

成人におけるサイトメガロウイルス抗体陽性率と サイトメガロウイルス単核球症に関する研究

順天堂大学医学部総合診療科

武田 直人 磯沼 弘 関谷 栄
江部 司 松本 孝夫 渡邊 一功

(平成13年4月23日受付)

(平成13年5月21日受理)

Key words : cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, antibody, mononucleosis

要 旨

1994年から1999年まで当院で20歳以上の成人に施行された血清中のサイトメガロウイルス(cytomegalovirus: CMV) IgG, IgM抗体価(EIA), Epstein-Barrウイルス(EBV) VCA IgG, IgM抗体価(FA)の結果を解析し考察した。それぞれのIgM抗体陽性者の診療記録を検索し, EBV, CMVの初感染によると思われる症状, 所見を認めた症例についてEBV単核球症, CMV単核球症と診断した。CMV IgG抗体価の陽性率は1994年が87.6%であったのに対し1999年には77.8%まで低下していた。特に20歳代のCMV IgG抗体価の陽性率は1994年から1999年までで, 65.2%から53.3%に低下していた。一方, EBV VCA IgG抗体価の陽性率は91~94%程度とほとんど変動を認めなかった。EBV単核球症症例数はほとんど変動を認めなかったが, CMV単核球症症例数は1994年から1999年までそれぞれ2例から16例へと明らかな増加傾向を示した。その原因として若年者のCMV IgG抗体陽性率の低下が関与している事が示唆された。

〔感染症誌 75: 775~779, 2001〕

序 文

サイトメガロウイルス(CMV)は極めてありふれたウイルスであり, 日本人の妊婦の場合90%以上が抗体を保有しているといわれてきた¹⁾。CMVが感染しても正常な宿主が発症することは稀であり, 通常は不顕性感染として経過する。しかし, 胎児あるいは新生児, 移植患者, 後天性免疫不全症候群患者などの易感染性宿主の場合は, CMVは重篤なCMV感染症を引き起こす。すなわちCMVは典型的な日和見病原体として注目されて

いる。一方, CMVは唾液, 女性の子宮頸管分泌液, 男性の精液から分離されており性的な接触により水平伝播が起こると考えられている²⁾。このような成人のCMV感染症は伝染性単核球症様の臨床症状をしめすためCMV単核球症とよばれCMV抗体の保有率の低い欧米では思春期から若年成人期に比較的多く見られる疾患である。本邦では若年成人のCMV抗体保有率が高いためEpstein-Barrウイルス(EBV)による伝染性単核球症とくらべCMV単核球症は比較的稀な疾患と考えられてきた。しかし近年, 本邦における妊婦のCMV抗体陽性率の低下が報告されており³⁾⁻⁵⁾, CMV

別刷請求先: (〒113 8421) 東京都文京区本郷2 1 1
順天堂大学総合診療科 武田 直人

平成13年9月20日

Table 1 Number of tested cases(1994 1999)

	1994	1995	1996	1997	1998	1999
CMV IgG(EIA)	257	355	428	522	511	559
CMV IgM(EIA)	261	351	435	531	520	560
EB VCA IgG(FA)	479	545	616	677	598	614
EB VCA IgM(FA)	403	455	494	534	446	464

Table 2 Positive rate of anti-CMV IgG and IgM antibody

	CMV IgG(EIA)		CMV IgM(EIA)	
	Positive cases/ Total	%	Positive cases/ Total	%
20y.o. ~	419/ 715	58.6	46/ 731	6.3
30y.o. ~	386/ 511	75.5	40/ 502	8.0
40y.o. ~	311/ 346	89.9	8/ 349	2.3
50y.o. ~	370/ 382	96.9	15/ 392	3.8
60y.o. ~	380/ 392	96.9	10/ 392	2.6
70y.o. ~	284/ 286	99.3	5/ 292	1.7
Total	2,150/2,632	81.7	124/2,658	4.7

