

表6 HIV感染出生児の予後とARTの関係

	n	増悪なし	AIDS発症	死亡	好転
無治療群	20	8 (40.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	—
ART (1~2剤) 群	3	1 (33.3)	—	2 (66.7)	—
HAART (3~4剤) 群	11	10 (90.9)	—	—	1 (9.1)

ART : anti-retrovirus therapy, HAART : highly active ART, () : %

当班の成績、文献的考察よりHIV陽性妊婦へのHAART施行は必須である。また、CDCの推奨のごとく分娩時妊婦血中HIV viral loads (<1,000 copies/ml) 症例で、経膈分娩可とする選択はわが国の国民性からして時期尚早であろう。Strongly recommendedに分類した所以である。HAART治療が奏効を呈した症例において母乳哺育の是非が検討されているが、「万全」を期する国民性、経済的な状況を考慮して、明確なエビデンスが得られるまで待ったほうが無難であろう。一方、AZTの分娩時母体への点滴投与および新生児へのAZTシロップ投与は再考の余地があると思われる。

2. HIV母子感染児の治療

小児科分担当ではHIV母子感染児34例の後方視的、一部前方視的フォローアップ調査より表6に示す結果を得た。内訳は無治療群20名、二剤ART治療群3名、3~4剤HAART治療群11例である。無治療群では6名、30%がAIDS発症、同じく6名が死亡に至ったが、残り8名、40%は最長8歳までAIDSを発症することなく経過している。二剤ART群では2名、67%が死亡したが、HAART群では全例が増悪なく経過し(最長15歳まで)、AIDSからの脱出例も1例みられた。

以上より、HIV感染はARTの進歩に伴い、もはや致死的なものではなくなりつつあるといえる。

おわりに

HIV感染者に対する社会的・経済的・心理的支援は今後最大の問題である。感染児への告知時期、結婚時の配偶者に対する告知、感染者の育児

希望支援、妊婦HAART治療の出生児への影響(重症貧血、突然死など)、医療施設、特にエイズ拠点病院の充実などなど、枚挙にいとまがない。しかし、幸いなことにわが国ではHIV感染に社会の理解が深まりつつあり、今後の推移に期待したい。

参考文献

- 1) 平成15年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業(H15-エイズ-007)HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究(主任研究者:稲葉憲之), 2004
- 2) 平成16年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業(H15-エイズ-007)HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究(主任研究者:稲葉憲之), 2005
- 3) 塚原優己(編): HIV母子感染予防対策マニュアル第4版, 平成17年度厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業(H15-エイズ-007)HIV感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究(主任研究者:稲葉憲之), 2006
- 4) European Collaborative Study: Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 40: 458-465, 2005
- 5) CDC: Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985–2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 55: 592-597, 2006
- 6) Sachdeva N, Oshima K, Cotter A, et al: Analysis of immunological markers associated with pregnancy and HIV-1 infection: relevance in perinatal transmission in HIV-infected pregnant women with low plasma viral load. Am J Reprod Immunol 60: 264-273, 2008
- 7) Taniguchi H, Tukahara Y, Kita T, et al: Prevention of mother-to-child transmission of the HIV infection. Nippon Rinsho 65(Suppl 3): 518-522, 2007
- 8) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 他: HIV予防と対策「スクリーニング無くして対策無し」, 日本エイズ学会誌9: 6-10, 2007

特集

産婦人科感染症診療マニュアル

〔各論〕◆婦人科 II. 性感染症

10. 肝炎ウイルス

稲葉憲之・大島教子・林田志峯・西川正能・林田綾子。
 岡崎隆行・庄田亜紀子・稲葉未知世・根岸正実・多田和美。
 稲葉不知之・田所望・深澤一雄・渡辺博・高見澤裕吉。
 獨協医科大学医学部産科婦人科。

Key Words/hepatitis viruses, sexual transmission, HBV・HCV

要旨

肝炎“特有”のウイルスは現在8種類(A-G型肝炎・TTウイルス)を数えるが、産婦人科に最も関係の深い臨床病理はその母子感染と性感染である。これらのすべての肝炎特有ウイルスは性感染を生ずるが、わが国では急性肝炎発症、またはキャリア化の観点よりHBV、HCVの2種の肝炎ウイルスが臨床的に重要である。本稿ではまずこれら肝炎特有ウイルスの文献的考察、検査・診断、感染予防対策、治療について概説し、次いでHBV、HCV性感染に関するわれわれの成績を紹介する。

肝機能障害を惹起するウイルスはサイトメガロウイルスをはじめ肝炎ウイルス以外にも少なからず存在するが、その出自より肝炎“特有”とされるウイルスはA-G型肝炎ウイルス(hepatitis A-G virus:HA-GV)とTT virus(TTV)である(表1)。HBV、HDVを除いてすべてRNAウイルスである。HBVは二重鎖の不完全環状DNAウイルス(ヘパドナウイルス科)で、Dane粒子はHBVそのものである。他方HDVはHBVとの重複(superinfection)あるいは同時(co-infection)にのみ感染する不完全ウイルスである。HAVはピコルナウイルス科であり、HCVとHGVは日本脳炎ウイルスや黄熱病ウイルス同様フラビウイルス科に属し、後者は本質

的にGB(罹患した外科医のイニシャル)ウイルスC(GBV-C)と同一である。カリシウイルス科とも言われるHEVのEは例外的に“enteric”の意味を有し、ほかは発見の順番によるアルファベット・オーダーである。HFVは風疹ウイルス同様トガウイルス科に属すると報告されているが、なお詳細は不明である。HAV、HEV、HFVは主として経口感染、HBV、HCV、HDV、HGVは非経口感染(parenteral)である。また、TT(罹患した患者のイニシャル)Vは経口、非経口ともに感染するとの報告がある(表1)。

産婦人科に最も関係の深い臨床病理はその母子感染と性感染である。文献的にはこれらのす

すべての肝炎特有ウイルスは性感染を生ずるが、わが国では急性肝炎発症、またはキャリア化(遅発性感染ウイルス:SVI)の観点よりHBV、HCVの2種の肝炎ウイルスが臨床的に重要である。本稿ではまずこれら8種の肝炎特有ウイルスの性感染に関する文献考察、検査・診断、感染予防対策、治療について述べ、次いでHBV、HCV性感染に関するわれわれの成績を紹介する。

1. 文献にみられる肝炎特有ウイルスの性感染

A～G型肝炎ウイルスおよびTTウイルスすべてが性感染を生ずる可能性を有することが文献より明らかである(表2)。当然のこととして“性感染”に関する専門用語が新しくなればなるほど文献数は減少するが、sexually transmitted disease(STD)やST infection(STI)などの専門用語が出現してからもvenereal disease(VD)が現在まで“現役”であることは興味深

い。もちろん、PubMedによる言葉の“置き換え”もあるが、sexual transmission(ST)に対する“意識”に大きな変化はこの30年間みられない。総文献数および性感染に関する各肝炎特有ウイルスの平均文献数よりこの分野における研究者の興味がHCV、HBVに集中しているとともに性感染症としての臨床的意義もこの2種の肝炎ウイルスが際だって高いことが窺われる“報告数”である。これは取りも直さずHBV、HCVの臨床的インパクトの高さをも示すものであろう。

HGVの性感染については支持する論文¹⁾もあるが、タイの売春婦における低検出率(HGV-RNA:0%)より性感染よりもむしろ静脈内麻薬乱用(intravenous drug use:IVDU)を重視する論文もみられた(HGV-RNA:27.0%)²⁾。なお、HCV、HGVの論文はhuman immunodeficiency virus(HIV)、あるいはIVDUとの関連が多く、単独での疫学的調査は少ないことを付記したい。

2. 肝炎特有ウイルスの検査・診断

肝炎特有ウイルスの検査・診断をスクリーニング検査と確認・ワークアップ検査に分けて表3に整理した。肝炎特有の症状がみられた場合や海外旅行前に、あるいは妊婦のルーチン検査としてスクリーニング検査が実施される。後者に

