

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

鳥取大学医学部周産期・小児医学 長田郁夫, 飯塚俊之, 岡本 学, 村上 潤, 神崎 晋
鳥取大学 白木和夫
鳥取大学医学部ウイルス学 日野茂男

研究要旨

C型肝炎ウイルス(HCV)母子感染小児の臨床経過を検討した。母子感染率は13%であった。生後6カ月以前にHCV感染は成立するが、幼児期にHCV RNAが陰性化するいわゆる寛解例が少なからず存在した。HCV RNA持続陽性例では、トランスアミナーゼ値の上昇が乳児期から認められることが多かったが、一旦は軽快傾向を示した。その後もHCV RNAが持続陽性である場合、トランスアミナーゼ値が再度悪化しており、定期検査を継続することが必要と考えられた。

A. 研究目的

C型肝炎患児の治療方針を確立するためには、感染した児の臨床経過を明らかにする必要がある。小児期の最も重要な感染経路である母子感染によるHCV感染小児について、HCV母子感染率ならびに感染小児の臨床経過について検討した。

B. 研究方法

1) 前方視的観察によるHCV母子感染小児の臨床経過の検討

1989年から2004年の間に、鳥取大学医学部附属病院ならびにその関連病院小児科を受診したHCV RNA陽性妊婦から出生した児を前方視的に検討した症例で、6カ月以上の追跡調査が可能であったHCV母子感染小児を対象とした。HCV母子感染小児とは、出産前後の妊婦のHCV RNAが陽性であることと、

その出生した児が2回以上HCV RNA陽性であることを条件とした。HCV RNA陽性の妊婦ならびに小児は全例HCV抗体陽性であった。

HCV母子感染小児に対して、前方視的にAST, ALT, HCV抗体, HCV RNAを測定した。血液検査は原則として1, 3, 6, 9, 12カ月、それ以降は6カ月毎に検査したが、トランスアミナーゼ値が異常の場合は、より細かくフォローした。

なお、鳥取県では1992年4月から鳥取県C型肝炎母子感染防止事業として県下産科施設での妊婦HCV抗体検査並びにその出生児に対する前方視的調査を指定小児科施設で行っており、この事業の対象例を「事業例」とした。HCVキャリア妊婦からの出生児における母子感染率については事業例で検討した。

2) 後方視的観察によるHCV母子感染小児の

臨床経過の検討

肝障害などを契機とし鳥取大学医学部附属病院小児科に紹介され、精査の結果 HCV 母子感染小児と診断、6 ヶ月以上の経過観察が可能であった症例を対象とした。この場合の HCV 母子感染小児とは、HCV 感染小児の家族調査で、母親が HCV 抗体陽性である場合とし、その他の家族が HCV キヤリアであるかは問題としなかった。

HCV 母子感染小児は、紹介病院での血液検査結果も含めて後方視的に検討を行い、AST、ALT、HCV 抗体、HCV RNA を調査した。

3) 測定方法

AST と ALT は各施設での正常範囲を使用した。HCV 抗体測定は第2世代 (PHA 法) ならびに第3世代 (EIA 法) で行った、HCV RNA 検出は、nested RT-PCR 法 (測定感度 200 copies/ml) ならびに HCV アンプリモニター定性法 (SRL 社) で測定した。HCV genotype は岡本らの既報に従って測定した。

年齢から観察期間を0ヵ月から6ヵ月未満、6ヵ月から12ヵ月未満、1歳以上は1年毎に区切り、各観察期間内の複数回の検査結果から次のように判定した。各観察期間内の検査結果が、いずれも ALT が正常範囲内である場合を「ALT 正常」としたが、いずれも「AST \geq ALT」の場合と、「AST<ALT」が1回でも記録された場合とに分けた。また1回でも ALT 値が異常と記録された場合を「ALT 異常」としたが、いずれも ALT 100 IU/l 未満の場合を「ALT<100」と、1回でも ALT 100 IU/l 以上を記録した場合を「ALT \geq 100」と判定した。また HCV 抗体や HCV RNA においては、観察期間内の全ての

結果が陰性の場合を「陰性」とし、1回でも陽性の場合には「陽性」と判定した。

(倫理面への配慮)

症例の解析においては個人が特定できるような情報は絶対に外部に漏れないようにした。

C. 研究結果

1) 母子感染率ならびに分娩様式の検討

1992年6月から2004年12月までに鳥取県 C 型肝炎母子感染防止事業として、HCV 抗体スクリーニングを行った妊婦数は 38,574 例であった。そのうち 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た児のうち、出生時から前方視的に 6 ヶ月以上追跡調査した乳児数は 75 例であった。その中での感染児数 (6 ヶ月以上 HCV RNA 陽性持続する症例) は 10 例 (13%) であった。

この 75 例の妊婦の分娩様式の内訳と HCV 母子感染率は、経膈分娩 48 例 (母子感染率 7/48、15%)、予定帝王切開 17 例 (母子感染率 0/17、0%)、緊急帝王切開 4 例 (母子感染率 1/4、25%)、不明 6 例 (母子感染率 2/6、33%) であった。

2) 前方視的観察による HCV 母子感染小児の臨床経過の検討

図 1 に症例毎に各観察期間中の血清中のトランスアミナーゼ、HCV 抗体、HCV RNA の測定結果を表記した。HCV genotype においては、括弧のないものは母親と子どもが同一の結果であったことを、括弧内のものは母親のみの測定結果を示している。HCV 感染小児全例にお

