

経胎盤伝播率からみた先天性サイト メガロウイルス感染児数の推計

いずみ 泉 のぶ お 夫

キーワード：先天性サイトメガロウイルス感染，初感染，再発感染，
経胎盤伝播率，推定感染児数

要 旨

日本では，出産年齢の女性のサイトメガロウイルス（CMV）抗体保有率は，1980年代の約95%から最近では70%まで低下した。出生100万人当たりの先天性 CMV 感染児数（感染率）は，1980年代は5,000人（0.5%），最近は3,000人（0.3%）とすると，前者では，抗体陰性妊婦から初感染率1%で160人，抗体陽性妊婦からは経胎盤伝播率0.5%で4,750人の感染児と推計される。最近では，初感染率が0.5~1%と低下し，初感染妊婦から480人~960人，抗体陽性妊婦から0.35~0.3%の経胎盤伝播率で2,450~2,100人の感染児が出生すると推定できる。CMV 感染児は圧倒的に抗体陽性妊婦からの出生が多い。これらからも症候性感染や後遺症をきたす児があり，そのうちの再感染を防止するため，抗体陰性妊婦と同様の感染予防策が必要である。

日本の1980年頃の妊婦のサイトメガロウイルス（CMV）抗体保有率は95%程もあったが，1990年代より年々低下し，近年では，地域差はあるが，70%前後とされ，感受性のあるまま妊娠する女性の増加を意味し，胎内感染児の増加が危惧されている^{1,2)}。

他方，米国 CDC による世界の妊婦の抗体保有率と胎内感染率の調査成績のレビューによると，「妊婦の抗体保有率が10%低下すると胎内感染率

は0.26%低下する³⁾。逆説的であるが，抗体保有率が高いことは，集団内の CMV 排泄者やリスク行為が多いことを示すとの考えで説明されている。

日本で妊婦の CMV 抗体保有率が低下すると，実際に感染児数はどのように動くのであろうか。最近，CDC は米国の先天性 CMV 感染児の75%は再発感染（非初感染）によると推定した⁴⁾。再発感染には，なお不明な点が多いが，その重要性は見直しされつつある^{5,6)}。

筆者は本誌で再発感染の重要性を主張する報告をまとめた⁷⁾。本稿では CDC に倣い，日本における，母親の初感染，再発感染別の先天性 CMV

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

感染児数の推計を試みた。

I. 胎児への経胎盤伝播率

1. 再発感染の場合

妊婦の既感染 CMV 株の再活性化や既感染株と異なる株への再感染により胎児が感染することは、それぞれ確認されている^{5,10)}。しかし、CMV の株数は無限ともいえ、遺伝子解析や特異度の高い抗体をもってしても、胎児感染が両者のどちらによるかの診断は困難な場合が多い。どれ程の母親が再発感染し、胎児のどれ程が感染したかも解明し難い。容易に解明できるのは、抗体保有妊婦の胎児のどれ程が経胎盤伝播を受けたかである⁴⁾。

テキストには1%未満とあり⁹⁾、上記の CDC の解析では1.4%である³⁾。再活性化からの伝播率は各集団でかなり類似すると推測できるが、再感染の伝播率は集団で異なる^{7,11)}。

2. 初感染の場合

妊娠中の初感染率は集団内のリスク行為の多さに依存し、一般的には1~4%とされ^{8,9)}、抗体保有率が高い集団の初感染率は高い傾向がある^{3,6)}。

適切な抗体検査で妊娠中の初感染は把握できる。初感染妊婦からの胎児感染率もよく研究され、30~50%とされる。最近の CDC によるレビューでは32.3%とされた³⁾。

再発感染の場合に倣い、妊娠前に抗体陰性の妊婦の集団から胎児が感染する割合を経胎盤伝播率とすると、これは初感染率×胎児感染率で示され、CDC によるレビューの値を用いると0.32%~1.3%となる。

II. 米国 CDC の感染様式別の感染児数の推計

1. 抗体陰性妊婦の経胎盤伝播率

CDC では1988年~1994年の妊婦の加齢に伴う CMV 抗体保有率の上昇率より各年齢層の人種別の初感染率を推計した⁴⁾。

白人の抗体陰性妊婦の初感染率は、12~19歳では0.15%、20~39歳では1.38%、黒人ではそれぞれ7.33%と3.40%と推計された(表1)^{4,8)}。初感染妊婦からの胎児の感染率は上記の32.3%が用いられ³⁾、その経胎盤伝播率は、20~29歳の白人0.45%、黒人1.10%などとなる(表1)。

