

る。

我々も非 HIV/IVDU の HCV キャリア妊婦における HCV 母子感染のリスクファクターを検討し、以下の結果を得た。

#### ①キャリア妊婦分娩時 HCV RNA-titers

76名の児の出生時に母体血中 HCV RNA 力価 (titers) を半定量的に測定し、1+, 2+, 3+ の3群に分け、各群での HCV 母子感染率を比較検討した (表3)。6名の児のみ出生時に母体血の採取が行われなかった。1+群では45名中4例、8.9%の児が HCV キャリアとなった。2+群 (16名) ではキャリア化児の出現は見られなかったが、viral load が一番低い 1+群で15名中2例、13.3%の児がキャリア化した。即ち、分娩時母体血中ウイルス力価と母子感染率との間に正の相関は認められなかったが、viral load は感染力の最も確かな指標であり、今後正確にウイルスコピー数を測定し、症例数を増やして検討すべきであろう。

#### ②キャリア妊婦 HCV RNA genotype

Okamoto 等の方法によりキャリア妊婦の HCV RNA の genotype を4種類 (I-IV) に分類した (表4)。82例中25名は未検査で、残り57例はそれぞれ2名が genotype I (GI)、32名が GII、16名が GIII、5名が GIV に、また2名が GII/III に分類された。それぞれの群における児の母子感染率を比較検討したが有意差は認められなかった。

#### ③授乳

授乳の有無と授乳期間が判明している52母子ペアにおいて HCV 母子感染率を比較検討した (表5)。人工栄養児3名では HCV キャリア化が見られなかったものの、授乳期間と HCV 母子感染率の間に正の相関も認められなかった。この事はキャリア化児の陽転時期より容易に予測されたが、母乳中

に HCV RNA が検出されたの報告にもかかわらず、HCV 母子感染における母乳の役割は極めて少ないと言える。

#### ④キャリア妊婦分娩前 (時) 肝機能

キャリア妊婦の分娩前 (時) sALT 値を chemical hepatitis の診断基準である 110 mIU/ml を境として2群に分け、両群における HCV 母子感染率を比較検討した (表6)。キャリア妊婦82例中5名のみが分娩前 (時) に肝機能異常を示したが、出生児4名 (80.0%) が HCV 母子感染を生じ、キャリア化した。残り77名のキャリア妊婦の分娩前 (時) sALT 値は 110 mIU/ml 未満に止まったが、この群における HCV 母子感染率は 2.6% の低率で、両群間には明らかな有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。

即ち、キャリア妊婦の分娩時肝炎発症は chemical hepatitis でさえ HCV 母子感染のリスクファクターになり得る事が示唆された。

#### 4) キャリア化児の予後

これら6名のキャリア化児は HCV RNA 陽転後少なくとも6ヶ月以上持続して血中 HCV RNA 陽性で、3名の児は観察期間中 HCV RNA 陰性になる事は無かった (表1)。他方、2名のキャリア化児はキャリア成立後一旦 sALT 上昇 ( $>110$  mIU/ml)、正常化と共に血中 HCV RNA 持続陰性となり、脱キャリア化が示唆された (図2)。また、残り1名のキャリア化児はキャリア成立後同様に chemical hepatitis を発症、回復と共に HCV RNA 陰性となったが、3ヵ月後に再びキャリア状態になった (図3)。

経過観察中に肝機能異常を示したキャリア化児は上記3名の他にもう1名見られ、計4名 (66.7%) であった (表2)。この1名は sALT 値が上昇、chemical hepatitis を呈したが、脱キャリア化することではなく、その後も一貫して血中 HCV RNA 陽性であった。

#### D. 考察・結論

HCV キャリア妊婦がどの HIV co-carrier や IVDU でなければ HCV 母子感染率は概ね 11%以下に止まるようである(表7)。表7に示した報告は全て前方視的研究であり、HCV 関連抗体ではなく HCV RNA を指標として行われたものである。母子感染率(平均 5.4%)、キャリア化児の肝機能異常出現率(平均 78.0%)など酷似しており、信頼出来る成績であろう。

HCV 母子感染のリスクファクターとして血中ウイルスコピー数は感染症の王道であるが、我々は当時半定量法を使用しており、証明するには至らなかった。Ohto 等の報告の如く、キャリア妊婦 HCV RNA コピー数は母子感染のリスクファクターと考えてよからう(表8)。また、症例数が少なく断定は出来ないが、分娩時の妊婦肝機能異常( $sALT > 110mIU/ml$ )も母子感染リスクファクターの候補になり得るであろう。

さて、キャリア化児の予後であるが、一部の児(約 3 分の 1)は脱キャリア化する可能性が本研究により示唆された。しかし、6 例中 1 名のキャリア化児は一旦血中 HCV RNA 陰性化後再びキャリア状態になり、真に脱キャリア化したどうかは更なる長期経過観察が不可欠である。

#### E. 参考文献

A. Shimizu K, Inaba N, Takamizawa H. Possible intra-familial transmission of hepatitis C virus. *J Perinatal Med* 19:161-161, 1991

B. Inaba N, Shimizu K, Simizu B, Takamizawa H. A prospective follow-up study demonstrating the vertical

transmission of hepatitis C virus. *Chiba Med J* 69:67-72, 1993

C. Xiong SK, Okajima Y, Ishikawa K, Watanabe H, Inaba N. Vertical transmission of hepatitis C virus: Risk factors and infantile prognosis. *J Obstet Gynecol Res* 24:67-61, 1998

D. Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Inaba F, Ishikawa K, Tanaka M, Xiong SK, Fukasawa I, Watanabe H, Okajima Y, Zheng JH. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) and Infantile Prognosis. In *Perinatology 2001*(eds, Cabero L and Carrera JM) Monduzzi Editore, International Proceedings Division (Bologna, Italy). pp1129-1134, 2001

**表 1 妊婦におけるHCV RNA陽性率**

妊婦	婦人供血者
60*/1 365 (4.4%)	594**/94 935 (0.6%)

\*: 51例は他施設より紹介 (9/1 314:0.7%)

\*\* : c100-3抗体陽性

**表 2 HCV母子感染  
(児キャリア化率、HCV RNA陽転時期、脱キャリア化率)**

n	期間	キャリア化率 (%)	陽転時期	肝機能異常率*	脱キャリア化率
82	6-72M	6 (7.3%)	CB-3M	4 (66.7%)	2 (33.3%)

キャリア化 : 少なくとも6ヶ月間HCV RNA持続陽性、M : months、CB : cord blood

\* : sALT 110IU/l以上

**表 3 HCV-vertical Transmission and Maternal RNA-titers**

	(n)	Maternal RNA-titer (%)			
		1+	2+	3+	nd
Distribution	(82)	15 (18.3)	16 (19.5)	45 (54.9)	6 (7.3)
Carrier Infants	(6)	2 (13.3)		4 (8.9)	

\* : ns

**表4 HCV—vertical Transmission and Maternal Genotype**

Infant (n)	Maternal Genotype (%)					nd
	I	II	III	IV	II/IV	
Distribution (82)	2 (2.4)	32 (39.0)	16 (19.5)	5 (6.1)	2 (2.4)	25 (30.5)
Carrier Infants (6)	1 (50.0)*	3 (9.4)*	2 (12.5)*	—	—	—

