

○前方視的研究

・出生児の経時的フォローアップ

HBs 抗体、抗原、肝機能など

本研究において出生児の保護者(キャリア母及び父親)がどちらの方法(厚生省方式、新方式)を選んでも対応可能な倫理的配慮は不可欠である。また、新方式を選んだ場合でも、生後3ヶ月における二回目のワクチン追加接種(計3回目のワクチン接種)に関しても選択の余地を残している。

また、当方式は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

当院では、Hbe 抗原陽性妊婦から出生した 10 名児に対し、千葉大方式による HBV 母子感染予防を行ってきたが、6ヶ月目の採血で全例において、HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性という結果を得ている。

また新方式では 5 名に施行し、4 名において 6 ヶ月目の採血で HBs 抗原は陰性、HBs 抗体が陽性で、母子感染予防効果が確認された。残りの 1 名はまだ出生 6 ヶ月にいたっていない。

D. 考察

新方式は a)HBV 母子感染の自然史、b)HBe 抗原陽性キャリア妊婦の出生児における HBIG 単独予防法の成績、c)新生児 HB ワクチン接種臨床試験による新生児免疫応答の証明、に基づいて立案された、EBM に合致した方法である。今回追加された症例における結果においても新方式が HBV 母子感染予防に十分な効果を持つことが示唆された。

E. 結論

新方式の予備試験ともいべき千葉大方式での臨床成績は厚生省方に比較して全く有意差が認められない。ワクチン接種を生後 24 時間以内(母子入院中)に開始し、月齢1ヶ月の追加ワクチン接種により、児は生後 3 ヶ月以内(投与 HBIG の有効期限内)に自前の HBs 抗体を獲得し、追加の HBIG 投与は省略出来、検査回数も厚生省方式に比して少ない。追加ワクチン接種は母子1ヶ月健診時に行うため、特別な通院を全く必要としない。即ち、経済的(年間約 9 億円の節約)、省力的(出産後の褥婦にとって通院は 1 回でも少ない方が良いことは言をまたない)、バイオハザードのより少ない(血漿製剤 HBIG 投与は一回)予防法である。更に重要なことは新方式では母子 1 ヶ月健診までに全てが終了し(一医師一施設完結型)、予防対策のために特別な通院を必要とせず、厚生省方式とは異なり「予防対策漏れ」が防止できるメリットがある。厚生省方式は生後 2 ヶ月、3 ヶ月、5 ヶ月に特別な通院を要し、従って他院(小児科)に紹介する確率が高くなり、これに出生児保護者の「意思」が加わり、「対策漏れ」が高くなるのは当然と言えよう。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(論文発表)

1) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 高見澤裕吉. 【ワクチンの接種法と有効性】 新生児に対する有効な HB ワクチン接種法 HBV 母子感染予防における出生時ワクチン接種法. 小児科 45 巻 9 号 Page1548-1553. 2004

