

る可能性があり、HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性へ SC するとしばしば HBV DNA 量は著明に減少する<sup>9)</sup>。しかし、HBe 抗原が陰転しても HBV DNA が減少して肝機能値が正常化するとは限らず、慢性肝炎が持続することもある。HBe 抗原非産生変異として、precore 領域の変異(28 番目のアミノ酸に停止コドン)や core promoter 領域の変異(nt1762 および nt1764 の二重変異)が知られている。HBe 抗体への SC や肝炎の劇症化はこれらの変異のみでは説明できず、詳細は未だ不明である。変異の測定には PCR enzyme linked mini-sequence assay (PCR ELMA) 法と特異プローブ法を組み合わせたキット (MBL 社製) などが用いられる。

### ③Genotype および subgenotype

従来 HBV 株を分類する目的で HBs 抗原の抗原性に基づき serotype が測定されていた。これは共通抗原である a と対立する抗原の d と y, r と w などの組み合わせで表現されていた。しかし HBV のポリメラーゼは proof reading 機構を有さず HBV には変異がみられること、serotype は数塩基の変異で変化してしまうことが明らかにされ、分子生物学的手法の進歩と相まって genotype が重視されるようになった<sup>6)</sup>。Genotype は全ゲノムで 8% 以上の相違があることを基準として分類され、現時点では A から H まで 8 種類の genotype が知られている<sup>7)</sup>。さらに各 genotype 内で subgenotype に分類されている。地理的には genotype Aa はアジアやアフリカ、Ae はヨーロッパ、Ba は中国南部からインドシナ半島、Bj は日本、Ce は日本、中国南部からインドシナ半島、Cs は中国北部から韓国に分布する。Genotype D は地中海沿岸から中近東、E は西アフリカ、F は中央および南アメリカ、G はフランスなど、H は中南米などでみられる。Genotype によって臨床経過や治療に対する反応性に差があるとの知見が集積しつつある。日本で最も多いのは genotype Ce である。Genotype C は B に比べて HBe 抗原から HBe 抗体への SC が遅れる傾向があり、B よりも肝硬変・肝細胞癌の頻度が高いとされるが報告によって異なる結果もあり、今後はより精度の高い解析が望まれる。海外からの輸入感染例では genotype に注意を払うことが望ましい。Genotype の判定法には RFLP 法、oligo probe 法、genotype 特異的モノクローナル抗体を用いた EIA 法、ダイレクトシーケンス法などがある。

### ④YMDD 変異解析

ラミブジン治療を行うと DNA ポリメラーゼに変異を来たした株が検出されることがある<sup>8)</sup>。最も良く知られた変異は活性中心にある YMDD モチーフの 552 番アミノ酸 M が V あるいは I へ変異するものである。なお変異株が出現してもラミブジン治療を継続していると HBV DNA 量は低値が保たれることが多く、変異株の出現が必ずしも治療不成功ではない<sup>9)</sup>。変異株の測定法は PCR ELMA 法、LiPA 法などである。

### ⑤D 型肝炎ウイルス

ごくまれに D 型肝炎ウイルスの混合感染による重症化の報告がみられ、HDV RNA などが検索対象となる。

## 3. 感染経路

HBV は基本的には血液を介して感染する。高ウイルス量の HBV キャリアでは、ごく微量の血液が未感染者の傷口に付着することにより感染する可能性がある。また特殊な例ではあるが、アトピー性皮膚炎に罹患している場合、HBV の水平感染源になったり、被感染者になったりするリスクが高まる可能性がある<sup>10)</sup>。HBV の感染経路は以下の 5 つに分けられる。

### (1) 母子感染<sup>11)</sup>

感染経路として最も重要である。HBs 抗原陽性の妊婦全体では母子感染率は 20~30% 程度であるが、妊婦が HBe 抗原陽性の場合には母子感染により 80~90% は HBV キャリアになる。また、妊婦が HBe 抗体陽性の場合の母子感染率は 10% 未満であり、その多くは一過性の感染であるが、ごくまれに劇症肝炎を発症することがある<sup>12)</sup>。出生後早期の予防処置によりほとんどの母子感染を予防することが可能である。ただし、現時点でも胎内感染例と一部の産道感染例は予防することが不可能である。

### (2) 家族内感染

HBV は性行為により感染するため、夫婦間感染も重要な感染経路である<sup>13)</sup>。特に HBe 抗原陽性者では高率に夫婦間感染がみられ、大半の配偶者は結婚後 5 年以内に HBs 抗体を獲得する。

父親が HBV キャリアの場合には父子感染することがある。その他の家族が HBV キャリアの場合も含めて、ひげ剃りや歯ブラシの共有など少量の血液を介して家族内感染する可能性がある。近年母子感染例が減少したことから、このような家族内の水平感染が重要視されるようになってきている<sup>14)15)</sup>。

家族内の水平感染は母子感染ほど感染率が高くないが、キャリアのウイルス量が高値である場合には感染する確率が高くなり、重症肝炎や劇症肝不全を発症したという報告もある。家族内にキャリアが居る場合は HB ワクチン

による予防を考慮する必要がある。

### (3) 輸血による感染

1970年に献血者に対するHBs抗原検査が開始されてからは輸血による感染は激減した。しかし、その後も感染例は存在しており、1989年にHBc抗体検査が導入され、さらに近年NAT(核酸増幅検査)によるHBV-DNAの検査が開始された。これらの対応により輸血によるHBV感染はきわめてまれになったが、まだ撲滅されてはいない。最近の日本赤十字の輸血情報によると、34~45万本の輸血に対して1件の受血者に感染すると推定されている。

### (4) 性行為による感染 (sexually transmitted disease : STD)<sup>16)</sup>

近年、STDによる感染と推測される症例が増加している。これらのうち大部分は不顕性感染で、本人が気づかないうちにHBs抗体が陽転する例が多い。しかし時にB型急性肝炎を発症する例があり、まれではあるが劇症化する症例もある。

これまでSTD感染例はキャリア化することはまれであったが、近年、慢性化する報告例が増加している。わが国のHBVキャリアの大半はgenotype BとCであるが、近年のSTD感染例でキャリア化する症例の多くはgenotype Aの頻度が高いとされている。

### (5) 医療機関内感染

近年、医療機器の消毒が厳重にされるようになり、機器を介しての感染はないと考えられるが、HBV感染者の血液に汚染された針の針刺しによる感染は起こりうるため、HBs抗体陰性の医療従事者はHBワクチンを接種すべきである。

## 4. 自然経過と予後

B型急性肝炎は成人と同様に小児でも経験されるが、新生児・乳児期のB型急性肝炎は無症状のことが多い。HBe抗体陽性の母親から生まれた児は、ほとんどHBVに感染することはないが、生後2~3か月に約10%に一過性感染がみられ、まれではあるが劇症肝炎もみられる<sup>12)</sup>。劇症肝炎は死亡率が高く生体肝移植が行われなければ約2/3が死亡する<sup>17)</sup>。現在、母子感染防止対策によりこの一過性感染は激減した。

小児期には、B型急性肝炎の合併症としてGianotti病がみられることがあり、顔面、体幹、四肢の伸側に特徴的な発疹をみる。このGianotti病の一部はキャリア化することがある。また最近、父子感染やアトピー性皮膚炎児への水平感染が問題となっている<sup>10)</sup>。

B型慢性肝炎のほとんどは、周産期の感染、すなわちHBe抗原陽性母親からの垂直感染例であり無症状である。衛藤ら<sup>18)</sup>によると垂直感染例の約1/3はSCを認め、SC後に肝機能は正常化する。一方、慢性肝炎で発見された小児は、約60%はSCし、その内80~90%が10歳までにSCする。また観察開始3年以内に約50%と高頻度にSCがみられる<sup>19)</sup>。諸外国と日本のSC率の差異はgenotypeの違いによると考えられる。しかしSCし肝機能が正常化してもHBe抗原陽性、HBe抗体陰性へと逆SCし、再び肝機能異常を来す例(成人ではHBV DNAが $10^5$ コピー/ml以上のことが多い)が存在するのでSCしても発癌を念頭にした経過観察が必要である<sup>20)</sup>。わが国ではHBVキャリアのHBs抗原が消失し、HBs抗体陽性となることは非常にまれである<sup>21)</sup>。B型慢性肝炎の経過中にHB腎症を発症する例があるが、HBe抗体へSCすると腎症は自然に軽快する。また、移動性の関節痛を経験することもある。

