

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(肝炎分野)

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究  
(H14-肝炎-13)

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 白木 和夫

平成 16(2004)年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究	1
白木和夫	

### II. 分担研究報告

C型肝炎ウイルスの母児感染における分娩時の危険因子の検討と 感染児の予後の観察	14
大戸 斉、石井 勉	

HCV 母子感染リスク因子について一特に G 型肝炎ウイルス母子感染と比較して	20
稲葉憲之、大島教子、西川正能、渡辺 博	

当院における HCV 母児感染統計:分娩様式と母体ウイルス量の検討	24
松井 陽、須磨崎 亮、長谷川 誠	

HCV 母子感染でのウイルス遺伝子解析と免疫応答の検討および 小児 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN 療法(案)	29
藤澤知雄、乾あやの、十河 剛、小松陽樹	

HCV 抗体陽性母から出生した児における母子感染成立要因の検討及び HCV 母子感染後、長期観察例における HCV E2 領域 hyper variable region の変異 と多様性に関する検討	32
戸苺 創、後藤健之、杉浦時雄	

C型肝炎母子感染小児の肝機能の推移とインターフェロン治療の適応	41
田尻 仁	

C型肝炎ウイルス母子感染小児の経過に関する検討	46
神崎 晋、長田郁夫、飯塚俊之、岡本学、細田淑人、村上潤、日野茂男、白木和夫	

HCV 母子感染 15 例の自然歴とインターフェロン投与 3 症例の検討	54
木村昭彦	

# I. 総括研究報告書

## C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究

主任研究者 白木和夫 鳥取大学名誉教授

### 研究要旨

1) 分担研究者各施設においてC型肝炎ウイルス(HCV)RNA陽性妊婦からの出生児を出生時から前方視的に追跡調査した結果、生後6カ月以上にわたりHCV RNA陽性となった児は施設毎に多少異なり、7.5%~11.9%で、平均持続的母子感染率は9.7%であった。

2) 母子感染の要因に関してウイルス学的因子、妊娠経過、分娩様式、母乳などを検討したが、有意差が見られたのは妊婦の高ウイルス量のみであった。但し高ウイルス量であっても母子感染が起こらなかった症例も多く、他の要因の存在が示唆された。各分担研究者施設で分娩周辺期に妊婦のHCV RNA量が測定された症例を集計解析した結果、帝王切開では感染が全く起こっておらず、経膈分娩児との差が有意であった。ただし帝王切開によるデメリットを考慮するとHCV母子感染に関しては帝王切開の適応とはならないと考えられた。HCV genotypeによる母子感染率の差は認められなかった。

3) 母子感染によるHCV持続感染児のうち生後4年以内に感染状態を脱する症例が全施設平均して約30%あった。その要因について肝障害、ウイルス変異を含めて検索したが結論に達しなかった。

4) 小児C型慢性肝炎症例に対し数年前に臨床試験でinterferon投与を行ったところ成人と同等以上の効果がみられている。PEG interferonは注射回数を減らせる点で小児に対し、これまでのinterferonより望ましい。そこでPEG interferonの多施設共同投与試験のためのプロトコールを検討した。

5) これまでの知見を基にHCVキャリア妊婦とその出生児に対する指導管理基準案を検討した。

### 分担研究者

大戸 齊 福島県立医科大学医学部教授  
稲葉憲之 獨協医科大学医学部教授  
松井 陽 筑波大学臨床医学系教授  
藤澤知雄 国際医療福祉大学教授  
戸荊 創 名古屋市立大学医学部教授  
田尻 仁 大阪府立病院小児科部長  
神崎 晋 鳥取大学医学部教授  
日野茂男 鳥取大学医学部教授  
森島恒雄 岡山大学医学部教授  
木村昭彦 久留米大学医学部講師

## A. 研究目的

肝癌、肝硬変の原因となる HCV 持続感染は水平感染あるいは垂直感染(母子感染)の結果生じる。近年、HCV の検査が確立され適切な対策がとられてから、水平感染による HCV 感染は急速に減少し、若年者の HCV 持続感染率は極めて低くなった。しかし母子感染による HCV 感染に対してはまだ有効な感染防止方策が見つかっておらず、感染妊婦には多大の不安が広がっている。

HCV 持続感染者の新規発生を根絶するために母子感染防止対策を確立する必要がある。また母子感染により HCV に感染した児の経過を明らかにし、治療方針を確立する必要がある。これらの目的を達成するため、次の研究目標を設定した。

1) HCV 母子感染に関連する各種要因を検討し、その関与の度合いを明らかにする。これによって母子感染率を低下させる方策を探る。同時に近い将来開発されるであろうワクチンなどによる HCV 母子感染防止の対象となるべき high risk group を明確にする。

2) HCV の母子感染が起こった後の児を追跡調査し、その長期経過・予後を明らかにする。HCV により小児期に慢性肝炎となった児について、interferon その他の治療への反応と成長などへの影響を明らかにする。これらにより HCV 持続感染の成人への移行を阻止する方策を明らかにする。

3) 以上の結果を基に、HCV に感染している妊産婦への指導指針、ならびにそれらからの出生児の検査、管理指導指針を作成する。

4) 本研究に平行して副次的に調査可能な他の肝炎ウイルス(TT ウイルス、GB ウイルスなど)の母子感染の実態を明らかにする。

## B. 研究方法

1) 現在のわが国妊婦の HCV 保有率は地域差があるがおおむね 0.4%–0.7% 程度であるので、HCV の母子感染に関する研究を比較的短期間に行うには多施設共同研究が不可欠である。また感染児の自然経過を明らかにするために継続的調査が必要である。

