

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.	Pediatric Nephrology	15	271-273	2000
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	52	189-194	2000
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.	Pediatric Infectious Disease Journal	20	10-14	2001
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	59	1294-1298	2001
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.	European Journal of Pediatrics.	161	629-630	2002
三善陽子、田尻仁、恵谷ゆり	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
Tazawa Y, Nagata I	A possible mechanism of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency	Hepatology Research	31	168-171	2005
林 篤、長田郁夫	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	日本小児腎臓病学会雑誌	18	117-121	2005
村上潤、岡本学、長田郁夫	小児の生活習慣病とNASH	Progress in Medicine	25	1661-1664	2005
村上潤、岡本学、長田郁夫	小児もNASHを発症する	診断と治療	93	2134-2137	2005
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
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

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
長田郁夫, 村上 潤, 岡本 学, 飯塚俊之, 神崎 晋	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
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

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

〔総 説〕

母児間ウイルス垂直感染機序の解明と感染予防

大戸 齊

福島県立医科大学附属病院輸血・移植免疫部

(受付 2005年1月13日)

Mother-to-Infant Transmission of Viruses

HITOSHI OHTO

*Division of Blood Transfusion and Transplantation Immunology,
Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima*

要旨: 妊婦がウイルスに感染していると、胎児・新生児にも感染して、その児に重大な疾病をきたすことがある。母児間ウイルス垂直感染の多くは分娩時に生じる母児間輸血現象に伴う一種の“輸血感染症”と捉えることが出来る。それゆえに、主たる機序として、母から児に移行するウイルス量（ウイルス濃度と母児間輸血量によって規定される）が感染閾値を越えた場合に感染が成立すると仮説する。

母児感染の危険因子には、1) 母体血中のウイルス濃度、2) 母子間の輸血量（分娩様式）、3) 母子間輸血の発生時期、4) 細胞関連ウイルスか否か、5) 母体血中の中和抗体濃度、6) ヒト免疫不全ウイルス（HIV）など他ウイルスの同時感染、7) 胎盤炎症の有無などが想定されている。

このうち、母体血中のウイルス濃度は最も重要な因子で、ウイルス濃度が高いキャリア（B型肝炎ウイルス（HBV）のeAg陽性、G型肝炎ウイルスなど）では母子感染は半数以上に成立する。逆に通常、妊婦のウイルス濃度が低いHBVのeAb陽性、TTウイルスでは母子感染はごく稀である。われわれは各種ウイルス濃度と子の感染成立率の観察から、一般に 10^6 /mL近辺に感染閾値があるものと推定している。HIV感染妊婦には抗ウイルス剤を投与して、ウイルス濃度を低下させて分娩に臨むことにより、母子感染率を低減させている。

次に重要なのは、母体から胎児に移行する母児間輸血量である。妊娠中にも微量の母児間輸血は生じているが、分娩時の母児間輸血量は多く、感染規定因子となりうる。その量は予定帝王切開分娩（約2 mL）では少ないが、経膈分娩（約3.6 mL）、緊急帝王切開分娩（約5 mL）では多い。HIV感染妊婦には前述したウイルス化学療法に加えて、予定帝王切開分娩の有効性が確立し、併用することで感染率は2~4%に抑えられる。

いくつかのウイルスの母子感染は児に移行するトータルなウイルス量を減少させることで優位に予防可能である。しかし、これらの介入によって生じる母と児への危険性の増加も考慮に入れて治療選択を進める。

索引用語: 母児間垂直感染, 母子間微少輸血, 予定帝王切開, B型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルス

Abstract: Mother-to-infant transmission of viruses, a kind of blood transfusion-associated infections, can be involved via maternofetal microtransfusion. We hypothesized that vertical transmission occurs when the viral load, which is determined by the maternal viral concentration and the maternofetal transfusion, exceeds a threshold of infection.

Some factors have been considered to be associated with infection, including viral concentra-

tion of maternal circulation, volume of maternofetal transfusion, cellular or cell free virus, timing of microtransfusion, presence or not of maternal neutralizing antibody, coinfection of other virus, and inflammation of the placenta. In higher viral concentration of maternal blood such as hepatitis B virus (HBV) carriers with e-antigen, and hepatitis G virus carriers, newborns born to these mothers are infected with the viruses frequently (>50%) via vertical transmission when no prophylaxis is done. On the other hand, infants born to mothers with lower concentrations (e.g., HBV carriers with e-antibody, and TT virus carriers) are rarely infected. Our observations for viruses have revealed that the threshold for transmission is in around 10^6 /mL of maternal blood.

Maternofetal microtransfusion is also critical for determining transmission. Perinatal period microtransfusion is dependent on delivery modes; least for elective caesarean section (2 mL), but more for vaginal delivery (3.6 mL) and largest for emergent caesarean section (5 mL). Combined intervention, antiviral chemotherapy and elective caesarean section, for HIV infected pregnant women has minimized the vertical transmission incidence for newborns born to infected mothers.

Decreasing the viral load of viruses from mother to infant is effective in decreasing a transmission rate, however, attention should be paid for the benefit-to-risk for both mother and infant.

