

んだ症例)、1組は母親が IFN 治療を受け HCV-RNA 陰性化していたが、HCV-RNA 陽性だった時期に第1子と第2子が感染していた。他の2組も同胞例での感染がみられた(図3)。

詳細に検討すると、HCV-RNA 陽性妊婦において、母子感染が成立した場合、その次の分娩で母子感染の成立頻度は、

(1) 前回分娩で母子感染した場合、3/4 例*)で次子も母子感染成立した。うち1例は IFN 治療後に HCV-RNA 陰性化し、次子が非感染例となった。

(2) 前回分娩で母子感染しなかった場合、1/21 例で次子も母子感染成立した。

上記の結果をふまえると、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ので、次子を分娩するまでに安全な方法で治療し HCV-RNA 陰性化を図ることで母子感染を防げる可能性が示された。まだ少数例での検討であり、今後症例数を増やして検討すべきである。

3) 母子感染要因の検討

妊婦 HCV-RNA 量の検討で、母子感染例の方が有意に妊婦 HCV-RNA 量が高値であった($p=0.0008$) (図4)。

分娩形式の内訳は、母子感染例で経膈分娩9例、緊急帝王切1例、非感染例では経膈分娩42例、帝王切開17例、緊急帝王切3例であった。

母子感染例と非感染例の分娩形式(経膈分娩と帝王切開)を比較した場合、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($p=0.0135$) (表1)。

授乳方法(母乳の有無)、妊婦の手術歴、輸血歴、serotype、在胎週数、出生体重、分娩時間、出血量、胎盤重量の検討では、母子感染例と非感染例に差は認めなかった(表2)。

D. 考察

HCV 母子感染率は従来の報告では 5-10% 前後と報告されている。今回の鳥取県における検討では母子感染率 14%と、従来の報告より高めの結果となった。HCV 抗体陽性妊婦は、複数回の妊娠時に反復してスクリーニングを受けやすい可能性が考えられ、結果として HCV 抗体陽性妊婦がスクリーニングを受けることが多くなるために母子感染率が上昇することが考えられた。また同胞間の HCV 陽性率に差があることも考えられ、これらの結果として HCV 陽性率にバイアスがかかることが予想された。

このバイアスを検討するために、複数妊娠の影響を除外して HCV 抗体・HCV-RNA 陽性率を求めたが、延べ人数で行った結果と同じであり、このようなバイアスはかからなかったと考えられた。

同胞例の検討では、HCV 母子感染がみられた同胞が3組あり、子供に感染させやすい母体の存在が疑われたが、少数例の検討しかできず普遍的なことはいえないと考えられた。今後も症例数を増やして検討していく必要がある。

HCV 母子感染の危険因子としては、従来 HCV-RNA 量高値が報告されてきた。今回の検討でも母子感染例の方が HCV-RNA 量高値であり、同様の結果となった。

母子感染例と非感染例の分娩形式(経膈と

帝切・緊急帝切)を単純に比較しても有意差を認めなかったが、妊婦 HCV-RNA 量 \geq 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。妊婦の HCV-RNA 量高値の場合に経膈分娩が母子感染の危険因子である可能性はあるが、症例数がまだ少なく、症例数を増やして検討していく必要がある。また帝王切開に伴うリスクも考慮されるべきであり、HCV-RNA 量高値の場合の分娩の適応については今後の研究課題である。

E. 結論

- 1) 鳥取県妊婦の HCV 抗体陽性率は 0.48% で、HCV-RNA 陽性率は 0.27%であった。母子感染率は 14%となった。
- 2) のべ人数での検討と、重複を除外した検討で、HCV 抗体・HCV-RNA 陽性率に差はなかった。
- 3) 母子感染させやすい母体の存在が疑われるが、今後症例数を増やして検討すべきである。
- 4) 母子感染例の方が有意に妊婦 HCV-RNA 量が高値であった。妊婦 HCV-RNA 量 \geq 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。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(学会発表)

- 1) 村上 潤、細田淑人、岡本 学、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋、梶 俊策、星加忠孝、松田 隆、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) 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学術集会、2007、仙台

(論文発表)

- 1) 長田郁夫、村上 潤、飯塚俊之. IV. 肝臓・消化器 C 型肝炎に対する EBM に基づいた治療法は？ EBM 小児疾患の治療 2007-2008. 中外医学社、東京：160-164.

- 2) Kusakabe A, Tanaka Y, Kurbanov F, Goto K, Tajiri H, Murakami J, Okuse C, Yotsuyanagi H, Joh T, Mizokami M. Virological features of hepatitis B virus-associated nephropathy in Japan. J Med Virol. 2007;79(9):1305-11.

- 3) 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(7):922-6.

- 4) 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. 日児誌. 2007;110(7):949-958.

- 5) 白木和夫. 肝・消化管疾患の新しい臨床】肝疾患 HCV 感染妊婦と出生児の管理指導 (解説/特集). 小児科診療. 2007;70(6):889-893.

- 6) 須磨崎 亮、乾 あやの、位田 忍、長田郁

夫、松井 陽、虫明聡太郎. 小児の急性肝不全の特徴. 肝胆膵. 2007;52(7):197-205.

7) 村上 潤、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋. NAFLD. 肝胆膵. 2007;52(7):223-228.

8) 長田郁夫、村上 潤、飯塚俊之. 小児期のウイルス肝炎のキャリアオーバー. 肝胆膵. 2007;52(7):245-251.

9) 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.

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

11) 飯塚俊之、村上 潤、長田郁夫. B 型肝炎 - 対象 接種をすすめたほうがよい職業について教えてください. 小児内科. 2007;39(10):1888.

12) 飯塚俊之、村上 潤、長田郁夫. B 型肝炎 - 接種間隔の乱れ ワクチンの接種スケジュールが乱れてしまった場合の対応について教えてください. 小児内科. 2007;39(10):1889-1890.

13) 飯塚俊之、村上 潤、長田郁夫. B 型肝炎 - 抗体獲得 3 回接種したにもかかわらず抗体が獲得できない場合にはどうしたらよいでしょうか. 抗体は、どの方法で調べるのがよいでしょうか. 小児内科. 2007;39(10):1891-1892.

