

児室より紹介された。症例 10 は、インフルエンザで入院中、肝機能異常を指摘され精査したところ HCV-RNA 陽性が証明された。症例 11 は、1 歳 4 カ月時に母親が献血を行ったところ HCV-RNA 陽性が判明、児も精査したところ HCV-RNA 陽性が確認された。症例 12 は、救急外来で墜落分娩。母親の HCV-RNA 陽性が判明し、児も精査したところ HCV-RNA 陽性が確認された。症例 13 は、嘔吐下痢症で近医受診の際、母親が HCV キャリアであり精査したところ HCV-RNA 陽性が判明し紹介となる。

母親の感染状況であるが、症例 8、9、11、13 の母親は HCV-RNA 陽性であり、症例 8 の母親血清中ウイルス量は  $3.6 \times 10^5$  copies/ml であった。症例 7、10、12 の母親は HCV-Ab 陽性であるが HCV-RNA の検索はなされていない。症例 12 の母親は、数年前 IFN 療法を受けるもその後受診しておらず治療効果は不明。

現在の児の感染状況は、症例 7 (現在 19 歳) は、前述したように 10 歳時に IFN 療法を行ったが HCV-RNA の陰性化をみていない。症例 8 (現在 2 歳) は、HCV-RNA は陽性が持続しているが肝機能は 1 歳 10 カ月より正常が持続している。症例 9 (現在 3 歳) は、HCV-RNA は陽性だが肝機能は 1 歳 2 カ月より正常が持続している。症例 10、11、12 は、それぞれ 11、6、2 歳であり、HCV-RNA 陽性、肝機能異常が持続している。症例 11 は、2 歳 11 カ月以降外来受診していない。症例 13 は現在 1 歳 6 カ月で観察開始直後である。

同胞の感染状況は、7 症例の内、症例 7 の妹、症例 9、11 の兄はそれぞれ HCV-RNA が陰性であり、症例 10 の兄は未検査であった。症例 8、12、13 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 5

症例ではグループ 1 が 2 例、判定不能が 3 例であった。

分娩様式は、帝王切開 1 例 (予定帝切ではない)、経膈分娩 5 例であった。栄養方法は、母乳栄養は 4 症例で内 3 例は完全母乳栄養であった。混合栄養は 1 例のみであった。症例 13 は、生後 2 カ月まで母乳栄養で以後人工栄養を行っていた。

HCV-RNA 持続陽性群の GPT 推移を図 (下段) に示す。HCV-RNA 陰性化群同様 HCV-RNA 持続陽性群の中にも乳児期には GPT が変動するものの、以後 (1 歳過ぎて) 正常値に落ち着く症例が観察された。

以上をまとめると、(1) 2 歳以上まで観察できた 12 症例の内、5 症例 (42%) が 2 歳以内に HCV-RNA の自然陰性化を認めた。(2) 確認できた同胞には感染者は認められなかった。(3) 確認できた HCV グループ群分けは、判別不能が半数以上を占め評価できなかった。(4) 分娩様式は、HCV-RNA 陰性化群と持続陽性群とで差異はみられなかった。(5) 栄養方法では、HCV-RNA 持続陽性群で母乳栄養が多い傾向がみられた。(6) HCV-RNA 持続陽性群に、乳児期に GPT が変動後 1 歳過ぎに正常値に落ち着く症例が認められた。

#### D. 考察

今回、われわれの経験した 13 例の HCV 母子感染例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 に検討した結果、前述の 6 項目が明らかになった。そこで、この 6 項目を考察すると共に、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。

現在のところ報告によると感染を受けた児が HCV-RNA 陽性となるのは出世直後が多く、遅

くても 3 カ月以内に陽性化する。したがって、この時期まで検査を行う必要がある。また、母親から移行した HCV 抗体は、陽性であるが、感染を受けなかった場合、生後 8 カ月で 50% の児が、13 カ月までに 95% の児が HCV 抗体陰性となる。