肝硬変は小児期にはまれであるが存在する。欧米では小児期の肝硬変はほとんどがD型肝炎やC型肝炎の合併例とされる。肝癌の発症は、まれではあるが重要であり、本邦でも肝癌を発症した小児例が報告されている<sup>22)</sup>。肝癌発症のリスクファクターは、成人では、男性、45歳以上で肝機能異常を示すもの、肝硬変、などがあげられる。また、HBV genotype Ba型(Bアジア型:中国、台湾に多い)は肝癌発症率が高い。ただし、沖縄県はgenotype Bj(B日本型)が多いが肝癌の発症は少ない。現在のところ小児の肝癌発症のメカニズムは明らかでない。台湾では母子感染予防により、小児期の肝癌発症を減少させている<sup>23)</sup>。

このようにB型慢性肝炎は、肝機能異常が存在する時はもちろん、SC後に肝機能が改善した後に再度肝機能が異常となる場合があることや、肝機能異常の有無にかかわらず肝癌を発症する例があることから、HBVキャリアは生涯にわたって定期的に経過を観察する必要がある。特に肝癌発症には注意が必要で、定期的な $\alpha$ -フェトプロテイン、PIVKA-II、超音波検査を行うべきである。

## 5. 治療の適応

現時点でも小児期のHBV感染症に対するコンセンサスが得られた治療法はない。HBVによる劇症肝炎に関しては疾患が致死的なので、対照群を設けたりすることやランダム化による臨床研究は倫理的な配慮から不可能であり、

エビデンスのレベルは低い。また、小児のB型慢性肝炎の治療に関しても目標が肝硬変・肝癌への阻止であるため、長期にわたる追跡をしないと最終的な効果判定を下すことができず、未だにそのような報告は報告されていない。さらに近年HBV genotypeの違いによりその臨床像が大きく異なることが判明しており<sup>29)</sup>、このことを踏まえた治療方針を検討する必要性も指摘されている。

#### (1) 肝生検の適応基準

初診時に急性肝炎か慢性肝炎の急性増悪か血液検査や画像検査だけでは判断が困難な場合があるが、急性肝炎と慢性肝炎では治療方針が大きく異なることから、その鑑別のために肝生検を行って組織学的な評価を行う。凝固能低下がみられてからでは肝生検を行うのは困難であり、タイミングを逃さないようにすることが重要である。経過観察中のHBVキャリア患児において肝機能異常が持続する場合も、組織学的な病変の進行度の把握と治療方針の決定のために肝生検を行う必要がある。したがって、HBV感染症患児で肝機能異常がみられた場合は基本的には肝生検の適応がある。

#### (2) 各病型の治療の時期

##### ①急性肝炎あるいは劇症肝炎

原則として急性肝炎では治療の必要はないが、劇症化を予測する必要がある。小児においては急性肝炎のうち、どの程度が劇症化するかのprospective studyはないので不明である。プロトロンビン時間が40%未満あるいはヘパラスチンテストが30%未満を呈した場合は、肝疾患診療を専門とする小児科医と連携をとりながら、インターフェロンや抗ウイルス薬による抗ウイルス療法と血漿交換などの人工肝補助療法を行う。

##### ②慢性肝炎

本邦における小児のB型慢性肝炎は約80%がgenotype C、約10%がgenotype Bjである。Genotype Cは慢性肝炎が遷延しやすく、難治である<sup>25)</sup>。成人B型慢性肝炎の予後不良因子にHBe抗原陽性がある。さらに、HBe抗原陽性慢性肝炎の肝硬変推移率は年間12.2%、肝硬変は年間5.6%で非代償性肝硬変へ移行し、非代償性肝硬変の年間死亡率は39%とされる<sup>26)</sup>。このような背景から小児や思春期年齢の患者においてもHBe抗原陽性で肝機能異常がある症例にはインターフェロン(IFN)療法を中心とした抗ウイルス療法が行われることがある<sup>27)</sup>。一般に治療の対象はHBe抗原陽性で6か月以上にわたりトランスアミナーゼ高値が持続し、肝生検でpiecemeal necrosis, bridging necrosisあるいは小葉の炎症が強く、肝硬変へと進展する可能性が予測される例である<sup>27)</sup>。治療はトランスアミナーゼ正常かつHBe抗原陰性かつHBV DNA量が $10^5$  copies/ml未満を目標とする。但し、HBe抗原陰性化からトランスアミナーゼ正常化までには1~2年を要する場合もある。治療の最終的な目標は、肝硬変や肝癌への進展の阻止にあるが、若年者においても、成人においても肝癌をIFN療法で阻止できるエビデンスはない<sup>28)29)</sup>。

## 6. 治療法

### (1) インターフェロン

1976年にGreenbergら<sup>30)</sup>が成人のB型慢性肝炎に対してIFNが有効であることを初めて報告して以来、欧米では成人を対象として多くの臨床試験が行われた。それらをまとめると、IFN治療群ではHBe抗原陰性化率が40~70%、HBs抗原陰性率が20%近いという優秀な成績が得られた<sup>31)</sup>。わが国ではB型慢性肝炎に対するIFN療法は1986年に保険適応となった。承認当初はIFNの投与期間は4週間に制限されていた。この4週間(28回)の短期治療成績では、HBe抗原陰性化率は20%弱と欧米に比較すると明らかに不良であった<sup>31)</sup>。そして2000年4月からは、わが国でもHBe抗原陽性のB型慢性肝炎に対してIFNを6か月間使用できる長期投与が承認され、現在では成人に対しては週3回、6か月の長期間欠投与が主体となっている。わが国ではこの長期間欠投与によりHBe抗原陰性化率は30~40%とされる<sup>31)</sup>。

一方、小児のB型慢性肝炎に対するIFN療法に関して、欧米では5~10MIU/m<sup>2</sup>/日、週3回6か月投与が標準的である。欧米でコンセンサスの得られた治療対象はHBe抗原陽性かつ血清HBV-DNA陽性であり、血清HBV-DNA量は低いし中等度に留まる、トランスアミナーゼは異常高値、年齢は2歳以上としている<sup>32)</sup>。禁忌としては重大な基礎疾患がある場合や、自己免疫疾患などである<sup>32)</sup>。そして治療群では治療終了12か月以内で25~50%は血清HBV-DNAは陰性化しており対照群とは有意差をもって効果的である。

わが国における小児のB型慢性肝炎に対するIFNの治療試験は1991年に白木ら<sup>33)</sup>が報告しており、IFN- $\alpha$ の連日28日間投与によって短期的には強い抗ウイルス効果が確認され、一方で急性期のインフルエンザ様症状、血球減少、精神的な影響などは成人よりも軽く、安全性には問題がなかった。しかし、その後は小児に対する大規模な短期投与法や長期間欠投与法の治療報告はなく、現時点でもIFN治療の長期的な治療効果は不明である。IFN療法に

より HBe 抗体が陽転した例からも長期経過後に肝細胞癌が発症した例があり<sup>29)</sup>、最終的には治療群と非治療群における発癌率を検討し、治療効果の有無を判定する必要がある。わが国を含む東南アジアでは HBV の持続感染は主に乳幼児期に成立し、またわが国の HBV は genotype C が主体であるが、いずれも IFN の反応は不良と予測される要因であることから、IFN 単独療法だけでは限界もある。今後はラミブジンと IFN の併用療法<sup>30,35)</sup>や、C 型慢性肝炎の治療で行われている週 1 回の投与が可能で有効性も高い pegylated IFN (Peg-IFN) の導入<sup>35)</sup>なども検討する必要がある。いずれにしても、小児の B 型慢性肝炎の治療は小児の QOL を考えると成人とは異なり短期間で終了する治療法を選択すべきである。