Key words: vertical transmission, maternofetal microtransfusion, elective cesarean delivery, hepatitis B virus, hepatitis C virus

はじめに

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

一方, 妊娠・分娩中に母児間では双方向に microtransfusion が発生していることが種々の研究によって解明されてきた。それゆえに, 妊娠・分娩を輸血の自然モデルとして捉えることもでき, ウィルスの母子感染は輸血感染症の一態と理解することも可能である。さらに, 母子感染は移行ウィルスコピー数量 (母体ウィルス濃度×母子間輸血量) がある閾値を越えた場合に発生しうると捉えたい。その仮説を証明する研究を続けてきた。これまで得られたわれわれの知見と世界の最新情報を提示して, ウィルスの母子感染予防対策を述べたい。

2. 母子間感染の危険因子

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

Table 1. ウィルス母子感染の risk factors

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

Table 2. Maternofetal transfusion volume: depending on delivery mode

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

[#]Determined by detecting placental alkaline phosphatase; Reference 1), ^{*}Reference 2)

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

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

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

3. B 型肝炎ウイルス (HBV)

1) HBV 感染の実態

HBV の母子感染については以下にあげる事実が存在する。

- (1) HBsAg と HBeAg の両ウイルスマーカー陽性母(すなわちウイルスコピー数が多い)からの児に HBV ワクチンを接種しなければ、80～90% の児は HBV に感染し、慢性

キャリア状態が成立する。

- (2) HBV ワクチンを接種することでそのような児の 80～90% の垂直感染を防止することができる。
- (3) 子宮内母子感染は HBsAg/HBeAg 陽性母からの 5～10% に関与していると考えられている³⁾。
- (4) 子宮内感染はウイルスコピー濃度に比例している。

2) HBV 母子感染危険因子

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

われわれは妊娠中の胎盤剝離現象がリスク因子であることを提唱してきた⁴⁾が、これを支持する多数例を解析した論文⁵⁾が著された。キャリア妊婦に早産徴候が生じた場合、部分的に胎盤剝離が生じ、maternofetal microtransfusion が発生し、有意に感染率が上昇するという仮説である。早流産徴候があると母子感染の危険は 5～8 倍^{4,5)}に増大する。

胎盤組織のうち、脱落膜側に HBV が検出されることは稀ではないが、絨毛毛細管内に HBV が観察される場合、より胎児側に侵入していることを示唆して、高率に母子感染が発生する⁵⁾。

母体の HBc 抗体が低力価だと子宮内母子感染の危険が増大するとの観察³⁾がある。通常キャリア母体血中の HBc 抗体は高力価で、HBc 抗体は中和抗体として捉えられないが、胎児に移行して HBV 抗原の産生を抑制的に作用する⁶⁾ので、実質的に母子感染予防に役立っている。母体からの HBc 抗体が少ないとウイルス増殖抑制作用が作動しないので母子感染が高率になるという考えである。

また、HBeAg 自体が T 細胞の免疫寛容を誘導するという立場もある⁷⁾。子宮内感染が発生すると児は IgM-HBc 抗体を産生しなくなる⁸⁾ことから考えられている機序である。

HBV の母子感染においても待機的帝切分娩の効果が論じられている。HBV ワクチンを併用した HBeAg 陽性妊婦の経膈分娩での母子感染率 25% (96/385) は帝切術を介入させることで 10% (6/62) に低下させることが報告されて⁹⁾、ほぼ真実と考えられるようになった。

4. C 型肝炎ウイルス (HCV)

1) HCV 母子感染の実態

- (1) HCV 抗体が陽性であっても HCV-RNA が陰性母親からの母子感染は発生しない。母子感染成立例は全て HCV-RNA 陽性母からの児である。
- (2) 母子感染率は HCV-RNA 陽性母からの児の 5~10% である¹⁰⁾。日本の最新の報告¹¹⁾ (厚生労働省 C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究) でも 9.4% (37/395) である。
- (3) 日本の妊婦の HCV-RNA 陽性率は 0.4% (鳥取県, 福島県) ~0.9% (大阪府) である。
- (4) 年 120 万人の新生児が生まれているので, 上記データを基に計算すると HCV 母子感染は年間 700~900 人発生していると推定される。

2) HCV 母子感染危険因子

殆どの研究者に同意されているのは母体ウイルス血中濃度である¹⁰⁾。10⁶/ml が閾値と考えられ, それ以上の濃度では約半数に母子感染が成立する。またヒト免疫不全ウイルス (HIV) に共感染していると HCV の母子感染率が上昇する。これは HIV 感染によって B 細胞, T 細胞の応答が障害され, その結果血中 HCV ウィルスコピー数が増加するためである。

分娩様式については結論が出ていない。帝王切開 (帝切) 分娩をすると母子感染率を低下させ得るとの立場も少なくない¹²⁾。結論が定まらない理由として, HCV キャリアのウィルスコピー濃度は個人差が大きいので, 全体をプールして解析すると帝切分娩の効果は過少評価されてしまう可能

性がある。事実, 神崎ら¹¹⁾ は高ウィルス量母体に限って解析すると, 経膈分娩児の感染率 (44%) は帝切児 (0%) より有意に高率であったという。

母乳栄養の関与については否定的な見解が多い。多くの研究者は母乳からはウィルスが検出されないことを根拠の一つにしている。HCV 母子感染研究班¹¹⁾ のデータを集積しても母乳栄養群の感染率 22% (62/282) は人工栄養群の 15% (11/75) と有意差を認めていない。しかし, この点に関しても分娩様式と同様にウィルスコピー数を考慮しないで解析すると関与が過少評価されてしまう危険性がある。Kumar ら¹³⁾ によれば HCV-RNA 陽性産褥婦人全員の初乳に HCV-RNA が検出可能という。ただし, その濃度は血液の約 1/1,000 であった。だが, 肝炎急性増悪期 5 人の濃度は高く, 乳汁中にも 10⁸~10⁸/mL 存在し, とくに 10⁶/mL より高かった母からの児 3 人には母乳感染と考えられる感染が成立したと報告している。

その他にも, 分娩時の産道裂傷も危険因子とする立場がある¹⁴⁾。これは出血自体が原因ではなく (会陰切開ではリスクを高めない), 子宮内圧が高まって結果として maternofetal transfusion 量を増加させるためと推定される。

