

～5000).

C. 研究結果

2例が治療を中断した。無効1例と副作用(強い倦怠感)1例であった。治療継続中が6例(48週治療予定4名, 72週治療予定2名)あり, 8例が予定の治療を終了した。終了後6ヶ月時に HCV RNA 定性法陰性(著効; sustained virological response, SVR)が7例中7例であった。残りの1例は終了後4ヶ月時点で HCV RNA 定性法陰性である。

D. 考案

成人 C 型慢性肝炎に対する治療は, PEG-Rib 療法が主流となっており, 同療法を完遂できた症例全体の著効率は約 50%である。ただし成人では貧血などの副作用のために脱落例が多いとの報告がある。今回の我々の成績は, まだ治療終了したものが 16 例中8例であり, 著効率を議論できる段階にはない。ただしこれら8例全例において HCV RNA の陰性化は続いており, 成人以上の高い有効率が期待される。また副作用による脱落例は, ダウン症の1例のみであり, 小児期・青年期の症例においては PEG-Rib 療法からの脱落例は少ないような印象がある。著効率や副作用に関してはさらに症例を増やして検討を進めたいと考えている。

E. 結論

PEG-Rib 療法を行った 16 例の中で, 予定の治療を終了した8例全例において HCV-RNA が陰性化していた。終了後6ヶ月時の有効性

評価でも対象7例のすべてが SVR であった。今回の検討から, 同療法は小児期・青年期の C 型慢性肝炎に対して有効であると考えられた。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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)

(2) 小児 B 型肝炎の診療指針. 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: 日本小児科学会雑誌 111 巻 7 号 Page 949-958 (2007.07)

(3) 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)

(4) 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.

(5) 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.

2. 学会発表

(1) 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)

(2) 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)

F. 知的財産権の出題・登録状況

現時点でなし。

(表) ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行った 16 例

No.	age	sex	Transmission route	HCV subgroup	HCVRNA (KIU/ml)	Previous treatment	Underlying Disease
1	18	M	transfusion	2a	532	IFN	jaundice
2	20	M	transfusion	2a	2200	none	21 trisomy
3	17	F	transfusion	1b	1200	none	ALL
4	21	M	transfusion	1b	2400	none	21 trisomy
5	14	M	maternal	1b	700	IFN	none
6	10	M	maternal	2a	470	none	none
7	11	M	maternal	1	1400	none	none
8	15	M	maternal	2	94	IFN	none
9	21	F	transfusion	1b	3400	none	21 trisomy
10	20	F	transfusion	1	5000	none	TOF
11	19	F	transfusion	1	5000	IFN	CoA, VSD
12	18	F	transfusion	1	4400	IFN	21 trisomy
13	18	F	transfusion	1	2400	none	TOF
14	19	F	maternal	1b	2500	IFN	none
15	18	F	transfusion	ND	5000	IFN	21 trisomy
16	18	F	transfusion	1b	2000	IFN	ALL

IFN:インターフェロン、ALL:急性リンパ白血病、TOF:ファロー四徴症

CoA:大動脈縮窄症、VSD:心室中隔欠損症

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

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

鳥取大学医学部周産期・小児医学 長田郁夫、村上 潤、飯塚俊之、神崎 晋
鳥取大学 白木和夫

研究要旨

鳥取県における14年間のC型肝炎母子感染防止事業の前方視的疫学調査の結果を解析した。

1992年5月から2006年3月までに鳥取県内で出産した妊婦のべ41,856例をHCV抗体でスクリーニングし、HCV-RNA定性・定量を行い、抗体・RNA陽性率、母子感染率を求めた。また複数回の出産を除外して妊婦のHCV抗体・HCV-RNA陽性率を求めた。

出産前3ヶ月以内にHCV-RNA量を測定し得た、母子感染例10例と非感染例59例のHCV-RNA量を比較した。その他、分娩形式、授乳方法、手術歴、輸血歴、serotype、在胎週数、出生体重、分娩時間、出血量、胎盤重量を母子感染例、非感染例で比較検討した。

HCV抗体陽性妊婦は202例(0.48%)で、コア抗体陽性妊婦は179例(0.43%)、HCV-RNA陽性は111例(0.27%)。HCV-RNA陽性妊婦からの出生児は112例(双胎1例)、6ヶ月以上フォローできた児は73例、母子感染例は10例(14%;10/73例)であった。

重複を除外したコア抗体陽性妊婦は129例(0.43%)、HCV-RNA陽性は82例(0.28%)であり、のべ人数から求めたHCV抗体・HCV-RNA陽性率とほぼ同じであった。

妊婦HCV-RNA量は、母子感染例の方が有意に高値であった($p=0.0008$)。母子感染例と非感染例の分娩形式(経膈分娩と帝王切開)は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($p=0.0135$)。その他の項目では、母子感染例と非感染例に差は認めなかった。

