小頭症、脳内石灰化、先天性緑内障、肝脾腫、貧血など、TORCH類似の臨床像をとるため、鑑別上重要である⁸⁾。髄液中のリンパ球増多とγ-インターフェロンの高値が特徴である。原因遺伝子は5つ(AGS1: 3番染色体上の *TREX1*、AGS2: 13番染色体上の *RNASEH2B*、AGS3: 11番染色体上の *RNASEH2C*、AGS4: 19番染色体上の *RNASEH2A*、AGS5: 20番染色体上の *SAMHD1*)知られており、常染色体劣性遺伝形式をとることが多い。

6. 治療と予後

TORCH complexの臨床像は幅広く、重症度も全く無症候性のものから胎内死亡や新生児死亡に至るものまで様々である。当然、予後も様々であるが、治療的介入によって改善させることはできる。

胎内ででき上がってしまった奇形や臓器障害に対しては、対症療法しかない(図3)。発達の遅れに対する療育、視覚・聴覚障害に対する特殊教育や運動機能取得のための理学療法などに加え、感音性難聴に対する人工内耳埋込術、白内障に対する眼科手術、心奇形に対する開胸手術、水頭症に対するシャント術などの手術療法

XIII

先天性・母子感染症

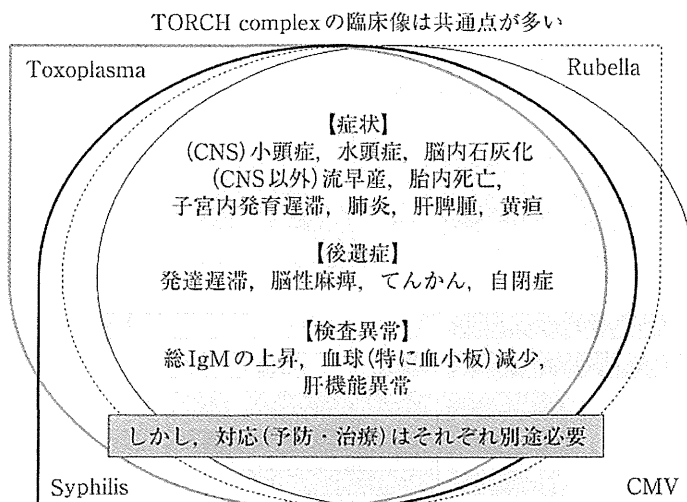


図5 TORCH complexの臨床像の共通点

TORCH complexの中でも先天性トキソプラズマ症, 先天梅毒, 先天性風疹症候群, そして先天性CMV感染症は, 臨床的に共通する部分が多い。

も予後を改善させる。

一方, TORCH病原体は感染児において持続的活動性感染を起こしていることが多く, TORCH complexの病態の多くは出生後であっても進行性である。そのため, 症候性感染児の病態が更に増悪するだけでなく, 生下時に無症候性であった感染児であっても遅発性に症状が発現することもある。したがって, それぞれの病原体に特異的に働く抗微生物薬を投与することによって, 予後の改善が期待できる(図3)。トキソプラズマでは感染妊婦への治療が児への感染を予防するか, 感染した場合の重症度を軽減することが期待される。感染児に対しても12カ月程度の抗原虫薬投与が検討される。梅毒感染の妊婦へのペニシリン療法も必須であり, 児が感染していたらやはりペニシリンを投与する。症候性先天性CMV感染児へのガンシクロビル投与が, 聴力・発達予後を改善することが示されている。残念ながら, まだ風疹ウイルスに有効な抗ウイルス薬は開発されていない。

7. 予防対策

具体的な予防策は病原体によって異なる。しかし共通していえることは, 啓発の重要性であ

る。妊婦がアルコールやタバコや放射線やある種の薬剤を避けるべきことは, 今では常識となっている。しかし残念ながら, TORCH病原体という催奇形因子を避けるための注意はあまり払われていない。近年TORCH complex(特に先天性トキソプラズマ症と先天性CMV感染症)の患者の会‘トーチの会’が発足し, 一般人や医療従事者への啓発を呼び掛けている⁹⁾。