3) HCV 感染からの自然回復

小児期の HCV 感染はかなり自然回復することが言われている。HCV 母子感染研究班¹¹⁾ のデータでは 3~4 歳頃までに 38% (32/85) の感染児において HCV-RNA が陰性化し, 多くの場合肝機能も正常化している。ただし, 肝機能が安定せず, HCV 抗体が高タイターの場合はウィルスの駆逐は完全ではなく, HCV-RNA の陰性化は一時的なものに留まり, 再度陽性化することも多い。ヨーロッパの多施設共同研究¹⁵⁾ でも同じように 2 歳までに感染児の 18% (18/98) にウィルスの陰転化が報告されている。

5. ヒト免疫不全ウイルス (HIV)

1) HIV 感染の実態と母子感染危険因子

HIV の子宮内感染は少なく, 母子感染の多くは産道感染である。産道感染の機序には (1) 分娩時の子宮内圧上昇に伴う maternofetal transfusion, (2) 羊膜破水後に児が産道の母体血液や分泌物に接触することによると考えられている。

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

2) 待機的帝切術と母体抗ウイルス療法の併用による母子感染の防止

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

さらにグループは母体に抗ウイルス療法 (zidovudine) を併用することで母子感染率を高度に低下させ得ることを見出している。待機的帝切と抗ウイルス療法併用群の母子感染率は 2.5% で, 待機的帝切単独の 10.4% を 4 分の 1 に減少させる。母子感染は主に母体ウイルス濃度と maternal-fetal microtransfusion 量によって規定されると考えれば, 両因子に介入することは理にかなっている。しかし, zidovudine に加えて他の抗ウイルス剤を母子に投与してもこの水準以上の感染防御効果はもたらさない¹⁷⁾。これらの事実は HIV 感染母親からの児の 2~3% 程は子宮内感染が生じていることを示唆させる。

母乳による感染については賛否両論があるが, 母乳を止めることや授乳期間を短縮することで母子感染率が低下する¹⁸⁾との立場が多い。

6. G 型肝炎ウイルス (HGV/GBV-C)

1) HGV/GBV-C 感染の実態

日本人妊婦 (福島県) における HGV/GBV-C RNA 陽性率は 1.1% (32/2,979)¹⁹⁾ で, 台湾 (2.1%)²⁰⁾ や英国 (6.5%) よりも低い。しかし, キャリア妊婦からの母子感染率は 77%¹⁹⁾~52%²⁰⁾ と非常に高い。

2) 母子感染の危険因子

HGV/GBV-C の母子感染には母体ウイルスコピー数が第 1 の危険因子である^{19,20)}。母体血中ウイルスコピー数が 10^6 /mL 以上あると, 母子感染率は 96% に達し, 10^5 /mL 以下では 30% に留まる¹⁹⁾。さらに, 待機的帝切分娩を採用すると, 経膈分娩や緊急帝切分娩に比べ, 感染危険率を 8 分の 1 に低下させる¹⁹⁾。しかし, 肝炎ウイルスとしての病因的意義は低いので, キャリア妊婦にあえて帝切を勧めることはしない。

7. E 型肝炎ウイルス (HEV)

1) HEV 感染の実態

アジア発展途上国では経口水系感染肝炎の中で最大の広がりを持っている。日本では献血者全体の 1.7%~5.0% が IgG-HEV 抗体を保有し, 20 代女性の抗体保有率は 1.1%~2.0% と報告されている²¹⁾。これらの数値は日本においても HEV 感染は決して稀ではないことを示している。Suzuki ら²²⁾は日本における非 A 非 B 非 C 型肝炎の 17% (3/18) から IgM-HEV 抗体が検出し, 劇症肝炎の確実な一因となっていると報告した。

妊婦が E 型肝炎を発症すると重症化することが知られている。インドからは妊婦の肝炎の 37% (22/60) が E 型肝炎で, その 64% は劇症化し, 全員死亡したとの報告²³⁾がある。アラブ首長国連邦からも抗 HEV 抗体保有妊婦の 30% から HEV-RNA が検出され (妊娠中に初感染しやすい), やはり高い死亡率 (11%) が報告されている²⁴⁾。妊婦が HEV に感染しやすく, かつ重症化しやすい機序は不明である。ウイルス RNA 陽性母親からの母子感染率は 50%²³⁾, 100%²⁴⁾ とやはり高い。

8. Torque Teno ウィルス (TTV)

1) TTV 感染の実態

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

TTV ゲノタイプに持続感染している。

子宮内感染や産道感染は稀で、多くは乳児期に母親から、あるいは他の乳児などから水平感染している²⁶⁾。ちなみに我々と他の日本からの4編の報告をまとめると、母親の感染率は29% (133/462) と高いが、臍帯血や新生児血にTTV-DNAは全く検出されなかった(0/139)。しかし、2歳までに43%が水平感染し、33%は持続感染に至る²⁶⁾。

9. ま と め

ウィルスの母子感染は主に母体血中のウィルス濃度と maternofetal microtransfusion 量の両因子によって決定されるので母子感染率を低下させるためには、以下の手段をとることが有効と思われる。

- 1) 抗ウィルス療法が可能であればこれを施して、母体血中のウィルスコピー数を出来るだけ少なくして分娩に臨む。
- 2) maternofetal microtransfusion 量を少なくすることも有効で、可能ならば子宮内圧が上昇する前に待機的帝王切を選択する。
- 3) 分娩前に早流産徴候が現われると maternofetal microtransfusion が発生する危険性が高いので、早流産徴候を抑える。

