

病院以外の病院との区別による HIV スクリーニング検査率調査では、回答率は大学病院で約 16% 上回っていた。検査率は大学病院で 95.2%，大学病院以外の病院で 90.7% であり、その差は 4.5% であった。大学病院では回答のあった 101 施設中 4 施設 (4.0%) でまったく検査が行われていなかった。

ここで述べた成績は、平成 11 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策事業「妊産婦の STD 及び HIV 陽性率と妊婦の STD 及び HIV の出生児に与える影響に関する研究」班、分担研究「HIV 母子感染予防の臨床的研究」班が調査を開始し、以後「妊婦 HIV 抗体検査率の全国調査」として報告してきたが、近年、スクリーニングとして抗原・抗体同時測定キットが臨床の場に導入されてきており、今年度から HIV 検査として総称した。また、平成 15 年度は全国の病院のほか診療所に対しても調査を実施したところ、診療所での実施率は 80.8% と病院に比べて約 9% 実施率が低いことが確認された。しかし、全体的な傾向として病院と診療所での調査結果に極端な違いがなかったため、平成 16 年度は再び病院のみについての全国調査を行った。

平成 11 年度の調査開始時 73.2% だった全国病院の平均 HIV 検査率が平成 16 年度は遂に 90% を超えたことが確認された。調査開始時の全国平均 (73.2%) を下回ったのは 5 県のみで、26 都道府県が 90% を上回った。さらに、検査率の低かった中国・四国、九州ブロックでは検査率の上昇が持続して認められた。これらの結果は HIV 感染症がマスメディアその他の情報の中で、我が国では依然として HIV 感染が増加していることや若年者の性感染症の増加についての報告がなされていること、HIV 感染妊婦が大都市周辺のみならず地方都市でも発生してきていること、また、妊婦 HIV スクリーニングの必要性に関して日本産科婦人科学会が推奨したこと、さらに本研究班が我が国の現状を毎年学会や研究成果発表会で啓発してきたことなどの結果と考えられる。ま

た、同じくマスメディアの報道などにより妊婦自身に HIV 検査がより身近になったことで、検査を受けることの意義が理解されるようになったことも大きいと考えられる。ただ、個々に各都道府県別の実施率を見ると前年度と大きく結果が異なっているところも見られており、これは県や市町村、医師会、大学などの取り組みによって実施率が上昇した地区もある一方、病院数の少ない県では産婦人科の閉鎖による病院数の減少が実施率に大きく影響したところもあり、今後数年の推移を見守る必要があると思われる。

2. HIV 感染妊婦と母子感染の現状

今回の病院 1 次調査で平成 15 年 10 月以後の HIV 感染妊婦数は 16 都府県でのべ 40 人 (昨年比 13 人増) であった。全 346 例の都道府県別全国地図を図 1 に示す。東京 88 例、千葉 46 例、愛知 28 例、神奈川 27 例、埼玉 21 例、大阪 18 例、茨城 17 例、長野 16 例、静岡 12 例、栃木 11 例が上位 10 都府県であり、次いで宮城・京都・福岡の 6 例である。北海道・東北ブロックでは、宮城などにおいて散発的に発生し、14 例 (4.0%) のみであるが、関東・甲信越ブロックにおいては、群馬・新潟・山梨を除く都県でほぼ毎年感染妊婦が報告され、238 例 (68.8%) を占めている。東海・北陸ブロックでは、報告のほとんどは静岡・愛知で 44 例 (12.7%) と関東・甲信越ブロックに次いで多い。近畿ブロックでは、大阪から毎年報告があり 31 例 (9.0%) である。中国・四国ブロックおよび九州ブロックからは各 7 例 (2.0%)、12 例 (3.5%) の報告しかなく、1999 年以降散発的に報告されるのみである。さて、平成 14 年 10 月以前の未報告 HIV 感染妊婦症例は 17 例であった。この 17 例と今年度および昨年度までの HIV 感染妊婦報告数を合計すると のべ 35 都道府県で 463 人になる。平成 16 年 9 月末日まで

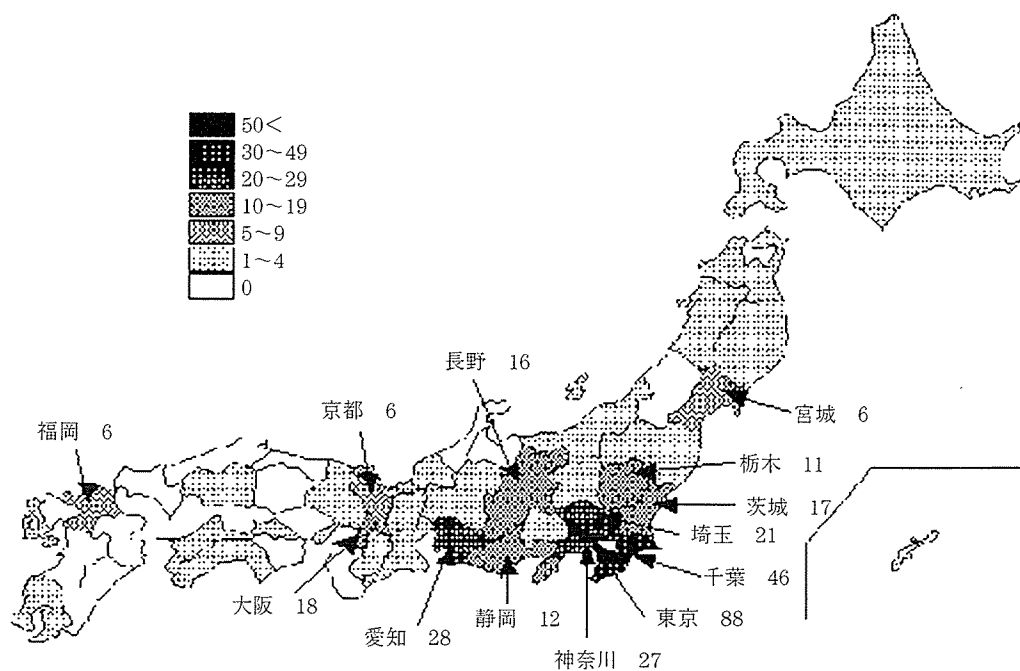


図1 HIV感染妊婦の発生都道府県別分布 (平成16年度346例)

表4 HIV-1感染妊婦の国籍別年次別発生状況

年 (転帰時)	国 籍					
	日本	タイ	ブラジル	フィリピン	ケニア	中国
1987	1					
1988	2					
1989						
1990	2					
1991	1					
1992	2	3	1			
1993	3	8				
1994	4	7	2		1	
1995	6	6		2		
1996	10	10	1			
1997	6	11	4	1		
1998	9	18	2	1	1	
1999	17	13	1	1	1	
2000	16	11	3		1	1
2001	11	7	5		1	1
2002	14	1	4		2	1
2003	5	8	1	3		1
2004	12	4	2	3		2
2005	7	2				
不明	1	1	0			
合計	129	110	26	11	7	6

