

できた。

一方、HBs 抗体陽性率は、観察開始以来低下傾向にあったものが 1984 年度生まれの児の世代以降、陽性率は横這いとなった。しかし HBs 抗体陽性児の中に占める HBc 抗体陽性率を見ると年々低下していることから、HB Vaccine により抗体を獲得した児の比率が、自然感染により抗体を獲得した児を上回ら始めているものと推測された。

つぎに、HCV 抗体陽性率を出生年度別に算出すると、いずれの世代でも 0.1%前後の低い値を示すに止まっており、このうち 60%以上が一過性感染経過後の症例である事を示唆していると考えられた。

なお、岩手県における出産時の母の年齢は、25 歳から 29 歳が最も多く、25 歳から 34 歳が全体の 70%を占めている。そこで 1978 年度~1981 年度生まれ、1982 年度~1986 年度生まれ、1987 年度~1989 年度生まれそれぞれの児の母親世代を 35~44 歳、40~49 歳、45~54 歳と想定し、健診における該当年代の HCV キャリア率と比較してみたところ、1996 年度から 1999 年度に健診を受診した 35~44 歳、40~49 歳、45~54 歳の女性の HCV 陽性率は各々 0.29%、0.49%、0.70%で

あった。この数値をもとにすると、該当する児の HCV キャリア率は母親世代の 1%から 13%に相当するものであった。

D. 結論

公費負担による HBV 母子感染防止対策事業の効果の評価する事を目的として、児童を対象に HBs 抗原陽性率を経年的に調査した。その結果、HB s 抗原陽性率は同事業開始前の 1978 年に出生した児童では、0.94%であったのに対し、事業開始後の 1986 年度、1987 年度、1988 年度、1989 年度は、それぞれ 0.04%、0.06%、0.03%、0.03%と明らかに低下しており事業の有効性が裏付けられた。

また HCV についても児童を対象に経年的に調査をしたところ、感染率には明らかな変化が見られないものの、キャリア率は極めて低率に止まっていることが確認された。

表-1 岩手県の児童における出生年度別 HB 抗原・抗体陽性率

出生年度	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
検査数	2447	4212	3559	2541	1594	3847	6206	6624	6775	6505	6310	6436
HBs抗原陽性	23	26	24	12	4	6	11	13	3	4	2	2
%	0.94	0.62	0.67	0.47	0.25	0.16	0.18	0.2	0.04	0.06	0.03	0.03
95%信頼区間	0.56? 1.32	0.38? 0.85	0.41? 0.94	0.21? 0.74	0.05? 0.50	0.03? 0.28	0.07? 0.28	0.09? 0.30	0.00? 0.09	0.00? 0.12	0.00? 0.08	0.00? 0.07
HBs抗体陽性	51	69	35	30	12	17	58	48	41	62	58	46
%	2.08	1.64	0.98	1.18	0.75	0.44	0.93	0.72	0.61	0.95	0.92	0.71
95%信頼区間	1.52? 2.65	1.25? 2.02	0.66? 1.31	0.76? 1.60	0.33? 1.18	0.23? 0.65	0.70? 1.17	0.52? 0.93	0.42? 0.79	0.72? 1.19	0.68? 1.15	0.52? 0.94

表-2 HBs 抗体陽性者の HBc 抗体陽性率

出生年度	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
HBs抗体陽性数	30	12	14	58	45	41	62	58	46
HBc抗体陽性数	23	9	7	16	13	10	9	9	7
%	76.7	75.0	50.0	27.6	28.9	24.4	14.5	15.5	15.2

表-3 治験による B 型肝炎母子感染防止実施状況

出生年度	1981	1982	1983	1984	1985
出生数	18600	18581	18582	18043	17232
対象者数	49	49	49	47	45
実施数	1	12	18	29	39
実施率%	2.0	24.5	36.7	61.7	86.7

表-4 岩手県の児童における出生年度別 HCV 抗体陽性率—抗体力価別—

出生年度	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
検査数	2429	4180	3538	2512	1591	1088	5991	5667	6775	6505	6310	6436
HCV抗体 (+)	4	4	6	3	1	0	4	2	2	6	10	5
%	0.16	0.10	0.17	0.12	0.06	0.00	0.07	0.04	0.03	0.09	0.16	0.08
95%信頼区間	0.00~0.33	0.00~0.19	0.03~0.31	0.02~0.25	0.00~0.19	0.00~0.35	0.00~0.13	0.01~0.08	0.00~0.07	0.02~0.17	0.06~0.26	0.01~0.15
PHA値 9 以上	2	3	4	2	0	0	1	0	0	1	3	2
%	0.08	0.07	0.11	0.08	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.02	0.05	0.03
95%信頼区間	0.00~0.20	0.00~0.15	0.00~0.22	0.00~0.19	0.00~0.24	0.00~0.35	0.00~0.05	0.01~0.07	0.00~0.06	0.00~0.05	0.00~0.10	0.00~0.07
PHA値 9 未満	2	1	2	1	1	0	3	2	2	5	7	3
%	0.08	0.02	0.06	0.04	0.06	0.00	0.05	0.04	0.03	0.08	0.11	0.05
95%信頼区間	0.00~0.20	0.00~0.07	0.00~0.13	0.00~0.12	0.00~0.19	0.00~0.35	0.00~0.11	0.00~0.08	0.00~0.07	0.01~0.14	0.03~0.19	0.00~0.10

表-5 HCV 抗体陽性者の HCV-RNA 陽性率

出生年度	1986	1987	1988	1989	計
HCV抗体 (+)	2	6	10	5	23
PCR検査数	2	5	10	5	22
HCV-RNA (+)	0	1	3	2	6
%	0.00	20.00	30.00	40.00	27.27

ウイルス母子感染防止に関する調査研究

－静岡県におけるHBV母子感染調査の追跡調査－

分担研究者 白木和夫 鳥取大学名誉教授（小児科学）
研究協力者 能登裕志¹ 高橋和明² 大堀兼男³
吉澤浩司⁴ 金井弘一² 寺尾俊彦¹
¹浜松医科大学産婦人科 ²東芝病院
³静岡産業大学 ⁴広島大学医学部衛生学

研究要旨：静岡県ではHBV母子感染予防を昭和55年より開始した。昭和61年より全国制度となり平成7年度から健康保険の適応となった。保険制度によるHBV母子感染予防の成績を検討するため、日本母性保護産婦人科医会静岡県支部の協力を得てHBキャリアー妊婦の登録を行い、全国制度時の症例数を基準とすると約68%の症例数の登録があった。290例の登録症例のうち151例の分娩、予防処置実施例があった。昭和61年より実施している静岡県の学童におけるHBs抗原陽性率は平成9年度の0.048%から平成10年度の0.011%へと減少している。

研究目的：全国制度時にほぼ100%近くになった妊婦HBs抗原スクリーニング率と95%であったHBV母子感染予防率の追跡を行う。変化が認められれば対策を検討する。静岡県下の小学校5年生、6年生のHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体を検査しHBV母子感染予防の長期的な効果を検討した。

研究方法：日本母性保護産婦人科医会静岡県支部の協力のもとに会員である産科施設にHBキャリア妊婦の登録を実施してもらった。当方より毎月発送する調査表に妊婦のHBs抗原陽性が判明した時、Hbe抗原が判明した時、HBキャリア妊婦の名前と生年月日を記入し返送してもらう。また予防処置実施予定施設が決定したら記入してもらう。同じ用紙に予防対象児の処置をした場合、母親名と児の生年月日も記入してもらう。何度重複登録してもよいこととし、転院等による漏れがないよう、また症例の追跡が容易なように計画した。

研究結果：表1にHBキャリア妊婦の登録数を示す。調査表発送先施設数は時期により差があるが（分娩中止、新規開業等があるため）平均160施設である。回答率は約68%となる。登録妊婦数は平成9年度で161名、平成10年度で126となる。表2に全国制度時の平成4年度から平成6年度の静岡県の成績と各年間の出生届数を示した。静岡県の出生届数は最近10年間約36000人である。HBs抗原陽性率を0.5%と仮定すると最低180名の登録予定HBキャリア妊婦が登録されるはずである。180を

分母とすれば平成9年度は161/180で89%、平成10年度は126/180で70%のHBキャリア妊婦の把握率となる。

この2年間に登録された287例のうち151例が予防処置を実施したとの回答があった。また回答表に予防処置実施予定施設の記入例は同じ2年間で169例であった。この151例（または169例）に関しては約95%の予防率が見込める。昭和61年度より継続調査している小学5年生、6年生のHBs抗原陽性者は平成8年度3名（9396名中）0.03%、平成9年度4名（8168名中）0.05%であった。平成10年度は1名（9021名中）で0.01%と更に減少している。同時に測定したHBc抗体陽性者とHBs抗体陽性者の関係を図1に示す。HBs抗原、HBs抗体HBc抗体の陽性者を何らかの形でHBVに暴露された結果とすると、HBV暴露率は平成3年度～平成4年度の約1.5%から最近2年間の0.5%以下へと確実に減少している。

