

サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル

2024年2月16日(第3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

母子感染のリスク評価と先天性感染の新たな診断・予防法の開発研究

(2022年度～24年度)

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

サイトメガロウイルス(CMV)母子感染は、TORCH 症候群の中で最も頻度が高く、先天性感染児は神経学的な後遺症をきたす。出生時の症状としては、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。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^{1,2)}。

これまでの厚生労働科学研究により、以下のことを明らかにした³⁻⁹⁾。

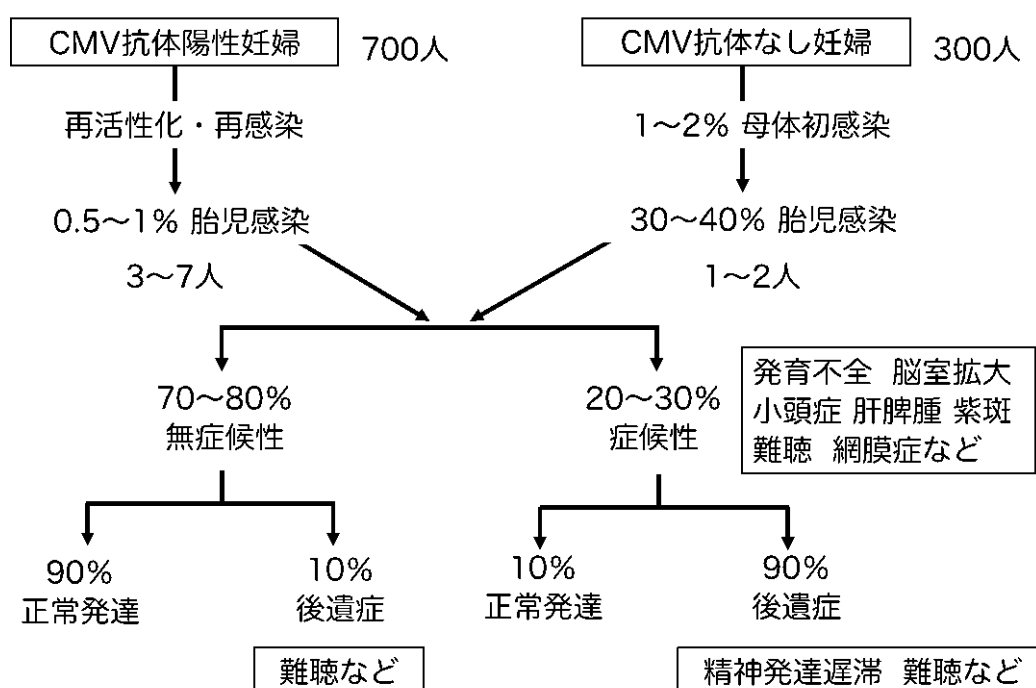
- ・ ろ紙尿による新生児 CMV スクリーニングによって、日本の先天性 CMV 感染の発生頻度は 0.31%であった。新生児約 300 人に 1 人が先天性感染を起こしている。
- ・ 症候性の先天性感染児は新生児約 1,000 人に 1 人の頻度である。
- ・ 妊婦への主要な感染ルートは、年長児から母親(妊婦)への感染である。
- ・ 多くの妊婦は CMV について知識を持たない。
- ・ 先天性感染児のほとんどが出生時に見逃されている。

従来、先天性 CMV 感染児は CMV に妊娠中に初めて感染した妊婦から多く出生し、症候性や後遺症の割合は、非初感染妊婦からウイルス再活性化・再感染によって出生する先天性感染児よりも多いと言われてきた。しかし、近年の報告では、先天性感染児の 75%が非初感染妊婦から出生し¹⁰⁾、神経画像所見や難聴の後遺症は、初感染妊婦と非初感染妊婦では同程度であった¹¹⁻¹³⁾。フィンランドの出生コホート研究では、症候性感染児の 54%は非初感染妊婦からであった¹⁴⁾。CMV IgG, IgM, IgG avidity 測定の全妊婦抗体スクリーニングと全新生児の尿 CMV-DNA スクリーニングを実施した日本の前向きコホート研究でも、先天性感染児の 70%が、症候性感染児の 75%が非初感染妊婦から出生している¹⁵⁾。フランスの全新生児の CMV 唾液 PCR スクリーニングにおいては、先天性感染児の 50%が非初感染妊婦から出生した¹⁶⁾。メタアナリシスによっても、初感染と非初感染妊婦からの先天性感染児の症状と後遺症は同じ程度であるため、今後、非初感染妊婦における母子感染リスクの研究や全新生児尿スクリーニングの展開が期待される¹⁷⁾。

