

#### D. 考案

従来報告と同様に本研究においても、HCV 母子感染は HCV-RNA 陽性母親からのみおこりそのウイルス量は重要な因子であった。以前我々は、母体ウイルス量が  $10^6$ /ml 以上の例で有意に感染率が上昇することを報告したが、本検討では統計学的有意差が認められなかった。これに関しては、感染例でのウイルス量の解析が充分なされておらず今後引き続き検討を行う予定である。その他の危険因子として、分娩様式については母子感染防止という観点からは対策を講じうる手段の 1 つであり重要な因子であると考えられるが、今回の検討では有意な差は認められなかった。母児間輸血の観点からは陣痛発来以前の選択的帝王切開であるか否かが重要な因子であり、このことを加味した検討が今後必要と考えられた。母乳授乳に関しては、母乳中のウイルスの検出も含めた検討より母子感染に与える影響は認められなかった。感染した児の経過については、一過性感染は 50% (3/6) と諸家の報告より多くみられたが、今後症例数を蓄積していく必要があると考えられた。ウイルスの消失時期は 9 か

月から 18 か月であったが、症例 3 は初回ウイルス検出時期が 9 か月であり、ウイルス学的手法により水平感染との鑑別が必要であると考えられた。

持続感染した児のウイルス学的検討より、母子感染による HCV 持続感染例においても HVR-1 の経時的変異と quasispecies の不均一性の増大が認められ、症例によりその経緯や程度に大きな相違がみられることが明らかになった。また ALT 値の変動は、その前後の HVR1 における変異と深く関連するものと考えられた。

#### E. 結論

従来報告と同様の頻度で HCV の母児感染はみられ、母体ウイルス量はその重要な危険因子であった。今回の検討では有意ではなかったが他のウイルスでの感染防止効果の報告より、分娩様式について更に検討する必要があると思われた。また持続感染機序の解明のために宿主の免疫学的反応も含めた更なる検討が必要と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

予定している

## 2. 学会発表

第 51 回日本輸血学会総会（2003 年 5 月、北九州市）にて発表予定

表1 母子感染率とウイルス血症

HCV抗体陽性母親(143例)		
HCVRNA陰性母親	HCVRNA陽性母親	
	HCVRNA陰性児	HCVRNA陽性児
63	74	6

表2 分娩様式と母子感染率

	満期経陰分娩	満期帝王切開
非感染群	31	9
感染群	4	1

P=1.00

表3 栄養法と母子感染率

	母乳授乳無し	母乳授乳有
非感染群	19	27
感染群	1	5

P=0.387

表4 母乳中HCV-RNAとHCV抗体

	血中HCV-RNA陽性母親 (31例)	血中HCV-RNA陰性母親 (20例)
母乳中RNA陽性率	6.5%	0%
母乳中抗体陽性率	41.9%	25%

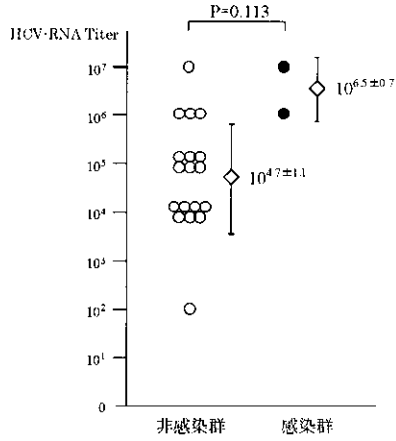


図1 母体血中ウイルス量と母子感染

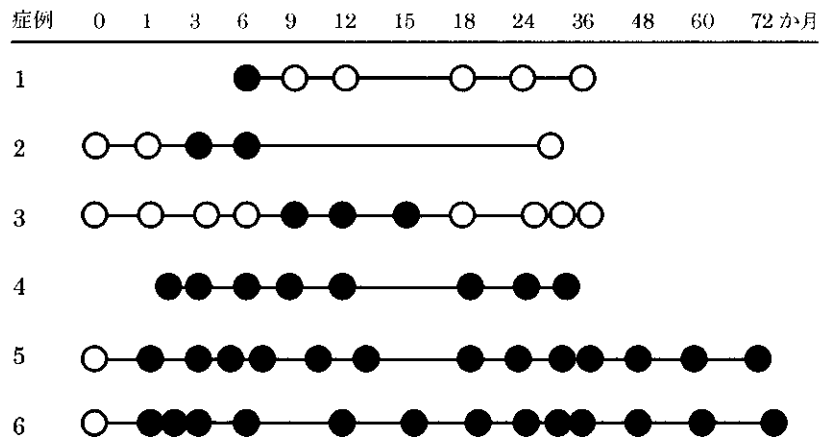


図2 感染した児におけるHCV-RNAの推移

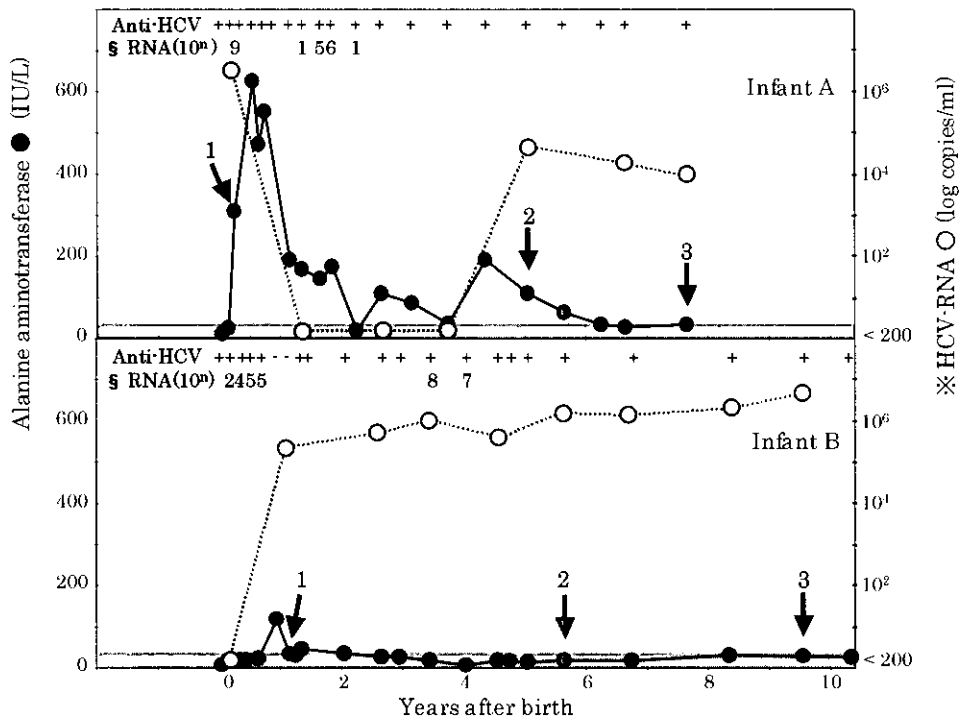


図3 持続感染2症例の臨床経過

児の血中ALT値、HCV抗体、HCV-RNA量を示す。矢印の検体につきシーケンス解析を行った。

Family A

Number(148M)  
 M-1 GTTTCGGKVAQFTGPTGIFSTGFS  
 M-2 .....  
 M-3 .....  
 M-4 .....  
 M-5 .....  
 M-6 .....  
 M-7 .....  
 M-8 .....  
 M-9 .....  
 M-10 .....Y..S.....