HCV母子感染小児の臨床経過の検討では、生後6カ月以前にHCV感染は成立するが、幼児期にHCV RNAが陰性化するいわゆる寛解例が少なからず存在した。HCV RNA持続陽性例ではトランスアミナーゼ値の上昇が乳児期から認められることが多かったが、一旦は軽快傾向を示した。その後もHCV RNAが持続陽性である場合、トランスアミナーゼ値が再度悪化することがあり、定期検査を継続することが必要と考えられた。

A. 研究目的

鳥取県は人口が少なく、また県下の特定の小児科・産婦人科でフォロー体制をとることで、前方視的な調査を行いやすい利点があった。鳥取県における14年間のC型肝炎母子感染防止事業の前方視的疫学調査の結果を報告する。

また小児期の最も重要な感染経路である母子感染によるHCV感染小児の臨床経過について報告する。

B. 研究方法

1) 対象・HCV感染の確認方法

1992年5月から2006年3月までに鳥取県内で出産した妊婦のうち同意の得られたのべ41,856例を第2世代HCV抗体(PHA法)でスクリーニングし、コア抗体で確認した。

抗体陽性例においてはHCV-RNAアンプリコア定性法で測定し、陽性例についてはbranched DNA assay(bDNA)ないしHCV-RNAアンプリコアモニター法でHCV-RNA量を定量した。

出生した児は県内の小児科で定期的にHCV抗体・HCV-RNAを測定した。6ヶ月以上フォローでき、経過中2回以上HCV-RNAが陽性になった場合に母子感染が成立したと判断した。

2) 複数妊娠、同胞例の影響

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と、同胞間のHCV陽性率に差がある可能性が考えられ、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。

このバイアスを回避する目的で、スクリーニン

グ対象について、複数回の妊娠・出産があっても「妊婦1人」としてカウントし、重複を除外して妊婦のHCV抗体・HCV-RNA陽性率を求め、のべ人数から求めた陽性率と比較した。

また同胞間でHCV母子感染率に差がないかどうかを検討した。

3) 母子感染要因の検討

出産前3ヶ月以内にHCV-RNA量を測定しえた、母子感染例10例と非感染例59例のHCV-RNA量を比較した。bDNA法で測定したものは100倍してKIU/mLに換算した。定性法で陽性かつbDNA法で陰性のものは便宜上40KIU/mLとした。検定にはMann-Whitney U検定を用いた。

HCV-RNA陽性妊婦から出生し、6ヶ月以上フォローできた児について、分娩形式(経膣分娩と帝王切開)、授乳方法、手術歴、輸血歴、serotype(Fisher直接確率法)、在胎週数、出生体重、分娩時間、出血量、胎盤重量(Mann-Whitney U検定)を母子感染例、非感染例で比較検討した。

4-1) 前方視的観察によるHCV母子感染小児の臨床経過の検討

1989～2005年に鳥取大学医学部附属病院ならびにその関連病院小児科を受診したHCV-RNA陽性妊婦から出生した児を前方視的に検討した症例で、6ヵ月以上の追跡調査が可能であったHCV母子感染小児を対象とした。前方視的にAST、ALT、HCV抗体、HCV-RNAを測定した。血液検査は原則として1、3、6、9、12ヵ月、それ以降は6ヵ月毎に検査したが、トランスアミナーゼ値が異常の場合は、より細かくフォローした。

4-2) 後方視的観察による HCV 母子感染小児の臨床経過の検討

肝障害などを契機とし鳥取大学医学部附属病院小児科に紹介され、精査の結果 HCV 母子感染小児と診断、6 ヶ月以上の経過観察が可能であった症例を対象とした。この場合の HCV 母子感染小児とは、HCV 感染小児の家族調査で、母親が HCV 抗体陽性である場合とし、その他の家族が HCV キャリアであるかは問題としなかった。HCV 母子感染小児は、紹介病院での血液検査結果も含めて後方視的に検討を行い、AST、ALT、HCV 抗体、HCV-RNA を調査した。

前方視的あるいは後方視的検討において、各観察期間内の検査結果が、いずれも ALT が正常範囲内である場合を「ALT 正常」としたが、いずれも「AST \geq ALT」の場合と、「AST<ALT」が1回でも記録された場合とに分けた。また1回でも ALT 値が異常と記録された場合は「ALT 異常」としたが、いずれも ALT 100 IU/l 未満の場合を「ALT<100」と、1回でも ALT 100 IU/l 以上を記録した場合を「ALT \geq 100」と判定した。また HCV 抗体や HCV-RNA においては、観察期間内の全ての結果が陰性の場合を「陰性」とし、1回でも陽性の場合を「陽性」と判定した。

