

図1 C型肝炎ウイルス母子感染例の臨床経過 -前方視的検討-

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

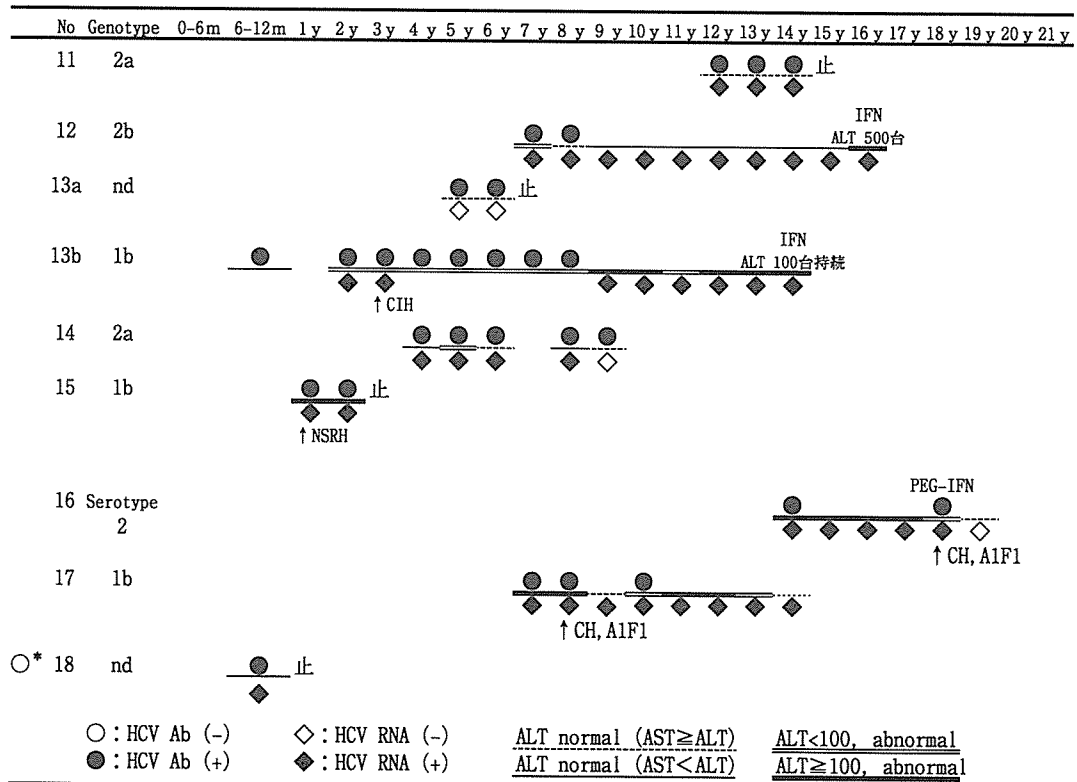


図2 C型肝炎ウイルス母子感染例の臨床経過 -後方視的検討-

*○印は鳥取県C型肝炎母子感染防止事業例(平成4年6月~)である。

B型肝炎母子感染予防例における HBV-DNA の検討

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 白木和夫

研究要旨

HB ワクチン「国際方式」予防処置 10 例と, HB ワクチン追加例・低反応例 14 例で, realtime PCR 法を用いて予防処置経過中の HBV-DNA を検討した。「国際方式」予防処置 1 例と HB ワクチン追加 1 例で HBV-DNA が弱陽性となったが, HBV-DNA 陰性例と比較して HBs 抗体価の推移や追加ワクチンの有無と明らかな相関はみられなかった。

1) HB ワクチン早期投与(国際方式)による母子感染予防の検討

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止措置において, 国際的には出生後早期に予防処置を開始するのが一般的である。今回, 日令5から HB ワクチンを開始する予防処置プロトコール「国際方式」で予防措置を行い, 1歳前後まで経過観察し得た 10 例について, 血清中の HBV-DNA 検出を試み, その予防効果を検討した。

B. 研究方法

対象は 10 例(男児5例, 女児5例)で, うち4例は母親が HBe 抗原陽性, 6例が HBe 抗体陽性だった。国際方式の予防措置プロトコールは, 原則として出生時に HBIG1回接種し, その後日齢5・1ヶ月・3ヶ月に HB ワクチン接種を行った。規定のワクチン接種をした症例が7例, 追加ワクチンを要した症例が3例(27%)あつ