単核球症患者の増加が予想される。また、妊婦でない一般成人における CMV 抗体陽性率に関する報告はほとんどみられない。そこで、我々は順天堂大学医学部附属順天堂医院において測定された CMV 抗体価の推移を EBV VCA 抗体価と対比させ検討した。また、初感染としての単核球症患者数の推移も調査し CMV 抗体陽性率との関連を検討した。

対象と方法

1994 年から 1999 年までの 6 年間に順天堂医院において血清中の CMV IgG, IgM 抗体価(EIA), EBV VCA IgG, IgM 抗体価(FA) 検査を施行された 20 歳以上の成人を対象とした。検査症例数はそれぞれ 2,632 例, 2,658 例, 3,529 例, 2,796 例であり、平均年齢はそれぞれ 45.3 歳, 45.3 歳, 43.2 歳, 41.1 歳であった。また、年度別の検査症例数を Table 1 に示す。

CMV IgG, IgM 抗体価測定にはデンカ生研社製 サイトメガロ IgG 及び IgM (II) EIA 生研キットを用いた。IgG 抗体価は 4.0 以上を陽性とし、IgM 抗体価は 1.21 以上を陽性とした。

EBV VCA IgG, IgM 抗体価には、SRL 社製 EB ウイルス・抗 VCA-IgG 及び IgM 抗体測定試薬を使用し蛍光抗体法(FA)にて測定した。IgG, IgM

抗体価ともに 10 倍以上を陽性とした。

それぞれの IgM 抗体陽性者の診療記録を検索し、発熱、リンパ節腫脹などの典型的な臨床症状を認め、急性期に末梢血中に異型リンパ球が出現している症例を CMV 単核球症, EBV 単核球症と診断した。

成績

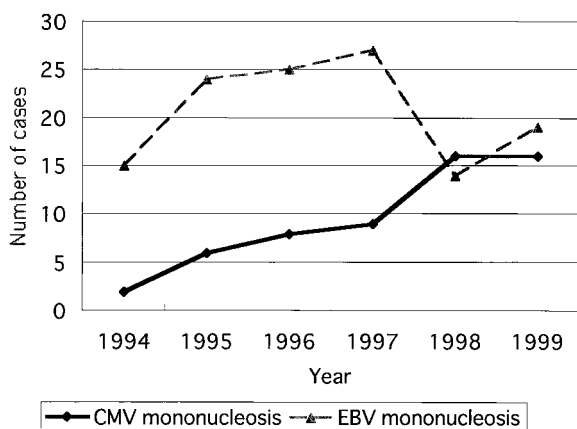
1994 年から 1999 年までの 6 年間の CMV 抗体価検査の結果を Table 2 に示した。IgG 抗体陽性例は 2,632 例のうち 2,150 例で陽性率は 81.7% であった。年代別に見ると 20 歳代で陽性率は 58.6% ,30 歳代で 75.5% と加齢に従い陽性率は増加し 50 歳以降はほぼ 100% に近くなっていた。IgM 抗体陽性例は 2,658 例のうち 124 例で陽性率は 4.7% であった。陽性例は 20 歳代, 30 歳代に多く認められた。124 例のうち CMV 単核球症と診断された症例は 94 例だった。

同じく 1994 年から 1999 年までの 6 年間の EBV 抗体価検査の結果を Table 3 に示した。IgG 抗体陽性例は 3,529 例のうち 3,285 例で陽性率は 93.1% だった。年代別に見ると 20 歳代で陽性率は 84.8% , それ以降ではほぼ 100% に近い数値となった。IgM 抗体陽性例は 2,796 例のうち 159 例で陽性例の多くは 20 歳代が占めていた。159 の

Table 3 Positive rate of anti-EB VCA IgG and IgM antibody

	EB VCA IgG (FA)		EB VCA IgM (FA)	
	Positive cases/Total	%	Positive cases/Total	%
20y.o.~	962/1,135	84.8	105/1,043	10.1
30y.o.~	648/ 689	94.0	27/ 575	4.7
40y.o.~	432/ 448	96.4	11/ 326	3.4
50y.o.~	498/ 505	98.6	6/ 344	1.7
60y.o.~	443/ 447	99.1	6/ 295	2.0
70y.o.~	302/ 305	99.0	4/ 213	1.9
Total	3,285/3,529	93.1	159/2,796	5.7