考察：HBV母子感染予防につき、予防処置実施の回答のあった143例については確実に予防できている。登録されているが予防処置実施の回答のないものは出生後小児科で処置を受けているものと推察される。HBキャリア妊婦登録表は産科施設へのみ発送し小児科施設は対象となっていないため把握できないと思われる。しかし登録されていない症例の実態は不明である。全国制度下の静岡県では母子感染予防処置を特定の病院に限定して行った。

健康保険事業に移行した際指定病院にて予防処置を受けるように啓蒙を行った。平成9年度の登録率が高いのもその影響があるとおもわれる。しかし最近登録率が徐々に低下しているため、予防率も低下しているのではないかと懸念している。学童のHBV マーカー検査の結果を図1に示す。平成9年度当研究班報告に述べたごとく全国制度下での妊婦HBs抗原スクリーニング率は100%近くであり、母子感染予防率は約95%である。すなわち、この時期静岡県下で毎年4~5名の母子感染によるHBキャリアが発生することになる。水平感染を0とすると平成7年以降小学5年生、6年生のHBキャリア頻度は1/7000となる。ゆえに数千名の標本数の調査では意味が少ない。昭和61年以降に出生した児が小学5、6年生になる平成8年度以降は、1万名程度の標本数を目標として調査している。HBキャリア妊婦登録について全国事業時の成績をもとにすれば少なくとも年間180例以上の症例が存在する筈である。現行制度ではHBIGとHBワクチン投与後の抗体検査は義務付けられていないため症

例毎の分析が不可能であるが、未登録分の実態の解明が母子感染予防率を維持する一助となるかも知れない。妊婦無料検診票の集計を行い登録率の上昇をはかりたい。小学校学童におけるHBV感染(母子感染を含めて)は予想通り減少してきている。これだけHBマーカー陽性者が減少すると母子感染予防の対象者でHBワクチンの投与を受けた児童が標本集団に入る可能性も出てくる。HBV母子感染研究の初期Hbc抗原陰性の母親から出生した児の自然経過を見たとき、一部にHBs抗体が陽性となる症例が出た。この群のHbc抗体は陽性率が高い。Hbc抗原陽性の母親から出生して予防処置を受けた群にもHbc抗体陽性例は出るが頻度は低い。小学生のHBV暴露群に予防制度の変遷がどの様な影響を与えるかさらに調査を続ける予定である。
結論；HBV母子感染予防は健康保険適応になってから対象症例がHbc抗原陰性例にまで拡大され数が増えた。静岡県でもHBキャリア妊婦の登録率の低下は予防精度の低下を示唆するかもしれない、さらに調査を継続して行きたい。

表1 HBV母子感染予防の登録数

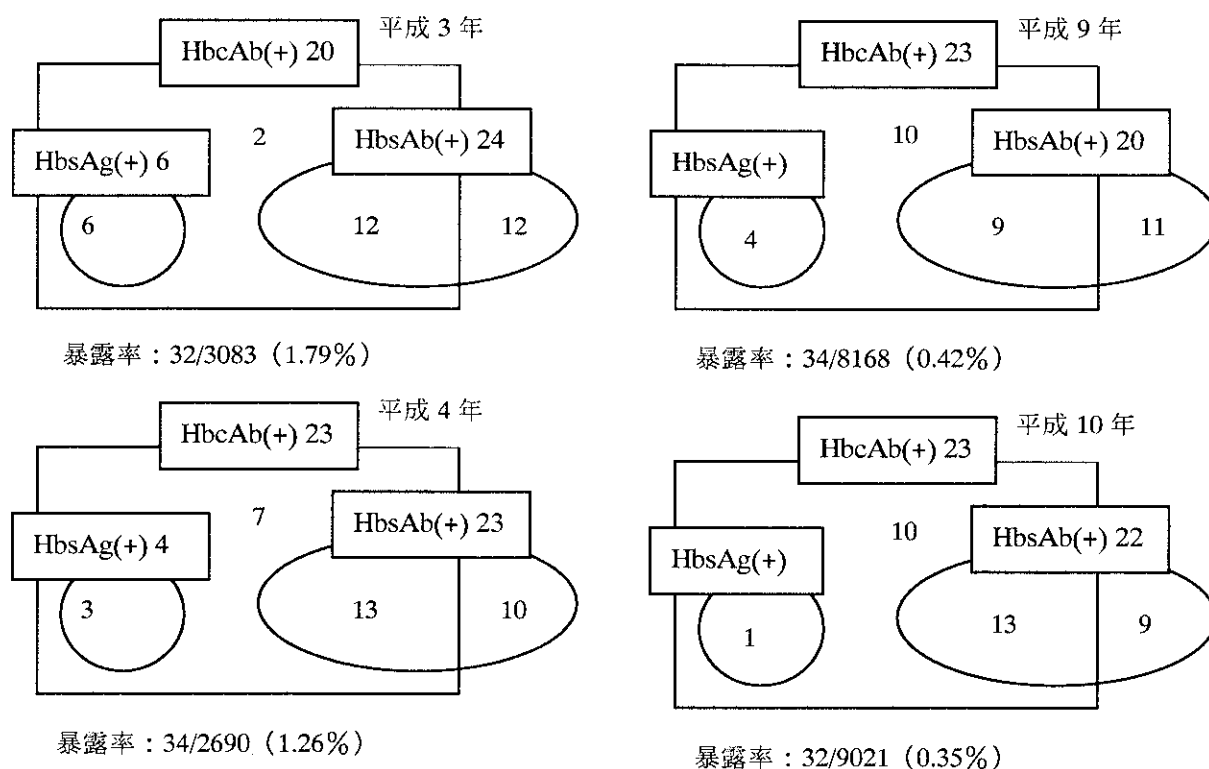
平成9年度	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	計
報告施設数	147	144	146	11	161	120	114	116	114	102	113	6	
登録症例数	18	18	16	11	14	22	15	11	14	12	10	2	163
HBeAg(+)	6	6	5	2	6	4	6	3	8	3	1	0	50
HBeAg(-)	9	10	11	9	8	17	8	8	5	7	6	2	100
不明	3	2	0	0	0	1	1	0	1	1	3	0	12
平成10年度	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	
報告施設数	116	117	11	112	121	115	114	108	109	108	54	114	
登録症例数	17	8	0	19	11	13	9	14	10	5	11	9	126
HBeAg(+)	5	4	0	10	2	2	3	6	2	2	2	4	42
HBeAg(-)	7	4	0	7	9	9	4	6	8	3	8	4	69
不明	5	0	0	2	0	2	2	2	0	0	1	1	15
平成11年度	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	
報告施設数	107	90	8	112	111	105	102	62					
登録症例数	8	4	2	2	7	9	8	6					46
HBeAg(+)	1	0	2	0	1	1	2	2					9
HBeAg(-)	5	4	0	2	6	8	5	4					34
不明	2	0	0	0	0	0	1	0					3

表 2 静岡県内の HBs キャリア妊婦と出生届数

年度	出生届数	HBs 抗原 検査数 (%)	HBs 抗原 検査数 (%)	Hbe 抗原 陽性数 (%)
平成 4	36,112	35,082(97.1)	202(0.58)	77(38.1)
平成 5	36,231	35,385(97.7)	179(0.51)	81(45.3)
平成 6	37,917	37,620(99.2)	181(0.48)	57(31.5)
平成 7	35,830			
平成 8	36,712			
平成 9	36,229		161	50(33.5)
平成 10	36,797		126	42(37.8)

図 1 静岡県下の小学生における HB 暴露率の推移

(HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体陽性率)



ウイルス母子感染防止に関する研究

－ B型肝炎母子感染防止実施状況のモニタリングシステムの構築－

分担研究者 白木和夫 鳥取大学医学部小児科
研究協力者 長田郁夫、細田淑人 鳥取大学医学部小児科

【研究目的】1995年4月から「B型肝炎母子感染防止事業」の改正に伴い、B型肝炎母子感染防止処置が健康保険給付対象へ移管されることにより、HBe抗原陰性妊婦から出生した児に対するB型肝炎母子感染防止処置も保険診療で行われることになった。しかしその一方で現在、行政において予防実施数の把握が困難になり、また年次を経ることで予防に対する母及び施設の認識が低下する可能性が懸念された。以上の観点からB型肝炎母子感染防止処置の実施状況を調査するシステムを構築し、その結果及び問題点を把握するとともにその改善方法を検討した。

現在、世界各国で行われている出生直後からHBワクチン接種を行う方式（国際方式）では、HBIG投与を1回省略でき、感染防止処置が生後3カ月で終了することで中途脱落を減らせると共に、他の予防接種にも影響がなくなり児にとっても有益と考えられる。国際方式の有効性と安全性を検討した。

【対象と方法】1) 鳥取県福祉保健部健康対策課母子保健係、日本母性保護医会鳥取県支部、及び県下指定11小児科施設の協力によりシステムを構築した。県の事業として妊娠前期に公費負担で施行するHBs抗原検査結果を市町村から県下全5箇所保健所へ報告し、さらに保健所から健康対策課母子保健係へ集計し、対象妊婦を把握する。