14) 飯塚俊之、村上 潤、長田郁夫. B 型肝炎 - 効果 ワクチン接種で抗体ができましたが、どのくらい持続するのでしょうか. 小児内科. 2007;39(10):1893-1894.

15) 飯塚俊之、村上 潤、長田郁夫. B 型肝炎 - 副反応 ワクチン接種による副反応で注意すべきものは何でしょうか. 小児内科. 2007;39(10):1895.

16) 長田郁夫、村上 潤、飯塚俊之. C 型肝炎に対する予防接種の見通しについて教えてください. 小児内科. 2007;39(10):1992-1923.

17) 長田郁夫、三浦真澄、堂本友恒、中川ふみ. 母子感染 - 治療・予防について - . 周産期医学. 2007;37(増刊号):682-688.

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

19) 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.

H. 知的財産権の出題・登録状況
なし.

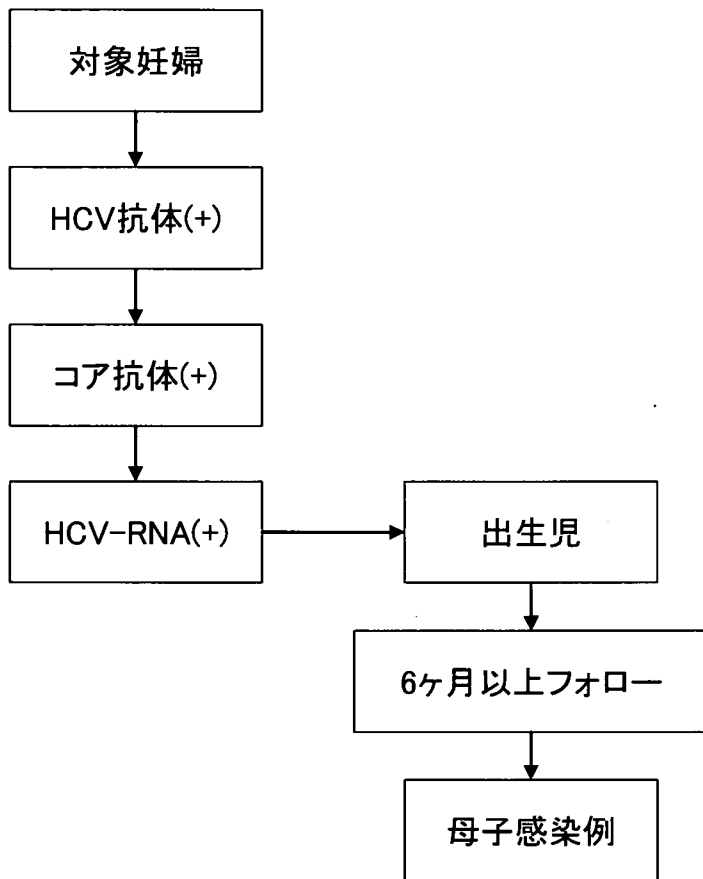


図 1. のべ妊婦・出生児の HCV 陽性率

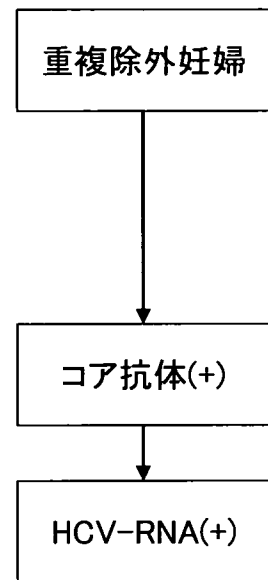


図 2. 重複を除外した妊婦の HCV 陽性率

【2回以上の分娩で事業対象】

???	◇●(0.93)	
◆◆◇◇		IFN治療
??●●		
??◇◇		
?◆◆		
?●◆		
●●●		
●(ND)◇◇		児フォロー-6ヶ月未満
○?●(0.4)		
◇◇◇		
◇◇◇		児フォロー-6ヶ月未満
?◇○		
◆◆		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		
●●		児フォロー-6ヶ月未満
●●		児フォロー-6ヶ月未満
●●		児フォロー-6ヶ月未満
●●		児フォロー-6ヶ月未満
●(2.4)○		
●(0.4)◇		
◇◇		
◇◇		児フォロー-6ヶ月未満
◇◇		
◇◇		
◇○		
◇○		児フォロー-6ヶ月未満

【1回のみ分娩が事業対象】

?????	●	児フォロー-6ヶ月未満
?????	●	児フォロー-6ヶ月未満
?????	●	
?????	●	児フォロー-6ヶ月未満
?????	◇	
?????	◇	
???	●	
???	●	
???	●	
???	●	
???	●	
???	●	
???	●	児フォロー-6ヶ月未満
???	●	児フォロー-6ヶ月未満
???	●	児フォロー-6ヶ月未満
???	◇	
???	◇	
???	◇	児フォロー-6ヶ月未満
???	◇	児フォロー-6ヶ月未満
?●●	(双胎)	
?●		
?●		
?●		
?●		
?●		
?●		
?●		
?●		
?●		
?●		
?●		児フォロー-6ヶ月未満
?●		児フォロー-6ヶ月未満
?◇		
?◇		
?◇		
?◇		
?◇		
?◇		
?◇		児フォロー-6ヶ月未満
?◇		児フォロー-6ヶ月未満
?◇		児フォロー-6ヶ月未満
?◇		児フォロー-6ヶ月未満
?◇		児フォロー-6ヶ月未満
?◇		児フォロー-6ヶ月未満
?◇		児フォロー-6ヶ月未満
?○		
◇◇◇	(品胎)	児フォロー-6ヶ月未満

