

表8. B型肝炎ウイルス家族内感染※例のまとめ

| | 症例数 | 予後 |
|----|-----|-------------------|
| 父親 | 8 | キャリア化(6), 重症肝炎(2) |
| 同胞 | 1 | HBV関連膜性腎症 |
| 祖母 | 1 | 劇症肝炎 |

※感染経路はHBV genome解析にて同定

表9. B型肝炎ウイルス母子感染の実態と転帰(筑波大学)

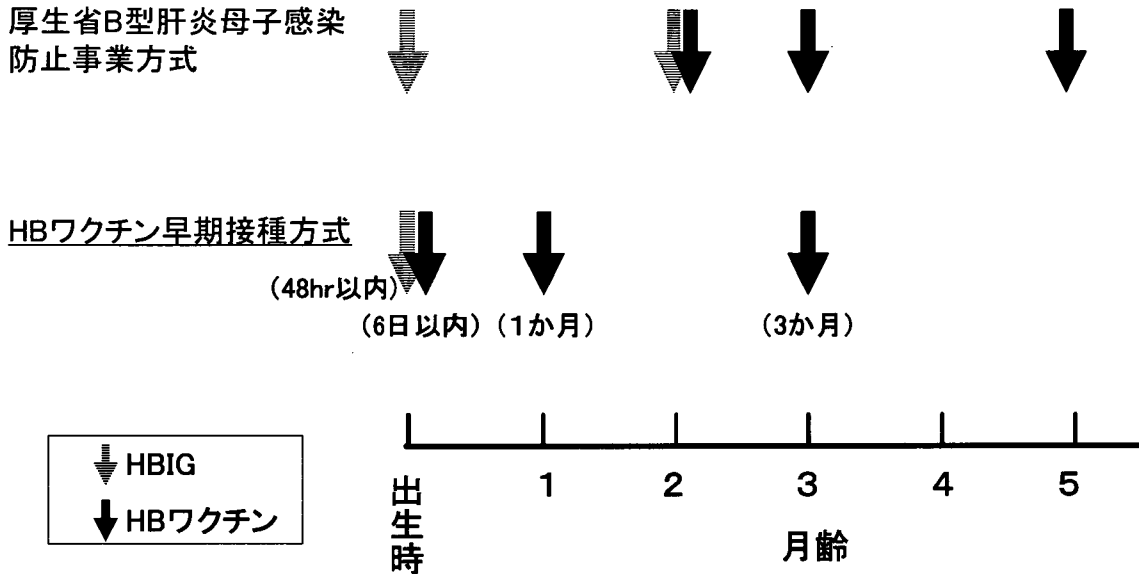
妊婦HBs抗原陽性率 (2005.1.1～2006.10)

| 分娩総数 | HBs抗原陽性 |
|------|-----------|
| 7436 | 0.5% (42) |

HBs抗原陽性妊婦から出生した児の感染率

| | 児総数 | 感染率 |
|---------|-----|----------|
| 筑波大学 | 42 | 4.9% (2) |
| 名古屋市立大学 | 98 | 4.1% (4) |
| 久留米大学 | 133 | 0% (0) |
| 総計 | 273 | 2.2% (6) |

図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



現在51例登録 46症例にて接種終了

表10. HBワクチン早期接種によるHBs抗体価の推移

登録症例数 51例 (男:女=25:26)
母体HBe抗原陽性 12 / 51例

| 検査月齢 | 平均HBs抗体価 |
|---------------------------|--|
| 1ヶ月到達症例数49 (有効解析症例)43 | CLEIA(mIU/ml) 178.8 CLIA(mIU/ml) 144.6 EIA(mIU/ml) 195.6 |
| 4ヶ月到達症例数45 (有効解析症例)38 | CLEIA(mIU/ml) 368.4 CLIA(mIU/ml) 619.0 EIA(mIU/ml) 681.5 |
| 12ヶ月到達症例数27 (有効解析症例)12 | CLEIA(mIU/ml) 291.8 CLIA(mIU/ml) 137.6 EIA(mIU/ml) 614.1 |

