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)

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究

(H17-肝炎-3)

平成17年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　大戸　斉

平成18(2006)年3月

目次

Ⅰ．総括研究報告

C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究 ―――― 1
大戸 斉

Ⅱ．分担研究報告

1. わが国におけるB型肝炎ワクチン接種ストラテジーに関する研究 ―――― 16
白木和夫、長田郁夫、飯塚俊之、岡本 学、村上 潤、神崎 晋、日野茂男

2. HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究 ―――― 25
大戸 斉、白木和夫、藤澤知雄、松井 陽、田尻 仁、稲葉憲之、溝上雅史、
長田郁夫、木村昭彦

3. C 型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染におけるリスク因子解明と感染児の転帰 ―――― 55
大戸 斉、石井 勉

4. HBV 母子感染予防対策 ―――― 63
稲葉 憲之、喜多 恒和、塚原 優己、谷口 晴紀、小林 信一、佐久本 薫、
山崎 一美、松田 秀雄、大島 教子、西川 正能、池田 綾子、

5. 当科における HCV 母子感染成績 ―――― 67
稲葉 憲之、大島 教子、池田 綾子、西川 正能、渡辺 博、庄田亜希子、
岡崎隆行

6. 筑波大学関連施設におけるC型およびB型肝炎ウイルス母子感染の現況 ―――― 70
松井 陽、須磨崎 亮、工藤 豊一郎

7. HCV 母子感染例に対する PEG-IFN 単独療法 ―――― 74
藤澤知雄、乾あやの、十河剛、小松陽樹

8. 国際方式による HBV 母子感染予防効果 ―――― 77
藤澤知雄、乾あやの、十河剛、小松陽樹

9. 当院におけるB型肝炎ウイルス母子予防症例に関する検討及び B型肝炎母子感染成立例の検討 ―――― 83
溝上 雅史、田中 靖人、後藤 健之、伊藤 孝一

10. C 型肝炎ウイルス母子感染成立症例の自然経過に関する検討 ―――― 91
田尻 仁、恵谷 ゆり

11. C型肝炎ウイルス母子感染小児の臨床経過に関する検討 ―――― 96
長田郁夫、飯塚俊之、岡本 学、村上 潤、神崎 晋、白木和夫、日野茂男

12. B型肝炎母子間ブロックの現況 ―――― 103
木村昭彦、大和靖彦

13. HCV 母子感染防止のための分娩方法についての文献的考察 ―――― 107
久保隆彦

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

1. 母児間ウイルス垂直感染機序の解明と感染予防 ―――― 118
大戸 斉

2. 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 ―――― 125
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、戸苅 創、木村昭彦、日野茂男

3. 肝炎ウイルスと母子感染対策 ―――― 127
― とくにB、C型肝炎ウイルスについて ―
稲葉憲之、大島教子、西川正能、池田綾子、白木和夫

Ⅰ．　総括研究報告書

厚生労働科学研究補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野））
総括研究報告書

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究

主任研究者　大戸 斉　福島県立医科大学医学部

研究要旨

1)分担研究者各施設において妊婦C型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査を前方視的調査にて行った結果、陽性率は0.4～0.7%であった。これらHCV-RNA陽性妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査した結果、6ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった率(母子感染率)は施設により差があり、7.6～13%であった。これらの各施設の症例を集計すると308例となり、このうち32例の児に感染が成立した。平均母子感染率は10.4%であった。

2)母子感染危険因子に関して高ウイルス量以外の妊娠経過、分娩経過、分娩様式、ウイルス学的要因について検討した。キャリア妊婦の分娩時肝炎の発症が母子感染率を高める傾向があったがすべての因子において有意な差を認めなかった。分娩様式に関しては、予定帝王切開例で母子感染を認めなかった施設が2施設あった。

3)HCV感染児の経過についてはHCV-RNAが陰性化する症例が20～42.9%みられ、陰性化した時期は9～36ヶ月であった。全施設の集計では感染児47例中14例で29.8%の児が感染状態を脱した。トランスアミナーゼの変動は、乳児期に中等度以上の上昇を示すものが半数みられ、以後3～4歳頃までに徐々に沈静化していた。

4)母子感染による小児HCV持続感染例7例にPEG-IFNの治療を行い、4例でウイルスが陰性化した。副作用は発熱がみられたが、それ以外の症状は従来のIFNに比して軽微であった。

5)分担研究者施設における前方視的調査では、妊婦HBs抗原陽性率は0.4%であった。児の感染率、キャリア化率は施設で異なり0～15%であった。各施設を集計すると、感染率は2.7%、キャリア化率は1.8%であった。また追加接種必要例は0～2.7%と施設間で異なっていた。

6)HBワクチン早期接種方式による有効な予防効果の結果を受け、分担研究者施設による多施設共同試験でのHBワクチン早期接種によるB型肝炎ウイルス母子感染防止研究を開始した。

分担研究者

白木和夫	鳥取大学名誉教授
稲葉憲之	獨協医科大学医学部教授
松井 陽	筑波大学臨床医学系教授
藤澤知雄	国際医療福祉大学教授
溝上 雅史	名古屋市立大学大学院教授

田尻　仁　　大阪府立急性期・総合医療センター小児科部長
長田郁夫　　鳥取大学医学部助教授
木村昭彦　　久留米大学医学部講師

A. 研究目的

C 型肝炎ウイルス(HCV)持続感染は肝硬変や肝癌の最大の原因であり、このうち水平感染に関しては、輸血血液に C 型肝炎ウイルス検査が導入されて以来、輸血を原因とする感染は激減した。しかし、垂直感染としての母子感染の危険因子に関してはウイルス量が確定されてはいるものの他の因子は同定されておらず母子感染を予防する有効な方策はなく、また感染成立児に対する管理および治療方策もまた確立していない。平成 16 年度に策定された感染妊産婦への指導指針と感染児への治療指針がこの分野の対策として期待されており、今後はこの指針の実効性および有効性について評価し検証することが必要である。また近年 B 型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止処置の実施率の低下が問題となっており、この原因の一つとして現在の HB ワクチンの接種方法が長期にわたることもあげられ、有効かつ安全な早期の接種法の検討が早急に必要である。これらの目標を達成するため、次の研究目標を設定した。