謝 辞

これら一連の研究は多くの共同研究者の協力によって、支えられてきた。下記に共同研究者を列挙して、深甚な謝意を表したい。

福島県内産科婦人科医

今村真哉, 佐藤 章, 藤森敬也, 大川敏明, 高崎克哲,
菅藤 満, 大杉和夫, 金 彰午, 佐藤英二, 根本公夫,
吉田孝雄, 鈴木 博, 橋本虎雄

福島県内小児科医

氏家二郎, 石井 勉, 有賀裕道, 鈴木 仁, 片寄雅彦
自治医科大学

真弓 忠, 岡本宏明

埼玉県赤十字血液センター

石島あや子, 井上 進, 榎本隆行, 半戸啓一
福島県立医科大学附属病院輸血・移植免疫部
竹内千華子, 安斎美知子

なお、研究は一部厚生労働科学研究費補助金(C型肝炎ウィルス等の母子感染防止に関する研究)の補助を受けた。

文 献

1. Kaneda T, Shiraki K, Hirano K, Nagata I. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr*, **130**: 730-735, 1997.
2. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Mizokami M, et al. Least microtransfusion from mother to fetus in elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol*, **87**: 244-248, 1996.
3. Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Virol Hepatitis*, **6**: 135-139, 1999.
4. Ohto H, Lin HH, Kawana T, Etoh T, et al. Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Virol*, **21**: 1-6, 1987.
5. Xu DZ, Yan YP, Choi BCK, Xu JQ, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*, **67**: 20-26, 2002.
6. Alexander GJM, Eddleston ALW. Does maternal antibody to core antigen prevent recognition of transplacental transmission of hepatitis B virus infection? *Lancet*, **i**: 296-297, 1986.
7. Milich DR, Jones JE, Hughes JL, Price J. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci USA*, **87**: 6599-6603, 1993.
8. Goudeau A, Yvonnet B, Lesage G, Barin F, et al. Lack of anti-HBc IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B virus infection. *Lancet*, **ii**: 1103-1104, 1983.
9. Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu TC, et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet*, **ii**: 833-834, 1988.
10. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med*, **330**: 744-750, 1994.
11. 白木和夫(主任研究者). 厚生労働省科学研究費補助金, C型肝炎ウィルス等の母子感染防止に関する研究. 平成14年度総括・分担研究報告書, 2003.
12. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C viruses: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, **356**: 904-907, 2000.

13. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol*, **29**: 191-197, 1998.
14. Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis*, **187**: 345-351, 2003.
15. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection Network, Tovo P-A, et al. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *J Infect Dis*, **181**: 419-424, 2000.
16. The International Prenatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*, **340**: 977-987, 1999.
17. Miotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, Broadhead R, et al. HIV transmission through breastfeeding. *JAMA*, **282**: 744-749, 1999.
18. Lallemand M, Jourdain G, Coeur SL, Mary JY, et al. Single-dose perinatal Nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med*, **351**: 217-228, 2004.
19. Ohto H, Ujiie N, Sato A, Okamoto H, et al. Mother-to-infant transmission of GB virus type C/ HGV. *Transfusion*, **40**: 725-730, 2000.
20. Lin HH, Kao JH, Yeh KY, Liu DP, et al. Mother-to-infant transmission of GB virus C/ hepatitis G virus: role of high titered maternal viremia and mode of delivery. *J Infect Dis*, **177**: 1202-1206, 1998.
21. Fukuda S, Sunaga J, Saito N, Fujimura K, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among Japanese blood donors: Identification of three blood donors infected with a genotype 3 hepatitis E virus. *J Med Virol*, **73**: 554-561, 2004.
22. Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H. Fulminant hepatitis E in Japan. *N Engl J Med*, **347**: 1456, 2002.
23. Singh S, Mohanty A, Joshi YK, Daka D, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J Pediatr*, **70**: 37-39, 2003.
24. Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, et al. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in united Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **100**: 9-15, 2001.
25. Okamoto H, Mayumi M. TT virus: virological and genomic characterization and disease associations. *J Gastroenterol*, **36**: 519-529, 2001.
26. Ohto H, Ujiie N, Takeuchi C, Sato A, et al. TT virus infection during childhood. *Transfusion*, **42**: 892-898, 2002.

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

厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班（H14-肝炎-13）

白木和夫，大戸 齊，稲葉憲之，藤澤知雄，田尻 仁，神崎 晋，
松井 陽，森島恒雄，戸荊 創，木村昭彦，日野茂男

C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦やその出生児をどう取り扱うべきかについて、まだ一定の指針がないため臨床の現場においてはこれらの妊婦、出生児の指導、管理が一定せず混乱があり、HCVキャリア妊婦、その家族などに不安を与えている。表記研究班ではわが国のHCV母子感染の実態、要因、予後などに関して平成14年度～16年度にわたり、前方視的研究を行った。その研究結果も基にして検討を重ね、現時点でHCVキャリア妊婦およびその出生児をどう取り扱うべきかの管理、指導基準を策定したので報告する。

この指針は、現時点の知見に基づくもので、将来、HCVに対する治療薬などが開発された場合には、改訂されるべきものとする。

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12月）

厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班（H14-肝炎-13）

1. HCV母子感染に関する現在までの知見のまとめ

A. 母子感染率：妊婦がHCV RNA陽性の場合、約10%である。

B. 母子感染に関する要因

1) HCV抗体陽性、HCV RNA陰性の妊婦から母子感染が成立した報告はない。ただし妊娠中にHCV RNA量が変動することがあるので、妊娠後期に再検査することが望ましい。

2) リスクファクター：①HIVの重複感染（注：感染率が3～4倍上昇すると報告されている）

②血中HCV RNA量の高値（注： 10^6 copies/ml以上とする報告が多い。ただし高値でも非感染例が少なくない）

3) 分娩形式：血中HCV RNA量高値群であっても予定帝王切群では感染率が低い。ただし帝王切開が母児に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない。

4) 母乳栄養でも感染率は上昇しない。

5) 妊婦の輸血歴、肝疾患歴、肝機能、妊娠中の異常は、母子感染率と関連がない。

6) HCVのgenotypeによる母子感染率の差は見られない。

7) 第1子とその後生まれる児のHCV母子感染の有無の間には一定の関係が認められない。

C. 感染児の病態

1) 感染した児は生後0～3か月頃までにHCV RNA陽性となる。

2) 母親からの移行抗体があり、出生児は感染の有無に関わらず生後12か月過ぎまでHCV抗体陽性のことがある。

3) 母子感染でHCV RNA陽性となった乳幼児では、しばしば軽度のAST、ALTの上昇を認めるが、劇症肝炎を発症した報告はないし、外観的には無症状で成長発育にも影響がない。

