

【総 説】

先天性サイトメガロウイルス
(CMV) 感染の新展開

—妊婦の初感染・再発感染—

いずみ 泉 のぶ お 夫

キーワード：サイトメガロウイルス (CMV)，胎内感染率，
初感染，再感染，再活性化

要 旨

全出生児の約0.5%がCMVに胎内で感染する。妊婦の抗体保有率が下がると胎児の感染率も下がる。感染妊婦は普通、無症状であり、胎内感染児も90%は無症候性で、認識は小さい。しかし、症候性児の多くが精神遅滞、脳性麻痺などをきたし、無症候性も15%は難聴を主に後遺症をきたす。公衆衛生上、問題は大きいですが、再発感染することで実態解明が難しかった。近年の知見では初感染だけでなく再発感染も少なからず症候性出生や大きい後遺症をきたす。胎内感染をきたす再発感染は、潜伏株の再活性化より、異なる株の再感染の比重が大きいかもしれない。初感染妊婦やそのリスク者を検出する血清学的検査は、実施や判定に困難を伴う。むしろ出生児の感染スクリーニングに力を入れたい。抗体陽性妊婦にも抗体陰性妊婦と同様に感染防御の衛生手段を講じたい。

はじめに

サイトメガロウイルス（以下CMV）はヒトが遍く罹患する最右翼の病原ウイルスである。罹患時期は胎児期から生涯に亘る。移植患者や未熟児への輸血では重篤化しうるが、健康なヒトの感染の大部分は無症候性で、一部の単核症様症状や軽い肝炎などに止まる。

CMVは胎内感染病原として最多で、頻度は全出生児の約1%になる。感染出生児も幸い多くで問題は生じないが、一部は新生児期に死亡し、脳障害や視力障害の後遺症をきたし、殊に難聴は少なくない。言語習得前難聴の原因の1/4~1/3を占め、遺伝因子の中で最重要のGJB2遺伝子に比肩する¹⁾。

CMV胎内感染の公衆衛生上の重要性は高い。感染症なら感染防止対策は必ずやある。新生児聴覚スクリーニング開始を、先天性CMV感染再考の好機としたい。従来、妊娠中の初感染が強調さ

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科
連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

れてきたが、再発感染の役割も大きいことが判明してきてきた。この点を軸に述べる。

I. 出生児のCMV胎内感染率

1. CMVの感染時期 CMVに初感染する時期は個人で異なり生涯に及ぶ。胎内で約1%、産道・経母乳感染により生後6ヶ月までに10~60%が感染する。これらの年少児の尿や唾液へのウイルス排泄は数年から5年に及ぶ。特に集団保育で感染率が上昇し小児のうちに50~80%に達する²⁾。

思春期後半から若年成人にかけ、抗体獲得者は再び増える。性行為感染で、特に女性では年少児との密な接触も感染源になる(保育所で感染した児が自身の母親に感染させる場合や保育士など)。

2. 再発感染 風疹やトキソプラズマによる胎内感染は母親の妊娠中の初感染に限られるが、CMVでは抗体を保有する母親も胎内感染をおこす。

再発(recurrent)感染で、自身に潜伏する株の再活性化(reactivation)と、別株への感染(reinfection)とがあり^{2,3)}、免疫不全者では共に発症と関連する。CMV胎内感染の再発感染の実態把握は容易でない。

3. 胎児の感染率 集団の全新生児の生後2週以内の尿・唾液のウイルス分離・PCRによるスク

リーニングによってのみ評価できる。臍帯血の特異IgM抗体は感度が低い。

0.2~2.4%³⁾の巾があり、最近のレビューは0.64%⁴⁾、0.7%⁵⁾とするが、国、地域で差がある。

1万名規模の調査ではカナダ0.42%、スウェーデン0.46%、韓国0.46%、ロンドン0.30%、米国アラバマ州1.2%であり⁴⁾、札幌では0.31%(1977~2002年の26年間、11,938名)である^{4,6)}。

4. 妊婦の抗体保有率 児の感染率の最大の予測因子である⁴⁾。低社会経済圏では85%以上、高社会経済圏では55%程度とされる。

「抗体保有率が10%低下すると胎児感染率は0.26%低下する」⁴⁾。札幌でも1988年の85%付近から2000年頃には68%付近に低下し⁷⁾、胎児感染率は1977~1985年の5,898名中0.41%から1991~2002年の3,943名中0.15%に低下した。なお、浜松市も1986年の95%から2005年には70%まで漸減したが⁸⁾、長崎は最近も87%である⁹⁾。

