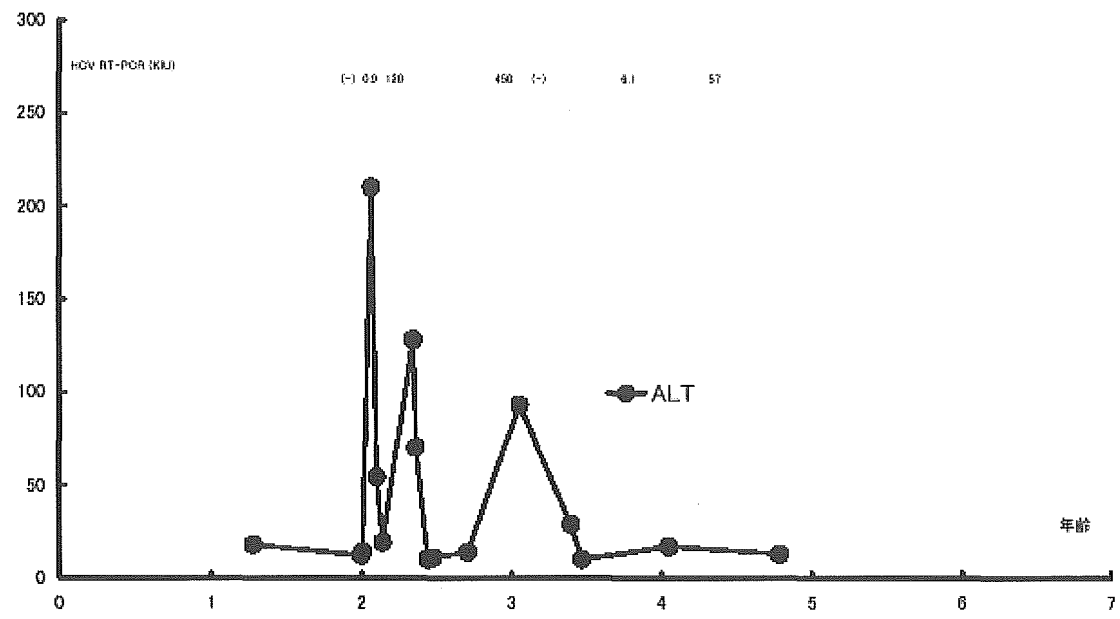
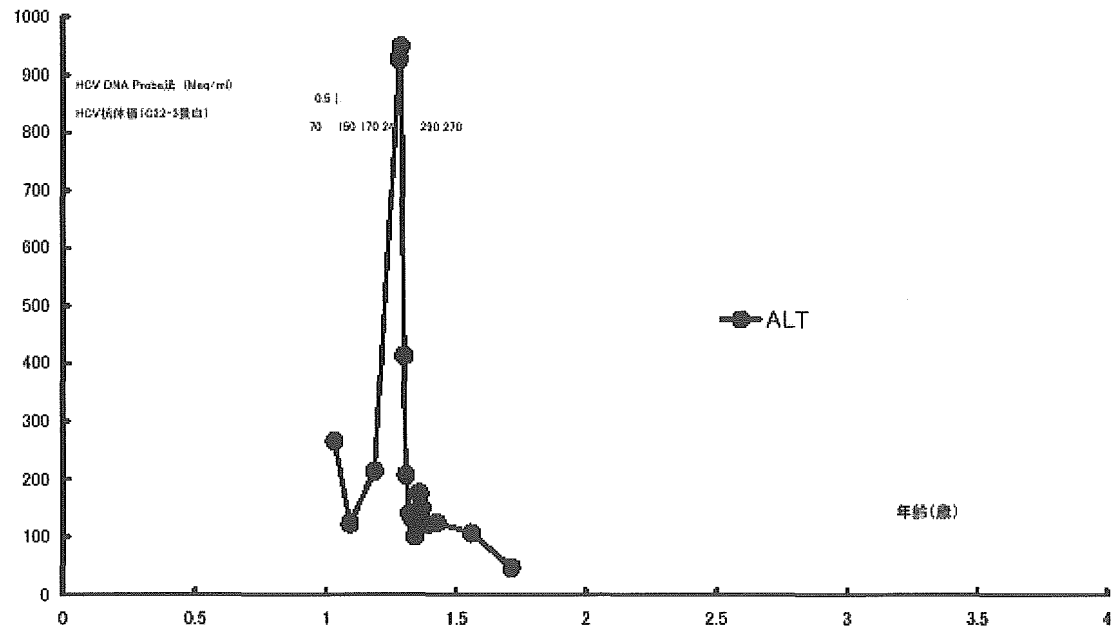


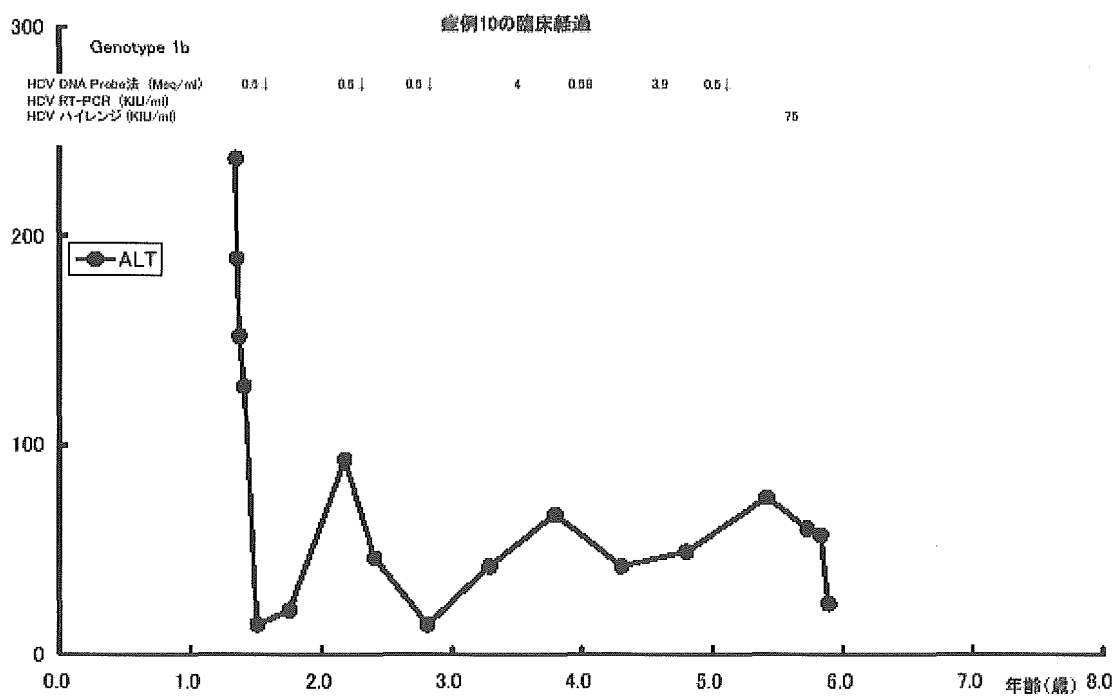
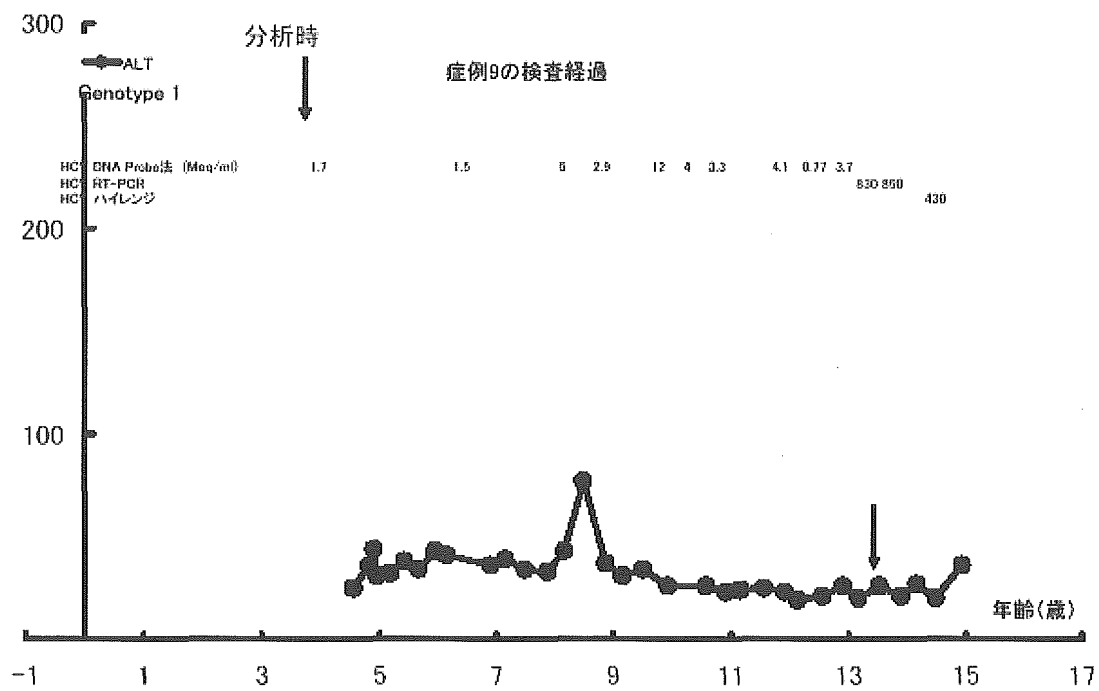
ALT (IU/l)