Infant (192M)  
 I-1 .....Y.....  
 I-2 .....Y.....  
 I-3 .....Y.....  
 I-4 .....Y.....  
 I-5 .....Y.....  
 I-6 .....Y.....  
 I-7 .....Y.....  
 I-8 .....Y.....  
 I-9 .....Y.....  
 I-10 .....Y.....

Infant (471M)  
 I-1 H.....TA.RK..I..S..NP...  
 I-2 H.....TA.RK..I..S..NP...  
 I-3 H.....TA.RK..I..S..NP...  
 I-4 H.....TA.RK..I..S..NP...  
 I-5 H.....TA.RK..I..S..NP...  
 I-6 H.....NT..Q..T..AS...L...  
 I-7 H.....NT..EQ..T..AS...L...  
 I-8 H.....NT..EQ..T..AS...L...  
 I-9 H.....NT..EQ..T..AS...L...  
 I-10 H.....NT..EQ..T..AS...L...

Infant (177M)  
 I-1 H.X.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-2 H.X.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-3 H.X.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-4 H.F.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-5 H.F.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-6 H.F.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-7 H.F.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-8 H.F.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-9 H.F.....ST..EQ..HTA..K..L..A  
 I-10 N.S.....ST..EQ..HTA..K..L..A

Family B

Number(148M)  
 M-1 GTTTCGGKVAQFTGPTGIFSTGFS  
 M-2 .....  
 M-3 .....  
 M-4 .....  
 M-5 .....  
 M-6 .....  
 M-7 .....  
 M-8 .....  
 M-9 .....  
 M-10 .....Y..S.....

Infant (192M)  
 I-1 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-2 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-3 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-4 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-5 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-6 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-7 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-8 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-9 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-10 ..S.....N.VGM..Q...

Infant (157M)  
 I-1 ..S.....K...N.V..Q...  
 I-2 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-3 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-4 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-5 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-6 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-7 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-8 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-9 ..S.....N.VGM..Q...  
 I-10 ..G.....N.XGM..Q...S

Infant (199M)  
 I-1 ..F.....G.V..W..TQ...  
 I-2 S.F.....S.V..W..TQ...  
 I-3 S.F.....G.V..W..TQ...  
 I-4 S.F.....S.V..W..TQ...  
 I-5 ..G.....G.V..W..TQ...  
 I-6 ..K.....H.F..W..TR..K  
 I-7 ..F.....K...H.F..W..TR..K  
 I-8 ..F.....K...H.F..W..TR..K  
 I-9 S.F.....K...H.F..W..TR..K  
 I-10 ..N..A..S.....F.....S

図4 持続感染例の母子2組(A、B)の超可変領域1のアミノ酸配列

表5 母子感染例(A, B)での塩基およびアミノ酸配列の比較

Family	After delivery (After birth)	Sequence homology of nucleotide(%) #	Sequence homology of amino acid(%) #	Numbers of amino acid changes (per hundred) §	Numbers of quasiesecies in 10 clones(aa)	
Family A	Mother	—	—	—	2	
	Infant	2M	98.7	96	—	1
		4Y11M	80.84	64.68	35.6	5
		7Y7M	69.3-70.7	48.52	51.6	3
Family B	Mother	—	—	—	2	
	Infant	1Y2M	90.7-92	72.76	—	2
		5Y7M	86.7-92	72.76	5.2	4
		9Y4M	85.3-90.7	68.72	28.8	8

#各々の児の検体における塩基およびアミノ酸配列の相同性は、母親のdominant strainと比較した  
 §アミノ酸の変化は、各々児における最初の検体と比較した