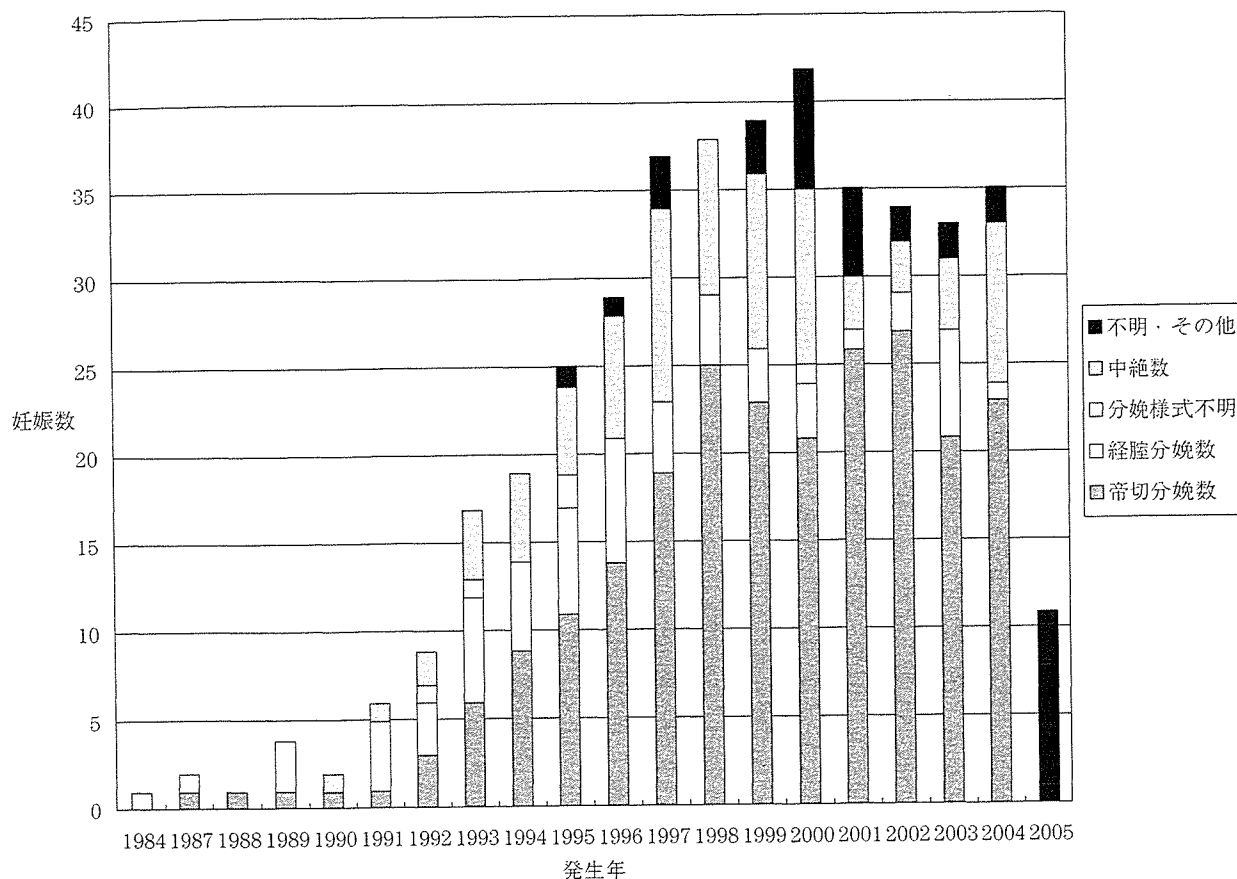


図2 HIV感染妊婦の年次別発生状況 (産科小児科統合ファイル 423例)

のエイズ動向委員会による HIV 感染者数は 6,337 人であった。都道府県別の HIV 感染者数と HIV 感染妊婦数は昨年度同様相関していた (相関係数 = 0.919)。すなわち各都道府県において、HIV 感染者が 25 人いれば HIV 感染妊婦が 1 人発生することになる。また、HIV 感染者が 20 人以上いる都道府県では HIV 感染妊婦症例が必ず存在しており、10 人未満の県では HIV 感染妊婦の症例はなかった。HIV 感染者数が 10 人以上 20 人未満の県のうち、和歌山県 (19 人)、熊本県 (18 人)、青森県 (15 人)、富山県 (14 人)、山形県 (10 人) (HIV 感染者数) の 5 県では感染妊婦症例はなかったが、今後、HIV 感染妊婦症例が新たに現れる可能性が高いと推測される。

今年度の妊婦国籍報告は新たに 46 例が加えられたが、日本人が 22 例と約半分を占め、タイ人は 9 例のみであった。マレーシア人・アルゼンチン人・イギリス人の各 1 例が初めて報告された。

表5 HIV感染妊婦の妊娠転帰

妊娠転帰	平成 15 年度 報告数	今年度追加 報告数	合計
帝切	161	18	179
経膈	32	1	33
中絶・流産	72	12	84
妊娠中・不明	38 (3例帝切)	15	50
合計	303 (300)	46	346

中国人 2 例、韓国人 1 例も含まれている。表 4 に上位 6 カ国の国籍別年次別発生状況を示す。日本人 129 例 (37.3%)、タイ人 110 例 (31.8%) で、この 2 カ国で約 70% を占めている。次いでブラジル人 26 例 (7.5%)、フィリピン人 11 例 (3.2%)、ケニア人 7 例 (2.0%)、中国人 6 例 (1.7%) であった。1999 年以降は 2003 年を除き、日本人が毎年の半数前後を占めている。ブラジル人・フィリピン人・中国人も少数ではあるが毎年報告されている。

表6 HIV-1 感染妊婦の年次別妊娠転帰と母子感染

年 (転帰時)	妊娠数	分娩		帝王切開		感染	経膈分娩	
		分娩数	分娩率 (%)	帝王切開数	帝王切開率 (%)		経膈分娩数	経膈分娩率 (%)
1987	1	1	100				1	100
1988	2	2	100	2	100			
1989								
1990	2	1	50	1	100			
1991	1							
1992	8	6	75	3	50		3	50
1993	12	8	67	4	50		4	50
1994	17	12	71	8	67	1	4	33
1995	20	14	70	9	64	1	5	36
1996	23	16	70	11	69		5	31
1997	28	15	54	13	87		2	13
1998	33	24	73	23	96		1	4
1999	40	27	68	25	93		2	7
2000	33	15	45	14	93		1	7
2001	29	19	66	18	95		1	5
2002	31	18	58	18	100			0
2003	23	15	65	12	80		3	20
2004	28	19	68	18	95		1	5
2005	11	0	0	0	0		0	0
不明	4							
合計	346	212	61	179	84	2	33	16

* () 内は児の異常による受診を機に母親の HIV 感染が確認された症例数

過去 20 年間の HIV 感染妊婦数の年次推移 (妊娠転帰を含む) を図 2 に示す。また、表 5 に図 2 に示されたこれまでの HIV 感染妊婦の妊娠転帰を整理した。2004 年以降に分娩転帰を迎える新規症例は 39 例、2003 年以前の未報告例は 7 例で、昨年度までの症例ファイルで重複していたものが 10 例あり、今年度調査での追加症例数は 46 例となった。それらの妊娠転帰は帝王切開 18 例、経膈分娩 1 例、中絶・流産は 12 例と例年に比べて多めであり、妊娠中・不明などは 15 例であった。昨年度調査では妊娠中であった 3 例が今年度調査では帝王切開群として報告されたため、総数は 346 例となる。内訳は帝王切開 179 例、経膈分娩 33 例、中絶・流産 84 例、妊娠中・不明などが 50 例となった。

