

- 25) 田中靖人, 溝上雅史. シンポジウム:治療戦略に直結する臨床検査 肝炎ウイルス遺伝子検査に基づいた診療. 第45回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会. 平成18年3月5日. 浜松.
- 26) 伊藤孝一, 後藤健之, 杉浦時雄, 今峰浩貴, 安藤直樹, 植田昭仁, 水野晴夫, 大野敏行, 杉山幸八郎, 戸茆創. PEG-IFN 単独療法中, 一過性のHCV-RNAの陰性化を認めたが, 肝障害の悪化により治療を中止せざるを得なかったHCV母子感染男児例, 第10回東海小児感染症研究会, 2006, 名古屋
- 27) 杉浦時雄, 金原有里, 岸本恵美子, 清澤秀輔, 野村真祈子, 野村孝泰, 牧野泰子, 村田水紀, 小野景子, 竹内幸, 安田和志, 幸脇正典, 伊藤剛, 山田拓司, 藤田直也, 後藤健之, 小山典久. PEG-IFNが有効であったC型肝炎ウイルス関連糸球体腎炎の1女児例, 第33回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2006, 大阪
- 28) 伊藤孝一, 後藤健之, 杉浦時雄, 三宅能成, 安藤寿啓, 稲垣晴代, 水谷文彦, 河辺義和, 杉山幸八郎, 戸茆創. 当院における最近23年間の小児HBV感染例の検討, 第109回日本小児科学会学術集会, 2006, 金沢
- 29) 田尻仁. 小児期・青年期のB型慢性肝炎に対するラミブジンの使用経験, 第31回日本小児栄養消化器肝臓学会 2004年9月東京都
- 30) 田尻仁, 他3名. 小児期・青年期のB型慢性肝炎に対するラミブジンの使用経験, 第41回日本肝臓学会総会, 2005年6月大阪市
- 31) 田尻仁, 他2名. 小児期肝疾患の病態と診断の進歩;肝針生検を施行した小児肝疾患症例の診断と治療, 第9回日本肝臓学会大会学会, 2005年10月神戸市
- 32) 田尻仁, 他5名. ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を行ったC型慢性肝炎の4例, 第33回日本小児栄養消化器肝臓学会 2006年10月 大阪市
- 33) 田尻仁, 他4名. B型肝炎父子感染の分子疫学的検討, 第42回日本肝臓学会総会 2006年6月 京都市
- 34) 長田郁夫. 小児劇症肝炎(肝不全)の移植医療定着以前の状況1979~1994年厚生省「難治性肝炎 研究班報告」レビュー, 第23回日本小児肝臓研究会, 2006.10.6, 大阪
- 35) 長田郁夫. A型肝炎・E型肝炎, 第23回日本肝臓研究会 2005.7月, 蔵王.
- 36) 長田郁夫. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus (HBV) 平成18年度子どもの死亡削減と国際協力セミナー~ミレニアム開発目標の達成をめざして~, 2006.6月 熊本.
- 37) 村上潤, 岡本学, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎晋. B型肝炎ウイルス(HBV)水平感染

により発症したHBV関連腎症の一例, 第 32  
回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2005.10 月  
久留米.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

## II. 分担研究報告書

## 小児B型肝炎並びにC型肝炎の全国アンケート調査

鳥取大学医学部小児医学

白木和夫

鳥取大学医学部周産期小児医学

長田郁夫, 飯塚俊之, 村上 潤

### 研究要旨

B型肝炎ウイルス(HBV)並びにC型肝炎ウイルス(HCV)に感染した20歳以下の小児について、全国小児科施設を対象としてアンケート一次調査を行った。2003年1月から2005年12月までの過去3年間に、HBV感染小児は310例、HCV感染小児は209例が集計された。これらの中で、新規症例はB型肝炎で94例、C型肝炎で68例であり、一施設あたりにするとB型肝炎1.1例/3年間、C型肝炎1.0例/3年間と極めて少なくなっていることが明らかとなった。今後二次調査を行い、感染経路、感染時期、臨床像、治療法の動向を検討していく。