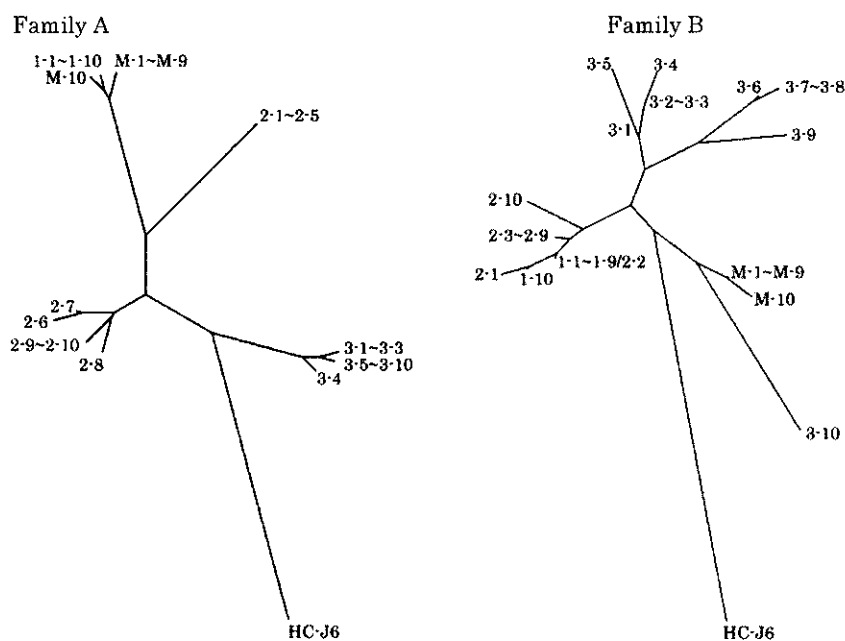


図5 HVR1のアミノ酸配列における近隣結合法による分子系統樹

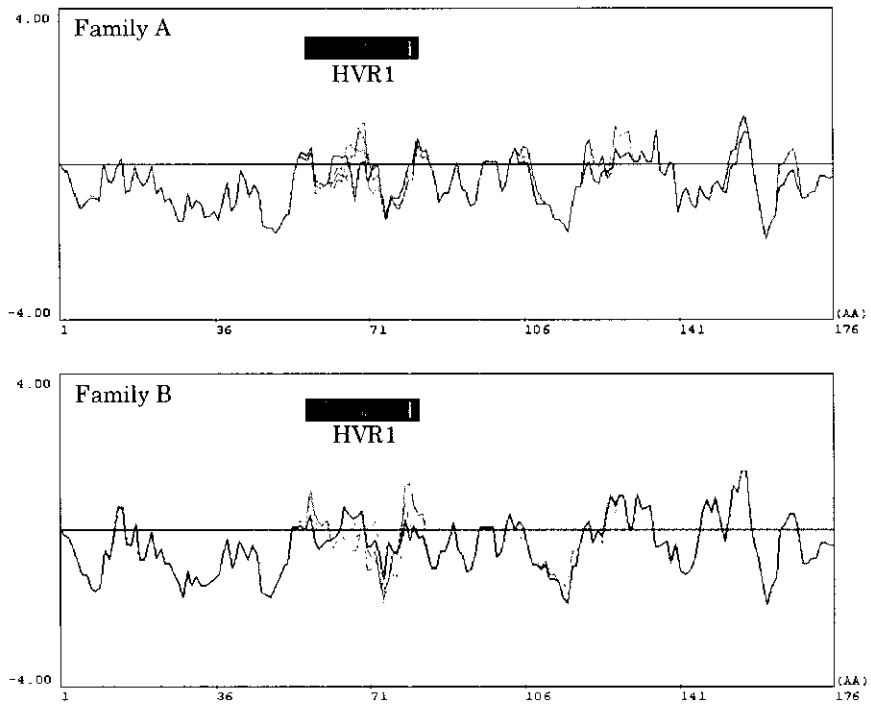


図6-1 HVR1を含むF1領域及びF2領域での親水性・疎水性予測

黒線は母のプロファイルを示し、灰色の線は子のプロファイルを表す。

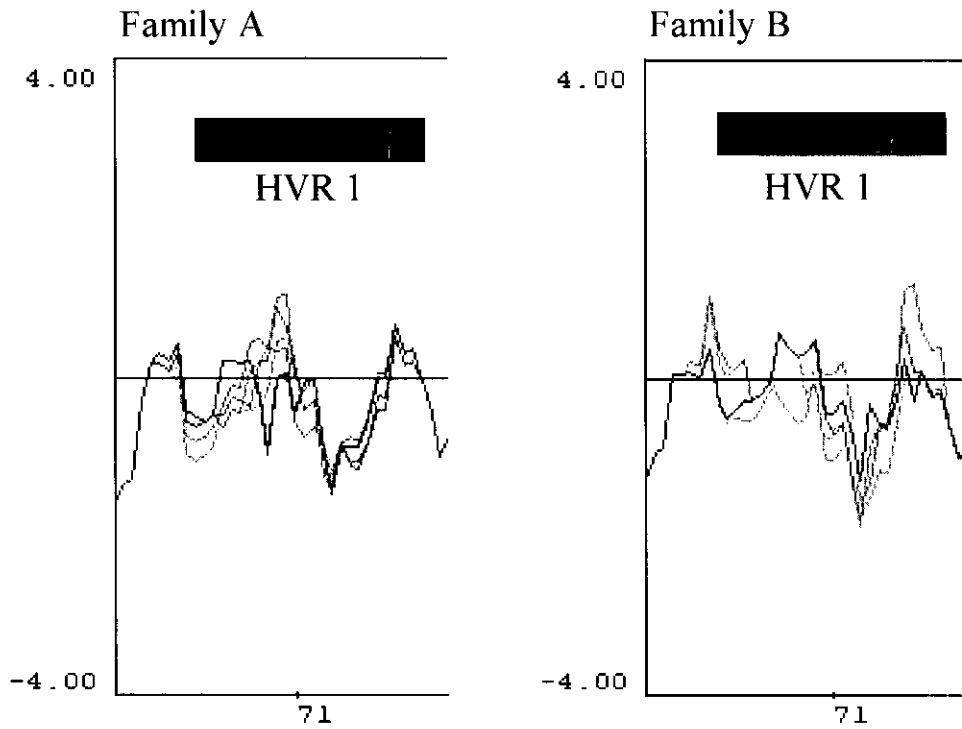


図6-1 HVR1での親水性・疎水性予測

厚生労働科学研究費補助金

(肝炎等克服緊急対策研究事業「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」)

分担研究報告書

当院における HCV キャリア母体産児の統計ならびに母子感染例の後方視的検討

分担研究者	松井 陽	筑波大学臨床医学系小児科教授
共同研究者	須磨崎 亮	筑波大学臨床医学系小児科助教授
	長谷川 誠	筑波大学大学院医学研究科生化系

**研究要旨:** 当院のこれまでの診療記録をもとに、HCV 母子感染に関する後方視的検討を行った。当院出生例における 7 年間の母子感染成立例は 2 例で、キャリア妊婦からの感染率は 10%であった。母子感染成立例のうち 1 例では、分娩時母体 HCV-RNA 量が低くても持続感染パターンを示した。3歳前後で HCV-RNA 陰性化した一過性感染 2 例では乳児期 ALT が高値であり、乳児期に低い ALT 値が続く場合に持続感染となる傾向がみられた。母子感染の外来フォローでは、定期的な診察の重要性を説くことと、母親の心理に対する配慮との間のバランスが難しい。母子感染の病態・予後、さらに HCV 母子感染に関わる母、児の治療について、今後の検討が必要と考えられた。

**A. 研究目的**

C型肝炎ウイルス(HCV)母子感染の頻度は5~10%程度とされており、さらに、母子感染成立例の中にはHCV-RNAが自然消失する児も比較的多く含まれる。母乳からの感染については否定的な報告が多く、感染経路は胎内および産道感染が主と考えられている。母子感染成立のリスク因子として、分娩時の母体の高ウイルス量( $10^6$  copy/ml以上)などが知られているが、ハイリスク妊婦および児への効果的な対策はないのが現状である。

医療器具のディスポーザブル化の普及、献血スクリーニングによりHCVキャリアは減少しつつあり、将来は注射器を共用している麻薬・覚醒剤常習者の間での水平感染および母子感染が感染経路として残ってくると考えられる。B型肝炎は、B型肝炎母子感染対策事業により著しいキャリアの減少が現実化した。C型肝炎のワクチンはその多様性のため現時点ではまだ開発が困難とされており、現時点ではHCV母子感染防止の手段はない。

