

200400687A

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 白 木 和 夫

平成17（2005）年3月

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 16 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 白木 和夫

平成 17 (2005) 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 (HCV) の母子感染におけるリスク因子と感染児の転帰 および妊婦 HCV 感染率の推移と輸血既往歴との関連性の検討 ----- | 1 |
| 大戸 斉、石井 勉 | |
| 当科における HCV 母子感染 -特にリスクファクターについて ----- | 16 |
| 稲葉憲之、大島教子、池田綾子、西川正能、渡辺 博 | |
| 当院における C型肝炎ウイルス母子感染調査の結果 ----- | 21 |
| 松井 陽、須磨崎 亮、工藤 豊一郎、長谷川 誠 | |
| 小児期の C型慢性肝炎に対する PEG-IFN 療法 ----- | 26 |
| 藤澤知雄、乾あやの、十河 剛 | |
| C型肝炎ウイルス母子感染例の自然経過及びC型肝炎ウイルス母子感染 成立要因に関する検討 ----- | 31 |
| 戸苅 創、後藤健之、杉浦時雄、伊藤 孝一 | |
| C型肝炎母子感染症例の予後：自然経過とインターフェロンの効果 ----- | 40 |
| 田尻 仁 | |
| HCV 母子感染のリスクファクターに関するケースコントロール研究 -特にゲノタイプ、同胞の感染状況、感染児の肝機能と ウイルス RNA の推移について- ----- | 45 |
| 森島恒雄 | |
| C型肝炎ウイルス母子感染小児の臨床経過に関する検討 ----- | 51 |
| 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 | |
| 母体 HCV 感染者より出生した児 20 例の臨床的検討 (2001 年以降当科受診例)- | 57 |
| 木村昭彦、大和靖彦 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | |

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野））
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) 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、6.8%～15.9%で、平均持続的母子感染率は 12.0%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。

選択的帝王切開では特殊な症例を除き HCV 持続感染は起こらなかったが、帝王切開による母児のリスクを考慮すると、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 3 年以内に感染状態を脱する症例が全施設平均して 30%近くみとめられた。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) 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作成し、共同研究をスタートした。

5) これまでの知見を基に「C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」を策定し日本小児科学会雑誌 109 巻 1 号に発表した。

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
戸苺 創 名古屋市立大学医学部教授
田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科部長
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。

3) 以上の結果を基に HCV キャリア妊産婦ならびにその出生児の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 (HBV、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への適応、効果などを明らかにするため、成人で最近認可された 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 キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針の作成に着手した。

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な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。乳児から頻り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 1 回のみ HCV RNA が陽性となりその後は陰性の症例を除外し、生後 6 カ月以上にわたり児が HCV RNA 持続陽性となったものだけ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 7 施設で多少異なり 6.8%～15.9%であったが、これは症例数が比較的少ないためと、地域による妊婦の HCV RNA 量に差があったためかと考えられる。これら各施設の症例を集計すると 460 例となり、

その内 55 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 12.0%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。これまでの研究を通じて各分担研究者でほぼ一致した risk factor は妊婦の高ウイルス量のみで、HCV genotype、母乳哺育の有無による差は認められていない。

初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。前年度は更に各分担研究者施設において分娩前1カ月～分娩後1週間の間に 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。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た。

今年度も母子感染例はほとんどすべてが経膈分娩児ないし緊急帝王切開児であったが、2施設から選択的帝王切開児のそれぞれ 1 例で母子感染が起こったと報告された。1 例は妊婦が特発性血小板減少性紫斑病のため妊娠 38 週 4 日で帝王切開されたものであり、母体の HCV RNA は測定されておらず、何らかの胎内感染要因があった可能性がある。他の 1 例は出生児に一過性に微量の HCV RNA が証明されたとするもので、持続感染例ではなく、その後の HCV 抗体上昇もみられなかった。従ってこれらが選択的帝王切開にもかかわらず母子感染した症例とするには問題があると考えられた。

3) 母子感染による HCV 持続感染児の経過

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 HCV RNA 陽性となった感染児 57 例中 15 例(26.3%)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。HCV RNA 消失時期が明らかな 30 例について Kaplan-Meier 法により検討すると、生後 1～2 歳に消失する率が高かった。これまでのところ生後 36 ヶ月以降の消失例は見られていないが、HCV RNA 持続陽性例がそのまま成人にまで移行するか否かに関しては更に長期間の追跡調査が必要である(図)。

