

表 1 : 生後3カ月以上前方視的に追跡された当院出生児の母の経産分経歴

症例 番号	在胎週数	出生 体重 (g)	切迫流産	会陰裂傷	胎膜PRM	胎児仮死 (臍帯血pH)	出産型	分娩時間	分娩法	出血 (ml)	Apgar Score	母体 HCV RNA	血清型	備考
感染例														
1	38w4d	2879	-	-	-	n. a.	初産		予定希切	8-9	不明	Group 1	母体ITP	
2	39w5d	3205	-	+	+	7.301	初産	1h59m	経産	125	9-10	124kcopy/ml	Group 1	
3	37w1d	2640	+ 25w	-	-	7.470	初産	11h5m	経産	160	8-9	2.7Meq/ml	Group 1	
感染不成立例														
1	38w1d	2925	-	-	-	7.257	経産	2h11m	経産	44	9-10	2.9Meq/ml	不明	
2	38w5d	2995	-	-	-	7.251	経産	6h15m	経産	10	9-9	2.0Meq/ml	Group 1	
3	38w4d	2960	-	+	+	7.314	経産	1h55m	経産	20	9-10	2.0Meq/ml	Group 1	
4	41w5d	3455	-	+	-	7.272	経産	5h42m	経産	430	9-10	4.9Meq/ml	Group 2	妊婦中毒
5	37w5d	2765	-	-	-	7.252	経産		予定希切	8-9	19Meq/ml	Group 1		
6	37w2d	2920	-	-	-	n. a.	経産		予定希切	9-10	17Meq/ml	Group 1		
7	41w3d	3975	-	+	+	7.268	経産	12h6m	経産	160	8-10	88Meq/ml	不明	
8	40w2d	2850	+ 34w	+	-	7.221	初産	29h13m	経産	80	7-9	1.5Meq/ml	不明	
9	39w3d	3695	+ 23w	+	-	7.401	経産	3h47m	経産	54	9-10	268kcopy/ml	判定保留	羊水穿刺
10	40w6d	3240	-	+	-	7.340	経産	19h1m	経産	42	9-10	7.1Meq/ml	不明	
11	37w1d	2425	-	-	-	7.243	初産		予定希切	9-10	4.8Meq/ml	不明		
12	37w1d	2210	-	-	-	7.206	初産		予定希切	8-10	4.8Meq/ml	不明		
13	33w2d	2150	+ 32w	-	+	7.330	初産	20h4m	経産	41	8-9	>200kIU/ml	不明	
14	37w2d	2225	+ 24w	-	-	7.316	経産		予定希切	9-10	>200kIU/ml	Group 2		
15	36w2d	2834	+ 16w	-	-	7.161	経産		予定希切	6-8	188.3kIU/ml	不明	二卵性双胎	
16	36w2d	2310	+ 16w	-	-	7.133	経産		予定希切	8-10	188.3kIU/ml	不明	二卵性双胎	
17	38w2d	2915	-	-	-	7.228	経産	9h22m	経産	370	9-9	>200kIU/ml	不明	部分割離
18	39w6d	3490	-	-	+	7.294	初産	1h34m	経産	240	8-9	37.3kIU/ml	不明	
19	37w6d	2505	-	-	+	7.345	経産	13h35m	経産	100	9-9	1439.3kIU/ml	不明	
20	38w4d	3465	-	-	-	7.327	経産		予定希切	8-10	0.99Meq/ml	不明		

n. a., not available.

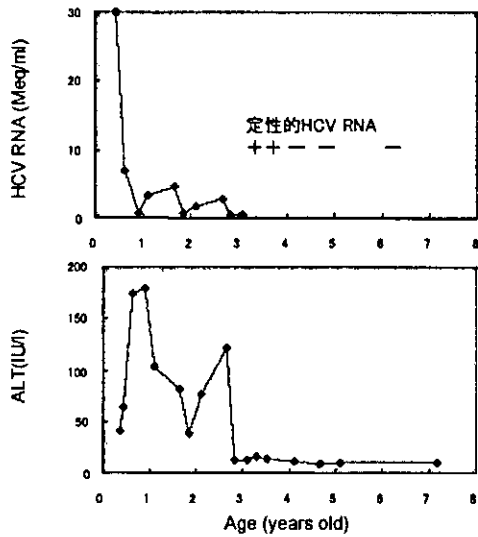


図1. 症例X

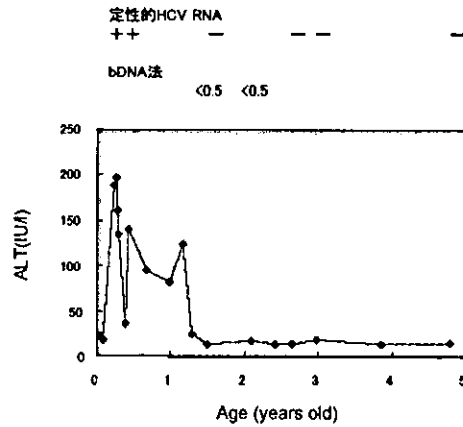


図2. 症例Y

小児期の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN 療法

分担研究者 国際医療福祉大学附属熱海病院小児科 藤澤知雄
協力研究者 同上 乾あやの、十河剛

研究要旨

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 型慢性肝炎に対する 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 型慢性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。

A. 研究方法

1. 治療の対象

(1) ALT 値が 6 か月以上にわたり異常高値(各施設の基準値上限を越す)。(2) 投与前 6 か月以内に肝生検が施行され、慢性肝炎と診断されている。原則として肝硬変は除外する。(3) HCV-RNA は陽性である。(4) 原則として投与開始より 2 週間は入院が可能である。(5) 対象は 3 歳以上 19 歳未満の初回投与例である。

2. 除外の条件

(1) 脂肪肝、薬剤性肝障害、自己免疫性肝炎、B 型慢性肝炎、EBV 感染、CMV 感染など C 型肝炎以外の肝機能異常を慎重に除外する。(2) 好中球数減少(1,500/ μ l 未満)、血小板減少(90,000/ μ l 未満)、貧血(Hb<10g/dl)の場合。(3) 重篤な合併症を

有する場合。(4) その他、担当医が対象として不適当と認めた場合。(5) 基礎疾患が血液・悪性腫瘍で完全寛解が得られていない場合。骨髄移植は同種骨髄移植であれば移植後 24 か月以内、自家骨髄移植後では 12 か月以内は PEG-IFN は投与しない。(6) 3 歳未満の乳幼児(本薬剤はベンジルアルコールを含有するため)。(7) コントロールされない痙攣発作がある場合。(8) 重度の心障害の既往歴がある場合。

3. 治療方法

使用薬剤: PEG-IFN α 2a、
商品名は Pegasys (ペガシス) 90 μ g, 180 μ g
用法・用量: PEG-IFN を 100 μ g/m³/回(最大投与量 180 μ g/回)を 1 週間に 1 回皮下注、計 48 週間。投与量の端数は 10 μ g で切

り上げる。

投与上の注意:投与部位は、上腕、大腿、臀部など広範囲に求め、順序よく移動し同一部位に短期間に繰り返さない(従来の IFN 製剤より局所反応が強い)。初回投与前に必要であればプリック試験を行う。

従来の IFN 製剤よりインフルエンザ様症状は少ないが、症状がみられた場合はその時点でアセトアミノフェンを頓服しても良い。投与後 2 週までに血球系の減少がみられ、原則として 2 週間は入院とする。入院期間中は 2/週で末梢血液像を含む血算は最低限行う。その後 6-12 週までは減少が緩徐にみられることがある。3 週目からは外来投与が可能であり、遠方の患者は適切な医療施設に紹介して連携しながら投与を続ける。外来で投与する場合は出来るだけ患者の都合にあわせる。

