

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（肝炎分野）

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究
(H17-肝炎-一般-008)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大戸 斉

平成20（2008）年3月

目次

I.	総括研究報告	
	C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究	-----1
	大戸 齊	
II.	分担研究報告	
1.	小児B型肝炎並びにC型肝炎の全国アンケート調査	-----13
	白木和夫, 長田郁夫, 飯塚俊之, 村上 潤	
2.	C型肝炎ウイルス (HCV) の母子感染における感染児の転帰	-----21
	大戸 齊, 石井 勉	
3.	B型肝炎ワクチンのユニバーサル接種に関する検討	-----24
	工藤 豊一郎, 須磨崎 亮	
4.	C型肝炎母子感染例における PEG-IFN 療法の効果	-----29
	藤澤知雄, 乾あやの, 十河 剛, 小松陽樹	
5.	HBV 母子以外の感染による HBV-DNA の解析	-----33
	藤澤知雄, 乾あやの, 十河 剛, 小松陽樹	
6.	HCV 母子感染例における HCV NS5B 領域の塩基置換速度の母子間の比較 「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」に関する 当院の状況	-----37
	溝上雅史, 田中靖人, 後藤健之, 伊藤孝一	
7.	小児期・青年期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンと リバビリンの併用療法	-----51
	田尻 仁, 恵谷ゆり, 清原由起	
8.	鳥取県における C 型肝炎母子感染例の検討	-----54
	白木和夫, 長田郁夫, 飯塚俊之, 村上 潤	

9. STD による B 型急性肝炎の 2 例

木村昭彦, 藤沢卓爾

-----63

III. 研究成果の刊行物・別冊

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野））

（H17-肝炎-一般-008）総括研究報告書

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究

主任研究者 大戸 斉 福島県立医科大学医学部

研究要旨

1) 本邦における妊婦 C 型肝炎ウイルス抗体検査を前方視的に検討した結果、陽性率は 0.5% であった。HCV-RNA 陽性妊婦 196 名からの出生児を前方視的に追跡調査した結果、6 ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった児は 17 名で母子感染率は、8.7% であった。

2) 母子感染危険因子に関して高ウイルス量以外の妊娠経過、分娩経過、分娩様式、ウイルス学的要因について検討したが有意な差を認めるものはなかった。分娩様式に関しては、キャリア妊婦が高ウイルス量である場合には、母子感染例では帝王切開例より経膣分娩が有意に多かった。

3) HCV 感染児の経過における 1 施設のみからの報告では、持続感染を起こした例で HCV-RNA が自然に陰性化する症例が 0% であった。

4) PEG-IFN による治療は 21 例に対して施行し治療完了症例において著効例が多くみられている。副作用としては発熱、倦怠感等軽微なものであり副作用による治療脱落例は 1 例のみであった。

5) HB ワクチン早期接種の臨床試験では良好な抗体価の上昇が得られている。研究班全体では、現在まで 51 例の登録症例があり、46 例でワクチンの接種を終了した。今後症例数を蓄積するとともに、早期接種の有効性と安全性の評価を行っていく。

分担協力者

白木和夫	鳥取大学名誉教授
藤澤知雄	済生会横浜東部病院こどもセンター部長
溝上雅史	名古屋市立大学大学院教授
田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科部長
長田郁夫	鳥取大学医学部准教授
木村昭彦	久留米大学医学部講師
工藤豊一郎	筑波大学臨床医学系講師
石井 勉	国立病院機構福島病院

A. 研究目的

輸血血液に C 型肝炎ウイルス(HCV)検査が導入された現在、輸血を原因とする感染は激減し C 型肝炎ウイルスによる持続感染は、主に垂直母児感染が主要な残されたウイルス伝播経路である。しかし母子感染における感染危険因子は、母体の高ウイルス量は確定されているが、他の因子は同定されておらず有効な予防策が講じられることなく新規の HCV 感染児は毎年発生している。そこで平成 16 年度に策定された HCV キャリア感染妊婦および出生児の管理指導指針は、キャリア妊婦および感染成立児における医療サイドの管理指針として期待されており、この指針を広く周知させ実効性および有効性について持続的に評価し検証することが必要である。さらに感染児に対する治療方針に関してはいまだ確立するには至っておらず、治療症例の集積と解析が必要である。また近年 B 型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止処置の実施率の低下が問題となっており、この原因の一つとして現在の HB ワクチンの接種方法が長期にわたることもあげられ、有効かつ安全な早期の接種法の検討が早急に必要である。以上の目標を達成するため、次の研究目標を設定した。

- 1) 持続的に C 型肝炎ウイルス陽性妊婦数および母子感染率を調査し、その動向を把握するため、C 型肝炎ウイルス感染が判明した妊婦にインフォームド・コンセントを得た上で、妊婦および出生した児を定期的に追跡検査する。
- 2) 母子感染が成立した児の自然経過を明らかにする目的で、出生後より定期的に診察し、ウイルス量の増減、肝障害の程度を検査し、成人にいたるまでの経過を自然治癒例を含め

て経過観察する。

- 3) HCV 母児感染小児例における PEG-IFN 治療について、最大治療効果の得られる投与方法および安全性を検討する。
- 4) C 型肝炎ウイルス感染妊婦とその児への対応方針を示した「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 年度作成)の周知をはかるとともに、検証および刷新を行う。
- 5) B 型肝炎ウイルス母子感染の最新の疫学調査を実施しその実態と児の転帰を明らかにしたうえで、現行の予防対策方式(免疫グロブリンとワクチン)の有効性を評価し、予防対策を再検討する。