いて、輸血歴はなく、肝障害を引き起こすその他の原因は特定されなかった。

12 例中男 5 例、女 7 例、出生後からの観察期間は 6 ヶ月から 15 年であった。Genotype は 9 例に検討され、1a が 1 例、1b が 4 例、2a が 2 例、2b が 2 例で、症例 4a と症例 4b は姉弟例、症例 6a と症例 6b は兄妹例で、genotype は一致した。

HCV 抗体は全例陽性であった。HCV RNA は全例生後 6 ヶ月までに陽性化している。その内 4 例で、1-4 歳で HCV RNA 陰性化した。

HCV RNA 陰性化 4 例の内、症例 3 は 2 才までの「ALT 異常」の時期の後に、HCV RNA 陰性化と平行してトランスアミナーゼ値も正常化している。症例 4a では、「ALT 正常、AST \geq ALT」のまま、3 歳で HCV RNA 陰性化した。4 歳で再陽転した。症例 5 では、生後 6 ヶ月までは ALT 異常を呈していたが、その後「ALT 正常、AST \geq ALT」の時期を経て、HCV RNA 陰性化している。症例 6b は 1 歳時に HCV 抗体と HCVRNA の陰性化を認めたが、one point の測定結果であった。

「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った。症例 1、2 では、7 歳頃から再びトランスアミナーゼ値の悪化を認めた。観察期間中「ALT 正常、AST \geq ALT」しか示さない症例が 6 例あったが、うち 4 例は HCV RNA は持続陽性であった。

症例 1 は、生後 3 ヶ月から「ALT 異常、ALT \geq 100」を持続し、1 歳での肝生検では、chronic persistent hepatitis と診断し、線維化の進行を認めず、経過観察となった。その後 4 歳頃からトランスアミナーゼ値は正常化した。7 歳頃から再び上昇し、8 歳時の 2 回目の肝生検で

は、chronic active hepatitis であった。IFN 療法は著効を示し、その後 7 年間 HCV RNA 陰性化を維持している。

3) 後方視的観察による HCV 母子感染小児の臨床経過の検討

図 2 に後方視的検討を行った症例を示した。9 例中男 4 例、女 5 例、Genotype を検討した 7 例では、1b が 3 例、2a が 3 例、2b が 1 例で、症例 13a と症例 13b は兄妹例であった。

症例 11 は、12 歳からの 3 年間の経過観察である。「ALT 正常、AST \geq ALT」であるが、HCV RNA は陽性を持続している。

症例 12 は、7 歳からの 10 年間の経過観察であった。HCV RNA は持続陽性で、9 歳から 15 歳まで、「ALT 正常、AST $<$ ALT」であったが、16 歳になってから、ALT 500 IU/l 前後まで上昇し、IFN 療法を開始した。開始 2 ヶ月の段階でトランスアミナーゼ値が正常化し、HCV RNA 陰性化している著効例であった。

症例 13a は、症例 13b の兄で、5 歳から 2 年間経過観察したが、HCV RNA 陰性で、HCV 抗体低値陽性が持続していた。HCV RNA 陰性例であるが、HCV 母子感染疑診例として列挙した。

症例 13b は、生後 8 ヶ月時に Gianotti 病を発症した（保存血清で c100 抗体陽性）が、その後 2 歳時に胃腸炎罹患時の採血で肝障害を指摘され、HCV 抗体陽性、HCV RNA 陽性が判明した。12 歳までは「ALT 異常」を呈していたが、ALT は 100 IU/l 以下のことが多く、たまに 100 IU/l 台になる程度であった。13 歳で ALT 値が 100 IU/l 台となることが多くなり、IFN 療法を開始した。開始後 5 ヶ月の段階で、トランスアミナーゼ値正常化と HCV RNA 陰性

化を持続し、IFN 著効例であった。

症例 14 は、弟を妊娠中に母親が HCV キャリアであることが判明し、家族調査として患児が 4 歳の時、血液検査を施行し、HCV 感染が証明された。ALT 値は正常のことが多く、9 歳時に HCV RNA 陰性化した。

症例 15 は、手術前検査で肝障害を指摘され、HCV キャリアと判明した。1 歳時には ALT 値が 100 前後が持続するため、肝生検を施行したが、non-specific reactive hepatitis と活動性はなく、経過観察とした。2 歳頃から ALT 値は正常化した。

症例 16 (図 3) は 14 歳、症例 17 は 7 歳からのフォローであったが、HCV RNA 持続性で、「ALT 異常」がほぼ持続していた。18 歳時に肝生検施行し、慢性肝炎 (A1F1) と診断、PEG-IFN 施行中であり、現在までのところ著効であった。

症例 17 (図 4) は 7 歳から HCVRNA の持続陽性を確認しているが、トランスアミナーゼ値は正常範囲であったり、100IU/l 前後までの異常を呈していた。8 歳時に肝生検施行し、慢性肝炎 (A1F1) と診断した。

症例 18 は事業例であるが、前方視的観察ができなかった症例である。観察期間は短いものの、HCV 感染が成立した。

D. 考案

鳥取県の HCV 母子感染防止事業による検討から、HCV 母子感染率は 13% であった。従来の報告よりやや高率であったが、HCV RNA 陽性妊婦 116 例中 6 ヶ月以上の経過観察が可能であった出生児は 75 例 (65%) にとどまり、母子感染のリスクの少ない症例が経過観察の対象者から外れている可能性が高く、このこと

が感染率を上昇させている一因と考えられた。

前方視的検討の 12 例と、後方視的検討の 9 例、合計 21 例の HCV 母子感染小児について検討を行った。男 9 例女 12 例と男女比 3:4 であった。HCV genotype は、本邦における HCV キャリアの genotype 分布とほぼ同様の分布を示した。