- 2) 渡辺 博, 稲葉憲之. 【周産期の治療薬マニュアル】産科編 各論 合併妊娠の薬物療法 ウイルス性肝炎に対する薬物療法の基本的考え方. 周産期医学 33 巻増刊 Page318-319. 2003
- 3) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 庄田亜紀子. 【OB/GYN ウイルス感染症 外来診療マニュアル 2003】C 型肝炎ウイルス 母子感染としての HCV. 産婦人科の実際 52 巻 7 号 Page901-906. 2003
- 4) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能. 【感染対策】産婦人科医に必要な C 型肝炎(ウイルス)と B 型肝炎(ウイルス)の知識. 産婦人科治療 86 巻 4 号 Page844-849. 2003
- 5) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能. 【今, 求められる感染予防対策】母子感染予防 肝炎ウイルス. 産婦人科の実際 51 巻 12 号 Page2007-2016. 2002
- 6) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 稲葉不知之, 渡辺 博. 【母乳哺育】特殊条件下での母乳哺育 経母乳ウイルス感染. 産婦人科治療 85 巻 4 号 Page431-435. 2002
- 7) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能【妊婦の内科診療】セミナー/ポイントと注意点 感染症. Medical Practice20 巻 9 号 Page1553-1557. 2003
- 8) 西川正能, 大島教子, 稲葉不知之, 石川和明, 岡嶋祐子, 深澤一雄, 渡辺 博, 稲葉憲之. HCV 及び HGV キャリア化児の予後の比較. 日本産婦人科感染症研究会学術講演会記録集 20 号 Page94-95. 2003
- 9) 西川正能, 大島教子, 渡辺 博, 稲葉憲之. B 型肝炎ウイルス母子感染の予防法の再検討. 栃木県医学会々誌 34 巻 Page37-39. 2004
- 10) 西川正能, 大島教子, 渡辺 博, 稲葉憲之【OB/GYN ウイルス感染症 外来診療マニュアル 2003】G 型肝炎ウイルス 母子感染としての HGV. 産婦人科の実際 52 巻 7 号 Page987-992. 2003
- 11) 稲葉憲之. B 型肝炎ウイルス母子感染予防法見直しの動き—新稲葉方式—. 教育医事新聞 11.25, 2006
- 12) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 高見揮裕吉, 白木和夫. 周産期と肝炎ウイルス—特に B 型, C 型肝炎ウイルスについて—. 日本医事新報 4273 号:21-27, 2006
- 13) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 林田綾子, 林田志峯, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 根岸正実, 深澤一雄, 渡辺 博. 母子感染のスクリーニング 2) 肝炎ウイルス(HBV, HCV).: 産婦人科の実際 55: 1694-1700, 2006

2. 学会発表

- 1) 西川正能, 大島教子, 稲葉不知之, 石川和明, 岡嶋祐子, 渡辺 博, 深澤一雄, 前川岩夫, 稲葉憲之. 2 種のフラウウィルス—HGV, HCV キャリア化児の比較. 第 54 回日本産科婦人科学会総会 (東京) 4.6-9, 2002

- 2) 大島教子, 岡嶋祐子, 西川正能, 稲葉不知之, 石川和明, 田所 望, 深澤一雄, 渡辺博, 前川岩夫, 稲葉憲之. TT ウイルスの母子感染 欧米との感染様式の差異について. 第 54 回日本産科婦人科学会総会 (東京) 4.6-9,2002
- 3) 大島教子, 西川正能, 石川和明, 渡辺 博, 稲葉憲之. B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症した妊娠の一例. 第 43 回臨床ウイルス学会 (秋田)6.6-7,2002
- 4) 西川正能, 大島教子, 石川和明, 渡辺 博, 稲葉憲之, 岡嶋祐子. 2 種のフラビウイルスである HGV,HCV キャリア化児の比較. 第 43 回臨床ウイルス学会 (秋田)6.6-7,2002
- 5) 西川正能, 大島教子, 石川和明, 田所 望, 岡嶋祐子, 深澤一雄, 渡辺 博, 高見澤祐吉, 稲葉憲之. B 型肝炎ウイルス母子感染の予防法の再検討 省力性,経済性,安全性の向上を目指して. 第 55 回日本産科婦人科学会総会 (福岡)4,12-15, 2003
- 6) 大島教子, 西川正能, 渡辺 博, 稲葉憲之. 再興・新興肝炎ウイルス「母子感染」の比較検討. 第 44 回臨床ウイルス学会 (鹿児島) 6,26-27,2003
- 7) 西川正能, 大島教子, 渡辺 博, 稲葉憲之, 岡嶋祐子. B 型肝炎ウイルス母子感染の予防法の再検討. 第 44 回臨床ウイルス学会 (鹿児島) 6,26-27,2003
- 8) 西川正能, 稲葉憲之, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 大島教子, 田所 望, 岡嶋祐子, 深澤一雄, 渡辺 博, 高見澤祐吉. B 型肝炎ウイルス母子感染予防にワクチン接種は 3 回必要か. CDC 方式の更なる省力化,経済化を目指して. 第 56 回日本産科婦人科学会総会 (東京) 4,10-13,2004
- 9) 庄田亜紀子, 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆之, 多田和美, 田所 望, 渡辺博. HCV 母子感染の臨床的意義 自然史のエビデンスに基づいて. 第 56 回日本産科婦人科学会総会 (東京) 4,10-13,2004
- 10) 西川正能, 庄田亜紀子, 岡崎隆行, 大島教子, 渡辺 博, 稲葉憲之. B 型肝炎ウイルス母子感染予防におけるワクチン接種の検討. 臨床ウイルス学会 (大阪)6,12-13,2004
- 11) 西川正能, 稲葉憲之, 池田綾子, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 大島教子, 太田順子, 渡辺博. 更に簡略化された B 型肝炎ウイルス母子感染予防新方式の提案. 第 80 回日本感染症学会総会(東京) 4.20-21,2006
- 12) 池田綾子,稲葉憲之, 大島教子,西川正能, 庄田亜紀子,岡崎隆行,太田順子,渡辺博. C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦・出生児の取り扱い-厚労省班研究成果に基づいて. 第 80 回日本感染症学会総会(東京) 4.20-21,2006
- 13) 庄田亜紀子, 大島教子, 西川正能, 岡崎隆行, 稲葉憲之. HCV 母子感染の臨床的意義. 臨床ウイルス学会 (大阪)6,12-13,2004
- 14) 大島教子, 岡嶋祐子, 池田綾子, 岡崎隆

