

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17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 大戸 齊

平成20（2008）年3月

## 目次

### I. 総合研究報告

1. C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究－3年間のまとめ -----1  
大戸 斉
  
2. 分担研究者別の3年間のまとめ
  1. 小児期肝炎ウイルスの感染経路、臨床像、感染防止に関する研究－第1編－  
わが国におけるB型肝炎ワクチン接種戦略 -----19  
白木 和夫、長田 郁夫、飯塚 俊之、岡本 学、村上 潤、神崎 晋
  
  2. 小児期肝炎ウイルスの感染経路、臨床像、感染防止に関する研究－第2編－  
小児のB型肝炎ならびにC型肝炎に関する全国アンケート調査 -----28  
白木 和夫、長田 郁夫、飯塚 俊之、岡本 学、村上 潤、神崎 晋
  
  3. 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 -----37  
大戸 斉、白木 和夫、藤澤 知雄、工藤 豊一郎、田尻 仁、溝上 雅史、  
長田 郁夫、木村 昭彦
  
  4. C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染における感染児の転帰 -----72  
大戸 斉、石井 勉
  
  5. B型肝炎ウイルス母子感染予防法の緊急再検討 ー対策漏れゼロを目指してー ---75  
稲葉 憲之
  
  6. 筑波大学関連施設におけるC型およびB型肝炎ウイルス母子感染の現況 -----80  
およびB型肝炎ワクチンのユニバーサル接種の試行  
松井 陽、工藤 豊一郎、須磨崎 亮
  
  7. C型肝炎母子感染例におけるPEG-IFN療法の経験 -----88  
藤澤 知雄、乾 あやの、十河 剛、小松 陽樹
  
  8. 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 ---94  
「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  
溝上 雅史、田中 靖人、後藤 健之、日下部 篤宣、伊藤 孝一

9. 小児 B 型肝炎の診療ガイドライン作成 -----114  
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  
田尻 仁、恵谷 ゆり、清原 由起

10. 14年間にわたる鳥取県C型肝炎母子感染防止事業の前方視的疫学調査研究 --119  
長田 郁夫、村上 潤、飯塚 俊之、神崎 晋、白木 和夫

11. HCV 母子感染例の臨床的検討 -----134  
木村 昭彦、大和 靖彦、山下 優美

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

## III. 研究成果の刊行物・別冊

## I. 総合研究報告書

### 1. C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究

C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究 - 3年間のまとめ

主任研究者 大戸 斉 福島県立医科大学医学部

研究要旨

- 1) 分担研究者各施設において妊婦C型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査を前方視的調査にて行った結果、陽性率は0.4～0.7%であった。これらHCV-RNA陽性妊婦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率(母子感染率)は施設により差があり、5.7～22.2%であった。これらの症例を集計すると335例となり、34例(10.4%)の児に感染が成立した。また小児HCV感染症調査結果より感染経路としての母児感染は68%で近年はその比率は上昇していることが判明した。
- 2) HCV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、母子感染率が帝王切開より経膈分娩に有意に高かった。
- 3) HCV持続感染児において、3歳までにウイルスが消失した脱キャリア例は23%(73例中17例)であった。今後ウイルスが消失する機序に関して検討が必要であると考えられた。
- 4) PEG-IFNによる治療は36例のHCV感染児に対して施行し、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、治療脱落例は2例のみであった。
- 5) 分担研究者施設における前方視的調査では、妊婦HBs抗原陽性率は0.5%であった。児の母子感染率は2.2%であった。また、小児HBV感染症の疫学調査より家族内水平感染の重要性が明らかとなった。現在HBワクチン早期接種の臨床試験はに、51症例が登録され良好なHBs抗体価の上昇が得られており、今後症例数を増やすとともに、小児HBV感染症の現状をふまえ、universal化をも視野に入れた更なる検討が必要である。
- 6) B型肝炎感染児の診療のうえで指診となる小児B型肝炎の診療ガイドラインを作成した。

