

特集 サイトメガロウイルス (CMV) 感染症

サイトメガロウイルス感染症の薬物治療

¹⁾ 昭和大学薬学部薬物療法学講座 (遺伝解析薬学部門)

²⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

根来 孝治¹⁾ 若林 仁美^{1,2)}

村山純一郎²⁾ 中野 泰子¹⁾

はじめに

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) は、ヒトヘルペスウイルスに属する2本鎖DNAウイルスである。現在ヘルペスウイルスは、herpes simplex virus 1 (HSV-1), herpes simplex virus 2 (HSV-2), varicella zoster virus (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus, human herpesvirus 6 (HHV-6), human herpesvirus 7 (HHV-7) と human herpesvirus 8 (HHV-8) の8種類が知られている。唾液などの体液や母乳により感染するため、以前は、成人の抗体保有率が90%台と高値を示したが、最近では70%台に減少している。一度、感染が成立すると宿主の免疫機能より逃れ、体内で潜伏感染状態 (通常は、T細胞や単球・マクロファージ系細胞)¹⁾ となり不顕性に経過するが、宿主の免疫機能が著しく低い状態 (臓器移植や白血病治療などによる骨髄抑制状態、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 等の永続的な免疫抑制状態、免疫機能が未熟な胎児) では、再活性化が起こり様々な病気 (CMV 脳炎, CMV 網膜炎, CMV 肺炎など) を引き起こす。

臨床的に問題となるのは、免疫能が極端に低下している場合であり、母体内で胎児が感染する先天性CMV感染 (特に免疫能が未発達であり、母体からの抗体を受け取らないまま出生してしまう極低出生体重児)²⁾、移植患者 (臓器移植では、ドナー側がCMV抗体陽性、レシピエント側が陰性の場合ハイリスクとなる、一方、造血幹細胞移植では、ドナー陰性、レシピエント陽性の場合、ハイリスクとな

る)、骨髄抑制状態にある癌患者やAIDS患者においてCMV感染は重篤な病態に至る場合がある。

治療には、CMV高力価免疫グロブリンや抗ウイルス薬が用いられる。現在我が国でCMV感染症に対して使用されている抗ウイルス薬は、その構造により3種類に分類される。ヌクレオシド類似体 (nucleoside analog) であるガンシクロビル (ganciclovir) やそのプロドラッグであるバルガンシクロビル (valganciclovir)、ヌクレオチド類似体 (nucleotide analog) であるシドフォビル (cidofovir) とピロリン酸類似体 (pyrophosphate analog) であるホスカルネット (foscarnet) である³⁾。いずれの薬物も、ウイルスDNA polymeraseを標的としている。作用機序は、ヌクレオシド類似体やヌクレオチド類似体は、三リン酸化されて初めてDNA polymeraseの基質となる。ガンシクロビルは、ウイルスUL97 protein kinaseにより一リン酸化され、細胞由来の酵素により二、三リン酸化される⁴⁾。シドフォビルは構造中にリン酸基を1つ保有しており、細胞内酵素により同様に二、三リン酸化される。そして、三リン酸化核酸との競合により、ウイルスDNA polymeraseの活性を阻害する⁵⁾。ピロリン酸類似体であるホスカルネットは、ウイルスDNA polymeraseのピロリン酸結合部位に直接結合し、その活性を阻害する⁶⁾。哺乳類DNA polymeraseより100倍以上の親和性を有する。

本稿では、サイトメガロウイルス感染症に用いられる薬物とその作用機序、および薬物治療について概説する。

表 1

一般名	商品名	投与経路	用法・用量（維持量）	主たる副作用
ガンシクロビル	デノシン	点滴静注	5 mg/kg × 2回 (5 mg/kg × 1)	骨髄抑制
バルガンシクロビル	バリキサ	経口	900 mg × 2回 (900 mg × 1回)	骨髄抑制
シドフォビル	ビスタイド	点滴静注	5 mg/kg/週1回を2回 以後2週に1回	骨髄抑制, 腎機能障害
ホスカルネット	ホスカビル	点滴静注	90 mg/kg × 2回 (90-120 mg/kg × 1回)	骨髄抑制, 電解質異常