## (2) 経口抗ウイルス薬

最近、HBV に対する経口抗ウイルス薬の開発が進んでいる。成人では IFN よりも高頻度で用いられている。代表的なものがラミブジンであるが、その他の薬剤の開発と治験の進行もめざましい。

### ①ラミブジン

ラミブジンは HBV の逆転写酵素阻害薬であり、強力な抗ウイルス作用を示す。わが国でも 2000 年 11 月から B 型慢性肝炎に対して保険適応となった。経口薬で副作用も少ないことから、成人領域では広く使われるようになってきている。

小児の B 型慢性肝炎に対する有効率は、海外での多施設における検討(ラミブジン 3mg/Kg/日 1 日 1 回投与)では、投与 52 週時において肝機能の正常化 55%、SC 率 22%、HBV-DNA 陰性化 61% であった<sup>36)</sup>。この成績は成人に関する海外やわが国での報告とほぼ同程度の有効率である<sup>37)</sup>。この報告に基づいて 2003 年に米国 FDA は 2 歳以上の慢性 HBV 感染小児に対してラミブジンの使用を認可している。また IFN とラミブジンを中心とした小児 B 型慢性肝炎の治療方針が提唱されている<sup>17)</sup>。

ラミブジンはわが国では小児への投与経験はきわめて少なく、安全性も確立されておらず、使用する際は十分な説明を行って同意を得るべきである。小児での適応は、IFN 無効例、IFN 禁忌例、HBV 関連肝硬変や劇症肝炎、悪性腫瘍や臓器移植のために免疫抑制療法を受ける HBV キャリアなどに限定される。

ラミブジンの問題点として投与中にラミブジン耐性の YMDD 変異株が出現することが挙げられる。小児での YMDD 変異株の出現頻度は、52 週間投与で 19% と報告されている<sup>36)</sup>。YMDD 変異株が出現しても肝機能が正常であれば、そのままラミブジンの内服を継続する。しかし一部の例では肝炎の増悪を伴うことがあり、その場合は後述のようにアデフォビルを併用することが勧められる。

ラミブジンの副作用は軽微であり、欧米の小児を対象とした臨床研究でも重篤な有害事象は報告されていない<sup>36)</sup>。わが国でも投与経験は少ないがとくに重大な副作用は報告されていない<sup>38)</sup>。ラミブジンは経口薬剤であり、IFN 療法に比べて通院回数が少なく患者の利便性が良い、副作用も少ない、などの利点がある。

### ②アデフォビル、エンテカビル

アデフォビルは、ラミブジン耐性株に有効であり、YMDD 変異株による肝炎の再発に対してはアデフォビルの追加投与が適応となる<sup>39)</sup>。わが国でもアデフォビルがラミブジン耐性株に対して 2004 年 10 月から保険適応となった。さらに 2006 年 7 月から抗ウイルス作用が強く、長期間投与でも変異株がほとんどみられないエンテカビルが保険適応となった<sup>40)</sup>。内科領域では新規の B 型慢性肝炎症例に投与する抗ウイルス薬としてエンテカビルが第一選択薬となりつつある。ただしアデフォビル、エンテカビルとも小児に対する安全性は確立されていない。

## (3) その他の治療

肝庇護療法にはトランスアミナーゼ値を一時的に改善する効果があるが、抗ウイルス効果は全く望めない。現時点ではトランスアミナーゼの異常値が持続し、IFN や経口抗ウイルス薬による治療が難しい場合には肝庇護療法を選択することがある。しかし、肝機能改善薬には B 型慢性肝炎治療でのエビデンスは少なく、漫然と肝庇護療法を行うことは適切な治療の時期を逸し、病態の増悪につながる可能性もあるため、肝疾患診療を専門とする小児科医の管理の下に治療を行うべきである。

### ①グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲン C<sup>®</sup> (SNMC) 長期投与は C 型慢性肝炎においては、血清トランスアミナーゼ値の低下、肝硬変への進展予防や肝癌の発生予防の効果が認められている<sup>41)</sup>。B 型慢性肝炎においては血清トランスアミナーゼ値を低下させる効果はある。しかし、血清ウイルス量の低下や HBe 抗原から HBe 抗体への SC を促進する効果はなく、発癌を含む長期予後への効果についてのエビデンスは乏しい<sup>42)</sup>。SC 時には必ず肝機能異常を伴い、成人ではこの時、劇症化する例があるが、小児での劇症化の報告はほとんどない。従って小児期の B 型慢性肝炎に対しては SC 時であっても SNMC を使用する根拠は少ない。

## ②ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

B型慢性肝炎ではUDCAは有意にALTを低下させる効果があるが<sup>43)</sup>、ウイルス学的、臨床的、組織学的予後に関するデータはない。小児B型肝炎に使用するエビデンスは乏しい。

## ③小柴胡湯

小柴胡湯は血清トランスアミナーゼ値低下、HBe抗体産生促進、HBe抗原からHBe抗体へのSC促進を目的に投与されてきたが<sup>44)~46)</sup>、IFNとの併用で重篤な間質性肺炎を起こすことが報告され、最近ではその使用頻度は減った。

## 7. 感染防止

HBVの感染が成立するのは、ウイルスを含む血液などの体液が体内に入る場合であり、感染している人の血液や体液になるべく触れないことが感染予防上、大切である<sup>47)</sup>。

### (1) 母子感染防止

HBs抗原陽性の全ての妊婦からの出生児が母子感染予防措置の対象となる。この予防措置については1995年4月から健康保険診療で行うことができるようになり、HBワクチン終了後のHBs抗原、HBs抗体検査、および追加ワクチン接種についても保険診療の対象となった<sup>48)</sup>。

母子感染のリスクファクターとして、母体のHBe抗原陽性やHBV DNA高値があげられる。母親がHBe抗原陽性の場合80~90%が母子感染し、高率にキャリア化する。また母親がHBe抗体陽性の場合6~7%が母子感染し、そのほとんどは一過性感染となるが、まれに劇症肝炎を発症する。このようにHBVキャリア化や劇症肝炎を防ぐ意味でも母子感染予防は重要である。

出生した児に対してはHBIGを2回とHBワクチンを3回投与する。HBワクチンを接種しても抗体上昇が得られない場合があるため、児の血中の獲得HBs抗体価が十分に得られなかったり、検出されなくなった場合には、適宜HBIG、HBワクチンを追加投与する。なお、母親のHBe抗原が陰性の場合2か月時のHBIG投与は省略可能である<sup>48)~51)</sup>。

HBs抗原検査は生後1か月時と6か月時に行う。臍帯血は偽陽性となることがあるので検査しない。3歳以下の児にHBVが感染するとキャリア化しやすいことが知られており<sup>52)</sup>、少なくとも3歳までは十分な抗体価を維持するべきである<sup>49)51)</sup>。生後6か月目の検査でHBs抗体が陽性であることを確認した場合でも、生後1年目、2年目、3年目まではHBs抗体の検査を行い、HBs抗体が陰性化していた場合にはHBワクチンを追加接種して、HBs抗体が陽性である状態を維持しておくことが必要である。

少数ではあるが母子感染予防措置を受けた後にHBs抗原が陽転する例が存在することが1990年に報告された<sup>53)</sup>。HBs抗原の抗原決定基に変異を生じることで、宿主の免疫機構から逃れる変異株 (escape mutant) が出現すると考えられている<sup>53)</sup>。この変異株の発生は2歳までに出現してくることが多いので、この時期のHBs抗原陽転に留意する<sup>54)55)</sup>。

低出生体重児に対するHBIG接種は成熟児と同様に生後速やかに行い、投与量は体重に関係なく通常1ml (200単位)とするが、出生体重が小さい場合は複数の接種部位に分割して投与する。HBワクチン接種は予防接種ガイドラインに基づき、出生日からの月齢で接種を進めていくが、出生体重2,000g未満の児では抗体産生が悪いと言われており、専門医に問い合わせることが推奨される<sup>50)</sup>。

