

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

刊行にあたって

先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染症は、長く教科書にも記載されている疾患でありながら、多様な臨床像や確定診断方法の課題などから、臨床的な重要性が十分に認識されないという状況が続いていました。

しかし、抗ウイルス薬の出現と海外での臨床データ、新生児聴覚スクリーニングの普及等により、治療の可能性がある先天性難聴としての認識が広がり、2008年以降、先天性CMV感染の疫学、診断および治療についての研究班が国内で継続されてきております。

2008年に「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」の研究班が、故藤枝憲二教授（旭川医科大学小児科）を代表者として組織されました。ろ紙を用いた新生児尿のCMV核酸検査スクリーニングを2万人の新生児に行い、先天性CMV感染は300人に1人の高頻度であり、子どもの健康課題としての重要性が実証されました。この疫学調査が端緒となり、山田秀人先生（神戸大学）を研究代表者とする母子感染症研究班が継承され、2013年からは藤井知行先生（東京大学）を研究代表者とするAMED研究班の中で、先天性CMV感染の新生児尿でのCMV核酸検査法の臨床性能試験が実施されました。本試験の結果、2018年には新規体外診断医薬品が承認され保険適応も獲得し、新生児尿を用いたCMV核酸検査が全国の臨床現場の標準的な診断法として導入されました。

幸いにもちょうど2018年には、CMVに対する抗ウイルス薬であるバルガンシクロビル（VGCV）の小児用製剤が臓器移植後のCMV感染を適応として国内で使用可能となり、新たな検査法で診断された新生児への治療の期待が高まった時期でもありました。それを受けて、2019年度にAMED研究班が立ち上がり、症候性先天性CMV感染に対するVGCVの医師主導治験が全国6大学病院で実施されました。

先天性CMV感染の診療では、新生児期に診断をして治療を開始する迅速性、治療の適応や副作用などへの十分な注意の必要性、また胎児期新生児期からの切れ目のない適切な診療フォローアップ体制の重要性など、本症ならではの特殊性があります。研究班の中では、混乱なく治療法が導入されるためには、包括的な先天性CMV感染の診療のための医療情報の整理と提供が不可欠との問題意識が、早期から共有されていました。

そこで2022年より、研究班としてMindsに準拠した手法に則ったガイドラインを作成することになりました。小児科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科からなる診療ガイドライン作成チームを組織し、胎児期からフォローアップまでのCQを選択し、手順を踏んで原案を作成し、外部評価をいただいた上で、今回、公開することができました。

生まれたばかりの無垢な新生児を前にして、先天性CMV感染と診断を告げられたご家族の不安や戸惑いは大変大きなものがあります。医療者としてできることは、正確な情報をわかりやすく

提供し寄り添っていくことですが、その際に本ガイドラインを役立てていただくことを心から期待しております。

振り返ってみて、疫学研究開始後 15 年間で、わが国の臨床現場に先天性 CMV 感染の標準的な診断法と治療法を導入することができました。これもお世話になった多くの共同研究者の先生方のご指導とご尽力によるものと、改めて感謝申し上げます。特に、本ガイドラインについては、企画段階から最後のとりまとめまで伊藤嘉規先生が中心となり成し遂げていただきました。

また、臨床研究に際して、ご協力をいただいた患者様ご家族、および患者さんをご紹介いただいた多くの先生方のご協力にこの場を借りて深謝申し上げます。さらには、トーチの会の患者ご家族の方々の熱意が、これまで我々研究者を支えていただきました。改めて御礼を申し上げます。

令和 5 年 4 月 xx 日

AMED「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究」
班 研究代表者
診療ガイドライン作成委員長
岡 明

目 次

◆刊行にあたって	2
◆（Ⅰ）ガイドライン作成方法・作成経過	6
1. 作成組織	6
2. 作成方法	8
3. 作成経過	11
4. 外部評価の結果	12
5. 資料	12
◆（Ⅱ）疾患トピックの基本的特徴	13
◆（Ⅲ）診療アルゴリズム	16
◆（Ⅳ）CQ と推奨一覧	17
◆クリニカルクエスチョンに対する推奨と解説	21
重要臨床課題 1：胎児期のリスク評価・診断された場合の対応	21
CQ1-1 胎児期の垂直感染予防に啓発（情報提供）は有用か？	21
CQ1-2 妊婦抗体スクリーニングは胎児の垂直感染リスク評価に有用か？	25
CQ1-3 先天性感染を疑う胎児超音波検査所見は何か？	28
重要臨床課題 2：早期新生児期～出生後 3 週の時期における診断	30
CQ2-1 症候性感染を疑う契機となる臨床所見は何か？	30
CQ2-2 母体抗体検査でサイトメガロウイルス初感染が疑われる場合に、 どのように対応するか？	32
CQ2-3 妊娠中にどのような異常所見が認められたら、児の尿核酸検査が 必要か？	34
CQ2-4 先天性感染と診断した場合に、症候性かどうかを判断するための 臨床検査は何か？	36
CQ2-5 新生児聴覚スクリーニングでリファーであった場合の診断手順は？	38

CQ2-6	出生後 3 週以降に保存検体等で診断するのは有用か？	41
重要臨床課題 3：治療		44
CQ3-1	症候性先天性サイトメガロウイルス感染症にバルガンシクロビル内服は有効か？	44
CQ3-2	バルガンシクロビル内服治療の対象となる症候は何か？	48
CQ3-3	バルガンシクロビル内服治療の対象となる時期はいつか？	51
CQ3-4	どのような症例にガンシクロビル静注が選択されるか？	53
CQ3-5	バルガンシクロビル内服治療において、頻度の高い副作用は何か？	55
CQ3-6	バルガンシクロビル内服治療において、治療効果の評価項目は何か？	60
CQ3-7	バルガンシクロビル内服で治療効果が不十分な場合に抗ウイルス薬の変更は有用か？	63
重要臨床課題 4：フォローアップ		66
CQ4-1	バルガンシクロビル内服治療例の長期フォローアップに必要な評価項目は何か？	66
CQ4-2	耳鼻咽喉科的なフォローアップは有用か？	69
CQ4-3	無症候性児の眼科的なフォローアップは有用か？	72
CQ4-4	無症候性児の精神運動発達のフォローアップは有用か？	74
資料：検索式		77

(I) ガイドライン作成方法・作成経過

1. 作成組織

1) 作成主体

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業－BIRTHDAY

症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究班

2) 監修

日本新生児成育医学会

日本小児神経学会

日本小児感染症学会

3) 診療ガイドライン統括委員 (50 音順)

伊藤 嘉規 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 (統括編集長)

岡 明 埼玉県立小児医療センター (研究班研究代表者、診療ガイドライン作成委員長)

高橋 尚人 東京大学医学部附属病院小児科

藤岡 一路 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

三浦 清徳 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産婦人科学分野

森内 浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学分野

森岡 一朗 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

守本 倫子 国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部耳鼻咽喉科

吉川 哲史 藤田医科大学医学部小児科学

4) 診療ガイドライン作成委員・システマティックレビュー委員 (50 音順)

芦名 満理子 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

阿部 真也 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

今福 仁美 神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

内田 明子 神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

岡橋 彩 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

垣内 五月 東京女子医科大学病院新生児科

柿本 優 東京大学医学部附属病院小児科

河田 宗一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科熱帯小児感染症学分野

河村 吉紀 藤田医科大学岡崎医療センター小児科

城戸 拓海 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

城所 博之 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

小澤 慶	藤田医科大学医学部小児科学
鮫島 智大	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
鈴木 高子	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
谷村 憲司	神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野
朝永千春	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産婦人科学分野
鳥居 ゆか	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
中西 恵美	東京大学大学院医学系研究科産婦人科学
長野 伸彦	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
永松 健	国際医療福祉大学成田病院産婦人科
成田 肇	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学
西村 光司	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
野々部 典枝	名古屋大学医学部附属病院眼科
長谷川 ゆり	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産婦人科学分野
原 康一郎	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
土方 みどり	日本大学医学部小児科学系小児科学分野
福田 拓弥	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野
船戸 悠介	藤田医科大学医学部小児科学
三村 暢子	国際医療福祉大学成田病院産婦人科
山本 修子	国立成育医療研究センター小児外科系専門診療部耳鼻咽喉科
吉富 愛	東京都立小児総合医療センター耳鼻いんこう科

5) ガイドライン作成事務局

笈 康正	神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター
児玉 知之	神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター

6) 外部評価委員会

2. 作成方法

1) ガイドラインの目的

先天性サイトメガロウイルス (congenital cytomegalovirus, cCMV) 感染症の診断と治療におけるアウトカムを改善することを目的とする。

2) ガイドラインの利用者

プライマリケアから専門医療施設、療育施設全ての小児科医、産婦人科医、耳鼻咽喉科医、眼科医およびメディカルスタッフを想定して作成した。

3) ガイドラインの診療対象

cCMV 感染症が疑われる胎児、新生児、フォローアップ時期の小児の全てが対象である。

4) ガイドライン作成グループ

cCMV 感染症の診療には、小児科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科など多くの診療領域が関係する。そのため、日本新生児成育医学会、日本小児神経学会、日本小児感染症学会、日本産科婦人科学会、日本周産期・新生児医学会、日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会、日本眼科学会の会員である専門医が参加している。診療ガイドライン作成の方法については、京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野中山健夫教授にご指導をいただいた。

当該疾患の対象となる小児やその保護者はガイドライン作成に直接参加されていないが、外部評価を行い、広く患者・市民の価値観・希望を把握することを心がけた。

5) ガイドラインの作成方法の概略

Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0 を参考に、以下の手順で作成した。

- A) スコープの作成
- B) CQ 作成
- C) 文献検索・システマティックレビュー
- D) 推奨作成・解説執筆
- F) 診療ガイドライン草案作成
- G) 外部評価・パブリックコメント募集
- F) 公開

6) 文献検索

- A) 包括的な検索を行うため、MEDLINE, 医中誌 Web, The Cochrane Library の 3 つのデータベースを検索した。

- B) cCMV 感染症については、各重要臨床課題内の CQ に関する文献は、各 CQ 間で相当数の重複が想定されるため、各重要臨床課題全体で文献検索を行い、各 CQ に関連が強いものをスクリーニングで選択する方針とした。
- C) 文献検索は、一般財団法人国際医学情報センター（EBM 研究センター 逸見麻理子）に委託した。CQ ごとに英語・日本語 5 つ以上のキーワードを設定し、重要臨床課題ごとにテストサーチを行った。検索期間は 2002 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日とした。テストサーチの結果を担当作成委員で共有し、文献数および代表的な既知論文が含まれるかなどの検討により、出力条件を確定した後、文献を抽出した（出力条件は資料を参照）。
- D) 抽出した文献から、一次スクリーニングにより、重要臨床課題に合っていないものを担当委員が除外した。その後、担当委員が各 CQ に合った論文を選び、原則として全文を読んだ後、二次スクリーニングを行って、採用論文を決定した。検索期間後の重要文献等、ハンドサーチにより抽出した文献を一部加えた。

7) 推奨の強さとエビデンス総体の総括

検索後に採用した個々の論文について、研究デザインを含め、論文情報を要約した評価一覧シートを作成した。研究種類は、1) メタ分析、2) システマティックレビュー、3) ガイドライン、4) ランダム化比較試験、5) 非ランダム化比較試験、6) 観察研究、7) 症例報告、8) 総説、9) その他、とした。各論文について、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確性、報告バイアスなどを評価した。エビデンスの強さを A(強)、B(中)、C(弱)、D(非常に弱い)の 4 段階、重要度を 1-9 までの 9 段階で評価した後、各 CQ のエビデンス総体の評価を行った。以上の評価を基に、エビデンス総体の強さを 4 段階で評価し(表 1)、推奨文草案を作成した。推奨の強さを決定するため、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ、益と害のバランス、患者・市民の価値観や希望・負担の確実さ、費用対効果の観点からの留意事項等を総合的に評価し、推奨の強さを 2 段階(表 2)で決定した。

表 1 エビデンス総体の強さ

A (強)	: 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
B (中)	: 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
C (弱)	: 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
D (非常に弱い)	: 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

表 2 推奨の強さ

1 (強い)	: 「実施する」、または、「実施しない」ことを推奨する
2 (弱い)	: 「実施する」、または、「実施しない」ことを提案する

8) 推奨の決定

GRADE グリッドを用いて、推奨の強さ・方向について、統括委員が投票（無記名投票）して決定した。75%以上の投票で投票成立、投票者の75%以上の賛成で草案決定とした。コンセンサスが得られない場合、A) 討議を行わず1回目の再投票を行う、B) 1回目の再投票後のコンセンサスが得られない場合、討議を行って、再投票を行う。ただし、反対票が賛成票より多い場合は、投票案の修正を可とする、C) 2回目の再投票後のコンセンサスが得られない場合、再討議を行って、再投票を行う。ただし、反対票が賛成票より多い場合は、投票案の修正を可とする、D) 3回の投票でコンセンサスが得られない場合には、後日の全体会議で再討議する、と定めた。

9) 作成資金

本ガイドラインは、日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業－BIRTHDAY 「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究班」の研究費を用いた。他の組織・企業からの資金提供はない。

10) 利益相反

- A) 本ガイドラインの作成に携わったすべての委員から、特定の企業・団体との経済的関係、研究費取得に関し、経済的COIの申告を得た。
- B) 本ガイドラインの監修である、日本新生児成育医学会、日本小児神経学会、および日本小児感染症学会における利益相反に関する指針・規則に準じ、各委員より以下の項目について2019年1月1日から2021年12月31日の期間の企業・組織・団体との経済的関係について申告を得た。
- a) 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とする団体の役員、顧問職、社員などへの就任
 - b) 医学研究に関連する企業の株の保有
 - c) 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とする団体からの特許権などの使用料
 - d) 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とする団体から、会議の出席（発表）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）
 - e) 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とする団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料
 - f) 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とする団体が提供する医学研究費（治験、臨床試験費など）
 - g) 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とする団体が提供する研究費（受託研究、共同研究、寄付金など）
 - h) 医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とする団体がスポンサーとなる寄付講座
 - i) その他、医学研究に関連する企業・法人組織や営利を目的とする団体からの上記以外の旅費（学会参加など）や贈答品などの受領

- C) 経済的 COI 以外では、複数の診療科、複数の関連学会から統括委員、作成委員を選出し、特定の専門領域・関係者に偏らないように配慮した。

11) モニタリング・監査

診療ガイドラインの活用に関しては、cCMV 感染症に関する診療情報を集積することにより、cCMV 感染症に対する診断・治療の現状が把握できるように務める。

12) 今後の改訂

cCMV 感染症については、今後も診療・研究の成果としてエビデンスが蓄積していくと考えられる。診療ガイドラインによる質の高い情報を継続的に提供するため、重要な新知見が得られた場合には、内容の一部を更新する必要がある。全体的な更新は数年程度の間隔で検討する予定である。

13) ガイドラインの普及

- A) cCMV 感染症に関する研究班の成果を集めたポータルサイトで公開
- B) 関連学会のホームページで公開
- C) 関連学会誌に公開
- D) 診断と治療社から、エキスパートオピニオンを加えて出版
- E) 英文誌に診療ガイドラインの解説を投稿予定

3. 作成経過

- 1) 日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業－BIRTHDAY「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究班」会議 2021年9月7日；診療ガイドライン作成方針および作成組織、ガイドライン構成の概略、CQ案の概略、および作成スケジュールについて決定した。
- 2) 第1回 ガイドライン統括委員会議 2021年11月9日；CQ案の討議および作成委員の人選を行った。
- 3) 第2回 勉強会 2021年12月20日；「診療ガイドライン：作成・評価・適正利用」中山健夫
- 4) 第1回 ガイドライン作成委員全体会議 2022年2月3日；スコープおよび診療アルゴリズムについて確定し、CQ案の確定と担当者の決定、および文献検索に関する準備について確認した。ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームの構成について決定。
- 5) 第2回 勉強会 2022年2月17日

「Pubmed、医中誌、コクランでの検索方法の実際」伊藤勝（株式会社ナレッジワイヤ代表取締役社長）

- 6) 文献テストサーチを開始した（2022年3月28日、国際医学情報センター）
- 7) 第2回 ガイドライン作成委員全体会議 2022年4月28日；
文献検索の進捗、システマティックレビューについての作業方法を確認した。
- 8) 第3回 ガイドライン作成委員全体会議 2022年8月25日；
SRについての進捗確認、推奨文・解説文作成についての討議を行った。
- 9) 第4回 ガイドライン作成委員全体会議 2022年10月17日；
推奨文案・解説文案について討議した。
- 10) 第5回 ガイドライン作成委員全体会議 2022年11月28日；
推奨文案の最終案の決定、解説文案についての討議、推奨の投票方法についての確認を行った。
- 11) 第2回 ガイドライン統括委員会議 2022年12月12日；
推奨の強さ・方向について、統括委員（9名）が投票（無記名投票）した。CQ案全てにおいて、初回の投票で推奨の強さ・方向が決定した。
- 12) 「症候性先天性サイトメガロウイルス感染症を対象としたバルガンシクロビル治療の開発研究班」会議 2023年1月24日；
CQ、推奨文、解説文について最終案を確認した。外部評価・パブリックコメント募集、公開に関する手順、スケジュールを確認した。

4. 外部評価の結果

（3名の外部評価委員による評価、日本新生児成育医学会、日本小児神経学会、および日本小児感染症学会の会員のパブリックコメントの募集、患者団体代表者へのガイドライン案の事前公開を予定）。

5. 資料

各委員の経済的COI

委員から以下のCOIに関する申告を受けた。

- ・2019年 謝金・講演料：アッヴィ合同会社、MSD、塩野義製薬、ファイザー
奨学（奨励）寄附金：アトムメディカル
- ・2020年 謝金・講演料：アッヴィ合同会社、塩野義製薬
奨学（奨励）寄附金：アッヴィ合同会社
- ・2021年 謝金・講演料：アストラゼネカ、MSD、ノボ ノルディスク ファーマ
奨学（奨励）寄附金：アッヴィ合同会社

(II) 疾患トピックの基本的特徴

臨床的特徴

先天性サイトメガロウイルス (congenital cytomegalovirus, cCMV) 感染は、CMV 感染母体からウイルスが経胎盤的に胎児に感染することで成立する。子宮内胎児死亡の 8%が cCMV との報告がある¹⁾。出生後 cCMV 児の 10-15%は「症候性」感染、85~90%は「無症候性」感染と診断される²⁾³⁾。症候性および無症候性の定義について明確なコンセンサスはない⁴⁾。本ガイドラインでは、感音難聴を有する場合には、他の臨床所見がなくても症候性として扱う。疾患の重症度は、無症候性から、重症・死亡例まで幅が広い⁵⁾。症候性感染の死亡率は 1~3%である。症候性感染の臨床症状としては、在胎不当過小、小頭症、点状出血、ブルーベリーマフィン様の発疹、黄疸、肝脾腫、神経学的異常所見（活気不良、筋緊張低下、けいれん、吸啜反射不良など）などが挙げられる。さらに、聴覚スクリーニング検査リファラーは cCMV 感染を疑う重要な臨床所見である⁴⁾。症候性感染児の 25~40%で、出生後早期に感音難聴が認められる¹⁾。網脈絡膜炎は、症候性感染児の 10~15%に発症し、迅速な治療が必要である⁶⁾。症候性感染児の 40~80%は何らかの神経学的後遺症を残すと考えられる⁷⁾。無症候性感染児では、遅発性に生じる感音難聴を含め、何らかの神経学的後遺症が 10~15%程度に認められるが、感音難聴がその多くを占める⁸⁾⁹⁾。

疫学的特徴

日本における頻度は 0.31%、症候性は cCMV 感染の 23.9%（全出生の 0.07%）と報告されている¹⁰⁾。2021 年の出生数は約 81 万人であり、cCMV 児は約 2,500 人、症候性感染児は約 570 名と推計される。症候性感染児の 60%、無症候性感染児の 15%が後遺症を残すと仮定すると、約 630 名に神経学的後遺症を残すと推計される。cCMV 感染の世界的な頻度は、0.2~6.1%と考えられる。核酸診断法は国際的に普及していないため、罹患数が報告されている地域は限定されている。米国、カナダ、オーストラリア、西ヨーロッパでは 5~7/1,000 出生、南アメリカ、アフリカ、アジアでは 10~20/1,000 出生と報告されている¹¹⁾。日本を含む先進国では、TORCH 症候群の中で最も頻度が高いと考えられる¹⁾。

日本の妊婦血清 CMV IgG 抗体陽性率は 70%程度である¹²⁾。国際的には、発展途上国では妊婦抗体陽性率は高く、先進国では 40%程度の国も存在する¹³⁾。CMV 抗体未保有妊婦のうち、1%が妊娠中に初感染を起こし、そのうち 40%で垂直感染が成立する。一方、CMV 既感染妊婦であっても、CMV 再活性化あるいは再感染によって、0.5~1%の頻度で cCMV 感染を起こす³⁾。cCMV 感染は、妊娠母体の初感染が大きナリスクと考えられてきたが、近年、米国では cCMV 児の 75%が非初感染妊婦から出生し、神経学的後遺症の頻度についても、初感染妊婦からの感染児と非初感染妊婦からの感染児では同程度と報告されている¹⁴⁾。他の先進国からの報告も、非初感染妊婦からの cCMV 児の頻度が、従来考えられていたよりも多く、半数を超えることが報告されている¹⁵⁾。

診療の全体的な流れ

cCMV 感染は、出生後 3 週間以内の尿、唾液、血液のいずれかより CMV あるいは CMV DNA を検出することで診断される。最も推奨されるのは、尿検体を使用した CMV 核酸検出法であり、感度・特異度とも極めて高い。検体採取の容易さから、尿に次いで唾液も推奨されるが、CMV 陽性母乳の混入に注意が必要となる¹⁶⁾。日本では、定性の核酸尿検査のみが保険収載されている。妊娠中に、胎児に cCMV 感染を疑う所見を認める場合、出生後に児の尿核酸検査を考慮する。具体的には、妊娠中の CMV IgG の陽転化・CMV IgM 陽性、母体に感染徴候が認められた場合や、胎児超音波・MRI 検査により異常所見を認めた場合などで、出生児の尿核酸検査が勧められる。cCMV 感染が確認された場合には、血液検査、頭部画像検査、聴力検査、眼底検査を行うことが必要である^{3,4)}。