I. 総合研究報告書

2. 分担研究者の3年間のまとめ

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

分担研究者 白木和夫 鳥取大学
研究協力者 長田郁夫、飯塚俊之、岡本 学、村上 潤、神崎 晋
鳥取大学医学部周産期・小児医学

研究要旨

1985年から始まった厚生省B型肝炎母子感染防止事業の結果、母子垂直感染によるB型肝炎ウイルスキャリアは激減したが、近年の国際化の影響から、わが国のB型肝炎水平感染は減少せず、さらにB型肝炎ウイルスの遺伝子型が従来わが国には少なかったC型が増え、水平感染からキャリア化も起こることが知られ、わが国のワクチン接種戦略を再検討する必要性が生じた。

小児期のB型肝炎水平感染例を提示し、わが国における universal vaccination 導入の必要性について検討した。

わが国では1985年に始まったB型肝炎母子感染防止事業の結果、垂直感染によるB型肝炎ウイルスキャリアは激減した。しかし近年の国際化の影響から、性感染症としてのB型肝炎は減少していないのみならず、B型肝炎ウイルス(HBV) genotype の変化から水平感染後のキャリア発生も見られており、また小児でも水平感染が稀ならず見られる事態となった。

これまでわが国では垂直感染のみを対象としてHBワクチン接種が行われ、現在、国際的に一般化している universal vaccination は行われていない。また、母子垂直感染防止のため

のHBワクチン接種プロトコールも現在の国際的な方式とは大きく異なっている。

われわれはこの2点に関して検討をすすめているが、後者に関しては本研究班全体のプロジェクトとして大戸班長の下で共同研究が進められている。そこで本分担報告書においては universal vaccination の必要性ならびにその時期に関して検討したので報告する。

I. 小児期HBV水平感染症例の検討

A. 研究目的

前述のごとく母子感染症例は激減している

が、HBV 水平感染に対しては保険適応もないことから、積極的な予防処置は行われていない。

一方でアジア諸国を中心に HBV キ ャリアが多数存在しており、今後、国際交流が盛んになりこれらの国からのもちこみによる HBV 感染が懸念されている。

HBV 水平感染で HB 腎症、重症肝炎を呈した症例を報告する。

B. 研究方法

当科で経験した HBV 水平感染例2例について、臨床経過を報告する。患児と感染源と考えられた家族の HBV genotype を ELISA 法で測定した。また genome の相同性を名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学講座に依頼して解析した。

C. 研究結果

【症例1】:2 歳男児

現病歴:

保育園の検尿で蛋白尿を指摘され近医入院。血尿および蛋白尿((0.38~1.8g/日))が持続。また、血液検査で肝機能異常および HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性が判明。肝・腎生検を含めた精査加療目的で、1ヶ月後に当科に紹介入院した。

血液学的検査所見:

WBC 9200/ μ L, Hb 11.4 g/dL, Plt 27 万/ μ L, TP 5.4 g/dL, Alb 3.0 g/dL, T.chol 218 mg/dL, AST 108 IU/L, ALT 127 IU/L, LDH 306 IU/L, BUN 10 mg/dL, Cr 0.19 mg/dL, CRP 0.04 mg/dL, IgG 739 mg/dL, IgA 40 mg/dL, IgM 138 mg/dL, C3 59.4

mg/dL, C4 6.4 mg/dL, CH50 32 mg/dL, ANA <40 倍, 抗 DNA 抗体 <80 倍。

早朝尿所見:

Up/Ucr 6.01 mg/mg Cr, 沈渣 RBC 1-4/hpf.

ウイルスマーカー:

HBs Ag >2000 COI, IgM-HBc 0.4 COI, HBe Ag(RIA) 39 COI, HBe Ab(RIA) 0 %, HBV DNA(TMA) 8.4 LGE/ml. IgM-HA(-), HCV 抗体 (-), CMV-IgM(-), EBVVCA-IgM(-).

腎生検病理所見:

メサンギウム細胞の増殖、糸球体係蹄壁の肥厚、スパイク形成、基底膜の二重化を分節性に確認。蛍光抗体法では IgA, IgG, C3, C4, C1q が糸球体係蹄壁に沿って微細顆粒状に沈着。電顕では基底膜上皮下の高電子密度沈着物を確認。HBs 抗原, HBc 抗原の免疫染色は陰性。

以上から B 型慢性肝炎に伴う HBV 関連膜性腎症と診断。肝生検は母の同意が得られず未施行。

家族内検索で、兄は HBe 抗体陽性の HBV キ ャリア ((HBV-DNA 1.6×10^4 /ml(realtime PCR))と判明。父は急性肝炎の既往あり、妹は既感染であった(図1)。

兄弟間の HBV genome 相同性の解析:

Large S 91.8%, X-core 99.3% :genotype A

【症例2】:3 歳女児。

現病歴:

アトピー性皮膚炎の増悪に対し近医で治療されていた。約半年後に食欲低下, 39°Cの発熱, 腹痛あり, 当科受診。肝腫大を指摘され, AST 3148 IU/l, ALT 3051 IU/lと著しい高値を認めたため入院した。

血液学的検査所見:

WBC 4400/ μ l, Hb 14.1 g/dl, Plt 13 万/ μ l, AST 3148 IU/l, ALT 3051 IU/l, LDH 2701 IU/l, TB 1.0 mg/dl, ChE 122 IU/l, TBA 176 μ mol/l, ALP 1050 IU/l, γ GTP 83 IU/l, BUN 17mg/dl, Cr 0.32mg/dl, TP 6.6 g/dl, Alb 4.1 g/dl, PT 57.1%, APTT 42.8sec, Fbg 297mg/dl, FDP 12 μ g/ml, D-dimer 8.1 μ g/ml, NH3 56 μ g/dlとトランスアミナーゼ著増, 胆汁鬱滞, 凝固異常をみとめた。

ウイルスマーカー:

HBsAg 840.4 COI(+), HBeAg 0.7 COI(-), HBeAb 96%(+), HBV-DNA 5.4 LGE/ml(TMA法), IgM-HBc 抗体 8.0 COI. IgM-HA(-), HCV Ab(-), CMV-IgM(-), HSV-IgM(-), EBV VCA-IgM(-), EBNA-IgG(-), EBVEADR-IgG(-), パラインフルエンザ33(-)。

腹部超音波:

胆嚢腫大, 肝腫大あり

腹部単純 CT:

肝腫大のみ

以上より急性重症B型肝炎と診断した。家族内検索で, 父親は AST 49 IU/l, ALT 87 IU/l, TTT 14.4 KU, ZTT 15.7 KU, HBeAg(-), HBeAb 65.5%, HBV-DNA 7.3 LGE/ml(TMA

法)と HBe 抗体陽性慢性肝炎の状態, アトピー性皮膚炎を合併していた(図2)。父と患児は同じヘアブラシを用いて皮膚を搔爬していたことで感染が起こった可能性が考えられた。

【父子間の HBV genome 解析】

Large S 99%, X-core 100% : genotype C

D. 考案

HBV 母子感染に対しては HBIG および HB ワクチンによる予防が行われている。

父子感染を含む水平感染も症例報告されているが, 感染率や自然経過については明らかになっていない。また水平感染予防については健康保険給付の対象でなく, 多くの場合, 積極的な予防処置はとられていない。

今回の2症例はいずれも genome 解析で水平感染が証明され, また HB 関連腎症や重症肝炎を呈した症例であり, 水平感染を予防する意義があると考えられた症例であった。母子感染に比較すると水平感染の頻度は低いと思われるが, どのような症例がハイリスクであるか, また重大な合併症が予測されるかの検討は今後の課題である。

E. 結論

HBV 水平感染での HB 関連腎症例, 重症肝炎例が確認され, 水平感染予防処置も必要と考えられた。

II. Universal vaccination の必要性に関する検討

WHO が 1992 年, B型肝炎ウイルス(HBV) 感染制圧のためB型肝炎ワクチン(HB ワクチン)の universal vaccination を全世界の国々が

1997年までに実施するよう勧告してから、世界の多くの国々でHBワクチンのuniversal vaccinationが実施されている。わが国では世界に先駆けてHBVキャリア妊婦から出生したhigh risk児に対する母子感染防止が行われてきたが、universal vaccinationは行われていない。

1985年から始まったわが国のB型肝炎母子感染防止事業は極めて大きな効果を挙げて母子感染によるHBVキャリア発生を十分の一にまで激減させ、将来的にはわが国からB型肝炎を根絶できる可能性さえ考えられた。しかし最近でも性感染症としての急性B型肝炎は一向に減らず、その内 genotype Aによるものが増加の傾向を示し、慢性化するものが生じていることから、わが国でも universal vaccinationの必要性を検討すべき時期に至った。

HBV 感染防止戦略

HBV 感染防止の目的は大きく分ければ2つになる。一つは急性肝炎、劇症肝炎などの急性肝障害を減らすもので、他の一つはキャリアの発生を減らして、将来の慢性肝障害、すなわち慢性肝炎、肝硬変、肝癌を減らそうとするものである。