今回の対象の母親では、感染小児の出産前後で HCV RNA 陽性であったことが確認されているか、HCV RNA 陽性の状況にあったと推察された。また症例 7 を除いて父親の HCV 抗体陽性例はなく、輸血歴など医原性感染を示唆する病歴を有する小児もなく、母子感染以外の感染経路の存在は否定的であった。これらのことから、母子感染による HCV 感染例と判断した。

HCV 母子感染小児の臨床経過に関する前方視的検討から明らかになったこととして、感染例はいずれも生後 6 カ月以内に HCV 感染が確認されている。肝障害を呈した 5 例はいずれも 1 歳までにはトランスアミナーゼ値異常が始まり、3, 4 歳頃に一旦沈静化する傾向が認められた。一部の症例では HCV RNA の陰性化も認められた。HCV RNA 持続陽性例においては、小児期のいずれかの時点で再びトランスアミナーゼ値の上昇を認める傾向があり、IFN 療法の適応時期を考える際に重要な点と考えられた。

今回の検討では、4 例に IFN 療法が施行され、現在のところ全例著効を示す経過である。今回の対象においては、幼児期のトランスアミナーゼ値異常に対しては、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した時期に IFN 療法を選択した。IFN 療法の適切な治療時期については、長期観察され

た症例の集積が必要である。

E. 結論

HCVの母子感染率は13%で、感染は生後6カ月以前に成立し、幼児期にHCV RNAが陰性化するいわゆる寛解例が少なからず存在するが、その後再燃しないかどうかは不明である。HCV RNA 持続陽性例では、トランスアミナーゼ値が正常化しても、再上昇する時期は様々であった。HCV 母子感染小児の長期臨床経過が解明されつつあるものの、成人に至るまでの臨床経過は依然不明であり、定期検査を怠ってはいけない。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 学会発表

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

2) 論文発表

1) Tazawa Y, Nagata I, et al: A possible mechanism of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Hepatol Res 31: 168-171, 2005

2) 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

3) 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.

4) 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.

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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

H. 知的財産権の出題・登録状況

なし。

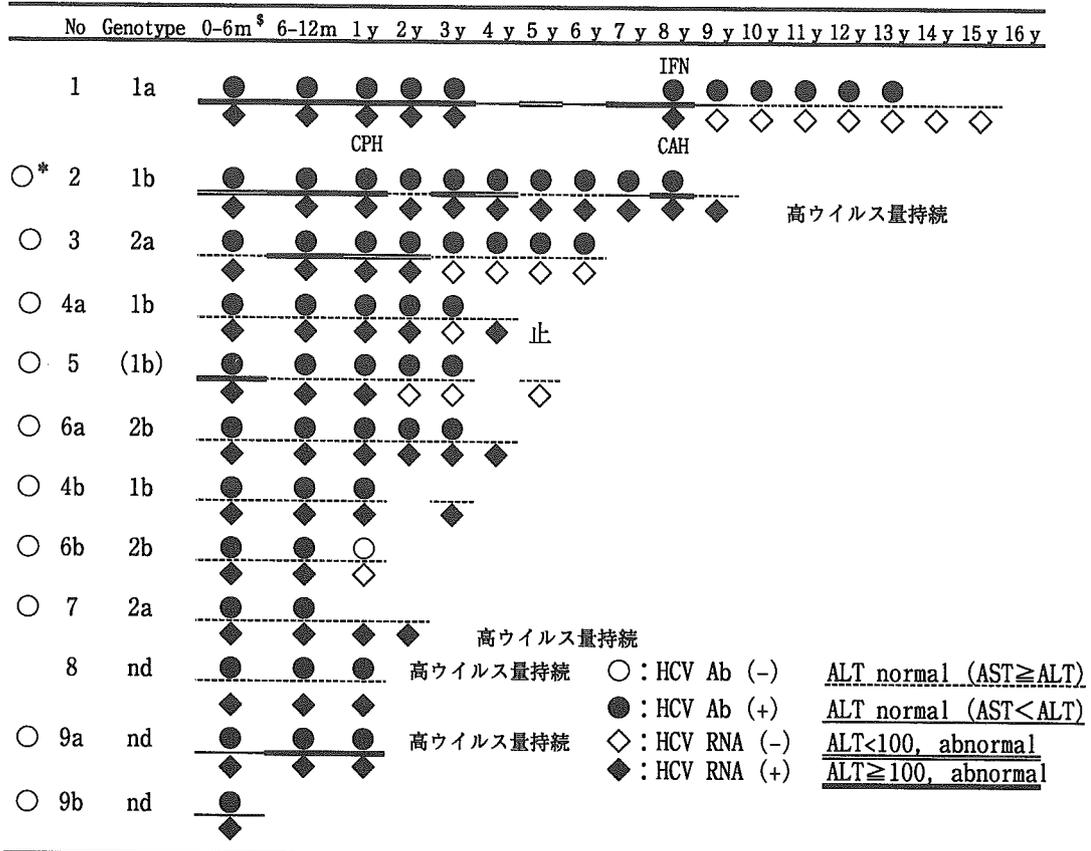


図1 C型肝炎ウイルス母子感染例の臨床経過 ?前方視的検討?

