

大和靖彦, 中嶋英輔, <u>木村昭彦</u> , 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	日児誌	108(5)	761-764	2004
Nakashima E, Fujisawa T, <u>Kimura A</u> , 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	18	411-414	2003

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

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

厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班（H14-肝炎-13）

白木和夫，大戸 斉，稲葉憲之，藤澤知雄，田尻 仁，神崎 晋，
松井 陽，森島恒雄，戸苺 創，木村昭彦，日野茂男

C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦やその出生児をどう取り扱うべきかについて、まだ一定の指針がないため臨床の現場においてはこれらの妊婦、出生児の指導、管理が一定せず混乱があり、HCVキャリア妊婦、その家族などに不安を与えている。表記研究班ではわが国のHCV母子感染の実態、要因、予後などに関して平成14年度～16年度にわたり、前方視的研究を行った。その研究結果も基にして検討を重ね、現時点でHCVキャリア妊婦およびその出生児をどう取り扱うべきかの管理、指導基準を策定したので報告する。

この指針は、現時点の知見に基づくもので、将来、HCVに対する治療薬などが開発された場合には、改訂されるべきものとする。

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（平成16年12月）

厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班（H14-肝炎-13）

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開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。

⑥HCV 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

連絡先：白木和夫

〒104-0044 東京都中央区明石町10-1 聖路加看護大学大学院看護学研究科

電話：03-3543-6391 Fax：03-5550-2285 E-mail：shirakik@slcn.ac.jp

I. C型肝炎ウイルス(HCV)

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

Mechanism and the prevention of mother-to-infant transmission of HCV

長田郁夫¹ 村上 潤¹ 岡本 学¹
飯塚俊之¹ 神崎 晋¹ 白木和夫²

Key words : HCV, 母子感染, HCV-RNA量, materno-fetal transfusion

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)が発見されてからはほぼ15年が経過し、輸血関連を中心とした感染源が次第になくなりつつあるが、母子感染はまだ予防ができないことから重要な感染経路となっている。

本稿ではHCV母子感染の疫学、感染の要因とともに感染の機序につき概説する。

1. HCV母子感染の成立と母子感染にかかわる要因(表1)

我が国における最近の研究報告では、HCV-RNA陽性妊婦から出生した児のうち、6カ月以上HCV-RNAが持続陽性であったのは7.5-11.9%で、平均持続的母子感染率は9.7%であった¹⁾。HCV母子感染の頻度は報告により差がみられるが、その原因としては調査対象における感染にかかわる要因に関係すると考えられる。表1に示すように母子感染にかかわる要因は多数報告されている。その中で感染要因として母体のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染は重要な要因の一つである。欧米ではHCV感染者が同時にHIVに感染していることも多いため、HIVとの重複感染母体からの出生児に関する報告が多い。我が国にはHIV感染者が少なくHIV非感染母

体に関する報告がほとんどである。HIV非感染のHCV感染母体からの出生児における母子感染の頻度は0-18%(多くの場合10%以下)であるが、HIV陽性母体からの出生児では6-36%と報告されている²⁻⁴⁾。

a. HIV感染

HIVと重複感染した母体では高率に母子感染が成立する。HIV抗体が陽性と陰性の母体におけるHCV-RNA量の比較から、母体HCV-RNA量はHCV感染単独例よりHIVとの重複感染例の方が有意に高値である。この理由として、母体が免疫抑制状態になることによりHCVの複製が盛んになるためと考えられるが、また母子の免疫防御能が抑制されることにより感染が成立しやすくなるためという可能性もある^{5,6)}。

b. HCV-RNA, HCV-RNA量(表2)

HCV抗体陽性の母親のうち、通常はHCV-RNA陽性である場合に感染が成立する。しかし妊娠中の検査でHCV-RNAが陰性であっても、経過中HCV-RNA量の変動する場合には、出産時に必ずしもHCV-RNAが陰性であるとは限らず母子感染が成立する可能性はある。また分娩時に母体のHCV-RNAが陰性であるにもかかわらず感染が成立したことから、胎内感染が疑われた症例が報告されている。しかしこのような症例はごく限られたものと考えられる⁷⁾。

¹Ikuo Nagata, Jun Murakami, Manabu Okamoto, Toshiyuki Iitsuka, Susumu Kanzaki: Division of Pediatrics and Perinatology, Faculty of Medicine, Tottori University 鳥取大学医学部周産期小児医学 ²Kazuo Shiraki: Graduate School, St Luke's College of Nursing 聖路加看護大学大学院

表 1 HCV 母子感染成立にかかわる要因

報告者	発表年	危険因子	有意差のない因子
1) Steininger C ¹³⁾	2003	胎児低酸素症, 会陰切開	HCV-RNA 量, 在胎週数, 分娩様式
2) Roberts EA	2002		母乳
3) Dal Molin G ¹⁴⁾	2002	HCV-RNA 量, HCV IgM 抗体	
4) Ceci O ¹⁵⁾	2001	HCV-RNA 量, 輸血歴	
5) Tajiri H ¹⁶⁾	2001	HCV-RNA 陽性, HCV-RNA 量	母乳, 分娩様式
6) Okamoto M ²⁶⁾	2000	HCV-RNA 量, NS4 抗体陰性 分娩様式(高 HCV-RNA 量症例のみ)	
7) Gibb DM ²⁵⁾	2000	分娩様式	
8) Zanetti AR ⁴⁴⁾	1998	HIV 感染, HCV-RNA 量	慢性肝疾患, 分娩様式, 母乳 母体 genotype
9) Giacchino R	1998	HCV-RNA 陽性, HCV-RNA 量	
10) Granovsky MO ²⁴⁾	1998	HIV 感染, 経膈分娩	
11) Mazza C ³⁵⁾	1998	C100 抗体陰性	HIV 感染, HCV-RNA 量, genotype 母体の年齢
12) Papaevangelou V ⁷⁾	1998	HIV 感染	HCV-RNA 量, 分娩様式
13) Thomas SL ¹⁹⁾	1998	HIV 感染, HCV-RNA 陽性 HCV-RNA 量	母乳
14) Spencer JD ⁹⁾	1997	HCV-RNA 陽性, HCV-RNA 量 前期破水の時間	HCV genotype, 分娩様式, 母体年齢 母乳, 在胎週数, 出生体重
15) Tovo PA ²³⁾	1997	経膈分娩, HIV 感染	母体の HIV 関連症候, 静脈薬剤常用 出生体重, 母乳
16) Aizaki H ²²⁾	1996	HCV-RNA 量	
17) Chang MH	1996	HIV 感染, HCV-RNA 量	
18) Lin HH ³²⁾	1995		母乳
19) Manzini P ⁵⁾	1995	HCV-RNA 陽性	HIV 感染, HCV-RNA 量, 母乳
20) Matsubara T ¹¹⁾	1995	HCV-RNA 量	母乳
21) Moriya T ¹⁰⁾	1995	HCV-RNA 量	母乳
22) Paccagnini S ²²⁾	1995	HCV-RNA 陽性, 経膈分娩	母体肝障害, HIV 感染, 母乳
23) Zanetti AR ⁶⁾	1995	母体 HIV 感染, 肝障害	母体 genotype, HCV-RNA 量
24) Ohto H ⁸⁾	1994	HCV-RNA 陽性, HCV-RNA 量	