HBV の感染予防には、衛生環境を整備することとHBワクチン接種という二つの方策がある。輸血血液、血液製剤の徹底したスクリーニングによる輸血感染の根絶、注射針、注射筒、点滴セットその他の医療器材のデスポ化、歯科医療器材の完全消毒、鍼など民間療法での消毒の徹底、性感染防止教育の徹底、などによりHBV 急性感染症を大幅に減らせることは我が国の現状を見ても明らかである。

人口に占めるHBVキャリア数が多く環境衛生が整備されていない社会では、HBVによる急性感染症は医療経済的にも社会経済的にも大きな問題である。これを減らす目的には他の感染症対策と同様に、年齢に関係なく、その社会の全員にHBワクチンを接種(universal vaccination)して能動免疫を与えるのがもっとも効果的である。

他方、HBVキャリアを減らして、将来の慢性肝炎、肝硬変、肝癌といった社会的にも重要な慢性肝障害を予防するには通常的方式でのuniversal vaccinationだけでは有効でない。HBVの場合は、キャリアが存在し、しかもこのキャリアの成立がほとんど乳幼児期の感染に限られることから、他の予防接種のように生後ある期間経てからの接種開始では重要なキャリアを減らすには有効でない。

したがってHBV感染防止戦略は、急性肝炎、劇症肝炎の予防とHBVキャリア発生防止による慢性肝障害予防という二つの目的に明確に分けて考えるべきである。

HBVキャリア発生阻止の目的には、乳児期の感染防止が必須であるが、この場合は垂直感染防止と水平感染防止の二つを考えなければならない。母からその出生児への垂直感染防止でキャリアが減らせれば、その児から他の児への水平感染も減らせることになる。しかしその他の感染経路が多い社会環境(例えば一般人のHBVキャリア率が極めて高い社会など)の場合は、HBVキャリアでない母から生まれた児に対してもHBワクチン接種が必要となる(乳児期のuniversal vaccination)。

国際的に見たHBV感染予防対策

前述の如くHBVの感染防止対策はその社

会の HBV 浸淫度、衛生環境などにより当然異なり、それぞれの地域にもっとも適した方策が採られるべきである。

台湾は他の多くのアジアの国々と同様、HBV の高浸淫地域であった。台湾では 1984 年から HBe 抗原陽性 HBV キャリアからの high risk 出生児を対象としての母子感染防止が開始された。当時、台湾における一般人の HBV キャリア率は 10%以上の高率で、小児の水平感染も多かったことから 2 年後の 1986 年からは全ての新生児に対して HBV ワクチン接種が開始された。この結果、小児の HBs 抗原陽性率は 1984 年の 9.8%から、10 年後の 1994 年には 1.3%にまで激減した。台湾においては小児期の肝細胞癌が少なくないが、これも 1981-1986 年には 10 万人あたり 0.70 であったものが、1990-1994 年には 0.36 にまで低下した ($p < 0.01$)。

米国は全体としては HBV の低浸淫地域と考えられているが、ある人種社会、社会的グループではかなり高い HBs 抗原陽性率が知られている。1988 年 CDC は全ての妊婦の HBs 抗原スクリーニングを行い、その陽性の場合には生まれた児に HBIG と HB ワクチンによる感染予防を行うように勧告したが、実施率はかなり低かった。そこで戦略が変更され、1991 年からは全ての新生児に HB ワクチン接種を行う (universal vaccination) と共に思春期の小児に catch-up immunization を行い、これに加えて high risk の小児と成人にも HB ワクチン接種を行うこととした。また HB ワクチンを Expanded Program on Immunization (EPI) に含めることとして通常の予防接種と共にすべての小児に HB ワクチン接種が行われるようになった。The U.S. Public Health Service Advisory

Committee on Immunization Practice および the American Academy of Pediatrics は、最初の HB ワクチンを出生時、または生後 2 カ月時に第 1 回の DPT、ポリオワクチンと共に、第 2 回はその後 1 ないし 2 カ月に、そして第 3 回は生後 6-18 カ月に接種するよう勧告している。1992 年に WHO は世界すべての国で小児期に HBV に対する universal vaccination を行うように勧告し、そのゴールを 1997 年とした。

現在、世界の多くの国々で universal vaccination が開始されているが、我が国の他、英国など幾つかの HBV 低浸淫度の国では費用便益その他の理由からまだ実施されていない。