4) 母子感染児の約30%は生後3年頃までに、自然経過で血中HCV RNAが陰性になる。ただし体内から完全にウイルスが排除されたか否かはまだ明らかでなく、その後再陽性化する可能性は否定されていない。

5) 3歳以後もHCV RNA陽性の小児では時にAST、ALTの上昇がみられるが、通常、B型肝炎にくらべ肝線維化の進行は遅く、小児期に肝がんを発症した報告はない。その後の一生にわたる長期的予後に関して

はまだ明らかでない。

2. 妊婦の検査と管理指導

1) HCV 抗体検査：輸血歴，手術歴，家族内の肝疾患など HCV 感染リスクを有する妊婦には，HCV 感染症およびその母子感染に関する情報を提供し，希望があった場合には HCV 抗体検査を行う。検査結果は直接妊婦本人に通知し，配偶者，家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。

2) HCV 抗体陽性の妊婦に対して，

①肝機能検査と HCV RNA 検査を行い，肝機能異常およびウイルス血症の有無を調べる。HCV RNA 陽性の場合，可能なら妊娠後期に HCV RNA 定量検査を行う。

②児への HCV 母子感染率が高くなるので，HIV 抗体検査も行うことが望ましい。但し社会的状況に充分配慮する必要がある。

③母子感染に関する説明を十分行い不安を除く必要がある。

(母子感染率，感染要因，児の経過，治療，妊婦自身の管理などに関して十分説明する)

④原則として，HCV 感染者に対する生活制限は必要ない。

⑤妊婦自身の HCV 感染の病態を明らかにし適切な指導，治療を受けるため肝臓専門医に紹介し受診を勧める。

⑥HCV 感染妊婦からの医療機関内感染にも充分注意する必要がある。

3. 出生児の検査と管理指導

A. HCV RNA 陽性妊婦からの出生児

1) 母乳は原則として禁止しない。

2) 出生後3~4か月に AST, ALT, HCV RNA を検査する。陽性の場合には再度検査して確認する。(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，その解釈は慎重にすべきである)

3) 生後3~4か月で HCV RNA が陽性の場合には，生後6か月以降半年毎に AST, ALT, HCV RNA, HCV 抗体を検査し，感染持続の有無を確認する。

①持続感染例：AST, ALT, HCV RNA 量は変動するので，複数回の検査で状態を判定する。

②HCV RNA 陰性化例：乳児期では再度陽性化することもあるので，数回の検査を行うとともに，HCV 抗体(母親からの移行抗体)が陰性化することを確認する。

4) 生後3~4か月で HCV RNA が陰性の場合には生後6か月，12か月の時点で HCV RNA を検査し，陰性を確認する。できれば生後18か月以降に HCV 抗体陰性化を確認し，フォローを中止する。

5) 母子感染例の約30%は3歳頃までに血中 HCV RNA が自然に消失するので，原則として3歳までは治療を行なわない。3歳以降に AST, ALT 上昇が6か月以上持続ないし変動する症例においては AST, ALT の経過，HCV RNA 量，HCV genotype, 肝生検所見からインターフェロンなどの特殊療法の適応を考慮する。

6) 原則として集団生活を含め，日常生活に制限を加える必要はない。

B. HCV 抗体のみ陽性で HCV RNA 陰性の妊婦からの出生児

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児に準ずるが，出生~生後1年までの検査は省略し，生後18か月以降に HCV 抗体を検査し，これが陰性であることを確認する。もしまだ HCV 抗体陽性なら HCV の感染があったと考え，HCV RNA 及び AST, ALT の検査を行って，感染が既往か，現在も続いているかを確認する。

以上

連絡先：白木和夫

〒104-0044 東京都中央区明石町10-1 聖路加看護大学大学院看護学研究科

電話：03-3543-6391 Fax：03-5550-2285 E-mail：shirakik@slcn.ac.jp

女性診療のための感染症のすべて

B. 周産期

13. 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—

13. Mother-to-child transmission of hepatitis viruses and its management

稲葉 憲之*

INABA Noriyuki

大島 教子**

OHSHIMA Kyoko

西川 正能

NISHIKAWA Masayoshi

池田 綾子

IKEDA Ayako

白木 和夫***

SHIRAKI Kazuo

獨協医科大学産科婦人科学教室 *教授 / 獨協医科大学病院 病院長 **講師

***聖路加看護大学大学院看護研究科教授 / 鳥取大学名誉教授

母子感染によりキャリア化児を生ずる肝炎（関連）ウイルスは現在4種類（HBV, HCV, HGV, TTV）知られているが、遅発性感染ウイルス（SIV）として臨床的に重要なHBV, HCVの母子感染対策を述べる。

Key Words 肝炎ウイルス, 母子感染, キャリア, ワクチン, 免疫グロブリン

はじめに

母子（垂直）感染により児キャリア化を生ずる肝炎ウイルスはB, C, G型肝炎ウイルス（HBV, HCV, HGV）やTTウイルス（TTV）が代表的であるが、最近E型肝炎ウイルス（HEV）も母子感染を生ずることが報告されている。なかでも、HBVとHCVはキャリア化児の一部が将来慢性活動性肝炎、肝硬変、さらには肝細胞癌に進展する、いわゆる遅発性感染ウイルス（SIV）であることが知られており、社会的・臨床的インパクトは他の肝炎ウイルスをはるかに凌いでいる。

B型肝炎ウイルス母子感染対策については従来の厚生省方式に比して、より国際的、省力的、経済的であり、しかもバイオハザードが少なく、かつ対策漏れが少ないHBV母子感染予防法、いわ

