

この 75 例の妊婦の分娩様式の内訳と HCV 母子感染率は、経膈分娩 48 例(母子感染率 7/48, 15%), 予定帝王切開 17 例(母子感染率 0/17, 0%), 緊急帝王切開 4 例(母子感染率 1/4, 25%), 不明 6 例(母子感染率 2/6, 33%)であった。

2) HCV 母子感染小児の臨床経過に関する検討

◎前方視的検討

図 1 に症例毎に各観察期間中の血清中のトランスアミナーゼ, HCV 抗体, HCV RNA の測定結果を表記した。HCV 遺伝子型に関しては、括弧のないものは母親と子どもが同一の結果であったことを、括弧内のものは母親のみの測定結果を示している。HCV 感染小児全例において、輸血歴はなく、肝障害を引き起こすその他の原因は特定されなかった。

12 例中男 5 例, 女 7 例, 出生後からの観察期間は 6 ヶ月から 15 年であった。遺伝子型は 9 例に検討され、遺伝子型 1a が 1 例, 遺伝子型 1b が 4 例, 遺伝子型 2a が 2 例, 遺伝子型 2b が 2 例で、症例 4a と症例 4b は姉弟例, 症例 6a と症例 6b は兄妹例で、遺伝子型は一致した。

HCV 抗体は全例陽性で、陰性化例はなかった。HCV RNA も全例生後 6 ヶ月までに陽性化している。その内 4 例で、2-4 歳で HCV RNA 陰性化した。

HCV RNA 陰性化 4 例の内、症例 3 は 2 才までの「ALT 異常」の時期の後に、HCV RNA 陰性化と平行してトランスアミナーゼ値も正常化した。症例 4a では、「ALT 正常, AST \geq ALT」のまま、3 歳で HCV RNA 陰性化した。症例 5 では、生後 6 ヶ月までは ALT 異常を呈していたが、その後「ALT 正常, AST \geq ALT」の時期を経て、HCV RNA が

陰性化した。

「ALT 異常」を呈した症例は 5 例であったが、いずれも 4, 5 歳になると、一旦は沈静化する傾向があった。症例 1, 2 では、7 歳頃から再びトランスアミナーゼ値の悪化を認めた。観察期間中「ALT 正常, AST \geq ALT」のみ示した症例が 6 例あったが、うち 4 例は HCV RNA は持続陽性であった。

症例 1 は、生後 3 ヶ月から「ALT 異常, ALT \geq 100」を持続し、1 歳での肝生検では、chronic persistent hepatitis と診断し、線維化の進行を認めず、経過観察となった。その後 4 歳頃からトランスアミナーゼ値は正常化した。7 歳頃から再び上昇し、8 歳時の 2 回目の肝生検では、chronic active hepatitis であった。IFN 療法は著効し、その後 7 年間 HCV RNA 陰性化を維持している。

◎後方視的検討

図 2 に後方視的検討を行った症例を示した。9 例中男 4 例, 女 5 例, 遺伝子型を検討した 5 例では、遺伝子型 1b が 2 例, 遺伝子型 2a が 2 例, 遺伝子型 2b が 1 例で、症例 13a と症例 13b は兄妹例であった。

症例 11 は、12 歳からの 3 年間の経過観察である。「ALT 正常, AST \geq ALT」であるが、HCV RNA は陽性を持続している。

症例 12 は、7 歳からの 10 年間の経過観察であった。HCV RNA は持続陽性で、9 歳から 15 歳まで、「ALT 正常, AST $<$ ALT」であったが、16 歳になってから、ALT 500 IU/l 前後まで上昇し、IFN 療法を開始した。開始 2 ヶ月の段階でトランスアミナーゼ値が正常化し、HCV RNA 陰性化している著効例であった。

症例 13a は、症例 13b の兄で、5 歳から 2 年間経過観察したが、HCV RNA 陰性で、HCV 抗体低値陽性が持続していた。HCV RNA 陰性例であるが、HCV 母子感染疑診例として列挙した。

症例 13b は、生後 8 ヶ月時に Gianotti 病を発症した(保存血清で c100 抗体陽性)が、その後 2 歳時に胃腸炎罹患時の採血で肝障害を指摘され、HCV 抗体陽性、HCV RNA 陽性が判明した。12 歳までは「ALT 異常」を呈していたが、ALT は 100 IU/l 以下のことが多く、時に 100 IU/l 台になる程度であった。13 歳で ALT 値が 100 IU/l 台となることが多くなり、IFN 療法を開始した。開始後 5 ヶ月の段階で、トランスアミナーゼ値正常化と HCV RNA 陰性化を継続し、IFN 著効例であった。

症例 14 は、弟を妊娠中に母親が HCV キャリアであることが判明し、家族調査として患児が 4 歳の時、血液検査を施行し、HCV 感染が証明された。ALT 値は正常のことが多く、9 歳時に HCV RNA は陰性化した。

症例 15 は、手術前検査で肝障害を指摘され、HCV キャリアと判明した。1 歳時には ALT 値が 100 前後が持続するため、肝生検を施行したが、non-specific reactive hepatitis と活動性はなく、経過観察とした。2 歳頃から ALT 値は正常化した。

症例 16 は 14 歳、症例 17 は 7 歳からのフォローであったが、HCV RNA 持続性で、「ALT 異常」がほぼ持続していた。

症例 18 は事業例の HCV 感染成立例であったが、十分な前方視的観察ができなかったため、後方視的検討に含めた。

2) HCV 母子感染小児の家族調査

前方視的検討を行った症例 8、症例 9a、症例 9b、後方視的検討を行った症例 16、症例 17、症例 18 を除く症例について家族調査を行った。

◎前方視的検討(図3)

症例 1 においては、1966 年に出生した母親は 22 歳時に第 1 子出産後、フィブリノーゲン製剤を輸注された輸血後肝炎を発症した。この際 HCV 抗体陽性(このときは c100 抗体)が判明し、27 歳時には HCV RNA 陽性が確認されている。父親は 27 歳時 HCV 抗体陰性で、兄も 2 歳時 HCV 抗体陰性であった。

症例 2、症例 3 はいずれも第 1 子であり、兄弟はいなかった。母親のみが HCV キャリアであり、輸血歴はなかった。

症例 4a と症例 4b は、第 1 子妊娠中に母親が HCV キャリアであることが判明し、第 1 子、第 2 子とも母子感染が成立した。

症例 5(第 2 子)においては、母親は第 2 子妊娠中に HCV キャリアであることが判明し、家族調査の結果、第 1 子は当初は未感染と考えられたが、その後の再検査で HCV 抗体陽性の結果となっており、更なる精査が必要と考えられた。