HCV-RNA 陽性妊婦において、
 母子感染が成立した場合、
 その次の分娩で母子感染の成立頻度

前回分娩で母子感染あり：
 3/4 例*)で次子も母子感染成立

前回分娩で母子感染なし：
 1/21 例で次子も母子感染成立

抗体陰性○；抗体陽性HCV-RNA陰性◇；
 抗体・HCV-RNA陽性非感染●；抗体陽性母子感染◆；対象外？

図 3. 同胞間での HCV 抗体・RNA の比較と母子感染例

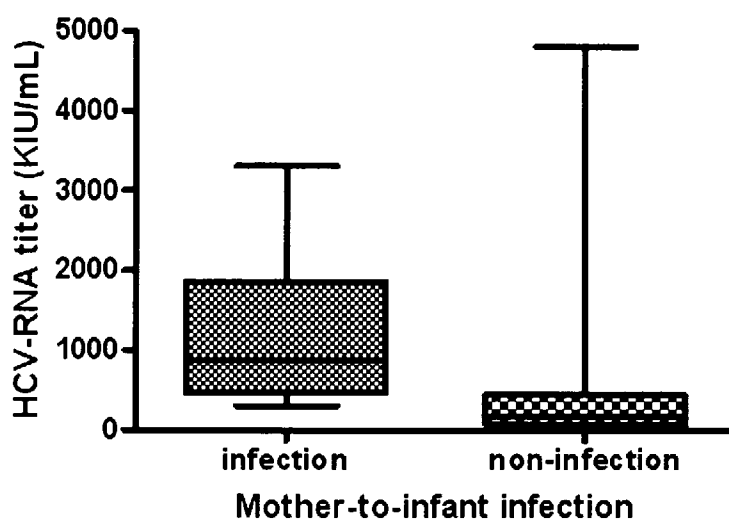


図4 母子感染例と非感染例の妊婦 HCV-RNA 量

表1. 母子感染例と非感染例の分娩形式

(経膣と帝切・緊急帝切の比較)

分娩形式 (n=72)

	感染あり	感染なし
経膣	9	42
帝切・緊急c/s	1	20

$p=0.2624$

分娩形式、 ≥ 250 KIU/mL (n=32)

	感染あり	感染なし
経膣	8	12
帝切・緊急c/s	0	12

$p=0.0135$

表 2. 母子感染例と非感染例の周産期の諸因子の比較

授乳方法: 母乳の有無 (n=71)

	感染あり	感染なし
母乳あり:母+混	7	50
母乳なし:人工	2	12
	$p=1.0000$	

輸血歴 (n=69)

	感染あり	感染なし
輸血歴あり	1	16
輸血歴なし	8	44
	$p=0.4347$	

手術歴 (n=57)

	感染あり	感染なし
手術歴あり	1	16
手術歴なし	6	34
	$p=0.6615$	

serotype (n=54)

	感染あり	感染なし
serotype 1	4	34
serotype 2	3	13
	$p=0.4105$	

	n	感染あり	感染なし	p
在胎週数(w)	73	39.6±1.55	39±1.84	0.1652
出生体重(g)	73	3165±547.4	3037±457.3	0.5910
分娩時間(hr)	68	8.17±5.36	5.99±7.69	0.0850
出血量(g)	64	385±191	450±414	0.7039
胎盤重量(g)	68	568±145	614±110	0.3413

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

STDによるB型急性肝炎の2例

分担研究者 木村昭彦

久留米大学小児科

研究協力者 藤沢卓爾

藤沢こどもクリニック

研究要旨

本邦の小児B型急性肝炎は減少していると考えられていたが、最近10代特に女性のB型肝炎の増加が指摘されている。われわれは、この3年間に症例数は少ないが2例のB型肝炎女性例を経験し、検討の結果2例共にSTD (sexually transmitted disease) と考えられた。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。この事より、HBV universal vaccination の接種時期を考えるに当たり、以下の事を考慮すべきと考えた。(1) immunization に対する国民の意識向上、(2) 産婦人科医や各専門医によるSTD予防の啓発、(3) 学校教育の中での倫理教育や保健指導、(4) 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。

したがって、感染予防にはHBV universal vaccination が必要であるが、未成年者を取り巻く環境を考慮すると、ワクチン接種時期は慎重に検討すべきである。現在のところ、最も有効なワクチン接種時期は新生児期と考える。

A. 研究目的

われわれが、この3年間(平成17～19年)に経験した10代のB型肝炎の水平感染例を検討しHBV universal vaccination の必要性和ワクチン接種時期の検討を行う。

当クリニック受診。感冒にて投薬するも改善なく、肝機能検査にて異常を認め、急性B型肝炎と診断される。

既往歴:特記すべきものなし。肝疾患なし。

家族歴:母子手帳より母親妊娠中の検査にてHBV感染なし。家族内に現在まで肝炎をはじめとする肝障害の既往なし。家系的に肝硬変、肝癌罹患者なし。

B. 研究方法

<症例>

症例1 16歳 女性

37℃台の初熱、食欲低下、全身倦怠感が続き、

背景:父親、母親とも働いている。比較的裕福だが、夫婦仲は良くない。両親とも多忙で、子

供に接する時間は少ない。兄は他県の大学に進学。母親と来院するも受診時の態度に両者ともやや不自然さ(受診の間、患者本人はまったく喋らない、母親の受け答えも明確でない)があり、他日家族のみにインタビューを行う。その結果、最近補導され、現在無期限停学中とのこと、夫婦は現在離婚調停中とのことが明らかになる。補導理由は1年ほど前より携帯サイトによる援助交際をしており、その際、不特定の男性と性交渉があった模様。なおこの数ヶ月以内にSTD以外のHBV感染を疑わせる事故やエピソードはない。

外来初診時、全身状態は良好。眼球結膜黄染軽度あり、皮膚顕性黄疸なし、心、肺、腹部、特に異常所見なし。右季肋部に叩打痛軽度あり、肝脾腫なし。その他、異常所見なし。

外来初診時検査:T.Bil 3.4 mg/dl、AST 238 IU/l、ALT 272 IU/l

再来時検査:HBs 抗原:陽性、IgM-HBc 抗体:陽性、HBe 抗原:陰性、HBe 抗体:陰性

症例2 17歳 女性

外陰部のそう痒、体幹、四肢の皮疹のため皮膚科受診。外陰部はクラミジア外陰膣炎と診断される。体幹の皮疹はジアノッチ病が疑われ、当クリニックにてコンサルテーションを行う。血液検査の結果、急性B型肝炎(ジアノッチ病)と診断。

