

表1 分娩様式別にみた HCV 母子感染の頻度

(鳥取大学小児科, 2000, 文献10)

	全例		高ウイルス量妊婦*から出生	
	例数	感染児(%)	例数	感染児
経膣分娩児	41	7 (17%)* ¹	16	7 (44%)* ²
帝王切分娩児	18	0	10	0
計	69	7 (10%)	26	7 (27%)

* 1 : p=0.089, * 2 : p=0.023

* 高ウイルス量 : 2.5×10^6 RNA copies/ml以上

の母子感染率は報告によってかなり差があり、2.3%²⁾と低いものもあるが、数%~10%という報告が多い⁹⁾¹⁰⁾。この差は後述のごとく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ものがどの程度含まれていたかによる違いと考えられる。

なお妊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¹¹⁾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年間追跡したが感染徴候が見られなかった。著者らが経験した例¹²⁾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C型肝炎を発症し慢性肝炎になった。この時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。

2. 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 ウイルス量とである。HCV RNA 陽性妊婦が HIV にも感染していると HCV の母子感染率は3~4倍となる¹³⁾¹⁴⁾。

妊婦が HCV 抗体陽性であっても HCV RNA が検出されない時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¹⁵⁾¹⁶⁾。HCV genotype, 母の年齢, 出生体重などは

HCV 母子感染に関係しないとされる⁹⁾。

a. 母体の高ウイルス量

これまでの研究で一致しているのは妊婦の血中 HCV ウイルス量である^{2)8)~10)17)~19)}。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¹⁰⁾, branched DNA assay では通常 1.0×10^6 Meq/ml 以上の場合であり、 0.5×10^6 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く、HCV 母子感染にはそれ以外の要因が関与している。

b. 分娩様式

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膣分娩との間で、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⁹⁾¹⁴⁾。予定帝王切開と緊急帝王切開とを分けて検討した最近の報告では、予定帝王切開の場合には、経膣分娩、緊急帝王切開に比べて感染率が低い結果が報告されている¹³⁾。特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

表2 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, 肝癌へ	一部は自然寛解 進行緩徐

(白木, 2001)

膣分娩児では高率に感染が起こっている¹⁰⁾(表1)。胎盤性アルカリフォスファターゼを使った母から出生児への移行血液量に関する我々の研究結果²⁰⁾はこの事実を裏付けている。

予定帝王切によって 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、現在のところ適応とは考えられない。

c. 母乳および唾液

母乳には PCR で HCV RNA が検出されないとする報告が多く²¹⁾²²⁾、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^{8)~10)13)}。

Kage ら²²⁾は11名の HCV RNA 陽性妊産婦の血液、唾液、母乳の HCV RNA を PCR で、分娩時とその後1~3カ月ごとに30カ月まで検査した。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 が検出されたという。ただしこれらの母から生まれた児では HCV RNA は常に陰性であったことから、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。Polywka ら²³⁾も HCV 持続感染の母73例の母乳を調べているが HCV RNA は検出されなかったという。

他方、Kumar ら²⁴⁾の報告によると、出産後5日以内の初乳には HCV 抗体と HCV RNA が検出されたが、血液中に比べて極めて低値であったという。しかし出産後3カ月以内に肝障害を起こ

した5名の母親から生まれ母乳哺育された児の内3名には HCV の感染が起こり肝炎を発症した。これらの母親の血中 HCV RNA は 2.5×10^8 から 4.5×10^9 と高値であった。彼らはこの結果からウイルス量が多く肝炎を起こしている母からの母乳哺育は避けるべきであるとしている。

Ruiz-Extremera ら¹⁹⁾の報告によると、HCV RNA 陽性の母親35例の母乳68サンプルの検査で、20%の母親の母乳が HCV RNA 陽性であり、かつこれらの母親から生まれた児の方が感染率が有意に高かったという ($p < 0.05$)。

しかしながら児が HCV RNA 陽性になるのはほとんど分娩直後から1カ月以内であり、主たる感染の時期が分娩時と推定されることを考慮すると、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と考えられる。

3. 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母親からの移行による HCV 抗体陽性であるが、母子感染を受けなかった場合には生後8カ月までに50%の児で、13カ月までに95%の児で HCV 抗体陰性になる¹³⁾。

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カ月以内である¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾。感染児ではすでに臍帯血で、ウイルス量が低値であるものの HCV RNA 陽性であることが多い²⁵⁾。また感染児の HCV の hypervariable region clone は母のそれとの相同性が極め

て高く、感染が周生期に起こることを示唆している²⁵⁾。

母子感染で HCV RNA 陽性となった児は、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 量が出生後次第に低下し、3歳頃までにおおよそ30%の児で陰性になる¹²⁶⁾。

しかし生後何時頃までに何%の感染児で HCV RNA が消失するかは、各国から報告によりかなりの差異がある。イタリアの Ceci ら²⁷⁾の報告では HCV RNA 陽性の母から生まれた児60例中8例 (13.3%) が HCV RNA 陽性となったが、生後24週まで陽性だったのは2例 (3.3%) のみであり、感染児の75%では自然に血中からウイルスが消失したとしている。他方、ヨーロッパ22施設104例の HCV 母子感染児の平均49カ月 (6カ月ないし153カ月) にわたる調査²⁸⁾では、常に HCV RNA 陽性が54例、時々陽性が44例で、内18例 (18%) では最終検査までに HCV RNA が消失した。

HCV RNA 陽性児の多くは transaminase の異常を示し、肝生検では軽度の慢性肝炎の所見がみられるが、臨床的には全く無症状で発育もほぼ正常である。HCV 母子感染によって乳児に劇症肝炎を発症した報告は見られない。

母子感染によっていったん HCV RNA 持続陽性となり、数カ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内、どの程度が成人にまで持ち越すかは今後のコホート研究課題の一つである。

4. 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。

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2のごとくである。

IV. 小児の慢性C型肝炎

小児は成人に比べC型慢性肝炎が少なく、またその多くが無症状である²⁹⁾³⁰⁾。妊婦が HCV キャリアであったために検査された乳児の母子感染による症例を除けば、発見されるのはほとんどが偶然に検査された場合か輸血後肝炎である。

1. 病態、経過

小児のC型慢性肝炎は通常その進行が遅く、小児期に HCV 感染に基づく肝硬変、肝癌をみることはB型慢性肝炎と異なり稀である。病理組織学的にも成人に比べて活動性、線維化の程度が軽い傾向があるとされる⁶⁾²⁹⁾³¹⁾³²⁾。Kage ら³¹⁾はわが国小児慢性C型肝炎の生検肝組織を成人のそれと比較しているが、全体として成人と同様の組織学的変化が見られるものの線維化は明らかに軽度であった。

他方 Badizadegan ら³³⁾は米国の小児慢性C型肝炎40例の病理組織所見を検討しているが、炎症は一般に軽度であったが、線維化の stage 分布は成人のそれと異ならず8%に肝硬変が認められたという。米国 St.Jude 小児病院からの報告³⁴⁾でも、小児悪性新生物寛解後の HCV RNA 陽性者58例の調査によるとほとんどが無症状で肝機能異常もないものの肝生検を受けた35例では80%が慢性活動性肝炎で、71%に線維化、9%に肝硬変が認められた。

Inui ら³⁵⁾はわが国の小児輸血後慢性C型肝炎 (多くが小児悪性新生物寛解後) の生検肝組織学的検討を行っているが、線維化のかなり進んだ症例が多く肝硬変が10%に認められたと報告している。小児の慢性C型肝炎に関する報告はまだあまり多くなく、報告による差異が症例のバックグラ

ウンド, 特に感染ルート, 感染年齢, 原疾患などによる違いなのか, ウイルスによる違いなのかは明らかでない。

Vogt ら³⁶⁾は献血者の HCV スクリーニングが始まった1991年以前に心臓手術を受けた小児458例 (平均年齢2.8歳) と年齢, 性をマッチさせた小児458例について, HCV 感染状況を調べている (手術後平均19.8年)。HCV 抗体陽性は手術群で14.6%で, コントロール群の0.7%に比べ有意に高かった。しかし HCV RNA 陽性は HCV 抗体陽性者の55%のみであった。すなわち20年の経過で半分近くの感染児でウイルスが自然に消失したと考えられる。