症例 6a と症例 6b は、それぞれ第 1 子と第 2 子で母子感染例であるが、その母親は 33 歳の献血時に HCV 抗体陽性が判明した。第 3 子は 2 歳までの経過で母子感染は証明されていなかった。

症例 7 は第 1 子で、妊娠中に母親が HCV キャリアであることが判明した。父親は HCV 抗体陰性であった。

◎後方視的検討(図4)

症例 11(第 1 子)においては、母親は第 1 子出

生時の大量出血のため輸血され、輸血後非A非B型肝炎に罹患した。第2子妊娠中は母親はHCV抗体強陽性であったがHCV RNA陰性であり、第2子には母子感染は成立しなかった。第1子出産後輸血後急性C型肝炎に罹患したと推測されたが、輸血が出産前だったかは不明である。

症例12(第2子)では、母親は献血時にHCVキャリアと判明した。父親はHCV抗体陰性であった。第1,3子にはHCV感染は成立しなかった。

症例13a(第3子)を発端者として、母親と症例13b(第4子)の感染が判明した。第1子と第2子にはHCV感染はなかった。

症例14(第1子)においては、母親が第2子妊娠中にHCV抗体陽性が判明し、産後5ヵ月でIFN療法を施行し、著効となった。第1子にのみHCV感染が成立した。父親はHCV抗体陰性であった。

症例15の家族調査の結果、母親がHCVキャリアであることが判明した。父親と第1子はHCV抗体、HCV RNAともに陰性であった。

D. 考案

鳥取県のHCV母子感染防止事業による検討から、HCV母子感染率は13%であった。従来の報告よりやや高率であったが、HCV RNA陽性妊婦116例中6ヵ月以上の経過観察が可能であった出生児は75例(65%)にとどまり、母子感染のリスクの少ない症例が経過観察の対象者から外れている可能性が高く、このことが感染率を上昇させている一因と考えた。

前方視的検討の12例と、後方視的検討の9例、合計21例のHCV母子感染小児について検討を行った。男9例女12例と男女比3:4であった。HCV遺伝子型は、本邦におけるHCVキャリアの遺

伝子型分布とほぼ同様の分布を示した。

今回の対象の母親では、感染小児の出産前後でHCV RNA陽性であったことが確認されているか、HCV RNA陽性の状況にあったと推察された。また症例7を除いて父親のHCV抗体陽性例はなく、輸血歴など医原性感染を示唆する病歴を有する小児もなく、母子感染以外の感染経路の存在は否定的であった。これらのことから、母子感染によるHCV感染例と判断した。

HCV母子感染小児の臨床経過に関する前方視的検討から明らかになったこととして、感染例はいずれも生後6ヵ月以内にHCV感染が確認されている。肝障害を呈した5例はいずれも1歳までにはトランスアミナーゼ値異常が始まり、3,4歳頃に一旦沈静化する傾向が認められた。一部の症例ではHCV RNAの陰性化も認められた。HCV RNA持続陽性例においては、小児期のいずれかの時点で再びトランスアミナーゼ値の上昇を認める傾向があり、IFN療法の適応時期を考える際に重要な点と考えられた。

今回の検討では、3例にIFN療法が施行され、現在のところ全例著効を示す経過である。今回の対象においては、幼児期のトランスアミナーゼ値異常に対しては、経過観察で鎮静化するのを待ち、再びトランスアミナーゼ値が悪化した時期にIFN療法を選択した。IFN療法の適切な治療時期については、長期観察された症例の集積が必要である。

HCV母子感染小児の家族調査では、父親の検討が十分とはいえなかった。母親がHCVキャリアである場合、その子どものHCV感染率においては、第1子や第2子といった出生の順番による感染率の差はないものと考えられた。同一の母からの母

子感染成立の要因を特定するためには、前方視的研究によるその子どもたちの調査が必要であるが、さらなる HCV 母子感染調査の継続を必要とする。

E. 結論

HCV の母子感染率は 13%で、感染は生後 6 カ月以前に成立し、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するが、その後再燃しないかどうかは不明である。HCV RNA 持続陽性例では、トランスアミナーゼ値が正常化しても、再上昇する時期は様々であった。HCV 母子感染小児の長期臨床経過が解明されつつあるものの、成人に至るまでの臨床経過は依然不明であり、定期検査が必要である。また HCV 感染の高い家族内集積が確認され、積極的な家族調査の必要性が示唆された。

今後とも HCV 母子感染調査を継続していくことが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 学会発表

飯塚俊之, 村上 潤, 岡本 学, 細田淑人, 長田郁夫, 白木和夫, 神崎 晋, 松田 隆, 梶 俊策: C 型ウイルス母子感染小児の臨床経過に関する検討. 第 31 回日本小児栄養消化器肝臓病学会, 2004. 9. 18-19, 東京

細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎 晋, 白木和夫: B 型肝炎母子感染防止措置における接種方法別効果の検討

第 106 回日本小児科学会学術集会, 2003. 4. 25-27, 福岡市

細田淑人, 長田郁夫, 神崎 晋, 白木和夫: 全国調査による B 型肝炎母子感染防止事業の現況と問題点の検討. 第 38 回日本新生児学会, 2002. 7. 14-16, 神戸市

細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎 晋, 白木和夫: B 型肝炎母子感染防止措置における接種方法別効果の検討. 第 29 回日本小児栄養消化器肝臓病学会, 2002. 9. 21-22, 高崎市

2) 論文発表

飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎 晋: 母子感染による乳児劇症 B 型肝炎の臨床. 日本臨床 62, 274-279, 2004

長田郁夫, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 神崎 晋: 肝炎の抗ウイルス薬. 小児科 45, 547-553, 2004

細田淑人, 長田郁夫, 岡本 学, 神崎 晋: B 型肝炎. 小児科 45, 753-757, 2004

長田郁夫, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 神崎 晋, 白木和夫: 感染経路と予防対策 母子感染 HCV 母子感染のメカニズムと予防. 日本臨床 62, 283-290, 2004

長田郁夫, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 神崎 晋, 白木和夫: 特殊型 C 型肝炎の臨床

特論 HCV 感染小児の自然経過、治療.

日本臨床 62, 634-639, 2004

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

白木和夫: 妊娠中の肝炎ウイルス感染について
教えてください. 治療 85, 1473-1475, 2003

細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之,
長田郁夫, 神崎 晋, 白木和夫: B型肝炎
母子感染防止措置における接種方法別効果の
検討. 日児誌 107, 359, 2003

長田郁夫: C型肝炎. 小児内科 34,
524-30, 2002

長田郁夫: B型、C型肝炎. チャイルドヘルス
5, 189-93, 2002

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: ウイルス性肝炎. 臨床
と微生物 29, 515-7, 2002

H. 知的財産権の出題・登録状況

なし.