HCV母子感染防止に向けて、まず、母子感染の実態、感染成立例の長期経過を明らかにし、さらに、血液製剤輸血による小児期HCV感染との比較検

討が必要である。HCV-RNA検査が可能となつてからまだ約7年の経過であり、HCV母子感染児の肝病変の進行を確認するにはやや歴史が浅いが、今の時点から主要施設で数少ない症例の経過観察をていねいに行っていくことが大切であると考えられる。また、母子感染を防止できなくとも、小児期のうちに病態の進行を止める比較的安全な治療法の確立も重要であり、母子感染成立例に対する効果的な治療法の前方視的研究実現のためにも、対象症例の蓄積していく必要がある。

今年度は、これまでの当院におけるHCV母子感染に関する臨床データを収集し、予備的調査を行った。

**B. 研究方法**

1 当院院内分娩におけるHCV抗体陽性およびHCV-RNA陽性妊婦の頻度

1996年から2002年までの7年間の当院出生児記録をもとに、HCV抗体陽性妊婦を検索した。母体のHCV-RNA陽性の有無、リスク因子につい

てカルテで確認した。

当院では現在、妊婦全例に HCV 抗体および HIV 抗体を検査している。HCV-RNA 検査は、1996 年から HCV-RNA 定量分岐プローブ法(カイロン社、クオンティプレックス)が行われるようになった。1997 年から PCR 定性(ロシュ、コバスアンプリコア)、1998 年から PCR 定量(ロシュ、アンプリコア HCV モニター)が行われるようになった。

## 2 分娩前後3か月の HCV-RNA 陽性が確認された妊婦からの出生児の検討

1と同時期(1996～2002 年)に、分娩前後3か月の間に HCV-RNA が測定されている妊婦から出生した児の症例をピックアップした。出生児の感染率、RNA 陽性になった時期、感染成立に及ぼす影響、感染した場合の ALT 値、一過性感染か持続感染か、について検討した。

## 3 母子感染したと考えられる 8 歳児の症例の検討

1994 年に当院で出生したが、当時、母と児の HCV-RNA 検査は行なっておらず、後に母、児の HCV-RNA 陽性が判明した症例の経過を検討した。

## 4 院外出生の HCV キャリア母体産児で当科へ紹介された 3 例の検討

他院で出生したが、母体 HCV キャリアのため、生後数か月の時点で、児の検査目的に当科に紹介された症例(2家系3児)の経過を検討した。

## 5 妊娠中にインターフェロンが投与された 1 症例の検討

妊娠初期に母体にインターフェロン (IFN) 治療が行われた症例を経験した。母体、胎児への影響、副作用の有無とともに、母、児の経過についてまとめた。

## 6 母子感染成立例でインターフェロン治療の適応の判断を目的に紹介された 1 例の検討

他院で HCV キャリア妊婦より出生し、5歳の時点で HCV-RNA 陽性であった症例について、肝生検所見も含めて検討した。

(倫理面への配慮)

症例の解析において個人を特定できるような情報は絶対に外部に漏れないようにした。

## C. 研究結果

### 1 当院院内分娩における HCV 抗体陽性および HCV-RNA 陽性妊婦の頻度

当院の分娩数は平均 500 件 /1年間である。当院において 1996 年から 2002 年までの7年間に、HCV 抗体陽性妊婦は 26 例あった(総分娩数の約 0.8%)。(注:この時期、HCV 抗体陽性のみで当院産科を紹介された症例数はほとんどない。)そのうち、分娩前後の時期に HCV-RNA が何らかの方法で測定され陽性であった母体は 15 例(分娩数 20 件)であった(HCV 抗体陽性妊婦の 58%)。

HCV-RNA 陽性妊婦の分娩方法の内訳は、経膈分娩 16 例、予定帝王切開分娩(未陣発)4 例であった。また、HCV-RNA 陽性妊婦で麻薬常習の既往があるものは1例(3児)、輸血既往が3例(4児)であった。

HIV 抗体は全例で陰性であった。

### 2 分娩前後3か月の HCV-RNA 陽性が確認された妊婦からの出生児の検討

上項目1と同時期(1996～2002 年)に、分娩前後3か月の間に HCV-RNA が測定されている妊婦 15 例から出生した児は 20 例であった。

HCV-RNA が一過性に陽性となった症例はなく、感染成立した児は 2 例で(表2、症例1, 2)、感染率は 2 例 / 20 例で 10%であった。母の年齢は 38 歳、29 歳、どちらも無症候性キャリアであり、経膈分娩であった。

RNA 陽性が判明した時期は、生後2～3か月であった。当院では母が HCV キャリアの場合で



も母乳栄養は可としており、全く一度も直接母乳を与えられない児は存在しないと考えられる。今回感染した2例はどちらも完全母乳栄養ではなかった。

母体側のリスク因子として母体のHCV-RNA量は、症例1では分娩3か月前でHCV-RNA定性が陽性、分娩6か月後でHCV-RNA 0.5Meq/ml未満と比較的低ウイルス量であり、輸血歴も麻薬常習歴もなかった。ALTは正常であったが、今回分娩の4年前に肝生検でC型慢性肝炎と診断されていた。症例2は、分娩3日後でHCV-RNA 2.7Meq/mlと比較的高ウイルス量であり、輸血歴はないが麻薬常習歴があった。なお、症例2の同胞2名は感染成立していない。

感染児の経過をみると、ALT値の変動は、症例1は1歳時のALT 80 U/lがピークでほとんど正常上限を示していた(図2)。症例2は、生後3か月時のALT 218 U/lがピークで2歳までに徐々に正常化した(図3)。HCV-RNA陽性の持続期間については、1例は5歳現在、もう1例は4歳現在まで陽性が持続しており、無症候性キャリア化している。

### 3 母子感染したと考えられる8歳児の症例の検討(表2、症例3)

患児の母は、12歳時に特発性血小板減少性紫斑病と診断され、血小板輸血、脾摘の既往がある。

妊娠38週、胎児採血で児の血小板数が少なかったため分娩様式は予定帝王切開が選択された。児は第1子で、在胎38週、2,879gで出生し、出生後に血小板減少のためγグロブリン投与されたが、その後は特に問題なく経過した。混合栄養であった。第2子分娩時に、母がHCVキャリアであることが判明し、第1子である患児も1歳8か月時にはじめて検査された。

1歳8か月時、ALT 73 U/l、HCV抗体陽性(カットオフ比44.1)でHCV母子感染と診断され、経過観察された。2歳時のHCV-RNA 14 Meq/mlで、その後、陰性化することはなかった。

ALTは正常値と軽度上昇(40~50 IU/l)の間で変動した(図4)。

7歳の時点で、ALTは正常、HCV group 1(母と一致)で、高ウイルス量であり、現在保険適応が認められているIFN単独治療は効きにくい症例と考えられ、経過観察となっている。