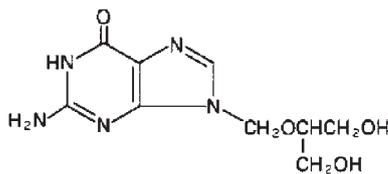


図 1 Ganciclovir

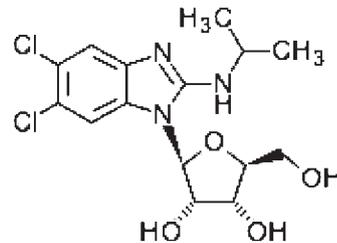


図 3 Maribavir

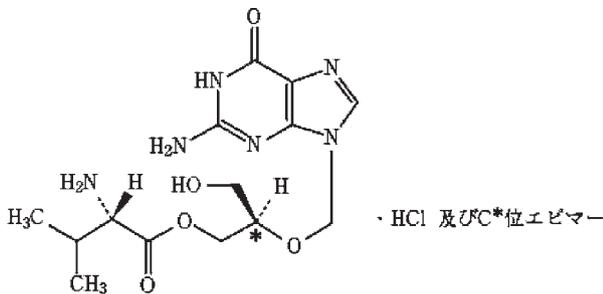


図 2 Valganciclovir

抗ウイルス薬（表1）

1. スクレオシド類似体

抗ヘルペス薬であるアシクロビルは、チミジンキナーゼ（TK）により一リン酸化されるが、CMVはTKを有しないためガンシクロビルより効果が劣る。同類の化合物であるガンシクロビル（デノシン点滴静注用 500 mg）とバリンエステルを結合したプロドラッグであるバルガンシクロビル（バリキサ錠 450 mg）が AIDS 患者、臓器移植（造血幹細胞移植含）、悪性腫瘍における CMV 感染症に適応が承認されている。また、先天性 CMV 感染症の治療においては、使用法と副作用モニターに関し、厚生省研究班からプロトコールが提示されている。ガンシクロビルが注射剤で用いられるのに対し、バルガ

ンシクロビルは、経口剤として利用できる。殆どが未変化体のまま腎臓より排泄されるため、腎障害が認められる患者では用量調節の必要がある。ガンシクロビルの投与量は、初期治療としては、1回 5 mg/kg、1日 2回 1時間以上かけて点滴静注する。また、維持量としては、1日 6 mg/kg、週に 5日間、又は、1日 5 mg/kg、週に 7日間 1時間以上かけて点滴静注する。バルガンシクロビルの成人に対する初期投与量は、1回 900 mg を 1日 2回食後に経口投与する。維持量としては、1回 900 mg を 1日 1回食後に経口投与する。副作用としては、骨髄抑制（発現率 30～50%と高値を示す）、神経毒性（頭痛、せん妄などの中枢神経症状を呈する）と催奇形性に注意が必要である。また、長期使用により耐性ウイルスが出現する。

国内では未承認であるが、スクレオシドのベンズイミダゾール誘導体であるマリバビル（Maribavir）が異なる作用機序により効果を発揮する。マリバビルは、ウイルス UL97 protein kinase が標的である。UL97 は、DNA 複製に関与する UL44 のリン酸化やカプシドの核から細胞質への放出を阻害する⁷⁾。ガンシクロビル、ホスカルネットやシドフォビルが

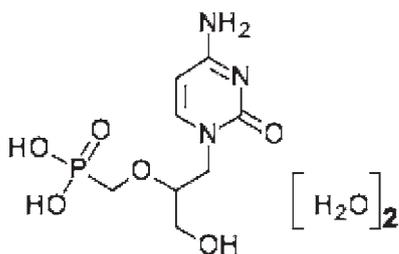


図 4 Cidofovir

無効な場合用いられる。副作用に味覚障害があるが、重篤なものは認められていない。しかし、造血幹細胞移植でのCMV感染症予防投与 (prophylaxis) に関する第3相試験において、有効性が認められず臨床試験が打ち切られている⁸⁾。更なる詳細な検討が必要なようである。