4. 投与中の検査と注意点

肝機能 (AST、ALT、T-Bil、D-Bil、LDH、 γ -GTP) 血算、腎機能 (BUN、Cre、場合によっては Ccr)、検尿を投与開始 2 週間までは 2-3 回/週行い、3 週以降は 1 回/週程度行う。血球系の減少は 2 週目までみられ、3 週目以降は下げ止まり、終了後に回復することが多い。投与直前に血算は必ず検査する。一応、白血球数 $2,000/\mu\text{l}$ (好中球数 $500/\mu\text{l}$) 未満、血小板数 $25,000/\mu\text{l}$ 未満、Hb 8.5g/dl 未満が投与中止の目安である。投与開始後にトランスアミナーゼ値が上昇する症例があるが、投与量の減量や中止する必要はない。また、好中球数 $750/\mu\text{l}$ 、血小板数 $50,000/\mu\text{l}$ 未満が半量へ減量する目安である。HCV-RNA と HCV コア抗体は 4 週目までは 1 回/週、それ以降は 1 回/月で検査する。HCV-RNA はアンプリ

コア法で行い、感度以下になった場合はアンプリコア定性で行う。HCV-RNA 量などの検査方法を統一する必要がある検査項目があるため、定期的に血清を保存しておく。

Base line (投与直前)、投与後 4 週目、投与後 12 週目、投与後 24 週目、投与終了時 (投与後 48 週)、投与終了後 4 週目 (投与後 52 週目)、投与終了後 24 週目 (投与後 72 週目)、投与終了後 48 週目 (投与後 96 週目)

長期投与で起こりうる副作用には、蛋白尿、好中球減少による感染、自己免疫性疾患の誘発や増悪、甲状腺機能異常、心筋障害、脱毛、皮膚炎、生理不順、うつ病などが知られており、監視が必要 (小児では副作用は少ない) である。やむを得ない理由で PEG-IFN を中止する場合は、中断により急速に HCV が増殖 (リバウンド) する可能性はないので漸減中止する必要はない。テオフィリンの血中濃度を上昇させることが報告されているので、テオフィリン併用の患児では定期的にテオフィリン血中濃度を測定する。

5. 効果判定

48 週終了後に効果判定を行う。経過中に持続的に HCV-RNA が陰性化していても PEG-IFN は終了しない。判定は以下のように行う。

ウイルス学的基準

著効: PEG-IFN 終了後 6 か月後の HCV-RNA が陰性
再燃: PEG-IFN 終了時の HCV-RNA 定性が陰性で 6 か月以内に陽性化する
無効: PEG-IFN 終了時に CV-RNA 定性が陽性でそのまま持続

生化学的基準

著効: PEG-IFN 終了後 6 か月以上血清 ALT 値が持続的に正常。

注): HCV-RNA 持続陰性を完全著効 (CR: Complete Response)。HCV-RNA 陽性で血清 ALT 値が持続正常化を生化学的著効 (BR: Biochemical Response)。

再燃: PEG-IFN 終了時血清 ALT 値は正常で 6 か月以内に再燃。

無効: PEG-IFN 終了時から血清 ALT 値が異常。

6. PEG-IFN 投与例

症例 1. (図 1)

5 歳男児。HCV 母子感染により C 型慢性肝炎。HCV-RNA 量は 3,500KIU/ml であり、Genotype は 2a。肝生検では A1F2 であった。PEG-IFN α 2a を 70~90 μ g 皮下注。HCV-RNA は一旦減少したが、持続陽性のため家族の希望もあって投与 31 週 (31 回目) で中断した。副作用は 1 回目の投与時に発熱がみられたが以降は全くなき、血小板数、白血球、Hb に変動はなかった。

症例 2. (図 2)

7 歳男児。HCV 母子感染により C 型慢性肝炎。HCV-RNA 量は 11.0KIU/ml、Genotype は 2a。肝生検では A1F1。PEG-IFN α 2a 90 μ g 皮下注。投与 17 週 (17 回目) で HCV-RNA は陰性化した。投与開始後トランスアミナーゼは上昇、血小板の軽度の減少傾向がある。やはり PEG-IFN 初回投与時に発熱がみられたのみである。

B. 考察と結語

HCV 母子感染例における PEG-IFN の治療

を考案し、16 年度に治療プロトコルを作成した。また多施設合同研究も発足し、治療の試みが開始された。今後、症例を集積し治療効果を検討したい。現時点では PEG-IFN は従来の IFN に比べるとインフルエンザ様症状の副作用は軽く、週 1 回の投与で行えるので、コンプライアンスが良く脱落例が減ることが期待される。

HCV 母子感染例では 3 歳以降に肝機能異常が改善することが多く、このプロトコルに従うと治療タイミングを逸してしまう例が少なくないと考えられた。この点では肝組織検査を行いトランスアミナーゼ値が基準値以内であっても組織学的に肝炎を確認すればプロトコルにエントリーしても良いかと考えられた。また、トランスアミナーゼ値が明らかに異常であれば必ずしも肝生検は必要ないと考えられた。

治療に関しては 48 週と長期であるが、今後、投与開始後の一時期にウイルス排除が可能かどうかを HCV コア抗体、HCV-RNA 消失速度などから判定する必要があると考えられた。たとえば 12 週 (12 回) 投与で HCV-RNA が消失しているか否か、ので 1st-endopont で治療を続けるか否かの判定も必要になると考えられた。また副作用としては従来の IFN に比較すると軽度であるが、血小板の減少は投与開始 2 週から持続する傾向があり、IFN 投与前に採血し、血小板数を確認する必要があると考えられた。いずれにしる単独施設では母子感染例に限りがあるので今後、多施設合同研究で少なくとも 10 例を集積して効果予測因子、1st-endopoint の設定、副作用などを検討する必要がある。

C. 研究発表

学会発表

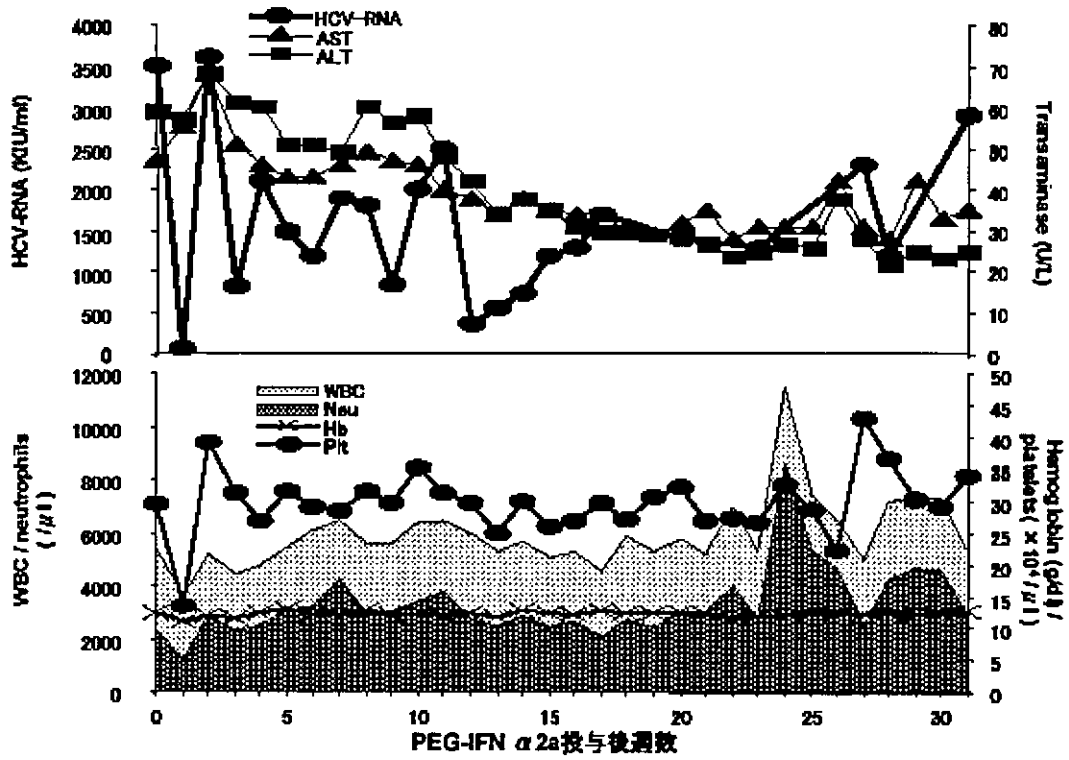
1) Fujisawa T.: Hepatitis C in children: Which children should