HIV 感染妊婦の年次別妊娠転帰と母子感染の有無を表 6 に示した。妊婦の中で分娩を選択したものの (分娩率) は例年 60 % 前後で変化はない

が、中絶は例年 10 % 程度であったのが 2004 年は 9 例 (32 %) と、2000 年以前と同程度まで増加した。分娩した中ではやはり帝王切開がほとんどで、2004 年は 95 % と例年通りであった。一方、経膈分娩は 1997 年以降毎年 1~3 例のみで、2004 年は妊娠 33 週の前期破水で飛び込み入院後、早産となった 1 例のみであった。母子感染の有無は未定である。母子感染は、帝王切開では 1994 年と 1995 年に各 1 例報告されているのみで、経膈分娩でも 12 例報告があるものの 2001 年以降は報告がない。分娩様式ごとの母子感染率を整理すると、帝王切開は 179 例で、母子感染が不明と報告されたままになっている 30 例を除く 149 例のうち 2 例のみに母子感染を認め、感染率は 1.3 % であった。一方経膈分娩では、33 例から感染不明な 6 例を除いた 27 例のうち 12 例に母子感染を認め、感染率は 44.4 % であった。しかしこの 12 例には児の異常による受診を機に母親の HIV 感染

表7 分娩様式と抗ウイルス薬の投与状況

分娩様式	感染の有無	投与なし/不明	投与あり				投与率 (%)	合計
			AZTのみ	2剤併用	3剤以上併用	小計		
帝切分娩	非感染	38	49	5	55	109	74.1	147
	感染	1	1			1	50.0	2
	不明	10	5		15	20	66.7	30
	小計	49	55	5	70	130	72.6	179
経膈分娩	非感染	11	1		2	3	21.4	14
	感染	12				0	0.0	12
	不明	6	1			1	14.3	7
	小計	29	2	0	2	4	12.1	33
合計		78	57	5	72	134	63.2	212

が判明した7例が含まれており、正確な母子感染率を求める上でバイアスがかかっていることになる。この7例を除くと20例中5例(25.0%)となり、これまでの経膈分娩の母子感染率に関する諸家の報告と一致する。帝切分娩では妊娠36~37週が圧倒的に多く、最近では本研究班が作成したHIV母子感染予防対策マニュアルの改訂に伴い、妊娠36週以前の選択的帝王切開にこだわらず、陣痛発来前の妊娠37週の選択的帝王切開が増加しつつある。過去において報告したように、帝切分娩にもかかわらず母子感染に至った2例のうち1例は、ZDV治療後妊娠35週での帝王切開であったが、妊娠初期より妊婦の著明なCD4数の低下が確認されており、妊娠中の胎内感染が疑われている。妊娠40週の症例は緊急帝切による分娩例で、分娩直後にHIV感染が判明し、抗ウイルス療法はされていなかった。経膈分娩ではどの週数においても母子感染を認め、時期による差は認められない。平均妊娠週数は帝切分娩36.0週、経膈分娩37.6週で、両者間に有意差を認めた。

分娩に至った212例のHIV感染妊婦への抗ウイルス薬の投与状況を表7に示す。帝切分娩179例の72.6%に抗ウイルス薬が投与されていたが、経膈分娩33例では投与されていたのは4例(12.1%)のみであった。今年度追加分の経膈分娩1例を含む19例では、帝切分娩の16例(84.2

%)に対して3剤以上を用いるHAART療法が行われていた。投与された抗ウイルス薬やその投与開始週数と投与期間が判明している帝切分娩114例においては、LPV/RTV複合薬カレトラを含む4剤投与は6例(5.3%)、3剤投与は59例(51.8%)で、内訳はAZT(ZDV)+3TC+NFVがもっとも一般的で38例、次いでd4T+3TC+NFVが12例であった。AZT単剤投与は最近ではほとんど用いられず、無治療妊婦の分娩直前に投与されるのみである。

以上の当班の調査結果よりHIV母子感染予防対策を再設定すれば以下の如くである。①妊娠早期のHIV抗体検査による感染の診断、②HAARTによる抗ウイルス療法、③陣痛発来前の選択的帝王切開による分娩、④帝切時のZDV点滴投与、⑤出生児へのZDVシロップの予防投与および⑥児への人工栄養。この6項目は本研究班によるレトロスペクティブな検討からほぼ完全なHIV母子感染予防対策と考えられる。しかし上記①②および③についてはHIV感染妊婦症例の臨床的情報から検証されたと考えられるが、④⑤および⑥の効果についてのエビデンスは今回の検討からは得られておらず、今後産科小児科統合ファイルを用いて詳細に検討する必要がある。

表8 年間治療費が200万円、300万円だった場合の各予防システムの費用対効果費
(200万円だった場合)

HIV 頻度	0.01 %	0.02 %	0.05 %	0.1 %
未実施 (control)	498,312	499,325	502,363	507,427
ACTG076	500,894	501,257	502,349	504,168
ACTG076+選択的帝王切開	500,668	500,805	501,219	501,907
HAART	500,709	500,888	501,425	502,319
HAART+選択的帝王切開	500,685	500,841	501,307	502,084
HAART+選択的帝王切開 (15 %)	500,614	500,699	500,951	501,373

(300万円だった場合)

HIV 頻度	0.01 %	0.02 %	0.05 %	0.1 %
未実施 (control)	498,812	500,325	504,863	512,428
ACTG076	501,054	501,577	503,149	505,768
ACTG076+選択的帝王切開	500,708	500,885	501,419	502,307
HAART	500,749	500,968	501,625	502,719
HAART+選択的帝王切開	500,705	500,881	501,407	502,284
HAART+選択的帝王切開 (15 %)	500,634	500,739	501,051	501,573

(単位：円/人)

3. 妊婦 HIV スクリーニングの問題点

HIV 母子感染を防止するためには妊婦 HIV スクリーニングが不可欠である。「先ずスクリーニングありき」が我が班の「班是」であるが、厚労省班研究選考委員会でのヒアリングで毎回問題になったのは、①全妊婦スクリーニングのコストエフェクティブネスであり、②検査の「偽陽性率」あるいは「陽性的中率」である。

まず、全妊婦スクリーニングのコストエフェクティブネスであるが、HIV 母子感染予防の主流になりつつある HAART について HIV 陽性妊婦の頻度と生まれてきた HIV 陽性児への治療費をパラメータとして医療経済的な観点から費用対効果比を検討した (表 8)。すなわち、日本における通常の妊娠・分娩費用に加えて、HIV スクリーニング費用、母子感染予防費、HIV 感染児へ

の治療費の総額を妊娠・分娩費用とし、それにより得られる非感染児を次世代数と考える。妊娠・分娩総費用を非感染児数で除し、次世代 1 人あたりを得るための費用対効果比として検討した。また、HIV 陽性児に対する治療期間は成人するまでの 20 年間とし、年間治療費を 200 万円と 300 万円に設定した。表 8 に示した如く、それぞれの予防法は ACTG076、ACTG076+選択的帝王切開、HAART、HAART+選択的帝王切開、コントロールとして未実施の 5 種類に、また妊婦の HIV 陽性頻度は 0.01~0.1% の 4 段階に設定した。国立国際医療センターのデータより HAART の治療費のうち純粋な母子感染予防費用を 15% と仮定した計算 (HAART+選択的帝王切開：15%) も行った。HIV 陽性児に対する年間治療費を 200 万円と 300 万円とした場合の HIV 非感染である次世代 1 人を得るための費用を妊婦 HIV 陽性頻度別に計算すると表 8 の如くで、いずれの場合も HAART による HIV 母子感染予防は ACTG076 や ACTG076+帝王切開に比して同等の費用

