

New York 地区の施設では気管内挿管のよる呼吸管理は29%、nasal CPAPが63%であったのに比較して、Boston地区の施設ではそれぞれ75%と11%であり、出生直後の呼吸管理法がCLD発症に大きな影響を及ぼしていると報告している(Pediatrics, 2000;105:1194)。これらの報告で使用されているnasal CPAPは従来型nasal CPAPであることから、従来型nCPAPに比較して呼吸仕事を軽減できるnDPAPにおいては、より有効な呼吸管理が可能になると推測される。

今回の研究では、出生後早期からnDPAPによる呼吸管理を行うことでPVLの発症を抑えることができるとの結論を得ることができなかったが、逆に、PVL発症の増加を認めなかった。CLDの発症率に関しては、有意差を認めなかったが、発症率の低下傾向を認めた。また、nDPAP群の14例のFailure症例は非Failure症例に比較して出生体重が有意に小さかったことから、より出生体重が小さい症例をnDPAPの適応から除外した場合、すなわち、出生後早期におけるnDPAPの適応を再検討することで、CLD発症を抑えることができる可能性が示唆された。今後、極低出生体重児に対する出生後早期の呼吸管理法としてnDPAPは安全で、CLD予防に有効な呼吸サポートの手段であると考えられる。

#### E. 結論：

比較的軽度の呼吸障害児に対する人工換気療法において、過換気による低炭酸ガス血症および過剰設定圧による胸腔内圧の上昇が脳血流に影響を及ぼす可能性があることから、有意な自発呼吸を有する児に対してはnDPAP管理を行うことで、人工換気療法の合併症を防ぐことが出来る可能性があると考えている。今回の多施設共同研究において出生早期からのnDPAP呼吸管理法によってPVLの発症を抑えることができなかったが、発症率を増加することはなかった。CLDに関しては、有意差を認めなかったが、発症率の低下傾向を認めた。これらの結果は、今後、極低出生体重児に対する出生早期の呼吸管理法の選択に大きな意味をもつ結果と思われた。

#### F. 研究発表：

##### 1 論文発表

(1) Shinji Fujimoto, Hajime Togari, Tatsuo Banino, Sachio Takashima,

Masa-hisa Funato, Hiroshi Yoshioka, Satoshi Ibara, Masaru Tatsuno, Kazuhiro Hashimoto. Correlation between Magnetic Resonance Imaging and Clinical Profiles of Periventricular Leukomalacia. Tohoku J. Exp. Med., 188:143-151, 1999

(2) Hideki Miyaguchi, Ineko Kato, Tadashi Sano, Hisanori Sobajima, Shinji

Fujimoto, Hajime Togari. Dopamine penetrates to the central nervous system in developing rats. Pediatrics Internat., 41:363-368, 1999

(3) Shinji Fujimoto, Hajime Togari, Yoshiro Wada, Nobuyuki Yamaguchi,

Kazuhisa Inukai, Yoshimi Suzuki, Masahide Futamura. Ultrasonographic

findings and outcome in very-low-birth-weight infants. Nagoya Med. J.,

43:7-14, 1999

(4) 戸苅 創、藤本伸治、山口信行、田中太平。PVLの早期診断—発症機序解明とその対策に向けて。脳室周囲白質軟化症(PVL)。日本新生児学会雑誌。34:746-749, 1998

(5) 戸苅 創、池ノ上 克。PVL:障害時期と発症との関連。序論(二段階原因仮説)。日本新生児学会雑誌。35:691-692, 1999

(6) 藤本伸治、戸苅 創、高嶋幸男、船戸正久、吉岡博、茨 聡。PVL:障害時期と発症との関連。PVLの障害時期の推定と臨床的危険因子。日本新生児学会雑誌。

35:710-715, 1999

(7) 戸苅 創、幸脇正典、斉藤紀子、五島 明、岡嶋一樹、加藤稲子、田中太平、山口信行、和田義郎、白岩義夫、側島久典、安藤恒三郎、鈴木 悟、渡辺 勇。Nasal CPAP/DPAP: New or Revisited? 日本未熟児新生児学会雑誌。11:159-167, 1999

(8) 戸苅 創。未熟児の神経予後。Clinical Science。17:262-263, 1999

##### 2 学会発表

(1) 戸苅 創：シンポジウム PVL：障害時期と発症との関連。第35回日本新生児学会（於高松）平成11年7月

(2) 戸苅 創：新生児中枢神経疾患の診断と治療。第三回日本未熟児新生児学会セミナー（於久住）平成11年8月

#### G. 知的所有権の取得状況

特になし

表1 研究協力者一覧

加部一彦 愛育病院新生児科／二村真秀 愛知県コロニー中央病院新生児科／判治康彦  
 一宮市立市民病院小児科／楠田 聡 大阪市立総合医療センター新生児科／市場博幸  
 大阪市立大学医学部小児科／北島博之 和田紀久 大阪府立母子保健総合医療センタ  
 ー新生児科／茨 聡 鹿児島市立病院周産期医療センター／奥 起久子 川口市立医  
 療センター新生児集中治療科／光藤伸人 京都第一赤十字病院小児科 垣田静代 周産  
 期センター／長谷川 功 京都府立医科大学小児科／亀山順治 倉敷中央病院小児科  
 ／小泉武宣 丸山憲一 群馬県立小児医療センター新生児科／池田一成 慶応大学医  
 学部小児科／藤本喜史 高知県立中央病院小児科／中村 信 山内芳忠 国立岡山病  
 院小児医療センター新生児科／吉永宗義 国立長崎中央病院小児科／佐々木直哉  
 国立三重中央病院小児科／臼倉幸宏 静岡県立こども病院新生児科／服部 司  
 市立札幌病院新生児科／福田清一 聖マリア病院母子総合医療センター新生児科／西  
 尾公男 聖隷浜松病院小児科／李 容桂 高槻病院小児科／服部哲夫 天使病院小児  
 科／武井章人 東京医科大学病院小児科／高橋尚人 東京女子医科大学母子総合医療  
 センター／堺 武男 東北大学医学部小児科／長田郁夫 鳥取大学医学部小児科／小  
 山典久 豊橋市民病院小児科未熟児センター／大森意索 都立墨東病院小児科／田村  
 正徳 長野県立こども病院新生児科／渡辺 勇 名古屋市立城北病院小児科／側島久  
 典 名古屋第二赤十字病院新生児科／高橋幸博 奈良県立医科大学新生児集中治療部  
 ／和田雅樹 内山 聖 新潟大学医学部小児科／中嶋やよひ 日本赤十字医療センタ  
 ー新生児未熟児科／長 和俊 北海道大学医学部附属病院分娩部／長谷川久弥  
 松戸市立病院新生児科／井上正和 花田 基 山田赤十字病院小児科／船戸正久  
 淀川キリスト教病院小児科

## 後障害防止の観点からみた新生児栄養管理に関する研究 低出生体重児の退院後の栄養管理に関する多施設共同研究

分担研究者 上谷良行 神戸大学大学院医学系研究科成育医学（小児科学）助教授

研究協力者 表1

研究要旨:新生児の後障害防止のために重要な位置を占める栄養管理、特にNICU退院後の栄養管理について検討するためにわが国独自のフォローオンミルクを開発し、そのミルクを用いて多施設共同無作為比較対照試験を実施した。現在までの中間集計では貧血の発症やくる病様変化について対照に比較してやや有利であるが、身体発育には差は認めていない。飲用性もよく、便性も問題なく安全に使用可能である。今後本試験を継続実施する必要があるが、本ミルクは退院後の栄養改善に有用であると考えられる。また現在、低出生体重児の退院後の栄養管理の主体を占める母乳栄養児における身体発育等の問題点についても調査研究が必要である。