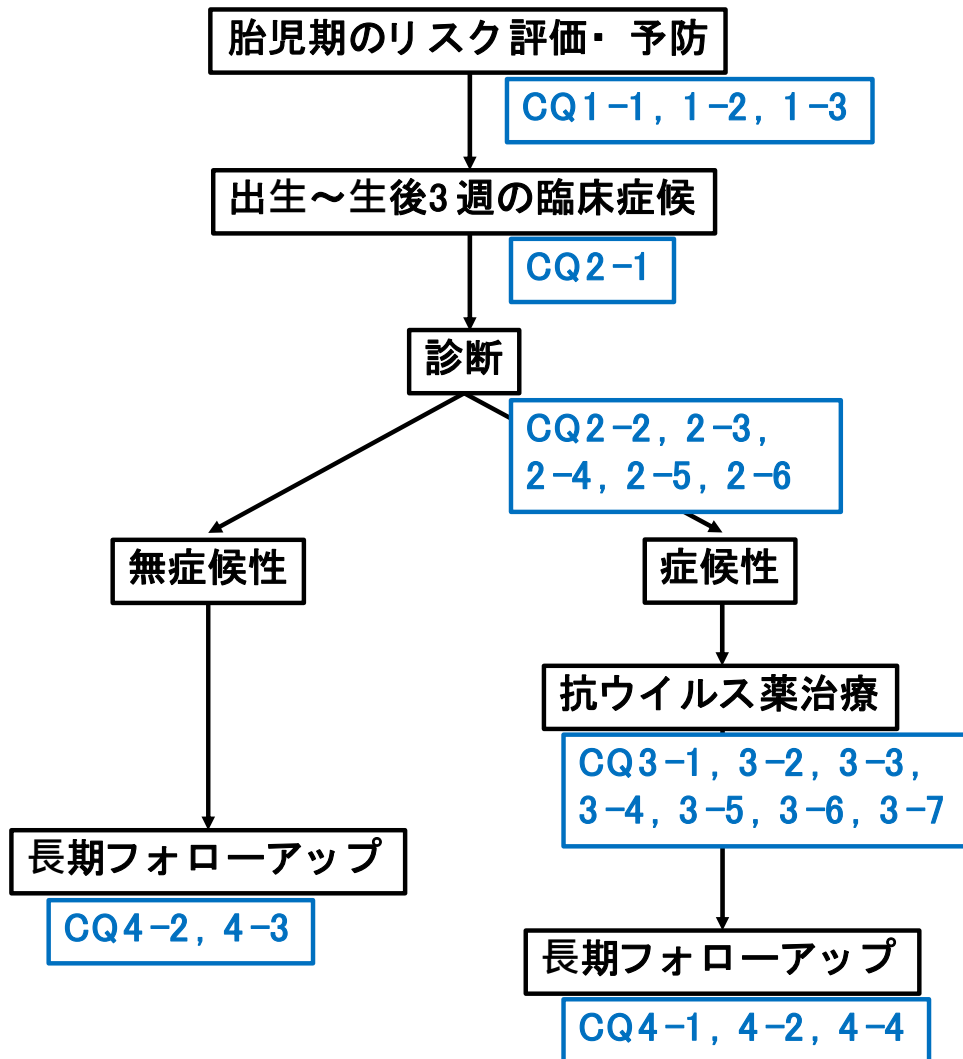
cCMV 感染症に対する治療に関して、臓器障害が顕著な活動性感染の場合には、抗ウイルス薬による治療が考慮されるが、治療の適応基準や治療プロトコールは標準化されていない。中枢神経障害を呈する症候性感染の場合には、聴覚・精神運動発達予後の改善を目的として、抗ウイルス薬であるガンシクロビル/バルガンシクロビルによる治療が考慮されるが、国際的にコンセンサスが得られた明確な治療適応基準はない。抗ウイルス薬による治療は約 20 年前から報告があり、治療効果のエビデンスが蓄積されてきた。バルガンシクロビル内服は、聴覚と神経学的予後の改善や症状進行の抑制に有効と考えられる^{16,17,18,19)}。静注ガンシクロビルの 6 週間治療と比較して、バルガンシクロビル内服による 6 か月間の治療の優位性が報告された後¹⁷⁾、バルガンシクロビル内服治療が国際的に評価されている⁴⁾。cCMV 感染症では、神経学的後遺症を残す症例は少ないとはいえ、遅発性や進行性の神経学的障害がある。そのため、症候性感染（治療例・無治療例）、無症候性感染のいずれの場合にも、cCMV 児の聴覚と神経学的予後を長期間にわたってフォローアップする必要がある^{4,5)}。

参考文献

- 1) Pesch MH, et al. : Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus. *Pediatrics* 2022 ; 150:e2021055896
- 2) Boppana SB, et al. : Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 (Suppl 4):S178-S181
- 3) Soper DE : Congenital cytomegalovirus infection: an obstetrician's point of view. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57 (Suppl 4): S171-S173
- 4) Luck SE, et al. : Congenital cytomegalovirus: A european expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1205-1213
- 5) Rawlinson WD, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017 ; 17:e177-e188
- 6) Jin HD, et al. : Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; 36:877-882
- 7) Dollard SC, et al. : New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007 ; 17:355-363

- 8) Pesch MH, et al.:Congenital cytomegalovirus infection. *BMJ* 2021 ; 373:n1212
- 9) Koyano S, et al. :Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. *Pediatr Int* 2018 ; 60:57-62
- 10) Koyano S, et al.:Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: feasibility and outcomes from a multicentre study. *BMJ Open* 2011 ; 1:e000118
- 11) Kabani N, et al.:Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis* 2020 ; 221(Suppl 1):S9-S14
- 12) 飯田慶治, 他 : 全国から依頼されたサイトメガロウイルス抗体検査の集計結果 (1993~2014 年) . *小児科* 2015 ; 56 : 847-854
- 13) Manicklal S, et al.:The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013 ; 26:86-102
- 14) Wang C, et al.:Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52: e11-e13
- 15) Maltezou P, et al.:Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020 ; 129: 104518
- 16) Ross SA, et al.:Clinical outcome and the role of antivirals in congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2021 ; 191:105083
- 17) De Cuyper E, et al.:The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Laryngoscope* 2022 ; 132:2241-2250
- 18) Kimberlin DW, et al. :Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372:933-943
- 19) Morioka I, et al. :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* 2022 ; 11:3582

診療アルゴリズム



(IV) CQ と推奨一覧

	CQ と推奨	推奨の強さ	エビデンスの強さ	合意率
CQ1-1	<p>胎児期の垂直感染予防に啓発(情報提供)は有用か？</p> <p>垂直感染の予防を目的とした啓発は、知識の向上や予防法への意識を高めることに寄与して、垂直感染の頻度を低下させる可能性があるため、啓発の実施が推奨される。啓発の時期は、妊娠女性に対しては妊娠中のなるべく早い時期がよく、挙児希望の女性に対しても妊娠前から啓発を実施し、妊娠後に再度実施することが望ましい。</p> <p>方法としては、説明資料(パンフレット、動画)を用いてすべての妊婦に対して行うことが一般的であり、その内容として先天性感染の発生頻度、児に生じる影響、感染経路、予防のための具体的な方法の情報を含めて実施する。</p>	強い	B	100% (9/9)
CQ1-2	<p>妊婦抗体スクリーニングは胎児の垂直感染リスク評価に有用か？</p> <p>初感染から発生する垂直感染のリスク評価には有用であるが、非初感染から発生する垂直感染のリスク評価には無効である。</p>	強い	A	100% (9/9)
CQ1-3	<p>先天性感染を疑う胎児超音波検査所見は何か？</p> <p>胎児発育不全、小頭症、脳室拡大、脳内石灰化、脳室周囲嚢胞、胎児水腫、胸水、腹水、肝脾腫、腸管高輝度などが挙げられる。</p>	強い	C	100% (9/9)
CQ2-1	<p>症候性感染を疑う契機となる臨床所見は何か？</p> <p>在胎不当過小(出生時体重が在胎週数での-2SD 未満)、小頭症(出生時頭囲が在胎週数での-2SD 未満)、点状出血、ブルーベリーマフィン様の発疹、黄疸、肝脾腫、神経学的異常所見(活気不良、筋緊張低下、けいれん、吸啜反射不良など)、聴覚スクリーニング検査リファアなどがある。</p>	強い	C	100% (9/9)

CQ2-2	母体抗体検査でサイトメガロウイルス初感染が疑われる場合に、どのように対応するか？	強い	C	100% (9/9)
	妊娠中は胎児超音波検査を経時的に評価し、妊婦に適切なカウンセリングを行うことを推奨する。出生後は尿核酸検査により児の診断を確定し、陽性例では症候性かどうかの判定を行うことを推奨する。			
CQ2-3	妊娠中にどのような異常所見が認められたら、児の尿核酸検査が必要か？	1) 胎児異常所見: 強い 2) 妊婦血清抗体所見: 強い 3) 妊婦感染徴候: 弱い	B	100% (9/9)
	胎児超音波・MRI 検査での異常所見(胎児発育不全、小頭症、脳室拡大、脳内石灰化、脳室周囲嚢胞、胎児水腫、胸水、腹水、肝脾腫、腸管高輝度など)が認められたとき、妊娠中の CMV IgG の陽転化、CMV IgM 陽性が認められたときなどに、児の尿核酸検査を推奨する。妊娠中に感染徴候(発熱、倦怠感、食欲不振、咳嗽、鼻汁、咽頭痛、嘔吐、下痢など)が認められたときは、出生児の尿核酸検査を考慮する。			
CQ2-4	先天性感染と診断した場合に、症候性かどうかを判断するための臨床検査は何か？	強い	A	100% (9/9)
	血液検査(血算、AST/ALT/直接・間接ビリルビン)、頭部画像検査(MRI、超音波検査)、聴力検査、眼底検査を推奨する。			
CQ2-5	新生児聴覚スクリーニングでリファーであった場合の診断手順は？	強い	B	100% (9/9)
	生後 21 日以内に尿を採取し、尿核酸検査を行うことを推奨する。耳鼻咽喉科への精査依頼も並行して行う。			
CQ2-6	出生後 3 週以降に保存検体等で診断するのは有用か？	弱い	C	100% (9/9)
	先天性サイトメガロウイルス感染症を疑った場合には、乾燥ろ紙血や乾燥臍帯などを用いて、CMV DNA を検出するための検査を行うことが有用である。			
CQ3-1	症候性先天性サイトメガロウイルス感染症にバルガンシクロビル内服は有効か？	1) 聴覚予後: 強い 2) 神経学的予後: 弱い	1) 聴覚予後: B 2) 神経学的予後: D	100% (9/9)
	症候性感染症の場合、バルガンシクロビル内服は聴覚と神経学的予後の改善や症状進行の抑制に有効である。			

CQ3-2	バルガンシクロビル内服治療の対象となる症候は何か？	1) 聴覚障害:強い 2) 中枢神経障害:強い 3) 中等症:強い	1) 聴覚障害:B 2) 中枢神経障害:C 3) 中等症:D	100% (9/9)
	聴覚障害や中枢神経障害(小頭症、脳内石灰化、網脈絡膜炎、白質病変を含む頭部 MRI 異常所見など)を認めた場合に、長期予後の改善を目的として内服治療を行うことを推奨する。 中等症(肝脾腫、点状出血、肺炎、肝機能異常、血小板減少、白血球減少、貧血など)の活動性感染症に対して内服治療を行うことを推奨する。			
CQ3-3	バルガンシクロビル内服治療の対象となる時期はいつか？	強い	B	100% (9/9)
	内服治療開始は生後2か月以内を推奨し、治療期間は6か月間を推奨する。			
CQ3-4	どのような症例にガンシクロビル静注が選択されるか？	弱い	C	100% (9/9)
	バルガンシクロビル内服が困難な症例にガンシクロビル静注を選択することを提案する。			
CQ3-5	バルガンシクロビル内服治療において、頻度の高い副作用は何か？	強い	A	100% (9/9)
	頻度の高い副作用である好中球減少に注意しながら治療を行うことを推奨する。			
CQ3-6	バルガンシクロビル内服治療において、治療効果の評価項目は何か？	強い	C	100% (9/9)
	治療中の血中 CMV DNA 量の推移および治療後の聴覚・発達予後を、評価項目として推奨する。			
CQ3-7	バルガンシクロビル内服で治療効果が不十分な場合に抗ウイルス薬の変更は有用か？	弱い	C	100% (9/9)
	バルガンシクロビルに対する薬剤耐性が確認された場合には抗ウイルス薬の変更を提案する。			
CQ4-1	バルガンシクロビル内服治療例の長期フォローアップに必要な評価項目は何か？	強い	B	100% (9/9)
	治療例の長期フォローアップは、6歳までの精神運動発達評価および18歳までの聴力評価を推奨する(2年以上の精神運動発達評価および6年以上の聴力評価は特に有用である)。			

CQ4-2	耳鼻咽喉科的なフォローアップは有用か？	強い	B	100% (9/9)
	症候性児・無症候性児とも 3 歳までは 6 か月ごとに、6 歳までは 1 年ごとに、それ以降は少なくとも 18 歳までは定期的な聴力や平衡機能の評価・フォローアップを行う。			
CQ4-3	無症候性児の眼科的なフォローアップは有用か？	弱い	C	100% (9/9)
	出生時の眼科スクリーニングで眼底病変のない児については、生後 6 か月および 1 歳での眼科受診が有用である。その後は臨床症状出現時の受診を提案する。			
CQ4-4	無症候性児の精神運動発達のフォローアップは有用か？	弱い	C	100% (9/9)
	精神運動発達のフォローアップは有用である。症候性児と同様に、6 歳までの精神運動発達評価を提案する (2 年以上の精神運動発達評価は特に有用である)。			

クリニカルクエストに対する推奨と解説

重要臨床課題 1: 胎児期のリスク評価・診断された場合の対応

CQ1-1 胎児期の垂直感染予防に啓発（情報提供）は有用か？

推奨: 垂直感染の予防を目的とした啓発は、知識の向上や予防法への意識を高めることに寄与して、垂直感染の頻度を低下させる可能性があるため、啓発の実施が推奨される。啓発の時期は、妊娠女性に対しては妊娠中のなるべく早い時期がよく、挙児希望の女性に対しても妊娠前から啓発を実施し、妊娠後に再度実施することが望ましい。

方法としては、説明資料（パンフレット、動画）を用いてすべての妊婦に対して行うことが一般的であり、その内容として先天性感染の発生頻度、児に生じる影響、感染経路、予防のための具体的な方法の情報を含めて実施する。

推奨の強さ: 強い

エビデンスの強さ: B

推奨レベルに対する合意率: 100% (9/9)

解説文

1) 啓発の有効性

先天性サイトメガロウイルス（congenital cytomegalovirus, cCMV）感染に関して一般女性の認知度は高くない。そのため、妊娠女性（できれば妊娠前の段階から）の cCMV に関する知識を向上させることが垂直感染予防の第一歩となる。そして、予防ワクチンや有効な胎内治療薬が未確立である現状において、妊娠中の感染リスクを減らすための衛生的対応に関する啓発とその実施が cCMV の予防のための中心的なアプローチである。また、cCMV 児を持つ親に対するインタビューの解析では、予防啓発についての情報提供が医療機関から行われなかったことで妊娠中に感染リスクを減らす行動を行うことができなかったことが大きな不満として示されている¹⁾。そのため、医療者の側も cCMV に関する理解を高めて、情報提供の重要性を認識することが望まれる。

2 歳以下を中心とした年代の児では CMV 感染後のウイルス排出が数か月から数年継続することが知られており、児の体液（唾液、尿）との接触が cCMV の中心的なリスク因子である²⁾。そのため、予防啓発教育では家庭内での児や外部での幼児との接触に際して、体液への直接接触を避けることや手指衛生を重視する行動規範を提示する情報提供を行うことが重要である（表 1）³⁾。そうした予防啓発の実施は、知識の向上および衛生行動の実施率の向上に寄与することが示されている⁴⁾。

予防啓発教育による cCMV 発生抑制効果に関して、規模が大きい 2 つの観察研究がある。妊娠 12 週の時点で予防啓発教育を実施して、その前後の妊娠中の初感染頻度を血清学的検査により推定した研究⁵⁾では、CMV IgM 陽性かつ IgG avidity（抗体結合力）低値であり妊娠 12 週までの妊娠初期の初感染と考えられた妊婦の頻度が 0.42%（11 例/2,594 例）に対して、妊娠 12 週から 36 週

までの期間に CMV IgG の陽転化が確認されたのが 0.19% (5 例/2,583 例) であった。妊娠女性 1 人・1 週当たりの感染率が有意 ($p=0.005$) に低下したとしている。また、妊娠 11~12 週時点で CMV IgG 抗体陰性が確認された女性に予防啓発を実施した介入群と、妊娠中の予防啓発は行わず CMV IgG 抗体陰性を保存血清で出産後に確認した対照群の 2 群間で、分娩時の抗体陽転化率を比較した研究⁶⁾では、抗体陽転化率は介入群で 1.2% (4 例/331 例)、対照群で 7.6% (24 例/315 例) であり、予防啓発により有意 ($p<0.001$) な感染抑制効果が示された。さらに、過去の報告におけるデータをもとにしたシミュレーションモデルを用いた検討⁷⁾によると、妊婦に対する抗体スクリーニングは先天性感染の発生の減少には寄与しないが、予防啓発の実施は cCMV の発生および cCMV を懸念した中絶を減少する効果があるとしている。

2) 啓発の方法と内容

予防啓発の方法の違いによる効果について検討した報告において、パンフレットや動画の有用性が示されている。幼い児を持つ妊娠中または妊娠を計画している 809 人の女性に対し、CMV 感染予防教育のためのパンフレットまたはビデオ閲覧を行い、その前後での CMV に関する知識の変化と予防行動への動機付けを評価した調査では、資料閲覧後に知識スコアが有意に増加した (10 点満点中 3.7 点から 9.1 点、 $p<0.001$)⁸⁾。同調査ではパンフレットよりもビデオでの教育の方が教材の魅力スコアは高かった (3.55 点/3.65 点、 $p=0.009$)。また別の調査では、妊婦 263 人にパンフレットを配布し、回答のあった 134 人/180 人 (74%) で衛生習慣が向上したという結果であった⁹⁾。動画での教育の方がパンフレットよりも効果が高いとの報告もあるが、パンフレットの配布だけでも一定の効果を認めており、CMV に関する知識を向上させ感染予防につなげるためにすべての妊婦に対して説明資料 (パンフレット、動画) を用いて啓発を行うことが望ましい。

CMV は、性行為、輸血、授乳などを経て人から人へ感染するが、前述のように妊婦の主な感染経路は幼児の唾液や尿への接触であり、手洗いを励行することで感染のリスクは減少する¹⁰⁾。予防啓発に関する研究では、先天性感染の発生頻度、感染した場合の児への影響、感染経路、予防法の具体的な方法に関する内容の情報提供が行われてその効果が示されている⁸⁾。

表 1 CMV 感染予防のための啓発内容 (文献 3 より引用)

CMV を含んでいる可能性のある子ども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。

具体的な行動は以下の通り

- ・以下の行為の後には、頻回に石鹸と水で 15~20 秒間は手洗いをしましょう。
 - おむつ交換
 - 子どもへの給仕
 - 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。
- ・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。

3) 啓発の時期

「啓発の有効性」の解説に記載したように、過去の観察研究では妊娠女性に対する予防啓発が妊娠中の初感染防止に有効であることが示されている^{5, 6)}。一方で Adler らは、保育所に通う生後 36 か月未満かつ CMV 感染を受けウイルスを排泄している児をもつ抗体陰性の女性 41 人（挙児希望の女性 24 人、妊婦 17 人）に予防啓発を行ったところ、CMV 感染率は挙児希望の女性 41%、妊婦 5.8%と、妊婦の方が低かったと報告した¹¹⁾。つまり、妊婦は胎児の健康への意識が高まることで非妊婦より予防啓発の有用性が高いと考えられる。以上より妊娠初期の母体感染から生じる cCMVの方が重篤性が高いことを考慮すると妊娠中はなるべく早期に予防啓発を実施することが望ましい。また、妊娠後に医療機関への受診が遅れる状況もあるため、妊婦よりも効果が低いとしても、妊娠を希望する女性に対しては事前に予防啓発を実施することの意義はあると考えられる。そしてその場合には妊娠判明後に再度実施し、意識をより高めることも重要となる。

本 CQ について、システマティックレビュー3編、ガイドライン2編、ランダム化比較試験1編、非ランダム化比較試験2編、観察研究3編を採用した。

(参考文献)

- 1) Vandrevalla T, et al. : Parenting a child with congenital cytomegalovirus infection: a qualitative study. *BMJ Paediatr Open* 2020;4:e000844
- 2) Adler SP : Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:590-594
- 3) 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. サイトメガロウイルス妊娠管理マニュアル. 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. 2018
- 4) Barber V, et al. : Prevention of Acquisition of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Through Hygiene-based Behavioral Interventions: A Systematic Review and Gap Analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:949-954
- 5) Vauloup-Fellous C, et al. : 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;46 (Suppl 4) :S49-S53
- 6) Revello MG, et al. : Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine* 2015;2:1205-1210
- 7) de Villemeur AB, et al. : Hygiene promotion might be better than serological screening to deal with Cytomegalovirus infection during pregnancy: a methodological appraisal and decision analysis. *BMC Infect Dis* 2020;20:418
- 8) Price SM, et al. : Educating women about congenital cytomegalovirus: assessment of health education materials through a web-based survey. *BMC Womens Health* 2014;14:144

- 9) Schaefer MR, et al.:Development and Assessment of a Prenatal Cytomegalovirus (CMV) Educational Survey: Implementation and Impact in a Metropolitan University-Based Clinic. *Int J Womens Health* 2020;12:1205-1214
- 10) Cannon MJ, et al.:Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005;5:70
- 11) Adler SP, et al.:Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004;145:485-491

CQ1-2	妊婦抗体スクリーニングは胎児の垂直感染リスク評価に有用か？
推奨： 初感染から発生する垂直感染のリスク評価には有用であるが、非初感染から発生する垂直感染のリスク評価には無効である。	
推奨の強さ： 強い	エビデンスの強さ： A
推奨レベルに対する合意率： 100% (9/9)	

解説文

CMV 抗体未保有妊婦のうち、1%が妊娠中に初感染を起こし、そのうち 40%で垂直感染が成立する。胎児感染例の 10～15%が症候性、85～90%が無症候性の cCMV 児として出生する。母体の初感染に起因する症候性 cCMV 児の 90%、無症候性 cCMV 児の 5～15%に精神発達遅滞、難聴などの後遺症が残る。一方、CMV 既感染妊婦であっても、再活性化ないし再感染によって、0.5～1%の頻度で cCMV を起こし、その 1%未満に後遺症が発生する¹⁾。このように妊娠中の初感染が cCMV 発生の主要リスク因子である¹⁾。そこで、初感染を診断することを目的とした血清学的検査が CMV 妊婦スクリーニングに用いられてきた。妊娠中の初感染を疑う血清学的所見として、①CMV IgM 陽性、②CMV IgG 陽転化、③CMV IgG、IgM ともに陽性かつ IgG avidity 低値、④CMV IgM 陽性かつ IgG の経時的上昇が挙げられる。6 つの前向き研究（日本の研究 3 編を含む）と 1 つの後ろ向き研究によれば、cCMV 発生率は、CMV IgM 陽性妊婦の 1.6～7.3%^{2, 3)}、IgG (IgM) 陽転化妊婦の 23.1～39.3%^{2, 4)}、IgG、IgM 陽性かつ IgG avidity 低値の妊婦の 8.6～26.7%^{4～6)}、IgM 陽性もしくは IgG 陽転化妊婦の 46.2%⁷⁾、IgG 陽転化、IgM 陽性かつ IgG avidity 低値、IgM 陽性かつ IgG 上昇、IgM 陽性かつ臨床症状ありの何れかを認めた妊婦の 36.7%⁸⁾であったと報告されている。