た。追加接種の時期は生後4ヶ月, 37ヶ月, 38ヶ月であった。

HB ワクチン接種期間中, HB ワクチン終了後1ヶ月, 1歳前後のポイントで, HBs 抗原, HBs 抗体を測定した。HBs 抗体については 2001 年1月から測定法が RIA 法から CLIA 法に変わったため, 換算式($CLIA \text{法}(mU/ml) = 6.2 \times RIA \text{法}(COI) - 13.2$)を用いて RIA 法での値にして比較検討した。またワクチン終了時と1歳前後で HBV-DNA をリアルタイム PCR 法で測定した。HBV-DNA リアルタイム PCR 法の感度は $2.0 \times 10^2 \text{copies/ml}$ であった。

C. 研究結果(表1, 表2)

全例で HBV 母子感染を防止できた。HBs 抗体価は, ワクチン3回終了時で中央値 36.5 COI であり, 13 COI と低値だった症例において4ヶ月時に追加ワクチンを接種した。また1歳前後では中央値 37.5 COI であり, いずれも母子感染予防には十分な値と考えられた。

HBV-DNA の検討では、7例がワクチン終了時、1歳前後の2ポイントで HBV-DNA は感度以下であった。ワクチン終了時のみ測定できた1例と、1歳前後のみ測定できた2例は、各々 HBV-DNA が感度以下であった。この期間中に HBV-DNA を測定できなかった1例は2歳時に測定でき、 $2.1 \times 10^2/\text{ml}$ と弱陽性であった。この症例は HBs 抗体価についても HB ワクチンへの反応は良好で、HBs 抗原陽性化や HBc 抗体再上昇は認めなかった。一方追加ワクチンを行った3例については、測定できたポイントではいずれも HBV-DNA は感度以下であった。

D. 考案

HB ワクチン「国際方式」予防処置例において経過中の HBV-DNA を測定し、ウイルスゲノム検出の有無により予防処置の安全性を検討した。対象の10例中1例のみで HBV-DNA が弱陽性となった。弱陽性例については、臨床的には HB ワクチンへの反応性に問題なく経過した。他の追加ワクチンが必要だった症例の方では HBV-DNA が検出されず、HBs 抗体価の推移や追加ワクチンの有無と明らかな相関はみられなかった。HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性で、HBV-DNA が弱陽性を示す症例が少数例存在することが判明したが、HB ワクチンへの反応で特異な所見は示さず、HBc 抗体再上昇も認められなかったことから、その臨床的意義の解釈は今後の検討課題である。

2) HB ワクチン追加例と低反応例における HBV-DNA の検討

A. 研究目的

HBV 母子感染防止措置を行った症例のうち、

経過中一度上昇した HBs 抗体が低下して追加ワクチンが必要になった症例 11 例と、予防処置を行っても HBs 抗体が十分上昇しなかった低反応例 3 例で、血清中の B 型肝炎ウイルス (HBV) の DNA 検出を試み、ワクチンの反応と潜在的な HBV-DNA の検出状況について検討した。

B. 研究方法

対象は HB ワクチン追加例 11 例と HB ワクチン低反応例 3 例。HB ワクチン追加例は男児 8 例、女児 3 例で、母親は HBe 抗原陽性 5 例、HBe 抗原陽性/HBe 抗体陽性 1 例、HBe 抗体陽性 5 例であった。HB ワクチン低反応例 3 例は男児 3 例 (双胎 1 組) で、3 例とも母親は HBe 抗体陽性であった。

HB ワクチン追加例は、初回の 3 回接種終了後、追加ワクチン前、その間で HBV-DNA を測定した。HB ワクチン低反応例は、ワクチン開始時、3 回接種終了後を主に測定した。各ポイントで血清より realtime PCR 法で HBV-DNA を検出した。

C. 研究結果 (表 3)

1 例を除いて HBV-DNA は感度以下であった。HBV-DNA が $2.0 \times 10^2/\text{ml}$ 、 $7.0 \times 10^2/\text{ml}$ 弱陽性となった 1 例は、母親が HBe 抗原/HBe 抗体とも陽性で、第 1 子が母子感染例 (早期陽転) であった。対象のうち 2 例において、2 歳頃に HBc 抗体再上昇がみられた。2 例ともその後徐々に HBs 抗体が低下したため追加ワクチン接種となった。HBs 抗原は持続陰性であった。※1 の症例は HBc 再上昇後の時点で HBV-DNA が陰性であった。※2 の症例は 2 歳時に HBV-DNA が弱陽性を示したが、その