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ールを策定した。

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管理指導指針を検討、策定した。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具体的に討議を繰り返した。その結果、①HCV 母子感染に関する現在までの知見のまとめ、②HCV キャリア妊婦の管理指導、および③出生児の検査と管理指導の 3 つの項目に分けて設定し、以下に示す「C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」として平成 17 年 1 月発行の日本小児科学会雑誌第 109 巻第 1 号に公表した。

C型肝炎ウイルス (HCV) キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針

1. HCV 母子感染に関する現在までの知見のまとめ

A. 母子感染率： 妊婦が HCV RNA 陽性の場合、約 10%である。

B. 母子感染に関する要因

1) HCV 抗体陽性、HCV RNA 陰性の妊婦から母子感染が成立した報告はない。ただし妊娠中に HCV RNA 量の変動することがあるので、妊娠後期に再検査することが望ましい。

2) リスクファクター： ①HIV の重複感染 (注：感染率が 3~4 倍上昇すると報告されている)

②血中 HCV RNA 量の高値 (注： 10^6 copies/ml 以上とする報告が多い。ただし高値でも非感染例が少なくない)

3) 分娩形式：血中 HCV RNA 量高値群であっても予定帝王切群では感染率が低い。ただし帝王切開が母児に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない。

4) 母乳栄養でも感染率は上昇しない

5) 妊婦の輸血歴、肝疾患歴、肝機能、妊娠中の異常は、母子感染率と関連がない。

6) HCV の genotype による母子感染率の差は見られない。

7) 第 1 子とその後生まれる児の HCV 母子感染の有無との間には一定の関係が認められない。

C. 感染児の病態

1) 感染した児は生後 0~3 か月頃までに HCV RNA 陽性となる。

2) 母親からの移行抗体があり、出生児は感染の有無に関わらず生後 12 か月過ぎまで HCV 抗体陽性のことがある。

3) 母子感染で HCV RNA 陽性となった乳幼児では、しばしば軽度の AST、ALT の上昇を認めるが、劇症肝炎を発症した報告はないし、外観的には無症状で成長発育にも影響がない。

4) 母子感染児の約 30%は生後 3 年頃までに、自然経過で血中 HCV RNA が陰性になる。ただし体内から完全にウイルスが排除されたか否かはまだ明らかでなく、その後再陽性化する可能性は否定されていない。

5) 3 歳以後も HCV RNA 陽性の小児では時に AST、ALT の上昇がみられるが、通常、B型肝炎にくらべ肝線維化の進行は遅く、小児期に肝がんを発症した報告はない。その後の一生にわたる長期的予後に関してはまだ明らかでない。

2. 妊婦の検査と管理指導

1) HCV 抗体検査： 輸血歴、手術歴、家族内の肝疾患など HCV 感染リスクを有する妊婦には、HCV 感染症およびその母子感染に関する情報を提供し、希望があった場合には HCV 抗体検査を行う。検査結果は直接妊婦本人に通知し、配偶者、家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。

2) HCV 抗体陽性の妊婦に対して、

① 肝機能検査と HCV RNA 検査を行い、肝機能異常およびウイルス血症の有無を調べる。HCV RNA 陽性の場合、可能なら妊娠後期に HCV RNA 定量検査を行う。

② 児への HCV 母子感染率が高くなるので、HIV 抗体検査も行うことが望ましい。但し社会的状況に充分配慮する必要がある。

③ 母子感染に関する説明を十分行い不安を除く必要がある。

(母子感染率、感染要因、児の経過、治療、妊婦自身の管理などに関して十分説明する)