- 1) Steininger C: J Infect Dis 187: 345-351, 2003.
 2) Roberts EA: Hepatology 36: S106-113, 2002.
 3) Dal Molin G: J Med Virol 67: 137-142, 2002.
 4) Ceci O: J Pediatr Gastroenterol Nutr 33: 570-575, 2001.
 5) Tajiri H: Pediatr Infect Dis J 20: 10-14, 2001.
 6) Okamoto M: J Infect Dis 182: 1511-1514, 2000.
 7) Gibb DM: Lancet 356: 904-907, 2000.
 8) Zanetti AR: Intervirology 41: 208-212, 1998.
 9) Giacchino R: J Pediatr 132: 167-169, 1998.
 10) Granovsky MO: Pediatrics 102: 355-359, 1998.
 11) Mazza C: J Med Virol 54: 12-19, 1998.
 12) Papaevangelou V: J Infect Dis 178: 1047-1052, 1998.
 13) Thomas SL: Int J Epidemiol 27: 108-117, 1998.
 14) Spencer JD: J Viral Hepat 4: 395-409, 1997.
 15) Tovo PA: Clin Infect Dis 25: 1121-1124, 1997.
 16) Aizaki H: J Hepatol 25: 608-613, 1996.
 17) Chang MH: Clin Invest Med 19: 368-372, 1996.
 18) Lin HH: J Pediatr 126(4): 589-591, 1995.
 19) Manzini P: Hepatology 21: 328-332, 1995.
 20) Matsubara T: Eur J Pediatr 154(12): 973-978, 1995.
 21) Moriya T: Biomed Pharmacother 49: 59-64, 1995.
 22) Paccagnini S: Pediatr Infect Dis J 14: 195-199, 1995.
 23) Zanetti AR: Lancet 345: 289-291, 1995.
 24) Ohto H: N Engl J Med 330: 744-750, 1994.

表2 HCV-RNA量に関する報告

報告者	年	例数	母子感染例		非母子感染例	
			母体HCV-RNA量	例数	母体HCV-RNA量	例数
Steininger C ¹³⁾	2003		mean 8.1×10 ⁵		mean 1.4×10 ⁵	
Dal Molin G ¹⁴⁾	2002	5	mean 10 ^{7.2}	71	10 ^{6.5}	
Ceci O ¹⁵⁾	2001	8	mean 10 ^{6.9}	30	10 ^{3.93}	
Tajiri H ¹⁶⁾	2001		mean 5.76×10 ⁶		mean 1.11×10 ⁶	
Okamoto M ²⁶⁾	2000	7	8×10 ⁶	34	1.4×10 ⁶	
Spencer JD ⁹⁾	1997	46	mean 8.9×10 ⁵	46	mean 3.9×10 ⁵	
Matsubara T ¹¹⁾	1995	3	mean 10 ^{5.3±3.0}	16	mean 10 ^{4.4±0.2}	
Moriya T ¹⁰⁾	1995	4	8.6×10 ⁶ -9.6×10 ⁷	46	<2×10 ⁵ -5.6×10 ⁷	
Zanetti AR ⁶⁾	1995	8	median 10 ⁷	10	median 6.7×10 ⁶	
Lin HH ¹⁷⁾	1994	1	10 ¹⁰	7	5×10 ⁵ -5×10 ⁶	
Nagata I ¹⁸⁾	1994	1	10 ⁷	5	<10 ⁷	
Ohto H ⁸⁾	1994	7	mean 10 ^{6.4±0.5}	33	mean 10 ^{4.4±1.5}	

(1994-2003年)

HCV-RNA量と母子感染の関連については、母子感染例の母体のHCV-RNA量が有意に高値であったというもの、有意差は認められないものの高値である傾向があるという報告がある^{6,8,9-16)}。母体のHCV-RNA量が10¹⁰ copies/ml, 10⁷ copies/mlで感染が成立したというものなど、感染例の母体のHCV-RNA量は10⁵ copies/ml以上であるというものが多い¹⁷⁻¹⁹⁾。

c. 分娩様式

HIV母子感染では帝王切開が母子感染率を低下させることが示されているが^{20,21)}、HCV母子感染においても経膈分娩より帝王切開の方が母子感染率が低率である可能性が示されている²²⁻²⁴⁾。以前は帝王切開分娩と経膈分娩との間で、HCV母子感染率に有意差はないとするものがほとんどであったが、これは予定帝王切開と緊急帝王切開を分類しないで検討されていたためと考えられる。最近Gibbらは予定帝王切開の場合、経膈分娩や緊急帝王切開に比較して感染率が低いと報告した²⁵⁾。著者らの検討で、血中HCV-RNA量が多い妊婦に限って検討したところ、経膈分娩では感染率が高いという結果であった(表3)²⁶⁾。このように分娩様式が母子感染に関与している可能性は考えられるが、関係が認められないという報告も多いため今後の検討課題である²⁷⁾。また、出産時に感染するのであれば、帝王切開によって感染を防止でき

表3 分娩様式別にみたHCV母子感染の頻度(鳥取大学小児科, 2000)

	全例		高ウイルス量妊婦から出生*	
	例数	感染児	例数	感染児
経膈分娩児	41	7(17%) ^{*1}	16	7(44%) ^{*2}
帝王切開分娩児	18	0	10	0
計	59	7(11.9%)	26	7(27%)

*¹p=0.089, *²p=0.023*高ウイルス量: 2.5×10⁶ RNA copies/ml以上(文献³⁰⁾より改変)

る可能性も考えられる。母子感染に分娩様式が関与する理由として、帝王切開では母体血液との接触が少ないことが考えられる。また最近では分娩様式が母子感染に関与する原因として、母体から児への血液移行(materno-fetal transfusion: MFT)の量があげられている²⁸⁾。

d. HCV粒子の存在様式

HCV粒子は血清中で2つの異なる形態、すなわち浮遊密度の小さいfreeのウイルス粒子(low density fraction: LDF)と浮遊密度の大きい免疫複合体(high density fraction: HDF)が存在するが、血清中におけるこれらの比率の変化がC型肝炎の病態に関与することが明らかになっている²⁹⁾。すなわち、LDFは感染性が高いことが示唆されており、母子感染に関与していることも考えられる。著者らの検討では妊婦のHCV浮