我が国における HBV 感染防止の経緯とその効果

我が国においては HBs 抗原が発見されるとすぐ、日本赤十字社輸血センターは積極的にスクリーニングを進め、近年は HBc 抗体の検査を行うようになって、輸血後 B 型肝炎はほぼ制圧された。そして医療器材のディスポ化も早くから行われ、この結果として医療に関連したと考えられる HBV の感染は激減した。したがって乳幼児に対する HBV 水平感染も現在の我が国ではキャリアからの家族内感染以外にはほとんどなくなったと考えられる。

日本肝臓学会「肝がん白書」の中の吉澤の報告によると 1995 年度の日赤血液センター初回供血者の HBs 抗原陽性率は年齢が高いほど高率であった。すなわち 50 歳以上では 1.23%、40-49 歳では 1.46%とかなり高率であったが、年齢が下がると共に低下し、30-39 歳で 0.84%、20-29 歳で 0.61%、16-19 歳では 0.44%と低率であった。これら年齢による

キャリア率の差は主として過去における水平感染の頻度の差によるものと考えられている。

妊婦がHBVキャリアである場合、我が国では約25%の出生児がHBVキャリアになっていたが、これには妊婦のHBe抗原、HBe抗体が関係していることは周知の如くである。すなわち妊婦がHBe抗原陽性のHBVキャリアであると生まれた児のおおよそ85%がキャリアになるのに対し、妊婦がHBe抗体陽性のHBVキャリアであると生まれた児がHBVキャリアになることは極めて稀であるが、6-8%の児は急性肝炎、時に劇症肝炎を発症する。したがってHBVキャリアの発生を防止するという目的には、HBe抗原陽性HBVキャリアである妊婦からの出生児に対する感染防止が費用便益的見地から最も効果的と考えられ、厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」が開始された。1985年6月から全国の妊婦のHBs抗原検査が公費で行われるようになり、これが陽性の場合にはHBe抗原検査を行い、1986年1月1日以降にHBe抗原陽性HBs抗原陽性妊婦から出生した児に対して感染防御処置が公費で行われることとなった。当時、出生直後の新生児にHBワクチン接種することの安全性を危惧する声もあり、HBワクチン接種開始は生後2ないし3カ月とされ、その後1カ月、3カ月の計3回の接種がきまった。そして出生時と生後2カ月にHBIGを投与するプロトコールが設定された。これは児のHBVキャリア化阻止に極めて効果の高いプロトコールであったが、現在諸外国で行われているプロトコールとは異なったユニークなものである。

本事業の結果、母子感染によるHBVキャリア率は事業開始前の0.26%から、事業開始9年後には0.024%と10分の1に低下したものと

推算されている。最近の学童、生徒のHBs抗原検査の結果は、出生年別にみるとこの推算値に一致している。

このように我が国の厚生省B型肝炎母子感染防止事業はHBVキャリアの新規発生の抑制に大きな効果を示したが、HBe抗体陽性キャリア妊婦からの出生児の一部に急性肝炎、劇症肝炎が発症することが明らかとなり、これに対しても感染防止をすべきであると考えられ、1995年4月、この事業の見直しが行われた。この結果、感染防止対象をHBVキャリア妊婦からの出生児全部に拡大すると共に、妊婦のHBs抗原スクリーニングを除いて、全ての検査、処置が健康保険適応に移管された。

前述のごとく国際的に一般に行われている母子感染防止のためのHBワクチン接種方式と、我が国で行われている方法とはかなり異なっている。大きな違いはHBワクチン投与開始時期の違いである。前述のような理由からこれまで我が国では生後2ヶ月以降にHBワクチン接種を開始してきたが、国際的には新生児期に開始するのが普通である。現在一般に使用されている遺伝子組み換えHBワクチンでは、生後5日以内の成熟児に接種しても十分のHBs抗体上昇が得られるので、生後間もなくからHBワクチン接種を開始してもほとんどの症例で感染防止に成功する。この場合、これまで出生時と生後2ヶ月の2回投与してきたHBIGは1回で済み、高価であり現在、不足がちなHBIGが節約できる。また出生時にHBワクチン接種を開始すれば3回接種でも生後3ヶ月以内に完了し、他の予防接種時期と重なることも減り、adherenceもよくなることが期待できる。そのため我々は現在、厚生省研究班でその基礎データを得るための前方視的研究を開始し