④ 原則として、HCV 感染者に対する生活制限は必要ない。

⑤ 妊婦自身の HCV 感染の病態を明らかにし適切な指導、治療を受けるため肝臓専門医に紹介し受診を勧める。

⑥ HCV 感染妊婦からの医療機関内感染にも充分注意する必要がある。

3. 出生児の検査と管理指導

A. HCV RNA 陽性妊婦からの出生児

- 1) 母乳は原則として禁止しない。
- 2) 出生後 3～4 か月に AST、ALT、HCV RNA を検査する。陽性の場合には再度検査して確認する。(臍帯血や生後 1 か月以内での HCV RNA の結果は、その後の経過とは必ずしも合致しないので、その解釈は慎重にすべきである)
- 3) 生後 3～4 か月で HCV RNA が陽性の場合には、生後 6 か月以降半年毎に AST、ALT、HCV RNA、HCV 抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。
 - ①持続感染例： AST、ALT、HCV RNA 量は変動するので、複数回の検査で状態を判定する。
 - ②HCV RNA 陰性化例： 乳児期では再度陽性化することもあるので、数回の検査を行うとともに、HCV 抗体(母親からの移行抗体)が陰性化することを確認する。
- 4) 生後 3～4 か月で HCV RNA が陰性の場合には生後 6 か月、12 か月の時点で HCV RNA を検査し、陰性を確認する。できれば生後 18 か月以降に HCV 抗体陰性化を確認し、フォローを中止する。
- 5) 母子感染例の約 30%は 3 歳頃までに血中 HCV RNA が自然に消失するので、原則として 3 歳までは治療を行なわない。3 歳以降に AST、ALT 上昇が 6 か月以上持続ないし変動する症例においては AST、ALT の経過、HCV RNA 量、HCV genotype、肝生検所見からインターフェロンなどの特殊療法の適応を考慮する。
- 6) 原則として集団生活を含め、日常生活に制限を加える必要はない。

B. HCV 抗体のみ陽性で HCV RNA 陰性の妊婦からの出生児

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児に準ずるが、出生～生後 1 年までの検査は省略し、生後 18 か月以降に HCV 抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。もしまだ HCV 抗体陽性なら HCV の感染があったと考え、HCV RNA 及び AST、ALT の検査を行って、感染が既往か、現在も続いているかを確認する。

以上

6) 各分担研究者の研究結果の概要は以下の如くである。

大戸班員：低浸淫感染地区における HCV 母子感染率および危険因子を検討した。HCV-RNA 陽性の母親からの感染率は 6.8% (8/117 名)であった。感染危険因子として、分娩時期(在胎週数)、流早産徴候・妊娠中毒症徴候・胎盤剥離所見の有無、分娩時間、出血量、分娩様式、母の HCV genotype および児の男女比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。感染した児の内、3 歳以降の症例における自然寛解例は 42.9% (3/7 名)でウイルス量は低値であったのに対し、持

続感染例で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られた。

次に 1989 年 11 月からスタートした献血血液の HCV スクリーニングによって、輸血後非 A 非 B 型肝炎は大幅に減少し、この多くが C 型肝炎であることが臨床的にも確認された。そこで、この HCV 抗体スクリーニングによって、妊婦の HCV 感染率にも影響がみられたかどうかを明らかにすることを目的として、低浸淫感染地区の妊婦 24307 名について HCV 抗体陽性率と HCV-RNA 陽性率を検討した。妊婦の HCV 抗体陽性率および HCV-RNA 陽性率は世代が若くなるにしたがって低下していた。また献血血液のスクリーニング前後での HCV 抗体陽性率は 14.7%から 3.6%と著明に減少していたが、統計学的には有意差はみられなかった。

稲葉班員：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 86 名の HCV キャリア妊婦からの出生児 108 名を 6-84 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 > 110 mIU/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 23% は脱キャリア化する事が示された。

松井班員：C 型肝炎ウイルスの母子感染の頻度と重症度を観察する目的で感染母体から出生した児について前方視的ならびに後方視的調査を行った。当施設における感染の頻度は HCV RNA 陽性母体から出生した場合に 9.7% であった。感染例 11 例の長期観察では 2 例が自然治癒したものの残る 9 例のうち 1 例は既にインターフェロン抵抗性であった。感染例に対しては早期治療が奏功する可能性があり、成人となり難治化する前に治療すべきと思われた。

藤澤班員：HCV 母子感染によりキャリア化した児のうち 1/3 は 3 歳までに血清 HCV-RNA は陰性化 (脱キャリア) する。3 歳以降に血清 HCV-RNA が消失する例はきわめてまれである。母子感染によりキャリア化した児は将来、肝硬変や肝がんなどの難治性肝疾患に進展する可能性がある。若年、HCV 感染期間が短い、肝組織進行度 (とくに線維化) が軽度の 3 つはインターフェロン (IFN) 著効が予測できる

要因である。2003 年 12 月よりわが国でも PEG-IFN 療法が認可された。小児の C 型肝炎に対する PEG-IFN 療法の適応と投与方法を考案し、この研究組織の分担研究者を中心とした「小児の C 型肝炎に対する治療研究会」という多施設合同研究会を発足させ、共同研究を開始した。