遊密度の分布と母子感染に明らかな相関は認められなかったが, Kudoら³⁰⁾は非感染例の母親には免疫複合体を形成したHCV-RNA量が多いと報告している。これらのウイルス学的検討から, 母子感染にはHCV粒子の存在様式とともにそれ以外のfactorの関与, 母体の体液性免疫反応の母子感染阻止への関与が示唆されている³⁰⁾。

e. 母 乳

HTLV-1やCMVでは母乳を介した感染が主であるが, HCVは母乳による感染は否定的である^{2,3,6,7,12,19,21)}。母乳中のHCV-RNAに関する報告では, HCV-RNAが検出されるとするもの, 検出されないとするもの両者がある^{5,6,9,10,19,23,31)}。またHCV-RNAを定量することにより, HCV-RNA量が血中よりかなり低値であることが示されている^{32,33)}。Spencerらによると, 38例のHCV-RNA陽性の母親の母乳中にはHCV-RNAは検出されなかったという⁹⁾。Linらは母乳中にHCV-RNAが検出されるものの, その量は血清中よりかなり少量であり, また児を1年間経過観察しても感染例はなかったことから母乳による感染は考えにくいとしている³²⁾。感染しにくい理由としては, 母乳中にはウイルスが検出されたとしてもウイルス量が少ないこと, 母乳中の少量のウイルスは消化管で容易に不活化されること, などがあげられている^{31,32)}。

母乳感染は完全には否定できないが³³⁾, 多くの報告では母乳による感染は否定的であり, 母親のHCV-RNAが陽性であるために母乳を禁止する必要はないと考えられる³⁴⁾。

f. そ の 他

母体の肝機能障害, 母体の輸血歴, 破水後分娩までの時間, 分娩所要時間などが母子感染に関与するという報告があるが, 一致した見解ではない。またウイルスゲノムの非構造領域の一部であるNS4に対する抗体が陰性の場合に母子感染率が高いという報告がある^{26,35)}。一方HCV genotype, 児の出生体重は関与しないという報告が多い^{9,35,44)}。

2. HCV 母子感染成立のタイミング

ウイルスが母子感染する時期としては, 胎内

感染, 分娩時の感染, 産後の水平感染があげられる。HBVは一部に胎内感染例があると考えられるが, 多くは分娩時の感染である。HIVは分娩時感染が多いが, 産後の母乳による感染も多い。

HCV母子感染では, 妊娠中にHCV-RNAが陽性であったが産産時に陰性化した母親から出生した児に母子感染が成立した例から, 胎内感染が示唆された⁷⁾。また, 出生時に既にHCV-RNAが陽性の症例があることから, 胎内感染を示唆した報告もある²⁷⁾。

母子のウイルスのクローンを比較して一致していないという結果から, 出生時に感染したのではなく, 既に胎内で感染していたことを示唆する報告がある^{36,37)}。しかしquasispeciesの状態 で母親に存在するウイルスクローンのうち必ずしもmajorなクローンのみが児へ感染するとは限らず, minorでありながら感染性の強いウイルスクローンが感染するとも考えられている。このことから考えると母子間のクローンの差異のみで胎内感染と決定はできないと考えられる。

一方, Murakamiらは臍帯血のHCV-RNAは陰性で, それ以降著増していることから, 感染時期は分娩時であると推測している⁴⁰⁾。同様に出生時にHCV-RNAが陰性で, 生後数週-数か月でHCV-RNAが陽性化することから, 分娩時の感染を支持する報告が多い^{9,11,35,38,39)}。

分娩時の感染については大きく3つに分類される。すなわち産道感染は産道内の感染病巣への接触や産道内への出血による感染, 上行性感染は主には破水後に上行性に病原体が羊水へ移行して感染するもの, 経胎盤感染は胎盤組織の破壊により母体血が胎児へ移行するものである。母体血中に多量にウイルスが存在するHIVやHBV, HCVでは, 産道内での母体血液との接触とともにMFTが重要と考えられている。

胎盤は絨毛の部分で母体血と胎児血が接触しないで, 能動輸送, 拡散などで物質の輸送を行っているが, 陣痛などにより絨毛が損傷されると母体血と胎児血が混合するため, 母体から児への血液移行が生じたり(MFT), 逆に胎児から母体への血液移行(feto-maternal transfusion)

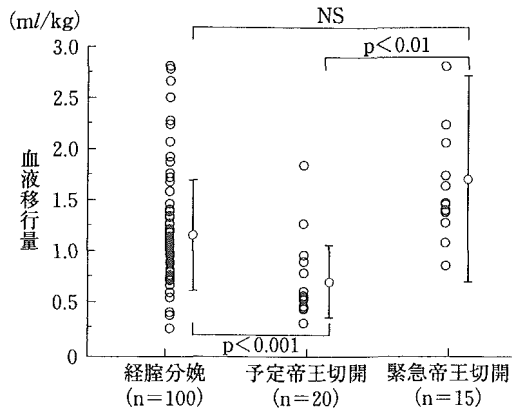


図1 分娩様式と母体-胎児の血液移行量 (推定量) (文献²⁸⁾より改変)

が生じる。母体から胎児への移行が生じると同時に血中のウイルスの移行が生じると考えられる。

著者らは胎盤で合成され、妊婦の血中では高値であるが、胎盤の通過性がないために胎児にはほとんど検出されない‘胎盤性アルカリホスファターゼ (PALP)’を用いてMFT量の算出を試みた²⁸⁾。この結果、分娩様式とMFT量の関係では、予定帝王切開に比較して緊急帝王切開や経膣分娩では有意に多量であった(図1)。また陣痛時間が5時間以上のものは5時間未満のものより有意にMFT量が多量であった。分娩様式と感染率に関しては以前からHIVやHBVで帝王切開により感染率が低下することが報告されているが、近年HCVについても同様の報告がみられる^{16,17,20-22,25,26)}。

3. HCV母子感染にかかわるウイルスクローンと感染後の変化

前述したように、母体と児の体内にはHCVがquasispeciesの状態が存在するが、出生時のHCVクローンを比較してみると、児のクローンは必ずしも母親と一致したものではない。これが胎内感染を意味する可能性もあるが、感染するクローンは母親に存在するクローンのうち必ずしもmajorなクローンではないことも考えられる。

著者らは母子感染例の母子間のクローンの比

較において、抗体が結合しており感染性が低いと考えられるHDF粒子と、freeのウイルスで感染性が高いと考えられるLDF粒子のクローンについて各々30クローンを比較した。その結果、生後2カ月以内の児に存在した数種類のクローンは、すべて母親の血清中に存在するものと同じであったが、HDF、LDFの両方に存在していた⁴⁰⁾。今まで、母子感染には単一のクローンのみが関与すること、あるいは母親に存在するクローンの中でminorなクローンが母子感染するという報告があったが、母子感染するクローンは必ずしも単一クローンやまれなクローンに限らないと考えられる^{12,37,40)}。また感染性の高いLDFのHCVクローンが感染に関与するという報告があるが、LDFのみに限らずHDFのクローンも関与すると考えられる。

HCV母子感染後、長期にわたり持続感染する症例が多いが、20-30%の症例は一過性の感染でHCV-RNAが消失する^{4,36,41)}。対照的に輸血後感染では消失例が少ないが、これは輸血後感染例では母子感染例に比較してウイルス量やquasispeciesの数が多いことが関与していると考えられる^{37,41)}。母子感染例ではquasispeciesの種類が少なくその後多様化していくが、その変異率は年齢とともに速くなる³⁾。