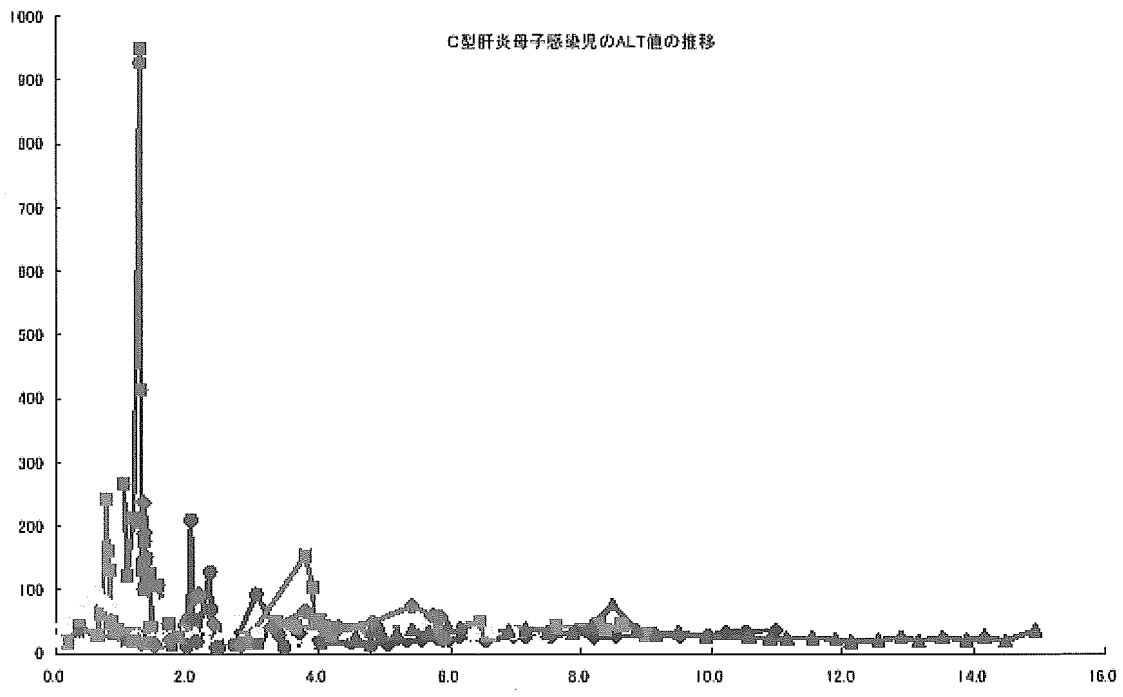
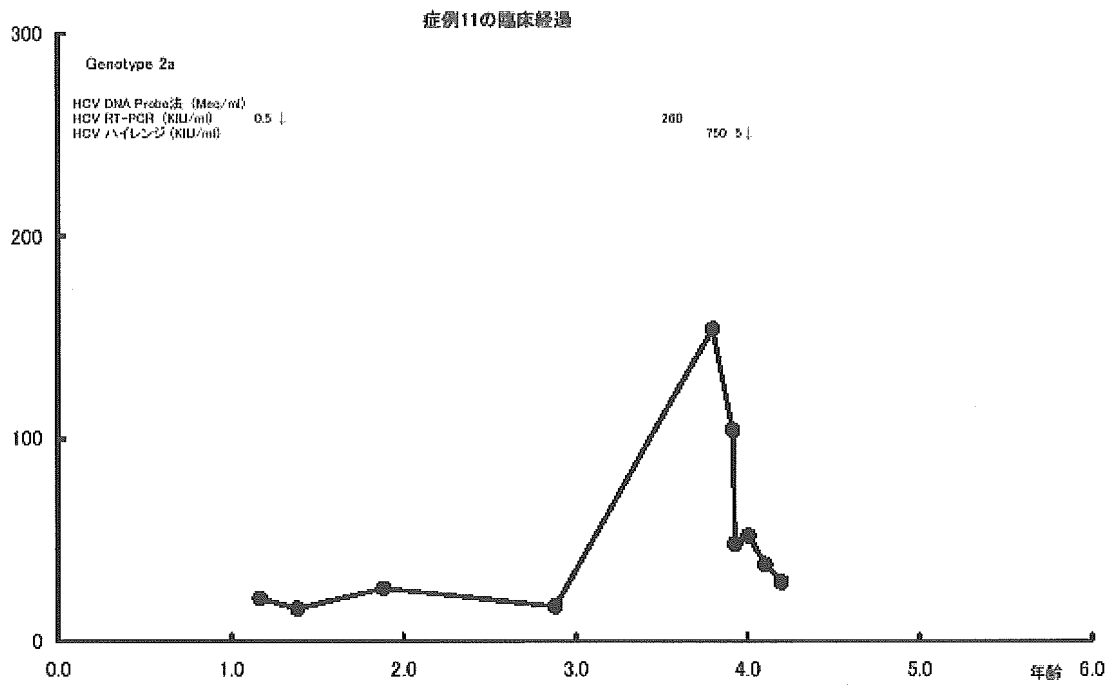
症例7の臨床経過