一方で、CMV 非初感染妊婦から出生する cCMV 児の数は、初感染妊婦から出生する cCMV 児数よりも多く、重症度も変わらないという報告がなされている。Puhakka らは、前向きコホート研究において、症候性 cCMV が発生した 26 妊娠について、54%が非初感染、残りの 46%は妊娠直前～妊娠中の初感染によるもので、非初感染から発生した cCMV 児の 64.3%に後遺症が残ったと報告した⁹⁾。Tanimura らも、妊婦 2,193 人を対象に CMV IgG、IgG avidity 測定を用いた CMV 妊婦ユニバーサルスクリーニングの有用性を検討するための前向きコホート研究を行ったところ、IgG 陽転化もしくは avidity 低値もしくは IgM 陽性で初感染と診断された妊婦から cCMV 児 3 人、非初感染妊婦（avidity 高値かつ IgM 陰性）から cCMV 児 7 人が発生していた¹⁰⁾。他にも、妊婦の CMV 抗体保有率 72%のフィンランド（cCMV 発生率 0.2%）では、cCMV 児の 47%が初感染、53%が非初感染妊婦から出生している。一方、妊婦の抗体保有率 98%のブラジル（cCMV 発生率 0.5%）では、cCMV 児の 10%が初感染、90%が非初感染妊婦から出生している⁶⁾。さらにシステマティックレビュー/メタ分析では、症候性感染、難聴、両側難聴、難聴以外の神経学的後遺症のそれぞれをアウトカムとした何れの比較解析においても、初感染による cCMV 児と非初感染による cCMV 児でアウトカム発生リスクに有意差を認めなかった¹¹⁾。

一方で、Fellous らは、5,312 人を対象に抗体保有不明もしくは未保有の妊婦に対し、妊娠 12 週に抗体スクリーニングを行い、抗体未保有なら CMV 感染予防のための教育を行った。初感染発生率は、スクリーニング・教育前（妊娠 12 週未満）より、スクリーニング・教育後（妊娠 12～36 週）で低下（0.42% vs 0.19%）したと報告しており、抗体未保有妊婦を同定し、感染予防教育を行うことを目的とした CMV 抗体スクリーニングには一定の意義を見出せる可能性がある¹²⁾。さらに、Keren らは、妊娠前～妊娠第 1 三半期に CMV 初感染を起こした妊婦に対する高用量バラシクロビル経口投与による垂直感染予防効果を二重盲検ランダム化比較試験で調べ、治療群でプラセボ群より垂直感染率が有意に低下することを報告した（11% vs 30%）¹³⁾。この結果を受けて、カナダのガイドラインには、妊娠初期の CMV 初感染妊婦に対して、早期に高用量バラシクロビル母体投与を考慮してよいと記載されている。今後、もし、バラシクロビルによる垂直感染予防がわが国で保険適用になるようなことがあれば、妊婦 CMV 抗体スクリーニングの意義が見直されるかもしれない¹⁴⁾。

本 CQ についてシステマティックレビュー 1 編、ガイドライン 1 編、ランダム化比較試験 1 編、観察研究 9 編、総説 2 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Soper DE : Congenital cytomegalovirus infection: an obstetrician's point of view. Clin Infect Dis 2013 ; 57 (Suppl 4): S171-S173
- 2) Torii Y, et al. : Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. BMC Pregnancy Childbirth 2019 ; 19: 205
- 3) Tanimura K, et al. : Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women. Clin Infect Dis 2017 ; 64: 159-165
- 4) Toriyabe K, et al. : Anti-cytomegalovirus immunoglobulin M titer for congenital infection in first-trimester pregnancy with primary infection: a multicenter prospective cohort study. J Perinatol 2017 ; 37: 1272-1277
- 5) Y Sert, et al. : Antenatal Cytomegalovirus Infection Screening Results of 32,188 Patients in a Tertiary Referral Center: A Retrospective Cohort Study. Fetal Pediatr Pathol 2019 ; 38: 112-120
- 6) Leruez-Vill M, et al. : Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. Am J Obstet Gynecol 2020 ; 223: 330-349
- 7) Kouri V, et al. : Diagnosis and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women in Cuba as prognostic markers of congenital infection in newborns: 2007-2008. Pediatr Infect Dis J 2010 ; 29: 1105-1110
- 8) Delforge ML, et al. : Presence of Cytomegalovirus in urine and blood of pregnant women with primary infection might be associated with fetal infection. J Clin Virol 2017 ; 90: 14-17

- 9) Puhakka L, et al. : 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
- 10) Tanimura K, et al. : Universal screening with use of immunoglobulin G avidity for congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis* 2017 ; 65: 1652-1658
- 11) Maltezou PG, et al. : Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020 ; 129: 104518
- 12) Vauloup-Fellous C, et al. : 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 ; 46 (Suppl 4) : S49-S53
- 13) Shaha-Nissan K, et al. : Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020 ; 396: 779-785
- 14) Boucoiran I, et al. : Guideline No. 420: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2021 ; 43: 893-908

CQ1-3	先天性感染を疑う胎児超音波検査所見は何か？
推奨： 胎児発育不全、小頭症、脳室拡大、脳内石灰化、脳室周囲嚢胞、胎児水腫、胸水、腹水、肝脾腫、腸管高輝度などが挙げられる。	
推奨の強さ： 強い	エビデンスの強さ： C
推奨レベルに対する合意率： 100% (9/9)	

解説文

超音波検査では胎児の感染を診断することはできない。超音波異常所見を呈するのはcCMV児の50%未満である¹⁾。また、cCMVに特異的な超音波所見はない。胎児または新生児感染症を予測するための超音波検査の陽性的中率は35%であった¹⁾。しかしながら、最も一般的にcCMVを疑う所見としては、腸管高輝度、脳室拡大と脳内石灰化および胎児発育不全と報告されている¹⁾。そのほか、様々な超音波所見を呈することが報告されており、その頻度についても報告によって様々である。超音波所見とその頻度について表2^{1),2)}にまとめた。また、ImafukuらはcCMVを認めた例と認めなかった例の超音波所見を比較しており、胎児発育不全、脳室拡大、小頭症、脳内石灰化、胸水、腹水、肝脾腫および高輝度な腸管の所見が有意にcCMVを認めた胎児に多かったと報告している³⁾。最も多く認めたのは肝脾腫でありcCMVを認めた32例のうち11例(34.4%)であった。2020年のLeruez-Villeらの総説²⁾では、637例のcCMV例を検討しているが、超音波所見を認めたのは35%であり、最も多かったのは腸管高輝度(82例、13%)であった。

cCMVを疑う胎児の画像評価として、超音波検査に加えMRI検査について言及している文献も散見される。2016年のSociety for Maternal-Fetal Medicine Consult Seriesでは胎児のMRI検査所見が正常であっても出生後に聴覚障害を呈することがあるため、診断ツールとしてのMRI検査の利用はまだ議論の余地があるとしている¹⁾。一方でMRI検査の有用性についての報告もある。出生前の超音波所見が正常であったcCMV 2,603例を検討した総説⁴⁾では、1,178例(45.3%)の超音波検査所見が正常であった。そのうち、出生前MRI検査でのみ異常が検出されたのは5.8%であり、出生後のMRI検査でのみ異常が検出されたのは3.2%であった。Bucaらは、超音波検査で異常が検出されない胎児であっても、約6%の症例でMRI検査のみで異常が検出されることから、MRI検査の潜在的な役割を強調するものである、と結論づけている。また、妊娠14週未満で感染した62例のcCMVの後方視的検討では、出生後の重度の後遺症についてMRI検査所見との関連性についての報告がある⁵⁾。後遺症の発症率は35%であった。出生後の中等度から重度の後遺症を診断する上で、第2三半期の超音波検査所見単独の陽性的中率は26%、陰性的中率は82%であるのに対し、MRI検査を追加した場合には陽性的中率60%、陰性的中率100%、第3三半期に超音波検査を追加した場合には陽性的中率67%、陰性的中率93%と上昇した。この結果をふまえてFaure-Bardoらは、第1三半期の胎児感染後、後遺症のリスクを予測するためには妊娠第2三半期および第3三半期の超音波検査およびMRI検査による連続的な評価が必要としている。

表 2 cCMV 胎児に認めた超音波所見

超音波所見	頻度 (%) ¹⁾	頻度 (%) ²⁾
脳内石灰化	0.6～17.4	記載なし
小頭症	14.5	6
腸管高輝度	4.5～13	13
胎児発育不全	1.9～13	9
脳下垂体嚢胞	11.6	記載なし
脳室拡大	4.5～11.6	6.1
腹水	8.7	4.2
心嚢液	7.2	1.2
高輝度な腎臓	4.3	記載なし
肝腫大	4.3	3.8
胎盤肥厚または胎盤の石灰化	4.3	2.0
肝臓の石灰化	1.4	1.2
胎児水腫	0.6	1.2

(文献 1), 2) より引用・改編)

本 CQ についてシステマティックレビュー 1 編、非ランダム化比較試験 1 編、観察研究 1 編、総説 2 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Hughes BL, et al. :Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2016 ; 214: B5-B11
- 2) Leruez-Ville M, et al. :Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. Am J Obstet Gynecol 2020 ; 223:330-349
- 3) Imafuku H, et al. :Clinical and ultrasound features associated with congenital cytomegalovirus infection as potential predictors for targeted newborn screening in high-risk pregnancies. Sci Rep 2020;10:19706
- 4) Buca D, et al. :Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2021 ; 57:551-559
- 5) Faure-Bardon V, et al. :Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. BJOG 2020 ; 127:355-362

重要臨床課題 2: 早期新生児期～出生後 3 週の時期における診断

CQ2-1 症候性感染を疑う契機となる臨床所見は何か？

推奨：在胎不当過小（出生時体重が在胎週数での-2 SD 未満）、小頭症（出生時頭囲が在胎週数での-2 SD 未満）、点状出血、ブルーベリーマフィン様の発疹、黄疸、肝脾腫、神経学的異常所見（活気不良、筋緊張低下、けいれん、吸啜反射不良など）、聴覚スクリーニング検査リファアなどがある。

推奨の強さ：強い

エビデンスの強さ：C

推奨レベルに対する合意率：100%(9/9)

解説文

出生時の理学的所見や頭部画像所見、聴力検査、眼科検査で何も異常がない場合に無症候性感染と判断され、逆に聴力検査を含めて何らかの異常を認めた際にそれが cCMV に伴うと推測される場合は症候性感染の診断となる¹⁾。

cCMV の臨床像は幅が広く重症度も様々であることが知られている。Rawlinson らの総説¹⁾では、症候性感染を 1) 1 つないし 2 つの軽度かつ一過性の臨床所見を示す軽症と、2) 中等症から重症の 2 つに分けている。中等症から重症の臨床所見としては点状出血、肝脾腫、中枢神経症状を反映した小頭症などを挙げている。また Luck らは、cCMV で認め得る症状・徴候として、在胎不当過小、小頭症、点状出血、ブルーベリーマフィン様の発疹、黄疸、肝脾腫、神経学的異常所見（活気不良、筋緊張低下、けいれん、吸啜反射不良）を提示している²⁾。

各所見の頻度は多くの研究で報告されている。Annelies ら³⁾はベルギーにおける無症候も含む cCMV 児 1,059 名のうち 95 名（9%）で出生時に cCMV の臨床所見を認めた（症候性）としており、その内訳として在胎不当過小 34.7%、点状出血 11.5%、肝脾腫 11.5%、小頭症 2.1%などと報告した。また難聴は 15.5%に認めた。Munro らのオーストラリアでの登録システムを用いた観察研究⁴⁾では、症候性 cCMV 児 27 名の情報を収集し、黄疸 46.8%、肝腫大 40.3%、脾腫 38.7%、点状出血および紫斑 38.7%、在胎不当過小 29%、小頭症 22.6%、肺炎 22.6%、感音難聴 17.7%、けいれん 12.9%とした。わが国においては Lin ら⁵⁾がレセプト情報データベースを用いて、生後 6 か月以内に診断された 53 名の cCMV 児を検討した観察研究において、68%の症例で cCMV に関連する症状を出生時に 1 つ以上認め、在胎不当過小 19%、点状出血 3.8%、肝脾腫 1.9%と報告した。

cCMV の臨床所見の多くは非特異的な症状だが、いくつかの症状に関しては非 cCMV 児と比べて cCMV 児で有意に高頻度に認めることが示されている。Zhang らのメタ分析⁶⁾では、cCMV と脳障害との関連に関する研究 13 編をレビューした。そのうち 3 編で cCMV と小頭症との関連が調べられておりリスク比は 2.283 (p=0.003) であった。彼らは cCMV と小頭症との間に関連があると結論づけた。また Messinger らは 2 つのコホートを用いた観察研究⁷⁾において cCMV と小頭症との関連を検討し有病割合比 7.4 と報告しているほか、副次評価項目として cCMV と新生児けいれん（および

小頭症)についても検討しており、有病割合比 8 で cCMV とけいれんとの間に関連があるとした。丸山による単施設での後方視的観察研究⁸⁾では cCMV である確率が高い臨床所見として肝脾腫、出血斑、小頭症などを挙げ、それぞれオッズ比は 15.0 (p=0.0197)、9.75 (p=0.0124)、4.5 (p=0.0489)であった。これらの研究で示された以外の臨床症状に関しては cCMV に起因するものと判断するエビデンスに乏しく、今後の課題である。

本 CQ についてメタ分析 1 編、観察研究 5 編、総説 2 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Rawlinson WD, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e177-e188
- 2) Luck SE, et al. : Congenital Cytomegalovirus : A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1205-1213
- 3) Annelies K, et al. : Results of a multicenter registry for congenital cytomegalovirus infection in Flanders, Belgium: From prenatal diagnosis over neonatal management to therapy. *Early Hum Dev* 2021;163 : 105499
- 4) Munro SC, Et al. : Symptomatic infant characteristics of congenital cytomegalovirus disease in Australia. *J Paediatr Child Health* 2005;41 : 449-452
- 5) Lin C, et al. : Diagnosis and medical care for congenital cytomegalovirus infection. An observational study using claims data in Japan, 2010 to 2017. *Medicine (Baltimore)* 2020 ; 99 : e19419
- 6) Zhang L, et al. : Association between Congenital Cytomegalovirus Infection and Brain Injury in Neonates: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Behav Neurol* 2021;9603660
- 7) Messinger CJ, et al. : Association Between Congenital Cytomegalovirus and the Prevalence at Birth of Microcephaly in the United States. *JAMA Pediatr* 2020;174:1159-1167
- 8) 丸山有子 : 先天感染症—先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児診断と予後—。 *周産期医学* 2006;36:233-238

CQ2-2	母体抗体検査でサイトメガロウイルス初感染が疑われる場合に、どのように対応するか？	
<p>推奨：妊娠中は胎児超音波を経時的に評価し、妊婦に適切なカウンセリングを行うことを推奨する。出生後は尿核酸検査により児の診断を確定し、陽性例では症候性かどうかの判定を行うことを推奨する。</p>		
推奨の強さ： 強い		エビデンスの強さ： C
推奨レベルに対する合意率： 100%(9/9)		

解説文

CMV 初感染妊婦では胎児感染による cCMV のリスクが高く、30～40%とされる^{1~4)}。妊娠後期で胎児感染リスクが上昇する一方、胎児感染による難聴をはじめとした神経学的後遺症は、妊娠初期の感染の場合に集中している¹⁾。なお、既感染妊婦でも胎児感染リスクは最大 2%程度存在し^{2,4)}、児の神経学的後遺症は初感染に劣らない⁵⁾が、既感染母体において妊娠中の再感染や再活性化を正確に診断する方法はない^{1~4,6,7)}。妊婦での CMV 抗体保有率が低い欧州などでは、妊婦抗体スクリーニングが行われている地域も存在する^{4,6,7)}が、有効な治療がないことなどから世界的には妊婦抗体スクリーニングは推奨されておらず、現状、妊婦で抗体検査が提案されるべきタイミングは、母体にインフルエンザ様症状を認めた場合、あるいは、胎児超音波スクリーニングで胎児感染による可能性のある異常を認めた場合、の 2 つの場面がある^{1~4,6,7)}。妊娠中に CMV IgG が陽転化した場合、初感染は確実である。CMV IgG 陽性で、より妊娠初期の抗体価が不明の場合は、CMV IgM 陽性や IgG avidity 低値であれば初感染の可能性が高くなる^{1~4,6,7)}。母体抗体検査で初感染が疑われた場合、妊婦には結果開示とともに適切なカウンセリングを行う²⁾。

胎児感染の診断は羊水穿刺で得られた羊水を用いた核酸検査により可能であるが、侵襲的手技であり一定の流産リスクがある。母体初感染から 6～8 週以降かつ妊娠 20 週以降の適切な時期に行うと感度特異度とも高いが、予後予測は困難である^{1~4,6,7)}。羊水検査の有無にかかわらず、経時的な超音波のフォローを行い異常の有無を観察する^{1~4,6,7,8)}。感染胎児では脳室拡大や小頭症は神経学的予後不良と関連する³⁾。胎児 MRI はより感度に優れ、超音波で描出できない異常を検出できる^{1,3,6,8)}。Buca らは胎児感染診断時に超音波正常であった児において、経時的な超音波評価で 4.4%に異常が出現し、経時的な超音波で異常が出現しなかった場合に 6%に胎児 MRI で異常が検出されたとしている⁸⁾。

母体初感染の際、胎児感染を阻止する治療として確立されたものはないとされている^{1,2,7)}。Hughes らは初感染母体に免疫グロブリンを投与するランダム化比較試験を行ったが cCMV の有意な減少は示されなかった⁹⁾。しかし、Sahar-Nissan らは初感染母体に羊水穿刺までの期間バラシクロビルを投与する RCT を行い胎児感染が有意に減少したと報告している¹⁰⁾。CMV 感染が成立した胎児の治療として有効性が確立したものはない^{1,2,7)}。

出生後は小児科医による診察を受け、小頭症・胎児発育不全・黄疸・肝脾腫・点状出血などの症候性 cCMV 所見の有無を確認する。生後 3 週以内に尿 CMV 核酸検査を提出し確定診断を行う。陽性の場合は聴力検査・眼底検査・頭部画像検査を行い症候性かどうかの判定を行う^{1, 3, 4, 6, 7)}。

本 CQ についてメタ分析 2 編、ランダム化比較試験 2 編、総説 6 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Natvi OB, et al. : Cytomegalovirus infection in pregnancy - An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;258 216-222
- 2) Kilby MD, et al. : Screening for cytomegalovirus infection in pregnancy. *BMJ* 2019;367: 16507
- 3) Tanimura K, et al. : Maternal and neonatal screening methods for congenital cytomegalovirus infection. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45: 514-521
- 4) Naing ZW, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56: 9-18
- 5) Maltezou PG, et al. : Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020; 129: 104518
- 6) Chiopris G, et al. : Congenital cytomegalovirus infection: update on diagnosis and treatment. *Microorganisms* 2020; 8: 1516
- 7) Rawlinson WD, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17: e177-e188
- 8) Buca D, et al. : Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57: 551-559
- 9) Hughes BL, et al. : A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med* 2021; 385: 436-444
- 10) Shahar-Nissan K, et al. : Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 779-785

CQ2-3 妊娠中にどのような異常所見が認められたら、児の尿核酸検査が必要か？	
推奨： 胎児超音波・MRI 検査での異常所見(胎児発育不全、小頭症、脳室拡大、脳内石灰化、脳室周囲嚢胞、胎児水腫、胸水、腹水、肝脾腫、腸管高輝度など)が認められたとき、妊娠中の CMV IgG の陽転化、CMV IgM 陽性が認められたときなどに、児の尿核酸検査を推奨する。妊娠中に感染徴候(発熱、倦怠感、食欲不振、咳嗽、鼻汁、咽頭痛、嘔吐、下痢など)が認められたときは、出生児の尿核酸検査を考慮する。	
推奨の強さ： 1) 胎児異常所見：強い 2) 妊婦血清抗体所見：強い 3) 妊婦感染徴候：弱い	エビデンスの強さ： B
推奨レベルに対する合意率： 100%(9/9)	

解説文

cCMV に対する抗ウイルス療法によって予後の改善が期待できるようになった。cCMV の診断は生後 3 週間以内の新生児の尿中 CMV 核酸検出によって行われるため、妊娠中に母体 CMV 感染あるいは cCMV を示唆する所見が認められた場合は、児の尿核酸検査を推奨する。妊娠母体 CMV 感染あるいは cCMV を疑う所見は胎児および妊婦所見に分けられる。

胎児所見は主に超音波検査から得られ、胎児発育不全¹⁾、小頭症、脳室拡大、脳内石灰化、脳室周囲嚢胞、胎児水腫、胸水、腹水、肝脾腫、腸管高輝度などがある^{2~8)}。しかしながら、胎児発育不全のみでは cCMV との関連性はなかったとする報告もあり⁹⁾、他の検査所見と合わせた総合的な判断が必要である。超音波検査では胎児の異常所見が得られないこともあるため、妊婦の感染徴候や抗体価所見から CMV 感染が疑われた場合は、より診断感度の高い胎児 MRI 検査を考慮してもよい^{3, 10, 11)}。

妊婦の CMV 初感染の診断は CMV IgG の陽転化の確認がゴールドスタンダードである^{11, 12)}。単一血清で CMV IgM が陽性の場合、比較的最近の初感染、再感染、再活性化の可能性が考えられるが、persistent IgM (IgM 陽性が長期間持続する現象) など偽陽性のことも多く慎重な判断が必要である¹²⁾。CMV IgG および IgM がともに陽性の場合、初感染かどうかの判定には IgG avidity 検査が必要だが、本検査はまだ標準化されておらず保険収載もされていない¹¹⁾。妊娠中に発熱、倦怠感、食欲不振、咳嗽、鼻汁、咽頭痛、嘔吐、下痢などインフルエンザ様の感染徴候が認められた際は、上記所見も加味した上で出生児の尿核酸検査が考慮される^{4, 7, 13)}。

本 CQ についてメタ分析 1 編、観察研究 12 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Pereira L, et al. : Intrauterine growth restriction caused by underlying congenital cytomegalovirus infection. J Infect Dis 2014; 209:1573-1584