前述の母子感染による乳児 HCV 持続感染者の内, かなりの例で HCV RNA が検出されなくなることと合わせて考えると, 乳幼児期の HCV 感染では長い間に自然にウイルスが排除されることが稀でないことを示すものと考えられる。

2. 治療

成人の C 型慢性肝炎では自然治癒がほとんど期待できず, 肝硬変, 肝癌へと進行する危険が大きいため, interferon を始めとして積極的な治療が試みられてきた。しかしながら成人の C 型慢性肝炎に対する interferon 投与によって HCV RNA が継続的に陰性化する率は10~30%と報告されておりあまり高いとはいえない。Interferon が奏功する要因としては, HCV RNA の genotype が 1b 以外であること^{37)~40)}, 治療前の血清 HCV RNA 量が少ないこと³⁸⁾, 肝線維化が進行していないこと³⁷⁾⁴⁰⁾などが報告されている。Interferon の12カ月以上の長期投与を行えば 1b でも効果が得られ relapse も減らすことができるが, それでもなお38%の症例では有効でなかったという⁴⁰⁾。

小児の C 型慢性肝炎に対する interferon の効果に関するこれまでの報告では成人と同等ないしそれ以上の効果が得られている^{41)~46)}。Jacobson ら⁴⁷⁾は小児慢性 C 型肝炎に対する interferon 単独療法に関する文献検索で19報告, 366例の治療例, 105例の非治療例の metaanalysis を行っている。HCV RNA 消失率は治療終了時54%, 持続

的消失36%であったのに対して, 非治療群での自然 HCV RNA 消失は5%であった。持続的消失率は genotype 1 以外では70%であったが genotype 1 では27%に留まっていた。

現在までの報告はいずれも少数例に対する投与成績であり, 有効性に関与する要因については十分分析されていない。HCV RNA genotype による interferon の効果の差異に関しては成人と同様, 1b より 2 の方が良い効果が得られると報告されている⁴⁴⁾。

我々は多施設共同研究⁴⁸⁾で, 小児の C 型慢性肝炎31例に対して natural interferon α を10万単位/kg体重, 連日投与 2 週間の後, 同量を週 3 回, 10週~22週投与したところ, 投与後 6 カ月で52%の患児で HCV RNA の持続的陰性化が認められた。HCV RNA の持続的陰性化に有意に関係したのは投与前の血清 HCV RNA 量であった。ウイルス量が10万 copy/ml以上の群では interferon 投与終了後 3~6 カ月で HCV RNA が再陽性化するものが多かった。Interferon α 製剤を用いて上記と同じ protocol で行われた成人に対する治験における HCV RNA の消失率は33.3%であり⁴⁹⁾, 小児の C 型慢性肝炎に対する interferon 投与による HCV RNA 消失率52%は成人より優れていたが, これは小児 C 型慢性肝炎の血清 HCV RNA 量が成人 C 型慢性肝炎のそれに比べて少ない傾向があったためと考えられる。

Interferon 単独療法では genotype 1b や HCV RNA 量の多い症例に対する有効性に限界があるため, 成人に対しては近年 ribavirin の併用療法が行われ, 特に血清 HCV RNA 量の多い例や genotype 1b 例に対して interferon 単独療法に比べて優れた成績が報告されており^{50)~52)}, genotype 1b に対しては interferon 大量療法より interferon α + ribavirin 併用療法の方が有効であった⁵³⁾。

しかしながら ribavirin の小児 C 型慢性肝炎治療に関する報告は少なく, 国際的にもまだ小児に対して一般に使われるに至っていない。Christensson ら⁵⁴⁾の報告では小児悪性新生物寛解後の

持続 HCV RNA 陽性者11例に interferon α (5×10^6 単位, 週3回) と ribavirin (15mg/kg/日) とを48週投与したところ, 7例(64%)で6カ月, 12カ月後まで HCV RNA 陰性となった。また Lackner ら⁵⁵⁾は悪性新生物治療後の慢性C型肝炎小児12例に interferon α -2a (6×10^6 単位/体表面積, 週3回皮下注)+ribavirin (15mg/kg/日, 経口) を12カ月行ったところ, 治療終了時には12例中8例で HCV RNA 陰性となった。内2例ではその後, 再陽性化した, その他の6例では追跡期間12カ月を通じて HCV RNA 陰性, 肝機能正常が続いた。副作用は成人と同様で重篤なものは見られなかった。

わが国では今春から成人の慢性C型肝炎に対して ribavirin が認可され使われはじめているが, 小児に対する適応はまだ認められていない。

おわりに

わが国の成人病として重要な肝硬変, 肝癌は, かつては HBV によるものが多かったが, 現在では HCV にその主役を譲っている。近年は HCV の水平感染も減少したが, なお母子感染は依然として HCV 感染の主要な経路として残っている。現在, HCV 母子感染の risk factor の一部は明らかになり, 将来的には high risk 群に対して何らかの感染予防処置を行うことにより HCV 感染を防止し, これによってわが国の肝硬変, 肝癌を制圧できる可能性がある。

文 献

- 1) 田中純子, 水井正明, 小山富子: 日本の HCV キャリア数の推定——自覚症状が無いまま潜在する HCV キャリア数. 臨床医 28(1): 2~6, 2002
- 2) Moriya T, Sasaki F, Mizui M et al: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants; its frequency and risk factors revisited. Biomed Pharmacother 49: 59~64, 1995
- 3) 長田郁夫, 岡本 学, 梶 俊策他: C型肝炎ウイルスの感染経路——小児期を中心に. 肝胆膵 30: 815~823, 1995
- 4) Huang JF, Lu SN, Chue PY et al: Hepatitis C virus infection among teenagers in an endemic township in Taiwan: epidemiological and clinical follow-up studies. Epidemiol Infect 127: 485~492, 2001
- 5) Bortolotti F, Iorio R, Resti M et al: An epidemiological survey of hepatitis C virus infection in Italian children in the decade 1990-1999. J Pediatr Gastroenterol Nutr 32: 562~566, 2001
- 6) Garcia-Monzon C, Jara P, Fernandez-Bermejo M et al: Chronic hepatitis C in children; a clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. Hepatology 28: 1696~1701, 1998
- 7) Karim B, Alex G, Smith AL, Hardikar W: Hepatitis C infection in children; a Melbourne perspective. J Paediatr Child Health 36: 385~388, 2000
- 8) 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 4: 395~409, 1997
- 9) Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S et al: Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Pediatr Infect Dis J 20: 10~14, 2001
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Nagata I, Shiraki K, Tanimoto K et al: Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. J Pediatr 120: 432~434, 1992
- 13) 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
- 14) European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. BJOG 108: 371~377, 2001
- 15) Sabatino G, Ramenghi LA, di Marzio M, Pizzigallo E: Vertical transmission of hepatitis C virus; an epidemiological study on 2,980 pregnant women in Italy. Eur J Epidemiol 12: 443~447, 1996
- 16) Resti M, Azzari C, Mannelli F 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. Brit Med J 15: 317~341, 1998
- 17) 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
- 18) Giacchino R, Tasso L, Timitilli A et al: Vertical transmission of hepatitis C virus infection; usefulness of viremia detection in HIV-seronegative hepatitis C virus-seropositive mothers. J Pediatr 132: 167~169, 1998
- 19) Ruiz-Extremuera A, Salmeron J, Torres C et al:

- Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus - negative women ; the role of breast-feeding in transmission. *Pediatr Infect Dis J* 19 : 511~516, 2000
- 20) Kaneda T, Shiraki K, Hirano K et al : Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr* 130 : 730~735, 1997
 - 21) Polywka S, Feucht H, Zollner B, Laufs R : Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 16 : 121~124, 1997
 - 22) 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
 - 23) Polywka S, Schroter M, Feucht HH et al : Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis* 29 : 1327~1329, 1999
 - 24) Kumar RM, Shahul S : role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 29 : 191~197, 1998
 - 25) Murakami J, Okamoto M, Miyata H et al : Evolution in the hypervariable region of hepatitis C virus in infants after vertical transmission. *Pediatr Res* 48 : 450~456, 2000
 - 26) Sasaki N, Matsui A, Momoi M 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
 - 27) Ceci O, Margiotta M, Mareello F 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
 - 28) Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *J Infect Dis* 181 : 419~424, 2000
 - 29) Bortolotti F, Jara P, Diaz C et al : Posttransfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 18 : 279~283, 1994
 - 30) Ruiz-Moreno M, Leal-Orozco A, Millan A : Hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 31 Suppl 1 : 124~129, 1999
 - 31) Kage M, Fujisawa T, Shiraki K et al : Pathology of the chronic hepatitis C in children. *Hepatology* 26 : 771~775, 1997
 - 32) Hoshiyama A, Kimura A, Fujisawa T et al : Clinical and histologic features of chronic hepatitis C virus infection after blood transfusion in Japanese children. *Pediatrics* 105(1 Pt 1) : 62~65, 2000
 - 33) Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ et al : Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 28 : 1416~1423, 1998
 - 34) Strickland DK, Riely CA, Patrick CC et al : Hepatitis C infection among survivors of childhood cancer. *Blood* 95 : 3065~3070, 2000
 - 35) Inui A, Fujisawa T, Miyagawa Y et al : Histologic activity of the liver in children with transfusion-associated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 21 : 748~753, 1994
 - 36) Vogt M, Lang T, Frosner G et al : Prevalence and clinical outcome of hepatitis V infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med* 341 : 866~870, 1999
 - 37) Tsubota A, Chayama K, Ikeda K et al : Factors predictive of response to interferon- α therapy in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 19 : 1088~1094, 1994
 - 38) Mita E, Hayashi N, Hagiwara H et al : Predicting interferon therapy efficacy from hepatitis C virus genotype and RNA titer. *Digestive Dis Sci* 39 : 977~982, 1994
 - 39) Noursbaum J-B, Pol S, Nalpas B et al : Hepatitis C virus type 1b(II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 122 : 161~168, 1995
 - 40) Kasahara A, Hayashi N, Hiramatsu N et al : Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C ; a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 21 : 291~297, 1995
 - 41) Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I et al : Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon-alpha ; a pilot study. *Hepatology* 16(4) : 882~885, 1992
 - 42) Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P et al : Recombinant interferon-alpha therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 22 : 1623~1627, 1995
 - 43) Iorio R, Pensati P, Porzio S et al : Lymphoblastoid interferon alpha treatment in chronic hepatitis C. *Arch Dis Child* 74(2) : 152~156, 1996
 - 44) Matsuoka S, Mori K, Nakano O et al : Efficacy of interferon in treating children with chronic hepatitis C. *Eur J Pediatr* 156(9) : 704~708, 1997
 - 45) Marcellini M, Kondili LA, Comparcola D et al : High dosage alpha-interferon for treatment of children and young adults with chronic hepatitis C disease. *Pediatr Infect Dis J* 16 : 1049~1053, 1997
 - 46) Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP et al : Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C virus infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 17 : 241~246, 1998
 - 47) Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB : An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 34 : 52~58, 2002
 - 48) 白木和夫, 松本脩三, 熊田博光他 : 小児のC型慢性肝炎に対するインターフェロン- α (BALL-1) の臨床効果について. *小児科臨床* 48 : 2067~2094, 1995
 - 49) 市田文弘, 松島 喬, 飯野四郎他 : C型慢性肝炎に対するヒトリンパ芽球インターフェロン (OPC-18) の

Kazuo Shiraki · Tsuneo Morishima · Sousuke Terasawa
Michio Koike · Tomoo Fujisawa
Hitoshi Tajiri · OPC-18 Study Group

Long-term virological response and growth rate of children with chronic hepatitis C who received natural interferon- α

Received: 28 January 2002 / Accepted: 30 July 2002 / Published online: 26 September 2002
© Springer-Verlag 2002

Since interferon (IFN) can influence growing cells, children on IFN therapy may potentially be at risk of delayed physical development. Although there have been many studies reporting on the efficacy of IFN on children with chronic hepatitis C, few of them evaluated its influence on their long-term growth rate.

From 1991 to 1993, 34 children with chronic non-A, non-B hepatitis received natural IFN- α (nIFN- α) in a dose of 0.1 Mega unit/kg daily for 2 weeks and then three times a week during 10 or 22 weeks for 3–6 months. Biochemical response with the normalisation of alanine aminotransferase (ALT) levels in serum was achieved in 18 (53%) of them, with an efficacy comparable to or even greater than that in adult patients with

chronic hepatitis C treated with IFN. The 34 children treated with nIFN- α were tested for hepatitis C virus (HCV) RNA in serum, when a polymerase chain reaction (PCR) method became available after the clinical trial with nIFN- α had been completed. Of the 31 children with HCV RNA in their pretreatment sera, 20 lost it at the end of therapy and 13 did 3–6 months after the completion of nIFN- α treatment [5]. They were followed for a median duration of 6 years and 9 months (range: 2–8 years) for the growth rate.

HCV RNA did not reappear in any of the 13 children who tested negative for HCV RNA in serum at follow-up period during 3–6 months after the completion of nIFN- α treatment. Loss of HCV RNA from serum at 6 months after nIFN- α , therefore, was predictive of sustained virological response for 5 years or longer after the completion of therapy. ALT levels in the 13 children remained normal throughout the follow-up period, except in a single child whose ALT level transiently exceeded twice the upper limit of normal 4 years after nIFN- α .

IFN has been reported to induce responses in children with chronic hepatitis C comparable to or greater than those in adults [1, 2, 4]. All previous therapeutic trials treated small numbers of children and did not evaluate factors influencing the response. In the children treated with nIFN- α in the present study, 10 of the 13 (77%) with pretreatment HCV RNA < 100,000 copies/ml lost HCV RNA from serum significantly more frequently ($P < 0.02$) than 5 of the 16 (31%) children with HCV RNA $\geq 100,000$ copies/ml. In view of widely fluctuating levels of HCV RNA in children with HCV infection [3], a plausible therapeutic strategy would be to start IFN while they have low HCV RNA levels in serum.

The course of Z-score (the body length of a given nIFN- α recipient – the mean of control/standard deviation [6]) for the children before treatment, at the completion of therapy, 0.5–1 year and 3–6 years after therapy is given in Fig. 1. The body length was determined before and after nIFN- α in ten children. The

K. Shiraki (✉)
Tottori University, Tottori, Japan
E-mail: shirakik@slcn.ac.jp
Tel.: +81-3-5550-2285
Fax: +81-3-5550-2285

T. Morishima
Department of Health Science, Nagoya University,
Nagoya City, Japan

S. Terasawa
Division of Paediatrics, Gifu Kouseiren General Hospital
Tyunou Hospital, Seki City, Gifu, Japan

M. Koike
Department of Paediatrics, Wakayama Medical College,
Wakayama City, Wakayama, Japan

T. Fujisawa
Department of Paediatrics, National Defence Medical College,
Tokorozawa City, Saitama, Japan

H. Tajiri
Department of Paediatrics, Faculty of Medicine,
Osaka University, Suita City, Osaka, Japan

Present address: K. Shiraki
St. Luke's College of Nursing, 10-1 Akashi-cho,
Chuo-ku, Tokyo 104-0044, Japan
e-mail: shirakik@slcn.ac.jp
Tel.: +81-3-55502285
Fax: +81-3-55502285