(1) 多施設共同研究により、C 型肝炎ウイルス感染が判明した妊婦に、インフォームド・コンセントを得た上で、妊婦および児を定期的に追跡検査する。これにより母子感染に関与する因子(ウイルス量、分娩様式など)が同定され、予防処置を講じることが可能となる。

(2) 母子感染が成立した児の自然経過における、自然治癒、ウイルス量の増減、肝障害などを明らかにする。さらに治療介入した場合と比較することで治療介入の適切な時期などを明らかにする。

(3) C 型肝炎ウイルス感染妊婦とその児への対応方針を示した「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 年度作成)の存在と周知をはかるとともに、検証および刷新を行う。

(4) B 型肝炎ウイルス母子感染の最新の疫学調査をおこなうことでその実態と児の転帰を明らかにし、現行の予防対策方式(免疫グロブリンとワクチン)の有効性を評価し、予防対策を再検討する。

B. 研究方法

1) 多施設共同研究による C 型肝炎ウイルス母子感染の実態と要因に関する研究

主任研究者、分担研究者、研究協力者の施設において、C 型肝炎ウイルス感染妊婦からインフォームド・コンセントを得たうえで、妊婦のウイルス学的検査を行い、出生時からその児を定期的に(生後 1、3、6、12 ヶ月、以後 6 ヶ月毎)に診察と検査を行い、母子感染の有無を前方視的に調査する。妊婦の感染経路について、輸血、鍼灸治療、フィブリノゲン製剤の使用、静脈注射など個人のプライバシーに充分に配慮して、聞き取りを行う。感染成立児についてはウイルス学的検査、肝機能検査を行い、長期時系列的ウイルスの増減、ウイルス変異の動向などを調査する。

2) 母子感染成立に関与する要因の検討

上記の前方視的観察で得られた結果をもと

に、母子感染成立に関与する可能性のある各種要因(ウイルス学的、産科的要因、母乳投与など)を調査し検索する。ことに C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦の頻度は低く、母子感染の成立にかかるリスク因子を疫学的、ウイルス学的、分子生物学的、産科学的および遺伝学的視点より抽出し、これらリスク因子に関して過去および将来の症例についてデータの収集および蓄積を行う分担研究員間の情報システムを構築し、多施設共同にて共通した感染成立因子のデータを収集する。

3)C 型肝炎ウイルス感染児の自然経過と転帰の検討

母子感染の成立後に経過観察を行っていると、ウイルスが検出感度以下に減少し持続感染状態を脱したと考えられる小児が存在するが、脱キャリアに至る要因(ウイルス学的特徴、小児側の因子など)は全く解明されていない。感染児について、観察だけに留めるケースと積極的介入治療を施すべき群を分ける方策を探る。

4)C 型肝炎ウイルス感染児への介入治療法の検討

C 型肝炎ウイルス感染児に対して、インターフェロン(IFN)などの抗ウィルス療法を施した場合、持続感染状態から脱することも期待されるが、発育期にあり、長期投与の副反応の可能性は否定できない。また、どのような介入治療法が小児には適しているのかも確立していない。最近、その有用性がいわれている持続有効型 IFN(PEG-IFN)などの治療を行った症例を集積し、治療の適応、時期、効果および治療後の転帰や副反応発生などを明らかにし、治療プロトコールの検討を多施設共同研究にて詳細に検討する。

5)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針の周知と有用性の検証

平成 16 年度に完成した「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」(白木和夫班長)は医療機関にとって C 型肝炎ウイルス母子感染にかかる諸問題に対する有用な指標となると思われる。しかし、これら指針の周知を関連学会や機関誌などで行い、またその有用性を持続して検証してゆく必要がある。

6)B 型肝炎ウイルスなど他のウイルス母子感染の実態と転帰の調査

B 型肝炎ウイルスの疫学的調査を行い、母子感染予防処置をも含めた近年の母子感染の実態について検討する。その上で母子感染防止処置における HB ワクチン早期接種法の有効性と安全性を多施設共同研究での評価を行う。すなわち HBIG は1回のみの接種で、遺伝子組み換え HB ワクチンを生後 6 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回行い primary endpoint としてワクチン接種終了後 1 ヶ月の時点での HBs 抗体価を、secondary endpoint として生後4ヵ月、12 ヵ月、24 ヵ月、36 ヵ月の時点での HBs 抗体価の推移、HB ワクチン追加投与の有無と回数、HBs 抗原の陽転化を調査し HB ワクチンの早期接種の効果を評価する。

7)倫理面への配慮

C 型肝炎ウイルス持続感染にある妊産婦には、不必要な不安や家族(夫や姑など)からの差別感を生まないように充分に配慮する。それを前提にして持続感染が妊産婦に及ぼす影響と生まれてくる児への影響を現在知られている確実な情報を提供し、妊産婦に行う通常検査の際にウイルス検査と新生児の採血検査を6ヶ月間隔で数回実施する旨の承諾(文書)

を得る。さらに、児に感染が成立した場合には、その後の自然経過などの可能性を説明した上で、数年に亘って定期的な検査を実施することの承諾を得る。この際、児に垂直感染が生じたことの罪悪感などを抱かないように格段の配慮をする。なお、各研究者が所属する施設の倫理委員会の審議を受けていることを確認し、未承認の施設があれば承認を得た上で、実施体制を確立する。B 型肝炎ウイルス母子感染予防処置における HB ワクチン投与法の選択にあっては、被験者が本試験へ参加する前に説明文書を用いて代諾者に本試験の説明を行い代諾者の自由意志による文書同意を取得する。同意を得た文書には代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。また代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないことを十分に説明(情報開示)することに特段の配慮を払った。(福島県立医科大学倫理委員会承認済)

