

適切な母体管理を行い母子感染を予防するためには、その他の危険因子を明らかにすることが重要である。また HCV 母子感染の臨床上の指標として平成16年度に完成したC型肝炎ウイルス感染妊産婦管理指導指針と感染児治療指針があるが、本指針の内容に関してはこの有用性を継続して検証し最新の内容を目指して改訂を行うことが必要である。以上より本研究においては、HCV 母子感染の感染率、母子感染危険因子そして感染した児の自然予後に影響を与える因子について明らかにすることを目的として HCV-RNA 陽性母親とその児について検討を行った。さらに本研究班の多施設共同にて母体血中ウイルス量の危険水準および母子感染危険因子を同定することを目的としてデータシートの作成を行い、データ収集システムの構築を行った。

B. 研究方法

1990年6月から2005年11月までの間に福島県の関連15産科病医院を受診した妊婦に対し同意を得て施行した第2世代HCV抗体スクリーニング検査の陽性例、および他施設からのHCV抗体陽性例に対し、nested RT-PCR法により血中HCV-RNAの検出、および希釈法によりウイルスの定量を行った。HCV-RNAが陽性であった母親から出生した児で、経過観察の可能であった119症例を対象とし(内訳は、母親が97名で双胎例1例と同胞例14組を含む)、感染率を算出した。これらの母子組より、分娩時期の不明な4例を除いた115例(非感染群106例と感染群9例)を対象として、各因子について検討を行った。(感染危険因子としては a. 分娩時期(在胎週数)、b. 流産徴候の有無、c. 妊娠中毒症

徴候の有無、d. 胎盤剥離所見の有無、e. 分娩時間、f. 出血量、g. 分娩様式、および h. 母のHCV genotype について検討した)。また統計解析にはSPSSを用いた。

母子感染をきたした9症例に対しては、ALT、HCV抗体、HCV-RNA (nested RT-PCR法および希釈法による定性と定量)を定期的に検査するとともに genotype を同定し、児の経過および予後について検討した。

危険因子同定のためのデータシートの作成にあたっては、これまで本研究にて point out してきた項目に、母の生活歴に関する項目、母体の共感染、母体および児のHLAをあらたに加えた。母体血中ウイルス量については時期を決めて測定するとともに HCV-RNA の測定方法を統一して、コア抗原の測定も追加した。

(倫理面への配慮)

本研究は、福島県立医科大学倫理委員会の承認が得られており、また対象である母親および家族から本研究への参加に関してインフォームド・コンセントが得られている。

C. 研究結果

1) HCV-RNA 陽性母親での感染率

HCV-RNA 陽性の母親から感染をきたした児は、新規に1名みられたため119例中9例で感染率は7.6%であった。

2) 妊娠時および分娩時における感染危険因子の検討。

a. 感染群では早期産1/9例(11.1%)で、非感染群では14/92例(15.7%)であり、分娩時期で感染の有無に有意差はなかった。また、在胎週数においても、感染群では38.5週、非感染群では39.1週と有意差を認めなかった。

(表 1、2)

b. 内服および注射薬による子宮収縮抑制剤の投与を流早産徴候として、全妊娠経過における同徴候の有無について検討した。流早産徴候は非感染群では24/76例(32.4%)でみられたのに対し、感染群では2例(22.2%)で、流早産徴候の有無に有意差はなかった。(表3)

c. 全妊娠経過における妊娠中毒症の有無について検討した。中毒症は非感染群では14/75例(18.6%)にみられ、感染群では1/9例で有意差をみとめなかった。(表4)

d. 分娩後の胎盤所見から、胎盤剥離徴候の有無を検討したが、両群で剥離を認めた症例はなかった。(表5)

e. 経膣分娩例において、陣痛発来より児娩出までを分娩時間として検討を行った。感染群(5例)は平均6.3時間であったのに対し非感染群(47例)では平均7.6時間であり、有意差はみられなかった。(表6)

f. 経膣分娩例において、陣痛開始から児娩出までの出血量を分娩時出血量として検討した。感染群では平均360mlで非感染群では平均497mlであり、有意差は認められなかった。(表7)

g. 分娩様式については、経膣分娩、陣痛開始前の選択的帝王切開および陣痛開始後の緊急帝王切開に分類し比較した。感染群では各々、7例(77.8%)、1例(11.1%)、1例(11.1%)であり、非感染群の69例(79.3%)、8例(9.2%)、10例(11.5%)と比較し各分娩様式間で有意差を認めなかった。(表8)

h. 母のHCV genotypeについて感染群と非感染群で検討したが、一定の傾向はみられなかった。(表9)