ゆる「Inaba方式」の詳細を述べ、次いで厚生労働科学研究白木班「HCV母子感染対策」の現時点における推奨案を紹介する。

B型肝炎ウイルス母子感染予防対策

1985年、HBV母子感染予防法としていわゆる旧厚生省方式（厚生省方式）が出された。内容を要約すると、感染ハイリスク群（HBe抗原陽性）では出生後に高力価ヒト免疫グロブリン（HBIG）を投与、生後2ヵ月目に再度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ヵ月、5ヵ月に追加接種する方法である。本方式の果たした医学的・社会的貢献は多大なものがあるが、思ってもいなかった本方式のピットフォールが昨年、厚生労働科学研究森島班より浮上してきた。すなわち、キャリア化児の約3割が忠実に

厚生省方式が実施されていなかったという由々しき事実である。新聞などマスコミは担当医師の不手際という理由をあげているが、ことの是非はともかく担当医師が実施しやすく、患者が受けやすい方式を選択すべきであろう。当初より稲葉らは安全性、経済性、省力性の面から厚生省方式の問題点を提起してきたが、厚生省方式のピットフォールを解決し得る可能性をもった、世界の主流ともいべき Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 方式にも一致する「Inaba 方式」を改めて紹介したい。

1. HBV 母子 (垂直) 感染の自然史

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

これらの児は原則として出生時、生後6ヵ月間は毎月、その後12ヵ月までは3ヵ月ごと、さらに12月齢後は6ヵ月ごとに少なくとも生後24ヵ月までHBs抗原・抗体(s抗原・抗体)、e抗原・抗体、肝機能検査等を両親のインフォームド・コンセントを得て実施した。216名中26%の児がキャリア化し、12%がs抗体を獲得し、自然能動免疫を得た。キャリア化児はすべてe抗原陽性の妊婦からの出生児であり、臍帯血よりs抗原陽性であった

例が3.5% (生後1週目の採血で確認済み)、約95%が生後3ヵ月以内にキャリア化した。なお、キャリア化児の大多数が一過性に肝機能異常を示し(ALT/AST平均値:74/77IU)、能動免疫獲得児や非キャリア化児では少数例を除いて肝機能は正常範囲にあった。

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

2. 投与HBIGの有効期間

HBプラズマワクチン(HBPV)が登場するまでの1年間、千葉大学産婦人科ではe抗原陽性キャリア妊婦の出生児に1年間HBIG(200IU)のみを投与し、児のキャリア化予防を試みた。投与間隔はs抗体陽性妊婦からの血中s抗体の消長時期より3ヵ月と4ヵ月に設定し、表2の結果を得た。すなわち、HBIG投与間隔が3ヵ月であれば児のキャリア化は3.2%に抑えられ、4ヵ月間隔では25.9%に上昇することを見出した。母子感染の自然史より胎内感染は3.5%前後に生ずることをすでに述べたが、前者の数値はほぼ胎内感染率に一致し、一方後者では有意に上昇していることが判明した。HBIGはすでに生じた胎内感染による児のキャリア化防止には無力であり、血中HBVが標的臓器である肝臓に達し、肝細胞へ選択的に接着する過程を防止するのが主たる役割と考えられている。そのためにはある程度の血中濃度の維持が重要である。4ヵ月間隔でも児のキャ

表1 HBV 母子感染 - 自然史 -

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

表2 HBIG 単独投与成績* (生後12ヵ月)

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

* eAg(+)母よりの出生児58名

キャリア化: 6ヵ月以上HBsAg持続陽性
能動免疫獲得: HBsAb持続陽性

リア化は73%から27%まで低下したが3ヵ月間隔であればほぼ完全に胎内感染のレベルまで児のキャリア化を防止できることが明らかになった。

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

3. HB ワクチン開始時期の設定

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

一方、e抗原陰性の妊婦からの出生児にはHBPV単独接種を行った。われわれのHBV母子感染追跡調査ではe抗原陰性妊婦からの出生児には1例のキャリア化も認められていないが(表1)、乳幼児期になって劇症肝炎を生じたとの報告もあり、これらの児に感染防御抗体であるs抗体を積極的に獲得させることが必要と判断したためである。HBPVは生後24時間以内に初回接種、以後1, 3ヵ月目に追加接種を行った。生後1年目における成績を表4に整理したが、母e抗原陰性の場合の自然能動免疫獲得率7%(表1)を差し引いても、新生児の十分な免疫応答能が示唆さ

れる結果である。しかもlow responderの1例を含めてすべて初回・追加、計2回のワクチン接種で生後3ヵ月までに自前のs抗体を獲得し、生後3ヵ月における2回目の追加接種は血中s抗体の力価を上昇させるだけの効果に止まった。

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

4. 厚生省方式とInaba方式の比較

われわれは1984年に生後24時間以内受動(HBIG)・能動(HBワクチン)免疫併用法(いわゆるInaba方式)を発表したが、そのプロトコールを1986年に出された厚生省方式と比較して図1に示した。その骨子は初回HBワクチンをHBIGとともに生後24時間内に接種し、そのことによってヒト血漿製剤であるHBIG投与を1回に止め得た点にある。すなわち、HBワクチンを生後24時間以内に開始することによって自前のs抗体獲得が生後3ヵ月までに可能となり、HBIGの追加投与は不要となり、他方、厚生省方式では初回HBワクチン接種を生後2ヵ月まで待つことによってHBIGも2回投与せざるを得ない事情を抱えたといえよう。

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

臨床効果(児キャリア化予防)、有害事象ともまったく有意差が認められないとしたら、われわ

表3 HBIG/HBPV 併用療法変遷

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

表4 母e抗原陰性における成績(Inaba方式)