HBワクチン接種法は国際的には生後早期から開始する方法が一般的であるが、時にHBs抗体価の上昇しにくい場合があるため、経時的にHBs抗体検査を行っていく必要がある。またアジア諸国や米国など多くの国が、乳児期に全員HBワクチンを接種している (universal vaccination)<sup>56)</sup>。台湾やガンビアなどでのuniversal vaccinationの導入後、小児のHBs抗原陽性率が1/5~1/10に低下したと報告されている<sup>57)</sup>。本邦でも母子感染が激減していることや、水平感染であってもキャリア化することがある genotype A のHBV感染が増加していることから、今後水平感染防止が重要になってくる可能性があり、将来の危険性を考えると universal vaccination の導入が望ましい。

### (2) 家庭内感染防止

家庭の日常生活の場でHBVに感染することは少ない。HBVキャリアと握手した場合、軽くキスした場合、食器を共用した場合、などでは感染しないと考えられている。HBV感染予防のための具体的な方法については、「8. 患児と家族の指導」の項を参照されたい。

HBVキャリアの人が結婚を予定し、相手がHBs抗体陰性であることがわかった場合には、家庭内感染の可能性があるためHBワクチンを接種しておくことが望ましいが、現状では保険外診療となる。

父子間、兄弟間、などの水平感染は母子感染ほどリスクは高くないが、重症のアトピー性皮膚炎がある場合や、

HBe 抗原陽性など HBV キャリアの血中ウイルス量が高い場合には水平感染を起こすことが比較的多いため<sup>58)</sup>、HB ワクチンを接種することが望ましい。ただしこの場合も保険適応外となり、任意接種の扱いになる。

### (3) STD 防止

HBV は性行為で感染する場合があります、STD としての側面を持っている。HBV に感染している人の血液は C 型肝炎ウイルス (HCV) やエイズウイルス (HIV) に感染している人の血液に比べて感染力が強く、精液や体液、分泌物などの中にウイルスが混入することがあり、これらを介して HBV の感染がみられることがある。

HBV による性感染のリスクがある場合には、他の性行為感染症の予防にも効果があるコンドームの使用が勧められる。

### (4) 薬物乱用の防止

他人と注射器を共用して覚せい剤、麻薬等を注射した場合は、血液を介して HBV が感染する恐れがある。非合法の薬物 (覚せい剤、麻薬等) の注射をしないこと、ピアスをするときは、清潔な器具であることを必ず確かめることが重要である。この点に関しては家庭や学校での教育や指導が重要である。

## 8. 患児と家族の指導<sup>47)</sup>

### (1) 日常生活について

通常、小児期の B 型慢性肝炎は自覚症状がほとんどないので、日常生活には制限はなく、食事、運動、予防接種、かぜ薬の服薬など健康児と区別する必要はない。しかし、黄疸を伴うような肝炎の急性増悪時や、非代償性肝硬変の場合は入院が必要になる。

B 型慢性肝炎は自覚症状がないまま肝病変が進行する場合もあり、まれであるが小児でも発癌する例もあるので、専門施設での定期的な診療が必要である。

### (2) 感染予防について

#### ① 一般的注意

母子感染の予防が最も重要であるが、父子感染などの水平感染もあるので、可能な限り同居家族の HBV 感染状況を把握し、HBV キャリアがいる場合は未感染者に HB ワクチン接種を勧める。水平感染は血液や体液 (唾液、浸出液、精液など) を介しておこる。特にウイルス量が多い場合 (HBe 抗原陽性者、HBV DNA 高値) は感染力が強いため、その血液や体液の扱いには注意を要する。具体的には血液や体液が付着したティッシュなどはむき出しにならないようにビニール袋などにいれて廃棄する。外傷や鼻出血などではできるだけ自分で手当てするように指導する。乳幼児に口移しで食べ物を与えない。手指に血液や体液が付着した場合は、石けんを用いて流水でよく洗っておく。床や服を汚染した場合は、市販の次亜塩素酸ナトリウム液 (5~6%) を 0.1% (1,000ppm) に希釈したものに浸して消毒しておく。消毒用アルコールは HBV の感染予防に対して無効であること、血液や体液がそのまま乾燥すると長期間感染源となり得ることに注意する。カミソリ、歯ブラシ、クシは個人専用とし、共有しないことが大切である。HBV キャリアがアトピー性皮膚炎に罹患していて、出血を伴う掻爬痕や浸出液を認める場合は、その部分をできるだけ包帯やガーゼなどで覆う。

#### ② 乳幼児期の注意

ウイルス量が多い乳幼児では、よだれ (唾液) も感染源になることから、おもちゃなど身の回りのものはこまめに洗浄し、できるだけ他の乳幼児には使わせないようにする。

#### ③ 学校生活における注意

HBV キャリアであることは保護されるべき重要な個人情報なので、原則的には保育所・幼稚園・学校など第三者に伝える必要はないと思われる。しかし、施設における感染予防に対する責任意識の高まりから、児が HBV キャリアであるということをお知らせしたいという施設側の希望は強くなっている。告知する場合は感染者差別に対する配慮が不可欠である。

#### ④ 思春期・青年期の注意

性交渉、不法薬物の使用、ピアスのまわし空けなど、HBV 感染の危険性が比較的高い時期である。一般論として、この時期には本人、教育者に対し血液を介する感染症、STD としての HBV 感染予防の啓蒙が重要となる。なお喫煙や習慣的飲酒の害の説明も同様に行う。HBV キャリアのパートナーには HB ワクチンを接種してもらうことが望ましいこと、HB ワクチン未接種の相手との性交渉時にはコンドームを使用することを勧める。献血はしない。育児を希望する女性には、母子感染予防の意義を理解してもらう。

なお、本診療指針の作成は、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」の研究活動の一環として行われた。

## 参考文献

- 1) Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1118—1129.
- 2) Weber B. Recent developments in the diagnosis and monitoring of HBV infection and role of the genetic variability of the S gene. *Expert Rev Mol Diagn* 2005 ; 5 : 75—91.
- 3) Chemin I, Trepo C. Clinical impact of occult HBV infections. *J Clin Virol* 2005 ; 34 Suppl 1 : S15—21.
- 4) Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection : what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006 ; 43 (2 Suppl 1) : S173—181.
- 5) Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, et al. WHO Collaborative Study Group. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sang* 2001 ; 80 : 63—71.
- 6) Yao JD, Beld MG, Oon LL, et al. Multicenter evaluation of the VERSANT hepatitis B virus DNA 3.0 assay. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 800—806.
- 7) Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence : comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988 ; 69 : 2575—2583.
- 8) Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* 2005 ; 25 : 1097—1107.
- 9) Fung SK, Lok AS. Management of hepatitis B patients with antiviral resistance. *Antivir Ther* 2004 ; 9 : 1013—1026.
- 10) 土井 悟, 会津研二, 山本光章, 他. B型肝炎父子感染キャリアとなった重症アトピー性皮膚炎の1例. *日児誌* 2005 ; 109 : 1247—1254.
- 11) 白木和夫, 谷本 要, 岡田隆好. HBV 母児感染の疫学. *肝胆膵* 1986 ; 13 : 493—501.
- 12) Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, et al. Acute hepatitis B in infants born to carrier mother with the anti-body to hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1980 ; 97 : 768—770.
- 13) 清水 勝, 杉山照幸, 高橋善彌太, 他. 家族内感染—特に夫婦間感染—. *日本臨床* 1995 ; 53(増刊 : 分子ウイルス病学 (下)) : 350—356.
- 14) Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, et al. Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 2007 ; 79 : 922—926.
- 15) 藤澤卓爾, 牛島高介, 大和靖彦, 他. 我が国の小児 HB ウイルス感染症の現状と予防対策の実態調査. *日児誌* 2005 ; 109 : 363—369.
- 16) 鶴沼直雄 : STDとしてのHBV感染. *日本臨床* 2004 ; 62 : 199—202.
- 17) Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003 ; 23 : 59—68.
- 18) 衛藤 隆, 秦堅佐工, 桜井迪朗, 他. 垂直感染により B型肝炎ウイルスキャリアとなった小児の自然経過について. *肝臓* 1987 ; 28 : 391—398.
- 19) 木村昭彦, 松行真門, 栗谷典量, 他. 小児 B型慢性肝炎未治療例の eAg から eAb への Seroconversion. *日児誌* 1990 ; 94 : 2073—2074.
- 20) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B : update of recommendations. *AASLD Practice Guideline. Hepatology* 2004 ; 39 : 857—861.
- 21) 衛藤 隆, 秦堅佐工, 桜井迪朗, 他. 小児期の HBV 持続感染者における HBs 抗原消失例について. *肝臓* 1985 ; 26 : 1965.
- 22) Tanaka T, Miyamoto H, Hino O, et al. Primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus-DNA-integration in a 4-year-old boy. *Hum Pathol* 1986 ; 17 : 202—204.
- 23) Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1906—1907.
- 24) 折戸悦朗, 溝上雅史. HBV キャリアの地理的遺伝子分布. *肝胆膵* 2004 ; 49 : 425—430.
- 25) 大森 格, 鳥居信之, 長谷川潔, 他. Genotype A 急性 B型肝炎の臨床的特徴とラミブジン投与後の長期予後 (genotype B, C との比較). *肝臓* 2005 ; 46 (suppl1) : A115.
- 26) 藤澤知雄, 白木和夫. 肝臓疾患の診断と治療ガイドライン. *小児科臨床 (増刊号)* 2002 ; 55 : 1327—1334.
- 27) 乾あやの, 藤澤知雄, 阿部賢治. B型肝炎母子感染防止事業前後における HBV genotype の変遷. *肝臓* 2005 ; 46 (suppl) (2) : A385.
- 28) 三田村圭二, 柴田 実. 長期予後からみた B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の適応. *内科* 1999 ; 84 : 274—279.
- 29) Fujisawa T, Komatsu H, Inui A, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30 : 202—207.
- 30) Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, et al. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 1976 ; 295 : 517—522.
- 31) 郡司俊秋, 小俣政男. B型慢性肝炎に対する治療法とその選択基準. *日本臨床* 2004 ; 62 増刊号. ウイルス性肝炎 (下) : 309—312.
- 32) Jara P, Bortolotti F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood : a consensus advice based on experience in European children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999 ; 29 : 163—170.
- 33) 白木和夫, 松本脩三, 今野多助, 他. 小児の B型慢性肝炎に対するインターフェロン α (BALL-1) の臨床効果につ