主任研究者、分担研究者、研究協力者の各施設において、HCV 感染妊婦にインフォームドコンセントを得た後、それら妊婦の HCV のウイルス学的検査を行い、出生時からその新生児を定期的に診察・検査し、母子感染成立の有無を調査すると共に、感染児についてウイルス学的検査、肝機能検査を行い、長期間にわたりウイルスの動態を含めた予後調査を行った。

2) 上記の前方視的調査を通じて母子感染成立例と非成立例における各種要因の比較検討を行い、母体の血中 HCV 量、genotype などウイルス学的検索、妊娠・出産時合併症、分娩様式、分娩時間など産科的要因、母乳哺育の関与などを検討した。

3) 母子感染によって新生児期に HCV RNA 持続陽性となった小児の一部には生後 2、3 年の間に血中の HCV RNA が検出されなくなり感染状態を脱したと考えられるものがある。感染児についてそのウイルス動態、肝障害の経過を追跡調査し、感染状態を脱する症例と持続する症例についてその差が生じる要因を検索した。

4) HCV に母子感染し、持続感染となった児について、interferon に対する反応性と成長など長期的な影響について調査した。更に成人に対して最近認可された Peg Interferon の小児に対する効果と副作用を調査するためのプロトコ

ールを検討した。

5) 本研究の成果により明らかになった事項を基に、HCV 感染妊婦ならびにその出生児の指導管理基準の作成に着手した。

#### 6) 倫理面への配慮

HCV 持続感染状態にある妊婦に対して、不必要な不安を与えないよう十分配慮しつつ、HCV 感染が妊産婦に与える可能性のある影響、および生まれてくる児に対する影響について、現在知られている範囲での情報を十分に説明し伝えた上で、妊婦の通常診療上当然必要な検査採血の一部でウイルス検査を行うことについての承諾を得、更に生まれてくる児について HCV 感染を調べるための検査を生後 6 カ月くらいにわたり数回行うことの承諾を文書で得た。出生後の経過観察中に児に HCV 感染が認められた場合は、その後の児の予後、経過に関して、現在知られている範囲で全ての可能性を説明し伝えた上で、その後、数年にわたって感染児の定期的検査を行うことに関して承諾を得た。この際、母親が育児に関して不安を抱かないよう、また(こうした状況でしばしば母親に認められることであるが)児が HCV 感染を起こしたことに関して母親として無用の罪悪感を抱かぬよう説明(情報開示)に特段の配慮を払った。(鳥取大学医学部倫理審査委員会承認済)

### C. 研究結果

#### 1) HCV 母子感染率

分担研究者各施設における HCV RNA 陽性妊婦からの出生児の感染状況を、出生時から前方視的に追跡調査した症例のみに限り集計検討した。乳児から頻繁に採血検査することは困難であるので、仮にある一時期のみ児が HCV RNA 陽性とな

ったとしても検査と検査の狭間に入れば見逃されている可能性がある。そこで乳児期初期にワンポイントのみ HCV RNA が陽性となりその後は陰性の症例は除外し、生後 6 カ月以内に HCV RNA 陽性となり、その後 6 カ月以上にわたり児が HCV RNA 持続陽性となったものを対象として集計した。出生児の持続的 HCV 母子感染率は集計した 5 施設で多少異なり 7.5%~11.9%であった。これら各施設の症例を集計すると 421 例となり、その内 41 例の児に持続感染が認められた。すなわち平均持続的母子感染率は 9.7%であった(表)。

#### 2) HCV 母子感染の risk factors

前年度に引き続き母子感染の要因に関してウイルス学的因子、妊娠経過、分娩様式、母乳などを検討した。HCV 抗体のみ陽性の妊婦からの出生児では感染は証明されず、母子感染が起こった例の母はすべて HCV RNA 陽性であった。HCV genotype、母乳哺育の有無による差は認められなかった。

各分担研究者ではほぼ一致した risk factor は妊婦の高ウイルス量のみであったが、これに関しても有意の差が認められなかった施設があった。前年度の検討で緊急帝王切を含んだ帝王切分娩と経膈分娩とでは殆どの施設で児の感染率に差がなかったが、1 施設(鳥取大学)では HCV RNA 高値妊婦群でみると、経膈分娩児が帝王切開児より有意に高率に感染していた。

今年度は上記の点を更に検討するため、各分担研究者施設において分娩前 1 カ月～分娩後 1 週間間に HCV RNA が定量出来た妊婦からの出生児のみを対象として集計した。HCV RNA 定量法は施設、時期により異なっていたが、もっともよく使われていたのは DNA probe 法とアンプリコア

モニター法であったので、この2法によって測定されていた症例についてそれぞれ別々に検討した。図1に示すごとくDNA probe法によって測定された症例では出生児に感染が起こった例の妊婦は血中ウイルス量がすべて1Meq/ml以上と高く、非感染例に比し有意に高値であった。しかし図2に示すアンプリコアモニター法によって測定された症例では感染児の母はいずれも100Kcopy/ml以上の高ウイルス量であったものの症例数が少ないためもあって有意ではなかった。

集計症例121例中感染した児は17例(14,0%)ですべて経膈分娩児(100例)であった。

帝王切開により出産した21例の中には感染した児はなく、この差は5%の危険率で有意となった。前述の持続的母子感染率にくらべやや高率であるが、これは妊婦のHCV RNA量が定量検査される程度に明らかに高いものが集計されたための偏りと考えられる。

### 3) 母子感染によるHCV持続感染児の経過

前述のHCV持続感染乳児についてHCV RNA、肝機能などを追跡調査した。前方視的に出生時から追跡調査していてHCV RNA陽性となった感染児42例中12例(28,6%)で追跡調査期間中に血中HCV RNAが検出されなくなった。消失時期は生後9カ月～3歳であった。しかしこれらとは別に一旦陰性化したHCV RNAが後に再び持続陽性化した1例があった。HCV RNA消失例の多くで血清transaminaseの上昇が見られた時期が観察されていたが、HCV RNA消失時期との関連は明らかでなかった。大戸班員の症例では初めからHCV RNA量の低い症例でHCV RNA消