近年のエビデンスに基づいた、CMV 母子感染と先天性感染児の後遺症リスクを図 1 に示す。日本では、妊婦 1,000 人中 300 人は CMV 抗体が陰性で、700 人が抗体陽性である。抗体陰性の 300 人から妊娠中の初感染によって胎児感染が 1~2 人に起こる。一方、抗体陽性の非初感染の妊婦 700 人からウイルス再活性化・再感染によって、胎児感染が 3~7 人に起こる。全感染胎児の 10%未満が最重症のために胎児・早期新生児死亡に至る。出生した先天性感染児では、症候性/無症候性の割合や後遺症リスクは、母体の初感染/非初感染の別に関わらず同程度とされる。先天性感染児の 20~30%が症候性、70~80%が無症候性感染児として出生する。症候性感染児の約 90%が発達遅滞、運動障害、難聴などの後遺症を、無症候性感染児でも約 10%に難聴などの後遺症を残す。

日本のコホート研究として、症候性感染の新生児に抗ウイルス薬治療を行い、4割が重度後遺症(両側難聴ないしDQ<70)に至り、2割が軽度後遺症(片側難聴ないしDQ70~79)を持ち、残り4割は正常に発達した¹⁸⁾。先天性感染児の早期の診断と抗ウイルス薬治療によって、後遺症が減少すると期待される。

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



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、妊娠中の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¹⁹⁻²¹⁾。妊娠が診断されたら早期に感染予防法について説明する。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、また十分な手指衛生を心がけるように教育し啓発する(表1)。米国の報告では、子供(0~5歳)の11%で唾液にCMVが排出されていた²²⁾。米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 英国 National Health Service (NHS)では、妊婦に対する教育と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と啓発によって、0.19%に低下したとの報告がある²³⁾。

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

全妊婦に対するCMV抗体スクリーニング(universal screening)は、世界的にみても推奨はされていない。ただし、施設によっては抗体陰性者に対する感染予防と感染ハイリスク児の抽出の目的で、妊婦スクリーニングを行っている。CMV初感染が疑われた妊婦に対しては、抗体検査を行い胎児の感染リスクを判断しカウンセリングを行う。CMV IgM陽性妊婦へのカウンセリングは、過度に不安をきたさないよう慎重に行う。CMV IgG, IgM, IgG avidityを用いて全妊婦のCMV抗体スクリーニングを行っても、先天性感染児の半数以上が見逃される¹⁵⁾。

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

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やバラシクロピルの投与は臨床試験レベルであり、その効果は確定していない²⁴⁻³⁰⁾。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^{1,2,31,32)}

- 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³¹⁾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, 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。