### A. 研究目的

後障害防止に向けた新生児医療のあり方を追及する上で、脳の発達臨界期でもある新生児期の栄養管理は最も重要な位置を占める。新生児早期の栄養管理についてはこれまでに多くの検討が行われてきたが、新生児集中治療施設(NICU)を退院してからの栄養管理についてはほとんど検討されていないといっても過言ではない。今回はハイリスク新生児、主として低出生体重児が後障害なく成長するためにNICU退院後の栄養管理がいかにあるべきかを追及することを目的として、1昨年度に試作した我が国独自の退院後ミルク（フォローオンミルク）を用いた多施設共同無作為比較対照試験を実施した。

### B. 研究方法

#### 1. フォローオンミルクの有用性・安全性を検討するための多施設共同研究

試作したフォローオンミルクの飲用性・有用性・安全性を確認することを目的として、退院後の早産児に対して試作乳（試験群）と市販調製粉乳（対照群）を投与し、その身体発育、貧血の程度、くる病の発生に及ぼす効果を2重盲検法にて比較検討する多施設共同研究を実施した。今回17施設の協力を得て、1昨年度に作成したプロトコールを一部改変して実施した。

#### 2. 実施方法

プロトコールの概要は以下の通りである。

- 1) 対象： 出生体重 1800g 未満、修正 1ヶ月までに退院可能、人工栄養の低出生体重児(おおむね 80%以上人工栄養であれば混合栄養でも可とする)。
- 2) 方法： 試験群（試験乳）と対照群（調製粉乳）の無作為割付、2重盲検法。割付については3つの背景因子により層別化した。すなわち①性別（男または女）、②出生体重（1000g 未満、1000、1500g 未満、1500g 以上）、③胎内発育（AFD、SFD）の3つを採用した。これらの因子が比較する2群間で均等になるように最小化法を用いた。さらに施設内での症例数のバランスを取るために Zelen 法を組み合わせた。割付および割付プログラムは SAS 6.12 により実行した。これらの作業は FAX にて登録された症例を事務局においてその都度実施した。
- 3) 評価： 各月の哺乳量、1・3・6カ月のくる病発生頻度（Al-P 値と X 線上のくる病様変化で診断）、3・6カ月の骨密度（骨 densitometry 法による）、1・3カ月の貧血の頻度、3・6カ月の身体発育で評価する。長期の評価は 1歳6カ月、3歳、6歳の身体発育と知能発達で行う。
- 4) 目標症例数：有意水準 5%、検出力 80%、ある評価項目における 2群間百分率の差 0.25（試験群 0.10、対照群 0.35）とすると、1群当たり 43例となる。脱落を見込んで 2群で 100例を目標とした。

5) 保護者の同意：試験については各施設毎に倫理委員会ないしそれに準ずる機関の承認を得て実施し、保護者の同意は文書で得て、プライバシーの保護には十分に留意した。

## C. 研究結果

### 1. 総登録症例の現状

平成14年1月までに64例が登録された。登録症例の背景を表2に示す。2群間で症例数、男女比、平均在胎週数、出生体重、SFD 児数に差はなく、出生体重による層別化も問題なく実施されていた。

### 2. 解析症例の背景

今回解析可能であった35例についての背景を表3に示す。2群間で症例数、男女比、平均在胎週数、出生体重、SFD 児数に差はなく、また人工換気日数、酸素投与日数にも統計学的には差はなかった。

### 3. 哺乳量と身体発育も

両群の哺乳量および身体発育の推移を表4に示す。哺乳量は試験群でやや少ない傾向はあるものの、有意な差は認めない。体重1kg当たりの哺乳量においても最大で228ml/kg/day程度で、予備試験で見られた300ml/kg/day 近くの多量摂取する症例は見られなかった。体重増加に関しては、投与開始前から退院後3カ月までほとんど差はなかったが、その後や試験群の方が体重が小さくなっていった(有意な差はないが)。身長・頭囲に関してはほとんど差は認められなかった。

### 4. 未熟児貧血について(表5)

平均血中ヘモグロビン値、赤血球数、ヘマトクリット値には両群間で差は認めなかった。血清鉄、フェリチン値は退院後6カ月においてやや試験群で高値をとっていた。

1カ月時にHb値が10g/dl未満の頻度は試験群で12例中2例、対照群で14例中4例、3カ月時では試験群で9例中0例、対照群で14例中1例であった。

### 5. 栄養状態の評価について(表6)

栄養評価の指標として血清蛋白、アルブミン、プレアルブミン値を測定したが、両群で差は認めず、特に低値を示すことはなかった。6. くる病様変化について(表7) 血清Ca、P値には両群で差はなかった。血清アルカリホスファターゼ値は試験群でやや低く、オステオカルシン値は試験群で高かった。X線所見上くる病様変化を認め

た症例は両群ともなかった。

### 7. 骨密度、骨幅、骨長について(表8)

アルミステップを対照として橈骨骨密度、骨幅、骨長をボナライザー(帝人製)にて計測したが、骨密度では両群で差を認めていない。骨幅、骨長はやや試験群で大きい傾向であった。

### 7. 便性、便回数について(表9)

便性については特に問題になる所見はみられなかった。便回数も両群で差は認められず、試験群で増加するとうことはなかった。

### 8. 薬剤投与の頻度について(表10)

鉄剤、ビタミンD投与の頻度も両群で差はなく、特に貧血、くる病の治療に差がなかった。

### 9. 各種検査所見(表11)

白血球数、血小板数、肝機能に差はなく、特に有害事象なく安全に投与されていた。

## D. 考察

新生児、特に低出生体重児の生存率の向上により、その長期の予後が注目されている。すなわち、今や新生児医療も救命の時代からより良いQOLを目指す時代になった。超低出生体重児の予後の全国調査においても頻度は多くはないものの、さまざまな後障害を持つことが報告され、これらの児に対するサポートと発生予防に向けた周産期医療の向上が重大な課題であると指摘されている。新生児期の栄養、特にNICU退院後の栄養については後障害の防止という観点からすれば極めて重要な位置を占めるものであるものの、わが国においては今まで十分に検討されたとは言い難く、既に退院後の低出生体重児のためのフォローオンミルクが市販されている欧米と大きな隔りがある。そこで平成10年度は本研究において退院後の栄養管理の中心となるべきフォローオンミルクをわが国独自で開発することを目指して哺乳量の横断的調査等の基礎資料の収集を行ってきた。平成11年度は引き続き哺乳量の縦断的調査を実施した。その結果、横断的調査と同様に総哺乳量は6カ月まで増加するものの、体重当たりの哺乳量は修正2週で最大209ml/kg/dとなり、以後減少した。また、修正1ヶ月で最大317ml/kg/dにまで哺乳量がおよぶことがあり、フォローオンミルクの使用に際しては過剰摂取に対して特に注意が必要であることが再確認された。平成12年度は、欧米で既に開発されてい

るフォローオンミルクを参考にわが国独自のフォローオンミルクを開発し、予備哺育試験を終えた後にこの試作乳を用いて従来の調製粉乳と比較して、身体発育やくる病、貧血の頻度などの点で有利であることを確認すべく多施設共同で2重盲験法により無作為比較対照試験を実施した。現在までに64例が登録されているが、最終結果を導くためには100例の登録を予定しているため、現段階で解析可能な35例について中間集計結果を報告した。その結果、摂取量は試験群でやや少なく、試験群において身体発育がやや劣っていることが示された。これは症例数が少ないために、多胎などで種々の合併症を持つ児が含まれたために結果として試験群が発育も劣る傾向が出たものと考えられ、最終的な結果を解析する際には十分に考慮すべき問題点と思われた。当初危惧された乳汁の過剰摂取も見られず、飲用性にも問題はなかった。有用性の評価項目として、貧血の頻度、くる病様変化の頻度には差はなく、蛋白栄養の指標であるプレアルブミン値も差はなかった。しかし、血清鉄やフェリチン値は試験群でやや有利であり、今後の集計が注目される。骨密度に関しては現在測定数が少なく、何も言える段階ではないが、骨密度そのものには今のところ大きな差はない。ただ、骨幅、骨長で試験群がやや大きい傾向にある。便性および便回数も特に変化は見られず、今のところ有害事象もなく、大きな問題なく試験が遂行されている。中間集計結果では、統計学的に有意な差が出るほどの効果は認めていないが、貧血や骨発育に関してやや有利なことが示されており、今後の結果を待って結論を出すことにはなるものの、退院後の栄養を考える上で、この試作乳は安全で且つ有用であると考えられた。