後陰性化していた。

D. 考案

HB ワクチン追加例・低反応例において、経過中の HBV-DNA を測定し、ウイルスゲノムの検出状況により予防処置の安全性を検討した。HBV-DNA 陽性例は対象のうち HB ワクチン低反応例 1 例で陽性となった。HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性で、HBV-DNA が弱陽性を示す症例が少数例存在することが判明した。HBc 抗体の再上昇後に HBV-DNA が陰性化しており、免疫反応により潜在的に起こった HBV 感染が排除された可能性もある。しかし HBc 再上昇したもう 1 例ではその前後で HBV-DNA の検討ができず、その臨床的意義の解釈は今後の検討課題である。

E. 結論

HB ワクチン「国際方式」予防処置 10 例と、HB ワクチン追加例・低反応例 14 例で、予防処置経過中の HBV-DNA を検討した。少数例で HBV-DNA が弱陽性となったが、HBs 抗体価の推移や追加ワクチンの有無と明らかな相関はみられなかった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 学会発表

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.

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.

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.

2) 論文発表

林 篤, 花田卓也, 神田貴行, 村上潤, 岡本学, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎晋, 笠置綱清, 岡田隆好, 宇都宮靖. B 型肝炎ウイルス(HBV)genotype A による水平感染後に発症した HBV 関連腎症の 1 男児例. 日本小児腎臓病学会雑誌 18: 117-121, 2005.

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。

表1. 鳥大HBV国際方式、症例一覽

症例	母HBV	Vac時期	提出検体	HBV-DNA(realtime)
01	HBeAg+	5d+1M+2M+4M	1M, 5M, 12M	-, -, -
02	anti-HBe+	5d+1M+3M	1M, 5M, 12M	-, -, -
03	HBeAg+	5d+1M+3M	1M, 4M, 12M	-, -, -
04	anti-HBe+	5d+1M+3M	1M, 12M	-, -
05	anti-HBe+	5d+1M+3M	1M, 4M	-, -
06	anti-HBe+	5d+1M+3M	1M, 4M, 9M	-, -, -
07	HBeAg+	5d+1M+3M	1M, 24M	-, 2.1 × 10*2 ※2
08	HBeAg+	5d+1M+3M+38M	12M	-
09	anti-HBe+	5d+1M+3M+4M+37M	1M, 5M, 12M	-, -, -
10	anti-HBe+	5d+1M+3M	1M, 4M, 12M, 18M	-, -, -, -
11	HBeAg+	0d+6d+1M	2M, 12M	-, -

※HBsAgは前例(-)

※2 HBsAg(-), anti-HBc再上昇なく陰性化

表2. 鳥大HBV国際方式、経過表

症例	1	2	3	4	5	7	12	18	24	27	30	36	38
01	37	23	19	13	21	30	37	42	28	29	32	22	17
02	1 55	3 41	5 39	9 15	11 14	12 19	18 14	28 10	34 14	40 14	46 14		
03	1 54	3 27	4 44	7 35	9 35	12 26	18 14	21 40	30 28	37 25	50 29		
04	1 59	3 20	7 24	12 20	32 9								
05	1 48	3 29	4 34	18 54	30 27	36 38							
06	1 83	3 27	4 53	6 55	9 59	12 33	18 44	30 19	36 19				
07	1 46	2 28	3 24	4 19	5 23	6 83	9 83	24 23					
08	1 24	2 45	4 83	6 83	12 124	18 30	24 11	36 8	39 163	45 57	51 61		
09	1 59	2 31	3 12	4 16	6 50	9 75	12 38	18 12	24 12	36 5	38 92	44 29	
10	1 36	3 10	4 57	8 42	12 45	18 71	24 79						
11	1 35	2 30	3 42	4 163	9 163	12 163	18 36	24 44					

上段: 月例

下段: HBs抗体価

※HBs抗体価の換算式 (CLIA法をRIA法に換算)

RIA法COI=(CLIA法mU/ml+13.2)/6.2

※□は追加ワクチン施行

表3. HBワクチン追加例と低反応例の一覧

追加ワクチン例

性別	追加vac	母HBV	HBvac	DNA検査時期	HBV-DNA	備考
M	4.5歳	HBeAg+	1M+2M+4M+55M	36M, 54M	-, -	※1
F	3歳	HBeAg+	5d+1M+3M+38M	12M, 36M	-, -	国際
M	4.5歳	HBeAg+	1M+2M+4M(+54M)	5M, 36M, 51M	-, -, -	
M	3歳	anti-HBe+	5d+1M+3M+4M+37M	1M, 5M, 12M, 36M	-, -, -, -	国際
M	3歳	anti-HBe+	1M+2M+4M+36M	5M, 24M, 35M	-, -, -	
F	3歳	HBeAg+, anti-HBe+	1M+2M+4M+41M	5M, 24M, 39M	$2.0 \times 10^*$, $2.75 \times 10^*$, -	※2
M	2.5歳	anti-HBe+	1M+2M+4M+5M+6M	5M, 6M	-, -	
M	3歳	HBeAg+	1M+2M+4M+37M	5M, 24M, 36M	-, -, -	
F	2歳	anti-HBe+	1M+2M+4M+27M	5M, 18M	-, -	
M	1.5歳	anti-HBe+	1M+2M+4M+18M	5M, 12M, 18M	-, -, -	
M	2歳	HBeAg+	2M+3M+5M+31M	7M, 12M, 30M	-, -, -	