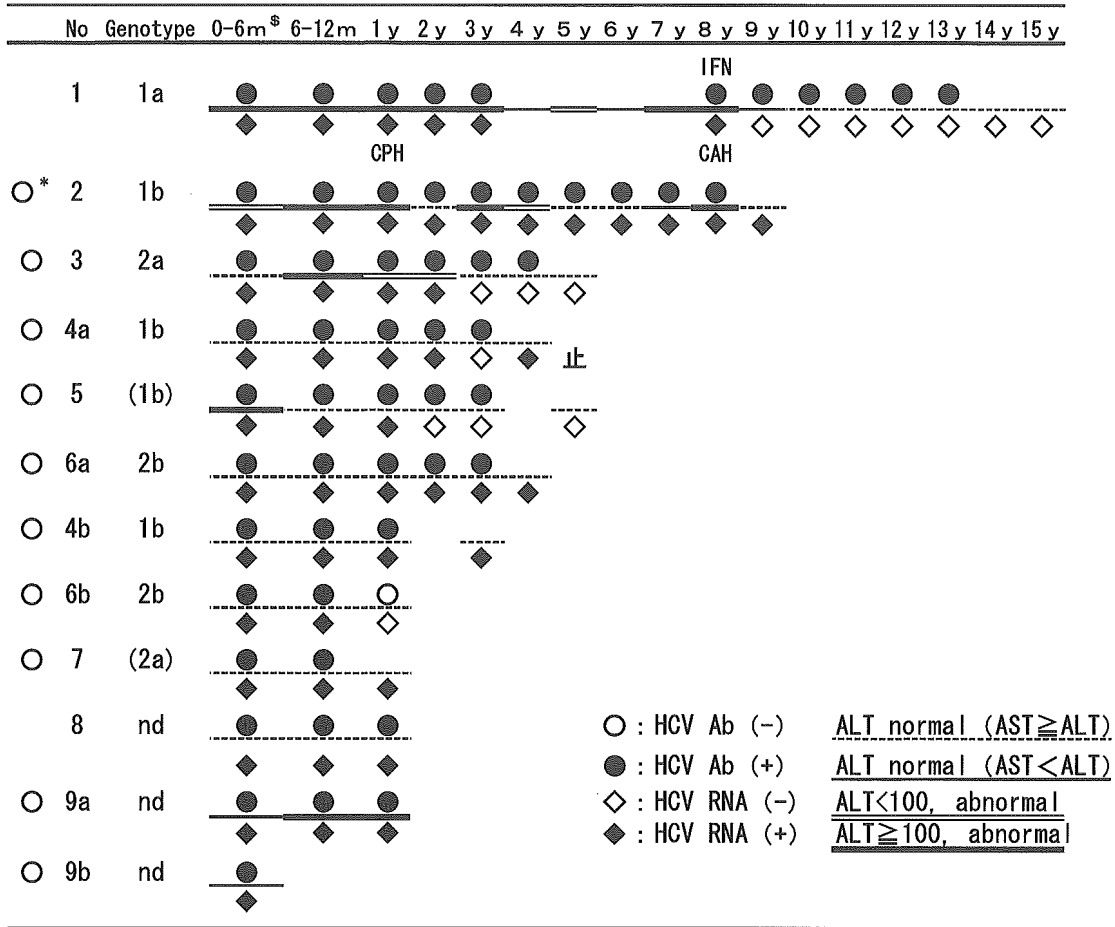


図1 C型肝炎ウイルス母子感染例の臨床経過 : 前方視的検討

* ○印は事業例である。

§ 全例、生後3カ月の時点ではHCV RNA陽性となっていた。

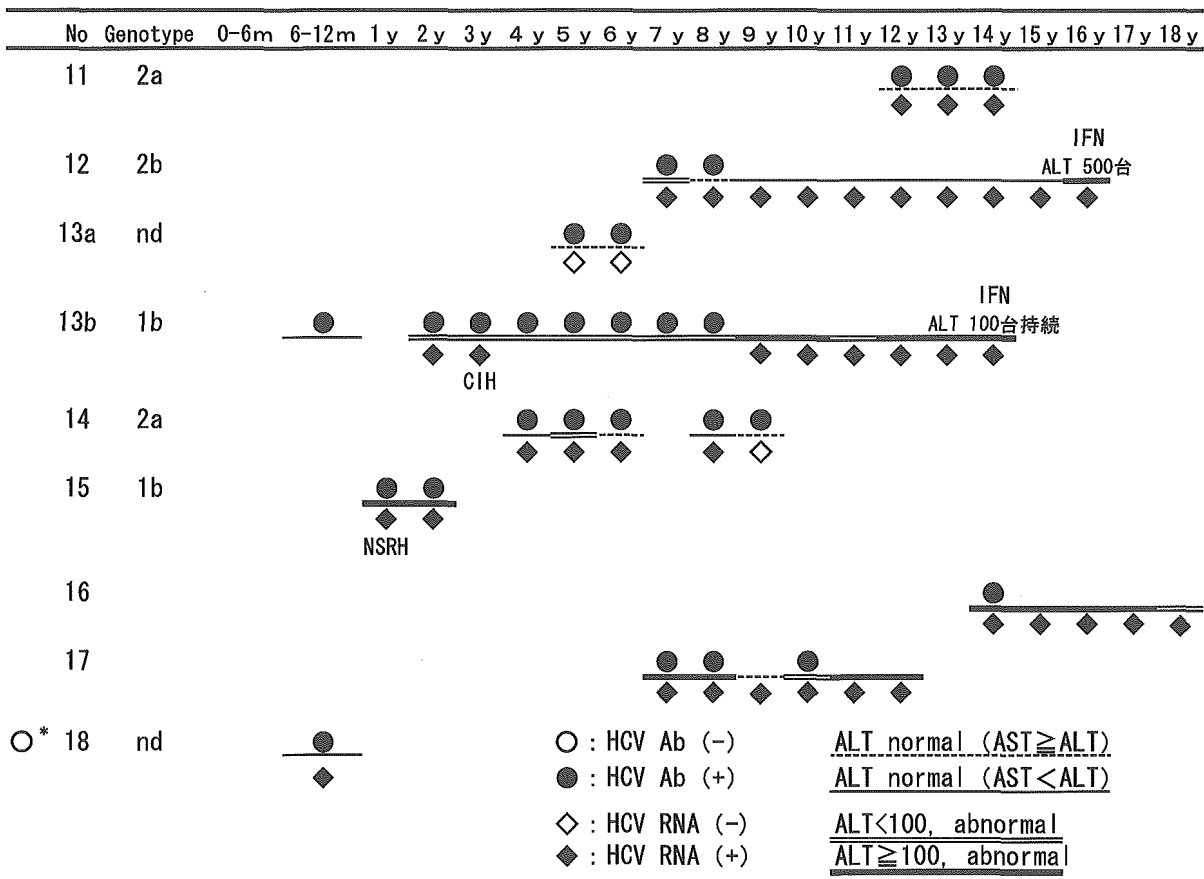


図2 C型肝炎ウイルス母子感染例の臨床経過 : 後方視的検討
 * ○印は事業例である.