3) 感染した児の予後に関する検討(図1)。

感染した9症例は、5例が母親の予視的スクリーニング群からの症例(症例1~5)、4例は母親がHCVキャリアであるため当院に紹介された例(症例6~9)であった(経過観察期間:1年2か月~14年2ヶ月)。全症例で臨床的な肝炎症状等はみられず無症候性で、またIFN治療を施行した症例はなかった。3歳を過ぎた7例のうち4例(57.1%)で持続感染に移行した。自然寛解した3例では検出されるウイルス量が 10^1 copies/mlと極小量で、またHCV抗体は早期に陰性化した。これに対し持続感染例においては、HCV-RNAは、症例9を除いて生後早期より陽性化し、初回に検出されたウイルス量は高値($<10^5$ 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ており、また中等度の上昇が乳児期から幼時期前半にみられることが多かった。さらに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、症例2を除いてALTおよびウイルス量ともに安定して経過していた。自然寛解例と持続感染例間において分娩様式およびgenotypeを比較したが一定の傾向はみられなかった。

D. 考察

HCV-RNA陽性母親での感染率は7.6%であり、新規の感染児がみられたものの感染率はこれまでの諸家の報告と同様であった。妊娠時および分娩時における母子感染の危険因子として、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が得られなかった。これは、新規の感染例がみられたものの、母体および感染児の症例数が少なく十分な統計学的パワーに達していないことが理由の一つとも考えられた。今後は本年作成の母子感染因子同定のためのデータシート(図 2)により多施設での症例数の蓄積とデータの収集を行っていくため、その結果に期待がもたれる。

今回の検討でも分娩様式による感染率の差は認められなかった。母体ウイルス量が分娩時の感染を決定する因子であることは明確であるが、妊娠経過中にはウイルス量の減少効果をねらった治療ができない以上、積極的に母子感染防止を狙った介入は分娩方法の選択にある。帝王切開術は母体に対しては侵襲が高く、その適応には慎重にならざるを得ないが選択的帝王切開のエビデンスが得られれば母子感染防止の面からも有効な感染防止の手段となりえる。本年作成したデータシートはこの点を考慮してウイルス量を測定する時期および測定法を明確化されており、データの集積により母体ウイルス量と分娩様式との関連が明らかになってくるものと思われる。さらに母体ウイルス量とその測定時期は、分娩時間および出血量等の分娩時期周囲の因子にも関連した因子であるため、収集されたデータを新しい統計学的手法(データマイニング法)を用いることで、得られたデータを因子間の関連をも含め有機的に解析することが可能となり、これにより日常臨床診療上において指標となる「母子感染危険因子のスコア化」を行うことも可能となってくる。

本研究においては感染した児の 57.1%が持続感染に移行した。感染児の中で 3 歳に達す

る例がみられなかったため昨年と同じ比率であった。症例 9 は ALT の上昇とともにウイルス量が大きく変動し、また ALT の著明な変動がみられたにもかかわらず持続感染に移行した症例 2 とも経過の異なる 3 歳未満の症例であり、今後自然寛解に至ることが期待できる。本研究での自然寛解例は、検出されるウイルス量が 10^1 copies/ml と極少量であった例のみであり、一定以上のウイルス量が検出された例の中から自然寛解した例はみられていない。この意味で、症例 9 をウイルス免疫学的に詳細に経過観察することは、自然寛解の機序にとって興味深いものと思われる。

E. 結論

- 1) HCV-RNA 陽性母親での感染率 6.8%であった。
- 2) 妊娠および分娩時期における有意な感染危険因子は認められなかった。
- 3) 3 歳以降の症例で自然寛解例は 42.9%であり、ウイルス量は低値で推移した。一方、持続感染例においては、ウイルスは早い時期より陽性化し、高ウイルス量である傾向がみられた。
- 4) 母子感染危険因子および臨床診療上において指標となる母体血中ウイルス量を明らかにするためには、多施設による統一されたデータの収集が必要であり、これを目的としてデータシートの作成を行い、データ収集システムを構築した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(論文発表)

大戸 齊. 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.

大戸 齊、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.

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.

(学会発表)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 分娩時期 P=0.59

	満期産	早期産
感染(-) n=92	78 (84.3%)	14 (15.7%)
感染(+) n=9	8 (88.9%)	1 (11.1%)

表2. 在胎週数 P=0.36

	在胎週数(週)
感染(-) n=67	38.5 (30.1~41.6)
感染(+) n=9	39.1 (35.9~41.8)

表3. 流早産徴候* P=0.71

	有り	無し
感染(-) n=76	24 (32.4%)	52 (67.6%)
感染(+) n=9	2 (22.2%)	7 (77.8%)

表4. 妊娠中毒症 P=0.50

	有り	無し
感染(-) n=75	14 (18.6%)	61 (81.4%)
感染(+) n=9	1 (11.1%)	8 (88.9%)

※子宮収縮抑制剤の投与
(内服、静注)を受けたもの

表5. 胎盤剥離徴候

	有り	無し
感染(-) n=74	0 (0%)	74 (100%)
感染(+) n=9	0 (0%)	9 (100%)

表6. 分娩時間
(陣痛発来から児娩出まで)P=0.624

	分娩時間(時間)
感染(-) n=47*	7.6±5.6 (0.8~26.3)
感染(+) n=5 §	6.3±3.3 (3.1~10.1)

* : 経膈分娩のみ

§ : 経膈7例のうち2例は時間不明

表7. 出血量
(陣痛発来から児娩出まで) P=0.62

	出血量(ml)
感染(-) n=57	497±418 (90~2300)
感染(+) n=5 §	360±143 (220~565)