C. 研究結果

1)分担研究者各施設において前方視的調査を行った結果、妊婦 C 型肝炎ウイルス抗体検査陽性率は 0.4～0.7%であった。さらに抗体陽性妊婦のうちHCV-RNA陽性妊婦は施設により異なり 38.5～61%であった。このHCV-RNA陽性妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査した結果、6ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった率(母子感染率)は施設により差があり、7.6～13%であった。これらの各施設の症例を集計すると 308 例となり、このうち 32 例の児に感染が成立した。平均母子感染率は 10.4%であった。

2)母子感染危険因子に関して高ウイルス量以外の妊娠経過、分娩経過、分娩様式、ウイルス学的要因について検討した。キャリア妊婦の分娩時肝炎の発症が母子感染率を高める傾向があったが有意な差を認められなかった。分娩様式に関しては、予定帝王切開例で感染を認めない施設が2施設(17 例)あった。

3)HCV 感染児の経過について、ウイルスの動態、トランスアミナーゼ(ALT)を追跡調査した。前方視的経過観察を行えた感染児においてHCV-RNA が陰性化する症例が 20～42.9%みられ陰性化した時期は9～36ヶ月であった。全体では感染児 47 例中 14 例で 29.8%の児が感染状態を脱したことになる。トランスアミナーゼの変動は感染児により異なるものの、乳児期に中等度以上の上昇(ALT＞100IU/L)を示すものが半数みられ、以後 3～4 歳頃までに徐々に沈静化していた。長期経過観察可能であった症例では学童期後半になり再度 ALT が上昇してくる症例もみられた。

4)Interferon による治療は 7 例に対して施行され 5 例でウイルスが陰性化した。PEG-IFN の治療については 7 例に対して施行され 4 例でウイルスが陰性化した。PEG-IFN による副作用は発熱がみられたが、それ以外の症状は従来の IFN に比して軽微であった。

5)分担研究者施設における前方視的調査では、妊婦HBs抗原陽性率は0.4%であった。児の感染率、キャリア化率は施設により異なり 0～15%であった。各施設を集計すると 224 例の HBs抗原陽性妊婦において、感染率は 2.7%(6 例)、キャリア化率は 1.8%(4 例)であった。また追加接種必要例は 0～2.7%と施設間で異なっていた。

6)2 施設より HB ワクチン早期接種方式による検討結果が報告され、現行の HBV 母子感染防止事業と比較しその有効な予防効果が認め

られた。分担研究者施設による多施設共同試験でのHBワクチン早期接種によるB型肝炎ウイルス母子感染防止研究を開始した。これにより、国際的に採用されているワクチンを生後早期より施すケース研究を行うこととなり、これまでの方式との比較を行うことが可能となる。

7)各分担研究者の研究結果の概要は以下の如くであった。

白木班員: HB 関連腎症および重症肝炎を呈した幼児2症例を検討し、兄弟および父とのHBV-DNA の genome の相同性を解析し家族内 HBV 水平感染を証明した。母子感染に比較すると水平感染の頻度は低いとは考えられるものの重篤な合併症を発症した症例が存在することより、水平感染を予防する意義を論じた。そして HBV 感染防止戦略を、急性肝炎、劇症肝炎の予防と HBV キャリア発生防止による慢性肝障害予防という二つの目的に明確に分け、HBV 高浸淫地域である台湾と米国の HBV 感染予防対策を解析し、我が国における universal vaccination の必要性ならびにその時期に関して検討した。母児感染予防措置による HBV キャリア発生防止が奏功している我が国において、最近の HB 感染症の疫学を解析し、輸入感染症としての HBV genotype A の問題、乳児期の保育所での感染そして家族内水平感染の問題を提示し、急性B型肝炎の予防を目的とした universal vaccination の導入が必須であり、その時期について早急な検討の必要性を論じた。

大戸班員: HCV-RNA 陽性妊婦より出生した児を対象として母児感染率および感染危険因子の検討を行い、感染の成立した児の定期的な経過観察を行った。感染率は 7.6%(9/119 例)であった。母子感染危険因子として、分娩時期(在胎週数)、流早産徴候・妊娠中毒症徴候・胎盤剥離所見の有無、分娩時間、出血量、分娩様式および母の HCV genotype に関して検討したが、すべての因子で有意な結果は得られなかった。母子感染をきたした 9 症例のうち持続感染に移行したのは 57.1%(4/7 例)であった。自然寛解例ではウイルス量が極小量(10^1copies/ml)であった。一方持続感染例においては、ウイルスは生後3ヵ月以内の早期より陽性化し、初回検出量は高値($<10^5$copies/ml)であった。トランスアミナーゼ(ALT)は、自然寛解例では全例が正常範囲内で推移していたのに対し、持続感染例では全例において上昇し、変動の幅の大きい症例においては、血中ウイルス量は大きく変動し、軽度上昇する症例では血中濃度は安定して高値で経過する傾向がみられた。3 歳以降は、ALT およびウイルス量ともに安定して経過する例が多かった。

近年のHBワクチン厚生省接種方式の問題点をふまえ、B 型肝炎ウイルス母子感染予防における HB ワクチン早期接種方式の有効性と安全性を評価することを目的とし、「HB ワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究 試験実施計画書」を作成した。早期接種方式の有効性と安全性のみならず、被接種家族の利便性、医療の経済性および実施完遂性という観点からも検討も行う。妊婦 HBs 抗原陽性率が低率となった現在、多施設により共同した検討が必要であり、本研究班の所属施設および関連施設での多施設による検討を開始している。

