

図1 当科における妊婦HCVスクリーニングフローチャート
(* COI: cut off index)

1)。当初はc100-3抗体にてスクリーニングしたが、順次第二世代(抗体:c22-3, c200), 第三世代(抗体:c22-3, c200, NS5)抗体検査に移行した。Cut off index (COI) 1.0以上は関連抗体陽性と判定し、第二段階のHCV RNA確認検査を実施した。HCV RNAは5' NCRにおけるnested reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)により検索した。HCV RNA陽性例ではcore領域におけるnested RT-PCRを行い(Okamoto's method), genotype (I-IV)を決定した。HCV RNA陰性の場合には再採血を行い、COI 6.7を超えた例ではHCV RNAを再検した。HCVキャリアと判定された妊婦は適時肝機能検査(sALT/AST)を施行した。

キャリア妊婦は輸血, 血漿製剤の使用, IVDU, 鍼灸治療, 刺青などの既往を調査するとともにインフォームド・コンセントを得て夫, 母, 前子など家族のHCV抗体を, 必要ならHCV RNAを検査した。

キャリア妊婦分娩時に母体血が汚染しないよう注意して臍帯血を採取, 血清分離後-80°C

にて冷凍保存し, 適時検査に供した。出生児は原則として生後1週間, 1カ月, 3カ月, 6カ月, 以後6~12カ月間隔で採血, HCV抗体, HCV RNA, 肝機能検査(sALT/AST)を実施, キャリア化児ではHCV genotypeを検索した。すべてインフォームド・コンセントを前提とした。

II. 成績

1. 妊婦におけるHCV RNA陽性率

1,365名の妊婦にHCV抗体検査を行い, 陽性者はHCV RNA確認検査を追加, さらにHCV RNAのgenotypingを実施した。キャリア妊婦51名は他施設からの紹介妊婦であり, これを除外した「真」の陽性率は0.7% (9/1314)で, 同時期に調査された婦人供血者のHCV抗体陽性率0.6% (594/94935)にほぼ同等であった(表1)。

2. HCV母子感染率, 陽転時期, キャリア化児の肝機能

キャリア妊婦60名の出生児82名を定期的に

かつ前方視的にフォローアップし、HCV 感染状況を調査した (表 2)。フォローアップ期間は 6~72 カ月間である。6 名の児が HCV RNA 陽性となり、少なくとも 6 カ月間 HCV RNA 陽性が持続し、母子間における HCV genotype は全ペアにて一致をみた。すなわち、非 HIV/IVDU の HCV キャリア妊婦の出生児における母子感染率は 7.3% に留まり、その陽転時期は臍帯血から月齢 3 カ月に及んだ。臍帯血からすでに陽性が 1 例、生後 3 カ月で陽性が 1 例、残り 4 例は生後 1 カ月で陽性であった。生後 3 カ月で陽性を示した 1 例は生後 2 カ月での採血を実行していないので、この陽転時期はもっと早かった可能性が否定できない。また、これらのキャリア化児はすべて経膈分娩で出生した。

キャリア化児は healthy carrier ではなく、一過性に肝機能異常 (sALT > 110 mIU/ml) が 6 名中 4 名、66.7% にみられた。採血のタイミングによってはもっと増える可能性がある

表 1 妊婦における HCV RNA 陽性率

妊 婦	婦人供血者
60*/1 365 (4.4%)	594**/94 935 (0.6%)

* : 51 例は他施設より紹介 (9/1 314 : 0.7%)

** : c 100-3 抗体陽性

表 2 HCV 母子感染
(児キャリア化率, HCV RNA 陽性時期, 脱キャリア化率)

n	期 間	キャリア化率 (%)	陽転時期	肝機能異常率*	脱キャリア化率
82	6~72M	6 (7.3%)	CB-3M	4 (66.7%)	2 (33.3%)

キャリア化 : 少なくとも 6 カ月間 HCV RNA 持続陽性, M : months,

CB : cord blood

* : sALT 110 IU/l 以上

表 3 HCV 母子感染とキャリア母血中 HCV RNA 力価

(n)	キャリア母血中 HCV RNA 力価 (%)			
	1+	2+	3+	nd
出生児の分布 (82)	15 (18.3)	16 (19.5)	45 (54.9)	6 (7.3)
キャリア化児 (6)	2 (13.3)		4 (8.9)	

* : ns

う。

3. HCV 母子感染のリスクファクター

HBV には HBe 抗原 (陽性・陰性) という便利な母子感染リスクファクターがあるが、HCV ではどうであるか。主として欧米から報告されているように、HCV 母子感染の明らかなリスクファクターは HCV キャリア妊婦が同時に HIV キャリアであるか、あるいは静脈内麻薬の常習者かである。

われわれも非 HIV/IVDU の HCV キャリア妊婦における HCV 母子感染のリスクファクターを検討し、以下の結果を得た。

1) キャリア妊婦分娩時 HCV RNA-titers

76 名の児の出生時に母体血中 HCV RNA-力価 (titers) を半定量的に測定し、1+, 2+, 3+ の 3 群に分け、各群での HCV 母子感染率を比較検討した (表 3)。6 名の児のみ出生時に母体血の採取が行われなかった。1+ 群では 45 名中 4 例、8.9% の児が HCV キャリアとなった。2+ 群 (16 名) ではキャリア化児の出現はみられなかったが、viral load がいちばん低い 1+ 群で 15 名中 2 例、13.3% の児がキャリア化した。

すなわち、分娩時母体血中ウイルス力価と母子感染率との間に正の相関は認められなかったが、viral load は感染力のもっともたしかな指

表 4 HCV 母子感染とキャリア母 HCV ゲノタイプ

(n)	キャリア母 HCV ゲノタイプ (%)					
	I	II	III	IV	II/IV	nd
出生児の分布 (82)	2 (2.4)	32 (39.0)	16 (19.5)	5 (6.1)	2 (2.4)	25 (30.5)
キャリア化児 (6)	1 (50.0)*	3 (9.4)*	2 (12.5)*	—	—	—

* : ns.

表 5 HCV 母子感染と授乳期間

(n)	授乳期間 (%)				
	AF	~3M	4~6M	7~12M	12M~
出生児の分布 (52)	3 (5.8)	27 (51.9)	9 (17.3)	6 (11.5)	7 (13.5)
キャリア化児 (5)	—	3 (11.1)*	—	1 (16.7)*	1 (14.3)*

AF : 人工栄養

* : ns

表 6 HCV 母子感染とキャリア母分娩時 sALT

キャリア母 sALT levels ↑	出生児 (n)	
	HCV-RNA (+) (%)	HCV-Ab (+) (%)
<110 IU/l	462 (4.3)*	2 (4.3)**
≥110 IU/l	52 (40.0)*	4 (80.0)**

: 分娩時

*, ** : significant (p<0.05)

標であり、今後正確にウイルスコピー数を測定し、症例数を増やして検討すべきであろう。

2) キャリア妊婦 HCV RNA genotype

Okamotoらの方法によりキャリア妊婦の HCV RNA の genotype を 4 種類 (I-IV) に分類した (表 4)。82 例中 25 名は未検査で、残り 57 例はそれぞれ 2 名が genotype I (GI), 32 名が GII, 16 名が GIII, 5 名が GIV に、また 2 名が GII/III に分類された。それぞれの群における児の母子感染率を比較検討したが有意差は認められなかった。

3) 授 乳

授乳の有無と授乳期間が判明している 52 母子ペアにおいて HCV 母子感染率を比較検討した (表 5)。人工栄養児 3 名では HCV キャリア化がみられなかったものの、授乳期間と HCV 母子感染率の間に正の相関も認められなかった。

このことはキャリア化児の陽転時期より容易に予測されたが母乳中に HCV RNA が検出されたの報告にもかかわらず、HCV 母子感染における母乳の役割はきわめて少ないといえる。

4) キャリア妊婦分娩前 (時) 肝機能

キャリア妊婦の分娩前 (時) sALT 値を chemical hepatitis の診断基準である 110 mIU/ml を境として 2 群に分け、両群における HCV 母子感染率を比較検討した (表 6)。キャリア妊婦 82 例中 5 名のみが分娩前 (時) に肝機能異常を示したが、出生児 4 名 (80.0%) が HCV 母子感染を生じ、キャリア化した。残り 77 名のキャリア妊婦の分娩前 (時) sALT 値は 110 mIU/ml 未満に止まったが、この群における HCV 母子感染率は 2.6% の低率で、両群間には明らかな有意差が認められた (p<0.05)。