失が認められているが、他の班員の症例ではHCV RNA量の変動があり、かなり高いHCV RNA量を示したものが後に消失した症例も認められた。

4) 小児C型慢性肝炎症例にinterferon投与を行ったところ成人と同等以上の効果がみられ、それらの長期予後を調査したところ、ウイルス再出現例はなく、発育に長期的にも悪影響が認められなかったことが明らかになっている(Shiraki et al. Eur J Ped, 161:629, 2002)。最近認可されたPEG-Interferonはこれまでのinterferonとくらべ注射回数を減らせる利点があり、小児への適応が望まれるので、その有効性、副作用などを調査するための多施設共同試験プロトコルを検討した。

5) これまでの知見をもとにHCVキャリア妊婦ならびにその出生児の指導管理基準を検討した。特に検査の時期、間隔、感染児の治療開始時期などについて班員の間で討議した。その結果、対象妊婦に説明すべき事項、HCVキャリア妊婦の管理指導、および出生児の検査プロトコルの3つの項目に分けて設定することとし、更に討議を重ねて平成16年度中に指導管理基準を策定することとした。

6) 各分担研究者の研究結果の概要は以下の如くであった。

大戸班員: 低浸淫感染地区におけるHCV母児感染の現状を把握し、母体血中ウイルス量以外の危険因子を明らかにすること目的とし、母子感染率および危険因子を検討した。さらに、感染した児の長期予後を明らかにすることを目的として、感染児8症例における定期的な肝機能検査およびウイルス学的検討を行った。HCV-RNA陽性の

母親からの感染率は7.5%(8/107名)であった。感染危険因子として、分娩時期、在胎週数、分娩様式、分娩時間、出血量、流早産徴候・妊娠中毒症徴候・胎盤剥離所見の有無について検討したが、有意な差はみられなかった。感染した児の検討では、3歳以降の症例における自然寛解例は50%(3/6名)でウイルス量は低値であったのに対し、持続感染例においては、ウイルスは早い時期より陽性化し高ウイルス量である傾向がみとめられた。

稲葉班員： HGVはHCVと同じフラビウイルス科に属するRNAウイルスであるが、HCV同様母子感染を生ずることが判明しているののでこの両者の母子感染を比較検討した。

HCVキャリア妊婦78名からの出生児105名を6-72ヵ月間定期的にフォローアップし、内10名(9.5%)で少なくとも6ヵ月間血中に持続してHCV RNAが検出可能で、9名は生後1ヵ月以内にHCV RNA陽性となった。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ことが強く示唆された。母体血中のウイルス量と母子感染に明らかな関連は見られなかった。これら10名のキャリア化児中6名(60.0%)が肝機能異常( $sALT > 110mIU/ml$ )を呈し、4名(40.0%)が脱キャリア化したが、1名は一旦陰性化後再びHCV RNA持続陽性となった。

また妊婦3738名に、HGV-RNA検査を行い24名(0.6%)の陽性者を得た。これらキャリアからの出生児14名を6-44ヵ月間定期的にフォローアップした。14名中9名(66.7%)が6ヵ月以上持続して血中にHGV-RNAが検出可

能で、4名(44.4%)は1ヵ月以内に陽転した。残りの5名も3ヵ月以内にHGV-RNA陽性となり、児の陽転時期より、HCV同様、胎内、あるいは産道感染が強く示唆される結果であった。HGV母子感染では、症例が少ないながら、分娩前の母体血中ウイルス量に相関する傾向がうかがわれた。また、これら9名のキャリア化児中わずかに1名(11.1%)の児が肝機能異常( $sALT > 110mIU/ml$ )を呈したが、HCVとの重複キャリア児であった。

HCV、HGVいずれにおいても、帝王切開での分娩では母子感染は見られなかった。しかし厚生労働科研においても帝王切開における母体の死亡率は、経膣分娩の8倍に達することがわかっており、帝王切開の選択は産科的適応によるべきであると考えられる。

松井班員： C型肝炎ウイルス(HCV)母子感染の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)が知られているが、その他の胎内および産道感染に関わるリスク因子は明らかになっていないのが現状である。出産前1ヵ月以内～出産後1週間以内の母体HCV-RNAが定量されている妊婦から出生した児8例の検討では、予定帝王切開例2例中2例で母子感染は成立せず、経膣分娩6例中1例で感染成立した。しかし、分娩前後にHCV-RNAが定量されていない妊婦も対象にして検討したところ、予定帝王切開例でも1例が感染成立しており、妊娠・分娩経過の違いと感染成立との間に明らかな関係は見出されなかった。当院の

母子感染成立例の現況は、HCV-RNA 5 Meq/ml 以上でセロタイプは group1 が多く、従来のインターフェロンの効果は確かでない症例が多いことが示唆された。予定帝王切開により実際に母子感染リスクを軽減できる程度を示すことは難しく、また、HCV 母子感染例の治療法も現在変化しつつあることを考えると、HCV 母子感染防止策の 1 つとしての予定帝王切開術の選択には慎重な姿勢が必要である。

藤澤班員：HCV-RNA 陽性の妊婦 (HLA-A2) から経膈分娩で生まれた Monochorionic diamniotic の一卵性双生児 (HLA-A2) において、第 1 子は HCV 感染がみられず、3 分後に出生した第 2 子にのみ HCV 持続感染がみられた。この一卵性双生児の胎内環境は全く同一であり、妊娠中、分娩時を通じて侵襲的産科的処置は受けていなかった。この親子について母子間のウイルス遺伝子解析と免疫応答を検討し母子感染のリスク因子を探った。HCV に対する CTL 機能を検討したところ、母親および第 2 子 (感染例) では Tetramer は陽性であったが、第 1 子 (非感染例) は 3 種類の Tetramer に対してすべて陰性であった。また Elispot assay では 3 例とも弱い反応を示したが、有意な結果ではないと判断した。双生児の HCV に対する T 細胞機能にはいずれも (感染児、非感染児) 問題を見いだせなかった。

