

これらの症例は学校教育の問題、塾の問題を含めた子供たちを取り巻く社会環境の変化や医療費の問題等が重なり合い、年齢の上昇と共に受診率の低下する一要因になっていると判断された。もちろん、われわれ医師の患者への教育が不十分である可能性も考えられた。したがって、医師による患者教育・指導の徹底・意識付けも重要な課題である。

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では、HCV-RNA 陽性妊婦(9 例)から 2 例(22%)の母子感染例が経験された。この感染率は全国平均(約 10%)より高い。これは九州筑後地区と言う肝炎の発生率の高い地区(環境)によるもの、地区住民の肝炎に対する意識の高さによる公的医療機関への受診、さらには公的医療機関への一般開業医からの紹介などのバイアスが関与していると考ええる。

興味あることに表 4 の母子感染例の内、臍帯血の HCV-RNA を測定した 2 例(症例 5、6)の結果をみると、臍帯血 HCV-RNA 陽性であれば母子感染の可能性が示唆された。しかしながら、「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」にもあるように臍帯血や生後 1 ヶ月以内の HCV-RNA の結果は、その後の経過と必ずしも一致しないことがあるのでその解釈は慎重にすべきである。また、測定方法に何をを用いるか(定性にするか定量にするか)などの問題も解決する必要がある。したがって、今後の症例の蓄積が必要と考える。

HCV 母子感染の因子に関しては新たな知見は得られなかった。

次に、平成 17～19 年度に HCV 母子感染が疑われた症例についてであるが、HCV 母子感染例と考えられる症例は 3 例。内 1 例は 3

歳までに自然陰性化した。2 例は HCV-RNA 持続陽性であるが肝機能異常は現在みられていない。小児期には高率に肝機能異常は改善すると考えられた。

E. 結果

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。

最後に、HCV-RNA 陽性妊婦には出生児の管理を含め医師の徹底した患者教育および指導が必要であり確実にフォローする必要がある。これらが将来の癌の予防・早期発見にもつながるものと考ええる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

大和靖彦, 木村昭彦, 宝珠山厚生, 松下優美, 西浦博史, 牛島高介, 藤沢卓爾, 鹿毛政義, 松石豊次郎. B 型肝炎ウイルスキャリアーから発症した若年性肝細胞癌 4 例. 日本小児科学会雑誌. 投稿中.