C. 研究結果

1) HCV 母子感染率の検討

スクリーニングで HCV 抗体陽性妊婦は 202 例 (0.48%) で、コア抗体陽性妊婦は 179 例 (0.43%)、HCV-RNA 陽性は 111 例 (0.27%) であった。HCV-RNA 陽性妊婦からの出生児は、双胎 1 例を含む 112 例であった。6 ヶ月以上フォローできた児は 73 例で、うち母子感染例は

10 例であった。母子感染率は 14%(10/73 例)であった(図 1)。

2-1) 複数妊娠の影響

スクリーニング対象のうち、複数回の妊娠が確認できた妊婦は 29,726 例で、そのうち HCV コア抗体陽性であった妊婦は 129 例 (0.43%)、HCV-RNA 陽性は 82 例 (0.28%) であった(図 2)。

のべ人数から求めた HCV 抗体・HCV-RNA 陽性率と、重複を除外して求めた陽性率は、ほぼ同じであった。

2-2) 同胞例の影響について

同胞が確認できた HCV 抗体陽性妊婦で、2 回以上の分娩で事業対象となった 35 組と、1 回みの分娩が事業対象となった 53 組について、抗体・HCV-RNA の有無、母子感染について検討した。母子感染例は 3 組あり(□で囲んだ症例)、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、緊急帝王切開 1 例、非感染例では経膈分娩 42 例、帝王切開 17 例、緊急帝王切開 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)。

4-1) 前方視的検討による HCV 母子感染小児の臨床経過の検討

図 5、6 において症例毎に各観察期間における血清中のトランスアミナーゼ、HCV 抗体、HCV-RNA の測定結果を表記した。HCV genotype においては、括弧のないものは母親と子どもが同一の結果であったことを、括弧内のみは母親のみの測定結果を示している。図 5 に前方視的検討を行った症例を示した。12 例中男 5 例、女 7 例、出生後からの観察期間は 6 ヶ月から 15 年であった。Genotype は 9 例に検討され、1a が 1 例、1b が 4 例、2a が 2

例、2b が 2 例で、症例 4a と症例 4b は姉弟例、症例 6a と症例 6b は兄妹例で、genotype は一致した。

HCV 抗体は全例陽性であった。HCV-RNA は全例生後 6 ヶ月までに陽性化している。その内 4 例で、1~4 歳で HCV-RNA 陰性化した。

HCV-RNA 陰性化 4 例の内、症例 3 は 2 才までの「ALT 異常」の時期の後に、HCV-RNA 陰性化と平行してトランスアミナーゼ値も正常化している。症例 4a では、「ALT 正常、AST \geq ALT」のまま、3 歳で HCV-RNA 陰性化した。4 歳で再陽転した。症例 5 では、生後 6 ヶ月までは ALT 異常を呈していたが、その後「ALT 正常、AST \geq ALT」の時期を経て、HCV-RNA 陰性化している。症例 6b は 1 歳時に HCV 抗体と HCV-RNA の陰性化を認めた。

「ALT 異常」を呈した症例は 6 例であったが、多くは 4、5 歳になると、一旦は血清 ALT 値が沈静化する傾向にあった。症例 1、2 では、7 歳頃から再びトランスアミナーゼ値の悪化を認めた。観察期間中「ALT 正常、AST \geq ALT」しか示さない症例が 6 例あったが、うち 4 例は HCV-RNA は持続陽性であった。

症例 1 は、生後 3 ヶ月から「ALT 異常、ALT ≥ 100 」を持続し、1 歳での肝生検では、chronic persistent hepatitis と診断し、線維化の進行を認めず、経過観察となった。その後 4 歳頃からトランスアミナーゼ値は正常化した。7 歳頃から再び上昇し、8 歳時の 2 回目の肝生検では、chronic active hepatitis であった。IFN 療法は著効を示し、その後 8 年間 HCV-RNA 陰性化を維持している。

4-2) 後方視的検討による HCV 母子感染小児の臨床経過の検討

図6に後方視的検討を行った症例を示した。9例中男4例、女5例、Genotypeを検討した7例では、1bが3例、2aが3例、2bが1例で、症例13aと症例13bは兄妹例であった。

症例11は、12歳からの3年間の経過観察である。「ALT正常、AST \geq ALT」であるが、HCV-RNAは陽性を持続している。

症例12は、7歳からの10年間の経過観察であった。HCV-RNAは持続陽性で、9歳から15歳まで、「ALT正常、AST<ALT」であったが、16歳になってから、ALT 500 IU/l前後まで上昇し、IFN療法を開始した。開始2カ月の段階でトランスアミナーゼ値が正常化し、HCV-RNA陰性化している著効例であった。

症例13bは、生後8カ月時にGianotti病を発症した(保存血清でc100抗体陽性)が、その後2歳時に肝障害を指摘され、HCV抗体陽性、HCV-RNA陽性が判明した。12歳までは「ALT異常」を呈していたが、13歳でALT値が100 IU/l台となることが多くなり、IFN療法を開始した。開始後5カ月でIFN著効と判断された。