B. 研究方法

1) 多施設共同研究による C 型肝炎ウイルス母子感染の実態と要因に関する研究

主任研究者、分担研究者、研究協力者の施設において、C 型肝炎ウイルス感染妊婦からインフォームド・コンセントを得たうえで、妊婦のウイルス学的検査を行い、出生時からその児を定期的に(生後 1、3、6、12ヶ月、以後 6ヶ月毎)に診察と検査を行い、母子感染の有無を前方視的に調査する。妊婦の感染経路について、輸血、鍼灸治療、フィブリノゲン製剤の使用、静脈注射など個人のプライバシーに十分に配慮して、聞き取りを行う。感染成立児についてはウイルス学的検査、肝機能検査を行い、長期時系列的ウイルスの増減、ウイルス変異の動向などを調査する。

2) 母子感染成立に関与する要因の検討

上記の前方視的観察で得られた結果をもとに、母子感染成立に関与する可能性のある各種要因(ウイルス学的、産科的要因、分娩方法

など)を調査する。

3)C 型肝炎ウイルス感染児の自然経過と転帰の検討

母子感染の成立した児を長期的に経過観察し予後を追跡調査する。ウイルスの自然消失率、消失時期、消失にかかる因子および再陽性化の有無について検討するとともに、ウイルス持続感染が続く児に関しては、成人期にいたるまでにウイルス量や肝障害の程度について検討する。

4)C型肝炎ウイルス感染児への治療法の検討

C 型肝炎ウイルス感染児に対して、インターフェロン(IFN)などの抗ウイルス療法を施した場合、成人症例と同等もしくはより高い確率でウイルス消失が得られることが期待されている。しかし、小児例での投与は発育期であり長期投与の副反応の可能性は否定できない。PEG-IFN の治療例を集積することで、治療の適応、時期、治療方法を検討し、効果および治療後の転帰や副反応発生などを明らかにし、多施設共同研究にて治療プロトコールを作成する。

5)キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針の周知と有用性の検証

平成 16 年度に完成した「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」(白木和夫班長)は医療機関にとって C 型肝炎ウイルス母子感染にかかる諸問題に対する有用な指標となると思われる。しかし、これら指針を関連学会や機関誌などで周知をはかるとともに、有用性を持続して検証していく必要がある。

6)B 型肝炎ウイルスなど他のウイルス母子感染の実態と転帰の調査

B型肝炎ウイルスの疫学的調査を行い、現行の母子感染予防処置実施状況を含む母子感

染の実態について検討する。一方、母子感染防止処置における HB ワクチン早期接種法の有効性と安全性を多施設共同研究にて行う。すなわち HBIG は1回のみ接種し、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 回行う。primary endpoint としてワクチン接種終了後 1 ヶ月の時点での HBs 抗体価を、secondary endpoint として生後 4 ヶ月、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、HBs 抗原の陽転化を調査し HB ワクチンの早期接種の効果を評価する。

7)倫理面への配慮

C 型肝炎ウイルス持続感染にある妊産婦には、不必要な不安や家族(夫や姑など)からの差別感を生まないように十分に配慮する。それを前提にして持続感染が妊産婦に及ぼす影響と生まれてくる児への影響を現在知られている確実な情報を提供し、妊産婦に行う通常検査の際にウイルス検査と新生児の採血検査を6ヶ月間隔で数回実施する旨の承諾(文書)を得る。さらに、児に感染が成立した場合には、その後の自然経過などの可能性を説明した上で、数年に亘って定期的な検査を実施することの承諾を得る。この際、児に垂直感染が生じたことの罪悪感などを抱かないように格段の配慮をする。なお、各研究者が所属する施設の倫理委員会の承認を得た上で、実施体制を確立する。

B 型肝炎ウイルス母子感染予防処置における HB ワクチン投与方法の選択にあつては、被験者が本試験へ参加する前に説明文書を用いて代諾者に本試験の説明を行い代諾者の自由意志による文書同意を取得する。同意を得

た文書には代諾者と被験者との関係を示す記録を残すものとする。また代諾者は同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないことを十分に説明(情報開示)することに特段の配慮を払った。(全ての分担研究者施設倫理委員会承認済)

C. 研究結果

1) 妊婦 HCV 抗体および HCV-RNA 陽性率と HCV 母児感染率

本年度における長期的な前方視的調査の結果では、妊婦 C 型肝炎ウイルス抗体検査陽性率は 0.4%であった。さらに抗体陽性妊婦のうち HCV-RNA 陽性妊婦は 62.0%であり、妊婦中の HCV-RNA 陽性妊婦の割合は、0.3%であった。この HCV-RNA 陽性妊婦からの出生児を追跡調査した結果、6 ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった率(母子感染率)は、前方視的調査では、14.0%(10/73)であった。紹介例を含む全妊婦を対象とした他の施設の症例を集計すると 196 例となり、このうち 17 例の児に感染が成立し、平均母子感染率は 8.7%であった。

2) 母児感染の要因に関する検討

母子感染危険因子に関して高ウイルス量以外の母体輸血歴、手術歴、分娩経過等の母の因子、および在胎週数や出生体重等の児の因子について検討した。分娩様式に関しては、妊婦高ウイルス例に限った場合には有意に経膈分娩例が帝王切開より感染率が高い結果が得られた。また同胞例の検討において、HCV-RNA 陽性妊婦で、前回の分娩で母子感染した際には、次子も母子感染する可能性が高い可能性が認められた。