母子感染によって HCV-RNA 持続陽性となった症例の多くは transaminase の異常を起こすものの、臨床的には黄疸、不機嫌、食欲不振などの症状は全く示さず無症状のことが多い。また、発育発達も正常である。興味あることに、乳児期を過ぎ(3 歳頃までに)約 30% HCV-RNA は自然陰性化する。われわれの結果は 42% と高値を示した。これら、HCV-RNA 自然陰性化例には、一過性感染と 6 ヶ月以上にわたる持続感染の後寛解する 2 種類があるといわれる。ただし、これら 2 - 3 歳までに HCV-RNA 自然陰性化する症例をすべて一過性感染とする考えもある。今後 HCV-RNA 自然陰性化例の長期的な予後についてはさらなる検討が必要である。

次に、同胞の検討である。われわれの結果は、HCV-RNA 陰性化群と持続陽性群共に同胞には感染例はみられなかった。このことは、第一子の感染の有無は第二子以降の感染率(感染の有無)には影響を与えないことになる。いいかえれば、第一子が感染しなくとも第二子は感染する可能性があること、またその逆も考えられるのである。したがって、第一子の感染の有無にかかわらず第二子以降のフォローアップを確実にする必要がある。このことを母親、および妊婦に指導することは小児科医、産科医の責務と思われる。

では、なぜこのようなことが起こるのか。仮に母親の HCV ウイルス量、変異が同一であったならば、陣痛ないし分娩前までの所要時間の

違い、母子血液移行量の違い、産道での母胎血液曝露量の違いなどが考えられる。また、母親の HCV ウイルス量の変化、変異変化に関与している可能性もある。さらに、これらが HCV-RNA 自然陰性化群、持続陽性群に関与している可能性がある。

HCV グループ群分けであるが、判定不能症例が多く評価できなかった。しかしながら、一般には HCV genotype は母子感染には関係ないとされている。一方、これまでの研究で一致しているのは妊婦の血清 HCV ウイルス量と母子感染の関係である。事実われわれの症例で HCV ウイルス量を測定出来た症例は  $3.6 \times 10^5$  copies/ml と高値であった。

妊婦が HCV 抗体陽性であっても HCV-RNA 陰性であれば、児には感染しないし、HCV-RNA 量が低い場合も感染が起こらない。児に感染が起こるのは、妊婦の血清 HCV-RNA 量が branched DNA assay では通常 1.0 Meq/ml (約  $10^5$  copies/ml) 以上の場合であり、0.5 Meq/ml 以下では感染はおこらない。しかしながら、反対に高 HCV-RNA 量であっても感染が成立しない症例も多く、HCV-RNA 量のみでは母子感染の成立の有無は予知できない。したがって、母子感染の成立に最も関与するのは、母体から児へ移行する総ウイルス量と考えられる。よって、感染源が血液とすれば、“移行ウイルス量 = 血中ウイルス量 × 移行血液量”となる。

分娩様式と母子感染の関係だが、一般に感染が起こった例と起こらなかった例とで分娩様式には差は認められていない。しかしながら、母子感染が起こった例では破水後分娩までの時間が有意に長かったといわれる。また、予定帝切と緊急帝切と分けて検討すると、予定帝切の場合には経膈分娩、緊急分娩に比べて

感染率が低い結果が報告されている。特に血中ウイルス量の多い妊婦からの出生児に限ってみると経膈分娩児では高率に感染が起こっている。したがって、予定帝切では母体から児への移行血液には個体差があるものの、移行血液量が少ないことに由来する。しかし、緊急帝切では移行血液量が経膈分娩とほぼ同じであった。

今回のわれわれの結果は、母子感染例と非感染例とは比較をしていないので上記については考察できない。しかし、母子感染例の中で、HCV-RNA 自然陰性化群と持続感染群を分娩様式で比較すると、症例数が少ないので結論を出せないが分娩様式からは差異はみられなかった。しかしながら、今回は予定帝切に関して検討は加えていない。感染源が血液(移行ウイルス量=血中ウイルス量×移行血液量)とするならば、自然陰性化群と持続感染群は分娩様式で異なる可能性もある。