その後のHBe抗原・抗体検査及び防止処置の実施状況を県下産科、小児科へアンケート調査した。なお県下指定11小児科施設で防止処置が継続されるよう産科に依頼した。これにより妊娠前期のHBs抗原検査結果を起点とし、県からの報告、産科・小児科からのアンケート調査を重ね合わせ、漏れの無いようにHBs抗原陽性妊婦から出生した児の防止処置の実施

状況を追跡調査した。また、紹介先不明やHBワクチン拒否例に対して再度アンケートを施行し、不明な点を照会することにした。

2) 1997年4月から開始した国際方式については鳥取大学医学部附属病院内で出生し、接種プロトコールに対して同意の得られた正常新生児を対象とした。HBs抗原陽

性の母からの出生児に対して出生直後にHBIGを投与し、口齢5（生後6日）、生後1カ月時、生後3カ月時にHBワクチン接種を行った。

【結果】1) B型肝炎母子感染防止処置の実施状況
[平成10年度報告]

a) B型肝炎母子感染防止事業対象者数

平成10年度におけるHBs抗原検査妊婦数は5,433人であった。そのうちHBs抗原陽性妊婦数は107人(1.97%)であった。

37産科施設中19施設と小児科対象11施設（協力：対象外3小児科施設）からの報告を基に集計した。平成9年4月から平成10年3月までにHBs抗原陽性妊婦から出生した児の数は128人であった。そのうち小児科で経過観察が可能であったのは103人であり、産科退院後の経過が不明のものが1例あった。

b) B型肝炎母子感染防止処置実施状況（図2）

HBs抗原陽性妊婦のHBe抗原検査実施率は100% (128/128)で陽性率は21.9% (28/128)であった。HBe抗原陽性妊婦からの児に関しては2回目のHBIG非接種例が1例あった。HBs抗原が陽性化した児はみられなかった。予防処置中断例が1例あった。HBs抗体検査は中断例の1例を除いて1歳までに施行されていた。

HBe抗原陰性妊婦から出生した児の終了後の反応良好例は79例あり、HBs抗体価が低い1例に対して追加ワクチン接種を施行した。HBe抗原陰性妊婦から出生した児でHBIG拒否例が1例、予防処置中断例が4例あった。不来院症例は2例あった。里帰り分娩のためHBワクチン接種途中での転居が3例あった。生後5カ月からHBワクチン接種が開始されるなどのスケジュールからはずれる例が3例あった。HBワクチンの中断例を含めてHBs抗体検査が1歳までに施行されなかった例が10例みられた。

[平成11年度上半期報告]

a) B型肝炎母子感染防止事業対象者数

県からの報告では、平成11年4月から9月におけるHBs抗原検査妊婦数は2,627人であった。そのうちHBs抗原陽性妊婦数は17人であった。この期間中にHBs抗原陽性妊婦から出生した児の数は56人であった。

b) B型肝炎母子感染防止処置実施状況(図3)

HBs 抗原陽性妊婦の HBe 抗原検査実施率は 100% (56/56)でそのうち陽性率は 32%(18/56)であった。HBe 抗原陽性妊婦からの児は全例予防処置がなされたが、紹介先不明例が 1 例みられた。HBe 抗原陰性妊婦からの児に紹介先不明例 1 例、里帰り分娩のため、HB ワクチン接種途中での転居が 2 例あった。

2) B型肝炎母子感染防止における国際方式の検討(表1)

国際方式による接種例 10 例はいずれも生後 3 カ月までに HB ワクチン接種を終了した。2~3 カ月で鳥取県外へ移動する里帰り分娩例でも県内で 2~3 回の HB ワクチン接種ができた。1 例に追加ワクチン接種を必要としたが、その後の反応は良好であった。1 例が HBs 抗体検査が未施行であるため、検査受診を促している。

3) 平成 7~10 年度までの追跡状況(表 2)

平成 7~10 年度のまとめを表に示す。

年度別の HBs 抗原検査数、出生数、出生児から把握される母親の HBs 抗原陽性率(約 2%)、HBe 抗原陽性率(20~30%)にはいずれも大きな変化はみられなかった。

年度別に予防処置実施状況については HBe 抗原陰性の妊婦からの出生児の HB ワクチン接種数が増える毎に接種率が低下する傾向にあり、特に HBs 抗体検査については転居などの例を含むが低下していた。HBs 抗体検査施行については HB ワクチン終了後 1~2 カ月時に施行したとした。ただし図 2・図 3 では 1 歳までに施行され

た症例を抗体検査施行としている。詳細については HBIG 拒否や HB ワクチン拒否例は少数であったが、HB ワクチン中断例や HBs 抗体検査未施行例の増加がみられた。

【考案】今回は産科からの紹介先不明例や HB ワクチン拒否例に対して再度のアンケートを施行したため、紹介先不明例が減少し、より確実に追跡状況が把握可能であった。HBe 抗原陽性妊婦から出生した児への感染予防処置はほぼ全例に施行されるようになってきたが、HBe 抗原陰性の母から出生した児に、HB ワクチン拒否例、不来院やスケジュールからはずれる症例があり、医師による十分な説明が求められる。さらに積極的に呼び出しをする必要性もあると考えられ、特にワクチン接種後に抗体検査をする予防接種は HB ワクチンのみであることから家族への啓蒙についての方策も必要と考えられた。

鳥取県においては本事業が実施されているため問題と考えられる症例が把握され、問題解決が可能と考えられる。B型肝炎母子感染防止処置の実態把握や産科医・小児科医への啓蒙のために本事業は有効であると考えられる。

HB ワクチンの国際方式については日齢 5 の HB ワクチン接種でも良好な HBs 抗体上昇が得られた。しかし一部に HBs 抗体上昇不良例があるのでさらに症例を積み重ね、国際方式の有効性を検討する必要がある。

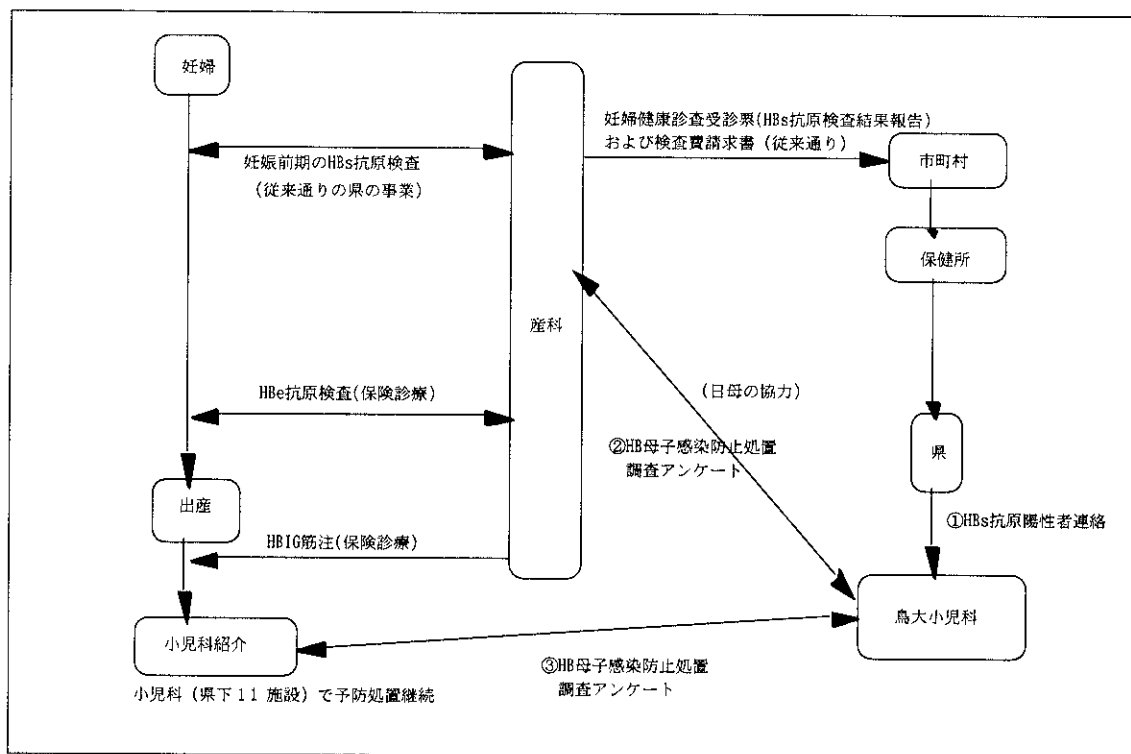
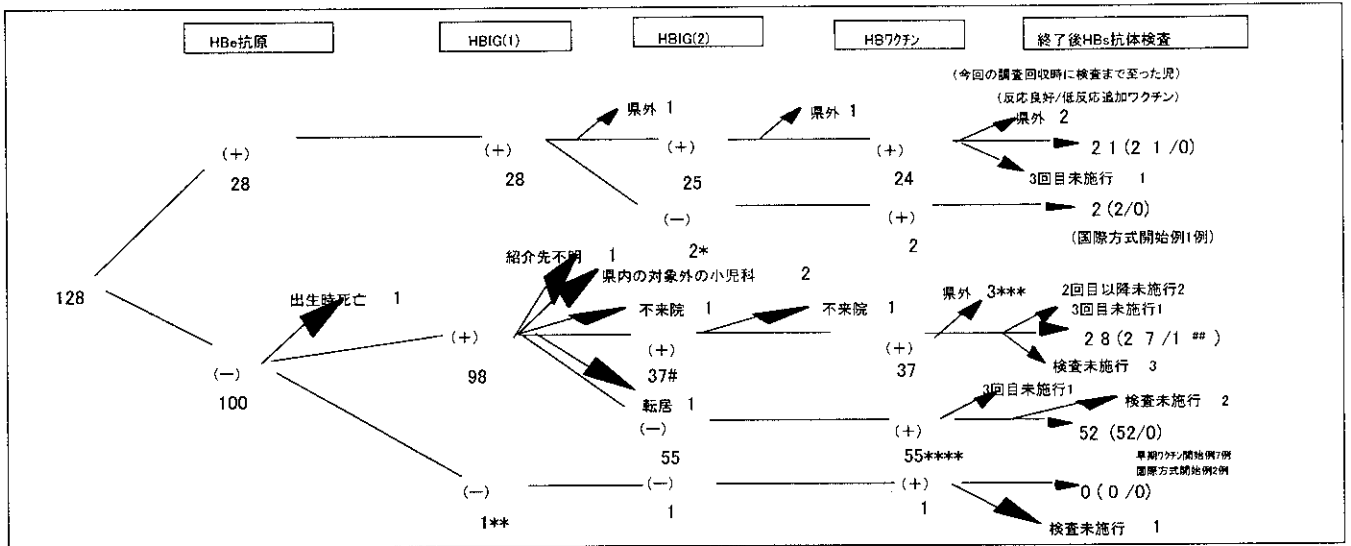