また、長期間の効果についても検討することが不可欠であると考え、6歳までのフォローアップを実施する予定である。

#### 表1. 研究協力者

板橋家頭夫（埼玉医大総合医療センター）、大野勉（埼玉県立小児医療センター）、喜田善和（松戸市立病院）、三科潤（東京女子医大）、武井章人（東京医科大学）、永山善久（新潟市民病院）、大木茂（聖霊浜松病院）、楠田聡（大阪市立総合医療センター）、船戸正久（淀川キリスト教病院）、李容桂（愛仁会高槻病院）、米谷昌彦（神戸大学）、久呉真章（姫路赤十字病院）、石田明人（加古川市民病院）、狐塚善樹（済生会兵庫県病院）、高橋幸博（奈良県立医科大学）、山崎武美（県立広島病院）、長谷川功（京都府立医科大学）

さらに重要な課題として母乳栄養に関する問題がある。すなわち、最近低出生体重児の退院後の栄養管理の主流は母乳栄養であるが、退院するまでは母乳に栄養強化パウダーを添加するなどして栄養を強化しているにもかかわらず、退院後には母乳栄養単独による栄養管理がもっぱら行われている。退院後の母乳摂取量の増加や母乳栄養素の吸収効率の良さを考えるとそのままでもよいのではないかとこれまでは考えられてきた。しかし、最近のLucasらの論文によれば母乳栄養児では明らかに身体発育が退院後6カ月では劣っており、何らかの栄養補充の必要性を指摘している。わが国においても低出生体重児については母乳栄養児の発育に関する検討はほとんど行われておらず、今後本研究班において、母乳栄養児の発育についても検討する予定である。

#### E. 結論

早産・低出生体重児の後障害防止及びQOLの向上のためにNICU退院後の栄養管理は重要であり、その主体となるフォローオンミルクの導入が望まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 上谷良行、人工栄養の歴史、周産期医学、31(3)、347-356、2001
- 2) 上谷良行、芳本誠司、中村肇、低出生体重児の予後、武谷雄二編、新女性医学大系11 リプロダクティブヘルス、中山書店、東京 2001、325-337、
- 3) 常石秀市、上谷良行、中村肇、母児の予後・管理 新生児の長期予後、武谷雄二編、新女性医学大系24 妊娠中毒症、中山書店、東京 2001 307-317
- 4) 上谷良行、超低出生体重児の代謝特性と栄養管理、周産期医学、31(10)、1343-1347、2001
- 5) 上谷良行、極低出生体重児の栄養と発育・発達、Neonatal Care、14(10)、869-874、2001

表2. 総登録症例の内訳

	試験群	対照群
症例数	32	32
男:女	16:16	15:17
在胎週(週)	30.6±2.6	29.5±2.8
出生体重(g)	1233±277	1227±320
AFD:LFD	24:8	25:7
<1000g	7	7
<1500g	18	17
<1800g	7	8

表3. 解析対象症例の背景

	試験群	対照群
症例数	17	18
男:女	6:11	8:10
平均在胎週数 (週)	28.7±2.0 (25? 31)	28.8±2.1 (25? 31)
平均出生体重 (g)	1103±242 (693? 1470)	1175±279 (670? 1578)
LFD	3	2
人工換気日数 (日)	17.6±22.2 (0? 75)	19.8±26.2 (0? 81)
酸素投与日数 (日)	25.4±28.2 (0? 92)	22.7±24.6 (1? 87)

表4. 哺乳量と身体発育

哺乳量	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	489.9	654.0	703.2	699.2	711.7	777.6	790.6
SD	55.7	72.4	125.6	112.3	96.7	91.0	107.9
対照群	538.1	707.6	809.8	802.2	799.2	864.0	876.7
SD	109.6	141.6	137.4	154.6	153.9	125.6	175.3
体重	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	2564	3582	4171	5134	5868	6449	7099
SD	236	533	580	600	724	680	805
対照群	2678	3569	4131	5123	5917	6558	7346
SD	422	558	601	718	914	1063	1146
身長	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	46.3	50.2	53.0	57.0	60.0	63.2	65.0
SD	2.8	2.3	3.2	2.9	2.8	2.2	2.6
対照群	46.5	50.3	52.2	55.7	59.2	62.2	66.2
SD	2.9	2.6	2.4	2.6	3.1	3.0	3.2
頭囲	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	34.6	36.7	37.9	39.7	41.3	42.1	43.2
SD	1.6	1.7	1.8	1.4	1.6	1.2	1.1
対照群	35.0	36.6	37.7	39.3	40.7	41.8	43.0
SD	1.4	1.5	1.4	1.5	1.5	1.6	1.7

表5. 未熟児貧血について

Hb	前	1M	3M	6M
試験群	9.5	10.9	12.0	12.9
SD	0.9	0.8	0.9	0.5
対照群	9.6	10.6	12.3	12.6
SD	0.9	1.0	1.2	1.0
Hct	前	1M	3M	6M
試験群	28.9	31.9	34.4	37.3
SD	2.7	2.8	3.1	1.7
対照群	29.0	30.8	36.1	36.2
SD	2.9	2.8	4.6	3.2
RBC	前	1M	3M	6M
試験群	321.0	379.0	435.0	475.4
SD	28.0	33.5	35.0	21.4
対照群	321.0	360.7	440.2	456.5
SD	41.0	35.7	58.0	45.1
Ret	前	1M	3M	6M
試験群	40.0	23.4	13.0	11.7
SD	21.0	6.0	3.6	5.7
対照群	46.2	24.7	13.1	13.2
SD	20.9	6.9	5.2	5.4
Fe	前	1M	3M	6M
試験群	83.6	92.0	80.7	76.9
SD	29.5	20.7	14.4	21.1
対照群	66.1	98.7	77.4	62.9
SD	27.2	30.1	24.2	23.0
Ferritin	前	1M	3M	6M
試験群	71.9	34.7	24.6	34.0
SD	63.4	14.4	10.4	16.7
対照群	44.5	32.6	24.7	30.2
SD	29.4	16.5	11.0	11.1

表6. 栄養状態の評価

TP	前	1M	3M	6M
試験群	4.6	5.3	5.9	6.5
SD	0.6	0.3	0.4	0.4
対照群	4.6	5.2	5.9	6.2
SD	0.5	0.2	0.3	0.4
Alb	前	1M	3M	6M
試験群	3.5	4.1	4.4	4.7
SD	0.5	0.2	0.3	0.3
対照群	3.4	4.0	4.5	4.5
SD	0.4	0.2	0.3	0.4
Prealb	前	1M	3M	6M
試験群	9.8	13.9	17.0	17.0
SD	1.8	2.3	1.9	2.9
対照群	11.3	14.2	16.8	16.8
SD	1.9	3.8	2.8	3.8

