

数存在することが予想される。特に思春期以降の感染動向の把握には今回設定した調査施設では不十分と言わざるを得ない。またアンケートの対象者が2002年から2005年までの3年間に回答施設を受診した患者としているため、新規感染者数の動向を検討するには観察期間が短く、継続した検討が必要と考えられた。

E. 結論

本邦における小児B型肝炎ならびにC型肝炎感染例についてのアンケート調査を行った。小児B型肝炎の感染経路としては母子感染が高率であるが、父子感染を含めた家族内感染も少なからず存在した。適切な母子垂直感染予防処置の実施率の向上と、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)の推進により、小児B型肝炎患者の発生を更に減少させることが可能と考えられる。小児C型肝炎においては輸血感染が減少して、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。新規感染者数の動向を検討するには2003年から2005年までの3年間のみではなく、更に継続した長期間にわたる調査が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 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

2) 論文発表

1) 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

2) 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

3) 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

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

5) 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.

H. 知的財産権の出題・登録状況

なし.

表1 小児B型肝炎調査 初診年別の検討

	西暦	総数	母子	父子	家族	医原性		水平	不明	コメント
						輸血	その他			
対象↓	S58 1983	0								
	S59 1984	1	1							
	S60 1985	0								
	S61 1986	1	1							
	S62 1987	2	1	1						
	S63 1988	1	1							
	H1 1989	4	3				1			
	H2 1990	1	1							
	H3 1991	2	1		1					
	H4 1992	0								
	H5 1993	1							1	
	H6 1994	5	3						2	
	H7 1995	7	3	2		2				
	H8 1996	4	4							
	H9 1997	3	1	1			1			
	H10 1998	9	5	2				1	1	
	H11 1999	16	11	2	1	1			3	
	H12 2000	9	8	1						
	H13 2001	13	7	4					2	
	H14 2002	11	9		1				1	
	H15 2003	21	16	1	1	1	1*		1	*移植肝
	H16 2004	19	13	2	1		2*	1\$		*移植肝2、\$STD1
対象↑	H17 2005	19	11	2	1		1*	1\$	3	*移植肝1 \$母急性肝炎1
	H18 2006	19	11	3	1			2*	2	*STD1
	H19 2007	4	4							
	不明	18	14	1	1		1		1	
	合計	190	129	20	8	4	7	5	17	
	(%)		(68)	(11)	(4)	(2)	(4)	(3)	(9)	

表2 小児B型肝炎調査 生年月日別の検討

	西暦	総数	母子	父子	家族	医原性		水平	不明	コメント
						輸血	その他			
対象↓	S58 1983	4	3	1						
	S59 1984	1	1							
	S60 1985	3	1						2	
	S61 1986	5	2		1	1	1			
	S62 1987	7	3	1	2		1			
	S63 1988	6	2	1			1		2	
	H1 1989	5	3	1					1	
	H2 1990	11	6	1	1	1	1*	1\$		*移植肝1、\$STD1
	H3 1991	7	3	1		1		2*		*母急性肝炎1、STD1
	H4 1992	5	3	2						
	H5 1993	3	1		1				1	
	H6 1994	11	5	2			2*	1	1	*移植肝2
	H7 1995	8	5	2					1	
	H8 1996	7	5						2	
	H9 1997	12	9	1	1				1	
	H10 1998	10	5	3			1*		1	*移植肝1
	H11 1999	12	10	1					1	
	H12 2000	14	10	1	1				2	
	H13 2001	10	7	1	1				1	
	H14 2002	10	8			1		1*		*母産後感染
	H15 2003	14	13	1						
	H16 2004	8	7						1	
対象↑	H17 2005	10	10							
	H18 2006	7	7							
	H19 2007	0								
	合計	190	129	20	8	4	7	5	17	
	(%)		(68)	(11)	(4)	(2)	(4)	(3)	(9)	