医療従事者であっても, トキソプラズマ感染予防にはネコを飼わなければいいと信じている人が少なくない。それどころか, こともあろうに妊婦に対して, ‘貧血を予防し, 精が付くから’といって, レバ刺しだの馬刺しだのユッケだのを勧める医師がいたと聞いてびっくりしたことがある。近年の食生活の変化(特に生食嗜好)は, 非常に危険な状況をもたらしている。

きちんと妊婦健診を受け, 梅毒血清検査を行って感染妊婦を治療するかぎりは, 先天梅毒は防ぐことができる。しかし, 隣国中国で近年梅毒や先天梅毒が急増しているように¹⁰⁾, ちょっと油断するところの古典的疾患も再興してくるかもしれない。実際微増ではあるが, 我が国でもその気配がないわけではない。

近年の風疹流行は20代から40代の男性(多

表5 TORCH complex への対策

	予防・治療対策
T: 先天性トキソプラズマ症	妊娠中の生活上の注意：感染妊婦・乳児への抗原虫薬投与
Others: 先天梅毒	妊婦スクリーニング→活動性感染妊婦へのペニシリン投与→治療対象新生児の選別→PC療法
R: 先天性風疹症候群	MR ワクチン2回接種(1歳時/就学前)
C: 先天性CMV感染症	(妊婦スクリーニング→)妊娠中の生活上の注意；(新生児スクリーニング→)罹患児へのガンシクロビル投与
H: 新生児ヘルペス	性器ヘルペス妊婦へのアシクロビル投与と選択的帝王切開術；罹患児へのアシクロビル投与

TORCH complex の5疾患に対する予防・治療対策をまとめた。

くはワクチン未接種者)が中心であるが、家庭内や職場内で妊娠可能年齢の女性へも波及してきている¹¹⁾。我が国のこれまでのワクチン施策の変遷の中で、取り残されてきた感受性集団への対応がとられてこなかったことが響いている。TORCH complex の中で唯一の vaccine preventable disease (VPD) であるのに、残念なことである。

残念ながら、いまだCMVに対するワクチンは実用化にはほど遠い。感受性妊婦の感染源として最も重要なものは、子どもの唾液や尿である。米国CDCは妊婦に向けて生活上の注意を呼び掛けているが¹²⁾、子どもの唾液や尿による曝露を避けることは簡単なようで実際はなかなか大変である。実効性をもたせるには、妊婦の

スクリーニングによって感受性者を同定し、十分な説明を行うことが求められる。

新生児ヘルペスは周産期における感染を防ぐことが主体になる。活動性性器ヘルペス病変を有する妊婦に対して、アシクロビルを投与し選択的帝王切開術で分娩することによって児への感染は防ぐことができる。しかし、実は新生児ヘルペス症例の大半は、明らかな性器病変を認めない母親から生まれた児に起こっており、対応の限界を示している。

以上の予防・治療対策を表5にまとめた。TORCH complex による健康被害を避け、社会的損失を防ぐためには、今後国のレベルでの実態解明や国民への啓発が進められることが強く求められる。

■ 文 献

- 1) 森内昌子, 森内浩幸: ウイルス性母子感染症. 化学療法の領域 24: 1506-1511, 2008.
- 2) 森内昌子, 森内浩幸: 話題の感染症: 母子感染するウイルス~共生か矯正か. モダンメディア 56: 153-158, 2010.
- 3) Torii Y, et al: Clinico-epidemiological states of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. Pediatr Infect Dis J. 2013. [Epub ahead of print]
- 4) Sakikawa M, et al: Anti-toxoplasma antibody prevalence, primary infection rate, and risk factors in a study of toxoplasmosis in 4,466 pregnant women in Japan. Clin Vaccine Immunol 19: 365-367, 2012.
- 5) Koyano S, et al: Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicenter study. BMJ Open 1: e000118, 2011.
- 6) Moore KL: Before We Are Born: Basic Embryology and Birth Defects, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1977.
- 7) Bonthius DJ, et al: Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: spectrum of disease. Ann Neurol 62: 347-355, 2007.