稲葉班員: HBV 母子感染対策の基本目的を「児のキャリア化阻止とプロトコールの完遂率」に絞り、母子1ヶ月健診時に追加ワクチン接種の行い予防措置を完了する特別な通院を必要としない、経済性、省力性、完結性に優れたワクチン接種法の前方視的多施設共同研究を立案した。これは生後 24 時間内でのHBIG とワクチンを接種し、生後1、3ヶ月にワクチンを接種する以前に試験された方式での母児感染予防効果の実績をふまえ作成された方式であり、a)妊婦 HBe 抗原陽性妊婦の場合、生後 24 時間内にHBIGとワクチンを同時に開始し、1カ月健診時に追加のワクチンを接種する、b)妊婦 HBe 抗原陰性の場合、生後 24 時間内にワクチンを同時に開始し、1カ月健診時に追加ワクチンを接種する。本方式を3名に施行し、子宮内感染例の1例を除いた 2 名において母子感染予防効果が確認されている。

次に1365名の妊婦にHCV抗体検査を施行し、出生児 114 名を前方視的フォローアップしHCV母子感染の検討をした。スクリーニング妊婦での陽性率は 0.7% (9/1314)であった。母子感染率は 11.4%(13/114)で、陽転時期は臍帯血から月齢 3 ヶ月であり全例経腟分娩にて出生した。母子感染のリスクファクターに関しては、キャリア妊婦分娩時 HCV RNA-titers、HCV RNA genotype、キャリア妊婦の分娩時肝炎発症について検討を行ったが、有意な因子は見出せなかった。キャリア化児の中で、46.2%に一過性の肝機能異常がみられた。13 名のキャリア化児のうち 8 名が持続感染例となり、4 名(30.8%)が脱キャリア化した。

松井班員:C型およびB型肝炎ウイルスの母子感染の最新の頻度を観察する目的で感染母体から出生した児について前方視的疫学調査を行った。関連施設において母体についてHCV 抗体・HBs 抗原を検索し、抗体陽性の場合はHCV RNA を検索した。HCV 抗体陽性妊婦は妊娠 3,211 例中 13 例(0.4%)、HCV RNA 陽性妊婦のウイルス量は 93-2,206(KIU/ml)、平均 1,202(KIU/ml)であった(アンプリコアモニター法)。HBs 抗原陽性妊婦は 3,211 例中 13 例(0.4%)見出された。これら HBs 抗原陽性妊婦の 38%は外国人で占められ、日本人妊婦に限定すれば、HBs 抗原陽性妊娠の頻度は 0.2%程度であった。これらの妊婦より出生した児のうち適切な母子感染予防措置を行ったのにも関わらず13例中2例(0.15%)で児に感染がみられキャリア化した。HBs 抗原陽性の母親 13 例のうち外国人が 5 例(38%)であり、感染例の母親もともに外国人であった。我が国における人種の多様化によって疫学的変化が特にB型肝炎ウイルスにおいてみられ、今後も継続的な観察が必要と思われた。

藤澤班員:HCV 母子感染によるC型慢性肝炎患児 5 例(男女比 3:2、投与時年齢は 6-14 歳(平均 8.6 歳))に対して、Pegylayed-Interferon α2a(PEG-IFN)を投与し、その効果ならびに副作用について検討した。HCV RNA 陰性化率は投与後 4 週で 1/5(20%)、12 週で 3/5(60%)、24 週で 2/3(67%)、終了時 2/2(100%)であった。投与中に HCV RNA が陰性化しなかった 2 例については、1 例が 31 週で中止し、1 例は 13 週から 180 μg/回へ増量した。PEG-IFN が終了している 2 例のうち 1 例は著効が得られている。副作用は全例に発熱がみられた以外、精神症状などの重篤なものはみられなかった。本療法は、従来の IFN に

比して投与回数が少ないこと、副作用が軽微であることから十分に小児でも可能な治療法である。しかし小児における従来のIFN単独療法では治療中にHCV RNAが消失しない例はほとんどなく無効と判断して投与を中断する例はなかったことから、今後、PEG-IFNの小児至適投与量の検討をする必要がある。

次にHBV母子感染防止事業によるHBV母子感染予防効果(厚生省方式)と国際的に行われている予防効果(国際方式)に関して経時的なHBs抗体価の推移を比較した。厚生省方式の方が高いHBs抗体価が得られたが、両方式での各時期を比較すると、生後1か月、終了後1か月、生後12か月、生後24か月、生後36か月のいずれも有意差を認めなかった。またgood responder以上(HBs抗体価≧100 mIU/ml)の率も両方式の各時期で有意差がなく、HBV感染防御の面からは両方式での有意差はみられず、国際方式による予防処置でも十分な感染防御は可能と考えられた。また厚生省方式で予防された小児の長期経過は良好で、10歳までの観察例に追加ワクチンを接種することなく新たなHBVキャリア例はみられず、長期感染予防効果を確認できた。

溝上班員:B型肝炎母子感染の現状を把握することを目的として、HBs抗原陽性母体とその児の経過を調査し、さらに母子感染の成立した母児例における感染時期について検討した。HBワクチンを1回でも接種した児98例における母のHBe抗原陰性例は71例(72%)、HBe抗原陽性例は27例(28%)で、感染成立例は4例(4%)であり、その内訳は母体HBe抗原陽性群11%(3/27)、HBe抗原陰性群1%(1/71)であった。急性肝炎例は2例で、HBe抗原陽性母体およびHBe抗原陰性母体から出生した児各々1例みられた。キャリア化例は2例でHBe抗原陽性母体から出生した児(7.4%:2/27)であった。HBワクチン追加接種例は8例(8%)でHBe抗原陰性母体例3例、HBe抗原陽性母体5例であった。1ヶ月時のHBc抗体価は、HBe抗原陽性母体例でより低値であった。次にB型肝炎母子感染例22例の検討では、21例(95%)がHBe抗原陽性母体より出生した児であった。HBs抗原出現時期で分類すると、0−1ヶ月での陽転例10例(45%)を、ワクチン後陽転した例10例(45%)、1−2年後に陽転した1例(4.5%)という結果であった。この中で兄弟ともに母子感染が成立した症例の原因を明らかにするため、ウイルスの塩基配列を決定し分子系統樹を用いて解析を行ったところ、母と兄弟の塩基配列は99.9%の相同性を認め、分子系統解析では母子から得られたHBV株は一つのクラスターを形成し、母子感染により感染したことが強く示唆された。

