

**Table 1 : Clinical data of the 6 patients with HBV-associated nephropathy**

Patient	Age (yrs)	Gender	Genotype	HBsAg	HBeAg	Anti-HBe	Anti-HBc	HBV-DNA (LGE/ml)	Plt ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Alb (g/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	BUN (mg/dL)	Cre (mg/dL)
1	2	M	Aa	+	+	-	+	8.7	27	3.0	108	127	NA	10	0.2
2	55	M	Aa	+	+	+	+	8.7	32.1	1.3	44	38	46	20	0.8
3	24	M	Ae	+	+	-	+	8.5	15.8	2.1	70	91	109	9.1	0.8
4	13	M	Ae	+	+	-	+	8.7	19	2.6	58	89	NA	12	0.7
5	37	M	Ce	+	+	-	+	7.8	18.9	3.7	78	127	59	10	1.0
6	70	M	Ce	+	+	-	NA	8.7	11	2.4	124	115	84	13.3	1.4
Mean	33.5							8.5	20.6	2.5	80.3	97.8	74.5	12.4	0.8

NA; not available,

**Table 2 : Clinical Backgrounds of the 6 patients with HBV-associated nephropathy**

Patient	HBV infection in family	Transmitted root	Kidney Biopsy	Immunostain	Therapy for nephropathy	Therapy effect for nephropathy
1	Brother (16yrs) : HBV carrier Parents : negative	Horizontal transmission	MN	HBsAg (-)	IFN	Improve
2	Unknown	Not clear	MN	NA	No therapy	
3	Unknown	Horizontal transmission	MN	HBsAg (+)	IFN	Self discontinuance
4	Brother (10yrs) : HBV carrier Parents : negative	Not clear	MN	NA	IFN	Improve
5	Unknown	Not clear	MN	HBsAg,HBeAg,HBeAg (-)	Lamivudine	Improve
6	Unknown	Blood transmission susp (40 years old)	MPGN	HBsAg(-)	Lamivudine	Improve

NA, not available; MN, Membranous nephropathy, MPGN; membranoproliferative glomerulonephritis, IFN; interferon,