皮膚科受診時検査、AST 175 IU/l、ALT 182 IU/l、HBs 抗原:陽性

背景:母子家庭。高校1年で退学。母親は飲食業。中学時代から不良グループに入っていたが、最近、母親と交際している男性が自宅に住むようになってからは外泊が多くなる。外見は非常に大人びており年令を偽ってスナック

や風俗店に勤めたり、フィリピン人など外人を含む不特定多数の男性とも性交渉があった様子。本人に関しては肝炎など肝疾患の既往なし。

家族歴:不明

C. 研究結果

2症例共に、家庭環境に問題があり、HVBのSTD (sexually transmitted disease)が強く疑われた。

D. 考察

最近の成人領域の報告では、1995年以降散発性B型肝炎が徐々に増加傾向にあり、その主な感染経路が性行為によるHBV感染症 (sexually transmitted disease:STD)である。特に最近では、HBV高浸淫国であるアジア諸国からヒトの流入、性風俗の乱れから不特定多数の性交渉、同性愛者などによるHBV感染例が問題になっている。

今回の我々の経験した2症例は16才、17才であるが、我々が行った小児HB感染の実態調査では15才未満のSTDによるHBV感染症を2例認めている。自験例を含めたこの4例全例が女兒であり、社会的な性モラルの低下、性風俗の乱れという社会背景の中で、身勝手な男性の性行動の犠牲者とも言えるが、少女たちをこのような行動に走らせた劣悪な家庭環境の問題は重要視されるべきである。なお2003年よりB型肝炎は5類感染症全数把握疾患に定められているが、このような青少年のSTDによるHBV感染症はデリケートな問題も含んでいるため詳細な報告はなされていないのが現状である。しかし核酸増幅検査(NAT)による献血者のHBV感染者の解析では、10代

の女性の献血から最も高い割合で HBV が検出されるなど、HBV の新規感染者が若年層に集中していることが最近の日赤の調査(2003年11月2日)で明らかになっている。すなわち15才以下の小児はともかく、不顕性感染者を含めると15～20才のHBV感染者として稀ではないものと推察される。STDは「性行動の乱れた一部の人の問題」という意識は従来から根強いが、事態はもっと深刻であると認識すべきかもしれない。

このようなSTDや他の水平感染によるHBV感染症の撲滅を目的として、わが国においてもHBV universal vaccinationの議論が高まっている。しかしHBワクチンの定期接種のシステムを構築すれば、HBV感染症が撲滅されると考えるのはやや短絡的である。現在わが国の定期予防接種の接種率は欧米に比べると格段に低く、例えば2才未満の麻疹ワクチン接種率は、米国が95%以上に対して70%程度である。一昨年より就学前の児童に麻疹ワクチンのcatch up immunizationがようやく行われるようになったが、2回目ワクチンの接種率もそれほど伸びていないのが現状である。このように防疫に対してやや楽観的な国民性の中で、思春期のcatch up immunizationを含めたHBVワクチンの定期接種プログラムを構築しても、実際に予防の必要性の高い、すなわちSTDを起こしうる環境にある思春期の対象者の接種率についてはあまり期待できないであろう。未成年者のSTDによるHBV感染症についての対策は、単にuniversal vaccinationの議論だけでなく、(1) immunizationに対する国民の意識向上、(2) 産婦人科医や各専門医によるSTD予防の啓発、(3) 学校教育の中での倫理

教育や保健指導、(4) 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。今後STDとしてのHBV感染が増加していくかどうか明らかではないが、精神的に未熟であり、かつ無防備な青少年を地域社会の中で如何に守っていくか、小児科医の役割は十分あると思われる。未成年者のSTDによるHBV感染症の動向には小児科医としても十分に注意を払って監視していかなければならない。

今回は触れなかったが、今後、未成年者の薬物の乱用によるHBV感染症の動向にも小児科医は注意を払う必要がある。しかし、実態を把握するのは困難かもしれない。

E. 結果

未成年者のHBV感染症は増加して行くか不明であるが、10代に増加傾向にあるとの報告もある。したがって、感染予防にはuniversal vaccinationが必要であるが、未成年者を取り巻く環境を考慮すると、ワクチン接種時期は慎重に検討すべきである。現在のところ新生児期が好ましいと考える。

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。

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
なし							

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
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	50	138-140	2008
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	111(7)	949-958	2007
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	70(6)	889-893	2007
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	39(10)	1874- 1877	2007
白木和夫	B 型肝炎の現状と問題点。	小児内科	39(10)	1878 -1881	2007
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	4327	89-91	2007
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) 増刊号	38	410-411	2006

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
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 Transplantation	Apr 11	504-507	2005
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
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.	Transplant Infectious Disease	Mar 7	21-4	2005
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
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
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
Fujisawa T, Sogo Tsuyoshi, Komatsu H, Inui A.	Autoimmune hepatitis in childhood.	Hepatology Research	37	S496-500	2007
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
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	2007
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

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
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
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
田尻 仁, 恵谷ゆり	自己免疫性肝炎の特徴.	肝・胆・膵	55(2)	253-258	2007
田尻 仁, 恵谷ゆり	非肝炎ウイルス感染による慢性肝炎.	小児科診療	70(6)	908-911	2007
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.	European Journal of Pediatrics	166	501-2	2007
Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, Murakami J, Tokuhara D, Mizokami M.	Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus.	Journal of Medical Virology	79	922-6	2007
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
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

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

Japan Today

Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants

Kazuo Shiraki,¹ Hitoshi Ohto,² Noriyuki Inaba,³ Tomoo Fujisawa,⁴ Hitoshi Tajiri,⁵ Susumu Kanzaki,¹ Akira Matsui,⁶ Tsuneo Morishima,⁷ Kenji Goto,⁸ Akihiko Kimura⁹ and Shigeo Hino¹⁰

Departments of ¹Pediatrics and ¹⁰Virology, Tottori University Faculty of Medicine, Yonago, Tottori, ²Division of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University Hospital, Fukushima, ³Department of Obstetrics and Gynecology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu, Tochigi, ⁴Children's Center for Health and Development, Yokohama East Hospital, Yokohama, Kanagawa, ⁵Department of Pediatrics, Osaka Prefectural General Hospital, Osaka, ⁶Department of Child Health, University of Tsukuba School of Medicine, Tsukuba, Ibaraki, ⁷Department of Pediatrics, Okayama University Graduate School of Medicine, Okayama, ⁸Department of Pediatrics, Nagoya City University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi and ⁹Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan

Key words hepatitis C virus, guidelines, mother–infant transmission, pregnancy.