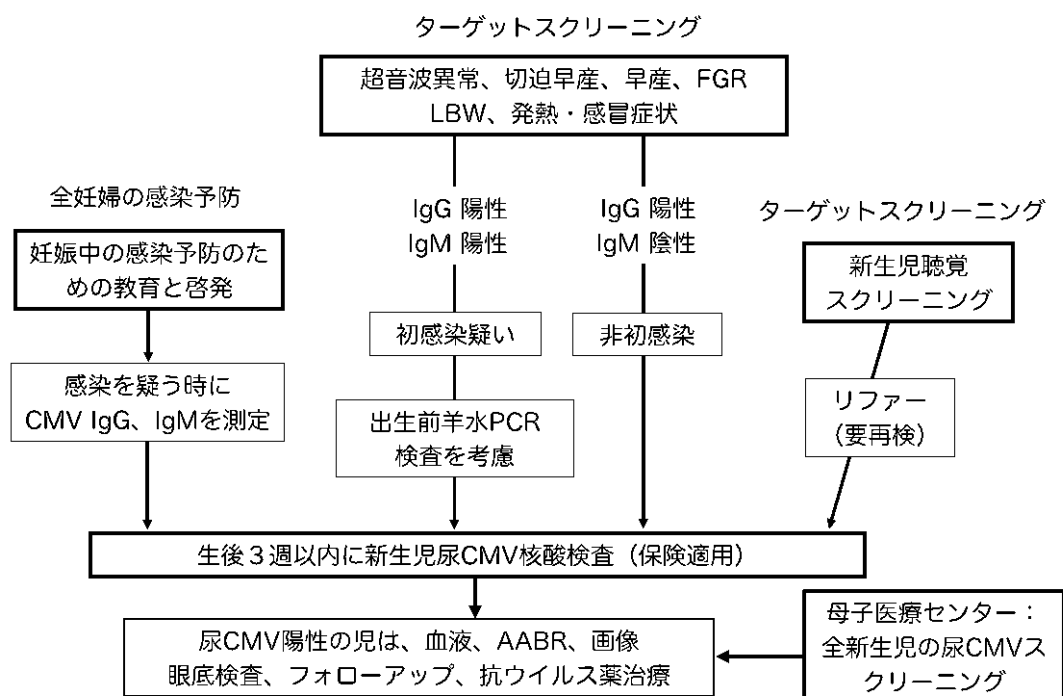
4) IgG 陰性が妊娠後期に陽性化し初感染が確定した妊婦への対応

3)に準じる。

ハイリスクの妊婦と新生児のスクリーニング方法

ハイリスクの妊婦と新生児の CMV スクリーニング方法を図 2 に示す。母子感染予防法として、全妊婦にチラシ等を使って CMV 感染予防について教育と啓発をする(表1)。妊婦へのターゲット(標的)スクリーニングとして、先天性感染のハイリスクである超音波異常, 切迫早産, 早産, 胎児発育不全, LBW, 発熱・感冒症状を認める妊婦^{33,34)}では, CMV IgG と IgM を測定する。IgG 陽性であれば IgM 陽性陰性にかかわらず, 新生児尿 CMV 核酸検査を保険適用で行う。新生児では聴覚スクリーニングでリファー(要再検)となった場合, 生後 3 週以内に分娩施設等で尿 CMV 核酸検査を行う。リファーになる新生児の約 5%が, 先天性 CMV 感染であった^{33,35)}。また, ハイリスク妊娠を扱う周産期母子医療センターでは, およそ新生児 200 人に 1 人が先天性感染で出生している^{15,18)}ため, 全新生児に尿 CMV スクリーニングを行うことも可能である。ハイリスクの妊婦と新生児に対するターゲットスクリーニング, ないし全新生児の尿 CMV スクリーニングを行うかは, 施設によって判断する。現在, 株式会社シノテスト サイエンス・ラボの専用採尿デバイスを用いた新生児尿 CMV スクリーニングは, 全国の分娩施設で実施可能である。

図 2 妊婦と新生児の CMV スクリーニング方法



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^{3, 36)}、その臨床検査診断としての信頼性は乏しい。

本研究班が企業と行った臨床性能試験結果にもとづき³⁷⁾、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」(ジェネリス CMV, 株式会社シノテスト)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, 2022 年 4 月に 825 点に改訂)。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(表 2)³⁸⁾、スクリーニング検査としては使用できないことに注意する必要がある。株式会社 SRL, 株式会社 LSI メディエンス, 株式会社 BML など全国で受託検査が行われている。

表 2 先天性 CMV 感染のリスクを有する新生児の例³⁸⁾

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
聴力障害の疑い(新生児聴覚スクリーニング refer の判定)	脳室拡大, 頭蓋内石灰化, 小頭症, 脳室周囲嚢胞
網脈絡膜炎	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(聴性脳幹反応など)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) 先天性感染症児の治療

従来、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ガンシクロビル(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³⁹⁾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 週間のバルガンシクロビル(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⁴⁰⁾。米小児科学会 Red Book 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($500/\mu\text{L}$ 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。