表3 小児B型肝炎の全国調査

a) 性別の検討

	症例数	%
男	103	55
女	84	45
男女比	1.2 : 1	
不明	3	

b) 感染経路別の検討

	症例数	%
母子感染	129	67.9
父子感染	20	10.5
家族: 父母以外	8	4.2
水平感染	5	2.6
医原性: 輸血or輸血製剤	4	2.1
その他	7	3.7
不明	17	8.9

c) 病態別の検討

	症例数	%
トランスアミナーゼ値正常	108	56.8
トランスアミナーゼ値時々異常	30	15.8
慢性肝炎	44	4.4
肝硬変	1	0.5
肝細胞癌	0	0
急性肝炎	5	2.6
劇症肝炎	2	1.0

d) 母子感染例の予防処置実施状況

予防処置	完遂	症例数
		36
	0m発症例	4
	1m発症例	8
	2-5m発症例	3
	6m発症例	11
	≥7m発症例	7
	発症時期不明	3
	不完全	49
	0m発症例	3
	1m発症例	8
	2-5m発症例	15
	6m発症例	1
	≥7m発症例	9
	発症時期不明	3
	未施行	38
	0m発症例	12
	1m発症例	1
	2-5m発症例	2
	6m発症例	2
	≥7m発症例	19
	発症時期不明	2
	不明	6

表4 小児C型肝炎調査 初診年別の検討

	西暦	総数	母子	家族	医原性		水平	不明	コメント
					輸血	その他			
対象↓	S58 1983	0							
	S59 1984	0							
	S60 1985	0							
	S61 1986	1				1			
	S62 1987	0							
	S63 1988	2				2			
	H1 1989	3				2		1	
	H2 1990	3	1			2			
	H3 1991	3				2		1	
	H4 1992	4				4			
	H5 1993	4	1			3			
	H6 1994	5	3			2			
	H7 1995	4	4						
	H8 1996	7	5			1		1	
	H9 1997	10	5			4	1*		*STD疑
	H10 1998	9	6			2		1	
	H11 1999	7	6			1			
	H12 2000	5	5						
	H13 2001	19	18			1			
H14 2002	12	8	1		2	1*		*注射回し打ち	
H15 2003	14	12			1		1		
H16 2004	13	10	1\$		2			\$父子感染	
対象↑	H17 2005	8	6					2	
	H18 2006	0							
	H19 2007	0							
	不明 不明	3	2			1			
合計	合計	136	92	2	33	2	7		
(%)	(%)		(68)	(1)	(24)	(1)	(5)		

表5 小児C型肝炎調査 生年月日別の検討

	西暦	総数	母子	家族	医原性		水平	不明	コメント
					輸血	その他			
対象↓	S58 1983	3				3			
	S59 1984	2				2			
	S60 1985	2				2			
	S61 1986	6	1			5			
	S62 1987	9	2			6		1	
	S63 1988	6				5		1	
	H1 1989	8	2			4	2*		*注射回し打ち1、STD疑1
	H2 1990	10	5			4		1	
	H3 1991	4	3					1	
	H4 1992	3	2			1			
	H5 1993	2	2						
	H6 1994	7	7						
	H7 1995	5	3	1				1	
	H8 1996	8	7	1\$					\$父子感染
	H9 1997	7	7						
	H10 1998	2	2						
	H11 1999	8	7					1	
	H12 2000	8	8						
	H13 2001	7	7						
H14 2002	10	9					1		
H15 2003	6	5			1				
対象↑	H16 2004	4	4						
	H17 2005	8	8						
	H18 2006	1	1						
	H19 2007	0							
合計		136	92	2	33	2	7		
(%)			(68)	(1)	(24)	(1)	(5)		

表6 小児C型肝炎の全国調査

a) 性別の検討

	症例数	%
男	67	50
女	68	50
男女比	1 : 1	
不明	1	

b) 感染経路別の検討

	症例数	%
母子感染	92	67.6
家族： 母以外	2	1.5
水平	2	1.5
医原性： 輸血or輸血製剤	33	24.2
その他	0	0
不明	7	5.1

c) 病態別の検討

	症例数	%
トランスアミナーゼ値正常	71	52.2
トランスアミナーゼ値時々異常	44	32.4
トランスアミナーゼ値異常 >6r	21	15.4
肝硬変	0	0
肝細胞癌	0	0

d) 治療別の検討

	症例数	%
治療未施行	91	66.9
治療中	7	5.1
治療終了	35	25.7
トランスアミナーゼ正常	20	
トランスアミナーゼ異常	15	
HCV-RNA陰性	20	
HCV-RNA陽性	15	
不明・無記入	3	2.2

e) 経過別の検討

	症例数	%
HCV RNA陽性持続	88	64.7
無治療でHCV RNA陰性化	16*	11.8
治療後HCV RNA陰性化	24	17.6
不明	8	5.9

*内2例はHCV抗体陰性化

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

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、感染率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および感染児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5.7%(7/123名)であった。出生した児においては、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)であった。