表1 肝炎ウイルス

①経口型 (enteric HV)	HAV, HEV, (HFV)*, TTV**
②非経口型 (parenteral HV)	HBV, HCV, HDV, HGV (GBV-C), TTV**

*: hepatitis French virus
(27～37 nm, DS-DNA, 20 kb)

** : TT (patient's initial)

表2 文献索引(1976～2008年, Reviewを含む, PubMed)

HV	総文献数	VD	ST	STD	STI	平均文献数	VT
HAV	3,289	78	40	10	—	37	19
HBV	25,947	1,649	378	99	12	535	391
HCV	26,646	2,543	541	89	12	796	361
HDV	2,945	146	35	2	—	46	11
HEV	1,339	18	8	1	—	7	16
HFV	921	44	15	—	1	15	—
HGV	1,204	174	46	4	—	56	32
TTV	653	29	18	—	—	12	20

HV:hepatitis viruses, HA～GV:hepatitis A～G viruses,

VD:venereal disease, ST:sexual transmission,

STD:sexually transmitted diseases, STI:ST infection,

VT:vertical transmission, 平均文献数:VD+ST+STD+STI/4

表3 肝炎ウイルスの検査・診断、予防・治療

HV	スクリーニング検査	確認・ワークアップ検査	感染予防対策・治療
HAV	血中 HAV 抗体 (IgM, IgG)	糞便中 HAV あるいは HAV RNA 検出	HAV ワクチン
HBV	血中 HBsAg	血中 HBeAg/Ab, subtype, HBV DNA 量	HBIG, HBRV, INF, 抗ウイルス薬
HCV	血中 HCV Ab	血中 HCV RNA 量, genotype	INF, 抗ウイルス薬
HDV	血中 HDV 抗体	HBV 関連検査, 肝内デルタ抗原, HDV RNA	HBIG, HBRV, 基本的に HBV 同時・重複感染対策
HEV	血中 HEV 抗体 (IgM, IgG)	糞便中 HEV RNA 検出	HEV vaccine 開発中
HFV	原因ウイルスとしてトガウイルスが報告されているが検査は現状では不可		
HGV	血中 HGV RNA 測定	血中 HGV RNA 量, 他の肝炎ウイルス除外検査	特異免疫グロブリン製剤, ワクチンなし
TTV	血中 TTV DNA 測定	血中 TTV DNA 量, 他の肝炎ウイルス除外検査	特異免疫グロブリン製剤, ワクチンなし

INF:interferon, HBRV:HB recombinant vaccine

は HBV, HCV が含まれ, 妊婦での初感染での高い死亡率より HEV 侵淫地区では HEV のスクリーニングも必要であろう。現在, わが国における HBV, HCV の妊婦スクリーニング率はそれぞれ 100%, 97% に達しており, ほぼ満足すべき状況にある。HFV については Deka ら³⁾ の報告をもって嚆矢とするが, その後, 本ウイルスが肝炎を惹起したとのアカゲザルの実験より一躍注目を集めた。しかし, 詳細についてはなお不明な点が多く, 現在わが国では大手の検査ラボでもスクリーニング, 確認検査ともに実施可能な状況にはない。また, わが国では HGV⁴⁾, TTV⁵⁾ も性感染, 母子感染に関するデータはわれわれの報告以外にはほとんどみられず, 実地臨床上その測定は一般的ではない。

以上の状況よりわが国の産婦人科における肝炎特有ウイルスの検査・診断は HBV, HCV にほぼ限定されるといっても過言ではない。HB surface antigen (HBsAg) 検査にてスクリーニングを行い, HBsAg 陽性の場合には血中 HBe antigen (HBeAg) 検査を行い, 陽性であれば「感染力↑」すなわち「HBV 量↑」と判定, 陰性であれば HBeAg 陰性または HBe antibody

(HBeAb) 陽性であり, 「感染力↓」すなわち「HBV 量↓」と判定する。また, HCV の場合はまず HCV Ab 検査にてスクリーニングを行い, 陰性であれば HCV キャリアではない。一方, HCV Ab 陽性の場合には必ずしも HCV 陽性ではなく, 一部は HCV 陰性である。したがって, 必ず HCV RNA 検査が必要である。HCV RNA 陽性であれば, HCV キャリアと判断し, 母子感染, 性感染, 本人の治療上 HCV 量 (viral loads: copies/mL) 測定がワークアップとして必要である。

3. 肝炎特有ウイルスの予防対策・治療

疾患すべてにおいて“予防”が大切であることは言を俟たない。肝炎特有ウイルスにおいてもしかりである。表3に感染予防対策を整理したが, ワクチンによる予防対策は現在 HAV, HBV のみである。性感染の観点より非経口感染ウイルスがより重要であるが, 性の様式の多様性より経口感染ウイルスも無視できない事実は文献的に明らかである(表2)。妊婦感染で劇症化・死亡例(20%)が高いとされる HEV については現在ワクチンが開発中である。本ウイルスは発展途上国が侵淫地区と考えられ, アメリカ,

ヨーロッパ同様わが国では輸入感染症と考えられてきた。しかし、最近ではまったく渡航歴のない人にも HEV 抗体が検出され（稲葉未発表データ：約 5%）、従来非流行地と考えられてきた地域にも HEV は定着しつつあり、性感染のリスクは常に存在する。HAV についても同様なことが考えられ、HAV 抗体のない人は侵淫国への渡航前にぜひ HAV ワクチンを接種すべきである。また、HB recombinant vaccine (HBRV) は HBV の感染予防のみならず、HDV の co-infection や super-infection 対策としても有効である。さらに、不用意な性交渉を行ったあとでも HB immunoglobulin (HBIG) 投与により HBV の感染を防ぐことも可能である。

わが国では検査が不可能な HFV はさておき、上記のウイルスを除いた HCV, HGV, TTV の感染予防対策は困難である。自分が感染しているか否か（キャリアであるか否かも含めて）を知ることは感染対策の基本である。自分がキャリアであれば、コンドームを使うなどの配慮が必要であろう。特に HCV の場合にはその臨床的インパクトの大きさから他人に感染させない“配慮”が重要となる。

肝炎特有ウイルスに感染・発症した場合、対症療法が主となるが、HBV, HCV では持続感染、すなわちキャリア化が生じ、その治療が重要である。特に HCV では母子感染のみならず性感染でもキャリア化が生じ、その一部は慢性活動性肝炎、肝硬変、肝細胞癌と順次進行し、いわゆる遅発性ウイルス感染症を呈する。これを阻止するためには肝細胞からのウイルス除去が必須で、インターフェロン (INF) やバビリン等の抗ウイルス薬治療が必要となる。

4. HBV, HCV 性感染に関するわれわれの成績

1) 典型的な HBV 性感染症例⁶⁾

B 型肝炎ウイルスの母子感染研究に従事していた 1970 年代半ばに偶々興味あるキャリア妊婦 (28 歳) に遭遇した。彼女は HBe 抗原陽性のキャリアで、「私が交際する男性は運が悪い、付き合う男性が皆さん肝炎で入院してしまう」との嘆きを聞いて、HBV はもしかしたら性感染を生ずるのではないかとの疑いをもった。そこで詳細に問診をして図 1 のような結果を得た。母親がキャリア、本人も含め 2 男 2 女すべてキャリア、しかも HBs 抗原のサブタイプは同一 (adr) で、典型的な HBV 集積 (母子感染) 家