出生時から何らかの症状を有する症候性先天性 CMV 感染症では、神経学的後障害の発症リスクが高い。我々は、後障害を引き起こす可能性の高い中枢神経障害を呈する症候性先天性 CMV 感染症を対象とした VGCV 経口治療の第 III 相多施設共同非盲検単群医師主導試験を、2020 年 2 月から行った⁴¹⁻⁴⁵⁾。本試験により、生後 2 か月以内の症候性先天性 CMV 感染症児に対する経口 VGCV 治療は全血中および尿中 CMV 量を減少させ、難聴への有効性を示すことができた。安全性では好中球減少が最も注意を必要とすることを示した⁴¹⁻⁴⁵⁾。世界で初めて、我が国で 2023 年 3 月 27 日に VGCV の症候性先天性 CMV 感染症への薬事承認が得られ、保険適用となった^{41,43)}。

4) 経口 VGCV 治療の適正使用^{41,43)}

VGCV 治療は、その効果として症候性先天性 CMV 感染児の聴覚や精神運動発達の改善または進行抑制が期待できる。その一方、短期的な副作用として、重篤な白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少の骨髄抑制や肝機能障害が認められている。長期的な懸念として、VGCV の活性代謝物であるガンシクロビルを用いた動物実験であるものの、精子形成機能障害、雌の妊孕性低下が認められている。

同じく、動物実験で催奇形性、発がん性が認められている。また、VGCV は培養細胞を用いた試験で遺伝毒性が示されている。そのため、本薬剤においては適正な使用が求められる^{41,43)}。

症候性の定義: 出生時に神経学的徴候(小頭症, 水頭症・脳室拡大, 脳室周辺石灰沈着・大脳皮質形成不全・白質障害, 網脈絡膜炎, 感音性難聴)もしくは, 非神経学的徴候(胎児発育不全, 肝脾腫, 肝機能障害, 出血斑, 血小板減少, 黄疸, 肺炎)がみられるものが「症候性」である。一方, 出生時に症状のない感染児は, 「無症候性」である。

治療対象: 症候性感染症児が治療の対象となり, 無症候性感染症児に治療適応はない。また, 症候性感染症児の中でも, 「軽度: 原疾患に伴う一過性の臨床症状や検査値異常」, 「中等度: 臨床症状や検査値異常を伴う活動性病変」, 「重度: 中枢神経障害(難聴や網脈絡膜炎を含む)」のうち, 軽度を除いた中等度及び重度の症候性先天性 CMV 感染症患者が妥当である。

治療開始時期: VGCV 治療の開始時期は生後 2 か月以内が考えられる。

投与量・投与期間: 通常, 聴覚や発達予後の改善を目的とした場合は, VGCV の投与量・投与期間は, 1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回, 6 か月間経口投与が推奨される。その一方, 中枢神経障害(網脈絡膜炎, 聴性脳幹反応異常を含む)がなく, CMV 感染症の活動性病変(肝脾腫, 点状出血, 肺炎, 肝機能異常, 血小板減少, 白血球減少, 貧血等)の沈静化を目的とする場合は, 主治医の判断により適宜, 投与期間の短縮は考慮できる。

治療中の効果判定と副作用モニタリング: 全血または血漿中の CMV 量の測定が推奨される。血中 CMV 量の測定は, 治療期間中, 最低 3 時点(治療前, 治療開始 4-6 週時点, 治療終了時点)が必要である。投与開始後から血球数の安定が確認されるまでは週 1 回, 血球減少のリスクの高い状態では(白血球数, 血小板数, ヘモグロビン値等が投与前から低値など)週 2 回以上の頻度で実施することが適当と考えられる。