- 8) Chahwan C, Chahwan R: Aicardi-Goutieres syndrome: from patients to genes and beyond. *Clin Genet* **81**: 413-420, 2012.
- 9) 先天性トキソプラズマ & サイトメガロウイルス感染症患者会「トーチの会」. [<http://toxocmv.org/>]
- 10) Tucker JD, et al: Syphilis and social upheaval in China. *N Engl J Med* **362**: 1658-1661, 2010.
- 11) 国立感染症研究所感染症情報センター：風疹発生動向調査 2013 年第 14 週 ('13/4/10 現在). [<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/rubella/2013pdf/rube13-14.pdf>]
- 12) CDC: Cytomegalovirus(CMV) and congenital CMV infection. [<http://www.cdc.gov/cmV/>]

XIII 先天性・母子感染症

先天性サイトメガロウイルス感染症

Congenital cytomegalovirus infection

森内昌子

Key words : 先天性サイトメガロウイルス感染症, 啓発, リアルタイム PCR, ガンシクロビル, CMV 高力価免疫グロブリン

1. 概念・定義

サイトメガロウイルス(CMV)の胎内感染によって生じる病態である。臨床像のスペクトラムは広く、他のTORCH症候群と共通する臨床像も多い。重症度も様々である。病態の一部は生後も進行性であり、生下時に無症候性の感染児が遅発性に発症することもある。

2. 疫学

1) 感染経路

CMVは通常体液中に排泄されるウイルスとの濃厚な接触を介して伝播する。キャリアの母親から生まれた子どもの多くは、経産道または経母乳感染しており、長期間にわたって尿や唾液に大量のウイルスを排泄している。保育園などでの子ども同士の接触によって、未感染の子どもも感染していく。妊婦年齢の女性の感染源として重要なものは、こうして感染した子どもの唾液や尿への曝露である。子どもとの接触の多い保育士などの職種では職業感染も起こしうる。その他、性行為感染も起こる(図1)。

2) 妊婦の抗体保有率

CMV抗体保有率は社会経済的要因に左右され、発展途上国では高く先進国では低い¹⁾。日本はかつて発展途上国並みの抗体保有率であったが、次第に減少傾向にあり昨今はおおむね70%程度になっている。抗体保有率が下がる(感受性妊婦が増える)と妊娠中の初感染のリス

クが上がり、胎内感染も増える傾向にある。妊婦の初感染に続いて胎内感染が起こる確率は30-50%である(図2)。

3) 先天性CMV感染の頻度

先天性CMV感染の頻度も国・地域や時代によって異なり、世界的には0.2-3%と幅がある。先天性感染児の10-20%が症候性感染で、生下時に無症候性であった感染児の10-15%に何らかの遅発性障害が生じると考えられている(図2)。

日本小児感染症学会が実施したTORCH症候群の実態調査では、2006-08年の3年間に140例(年間平均50人弱)の先天性CMV感染症が報告されている²⁾。

一方、最近全国6都道県で行われた新生児マススクリーニングのためのパイロット研究において、先天性感染は0.31%に認められた³⁾。このうち23%の感染児が出生時に先天性CMV感染として合致する何らかの臨床症状を呈し、更に頭部画像検査で脳に異常所見を認めた児を含めると約30%に異常が検出されているので、症候性感染の割合は以前に考えられていたよりも高い可能性がある。遅発性発症例も含め、仮に感染児の30%に何らかの健康被害が生じたとして、先天性感染率は0.31%であるので、年間1,000人近く(およそ出生1,000人あたり1人)となる(図2)。これはダウン症(約700人に1人)に準じるものであり、先天性障害の原因として大きな重要性をもっている。また、前述

XIII

Masako Moriuchi: Division of Medical Virology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染症制御学