Here, we present guidelines for doctors in consulting and treating hepatitis C virus (HCV)-carrying pregnant women and their infants. Because there are no specific guidelines, there is confusion in consulting and treating HCV-carrying gravidas and their infants, causing anxiety to these women and their families. This survey was based on a prospective study that involved screening pregnant women for anti-HCV in Japan from 2002 to 2004 and prospective observations of their children. The guidelines are based on current knowledge of mother-to-infant transmission of HCV. A revision of these guidelines is necessary when the natural history of HCV-carrying children is elucidated, or when HCV infection becomes curable.

Knowledge to date on HCV transmission from mother to infant

Rate of mother-to-infant transmission

Approximately 10% when a pregnant woman is positive for HCV-RNA.^{1,2}

Factors affecting mother-to-infant transmission

- 1 There is no report of a case in which HCV is transmitted to the infant from a mother who is positive for anti-HCV and negative for HCV-RNA. Because the load of serum HCV-RNA may fluctuate during pregnancy, it is recommended to examine HCV-RNA load again in the late stage of pregnancy.
- 2 Risk factors: (i) coinfection with human immunodeficiency virus (HIV; it is reported that the rate of mother-to-infant HCV transmission increases three–fourfold in mothers coinfecting

with HIV^{3,4}); (ii) high load of HCV-RNA in blood^{2,4–6} (many studies have shown that $\geq 10^6$ copies HCV-RNA/mL serum indicates a risk of mother-to-infant HCV transmission, but there are many uninfected infants born to mothers with even a high load of HCV-RNA in blood).

- 3 Delivery mode: the mother-to-infant HCV transmission rate is low in the infants delivered via elective cesarean section even when the mother is categorized in the group with a high load of HCV-RNA in blood.¹ But, considering the risks involved in cesarean section for both the mother and infant and the natural course of infected infants, it is not necessarily considered that cesarean section should be carried out to prevent HCV transmission from mother to infant.^{6,7}
- 4 Breast-feeding does not increase the mother-to-infant transmission rate.^{1,6,8}
- 5 Histories of blood transfusion, liver disease and hepatitis during pregnancy are unrelated to mother-to-infant transmission.
- 6 No difference in mother-to-infant transmission rate between different HCV genotypes is observed.¹
- 7 No consistent relationship is observed between the presence or absence of HCV infection in the first baby and that in the second or subsequent babies.⁹

Clinical state of infected infants

- 1 An infected infant becomes HCV-RNA positive between 0 and 3 months after birth.¹
- 2 An infant may persistently have anti-HCV for up to the 12th month of age regardless of the presence or absence of infection; this persistence is due to the transferred antibody from the mother.
- 3 An infant who is HCV-RNA positive owing to mother-to-infant transmission often has slightly elevated levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT). But there are no reports of fulminant hepatitis developing among

Correspondence: Hitoshi Ohto, MD PhD, Division of Blood Transfusion and Transplantation Immunology, Fukushima Medical University Hospital, 1 Hikariga-oka, Fukushima City, Fukushima 960-1295, Japan. Email: hit-ohito@fmu.ac.jp

Received 14 September 2006; revised 14 June 2007; accepted 25 June 2007.

infected infants. Furthermore, such an infected infant is usually asymptomatic and is not affected in terms of growth.

- 4 Approximately 30% of infants who are HCV infected through mother-to-infant transmission become negative for HCV-RNA in blood in the natural course of infection by the time they are 3 years old.^{1,10} But it has not been clarified whether the virus is completely eliminated from the body, and the possibility that the infants will become HCV-RNA positive again later in their life cannot be denied.
- 5 For infants who are still HCV-RNA-positive after 3 years of age, increases in AST and ALT levels are occasionally observed. However, generally, the progression of hepatic fibrosis due to hepatitis C is slower than that due to hepatitis B, and there are no reports on the development of hepatocellular carcinoma during childhood. The long-term prognosis of such infants throughout their lifetime has not yet been clarified.

Tests, care and guidelines for pregnant woman

- 1 Anti-HCV test: information on HCV infection and mother-to-infant transmission should be provided to pregnant women at risk of HCV infection because of a medical history of blood transfusion or operation, or a family history of a hepatic disease. Such pregnant women can undergo an anti-HCV test if desired. These pregnant women should be personally informed of their test result. It is the decision of the individual herself whether her spouse and other family members should be notified.
- 2 For a pregnant woman who is positive for anti-HCV.
 - i Liver function test and HCV-RNA test should be performed to examine liver function and the presence or absence of viremia. When the pregnant woman is positive for HCV-RNA, the load of HCV-RNA should be determined during the late stage of pregnancy if possible.
 - ii Because the rate of mother-to-infant HCV transmission increases when the pregnant woman is coinfecting with HIV, it is desirable to also perform an anti-HIV test. Sufficient consideration of her social situation is required, but including possible discrimination when she is known to be infected with HIV.
 - iii It is necessary to provide pregnant women with sufficient explanation regarding mother-to-infant transmission and ease their anxiety. (Sufficient explanation on issues such as mother-to-infant transmission rate, infection factors, state of the baby, treatment for the baby, and care for the pregnant woman herself is required.)
 - iv No restriction is required generally in the daily life of HCV-infected patients.
 - v Referral to a hepatologist should be recommended to clarify the clinical state of HCV infection of the pregnant woman so that she receives proper guidance and treatment.
 - vi The medical staff should be sufficiently cautious about hospital-acquired infection from the HCV-infected pregnant woman.