\* : ns

**表5 HCV—vertical Transmission and Breast Feeding Periods**

Infants (n)	Breast Feeding Periods (%)				
	AF	~3M	4~6M	7~12M	12M~
Distribution (52)	3 (5.8)	27 (51.9)	9 (17.3)	6 (11.5)	7 (13.5)
Carrier infants (5)	—	3 (11.1)*	—	1 (16.7)*	1 (14.3)*

AF : artificial feeding

\* : ns

**表6 HCV—vertical Transmission and Maternal sALT Levels**

Maternal sALT levels <sup>◇</sup>	Infantile (n)	
	HCV-RNA (+) (%)	HCV-Ab (+) (%)
<110 IU/l	462 (4.3)*	2 (4.3)**
>110 IU/l	52 (40.0)*	4 (80.0)**

# : at delivery

\*, \*\* : significant (p<0.05)

## 表 7 HCV母子感染報告\*1

著者	年	n	キャリア化児	sALT $\square$ (%) *2
Inaba N, et al	1993	12	1 ( 8.3%)	1 (100%)
Ouchi K, et al	1993	12	-	
Kurachi O, et al	1993	15	-	
Inaba N, et al	1994	57	3 ( 5.3%)	3 (100%)
Ohto H, et al	1994	37	4 ( 10.8%)	4 (100%)
Yoshizawa K, et al	1995	88	2 ( 2.3%)	
Xiong SK, et al	1998	65	4 ( 6.2%)	2 ( 50%)
Inaba N, et al	1996	82	6 ( 7.3%)	4 ( 67%)
Total		368	20 ( 5.4%)	14 ( 70%) *3

\*1:前方視的研究、母非HIVキャリア、RNA検索、\*2: sALT>110IU/l

\*3:Yoshizawa K, et alの2キャリア児は除外した

## 表 8 HCV母子感染リスクファクター

有意差有り ①母HIV/HCV重複キャリア (43.2%)  
 ②母IVDU (静脈内麻薬常習者) (44.4%)  
 ③妊婦分娩時sAST 上昇\*1 (80.0%)  
 ④妊婦分娩時HCV RNAコピー数/ml\*2

有意差なし ①母HCV genotype \*1  
 ②母乳哺育期間\*1

\*1: Inaba N, et al及びXiong SK, et al

\*2: Yoshizawa K, et al、 (%) : 母子感染率

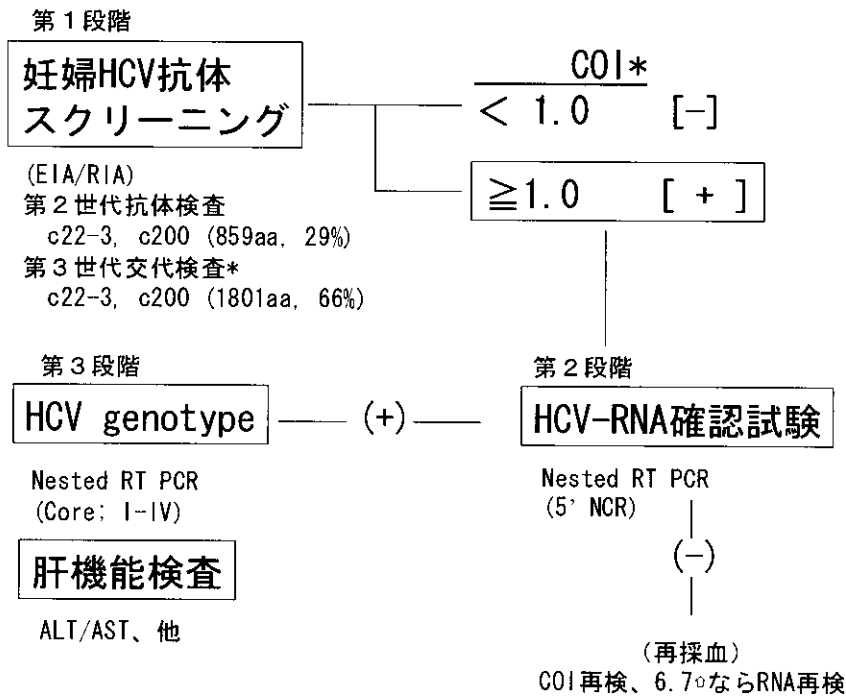


図1 当科における妊婦HCVスクリーニングフローチャート  
 (COI:cut off index)

図2 Infantile Re-development of carrier-state

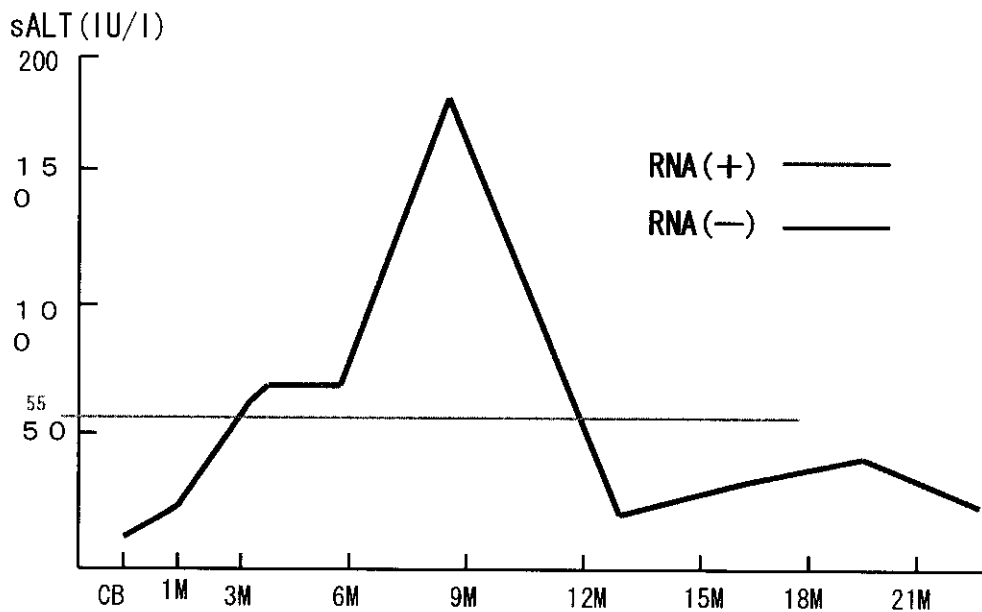
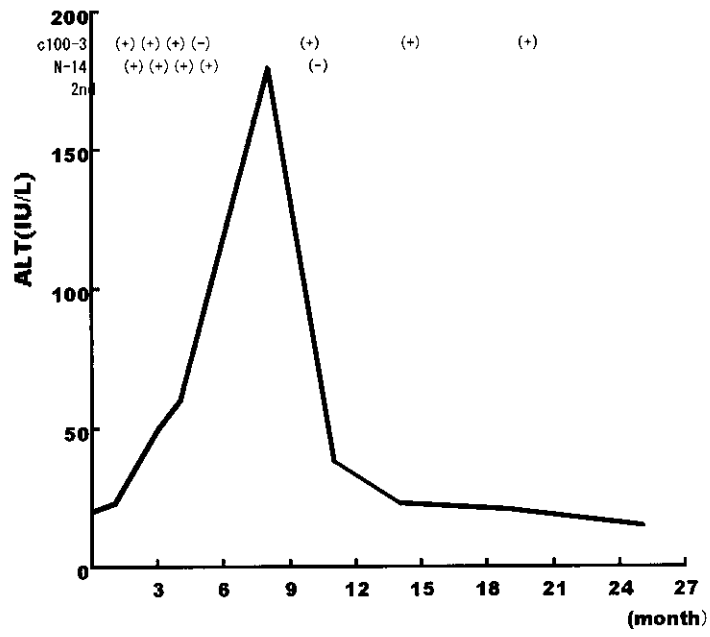