Fig. 1 Cases of CMV mononucleosis and EBV mononucleosis (1994 ~ 1999)

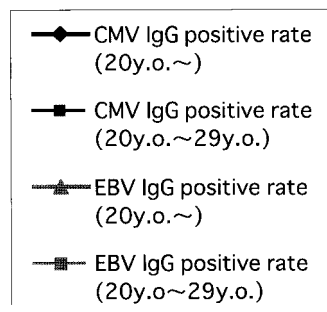
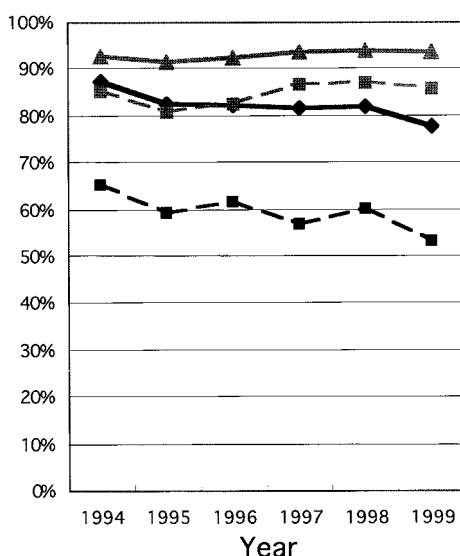


ち EBV 単核球症と診断された症例は 143 例だった。

CMV 単核球症, EBV 単核球症と診断された症例を発症した年度ごとにまとめると CMV 単核球症は 1994 年から 2 例, 6 例, 8 例, 9 例, 16 例, 16 例と年々増加していたのに対し EBV 単核球症は 14 例から 27 例で一定の傾向を認めなかった (Fig. 1) .

年度ごとに CMV IgG 抗体陽性率と EB VCA IgG 抗体陽性率の推移をまとめると成人全体では, CMV は 1994 年から 1999 年にかけて 87.6% から 77.8% に低下していたが, EBV は 91 ~ 93% でほとんど変化を認めなかった 特に 20 歳代では CMV IgG 抗体陽性率は 65.2% から 53.3% に低下していた (Fig. 2) . また, 20 歳代の男性の CMV IgG 抗体陽性率は 60.0% , 女性は 57.5% と性別に

Fig. 2 Positive rate of anti-CMV and EBV IgG antibody (1994 ~ 1999)



よる差は認めなかった。

考 察

CMV はヘルペスウイルス科の二本鎖 DNA ウィルスで β ウィルス亜科に分類される。CMV は種特異性が高くヒトに感染性を有するものは他の

ほ乳類等には感染しない。CMV 自体は感染性の強いものではないとされるが、ウイルスを含有する分泌物などと接触することにより感染が成立する。すなわち垂直（母子）感染としては経胎盤感染、経産道感染、経母乳感染、水平感染としては性行為に伴う感染、ウイルス排出児や器物を介した感染、輸血による感染などが知られている。CMV は広く世界に浸淫しているが、浸淫度は世界各地域により大きく異なる。成人または妊婦の CMV 抗体保有率は発展途上国では一般に高く（インドでは 87%⁶⁾、チリで 98%⁷⁾、アフリカで 99.7%⁸⁾）、欧米の先進国では低い傾向にある（英国で 56%⁹⁾、米国で 57%¹⁰⁾）。また、先進国内でも低所得者層よりも中高所得者層の方が抗体保有率が低い傾向にあることが知られている¹¹⁾。1986 年の平木ら¹⁾の報告によると本邦の妊婦の CMV 抗体保有率は 96.0% であった。Hirota ら¹²⁾による 1977 年から 1990 年までの調査でも妊婦の CMV 抗体保有率は 99.1% ~ 93.5% と年度による変動はほとんどみられない。ところが、越田ら⁴⁾による 1992 年から 1994 年の調査では妊婦の CMV 抗体保有率は 78%、千場ら⁵⁾によると 1994 年は 78.4%、1996 年から 1997 年は 75.2% まで CMV 抗体保有率が低下していた。今回の我々の調査では成人全体では CMV 抗体陽性率は 81.7% であったが、20 歳代では 58.6%、30 歳代では 75.5% であった。20 歳代と 30 歳代をあわせると CMV 抗体陽性率は 65.7% という結果になった。年度別に 20 歳代と 30 歳代をあわせた CMV 抗体陽性率をみても 1994 年は 73.3% だったものが、1999 年には 60.3% まで低下していた。過去の報告の対象妊婦の平均年齢は 20 歳代後半なので、今回の結果はそれらの報告結果と矛盾しないものと考えられる。さらに長期間の調査検討を要するが最近 10 年間で急速に若年者の CMV 抗体陽性率は低下し、欧米先進国の抗体保有率に近づいている傾向にあるものと思われた。