妊婦の高い抗体保有率は集団内でCMV排泄者やリスク行為の多いことを意味する。少数の陰性妊婦の妊娠中の初感染や、陽性妊婦の再感染のリスクは高まる。再活性による胎児感染は小率でも集団内の例数は増す⁴⁾。

このことをStagnoら¹⁰⁾はアラバマ州の中・上経済層(主に白人)と下層(主に黒人)の住民に分

表1 妊婦の妊娠前・初期CMV抗体保有率と胎児感染率

経済階層	中・上層 N= 12,140	下層 N= 4,078
CMV抗体保有率	54 %	77 %
抗体陰性者の初感染率	1.6 %	3.7 %
出生児の胎内感染率	0.55 %	1.4 %
母 初/再発感染/判定不可	63% / 23% / 14% ※	25% / 43% / 32% ※
陰性者からの胎内感染率	0.7 %	1.5 %
陽性者からの "	0.2 %	0.75 %

米国アラバマ大学の調査、Stagnoら、1986年¹⁰⁾より作成

※ 確定例が大半を占める。

けた研究で示した(表1)。抗体陰性妊婦の増加に比例して初感染妊婦が増す訳ではない。妊娠前にはほぼ全女性が抗体陽性のガンビア(西アフリカ)やブラジルでも胎児感染率は高い(5.4%; 40/741¹¹⁾, 1.1%; 87/8,047¹²⁾。

II. 初・再発感染妊婦からの感染児

従来から、主に妊娠中の初感染が、児の症候性出生や重い後遺症と関連するとされてきた。しかし、再発感染の意義が見直されている。

1. アラバマ大学の研究 1992年の報告(1972~1990年出生, 紹介例を含む)では母親が初感染の感染児125名と再発感染の64名を比較し、児の症候性感染は18%対0であった。何らかの後遺症は25%対8%, 精神遅滞13%対0, 感音性難聴15%対5%(両側8%対0), 脈絡網膜炎6%対2%(視力障害は前者のみ)と、後遺症も初感染で多く重くなりやすかった¹³⁾。

しかし、1991~1997年の2万名の出生児のスクリーニングで246名に胎内感染があり、47名(19%)が症候性感染で、その母は初感染8名、判定不可27名に加え12名が再発感染(確定8名、推定4名)であった。直接ビリルビン高値の黄疸、点状出血は半数に、IUGRや小頭症は1/3に、肝脾腫は1/4に認め、初感染の群と重症度に差はなく、後遺症も確定例でIQ<70を5/7に、脳性麻痺を1/8に認めた¹⁴⁾。

1980~2000年の関連病院を含むスクリーニングでも、胎内感染児は533名で母親は初感染176名(全例確定)、再発感染124名(確定70名)、判定不可233名で、症候性感染児は初感染から19名(11%), 再発感染から14名(11%)と同様であった¹⁵⁾。後遺症は難聴のみ検討し、何等かの難聴は前者19名(11%), 後者13名(10%)で、両側性42%対

23%, 遅発性53%対31%にも有意差はなかった。ただし、進行性63%対15%, 高/重度63%対23%と初感染で多かった。

2. スウェーデンの研究 マルメ市(妊婦の抗体陽性率76%)の1977~1986年の16,474名で感染出生児は76名(0.46%)であった¹⁶⁾。母親は初感染30名(確定25名)、再発感染32名(同18名)、判定不可14名であった。

症候性感染はそれぞれ9名(確定6名), 9名(同6名), 4名に認めた。7年間の追跡で神経学的後遺症は5名(確定4名), 8名(同2名), 0に認めた。児の症候感染と後遺症とも母の感染形態で差は無かった。

3. ブラジルの研究 母親の抗体保有率は95%を超える。出生児8,047名中87名(1.1%)が感染し、7名(8%)が症候性(4名は徴候数 \geq 4)であった¹²⁾。検査できた58名中5名(9%)に感音性難聴を認め、うち2名は両側重度であった(中央21ヶ月齢)。