- いて、肝胆臓 1991 ; 22 : 669—681.
- 34) D'Antiga L, Aw M, Atkins M, et al. Combined lamivudine/interferon- $\alpha$  treatment in 'immunotolerant' children perinatally infected with hepatitis B : a pilot study. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 228—233.
  - 35) Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2682—2695.
  - 36) Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, et al. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1706—1713.
  - 37) 谷川久一, 市田文弘, 鈴木 宏, 他. B型慢性肝炎に対するGG714(Lamivudine)の長期投与試験. *肝胆臓* 1998 ; 36 : 597—611.
  - 38) 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. *日児誌* 2005 ; 109 : 1022—1026.
  - 39) Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study. *Lancet* 2001 ; 358 : 718—723.
  - 40) Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1831—1838.
  - 41) Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [Stronger Neo-Minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002 ; 62 (Suppl 1) : 94—100.
  - 42) Dhiman RK, Chawla YK. Herbal Medicine for liver disease. *Dig Dis Sci* 2005 ; 50 : 1807—1812.
  - 43) Zhou J, Wang C, Wu S. Efficacy of ursodeoxycholic acid therapy on chronic hepatitis. *J Clin Hepato-Biliary Dis* 1995 ; 11 : 148—150.
  - 44) 佐藤俊一, 石川和克, 千葉俊明. B型慢性肝炎に対する小柴胡湯の臨床効果. *消化器科* 1991 ; 15 : 39—49.
  - 45) 田尻 仁, 古座岩宏輔, 尾崎由和, 他. 小児HBVキャリアーについての臨床的検討—肝炎発症例における小柴胡湯の効果—, *日児誌* 1990 ; 94 : 1811—1815.
  - 46) 白木和夫, 谷本 要, 富樫武弘, 他. HBe抗原陽性小児慢性B型肝炎に対する小柴胡湯の有効性に関する検討. *小児科臨床* 1991 ; 44 : 2146—2151.
  - 47) B型肝炎について—一般的なQ&A. ウイルス肝炎研究財団 : <http://www.vhfj.or.jp/>
  - 48) 白木和夫. 「B型肝炎母子感染防止事業」の改定をめぐって. *日児誌* 1995 ; 99 : 1075—1078.
  - 49) 藤沢知雄, 尾上昌弘, 乾あやの. HBVの母子感染と予防対策. *日本臨床* 1995 ; 53spp : 342—349.
  - 50) 須磨崎亮. B型肝炎—現況, ワクチン, 母子感染—. *小児科臨床* 1997 ; 60 : 1880—1886.
  - 51) 長田郁夫, 白木和夫. 肝炎ウイルス母子感染防止とその意義. *小児科診療* 1998 ; 73 : 1127—1134.
  - 52) 福田信臣, 小島峯雄, 足立信幸, 他. 幼児におけるHBウイルスcarrier成立年齢について. *肝臓* 1978 ; 19 : 936—940.
  - 53) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990 ; 336 : 325—329.
  - 54) Fujii H, Moriyama K, Sakamoto N, et al. Gly145 to Arg substitution in HBs antigen of immune escape mutant of hepatitis B virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 ; 184 : 1152—1157.
  - 55) Zhu Q, Lu Q, Kiong S, et al. Hepatitis B virus S gene mutants in infants infected despite immunoprophylaxis. *Chin Med J* 2001 ; 114 : 352—354.
  - 56) 白木和夫. なぜ日本では, B型肝炎ワクチンのuniversal vaccinationを行わないのか?. *小児内科* 2004 ; 36 : 1312—1314.
  - 57) Goldstein ST, Fiore AE. Toward the global elimination of hepatitis B virus transmission. *J Pediatr* 2001 ; 139 : 343—355.
  - 58) Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989 ; 22 : 889—893.



## HCV と母子感染

小松 陽 樹\* 乾 あやの\*  
十河 剛\* 藤 澤 知 雄\*

## 要 旨

C型肝炎ウイルス(HCV)の母子感染では、血清 HCV RNA 陽性妊婦から出生した児の約10%が血清 HCV RNA 持続陽性となる。しかし、その約30%の児は3歳までに血清 HCV RNA は自然消失する。妊婦のヒト免疫不全ウイルス重複感染と分娩時の高 HCV RNA 量が出生児の HCV 感染率の上昇に關与する。予定帝王切開が HCV 母子感染の予防策になるか否かは結論が出ていない。HCV 持続感染において、小児期に肝癌発生の報告はなく、肝硬変への進展もきわめてまれである。小児の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は副作用もほとんどなく、高い著効率が得られていたが、新型インターフェロンや核酸アナログの使用により、さらに高い治療効果が期待できるようになった。

## はじめに

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) は持続感染すると数十年の年月を経て肝硬変、肝細胞癌へと進展していく。したがって、HCV 母子感染に対する予防、診断、治療に関して、小児科医の役割はきわめて重要である。1989年に HCV が発見されて約20年が経過しようとしている。本邦および海外の研究により HCV 母子感染についてさまざまなことが明らかになりつつある。また、HCV 持続感染の主要な治療薬であるインターフェロン (IFN) に加え、新しい治療薬の登場により高い治癒率が期待できるようになった<sup>1)2)</sup>。

## I. 妊婦の HCV 抗体陽性率

現在、本邦の妊婦の HCV 抗体陽性率は 0.4~0.6%である<sup>3)</sup>。このうち血清 HCV RNA 陽性率は 50~60%と推定される<sup>3)4)</sup>。妊婦が HCV 抗体陽性であっても、血清 HCV RNA が陰性であれば母子感染の可能性はきわめて低い。本邦では年間約120万人の出生数があるため、HCV 母子感染のリスクを伴う出生児は年間約2,000~4,000人と推定される。