【考察】HCV母子感染の頻度は、昨年とほぼ報告と同様であった。当施設において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なかった。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染児に関しては、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。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症

例数を重ねて検討を行った。

B. 研究方法

1990年6月から2007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123症例を対象とし(内訳は、母親が107名で双胎例1例と同胞例15

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、母子感染をきたした 10 症例に対して、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 123 例中 10 例で感染率は 8.1%であった。このうち 6 ヶ月以上にわたりウイルスが持続陽性であった真の持続感染例は 7 例で、感染率は 5.7%であった。

2) 感染した児の予後に関する検討(図 1)。

感染した 10 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)、5 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 6~10)であった(経過観察期間: 0年6か月~16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。

10 例中 3 例で、検出されるウイルス量が 10^1 copies/ml と極少量で、また HCV 抗体は早期に陰性化しており一過性感染と考えられた。これに対し持続感染例 7 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 ($<10^5$ 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。後にウイルス陰性化しており今後の経過が興味深い。トランスアミナーゼ(ALT)は、一過性感染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

本年度は紹介例での感染児1例が増えたのみで妊娠期からの症例はなかった。HCV-RNA 陽性母親での感染率は 8.1%であった。このうち検出されるウイルス量が 10^1 copies/ml と極少量で数ヶ月の短期間のうちにウイルス陰性となる一過性感染例を除いた持続感染例は 7 例(5.7%)であり、症例 9 ではウイルス消失が認められており、今後の経過が興味あるところであるものの、この 7 例からは自然寛解した例はみられていない。当施設のカバーする地域における感染児の経過が特異的であるかどうか今後例数を増やして評価していくことが必要である。

E. 結論

1) HCV-RNA 陽性母親での感染率 8.1%で、

ウイルスが6ヶ月以上にわたり持続陽性であった持続感染例は5.7%であった。

2)一過性感染例3例を除いた持続感染例7例のうち、3歳を過ぎた6例からは、自然寛解例はみられなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(論文発表)

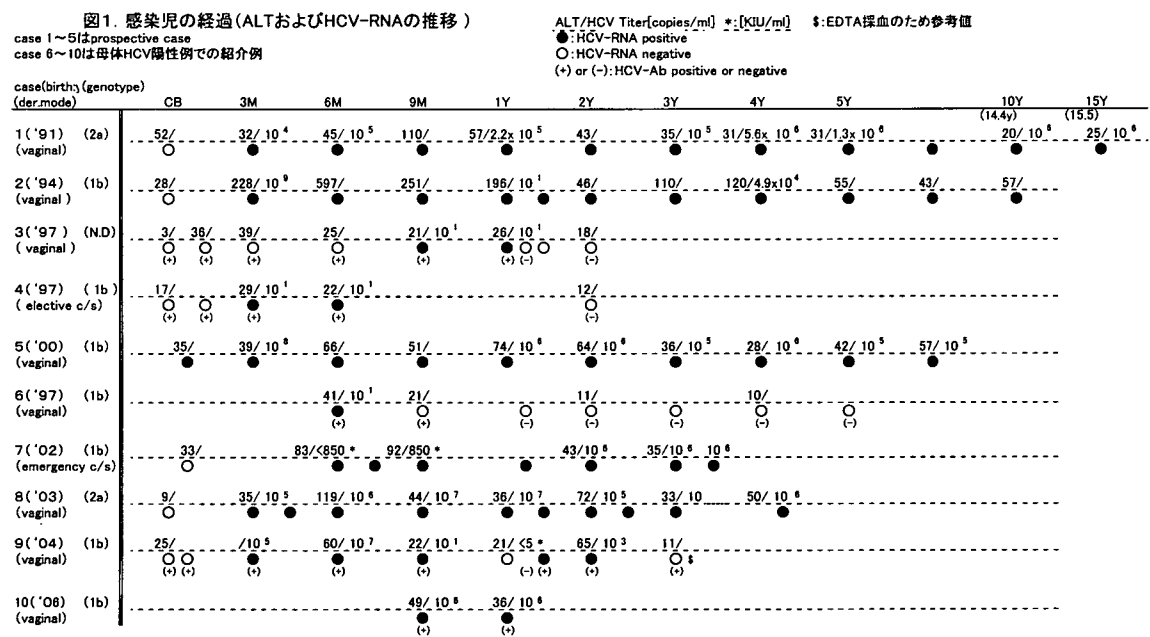
Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, Tajiri H, Kanzaki S, Matsui A, Morishima T, Togari H, Hino S. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. Pediatrics International. 2008. 50: 138-140.