3) 感染児でのウイルス自然消失率と予後

HCV 感染児の経過について、本年度としては 1 施設から報告があった。感染小児 10 症例は、経過観察期間は 0 年 6 か月～16 年 6 ヶ月で、全ての症例で肝炎症状等はみられず無症候性であった。10 例中 3 例では、一過性感染と考えられ検出ウイルス量が極小量で、HCV 抗体は早期に消失した。持続感染例 7 例では持続感染を脱する症例はみられず、ウイルスは生後早期より陽性化し、初回検出ウイルス量は高値であった。トランスアミナーゼ(ALT)は、持続感染例において上昇し、幼時期前半に中等度上昇していた。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。

4) HCV 母児感染児に対する PEG-IFN 治療の効果

母子感染による小児 HCV 持続感染例 21 例に PEG-IFN の治療を施行した。予定治療終了例 8 例は全員著効(SVR)と判定している。今後更に治療例を蓄積し、小児の薬剤動態およびクリアランスを考慮に入れた小児至適投与量を検討している。軽微な副作用としては発熱、全身倦怠感などのその他のインフルエンザ症状、局所の発赤・腫脹、消化器症状、軽度の脱毛、発疹、アレルギー疾患の悪化、口内炎の順に多くみられたが、成人で高頻度にみられる抑鬱傾向はみられず、副作用による脱落例は 1 例であった。

5) 小児 HBV 家族内水平感染の検討

小児における母子感染以外による HBV 感染の実態を把握するため、3 家族において HBV 遺伝子解析を行い、分子系統樹を用いた解析で父親、祖母および同胞が感染源である可能性が示唆された。

6) HB ワクチン早期接種試験の検討

分担研究者施設による「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 1 施設より施設報告がなされた。登録接種 7 例で、HBe 抗原陽性例は 2 例、HBe 抗原陰性例は 5 例、全例において母児感染の成立を認めず 12 ヶ月経過観察例では HBs 抗体の上昇は感染防止力価としては十分に上昇していた。研究班全体では登録症例数は現在 51 例で、46 症例でワクチンの接種を完了し抗体価の推移を観察中である。

各分担研究者の研究結果の概要を以下の如くであった。

白木班員: 我が国における小児の B 型肝炎並びに C 型肝炎の発生数を調査し今後の対策を検討する目的で、昨年までに続き感染小児の感染経路、感染時期、臨床像、治療法の動向を検討するため二次調査を実施した。B 型肝炎症例については、57 施設 190 例、C 型肝炎症例については、49 施設 136 例が報告された。小児 B 型肝炎 190 例の感染経路としては母子感染が 68% と高率であったが、父子感染を含めた家族内感染も 15% に認められた。適切な母子垂直感染予防処置の実施率の向上のみならず、家族内感染をはじめとした水平感染予防としての HB ワクチン接種 (universal vaccination を含む) の推進が、小児 B 型肝炎患者の発生を更に減少させるためには必要と考えられた。小児 C 型肝炎 136 例においては、母子感染 68%、家族内感染 1%、輸血を含む医原性感染 24% であった。輸血感染例が減少し、母子感染例の比率が増加しており、母子感染予防対策の向上が望まれた。

大戸班員: C 型肝炎ウイルス (HCV) の母子感染における感染率および感染児の長期予後を明らかにすることを明らかにすること目的として母子感染率および感染児例におけるウイルス学的検討を継続して実施し、HCV-RNA 陽性の母親からの感染率は 8.1% (10/123 名) で低ウイルス量のみ検出され数ヶ月でウイルスの陰性化する一過性感染例を 3 名認めた。母児感染が成立した 7 名の児の検討では、3 歳以降の症例における自然寛解例は 0% (0/7 名) である結果が得られた。HCV 母子感染の頻度は、昨年とほぼ報告と同様であり、高ウイルス量が検出される感染成立児からはウイルス消失のいたる例がみられず地域特異性等の因子の検索が必要であると考えられた。また、全例においてトランスアミナーゼは上昇し、多くは乳児期から幼時期前半に中等度に上昇していた。また変動幅が大きい症例では血中ウイルス量は大きく上下し、軽度上昇例ではウイルス血中濃度は比較的安定して高値で経過する傾向がみられた。

工藤班員: B 型肝炎ワクチンの WHO 加盟国におけるユニバーサル接種状況を鑑み、本邦での HBV 感染の状況および今後の動向を考察するとともに、本邦でユニバーサル接種を行う際の基礎データを新生児期からの接種を行うことで収集した。本邦における B 型肝炎キャリアは減少傾向にあったとみられるが、国外からの感染者流入が持続しており、国際的に広く行われているユニバーサル接種法に移行することが今後の re-emergence を防止する上で必要と推測した。

藤澤班員: HCV 母子感染による C 型慢性

肝炎患児 17 例に対し PEG-IFN 単独療法および PEG-IFN α 2b+Ribavirin (RBV) の併用療法を施行し、効果ならびに副作用について検討した。投与時年齢中央値 8.0 歳、genotype は I b が 4 例、II a が 8 例、II b が 5 例で、投与前のウイルス量は 5-5,000 KIU/ml (平均 1,850 KIU/ml) であった。HCV RNA 量が 1,000 KIU/ml 以上の高ウイルス群の 2 例では、投与中に HCV RNA は陰性化せず、1 例が中止し、1 例は成人最大投与量まで増量した。残りの 3 例は経過中に HCV RNA は陰性化し、1 例は著効を示している。副作用は全例で発熱がみられたが、それ以外の症状は従来の IFN に比して軽微であった。PEG-IFN 療法は、従来の IFN 療法より①投与回数が少ない、②副作用が軽微であるという点で患児の QOL の面では良好であり、増量や併用療法に変更によっても副作用により中止したのは 1 例のみであったことより、投与量や投与方法の調整により、完遂できれば高い著効率が得られると考えられた。