すなわち、キャリア妊婦の分娩時肝炎発症は

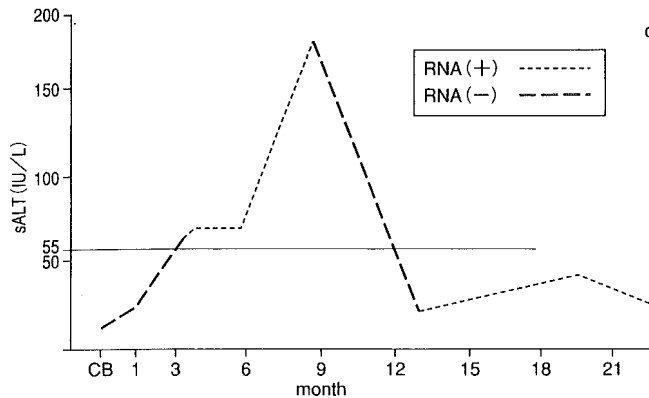


図 2 再キャリア化児の 1 例

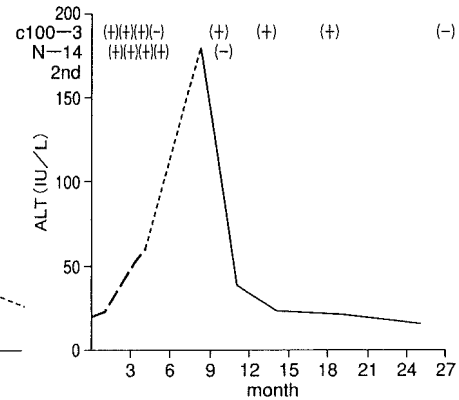


図 3 脱キャリア化児の 1 例

表 7 HCV 母子感染報告*

著 者	年	n	キャリア化児	sALT↑ (%)**
Inaba N, et al	1993	12	1 (8.3%)	1 (100%)
Ouchi K, et al	1993	12	—	
Kurachi O, et al	1993	15	—	
Inaba N, et al	1994	57	3 (5.3%)	3 (100%)
Ohto H, et al	1994	37	4 (10.8%)	4 (100%)
Yoshizawa K, et al	1995	88	2 (2.3%)	
Xiong SK, et al	1998	65	4 (6.2%)	2 (50%)
Inaba N, et al	1996	82	6 (7.3%)	4 (67%)
Total		368	20 (5.4%)	14 (70%)***

* : 前方視的研究, 母非 HIV キャリア, RNA 検索

** : sALT > 110 IU/l

*** : Yoshizawa K, et al の 2 キャリア児は除外した

chemical hepatitis できさえ HCV 母子感染のリスクファクターになり得ることが示唆された。

4. キャリア化児の予後

これら 6 名のキャリア化児は HCV RNA 陽転後少なくとも 6 カ月以上持続して血中 HCV RNA 陽性で, 3 名の児は観察期間中 HCV RNA 陰性になることはなかった (表 1)。他方, 2 名のキャリア化児はキャリア成立後いったん sALT 上昇し (>110 mIU/ml), 正常化とともに血中 HCV RNA 持続陰性となり, 脱キャリア化が示唆された (図 2)。

また, 残り 1 名のキャリア化児はキャリア成立後同様に chemical hepatitis を発症, 回復と共に HCV RNA 陰性となったが, 3 カ月後に

再びキャリア状態になった (図 3)。

経過観察中に肝機能異常を示したキャリア化児は上記 3 名の他にもう 1 名みられ, 計 4 名 (66.7%) であった (表 2)。この 1 名は sALT 値が上昇, chemical hepatitis を呈したが, 脱キャリア化することはなく, その後も一貫して血中 HCV RNA 陽性であった。

III. 考 察

HCV キャリア妊婦が HIV との co-carrier や IVDU でなければ HCV 母子感染率はおおむね 11% 以下に止まるようである (表 7)。表 7 に示した報告はすべて前方視的研究であり,

表 8 HCV 母子感染リスクファクター

有意差あり	① 母 HIV/HCV 重複キャリア (43.2%) ② 母 IVDU (静脈内麻薬常習者) (44.4%) ③ 妊婦分娩時 sALT 上昇* (80.0%) ④ 妊婦分娩時 HCV RNA コピー数/ml**
有意差なし	① 母HCV genotype* ② 母乳哺育期間*

* : Inaba N, et al および Xiong SK, et al

** : Yoshizawa K, et al, (%) : 母子感染率

HCV 関連抗体ではなく HCV RNA を指標として行われたものである。母子感染率 (平均 5.4%), キャリア化児の肝機能異常出現率 (平均 78.0%) など酷似しており, 信頼できる成績であろう。

HCV 母子感染のリスクファクターとして血中ウイルスコピー数は感染症の王道であるが, われわれは当時半定量法を使用しており, 証明するにはいたらなかった。Ohto らの報告のごとく, キャリア妊婦 HCV RNA コピー数は母子感染のリスクファクターと考えてよからう (表 8)。また, 症例数が少なく断定はできないが, 分娩時の妊婦肝機能異常 (sALT > 110 mIU/ml) も母子感染リスクファクターの候補になり得るであろう。

さて, キャリア化児の予後であるが, 一部の児 (約 1/3) は脱キャリア化する可能性が本研究により示唆された。しかし, 6 例中 1 名のキャリア化児はいったん血中 HCV RNA 陰性化後再びキャリア状態になり, 真に脱キャリア化したどうかはさらなる長期経過観察が不可欠である。

文 献

1) Giovannini M, Tagger A, Ribero ML, et al: Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infection. A possible interac-

tion. *Lancet*, **335**: 1166, 1990.
2) Thaler MM, Park C, Landers DV, et al: Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, **338**: 17-18, 1991.
3) Weintrub PS, Genevieve VW, Cowan MJ, et al: Hepatitis C virus infection in infants whose mothers took street drug intravenously. *J Pediatr*, **119**: 869-874, 1991.
4) Shimizu K, Inaba N, Takamizawa H: Possible intra-familial transmission of hepatitis C virus. *J Perinatal Med*, **19**: 161, 1991.
5) Inaba N, Shimizu K, Simizu B, et al: A prospective follow-up study demonstrating the vertical transmission of hepatitis C virus. *Chiba Med J*, **69**: 67-72, 1993.
6) Okamoto H, Okada S, Sugiyama Y, et al: Detection of hepatitis C virus RNA by a two-stage polymerase chain reaction with two pairs of primers deduced from the 5'-non-coding region. *Jpn J Exp Med*, **60**: 215-222, 1990.
7) Okamoto H, Sugiyama Y, Okada S, et al: Typing hepatitis C virus polymerase chain reaction type-specific primers; Application to clinical surveys and tracing infectious sources. *J Gen Virol*, **73**: 673-679, 1992.
8) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al: Transmission of hepatitis C virus from mother to infant. *New Engl J Med*, **330**: 744-750, 1994.

