

## ウイルス母子感染防止に関する研究

### —岩手県におけるB型肝炎ウイルス母子感染防止の 長期予後及び出生年度別HCV抗体陽性率—

分担研究者 白木和夫 鳥取大学医学部小児科

研究協力者 大石浩\*、小山富子\*、吉澤浩司\*\*

、ウイルス肝炎対策専門委員会

\*財団法人岩手県予防医学協会 \*\*広島大学医学部

要約:公費負担によるHBV母子感染防止対策事業が開始された1986年～1990年度生まれの児のHBs抗原陽性率は0.02%～0.06%と、事業開始前の陽性率0.98%に比し有意に低下していた。出生年度別に見たHCV抗体陽性率は、0.1%前後を推移し、若年齢層におけるHCVキャリア率は極めて低率である事が確認された。

#### A. 研究目的と方法

1) B型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止対策事業の効果評価を目的として、1985年度から小学校1年生のHBs抗原・抗体の測定を開始した。その後小学校1年生の血清検体が減少したことから1993年度より小学校4年生のHBs抗原・抗体測定も開始し出生年度別に重複受診者のデータを除外し、出生年度別の陽性率を算出した。HBs抗体陽性者に対しては、HBc抗体も測定した。

2) 公費負担によるHBV母子感染防止対策事業開始前の、治験による予防実施率は、同事業開始後に得られた妊婦HBs抗原陽性率、HBe抗原陽性率をもとに推計した。

3) 学童期のHBV感染調査について、小学校1年時と4年時の両年受診した者について、両年のHBs抗原・抗体検査データを比較して、HBs抗原・抗体陰性者からの陽転陰転例を調査した。

4) 同様にC型肝炎ウイルス(HCV)抗体を測定し、出生年度別に陽性率を算出した。

5) HBV及びHCV関連マーカーの検出は、次の方法により行った。

HBs抗原…R-PHA法、HBs抗体…PHA法、HBc抗体…PHA法(ただし1981年度生まれはHI法、1985年度生まれはEIA法)、HCV抗体…PHA法(ただし1988年度生まれはPA法)、HCV蛋白特異抗体…HCV RIBAテストⅢ

#### B. 研究結果

1. 岩手県における出生年度別HBs抗原・抗体陽性率について

表1に示すとおり、1978年度生まれの児のHBs抗原陽性率は0.98%であった。その後HBs抗原陽性率の自然減少が見られ、HBV母子感染防止の治験実施率が18.2%(表2)と推定される1982年度生まれの児のHBs抗原陽性率は、0.25%に低下していた。更にHBV母子感染防止の推定治験実施率は1985年の62.7%に上昇するものの、HBs抗原の低下は見られず、0.2%前後で推移していた。

しかし、公費負担によるHBV母子感染防止対策事業開始後の1986年・1987年・1988年・1989年・1990年度生まれの児のHBs抗原陽性率は、それぞれ0.04%・0.06%・0.03%・0.03%・0.02%と着実に低下していた。

また、1986年度～1990年度の5年間に見いだされたHBs抗原陽性者は、計12例で内3例がHBV母子感染防止対策事業の対象者であり、HBIGとHB Vaccineによる防御を実施した児であった。

HBs抗体についてみると1978年度生まれの児の陽性率は、1.95%であったが、その後陽性率は減少傾向にあった。しかし、HBV母子感染防止の治験実施率27.3%となった1983年度生まれ以降は逆にHBs抗体陽性率が増加する傾向がみられた。

そこで、HBs抗体陽性例に対しHBc抗体を測定したところ1978年度生まれの児において、その陽性率

が81.6%であったものが年々減少し、1990年度生まれの児においては、9.0%まで低下しており、HBVの自然感染率が減少したことが推測された(表3)。

また、学童期の新規HBV感染調査のため、出生年度別にみたHBs抗原・抗体陽転率を表4に示した。小学校入学時にHBs抗原・抗体陰性であった1981年度生まれから1987年度生まれの児2534例についてみたところ、HBs抗原の陽転例は見出されなかった。HBs抗体の陽転例は3例(0.12%)あり、そのうちHbc抗体も共に陽転した例は、1986年度生まれの1例(0.04%)のみであった。

## 2. 岩手県の児童における出生年度別HCV抗体陽性率

1978年度生まれの児から1990年度生まれの児まで、保存血清を用いてHCV抗体を測定し、出生年度別にその陽性率を示した(表5)。また、HCV抗体PHA価により $2^{13}$ 以上を示した高力価群・ $2^{12} \sim 2^9$ の中力価群・ $2^8 \sim 2^5$ を示す低力価群の3群に分け、それぞれの出現率も示した。

HCV抗体は、いずれの世代も0.1%前後と低い陽性率であった。また、1978年から1981年度生まれに比し、1982年度生まれ以降のHCV抗体は高、中力価を示す割合が低下し、低力価群の割合が増加していた。

1986年度生まれ～1990年度生まれのHCV抗体陽性者についてHCV-RNAを測定したところ平均26.92%の陽性率であった(表6)。

また、1986年度生まれ～1990年度生まれのHCV抗体陽性者26例中25例について、HCV RIBAテストⅢを実施したところ10例(40%)が陽性であった(表7)。判定保留または陰性を示した15例は、いずれもHCV抗体PHA価は $2^8$ 未満と低力価を示していた。

## C. 考察

観察を開始した1987年度生まれの児から治験によるHBV母子感染防止を1例行った1981年度生まれまでの児のHBs抗原陽性率は、0.67%(95%信頼区間0.53～0.81%)であったのに対して、治験によるHBV母子感染防止の実施率が18.2%～62.7%となった1982年度生まれ～1985年度生まれの児のHBs抗原陽性率は、0.19%(95%信頼区間0.12～0.25%)まで低下した。さらに公費負担によるHBV母子感染防止対策事業開始後の1986年度から1990年度生まれの児のHBs抗原陽性率は、0.04%(95%信頼区間0.02～0.06%)にまで減少し、HBV母子感染防止

対策事業の効果が上がっていることが確認できた。

しかし、1986年度から1990年度の5年間に見出されたHBs抗原陽性者12例中3例はHBV母子感染防止対策事業の対象者であった。1例はHBs抗原・抗体共に陽性であることから、サブタイプの異なる複数のHBVに感染した可能性が考えられた。残る2例の感染原因は不明であった。

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年度生まれの世代以降陽性率は横這いとなった。しかし、HBs抗体陽性の児の中に占める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り始めているものと推測された。

さらに、学童期におけるHBVの新規感染の発生率は、0.04と極めて低率に止まっていることも確認された。

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、このうちの60%以上が一過性感染経過後の症例であることを示唆する成績が得られた。

また、HCV PHA低力価群において、HCV RIBAテストⅢ陰性または判定保留であったものが散見されたことから、HCV PHA低力価陽性群に非特異反応または交差反応によるものが含まれている可能性が示唆された。これにより、出生年度別にHCV PHA中・高力価陽性率を見ると、1978年度～1981年度生まれの児に比し、1982年度生まれ以降の児はその陽性率が低く、感染が減少しているものと考えられた。

## 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、HBs抗原陽性率は同事業開始前の1978年度に出生した児では、0.98%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、1990年度は、それぞれ0.04%、0.06%、0.03%、0.03%、0.02%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HCVキャリア化率は極めて低率に止まっていることが確認された。