ている。

わが国における HB ワクチンの universal vaccination

前述のごとく我が国での HB ワクチン接種はもっぱら high risk 群を対象としているが、国際的には universal vaccination が一般的で、乳児期に行われる他の予防接種と一緒に接種している国が多い。特に HBV キャリア率の高い国々では、水平感染もまだかなりみられるので、乳幼児期の universal vaccination は HBV 感染の抑制に有用な方策と考えられる。

HBV キャリアをなくすことだけを考えれば、わが国においては今更 universal vaccination の必要性はあまりないと言えようが、急性 B 型肝炎に対する対応は別に考える必要がある。国際交流がさらに盛んになり、HBV キャリア率の高い国々からわが国に流入する人々がますます増えてくることが予想される。最近、都市部において性感染症としての急性 B 型肝炎がかなり報告され、しかも従来わが国にはあまりなかった HBV genotype A の比率が増えてきている。Genotype A の感染では成人でも約 10% が慢性化するといわれるので、このような経路での感染を予防するためには乳幼児ないし思春期前の universal vaccination を考慮すべきであろう。性感染症防止を主たる目的とするならば、嘗ての風疹予防接種のように中学生に universal vaccination すれば効果的であるが、最近、報告されている保育所での感染、父、祖父など家族からの水平感染を防止するには乳児期に universal vaccination する必要がある。しかし乳幼児に対しては現在でも各種病原体に対する予防接種の数が多く、更に接種回数を増やすことには抵抗がある。乳児期に HB ワ

クチンの universal vaccination を行うとすれば、他の予防接種との混合ワクチンを利用して接種回数を減らすべきである。

近年の HBV 感染疫学の変移に対応して、いずれわが国でも universal vaccination の導入が必須と考えられるが、どの時期に行うのが最善かについて早急に検討する必要がある。

おわりに

B型肝炎は感染症である。感染症の疫学は時代とともに、人々の暮らし方、文化の変遷とともに移り変わり、感染症対策も時の流れとともに見直す必要がある。

わが国における B 型肝炎母子感染防止事業は HBV キャリア発生防止に大きな効果を挙げてきたが、今後もそのプロトコルの改善を図りつつ、実施率が低下することの無いよう医療者、一般国民に PR を続けていく必要がある。これによりわが国国民の HBV キャリア率は更に極めて低くなることが予想されるが、これだけでは外国からの輸入感染に対応できない。

HBV 急性感染対策に universal vaccination が有効であることは明らかであるが、その実施には費用便益的検討のほか、わが国独特とも言える国民感情(保育所感染によるパニック、疎外など)を十分考慮する必要がある。実施する場合には、長期的視野に立てば乳幼児期の接種が基本であるが、目前の性感染症対策としては思春期前接種が必要であろう。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 白木和夫、大戸 斉、稲葉憲之、藤澤知雄、

田尻 仁、神崎 晋、松井 陽、森島恒雄、
戸蒔 創、木村昭彦、日野茂男. C型肝炎ウ
イルスキャリア妊婦とその出生児の管理な
らびに指導指針. 日本小児科学会誌.
109(1): 78-79, 2005

2) 白木和夫: 母子感染対策の現況—特に
潜伏感染ウイルスに関して. 臨床と微生物
32: 73-78, 2005

3) 白木和夫: 小児C型肝炎の現状と問題点.
総合臨床 54: 1901-1902, 2005

4) 白木和夫. C型肝炎と母子感染医学のあ
ゆみ 253: 1055-1056, 2005

5) 白木和夫. B型肝炎感染防止方略と
Universal Vaccination 肝炎ニュース (ウ
イルス肝炎研究財団) 23: 4-7, 2005.

6) 白木和夫: 肝炎ウイルスキャリアの妊産
婦および出生児をどう管理するか?—B型
肝炎、C型肝炎の診療ガイドライン—.
Medical Practice 23: 92-96, 2006.