(学会発表)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



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

B型肝炎ワクチンのユニバーサル接種に関する検討

分担研究者 工藤 豊一郎 筑波大学臨床医学系小児内科講師
共同研究者 須磨崎 亮 筑波大学アドミッションセンター教授

研究要旨

B型肝炎ワクチンはWHO加盟国の79%でユニバーサル接種が行われ、世界で慢性のB型肝炎ウイルス(HBV)感染症が減少しつつあるとされる。わが国でのHBV感染の状況および今後の動向を考察するとともに、わが国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。わが国の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される。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)は急性ならびに慢性の感染をきたす。急性B型肝炎は生産性とともに性的活動性の高い若い年齢に起きるSTDの側面を有し、慢性B型肝炎は晩期に肝硬変・肝細胞癌を合併する。この疾患はワクチンによって予防可能であり、国によっては感染を防ぐことで社会の負担を軽減できることが実証されている。

WHOによれば世界192カ国の加盟国のうち151カ国(79%)で新生児など一定年齢の国民を対象としたB型肝炎ワクチンのユニバーサル接種が実施されており、北欧を除く多くの先進国でも接種が行われている。

一方、わが国のB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアは120-140万人と推計され、その感染経路は主に母子感染であった。母子感染防止事業が開始された1986年以降若年齢のキャリアは減少の一途を辿ってきた。

しかし、HBVのゲノタイプ解析によって、近年わが国で発生する急性B型肝炎は従来多かったゲノタイプCによるものから輸入されたゲノタイプであるAなどに变化してきたことが報告されている。こうした新たなゲノタイプは急性感染から慢性感染をきたしやすいことが指摘されている。

HBVが輸入されている状況は明らかであり、母子感染についても筑波大学および周辺施

設で観察される HBV 感染母体の約 10%が外国人(2006 年)であり、従来の数%から増加傾向にある。

また HBV の侵淫度の高い国では母子感染が経路として重要であるのに対し、侵淫度の低い国では成人の STD としての感染が一般に重要である。わが国では侵淫度が低下しつつあり、相対的に成人の感染が問題になる時期とも考えられる。

わが国では性行動の変化などに伴って HIV、クラミジア感染症は増加傾向にあるとの報告がみられ、STD として経路を同じくする HBV 感染の増加がいずれ捉えられると推測される。

以上より、母子感染防止を主体として対策されてきたわが国の HBV 対策は、STD 防止を視野に入れたユニバーサル接種に拡大する必要を検討する時期に至ったと考えられる。

さて B 型肝炎ワクチンのユニバーサル接種については Beutels の総説が詳しい(Health Economics 2001, 10:751-774. Pharmacoeconomics 2002, 20(1):1-7.)。Beutels は B 型肝炎ワクチン接種を表1のように分類している。わが国などで行われるハイリスク者を対象とした接種は targeted strategy である。これに対して一定年齢の全国民を対象とする universal strategy は対象年齢によって乳児、学童、少年を対象とするものに分類される。

ユニバーサル接種は母子感染を防止する必要のある、HBV の侵淫度の高い国から始まったこともあり、米国を含めて多くの国で乳児を対象とした戦略が取られている。

Beutels は過去の論文から国ごとに HBV の侵淫度を分類し、表2のごとく HBV の侵淫度と感染しやすい年齢ないしユニバーサル接種で対象とすべき年齢を示している。HBV キャリアが 0.5%未満の Very Low に分類されるのは北欧および連合王国であり、北米、多くの西ヨーロッパ諸国、オーストラリアはキャリア率 0.5-2.0% の Low に分類される。わが国は Low に属すると思われる。