- be treated. The 11th Asian Congress of Pediatrics. 2003, 11, 2-7, Bangkok, Thailand
- 2) Poovorawan Y, Chang MH, Fujisawa T.: Hepatitis A in Asia. The 11th Asian Congress of Pediatrics. 2003, 11, 2-7, Bangkok Thailand
 - 3) Chang MH, Fujisawa T, Poovorawan Y.: Hepatitis B in Asia. The 11th Asian Congress of Pediatrics. 2003. 11. 2-7, Bangkok, Thailand
 - 4) Fujisawa T, Poovorawan Y, Tse K, Seo JK, Quak SH, Chang MH. Working report on Hepatitis C. The 11th Asian Congress of Pediatrics, Bangkok, Thailand
 - 5) Nozaki M, Sogo T, Inui A, Komatsu H, Fujisawa T, Murayama K, Numata M, Mori M, Yokota. Serial changes in cytokines, soluble cytokine receptors, soluble Fas and soluble Fas ligand in a case of fulminant hepatitis complicated with hemophagocytic syndrome. 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Paris, 3-7, July, 2004.
- Virol 74: 499-506, 2004
 - 2) 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
 - 3) 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
 - 4) 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
 - 5) 藤澤知雄、乾あやの、十河剛。HBV 感染症の予防はできているか? 周産期医学。特集号。周産期 ケア。34。530-532, 2004
 - 6) 野崎昌俊、乾あやの、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄。血球貪食症候群を併発した劇症肝炎の1例。肝臓。45, 671-677, 2004

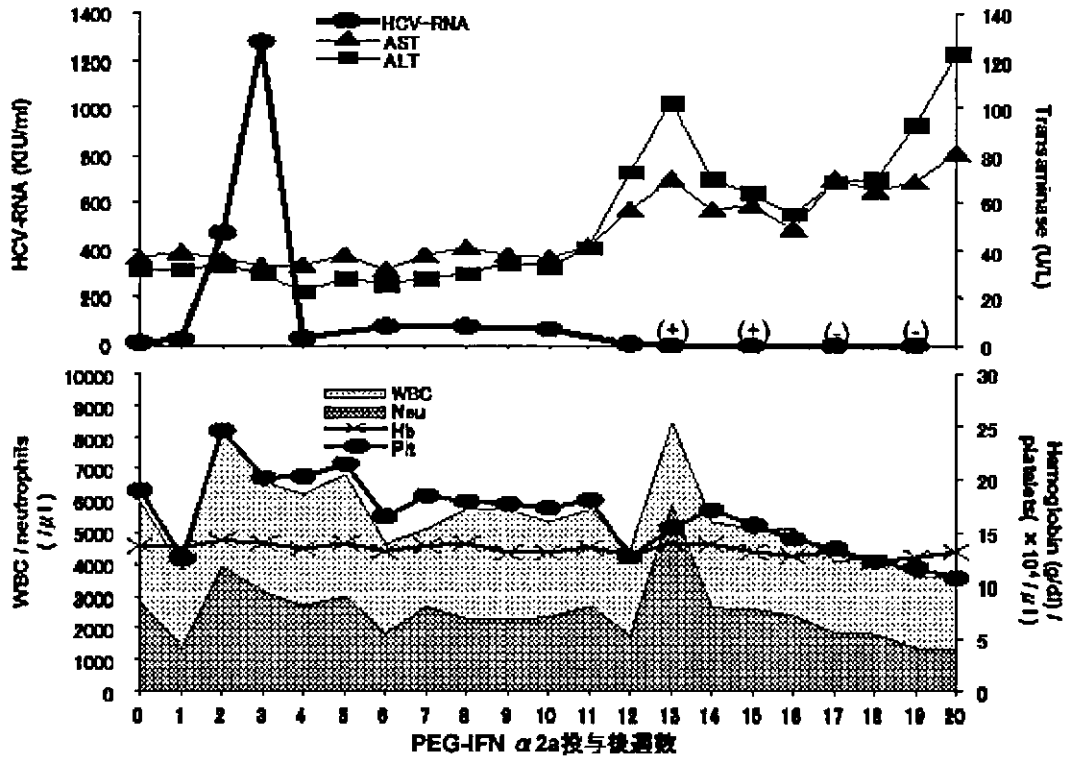
論文

- 1) 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

[症例1]



[症例2]



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

分担研究者	戸蒔 創	名古屋市立大学大学院	先天異常・新生児・小児医学	教授
共同研究者	後藤 健之	名古屋市立大学大学院	医学・医療情報管理学	助手
共同研究者	杉浦 時雄	名古屋市立大学大学院	先天異常・新生児・小児医学	研究医
共同研究者	伊藤 孝一	名古屋市立大学大学院	先天異常・新生児・小児医学	院生

研究要旨

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。

A. 研究の目的

輸血や血液製剤からの C 型肝炎ウイルス感染は、輸血や製剤用の血液に対するスクリーニング検査が始まって以来、急速に減少し、最近では、小児期に新たに発生する C 型肝炎患者の感染ルートは、経静脈的薬物使用、入れ墨、仲間うちでのピアスの穴あけなど思春期以降に感染する経路を除き、母子感染によるものがほとんどである。しかし現在でも C 型肝炎ウイルスの母子感染については、明らかで

ない点も多く、そのリスクファクターを調査し予防法を明らかにしていくことや、母子感染が成立してしまった場合の児の予後を明らかにし、有効な治療法を開発することは重要な課題である。今回我々は、C 型肝炎ウイルス母子感染例の自然歴を明らかにするため、当院及び関連病院で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。加えて、母子感染のリスクファクターを検討する目的で、当院あるいは関連病院において

HCV RNA 陽性あるいは HCV 抗体高力価陽性妊婦より出生した児の分娩様式や母体のウイルス量、授乳法などを検討し、それぞれが母子感染成立に対して与える影響について調査した。

B. C 型肝炎母子感染成立例の検討（新規 2 症例を中心に）

1) 対象

対象は当院及び関連病院で経験した C 型肝炎ウイルス母子感染成立例、11 例（症例 1-11）。新たに診察する機会を得た 2 症例（症例 10-11）に関しては臨床経過について報告する。