次子である第2子、第3子は、感染成立していない。

### 4 院外出生のHCVキャリア母体産児で当科へ紹介された3例の検討

他院で出生した児であるが、分娩前後の母体HCV-RNAが陽性だったため、児の検査目的に生後数か月の時点で当科に紹介された2家系3児の経過を検討した。一過性感染パターンが2例(表3、症例4、6)、持続感染パターンが1例(表3、症例5)であった。

症例4、5は姉妹例であり、症例4は一過性感染パターン、症例5は持続感染パターンであった(図5、図6)。症例4は乳児期から1歳時をピークにALT上昇があり、3歳でHCV-RNA 0.5 Meq/ml未満となり、4歳でHCV-RNA定性陰性となった(図5)。症例5は乳児期からALTはほぼ正常範囲で、1歳までは低ウイルス量であったが、2歳時にはHCV-RNA 47 Meq/mlと著しい高値を示した(図6)。

症例6は、普通分娩、母乳栄養の児で、生後3か月時にALT 200前後まで上昇し、日齢5、日齢18、生後5か月のHCV-RNAが陽性であった。母の輸血歴はなかった。ALT高値が続いたため生後6か月時に肝生検が行なわれ、piecemeal necrosisを伴う慢性活動性肝炎の所見が得られた。肝生検後、強力ネオミノフアゲンC大量静注療法を2週間行ない、その後、1歳3か月時にALT正常化し、HCV-RNAも陰性化した。4歳まで経過を追ったがHCV-RNA再陽転することはなく、一過性感染であった(図7)。

## 5 妊娠中にインターフェロンが投与された1症例の検討

症例は21歳母、輸血歴、針治療歴、麻薬注射歴なし。第1子出産時(19歳時)にHCV抗体陽性、HCV-RNA陽性(>200kIU/ml)が判明した。ALTは正常上限よりやや高値であった。第1子は感染成立しなかった。

第1子出産後、母のALTは100台の高値が持続し、HCV-RNA 0.79 Meq/ml、HCV group 2であったため、出産後1年経過してからコンセンサスIFN(アドパフェロン1800万単位)治療が開始された。治療前の肝生検では、F1 A1であった。HCV-RNAはIFN治療開始後12日目で陰性化しALTも正常化した。IFN開始後から月経がなく、治療開始20週の時点で妊娠(22週)が判明した。IFNは予定通り24週で終了し、著効例であった。

母体への副作用は、初期は発熱、軽度の白血球減少があり、嘔気、食欲不振も軽度に見られた。胎児の発達への影響はなかった。

IFN終了後12週で、在胎39週0日、出生体重3,035g、正常分娩で第2子を出産した。仮死はなく、出生後の児の状態も問題なかった。分娩後も母はHCV-RNA陰性のままで肝機能増悪もなく、第2子もHCV-RNA陽性にならなかった。

## 6 母子感染成立例でインターフェロン治療を考慮した1例の検討

他院出生の児。母はタイ人で、妊娠時にはじめてHCVキャリアと診断され、ALT軽度異常が続いていた。両親とも輸血歴や麻薬常習歴はなかった。児は第1子で、在胎39週、吸引分娩で出生、出生体重2,820g、乳児期は特に問題はなく経過した。定期的なHCV母子感染のフォローはなされなかったが、5歳時に肺炎で入院した際にALT軽度高値が認められ、児もHCVキャリアであることが判明した。

IFN治療の適応判断のため5歳時に当科を紹介された。紹介時、ALTは正常であったが、

HCV-RNA量は30 Meq/mlと多く、群別測定では判定不能の結果であった。肝生検を行なったところ、F0 A0-1とごく軽度の肝炎の所見であった。HCV-RNAが今後自然消失することはないと考えられるものの、IFN治療については、もう少し経過をみてから考慮することとなった。

## D. 考察

HCV母子感染の頻度は決して多くはなく、1施設の症例で母子感染のリスクを解明することはきわめて困難である。今回、当院におけるHCV母子感染のデータをまとめてみたが、院内出生でみると7年間の母子感染成立例がたった2例であり、母子感染のリスク因子、および一過性感染となる因子を明らかにするには他施設との共同研究が必要である。しかし、貴重な1つ1つの症例から得られる教訓や示唆はあり、その蓄積は重要と考える。

当院の妊婦のHCV抗体保有率、HCVキャリアおよびHCV母子感染率は、これまでの本邦の報告と矛盾するものではなかった。HCVキャリア妊婦の中に占める輸血既往者は少なかったが、輸血既往のある母から出生した児の50%が母子感染成立していた(フィッシャー検定で有意差なし)。

HCV母子感染に関わる問題として、まず、外来フォローアップの難しさがある。成人例と同様、長期的視野に立った対応が必要となるが、保護者である親の対応はケースによりさまざまである。感染成立の頻度が少なく、長期にわたり無症候性であることが多いことから定期的な受診からドロップアウトしてしまう例がある一方で、母の不安感や児への責任感が強くなってしまい児や母親自身ひいては次子の将来を悲観してしまう例もある。患児および家族に無用な精神的ストレスをできるだけ与えず、かつ、患児の病態の進行を防止できるような、外来フォローアップのプログラムの作成を考慮しなくてはならない。

HCV母子感染のリスクとして母体の高ウイルス量があるが、今回の検討における母体HCV-RNA量と母子感染の関係を表1にまとめた。症例1のように

低ウイルス量で感染した例や 80 Meq/ml という高ウイルス量で感染しなかった児もあり、今回の検討のみでは一定の傾向を見出すことはできなかった。ウイルス量以外の別な感染因子の存在の解明が待たれる。

高ウイルス量ハイリスク妊婦からの母子感染の頻度を低くする手段として、母体のウイルス量を低下させる治療を行なうことは有効かもしれない。今回、研究結果の 5. で検討した、IFN 治療中に妊娠が発覚した例は、基礎疾患もなく、すでに HCV-RNA 陰性化と ALT 正常化が得られており、慎重に IFN を継続した症例であった。幸い、結果的に著効例であり大きな副作用もなかった。妊娠中の抗ウイルス療法として、リバビリン投与は禁忌であり、IFN は禁忌ではないが、「妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する。授乳婦に投与する場合は授乳を避けさせる。」などと添付文書にあり、慎重な対応が必要であろう。

母子感染した場合、そのまま持続感染する例と一過性感染で終わる例があるが、両者の発癌についての予後の差は明らかではない。持続感染しても、一般に、小児期に重篤な肝障害が現われることはないと考えられているが、中には、学童期に線維化が進行する症例も報告されている。今回の検討で、一過性感染をおこした症例 6 は、生後 6 か月時の肝生検所見で慢性活動性肝炎の所見が得られており、血清 HCV-RNA は陰性化しても、肝組織中に HCV ウイルスが残存している可能性は完全には否定できない。このような症例で肝癌を発症する危険性は今後、明らかにされるであろう。