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1 HCV-RNA自然陰性化群

症例性	初診時年齢	初診時年齢	受診理由	母親の感染状況	現在の状況	同腹	グループ別	分娩様式	栄養
1 女	3ヶ月	106	母母子時ブロック中に肝機能異常。生後3ヶ月にHCV-Ab (+) 生後4ヶ月にHCV-RNA (+) が判明し、生後5ヶ月に当科紹介。生後3ヶ月時にじん麻疹にて入院し、その後2ヶ月時に無熱性肝腫大。1才時に再度その際AST186, ALT130, HCV-C-100抗体陽性判明。1才時に再度その際AST186, ALT130, HCV-C-100抗体 (+) 陽性。HCV-Ab (+) 陽性。HCV-RNA (+) が判明し、生後4ヶ月時に肝機能異常の検査にてHCV-RNA (+) が判明。	HCV-RNA (+) HCV (3rd) (+) IFN-γ 呈在 (+) HCV-RNA (+), HCV (2nd) (+) HCV-RNA (+)	15才8ヶ月：生後12ヶ月時にHCV-RNA (-) となるも再び陽性となり、1才11ヶ月以後HCV-RNA (-) 持続 9才時HCV-RNA (-), ALT 30, 以後再発なし 17才：1才1ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才4ヶ月時にHCV-RNA (-), HCV (2nd) Ab (-) となり以後受診なし 14才8ヶ月：4ヶ月時にHCV-RNA (+), 11ヶ月以後肝機能正常。1才3ヶ月時にHCV-RNA (-) 以後現在まで持続。継続受診中。 10才：9ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才11ヶ月時にHCV-RNA (-), 初診より肝機能正常。2才以後再発なし 1才：1才1ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才3ヶ月時よりHCV-RNA (-), 肝機能正常。1才8ヶ月時より再発なし 7才6ヶ月：4ヶ月時にHCV-RNA (+), 2才時に肝機能上昇と共にHCV-RNA (-) となり、その後肝機能正常化。 10才11ヶ月：5才5ヶ月時にHCV-RNA (-), 5才8ヶ月時に肝機能正常化。以後受診なし。	弟： HCV-Ab (-)	グループ未	経産	混合 生後2ヶ月まで母乳、以後混合 人工が多い
2 女	1才1ヶ月	17	母親慢性C型肝炎で近医フォロー中。本児も検査したところHCV-RNA (+) が判明し当科紹介となる。	HCV-RNA (+)	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	兄： HCV-Ab (-)	グループ1	経産	母乳のみ
3 男	4ヶ月	122	母親慢性C型肝炎で近医フォロー中。本児も検査したところHCV-RNA (+) が判明し当科紹介となる。	HCV (3rd) (+) (父親も)	7才6ヶ月：4ヶ月時にHCV-RNA (+), 2才時に肝機能上昇と共にHCV-RNA (-) となり、その後肝機能正常化。 10才11ヶ月：5才5ヶ月時にHCV-RNA (-), 5才8ヶ月時に肝機能正常化。以後受診なし。	姉：未検	チェック未	経産	混合 人工が多い
4 男	9ヶ月	26	母親慢性C型肝炎で近医フォロー中。本児も検査したところHCV-RNA (+) が判明し当科紹介となる。	HCV-RNA (+)	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	兄： HCV-Ab (-)	グループ1	経産	母乳のみ
5 女	1才2ヶ月	272	母親慢性C型肝炎で近医フォロー中。本児も検査したところHCV-RNA (+) が判明し当科紹介となる。	HCV (3rd) (+) (父親も)	7才6ヶ月：4ヶ月時にHCV-RNA (+), 2才時に肝機能上昇と共にHCV-RNA (-) となり、その後肝機能正常化。 10才11ヶ月：5才5ヶ月時にHCV-RNA (-), 5才8ヶ月時に肝機能正常化。以後受診なし。	なし	判定不能	経産	母乳のみ
6 女	0生日	43	緊急外来で産後分岐。母親HCVキャリアーが判明し検査	HCV (3rd) (+) (父親も)	7才6ヶ月：4ヶ月時にHCV-RNA (+), 2才時に肝機能上昇と共にHCV-RNA (-) となり、その後肝機能正常化。 10才11ヶ月：5才5ヶ月時にHCV-RNA (-), 5才8ヶ月時に肝機能正常化。以後受診なし。	なし	判定不能	経産	母乳のみ
7 女	4才11カ月	49	接診でHCV陽性判明。2年後本児を産出し、産科の医師より母子感染の可能性の説明をうけるも小児科への受診無かった。検査希望にて近医受診し、HCV-RNA (+) にて当科紹介	HCV-RNA (+)	7才6ヶ月：4ヶ月時にHCV-RNA (+), 2才時に肝機能上昇と共にHCV-RNA (-) となり、その後肝機能正常化。 10才11ヶ月：5才5ヶ月時にHCV-RNA (-), 5才8ヶ月時に肝機能正常化。以後受診なし。	姉：未検	グループ2	経産	母乳のみ