表7. くる病様変化について

Ca	前	1M	3M	6M
試験群	9.4	10.2	10.3	10.3
SD	0.5	0.4	0.6	0.4
対照群	8.5	10.2	10.3	10.1
SD	6.3	0.5	0.6	0.5
P	前	1M	3M	6M
試験群	6.3	6.7	6.8	6.3
SD	0.6	0.5	0.7	0.8
対照群	6.3	6.7	6.6	6.4
SD	0.4	0.5	0.7	0.9
Al-p	前	1M	3M	6M
試験群	1160	1262	1000	769
SD	538	349	251	215
対照群	1057	1172	1035	820
SD	356	310	250	213
Osteoc	前	1M	3M	6M
試験群	65.7	39.2	31.7	28.0
SD	44.6	25.8	15.5	7.6
対照群	60.9	39.2	30.4	25.8
SD	39.6	19.0	12.7	10.8

表8. 骨密度、骨幅、骨長について

骨密度	前	3M	6M
試験群	0.60	0.79	0.88
SD	0.10	0.21	0.11
対照群	0.70	0.70	0.87
SD	0.10	0.05	0.07
骨幅	前	3M	6M
試験群	4.20	5.63	6.60
SD	0.60	0.78	0.60
対照群	3.90	5.71	6.30
SD	0.30	0.57	0.90
骨長	前	3M	6M
試験群	47.9	60.0	69.7
SD	2.3	7.2	3.0
対照群	47.9	58.1	66.3
SD	3.1	2.3	3.2

表9. 便回数について

便回数	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	2.1	1.7	1.2	1.1	0.8	1.5	1.5
SD	0.8	0.8	0.4	0.7	0.4	0.5	0.5
対照群	2.5	1.5	1.2	1.1	1.3	1.2	1.2
SD	1.6	0.8	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4

表10. 薬剤投与の頻度

薬剤- n	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	13	7	6	3	2	2	0
n	13	12	12	11	10	9	9
対照群	14	8	5	3	1	0	0
n	16	14	14	14	14	12	12
薬剤- VitD	前	2W	1M	2M	3M	4M	6M
試験群	4	2	0	0	0	0	0
n	13	12	12	11	10	9	9
対照群	1	3	2	2	1	1	0
n	14	14	14	14	14	14	12

表11. 各種検査所見

WBC	前	1M	3M	6M
試験群	7065	8066	7566	10189
SD	1031	2564	1261	2705
対照群	7821	8057	9071	9993
SD	2273	164	2804	3576
Plate	前	1M	3M	6M
試験群	43.5	45.8	42.6	40.9
SD	12.6	14.9	10.9	10.9
対照群	44.8	45.0	13.0	42.2
SD	11.5	9.9	7.4	6.3
GOT	前	1M	3M	6M
試験群	27.1	28.5	31.3	34.0
SD	6.0	7.3	4.8	6.0
対照群	31.2	31.1	36.3	36.0
SD	18.7	10.8	7.8	5.1
GPT	前	1M	3M	6M
試験群	14.1	19.3	21.2	21.4
SD	3.4	6.3	3.9	5.2
対照群	14.6	18.6	28.4	24.8
SD	5.3	6.9	9.7	6.7

## ウイルス母子感染防止に関する調査研究

分担研究者 森島恒雄、名古屋大学医学部保健学科 教授  
研究協力者 藤沢知雄 防衛医大小児科 教授  
田尻 仁 大阪大学小児科 助教授  
長田郁夫 鳥取大学小児科 講師  
早川昌弘 名古屋大学小児科 講師  
白木和夫 聖路加看護大学 教授

研究要旨：ウイルスの母子感染は、時に児に重篤な病態をもたらす。今年度の研究では重要な母子感染のウイルスとしてC型肝炎ウイルス（HCV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、サイトメガロウイルス（CMV）を取り上げた。

HCVの母子感染は現在残る同ウイルスの感染経路の中で唯一対策が確立していないものである。本研究では多施設による共同研究によりHCVキャリアーから出産した児を感染群及び非感染群に分け、症例対照研究として感染のリスクファクターについて検討を加えた。その結果、母親の側のリスクファクターとして血液中のウイルス量が有意に児への感染率をあげていた。一方、母親の肝炎歴、妊娠中の肝機能値の上昇、ウイルスのゲノタイプ、分娩中の異常、母乳授乳などは危険因子とはならなかった。帝王切開、特に緊急帝王切開によっては必ずしも感染を防御できないことが明らかになった。感染した小児では、3ヶ月以降血中のウイルスが陽性となり、その時期に一致してALTの上昇が見られた。感染群の中で一過性感染が約1/3、持続感染が約2/3に認められ、一過性感染群では多くは1歳未満で血中ウイルスが消失し、肝機能値も正常化していた。以上の結果を基に、具体的なHCV母子感染のガイドラインを確立したい。B型肝炎ウイルス（HBV）の母子感染対策は、すでに確立しており、現在保険診療の中で実施され、確実な成果をあげている。本研究班では、全国の主要施設にアンケート調査を実施し、現在のシステムの問題点について調べた。その結果、HBV母子感染予防処置が徹底せず、キャリアー化した症例が少なからず報告され、今後の問題として残された。今後HBV母子感染予防処置を実施する施設をある程度限定していくのも一つの方向であろう。CMVは、近年早期産児に母乳を介して感染が成立し、しばしば重篤な症状を示すことが欧米で報告され、わが国でも母乳授乳の可否が大きな問題となっている。本研究班で前方視的研究をreal time PCR法により母乳中のCMVDNA量の推移を調べ、児の感染の有無及び症状について研究を開始した。約1年間で結論が得られる予定である。現在までのところ、母乳中のウイルス量は生後約1ヶ月がピークとなることが判明している。

以上、ウイルスの母子感染についていくつかの興味深い結果が得られており、今後さらに研究を進展させたい

### 1.研究目的：

小児に重篤な予後をもたらすウイルスの母子感染の疫学調査・現状調査・病態の解析などを実施し、それに基づき早期診断法を確立し、また治療法及び予防法の確率を目指すことを目的とする。ウイルスとしてHBV、HCV、CMVなどを対象として調査する。得られた結

果について臨床的に重要な項目についてはガイドラインとしてまとめ、実際の臨床の場で広く活用できるようにしていく。

### 2.研究方法：

本年度は以下の3つの課題について検討を加えた。  
(1) HCVの母子感染

HCVの母子感染は、輸血による感染が防止された現在、残る最大の感染ルートである。今まで本研究班では、キャリアの母からの母子感染は、約5.10%の頻度でおこることを明らかにしてきた。今回、感染のリスクファクターを明らかにするため、研究班として多施設共同研究を実施し、感染群、非感染群について症例対照研究を行い、リスクファクターを明らかにした。

### (2) HBVの母子感染

HBVの母子感染対策は、すでに保険診療の中で確立している。しかし、近年この予防処置がとられない児が増加することを、私たちは指摘してきた。今回、全国アンケート調査を実施し、その結果をふまえ、対策をまとめていく。

### (3) CMVの母子感染

極小未熟児・早期産児への母乳授乳が重篤なCMV感染を起こすとの欧米の報告が注目されている。本研究班では、わが国の現状及び母乳授乳の危険性の有無について、母親23名、児32名（うち双胎5組、品胎2組）を対象として、母乳中のCMVDNA量をプロスペクティブに追跡調査した。

## 3. 研究結果：

1. HCV 母子感染のリスクファクターについての検討から、年齢、肝炎歴の有無、妊娠中毒症の有無、妊娠中の肝機能異常の有無、破水から分娩までの所要時間などについては、感染群と非感染群で差は認められなかった。一方、母体のウイルス量が多いほど母子感染の確率は高く、ブランチ法でウイルス量が5meq異常の例では有意に感染しやすかった。母親のウイルスゲノタイプによる児への感染の頻度には差を認めなかった。また、帝王切開が母子感染を防げるか否かは重要な課題であるが、今回の検討の中では有意な差は認められなかった。ただし、今回の帝王切開例は緊急帝王切開が多く、予定帝王切開によっては感染を予防しようとの報告もある。母乳授乳が感染率に与える影響については有意な差は認められなかった。その他小児の側の感染のリスクファクターについては、感染が成立した児においては、生後3ヶ月、12ヶ月にsGPTが有意に上昇を示した。