* * * *

09 HBV, HCV キャリアの母親からの母乳は
感染源とならない国際医療福祉大学熱海病院小児科 ^{いぬい} 乾 あやの ^{そごう つよし} 十河 剛 ^{ふじさわともお} 藤澤知雄

1. 背景

HBV ならびに HCV は血液を介して感染する肝炎ウイルスであり、動物ではヒトとチンパンジー以外に感染しない。このため、感染実験が不可能なので正確な感染様式は証明されていない。ここでは母乳を介しての水平感染が存在するか否かをエビデンスに基づいて解説する。

2. エビデンス

a) HBV

HBV 母子感染は妊婦が HBe 抗原陽性の HBV キャリアであると出生児の約 95% に感染がみられ、約 85% がキャリア化する。妊婦が HBe 抗原陰性の HBV キャリアでは出生児が HBV キャリアになることはほとんどないが、ときに乳児期早期（生後 2~4 か月）に急性肝炎（まれに劇症肝炎）がみられる。すなわち、HBV 母子感染は HBV キャリア妊婦が保有しているウイルス量によって感染後の経過が大きく異なる。HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児のなかで、出生直後にすでに HBs 抗原陽性であり胎内感染が疑われる例はまれで（約 2~3%）、HBs 抗原の陽転する時期は大部分が生後 3 週から 4 か月である。潜伏期を考慮すると HBV の感染時期は分娩周辺と考えられる。HBe 抗原陰性妊婦からの出生児では、水平感染によりその一部の出生児が急性肝炎（ときに劇症肝炎）を発症する。この感染経路の一部が母乳である可能性はある。この点に関しては、母乳中の HBV DNA を測定すると 20% が陽性であったという報告がある⁵⁾。また、筆者らは HBV キャリアが存在しない家族において、偶然産後であった HBV

キャリアである叔母に、乳児期のみ母乳で育てられ HBV キャリアとなった症例も経験している（未発表）。また、米国の大規模な prospective study⁶⁾ がある。これは慢性 B 型肝炎の母親からの出生児 369 例（母乳栄養児：人工栄養児=101：268、母親の HBe 抗原陽性率は母乳栄養児：人工栄養児=22%：26%）を対象にして、生後 12 時間以内に HBIG 200 単位とリコンビナント HB ワクチン 5 μ g を投与し、生後 1 か月と 6 か月にリコンビナント HB ワクチン 5 μ g を投与し、9~15 か月時に HBs 抗原と HBs 抗体を測定し、感染率を比較している。HBs 抗原陽性率は母乳栄養児には 0% であったのに対して人工栄養児では 3%（9 例）であった。HBe 抗原陽性の母親からの出生児は HBe 抗原陰性の母親からの出生児に比して有意に感染率は高値であったが、HBV 母子感染予防処置を行っていれば母乳感染の危険性はないと考察している（表 1）。また中国の検討⁷⁾では、230 例の HBV キャリア妊婦からの出生児を HB ワクチン 3 回のみ接種した群と HBIG+HB ワクチン 3 回の群で比較している。それによると 1 歳時における HBs 抗体陽性率は HB ワクチン単独投与群では母乳栄養児が 80.9%、人工栄養児が 73.2% であり、HBIG 併用群では母乳栄養児が 90.9%、人工栄養児が 90.3% で、母乳が HBV 母子感染に与える影

表 1 母乳と HBV 感染

母親の HB マーカー	母乳栄養児 (n=101)	人工栄養児 (n=268)	Total (n=369)
HBe 抗原陽性	0/11	5/41	5/52
HBe 抗原陰性 検索せず	0/40	3/116 1/111	3/156 1/161

p=0.002

(文献 6 より引用一部改変)

〒413-0012 熱海市東海岸町 13-1)

TEL 0557-81-9171 FAX 0557-83-6632

響は少ないと考察している。わが国の HBV 母子感染予防法は、HBIG を 24 時間以内に 200 単位を筋注し、生後 2 か月に HBIG 200 単位を筋注し、別の部位にリコンビナント HB ワクチン 5 μ g を皮下注する。以降 3 か月、5 か月でリコンビナント HB ワクチンを投与する。この方法は日本独自のものですので国際的には評価されていない。残念ながら日本では大規模な prospective study はない。

b) HCV

小児期における C 型慢性肝炎の推定感染経路は約 90% が輸血関連であった。残りの約 10% の過半数は母子感染が推定された⁸⁾。1992 年から開始された献血者に対する第 2 世代 HCV 抗体系を用いたスクリーニングにより輸血による感染はほぼ消滅した。現在のところ、小児科領域では新たな HCV 感染はほぼ母子感染に限られ、父子感染あるいは同胞からの感染はほとんどない。HCV 母子感染の危険因子は母親のウイルス量 (HIV 混合感染を除く) が世界的な共通の因子である。すなわち、母親のウイルス量が多いほど感染しやすい。HCV 母子感染経路としては経胎盤感染 (子宮内感染)、経産道感染、出生後の母乳感染などが推定される。筆者らの経験では、一羊膜二絨毛膜の一卵性双生児で完全人工栄養児の第 2 子のみが感染している⁹⁾。この双胎は、ほぼ出生体重も同等で、母体内での発育には差がなく、第 2 子が 3 分だけ遅く出生し感染した。すなわち、母乳以外の感染経路で第 2 子のみが感染している。母乳による HCV 感染の可能性に関する主要な報告を表 2 にまとめた。母乳栄養児と人工栄養児の感染率を比較しても、母乳が HCV 感染経路になっている証拠は得られていない。わが国の報告では他の国の報告に比して母乳栄養児の感染が高率であるが、これは 1 回でも母乳を与えた児を母乳栄養児と定義しているからかもしれない。

3. 現時点における結論

表題に示したように、HBV、HCV キャリアの母親からの母乳は感染源とならない。栄養学的、母子保健学的事実から考えても、母親が HBV あ

表 2 母乳と HCV 感染

報告者	母乳栄養児の感染率	人工栄養児の感染率	
1) Paccagnini ら ¹⁾	15% (2/13)	21% (12/57)	NS
2) Zanetti ら ²⁾	2.4% (3/127)	4.0% (5/124)	NS
3) Gibb ら ³⁾	6.7% (23/355)	7.7% (4/59)	NS
4) 森島ら ⁴⁾	39% (40/102)	25% (5/20)	NS

NS : not significant

るいは HCV キャリアであることを理由に母乳を禁止する必要はない。ただし、HBV あるいは HCV のキャリアの母親が、その出生児以外の乳児に母乳を与えることは避ける。

文 献

- 1) Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al : Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 14 : 195-199, 1995
- 2) Zanetti AR, Tanzi E, Newell ML : Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 31 (Suppl 1) : 96-100, 1999
- 3) 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
- 4) 森島恒雄 : C 型肝炎母子感染のリスクファクターに関する研究。厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) 平成 14 年度総括・分担研究報告書, pp 12-22
- 5) 濱田嘉徳, 他 : 母乳中の HBV マーカー - HBV 母児感染における母乳の評価。 *医療* 51 : 260-263, 1997
- 6) Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, et al : Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 99 : 1049-1052, 2002
- 7) Wang JS, Zhu QR, Wang XH : Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract* 57 : 100-102, 2003
- 8) 藤沢知雄, 他 : 小児の C 型肝炎に関する多施設合同調査 - 長期追跡例の臨床的検討。 *日児誌* 98 : 806, 1994
- 9) Inui A, Fujisawa T, Sogo T, et al : Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 17 : 617-619, 2002

C型慢性肝炎に対するPEG-IFN療法の適応は？

藤澤知雄*
Tomoo Fujisawa

十河 剛
Tsuyoshi Sogo

乾 あやの
Ayano Inui

I. ペグインターフェロンとは

ポリエチレングリコール (PEG) と蛋白を共有結合させるペグ化 (pegylation) の技術はすでに確立された方法であり、一般にペグ化された蛋白は蛋白分解酵素による分解を受けにくくなり、結果的に血中消失時間 (排泄) が延長し、免疫原性が低下することが知られている。PEG をインターフェロン (IFN) 蛋白分子に結合させた IFN (pegylated IFN : PEG-IFN) は従来型の IFN に比べると血中半減期を延長させ、週 1 回の投与で有効血中濃度を持続させることが可能となり、新しい IFN 製剤として期待されている。とくに従来の IFN 療法では、最初の 2 週は連日、その後は週 3 回、皮下注射をするために病院や医院に通院する必要があり、患者にとっては相当な時間的、経済的な負担となったが、PEG-IFN は週 1 回の通院による治療が可能になったので患児やその家族にとっては負担が軽減する。現時点では PEG-IFN には 2 種類あり、IFN α -2a (ロフェロン A) 由来のもの (PEG-IFN α -2a, ペガシス) と IFN α -2b (イントロン A 1) 由来のものがある (表 1)。わが国では、PEG-IFN α -2a が 2003 年 8 月に認可され同年 12 月から市販された。

II. C型慢性肝炎に対するPEG-IFN療法

成人の C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN の効果

* 国際医療福祉大学熱海病院小児科
〒413-0012 熱海市東海岸町 13-1
TEL 0557-81-9171 FAX 0557-83-6632
E-mail : t-fuji@inhw.ac.jp