表 2 HCV-RNA陽性持続群

症例性	初診時年齢	初診時年齢	受診理由	母親の感染状況	現在の状況	同腹	グループ別	分娩様式	栄養
1 女	10ヶ月	62	予防接種のため受診。その際母親HCVキャリアーと判明し検査	HCV-RNA (+), HCV-Ab (+) (2.6x10 ³ copies/ml) HCV-RNA (+)	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	兄： HCV-Ab (-)	判定不能	経産	母乳のみ
2 男	3ヶ月	49	母親HCVキャリアーで胎前血HCV-Ab (+) にて当院産生児より紹介	HCV-RNA (+)	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	兄： HCV-Ab (-)	グループ未	帝王切	母乳
3 女	8才	127	インフルエンザで入院した際、肝機能異常認め	HCV (3rd) 陽性	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	兄： HCV-Ab (-)	グループ1	経産	混合
4 男	1才7ヶ月	37	本児1才4ヶ月時に母親血を引いた際、母親HCVキャリアーと判明。本児も検査したところHCV (2nd)-Ab (+) にて当科紹介	HCV-RNA (+)	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	兄： HCV-Ab (-)	判定不能	経産	母乳のみ
5 女	1才5ヶ月	46	嘔吐下痢症で近医受診した際、母親HCVキャリアーにて紹介	HCV-RNA (+)	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	兄： HCV-Ab (-)	グループ1	経産	生後2ヶ月まで母乳、以後人工
6 男	11ヶ月	219	姉(症例5)がHCVキャリアーで当科フォロー中。弟も検査希望にて来院	HCV-RNA (+)	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	姉： HCV-Ab (-)	グループ1	経産	生後6ヶ月まで母乳、以後混合
7 男	9才6カ月	63	3生月時のヘルニアの手術時にHCV抗体陽性。以後HCV-RNA (+) 確認され定期的にフォローされていた。現在まで肝機能の異常無くため、9才6ヶ月時に当科紹介となる。	HCV-RNA (+) 父もHCV-RNA (+) ; type 1B	7才11ヶ月：1才時にHCV-RNA (+), 1才10ヶ月時より肝機能異常持続。継続受診中。 9才8ヶ月時にHCV-RNA (+), 1才2ヶ月時より肝機能異常持続。3才以後再発なし 17才：5才時にHCV-RNA (+), ALT 140~60肝機能異常持続し現在ALT 44, 継続受診中。 ALT 21 以後再発なし 7才6ヶ月：1才5ヶ月時にHCV-RNA (+) 5才時にALT 32, 以後受診無し 5才5ヶ月：11ヶ月時にHCV-RNA (+), 徐々に肝機能異常改善し、1才11ヶ月時にALT 38, 以後受診無し 12才5カ月：1才初診以後ALT 160~180を変動しており現在ALT 188, 継続受診中。	兄：2人 HCV-Ab (-)	グループ2	経産	生後2ヶ月まで母乳、以後混合