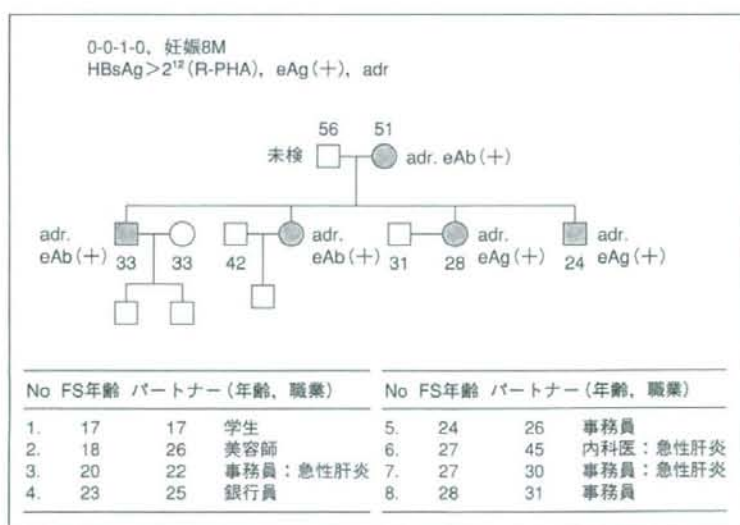


図 1 症例 FS

系である。すべてのパートナーが入院したわけではないが、8人中3人(37.5%)が交際後に急性肝炎を発症している。当時の成人男性における急性肝炎の罹患率からすると桁違いの高率である。しかも、成人ではHBV感染後急性肝炎を発症する割合は10%程度にすぎず、ほかのパートナーにも無症候性の感染が否定できない。この記念すべき症例から、ウイルス感染外来ではインフォームド・コンセントを得たうえでできる限りキャリア妊婦の家族全員のウイルス関連検査を実施した。その結果を1979年に専門誌に発表し、HBVが「性病」の一つであるとの報告をした⁷⁾。当時、「時期尚早」とのご意見もいただいたが、今やHBVがsexual transmissionを生ずることは「常識」になっており、今昔の感を禁じ得ない。

2) HBV 性感染—キャリア女性からパートナーへの感染

HBVの侵淫地(アフリカ、中国、東南アジア)⁸⁾での性行動の活発な若人や米国における性風俗従事者(CSW)における疫学調査⁹⁾では、女性におけるHBV関連マーカー(HBs抗原・抗体、HBc抗体)の検出率が高く、キャリア男性から女性への性感染が報告されている。ハイリスク因子として、静脈麻薬常習、肛門性交、ほかのSTD、パートナー数などが挙げられているが、女性キャリアから男性への性感染は“生理”の存在を考慮すれば理解しやすい。以下、われわれの成績を紹介する。

キャリア女性の夫におけるHB関連マーカーの検査を行い、同時に詳細な問診を実施し、「夫妻間感染」以外の感染経路が疑わしいものはすべて除外した。すなわち、サブタイプ的一致が大前提で、夫の母親がキャリアでサブタイプが一致する場合、結婚前に肝疾患や輸血の既往のある場合、妻以外に定期的な性交渉のある場合などは原則としてデータからはずした⁷⁾。結果を表4に整理したが、HBeAg陽性キャリア女性群では夫のHBsAg・Ab(HBVマーカー)陽性率は79%(15/19)に達し、一方キャリア女性HBeAb陽性群では夫のHBVマーカーは17%(8/47)に止まった。夫の結婚後急性肝炎発症6例のキャリア女性はすべてHBeAg陽性であった。キャリア女性の夫におけるHBVマーカー検出率は女性のHBsAg力価に比例しており、結婚後1年以内に約半数(46.7%)が感染していることが判明し、所謂“ハネムーン・ヘパタイトス”の存在を支持する結果である。

さて、性感染における感染源として帯下は重要である。非生理時の約66%(27/41)にHBsAgが検出され、検出症例の37%(10/27)で夫のHBVマーカーが陽性であった。また、口腔外科では唾液中のHBVが感染源として重要視されているが、われわれの調査では母乳同様、感染源としての意義は少ないと思われた。

3) HCV 性感染—キャリア女性からパートナーへの感染

1900年代初期にCSWにおけるC100-3抗体

表4 HBVキャリア女性のHBe抗原/e抗体と配偶者HBVマーカーの関係

HBVキャリア女性血清		配偶者血清				
	N (%)	HBsAg (+)	HBsAb (+)	計	HBsAg (-), HBsAb (-)	肝炎
eAg 陽性	25 (23)	3 (16)	12 (63)	15 (79)	4 (21)	6
eAb 陽性	47 (43)	2 (4)	6 (13)	8 (17)	39 (83)	0
eAg および eAb ともに陰性	38 (34)	1 (3)	9 (23)	10 (26)	28 (74)	0
計	110 (100)	6 (6)	27 (26)	33 (32)	71 (68)	6

表5 HCVキャリア妊婦の家族におけるHCVマーカーとリスク因子

	出生児		配偶者	母親	兄弟	その他
	全体	>6カ月				
抗C100-3抗体	23.8 (5/21)**	14.3 (2/14)**	12.5 (1/8)***	33.3 (1/3)**	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)
抗N-14抗体	28.6 (6/21)	7.1 (1/14)	11.1 (1/9)	33.3 (1/3)**	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)
PCR	9.5 (2/21)	14.3 (2/14)	22.2 (2/9)	0.0 (0/3)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)
肝機能異常	63.2 (12/19)*	50.0 (6/12)*	25.0 (2/8)	33.3 (1/3)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)
輸血歴	0.0 (0/21)	0.0 (0/14)	11.1 (1/9)	0.0 (0/3)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)
ハリ治療歴	0.0 (0/21)	0.0 (0/14)	0.0 (0/9)	0.0 (0/3)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)
薬物乱用歴	0.0 (0/21)	0.0 (0/14)	11.1 (1/9)	0.0 (0/3)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)
肝炎既往歴	0.0 (0/21)	0.0 (0/14)	11.1 (1/9)	0.0 (0/3)	0.0 (0/1)	0.0 (0/3)

* : $p < 0.05$ chi-square test, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.05$

陽性率% (陽性者数/測定者数)

を調べ、その地域の女性供血者の抗体陽性率と比較する疫学的研究がドイツなどのヨーロッパで行われた。その後、各種のコホート研究や家族内感染に関する調査がなされ、少ないながらHCVの性感染が存在することがわかってきた¹⁰⁾。一方、HIV感染者やIVD常習者などでは性感染率は高く¹¹⁾、その後の病状の進行も早いことが知られている。

HCVキャリア妊婦の家族におけるHCVマーカー、肝機能、各因子を表5に整理した¹²⁾。HCVキャリア妊婦とその夫の一組にIVD常用既往があり、同時期に夫妻で常用していた事実から、ともにHCV RNA陽性であるが性感染は否定的である。また、輸血歴のある夫はHCV RNAが陰性で、残り1組、夫妻ともにHCV RNA、C100-3抗体、N-14抗体、すべて陽性で、夫妻ともに肝機能異常 (AST/ALT軽度上昇) を呈しており、その後行ったゲノタイプもともに2a (全体の20%以下でまれではないが少ないゲノタイプ) で、「母親-妊婦キャリア-出生児、夫」という一連の「母子、性感染経路」が強く疑われた。男子供血者のHCVキャリア率が0.9%前後であることを考慮すると、11.1% (IVDによると思われる1例を除いた) という夫の高いHCV保有率は性感染の可能性を支持するものである。

おわりに

今まで述べてきて明らかなように、肝炎ウイルス性感染の主役はHBV、HCVである。この事実は表2からも明らかである。

さて、そのHBV、HCV性感染であるが、HIV感染などの免疫不全を合併していなければ感染後の経過は両者では異なる。HBV感染では、約10%が急性肝炎を発症、その1%が劇症肝炎に発展する可能性があるが、残り90%は感染防禦抗体HBs抗体を獲得しておわる。一方、HCV感染では、感染者の大部分(70%以上)がキャリア化し、慢性活動性肝炎、肝硬変、肝細胞癌への道(SVI)を歩みだす。したがって、性感染により感染した場合、HBVでは急性肝炎の治療が、HCVではインターフェロン、抗ウイルス薬などによる脱キャリア化治療が主となる。