表 1 2種類のPEG-IFNの特徴

	PEG-IFN α -2a	PEG-IFN α -2b
PEG の型	分枝鎖	直鎖
分子量	40 kDa	12 kDa
剤型	溶液製剤	凍結乾燥製剤
投与方法	皮下注	皮下注
1 回投与量	180 μ g	1.5 μ g/kg
抗ウイルス活性	7%	27%
クリアランス	肝 (100%)	肝 (70%), 腎 (30%)
半減期	77~100 時間	30~60 時間

に関しては 3 つの代表的な国際多施設共同研究が報告されている¹⁻³⁾。そのうちの 1 つである Zeuzen ら¹⁾の治療成績を表 2 に示した。Zeuzen ら¹⁾は初回治療の成人の C 型慢性肝炎患者 531 例を対象として、PEG-IFN α -2a の 180 μ g を週 1 回 48 週間投与する群と、従来の IFN α -2A 6 MU を週 3 回 12 週間、その後 3 MU を週 3 回 36 週間 (計 48 週) 投与する群に無作為に割りつけた。経過観察終了時 (72 週目) での HCV 消失率は PEG-IFN は 39%、従来の IFN は 19% と PEG-IFN のほうが優れており、そのほか生化学的な反応 (肝機能正常化率) も PEG-IFN のほうが優れていた。さらに副作用に関しては両群間に有意差がなかったとしている。また、PEG-IFN 療法のほうが組織学的改善度が優れていたとする報告もある。このように、PEG-IFN は従来の IFN に比べると週 1 回投与が可能であり、しかも従来の IFN よりも優れた効果が期待できると考えられる。

III. 小児のC型慢性肝炎に対するPEG-IFNの適応

現時点でわが国においてコンセンサスが得られ

表 2 PEG-IFN と従来の IFN の治療効果の比較

Response	PEG-IFN-alfa-2a (n=184)	IFN-alfa-2a (n=264)
治療可能であった症例	223	161
経過観察が継続可能症例	206	154
Virologic response		
治療終了時 (48 週目)	185 (69%)*	73 (28%)
経過観察終了時 (72 週目)	103 (39%)*	50 (19%)
Biochemical response		
治療終了時 (48 週目)	123 (46%)*	104 (39%)
経過観察終了時 (72 週目)	120 (45%)*	65 (25%)
Both virologic and biochemical response		
治療終了時 (48 週目)	109 (41%)*	65 (25%)
経過観察終了時 (72 週目)	101 (38%)*	46 (17%)
Virologic response : HCV-RNA 陰性		
Biochemical response : ALT 正常		
* P=0.001 (Zeuzen ら ¹⁾ , 2000)		

ている小児の C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の適応と禁忌の基準を表 3 にまとめた。現在、あらたな小児の HCV 感染例はおもに母子感染例でみられ、その対策が急務となっている。この点に関しては 2002 年の日本小児肝臓研究会で討議され、図に示したプロトコールが承認されている。

表 3 小児 C 型慢性肝炎の抗ウイルス療法
—適応と禁忌の基準 (小児肝臓研究会, 2002)

- ・年齢：原則 3 歳以上 (とくに母子感染例)
- ・トランスアミナーゼ値：正常範囲は対象外とする (ただし、肝臓組織にて活動性がある場合は対象としてもよい)。
- ・免疫抑制剤投与歴：基礎疾患の寛解後 (免疫抑制剤終了後) 少なくとも 3 年間は待機する。
- ・効果予測因子：ウイルス量、遺伝子型、ダウン症候群では IFN 療法は非著効予測となる。
- ・副作用予測：自己抗体、心機能など。

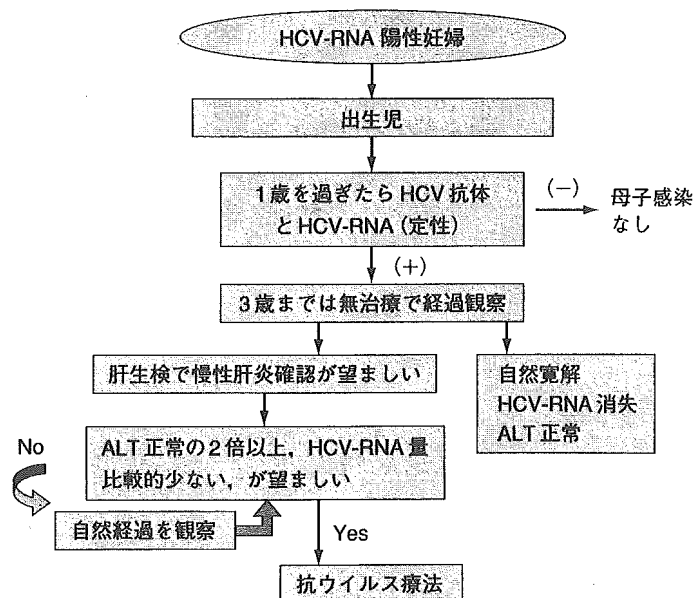


図 HCV 母子感染例の管理方法

母親由来の HCV-抗体は、1 歳 6 か月ごろには消失する。1 歳 6 か月以降に HCV 抗体陽性の場合、母子感染例の可能性が高い。母子感染例でも 3 歳までに自然に HCV-RNA 消失例がある。

IV. 難治例のとり扱い方

小児期のC型慢性肝炎に対するIFN療法の効果は成人よりも優秀である。しかし、遺伝子型1bで血清HCV量の高い例は単独IFN療法ではHCV消失はなかなか期待できない。外国では、小児のC型慢性肝炎に対するIFNとリバビリンの併用療法が報告されている。現在、わが国でも併用療法の適応と禁忌を日本小児栄養消化器肝臓学会や日本小児肝臓研究会などで検討しているが、リバビリンの長期投与により未知の副作用の可能性、動物実験では催奇形性がある、高頻度に溶血性貧

血がある、などの問題からコンセンサスが得られた治療基準はない。今後はPEG-IFNとリバビリン併用の適応基準を検討する必要がある。

文 献

- 1) Zeuzen S, et al : Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 343 : 1666-1672, 2000
- 2) Heathcote EJ, et al : Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N Engl J Med 343 : 1673-1680, 2000
- 3) Reddy KR, et al : Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon α -2a noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. Hepatology 33 : 433-438, 2001

* * *

特集II C型肝炎の臨床における問題点

HCV母子感染の頻度と予後*

藤澤知雄**
乾あやの**

Key Words : mother-to-infant transmission, infant, chronic hepatitis

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)は血液を介して感染するウイルスである。HCVはB型肝炎ウイルス(HBV)とは異なり、いかなる年齢の感染でも高率(60~70%)に持続感染状態(キャリア化)になる。わが国のHCV感染率は低年齢層で低く、高年齢層で高い。20歳以下の低年齢層のキャリア率は0.5%未満であるが、70歳代、80歳代の高年齢層におけるキャリア率は10~15%とされている。この特徴は過去にHCVの感染リスクが高い社会環境が存在したことを示していると説明されている。非衛生的な医療行為、たとえば一針で多人数に行った注射(筋注や静注)、採血、予防接種などの医療行為、戦後に蔓延していた覚醒剤の乱用、売血、などにより過去の青壮年層、現在の高齢者層が中心となってHCVの感染が拡散していったと考えられている。

一方、若年者、とくに小児期のHCV感染については小児期に大規模なスクリーニング検査をすることは倫理的に許されていない、献血ができない、などの理由から具体的なHCV感染率は不明であるが、いくつかの研究からおおよその状況は把握できる。たとえば学童を中心とした貧血検査や成人病(生活習慣病)検査に用いた破

棄血清を利用した血清疫学的調査や小児期に発見されたHCV感染者について後方視的に感染経路を追求する研究などがある。厚生労働省肝炎研究連絡協議会のウイルス母子感染防止に関する研究班では15歳未満の小児期のHCV感染率は0.1%以下と推定している。また、筆者らは小児肝臓ワークショップ(現在は日本小児肝臓研究科と改名)の主要参加施設を対象とした小児のC型慢性肝炎(16歳未満、6か月以上にわたり持続する肝機能異常があるHCV抗体陽性例)の集計例を解析したが、188例のC型慢性肝炎の推定感染経路は約90%が輸血であった。残りの約10%の約半数は母子感染が推定された¹⁾(図1)。このように小児期のHCV感染率はきわめて低く、しかも小児のHCV感染は大部分が血液を介して発生しており、血液を介さない感染経路の多くは母子感染と考えられた。そして1992年からはじまった献血者に対する第2世代HCV抗体系のスクリーニングにより輸血による感染は激減しており、現在のところ小児科領域では新たなHCV感染はほぼ母子感染に限られると考えられる。本稿では母子感染の頻度、感染例の経過、その対策を中心に解説する。

HCV母子感染

一般に血液を介して感染するウイルスには母子感染も存在することが知られている。すなわちHBV, HIV, サイトメガロウイルスなどのヘル

* Mather-to-infant transmission of hepatitis C virus.