### A. 研究目的

B型肝炎の母子感染予防が開始されてほぼ20年が経過し、B型肝炎母子感染は激減したものの、今だに新規発症例がみられるし、B型肝炎慢性肝炎の治療に難渋する症例も存在する。またC型肝炎では、輸血血液のスクリーニングが確立されて新規発生数は減少しているが、母子感染は現在でも予防法が確立されておらず、未だ年間数百例の新規感染例が発生していると推測される。

今回、我が国における小児のB型肝炎並びにC型肝炎の発生数、感染経路、臨床像、治療法などの動向を調査し、今後の対策を検討する目的で全国アンケート調査を実施した。

### B. 研究方法

全国の大学病院小児科、小児病院内科および300床以上の病院合計636施設を対象として、アンケート調査を行った。

アンケートは、2003年1月から2005年12月までの過去3年間に経験された20歳以下の小児B型肝炎ウイルス(HBV)感染例並びにC型肝炎ウイルス(HCV)感染例を対象とした。一次調査で新規発生例数、以前からの経過観察症例数、並びにIFN療法施行例数を調査し、二次調査で、性別、感染時期、感染経路、臨床像、治療法などの詳細をアンケートすることとした。

(倫理面への配慮)

各施設からの症例調査票には個人が特定できるような情報を求めず、他の情報を通じても

個人が同定不可能となるよう配慮している。

### C. 研究結果

本年度は、一次調査のみを行った。

#### 1) 小児B型肝炎の全国アンケート調査

アンケート発送 636 施設のうち、有効回答が 268 施設 (42%) あった。症例集計期間の 3 年間に HBV 感染小児の診療を経験した施設は 83 施設、合計 310 例であった。この期間の新規症例数は 94 例、以前から経過観察を行っていた症例数は 216 例であった。IFN療法施行例は 23 例と集計された。

#### 2) 小児C型肝炎の全国アンケート調査

アンケート発送 636 施設のうち、有効回答が 267 施設 (42%) であった。症例集計期間の 3 年間に HCV 感染小児の診療を経験した施設は 67 施設、合計 209 例であった。この期間の新規症例数は 68 例、以前から経過観察を行っていた症例数は 141 例であった。IFN療法施行例は 19 例と集計された。

### D. 考案

回収率は 42% と良好であったが、それらの施設の内、実際に 3 年間に症例を経験されていたのは、B型肝炎で 83 施設 (31%)、C型肝炎で 67 施設 (25%) に過ぎず、大部分の施設では 3 年間に 1 例も経験されなかったことが明らかとなった。これは近年、小児の B型肝炎、C型肝炎が極めて少なくなっていることを示す。特に新規症例は B型肝炎で 94 例、C型肝炎で 68 例であり、一施設あたりにすると B型肝炎 1.1 例/3 年間、C型肝炎 1.0 例/3 年間と極めて少なくなっていることが明らかとなった。

われわれが以前の厚生科学研究班で厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」による効果を

検討した結果では、1995 年出生児の HBV キヤリアは全国で 400 人以下に減少したと推算されている。

また本研究班によるこれまでの知見を基に母子感染によるわが国の年間 HCV キヤリア発生数を推測すると以下のごとく 150 人～300 人になる(白木:肝胆膵52(1):21-25, 2006)。

-----  
一般妊婦の HCV RNA 陽性率 = 0.2～0.4%,  
HCV 母子感染率 = 10%,

母子感染児の脱キヤリア化率 = 30%, 年間  
出生数 110 万人とすると、

$1, 100, 000 \text{ 人} \times (0.2 \text{ or } 0.4/100) \times 0.1 \times 0.7 = \text{約 } 150 \sim 300 \text{ 人/年}$