図 1 B型肝炎母子感染防止処置の実施状況調査システム

(図2) 鳥取県におけるHB型肝炎母子感染予防処置の健康保険給付対象移管後の実施状況

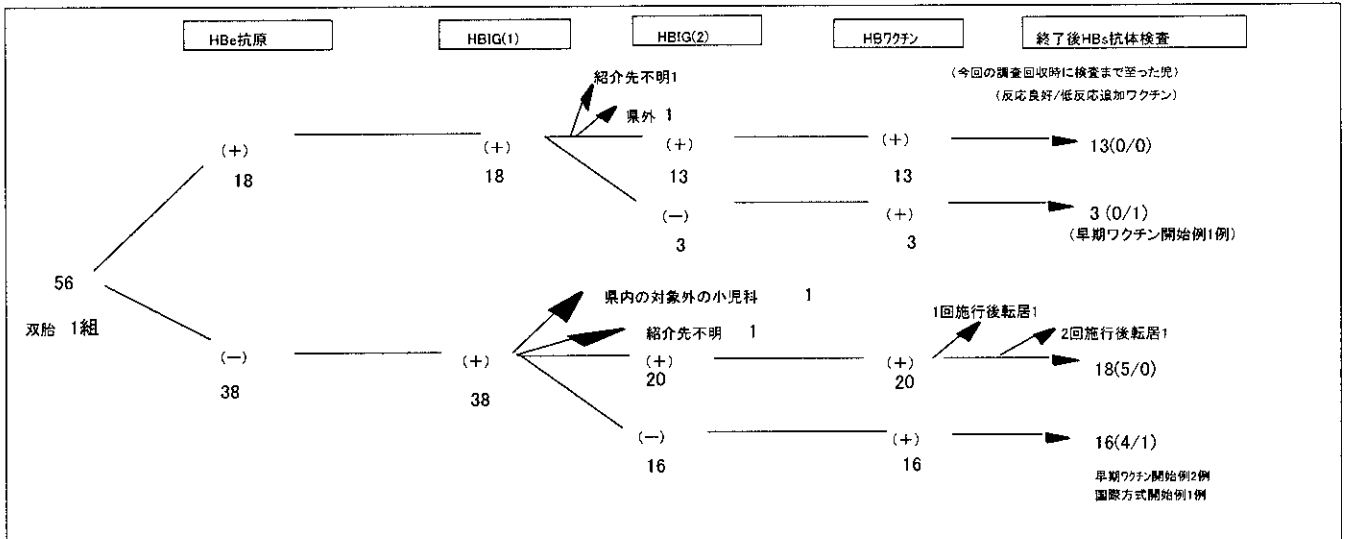


*:担当医のうち忘れ1例 **:HBIGの拒否(血液製剤が恐いため) ***:HBワクチン2回接種後が1例、1回接種後が2例
****:生後3カ月から開始が1例(理由は不明) 不来院:産科・保健婦から再三にわたり、ワクチンを勧められたが、受診していない。
#:HB抗原抗体ともに陰性の母から出生した児1例
##:6カ月時のHBs抗体価17.8C.O.Iであったが、1歳時5.6と低値のため、追加HBワクチンを接種。
HBs抗体検査は1歳までに施行された症例を検査したとしている。

早期ワクチン投与方法:HBIGを出生時、HBワクチンを1、2、4カ月時に接種
国際方式投与方法:HBIGを出生時、HBワクチンを生後6日、1、3カ月時に接種
(1998年度:1998年4月～1999年3月出生の児)

産科・小児科の報告に基づいた図

(図3) 鳥取県におけるHB型肝炎母子感染予防処置の健康保険給付対象移管後の実施状況



早期ワクチン投与方法:HBIGを出生時、HBワクチンを1、2、4カ月時に接種
国際方式投与方法:HBIGを出生時、HBワクチンを生後6日、1、3カ月時に接種
(1999年度上半期:1999年4月～1999年9月出生の児)

産科・小児科の報告に基づいた図

表1 B型肝炎母子感染防止における国際方式の検討

国際方式：出生時HBIG筋注後、HBワクチンを日齢5、生後1カ月、生後3カ月に接種。
 対象：鳥取大学医学部附属病院で出生。出生前に国際方式での接種を同意を得た正常新生児。97年4月から開始。

母のHBe抗原	県内におけるHBワクチン接種回数	終了後のHBs抗体価	追加ワクチン	備考
No.1 陰性	2回	陽性	なし	里帰り分娩。紹介。
No.2 陰性	2回	陽性	なし	里帰り分娩。紹介。
No.3 陽性	3回	陽性	1回	4カ月時追加ワクチン。補1
No.4 陽性	3回	陽性	なし	里帰り分娩。紹介。補2
No.5 陰性	3回	陽性	なし	18カ月以降受診なし。
No.6 陰性	3回	陽性	なし	現在19カ月抗体価14
No.7 陰性	3回	陽性	なし	現在12カ月以降受診なし。
No.8 陰性	3回	陽性	なし	現在11カ月。
No.9 陰性	3回	陽性	なし	現在9カ月。
No.10 陰性	3回	未	-	現在5カ月。補3

補1：4カ月時にHBs抗体価が低下傾向にあったため追加ワクチンを接種した。
 追加後の反応は良好であった。現在2歳6カ月HBs抗体価29001。
 補2：里帰り分娩であったが、当科でHBワクチン接種を終了。
 補3：HBs抗体検査に受診せず。電話で呼び出し中。

表2 平成7～10年度までの追跡結果

1)年度別HBe抗原検査総数

年度	検査数(人)
平成7年度	5509
平成8年度	5608
平成9年度	5433
平成10年度	5405

2)年度別出生数と出生児から把握できる妊婦のHBs抗原陽性者数・HBe抗原陽性者数

年度	出生数(人)	HBs抗原陽性者数(%)	HBe抗原陽性者数(%)
平成7年度	5568	103(1.85)	32(31.1)
平成8年度	5698	127(2.23)	33(26.0)
平成9年度	5463	122(2.23)	37(30.3)
平成10年度	5405	126(2.33)	26(21.9)

3)年度別HBe抗原抗体別予防処置実施状況

	平成7年度				平成8年度				平成9年度				平成10年度			
	母	新生児(人)	HBIG施行者(人)	乳児	母	新生児(人)	HBIG施行者(人)	乳児	母	新生児(人)	HBIG施行者(人)	乳児	母	新生児(人)	HBIG施行者(人)	乳児
HBe抗原陽性(人)	32	32	31	32	70	70	68	67	92(双胎2組)	94	93	80	82(双胎3組)	85	83	71
HBe抗体陽性(人)	32	32	31	32	70	70	68	67	92(双胎2組)	94	93	80	82(双胎3組)	85	83	71
HBIG施行者(人)	32	32	31	32	70	70	68	67	92(双胎2組)	94	93	80	82(双胎3組)	85	83	71
初回HBワクチン(人)	32	32	31	32	70	70	68	67	92(双胎2組)	94	93	80	82(双胎3組)	85	83	71
2回目HBワクチン(人)	31	31	30	31	68	68	66	66	92(双胎2組)	94	93	80	82(双胎3組)	85	83	71
3回目HBワクチン(人)	31	31	30	31	68	68	66	66	92(双胎2組)	94	93	80	82(双胎3組)	85	83	71
HB抗体検査施行者(人)	30	30	29	30	64	64	64	64	92(双胎2組)	94	93	80	82(双胎3組)	85	83	71