母親が HBs 抗原陰性、かつ、患児以外に HBV キャリアの存在が判明した 7 家族における HBV 感染の実態を把握する目的で、HBV 全遺伝子解析を行い分子系統樹を用いて感染源の検索を行った。7 家族中 3 家族にて家族から血清が得られ、分子系統樹を用いた解析により 3 家族においていずれも高い相同性を示すとともに、各家族がそれぞれ 1 つのクラスターを形成し、同じ感染源である可能性が示唆され、水平感染を完全に防止するため本邦での HBV ワクチン戦略の再考が必要と考えられた。

溝上班員: HCV 母子感染例について長期の経過で母子に感染したウイルスの母子間での変化を明らかにする目的で HCV 母子感染 7 家系を対象として、HCV の遺伝子の中でも遺伝子の増幅に重要であり、比較的保存されているとされる NS5B 領域の 336 塩基配列およびアミノ酸配列を決定し、比較検討を行った。結果、分子系統樹から、それぞれの母子の HCV 株の塩基配列は近縁に存在することが示され、母子間の HCV 株の塩基相同性は高く (平均 98.9%)、垂直感染が確定された。母子感染の児 7 例のうち観察期間中 (平均観察期間 4.5 年) に塩基置換がみられたのは 1 例のみであり、アミノ酸置換は伴わない変化であった。経時的に観察可能であった母子感染の母 6 例のうち観察期間中 (平均観察期間 3.5 年) に塩基置換がみられたのは 4 例であり、アミノ酸置換は伴わない変化であった。HCV 株の NS5B 領域の塩基置換速度を母子で比較すると、母の方が速い傾向がみられた。

B 型肝炎ウイルス陽性の母親から出生した 7 例の児を対象に、HB ワクチン早期接種を実施した。7 例の詳細は HBe 抗原陽性の母親から出生した 2 例、HBe 抗原陰性の母親から出生した 5 例であった。評価時点では全例母子感染は成立しておらず、1 例を除いて HBs 抗体価は良好に保たれていた。1 例についてはワクチンに低反応のため、HBs 抗体価の上昇を認めず、追加接種を実施した。

田尻班員: 小児期・青年期の C 型慢性肝炎 16 例においてペグインターフェロンとリバビリンの併用療法を行い、その成績を検討した。対象は、男児 7 名: 女児 9 名、平均 18 歳 (10~21) で、感染経路は母子感染例が 5 名: 輸血後

感染が 11 名であった。このうち無効 1 例と副作用(強い倦怠感) 1 例の計 2 例にて治療が中断された。現在治療継続中が 6 例あり、8 例が予定の治療を終了した。終了後 6 ヶ月時に HCV RNA 定性法陰性(著効)が 7 例中 7 例であった。残りの 1 例は終了後 4 ヶ月時点で HCV RNA 定性法陰性である。対象 16 例の中で、予定の治療を終了した 8 例全例において HCV-RNA が陰性化しており、本治療法は小児期・青年期の C 型慢性肝炎に対して有効であると考えられた。

長田班員:鳥取県における 14 年間の C 型肝炎母子感染防止事業の前方視的疫学調査の結果を解析し、1992 年 5 月から 2006 年 3 月までに鳥取県内で出産した妊婦のべ 41,856 例を HCV 抗体でスクリーニングし、HCV-RNA 定性・定量を行い、抗体・RNA 陽性率、母子感染率を求めた。また複数回の出産を除外して妊婦の HCV 抗体・HCV-RNA 陽性率を求めた。出産前 3 ヶ月以内に HCV-RNA 量を測定し得た、母子感染例 10 例と非感染例 59 例の HCV-RNA 量を比較した。その他、分娩形式、授乳方法、手術歴、輸血歴、serotype、在胎週数、出生体重、分娩時間、出血量、胎盤重量を母子感染例、非感染例で比較検討した。HCV 抗体陽性妊婦は 202 例(0.48%)で、コア抗体陽性妊婦は 179 例(0.43%)、HCV-RNA 陽性は 111 例(0.27%)。HCV-RNA 陽性妊婦からの出生児は 112 例(双胎 1 例)、6 ヶ月以上フォローできた児は 73 例、母子感染例は 10 例(14%;10/73 例)であった。重複を除外したコア抗体陽性妊婦は 129 例(0.43%)、HCV-RNA 陽性は 82 例(0.28%)であり、のべ人数から求めた HCV 抗体・HCV-RNA 陽性率とほぼ同じ

であった。妊婦 HCV-RNA 量は、母子感染例の方が有意に高値であった($p=0.0008$)。母子感染例と非感染例の分娩形式(経膈分娩と帝王切開)は有意差を認めなかったが($p=0.2624$)、妊婦 HCV-RNA 量 ≥ 250 KIU/mL に限った場合、母子感染例で経膈分娩が有意に多かった($p=0.0135$)。その他の項目では、母子感染例と非感染例に差は認めなかった。

木村班員:近年の最近 10 代特に女性の B 型肝炎の増加が指摘されている中で 3 年間に 2 例の STD (sexually transmitted disease) と考えられた B 型急性肝炎女性例を経験した。これらの症例は共に家庭環境に問題を持ち精神面のサポートが重要と考えられた事より、HBV universal vaccination の接種時期を考えるにあたり、immunization に対する国民の意識向上、産婦人科医や各専門医による STD 予防の啓発、学校教育の中での倫理教育や保健指導、劣悪な環境に置かれた青少年たちの支援、など解決に向けた多面的のアプローチが必要であることが考慮必要と考えられた。以上を総合的に勘案すると、感染予防には HBV universal vaccination が必要であること、最も有効なワクチン接種時期は新生児期と考えられた。