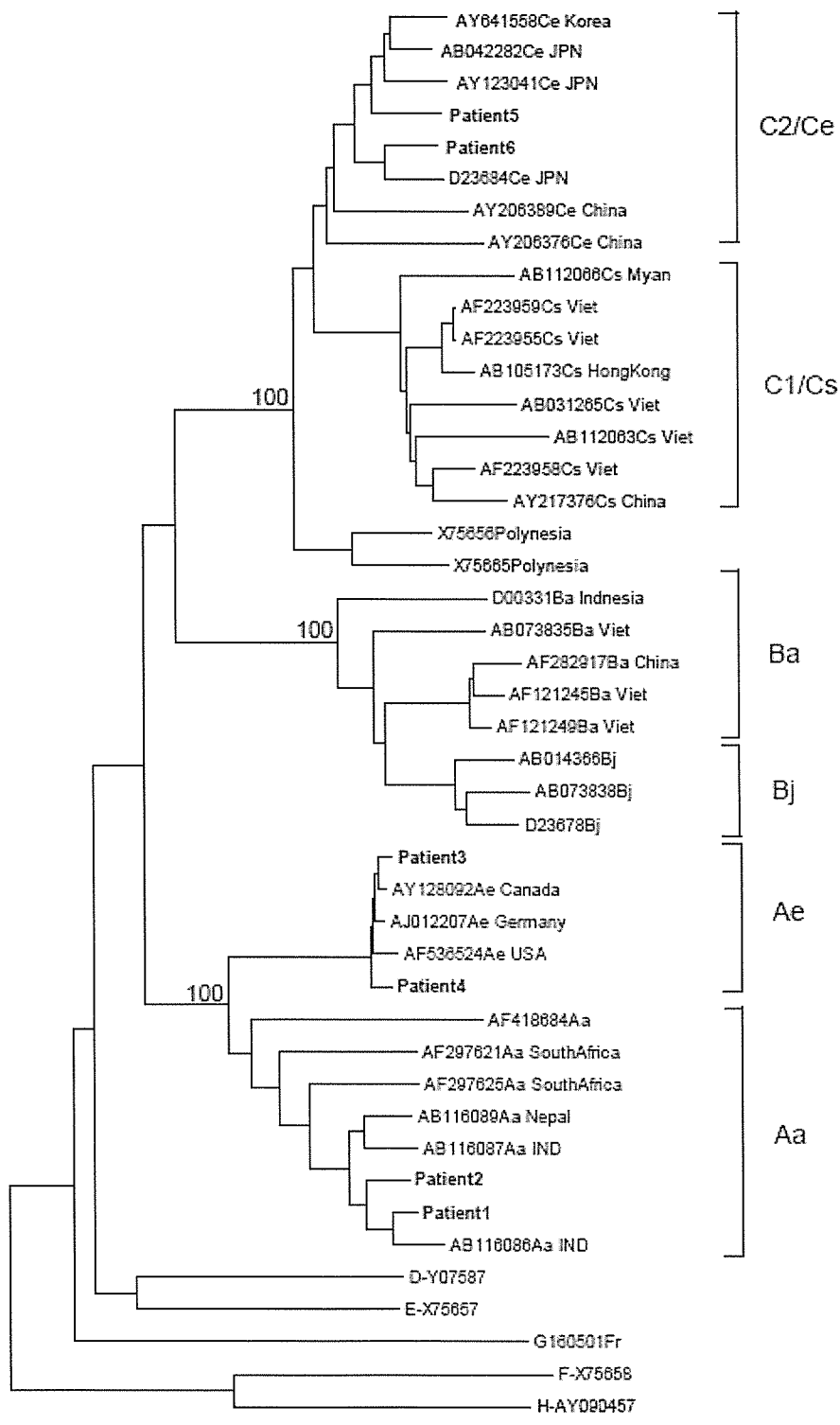


Fig 1



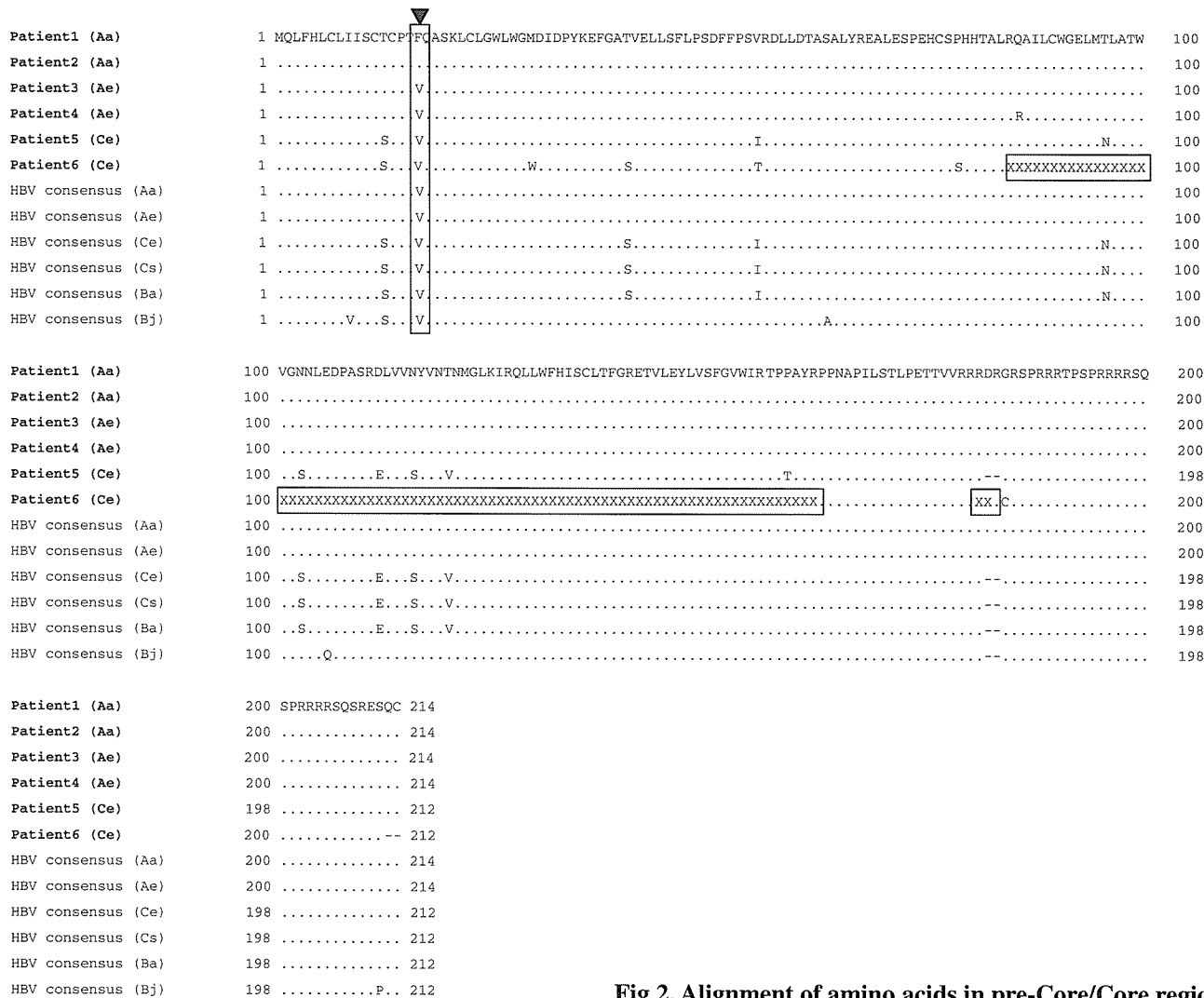


Fig 2. Alignment of amino acids in pre-Core/Core region.

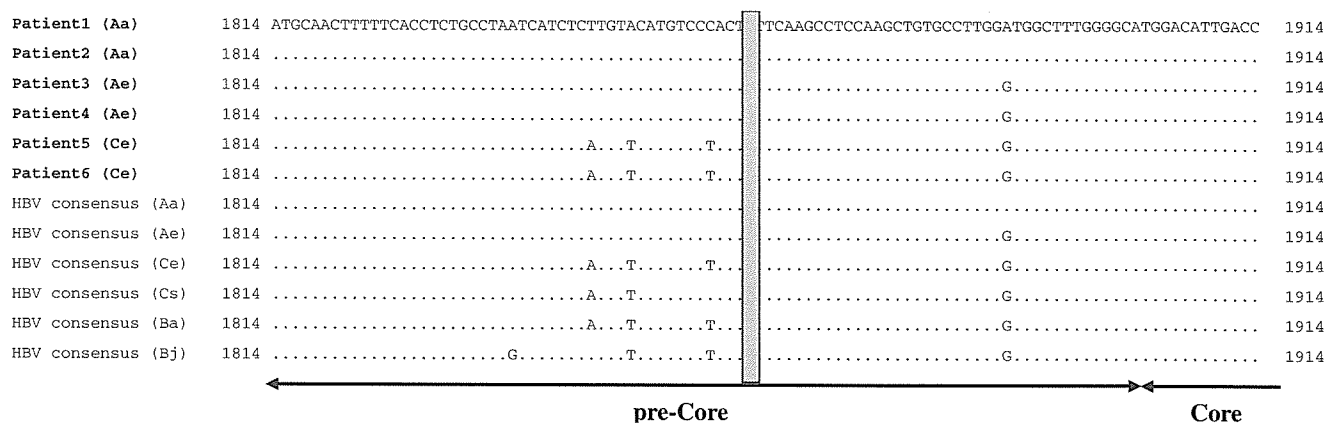


Fig 3: Alignment of sequence in pre-Core/Core region.