§ : 経膈7例のうち2例は不明

表8. 分娩様式 P=0.98

	経膈分娩	待期的 帝王切開	緊急 帝王切開
感染(-) n=87	69 (79.3%)	8 (9.2%)	10 (11.5%)
感染(+) n=9	7 (77.8%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)

表9. 母のゲノタイプ $P=0.47$

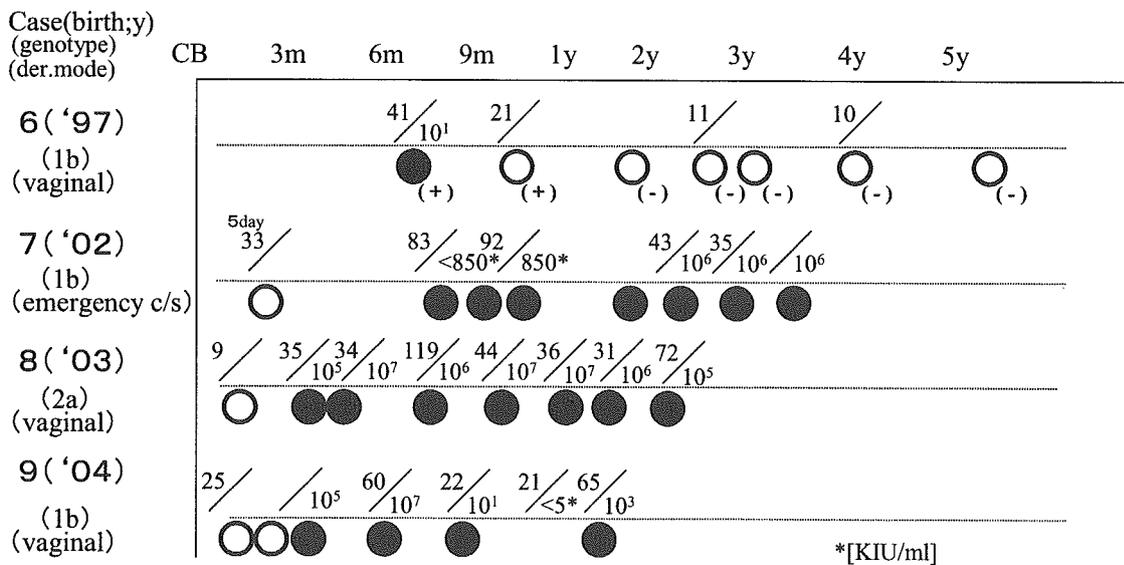
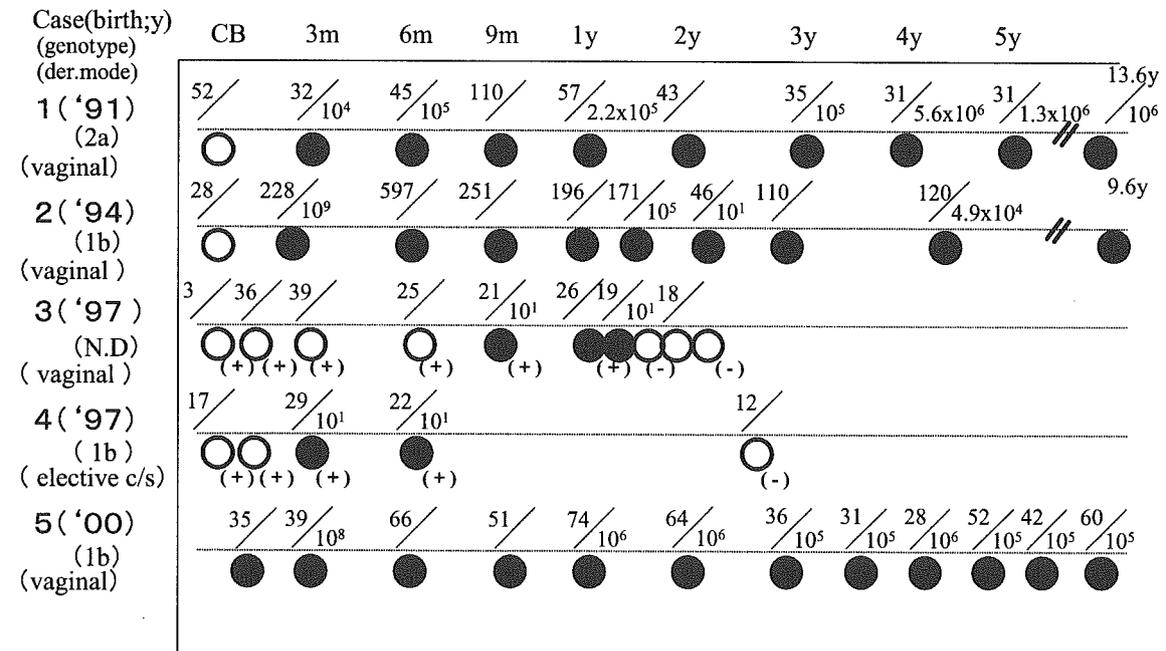
	1b	2a	2b
感染(-) n=94	50 (52.2%)	31 (33.7%)	13 (14.1%)
感染(+) n=9	5 (66.7%)	4 (33.3%)	0 (0%)