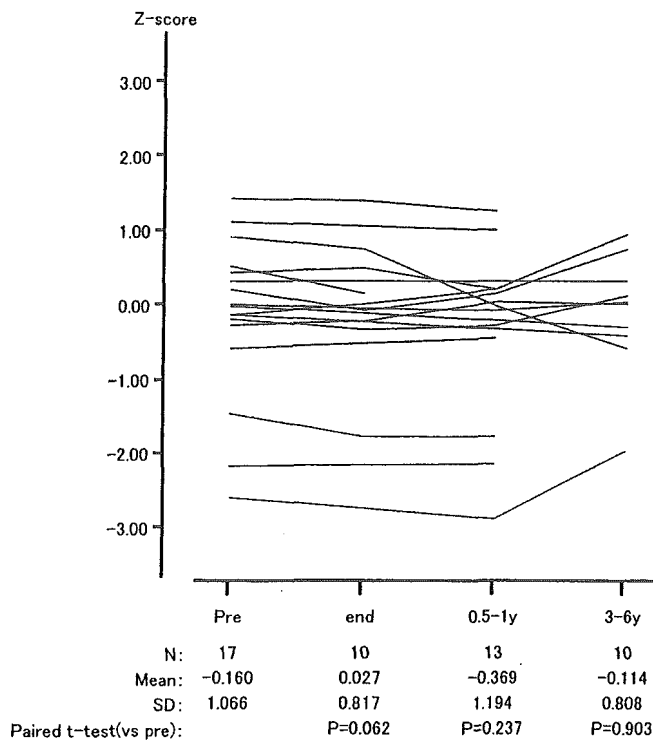


Fig. 1. Time course of Z-scores from pretreatment to 0.5–1 year and 3–6 years after the therapy

mean Z-score decreased in seven of them after nIFN- α , but the difference fell short of being significant (-0.160 versus 0.027 , $P=0.062$). Of the 13 children for whom the Z-score was determined before therapy and 0.5–1 year after treatment, it slightly increased in four and decreased a little in the remaining nine; the mean Z-score did not change significantly after treatment (-0.160 versus -0.369 , $P=0.237$). In the ten children who were followed 3–6 years after therapy, the Z-score increased in seven. Furthermore, the mean Z-score slightly increased from pretreatment to 3–6 years after treatment,

although the difference was not significant (-0.160 versus -0.114 , $P=0.903$). Of the ten children in whom the Z-score decreased at the completion of nIFN- α or 0.5–1 years after therapy, six were followed until 3–6 years after treatment. The Z-score increased in five of them during 0.5–1 year and 3–6 years after therapy.

Overall, there were no significant changes in the mean Z-scores determined 6 months to 1 year, as well as 3–6 years after the completion of nIFN- α in the children with chronic hepatitis C. Although the growth rate was blunted in some children, the Z-score recovered 3–6 years after the completion of therapy in most of them. Hence, nIFN- α does not affect the long-term growth rate, in terms of body length, in children who receive it for treatment of chronic hepatitis C.

References

1. Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P, Barbera C, Crivellaro C, Alberti A, Nebbia G, Zancan L, De Moliner L, Bertolini A, Balli F, Callea F (1995) Recombinant interferon- α therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 22: 1623–1627
2. Iorio R, Pensati P, Porzio S, Fariello I, Guida S, Vegnente A (1996) Lymphoblastoid interferon- α treatment in chronic hepatitis C. *Arch Dis Child* 74: 152–156
3. Murakami J, Okamoto M, Miyata H, Nagata I, Shiraki K, Hino S (2000) Evolution in the hypervariable region of hepatitis C virus in infants after vertical transmission. *Pediatr Res* 48: 450–456
4. Ruiz-Moreno M, Rua MJ, Castillo I, Garcia-Novo MD, Santos M, Navas S, Carreno V (1992) Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon- α : a pilot study. *Hepatology* 16: 882–885
5. Shiraki K, Matsumoto S, Kumada H, Konno T, Tazawa Y, Fujisawa T, Morishima T, Sugiyama K, Terasawa S, Sawada J, Tajiri H, Koike M, Kimura A, Nakajima M (1995) Clinical efficacy of interferon α (BALL-1) in children with chronic hepatitis (in Japanese). *Jpn J Pediatr* 48: 2067–2094
6. Suwa S, Tachibana K (1993) Standard growth charts for height and weight of Japanese children from birth to 17 years based on a cross sectional survey of national data. *Clin Pediatr Endocrinol* 2: 87–97

教育講演 4

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

福島県立医大輸血・移植免疫部¹⁾, 総合周産期母子医療センター新生児部門²⁾,
総合周産期母子医療センター母体胎児部門³⁾, 産科婦人科⁴⁾

大戸 齊¹⁾ 氏家 二郎²⁾ 有賀 裕道²⁾ 石井 勉²⁾
藤森 敬也³⁾ 大川 敏昭³⁾ 佐藤 章⁴⁾

Key words

vertical transmission
maternofetal microtransfusion
elective cesarean delivery
hepatitis B virus
hepatitis C virus

1. はじめに

妊娠母体がレトロウイルス (HIV, HTLV-1), Parvovirus B19, 風疹ウイルス, ヘルペスウイルス, サイトメガロウイルスなどに感染していると, 胎児・新生児に伝播し, 胎児期, 新生児期, 小児期, 成人期に先天異常や発癌を含む種々の病態を発症させる事がある。

一方, 妊娠・分娩中に母児間では双方向に microtransfusion が発生していることが解明されてきた。妊娠・分娩を輸血の自然モデルとして捉えると, ウイルスの母子感染は輸血感染症の一態と理解することも可能である。それゆえに, 母子感染は母体ウイルス濃度×母子間輸血量がある閾値を越えた場合に発生すると認識できる。

2. 母子間感染の risk factor

一般に母子感染の危険因子には Table 1 に挙げた因子が想定される。とくに母体血中のウイルス濃度は最も重要な因子である。ちなみに, HBeAg 陽性の B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアの HBV 濃度は多くの場合 10^9 /ml 以上で, その母からの母子感染率は児にワクチン投与を施さなければ 90% を超えるが, HBeAb 陽性母 (通常 HBV 濃度 $<10^2$ /ml) からの母子感染率はワクチン投与しなくても 5% 未満である。G 型肝炎ウイルス (HGV/GB virus-C) の血中濃度は多くの妊婦で 10^6

Table 1 ウイルス母子感染の risk factors

- | |
|---|
| 1. Viral concentration of maternal circulation blood |
| 2. Volume of maternofetal microtransfusion : delivery mode |
| 3. Cellular or cell free virus |
| 4. Timing of microtransfusion : intrauterine, at delivery, after delivery |
| 5. Maternal neutralizing antibody |
| 6. Coinfection of other virus : HIV, CMV |
| 7. Inflammation of placenta |
| 8. Others |

/ml 近辺であり, その母子感染率は 50~70% と高い。HCV キャリア妊婦の血中濃度は $10^2 \sim 10^8$ /ml と幅広いが, 平均は 10^4 /ml 程度で母子感染率は 10% ほどである。しかし, 10^6 /ml 以上に限れば 50% に上昇する。TT ウイルス (TTV) の母体血中濃度は 10^3 /ml 未満で分娩時の母子感染は殆ど全く観察されない。これらの観察から, われわれは多くのウイルスでは 10^6 /ml 血中濃度が閾値としてあるのではないかと考えている。

肝炎ウイルスの場合, 急性期や慢性肝炎の肝機能増悪期での感染率が高いのはウイルス量が増加しているためと推定される。とくにウイルス感染の急性期には中和抗体が存在しないので, たとえ母体ウイルス量が同程度であっても母子感染の危険性は高まる。

福島県立医科大学輸血・移植免疫部
〒960-1295 福島県福島市光が丘 1

Division of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University,
Hikarigaoka-1, Fukushima, 960-1295

Table 2 Maternofetal transfusion volume : depending on delivery mode

	#Maternofetal transfusion volume (ml/Kg), mean, (SD)	* Placental ALP in cord blood (U/L)	* Positive cord blood HBsAg (%)
Elective cesarean	0.7, (0.4)	151	0
Vaginal delivery	1.2, (0.5)	208	32
Vacuum delivery	Not tested	270	33
Emergent cesarean	1.7, (1.0)	271	45

Determined by detecting placental alkaline phosphatase ; Reference 1), * Reference 2)

分娩時には母体から児への microtransfusion が例外なく発生する¹⁾が、その量は分娩様式によって大きく影響を受けるので、母子感染予防の観点からはきわめて重要である。Kaneda ら²⁾によれば、Table 2 に示すように、maternofetal microtransfusion 量は選択的帝王切開術が最も少なく、平均約 2 mL である。経膈分娩、緊急帝王切開術ではこれより多く、それぞれ約 3.6 mL, 5 mL である。Lin ら³⁾も同様な成績を示している。