- 2) Ito Y, et al. : Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Int* 2013; 55:566-571
- 3) Deneff M, et al. : First-line noninvasive management of cytomegalovirus primary infection in pregnancy. *J Perinat Med* 2021; 50:270-276
- 4) Imafuku H, et al. : Clinical and ultrasound features associated with congenital cytomegalovirus infection as potential predictors for targeted newborn screening in high-risk pregnancies. *Sci Rep* 2020; 10:19706
- 5) Messinger CJ, et al. : Association Between Congenital Cytomegalovirus and the Prevalence at Birth of Microcephaly in the United States. *JAMA Pediatr* 2020; 174:1159-1167
- 6) Minsart AF, et al. : Prenatal findings, neonatal symptoms and neurodevelopmental outcome of congenital cytomegalovirus infection in a university hospital in Montreal, Quebec. *J Perinat Med* 2020; 48:234-241
- 7) Tanimura K, et al. : Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women. *Clin Infect Dis* 2017; 64:159-165
- 8) Nigro G, et al. : Fetal hyperechogenic bowel may indicate congenital cytomegalovirus disease responsive to immunoglobulin therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25:2202-2205
- 9) Simonazzi G, et al. : Congenital cytomegalovirus infection and small for gestational age infants. *Prenat Diagn* 2014; 34:765-769
- 10) Buca D, et al. : Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57:551-559
- 11) Hadar E, et al. : Antenatal risk factors for symptomatic congenital CMV disease following primary maternal CMV infection. *J Perinat Med* 2016; 44:339-344
- 12) Torii Y, et al. : Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19:205
- 13) Uchida A, et al. : Clinical Factors Associated With Congenital Cytomegalovirus Infection: A Cohort Study of Pregnant Women and Newborns. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2833-2839

CQ2-4	先天性感染と診断した場合に、症候性かどうかを判断するための臨床検査は何か？
推奨： 血液検査(血算、AST/ALT/直接・間接ビリルビン)、頭部画像検査(MRI、超音波検査)、聴力検査、眼底検査を推奨する。	
推奨の強さ： 強い	エビデンスの強さ： A
推奨レベルに対する合意率： 100%(9/9)	

解説文

cCMV 症例には抗ウイルス療法が考慮されるため、先天性感染と診断した際には症候性かどうかの判定が必要となる。身体所見上は無症候性と判定された cCMV のうち 56%が血液検査、頭部画像検査、聴力検査、眼底検査により症候性と診断されたという報告もあり¹⁾、頭部画像異常所見²⁾、感音難聴³⁾、網脈絡膜炎などの有無を検索する必要がある(表 3)⁴⁾。

血液検査では血小板減少をはじめとした血球減少、AST/ALT や直接・間接ビリルビン値の上昇が認められる⁴⁾。

脳嚢胞、脳室拡大、脳内石灰化、小脳低形成、脳白質異常などの中枢神経系異常所見検出感度は MRI 検査の方が超音波検査に比して高く²⁾、難聴のある cCMV のほぼ全例で MRI 異常を認めた報告からも MRI 検査が推奨される^{5~6)}。

髄液による CMV DNA 検出については、髄液中ウイルス DNA 検出例で難聴や頭部画像異常を高率に認める報告があるが⁷⁾、一方で有用な診断マーカーとはならない報告もある⁸⁾。いずれにしても髄液中の CMV DNA 検出率が非常に低いため、髄液中 CMV DNA 陰性が症候性の否定にはならない^{7, 8)}。

本 CQ について観察研究 8 編を採用した。

表 3 cCMV でみられる症状・所見

臨床的に認められる症状	精査の過程で見つかる検査所見
<ul style="list-style-type: none"> 小頭症 肝脾腫、黄疸 出血斑、ブルーベリーマフィン様の発疹 神経学的異常(傾眠、筋緊張低下、けいれん、吸啜反射不良など) 在胎不当過小 	<ul style="list-style-type: none"> 白血球(好中球)減少、貧血、血小板減少 AST/ALT/直接・間接ビリルビン上昇 頭部画像検査(MRI、超音波)：水頭症、脳室拡大、脳白質異常など 聴力検査：感音難聴 眼底検査：網脈絡膜炎 髄液検査：細胞数増多、CMV DNA 検出

(参考文献)

- 1) Ronchi A, et al. : Evaluation of clinically asymptomatic high risk infants with congenital cytomegalovirus infection. J Perinatol 2020; 40:89-96

- 2) Capretti MG, et al. : Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014; 36:203-211
- 3) Foulon I, et al. : Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Pediatrics* 2008; 122:e1123-1127
- 4) Fujii T, et al. : Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening Based on Clinical Manifestations and Evaluation of DNA-based Assays for In Vitro Diagnostics. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:942-946
- 5) Hranilovich JA, et al. : Brain Magnetic Resonance Imaging in Congenital Cytomegalovirus With Failed Newborn Hearing Screen. *Pediatr Neurol* 2020; 110:55-58
- 6) Craeghs L, al. : Congenital CMV-Associated Hearing Loss: Can Brain Imaging Predict Hearing Outcome? *Ear Hear* 2021; 42:373-380
- 7) Czech-Kowalska J, et al. : The Limitations of Cytomegalovirus DNA Detection in Cerebrospinal Fluid of Newborn Infants With Congenital CMV Infection: A Tertiary Care Neonatal Center Experience. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40:838-845
- 8) Goycochea-Valdivia WA, et al. : Cytomegalovirus DNA Detection by Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid of Infants With Congenital Infection: Associations With Clinical Evaluation at Birth and Implications for Follow-up. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1335-1342

CQ2-5	新生児聴覚スクリーニングでリファーであった場合の診断手順は？	
推奨： 生後 21 日以内に尿を採取し、尿核酸検査を行うことを推奨する。耳鼻咽喉科への精査依頼も並行して行う。		
推奨の強さ： 強い		エビデンスの強さ： B
推奨レベルに対する合意率： 100%(9/9)		

解説文

cCMV 児の難聴については小児難聴全体の主要な原因の 1 つ¹⁾で遺伝性難聴に次いで 2 番目に多く^{2,3)}、難聴児のうち 10~20%⁴⁾、特に中等度以上の難聴に限定すると 15~20%を cCMV が占めると推定されている³⁾。cCMV はバルガンシクロビルによる治療で難聴の改善や進行抑制が期待できるため、新生児聴覚スクリーニングをパスせずリファーであった場合は、必ず cCMV を疑い検査を行うべきである²⁾。Stehel らは新生児聴覚スクリーニングリファーであった 483 例中 24 例 (5%) が cCMV で、難聴を契機に cCMV と診断された 16/256 例 (6%) のうち 12 例 (75%) は新生児聴覚スクリーニングリファーが唯一の検査理由であったと報告している⁵⁾。

cCMV の診断には生後 21 日以内に採取した検体での診断が必要とされる。検査手法としては過去には細胞培養を用いたウイルス分離が行われていたが、現在では real-time PCR などの核酸増幅法が、感度と迅速性と費用対効果の面から推奨される^{6~9)}。

検体については尿がゴールドスタンダードとされる^{8,10,11)}。スクリーニングには採取が容易な唾液を用いることも多いが、陽性になった場合は尿検体での確認検査が推奨される^{11,12)}。なお唾液を採取する場合は膈分泌物および母乳の混入による偽陽性を防ぐため、出生直後と哺乳後 1 時間は検体採取を避ける必要がある。尿は採尿バッグを用いて採取することが原則であり、綿球やろ紙を用いる採尿については採尿バッグとの比較がなされていないことに留意する。このほか乾燥ろ紙血については、出生時に一定レベルのウイルス血症がないと検出できないため、尿や唾液に比し感度が劣り、スクリーニングには不向きで⁶⁾、CQ2-6 に述べるように主に後方視的診断に用いられる。また Halwachs-Baumann らの 30 症例を対象とした研究では、臍帯血や脳脊髄液と比較して尿中ウイルス量が多かった一方で、脳脊髄液では症候性児でのみ陽性となったことから、症候性予測因子として有望かも知れないが¹³⁾、ほかに同様の研究がなく脳脊髄液検体の有用性は確立していない。

わが国では 2018 年 1 月から cCMV の診断を目的として等温核酸増幅法を用いた「サイトメガロウイルス核酸検出 (尿)」が保険収載されており、外注検査会社でも数社が取り扱っている。なお生後 21 日を過ぎて得られた検体では後天性 CMV 感染との区別ができないため¹⁾、保険適用外となってしまう¹⁴⁾。近年核酸増幅法の感度が向上していることもあり、分娩中や出生直後の感染であっても生後 14 日以降の検体で陽性に出ることがあるので、できる限り生後早期に採取した検体で行うことを推奨する意見もある^{14,15)}。いずれにせよ抗ウイルス療法による予後改善効果のエビ

デンスが生後 2 か月以内の治療開始症例に限られることを考えると、適切な時期に抗ウイルス療法を開始するためには、cCMV を疑った時点で、可及的速やかに尿を採取・提出する必要がある^{14,16)}。このように時間的余裕が少ない点から新生児聴覚スクリーニングリファアとなった時点で直ちに採尿を行って検査提出し¹⁶⁾、耳鼻咽喉科への紹介・精査依頼も並行して行うことが推奨される。スムーズな検査提出を実現するために、わが国では産科、小児科、耳鼻咽喉科が地域で一体となって cCMV 対策を行っている自治体がある¹⁷⁾。イタリアでは新生児聴覚スクリーニングリファアとなった場合にとるべき行動をフローチャートでわかりやすく 1 枚にまとめて医療者へ啓発することで、最終的に 83 人の新生児が他医療機関から紹介され cCMV を 2 例診断できたという取り組みも報告されている¹⁸⁾。なお英国の研究は、新生児聴覚スクリーニングのプログラムに cCMV のスクリーニングを組み込んでも保護者の不安は増加しなかったと報告している¹⁹⁾。

このように cCMV を疑った児のみに検査を実施することはターゲットスクリーニングと称され、特に抗ウイルス療法が奏効した場合は最終的に公費の節約にもつながり費用対効果が良好で^{20,21)}、Wilson と Jungler の基準 (1968 年) に照らし合わせても妥当なアプローチとされている²²⁾。米国の一部の州ではターゲットスクリーニングが法律で義務付けられている (<https://www.nationalcmv.org/about-us/advocacy>)。しかし cCMV の難聴は、遅発性・進行性・左右非対称性のことが多いのが特徴である。ターゲットスクリーニングでは遅発性発症例は見逃されてしまい、Fowler らの研究によるとその割合は cCMV 症例の実に 43%にもものぼる^{23,24)}。出生児全員に cCMV のスクリーニング検査を行う universal screening であれば見逃しがなくなるが、普及していない。

本 CQ についてシステマティックレビュー 2 編、観察研究 10 編、症例報告 1 編、総説 9 編、その他 2 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Kabani N, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection. J Infect Dis 2020 ; 221 (Suppl1) : S9-S14
- 2) Nicloux M, et al. : Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. Arch Pediatr 2020 ; 27: 160-165
- 3) Grosse SD et al. : Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. J Clin Virol 2008 ; 41: 57-62
- 4) Dietrich ML, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection. Ochsner J 2019 ; 19: 123-130
- 5) Stehel EK, et al. : Newborn hearing screening and detection of congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 2008 ; 121: 970-975
- 6) Chiopris G, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. Microorganisms 2020 ; 8 : 1516
- 7) Shah T, et al. : Fifteen-minute consultation: diagnosis and management of congenital CMV. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016 ; 101: 232-235

- 8) de Vries JJ, et al. : Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012 ; 53: 167-170
- 9) Schlesinger Y, et al. : Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 ; 88: F371-F374
- 10) Exler Si, et al. : Primary cytomegalovirus (CMV) infection in pregnancy: Diagnostic value of CMV PCR in saliva compared to urine at birth. *J Clin Virol* 2019 ; 117: 33-36
- 11) Gantt S, et al. : Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health* 2017 ; 22: 72-74
- 12) Eventov-Friedman S, et al. : Saliva Real-Time Polymerase Chain Reaction for Targeted Screening of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis* 2019 ; 220: 1790-1796
- 13) Halwachs-Baumann G, et al. : Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 2002 ; 25 (Suppl 3) : S81-S87
- 14) 森内浩幸 : 先天性サイトメガロウイルス感染症の診療の進歩 : 診断の進歩. *脳と発達* 2019 ; 51: 151-156
- 15) Luck S, et al. : Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; 36: 1205-1213
- 16) 小形 勉, 他 : 先天性サイトメガロウイルス感染症. *小児内科* 2020 ; 52: 51-55
- 17) 神田幸彦, 他 : 難聴児療育システムの構築—新生児期(新生児聴覚スクリーニング、先天性サイトメガロウイルス感染症含む)—. *日耳鼻頭頸部外会報* 2019 ; 124: 1262-1269
- 18) Ciccia M, et al. : Usefulness of a flow chart for targeted screening of congenital cytomegalovirus-related hearing loss. *J Neonatal Perinatal Med* 2018 ; 11: 339-343
- 19) Williams E, et al. : Feasibility and acceptability of targeted screening for congenital CMV-related hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014 ; 99: F230-F236
- 20) Yamamoto AY, et al. : Contribution of Congenital Cytomegalovirus Infection to Permanent Hearing Loss in a Highly Seropositive Population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. *Clin Infect Dis* 2020 ; 70: 1379-1384
- 21) Bergevin A, et al. : Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015 ; 79: 2090-2093
- 22) Haller T, et al. : Should hearing targeted screening for congenital cytomegalovirus infection be implemented? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020 ; 134: 110055
- 23) Fowler KB, et al. : Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 2018 ; 42: 149-154
- 24) Fowler K, et al. : A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics* 2017 ; 139 : e20162128

CQ2-6	出生後 3 週以降に保存検体等で診断するのは有用か？
推奨 ：先天性サイトメガロウイルス感染症を疑った場合には、乾燥ろ紙血や乾燥臍帯などを用いて、CMV DNA を検出するための検査を行うことが有用である。	
推奨の強さ ：弱い	エビデンスの強さ ：C
推奨レベルに対する合意率 ：100% (9/9)	

解説文

出生後 3 週以降に cCMV の診断を考慮する状況としては、①出生時に症候性であったにもかかわらず鑑別診断から漏れていた場合、そして②遅発性に症状が出現した場合が挙げられる。cCMV の症状の 1 つに感音難聴が挙げられるが、その特徴の 1 つはしばしば遅発性・進行性ということである^{1~3)}。cCMV を診断するための検査は生後 21 日を過ぎると後天性 CMV 感染症との区別ができなくなるため、ユニバーサルスクリーニングが実施されていない現状では、出生後早期には出現しない遅発性難聴や発達遅滞^{4,5)}、自閉スペクトラム症^{6,7)}といった病態で発症する症例については診断が漏れてしまう。Lanzieri らの報告では、出生時無症候性 cCMV の児が感音難聴を発症するリスクは 5 歳以降においては cCMV でない児と有意差はなかったとする一方、5 歳以降でも思春期の終わりまでは遅発性発症や難聴の進行がみられた症例が国内外で報告されている^{3,8)}。

出生後 3 週以降に cCMV が疑われた場合、新生児マススクリーニングで用いた乾燥ろ紙血や、母児の絆の象徴として自宅で保管されている「へその緒（乾燥臍帯）」を利用し、核酸増幅法によって CMV DNA を検出する後方視的診断手法を用いて診断されている。乾燥ろ紙血を用いた例として、Barbi らの研究では感音難聴の 20~30%、リハビリテーションを要する重度の難聴に限ると 40%以上が cCMV によって引き起こされていると推定され⁹⁾、米国ミネソタ州での原因不明の難聴児 57 名を対象とした研究では 15 例 (26%) が後方視的に cCMV と診断されている¹⁰⁾。わが国における乾燥臍帯を用いた研究では、ろう学校生徒 3/26 例 (12%) が CMV DNA 陽性となっており、難聴患者のうち相当数が診断されていない cCMV が原因となっている可能性が示唆されている³⁾。

後方視的診断を行う意義としては、様々な病態の原因が cCMV であると証明すること¹¹⁾、ならびにそれに伴って当事者の漠然とした不安感を減らせることに留まらず、患児自身、家族や医療従事者にとって発達支援¹²⁾、難聴療育や予後（難聴の経過）の推定^{13,14)}において有用な情報となるほか、人工内耳植込術を支持する要因になりうること¹⁾が挙げられる。cCMV では言語理解に大きな遅れがみられることが多く¹²⁾、人工内耳導入後も cCMV ではない難聴に比し言語理解と言語表出に時間を要するものの、導入後 12 か月以降では他疾患の導入例と同等程度に良好な改善がみられたと報告されている¹⁴⁾。人工内耳植込術の意義とともに、術後も適切な難聴療育を継続していくことの重要性を示している。なお後方視的診断法で得られたウイルス量と難聴の発症の間には相関はないことが示されており¹⁵⁾、cCMV 症例ではウイルス量に関わらず定期的な聴覚検査が必要である。後方視的診断手法が標準化されれば、確定診断されることによって、種々の福祉的対応が円滑に進む可能性がある。

最後に後方視的診断手法に用いられる検体の特徴について触れておく。乾燥ろ紙血についてはほぼすべての出生児で採取・保管されているため広く利用可能である点が大きな利点である。欠点として第一に挙げられるのは感度が比較的低いことで^{16,17)}、cCMV 児（特に出生時無症候性）では採血時にウイルス血症を生じているとは限らず、乾燥ろ紙血では採血量も少ないため核酸増幅法陰性でも否定できない^{18,19)}。乾燥臍帯についてはわが国特有の慣習であるため、国内からの報告^{2~7,13,20,21)}がほとんどであるが、尿検体との比較を行った研究は少ない。スペインの Reyes らの研究では 16 例の cCMV のうち、乾燥臍帯が得られた 3 例ではすべて CMV DNA は検出可能であったが、末梢血と乾燥ろ紙血における検出率は症候性 cCMV でそれぞれ 100%、50%、出生時無症候性 cCMV ではそれぞれ 75%、30%となっており、乾燥臍帯は乾燥ろ紙血に劣ることはない¹⁸⁾。

本 CQ についてメタ分析 1 編、観察研究 16 編、症例報告 2 編、総説 1 編、その他 1 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Lee ER, et al. : Implications of dried blood spot testing for congenital CMV on management of children with hearing loss: A preliminary report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019 ; 119: 10-14
- 2) Furutate S, et al. : Clinical profile of hearing loss in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection: CMV DNA diagnosis using preserved umbilical cord. *Acta Otolaryngol* 2011 ; 131: 976-982
- 3) Tagawa M, et al. : Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection at a school for the deaf by using preserved dried umbilical cord. *J Pediatr* 2009 ; 155: 749-751
- 4) 小川 洋 : 先天性サイトメガロウイルス感染の出生後診断. *ENTONI* 2021 ; 261 : 31-36
- 5) Koyano S, et al. : Frequent association of congenital cytomegalovirus infection with developmental disabilities in children who were asymptomatic during neonatal stage. 旭川医科大学研究フォーラム 2009 ; 9: 61-67
- 6) Sakamoto A, et al. : Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain Dev* 2015 ; 37: 200-205
- 7) 山本亜矢子, 他 : 摂食障害で紹介され「へその緒」で診断した先天性サイトメガロウイルス感染症の 1 例. *こども医療センター医誌*. 2012 ; 41: 39-43
- 8) Lanzieri TM, et al. : Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2017 ; 139 : e20162610
- 9) Barbi M, et al. : A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22: 39-42
- 10) Meyer L, et al. : Analysis of archived newborn dried blood spots (DBS) identifies congenital cytomegalovirus as a major cause of unexplained pediatric sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol* 2017; 38: 565-570

- 11) Zucca C, et al.: Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. *Neurology* 2003; 61: 710-712
- 12) Korver AM, et al.: DECIBEL study: Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *J Clin Virol* 46 (Suppl 4) : S27-S31
- 13) Kasuga M, et al. : Frequency and natural course of congenital cytomegalovirus-associated hearing loss in children. *Acta Otolaryngol* 2021 ; 141: 1038-1043
- 14) Yoshida H, et al. : Cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection. *Otol Neurotol* 2009 ; 30: 725-730
- 15) Ross SA, et al. : Newborn Dried Blood Spot Polymerase Chain Reaction to Identify Infants with Congenital Cytomegalovirus-Associated Sensorineural Hearing Loss. *J Pediatr* 2017 ; 184: 57-61.e1
- 16) Wang L, et al. : Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Viol J* 2015 ; 12: 60
- 17) Boppana SB, et al. : Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010 ; 303: 1375-1382
- 18) Reyes A, et al. : Feasible alternatives to DBS in the retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2020 ; 129: 104504
- 19) Vives-Oñós I, et al. : Is Polymerase Chain Reaction in Neonatal Dried Blood Spots Reliable for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection? *Pediatr Infect Dis J* 2019 ; 38: 520-524
- 20) 五十嵐 登, 他 : 保存臍帯を用いて診断した先天性サイトメガロウイルス感染症による脳皮質形成異常症の幼児例. *小児臨* 2003 ; 56: 2000-2004
- 21) Koyano S, et al. : Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection using dried umbilical cords. *Pediatr Infect Dis J* 2004 ; 23: 481-482

重要臨床課題 3: 治療

CQ3-1	症候性先天性サイトメガロウイルス感染症にバルガンシクロビル内服は有効か？
推奨： 症候性感染症の場合、バルガンシクロビル内服は聴覚と神経学的予後の改善や症状進行の抑制に有効である。	
推奨の強さ： 1) 聴覚予後：強い 2) 神経学的予後：弱い	エビデンスの強さ： 1) B 2) D
推奨レベルに対する合意率： 100% (9/9)	

解説文

わが国を含め世界各地から症候性 cCMV 児に対する抗ウイルス薬治療に関する症例報告や臨床研究が報告され、主に聴覚障害に対する有効性が示されている^{1~3)}。

症候性 cCMV 児への投与が報告されている抗ウイルス薬にはガンシクロビルとバルガンシクロビルがある。治療薬として最初に登場したのはガンシクロビルである。ガンシクロビルをバリンエステル化してプロドラッグとなったのがバルガンシクロビルであり、薬効は近似している。2003年に Kimberlin らが在胎週数 32 週以上かつ出生体重 1,200g 以上の症候性 cCMV 児に対して非投与群対象ランダム化比較試験を行った。ガンシクロビル静注療法 (6 mg/kg/回を 1 日 2 回、6 週間投与)は無治療に比して 6 か月後と 1 年後に聴覚が改善または悪化を防止する効果が示された⁴⁾。ガンシクロビル静注療法は難聴以外にも、血小板減少症や重症黄疸などの急性症状や長期予後である神経発達に対しても効果を認める⁵⁾。しかし、ガンシクロビル静注療法は最低 6 週間の入院と静脈路確保を必然的に要し、児と家族への負担が大きい。一方でバルガンシクロビルは経口投与するため、外来でも治療が可能である。ガンシクロビル静注 6 mg/kg/回はバルガンシクロビル内服 15~18 mg/kg/回と同等の治療効果を持つことが示されており⁶⁾、頻度の高い副作用である好中球減少はバルガンシクロビル内服の場合に頻度が低い^{7~9)}。薬理作用の同等性と投薬の利便性から、ガンシクロビル治療後にバルガンシクロビルで追加治療がなされるようになり¹⁰⁾、近年ではバルガンシクロビル単独の内服療法が症候性 cCMV 児の治療のファーストラインで用いられることが多くなっている^{11~13)}。そのため症候性 cCMV 児の臨床研究では、長期観察研究ほど、ガンシクロビルとバルガンシクロビルの投薬が混在しているが、いずれも無治療に比して聴覚改善と悪化防止の効果を認めており、バルガンシクロビル治療の有効性が示されている^{1~3)}。De Cuyper らによる 18 文献 682 人を対象としたシステマティックレビューでは、ガンシクロビル/バルガンシクロビル治療は無治療に比し聴覚の改善 (オッズ比 7.72、95%信頼区間 3.08-19.34) と聴覚の悪化の防止 (オッズ比 0.23、95%信頼区間 0.10-0.57) を認めた。ただし、多くの文献が中等症~重症の難聴の児を対象としており、無症候性や軽症、遅発性難聴を含んでいないことに注意を要する^{1,14)}。

cCMV の先天性感音難聴は進行性であることが特徴である。CMV は基本的に感染すると生涯にわたり生体内に残存する。抗ウイルス薬治療によってウイルスの増殖を一時的に抑制はできても、完全に排除することはできない。そのため、cCMV 児の聴覚を代表する神経細胞に対して発達過程のどの期間に治療を継続し、ウイルスの増殖を抑制することが適正なのかという議論がなされてきた。バルガンシクロビル治療が有効であるというエビデンスが集積し、次に治療期間の検討として、2015 年に Kimberlin らが在胎週数 32 週以上かつ出生体重 1,800g 以上の症候性 cCMV 児に対してバルガンシクロビル (16mg/kg/回を 1 日 2 回) の 6 週間投与群と 6 か月投与群を比較したランダム化比較試験の結果を発表した。6 か月後、12 か月後、24 か月後いずれの時点でも、6 か月投与群では聴覚の改善または聴覚を維持する効果が高いことが示された⁹⁾。そこで、2017 年に症候性 cCMV 児に対しての 6 か月間のバルガンシクロビル内服治療がコンセンサスガイドラインとして発表された¹⁵⁾。