成人の C 型慢性肝炎の多くは難治であり単独 IFN 療法での著効率は約 30% である。一方、小児では同様の治療法でしかも基礎疾患に血液・悪性腫瘍のある患者を含めても著効率は約 50% と成人より優秀でかつ副作用は少ない。

2003 年 12 月より我が国でも PEG-IFN 療法が認可された。成人の著効率は従来の IFN 製剤より高く、かつ副作用も軽度とされている。そこで小児 C 型慢性肝炎の PEG-IFN の適応と投与方法を考案した。

戸莉班員：当院及び関連病院にて HCV RNA 陽性、あるいは HCV 抗体高力価陽性の妊婦より出生し、その後の経過で HCV 感染の有無を観察可能であった 41 例に対し、分娩様式 (予定帝王切開、緊急帝王切開、自然分娩)、授乳法、在体週数、出生時体重、母体の HCV RNA 量、出産後より RNA 測定時するまでの期間、検出された HCV の genotype あるいは serotype について評価した。今回の検討では母子感染率を上昇させる明らかな要因は認められなかったが、予定帝王切開例では母体のウイルス量にかかわらず 1 例も感染が成立した例はなかった。

長期観察し得た HCV 母子感染例から連続して採取した血清より抽出した HCV RNA から E2 遺伝子の RT-PCR を実施、サブクローニングの後、塩基配列の決定を行い、推定されるアミノ酸配列の経時的変化に関する検討した。母子間のウイルスの hyper variable region (HVR) の配列は、長期の経過により大きく変異していた。

田尻班員：現在外来フォローしている C 型肝炎母子感染の 13 例に関して、肝機能の推移などについて検討した。ウイルス量については、13 例中 10 例は、最近の 6 ヶ月間は高ウイルス血症の状態であり、低ウイルス血症であった

のは、3例のみであった。HCV RNA の genotype は、1型が9例、2型が1例、判定不能が3例であった。これら13例に関して、最近の検査値（ALT と HCV RNA）から IFN 治療の適応の有無を検討した。最近 6 ヶ月間で異常値を示したものは13例中6例であり、これら6例が現時点では IFN 治療の適応ありと判断される。残りの7例は適応なしとの判断になるが、肝機能正常が長期間持続する小児 C 型慢性肝炎も存在することから、これらの症例についても引き続き、外来フォローが必要と考えられた。とくに、IgG 上昇、膠質反応高値などの検査所見を伴う一部の症例では、肝炎の活動性の判定には、肝生検が必須であると考えられた。

神崎班員、日野班員：C 型肝炎ウイルス（HCV）母子感染小児の臨床経過を検討した。生後 6 カ月以前に HCV 感染が成立するが、幼児期に HCV RNA が陰性化するいわゆる寛解例が少なからず存在した。HCV RNA 持続陽性例では、トランスアミナーゼ値の上昇が乳児期から認められることが多かったが、一旦は軽快傾向を示した。その後も HCV RNA が持続陽性である場合、トランスアミナーゼ値が再度悪化しており、定期検査の継続が必要と考えられた。家族調査から HCV 感染の高い家族内集積が確認された。

木村班員：HCV 母子感染 15 例について自然歴と感染児に対するインターフェロン療法の治療効果について検討した。その結果、(1) HCV-RNA 自然陰性化群は、いずれも 3 歳までに HCV-RNA の自然陰性化をみた (40%)。 (2)

HCV-RNA 持続陽性群と自然陰性化群の臨床的比較では、genotype（グループ群別）、分娩様式、栄養法による差異はみられなかった。

(3) インターフェロン療法を行った 3 症例の内 1 例に HCV-RNA の消失をみた。(4) インターフェロン療法では、ある程度肝機能の変動していて、肝組織の活動性が低く、genotype はグループ 2 で、さらにウイルス量が低い症例に治療効果があると考えられた。以上より、3 歳までに HCV-RNA の消失をみない症例は、インターフェロン療法の適応であるが、良い治療効果を得るには治療前に、肝機能、肝組織の活動性、genotype、さらにウイルス量を考慮する必要があると考えられた。

#### D. 考察

欧米においては HCV キャリアの多くがヒト後天性免疫不全ウイルス（HIV）のキャリアでもあり、この際には HCV の母子感染が高率に起こることが知られているものの、HIV 感染を伴わない場合の母子感染についての報告は少ない。わが国では HIV 感染妊婦の頻度はまだ低率であり、HCV のみの母子感染を調査しやすいと言える。しかしわが国の HCV キャリア率は高齢者で高く若年層では比較的到低く、妊婦での HCV キャリア率も 1% 以下であるため、単独の施設で経験される HCV キャリア妊婦の数は多いとは言えず、その疫学的研究は必ずしも容易でない。その為、本研究では多施設共同研究で短期間に結論に到達することを目指した。

本研究においても HCV RNA 陽性妊婦からの出生児への母子感染率は、分担研究者の施設毎に多少異なり、7.5%～11.9%であった。これら各施

設の症例を集計すると 421 例となり、その内 41 例の児に持続感染が認められた。すなわち平均持続的母子感染率は 9.7%であり、これが現在のわが国の HCV 母子感染率といえよう。これは従来の報告に比べ高いように見えるが、これまでの報告が HCV 抗体陽性妊婦を母数にしているものが少なくなかったためでもあろう。HCV RNA 陰性で HCV 抗体のみ陽性の妊婦からの母子感染は起こっていない。