図1 感染児の臨床経過

ALTおよびHCV-RNAの推移

ALT / HCV Titer [copies/ml]

 ● :HCV-RNA(+)
 ○ :HCV-RNA(-)
 (+) or (-) :HCV-Ab



※Case1~5は前方視的スクリーニング症例で、Case6~9は母親がキャリアのため紹介された症例

図 2 HCV母子感染危険因子データシート

記入日

症例番号 _____ 施設名 _____ 担当医 _____

母のイニシャル _____ 母の生年月日 _____ 母の職業 _____

母の喫煙歴 有 無 不明

母のアルコール歴 有 無 不明 具体的に: _____

Drug abuse 有 無 不明 具体的に: _____

入れ墨 有 無 不明 具体的に: _____

HIVの共感染 有 無 不明

HBVの共感染 有 無 不明 HBsAg, HBeAg, HBeAb, HBcAb

HTLV-1の共感染 有 無 不明

HCVの罹病期間 _____ 年

肝炎歴 _____

肝生検既往 有 無 不明 肝生検所見 F0 F1 F2 F3 F4 A0 A1 A2 A3

HCVの感染経路 母子感染 輸血後感染 家族内水平感染 Drug injection 不明 その他...

輸血歴 _____ 歳時

母のgenotype 1b 2a 2b other 母のserotype _____

HCV-RNA量初期(ハイレンジ) _____ (RT-PCR) _____

HCV-RNA量中期(ハイレンジ) _____ (RT-PCR) _____

HCV-RNA量分娩前(ハイレンジ) _____ (RT-PCR) _____

HCVcore抗原初期 _____

HCVcore抗原中期 _____

HCVcore抗原分娩前 _____

妊娠中の肝機能異常 有 無 不明

ALT最高値 _____

早流産徴候 有 無 不明 (※子宮収縮抑制剤の投与を受けたもの/妊娠中の腹痛・腰痛を認めたもの)

妊娠高血圧症候群 有 無 不明 (※日本産婦人科学会による)

絨毛膜羊膜炎 有 無 不明 (※臨床的診断:岡田ら 1994)

児出生体重 _____ g 児の性別 男 女

分娩時期 早期産 満期産 過期産 在胎週数 _____ 週

分娩様式 自然分娩 吸引分娩 予定帝王切開 緊急帝王切開 (※予定帝王切開は「陣痛発来以前の帝王切開')

自然分娩、吸引分娩の場合

胎盤剥離徴候 有 無 不明

破水から分娩までの時間 _____ 時間 破水から分娩までの出血量 _____ ml

帝王切開の場合

その適応 _____

母のHLA-A _____ HLA-B _____ HLA-DR _____

児のHLA-A _____ HLA-B _____ HLA-DR _____

平成17年度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)

「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」分担研究報告書

(1) 分担研究報告書(HBV 母子感染予防対策)

分担研究者 稲葉 憲之 獨協医科大学病院病院長
研究協力者 喜多 恒和 防衛医科大学校病院 産婦人科 講師
塚原 優己 国立成育医療センター周産期診療部産科 医長
谷口 晴紀 三重県立総合医療センター 産婦人科 医長
小林 信一 国立成育医療センター 膠原病・感染症科 医師
佐久本 薫 琉球大学医学部附属病院 周産母子センター 助教授
山崎 一美 奈良尾病院 内科 院長
松田 秀雄 防衛医科大学校病院 産婦人科 助手
大島 教子 獨協医科大学 産婦人科 講師
西川 正能 獨協医科大学 産婦人科 助手
池田 綾子 獨協医科大学 産婦人科 大学院生

研究要旨

昨年、厚生労働省森島分担班の調査報告(森島恒雄:ウイルス母子感染防止に関する調査研究、わが国におけるB型肝炎母子垂直感染防止の現状と問題点—全国調査から—平成13年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書、2004)が新聞の一面を飾った。即ち、キャリア化児の約3割が医療側のインフォメーション不足から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(厚生省方式,1986)を受けていなかったという調査事実である。これを受けて厚生労働省(雇児母発第0427003号、2004)、日本医師会や日本産婦人科学会・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。周知徹底も大切であるが、担当医師の不手際を未然に防止可能な「予防法」の確立が急務である。申請者が従来より指摘してきたように現行の厚生省方式自体の見直しを検討し、対策漏れ防止に寄与したい。

厚生省方式の問題点とは何であろうか。厚生省方式の骨子は、出生直後に高力価ヒト免疫グロブリン(HBIG)を投与、生後2ヶ月目に再度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ヶ月、5ヶ月に追加接種する方法である。最大の疑問点は初回ワクチン接種を生後2ヶ月まで待つ必要があるかどうかである。このためにHBIGが2回必要となり、保護者・医療者双方の労力が増え、医療資源は浪費され、キャリア化児の3割もの脱落症例が生じることになるからである。当時の新生児免疫応答能に関する「常識」からすれば必ずしも