4. HCV母子感染に関する今後の課題 —長期予後、予防—

HCV母子感染例は一部自然に緩解する症例があるのは確かであるが、持続感染例と一過性感染例が生じる理由はまだ明らかにされていない。治療適応にも関与するため、その要因を明らかにすることが今後重要である。また、持続感染する症例が長期的に成人に至るまで感染が持続するかどうか不明である。prospectiveな経過観察例では10歳前後までは持続感染する症例があることがわかっており、またretrospectiveに検討したものとあわせると、成人まで持続感染することは間違いないと考えられる⁴⁾。HCV母子感染例の組織像の多くは軽度～中等度の小葉改変が認められる慢性肝炎であり、一部は線維化が進行したものもあるが、肝硬変

表 4 母子感染例における肝生検所見

報告者	年	症例	経過観察期間	組織所見(検査時期)
Tovo PA ⁴²⁾	2000	20 例	7 カ月-12 歳	軽度～中等度の小葉改変, 炎症の活動性, 壊死(7 カ月-12 歳)
Etani Y ⁴³⁾	1998	1	3 歳	mild CH
		2	13 歳	mild CH
		3	6 歳	CAH 2A
		4	8 歳	CAH 2A
		5	8 歳	CAH 2B
Zanetti AR ⁴⁴⁾	1998	1 例	0-5 歳	CAH(5 歳)
Bortolotti F ⁴⁵⁾	1997	10 例	12-48 カ月 (平均 22 カ月)	minimal hepatitis: 3 例 chronic hepatitis: 4 例
Palomba E ⁴⁶⁾	1996	1	-60 カ月	CPH(28 カ月)
		2	-54 カ月	CPH(32 カ月)
		3	-25 カ月	CPH(18 カ月)
		4	-90 カ月	CPH(80 カ月)
		5	-90 カ月	CPH(76 カ月)
		6	-58 カ月	なし
		7	-80 カ月	なし
Matsubara T ¹¹⁾	1995	1	-18 カ月	ND
		2	-12 カ月	CPH(11 カ月)
		3	-10 カ月	ND
Paccagnini S ²²⁾	1995	14 例	27±13 カ月	1 例は NSRH, 4 例は CPH (9-39 カ月)
自験例		1 例	0-100 カ月	CPH(1 歳) CAH mild(8 歳)

ND: 施行せず, NSRH: non specific reactive hepatitis, CPH: chronic persistent hepatitis, CAH: chronic active hepatitis, CH: chronic hepatitis

症例は報告されていない(表 4)^{11,22,42-46)}.

HCV に対するワクチンはまだ開発途上であるため, 母子感染予防法は確立されていない。HIV もワクチンは開発されていないが, 母子感染への対策として出産前に妊婦に抗ウイルス剤を使用して妊婦のウイルス量を低下させるとともに帝王切開を行う方法により母子感染率を低下させる試みがなされている。HCV の場合も同様の方法で感染のリスクを低下させることができると考えられるが, まだ母子感染の予防効果が確立されていないこと, HIV と比較して病態が重篤にはならないこと, 母子感染後早期に進行病変に至らないこと, 感染した児に対する治療法があることなどの理由により, 実際には妊婦に対する抗ウイルス剤の使用や, 選択的帝

王切開は実施されていない。現時点では, 持続感染例に対して, インターフェロン治療が行われている(治療については別稿参照)。

おわりに

HCV 母子感染について, その頻度はほぼ明らかになり, 我が国では出生児の 0.025-0.07%³⁰⁾と年間およそ 300-800 例発生すると推定されている。また感染のリスクとして, 母体の HIV 感染, 高 HCV-RNA 量はほぼ明らかとなったが, その他の要因についてはまだ不明である。今後児の長期予後の解明, 治療適応例の決定とともにワクチンの開発に伴い予防法が確立されることが期待される。

■ 文 献

- 1) 白木和夫：C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究。平成15年度厚生労働科学研究報告書，p1-13，2004。
- 2) Hunt CM, et al: Hepatitis C in pregnancy. *Obstet Gynecol* 89: 883-890, 1997.
- 3) Zein NN: Vertical transmission of HCV: To screen or not to screen. *J Pediatr* 130: 859-861, 1997.
- 4) Chang MH: Chronic hepatitis virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 13: 541-548, 1998.
- 5) Manzini P, et al: Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: *Hepatology* 21: 328-332, 1995.
- 6) Zanetti AR, et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 345: 289-291, 1995.
- 7) Papaevangelou V, et al: Increased transmission of vertical hepatitis C virus(HCV) infection to human immunodeficiency virus(HIV)-infected infants of HIV- and HCV-coinfected women. *J Infect Dis* 178: 1047-1052, 1998.
- 8) Ohto H, et al: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 330: 744-750, 1994.
- 9) Spencer JD, et al: Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers; rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 4: 395-409, 1997.
- 10) Moriya T, et al: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants: its frequency and risk factors revisited. *Biomed Pharmacother* 49: 59-64, 1995.
- 11) Matsubara T, et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a prospective study. *Eur J Pediatr* 154: 973-978, 1995.
- 12) Aizaki H, et al: Mother-to-child transmission of a hepatitis C virus variant with an insertional mutation in its hypervariable region. *J Hepatol* 25: 608-613, 1996.
- 13) Steininger C, et al: Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 187: 345-351, 2003.
- 14) Dal Molin G, et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 67: 137-142, 2002.
- 15) Ceci O, et al: Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 33: 570-575, 2001.
- 16) Tajiri H, et al: Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 20: 10-14, 2001.
- 17) Lin HH, et al: Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 169: 638-641, 1994.
- 18) Nagata I, et al: Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease* (ed by Nishioka K, et al), p468-470, Tokyo, 1994.
- 19) Thomas SL, et al: A review of hepatitis C virus(HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 27: 108-117, 1998.
- 20) European Mode of Delivery Collaboration: Elective Caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 353: 1035-1039, 1999.
- 21) International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 340: 977-987, 1999.
- 22) Paccagnini S, et al: Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 14: 195-199, 1995.
- 23) Tovo PA, et al: Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 25: 1121-1124, 1997.
- 24) Granovsky MO, et al: Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 102: 355-359, 1998.
- 25) Gibb DM, et al: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 356: 904-907, 2000.
- 26) Okamoto M, et al: Prospective re-evaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepa-