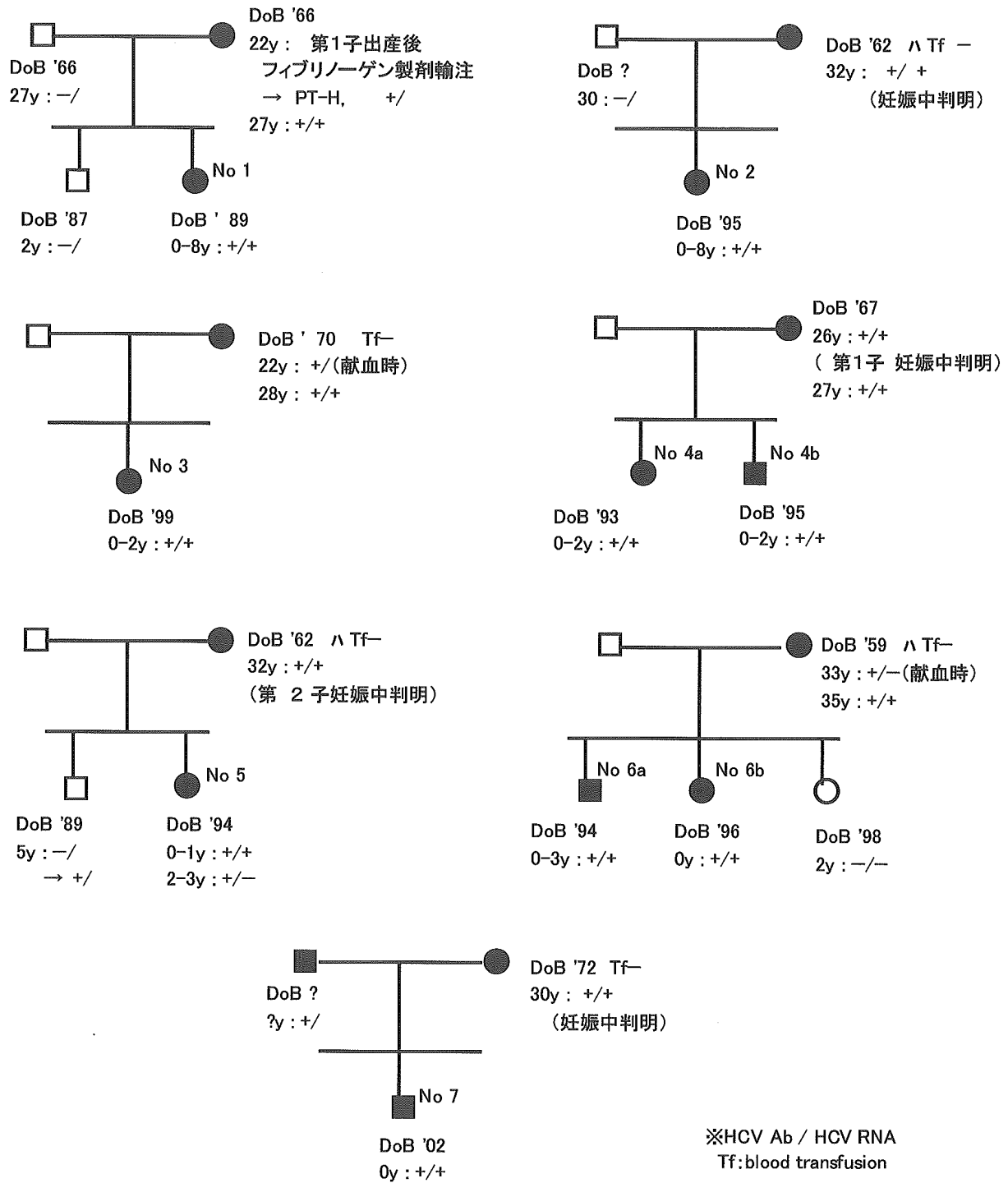


図3 HCV母子感染例の家族調査 前方視的検討

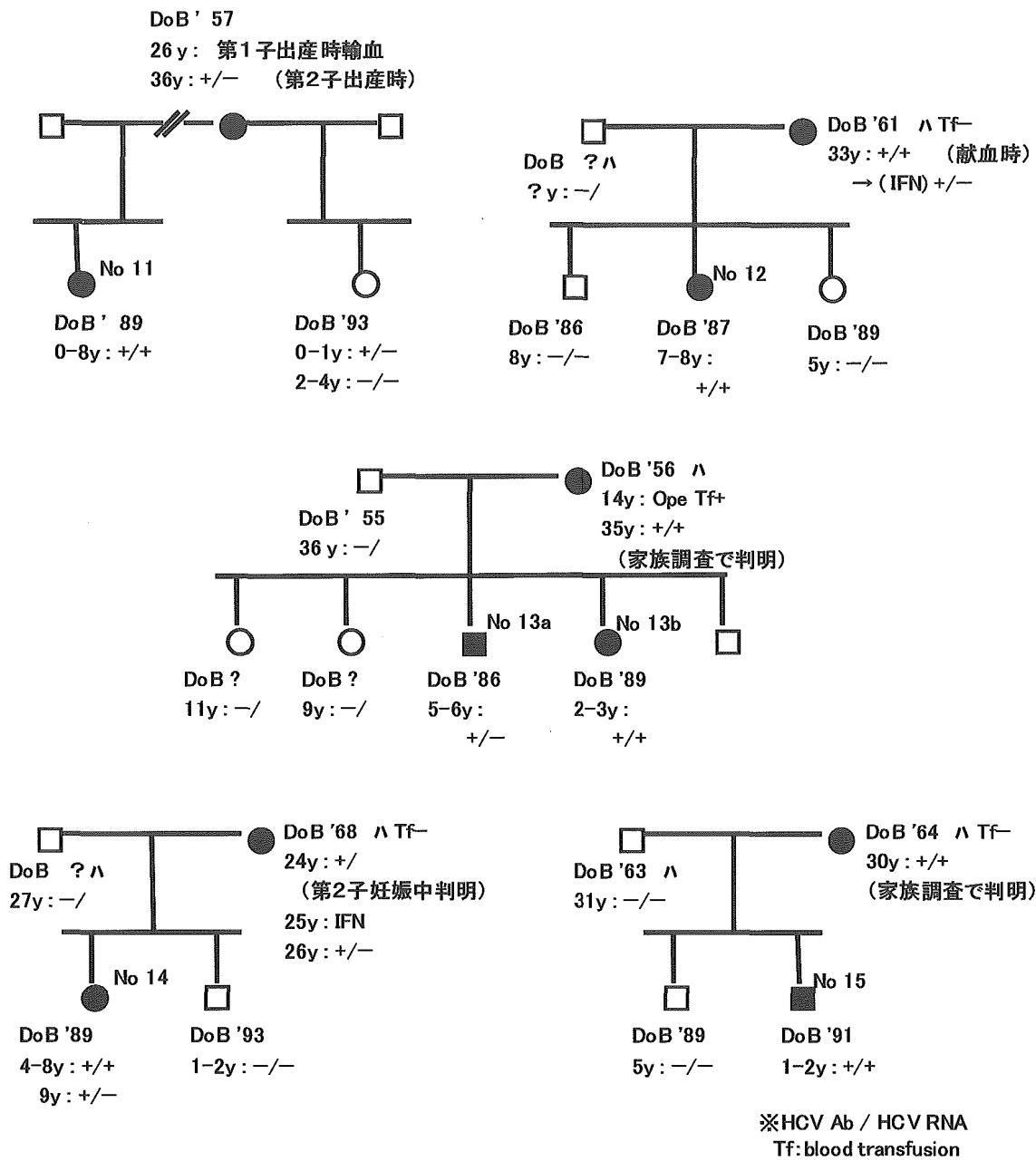


図4 HCV母子感染例の家族調査 後方視的検討

HCV 母子感染例の臨床的検討

分担研究者:久留米大学小児科講師 木村昭彦

研究協力者:久留米大学小児科助手 大和靖彦

研究要旨

われわれは、HCV 母子感染例の自然経過を明らかにすると共に、HCV-RNA 自然陰性化群と持続陽性群の比較検討を行った。また、インターフェロン療法の適応について検討した。対象は、母子感染と考えられた 17 例である。結果、(1) HCV-RNA 自然陰性化は 7 例、持続陽性は 10 例であった。この内 3 例にインターフェロン療法を行った。(2) インターフェロン療法を試みた 3 例中 1 例に HCV-RNA 陰性化をみた。治療前肝組織像は F1 および A1 から A2 であった。(3) HCV-RNA 自然陰性化群の ALT は HCV-RNA 陰性化と共に正常化した。持続陽性群は 3 例に ALT 持続高値がみられたが、他は正常化した。

今回の研究では、自然陰性化が 4 割にみられ、持続陽性化群の 7 割が ALT の正常化をみた。インターフェロン療法では、1/3 に HCV-RNA の陰性化をみた。今後、持続陽性者に対する治療が問題となる。治療はインターフェロンの使用となろう。適応のある症例を小児期に積極的に治療すれば、確実に C 型肝炎による肝癌は減少させることが出来ると考える。

A. 研究目的

久留米大学小児科・消化器肝臓外来でフォロー中の HCV 母子感染例について以下のことを明らかにする。

- (1) 母子感染例の臨床経過を明らかにし、HCV-RNA 自然陰性化群と持続陽性群の 2 群に分け比較検討する。さらに、
- (2) インターフェロン療法の適応について検討する。

9 例、女性 8 例である。臨床経過は、初診時年齢、初診時 ALT 値(以後経過を観察)、受診理由、母親の感染状況、児の感染状況(外来来院時検査:肝機能検査、RNA 定量)、同胞の状況、グループ群別、分娩様式、栄養方法について調査観察した。これにより、HCV-RNA 自然陰性化群と持続陽性群の 2 群に分けた。さらに、これら調査結果からインターフェロン療法の適応について検討した。