Beutels の作成した表は大まかな目安であり、実際にわが国の HBV 対策を検討するにはわが国の疫学情報が必要と思われる。

STD としての HBV 感染のモニタリングは不十分であり、青少年期の感染から慢性化する頻度も不明である。乳児期からユニバーサル接種を行った場合に、青少年期の STD としての HBV 感染を防御できるかどうかについてのデータは未だ乏しい。

一方、少数ではあるがわが国の保育園で HBV の水平感染が報告ないし報道されている。接種率を向上させるには就学条件として予防接種を済ませることを取り入れて乳児期に接種することが有効である。

ここで本研究班が従来培ってきた母子感染防止のノウハウを援用し、乳児期からのユニバーサル接種を行った場合のシミュレーション、および安全に接種可能であることを確認する作業が本研究班で可能な任務と思われる。

今年度は以上のような背景に則り WHO 方式を参考に新生児期から開始する B 型肝炎ワクチン接種を試みた。

B. 研究方法

<対象>

2007-2008年に筑波大学附属病院産科で出生した児のうち、家族がB型肝炎ワクチン接種を受けさせることを希望したもの。ただし母体がHBs抗原陽性であるものを除いた。

<方法>

産後の病棟でB型肝炎ワクチン接種を受けられる旨をポスターで広報した。希望者には医師が説明の席を設け、パンフレットを用いて説明した。その上で撤回可能な同意を書面で得て、出生7日以内・生後1カ月・生後3カ月または6カ月の3回にわたり接種を行った。3カ月または6カ月は両親の希望により選択するものとした。

接種終了後1カ月後にHBs抗体価を測定し、効果を判定した。

<使用ワクチン液>

近年添加物の水銀に関する関心が高まっており、これを排除するためチメロサルを含まないヘプタバックスII(万有製薬)0.25mlを用いた。

<HBs抗体測定>

富士レビオ社製ルミパルス測定装置および専用試薬を用いた。

<倫理的配慮>

筑波大学医の倫理委員会の審査を受け方法及び書式の承認を得た。またヘルシンキ宣

言の趣旨に則り親権者の選択を尊重すると共に個人情報の保護を図った。

C. 研究結果

12例が説明を受け9例が同意して接種を開始した。未だ3回の接種は終了していないが、計16回の接種で局所反応・発熱などの副反応は観察されなかった。

D. 考察

ワクチンによって予防可能な疾患が増加しつつあり、HBVについても広く接種を行って疾患を減少させることがWHOによって推奨されている。

肺炎球菌ワクチンやヘモフィルスインフルエンザ桿菌(Hib)ワクチン、水痘ワクチンなど、他国ではユニバーサル接種が行われているがわが国では現在定期接種に組み込まれていない病原体について、近年わが国の自治体レベルで補助に意欲を示す地域も散見され、B型肝炎ワクチンは既に各国でユニバーサル接種が行われ公衆衛生の改善に寄与していることを併せ考えると、疾患とワクチンの存在を社会に知らせる努力が必要と思われる。

既に各国で新生児に対する接種の安全性は確立しており、青少年期までの効果持続に関するデータは乏しいものの、新生児期に接種開始することは有効なオプションの一つと思われる。

若年齢者における急性B型肝炎が増加しつつあると言われて久しいが、未だ充分モニタリングが行われていない。新5類感染症として報

告される急性 B 型肝炎は若年者の HBV 感染の一角に過ぎないであろうことは、HIV 感染者の増加からも推察される。社会が HBV に無関心であれば re-emergence をみる可能性が高い。

また HBV 感染による末期肝不全や転移の無い肝細胞癌に対しては、肝移植が治療として有効であることが社会に認知されている。今後慢性 HBV 感染が減少しなかった場合、または増加した場合にこれらの高額な医療が経済を圧迫することは容易に想像される。

HBV 対策の全体像は本研究班の守備範囲を超えて多方面に渡るが、母子感染対策から拡大して社会全般にわたり対策が必要な時期に差し掛かっていると思われる。

E. 結論

B 型肝炎ウイルス感染の予防にはユニバーサル接種が有効とされており、国外からの輸入例が増加している現在、これまでの政策を見直す必要があると思われる。

F. 健康危険情報

該当せず。

(慢性 HBV 感染は肝硬変・肝細胞癌のリスクを伴う。)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

表 1. B 型肝炎ワクチン接種戦略の分類 (Beutels)

(1) Targeted strategy (ハイリスク者のみに接種)