戸荻班員：C 型肝炎ウイルス母子感染成立例の自然歴を明らかにするため、当院及び関連病院で自然経過を観察可能であった 11 症例について、新規に経験した 2 症例を中心に検討した。観察例では 4 歳頃までに一過性の肝障害を経験し、その後トランスアミナーゼが正常化する場合が多いことから、母子感染が成立し、一過性に肝障害を認めても、多くの場合は小児期に慢性化、重症化すること少ないと思われた。

C 型肝炎ウイルス母子感染のリスクファクターを検討する目的で、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 C 型肝炎ウイルス感染の有無を観察可能であった 55 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 C 型肝炎ウイルスの genotype あるいは serotype について評価した。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、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。

田尻班員：C 型肝炎母子感染症例 29 例について肝機能と HCV RNA の推移について検討した。prospective case に追跡した 13 例の中で、経過中に HCV RNA が自然に消失したものは (脱キャリア化)、3 例 (23%) のみであった。prospective case の肝機能は、生後 3~6 ヶ月の間に異常値 (ALT 値 30 IU/l 以上) を示すものが多かった (生後 0~3 ヶ月では 50%、生後 4~6 ヶ月では 83%、生後 7~9 ヶ月では 50%、生後 7~12 ヶ月では 50%)。ALT ピーク値が 100 IU/l 以上を示したものは、13 例中 5 例であり (平均 192 IU/l、範囲 137~234 IU/l)、C 型母子感染の肝炎は乳児期では軽度と考

えられた。生後 12 ヶ月以降は、肝機能異常 (ALT 値 30 IU/l 以上) の頻度は、生後 13 ~18 ヶ月 72%、生後 19~24 ヶ月 75%、生後 25~30 ヶ月 50%、生後 31~36 ヶ月 33% であり、生後 25 ヶ月以降に肝機能異常の頻度は明らかに減少した。その傾向は、7 歳まで見られ、とくに中等度異常 (ALT 値 60 IU/l 以上) の症例は、4 歳から 7 歳までの間には認めなかった。

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。母子感染率は 13% であった。生後 6 カ月以前に HCV 感染は成立するが、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、定期検査を継続することが必要と考えられた。

森島班員：HCV 母子感染のリスクファクターを明らかにするため、HCV キャリアーから出産した児について、感染児と非感染児を比較するケースコントロール研究を実施した。非感染群 72 例と感染群 48 例 (内持続感染例 31 例、一過性感染例 17 例) について、以下の項目について調べた。1. 母親のゲノタイプによる児への感染率には有意差がなかった。2. 帝王切開 (緊急帝王切開) の実施の有無と児への感染率には有意差を認めなかった。3. 同胞の感染状況は、対象となる児の感染率に影響を与えなかった。4. 持続感染例と一過性感染例の比較において、一過性感染例での HCV RNA (PCR 法) は、9 ヶ月以降から陰性化し、多くは 2 歳までに陰性化した。陽性となる時期は、両群で差がなく、3 ヶ月から 6 ヶ月で陽性化した。肝機能の推移では、非感染児に比較して感染児では 3 ヶ月以降有意に GPT が高値となったが、12 ヶ月以降沈静化する傾向が見られた。これらは、HCV 母子感染のリスクファクターを明らかにし、また感染した児のフォローアップを行う上で重要な知見と思われた。

木村班員：2001 年 1 月以降に当科を受診し C 型肝炎母子感染が疑われた症例 20 例 (内、13 例は妊婦検診にて HCV-Ab (+) が確認された症例、HCV-RNA (+) は 9 例) について自然経過を検討した。結果、妊婦検診で HCV-RNA (+) が確認された 9 症例では、母子感染例を 1 例 (11.1%) 認めた。一方、残り 7 例において母子感染例は 4 例認めた。感染例 5 例中 1 例は、5 歳時に HCV-RNA 自然陰性化、4 例は持続陽性で 1 例にインターフェロン療法を試みたが HCV-RNA 陰性にはならなかった。分娩様式、栄養方法には、感染群、非感染群とで差異はみられなかった。ALT は母子感染群で高値を示した。

D. 考察

本研究において 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、6.8~15.9% であった。これら各施設の症例を集計すると 460 例で、その内 55 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 12.0% となり、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。分担研究施設の多くが肝疾患専門施設である関係上、HCV 抗体陽性であるために紹介された妊婦が少なくないことから HCV RNA 量の多い妊婦の比率が高い可能性も考えられるが、鳥取大学のように普通の妊婦の検診で HCV キャリアを見出して、前方視的に調査している施設でも高い感染率であったので、紹介妊婦によるバイアスは低いものと考えられる。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。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、選択的帝王切開の場合は、経膈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。