また、パートナーがHBVキャリアであることがわかっているならば、HBワクチン接種が第一選択である。残念ながら、HCVにはワクチンがないので、生理中、直後の性交を避けるか、あるいは普段よりコンドームを使うなどの一般的な予防法に頼ることになる。また、出血性の疾患(歯槽膿漏など)を治療しておくことも大切である。

さて、性生活を始めてからこれらの検査をしても「時すでに遅し」の場合がない訳ではない、性生活を始める前に種々のSTD関連検査を各自心がける必要があり、そのような啓発教育は何もHIV感染対策だけではないであろう。

文 献

- 1) Frey SE, et al.: Evidence for probable sexual transmission of the hepatitis g virus. *Clin Infect Dis* 34:1033-1038, 2002.
- 2) Sukanuma N, et al.: Risk analysis of the exposure to GB virus C/hepatitis C virus among populations of intravenous drug users, commercial sex workers and male outpatients at STD clinic in Chiang Mai, Thailand: a cross-sectional case-control study. *Acta Med Okayama* 52:61-167, 1998.
- 3) Deka N, et al.: Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 68 (12): 7810-7815, 1994.
- 4) Inaba N, et al.: Maternal-infant transmission of hepatitis G virus. *Am J Obstet Gynecol* 177:1537-1538, 1997.
- 5) Inaba N, et al.: TTV materno-infantile infection-a study on the TTV frequency in Japanese pregnant women and the natural history of TTV mother-to-infant infection. *Nippon Rinsho* 57 (6): 1406-1409, 1999.
- 6) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能・他: 性感染症と肝炎ウイルス—特にB, C型肝炎ウイルスの性感染の実状について—, *産婦治療* 92:862-866, 2006.
- 7) Inaba N, et al.: Sexual transmission of hepatitis B surface antigen. Infection of husbands by HBsAg carrier-state wives. *Brit J Vener Disease* 55:366-368, 1979.
- 8) Pang Z, Chu Q, Xu Y: Research on risk factors of 5 types of viral hepatitis among population with high risk behaviors. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 19:141-143, 199.
- 9) Rosenblum L, et al.: Sexual practices in the transmission of hepatitis B virus and prevalence of hepatitis delta virus infection in female prostitutes in the United States. *JAMA* 267:2477-2481, 1992.
- 10) Tengan FM, et al.: Sexual transmission of hepatitis C virus. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 43: 133-137, 2001.
- 11) Ramia S, et al.: Exposure rates to hepatitis C and G virus infections among HIV-infected patients: evidence of efficient transmission of HGV by the sexual route. *Int J STD AIDS* 15:463-466, 2004.
- 12) 清水久美子, 稲葉憲之, 高見澤裕吉: C型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus:HCV) の家族内感染. *産と婦* 60:532-536, 1993.

著者連絡先

(〒321-0293)

栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

獨協医科大学医学部産婦人科主任教授

稲葉憲之

HBV 母子感染予防対策の比較検討 —厚生省方式, 千葉大方式, 獨協医大方式—

林田 志峯 稲葉 憲之 大島 教子 西川 正能
岡崎 隆行 庄田亜紀子 根岸 正実 稲葉未知世
深澤 一雄 渡辺 博 高見澤裕吉

Comparison of three programs for prevention of the vertical transmission of hepatitis B, developed by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Chiba University, and Dokkyo University

Shihou HAYASHIDA, Noriyuki INABA, Kyoko OSHIMA, Masayoshi NISHIKAWA,
Takayuki OKAZAKI, Akiko SHODA, Masami NEGISHI, Michiyo INABA,
Ichio FUKASAWA, Hiroshi WATANABE, Hiroyoshi TAKAMIZAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Dokkyo Medical University

概要

B型肝炎ウイルス母子感染予防対策厚生省方式と、同時期に開発された千葉大方式(Inaba方式), 更に新しく臨床治験を行っている獨協医大方式(新Inaba方式)を, 生後6・12か月における児の能動免疫獲得率, キャリア化率, 省力化・安全性・経済性と対策漏れの観点から比較検討した。成績は, ①千葉大方式のHBs抗体獲得率, キャリア化率, 有害事象発生率の全てにおいて, 厚生省方式と有意差を認めず, 一方, 千葉大方式における対策漏れはゼロであった。②獨協医大方式は当科において6例がエントリー, うち4例が6か月以上フォロー中である。キャリア化防止率は現時点では100%, ドロップアウトはゼロである。

Key words : Hepatitis B virus, Mother-to-child transmission, carrier, vaccine, immunoglobulin

緒言

現在は, B型肝炎ウイルス(HBV)母子感染対策として, キャリア母がHBe抗原陽性であれば出生児に抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)とHBワクチンを投与する母子感染対策が行われている。

厚生省方式は, 生後24時間以内と, 生後2か月にHBIG投与し, 2か月目よりHBワクチン接種

を開始し, 2回のブースターワクチンを, 生後3, 5~6か月に投与する(図1)。厚生省方式が抱える問題点は, ヒト血漿由来成分であるHBIGを計2回投与するバイオハザードの点と, 一か月健診以降の特別通院が3回必要である点である。それに比して, 生後24時間以内にHBIG・ワクチンを同時投与, 生後1・3か月にワクチンを追加投与する千葉大方式は, 世界の趨勢であるCenters for Disease Control and Prevention(CDC)方式とほぼ一致しており, 特別通院は1回のみであり, バイオ

(1ヶ月健診)						
	出生時	1M	2M	3M	5M	
厚生省方式 1986	G ₀		G ₂ V ₂	V ₃	V ₅	HBIG: 2回 HBRV: 3回 来院回数: 4回*
千葉大方式 1984	G ₀ V ₀	V ₁		V ₃		HBIG: 1回 HBRV: 3回 来院回数: 2回*
獨協医大 方式 2005	G ₀ V ₀	V ₁				HBIG: 1回 HBRV: 2回 来院回数: 1回*
	産婦人科		産婦人科または小児科			

母HBeAg(-)の場合: 厚生省方式はG₂は省略可
千葉大・獨協医大方式は不要

*: 1ヶ月健診を含める

図1 HBV MTCT 予防法の比較

ハザード、省力性、経済性で優れた方法である。更に、2004年に厚生労働研究森島恒雄分担班により、キャリア化児の約30%が厚生省方式からドロップアウトしていたことが判明¹⁾、現在、厚生省方式のドロップアウトを防ぐべく、厚生労働研究(主任: 大戸齊, 稲葉分担研究)により千葉大方式が、文科省基盤研究(B)海外(稲葉)²⁾により獨協医大方式が臨床治験中である。新生児免疫応答能に関する臨床治験の結果から、2回目のブースターワクチンを省略したのが獨協医大方式であり、全てが1か月健診で終了し、特別通院を必要としない。獨協医大方式は未だ最終結論に達していないが、以上の三方式の途中経過を報告する。

方 法

1) 対象

厚生省方式と千葉大方式の対象児は、千葉大学産婦人科で行われた臨床共同研究(責任者: 稲葉憲之)に基づいており、HBe抗原陽性のキャリア妊婦からの出生児、厚生省方式372名、千葉大方式135名である。獨協医大方式は獨協医大でHBe抗原陽性のキャリア妊婦から出生した児6名である。

