

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 鳥取大学名誉教授（小児科学）
研究協力者 大石 浩 岩手県予防医学協会 部長
藤沢知雄 防衛医科大学小児科 助教授
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 講師

研究要旨：1) 全国二つの地域において過去数年間にわたりB型肝炎ウイルス感染状況に関して学童の疫学調査を行なった。「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3年間に出生した児の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らかとなった。2) 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地域調査システムを構築し鳥取県において検討した。妊婦のHBs抗原検査率は極めて高率であったが、出生後の児の感染予防措置が行われない、ないし途中で中断する例が見られ、産科から小児科への紹介の徹底など更なる啓蒙が必要と考えられた。3) 新生児期早期に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。例数は未だ充分でないが、生後5日からHBワクチン接種を開始してもおおむね良好なHBs抗体上昇が得られた。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、8～11%の児に感染が認められた。それらの内には生後2年頃までにC型肝炎ウイルスが消失する例があることが明らかとなった。

1. 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したので、これにより地域における実施状況を明らかにすると共に、問題点を明らかにする。

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前年度に引き続き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。

3. その他の肝炎ウイルスの母子感染

近年我が国で発見された新しい肝炎ウイルスであるTTVの母子感染について、その頻度、要因を検討する。

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）

これまでの本研究班による「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0.024%にまで低下したと推算期待されている。

岩手県の小学校児童について毎年行った調査によると、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以降に生まれた学童では、期待値とおり出生年1986年～1989年別にそれぞれ0.04%、0.06%、0.03%、0.03%にまで低下したことが明らかとなった（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。厚生省B型肝炎母子感染防止事業による感染防止処置が開始された1986年以降の出生児が調査対象となった1997年、1998年では、学童17,189人中HBs抗原陽性者は5人、0.03%で、明らかに低下していた。B型肝炎ウイルス曝露率も事業開始前にくらべ明らかに低下していたが、なおHBc抗体陽性率が0.27%あり、その意義について今後追跡調査が必要である（能登）。

これらの調査結果は前記の期待値の妥当性を示しており、HBVの水平感染がほぼ消失した我が国においては将来、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、肝癌は我が国ではきわめて少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の地域実施状況調査（白木、長田）

平成7（1995）年度以降妊婦のHBe抗原検査、対象乳児の感染防止処置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域で行った。鳥取県において県、保健所、日本母性保護産婦人科医学会鳥取県支部、日本小児科医学会鳥取県支部の協力の下に前年度報告書に記載した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。別添の個別報告書に示す如く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と考えられた。

妊婦のHBs抗原スクリーニング実施率は平成7～10年度では推定97.8%であり、それ以前と同様であっ

たが、対象児の感染防止処置は住所変更等のため追跡できないものがあり実施率がやや低下している可能性が生じた（個別研究報告参照）。また僅か（3.1%）ではあるがHBワクチン拒否例、中断例が認められた。とくに産科から小児科への紹介移行がうまくいっていない可能性があり、今後更なる啓蒙が必要と考えられた。

c. B型肝炎ワクチンの早期接種の効果

B型肝炎母子感染防止を目的としたB型肝炎ワクチン接種は、我が国ではこれまで生後2か月以降に行われてきたが、国際的には出生直後から開始するのが普通である。この国際方式にすればHBIGを一回節約できると共に、全部の処置を生後3か月までに終わることができ、中断例が減る可能性がある。これまで13例について生後5日からのHBワクチン接種を行ったが、いずれの例でもHBs抗体10coi以上の抗体上昇が得られた。

2. C型肝炎ウイルスの母子感染

前方視的調査（白木、長田、藤澤、森島）によるHCV-RNA陽性妊婦からの母子感染率は8～11%であったが、かなりの例で生後2年位までにHCV RNAの消失がみられ、持続感染する児は5～7%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68例のうち7例（10%）に感染が確認されたが、2例ではのちにHCV RNAが消失し、持続感染は5例（7%）であった。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%）あり、うち持続感染が5例（6%）、一過性感染が4例（5%）であった。名古屋市ではHCV-RNA陽性妊婦240例から生まれた児のうち21例（9%）に感染が認められたが、持続感染は内13例（5%）で、8例は一過性感染（2歳以前にHCV RNA消失）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。児の予後に関連して、母子の血中HCV RNAのhypervariable regionのquasispeciesを検討したが、明確な結論にいたらなかった（長田）。