3. C 型肝炎ウイルス (HCV)

1) HCV 母子感染の実態

(1) HCV 抗体が陽性であっても HCV-RNA が陰性母親からの母子感染は発生しない。母子感染成立例は全て HCV-RNA 陽性母からの児である。

(2) 母子感染率は HCV-RNA 陽性母からの児の 5~10% である³⁾。日本の最新の報告⁴⁾ (厚生労働省 C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究)でも 9.4% (37/395) である。

(3) 日本の妊婦の HCV-RNA 陽性率は 0.4% (鳥取県, 福島県)~0.9% (大阪府) である。

(4) 年 120 万人の新生児が生まれているので、上記データを基に計算すると HCV 母子感染は年間 700~900 人発生していると推定される。

2) HCV 母子感染危険因子

殆どの研究者に同意されているのは母体ウイルス血中濃度である³⁾。10⁶/ml が閾値と考えられ、それ以上の濃度では約半数に母子感染が成立する。またヒト免疫不全ウイルス (HIV) に共感染していると HCV の母子感染率が上昇する。これは HIV 感染によって B 細胞, T 細胞の応答が障害され、その結果血中 HCV ウィルスコピー数が増加するためである。

分娩様式については結論が出ていない。帝王切開(帝切)分娩をすると母子感染率を低下させ得るとの立場も少なくない⁵⁾。結論が定まらない理由として、HCV キャリアのウィルスコピー濃度は個人差が大きいので、全体を一緒にして解析すると帝切分娩の効果は過

小評価されてしまう可能性がある。事実、神崎ら⁶⁾は高ウィルス量母体に限って解析すると、経膈分娩児の感染率 (44%) は帝切児 (0%) より有意に高率であったという。

母乳栄養の関与については否定的な見解が多い。多くの研究者は母乳からはウィルスが検出されないことを根拠の一つにしている。HCV 母子感染研究班⁴⁾のデータを集積しても母乳栄養群の感染率 22% (62/282) は人工栄養群の 15% (11/75) と有意差を認めていない。しかし、この点に関しても分娩様式と同様にウィルスコピー数を考慮しないで解析すると関与が過小評価されてしまう危険性がある。Kumar ら⁷⁾によれば HCV-RNA 陽性産褥婦人全員の初乳に HCV-RNA が検出可能という。ただし、その濃度は血液の約 1/1,000 であった。だが、肝炎急性増悪期 5 人の濃度は高く、乳汁中にも 10⁵~10⁸/mL 存在し、とくに 10⁶/mL より高かった母からの児 3 人には母乳感染と考えられる感染が成立したと報告している。

その他にも、分娩時の産道裂傷も危険因子とする立場がある⁷⁾。これは出血自体が原因ではなく(会陰切開ではリスクを高めない)、子宮内圧が高まって、結果として maternofetal transfusion 量を増加させるためと推定される。

3) HCV 感染からの自然回復

小児期の HCV 感染はかなり自然回復することが言われている。HCV 母子感染研究班⁴⁾のデータでは 3~4 歳頃までに 38% (32/85) の感染児において HCV-RNA が陰性化し、多くの場合肝機能も正常化している。ヨーロッパの多施設共同研究⁸⁾でも同じように 2 歳までに 18% (18/98) にウィルスの陰転化が報告されている。ただし、肝機能が安定しなかったり、HCV 抗体が高カ値の場合はウィルスの駆逐は完全ではなく、HCV-RNA の陰性は一時に留まり、再度陽性化することも多い。

4. B型肝炎ウイルス (HBV)

1) HBV 感染の実態

(1) HBsAg と HBeAg の両者陽性母 (すなわちウイルスコピー数が多い) からの児に HB ワクチンを接種しなければ, 80~90% の児は HBV に感染し, 慢性キャリアが成立する。

(2) HB ワクチンを接種することでそのような児の 80~90% の垂直感染を防止することができる。

(3) 子宮内母子感染は HBsAg/HBeAg 陽性母からの 5~10% に関与していると考えられている⁹⁾。

(4) 子宮内感染はウイルスコピー濃度に比例している。

2) HBV 母子感染危険因子

ウイルスコピー数が最も重要な母子感染の決定因子であることは疑いないが, 他に修飾因子が存在するのについては議論のあるところである。

われわれは妊娠中の胎盤剝離現象がリスク因子であることを提唱してきた¹⁰⁾が, 最近これを支持する多数例を解析した論文¹¹⁾が著された。キャリア妊婦に早産徴候が生じた場合, 部分的に胎盤剝離が生じ, maternofetal microtransfusion が発生し, 有意に感染率が上昇するという仮説である。早産徴候があると母子感染の危険は 5~8 倍¹⁰⁾¹¹⁾に増大する。

胎盤組織のうち, 脱着膜側に HBV が検出されることは稀ではないが, 絨毛細血管内に HBV が観察される場合, より胎児側に侵入していることを示唆して, 高率に母子感染が発生する¹¹⁾。

母体の HBc 抗体が低力価だと子宮内母子感染の危険が増大するとの観察⁹⁾がある。通常キャリア母体血中の HBc 抗体は高力価で, HBc 抗体は中和抗体として捉えられないが, 胎児に移行して HBV 抗原の産生を抑制的に作用する¹²⁾ので, 実質的に母子感染予防に役立っている。母体からの HBc 抗体が少ないとウイルス増殖抑制作用が作動しないので母子感染が高率になるという考えである。

また, HBeAg 自体が T 細胞の免疫寛容を誘導するという立場もある¹³⁾。子宮内感染が発生すると児は IgM-HBc 抗体を産生しなくなる¹⁴⁾ことから考えられている機序である。

HBV の母子感染においても待機的帝切分娩の効果が論じられている。HBV ワクチンを併用した HBeAg 陽性妊婦の経膈分娩での母子感染率 25% (96/385) は帝切術を介入させることで 10% (6/62) に低下させることが報告されて¹⁵⁾, ほぼ真実と考えられるように

なった。

5. ヒト免疫不全ウイルス (HIV)

1) HIV 感染の実態と母子感染危険因子

HIV の子宮内感染は少なく, 母子感染の多くは産道感染である。産道感染の機序には分娩時の子宮内圧上昇に伴う maternofetal transfusion, 羊膜破水後に児が産道の母体血液や分泌物に接触することによって考えられている。

母子感染危険因子として (1) 母体ウイルスコピーの高濃度, (2) 母体 CD4 T 細胞数の低値, (3) 分娩様式, (4) HIV 臨床病期の進行期, (5) 母体 p24 抗原血症, (6) 胎盤の炎症, (7) 母体の neopterin, β-2 microglobulin の上昇などが挙げられている。

2) 選択的帝切術と母体ウイルス療法併用による母子感染の防止

帝切分娩が HIV 母子感染防止に役立つか否かについては長く論争があったが, 15 の予視的コホートのメタアナリシス¹⁶⁾が終止符をうった。それによれば待機的帝切の母子感染率 8.2% (66/809) は経膈分娩 16.7% (1,031/6,136), 緊急帝切 16.2% (145/895) の約半分であった。それまで, 待機的帝切の有効性が明らかでなかったのは, 帝切分娩として緊急帝切も含んで分析したり, 個々の追跡研究では症例数が少なく十分な解析パワーに達していなかったためと推定される。

さらにグループは母体に抗ウイルス療法を併用することで母子感染率を高度に低下させ得ることを見出している。待機的帝切と抗ウイルス療法併用群の母子感染率は 2.5% で, 待機的帝切単独の 10.4% を 4 分の 1 に減少させる。母子感染は主に母体ウイルス濃度と maternofetal microtransfusion 量によって規定されるので, 両因子に介入することは理にかなっている。

母乳による感染については賛否両論があるが, 母乳を止めることや授乳期間を短縮することで母子感染率が低下する¹⁷⁾との立場が多い。

6. G型肝炎ウイルス (HGV/GBV-C)

1) HGV/GBV-C 感染の実態

日本人妊婦 (福島県) における HGV/GBV-C RNA 陽性率は 1.1% (32/2,979)¹⁸⁾で, 台湾 (2.1%)¹⁹⁾や英国 (6.5%) よりも低い。しかし, キャリア妊婦からの母子感染率は 77%¹⁸⁾~52%¹⁹⁾と非常に高い。