行 庄田亜紀子, 多田和美, 田所 望, 渡辺
博, 高見澤裕吉, 西川正能, 稲葉憲之. B 型
肝炎 (HBV) ウイルス母子感染予防の"もれ"防
止を目指して. 第 57 回日本産科婦人科学会
総会 (京都) 4, 2-5, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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
およびB型肝炎ワクチンのユニバーサル接種の試行

| | | |
|-------|--------------------|-------------------|
| 分担研究者 | 松井 陽(平成 17, 18 年度) | 筑波大学臨床医学系小児内科教授 |
| | 工藤 豊一郎(平成 19 年度) | 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

C型およびB型肝炎ウイルスの母子感染の最新の頻度を観察する目的で感染母体から出生した児について前方視的疫学調査を行った。C型肝炎ウイルス抗体陽性母体およびHBs抗原陽性母体の頻度はそれぞれ0.4%、0.5%であった。B型肝炎ウイルスではHBs抗原陽性母体から出生した42例のうち2例が感染したが、これら2例は外国人の母親から出生しており、適切な感染防止策を行ったにもかかわらず感染していた。わが国の人種の多様化によって肝炎の疫学に変化が見られており、B型肝炎ワクチンのユニバーサル接種の導入を検討すべきと思われる。そこで近年の知見を踏まえ、今後わが国での実施に耐えるユニバーサル接種のモデルを検討するため、試行を行った。

A. 研究目的

C型およびB型肝炎ウイルス(HCV およびHBV)母子感染は将来の肝炎、肝硬変、肝がん等の予防の上で重要であり、肝炎等克服緊急対策研究事業において従来より疫学研究が行われている。

疫学的状況は常に変化しており、HCV およびHBV 母子感染の今後の動向を把握するため疫学的研究を2005年1月より改めて行った。

その結果、わが国にはアジア諸国から多数のHBV感染者が流入していることが観察された。近年の性行為感染症の疫学を考え合わせ、HBVについてはわが国でもWHO加盟国の79%で採用されているユニバーサル接種を対策として検討すべきと考察、わが国での実施を念頭にシミュレーションを開始したので報告する。

B. 研究方法

1. および2. C型およびB型肝炎ウイルス母子

感染の前方視的疫学研究

筑波大学小児内科関連施設において、白木らによる「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」に則り分娩を予定した母体について HCV 抗体・HBs 抗原を検索し、抗体陽性の場合には HCV RNA を検索した。HCV RNA の定量には定量的 PCR 法(ロシュ社・アンプリコアモニター法)を使用した。

これらのマーカーが陽性であった場合に、通常の診療として病状の説明を行い、筑波大学医の倫理委員会において承認を得た様式を用いて妊産婦に本疫学調査への協力を依頼した。すなわち匿名での筑波大学への分娩時情報の提供を依頼し、文書で了解が得られた場合に研究に参加するものとした。

出生した児は通常の診療手順および白木らによる「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」に則り、定期的追跡および/または B 型肝炎ワクチン接種を受けた。