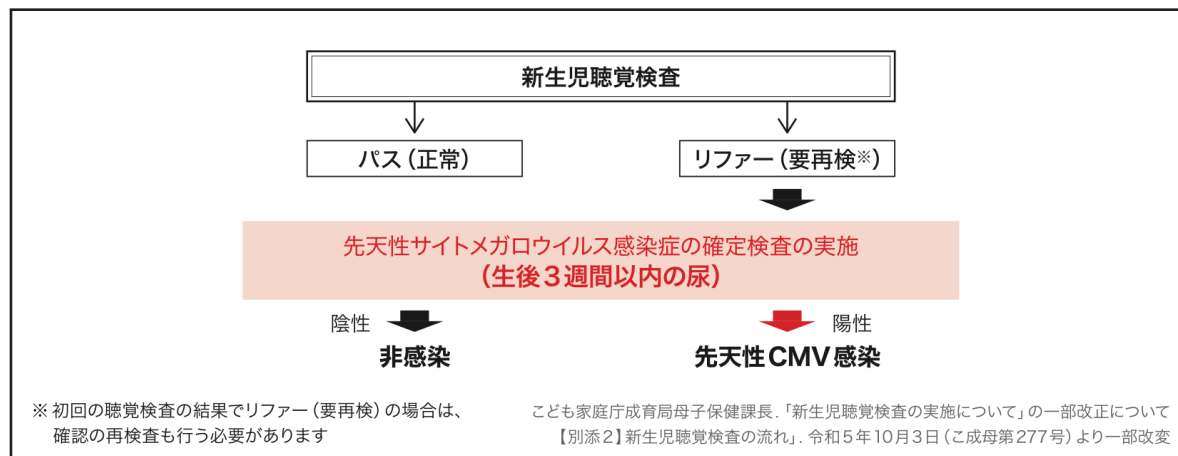
5) 新生児聴覚スクリーニングで要再検(リファー)となった場合

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)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, 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, 出生した産科施設等で生後 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ない), 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。

ガイドライン等により、新生児聴覚スクリーニングでリファー（要再検）の場合は、聴力の精密検査の前に生後 3 週以内に先天性 CMV 感染の確定検査の実施が推奨されている⁴¹⁾(図 3)。

図 3 新生児聴覚スクリーニングでリファー（要再検）時には先天性 CMV 感染の確定検査を実施⁴¹⁾



6) 新生児尿 CMV マスクリーニングへの期待

先天性 CMV 感染児の生後早期診断の意義

前述のように、先天性 CMV 感染児の約 2 割は、症候性感染症として出生し、重度の神経学的後遺症を高率に残す。症候性先天性 CMV 感染症児に対し、生後早期から VGCV 治療をすることによって聴力と神経学的予後を改善や進展を抑制できうる可能性がある^{41, 43)}。残りの約 8 割は、出生時に無症候性感染として出生する。しかし、そうであっても、遅発性に難聴、言語発達遅延、自閉スペクトラム症や注意欠如多動症などの神経発達症を発症することがある⁴²⁾。一見、無症候性と考えられる症例であっても、血液検査や頭部画像検査、眼底検査などの精査を行うことで、症候性と診断される症例も多い⁴²⁾。それゆえ、先天性 CMV 感染児を早期診断できれば、症候性先天性 CMV 感染症の場合は抗ウイルス薬治療が行える。無症候性感染の場合には遅発性症状の有無を確認するフォローアップを行い、発症した場合、早期療育につなげることができる。

マスクリーニングのための新規採尿キットの臨床開発と社会実装

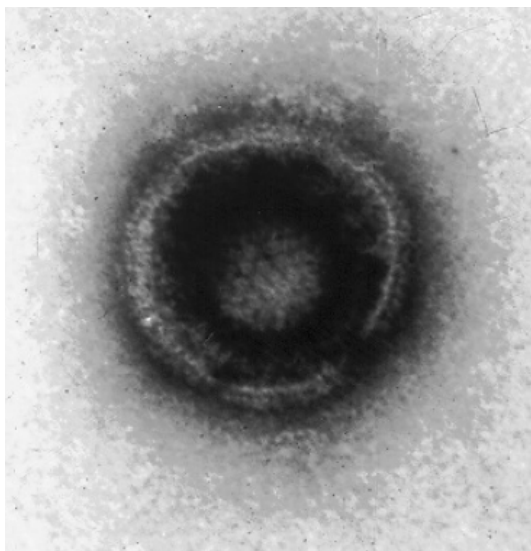
課題は、新生児の尿を採取する必要があるということであった。新生児や乳児の尿採取で採尿バッグによる方法は、便の混入や体動で剥がれてしまうため失敗が多い。固定のテープによる皮膚炎も問題となる。そこで、本研究班では、採尿シートに直径 3.2 mm の濾紙を 10 個入れた定性試験用の採尿キットを開発した(PCT/JP2020/044137)⁴²⁾。このろ紙を用いた新規採尿キットで、リアルタイム PCR 法で CMV DNA の検出を行うことで、新生児のスクリーニングを行うことを可能にできた。新生児ろ紙尿 CMV スクリーニング検査はすでに実装が完了し、株式会社シノテスト サイエンス・ラボで受託検査が開始されている(<https://www.ssl-inc.co.jp/cmvtop.html>)。