** Tomoo FUJISAWA, M.D. & Ayano INUI, M.D.: 防衛医科大学校小児科(〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2); Department of Pediatrics, National Defence Medical College, Tokorozawa 359-8513, JAPAN

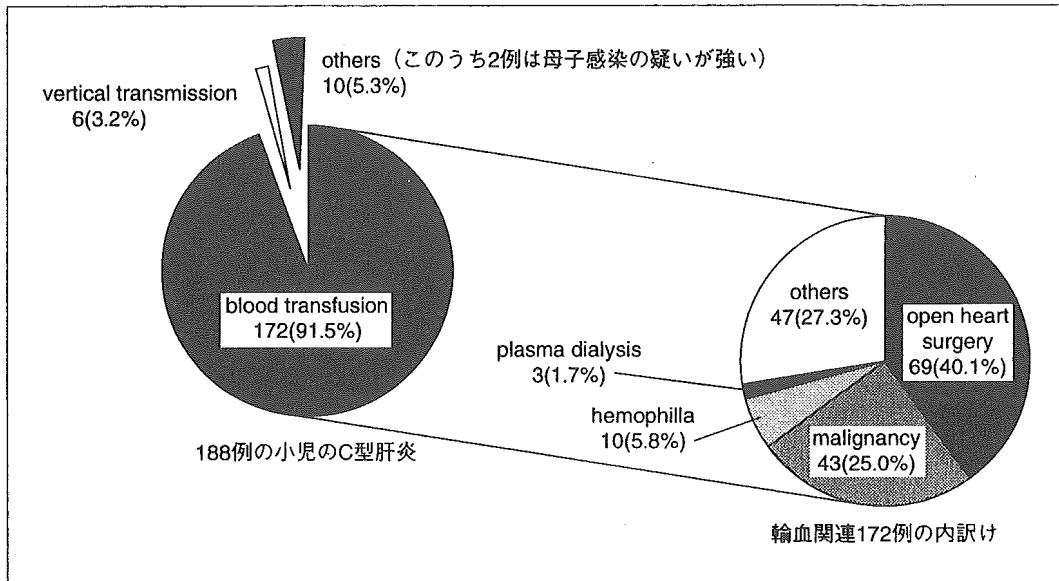


図1 小児におけるC型慢性肝炎の推定感染経路
(collaborative study on pediatric liver, 1993)

(文献¹⁾より引用)

ベス群のウイルスは母子感染も重要な感染経路である。HCVも母子感染が重要な感染経路の一つであることはHCVが発見された当初から指摘されていた。このHCV母子感染を証明するためにはまずHCV抗体陽性の妊婦から生まれた児を後方視的に調査することから始まった。しかし、新生児期のみならず、いかなる年齢においてもHCV感染により容易にキャリア化するのでHCVキャリア妊婦から生まれる児を前方視的に追跡し、感染率、感染経路、感染時期、経過などを検討する必要があった。このような母子感染に関する前方視的調査はわが国をはじめ世界中で行われている^{11)~14)}。

1. HCV母子感染の頻度

わが国における妊婦のHCV抗体陽性率は地域差はあるがおおよそ0.5%前後である⁵⁾⁷⁾。HCV抗体陽性には感染既往例、疑陽性例、持続感染例(キャリア)が存在するが、妊娠中にHCV抗体陽性の妊婦の約75%は血清のHCV-RNAも陽性で、キャリアである。これは外国でもほぼ同様であり、たとえばConteらはイタリアにおいて15,250例の妊婦にHCV抗体のスクリーニングを行い、HCV抗体陽性妊婦は370例(2.4%)であり、その72%が血清HCV-RNAも陽性であったと報告してい

る²⁾。現在までのところ、HCV抗体陽性でHCV-RNA陰性の妊婦から生まれる小児にHCV感染が証明された例の報告はないので、母子感染の実態を解析する場合はHCV-RNA陽性妊婦を対象にすべきと考えられる。HCV抗体はIgG分画に属し、経胎盤的に胎児に移行した母親由来のHCV抗体は生後18か月頃までは検出されることがあるので⁷⁾、抗体の推移のみからHCVの感染の有無を証明することは難しい場合もある。世界中で行われた母子感染の頻度は地域、HIV重複感染の有無、HCV-RNA検出感度、追跡間隔、追跡期間より差がある。わが国では妊婦のHIV感染はきわめて少ないが、血清HCV-RNA陽性の妊婦から生まれる小児の一部が主に生後3か月以内にHCV-RNAが陽転し、母親由来のHCV抗体は再上昇しHCV感染が証明される。母子感染率については米国ではPublic Health Serviceが5~6%と算出している³⁾。イタリアからの報告ではHIV非感染のHCV-RNA陽性妊婦60例から生まれた児を長期にわたり追跡したが8例(13%)に感染がみられたと報告している⁴⁾。わが国におけるHCV母子感染の報告では対象をHCV-RNA陽性妊婦に限ると鳥取県では59例中7例(12%)、埼玉県では61例中11例(18%)、名古屋市では278例中24例(8.6%)に母子

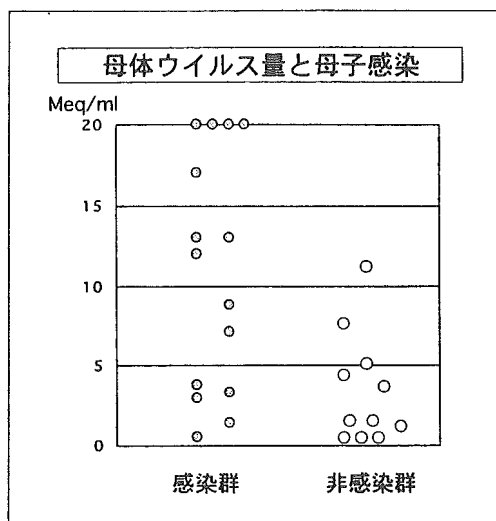


図2 母体HCV量と母子感染
平成13年度厚生労働省ウイルスの母子感染防止に関する研究班(文献⁷⁾より引用)

感染がみられたと報告している⁵⁾。このようにかなり高率にHCV母子感染がみられるが、これらの研究は専門施設において感染のリスクが高い妊婦から生まれる児が集中しやすいため患者選択に歪みがあること、専門家が追跡するので感染例の発見率が高くなること、HCV-RNA検出系の感度が良いこと、などが主な理由と考えられる。現時点で明らかなことはHCV母子感染率はHCV-RNA陽性妊婦を対象にすると、おおよそ10%である。

2. 母子感染の危険因子

HCVの母子感染の要因としてHCV感染環境(ウイルス側の要因)、各種の母体要因、分娩要因、授乳(母乳感染)など、多角的な要因が検討されている。

(1) HCV-RNA量

予想どおり、HCV母子感染例では母体のHCV-RNA量が有意に高値であると報告された⁶⁾。図2は平成13年度厚生労働省ウイルス母子感染防止に関する研究会議において、森島らが多施設共同研究をまとめた母体のHCVウイルス量と母子感染を示している⁷⁾。このようにHCV母子感染群では高HCV-RNA量であるが、反対に高HCV-RNA量であっても感染が成立しない例も多く、HCV-RNA量のみでは母子感染の成立の有無は予知できない。

(2) HIV感染

HIVとHCVの重複感染がある妊婦から生まれる小児には高率(30%前後)にHCV母子感染が成立することが知られている。幸いわが国ではHIV陽性母体は少ないが外国ではHIV重複感染が問題となる。この原因としてはHIV感染により免疫抑制状態になるのでHCVの増殖が増加すること、免疫防御機能が抑制されているため易感染性となることが考えられている⁸⁾。