- Infants born to infectious mothers
- Health care workers
- Homosexual (attendants of genito-urinary clinics)
- Injecting drug users
- Household contacts of known infectious persons

(2) Universal strategy (一定年齢の者に全員接種)

- Infants
- Children (6 years old)
- Adolescents (11 years old)

表 2. HBV の侵淫度と感染しやすい年齢 (Beutels)

Endemicity	HBV carrier rate (%)	Usual age at infection
High	7-20	Infancy and childhood
Intermediate	2-7	Childhood, adolescence, and adulthood
Low	0.5-2.0	Adulthood
Very low	<0.5	Adulthood

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

C型肝炎母子感染例におけるPEG-IFN療法の効果

分担研究者 藤澤知雄 済生会横浜東部病院こどもセンター 部長
研究協力者 乾あやの、小松陽樹、十河 剛 済生会横浜東部病院こどもセンター

研究要旨

HCV 母子感染例における PEG-IFN 療法の効果と安全性について検討した。現在のところ投与例は 17 例であり、HCV genotype 1 b: 4 例、II a: 8 例、II b: 5 例であった。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 は利便性が高く、母子感染の C 型慢性肝炎小児例で安全に施行することができる。

A. 研究目的

小児の HCV 感染はその約 80%が輸血関連で、約 10%が母子感染である。HBV と異なり HCV ではワクチンが開発されておらず、有効な治療法は現時点では Interferon(IFN)製剤が Key drug である。小児の C 型肝炎は、輸血関連による HCV 感染は献血スクリーニングにより激減したが、HCV 母子感染は依然として存在しており、新たな HCV キャリアは母子感染が主体となっている。C 型慢性肝炎の治療に関しては、従来の IFN 単独療法は、成人に比して効果も高く、副作用も少なかった。しかし、週 1 回の投与で十分な効果が得られる Pegylated-IFN(PEG-IFN)が開発され、成人では多数の使用例があるが小児および若年成人での使

用経験はきわめて少ない。我々は母子感染例における PEG-IFN 療法の効果と安全性について検討した。

B. 研究方法

対象は、HCV 母子感染による C 型慢性肝炎患者 17 例である。投与方法は、原則として PEG-IFN α 2a を $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ あるいは $100 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{回}$ (最大投与量 $180 \mu\text{g}/\text{回}$)を週 1 回、計 48 週投与とした。但し、投与開始後 12 週までに HCV RNA が陰性化あるいは 2 log drop しない場合は、最大 $180 \mu\text{g}$ まで投与量を漸増した。最大投与量増量後 12 週までに HCV RNA が陰性化しない場合は、PEG-IFN α 2b+Ribavirin (RBV)の併用療法に変更した。

PEG-IFN α 2b ならびに RBV の投与量は、以下のように設定した。PEG-IFN α 2b 投与量；体重 15-30kg: 50 μ g, 31-45kg: 60 μ g, 46-60kg: 80 μ g, 61-75kg: 100 μ g。RBV 投与量；体重 15-20kg: 200mg, 21-35kg: 400mg, 36-60kg: 600mg, 61-75kg: 800mg。また、投与開始後 12 週までに HCV RNA が陰性化しない場合は、最大 100 μ g まで PEG-IFN α 2b の投与量を漸増した。経過中は、投与前に血液検査を行い、PEG-IFN α 2a では好中球数が 750/mm³ 未満あるいは血小板数が 50,000/mm³ 未満で半量に減量し、好中球数が 500/mm³ 未満あるいは血小板数が 25,000/mm³ 未満あるいは Hb が 8.5g/dl 未満で中止とした。PEG-IFN α 2b については、白血球数 1,500/ μ l(好中球数 750/ μ l)未満あるいは血小板数 80,000/ μ l 未満で半量に減量し、白血球数 1,000/ μ l(好中球数 500/ μ l)未満あるいは血小板数 50,000/ μ l 未満あるいは Hb 8.5g/dl 未満で中止とした。また、genotype II で高ウイルス量(HCV RNA \geq 1,000KIU/ml)の 2 症例については、希望により開始時から PEG-IFN α 2b+RBV 併用で 24 週投与とした。HCV RNA ウイルス量はアンプリコアハイレンジ法で行い、5KIU/ml 未満になった場合は、アンプリコア定性法に変更した。効果判定は、①著効(SVR):PEG-IFN 終了後 6 か月後の HCV RNA 定性が陰性、②無効:著効以外、とした。

