

ウイルス母子感染防止に関する調査研究

分担研究者 白木和夫 鳥取大学教授（小児科学）
研究協力者 大石 浩 岩手県予防医学協会
藤沢知雄 防衛医科大学 小児科講師
能登裕志 浜松医科大学 産婦人科講師
森島恒雄 名古屋大学 保健学科教授
長田郁夫 鳥取大学 小児科助手

研究要旨：1)東北と中部の二つの県において過去数年間にわたり学童の疫学調査を行なった結果、「B型肝炎母子感染防止事業」による感染防止が開始された1986年以降に出生した児のHBs抗原陽性率は0.03～0.06%で、それ以前に出生した児に比べほぼ10分の1に低下してきていることが明かとなった。2)新生児期にHBワクチン投与を開始した場合の抗体産生について検討した。3)平成7年度から「B型肝炎母子感染防止事業」の改定が行われた結果、対象児の感染防止処置等の集計が不可能となったため、これに替わる感染防止実施状況調査システムを構築し検討した。4)C型肝炎ウイルスキャリアである妊婦からの出生児の感染率を全国3地域において前方視的に調査したところ、おおむね10%の児に感染が認められた。5)C型肝炎ウイルスの母子感染の要因について調査中である。

I. 研究の総括報告

A. 研究目的と方法

1. B型肝炎ウイルスの母子感染

「B型肝炎母子感染防止事業」による乳児の感染予防処置は1986年1月から開始されたが、この事業の長期的な効果を知るため、全国2地域において学童のB型肝炎ウイルス感染状況を調査して、予測どおり小児のHBVキャリアが減少したか否かを明らかにする。

本事業は1995年4月から健康保険給付に移管されるとともにHBe抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児にまで対象が拡大された。その結果、これまで公費負担の申請数から把握できた本事業の実施状況調査が困難となったので、新たな調査システムを構築する必要性が生じた。鳥取県全

県を対象として感染防止実施状況を把握するためのモニタリングシステムを構築する。

感染防止のためのHBワクチン接種開始時期は我が国では生後2か月であるが、諸外国では新生児期に開始されている。現在のHBワクチンを新生児期に接種した場合のHBs抗体産生状況を明らかにする必要がある。生後1週以内にワクチン接種を開始し、その短期的効果と長期的効果を明らかにするために本年度より前方視的に調査検討する。

2. C型肝炎ウイルスの母子感染

C型肝炎ウイルスの母子感染があることは、すでに明らかになったが、その感染率、要因に関しては不明な部分が多い。全国のいくつかの地域において一般妊婦をスクリーニングし、発見されたC型肝炎キャリア

表1 退院後の哺乳量

	症例数	在胎週数	出生体重	哺乳量			哺乳量/kg			体重
				平均(SD)	最大	最小	平均(SD)	最大	最小	
修正2週	13	30.7(1.4)	1400(170)	636(90)	813	480	191(20)	221	164	3342(390)
修正1ヶ月	24	29.5(2.7)	1237(288)	671(192)	1050	420	188(37)	276	132	3539(656)
修正2ヶ月	8	26.9(2.7)	1003(248)	671(86)	790	560	174(21)	206	141	3918(739)
修正3ヶ月	13	28.9(2.3)	1179(197)	750(135)	1000	465	140(33)	217	93	5463(747)
修正4ヶ月	18	28.2(2.3)	1071(268)	844(115)	1100	670	145(23)	174	97	5900(751)
修正6ヶ月	17	29.7(2.1)	1308(297)	814(154)	1123	500	114(26)	165	75	7285(1188)

	症例数	Hb	Ca	P	Al-P	Drug
		平均(SD)	平均(SD)	平均(SD)	平均 (SD)	
修正2週	13	9.8(0.9)	10.1(0.5)	6.5(0.3)	866 (345)	Fe-5, VitD-7
修正1ヶ月	24	10.0(1.4)	10.3(0.3)	6.5(0.7)	1168 (483)	Fe-13, VitD-9
修正2ヶ月	8	11.9(1.7)	10.5(0.4)	6.4(0.5)	1187 (204)	Fe-2, VitD-3
修正3ヶ月	13	11.8(0.9)	10.2(0.6)	6.3(0.7)	1056 (384)	Fe-3, VitD-5
修正4ヶ月	18	12.6(1.1)	10.8(0.5)	6.6(0.6)	937 (276)	Fe-4, VitD-1
修正6ヶ月	17	12.5(1.3)	10.6(0.5)	6.0(0.5)	699 (247)	Fe-3, VitD-2