2) 母子感染の危険因子

HGV/GBV-C の母子感染には母体ウイルスコピー数が第 1 の危険因子である¹⁸⁾¹⁹⁾。母体血中ウイルスコピー数が 10⁶/mL 以上あると, 母子感染率は 96% に達

し、 10^5 /mL 以下では30%に留まる¹⁸⁾。さらに、待機的帝切分娩を採用すると、経陰分娩や緊急帝切分娩に比べ、感染危険率を8分の1に低下させる¹⁸⁾。しかし、肝炎ウイルスとしての病因的意義は低いので、キャリア妊婦にあえて帝切を勧めることはしない。

7. E型肝炎ウイルス (HEV)

1) HEV 感染の実態

アジア発展途上国では経口水系感染肝炎の中で最大の広がりを持っている。日本では献血者全体の1.7%~5.0%がIgG-HEV抗体を保有し、20代女性の抗体保有率は1.1%~2.0%と報告されている²⁰⁾。これらの数値は日本においてもHEV感染は決して稀ではないことを示している。Suzukiら²¹⁾は日本における非A非B非C型肝炎の17%(3/18)からIgM-HEV抗体を検出し、劇症肝炎の確実な一因となっていると報告した。

妊婦がE型肝炎を発症すると重症化することが知られている。インドでは妊婦の肝炎の37%(22/60)がE型肝炎で、その64%は劇症化し、全員死亡したとの報告²²⁾がある。アラブ首長国連邦からも抗HEV抗体保有妊婦の30%からHEV-RNAが検出され(妊娠中に初感染しやすい)、やはり高い死亡率(11%)が報告されている²³⁾。妊婦がHEVに感染しやすく、かつ重症化しやすい機序は不明である。ウイルスRNA陽性母親からの母子感染率は50%²²⁾、100%²³⁾とやはり高い。

8. Torque Teno ウィルス (TTV)

1) TTV 感染の実態

TTVは輸血後肝炎患者から発見されたマイナス1本鎖環状DNAウイルスで、血液や血液製剤などの他、経口感染、飛沫感染もありうる²⁴⁾。プライマーの設定によって検出可能なTTV-DNAの遺伝子型が異なり、検出頻度も異なってくる。N22 PCRで日本人成人の15~25%、UTR PCRを用いるとほぼ100%の陽性率となる。多くは複数のTTVゲノタイプに持続感染している。

子宮内感染や産道感染は稀で、多くは乳児期に母親から、あるいは他の乳児などから水平感染している²⁵⁾。ちなみに我々と他の日本からの4編の報告をまとめると、母親の感染率は29%(133/462)と高いが、臍帯血や新生児血にTTV-DNAは全く検出されなかった(0/139)。しかし、2歳までに43%が感染し、33%は持続感染に至る²⁵⁾。

9. まとめ

ウイルスの母子感染は主に母体血中のウイルス濃度とmaternofetal microtransfusion量の両因子によって

決定されるので母子感染率を低下させるためには、以下の手段をとることが有効と思われる。

- 1) 抗ウイルス療法が可能であればこれを施行して、母体血中のウイルスコピー数を出来るだけ少なくしておく。
- 2) maternofetal microtransfusion量を少なくするには子宮内圧が上昇する前に待機的帝切を選択する。
- 3) 早流産徴候が現れればmaternofetal microtransfusionが発生する危険性が高いので、早流産徴候を抑える。

文 献

- 1) Kaneda T, Shiraki K, Hirano K, Nagata I. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr* 1997; 130: 730-735
- 2) Lin H-H, Kao J-H, Hsu H-Y, et al. Least microtransfusion from mother to fetus in elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 244-248
- 3) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-750
- 4) 白木和夫(主任研究者). 厚生労働省科学研究費補助金 C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究 平成14年度総括・分担研究報告書 2003年3月
- 5) Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C viruses: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904-907
- 6) Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998; 29: 191-197
- 7) Steininger C, Kundi M, Jatzko G, et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 2003; 187: 345-351
- 8) European Paediatric Hepatitis C Virus Infection Network, Tovo P-A, et al. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 419-424
- 9) Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Virol Hepatitis* 1999; 6: 135-139
- 10) Ohto H, Lin H-H, Kawana T, et al. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Virol* 1987; 21: 1-6
- 11) Xu D-Z, Yan Y-P, Choi BCK, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of

- hepatitis B virus : a case-control study. *J Med Virol* 2002 ; 67 : 20-26
- 12) Alexander GJM, Eddleston ALW. Does maternal antibody to core antigen prevent recognition of transplacental transmission of hepatitis B virus infection? *Lancet* 1986 ; i : 296-297
 - 13) Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance *in utero*? *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 87 : 6599-6603
 - 14) Goudeau A, Yvonne B, Lesage G, et al. Lack of anti-HBc IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1983 ; ii : 1103-1104
 - 15) Lee S-D, Lo K-J, Tsai Y-T, et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1988 ; ii : 833-834
 - 16) The International Prenatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 977-987
 - 17) Miotti PG, Taha TET, Kumwend NE, et al. HIV transmission through breastfeeding. *JAMA* 1999 ; 282 : 744-749
 - 18) Ohto H, Ujiiie N, Sato A, et al. Mother-to-infant transmission of GB virus type C/HGV. *Transfusion* 2000 ; 40 : 725-730
 - 19) Lin H-H, Kao J-H, Yeh K-Y, et al. Mother-to-infant transmission of GB virus C/hepatitis G virus : role of high titered maternal viremia and mode of delivery. *J Infect Dis* 1998 ; 177 : 1202-1206
 - 20) 福田さと子, 藤村邦子, 長谷川倫子, 他. 日本の異なる2地域の献血者におけるHEV抗体陽性率の対比. *血液事業* 2003 ; 26 : 25-30
 - 21) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H. Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1456
 - 22) Singh S, Mohanty A, Joshi YK, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J Pediatr* 2003 ; 70 : 37-39
 - 23) Kumar RM, Uduman S, Rana S, et al. Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in united Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 100 : 9-15
 - 24) Okamoto H, Mayumi M. TT virus : virological and genomic characterization and disease associations. *J Gastroenterol* 2001 ; 36 : 519-529
 - 25) Ohto H, Ujiiie N, Takeuchi C, et al. TT virus infection during childhood. *Transfusion* 2002 ; 42 : 892-898
-

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——

稲葉 憲之* 大島 教子*
西川 正能* 高見澤 裕吉**

要 旨

1986 年以降 HBV 母子感染予防法としていわゆる旧厚生省方式（厚生省方式）が行われている。内容を要約すると、出生後に高力価ヒト免疫グロブリン(HBIG)を投与、生後 2 カ月目に再度 HBIG を投与するとともに HB ワクチン接種を開始、以後生後 3 カ月、5 カ月に追加接種する方法である。本方式の果たした医学的社会的貢献は多大なものがあるが、当初よりわれわれは安全性、経済性、省力性の面から厚生省方式の問題点を提起するとともにわれわれ独自の方式（Inaba 方式）の優位性を主張してきた。

今回、予防法を受けるべき出生児の約 3 割が実際にはドロップアウトしているという由々しき事実が厚生労働省の班研究（森島恒雄分担班）から浮上してきた。これは医療サイドの単なる怠慢というようなことで説明されるべき筋合いのものではなく、厚生省方式自体が内包する問題であることを以下明らかにし、現在世界の主流ともいふべき Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 方式にも一致する「Inaba 方式」を改めて紹介したい。

はじめに

本年 4 月 19 日に厚生労働省森島分担班の調査報告が新聞の一面を飾った。詳細は同報告書に譲るが、要は B 型肝炎ウイルス (HBV) のキャリア母からの出生児の約 3 割が当然受けるべき高力価ヒト免疫グロブリン (HBIG)・HB ワクチン併用予防法からドロップアウトしているという調査事実である。新聞などのマスコミではその原因として担当医師の「不手際」をあげているが、これを受けて日本医師会や日本産

婦人科医会など関係諸団体も同予防法の徹底周知を促す要請文を相次いで出した。産婦人科医や小児科医が注意すればそれでこの問題は解決するのであろうか。換言すれば、産婦人科医や小児科医が不注意であったからこのようなドロップアウトが生じたのであろうか。