表1 岩手県の子童における出生年度別 HBs 抗原・抗体陽性率

出生年度	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
検査数	2666	4212	3559	2541	1594	3847	6206	6624	6775	6505	6310	6436	6023
HBs抗原陽性	26	27	25	12	4	6	11	13	3	4	2	2	1
%	0.98	0.64	0.70	0.47	0.25	0.16	0.18	0.20	0.04	0.06	0.03	0.03	0.02
95%信頼区間	0.60~1.35	0.40~0.88	0.43~0.98	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	0.00~0.05
HBs抗体陽性	52	72	35	30	12	17	58	48	41	62	58	46	67
%	1.95	1.71	0.98	1.18	0.75	0.44	0.93	0.72	0.61	0.95	0.92	0.71	1.11
95%信頼区間	1.43~2.48	1.32~2.10	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	0.85~1.38
HBV母子感染防止対策事業						← 治験実施期間 →			← HBV母子感染防止対策事業				

表2 治験による HBV 母子感染防止推定実施率

出生年度	出生数	推定対象者数	HBVac有効例	推定実施率	HBs抗原出現例	%	脱落例	%	実施数合計	
治験実施期間	1981	18,600	55	1	1.8%		0	0.0%	1	
	1982	18,581	55	10	18.2%		2	16.7%	12	
	1983	18,582	55	15	27.3%	1	5.6%	2	11.1%	18
	1984	18,043	53	27	50.5%	1	3.3%	2	6.7%	30
	1985	17,232	51	32	62.7%	1	2.4%	9	21.4%	42

1986年度妊婦HBs抗原陽性率1.41%、Hbe抗原陽性率21.0%を用いた。

表3 HBs 抗体陽性者の HBc 抗体陽性率

出生年度	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
HBs抗体陽性数	49	72	34	30	12	14	58	43	41	61	58	46	67
HBc抗体陽性数	40	64	23	23	9	6	18	12	10	11	9	6	6
%	81.6	88.9	67.6	76.7	75.0	42.9	31.0	27.9	24.4	18.0	15.5	13.0	9.0
	(HI法)						(EIA法)						

表4 学童期の HBV 新規感染率

出生年度		1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	合計
小学1年時	HBs抗原・抗体陰性	331	262	319	678	420	299	225	2534
小学4年時	HBs抗原陽転	0	0	0	0	0	0	0	0
	%	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	HBs抗体陽転	0	1	0	1	0	1	0	3
	%	0.00	0.38	0.00	0.15	0.00	0.33	0.00	0.12

表5 岩手県の児童における出生年度別 HCV 抗体陽性率—PHA 力価別—

出生年度	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990
検査数	2429	4180	3538	2512	1591	1088	5991	5667	6775	6505	6310	6436	6023
HCV抗体(+)	4	4	6	3	1	0	4	2	2	6	10	5	3
%	0.16	0.10	0.17	0.12	0.06	0.00	0.07	0.04	0.03	0.09	0.16	0.08	0.05
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	0.00~0.08	0.00~0.07	0.02~0.17	0.06~0.26	0.01~0.15	0.00~0.11
PHA価 $2^{13}$ 以上	1	2	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
%	0.04	0.05	0.08	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00
PHA価 $2^9 \sim 2^{12}$	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	2	2	1
%	0.04	0.02	0.03	0.04	0.00	0.00	0.02	0.00	0.00	0.02	0.03	0.03	0.02
PHA価 $2^5 \sim 2^8$	2	1	2	1	1	0	3	2	2	5	7	3	2
%	0.08	0.02	0.06	0.04	0.06	0.00	0.05	0.04	0.03	0.08	0.11	0.05	0.03

表6 HCV 抗体陽性者の PCR 陽性率

出生年度	1986	1987	1988	1989	1990	計
HCV抗体(+)	2	6	10	5	3	26
PCR検査数	2	6	10	5	3	26
PCR(+)	0	1	3	2	1	7
%	0.00	16.67	30.00	40.00	33.33	26.92

PCR; アンプリコア

表7 HCV RIBA テストⅢの反応バンド

c100	c33c	c22p	NS5	n	%
+	+	+	+	2	8.0%
+	+	+	-	1	4.0%
-	+	+	-	7	28.0%
-	+	-	-	2	8.0%
-	-	+	-	3	12.0%
-	-	-	-	10	40.0%
計				25	100.0%

## ウイルス母子感染防止に関する研究

### —静岡県における HBV の母子感染調査の追跡調査—

分担研究者 白木和夫 鳥取大学医学部小児科

研究協力者 能登裕志<sup>1</sup>, 高橋和明<sup>2</sup>, 大堀兼男<sup>3</sup>, 吉澤浩司<sup>4</sup>, 金井弘一<sup>2</sup>, 寺尾俊彦<sup>1</sup>

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

**要約:**静岡県ではHBV 母子感染予防を昭和55年から開始した。治験で開始した予防措置は昭和61年から全国制度となり、さらに平成7年度から健康保険の適応となった。スタートより予防実施率は着実に上昇し、昭和59年度に既に95%の妊婦スクリーニング率に到達した。この昭和59年度にHBs抗原陽性HBe抗原陽性の85例に予防措置を実施している。この予防措置例数は昭和61年度静岡県全体の予防実施例数87例の98%にあたる。このように静岡県では昭和59年には対象例(母親がHBe抗原陽性)のほぼ全例に母子感染予防措置を実施したことになる。その効果を証明するため昭和61年より実施している静岡県の学童における検査で、HBs抗原陽性率は平成7年度より著明に低下して平成12年度には小学生、中学生ともに陽性率0%となった。保険制度下における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った。平成9年4月～平成12年8月の期間で414例の登録症例数があった。これは公費で予防処置を行っていた時の約半数である。この登録例のうち、215例が予防処置を実施したと報告があった。公費で実施していた時と予防率を比較するためには登録率が不十分であると思われる。

#### A. 研究目的

HBV 母子感染予防の効果を調査し HBV 感染方法の変化を研究する。全国制度時にほぼ 100% 近くになった HBV 母子感染予防処置の実施率の調査を行う。HBV 母子感染予防率の低下があれば対策を検討する。静岡県下の小学生、中学生、高校生の HBs 抗原、HBs 抗体を検査し HBV 母子感染予防の長期的な効果を検討する。

#### B. 研究方法

平成9年4月に開始した HB キャリア妊婦の登録については日本母性保護産婦人科医会静岡支部の協力を仰いだ。県下の産科施設に当方より毎月調査表を送付し、妊婦の HBs 抗原陽性が判明した時、HBe 抗原が判明した時にその妊婦の名前と生年月日を記入してもらう。その施設において予防処置を実施した場合は、母親名と児の名前、生年月日を報告してもらう。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にデザインした。昭和61年より毎年調査をしている静岡県の小、中、高校生の

血清検査を本年も実施し経時的な変化を検討した。

#### C. 研究結果

表(1)に HB キャリア妊婦の登録数を示す。調査表依頼施設数は、時期により差がある(分娩取扱中止、新規開業等)が平均 160 施設である。回答率は約 68% となる。HB キャリア妊婦は平成9年4月から平成12年8月まで 414 例となる。このうち 215 例が予防処置を実施したとの回答があった。予防処置が健康保険の適応となった時点で予防対象は母親の HBe 抗原陰性例にまで拡大した。静岡県における昭和61年から平成6年までの実績によれば HBs 抗原陽性の妊婦は最大 331 例(昭和61年度)から最小 179 例(平成5年度)である。HBs 抗原陽性率を 0.5% と仮定し、静岡県年間出生届約 36,000 人に乗すると 180 となる。この 180 を仮に年間総数とすれば平成9年度は 163/180 で 89%、平成10年度は 124/180 で 69%、平成11年度は 93/180 で 52% の HB キャリア妊婦の登録率となる。平成12年8月までに 414 例の登録症例があり、215 例が予防処置を