-----

今回の全国調査の結果は、おおむねこれら小児の HBV キヤリア数、HCV キヤリア数の推算値に矛盾しない結果であるが、2次調査で更に確認されるものと考えられる。

### E. 結論

HBV 並びに HCV 感染小児について、全国小児科施設を対象にアンケート調査(一次調査)を行った。2003 年 1 月から 2005 年 12 月までの過去 3 年間に、HBV 感染小児は 310 例、HCV 感染小児は 209 例集計された。今後 2 次調査を行い、感染経路、臨床像、治療法の動向を検討していく。

### F. 健康危険情報

なし。

### G. 研究発表

1) 学会発表

長田郁夫. 小児劇症肝炎(肝不全)の移植医療定着以前の状況 1979～1994 年厚生省「難治性肝炎研究班報告」レビュー. 第 23 回日本小児肝臓研究会, 2006.10.6, 大阪

## 2) 論文発表

白木和夫. B型肝炎ワクチン, 予防接種のすべて- 2006. (編集: 日本小児科学会ほか)  
日本小児医事出版社, 東京. 2006;104-108.

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(1): 92-96, 2006.

白木和夫. HCV 母子感染. 肝胆膵 52(1): 21-25, 2006.

白木和夫. 小児ウイルス肝炎のキャリアオーバー- B型肝炎, C型肝炎を中心として. 肝臓 47(2): 71-77, 2006.

白木和夫. 母子感染各論 - B型肝炎ウイルス. 産婦人科の実際 55(3): 433-440, 2006.

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, 高見沢裕吉, 白木和夫. 母子感染各論 - A型, C型肝炎ウイルス. 産婦人科の実際 55(3): 423-431, 2006.

長田郁夫, 村上 潤, 飯塚俊之, 神崎 晋. 劇症肝炎, 肝不全, 小児科診療 69: 620-624, 2006.

## H. 知的財産権の出題・登録状況

なし.

平成18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

### HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究

福島県立医科大学医学部 輸血・移植免疫部	大戸 齊
鳥取大学医学部	白木和夫
国際医療福祉大学附属熱海病院 小児科	藤澤知雄
筑波大学臨床医学系 小児内科	松井 陽
大阪府立急性期・総合医療センター小児科	田尻 仁
獨協医科大学 産婦人科	稲葉憲之
名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学	溝上雅史
鳥取大学医学部周産期・小児医学	長田郁夫
久留米大学医学部小児科	木村昭彦
国立病院機構福島病院	石井 勉

#### 研究要旨

B型肝炎ウイルス母子感染予防における HB ワクチン早期接種方式の有効性と安全性を評価することを目的とし、「HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究」を開始した。本研究は、母体 HBs 抗原陽性の児を対象として、HBIG を1回のみ速やかに生後 48 時間以内に接種し、以後遺伝子組み換え HB ワクチンを生後 6 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回皮下接種するものであり、ワクチン接種終了後 1 ヶ月、生後4ヵ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月の時点での HBs 抗体価の推移、HB ワクチン追加投与の有無と回数および HBs 抗原の陽転化について検討事項とした。分担研究者所属施設において症例の登録を開始し、現在 23 症例で早期接種の有効性と安全性の検討中である。

#### A. 研究目的

厚生省はB型肝炎ウイルスキャリアの新規発生をなくし、これに基づく成人の慢性肝炎、肝硬変、肝癌を根絶しようとする目的で 1985 年 6 月から「B型肝炎母子感染防止事業」を開始した。HBIG を出生時と生後 2 カ月の 2 回筋注し、HB ワクチンを生後 2, 3, 5 カ月に接種する方式である。その結果、新生児の母子感染によ

る HBV キャリア率は 1985 年の 0.26%から 10 年後には 0.024%と 10 分の 1 に低下した。以後同事業は 1995 年 3 月より一部の検査を除き健康保険給付対象に移管され、現在に至っている。一方、国際的には HBV 母子感染防止のための HB ワクチン投与開始時期については新生児期に開始するのが一般となっている。わが国においても出生直後の HBIG 投与に加