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が、前年度の研究で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 1 例も感染児が見られず、感染児はすべて経膈分娩であった。この差は 5% 水準で有意ではあった。本年度の報告で 2 つの分担研究者施設から選択的帝王切開にもかかわらず感染児 2 例が発生したと報告されたが、1 例は一過性の viremia だけで持続感染にはいたらず、その後の HCV 抗体上昇も見られなかった。また他の 1 例は母が特発性血小板減少症であり、何らかの特殊な要因が考えられた。選択的帝王切開により HCV 母子感染が防止できる可能性があるが、HCV 感染児の短期的予後が悪くないこと、帝王切開による妊婦の死亡率が経膈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選択的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 歳頃までに血中から 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。Kaplan-Meier 法でみると 1~2 歳での陰性化が多く、生後 36 ヶ月で 26% が陰性化していた。3 歳以降では陰性化症例は認められないが、今後更なる追跡調査が必要である。

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、どの様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。HCV キャリア妊婦とその出生児に対する管理指導指針策定にあたってこの点を重視し、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たもので、これによりこれまで各医療機関でまちまちであった管理指導の方針が統一され、対象妊婦、家族の不安の軽減に寄与できるものとする。

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、6.8%~15.9%で、平均持続的母子感染率は 12.0%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。

選択的帝王切開では特殊な症例を除き HCV 持続感染は起こらなかったが、帝王切開による母児のリスクを考慮すると、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 3 年以内に感染状態を脱する症例が全施設平均して 30%近くみとめられた。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「C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理指導指針を策定し公表した。

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、大戸 齊、稲葉憲之、藤澤知雄、田尻仁、神崎晋、松井陽、森島恒雄、戸莉創、木村昭彦、日野茂男：C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理ならびに指導指針。日本小児科学会誌 109(1)：78-79, 2005。

2) 白木和夫：母子感染対策の現況——特に潜伏感染ウイルスに関して。

臨床と微生物 32(1)：073—078, 2005。

3) 白木和夫：C型肝炎ウイルスの母子感染——厚労科研「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」班の成果を中心に——。

日産婦医会報 56 巻 7 号、No. 652:10—11, 2004。

4) 白木和夫：C型肝炎ウイルスの母子感染はどこまで解明されたか。

小児内科 36(8)：1315-1317, 2004。

5) 石井 勉、大戸 齊、有賀裕道、他：ウイルスの母児感染。感染症 34:145-150, 2004。

6) Tsutomu Ishii, Hitoshi Ohto, et al：Evolution in the hypervariable region of the hepatitis C virus during 8-10 years of follow-up in two infants infected by mother-to-infant transmission. Pediatrics International 2005(in Press)

7) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、庄田亜紀子：B型・C型肝炎。産科と婦人科 71(増刊号)：51-55, 2004。

8) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Kuroda K, Tanaka T, Fujisawa T：TTV infection in children born to mothers infected with TTV but not with HBV, HCV, or HIV. J Med Virol 74: 499-506, 2004

9) 乾あやの、十河剛、藤澤知雄、小松陽樹。B型・C型肝炎ウイルス感染症。小児科診療。67:421-427, 2004

10) 乾あやの、十河 剛、藤澤知雄。HBV, HCV キャリアの母親からの母乳は感染源にならない。小児内科, 35: 982-984, 2004

11) 藤澤知雄、十河 剛、乾あやの。C型慢性肝炎に対する PEG-IFN 療法の適応は? 小児内科.36. 1327-1329, 2004

12) Sugiura T, Goto K, Imamine H, Ando T, Ban K, Sugiyama K, Togari H：Prevalence of SEN virus among children in Japan.. Virus Res. 100: 223-228, 2004。

13) 善陽子、田尻仁、恵谷ゆり、他：C型肝炎ウイルス(HCV) 感染経路と予防対策—C型肝炎ウイルスの母子感染症例の自然経過—。日本臨床 62: 279-282, 2004。