抗体保有率の非常に高い国でも、症候性感染や難聴は先進国と同様に発生している。

III. 初・再発感染妊婦からの胎児感染率

妊婦の妊娠前の獲得抗体は、一度、児が胎内感染した場合には、児を疾患から防御する力はないか小さい¹⁷⁾。胎児を感染から防御する作用はどうかであろうか。

1. 抗体保有と胎児感染率 胎児感染は初感染妊婦の32%(427/1,321), 再発感染妊婦の1.4%(82/5,930)におこる⁴⁾。だが、この表現は適切と思えない。初感染妊婦数は精力的な血清学的検査で把握できるが、再発感染の出来事の把握は至難で(後述)、妊娠前の抗体保有者数を母数にしてある。

抗体陰性婦人の妊娠中の抗体陽転（初感染）率は普通1～4%である^{2,7,10}。その1/3が胎児の感染をおこすので、陰性妊婦からの感染児出生は0.3～1.3%となり、抗体陽性妊婦（いわゆる再発感染）からの率と変わらない。

検索した範囲ではイタリアのNigroらの報告で胎児感染率は初感染妊婦で52%（13/25）、活動性再発感染で16%（7/45）、非活動性既感染47名で0としてある¹⁸。

2. 抗体の胎児防御力 Fowlerらは経産婦の調査（アラバマ州）で、感染児の出生は前回分娩時に抗体陰性604名から18名（3.0%）、陽性2,857名から29名（1.0%）の結果より（両群で年齢、人種層が異なる）、自然獲得抗体は胎児の感染リスクを69%低下するとした¹⁹。

この調査の抗体陰性者の年間陽転率は7.8%と非常に高い。抗体陽性率の高い途上国での胎内感染児は高率でもある。低い陽転率の集団を含む同様の研究の集積が必要である。

胎内感染児のうち母親が再発感染からの割合は、表1のStagnoらでは抗体保有率54%の層で23%、77%の層で43%、保有率76%のスウェーデンで42%¹⁶である（共に判定不可が相当数ある）。大多数か全てが再発感染と目されるブラジルで胎内感染児はむしろ多い。

同一株に胎内感染した兄弟例（双胎でない）もある²⁰。母親の抗体の胎児感染防御力はかなり小さいのではないかと、疑問は深まる。

3. 再活性化か再感染か 再発感染の役割が小さくないなら、その胎内感染は主にどちらによるか大問題である。再感染なら、妊婦は抗体の有る無しに関らず、感染対策が必要になる。

多くは再活性化とされてきたが検討例数は少ない²⁰。経産道・母乳感染は多いので、妊娠中も同

様に再活性がある、前者が移行抗体に防御され無症候か軽微な肝障害で済むなら、後者の影響も同様、と推量されてきたのかもしれない。

しかし、表1の異なる抗体保有率層で抗体陽性妊婦からの胎内感染率が0.2%、0.75%と異なることは、再感染の比重が大きくて初めて説明可能であろう。再感染の実証は容易でないが、Boppaらは、抗体に新たな特異性が獲得されることを認め、症候性を含む感染児からの分離株との一致も確認した³。抗体の微妙な特異性の変化を検出する工夫もみられる²¹。

IV. 課 題

1. 初感染の診断 確かな血清学的診断のためには妊娠前（厳密にはどれ程前か問題）か妊娠後初回の検査で特異IgG抗体陰性と、妊娠中か分娩時の陽転を確認する（確定例）。感染時期の決定には頻回の検査を要する。

臨床上これが可能な例は多くなく、妊娠中初回検査でIgG抗体が陽性の場合、妊娠12週未満であれば特異IgM抗体も併存すれば（推定）初感染とされた。しかし、IgM抗体は初感染全てでは検出できない反面、IgM抗体の検出感度が上がると再発感染でも高頻度に陽性になり、12週を超え低力価ながら6～9ヶ月も持続しえた²²。

2. IgG抗体結合性 (avidity) そこで、この検査指標の活用が始まった。低値はIgG抗体が産生後未熟な段階を示し、感染から18～20週²²あるいは14週²³以内とされる。

3. (活動性)再発感染 胎児に感染リスクのある再発感染の確かな診断は難しい。妊婦の尿・唾液からのウイルス排泄（成人では<30日）、妊娠中のIgG抗体の4倍以上の上昇を確認する²³。IgG avidity指標70%以上かつ高感度のIgM陽性