表2 退院後用ミルク 組成案 (100ml当り)

表示成分		組成案	NeoCare Ross Lab.	PremCare Farley's	未熟児用 ミルク	調整粉乳
たんぱく質	(g)	1.85	1.93	1.85	2.03	1.64
脂質	(g)	3.78	4.09	3.96	4.05	3.51
糖質	(g)	7.60	7.66	7.24	8.07	7.20
灰分	(g)	0.392			0.45	0.299
調乳濃度	(%)	14	約14.5?	14	15	13
熱量	(kcal)	71.5	74.4	72.0	76.5	66.7
ビタミン A	(IU)	280	342	100(mg)	750	234
D	(IU)	57.4	59.5	1.3(mg)	375	45.5
K	(mg)	3.5	8.2	6.0	3.8	3.3
リノール酸	(g)	0.46	0.56	0.47	0.47	0.43
-リノレン酸	(g)	0.06		0.06	0.06	0.05
カルシウム	(mg)	68.6	78.1	70	73.5	49.4
リン	(mg)	42	46.1	35	48.75	27.3
ナトリウム	(mg)	22.4	24.6	22	33	20.8
カリウム	(mg)	75.6	105.6	78	97.5	70.2
鉄	(mg)	1.19	1.34	0.65	1.50	0.78
亜鉛	(mg)	0.60	0.89	0.60	0.54	0.35
浸透圧 (mOsm/kg・H ₂ O)		288	290	280	305[14%]	288

妊婦からの出生児を前方視的に追跡調査し、感染率を明らかにするとともにその要因を検討する。これによって high risk group を明らかにし、将来、ワクチンができた場合に感染防止処置を行うべき対象を明確にする。

B. 研究結果と考察

1. B 型肝炎ウイルスの母子感染

a. 「B 型肝炎母子感染防止事業」の長期効果（大石、能登）

これまでの「B 型肝炎母子感染防止事業」実施状況調査から、本事業の結果、我が国の小児の HBs 抗原陽性率は、事業開始前には 0.26% であったものが 0.03% にまで低下したと推算される。

岩手県の小学校児童について毎年行われている調査によると、小学校 4 年生の HBs 抗原陽性率は、1978 年生まれの児では 0.94% であったものが、県内で部分的に感染防止処置の治験が行われた 1981 年～1985 年生まれの学童では 0.47%～0.16%、厚生省事業による感染防止処置が始まった 1986 年以降に生まれた学童では 0.03%～0.06% にまで低下した（大石）。

静岡県下小学校 5、6 年生の HBs 抗原陽性率は 1986 年～1993 年はおおよそ 0.3% 前後で推移していた。静岡県では 1980 年より試験的に B 型肝炎母子感染予防が開始されたが、1984 年以降の出生児が調査対象となった 1995 年、1996 年、1997 年では 0%～0.05% に低下した（能登）。これらの調査結果は前記の推定値の妥当性を示している。

HBV の水平感染がほぼ消失した我が国においては将来は全人口の HBV キャリア率がこの程度にまで低下し、40～50 年後には B 型肝炎ウイルス感染に基づく慢性肝炎、肝硬変、肝癌は我が国ではほとんど見られなくなるものと予測される。

b. B 型肝炎母子感染防止処置実施状況調査システムの構築（白木、長田）

妊婦の HBe 抗原検査、対象乳児の感染防止処置の全てが健康保険適応に移管されたことにより、全国的に実施数を把握することは不可能となった。そこで、実施状況を把握するシステムの構築を鳥取県全県で試みた（白木、長田）。