児に感染が発生した場合は専門性に鑑みて通常の診療手順に則り筑波大学小児内科を紹介受診するものとした。

(倫理面への配慮)

上記の手順およびこれに使用する様式については、「疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)」に則り、筑波大学医の倫理委員会において審議の上承認を得、筑波大学関連施設において承認を得た。

2. 母子感染による C 型肝炎例に対するインターフェロン治療

後方視的な発見例を含めて筑波大学小児内科に紹介された C 型肝炎例について 6 歳まで自然経過を観察し、自然治癒傾向がないことを確認した上でインターフェロン治療に関して利益・不利益の説明を行い、撤回可能な同意を書面で得たのち藤澤らの方法に則って1年間のペグ化インターフェロン単剤投与を行った。治療終了後は9カ月以上の経過観察を行った。

3. B型肝炎ワクチンのユニバーサル接種試行 <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いることを考慮し、チメロサルを含まないへ

プタバックス II(万有製薬)0.25ml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

1. C型肝炎ウイルス母子感染の前方視的疫学研究(表1)

2005年1月以後、筑波大学小児内科関連施設においてHCV RNA 陽性妊婦から出生した児は17例見出された。これらの児を最長16カ月間追跡し、2例の感染児を見いだした。HCV 抗体陽性妊婦は妊娠7,436例中30例(0.4%)であった。

HCV RNA 陽性妊婦からの出生児の追跡期間は1-16カ月であった。またHCV RNA 陽性妊婦のウイルス量は93-4,300(KIU/ml)、平均1,100(KIU/ml)であった。

2. B型肝炎ウイルス母子感染の前方視的疫学研究(表2)

HBs 抗原陽性の母親から出生した児は7,436例中42例(0.5%)見出された。このうち48時間以内の適切なHBIG接種にも関わらず42例中2例で感染がみられキャリア化した。HBs 抗原陽性の母親22例のうち中国人・ベトナム人などアジア系外国人が8例(36%)であり、感染例の母親は2例ともアジア系外国人であった。

3. 母子感染による C 型慢性肝炎例に対する インターフェロン治療

6歳から9歳の男児3例に対して約1年間のペグ化インターフェロン単剤投与を行った。ゲノタイプはいずれも1bであった。治療前ウイルス量は970-3,100(KIU/ml)と高値であった。治療開始後12週間目には3例とも血清HCV RNAは陰性化し、投与終了から6カ月間陰性を持続し、著効例と判定された。

9歳の1例で製剤の成分に関連すると思われる副反応(ALT値の上昇)を認めたが、投与終了後は消失した。

D. 考察

平成16年度肝炎等克服緊急対策研究事業における「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」総括研究報告書では、HCV抗体保有妊婦の頻度は概ね0.4-0.7%とされている。また、同事業において大戸らは、妊婦の世代が若くなると共に陽性率が低下する傾向にあったことを指摘している。

正確に対比すべき統計を欠くものの筑波大学関連各施設および筑波大学病院においてもHCV抗体陽性妊婦の頻度は従来に比べて低下傾向である。今後もこの傾向が持続するかどうかは継続した調査が必要であろう。

HCVに対する有効なワクチンは未だないが、感染例に対する治療は可能である。母子感染で小児期に慢性肝炎を発症した4例に対する治療結果は良好であった。自然治癒傾向のない母子感染例を初老期まで放置すれば著効率が低下することは想像に難しくなく、治療が成

功すれば病悩から解放される一方で、インターフェロン治療の歴史は未だ浅く、小児期に治療を行うことの長期的な弊害は未だ充分明らかになっていない。今後も観察を継続し、小児期に治療を行う利益と不利益を慎重に評価すべきと思われた。

B型肝炎ウイルス(HBV)についても感染母体は減少傾向にはあるが、HBs抗原陽性妊婦の内訳は変化しつつあり、国内の人種の多様化によりアジア諸国から感染例の流入が起きていた。