## II. 母子感染の感染様式 (表1)

感染様式としては胎内感染と周産期 (産道感

\* Haruki KOMATSU et al. 済生会横浜市東部病院こどもセンター

[連絡先] ☎ 230-0012 神奈川県横浜市鶴見区下末吉 3-6-1 済生会横浜市東部病院こどもセンター

表1 予想されている HCV 母子感染機序

	根 拠
子宮内感染	羊水中に HCV RNA が検出される 臍帯血で HCV RNA が検出される ( $\longrightarrow$ しかし、出生後の持続感染とは相関せず)
周産期感染 (産道感染)	出生直後 HCV RNA 陰性でもその後陽性化する ( $\longrightarrow$ しかし、帝王切開で母子感染予防できるか 否か賛否両論あり)

表2 本邦および海外の HCV 母子感染率

① 2007 年までの本邦における HCV 母子感染率 (他施設合同)	
HCV RNA 陽性妊婦 330 人 $\longrightarrow$	6 カ月以上にわたり HCV RNA 持続陽性の出生児 34 人 $\longrightarrow$ 母子感染率 10.3% (34/330)
② 1990～2000 年間の HCV 母子感染 77 報告のまとめ (文献 4 より引用)	
報告の全体の感染率	
妊婦が HCV 抗体陽性	1.7%
妊婦がウイルス血症 (HCV RNA) 陽性	4.3%
地域別の感染率	
イタリアからの報告	5.6%
日本からの報告	6.9%
上記以外の地域からの報告	3.1%
ウイルス血症の定義	
妊婦が 2 回以上 HCV RNA が陽性	7.1%
妊婦が 1 回以上 HCV RNA が陽性	3.9%
妊婦が HCV RNA の有無不明	0.6%
HIV 重複感染	
あり	19.4%
なし	3.5%
静脈内薬物常用	
あり	8.6%
なし	3.4%

染) が考えられているが、母子感染の機序はいまだ明らかではない。羊水や臍帯血から HCV RNA が検出されるが<sup>5)6)</sup>、出生児の HCV 持続感染とは有意に相関はしない<sup>7)</sup>。一方、出生直後の検査で血清 HCV RNA が陰性にもかかわらず、その後に陽性化する例がみられることから周産期感染 (産道感染) の可能性も示唆されている<sup>7)8)</sup>。自験例 (1 組; 第 2 子のみ感染)<sup>9)</sup> や海外の twin study (双胎 4 組中 3 組で第 2 子のみ感染)<sup>10)</sup> の結果から、双胎第 2 子の感染率が高い。

これは、分娩時の胎盤剥離現象により母子間の血液動態が変化し、母体胎児間輸血 (materno-fetal transfusion) を生じるために、第 2 子が感染しやすくなることを支持していると思われる。

### III. 母子感染率 (表 2)

HCV 母子感染の感染率に関しては、本邦お

表3 HCV 母子感染成立の要因

母子感染率増加因子	① HIV との重複感染 ② 血中 HCV RNA 量が高値 ( $10^5 \sim 10^6$ copies/ml 以上の報告が多い)
母子感染率と関連しない因子	① HCV genotype ② 母乳栄養 ③ 妊婦の ALT 値
結論が出ていない因子	分娩様式

よび海外から多数の報告はある<sup>3)7)8)11)</sup>。しかし、母子感染の定義はさまざまである。厳密には、① HCV 抗体が生後 18 カ月以降で陽性、② 生後 3~6 カ月で血清 HCV RNA が陽性、③ 児の血清 HCV RNA が 2 回以上陽性、④ 母子間で同じ genotype, などの条件が満たされた例が母子感染と判断される<sup>4)</sup>。しかし、臨床の現場では数カ月以上の間隔で出生児の血清 HCV RNA が 2 回以上陽性となれば、母子感染の可能性が高いと判断して問題ないと考えられる。

本邦における多施設合同研究では、出生後 6 カ月以上にわたり血清 HCV RNA が陽性であった児を母子感染例として、血清 HCV RNA 陽性妊婦 330 人を検討したところ、母子感染率は 10.3%であった<sup>3)</sup>。一方、HCV 母子感染に関する諸外国の 77 の論文を解析した報告では、HCV RNA 陽性妊婦での感染率は 4.3%であり、本邦と比較してやや低い傾向がみられた<sup>4)</sup>。この報告では、妊婦にヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染が伴う場合、母子感染率が 4~5 倍増加することを示していた。また、妊婦に静脈内薬物常用歴があると母子感染率が増加していた。

#### IV. 母子感染成立の要因 (表 3)

##### 1. 感染増加因子

HCV 母子感染が成立しやすい要因として現在までに各国で共通しているものは、① 妊婦の HIV 感染、② 妊婦の血清 HCV RNA 量が高

値、の 2 点である。血清 HCV RNA 量高値の具体的な数字としては分娩直前の血清 HCV RNA 量が  $10^5 \sim 10^6$ copies/ml が目安となる<sup>4)12)</sup>。

##### 2. 感染と関連しない因子

感染と関係しない要因は、① HCV genotype, ② 母乳栄養、③ 妊婦の ALT 値、である。母乳から HCV RNA が検出された報告はあるが<sup>13)</sup>、母乳は感染率を増加させない。したがって、妊婦に HIV 感染がなく、明らかに乳首に出血などがなければ母乳は原則的に禁止する必要はないとされている<sup>4)7)8)11)12)14)</sup>。

##### 3. 関連が確定していない因子

分娩様式に関しては意見が分かれている。HIV の母子感染では、予防策として陣痛開始前の選択的帝王切開に加えて抗ウイルス薬との併用により、出生児の HIV 感染率を大幅に減少させている。これに対して HCV 感染では、母子感染予防策として陣痛開始前の選択的帝王切開が有効か否かは賛否両論がある<sup>4)7)8)11)12)14)15)</sup>。選択的帝王切開が母子感染に有効であることを支持する代表的な論文は、2000 年に発表された Gibb らの報告である<sup>15)</sup>。彼らの報告では 339 例の経膈分娩における感染率は 7.7%、緊急的帝王切開では 5.9%、選択的帝王切開では 0%であり、選択的帝王切開が HCV 母子感染の予防になる可能性を示唆した。一方、感染予防策として選択的帝王切開は有効でないとの趣旨の論文も多数ある。2005 年 Pembersy ら欧州小児科 HCV ネットワークがまとめた報告では、選択的帝王切開を母子感染予防策として推奨すべき

でない」と主張している<sup>14)</sup>。本邦では、2004年に発表された「HCV キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」において<sup>12)</sup>、「血中 HCV RNA 量高値群であっても予定帝王切開群では感染率が低い」としながらも、「帝王切開が母児に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない」と結論づけている。これに対して、本邦の産婦人科医の意見を述べた報告では、「国内での分娩方法による母子感染率ならびに予定帝王切開のリスク、HCV の現状を十分に妊婦ならびに家族に提示し、分娩方法を選択させることが妥当である」と述べている<sup>16)</sup>。

HCV 感染の治療薬である、IFN およびリバビリンは妊婦への投与が禁忌である。IFN はサル動物実験にて流産の増加、リバビリンはラットおよびウサギの動物実験にて催奇形性作用が報告されている。HIV 母子感染とは異なり妊娠分娩時に母体のウイルス量を減少させる有効な治療薬は現在のところ存在しない。

---

## V. 母子感染の自然経過

---

出生後、血清 HCV RNA が持続陽性となり母子感染が成立しても、自然経過にて児からウイルス血症が消失する場合がある。本邦は多施設共同研究において、3歳までに母子感染児の33% (10/30) が自然経過にて血清 HCV RNA が陰性化することを確認している<sup>3)</sup>。海外の研究でも約20%の割合で母子感染後の自然経過で血清 HCV RNA が陰性化すると報告している<sup>17)18)</sup>。血清 HCV RNA が陰性化せず HCV 感染が持続しても、児の肝組織の進行度は軽度である<sup>19)</sup>。血清 ALT 値は肝組織所見と相関しない<sup>20)</sup>。小児では HCV による劇症肝炎や肝細胞癌への進展はないと考えられるが、わずかに肝硬変の報告はある<sup>21)22)</sup>。長期的に観察した肝組織所見からも、感染児の予後は成人に達するま