2) 使用したHBIG, HBワクチン

①厚生省方式・千葉大方式

HBIG: ミドリ十字 Lot107GS(大阪), 化血研

Lot12, 14, 16, 17(熊本), 32000PHA単位(1ml), 筋注

ワクチン: ミドリ十字 Lot001GD(大阪), 化血研 Lot KBl, KBl-3(10μg), KB2-1(10μg)(熊本), 皮下注

②獨協医大方式

HBIG: 日本製薬, 乾燥HBグロブリン-ニチヤク(東京), 200IU, 筋注

ワクチン: 日本製薬, 乾燥HBグロブリン-ニチヤク(東京), 200IU, 皮下注

3) 投与方法

①厚生省方式: 生後24時間以内と、生後2か月にHBIGを筋注し、2か月目よりHBワクチンを開始、2回のブースターワクチンを生後3、5~6か月に投与する。

②千葉大方式: 生後24時間以内にHBIGを筋注し、それと同時にHBワクチンの皮下注を開始し、2回のブースターワクチンを1か月健診時と生後3か月時に投与する。

③獨協医大方式: 生後24時間以内にHBIGを筋注し、それと同時にHBワクチンの皮下注を開始する。1か月健診時に2度目のワクチンを接種し終了とする。

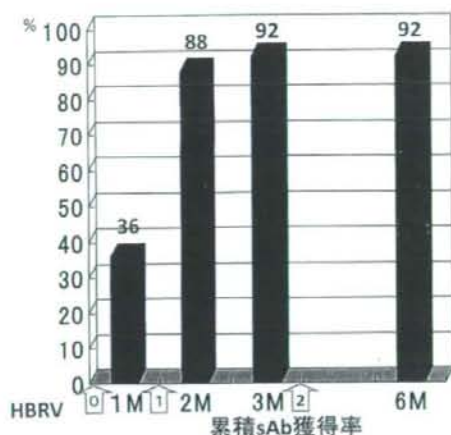


図2 新生児免疫応答能に関する臨床治験

成績

1) 新生児免疫応答能の臨床治験 (図2)

HBs抗原(-)/HBs抗体(-)の母より出生した新生児25名に対して、出生直後、1か月、3か月にそれぞれHepatitis B recombinant vaccine (HBRV) 5 μ g皮下注射し、HBs抗体産生の有無を調べた。結果、3か月時の2回目のブースターワクチン接種前にHBs抗体獲得率はマキシマムに達した²⁾。つまり、2回目のブースターワクチンは、力価を上げる効果はあるが、この力価上昇が6か月以降のキャリア化防止に有用であるかは、獨協医大方式の結果を待たねばならない。

2) 多施設共同研究の成績 (図3)

多施設共同研究の成績では、千葉大方式はHBs抗体獲得率95.6%、キャリア化率3.0%、有害事象発生率1.7%であり、全ての事項で、厚生省方式と有意差を認めなかった。つまり、HBIG投与は1回でよく、生後24時間以内HBRV開始は有効であると言える³⁾。

3) 当院における獨協医大方式の症例 (図4)

3か月・6か月・12か月時に児より直接採血をし、HBs抗体獲得率・キャリア化率・肝機能異常・有害事象発生率をそれぞれ比較検討した。

平成17年2月の治験開始以来、当院では、現在6名がエントリーし、うち4名が6か月以上のフォロー中である。4名全員で、HBs抗体獲得率は

多施設共同研究成績

	n	能動免疫獲得	キャリア化	有害事象	通院回数
厚生省方式	372	95.7%	3.8%*1	1.8% } _{2,3}	4
千葉大方式	135	95.6%	3.0%*2	1.7%	2

*1:1例non responder, *2:2例non responder.

*3:両群間に有意差(p<0.05)なし

全項目に有意差認めず

- ①HBIG投与は1回でよい
②生後24時間以内HBRV開始:有効

図3 厚生省方式と千葉大方式の成績

獨協医大方式の症例

	6ヶ月 HBsAg/HBsAb*	12ヶ月 HBsAg/HBsAb*	肝機能異常**	有害事象
症例1	0.0/147.0	0.0/28.0	なし	なし
症例2	0.0/389.0	0.0/138.0	なし	なし
症例3	0.0/18.0	0.0/62.0	なし	なし
症例4	0.0/447.0	-/-	なし	なし

*mIU/ml 10.0mIU/ml未満を正常とする

**ALT \geq 110(U/L)

キャリア化防止率100%

図4 獨協医大方式の症例

100%であり、肝機能異常、有害事象発生、ドロップアウトは認めず、現在のところキャリア化防止率は100%である。

考案

ドロップアウトの調査事実を受け、厚生省並びに関係諸団体は全国の産婦人科医、小児科医に予防方法の周知徹底を促した。周知徹底も大切であるが、ドロップアウトを生じさせる原因の追及とドロップアウト防止可能な予防法の選択が急務である。

厚生省方式の問題点は、初回ワクチン接種を生後2か月まで待つことにより、HBIGが2回必要となることである。このため、保護者・医療者双方の労力が増え、医療資源の浪費、産科・小児科の連携の不徹底を生じ、3割のドロップアウトを

生むことになるのである。また、バイオハザードの観点からは、HCV感染の報告もあるヒト血漿成分由来であるHBIG投与回数を減らす事が望ましい。さらに、HBe抗原陰性のキャリア母から出生した児のキャリア化の症例の報告はなく、全て一過性のHBs抗原陽性である⁴⁾。従ってHBe抗原陰性母からの出生児対策はHBV水平感染による乳幼児肝炎予防である。換言すれば、能動免疫獲得こそが目的とも言えよう。厚生省方式では生後2か月のHBIGは省略可能であるが、出生直後に必ず1回のHBIGを投与するのに対して、千葉大方式・獨協医大方式ではHBIGを一度も使用しない点もバイオハザードの観点より推奨すべきである。

図2に示したごとく、出生直後のワクチンの有効性はすでに新生児ワクチン接種臨床研究により証明されている。また、新生児に投与されたHBIGは少なくとも3か月間有効であることも臨床報告により証明されている³⁾。これらの臨床的エビデンスに基づいて考案されたのが千葉大方式であり、目的を出生児のキャリア化防止に絞り、さらに簡

便、安価、何よりも出産直後の褥婦に優しいのが獨協医大方式である。獨協医大方式は、2回目のブースターワクチンを省略したため、一か月健診までに予防対策が完了し、特別通院を必要としない。

現在、獨協医大方式は中国大連医科大学、ウガンダマケレレ大学にて共同研究中であるが、HBVが浸淫する中国、東南アジア、アフリカにおいてその価値を発揮する事が期待される。

文 献

- 1) 森島恒雄：ウイルス母子感染防止に関する調査研究。わが国におけるB型肝炎 母子垂直感染防止の現状と問題点—全国調査から—平成13年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書、2004
- 2) Hayashida S, Inaba N, et al : in preparation
- 3) 稲葉憲之：産婦人科領域における運発性ウイルス感染症—B型肝炎ウイルスからC型肝炎ウイルスへ—。臨床産婦人科 1993；47(6)：773-779
- 4) Inaba N : A study on the vertical transmission of HBsAg from HBsAg carrier-state women to their infants. A follow-up of 64 cases. Acta Obst Gynaec JPN 1979；31：1862-1870

特集

母乳哺育を考える

8. 母体ウイルス感染と母乳哺育

稲葉憲之¹・大島教子¹・林田志峯¹・西川正能¹・岡崎隆行¹・庄田垂紀子¹・
 稲葉未知世¹・根岸正実¹・多田和美¹・稲葉不知之¹・田所望¹・深澤一雄¹・
 渡辺博¹・熊曙康²・高見澤裕吉¹
 獨協医科大学医学部産科婦人科¹ 大連医科大学産科婦人科²

要旨

母乳を介して母子感染を生ずるウイルスはそれほど多くはない。わが国ではHTLV-1がよく知られているが、世界的にはその臨床的インパクトよりHIVが最も著名である。その他、早産児や低出生体重児に重篤な障害を生ずるCMV母乳感染がある。これらのウイルス感染症を中心に、主としてわれわれのデータを元に文献の考察を含めて解説する。また、HBV、HCV、およびTTVなどの肝炎（関連）ウイルスの母乳感染についても触れたい。

Key Words 母乳哺育 (breast milk feeding:BFD), 母子感染 (mother-to-child transmission:MTCT), キャリア

母乳を介して母子感染を生ずるウイルス感染症は意外に少ない。PubMedで文献を検索するとこの33年間に1,250件程度に止まり、その中心となるウイルスはHIVとHTLV-1である(表1:ウイルス略語は表1を参考にされたい)。これに、広い意味での肝炎関連ウイルスである