表1. 米国における CMV 初感染と再発感染妊婦からの、1年間の先天性 CMV 感染出生児数の推計 ー白人と黒人、1988年~1994年ー

	全出生数	抗体保有率	陰性者の初感染率	陰性者の胎児伝播率	初感染からの感染児数	再発感染からの感染児数
白人	万人	%	(1) %	(2) %	人	(3) 人
12~19歳	23	39	0.15	0.05	68	1,267
20~29歳	121	43	1.38	0.44	3,058	7,359
30~39歳	91	51	1.38	0.44	2,003	6,461
黒人	万人	%	%	%	人	人
12~19歳	13	57	7.33	2.37	1,340	1,069
20~29歳	31	82	3.40	1.10	603	3,521
30~39歳	14	87	3.40	1.10	201	1,637

文献4, 8より抜粋し作成

(1) 抗 CMV 抗体保有率の年間の上昇率から計算された⁸⁾。

(2) メタ解析より初感染妊婦からの胎児感染率を32.3%として計算された³⁾。

(3) メタ解析より抗体保有妊婦からの経胎盤伝播率を1.4%として計算された³⁾。

2. 抗体陽性妊婦の経胎盤伝播率

抗体陽性妊婦の経胎盤伝播率は一律に上記レビューの1.4%が用いられた(表1)。アラバマ大学の調査からは、伝播率は社会的中、上流層の抗体陽性者から0.2%、下流層の陽性者から0.75%の推計になり^{7,11)}、また、抗体陽性妊婦からの伝播率は、陰性妊婦の1/3程度との推計もある¹²⁾。陽性妊婦からの伝播率1.4%は過大かもしれないし、一律ではない。

3. 米国のCMV感染児数の推計

表1は抜粋であるが、白人、黒人、メキシコ系米国人におけるCMV初感染妊婦からの感染児数は8,700名、抗体保有妊婦からの感染児は29,900名(77.5%を占める)と推計された⁴⁾。

白人(30~39歳の抗体保有率は50.6%)では前者5,200名と後者15,500名、黒人(同86.6%)も、前者2,100名と後者6,300名で、後者の抗体保有妊婦からの感染はそれぞれ74.9%と75.0%を占め、同様である。感染児の出生率は白人0.86%、黒人1.46%、メキシコ系1.34%で、3人種で1.05%と推計される。

かつては、妊娠中の初感染からの出生児が症候性感染児の全て、無症候性の65%を占めると仮定されることもあった¹²⁾。しかし、今日では、抗体保有妊婦からの出生児も症候性感染や後遺症をきたし、初感染妊婦からの出生児の場合と比べ、割合は小さいとしても、それらの重症度は同様との意見が増している^{6,7)}。経胎盤伝播率という同じ土俵で比較すれば、妊婦の初感染と再発感染では、感染児出生率の相違は存外に小さいように思われる。

Ⅲ. 日本の感染様式別の感染児数の推計

1. 特定地域の諸指標

日本ではCMV胎内感染に関する全国規模の調査は最近までみられない。1984年の札幌からの報告では出産年齢の抗体保有率は94%で、感染児出生率は0.5%(19/3627)であった¹⁴⁾。やはり札幌から1977年~1985年の感染児出生率は0.41%(24/5,898)、1991年~2002年のそれは0.15%(6/3,943)と低下したとの報告もある¹⁵⁾。

仙台からは1976年~1990年の出産年齢の抗体保有率は95.3%、抗体陰性妊婦の初感染率は1%、抗体陽性妊婦からの経胎盤伝播率は0.4%(7/1,826)との報告がある¹⁶⁾。

最近の、全国多施設共同研究では、感染児出生率は0.31%であった¹⁷⁾。また、最近の妊婦の抗体保有率は約70%である¹⁾。

2. 日本の妊婦の感染暴露機会

前項の数値を見る限り、日本では妊婦の抗体保有率に比し、感染児出生率、妊娠中の初感染率や、経胎盤伝播率は小さい。例えば米国の白人の抗体保有率は50%付近であるが、感染児出生率の推計値は0.86%である。

日本ではCMVへの暴露機会は1980年代から、米国と比べ、幼少期には大きい、妊娠中には小さい可能性が考えられる。性文化の違いや、幼児への口周囲へのキス行為の多寡などがその要因かもしれない。