では良好と考えられている<sup>23)</sup>。

HCV 母子感染の自然経過の特徴をまとめると、①妊婦が HCV 抗体陽性でも血清 HCV RNA が陰性であれば母子感染の可能性はない、②出生時は血清 HCV RNA 陰性でも生後3~4カ月から陽性化する例がある、③一過性に血中 HCV RNA が陽性になることがある、④生後18カ月未満では児の HCV 抗体は母親由来の可能性があり、⑤母子感染が成立しても3歳までに約30%の児では血中 HCV RNA が自然消失する、などであり、これらの点を考慮して「HCV キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」が作成された<sup>3)</sup>。管理指導指針の「出生時検査と管理指導」を図1で示した。妊婦が HCV 抗体のみ陽性で、出生児が生後18カ月で抗体陰性となった場合はフォローを中止しても問題ないと思われる。生後、血清 HCV RNA が持続陽性で、3~4歳までに血清 HCV RNA が消失した例では、本当に肝臓中の HCV RNA も消失したか否かは不明であり、その後の継続的なフォローアップの必要性も明確ではない。出生児が持続的に血清 HCV RNA が陽性の場合、将来的に治療対象となるため継続的な経過観察が必要である。

---

## VI. HCV 持続感染に対する治療

---

HCV 持続感染に対する治療の主役は IFN 療法である。小児における IFN の治療効果は成人と比較して良好であることが知られており、輸血による感染も含めて治療期間6カ月で約35~40%の血中 HCV RNA の持続陰性化が得られた<sup>24)25)</sup>。しかし、数年前から成人では HCV 持続感染に対して新型 IFN (PEG-IFN) と抗ウイルス薬であるリバビリンとの併用療法 (治療期間6カ月~1年) が HCV 持続感染の標準治療法となった。

PEG-IFN は従来の IFN を polyethylene

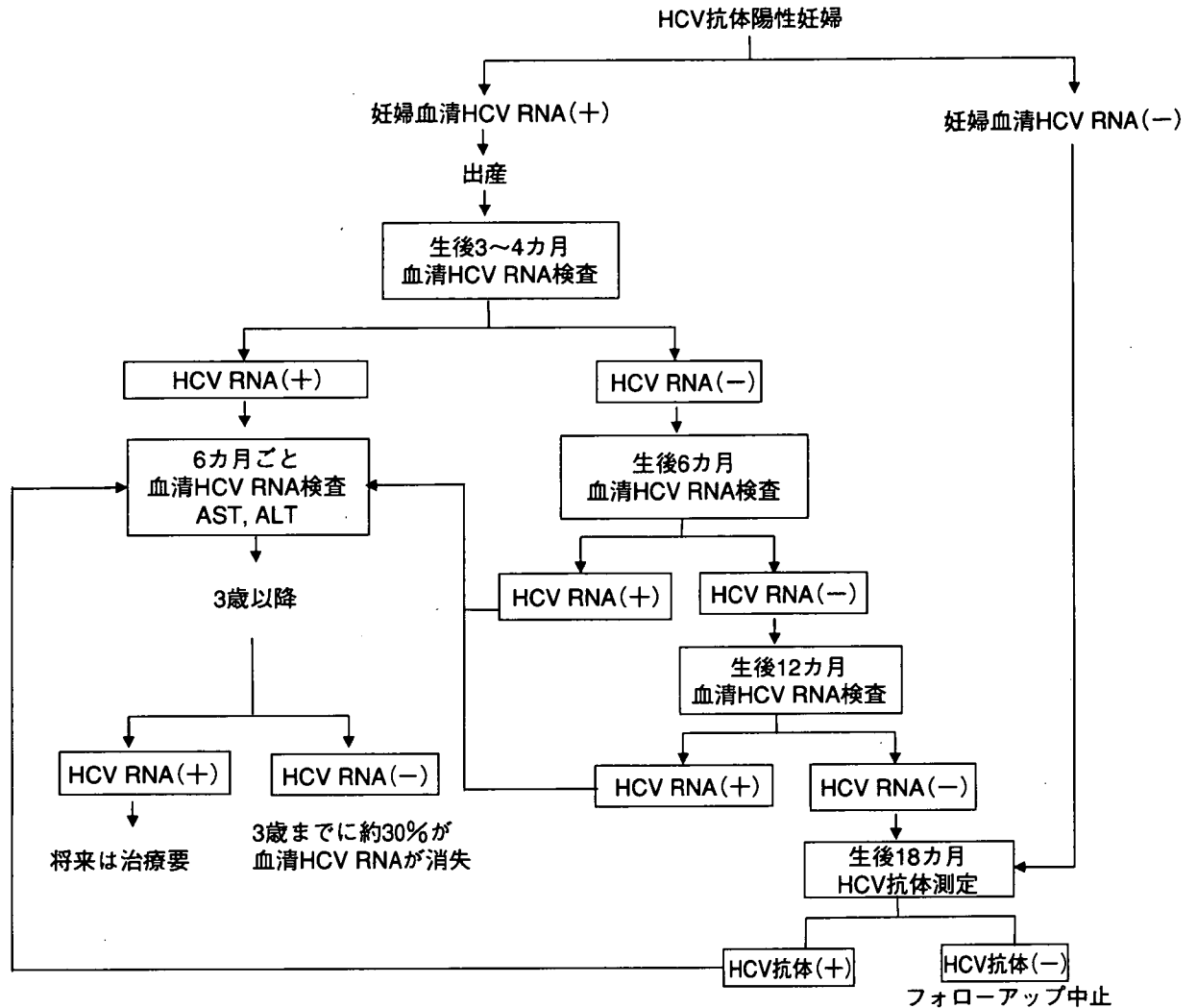


図1 妊婦と出生児の検査指針

glycol (PEG) で修飾した高分子医薬品であり、PEG 修飾により代謝および排泄が抑制されるため、生体内で長時間高い濃度を保つことができる。従来型 IFN は週3回投与が必要であったが、PEG-IFN は血中半減期が長いため週1回投与が可能となり、患者への負担も軽減された。しかし、副作用として白血球減少や血小板減少を伴うため、PEG-IFN 投与前には血液検査を行い、検査結果に応じて投与量を変更する必要がある。リバビリンは合成核酸アナログであり、HCV 由来 RNA 依存 RNA ポリメラーゼを阻害し、また、HCV の RNA に取り込まれることにより抗ウイルス作用を示す。先に述べたよう

に、動物実験にて催奇形性が報告されており、妊婦または妊娠の可能性がある場合は禁忌である。PEG-IFN 治療効果は genotype に依存し、genotype 1b が比較的難治であり、genotype 2, 3 は高い治癒率が期待できる。成人では全体として約 40~60%が血清 HCV RNA 持続陰性化 (sustained viral response : SVR, PEG-IFN 投与終了後 24 週まで血中 HCV RNA 陰性持続) する<sup>1)26)27)</sup>。小児ではまだ治療対象数は少ないが、PEG-IFN およびリバビリンを用いた治療が試みられている<sup>28)~30)</sup>。

小児 C 型慢性肝炎に対する治療成績は、PEG-IFN 単独療法または PEG-IFN/リバビ

表4 小児C型慢性肝炎に対するPEG-IFN治療成績

参考文献 (文献番号)	治療	投与量*	患者数 (年齢)	HCV RNA 持続陰性化率 (SVR**)
Wirth S et al <sup>28)</sup>	PEG-IFN $\alpha$ -2 b +リバビリン	1.5 $\mu$ g/kg/週 (IFN) 15 mg/kg/日 (リバビリン)	62 (2~17歳)	59%
Schwarz KB et al <sup>29)</sup>	PEG-IFN $\alpha$ -2 a	体表面積 (m <sup>2</sup> )/1.73 (m <sup>2</sup> ) $\times$ 180 $\mu$ g/週	14 (2~8歳)	43%
Baker RD et al <sup>30)</sup>	PEG-IFN $\alpha$ -2 b +リバビリン	1.5 $\mu$ g/kg/週 (IFN) 800 mg/日 (リバビリン)	10 (11~18歳)	30%
自験例***	PEG-IFN $\alpha$ -2 a	3 $\mu$ g/kg/週または 体表面積 (m <sup>2</sup> ) $\times$ 100 $\mu$ g/週	10 (3~14歳)	60%