[解説]

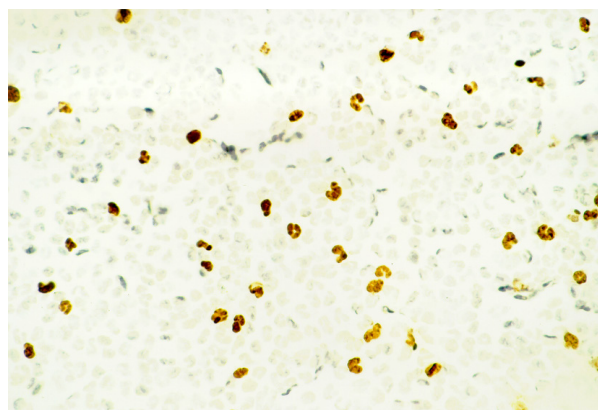
サイトメガロウイルスとは

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。

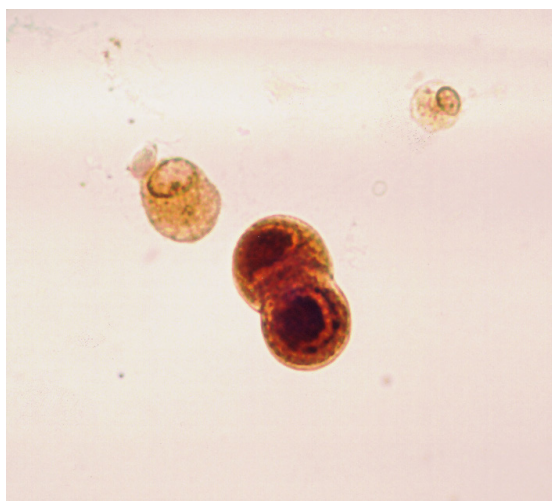
ヒトでは主に幼児時に感染し、ほとんどが不顕性感染の形で生涯に渡り潜伏感染する。感染経路として、母乳、小児の唾液や尿のほか、輸血や性行為による感染もみられる。一般的に、免疫健全な成人・小児では無症候性で、一部に単核球症などの症状を呈する。未熟児では敗血症様症候群などをきたすことがあり、移植後、HIV 感染、免疫不全などの患者では様々な日和見感染症を起こす。先天性感染児では、後述する様々な症状や後遺症をきたしうる。



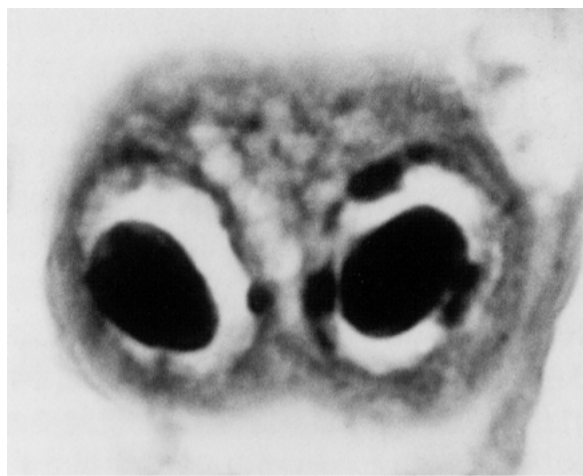
CMV 粒子 (電顕)