栄養方法による母子感染の有無は、次のようにいわれている。母乳にはPCRでHCV-RNAが検出されないという報告が多い。したがって、母乳保育児と人工栄養児との間にHCV母子感染率に差がないとする報告がほとんどである。しかし、出産後5日以内の初乳にHCV抗体とHCV-RNAが検出された報告があり、さらにこの時期母体の肝障害がひどいと母乳保育された児が肝炎を発症した報告がある。また、HCV-RNA陽性の母親の母乳サンプルの検査で、20%の母親の母乳がHCV-RNAであり、かつこれらの母親から生まれた児の感染率が有意に高かったという報告もある。

ところで、HCV-RNA自然陰性化群と持続感染群を栄養方法で比較した報告はない。われわれの検討では、HCV-RNA持続感染群には、母乳栄養が多くみられた。今後、母乳中の

HCV-RNAについては更なる検討が必要と思われる。

HCV-RNA持続感染例のGPT推移はさまざまである。すなわち、われわれの症例にあるように肝機能異常がなくなり無症候性キャリア状態と考えられる症例、時々肝機能障害がみられる症例、常時肝機能異常が持続する症例などである。

さて、これらHCV-RNA持続感染例の管理、治療が今後問題となる。小児のC型慢性肝炎は一般的には進行が遅く、小児期に肝硬変、肝癌をみることはB型慢性肝炎と異なり非常に稀である。病理組織学的にも成人に比べて活動性、線維化の程度は軽いといわれる。しかしながら、これらの報告例は、先天性心臓病手術後、あるいは悪性腫瘍治療後の症例であり、母子感染例はほとんど含まれていないと考えられる。したがって今後、母子感染例で慢性肝炎(HCV-RNA持続感染例)の病理組織学的検討が必要である。

小児のC型慢性肝炎の長期予後、特に母子感染例はいまだ明らかでない。また、現在までのところHCVのワクチンは開発されていないため、B型肝炎ウイルスのような母子感染の予防は不可能である。したがって、小児C型慢性肝炎に対していつ積極的な治療を行うかどうかまだ確定していない。しかし、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3歳頃までにHCV-RNAが自然消失する例が少なくないので、もし、3歳を過ぎてもなおtransaminaseの異常値が続き、肝生検でも明らかに慢性肝炎の像が認められればinterferon療法を考慮する必要があると考える。一般にこの時期の小児C型慢性肝炎はHCV-RNA量があまり多くなく、成人に比べてinterferonが奏功する率が高いと考えられ

ている。

#### **E. 結論**

現在のところ HCV 母子感染要因は、血中 HCV-RNA 量と分娩様式(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)といわれている。しかし、HCV 母子感染例の中で、HCV-RNA 自然陰性化例と持続陽性例を比較し差異について検討した報告はない。

HCV-RNA 自然陰性化例と持続陽性例の差異は、次のことが関与していると考えられる。すなわち、感染時の HCV-RNA 量と児の免疫反応の関与、母体の肝機能障害と HCV 粒子の存在様式、およびウイルス変異である。

したがって今後、乳幼児期になぜウイルスを排除できる症例が存在するのか、そのメカニズムを解明する事は小児 HCV 慢性肝炎治療に有用と考えられる。さらに、妊婦の HCV 感染例に対しても母子感染の可能性を考えて注意深い観察および指導が必要である。