事はそう簡単ではない。1986 年に旧厚生省から出された HBV 母子感染予防対策（厚生省方式）自体が無視できない問題を内包しており、さらに重要なことはその問題が指摘されながらも現在に至るまで改善されなかったことにあ

* Noriyuki INABA et al. 獨協医科大学産科婦人科 ** 千葉大学

[連絡先] ☎ 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 獨協医科大学産科婦人科

表1 HBV 母子感染——自然史

母	出生児			
	n	キャリア化	能動免疫獲得	感染なし
HBeAg (+)	78	73%	19%	8%
HBeAg (-)	138	—	7%	93%
計	216	26%	12%	62%

キャリア化：6カ月以上HBsAg持続陽性，能動免疫獲得：HBsAb持続陽性

る。以下、その間の事情を説明する。

I. HBV 母子（垂直）感染の自然史

まず本ウイルス母子垂直感染の自然史を述べる。われわれは1974年より千葉県下の産婦人科施設の協力を得てHBVの母子感染追跡調査を行い、出生後2年を超えたHBVキャリア母からのフォローアップ児は計216名に達した（表1）。78名が母HBe抗原（e抗原）陽性であり、残り138名が母e抗原陰性、あるいはHBe抗体（e抗体）陽性であった。

これらの児は原則として出生時、生後6カ月間は毎月、その後12カ月までは3カ月ごと、さらに12月齢後は6カ月ごとに少なくとも生後24カ月までHBs抗原・抗体（s抗原・抗体）、e抗原・抗体、肝機能検査などを両親のインフォームド・コンセントを得て実施した。216名中26%の児がキャリア化し、12%がs抗体を獲得し、自然能動免疫を得た。キャリア化児はすべてe抗原陽性の妊婦からの出生児であり、臍帯血よりs抗原陽性であった例が3.5%（生後1週目の採血で確認済み）、約95%が生後3カ月以内にキャリア化した。なお、キャリア化児の大多数が一過性に肝機能異常を示し（ALT/AST平均値：74/77 IU）、能動免疫獲得児や非キャリア化児では少数例を除いて肝機能は正常範囲にあった。

表2 HBIG 単独投与成績*（生後12カ月）

投与間隔	キャリア化	sAb 獲得
3カ月（31名）	3.2%	22.0%
4カ月（27名）	25.9%	20.0%

*：eAg (+) 母よりの出生児58名

以上要約すると、①胎内感染例は3.5%にみられ、キャリア化時期はほぼ全例が生後3カ月以内であり、②分娩時1回のHBV曝露により12%の児が自然能動免疫を獲得した。

II. 投与HBIGの有効期間

HBプラズマワクチン（HBPV）が登場するまでの1年間、千葉大学産婦人科ではe抗原陽性キャリア妊婦の出生児に1年間HBIG（200 U）のみを投与し、児のキャリア化予防を試みた。投与間隔はs抗体陽性妊婦からの血中s抗体の消長時期より3カ月と4カ月に設定し、表2の結果を得た。すなわち、HBIG投与間隔が3カ月であれば児のキャリア化は3.2%に抑えられ、4カ月間隔では25.9%に上昇することを見出した。母子感染の自然史より胎内感染は3.5%前後に生ずることをすでに述べたが、前者の数値はほぼ胎内感染率に一致し、一方後者では有意に上昇していることが判明した。

HBIGはすでに生じた胎内感染による児のキャリア化防止には無力であり、血中HBVが標的臓器である肝臓に達し、肝細胞へ選択的に

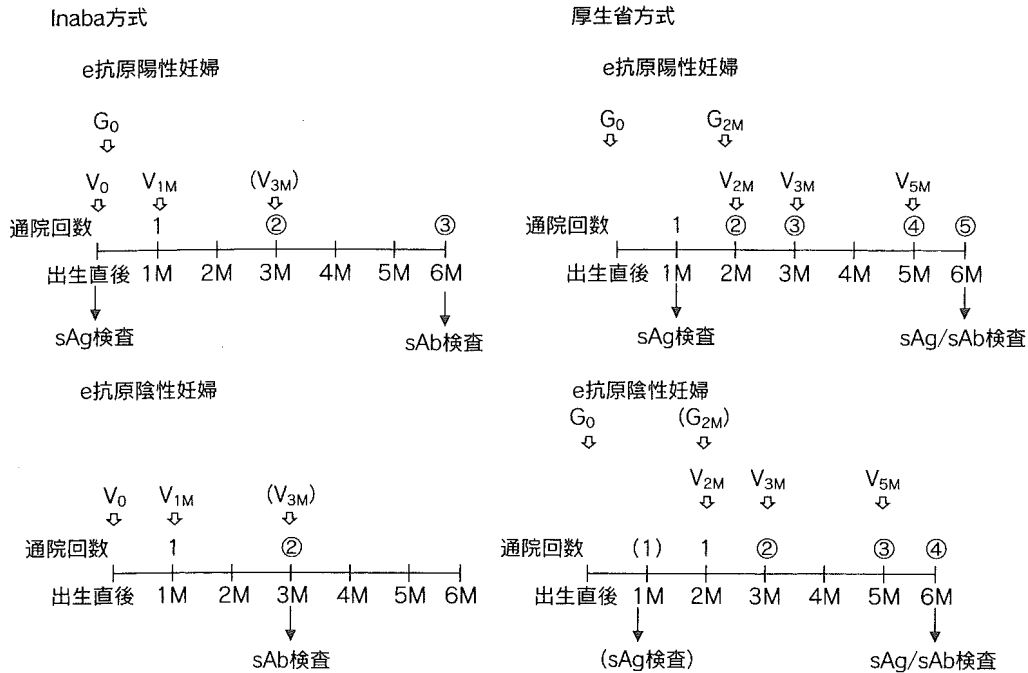


図 Inaba方式と厚生省方式

表5 厚生省方式との比較

	成績	通院	HBIG	検査	有害事象
Inaba方式	96.8%*	3	1	1	1.8%*
厚生省方式	95.6%*	5	2	3	1.7%*

成績：能動免疫獲得率 *：有意差なし

て自前のs抗体獲得が生後3カ月までに可能となり、HBIGの追加投与は不必要となり、他方、厚生省方式では初回HBワクチン接種を生後2カ月まで待つことによってHBIGも2回投与せざるを得ない事情に陥ったといえよう。

さて、両者の成績はどうであろうか。結論としてはe抗原陽性母の出生児におけるキャリア化率、s抗体産生率にまったく有意差は認められなかった(表5)。また、発熱、局所硬結などの有害事象にもまったく有意差がみられなかった(表5)。

臨床効果(児キャリア化予防)、有害事象ともまったく有意差が認められないとしたら、われわれがInaba方式を推奨する理由はなぜであ

ろうか。まずわかりやすい点から説明しよう。まず、Inaba方式ではヒト血漿製剤であるHBIGの使用回数が半分である。また、すでに述べたようにわれわれの方式では母e抗原陰性の場合にはHBIGを一切使用しない。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の医原性感染の例を出すまでもなく、バイオハザードが完全には否定できないヒト血漿製剤の使用は極力避けるべきというのが現在の社会的コンセンサスである。わが国の肝細胞癌の主たる原因とされるC型肝炎ウイルス(HCV)の検査でさえ、1989年になって初めて可能になったことを考えればこのことは自ずと明らかであろう。

また、産後のキャリア母にとって通院回数は

表3 HBIG/HBPV 併用療法変遷

群	HBIG (M)	HBPV (M)	n
1	0, 4, 8, 12	12, 13, 15	20
2	0, 3, 6, 9, 12	12, 13, 15	22
3	0, 3	4, 5, 7	18
4	0, 3	3, 4, 6	23
5	0, 3	2, 3, 5	17
6	0, 3	1, 2, 4	28
7	0	0, 1, 3	32

接着する過程を防止するのが主たる役割と考えられている。そのためにはある程度の血中濃度の維持が重要である。4カ月間隔でも児のキャリア化は73%から27%まで低下したが、3カ月間隔であればほぼ完全に胎内感染のレベルまで児のキャリア化を防止できることが明らかになった。