*○印は鳥取県C型肝炎母子感染防止事業例(平成4年6月?)である。
\$全例、生後3カ月の時点ではHCV RNA陽性となっていた。

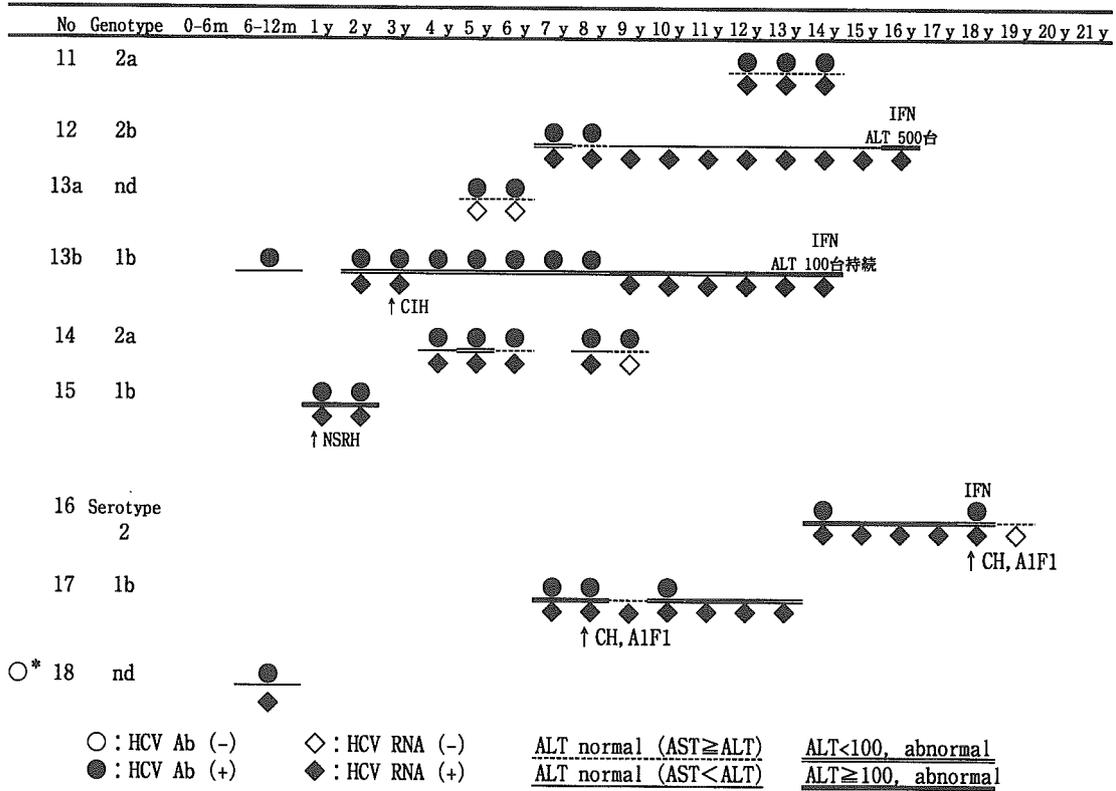


図2 C型肝炎ウイルス母子感染例の臨床経過 ?後方視的検討?

*○印は鳥取県C型肝炎母子感染防止事業例(平成4年6月?)である。

B型肝炎母子間ブロックの現況

分担研究者：久留米大学小児科 木村昭彦

研究協力者：久留米大学小児科 大和靖彦

研究要旨

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、次の結果を得た。(1) 受診率は年齢が上がると共に著しく低下した(13.9%の低下)。(2) HBsAbの再上昇が24症例に見られた。しかし、感染例は見られなかった。(3) 追加接種の対象になった者は8例で、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。今後、HBV母子間ブロックの受診率を上げるため、さらなる啓蒙活動を行うと共に、ワクチン接種方法およびフォロー方法の検討を行い、HBV母子間ブロックをより確実なものにする必要がある。

A. 研究目的

久留米大学小児科消化器外来ではHBV母子間ブロックを施行した児は6歳まで定期的にフォローしている。今回、フォローアップ各回の受診率および検査結果の推移を観察検討し、HBV母子間ブロックの問題点を明らかにし今後の課題を検討した。

B. 研究方法

対象は、1998年1月から2004年12月までに当科外来でHBV母子間ブロックを施行した133例である。方法は、(1) 後方視的に6, 12, 18, 24, 30ヶ月, 3, 4, 5, 6歳時の各々の受診者数から受診率を調べる。(2) 受診者のHBsAbをCLEIR法で測定し、HBsAbの推移と追加接種を検討した。HBsAbの再上昇は、前回検査と比較し1.2

倍以上再上昇したものとした。また、HBsAbが15 mIU/ml以下の場合追加接種を行った。

フォロー中は、HBsAb以外にALT, AST, HBsAg, HBcAbも測定した。

C. 研究結果

(1) 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(表1)。

(2) フォローアップ中に感染した症例は見られなかった。しかし、24例はHBsAgの再上昇がみられた(図1)。追加接種の対象になった症例は8例で、その内6例は3歳までに追加接種が必要であった。その6例の6ヶ月時のHBsAbは400 mIU/ml以下と低値であった(表2, 図2)。

D. 考察

受診率は、月齢が進むにつれて著しく低下した。この理由は、受診のための時間的・経済的負担が大きいこと、さらに母親自身も定期的な受診をしていないことが多く、HBV母子間ブロックやB型慢性肝炎に対する認識が低いことが上げられた。

HBsAbの再上昇に関しては、HBcAbの再上昇がないことより感染例はみられなかったが、約2割の症例にHBsAbの再上昇を認めた。これはHBVに曝露されブースター効果が生じたためと考えられた。したがって、感染例はないものの感染が成立しやすい年齢まで十分なフォローが必要である。

3歳までに追加接種となった症例は6ヶ月時のHBsAbが400 mIU/ml以下であった。また、追加接種後も抗体価は一時的には上昇するが、すぐに低下する症例がほとんどであった。接種対象者側に何らかの原因があると推測された。