D. 考察

本研究班は本邦での HCV 母児感染の疫学調査に大きな役割を果たしており、HCV 感染妊婦数の 14 年間に亘る長期前方視疫学調査では抗体陽性率は 0.4%であった。地域性を加味しても抗体陽性率は一定に推移しており世代間にて感染が引き継がれる HCV 母子感染による感染児数は今後も一定数予想される。

全国アンケート調査の結果からも小児 C 型肝炎例における母子感染比率は高く、母子感染予防対策の向上が望まれている。母子感染率を低下させ、感染した児への適切な管理および治療は、感染対策上今後も重要な課題である。母子感染危険因子としての妊婦 HCV-RNA 量は、従来報告されている如く母子感染例の方が有意に高値であった。分娩様式に関しては、日本産科婦人科学会周産期委員会により C 型肝炎母子管理指導指針への委員会見解に呼応する形で、本研究では高ウイルス量が重要かつ唯一の危険因子であることを考慮し、妊婦 HCV-RNA 量 $\geq 250\text{KIU/mL}$ に限った場合での経膈分娩と帝王切開での比較を行い、母子感染例では経膈分娩によるものが多くみられるという結果を得た。分娩様式の選択が母子感染予防の医療介入手段になりうるということは、感染対策上非常に大きなインパクトがあり今後とも症例を重ね実証が得られ次第、平成 16 年作成の「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」の刷新を行なう必要がある。

HCV-RNA 陽性妊婦からの母子感染率は新規母子感染例がみられた施設からのみ報告があり 8.1%であった。キャリア化した児が多くみられ、その特徴的なトランスアミナーゼの推移は、感染児の管理指導指針への将来における刷新点であり、以後も長期経過観察を継続する必要性がある。

母子感染による小児 HCV 感染症に対する PEG-IFN 療法に関しては、本研究班では治療プロトコールを作成し、治療実施症例を蓄積し本年は 21 例に施行している。治療を継続し治療完了できた場合には、著効例が高率である。

予定期間の治療を終了することが治療効果を高める因子であり、小児に対する PEG-IFN の投与量に関して決め細やかな対応を行なうことが肝要となっており、高度に専門性のある知識と経験が必要と思われた。

近年の HBV 感染疫学の変化を受け、HBV 母子感染防止対策における HB ワクチン接種に対する基本理念の再検討が必要となり、本研究班では、小児における B 型肝炎ウイルス感染の疫学調査を行っている。小児 B 型肝炎例の全国アンケート二次調査の結果では、感染経路として母子感染のみならず、父子感染を含めた家族内感染も一定比率で認められた。昨年度より 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、1施設より接種例 7 例の報告があり、良好な抗体価の上昇が得られている。

E. 結論

- 1) 本邦における妊婦 C 型肝炎ウイルス抗体検査を前方視的に検討した結果、陽性率は 0.5%であった。HCV-RNA 陽性妊婦 196 名からの出生児を前方視的に追跡調査した結果、6ヶ月以上にわたってウイルスが持続陽性となった児は 17 名で母子感染率は、8.7%であった。
- 2) 母子感染危険因子に関して妊娠経過、分娩経過、分娩様式、ウイルス学的要因について検討したが高ウイルス量以外の有意な差を認めるものはなかった。分娩様式に関しては、キャリア妊婦が高ウイルス量である場合には、母子感染例では帝王切開例より経膈分娩が有意に多かった。
- 3) HCV 感染児の経過について、持続感染を起こした例での検討で HCV-RNA が陰性化

する症例が 0%であった施設報告がみられた。地域特異性等の因子の検索が必要であると考えられた。

4) PEG-IFN による治療は 21 例に対して施行し治療完了症例において著効例が多くみられている。副作用としては発熱、倦怠感等軽微なものであり副作用による治療脱落例は 1 例のみであった。

5) HBワクチン早期接種の臨床試験に、1施設より接種例 7 例の報告があり、良好な抗体価の上昇が得られている。研究班全体では、現在まで 51 例の登録症例があり、46 例でワクチンの接種を終了した。今後症例数を蓄積するとともに、早期接種の有効性と安全性の評価を行っていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(論文発表)

1) Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Togari H, Hino S. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatrics International*. 2008. 50: 138-140.

2) 田尻 仁、白木和夫、藤澤知雄、工藤豊一郎、長田郁夫、木村昭彦、乾あやの、十河 剛、村上 潤、恵谷ゆり. 小児 B 型肝炎の診断指針. *日本小児科学会雑誌* 2007 ; 111(7) : 949-958

3) 白木和夫. 肝疾患 HCV 感染妊婦と出生

児の管理指導. *小児科診療* 2007 ; 70(6) : 889-893

4) 白木和夫. わが国の B 型肝炎と B 型肝炎ワクチンの歴史. *小児内科* 2007 ; 39 (10) : 1874-1877

5) 白木和夫. B 型肝炎の現状と問題点. *小児内科* 2007 ; 39(10) : 1878-1881

6) 白木和夫. B 型肝炎の母子感染予防策の効果. *日本医事新報* 2007 ; 4327 : 89-91.