(倫理面の配慮)

倫理面については、当院倫理委員会に承諾を得て書面にて患者の保護者にインフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

投与例の男女比は 10:7 で投与時年齢は

3-25 歳(中央値 8.0 歳)であった。HCV 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 5-5,000KIU/ml(平均 1,850 KIU/ml)であった。通常量投与例は 3 例で 1 例は 31 週で中止し、2 例は著効している。増量例は 10 例で、4 例は著効し、残りの 5 例は 12 週までに HCV RNA が陰性化あるいは 2 log drop しているため、治療を継続している。PEG-IFN α 2b+RBV 併用療法変更例は 2 例で、HCV RNA が 12 週までに陰性化せず、1 例は中止、1 例は増量したが著効は得られなかった。開始時より PEG-IFN α 2b+RBV 併用療法 2 例では 1 例が著効、1 例は 12 週までに HCV RNA が陰性化したにもかかわらず、経済的な理由で自己中止した。(図)。

副作用は発熱 16 例(94%)、全身倦怠感などのその他のインフルエンザ症状は 4 例(23%)、局所の発赤・腫脹が 6 例(34%)、消化器症状が 6 例(34%)、軽度の脱毛 3 例(18%)、発疹 4 例(23%)、アレルギー疾患の悪化 2 例(12%)、口内炎 2 例(12%)で、成人で高頻度にみられる抑鬱傾向はみられなかった。

D. 考察

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 の面では良好であった。また、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。

E. 結論

HCV 母子感染例における PEG-IFN 療法は、優秀な効果が得られ、安全かつ良好な adherence が得られた。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。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 藤澤知雄. そこが知りたい 肝炎ウイルスの母子感染. エクスポートナース. 23:20-22, 2007

3) 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

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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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

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

2. 学会報告

1) 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.

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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.

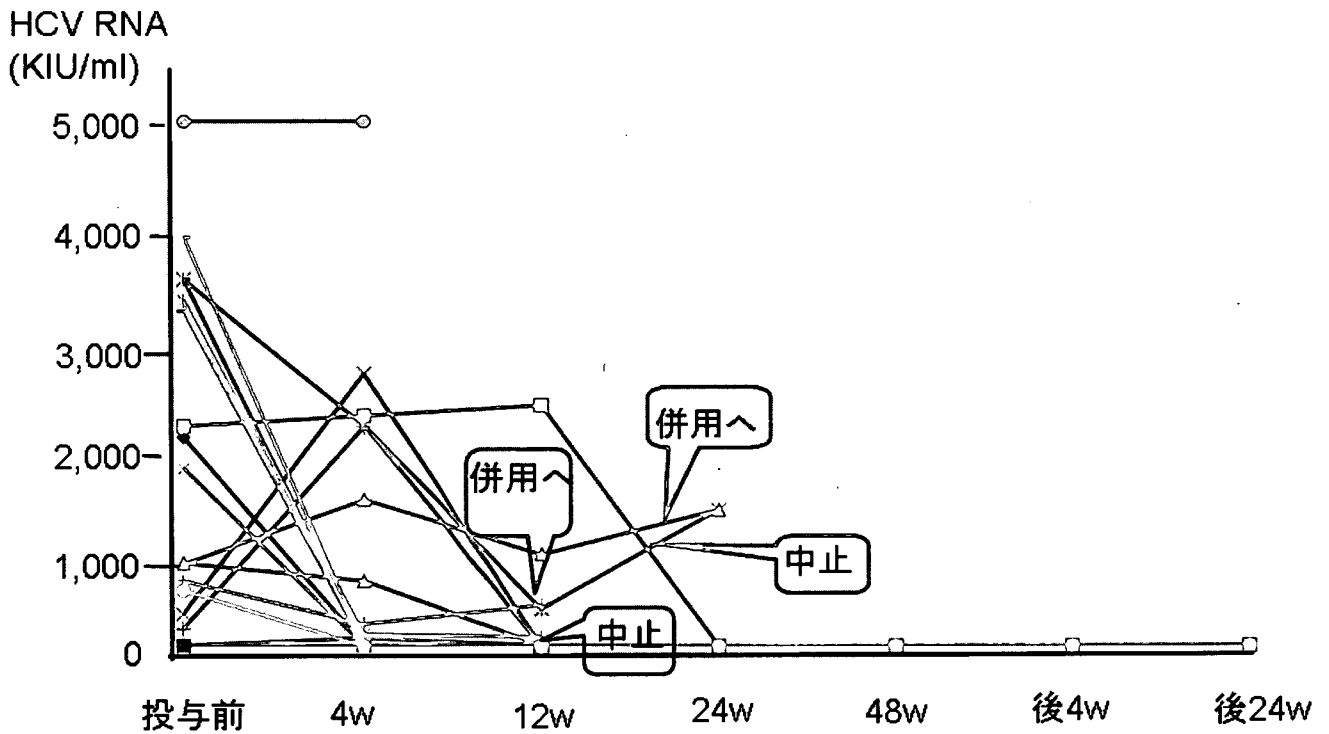
6) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Fujisawa T. Monotherapy with Pegylated Interferon Alfa-2a for Children with Chronic Hepatitis C.