田尻班員:C型肝炎母子感染症例33例について肝機能とHCV-RNAの自然経過について検討した。乳児期の肝機能は、prospective case15例にて検討し、生後3〜6ヶ月の間に異常値(ALT値30 IU/l以上)を示すものが多かった。この乳児期にALTピーク値が100 IU/l以上を示したものは、15例中7例であり(平均192:範囲137〜234 IU/l)C型肝炎母子感染症例では全例において肝機能異常を軽度から中等度認めたものの臨床症状を示したものはおらず、C型母子感染の肝炎は乳児期では軽度と考えられた。さらに生後12ヶ月以降は、prospectiveに加えretrospective case18例を合わせて、肝機能異常を検討し、肝機能異常

の頻度は、生後 13～18 ヶ月 72%、生後 19～24 ヶ月 75%、生後 25～30 ヶ月 50%、生後 31～36 ヶ月 33%であり、生後 25 ヶ月以降に肝機能異常の頻度は明らかに減少し、この傾向は、7歳まで見られ、とくに ALT 値中等度異常(60 IU/l 以上)の症例は、4 歳から7歳までの間には認めなかった。年長児(9 歳～15 歳)の自然経過例 4 例でも肝機能は正常か軽度異常を示すのみであった。次に prospective case に追跡した 15 例の中での脱キャリア化例は 3 例(20%)で、その時期は、11 ヶ月、18 ヶ月、19 ヶ月で肝機能異常の程度はさまざまであった。6 例に肝生検を施行し、肝機能異常は軽度だが組織学的に進行している症例が 1 例認められた。インターフェロン治療を 5 例に施行し、従来のインターフェロン単独療法を行った 3 例では、ウイルス排除には無効であった。最近のペグインターフェロン単独療法例 2 例では、1 例では無効で 12 週間で中止したが、他の 1 例では、血中ウイルスは感度以下に抑制されており、現在、48 週間の治療を続行中である。

長田班員:C型肝炎ウイルス(HCV)患児の治療方針を確立することを目的として、HCV 母子感染の感染率を含めた疫学ならびに感染小児の臨床経過について検討した。C 型肝炎母子感染防止事業による HCV 抗体スクリーニングを行った妊婦数は 38,574 例で、HCV 抗体陽性妊婦数は 188 例(0.49%)、うち HCV RNA 陽性妊婦数は 116 例(61%)であった。HCV RNA 陽性妊婦から出生し 6 ヵ月以上追跡可能であった児における検討では、感染率は 13%(10/75)であった。75 例の妊婦の分娩様式の違いによる HCV 母子感染率は、経膣分娩 15%(7/48)、予定帝王切開 0%(0/17)、緊急帝王切開 25%(1/4)、不明 33%(2/6)であった。前方視的観察による HCV 母子感染小児 12 例の臨床経過の検討では、HCV RNA は全例生後6ヵ月までに陽性化しており、4 例(33.3%)で, 1 から 4 歳で HCV RNA は陰性化した(1例は再陽転)。ALT 異常を呈した症例は 5 例であったが, いずれも 4, 5 歳になると, 一旦は沈静化する傾向があり、その後再上昇する時期は様々であった。後方視的観察による HCV 母子感染小児 9 例の臨床経過の検討では、経過観察開始が学童期からの小児が多く、トランスアミナーゼ値の異常は、経過観察で鎮静化するのを待ち, 再びトランスアミナーゼ値が悪化する傾向がみられた。感染小児 4 例に IFN 療法が施行され、施行時期は幼児期のトランスアミナーゼ値異常に対しては鎮静化するのを待ち, 再びトランスアミナーゼ値が悪化した時期に IFN 療法を選択するか、紹介例の学童に関しては持続してトランスアミナーゼ値異常を認める場合にIFN療法を選択した。治療は全例著効を示す経過である。

木村班員:B 型肝炎母子感染ブロックの現状を把握するため、1998 年 1 月から 2004 年 12 月までにHBV母子間ブロックを施行した 133 例を6歳まで定期的にフォローし、HBsAb の推移と追加接種例を検討した。
受診率は, 月齢が進むにつれ著しく低下し, 6 歳の時点では 13.9%であった。フォローアップ中に感染した症例は見られなかったが、24 例は HBsAg の再上昇がみられた。8 例で追加接種の対象となり、その内 6 例は 3 歳までに追加接種が必要であった。しかも, この 6 例は 6 ヶ月時の HBsAb は 400 mIU/ml 以下と低値であった。また, 追加接種後も抗体価は一時的に

は上昇するが，ほとんど例で抗体価はすぐに低下した。

D. 考察

本邦での HCV 母児感染の疫学における本研究班の果した役割は大きく、それまで欧米での調査結果をふまえた情報にもとづき医療施設や診療者さらには感染妊婦および家族は HCV 感染に対処していた。平成 16 年に前主任研究者の白木らにより作成された「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」によって、これらの憂慮は大きく解消されつつある。しかし HCV 母児感染疫学の現状の解析にとどまらず今後は積極的な感染制御および感染の成立した児への治療介入の方策等を探索することが必要である。さらに近年の HBV 感染疫学の変化を受け、HBV 母子感染防止対策における HB ワクチン接種に対する考え方を再検討する必要性が生じている。本研究班では、HCV および HBV 母児感染の頻度が少ないことに鑑み、これらの諸問題に対するため多施設共同での研究体制を構築し短期間で結論を導くことを目指した。