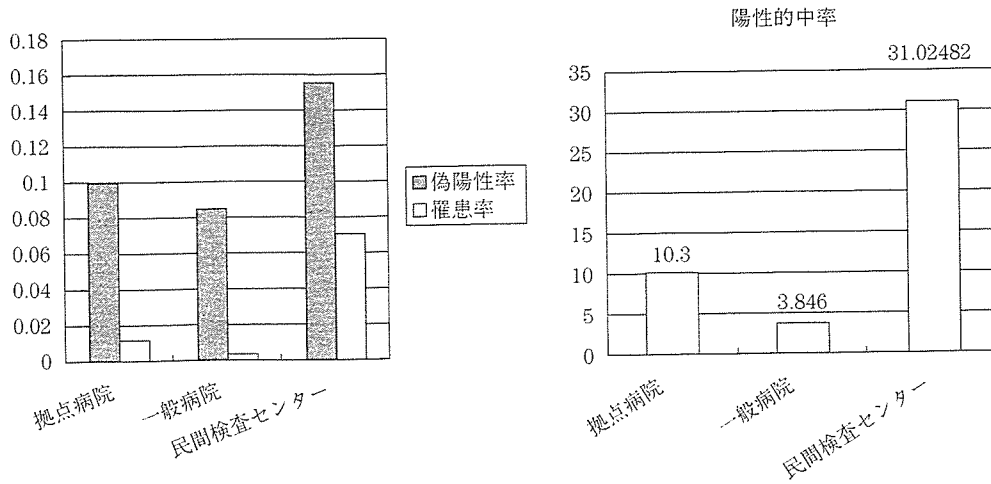


図3 各施設における偽陽性率と陽性的中率

対効果比を示した。また、HAART に要する費用のうち母子感染予防のための部分の割合を15%と仮定した場合、HAART を使用した HIV 母子感染予防法がもっとも高い費用対効果比を示した。さらに、妊婦 HIV 陽性者が 0.03% を超えれば、単純な経済的観点においても有益であることが明らかとなった。HIV 予防法の経済的分岐点は妊婦 HIV 陽性率 0.03% 近辺であったが、もっとも重要なファクターはスクリーニング検査の費用である。試みにその費用を1検査あたり実費 650 円に設定すると、現在の日本における妊婦 HIV 陽性率より低い 0.001% でもその経済的優位性が認められる結果である。

さて、現行の HIV 妊婦スクリーニングの「偽陽性率」および「陽性的中率」である。全国のエイズ拠点病院 314 施設と年間分娩件数 1,000 件以上の産科施設 43 施設を対象に、平成 15 年度妊婦 HIV スクリーニングの確認検査実施数、確認検査陽性件数などのアンケート調査（後方視的検討）および研究協力が得られた産婦人科 2 施設および民間検査センターとの共同研究により、妊婦検診での HIV スクリーニング検査が陽性であった検体について追加・確認検査を実施し（前方視的検討）、これらの結果から偽陽性の発生率を検討した。スクリーニング検査は EIA 法（エンザイグノスト HIV インテグラル/デイドベーリング社：抗原抗体同時検査法）、追加・確認検査は

PA 法（ジェネディア HIV-1/2 ミックス PA、富士レビオ社：抗体検査法）、WB 法（ラブプロット 1, 2, 富士レビオ社：抗体検査法）、PCR 法（アンプリコア HIV-1 モニター Ver.1.5, ロシュ・ダイアグノスティックス社：核酸増幅検査法）により行った。

エイズ拠点病院 314 施設と年間分娩件数 1,000 件以上の一般産科施設 43 施設を対象にアンケート調査を実施したところ、拠点病院 125 施設、一般病院 22 施設より回答を得た（回収率 41.2%）。これらの施設の総分娩件数は拠点病院 58,825 件、一般病院 30,140 件で、妊婦 HIV スクリーニング検査実施率は拠点病院 89.4%、一般病院 98.5% であった。スクリーニング検査実施率と分娩件数より概算した検査件数は、拠点病院で 52,601 件、一般病院で 29,689 件となる。うちスクリーニング検査陽性件数は、拠点病院 56 件 (0.106%)、一般病院 26 件 (0.088%) だった。拠点病院のスクリーニング検査陽性例に対し行われた確認検査 59 件（確認検査目的の紹介例を含む）の結果は、陽性（=感染例）が 6 件（総分娩件数の 0.011%）、陰性（=スクリーニング検査偽陽性）が 52 件で偽陽性例の発生率は 0.099%、スクリーニング検査の陽性的中率は 10.3% (6/58) と低率であった。一般病院では、スクリーニング検査陽性 26 件中、確認検査陽性 1 件 (0.0034%)、陰性 25 件で偽陽性例の発生率は 0.084%、陽性

的中率は3.8% (1/26) とさらに低率だった (図3)。拠点病院と一般病院のデータを合算すると、妊婦 HIV スクリーニング検査 82,290 件中、スクリーニング検査陽性 82 件 (0.100%)、確認検査陽性 7 例 (0.0085%)、確認検査陰性 75 例で偽陽性の発生率は 0.091%、陽性的中率は 8.3% (7/84) だった。

平成 16 年 9～12 月までの産婦人科 2 施設の妊婦 HIV 検査検体数は 1,484 件であった。うちスクリーニング検査陽性件数は 5 件であり、これらの検体について追加・確認検査を実施したところ、すべて HIV 陰性であることが確認された。したがって、現在までに実施した妊婦検体におけるスクリーニング検査偽陽性の発生率は 0.34% である。CDC の発表している妊婦 HIV 抗体検査に関するガイドラインでも、HIV 罹患率が低い場合にはスクリーニング検査の陽性的中率が低くなることが指摘されている。今回の後方視的研究の結果、我が国における妊婦 HIV スクリーニング検査の陽性的中率は 3.8～10.3% ときわめて低率であることが明らかとなった。スクリーニング検査陽性者に及ぼす心理的重圧を回避するためにも偽陽性を低減したスクリーニング検査法の開発

が求められるが、現状の検査法では妊婦に対し偽陽性に関する詳細な情報を理解しやすい形で提供することが肝要である。

おわりに

以上当班の成績を紹介したが、HIV 母子感染対策の基本は妊婦 HIV スクリーニングにあり、「先ず検査ありき」という単純明快な当班の「班是」をお心にとどめ置かれたい。

文献

- 1) 平成 15 年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (H 15-エイズ-007) HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究 (主任研究者: 稲葉憲之), 2004.
- 2) 平成 16 年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (H 15-エイズ-007) HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究 (主任研究者: 稲葉憲之), 2005.