分担協力者

- |       |                       |
|-------|-----------------------|
| 白木 和夫 | 鳥取大学名誉教授              |
| 稲葉 憲之 | 獨協医科大学病院 病院長          |
| 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。

#### 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ウイルス学的検査、肝機能検査を行い、長期的なウイルスの増減、ウイルス変異の動向、肝障害の程度についての長期予後を追跡調査する。また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も検討する。

#### 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。また、小児期における B 型肝炎水平感染症例の検討も行なう。さらに、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回のみの接種し、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ヵ月、12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月の時点での 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) HCV のキャリア妊婦率、小児における HCV 数および HCV 母児感染率

各分担研究者施設における前方視的調査では、妊婦 C 型肝炎ウイルス抗体検査陽性率は 0.4% から 0.6% で、研究班全体としては 0.6% であった。さらに同じく前方視的調査にて、妊婦中の HCV-RNA 陽性妊婦の割合は 0.3% であった(表1)。小児 HCV 感染症に対する疫学的調査のために行った全国アンケート調査結果より、小児 C 型肝炎 136 例においては、感染経路は母子感染 68%、家族内感染 1%、輸血を含む医原性感染 24% で、輸血感染例が減少し、母子感染例の比率が増加していることが判明し、母子感染予防対策の向上が望まれた(表2)。

次に紹介例も含んだ HCV-RNA 陽性妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査し、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、分担研究者各施設で 5.7% から 13.7% であり、研究班全体としては

10.1% であった(表 3)。

#### 2) HCV 母子感染危険因子

母体ウイルス量、母体輸血歴、分娩様式、母体の手術歴および輸血歴、serotype、分娩時間、出血量、胎盤重量、さらに在胎週数、出生体重について検討した(図1、図2)。母体ウイルス量は感染群で有意に多かった。分娩様式に関しては、全例を対象とした場合には様式間での違いはなかったものの、妊婦血中ウイルス量が 250KIU/ml 以上の高ウイルス症例を対象として検討した結果では、経膈分娩例では帝王切開よりも有意に感染率が高かった。また同胞間の検討からは、前回の分娩で母子感染した際には、次子も母子感染する率が高くなる可能性が見出された。

#### 3) HCV 感染児の経過

5 施設から報告があり、0% から 50.0% の児で、6 ヶ月から 3 歳までに血中 HCV-RNA が陰性化する脱キャリア例が認められた。班全体としての脱キャリア率は 23.2% (17/73 例) であった(表 4)。また、血中ウイルスが陰性化したのちに再度陽性となるウイルス再陽転化例が 3 例認められ、陰性化期間は 2 から 12 ヶ月であった(表5)。トランスアミナーゼ(ALT)の変動は感染児により異なるものの、乳児期に中等度以上の上昇(ALT > 100IU/L)をきたす児を約半数認め、以後 3~4 歳頃までに徐々に沈静化していった。また長期経過観察可能であった症例では学童期後半になり再度 ALT が上昇してくる症例もみられた。

組織学的に検討しえた 6 例(平均 7.8(3.0~13.8)歳)において ALT 値の平均値は 40(20~92)IU/L と正常から軽度上昇しており、肝組織像はヨーロッパ分類では chronic persistent hepatitis 3 例、chronic active



hepatitis が 3 例であり、このうち 1 例は 8 歳 10 カ月時点で既に一部の肝小葉構造に改築が認められた。

4)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」は有用な指針であり、世界への情報発信を目的に Pediatrics International 誌への掲載を行なった。

#### 5) 母子感染児への PEG-IFN 療法(表6)

36 症例に 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。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 2 例であった。

#### 6) 小児 HBV 感染症の実態

小児 HBV 感染の全国アンケート調査結果(表 7)では小児 B 型肝炎 190 例の回答が得られ、感染経路としては母子感染が 68%と高率であった。しかし注目すべきは、父子感染を含めた家族内感染も 15%に認められたことである。さらに各分担研究者より、HBV genome 解析にて同定された家族内感染例 10 例の報告があり、感染児の経過はキャリア化例 6 例、重症肝炎 3 例、HB 関連膜性腎症 1 例であった。