妊婦 HCV 抗体検査陽性率は 0.4～0.7%であり諸家の報告と同様であった。抗体陽性妊婦における HCV-RNA 陽性妊婦は 38.5～61%であったが成人例でのキャリア率より低率であるが、データの偏りを考慮しなくてはならない。母子感染率は 7.6～13%で、症例を集計すると 308 例となり、このうち 32 例の児に感染が成立し、平均母子感染率は 10.4%であった。ほぼ諸外国の感染率と同等である。

母子感染危険因子は感染制御の観点からは重要な問題である。母体血中ウイルス量は確定した危険因子である。妊婦を管理する上では日常臨床上広く用いられている測定方法にてウイルス量の高値を示すことで、この危険因子を臨床上有意義な因子として用いることができる。さらにウイルス量の測定時期を分娩周辺時に行うことも肝要である。予定帝王切開術による分娩方法は感染防御として積極的に介入できる唯一で可能性のある手段であるが、ウイルス量をふまえた慎重な検討が必要である。本研究班では、危険因子に関してデータの収集および蓄積を行う分担研究員間の情報システムを構築し多施設共同にて共通した感染成立因子のデータを収集開始している。

HCV 母子感染児の経過について、前方視的観察例で HCV-RNA が陰性化する症例が全体では 29.8%であった。後方視的に観察した 2 症例の再陽性化例がみられたことより HCV-RNA の陰性化をもって真の脱キャリア化であるかどうか、血中ウイルスのみの陰性化であるのか、成人後に再度陽性化しないかどうか、慎重に経過観察する必要がある。ウイルスの陰性化した時期は 9～36 ヶ月であったが、後方視的観察の1症例で 9 歳時に陰性化していた。陰性化する時期は、トランスアミナーゼ値の変動とともに IFN による積極的治療介入時期を決定する上で重要な因子である。トランスアミナーゼの変動に関しては、乳児期に多くみられるものの中等度の上昇で臨床症状を伴わない経過であり、幼時期に向い落ち着く傾向がみられた。学童期後半になり再度変動をきたす症例もみられることより、今後も感染児の自然歴が詳細に明らかにされる必要がある。

HCV 母子感染例における PEG-IFN 単独療法は、従来の IFN に比して投与回数が少ないこと、副作用が軽微であることから小児に適した治療法である。今後は投与試験プロトコー

ルにより、多施設にて症例を重ね小児至適投与量等の検討を行っていく。

B型肝炎ウイルス母児感染に関する疫学調査からは、現行の予防措置施行例に母児感染をきたした症例のあることが確認された。今後は引き続き同様の症例に関する調査をすすめていく。また各分担研究者の行った HB ワクチン早期接種方法での検討により、HBV 母子感染防止事業と比較して同等な予防効果が認められた。今後は分担研究者施設にて多施設共同試験でのHBワクチン早期接種によるB型肝炎ウイルス母子感染防止研究を開始する。これにより本試験が実効性をもつことになり現行の方式との比較を行うことが可能となる。

E. 結論

1)本邦における妊婦C型肝炎ウイルス抗体検査を前方視的に検討した結果、陽性率は 0.4～0.7%であった。さらに HCV-RNA 陽性妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査した結果、6 ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった率(母子感染率)は施設により差があり、7.6～13%であった。これらの症例数を合計して平均すると母子感染率は 10.4%であった。

2)母子感染危険因子に関して高ウイルス量以外の妊娠経過、分娩経過、分娩様式、ウイルス学的要因について検討したが有意な差を認めるものはなかった。分娩様式に関しては、予定帝王切開例で母子感染を認めなかった施設が 2 施設あった。

3)HCV 感染児の経過について、HCV-RNA が陰性化する症例は全施設平均して 29.8%にみられ、陰性化した時期は9～36ヶ月であった。陰性化にかかる要因について検討したが明らかなものは見出せなかった。

4)Interferon による治療は 7 例に対して施行され 5 例でウイルスが陰性化した。PEG-IFN の治療については 7 例に対して施行され 4 例でウイルスが陰性化した。PEG-IFN による副作用としては発熱が全例にみられたが、それ以外の症状は従来の IFN に比して軽微であった。

5)妊婦 HBs抗原陽性率は 0.4%であった。児の感染率、キャリア化率は施設での症例を集計すると感染率 2.7%、キャリア化率 1.8%であった。

6)HB ワクチン早期接種方式による有効な予防効果の結果を受け、分担研究者施設による多施設共同試験での HB ワクチン早期接種による B 型肝炎ウイルス母子感染防止研究を開始した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(論文発表)

1) 大戸 斉. 母児間ウイルス垂直感染機序の解明と感染予防. 福島医学雑誌 2005;55(1):15-21.

2) 大戸 斉、竹内千華子、杉山誠治、他. 輸血血液 C 型肝炎ウイルス(HCV)スクリーニングによる HCV キャリア妊婦の減少と母子感染減少二次効果. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2005;15(1):53-54.

3) Ishii T. Ohto H. et al. Evolution in the hypervariable region of the hepatitis C virus in two infants infected by mother-to-infant transmission. Pediatrics International 2005;47:278-285.

4) 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、戸苅創、木村昭彦、日野茂男.C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理ならびに指導指針.日本小児科学会誌. 109(1): 78-79, 2005.

5) 白木和夫: 母子感染対策の現況――特に潜伏感染ウイルスに関して.臨床と微生物 32: 73-78, 2005

6) 白木和夫:小児C型肝炎の現状と問題点. 総合臨床 54: 1901-1902, 2005

7) 白木和夫 C型肝炎と母子感染. 医学のあゆみ 253: 1055-1056, 2005

8) 白木和夫 B型肝炎感染防止方略と Universal Vaccination 肝炎ニュース（ウイルス肝炎研究財団）23: 4-7, 2005.

9) 白木和夫：肝炎ウイルスキャリアの妊産婦および出生児をどう管理するか？―B型肝炎、C型肝炎の診療ガイドライン―. Medical Practice 23: 92-96, 2006.