Table 3 インターフェロン療法開始時の検査所見

WBC	7100	/ $\mu$ l	BUN	13	mg/dl	IgG	1023	mg/dl
RBC	470万	/ $\mu$ l	Cre	0.3	mg/dl	IgA	105	mg/dl
Hb	13.5	g/dl	TP	7.0	g/dl	IgM	121	mg/dl
Ht	39.8	%	Alb	4.5	g/dl	C3	97	mg/dl
Plt	27.6万	/ $\mu$ l	TB	0.6	mg/dl	C4	20	mg/dl
			DB	0.0	mg/dl	CH50	30.7	U/ml
アミノ酸分画		異常なし	CK	4.5	U/l	TSH	2.227	$\mu$ IU/l
検尿		異常なし	ALP	1062	U/l	FT4	0.88	ng/dl
			AST	60	U/l	FT3	3.90	pg/ml
抗核抗体	40倍		ALT	71	U/l			
抗平滑筋抗体	(-)		LDH	224	U/l	CMV IgM (EIA)	0.58	
抗ミトコンドリア抗体	(-)		$\gamma$ -GTP	12	U/l	CMV IgG (EIA)	2.0	
MPO-ANCA	10EU		ChoE	385	U/l	TPLA	(-)	
抗LKM-1抗体	(-)		T-BA	24	$\mu$ mol/l	HBsAg	(-)	
セルロプラスミン	45.1	mg/dl	アンモニア	30	$\mu$ g/dl	HTLV-1 Ab	0.1	
						HIV Ab	0.1	
						HCV Ab	63.3	
						HCV-RNA	1400	KIU/ml

Table 4 インターフェロン製剤による肝障害の比較  
(添付文書による)

薬剤名	一般名	頻度	肝障害	重篤な肝障害
ペガシス	ペグインターフェロン $\alpha$ -2a	10%以上 頻度不明 10%未満	ALT上昇(21.9%)、AST上昇(21.3%)、 $\gamma$ -GTP上昇 胆管炎 LDHの上昇、AL-Pの上昇、脂肪肝	頻度不明
ペグイントロン	ペグインターフェロン $\alpha$ -2b	5%以上 5%未満	AST上昇、ALT上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇 AL-Pの上昇	1%未満
オーアイエフ	天然型インターフェロン $\alpha$ (BALL-1)	0.1~5%未満	AST、ALT、AL-P、LDHの上昇等の肝機能障害	0.1~5%未満
イントロンA	遺伝子組換え型インターフェロン $\alpha$ -2b	0.1~5%未満	AST、ALT、AL-P、 $\gamma$ -GTP、LDHの上昇等	1%未満
スミフェロン	天然型インターフェロン $\alpha$	0.1~5%未満 0.1%未満	AST、ALT、AL-P、 $\gamma$ -GTP、LDHの上昇 黄疸、ビリルビンの上昇	0.1%未満
アドバフェロン	遺伝子組換え型インターフェロン $\alpha$	5%以上 1~5%未満 1%未満	ASTの上昇 ALTの上昇 $\gamma$ -GTPの上昇	頻度不明
IFN $\beta$ モチダ	天然型インターフェロン $\beta$	-	-	0.1~5%未満

Table 5  
出生前の母親データ

	HBsAg	HBeAg	HBeAb	HBcAb	Genotype	HBV-DNA(TMA)
Case1	2000 ↑ (CLEIA)	0.2(CLEIA)	100 ↑ (CLEIA)	100 ↑ (CLEIA)	A	4.7
Case2	6810 (CLIA)	1030 (CLEIA)	24.7%(CLEIA)	100 ↑ (CLEIA)	C	8.1
Case3	2000 ↑ (CLEIA)	0.2(CLEIA)	100 ↑ (CLEIA)	100 ↑ (CLEIA)	C	2.6 ↓ (PCR)
Case4	2000 ↑ (CLEIA)	0.2(CLEIA)	100 ↑ (CLEIA)	100 ↑ (CLEIA)	C	2.6 ↓ (PCR)