感染した児の中で、持続感染は31例、一過性感染は17例であり、持続感染例では6ヶ月、12ヶ月の間に多

くの例でウイルスの消失が見られる一方、24ヶ月まで陽性が持続した症例もあった。

## 2. HBV

全国アンケートの結果から、HBVキャリア化した症例は41症例と多数が報告された。この中でHBIG、HBワクチン未施行例や、出生時の臍帯血がHBs抗原陽性のため、胎内感染と判断され、予防処置が行われなかった例、HBワクチンスケジュールが大きくずれたと思われる例など、問題例が報告された。HBIGを投与していない施設や出生時のHBIGが遅れた例、あるいはHBIGの投与量が少ないと考えられる例などが報告された。HBワクチンについては接種をしていない例、接種時期が著しくずれた例、一回のみの接種の後、フォローできなくなった例などが報告された。

HBV母子感染予防処置におけるHBワクチンの効果については、10年以上のフォローアップ期間の調査では、免疫の持続は良好であり、特に3回接種後の追加接種の必要性は高くないとの結果が得られた。

## 3. CMV

低出生体重児の母乳中のCMVDNAは対象の70%で陽性であった。母乳中のCMVDNAは、日齢28~42頃にウイルス量が最大となり、日齢56以降は測定感度以下になる傾向がみられた。

母親23名中16名(70%)で母乳中のCMVDNAが陽性であった。母乳中のCMVDNAの量は日齢28、42頃がピークであり、最高で約35万コピー/mlに達し、その後、急速に減少した。

なお、児の血清および尿中のCMVDNA定量は現在検討中であるが、感染を示す結果は得られておらず、おそらく凍結、解凍の操作が母乳中のCMVの感染力を低下させていると思われた。

## 4. 考案とまとめ：

### 1. HCV

以上の結果から、HCV母子感染における対策を考える上で、以下の点が重要である。

(1) 母体のウイルス量：血中HCVRNA陽性、特にウイルス量が多い程、母子感染の危険は高い。

(2) 母乳授乳：母乳は感染の危険因子とはなっていない。従って原則として母乳の禁止は必要ない。

(3) 帝王切開：緊急帝王切開を多く含む今回の結果か

らは、有意な感染率の減少はみられなかった。予定帝王切開を含め、その適応、実施方法などについて引き続き検討が必要である。

(4) その他：母親の肝炎歴、輸血歴、肝機能値、妊娠中の異常は感染の危険因子とはならない。

(5) 児の感染の診断：感染児は、3、6及び12ヶ月が有意にALTが上昇し、PCRは3、6ヶ月で陽性を示す。一方、非感染児は、HCV抗体が6ヶ月以降急速に陰性化し、12ヶ月後には、ほぼ全例陰性となる。

(6) 感染児のフォローアップ：感染児の約2/3は持続感染、約1/3は一過性感染である。後者では、多くは12ヶ月までに、一部は2、3歳でHCV RNAは自然に消失する。従って、インターフェロン治療を実施する場合、早くても3歳以降の実施が望ましい。

## 2. HBV

今回のアンケート結果から、必ずしもHB母子感染防止対策が完全に実施されていないことが明らかとなった。その原因として、(1) 従来、母子感染予防が順調に経過し、予防対策の重要性に対する認識が薄れてきている可能性、(2) HBVキャリアー妊婦からの出生数の減少とともに母子感染予防の経験を持つ医師が少なくなっている、(3) 包括医療の普及により、HBIGやHBワクチンの投与やHB感染状態把握のための検査代など負担が増え、できるだけ省略していかうとする傾向が指摘されている、ことがあげられる。以上から、対象となる医療施設及び医療スタッフに改めてB型肝炎ウイルス母子感染防止のための対策の重要性について注意喚起していく必要がある。また、大阪府の調査でも明らかのように、今後感染対策を必要とする症例は減少していると思われる。従ってHBV母子感染予防処置を行う施設を地域で限定していくのも一つの方向性であろう。

HBワクチンの長期効果については、10年後も良好な抗体価を持続しており、現行の3回接種で充分と思われる。

## 3. CMV

今回の研究は、まだ最終的な結果が得られていないが、今までのデータからは、母乳の凍結、解凍によりCMVの感染力がなくなり、ウイルスのDNA量はかなり存在するものの、実際に児に重篤な感染をもたらしてはいない。今後ともフォローアップを続け、1年後

に最終結果が得られる予定である。

## 5. 文献

1. 渡辺綾佳、吉田丈俊、野村恵子、金兼弘和、田中直子、木村 宏、森島恒雄、宮脇利男. DNAコピー数を経時的に観察し得た先天性サイトメガロウイルス感染症の1例. 日本小児科学会雑誌 105 巻 715-18, 2001. 前嶋七海、森島恒雄. 新生児とウイルス感染症. 化学療法領域 17巻6号 1100-1107, 2001.

2. Hoshino Y, Kimura H, Tanaka N, Tsuge I, Kudo K, Horibe K, Kato K, Matsuyama T, Kikuta A, Kojima S, Morishima T.

Prospective monitoring of the Epstein-Barr virus DNA by a real-time quantitative polymerase chain reaction after allogeneic stem cell transplantation.

Br J Haematol. 2001 Oct;115(1):105-11.

3. Kimura H, Nagasaka T, Hoshino Y, Hayashi N, Tanaka N, Xu JL, Kuzushima K, Morishima T.

Severe hepatitis caused by Epstein-Barr virus without infection of hepatocytes.

Hum Pathol. 2001 Jul;32(7):757-62.

4. Iriyama M, Kimura H, Nishikawa K, Yoshioka K, Wakita T, Nishimura N, Shibata M, Ozaki T, Morishima T.

The prevalence of TT virus (TTV) infection and its relationship to hepatitis in children.

Med Microbiol Immunol (Berl). 1999 Nov;188(2):83-9.

5. Tajiri H, Tanaka T, Sawada A, Etani Y, Kozaiwa K, Mushiwake S, Mishiro S.

Three Cases with TT Virus Infection and Idiopathic Neonatal Hepatitis.

Intervirology. 2001;44(6):364-9.

6. Tajiri H, Kozaiwa K, Tanaka T, Taya K, Tada K, Takeshima T, Yamanishi K, Okada S.

Cytomegalovirus hepatitis confirmed by in situ hybridization in 3 immunocompetent infants.

Scand J Infect Dis. 2001;33(10):790-3.

7. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S.  
Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus.  
*Pediatr Infect Dis J*.2001 Jan;20(1):10-4.
8. 小児 B 型慢性肝炎における HBV genotype に関する検討 自然経過での seroconversion との関係  
沢田敦、田尻仁、近藤宏樹、三善陽子、虫明聡太郎  
*肝臓* 42 巻 Suppl.1 A185,2001.
9. 小児における TT ウイルス感染 genotype 及びウイルス量の検討  
田尻仁、沢田敦、近藤宏樹、三善陽子、虫明聡太郎、岡田伸太郎  
*日本小児科学会雑誌* 105 巻 3 号 244,2001.
10. Komatsu H, Fujisawa T, Sogo T, Isozaki A, Inui A, Sekine I, Kobata M, Ogawa Y.  
Acute self-limiting hepatitis B after immunoprophylaxis failure in an infant.  
*J Med Virol*.2002 Jan;66(1):28-33.
11. Komatsu H, Inui A, Morinishi Y, Sogo T, Fujisawa T.  
Sequence analysis of hepatitis B virus genomes from an infant with acute severe hepatitis and a hepatitis B e antigen-positive carrier mother.  
*J Med Virol*.2001 Nov;65(3):457-62.
12. 垂直感染児体内の C 型肝炎ウイルス超可変領域の進化  
村上潤、細田淑人、岡本学、飯塚俊之、長田郁夫、白木和夫、神崎晋、田澤雄作  
*肝臓* 42 巻 Suppl.1 192,2001.
13. TTV の非アルコール性脂肪性肝炎、新生児肝炎への関与  
村上潤、細田淑人、岡本学、飯塚俊之、長田郁夫、白木和夫、神崎晋、田澤雄作  
*日本小児科学会雑誌* 105 巻 3 号 367,2001.
14. C 型肝炎ウイルスの母子感染児の臨床像と予後  
長田郁夫、村上潤、細田淑人、岡本学、飯塚俊之、田澤雄作、神崎晋、白木和夫  
*日本小児科学会雑誌* 105 巻 3 号 311,2001.
15. B 型肝炎母子垂直感染防止事業の現状  
細田淑人、村上潤、岡本学、飯塚俊之、長田郁夫、田澤雄作、白木和夫  
*小児内科* 33 巻 6 号 885-886,2001.
16. C 型肝炎ウイルスに感染した場合の経過、治療、管理  
村上潤、岡本学、細田淑人、飯塚俊之、長田郁夫、田澤雄作、田澤雄作、白木和夫  
*周産期医学* 31 巻 5 号 681-687,2001.
17. C 型肝炎の臨床における問題点 HCV 母子感染の前方視的検討  
藤沢知雄、乾あやの、小松陽樹、十河剛、磯崎淳、安國真里  
*肝臓* 42 巻 Suppl.1 139,2001.
18. C 型肝炎の臨床における問題点 HCV 母子感染の前方視的検討  
藤沢知雄、乾あやの、小松陽樹、十河剛、磯崎淳、安國真里  
*肝臓* 42 巻 Suppl.1 139,2001.
19. B 型肝炎母子感染予防における遺伝子組換え HB ワクチン接種法の検討  
乾あやの、磯崎淳、安國真里、十河剛、松本浩、小松陽樹、藤沢知雄、関根勇夫、西村美緒、永井俊郎  
*日本小児科学会雑誌* 105 巻 3 号 386,2001.

## ウイルス母子感染防止に関する調査研究

### 多施設共同調査によるC型肝炎の母子感染におけるリスクファクターの研究

分担研究者 森島恒雄、名古屋大学医学部保健学科  
研究協力者 藤沢知雄、乾あやの（防衛医大小児科）、田尻仁、吉村文一、位田忍（大阪大学小児科）、  
河島尚志（東京医大小児科）、長田郁夫（鳥取大学小児科）、  
小林昌和、奥田修司（和歌山県立医大小児科）、岡庭真理子（武蔵野赤十字病院小児科）、  
前嶋七海（名古屋大学医学部保健学科）、白木和夫（聖路加看護大学）

#### 1. 研究目的：

C型肝炎ウイルス（HCV）の母子感染について、感染の実態、危険因子、予防方法など不明な点が多い。現在、感染経路の中で母子感染は、他の経路の感染対策が進む中、残された最大の感染経路といつてよい。HCVの母子感染の現状及び病態、予防対策などを多施設共同研究により明らかにし、具体的なガイドラインを作成することを目的とした。

#### 2. 研究方法：全国の大学病院を中心とした16施設に対するア

ンケート調査を実施し、HCV抗体陽性の母親から、児に感染が成立した症例（感染群）と感染しなかった症例（非感染群）についてケースコントロールスタディを行った。

対象は、HCV抗体陽性の母親111例とその出生児120例であり、児の内訳は非感染例72例、感染例48例（持続感染31、一過性感染17例）であった。感染例の定義は、出生後一度でも血中HCVRNAが確実に陽性になったものとした。これらの症例に対して以下に示すアンケート調査を母親及び小児について実施した。統計処理はSPSSを用いた。

##### （アンケート内容1. 母親について）

- ・ 年齢
- ・ 既往歴：妊娠分娩歴、輸血歴、肝炎歴
- ・ 肝機能：AST値、ALT値、HCV抗体、HCVRNA（PCR法）、HCVブランチ法、HCVRNA・PCR定量、HCVゲノタイプ
- ・ 今回の妊娠経過：不妊治療、喫煙、飲酒、経腹的穿刺術（羊水穿刺・臍帯血管穿刺等）、妊娠中毒症、前期破水、絨毛膜下血腫、GBS（B群溶連菌）、HTLV-1、妊娠中の異常（切迫流早産等）
- ・ 今回の分娩経過：分娩日時、分娩週数、分娩様式、分娩誘発、分娩所要時間、破水日時、臍帯クランプの時期、会陰裂傷・会陰切開、胎盤（大きさ・重さ、切開沈着、白色梗塞、臍帯付着部位、卵膜の性状）
- ・ 家族の肝疾患歴（特にC型肝炎）

##### （アンケート内容2. 小児について）

- ・ HCV感染の有無
- ・ 出生時の状況：出生年月日、出生体重、在胎週数、アプガースコア、黄疸
- ・ 発達の異常
- ・ 母乳授乳の有無
- ・ 出生後から最近までの検査値：  
白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン値、  
ビリルビン値、AST値、ALT値  
HCV抗体価、HCVRNA（定性及び定量）
- ・ 治療：インターフェロン治療の有無と内容

#### 3. 結果

HCV 母子感染のリスクファクターを表1に母親の側についてまとめた。表から明らかなように、年齢、肝炎歴の有無、妊娠中毒症の有無、妊娠中の肝機能異常の有無、破水から分娩までの所要時間などについては、感染群と非感染群で差は認められなかった。一方、母体のウイルス量が多いほど母子感染の確率は高く、図1に示すようにブランチ法でウイルス量が5meq 異常の例では有意に感染しやすいことが明らかとなった。

その他重要な点として、母親のウイルスゲノタイプによる児への感染の頻度には差を認めなかった(表2)。また、帝王切開が母子感染を防げるか否かは重要な課題であるが、今回の検討の中では有意な差は認められなかった(表3)。ただし、今回の帝王切開例は緊急帝王切開が多く、予定帝王切開によっては感染を予防しようとの報告もある。

母乳授乳が感染に与える影響については、表4に示すごとく有意な差は認められなかった。その他小児の側の感染のリスクファクターについては、表5にまとめた。感染が成立した児においては、生後3ヶ月、12ヶ月にsGPTが有意に上昇を示した(表5及び図3)。

小児の側から見た興味深い点として、表5の下段に示したごとく第1子の感染の有無が必ずしも第2子以降の感染の成立に関係しないという点である。つまり、第1子が非感染であっても第2子以降は感染の危険性は同じ確率で残るということであり、B型肝炎ウイルスの母子感染の場合、第1子が最も感染の確率が高く、第2子以降感染率が漸減していくことは全く異なる結果が得られた。感染した児の中で、持続感染は31例、一過性感染は17例であり、図2に示すごとく持続感染例では6ヶ月、12ヶ月の間に多くの例でウイルスの消失が見られる一方、24ヶ月まで陽性が持続した症例もあった。

以上の結果を基に、表6及び表7に示す母体及び小児の側、各々についての対策をまとめた。

表1 HCV 母子感染のリスクファクター (母親側)

各因子	感染群	非感染群	有意差検定	有意差
1 母親の年齢	31 歳	30 歳	P=0.375	無
2 母親の肝炎歴 有	26.5 %	29.6 %	P=0.749	無
3 母親の輸血歴 有	37.5 %	29.7 %	P=0.471	無
4 妊娠中毒症 有	0 %	11.5 %	P=0.026	有
5 妊娠中の肝機能異常 (ALT : IU/L)	19.5	44.8	P=0.145	無
6 妊娠中PCR (HCV RNA) 陽性 (%)	100 %	76.9 %	P=0.001	有
7 妊娠中HCV RNA定量・ブランチ法 (5meq ≤)	66.7 %	27.3 %	P=0.047	有