17th APASL Concerence. 2007.3.27-30,Kyoto

7) 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

HCV RNA 消失率(%)	1/17 (6%)	8/16 (50%)	8/10 (80%)	7/7* (100%)	8/8 (100%)	7/7 (100%)
-------------------	--------------	---------------	---------------	----------------	---------------	---------------

*併用24週を除く



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

HBV 母子以外の感染による HBV-DNA の解析

分担研究者 藤澤知雄 済生会横浜東部病院こどもセンター 部長
研究協力者 小松陽樹、十河 剛、乾あやの 同

研究要旨

母子感染以外の感染経路により HBV 感染がみられた家族において、HBV の全遺伝子配列を決定したが、父子感染をはじめとする水平感染が証明された。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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家族。HBs 抗原陽性の家族から得られた血清を用いて 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。

C. 研究結果

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家族は全部で7家族。父親が HBs 抗原陽性例は4家族、兄弟のみ HBs 抗原陽性例は2家族(両親は HBV マーカー陰性)、祖母 HBs 抗原陽性例は1家族であった。7家族中3家族(2家族;父親 HBsAg 陽性、1家族;祖母 HBsAg 陽性)にて家族から血清が得られ、3家族を対象に HBV

遺伝子解析を行った。Family1 は長女3歳が伝染性単核球症罹患時の血液検査にて HBV キャリアが判明。家族内検索にて父親および長男5歳が HBsAg 陽性、母親は HBsAb 陽性。Family2 は次男4歳が胃腸炎症罹患時の血液検査にて HBV キャリアが判明。家族内検索にて父親、長男9歳、長女2歳が HBsAg 陽性、母親は HBsAb 陽性。Family 3 は、12歳女兒が黄疸と全身倦怠感を主訴に来院し、劇症 B 型肝炎診断を受けた。祖母が HBV キャリアであり、同居していた。同時期に従弟も急性 B 型肝炎の診断を受けた。分子系統樹を用いた解析では(図)、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を示唆した。

D. 考察

HBV 浸淫度が比較的低いと考えられる本邦において、父子感染など母子感染以外の

HBV 感染経路が存在する。今回の検討では7家族中3家族で父親以外の感染源の可能性も示唆された。母子感染など感染リスクが高い集団に対してのみワクチン接種を行う”target strategy”ではこのような水平感染を完全に防止することは不可能であり、本邦でのHBVワクチン戦略の再考が必要と考えられた。

E. 結論

母子感染以外のHBV家族内感染の有無を遺伝子解析手法を用いて証明した。本研究は高砂西部病院小児科 工藤直子、池田知子、今宿晋作、大阪医大小児科、青松友槻、宮崎敬士、余田篤との共同研究である。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文報告

1) 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

2) 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

3) 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.

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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型肝炎の診療指針. 日本小児科学会雑誌. 111; 949-958, 2007

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

10) 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

11) 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

12) 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

13) 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

14) 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

15) 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, 2007

2. 学会報告

1) 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. 16-19, June 2005, Kuala Lumpur, MALAYSIA

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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. 2005.11.11-12. 三重

6) 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

7) 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

8) 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.

9) 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

10) Inui A, Komatsu H, Sogo T, Abe K, Fujisawa T. Hepatitis B Virus Genotypes in Children and Adolescents in Japan. 17th