HCV 母子感染の要因として、各分担研究者でほぼ一致を見たのは出産時における妊婦の血中 HCV RNA 量であった。各分担研究者施設において、分娩前 1 ヶ月～後 1 週間に HCV RNA 量の測定が行われた症例について集計し検討したところ DNA probe 法によって測定された症例では出生児に感染が起こった例の妊婦は血中ウイルス量がすべて 1Meq/ml 以上と高く、非感染例に比し有意に高値であった。またアンプリコアモニター法によって測定された症例では感染児の母はいずれも 100Kcopy/ml 以上の高ウイルス量であった。但し高ウイルス量の妊婦から生まれても母子感染が起こらない症例も少なくないことから、母子感染成立には母体の HCV ウイルス量以外の要因が存在することは明らかである。

一般に感染成立にはある量以上のウイルスが伝播することが必要と考えられる。伝播するウイルス量 = (血中ウイルス濃度) × (母から出生児への移行血液量) であるはずである。我々の先行研究 (Kaneda et al. J. Pediatr. 130:730, 1997) で、分娩時の母から児への移行血液量には分娩毎に大きな差があるが、予定帝王切開の場合は、経膣分娩や緊急帝王切開に比べ移行血液量が有意に少ないことが明らかになっている。これは

陣痛により胎盤のバリアーが破綻し、母体血が臍帯を通じて児へ送り出されるためと考えられる。

したがって母体血中の高 HCV ウイルス量以外の要因として、最も疑われるのは分娩様式である。HCV 母子感染の場合、感染児の多くで臍帯血にごく少量の HCV RNA が検出され、児が HCV RNA 陽性になるのも生後 1 カ月以内が多く、遅くも 3 カ月以内であることを考えると、分娩時に母から新生児にウイルスが伝播したと考えるのが自然である。

HCV 母子感染の頻度に関して、これまで帝王切開分娩と経膣分娩とで差がなかったとする報告が多いが、帝王切開出生児で感染頻度が低かったとする報告もある。これまでの研究で各分担研究者の症例では、一施設 (鳥取大学) を除き分娩様式による母子感染の頻度に有意差が認められなかったため、今年度は前述の各施設から集計された症例について検討したところ、帝王切開例では一例も感染児が見られず、感染児はすべて経膣分娩であった。この差は 5%水準で有意ではあったが、この集計以前にはいくつかの分担研究者施設において少数ながら予定帝王切開にもかかわらず感染児が発生している。また HCV 感染児の短期的予後はさほど悪くないこと、帝王切開による妊婦の死亡率が経膣分娩よりはるかに高いこと、出生児の障害が起こりやすいことなどの理由から、HCV 母子感染に関しては帝王切開の適応にならないという点で各分担研究者の意見が一致した。

母乳哺育と母子感染率の間にはどの施設でも全く関係が見られなかった。これは前述の如く感染の時期が出産時と考えられることから納得でき、HCV キャリアである母からその児への母乳哺育を禁ずる必要がないことが確かとなった。

HCV 母子感染児の追跡調査で、生後 6 カ月以上持続感染となった児でも生後 3、4 歳までに血中から HCV RNA が検出されなくなる症例が、全施設を通じて約 30%存在した。持続感染が続く症例とそれから脱する症例との違いを調査したが、現在までの段階では明らかな差異は認められていない。ただしいったん HCV RNA が消失した後に再び陽性化した症例が見つかったので、これから HCV RNA 消失例がそのまま脱キャリアしたのか、あるいは成人になって再び陽性化することがないかさらに慎重に追跡調査する必要がある。

小児の慢性 C 型肝炎に対する interferon の効果は成人と同程度ないしそれ以上であり、短期的副作用も重篤でないことは我々の先行研究で明らかになっており、長期的な成長にも悪影響がないことが明らかとなった。しかし前節に述べた如く、HCV 母子感染例にはウイルス自然消退例があることが明らかになったことより、何歳の時期に、どのような症例に対して積極的治療を開始するかを決定するため、母子感染例の自然歴が今後さらに明らかにされる必要がある。また最近認可された PEG interferon は、その注射回数が少ない点からも小児に適していると考えられ、その効果、副作用に関して調査するため投与試験プロトコルを検討している。

HCV キャリア妊婦に対する指導において、母子感染の要因のみならず、出生児が感染した場合の予後を明確にすることにより、的確な情報を与えて不安を軽減させる効果が期待できる。現在、検討中の HCV キャリア妊婦とその出生児に対する指導管理基準においてもこの点を重視し、はじめに妊婦に知らせるべき HCV 母子感染に関する事項を整理して掲げた後に、妊婦の検査指導、およ

びその出生児の検査の時期、生活などに関してまとめる予定である。

## E. 結論

1) わが国における HCV RNA 陽性妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査した結果、生後 6 カ月以上にわたり HCV RNA 持続陽性となった率は分担研究者の施設毎に多少異なり、7.5%～11.9%で、平均持続的母子感染率は 9.7%であった。

2) 母子感染の要因に関してウイルス学的因子、妊娠経過、分娩様式、母乳などを検討したが、有意差が見られたのは妊婦の高ウイルス量のみであった。但し高ウイルス量であっても母子感染が起こらなかった症例も多く、他の要因の存在が示唆された。

各分担研究者施設で分娩周辺期に妊婦の HCV RNA 量が測定された症例の集計では、帝王切開で感染が全く起こらず、経膈分娩児との差が有意であった。ただし帝王切開によるデメリットを考慮すると HCV 母子感染に関しては帝王切開の適応とはならないと考えられた。

母乳哺育の有無、HCV genotype などによる母子感染率の差は認められなかった。

3) HCV 母子感染児のうち生後 4 年以内に感染状態を脱する症例が全施設平均して約 30%あった。その要因についてウイルス変異を含めて検索したが結論に達しなかった。