児の出生時データ

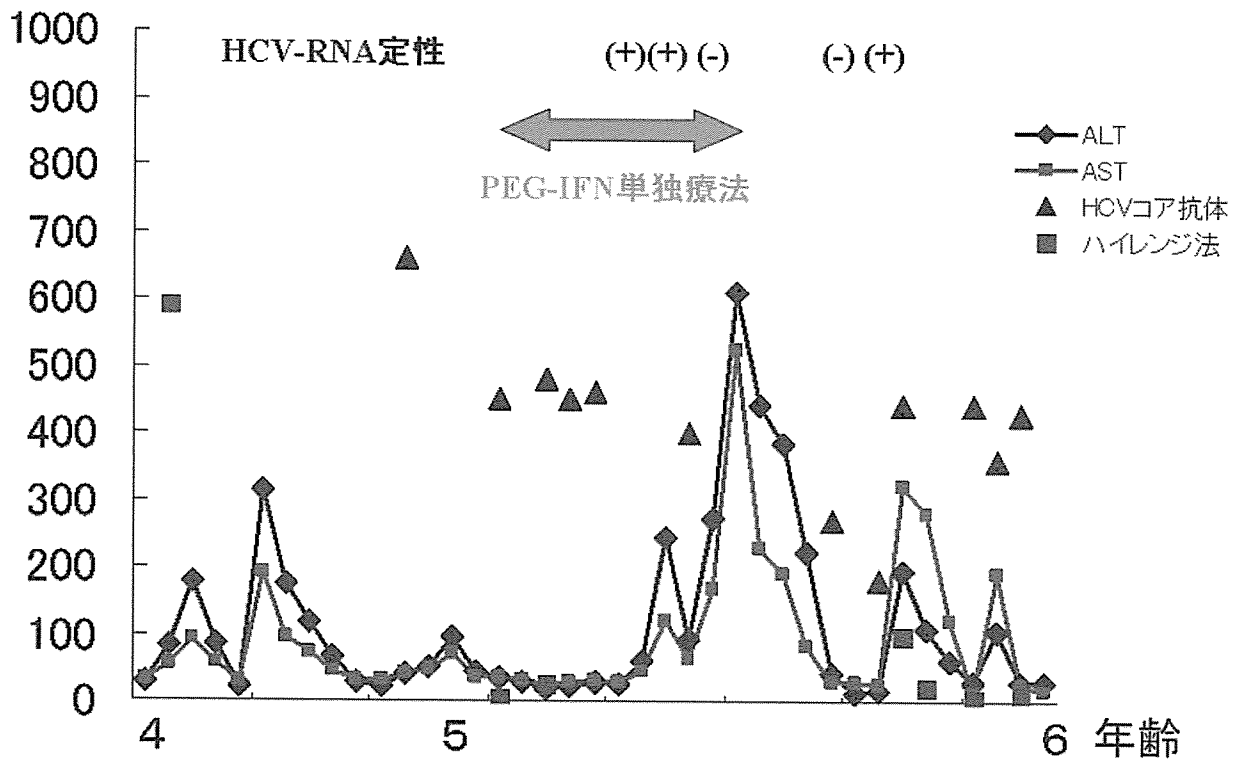
	性別	体重	身長	頭囲	在胎週数	Apgar
Case1	F	2542	47	32.5	35w4d	8/9
Case2	F	3314	52	34	39w4d	7/9
Case3	M	2920	49	33.5	40w1d	9/9
Case4	M	2652	49	30.5	40w1d	9月10日

児の生後のデータ

	生後1ヶ月			生後4ヶ月		
	HBsAg	HBeAb	HBcAb	HBsAg	HBeAb	HBcAb
Case1	0.05 ↓ (CLIA)	158(CLIA)	100 ↑ (CLEIA)	0.05 ↓ (CLIA)	1830(CLIA)	100 ↑ (CLEIA)
Case2	0.05 ↓ (CLIA)	149(CLIA)	100 ↑ (CLEIA)	0.2 ↓ (CLIA)	145(CLIA)	100 ↑ (CLEIA)
Case3	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
Case4	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施

Fig 4

## 経過



平成18年 月 日

名古屋市立大学病院

医薬品臨床試験審査委員会御中

## 実施計画書の補足説明書

### 臨床試験「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」

所属・職名

氏名 後藤 健之

#### 1 同意取得の方法について、

初回の HBIG の接種については、分娩後、産科医師又は小児科医師が行う。研究の同意について、本来ならば、分娩前に取得しておくのが理想的であるが、分娩は緊急を要する場合も多いため、分娩後、HBIG 接種後に小児科医が取得する場合もある。この理由として、通常の医療として、分娩後 HBIG を接種する必要がある、なるべく早期に接種した方が効果は高く、研究の同意を待って接種する事に倫理上問題がある考えられること、HBIG 接種後に同意を得ても、研究内容に本質的な影響はないと考えられるためである。本人だけでなく、母親、父親、同胞についても、同意書を用いて、データ提供の同意を得る。

#### 2 母体血清の保存、利用について

分娩後に同意を取得した場合、分娩前の検体が残っていれば、その検体（血清）の保存および必要な検査を実施する。分娩前の検体が残っていない場合、同意取得後、母体の血液を採取し、必要な検査を実施し検体（血清）を保存する。保存した血清はこの研究内容の遂行に関するものに限り使用し、他の目的には利用しない。検体は小児科研究室で保存する。

#### 3 重篤な有害事象発生時について

重篤な有害事象発生時は、発生後直ちに、試験分担医師は、試験責任医師に速やかに報告し、試験責任医師は「医薬安全性情報報告書」を用いて病院長（臨床試験管理センター）へ直ちに報告するとともに本試験事務局へも速やかに報告する。

#### 4 適格性のない症例で「情報提供に関する説明と同意」に同意された方のデータについて

今回の試験はケーススタディであり、対象となるのは、現在まで蓄積した厚労省方式症例としている。適格性のない症例で「情報提供に関する説明と同意」に同意された方のデータは厚労省方式症例となるため、症例数が多ければケースに対するコントロール症例とする。症例数が少ない場合には参考データとする。