低反応例

性別	母HBV	HBvac	DNA検査時期	HBV-DNA	備考
M	anti-HBe+	1M+2M+4M+6M+10M	2M, 4M, 5M	-, -, -	LBW1971g
M	anti-HBe+	2M+3M+5M	2M, 6M	-, -	双胎1
M	anti-HBe+	2M+3M+5M	2M, 6M	-, -	双胎2

※HBV-DNAの感度: - : $< 2.0 \times 10^*$

※1 2歳5ヶ月時にHBc抗体再上昇、その後もHBs抗体は徐々に低下。HBs抗原は持続陰性。

※2 2歳1ヶ月時にHBc抗体再上昇、その後もHBs抗体は徐々に低下。HBs抗原は持続陰性。

HBV 感染による肝細胞癌の4例

分担研究者 木村昭彦 久留米大学小児科
研究協力者 熊谷優美, 大和靖彦 久留米大学小児科

研究要旨

本邦の HBV による肝細胞癌は、成人発症がほとんどであり小児例の報告は極めて少ない。われわれは、平成 9～12 年に 4 例の HBV による小児(若年)肝細胞癌を経験した。この 4 例の臨床経過(感染経路)、診断方法および予後を報告すると共に問題点(特に予防)について検討した。その結果、2 例は輸血後感染で他の 2 例は母子感染が疑われた。4 例中 3 例は HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後に発症していた。診断には肝組織の免疫染色が有用であった。5 年以上生存したのは 1 例のみであった。今後、小児であっても HBV 感染者の外来フォローに関しては HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後も肝細胞癌を念頭に置き定期的な観察が必要と考えられた。

A. 研究目的

われわれが平成 9～12 年の間に経験した 4 例の HBV による肝細胞癌(HCC)症例の感染経路、臨床経過、診断法、予後を検討し、慢性 B 型肝炎の外来フォローにおける問題点を明かにすること。

B. 研究方法

対象は、HCC を発症した 14～22 歳の男児 4 例である。方法は、後方視的に臨床経過、検査結果、手術所見、病理所見を検討し行った。

<症例 1>

22 歳、男性。主訴は左股関節痛。平成 9 年 2 月ごろより左股関節痛が出現。平成 9 年 7 月

疼痛が増強し、歩行困難を認め精査を行ったところ、転移性骨腫瘍を疑われた。本児は昭和 56 年(5 歳時)急性リンパ性白血病に罹患し治療を受け、平成 2 年に完全寛解となる。この治療時に HBV のキャリアーであることが判明。また、平成 3 年に輸血による C 型慢性肝炎であることも判明。平成 7 年にインターフェロン療法を行い HCV-RNA の陰性化を認めた。

HCC 診断時検査所見:AST 78 IU, ALT 63 IU, LDH 426 IU, γ -GTP 214 IU, T Bil 1.2 mg/dl, TTT 4.8 KU, ZTT 8.9 KU, AFP 286 ng/ml, PIVKA-II 28.9 AU/ml, HPT 61 %, PT 69 %。腹部単純 CT および造影 CT にて辺縁不正な肝硬変および瀰漫性 HCC と診断された。また、左腸骨に破壊を伴う内外に突出した

転移性腫瘍を認めた。

<症例 2>

14 歳, 男性. 主訴は心窩部痛. 平成 9 年 6 月より持続的な心窩部痛および下痢症状が出現. その後, 食欲低下を認めた. さらに, 家族が心窩部の膨隆に気づき近医を受診. その結果, 肝腫大を指摘され当科を受診, 入院となる. 家族歴として, 母, 兄, 姉が HBV キャリアーであったが本児は経過観察されていなかった.

HCC 診断時検査所見: AST 63 IU, ALT 60 IU, LDH 408 IU, γ -GTP 119 IU, T Bil 1.6 mg/dl, TTT 1.4 KU, ZTT 5.4 KU, AFP 128 ng/ml, PIVKA-II 26.2 AU/ml, HPT 84 %, PT 86 %. 腹部エコーおよび CT にて, 肝の外側区から内側区を中心にして 15 x 10 cm の巨大な腫瘍を認め, さらに S7 および S8 に約 5 cm 径の腫瘍を認めた.