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

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

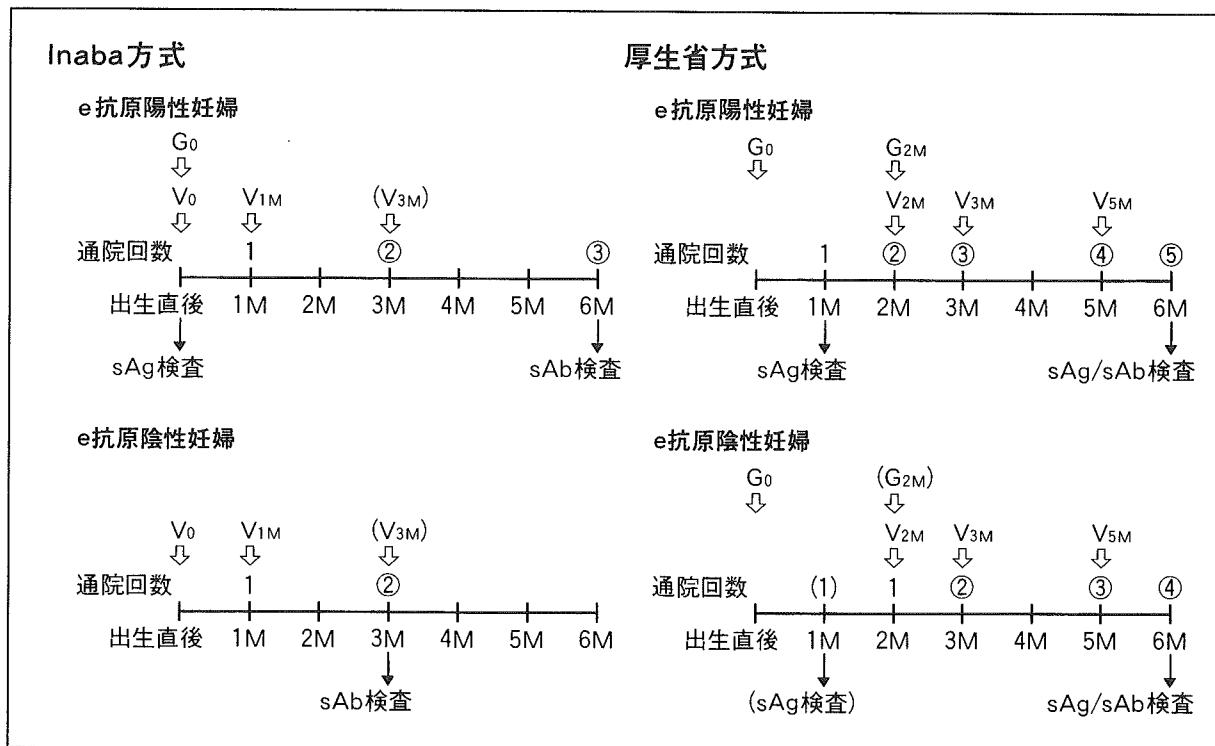


図1 Inaba方式と厚生省方式

表5 厚生省方式との比較

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

成績：能動免疫獲得率 *有意差なし

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

また、産後のキャリア母にとって通院回数は 1 回でも少ない方が望ましいことは自明の理である。

この観点からもワクチン接種を生後 2 ヶ月から始める厚生省方式は不利である。Inaba 方式では母子入院中に初回ワクチン接種が行われ、母子ともに必須とされる 1 ヶ月健診時に追加接種が可能であり、厚生省方式に比して通院回数は少なくとも 2 回節約される。すでに述べた如く 2 回目の追加ワクチン接種は省略可能であり、そうなれば将来この予防法はキャリア妊婦の出産に関わった産科医 (または同施設の小児科医) のみで対応可能となる。厚生省方式では生後 2 ヶ月からワクチン接種を開始するために出産に関わった産科医から別の施設の小児科医に紹介されることが少なくなく、実際に小児科医を訪れるか否かはキャリア母の「意志」に委ねられているのが実状である。森島

	1人当たり	全国(年間)
Inaba方式	46,870円	318,716,000円 ≒3億2,000万円

抗HBs人免疫グロブリン(含手数料)+外来通院2回

$$\text{平成14年出生数} \times \text{20?39歳女性人口における年間推定HBVキャリア率} = \text{年間推定HBVキャリア妊婦数}$$

$$115万3,866人 \times 0.59\% = 6,807人$$

図2 医療資源の節減(対厚生省方式)

研究班で判明したピットフォールの現状はむしろ現実的かつ妥当な数値であろう。

医療資源の節約についても触れたい。平成14年度における出生数、20～39歳女性人口における推定HBVキャリア率、キャリア女性における推定e抗原陽性率、当院における外来新患・再来診察費用、HBIG料金などを根拠とした大変雑駁な試算であるが、Inaba方式ではおよそ一児当たり47,000円、全国では年間3億2,000万円の医療資源を節減することが可能である(図2)。

5. ま と め

米国CDCが1988年に出したe抗原陽性妊婦からの出生児におけるキャリア化予防法は、2回目の追加接種(計3回目)が生後6ヵ月目に血中s抗体価上昇を目的として駄目押しの的に施行されることを除いてほぼInaba方式に一致しており、同方式は世界の趨勢と考えて良からう。従来よりわれわれはHBV母子感染の自然史と新生児の免疫応答能に基づいた(evidence-based medicine: EBM)、バイオハザードの少ない省力的・経済的なInaba方式の採用と推進を展開してきた。今回の厚生労働研究森島分担班の調査研究で予想していなかった厚生省方式のピットフォールが判明したが、その原因として担当医師の「不手際」があげられている。そのような「不手際」を未然に防止できるようなHBV母子感染予防法の改善が重要であるが、「Inaba方式」が少しでもこのお役に立てればと思う。