4)年度別予防処置追跡状況の詳細

年度	対象	HBs抗原陽性率(%)	転居例	HBIG未施行例	拒否例	HBワクチン拒否例	HBワクチン中断例	スケジュールはずれ例	HBs抗体未検査例	紹介先不明例	県内対象外の小児科に紹介例
平成7年度	103	1.05(1/95)#	4(0/4)#	2(1/1)	0	0	1(0/1)	2(0/2)	2(1/1)	0	0
平成8年度	127	2.22(2/90)	6(0/6)	2(0/2)	1(0/1)	2(0/2)	1(0/1)	1(0/1)	13(5/8)	6(1/5)	4(1/3)
平成9年度	122	1.30(1/77)	12(3/9)	5(0/5)	1(0/1)	1(0/1)	2(0/2)	3(0/3)	15(2/13)	9(3/6)	5(3/2)
平成10年度	128	0(0/93)	8(4/4)	2(1/1)	1(0/1)	1(0/1)	6(1/5)	4(1/3)	21(2/19)	1(0/1)	2(0/2)

#：HBワクチン終了後1～2カ月時にHBs抗体検査施行者が分母。

##：()内は (HBs抗原陽性妊婦から出生した児数/HBe抗体陽性妊婦から出生した児数)を表す。

ウイルス母子感染防止に関する調査研究

肝炎ウイルス母子感染の研究

分担研究者 白木和夫 鳥取大学小児科
研究協力者 藤澤知雄 十河 剛 小松陽樹 乾あやの
防衛医科大学校小児科

A.研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)が発見され約10年が経過し、HCVの疫学的な実態はほぼ解明されたが母子感染の成立要因や感染した児の自然経過は未だ不明である。また新たな肝炎候補ウイルスとしてTTウイルス(TTV)が1997年に発見され約3年を経過した。現在、各分野で活発に検討されているが、母子感染に関する情報は少ない。私どもはHCV母子感染が成立した児の経過を追跡するとともに慢性肝炎発症例にインターフェロン(IFN)による治療を試み、その効果を検討した。さらに今回はTTVに関してTTV母子感染の実態を解明するため予備的ではあるが母子感染した親子間のウイルス変異を検討した。

B.研究方法

(1)HCV感染に関して

平成10年度の報告書と同様の方法であるが、1990年10月から1998年3月までにHCV抗体(第2世代)陽性の母親から生まれた児のうちinformed consentが得られた例を前方視的に追跡し、自然経過を追った。また、この間に後方視的にHCV母子感染を疑わせる9例を発見した。HCV母子感染の推定は家族内に母親以外のHCV-RNA陽性者がいない、母子間で遺伝子型(genotype)とHCVエンベロープ領域(E2)の塩基配列(増幅、クローニング、3クローンの塩基配列)の比較によった。慢性C型肝炎に対するIFN療法は天然型IFN- α を0.1MU/Kg/日を連日2週後、週3回、22週の計24週を投与した。

(2)TTV感染に関して

1998年4月から1999年10月までにTTV DNA陽性の妊婦から生まれinformed consentが得られた児を前方視的に追跡し、感染実態を検討した。TTV-DNAは血清より核酸を抽出しPCR法を用いてTTV DNAの遺伝子領域を検出した。血清TTV-DNAの陽性例はダブルソーケンス法を用いてTTV-DNAの遺伝子解析を行いgenotypeを

決定し、さらに家族調査が可能な症例についてはTTVの分子系統樹解析を用いて分子生物学的検索を行った。

C.研究結果

(1)HCVの母子感染に関して

a.前方視観察例

HCV抗体陽性の96例から生まれた児は106例であり、このうち6か月以上の追跡可能例は73例の母親から生まれた80例の出生児であった。73例中約70%はHCV-RNAが陽性であった。生まれた児のうち持続感染成立は5例(6.3%)、一過性感染4例(5.0%)、非感染71例(88.7%)であった。感染例と無感染例について母親の病歴(輸血、肝炎歴)、周産期の肝機能以上、HCV抗体価、HCV-RNA量、分娩時異常、栄養方法などについて検討したが有意な感染因子を見出すことは出来なかった。このHCV感染児の中にHCV感染が1児のみにみられた一卵性双生児があり、感染要因に関して大きな示唆を得たので、次ぎにその経過を述べる。

b.一卵性双生児の経過

母親は今回妊娠時39歳。肝炎歴や輸血歴はなかった。今回の妊娠スクリーニングではじめてHCV抗体陽性が判明された。病歴では34歳時に卵巣のう腫摘出術を受けた。父親は39歳で肝炎歴や輸血歴はない。母親は今回2回目の妊娠で初回妊娠は在胎9か月で胎児死亡。今回、妊娠中には肝機能異常はなく、出生時にはAST 40 IU/l、ALT 23 IU/l、HCV抗体は12.2倍、HCV-RNA(Amplicore 定性)陽性であった。妊娠中の超音波検査と分娩時の胎盤所見から胎盤は1絨毛膜羊膜であった。第2子は第1子出生3分後に生まれた。第1子は受動HCV抗体は漸減消失し、経過中に肝機能異常はなく、HCV RNAも持続陰性であったが、第2子は生後1か月～現在(2歳)まで血清HCV-RNAは陽性でありHCV抗体も生後3か月から上昇し、肝機能異常も認めら

れた。第1子と第2子のトランスミナーゼ値の推移を図1に、HCV抗体価の推移を図2に示した。

c. 後方視観察例

家族内調査で発見された9例ではウイルス遺伝子が同定された例はいずれもHCV遺伝子型は一致し、E2領域では90%以上の高い相同性があり、分子系統樹を用いた検討でも同じ家系の親子が同一枝に分岐しており母子感染が証明された。

d. 追跡調査結果

持続感染例は前方視観察の6例と家族内調査で発見された9例の合計15例を長期にわたり追跡したが、前方視観察例の6例中2例はそれぞれ2、3歳に肝機能異常が改善するとともに血清HCV-RNAも消失した。家族内調査で発見された9例中6例はいずれも臨床的には慢性肝炎であり、2例にはinformed consentを得た後、6歳以降にIFN療法を行い著効(肝機能正常化かつ血清HCV-RNA消失)を得た。

(2) TTV母子感染

血清TTV-DNA陽性の母親から生まれた16例を追跡しているが、生後1か月の段階で6例(38%)にTTV-DNAが検出された。この6例はいずれも肝機能異常はなかった。父親の検査が可能であったのは16例中8例(50%)であり、この8例中6例(75%)はやはり血清TTV-DNAは陽性であった。父母とも血清TTV-DNA陽性例は6家系中3例であり、出生児がTTV-DNA陽性例は1例にみられた。分子系統樹解析(UPGMA)を用いて血清TTV-DNA陽性18例(母6例、出生児6例、父6例)のgenotypeはG1が9例(50%)、G2が5例(28%)、G3が1例(5%)、G4が3例(17%)であった(図3)。

D. 考察

(1) HCV母子感染

母子感染を証明するためにはHCVキャリア妊婦から生まれる児の感染状況がまず検討された。しかし、新生児期のみならず、いかなる年齢でもHCV感染により容易にキャリア化するのでHCVキャリア妊婦から生まれる児を前方視的に追跡し、感染率、感染期間、予後を検討する必要性が高まった。現在、世界中でHCV母子感染の前方視的研究が行われている。

現時点で明かな点はわが国における妊婦のHCV感染者は地域差があるが約1%である。そしてHCV抗体陽性妊婦の約75%は血清HCV-RNA陽性であり、残りの約25%は抗体のみ陽性であり、感染既往例や疑陽性例である。HCV抗体陽性妊婦でHCV-RNA陰性の妊婦から生まれた児に感染はみられず、したがって、血

清HCV-RNA陽性が母子感染のリスクファクターの一つである。前方視的研究では母子感染率は5-10%であった。HCV-RNAが陽転した例では母親から胎盤を介して移行したHCV抗体は陰性化せず、再上昇してHCV感染があったことが確認される。HCV-RNAが陽転しない児では生後4か月から、遅くとも生後18か月までには陰性化し、HCV感染が無かったことが確認される。HCV母子感染例においてHCV-RNA陽転時期はHCV-RNA検出感度に大きく依存するが、約80%は生後1週~3か月に及ぶ、しかし、出生時にすでにHCV-RNAが陽性であり、胎内感染を示唆する例も報告されている。重要な点はHCV母子感染の正確な感染経路は不明であるが、大部分はHBV母子感染と同様に分娩時であることが推察される。このことは将来、母子感染の防止が可能となる重要な点である。

母子感染の成立要因に関して様々な因子が検討された。まず、予想どおり妊婦の血清HCV-RNA量が多い例に母子感染がみられたが、十分な条件ではなかった。すなわちHCV-RNA量が多い例でも無感染が少なくなかった。ウイルス量以外にも多くの因子が検討された。たとえば分娩中に母親から胎児(新生児)に移行する血液量、HCVに特異抗体が付着しているか否かは重要な因子と考えられるが、いずれも正確な測定が困難である。私どもはHCV母子感染が第2子のみにみられた一卵性双生児を経験した。胎盤は1絨毛膜2羊膜であり、3分後に生まれた第2子のみを持続感染が成立しており、出生時体重、羊水量、分娩時の異常などが両者に差はなく分娩時の母子血液量の違いがHCV感染に関与したと考えている。一方、外国では妊婦がHCV以外にHIVに感染しているとHCV母子感染は倍増することが良く知られている。HIV感染によりHCV量が増えるのか、あるいは免疫低下により易感染性が増すためと考えられる。