<症例 3>

15 歳, 男性. 主訴は右側腹部痛. 平成 9 年, 右側腹部痛が出現し救急病院を受診する. そのときは鎮痛剤のみで軽快するが 2 ヶ月後, 痛みが持続するため近くの総合病院を受診. 肝腫瘍を疑われ当科入院となる. 家族歴として, 母親に肝炎罹患歴があるものの B あるいは C 型かは不明であった.

HCC 診断時検査所見: AST 216 IU, ALT 22 IU, LDH 633 IU, γ -GTP 281 IU, T Bil 1.0 mg/dl, TTT 2.8 KU, ZTT 8.3 KU, AFP 191 ng/ml, PIVKA-II 5.8 AU/ml, HPT 80 %, PT 85 %. 腹部エコーおよび CT にて, 肝右葉全体を占める 10 cm 径の境界明瞭な腫瘍を認めた. さらに, 右中肺野に 2 x 2 の境界明瞭な円形腫瘍を認めた.

<症例 4>

16 歳, 男性. 主訴は全身倦怠感. 平成 12 年 5 月より倦怠感を認めるようになる. 同年 6 月の定期検査の時に腹部エコーで肝臓に mass lesion を気付かれた. 精査のため当科入院となる. 既往歴に急性リンパ性白血病があり(昭和 60 年), その経過中に輸血と考えられる HBV 感染を指摘される. 現在, 急性リンパ性白血病は寛解している.

HCC 診断時検査所見: AST 36 IU, ALT 50 IU, LDH 472 IU, γ -GTP 24 IU, T Bil 0.6 mg/dl, TTT 2.7 KU, ZTT 4.8 KU, AFP 782 ng/ml, PIVKA-II 24 AU/ml. 腹部 CT にて, 長径約 28 mm の low attenuation area, S7 に 3-4 mm の small enhanced area を認めた.

HCC 4 症例のウイルス学的検査および病理学所見をまとめ表に示した.

C. 研究結果

2 例は, 急性リンパ性白血病治療中に輸血により HBV に感染した. 1 例は HCV の重感染である. また, 残りの 2 例は家族内感染が認められ母子感染が疑われた.

いずれの症例も HBV に関してフォローされていなかった. 3 例は HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後の発症例であった.

2 例は HCC 診断時にすでに他臓器への転移を認めた. 5 年以上の生存例は 1 例のみであった.

HBV-DNA は PCR でいずれも陰性であったが, 2 例において肝組織の免疫染色で HBV の存在を明かにした.

D. 考察

肝硬変への進展であるが, genotype の特徴からは, genotype C は genotype B に比較して

肝硬変への進展が速く、HCC の発生年齢も若い、一方 genotype B は観察開始から早期に HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion を起こす。また、肝硬変から HCC に進展する率は年率 4 % であり、core promoter 部位が mutation である場合が多いとされている。

われわれの症例の肝硬変については、症例 1, 4 に関しては、急性リンパ性白血病治療の影響は十分考えられる。さらに、症例 1 は HCV の重感染の影響も関与していると考えられる。しかしながら、早期に HCC に進展した理由は、genotype や遺伝子変異の検索ができておらず不明である。

一般的に母子感染により HBV キャリアーとなった小児は、本邦では 10 歳前後までに高率に HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion を起こす。そして、HBV キャリアーの一部が肝機能の悪化をみる。それらは、肝生検により治療の適応の有無を判断された後治療される。HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後は、肝機能は沈静化し再び活動化することは少ない。しかし、今回の症例のように HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後も HCC のリスクがあり、年少例であっても定期的に観察が必要である。

現在の HBV 母子間ブロック法では、失敗例も散見され感染者には注意深い観察が必要である。今回、HBV ワクチン早期接種方法の治験が行われているが、その結果を踏まえ接種方法の検討が待たれると共に、感染者への注意深い対応が望まれる。

E. 結論

年少児にも早期に肝硬変、肝癌へ進展する症例が存在し、小児の HBV 感染者(慢性 B 型

肝炎)は HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion 後も注意深い観察 (genotype を含め)が必要である。

さらに、出生後早期の universal ワクチン接種が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