- titis C virus: high virus load, vaginal delivery and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 182: 1511-1514, 2000.
- 27) Resti M, et al: Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *BMJ* 317: 437-441, 1998.
 - 28) Kaneda T, et al: Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr* 130: 730-735, 1997.
 - 29) Okamoto M, et al: Shift in the buoyant density of hepatitis C virus particles in infants infected by mother-to-infant transmission. *Pediatr Int* 41: 369-373, 1999.
 - 30) Kudo T, et al: Analysis of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: quasispecies nature and buoyant densities of maternal virus populations. *J Med Virol* 51: 225-230, 1997.
 - 31) Tanzi M, et al: The prevalence of HCV infection in a cohort of pregnant women, the related risk factors and the possibility of vertical transmission. *Eur J Epidemiol* 13: 517-521, 1997.
 - 32) Lin HH, et al: Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 126: 589-591, 1995.
 - 33) Kumar RM, et al: Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 29: 191-197, 1998.
 - 34) 白木和夫ほか: HCV 母子感染と小児期 C 型肝炎. *肝胆臓* 43: 727-734, 2001.
 - 35) Mazza C, et al: Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV) infection. *J Med Virol* 54: 12-19, 1998.
 - 36) Weiner AJ, et al: A unique, predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with multiple variants. *J Virol* 67: 4365-4368, 1993.
 - 37) Sitia G, et al: Evolution of the E2 region of hepatitis C virus in an infant infected by mother-to-infant transmission. *J Med Virol* 64: 476-481, 2001.
 - 38) Delamare C, et al: Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 31: 416-420, 1999.
 - 39) Sabatino G, et al: Vertical transmission of hepatitis C virus: an epidemiological study on 2,980 pregnant women in Italy. *Eur J Epidemiol* 12: 443-447, 1996.
 - 40) Murakami J, et al: Evolution in the hypervariable region of hepatitis C virus in infants after vertical transmission. *Pediatr Res* 48: 450-456, 2000.
 - 41) Sasaki N, et al: Loss of circulating hepatitis C virus in children who developed a persistent carrier state after mother-to-baby transmission. *Pediatr Res* 42: 263-267, 1997.
 - 42) Tovo PA, et al: Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 181: 419-424, 2000.
 - 43) Etani Y, et al: Molecular diagnosis and liver histology of children with mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. *J Pediatr* 133(4): 588, 1998.
 - 44) Zanetti AR, et al: A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 41: 208-212, 1998.
 - 45) Bortolotti F, et al: Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr* 130: 990-993, 1997.
 - 46) Palomba E, et al: Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 23: 47-50, 1996.

C型肝炎ウイルスの母子感染はどこまで解明されたか？

白木和夫*
Kazuo Shiraki

I. 母子感染の頻度

わが国の一般妊婦の HCV 抗体陽性率は 0.6～1%程度で、その約 70%が HCV RNA 陽性である。HCV RNA 陽性妊婦から生まれた児への母子感染率は報告によってかなり差があるが、多くの報告では数%～10%である¹⁾。この差は主として、対象とした HCV キャリア妊婦の中に血中ウイルス量が高い例がどの程度含まれていたかによるものと考えられる。

諸外国では HCV の感染がヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染に伴っていることが多く、この場合には HCV 母子感染が起こる率が 3～4 倍となる。

妊産婦が妊娠中あるいは産褥期に急性 C 型肝炎に感染した場合、B 型肝炎の場合と異なり、これまでの報告では児への母子感染は起こっていない。Zuckerman ら²⁾が報告した例では、母親は妊娠中期に HCV type 3a の感染により急性 C 型肝炎を発症したが、出生児は 5 年間追跡しても感染徴候はみられなかった。筆者らが経験した例³⁾では、母親は出産時に弛緩出血のために血液製剤の輸注を受け、出産後間もなく C 型肝炎を発症し慢性肝炎になった。このときの出生児は母乳哺育を受けたが HCV RNA 陰性、HCV 抗体陰性に留まった。しかし、この母親から次に生まれた児には HCV 母子感染が起こり、慢性 C 型肝炎になった。

II. 母子感染の要因

現在までに明らかとなっている要因は、妊婦の HIV 感染合併と高 HCV ウイルス量である。妊婦が HCV 抗体陽性であっても HCV RNA が検出されないときは母子感染が起こらず、母子感染は母が HCV RNA 陽性の場合に限られる。HCV genotype, 母の年齢, 出生体重などは HCV 母子感染に関係しない。

1. 母体の高ウイルス量

感染要因として、これまでの報告で一致しているのは妊婦の HCV ウイルス量である^{1,4)}。妊婦の血中 HCV RNA 量が低い場合には感染は起こらない。児に感染が起こるのは妊婦の血中 HCV RNA 量が 2.5×10^6 RNA copies/ml 以上¹⁾, branched DNA assay では通常 1.0 Meq/ml 以上の場合であり、0.5 Meq/ml 以下の場合には感染は起こらない。しかし、妊婦の血中 HCV RNA 量が多い場合でも、全例で母子感染が起こるわけではないので、HCV 母子感染にはそれ以外の要因が関与していることが明らかである。

2. 分娩様式

一般に、ウイルスの母子感染成立に最も関与するのは、母から児へ移行する総ウイルス量と考えられる。感染源が血液であれば、移行ウイルス量 = 母体血中ウイルス量 × 移行血液量となる。出生時には胎盤を通して母から児へかなりの量の血液が移行するが、その量は産科的要因によって大きく異なる。

これまでの報告では帝王切開分娩と経膈分娩と

* 聖路加看護大学大学院看護学研究科
〔〒104-0044 東京都中央区明石町 10-1〕
TEL 03-3543-6391 FAX 03-5550-2285

の間で、HCV 母子感染率に有意の差がないとするものがほとんどであった。しかし、予定帝切と緊急帝切とを分けて検討した最近の報告では、予定帝切の場合に経膈分娩、緊急帝切に比べて感染率が低くなるという結果が報告されている⁵⁾。とくに、血中ウイルス量の多い妊婦からの出生児に限ってみると、経膈分娩児では高率に感染が起きている¹⁾。これは陣痛によって母親から児への血液移行量が多くなるためと考えられる。

予定帝切によってHCV 母子感染率を減らせる可能性があるが、HCV 感染児のその後の病態がそれほど深刻とはいえず、帝王切開の母児に対するリスクを考慮すると、単に妊婦がHCV キャリアかどうかだけで帝王切開分娩の適応とは考えられない。

3. 母乳および唾液

母乳にはHCV RNA が検出されないとする報告が多く、母乳哺育児と人工栄養児との間でHCV 母子感染率に差はみられていない⁶⁾。

Kage ら⁶⁾は11名のHCV RNA 陽性妊産婦の血液、唾液、母乳のHCV RNA をPCR (polymerase chain reaction) で、分娩時とその後1~3か月ごとに30か月まで検査した。母乳ではHCV RNA は一度も検出されなかったが、唾液では11名中肝機能障害のあった4名(36%)でHCV RNA が検出された。ただし、これらの母から生まれた児ではHCV RNA は常に陰性だったことから、HCV 母子感染の感染源として母乳、唾液の意義は大きくないであろうとしている。

HCV キャリア妊婦から出生した児がHCV RNA 陽性になるのは、ほとんどが分娩直後から1か月以内である。したがって、感染は多くの場合に分娩時にすでに起こっていると推定され、母がHCV RNA 陽性だというだけで母乳哺育を禁じる根拠はないと考えられる。

III. 母子感染を受けた児の経過・予後

HCV 抗体陽性妊婦からの出生児はHCV 抗体陽性であるが、これは胎盤を通しての母親からの抗体移行によるものであり、必ずしも出生児の感染を意味しない。母子感染を受けなかった場合に

は生後8か月までに50%の児で、13か月までに95%の児でHCV 抗体陰性になる⁵⁾。感染を受けた児がHCV RNA 陽性になるのは出生直後が多く、遅くとも生後3か月以内である。