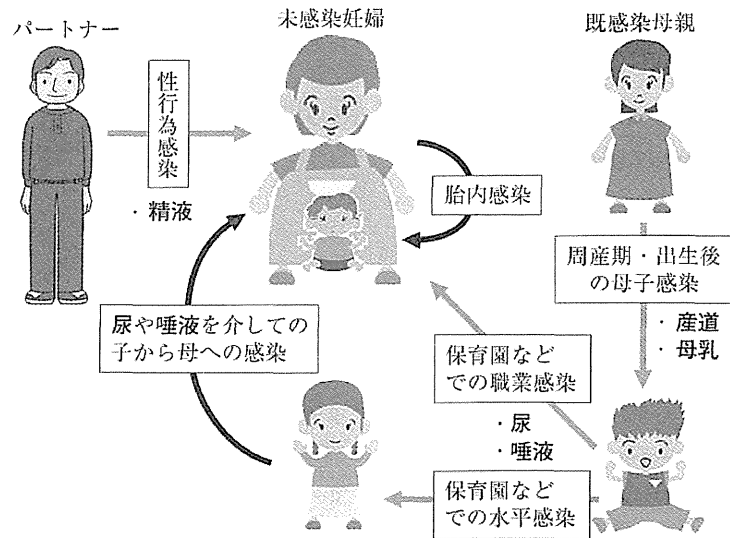


図1 CMVの感染経路

妊婦への感染経路として最も重要なものは、自分自身の子どもの唾液や尿への曝露であると考えられている。

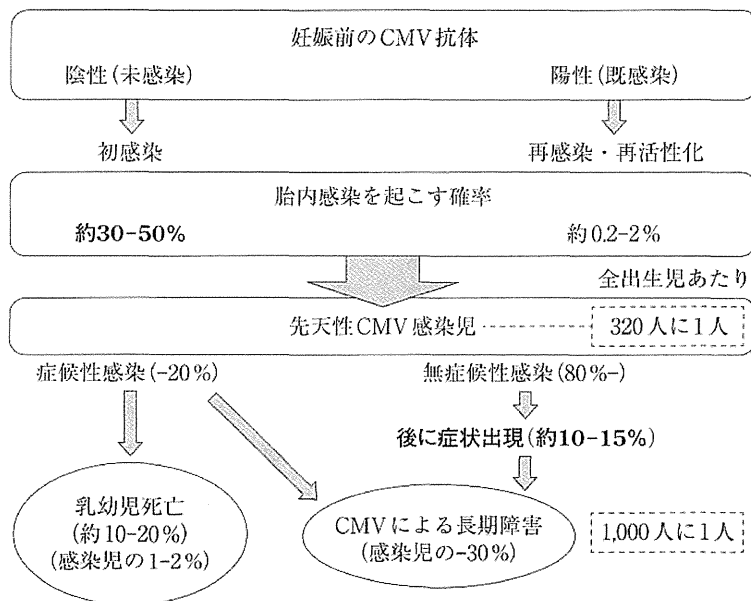


図2 妊婦のCMV感染が児にもたらす影響

全出生児あたりの先天性CMV感染児、およびCMVによる長期障害が生じる児の数は、文献³⁾のデータに基づく。

のTORCH症候群全国調査での報告数(年間50例)との隔たりは非常に大きく、見逃されている症例が9割以上いることを示している。

3. 病 因

ヘルペスウイルス科ベータヘルペスウイルス亜科に属するCMV(学名はヒトヘルペスウイル

表1 先天性CMV感染症の臨床像

出生時からみられる主な臨床像

	中枢神経系	中枢神経系外
症状・徴候	小頭症 水頭症 痙攣 脈絡網膜炎 感音性難聴	子宮内胎児発育遅滞 肝腫大 脾腫大 リンパ節腫大 紫斑
検査異常	脳画像異常(石灰化など) 脳脊髄液の検査値異常	血小板減少, 貧血 肝機能異常

遅発性に出現する主な臨床像

感音性難聴
精神運動発達遅滞
てんかん
自閉症(広汎性発達障害)
学習障害

ス5型(human herpesvirus 5))の胎内感染によるものである。

4. 病 態

1) 出生時にみられる臨床像

胎内感染の転帰は様々で(表1), 出生時に顕性のものでその臨床像は症例ごとに異なり, そのほかのTORCH症候群とオーバーラップするところが多い。古典的な巨細胞封入体症は, その一部にすぎない。それ以外のほとんどの児は胎内感染しても出生時は症状を示さない, 無症候性感染児である。