次に妊婦 HBV 感染率、母児感染率を検討した(表 8)。妊婦 HBs 抗原陽性率は 0.5%であった。HBs 抗原陽性妊婦からの出生児は 6 名で 2.2%、うち HBe 抗原陽性妊婦からの感染が 5 例であった。

#### 7) 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(図3)

平成 19 年 1 月現在、51 例の症例(男児 24 例、女児 27 例)が登録され、46 例でワクチンの接種を完了した。接種完了後に脱落した例が 3 例みられた。母 HBe 抗原陽性例は 12 例であった。1 ヶ月時に HBs 抗原が陽転化した 1 男児例があり、胎内感染例と考えた。月齢 1 ヶ月の平均 HBs 抗体価は、EIA 法 199.9mIU/ml (n=15)、CLIA 法 145.9mIU/ml (n=25)、CLEIA 法 207.6mIU/ml(n=2)、4 ヶ月時の平均 HBs 抗体価は、EIA 法 681.5mIU/ml(n=11)、CLIA 法 411.2mIU/ml (n=23)、CLEIA 法 1323.2mIU/ml(n=4)、12 ヶ月時の平均 HBs 抗体価は EIA 法 614.1mIU/ml(n=5)、CLIA 法 154.5mIU/ml(n=6)、CLEIA 法 291.8mIU/ml (n=2)であった。これまでに有害事象の報告はない。

各分担研究者の研究結果の 3 年間のまとめは別に示す。

#### D. 考察

本研究における前方視疫学調査の結果では、施設により若干の幅はみられたが、妊婦 HCV 抗体陽性率は 0.4%から 0.6%、HCV-RNA 陽性率は 0.2%から 0.7%であった。各施設の結果を集計すると各々 0.6%、0.3%であった。地域による差異は多少あるものの抗体陽性率は一定に推移している。次に述べる母子感染率の結果と併せると、HCV 母子感染による感染児数は今後も一定数予想される。また、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による比率は、他の感染経路が減少したために、近年において更に高く、今

後も母子感染予防対策の向上が引き続き望まれる。HCV 母子感染率については、分担研究者各施設で5.7%から13.7%であり、研究班全体としては10.1%(34/335例)であった。本研究班における従来の報告と同様であり、また諸家の報告と変わらず、母児感染率は確定した値である。

母児感染危険因子としての妊婦 HCV-RNA 量は、従来の報告同様に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、HCV-RNA 量 $\geq$ 250KIU/mL の高ウイルス量妊婦における経膈分娩と帝王切開での比較を行ったところ、帝王切開での出生児において有意に感染率が低い結果が得られた。これは、高ウイルス量妊娠分娩における感染リスクの回避において分娩様式による感染防止介入の可能性を示唆するものである。「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」では帝王切開による母体合併症のリスクと HCV 感染児の予後を比較し、感染回避の手段として積極的に帝王切開を推奨しなかった。日本産科婦人科学会周産期委員会により C 型肝炎ウイルス母児管理指導指針への見解では、患者家族に十分な説明を行った上で分娩様式の決定を行うこととされており、分娩様式の選択が母児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、今後も症例を重ね帝王切開による感染回避のエビデンスレベルを高める研究が必要である。

HCV 感染児のウイルスの動態、トランスアミナーゼ(ALT)等の臨床経過を追跡調査した結果、ウイルスが消失した脱キャリア例は23.2%(17/73例)にみられた。各分担研究者によって陰性化率が0.0%~50.0%と大きく異