表1 HCV-RNA陰性化群

成分	性別	加齢時年齢	加齢時GPT	受診理由	母親の感染状況	現在の状況	問題	グループ別	分娩様式	栄養
1	男	3才	118	1才死産の異変。1才半Y抗体受診し以後肝機能異常続き経過観察。チータ改善なく当科紹介	HCV-POR (+), HCV-Ab (+)	15才: 4歳時に母HCV (+) 判明。その時同時に父のHCV (+) も判明。6歳時にIFNしHCV-RNA (-) となる(2才時HCV-RNA (-), GPT 20 で以後再診なし)	兄: 希 情報なし			混合
2	女	3ヶ月	196	妊婦子問ブロック中に肝機能異常。生後3ヶ月にHCV-Ab (+), 生後4ヶ月にHCV-RNA (+) 判明し、生後5ヶ月に当科紹介	HCV-POR (+) HCV (3rd) (+) IFNで-8000 (-) も再診 (+)	9才: 生後12ヶ月時にHCV-RNA (-) となるも再び陽性となり、1才11ヶ月以後HCV-RNA (-) 持続 6才時HCV-RNA (+), GPT 8 で以後再診なし	弟: HCV (-)		帝王切	混合
3	女	1才1ヶ月	17	生後2ヶ月時に黒熱性瘧疾。生後3ヶ月時にじん病態にて入院し、その際の188 (GPT 30), HCV (+) C-100抗体陽性判明。1才時に再度じん病態おこし、アレルギー性皮膚炎・HCV (+) 検査目的にて紹介	HCV-POR (+), HCV (2nd) (+)	11才: 1才1ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才4ヶ月時にHCV-RNA (-), HCV (II) Ab (-) となり以後受診なし	姉: HCV (-)			生後2ヶ月まで母乳 以後混合
4	男	4ヶ月	122	ODで当科経遠観察中。生後4ヶ月時に肝機能異常認め精査にてHCV-RNA (+) 判明	HCV-POR (+)	8才: 4ヶ月時にHCV-RNA (+), 11ヶ月以後肝機能正常 1才3ヶ月時にHCV-RNA (-) 以後現在まで持続	妹: 未検	チェック未	経産	混合 人工が多い
5	男	3ヶ月	26	母親陽性で型別して近医フォロー中。本児も精査したところHCV-RNA (+) 判明し当科紹介	HCV-POR (+)	4才: 9ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才11ヶ月時にHCV-RNA (-), 1才3ヶ月より肝機能正常	なし	グループ1	経産	人工のみ
6	女	1才2ヶ月	272	OG経過観察中。1才1ヶ月時に肝機能異常認め精査。HCV-POR (+) にて紹介	HCV (3rd) (-) (父親も)	4才: 1才1ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才3ヶ月よりHCV-RNA (-), 肝機能正常。1才8ヶ月より再診なし	なし	判定不能		