B. 研究方法

対象は HCV 母子感染と考えられた 17 例(現在の年齢:1 歳 11 ヶ月から 21 歳)。性別は男性

C. 研究結果

(1) 上記調査結果より HCV-RNA 自然陰性化群 7 例、持続陽性群 10 例であった。また、持

続陽性群の内3例にインターフェロン療法を行った(表 1, 2, 3)。

(2) インターフェロン療法を行った 3 例の内1例に HCV-RNA の陰性化をみた(表 3)。本症は、5 歳時にインターフェロン療法を行った。陰性化後 17 歳まで陽性化はしていない。

(3) 2 歳以上まで観察した 17 例中 16 例において 8 例に HCV-RNA 陰性化をみた。1 例はインターフェロン療法により陰性化、7 例は自然陰性化である。自然陰性化率は 44%であった。

(4) インターフェロン療法を試みた 3 例の投与前肝組織所見は、犬山分類の F1 および A1 から A2 であった。

(5) HCV-RNA 自然陰性化群では、ALT の推移は HCV-RNA 陰性化と共に正常化した。一方、持続陽性群 7 例では、ALT 推移は 5 例で正常化をみたが、2 例は持続高値を示した。インターフェロン療法した 3 例では、成功例は ALT の正常化を見た。失敗例では 1 例は正常化、1 例は異常値が持続している。

D. 考察

今回の研究では、自然陰性化率は 44%であった。また、HCV-RNA 自然陰性化群と持続陽性群を比較したところ、ALT の推移以外の項目では差はみられなかった。このことは、臨床経過、一般生化学検査、分娩様式、栄養方法では 2 群を区別することは困難と考える。

ところで ALT の推移であるが、HCV-RNA 自然陰性化群は、1 例を除き 2 歳までに HCV-RNA が陰性となり、それと同時に ALT も正常化した。ただし、1 例は 5 歳時に

HCV-RNA が陰性となり、その後 ALT の正常化をみた。したがって、5 歳までは未治療で観察が必要と考えた。一方、HCV-RNA 持続陽性群の ALT は、2 歳まで(早期)に正常化するもの、10 歳までに徐々に低下していくもの、さらに 10 歳以上(長期間)変動が続くものの 3 群に分けられた。