HCV キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針

厚生労働科学研究白木班では過去3年間HCV母子感染における調査研究を行い、HCV母子感染の自然史を明らかにするとともにキャリア妊婦と出生児の管理指導指針を日本小児科雑誌に発表した。その抜粋を以下に紹介する。

1. HCV 母子(垂直)感染の自然史

HCV母子感染率は以前考えられていたほど低率ではなく、約10%に達することが判明した。感染した児は生後1～3ヵ月頃までにHCV RNA陽性となり、しばしば軽度のtransaminase(ALT, AST)上昇を示すが劇症肝炎を発症したとの報告はなく、外観的には無症状で成長発育にも影響がない。母子感染児のおよそ30%は生後3年頃までに、自然経過で血中HCV RNAが陰性となる。ただし体内からウイルスが完全に排除されたか否かはまだ明らかでなく、その後に再陽性化する可能性は否定されていない。母親からの移行抗体は出生児体内に生後12ヵ月過ぎまで残ることもあり、母子感染の有無はHCV RNA検査が必要である。

2. HCV 母子感染に関する要因

HCV RNA量の変動は常に念頭に置くべきであるが、妊婦HCV RNA陽性(とくに分娩周辺)は少なくとも母子感染の必要条件である。事実、現在までHCV抗体陽性・HCV RNA陰性の妊婦からの出生児に母子感染の報告はない。キャリア

妊婦血中 HCV RNA 量高値 (>10⁶copies/ml) や HIV との重複感染が母子感染リスクファクターとする報告が多い。一方、母乳哺育、妊婦の輸血歴、肝疾患歴、肝機能異常、HCV のゲノタイプなどは母子感染と関連が見られず、第 1 子とその後に生まれる児の HCV 母子感染の有無との間にも一定の関係は認められない。

また、血中 HCV RNA 量高値群であっても陣痛発来前の予定帝王切群では感染率が確かに低い、帝王切開が母児に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしも推奨はできない。

3. 妊婦の検査と管理指導

HCV 抗体検査は輸血歴、手術歴、家族内の肝疾患など HCV 感染リスクを有する妊婦に HCV 感染症およびその母子感染に関する情報を提供し、希望があった場合に行う。検査結果は直接妊婦本人に通知する。配偶者、家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。

HCV 抗体陽性の妊婦に対して、肝機能検査と HCV RNA 検査を行い、肝障害ならびにウイルス血症の有無を判定する。HCV-RNA 陽性の場合、可能であれば妊娠後期に HCV RNA 定量検査を行う。児への HCV 母子感染率が高くなるので、HIV 抗体検査も行うことが望ましい。ただし社会的状況を十分考慮する必要がある。母子感染に関する説明を十分行い不安を除く必要がある（母子感染率、感染要因、児の経過、治療、妊婦自身の管理などに関して十分説明する）。原則として、HCV 感染者に対する生活制限は必要ない。妊婦自身の HCV 感染の病態を明らかにし適切な指導、治療を受けるため肝臓専門医に紹介し受診を勧める。HCV 感染妊婦からの医療機関内感染にも充分注意する必要がある。

4. 出生児の検査と管理指導

1) HCV RNA 陽性妊婦からの出生児

母乳は原則として禁止しない。出生後 3～4 ヶ

月に血清トランスアミナーゼ、HCV-RNA を検査する。陽性の場合には再度検査して確認する（臍帯血や生後 1 ヶ月以内での 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、その解釈は慎重にすべきである）。生後 3～4 ヶ月で HCV-RNA が陽性の場合には、生後 6 ヶ月以降半年ごとにトランスアミナーゼ、HCV-RNA、HCV 抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。持続感染例ではトランスアミナーゼ、HCV-RNA 量は変動するので、複数回の検査で状態を判定する。HCV-RNA 陰性化例では乳児期では再度陽性化することもあるので数回の検査を行うとともに、HCV 抗体（母親からの移行抗体）が陰性化することを確認する。生後 3～4 ヶ月で HCV-RNA が陰性の場合には生後 6 ヶ月、12 ヶ月の時点で HCV-RNA を検査し、陰性を確認する。できれば生後 18 ヶ月以降に HCV 抗体陰性化を確認し、フォローを中止する。

母子感染例の約 30% は 3 歳頃までに血中 HCV RNA が自然に消失するので、原則として 3 歳までは治療を行わない。3 歳以降にトランスアミナーゼ値上昇が 6 ヶ月以上持続ないし変動する症例においてはトランスアミナーゼ値の経過、HCV-RNA 量、HCV serotype、肝生検所見からインターフェロン投与などの適応も考慮する。原則として集団生活を含め、日常生活に制限を加える必要はない。

2. HCV 抗体のみ陽性で HCV RNA 陰性の妊婦からの出生児

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児に準ずるが、出生～生後 1 年までの検査は省略し、生後 18 ヶ月以降に HCV 抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。もしまだ HCV 抗体陽性なら HCV の感染があったと考え、HCV RNA およびトランスアミナーゼの検査を行って、感染が既往か現在も続いているかを確認する。

文 献

- 1) Inaba N: A study on the vertical transmission of HBsAg from HBsAg carrier-state women to their infants. A follow-up of 64 cases. *Acta Obstt Gynaec Jpn* 31: 1862-1870, 1979.
- 2) 稲葉憲之, 伊地知幹雄: B型肝炎ウイルス母児間垂直感染防止—特にHBIG, HB vaccineの併用法について. *産婦人科の世界* 36: 267-274, 1984.
- 3) 稲葉憲之: 産婦人科領域における slow virus infection—特にHBV, HTLV-1およびHCVについて—*産婦科学会誌* 45: 836-841, 1993.
- 4) 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.
- 5) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長: B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について. *雇児母発* 第0427003号, 2004.
- 6) 白木和夫, 大戸 齊, 稲葉憲之ほか: C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理並びに指導指針. *日本小児科雑誌* 109: 78-79, 2005.