14) 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 18:11-14, 2004。

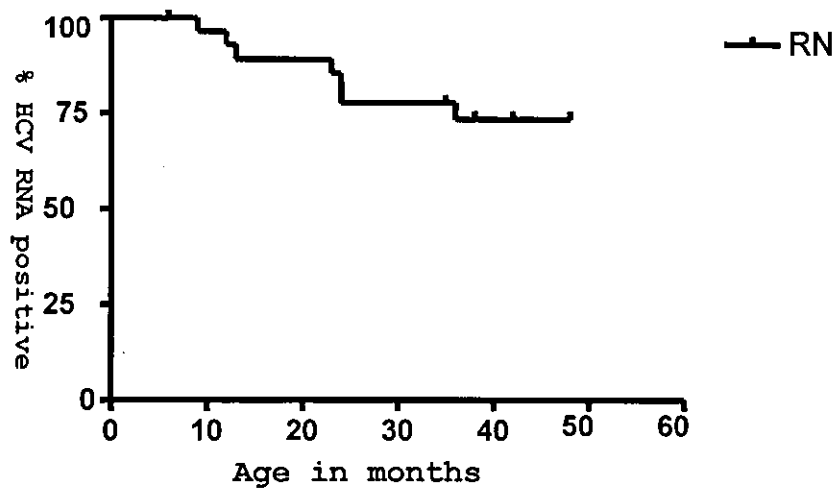
15) 大和靖彦、中嶋英輔、木村昭彦、熊谷

優美, 前田公史, 牛島高介, 藤沢卓爾, 松石豊次郎: B型肝炎母子感染防止事業改訂後のHBV感染例の検討.
日本小児科学会雑誌 108:761-764, 2004.

表 前方視的に調査した HCV RNA 陽性妊婦から出生した児の HCV 持続感染率

| | HCV RNA 陽性妊婦 からの出生児数 | HCV RNA 持続陽性児数 | 母子感染率 (持続的) |
|----------|-------------------------|-------------------|----------------|
| 福島医大 | 117 | 8 | 6.8% |
| 独協医大 | 108 | 13 | 12.2% |
| 筑波大 | 31 | 3 | 9.7% |
| 国際医療福祉大 | 69 | 11 | 15.9% |
| 大阪府立総合 C | 81 | 9 | 11.1% |
| 鳥取大 | 75 | 10 | 13.3% |
| 久留米大 | 9 | 1 | 11.1% |
| 計 | 460 | 55 | 12.0% |

図 前方視的調査で HCV RNA 持続陽性となった母子感染児の長期追跡調査
—HCV RNA の自然消失—



II. 分担研究報告書

C 型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染におけるリスク因子と感染児の転帰 および妊婦 HCV 感染率の推移と輸血既往歴との関連性の検討

分担研究者 福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 大戸 齊
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)の母子感染における感染率についてはほぼコンセンサスが得られるようになったが、母体血中高ウイルス濃度以外の危険因子については不明の点が多い。さらに感染した児の経過と予後についても未解明の点が多い。本研究では、低浸淫感染地区における HCV 母子感染の現状を把握し、母体血中ウイルス量以外の因子について検討した。また感染児の肝機能とウイルス学的検索を定期的に施行し、その自然経過を検討した。さらにウイルスの変異過程を明らかにすることを目的として、長期に経過観察し得た 2 症例において、ウイルス特異的中和抗体の抗原決定基が存在し、その変異が持続感染の成立機序のひとつと考えられている超可変領域 1(HVR1)を解析した。

一方、1989 年 11 月からスタートした献血血液の HCV スクリーニングによって、輸血後非 A 非 B 型肝炎は大幅に減少し、この多くが C 型肝炎であることが臨床的にも確認された。そこで、このスクリーニングによる妊婦の HCV 感染率への影響を明らかにすることを目的として、妊婦 24307 名について HCV 抗体陽性率と HCV-RNA 陽性率の推移を検討した。

【結果】HCV-RNA 陽性の母親からの感染率は 6.8% (8/117 名)であった。感染危険因子として、分娩時期(在胎週数)、流早産徴候・妊娠中毒症徴候・胎盤剥離所見の有無、分娩時間、出血量、分娩様式、母の HCV genotype および児の男女比について検討したが、有意な差は認められなかった。感染児の経過に関しては、3 歳以降の症例における自然寛解は 42.9% (3/7 名)にみられた。これらの症例ではウイルス量は低値であったのに対して、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られた。HVR1 を解析した結果では、変異の程度は感染児 2 例間で大きく異なっていた。またこれら HVR1 の変化の多くは、ALT 値の変動後に観察されていた。