インターフェロン療法の適応であるが、5 歳を過ぎても HCV-RNA の陰性化がみられず、肝機能異常(少なくとも 6 か月以上)が存在するものが適応と考えられた。また、肝組織像は慢性肝炎であることは言うまでもないが、活動性が高いものが適応となると考えた(ただし、肝硬変は除く)。しかしながら、われわれの症例では、いずれも活動性は低く、また、一般的にも小児では活動性が低いことから、肝生検は必要と考えるが組織の活動性は適応基準にはいれなくてもよいと考えた。

一般的には、母子感染例の自然経過として 5 歳までに約 30%が HCV-RNA の自然陰性化を示す(今回のわれわれの結果では 44%であった)。一方、持続陽性者で肝機能異常が持続する者にインターフェロン療法を試みた場合、その約 30%に治療効果が期待できるとすると、母子感染例の約半数近くは HCV-RNA 陰性となる。したがって、現在のところインターフェロン療法による短期・長期副作用や再陽性化例が認められていないので、本治療は有効な手段と考える。

今回の研究目的には含まれていないが、女兒 8 例中 5 例で HCV-RNA 自然陰性化がみられ、残り 3 例中 2 例で肝機能の正常化をみた。女兒が男児に比し HCV-RNA 自然陰性化が多

い傾向がみられたが臨床的な意味は不明である。

E. 結語

今回の研究では、自然陰性化が4割にみられ、持続陽性化群の7割がALTの正常化をみた。インターフェロン療法では、1/3にHCV-RNAの陰性化をみた。

今後、持続陽性者に対する治療が問題となる。現在のところ、HCV-RNA陽性かつ肝機能異常が6ヶ月以上続く者が対象となり、治療はPEGインターフェロンの使用(もしくはPEGインターフェロン、リバベリン併用療法)となる。適応のある症例を小児期に積極的に治療すれば、確実にC型肝炎による肝癌は減少させることが出来ると考える。最後に、小児期のPEGインターフェロン療法の治療効果が高いことを期待する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakashima E, Fujisawa T, Kimura A, Kage M, Yamato Y, Maeda K, Kumagai M, Ushijima K, Yamashita Y, Matsuishi T. Efficacy of interferon- α treatment in Japanese children with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:411-414.

大和靖彦, 木村昭彦, 中嶋英輔, 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雑誌* 2004;18:11-14.

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母子感染例の検討. *日本小児科学会雑誌* 2004;108:761-764.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

-追補-

本研究班が発足し、妊婦検診でHCV-Ab陽性が明らかになり、HCV-RNA陽性を確認後prospectiveにフォローした症例は表に示す9例である。しかしながら、生後6ヶ月間十分な観察が出来たのは、case 1, 2の2例のみであった。また、厳密にはprospectiveなcaseとはいえないが、表1のcase 6は出生時よりフォロー出来ている。

したがって、これら3例をprospective caseとするならば、1例(表1, case 6)は2歳時に自然陰性化、残り2例(表, case 1, 2)は、それぞれ8ヶ月、4歳までは持続陽性といえる

表 妊婦検診にてHCV-RNA (+) が判明した症例

症例	性別	年齢	初診時月齢	受診理由	母体の感染状況	現在の状況	同胞	グループ	肝臓検査	栄養
1	女	1ヶ月	40	妊婦検診にてHCV-RNA (+)。	HCV-RNA (+) 1ヶ月時に5.2 U/ml	6ヶ月・3・4ヶ月時ともにHCV-RNA (-) (検査未)	兄 (検査未)	経産	母乳のみ	母乳のみで母乳 増量された。
2	男	1ヶ月	14	妊婦検診にてHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+)。	HCV-RNA (+)	4才5ヶ月・1才1ヶ月・5才5ヶ月・1才4ヶ月・2才5ヶ月・1才1ヶ月 (検査時) にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	なし	経産	母乳のみ	母乳のみで母乳 増量された。
3	女	1ヶ月	16	妊婦検診にてHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+)。	HCV-RNA (+)	2才5ヶ月・1才1ヶ月 (検査時) にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	兄 (検査未)	経産	母乳のみ	母乳のみで母乳 増量された。
4	女	1ヶ月	20	妊婦検診にてHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+)。	HCV-RNA (+)	2才2ヶ月・1才1ヶ月 (検査時) にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	なし	経産	母乳のみ	母乳のみで母乳 増量された。
5	女	2ヶ月	40	妊婦検診にてHCV-RNA (+)、1ヶ月検診時に母体のHCV-RNA (+) 紹介。	HCV-RNA (+)	1才4ヶ月・5ヶ月時にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	兄 (検査未)	経産	母乳のみ	母乳のみで母乳 増量された。
6	女	2ヶ月	23	妊婦検診にてHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+)。	HCV-RNA (+) 1ヶ月時に5.0 U/ml	1才0ヶ月・2ヶ月時 (検査時) にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	なし	経産	母乳のみ	母乳のみで母乳 増量された。
7	男	3ヶ月		妊婦検診にてHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+)。紹介は受診後3ヶ月時。	HCV-RNA (+) 1ヶ月時に2.7 U/ml	1才1ヶ月・3ヶ月時にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	兄 (検査未)	経産	母乳のみ	母乳のみ
8	女	4ヶ月	22	妊婦検診にてHCV-RNA (+)。	HCV-RNA (+)	1才1ヶ月・4ヶ月時 (検査時) にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	なし	経産	母乳のみ	母乳のみ
9	女	4才11ヵ月	49	検診でHCV抗体判明、2年後母乳を産出し、産科の紹介により、母子感染の可能性の検討を受けるも小児科への受診なかった。検査希望にて近医受診し、HCV-RNA (-) にて紹介。	HCV-RNA (-)	8才1ヶ月・5才5ヶ月時にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	なし	グループ2	母乳のみ	母乳のみ