責められるべきものではないが、成熟新生児であれば生直後に十分な免疫応答能を有しているとの現代の「常識」から当然改善すべきである。出生直後(生後 24 時間以内)HB ワクチン接種の有効性は既に HBV 母子感染自然史並びに十分なインフォームド・コンセント(IC)を得て実施された新生児ワクチン接種臨床研究により証明されており、一方新生児に投与された HBIG は少なくとも3ヶ月間有効であることが臨床報告より確認されており、早急に「新方式」(生後 24 時間内 HBIG・ワクチン同時投与、生後1ヶ月ワクチン追加接種)の前方視的臨床研究を実施し、同方式の有用性を検証したい(獨協医大方式:学内生命倫理委員会承認済み)。本研究において出生児の保護者(キャリア母及び父親)が既にその有効性が認められた千葉大方式(=厚労省大戸班方式に準ずる)や厚生省方式、あるいは新方式、どれを選んでも対応可能な倫理的配慮は不可欠である。

研究の目的

バイオハザードが少なく、経済的且つ省力的(患者・医療サイド)で、「対策漏れ」が無い B 型肝炎ウイルス(HBV)母子感染予防法(新方式)を他施設共同臨床試験にて緊急に確立する事である。その必要性については既に概要で述べたが、再度強調したい。現在実行されている厚生省方式の医学的・社会的貢献・意義は真に大なるものがあるが、前述した厚生労働省森島分担班の調査報告でも明らかなように方式自体の見直しが必要である。申請者は以前より生後 24 時間内に HBIG とワクチンを同時に実行し、その後生後1ヶ月と3ヶ月にワクチンのみ追加接種を行い(千葉大方式=厚労省大戸班方式に準ずる)、厚生省方式と同等の成績が得られるとの報告をしてきた。千葉大方式(厚労省大戸班方式に準ずる)は米国 CDC 方式にはほぼ同じであるが、新方式は 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、前方視的多施設共同研究を立案した。

研究方法

① 新方式の多施設共同実施

a)妊婦 HBe 抗原陽性

- ・生後 24 時間内に HBIG・ワクチン同時開始

- ・1カ月健診時追加ワクチン接種

b)妊婦 HBe 抗原陰性

- ・生後 24 時間内にワクチン同時開始

- ・1カ月健診時追加ワクチン接種

②前方視的研究

- ・出生児の経時的フォローアップ

HBs 抗体、抗原、肝機能など

本研究において出生児の保護者(キャリア母及び父親)がいずれの方式(厚生省方式、千葉大方式=厚労省大戸班方式に準ずる、新方式)を選んでも対応可能な倫理的配慮は不可欠である。獨協医大方式を選択しても、生後 3 ヶ月で千葉大方式(厚労省大戸班方式に準ずる)に変更可能であり、選択の余地を残すべきである。また、新方式について各施設において生命倫理委員会の承認を得る。

研究結果

①当科では、HBe 抗原陽性妊婦から出生した

10 名児に対し、千葉大方式(厚生省大戸班方式に準ずる)による HBV 母子感染予防を行ってきたが、6ヶ月目の採血で全例において、HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性という結果を得ている。

②また新方式では3名に施行し、2名において3ヶ月目の採血でHBs 抗原は陰性、HBs 抗体が陽性で、母子感染予防効果が確認された。残りの1名は、出生時臍帯血および直接採血(生後4日目)でHBs 抗原が検出された子宮内感染例である。

考察

新方式は a)HBV 母子感染の自然史、b)HBe 抗原陽性キャリア妊婦の出生児における HBIG 単独予防法の成績、c)新生児 HB ワクチン接種臨床試験による新生児免疫応答の証明、に基づいて立案された、EBMに合致した方法である。今回の症例における結果は少ないながら新方式が HBV 母子感染予防に十分な効果を持つことが示唆された。

結論

新方式の予備試験ともいうべき千葉大方式(厚生省大戸班方式に準ずる)での臨床成績は厚生省方式に比較して全く有意差が認められない。ワクチン接種を生後24時間以内(母子入院中)に開始し、月齢1ヶ月の追加ワクチン接種により、児は生後3ヶ月以内(投与HBIGの有効期限内)に自前のHBs 抗体を獲得し、追加のHBIG 投与は省略出来、検査回数も厚生省方式に比して少ない。追加ワクチン接種は母子1ヶ月健診時に行うため、特別な通院を全く必要としない。即ち、経済的(年間約9億円の節約)、省力的(出産後の褥婦にと

って通院は1回でも少ない方が良いことは言を待たない)、バイオハザードのより少ない(HBIG 投与は一回)予防法である。更に重要なことは新方式では母子1ヶ月健診までに全てが終了し(一医師一施設完結型)、予防対策のために特別な通院を必要とせず、厚生省方式とは異なり「予防対策漏れ」が防止できるメリットがある。厚生省方式は生後2ヶ月、3ヶ月、5ヶ月に特別な通院を要し、従って他院(小児科)に紹介する確率が高くなり、これに出生児保護者の「意思」が加わり、「対策漏れ」が高くなるのは当然と言えよう。