\* : 投与期間は48週, \*\* : sustained viral response, \*\*\* : 母子感染のみ  
IFN : インターフェロン

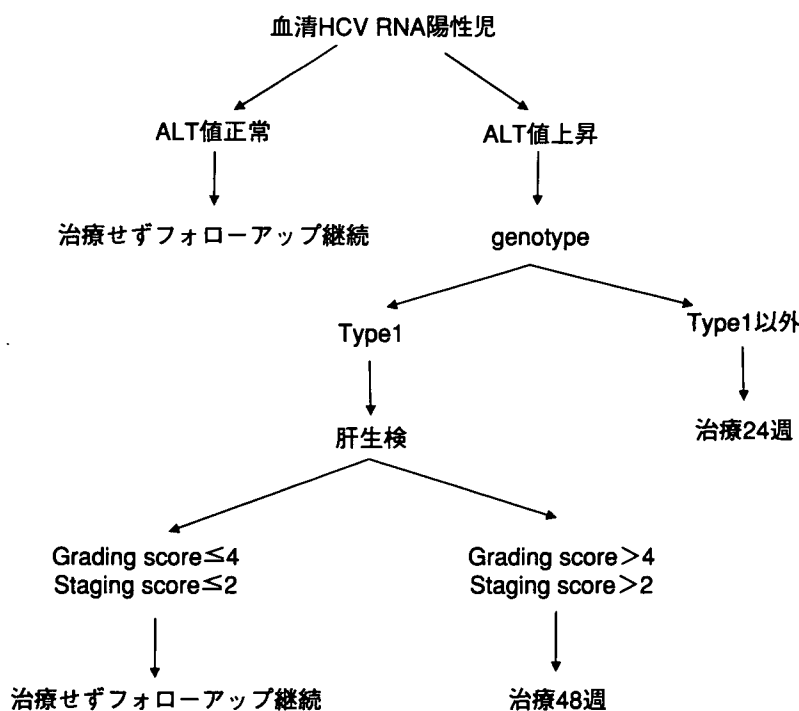


図2 欧州小児HCVネットワークの治療指針  
(Pembrey L et al, 2005<sup>14)</sup>)

リン併用療法により, SVRが30~60%で成人と同程度の成績が得られている(表4). 小児の報告において注目すべきは副作用のために治療継続が困難となった例は1例(接種部位の局所アレルギー反応)のみであり, 高い完遂率を示している. 以前より小児はIFNに対する寛容性が高いことが知られているが, これらの報告で

もPEG-IFNに対する寛容性は高いと述べている. 自験例でも副作用が原因で治療が中断された例はなく, PEG-IFNは小児に適した治療法と考える. 血球減少以外の副作用としてはインフルエンザ症状(82%), 発熱(51%), 食欲不振(21.3%), 体重減少(19.7%)などが生じるが, 程度はいずれも軽症である.

治療開始の時期についてはさまざまな意見がある。内科医からは、「小児期に肝硬変や肝癌になる可能性は低く、IFNのような副作用が強い治療は成人になってから開始すべきでは」との意見がよく聞かれる。しかし、小児では成人よりも高い治療効果を望むことが可能であり、加えて、副作用に対する寛容性が高く治療の完遂が望めるため、筆者らは可能であれば小児期に治療したほうがよいと考えている。小児 PEG-IFN 療法の明確な適応基準はまだ存在しないが、本邦では熱性けいれんや血中 HCV RNA 自然消失例があるため 3 歳以降が IFN の適応と考えているが、ドイツ、アメリカの報告では 2 歳も治療対象となっている<sup>28)29)</sup>。2005 年に欧州小児 HCV ネットワークが小児 C 型慢性肝炎の治療指針を発表している (図 2)<sup>14)</sup>。

現在のところ本邦では、3 歳以降血清 HCV RNA が持続陽性例の場合、肝組織所見も含めた臨床症状や家族の意向、患児の社会的背景を考慮しながら総合的に治療開始の時期を決定するのが妥当であり、治療にあたっては小児肝臓専門医に相談すべきと考える。

## VII. 今後の課題

現時点では出生児の HCV 母子感染を確実に予防することは不可能のため、HCV キャリア妊婦は約 10% の確率の HCV 母子感染について出産前、そして、出産後も不安が継続する。予定帝王切開の予防策としての位置づけを含めた有効な母子感染予防策の確立が期待される。生後 3 歳以降に血清 HCV RNA が自然消失する例でも将来どのようになるかはまだ不明である。さらに長期的なフォローアップが必要であろう。また、高い著効率が期待される PEG-IFN 単独治療またはリバビリン併用療法の症例がさらに積み重ねられ、明確な小児の治療適応基準の作成が望まれる。

## 文 献

- 1) Zeuzem S et al : Peginterferon alfa-2 a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* **343** : 1666-1672, 2000
- 2) Heathcote EJ et al : Peginterferon alfa-2 a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* **343** : 1673-1680, 2000
- 3) 大戸 斉 : C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究. 平成 18 年度総括・分担研究報告書, pp 1-18, 2007
- 4) Roberts EA, Yeung L : Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* **36** : S 106-113, 2002
- 5) Delamare C et al : Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid ; A prospective study. *J Hepatol* **31** : 416-420, 1999
- 6) Minola E et al : Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* **33** : 1341-1342, 2001
- 7) Conte D et al : Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* **31** : 751-755, 2000
- 8) Airolidi J, Berghella V : Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* **61** : 666-672, 2006
- 9) Inui A et al : Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* **17** : 617-619, 2002
- 10) Boxall E et al. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *J Clin Virol* **38** : 91-95, 2007
- 11) European Paediatric Hepatitis C Virus Network : Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Br J Obstet Gynecol* **108** : 371-377, 2001
- 12) 白木和夫ほか : 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
- 13) Ruiz-Extremera A et al : Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiencyvirus-negative women ; The role of breast-feeding in transmission. *Pediatr Infect Dis J* **19** : 511-516, 2000
  - 14) Pembrey L, Newell ML, Tovo PA ; EPHN Collaborators : The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J Hepatol* **43** : 515-525, 2005
  - 15) Gibb DM et al : Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : Evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* **356** : 904-907, 2000
  - 16) 久保隆彦 : HCV 母子感染防止のための分娩方法についての文献的考察. C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究. 平成17年度総括・分担研究報告書, pp 107-112, 2006
  - 17) European Paediatric Hepatitis C Virus Network : Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* **41** : 45-51, 2005
  - 18) Resti M et al : Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* **70** : 373-377, 2003
  - 19) Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML : European Paediatric Hepatitis C Virus Infection ; Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *J Infect Dis* **181** : 419-424, 2000
  - 20) Guido M et al : Chronic hepatitis C in children ; THE pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology* **115** : 1525-1529, 1998
  - 21) Birnbaum AH, Shneider BL, Moy L : Hepatitis C in children. *N Engl J Med* **342** : 290-291, 2000
  - 22) Kumar RM, Frossad PM, Hughes PF : Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis C in asymptomatic Egyptian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **75** : 177-182, 1997
  - 23) Casiraghi MA et al : Long-term outcome (35 years) of hepatitis C after acquisition of infection through mini transfusions of blood given at birth. *Hepatology* **39** : 90-96, 2004
  - 24) Jonas MM : Children with hepatitis C. *Hepatology* **36** : S 173-178, 2002
  - 25) Jacobson KR et al : An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **34** : 52-58, 2002
  - 26) Manns MP et al : Peginterferon alfa-2 b plus ribavirin compared with interferon alfa-2 b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C ; A randomised trial. *Lancet* **358** : 958-965, 2001
  - 27) Fried MW et al : Peginterferon alfa-2 a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **347** : 975-982, 2001
  - 28) Wirth S et al : Peginterferon alfa-2 b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* **41** : 1013-1018, 2005
  - 29) Schwarz KB et al : Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha 2 a (40 kd) in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **43** : 499-505, 2006
  - 30) Baker RD, Dee D, Baker SS : Response to pegylated interferon alpha-2 b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* **41** : 111-114, 2007