母子感染各論

A型, C型肝炎ウイルス

稲葉憲之*¹ 大島教子*¹ 西川正能*¹ 池田綾子*¹
 岡崎隆行*¹ 庄田亜紀子*¹ 高見澤裕吉*¹ 白木和夫*²

ウイルスの母子「垂直」感染とは狭義には胎内・産道感染を意味し、広義には母乳感染も含む。さらに、児がキャリア化し、遅発性感染ウイルス (SIV) としての側面を有することが重要である。この観点より HCV は申し分なく「母子感染」を生じ、一方 HAV は偶発的、散発的な母子感染が報告されているが、HBV, HCV, HIV などの母子感染とは明確に一線を画すべきである。

HAV については文献をもとに、HCV についてはわれわれの成績、厚労省班研究 (白木和夫主任研究者) の報告をもとに概説する。

はじめに

肝炎 (関連) ウイルスは現在 8 種類報告されているが、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 (hepatitis B virus ; HBV, hepatitis C virus ; HCV, hepatitis G virus ; HGV) や TT ウイルス (TTV) が代表的である。最近 E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus ; HEV) も母子感染を生ずることが報告されているが、中でも HCV は HBV 同様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、その社会的・臨床的インパクトは大きい。

本稿では、A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus ; HAV) については文献をもとに、HCV についてはわれわれの成績、厚労省班研究 (白木和夫主任研究者) の報告をもとにその母子感染の実状、次いで厚生労働科学研究白木班の「HCV 母子感染対策推奨案」を紹介する。

1. A型肝炎ウイルスの母子感染

HAV のいわゆる母子垂直感染は極めて稀である。妊婦が周産期の分娩周辺、特に分娩 1~2 週間前に A 型肝炎に罹患した場合、偶発的に出生児が同肝炎を発症することが報告されている。その報告も少なく (表 1)、文献検索では現在までわずか 3 報のみ、症例数も 4 例を数えるに過ぎない。Watson JC ら (1993 年, 米国) の報告による 1 症例は、臨床症状からの推測で

*¹Noriyuki INABA, Kyoko OSHIMA, Masayoshi NISHIKAWA, Ayako IKEDA, Takayuki OKAZAKI, Akiko SHODA, Hiroyoshi TAKAMIZAWA
 獨協医科大学産科婦人科

*²Kazuo SHIRAKI
 聖路加看護大学大学院看護研究科
 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
 (獨協医科大学)

A型肝炎ウイルス

- ① 感染経路：経口感染。
- ② 潜伏期間：15～50日間(平均28日)。
- ③ 診断方法：血中のHAV-IgM抗体。
- ④ 症状：発熱、頭痛、筋肉痛、腹痛、倦怠感などに続く血清トランスアミナーゼ(ALT、AST)の上昇。食思不振、嘔吐などの消化器症状を伴う。典型的な症例では黄疸、肝腫大、濃色尿、灰白色便を見る。稀に劇症化し死亡する例もある。
- ⑤ 感染期間：発症後1～2カ月。
- ⑥ 妊婦周囲で感染者が発見された場合の対応：手洗いの励行。不活化ワクチン接種。
- ⑦ 感染のリスク因子：不衛生な食品や上水道の摂取。海外旅行(アジア・中南米地域)。
- ⑧ 妊娠への影響：母体肝炎発症による流早産の可能性。
- ⑨ 胎児への影響：同上
- ⑩ 胎内感染診断法：報告なし。
- ⑪ 垂直感染経路：胎内・産道感染。
- ⑫ 垂直感染率・わが国での頻度：国内では報告無し。海外で4例の報告有り。
- ⑬ 垂直感染予防法・治療法：新生児へのヒト免疫グロブリン製剤の投与。
- ⑭ 分娩方法の選択：経膣分娩可。
- ⑮ 妊婦罹患率：正確な報告は見られないが、本邦における妊娠可能な女性における既感染率は10%程度と推測される。
- ⑯ 妊婦スクリーニングの必要性：なし
- ⑰ ワクチン：不活化ワクチン。
- ⑱ 母児の隔離・感染対策：必要なし。
- ⑲ 授乳：可
- ⑳ 出生児の感染診断・治療・管理：臍帯血あるいは直接採血によるHAV-IgMにより感染を確認。必要に応じ肝生検。ヒト免疫グロブリン投与。新生児肝炎に準じた管理。
- ㉑ 次回妊娠の注意点：特になし。
- ㉒ 今後の展望など：衛生環境の整備。感染地域へ行く場合はワクチン接種励行

表1 PubMed 検索による HAV 母子感染の文献
(1993～)

Key words	MTCT	VT
HAV	3	3
hepatitis A virus	3	3
hepatitis A	3	3

MTCT ; mother to child transmission,

VT ; vertical transmission

Transmission でも infection でも結果は同じ

あり、臨床検査による決め手に乏しい。早産児であり、母親は早産後10日目にA型肝炎と診断され、感染経路として胎内・産道感染が示唆されている。2例目は男児で、生後18日に黄疸を発症、HAV-IgM抗体検査と肝生検によりA型肝炎と診断された。さらに、母親が分娩7日前に急性A型肝炎を発症したことよりErkan Tら(トルコ, 1998年)は強く胎内感染を疑った。最後はインドからの報告(Renge RLら, 2003年)で、分娩前1カ月以内にA型肝炎を発症した妊婦からの満期産出生児2症例で、生後7日以内にA型肝炎を発症した。報告者らは臨床症状の他にHAV関連抗体検査(IgMなど)を実施しており、信頼性は高いと思われる。

以上、要約すると、HAVの垂直感染[3報ともMTCT (mother to child transmission)ではなく、VT (vertical transmission)を使用している]は通常は生じないが、妊婦が分娩直前にA型肝炎に罹患するとその危険性は増すようである。このことはB型肝炎の母子垂直感染でも同様である。妊娠可能な年齢までにほとんどの女性が抗HAV抗体を獲得するインドでもこのような症例が報告される事実は、非浸淫地区である日本ではより慎重な行政的対応が必要であろう。

II. C型肝炎ウイルスの母子感染

われわれはHCV抗体検査が可能となった1989年末から同ウイルスの家族内集積、すなわち性感染と母子感染の研究に着手した。翌年

よりHCV-RNAが測定可能となり、より正確なデータの蓄積が可能になった。特に母子感染については、その発生頻度の低さとキャリア児の高い脱キャリア率からHBV母子感染に比してその臨床的インパクトは決して高くはないとの結論に達した。その後厚労省白木班に参加し、HCV母子感染率、脱キャリア率がそれぞれそれほど低くも高くも無いことが多数の症例から判明し、HCV母子感染に対する認識を新たにすると共に更なる検討の必要性を感じた。

以下、HCV母子感染についてはわれわれの成績をもとに述べ、厚労省白木班のHCVキャリア妊婦と出生児の管理指導指針を紹介する。

1. 妊婦におけるHCVキャリア率

千葉県、栃木県における妊婦のHCV抗体(C100-3抗体)をまずスクリーニングし、陽性例はRT-PCRにてHCV-RNAを測定し、表2に整理した。コントロールとして両県における女性供血者のHCV抗体陽性率を示した。女性供血者では正確にはHCV抗体陽性率でキャリア率ではないが、おおむね同様の結果で、生殖年齢にある女性のHCV感染率は0.55～0.70%に分布し、各群間で有意差は認められない($p=0.05$)。また、年代別には妊婦、女性供血者二群共にHCV感染者は減少傾向にあり、母子感染率の漸増傾向と脱キャリア率の漸減傾向にやや矛盾する結果である。その原因については食生活の変化等の環境因子についての社会的検討が必要であろう。

2. HCV母子(垂直)感染の自然史

HCV母子感染率の推移を表3に示した。Mok Jらの成績は一部HCV/HIV (human immunodeficiency virus) 重複キャリア母からの出生児を含んでおり参考データに止めるべきであるが、日本からの報告に限ればHCV母子感染率は0～14.2%に分布する。厚労省白木班の高い母子感染率は、分担研究者が稲葉を除いては小児科であるため、出生後HCV陽性が判明した紹介症例が含まれている可能性が否定できない。しかし、このようなバイアスを考慮してもHCV母子感染率は以前考えられていたほ