また、持続感染例と一過性感染例の、ALT、HCV-RNA の経過を少数例ながら検討したが、乳児期から ALT 低値で経過する例では持続感染となりやすい傾向がみられた。一方、一過性感染のパターンは、乳児期に ALT が 200 前後と高くなり、1 歳の時点で HCV-RNA が低ウイルス量となっていた。しかし、乳児の ALT 上昇の原因は多様で、何を意味しているのかは不明であり、ALT 上昇で HCV の自然消失を予測することはおそらく困難であろう。

一方、感染成立例の幼児期以降は肝機能の値

がおちついていることも少なくなく、このような ALT 正常の症例に対してコンセンサス IFN または PEG-IFN 治療の適応、効果は小児の場合はどうか、そして安全性はどうか、という問題がある。ALT 正常な場合の IFN 治療については、1997 年の NIH のコンセンサスにて治療すべきではないとの見解が出されたが、2002 年の NIH のコンセンサスでは、ALT 正常な場合でも治療が望ましい症例もあることを述べている。ALT 正常な場合の小児の治療適応を考えるうえでは、肝組織像も重要な治療決定ファクターとなるであろう。

治療の目標として、成人では ALT を低下させることが病態の進展を防ぐことが証明され、ウイルス陰性化よりも ALT 正常化を目標としているが、小児では治療効果が良いことも想定されているので、ALT 正常化はもちろんとしてウイルス陰性化も目標においてよいものと考えられる。そうすると、ALT 正常の HCV キャリア小児に対しても、近い将来に病態の進行が危惧され、かつ、効果が得られる可能性の高い例では ALT が異常となる前に治療を試みてもよいかもしれない。ただしリバビリン併用療法は副作用の点でまだ小児では安全性が確認されておらず、母子感染に対しては様々なタイプの IFN による治療が第一選択になると考えられる。

## E. 結論

当院のこれまでの診療記録をもとに、HCV 母子感染に関する後方視的検討を行った。当院出生例における 7 年間の母子感染成立例は 2 例で、キャリア妊婦からの感染率は 10% であった。

他院からの紹介例も含めて、感染成立のリスクを検討した結果、母体 HCV-RNA 量が低ウイルス量でも持続感染が成立した例があり、感染に寄与する他の因子の存在が推定された。

持続感染児と一過性感染児の乳幼児期の ALT、HCV-RNA の経過を観察したところ、乳児期の ALT が低い状態が続く場合には持続感染となる傾向がみられた。

HCV 母子感染の外来フォローでは、乳児期にド

ロップアウトしてしまう例があるが、母親への HCV 母子感染の説明にあたり、疾患の経過観察の必要性を説得することと、将来について悲観的にならないようにする配慮との間のバランスが難しい。母親への的確な説明のためには、HCV 母子感染児の長期予後、小児期に進行する症例の特徴、さらに HCV 母子感染に関わる母、児の治療(コンセンサス IFN や PEG-IFN)について、早急な検討が必要と考えられた。

**F. 健康危険情報**

なし。

**G. 研究発表**

なし。

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし。



表1-2 母体側のリスク: IVDU (麻薬常習)

	母子感染成立 (一過性感染含む)	母子感染せず	計
IVDU なし群	4	15	19
IVDU あり群	1	2	3
計	5	17	22

フィッシャーの直接確率計算法(危険率5%)で有意差なし

表1-3 母体側のリスク: 輸血 または IVDU (麻薬常習)

	母子感染成立 (一過性感染含む)	母子感染せず	計
リスクなし群	1	12	13
リスクあり群	4	5	9
計	5	17	22

フィッシャーの直接確率計算法(危険率5%)で有意差なし

表1-4 母体側のリスク：帝王切開（陣痛発来前）

	母子感染成立 (一過性感染含む)	母子感染せず	計
経膈分娩群	4	14	18
帝王切開群	1	3	4
計	5	17	22

フィッシャーの直接確率計算法(危険率5%)で有意差なし

表2 母子感染成立児（当院出生）

症例No	現在年齢 性別	分娩	栄養	分娩時母体 HCV-RNA	HCV Serotype
1	5歳・男児	経膈	人工	定性+ ( <0.5 Meq/ml )	Group 1
2	4歳・男児	経膈	混合	2.7 Meq/ml	Group 1
3	8歳・女児	帝切	混合	不明	Group 1

表3 母子感染成立児（他院出生）

症例No	現在年齢 性別	分娩	栄養	分娩時母体 HCV-RNA	HCV Serotype
4*	6歳・女兒	経膈	混合	28 Meq/ml	Group 1
5	2歳・女兒	経膈	混合	40 Meq/ml	Group 1
6	9歳・女兒	経膈	母乳	不明	Group 1