E. 結論

B型肝炎母子感染ブロックは、正しく行われれば非常に有効である。事実、母子感染予防処置により垂直感染例は減少している。しかし、今後さらにB型肝炎母子感染例を減少させるにはさらなる対策が必要である。

今後、B型肝炎に対する啓蒙活動を行うと同時に、家族の負担とならないワクチン接種方法およびその後のフォロー方法を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

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）

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表1. 受診率の結果

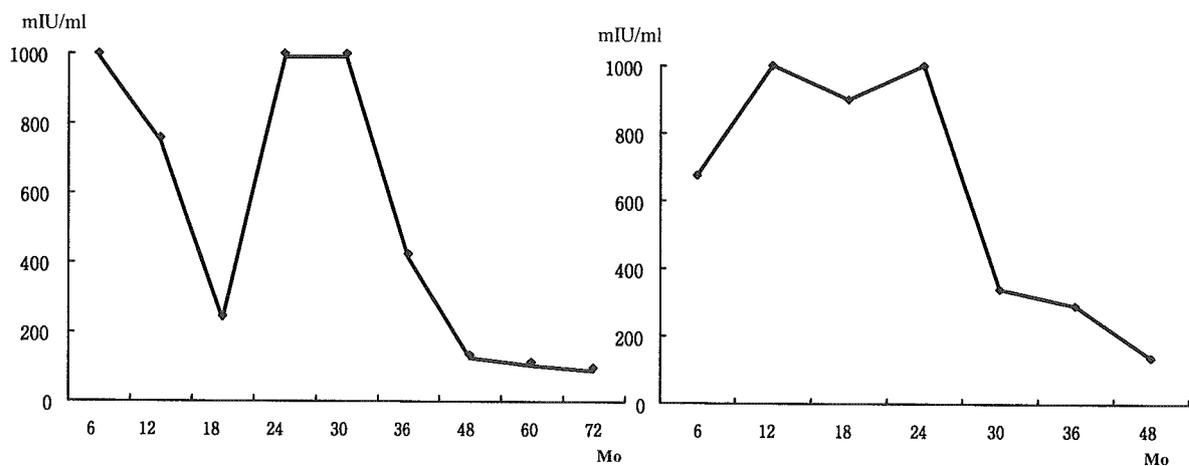
	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	3歳	4歳	5歳	6歳
受診予定者	133	131	127	116	107	98	77	54	36
受診者	127	98	77	70	46	52	26	15	5
受診率%	95.49	74.81	60.63	60.34	42.99	53.06	33.77	27.78	13.89
83'~89' 受診率	91.0	83.8	61.7	50.9		29.3	17.4		

HBs-Ag陽性となったもの 0名

HBs-Abの再上昇を認めたもの 24名

追加接種対象者 8名 (うち3歳以下 6名)

図1. HBs-Ab値再上昇をみとめた例



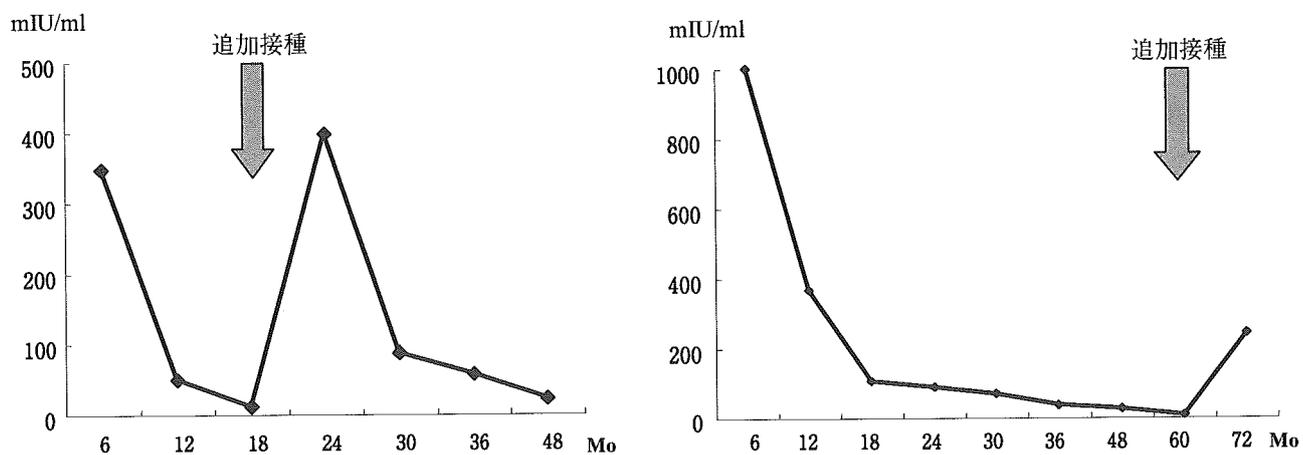
(HBc-Abの再上昇はないが、6歳まで陽性)

(HBc-Abの再上昇はないが、6歳まで陽性)

表2. HBs-Ab値再上昇した時期

6カ月～12カ月	7名
12カ月～18カ月	8名
18カ月～24カ月	7名
24カ月～30カ月	1名
30カ月～3歳	1名
3歳～4歳	3名
4歳～5歳	
5歳～6歳	(複数回上昇した者を含む)

図2. 追加接種を要した症例



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

班友 国立成育医療センター周産期診療部産科医長 久保隆彦

研究要旨

平成 14-16 年の白木班の多施設研究では、予定帝王切開が経膈分娩に比較して有意に HCV 母子感染率が低率であったにもかかわらず、作成されたガイドラインでは分娩方法としては予定帝切を選択することに否定的であった。そこで、内外の文献を検索し、日本産科婦人科学会周産期委員会で議論したところ、現状では国内での分娩方法による母子感染率ならびに予定帝切のリスク、HCV の現状を十分に妊婦ならびに家族に提示し、分娩方法を選択させることが妥当であろうとの結論となった。