症例14は、弟を妊娠中に母親がHCVキャリアであることが判明し、家族調査として患児が4歳の時、血液検査を施行し、HCV感染が証明された。ALT値は正常のことが多く、9歳時にHCV-RNA陰性化した。

症例15は、手術前検査で肝障害を指摘され、HCVキャリアと判明した。1歳時にはALT値が100前後が持続するため、肝生検を施行したが、non-specific reactive hepatitisと活動性はなく、経過観察とした。2歳頃からALT値は正常化した。

症例16は14歳からのフォローであり、HCV-RNA持続陽性で、「ALT異常」がほぼ持続していた。18歳時に肝生検施行し、慢性肝

炎(A1F1)と診断、PEG-IFNを48週間施行し、治療終了後6カ月までで著効を示している。

症例17は7歳からHCV-RNAの持続陽性を確認しているが、トランスアミナーゼ値の推移は正常範囲(AST>ALT)から100IU/l前後までと一定していなかった。8歳時に肝生検施行し、慢性肝炎(A1F1)と診断した。現在14歳であるが、血清ALT値は正常化している。

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(経膣と帝王切開)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、母子感染例で経膣分娩が有意に多かった。妊婦の HCV-RNA 量高値の場合に経膣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。

前方視的あるいは後方視的検討をした 21 例の HCV 母子感染小児例の HCV genotype は、本邦における HCV キャリアの genotype 分布とほぼ同様の分布を示していた。今回の対象の母親では、感染小児の出産前後で HCV-RNA 陽性であったことが確認ないし推察された。また症例 7 を除いて父親の HCV 抗体陽性例はなく、輸血歴など医原性感染を示唆する病歴を有する小児もなく、母子感染以外の感染経路の存在は否定的であった。これらのことから、母子感染による HCV 感染例と判断した。

HCV 母子感染小児の臨床経過に関する検討から、感染例はいずれも生後 6 カ月以内に HCV-RNA 持続陽性として HCV 感染が確認され、肝障害を呈した症例はいずれも 1 歳までにはトランスアミナーゼ値異常が始まり、3、4 歳頃に一旦沈静化する傾向が認められた。一部の症例では HCV-RNA の陰性化も認められた。今回の検討では、4 例に IFN 療法が施行され、現在のところ全例著効を示している。今回の対象においては、幼児期のトランスアミナーゼ値異常に対しては、経過観察で鎮静化するのを

待ち、再びトランスアミナーゼ値が悪化した時期に IFN 療法を選択した。IFN 療法の適切な治療時期については、長期観察された症例の集積が必要と考える。

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、母子感染例で経膣分娩が有意に多かった。
- 5) HCV 母子感染例では、生後 6 カ月までに HCV RNA が陽転し感染が成立したが、幼児期に HCV RNA が陰性化するいわゆる寛解例が少なからず存在した。HCV RNA 持続陽性例では、トランスアミナーゼ値の上昇が乳児期から認められることが多かったが、一旦は軽快する傾向を示した。その後再上昇する時期については様々であった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(学会発表)

- 1) 長田郁夫. A型肝炎・E型肝炎(教育セミナー2)、第 22 回日本小児肝臓研究会、2005、

宮城

2) 村上 潤. 脂肪肝・脂肪性肝炎(教育セミナー2)、第 22 回日本小児肝臓研究会、2005、宮城

3) 村上 潤、岡本 学、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋. B 型肝炎ウイルス(HBV) 水平感染により発症したHBV関連腎症の一例、第 32 回日本小児栄養消化器肝臓学会、2005、久留米

4) Ikuo Nagata. Mother-to- infant Tansmission of Hepatitis B Virus and its Prevention in Japan, Seminar on How to Reduce Child Deaths and International Cooperation-in focus on Millennium Development Goals, No.4, 5 and 6-, 2006, Kumamoto

5) 長田郁夫. 小児劇症肝炎(肝不全)の移植医療定着以前の状況 1982~1992 年厚生省「難治性肝炎研究班報告」レビュー、第 23 回日本小児肝臓研究会、2006、大阪

6) 村上 潤、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋. 心不全を契機に急性肝不全を呈した 2 症例、第 23 回日本小児肝臓研究会、2006、大阪

7) 村上 潤、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋. 小児における非アルコール性脂肪肝(NASH) 小児例に対する薬物治療の試み、第 33 回日本小児栄養消化器肝臓学会、2006、大阪

8) 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

9) 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) 村上 潤、岡本 学、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋、田澤雄作. 生活習慣病と非アルコール性脂肪肝炎 NASH) 小児の生活習慣病と NASH . Progress in Medicine. 2005;25(6):1661-1664.

2) 林 篤、花田卓也、神田貴行、村上 潤、岡本 学、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋、笠置綱清、岡田隆好、宇都宮靖. B 型肝炎ウイルス(HBV)genotype A による水平感染後に発症した HBV 関連腎症の 1 男児例. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2005;18(2):117-121.