妊婦の HCV 抗体陽性率および HCV-RNA 陽性率は、世代が若くなるにしたがって低下していた。また献血血液のスクリーニング前後での HCV 抗体陽性率は 14.7%から 3.6%と著明に減少していたが、統計学的には有意差はみられなかった。

【考察】本研究の対象地区での HCV 母子感染の頻度は、従来の報告と同程度であった。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も、母体から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。さらに母子感染による HCV 持続感染例においても HVR1 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。

妊婦の HCV 抗体および HCV-RNA 陽性率の若い世代における低下は、輸血率の年次的な低下、および献血血液の HCV 抗体スクリーニングの寄与によるものと考えられた。しかし HCV 抗体陽性妊婦の約 78%は輸血歴を有していないことから、妊婦における HCV 感染に関して他の感染経路の存在が示唆される。よって今後も母子感染は世代を跨ぐ HCV の重要な感染経路として検討される必要があるものと考えられた。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス (HCV) の母子感染において、分娩時期の母体血中ウイルス (HCV-RNA) 量の高値は感染危険因子として確立している。しかし、妊娠および分娩時期に適切な管理を行い、母子感染を予防するためにはその他の危険因子を同定することが重要である。また、感染の成立した児に対して IFN 製剤の治療を適切に行い、その有効率を高めるためには感染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、HCV-RNA 陽性母親とその児について、HCV 母子感染の感染率、妊娠経過および分娩時における感染危険因子について検討した。次に感染した児の自然予後に影響を与える因子について明らかにすることを目的としてトランスアミナーゼ (ALT)、ウイルス抗体およびウイルス量の推移を検討し、さらに感染児における HCV の変異過程を明らかにすることを目的として、ウイルス特異的中和抗体の抗原決定基が存在し、その変異が持続感染の成立機序のひとつと考えられている超可変領域 1 (HVR1) の変異過程を、出生時から学童期まで長期に経過観察し得た 2 症例で解析した。

次に 1989 年 11 月からスタートした献血血液の HCV スクリーニングによって、輸血後非 A 非 B 型肝炎は大幅に減少し、輸血後非 A 非 B 型肝炎の大部分は C 型肝炎であることが臨床的にも確認された。この献血血液の HCV 抗体スクリーニングによって、一般の妊婦の HCV 感染率にも影響がみられるかどうかを後方視的に検討した。

B. 研究方法

1) 1990 年 6 月から 2004 年 11 月までの間に福島県の関連 15 産科病医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の陽性例、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 117 症例を対象とし (内訳は、母親が 117 名で双胎例 1 例と同胞例 14 組を含む)、感染率を算出した。

これらの母子組より、分娩時期の不明な 4 例を除いた 113 例 (非感染群 105 例と感染群 8 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. 流早産徴候の有無、c. 妊娠中毒症徴候の有無、d. 胎盤剥離所見の有無、e. 分娩時間、f. 出血量、g. 分娩様式、h. 母の HCV genotype および i. 児の男女比について検討した)。また統計解析には SPSS を用いた。

母子感染をきたした 8 症例に対しては、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。また HVR1 の変異過程については、出生時から長期に経過観察している HCV 母子感染の 2 症例 (児 A ; 症例 2、児 B ; 症例 1、検討した時点で各々 7 歳 7 ヶ月と 10 歳 3 ヶ月) と、各々の母親を対象とし検討した。対象の母子から 1~6 か月毎に採

取した血清検体につき、ALT 値と HCV 抗体の測定および HCV-RNA の検出と定量を行った。また、母親の 1 検体と児の 3 検体については、HVR1 における 5' 末端側の E1 領域および 3' 末端側の E2 領域を含む塩基配列をクローニング法により決定した。得られた配列について相同性とアミノ酸の変異率を検討するとともに、近隣結合法により作成した分子系統樹にて系統解析を行い、更に Hopp and Woods 法により同領域の親水性・疎水性を予測した。

2) 1990 年 6 月から 2002 年 3 月までの間に福島県内 15 産科病医院を受診し、検査に同意が得られた妊婦 29581 名を対象とした。これらの妊婦のうち、情報に不備のある症例と 2 回以上の妊娠をした妊婦を除外した 24307 名について HCV 抗体陽性率および HCV-RNA 陽性率を算出し、出生年別に検討した。次に輸血歴が不明な症例を除外した 23278 名について、輸血率および輸血歴を有する妊婦の HCV 抗体陽性率に関して検討を行った。更に輸血既往例 521 名のうち輸血年と輸血理由の判明している 96 名について、献血血液の HCV スクリーニング前後での HCV 抗体陽性率の変化について検討を行った。