CMV pp65 抗原陽性多形核白血球



CMV 感染細胞 (フクロウの目細胞)



CMV 感染細胞 (フクロウの目細胞)

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。

[附記]

1) CMV IgM陽性や臨床症状によって妊娠中のCMV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
(医)溪仁会 手稲溪仁会病院産婦人科	011-681-8111(7297)	山田秀人
東京大学医学部附属病院・女性診療科・産科	03-5800-8657(直通)	市瀬茉里
国際医療福祉大学成田病院 産科婦人科	0476-35-5600(病院代表)	永松 健
(医)青山会 ミューズレディースクリニック	049-256-8656(直通)	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
日本大学医学部附属板橋病院産婦人科	03-3972-8111	川名 敬, 小松篤史
富山大学附属病院産婦人科	076-434-7357(直通)	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)	伊東宏晃
三重大学医学部附属病院産婦人科	059-232-1111(直通)	池田智明, 鳥谷部邦明
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, 谷村憲司
宮崎大学医学部附属病院産婦人科	0985-85-0988(直通)	金子政時
長崎大学病院産婦人科	095-819-7363(直通)	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
札幌医科大学附属病院小児科	011-611-2111(34130)	津川 毅, 平川賢史
東京大学医学部附属病院小児科	03-5800-8659(直通)	高橋尚人
日本大学医学部附属板橋病院小児科	03-3972-8111(2440)	森岡一朗, 岡橋 彩
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
愛知医科大学医学部小児科学	0561-62-3311(88653)	伊藤嘉規
藤田医科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)	藤岡一路
宮崎大学医学部附属病院小児科	0985-85-0989(直通)	盛武 浩
長崎大学病院小児科	095-819-7298(直通)	森内浩幸, 小形 勉

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
愛泉会日南病院疾病制御研究所	0987-23-3131(内 289)	峰松俊夫

引用文献

1. 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
2. Numazaki K, Fujikawa T. Prevalence of serum antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in Sapporo, Japan. Int J Infect Dis 6:147-148, 2002
3. 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 1:e000118, 2011
4. 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)
5. 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)
6. 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* 36:10–15, 2014
7. 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* 17:e1092–e1097, 2013
 8. Yamada H, Tairaku S, Morioka I, Ebina Y, Sonoyama A, Tanimura K, Deguchi M, Nagamata S. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom* 54:100–103, 2014
 9. 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* 21:161–164, 2015
 10. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 52: e11–e13, 2011
 11. Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde L, Amaral FR, Carvalheiro CG, Aragon DC, Manfredi AK, Boppana SB, Britt WJ. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J* 30: 1043–1046, 2011
 12. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 134: 972–982, 2014
 13. Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, Augurio MR, Bravaccio C, Ferrara T, Capasso L, Raimondi F. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol* 96: 32–36, 2017
 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* 49: 445–453, 2017

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* 65: 1652–1658, 2017
16. Letamendia-Richard E, Perillaud-Dubois C, de La Guillonniere L, Thouard I, Cordier A, Roque-Afonso A, de Luca D, Benachi A, Vauloup-Fellous C. Universal newborn screening for congenital cytomegalovirus infection: feasibility and relevance in a French type-III maternity cohort. *BJOG* 129: 291–299, 2022
17. Maltezou P, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blázquez-Gamero D, Ville Y, Lilleri D, Dimopoulou D, Karalexi M, Papaevangelou V. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 129: 104518, 2020
18. Yamada H, Tanimura K, Fukushima S, Fujioka K, Deguchi M, Sasagawa Y, Tairaku S, Funakoshi T, Morioka I. A cohort study of the universal neonatal urine screening for congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother* 26: 790–794, 2020.
19. 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* 54:35–40, 2014
20. Suga S, Fujioka K, Nakasone R, Abe S, Fukushima S, Ashina M, Nishida K, Nozu K, Iijima K, Tanimura K, Yamada H. Changes in awareness and knowledge concerning mother-to-child infections among Japanese pregnant women between 2012 and 2018. *PLoS One*. 16(1):e0244945, 2021
21. Kobayashi M, Okahashi A, Okuyama K, Hiraishi N, Morioka I. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among pregnant women and the general public: a web-based survey in Japan. *Environ Health Prev Med*. 26(1):117, 2021
22. Geris J, Spector L, Roesler M, Hernandez-Alvarado N, Blackstad M, Nelson H, Schleiss M. High prevalence of asymptomatic CMV shedding in healthy children attending the minnesota state fair. *J Clin Virol* 148: 105102, 2022