(3) 分娩様式

HIV母子感染は帝王切開分娩により母子感染率が低下するという報告があるが、HCVに関する報告は限られたものである。帝王切開分娩は経膈分娩よりも母子感染率が有意に低率であるという報告がある⁹⁾。また母親が高ウイルス量の場合や特定のHCV抗体価が低い場合、帝王切開により母子感染率が低下したとする報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。しかし反対に分娩様式により感染率に有意差がないという報告も多いが、これは帝王切開の際の破水時期を考慮していないため有意差がなくなったと推測される。経膈分娩で感染率が高くなるという理由として母子間血液移行量(maternal-fetal transmission量)が経膈分娩では帝王切開に比較して多量であることが考えられている。

(4) 母乳による感染

母乳中にHCV遺伝子が検出されるという報告はあるが、母乳を介する感染は否定的である。感染しにくい理由としては母乳中に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性化されることなどがあげられる。厚生労働省の研究班でも母乳を介する感染はないと判断している⁵⁾⁷⁾。したがってHCV感染を危惧して母乳を止める根拠はないと考えられる。

(5) HCV量以外のウイルス側の因子

HCVは遺伝子型から6型に大別されるが、遺伝子型と母子感染には関係がないことが証明されている。HCV粒子は血清中で二つの異なる形態、すなわち浮遊密度の小さいfreeのウイルス粒子と浮遊密度の大きい免疫複合体として存在し、血清中でこれらの比率がC型肝炎の病態に関与することが明らかになっている¹⁰⁾¹¹⁾。母子感染例、非感染例の妊婦においてHCV粒子の存在様式が

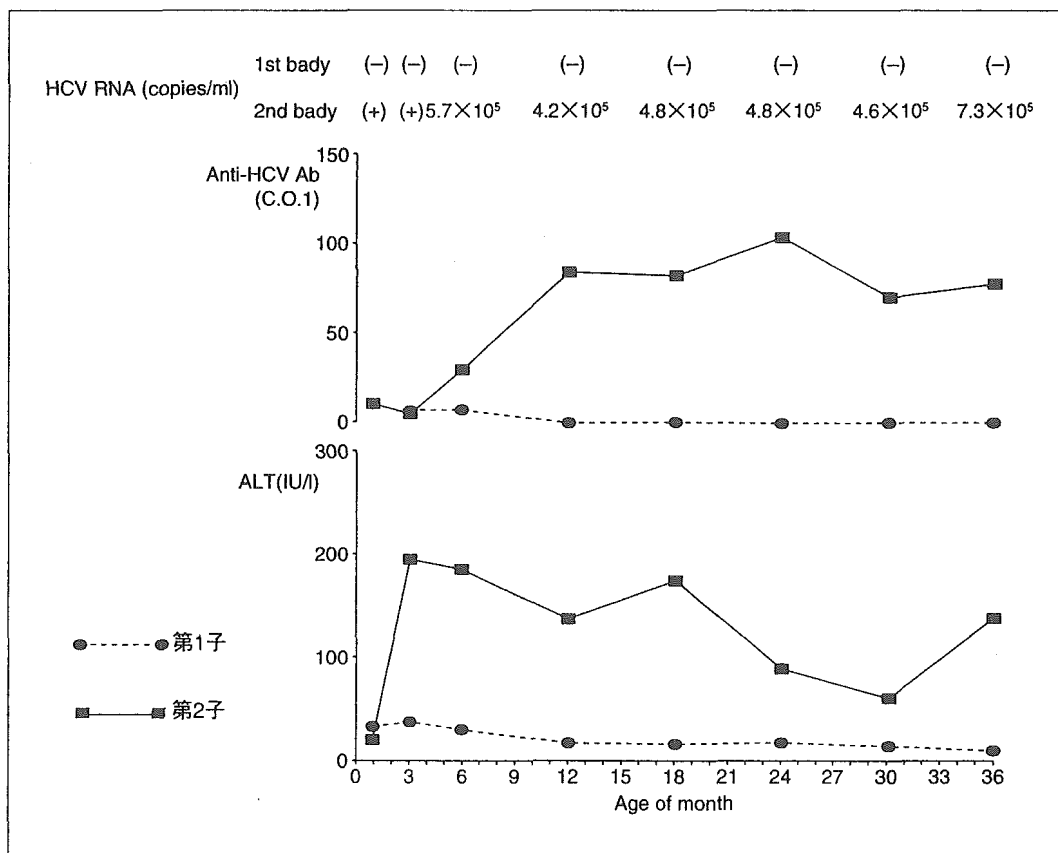


図3 第2子のみにも母子感染がみられた双生児の経過

明らかに認められなかったが、非感染例の母親の血清中に免疫複合体を形成したHCV粒子が多いという報告もある¹⁰⁾。

母子感染するウイルスは母親に存在するクローンのうちminorなクローンが関与しているという報告もある。この点に関して、Sitiaらは母子感染例でHCVの超可変領域(hypervariable region)の配列を検索し、配列は母子間では近似ではあるが同一ではなく、さらに長期に追跡すると感染児で蔓延するHCV株は母親のmajorな株とは異なることを報告している¹²⁾。超可変領域は中和抗体に対する抗原決定基(エピトープ)と推定されている。産生された中和抗体により、短時間にこの部分の蛋白を変異することでHCV抗体からエスケープするとされる。その結果、短時間でもHCV母子感染児では母親と異なるクローンを獲得すると考えられる。したがって年長児で母子感染を可変領域の同一性(ホモロジー)で決定

するのは難しい場合も少なくない。

また、HCV母子感染は母親の末梢単核球に感染しているHCVが関与しているとの興味深い報告もある¹³⁾。

(6) その他の因子

母子感染に関わる他の要因、たとえばHCVキャリア妊婦における輸血歴、肝炎歴、分娩所要時間、胎盤重量、出血量なども検討されたが、現時点ではこれらの明確な危険因子は見いだせていない¹⁷⁾。

(7) 一卵性双胎児での検討

筆者らはHCV母子感染が第2子のみにもみられた一卵性双生児を経験した。胎盤は1絨毛膜2羊膜であり、2児とも経膈分娩で出生し、約3分後に生まれた第2子のみにも感染が持続している¹⁴⁾(図3)。この一卵性双胎児では、胎内におけるHCV環境(ウイルス量、変異、株)は同一であったはずである。本双生児は、羊水量、出生時体

重、分娩時の異常などは両者に差はなく陣痛ないし分娩前までの母子血液移行量の違い、第2子の分娩時における産道での母胎血暴露量の違いが第2子にのみ感染が成立した要因と考えられた¹⁴⁾。同様の一卵性双生児で片方は子宮内感染、もう一方は分娩時の感染により母子感染が成立したと考えられる報告もある¹⁵⁾。一卵性双生児で感染経路が異なる点は明確に感染成立要因は母体のHCV-RNA量だけではないことを示しており、このような症例を丹念に検討することは意義があると思う。

母子感染児の経過

母子感染によりHCV-RNAが陽転した児は全例が持続感染となるわけではない¹⁰⁾¹⁶⁾。厚生労働省のウイルス母子感染防止に関する研究班の共同調査では45例の母子感染例のうち17例(38%)は自然経過でHCV-RNAは消失した⁷⁾。HCV-RNA消失例の中には一過性感染と6か月以上にわたり一旦は持続感染となった例でもHCV-RNAが消失し、寛解したと考えられる例がある。この一過性感染と持続感染の寛解例はHCV-RNA消失の機序は異なると考えられる¹⁶⁾。一過性感染例では急性肝炎様のトランスアミナーゼ値の変動を示す例と示さない例がある¹⁶⁾。外国からの報告も同様であり、HCV母子感染例ではきわめて高率にHCV-RNAが自然経過で消失する例が報告されている¹⁷⁾。しかし、3歳以降になってHCV-RNAが消失する例はきわめてまれである。キャリア化した乳幼児の経過は様々であり、肝機能異常がなく無症候性キャリア状態と考えられる例、時々肝機能異常がみられる例、肝機能異常が持続する例がある¹⁰⁾¹⁶⁾。

母子感染によってキャリア化した児の長期経過は必ずしも明らかではないが、小児期に肝硬変にまで進行する例はきわめてまれである。また小児期にHCV感染のみで肝癌が発症したとする報告は世界的にも皆無である。この点について、Kageら¹⁸⁾は小児の109例のC型慢性肝炎の肝組織進行度を検討しているが、小児のC型慢性肝炎の組織進行度は軽度であり、肝硬変例は認めなかったとしている。筆者らもC型慢性肝炎の組織進行度を検討しているが、肝硬変例は例