・ Case 9 は、母子感染・自然除菌事例

表1 HCV-RNA自然陰性化群

症例	性別	年齢	初診時月齢	受診理由	母体の感染状況	現在の状況	同胞	グループ	肝臓検査	栄養
1	女	3ヶ月	106	胎母子間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 (+) が判明し、生後5ヶ月に当科紹介。	HCV-RNA (+) HCV-Ab (+)、HCV-RNA (+) IFN- γ 、 α -1B (I) も再検査なし。	11才：生後12ヶ月時にHCV-RNA (-) となり、男性となり、1才11ヶ月以後HCV-RNA (-) 検出なし。9才時HCV-RNA (-) ALT 30 で以後再診なし。	兄 (検査未)	経産	母乳のみ	母乳のみ
2	女	1才1ヶ月	17	生後2ヶ月時に無菌性産尿、生後3ヶ月時にじん麻疹、その際AST、ALT、 γ -GTP、 α -1B (I) 検出判明、1才時に再度産尿を認め、アレルギー・前置、HCV-Ab (+) 検査目的にて紹介。	HCV-RNA (+)、HCV (2nd) HCV-RNA (+)	1才1ヶ月時にHCV-RNA (+)、1才0ヶ月時HCV-RNA (-)、HCV (2nd) Ab (-) となり以後受診なし。	兄 (検査未)	経産	母乳のみ	生後2ヶ月未満母乳、以後母乳。
3	男	4ヶ月	122	CHDで当科経過観察中、生後4ヶ月時に肝機能異常疑いHCV-RNA (+) が判明。	HCV-RNA (+)	11才：4ヶ月時にHCV-RNA (+)、11ヶ月以後肝臓検査なし。1才3ヶ月時にHCV-RNA (-) 以後現在まで持続。	なし	グループ1	経産	母乳のみ
4	男	9ヶ月	26	母体慢性C型肝炎で近医フォロー中、本児も精査しHCV-RNA (+) が判明し当科紹介となる。	HCV-RNA (+)	7才：9ヶ月時にHCV-RNA (+)、1才11ヶ月時HCV-RNA (-)、初診より肝機能正常。2才以後再診なし。	なし	グループ1	経産	母乳のみ
5	女	1才2ヶ月	272	胎盤経路感染中、1才1ヶ月時に肝機能異常認め精査、HCV-RNA (+) にて紹介。	HCV (3rd) (+) (父親もHCV-RNA (+))	7才：1才1ヶ月時にHCV-RNA (+)、1才3ヶ月時よりHCV-RNA (-)、肝機能正常。1才9ヶ月時より再診なし。	なし	判定不能	経産	母乳のみ
6	女	0生	43	緊急剖宮で産科分娩、母親HCVキャリアーが判明し精査したところHCV (2nd) Ab (+) で当科紹介。	HCV-RNA (+)	4才5ヶ月・4ヶ月時にHCV-RNA (+)、2才時なし。1才5ヶ月・1才4ヶ月時にHCV-RNA (-) となり、その後肝臓検査正常化。8才1ヶ月：5才5ヶ月時にHCV-RNA (-)、1才11ヶ月時に肝機能正常化。以後受診なし。	兄 (検査未)	グループ2	経産	母乳のみ
7	女	1才11ヵ月	49	検診でHCV抗体判明、2年後母乳を産出し、産科の紹介により、母子感染の可能性の検討を受けるも小児科への受診なかった。検査希望にて近医受診し、HCV-RNA (+) にて当科紹介。	HCV-RNA (+)	8才1ヶ月・5才5ヶ月時にHCV-RNA (-) 以後受診なし。	なし	グループ2	母乳のみ	母乳のみ

表2 HCV-RNA陽性持続群

症例	性別	年齢	初診時月齢	受診理由	母体の感染状況	現在の状況	同胞	グループ	肝臓検査	栄養
1	女	10ヶ月	62	予防接種のため受診、その際母親HCVキャリアーと判明し当科紹介。	HCV-RNA (+)、HCV-Ab (+) (3.6x10 ³ copies/ml)	4才：1才時にHCV-RNA (+)、1才10ヶ月時肝機能正常持続。	なし	判定不能	経産	母乳のみ
2	男	3ヶ月	49	母親HCVキャリアーで精査中HCV-Ab (+) にて当院新生児HCV-RNA (+) にて紹介。	HCV-RNA (+)	5才：3ヶ月時にHCV-RNA (+)、1才2ヶ月時肝機能正常持続。3才以後再診なし。	兄 (検査未)	グループ1	経産	母乳のみ
3	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-POR (+) にて紹介。	HCV (3rd) 陽性	13才：8才時にHCV-RNA (+)、肝機能異常持続。ALT 48	兄 (検査未)	グループ1	経産	母乳のみ
4	男	1才7ヶ月	37	本児1才4ヶ月時に母乳感染を伴いHCVキャリアーと判明し、精査したところHCV (2nd) Ab (+) で当科紹介。	HCV-RNA (+)	8才：1才7ヶ月時にHCV-RNA (+)、6才3ヶ月ALT 21 以後再診なし。	兄 (検査未)	判定不能	経産	母乳のみ
5	女	1才5ヶ月	46	産科下病棟で近医受診した際、母親HCVキャリアーのHCV-RNA (+) にて紹介。	HCV-RNA (+)	4才0ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 現在ALT 32	なし	グループ1	経産	生後2ヶ月未満母乳、以後母乳。
6	男	11ヶ月	210	姉 (症例5) がHCVキャリアーで当科フォロー中。弟HCV-RNA (+) にて来院。	HCV-RNA (+)	1才11ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+)、検査異常改善し、現在ALT 38	兄 (検査未)	グループ1	経産	生後8ヶ月未満母乳、以後母乳。
7	男	9才6ヵ月	63	3生月時のヘルニアの手術時にHCV抗体陽性、以後HCV-RNA (+) 確認され定期的にフォローされていた。現在まで肝臓検査正常。母もHCV-RNA (+) : type 1B	HCV-RNA (+)	9才6ヵ月：現在ALT 150、定期フォロー開始。IFN治療前肝臓検査：犬山分類 F1, A1	兄 (検査未)	グループ2	経産	数日間母乳の以後混合

表3 IFN治療群

症例	性別	年齢	初診時月齢	受診理由	母体の感染状況	現在の状況	同胞	グループ	肝臓検査	栄養
1	男	3才	116	1才産後の黄変、1才半より黄疸を繰り返して肝機能異常持続経過観察。データ改善なく当科紹介。	HCV-RNA (+)、HCV-Ab (+)	17才：4歳時に母HCV-RNA (+) 判明、その間HCV-RNA (+) も判明。5歳時にIFN HCV-RNA (-) 判明なし。12才時HCV-RNA (-)、ALT 20 で以後再診なし。IFN治療前肝臓検査：犬山分類 F1, A2	兄 (検査未)	グループ1	経産	母乳のみ
2	男	1才	133	1才時に肝機能異常に気付かれ、当科紹介計生後、3才4才頃までフォロー、以後も肝機能異常持続し、病院フォロー。HCV-RNA (+)、HCV-Ab (+) 判明し、肝臓生検入院。	HCV-RNA (+)、HCV-Ab (+)	21才：10才時にIFN施行。肝臓生検は一向正常。HCV-RNA (+) のまま。18才時HCV-RNA (+)、ALT 78	兄 (検査未)	グループ2	経産	母乳のみ
3	男	4才2ヶ月	406	4才0ヶ月時に他院受診した際に肝機能異常を偶然認め、HCV-RNA (+) 確認された。数日後に他病院に紹介され3才3ヶ月時にHCV-RNA (+) にて4才2ヶ月に当科紹介。	HCV-RNA (+)、グループ2	6才3ヶ月：5才5ヶ月時にIFN施行。開始3才11ヶ月時HCV-RNA (-) になったが、開始5才11ヶ月時HCV-RNA (-) になる。現在、HCV-RNA 475 (IU/ml)、肝臓生検は正常化しALT 31 (IU/ml)、IFN治療前肝臓検査：犬山分類 F1, A1	兄 (検査未)	グループ2	経産	母乳のみ