これまで本邦では経産道感染、経母乳感染や新生児、乳幼児期にウイルス排出児や器物を介した感染が CMV 感染の主な経路と考えられてきた。妊婦では細胞性免疫能の変化により妊娠末期にな

ると子宮頸管分泌液中の CMV の排出率が 13% から 40% に増加したとの報告がある¹³⁾。また、出生後 1 週から 3 カ月の CMV 抗体陽性の母親の母乳からは 14 ~ 44% の頻度でウイルスが分離される¹⁴⁾。これらのことから CMV 抗体陽性の母親から出生し母乳栄養を受けた乳児は、高率に CMV に感染すると思われる。これら垂直感染により CMV の伝播をうけた乳児は、その後数年間唾液や尿中にウイルスを排出することがある。このため乳児どうしが濃厚な接触を続けるような環境や施設（たとえば乳児院など）では CMV 未感染児への感染が起こりやすいと思われる。本邦では 1960 年代から 1970 年代以降の急速な社会経済的な発展により生活環境の整備がすすみ、乳児期の水平感染が減少したため現在の 20 歳代の CMV 抗体陽性率の低下を認めているものと考えられる。

CMV は唾液、精液及び子宮頸管分泌液よりで分離されるため、社会経済的に乳幼児期に水平感染が起こりにくい先進国では思春期以降の性的な接触が主な感染経路である。そのため今回は調査期間が 6 年間と短い、こうした成人の CMV 抗体陽性率の低下が CMV 単核球症の増加に關与していることが示唆される。CMV 単核球症は EBV 単核球症とちがい発熱以外の臨床症状を認めないことが多い¹⁵⁾。よって特にプライマリーケアの領域で不明熱の患者の診療に当たる場合、今後 CMV 単核球症は重要な疾患になるものと思われた。

EBV VCA IgG 抗体陽性率は今回の調査ではほとんど変動を認めなかったが、1978 年の医学生対象の調査では抗体陰性率が約 2 ~ 7%¹⁶⁾、1987 年の調査では 20 歳代の抗体陽性率が 95.2%¹⁷⁾であったので CMV と同様に EBV も抗体保有率が低下している可能性もあると思われた。

本論文の要旨は第 75 回日本感染症学会総会（平成 13 年 3 月 30 日、奈良市）において発表した。

文 献

- 1) 平木雅久, 鎌田 誠: 妊婦並びに胎児のサイトメガロウイルス感染に関する研究. 札幌医誌 1986; 55: 573-81.
- 2) 沼崎義夫: STD の臨床. 周産期医学 1987; 17:

- 369 72.
- 3) 山下美和：妊婦における抗サイトメガロウイルス抗体保有率の現況 . Neonatal Care 2000 ; 13 : 829 34.
- 4) 越田理恵，橋本浩之，奥田則彦，小西奎子，大野一郎，谷内江昭宏，他：先天性サイトメガロウイルス感染症 . 日本新生児学会雑誌 1997 ; 33 : 228 33.
- 5) 千場 勉，朝本明弘，矢吹朗彦：妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下 . 日本臨牀 1998 ; 56 : 193 6
- 6) Shnmugam J, Thomas M, Nair RSK, Philip E : Cyto-megalovirus infection in children from Kerala State-a preliminary report on sero-logical data. Indian J pathol Microbiol 1982 ; 25 : 125 8.
- 7) Stagno S, Dworsky ME, Torres J, Mesa T, Hirsh T : Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. J Pediatr 1982 ; 101 : 897 900.
- 8) Schopfer K, Lauber E, Krech U : Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of mothers infected before pregnancy. Arch Dis Child 1978 ; 53 : 536 9.
- 9) Peckham CS, Coleman JC, Hurley R, Chin KS, Henderson K, Preece PM : Cytomegalo-virus infection in pregnancy : Preliminary findings from a prospective study. Lancet 1983 ; 1 : 1352 5.
- 10) Griffiths PD, Campbell-Benzie A, Heath RB : A pro-spective study of pregnant women. Br J Obstet Gynaecol 1980 ; 87 : 308 14.
- 11) Stagno S, Reynolds DW, Huang ES, Thames SD, Smith RJ, Alford CA : Congenital cytomegalovirus infection N Engl J Med 1977 ; 296 : 1254 8.
- 12) Hirota K, Muraguchi K, Watabe N, Okumura M, Koza M, Takahashi K *et al.* : Pro-spective study on mater-nal, intrauterine, and peri-natal infection with cyto-megalovirus in Japan during 1976 1990. J Med Virol 1992 ; 37 : 303 6.
- 13) Shen CY, Yen MS, Ng HT, Huang ES, Wu CW : Cytomegalo-virus excretion in pregnant and non-pregnant women. J Clin Microbiol 1993 ; 31 : 1635 6.
- 14) 沼崎 啓：サイトメガロウイルス感染経路とその臨床的意義 . 日本臨牀 1998 ; 56 : 179 83.
- 15) 武田直人，関谷 栄，磯沼 弘，内藤俊夫，津田恭彦，江部 司，他：健康成人に発症したサイトメガロウイルス肝炎と EB ウイルス肝炎の比較 . 感染症誌 2000 ; 74 : 828 33.
- 16) 日沼頼夫，松本正昭，甲木孝人，西連寺剛：EB ウイルス抗体検索法の実際 . 臨床病理 1978 ; 臨増 35 : 179 89.
- 17) 熊谷エツ子，宮本信子，道園祥子，小泉雅子，菅直美，田上省三，他：加齢とサイトメガロウイルス抗体および EB ウイルス関連抗体との関係 . 臨床病理 1987 ; 35 : 1245 9.

Studies of Anti-Cytomegalovirus IgG Antibody Positive Rate and Cytomegalovirus Mononucleosis in Adults

Naoto TAKEDA, Hiroshi ISONUMA, Sakae SEKIYA, Tsukasa EBE,
Takao MATSUMOTO & Kazuyoshi WATANABE
Department of General Medicine, Juntendo University School of Medicine

We analyzed anti-Cytomegalovirus (CMV) IgG and IgM antibody (EIA) and anti-Epstein-Barr virus (EBV) viral capsid antigen (VCA) IgG and IgM antibody (FA) in adults during 1994 ~ 1999. We examined these IgM sero-positive patient's medical records, and diagnosed CMV mononucleosis and EBV mononucleosis. Anti-CMV antibody positive rates decreased from 87.6% in 1994 to 77.8% in 1999. Especially in twenties, anti-CMV antibody positive rates decreased from 65.2% in 1994 to 53.3% in 1999. On the other hand, anti-EBV VCA antibody positive rates were not changed (91 ~ 94%). Number of cases of CMV mononucleosis increased from 2 cases in 1994 to 16 cases in 1999, but EBV mononucleosis was not changed. These results suggested that increasing cases of CMV mononucleosis was influenced by decreasing anti-CMV antibody positive rate.