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10,000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。しかし地域における母子感染防止処置実施状況調査によると、産科から小児科への引継が不明な例や、感染防止処置中断例も見られ、今後の更なる啓蒙が必要と考えられた。

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。

新しい肝炎ウイルスであるTTVにも母子感染が高率に起こることが明らかとなったが、その要因、予後に関しては今後の研究が必要である。

D. 研究発表

1. 論文発表

- (1)長田郁夫、白木和夫：小児のウイルス肝炎、別冊医学のあゆみ 消化器疾患、医歯薬出版、PP.391-396、東京、1999
- (2)村上 潤、岡本 学、細田淑人、飯塚俊之、長田郁夫、田沢雄作、白木和夫、西川健一：血液悪性腫瘍疾患患児におけるG型肝炎ウイルス感染頻度とその臨床的意義、日本小児科学会雑誌 103：300-306、1999
- (3) 細田淑人、長田郁夫、白木和夫、他：B型肝炎母子垂直感染予防児の長期予後の検討、日本小児科学会雑誌 103：844-848、1999
- (4)長田郁夫、白木和夫：B型肝炎母子感染防止におけるアウトカムのモデリング、薬剤医学 4：77-82、1999
- (5)白木和夫：B型肝炎ウイルス母子感染の集大成、内科 84：219-224、1999
- (6)Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Hino S, Shiraki K : Shift in the buoyant density of HCV particles in infants infected by mother-to-infant transmission. *Pediatrics International* 41 : 369-373, 1999
- (7)Miyata H, Tsunoda H, Kazo A, Yamada A, Khan MA, Murakami J, Kamahora T, Shiraki K, Hino S : Identification of novel GC-rich 113-nucleotide region to complete the circular, single-stranded DNA genome of TT virus, the virus human circovirus. *J Virol* 73 : 3582-3586, 1999

(8)小松陽樹、藤澤知雄、他：C・G型肝炎ウイルス感染症の治療と管理、小児内科 31：220-225、1999

(9)藤澤知雄：小児期のC型肝炎ウイルス感染症、小児科 40：1470-1476、1999

(10)Komatsu T, Fujisawa T, et al : GBV/HGV infection in children with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 59 : 154-159, 1999

(11)藤澤知雄：小児期における肝炎のトピックス、日本小児栄養消化器病学会雑誌 13：79-83、1999

(12)Fujisawa T, et al : Hepatitis B precore mutant in children with chronic hepatitis B virus. *Pediatrics International* 41 : 603-608, 1999

(13)藤澤知雄：乳児期におけるB、C型肝炎、小児感染免疫 11：394-400、1999

2. 学会発表

- (1)長田郁夫、岡本 学、白木和夫、他：B型肝炎母子感染防止におけるモデリングによる費用便益の検討、第102回日本小児科学会学術集会：東京都、1999.4.23-25
- (2)細田淑人、長田郁夫、白木和夫、他：B型肝炎母子感染防止処置児におけるHBV-DNA量の経時的追跡調査、第102回日本小児科学会学術集会：東京都、1999.4.23-25
- (3)村上 潤、長田郁夫、白木和夫、他：HCV母子感染例の乳児期におけるquasispeciesの推移、第102回日本小児科学会学術集会：東京都、1999.4.23-25
- (4)長田郁夫、村上 潤、白木和夫、他：B型肝炎母子感染防止におけるモデリングによる費用便益の検討、第35回日本肝臓学会総会：東京都、1999.6.24-25
- (5)長田郁夫、村上 潤、白木和夫、他：B型肝炎母子感染防止処置児におけるHBV-DNA量 - 短期および長期予後の検討 - 第35回日本肝臓学会総会：東京都、1999.6.24-25
- (6)村上 潤、長田郁夫、白木和夫、他：HCV母子感染例の臨床経過とHCVの存在様式、quasispeciesの推移に関する検討、第35回日本肝臓学会総会：東京都、1999.6.24-25
- (7)長田郁夫、村上 潤、白木和夫、他：B型肝炎母子感染防止処置児におけるHBV-DNA量の追跡調査、第35回日本新生児学会、高松市、1999.7.12-14
- (8)村上 潤、長田郁夫、白木和夫、他：C型肝炎ウイルス母子感染小児におけるHCV浮遊密度とHyper variable regionの推移、第35回日本新生児学会、高松市、1999.7.12-14