え、生後6日、1カ月、3カ月の3回ワクチン投与をする早期接種のトライアルが行われ良好なHBs抗体の上昇が報告されている。近年になり現行の接種方式の問題点が指摘され、厚生労働科学省の「ウイルス母子感染防止に関する研究班」は2000年中に判明したHBウイルス母子感染例は41例に上り、このうちHBIGやワクチンの未投与や投与時期の間違いが原因とされるケースが約3割と報告している。この中で母子感染防止のための処置は妊娠から生後5カ月までと長期にわたることも本接種方式の問題点として示されており、現在、HBV母子感染予防処置としての有効かつ安全なHBワクチン早期接種方式の検討が必要である。

以上より本研究では、B型肝炎ウイルス母子感染予防におけるHBワクチン早期接種方式の有効性と安全性を評価することを目的とし、多施設共同によるHBワクチン早期投与の試験を開始している。

## B. 研究方法

平成17年度に本研究班が作成した「HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究 試験実施計画書」に従い、分担研究者の所属および関連施設において症例を登録し、得られたデータを解析する。対象者、症例の登録期間、接種方法、評価およびその他詳細は、同計画書に記載された方法にて実施する。

(倫理面への配慮)

すべての各分担研究者の所属および関連施設において、本試験に関して倫理委員会の審議を受け承認が得られている。その他の個人情報等の保守等に関しても、実施試験計画書に

もとづいて試験は実施されている。

## C. 研究結果

現在23例の症例が登録され、ワクチン接種およびHBs抗体価の推移およびHBs抗原の陽転化の評価を行っている。今後は、有効登録症例60例を目標とし症例数を増やしていく予定である。

## D. 健康危険情報

特になし

## E. 研究発表

(論文発表)

白木和夫. B型肝炎ワクチン、予防接種のすべて-2006. (編集:日本小児科学会ほか) 日本小児医事出版社, 東京. 2006;104-108.

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(1): 92-96, 2006.

白木和夫. 母子感染各論 - B型肝炎ウイルス. 産婦人科の実際 55(3): 433-440, 2006.

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 8:980-985, 2005

稲葉憲之. B型肝炎ウイルスの母子感染-新たな予防提唱-. 教育医事新聞 3.25:14 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 90:149-155;2005

稲葉憲之. 研究スポット「B 型肝炎の母子感染」. 中日新聞 4.22, 2005

稲葉憲之. HCV 母子感染率の上昇傾向を再確認. Medical Tribune 4. 28, 2005

稲葉憲之. B 型肝炎ウイルスの母子感染—予防法の見直し—. 教育医事新聞 2005

稲葉憲之. B 型肝炎ウイルス母子感染予防の見直し. 栃木県医学会会誌 35:81-85 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

稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 高見澤裕吉, 白木和夫. 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—. 日本医事新報 4273 号:21-27, 2006

稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 林田綾子, 林田志峯, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 根岸正実, 深澤一雄, 渡辺 博. 母子感染のスクリーニング 2)肝炎ウイルス(HBV,HCV). 産婦人科の実際 55:1694-1700, 2006

稲葉憲之. B 型肝炎ウイルス母子感染予防法見直しの動き-新稲葉方式-教育医事新聞 11.25, 2006

乾あやの, 藤澤知雄. HBウイルス母子感染予防.

周産期医学 36 増刊号:917-918 (2006)

田尻 仁. 日本の予防接種・海外の予防接種: B 型肝炎ワクチン. 臨床と微生物 32:489-491;2005.