研究発表

①論文等

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

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—とくに B,C 型肝炎ウイルスについて—: 産婦人科治療 90:617-623,2005

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

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

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—A 型、C 型肝炎ウイルスについて—: 産婦人科の実際: 周産期感染症ハンドブック(in press)

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

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

②学会発表

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

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パ^o外の再

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

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

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

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

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

(2) 追加分担研究報告書

当科における HCV 母子感染成績

分担研究者 稲葉 憲之 獨協医科大学病院
病院長

協力研究者

大島教子 獨協医科大学産婦人科
池田綾子 同
西川正能 同
渡辺 博 同
庄田亜希子 同
岡崎隆行 同

妊婦における HCV RNA 陽性率

1365 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、更に 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。

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 94 名の出生児 114 名を定期的に且つ前方視的にフォローアップし、HCV 感染状況を調査した。フォローアップ期間は 6-112 ヶ月間である。13 名の児が HCV RNA 陽性となり、少なくとも 6 ヶ月間 HCV RNA 陽性が持続し、母子間における HCV genotype は全母子ペアにて一致をみた。即ち、HCV キャリア妊婦の出生児における母子感染率は 11.4% となり、その陽転時期は臍帯血から月齢

3 ヶ月に及んだ。また、これらのキャリア化児は全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 13 名中 6 名、46.2% に見られた。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。

HCV 母子感染のリスクファクター

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(今回の対象に HCV と HIV の混合感染妊婦は存在しない)。

① キャリア妊婦分娩時 HCV RNA-titers

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 は感染力の最も確かな指標であり、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。しかし 10⁵ copy/ml 以下では母子感染は認められておらず、低い titer では母子感染は生じ難いと考えられた。

② キャリア妊婦 HCV RNA genotype

Okamoto 等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。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 キャリア妊婦の分娩時肝炎発症

母体が分娩時に ALT ≥ 110 の群と ALT < 110 の群を比較したところ、前者で高い母子感染率が得られたが有意差 (p=0.05) は認められなかった。

キャリア化児の予後

13 名のキャリア化児は HCV RNA 陽転後少

なくとも 6 ヶ月以上持続して血中 HCV RNA 陽性で、8 名の児は観察期間中 HCV RNA 陰性になる事は無かった。他方、4 名のキャリア化児はキャリア成立後、血中 HCV RNA 持続陰性となり、脱キャリア化が示唆された。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 ヶ月後に再びキャリア状態 (HCV RNA 陽性>6 ヶ月) になった。

即ち、HCV 母子感染率は 11.4% であり、キャリア化児の約 30.8% が脱キャリア化する事が示された。

表1 母子感染の有無と分娩様式（調査期間が明らかなもの）

母子感染あり			母子感染なし			転帰	
分娩様式	調査期間	転帰	分娩様式	調査期間	転帰		
CASE 1	NSD	63M	脱キャリア(36M)	CASE 5	NSD	12M	脱キャリア化
CASE 2	NSD	42M	一時陰性化	CASE 6	NSD	18M	
CASE 3	NSD	24M		CASE 7	NSD	9M	
CASE 4	NSD	17M					
CASE 8	NSD	6M		CASE 20	NSD	24M	
CASE 9	NSD	8M		CASE 21	NSD	12M	
CASE 10	NSD	84M		CASE 22	NSD	12M	
CASE 11	C/S	24M		CASE 23	緊急C/S	37M	
CASE 12	C/S	24M		CASE 24	NSD	16M	
CASE 13	NSD	112M		CASE 25	NSD	12M	
CASE 14	NSD	12M		CASE 26	NSD	8M	
CASE 15	NSD	36M		CASE 27	NSD	10M	
CASE 16	緊急C/S	24M		CASE 28	NSD	9M	
CASE 17	NSD	6M		CASE 29	予定C/S	12M	
CASE 18	NSD	24M		CASE 30	NSD	12M	
CASE 19	C/S	9M		CASE 31	NSD	6M	

表2 HCV母子感染

(児キャリア化率、HCV RNA陽転時期、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
114	6-84M	13 (12.0%)	CB-3M	6 (46.1%)	4 (30.7%)

M: months、CB: cord blood *: sALT 110IU/l以上

表3 分娩時母体肝炎発症と母子感染

(帝王切開分娩を除く)

母体血清 ALT 値	n	HCV キャリア化児数
< 110IU/l	67	9 (13.4%) *
≥110IU/l	5	2 (40.0%)*

*:ns (p=0.16)

平成17年度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)

「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」分担研究報告書

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

分担研究者 松井 陽 (筑波大学臨床医学系小児内科教授)

共同研究者 須磨崎 亮(筑波大学臨床医学系小児内科助教授)

工藤 豊一郎(筑波大学臨床医学系小児内科講師)

研究要旨

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。筑波大学小児内科関連施設におけるC型肝炎ウイルス抗体陽性母体およびHBs抗原陽性母体の頻度はそれぞれ0.4%であった。B型肝炎ウイルスではHBs抗原陽性母体から出生した13例のうち2例が感染した。これら2例は2例とも中国人の母親から出生しており、適切な感染防止策を行ったにもかかわらず感染していた。わが国の人種の多様化によって疫学的変化が見られており、今後感染防止対策の見直しが必要かどうか観察が必要と思われた。