鳥取県において県、保健所、日本母性保護産婦人科医会鳥取県支部、日本小児科医会鳥取県支部の協力の下に別に示すようなモニタリングシステムを構築し、平成 7 年 4 月以降の出生児についてモニタリングを開始しているが、現在までのところ全県下の実施状況がおおむね把握できている。この方式は産科医、小児科医の協力が得られ易い地方では実際に可能な方法であるが、大都市では不可能で別の方式を検討する必要がある。

2. C 型肝炎ウイルスの母子感染

（白木、長田、藤澤、森島）

前方視的調査による HCV-RNA 陽性妊婦からの母子感染率はおおむね 10% であった。鳥取県では HCV-RNA 陽性妊婦からの出生児で経過観察が可能であった 59 例のうち 6 例に感染が確認された（10.2%）。埼玉県で HCV 抗体陽性妊婦 73 例から生まれた 80 例のうち感染例が 9 例（11.3%）あり、うち持続感染が 5 例（6.3%）、一過性感染が 4 例（5.0%）であった。名古屋市では HCV-RNA 陽性妊婦 183 例から生まれた児のうち 17 例（9.3%）に感染が認められたが、持続感染は内 11 例で、6 例は一過性感染であった。持続感染、一過性感染に関する因子は不明であり、今後さらに例数を増やすとともに感染児の長期追跡調査が必要と考えられる。

感染の要因として各種母体要因、分娩要因、授乳などを検討した。感染要因として

妊婦の HCV-RNA 量が多いことが判明した。また妊婦の C 型肝炎ウイルスのうち免疫複合体をつくっているものが多い場合に感染率が低い傾向が認められたが、その他の要因では有意差が認められなかった。

C. 結論

我が国において 1985 年に開始された厚生省「B 型肝炎母子感染防止事業」により、小児の HBs 抗原陽性率はおおよそ 10000 人当たり 3 人となり、それ以前の 10 分の 1 に減少したことが明らかとなった。この結果、この感染防止処置が現在の実施率で引き続き行われれば、将来的には我が国では B 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変、肝癌はほとんど見られなくなるものと期待される。

C 型肝炎ウイルスにも母子感染が起こることが前方視的調査で明らかになり、その感染率はこれまでの報告より高く、おおよそ 10% であることが明らかとなった。しかし一部には生後 1~2 年でウイルスが検出されなくなるものがあることが明らかとなり、今後さらに注意深い追跡調査が必要と考えられた。感染要因の一つには妊婦のウイルス量が多いことが、明らかとなったが、他の要因についてもさらに検討が必要と考えられた。

D. 研究発表

1. 論文発表

(1) 十河 剛, 藤澤知雄ほか: C 型肝炎ウイルス母子感染の長期経過. 小児感染免疫. 1998, 10: 303-308

(2) T Fujisawa, et al. : Spontaneous remission of chronic hepatitis C in children. Eur J Pediatr. 1997, 156: 773-776

(3) H Komatsu, T Fujisawa et al: Hepatitis G virus infection in young patients with chronic hepatitis C. J Med Virol. 1999 (in printed)

(4) 小松陽樹, 藤澤知雄ほか: C・G 型肝炎ウイルス感染症の治療と管理. 小児内科. 1998. 31: 220-225

(5) Okamoto M, Nagata I, Murakami J et al: Shift in the buoyant density of HCV particles in infants infected by mother-to-infant transmission. Pediatrics International 41(4) (in press), 1999

2. 学会発表

(1) 乾あやの, 藤澤知雄ほか: C 型肝炎ウイルス母子感染が一児のみにみられた双胎例. 第 34 回日本新生児学会. 1998. 7. 12-14. 福岡

(2) 乾あやの, 藤澤知雄ほか: HCV 母子感染 17 例の検討. 第 2 回肝臓学会大会. 1998. 10. 15-17. 金沢

(3) C 型肝炎ウイルス母子感染児の経過と予後. 第 43 回日本未熟児新生児学会, 11 月 1998.

(4) HCV 母子感染成立と HCV の各エピトープに対する母体抗体反応の関連性. 第 25 回日本小児栄養消化器病学会, 10 月 1998.

(5) HCV 母子感染成立と HCV の各 epitope に対する母体抗体反応との関連. 第 2 回日本肝臓学会大会, 10 月 1998.