表 3 IFN治療群

症例性	初診時年齢	初診時年齢	受診理由	母親の感染状況	現在の状況	同腹	グループ別	分娩様式	栄養
1 男	3才	118	1才5歳の発熱、1才半Y病院受診し以後肝機能異常顕著経過観察。テータ改善なく当科紹介	HCV-RNA (+), HCV-Ab (+)	20才：4歳時に母HCV-RNA (+) 判明。その時同時に兄のHCV-RNA (+) も判明。5歳時にIFNしHCV-RNA (-) となる 12才時HCV-RNA (-), ALT 20 以後再発なし IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A2 24才：10才時にIFN施行。肝機能は一時的正常化するも、HCV-RNA (+) のまま。 18才時HCV-RNA (+), ALT 78, 以後再発無し IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A1 9才8ヶ月：5才5ヶ月時にIFN施行。開始3カ月後にHCV-RNA 定量感度以下になったが、開始5カ月後にHCV-RNA 定性 (+) になる。現在、HCV-RNA 427 (KIU/ml)。肝機能は正常化していたがその後再び上昇し現在ALT 117。IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A1	兄、弟 情報なし	グループ未	経産	混合
2 男	1才	133	1才時に肝機能異常に気付かれ、当科紹介肝生検。以後HCV-RNA (+) とし3~4才頃までフォロー。以後も肝機能異常持続しK病院フォロー。14にHCV-Ab (+)・HCV-RNA (+) 判明し、15才生検入院	HCV-RNA (+), HCV-Ab (+)	20才：4歳時に母HCV-RNA (+) 判明。その時同時に兄のHCV-RNA (+) も判明。5歳時にIFNしHCV-RNA (-) となる 12才時HCV-RNA (-), ALT 20 以後再発なし IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A2 24才：10才時にIFN施行。肝機能は一時的正常化するも、HCV-RNA (+) のまま。 18才時HCV-RNA (+), ALT 78, 以後再発無し IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A1 9才8ヶ月：5才5ヶ月時にIFN施行。開始3カ月後にHCV-RNA 定量感度以下になったが、開始5カ月後にHCV-RNA 定性 (+) になる。現在、HCV-RNA 427 (KIU/ml)。肝機能は正常化していたがその後再び上昇し現在ALT 117。IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A1	姉： HCV-Ab (-)	グループ?	経産	混合
3 男	4才2ヶ月	406	4才0カ月時に他院受診した際肝機能異常を随時認め、その時HCV-Ab (+) を確認された。数日後に他院に紹介されHCV-RNA (+) にて4才2ヶ月に当科紹介。	HCV-RNA (+) グループ2 3才0ヶ月時に850 (KIU/ml)	20才：4歳時に母HCV-RNA (+) 判明。その時同時に兄のHCV-RNA (+) も判明。5歳時にIFNしHCV-RNA (-) となる 12才時HCV-RNA (-), ALT 20 以後再発なし IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A2 24才：10才時にIFN施行。肝機能は一時的正常化するも、HCV-RNA (+) のまま。 18才時HCV-RNA (+), ALT 78, 以後再発無し IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A1 9才8ヶ月：5才5ヶ月時にIFN施行。開始3カ月後にHCV-RNA 定量感度以下になったが、開始5カ月後にHCV-RNA 定性 (+) になる。現在、HCV-RNA 427 (KIU/ml)。肝機能は正常化していたがその後再び上昇し現在ALT 117。IFN投与前肝機能異常：本山分類 F1, A1	兄： HCV-Ab (-)	グループ? genotype2B	経産	母乳のみ