Tests, care and guidance for infant

Infant born to HCV-RNA-positive mother

- 1 Breast-feeding is generally not forbidden.

- 2 Tests for AST and ALT levels and HCV-RNA load should be performed 3 or 4 months after birth. When HCV-RNA is positive, tests should be repeated to confirm. (The result of an HCV-RNA test using umbilical blood samples or a result obtained within 1 month after birth may not necessarily correspond to the course after 1 month. These results should be interpreted cautiously.)
- 3 If the infant is positive for HCV-RNA 3 or 4 months after birth, tests for AST, ALT, HCV-RNA and anti-HCV should be performed every 6 months starting from the sixth month of birth to determine the persistence of infection.
 - i Persistence of infection: the infection state should be determined on the basis of multiple tests because the AST and ALT levels and HCV-RNA load fluctuate.
 - ii In the case of HCV-RNA negativity: multiple tests for HCV-RNA should be performed and negativity for anti-HCV, which was transferred from the mother, should also be confirmed because sometimes the infant may again become HCV-RNA positive later.
- 4 If the infant is negative for HCV-RNA 3 or 4 months after birth, an HCV-RNA test should be performed at the ages of 6 months and 12 months to confirm the infant's negativity. To further confirm HCV-RNA negativity, anti-HCV is tested at 18 months of age if possible, and follow-up tests are no longer required when anti-HCV is also negative.
- 5 In general, no treatment should be given to the infant until he/she becomes 3 years old because HCV-RNA in blood disappears spontaneously in approximately 30% of infants infected with HCV via mother-to-infant transmission by this age. In an infant in whom the elevated levels in AST and ALT continue or these levels fluctuate for >6 months after the infant becomes 3 years old, specific treatments such as interferon administration should be considered on the basis of AST and ALT levels, HCV-RNA load, HCV genotype, and liver biopsy findings.
- 6 Generally, no restriction in daily life including cohabitation is required.

Infant born to mother who is positive for anti-HCV and negative for HCV-RNA

Care and guidance for an infant born to a mother who is anti-HCV positive and HCV-RNA negative can be provided, following the guidelines for an infant born to a mother who is HCV-RNA positive. But tests performed during the first year after birth are omitted. An anti-HCV test should be performed later than 18 months after birth to confirm that the infant is negative for anti-HCV. If the infant is still anti-HCV positive, the infant is considered to have been infected with HCV. HCV-RNA load, and AST and ALT levels should be tested to determine whether the infection is a past one or whether it has continued up to the present time.

Acknowledgment

This is an English version of the guidelines on the care and treatment for hepatitis C virus carrier pregnant women and their newborn infants, which were proposed in January 2005, by the research group for the mother-to-infant transmission of hepatitis C virus, supported by grant-in-aid from the Ministry of Health,

Labor and Welfare, Government of Japan.¹¹ Research Group for “Prevention of Transmission of Hepatitis C and Other Hepatitis Viruses from Mother to Infant”, supported by Research on Hepatitis, Health Labor and Sciences Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

References

- 1 Shiraki K, Ohto H, Inada N *et al.* Study on mother-to-infant transmission of hepatitis C and other viruses: Summary of three years study. In: *The 2002–2004 General Report of the Research Committee for Prevention of Vertical Transmission Hepatitis C Virus*. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Tokyo, 2005; 1–12.
- 2 Ohto H, Terazawa S, Sasaki N *et al.* Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N. Engl. J. Med.* 1994; **330**: 744–50.
- 3 Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; **345**: 289–91.
- 4 Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT *et al.* Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; **356**: 904–7.
- 5 Okamoto M, Nagata I, Murakami J *et al.* Prospective evaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS-4 antibody. *J. Infect. Dis.* 2000; **182**: 1511–14.
- 6 Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S *et al.* Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; **20**: 10–14.
- 7 European Pediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex – but not elective cesarean section – effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J. Infect. Dis.* 2005; **192**: 1872–9.
- 8 Kage M, Ogasawara S, Kosai K *et al.* Hepatitis C virus RNA present in saliva but absent in breast-milk of the hepatitis carrier mother. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; **12**: 518–21.
- 9 Inui A, Fujisawa T, Sogo T *et al.* Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2002; **17**: 617–19.
- 10 Ceci O, Margiotta M, Marelli F *et al.* High rate of spontaneous viral clearance in a cohort of vertically infected hepatitis C virus infants: What lies behind? *J. Hepatol.* 2001; **35**: 687–8.
- 11 Shiraki K, Ohto H, Inaba N *et al.* Guidelines for the care and management of the hepatitis C virus carrier pregnant women and their newborn infants. *J. Jpn. Pediatr. Soc.* 2005; **109**: 78–9 (in Japanese).

分科会委員会報告

小児 B 型肝炎の診療指針

日本小児栄養消化器肝臓学会小児 B 型肝炎診療指針作成ワーキンググループ
大阪府立急性期・総合医療センター小児科¹⁾、聖路加看護大学大学院²⁾、
済生会横浜市東部病院こどもセンター³⁾、筑波大学大学院小児科学⁴⁾、
鳥取大学医学部周産期小児医学⁵⁾、久留米大学医学部小児科⁶⁾、
大阪大学大学院医学系研究科小児科⁷⁾

田尻 仁¹⁾ 白木 和夫²⁾ 藤澤 知雄³⁾ 工藤豊一郎⁴⁾ 長田 郁夫⁵⁾
木村 昭彦⁶⁾ 乾 あやの³⁾ 十河 剛³⁾ 村上 潤⁵⁾ 恵谷 ゆり⁷⁾

キーワード：B 型肝炎，ガイドライン，遺伝子型，インターフェロン，ワクチン

1. 序文

本診療指針は、一般小児科医が B 型肝炎患児の診療を行うに当たって拠りどころとなることを目的として、日本小児栄養消化器肝臓学会および日本小児肝臓研究会会員で B 型肝炎の研究・診療に経験豊富な方々からなるワーキンググループによって、現時点でのエビデンスに基づいて作成されたものである。