すなわち B型肝炎ウイルス母子感染防止事業が開始された当時、妊婦の約 1%が HBs抗原陽性であったことと比較して、今回の 0.5%という値は低値であった。

しかし HBs抗原陽性妊婦の内訳はかつてと比べて様変わりしており、その 36%は外国人の母親で占められていた。日本人妊婦に限定すれば、HBs抗原陽性妊娠の頻度は 0.2%程度に低下していると思われた。このことは従来の B型肝炎母子感染防止事業の有効性を裏付ける一方で、国内の人種の多様化が感染防止対策も対応を迫っていると言える。

ことに、児への感染が成立した 2例は 2例とも母親がアジア系外国人であった。今後ウイルスゲノタイプやウイルス量の検索を行い、アジア型の B型肝炎ウイルスであったのかどうか、母親への感染経路はどのような経路であったか、検討する予定である。なお母親の 1例は HCV抗体陽性(HCV RNA陰性)・HBs抗原陽性・梅毒 TPHA抗体陽性の重複感染例であった。また 2例の父親は 1例は中国人、1例は日

本人であった。

溝上らは 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などに変化してきたことを報告している。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とされている。

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性行為感染症(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.)。

ユニバーサル接種は表 3のように targeted strategy と対比される戦略である。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 4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。

しかし 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。ユニバーサル接種で接種率を向上させるにも就学条件として予防接種を済ませることを必須とし、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。有害事象は観察されなかった。

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。

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ながら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る。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。

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

C型肝炎ウイルス感染母体は減少の傾向にあると推察される。

一方、B型肝炎ウイルス感染母体は日本人では減少傾向にあるものの、わが国の人種の多様化を反映した変化が観察され、新たな対策としてB型肝炎ワクチンのユニバーサル接種を検討すべきである。

F. 健康危険情報

該当せず。

(日本人におけるHBs抗原陽性妊娠の頻度は低下する一方で、アジア諸国の外国人がHBs抗原陽性の母子感染の母体として増加しており、感染成立率も高いことが疑われた。)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 松井 陽:薬物性肝障害の診療における問題点 幼小児の薬物性肝障害に対する診療. 医学のあゆみ 214(10):901-905、2005.

2) Matsui A:Hypertransaminemia: the end of a thread. J Gastroenterol 40: 859-860, 2005.

3) 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. 2005 年 1 月 1 日から 2006 年 10 月の HCV 感染母体児の追跡状況

| 病院略称 | 分娩総数 | HCV 抗体陽性 | RNA 陽性妊婦 | RNA 陽性患児 |
|------|-------|----------|----------|----------|
| A | 1,249 | 8 | 4 | 0/3 |
| B | 1,227 | 8 | 5 | 2/5 |
| C | 1,834 | 6 | 3 | 0/3 |
| D | 2,372 | 6 | 5 | 0/5 |
| E | 480 | 1 | 0 | 0/0 |
| F | 274 | 1 | n.a. | n.a. |
| 計 | 7,436 | 30 | 17 | 2/16 |

表 2. 2005 年 1 月 1 日から 2006 年 10 月の HBV 感染母体児の追跡状況

| 病院略称 | 分娩総数 | HBs 抗原陽性 | HBs 抗原陽性患児 |
|------|-------|----------|------------|
| A | 1,249 | 10 | 1/10 |
| B | 1,227 | 14 | 1/14 |
| C | 1,834 | 12 | 0/12 |
| D | 2,372 | 5 | 0/5 |
| E | 480 | 0 | 0/0 |
| F | 274 | 1 | 0/1 |
| 計 | 7,436 | 42 | 2/42 |

表 3. 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 4. 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 |

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 療法の経験

| | | | |
|-------|------|------------------|-----|
| 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 | 済生会横浜東部病院こどもセンター | 副部長 |
| 研究協力者 | 小松陽樹 | 済生会横浜東部病院こどもセンター | |
| 研究協力者 | 十河 剛 | 済生会横浜東部病院こどもセンター | |

研究要旨

HCV 母子感染例において3歳以降には自然経過では脱キャリア化(HCV RNA 自然消失)はほとんど期待できないので、管理が問題になっている。私どもは HCV 母子感染例を対象にして 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、genotype 分類では I b: 4例、II a: 8例、II b: 5例であった。HCV RNA 量がアンプリコア法にて 1,000 KIU/ml 以上の超高ウイルス群の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も安全に施行することができると判断した。