2) C 型肝炎母子感染成立例 11 例の背景

C 型肝炎母子感染成立例 11 症例の背景を表 1 に示す。初診時年齢、最終観察年齢、観察期間、genotype（一部 serotype）、ALT 頂値妊娠中の母体の状態、妊娠歴、分娩様式、分娩時の異常、在胎週数、出生時体重、栄養法が示してある。分娩様式は全例、自然分娩であり、分娩時の異常は無かった。全例満期出産であり、出生時体重も正常範囲内であった。その他感染例の背景に特徴は認めなかった。ほとんどの症例が後方視的に検討した症例であり、出生直前直後の母体の血清中 C 型肝炎ウイルス量は測定されていなかった。

3) ALT 値とウイルス量の推移

全症例の ALT 値の変動を図 1 に示す。今回検討した母子感染成立例では、1 歳～3 歳に ALT 値の上昇が認められても、ほとんどが一過性であり、4 歳頃までに ALT 値は正常化し、その後の観察期間では ALT 値の再上昇は確認していない。ウイルス量については、肝障害の有無にかかわらず、比較的高値が持続する例、比較的低値で持続する例、量の変動が激

しい例など、多様であり、一定の傾向は認められなかった。またウイルス量の変動パターンと感染例の背景との間にも一定の傾向は認められなかった。全例、前回報告時から新たに肝障害が出現した例はなく、ウイルスが自然消失した例も認められなかった。

4) 考察

日常診療での C 型肝炎ウイルスに感染していない症例では、3 歳ぐらゐまでに慢性的な肝障害を観察することは比較的良好に経験され、原因の一部としてサイトメガロウイルス (CMV) などのウイルス感染によるものが推定されている。C 型肝炎ウイルス母子感染成立例において、3 歳ぐらゐまでに経験する肝障害が、C 型肝炎ウイルス感染によるものか、そのほかの原因によるものかについては、慎重な鑑別診断を必要とすると思われる。

当院で経験した母子感染成立例では 4 歳頃までに一過性の肝障害を経験しても、その後トランスアミナーゼが正常化する例が多いことから、C 型肝炎ウイルス母子感染が成立し、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る。最近の報告では、C 型肝炎ウイルスの母子感染が成立しても 1/3 程度は 3 歳頃までにウイルスが自然消失すると言われるが、我々の施設では、C 型肝炎ウイルスが自然消失した例は 11 例中 1 例も経験しなかった。理由として観察例のほとんどが、妊娠期から前方視的に観察したものではなく、当院に紹介された後、後方視的に経過を観察しえた症例であることも一因であると考えられた。

5) 追加 2 症例の臨床経過

前回までの報告後、新しく経験した 2 症例に関しては臨床経過を報告する。

症例 10

母のC型肝炎感染経路は不明。年齢は5歳10ヶ月の女兒。本人は1歳3ヶ月時、風邪症状の精査のため実施された血液検査でトランスアミナーゼの上昇に気づき、精査を実施したところ、HCV抗体が陽性であることが判明した。感染ルート検索のため実施した母親の検査でもHCV抗体陽性であり、感染ルートは母子感染が推定された。3人兄弟の2番目で、兄と弟はC型肝炎ウイルスの感染はない。1歳3ヶ月以前のトランスアミナーゼの変化は不明である。肝生検は実施していない。39w6d、2752g、頭位自然分娩で出生。栄養法は、出生直後は母乳で、その後混合栄養となった。HCVのGenotypeは1b。ALT頂値は1歳4ヶ月時の237 U/l。トランスアミナーゼ、ウイルス量の経過を図2に示す。C型慢性肝炎の治療としてインターフェロン療法を検討するために当院に紹介された。現在のウイルス量はRT-PCR(ハイレンジ)で75 KIU/mlである。肝障害の原因として自己免疫性肝炎、Wilson病等は検査上否定的であった。インターフェロン治療前に肝生検を実施する予定であったが、最近の採血では、ほぼトランスアミナーゼが鎮静化しており、肝生検の適応につき検討中である。

症例 11

母のC型肝炎感染経路は不明。妊娠時検診にてC型肝炎を指摘されていた。年齢は4歳2ヶ月の男児である。分娩は在胎週数39w5d、3400g、頭位経膈分娩で出生。初産。分娩時の異常はなく、初乳以外は人工乳で育った。患児、1歳2ヶ月児に近医に受診した際はHCV Ab3.0(+)、ALT 21 U/l、AST 42 U/l、1歳4ヶ月時の血液検査では、HCV Ab3.0(+)、ALT 16 U/l、AST 36 U/l、HCV RNA(RT-PCR法) 0.5 KIU/ml未満であった。1歳10ヶ月時の検査でHCV Ab41.5(+)

と上昇を認めたが、ALT 26 U/l、AST 35 U/lであった。その後もトランスアミナーゼは落ち着いていたが、3歳9ヶ月時の検査でALT 154 U/l、AST 90 U/lと上昇を認め、HCV RNA(ハイレンジ) 260 KIU/mlであり、インターフェロン治療適応の検討のため、当院紹介された。トランスアミナーゼ、ウイルス量の経過を図3に示す。最近の採血ではALT 29 U/l、AST 32 U/lと肝炎の鎮静化を認め、2ヶ月前に750 KIU/ml(ハイレンジ)であったウイルス量は、1ヶ月前には5 KIU/ml以下に減少している。現在まで肝生検は未実施である。Genotypeは2aであった。肝障害の原因として自己免疫性肝炎、Wilson病は検査上、否定的であった。トランスアミナーゼが正常化したため、インターフェロン治療の適応の判断が難しくなった。

C. 当院で前方視的に観察可能であった症例(大学分)

前方視的に観察可能であった症例は、ここ数年間では4例のみであった(表2)。その他は、後方視的な検討となっている。4症例の内訳は経膈分娩が2例、予定帝王切開が2例であった。最終観察年齢はそれぞれ、1歳6ヶ月、9ヶ月、1歳9ヶ月、1歳7ヶ月であり、全例HCV RNA(定性)は陰性が持続していた。

D. HCV抗体陽性母より出生した児における母子感染成立要因の検討

1) 調査対象

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55例。

2) 検査方法

HCV RNA の定量は分岐 DNA プローブ法あるいは RT-PCR 法 (定量法) を用いた。HCV 抗体の測定は、当院及び関連病院それぞれで実施されている方法が異なっているため、各施設で通常実施されている方法 (RIA 法、EIA 法、CLEIA 法等) に従い評価した。分娩様式と母子感染との関係を明らかにする目的で、55 例を分娩様式 (予定帝王切開、緊急帝王切開、自然分娩)、児の感染の有無で分類し、それぞれの児の授乳法、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、後方視的 (一部、前方視的) に評価した。

3) 結果と考察

結果を表 3 に示す。児は最低 6 ヶ月間経過を観察し、HCV 抗体が完全に陰性化した場合を非感染例とした。一部の症例では RT-PCR 法 (定性) で HCV RNA が陰性であることも加えて確認した。昨年度、HCV 抗体陽性母より出生した児における母子感染成立要因の検討として報告したが、今回はさらに症例を加えることができた。感染成立例は全例経膈分娩例で、帝王切開例では緊急、予定とも C 型肝炎ウイルスの母子感染は成立していなかった。感染成立例にやや女兒が多い傾向が認められたが、臨床的意味は不明であった。授乳法に関しては、完全に人工栄養のみの場合は少なく、混合であっても母乳を飲んだ時期、量とも多様であるため、評価は困難であった。在胎週数、出生時体重には感染例、非感染例の間には一定の傾向は認められなかった。genotype に関しては、感染例では本人から検出されたウイルスの genotype として調べられている例が多いが、非感染例では本人から調べることは困難であり、母体の肝機能が正常な場合、