その他にも種々の因子が検討された。HCVキャリア妊婦の輸血歴、肝炎歴、分娩所要時間、胎盤重量、出血量、HCV遺伝子型などであるが明確なリスクファクターは特定できなかった。最も心配されたのは母乳感染であった。確かに母乳中には微量のHCVが含まれているという報告はあるが、母乳栄養児にHCV感染率が高いという結論は得られなかった。反対に完全人工栄養児でも感染例はあり、現時点ではHCVの母子感染の危険性を減らす為に母乳を禁止する根拠はない。

次に母子感染によりHCV-RNAが陽転した児の経過についてはHCV-RNA陽転児が全例キャリア化するわけではない。母親由来のHCV-RNA

量、HCV 抗体、ウイルス蛋白が一過性感染か持続感染かを定める可能性はあるが証明されていない。陰性化例の多くは急性肝炎様のトランスアミナーゼ値の上昇が認められるので、肝側のウイルス排除機構が作動していると考えられる。3 歳以降でも HCV-RNA が消失しない例はおそらくキャリア化するであろう。キャリア化例の経過は無症候性キャリア例、反復肝機能異常例、持続肝機能異常例など様々である。

成人の HCV 感染は一旦慢性化すると自然治癒がほとんど期待できない。小児でも慢性化すると自然治癒率は少ない。小児の C 型慢性肝炎における IFN 療法の著効率は約 50%と成人に比べると高い。著効因子としては HCV-RNA 量が低い、HCV 遺伝子型が 1b(II 型)以外、免疫抑制状態がないなどがあげられる。私どもは HCV 母子感染例の 2 例に IFN 療法を行い、いずれも著効を得ている。副作用は成人に比して軽いが痙攣の既往がある例や熱性痙攣の好発年齢である乳幼児期における IFN 療法は避けるべきと考えている。私どもは 6 歳以降に行っている。

(2)TTV 母子感染

1997 年に原因不明の輸血後肝炎の患者血清から遺伝子工学的に発見された TTV は環状一本 DNA ウィルスであり、肝に感染するはじめてのサコウィルスであることが判明した。TTV は DNA ウィルスであるにもかかわらず RNA ウィルスに匹敵するほど遺伝子変異が顕著である。現在までに TTV にはウィルス DNA の塩基配列が約 30%以上異なる変

異ウィルスが多数存在し、少なくとも 11 種類の genotype が明らかになっている。小児の TTV 感染に関しては、一般小児の感染率は約 5%であり、新生児には感染率が低く 6 か月以降に感染率が増加することが報告された。また TTV に感染していない妊婦から生まれた児にも乳児期から TTV 感染が増加している。TTV は分娩時感染よりも出生後の水平感染が起こる可能性がある。私どもの予備的研究では高率(38%)に母子感染がみられ、遺伝子解析では母子間、父子間にウィルス系統樹の検索では母子間例でも変異が異なり、同じ肝臓においても他種類の TTV の感染が存在すると考えられた。これは一つの TTV が増殖する過程で変異するのか、あるいは経過中に何度も TTV に感染するのか現時点では不明である。

E.結語

HCV 母子感染例は全例がキャリア化するわけでない。3 年以内に HCV-RNA が消失する例が半数近くある。3 歳以降までキャリア化し、慢性肝炎を発症する例は 6 歳頃に IFN 療法を行えば、著効が得られる可能性が高い。HCV 母子感染の成立機序は不明であるが、対策は具体的になった。TTV の母子感染の意義や実態は不明であり、研究の継続が必要である。

(TTV の母子感染に関する研究は本院分娩部の黒田浩一先生、東医歯大保健衛生学科の田中稔生先生との共同研究である)