H. 知的財産権の出題・登録状況

なし

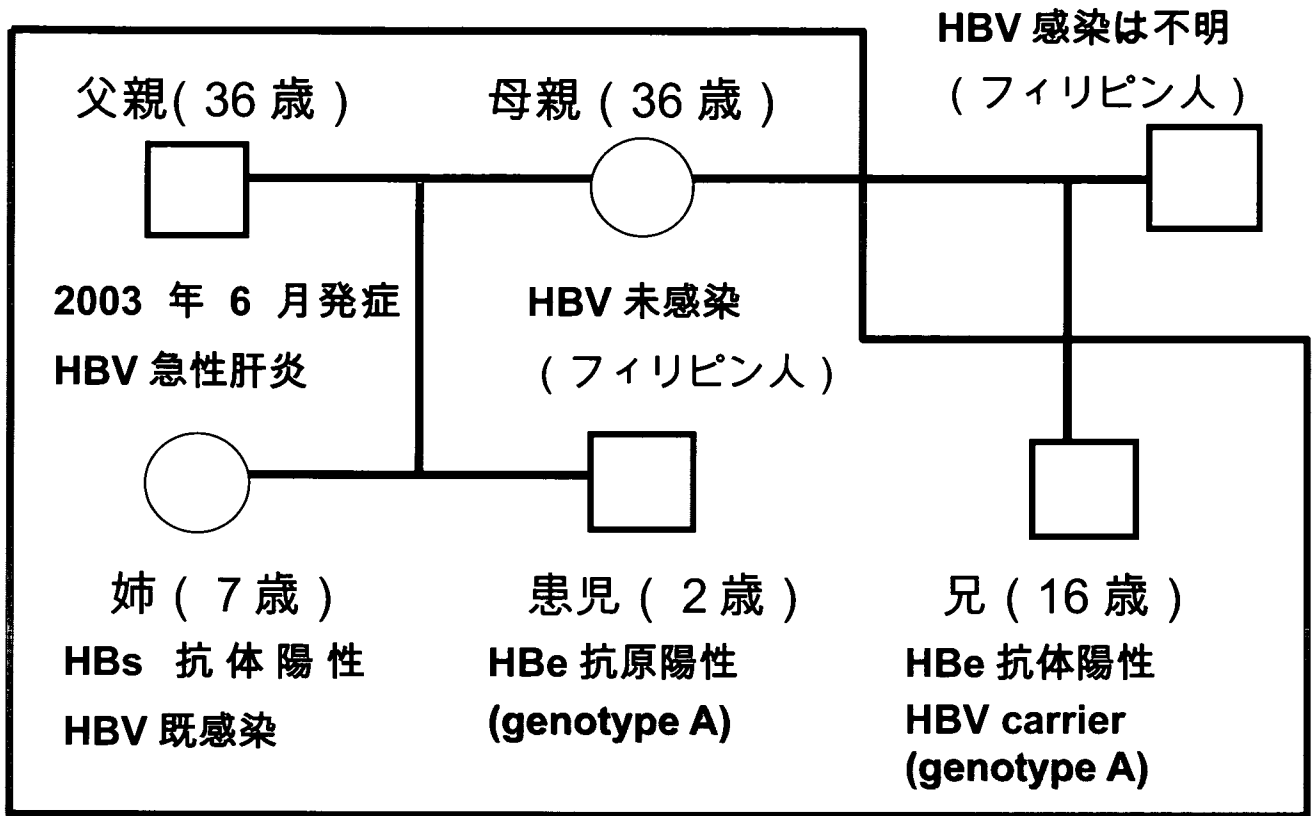


図1. 症例1の家族内の HBV 感染状況

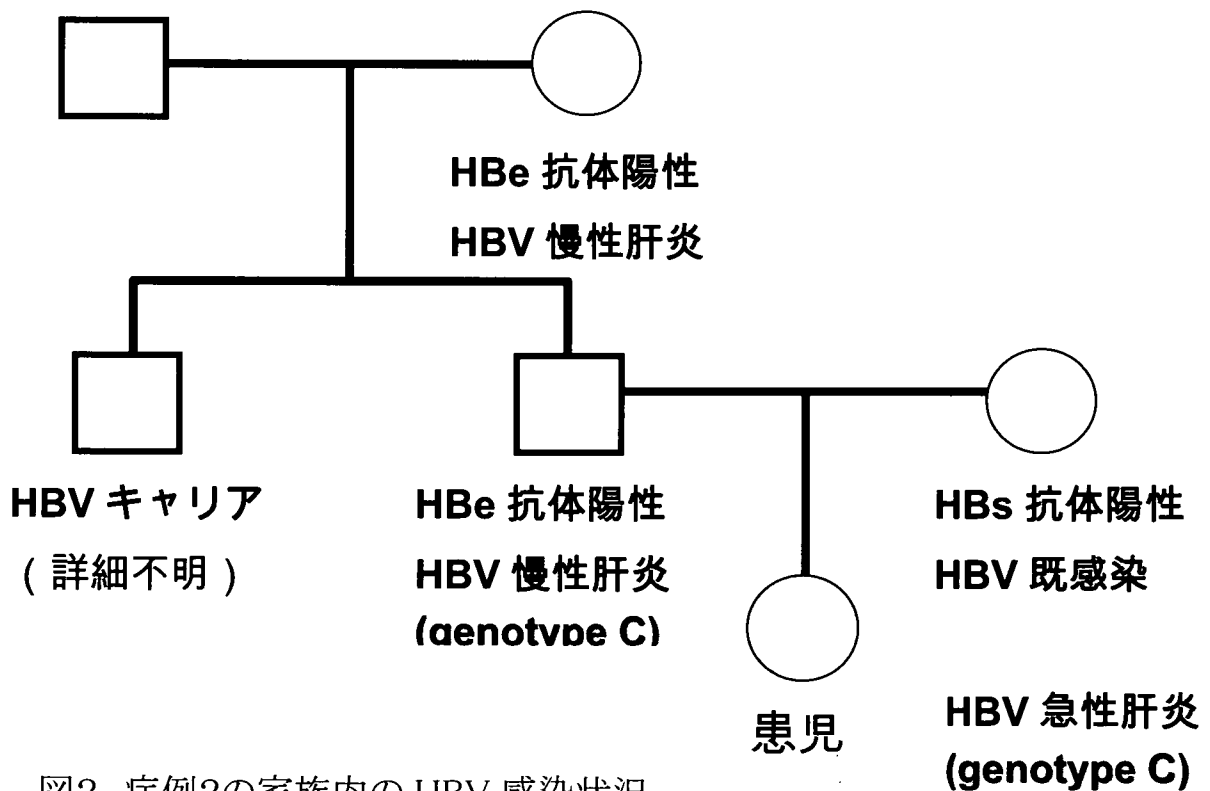


図2. 症例2の家族内の HBV 感染状況

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

分担研究者 白木和夫 鳥取大学
研究協力者 長田郁夫、飯塚俊之、岡本 学、村上 潤、神崎 晋
鳥取大学医学部周産期・小児医学

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型肝炎ならびに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。

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。

アンケート調査の対象症例は、2003年1月から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。

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ても登録した。

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発送し、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年間での新規発生は 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年間で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年間での新規発生は 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

(論文発表)

- 1) 白木和夫, 大戸 斉, 稲葉憲之, 藤澤知雄, 田尻 仁, 神崎 晋, 松井 陽, 森島恒雄, 戸刈 創, 木村昭彦, 日野茂男. C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出世児の管理ならびに指導指針. 日本小児科学会雑誌 2005; 109(1): 78-79
- 2) 白木和夫. 小児 C 型肝炎の現状と問題点. 総合臨床 2005; 54(6): 1901-1902
- 3) 白木和夫. C 型肝炎と母子感染. 医学のあゆみ 2005; 213(12): 1055-1056
- 4) 白木和夫. 肝炎ウイルスキャリアの妊産婦および出生児をどう管理するか? B 型肝炎, C 型肝炎の診療ガイドライン. Medical Practice 2005; 23(1): 92-96
- 5) 白木和夫. C 型肝炎 HCV 母子感染. 肝・胆・膵 2006; 52(1): 21-25
- 6) 白木和夫. 小児ウイルス肝炎のキャリアオーバー B 型肝炎, C 型肝炎を中心として. 肝臓 2006; 47(2): 71-77
- 7) 白木和夫. B 型肝炎ウイルス. 産婦人科の実際 2006; 55(3): 433-440
- 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 型肝炎の診断指針. 日本小児科学会雑誌 2007; 111(7): 949-958
- 9) 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
- 10) 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

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

12) 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.

13) 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

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

(学会発表)

1) 飯塚俊之, 村上 潤, 岡本 学, 細田淑人, 長田郁夫, 白木和夫, 神崎 晋, 松田 隆, 梶俊策 . C 型ウイルス母子感染小児の臨床経過に関する検討. 第 31 回日本小児栄養消化器肝臓病学会, 2004, 東京

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, 2007, 宮城

3) 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

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 | | 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 | *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 | | | |
| | 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\$ | | *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 | |
| | 対象↑ | 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 |
| 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 | | | | | |
| | 対象↑ | 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 | | | | | |
| 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) | |