## 「HB ワクチン早期接種方式による B 型肝炎母子感染防止効果の研究（多施設共同研究）」に関する説明・同意文書

### 1) 臨床試験について（研究を伴う旨）

#### （臨床試験の背景）

妊婦がB型肝炎ウイルス（HBV）陽性のキャリア（保菌者）の場合には、おおよそ生まれた赤ちゃんの約25%がHBVキャリアになりますが、赤ちゃんの感染には妊婦のHBe抗原、HBe抗体が強く関連しています。妊婦がHBe抗原陽性であると、生まれた赤ちゃんの85～90%がHBVキャリアになり、一方HBe抗体陽性の場合には赤ちゃんがHBVキャリアになることはほとんどありませんが、6～8%の赤ちゃんは一過性にHBs抗原陽性となり、急性肝炎、ときに劇症肝炎を発症します。このようにHBVの母子感染はHBVキャリアであるお母さんがHBe抗原陽性の場合に高率に起こるので、赤ちゃんへの感染を防止するために1985年にわが国では「B型肝炎母子感染防止事業」が開始され、この時にはHBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの赤ちゃんだけが感染防止処置の対象とされました。この事業による感染防止処置により、HBIG（抗B型肝炎高力価ヒトガンマグロブリン）とHBワクチンとを用いての母子感染防止処置の結果、HBe抗原陽性HBVキャリアからの出生児のキャリア化を85%から5%に激減させることができました。そして事業が開始された前年の新生児の母子感染によるHBVキャリア率は0.26%であったものが、1995年には0.024%まで低下し事業開始前に比べて10分の1にまで赤ちゃんへの感染を抑えることができ、この方法は有効な母子感染防止処置であることが証明されました。「B型肝炎母子感染防止事業」は1995年3月に改訂され、感染防止処置の対象となるのは、HBe抗原陽性のHBVキャリア妊婦からの赤ちゃんのみならず、HBe抗原陰性HBVキャリア妊婦からの赤ちゃんにまで拡大されています。

わが国の母子感染防止処置ではこれまでHBIGを出生時と生後2カ月の2回注射して、HBワクチンを生後2か月から開始し、その後、生後3か月、5か月に接種する方法をとってきました。これはこの接種方法が当時、すでにいくつかの試験によって、その予防効果が明らかにされていたことや、当初開発された血漿由来HBワクチンの抗体産生能が低かったこと、出生直後にHBワクチンを接種することの安全性がまだ確立されていなかったなどの理由からです。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ます。現在一般に使用されている遺伝子組み換えHBワクチンでは、生後6日以内に接種開始しても十分にHBs抗体は上昇するので、生後間もなくからHBワクチン接種を開始してもほとんどの赤ちゃんでは感染防止に成功するものと考えられています。実際わが国においてもこの早期接種方式の投与試験が行われ、生後1週以内に遺伝子組み換えHBワクチンの接種を開始された場合でも、HBs抗体が良好に上昇したとの報告がなされています。このような状況の中でわが国では近年になり、これまでのワクチン接種方式の問題点が指摘されるようになってき

ました。全国の中核病院計272施設で行った母子感染防止処置に関する調査によると、2000年中に判明した母子感染は41例に上り、このうちHBIGやHB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割にあたる12例もあり、この報告の中で、母子感染防止のための処置が妊娠から生後6か月までと長期にわたることが本接種方式の問題点として指摘されました。また別な報告では、第3回目のHBワクチン接種数がやや減少していることが指摘され、これは主として里帰り分娩などにより3回目のHBワクチン接種の場所が出産の場所と異なっているためと考えられています。

(多施設共同研究とは)

多施設共同臨床試験とは、あらかじめ定めた治療法を、同じ病気で苦しむ多数の患者さんに対して実施し、その効果を判定し集計することで、今後、同様な病気で苦しむ患者さんに対し治療の参考になるよう実施するもので、一部、研究的内容を含んでいます。

## 2) 目的

HBV母子感染予防処置としてのHBワクチン早期接種方式の有効性と安全性を検討することが必要となってきたため、新しい投与方法を開発する目的でこの研究は計画されました。

## 3) 臨床試験の責任医師の氏名及び職名と分担医師の氏名

<責任医師> 名古屋市立大学病院小児科 助手 後藤健之

<分担医師>

名古屋市立大学病院小児科 藤本伸治、水野晴夫、安藤直樹、植田明仁、今峰浩貴、伊藤孝一

名古屋市立大学病院内科 溝上雅史、田中靖人

名古屋市立大学病院産婦人科 杉浦真弓、鈴木佳克、荒川敦志、種村光代、尾崎康彦、佐藤 剛、西川 博、鈴木伸宏、金子さおり、牧野亜衣子、月城沙美、山本珠生、中西珠央、野沢恭子、服部幸雄

## 4) 臨床試験の方法及び期間

- (1) 分娩前あるいは分娩後に母体の血清でB型肝炎の検査をします。
- (2) HBIG 1ml (ヘブスブリン) を生後48時間以内に赤ちゃんの両大腿前外側に0.5mlずつ2回筋注します。
- (3) 遺伝子組み換えHBワクチン0.25ml (5  $\mu$ g) (ビームゲン) を、上腕の皮下に接種します。接種する時期は、生後6日以内、1ヶ月時、3ヶ月時の計3回です。
- (4) ワクチンの効果を調べるためにワクチン接種1ヶ月後にHBs抗体価を検査します。そ



の後は、抗体価が維持されているかどうかを生後4ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月、30ヵ月、36ヵ月に検査していきます。

(5) 赤ちゃん、母親のデータに加え、父親、兄弟姉妹のデータを提供して頂きます。

この臨床試験のエントリー期間は平成20年3月31日までです。

#### 5) 予測される効果と副作用

予測される効果は、B型肝炎母子感染成立の防止及びB型肝炎ウイルス感染予防抗体の獲得ですが、現在一般的に実施されている方法を用いても数%程度は母子感染が成立し、キャリア化することが明らかとなっており、今回の方法を用いても同程度、母子感染が成立しキャリア化すると予想されます。