(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

1-1) 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 117 例中 8 例で感染率は 6.8%であった。また、双胎例および同胞例での感染は認めなかった。

1-2) 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 1/7 例 (12.5%) で、非感染群では 13/90 例 (14.4%) 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 38.6 週、非感染群では 39.7 週と有意差を認めなかった。(表 1、2)

b. 内服および注射薬による子宮収縮抑制剤の投与を流産徴候と定義し、全妊娠経過における同徴候の有無について検討した。流産徴候は非感染群では 23/75 例 (30.7%) でみられたのに対し感染群では 2 例 (25.0%) であり、流産徴候の有無に有意差はなかった。(表 3)

c. 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 14/73 例 (19.2%) にみられ、感染群では 0/8 例で有意差をみとめなかった。(表 4)

d. 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 5)

e. 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 (46 例) では平均 7.6 時間であり、有意差はみられなかった。(表 6)

f. 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 400.0ml であり、有意差は認められなかった。(表 7)

g. 分娩様式については、経膈分娩、選択的帝王切開および緊急帝王切開に分類し比較した。なお陣痛開始後の帝王切開は緊急帝王切開に分類し、陣痛開始前の症例に限り選択的帝王切開とした。感染群では各々、6 例 (75.0%)、1 例 (12.5%)、1 例 (12.5%) であり、非感染群の 68 例 (79.1%)、8 例 (9.3%)、10 例 (11.6%) と比較し各分娩様式間で有意差を認めなかった。(表 8)

h. 母の HCV genotype について感染群と非感染群で検討したが、一定の傾向はみられなかった。(表 9)

i. 児の性別について検討したが、感染群と非感染群とで有意な差はみられなかった。

1-3) 感染した児の予後に関する検討 (図 1)。

感染した 8 症例は、5 例が母親の予視的スクリーニング群からの症例 (症例 1~5)、3 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 6~8) であった (経過観察期間: 1 年 6 か月~14 年 1 ヶ月)。3 歳を過ぎた 7 例のうち 4 例 (57.1%) で持続感染に移行した。全症例で肝炎症状はみられず、IFN 治療を施行した症例はなかった。HCV-RNA の陰性化例はすべて自然寛解例であり、これらの症例では検出されるウイルス量が 10^1 copies/ml と極小量で、また HCV 抗体は早期に陰性化した。持続感染例においては、HCV-RNA は生後早期より陽性化し、ウイルス量は高値 ($< 10^5$ copies/ml) であった。トランスアミナーゼ (ALT) は、自然寛解例では正常範

囲内で推移していたのに対し、持続感染例においては上昇する例がみられた。しかし 1 例を除いて 2 歳以降は、ほぼ正常範囲内で経過していた。genotype の比較では、有意な傾向はなく、また分娩様式に関しても一定の傾向はみられなかった。

1-4) HVR1 の変異過程に関する検討

児 A の ALT 値は 6 歳まで著しく上下に変動した (平均 169 IU/L, 10-626) が、児 B では 11 か月の時点 (119 IU/L) を除き正常範囲内で推移した (図 2)。両児の HVR1 は共に経時的に変異していたが、母親の配列との比較では、児 A (7 歳 7 か月時) における変異の方が児 B (9 歳 4 か月時) よりも著明であった (核酸の同一性 69.3-70.7% vs 85.3-90.7%、アミノ酸の同一性 48% vs 68-72%)。各々の児におけるアミノ酸の変異率の推移に関しても、児 A (4 歳 11 か月時 35.2% から 7 歳 7 か月時 52%) の方が児 B (5 歳 7 か月時 4% から 9 歳 4 か月時 27.5%) よりも変異の程度は大であった (表 11)。また、これら HVR1 の変化の多くは、ALT 値の変動後に観察されていた。系統樹解析では、児 A においては児 B に比べて大きく変異した quasispecies が出現しており、両児における変異の相違を裏付ける所見が得られた (図 3)。親水性・疎水性予測に関しては、アミノ酸の変異によって疎水性から親水性へと大きく変化した部位が両児において認められ、HVR1 における著明な変異を反映しているものと考えた (図 4, 5)。

2-1) 妊婦全体の HCV 抗体陽性率および妊婦の出生年別の HCV 抗体陽性率。