A. 研究目的

HCV 感染は肝硬変、肝がんなど重篤な病態に発展する感染症であり、輸血感染がほぼ防止された今、最大の関心事は母子感染予防による HCV ウイルスの撲滅である。そこで、内外の文献を検証することで母子感染を低率にさせる分娩方法があるのか否か、あるとすれば現状では産科医師はどのような妊婦管理をすべきかを提言することを目的とする。

B. 研究方法

平成 14-16 年の白木班の研究報告書ならびに国内外の HCV 母子感染と分娩方法について報告された文献をサマライズし、そのデータを基に日本産科婦人科学会周産期委員会で検討し、HCV キャリア妊婦の分娩方法についてのガイドラインへの提言を作成した。

C. 結果

(1) 分娩様式に関する白木班研究報告書のまとめ

<白木班研究要旨>

1.HCV RNA 陽性妊婦から出生した 460 例を前方視追跡調査。母子感染率：12.0% (55/460 例) (施設により 6.8-15.9% にばらついた)。HCV RNA 陰性・HCV 抗体陽性妊婦では母子感染しなかった。

2.母子感染のリスク因子では妊婦の周産期高ウイルス量に有意差があった。選択的帝王切開児では特殊な症例を除き HCV 持続感染は起こらなかったが、帝王切開による母児のリスクを考慮すると、HCV 母子感染に関しては帝王切開の適応とはならないと考えられた。

3.HCV 母子感染児のうち、生後 3 年以内に感染状態を離脱する症例が 30% あった。

<白木班研究結果>

平成 14 年度の検討で、鳥取大学の HCV

RNA 高値群で経膈分娩が帝王切開（大部分が選択帝切）より有意に高率に母子感染していた。

そこで、全施設で平成 15 年度に分娩前 1 ヶ月一分娩後 1 週間に HCV RNA が定量できた 121 例の母子感染率は、経膈分娩 17%(17/100 例)、帝王切開 0% (0/21 例) で 5%の危険率で有意差を認めた。

平成 16 年度も母子感染は経膈分娩、緊急帝王切開であり、選択的帝王切開で母子感染した 1 例は母体 ITP で HCV RNA は測定されていなかった。

<白木班研究考察>

HCV 母子感染の要因として、各分担研究者ではほぼ一致を見たのは出産時における妊婦の血中 HCV RNA 量であった。一般に感染成立にはある量以上のウイルスが伝播することが必要と考えられる。伝播するウイルス量 = (血中ウイルス量) × (母から出生児への移行血液量) であるはずである。我々の先行研究 (Kaneda et al. J Pediatr. 130 ;730, 1997) で、分娩時の母から児への移行血液量には分娩毎に大きな差があるが、選択的帝王切開の場合は、経膈分娩や緊急帝王切開に比べ移行血液量が有意に少ないことが明らかになっている。これは陣痛により胎盤のバリアーが破綻し、母体血が臍帯を通じて児へ送り出されるためだと考えられる。

したがって母体血の高 HCV ウイルス量以外の要因として、最も疑われるのは分娩様式である。HCV 母子感染の場合、感染児の多くで臍帯血にごく少量の HCV RNA が検出され、児が HCV RNA 陽性になるのも生後 1 ヶ月以内が多く、遅くとも 3 ヶ月以

内であることを考えると、大部分の症例で分娩時に母から新生児にウイルスが伝播したと考えるのが自然である。

平成 15 年度の研究で各施設から集計された症例について検討したところ、帝王切開例では 1 例も感染児が見られず、感染児はすべて経膈分娩であった。この差は 5%水準で有意ではあった。

選択的帝王切開により HCV 母子感染を防止できる可能性があるが、HCV 感染児の短期的予後が悪くないこと、帝王切開による妊婦の死亡率が経膈分娩よりはるかに高いこと、出生児の障害が起こりやすいことなどの理由から、HCV 母子感染に関しては選択的帝王切開の適応にならないという点で各分担研究者の意見が一致した。

<白木班研究結論>

選択的帝切児では特殊な例を除き HCV 持続感染は起こらなかったが、帝王切開による母児のリスクを考慮すると、HCV 母子感染に関しては帝王切開の適応とはならないと考えられた。

(2) HCV 母子感染防止に予定帝王切開が否定的文献の要約

(Pediatr Infect Dis J,2001;20;10-14)

Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus

H Tajiri,et al

16800 人の妊婦 HCV 抗体スクリーニングで 154 人が陽性であった。141 人の母親が登録し、147 人出生したがドロップアウトし、114 例の児が検討できた。分娩様式では、経膈分娩 8.9%(8/90 例)VS 帝切 4.2%(1/24 例)であったが有意な差はなかつ

た。高ウイルス群では有意に高率に母子感染した。

(JID 2005;192:1872-1879)

A significant sex - but not elective cesarean section-effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection

European Paediatric Hepatitis C Virus Network

対象は 33 施設 (イタリア、スペイン、ドイツ、アイルランド、UK、ノルウェー、スウェーデン) 1787 組の母子が登録されたが児の HCV 感染チェックできた 1479 例で検討。但し、母親のウイルス量の有無、ウイルス量については全例には測定できなかった。