症例Bの臨床経過



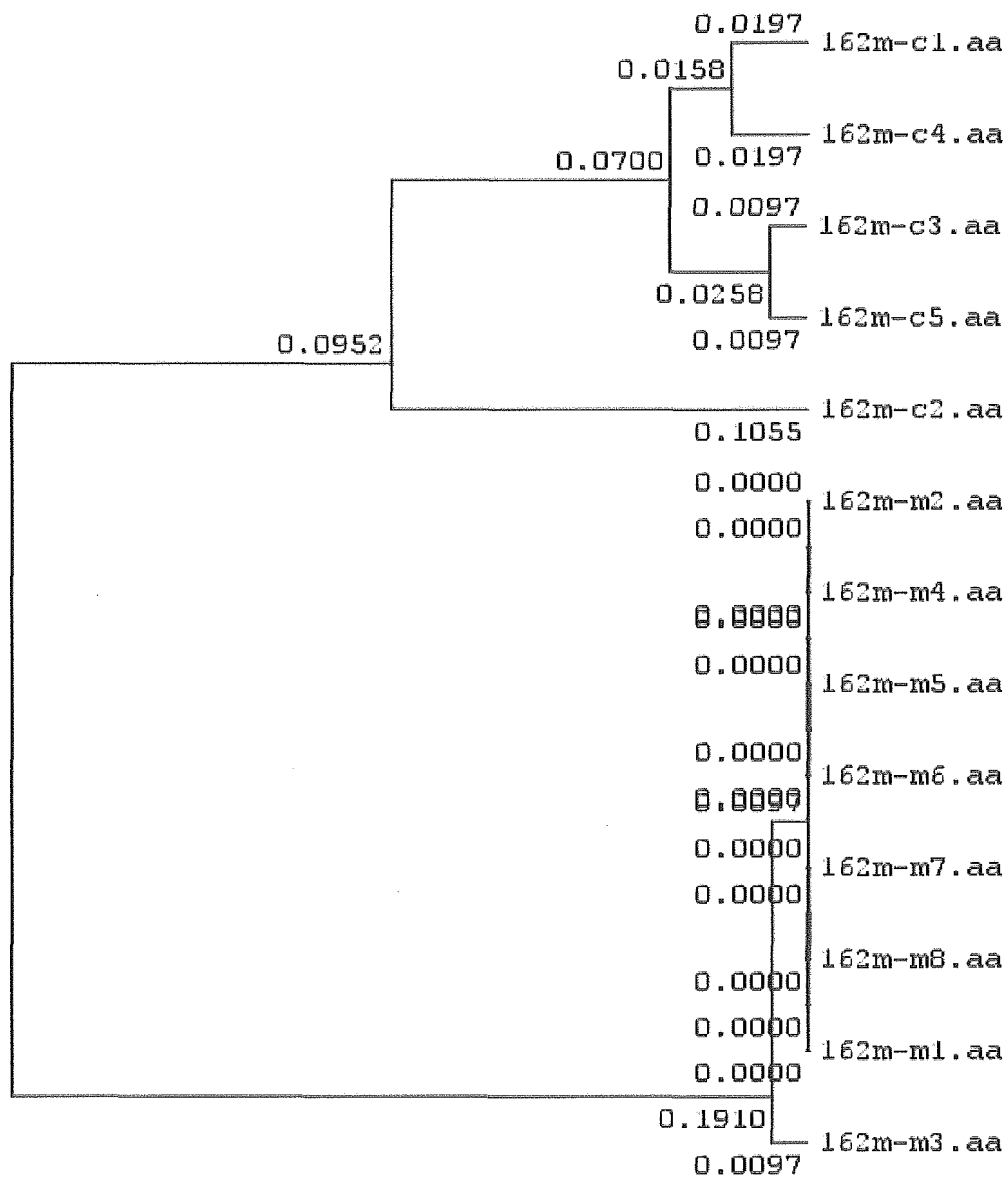






[GENETYX-WIN : Evolutionary tree]  
Date : 2004.2.8  
Method: UPGMA

図14



C型肝炎ウイルス母子感染の実態と母子感染成立症例の自然経過に関する検討

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** 第1の研究として、C型肝炎ウイルスの母子感染の頻度と感染成立に関与する要因を検討した。108名の母親とその出生児114名を対象とした検討の結果、C型肝炎母子感染率は、HCV抗体陽性の母親からの出生児については7.8%であり、HCV-RNA陽性の母親からの出生児では11.1%であった。感染成立に関与する要因に関しては、母親のウイルス量が最も母子感染成立に関与する因子と考えられた。第2の研究として、C型肝炎母子感染症例29例について肝機能とHCV-RNAの自然経過について検討した。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50%、生後4～6ヶ月83%、生後7～9ヶ月50%、生後7～12ヶ月50%)。この期間にALTピーク値が100 IU/l以上を示したものは、13例中5例であった(平均192: 範囲137～234 IU/l)。C型肝炎母子感染症例では全例において肝機能異常を軽度から中等度認めたが、臨床症状を示したものは認めず、C型母子感染の肝炎は乳児期では軽度と考えられた。さらに生後12ヶ月以降の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。6例に肝生検を施行し、肝機能異常は軽度だが組織学的に進行している症例が1例認められた。インターフェロン治療を3例に施行したが、ウイルス排除には無効であった。

A. 研究の背景と目的

今日、わが国では慢性肝炎の患者は約200万人にもものぼり、その70～80%はC型肝炎ウイルス(以下HCV)によるものと考えられる。HCVによる慢性肝炎は治療に難渋することが多く、肝硬変、肝細胞癌に進展する症例も多い。HCVの主要な感染経路

は輸血と考えられるが、日本では献血者に対して1989年よりHCV抗体を用いたスクリーニング検査が導入され、輸血による感染が防げるようになった。しかし周産期の母子感染に対しては有効な予防方法がなく、それによって現在もHCV感染者が発生しているものと考えられる。

C型肝炎については母子感染の頻度はこれまで

議論の多いところであり、それに寄与する危険因子に関しては母体のウイルス量と HIV 感染以外にはほとんど知られていない。さらに母子感染成立例の小児の臨床経過などに関してはほとんど知られていない。

今回、第 1 の研究目的として、C 型肝炎ウイルスの母子感染の頻度と感染成立に関与する要因を検討した。次に、第 2 の研究目的として、母子感染による C 型肝炎小児の自然経過に関して検討した。

## B. 研究方法

第 1 の研究の対象としては、1993～1998 年の間に大阪大学医学部付属病院およびその関連 6 病院を受診した 16800 名の妊婦について HCV 抗体検査を施行し、抗体陽性の母親から出生した児を前方視的に追跡した。対象妊婦の中では、154 名の母親 (0.9%) が HCV 抗体陽性であり、このうち調査開始時に本研究への参加に同意を得た 141 名の母親と、その出生児 147 名について調査した。追跡期間が 6 カ月未満の者および、ドロップアウトした者を除外して、108 名の母親と、114 名の出生児 (男児 58 名、女児 56 名、同胞 6 組) を対象とした。対象児について、ALT、HCV 抗体、HCV-RNA を出生時、生後 3、6、9、12 カ月及び 1 年毎に検査した。母親の分娩時の HCV-RNA 検査を施行し、ウイルス量が 1.0 mEq/ml 以上 (DNA プローブ法) または 100kcopy/ml 以上 (アンプリコア定量法) を高ウイルス群、それら未満の者を低ウイルス群とした。分娩前後のそれぞれ 6 カ月間に、2 回以上肝機能検査を施行している母親に関しては、ALT の変動について検討した。統計学的には Fisher' s exact test を用いて検討し、 $p < 0.05$  を有意とした。

第 2 の研究の対象は、これまで大阪大学医学部付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を行った 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。肝機能異常については、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。

肝生検が 29 例中 6 例で行われており、その評価をもとにして、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。なお肝組織の検討はヨーロッパ分類および Knodell らの histology activity index (HAI score) を用いて行った。

## C. 研究結果

第 1 の C 型肝炎母子感染に関する前方視的研究の結果を述べる。141 名の対象母親の内、HCV-RNA を検査したものは 108 名であり、その結果は、陽性 76 名 (70%)、陰性 32 名 (30%) であった。HCV-RNA 陽性の母親からの出生児 81 名において母子感染成立 9 名を認めたが、HCV-RNA 陰性の母親からの出生児 33 名の中には母子感染が成立した例を認めなかった。HIV 感染に関しては検査しえた母親 73 名の中に陽性例はなかった。母親の肝機能に関する検討では、ALT 上昇 (50IU/l 以上) が分娩前 68 名

中 4 例、分娩後 47 例中 22 名に認められた。さらに母子感染成立例の母親についてのみ検討したところ、分娩前では 7 例中 7 例とも肝機能の上昇認めず、分娩後には 3 例中 3 例が上昇していた（それぞれの ALT の頂値は、85IU/1、381IU/1、400IU/1）。