実施したとの回答があった。静岡県の子供対象症例の少なくとも半分は確実に予防処置を実施されたという確証がとれたことになる。

昭和 61 年度より継続調査している学童の血清検査の結果を表(2)に示す。表(2)を図示したものが図(1)である。小学 5 年生、6 年生における HBs 抗原陽性者は平成 8 年度 3 例/9,396 例 (0.03%)であり、平成 9 年度 4 例/8,168 例 (0.05%)、平成 10 年度 1 例/9,021 例 (0.01%)、平成 11 年度 1 例/8,029 例 (0.01%)、平成 12 年度 0 例/6,742 例 (0%)と着実に減少している。HBV 母子感染予防の効果で HB キャリアが減少した証拠であるといえる。図(2)は年度毎の予防処置実施例数と血清調査年度、小学 5、6 年生と中学生の生まれた年度を対応させたものである。昭和 60、61 年度に出生し予防処置を受けた例は平成 12 年度には中学生になっている。中学生における HBs 抗原陽性率も着実に減少して、平成 12 年度には 0 例/4,786 例で 0%となった。これも HBV

感染予防の効果を証明したものであるといえる。

#### D. 考察

HBV 母子感染予防の現状をみると、母親の HBs 抗原スクリーニングは妊婦検査のルーチン項目となり 100%実施されている。それに伴い対象例の感染予防処置も 100%実施されている筈であるが、多くの医療施設で予防を実施するようになったため、時に誤った処置をされていることもあると聞いている。予防率等を検討しようにも現状の約 50%の症例把握率では議論できない。医療施設への一方通行のアンケート調査では限界があるものと思われる。

学童の血清疫学調査では HBs 抗原陽性率は着実に減少し、数千例の標本では陽性率が 0 にまでなった。これは予防率 95%の予防方式の成果である。

表（1） HBキャリア妊婦の登録数

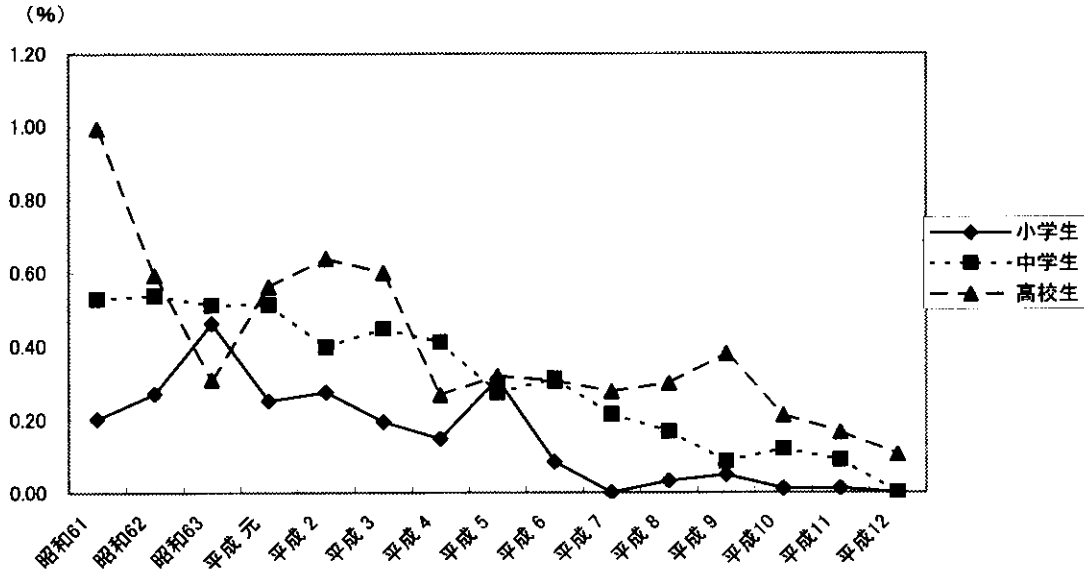
平成9年度	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	計
報告施設数	147	144	146	11	161	120	114	116	114	102	113	6	
登録症例数	18	18	15	11	14	24	16	12	12	10	10	2	163
HBeAg(+)	6	6	4	2	6	5	7	4	6	3	1	0	50
HBeAg(-)	8	10	11	9	8	18	8	8	5	7	6	2	100
不明	4	2	0	0	0	1	1	0	1	1	3	0	13
平成10年度	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月	計
報告施設数	116	117	11	112	121	115	114	109	109	110	57	117	
登録症例数	17	8	0	18	10	13	9	14	10	5	11	9	124
HBeAg(+)	5	4	0	10	1	2	3	6	2	2	2	4	41
HBeAg(-)	7	4	0	7	9	9	4	6	8	3	8	4	69
不明	5	0	0	1	0	2	2	2	0	0	1	1	14
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	計
報告施設数	112	96	8	112	117	113	116	62	116	114	114	112	
登録症例数	11	2	1	2	8	10	10	6	3	12	16	12	93
HBeAg(+)	1	0	1	0	1	1	3	2	1	3	4	0	17
HBeAg(-)	8	2	0	2	6	9	6	4	3	8	10	11	69
不明	2	0	0	0	1	0	1	0	0	1	2	1	8
平成12年度	4月	5月	6月	7月	8月								
報告施設数	97	118	65	110	102								
登録症例数	2	9	6	9	8								
HBeAg(+)	1	2	1	2	1								
HBeAg(-)	0	6	4	6	6								
不明	1	1	1	1	1								

表（2） 静岡県下の児童・生徒におけるHBs抗原陽性率の推移

年度	小学生		中学生		高校生		計	
	検査数	HBs抗原陽性率 (%)	検査数	HBs抗原陽性率 (%)	検査数	HBs抗原陽性率 (%)	検査数	HBs抗原陽性率 (%)
昭和61	3,446	7 (0.20)	3,972	21 (0.53)	4,026	40 (0.99)	11,444	68 (0.59)
昭和62	4,791	13 (0.27)	10,780	58 (0.54)	4,548	27 (0.59)	20,119	98 (0.49)
昭和63	3,673	17 (0.46)	9,762	50 (0.51)	2,259	7 (0.31)	15,697	74 (0.47)
平成元	3,956	10 (0.25)	7,989	41 (0.51)	5,874	33 (0.56)	17,819	84 (0.47)
平成2	3,990	11 (0.28)	8,780	35 (0.40)	4,853	31 (0.64)	17,623	77 (0.44)
平成3	3,083	6 (0.19)	7,587	34 (0.45)	5,496	33 (0.60)	16,166	73 (0.45)
平成4	2,690	4 (0.15)	6,321	26 (0.41)	5,596	15 (0.27)	14,607	45 (0.31)
平成5	2,245	7 (0.31)	7,673	21 (0.27)	6,568	21 (0.32)	16,487	49 (0.30)
平成6	2,373	2 (0.08)	7,391	23 (0.31)	6,521	20 (0.31)	16,285	45 (0.28)
平成7	2,627	0 (0.00)	6,543	14 (0.21)	6,514	18 (0.28)	15,684	32 (0.20)
平成8	9,396	3 (0.03)	7,155	12 (0.17)	6,014	18 (0.30)	22,565	33 (0.15)
平成9	8,168	4 (0.05)	7,042	6 (0.09)	6,045	23 (0.38)	21,255	33 (0.16)
平成10	9,021	1 (0.01)	6,703	8 (0.12)	5,663	12 (0.21)	21,387	21 (0.10)
平成11	8,029	1 (0.01)	6,703	6 (0.09)	6,028	10 (0.17)	20,760	17 (0.08)
平成12	6,742	0 (0.00)	4,786	0 (0.00)	4,806	5 (0.10)	16,334	5 (0.03)