2) 後遺症・遅発性障害

症候性感染児の多く, そして無症候性感染児であっても約10-15%は遅発性に様々な神経学的障害を呈するようになる(表1)。

その中でも, 感音性難聴は頻度も高く重要である。この病態は出生後も進行性であり, 新生児聴力スクリーニングでpassした子どもに遅発性に発症することも少なくない。また, しばしば聴力の左右差が大きい。欧米の報告では, 先天性感音性難聴の21-25%は先天性CMV感染が原因と考えられており, そのインパクトは非常に大きい⁴⁾。我が国でも後方視的解析(後述)により, 原因不明の高度難聴児の少なくと

も10数%は先天性CMV感染によると推定されている^{5,6)}。

精神運動発達遅滞やてんかんの発症も多く, 自閉症(広汎性発達障害)や学習障害をきたす小児の中にも先天性CMV感染が紛れ込んでいる。

5. 診断と鑑別診断

1) 妊婦のCMV感染の診断(表2)

妊娠初期(4-12週)において既感染の有無を調べるには, 高感度のELISA法を用いる。妊娠中の初感染は, ペア血清における抗体陽転化または有意上昇(CFやNTやPPAであれば4倍以上)により判定する。

ペア血清による診断は迅速性に欠けるため, CMV特異的IgMの検出(ELISA法)も参考にする。しかし, 初感染後長期にわたって陽性反応が持続すること, 再活性化(回帰感染)でも検出されること, そしてリウマチ因子の存在などによる偽陽性も多いことが問題となる¹⁾。CMV-IgG avidityの測定も感染時期の推定に有用だが, まだ商業化されていない。

2) 先天性CMV感染児の診断(表2)

出生時または胎内で症候性の児においては, TORCH症候群全体の中での鑑別が重要である。臨床的なオーバーラップが大きいことから, 実

表2 妊婦と胎児の感染の診断

妊娠週数	目的	検査項目	解釈	対応
4-12週	妊婦の感受性の有無を知る	CMV-IgG (ELISA)	IgG 陰性なら未感染, IgG 陽性なら既感染	未感染妊婦には感染を防ぐための生活上の注意(本文中に記載)
		CMV-IgM (ELISA)	IgM 陽性なら比較的最近の初感染の疑い ^(注1)	IgG 陽性なら avidity のチェック, IgG 陰性なら陽転化の確認 ^(注2)
16-18週	妊娠中の初感染の診断	CMV-IgG (ELISA)	IgG 陰性(初期)から陽転化した場合は初感染	妊娠中の初感染の場合は胎児感染の有無を診断(下段), また CMV 高力価免疫グロブリンによる胎内感染予防 ^(注3)
		CMV-IgM (ELISA)	IgM 陰性(初期)から陽転化した場合は初感染	
21-22週 ^(注4)	胎児感染の診断	羊水検査 (リアルタイム PCR)	10E3 GE/mL ^(注5) 以上なら胎児感染の可能性大, 10E5 GE/mL以上なら症候性感染の可能性大	CMV 高力価免疫グロブリンによる治療 ^(注3)

注1) 再感染でも IgM が陽性になることがある。また長期間陽性のままのことがある。

注2) IgG avidity index が低い。または IgG 陽転化の場合は初感染と診断する。

注3) 我が国では販売されていない。

注4) 21週より前に実施した場合は有意に検出率が落ちる。一方で、22週を越えると中絶はできない。

注5) GE: genome-equivalents.

表3 先天性 CMV 感染児の診断法

	検体	生後3週未満	生後3週以降
ウイルス分離 ^(注1)	血液	○	×
	尿・唾液	○	×
ウイルスゲノム検出(PCR) ^(注2)	血液	○	×
	尿・唾液	○	×
	ガスリー試験紙	/	○
	保存臍帯	/	○
CMV 特異 IgM の検出 ^(注3)	血清	△	×