症例4、5は姉妹例である。

\*：4歳時に HCV-RNA 陰性化し、以後、陰性のままである。

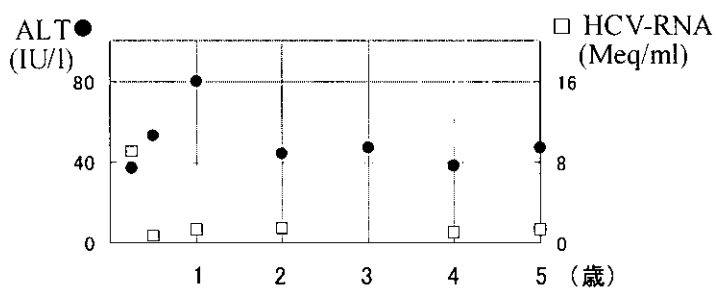


図2 症例1の経過

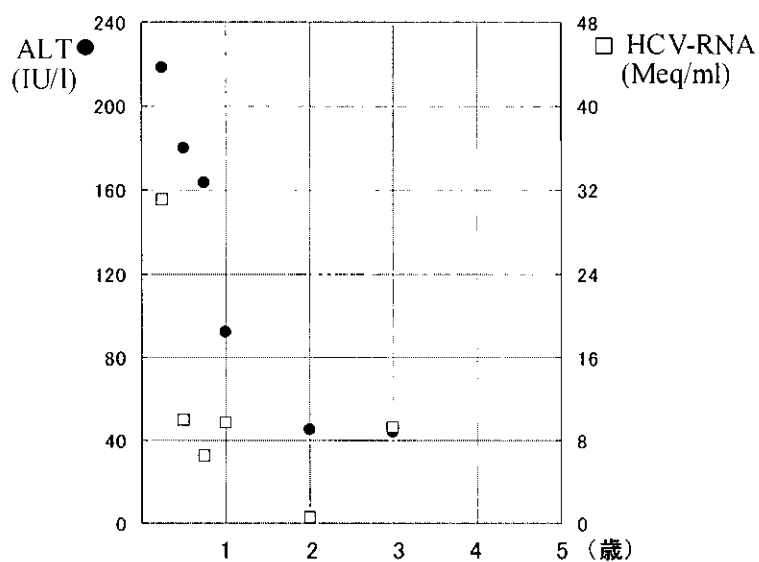


図3 症例2の経過



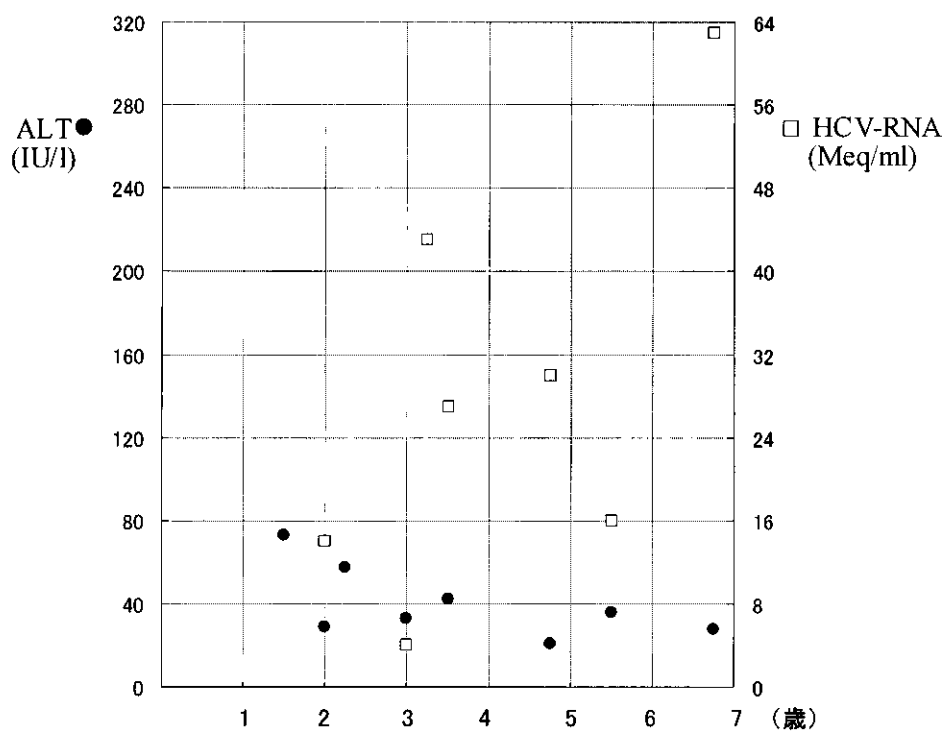


図4 症例3の経過

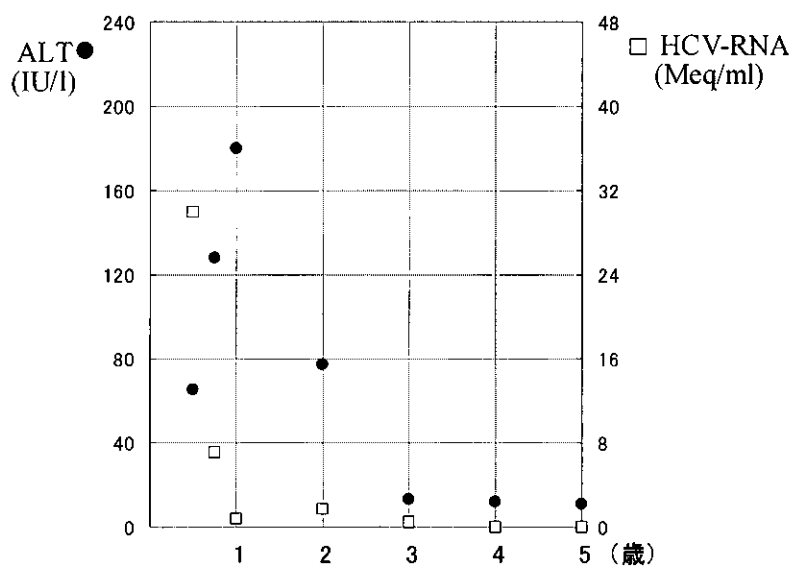


図5 症例4の経過

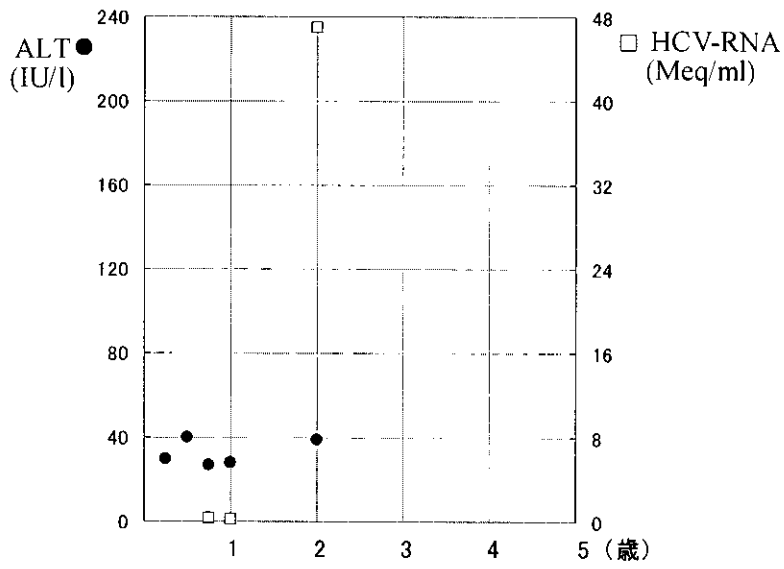


図6 症例5の経過

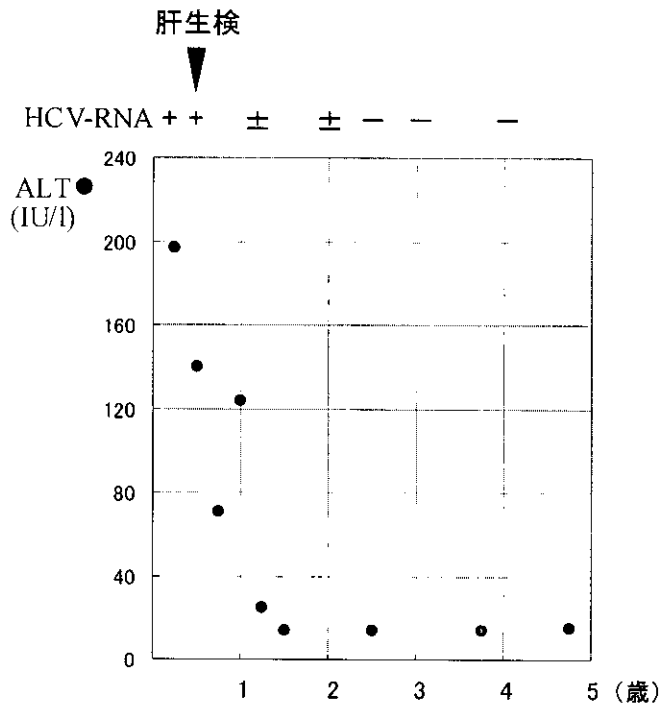


図7 症例6の経過

厚生労働科学研究費補助金  
(肝炎等克服緊急対策研究事業「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」)  
分担研究報告書