治療対象の検討では、在胎 32 週未満の早産児への投与や体重 1,800 g 未満の低出生体重児への投与¹²⁾ や生後 4 週を越えてから投与を開始した症例¹⁶⁾ でも、聴力の改善や維持が報告されている。副作用の発現頻度など、まだリスクとベネフィットを議論すべき点はあるが、一定の有用性は認めている。

そこで、わが国でも 2020 年 2 月から、バルガンシクロビル経口治療の第 III 相多施設共同非盲検単群試験を行った。聴覚障害を含む中枢神経症状や網脈絡膜炎を呈する症候性 cCMV 児を対象とし、生後 2 か月以内の症候性 cCMV 児 24 人に、バルガンシクロビル 1 回 16 mg/kg を 1 日 2 回 6 か月間経口投与した¹⁷⁾。6 か月後の聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR) では、効果のよかった耳 (最良耳) では、24 例中 24 例 (100%) で難聴の進行は認めなかった。そのうち、14 例 (58.3%) で聴覚が改善しており、高い有用性が示された。治療開始時期による検討では生後 14~28 日の新生児期群と生後 31~66 日の乳児期群の間で難聴への有効性に違いはなかった¹⁸⁾。

以上より、中等度から重度の症候性 cCMV 児へのバルガンシクロビル内服治療は、聴覚の改善、悪化の抑制、発達障害を抑制する効果がある。ただし、有効性は高いが、治療しても効果が現れない症例や聴覚が悪化する症例も存在する。早産児、低出生体重児、新生児期以降に治療を開始された場合のエビデンスは十分ではなく、現時点では、無症候性 cCMV 児に対して治療は推奨されるものではない。

本 CQ についてメタ分析 3 編、システマティックレビュー 1 編、ランダム化比較試験 2 編、観察研究 9 編、総説 2 編、その他 1 編を採用した。

(参考文献)

- 1) De Cuyper E, et al. : The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Laryngoscope* 2022 ; 132 : 2241-2250
- 2) Chiopris G, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms* 2020 ; 8: 1516

- 3) Shin JJ, et al. : Medical and surgical interventions for hearing loss associated with congenital cytomegalovirus: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 ; 144:662-675
- 4) 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* 2003 ; 143:16-25
- 5) Turriziani Colonna A, et al. : Long-Term Clinical, Audiological, Visual, Neurocognitive and Behavioral Outcome in Children With Symptomatic and Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Treated With Valganciclovir. *Front Med (Lausanne)* 2020 ; 7:268
- 6) Mareri A, et al. : Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016 ; 29:1657-1664
- 7) Jedlińska-Pijanowska D, et al. : Antiviral treatment in congenital HCMV infection: The six-year experience of a single neonatal center in Poland. *Adv Clin Exp Med* 2020 ; 29:1161-1167
- 8) Suganuma E, et al. : Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother* 2021 ; 27:185-191
- 9) Kimberlin DW, et al. : Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372:933-943
- 10) Kadambari S, et al. : Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011 ; 87:723-728
- 11) McCrary H, et al. : Long-term hearing outcomes of children with symptomatic congenital CMV treated with valganciclovir. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019 ; 118: 124-127
- 12) Nishida K, et al. : Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev* 2016 ; 38:209-216
- 13) Leung J, et al. : Ganciclovir and Valganciclovir Use Among Infants With Congenital Cytomegalovirus: Data From a Multicenter Electronic Health Record Dataset in the United States. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2022 ; 11: 379-382
- 14) Ohya S, et al. : Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20: 1388
- 15) Rawlinson WD, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017 ; 17:e177-188
- 16) Dorfman L, et al. : Treatment of congenital cytomegalovirus beyond the neonatal period: an observational study. *Eur J Pediatr* 2020; 179:807-812
- 17) Morioka I, et al. : Efficacy and safety of valganciclovir in patients with symptomatic Congenital cytomegalovirus disease : Study Protocol Clinical Trial (SPIRIT Compliant). *Medicine (Baltimore)* 2020 ; 99: e19765

- 18) Morioka I, et al. : 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 2022 ; 11:3582

CQ3-2	バルガンシクロビル内服治療の対象となる症候は何か？	
<p>推奨：聴覚障害や中枢神経障害（小頭症、脳内石灰化、網脈絡膜炎、白質病変を含む頭部 MRI 異常所見など）を認めた場合に、長期予後の改善を目的として内服治療を行うことを推奨する。</p> <p>中等症（肝脾腫、点状出血、肺炎、肝機能異常、血小板減少、白血球減少、貧血など）の活動性感染症に対して内服治療を行うことを推奨する。</p>		
<p>推奨の強さ：1) 聴覚障害：強い</p> <p>2) 中枢神経障害：強い</p> <p>3) 中等症：強い</p>		<p>エビデンスの強さ：1) B</p> <p>2) C</p> <p>3) D</p>
<p>推奨レベルに対する合意率：100%(9/9)</p>		

解説文

cCMV の症候性感染の診断には、小頭症、在胎不当過小、黄疸、肝脾腫、貧血、血小板減少、点状出血などの主要な徴候の有無を確認し、聴力検査、眼底検査、頭部画像検査を行う。頭部画像検査では、石灰化、網脈絡膜炎、白質異常を伴う MRI 異常所見などから中枢神経障害を診断する。

抗ウイルス薬内服治療に関する症例報告や臨床研究は世界各国から報告されており、聴覚、神経学的予後の改善に対する有効性が示されている^{1~8)}。また重症度に分類した治療適応が推奨されている^{9,10)}。聴覚障害について De Cuyper らによる 18 文献 682 人を対象としたメタ分析では、ガンシクロビル/バルガンシクロビル治療は無治療に比し聴覚の改善（オッズ比 7.72、95%信頼区間 3.08-19.34）と聴覚の悪化の防止（オッズ比 0.23、95%信頼区間 0.10-0.57）を認めた¹⁾。2020 年の Chiopris らによるメタ分析でもバルガンシクロビルの内服により聴覚障害に関して 64.9%が改善しており²⁾、また Morioka らの生後 2 か月以内の症候性 cCMV 児 24 人を対象とした多施設共同非盲検単群試験ではバルガンシクロビルを 6 か月間内服することにより、聴覚において、効果のよかった耳及び全耳でそれぞれ 100%、および 93.8%と改善または変化なしに分類され、高い有用性が示された³⁾。多くの文献が中等症～重症の難聴の児を対象としており、無症候性や軽症、遅発性難聴を含んでいないことに注意を要する。一方、Ohyama らの報告ではバルガンシクロビルの治療により症候性 cCMV 児 26 人の 52 耳に対し、治療開始時難聴耳 29 耳〔(最重度(閾値≥91dB)10 耳、重度(61~90dB)6 耳、中等度(41~60dB)13 耳)のうち改善は 16 耳(55%)であったが、最重度 10 耳は改善しなかった。正常耳 23 耳の維持率は 87%、バルガンシクロビル治療を行っても悪化する症例も 4 人(5 耳)で認めていた⁴⁾。

一方、中枢神経障害については、Oliver らのガンシクロビルの 6 週間静注に関する第 III 相ランダム化比較試験⁵⁾では、ガンシクロビル治療群と無治療群の平均発育遅延数は、生後 6 か月の時点では 4.46 回と 7.51 回(p=0.02)、生後 12 か月の時点では 10.06 回と 17.14 回(p=0.007)とガンシクロビル治療群で少なく、多変量回帰モデルでガンシクロビル療法の効果は有意であると示されている。また Kimberlin らの報告では、cCMV 児 96 例について 6 週間の治療期間と 6 か月間の治療期間においてランダムに割り当て、予後を比較している⁶⁾。神経学的予後については、6

か月群は 6 週群と比較して治療 24 か月後のベイリー乳幼児発達検査第 3 版の神経発達のスコアが向上していた。特に、言語複成分 ($p=0.004$) および受容性コミュニケーション ($p=0.003$) において有意に優れていた。しかし、Fukushima らの症候性 cCMV 児のバルガンシクロビル内服治療後の神経発達予後に関する前向き研究⁷⁾では、18 か月時の $DQ < 70$ の臨床因子として、小頭症や在胎不当過小で出生した場合に、出生後抗ウイルス薬治療を行っても DQ が低値となる可能性があるとも報告されている(感度 0.89、特異度 0.75)。

cCMV の先天性感音難聴は進行性であることが特徴で、出生時に無症候性児も難聴のリスクがありバルガンシクロビル治療が感音難聴を予防することを示唆した報告⁸⁾はあるが、バルガンシクロビルの副作用の発現などリスクを考慮する点などから無症候性児に対しては現時点では治療を推奨されるものではない⁹⁾。

以上より、中等度から重度の症候性 cCMV 児へのバルガンシクロビル内服治療は、聴覚の改善、悪化の抑制、発達障害を抑制する効果があると考えられる。

本 CQ についてメタ分析 2 編、ガイドライン 2 編、ランダム化比較試験 2 編、非ランダム化比較試験 1 編、観察研究 3 編を採用した。

(参考文献)

- 1) De Cuyper E, et al. : The effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Laryngoscope* 2022 ; 132 : 2241-2250
- 2) Chiopris G, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. *Microorganisms* 2020 ; 8: 1516
- 3) Morioka I, et al. : 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* 2022 ; 11:3582
- 4) Ohyama S, et al. : Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20: 1388
- 5) Oliver SE, et al. : Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009;46 (Suppl 4): S22-S26
- 6) Kimberlin DW, et al. : Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372:933-943
- 7) Fukushima S, et al. : Prediction of poor neurological development in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus diseases after oral valganciclovir treatment. *Brain Dev* 2019 ; 41 : 743-750
- 8) Ronchi A, et al. : Evaluation of clinically asymptomatic high risk infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Perinatol* 2020 ; 40:89-96

- 9) Luck SE, et al. : Congenital Cytomegalovirus : A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; 36:1205-1213
- 10) Rawlinson WD, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate : consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017 ; 7:e177-188

CQ3-3	バルガンシクロビル内服治療の対象となる時期はいつか？	
推奨 ：内服開始は生後 2 か月以内を推奨し、治療期間は 6 か月間を推奨する。		
推奨の強さ ：強い		エビデンスの強さ ：B
推奨レベルに対する合意率 ：100%(9/9)		

解説文

症候性 cCMV 児に対するバルガンシクロビル内服の治療開始時期や治療期間は主に治療による聴覚、神経学的予後の改善を期待して検討される。治療開始時期、治療期間ともに確立された基準はない。

Kimberlin らは在胎 32 週以上、治療開始時期の体重が 1,800g 以上、生後 30 日以内の cCMV 児を対象としてバルガンシクロビル内服で聴覚、神経学的予後が改善することを明らかにした¹⁾。Lim らは前述の Kimberlin らの報告を含めた 4 編をまとめた総説で、生後 1 か月以降のバルガンシクロビル内服による治療は報告がまだ十分でないとして、生後 1 か月以内に治療を開始することを推奨している²⁾。これに加えて、Morioka らは生後 2 か月以内の cCMV 児 24 名を対象としてバルガンシクロビルを 6 か月間内服したところ、聴覚において効果のよかった耳および全耳の評価がそれぞれ 100%および 93.8%と、改善または変化なしに分類され、効果があったことを報告している³⁾。以上を踏まえて、神経学的予後の改善も含めると、生後 2 か月以内のバルガンシクロビルによる治療開始が推奨され、生後 1 か月以内の治療開始の方がよりエビデンスレベルが強いため、より強い推奨となる。

バルガンシクロビル内服の治療期間については、Kimberlin らの報告で cCMV 児 96 例について 6 週間の治療期間と 6 か月間の治療期間においてランダムに割り当て、聴覚と神経学的予後を比較している¹⁾。治療 6 か月後の聴覚は 6 週群と 6 か月群ともに同等程度であったが、治療 12 か月後に聴覚が改善または正常のまま維持されている割合が 6 週群より 6 か月群の方が高かった (57% vs. 73%、 $p=0.01$)。また、この結果は治療 24 か月後も維持されていた (64% vs. 77%、 $p=0.04$)。神経学的予後については、6 か月群は 6 週群と比較して治療 24 か月後のベイリー乳幼児発達検査第 3 版の神経発達のスコアが向上していた。特に、言語複合成分 ($p=0.004$) および受容性コミュニケーション ($p=0.003$) において有意に優れていた。Ohyama らがこれに加えて、6 週間と 6 か月間の治療期間の比較において、6 か月群の方が、治療 12 か月時点と 24 か月時点での聴覚の改善を認めたと報告している⁴⁾。その中でも 6 か月のバルガンシクロビル内服は中等度 (41~60dB) または重度 (61~90dB) の聴覚障害に対してより有効であった。これに対し、Garofoli らは長期のバルガンシクロビル内服が耐性のリスクになることを指摘した⁵⁾。9 人の cCMV 児のうち 2 人 (22.2%) が耐性を示したことを報告している。1 例は治療開始 6 か月目で、もう 1 例は治療開始 8 か月目に耐性ウイルスが検出された。Morillo-Gutierrez らは移植症例における検討から、ガンシクロビル/バルガンシクロビルの長期投与や最適な投与量に達していない薬剤投与量が、薬剤耐性出現の

リスクとしている⁶⁾。上記のことを踏まえ、定期的なウイルス量の監視、体重における投与量の調整などを行い、耐性発現を監視し、治療方針を最適化する必要があり、6か月以上の長期投与は推奨されない。

本CQについてランダム化比較試験1編、非ランダム化比較試験1編、観察研究1編、症例報告2編、総説1編を採用した（治療開始時期については、ランダム化比較試験1編、非ランダム化比較試験1編、観察研究1編を採用した。一方、治療期間については、ランダム化比較試験1編、観察研究1編、症例報告2編を採用した）。

(参考文献)

- 1) Kimberlin DW, et al. : Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372:933-943
- 2) Lim Y, et al. : Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with ant why to treat?. *J Infect* 2017 ; 74 (Suppl 1) : S89-S94
- 3) Morioka I, et al. : 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* 2022 ; 11:3582
- 4) Ohyama S, et al. : Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20:1388
- 5) Garofoli F, et al. : Onset of valganciclovir resistance in two infants with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Infect Dis* 2020 ; 98:150-152
- 6) Morillo-Gutierrez B, et al. : Emerging (val)ganciclovir resistance during treatment of congenital CMV infection: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr* 2017 ; 17:181

CQ3-4	どのような症例にガンシクロビル静注が選択されるか？
推奨 ：バルガンシクロビル内服が困難な症例にガンシクロビル静注を選択することを提案する。	
推奨の強さ ：弱い	エビデンスの強さ ：C
推奨レベルに対する合意率 ：100%(9/9)	

解説文

症候性 cCMV 児に対し、どのような症例にガンシクロビル静注が選択されるかについて確立した基準はない。

2003 年の Kimberlin らのランダム化比較試験¹⁾では、42 例の症候性 cCMV 児を対象に、ガンシクロビル静注群（6 mg/kg/回を 1 日 2 回、6 週間）と無治療群で介入開始 6 か月後と 12 か月後における聴力評価を行っている。症候性 cCMV 児への新生児期ガンシクロビル治療は、介入開始 6 か月後、12 か月後において聴力低下を防ぐ可能性があることを示した。

2009 年の Oliver らのランダム化比較試験²⁾では、100 例の中中枢神経系（脳内石灰化、脳脊髄液の異常、網脈絡膜炎、難聴など）を含む症候性 cCMV 児を対象にガンシクロビル静注群（6mg/kg/回×2 回/日、6 週間）と無治療群で介入開始 6 週間後、6 か月後、12 か月後に Denver II 発達検査を施行した。その結果介入開始 6 か月・12 か月後時点で、ガンシクロビル静注群と比較し、無治療群において有意に精神運動発達遅滞を認めていたことを示した。

中枢神経系を含む症候性 cCMV 児以外では、腹水を伴う肝機能異常³⁾を伴う症候性 cCMV 児にガンシクロビル静注を行って改善したという報告がある。

2020 年の Jedlińska-Pijanowska らの観察研究⁴⁾では 98 例の cCMV を検討しているが、ガンシクロビル（+バルガンシクロビル）治療群とバルガンシクロビル単独治療群の二群に分けて比較している。ガンシクロビル(+バルガンシクロビル)治療群と比較してバルガンシクロビル単独治療群は入院期間を短縮し、自宅で治療継続することで血中のウイルス量を減少させることを可能としている。

上記のことを鑑みて、バルガンシクロビル内服が内服困難な症例では、無治療でその期間を経過するよりも、ガンシクロビル静注を選択したほうが望ましいと考えられる。

本 CQ についてランダム化比較試験 2 編、観察研究 1 編、症例報告 1 編を採用した。

参考文献

- 1) 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 2003 ; 143: 16-25
- 2) Oliver SE, et al. : Neurodevelopmental outcomes following Ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol 2009 ;

46: S22-S26

- 3) Basu S, et al. : Fetal ascites owing to congenital cytomegalovirus: response to ganciclovir. Ann Trop Paediatr 2008 ; 28: 235-239
- 4) Jedlińska-Pijanowska D, et al. : Antiviral treatment in congenital HCMV infection: The six-year experience of a single neonatal center in Poland. Adv Clin Exp Med 2020 ; 29: 1161-1167

CQ3-5	バルガンシクロビル内服治療において、頻度の高い副作用は何か？	
推奨 ：頻度の高い副作用である好中球減少に注意しながら治療を行うことを推奨する。		
推奨の強さ ：強い		エビデンスの強さ ：A
推奨レベルに対する合意率 ：100%(9/9)		

解説文

バルガンシクロビル内服に伴う副作用としては、ヒトを対象とした臨床研究において、主なものとしては好中球減少症、血小板減少症、肝機能異常、貧血などが報告されている^{1~3)}。骨髄抑制に関しては、免疫抑制患者および早産児におけるバルガンシクロビル用量依存性の副作用であり、好中球減少症の出現時には減薬やG-CSF製剤、GM-CSF製剤投与にて対応するとの報告もある⁴⁾。その他、因果関係は明らかではないが、外陰部出血、膿痂疹、低Ca血症、低K血症、腎機能障害、高ビリルビン血症などの報告がある^{4, 5)}。

好中球減少の記載のあった18編における、好中球減少の頻度は中央値30%（範囲：5 - 63）であった^{6~23)}。

重症好中球減少（Grade 4、または $<500/\text{mm}^3$ ）の記載のあった9編における重症好中球減少の頻度は中央値8%（0 - 38）であった^{6, 7, 10, 14, 17, 19, 21~23)}。血小板減少の記載のあった3編における、血小板減少の頻度は8%（2/26）¹⁰⁾、8%（1/13）¹⁵⁾、38%（17/45）²³⁾であった。肝機能障害の記載のあった4編における、肝機能障害の頻度は13%（4/30）¹³⁾、4%（1/24）¹⁷⁾、33%（2/6）²²⁾、36%（17/47）²³⁾であった。貧血の記載のあった3編における、貧血の頻度は8%（12/160）¹¹⁾、13%（3/24）¹⁷⁾、4%（1/24）²¹⁾であった。ガンシクロビル静注治療において、中心静脈カテーテル感染症の記載があった3編における、中心静脈カテーテル感染症の頻度は9%（2/23）¹⁴⁾、7%（3/46）¹⁸⁾、67%（6/9）¹⁹⁾であった（表4）。

副作用発現時の対応については、Kadambariらの英国のcCMV診療ガイドライン²⁴⁾では、抗ウイルス薬治療中は1週間ごとに好中球減少をモニタリングし、好中球 $<500/\text{mm}^3$ となった場合は治療を中止し、好中球 $>750/\text{mm}^3$ に回復してから再開することを推奨している。血小板数が $<50,000/\text{mm}^3$ となった場合も、 $50,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで治療中止を推奨している。1週間ごとの肝機能・腎機能評価も推奨されている。また、バルガンシクロビルのミトコンドリア毒性に関して研究したOrtiz-Graciaらの報告²⁵⁾によると、6か月間のバルガンシクロビル治療をうけたcCMV児16例と無治療のcCMV児18例の比較において、治療開始3か月、6か月、12か月後のミトコンドリア機能に差はなく、バルガンシクロビルのミトコンドリア毒性は確認されなかった。さらに、動物を対象とした基礎研究において、高用量のガンシクロビル投与は可逆性の精子・精巣障害と、発がんリスクを生じると報告されているが、ヒトにおける長期予後データはない⁴⁾。