图3 婴幼儿从携带状态逃逸



## 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

#### HCV RNA 陽性妊婦から出生した児の検討および HCV 母子感染例の臨床経過の検討

分担研究者 戸荻 創 名古屋市立大学 先天異常・新生児・小児医学教授

共同研究者 後藤 健之 名古屋市立大学 医学・医療情報管理学 助手

#### 研究要旨

2000年～2002年の間に当院で HCV RNA 陽性の妊婦から出生した児及び、1999年～2002年に HCV RNA 陽性の妊婦から院外で出生し当院に紹介され経過を観察し得た計5例の児について HCV 母子感染の有無を検討した。全例、生後1歳までに HCV 抗体は陰性化し、現在まで再び陽性化することなく経過している。

HCV RNA 陽性の妊婦より出生した児のうち、生後3年以内に HCV 抗体の再上昇あるいは少なくとも6ヶ月以上に渡って高値が持続した8例につき、その臨床像を検討した。HCV 抗体価は全例高値で、HCV RNA 陽性例は8例中6例、陰性例は8例中2例であった。3年以上観察し得た7例中1例のみ ALT の上昇は認めていないが、残る6例は一過性の ALT の上昇を認めた。3歳までに5例の ALT は正常化していた。ALT のピーク値は、80 IU/1 から 929 IU/1 まで見られたが、1例を除き 300 IU/1 以下であった。ALT がピークを示した時期は1歳未満が4例、2歳未満が2例、3歳未満が1例であった。

#### 研究目的

B型肝炎ウイルス母子感染防止事業とそれに続くB型肝炎母子感染予防の保険適応により、現在ではB型肝炎の母子感染が成立する例は極めて少なくなった。しかしながらC型肝炎に関しては未だに有効な母子感染予防法が存在せず、さらにC型肝炎ウイルスは発見されてから、まだ10数年しか経過していない事もあり、5～10%とされる母子感染成立例の予後は必ずしも明確とはなっていない。輸血後感染例等の成人例ではC型肝炎ウイルスは感

染後数十年を経て肝硬変や肝癌を発症する事が明らかになっており、母子感染例も将来的には肝硬変、肝癌へと進行すると考えられ、C型肝炎母子感染の成立を予防する事は極めて重要な課題と考えられる。今回、我々は、C型肝炎の母子感染の実体を明らかにするため、HCV RNA 陽性妊婦から出生した児の経過および HCV 母子感染例の臨床経過の検討した。



## 研究方法

### 1 調査対象

対象は当院で2000年～2002年までの間にHCV RNA陽性の妊婦から出生した児及び、1999年～2002年にHCV RNA陽性の妊婦から院外で出生し、当院に紹介され経過を観察し得た計5例及び、HCV RNA陽性の妊婦より出生した児のうち、生後3年以内にHCV抗体の再上昇あるいは少なくとも6ヶ月以上に渡って高値が持続した8例とした。

### 2 検査方法

HCV RNAの定量は、ほとんどの症例で分岐DNAプローブ法を用いたが、一部の症例ではRT-PCR法(定量法)を用いた。また分岐DNAプローブ法で0.5 Meq/ml以下となった症例ではRT-PCR法(定性)でHCV RNAの有無を確認した。

#### (倫理面への配慮)

本研究に当たっては、個々の診療における一般的な検査のデータを集約したものであり、この研究を遂行するに当たり、特別に実施した検査等はない。プライバシーを尊重し、施設、個人名が特定出来ないように配慮した。

## 研究結果

### 1 HCV RNA陽性妊婦から出生した児5例の検討

当院での3年間の分娩数を表1に示す。

表1 当院における3年間の分娩数

	2000年	2001年	2002年	合計
分娩数	458	396	369	1223

分娩1223例の内、妊婦がHCV RNA陽性であった例は5例(0.4%)であった。5例中、当院で経過を観察できた症例は2例であり、3例は観察できなかった。その理由として母親に児の受診を勧めるも受診予定日に来院しなかったのが2例、他院での経過観察を希望されたのが1例あった。他院でHCV RNA陽性妊婦より出生し、当院での経過観察を希望された3例を加え計5例の背景を表2に示す。

症例1、4は当院にて経過を観察できた症例である。症例2、3、5は他院より紹介され当院にて経過を観察した児である。症例4では分岐DNAプローブ法の検査は実施されていないが、HCV RNAは定性で陽性であった。分娩様式は症例2のみ帝王切開であり、その他の症例は経膈分娩であった。哺乳方法は1例のみ人工栄養だった。

検討し得た5例は全例6ヶ月～1年以内に抗HCV抗体が陰性化した。5例とも現在まで抗HCV抗体価の再上昇、HCV RNAの陽性化を認めていない。

### 2 HCV母子感染例の臨床経過の検討

当院(名古屋市立大学病院)及び関連病院(蒲郡市民病院、市立四日市病院)でHCV RNA陽性の妊婦から出生し、母子感染が成立した8症例の背景、リスクファクターについて表3、表4にまとめた。

表3には各症例の初診時年齢、最終診察時年齢、観察期間を示す。症例8のみ最終診察時年齢が3歳未満であったが、その他の症例は全例3歳以上の年齢まで経過を観察できた。肝機能障害は1例のみ認めなかったが、他の7例では全例に認めた。肝障害の出現時期は6ヶ月から2歳1ヶ月の範囲で、6例は2歳未満の時期に認めた。肝機能障害を認めた

例における ALT の頂値は 80～929 IU/l の範囲であった。ゲノタイプによる分類では、2型が 4 例、1型が 1 例、3 型が 1 例、不明が 2 例であった。

表 4 には母親の輸血歴、妊娠中の肝機能、妊娠回数、分娩様式、分娩時の異常の有無、児の在胎週数、出生時体重、栄養法を示す。母親の手術歴では、症例 6 のみ、手のけがで手術をしていた。全例輸血歴はなかったが、症例 1 では夫が HCV RNA 陽性で、夫の白血球を用いた不妊治療により母親に感染したと思われる。妊娠中の肝機能に関する検討では、症例 1 では ALT の軽度上昇がみられ、その際の検査で HCV RNA が陽性となっていた。症例 8 も肝機能異常を認めたが、その他は肝機能異常を認めなかった。分娩時の異常は全例認めなかった。児に関しては、在胎週数は 36 週 6 日から 41 週 5 日で、出生体重は 2300g から 3536g であった。栄養法は人工栄養が 1 例、母乳栄養が 6 例、混合栄養が 1 例であった。これらの症例の経過は図 1～8 に示す。