肝細胞癌4症例のまとめ

症例	1	2	3	4
ウイルスマーカー	HBsAg(+) HBeAg(+) HBeAb(-) n.d. DNA-P(-) HBV-PCR(-)	HBsAg(+) HBeAg(-) HBeAb(+) HBcAb(+) DNA-P(-) HBV-PCR(-)	HBsAg(+) HBeAg(-) HBeAg(+) n.d. DNA-P(-) HBV-PCR(-)	HBsAg(+) HBeAg(-) HBeAb(+) HBcAb(+) DNA-P(-) HBV-PCR(-)
肝組織免疫染色	HBsAg(+)*	negative	n.d.	HBcAg(+)**
肝組織 (非癌部)	肝硬変	肝硬変	肝硬変	正常
診断	多発性HCC 肺,骨転移	多発性HCC 門脈内血栓	多発性HCC 肺転移	多発性HCC 転移なし
転帰	死亡	死亡	死亡	生存

*: 癌部, **: 非癌部

別紙 4

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
白木和夫	B型肝炎ワクチン	加藤達夫	予防接種のす べて- 2006	日本小児医 事出版社	東京	2006	104-108
乾あやの	C型肝炎	五十嵐隆, 水口雅	小児臨床検査 ガイド	文光堂	東京	2006	414-418

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ペ ー ジ	出版 年
白木和夫	肝炎ウイルスキャリアの妊産婦および出生 児をどう管理するか？ - B型肝炎, C型 肝炎の診療ガイドライン-	Medical Practice	23	92-96	2006
白木和夫	HCV 母子感染	肝胆膵	52	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	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	433-44 0	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	423-43 1	2006
大戸 斉	母児間ウイルス垂直感染機序の解明と感 染予防.	福島医学雑誌	55	15-21	2006
大戸 斉	輸血血液 C型肝炎ウイルス(HCV)スクリ ーニングによるHCVキャリア妊婦の減少と 母子感染減少二次効果.	日本産婦人科・新生 児血液学会誌	15	53-54	2005

Ishii T. Ohto H.	Evolution in the hypervariable region of the hepatitis C virus in two infants infected by mother-to-infant transmission.	Pediatrics International	47	278-285	2005
白木和夫, 大戸 齊, 稲葉憲之, 藤澤和雄, 田尻 仁, 神崎 晋, 松井陽, 森島恒雄, 戸苅 創, 木村昭彦, 日野茂男	C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理ならびに指導指針.	日本小児科学会雑誌	109	78-79	2005
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, 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
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月22日		2005
稲葉憲之	HCV 母子感染率の上昇傾向を再確認	Medical Tribune	4月28日		2005
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	2005

Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, Ito K, Ohno T, Hirashima N, Hasegawa I, Sugauchi F, Ueda R, Mizokami M.	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection.	Hepatology Research.	36	272-276	2006
Tanaka Y, Mukaide M, Orito E, Yuen MF, Ito K, Kurbanov F, Sugauchi F, Asahina Y, Izumi N, Kato M, Lai CL, Ueda R, Mizokami M.	Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma.	Journal of Hepatology.	45	646-53	2006
Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsunami H, Mizokami M, et al.	Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan.	Hepatology Research.	36	107-114	2006
Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Mizokami M, et al.	Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection.	Hepatology.	44	326-334	2006

Orito E, Fujiwara K, Tanaka Y, Yuen MF, Lai CL, Kato T, Sugauchi F, Kusakabe A, Sata M, Okanou T, Niitsuma H, Mizokami M, et al.	A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotypes Bj, Ba and C.	Hepatology Research.	35	127-134	2006
Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, Yuen MF, Lai CL, Kramvis A, Mizokami M, et al.	Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality.	Gastroenterology.	130	703-714	2006
Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanou T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsuhashi H, et al ; HBV Core-Related Antigen Study Group.	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	Liver international.	26	90-96	2006
Michitaka K, Hiroike N, Duong TN, Yagura M, Harada H, Shibayama T, Inui A, Fujisawa T, et al.	Heterogeneity of hepatitis B virus genotype D in Japan.	Intervirolgy	22	150-155	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, 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
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
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

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	Oct 28 [Epub ahead print]		2006
林 篤, 花田卓也, 神田貴行, 村上潤, 岡本学, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎晋, 他.	B型肝炎ウイルス(HBV) genotype Aによる水平感染後に発症したHBV関連腎症の1男児例.	日本小児腎臓病学会雑誌	18	117-121	2005
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

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

5 母子感染のスクリーニング

2) 肝炎ウイルス (HBV, HCV)