4) これまでの知見を基に HCV キャリア妊婦ならびにその出生児の指導管理基準案を検討した。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 白木和夫: C型肝炎ウイルス母子感染とキャリア妊婦への対応. 生活教育 47(12): 22-28, 2003.
- 2) 白木和夫: 小児C型肝炎の現況と問題点. Medical Corner 113(1):26-28, 2003.
- 3) 白木和夫: 妊娠中の肝炎ウイルス感染について. 治療 85(4):1473-1475, 2003.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 白木和夫、長田郁夫: HCVの母子感染. 臨床医 28:19-21, 2002.
- 7) 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.
- 8) Ohto H, Ujiiie N, Takeuchi C, Sato A, Hayashi A, Ishiko H, Nishizawa T, Okamoto H. TT virus infection during childhood. Transfusion 42(7):892-898, 2002.
- 9) 大戸 斉, 氏家二郎, 有賀裕道, 石井 勉, 藤森敬也, 大川敏昭, 佐藤 章. ウイルス母子感染: 母子間輸血現象からの機序と感染予防. 日本新生児学会雑誌 ;39:596-600. 2003.
- 10) 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.
- 11) Inui A, Fujisawa T, Sogo T, Komatsu A, Isozaki A, Sekine I: Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. J Gastroenterol Hepatology 17: 617-9, 2002
- 12) 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
- 13) 藤澤知雄、乾あやの、十河 剛、小松陽樹: 小児期におけるB型・C型慢性肝炎の治療の進歩. 化学療法の領域. 19: 1613-1623, 2003
- 14) 乾あやの、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄: C型肝炎に対するインターフェロン、リハビリ併用療法. 小児科. 44:840-845, 2003
- 15) Sugiura T, Goto K, Imamine H, Ando T, Ban K, Sugiyama K, Togari H. Prevalence of SEN virus among children in Japan. Virus Res. 2004 (in press).
- 16) 長田郁夫, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 神崎 晋: ウイルス肝炎, その病態と診断, その他のウイルスによる肝炎. JIM 13, 687-690, 2003.
- 17) 大和靖彦、木村昭彦、中島英輔、前田公史、熊谷優美、松石豊次郎. HCV母子感染: HCV-RNA自然陰性化群と持続陽性群の臨床的

比較. 日本小児栄養消化器肝臓学会誌

2003 (印刷中)

18) Nakashima E, Fujisawa T, Kimura A, Kage M, Yamamoto Y, Maeda L, Kumagae M, Ushijima K, Yamashita Y, Matsuishi T. Efficacy of interferon-alpha treatment in Japanese children with chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 18:411-414, 2003.

19) 三善陽子, 沢田敦, 古座岩宏輔, 近藤宏樹, 虫明聡太郎, 田尻仁: C型肝炎母子感染の前方視的研究: 感染率及び関連因子の検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 16:29, 2002.

20) 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.

21) 大島教子, 西川正能, 稲葉憲之: HCV母子感染. 周産期医学 32: 894-896, 2002.

22) 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(増刊号): 97-100, 2002.

## 2. 学会発表

1) 白木和夫: 小児 C 型肝炎の現状と問題点. 日本短波放送, 2003 年 3 月.

2) 白木和夫: 小児のウイルス肝炎の動向. 第 26 回日本医学会総会, 福岡, 2003 年 4 月.

3) 白木和夫: わが国における小児ウイルス肝炎の動向. 第 9 回東海小児肝疾患研究会. 名古屋, 2003 年 9 月.

4) 石井 勉, 大戸 齊, 杉山 誠治, 河原田 勉, 有賀 裕道, 平井 滋, 氏家 二郎. C 型

肝炎ウイルス (HCV) の超可変領域における変異に関する検討 - 母子感染をきたした 2 症例における観察 - 母子感染 2 症例での C 型肝炎ウイルス超可変領域における変異に関する検討. 第 39 回日本新生児学会 2003 年 7 月.

5) 杉浦時雄, 後藤健之, 安藤寿啓, 杉山幸八郎, 戸苅創: 日本人小児における SEN Virus 感染の検討. 第 30 回日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会 (2003, 11/7~11/8, 北九州).

6) 田尻仁, 尾崎由和, 澤田敦. 急性肝炎の変遷: 過去 10 年間の小児 B 型及び C 型ウイルス肝炎についての臨床的検討. 第 35 回日本肝臓学会西部会 2003 年 11 月.

7) 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. Joint Congress of the British Society for Immunology and the British Society for Allergy and Clinical Immunology (2002, 12/3-6, Harrogate, UK).

図1 プローブ法によるHCV-RNA量の分布(対数表示)