対象小児の追跡期間は 6～61（平均 18.5）カ月であった。HCV 抗体は、生後 12 カ月の時になお陽性であったものが 20 名おり、そのうち 9 名が HCV-RNA 陽性であり、残りの 11 名は HCV-RNA 陰性であった。本研究における C 型肝炎母子感染率は、HCV 抗体陽性の母親からの出生児については、114 名中 9 名（7.8%）であり、HCV-RNA 陽性の母親からの出生児に限定すると 81 名中 9 名（11.1%）であった。母子感染成立例 9 名は全例、肝機能異常を認めたが、黄症などの肝炎に関連する臨床症状を認めたものはいなかった。母子感染成立例の母親は 9 例とも HCV-RNA 陽性であり、さらにウイルス量が検討できた母親 8 例全例が高ウイルス群であった。

C 型肝炎母子感染症例 29 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）、prospective case に追跡した 13 例の中の 3 例（23%）であった。1 例目は、1 歳までは肝機能異常（ALT 値最高 234IU/1）が持続したが、1 歳過ぎより肝機能は正常化し、1 歳 7 か月時点から血中よりウイルスが検出されなくなった。2 例目は、生後 6 か月時点のみ肝機能異常（ALT 値最高 138IU/ml）を認めたが以後正常化し、11 か月時点より血中 HCV-RNA が検出されなくなった。3 例目は、生後 3 か月から 10 か月の間に肝機能異常（ALT 値最高 228IU/ml）を認めたが以後正常化し、11 か月時点より血中 HCV-RNA が検出されなくなった。

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（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/1 以上を示したものは、13 例中 5 例であり（平均 192 IU/1、範囲 137～234 IU/1）、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。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。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（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/1 以上）の症例は、4 歳から 7 歳までの間には認めなかった。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。

経皮針肝生検を 6 例において施行した。肝生検時の年齢は平均 7.8（3.0～13.8）歳であり、肝機能は ALT 値の平均 40（20～92）IU/1 と正常から軽度上昇であった。肝組織像はヨーロッパ分類では chronic persistent hepatitis 3 例に対し、chronic active hepatitis が 3 例あり、このうち 1 例は 8 歳 10 カ月時点で既に一部の肝小葉構造に改築が認められた。HAI score の各カテゴリー別には、カテゴリー 1（門脈域周囲の壊死）平均 2.0（1～3）、カテゴリー 2（小葉内変性および壊死）平均 1.3（1～3）、カテゴリー 3（門脈域の炎症）平均 2.5（1～3）、カテゴリー 4（線維化）平均 1.2（0～1）であった。このうち 3 例に対しインターフェロン治療を 6 か月間施行した。治療開始時の年齢は平均 6.9（3.0～8.8）歳、ALT 値は平均 31（21～48）IU/1 であった。治療終了後 6 か月の時点で肝機能が正常化（ALT 35<IU/1）したものは 2 例あったが、血中 HCV-RNA が消失したものは 1 例もなかつ



た。肝病変の進行していた症例は、3歳時に祖母が肝細胞癌に罹患したことより、母児共にHCVキャリアと判明したが、ALTは20~30IU/1台を推移していた。8歳10か月時に肝生検を施行、慢性活動性肝炎であることが判明したので、9歳1か月よりインターフェロン $\alpha$ を10万単位/kg、週3回、6か月間投与した。治療中ALT値は低下し、HCV-RNA量も減少していた。治療終了後より再度HCV-RNA量が増加したが、肝機能は現在まで正常を維持している。患児は血尿、蛋白尿を認めたため、8歳5か月時に腎生検を施行、IgA腎症と診断されジピリダモールの投与をうけていたが、インターフェロン治療後、血尿、蛋白尿ともに改善を示した。

#### D. 考案

本研究では第1の課題として、C型肝炎ウイルスの母子感染の頻度と感染成立に関与する要因を検討した。その結果、C型肝炎母子感染率は、HCV抗体陽性の母親からの出生児については7.8%であり、HCV-RNA陽性の母親からの出生児では11.1%であった。この成績はOhtaらの報告を始めとするこれまでの他の臨床研究の結果と同じレベルであり、我が国のHCV母子感染の頻度は5~10%と考えられる。またHCV母子感染成立に関与する要因に関しては、本研究の結果では下記の因子が関与している可能性が示唆された。即ち、母親のウイルス量が最も母子感染成立に関与する因子と考えられた。その他、分娩方法（経膈分娩、帝王切開）、あるいは出生児の栄養方法（母乳栄養の関与）が母子感染成立に関与している可能性も示唆される結果であり、今後もこれらの重要な点について検討を重ねる必要性が示唆された。最後に、母親の分娩前後の肝機能の変動も母子感染成立と関連していたが、この点については従来の報告では指摘

されておらず、さらに検討を行うべき興味深い点と考えられた。

第2の課題として、C型肝炎母子感染小児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 case13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100IU/1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。すなわちC型肝炎母子感染例の肝機能異常は、乳児期から15歳までの年長児まで軽度であった。以上の結果は、小児のC型肝炎が成人に比べて進行が緩慢であり、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。

prospectiveに追跡した13例の中で3例において経過中血中HCV-RNAが自然消失し、ウイルスが排除されたと考えられた。本研究では対象症例は少ないものの、脱キャリア化率は23%であり、この頻度は従来の少数の報告と同じレベルであった。これまでの知見を総合すると、乳児期早期にC型肝炎の母子感染が成立したとしても一過性の感染で終わる症例も少なからず存在するようである。

文献的にHCV母子感染例の肝組織像に関する報告数は少なく、肝組織変化の軽度のものがほとんどで、生検時の年齢が分かっている症例はいずれも若年での報告であった。しかし我々の検討では、肝機能異常が軽度でも組織学的には進行していた1例が認められたことは興味深い。フォローできなかった時期に肝炎の活動性が強い時期があり、肝病変が進行したものと考えられる。

一般的に成人のC型慢性肝炎ではALT値が100IU/1前後を推移し、10～20年の経過を経て肝硬変へと移行する。感染時期が高齢の場合急速に肝病変が進行するケースも知られているが、逆に若年期感染例では緩徐な進行を示すケースが多い。こうした予後を左右する因子として、感染ウイルス量以外に宿主の免疫能を含めた遺伝的な背景が存在すると考えられる。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、慢性肝炎の活動性は軽度であるとの報告がほとんどである。しかしながら今回我々が示したように母子感染によるC型肝炎の小児で早期より肝病変の進行した症例も存在したことから、定期的な経過観察とともに、どのような時期にいかん治療するかも念頭に置く必要がある。

#### E. 結論

1. 108名の母親とその出生児114名を対象とした前方視的検討の結果、C型肝炎母子感染率は、HCV抗体陽性の母親からの出生児については7.8%であり、HCV-RNA陽性の母親からの出生児に限定すると81名中9名(11.1%)であった。
2. 母親のウイルス量が最も母子感染成立に関与する因子と考えられた。
3. 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100IU/1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。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値中等度異常の症例は、4歳から7歳までの間には認めなかった。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。

4. C型肝炎母子感染症例の中で経過中にHCV-RNAが自然に消失したものは(脱キャリア化)、prospective case13例の中では3例(23%)であった。

5. 6例に肝生検を施行し、肝機能異常は軽度だが組織学的に進行している症例が1例認められた。

6. インターフェロン治療を3例に施行したが、ウイルス排除には無効であった。

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Tada K, Tajiri H, Kozaiwa K, Sawada A, Guo W, Okada S. Role of screening for hepatitis C virus in children with malignant disease and who undergo bone marrow transplantation. *Transfusion*. 1997 Jun;37(6):641-4.

(2) Sawada A, Tajiri H, Kozaiwa K, Guo W, Tada K, Etani Y, Okada S, Sako M. Favorable response to lymphoblastoid interferon-alpha in children with chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 1998 Feb;28(2):184-8.