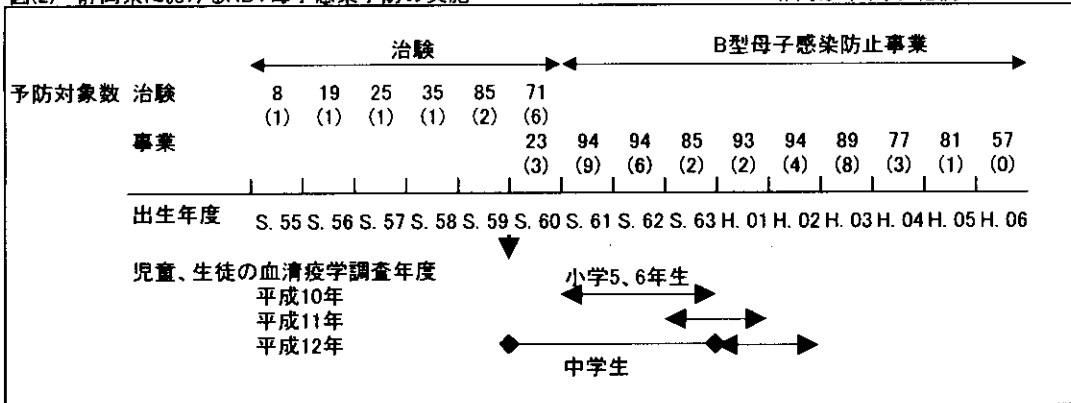
小学生の調査対象学年は5年生と6年生

(図1) 静岡県下の児童・生徒におけるHBs抗原陽性率の推移



(図2) 静岡県におけるHBV母子感染予防の実施

( )内はキャリア化例





## 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 長田都夫, 細田淑人 鳥取大学医学部小児科

#### A. 研究目的

1995年4月から「B型肝炎母子感染防止事業」の改訂に伴い、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ワクチン早期接種を行う方式(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。HBワクチン早期接種方式(国際方式)の有効性と安全性を検討し、現時点における見解を提示した。

さらに日本小児肝臓研究会の会員を対象としてB型肝炎母子感染防止処置状況等のアンケート調査を行い、実施状況の把握を行った。

#### B. 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・産婦人科医会鳥取県支部、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箇所の保健所へ報告し、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HBワクチン早期接種を行う方式(国際方式)については鳥取大学医学部附属病医院で出生し、接種プロトコ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、日齢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。

3) 日本小児肝臓研究会の会員の施設で、小児科診療科を有する45施設を対象とした。B型肝炎母子感染防止処置に関する状況と問題点(1999年1年間)、予防処置後のフォロー等についてアンケートを施行した。

#### C. 結果

1) B型肝炎母子感染防止処置の実施状況  
[平成11年度]

a) B型肝炎母子感染防止事業対象者数

平成11年度におけるHBs抗原検査妊婦数は4,873人であった。そのうちHBs抗原陽性妊婦数は38人(0.78%)であった。

37産科施設中21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11年4月から平成12年3月までにHBs抗原陽性妊婦から出生した児の数は106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89人であり、産科退院後の経過が不明のものが2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%(106/106)で陽性率は29.2%(31/106)であった。HBe抗原陽性妊婦からの児に関しては3

回のHBワクチン接種後にHBs抗原が陽性化した児が1例みられた。予防処置中断例はみられなかった。HBs抗体検査を施行していない例が3例みられた。低反応のため、追加HBワクチン接種例が1例みられた。

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69例あり、HBs抗体価が低い2例に対して1例は追加ワクチン接種を施行し、もう1例はHBワクチン接種を施行せずに経過観察されている。HBe抗原陰性妊婦から出生した児でHBIG拒否例及び予防処置中断例はみられなかった。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。HBs抗体検査が1歳までに施行されなかった例が7例みられた。

[平成12年度上半期]

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12年4月から9月におけるHBs抗原検査妊婦数は2,245人であった。そのうちHBs抗原陽性妊婦数は15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55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%(55/55)でそのうち陽性率は25.5%(14/55)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、1カ月時にHBs抗原が陽性化した児が1例みられた。HBワクチン早期接種方式を施行する予定であったが、2回目と3回目の接種間隔が1カ月であった例が1例みられた。HBe抗原陰性妊婦からの児に不來院例が1例、百日咳に罹患し2,5,8カ月にHBワクチン接種を施行することになった例が1例あった。

c) 平成7~11年度までの追跡状況(表1)(表2)

平成7~11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。

2) B型肝炎母子感染防止における国際方式の検討(表3)

国際方式による接種例12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。ただし、2歳6カ月時に一旦陰性化したHBc抗体の再上昇がみられたため、2カ月後にHBV DNA (real time PCR法)で3回測定した。3回とも陰性であったため、HBVの持続感染とは考えていない。全例がHBs抗体検査が施行されているが、2例に対して12カ月以降の検査受診を促している。

国際方式によるHBs抗体価の推移(図4)については我々はHBs抗体価の検査がRIA法で10 cut off index値以上をHBワクチンの追加接種に際しての判断基準としている。今回の症例では全例がその基準を超えるHBs抗体価を示していた。

3) 日本小児肝臓研究会の会員を対象としたB型肝炎母子感染防止処置状況の調査結果

アンケート回答施設は26施設(58%)であった。報告のあった1年間にHBs抗原陽性妊婦からの出生数は245例で、HBVキャリア化した8例全例の母親がHBe抗原陽性であった。キャリア化した8例のうちHBIGが投与されなかった4例全例に、HBワクチン接種されなかった6例のうち3例に問題があると考えられた(表4)。

現在のB型肝炎母子感染予防措置の問題点としてほぼ全施設が予防処置が確実に行われているかについての懸念をあげている。また、家族・産科医・小児科医への啓蒙のために何らかの方策が必要との意見が多くみられた。さらに、より確実にHBワクチン接種を施行するために早期接種の開始の必要性をあげていた(表5)。全施設でHBワクチン接種後にHBs抗体検査を施行していた。ワクチン接種後1回のみHBs抗体検査をする施設は1施設で、21施設(80%)がHBs抗体検査を複数回施行していた。HBs抗体価低下時のHBワクチン追加接種を施行する

施設は 22 施設 (85%) であった。追加接種の接種基準として RIA 法で 10 cut off index 未満 (PA 法で 8 倍未満) をあげる施設が多くみられた (表 6)。また、HB ワクチン接種後観察期間を 3~5 歳までとしている施設が大半を占めた (図 5)。

#### D. 考察

鳥取県の追跡調査において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。しかし、産科退院直後から連絡の取れなくなった例が紹介先不明例となっている。HBe 抗原陽性妊婦及び HBe 抗原陰性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

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。しかし、問題点としては HBs 抗体検査の施行率が低いことがあげられる。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、家族へ抗体検査の必要性について十分に啓蒙する方策も必要と考えられた。またワクチン接種のスケジュールから外れる例は対象児自身の感染症などの問題が考えられるが、解決策として HB ワクチン早期接種への移行が有用であることが考えられた。

HB ワクチンを早期に接種する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。

日本小児肝臓研究会の会員を対象とした調査から、小児肝臓を専門としない一般の産科・小児科からの症例に HBV キャリア化した症例がみられた。このため、一般の産科・小児科への啓蒙が必要であると考えられた。