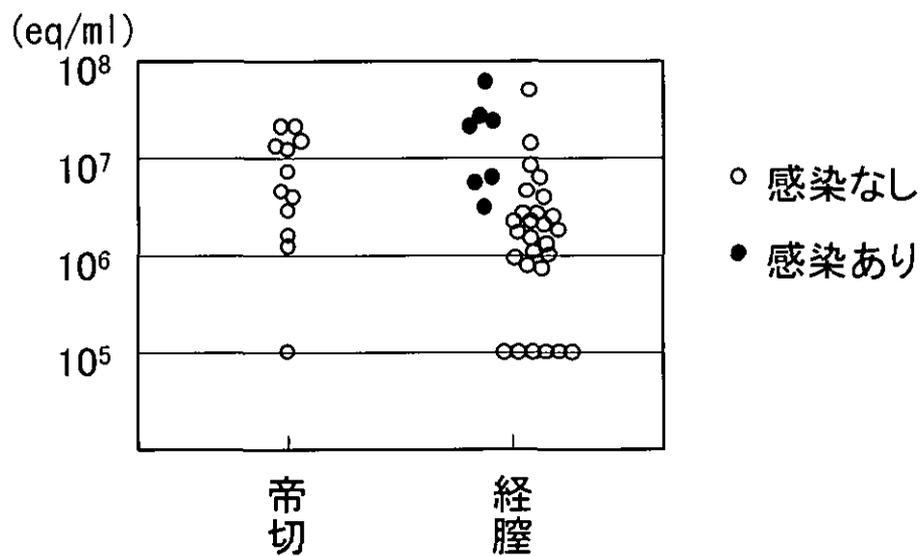


図2 アンプリコアモニター法によるHCV-RNA量の分布

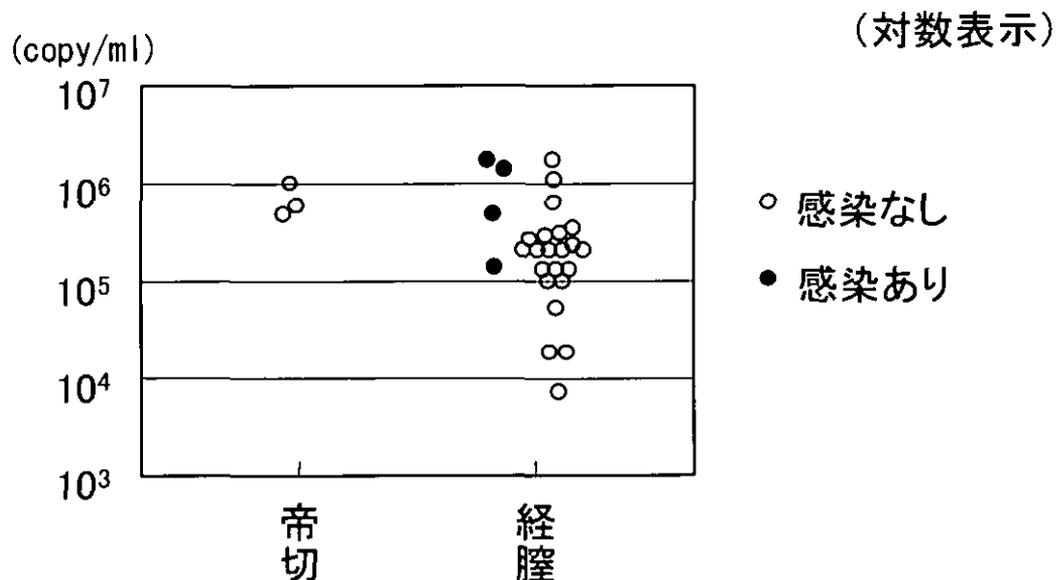


表 HCV RNA陽性妊婦から出生した乳児のHCV持続感染率\*  
 —出生児50例以上について前方視的に調査した5施設の集計—

	出生児数	持続感染児数	感染率
福島医大	107	8	7.5%
獨協医大	105	10	9.5%
防衛医大	69	7	10.1%
大阪大	81	9	11.1%
鳥取大	59	7	11.9%
計	421	41	9.7%

\*:6ヶ月以上HCV RNA持続陽性

## II. 分担研究報告書

## C 型肝炎ウイルスの母子感染における分娩時の危険因子の検討と 感染児の予後の観察

分担研究者 福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 大戸 斉  
協力研究者 同 小児科 石井 勉

### 研究要旨

【目的と方法】C 型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染の頻度および感染の危険因子が明らかになり、さらに感染した児の経過と予後についても判明しつつある。本研究では、低浸淫感染地区における HCV 母児感染の現状を把握し、母体血中ウイルス量以外の危険因子を明らかにすること目的とし、母子感染率および危険因子を検討した。さらに、感染した児の長期予後を明らかにすることを目的として、感染児 8 症例における定期的な肝機能検査およびウイルス学的検討を行った。

【結果】HCV-RNA 陽性の母親からの感染率は 7.5%(8/107 名)であった。感染危険因子として、分娩時期、在胎週数、分娩様式、分娩時間、出血量、流早産徴候・妊娠中毒症徴候・胎盤剥離所見の有無について検討したが、有意な差はみられなかった。感染した児の検討では、3 歳以降の症例における自然寛解例は 50%(3/6 名)でウイルス量は低値であったのに対し、持続感染例においては、ウイルスは早い時期より陽性化し高ウイルス量である傾向がみとめられた。

【考察】本研究の対象地区での HCV 母子感染の頻度は、昨年報告および従来報告例と同程度であった。感染危険因子に関する検討では有意な因子は認められなかったが、今後は分娩に近い時期でのウイルス量を考慮に入れた検討が必要であると考えられた。また、感染した児の経過については、母体よりのウイルス移行量が一つの予後因子である可能性が推察された。

### A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染において、母体血中 RNA 量は重要な感染危険因子の一つとして確立している。しかし妊娠中および分娩時の RNA 量を減少させることは困難であるため、HCV の母子感染防止の見地からは、RNA 量以外の感染危険因子を、特に感染の起こる分娩時における危険因子の同定が重要である。また、感染した

児に対し適切な治療を行うためには、ウイルスの自然排泄に関わる要因を検索し児の自然経過と予後を明らかにすることが必要である。

以上より本研究においては、1) HCV 母子感染の感染率、2) 妊娠時および分娩時における感染危険因子、3) 感染した児の自然予後の相違にかかわる因子、について明らかにすることを目的とし

て HCV-RNA 陽性母親とその児について検討を行った。

## B. 研究方法

1) 1990年6月から2003年12月までの間に福島県の関連15病院を受診した妊婦に対し、同意を得て施行した第2世代HCV抗体スクリーニング検査陽性例、および他施設からのHCV抗体陽性例に対し、nested RT-PCR法により血中HCV-RNAの検出、および希釈法によりウイルスの定量を行った。HCV-RNAが陽性であった母親から出生した児で、経過観察の可能であった107症例を対象とし(内訳は、母親が98名で双胎例2例と同胞例7組を含む)、感染率を算出した。