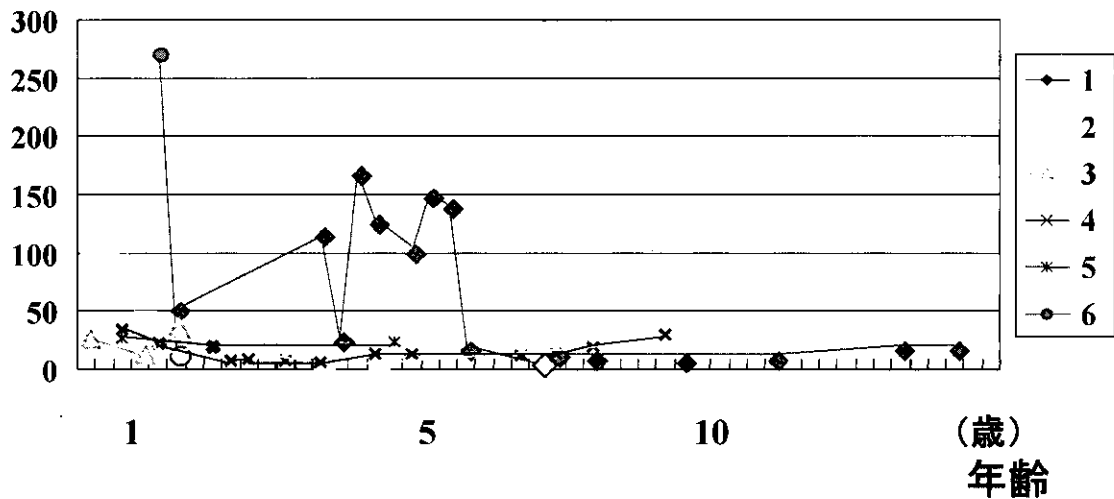
表2 HCV-RNA陽性持続群

成分	性別	加齢時年齢	加齢時GPT	受診理由	母親の感染状況	現在の状況	問題	グループ別	分娩様式	栄養
7	男	1才	133	1才時に肝機能異常に気づかれ、当科紹介肝生検。recombinationとして3~4才頃までフォロー。以後も肝機能異常持続し術院フォロー。術に成功後HCV (+) 判明し、妊婦生検入院。子防指のため受診。その際HCV (+) 判明し、母生検入籍	HCV-POR (+), HCV-Ab (-)	18才: 10才時にIFN施行。肝機能一時正常化するも、POR (+) のまま。 15才時HCV-RNA (+), GPT 28	妹: HCV (-)			混合
8	女	19ヶ月	62	子防指のための受診。その際HCV (+) 判明し、母生検入籍	HCV-POR (+), HCV-Ab (+) (3.8x10 <sup>3</sup> copies/ml)	2才: 1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月より肝機能正常持続	なし	判定不能	経産	母乳のみ
9	男	3ヶ月	49	母親HCVキャリアーで胎盤血HCV-Ab (+) にて当院新生児より紹介	HCV-POR (+)	3才: 3ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月より肝機能正常持続	兄: HCV (-)	チェック未	帝王切	母乳
10	女	8才	127	インフルエンザで入院した際、肝機能異常認めHCV-RNA (+) にて紹介	HCV (3rd) 陽性	11才: 8才時にHCV-RNA (+), 肝機能異常持続し現在GPT 108	兄: 未検	グループ1		混合
11	男	1才7ヶ月	37	生後1才4ヶ月時に母親胎血よりHCVキャリアー判明。本児も精査したところHCV (2nd) Ab (+) で当科紹介	HCV-POR (+)	6才: 1才7ヶ月時にHCV-RNA (+), 2才11ヶ月時にGPT 52 以後再診なし	兄: HCV (-)	判定不能	経産	母乳のみ
12	女	0生日	43	救急外来で逮捕分娩。母親HCVキャリアー判明し精査	HCV (3rd) 陽性。胎前IFN治療受けるも、その後受診せず	2才: 4ヶ月時にHCV-RNA (+), 当科より肝機能異常持続現在GPT 108	なし	判定不能	経産	母乳のみ
13	女	1才5ヶ月	46	嘔吐下痢症で近医受診した際、母親HCVキャリアーのため精査希望HCV-POR (+) にて紹介	HCV-POR (+)	1才6ヶ月: 1才5ヶ月時にHCV-RNA (+), フォロー開始直後	なし	グループ1	経産	生後2ヶ月まで母乳 以後人工

# HCV-RNA陰性化群のGPT推移

(n = 6)

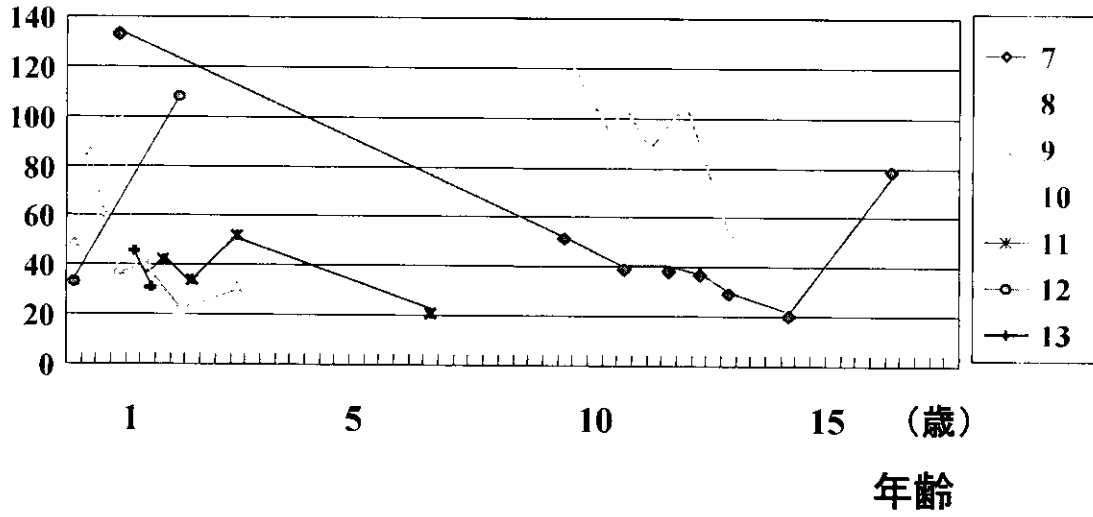
GPT (U/l)