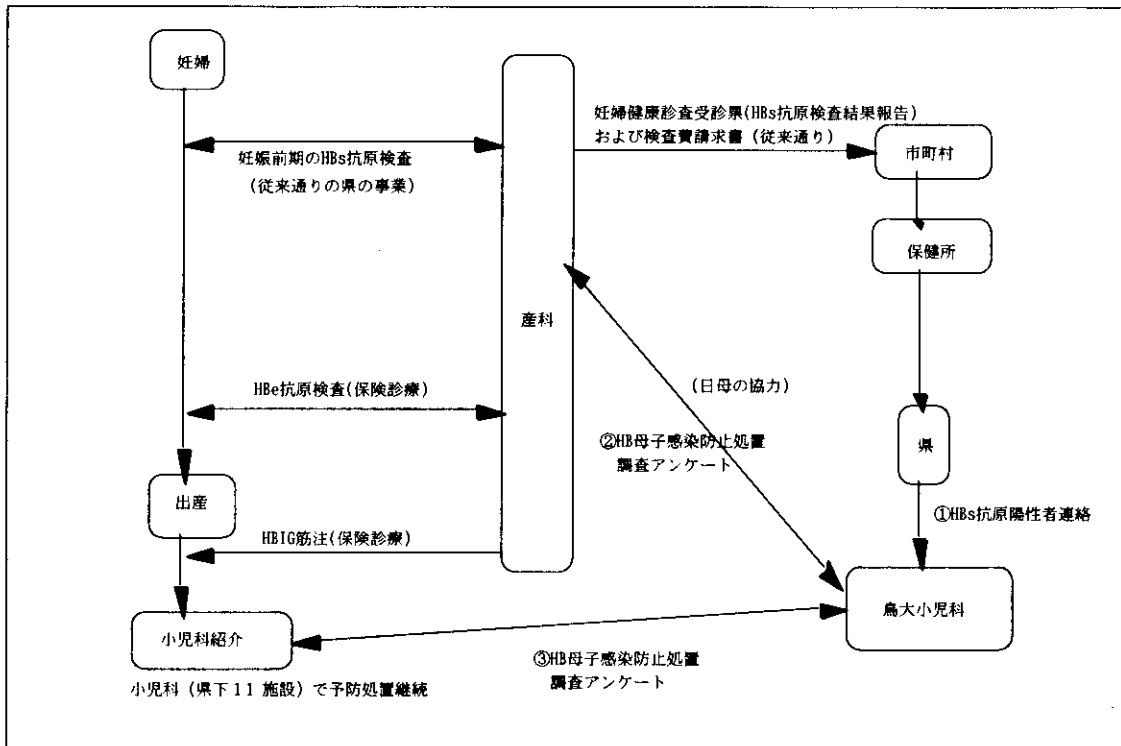
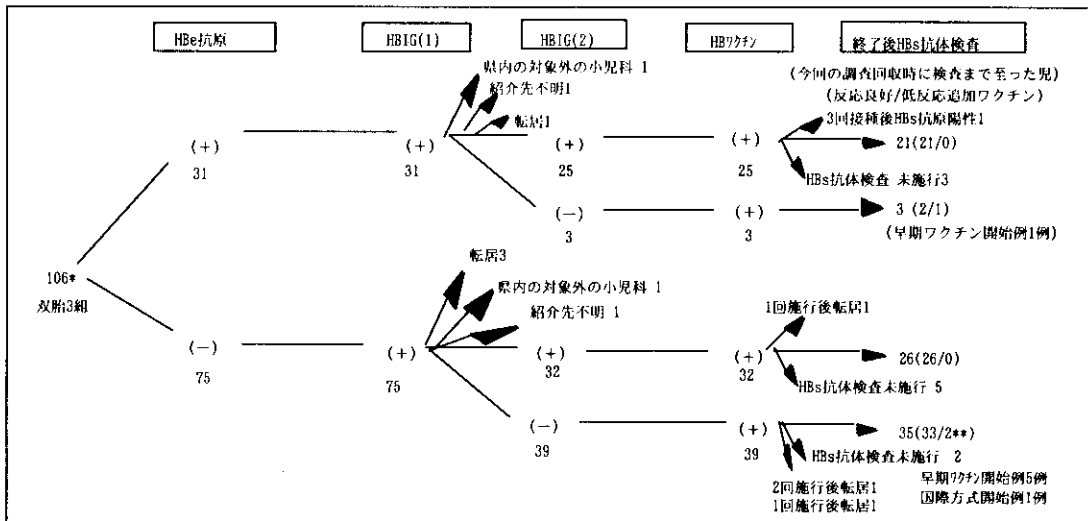


図 1 B型肝炎母子感染防止処置の実施状況調査システム

(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

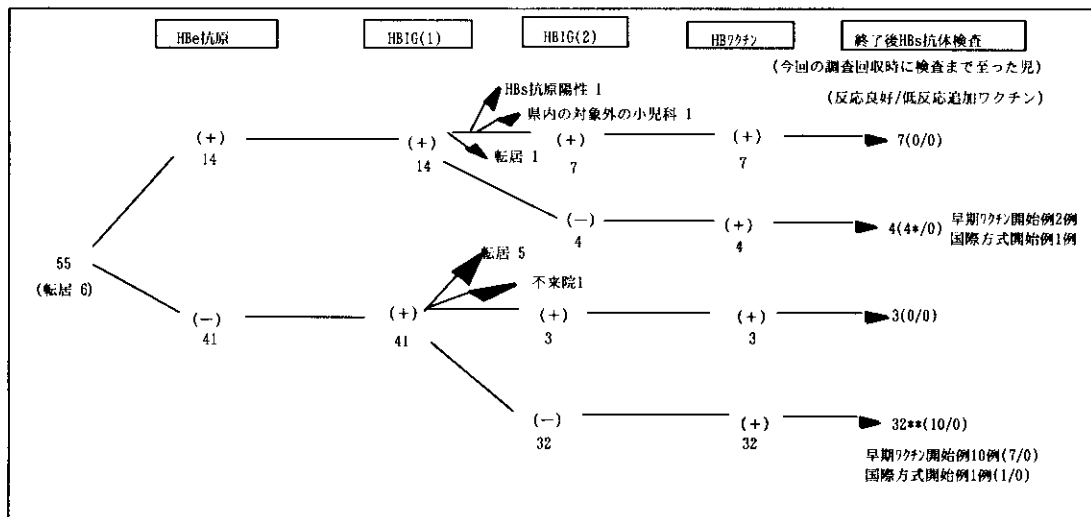


早期ワクチン投与方法: HBIGを出生時、HBワクチンを1、2、4カ月時に接種  
 国際方式投与方法: HBIGを出生時、HBワクチンを生後6日、1、3カ月時に接種

\*: 前回の調査で登録漏れ2例 (HBe抗原陽性1例, HBe抗原陰性1例)。  
 \*\*: 低反応で追加ワクチン1例, 経過観察1例。

(1999年度: 1999年4月~2000年3月出生の児)

(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

\*: HBワクチンを0、1、2カ月で接種が1例。  
 \*\*: HBワクチンを2、5、8カ月に接種が1例。

(2000年度上半期: 2000年4月~2000年9月出生の児)

平成7、11年度までの追跡結果

表 1.HBe 抗原陽性・HBe 抗体陽性別の妊婦からの出生児の B 型肝炎母子感染予防処置状況

年度	対象	HBs抗原陽性例	転居例	HBIG未施行例	拒否例	ワクチン拒否例	中断例	スケジュールはずれ例	抗体未検査例	紹介先不明	県内対象外の小児科へ紹介
平成7年度	103	1(1/0)	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(2/0)	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(1/0)	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(0/0)	8(4/4)	2(0/2)	1(0/1)	1(0/1)	6(1/5)	4(1/3)	21(2/19)	1(0/1)	2(0/2)
平成11年度	106	1(1/0)	7(1/6)	0(0/0)	0(0/0)	0(0/0)	0(0/0)	2(0/2)	10(3/7)	2(1/1)	2(1/1)
総計	586	5(5/0)	37(8/29)	11(1/10)	3(0/3)	4(0/4)	10(1/9)	12(1/11)	61(13/48)	18(5/13)	13(5/8)