23. 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* 46 Suppl 4:S49–53, 2009
24. 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* 18:466–469, 1998
25. 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* 353:1350–1362, 2005
26. The Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Reprod Immunol* 95:73–79, 2012
27. Tanimura K, Shi Y, Uchida A, Uenaka M, Imafuku H, Ikuta T, Fujioka K, Morioka I, Deguchi M, Minematsu T, Yamada H. Immunoglobulin fetal therapy and neonatal therapy with antiviral drugs improve neurological outcome of infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Reprod Immunol* 143:103263, 2021. doi: 10.1016/j.jri.2020.103263.
28. 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* 370:1316–1326, 2014
29. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, Pass R, Allard D, Mallett G, Fette LM, Gyamfi-Bannerman C, Varner MW, Goodnight WH, Tita ATN, Costantine MM, Swamy GK, Gibbs RS, Chien EK, Chauhan SP, El-Sayed YY, Casey BM, Parry S, Simhan HN, Napolitano PG, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med*. 385(5):436–444, 2021

30. Shahaar–Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, Hadar E, Amir J. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double–blind, placebo–controlled trial. *Lancet*. 396:779–785, 2020
31. 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
32. 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.
33. Uchida A, Tanimura K, Morizane M, Fujioka K, Morioka I, Oohashi M, Minematsu T, Yamada H. Clinical factors associated with congenital cytomegalovirus infection: A cohort study of pregnant women and newborns. *Clin Infect Dis* 71: 2833–2839, 2020.
34. Imafuku H, Yamada H, Uchida A, Deguchi M, Shirakawa T, Sasagawa Y, Shi Y, Fujioka K, Morioka I, Tanimura K. Clinical and ultrasound features associated with congenital cytomegalovirus infection as potential predictors for targeted newborn screening in high–risk pregnancies. *Sci Rep* 10: 19706, 2020.
35. Kitamura A, Toriyabe K, Hagimoto–Akasaka M, Ikejiri M, Minematsu T, Suga S, Kitano M, Takeuchi K, Usui S, Masuda S, Kondo E, Kihira M, Morikawa M, Ikeda T: Congenital Cytomegalovirus Infection and Maternal Primary Cytomegalovirus Infection in Universal Newborn Hearing Screening Referral Patients: A Prospective Cohort Study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2022; 49(12): 259.
36. 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.

37. 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.
38. 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 先天性サイトメガロウイルス感染の確定診断のための生後 3 週間以内の新生児尿を用いた CMV 核酸検査が保険適用になりました(修正版) . https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/CMV_Sindan_201912.pdf
39. 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* 143:16–25, 2003
40. 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* 372:933–943, 2015
41. 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY サイトメガロウイルス, トキソプラズマ等の母子感染の予防と診療に関する研究班ホームページ. <http://cmvtoxoxo.umin.jp>
42. 森岡一朗, 岡橋 彩, 長野伸彦: 新生児尿による先天性サイトメガロウイルス感染スクリーニング. *日本マススクリーニング学会雑誌* 33(1):19–30, 2023
43. 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業-BIRTHDAY. 先天性サイトメガロウイルス感染症診療ガイドライン 2023. 診断と治療社(2023年10月16日発行)

44. Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A: Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus disease: Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine* 99: e19765, 2020

45. Morioka I, Kakei Y, Omori T, Nozu K, Fujioka K, Takahashi N, Yoshikawa T, Moriuchi H, Ito Y, Oka A; Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group: Oral valganciclovir therapy in infants aged ≤ 2 months with congenital cytomegalovirus disease: A multicenter, single-arm, open-label clinical trial in Japan. *J Clin Med* 11: 3582, 2022