(学会発表)

Inaba N, Oshima K, Nishikawa M ,Shoda A, Okazaki T, Ikeda A, Okajima Y:The evidence based method for preventing infantile development of Hepatitis B Virus (HBV) carrier-state :18th FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (Malaysia)11.5-10, 2006

西川正能, 稲葉憲之, 池田綾子, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 大島教子, 太田順子, 渡辺 博. 更に簡略化された B 型肝炎ウイルス母子感染予防新方式の提案:第 80 回日本感染症学会総会(東京)4.20-21, 2006

西川正能, 稲葉憲之, 大島教子, 岡嶋祐子, 池田綾子, 岡崎友紀, 庄田亜紀子, 多田和美, 田所 望, 渡辺 博, 高見澤裕吉. B 型肝炎ウイルス母子感染予防-更に簡略化された新方式の提案-:第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術集会(横浜)4.22-25, 2006

西川正能, 稲葉憲之, 大島教子, 岡嶋祐子, 池田綾子, 岡崎友紀, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 多田和美, 田所 望, 渡辺 博, 高見澤裕吉. 更に簡略化された新しい B 型肝炎ウイルス母子感染予防法:第 24 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会(新潟)6.10, 2006

乾あやの, 十河 剛, 小松陽樹, 阿部賢治, 藤

澤知雄. B 型肝炎母子感染防止事業前後における HBV genotype の変遷. 財団法人 宮川庚子記念研究財団 平成 17 年度第 2 回研修会 (2006,2, 4, 東京)

伊藤孝一, 後藤健之, 杉浦時雄, 三宅能成, 安藤寿啓, 稲垣晴代, 水谷文彦, 河辺義和, 杉山幸八郎, 戸苅創. 当院における最近 23 年間の小児 HBV 感染例の検討, 第 109 回日本小児科学会学術集会, 2006, 金沢

田尻 仁, 他4名. B 型肝炎父子感染の分子疫学的検討, 第 42 回日本肝臓学会総会 2006 年 6 月 京都市

長田郁夫. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus (HBV) 平成 18 年度子どもの死亡削減と国際協力セミナー～ミレニアム開発目標の達成をめざして～, 2006.6 月 熊本.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

### C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染における感染児の転帰

主任研究者 福島県立医科大学 輸血・移植免疫部 大戸 斉  
分担研究者 国立病院機構福島病院 小児科 石井 勉

#### 研究要旨

【目的と方法】C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染の頻度および危険因子および感染した児の経過と予後については長期的詳細に観察することが必要である。本研究では、継続して危険因子および感染児の長期予後を明らかにすることを目的として母子感染率、危険因子および感染児9症例におけるウイルス学的検討を行った。

【結果】HCV-RNA陽性の母親からの感染率は7.5%(9/120名)であった。今回の検討においても有意な感染危険因子は見出せなかった。母児感染が成立した児の検討では、3歳以降の症例における自然寛解率は37.5%(3/8名)であった。これらの児ではウイルス量は低値であり、ウイルスが生後早期より陽性化し高ウイルス量である児は持続感染に移行し、ウイルスの消失した例はみられなかった。

【考察】HCV母子感染の頻度および感染時の自然寛解率は、昨年とほぼ報告と同様であった。また、有意な危険因子を見出せなかった。今後は協力施設から蓄積したデータにて解析をおこなうことが必要である。また、本研究において高ウイルス量が検出される感染児ではウイルス消失のいたる例がみられなかった。しかし抗体およびウイルスの一時的な消失をきたした例があり、興味ある経過と思われた。

#### A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染において、母子感染の感染危険因子として確立しているのは、いまだ母体血中ウイルス(HCV-RNA)量のみであり、妊娠および分娩時期に適切な母体管理を行い母子感染を予防するために、臨床診療上有用な指標の確立が望まれている。一方、感染児に関しては、長期的な自然経過

および予後を観察することが必要で、これにより児に対して適切な指導を行い、適切な時期IFNの治療を開始することができる。さらに、本感染症の成人へのキャリアオーバーが、児の長期的な予後を左右するかどうかに関してもいまだ確立した報告はみられていない。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その有用性を継続して検証し最新の内容刷新するとともに、一般の妊婦に対する啓蒙が必要である。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ている。