C型肝炎ウイルス

- ① 感染経路：ほとんどがHCV-RNA陽性血液を介して感染する。母子感染。性感染。Tattoo。麻薬、覚醒剤使用。不衛生な医療行為。
- ② 潜伏期間：2～16週間。
- ③ 診断方法：血中のHCV-RNAの検出（HCV抗体は過去の感染を含む）。
- ④ 症状：倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、右季肋部鈍痛、上腹部膨満感。無症状、あるいは極軽度のこと多い。
- ⑤ 感染期間：ウイルス血症のある間（感染者の60%がキャリア化＝HCV-RNA陽性）。
- ⑥ 妊婦周囲で感染者が発見された場合の対応：血液の接触を避ける。性交渉を持つ場合は避妊具（男性用・女性用コンドーム）を用いる（感染のベクトルは女性から男性へ向いており、男性から女性への感染は少ない）。家族内HCV検査は細心の注意と配慮が必要である。
- ⑦ 感染のリスク因子：血液のバイラル・ロード。
- ⑧ 妊娠への影響：少ない。
- ⑨ 胎児への影響：報告なし。
- ⑩ 胎内感染診断法：臍帯血採取によるHCV-RNA検査は不要。
- ⑪ 垂直感染経路：胎内・産道感染。
- ⑫ 垂直感染率・わが国での頻度：0～14.2%（平均4.6%）に分布、近年漸増傾向にある。
- ⑬ 垂直感染予防法・治療法：今のところ、決定的な予防法は無い。
- ⑭ 分娩方法の選択：予定帝王切開では確かに母子感染は少ないが、帝王切開のリスク、キャリア児の脱キャリア率（約33%）を考慮して産科的適応に限るべきである。
- ⑮ 妊婦罹患率：約0.7%（キャリア率）。
- ⑯ 妊婦スクリーニングの必要性：出生児の経過観察、キャリア化児の早期診断・治療のためにも、また医療従事者への感染を防ぐためにも必要である。
- ⑰ ワクチン：報告はあるが、未だ研究段階である。
- ⑱ 母児の隔離・感染対策：隔離の必要はない。血液の接触を防ぐのみで良い。
- ⑲ 授乳：母乳に血液が混じるような場合を除いて授乳可である。
- ⑳ 出生児の感染診断・治療・管理：出生後3～4カ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。生後3～4カ月でHCV-RNAが陽性の場合には、生後6カ月以降半年毎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。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。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。
- ㉑ 次回妊娠の注意点：可能な限り母体の治療を行いウイルス血症から脱する。
- ㉒ 今後の展望など：妊娠前の母体への治療。ワクチンの開発。

表2 妊婦における HCV キャリア率 (vs: 女性供血者)

地域	年代	検査妊婦数	キャリア (% vs 女性供血者)
千葉県	1989~1994	1,314	9 (0.68% vs : 0.70%)
栃木県	1995~2004	4,023	24 (0.60% vs : 0.55%)
計	1989~2004	5,337	33 (0.62% vs : 0.60%)

すべての群間で有意差なし (p<0.05)

表3 HCV 母子感染報告^{*1}

著者	年	n	キャリア化児 (%)	sALT ↑ (%) ^{*2}
Inaba N, et al	1993	12	1 (8.3%)	1 (100%)
Ouchi K, et al	1993	12	-	-
Kurachi O, et al	1993	15	-	-
Inaba N, et al	1994	57	3 (5.3%)	3 (100%)
Ohto H, et al	1994	37	4 (10.8%)	4 (100%)
Yoshizawa K, et al	1995	88	2 (2.3%)	-
Xiong SK, et al	1998	65	4 (7.3%)	2 (50%)
Inaba N, et al	2001	82	6 (7.2%)	4 (67%)
Healy C<, et al	2002	296	11 (6.4%)	-
Ferrero S, et al	2003	151	3 (2.0%)	-
Syriopoulou V, et al	2005	86	3 (3.6%)	-
池田綾子, 他	2005	42	6 (14.2%)	4 (67%)
計	943	43 ((4.6%))	14 (75%)	
Mok J, et al	2005	54	9 (14.8%)	-
厚労省白木班	2005	301	38 (12.6%)	-

*1: 前方視的研究, 母非 HIV キャリア, RNA 検索, *2: sALT > 110 IU/l, *3: Yoshizawa K, et al の 2 キャリア化児は除外した。(Mok J, et al のデータは一部 HCV/HIV 重複感染妊婦を含む)

表4 HCV 母子感染児の臨床 (N=82, フォローアップ期間: 6-72M)

キャリア化	陽転時期	肝機能異常*	脱キャリア化
6 (7.3%)	CB-3M	4 (66.7%)	2 (33.3%)

キャリア化: 少なくとも 6 カ月間 HCV RNA 持続陽性,
M: months, CB: cord blood, *: sALT 110 IU/l 以上

ど低率ではなく, この 3 年間漸増傾向にあることも確かなようである。キャリア化児は生後 1~3 カ月頃までに 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 (表 4)。また, 母親からの移行抗体は出生児体内に生後 12 カ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。

母子感染児のおおよそ 30% は生後 3 年頃ま

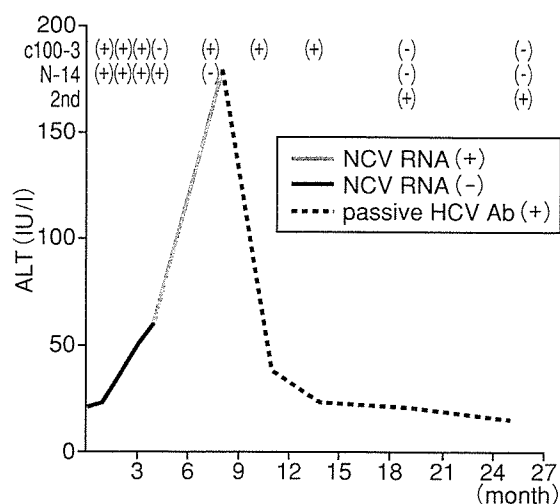


図1 HCV母子感染児の脱キャリア化例

で、自然経過で血中HCV-RNAが陰性となる(表4, 図1)。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、再陽性化する可能性は否定されていない。

3. 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(特に分娩周辺)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。当初、われわれは妊婦血中HCV-RNA力価を半定量法にて測定していたが、この方法では母子感染との間に有意な相関が得られなかった(表5)。その後、正確に血中HCVコピー数が測定可能となり、 10^5 コピー数/ml未満では現在まで母子感染は生じていない。Ohto Hらの報告(1994年)のように、やはり妊婦血中ウイルスコピー数はHIV母子感染上ハイリスク因子といえるであろう。また、分娩時妊婦血中sALT値(>110 IU/ml)もHCV母子感染と正の相関を示し、大変安価なハイリスク因子の候補である(表6)。今後、症例を増やして検討する余地がある。

一方、母乳哺育や妊婦HCVゲノタイプと母子感染の間に相関は見られず、他の報告を指示する結果であった(表7, 8)。妊婦血中HCV-

RNA量高値($>10^6$ copies/ml)であっても陣痛発来前の予定帝王切開群では感染率が確かに低いが、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出来ない。一方、キャリア妊婦がHIVとの重複キャリアや静脈内麻酔常用者である場合、あるいは早期破水や絨毛羊膜炎(chorioamnionitis; CAM)を合併している場合にはHIV母子感染同様、ハイリスク群である可能性がある(表9)。

4. HCVキャリア妊婦とその出生児の管理指導指針(厚生省白木班, 一部変更)

1) 妊婦HCVスクリーニングとキャリア妊婦の取り扱い

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。以上が研究班のコンセンサスであるが、産科領域では、次に述べる医療機関内感染予防対策として、全妊婦HCVスクリーニングが推奨されている。