表 4 妊婦検診にてHCV-Ab (+) 判明例

症例性	初診時年齢	初診時年齢	受診理由	母親の感染状況	現在の状況	同胞	グループ群別	分娩様式	栄養	
1 男	1ヶ月	27 妊婦検診にてHCV-Ab (+)。		HCV-RNA (+) 700 (KIU/ml) HCV-RNA (+)	2才6ヶ月：1、3ヶ月時共にHCV-RNA定性(-) 以後受診無し 2才9ヶ月：1、5、8、12、18ヶ月時共にHCV-RNA定性(-)。フオロ終了 2才11ヶ月：9ヶ月(初診)時以降に受診無し。 HCV-RNA定性(-)。 1才：受診HCV-Ab (+)、HCV-RNA定性(-)で継続受診中。	兄(検査未) 妹(症例8)		経産	母乳	
2 男	1ヶ月	35 妊婦検診にてHCV-Ab (+)。		HCV-RNA (+)						
3 男	9ヶ月	39 妊婦検診にてHCV-Ab (+)も受診せず。		HCV-RNA (+)						
4 女	2ヶ月	19 妊婦検診にてHCV-Ab (+)。兄も受診中(症例3)		HCV-RNA (+)	1才：受診HCV-Ab (+)、HCV-RNA定性(-)で継続受診中。	兄(症例3)		経産		
5 女	1ヶ月	18 妊婦検診にてHCV-Ab (+)。		HCV-RNA (+) genotype 1B 臍帯血 3030K IU/ml	1才6ヶ月：1、3ヶ月、12ヶ月時共にHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+) 500K IU/ml以上 1才0ヶ月：1、3ヶ月、12ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 1880K IU/ml 臍帯血 HCV-RNA定量感度以下 9ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+) 500K IU/ml以上 3ヶ月より肝機能異常認めらる。6ヶ月時ALT 64 8ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 500K IU/ml以上 肝機能正常。6ヶ月の時点でHCV-Ab (+) : 15.4 7ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 5K IU/ml未満 肝機能正常。3ヶ月の時点でHCV-Ab (-) 狂病前にIFN治療により HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 HCV-Ab (+) : 1.8 (正常1.0)	なし	genotype 1B	経産		
6 女	0ヶ月	23 母体10F術後にHCV感染。感染の有無子エックのため受診。		HCV-RNA (+) 1880K IU/ml 臍帯血 HCV-RNA定量感度以下 9ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+) 500K IU/ml以上 3ヶ月より肝機能異常認めらる。6ヶ月時ALT 64 8ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 500K IU/ml以上 肝機能正常。6ヶ月の時点でHCV-Ab (+) : 15.4 7ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 5K IU/ml未満 肝機能正常。3ヶ月の時点でHCV-Ab (-) 狂病前にIFN治療により HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 HCV-Ab (+) : 1.8 (正常1.0)	1才0ヶ月：1、3ヶ月、12ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 1880K IU/ml 臍帯血 HCV-RNA定量感度以下 9ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+) 500K IU/ml以上 3ヶ月より肝機能異常認めらる。6ヶ月時ALT 64 8ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 500K IU/ml以上 肝機能正常。6ヶ月の時点でHCV-Ab (+) : 15.4 7ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 5K IU/ml未満 肝機能正常。3ヶ月の時点でHCV-Ab (-) 狂病前にIFN治療により HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 HCV-Ab (+) : 1.8 (正常1.0)	姉 HCV-Ab (-)		経産		
7 男	1ヶ月	23 妊婦検診にてHCV-Ab (+)。早期産児(35週5日)で当科NICU入院 羊水血性混濁、胃内吸引にて血性吸引物多量		HCV-RNA (+) 1880K IU/ml 臍帯血 HCV-RNA定量感度以下 9ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+) 500K IU/ml以上 3ヶ月より肝機能異常認めらる。6ヶ月時ALT 64 8ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 500K IU/ml以上 肝機能正常。6ヶ月の時点でHCV-Ab (+) : 15.4 7ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 5K IU/ml未満 肝機能正常。3ヶ月の時点でHCV-Ab (-) 狂病前にIFN治療により HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 HCV-Ab (+) : 1.8 (正常1.0)	1才0ヶ月：1、3ヶ月、12ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 1880K IU/ml 臍帯血 HCV-RNA定量感度以下 9ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (+)、HCV-RNA (+) 500K IU/ml以上 3ヶ月より肝機能異常認めらる。6ヶ月時ALT 64 8ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 500K IU/ml以上 肝機能正常。6ヶ月の時点でHCV-Ab (+) : 15.4 7ヶ月：1、3ヶ月、6ヶ月時共にHCV-RNA (-)、HCV-RNA (-) 5K IU/ml未満 肝機能正常。3ヶ月の時点でHCV-Ab (-) 狂病前にIFN治療により HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 HCV-Ab (+) : 1.8 (正常1.0)	なし		経産	母乳	
8 男	1ヶ月	14 妊婦検診にてHCV-Ab (+)。		HCV-RNA (+)						
9 女	1ヶ月	58 母体10F術後にHCV感染。感染の有無子エックのため受診。		HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 狂病前にIFN治療により HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 HCV-Ab (+) : 1.8 (正常1.0)						
10 女	1ヶ月	25 妊婦検診にてHCV-Ab (+)。		HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 狂病前にIFN治療により HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 HCV-Ab (+) : 1.8 (正常1.0)						
11 男	2ヶ月	妊婦検診にてHCV-Ab (+)。		HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 狂病前にIFN治療により HCV-RNA (-) : 5K IU/ml未満 HCV-Ab (+) : 1.8 (正常1.0)						
12 女	1ヶ月	18 妊婦検診にてHCV-Ab (+)。		HCV-RNA (+)	受診直後。HCV-RNA (-) HCV-Ab (+) : 15.2				帝切	