注1) ウイルス分離も PCR も保険適用がない。

注2) 尿や唾液の方が血液よりも検出率が高い。唾液の場合には母乳中のウイルスの混入に注意しなければならない。

注3) 保険適用があるが、感度・特異性ともに十分なものではない。

験室内診断が不可欠である。

a. 胎内感染の診断

羊水中の CMV DNA 検出定量(リアルタイム PCR)によって、胎児診断の有無、更には重症度の予測をすることができる。妊婦が症候性感染を起こした場合、7週間以降経過してから検査した場合はほぼ全例検出できるが、もっと早い時点での検査では偽陰性の恐れがある。また

21週より前に実施した場合は、それ以降と比べて有意に検出率が落ちるといわれる¹⁾。中絶を考慮する場合は22週を越えない時点で結果が得られている必要があり、診断上のジレンマとなる。

b. 新生児期における診断(表3)

胎内感染と周産期以降の感染とを区別するには、生後3週間未満に児から CMV を検出する

ことが必須である。ウイルス分離は検出に通常数週間以上かかるため、迅速診断には不適である。PCR法は高感度・迅速・特異的で、ウイルス分離よりも容易に実施できる¹⁾。

しかしウイルス分離もPCRも保険適用がないため、臨床現場では感度や特異性に問題のあるCMV特異IgM検出の方が普及している。

c. 新生児期を過ぎてからの後方視的診断 (表3)

‘生後3週間未満’のタイミングを逸すると、胎内感染の診断はできなくなる。しかし、生後3週間未満の児の状態を反映したガスリー試験紙や臍帯を検体として用い、抽出したDNAからリアルタイムPCRまたはnested PCRを用いてCMVゲノムを検出することで、これまでは診断不能とされていた症例に対しても後方視的に診断できるようになった^{5,6)}。

6. 治療と予後

1) 胎内治療

海外では、CMV抗体高力価免疫グロブリンの母体静脈内投与が発症予防または重症度軽減に有効と報告されている⁷⁾。この研究では、胎内感染が非投与群では40%に起こっているのに対し、投与群では16%にとどまっている。また、胎内感染の診断がついた妊婦において、非投与群では50%の児は症候性感染であったのに対し、投与群では3%にとどまっている。期待のもてる結果ではあるが、我が国では高力価の免疫グロブリン製剤は入手できない。またその後行われている多施設ランダム化二重盲検臨床試験の中間報告では、有意な有効性が認められていない。

その他の胎内治療の試みも、現時点では全く実用化の期待がもてるものではない。

2) 出生後の治療

先天性CMV感染児に対するガンシクロビル(GCV)の長期(6週間)静注療法は、聴力予後(表4)⁸⁾および精神運動発達予後(図3)⁹⁾を改善する。一方で長期にわたる静注療法は患者や家族への負担も大きい。近年プロドラッグであるバルガンシクロビル(VGCV)の経口投与も

表4 症候性先天性CMV感染新生児へのガンシクロビル治療の聴力予後への効果(文献⁸⁾より改変)

		GCV投与群 (n=24)	非投与群 (n=19)
a	改善	4(17%)	0(0%)
b	不変(聴力は正常のまま)	8(33%)	5(26%)
c	不変(聴力障害のレベルが同程度)	7(29%)	1(5%)
d	増悪	5(21%)	13(68%)

(a+b+c) vs (d): p=0.002

(a+b) vs (c+d): p=0.133

行われるようになってきた。ガンシクロビルに匹敵するPK/PDを示すことから同様の効果が期待されるが¹⁰⁾、副作用(短期的な骨髄抑制に加え、長期的には妊孕性や発癌性の可能性が完全には否定されていない)も同等であり、いずれも保険適用がないことに留意すべきである。

厚生労働科学研究研究班(古谷野班)では、先天性CMV感染児に対する抗ウイルス療法プロトコルを提示しており、

VGCV経口投与(授乳後)16mg/kg/回×2回/日×6週間¹⁰⁾。

またはGCV点滴静注6mg/kg/回×2回/日×6週間⁸⁾。

で治療し、治療期間および終了後2週間まではウイルス量や副作用のモニターを厳重に行うように規定している¹¹⁾。

7. 予防対策

1) 現在できること

ワクチンの実用化への道はまだ遠いため¹²⁾、未感染の女性は妊娠中の感染を防ぐために、以下のような生活上の注意を守るようCDCは推奨している¹³⁾。

- (1) おむつを替えた後、子どもに食事をさせた後、子どもの涎や鼻汁を拭いた後、または子どものおもちゃを扱った後にはよく手洗いをする
- (2) 子どもと飲食物や食器を共有しない
- (3) 子どものおしゃぶりをくわえない