双胎におけるトランスアミナーゼの推移

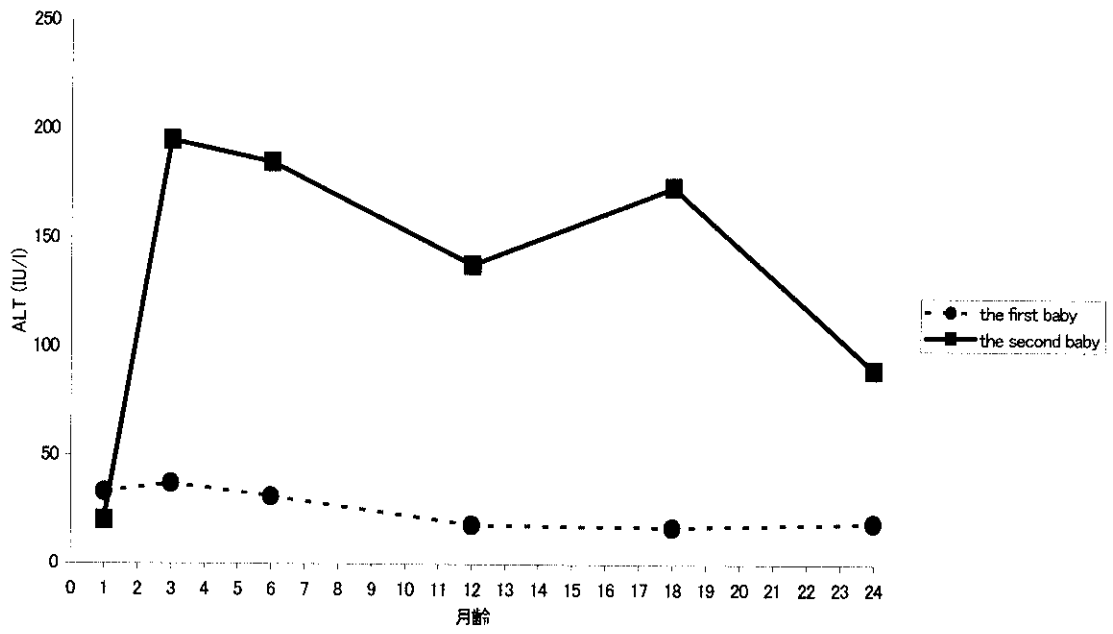


Fig.1

双胎における HCV 抗体の推移

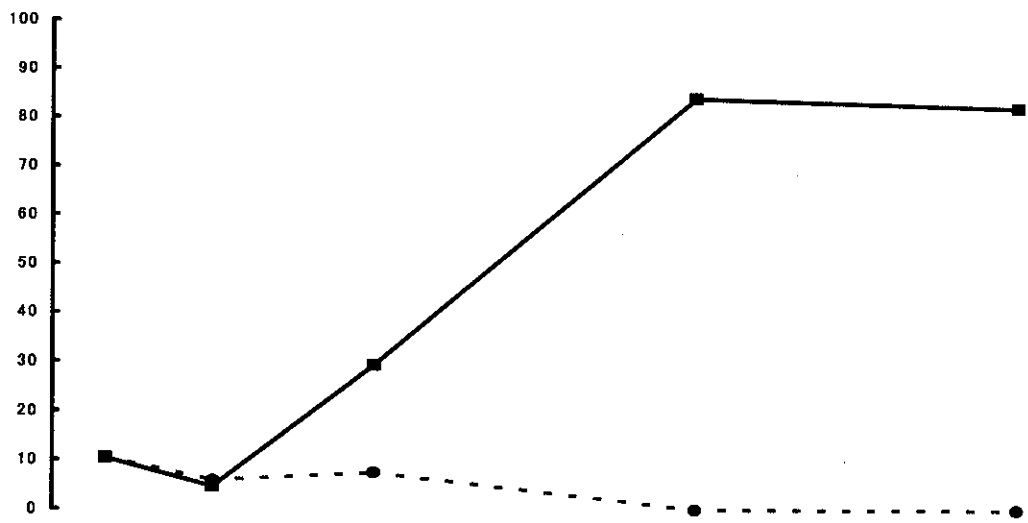


Fig.2

[GENETYX-MAC: Evolutionary Tree]
 Date : 2000.01.02
 Method: NJ99A

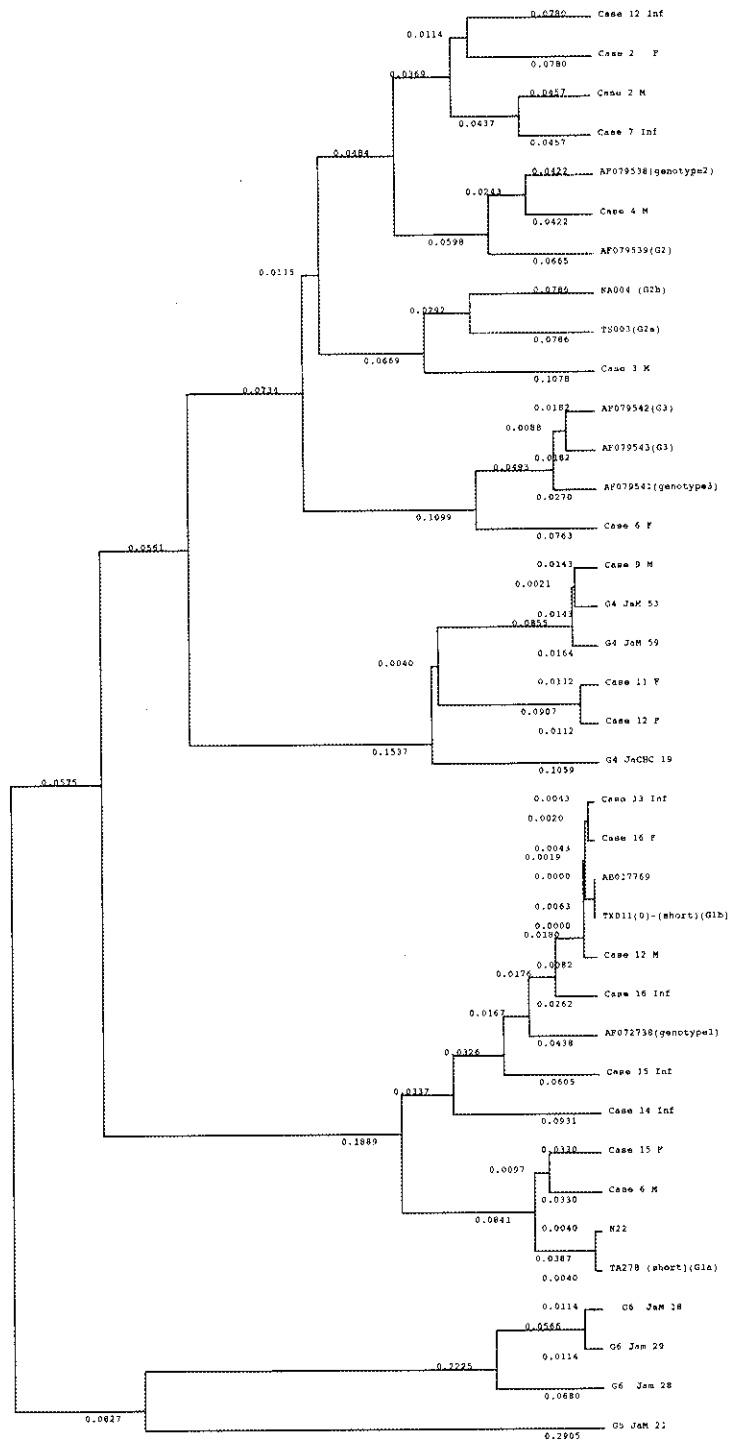


Fig. 3

ウイルス母子感染防止に関する調査研究

—C型肝炎ウイルス母子感染の現状—

—特に IFN 治療効果について—

分担研究者 白木和夫 鳥取大学小児科
研究協力者 森島恒雄、杵山正浩、木村宏、糸州朝久
名古屋大学医学部保健学科、同小児科

要約：C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染の頻度について調査を行った。同時に母子感染のリスクファクター検討した。

1.愛知県下における HCV 母子感染の現状

対象と方法：1995年より愛知県下の名古屋大学関連施設(20病院)においてHCV抗体陽性かつHCV RNA陽性の妊婦より産まれた児についてprospectiveにHCV抗体の消長、HCV RNA、肝機能値の推移を調べた。児のfollow up期間は2年以上とした。

結果：

1.HCV抗体陽性かつHCV RNA陽性の妊婦の出産は240例であった。

- 2.児への感染(HCV RNA陽性、HCV抗体再上昇を示した症例)は計21例であった。
- 3.その中で2歳以降もHCV RNAが持続陽性であった症例(持続感染例)は13例であった。
- 4.一過性感染例(HCV RNAが2歳までに陰性化し、HCV抗体の陰性化または低下を認めた症例)は8例であった。
- 5.以上から、HCVの母子感染率は8.8% 持続感染率5.4% 一過性感染率3.4%と推定された。
- 6.一過性感染例では全ての症例が1歳までにHCV RNAが陰性化し肝機能も正常値が持続している。

表1 母子感染の発生頻度(愛知県)

(1)HCV抗体陽性、HCV RNA陽性妊婦 (児へのfollow up期間、2年以上)	240例
(2)児への感染率(RNA陽性、HCV抗体再上昇)	
持続性感染例(2歳以降もRNA+)	13例(5.4%)
一過性感染例(2歳以降、RNA-、抗体陰性化または低下)	8例(3.4%)
	21例 (感染率：13/240=5.4%)

2.HCV 母子垂直感染児に対するインターフェロンα治療効果

対象と方法：母子感染がウイルス学的に明らか小児(*~*歳)に対してインターフェロンαの皮下注射による治療効果を検討した。方法はインターフェロンα10mg/kg/回を最初の2週間は連日投与し、それ以降の22週間は週3回の投

与とした。投与開始12週の時点で、血液中のHCV RNAの陽性が続き、ウイルス量の低下傾向が認められない症例は無効と判定し以後のインターフェロン投与を中止した。

治療効果判定：

有効例-治療終了後1年以上HCV RNA陰性および肝機能正常化が続く症例

無効例- 上記にあてはまらない症例

結果：

IFN 治療対象例*：

有効例 10 例 (71%)

無効例 4 例 (29%)

*2 例を除き 2-3 歳時に治療

インターフェロンの副作用：

1 歳児に治療した 2 例中 1 例に熱性痙攣を認め
た。2 歳以上に治療した症例では特記すべき副
作用を認めなかった。

(参考資料)

HCV 母子感染がなくまた、免疫不全 (臓器移植

や血液悪性腫瘍化学療法を受けた症例) がない
症例、主に open heart surgery の輸血で感染した
症例が中心

有効例 17 例 53%

無効例 15 例 47%

結論：以上の検討から HCV の母子感染は 8.6%
であり、持続感染は 5.4% に認められた。これ
らの母子感染例に対してインターフェロン α に
より治療を行ったところ 71% と非常に良好な
結果を得た。ただし、1 歳前後では副作用とし
て熱性痙攣を認める症例もあった。以上から母
子感染例に対して 3 歳前後でインターフェロン
 α による治療を検討してもよきと思われた。

ウイルス母子感染防止に関する調査研究

HCV 母子感染の prospective study

分担研究者 白木和夫 鳥取大学小児科
研究協力者 長田郁夫 村上 潤 飯塚俊之 細田淑人
鳥取大学医学部小児科

要約：HCV 浮遊密度と HCV 母子感染成立の機序を検討する目的で HCV 粒子の浮遊密度、quasispecies の母子間での比較を検討した。1992 年 6 月から 1998 年 12 月までの期間で妊婦 21,791 例に対しスクリーニングを行った。127 例(0.58%)が抗体陽性であり、そのうち HCV-RNA が 84 例に検出された。HCV-RNA 陽性妊婦より出生した児のうち経過観察が可能であった児 68 例(双胎 1 組を含む)のうち 7 例(10%)に HCV 感染が確認されている。妊婦の HCV RNA 量が多いことが感染の risk factor となっている。HCV 母子感染例を対象に、臨床経過、超遠心による HCV 浮遊密度の測定、cloning による Hypervariable region(HVR)のアミノ酸配列の検討を行った。母子間の比較で、乳児期早期の HVR の検討で homogeneous な場合と heterogenous な場合があり、minor clone だけではなく、major clone も母子感染し得ることが示唆された。HCV 抗体価と %Top の推移から、移行抗体と児に感染したウイルスが反応しているものの十分に中和されていないと考えられた。経時的な HVR の検討から児の免疫機構を逃れた escape mutant の出現すると感染が持続し、major clone が排除され残った minor clone のウイルス量が少ないと一過性感染に終わる可能性が示唆された。

A. 研究目的

これまでの我々の前方視的疫学調査によると、C型肝炎ウイルス(HCV)母子感染はほぼ10%に成立することが明らかになっている。今回の研究は母子感染の感染要因を調査研究し、将来の感染防止の基礎的資料とすることを目的とする。

HCVには1つの個体の中で様々なcloneが存在する状態(quasispecies)が知られている。またHCV粒子には浮遊密度の異なる粒子、すなわち密度の小さいfreeのウイルスと密度の大きい免疫複合体を形成した粒子が存在し、その比率により感染性が異なること、病態により比率が変化することが知られている。我々はHCV浮遊密度とHCV母子感染成立の機序を検討する目的でHCV粒子の浮遊密度、quasispeciesの母子間での比較を検討した。

B. 研究方法

1992年6月から1998年12月までの期間で妊婦21,791例に対しスクリーニングを行った。127例(0.58%)が抗体陽性であり、そのうちHCV-RNAが84例に検出された。HCV-RNA陽性妊婦より出生した児のうち経過観察が可能であった児68例(双胎1

組を含む)のうち7例(10%)にHCV感染が確認されている。7例のうち1例は1年未満でdrop outした。残りの6例のうち5例にトランスアミナーゼの上昇が見られ、うち1例は2年以上高値が持続した。生後15ヶ月以降HCV-RNA陰性となった一過性感染例が1例認められた。他の5例は感染が持続している。risk factor としては妊婦のHCV RNA量が多いこと、その他は引き続き検討中である。