以上より、バルガンシクロビル内服治療において、頻度の高い副作用としては好中球減少症があり、その他、血小板減少症、肝機能異常、貧血にも注意を払う必要がある。

本CQについてメタ分析1編、ガイドライン1編、ランダム化比較試験2編、非ランダム化比較試験1編、観察研究16編、総説4編、を採用した。

表4 バルガンシクロビル内服治療における副作用

著者・年	抗ウイルス薬	患者数	副作用
Jedlińska-Pijanowska 2020 ⁶⁾	GCV±VGCV	98例	24% 好中球減少症 (<1,000 G/L) 6% 重症好中球減少症 (<500 G/L)
Suganuma 2021 ⁷⁾	VGCV	26例	23% 好中球減少、19% Grade3 (<1,000/mm ³)、4% Grade4 (<600mm ³)
Dorfman 2020 ⁸⁾	GCV VGCV	66例	5% 好中球減少 (Grade3 (400~599 cells/mm ³) または Grade4 (<400))
Ronchi 2019 ⁹⁾	GCV VGCV	19例	53% 好中球減少 (Grade 1~4) 26% 重症好中球減少 (Grade 3~4)
Ohyama 2019 ¹⁰⁾	VGCV	26例	38% 好中球減少 (<500/mm ³) 8% 血小板減少 4% 外陰部出血 4% 水疱性膿痂疹 4% 低Ca血症
Ziv 2019 ¹¹⁾	VGCV	160例	29% 好中球減少 (Grade 1~4) 6% 重症好中球減少 (Grade 3~4) 8% 貧血 (<9g/dL)
Kimberlin 2015 ¹²⁾	VGCV	109例	19% 好中球減少 (Grade 3~4)
del Rosal 2012 ¹³⁾	VGCV GCV	30例	20% 好中球減少 (Grade1~2 (最低 660/mm ³)) 13% 肝機能障害
Amir 2010 ¹⁴⁾	GCV VGCV	23例	52% 好中球減少 (9% 重症好中球減少 (<500/mm ³)、13% 中等症好中球減少 (500~1,000/mm ³)、30% 軽症好中球減少 (1,000~1,500/mm ³)) 9% 中心静脈カテーテル感染症 2例
Lombardi 2009 ¹⁵⁾	VGCV	13例	8% 血小板減少 (43,000) 8% 好中球減少 (1,000/mm ³)
Lackner 2009 ¹⁶⁾	GCV	12例	17% 中等症好中球減少 (1,000~1,500/mm ³)

Kimberlin 2008 ¹⁷⁾	VGCV	24 例	38% 重症好中球減少 (29% Grade3 (500~750/mm ³)、8% Grade4 (<500/mm ³)) 13% 貧血 (Grade3) 4% 肝機能異常 (Grade3) 4% 高ビリルビン血症 (Grade3)
Kimberlin 2003 ¹⁸⁾	GCV	46 例	63% 好中球減少 (Grade 3~4) 7% 中心静脈カテーテル感染症 3 例
Michaels 2003 ¹⁹⁾	GCV	9 例	66% 中心静脈カテーテル感染症 6 例 33% カテーテル機能不全 3 例、 11% 重症好中球減少 (<500/mm ³)
Nishida 2016 ²⁰⁾	GCV VGCV	12 例	58% 好中球減少 8% 外陰部出血
Morioka 2022 ²¹⁾	VGCV	24 例	42% 好中球減少 4% 貧血
Nigro 1994 ²²⁾	GCV	6 例	33% 好中球減少 (2 例の最低値 805, 1,008/mm ³) 33% 肝機能異常
Whitley 1997 ²³⁾	GCV	47 例	32% 重症好中球減少 (<500/mm ³) 36% 肝機能障害 (AST >250IU/dL) 38% 血小板減少 (<50,000/mm ³)

VGCV, バルガンシクロビル; GCV, ガンシクロビル

一部に症例の重複あり

(参考文献)

- 1) Chiopris G, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Diagnosis and Treatment. Microorganisms 2020 ; 8 : 1516
- 2) Nicloux M, et al. : Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. Arch Pediatr 2020 ; 27 : 160-165
- 3) Gwee A, et al. : Ganciclovir for the treatment of congenital cytomegalovirus: what are the side effects? Pediatr Infect Dis J 2014 ; 33 : 115
- 4) Mareri A, et al. : Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects. J Matern Fetal Neonatal Med 2016 ; 29 : 1657-1664
- 5) Shin JJ, et al. : Medical and surgical interventions for hearing loss associated with congenital cytomegalovirus: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg 2011 ; 144 : 662-675
- 6) Jedlińska-Pijanowska D, et al. : Antiviral treatment in congenital HCMV infection: The six-year experience of a single neonatal center in Poland. Adv Clin Exp Med 2020 ; 29 : 1161-1167

- 7) Suganuma E, et al. : Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother* 2021 ; 27 : 185-191
- 8) Dorfman L, et al. : Treatment of congenital cytomegalovirus beyond the neonatal period: an observational study. *Eur J Pediatr* 2020 ; 179 : 807-812
- 9) Ronchi A, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection and Antiviral Therapy: How to Manage Neutropenia Properly? *Pediatr Infect Dis J* 2019 ; 38 : e190
- 10) Ohyama S, et al. : Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20 : 1388
- 11) Ziv L, et al. : Hematologic Adverse Events Associated With Prolonged Valganciclovir Treatment in Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2019 ; 38 : 127-130
- 12) Kimberlin DW, et al. : Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 933-943
- 13) del Rosal T, et al. : Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period. *J Clin Virol* 2012 ; 55 : 72-74
- 14) Amir J, et al. : Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010 ; 169 : 1061-1067
- 15) Lombardi G, et al. : Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009 ; 28 : 1465-1470
- 16) Lackner A, et al. : Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 2009 ; 123 : 391-396
- 17) Kimberlin DW, et al. : Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008 ; 197 : 836-845
- 18) 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* 2003 ; 143 : 16-25
- 19) Michaels MG, et al. : Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2003 ; 22 : 504-509
- 20) Nishida K, et al. : Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev* 2016 ; 38 : 209-216
- 21) Morioka I, et al. : 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* 2022 ; 11 : 3582
- 22) Nigro G, et al. : Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 318-322

- 23) Whitley R, et al. : Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. J Infect Dis 1997 ; 175 : 1080-1086
- 24) Kadambari S, et al. : Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev 2011 ; 87 : 723-728
- 25) Ortiz-Gracia A, et al. : Assessment of mitochondrial toxicity in newborns and infants with congenital cytomegalovirus infection treated with valganciclovir. Arch Dis Child 2022 ; 107 : 686-691

CQ3-6	バルガンシクロビル内服治療において、治療効果の評価項目は何か？
推奨 ：治療中の血中 CMV DNA 量の推移および治療後の聴覚・発達予後を、評価項目として推奨する。	
推奨の強さ ：強い	エビデンスの強さ ：C
推奨レベルに対する合意率 ：100%(9/9)	

解説文

ガンシクロビル静注治療またはバルガンシクロビル内服治療の治療効果としては、ヒトを対象としたランダム化比較試験において、ガンシクロビル/バルガンシクロビル治療群はプラセボ群と比較して、治療開始後 6 か月・12 か月における聴覚障害¹⁾、生後 6 か月・12 か月における精神運動発達遅滞²⁾、が改善することが知られている。また、非ランダム化比較試験において、治療開始後 6 か月における全血中 CMV ウイルス量³⁾がベースラインと比較して有意に低下することが知られている。

De Cuyper らのメタ分析⁴⁾では、聴覚障害を呈する cCMV 児にガンシクロビル/バルガンシクロビル治療を行った研究 18 編をレビューした。すべての研究を通して、ガンシクロビル/バルガンシクロビル治療後の聴覚予後（改善、不変、悪化）をアウトカムとしており、フォローアップ期間の中央値は 21.9～70.8 か月であった。聴覚障害改善の定義は、ABR 閾値 ≥ 10 dB 以上の改善、ABR 閾値 ≥ 15 dB 以上の改善、ABR 閾値 ≥ 20 dB 以上の改善、または聴覚障害カテゴリー（ < 25 dB；正常、 $25 \sim 44$ dB；軽度、 $45 \sim 69$ dB；中等度、 ≥ 70 dB；重度）の 1 段階以上の改善、が用いられていた。また、Mareri らのメタ分析⁵⁾では、cCMV 児にガンシクロビル/バルガンシクロビル治療を行った研究 7 編がレビューされており、治療反応性のアウトカムとして、中枢神経障害、難聴、網脈絡膜炎、その他（腸炎）が用いられていた。フォローアップ期間は 3～24 か月であった。即ち、治療効果判定としては一般に聴覚障害、および上記のその他の指標が用いられる。

バルガンシクロビル内服治療を行ったランダム化比較試験¹⁾や非ランダム化比較試験³⁾における全血ウイルス量の経時的データから、多くの症例では、全血検体中のウイルス量は治療開始後早期から減少傾向となり、この傾向は治療終了時まで継続される。一方、バルガンシクロビル内服治療中、CMV が薬剤耐性変異を生じた症例において、後に血中ウイルス量が増加したとの報告⁶⁾もあり、治療開始後に全血ウイルス量が減少傾向を示さない、あるいは増大傾向を示す場合には診療上の注意が必要である。

一方、ガンシクロビル/バルガンシクロビルで治療した群の中で、予後予測のための治療効果の評価項目を検討した研究は極めて限られている。

Kido らは⁷⁾、バルガンシクロビル内服治療を行った cCMV 児において、治療開始後 8 週までの全血中または尿中ウイルス量の推移と聴覚予後の関連を後方視的に検討した。その結果、修正 6 か月時点での難聴群と非難聴群の比較では、全血中または尿中ウイルス量の推移に差がないことを報告した。

Marsico ら⁸⁾も同様に、過去の2つのcCMV児に対するガンシクロビル/バルガンシクロビル治療の前方視的研究の事後解析を行い、ウイルス量と聴覚予後データを得られた38名の6か月間のバルガンシクロビル内服治療を受けた児について検討した。その結果、両耳での評価において、6か月間ウイルス量が抑制できた群は抑制できなかった群と比較して、6・12か月の聴覚予後が有意によかった。同じく両耳での評価において、4か月間ウイルス量を抑制できた群はできなかった群と比較して、6・12・24か月の聴覚予後が有意によかった。一方、効果のよかった耳の評価ではこれらの有意差は認めなかった。また、ウイルスが抑制できなかった群の多くでも聴覚改善を認めており、彼らは治療中のウイルス量推移は抗ウイルス薬治療効果判定に用いるべきでないと結論している。

抗ウイルス薬治療の治療評価項目として、成人臓器移植患者等においては体内ウイルス量の減少が一般に用いられるが、cCMV児におけるガンシクロビル治療中のウイルス量推移は成人とは異なるとの報告⁹⁾もあり、cCMVにおいてウイルス量推移を治療効果判定に用いるべきかについては推奨され得る確立されたエビデンスはなく、今後の課題である。

本CQについてメタ分析2編、ランダム化比較試験2編、非ランダム化比較試験1編、観察研究4編を採用した。

(参考文献)

- 1) 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 2003 ; 143 : 16-25
- 2) Oliver S, et al. : Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. J Clin Virol 2009 ; 46 (Suppl 4) : S22-S26
- 3) Morioka I, et al. : 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 2022 ; 11 : 3582
- 4) De Cuyper E, et al. : The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. Laryngoscope 2022 ; 132 : 2241-2250
- 5) Mareri A, et al. : Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects. J Matern Fetal Neonatal Med 2016 ; 29 : 1657-1664
- 6) Torii Y, et al. : Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study. BMC Infect Dis 2022 ; 22 : 568
- 7) Kido T, et al. : Change in Viral Load during Antiviral Therapy Is Not Useful for the Prediction of Hearing Dysfunction in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. J Clin Med 2021 ; 10 : 5864

- 8) Marsico C, et al. : Collaborative Antiviral Study, G., Blood Viral Load in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis* 2019 ; 219 : 1398-1406
- 9) Luck SE, et al. : Compartmentalized dynamics of cytomegalovirus replication in treated congenital infection. *J Clin Virol* 2016 ; 82 : 152-158

CQ3-7	バルガンシクロビル内服で治療効果が不十分な場合に抗ウイルス薬の変更は有用か？
推奨：バルガンシクロビルに対する薬剤耐性が確認された場合には抗ウイルス薬の変更を提案する。	
推奨の強さ：弱い	エビデンスの強さ：C
推奨レベルに対する合意率：100% (9/9)	

解説文

バルガンシクロビル内服による主な目的である神経学的予後の改善については最終的な治療効果判定は治療終了後に評価される^{1, 2)}。他方、臨床経過中に認められる血小板減少、肝障害などに対しては、体内のウイルス量を減少させることによる治療効果が期待される。バルガンシクロビルの抗ウイルス効果については、血液・尿中のウイルス量を測定することで評価可能と考えられる³⁾が、ウイルス量減少効果を判定する明確な基準は採用した文献には記載がなかった。

バルガンシクロビル内服治療を行ったランダム化比較試験¹⁾や非ランダム化比較試験²⁾における全血ウイルス量の経時的データから、多くの症例では、全血検体中のウイルス量は治療開始後早期から減少傾向となり、この傾向は治療終了時まで継続される。そのため、治療開始後に全血ウイルス量が減少傾向を示さない、あるいは増大傾向を示す場合には診療上の注意が必要である。

バルガンシクロビル内服にも関わらず、血小板減少、肝障害などの臨床所見が改善しない場合、1) 抗ウイルス効果が病勢をコントロールするに至らない、2) 薬剤耐性ウイルスにより抗ウイルス効果が著明に減弱している、可能性が考えられる。前者の場合は薬物血中濃度が不十分であること、後者の場合には薬剤耐性が確認できれば、ガンシクロビル静注への変更、バルガンシクロビルの一定の範囲内での増量が考慮されるが、いずれもエビデンスに乏しい。

薬剤耐性ウイルスに関しては、cCMV 児への抗ウイルス薬治療の総説論文によると、薬剤耐性は4%未満の症例で報告される⁴⁾。De Cuyper らのメタ分析⁵⁾では、聴覚障害を呈する cCMV 児にガンシクロビル/バルガンシクロビル治療を行った研究 18 編 (計 682 症例) をレビューした。すべての研究を通して、ガンシクロビル/バルガンシクロビルに対して薬剤耐性の報告はなかった。一方、症候性 cCMV 児への治療中のガンシクロビル/バルガンシクロビル薬剤耐性については、症例報告 7 編^{6~12)}および観察研究 1 編¹³⁾ (計 8 例) をレビューした。CMV では、UL97 遺伝子と UL54 遺伝子に薬剤耐性変異が集積していることが知られている¹⁴⁾が、採用文献中の 8 例のうち、全例で UL97 の変異が報告されていた。1 例では、UL97に加えて UL54にも変異が検出された。6 例では、薬剤耐性が検出されたのは 4 か月以上の治療後であった。うち 2 例ではホスカルネットへ変更し、ウイルス量の減少が認められ、4 例では、治療を中止した後、ウイルス量は減少した。UL97 変異にはホスカルネットは有用であるが、UL54 変異はホスカルネット耐性である可能性がある¹⁵⁾。長期予後に関する薬剤耐性ウイルスの影響に関するエビデンスはない。小児への投与は認められておらず、腎障害などの副作用に対する注意はバルガンシクロビル投与に比べてもより慎重さを必要とする¹⁶⁾。移植症例における検討から、1) 高ウイルス量、2) ガンシクロビル/バルガンシクロビ

ルの長期投与、3) 最適な投与量に達していない薬剤投与量が、薬剤耐性出現のリスクと考えられている¹¹⁾。そのため、ウイルス量や薬剤血中濃度のモニタリングが望ましいが、いずれも保険診療は認められておらず、今後の課題である。

本CQについてメタ分析1編、ガイドライン1編、ランダム化比較試験1編、非ランダム化比較試験1編、観察研究3編、症例報告6編、総説3編を採用した。

(参考文献)

- 1) Kimberlin DW, et al. : Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372:933-943
- 2) Morioka I, et al. : 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* 2022 ; 11:3582
- 3) Marsico C, et al. : Blood Viral Load in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis* 2019 ; 219:1398-1406
- 4) Ross SA, et al. : Clinical outcome and the role of antivirals in congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2021 ; 191:105083
- 5) De Cuyper E, et al. : The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Laryngoscope* 2022 ; 132:2241-2250
- 6) 近藤杏子, 他 : ガンシクロビル耐性の先天性サイトメガロウイルス感染症に対するホスカルネットの使用. *日小児臨薬理会誌* 2010 ; 23: 151-154
- 7) Kampmann SE, et al. : Pyrosequencing allows the detection of emergent ganciclovir resistance mutations after HCMV infection. *Med Microbiol Immunol* 2011 ; 200:109-113
- 8) Campanini G, et al. : Multiple ganciclovir-resistant strains in a newborn with symptomatic congenital human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012 ; 54:86-88
- 9) Benzi F, et al. : Detection of ganciclovir resistance mutations by pyrosequencing in HCMV-infected pediatric patients. *J Clin Virol* 2012 ; 54:48-55
- 10) Choi KY, et al. : Emergence of antiviral resistance during oral valganciclovir treatment of an infant with congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *J Clin Virol* 2013 ; 57:356-360
- 11) Morillo-Gutierrez B, et al. : Emerging (val)ganciclovir resistance during treatment of congenital CMV infection: a case report and review of the literature. *BMC Pediatr* 2017 ; 17:181
- 12) Garofoli F, et al. : Onset of valganciclovir resistance in two infants with congenital cytomegalovirus infection. *Int J Infect Dis* 2020 ; 98:150-152
- 13) Torii Y, et al. : Detection of antiviral drug resistance in patients with congenital cytomegalovirus infection using long-read sequencing: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis* 2022 ; 22:568

- 14) Kadambari S, et al. :Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011 ; 87:723-728
- 15) 小形 勉, 他 : 抗ウイルス薬. *周産期医学* 2018 ; 48:149-153
- 16) 森内昌子, 他 : 先天性サイトメガロウイルス感染症. *小児内科* 2015 ; 47:568-572

重要臨床課題 4: フォローアップ

CQ4-1	バルガンシクロビル内服治療例の長期フォローアップに必要な評価項目は何か？
推奨： 治療例の長期フォローアップは、6歳までの精神運動発達評価および18歳までの聴力評価を推奨する（2年以上の精神運動発達評価および6年以上の聴力評価は特に有用である）。	
推奨の強さ： 強い	エビデンスの強さ： B
推奨レベルに対する合意率： 100%(9/9)	

解説文

症候性 cCMV では、40～80%の症例に神経学的後遺症が認められること¹⁾、進行性・遅発性の感音難聴や発達遅滞の可能性があること¹⁾から、抗ウイルス薬による治療の有無に関わらず、乳幼児期における専門的なフォローアップが必要と考えられる。一方、フォローアップの内容や期間に国際的に標準化されたものはない。文献的には、欧州小児感染症学会のエキスパートコンセンサスが、バルガンシクロビルを含む治療例についての具体的な提案をしている²⁾。その内容は、1) 1歳になるまでに3～6か月ごと、3歳までに6か月ごと、6歳までに12か月ごとに聴力検査を行う、2) 少なくとも2歳まで発達検査を行う、3) 5歳までに眼科診察を受ける、である。ただし、いずれも、4段階のエビデンス評価（A～D）のD評価とされ、1)と2)は強い推奨、3)は弱い推奨である。著名な専門家から構成されている非公式の国際 cCMV 推奨グループは、Lancet Infectious Diseases 誌の総説³⁾で、バルガンシクロビル治療例に対し、眼科診察、聴力検査、および発達評価を推奨し、聴力検査は、3歳までは、6か月ごと、その後、思春期（10～19歳）まで、毎年の聴力検査を推奨している。De Cuyper らは、症候性 cCMV の聴覚障害に対するガンシクロビル/バルガンシクロビル治療の効果を調べた18編のメタ分析を報告した⁴⁾。この報告によると、観察期間の記載がある11編では、観察期間は21.9か月から70.8か月であったが、2016年以降の報告はすべて36か月以上の観察期間であった。症候性 cCMV 児のフォローアップについては、聴力検査は6歳まで、発達は2歳までの期間を推奨している論文が多い^{5～15)}。

Goderis らは、症候性 cCMV 児123例（治療例は56例）の長期的な聴覚予後を検討し、最終的な聴覚障害は63%に、遅発性聴覚障害は10.6%に認めたと報告した¹⁶⁾。遅発性聴覚障害の半数は12か月まで、75%は21.5か月までに診断され、42か月を超えて発症した例はなかった。Lanzieri らは、6週間のガンシクロビル静注治療を受けた症例を、未治療例とともに長期的な聴力検査を行った。治療例でも7歳までは一定の割合で聴覚障害が進行する症例が認められ、15～18歳でも増悪例が存在した¹⁷⁾。この結果から、抗ウイルス薬による治療後、少なくとも6～7歳までは、定期的な聴力検査を行い、今後のエビデンスの蓄積により、フォローアップ期間をより長期にするのが望ましいと考えられる。

治療の有無に関わらず、症候性 cCMV 児の2歳を超えた発達評価の報告は乏しいが、Korndewal は後方視的に133人の cCMV 児と274人の非 cCMV 児を保存ろ紙血で診断し、発達を6歳で評価し

た。cCMV 児は、言語発達が有意に悪く、学習や精神発達に関するスコアが有意に低いことを報告した¹⁸⁾。山崎は、症候性 cCMV による難聴は、他の難聴と比較して、その重症度や進行度の個人差が大きく人工内耳植込術後の言語発達は、術前の認知面の発達の影響を受けることを報告した¹⁹⁾。Fahnehjelm らは、人工内耳植込術を受けた cCMV 児では、網脈絡膜瘢痕や眼球運動障害を認める症例があることから、長期的な眼科フォローアップを提案している²⁰⁾。Capretti らは、48 名の cCMV 児を眼科的に 6 年間観察し、経過中に新たな症候や増悪を示す症例は少ないものの、長期的なフォローを提案した²¹⁾。精神運動発達遅滞を認める症例では、精神運動発達評価だけでなく、リハビリテーションや養育支援、家族への支援を含めた長期的なフォローアップは重要と考えられる。眼科診察は、出生時の網脈絡膜所見により、専門医がスケジューリングする場合が多く、cCMV 診断時に網脈絡膜炎を認めない場合のフォローアップについては今後の課題である。さらに、血液・尿検体中のウイルス量は比較的長期に認められる場合はあるが、疾患予後との関連についての報告は乏しく、現時点では長期フォローアップ項目に提案する根拠は不十分である。

本 CQ についてメタ分析 1 編、ランダム化試験 2 編、非ランダム化比較試験 4 編、観察研究 3 編、総説 10 編、その他 1 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Ross SA, et al. : Clinical outcome and the role of antivirals in congenital cytomegalovirus infection. *Antiviral Res* 2021 ; 191:105083
- 2) Luck SE, et al. : Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; 36:1205-1213
- 3) Rawlinson WD, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017 ; 17:e177-e188
- 4) De Cuyper E, et al. : The Effect of (Val)ganciclovir on Hearing in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Laryngoscope* 2022 ; 132 : 2241-2250
- 5) Oliver SE, et al. : Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009 ; 46 (Suppl 4) :S22-S26
- 6) Lombardi G, et al. : Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 ; 23 (Suppl 3) :45-48
- 7) Kadambari S, et al. : Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011 ; 87:723-728
- 8) 森内浩幸 : 先天性 CMV 感染治療プロトコール. *小児感染免疫* 2011 ; 22:385-389
- 9) Kimberlin DW, et al. : Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 ; 372:933-943
- 10) Gantt S, et al. : Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. *Paediatr Child Health* 2017 ; 22:72-74