## B. 研究方法

1990年6月から2006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120症例を対象とし(内訳は、母親が98名で双胎例1例と同胞例14組を含む)、感染率を算出した。本年度中の新規のHCV-RNA陽性妊婦数は1名であった。これらの母子組より、分娩時期の不明な4例を除いた116例(非感染群107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。

## (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、本年後にはみられず120例中9例で感染率は7.5%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14/93例(15.0%)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38.6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。流産徴候は非感染群では24/77例(31.1%)でみられたのに対し、感染群では2例(22.2%)で、流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14/76例(18.4%)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.経膈分娩例において、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.経膈分娩例において、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、経膈分娩、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 70 例(79.6%)、8 例(9.1%)、10 例(11.4%)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:2 年 0 か月~15 年 6 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 8 例のうち 5 例(62.5%)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 101copies/ml と極少量で、また HCV 抗体は早

期に陰性化した。これに対し持続感染例では、ウイルスは、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(< 105 copies/ml)であった。これらの早期より高ウイルス量にて推移する症例から持続感染を脱する症例はみられなかった。症例 9 においては、軽度のトランスアミナーゼ(ALT)の上昇とともに急激にウイルス量が減少した後消失し、HCV 抗体も一時消失したものの 2 ヶ月の経過で再度ウイルスと HCV 抗体が検出された経過をたどった。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。

#### D. 考察

本年度は新規の感染児はみられず、HCV-RNA 陽性母親での感染率は 7.5%であった。昨年度同様に妊娠時および分娩時における母子感染の危険因子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、新規のウイルス陽性妊婦がみられたものの、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。現在研究協力施設より母子感染因子同定のためのデータ収集を行っており、その結果に期待がもたれる。特に分娩様式による母児感染率の差を明らかにしエビデンスが得られれば、積極的に母子感染防止を狙った選択的帝王切開の医療介入が

可能になることより、ウイルス陽性妊婦にとっては選択肢ができ利益となるものと考えられる。さらに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」作成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 62.5%が持続感染に移行した。昨年同様本研究での自然寛解例は、検出されるウイルス量が 101copies/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。症例 9 の経過からは母体からの移行抗体消失時期に、ウイルスに対する特異的免疫反応が起こったことを臨床的に示唆しており、今後感染児においてこの移行抗体消失時期に注目して詳細に経過観察し免疫学的検索を行うことは、自然寛解の機序解明において一助になるものと思われる。

#### E. 結論

- 1) HCV-RNA 陽性母親での感染率 7.5%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 37.5%であり、出生時よりウイルス量は低値で推移した児からのみの例であった。一方、出生時周りで高ウイルス量となった例では、持続感染に移行し、これらの症例からは寛解にいたる例を認めなかった。
- 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、多施設による統一されたデータの収集を行っている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

(論文発表)

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

大戸 斉, 竹内千華子, 杉山誠治, 石井勉, 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, Takeuchi C, Ariga H, Hirai S, Ujiiie N, Suzuki H, Okamoto H. 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

	満期産	早期産
感染(-) n=93	78 (85.0%)	14 (15.0%)
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=68	38.6 (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 (31.1%)	53 (68.9%)
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=76	14 (18.4%)	62 (81.6%)
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=75	0 (0%)	75 (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 <sup>§</sup>	6.3±3.3 (3.1~10.1)

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 <sup>§</sup>	360±143 (220~565)

§ : 経腔7例のうち2例は不明

表8. 分娩様式 P=0.98

	経腔分娩	待期的 帝王切開	緊急 帝王切開
感染(-) n=88	70 (79.6%)	8 (9.1%)	10 (11.4%)
感染(+) n=9	7 (77.8%)	1 (11.1%)	1 (11.1%)

感染児の経過 (ALTおよびHCV-RNAの推移)

case 1~5はprospective case  
case 6~9は母体HCV陽性例での紹介例

ALT/HCV Titer[copies/ml] \*: [KIU/ml]