(3) Etani Y, Tajiri H, Tada K, Sawada A, Kozaiwa K, Okada S, Hotta H. Molecular diagnosis and liver histology of children with mother-to-child-transmitted hepatitis C virus infection. *J Pediatr*. 1998 Oct;133(4):588.

(4) Katayama Y, Tajiri H, Tada K, Okada S, Tong WY, Ishido S, Hotta H. Follow-up study of

hypervariable region sequences of the hepatitis C virus (HCV) genome in an infant with delayed anti-HCV antibody responses.

Microbiol Immunol. 1998;42(1):75-9.

(5) 舟田俊平, 小川道子, 安部治郎, 田尻仁。C型肝炎母子感染の前方視的追跡。兵庫県医師会医学雑誌 1999 ; 41 卷 3 号 : 92-93。

(6) Matsumoto S, Nakajima S, Nakamura K, Etani Y, Hirai H, Shimizu N, Yokoyama H, Kobayashi Y, Tajiri H, Shima M, Okada S. Interferon treatment on glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Pediatr Nephrol*. 2000 Dec;15(3-4):271-3.

(7) 三善陽子。C型肝炎母子感染症例の自然経過に関する研究。大阪大学医学雑誌 2000 ;第 52 卷(第 5-12 号) : 189-194。

(8) Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Jan;20(1):10-4.

(9) 三善陽子、田尻 仁。小児 HCV 感染 — C 型肝炎母子感染および小児 C 型慢性肝炎について— 日本臨床 2001 ; 第 59 卷 (第 7 号) : 1294-1298。

(10) 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

(11) 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

(1) 沢田敦、田尻仁、古座岩宏輔、三善陽子、多田香苗、虫明聡太郎。インターフェロン治療を行

った小児 C 型慢性肝炎患者の長期経過。日本肝臓学会 2000 年 5 月。

(2) 三善陽子、田尻仁、多田香苗、虫明聡太郎、沢田敦。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。日本肝臓学会 2000 年 5 月。

(3) 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。第 18 回日本小児肝臓研究会 2001 年 7 月。

(4) 森島恒雄、前嶋七海、藤沢知雄、乾あやの、田尻仁、吉村文一、位田忍、河島尚志、長田郁夫、小林昌和、他。多施設共同研究による C 型肝炎ウイルス母子感染の検討。第 18 回日本小児肝臓研究会 2001 年 7 月

(5) 田尻仁。小児期・青年期の B 型慢性肝炎に対するラミブジンの使用経験 第 31 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2004 年 9 月東京

## C型肝炎母子感染のリスクファクターおよびサイトメガロウイルス母子感染に関する研究

分担研究者 森島恒雄 岡山大学大学院小児医科学 教授

研究協力 藤沢知雄、乾あやの(防衛医大小児科)

田尻仁、吉村文一、位田忍(大阪大学小児科)

河島尚志、(東京医大小児科)、長田郁夫(鳥取大学小児科)

小林昌和、奥田修司(和歌山県立医大小児科)

岡庭真理子(武蔵野赤十字病院小児科)

白木和夫(聖路加看護大学)

木村宏、早川昌弘(名古屋大学小児科)

### 研究要旨

①HCV 母子感染のリスクファクターを明らかにするため、多施設共同研究によるケースコントロールスタディを実施した。HCVキャリアー妊婦より出産した児、120例(感染例48例、非感染例72例)についてレトロスペクティブにウイルス学的検索、および児については出生後の状況、ウイルス学的検索について調査し、各項目に感染児および非感染児の間で有意差が認められるかどうか検討した。1.母親のHCVRNA陽性、2.母親のHCVRNA量の高値、がリスクファクターとして確認された。一方、母親のウイルスのゲノムタイプや帝王切開(緊急帝王切開を含む)、母乳授乳の有無などについては、有意差は認められなかった。感染小児においては、持続感染が31例、一過性感染でHCVRNAが消失した症例17例であった。持続感染例・一過性感染例では生後6ヶ月～12ヶ月の間に非感染例に比べ、有意にALTが高値を示した。

②サイトメガロウイルス(CMV)の胎内感染はしばしば児に重篤な障害を残す。CMV胎内感染を受けた児で、ウイルス特異的CTLの誘導・成熟がどのように影響を受けるのかについて検討を行った。テトラマーを用いたCMV特異的CTLの定量解析により、胎内感染児ではCTLの誘導が極めて低く、これが病態の悪化につながる可能性が示された。次に低出生体重児に対する母乳中のCMVの影響について検討した。CMV抗体陽性母の母乳中の87.5%にウイルスDNAが存在したが、母子感染はその中の10%の児に認められたに過ぎなかった。感染した児にはいずれも異常はみとめられなかった。母乳保存において、凍結処理が感染性ウイルス量の低下につながり、臨床症状の差になったと予測される。

## A. 研究目的

①C型肝炎ウイルス(HCV):HCVの母子感染について、感染の実態、危険因子、予防方法など不明な点が多い。HCVの母子感染の現状および病態、予防対策などを多施設共同によるケースコントロール研究により明らかにし、具体的なガイドラインの作成の補助をすることを目的とした。

②CMVの母子感染:サイトメガロの胎内感染は、全出生の0.4%に認められ、しばしば重篤となる。したがってこの対策は、ウイルスの母子感染の中でも最も重要なものの一つである。従来から、母乳が児へのCMV感染経路として重要であることは認識されていたが、ほとんどは無症候性の感染に終わると理解されていた。しかし、2001年、ドイツのHamprrechtらは、「低出生体重児に対しては、母乳中のCMVが感染源となり、しばしば重篤な症状を起こす」と報告し、大きな反響を呼び、日本における検証が重要と考えられ、本研究を実施した。

## B. 研究方法

①全国の大学病院を中心とした16施設(上記研究協力者の施設に加え、名古屋第一赤十字病院、安城厚生病院、春日井移民病院、市立岡崎病院、陶生病院、上飯田第一病院)に対するアンケート調査を実施し、HCV抗体陽性の母親から、児に感染が成立した症例(感染群)と感染しなかった症例(非感染群)についてケースコントロールスタディを行った。対象は、HCV抗体陽性の母親111例とその出生児120例であり、児の内訳は男児60例、女児62例。非感染例72例、感染例48例(持続感染31、一過性感染17例)であった。感染例の定義は、生後、血中HCVRNAが確実に陽性になったものとした。また、経過観察中にHCVRNAが陰性化し、この陰性化が持続した症例を一過性感染と定義した。

②CMVについては名古屋大学小児科関連病院を中心に、倫理委員会の承認を得て、低出生体重児と母親について血清抗体の有無、血液中のHCVDNAの定量(PCR法)、出生後の各マーカーによる経時的な追跡、またテトラマーを用いたCMV特異的キラーT

細胞の定量的測定を実施した。

## C. 研究結果

①HCV:母体のウイルス量が多いほど母子感染の確率は高く、ブランチ法でウイルス量が5meq以上や、 $10^6$ copy以上の例では有意に感染しやすいことが明らかとなった。その他、重要な点として、母親のウイルスゲノタイプによる児への感染の頻度には差を認めなかった(表1)。また、帝王切開が母子感染を防げるか否かは重要な課題であるが、今回の検討の中では有意な差は認められなかった(表2)。ただし、今回の帝王切開例は緊急帝王切開が多く、選択的帝王切開では感染を予防しようとの報告もある。母乳授乳が感染に与える影響については、有意な差は認められなかった。感染が成立した児においては、生後6ヶ月～12ヶ月にALTが有意に上昇を示した(図1)。

小児の側から見た興味深い点として、表3に示したごとく第1子の感染の有無が必ずしも第2子以降の感染の成立に関係しないという点である。つまり、第1子が非感染であっても第2子以降は感染の危険性は同じ確率で残るということであり、B型肝炎ウイルスの母子感染の場合、第1子が最も感染の確率が高く、第2子以降感染率が漸減していくことは異なる結果が得られた。