なっていることに関しては、検討する感染児例が6例から20例と少ないことが要因として考えられる。しかしウイルスが消失する機序はいまだ不明であり、今後児やウイルス側の要因について検討が必要であると考えられた。一方、ウイルスが陰性化した後に再陽転した児が3例みられ、脱キャリア例の慎重な経過観察の必要性が再確認された。トランスアミナーゼの変動は、感染児により異なるものの、乳児期に軽度の上昇を示すものが約半数、その中でも中等度以上の上昇を示すものが3分の1みられた。これらの症例でも3~4頃までには徐々に沈静化し肝炎症状を呈する例はみられなかった。このような感染児の臨床経過に関しては臨床現場では有用な情報であり、感染児の管理指導指針に追加記載されるべきものと思われる。

本研究班に報告された母子感染による小児 HCV 感染症に対する PEG-IFN 療法は、36 症例に達している。成人例と異なり副作用は軽微で、治療を継続することが易く、また治療を完了した症例では、高率に著効例は高率である。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のある施設での治療が必要である。

小児 B 型肝炎例の全国アンケート二次調査の結果より、母児感染による HB 感染経路の再確認がなされたが、それ以上に家族内感染を含む水平感染経路の重要性が明らかとなった。

しかし一方小児科診療実地にて B 型肝炎罹患児に遭遇する機会は近年減少してきており、

患児本疾患診療にあたっての指針の必要性があった。そこで2007年に「小児B型肝炎の診断指針」を、本疾患を診察および治療する際のガイドラインとして作成した。

また、本研究班ではHBV母児感染防止対策におけるHBワクチン早期接種法の検討を行なっているが、現在および将来におけるワクチンのuniversal化も視野にいたした検討の必要性が生じている。現在までにHB早期ワクチン接種の検討には51症例が登録され、ウイルス感染防御抗体としてのHBs抗体価の上昇が十分得られている。

#### 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0.6%、HCV-RNA陽性妊婦は0.3%であった。ウイルス陽性妊婦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率(母子感染率)は、10.1%であった。小児側からのHCV感染経路としての母児感染は68%で近年はその比率は上昇している。

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膈分娩が有意に多かった。

3) HCV持続感染児において、3歳までにウイルスが消失した脱キャリア例は23.2%であり、分担研究者間で大きな違いがみられた。今後ウイルスが消失する機序に関して検討が必要であると考えられた。また、感染児のトランスア

ミナーゼ等の臨床経過について特徴的な知見が得られた。

4) PEG-IFNによる治療は36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2例のみであった。

5) 小児HB感染症における水平感染の重要性が疫学調査より明らかとなった。現在HBワクチン早期接種の臨床試験に、51症例が登録され良好なHBs抗体価の上昇が得られている。今後症例数を増やすとともに、universal化をも視野に入れた検討が必要である。

6) B型肝炎感染児の診療のうえで指診となる小児B型肝炎の診療ガイドラインを作成した。

#### 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, 2007
- 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

28) Kusakabe A, Tanaka Y, Goto K, Mizokami M et al., Virological features of hepatitis B virus-associated nephropathy in Japan. J Med Virol. 79: 1305-1311, 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  $\alpha$  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  $\alpha$  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. ミルクアレルギー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-IFB $\alpha$ 2b+リハ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, Tajiri 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)

26) 日下部 篤宣、田中 靖人、折戸 悦郎、菅内 文中、坂本 知行、新海 登、岡本 泰幸、後藤 健之、田尻 仁、村上 潤、奥瀬 千晃、四柳 宏、城 卓志、溝上 雅史: 本邦におけるB型肝炎ウイルス関連腎症6例のウイルス学的検討. 平成19年5月31日 第43回日本肝臓学会総会. 東京

27) 日下部 篤宣、田中 靖人、折戸 悦郎、菅内 文中、後藤 健之、坂本 知行、新海 登、松浦 健太郎、中尾 春壽、野尻 俊輔、宮木 知克、千田 勝博、城 卓志、溝上 雅史: 当院におけるB型肝炎ウイルス関連腎症2例のウイルス学的検討. 日本消化器病学会東海支部第107回例会 平成19年11月17日. 名古屋

28) 田中靖人、杉山真也、溝上雅史. シンポジウム2: 急性B型肝炎におけるウイルス遺伝子多様性と臨床的意義. 第36回日本肝臓学会東部会. 平成18年12月9日. 東京.