2) これらの症例のうち、次に挙げる感染危険因子が判明している66症例(非感染群58症例と感染群8症例)を対象として各因子について検討を行った。(感染危険因子としては a. 分娩時期(在胎週数)、b. 分娩様式、c. 分娩時間、d. 出血量、e. 流早産徴候の有無、f. 妊娠中毒症徴候の有無および g. 胎盤剥離所見の有無について検討した)。また統計解析にはSPSSを用いた。

3) 母子感染をきたした8症例に対し、ALT、HCV抗体、HCV-RNA (nested RT-PCR法および希釈法による定性と定量)を定期的に検査するとともに genotype を同定し、児の経過および予後について検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、福島県立医科大学倫理委員会の承認が得られており、また対象である母親および家族から本研究への参加に関してインフォームド・コンセントが得られている。

## C. 研究結果

### 1) HCV-RNA 陽性母親での感染率

HCV-RNA 陽性の母親から感染をきたした児は107例中8例で感染率は7.5%であり、これは昨年との報告と同率であった。また、同胞例での感染は認めなかった。

### 2) 妊娠時および分娩時における感染危険因子の検討。

a. 感染群では早期産1例(12.5%)で、非感染群では7例(12.1%)であり、分娩時期で感染の有無に有意差はなかった。また、在胎週数においても、感染群では39.7週、非感染群では38.7週と有意差を認めなかった。(表1、2)

b. 分娩様式については、経膣分娩、陣痛開始前の待期的帝王切開および陣痛開始後の緊急帝王切開に分類し比較した。感染群では各々、6例(75.0%)、2例(25.0%)、0例(0%)であり、非感染群の43例(74.1%)、6例(10.3%)、9例(15.5%)と比較し各分娩様式で有意差を認めなかった。(表3)

c. 経膣分娩例において、陣痛発来より児娩出までを分娩時間として検討を行った。感染群(4例)は平均7.2時間であったのに対し非感染群(43例)では平均7.6時間であり、有意差はみられなかった。(表4)

d. 経膣分娩例において、陣痛開始から児娩出までの出血量を分娩時出血量として検討した。感染群では平均309.8mlで非感染群では平均385.3mlであり、感染群で少ない傾向にあったが、有意差は認められなかった。(表5)

e. 内服および注射薬による子宮収縮抑制剤の投与を流早産徴候として、全妊娠経過にける同徴候

の有無について検討した。流早産徴候は非感染群では18例(31.0%)でみられたのに対し、感染群では2例(25.0%)で、流早産徴候の有無に有意差はなかった。(表6)

f. 全妊娠経過における妊娠中毒症の有無について検討した。中毒症は非感染群では12例(31.0%)にみられ、感染群では0例で有意差をみとめなかった。(表7)

g. 分娩後の胎盤所見から、胎盤剥離徴候の有無を検討したが、両群で剥離を認めた症例はなかった。(表8)

### 3) 感染した児の予後に関する検討(図1)

感染した8症例は、6例が母親の予視的スクリーニング群からの症例(症例1~6)、2例は母親がHCVキャリアであるため当院に紹介された例(症例7~8)であった(経過観察期間:4か月~12年1ヶ月)。3歳を過ぎた6例のうち3例(50%)で持続感染に移行した。IFN治療を施行した症例はなく、HCV-RNAの陰性化例はすべて自然寛解例であった。持続感染例の経過において、HCV-RNAは生後早期より陽性化し、高いウイルス量( $<10^5$  copies/ml)が検出された。ALT値の推移については、ほとんど症例で軽度から中等度の上昇で経過したが、強い上昇と低下を繰り返した1例がみられた。自然消失例の経過においては、ウイルス量は低値( $10^1$  copies/ml)であり、3歳まで全例が陰性化していた。また消失する時期に一致して肝機能が軽度上昇していた。genotypeの比較では、持続感染例と自然寛解例の間で一定の傾向はみられなかった。

### D. 考察

HCV-RNA陽性母親での感染率は、7.5%と昨年と同率であり、本研究での低浸淫感染地区においても、母児感染率は諸家の報告同様であることが判明した。

妊娠時および分娩時における感染危険因子として、分娩時期、在胎週数の検討、分娩様式、分娩時出血量、流早産徴候、妊娠中毒症、胎盤剥離徴候に関して検討したが、有意な危険因子は見出せなかった。感染頻度減少の見地からは、待期的帝王切開の有用性が期待されたが、経膈分娩と差はみられなかった。帝王切開は侵襲性の高い処置であるため、その適応の決定のためには慎重にならざるを得ない。今後は母体ウイルス量によるリスク分けを行った上での感染防止に対しての有用性の検討が必要と考えられた。分娩時間および出血量は、母児間輸血の多寡を決定する1因子であり、感染率への影響が十分に考えられたが有意差はなく、逆に非感染群において多い傾向がみられた。この因子に関しても、母体ウイルス量、それも分娩に近い時期でのウイルス量を考慮に入れた検討が必要と考えられた。妊娠期におけるウイルス陽性妊婦の管理の指標とするため流早産徴候、妊娠中毒症について検討を行ったが、感染群と非感染群では差はみられなかった。臍帯血での児ウイルス検査の陽性例がなかったことを考慮に入れると、妊娠期での感染はまれなため、本因子は感染率に影響しない可能性が考えられた。

本研究においては感染した児の50%が持続感染に移行した。従来報告より低値であったが、3歳まで達していない高ウイルス量の児を考慮すると持続感染例は同等の頻度になると推測された。