検出されたウイルスの genotype については検査未実施の例が多く、評価は難しかったが、調べられている範囲内においては、一定の傾向は認められなかった。母体のウイルス量に関しても、前方視的に検討された症例は少ないため、出産前後で測定された症例は少なく、測定時期によって C 型肝炎ウイルス量の検査法が、分岐 DNA プローブ法、RT-PCR 法 (定性、定量)、RT-PCR 法 (ハイレンジ) と様々であったため、評価が困難であった。

(倫理面への配慮)

本研究は、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及び患者の同意を得て採取した検体中のウイルスを解析したものである。この研究を遂行するに当たり、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。

E. 健康危険情報

特記事項はなし。

F. 研究発表

1 論文発表

Terabe K, Sugiyama K, Goto K, Mizutani F, Wada Y, Yokoyama T, Ando Y. Relationship between human cytomegalovirus glycoprotein B genotype and serum alanine aminotransferase elevation in infants. *Tohoku J Exp Med.* 203: 339-344, 2004

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

Sugiura T, Goto K, Ito K, Ueta A, Fujimoto S, Togari H. Chronic zinc toxicity in an infant who received zinc therapy for atopic dermatitis. Acta Paediatrica (in press)

2. 学会発表

Kenji Goto, Tokio Sugiura, Toshihiro Ando, Fumihiko Mizutani, Koji Terabe, Kyoko Ban, Kohachiro Sugiyama, Togari Hajime. Two Japanese Patients with Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis Displaying Mutations in the Bile Salt Export Pump, 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2004.7/5 Paris

Tokio Sugiura, Kenji Goto, Hiroki Imamine, Toshihiro Ando, Kyoko Ban, Kohachiro Sugiyama, Hajime Togari. Prevalence Of SEN Virus among Children in Japan, 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2004.7/5 Paris

Yasuko Takasaki, Tokio Sugiura, Kenji Goto, Toshihiro Ando, Yoshishige Miyake, Fumihiko Mizutani, Yoshikazu, Kawabe, Kohachiro Sugiyama, Hajime Togari.

Study of Hepatitis E Virus among Japanese Children with Fulminant Hepatitis, 2nd World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2004.07/5 Paris

杉浦時雄、後藤健之、植田昭仁、伊藤哲哉、藤本伸治、井口敏之、杉山幸八郎、戸莉創。アトピー性皮膚炎に対する亜鉛投与により、高亜鉛血症・低銅血症を来たした一例、第31回日本小児栄養消化器肝臓学会（2004、9/18、東京）

伊藤孝一、後藤健之、小野水面、杉浦時雄、安藤直樹、水野晴夫、鷺見聡、藤本伸治、浅井雅美、杉山幸八郎、戸莉創。CMV-DNAコピー数の観察が、病態の把握に役立ったCMV感染症の男児例、第8回東海小児感染症研究会（2004、10/23、名古屋）

杉浦時雄、後藤健之、伊藤孝一、加藤丈典、福田純男、側島久典、坂京子、安藤寿啓、戸莉創。C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染に関する検討、第49回日本未熟児新生児学会（2004、12/6、横浜）

G. 知的財産権の出題・登録状況
現時点でなし。

表1 C型肝炎ウイルス母子感染成立例の背景

症例番号	感染経路			ALT頂値 年令	ALT頂値 (IU/l)	妊娠中の 状態	経産歴	分娩様式	分娩時の 異常	在胎週数	出生時体 重(g)	栄養法
	初診時年 令(歳)	母年令 (歳)	観察期間 (年)									
症例1	0.2	10.0	9.8	2a	8ヶ月	軽度肝機能障害	初産	正常	なし	41週5日	3538	母乳
症例2	0.3	10.5	10.2	1b	8ヶ月	肝機能正常	初産	正常	なし	39週3日	2758	母乳
症例3	0.2	9.0	8.8	1b	9ヶ月	肝機能正常	初産	正常	なし	36週6日	2300	混合
症例4	1.6	5.3	3.7	1b	1歳7ヶ月	肝機能正常	初産	正常	なし	39週0日	3508	不明
症例5	0.0	6.9	6.9	n.t.	7ヶ月	肝機能正常	初産	正常	なし	39週8日	3188	母乳
症例6	0.3	3.5	3.1	2a	—	肝機能正常	1回経産	正常	なし	40週0日	3020	母乳
症例7	0.9	4.8	4.0	1(*)	2歳1ヶ月	肝機能正常	1回経産	正常	なし	38週0日	3318	母乳
症例8	1.0	1.7	0.5	2(*)	1歳4ヶ月	肝機能異常あり	初産	正常	なし	39週0日	3050	人工
症例9	4.6	14.5	9.9	n.t.	8歳5ヶ月	不明	初産	正常	なし	40週0日	2820	混合
症例10	1.3	5.9	4.6	1b	1歳4ヶ月	肝機能正常	1回経産	正常	なし	39週6日	2752	混合
症例11	1.2	4.2	3	2a	3歳9ヶ月	肝機能正常	初産	正常	なし	39週5日	3400	人工