3) 村上 潤、神崎 晋、田澤雄作. 非アルコール性脂肪肝炎 NASH—21 世紀の肝臓病—小児も NASH を発症する. 診断と治療. 2005;93(12):2134-2137.

4) 長田郁夫、三浦真澄、村上 潤、飯塚俊之. いつする?なぜする?どう読む?新生児の検査・基準値マスターブック 7. 代謝・内分泌系の検査 ⑤肝機能(肝胆道疾患関連). Neonatal Care. 2006; 2006 年春季増刊号:198-202.

- 5) 長田郁夫、村上 潤、飯塚俊之、神崎 晋. 【小児の治療指針】消化器 劇症肝炎, 肺不全. 小児科診療. 2006;69(増刊号):620-624.
- 6) 長田郁夫、村上 潤、飯塚俊之. IV.肝臓・消化器 C型慢性肝炎に対する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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 村上 潤、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋. NAFLD. 肝胆膵. 2007;52(7):223-228.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 白木和夫. B型肝炎の現状と問題点. 小児内科. 2007;39(10):1878-1881.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.

20) 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.

21) 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.

22) 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.

23) 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 Int. 2008(in
press).

H. 知的財産権の出題・登録状況

なし。

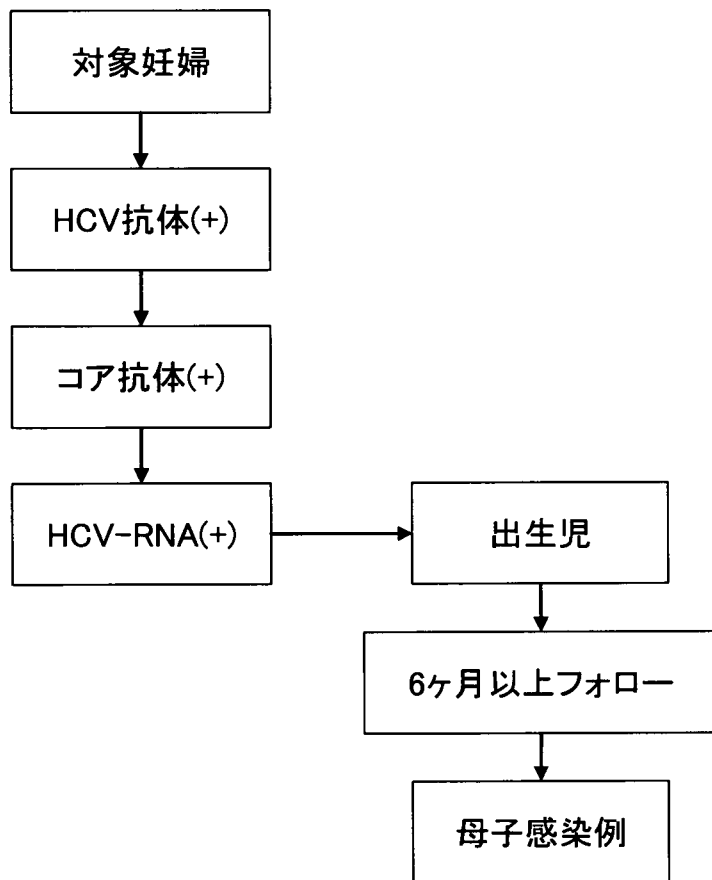


図 1. のべ妊婦・出生児の HCV 陽性率

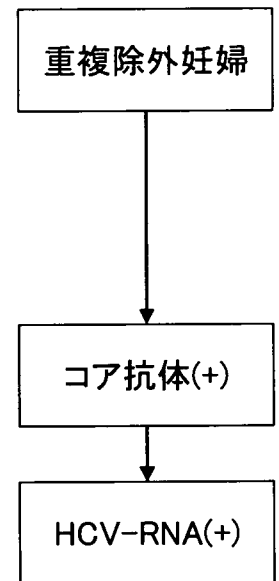


図 2. 重複を除外した妊婦の HCV 陽性率

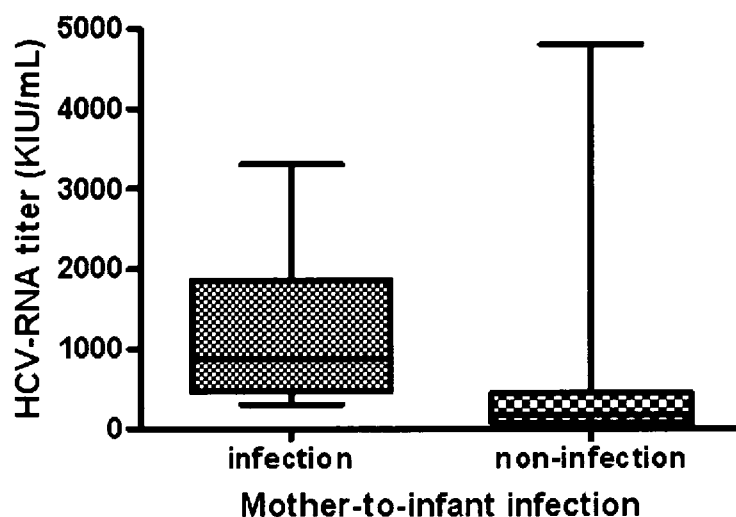


図 4 母子感染例と非感染例の妊婦 HCV-RNA 量

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

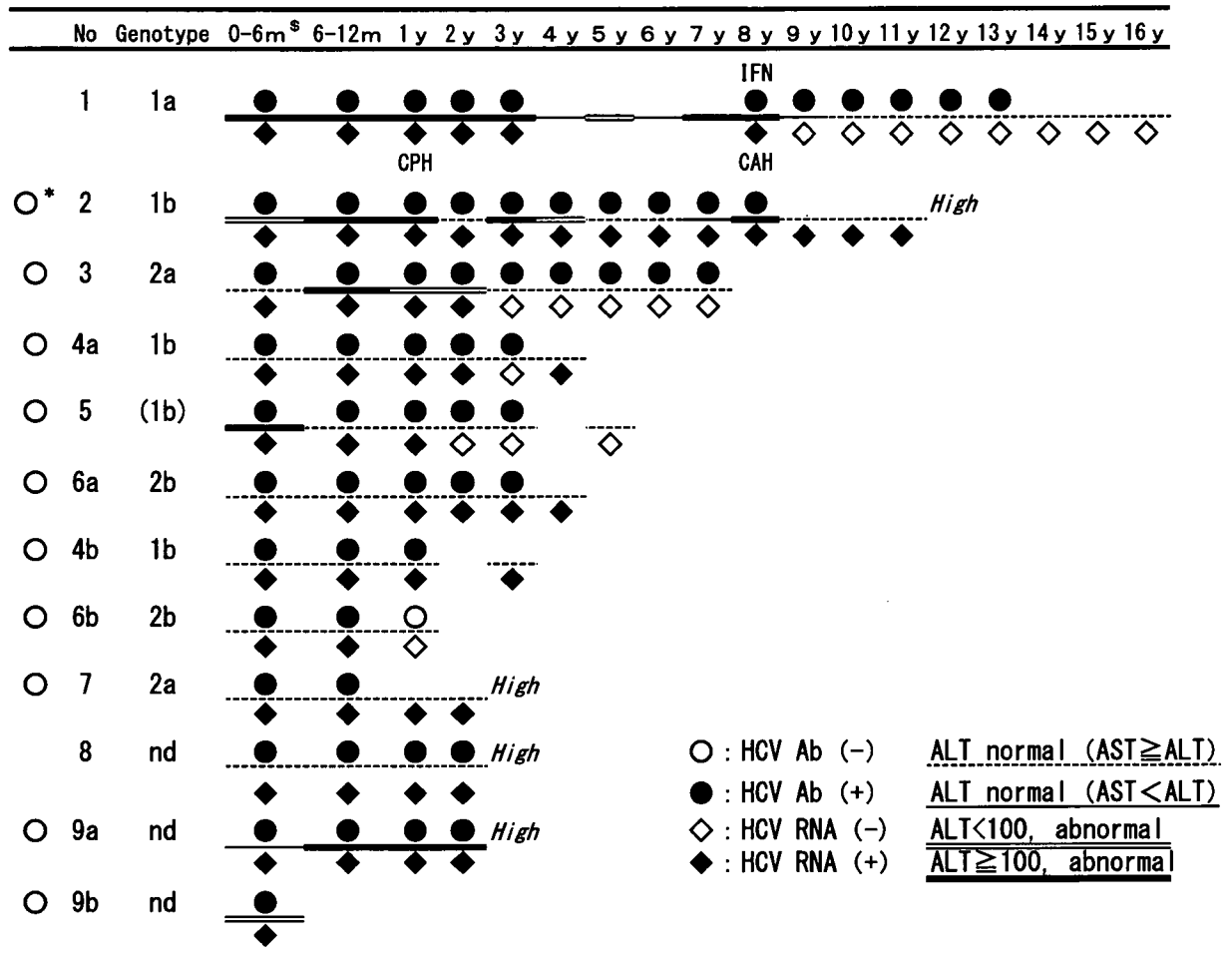


図5 C型肝炎ウイルス母子感染例の臨床経過 -前方視的検討-