10) 稲葉憲之:B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の再検討:第 57 回日本産科婦人科学会総会卒後研修プログラム ,N460-N464,2005

11)稲葉憲之、大島教子、西川正能、池田綾子、白木和夫:肝炎ウイルスと母子感染対策ーとくに B,C 型肝炎ウイルスについてー:産婦人科治療 90:617-623,2005

12) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、池田綾子、白木和夫:肝炎ウイルス-とくに B・C 型肝炎ウイルスの母子感染対策について-:産科と婦人科 72:980-985,2005

13) 渡辺 博、西川正能、稲葉憲之:感染症合併妊娠1)ウイルス性肝炎:産科と婦人科 72:1537-1541,2005

14) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、池田綾子、岡崎隆行、庄田亜紀子、高見澤裕吉、白木和夫:VI 母子感染各論ーA 型、C 型肝炎ウイルスについてー:産婦人科の実際:周産期感染症ハンドブック(in press)

15) 稲葉憲之:研究スポット「B 型肝炎の母子感染」:中日新聞4月 22 日,2005

16) 稲葉憲之:HCV 母子感染率の上昇傾向を再確認:Medical Tribune 4 月 28 日,2005

17) 松井陽:薬物性肝障害の診療における問題点 幼小児の薬物性肝障害に対する診療. 医学のあゆみ 214(10):901-905、2005.

18) 藤澤知雄、十河 剛、乾あやの. C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN 療法の適応は？ 小児内科 36:1327-1329(2004)

19) 乾あやの、藤澤知雄、十河 剛、小松陽樹. HBV 母子感染と予防対策. 日本臨床 増刊号 62:190-194(2004)

20) 藤澤知雄、乾あやの、十河 剛、小松陽樹小児期における B 型慢性肝炎の長期経過 日本臨床 増刊号 62:303-308(2004)

21) 乾あやの、十河 剛、藤澤知雄、小松陽樹. B 型肝炎ﾜｸﾁﾝ 小児科診療 67(特大号):1925-1930(2004)

22) Sugiura T, Goto K, Ito K, Ueta A, Fujimoto S, Togari H. Chronic zinc toxicity in an infant who received zinc therapy for atopic dermatitis. Acta Paediatr., 94, 1333-1335, 2005

23) Goto K, Ito K, Sugiura T, Ando T, Mizutani F, Miyake Y, Kawabe Y, Sugiyama K, Togari H. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in Japanese Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr., in press.

24) Tanaka Y. Hanada K. Mizokami M. et al. Molecular Evolutionary Analyses Implicate

Injection Treatment for Schistosomiasis in the Initial Hepatitis C Endemic of Japan. J. Hepatol 42(1):47-53, 2005.

25) Orito E. Sugauchi F. Tanaka Y. et al. Differences of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of ba, bj or C in Japan. Intervirology 48(4):239-45, 2005.

26) Fujiwara K. Tanaka Y. Mizokami M. et al. Novel type of hepatitis B virus mutation - "replacement mutation" involving hepatocyte nuclear factor 1 binding site tandem repeat in chronic hepatitis B genotype E. J Virol. 79(22):14404-10, 2005.

27) Wakita T. Pietschmann T. Mizokami M. et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nature Medicine 2005;11:791-796.

28) Tanaka Y. Kurbanov F. Mizokami M. et al. Molecular Tracing of Global Hepatitis C Virus Epidemic Predicts Regional Patterns of Hepatocellular Carcinoma Mortality. Gastroenterology 2005, in press.

29) Tanaka Y. Orito E. Mizokami M. et al. Two Subtypes (Subgenotypes) of Hepatitis B Virus Genotype C: A Novel Subtyping Assay Based on Restriction Fragment Length Polymorphism. Hepatol Res 33(3):216-224, 2005.

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

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

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

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

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

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

36) Shiraki K, Morishima T, Terasawa S, Koike M, Fujisawa T, Tajiri H; OPC-18 Study Group. Long-term virological response and growth rate of children with chronic hepatitis C who received natural interferon-alpha. Eur J Pediatr. 2002 Nov;161(11):629-30.

37) 三善陽子, 田尻仁, 恵谷ゆり, 他. C 型肝炎ウイルス(HCV) 感染経路と予防対策 — C 型肝炎ウイルスの母子感染症例の自然経過 — 日本臨床 62:279-282;2004

38) Tazawa Y, Nagata I, et al: A possible mechanism of neonatal intrahepatic cholestasis

caused by citrin deficiency. Hepatol Res 31: 168-171, 2005
39) 林 篤、長田郁夫、他:B 型肝炎ウイルス(HBV)水平感染後に短期間で発症した HBV 関連腎症の 1 幼児例、日小腎誌, 18: 117-121, 2005
40) 村上潤、岡本学、長田郁夫、他. 小児の生活習慣病とNASH. Progress in Medicine 2005;25:1661-1664.
41) 村上潤、岡本 学、長田郁夫、他. 小児もNASH を発症する. 診断と治療 2005; 93: 2134-2137.
42) 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎 晋:母子感染による乳児劇症 B 型肝炎の臨床. 日本臨床 62, 274-279, 2004
43) 長田郁夫, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 神崎 晋:肝炎の抗ウイルス薬. 小児科 45, 547-553, 2004
44) 細田淑人, 長田郁夫, 岡本 学, 神崎晋:B型肝炎. 小児科 45, 753-757, 2004
45) 長田郁夫, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 神崎 晋, 白木和夫:感染経路と予防対策 母子感染 HCV 母子感染のメカニズムと予防. 日本臨床 62, 283-290, 2004
46) 長田郁夫, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 神崎 晋, 白木和夫:特殊型C型肝炎の臨床持論 HCV感染小児の自然経過、治療. 日本臨床 62, 634-639, 2004
47) 藤沢卓爾, 牛島高介, 大和靖彦, 中嶋英輔, 前田公史, 熊谷優美, 木村昭彦. 我が国の HB ウイルス感染症の現状と予防対策の実態調査. 日児誌 2005;109:363-369.