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

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、大戸齊、稲葉憲之、藤澤知雄、田尻仁、神崎晋、松井陽、森島恒雄、戸刈創、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	日児誌	109(1)	78-79	2005
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
長田郁夫、村上潤、岡本 学、飯塚俊之、神崎晋、白木和夫	特殊型C型肝炎の臨床持論 HCV感染小児の自然経過、治療	日本臨床	62	634-639	2004
長田郁夫、村上潤、岡本 学、飯塚俊之、神崎晋、白木和夫	感染経路と予防対策 母子感染と予防対策 HCV 母子感染のメカニズムと予防	日本臨床	62	283-290	2004
白木和夫	B型肝炎ワクチンと母子感染防止	Modern Media	50(12)	279-285	2004
白木和夫	B型肝炎母子感染防止の糸口と展開	小児科臨床	57 (9)	1995-2001	2004
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
白木和夫	HBV 無症候性キャリアの概念と成立機序	日本臨床	62(増刊号 8)	222-226	2004

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—	日産婦医学会報	56 (7) No. 652	10月11日	2004
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
白木和夫	小児C型肝炎の現状と問題点	Medical Corner	113(1)	26-28	2003
白木和夫	妊娠中の肝炎ウイルス感染について教えてください	治療	85 (4)	1473-1475	2003
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 (1)	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 (9)	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 (5)	515-517	2002
白木和夫	わが国における肝炎ウイルスの母子感染	母子保健情報	45	28-32	2002
<u>Shiraki K,</u> <u>Morishima T,</u> Terasawa S, Koike M, <u>Fujisawa T,</u> <u>Tajiri H,</u> OPC-18 Study Group	Long-term virological response and growth rate of children with chronic hepatitis C who received natural interferon- α	Eur J Pediatr	161	629-630	2002

Ishii T, <u>Ohto H</u> 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.	Pediatr Int	in Press		2005
石井 勉、 <u>大戸 斉</u> 、 有賀裕道	ウイルスの 母子感染	感染症	34	145-150	2004
<u>大戸 斉</u> 、 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	日本新生児雑 誌	39 (4)	596-600	2003
<u>Ohto H</u> , <u>Ujiie N</u> , Takeuchi C, Sato A, Hayashi A, Ishiko H, Nishizawa T, Okamoto H	TT virus infection during childhood	Transfusion	42	892-898	2002
<u>稲葉憲之</u> 、 <u>大島教 子</u> 、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
<u>稲葉憲之</u> 、 <u>大島教子</u> 、 西川正能、 高見澤裕吉	新生児に対する 有効なHB ワクチン接種法— HBV母子感染 予防における出生 時ワクチン接種法 —	小児科	45 (9)	1548-1554	2004
<u>稲葉憲之</u> 、 <u>大島教子</u> 、 西川正能	産婦人科医に必要なC型肝炎(ウイルス)とB型肝炎(ウイルス)の知識	産婦人科治療	86 (4)	844-849	2003

稲葉憲之、 大島教子、 西川正能、 庄田亜紀子	C型肝炎ウイルス —母子感染として のHCV— (HCV:hepatitis C virus)	産婦人科の実 際	52 (7)	901-906	2003
稲葉憲之、 大島教子、 西川正能	感染症	Medical Pracrice	20 (9)	1553-1557	2003
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 乳哺育 経母乳ウイルス 感染	産婦人科治療	85 (4)	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 (12)	2007-2016	2002
大島教子、 稲葉憲之	妊婦・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
大島教子、 西川正能、 稲葉憲之	HGV 母子感染	周産期医学	32 (7)	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
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 感染源とならない	小児内科	36 (6)	982-984	2004
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 (8)	1327-1329	2004
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
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 (10)	1613-1623	2003
乾あやの、十河 剛、小松陽樹、藤 澤知雄	C 型肝炎に対する インターフェン、リハビリ 併用療法	小児科	44 (5)	840-845	2003

Inui A, <u>Fujisawa T</u> , Sogo T, Komatsu A, Isozaki A, Sekine I	Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy	J Gastroenterol Hepatol	17	617-9	2002
Komatsu H, <u>Fujisawa T</u> , 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 Virol	66	28-33	2002
<u>藤澤知雄</u>	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
<u>藤澤知雄</u> , 乾あやの	HCV 母子感染の頻度と予後	消化器科	34(4)	345-352	2002
<u>藤澤知雄</u> , <u>白木和夫</u>	肝臓疾患の診断と治療のガイドライン	小児科臨床	55(増刊号)	1327-1334	2002
乾あやの, 小松陽樹, 十河 剛, <u>藤澤知雄</u>	肝炎ウイルスとしてのTTV感染	小児科	43(2)	193-198	2002
<u>藤澤知雄</u> , 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(12)	1838-1848	2002
Komatsu H, Inui A, <u>Fujisawa T</u> , Pybus O, Holmes E, Klenerman P	Evolution of hepatitis C virus after mother to child transmission - role of humoral and cellular immune responses	Immunology	107(S1)	64	2002

Sugiura T, Goto K, Imamine H, Ando T, Ban K, Sugiyama K, <u>Togari H</u>	Prevalence of SEN virus among children in Japan	Virus Res.	100	223-228	2004
三善陽子、恵谷ゆり、虫明聡太郎、 <u>田尻仁</u> 、大菌恵一	C型肝炎ウイルス(HCV) 感染経路と予防対策 母子感染 —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(増刊号7)	279-282	2004
長田郁夫、村上 潤、岡本 学、飯塚俊之、 <u>神崎 晋</u>	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(8)	687-690	2003
<u>森島恒雄</u>	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	40(4)	660-665	2004
Kawada J, Kimura H, Ito Y, Ando Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, Nunoi H, Endo F, <u>Morishima T.</u>	Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection.	J Infect Dis.	190(3)	494-8	2004
Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, Suzuki C, <u>Morishima T.</u>	Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay.	Pediatrics	111(6Pt 1)	1333-6	2003
大和靖彦、 <u>木村昭彦</u> 、中嶋英輔、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雑誌	18(1)	38636	2004