外的である。おそらく小児期には慢性肝炎であってもゆっくりと進行し、成人になってから急速に進行すると考えられる。

母子感染に対する予防と治療

1. 予 防

現時点ではHCVワクチンや中和抗体も開発されていないのでHBVの母子感染予防のような受動・能動免疫による予防は不可能である。

今のところハイリスク妊婦に対して帝王切開によりある程度は予防が可能と考えられるが、陣痛が開始する前に帝王切開をすることが重要である。しかし帝王切開はそれ自体が妊婦に危険を晒すことになるのでHCV母子感染の予防のために帝王切開を行うのは問題があると思う。ただし、第1子が経膈分娩で母子感染し、第2子は帝王切開を強く希望される場合もある。この際は希望どおりに帝王切開分娩を勧める方が良くと個人的には考えている。

2. 母子感染児に対する治療

(1) インターフェロン (IFN)

C型慢性肝炎例の治療としては抗ウイルス剤であるIFNが用いられる。IFNはウイルス排除を主たる目的としてされるが、IFN投与によりウイルスが排除されない場合でもトランスアミナーゼ値を低下させ炎症を沈静化させることにより肝癌発症抑制効果があることが判明している。IFNの治療効果が高くなる因子として、(a)高トランスアミナーゼ血症(ALT 80 IU/l以上)、(b)HCV-RNA量低値(成人ではbDNA法で<1.0Meq, アンプリコア法では100k コピー/ml以下)、(c)肝組織が非進展(肝硬変でない)、(d)遺伝子型1b以外、(e)感染からの期間が短い、などが重要とされる。成人でのIFNの治療率は対象をウイルス量や遺伝子型を考慮しなければ20~30%であるのに対し、小児例に対するIFNの効果は40~60%と高いが、これは主に(c)、(e)の因子が関与していると考えられる¹⁰⁾¹⁶⁾。

小児のC型慢性肝炎に対するIFN療法の適応に関する一致した見解はない。先に述べたように小児期のC型慢性肝炎は組織進行度は軽く、積極的にIFN療法を投与するコンセプトは成人となって難治となる可能性があるため、その予防という

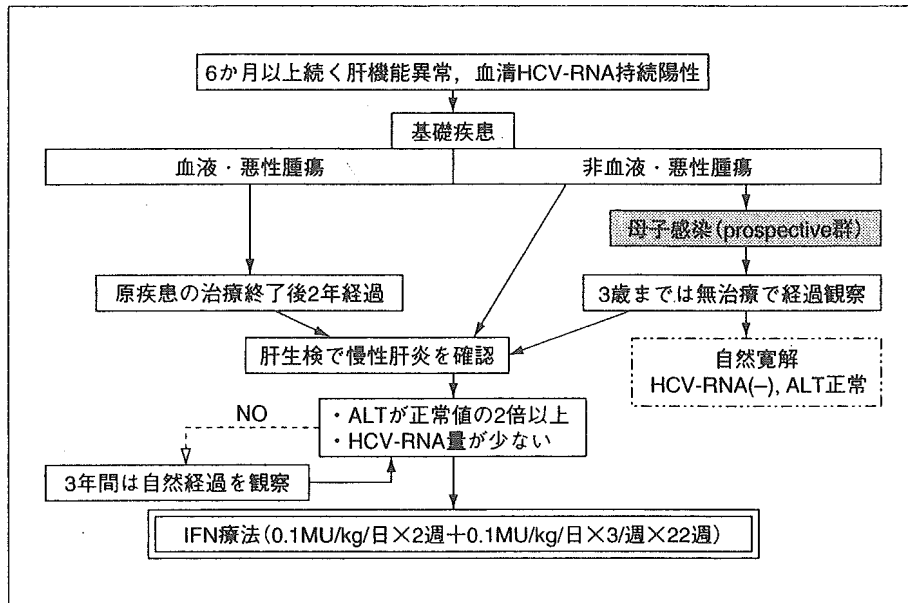


図4 筆者らの小児C型慢性肝炎の治療指針

意味合いが強い。幸いIFNは小児では成人より著効率が高い、副作用が少ない、使用するIFN量が少ない、キャリアである精神的負担から早期に解除できる、など医学的、経済的および精神的に利点が多く、小児期のC型慢性肝炎に対して小児期に積極的な治療を行う施設が増加している。

小児のC型慢性肝炎に対するわが国の標準的なIFN療法はIFN- α 10万単位/kg/日(最大投与量600万単位/日)を最初の2週間は連日投与して、それ以降の22週は週3回投与が一般的である¹⁹⁾。このような標準的なIFN療法をHCV母子感染によるC型慢性肝炎例に適応するときわめて良い著効率が得られる。先に述べたようにHCV母子感染は3歳までにはHCV自然消失例があることから筆者らは小児のC型慢性肝炎の治療方針を図4のように考えている。

小児ではIFNの副作用として急性期では高率に発熱、倦怠感、頭痛などのインフルエンザ様症状がみられるが多くは10日以内に軽快する。開始後1～2週目には白血球や血小板が減少する。慢性期の副作用として成人では甲状腺機能異常や精神異常が知られているが、小児でのこのような副作用はきわめて少ない。小児で問題になるのは成長発達に関する副作用である。この点に関してIFN療法中に成長が抑制されるとの報告

があるが、自験例ではIFN療法中、終了後に成長発達障害を認めた例はなかった。成長抑制を危惧してIFN療法を断念する根拠は乏しいと考えられた。急性期の副作用である発熱により、熱性痙攣が誘導される場合があるので、熱性痙攣の好発年齢である6か月～5歳までは十分な注意が必要である。

(2) リバビリン

リバビリンは経口投与可能な抗ウイルス剤である。これはプリンヌクレオシドアナログで*in vitro*において広範囲にRNAおよびDNAウイルスの増殖を複数の作用点で阻害するが、IFNは誘導されない。最近の知見として*in vitro*ではIFN- γ などのタイプ1ヘルパーT細胞(Th1)が産生するサイトカインを亢進させるが、IL-4やIL-10のようなタイプ2ヘルパーT細胞(Th2)の産生するサイトカインを抑制することが報告されている。単独投与の成績から、HCV-RNA消失例は少なく、ALT値や肝組織の改善がみられたと報告されている。このようにC型慢性肝炎ではリバビリン単独投与では限界があり、IFNとの併用で著効率が增加するとされている。しかし、小児でのまとまった報告はまだない。また副作用として溶血、催奇形成があるので小児での使用は難しいと思う。

表1 HCV母子感染児管理指針案

High risk妊婦の管理

- 1) 妊娠前期-中期にHCV抗体を測定し、陽性であればfollow upの対象とする。
- 2) 抗体陽性妊婦はHCV-RNA(定性法)を測定し、陽性であればHCV-RNA量を測定する。
HIV抗体も測定が望ましいが、社会的なことも考慮して慎重に対処する。
HCV-RNAが陰性であっても妊娠経過中にHCV-RNA量が変動する可能性も考慮し、妊娠後期に再検する。
- 3) HCV-RNA陽性例は妊娠後期にもHCV-RNA量を測定する。2.5×10⁶copies/ml以上あれば高ウイルス量例と考える。
- 4) 高ウイルス量例、HIV陽性例はhigh risk群として、出生した児を特に慎重に経過観察を行う。

HCV母子感染児の診断と管理

- 1) 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、その解釈を慎重に行う。
- 2) 生後1か月時にHCV-RNA(定性法)を測定する。生後6か月までは複数回検査を行い、2回以上HCV RNA陽性であれば、母子感染が成立したと考えられる。併せてトランスアミナーゼも測定する。HCV抗体については非感染例であっても生後18か月までは陽性となる可能性がある(母体からの移行抗体)。
- 3) トランスアミナーゼ値が正常であれば1歳までは3か月ごとに、1歳以降は半年ごとに3歳まで定期的に検査を行う。トランスアミナーゼ値の異常があれば、1,2か月ごとに検査を行うことが望ましい。
- 4) トランスアミナーゼ値の異常が6か月以上持続した場合、組織学的進行度を確認するための肝生検を考慮する。IFN治療の時期としては、その有効性や副作用の点から小児期に行うことが望ましく、3歳前後からの治療も考慮される。