また、208 例が HIV にも感染しており、抗レトロウイルス剤の投与、ほぼ全例が予定帝王切開された。HCV 母子感染率は、予定帝王切開 7.3%(35/480 例)と経膈・緊急帝王切開 5.4%(50/924 例)には有意差なく、HIV 感染 8.7%(18/208 例)と非感染 5.5%(65/1183 例)は有意差を認めた。また、HIV 感染合併では、多剤抗レトロウイルス投与は治療なしあるいは単剤投与より HCV 母子感染率は有意に減少した。

(28%29/103VS44%36/81) 母体のウイルス量が調査できた症例での検討では、ウイルス母体は 6.2%(25/403 例)で非ウイルス母体の 3.3%(5/153 例)より有意に高率であった。本研究で予定帝王切開の HCV 母子感染率に差を認めなかったのは母子感染率が高い HIV 感染の分娩方法に予定帝王切開が選択されたためであろう。HIV 感染でも抗レトロウイルス多剤使用群では、HIV の母子感染同様に HCV 母子感染に帝

切による防止効果は認めなかった。本研究でも有意差はないが予定帝王切開による HCV 母子感染予防効果は 60% (6%→2.5%) あると考えられた。

*本研究のまとめとして EPHN はレベル B で「予定帝王切開は HCV 母子感染防止のために推奨すべきではない」としている。

Lucy Pembrey, Marie-Louise Newell, Pier-Angelo Tovo, the EPHN Collaborators, The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network (Journal of Hepatology 2005,43:515-525)

(3) HCV 母子感染防止に予定帝王切開が肯定的文献の要約

(Lancet 2000;356:904-907)

Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : evidence for preventable peripartum transmission

DM Gibb, RL Goodall, DT Dunn, M Healy, P Neave, M Cafferkey, K Butler

対象は UK285 例、アイルランド 214 例の HCV 感染した妊婦から出生した児の内フォローアップできた 441 例とした。HIV 陽性は 22 例。全体の HCV 母子感染率は 6.7%であった。経膈分娩 339 例では 7.7%、緊急帝王切開 54 例では 5.9%、予定帝王切開 31 例では 0%であり、予定帝王切開は経膈分娩と緊急帝王切開を合わせた群より有意に HCV 母子感染率は低率であった。これまでの研究で、HCV-RNA 陰性妊婦では母子感染が極めて稀であり、この HCV 母子感染予防のための予定帝王切開対象は HCV-RNA 陽性妊婦

がふさわしい。

(JID 2000;182:1511-1514)

Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus : High virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody

M Okamoto, et al

鳥取県で 21791 人の妊婦でスクリーニングしたところ、127 人が HCV 抗体陽性、そのうち 84 人が HCV-RNA 陽性であり、26 人が高ウイルス量であった。このうち 78 人の児をフォローアップできた。HCV 抗体陽性群の分娩様式による母子感染率は、経膣分娩 11.1%(5/45 例)VS 帝王切開 0%(0/23 例)、HCV-RNA 陽性群では、経膣分娩 13.9%(5/36 例)VS 帝王切開 0%(0/14 例)、HCV 高ウイルス群では、経膣分娩 38.5%(5/13 例)VS 帝王切開 0%(0/8 例)で帝王切開群では母子感染は認めなかった。

(肝・胆・膵、2001;43;727-734)

HCV 母子感染と小児期 C 型肝炎

白木和夫ほか

HCV-RNA 陽性妊婦における分娩様式別母子感染率は、経膣分娩は 17%(7/41 例)VS 帝切 0%(0/18 例)であり、高ウイルス群 (2.5 × 10⁶RNA コピー/ml 以上) では、経膣分娩は 44%(7/16 例)VS 帝切 0%(0/10 例)でいずれも帝王切開で母子感染を防止した。

(JID 2003;187:345-351)

Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to

maternal blood

C Steininger, et al

73 人の HCV 陽性妊婦から出生した 75 人を検討した。経膣分娩で、HCV-RNA が高いほど、会陰あるいは膣裂傷があれば母子感染が高率となった。今回の研究結果から、HCV-RNA が陽性の妊婦では帝王切開が母子感染を減少させることが示唆された。

(Am J Obstet Gynecol 2004;191:998-1003)

Elective cesarean delivery to prevent perinatal transmission of hepatitis C virus : A cost-effectiveness analysis

Beth A, et al

18 の予定帝切で 1 人の新生児感染を防止し、7.7%の経膣分娩の母子感染率なら 77%減少させることでコストエフェクティブとなる。Gibb の成績なら HCV 母子感染予防に予定帝王切開は有用といえる。

(4)現状での HCV 母子感染に関するエビデンス

内外の研究で HCV 母子感染に係る分娩様式のエビデンスをまとめると以下のようなになる。

- ・ 海外では予定帝王切開の感染防止への効果には肯定的、否定的の両者がある
- ・ 海外と国内の最大の背景の違いは海外では HIV 感染をも持つ妊婦が多数対象に含まれ、HIV 感染の分娩方法としては予定帝王切開であり、HIV 感染では HCV 母子感染も有意に高率であることはエビデンスである。
- ・ HIV 母子感染はウイルス量が多い (少なくとも HCV-RNA 陽性) と有意に高

率であることもエビデンスである。

- ・ 経膣分娩では、破水してからの時間が長い程、会陰・膣裂傷で産道での血液暴露あるいは上行感染の時間が長い程 HCV 母子感染率が上昇するとの報告もある。
- ・ 出生した児の HCV-PCR の出現時期から胎内感染はあるものの多くは分娩周辺の感染であることは多くの研究から裏付けられている。
- ・ 日本での多施設の研究では、予定帝王切開では母子感染は特殊な例以外は起こらず、経膣分娩より有意に母子感染率は低率であった。
- ・ 特に、HCV ウイルス検出母体あるいは高ウイルス保有母体での母子感染率は有意差を持って高くなっていた。