今回の方法は日本以外の多くの国で実施されているもので、現状の方法と比較しても簡便かつ感染予防効果に大きな差は無いと推定されます。さらに血液製剤であるHBIGの接種回数を1回減らすことができ、HBワクチン3回投与の期間を短縮できる利点があります。

副作用としては、HBIGは血液製剤ですので、発疹の出現などのアレルギー症状や非常に稀ですが、ショック症状が起きる可能性があります。また未知の病原体に感染する可能性があります。HBワクチンについても、アレルギー症状やショック症状が起きる可能性があります。しかしながら、これらの発生するリスクは、通常のB型肝炎母子感染予防法としてHBIGやHBワクチンを接種した場合との間には差はありません。

#### 6) 他の治療方法の有無及びその内容

HBIGを出生時と生後2カ月の2回注射して、HBワクチンを生後2カ月から開始し、その後、生後3カ月、5カ月に接種する方法があります。これは現在国内で一般的に実施されている方法です。

#### 7) 臨床試験への参加をいつでも取りやめることができること

この臨床試験はあなたの自由意思によるものです。この臨床試験に同意された後であっても、あなたの申し出により、いつでも参加を取りやめることができます。

#### 8) 臨床試験に参加しないこと、又は参加をとりやめることにより被験者が不利益な取り扱いを受けないこと

この臨床試験に参加するかどうかはあなたの自由意思によるものです。たとえ同意しない場合でも、今後の治療で決して不利益になることはありません。

## 9) 被験者に関わる秘密が保全されること

この臨床試験を通じて得られたお子様、ご兄弟、ご両親の関する記録が公表される場合は、あなたのお子様の住所・氏名・電話番号等の個人情報は、研究成果のデータとしては扱われません。

## 10) 臨床試験についてさらに詳しい情報が欲しい場合および健康状態に問題があると 感じられたときの医療機関の連絡先

名古屋市立大学医学部小児科医局

電話番号：052-853-8246 Fax 番号：052-842-3449

## 11) 健康被害の補償に関すること

この臨床試験により何らかの有害事象が生じた際、必要な治療は病院が提供しますが、治療費用の支払いはあなたが加入している保険が支払うことになります。

## 12) 検体の保存に関すること

今回の臨床試験では、検査の統一化や検査漏れ防止目的で本人及び母体の検体（血液）を一部保存する場合があります。その場合でも、プライバシーは守られます。また検体保存の同意はいつでも撤回することでき、その場合には検体は直ちに破棄されます。しかしながら、同意を撤回する前に測定・検査され公表されたデータについては、破棄するのが困難な場合があります。目的外には使用せず、研究期間が終了したら破棄します。

以上の内容を十分に理解され、この「HB ワクチン早期接種方式による B 型肝炎母子感染防止効果の研究（多施設共同研究）」に参加する事をお決めになりましたら、同意書の所定欄にご署名、日付、住所をご記入ください。この説明文書および同意書の控えをお渡しいたしますので、大切に保管してください。

\*1: 被験者が未成年である場合、代諾者は被験者とともに（あるいは被験者に代わって）同意してください。

\*2: 被験者が同意能力のない場合、代諾者は被験者に代わって同意してください。

同意書（診療録または本人保管用）

私は「HBワクチン早期接種方式によるB型肝炎母子感染防止効果の研究（多施設共同研究）」に参加するにあたり、本説明文書により十分説明を受け、理解しましたので、この臨床試験に参加することに同意いたします。

同意日：平成 年 月 日

本人氏名： \_\_\_\_\_（年齢） 日 齢 \_\_\_\_\_ 日

住所： \_\_\_\_\_

代諾者氏名（続柄： \_\_\_\_\_）： \_\_\_\_\_（署名）

住所： \_\_\_\_\_

私は「HBワクチン早期接種方式によるB型肝炎母子感染防止効果の研究（多施設共同研究）」に参加するにあたり、本説明文書により十分説明を受け、理解しましたので、本人の母親、父親、兄弟についてのB型肝炎に関するデータを提供することに同意いたします。

母親のデータに対して：

本人あるいは代諾者氏名（続柄： \_\_\_\_\_）： \_\_\_\_\_（署名）

父親のデータに対して：

本人あるいは代諾者氏名（続柄： \_\_\_\_\_）： \_\_\_\_\_（署名）

兄弟姉妹のデータに対して：

兄弟姉妹の氏名

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

代諾者氏名（続柄： \_\_\_\_\_）： \_\_\_\_\_（署名）

説明日：平成 年 月 日

説明医師の氏名： \_\_\_\_\_（署名）

小児期のB型肝炎に関する研究:父子感染の分子疫学的証明と慢性感染者の臨床像の検討

分担研究者 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 田尻 仁  
研究協力者 大阪大学大学院臨床医学系発達医学小児科 恵谷 ゆり

**研究要旨**

本年度の研究目的は、第1にB型肝炎父子感染の存在を分子疫学的に証明することである。父親がHBVキャリアの場合、こどものキャリア発生率は7.4～9.1%と報告されている。藤澤らによると、小児B型肝炎385例の感染経路は、母子感染70%、父子感染7%、その他23%であった。父子感染によるB型肝炎が、HBキャリアプールの維持に関与し、また劇症肝炎などの重篤な小児の健康障害を起こしていることを考慮すると、母子感染と同様に父子感染を撲滅すべく有効な対策を早急に立てる必要があるものと考えられる。

第2の研究目的は、わが国の小児B型肝炎キャリアの肝病理所見とインターフェロン治療効果を明かにすることである。検討の結果、小児HBVキャリアの一部には、自然経過で肝硬変に進行していた幼児例が存在した。今回の検討では、肝癌の発症例は認めなかったものの、小児B型肝炎の病理組織的評価を含めた経過観察の重要性が明らかとなった。また小児B型慢性肝炎に対するIFN治療の有効性が再確認された。