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 IFN 製剤を用いたものである。一方、肝癌の約 95%は肝細胞由来であり、肝癌による年間死亡者は 3 万人を超えるといわれる。肝癌患者の約 70%が C 型肝炎ウイルス(HCV)の持続感染者である。HCV はどの年齢の初感染でも 70-80%は持続感染となる。C 型慢性肝炎は肝硬変を経て肝癌となり、非癌部は肝硬変

である。小児期には肝硬変や肝癌発症例は極めて少ない。小児期の C 型慢性肝炎はゆっくりと進行し、成人になり急速に進展すると考えられる。成人に対して HCV を排除する治療法が確立すれば小児期に治療する意義は薄い。成人の C 型慢性肝炎に対する治療法は PEG-IFN と ribavirin (RBV)併用療法が主体であり、最も難治とされる genotype 1b 高ウイルス量症例の著効率は約 50%に達している。しかし、副作用も強く、完遂率は高くない。我々は、小児 C 型慢性肝炎症例に従来の IFN の投与を行い、基礎

疾患に血液・悪性腫瘍のある患者を含めても著効率は約 50%と成人より優秀でかつ副作用は少ないという結論を得た。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する。週 1 回の投与で十分な効果が得られる 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。海外でも小児例の報告は少なく、かつ治療法の主体は成人と同様で PEG-IFN+RBV である。

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: $50 \mu\text{g}$, 31-45kg: $60 \mu\text{g}$, 46-60kg: $80 \mu\text{g}$, 61-75kg: $100 \mu\text{g}$ 。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 $100 \mu\text{g}$ 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 $750/\text{mm}^3$ 未満あるいは血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 未満で半量に減量し、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満あるいは血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ 未満あるいは Hb が $8.5\text{g}/\text{dl}$ 未満で中止とした。PEG-IFN α 2b については、白血球数 $1,500/\mu\text{l}$ (好中球数 $750/\mu\text{l}$)未満あるいは血小板数 $80,000/\mu\text{l}$ 未満で半量に減量し、白血球数 $1,000/\mu\text{l}$ (好中球数 $500/\mu\text{l}$)未満あるいは血小板数 $50,000/\mu\text{l}$ 未満あるいは Hb $8.5\text{g}/\text{dl}$ 未満で中止とした。また、genotype II で高ウイルス量 (HCV RNA $\geq 1,000\text{KIU}/\text{ml}$)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、 $5\text{KIU}/\text{ml}$ 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たのちに書面にて患者あるいは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 $5-5,000\text{KIU}/\text{ml}$ (平均 $1,850 \text{KIU}/\text{ml}$)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

HCV持続感染に対する治療の主役はIFNである。小児におけるIFN療法の効果は成人に比較して良好なこと、副作用は軽度であることがすでに知られている。現在ではPEG-IFNと抗ウイルス薬であるRBVの併用療法が標準的な治療となっている。RBVは合成核酸アナログでありIFNと併用することにより抗HCV効果を示す。RBV開発段階の動物実験において催奇形性が報告されており、妊婦または妊娠の可能性のある場合は禁忌とされている。また小児ではRBVを長期に使用した経験が乏しい。このような問題点があり私たちは基本的にPEG-IFN単独療法を選択した。RBVを併用した例ではこの点を十分に説明した。

PEG-IFN療法は、従来のIFN療法より

①投与回数が少ない、②副作用が軽微であるという点で患児のQOLの面では良好であった。現実的に週一回の投与は従来のIFN療法に比較すると脱落例はなかった。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例のみであり著しく優秀なadherenceが得られた。

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。さらに症例を増やすとともに、多施設共同研究して効果、安全性を確認する必要がある。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文報告

1)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. エキスパートナース. 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

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. 肝炎ウイルス. 小児科診療,
71:123-130, 2008

11) Inui A, Fujisawa T, et al. Hepatitis B virus
genotypes in children and adolescents in
Japan: before and after immunization for the
prevention of mother to infant transmission of
hepatitis B virus. J Med Virol. 79:670-5, 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 APASL Conference. 2007. 3.27-30, Kyoto.
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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 α 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
- 15) 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
- 16) 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