CMV, HCV, TTV, HBVなどが続く。CMVとTTVについては母乳感染が肯定的に報告され、HCVとHBVではむしろ否定的である。

以下、HIV, HTLV, CMV, 肝炎ウイルス等の母乳哺育による母子感染について述べ、いまだ評価が定まっていない他のウイルスの母乳を介

表1 ウイルス感染と母乳哺育—文献検索 (PubMed 1975-2008)

基本 key words : virus, breast milk (feeding), MTCT (VT, HT) 1,250件
 追加 words : 個々のウイルス名

HIV 333件, HTLV-1 35件, CMV 28件, HCV 18件, TTV 13件, HBV 6件
 WNV 4件, Hanta virus 4件, HHV-6 3件, HGV 1件, Echovirus 1件

MTCT:mother-to-child transmission, VT:vertical transmission, HT:horizontal transmission
 HIV:human immunodeficiency virus, HTLV:human T-cell leukemia virus,
 CMV:cytomegalovirus, HCV:hepatitis C virus,
 TTV:TT (patient's initial or transfusion transmittable) virus,
 HBV:hepatitis B virus, WNV:West Nile virus, HHV-6:human herpesvirus 6,
 HGV (GBV-C) : hepatitis G virus (GB:surgeon's initial, G:alphabetical order)

した母子感染については今回は割愛したい。

母乳哺育による児への HIV 感染

HIV キャリア妊婦に highly active anti-retrovirus therapy (HAART) を行わず、分娩様式として陣痛発来前の選択的帝王切開を選択しない場合の HIV 母子感染率は大凡次のようである¹⁾、妊娠中の経胎盤感染は 5～10%、分娩時産道感染 10～15%、母乳哺育による感染 5～20%である。母乳哺育の HIV 母子感染における役割は大なるものがあるが、授乳期間が増えれば 20～35% (生後 6 カ月まで母乳哺育)、30～45% (生後 18～24 カ月まで母乳哺育) まで感染率は上昇する。

この事例として、中国大連医科大学産婦人科の遼寧省における HIV 母子感染に関する成績を紹介したい (表 2)²⁾。1990 年以前の調査結果で、当時中国では HIV 感染症例のすべてに現在のような対応ができる状況になく、選択的帝王切開は産科適応のみである。すなわち、人的・医療的介入を受けていない状況下の生のデータであり、大変貴重なものである。さて、人工栄養を受けた児は 11 名と少数であるが、その HIV 感染率は 18.2% に止まり、そのすべてが胎内・分娩時感染であることが推測される。一方、母乳哺育児は 69 名、86% (69/80) に達し、HIV 感染率は 37.7% である。母乳哺育期間については不明であるが、両群の差、19.5% が母乳を介した感染率と考えると大きな誤りはないであろう。この結果はわれわれの報告³⁾ を支持するも

表 2 母乳哺育と児 HIV 感染率 (中国遼寧省)

	n	HIV 感染 (+)	HIV 感染 (-)
母乳栄養	69	26 (37.7%)*	43 (62.3%)
人工栄養	11	2 (18.2%)*	9 (81.8%)
計	80	28 (35.0%)	52 (65.0%)

*: $p < 0.05$ (熊 晴康, 大連医科大学産科婦人科)

のである。したがって、母乳以外に栄養源を求め得ないアフリカの一部地域等を除いて、HIV キャリア母の母乳哺育は現状では HIV 母子感染対策上避けるべきである。

母乳哺育による児への HTLV-1 感染

われわれは、HTLV-1 キャリア妊婦の出生児 120 名のフォローアップ調査を行い、表 3 の結果を得た³⁾。内訳は母乳栄養児 54 名、人工栄養児 66 名である。それぞれ、Western blotting および indirect immunofluorescence 法により HTLV-1 関連抗体検査を、さらに polymerase chain reaction (PCR) により確認試験を行った。母乳栄養児における抗体陽性とプロウイルス検出とは一致し、16.7% の児がキャリア化した。一方、人工栄養児 66 名においても PCR で 5 名 7.6% の児が陽性を呈し、抗体陽性児は 2 名 3.0% に止まった。児のキャリア化率は前濱らの報告⁴⁾ よりは高く、斉藤らの成績⁵⁾ よりも低値であった。

授乳期間と児キャリア化率については生後 3 カ月間未満授乳群と 13 カ月間以上授乳群では有意差 ($p < 0.05$) が認められた。さらに、生後 3 カ月間未満授乳群での児キャリア化は皆無であり、児キャリア化は授乳期間に依存傾向が認められた。他方、生後 3 カ月以内授乳での母子感染報告もあり⁶⁾、即断は許されないが、母

表 3 母乳哺育と児 HTLV-1 感染率

	n	WB/IF (+)	PCR (+)
母乳栄養	54	9 (16.7%)*	9 (16.7%)**
人工栄養	66	2 (3.0%)*	5 (7.6%)**
計	120	11 (9.2%)	14 (11.7%)

授乳期間と児感染率 (%)

～3 カ月; 0%***, 3～12 カ月; 17.9%,

13 カ月～; 40.0%***

*: $p < 0.05$, **: ns, ***: $p < 0.05$

(稲葉憲之: 日本医師会雑誌 1993;109:1929-1932.)

乳哺育以外に方法がない場合には母乳の凍結・溶解法⁶⁾が推奨される。

母乳哺育による児へのCMV感染

CMVはhuman herpesvirus (HHV) 科ベータヘルペス亜科に属し、HHV-5に同一である。本ウイルスのキャリアは通常無症状であるが、新生児、特に早産児、低出生体重児、HIVとの重複感染などでは中枢神経障害、小頭症、肝脾腫、心筋炎、脳炎、肝炎などの重篤な障害を呈することもある。

さて、母乳を介しての児への感染報告は少なからず存在する(表4)。Omarsdottir S等⁷⁾はCMV immunoglobulin (IgG) 陽性妊婦6名からの出生児10名のアウトカムを詳述している。妊婦6名中4名がCMV-DNA陽性で、その出生児7名中2名が尿中にCMV-DNAが検出され、内1名の児が肝炎、嚢胞性線維症などを発症した。約29% (2/7) の感染率、14% (1/7) の発症率である。同様の論文が他に数編みられる。

HIV, HBV, HCVなどでは妊婦におけるスクリーニングの有用性は確立しているといっても過言ではないが、CMVでは必ずしも意見が一致しない。理由として、①ワクチンが未開発である、②胎児・新生児感染への有効な治療法が未確立である、③ゲノタイプの異なる superinfection では再感染でも胎児・新生児が発症する、などが挙げられる。同様の理由で胎児感染診断のための羊水検査もいまだ議論の域を出ない。

母乳哺育による児への肝炎ウイルス感染 (HBV, HCV, TTVについて)

Yang X等⁸⁾によればHBVキャリア褥婦の約半数において母乳中にHBV DNAが検出され、HBe抗原陽性の場合にはその検出率は75%に達する。したがって、理論的には母乳を介したHBV感染も否定できないが、早くも1970年代にBeasley RP等⁹⁾が臨床的に明快な結論を出している。HBVキャリア妊婦の出生児147人を母乳哺育群と人工栄養群に分け、キャリア化率を比較したが両群間で有意差は認められず、むしろ人工栄養群に高い感染傾向が認められた(表5)。すなわち、母乳で感染するような症例ではそれより以前に胎内・産道感染が生じており、結果として母乳感染の臨床的意義は少ないとの結論である。

HCVについても同様である。Kumar RMとShahul S⁹⁾は65例のHCVキャリア褥婦初乳の遠沈後上清と沈渣にHCV-RNAの定量的PCRを行い、そのすべての検体においてHCV RNAが検出されたと報告している。キャリア褥婦血中HCV-RNAとの比較(viral load: VL: コピー数/mL)もされており、信頼のおけるデータと思われるが、母乳中のVLは上清、沈渣ともに極めて低い結果であった。また、同報告によれば母乳中HCV関連抗体の濃度は褥婦血中の約800分の1以下で、もし感染中和抗体が存在したとしても母乳中抗体の意義は少ないであろう。したがって、母乳中のHCV-RNAコピー数は母体

表4 母乳哺育と児CMV感染

母乳中CMV-DNA*	出生児	児感染	児発症
陽性 (4)	7 (3/4)**	2 (2/0, 28.6%***)	1 (1/0, 50.0%****)
陰性 (2)	3 (1/2)	—	—

*: 全妊婦・母CMV IgG陽性, **: 男児/女児, ***: %感染率 (2/7),
****: %感染児発症率 (1/2, 肝機能異常, カンジダ感染症, 嚢胞性線維症)
(Omarsdottir S, et al: Acta Paediatrica 2007;96:492-494.)