29) 田中靖人、折戸悦郎、溝上雅史. シンポジウム6: ウイルス肝炎進展因子の解明 HBV genotypeによるウイルス増殖効率及び蛋白合成能の違い-複製モデルを用いて 第10回日本肝臓学会大会、平成18年10月

11-12 日. 札幌.

30) 菅内文中, 田中靖人, 溝上雅史 シンポジウム5: 劇症肝炎の抗ウイルス療法 劇症肝炎における B 型肝炎ウイルス遺伝子型の特徴と抗ウイルス療法の適応  
第 10 回日本肝臓学会大会, 平成 18 年 10 月 11-12 日. 札幌.

31) 杉山真也, 田中靖人, 溝上雅史. ワークショップ 1: ウイルス性肝炎研究の最先端. B 型肝炎ウイルス遺伝子型による複製効率の違い-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いて-. 第 42 回日本肝臓学会総会. 平成 18 年 5 月 25-26 日. 京都.

32) 田中靖人, 小笹貴士, 伊藤清顕, 菅内文中, 折戸悦朗, 溝上雅史. パネルディスカッション: 劇症肝炎をめぐる諸問題 B 型劇症肝炎に寄与するウイルス因子の検討. 第 32 回日本急性肝不全研究会. 平成 18 年 5 月 24 日. 京都.

33) 田中靖人, 溝上雅史. シンポジウム: 治療戦略に直結する臨床検査 肝炎ウイルス遺伝子検査に基づいた診療. 第 45 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会. 平成 18 年 3 月 5 日. 浜松.

34) 伊藤孝一, 後藤健之, 杉浦時雄, 今峰浩貴, 安藤直樹, 植田昭仁, 水野晴夫, 大野敏行, 杉山幸八郎, 戸苺創. PEG-IFN 単独療法中, 一過性の HCV-RNA の陰性化を認めたが, 肝障害の悪化により治療を中止せざるを得なかった HCV 母子感染男児例, 第 10 回東

海小児感染症研究会, 2006, 名古屋

35) 杉浦時雄, 金原有里, 岸本恵美子, 清澤秀輔, 野村真祈子, 野村孝泰, 牧野泰子, 村田水紀, 小野景子, 竹内 幸, 安田和志, 幸脇正典, 伊藤 剛, 山田拓司, 藤田直也, 後藤健之, 小山典久. PEG-IFN が有効であった C 型肝炎ウイルス関連糸球体腎炎の 1 女児例, 第 33 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2006, 大阪

36) 伊藤孝一, 後藤健之, 杉浦時雄, 三宅能成, 安藤寿啓, 稲垣晴代, 水谷文彦, 河辺義和, 杉山幸八郎, 戸苺 創. 当院における最近 23 年間の小児 HBV 感染例の検討, 第 109 回日本小児科学会学術集会, 2006, 金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし



表1. 妊婦HCV感染率 ( prospective study )

	抗体陽性率	HCV-RNA陽性率
獨協医科大学	0.6% (594/94935)	
獨協医科大学		0.7% (9/1314)
筑波大学	0.4% (30/7436)	0.2% (17/7436)
鳥取大学	0.4% (129/29726)	0.3% (82/29726)
総計	0.6% (753/132097)	0.3% (108/38527)