8 妊娠中PCR (HCV RNA) 定量 (10 <sup>4</sup> copy ≤)	38.5 %	0 %	P=0.077	無
9 分娩所要時間 全体	142分	370分	P=0.001	有
10 分娩所要時間初産婦	121分	309分	P=0.014	有
11 分娩所要時間経産婦	177分	349分	P=0.010	有
12 破水から分娩までの所要時間	835分	300分	P=0.185	無
13 帝王切開の実施 (%)	14.0 %	22.7 %	P=0.256	無

図1 母体ウイルス量と母子感染

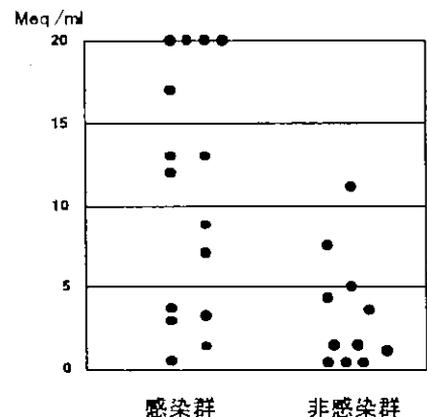


表2 ゲノタイプと児への感染

	1b	2a	2b
感染群	19	4	4
非感染群	8	1	1

有意差なし (P=0.842)

#### 4. まとめと考察

以上のことから、HCV 母子感染における対策として

1. 母体のウイルス量：血中HCV RNA陽性、特にウイルス量が多い程、母子感染の危険は高い。
2. 母乳授乳：母乳は感染の危険因子とはなっていない。従って原則として母乳の禁止は必要ない。
3. 帝王切開：緊急帝王切開を多く含む今回の結果からは、有意な感染率の減少はみられなかった。予定帝王切開を含め、その適応、実施方法などについて引き続き検討が必要である。
4. その他：母親の肝炎歴、輸血歴、肝機能値、妊娠中の異常は感染の危険因子とはならない。

1. 兄弟のフォローアップ：第一子の感染の有無は、第二子以降の感染率に影響しない。従って、第一子が非感染であっても、第二子以降も確実にフォローアップすべきである。
2. 児の感染の診断：感染児は、3、6及び12ヶ月が有意にALTが上昇し、PCRは3、6ヶ月で陽性を示す。一方、非感染児は、

HCV抗体が6ヶ月以降急速に陰性化し、12ヶ月後には、ほぼ全例陰性となる。

3. 感染児のフォローアップ：感染児の約 2/3 は持続感染、約 1/3 は一過性感染である。後者では、多くは12ヶ月ま

で、一部は2、3歳でHCV RNAは自然に消失する。従って、インターフェロン治療を実施する場合、早くとも3歳以降の実施が望ましい。

図2 持続感染児と一過性感染児のPCRの推移

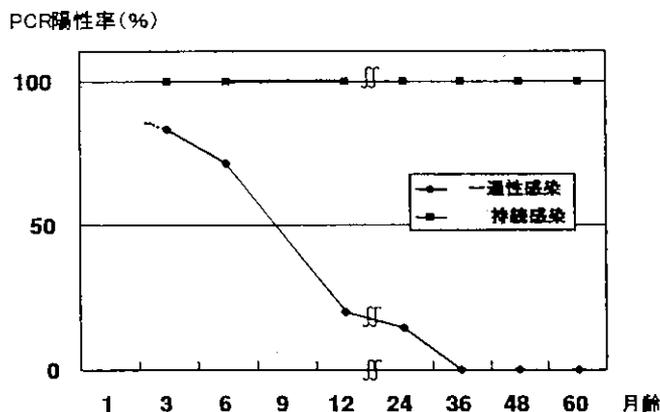


表3 帝王切開と母子感染率

	母子感染有	母子感染無	感染率
帝王切開有*	6	15	28.6%
帝王切開無	37	51	42.0%

有意差無し (P=0.256)

\*ただし、緊急帝王切開が多かった。

表4 母乳授乳の有無と児への感染

	母乳授乳有	母乳授乳無
感染群	39	4
非感染群	54	15

\*母乳授乳有：1度でも母乳授乳

表5 HCV母子感染のリスクファクター

各因子	感染群	非感染群	有意差検定	有意差
1 児の在胎日数	274日	272日	P=0.443	無
2 出生時体重	2978g	2906g	P=0.470	無
3 アプガースコア-1分後	8.7	8.4	P=0.242	無
4 アプガースコア-5分後	9.5	9.1	P=0.008	無
5 母乳授乳有	90.7%	78.3%	P=0.088	無
6 生後6ヶ月時のALT	119IU/L	30.6IU/L	P<0.001	有

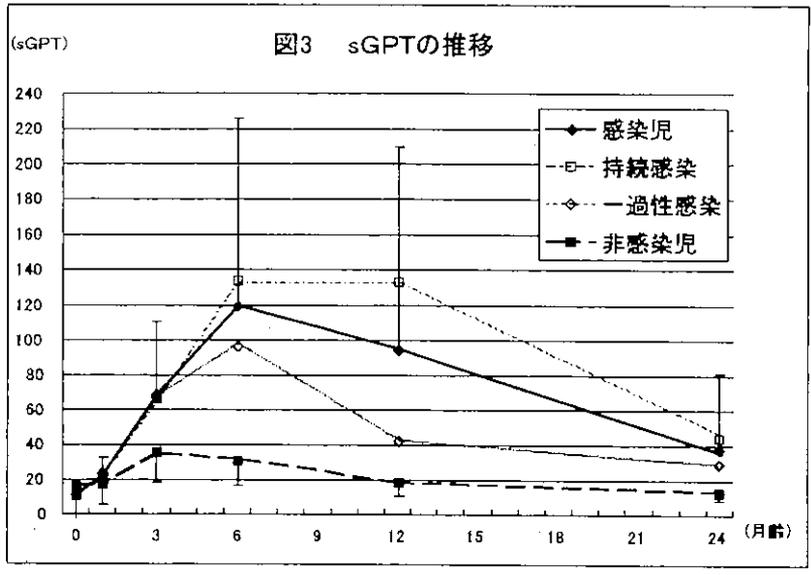


表 6 HCV 母子感染における対策(母体の側)

1. 母体のウイルス量: 血中 HCV RNA 陽性、特にウイルス量が多い程、母子感染の危険は高い。
2. 母乳授乳: 母乳は感染の危険因子とはなっていない。従って原則として母乳の禁止は必要ない。
3. 帝王切開: 緊急帝王切開を多く含む今回の結果からは、有意な感染率の減少はみられなかった。予定帝王切開を含め、その適応、実施方法などについて引き続き検討が必要である。
4. その他: 母親の肝炎歴、輸血歴、肝機能値、妊娠中の異常は感染の危険因子とはならない。

表7 HCV 母子感染における対策(小児の側)

1. 兄弟のフォローアップ: 第一子の感染の有無は、第二子以降の感染率に影響しない。従って、第一子が非感染であっても、第二子以降も確実にフォローアップすべきである。
2. 児の感染の診断: 感染児は、3、6及び12ヶ月が有意にALTが上昇し、PCRは3~6ヶ月で陽性を示す。一方、非感染児は、HCV抗体が6ヶ月以降急速に陰性化し、12ヶ月後には、ほぼ全例陰性となる。
3. 感染児のフォローアップ: 感染児の約 2/3 は持続感染、約1/3 は一過性感染である。後者では、多くは 12ヶ月までに、一部は 2~3歳でHCV RNA は自然に消失する。従って、インターフェロン治療を実施する場合、早くても 3歳以降の実施が望ましい。