感染した児の中で、持続感染は31例、一過性感染は17例であり、図2に示すごとく持続感染例では6ヶ月～12ヶ月の間に多くの例でウイルスの消失が見られる一方、24ヶ月まで陽性が持続した症例も一部にあった。

②CMV:CD8陽性かつテトラマー陽性T細胞のFACS解析をしたところ、成人や幼児のCMV既感染者においては、全CD8陽性T細胞のうちでテトラマー陽性=CMV特異的CTLの比率は0.02%～1%であったのに対し、胎内感染児の多くは0.01%以下であった(図3)。すなわち、CMV胎内感染児においては、ウイルスが多量に体内に存在するにもかかわらず、ウイルス特異的CTLの誘導・成熟が非常に低下していることを意味し、これがウイルスの持続的な増殖を許し、病態の悪化を招いていると考えられる(図

4)。CMV 母乳感染の影響については CMV 抗体陽性妊婦の母乳中には高頻度にかかなりの量の CMVDNA が検出されることが明らかになった。抗体陽性の母の 87.5% にウイルス DNA が存在したが、一方、母子感染はその中の 10% の児に認められたに過ぎない(図 5)。これら感染した児(出生体重 975g~1314g)にはいずれも異常はみとめられなかった。

#### D. 考察

近年、輸血以外の HCV 感染について社会的関心が高まってきており、母子感染の生ずる HCV のリスクファクターを明確にすることは、社会的にみてもきわめて重要である。

##### 1. 母体について

母親の輸血歴、肝炎歴ともに感染群、非感染群において有意差は認められなかった。母体の血液中ウイルス量が多い程、感染する頻度が高い。

母親の HCV ゲノタイプが 1b、2a、2b の 3 種類が認められたが、ゲノタイプ 1b は、必ずしもハイリスクではなかった。

HCV 母子感染経路としては経胎盤感染(子宮内感染)、および経産道感染と出生後に母乳などから感染する感染経路が推定される。今回、帝王切開では 21 例中 6 例(28.6%)が感染し、経膣分娩では 90 例中 39 例(43.3%)が感染し、やや経膣分娩に感染率が高い傾向が在るものの、帝王切開と経膣分娩の間には有意差は認められなかった。このことより、経産道感染は主要な感染経路としては考え難く、むしろ出生前の母体血のリークによる経胎盤感染が示唆された。母子感染例の多くが生後早期に HCV-RNA が陽性化することや、臍帯血内に HCV-RNA が存在する報告もこれらの仮説を支持している。

##### 2. 小児について

小児の同胞において、第 1 子が感染している場合に第 2 子以降が感染する確立は 37.5%、第 1 子が感染していない場合に第 2 子以降が感染する確立は 47.5% であり、ほぼ同じであった。HBV の場合、ウイルスキャリアとしての年齢が経るに従い、ウイルス量が減少する。そのため、第 2 子以降の感染の確立は

減少する。一方、HCV では、今回の調査より、第 2 子以降の母子感染の確立は、第 1 子のそれとほぼ同じであり、後続児の方が感染率が低くなる傾向は認められなかった。そのため、第 1 子が非感染であったとしても、第 2 子以降の感染率は同じで、同様のフォローが必要と思われる。

今回の調査では、感染児の約 2/3 は持続感染、約 1/3 は一過性感染であった。これは以前の厚生省母子感染研究班の報告と一致する。これら感染例の多くは生後 3~6 ヶ月までに PCR が陽性化した。早い児では生後 0 ヶ月から陽性になっており、生後 3 ヶ月及び 6 ヶ月では 80% 以上の児が陽性となっていた。一過性感染群の PCR は生後 6 ヶ月で 30%、1 歳で 77% が陰性化した。ただし、2 歳まで陽性が持続した症例もある。これらのことより、HCV 母子感染の診断には、生後 3 ヶ月及び 6 ヶ月時の HCV-RNA 検査が重要である。また、1 歳以降に PCR が陽転した報告もあり、生後 3 ヶ月及び 6 ヶ月時の HCV-RNA 検査が陰性であっても、その後の継続的観察が必要である。感染群の ALT は、特に 3 ヶ月、6 ヶ月、1 歳の感染群において明らかに有意な上昇がみられた。実際の診察上、前述の PCR の結果は、しばしば結果の報告が遅れることがある。一般的外来受診時、特に 3 ヶ月または 6 ヶ月時に GPT 高値が認められたとしたら、その時点で HCV 母子感染の可能性を疑い、その後の治療への方向付けができる。

#### E.. 結論

C 型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染のリスクについて、ケースコントロールスタディを実施した。

母子感染のリスクファクターとして、母体の血中ウイルス量が重要であった。母親の HCV ゲノタイプなどは母子感染率の上昇には関連が認められなかった。母乳授乳や帝王切開の実施も感染率に関連は認められなかった。ただし、帝王切開については今回の症例は緊急帝王切開を多く含んでいた。小児については、感染例の中で持続感染例と一過性感染例が約 2:1 の割合で認められた。いずれも生後 3~12 ヶ月の間に血中の PCR が陽性となり、その時期に一致し

て肝機能(ALT)の上昇が認められた。非感染例では、  
母親からの移行抗体は6～12ヶ月で急速に低下し、  
陰性化した。 特になし

CMVについては、胎内感染児の重症化、遷延化には、ウイルス特異的 CTL の増殖が抑制されているためと思われた。一方、母乳中に CMV は確かに存在するが、凍結母乳による感染力の低下のため、実際の影響は少ないことが示唆された。

#### F. 健康危惧情報

今回の研究からは、特に緊急に報告を必要とする健康危惧情報は含まれていないと考えられた。

#### G. 研究発表

1. 森島 恒雄 ウイルスの母子感染—現状と対策—  
日本周産期・新生児医学会雑誌 第40巻:660—665、  
2004.

2 . Kawada J, Kimura H, Ito Y, Ando Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, Nunoi H, Endo F, Morishima T. Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection.

J Infect Dis. 2004 Aug 1;190(3):494-8. Epub 2004 Jun 22.

3. Hayashi N, Kimura H, Morishima T, Tanaka N, Tsurumi T, Kuzushima K. Flow cytometric analysis of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity in the congenital infection.

J Med Virol. 2003 Oct;71(2):251-8.

4. Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, Suzuki C, Morishima T. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay.

Pediatrics. 2003 Jun; 111(6 Pt 1):1333-6.

#### H. 知的所有権の取得状況

表1 ゲノタイプと児への感染

	1b	2a	2b
感染群	19	4	4
非感染群	8	1	1

有意差なし(P=0.842)

表2 帝王切開と母子感染率

	母子感染 有	母子感染 無	感染率
帝王切開 有※	6	15	28.6%
帝王切開 無	37	51	42.0%

有意差なし(P=0.256)

※ただし、緊急帝王切開が多かった。

表3 兄弟の感染の影響

	第二子以降感染有	第二子以降感染無	
第一子感染有	3	5	37.5%
第一子感染無	19	21	47.5%

有意差なし(P=0.604)