B 型肝炎はかつては小児科臨床で日常的に見られる疾患であった。1970 年以降は、輸血、血液製剤の B 型肝炎ウイルス (HBV) 関連マーカー検査、医療器材のデスポ化、などにより HBV の水平感染は減少し、更に 1985 年から厚生省 (現在の厚生労働省)「B 型肝炎母子感染防止事業」が開始されると、母子感染による HBV キャリア発生は激減して 1995 年にはおよそ 10 分の 1 にまで減少したと推算されている。これらの結果、近年小児科領域で経験される B 型肝炎は次第に減少し、若い小児科医の B 型肝炎に関する臨床経験が乏しくなっており、B 型肝炎診療についての指針が強く求められている。

B 型慢性肝炎の治療に関しては、かつては特異療法がなかったが、近年は、インターフェロン、抗ウイルス薬などにより、積極的な治療が行えるようになり、現在もなお新薬の開発が続いている。しかし前述のように近年、小児の B 型慢性肝炎が激減し、これら特異の治療の治験を小児科領域で行うのが容易でない状態になった結果、多くの薬剤の適応から小児が外されているのが現状である。

しかしながら数は減っても依然として小児の HBV キャリアは発生しているし、B 型急性肝炎 (劇症肝炎も含む)、B 型慢性肝炎も時に見られ、これらに対する診療指針の必要性がますます強くなっている。

日本小児科学会薬事委員会は 2005 年に日本小児栄養消化器肝臓学会に対して B 型慢性肝炎治療の診療指針作成を依頼し、これに答えて同学会の分科会にあたる日本小児肝臓研究会で B 型肝炎の診療経験の豊富なメンバーが分担して作成することとなった。大阪府立急性期・総合医療センター小児科の田尻 仁部長が世話人となってまとめることが、2005 年 11 月の厚生労働科研「C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」研究連絡会議に引き続いて行われた第 1 回診療指針作成会議で決定され、直ちにメーリングリストを組織し、各分担執筆者が作成したドラフトについてメーリングリストを通じてメンバーで相互に検討・改訂をくりかえす作業によって診療指針作成を進めると共に、合計 4 回にわたる作成会議による討議を経てまとめられたものである。

内容はウイルス学的診断、感染疫学、経過などに関する基本的知見のまとめと、現時点における治療の適応、薬剤、さらに感染予防、管理指導からなり、出来る限りエビデンスに基づいて記述した。前述のような理由からわが国における小児 B 型肝炎の治療に関する最近の論文は多くないので、一部は外国からの論文、成人領域からの報告を参考とした。

本診療指針は、小児科医が B 型肝炎の診療に当たって拠りどころとなることを目標として、現在の時点でのエビデンスに出来るだけ基づいた指針を示すものであるが、B 型肝炎に対する治療薬は日々開発されつつあり、今後、それらの新しい展開とともに改訂されるべきものとする。

2. 血清診断

(1) B型肝炎ウイルス (HBV) 感染の判定

HBV 感染が疑われる場合は HBs 抗原を検索する¹²⁾。感染の既往は HBs 抗体および HBc 抗体で判定する。IgG 型抗体および HBe 抗原は経胎盤的に胎児へ移行するためその解釈には注意する。定型的な感染は HBs 抗原陽性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陽性であり、定型的な感染既往は HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性、HBc 抗体陽性で判定される。近年、高感度な HBV DNA 検出法が普及し、HBV DNA は HBs 抗原と必ずしも一致しないことが知られるようになった。このことは輸血による HBV 感染で裏付けられている³⁾。

(2) HBV 感染の病態把握

HBs 抗原陽性であれば ALT 値を含む生化学一般検査・HBV DNA 量・HBe 抗原・HBe 抗体・HBc 抗体を検討する。感染症法の新 5 類感染症として B 型急性肝炎を診断する際には IgM 型 HBc 抗体測定が求められている。また最近、新たな分子生物学的マーカーが測定可能となった。

①HBV DNA 定量法

現時点では国内の HBV DNA 定量法は 3 種類ある (表)。無症候性キャリアや B 型慢性肝炎例では、HBV DNA 量はしばしば 10^7 (copy/ml) から 10^9 (copy/ml) と多い。多量の HBV DNA を定量するには branched DNA (bDNA) 法または transcription-mediated amplification (TMA) 法が適している⁹⁾。

HBV 初感染では 4~10 週間の潜伏期を経て HBs 抗原が血中に現れる。B 型急性肝炎では、ごく初期に多量のウイルスが血中に存在した後、ALT 値の上昇とともに HBV DNA 量は急速に低下する。HBe 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性へ seroconversion (SC) した後でも HBV DNA が検出されることが多く、さらに HBs 抗体陽性例であっても一部の例では少量の HBV DNA が検出されることもある。少量の HBV DNA を検出するには polymerase chain reaction (PCR) 法が適している。

あるキットの測定値を別のキットの測定値に換算は容易ではなく、測定値の比較は同一キットで行うことが望ましい。定量の単位は WHO により標準化が試みられているが標準物質は HBV のうち genotype A に留まっている⁵⁾。まもなく TaqMan PCR 法による定量法が普及するものと予想されるが、分子生物学的手法を応用した分野の検査試薬は改良や販売会社の合併・買収が頻繁に行われており、測定法の変化に注意する必要がある。

なお DNA ポリメラーゼ測定や液相ハイブリダイゼーション法による HBV 定量は感度と特異性の問題があり現在では行われなくなった。Pre S 抗原についても臨床上の情報は HBV DNA 定量で得られるようになった。

②HBe 抗原および関連する遺伝子変異

血清中の HBe 抗原は HBV DNA 量や肝炎の活動性に関連するマーカーである。HBe 抗原が陽性であると HBV DNA 量は高値であるが、HBe 抗原陰性であっても HBV DNA 高値のことがある。そうした症例を介する HBV 感染により劇症肝炎をきたすことが知られている。HBe 抗原はヌクレオカプシドを構成するコア蛋白遺伝子上流の precore-core 領域から翻訳開始された前駆体が小胞体で切断されたものである。HBe 抗原は免疫寛容を誘導してい

表 HMV DNA 定量法に用いられるキットとその測定単位 (2006 年 10 月現在)