表 5 HCV母子感染疑い例

症例性	初診時年齢	初診時年齢	受診理由	母親の感染状況	現在の状況	同胞	グループ群別	分娩様式	栄養
1 女	3才9ヶ月	28 3才8ヶ月に発疹出現し、前医にて肝機能異常・HCV-Ab (+) 判明にて紹介。		HCV-RNA (+) 500K IU/ml以上 グループ2 HCV-RNA (+)	5才6ヶ月：初診時にHCV-RNA (+) 判明。肝機能は正常 持続しているが、5才5ヶ月の時点で4.2 KIU/ml 9才4ヶ月：肝機能正常持続。 8才11ヶ月の時点でHCV-RNA : 2.5 KIU/ml 2才9ヶ月：6ヶ月時HCV-RNA (+)、1才時にHCV-RNA定性(-)となり現在も持続。 HCV-RNA定性(-)となり現在も持続。 2才9ヶ月：5、11ヶ月時共にHCV-RNA定性(-) 以後受診無し 2才4ヶ月：8、14、19ヶ月時共にHCV-RNA定性(-)。フオロ終了	兄 HCV-Ab (-) なし	グループ2A グループ1	経産	
2 女	8才6ヶ月	36 2才時、近医にて肝機能異常からHCV-RNA (+) 判明。その後フオロされていたが、治療相成のため当科へ紹介。		HCV-RNA (+)					
3 女	1才10ヶ月	18 母親C型肝炎肝炎のため母のフオロされていたが、1才すぎ今後の方針相談のため当科紹介。		HCV-RNA (+)					
4 男	5ヶ月	54 5ヶ月時に気管支炎で前医入院の際、HCV-Ab (+) 判明にて紹介。		HCV-RNA (+)		姉・兄 HCV-Ab (-)		経産	
5 女	8ヶ月	30 8ヶ月時に近医受診した際、HCV-Ab (+) 判明にて紹介。		HCV-RNA (+) グループ1		なし			

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 5

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
白木和夫	B型肝炎ワクチン	加藤達夫	予防接種のす べて- 2006	日本小児医 事出版社	東京	2006	104-108
乾あやの	C型肝炎	五十嵐隆, 水口雅	小児臨床検査 ガイド	文光堂	東京	2006	414-418

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	117	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 38 巻増刊	38 巻増 刊	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	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	2006
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.	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
乾あやの, 藤澤知雄.	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, 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
Kusakabe A, Tanaka Y, Goto K, Mizokami M et al.	Virological features of hepatitis B virus-associated nephropathy in Japan.	Journal of Medical Virology	79	1305-1311	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
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				2007 sub mitt ed
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
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

白木和夫	HCV 母子感染	肝胆膵	52	21-25	2006
白木和夫	小児ウイルス肝炎のキャリアオーバー ーB型肝炎, C型肝炎を中心として	肝臓	47	71-77	2006
白木和夫	母子感染各論 - B型肝炎ウイルス	産婦人科の実際	55	433-440	2006
稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 高見沢裕吉, 白木和夫	母子感染各論 - A 型, C型肝炎ウイルス	産婦人科の実際	55	423-431	2006
大戸 斉	母児間ウイルス垂直感染機序の解 明と感染予防.	福島医学雑誌	55	15-21	2006
大戸 斉	輸血血液 C 型肝炎ウイルス(HCV)スクリーニングによる HCV キャリア 妊婦の減少と母子感染減少二次効 果.	日本産婦人科・新生児 血液学会誌	15	53-54	2005
Ishii T. Ohto H.	Evolution in the hypervariable region of the hepatitis C virus in two infants infected by mother-to-infant transmission.	Pediatrics International	47	278-285	2005
白木和夫, 大戸 斉, 稲 葉憲之, 藤澤和雄, 田 尻 仁, 神崎 晋, 松井 陽, 森島恒雄, 戸苺 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	日本小児科学会雑誌	109	78-79	2005
稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 高見澤裕吉, 白木和夫	周産期と肝炎ウイルスー特に B 型, C 型肝炎ウイルスについてー	日本医事新報	4273	21-27	2006