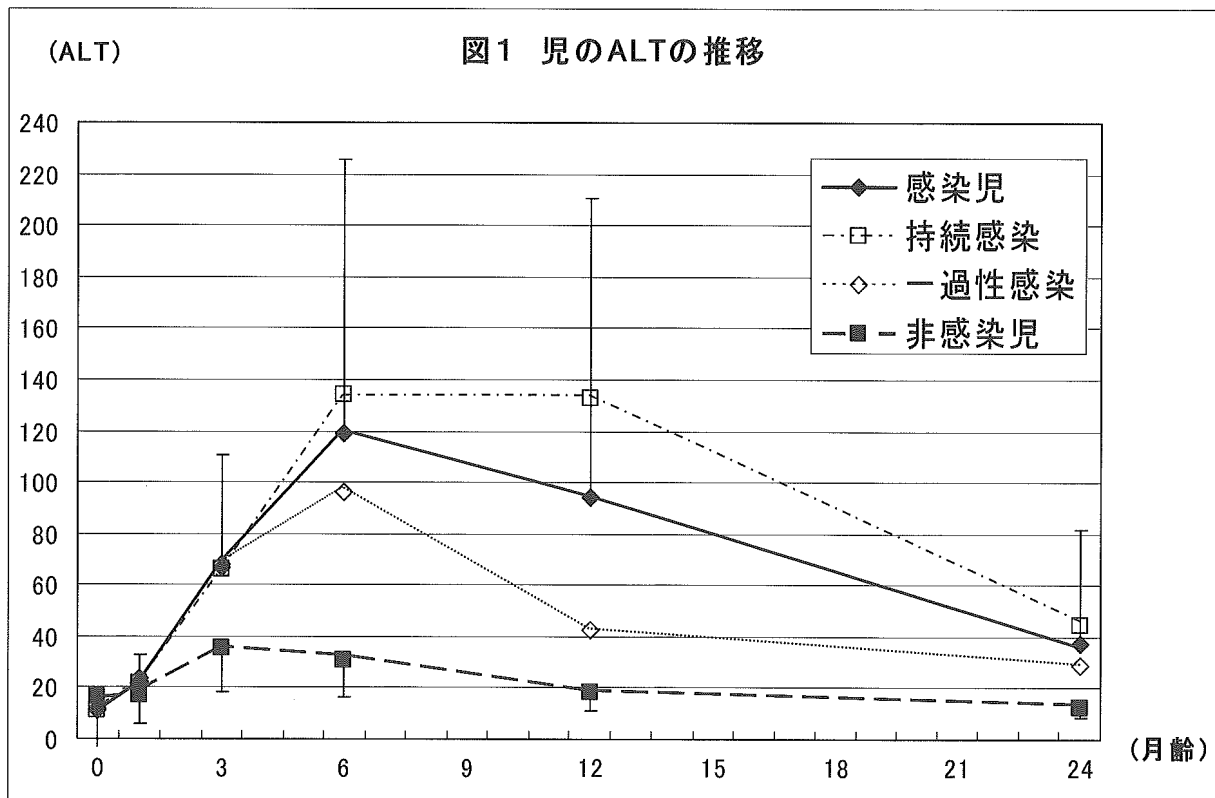




図2 持続感染児と一過性感染児のPCRの推移

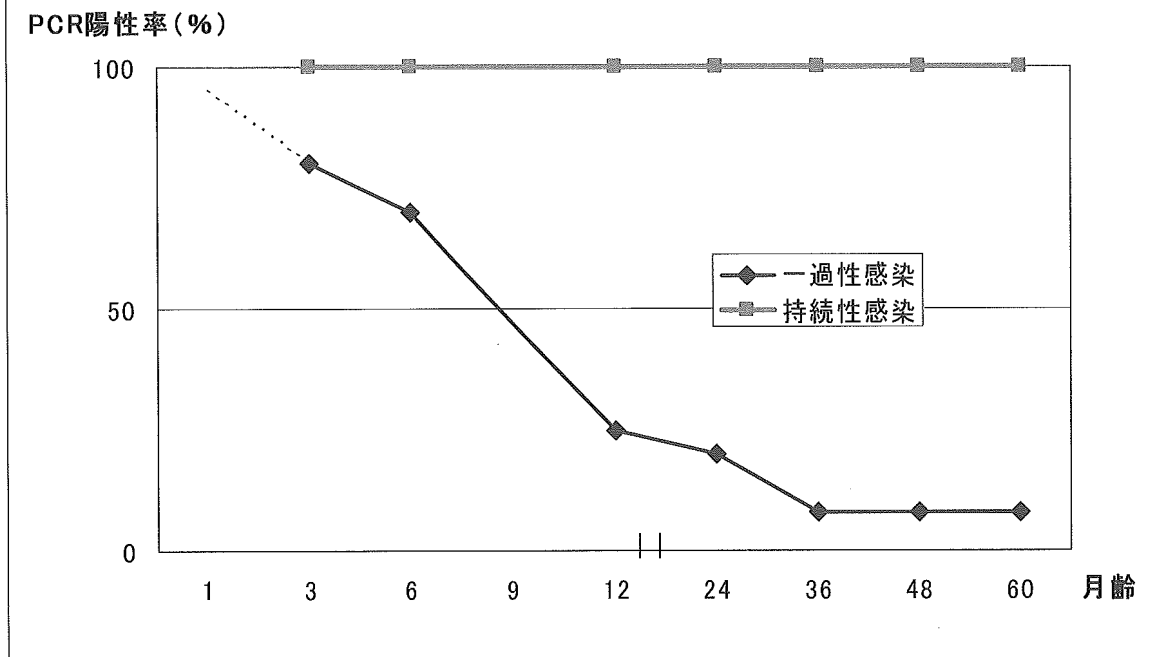


図3 CMV特異的CTLの定量解析

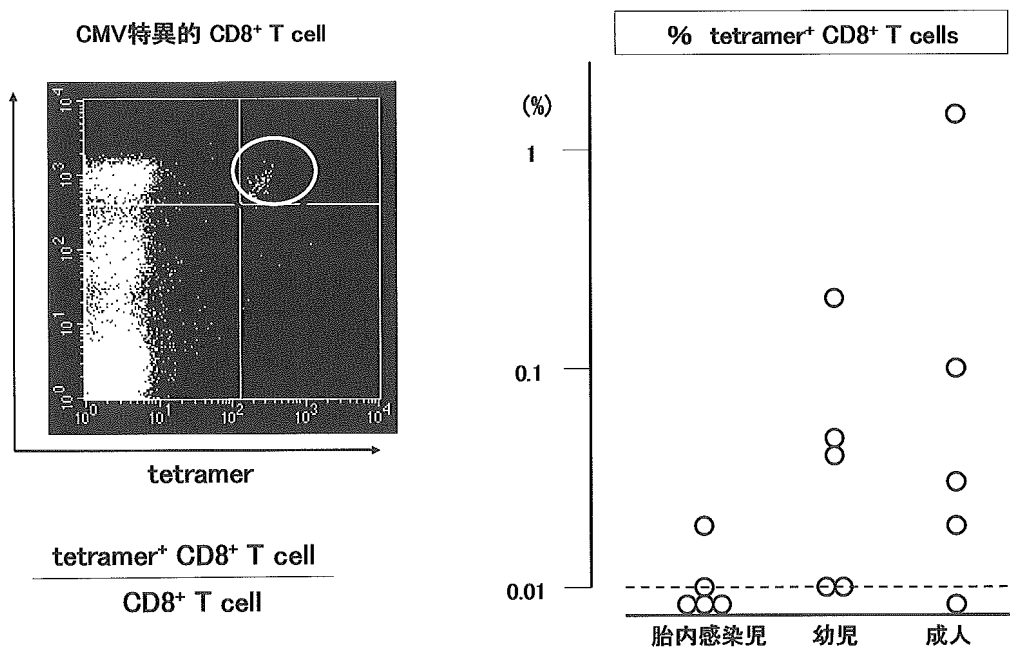


図4 免疫不全状態におけるウイルス感染症の制御

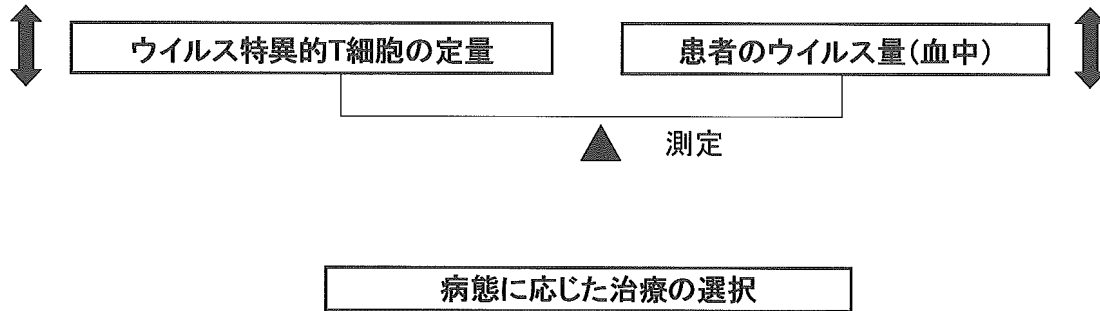
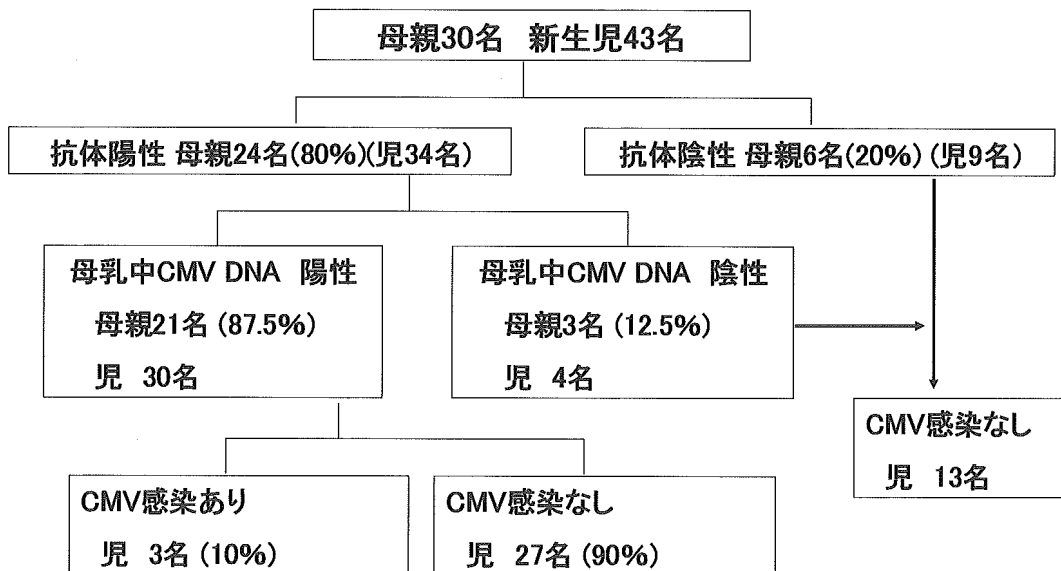


図5 CMV抗体保有率、母乳中CMV DNA陽性率  
一児への感染率調査のまとめ



## 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

鳥取大学医学部周産期小児医学 神崎 晋, 長田郁夫, 飯塚俊之, 岡本 学, 細田淑人

村上 潤, 白木和夫

鳥取大学医学部ウイルス学

日野茂男

### 研究要旨:

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感染が判明したが、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。

### A. 研究目的

C型肝炎患児の治療方針を確立するためには、感染した児の臨床経過を明らかにする必要がある。小児期の重要な感染経路である母子感染によるHCV感染小児について、HCV母子感染率ならびに感染小児の臨床経過を検討した。さらに感染した児の家族調査を行い、家族集積性についても検討した。

### B. 研究方法

#### 1) HCV母子感染小児の臨床経過に関する検討

##### ◎前方視的検討

1989年から2004年の間に、鳥取大学医学部附属病院ならびにその関連病院小児科を受診したHCV RNA陽性妊婦から出生し、6ヵ月以上前方視的に追跡調査が可能であったHCV母子感染小児

を対象とした。HCV母子感染小児とは、出産前後の妊婦のHCV RNAが陽性であることと、その出生した児が2回以上HCV RNA陽性であることを条件とした。HCV RNA陽性の妊婦ならびに小児は全例HCV抗体陽性であった。

HCV母子感染小児に対して、前方視的にAST, ALT, HCV抗体, HCV RNAを測定した。血液検査は原則として1, 3, 6, 9, 12カ月、それ以降は6カ月毎に検査したが、トランスアミナーゼ値が異常の場合は、より細かくフォローした。

なお、鳥取県では1992年4月から鳥取県C型肝炎母子感染防止事業として県下産科施設で妊婦のHCV抗体検査を行い、抗体陽性妊婦に対する確認検査を鳥取大学医学部ウイルス学教室で施行している。さらにHCV RNA陽性妊婦から出生した児に対する前方視的調査を、鳥取大学医学部附

属病院小児科を中心とした県下指定小児科施設で行っており、この事業の対象例を「事業例」とした。HCV キャリア妊婦からの出生児における母子感染率については事業例で検討した。