以上の臨床試験より、当時提供を受けたHBIG (200 U) の児体内における有効期間は3カ月が妥当であるとの結論に達した。

III. HB ワクチン開始時期の設定

1980年よりHBPVの提供を受け、HBIGとの併用による受動・能動免疫予防法の臨床応用を開始した。本臨床試験はHBリコンビナントワクチン(HBRV)が提供される1985年まで続いた。当初の1年間は当時の新生児免疫応答能に関する「常識」に従って生後1年までHBワクチン接種を待ったが、その後生後4カ月、3カ月、2カ月、1カ月と段階的にワクチン接種を早め、最終的には生後24時間以内にHBIG投与と同時にワクチン接種を開始する、現行の「Inaba方式」に到達した(表3)。

一方、e抗原陰性の妊婦からの出生児にはHBPV単独接種を行った。われわれのHBV母子感染追跡調査ではe抗原陰性妊婦からの出生児には1例のキャリア化も認められていないが(表1)、乳幼児期になって劇症肝炎を生じたと

表4 母e抗原陰性における成績 (Inaba方式)

n	能動免疫獲得	キャリア化	LR	NR
102	99%*	—	1.0%	1.0%

LR (low responder) = <10 IU/ml, NR (non-responder)

* : LRを含む

の報告もあり、これらの児に感染防御抗体であるs抗体を積極的に獲得させることが必要と判断したためである。

HBPVは生後24時間以内に初回接種、以後1, 3カ月目に追加接種を行った。生後1年目における成績を表4に整理したが、母e抗原陰性の場合の自然能動免疫獲得率7%(表1)を差し引いても、新生児の十分な免疫応答能が示唆される結果である。しかもlow responderの1例を含めてすべて初回・追加、計2回のワクチン接種で生後3カ月までに自前のs抗体を獲得し、生後3カ月における2回目の追加接種は血中s抗体の力価を上昇させるだけの効果に止まった。

本臨床試験はHBV母子感染自然史で示された新生児の免疫応答能を証明するとともに生後24時間内ワクチン接種を骨子とするInaba方式やCDC方式に臨床的エビデンスをも与えるものである。

IV. 厚生省方式とInaba方式の比較

われわれは1984年に生後24時間以内受動(HBIG)・能動(HBワクチン)免疫併用法(いわゆるInaba方式)を発表したが、そのプロトコルを1986年に出された厚生省方式と比較して図に示した。その骨子は初回HBワクチンをHBIGとともに生後24時間内に接種することと、いまだにヒト血漿製剤であるHBIG投与を1回に止めた点にある。換言すれば、HBワクチンを生後24時間以内に開始することによ

表 6 医療資源の節減 (対厚生省方式)

	1人当たり	全国 (年間)
Inaba 方式	46,870 円	318,716,000 円 ≒3 億 2,000 万円
抗 HBs ヒト免疫グロブリン (含手数料)+外来通院 2 回		
平成 14 年出生数 115 万 3,866 人	20~39 歳女性人口 における 推定 HB キャリア率 0.59%	年間推定 HBV キャリ ア妊婦数 6,807 人

1 回でも少ないほうが望ましいことは自明の理である。この観点からもワクチン接種を生後 2 カ月から始める厚生省方式は不利である。Inaba 方式では母子入院中に初回ワクチン接種が行われ、母子ともに必須とされる 1 カ月健診時に追加接種が可能であり、厚生省方式に比して通院回数は少なくとも 2 回節約される。すでに述べたごとく 2 回目の追加ワクチン接種は省略可能であり、そうなれば将来この予防法はキャリア妊婦の出産にかかわった産科医 (または同施設の小児科医) のみで対応可能となる。このことが Inaba 方式の最大の長所であり、同時に厚生省方式の弱点を明快に指摘するものである。厚生省方式では生後 2 カ月からワクチン接種を開始するために出産にかかわった産科医から別の施設の小児科医に紹介されることが少なくなく、実際に小児科医を訪れるか否かはキャリア母の「意志」に委ねられているのが実状である。森島研究班で判明した 30% のドロップアウトはむしろ現実的かつ妥当な数値であろう。

医療資源の節約についても触れたい。平成 14 年度における出生数、20~39 歳女性人口における推定 HBV キャリア率、キャリア女性における推定 e 抗原陽性率、当院における外来新患・再来診察費用、HBIG 料金などを根拠とした大変雑駁な試算であるが、Inaba 方式ではおよそ 1 児当たり 47,000 円、全国では年間 3 億 2,000 万円の医療資源を節減することが可能である (表 6)。

おわりに

米国 CDC が 1988 年に出した e 抗原陽性妊婦からの出生児におけるキャリア化予防法は、2 回目の追加接種が生後 6 カ月目に血中 s 抗体価上昇を目的として駄目押しの施行されることを除いてほぼ Inaba 方式に一致しており、同方式は世界の趨勢と考えてよからう。

従来よりわれわれは HBV 母子感染の自然史と新生児の免疫応答能に基づいた (evidence-based medicine: EBM)、バイオハザードの少ない省力的・経済的な Inaba 方式の採用と推進を展開してきた。今回の厚生省森島分担班の報告から 30% もの予防対策漏れが判明し、その原因として担当医師の「不手際」があげられているが、そのような「不手際」を未然に防止できるような HBV 母子感染予防法の刷新が先決かつ重要である。すでに厚生労働省にはこのことを申し入れ、改善を図るよう要望したことを付記してこの稿を終えたい。

文 献

- 1) Inaba N: A study on the vertical transmission of HBsAg from HBsAg carrier-state women to their infants. A follow-up of 64 cases. Acta Obst Gynaec Jpn 31: 1862-1870, 1979
- 2) 稲葉憲之, 伊地知幹雄: B 型肝炎ウイルス母児間垂直感染防止一特に HBIG, HB vaccine の併用法について. 産婦人科の世界 36: 267-274, 1984

C型肝炎ウイルス —母子感染としての HCV— (HCV : hepatitis C virus)

稲葉 憲之* 大島 教子*
西川 正能* 庄田 亜紀子*

厚生労働省班研究（肝炎等克服緊急対策研究事業；白木和夫主任研究者）における分担研究報告を元に C型肝炎ウイルス（HCV）の母子感染を概説した。非 HIV（human immunodeficiency virus）/非 IVDU（intravenous drug users）妊婦 1,314 名に HCV のゲノム（HCV RNA）検査を行い、9 名（0.7%）の陽性者を得た。これに他施設より紹介された HCV キャリア妊婦 51 名を加えた、計 60 名の HCV キャリア妊婦からの出生児 82 名を 6~72 カ月間定期的にフォローアップし、HCV 母子感染の自然史を調査した。82 例中 6 名（7.3%）が少なくとも 6 カ月間血中に HCV RNA が検出可能で、5 名が生後 1 カ月以内に HCV RNA 陽性となった。1 名の児は生後 1 カ月の時点で HCV RNA 陰性であったが、生後 3 カ月では陽転していた。児の陽転時期より、HCV 母子感染は胎内、あるいは産道感染によることが強く示唆された。これら 6 名のキャリア化児中 4 名（66.7%）が肝機能異常（sALT > 110 mIU/ml）を示し、2 名（33.3%）が脱キャリア化した。1 名はいったん陰性化後再び HCV RNA 持続陽性となった。非 HIV/IVDU キャリア妊婦では HCV 母子感染率は低く、キャリア化児の約 1/3 は脱キャリア化することが示された。

はじめに

HCV キャリア妊婦が同時に HIV キャリア、あるいは IVDU である場合、HCV の母子感染率は高く、B 型肝炎ウイルス（HBV）の母子感染率に匹敵する。さらに、HCV/HIV 同時キャリア化児の予後は不良である。

われわれは HIV 感染にも IVDU にも関連のない妊婦における HCV の感染率（HCV RNA および抗体）を検索し、HCV キャリア妊婦の出生児を定期的にフォローアップし、HCV 母子感染率、そのリスクファクター、キャリア化児の肝機能、予後について調査し、HCV 母子感染の自然史解明を試みた。

*Noriyuki INABA, Kyoko OHSHIMA,
Masanori NISHIKAWA, Akiko SHODA
獨協医科大学産婦人科学教室
〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

I. 方 法

当科を受診した妊婦に HCV/HIV 抗体検査を行い、第一段階のスクリーニングとした（図