- 11) Gunkel J, et al. : International opinions and national surveillance suggest insufficient consensus regarding the recognition and management practices of infants with congenital cytomegalovirus infections. *Acta Paediatr* 2017 ; 106:1493-1498
- 12) 安達のどか, 他 : 先天性サイトメガロウイルス感染. *ENTONI* 2018 ; 218:185-191
- 13) Koyano S, et al. : Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. *Pediatr Int* 2018 ; 60:57-62
- 14) Pasternak Y, et al. : Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss. *J Pediatr* 2018 ; 199:166-170
- 15) Barton M, et al. : Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management. *Paediatr Child Health* 2020 ; 25:395-396
- 16) Goderis J, et al. : Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr* 2016 ; 172:110-115
- 17) Lanzieri TM, et al. : Progressive, Long-Term Hearing Loss in Congenital CMV Disease After Ganciclovir Therapy. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2022 ; 11:16-23
- 18) Korndewal MJ, et al. : Congenital cytomegalovirus infection: child development, quality of life and impact on daily life. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; 36:1141-1147
- 19) 山崎博司 : 先天性サイトメガロウイルス感染症と人工内耳. *ENTONI* 2021 ; 261: 45-52
- 20) Fahnehjelm KT, et al. : Chorioretinal scars and visual deprivation are common in children with cochlear implants after congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr* 2015 ; 104:693-700
- 21) Capretti MG, et al. : Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2017 ; 97:59-63

CQ4-2	耳鼻咽喉科的なフォローアップは有用か？
推奨 ：症候性児・無症候性児とも3歳までは6か月ごとに、6歳までは1年ごとに、それ以降は少なくとも18歳までは定期的な聴力や平衡機能の評価・フォローアップを行う。	
推奨の強さ ：強い	エビデンスの強さ ：B
推奨レベルに対する合意率 ：100%(9/9)	

解説文

1) 聴覚障害の頻度

cCMVにおける出生直後の聴覚障害の頻度は7.5%であり、症候性cCMVで27.4%、無症候性cCMVでは5.6%¹⁾と症候性cCMVの方で頻度が高い。またcCMVでは成長とともに遅発性難聴を生じることが知られている。Fletcherらは36編のシステマティックレビューを行い、聴覚障害を発症したcCMV児の9~68%に遅発性聴覚障害が認められ、このうち症候性cCMVの9~29%、無症候性cCMVでは11.1~18.2%の頻度であったことを報告している²⁾。3つのユニバーサルスクリーニングによる研究では、最終的には症候性cCMVの33~54.5%、無症候性cCMVでは5~21%に聴覚障害が認められている。聴覚障害は感音難聴であり、症候性cCMVは両側難聴51.9~71.2%^{3,4)}で高度難聴が多く、無症候性cCMVでは一側難聴が57~71.4%であり約48%は軽度難聴である^{3,4)}。

2) 遅発性難聴の発症時期

Cannonらは米国で出生したcCMVスクリーニング陽性児と難聴の疫学データからの推定値から遅発性難聴の発症頻度を算出した。臨床症状からは診断が困難な症候性cCMVでは出生から生後3か月までの間に27.4%、生後9か月までに3.2%、24か月までにさらに3.2%、72か月までに4.8%が発症するため、72か月までに38.6%に難聴が認められるとしている。一方、無症候性cCMVでは生後3か月までに5.6%、さらに生後9か月までに1%、24か月までに1%、72か月までに5.3%として72か月までに12.2%が発症すると報告している¹⁾。就学前までの観察報告が多いことから6歳までの観察が推奨されていることが少なくなかったが、実際には症候性cCMVでは6~197か月(平均33か月)²⁾、17歳での報告⁵⁾、無症候性cCMVで24~182か月(平均44か月)²⁾、16歳での発症報告⁶⁾もあり、17歳頃まで遅発性難聴を生じる可能性がある。一側難聴の発症では周囲からは気がつかれにくいこと、また軽度の聴力低下では自分から症状を訴えない可能性もあるため定期的な評価の必要性を伝えておくことが必要である。

3) 聴覚閾値の変動

Foulonらは22年間の前向き観察研究で4歳までの間に聴覚閾値の改善45%、進行53.8%、変動5.7%にみられたと報告しており⁷⁾、さらにRigaらは聴覚の変動・進行時期を調査したところ症候性cCMVで15.5歳まで、無症候性cCMVで17.4歳までの進行例が認められたことを報告している⁶⁾ことから、長期的継続的に定期的な観察が必要とされている。聴覚の変動は先天性で年間1~3dB、遅発性で年間1~4dB増悪する⁸⁾との報告もある。抗ウイルス薬による治療後の症例では、治療直後に聴覚が改善した例であっても、1歳以降で再度難聴の変動や進行が起こり、ステロイ

ドなどの治療薬にも反応しなくなったとの報告⁹⁾や、治療6か月後に評価したところ、難聴耳で55%聴覚が改善した一方で7%は悪化し、非難聴耳も13%が悪化したとする報告もあるため¹⁰⁾、継続的なフォローアップの必要がある。

4) 遅発性難聴を予測する因子

胎児発育不全^{11,12)}、点状出血、肝脾腫、肝炎、血小板減少、脳内石灰化が単解析では難聴と関連があるとされ¹¹⁾、特に症候性($p=0.017$)、妊娠初期感染($p=0.029$)、新生児期頭部超音波・MRI異常例($p<0.001$)⁷⁾がある場合は注意深く観察した方がよいと推奨されている。また、難聴を発症した児の方が健聴児より尿中CMV量が多い¹¹⁾、他の児より1年以上長く排泄していた児は1.6倍遅発性難聴を起こしやすい¹³⁾、6か月以上の抗ウイルス薬を要する感染の遷延(HR 3.92)¹²⁾がリスク因子として挙げられているため、無症状であったとしても脱落することなく乳幼児期から特に積極的に聴力の評価をしていくことが望ましい。

5) 前庭機能障害

cCMV児では、難聴児の59%、非難聴児の4%に前庭障害があり¹⁴⁾、症候性cCMVでは高頻度に前庭機能障害を合併する¹⁵⁾。CorazziらはcCMV児における前庭障害と姿勢障害について12編をレビューし¹⁶⁾、臨床症状のばらつきが大きく対象やサンプルサイズにより異なるため、難聴の発症と前庭障害の存在には有意な関連があることが示唆されているものの¹⁴⁾、前庭機能障害の程度は難聴の重症度とは有意な相関はない¹⁷⁾としている。cCMVでは運動発達の遅れや姿勢障害が中枢性運動発達障害や前庭機能障害のどちらからも影響を受ける可能性がある。早期に運動リハビリテーションを開始するきっかけともなりうるため、少なくとも難聴が認められる児に対しては、平衡機能のスクリーニングや運動発達の評価は長期的に経過観察を行うべきである。

6) 長期的な経過観察の必要性

2015年に開催された国際CMV会議において、3歳までは6か月ごと、それ以降は10~19歳の思春期まで毎年聴力検査を行うべきと推奨している¹⁸⁾。わが国でも言語発達や就学時期に関係するため、3歳までは6か月ごと、6歳までは1年ごとの聴力評価が必要であり、それ以降も聴力低下が生じる可能性があることから、18歳までは少なくとも2~3年ごとに聴力や平衡機能の評価を行うことを推奨する。

本CQについてメタ分析1編、システマティックレビュー4編、観察研究12編、総説1編を採用した。

(参考文献)

- 1) Cannon MJ, et al. : Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? Rev Med Virol 2014 ; 24, 291-307
- 2) Fletcher KT, et al. : The Natural History and Rehabilitative Outcomes of Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. Otol Neurotol 2018 ; 39, 854-864
- 3) Goderis J, et al. : Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. Pediatr 2014 ; 134 : 972-982

- 4) Goderis J, et al. :Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr* 2016 ;172: 110-115
- 5) Demmler-Harrison Gail J, et al. : Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring. *PloS one* 2020 ; 15 : e0240172
- 6) Riga M, et al. : Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018 ;115 : 156-164
- 7) Foulon I, et al. :Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2019 ;144 : e20183095
- 8) Lanzieri TM, et al. :Hearing Trajectory in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018 ; 158 : 736-744
- 9) Royackers L, et al. : Long-term audiological follow-up of children with congenital cytomegalovirus. *B-ENT* 2013 ; 121 (Suppl) : 57-64
- 10) Ohyama S, et al. :Efficacy of Valganciclovir Treatment Depends on the Severity of Hearing Dysfunction in Symptomatic Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20 : 1388
- 11) Rivera LB, et al. : Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002 ;110 : 762-767
- 12) Wu PH, et al. : The correlation between neonatal parameters and late-onset inner ear disorders in congenital cytomegalovirus infection: a 10-year population-based cohort study. *Clin Otolaryngol* 2022 ; 47, 107-114
- 13) Rosenthal LS, et al. :Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009 ; 28 : 515-520
- 14) Dhondt C, et al. :Vestibular Function in Children With a Congenital Cytomegalovirus Infection: 3 Years of Follow-Up. *Ear Hear* 2021 ; 42: 76-86
- 15) Zagólski O:Vestibular-evoked myogenic potentials and caloric stimulation in infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Laryngol Otol* 2008 ; 122 : 574-579
- 16) Corazzi V, et al. : Vestibular and postural impairment in congenital Cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022 ; 152 : 111005
- 17) Bernard S, et al. :Vestibular Disorders in Children With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 2015 ; 136 : e887-e895
- 18) Rawlinson WD, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017 ; 17 : e177-188

CQ4-3	無症候性児の眼科的なフォローアップは有用か？	
推奨： 出生時の眼科スクリーニングで眼底病変のない児については、生後6か月および1歳での眼科受診が有用である。その後は臨床症状出現時の受診を提案する。		
推奨の強さ： 弱い		エビデンスの強さ： C
推奨レベルに対する合意率： 100%(9/9)		

解説文

cCMV の眼科的異常所見は症候性の児に多くみられる。報告によるが、5~30%で網脈絡膜炎、周辺部網膜癒痕、視神経萎縮、白内障、角膜混濁、斜視などがみられる¹⁾。中でも視神経萎縮や後極部の網脈絡膜癒痕による後眼部の障害は視力予後に直接関わる所見であり、生後早期にこれらを発見し、適切な眼科管理を行うことが重要となる。バルガンシクロビル内服治療例、症候性 cCMV 児については CQ4-1 の解説を参照されたい。

無症候性児の眼科管理について明確な根拠となる報告は少ないが、Jin らの観察研究²⁾では、237 例(症候性 77 例、無症候性 109 例、コントロール 51 例)を長期経過観察した結果、症候性児において網脈絡膜癒痕が 19.5%、視神経萎縮が 11.7%、中枢性視覚障害が 14.3%、斜視が 23.4%と報告されているが、無症候性児とコントロールの児では視覚障害はみられなかった。また、Capretti らの観察研究³⁾では、48 例(症候性 18 例、無症候性 30 例)を6年間経過観察した結果、症候性児の 28%に網脈絡膜癒痕がみられたのに対し、無症候性児の眼底異常はなく、最終診察時の視覚障害についても、症候性児が 22%で視覚障害を有するのに対し、無症候性ではみられなかった。さらに、長期の視力予後に関しては中枢神経系の異常との関連が示唆されている。眼科的な長期予後に関するこれまでの報告^{1~7)}からは、症候性児の網脈絡膜炎は生後早期には進行の可能性のあるものの、無症候性児の遅発性の網膜障害はみられず、網脈絡膜病変は進行しないというのが現在の考え方である。

以上から眼科管理について考えてみると、無症候性とされている cCMV 児では、生下時の眼底検査で異常所見がなければ、視力予後を左右する重大な進行性の網脈絡膜病変は発症しないと考えられる。このため、無症候性児では生下時の眼底検査で異常がなければその後の眼科診察は不要で、臨床症状が出現した時点で受診とする報告もある^{2,7)}。しかし、新生児の眼底検査は、小児眼科を専門としない眼科医にとっては周辺部の観察が難しく、散瞳が悪い場合や児の体動が激しいと周辺部の網脈絡膜病変の確認が困難な場合もある。この点を踏まえると、無症候性児であっても複数回の確認をしたほうがよい。そこで、無症候性児の眼科受診に関しては、生下時と生後半年での散瞳による眼底検査、1歳では視力や眼位の検査を行うことを推奨する。その後の眼科受診については、日本では1歳6か月健診、3歳児健診の受診率が高く、また自治体に屈折検査が導入され普及率も高まっており、視力、屈折、眼位の異常が検出しやすい体制が整っているため、本ガイドラインでのフォローアップの推奨については1歳までとし、その後は臨床症状出現時の受診を推奨する。

本 CQ について システマティックレビュー 1 編、非ランダム化比較試験 1 編、観察研究 3 編、総説 1 編、その他 1 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Ghekiere S, et al. : Ophthalmological findings in congenital cytomegalovirus infection: when to screen, when to treat? *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2012 ; 49: 274-282
- 2) Jin HD, et al. : Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2017 ; 36: 877-882
- 3) Capretti MG, et al. : Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2017 ; 97: 57-63
- 4) Turriziani CA, et al. : Long-Term Clinical, Audiological, Visual, Neurocognitive and Behavioral Outcome in Children With Symptomatic and Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Treated With Valganciclovir. *Front Med (Lausanne)* 2020 ; 7: 268
- 5) Nicloux M, et al. : Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr* 2020 ; 27: 160-165
- 6) Forner G, et al. : High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis* 2015 ; 212: 67-71
- 7) Kadambari S, et al. : Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011 ; 87: 723-728

CQ4-4	無症候性児の精神運動発達のフォローアップは有用か？
推奨： 精神運動発達のフォローアップは有用である。症候性児と同様に、6歳までの精神運動発達評価を提案する（2年以上の精神運動発達評価は特に有用である）。	
推奨の強さ： 弱い	エビデンスの強さ： C
推奨レベルに対する合意率： 100%(9/9)	

解説文

無症候性 cCMV では、出生時に無症候（感音難聴のみ認める場合を含む）であっても、難聴を含む神経学的異常が遅発性に出現し、10～15%の症例に後遺症を残す^{1, 2)}。そのため、無症候性児であっても、診断後のフォローアップが必要と考えられる。一方、フォローアップの内容や期間に国際的に標準化されたものはない。症候の有無に関わらず、cCMV 児のフォローアップについては、複数のエキスパートオピニオンが、乳幼児期の聴力検査および発達検査の提案を行っている^{3～10)}。欧州小児感染症学会のエキスパートコンセンサスでは、1) 1歳になるまでに3～6か月ごと、3歳までに6か月ごと、6歳までに12か月ごとに聴力検査を行う、2) 少なくとも1歳まで(可能であれば2歳まで)発達検査を行うことを推奨している⁵⁾。カナダ小児科学会の総説も同様の推奨であるが、発達検査は2歳以上で必要な時期までと記載されている⁹⁾。

無症候性 cCMV 児の聴覚・神経発達予後のシステマティックレビューでは、2016年までに報告された聴覚予後に関する29編と神経発達予後に関する20編を検討した。聴覚予後に関しては、11/29編で5年以上、25/29編で2年以上フォローアップされ、5年以上の追跡例のうち、7～11%に聴覚障害が認められた。神経発達予後に関しては、6/20編で5年以上、16/20編で2年以上フォローアップされ、健常児との差異を認めない報告が多かった¹¹⁾。精神運動発達に関して個々の報告では、Zhang らは、無症候性 cCMV 児 49 例を 6 歳までフォローアップし、健常児と比較して、発達指数および知能指数が低いことを報告した¹²⁾。他方、Townsend らは、無症候性 cCMV 児 157 例を 5 年以上追跡し、14.1%に神経学的後遺症を認めた。このうち、中等度以上の後遺症は、1歳未満で発現していた¹³⁾。Korndewal らは、後方視的に保存ろ紙血で診断した cCMV 児と非 cCMV 児について、発達を6歳で評価し、無症候性 cCMV 児の8%に発達の遅れが認められた¹⁴⁾。国内の報告では、Koyano らは、無症候性 cCMV 児 43 例を 2 年以上フォローアップし、5 例(12%)に遅発性後遺症を認めたと報告した。5 例中、異常を認めた時期は、1歳(1例、両側難聴)、3歳(2例、発語の遅れ)、4歳(1例、自閉スペクトラム症)、および6歳(1例、注意欠如・多動症)であった¹⁵⁾。稲葉らは、無症候性 cCMV 児 15 例について、幼児期に言語発達の遅れが顕在化し、自閉スペクトラム症を7例に認めた¹⁶⁾。

Pinninti らは、無症候性 cCMV 児 40 例を 5 年間フォローアップし、45%の症例で前庭機能障害が認められた¹⁷⁾。Corazzi らは、12 編をレビューし、無症候性 cCMV 児における前庭機能評価の必要性、特に、感音難聴を有する児における前庭機能評価の重要性を提案した¹⁸⁾。無症候性 cCMV 児の血液・尿検体中のウイルス量に関する報告は乏しく、現時点では長期フォローアップ項目に提

案する根拠は不十分である（無症候性 cCMV 児の耳鼻咽喉科的なフォローアップは CQ4-2、眼科的なフォローアップは CQ4-3 を参照）。

本 CQ についてシステマティックレビュー 4 編、非ランダム化比較試験 1 編、観察研究 4 編、総説 8 編、その他 1 編を採用した。

(参考文献)

- 1) Boppana SB, et al. : Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. Clin Infect Dis 2013 ; 57 (Suppl 4) :S178-S181
- 2) Ross SA, et al. : Clinical outcome and the role of antivirals in congenital cytomegalovirus infection. Antiviral Res 2021 ; 191:105083
- 3) Gandhi RS, et al. : Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. Acta Paediatr 2010 ; 99:509-515
- 4) Kadambari S, et al. : Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. Early Hum Dev 2011 ; 87:723-728
- 5) Luck SE, et al. : Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. Pediatr Infect Dis J 2017 ; 36:1205-1213
- 6) Gantt S, et al. : Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection. Paediatr Child Health 2017 ; 22:72-74
- 7) Gunkel J, et al. : International opinions and national surveillance suggest insufficient consensus regarding the recognition and management practices of infants with congenital cytomegalovirus infections. Acta Paediatr 2017 ; 106:1493-1498
- 8) Rawlinson WD, et al. : Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Lancet Infect Dis 2017 ; 17:e177-e188
- 9) Barton M, et al. : Update on congenital cytomegalovirus infection: Prenatal prevention, newborn diagnosis, and management. Paediatr Child Health 2020 ; 25:395-396
- 10) Nicloux M, et al. : Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. Arch Pediatr 2020 ; 27:160-165
- 11) Bartlett AW, et al. : Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. Rev Med Virol 2017 ; 27: 1938
- 12) Zhang XW, et al. : Physical and intellectual development in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a longitudinal cohort study in Qinba mountain area, China. J Clin Virol 2007 ; 40:180-185
- 13) Townsend CL, et al. : Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. Clin Infect Dis 2013 ; 56:1232-1239
- 14) Korndewal MJ, et al. : Congenital Cytomegalovirus Infection: Child Development, Quality of Life and Impact on Daily Life. Pediatr Infect Dis J 2017 ; 36:1141-1147

- 15) Koyano S, et al. : Congenital cytomegalovirus in Japan: More than 2 year follow up of infected newborns. *Pediatr Int* 2018 ; 60:57-62
- 16) 稲葉雄二: 先天性サイトメガロウイルス感染症－耳鼻咽喉科と連携した神経発達診療. *小児科* 2016 ; 57:263-270
- 17) Pinninti S, et al. : Vestibular, Gaze, and Balance Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics* 12021 ; 47:e20193945
- 18) Corazzi V, et al. : Vestibular and postural impairment in congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022 ; 152:111005

資料

検索式

1) 重要臨床課題 1: CQ1-1, 1-2, 1-3

(検索日 2022. 4. 26)

【MEDLINE】116 件

- L1 S CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS+NT/CT OR ((CYTOMEGALOVIRUS+NT/CT OR CYTOMEGALO? OR CMV) AND INFECT?)
- L2 S L1 AND CONGENITAL?
- L3 S (L2/HUMAN OR (L2 NOT ANIMALS+NT/CT)) AND (2002-2022)/PY AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA AND (20020401-20220331)/UP
- L4 S PC/CT OR PREVEN? OR PROPHYL? OR INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION,VERTICAL+NT/CT OR (VERTICAL? OR FETOMATERNAL?)(3A)(INFECT? OR TRANSMI?) OR (MOTHER OR MATERNAL)(3A)(FETAL OR CHILD)(3A)(INFECT? OR TRANSMI?)
- L5 S PATIENT EDUCATION AS TOPIC+NT/CT OR EDUCAT?(3A)(PATIENT? OR PREGNAN? OR INTERVENT?) OR (PRENATAL? OR ANTENATAL?)(3A)(MANAG? OR FIND? OR CARE?) OR PRENATAL CARE+NT/CT
- L6 S ANTIBODIES+NT/CT OR SCREENING? OR MATERNAL SERUM SCREENING TESTS+NT/CT OR MATERNAL(2A)SERUM? OR RISK ASSESSMENT+NT/CT OR RISK?(3A)ASSESS?
- L7 S ULTRASONOGRAPHY+NT/CT OR PRENATAL DIAGNOSIS+NT/CT OR FETAL DISEASES+NT/CT OR FETUS+NT/CT(L)AB/CT OR FETAL(3A)ABNORMAL? OR ULTRASONO? OR ULTRASONIC? OR ULTRASOUND? OR PREGNAN?
- L8 S L3 AND (FETAL? OR FETUS? OR PRENATAL? OR ANTENATAL?)/TI
- L9 S L3 AND ((L4 OR L5 OR L6 OR L7))
- L10 S L8 OR L9
- L11 S L10 AND (CMV OR CYTOMEGALO?)/TI
- L12 S L10 AND (CMV OR CYTOMEGALO?)/TI
- L13 S L12 AND PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS+AUTO/CT
- L14 S L13 AND (DI/CT OR DIAGNOS?)/TI

【医中誌】111 件

- #1 サイトメガロウイルス/TH or サイトメガロウイルス感染症/TH or サイトメガロウイルス/al or cytomegalo/al or cmv/al
- #2 先天性疾患/TH or congenital/al or 先天/al
- #3 #1 and #2
- #4 ((#3 and CK=ヒト) or (#3 not CK=動物)) and (PT=会議録除く) and (DT=2002:2022) and (PDAT=2002/4/1:2022/3/31 or IDAT=2002/4/1:2022/3/31)
- #5 sh=予防 or 予防/al or prevent/al or prophyla/al or "educational intervent"/al or "antenatal manage"/al or 情報提供/al or 啓発/AL or 患者教育/TH or 治療教育/TH or 妊娠管理/TH or 妊娠管理/AL or 妊婦管理/AL
- #6 #4 and #5
- #7 感染症垂直伝播/TH or 垂直感染/AL or 垂直伝搬/AL or vertical/al or 産道感染/al or 経胎盤感染/al or 胎内感染/al or 母子間感染/al or 母児感染/al or 母児間感染/al or 羊水中感染/al or 母子感染/AL
- #8 #4 and #7
- #9 出生前管理/al or "Antenatal Care"/al or "Prenatal Care"/al or マタニティケア/al or 出生前ケア/al or 妊婦ケア/al or 分娩前管理/al or リスク評価/TH or リスク評価/al or "risk assess"/al
- #10 #4 and #9
- #11 screening/al or スクリーニング/al or 抗体/TH or 抗体/AL or ANTIBOD/AL
- #12 #4 and #11
- #13 胎児疾患/TH or 胎児異常/al or 胎児;異常/TH or 胎内診断/al or 出生前診断/TH or 出生前診断/AL or 超音波診断/TH or 超音波/al or 妊婦/al or 妊産婦/AL or ULTRASON/AL or ULTRASOUND/AL or "PRENATAL FIND"/AL or "ANTENATAL FIND"/AL or "FETAL ABNORMAL"/AL or "FETAL DIAGNOS"/AL
- #14 #4 and #13
- #15 #4 and 胎児/TI
- #16 #6 or #8 or #10 or #12 or #14 or #15
- #17 #16 and (CK=胎児 or 胎児/TH or 胎児/AL or FETAL/AL or FETUS/AL)