表 2.HBe 抗原陽性・HBe 抗体陽性別の妊婦からの出生児の B 型肝炎母子感染予防処置状況の追跡内容

	人						人				
	平成7年度	平成8年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度		平成7年度	平成8年度	平成9年度	平成10年度	平成11年度
出生数	5568	5698	5463	5723	4873	出生数	5568	5698	5463	5723	4873
母						母					
HBe抗原陽性	32	33	35 (品胎1組)	28	31	HBe抗体陽性	70	92(双胎2組)	82(双胎3組)	100	72(双胎3組)
新生児	32	33	37	28	31	新生児	70	94	85	99	75
HBIG	31	30	37	28	31	HBIG	68	93	83	98	75
乳児						乳児					
初回HBワクチン	32	28	29	26	28	初回HBワクチン	67	80	71	93	71
2回目HBワクチン	31	28	28	26	28	2回目HBワクチン	66	80	68	89	69
3回目HBワクチン	31	28	28	25	28	3回目HBワクチン	65	79	67	86	68
HB抗体検査	30	23	24	22	24	HB抗体検査	64	67	53	71	61

注：かつこ内は HBe 抗原陽性妊婦からの出生児/HBe 抗体検査の妊婦からの出生児を示す。

表3. B型肝炎母子感染防止における HBワクチン早期接種方式（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				備考
	HBワクチン接種回数	終了後のHBs抗体価	追加ワクチン		
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	3歳で抗体価14
No.6	陰性	3回	陽性	なし	2歳半で抗体価28
No.7	陰性	3回	陽性	なし	12カ月以降受診なし。
No.8	陰性	3回	陽性	なし	12カ月で抗体価54。
No.9	陰性	3回	陽性	なし	12カ月で抗体価34。
No.10	陰性	3回	陽性	なし	12カ月以降受診なし。
No.11	陰性	3回	陽性	なし	現在6カ月。
No.12	陽性	3回	陽性	なし	現在6カ月。

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3歳HBs抗体価29 COI。

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。

HBs抗体価(COI)

(図4)HBワクチン早期接種方式(国際方式)によるHBs抗体価の推移

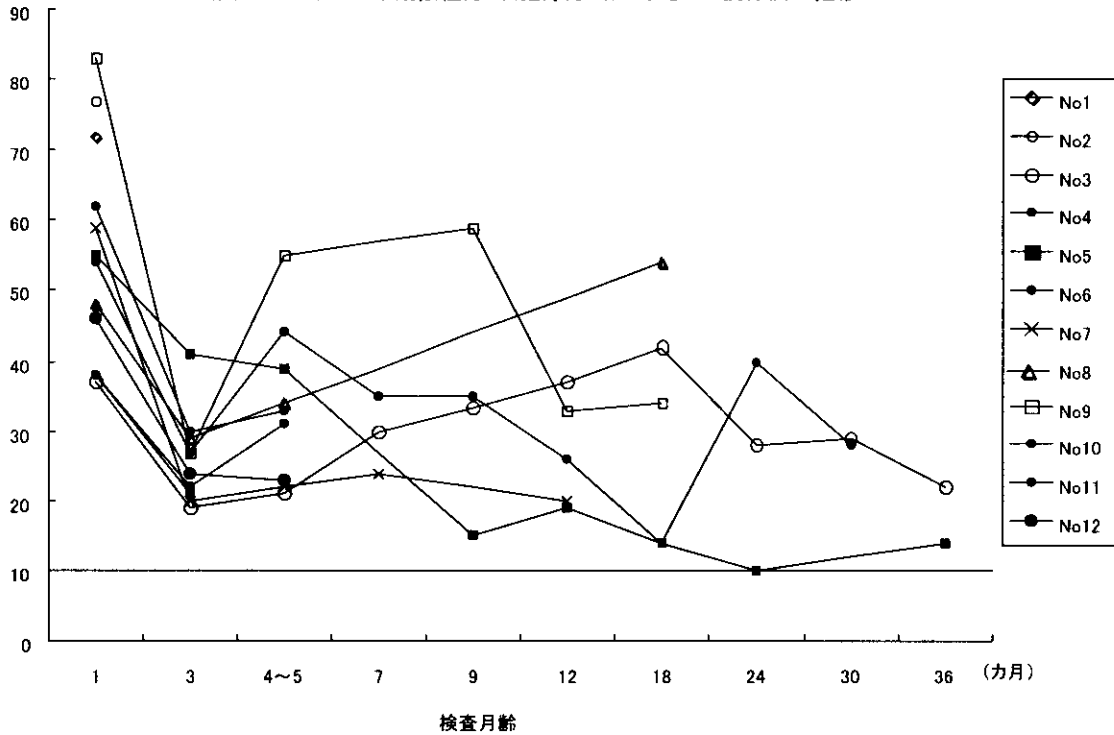


表4. 小児肝臓研究会の会員と対象としたB型肝炎母子感染予防処置状況の調査

HBIG を投与されなかった4症例

接種漏れ (HBIG, HBワクチンを施行せず)	1例
HBIG, HBワクチンの必要性を聞いていなかった	1例
HBs抗原陽性 (臍帯血検査)	1例
HBe抗原陽性 (臍帯血と児の検査)	1例

HB ワクチンを接種されなかった6症例

接種漏れ (HBIG, HBワクチンを施行せず)	1例
HBIG, HBワクチンの必要性を聞いていなかった	1例
HBs抗原陽性 (臍帯血検査)	1例
接種法が改定されたと説明を受けた	1例
帰国のため不完全接種	2例

## HBV キャリア化した 8 症例

接種漏れ (HBIG, HBワクチンを施行せず)	1例
HBIG, HBワクチンの必要性を聞いていなかった	1例
HBs抗原陽性 (臍帯血検査)	1例
HBe抗原陽性 (臍帯血と児の検査)	1例
HBIG投与後, HBワクチンを4, 5, 8カ月に接種	1例
生後1カ月時HBs抗原陽性	2例
生後3カ月時で急性肝炎発症 (HBIG, HBワクチン2回接種)	1例

表 5. 現在の B 型肝炎母子感染防止措置についての問題点・意見

- 
- a. 現行の予防処置による抗体獲得率の検討が必要である。
  - b. 生後1年以降のHBs抗原陽性率の検討が必要である。
  - c. 生後1年以降のHBs抗体検査の必要性を明らかにすることが必要である。
  - d. 小児科医・産科医の予防法に対する理解の徹底が必要である。
  - e. 家族の予防措置に対する理解の徹底が必要である。
  - f. HBV母子感染予防の医療者向けの講習会が必要である。
  - g. 地域の基幹指導医療機関を選定し, その管理下に予防処置を施行する必要がある。
  - h. 統一した予防処置法及び観察期間が必要である。
  - i. HBワクチンを早期開始を検討する必要がある。
  - k. 予防処置は小児科医が施行する必要がある。
  - l. 乳児医療の「定額制」の中での不採算を解消する必要がある。
  - m. 予防できなかった症例の全国的な検討が必要である。
  - n. 母へのHBVキャリア教育が必要である。
  - o. 母子手帳への予防処置の記載が必要である。
  - p. ワクチン接種後の HBs 抗体検査が行われていないことが問題である。
-