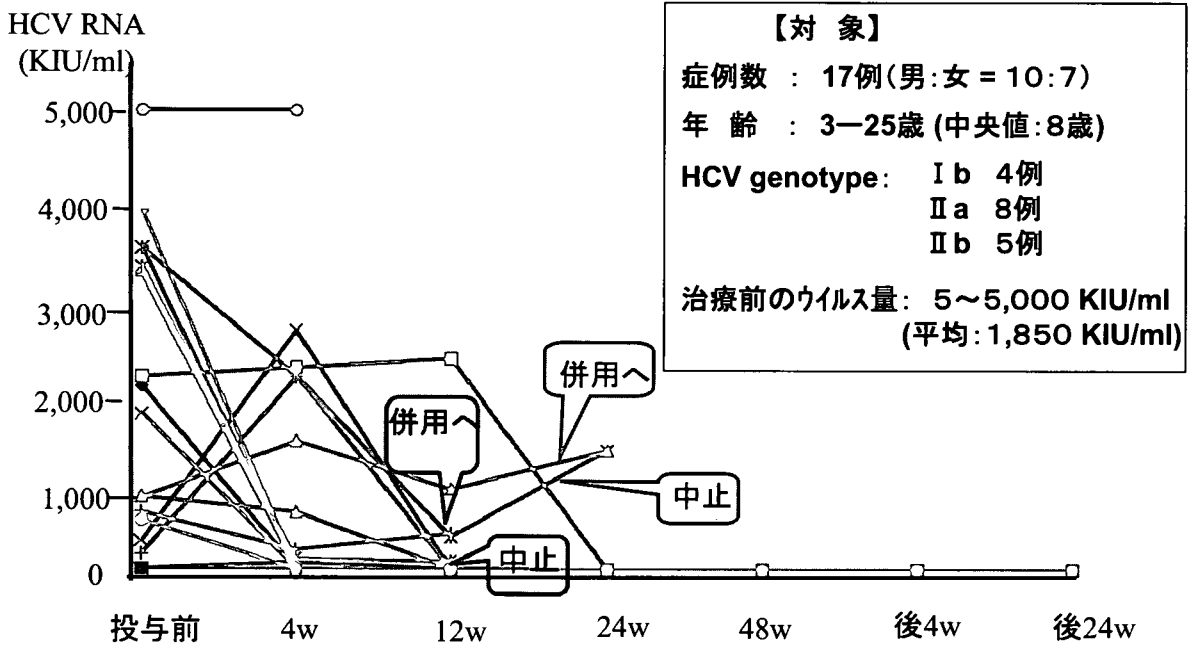
H. 知的財産権の出題・登録状況

なし.

図. PEG-IFN 療法施行 17 例の治療経過

| | | | | | | |
|-------------------|--------------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| 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



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

HCV 母子感染例における HCV NS5B 領域の塩基置換速度の母子間の比較
「HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究」に関する当院の状況

| | | | | |
|-------|--------|------------|------------|-------|
| 分担研究者 | 溝上 雅史 | 名古屋市立大学大学院 | 臨床分子情報医学 | 教授 |
| 共同研究者 | 田中 靖人 | 名古屋市立大学大学院 | 臨床分子情報医学 | 准教授 |
| 共同研究者 | 後藤 健之 | 名古屋市立大学大学院 | 医学・医療情報管理学 | 講師 |
| 共同研究者 | 日下部 篤宣 | 名古屋市立大学大学院 | 臨床機能内科学 | 院生 |
| 共同研究者 | 伊藤 孝一 | 名古屋市立大学大学院 | 新生児・小児医学 | 臨床研究医 |

研究要旨

B型肝炎ウイルス関連腎症(HBV-associated nephropathy)は、ウイルス、宿主、環境因子の相互作用による immune-mediated disorder と考えられているが、これまで B型肝炎ウイルス(HBV)の genotype、遺伝子変異と腎症発症との関係について検討した報告はほとんど認めていない。そこで今回、我々は本邦における HBV-associated nephropathy と HBV genotype、遺伝子変異との関連性について検討した。6例の HBV-associated nephropathy の genotype は Aa 2例、Ae 2例、Ce 2例と HBV/A が優勢であった。データベースから作成した各 genotype の consensus sequence と比較したところ、HBV/Aa の 2例において precore 領域 G1862T 変異とこれに伴うアミノ酸変異(Val17→Phe17)を認めた。また HBV/Ce の 1例において core 領域の deletion を認めた。これら以外には他の全ての領域において、腎症発症に特異的と思われる遺伝子変異は認められなかった。