**[研究1] B型肝炎父子感染の分子疫学的  
検討**

**A. 研究の背景と目的**

昭和61年から始まった我が国のB型肝炎母子感染防止事業はHBVキャリア発生を激減させたが、家族などの同居者から子どもへの水平感染は従前通り発生している。とくに父子感染が多いと報告されている。本研究の目的は、B型肝炎父子感染の存在を分子疫学的に証明することである。

**B. 研究方法**

B型肝炎父子感染が疑われる5家系において父親と子ども8名(男児2例、女児6例、年齢3～14歳)について検討した。血清を用いてdirect sequence法でS geneとX geneの領域の塩基配列を決定した。得られた塩基配列の相同性を比較し系統樹解析を行った。

**C. 研究結果**

4家系において子どもはHBVキャリアになっていたが、S geneとX geneの塩基配列はそれぞれの父親の塩基配列と比較するとS gene

99.8~100%, X gene 99.2~100%と高い相同性を示した。1家系では子どもは、重症急性肝炎 (AST 3145, ALT 3051, PT 52%)を起こした。この父子間の S gene と X gene の塩基配列は、それぞれ 99.0%, 100%と高い相同性を示した。また系統樹解析でも5家系とも父子の HBV 株はきわめて近位に存在した。以上のことから今回の5家系とも子どもの HBV は父親由来であることが示された。

#### D. 考案

父親が HBV キャリアの場合、こどものキャリア発生率は 7.4~9.1%と報告されている。藤澤らによると、小児B型肝炎 385 例の感染経路は、母子感染 70%, 父子感染 7%, その他 23%であった。父子感染によるB型肝炎が、HB キャリアプールの維持に関与し、また劇症肝炎などの重篤な小児の健康障害を起こしていることを考慮すると、母子感染と同様に父子感染を撲滅すべく有効な対策を早急に立てる必要があるものと考えられる。

#### E. 結論

1) 今回、小児期 B 型肝炎の感染経路として、父子感染の存在を分子生物学的に示した。

2) ハイリスク小児に対するワクチン接種を始めとする父子感染予防対策の確立が、今後の重要な課題と考えられる。

[研究2]小児 B 型肝炎キャリアの肝病理所見とインターフェロン治療効果の検討

#### A. 研究の背景と目的

我が国の小児 B 型肝炎患者は、母子感染防止事業によりHBVキャリア発生が激減したことによりしだいに減少しているが、家族などの同居者から子どもへの水平感染は従前通り発生している。今回の研究の目的は、最近におけるわが国の小児 B 型肝炎キャリアの肝病理所見とインターフェロン治療効果を明かにすることである。

#### B. 研究方法

1980 年以降に大阪大学医学部小児科および関連施設を受診した B 型肝炎ウイルス (HBV)キャリア 128 名(男児 85 例, 女児 43 例, HBV 感染診断時年齢  $6 \pm 4$  歳:0~15 歳)について後方視的に検討した。対象症例の出生年は 1971 年~2006 年に渡っていた。検討項目は、自然経過例での肝病理所見、インターフェロンの有効性、genotype からみたインターフェロンの有効性などである。Genotype の解析には、EIA 法か direct sequencing 法を用いた。

#### C. 研究結果

1 感染経路は、母子 68, 父子8, 輸血5, 水平42, 不明5であった。

2 Genotype は、A13, B6, C36, 未検査 73 であった。

3 IFN 治療は 42 例 (44%)で行った。Genotype 別では、A11, B1, C19, 未検査 11 であった。IFN 治療終了後1年以上観察した 32 例中、1年以内にSCを起こした有効例は、A8, B0, C9, 合計 17 例 (有効率 53%)であった。Cに比べてAにSC例が多い傾向を認めた。IFNの効果に男女差はなかった (有効例: 男児 13/24, 女児 3/8)。

4 肝病理所見:肝生検は 48 例(56%)で行われていた。線維化の程度はほとんどが F0-2 であったが, F3:5例, F4:2例(2 歳男児, 5 歳男児, 2例とも genotype C)を認めた。

#### D. 考案

- 1 感染経路は, 母子感染が最多であったが, 感染源が特定できない水平感染が 32%存在した。
- 2 Genotype は, 解析しえた例の中では A が 23%を占めており, 対象地域に genotype A の水平感染が多数発生していたことが推測された。
- 3 小児でのIFN治療の有効率は53%であり, 従来の報告とほぼ一致していた。
- 4 治療前の肝病理所見では, 線維化の程度はほとんどが軽症であったが, 一部 F3 以上の進行した小児例もあり, とくに幼児2例が F4 まで進行していた。

#### E. 結論

小児 HBV キャリアの一部には, 自然経過で肝硬変に進行していた幼児例が存在した。今回の検討では, 肝癌の発症例は認めなかったものの, 小児 B 型肝炎の病理組織的評価を含めた経過観察の重要性が明らかとなった。また小児 B 型慢性肝炎に対するIFN治療の有効性が再確認された。

#### F. 健康危険情報

とくになし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1)三善陽子, 田尻仁, 恵谷ゆり, 他. 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.

(2)田尻仁, 沢田敦, 恵谷ゆり, 他. ラミブジンによる小児期・青年期 B 型慢性肝炎の治療経験. 日本小児科学会雑誌 109 : 1022-1026;2005.

(3)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.

(4)長谷川泰浩, 田尻仁, 梶本吉孝, 他. 急性増悪を示した C 型肝炎無症候性キャリアの 17 歳男性例. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 20:15-19;2006.