3. 出生児100万人当りの感染児数の推計

前々項の諸指標を基に、抗体保有率が以前の95%と、最近の70%の場合の、出生児100万人当りの母親の感染様式別の感染児数の推計を試みた(表2)。感染児出生率は前者で0.5%(5,000人)^{14,15)}、後者で0.3%(3,000人)と想定した¹⁷⁾。

表2 妊婦のCMV抗体保有率が95%と70%の場合の出生児100万人当りの先天性CMV感染児数の推計 —日本における推計の試み—

A 抗体保有率95% 感染児 5,000人 ^{14,16)}		抗体陰性からの出生 5万人		抗体陽性からの出生 95万人	
初感染率	4%	1%			
経胎盤伝播率	1.28% ※	0.32% ※	1.0%	0.5%	
感染児数 人	650	160	9,500	4,750	

B 抗体保有率70% 感染児 3,000人 ¹⁷⁾		抗体陰性からの出生 30万人		抗体陽性からの出生 70万人	
初感染率	1%	0.5%			
経胎盤伝播率	0.32% ※	0.16% ※	0.3%	0.35%	
感染児数 人	960	480	2,100	2,450	

※ 初感染妊婦からの胎児感染率は32%として推計した³⁾。

抗体保有率が95%の時代、抗体陰性妊婦の初感染率を1%とすると¹⁶⁾、初感染妊婦からの感染児は160人となり、感染児全体が5,000人となるには、抗体陽性妊婦から、経胎盤伝播率が約0.5%で約4,800人の感染児を推定するのが妥当となる。

抗体保有率が70%では、抗体陰性妊婦の初感染率が1%のままとすると、初感染妊婦からは960人、抗体陽性妊婦からは経胎盤伝播率0.3%で2,100人の感染児が推定される。初感染率が0.5%まで低下していれば初感染妊婦からの出生児は480人、抗体保有妊婦の経胎盤伝播率は0.35%程で出生児は2,450人程と推定される。

4. 感染出生児の比率

抗体陽性妊婦からの感染出生児の比率の推定値は、抗体保有率95%の時代で96.7%、保有率70%の時代で68.6%~83.6%となる。

おわりに

抗体保有率の低下で、初感染妊婦からの出生児は増加するが、なお多数を占めるのは抗体保有妊婦からの感染である。初感染があるなら抗体保有妊婦にも再感染があるはずであり、抗体保有妊婦にも抗体陰性妊婦と同様の感染予防策が必要と考える¹⁸⁾。

文 献

- 1) 東 寛ほか：1996年から2009年の間における妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の推移について．日本周産期・新生児医学会雑誌 46：1273-1279, 2010
- 2) 森内昌子, 森内浩幸：先天性サイトメガロウイルス感染症．小児科臨床 64：2575-2581, 2011
- 3) Kenneson A, Cannon MJ: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 17: 253-276, 2007
- 4) Wang C et al: Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. Clin Infect Dis 52: e 11-e 13, 2011
- 5) Boppana SB et al: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with pre-

- conceptual immunity. *N Engl J Med* 344: 1366-1371, 2001
- 6) Gaytant MA et al: Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 57: 245-256, 2002
- 7) 泉 信夫: 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. *島根医学* 29: 196-201, 2009
- 8) Colugnati FAB et al: Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States. *BMC Infect Dis* 7: 71, 2007
- 9) Stagno S: Cytomegalovirus. In; Kliegman RM et al(eds); *Nelson Textbook of Pediatrics*, 19th ed. Elsevier Saunders, 2011: 1115-1117
- 10) Huang ES et al: Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections in women and their infants. *N Engl J Med* 303: 958-962, 1980
- 11) Stagno S et al: Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. incidence transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 256: 1904-1908, 1986
- 12) Fowler KB et al: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 289: 1008-1011, 2003
- 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) Chiba S et al: Congenital cytomegalovirus infection in Japan. *N Engl J Med* 310: 50, 1984
- 15) 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
- 16) Hirota K et al: Prospective study on maternal, intrauterine, and perinatal infection with cytomegalovirus in Japan during 1976-1990. *J Med Virol* 37: 303-306, 1992
- 17) 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* 1: 000118, 2011
- 18) 泉 信夫: 妊婦のサイトメガロウイルス (CMV) 感染対策. *島根医学* 30: 98-104, 2010