# HCV-RNA陽性持続群のGPT推移

(n = 7)

GPT (U/l)



## 別紙5

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
白木和夫,長田郁夫	C型肝炎ウイルス(HCV)感染の疫学 HCVの母子感染	臨床医	28	19-21	2002
白木和夫,長田郁夫	小児とC型肝炎-その疫学と治療-	小児科臨床	55	1725-1734	2002
白木和夫,長田郁夫	ウイルス性肝炎	臨床と微生物	29	515-517	2002
Shiraki K, Morishima T, Terasawa S, Koike M, Fujisawa T, Tajiri H, OPC-18 Study Group	Long-term virological response and growth rate of children with chronic hepatitis C who received natural interferon- $\alpha$	Eur J Pediatr	161	629-630	2002
藤澤知雄	C型肝炎とインターフェロン	小児科別冊 (どのような時その薬を使うのか)		128-129	2002
藤澤知雄, 乾あやの	HCV母子感染の頻度と予後	消化器科	34	345-352	2002
藤澤知雄, 白木和夫	肝臓疾患の診断と治療のガイドライン	小児科臨床	55	1327-1334	2002
Inui A, Fujisawa T, Sogo T, Komatsu H, Isozaki A, Sekine I	Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy	J Gastroenterology and Hepatology	17	617-619	2002
乾あやの, 小松陽樹, 十河剛, 藤澤知雄	肝炎ウイルスとしてのTTV感染	小児科	43	193-198	2002
藤澤知雄, 小松陽樹, 十河剛, 乾あやの	小児期の肝炎ウイルスに対する治療	小児科	43	1838-1848	2002

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 Virology	66	28-33	2002
H Komatsu, I Inui, T Fujisawa, O Pybus, E Holmes, P Klenerman	Evolution of hepatitis C virus after mother to child transmission - role of humoral and cellular immune responses	Immunology	107 supplement 1	64	2002
Ohto H, Ujiie N, Takeuchi C, Sato A, Hayashi A, Ishiko H, Nishizawa T, Okamoto H, Vertical Transmission of Hepatitis Viruses Collaborative Study Group	TT virus infection during childhood	Transfusion	42	892-898	2002
須磨崎 亮	B型肝炎ウイルスとC 型肝炎ウイルス-母子 感染とその対策	周産期医学	32	891-893	2002
長谷川誠、須磨崎 亮	III. 疾患の説明 肝炎	小児科診療	65	1924-1925	2002
稲葉憲之、大島教 子、西川正能、稲 葉不知之、渡辺 博	特殊条件下での母乳哺 育 経母乳ウイルス感 染	産婦人科治療	85	431-435	2002
稲葉憲之、大島教 子、西川正能	母子感染予防 - 肝炎 ウイルス-	産婦人科の実 際	51	2007-2016	2002
大島教子、稲葉憲 之	妊婦・新生児スクリー ニング検査 HCV抗体 検査	産科と婦人科	69	97-100	2002



大島教子、西川正能、稲葉憲之	周産期の感染防止対策「HGV母子感染」	周産期医学	32	894-896	2002
渡辺 博、稲葉憲之	C. 産科疾患の診断・治療・管理 3. 合併症妊娠の管理と治療(8) 感染症合併妊娠	日産婦誌	54	N91-93	2002
後藤健之、坂 京子、杉山幸八郎	小児疾患の診断治療基準 消化器疾患 肝内胆汁うっ滞症	小児内科	34	428-429	2002
杉山幸八郎	肝炎ウイルスと母子感染の管理	小児看護	25	324-329	2002