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

case(birth (genotype) (der.mode)	CB	3M	6M	9M	1Y	2Y	3Y	4Y	5Y	10Y (14.4y)	15Y (15.5)
1 ('91) (2a) (vaginal)	52/ ○	32/ 10 <sup>4</sup> ●	45/ 10 <sup>5</sup> ●	110/ ●	57/2.2x 10 <sup>5</sup> ●	43/ ●	35/ 10 <sup>5</sup> ●	31/5.6x 10 <sup>6</sup> ●	31/1.3x 10 <sup>6</sup> ●	20/ 10 <sup>6</sup> ●	25/ 10 <sup>6</sup> ●
2 ('94) (1b) (vaginal)	28/ ○	228/ 10 <sup>9</sup> ●	597/ ●	251/ ●	196/ 10 <sup>1</sup> ●	46/ ●	110/ ●	120/4.9x10 <sup>4</sup> ●	55/ ●	43/ ●	57/ ●
3 ('97) (N.D) (vaginal)	3/ ○ (+)	36/ ○ (+)	39/ ○ (+)	25/ ○ (+)	21/ 10 <sup>1</sup> ● (+)	26/ 10 <sup>1</sup> ○ (+)	18/ ○ (-)				
4 ('97) (1b) (elective c/s)	17/ ○ (+)	29/ 10 <sup>1</sup> ● (+)	22/ 10 <sup>1</sup> ● (+)			12/ ○ (-)					
5 ('00) (1b) (vaginal)	35/ ●	39/ 10 <sup>8</sup> ●	66/ ●	51/ ●	74/ 10 <sup>6</sup> ●	64/ 10 <sup>6</sup> ●	36/ 10 <sup>5</sup> ●	28/ 10 <sup>6</sup> ●	42/ 10 <sup>5</sup> ●	57/ 10 <sup>5</sup> ●	
6 ('97) (1b) (vaginal)			41/ 10 <sup>1</sup> ● (+)	21/ ○ (+)		11/ ○ (-)		10/ ○ (-)			
7 ('02) (1b) (emergency c/s)	33/ ○		83/<850 * ●	92/850 * ●		43/10 <sup>6</sup> ●		35/10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup> ●			
8 ('03) (2a) (vaginal)	9/ ○	35/ 10 <sup>5</sup> ●	119/ 10 <sup>6</sup> ●	44/ 10 <sup>7</sup> ●	36/ 10 <sup>7</sup> ●	72/ 10 <sup>5</sup> ●	33/ 10 <sup>6</sup> ●				
9 ('04) (1b) (vaginal)	25/ ○ (+)	/10 <sup>5</sup> ● (+)	60/ 10 <sup>7</sup> ● (+)	22/ 10 <sup>1</sup> ● (+)	21/ <5 * ○ (-)	65/ 10 <sup>3</sup> ● (+)	27/ 10 <sup>5</sup> ● (+)				



平成18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) B型肝炎ウイルス母子感染予防法の緊急再検討 一対策漏れゼロを目指して一

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 晴記	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
	林田 綾子	獨協医科大学 産婦人科 大学院生

**研究要旨**

当分担班では昨年度に引き続き B型肝炎ウイルス (HBV) の母子感染予防について千葉大方式と、獨協医大新方式の二予防法についてその臨床的治験を、インフォームドコンセントを得て行った。千葉大方式とは HBeAg 陽性の母より出生した児に対して、出生後 24 時間以内に B型肝炎ウイルス免疫グロブリン (HBIG) と HBV ワクチンを接種し (初回接種)、一ヶ月健診時 (2 回目接種) と 3 ヶ月から 4 ヶ月目 (3 回目接種) にワクチンを接種するものである。獨協医大新方式とは千葉大方式から 3 回目接種を省略した”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法”である。

千葉大方式による HBV 母子感染予防を 10 名児に行ったが、6 ヶ月目の採血で全例において、HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性であった。