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*

肝炎(関連)ウイルスとして現在8種類のウイルス(A-G型肝炎ウイルス, TTウイルス)が報告されているが, 周産期に最も関係の深いウイルスはB型, C型肝炎ウイルス(HBV, HCV)である。この二種の肝炎ウイルスは母子感染を生じ, キャリア化児は遅発性ウイルス感染(SVI)として将来慢性活動性肝炎, 肝硬変, さらには肝細胞癌を発症する可能性を有する。本稿ではB型, C型肝炎ウイルスの母子感染, 当科における妊婦スクリーニングの実際, 母子感染対策について概説する。

はじめに

わが国の妊婦におけるB型, C型肝炎ウイルスのスクリーニングは共に94%を越え, HBVではほぼ100%に達している。両ウイルスともいわゆる遅発性感染ウイルス(SIV)で, 母子感染により生じたキャリア化児は無視できない確率で将来慢性活動性肝炎, 肝硬変, さらには肝細胞癌を発症する可能性を有するからである。妊婦スクリーニングによりキャリア妊婦を同定し, 母子感染対策の一助にすることは当該母子はもとより社会・医学的にも大切である。

本稿ではまず母子感染の実態を述べ, ついで日常当科で行っている妊婦スクリーニング方式を紹介する。また, われわれは1984年よりHBV母子感染の自然史と新生児の免疫応答能に基づいた, バイオハザードの少ない省力的・経済的な当科(千葉大, またはInaba)方式の

採用と推進を展開してきており, 昨年より厚生労働科学研究班(大戸班)にてその実地検証が行われている。さらに簡略化した「新方式」が文科省科学研究に採用され, 現在治験が行われているので, その方式についても触れたい。一方, HCV母子感染については厚生労働科学研究白木班にて過去3年間調査研究を行い, 出生児の管理方針について提案を行ったので一部私見を交えて紹介したい。

I. 母子(垂直)感染

1. HBV母子(垂直)感染の自然史

まずHBV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カ月は毎月, その後12カ月までは3カ月毎, さらに12月齢後は6カ月毎に少なくとも生後24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・

*Noriyuki INABA, Kyoko OSHIMA, Masayoshi NISHIKAWA, Ayako HAYASHIDA, Shihou HAYASHIDA, Akiko SHODA, Takayuki OKAZAKI, Masami NEGISHI, Ichio FUKASAWA, Hiroshi WATANABE

獨協医科大学産科婦人科

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

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%

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
DUSM/HMU/DMU

表 2 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%)	記載なし
Xiong SK, et al	1998	65	4 (7.3%)	2 (50%)
Inaba N, et al	2001	82	6 (7.2%)	4 (67%)
池田綾子, 他	2006	42	6 (14.3%)	4 (67%)
計		410	26 (6.3%)	18 (69%)*3

*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

DUSM/HMU/DMU

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 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を示し (ALT/AST 平均値：74/77 IU)，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 カ月以内であり，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. HCV 母子 (垂直) 感染 (文献を含めて)

HCV 母子感染率は以前考えられていたほど低率ではなく，14% にも達することが判明した (表 2)。感染した児は生後 1~3 カ月ごろまでに HCV-RNA 陽性となり，しばしば軽度の ALT, AST 値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。母子感染児のおおよそ 30% は生後 3 年ごろまでに，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 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。