尚、HCV 抗体価に関しては症例 2 では 4 歳 6 ヶ月、症例 3 では 3 歳 6 ヶ月、症例 5 では 1 歳時より病院採用検査の変化に伴い測定法が異なっている。

#### 症例 1

6 ヶ月～1 歳に軽度の ALT 値の異常が認められたが、それ以降は落ち着いている。HCV RNA は 2 歳 1 ヶ月時より定性法でも陰性化した。その間も HCV 抗体価は持続して高値であり、4 歳 6 ヶ月時に再び陽転した。

#### 症例 2

3 ヶ月～8 ヶ月に ALT 値の異常 (> 100 IU/l) が見られたが、その後は正常値が続いている。HCV RNA は現在まで持続して陽性である。

#### 症例 3

9 ヶ月～10 ヶ月まで ALT 値の異常(最大 243 IU/l)を認めたが、その後は鎮静化した。HCV RNA は持続して陽性である。

#### 症例 4

1 歳 7 ヶ月時～1 歳 8 ヶ月にかけて最大 ALT 値 206 IU/l となる異常を認めたが、その後は正常化し現在に至っている。HCV RNA は持続して陽性である。

#### 症例 5

4 ヶ月～10 ヶ月にかけて、軽度 ALT 値の異常があったが、その後は現在まで正常値が続いている。HCV RNA は持続的に陽性である。

#### 症例 6

現在まで ALT 値の異常は認めていない。3 ヶ月、8 ヶ月、1 歳 1 ヶ月、2 歳 9 ヶ月の RT-PCR 法(定性)では HCV RNA は検出されなかったが、HCV 抗体価は持続して高値が続いており、治癒に至っていないものと思われる。

#### 症例 7

ALT 値の上昇と低下(最大 ALT 値 210 IU/l)を 3 度繰り返しており、ALT 値上昇時には HCV RNA は陽性となっていた。最終診察時には ALT 値は正常化し、HCV RNA は陰性化していた。

#### 症例 8

ALT 値は 1 歳 3 ヶ月に 949 IU/l まで上昇したが、現在ではほぼ正常化した。HCV RNA は検出されていないが、HCV コア抗体は 290 U と高値が続いており、治癒に至っていないものと考えられた。

#### 考察

当院における 2000 年から 2002 年の分娩数は 1223 例であり、その内 HCV RNA 陽性妊婦は 5 例 (0.4%) であった。他院からの紹介

例を含めた HCV RNA 陽性妊婦から出生した児 5 例の検討では、全例、生後 6 ヶ月～1 年で HCV 抗体が陰性化した。母体由来の HCV 抗体は、多くの場合 1 年以内に消失すると考えられる。当院での HCV RNA 陽性妊婦は過去 3 年間で 5 例 (0.4%) であったが、その内 2 例は追跡調査をする事が困難であった。これらの例で母子感染が成立した場合、将来、手術等での採血や症状が出現して初めて C 型肝炎ウイルス感染が判明し、既に対処が困難となる可能性もあり、このような可能性を少しでも減らすため、B 型肝炎母子感染対策と同様、追跡調査体制の確立のため何らかの行政的な支援が必要と考えられた。

当院及び関連病院で HCV RNA 陽性の妊婦から出生し、母子感染が成立した 8 症例の検討では、HCV 抗体価は最終検査時にも全例高値であり、3 歳以上に至るまで経過を追えた 8 例中 6 例は HCV RNA が検出された。HCV RNA が検出されなかった 2 例の内、1 例は 2 歳 9 ヶ月時より HCV コア抗体の上昇が認められ、その後も高値が持続しており、HCV 感染が成立していると推定された。自然経過中に治癒したと考えられる例は 1 例も認めなかった。肝機能障害は 1 例を除いて 8 例中 7 例で認められ、HCV 感染との関連が示唆された。肝機能障害を認めた例での ALT 値のピーク値は、80 IU/l～929 IU/l であったが、1 例を除き 300 IU/l 以下であった。ALT 値のピーク時年齢は、1 歳未満が 4 例、2 歳未満が 2 例、3 歳未満が 1 例であった。8 例中 7 例は 3 歳までに正常化していた。すなわち HCV 母子感染例の臨床像としては、1～3 歳時に一過性に肝機能障害を呈するが、その後は HCV RNA 持続陽性にもかかわらず肝機能が正常化する例が多かった。

## 結論

当院で経過を観察し得た HCV RNA 陽性妊婦から出生した 5 例は、全例 1 歳以内に HCV 抗体が陰性化し、その後、陽転することなく現在まで経過している。HCV 母子感染例 8 例の臨床経過の検討では、1～3 歳時に一過性に肝機能障害を呈するが、その後は HCV RNA が持続陽性にもかかわらず肝機能が正常化する例が多かった。自然経過中にウイルスが消失し治癒した例は 1 例も認めなかった。

## 健康危険情報

特記事項はなし。

## 研究発表

学会発表

安藤寿啓、杉浦時雄、後藤健之、稲垣晴代、河辺義和、杉山幸八郎：HCV 母子感染例の臨床経過。第 19 回肝臓研究会 2002.7、土浦

知的財産権の出題・登録状況

現時点でなし。

表2 HCV RNA 陽性妊婦から出生した児の検討

	DNAプローブ (mEq/ml)	HCVコア蛋白 (pg/ml)	分娩異常	栄養法
症例1	0.68	2.4	なし	混合
症例2	16	n.t.	帝王切開	混合
症例3	1	n.t.	なし	人工
症例4	n.t.	1667	なし	混合
症例5	20	85	なし	母乳

n.t. not tested

表3 HCV 母子感染児の背景

	初診時年齢	最終診察時 年齢	観察期間	RNAゲノタイプ	ALT頂値年齢	ALT頂 値 (U/l)
症例1	2ヶ月	8歳3ヶ月	8歳1ヶ月	3	9ヶ月	80
症例2	3ヶ月	8歳2ヶ月	7歳9ヶ月	2	6ヶ月	175
症例3	2ヶ月	7歳7ヶ月	7歳5ヶ月	2	9ヶ月	243
症例4	1歳7ヶ月	5歳3ヶ月	3歳8ヶ月	2	1歳7ヶ月	206
症例5	0ヶ月	4歳7ヶ月	4歳7ヶ月	n.t.	7ヶ月	106
症例6	3ヶ月	3歳6ヶ月	3歳3ヶ月	n.t.(母は3)	—	35
症例7	10ヶ月	3歳4ヶ月	2歳6ヶ月	1	2歳1ヶ月	210
症例8	1歳0ヶ月	1歳7ヶ月	7ヶ月	2	1歳4ヶ月	929

表 4 HCV 母子感染児の背景

	輸血歴	妊娠中母の状態	妊娠歴	分娩様式	分娩時の異常	在胎週数	出生時体重(g)	栄養法
症例1	無し	軽度肝機能異常	初産	正常	なし	41週5日	3536	母乳
症例2	無し	肝機能正常	初産	正常	なし	39週3日	2758	母乳
症例3	無し	肝機能正常	初産	正常	なし	36週6日	2300	混合
症例4	無し	肝機能正常	初産	正常	なし	39週0日	3508	不明
症例5	無し	肝機能正常	初産	正常	なし	39週6日	3186	母乳
症例6	無し	肝機能正常	1回経産	正常	なし	40週0日	3020	母乳
症例7	無し	肝機能正常	1回経産	正常	なし	38週0日	3318	母乳
症例8	無し	肝機能異常	初産	正常	なし	39週0日	3050	人工