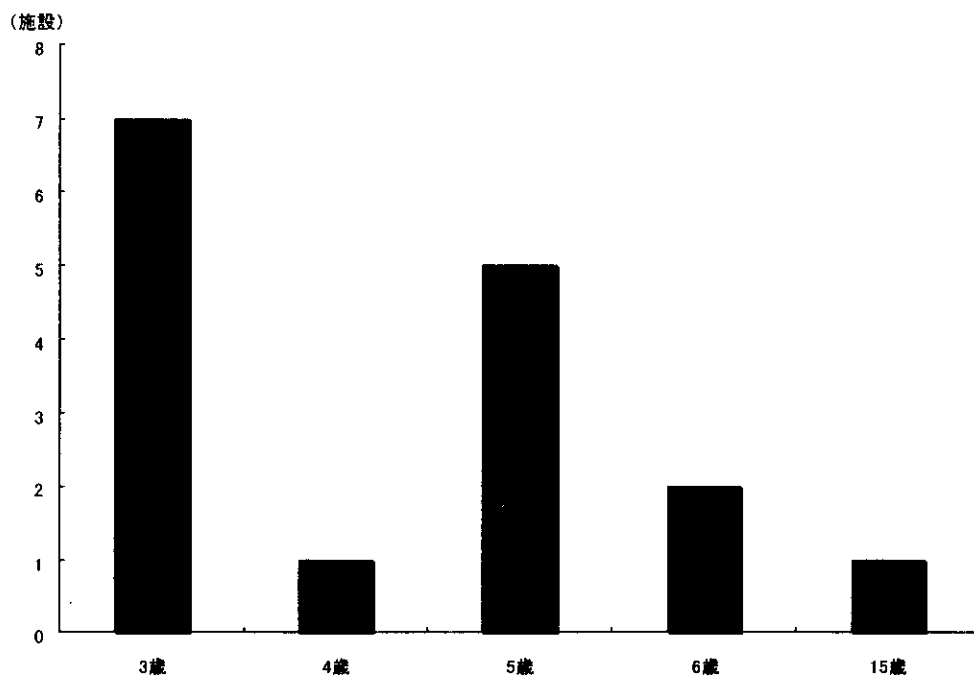


図5.HBワクチン接種後の経過観察期間

表 6. 抗体価低下時の追加接種基準

RIA 法		EIA 法		PA 法	
10 COI 未満	10 施設	20 COI 未満	1 施設	8 倍未満	1 施設
5. 10 COI	1 施設	1.34 COI 未満	1 施設		
4 COI 未満	1 施設				
1 COI 未満	1 施設				

## ウイルス母子感染防止に関する研究

### HCV 母子感染の prospective study

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, 飯塚俊之, 岡本 学, 細田淑人, 村上 潤  
鳥取大学医学部小児科

要約:(目的)HCV 母子感染の危険因子を疫学的に調査検討した。また母子感染を成立させるクローンを明らかにするために、高比重分画(HDF)と低比重分画(LDF)に存在する hypervariable region(HVR)を比較した。(対象と方法)鳥取県内の HCV 陽性妊婦を HCV 抗体でスクリーニングし、HCV RNA 量、エピトープ特異的抗体、周産期の因子を検討した。HCV 母子感染例 4 例について血清を LDF と HDF に分離し、各々 HCV 15 クローンについて経時的に解析した。(結果)21,791 例の妊婦のうち 84 例(0.39%)が HCV RNA 陽性で、7 例の母子感染例(12%)を見出した。この 7 例は全例経膈分娩で出生し、高ウイルス量群に限れば、母子感染は帝王切開例よりも有意に高率で(44% vs 0%;  $p=0.023$ )、また感染例の NS4 抗体陽性率は非感染例の陽性率よりも有意に低かった( $p=0.048$ )。経膈分娩例において感染例の HCV RNA 量は非感染例よりも有意に高値であった。HVR の検討では、生後 1-2 ヶ月時の HVR は単一ないし複数のクローンが存在し、全て母親と同じ群に属していた。児にみられたクローンの中には母親の 25-40%を占めたクローンも含まれ、また母親の HDF や、LDF、HDF 両方に存在するクローンが多くみられた。抗体価が最も低くなる前に LDF クローンに変化がみられた。(結論)母体の高ウイルス量が HCV 母子感染の重要な危険因子の一つであり、さらにこのような症例が経膈分娩した場合、母子感染率が高くなることを明らかにした。児に感染したクローンは必ずしも母親の LDF に存在するクローンや単一の少数のクローンのみではないと考えられた。また児のクローンの進化は児の免疫反応、おそらくは細胞性免疫、によって惹起されると考えられた。

#### A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)は感染後長期にわたって持続感染することが知られており、また成人では長期持続感染後、肝硬変、肝癌を発生する。成人の肝癌の過半数がHCVをその発生原因としており、HCVの感染経路は主に血液製剤を介するものであったが、近年それらは減少してきているため、今後は母子感染が主要な感染経路になるものと推察される。しかしHCV母子感染の予防法は確立されていないため、母子感染例は発生しつづけている。HCV母子感染の成立頻度、危険因子を疫学的に調査検討した。

HCV のゲノム内にある超可変領域(hypervariable region, HVR)は宿主免疫系の標的であり、宿主の免疫監視機構から逃れるため連続的な変異を生ずる。このため 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。C型肝炎ウイルス(HCV)の超可変領域(hypervariable region, HVR)は宿主免疫系の標的であり、宿主の免疫監視機構から逃れるため連続的な変異を生ずる。一方 HCV は比重の異なる粒子が高比重分画(high-density fraction, HDF)と低比重分画(low-density fraction, LDF)に存在し、HDF 粒子は LDF 粒子より感染性が低いとされる。本研究では母子感染例の HCV HVR の進化を明らかにするために、4 例の母子感染児とその母親について HDF、LDF に存在する HCV HVR を比較した。

#### B. 研究方法

1992 年 5 月から 1998 年 12 月までに鳥取県内で出産した妊婦のうち同意の得られたのべ 21,791 例を第 2 世代 HCV 抗体 (PHA 法) でスクリーニングし、コア抗体 (Western blot 法) で確認した。抗体

陽性者においては、nested RT-PCR法により HCV RNA を検出し、branched DNA assay (bDNA 法) で HCV RNA 量を定量した。またエピトープ特異的抗体を測定した(Sympep HCV-EIA II)。出生した児は県内の小児科において 1,3,6,9,12 ヶ月時と以後 6 ヶ月毎に HCV 抗体、HCV RNA を測定した。その他、周産期の危険因子として輸血歴、肝機能障害歴、在胎週数、胎盤重量、分娩時出血量、母乳栄養の有無を検討した。

追跡調査を行った 7 例の母子感染児のうち 4 例(症例 1-4)について HVR の経時的变化を検討した。対象例は全て genotype 1b であった。症例 2,3 は同胞で、症例 1-3 は人工栄養哺育、症例 4 は混合栄養哺育であった。

症例 1-4 とその母親の血清を比重 1.063 g/cm<sup>3</sup> の NaCl 溶液で超遠心により LDF と HDF に分離し、各々から RNA を抽出した。HVR に対する nested PCR 産物を p-BlueScript の EcoRV 切断部位に挿入後クローニングした。各時点で LDF, HDF から得た 15 クローンについて塩基配列を決定し、その塩基配列を元にアミノ酸配列を決定した。アミノ酸の変異が 3 個未満のものは同じ群に分類した。

### C. 研究結果

#### a. 妊婦 HCV スクリーニングと感染頻度

21,791 例の妊婦のうち 127 例 (0.58%) が HCV 抗体陽性であり、このうち 84 例 (0.39%) が HCV RNA 陽性であった。今回の検討において、抗体陽性者から出生し、6 ヶ月以上経過観察が可能であった症例は 84 例であった。これらの児の 9 組に同胞があり(同胞 1 人 8 組, 同胞 2 人 1 組)、結果として検討に加わった母親は 73 例であった。このうち HCV RNA 陽性であった母親は 50 例、出生した児は 59 例であった。この中で、5 例の母親から出生した児 7 例から HCV RNA が検出され、母子感染例と考えられた。母子感染率は、HCV 抗体陽性例より出生した時の 8%、HCV RNA 陽性例より出生した児の 12%であった。他の 77 例の児から採取された検体からは HCV RNA は検出されなかった。