母子感染でHCV RNA 陽性となった児も、すべてが長期にわたる持続感染に移行するわけではなく、かなり多くの例で乳幼児期に血中からHCV RNA が検出されなくなる。わが国の前方視的調査では、母子感染によってHCV RNA 陽性となった児の多くで血中HCV RNA 量が出生後すぐに低下し、3歳ごろまでにおおよそ30%の児で陰性になる。

HCV RNA 陽性児の多くは血清トランスアミナーゼ上昇を示し、肝生検では軽度の慢性肝炎の所見がみられるが、臨床的にはまったく無症状で発育もほぼ正常である。HBV とは異なり、小児期に急速に肝硬変にまで進行、ないし肝がんを発症したという報告はみられない。したがって、自然経過でHCV の排除が起こる可能性のある3歳過ぎまでは、積極的な治療を開始せずに経過をみるべきであろう。

なお、HBV 母子感染とは異なり、HCV 母子感染によって乳児に劇症肝炎を発症した報告はみられない。

母子感染によっていったんHCV RNA 持続陽性となり、数か月から数年後に血中HCV RNA が検出されなくなった小児において、ウイルスが体内から完全に排除されたのか、肝臓その他の臓器に潜んでいるのかは今のところ明らかでない。母子感染でHCV キャリアとなった児のうち、どの程度が成人にまでもち越すかは今後の追跡調査によって明らかとなろう。

文 献

- 1) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al: Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 182: 1511-1514, 2000
- 2) Zuckerman MA, Aitken C, Whitby K, et al: Acute hepatitis C viral infection during pregnancy: failure of mother-to-infant transmission. *J Med Virol* 52: 161-163, 1997
- 3) Nagata I, Shiraki K, Tanimoto K, et al: Mother-

- to-infant transmission of hepatitis C virus. J Pediatr 120 : 432-434, 1992
- 4) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al : Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. N Engl J Med 330 : 744-750, 1994
- 5) Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al : Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : evidence for preventable peripartum transmission. Lancet 356 : 904-907, 2000
- 6) Kage M, Ogasawara S, Kosai K, et al : Hepatitis C virus RNA present in saliva but absent in breast-milk of the hepatitis C carrier mother. J Gastroenterol Hepatol 12 : 518-521, 1997

* * *

周産期医学

第34巻第8号(8月号) 定価2,630円

特集 研修医のための周産期医療 ABC—新生児編

研修医制度と新生児医療……………側島久典	新生児疾患
新生児統計の変遷……………堀内 勁	呼吸障害……………山田 恭 聖
プレネイタルビジット……………玉井 普	感染症……………北島博之
チーム医療としての新生児医療……………田村正徳	黄疸……………安田真之
NICUでの母子支援……………渡辺晋一	新生児仮死, 低酸素虚血性脳症……………鬼本博文
母体薬剤投与と母乳……………山崎俊夫	頭蓋内出血, PVL……………中尾秀人
分娩立ち会いと蘇生のための準備……………佐橋 剛	母子感染……………河合里美
正常新生児の取り扱い(新生児診察法)	無呼吸……………久保 実
……………久保 鋭 治	未熟児網膜症……………平岡美依奈
新生児搬送……………志賀清悟	研修医が知っておくべき新生児外科疾患
NICUでの医療機器の取り扱い	……………飯尾賢治
モニタリングシステム……………杉浦正俊	退院に向けたスクリーニング検査……………山口信行
人工呼吸器……………楠田 聡	保健所, 地域との連携……………中尾秀人
超音波診断装置……………福田純男	フォローアップ, 予後……………河野由美
新生児医療手技	新生児医療費と社会保険制度……………長 和俊
入室時のルチーンと感染対策……………関 真人	新生児医療に関連する書類と記載……………山口朋奈
未熟児の入院から退院までのルチーン検査	周産期医療略語集……………側島久典
……………西巻 滋	

これまでの研究で一致しているのは、妊婦の血清HCVウイルス量である^{2,6)}。妊婦がHCV抗体陽性であってもHCV RNA陰性であれば、児には感染しないし、HCV RNA量が低い場合にも感染は起こらない。児に感染が起こるのは、妊婦の血清HCV RNA量がbranched DNA assayで通常1.0MEq/ml以上であり、0.5MEq/ml以下の場合には感染は起こらない。

しかし、妊婦の血中HCV RNA量が多い場合でも、全例で母子感染が起こるわけではなく、ウイルス量がきわめて多くても感染が成立しないものがまれでない。すなわち、HCV母子感染には母の血中ウイルス量以外の要因が関与していることが明らかである。一般に、ウイルス感染の成立に最も関与するのは、母から児へ移行する総ウイルス量と考えられる。感染源が血液とすれば、(血中ウイルス量×移行血液量)となる。

出生時には胎盤を通して母から児へかなりの量の血液が移行するが、その量は産科的要因によって大きく異なる。以前の報告では、帝王切開分娩と経膈分娩との間で、HCV母子感染率に有意の差がないとするものがほとんどであったが、最近の報告では、予定帝切の場合には、経膈分娩、緊急帝切に比べて感染率が低いという報告がみられる^{3,6)}。

胎盤性アルカリフォスファターゼを使った母から新生児への血液移行量の研究結果⁷⁾はこの事実を裏づけている。これによると、母から児への血液移行量には個体差が大きい。予定帝切の場合には経膈分娩に比べ、有意に血液移行量が少なかった。しかし、緊急帝切の場合の移行血液量は経膈分娩とほぼ同じであった。

陣痛開始前の予定帝切によってHCV母子感染を減らせる可能性があるが、HCVの場合、感染児の病態がそれほど深刻とはいえないので、現在のところ適応とは考えられない。

母乳にはPCRでもHCV RNAは検出されないとする報告が多く、また、母乳哺育児と人工栄養児との間にHCV母子感染率に差がないとする報告がほとんどである^{2,3,6)}。母の血中HCV RNA量が多い場合には、母乳中にHCV RNAが検出されるとする報告もあるが、現在の時点で、母がHCV RNA陽性であるというだけで母乳哺育を禁じる根拠はない。

HCV感染を受けた児の経過・予後

母子感染によってHCV RNA陽性となった児の多くはtransaminaseの異常を示すが、臨床的には全く無症状で、発育もほぼ正常である。母子感染によってHCV RNA陽性となった児の多くの症例で、血中HCV RNA量は出生後次第に低下し、3歳頃までにはおおよそ30%の児で陰性になる²⁾。したがって、母子感染によってHCVキャリアとなった児のどの程度が成人にまでもち越すかは今後のコホート研究課題の1つである。

小児の慢性C型肝炎は慢性B型肝炎に比べ一般に進行が緩徐で、小児期に肝硬変、肝癌へと進行する例もまれである。組織学的にみても成人に比べ線維化の程度が軽いものが多い。