表2. 小児のC型肝炎に関する全国アンケート調査

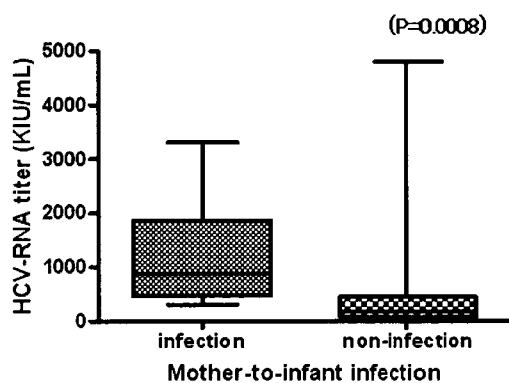
	西暦	総数	母子	家族	医原性		水平	不明	コメント
					輸血	その他			
対象↓	S58 1983	3			3				
	S59 1984	2			2				
	S60 1985	2			2				
	S61 1986	6	1		5				
	S62 1987	9	2		6			1	
	S63 1988	6			5			1	
	H1 1989	8	2		4		2*		*注射回し打ち1、STD疑1
	H2 1990	10	5		4			1	
	H3 1991	4	3					1	
	H4 1992	3	2		1				
	H5 1993	2	2						
	H6 1994	7	7						
	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				
	H16 2004	4	4						
対象↑	H17 2005	8	8						
	H18 2006	1	1						
	H19 2007	0							
合計		136	92	2	33	0	2	7	
(%)			(68)	(1)	(24)	(0)	(1)	(5)	

(鳥取大学医学部 白木 他)

表3. HCV母子感染率(紹介例も含む)

	母子感染率
福島県立医科大学	5.7% (7 / 123)
獨協医科大学	11.4% (13 / 114)
筑波大学	12.5% (2 / 16)
鳥取大学	13.7% (10 / 73)
久留米大学	22.2% (2 / 9)
総計	10.1% (34 / 335)

図1. 母子感染危険因子-1



母子感染例と非感染例の  
妊婦HCV-RNA量

分娩形式 (n=72)

	感染あり	感染なし
経産	9	42
帝王切-緊急c/s	1	20

p=0.2624

分娩形式、 $\geq 250$ KIU/mL (n=32)

	感染あり	感染なし
経産	8	12
帝王切-緊急c/s	0	12

p=0.0135

母子感染例と非感染例の  
分娩形式  
(経産と帝王切-緊急帝王切の比較)

図2. HCV母子感染危険因子-2

授乳方法: 母乳の有無 (n=71)			輸血歴 (n=69)		
	感染あり	感染なし		感染あり	感染なし
母乳あり:母+混	7	50	輸血歴あり	1	16
母乳なし:人工	2	12	輸血歴なし	8	44
	$p=1.0000$			$p=0.4347$	
手術歴 (n=57)			serotype (n=54)		
	感染あり	感染なし		感染あり	感染なし
手術歴あり	1	16	serotype 1	4	34
手術歴なし	6	34	serotype 2	3	13
	$p=0.6615$			$p=0.4105$	

	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

表4. HCV母子感染児の自然経過と転帰 (prospective study)

HCV母子感染児の脱キャリア率※

福島県立医科大学	0%	(0 / 6)
獨協医科大学	30.8%	(4 / 13)
大阪府立急性期・総合医療センター	20.0%	(3 / 20)
鳥取大学	27.3%	(3 / 11)
久留米大学	50.0%	(7 / 14)
総計	23.2%	(17 / 73)

※脱キャリア例: 3歳までに血中HCV-RNAが陰性化した症例

表5. HCV母子感染児のウイルス再陽転化例

	例数	陰性化 時期(月)	再陽転 時期(月)	陰性化持続 期間(月)
福島医大	1	12	14	2
獨協医大	1			
鳥取大学	1	12	24	12

表6. 感染児に対するPEG-IFN治療結果

	治療症例	著効(SVR)	中止症例
筑波大学	3	3 / 3	0
大阪府立急性期・ 総合医療センター	16	7 / 7	2 (無効1例、倦怠感1例)
済生会横浜市東部 病院こどもセンター	17	8 / 8	3 (無効2例、経済的理由1例)
総計	36	18 / 18	5

表7. 小児のB型肝炎に関する全国アンケート調査

対象 ↓	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			
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 (68)	20 (11)	8 (4)	4 (2)	7 (4)	5 (3)	17 (9)	