*serotype
1例もC型肝炎の陰性化はなかった。

図1

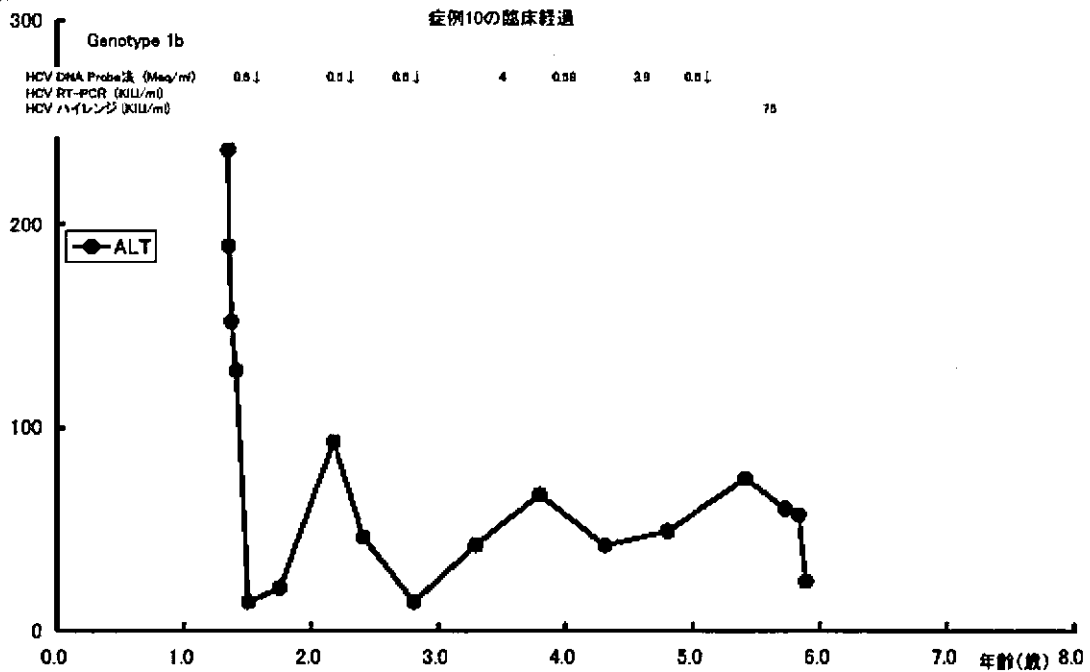


図2

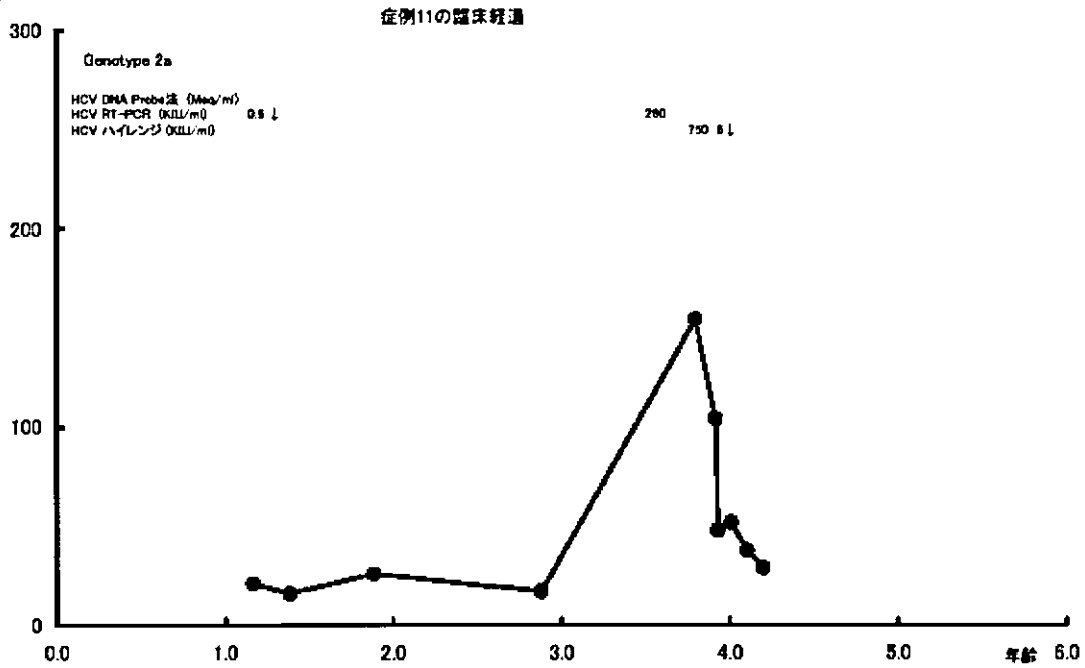


表2 当院で前方視的に観察可能であった症例

1) 出生時から前方視的に追跡調査6ヶ月以上した乳児数とその中での感染児数(生後6ヶ月以上 HCV RNA 陽性)。

前方視的に観察	4例
感染例	0例

2) それらの分娩様式(経産、予定帝王切開、緊急帝王切開の別)。

経産	2例
予定帝王切開	2例

3) 上記感染児の最終追跡月齢と転帰(感染持続か HCV RNA 消失か)。

全例 HCV RNA は経過中検出されなかった。

最終追跡月例(4例それぞれ)

- ◆ 1年6ヶ月
- ◆ 9ヶ月
- ◆ 1年9ヶ月
- ◆ 1年7ヶ月

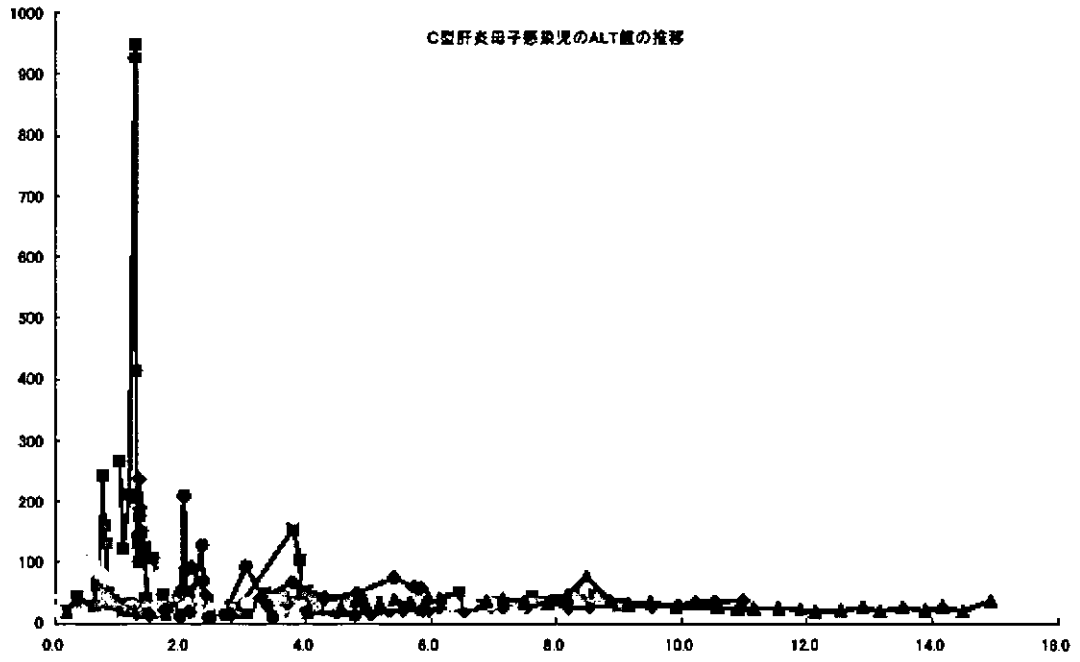
表3

性別	分娩	分娩法	在胎週数	出生体重	母HCV RNA量	検出法	RNA陽性日	Genotype
年齢	(週、日)	(g)	(IU/ml, Meq/ml)				(出産時から)	Serotype
予定帯切	感染							
無し								
予定帯切	非感染							
男	混合	37.0	2,370	*	*	*	*	*
女	混合	40.0	2,258	850KIU/ml ↑	RT-PCR法	19ヶ月以内	+	+
女	混合	37.5	2,600	22KIU/ml	RT-PCR法	12ヶ月以内	+	+
女	混合	38.2	2,680	22KIU/ml	RT-PCR法	1ヶ月以内	+	+
女	混合	*	*	16Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	当日	+	+
男	人工	37.0	2,686	*	*	*	*	*
女	混合	39.2	2,478	890KIU/ml	RT-PCR法(ハイレンシ)	1ヶ月以内	+	+
平均	男:女	2:5	38w2d	2,579				
緊急帯切	感染							
無し								
緊急帯切	非感染							
男	母乳	38.8	2,680	2.0KIU/ml	RT-PCR法	8ヶ月以内	*	*
男	母乳	41.2	2,622	*	*	*	*	*
平均	男:女	2:0	39w5d	2,851				
経産分娩	感染							
男	混合	38.8	2,300	8.0Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	7ヶ月以内	1b	
女	母乳	38.0	3,318	850KIU/ml ↑	RT-PCR法	4年以内	1(*)	
女	混合	40.0	2,920	8.4Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	5年以内	+	
女	母乳	39.0	3,186	0.5Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	4年以内	+	
女	混合	39.3	2,758	5.9Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	18ヶ月以内	1b	
女	混合	41.5	3,536	*	*	*	2a	
女	混合	40.0	2,900	0.8Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	10年以上	1b	
女	母乳	*	*	*	*	*	+	
女	母乳	40.0	3,020	*	*	*	2a	
女	混合	39.8	2,752	*	*	*	1b	
女	混合	39.5	3,400	*	*	*	2a	
平均	男:女	2:9	39w3d	2,999				
経産分娩	非感染							
男	混合	40.2	2,970	*	*	*	+	
女	混合	39.0	3,154	0.5Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	4ヶ月以内	+	
女	混合	39.1	2,942	1.0Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	当日	+	
女	混合	28.0	2,654	*	*	*	+	
女	混合	37.5	2,848	259 KIU/ml	RT-PCR法	1ヶ月以内	+	
女	混合	39.4	3,024	*	*	*	+	
女	混合	37.1	2,856	0.5KIU/ml ↓	RT-PCR法	3ヶ月以内	+	
女	混合	39.0	3,030	850KIU/ml ↑	RT-PCR法	翌日	+	
女	混合	40.0	2,888	0.68Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	5ヶ月以内	+	
女	人工	39.1	2,942	1Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	1ヶ月以内	+	
女	母乳	39.0	3,260	20Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	7ヶ月以内	+	
女	母乳	39.0	3,019	3.2Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	1ヶ月以内	+	
女	母乳	38.8	2,850	0.5 ↓ Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	7ヶ月以内	+	
女	母乳	40.1	3,072	3.3Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	2ヶ月以内	+	
男	混合	39.8	2,536	0.5Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	3ヶ月以内	+	
男	混合	39.8	3,016	1.1Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	2ヶ月以内	+	
女	母乳	39.5	2,944	0.68Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	4ヶ月以内	+	
女	母乳	38.0	2,902	0.5Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	8ヶ月以内	+	
女	母乳	38.5	2,680	(+)	RT-PCR(定性)	*	+	
女	母乳	39.8	3,422	1.1Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	3年以内	2a	
女	母乳	41.0	3,118	*	*	*	+	
女	母乳	39.0	3,240	(+)	RT-PCR(定性)	16ヶ月以内	1b	
男	混合	38.5	3,180	83KIU/ml	RT-PCR法	翌日	2a	
女	母乳	40.0	2,590	*	*	*	+	
女	母乳	37.0	2,788	*	*	*	+	
男	混合	38.0	2,830	*	*	*	+	
男	人工	38.8	2,538	500KIU/ml	RT-PCR法	1ヶ月以内	1b	
女	混合	41.0	2,753	*	*	*	+	
女	母乳	*	*	14Meq/ml	分岐DNAアッセイ法	7ヶ月以内	+	
女	母乳	+	2,830	400KIU/ml	RT-PCR法	10年以上	1b	
男	母乳	+	2,860	400KIU/ml	RT-PCR法	9年以内	1b	
男	母乳	+	3,510	400KIU/ml	RT-PCR法	6年以内	1b	
女	母乳	40.0	3,300	400KIU/ml	RT-PCR法	5ヶ月以内	1b	
女	母乳	41.2	2,370	5 ↓ KIU/ml	RT-PCR法	5年以内	+	
女	母乳	38.5	2,540	5 ↓ KIU/ml	RT-PCR法	3ヶ月以内	+	
平均	男:女	14:21	40w0d	2,922				