多施設共同研究の1施設として、HBV 母子感染予防として従来の日本での方法と異なる HB ワクチン早期接種法を、B型肝炎ウイルス陽性の母親から出生した7例の児を対象に実施した。HBe 抗原陽性の母親から出生したのは2例、HBe 抗原陰性の母親から出生した例は5例であった。評価時点では全例母子感染は成立しておらず、1例を除いて HBs 抗体価は良好に保たれていた。

HCV 母子感染7家系を対象に、HCV の遺伝子の中でも遺伝子の増幅に重要であり、比較的保存されているとされる NS5B 領域の 336 塩基配列およびアミノ酸配列を決定し、比較検討を行った。分子系統樹から、それぞれの母子の HCV 株の塩基配列は近縁に存在することが示され

た。母子間の HCV 株の塩基相同性は高く(平均 98.9%)、垂直感染が確定された。母子感染の児 7 例のうち観察期間中(平均観察期間 4.5 年)に塩基置換がみられたのは 1 例のみであり、アミノ酸置換は伴わなかった。経時的に観察可能であった母子感染の母 6 例のうち観察期間中(平均観察期間 3.5 年)に塩基置換がみられたのは 4 例であり、アミノ酸置換は伴わなかった。HCV 株の NS5B 領域の塩基置換速度を母子で比較すると、母の方が速い傾向がみられた。

I. 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

A. 研究の目的

B 型肝炎ウイルス関連腎症(HBV-associated nephropathy)の発症メカニズムについては様々な要因が報告されてきたが、依然詳細は不明である。現在、最も受け入れられているものは、B 型肝炎ウイルス(HBV)抗原(特に HBe 抗原)を中心に形成される免疫複合体が腎組織に沈着することで発症するというメカニズムである。

一方、HBV には現在 8 つの genotype (A-H) が報告されており、genotype により地域特異性が存在することが明らかにされている。更に近年、HBV genotype の違いにより臨床病態や治療効果に違いがあることが報告されている。しかし、これまで HBV-associated nephropathy と HBV genotype、遺伝子変異との関係について検討した研究はほとんど認めていない。そこで今回、我々は本邦における HBV-associated nephropathy と HBV genotype、遺伝子変異との関連性について検討した。

B. 対象と方法

対象:

大阪府立急性期・総合医療センター、鳥取大学病院、聖マリアンナ大学病院、名古屋市立大学病院の 4 施設にて HBV-associated nephropathy と診断した患者 6 例。

なお HBV-associated nephropathy の診断は以下の様に定義した。

- ・血清 HBsAg が 6 ヶ月以上持続陽性である。
- ・尿検査で蛋白尿などの異常所見を認める。
- ・他の原発性あるいは二次性腎疾患が除外されているもの。

今回の検討では全 6 例に対して腎生検が施行され、膜性腎症あるいは膜性増殖性糸球体腎炎との病理学的診断がなされた。

方法:

① 6 例の患者について、以下の項目を retrospective に調査した。

年齢、性別、家族歴(肝疾患の有無)、感染経路、血液生化学的検査、血清 HBV マーカー(HBsAg、HBeAg、anti-HBe、anti-HBc)、血清 HBV-DNA 量、腎症に対するウイルス療法とその効果

② HBV のウイルス学的検討方法

HBV-DNA は保存血清 100 μ l から QIAamp DNA extraction kit を用いて抽出し、以前我々が報告した primer set を用いた PCR 法によって増幅した。

増幅した HBV-DNA fragment は ABI Prism Big Dye version30.kit を用い ABI 3100 DNA automated sequencer によって、その塩基配列を 5'、3' 両方向から決定した(Direct Sequence 法)。塩基配列が決定された HBV-DNA fragment は GENETYX version11.0 を使用して assemble し、complete HBV