A. 研究目的

C型およびB型肝炎ウイルス母子感染は将来の肝炎、肝硬変、肝がん等の予防の上で重要であり、肝炎等克服緊急対策研究事業において従来より疫学研究が行われている。

しかし疫学的状況は常に変化しており、新しい情報は常に継続した調査から得られる。C型およびB型肝炎ウイルス母子感染の今後の動向を把握するため疫学的研究を2005年1月より改めて行った。

B. 研究方法

(C型およびB型肝炎ウイルス母子感染の前方視的疫学研究)

筑波大学小児内科関連施設において、通

常の診療手順および白木らによる「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」に則り分娩を予定した母体についてHCV抗体・HBs抗原を検索し、抗体陽性の場合にはHCV RNAを検索した。HCV RNAの定量には定量的PCR法(ロシュ社・アンプリコアモニター法)を使用した。

これらのマーカーが陽性であった場合に、通常の診療として病状の説明を行い、下記の筑波大学医の倫理委員会において承認を得た様式を用いて妊産婦に本疫学調査への協力を依頼した。すなわち匿名での筑波大学への分娩時情報の提供を依頼し、可能であれば分娩時血清の提供を依頼した。文書で了解が得られた場合に研究に参加するものとした。

出生した児は通常の診療手順および白木らによる「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」に則り、定期的追跡および／または B 型ワクチン接種を受けた。

児に感染が発生した場合は専門性に鑑みて通常の診療手順に則り筑波大学小児内科を紹介受診するものとした。

(倫理面への配慮)

上記の手順およびこれに使用する様式については、「疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)」に則り、筑波大学医の倫理委員会において審議の上承認を得、筑波大学関連施設において承認を得た。

C. 研究結果

1. C型肝炎ウイルス母子感染の前方視的疫学研究(表1)

2005年1月以後、筑波大学小児内科関連施設において HCV RNA 陽性妊婦から出生した児は5例見出された。これらの児を最長6カ月間追跡したが、感染児は見出されなかった。HCV 抗体陽性妊婦は妊娠 3,211 例中 13 例(0.4%)であった。

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児の追跡期間は1-6カ月であった。また 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。

2. B型肝炎ウイルス母子感染の前方視的疫学研究(表2)

HBs 抗原陽性の母親から出生した児は

3,211 例中 13 例(0.4%)見出された。このうち 48 時間以内の適切な HBIG 接種にも関わらず 13 例中 2 例で感染がみられキャリア化した。HBs 抗原陽性の母親 13 例のうち中国人など外国人が 5 例(38%)であり、感染例の母親は 2 例とも中国人であった。

D. 考察

平成 16 年度肝炎等克服緊急対策研究事業における「C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」総括研究報告書では、HCV 抗体保有妊婦の頻度は概ね 0.4-0.7% とされている。また、同事業において大戸らは、妊婦の世代が若くなると共に陽性率が低下する傾向にあったことを指摘している。

正確に対比すべき統計を欠くものの筑波大学関連各施設および筑波大学病院において HCV 抗体陽性妊婦の頻度は従来に比べて低下傾向であり、今回の 0.4%という値はその傾向を裏付けたと思われる。今後この傾向が持続するかどうか、継続した調査が必要である。

B 型肝炎ウイルスについても、母子感染防止事業が開始された当時、妊婦の約 1%が HBs 抗原陽性であったことと比較して、今回の 0.4%という値は低値であった。

しかし、HBs 抗原陽性妊婦の内訳はかつてと比べて様変わりしており、その 38%は外国人の母親で占められていた。日本人妊婦に限定すれば、HBs 抗原陽性妊婦の頻度は 0.2%程度に低下していると思われる。このことは従来の B 型肝炎母子感染防止事業の有効性を裏付ける一方で、国内の人種の多様化によって感染防止対策も対応を迫られる可能性を示している。

ことに、児への感染が成立した 2 例は 2 例と

も母親が中国人例であった。今後ウイルスゲノタイプやウイルス量の検索を行い、アジア型のB型肝炎ウイルスであったのかどうか、母親への感染経路はどのような経路であったか、検討する予定である。なお母親の1例はHCV抗体陽性(HCV RNA 陰性)・HBs抗原陽性・梅毒TPHA抗体陽性の重複感染例であった。また2例の父親は1例は中国人、1例は日本人であった。

E. 結論

C型肝炎ウイルス感染母体は減少の傾向にあると推察される。

一方、B型肝炎ウイルス感染母体は日本人では減少傾向にあるものの、わが国の人種の多様化を反映した変化が観察され、新たな対策が必要かどうか今後も注意を要する。

F. 健康危険情報

該当せず。

(日本人におけるHBs抗原陽性妊娠の頻度は低下する一方で、中国人など外国人がHBs抗原陽性の母子感染の母体として増加しており、感染成立率も高いことが疑われた。)