(文献¹⁰⁾より引用)

母子感染児の診断と管理

母体のウイルス量が多い場合は母子感染が成立する可能性が高いことを考慮して慎重な経過観察が必要である。母子感染例のトランスアミナーゼ値は50~300 IU/l程度に変動する例が多いが全く正常のまま推移する症例もある。また小児期には黄疸、倦怠感、食欲不振などの症状が認められることない。HCV感染母体からの出生児には移行抗体が検出されるので、乳児期早期の感染の診断にはHCV-RNAの検出が必要である。生後1か月までにはHCV-RNAが陽転化しても、その後の経過とは必ずしも一致しないので注意を要する。経過中HCV-RNAが持続的に検出される症例も多いが、間歇的に陽性化する症例、自然に消失する症例もある。HCV-RNA量は変動するため、陰性であっても単にHCV-RNA量は感度以下に低下していることも考えられるため繰り返し検査を行い慎重に判断する必要がある。村上らはHCV母子感染の管理指針を表1のように示している¹⁰⁾。

おわりに

HCVキャリア妊婦から生まれた児のおおよそ10%にHCV感染がみられ、その約70%にキャリア化することが明らかになった。HCV量以外の要因は不明な点が多く、今後もHCVキャリア妊婦から生まれた児を前方視的に追跡調査して母子感染の要因を検討し、これによってハイリスク群を決定し、将来の母子感染防止に繋げる必要がある。またHCV母子感染例の長期予後も不明な点があるが、C型慢性肝炎例に関しては3歳以降になってIFN療法を考慮すべきと考えられる。

文 献

- 1) 藤沢知雄, ほか: 小児のC型慢性肝炎に関する多施設合同調査. 日本小児科学会雑誌, 98: 806, 1994.
- 2) Conte, D., et al.: Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. Hepatology, 31: 751~5, 2000.
- 3) Dienstag, J.L.: Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. Hepatology, 26: 66S~70S, 1997.
- 4) 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. Nutrure, 33 : 570-575, 2001.
- 5) 白木和夫：ウイルス母子感染防止に関する研究。厚生労働省肝炎研究連絡協議会。平成12年度研究報告，2001，p. 35～39.
 - 6) Ohto, H., et al.: Transmission of hepatitis C from mothers to infants. *N. Engl. J. Med.*, 330 : 744～750, 1994.
 - 7) 森島恒雄，ほか：C型肝炎ウイルス母子感染のリスクファクターに関する研究。平成13年度厚生労働省ウイルス母子感染に関する研究班会議，東京，2002.
 - 8) Manzini, P., et al.: Human immuno-deficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission. *Hepatology*, 21 : 328～332, 1995.
 - 9) Gibb, D.M., et al.: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 356 : 904～907, 2000.
 - 10) 村上 潤，ほか：C型肝炎ウイルスに感染した場合の経過，治療，管理。周産期医学，31 : 681～687, 2001.
 - 11) Okamoto, M., et al.: Prospective re-evaluation of risk factors in mothers-to-child transmission of hepatitis C virus : high virus load, vaginal delivery and negative anti-NS4 antibody. *J. Infect. Dis.*, 182 : 1511～1514, 2000.
 - 12) 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.
 - 13) Azzari, C., et al.: Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood*, 15 : 2045～2048, 2000.
 - 14) Inui, A., et al.: Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, (in press).
 - 15) Goncales, F.L., et al.: Hepatitis C virus in monozygotic twins. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao. Paulo.*, 42 : 163～165.
 - 16) 十河 剛，ほか：C型肝炎ウイルス母子感染の長期経過。小児感染免疫，10 : 303～308, 1998.
 - 17) Ketzinel-Gilad M., et al.: Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 19 : 267～274, 2000.
 - 18) Kage, M., et al.: Pathology of chronic hepatitis C in children. *Hepatology*, 26 : 771～775, 1997.
 - 19) 藤澤知雄，ほか：慢性肝炎におけるインターフェロン療法の効果。小児科，40 : 553～562, 2001.

* * *

16.9

Evolution of hepatitis C virus after mother to child transmission – role of humoral and cellular immune responses

H. Komatsu,* A. Inui,[†] T. Fujisawa,[†] O. Pybus,[‡] E. Holmes[‡] & P. Klenerman*

**Nuffield Department of Medicine, Peter Medawar Building for Pathogen Research, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3SY, UK;*

[†]Department of Pediatrics, National Defense Medical College, 3-2 Namiki, Tokorozawa 359, Japan, [‡]Department of Zoology, University of Oxford, South Parks Road, Oxford OX1 3SY, UK

It is not yet clear whether the inability to clear HCV is mainly due to evolution of viral escape variants or due to dysfunction of HCV-specific CTL. In mother-to-child spread, little in fact is known about the role of cellular immune responses. We have addressed this directly by taking advantage of a unique mother-child transmission where a set of twins were exposed, but only one infected. We analysed viral sequences from mother and child at time points over a 4-year period. Striking results were obtained in the hypervariable region of E2, where a minor variant was transmitted and subsequent very significant evolution was observed within the child. In contrast, very limited evolution in well-defined CTL epitopes was observed over a 4-year period, despite the presence of CTL in the infected twin. Thus antibody rather than CTL driven viral evolution appears to be very striking, suggesting a switch in viral selection pressure as the infant's antibody response appears.

L. 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

Natural course of the infants transmitted with hepatitis C virus
from the mothers

三善陽子¹ 恵谷ゆり¹ 虫明聡太郎¹ 田尻 仁² 大藪恵一¹

Key words : C型肝炎ウイルス, 母子感染, 自然経過, 慢性肝炎, 小児

はじめに

日本肝臓学会が刊行している「肝がん白書」¹⁾によると、我が国でみられる肝臓の大部分(95%以上)は肝細胞由来の肝細胞癌であり、その死亡者は年間3万人を越える。これらの約95%はB型肝炎ウイルス(HBV)およびC型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染者で、持続感染による慢性肝疾患(慢性肝炎、肝硬変)から肝臓を発症する。HBVが成人に感染した場合は、急性肝炎、劇症肝炎を発症しても慢性肝炎に移行することは極めてまれであり、持続感染は2-3歳までの初感染によると考えられる。しかし1986年から開始されたHBV母子感染防止事業によりHBVキャリアの新規発生は激減し、新生児のキャリア率は0.04%まで低下した。これに対して、HCVではいかなる年齢でも一過性感染にとどまらず持続感染が成立し得る。夫婦間感染や家族内水平感染は少なく、日本赤十字社によるスクリーニング検査により輸血関連のHCV感染の新規発生がほぼ消失したことから、HCVのキャリア率も低下傾向になることが予想される。残されたHCVの感染経路としては、医療事故、刺青など血液を介したものの以外に、母子感染の占める割合が増加すると推測され、その

病態の解明および対策が望まれる。C型肝炎管理に関するNIHコンセンサス・ステートメント²⁾においても、母子感染を防止するための方策を検討することが勧告されている。我が国のHCV母子感染の頻度は数%とするものが多く、高いものでは10%前後である³⁾。HCV母子感染に関与する要因として現在明らかになっているのは、母体のHIV感染合併および母体の高HCV-RNA量である⁴⁾。

本稿では、当科におけるHCV母子感染に関する前方視的研究および感染小児の臨床経過について紹介するとともに、母子感染によるC型慢性肝炎の自然経過に関する現在までの知見を概説する。

1. HCV母子感染の前方視的研究

1993-98年の間に大阪大学医学部附属病院およびその関連6病院を受診した16,800例の妊婦について第二世代または第三世代HCV抗体によるスクリーニング検査を行い、抗体陽性の母親から出生した児を前方視的に観察した⁵⁾。154例(0.9%)の妊婦がHCV抗体陽性で、同意を得た141例の妊婦と、その出生児147例(同胞6組)の小児を経時的に追跡した。出生児について、ALT、HCV抗体、HCV-RNAを出生直

¹Yoko Miyoshi, Yuri Etani, Sotaro Mushiake, Keiichi Ozono: Department of Developmental Medicine(Pediatrics), Faculty of Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科小児発達医学講座
²Hitoshi Tajiri: Department of Pediatrics, Osaka General Medical Center 大阪府立急性期・総合医療センター小児科