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。②児へのHCV母子感染率が高くなるので、HIV抗体検査は必要不可欠である。現在、厚生労働科学研究稲葉班では全妊婦HIVスクリーニング実施を推進中であるが、先進国中唯一のHIV感染(日本国籍)妊婦が増えつつあるわが国ではこのスクリーニングは極めて重要である。実施に当たって妊婦のインフォームド・コンセントを得ることは言をまたない。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

表5 HCV 母子感染とキャリア母血中 HCV-RNA 力価

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

群間で有意差無し (p=0.05)

表6 キャリア妊婦分娩時 sALT 値と HCV 母子感染率

キャリア妊婦	出生児	
sALT 値	HCV-RNA (+)	HCV-Ab (+)
< 110 IU/ml	2/47 (4.3%)	2/47 (4.3%)
> 110 IU/ml	4/10 (40.0%)	4/10 (40.0%)

二群間にて有意差あり (p<0.05)

表7 HCV 母子感染と授乳期間

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

AF: 人工栄養, *: ns (p<0.05)

表8 HCV 母子感染とキャリア母 HCV ゲノタイプ

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

*: ns (p<0.05)

療を受けるため肝臓専門医に紹介し受診を勧める。⑥ HCV 感染妊婦からの医療機関内感染にも十分注意する必要がある。

2) 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 カ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 カ月以内での 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 カ月で HCV-RNA が陽性の場合には, 生後 6 カ月以降半年毎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。④ 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。⑤ 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

表9 HCV 母子感染リスクファクター

有意差有り	① 母 HIV/HCV 重複キャリア (43.2%) ② 母 IVDU (静脈内麻薬常習者) (44.4%) ③ 妊婦分娩時 sALT 上昇 ^{*1} (40.0%) ④ 妊婦分娩時 HCV RNA コピー数 (>10 ⁶ /ml) ^{*2} ⑤ 経膈分娩, CAM)
有意差なし	① 母 HCV genotype ^{*1} ② 母乳哺育期間 ^{*1}

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

*2 : Yoshizawa K, et al (%) : 母子感染率

: 池田綾子, 他

CAM : chorioamnionitis (絨毛羊膜)

ることを確認する。⑥ 生後3~4カ月に HCV-RNA が陰性の場合には生後6カ月, 12カ月の時点で HCV-RNA を検査し, 陰性を確認する。できれば生後18カ月に HCV 抗体陰性化を確認し, フォローを中止する。⑦ 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か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。⑧ 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カ月に 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。

おわりに

A 型, C 型肝炎ウイルスの母子感染について前者は文献をもとに, 後者はわれわれ自身のデータをもとに概説し, さらに厚労省白木班の

HCV 妊婦・出生児の取り扱い指針を紹介した。白木班指針は一部変更を加えてあるが, その原資料は参考文献に掲載してあるので参照されたい。

文 献

- 1) Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, et al : Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis*, **167** : 567-571, 1993.
- 2) Erkan T, Kutlu T, Cullu F, et al : A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatr*, **87** : 1008-1009, 1998.
- 3) Renge RL, Dani VS, Chitambar SD, et al : Vertical transmission of hepatitis A. *Indian J Pediatr*, **69** : 535-536, 2002.
- 4) Healey CM, Cafferkey MT, Conroy A, et al : Outcome of infants born to hepatitis C infected women. *Ir J Med Sci*, **170** : 103-106, 2001.
- 5) Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, et al : Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus : a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand*, **82** : 229-234, 2003.
- 6) Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al : Mother to child transmission of hepatitis C virus : rate of infection and risk factors.
- 7) Shimizu K, Inaba N, Takamizawa H : Possible intra-familial transmission of hepatitis C virus. *J Perinatal Med*, **19** : 161-161, 1991.
- 8) Inaba N, Shimizu K, Shimizu B, et al : A prospective follow-up study demonstrating the vertical transmission of hepatitis C virus. *Chiba Med J*, **69** : 67-72, 1993.
- 9) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, et al : Transmission

- of hepatitis C virus from mother to infant. New Engl J Med, **330** : 744-750, 1994.
- 10) Xiong SK, Okajima Y, Ishikawa K, et al : Vertical transmission of hepatitis C virus ; Risk factors and infantile prognosis. J Obstet Gynecol Res, **24** : 57-61, 1998.
- 11) 白木和夫, 大戸 斉, 稲葉憲之, 他 : 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. 日小児会誌, **109** : 78-79, 2005.
- 12) 稲葉憲之 : C型肝炎ウイルス感染経路の解明-特に母児間・夫婦間感染の可能性について-平成3,

- 4, 5年度文科省科学研究費補助金(一般研究B)研究成果報告書, 1994.
- 13) 稲葉憲之 : HCV母子感染リスクファクターの解析-特にHIV/HCV重複感染症例との比較-平成7, 8, 9年度文科省科学研究費補助金(基盤研究B)研究成果報告書, 1998.
- 14) 白木和夫 : C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究. 厚労省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)14, 15, 16年度総合研究報告書, 2005.

小児科 46巻別冊

数値から見る 小児の成長と発達

表で見る身体の基準値

小児の成長・発達に伴って変化する
さまざまなことについて
年齢ごとの数値を満載!!



編集 青木継稔 福永慶隆
村上睦美 河野陽一
矢田純一 岡部信彦
高橋孝雄

B5判 120頁 23図 151表 2色刷り 定価3,570円(本体3,400円+税5%)

おもな内容

基礎代謝…佐々木 望/体温…山中龍宏/身体組成(体水分量, 体脂肪率, カルシウム含有量)…関根孝司/体脂肪率…高谷竜三ほか/BMI(カウプ指数)…加藤則子/肥満度…伊藤善也ほか/皮脂厚…高谷竜三ほか/骨密度…田中弘之/骨年齢…佐藤真理/歯の発育・萌出(歯の数)…赤坂守人/尿中カルシウム排泄量…金子一成/脈拍数…佐地 勉/血圧…内山 聖ほか/心電図…佐地 勉/脳波…森 優子/循環血液量…佐地 勉/心胸郭比…佐地 勉/臓器重量…坂井建雄ほか/精巣の大きさ…藤枝憲二/リンパ球サブセット(TB, NK, CD4, CD8)…金兼弘ほか/NK活性…金兼弘ほか/血清免疫グロブリン(IgGサブクラスモ)…金兼弘ほか/血清補体…松倉裕喜ほか/血球数・血液像…安井耕三/呼吸数…高瀬真人/呼吸機能(スパイログラム, ピークフロー)…高瀬真人/身長・体重(0歳から18歳までの連続的評価)…加藤則子/乳児期の身長・体重基準…加藤則子/頭囲…加藤則子/不感蒸泄・尿量…瀧 正史/排尿回数…平岡政弘/腎機能…関根孝司/膵消化酵素…鈴木光幸ほか/小腸消化酵素(二糖類分解酵素)…鈴木光幸ほか/血中ホルモン…皆川真規ほか/睡眠時間…神山 潤/年齢による変動がある生化学的検査値…白川清吾ほか/食事摂取基準(栄養所要量)…矢田純一/DENVER II-デンバー発達判定法…田中義人ほか 2005・8

金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話03-3811-7184(営業部直通) FAX 03-3813-0288
振替00130-1-191269 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