HCV母子感染例を対象に、血清ALT値、血清中HCV-RNA量(nested RT-PCR, bDNA)を経時的に測定した。Hijikataらの方法に準じ血清を比重1.063のNaCl溶液に重層、超遠心し、上層1ml(Top fraction)と、pelletを含む下層1ml(Bottom fraction)とに分離した。Top fractionとBottom fractionのHCV RNA量をRT-PCRの限界希釈法により測定し、Topと全HCV RNA量比(%Top)を経時的に求めた(1)。Top, Bottom fractionの各々についてEnomotoら2)の方法に準じて、母子ともにTop・Bottomそれぞれより15 cloneずつをcloningし、Hypervariable region(HVR)のアミノ酸配列を決定、比較検討した。また児のHVRのアミノ酸配列を経時的に検討した。

C. 研究結果、考察

a. 母子間でのHVRの比較検討

Case 1では生後2ヶ月時のBottomのcloneのみHVRの解析が行えた(Table 1)。生後2ヶ月時には1種類のcloneのみ検出された。このcloneは母親の分娩時にはTop, Bottomに検出された。Case 2では生後1ヶ月時のTop, Bottomに3種類のclone(2A, 2B, 2G)が共通して見られた(Table 2)。この3種類のcloneと、Bottomにのみみられたcloneのうち2Fが母親の分娩時にも認められた。Top, Bottomに分布の違いは認めなかった。

Case 1は2ヶ月時のcloneがhomogeneousであったが、Case 2では1ヶ月時のcloneはheterogenousとなっていた。minor cloneだけではなく、major cloneも母子感染し得ることが示唆された。

母子感染におけるHCV粒子の浮遊密度の関与については、Top, Bottomのpopulationに差は見られなかったことから、はっきりとした傾向は認めなかった。

b. 母子感染例におけるHCV抗体価と%Topの推移 (Figure 1,2)

生下時より高値であったHCV抗体価が生後3-4ヶ月時に一時低下した後上昇し、同時期に%Topが最高値となり、その後低下した。新生児期の免疫能は未熟であるにもかかわらず生下時よりHCV抗体価が高値であり、新生児にはHCVに反応し得る母親の移行抗体が存在すると考えられた。HCV抗体価と%Topの推移から、移行抗体と児に感染したウイルスが反応しているものの十分に中和されていないと考えられた。

c. 母子感染例におけるHCV quasispeciesの推移

<持続感染例(Figure 1)> 持続感染例はALT 100 IU/L前後が18ヶ月続いた。HCV抗体価は生下時より高値であり、生後6ヶ月頃に一時的に低値となった後上昇した。逆に%Topは生下時低値で生後6ヶ月まで上昇した後低下した。HCV-RNAは生後10ヶ月時に一時的に低下した以外は高値を持続していた。

肝機能障害が増悪しHCV RNA titerが一時的に低下した後に、生後2-4ヶ月に優位であったclone(Group A)がほぼ消失した。このcloneは児の免疫機構により排除されたと考えられた。

4ヶ月時に新たにTopの優位を占めたclone(Group B)がHCV RNA titerが一時的に低下した後に多数を占めたことから、この新たに出現したcloneが児の免疫機構を逃れescape mutantとして持続感染に関与することが示唆された。

<一過性感染例(Figure 2)> 一過性感染例は3ヶ月時にALT 125 IU/Lを頂値とし、以後正常化した。HCV抗体価は生下時より高値であり、生後3ヶ月頃に一時的に低値となった後上昇した。逆に%Topは生下時低値で生後3ヶ月まで上昇した後低下した。HCV-RNAは生後3ヶ月時に頂値となった後減少し、生後15ヶ月以降はRT-PCR法で検出されなくなった。生後1ヶ月時のcloneの1つ(Group A)が、血清ALT値のピークである生後3ヶ月時にはTop, Bottomのmajor cloneとなった。このmajor cloneは生後6ヶ月には消失し、全体のウイルス量・Topの比率とも低下し、生後1ヶ月時のminor clone(Group B,C)がmajor cloneとなっていた。RNA titerは低下し、生後15ヶ月以降はRT-PCR法で検出されなくなった。major cloneが排除され、残ったminor cloneのウイルス量が少ないと一過性感染に終わる可能性が示唆された。

Table 1. Evolution of HVR clones in Case 1

a. Mother at delivery	b. Case 1 at the age of 2 months
<i>Top fraction</i>	
1A :E.H.T....A...R: 9	Undetectable
1C :.....A...R: 2	
1B :.....: 2	<i>Bottom fraction</i>
1D :EAH.T..K.....: 2	1B :ATRTIGGEAGRTTG:15
<i>Bottom fraction</i>	
1A :E.H.T....A...R: 4	
1B :.....: 8	
1E :.....V.....: 1	
1F :QS.....AS: 2	

Table 2. Evolution of HVR clones in Case 2

a. Mother at delivery	b. Infant at the age of 1 month
<i>Top fraction</i>	
<u>2A</u> :.....: 2	<u>2A</u> :RTTMSFARFFAPGA: 5
<u>2F</u> :.....S.L.N...: 2	<u>2B</u> :..ASGLT.L.S...: 4
<u>2C</u> :.....L.N...: 1	<u>2G</u> :HAASGLT.....P: 6
<u>2B</u> :..ASGLT.L.S...: 1	<i>Bottom fraction</i>
<u>2D</u> :.A.S.LT.L.....: 2	<u>2A</u> :.....: 1
<u>2E</u> :Y..S....L.K...: 1	<u>2F</u> :.....S.L.N...: 6
<u>2G</u> :HAASGLT.....P: 5	<u>2B</u> :..ASGLT.L.S...: 1
<u>2H</u> :HAASGLT..L...P: 1	<u>2Q</u> :.AASGLT.L.S...: 1
<i>Bottom fraction</i>	
<u>2F</u> :.....S.L.N...: 1	<u>2G</u> :HAASGLT.....P: 6
<u>2J</u> :.....S.L.N..P: 1	
<u>2K</u> :H..S....L.K...: 1	
<u>2L</u> :H.AS.LT.L....P: 1	
<u>2G</u> :HAASGLT.....P: 7	
<u>2M</u> :.S....SSL.T...: 1	
<u>2I</u> :.....SSL.T...: 3	

Figure 1: 持続感染例

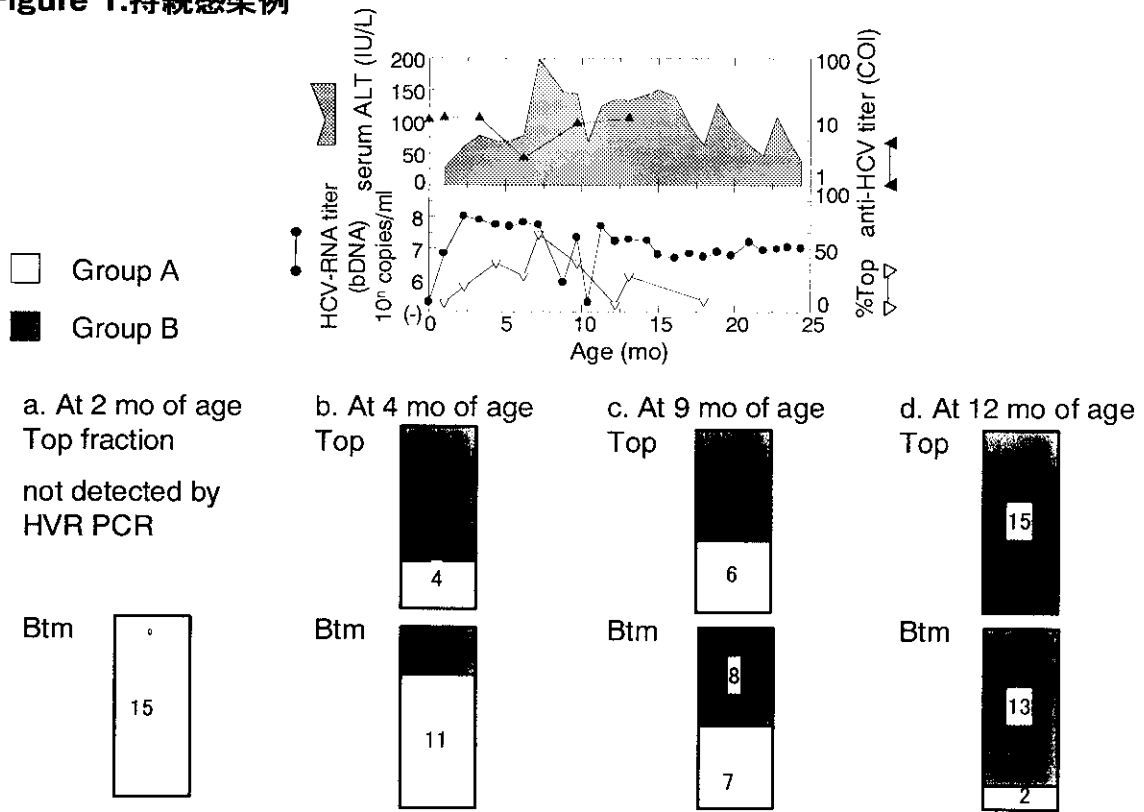


Figure 2: 一過性感染例