血中に比較して極めて少なく、感染源としての意義は小さく、母児感染の主経路は胎内・産道感染である¹⁰⁾。ただし、母がC型慢性活動性肝炎を発症している場合には、母乳中のVLが上昇する可能性があり¹⁰⁾、授乳は避けたほうが母体保護の面からも無難であろう。

さて、TTVである。本ウイルスはOkamoto H等¹¹⁾により原因不明の輸血後肝炎の患者血清より representational difference analysis (RDA法)により分子クローニングされた新しいウイルスである。われわれは速報的に本ウイルスが母乳を介して水平感染することを報告したが¹²⁾、今回改めて母子間におけるTTV DNAシーケンス(nucleotide No 1939-2160)の比較を行い、完全な一致をみた。さらに、キャリア妊婦血中VLと母乳育児期間との関連を検討し、図1の

結果を得た¹³⁾。児におけるTTV DNAの陽性率は母乳哺育期間に平行で、一方、母体血中TTV LVに相関を示さなかった。以上の事実より、TTV母子感染の主たる経路は母乳感染であることが強く示唆された。現在のところ、母乳を介した母子感染を示す肝炎関連ウイルスはCMVを除いてTTVのみである。今後はTTVの病理病原性の究明が課題である。

おわりに

以上、主たる母乳感染ウイルス、または周産期において重要なウイルスの母乳感染の有無について記した。これらの他に表1に示したように地域特異性のあるWNV, Hanta virus, HHV-6, HGV, Echovirusなどの母乳を介した母子感染

表5 母乳哺育と児HBV感染

	n	キャリア化 (%)	能動免疫獲得 (%) *
母乳栄養	92	45 (48.9%)	4 (4.3%)
人工栄養	55	29 (52.7%)	4 (7.3%)
計	147	74 (50.3%)	8 (5.4%)

*: 持続HBs抗体獲得

(Beasley RP, et al: Lancet 1975;18:740-741.)

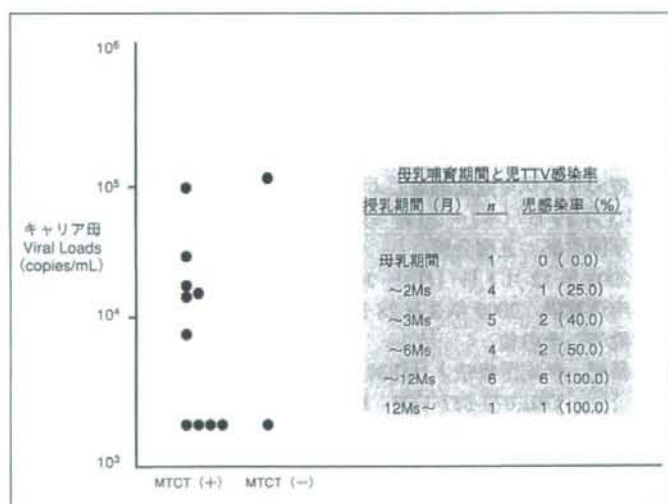


図1 児におけるTTV感染率と母TTVウイルス量および母乳哺育期間
(Inaba M, et al: Abstract, 4th APCMFM, Macau, 2008)

の報告もあるが、今回は省いた。

● 文 献

- 1) 稲葉憲之・他：母子感染をめぐる諸問題；予防と対策「スクリーニング無くして対策無し」日本エイズ学会誌 2007;9:6-10.
- 2) 熊 曙康：Personal communication
- 3) 稲葉憲之：B型肝炎ウイルス，C型肝炎ウイルス，成人T細胞白血病ウイルスについて。日医誌 1993;109:1927-1932.
- 4) 前濱俊之・他：HTLV-1 母児感染におけるキャリア母の児のキャリア化に及ぼす因子について。日産婦誌 1992;44:215-222.
- 5) 斎藤 滋・他：Polymerase chain reaction (PCR) 法による HTLV-1 provirus の検出および母児感染の実態について。日産婦誌 1990;42:234-240.
- 6) Ando Y, et al: Long-term serological outcome of infants who received frozen-thawed milk from human T-lymphotropic virus type-I positive mothers. J Obstet Gynaecol Res 2004;6:436-438.
- 7) Omarsdottir S, et al: Transmission of cytomegalovirus to extremely preterm infants through breast milk. Acta Paediatr 2007;96:492-494.
- 8) Yang X, et al: Study on breast-feeding by mothers with positive serum hepatitis B virus test. Chin J Obstet Gynecol 1994;29:586-588.
- 9) Beasley RP, et al: Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. Lancet 1975;2:740-741.
- 10) Hayshida A, et al: Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies. J Obstet Gynecol Res 2007;33:417-422.
- 11) Okamoto H, et al: Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Hepatol Res 1998;10:1-16.
- 12) 稲葉憲之・他：妊婦における TTV 保有率と母児感染のナチュラルヒストリー 日本臨牀 1999;57:1406-1409.
- 13) Inaba M, et al: The frequency of TT virus (TTV) in Japanese non-pathological pregnant women and the women co-infected with hepatitis B, C and G viruses, and the natural history on TTV mother-to-child transmission (MTCT). P-39, 4th APCMFM, Macau, China, 2008.

著者連絡先

〒321-0293

栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

獨協医科大学医学部産科婦人科学教室

稲葉憲之

日本予防医学リスクマネジメント学会第7回学術総会のお知らせ

テーマ 産科医療のリスクを徹底議論しよう～母児の安寧を求める我ら～

会 期 2009年3月19日(木)～20日(金・祝)

会 場 京都大学医学部 芝欄会館

演題申込期間 2008年12月1日(月)～2009年1月30日(金)