2. スクレオタイド類似体

シドフォビル (ピスタイド点滴静注用 375 mg) は、国内ではCMV感染症には未承認薬である。しかし、既存の承認薬では無効なAIDS患者において耐性ウイルスによる感染症に使用することがある (厚生労働省エイズ治療薬研究班から入手可能である)。また、天然痘患者の治療においては、必要と認められる場合、厚生労働省健康局結核感染症課に連絡し提供を受けることができる。作用機序がガンシクロビルやホスカルネットとは異なるため、両剤に耐性があるウイルスにも有効である。初期治療には、5 mg/kg/週1回を2回行い、維持量として同用量を2週に1回点滴静注する。効果持続時間が長いため投与回数が少なく済むが、副作用の発現も遷延する。副作用には、骨髄抑制と腎障害があり、腎障害は不可逆的であると考えられている。また、腎障害の低減のため、プロベネシドを併用し輸液の負荷が重要である。

3. ピロリン酸類似体

ホスカルネット (点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL) は、AIDS患者におけるCMV網膜炎と造血幹細胞移植患者 (2011年追加適応) におけるCMV血症とCMV感染症に適応が認められている。ホスカルネットは、細胞内でUL97 protein kinaseによりリン酸化される必要がないため、このタンパク質の変異によるガンシクロビル耐性ウイルスにも効果を示す。それぞれの疾患により用法用量が若干異なる。

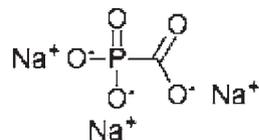


図 5 Foscarnet

る。前者における初期治療では、1回60 mg/kgを1日3回又は、1回90 mg/kgを1日2回点滴静注し、2～3週間行う。後者では、60 mg/kgを1日2回点滴静注し、1～2週間行う。両適応症とも維持療法として、1回90～120 mg/kgを2時間以上かけ1日1回点滴静注する。副作用としては、腎機能障害と電解質異常 (Mg, Ca, Kをキレートすることにより濃度低下) が認められる。腎尿細管に直接障害を与えるため、急性尿細管壊死をきたすことがある。腎障害低減の目的のため生理食塩液0.5～1 L 1回、最大2.5 L/日までの水分補給を行う。併用利尿薬としてはチアジド系利尿薬を用いる。

その他の薬物

1. 免疫グロブリン製剤

国内では未承認であるが、CMV感染症の中でもCMV肺炎の場合には、ガンシクロビルと併用し高用量の免疫グロブリンが用いられる⁹⁾。作用機序としては、抗体分子がウイルスに結合することにより細胞への侵入を阻害、エンベロープを有するウイルスでは補体活性化によりウイルス融解又は、食細胞による貪食促進又は、ウイルス感染細胞 (ウイルス抗原を発現) を抗体依存性細胞障害活性 (ADCC) により傷害等が考えられている。投与量は、200～500 mg/kgを1日おきに2週間、その後、週に1回投与する。副作用としては、発熱、悪寒、発疹、チアノーゼなどがみられるが一過性であり自然に消失する。重大なものでは、ショックやアナフィラキシー様症状が稀に出現することがあり注意が必要である。また、特定生物由来製剤であるため、感染症伝播の可能性は排除できない。免疫グロブリン製剤は、製品ロット毎にCMV抗体価が異なり、製薬企業から抗体価情報を入手できる。

2. CMV高力価免疫グロブリン (サイトガム Cytogam)

国内では、未承認である。サイトメガロウイルス

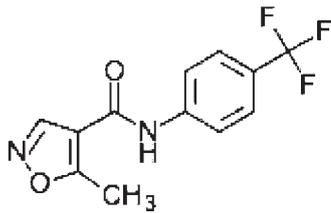


図 6 Leflunomide

抗体を高力価で含有する製剤であり、米国では1990年代に本剤単剤或いはガンシクロビルとの併用で移植患者に予防投与が行われており、患者の生存率改善への寄与が報告されている。また、先天性CMV感染症において、胎児腹腔内投与法が1995年以降我が国で実施され、有用性が示されつつある¹⁰⁾。通常、移植後72時間以内に1回50～150 mg/kg、2, 4, 6, 8週後に1回100 mg/kg、12, 16週後に1回50 mg/kgを静脈内投与する。年齢および症状に応じて適宜増減する。