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

表 1. 2005 年 1 月 1 日から 10 月の HCV 感染母体児の追跡状況

病院略称	分娩総数	HCV 抗体陽性	RNA 陽性妊婦	RNA 陽性患児
A	483	5	3	0/2
B	404	2	0	0/0
C	717	3	1	0/1
D	853	1	1	0/1
E	480	1	0	0/0
F	274	1	n.a.	n.a.
計	3,211	13	5	0/4

表 2. 2005 年 1 月 1 日から 10 月の HBV 感染母体児の追跡状況

病院略称	分娩総数	HBs 抗原陽性	HBs 抗原陽性患児
A	483	4	1/4
B	404	6	1/6
C	717	2	0/2
D	853	0	0/0
E	480	0	0/0
F	274	1	0/1
計	3,211	13	2/13

HCV 母子感染例に対する PEG-IFN 単独療法

分担研究者	国際医療福祉大学附属熱海病院 小児科	藤澤知雄
研究協力者	同上	乾あやの、十河剛
	東邦大学附属佐倉病院小児科	小松陽樹

研究要旨

HCV 母子感染例における PEG-IFN 単独療法の効果と安全性について検討した。現在のところ投与例は5例であり、全例 genotype II であった。HCV RNA 量が 1,000 KIU/ml 以上の高ウイルス群の2例では、投与中に HCV RNA は陰性化せず、1例が中止し、1例は成人最大投与量まで増量した。残りの3例は経過中に HCV RNA は陰性化し、1例は著効を示している。副作用は全例で発熱がみられたが、それ以外の症状は従来の IFN に比して軽微であった。PEG-IFN は利便性が高く、母子感染の C 型慢性肝炎小児例で安全に施行することができる。

A. 研究目的

小児の HCV 感染はその約 80%が輸血関連で、約 10%が母子感染である。HBV と異なり HCV ではワクチンが開発されておらず、有効な治療法は現時点では Interferon(IFN)製剤を用いたものである。小児の C 型肝炎は、輸血関連による HCV 感染は献血スクリーニングにより激減したが、HCV 母子感染は依然として存在する。小児での従来の IFN 単独療法は、成人に比して効果も高く、副作用も少ない。しかし、週 1 回の投与で十分な効果が得られる Pegylated-IFN(PEG-IFN)が開発され、成人では多数の使用例があるが小児での使用経験はきわめて少ない。我々は母子感染例における PEG-IFN 単独療法の効果と安全性について検討した。

B. 研究方法

HCV 母子感染による C 型慢性肝炎患児 5 例に対して、Pegylated-Interferon α 2a(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。投与方法は、PEG-IFN を $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ あるいは $100\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{回}$ (最大投与量 $180\mu\text{g}/\text{回}$)を週 1 回、計 48 週投与した。経過中は、投与前に血液検査を行い、好中球数が $750/\text{mm}^3$ 未満あるいは血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満で半量に減量し、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満あるいは血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ 未満あるいは Hb が $8.5\text{g}/\text{dl}$ 未満で中止とした。HCV RNA ウィルス量はアンプリコアインジ法で行い、 $5\text{KIU}/\text{ml}$ 未満になった場合は、アンプリコア定性法に変更した。効果判定は、①著効(SVR)：PEG-IFN 終了後 6 か月後の HCV RNA 定性が陰性、②再燃：PEG-IFN

終了時の HCV RNA 定性が陰性で 6 か月以内に陽性化、③無効:PEG-IFN 終了時に HCV RNA 定性が陽性でそのまま持続、とした。

(倫理面の配慮)

倫理面については、当院倫理委員会に承諾を得て書面にて患児の保護者にインフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

投与例の男女比は 3:2 で投与時年齢は 6-14 歳(平均 8.6 歳)であった。HCV genotype は II a が 4 例、II b が 1 例で、投与前のウイルス量は 11-3,500KIU/ml(平均 1264.2 KIU/ml)であった。投与経過中のウイルス量の推移は図のごとくで、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 μ g/回へ増量した。現在までに PEG-IFN が終了しているのは 2 例で、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、全身倦怠感などのその他のインフルエンザ症状は 2 例(40%)、局所の発赤・腫脹が 1 例(20%)、脱毛 1 例(20%)、発疹 1 例(20%)で、成人で高頻度にみられる抑鬱傾向はみられなかった。

D. 考察

PEG-IFN 単独療法は、従来の IFN 療法より①投与回数が少ない、②副作用が軽微であるという点で患児の QOL の面では良好であった。しかし、効果については 2 例について経過中 HCV RNA が 12 週までに陰性化し

なかった。成人の PEG-IFN 療法ではこのような症例では著効はほとんど期待できないため、患家に説明し、1 例は 31 週まで続行して断念し、1 例は 13 週目から最大投与量まで増量した。これら 2 例は、genotype II a にもかかわらず、投与前の HCV RNA 量は 1000 KIU/ml と高値であった。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。今後、PEG-IFN の小児至適投与量の検討をする必要がある。

E. 結論

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十分に小児でも可能な治療法である。経過中に HCV RNA が陰性化せず、中断あるいは増量をした症例が各々 2 例あり、今後小児至適投与量を検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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)

2. 学会発表

1). 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 α 2a 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)