7) 工藤豊一郎, 松井 陽. 【小児疾患の診断治療基準】慢性肝炎. *小児内科(0385-6305)38 巻増刊 p. 410-411, 2006.*

8) 藤澤知雄. 小児期の B 型・C 型慢性肝炎の治療. *小児科診療*. 6:901-907, 2007

9) Inui A, Sogo T, Komatsu H, Miyakawa H, Fujisawa T. Antibodies against cytokeratin 8/18 in a patient with de novo autoimmune hepatitis after living-donor. liver transplantation. *Liver Transpl* 2005. Apr 11: 504-507

10) 乾あやの、十河 剛、藤澤知雄、小松陽樹. ワクチン各論、現行ワクチン、B 型肝炎ワクチン. *小児科診療* 11.1925-1930, 2005

11) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Fujisawa T, Egawa H, Tanaka K. Severe hypogammaglobulinemia associated with hepatic vein stenosis causes cytomegalovirus infection after living-related liver transplantation. *Transpl*

Infect Dis. 2005. Mar 7:21-4.

12) 藤澤知雄. 急性肝炎(ウイルス性、薬剤性) 小児疾患の診断治療基準 3版. 小児内科増刊号 406-407, 2006

13) 藤澤知雄. そこが知りたい 肝炎ウイルスの母子感染. エキスパートナース. 23:20-22, 2007

14) 藤澤知雄. 大きくかわりつつある治療法. 小児内科. 29:819-820, 2007/06/25

15) Fujisawa T, Sogo Tsuyoshi, Komatsu H, Inui A. Autoimmune hepatitis in childhood. Hepatol Res. 37:S496-500, 2007

16) 小松陽樹, 乾あやの, 十河 剛, 藤澤知雄. HCV と母子感染. 小児科 48:1427-1434, 2007

17) 小松陽樹, 藤澤知雄. B 型肝炎. DPT, BCG 接種と重なりますがどのような間隔で接種したらよいでしょうか. 小児内科. 39:1886-1887

18) 小松陽樹, 藤澤知雄. B 型肝炎. 妊娠中の女性でも接種は可能でしょうか. 小児内科. 39:1885, 2007

19) 乾あやの, 藤澤知雄. B型肝炎. HBe 抗体陽性キャリアの母親から生まれた新生児は全員 B 型肝炎ワクチンを接種すべきでしょうか. 小児内科. 39:1882, 2007

20) 乾あやの, 藤澤知雄. B 型肝炎. 外国では子ども全員への接種を行っているところが多

いのに、なぜ日本では全員に接種をしないのですか. 小児内科. 39: 1883, 2007

21) 藤澤知雄. 感染症の新しい検査法と最近のトピックス. 肝炎ウイルス. 小児科診療, 71:123-130, 2008

22) 自己免疫性肝炎の特徴. 田尻 仁, 恵谷ゆり 肝・胆・膵 55 巻 2 号 Page 253-258 (2007.08)

23) 非肝炎ウイルス感染による慢性肝炎. 田尻 仁, 恵谷ゆり. 小児科診療 70 巻 6 号 Page 908-911 (2007.06)

24) 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. 2007;166:501-2.

25) Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, Murakami J, Tokuhara D, Mizokami M. Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. J Med Virol. 2007;79:922-6.

26) Ito K, Goto K, Tanaka Y, Mizokami M et al., Evidence of mother to infant transmission of hepatitis C virus and the evolutionary pattern by molecular evolutionary analyses, submitted, 2007

27) 後藤健之, 杉山幸八郎: 【小児の肝胆膵疾患の特異性】 肝内胆管低形成症 (Alagille 症候群など)、肝・胆・膵、55、297-303、2007

(学会発表)

1)村上潤,岡本 学,細田淑人,梶 俊策,飯塚俊之,長田郁夫,白木和夫.鳥取県におけるC型肝炎母子感染の解析.第34回日本小児栄養消化器肝臓学会,2007,宮城

2)村上潤,細田淑人,岡本 学,飯塚俊之,長田郁夫,神崎 晋,梶 俊策,松田 隆,星加忠孝,白木和夫.鳥取県C型肝炎母子感染防止事業14年間のまとめ.第110回日本小児科学会学術集会,2007,京都

3)Fujisawa T, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Abe K. Hepatitis B virus genotype in Japanese Children - Present and future. 9th Congress of the Asian Pan-pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

4)乾あやの,藤澤知雄,阿部賢治.シンポジウム.本邦におけるHBV genotypeの変遷とその臨床的意義.B型肝炎母子感染防止事業前後におけるHBV genotypeの変遷.第9回日本肝臓学会大会 2005. 10. 5-6. 神戸

5)乾あやの,十河 剛,小松陽樹,藤澤知雄.C型慢性肝炎に対するPEG-IFN単独療法の安全性と効果.第32第日本小児栄養消化器肝臓学会.2005.10.8-9.久留米

6)乾あやの,十河 剛,小松陽樹,藤澤知雄.HBV母子感染予防の長期経過.第37回日本感染症学会.2005.11.11-12.三重

7)乾あやの,十河 剛,小松陽樹,藤澤知雄.B型肝炎母子感染とHBV genotypeの関連

性についての検討.第37回日本感染症学会.2005.11.11-12.三重

8)Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T. Evolution of hepatitis C virus after mother to infant transmission role of humeral cellular response. 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research.2005.11.24-26

9)Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T. Antibodies against cytokeratin 8/18 and de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. 1st Congress of Asisan Society for Pediatric Research 2005. 11. 24-26

10)Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T. Hypogammaglobulinemia with hepatic stenosis causes cytomegalovirus after liver transplantation. 1st Congress of Asisan Society for Pediatric Research.2005.11.24-25.

11)乾あやの,十河 剛,小松陽樹,藤澤知雄.小児期のHBV感染症におけるgenotype.第7回静岡県小児肝・消化器疾患研究会.2006.1.28

12)Sogo T, Inui A, Komatsu H, Nakajima S, Fujisawa T. The clinico-pathological features of autoimmune hepatitis in childhood. 5th JSH Single Topic Conference. 2006. 9.30. Nagasaki. Japan.