图 1

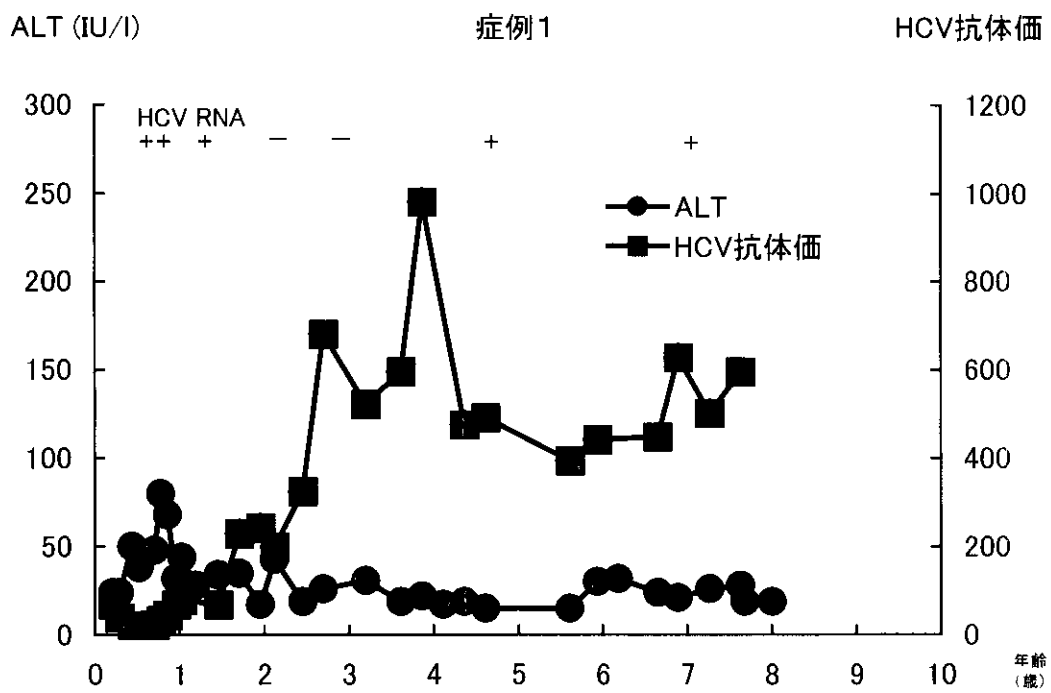


图 2

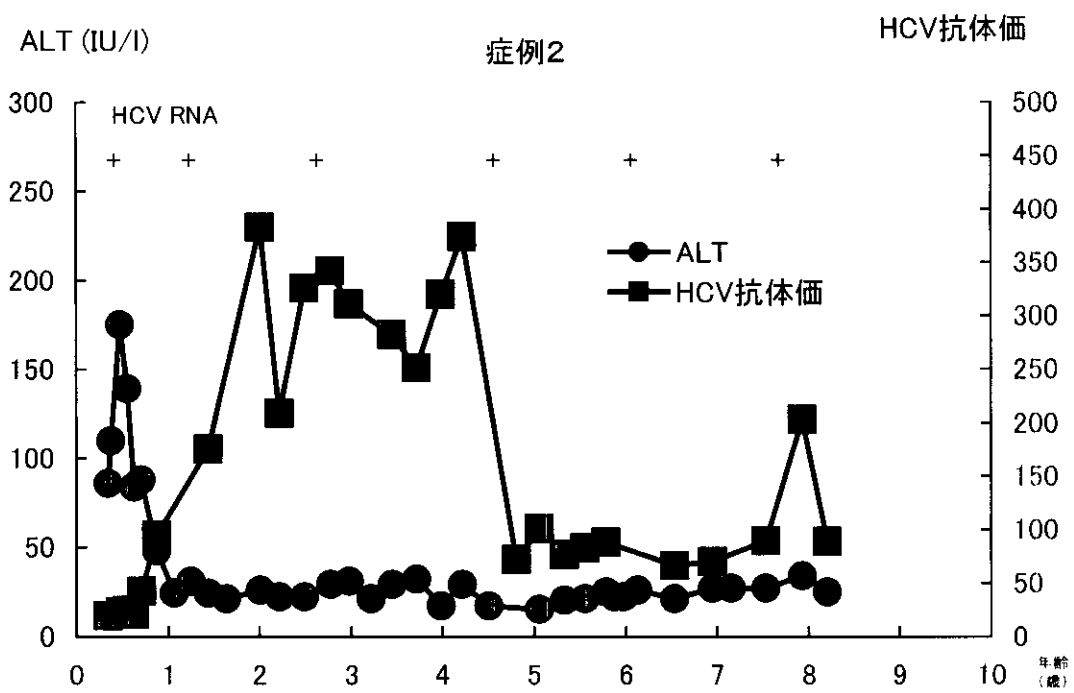


図 3

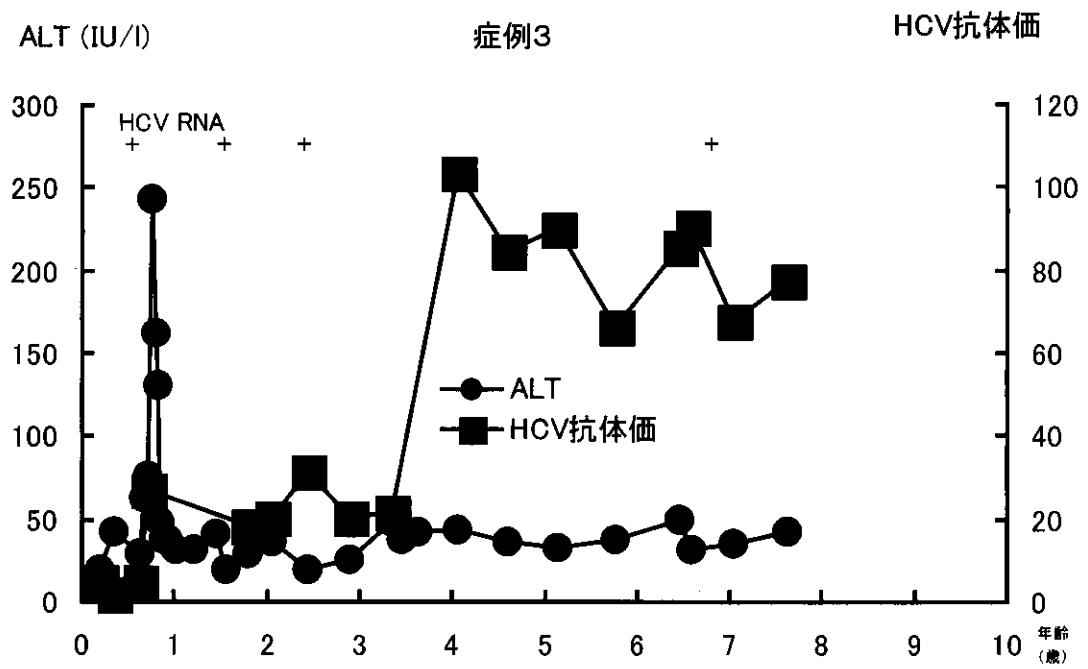


図 4

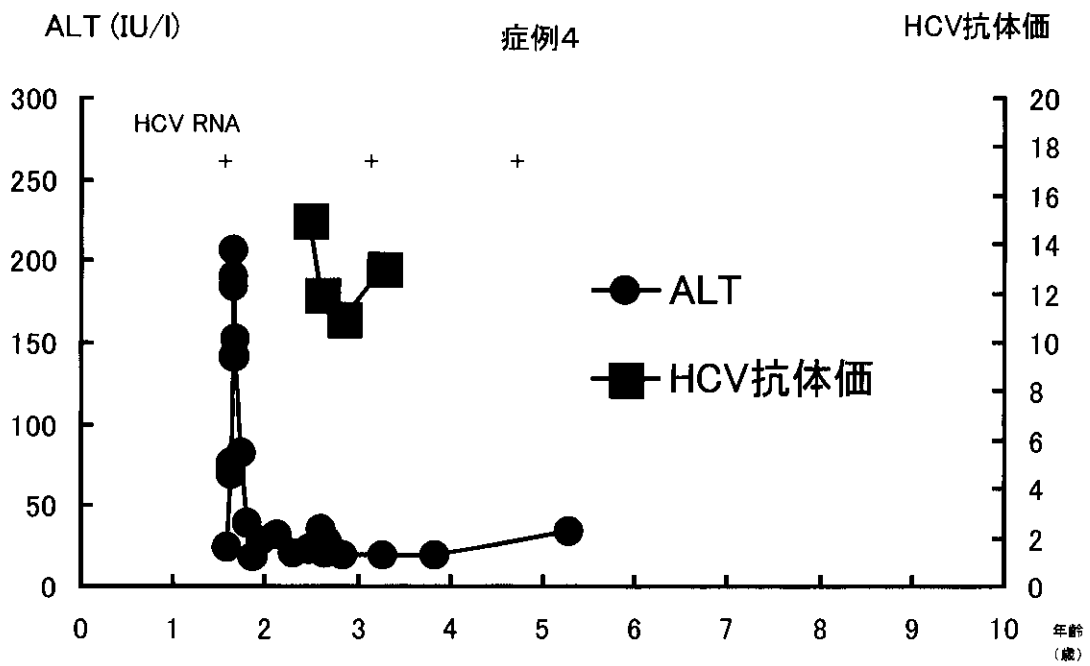


図 5

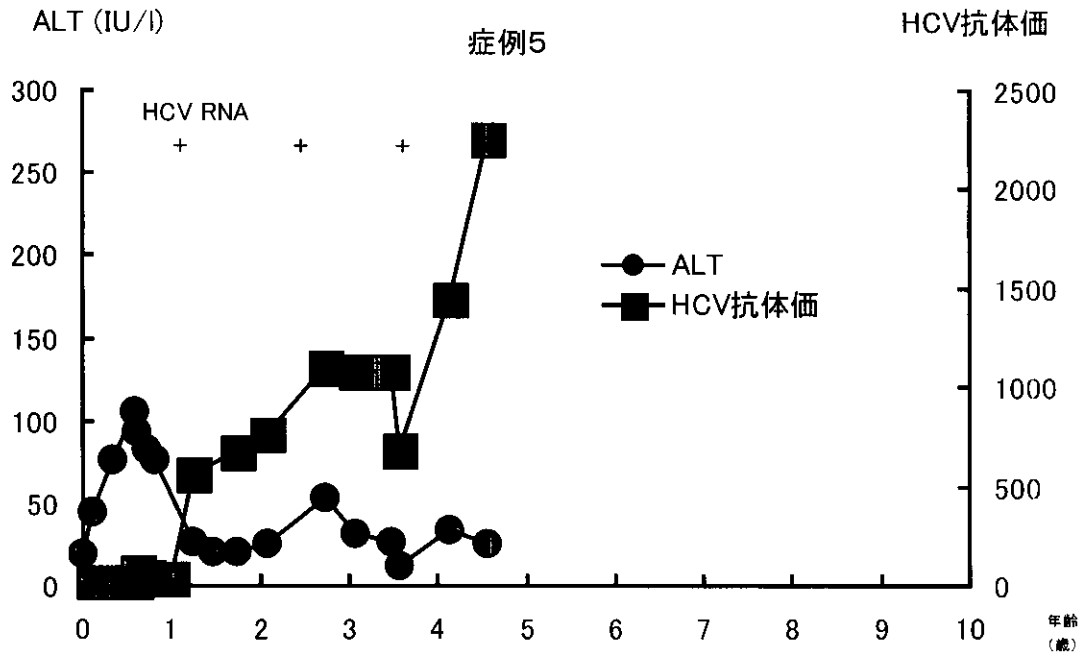


図 6

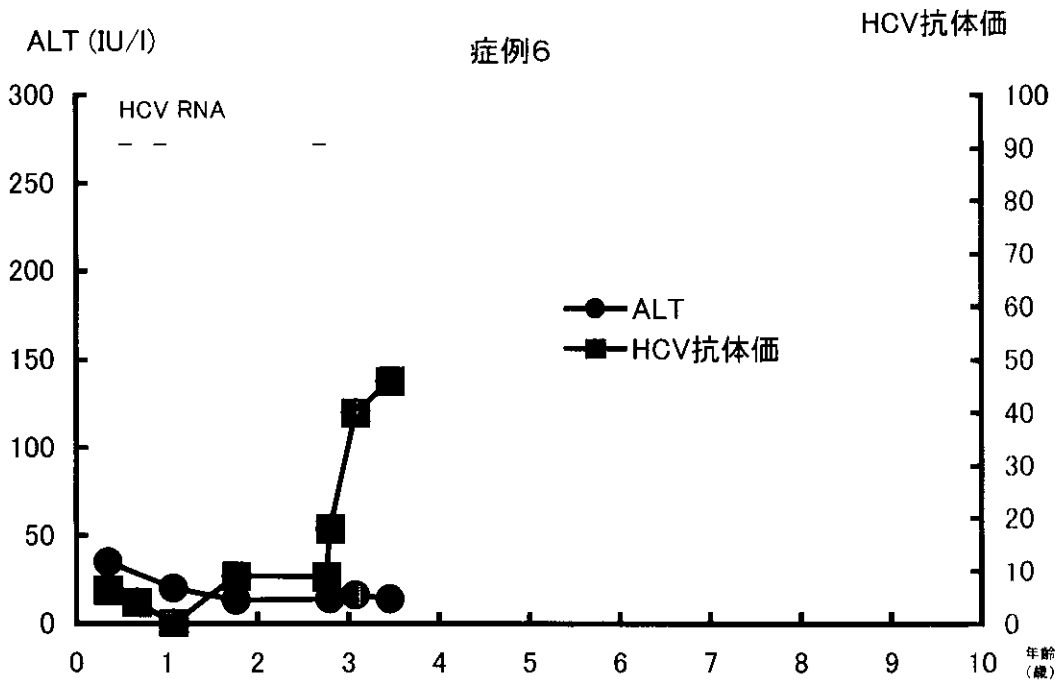




图 7

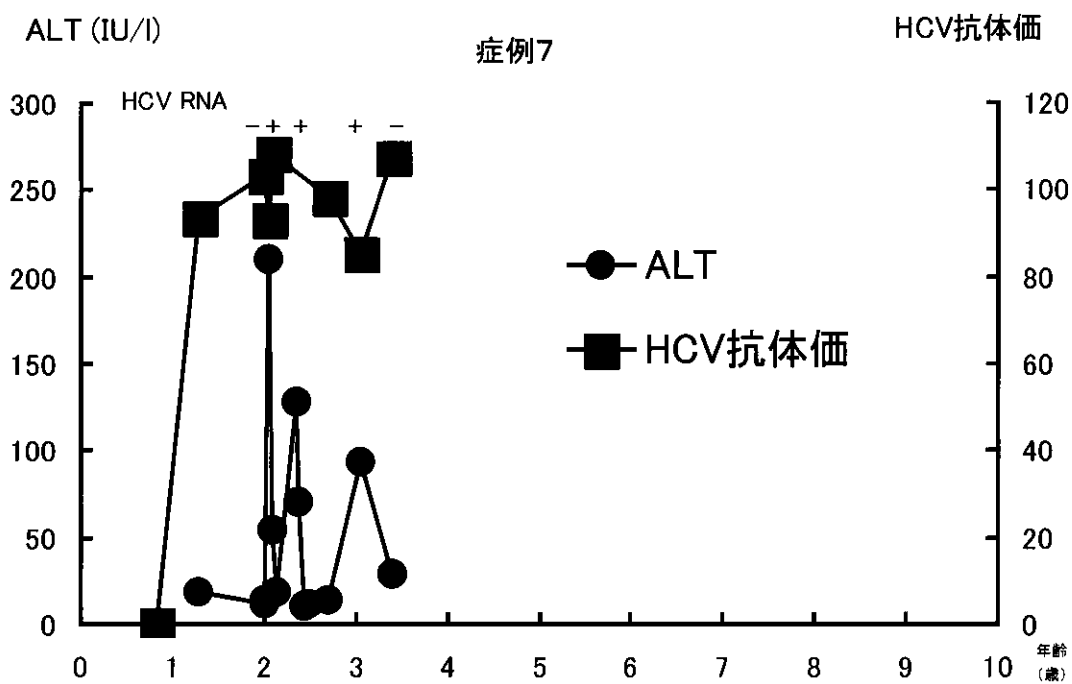
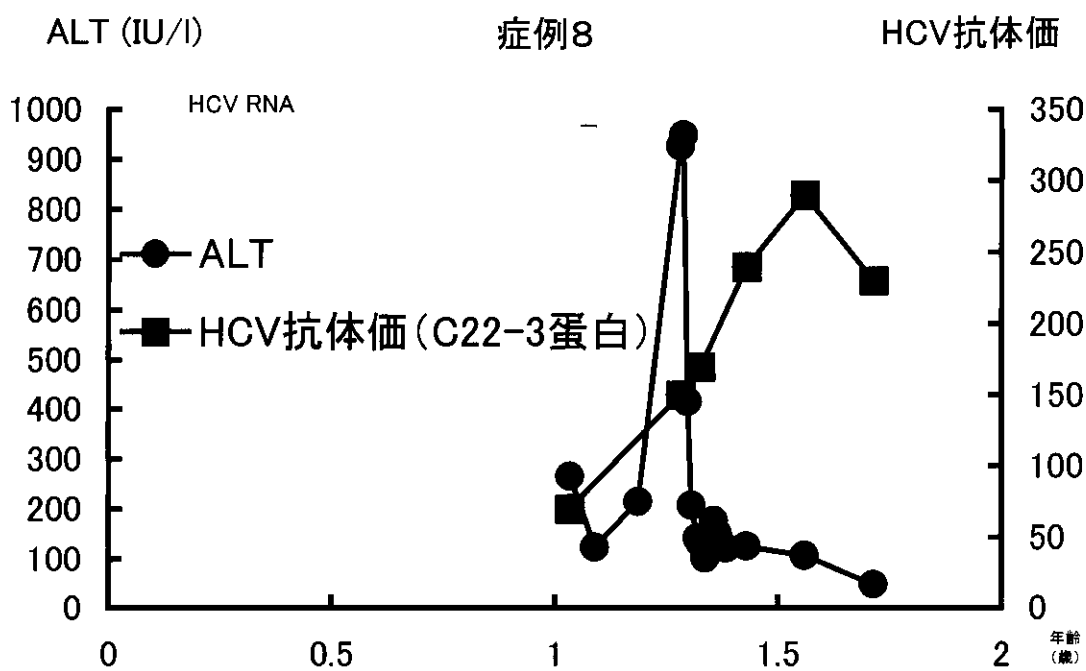


图 8



## 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

#### HCV 母子感染例の検討

##### ～HCV-RNA 陰性化群と持続陽性群の臨床的比較～

分担研究者 木村昭彦 久留米大学小児科講師