D. 考察

結果で示したエビデンスに基づいて白木班会議で報告された結論、作成したガイドラインを検討すると以下のような疑問点が生じた。

推計学的に有意に予定帝王切開の HCV 母子感染防止効果を確認しているにもかかわらず、分娩方法としては予定帝切を推奨していない。

根拠としてあげている事項、「母子感染例の 3 割は陰性化する」とはいえ、逆に言えば残りの 7 割の将来の危険性を回避できるはずである。乳児 HCV にはインターフェロンで半数はウイルスを制御できるとはいえ、母子感染を起こしてなければ高価で副作用の強い治療を回避できる利点がある。

根拠としてあげている事項、「HCV が問題となるのは数十年後であるので、そのこ

ろには治療法が開発されているだろう」は現状での産科の対応として、もし治療法が開発され問題がなくなったときの議論であり、現在最良の周産期管理を目指すべきではないか？

根拠としてあげている事項、「帝王切開は経膣分娩よりはるかに母児への危険性が高い (母親のリスクは 8 倍)」ために予定帝王切開が選択できないのであれば、VBAC、骨盤位での選択的帝王切開すら問題となる。母親のリスクは全帝王切開が経膣分娩より高率であるが、これは緊急帝切が高率に母親のリスクとなるため、今回問題としている予定帝切は経膣分娩の 2 倍には達せず、経膣分娩と同等より少しリスクが高い程度である。

分娩方法の決定はいかなる場合でも、現状でのエビデンスを提示し、患者、家族、医師での十分な話し合いの基に患者が選択することが基本であるはずである。少なくとも、班での分娩方法による HCV 母子感染率で予定帝王切開では低率である数字は提示すべきであろう。

E. 結論

現状での対応は以下のことが結論づけられた。

(1) HCV 母子感染のエビデンスが今後変化するまでの期間限定として、現在でのエビデンスを患者に十分にデータを提示し、患者の意思を尊重し分娩方法を決定すべきである。

(2) 提供する情報としては、

*HCV-RNA 陽性あるいは高ウイルス状態では母子感染しやすいこと。したがって、

HCV 抗体陽性の場合には HCV-RNA を測定し、陰性であれば母子感染は心配する必要はない。

*海外では予定帝切で母子感染が低い研究と差がない研究があるが、海外の研究は HIV 感染妊婦が多く我が国の実情とは異なる。我が国の大規模研究では、分娩方法による母子感染率は予定帝切で有意に少ない。

(帝切：0%(0/21 例)、経膣：17%(17/100 例)

*特に、HCV-RNA 陽性でしかも高ウイルス妊婦では、予定帝王切開により母子感染を減少させる可能性がある。

*もし、母子感染したとしても、母子感染児の 3 割は陰転化し、陽性児にはインターフェロン療法で半数は HCV を排除できる。

*HCV が臨床で問題となるのは数十年後であるので、母子感染したとしても今後治療法が開発される可能性がある。

*帝切は経膣分娩に比較し出血が多く、麻酔のリスク、術後肺塞栓などの危険性があるが、予定帝切の母親のリスクは経膣分娩の 2 倍以下であり、我が国では現在約 1 割の分娩が帝切で安全に実施されている。

(3) この対応は HCV 母子感染、HCV 患者管理法の新しいエビデンスが確認されれば、再検討し、内容を常にアップデートする必要はある。

F. 健康危惧情報

特になし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

別紙 4

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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			

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 莉創、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	78-79	2005
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
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
白木和夫	C型肝炎と母子感染.	医学のあゆみ	253	1055-1056	2005
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
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
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	55	15-21	2005
大戸 斉	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	15	53-54	2005

Ishii T. Ohto H.	Evolution in the hypervariable region of the hepatitis C virus in two infants infected by mother-to-infant transmission.	Pediatrics International	47	278-285	2005
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	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	研究スポット「B型肝炎の母子感染」	中日新聞	4月22日号		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
松井陽	薬物性肝障害の診療における問題点 小児の薬物性肝障害に対する診療	医学のあゆみ	214	901-905	2005
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 paediatrica	94	1333-1335	2005
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.	Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	In press		
Tanaka Y. Hanada K. Mizokami M.	Molecular Evolutionary Analyses Implicate Injection Treatment for Schistosomiasis in the Initial Hepatitis C Endemic of Japan.	Journal of Hepatology	42	47-53	2005
Orito E. Sugauchi F. Tanaka Y	Differences of hepatocellular carcinoma patients with hepatitis B virus genotypes of ba, bj or C in Japan.	Intervirolgy	48	239-245	2005

Fujiwara K, Tanaka Y, Mizokami M.	Novel type of hepatitis B virus mutation - "replacement mutation" involving hepatocyte nuclear factor 1 binding site tandem repeat in chronic hepatitis B genotype E.	Journal of Virology	79	14404-14410	2005
Wakita T, Pietschmann T, Mizokami M.	Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome.	Nature Medicine	11	791-796	2005
Tanaka Y, Kurbanov F, Mizokami M.	Molecular Tracing of Global Hepatitis C Virus Epidemic Predicts Regional Patterns of Hepatocellular Carcinoma Mortality.	Gastroenterology	In press		2005
Tanaka Y, Orito E, Mizokami M.	Two Subtypes (Subgenotypes) of Hepatitis B Virus Genotype C: A Novel Subtyping Assay Based on Restriction Fragment Length Polymorphism.	Hepatology Research	33	216-224	2005
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
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
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
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
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.	Journal of Hepatology	28	184-188	1998
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.	Journal of Pediatrics	133	558	1998