(学会発表)

1) 西川正能、稲葉憲之、大島教子、岡嶋祐子、池田綾子、岡崎隆行、庄田亜紀子、多田和美、田所 望、渡辺 博、高見澤裕吉:肝炎 B 型(HBV)ウイルス母子感染予防の"もれ"防止を目指して:第 57 回日本産科婦人科学会総会(京都)4,2-5,2005
2) 池田綾子、稲葉憲之、西川正能、大島教子、岡嶋祐子、庄田亜紀子、岡崎友紀、岡崎隆行、多田和美、田所 望、渡辺 博、高見澤裕吉:C 型肝炎ｳｲﾙｽ母子感染の臨床的ｲﾝﾊﾟｸﾄの再確認ー母子感染率、ｷｬﾘｱ化児の肝機能ｷｬﾘｱ化児の予後を比較してー:
第 57 回日本産科婦人科学会総会・学術集会(京都)4.2-5,2005
3) 池田綾子、稲葉憲之、西川正能、大島教子、庄田亜紀子、岡崎隆行、渡辺 博:増加傾向にあるC型肝炎ウイルス母子感染:
第 23 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会(東京)5.28,2005
4) 稲葉憲之:B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の見直しーエビデンスに基づいてー:
平成 15 年度前期山梨県産婦人科集談会(山梨)特別講演、6.20,2005
5) 稲葉憲之:EBMに基づいたB型肝炎ウイルス母子感染予防の見直し:
兵庫地方部会(兵庫)特別講演、9.27,2005
6) 稲葉憲之:B 型肝炎ウイルス 母子感染予防法の見直し:
船橋地区産婦人科医会研修会、 研修講演(千葉)11.15,2005
7) 十河 剛、乾あやの、小松陽樹、藤澤知雄 他. C 型慢性肝炎に対する PEG-ｲﾝﾀｰﾌｪﾛﾝ α2a 単独療法の経験. 第 108 回日本小児科学会学術集会 (2005, 4/23, 東京)
8) 乾あやの、藤澤知雄、阿部賢治. 小児期に

おけるHBV感染症とHBV genotypeの検討 第35回日本肝臓学会東部会. (2004, 12/10, 11,東京)

9) 乾あやの、十河 剛、藤澤知雄. HBV母子感染予防の長期経過と今後の展望. 第9回日本肝臓学会総会 (2005, 10/5,6, 神戸)

10) 乾あやの、藤澤知雄、阿部賢治 B型肝炎母子感染防止事業前後におけるHBV genotypeの変遷. 第9回日本肝臓学会総会(2005, 10/5,6, 神戸)

11) T. Fujisawa, A. Inui, T. Sogo, H. Komatsu, K. Abe. Hepatitis B virus genotype in Japanese children- present and future-. 9th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nurition (2005, 6/16-19, Kuala Lumpur, Malaysia)

12) 乾あやの、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. HBV母子感染予防の長期経過. 第37回日本小児感染症学会 (2005, 11/11, 12, 津)

13) 乾あやの、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. B型肝炎母子感染とHBV genotypeの関連性についての検討. 第37回日本小児感染症学会 (2005, 11/11, 12, 津)

14) Tanaka Y. Sugiyama M. Mizokami M. et al. Difference of viral replication and protein production by hepatitis B virus genotypes using replication model in vitro and in vivo. 2005 International meeting on the molecular biology of hepatitis B viruses. Heidelberg, Germany, September 18-21, 2005.

15) Sugiyama M. Tanaka Y. Mizokami M. et al. Difference of viral replication and protein production by hepatitis B virus genotypes using replication model in vitro and in vivo. 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. SanFrancisco, November 11-15, 2005.

16) Tanaka Y. Kurbanov F. Mizokami M. et al. Molecular Tracing of Global Hepatitis C Virus Epidemic Predicts Regional Patterns of Hepatocellular Carcinoma Mortality. 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. SanFrancisco, November 11-15, 2005.

17) Ito K. Tanaka Y. Mizokami M. et al. T1653 Mutation in the Box Alpha Increases the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Genotype C. 56th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. SanFrancisco, November 11-15, 2005.

18) 田尻仁. 他3名:大阪府におけるB型肝炎母子感染防止の実態に関するアンケート調査. 第39回日本肝臓学会総会, 2003年5月 福岡市

19) 田尻仁. 他2名:過去10年間のB型及びC型ウイルス肝炎に関する臨床的検討. 第30回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2003年11月 北九州市

20) 田尻仁. 他2名:急性肝炎の変遷 過去10年間の小児B型及びC型ウイルス肝炎についての臨床的検討. 第35回日本肝臓学会西部会, 2003年11月 岡山市

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

22) 田尻仁. 他3名:小児期・青年期のB型慢性肝炎に対するラミブジンの使用経験. 第41

回日本肝臓学会総会， 2005 年 6 月　大阪市

23) 田尻仁. 他2名：小児期肝疾患の病態と診断の進歩；肝針生検を施行した小児肝疾患症例の診断と治療. 第9回日本肝臓学会大会学， 2005 年 10 月　神戸市

24) 飯塚俊之, 村上　潤, 岡本　学, 細田淑人, 長田郁夫, 白木和夫, 神崎　晋, 松田　隆, 梶俊策：C 型ウイルス母子感染小児の臨床経過に関する検討. 第 31 回日本小児栄養消化器肝臓病学会, 2004.9.18-19, 東京

25) 前田公史, 大和靖彦, 熊谷優美, 西浦博士, 牛島高介, 木村昭彦, 松石豊次郎. B 型肝炎母子感染予防の問題点. 日本小児栄養消化器肝臓学会 2005 年 10 月 8-9 日(久留米)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ．　分担研究報告書