3. ホミビルセン (Vitravene)

世界で初めて実用化されたアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤であるが、あまり売れなかったためヨーロッパでは、販売を中止している。作用機序は、CMVの前初期抗原2 (immediate early antigen 2: IE2) の転写を阻害する¹¹⁾。AIDS患者におけるCMV網膜炎に対する眼球内注射にのみFDAで認可され使用されている。国内では承認されていない。

4. CMV ワクチン

ワクチンは、現在 phase 2 臨床試験を終了しており、将来、女性 (出産可能性のある) や移植患者に対するCMV感染症の予防に役立つと考えられる。実際に、母体へのCMV envelope glycoprotein B and M59 adjuvant ワクチン投与は、3年後の先天性CMV感染症を50%減少させ¹²⁾、CMV再活性化に対し40%のRRR (relative risk reduction) という結果を得ている。現在、更なる検討中にある。

5. レフルノミド (アラバ錠)

本剤は、ピリミジン合成を阻害することにより免疫抑制効果を示す。関節リウマチに適応が承認されている。まだ、臨床研究段階であるが、レフルノミドは、CMVやHSV-1のウイルス粒子の構築を妨害することにより複製を阻害する¹³⁾。臓器移植患者に

おけるCMV感染に有用であると推測されている¹⁴⁾。

薬物治療

1. 先天性CMV感染症

先天性CMV感染症に対する治療には、抗ウイルス薬、高力価CMV免疫グロブリンの使用が考慮されている。妊娠女性を含めたCMV未感染成人のCMV感染症に対し、抗ウイルス薬 (ガンシクロビル、ホスカルネット、シドファビル) を投与することによる有効性を報告する論文は多数認められる。しかし、妊娠女性に抗ウイルス薬を投与することにより、胎盤を経由した胎児へのCMV移行を減少させるという報告は殆どない。妊娠女性へのバルガンシクロビル経口投与は、新生児のCMV感染症発症率に関して対照群と比べ差異は認められなかった¹⁵⁾。一方、症候性先天性CMV感染新生児に対し抗ウイルス薬治療をおこなうことは、保険適用はないものの死亡率や神経学的な後遺症 (聴力、精神運動発達) 発現を減少させるという報告がある^{16,17)}。国内では、厚生労働研究班による治療プロトコルが報告されており、ガンシクロビル、バルガンシクロビルを用いた治療が示されている (表2)¹⁸⁾。

海外では、妊娠女性に対し高力価CMV免疫グロブリン治療が検討されており、出生時の症候性CMV感染症を減少させるという報告がある¹⁹⁾。157例の妊娠女性に対する高力価CMV免疫グロブリン治療 (intravenous hyperimmune globulin therapy: IVIG) に対する前向き研究が行われ、羊水感染の認められる“治療グループ”に投与量200 U/kg、羊水感染の認められない“予防グループ”に投与量100 U/kgを設定し解析された。治療グループでは、対照群が14名中7名に症候性CMV感染症が認められたのに対し、IVIG投与群では、31名中1名にしか発症が認められなかった。また、予防グループでは、対照群47名中19名 (40%) に症候性CMV感染症が認められたのに対し、IVIG投与群では、37名中6名 (16%) にしか発症が認められなかった。同グループにより、引き続き行われた研究により、聴力障害や精神運動発達の遅延が対照群より母体へのIVIG投与群で明らかに減少し有効であったことが示されている (調整OR 14, 95% CI 1.7-110)²⁰⁾。しかし、これらの研究は、無作為化、プラセボ対

表 2

		注射薬 (ガンシクロビル)	経口薬 (バルガンシクロビル)
初回治療	投与量 期間	6 mg/kg/回 × 2 6 週間	(授乳後) 16 mg/kg/回 × 2 6 週間
追加治療	投与量 期間		(授乳後) 16 mg/kg/回 × 2 6 週間
	副作用	骨髄抑制	骨髄抑制

照群が設定されておらず、限定的な解析結果と考えられている。現在、米国での大規模マルチセンター National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) トライアルや無作為化 European トライアルの結果の解析が進行中であり、有用性が検討されている。