#18 #17 and (妊娠/ti or 胎児/ti or 診断/ti)

【Cochrane】 92 件

- #1 [mh "CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS"] OR (([mh CYTOMEGALOVIRUS] OR (CYTOMEGALO* OR CMV):ti,kw,ab) AND INFECT*:ti,kw,ab)
- #2 #1 and congenital*:ti,kw,ab
- #3 [mh "INFECTIOUS DISEASE TRANSMISSION, VERTICAL"] OR (PREVEN* OR PROPHYL* OR (VERTICAL* OR FETOMATERNAL*) near/3 (INFECT* OR TRANSMI*) OR (MOTHER OR MATERNAL) near/3 (FETAL OR CHILD) near/3 (INFECT* OR TRANSMI*)):ti,kw,ab
- #4 [mh "PATIENT EDUCATION AS TOPIC"] OR [mh "PRENATAL CARE"] OR (EDUCAT* NEAR/3 (PATIENT* OR PREGNAN* OR INTERVENT*) OR (PRENATAL* OR ANTENATAL*) near/3 (MANAG* OR CARE* OR FIND*)):ti,kw,ab
- #5 [mh ANTIBODIES] OR [mh "MATERNAL SERUM SCREENING TESTS"] OR [mh "RISK ASSESSMENT"] OR (SCREENING* OR MATERNAL near/2 SERUM* OR RISK* near/3 ASSESS*):ti,kw,ab
- #6 [mh ULTRASONOGRAPHY] OR [mh "PRENATAL DIAGNOSIS"] OR [mh "FETAL DISEASES"] OR [mh FETUS/AB] OR (FETAL near/3 ABNORMAL* OR ULTRASONO* OR ULTRASONIC* OR ULTRASOUND* OR PREGNAN*):ti,kw,ab
- #7 #2 and (#3 or #4 or #5 or #6)
- #8 #2 AND (PRENATAL* OR FETUS* OR FETAL* OR ANTENATAL*):ti
- #9 #7 OR #8
- #10 #9 with Cochrane Library publication date Between Apr 2002 and Mar 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special Collections
- #11 #9 with Publication Year from 2002 to 2022, in Trials
- #12 #10 or #11

【ハンドサーチ】 16 件

2) 重要臨床課題 2: CQ2-1, 2-2, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6

(検索日 2022. 4. 7)

【MEDLINE】 799 件

- L1 S CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS+NT/CT OR ((CYTOMEGALOVIRUS+NT/CT OR CYTOMEGALO? OR CMV) AND INFECT?)
- L2 S L1 AND CONGENITAL?
- L3 S (L2/HUMAN OR (L2 NOT ANIMALS+NT/CT)) AND (2002-2022)/PY AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA AND (20020401-20220331)/UP
- L4 S L3 AND (DI/CT OR DG/CT OR DIAGNOS? OR SCREENING? OR TEST? OR EXAMINAT?)
- L5 S INFANT, NEWBORN+NT/CT OR INFANT+AUTO/CT OR NEONAT? OR NEWBORN OR INFANT?
- L6 S PREGNAN? OR MATERNAL? OR MOTHER?
- L7 S L4 AND (L5 OR L6)
- L8 S ?SYMPTOM? OR ANTIBODIES+NT/CT OR ANTIBODY AFFINITY+NT/CT OR ANTIBOD? OR AVIDIT? OR HEARING LOSS+NT/CT OR HEARING?(3A)(LOSS? OR DISORDER? OR NEONAT? OR NEWBORN?) OR OTOLOGIC? OR HEARING TESTS+NT/CT
- L9 S ULTRASONOGRAPHY, PRENATAL+NT/CT OR ULTRASO?(3A)(PRENATAL? OR FETAL? OR FETUS? OR ANTENATAL?)
- L10 S RADIOGRAPHY+NT/CT OR RADIOGRAPH? OR RADIOLOG? OR OPHTHALMOLOG?
- L11 S NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNIQUES+NT/CT OR PCR OR POLYMERASE?(3A)CHAIN?(3A)REACT? OR NUCLE?(3A)AMPLIF?(3A)TECHNIQ?
- L12 S DRIED BLOOD SPOT TESTING+NT/CT OR GUSRIE? OR DRIED?(3A)SPOT? OR UMBILICAL CORD+NT/CT OR UMBILICAL? (3A)CORD? OR RETROSPECT?
- L13 S L7 AND (L8-L12)
- L14 S L13 AND (CONGENITAL? OR NEONAT? OR NEWBORN? OR INFANT? OR PREGNAN? OR MATERNAL? OR MOTHER?)(5A)(CMV OR CYTOMEGAL? OR INFECT?)/TI

【医中誌】 282 件

- #1 サイトメガロウイルス/TH or サイトメガロウイルス感染症/TH or サイトメガロウイルス/al or cytomegalo/al

- or cmv/al
- #2 先天性疾患/TH or congenital/al or 先天/al
- #3 #1 and #2
- #4 ((#3 and CK=ヒト) or (#3 not CK=動物)) and (PT=会議録除く) and (DT=2002:2022) and (PDAT=2002/4/1:2022/3/31 or IDAT=2002/4/1:2022/3/31)
- #5 SH=診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断
- #6 診断/AL or 診断/TH or DIAGNOS/AL or screening/al or スクリーニング/al or 検査/al or examinat/al or test/al
- #7 妊娠/AL or 妊婦/AL or 妊産婦/AL or 母体/AL or MATERNAL/AL or PREGNAN/AL or MOTHER/al
- #8 新生児/TH or 新生児疾患/TH or 新生児/AL or NEWBORN/AL or NEONAT/AL or infant/al or 乳児/al
- #9 #4 and (#5 or #6) and (#7 or #8)
- #10 聴力障害/TH or 聴力障害/AL or 難聴/AL or 聴覚障害/AL or hearing/al or 聴覚/al
- #11 抗体/TH or 抗体親和性/TH or 抗体/AL or ANTIBOD/AL or AVIDIT/AL or アビディティ/AL or 親和性/AL or アフィニティ/al
- #12 出生前超音波診断/TH or 胎児超音波/al or 出生前超音波/al or "prenatal ULTRAS"/AL or "fetal ULTRAS"/AL
- #13 臨床所見/AL or 症候/AL or 症状/AL or SYMPTOM/AL or 異常所見/AL or 徴候/AL
- #14 X線診断/TH or X線/AL or 放射線/AL or 眼科/AL or 耳鼻科/al or 耳鼻咽喉/al or radiogra/al or radiolog/AL or ophthalmolog/AL or otologic/AL
- #15 核酸増幅法/TH or PCR/AL or "POLYMERASE CHAIN"/AL or ポリメラーゼ連鎖/AL or 核酸増幅/AL or "NUCLEIC ACID AMPLIF"/AL
- #16 Guthrie/AL or ガスリー/AL or RETROSPECT/AL or レトロスペク/al or 後ろ向き/AL or 後方視/AL or 保存検体/al
- #17 乾燥血液濾紙検査/TH or "DRIED BLOOD"/AL or 濾紙血/AL or ろ紙血/AL or 乾燥血/AL or 臍帯/TH or 臍帯/AL or UMBILICAL/al
- #18 #9 and (#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17)
- #19 #18 and (cmv/ti or cytomegalo/ti or サイトメガロ/ti)

【Cochrane】54件

- #1 [mh "CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS"] OR (([mh CYTOMEGALOVIRUS] OR (CYTOMEGALO* OR CMV):ti,kw,ab) AND INFECT*:ti,kw,ab)
- #2 #1 and congenital*:ti,kw,ab
- #3 #2 and (DIAGNOS* OR SCREENING* or examinat* or test*):ti,kw,ab
- #4 #2 and ([mh /DI] or [mh /DT])
- #5 #3 or #4
- #6 #5 and (infant* or newborn* or neonat* or pregnan* or mother* or maternal*):ti,kw,ab
- #7 #6 with Cochrane Library publication date Between Apr 2002 and Mar 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special Collections
- #8 #6 with Publication Year from 2002 to 2022, in Trials
- #9 #7 or #8

【ハンドサーチ】5件

3) 重要臨床課題 3: CQ3-1, 3-2, 3-3, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7

(検索日 2022. 4. 14)

【MEDLINE】260件

- L1 S CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS+NT/CT OR ((CYTOMEGALOVIRUS+NT/CT OR CYTOMEGALO? OR CMV) AND INFECT?)
- L2 S L1 AND CONGENITAL?
- L3 S (L2/HUMAN OR (L2 NOT ANIMALS+NT/CT)) AND (2002-2022)/PY AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA AND (20020401-20220331)/UP
- L4 S GANCICLOVIR+NT/CT OR GANCICLOVIR? OR VALGANCICLOVIR? OR GCV OR VGCV
- L5 S L3 AND L4

- L6 S HEARING LOSS+NT/CT OR HEARING?(W)(LOSS? OR DISORDER?) OR CENTRAL NERVOUS SYSTEM VIRAL DISEASES+NT/CT OR (CNS OR CENTRAL(W)NERVOUS)(3A)(INFECT? OR DISEASE?)
- L7 S RETINITIS+NT/CT OR CHOROIDITIS+NT/CT OR RETINITI? OR CHOROIDIT? OR CHORIORETINIT?
- L8 S LIVER DISEASES+NT/CT OR (LIVER? OR HEPATIC?)(3A)(FUNCT? OR DYSFUNCT? OR HYPOFUNCT?)
- L9 S TREATMENT OUTCOME+NT/CT OR OUTCOME? OR PROGNOS?
- L10 S NEONATAL?(3A)PERIOD? OR INFANCY?
- L11 S ADMINISTRATION, ORAL+NT/CT OR ADMINISTRATION, INTRAVENOUS+NT/CT OR ORAL? OR INTRAVENOUS? OR INJECT? OR INFUS? OR IV OR IVD
- L12 S AE/CT OR CI/CT OR (SIDE OR ADVERSE)(W)(EFFECT? OR REACT? OR EVENT?) OR AE OR ADR
- L13 S NEUTROPENIA+NT/CT OR NEUTROPENI?
- L14 S EFFICACY?
- L15 S VIRAL LOAD+NT/CT OR VIRAL?(W)LOAD? OR ABR OR EVOKED POTENTIALS, AUDITORY, BRAIN STEM+NT/CT OR EVOK?(3A)(BRAINSTEM? OR BRAIN(W)STEM) OR DRUG(3A)RESISTAN? OR DRUG RESISTANCE, VIRAL+NT/CT OR ANTIVIRAL AGENTS+AUTO/CT OR ANTIVIRAL? OR ANTI(W)VIRAL?
- L16 S L5 AND (L6-L15)
- L17 S L5 AND (GANCICLOVIR? OR VALGANCICLOVIR? OR GCV OR VGCV)/TI
- L18 S L16 OR L17

【医中誌】170件

- #1 サイトメガロウイルス/TH or サイトメガロウイルス感染症/TH or サイトメガロウイルス/al or cytomegalo/al or cmv/al
- #2 先天性疾患/TH or congenital/al or 先天/al
- #3 #1 and #2
- #4 ((#3 and CK=ヒト) or (#3 not CK=動物)) and (PT=会議録除く) and (DT=2002:2022) and (PDAT=2002/4/1:2022/3/31 or IDAT=2002/4/1:2022/3/31)
- #5 Ganciclovir/TH or ガンシクロビル/al or ganciclovir/al or (Ganciclovir/TH or GCV/AL)
- #6 #4 and #5
- #7 中枢神経系ウイルス性疾患/TH or "Central Nervous System Viral"/AL or 中枢神経障害/AL or 中枢神経系ウイルス/AL or 聴力障害/TH or 聴力障害/AL or 難聴/AL or 聴覚障害/AL or "HEARING LOSS"/AL or "HEARING DISORDER"/AL or 治療成績/TH or 治療成績/AL or 効果判定/AL or OUTCOME/AL or アウトカム/AL or 網膜炎/TH or 脈絡膜炎/TH or 網膜炎/AL or 脈絡膜炎/AL or CHORIORETINITIS/AL or RETINIT/AL or CHOROIDIT/AL
- #8 #6 and #7
- #9 肝臓疾患/TH or 肝不全/AL or 肝機能障害/AL or 肝機能低下/AL or 肝機能不全/AL or 肝機能異常/AL or "LIVER FUNCT"/AL or "HEPATIC FUNCT"/AL or "LIVER DYSFUNCT"/AL or "HEPATIC DYSFUNCT"/AL or "LIVER HYPOFUNCT"/AL or "HEPATIC HYPOFUNCT"/AL
- #10 #6 and #9
- #11 乳児期/AL or 新生児期/AL or 予後/AL or 予後/TH or PROGNOSIS/AL or SH=予後 or "NEONATAL PERIOD"/AL or INFANCY/AL
- #12 #6 and #11
- #13 経口投与/TH or 静脈内投与/TH or 経口/AL or 服薬/AL or 服用/AL or 内服/AL or 静注/AL or 静脈内/AL or 点滴/AL or INJECT/AL or INFUS/AL
- #14 #6 and #13
- #15 SH=副作用,化学的誘発 or 医薬品副作用と有害反応/TH or 有害作用/AL or 副作用/AL or "SIDE EFFECT"/AL or "ADVERSE REACT"/AL or "ADVERSE EVENT"/AL or "ADVERSE DRUG"/AL or 好中球減少症/TH or 好中球減少/AL or NEUTROPENI/AL
- #16 #6 and #15
- #17 ウイルス量/TH or ウイルス量/AL or "VIRAL LOAD"/AL or 脳幹聴覚誘発電位/TH or ABR/AL or 聴性脳幹/AL or 聴覚脳幹/AL or 聴覚誘発脳幹/AL or 聴性脳幹/AL or 脳幹聴性/AL or 脳幹聴覚/AL or "EVOKED POTENTIAL"/AL or 治療効果/AL or efficacy/al
- #18 #6 and #17
- #19 薬物抵抗性/TH or 薬物耐性/AL or 薬剤耐性/AL or 抗ウイルス薬耐性/AL or 抗ウイルス剤耐性/AL or 抗ウイルス剤/TA or 抗ウイルス薬/TA or ANTIVIR/AL or ANTI-VI/AL or "DRUG RESISTAN"/AL
- #20 #6 and #19
- #21 (GANCICLO/TI or ガンシクロ/TI or GCV/TI) and #6
- #22 #8 or #10 or #12 or #14 or #16 or #18 or #20 or #21

【Cochrane】25件

- #1 [mh "CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS"] OR (([mh CYTOMEGALOVIRUS] OR (CYTOMEGALO* OR CMV):ti,kw,ab) AND INFECT*:ti,kw,ab)
- #2 #1 and congenital*:ti,kw,ab
- #3 [mh GANCICLOVIR] OR (GANCICLOVIR* OR VALGANCICLOVIR* OR GCV OR VGCV):ti,kw,ab
- #4 #2 and #3
- #5 #4 with Cochrane Library publication date Between Apr 2002 and Mar 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special Collections
- #6 #4 with Publication Year from 2002 to 2022, with Cochrane Library publication date Between Apr 2002 and Mar 2022, in Trials
- #7 #5 OR #6

【ハンドサーチ】20件

4) 重要臨床課題 4: CQ4-1, 4-2, 4-3, 4-4

(検索日 2022. 3. 31)

【MEDLINE】427件

- L1 S CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS+NT/CT OR ((CYTOMEGALOVIRUS+NT/CT OR CYTOMEGALO? OR CMV) AND INFECT?)
- L2 S L1 AND CONGENITAL?
- L3 S (L2/HUMAN OR (L2 NOT ANIMALS+NT/CT)) AND (2002-2022)/PY AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA AND (20020401-20220331)/UP
- L4 S GANCICLOVIR+NT/CT OR GANCICLOVIR? OR VALGANCICLOVIR? OR GCV OR VGCV
- L5 S EAR DISEASES+NT/CT OR HEARING?(W)(LOSS? OR DISORDER?) OR VESTIBULAR? OR COCHLEAR? OR NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS+NT/CT OR NEURODEVELOP? OR RETINIT? OR DEVELOPMENT?(3A)(DELAY? OR DISABILIT? OR DISORDER? OR MOTOR?)
- L6 S LANGUAGE DEVELOPMENT+NT/CT OR LANGUAGE DEVELOPMENT DISORDERS+NT/CT OR (SPEECH? OR LANGUAGE?)(3A)(DELAY? OR DISABILIT?OR DISORDER?)
- L7 S FOLLOW-UP STUDIES+NT/CT OR LONG?(3A)(FOLLOW? OR OUTCOM? OR MANAGE?) OR (FOLLOW? OR OUTCOME? OR MANAGE?)/TI
- L8 S EYE DISEASES+NT/CT OR VISION, OCULAR+NT/CT OR STRABISMUS? OR OCULAR? OR VISUAL? OR VISION? OR ASYMPTOMATIC? OR OPTIC ATROPHY+NT/CT OR OPTIC?(3A)ATROPH? OR CHORIORETINIT? OR OPHTHALMOLOGIC? OR OTOLOGIC?
- L9 S L3 AND (L4-L8)
- L10 S (CMV OR CYTOMEGALO?)/TI AND CONGENIT?/TI AND L9
- L11 S L10 AND (NEONAT? OR NEWBORN? OR INFANT? OR CHILD?)
- L12 S L11 AND (HEARING? OR VALGAN? OR GCV OR VGCV OR GANCICLO? OR NEURODEVELOP? OR DEVELOP? OR SPEECH? OR LANGUAGE? OR EYE OR OPHTHALMOLOGIC? OR OTOLOGIC? OR EAR OR VESTIBULAR? OR COCHLEAR?)/TI
- L13 S L11 AND (FOLLOW? OR OUTCOME? OR RETINIT? OR CHORIORETINIT? OR ASYMPTOM? OR VISUAL? OR VISION? OR OCULAR? OR MANAGE?)/TI
- L14 S L11 AND (NEONAT? OR NEWBORN? OR INFANT? OR CHILD?)/TI
- L15 S L12-L14

【医中誌】313件

- #1 サイトメガロウイルス/TH or サイトメガロウイルス感染症/TH or サイトメガロウイルス/al or cytomegalo/al or cmv/al
- #2 先天性疾患/TH or congenital/al or 先天/al
- #3 #1 and #2
- #4 ((#3 and CK=ヒト) or (#3 not CK=動物)) and (PT=会議録除く) and (DT=2002:2022) and (PDAT=2002/4/1:2022/3/31 or IDAT=2002/4/1:2022/3/31)
- #5 Ganciclovir/TH or ガンシクロビル/al or ganciclovir/al or (Ganciclovir/TH or GCV/AL)
- #6 耳疾患/TH or 耳鼻科/AL or 耳鼻咽喉/AL or 聴力障害/AL or 難聴/AL or 聴覚障害/AL or "HEARING LOSS"/AL or "HEARING DISORDER"/AL or VESTIBULAR/AL or COCHLEAR/AL or 前庭/AL or 蝸牛/AL

- #7 神経発達症/TH or 神経発達/AL or NEURODEVELOP/AL or 発達遅/AL or 発達障害/al or "DEVELOPMENTAL DELAY"/AL or "DEVELOPMENTAL DISABILIT"/AL or "DEVELOPMENTAL DISORDER"/AL
- #8 網膜炎/AL or RETINIT/AL or "MOTOR DEVELOP"/AL or 運動発達/AL or 言語発達/TH or 言語発達/AL or "SPEECH DELAY"/AL or "LANGUAGE DELAY"/AL or "SPEECH DISORDER"/AL or "LANGUAGE DISORDER"/AL or "SPEECH DISABILIT"/AL or "LANGUAGE DISABILIT"/AL
- #9 FOLLOW/AL or 長期経過/AL or OUTCOME/AL or アウトカム/AL or フォロー/AL or 管理/al or manage/al
- #10 眼疾患/TH or 眼科/AL or 視覚障害/AL or 視力/TH or 脈絡膜炎/AL or CHORIORETINIT/AL or CHOROIDIT/AL or 視力/AL or VISUAL/AL or VISION/AL or OCULAR/AL or 斜視/AL or STRABISMUS/AL or 視神経萎縮/TH or 視神経萎縮/AL or "OPTIC ATROPH"/AL
- #11 ASYMPTOM/AL or 無症候/AL
- #12 #4 and (#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11)
- #13 #12 and (CMV/TI or CYTOMEGALO/TI or サイトメガロ/TI)

【Cochrane】78件

- #1 [mh "CYTOMEGALOVIRUS INFECTIONS"] OR (([mh CYTOMEGALOVIRUS] OR (CYTOMEGALO* OR CMV):ti,kw,ab) AND INFECT*:ti,kw,ab)
- #2 #1 and congenital*:ti,kw,ab
- #3 [mh GANCICLOVIR] OR (GANCICLOVIR* OR VALGANCICLOVIR* OR GCV OR VGCV):ti,kw,ab
- #4 [mh "EAR DISEASES"] OR [mh "NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS"] OR(HEARING near/2 (LOSS* OR DISORDER*) OR NEURODEVELOP* OR RETINIT* OR DEVELOPMENT* near/3 (DELAY* OR DISABILIT* OR DISORDER*) OR VESTIBULAR* OR COCHLEAR* OR MOTOR* near/3 DEVELOP*):ti,kw,ab
- #5 [mh "LANGUAGE DEVELOPMENT"] OR [mh "LANGUAGE DEVELOPMENT DISORDERS"] OR (SPEECH* OR LANGUAGE*) near/3 (DELAY* OR DISABILIT* OR DISORDER*):ti,kw,ab
- #6 [mh "FOLLOW-UP STUDIES"] OR (FOLLOW* OR OUTCOM* OR MANAGE*):ti,kw,ab
- #7 [mh "EYE DISEASES"] OR [mh "VISION, OCULAR"] OR [mh "OPTIC ATROPHY"] OR (STRABISMUS* OR OCULAR* OR VISUAL* OR VISION* OR ASYMPTOMATIC* OR OPTIC* near/3 ATROPH* OR CHORIORETINIT* OR OPHTHALMOLOGIC* OR OTOLOGIC*):ti,kw,ab
- #8 #2 and (#3 or #4 or #5 or #6 or #7)
- #9 #8 with Cochrane Library publication date Between Apr 2002 and Mar 2022, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Clinical Answers, Editorials, Special Collections
- #10 #8 with Publication Year from 2002 to 2022, in Trials
- #11 #9 or #10

【ハンドサーチ】0件