1. 当該及び関連病院にてHCV RNA 陽性であるか、若しくはHCV抗体が高力価陽性である例を検討した。
2. 古い症例では母親のHCV RNAが測定されていない場合が多かった。あるいは、出産前後にはRNAが測定されておらず、最近になって初めて測定されている例が多かった。
3. 在胎週数、出生体重とともに明かな特徴は認められなかった。
4. Genotypeは判明している例が少ないため、明らかな事は言いにくい、明確な差異は認められなかった。
5. 死は最長6ヶ月間は観察し、HCV抗体が完全に陰性となった例、一部の症例ではHCV RNA(-)を確認。
6. 経産分娩感染児に女児が多い傾向が認められたが、臨床的意味は不明。

母乳 : 母乳で保育された児
 混合 : 母乳及び人工乳で保育された児
 人工 : 母乳を一度も授乳されなかった児

図3



C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究
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

分担研究者; 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 田尻 仁

研究要旨

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。

A. 研究目的

C型肝炎母子感染症例の自然経過の検討

は、肝機能異常の程度を、正常(ALT値30 IU/l未満)、軽度異常(30~60 IU/l)、中等度異常(60 IU/l以上)の3段階に分けて検討を行った。

B. 研究方法

対象は、現在、大阪大学医学部附属病院および当院を含む関連3施設(大阪府立母子センター、大阪警察病院)において外来フォローされているC型肝炎母子感染症例29例である。その内訳は、prospectiveに母子感染と診断した13例と、肝機能異常などで発見されretrospectiveに母子感染と診断した16例の、計29例(男児11例、女児18例)であった。これら29例の肝機能とHCV RNAの推移について検討した。観察期間は、平均63ヶ月(±31)(範囲10~135ヶ月)であった。今回の検討で

なお5例では過去に肝生検が行われており、その結果を参考にして、3例では6ヶ月間のインターフェロン(IFN)治療が行われた。IFN治療を行った年齢は、3.0歳、8.8歳、8.9歳であった。3例とも6ヶ月間の治療終了時においてウイルス血症が持続しており、IFN治療は無効であった。慢性肝炎の活動性が認められ、IFN治療の適応と考えられた1例においては、家族の同意が得られず、IFN治療は行われなかった。

C. 研究結果

1) C型肝炎母子感染症例 29 例の中で経過中に HCVRNA が自然に消失したものは(脱キャリア化)、prospective case に追跡した 13 例の中の 3 例のみであった。我々の症例においては、C型肝炎母子感染症例の脱キャリア化の頻度は、13 例中 3 例(23%)となる。なおこの 3 例の脱キャリア化時期は、11 ヶ月、11 ヶ月、19 ヶ月であった。

2) prospective case 13 例の肝機能は、生後 3～6 ヶ月の間に異常値を示すものが多かった(図1～図3、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型肝炎母子感染の肝炎は乳児期では軽度と考えられた。

3) 生後 12 ヶ月以降は、prospective と retrospective case を合わせて、肝機能異常を検討した(図2、図3: 図2は縦軸に症例数を、図3は比率を示したものである)。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(2 歳以降)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。

4) 年長児(9 歳～15 歳)では、インターフェロン治療例を除いた自然経過例 4 例でも肝機能は、9 歳の 1 例を除けば正常か軽度異常を示すのみであった(図4)。

5) IFN 治療を行った 3 例とも IFN 治療は無効であったが、その後、8～10 年の追跡期間の間、肝機能は正常値が続いている。

D. 考按

現在外来フォローしている C型肝炎母子感染の 29 例に関して、肝機能の推移などについて検討した。乳児期の肝機能は、prospective case 13 例に限って検討を行った。その結果、生後 3～6 ヶ月の間に異常値を示すものが多かったが、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、乳児期では母子感染の C型肝炎は軽度と考えられた。次に生後 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 歳まで見られた。年長児(9 歳～15 歳)では、肝機能は、正常か軽度異常を示すのみであった。

以上の結果は、小児の C型肝炎が成人に比べて進行が緩徐であり、一般的に小児期には、C型肝炎による肝硬変、肝癌は発症しないというこれまでの報告と一致するものであった。またこれまで C型肝炎母子感染症例について肝生検所見の報告がいくつか見られるが、我々が過去に報告した小葉構造に一部改築を認めた活動性肝炎の 1 例を除くと、慢性肝炎の活動性も軽度であるとの報告がほとんどである。C型肝炎母子感染例の肝機能異常が、乳児期から 15 歳までの年長児まで軽度であるという今回の結果は、これまでの肝生検所見の報告と一致するものと考えられた。

E. 結論

1) C型肝炎母子感染症例 29 例について肝機

能の経過を検討した。prospective case13 例の肝機能は、生後3～6ヶ月の間に異常値を示すものが多かった。乳児期に 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、C 型肝炎母子感染の肝炎は軽度と考えられた。

2) 生後 12 ヶ月以降は、肝機能異常の頻度は、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 ALT 値中等度異常 (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。

3) 年長児 (9歳～15 歳) の自然経過例4例でも肝機能は正常か軽度異常を示すのみであった。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1 論文発表