協同研究者 大和靖彦 久留米大学小児科助手

**研究要旨** C型肝炎母子感染例と診断された13例の初診時年齢、初診時GPT値およびその後の推移、受診理由、母親の感染状況、児の感染状況とHCVのグループ群分け、同胞の感染状況、分娩様式、栄養方法について治療の有無にかかわらず観察期間内にHCV-RNAが陰性化した群と持続陽性群に分けてretrospectiveに検討した。その結果、13例の母子感染例中5症例は2歳までにHCV-RNAの自然陰性化をみた。初診時年齢、初診時GPTおよび分娩様式は両群で差異はみられなかった。HCVグループ群の精査ができた症例は、両群併せて7例でグループ1が3例、判定不能が4例であり両群の比較は出来なかった。第一子の感染有無は両群共に第二子以降に影響は示さなかった。ところが、栄養方法では、HCV-RNA持続陽性群に母乳栄養が多くみられた。以上より、分娩様式(予定帝王切は含まず)は、HCV-RNAの陰性化群と持続陽性群との間で比較した場合、意義は少ないと考えられた。しかし、栄養方法とHCV-RNAの陰性化群と持続陽性群に関してはさらに検討が必要と考えた。また、母子感染によってHCVキャリアないし慢性C型肝炎になった症例の一部は、2歳頃までにHCV-RNAが自然消失すると考えられた。したがって今後、乳幼児期にHCVウイルスが排除されるメカニズムを解明することは、小児HCV肝炎治療についても有用と考えられた。

#### A. 研究目的

献血において89年にC100-3抗体(HCV第1世代抗体)、90年にHCV第2世代抗体によるスクリーニングが開始された。さらに、99年9月よりHCV抗体陰性の献血にもPCR増幅検査が行われるようになった。したがって、HCV感染の多くは、以前の輸血に伴ったもので新たな発生は減少してくると考えられる。将来、輸血による水平感染が抑制された段階で

は、母子感染・家族内感染・医療事故・薬物が問題となり、中でも母子感染の意義が大きくなると考えられる。

HCV母子感染は、B型肝炎ウイルスによる母子感染とは頻度、疫学、臨床的意義などは異なっている。当初HCVの感染がヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染に伴っていることが多く、この場合はかなりの頻度でHCVの母子感染が報告された。しかし、HIV感染を伴わないHCV