(5)Tajiri H, Etani Y, Mushiake S, Hasegawa Y, Ozono K. Acute exacerbation of hepatitis in a boy with chronic HCV genotype-2 infection after a 9-year period of normal transaminases levels. Eur J Pediatr. 2006 Oct 28; [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

(1)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

(2)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

(3)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

(4)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

(5)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

### 妊婦のHCV感染の疫学とHCV母子感染例の経過

鳥取大学医学部周産期・小児医学

長田郁夫, 村上潤, 飯塚俊之

鳥取大学医学部小児医学

白木和夫

#### 研究要旨

1) 鳥取県C型肝炎母子感染防止事業の14年間のまとめを行った。妊婦のうち同意の得られたのべ41,856例をスクリーニングした。HCV抗体陽性になった妊婦は202例(0.48%)で、コア抗体陽性妊婦は179例であった。このうちHCV RNA陽性は111例で、双胎1例を含む出生児は112例であった。母子感染率はHCV抗体陽性母からで9.0%(10/111例)、HCV RNA陽性母からで14%(10/73例)であった。

2) 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。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することがあり、定期検査を継続することが必要と考えられた。

#### I. 鳥取県C型肝炎母子感染防止事業14年間のまとめ

##### A. 研究目的

鳥取県は人口動態の比較的少ない県であり、また人口も少なく、全県下での追跡調査が行いやすいという側面がある。私達は1992年から2006年までの14年間、鳥取県内でC型肝炎母子感染防止事業として前方視的にC型肝炎キャリアの妊婦と児を追跡調査してきた。この追跡調査で母子感染率等の実態を報告する。

#### B. 研究方法

1992年6月から2006年3月までに鳥取県内で出産した妊婦のうち同意の得られたのべ41,856例を第2世代HCV抗体(PHA法)でスクリーニングし、陽性例はコア抗体で確認した。

HCV抗体陽性例においては、HCV RNAアンプリコア法で定性し、陽性例についてはbranched DNA assay(bDNA)ないしHCV RNAアンプリコアモニター法でHCV RNA量を定量した。出生した児は県内の小児科において定期的にHCV抗体、HCV RNAを測定した。2



回以上 HCV RNA が陽性になった場合に母子感染が成立したと判断した。

(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

対象妊婦のうち、スクリーニングで HCV 抗体陽性になった妊婦は 202 例 (0.48%) で、コア抗体陽性妊婦は 179 例であった。このうち HCV RNA 陽性は 111 例で、双胎 1 例を含む出生児は 112 例であった。6 ヶ月以上フォローできた児は 73 例で、うち母子感染例は 10 例であった。母子感染率は HCV 抗体陽性母から 9.0% (10/111 例)、HCV RNA 陽性母から 14% (10/73 例) であった。

### D. 考察

HCV 母子感染率としては既報のものより高めになっていた。今回の検討では同胞例も別々に集計するのべ人数で行っており、そのためにバイアスがかかっている可能性がある。今後、母親の重複分を除いた集計を行う予定としている。

## II. 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

### 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 2005 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 ヶ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その妊婦からの出生小児は全例 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。

#### 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 キャ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

血清 AST と血清 ALT 値の解析は各施設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。血清 HCV RNA の検出は、nested RT-PCR 法 (測定感度 200 copies/ml), 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は「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回でも陽性の場合を「陽性」と判定した。

### C. 研究結果

図 1, 2 において症例毎に各観察期間における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、括弧内のみ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。

#### 1) 前方視的検討による HCV 母子感染小児の臨床経過の検討

図 1 に前方視的検討を行った症例を示した。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 HCV RNA の陰性化を認めた。

「ALT 異常」を呈した症例は 6 例であったが, 多くは 4, 5 歳になると, 一旦は血清 ALT 値が沈静化する傾向にあった。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ヵ月から「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が、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8年間HCV RNA陰性化を維持している。

## 2) 後方視的検討による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ヵ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ヵ月時に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ヵ月の段階で、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は14歳からのフォローであり、HCV RNA持続陽性で、「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を48週間施行し、治療終了後6ヵ月までで著効を示している。

症例17は7歳からHCV RNAの持続陽性を確認しているが、トランスアミナーゼ値の推移は正常範囲(AST>ALT)から100IU/l前後までと一定していなかった。8歳時に肝生検施行し、慢性肝炎(A1F1)と診断した。現在14歳であるが、血清ALT値は正常化している。

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

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ていた.

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検討から, 感染例はいずれも生後 6 カ月以内に HCVRNA 持続陽性として HCV 感染が確認され, 肝障害を呈した症例はいずれも 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.

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している. 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と考える.

#### E. 結論

HCV 母子感染例では, 生後 6 カ月までに HCV RNA が陽転し感染が成立したが, 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. ただし, その後再燃しないかどうかについてはまだ観察期間が短期であり, 不明である. 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, 一旦は軽快する傾向を示した. その後再上昇する時期については様々であった. 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, 定期検査は継続するべきである.

#### F. 健康危険情報

なし.

#### G. 研究発表

##### 1) 学会発表

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.

##### 2) 論文発表

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

梶 俊策, 栄徳隆裕, 倉信裕樹, 片山 威, 杉本守治, 藤本佳夫, 高田晋一, 高田理恵, 村上 潤, 細田淑人, 岡本 学, 飯塚俊之, 長田郁夫, 田澤雄作, 神崎 晋. 当科で経験した新生児・乳児胆汁うっ滞症の肝組織像の検討. 津山中央病院医学雑誌 20(1) 3-8 2006

#### H. 知的財産権の出題・登録状況

なし.