2. 造血幹細胞移植における CMV 感染症

移植後感染症では、抗ウイルス薬による予防治療 (prophylactic therapy) や先制攻撃的治療 (pre-emptive therapy) が行われている。Pre-emptive therapy は、CMV pp65 抗原の測定や分子生物学的手法 (Real-time PCR 法など) によりウイルス量を確認 (CMV 血症: CMV antigenemia) した上でハイリスク患者に治療を行う方法であるが、ユニバーサルな prophylactic therapy を行うより、耐性菌の出現や抗ウイルス薬による骨髄抑制などの副作用発現を軽減するため主流となっている。しかし、pre-emptive therapy の問題点は、事前にウイルスが認められなくても CMV antigenemia 陽性となった時点で、既に CMV 臓器障害 (特に CMV 胃腸炎) が発症することがあり、治療が後手に回ってしまうことである。造血幹細胞移植では、固形臓器移植より CMV 感染症が重症に陥りやすく、より注意が必要となる。

Prophylactic therapy では、ガンシクロビル、ホスカルネット、アシクロビル、バラシクロビル (アシクロビルのバリンエステル化体) が用いられている。ガンシクロビルが最も CMV 感染症抑制効果が高いが、副作用である骨髄抑制により使用が制限されやすい。一方、効果はガンシクロビルより劣るが、骨髄抑制の副作用発現が少ない高用量アシクロビル、バラシクロビルによる治療も試みられている²¹⁾。また、マリバビルを用いた 111 例の造血幹細胞移植において無作為化プラセボ対照試験が行わ

れ、CMV の再活性化や CMV 感染症の発症を抑制したことを報告している²²⁾。マリバビルは、副作用に骨髄抑制がないため造血幹細胞移植には有用である。また、臨床データが少なく、更なる検討が必要である。

Pre-emptive therapy では、CMV 抗原陽性の 72 例の造血幹細胞移植において無作為化プラセボ対照試験が行われ、ガンシクロビルの有効性が示されている。ガンシクロビルは、5 mg/kg/日で 100 日間投与され、CMV 感染症の発症を 3% (対照は、43%) まで減少させ、生存率も増加させた。好中球減少症は、30% に認められた²³⁾。ホスカルネット (90 mg/kg 1 日 2 回) も無作為化プラセボ対照試験が行われ、ガンシクロビル同様の効果が証明されている²⁴⁾。ガンシクロビルとホスカルネット (通常の半量) の併用投与レジメンによる 48 例の造血幹細胞移植では、通常投与量ガンシクロビルの効果より劣っており、副作用の骨髄抑制も増加した²⁵⁾。

3. 固形臓器移植における CMV 感染症

造血幹細胞移植同様、Prophylactic therapy と Pre-emptive therapy が行われている。19 の無作為化対照試験をまとめたシステマティックレビューによれば、prophylactic therapy は、ドナーおよびレシピエントの CMV 抗体の有無 (serostatus) が重要であり、ドナーおよびレシピエント共に血清学的に CMV 抗体陰性である低リスク群では必要なく、ドナー陽性でレシピエント陰性 (D+/R-) の高リスク群で有効であることが示されている²⁶⁾。移植臓器の拒絶反応を抑制するために用いられる OKT3 やミコフェノール酸モフェチルは、CMV の再活性化に関与し²⁷⁾、シクロスポリンやタクロリムスといったカルシニューリン阻害剤は、CMV の DNA 複製を増加させ、いずれも CMV 感染症を誘発しやすくと考えられている。Prophylactic therapy

として第Ⅲ相 PV16000 国際臨床試験で、経口バルガンシクロビル (bioavailability; 70%) と経口ガンシクロビル (poor bioavailability; 7% であるため高用量投与が必要) の有効性が検討された²⁸⁾。364 例の (D+/R-) の固形臓器移植患者に対し、バルガンシクロビル 900 mg/日、ガンシクロビル 1,000 mg 1 日 3 回を無作為に割り付け、100 日間の予防投与を行った。いずれの薬剤でも対照群と比べ CMV 感染症の発症が抑制されており、有効性が確認された (バルガンシクロビル 0.8%, ガンシクロビル 1.6%)。更に、本研究で検査目的のために採血され保存されていた血液サンプルを利用し、後ろ向き研究として PCR 法によりウイルス血症を測定した。予防投与期間中、バルガンシクロビル投与群で 2.5%, ガンシクロビル投与群で 10.4% のウイルス血症が確認された。また、12 か月後までには、約 50% にウイルス血症が認められた。白血球がウイルス感染細胞であるためバフフィーコートを検体として測定すると更に高値を示していたかもしれない。