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	1694-17 00	2006
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
稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 池田綾子, 白木和夫	肝炎ウイルスと母子感染対策ーとく に B, C 型肝炎ウイルスについてー	産婦人科治療	90	149-155	2005
稲葉憲之	研究スポット「B型肝炎の母子感染」	中日新聞	4月22日		2005
稲葉憲之	HCV 母子感染率の上昇傾向を再 確認	Medical Tribune	4月28日		2005
稲葉憲之	B 型肝炎ウイルス母子感染予防の 見直し	栃木県医学会会誌	35	81-85	2005
渡辺 博, 西川正能, 稲 葉憲之	感染症合併妊娠1)ウイルス性肝炎	産科と婦人科	72	1537-15 41	2005
Sanchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A.	Difference of hepatitis B virus genotype distribution in two groups of Mexican patients with different risk factors. High prevalence of genotype H and G.	Intervirology.	50	9-15	2007
Tanaka Y, Mizokami M.	Genetic diversity of hepatitis B virus as an important factor associated with differences in clinical outcomes.	Journal of Infectious Diseases.	95	1-4	2007
Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, Ito K, Ohno T, Hirashima N, Hasegawa I, Sugauchi F, Ueda R, Mizokami M.	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection.	Hepatology Research.	36	272-276	2006

Liu WC, Mizokami M, Buti M, Lindh M, Young KC, Sun KT, Chi YC, Li HH, Chang TT.	Simultaneous quantification and genotyping of hepatitis B virus for genotypes a to g by real-time PCR and two-step melting curve analysis.	Journal of Clinical Microbiology.	44	4491-7	2006
Oyunsuren T, Kurbanov F, Tanaka Y, Elkady A, Sanduijav R, Khajidsuren O, Dagvadorj B, Mizokami M.	High frequency of hepatocellular carcinoma in Mongolia; association with mono-, or co-infection with hepatitis C, B, and delta viruses.	Journal of Medical Virology.	78	1688-95	2006
Kuiken C, Combet C, Bukh J, Shin-I T, Deleage G, Mizokami M, Richardson R, Sablon E, Yusim K, Pawlotsky JM, Simmonds P; Los Alamos HIV Database Group.	A comprehensive system for consistent numbering of HCV sequences, proteins and epitopes.	Hepatology.	44	1355-61	2006
Tanaka Y, Mukaide M, Orito E, Yuen MF, Ito K, Kurbanov F, Sugauchi F, Asahina Y, Izumi N, Kato M, Lai CL, Ueda R, Mizokami M.	Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma.	Journal of Hepatology.	45	646-53	2006
Osiowy C, Giles E, Tanaka Y, Mizokami M, Minuk GY.	Molecular evolution of hepatitis B virus over 25 years.	Journal of Virology.	80	10307-14	2006

Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsuhashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M.	Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan.	Hepatology Research.	36	107-114	2006
Sugiyama M, Tanaka Y, Kato T, Orito E, Ito K, Acharya SK, Gish RG, Kramvis A, Shimada T, Izumi N, Kaito M, Miyakawa Y, Mizokami M.	Influence of hepatitis B virus genotypes on the intra- and extracellular expression of viral DNA and antigens.	Hepatology.	44	915-24	2006
Banerjee A, Kurbanov F, Datta S, Chandra PK, Tanaka Y, Mizokami M, Chakravarty R.	Phylogenetic relatedness and genetic diversity of hepatitis B virus isolates in Eastern India.	Journal of Medical Virology.	78	1164-74	2006

Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanou T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M.	Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection.	Hepatology.	44	326-34	2006
Hasegawa I, Tanaka Y, Kurbanov F, Yoshihara N, El-Gohary A, Lyamuya E, Matee M, Magessa P, Fujiwara K, Ozasa A, Sugauchi F, Orito E, Ueda R, Mizokami M.	Molecular epidemiology of hepatitis B virus in the United Republic of Tanzania.	Journal of Medical Virology.	78	1035-42	2006
Sakamoto T, Tanaka Y, Orito E, Co J, Clavio J, Sugauchi F, Ito K, Ozasa A, Quino A, Ueda R, Sollano J, Mizokami M.	Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines.	The Journal of general virology.	87	1873-82	2006
Orito E, Fujiwara K, Tanaka Y, Yuen MF, Lai CL, Kato T, Sugauchi F, Kusakabe A, Sata M, Okanou T, Niitsuma H, Sakugawa H, Hasegawa I, Mizokami M.	A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotypes B _j , B _a and C.	Hepatology Research.	35	127-34	2006

Kuiken C, Mizokami M, Deleage G, Yusim K, Penin F, Shin-I T, Charavay C, Tao N, Crisan D, Grando D, Dalwani A, Geourjon C, Agrawal A, Combet C.	Hepatitis C databases, principles and utility to researchers.	Hepatology.	43	1157-65	2006
Tanaka Y, Kurbanov F, Mano S, Orito E, Vargas V, Esteban JI, Yuen MF, Lai CL, Kramvis A, Kew MC, Smuts HE, Netesov SV, Alter HJ, Mizokami M.	Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality.	Gastroenterology.	130	703-14	2006
Tanaka E, Matsumoto A, Suzuki F, Kobayashi M, Mizokami M, Tanaka Y, Okanoue T, Minami M, Chayama K, Imamura M, Yatsuhashi H, Nagaoka S, Yotsuyanagi H, Kawata S, Kimura T, Maki N, Iino S, Kiyosawa K; HBV Core-Related Antigen Study Group.	Measurement of hepatitis B virus core-related antigen is valuable for identifying patients who are at low risk of lamivudine resistance.	Liver international.	26	90-6	2006
Michitaka K, Hiroike N, Duong TN, Yagura M, Harada H, Shibayama T, Inui A, Fujisawa T, Matsuura K, Hiasa Y, Onji M	Heterogeneity of hepatitis B virus genotype D in Japan.	Intervirology	22	150-55	2006
乾あやの, 藤澤知雄	HBウイルス母子感染予防	周産期医学	36 増刊号	917-918	2006

田尻 仁, 沢田 敦, 恵谷ゆり, 他	ラミブジンによる小児期・青年期 B 型慢性肝炎の治療経験	日本小児科学会雑誌	109	1022-1026	2005
田尻 仁	日本の予防接種・海外の予防接種 :B 型肝炎ワクチン	臨床と微生物	32	489-491	2005
長谷川泰浩, 田尻 仁, 梶本吉孝, 他	急性増悪を示した C 型肝炎無症候性キャリアの 17 歳男性例	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	20	15-19	2006
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	Oct 28	[Epub ahead of print]	2006
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	18	117-121	2005
長田郁夫, 村上 潤, 飯塚俊之, 神崎 晋	劇症肝炎, 肝不全	小児科診療	69	620-624	2006

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, guideline, 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-ohto@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、これら特異的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、これらの新しい展開とともに改訂されるべきものと考えられる。

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 HBe 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、HBe 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、HBe 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・HBe 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 HBe 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⁴⁾。

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 HBV 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 ;