なお、HCV母子感染によって劇症肝炎を発症した報告は、今のところみられない。

HCV感染児の管理・治療

前述のごとく、乳幼児の慢性C型肝炎は進行が遅く、3歳頃までに血中からHCV RNAが検出できなくなる例が少なくないので、その頃までは定期的に血液検査をしながら経過をみるのがよいと考える。もし、3歳を過ぎてもなお血清transaminaseの中程度以上の異常値が続き、肝生検でも明らかに慢性肝炎の像が認められればinterferon療法を考慮する。この頃には、一般に血中HCV RNA量があまり多くなく、成人に比べinterferonが奏効する率が高い。また、副作用も成人に比べて特に強くはないし、発育に対する悪影響も認め

表1 HCVとHBVの母子感染の比較

	HBV	HCV
頻度	約25% (HBe抗原陽性の場合は85%)	数%~10%
危険因子	母HBe抗原陽性	母の高ウイルス量 経膣分娩
児の病態	キャリア、慢性肝炎 急性肝炎、劇症肝炎	キャリア、慢性肝炎
児の予後	多くが成人へ移行、ときに小児肝硬変、肝癌	一部は自然寛解 進行緩徐

(白木, 2001)

られていない。

HCVとHBVとの母子感染の比較

HCVもHBVも、主として血液を介して感染し、母子感染を起こすがその疫学は少なからず異なっている。特にHBVでは、キャリア化が起こるのがほとんど乳幼児期の感染に限られ、成人が新たな感染からキャリアあるいは慢性肝炎に移行することはほとんどないが、HCVでは成人が感染しても高率に慢性肝炎、キャリアに移行する。

HCVとHBVの母子感染の主な相違点を示せば表1のごとくである。

●おわりに

HCVには母子感染があるが、その頻度はHBVのそれに比べれば低率で、HCV RNA陽性妊婦からの出生児の数%~10%である。感染要因として確定しているのは、妊婦の血中HCV RNA量であるが、高HCV RNA量の妊婦からの出生児でも必ずしも感染が起こらない。予定帝王切は感染率を減らす可能性がある。母乳は感染源としての意義が少ない。母子感染によってHCVキャリアないし慢性C型肝炎になった児の一部では、3歳頃までに血中HCV RNAが検出されなくなる。

文 献

- 1) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-50.
- 2) Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997; 4: 395-409.
- 3) Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904-7.
- 4) Nagata I, Shiraki K, Tanimoto K, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr* 1992; 120: 432-4.
- 5) Zuckerman MA, Aitken C, Whitby K, et al. Acute hepatitis C viral infection during pregnancy: failure of mother-to-infant transmission. *J Med Virol* 1997; 52: 161-3.
- 6) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511-4.
- 7) Kaneda T, Shiraki K, Hirano K, et al. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr* 1997; 130: 730-5.

小児とC型肝炎—その疫学と治療—

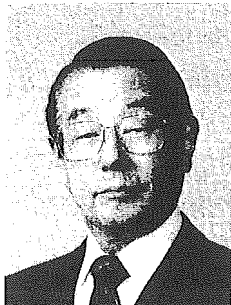
しら き かず お なが た いく お
白 木 和 夫*1・長 田 郁 夫*2

要 旨

現在、わが国におけるC型肝炎ウイルス（HCV）感染者の率は高齢者で高く、年齢が低くなるに従い低率となって小児では0.1%以下である。小児への感染はかつては手術、血液疾患などに伴う輸血、血液製剤などが主要経路であったが、輸血血液のHCVスクリーニングの結果、近年これらによる感染は激減し今後は母子感染が主な経路になるであろう。HCVの母子感染はHCV RNA陽性妊婦からの出生児の数%～10%に起こる。感染要因として確定しているのは妊婦のHIV感染合併と血中高HCV RNA量であり、母乳は感染源としての意義が少ない。母子感染によってHCV持続感染状態になった児の一部では3歳頃までに血中HCV RNAが自然消失する。

小児期の慢性C型肝炎は一般に組織学的な進行が遅く、小児期に肝硬変、肝癌まで進むことはB型肝炎に比べ少ない。Interferonの効果は成人よりも良いが、自然経過を考慮すれば積極的な治療は3歳以降まで待った方がよいと考えられる。

(小児科臨床 55:1725, 2002)



Kazuo Shiraki

昭和33年3月 東京大学医学部医学科卒業
昭和38年3月 東京大学大学院生物系研究科
第2臨床医学(小児科学)修了
医学博士
昭和52年2月 東京大学助教授(小児科学)
昭和56年10月 鳥取大学医学部教授(小児科
学)
平成3年12月 鳥取大学医学部付属病院長に
併任(2年間)
平成11年3月 停年退官, 鳥取大学名誉教授
平成12年4月 聖路加看護大学大学院特任教
授に就任, 現在に至る

KEY WORDS ▶ C型肝炎ウイルス, 母子感染, 小
児, 慢性肝炎, インターフェロン

はじめに

肝炎ウイルスにはA型肝炎ウイルス（HAV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、D型肝炎ウイルス（HDV）、E型肝炎ウイルス（HEV）、とGBV、TTVがあるが、これらの内、HBV、HCVは慢性肝炎、肝硬変、肝癌の主たる成因であり、特にHCVは近年のわが国の肝癌の大部分の成因として重要である。以前は小児へのHCV感染は輸血、血液製剤が主要な経路であったが、これらが激減した現在、母子垂直感染が重要である。しかしHBVの母子感染とはその頻度、疫学、臨床的意義などかなり異なっている。

*1: 鳥取大学名誉教授, 聖路加看護大学大学院 教授 (〒104-0044 東京都中央区明石町10-1), *2: 鳥取大学医学部小児科 講師

Ⅰ. わが国小児の HCV キャリア率

現在のわが国における HCV キャリアの率は、高齢者ほど高く、年齢が低くなるに従い低率となる傾向が明らかである。広島赤十字血液センターに1992年2月から2001年6月までに献血した初回献血者の出生年コホートによる年齢階級別 HCV 抗体陽性率は年齢が下がるに従い順次低下しており、2000年時点での65歳以上では7.58%、55~59歳で2.78%、40~44歳で1.08%、30~34歳で0.61%、20~24歳で0.11%、19歳以下では0.09%となっている¹⁾。また岩手県における小学校入学時、4年生での検査を出生年別に整理すると1978年以降出生した小児での HCV 抗体陽性率は0.08%と極めて低率であったという¹⁾。また Moriya ら²⁾が広島地方の6歳小児10,446名の HCV 抗体を検査したところ、陽性者は10名(0.1%)であったという。

後述の HCV 母子感染に関する知見を基に、現在のわが国で母子感染の結果として毎年新たに発生している HCV キャリアの率を推定すると、 $0.5\sim 0.7\%$ (妊婦の HCV RNA 陽性率) $\times 5\sim 10\%$ (母子感染率) $= 0.025\sim 0.07\%$ (全国出生児の HCV キャリア率) となり、上述の小児の HCV キャリア率に近い。これは近年の HCV スクリーニングと医療器具のディスポ化の結果、水平感染がほとんど無くなったことを示しており、現在の小児の HCV 抗体陽性は母子感染を反映しているものと推定される。