### ◎後方視的検討

肝障害などを契機とし鳥取大学医学部附属病院小児科に紹介され、精査の結果 HCV 母子感染小児と診断、6 ヶ月以上の経過観察が可能であった症例を対象とした。この場合の HCV 母子感染小児とは、HCV 感染小児の家族調査で、母親が HCV 抗体陽性である場合とし、その他の家族が HCV の感染状況は考慮しなかった。

HCV 母子感染小児は、紹介病院での血液検査結果も含めて後方視的に検討を行い、AST, ALT, HCV 抗体, HCV RNA を調査した。

#### 2) HCV 母子感染小児の家族調査

前方視的検討ならびに後方視的検討とも、HCV 感染小児の兄弟姉妹、ならびに両親の HCV 感染状況を、鳥取大学医学部附属病院ならびに紹介病院で検討した。HCV 抗体をまづ測定し、HCV 抗体陽性の場合、HCV RNA を追加測定した。

#### 3) 測定方法

AST と ALT は各施設での正常範囲を使用した。HCV 抗体測定は第2世代 (PHA 法) ならびに第3世代 (EIA 法) で行った。妊婦の HCV 抗体スクリーニング検査においては、第2世代 HCV 抗体 (PHA 法) に、コア抗体による確認検査を施行した。HCV RNA 検出は、nested RT-PCR 法 (測定感度 200 copies/ml) ならびに HCV アンプリモニター定性法 (SRL 社) で測定した。HCV 遺伝子型は岡本らの既

報に従って測定した。

年齢から観察期間を0ヵ月から6ヵ月未満、6ヵ月から 12 ヶ月未満、1歳以上は1年毎に区切り、各観察期間内の複数回の検査結果から次のように判定した。各観察期間内の検査結果が、いずれも ALT が正常範囲内である場合を「ALT 正常」としたが、いずれも「AST $\geq$ ALT」の場合と、「AST<ALT」が1回でも記録された場合とに分けた。また1回でも ALT 値が異常と記録された場合を「ALT 異常」としたが、いずれも ALT 100 IU/l 未満の場合を「ALT <100」と、1回でも ALT 100 IU/l 以上を記録した場合を「ALT $\geq$ 100」と判定した。また HCV 抗体や HCV RNA においては、観察期間内の全ての結果が陰性の場合を「陰性」とし、1回でも陽性の場合を「陽性」と判定した。

#### 4) 倫理面への配慮

症例の解析においては個人の特が可能な情報は絶対に外部に漏れないようにした。

### C. 研究結果

#### 1) HCV 母子感染率ならびに分娩様式の検討

1992年6月から2004年12月までに鳥取県C型肝炎母子感染防止事業として、HCV抗体スクリーニングを行った妊婦数は38,574例であった。そのうち HCV抗体陽性妊婦数は188例(0.49%)であった。HCV抗体陽性妊婦のうちHCV RNA陽性妊婦数は188例中116例(61%)であった。

HCV RNA陽性妊婦から出生した児のうち、出生時から前方視的に6ヵ月以上追跡調査した乳児数は75例であった。その中での感染児数(6ヵ月以上 HCV RNA陽性持続する症例)は10例(13%)であった。