大規模マルチセンター臨床試験 (IMPACT trial) では、326 例の高リスク (D+/R-) の腎移植患者に対する 100 日間と 200 日間のバルガンシクロビルの予防投与を比較解析した²⁹⁾。200 日間の予防投与は、100 日間の予防投与より少ない CMV 感染症の発症率を示した (200 日: 16%, 100 日: 37%)。急性拒絶反応や副作用に関して差異は認められなかった。

固形臓器移植患者におけるガンシクロビル耐性 CMV の出現率が、肝、腎、膵臓移植の 240 例に関して解析された³⁰⁾。対照群 (D+/R+) が 173 例中 0 例であったのに対し、高リスク (D+/R-) 群では 7% (67 例中 5 例) と高値を示した。また、第Ⅲ相 PV16000 国際臨床試験でもバルガンシクロビル群では、ガンシクロビル耐性 CMV の出現率が 0% であったのに対しガンシクロビル群では 2% の出現率であった。

以上の結果より、耐性ウイルスの出現率も考慮するとバルガンシクロビルによる 200 日の予防投与が現在のところ最も有効であると考えられている。

Pre-emptive therapy による効果も同様に比較検討されている。2006 年に 10 の臨床試験を統合解析した、システマティックレビューが報告されている³¹⁾。6 臨床試験は、pre-emptive therapy とプラ

セボ又は標準治療 (CMV 発症後に行われる治療) を比較したものであり、3 臨床試験は、pre-emptive therapy と prophylactic therapy を比較し、1 臨床試験は、経口と点滴静注での投与方法による pre-emptive therapy の比較検討であった。3 臨床試験中 1 臨床試験の結果、pre-emptive therapy と prophylactic therapy との間には、CMV 感染症発症リスク (RR: 0.42, 95% CI: 0.07-2.65) や死亡率 (RR: 1.86, 95% CI: 0.61-5.72) に関しては、差異は認められなかった。しかし、他の 2 臨床試験の結果より、短期間ではいずれの治療法も同様な効果 (症候性 CMV 感染症の発症リスク) が認められたが、CMV DNA 血症の発現は、pre-emptive therapy でより多く認められた (59% vs 29%)。長期間では (100 日以上)、遅発性の CMV DNA 血症の発現が、prophylactic therapy の方でより多く認められたと報告されている (24% vs 0%)。経口と点滴静注での投与経路での比較においても、CMV 感染症発症リスクに変化は認められなかった。一方、pre-emptive therapy は、プラセボ又は標準治療に比べ、明らかに CMV 感染症のリスクを減少させた。

実際に、pre-emptive therapy は、以下のように運用された。移植後 12 週間から 16 週間の 1 回/週の頻度で CMV-DNA 量を PCR 法によりモニターする。CMV-DNA が、2,000 コピー/mL を越えたら治療を開始する。CMV 血症が認められる場合は、少なくともウイルス血症が消失するまで代謝拮抗薬 (アザチオプリン, ミコフェノール酸モフェチル) を中止することが推奨される。無症候性又は、中等度の CMV 感染症の場合、最低 21 日或いはそれ以上のバルガンシクロビルによる治療を行う。侵襲性 CMV 感染症の場合、点滴静注によるガンシクロビルを適応する。

おわりに

CMV 感染症は、免疫機能が著しく低下している患者にとっては、非常に重要な問題となっている。CMV 感染症の治療に用いられる薬物は、長期間使用されるためウイルス変異による薬物に対する耐性獲得を常に考えなければならない。ワクチンによる予防戦略は、もっとも有効であろうと考えられるが、現在、ヘルペスウイルスに対しては、異なる作用機序を有する薬物が種々開発されており、今後、