C型肝炎ウイルス母子感染の自然史とキャリア化児の予後について

分担研究者 稲葉憲之 獨協医科大学 産科婦人科学教室

協力研究者 大島教子 同

西川正能 同

渡辺 博 同

[研究要旨]

非 HIV (human immunodeficiency virus) / IVDU (intravenous drug users) 妊婦 1314 名に HCV (hepatitis C virus) のゲノム (HCV RNA) 検査を行い、9 名 (0.7%) の陽性者を得た。これに他施設より紹介された HCV キャリア妊婦 51 名を加えた、計 60 名の HCV キャリア妊婦からの出生児 82 名を 6-72 ヶ月間定期的にフォローアップし、HCV 母子感染の自然史を調査した。

82 例中 6 名 (7.3%) が少なくとも 6 ヶ月間血中に HCV RNA が検出可能で、5 名が生後 1 ヶ月以内に HCV RNA 陽性となった。1 名の児は生後 1 ヶ月の時点で HCV RNA 陰性であったが、生後 3 ヶ月では陽転していた。児の陽転時期より、HCV 母子感染は胎内、あるいは産道感染による事が強く示唆された。

これら 6 名のキャリア化児中 4 名 (66.7%) が肝機能異常 (sALT > 110mIU/ml) を示し、2 名 (33.3%) が脱キャリア化した。1 名は一旦陰性化後再び HCV RNA 持続陽性となった。

非 HIV/IVDU キャリア妊婦では HCV 母子感染率は低く、キャリア化児の約 3 分の 1 は脱キャリア化する事が示された。

A. 研究目的

HCV キャリア妊婦が同時に HIV キャリア、あるいは IVDU である場合、HCV の母子感染率は高く、B 型肝炎ウイルス (HBV) の母子感染率に匹敵する。更に、HCV/HIV 同時キャリア化児の予後は不良である。

我々は HIV 感染にも IVDU にも関連の無い妊婦における HCV の感染率 (HCV RNA 及び抗

体) を検索し、HCV キャリア妊婦の出生児を定期的にフォローアップし、HCV 母子感染率、そのリスクファクター、キャリア化児の肝機能、予後について調査し、HCV 母子感染の自然史解明を試みた。

B. 研究方法

当科を受診した妊婦に HCV/HIV 抗体検査

を行い、第一段階のスクリーニングとした(図1)。当初は c100-3 抗体にてスクリーニングしたが、順次第二世代(抗体:c22-3、c200)、第三世代(抗体:c22-3、c200、NS5)抗体検査に移行した。Cut off index (COI) 1.0 以上は関連抗体陽性と判定し、第二段階の HCV RNA 確認検査を実施した。HCV RNA は 5'NCR における nested reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) により検索した。HCV RNA 陽性例では core 領域における nested RT-PCR を行い (Okamoto's method)、genotype (I-IV) を決定した。HCV RNA 陰性の場合には再採血を行い、COI 6.7 を越えた例では HCV RNA を再検した。HCV キャリアと判定された妊婦は適時肝機能検査 (sALT/AST) を施行した。

キャリア妊婦は輸血、血漿製剤の使用、IVDU、鍼灸治療、刺青などの既往を調査すると共にインフォームド・コンセントを得て夫、母、前子など家族の HCV 抗体を、必要なら HCV RNA を検査した。

キャリア妊婦分娩時に母体血が汚染しないよう注意して臍帯血を採取、血清分離後 -80°C にて冷凍保存し、適時検査に供した。出生児は原則として生後 1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、以後 6-12 ヶ月間隔で採血、HCV 抗体、HCV RNA、肝機能検査 (sALT/AST) を実施、キャリア化児では HCV genotype を検索した。全てインフォームド・コンセントを前提とした。

## C. 研究結果

### 1) 妊婦における HCV RNA 陽性率

1365 名の妊婦に HCV 抗体検査を行い、陽性者は HCV RNA 確認検査を追加、更に HCV RNA の genotyping を実施した。キャリア妊婦 51 名

は他施設からの紹介妊婦であり、これを除外した「真」の陽性率は 0.7% (9/1314) で、同時期に調査された婦人供血者の HCV 抗体陽性率 0.6% (594/94935) にほぼ同等であった(表 1)。

### 2) HCV 母子感染率、陽転時期、キャリア化児の肝機能

キャリア妊婦 60 名の出生児 82 名を定期的に且つ前方視的にフォローアップし、HCV 感染状況を調査した(表 2)。フォローアップ期間は 6-72 ヶ月間である。6 名の児が HCV RNA 陽性となり、少なくとも 6 ヶ月間 HCV RNA 陽性が持続し、母子間における HCV genotype は全ペアにて一致をみた。即ち、非 HIV/IVDU の HCV キャリア妊婦の出生児における母子感染率は 7.3% に留まり、その陽転時期は臍帯血から月齢 3 ヶ月に及んだ。臍帯血から既に陽性が 1 例、生後 3 ヶ月で陽性が 1 例、残り 4 例は生後 1 ヶ月で陽性であった。生後 3 ヶ月で陽性を示した 1 例は生後 2 ヶ月での採血を実行していないので、この陽転時期はもっと早かった可能性が否定出来ない。また、これらのキャリア化児は全て経膈分娩で出生した。

キャリア化児は healthy carrier ではなく、一過性に肝機能異常 (sALT > 110 mIU/ml) が 6 名中 4 名、66.7% に見られた。採血のタイミングによってはもっと増える可能性があるだろう。

### 3) HCV 母子感染のリスクファクター

HBV には HBe 抗原(陽性・陰性)という便利な母子感染リスクファクターがあるが、HCV ではどうか。主として欧米から報告されているように、HCV 母子感染の明らかなリスクファクターは HCV キャリア妊婦が同時に HIV キャリアであるか、あるいは静脈内麻薬の常習者かであ