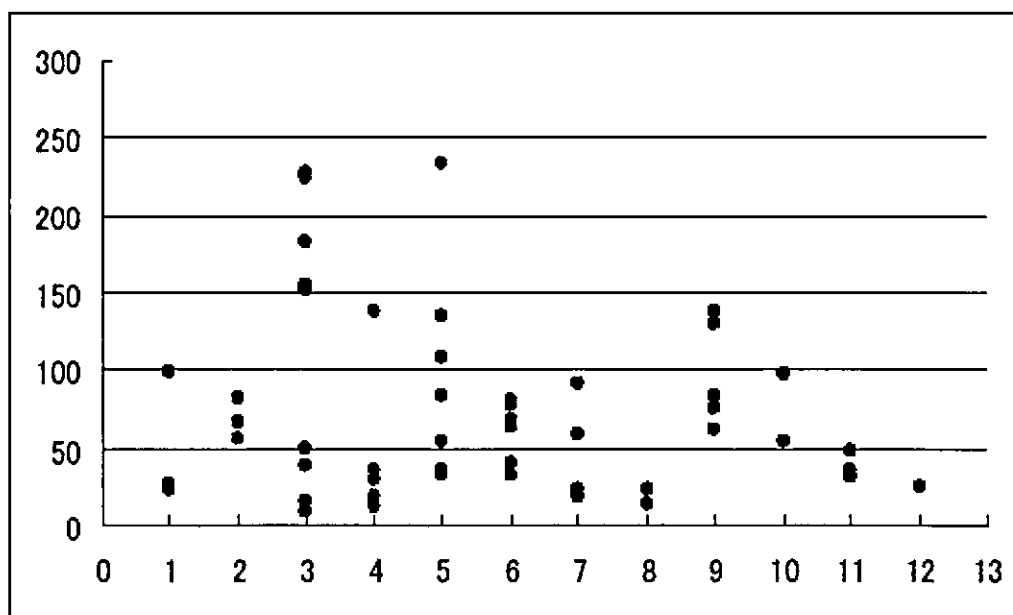
三善陽子, 田尻仁, 恵谷ゆり, 他. C 型肝炎ウイルス(HCV) 感染経路と予防対策 —C 型肝炎ウイルスの母子感染症例の自然経過— 日本臨床 62:279-282;2004

田尻仁【そこが知りたい小児の肝・胆道疾患】
どのような小児 B 型慢性肝炎に積極的な治療をすべきか? 小児内科:36;1306-1308
2004

2 学会発表

田尻仁. 小児期・青年期の B 型慢性肝炎に

ALT 図. 1 Prospective cases の肝機能の推移(n=13)



(生後月数)

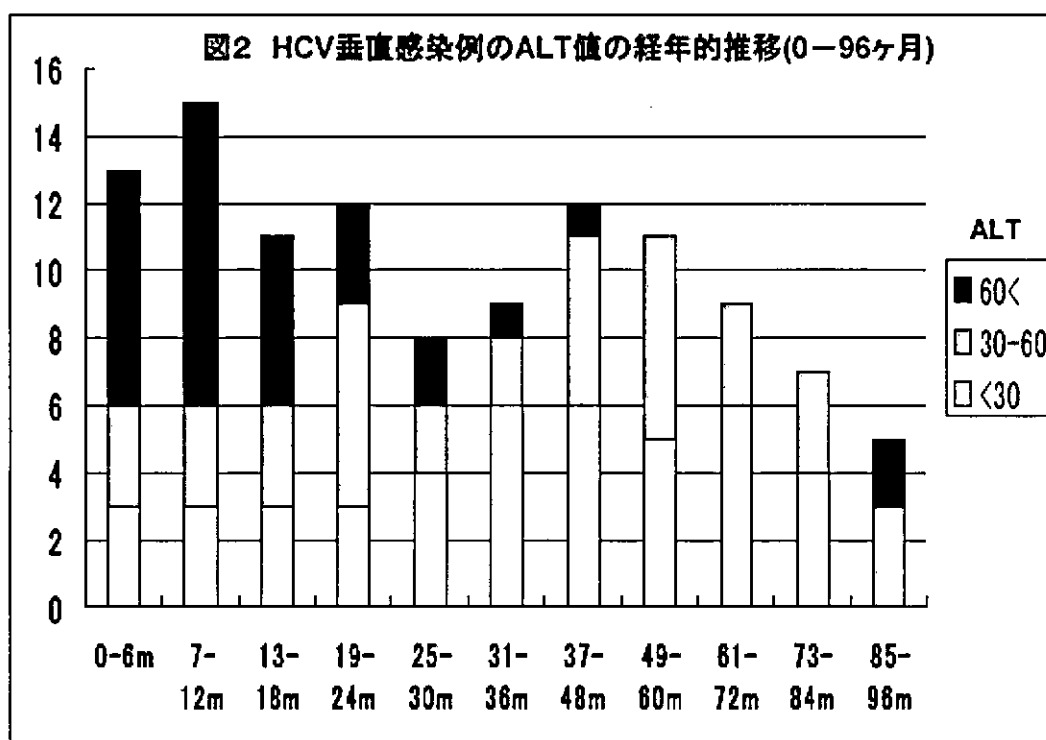


図3 HCV垂直感染例のALT値の経年的推移(0-96ヶ月)

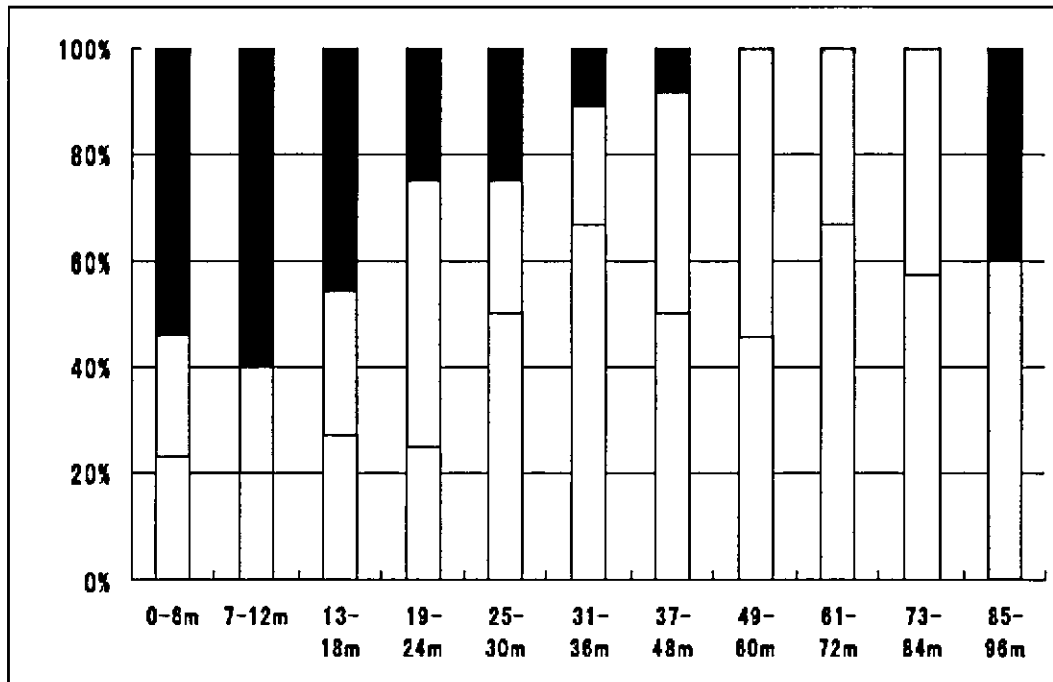


図4 HCV垂直感染例のALT値の経年的推移(9-15歳)
(カラム内の数字はIFN治療後の症例数)