参加事前登録の申込期限 2009年2月28日

後 援 厚生労働省, その他

連絡先の大会事務局 特定医療法人社団御上会 野洲病院

TEL 077-587-1332 FAX 077-587-5004 E-Mail y-noda@yasu-hp.jp

ホームページ <http://www.yasu-hp.jp/jsrmpm7/index.html>

(注) 本総会は日本医師会生涯教育指定講習会(単位認定:3単位), および日本産婦人科医会会員講習会(Aシール)に該当します。

原 著

わが国における HIV 母子感染の現況
—全国の病院小児科へのアンケート調査から—尾崎 由和¹⁾²⁾, 外川 正生²⁾, 葛西 健郎³⁾, 大 場 悟²⁾, 國方 徹也²⁾, 吉野 直人²⁾,
榎本てる子²⁾, 戸谷 良造²⁾, 喜多 恒和²⁾, 和田 裕一²⁾, 塚原 優己²⁾, 稲葉 憲之²⁾¹⁾ 国立病院機構大阪医療センター小児科, ²⁾ 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業「周産期・小児・生殖医療における HIV 感染対策に関する集学的研究」班**目的:** HIV 感染女性から出生した児について, HIV 母子感染 (MTCT) 予防対策の効果を検証すること。非感染児における抗ウイルス薬曝露の影響を調査すること。感染児における病態と診療実態を調査すること。**方法:** 8 年間にわたり, 全国の病院小児科にアンケート調査を行った。一次調査で HIV 感染女性から出生した児を診療した経験があるかどうかを質問し, 経験のある施設に対して, 詳細な二次調査を行った。また 2004 年度に非感染児, 2005 年度に感染児に対しての追跡調査を行った。**結果:** 2006 年度までに把握できた HIV 感染女性から出生した児は 287 例で, うち 42 例に MTCT を認めた。MTCT 率は, 1996 年以降の予防対策の徹底 (母児への抗ウイルス薬療法, 予定帝王切開分娩, 断乳の全て) により 0.6% まで低下した。非感染児では新生児期に貧血を認めた例が多かった。感染児 42 例の転帰は無症状 23 例, 中等症 1 例, AIDS 3 例, 死亡 11 例, 転帰不明 4 例であった。4 歳以上で経過観察されている 26 例のうち, 22 例に多剤併用療法が行われていた。**結論:** MTCT 予防対策により母子感染率は 0% に近づいている。この効果を継続するためには妊婦 HIV 抗体検査実施率を 100% にすることが重要である。児への副作用の問題があり, 現在の MTCT 予防策が適切かどうかは, 今後とも検討が必要である。年長感染児では多剤併用療法導入が進み, 病状の安定している例が増えている。**キーワード:** HIV/AIDS, 母子感染予防, 抗ウイルス療法, アンケート調査, 病院小児科

日本エイズ学会誌 10 : 107-117, 2008

緒 言

厚生労働省エイズ動向委員会の報告¹⁾によると, わが国では母子感染 (MTCT) による HIV 感染者はまだきわめて少ない。しかし HIV 感染者は年々増加を続けており, 平成 18 年では日本国籍女性は 49 件と前年 (32 件) から増加している¹⁾。これに伴い HIV 感染女性から出生する児もさらに増加していく可能性が高く, MTCT を予防することは今後とも重要であると考えられる。MTCT 予防に関しては, The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol (PACTG) 076 により妊婦と新生児に zidovudine (ZDV) を投与することが有効であるとの報告²⁾以降, 抗ウイルス療法 (ART) を用いた対策が進んだ。さらに 1998 年頃から妊婦に多剤併用療法 (HAART) が行われるようになり^{3,4)}, また陣痛発来前の予定帝王切開 (C/S) が有効であると報告されている^{4,5)}。現在わが国では, 妊婦に ART (近年は HAART が中心) を行い, 分娩様式は予定 C/S とし, 出生した児には ZDV を 6 週間服用させ, さらに母乳を授与しないという方法がスタンダードとなっている⁶⁾が, 外国と比較して症例数が非常に少ないため, MTCT 予防対策の評価は不十分であった。

また HIV 感染女性から出生した児が, わが国においても少しずつ増加するにつれ, 感染児における問題点, 非感染児における MTCT 予防の影響を検討する必要がでてきているが, やはり症例数が少ないため, 個々の医師の経験は限定的なものとなっている。

われわれは 1999 年度から 8 年間にわたり, 全国の病院小児科にアンケート調査を実施することで, わが国における HIV 母子感染の現況を把握してきた。これにより, わが国におけるこれまでの MTCT 予防対策の効果を調査・検証し, また非感染児における抗ウイルス薬曝露の影響, および感染児における病態と診療実態を調査したので報告する。

方 法

1999 年度以降 8 年間にわたり, 毎年 2 段階の郵送アンケート法によって症例の収集を行った。一次調査では, 全

著者連絡先: 尾崎由和 (〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立病院機構大阪医療センター小児科)
Fax: 06-6943-6467

2007 年 7 月 12 日受付; 2008 年 3 月 26 日受理

国の小児科を標榜する病院すべてに対し、HIV 感染女性から出生した児を診療した経験があるかどうかを質問し、返信はがきにより回答を得た。経験ありと回答した施設に対して、詳細な二次調査票を発送し、分娩方法、妊娠中および新生児への ART の有無、HIV 母子感染の有無、児の予後などを調査した。児の感染の有無については、血中の HIV 抗原検査が陽性の場合には感染例、生後 1 カ月以降および生後 4 カ月以降に測定した 2 回の血中 HIV 抗原検査が陰性の場合には非感染例、どちらにも当てはまらないものは未確定例とした。

また 2004 年度に、非感染児に対する追跡調査を行った。1998 年以降に出生した症例のうち 30 施設、68 例に対してアンケート調査を行い、21 施設、50 例から回答を得た。さらに 2005 年度には、感染児に対する追跡調査を行った。当研究班がこれまでに把握したデータベースから国内に現存すると思われる 15 施設 26 例のうち、追跡調査の協力が得られた 13 施設の 24 例を対象とした。

統計解析については、計量データは t 検定（両側）で比較し、計数データは χ^2 検定で比較した。有意水準は $P < 0.05$ とした。

〈個人情報保護への配慮について〉

研究計画は分担研究者（外川正生）が所属する大阪市立総合医療センターにおいて、倫理委員会の審査と承認を受け、患者へ説明し同意を取得することを原則として調査を実施した。アンケートには個人名は記載せず、症例は施設ごとに番号をつけて暗号化し、データは大阪市立総合医療

センターで一元管理した。

結 果

1. 2006 年度の病院小児科一次・二次調査

2006 年度における一次調査では、小児科廃止等による返送を除いた有効送付数は 3,200 件、有効回答数は 1,511 件であり、回答率は 47.3% であった。一次調査では、21 施設 30 例の新規または未報告の診療経験があるとの回答が寄せられた。さらに私信によって調査施設を追加し、最終的には、32 施設のべ 40 例を把握した。この 32 施設に対して調査を行ったところ、3 施設は実際には症例経験がなく、対象施設数 29、対象患者数 40 であることがわかった。40 例の内訳は新規 30 例、未報告 10 例であった。以上から、2006 年度は最終的に 29 施設の 40 例について二次詳細調査を依頼し、2007 年 1 月 16 日までに、13 施設から 22 例の回答を得た。1 施設は本調査に対する患者同意が得られず回答不能との返事であった。従って 46% (13/28) の施設が回答することによって 56% (22/39) の症例について回収することができた。この 22 例を解析すると、複数施設からの重複報告症例が 1 例、過去の報告に同一症例が認められるものが 4 例含まれていた。従って、新規報告は 17 例であった。この 17 例中、感染例は 1 例、非感染が 11 例、未確定が 5 例であった。

この結果、過去の報告と合わせ、小児科調査による出生児の累計は、重複報告を除くと 287 例となり、その内訳は感染 42 例、非感染 199 例、未確定・不明 46 例となった。

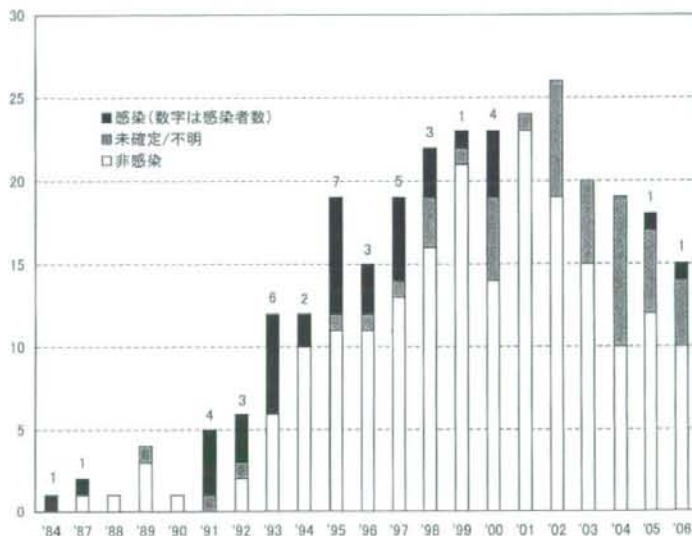


図 年次別出生数と感染状況