測定方法名	キット名	販売会社	測定単位	測定範囲	copy/ml 換算 (参考値)
(現行キット)					
PCR 法	アンプリコア HBV モニター	ロシュ・ダイアグノスティクス社	log copy/ml	2.6 ~ 7.6	1,000 ~ 4,000,000
TMA 法	DNA プローブ [FR]-HBV	富士レビオ社	LGE/ml	3.7 ~ 8.7	5,000 ~ 500,000,000
bDNA 法	Quantiplex HBV ver1.0	バイエルメディカル社	MEQ/ml	0.7 ~ 3.800	700,000 ~ 5,000,000,000
(発売予定キット)					
TaqMan PCR 法	コバス TaqMan	ロシュ・ダイアグノスティクス社	未発表	未発表	未発表
bDNA 法	VERSANT® HBV DNA 3.0 Assay	バイエルメディカル社	IU/ml	360 ~ 17,900,000	2,000 ~ 100,000,000

PCR, Polymerase Chain Reaction ; TMA, Transcription Mediated Amplification ; LGE, Log Genome Equivalent ; MEQ, Mega Equivalent ; bDNA, branched DNA ;

る可能性があり、HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性へ SC するとしばしば HBV DNA 量は著明に減少する⁴⁾。しかし、HBe 抗原が陰転しても HBV DNA が減少して肝機能値が正常化するとは限らず、慢性肝炎が持続することもある。HBe 抗原非産生変異として、precore 領域の変異(28 番目のアミノ酸に停止コドン)や core promoter 領域の変異(nt1762 および nt1764 の二重変異)が知られている。HBe 抗体への SC や肝炎の劇症化はこれらの変異のみでは説明できず、詳細は未だ不明である。変異の測定には PCR enzyme linked mini-sequence assay (PCR ELMA) 法と特異プローブ法を組み合わせたキット (MBL 社製) などが用いられる。

③Genotype および subgenotype

従来 HBV 株を分類する目的で HBs 抗原の抗原性にに基づき serotype が測定されていた。これは共通抗原である a と対立する抗原の d と y, r と w などの組み合わせで表現されていた。しかし HBV のポリメラーゼは proof reading 機構を有さず HBV には変異がみられること、serotype は数塩基の変異で変化してしまうことが明らかにされ、分子生物学的手法の進歩と相まって genotype が重視されるようになった⁶⁾。Genotype は全ゲノムで 8% 以上の相違があることを基準として分類され、現時点では A から H まで 8 種類の genotype が知られている⁷⁾。さらに各 genotype 内で subgenotype に分類されている。地理的には genotype Aa はアジアやアフリカ、Ae はヨーロッパ、Ba は中国南部からインドシナ半島、Bj は日本、Ce は日本、中国南部からインドシナ半島、Cs は中国北部から韓国に分布する。Genotype D は地中海沿岸から中近東、E は西アフリカ、F は中央および南アメリカ、G はフランスなど、H は中南米などでみられる。Genotype によって臨床経過や治療に対する反応性に差があるとの知見が集積しつつある。日本で最も多いのは genotype Ce である。Genotype C は B に比べて HBe 抗原から HBe 抗体への SC が遅れる傾向があり、B よりも肝硬変・肝細胞癌の頻度が高いとされるが報告によって異なる結果もあり、今後はより精度の高い解析が望まれる。海外からの輸入感染例では genotype に注意を払うことが望ましい。Genotype の判定法には RFLP 法、oligo probe 法、genotype 特異的モノクローナル抗体を用いた EIA 法、ダイレクトシーケンス法などがある。

④YMDD 変異解析

ラミブジン治療を行うと DNA ポリメラーゼに変異を来たした株が検出されることがある⁸⁾。最も良く知られた変異は活性中心にある YMDD モチーフの 552 番アミノ酸 M が V あるいは I へ変異するものである。なお変異株が出現してもラミブジン治療を継続していると HBV DNA 量は低値が保たれることが多く、変異株の出現が必ずしも治療の不成功ではない⁹⁾。変異株の測定法は PCR ELMA 法、LiPA 法などである。

⑤D 型肝炎ウイルス

ごくまれに D 型肝炎ウイルスの混合感染による重症化の報告がみられ、HDV RNA などが検索対象となる。

3. 感染経路

HBV は基本的には血液を介して感染する。高ウイルス量の HBV キャリアでは、ごく微量の血液が未感染者の傷口に付着することにより感染する可能性がある。また特殊な例ではあるが、アトピー性皮膚炎に罹患している場合、HBV の水平感染源になったり、被感染者になったりするリスクが高まる可能性がある¹⁰⁾。HBV の感染経路は以下の 5 つに分けられる。

(1) 母子感染¹¹⁾

感染経路として最も重要である。HBs 抗原陽性の妊婦全体では母子感染率は 20~30% 程度であるが、妊婦が HBe 抗原陽性の場合には母子感染により 80~90% は HBV キャリアになる。また、妊婦が HBe 抗体陽性の場合の母子感染率は 10% 未満であり、その多くは一過性の感染であるが、ごくまれに劇症肝炎を発症することがある¹²⁾。出生後早期の予防処置によりほとんどの母子感染を予防することが可能である。ただし、現時点でも胎内感染例と一部の産道感染例は予防することが不可能である。

(2) 家族内感染

HBV は性行為により感染するため、夫婦間感染も重要な感染経路である¹³⁾。特に HBe 抗原陽性者では高率に夫婦間感染がみられ、大半の配偶者は結婚後 5 年以内に HBs 抗体を獲得する。

父親が HBV キャリアの場合には父子感染することがある。その他の家族が HBV キャリアの場合も含めて、ひげ剃りや歯ブラシの共有など少量の血液を介して家族内感染する可能性がある。近年母子感染例が減少したことから、このような家族内の水平感染が重要視されるようになってきている¹⁴⁾¹⁵⁾。

家族内の水平感染は母子感染ほど感染率が高くないが、キャリアのウイルス量が高値である場合には感染する確率が高くなり、重症肝炎や劇症肝不全を発症したという報告もある。家族内にキャリアが居る場合は HB ワクチン