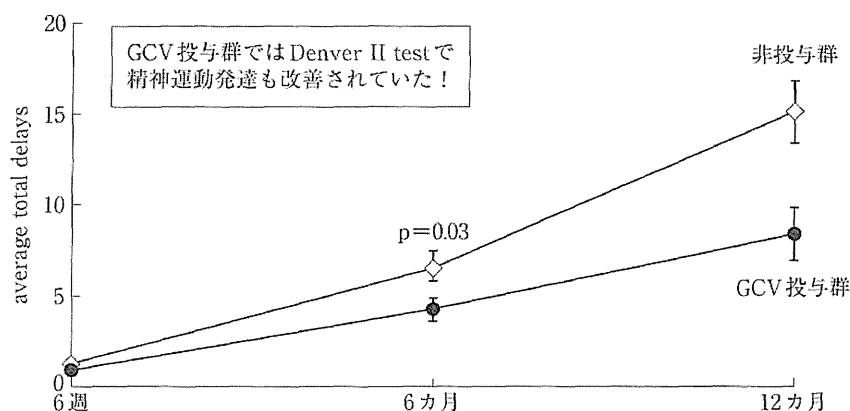


図3 症候性先天性CMV感染新生児へのガンシクロビル治療の精神運動発達予後への効果(文献⁹⁾より改変)

GCV投与群と非投与群における生後6週、6カ月、12カ月の時点での発達の遅れの程度を、Denver II試験で評価(‘言語’を除いた‘個人-社会’‘微細運動-適応’‘粗大運動’の3分野について集計)して示してある(mean±SE)。

- (4) 子どもと歯ブラシを共有しない
- (5) 子どもにキスする際には唾液に触れない
- (6) 子どもの尿や唾液で汚染されたものや箇所はきれいにする

これらの注意点は難しくないように見えるが、実際に小さな子どもの世話をしている妊娠中の母親にとって決して簡単なことではない。実効性をもたせるには、妊娠初期のスクリーニング

で感受性者(抗体陰性者)であることを確認したうえで適切な啓発を行うことが不可欠である。

2) 今後の課題

先天性感染児の早期診断は、早期に適切な介入(抗ウイルス療法や難聴児への特殊教育)ができる点で有用であり、先天性CMV感染の新生児スクリーニングには大きな意義があると思われる。

■ 文 献

- 1) Revello MG, Gerna G: Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 15: 680-715, 2002.
- 2) Torii Y, et al: Clinicoepidemiological states of mother-to-child infections: a nationwide survey in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2013. [Epub ahead of print]
- 3) Koyano S, et al: Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicenter study. *BMJ Open* 1: 000118, 2011.
- 4) Morton CC, Nance WE: Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med* 354: 2151-2164, 2006.
- 5) Ogawa H, et al: Etiology and severe sensorineural hearing loss in children: independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 195: 782-788, 2007.
- 6) Tagawa M, et al: Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection at a school for the deaf by using preserved dried umbilical cord. *J Pediatr* 155: 749-751, 2009.
- 7) Nigro G, et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353: 1350-1362, 2005.
- 8) Kimberlin DW, et al: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143: 16-25, 2003.
- 9) Oliver SE, et al: Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic

- congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 46 (Suppl 4): S22-26, 2009.
- 10) Kimberlin DW, et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 197: 836-845, 2008.
 - 11) 森内浩幸: 先天性CMV感染治療プロトコル. *小児感染免疫* 22: 385-389, 2010.
 - 12) Schleiss M: Cytomegalovirus vaccine development. *Curr Top Microbiol Immunol* 325: 361-378, 2008.
 - 13) CDC: Cytomegalovirus(CMV) and congenital CMV infection. [<http://www.cdc.gov/cmV/>]