* ○印は鳥取県C型肝炎母子感染防止事業例（平成4年6月～）である。
 \$ 全例、生後3カ月の時点ではHCV RNA陽性となっていた。

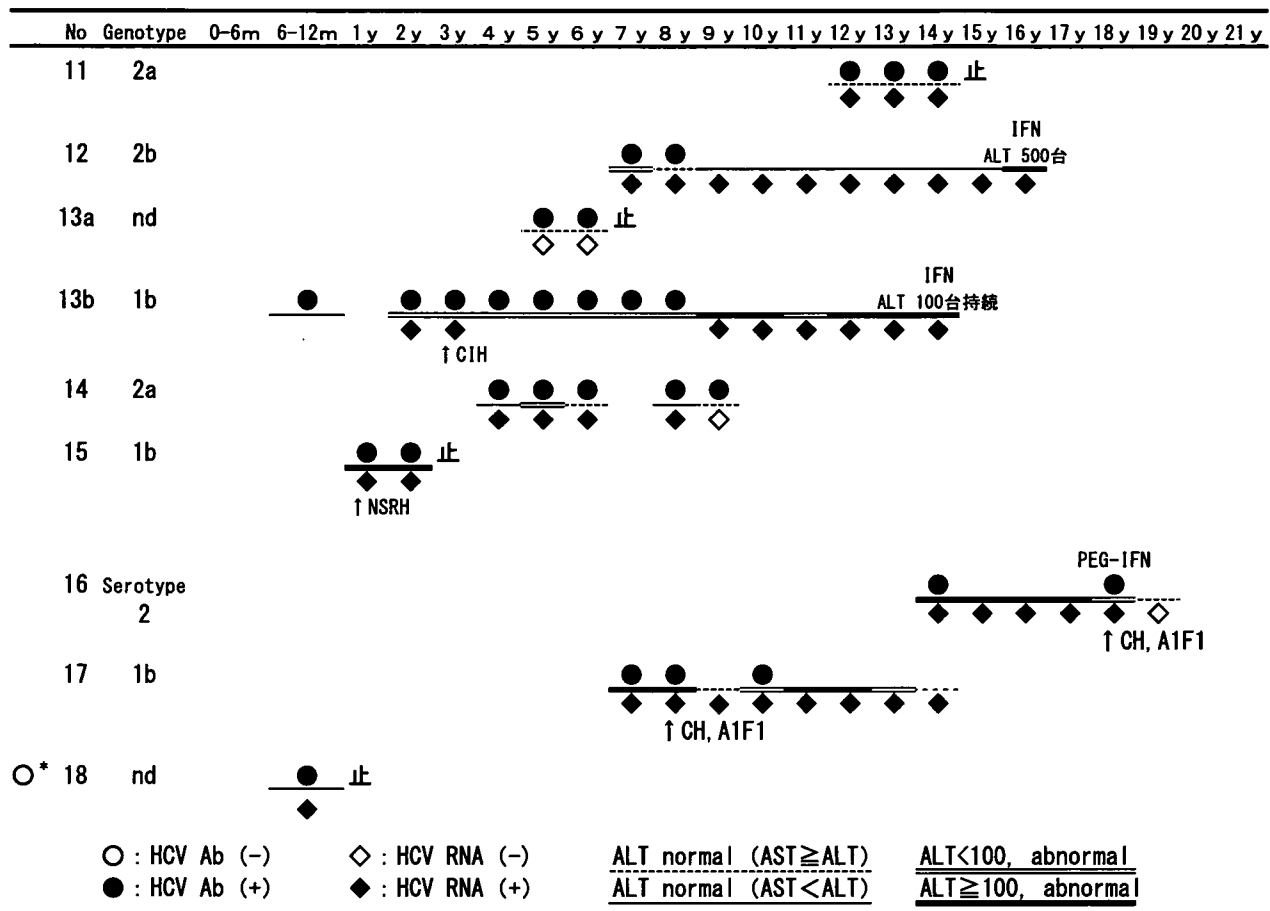


図6 C型肝炎ウイルス母子感染例の臨床経過 -後方視的検討-
 *○印は鳥取県C型肝炎母子感染防止事業例(平成4年6月~)である.

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 母子感染例の臨床的検討

分担研究者	木村昭彦	久留米大学小児科
研究協力者	大和靖彦	久留米大学小児科
研究協力者	山下優美	久留米大学小児科

研究要旨

平成 16 年までに経験した HCV 母子感染例(自然陰性化 7 例、持続陽性 7 例、IFN 療法施行 3 例)のこの 3 年間の感染状況の変化、および平成 17～19 年に妊婦検診で HCV-Ab 陽性が明らかとなった妊婦から生まれた児の母子感染状況を検討した。その結果、以前よりフォローしている 17 例は、臨床状態には変化なく 7 例が HCV-RNA 自然陰性化、7 例が持続陽性、さらにインターフェロン療法を行った 3 例は 1 例が HCV-RNA 陰性化、をそれぞれ現在も持続していた。新に妊婦検診で HCV-Ab 陽性に気付かれ妊婦(12 例)は、HCV-RNA 陽性者 9 例であり、この 9 例中母子感染例は 2 例(22%)であった。