13)小松陽樹,乾あやの,十河 剛,藤澤知雄.小児C型慢性肝炎におけるPEG-IFN α 2a単独療法の効果.第10回日本肝臓学会大会.2006.10.11-12

- 14) 乾あやの、菅原秀典、橋本卓史、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. 小児 C 型慢性肝炎における PEG-IFN α 2a 単独療法の効果. 第 10 回日本肝臓学会大会. 2006. 10.11-12
- 15) 菅原秀典、十河 剛、乾あやの、佐久間かおり、小松陽樹、藤澤知雄. ミルクアレキ^ンに対する抗原特異的リンパ球刺激試験の有用性. 第 286 回日本小児科学会神奈川県地方会 2007.4.14.横浜
- 16) 道堯浩二郎、松浦可奈、日浅陽一、堀池典生、柴山隆男、矢倉道泰、原田栄治、乾あやの、藤澤知雄、恩地森一. 本邦における B 型肝炎ウイルスゲノムタイプ D の多様性. 2007.5.31-6.1. 日本肝臓学会 東京
- 17) 青松友槻、宮崎敬士、余田 篤、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄、玉井 浩. 劇症肝炎 2 例を含む HBV の家族内水平感染例. 第 24 回日本小児肝臓研究会. 2007. 7.14-15. 東京
- 18) 乾あやの、小松陽樹、十河 剛、橋本卓史、中島章子、藤澤知雄. 小児科における C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α 2b+リバビリン併用療法の経験. 第 11 回日本肝臓学会大会. 2007. 10.18. 神戸
- 19) Sogo T, Inui A, Komatsu H, Nakajima S, Etani Y, Tajiti H, Fujisawa T. Characteristics in Japanese Children with Autoimmune Hepatitis. 17th APASL Conference. 2007. 3.27-30, Kyoto
- 20) Inui A, Komatsu H, Sogo T, Abe K, Fujisawa T. Hepatitis B Virus Genotypes in Children and Adolescents in Japan. 17th APASL Conference. 2007. 3.27-30, Kyoto.
- 21) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Fujisawa T. Monotherapy with Pegylated Interferon Alfa-2a for Children with Chronic Hepatitis C. 17th APASL Conference. 2007.3.27-30, Kyoto
- 22) 乾あやの、菅原秀典、橋本卓史、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. C 型肝炎母子感染例における Pegylated Interferon (PEG-IFN) 療法の効果. 第 38 回日本小児感染症学会. 2007.11.9-11.11
- 23) 小松陽樹、乾あやの、十河 剛、藤澤知雄. HBV escape mutant における CTL 機能解析. 第 38 回日本小児感染症学会. 2007.11.9-11.11
- 24) 恵谷ゆり、田尻 仁、他. 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. 第 43 回日本肝臓学会. 2007 年 5 月 31 日(東京)
- 25) 田尻 仁、恵谷ゆり、他. 小児期・青年期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリンの併用療法. 第 24 回日本小児肝臓研究会. 2007 年 7 月 14 日(東京)

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

平成19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」(H17-肝炎-一般-008)
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

全国の大学病院小児科、小児病院内科および300床以上の総合病院小児科合計636施設を対象として、2003年から2005年に受診した小児B型肝炎並びにC型肝炎症例についてアンケート調査を行い、発生頻度、感染経路、臨床像などの動向を検討した。

小児B型肝炎190例の感染経路としては母子感染が68%と高率であったが、父子感染を含めた家族内感染も15%に認められた。適切な母子垂直感染予防処置の実施率の向上のみならず、家族内感染をはじめとした水平感染予防としてのHBワクチン接種(universal vaccinationを含む)の推進が、小児B型肝炎患者の発生を更に減少させるためには必要と考えられた。

小児C型肝炎136例においては、母子感染68%、家族内感染1%、輸血を含む医原性感染24%であった。輸血感染例が減少し、母子感染例の比率が増加しており、母子感染予防対策の向上が望まれる。

A. 研究目的

本邦における20歳以下の小児B型肝炎並びにC型肝炎の発生頻度、感染経路、臨床像、治療法などの動向を検討する。

から2005年12月の過去3年間に当該施設を受診したB型肝炎ウイルス感染ならびにC型肝炎ウイルス感染小児例(20歳以下)とした。したがって、この3年間における新規発症例と以前からの経過観察例を含む調査であった。

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床以上の総合病院小児科合計636施設(小児外科施設を含む)を対象としてアンケート調査を行った。内科施設は対象外とした。

一次調査で対象症例の「有」と回答した施設に、二次アンケート調査用紙を郵送し解析を行った。実際にはアンケートの回収が2007年7月まで行われていたため、2007年に初診した症例についても回答している施設があるが、発生動向をみるためそのような症例につい

アンケート調査の対象症例は、2003年1月

でも登録した。

C. 研究結果

1) アンケート調査について

◎一次調査

636 施設にアンケートを送付し、B 型肝炎調査においては、回答施設 268 施設(回答率 42%)、うち対象症例を有していたのは 83 施設であった。C 型肝炎調査においては、回答施設 267 施設(回答率 42%)、うち対象症例を有していたのは 67 施設であった。

◎二次調査 (表1～6)