獨協医大新方式 5 名の児に施行し、4 名において 6 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 名はまだ出生 6 ヶ月にいたっていない。

## A. 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(獨協医大新方式)を他施設(海外を含む)共同臨床試験にて緊急に確立する事である。

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,1984), 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。千葉大方式は米国 CDC 方式(1988)にほぼ同じであるが, 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, 前方視的多国間共同研究を立案した。

## B. 研究方法

### ○新方式の多施設共同実施

- ・生後 24 時間内にHBIG・ワクチン同時開始
- ・1カ月検診時追加ワクチン接種(希望あれば生後 3 ヶ月に 2 回目追加ワクチン接種)

### ○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)がどちらの方法(厚生省方式, 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。また, 新方式を選んだ場合でも, 生後3ヶ月における二回目のワクチン追加接種(計3回目のワクチン接種:)に関しても選択の余地を残している。  
また, 当方式は獨協医科大学生命倫理委員

会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

当院では, 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。

また新方式では5名に施行し, 4名において6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 名はまだ出生 6 ヶ月にいたっていない。

## D. 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。今回追加された症例における結果においても新方式が HBV 母子感染予防に十分な効果を持つことが示唆された。

## E. 結論

新方式の予備試験ともいべき千葉大方式での臨床成績は厚生省方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またない), バイオハザードのより少ない(血漿製剤 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。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### ① 論文等

稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 高見澤裕吉, 白木和夫: 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-: 日本医事新報 4273:21-27,2006

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: A型, C型肝炎ウイルス: 産婦人科の実際 55:423-431,2006

稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 林田綾子, 林田志峯, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 根岸正実, 深澤一雄, 渡辺 博: 母子感染のスクリーニング 2) 肝炎ウイルス(HBV,HCV) 産婦人科の実際 55:1694-1700,2006

稲葉憲之: B型肝炎ウイルス母子感染予防法見直しの動き-新稲葉方式-教育医事新聞

11.25,2006

##### ② 学会発表

Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Okazaki T, Ikeda A, Okajima Y: The evidence based method for preventing infantile development of Hepatitis B Virus(HBV) carrier-state : 18th FIGO World congress of Gynecology and Obstetrics (Malaysia) 11.5-10,2006

西川正能, 稲葉憲之, 池田綾子, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 大島教子, 太田順子, 渡辺 博 更に簡略化されたB型肝炎ウイルス母子感染予防新方式の提案: 第80回日本感染症学会総会(東京)4.20-21,2006

池田綾子, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 太田順子, 渡辺 博 C型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱い-厚労省班研究成果に基づいて- 第80回日本感染症学会総会(東京)4.20-21,2006

西川正能, 稲葉憲之, 大島教子, 岡嶋祐子, 池田綾子, 岡崎友紀, 庄田亜紀子, 多田和美, 田所 望, 渡辺 博, 高見澤裕吉: B型肝炎ウイルス母子感染予防-更に簡略化された新方式の提案-: 第58回日本産科婦人科学会総会・学術集会(横浜)4.22-25,2006

池田綾子, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 岡崎友紀, 多田和美, 田所 望, 渡辺 博, 白木和夫: C型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱いについて-厚労省班研究成果に基づいて-: 第58回日

本産科婦人科学会総会・学術集会(横浜)

4.22-25,2006

西川正能, 稲葉憲之, 大島教子, 岡嶋祐子,  
池田綾子, 岡崎友紀, 岡崎隆行, 庄田亜紀子,  
多田和美, 田所 望, 渡辺 博, 高見澤裕吉:  
更に簡略化された新しい B 型肝炎ウイルス母  
子感染予防法: 第 24 回日本産婦人科感染症  
研究会学術講演会(新潟)6.10,2006

池田綾子, 稲葉憲之, 西川正能, 大島教子,  
渡辺 博, 大戸 齊, 白木和夫: 当科における  
C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り  
扱い方針: 第 24 回日本産婦人科感染症研究  
会学術講演会(新潟)6.10,2006