キャリア妊婦からの出生児に HCV 感染が起こることはほとんどないとされていた。事実、現在の小児 HCV キャリアや慢性C型肝炎のほとんどは母子感染以外の経路で感染した結果生じたと考えられている。しかしながらその後、retrospective な検討がなされ母子感染が疑われる症例が約 10%存在することが確認された。

現在、HCV 母子感染要因および感染後の治療については次のように考えられている。すなわち、妊婦の HIV 感染と血中 HCV-RNA 量、予定帝切で生まれた児は経膈、緊急帝切分娩児にくらべて HCV 母子感染率が低い、母乳は感染源としての意義が少ない、母子感染した一部の症例は 3 歳頃までに血中 HCV-RNA が自然消失する、したがって積極的な治療は早くとも 3 歳以降まで待った方がよい、などである。

ところで、HCV 母子感染例において HCV-RNA 自然陰性化群と持続陽性群に分けて臨床的比較をしたものはない。そこで、今回われわれは、当科で経験した HCV 母子感染例と考えられる症例について治療の有無にかかわらず観察期間内に HCV-RNA が陰性化した群と持続陽性群に分けて臨床的比較を行い、さらに持続陽性群の治療時期・方法について考察した。

## B. 研究方法

対象は、出生後に HCV 母子感染が疑われ精査の結果当科にて母子感染と判断された 13 例である。現在の年齢は 1 歳 6 カ月から 19 歳であり、男児 6 例、女児 7 例である。2 歳以上まで観察できた症例は 12 例であった。

方法は、これら 13 例について、初診時年齢、初診時 GPT 値およびその後の推移、受診理

由、母親の感染状況、児の感染状況と HCV のグループ群分け、同胞の感染状況、分娩様式、栄養方法を治療の有無にかかわらず観察期間内に HCV-RNA が陰性化した群と持続陽性群に分けて retrospective に検討した。さらに、HCV-RNA 持続陽性例についてはその治療時期・方法について検討した。

患児来院時検査項目は、肝機能検査 (T.Bil、D.Bil、GOT、GPT、LDH、 $\gamma$ -GTP、TTT、ZTT) および HCV-RNA 定量 (定量で陰性後は定性でフォロー) である。観察間隔は原則として 2 - 6 カ月 (GPT の変動のない場合は 6 カ月) とした。また、必要に応じて HCV グループ群分け、母親の HCV ウイルス量の検索を行った。母体の感染状況、同胞の感染状況、分娩様式、栄養方法などは、母親より聴取した。

## C. 研究結果

結果を表 1、2 に示す。各群のそれぞれの症例について説明する。

HCV-RNA が陰性化した群 (表 1) は、6 症例で 1 例 (症例 1) は 5 歳時にインターフェロン (IFN) を使用した。残り 5 症例が HCV-RNA 自然陰性化症例である。性別は男児 3 例、女児 3 例である。初診時年齢は 3 カ月から 3 歳であった。また、初診時 GPT 値は 17 IU/L から 272 IU/L であり、正常範囲内が 2 例 (症例 3、5) みられた。GPT 値の観察期間内の推移は後述する。

当科消化器外来受診理由は、さまざまであり以下に示すとおりである。すなわち、症例 1 は、1 歳時に皮膚黄染に気づかれ肝機能異常精査のため来院。症例 2 は、HB 母子感染予防中に肝機能異常に気づかれ HCV-RNA 精査の結果陽性と判明し来院。症例 3 は、3 カ月時に

肝機能異常、C-100 抗体陽性が判明し HCV-RNA 精査のため来院。症例 4 は、先天性心臓病で当科観察中に肝機能異常を指摘され精査により HCV-RNA 陽性と判明した。症例 5 は、母親がC型慢性肝炎で近医フォロー中、児を精査したところ HCV-RNA 陽性が判明したため来院。症例 6 は症例 4 と同様の経過で来院した。

母親の感染状況であるが、症例 1 から 5 の母親はいずれも HCV-RNA 陽性で慢性肝炎でフォロー中であり、症例 2 の母親は IFN 療法を受けるも RNA の陰性化がみられなかった。また、症例 6 の両親は HCV 第 3 世代抗体陽性であった。

次に現在の児の感染状況であるが、IFN 療法を行った症例 1 は、現在 15 歳で 5 歳時に IFN 療法を行い HCV-RNA は陰性化した。残念なことに 12 歳時 HCV-RNA 陰性、肝機能正常を確認後連絡が途絶えている。症例 2 (現在 9 歳)は、生後 12 カ月時に一度 HCV-RNA 陰性となるも再び陽性化、しかし 1 歳 11 カ月以後 HCV-RNA 陰性、肝機能正常が続いている。以後受診なし。症例 3 は(現在 11 歳)、1 歳 4 カ月時に HCV-RNA 陰性となり以後受診なし。症例 4 は(現在 8 歳)、11 カ月で肝機能正常、1 歳 3 カ月時に HCV-RNA 陰性となる。以後、現在まで変化はみられていない。症例 5 (現在 4 歳)は、1 歳 11 カ月時に HCV-RNA 陰性、初診時より肝機能異常は認められていない。症例 6 (現在 4 歳)は、1 歳 3 カ月時より HCV-RNA 陰性、肝機能正常。1 歳 8 カ月時より受診なし。

同胞の感染状況は、情報の得られた 4 症例の内、症例 2 の弟、症例 3 の姉はそれぞれ HCV-RNA が陰性であったが、症例 4 の妹は未検査であった。症例 5 は同胞なしであった。

HCV のグループ群分けであるが、調査可能であった症例 5、6 はグループ 1 と判定不能であった。

分娩様式であるが母親から聴取可能であった 3 症例(症例 2、4、5)は、帝王切開 1 例(予定帝切ではない)、経膈分娩 2 例であった。栄養方法は、症例 1、2 は混合栄養で、症例 3 は生後 2 カ月までは母乳栄養で以後は混合栄養であった。症例 4 は混合栄養であるが人工乳が多いとのことであった。症例 5 は人工乳のみであった。症例 6 に関しては母親から聴取不能であった。

HCV-RNA 陰性化群の GPT 推移であるが(図・上段、白抜きおよび太印は HCV-RNA が陰性化した時期を示す)、IFN 療法を試みた症例 1 を除き他の 5 症例は、2 歳までに HCV-RNA の自然陰性化、肝機能の正常化を認めた。

HCV-RNA の持続陽性を示している群(表 2)は、7 症例で 1 例(症例 7)は 10 歳時に IFN 療法を行ったが残念ながら HCV-RNA の陰性化はみられなかった。性別は男児 3 例、女児 4 例である。初診時年齢は 0 生日から 1 歳 7 カ月であった。また、初診時 GPT 値は 37 IU/L から 133 IU/L である。GPT 値の観察期間内の推移は後述する。

当科消化器外来受診理由は、HCV-RNA 陰性化群同様さまざまである。すなわち、症例 7 は、1 歳時に肝機能異常に気づかれ肝生検の結果非 A 非 B 肝炎と診断される。9 歳時に HCV-RNA 陽性が判明し、当科で C 型慢性肝炎としてフォロー中であった。症例 8 は、予防接種目的で来院した際、その母親が HCV キャリアと判明し、本児を精査し HCV-RNA 陽性と判明。症例 9 は、母親が HCV キャリアで分娩時臍帯血 HCV-Ab 陽性が判明し、当科新生