多彩な治療戦略を組み立てることが可能になるであろうと考えられる。

文 献

- 1) Zhuravskaya T, Maciejewski JP, Netski DM, *et al.* Spread of human cytomegalovirus (HCMV) after infection of human hematopoietic progenitor cells: model of HCMV latency. *Blood*. 1997;90:2482-2491.
- 2) Wakabayashi H, Mizuno K, Kohda C, *et al.* Low HCMV DNA copies can establish infection and result in significant symptoms in extremely preterm infants: a prospective study. *Am J Perinatol*. 2012;29:377-382.
- 3) Visalli P, van Zeijl M. DNA encapsidation as a target for anti-herpesvirus drug therapy. *Antiviral Res*. 2003;59:73-87.
- 4) Littler E, Stuart AD, Chee MS. Human cytomegalovirus UL97 open reading frame encodes a protein that phosphorylates the antiviral nucleoside analogue ganciclovir. *Nature*. 1992;358:160-162.
- 5) Crumpacker CS. Mechanism of action foscarnet against viral polymerases. *Am J Med*, 1992;92 (2A):3S-7S.
- 6) Cihlar T, Chen MS. Identification of enzymes catalyzing two-step phosphorylation of cidofovir and the effect of cytomegalovirus infection on their activities in host cells. *Mol Pharmacol*. 1996;50:1502-1510.
- 7) Williams SL, Hartline CB, Kushner NL, *et al.* In vitro activities of benzimidazole D- and L-ribonucleosides against herpesviruses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2186-2192.
- 8) Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, *et al.* Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:284-292.
- 9) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. ステロイド, 免疫グロブリンなどの使用法. 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会編. 成人市中肺炎ガイドライン. 東京: 日本呼吸器学会; 2007. pp56-57.
- 10) 松田秀雄, 吉田昌史, 古谷健一. 胎児腹腔内免疫グロブリン療法 (IFAC). 臨婦産. 2009;63:959-963.
- 11) Perry CM, Balfour JA. Fomivirsen. *Drugs*. 1999;57:375-380.
- 12) Pass RF, Zhang C, Evans A, *et al.* Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1191-1199.
- 13) Knight DA, Hejmanowski AQ, Dierksheide JE, *et al.* Inhibition of herpes simplex virus type 1 by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. *Transplantation*, 2001;71:170-174.
- 14) John GT, Manivannan J, Chandy S, *et al.* A prospective evaluation of leflunomide therapy for cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37:4303-4305.
- 15) Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, *et al.* Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2007;114:1113-1121.
- 16) Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, *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.
- 17) Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, *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.
- 18) 森内浩幸. 先天性CMV感染症プロトコール. 小児感染免疫. 2011;22:385-389.
- 19) Nigro G, Adler SP, La Torre R, *et al.* Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005; 353:1350-1362.
- 20) Nigro G, Adler SP, Parruti G, *et al.* Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy — a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis*. 2012;205:215-227.
- 21) Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, *et al.* Long-term survival in allogeneic bone marrow transplant recipients following acyclovir prophylaxis for CMV infection. The European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19:129-133.
- 22) Winston DJ, Young JA, Pullarkat V, *et al.* Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood*. 2008;111:5403-5410.
- 23) Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, *et al.* Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1991;325:1601-1607.
- 24) Reusser P, Einsele H, Lee J, *et al.* Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir.

- vir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2002;99:1159-1164.
- 25) Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, *et al.* Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2001;97:388-392.
- 26) Hodson EM, Jones CA, Webster AC, *et al.* Antiviral medications to prevent cytomegalovirus disease and early death in recipients of solid-organ transplants: a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet*. 2005;365:2105-2115.
- 27) Hibberd PL, Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, *et al.* Symptomatic cytomegalovirus disease in the cytomegalovirus antibody seropositive renal transplant recipient treated with OKT3. *Transplantation*. 1992;53:68-72.
- 28) Paya C, Humar A, Dominguez E, *et al.* Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2004;4:611-620.
- 29) Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, *et al.* The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high-risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1228-1237.
- 30) Limaye AP, Corey L, Koelle DM, *et al.* Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet*. 2000;356:645-649.
- 31) Strippoli GF, Hodson EM, Jones C, *et al.* Preemptive treatment for cytomegalovirus viremia to prevent cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2006;81:139-145.