## ウイルス母子感染防止に関する調査研究

### わが国における B 型肝炎母子垂直感染防止の現状と問題点—全国調査から—

分担研究者 森島恒雄 名古屋大学医学部保健学科

研究協力者 長田郁夫、村上 潤、細田淑人、岡本 学、飯塚俊之 鳥取大学小児科  
白木和夫 聖路加看護大学

#### 研究目的：

1986年より、B型肝炎ウイルス（HB）母子感染防止事業が開始された。その後、1997年よりHB母子感染予防対策は保険診療として引き継がれ、現在に至っている。HBVの感染予防が保険診療として実施されるのは、画期的なことである。その結果、HBVキャリア一見の発症は、年々低下傾向にあった。しかし近年、この低下傾向に歯止めがかかったとする報告もあり、また保険診療以前に比べてHBIGとH3ワクチンによる予防処置が行われていない症例も目立つようになってきた。本研究は、全国の中核病院にアンケートを配布し、B型肝炎母子感染予防処置の現状と問題点について明らかにすることを目的とした。

#### 研究方法：

別表に記載したようなアンケート項目を全国628施設に配布し、272施設から回答を得た（回収率43.3%）。その272施設の中で2000年1、12月、HB予防処置を施行した施設は238施設（87.5%）であった。各項目について解析を行った。

#### 結果：

HBVキャリアー化した症例は41症例と多数が報告された。この中でHBIG、HBワクチン未施行例や、出生時の臍帯血がHBs抗原陽性のため、胎内感染と判断され、予防処置が行われなかった例、HBワクチンスケジュールが大きくずれたと思われる例など、問題例が報告された（表1）。HBIG投与に関する問題症例を表2にまとめた。HBIGを投与していない施設や出生時のHBIGが遅れた例、あるいはHBIGの投与量が少ないと考えられる例などが報告された。表3にはHBワクチンに関する問題症例をまと

めた。HBIG同様、ワクチン接種をしていない例、HBワクチンの接種時期が著しくずれた例、一回のみの接種の後、フォローできなくなった例などが報告された。表4及び表5には、これらの施設のHB母子感染予防担当医の問題点及び意見の主なものをまとめた。

#### アンケート内容

- (I) B型肝炎母子感染予防処置に関わる事項
    - ・ B型肝炎母子感染防止処置の有無
    - ・ 2000年1～12月の出生数(院内出生)
    - ・ 院内及び院外出生におけるHBs抗原陽性妊婦からの出生児数 (HBs抗原・抗体別)
    - ・ その内HBIG投与及びHBワクチン接種に関する問題を有する症例と症例数
    - ・ HBVキャリア化した原因と各原因別の症例数
  - (II) 問題点
    - ・ 現在のB型肝炎母子感染防止措置の問題点を項目をあげ選択
  - (III) 具体的な意見・問題点
- |           |         |           |
|-----------|---------|-----------|
| アンケート回答施設 | 272/628 | 施設(43.3%) |
| 予防処置施行施設  | 238/272 | 施設(87.5%) |

表1 HBVキャリア化した41症例

HBIG、HBワクチン未施行	2例
HBs抗原陽性(出生時の臍帯血)	7例
HBワクチンスケジュールがずれたため	3例
HBs抗原陽性(出生時の児の検査)	15例
予防処置後にHBs抗原陽性	12例
生後1ヶ月でHBs抗原陽性	2例
(HBIG、HBワクチン1回接種)	

表2 HBIG 投与に関する問題症例 35 例

HBIG 投与を施行していない	21 例
出生児の HBIG 投与が遅れた	9 例
HBIG 投与を拒否された	3 例
HBIG 投与を産科退院後依頼された	1 例
HBIG を 0.5ml 投与された	1 例

まとめと考案：

今回のアンケート結果から、必ずしも HB 母子感染防止対策が完全に実施されていないことが明らかとなった。その原因として、(1) 従来、母子感染予防が順調に経過し、予防対策の重要性に対する認識が薄れてきている可能性、(2) HBV キャリアー妊婦からの出生数の減少とともに母子感染予防の経験を持つ医師が少なくなっている、(3) 包括医療の普及により、HBIG や HB ワクチンの投与や HB 感染状態把握のための検査代などが高価となり、できるだけ省略していこうとする傾向が指摘されている、ことがあげられる。

こうした点をふまえ、対象となる医療施設及び医療スタッフに改めて B 型肝炎ウイルス母子感染防止のための対策の重要性について注意喚起していく必要がある。

表3 HB ワクチン接種に関する問題症例 42 例

HB ワクチン接種をしていない	18 例
HB ワクチン接種時期が著しくずれた	9 例
HB ワクチン接種が拒否された	3 例
HB ワクチン 1 回接種後不来院	1 例
HBIG 投与後フォローオフ	1 例

表4 現在のB型肝炎母子感染防止措置の問題点・意見( 1)

現行のB型肝炎防止措置における成績及び効果について	
・ 予防できなかった症例の全国的な検討の必要性	120 施設
・ 生後1年以降のHBs抗体検査の必要性	118 施設
・ 現行の予防措置によるHBs抗体獲得率の検討の必要性	83 施設
現行のB型肝炎防止措置におけるシステムについて	
・ 統一した予防処置及び経過観察期間の必要性	105 施設
医療側に関する意見	
・ 小児科・産科医の予防法に対する理解の徹底の必要性	238 施設
・ 予防処置は小児科医が施行することの必要性	66 施設

表5 現在のB型肝炎母子感染防止措置の問題点・意見( 2)

家族側に関する意見	
・ 母子手帳への予防処置の記載の必要性	95 施設
・ 母へのHBVキャリア教育の必要性	63 施設
・ 家族への予防処置に対する理解の徹底の必要性	61 施設
その他の意見	
・ 妊婦検診を受けない女性	
・ 父親がHBVキャリアの際の予防の必要性	
・ 全国的な評価システムの確立	
・ 母子手帳への予防処置の記載はプライバシーの問題	
・ 産科医と小児科医との連携がとれていない	
・ 助産所での出産	

B型肝炎母子感染防止実施状況アンケート

平成 年 月 日

貴施設名  
ご氏名

貴施設でB型肝炎母子感染予防処置はされますことはありますか（あり・なし）。  
「あり」の施設は以下のアンケートにお答え下さい。「なし」の場合はそのままご返送下さい。

1. 貴院における2000年（1月、12月）のHBs抗原陽性妊婦から出生児数   人
2. a) 貴院出生の中でHBs抗原陽性妊婦の出生の内
  - i) HBe抗原陽性妊婦からの出生数   人
  - ii) HBe抗原陰性妊婦からの出生数   人
- b) 他院（産科または小児科）からの紹介HBs抗原陽性妊婦からの出生の内
  - i) HBe抗原陽性妊婦からの出生数   人
  - ii) HBe抗原陰性妊婦からの出生数   人
3. 上記の中で以下に該当する症例がありましたか。あれば○をしてください。

	あり	なし	不明
1) HBIG接種をしていない			
2) 出生時のHBIG接種が遅れた			
3) HBIG接種を拒否された			
4) HBワクチン接種をしていない			
5) HBワクチン接種時期が著しくずれた			
6) HBワクチン接種を拒否された			
7) その他	[            ]	[            ]	[            ]

4. HBVキャリア化した症例に該当する症例がありましたか。あれば○をしてください。

	あり	なし	不明
1) HBIG, HBワクチン未接種のため			
2) 出生時の児の検査で HBs抗原陽性が判明したため			
3) 出生時の臍帯血検査で HBs抗原陽性が判明したため			
4) HBワクチンスケジュールがずれたため			
5) HBIG, HBワクチン接種後に HBs抗原陽性が判明したため			
6) その他	[            ]	[            ]	[            ]

5. 現在のB型肝炎母子感染防止措置についての問題点・意見として該当するものに○をしてください（複数回答可）。

- 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、その管理の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. 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キャリアに関する教育が必要である。
- 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。

その他



ご協力ありがとうございました