Ⅱ. 小児への HCV 感染経路

小児への HCV 感染経路は、輸血血液の HCV スクリーニング開始前後で大きく異なっており、スクリーニング以前の小児 HCV キャリア、慢性 C 型肝炎の感染経路としては輸血、血液製剤輸注、および母子感染が主要な経路であった。しかしながらその割合は国や社会の特性、医療水準、社会習慣、妊婦の HIV 感染の割合等によりかなり異なっている。

1994年頃までに鳥取大学医学部小児科で経過を

追っていた非 A 非 B 型肝炎小児などで HCV 抗体陽性であることが判明した47例についての感染経路の調査³⁾では、輸血後 C 型肝炎7例、輸血ないし血液製剤投与歴があるもの27例、合わせて34例(72.3%)が輸血に関連したものと推定された。これら以外では前方視的調査で母子感染によるものが4例、輸血歴がなく家族調査で母子感染が疑われたのが9例で、計13例(27.7%)が母子感染によるものと考えられた。輸血例の内13例は先天性心疾患などの手術時の輸血例であり、17例は血液悪性疾患、血友病で輸血、血液製剤を投与されていたものであった³⁾。このようにわが国では、HCV 抗体スクリーニングが行われる前の小児への HCV 感染はその大部分が輸血関連であったと考えられる。

台湾の Huang ら⁴⁾の HCV 高浸淫地域における調査によると、13歳~16歳の2,726名の検査で1.4%が HCV 抗体陽性であったが、これらの小児では陰性群に比べ輸血歴、HCV 抗体陽性家族の小児、手術歴が高頻度に認められたという。

イタリアの Bortolotti ら⁵⁾は1990年から1999年の間に20小児医療施設で観察された1カ月から16歳にわたる HCV 抗体陽性小児606例の病歴調査から、内46%が母子感染によるもの、34%が輸血によるものであったと報告している。イタリアでは妊婦で HCV キャリアの多くに薬物乱用歴があり同時に HIV 陽性が多いために母子感染の率が高かったものと推定される。

Garcia-Monzon ら⁶⁾はスペインの24名の小児慢性 C 型肝炎を調べているが、62%には主として新生児期における輸血歴があった。これら小児慢性 C 型肝炎では一般に transaminase 値が低値で、組織学的にも変化が軽いものが多かったという。Karim ら⁷⁾のオーストラリアでの HCV 抗体陽性小児94例についての後方視的調査では、母親からの受動的抗体陽性の新生児9例をのぞく85例の内、輸血ないし血液製剤からと考えられるものが79%、母子感染と考えられるものが13%、薬物静脈注射歴のあるものが7%であった。これらの内 HCV RNA が検査できた65例では66%が陽性

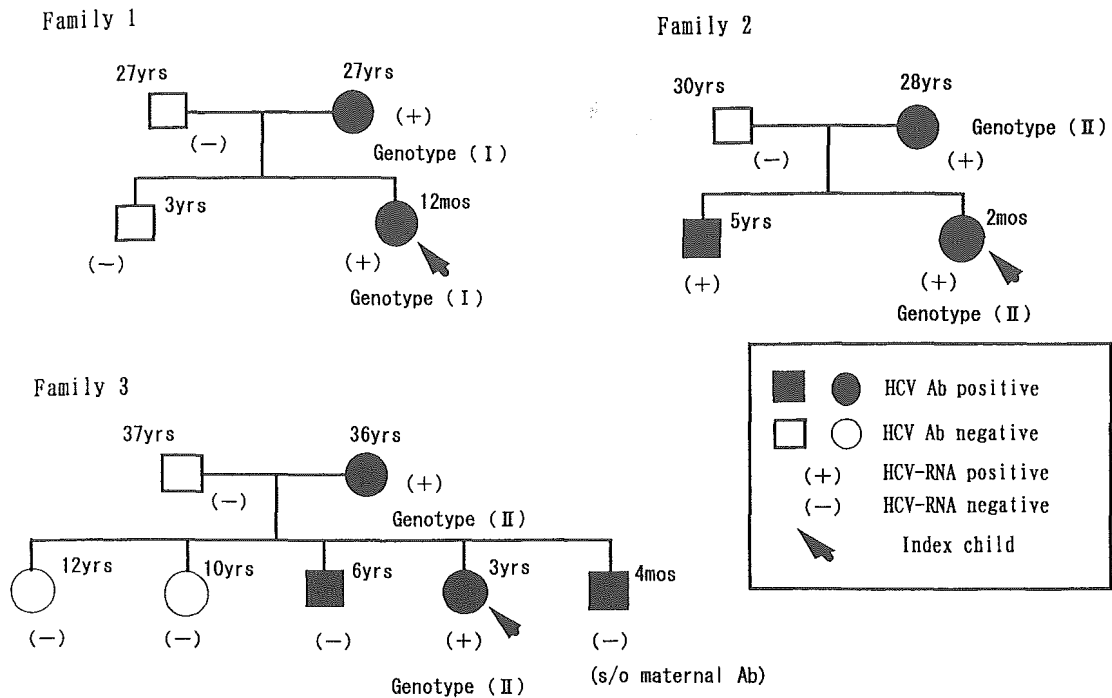


図 HCV 感染小児の家族における HCV 感染状況 (鳥取大学小児科, 1994年)

であった。

以上のごとくこれまでの小児慢性C型肝炎, HCV キャリアの多くは以前の輸血・血液製剤から感染したものであるが, 血液の HCV スクリーニングが行われるようになって以降, 新たな HCV 持続感染者の発生は減少している。したがって将来, 水平感染が抑制された段階では母子感染の意義がより大となるであろう。

III. HCV の母子感染

成人の慢性C型肝炎の家族調査では, 母子感染を示唆する家族内集積はほとんど見られていない。HCV のキャリア成立は小児と成人とにかかわらず高率に生じるため, これまでの HCV キャリア, 慢性C型肝炎のほとんどが母子感染以外の経路で感染した結果生じていたためと考えられる。水平感染の少ない小児で調べると異なった結果が得られている。鳥取大学小児科での HCV 感染小児の家族調査では多くの家族で同胞感染例が見られ, その母のほとんどが HCV 感染者であった。図にその一部の家系を示す。

1. 母子感染の頻度

HCV は HBV とは異なり, 年長児, 成人が感染してもキャリアとなることが少なくないので, 母子感染の頻度を調べるには HCV 感染妊婦から生まれた児を出生時から追跡検査する前方視的調査が必須である。

諸外国では HCV の感染がヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染に伴っていることが多く, この場合にはかなりの頻度で HCV の母子感染が報告されていたが, 当初は HIV 感染を伴わない HCV キャリア妊婦からの出生児に HCV 感染が起こることはほとんどないとされた。

Spencer ら⁸⁾の薬物常用妊婦の調査によると, HIV 陰性 HCV RNA 陽性妊婦から生まれた児63名中6名 (9.5%) が HCV RNA 陽性となった。ただし内2名は生後12カ月頃に著明な ALT の上昇が見られ27~29カ月後に HCV RNA 陰性化したという。

わが国の一般妊婦の HCV 抗体陽性率は 0.6~1%程度でその約70%が HCV RNA 陽性である。HCV RNA 陽性妊婦から生まれた児へ