(出現)も該当しうる。

4. 血清学検査の意義 临床上は初感染妊婦の検出やそのリスク者の判定にあるが、相当数の判定不可例が出、誤判定も出うる。

診断も対策や治療があってこそ意義がある。胎内感染予防や、胎内治療の報告もあるが²⁴⁾、感染胎児は1/3で、出生後に問題が生ずるのはさらに一部である。十分に予測可能になるまで研究段階と考えたい。血清診断を重ね、羊水穿刺で胎児感染の確認を時には繰り返すことは、母親を不安にし、不要な妊娠中絶に繋がる²⁵⁾。胎内治療は現在、画像診断で特に脳内異常を認めた時や、母親の妊娠中の顕性感染時の手段ではなかろうか。

前章でみたように再発感染の意義も大きいなら、血清診断の意義は薄れる。ただし、胎内感染が母の初感染か再発感染か、再活性か再感染か極めることは、実態解明、感染対策、ワクチン開発には欠かせない。

5. 感染スクリーニングと胎盤肥厚 推進する

べきは出生児の尿のPCR (or ウイルス分離) による感染スクリーニングと考えるが、稿を改める。

産科では胎児超音波検査はよく実施される。胎盤肥厚の観察で胎児の症候性・無症候性感染、非感染を鑑別可能という²⁶⁾。CMVは胎盤に感染した後、胎児に感染する。IUGRはむしろ胎盤感染の徴候である。第2三半期までの初感染で在胎32週に症候性感染児は54 mm以上、感染児は34 mm以上、非感染は平均28 mmなどが示してある。特異所見でなく、再発感染や胎盤感染に止まる場合はどうか、課題は多いが有用と思われる。

おわりに

先天性CMV感染は注目を喚起すべき公衆衛生上の問題である。再発感染の意義の見直しの流れをまとめた。妊婦の初感染の検出が主眼の血清学的検査より、出生児の感染スクリーニングに取り組みたい。妊娠中の感染防止対策は抗体保有者も必要である。

文 献

- 1) 泉 信夫: 変異遺伝子による言語習得前難聴. 島根医学 29: 17-24, 2009
- 2) Stagno S: Cytomegalovirus. In; Kliegman RM et al(eds); Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed, Saunders, pp 1377-1379, 2007
- 3) Boppana SB et al: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with pre-conceptional immunity. N Engl J Med 344: 1366-1371, 2001
- 4) Kenneson A, Cannon MJ: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 17: 253-276, 2007
- 5) Dollard SC et al: New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 17: 355-363, 2007
- 6) Numazaki K, Fujikawa T: Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. BMC Infect Dis 4: 22, 2004
- 7) Numazaki K, Fujikawa T: Prevalence of serum antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in Sapporo, Japan. Int J Infect Dis 6: 147-148, 2002
- 8) 山下美和ほか: 先天性サイトメガロウイルス感染症とIgG avidity. 日本周産期・新生児医学会雑誌 42: 785-788, 2006
- 9) 森内昌子, 森内浩幸: 先天性サイトメガロウイルス感染症. 小児科 50: 103-112, 2009
- 10) Stagno S et al: Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and

- Iclinical outcome. *JAMA* 256: 1904-1908, 1986
- 11) van der Sande MA et al: Risk factors for and clinical outcome of congenital cytomegalovirus infection in a peri-urban West-African birth cohort. *PLoS ONE* 2: e 429, 2007
 - 12) Mussi-Pinhata MM et al: Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis* 49: 522-528, 2009
 - 13) Fowler KB et al: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 326: 663-667, 1992
 - 14) Boppana SB et al: Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 104: 55-60, 1999
 - 15) Ross SA et al: Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 148: 332-336, 2006
 - 16) Ahlfors K et al: Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 31: 443-457, 1999
 - 17) Gaytant MA et al: Congenital cytomegalovirus infection. Review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 57: 245-256, 2002
 - 18) Nigro G et al: Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstet Gynecol* 94: 909-914, 1999
 - 19) Fowler KB et al: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 289: 1008-1011, 2003
 - 20) Huang ES et al: Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections in women and their infants. *N Engl J Med* 303: 958-962, 1980
 - 21) Novak Z et al: Enzyme-linked immunosorbent assay method for detection of cytomegalovirus strain-specific antibody responses. *Clin Vaccine Immunol* 16: 288-290, 2009
 - 22) Lazzarotto T et al: Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects. *Clin Diagn Lab Immunol* 4: 469-473, 1997
 - 23) Grangeot-Keros L et al: Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 175: 944-946, 1997
 - 24) Nigro G et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 353: 1350-1362, 2005
 - 25) Grangeot-Keros L et al: Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirology* 41: 158-162, 1998
 - 26) La Torre R et al: Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 43: 994-1000, 2006