B 型肝炎症例については、57 施設 190 例が報告された。C 型肝炎症例については、49 施設 136 例が報告された。

2) 小児 B 型肝炎症例の二次調査結果

初診した年別の症例数を表1に示す。2003 年から 2005 年の3年間の新規発生は 59 例で、年間 20 例前後であった。内、母子感染が 40 例(68%)、父子感染が 5 例(8%)、父子以外の家族内感染が 3 例(5%)、医原性感染では移植肝からの感染 4 例と輸血感染 1 例が認められた。水平感染の 2 例の内、1 例は性行為感染症が疑われる症例、他の 1 例は急性肝炎に罹患した母からの水平感染が疑われた症例であった。

2002 年以前に初診した症例についての報告数は、2003 年から 2005 年の3年間にアンケート回答施設を再診した症例数となるため、同施設での該当する年の新規症例を全数把握したものではない。2006 年以降の新規症例も加味されているが、これも全数調査とはならない。これを踏まえた上で、全体として感染経路別に報告数を検討すると、母子感染が 129 例(68%)、父子感染が 20 例(11%)、父子感染

以外の家族内感染が 8 例(4%)、医原性感染が 11 例(6%)、他の水平感染が 5 例(3%)となっていた。全体の検討と 2003 年からの3年間の検討とで感染経路の比率に著明な差はなかった。

表2は出生年別に検討したものである。母子感染例は10例前後の報告が続いていた。また母子感染以外の感染経路の症例はより高年齢に分布していた。

性別については、表3-a)に示すごとく、男女比 1.2 対1とやや男に多い傾向があった。表3-c)の病態別の検討では、急性肝炎が 5 例(3%)、劇症肝炎が 2 例(1%)であったが、今回の検討では肝細胞癌の症例はなかった。肝硬変は 1 例(0.5%)に認められた。

表3-d)において母子感染例 129 例のB型肝炎予防処置の実施状況を示した。HBs 抗原陽性が判明した月齢は、0 か月が 19 例(15%)、1か月が 27 例(21%)、2 か月～5 か月が 20 例(16%)であった。生後6か月以降にHBs 抗原陽性が判明した49例の内、B型肝炎の予防処置を「不完全」であったと報告したものが10例、「未実施」と報告したものが21例であった。

3) C 型肝炎症例の二次調査結果

初診年別の症例数を表4に示す。2003 年から 2005 年の3年間の新規発生は 35 例で、年間 10 例前後であった。内、母子感染が 28 例(80%)、家族内感染が 1 例(3%)、医原性感染が3例(9%)であったが、その他の水平感染はなかった。全体において感染経路別に報告数を検討すると、母子感染が 92 例(68%)、家族内感染が 2 例(1%)、医原性感染が 33 例(24%)、その他の水平感染が 2 例(1%)であった。表5に示したように出生年別に検討する

と、輸血による感染例は高年齢小児に多く、最近では輸血感染例の新規発生は減少し、母子感染例の占める割合が増加していた。

表6-a)に示すごとく、男女比1対1と男女差はなかった。表3-c)の病態別の検討では、約半数は血清トランスアミナーゼ値が正常であり、肝硬変や肝細胞癌の症例はなかった。表6-d)においては、IFN療法を始めとする治療を施行していない症例が67%存在し、治療終了後の症例においてトランスアミナーゼ値の正常化やHCV-RNAの陰性化はいずれも35例中20例(57%)に認められた。臨床経過については表6-e)に示したように、HCV-RNAが無治療で陰性化したものが16例(12%)に認められ、その内2例ではHCV抗体も陰性化していた。

D. 考案

小児B型肝炎の新規発生は年間20例前後であったが、本検討では年毎の症例数において大きな増減は観察されなかった。感染経路の比率にも大きな変化はないと考えられた。しかし母子感染例は乳児期に発見されることが多いのに対して、父子感染を含めた家族内感染といった水平感染例においてはより高年齢で発見されると推察されるため、今回のような調査では近年の動向を導き出すことはできない。肝移植ドナーからの感染によるB型肝炎が4例報告されていたが、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植を差し控えることとレシピエントへのHBIG投与法の改善により今後は発生が減少していくことが期待される。今回性行為感染が疑われた症例があったが、今後増加しないか監視が必要だろう。水平感染例発生の抑制には、B型肝炎例を発端者とする家族調査で未感染者を把握し、感染高リスク者へのB

型肝炎ワクチン接種を積極的に勧めることである。このためには内科医との連携が重要ではあるが、実際には感染高リスク者の把握が難しいのも現状であり、世界的に導入されているuniversal vaccinationを本邦においても実施すべきと考える。

B型肝炎母子感染例において、HBs抗原陽性の判明が生後6か月以降で、さらに予防処置が「不完全」ならびに「未実施」と報告された計31例については、母子感染予防処置が正確に実施されずにHBVキャリア化した可能性があるが、結論を出すには個別の詳細な検討が必要である。近年、B型肝炎母子感染防止率が低下しているのではないかと危惧がもたれているが、今回の比較的短い年数での検討では、それによるキャリア発生数の増加は認められず、また同時に行ったC型肝炎ウイルス母子感染者数と比較してみても、すでに報告した推計の範囲であった。しかしながら今後もB型肝炎母子垂直感染予防処置実施率が低下しないように監視をつづけていく必要がある。

小児C型肝炎の新規発生は年間10例前後の報告数であったが、輸血感染例が減少し、母子感染例の比率が増加していた。妊娠前のHCV感染女性に対してIFN療法などの治療により肝炎の沈静化を行うならば、小児の母子感染新規発生例はさらに減少すると思われる。また年長児における母子感染例が少ないという現状は、まだ医療機関でフォローされていないC型感染小児が多い可能性もあり、C型肝炎においても家族調査などによる新規感染者の発見と治療が求められる。

今回アンケート調査を300床以上の総合病院小児科に送付したが、実際には小児科開業医や内科医にフォローされている症例も相当