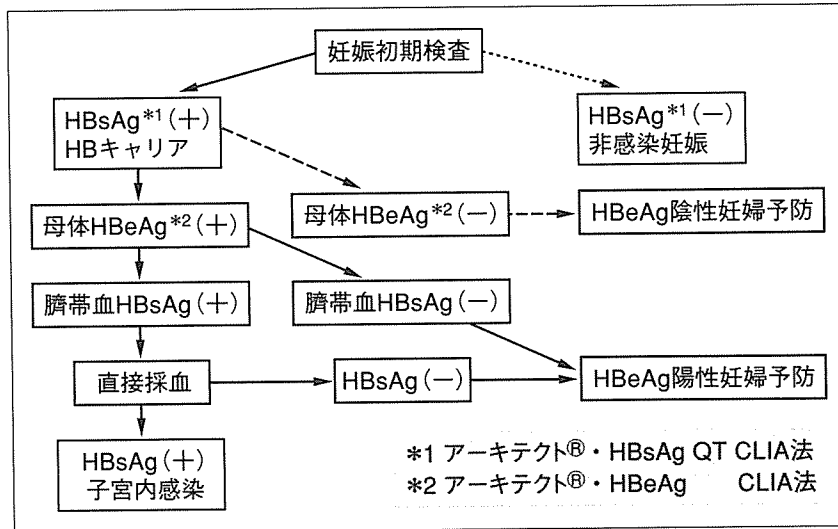


図1 妊娠HBVスクリーニング

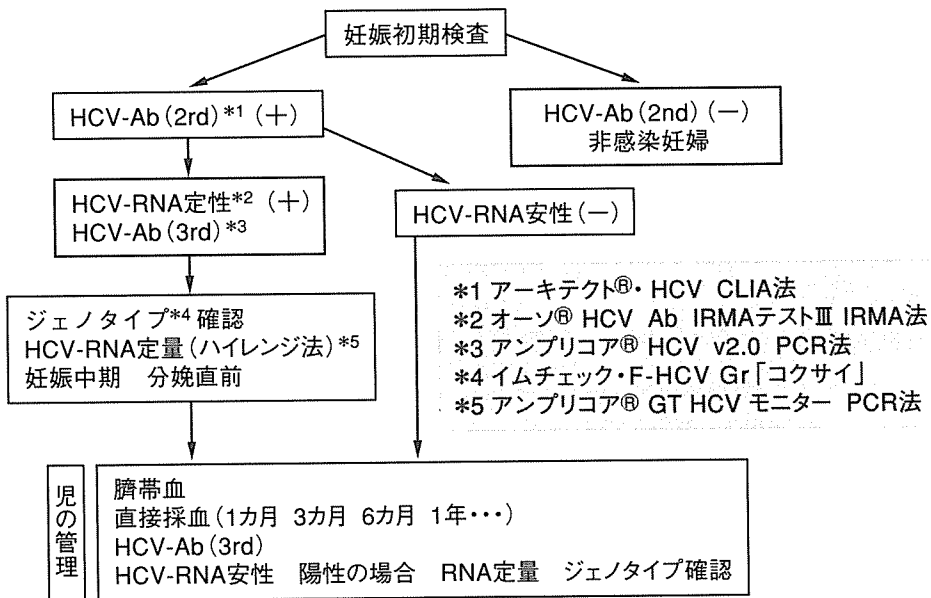


図2 妊娠HCVスクリーニング

HCV 母子感染に関するリスク要因として 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。キャリア妊婦血中 HCV-RNA 量高値 ($> 10^6$ copies/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、

第一子とその後生まれる児の 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できない。

表3 多施設共同研究—成績—

	n	能動免疫獲得	キャリア化	有害事象
当科方式	135	95.6%	3.0% ^{*1}	1.70%
厚生省方式	372	95.7%	3.8% ^{*2}	1.80%

^{*1}: 2例 non responder, ^{*2}: 1例 non responder, ^{*3}: 両群間に有意差 (p<0.05) なし
DUSM/HMU/DMU

II. 当科における妊婦 HBV, HCV スクリーニング

1. HBV スクリーニングの実際 (図 1)

われわれは 1974 年より HBs 抗原・抗体のスクリーニングを妊婦に実施し、すでに述べた HBV 母子感染の自然史、ならびに胎盤を通過した HBs 抗体の出生児における消長を明らかにした。当初、HBs 抗原は immune adherence haemagglutination (IAHA) にて、抗体は micro-Ouchterlony 法により行った。すべて自前で検査したが、現在は図 1 に示した方法にて中央検査部が行っている。手技と精度については成書を参考にされたい。

まず、妊娠初期 (あるいは初診時) に HBs 抗原をスクリーニングし、陽性であれば HBe 抗原検査を実施する。当初は研究上 HBe 抗体も検査していたが、実地臨床では必要ない。また、当初分娩直前に再度妊婦 HBe 抗原検査を実施したが、妊娠中に HBe 抗体へのセロコンバージョン例が見られなかったため (前記 216 症例)、実地臨床上省略可能であろう。

妊婦 HBe 抗原検査結果により、後述のごとく当科での出生児に対する処置は異なる。すなわち、母 HBe 抗原陽性であれば児のキャリア化阻止を目的として受動 (HBIG)・能動 (HB ワクチン) 免疫併用法が行われ、母 HBe 抗原陰性であれば乳幼児期における劇症肝炎発症予防対策として能動免疫を行う。

2. HCV スクリーニングの実際 (図 2)

HCV 抗体検査は白木班原案では輸血歴、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希望があった場合に行う、となっているが、院内感染なども考慮してインフォー

ムド・コンセントが得られるならば全員に施行すべきである。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。当科では妊娠初期あるいは初診時に第二世代 HCV 抗体検査を行っているが、厳密には妊娠中の感染で (成人でも) キャリア化する可能性は否定できないので分娩前にも検査を行うべきである。とはいえ、実地臨床その可能性は必ずしも高くないのでいずれかの時期に行っておればよいと考える。

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。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。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。

III. 母子感染対策

1. 当科における HBV 母子感染対策

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 (当科方式) を発表した。そのプロトコ