周産期と肝炎ウイルス

—特にB型、C型肝炎ウイルスについて—

獨協医科大学産科婦人科学

主任教授

稲 葉 憲 之

講 師

大 島 教 子

西 川 正 能

池 田 綾 子

特任教授

高 見 澤 裕 吉

聖路加看護大学大学院看護研究科

教 授

白 木 和 夫

(鳥取大学名誉教授)

【要旨】

母子感染によりキャリア化児を生ずる肝炎(関連)ウイルスは現在四種類(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の母子感染の実態とその対策について述べる。

はじめに

肝炎(関連)ウイルスは現在八種類報告されている(表1)が、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

◆キーワード

肝炎ウイルス
遅発性ウイルス感染症
母子感染
キャリア
ワクチン

代表的である。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が、中でも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(図1)、その社会的・臨床的インパクトは他の肝炎ウイルスを遙かに凌いでいる。

本稿では、B型肝炎ウイルスについては従来のいわゆる旧厚生省方式(以下、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母子感染対策推奨案」を紹介する。

一、B型肝炎ウイルス

母子感染予防対策

一九八五年、HBV母子感染予防法として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(母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、生後二カ月目に再度HBIGを投与するとともにHBワクチン接種を開始、以後生後三カ月、五カ月に追加接種する方法である(図2)。

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ピットフォールが一昨年、厚生労働科学研究森島

表1 肝炎ウイルス

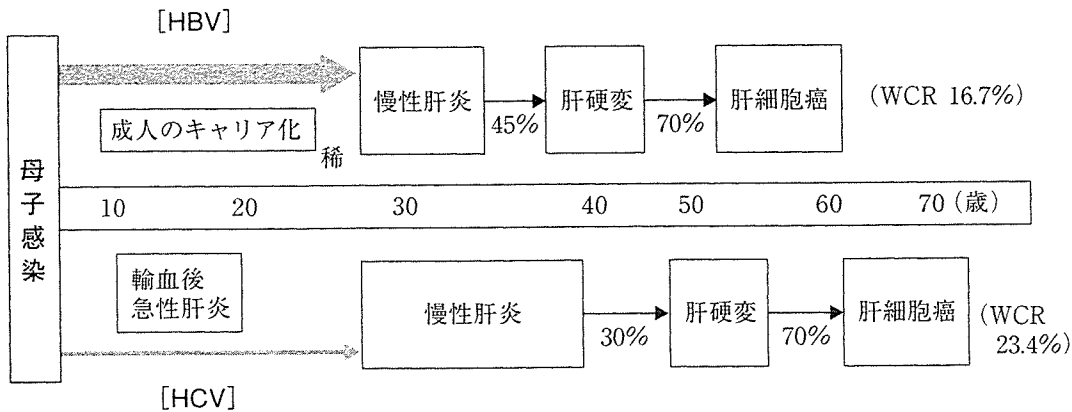
① 経口型 (Enteric HV)	HAV, HEV, (HFV)*, TTV**
② 非経口型 (Parenteral HV)	HBV, HCV, HDV, HGV (GBV-C), TTV**

*: hepatitis French virus (27~37nm, DS-DNA, 20kb)
 **: TT (patient's initial)

班より浮上してきた。すなわち、キャリア化児の約三割が忠実に厚生省方式を実施し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の選択が大事である。

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対策に貢献しうる当科のHBV母子感染対策(当科方式)を改めて紹介したい。

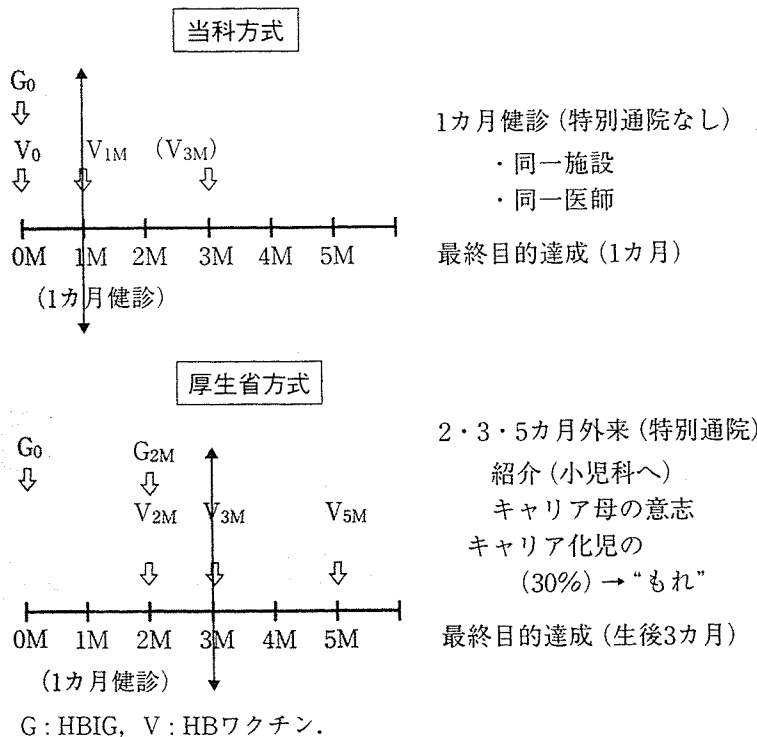
図1 HBV・HCVの臨床



WCR: whole life cumulative risk.

(田中栄司, 他: 最新アプローチC型肝炎, メジカルビュー社, 東京, 1994より改変)

図2 HBV MTCT対策の比較(当科方式・厚生省方式)



(1) 本田く母子(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。われわれは一九

七四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、出生後二年を超えたHBVキャリア母からのフォロアップ児は計二一六名に達した(表2)。七八名が母HBs抗原(e抗原)陽性であり、残り一三八名が母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、生後六カ月間は毎月、その後一二月までは三カ月ごと、さらに一二月後は六カ月ごとに少なくとも生後二四カ月まで、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。

表2 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%

キャリア化：6カ月以上HBsAg持続陽性
能動免疫獲得：HBsAb持続陽性

表3 HBIG 単独投与成績*
(生後12カ月)

投与間隔	キャリア化	sAb獲得
3カ月 (41例)	3.2%	22.0%**
4カ月 (22例)	27.3%	20.0%**

*：母HBeAg陽性
**：P<0.05

二一六名中、二六%の児がキャリア化し、一二%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三・五% (生後一週目の新生児採血で確認済み)、約九五%が生後三カ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(ALT/AST平均値七四／七七IU)を示し、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胎内感染例は三・五%にみられ、キャリア化時期はほぼ全例が生後三カ月以内であり、②分娩時一回のHBV曝露により一二%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)が登場するまでの一年間、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一年間HBIG(二〇〇IU)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三カ月と四カ

月に設定し、表3の結果を得た。すなわち、HBIG投与間隔が三カ月であれば児のキャリア化は三・二%に抑えられ、四カ月間隔では二七・三%に上昇することを見出した。母子感染の自然史より、胎内感染は三・五%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な役割と考えられている。そのため、ある程度の血中濃度の維持が重要である。四カ月間隔でも児のキャリア化は七三%から二七%まで低下したが、三カ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(二〇〇IU)の児体内における有効期間は三カ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

一九八〇年より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)が提供される一九八五年まで続いた。当初の一年間は、当時の新生児免疫応答能に関する「常識」に従って生後一年までHBワクチン接種を待ったが、その後、生後四カ月、三カ月、二カ月、一カ月と段階的にワクチン接種を早め、最終的には生後二四時間以内にHBIG投与と同時にワクチン接種を開始する、現行の「当科方式」(図2)に到達した。

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一例のキャリア化も認められていないが(表2)、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