今回の研究からは HCV 母子感染の因子に関して新たな知見は得られなかった。また、今回の研究結果は、3 年前に作成された「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」に記載されている内容と一致し、この管理指導指針が優れた指針であることが実証された。

A. 研究目的

以下の 3 グループについて検討した。すなわち、(1) 平成 16 年度までに経験した HCV 母子感染例を追跡調査し現在の感染状態を把握・評価すること。
(2) 平成 17～19 年度に妊婦検診で HCV-Ab 陽性および HCV-RNA 陽性妊婦から生まれた児の臨床検査経過を明らかにすると共に母子感染例を追跡調査すること。
(3) 平成 17～19 年度に HCV 母子感染が疑わ

れた症例の臨床生化学的状态を把握すること。

B. 研究方法

対象は、(1) HCV 母子感染後 HCV-RNA 自然陰性化を認めた 7 例、HCV 母子感染後 HCV-RNA 陽性が持続している 7 例、および HCV 母子感染後インターフェロン(IFN)療法を行った 3 例、である。
(2) 妊婦検診で HCV-Ab 陽性が判明した妊婦

より生まれた児 10 例、および小児期に先天性心臓病根治手術を受け輸血による慢性 C 型肝炎となった妊婦より生まれた児 2 例である。

(3) 原因は明らかではないが慢性 C 型肝炎の妊婦から生まれた児 1 例、児が何らかの病気罹患時に HCV-Ab 陽性が判明した 4 例である。

方法は、全てのグループに対して肝機能検査、ウイルスマーカー検査を前方視的に行った。

C. 研究結果

(1) 現在までの母親の感染状況、児の肝機能・ウイルス感染状態を表 1～3 に示す。HCV 母子感染後 HCV-RNA 自然陰性化を認めた 7 例は、陰性化を継続していると考えられた (5 例は現在受診をしていない)。HCV 母子感染後 HCV-RNA 陽性が持続している 7 例では、7 例中 2 例は肝機能の正常化をみた。7 例中 3 例は持続陽性を示したが、残り 4 例は受診がなく正確な現在の評価はできなかった。IFN 療法を行った 3 例は、1 例は HCV-RNA 陰性化後、来院が無く現在の状態を評価出来なかった。残り 2 例中 1 例は現在も HCV-RNA 陽性で肝機能異常を伴い、他の 1 例は来院なく肝機能の評価が出来なかった。

(2) 結果を表 4 に示す。妊婦検診で HCV-Ab 陽性が判明した妊婦 10 例中 8 例が HCV-RNA 陽性であった。また、先天性心臓病根治手術を受け輸血による慢性 C 型肝炎となった妊婦 2 例中 1 例が HCV-RNA 陽性であった。この HCV-RNA 陽性妊婦 9 例より生まれた児で HCV-RNA 陽性 (HCV 母子感染例) は 2 例であった (現在、1 歳 6 か月と 9 か月)。

(3) 結果を表 5 に示す。原因は明らかではな

いが慢性 C 型肝炎の妊婦から生まれた児 1 例 (症例 3) は、生後 6 か月時には HCV-RNA 陽性であったが 1 歳児には陰性となり、現在 (2 歳 9 か月) も陰性持続中である。児が何らかの病気罹患時に HCV-Ab 陽性が判明した 4 例の母親はいずれも母親は HCV-RNA 陽性であった。また、5 例中 3 例 (60%) が HCV-RNA 陽性化し、1 例 (上記、症例 3) は HCV-RNA 陰性化、残り 2 例 (母子感染例) の肝機能は正常化している。HCV-RNA 陰性 2 例は、11 ヶ月、19 ヶ月以降受診されなかった。

D. 考察

平成 16 年度までに経験した HCV 母子感染例を追跡調査し現在の感染状態を検討したところ、3 年前に報告した結果と同様だった。3 年前の最年少児は 4 歳であり、3 歳を過ぎると臨床生科学的には一応安定すると考えられた。このことより、「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」にあるように 3 歳以降の IFN 療法が推奨される (われわれの経験例では 1 例 5 歳時に HCV-RNA 自然陰性化をみた)。

さて、今回年齢が上がると共に (小学校入学と共に) 受診率が低化する問題となった。以前より、里帰り分娩後父親の現住所に戻る時にフォローが中断してしまう症例が散見された (HCV-RNA 陽性で肝機能異常がみられても、外観上は健康で成長発達にも異常がみられない)。また、今回の結果から 3 歳までに HCV-RNA が自然陰性化した症例 (約 30% みられる。ほとんどが HCV-RNA が陰性化後、肝機能異常も改善する) と、HCV-RNA 持続陽性例でも肝機能異常が改善する症例があり (われわれの症例では約 70% に肝機能異常が改善)、