#### b. 母子感染の要因

感染例の母親と非感染例の母親の HCV RNA 量を比較し、感染例の母親の 0 パーセントイル値より HCV RNA 量  $2.5 \times 10^6$  copies/ml 以上を高ウイルス量群と定義し、以下の検討を行った。

母子感染例 7 例は全例経膈分娩であり、帝王切開

で生まれた児に感染例はなかった。HCV RNA 陽性妊婦より出生した児全例を対象とした場合、経膈分娩と帝王切開の間に感染率の有意差はなかったが、高ウイルス量群に限った場合、経膈分娩例の感染率は有意に高率であった(44% vs 0%;  $p=0.023$ )(Table 1)。また、帝王切開例を除外し、母体の HCV RNA 量を検討したところ、感染例の HCV RNA 量は非感染例に比べ有意に高値であった (Table 2)。エピトープ特異的抗体については、高ウイルス群で比較して、感染例の NS4 抗体陽性率は非感染例の陽性率よりも有意に低かった( $p=0.048$ )。その他の要因として輸血歴、肝機能障害歴、在胎週数、胎盤重量、分娩時出血量を検討したが、感染例と非感染例との間に優位な差は認めなかった。母乳の HCV 母子感染に対する影響は症例数が少ないため検討は困難だが、HCV RNA 陽性妊婦より出生し、母乳を与えられた児と母乳を与えられなかった児の感染率には有意差を認めなかった。

#### c. 感染した児の経過 (Table 3)

7 例中 6 例の臍帯血中の HCV RNA を検討したところ、3 例で検出されたが、全例 bDNA 法では陰性であった ( $10^5$  copies/ml 以下)。その後、全例生後 3 ヶ月以内に bDNA 法により  $10^6$  copies/ml 以上に増加していた。1 例は肝障害が持続し慢性肝炎となり、3 例は HCV RNA は持続して陽性であったが、肝障害は軽度であった。3 例は HCV RNA 陽性であったが経過中に検出されなくなり、一過性の感染と考えられる経過であった。

#### d. 母子感染例における HVR の経時的变化

HCV 抗体価は最初の数ヶ月で減少し、生後 3-6 ヶ月で再び増加した。4 例中 3 例では抗体価再上昇の後にトランスアミナーゼ(ALT)の上昇を認めた。LDF に存在した HCV RNA の割合は、HCV RNA 量が増加した生後 2 ヶ月以内には 20%未満であったが、症例 1,2,4 では HCV RNA 量の増加した 2 ヶ月後、症例 3 では 8 ヶ月後に 50%前後にまで上昇した。LDF の割合がもっとも増加した時期は、HCV 抗体価が最も低下する時期に一致していた。LDF のクローンの変化は生後数ヶ月以内にみられ、HCV 抗体の最も低下する時期よりも早期であった(Figure 1)。

生後 2 ヶ月時以内には症例 1 では単一のクローンを認めるのみであったが、症例 2-4 では 2-5 種類のクローンが存在した。症例 1-3 の 2 ヶ月以内のクローンは全て母親の血清中に存在するものと同じであ

ったが、その多くは LDF, HDF 両方に存在した。児の血清中に多数存在するクローンが母親の分娩時の血清中に占める割合は、症例 1 では 7/30, 症例 2 では 4/15, 症例 3 では 12/30 を占めていた (Table 4-7)。

#### D. 考察

これまでの報告をみると HCV 母子感染における最も重要な危険因子は母体のウイルス量であると考えられる。今回の検討において、我々は  $2.5 \times 10^6$  copies/ml 以上の症例を高ウイルス量群として検討をおこなったが、母子感染例は全例高ウイルス量群であり、この群における母子感染率は 27% と非常に高率であった。母体の HCV RNA 量が母子感染の危険因子として重要であることは間違いないと思われる。

今回の検討において、母子感染例は全例経膈分娩であり、帝王切開で出生した児に感染例は認められなかった。高ウイルス量群に限ってみると、経膈分娩で出生した児の感染率は帝王切開で出生した児の感染率に比べ有意に高率であった。分娩様式により感染率に有意差があるという報告もあるが、多くの報告では有意差が認められていない。これは他の報告では対象を分けずに検討しているのに対し、我々が高ウイルス量群に注目し、この中で検討を行った結果であると思われる。分娩時、母体血の一部が児に移行することが知られており、経膈分娩では帝王切開に比べ移行量が多いことが報告されている。このことが、分娩様式による感染率の違いの原因となっている可能性が考えられる。児の経過をみても、臍帯血中の HCV RNA 量は少なく、生後 1 ヶ月前後にかけて急激に増加していた。このことは、感染の時期は子宮内ではなく、分娩前後であることを示唆していると考えられる。

感染した児の経過は持続感染により慢性肝炎となる例、持続感染するものの肝障害は軽度であった例、一過性感染に終わったと考えられる例と様々であった。我々は以前の報告でウイルス粒子の血中における存在様式の違いがこのような経過の違いに影響を与えている可能性を示した(2)。しかし、その他の要因も関与していることが推測され今後の検討を要する。さらに、持続感染する症例に対し、いかなる時期にどのような治療を行うべきかも今後の重要な課題であると思われる。

一方、母子感染例における HVR の解析を行い、児にみられる HCV HVR が成人に比べ均一である

ことから単一のクローンのみが母子感染に関与するとの報告がある。症例 1 の 2 ヶ月時の HVR は単一であったが、症例 2-4 では単一でなく、これらのクローンは全て母親のクローンと同じ群に属していたことから、単一のクローンのみが母子感染に関与するのではないことが示唆された。一方、母子感染に関与するクローンは母親に存在するクローンの中で希なクローンであるという報告があるが、児にみられたクローンの中には母親の 25-40% を占めたクローンも含まれており、母子感染に関与するクローンは希なクローンと限らないことが示された。

HDF HCV よりも LDF HCV の方が高い感染力をもつという従来の報告を考慮すると、母親の LDF HCV クローンが児に感染することが推察される。しかし本研究で示されたように、児に感染したクローンは母親の HDF や、LDF, HDF 両方に存在するクローンが多く、母親の LDF HCV クローンが感染すると限らない。

LDF HCV の割合は HCV RNA 量の上昇した数ヶ月後より増加し、そのピークは児の抗体価が最も低くなる時に一致していた。また、抗体価が最も低くなる前に LDF クローンに変化がみられた。このことより LDF の HCV の増加とクローンの進化は母親からの移行免疫の消失と児の de novo 免疫反応、おそらくは細胞性免疫、の結果引き起こされると考えられた。

#### E. 結論

今回の検討において我々は母体の高ウイルス量が HCV 母子感染の重要な危険因子の一つである事を確認し、さらにこのような症例が経膈分娩した場合、母子感染率が高くなることを明らかにした。HCV 母子感染に対する予防措置が確立していない現在、HCV に感染した妊婦の場合、ウイルス量を調べ、高ウイルス量の場合帝王切開を行うことも考慮されるべき選択であると考えられる。しかし帝王切開例にも母子感染の報告があり、HCV 母子感染予防のための帝王切開の適応の決定については症例数を増やして検討していく必要がある。

母子感染例における HVR の解析より、児に感染したクローンは必ずしも母親の LDF に存在するクローンや単一の少数のクローンのみではないと考えられた。また児のクローンの進化は児の免疫反応、おそらくは細胞性免疫、によって惹起されると考えられた。