

## C 型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン

### *Clinical practice guidelines for the management of children with mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection*

#### 目次

#### 序章

#### 第 1 章 成因

- CQ1 母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなるか？  
CQ2 母子感染予防目的として選択的帝王切開を推奨するか？  
CQ3 母子感染予防目的として人工栄養を推奨するか？

#### 第 2 章 診断

- CQ4 C 型肝炎母子感染の診断にはいつ、どの検査を行うべきか？  
CQ5 C 型肝炎母子感染の小児に自然治癒 (HCV 消失) する例はあるか？  
CQ6 C 型肝炎母子感染の小児に肝機能検査は必要か (経過中に肝機能が上昇することがあるか) ？

#### 第 3 章 治療

- CQ7 どのような症例に対して治療が必要か？  
CQ8 どのような症例に対して治療が必要か (肝発癌の抑制) ？

#### 第 4 章 資料

ガイドライン作成委員 (五十音順敬称略)

#### ■統括委員会

- 委員長 大阪急性期・総合医療センター 小児科 田尻 仁  
委員 医療法人社団シロタクリニック 久保 隆彦  
代田産婦人科 小児消化器肝臓科 藤沢 知雄  
済生会横浜市東部病院 小児科 森島 恒雄  
岡山労災病院 小児科 四柳 宏  
東京大学附属病院感染症内科

#### ■作成委員 (五十音順敬称略)

- 宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科 虻川 大樹  
千葉県立海浜病院 産科 飯塚 美徳  
名古屋大学 小児科学 伊藤 嘉規  
済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 乾 あやの  
大阪母子医療センター 消化器内分泌科 恵谷 ゆり  
水戸済生会総合病院 小児科 工藤豊一郎  
順天堂大学 小児科・思春期科 鈴木 光幸  
大阪急性期・総合医療センター 小児科 高野 智子  
帝京大学医学部 内科学講座 田中 篤  
信州大学医学部 小児医学教室 中山 佳子  
大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 別所 一彦  
久留米大学医学部 小児科学講座 水落 建輝  
大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 三善 陽子

鳥取大学 小児科 村上 潤

## ■システマティックレビュー・協力者

(五十音順敬称略)

東京慈恵会医科大学 学術情報センター 阿部 信一  
 国立成育医療研究センター 肝臓内科 伊藤 玲子  
 大阪母子医療センター 産科 金川 武司  
 信州大学医学部 小児医学教室 草刈 麻衣  
 鳥取大学 小児科 倉信奈緒美  
 東邦大学佐倉病院 小児科 小松 陽樹  
 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 里村 宜紀  
 名古屋市立大学 小児科 杉浦 時雄  
 群馬大学大学院医学系研究科 小児科 羽鳥 麗子  
 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 福岡 智哉  
 岡山大学 小児科 藤井 洋輔  
 順天堂大学 小児科・思春期科 箕輪 圭  
 久留米大学医学部 小児科学講座 柳 忠宏  
 札幌医科大学 小児科 要藤 裕孝  
 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学 和田 珠希

## ■外部評価委員会

聖路加看護大学 基盤領域 松井 陽  
 札幌医科大学 小児科 堤 裕幸  
 神戸大学医学部 産科婦人科学 山田 秀人

## 序章

### C型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン作成の経緯

C型肝炎ウイルスキャリア妊婦やその出生児をどう取り扱うべきかについては、厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班」の成果として2005年に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が公表された(日本小児科学会雑誌2005;109:78-79)<sup>1)</sup>。しかしながらその後もこの指針が必ずしも十分に周知されたとは言えず、またC型慢性肝炎の治療法が大きく進展したため、臨床の現場においてはC型肝炎キャリア妊婦から出生した児

の診療方針が標準化されていないのが現状である。また2005年以降も治療を始めとして国内外でエビデンスの集積が進んでおり、C型肝炎母子感染小児に対する新しい診療ガイドラインが必要と考えられる。具体的には、C型肝炎抗体陽性妊婦から出生した小児についての乳幼児期の診断手順、キャリア化したC型肝炎母子感染小児の外来診療の実際、治療の適応と治療方法、患者と家族の不安への対応などを網羅したガイドラインが望まれる。さらには2005年以降に集積されたエビデンスに基づいて2005年の指針では限定的にしか触れられていなかった臨床的な課題、すなわちC型肝炎母子感染成立に関与する因子、C型肝炎母子感染小児の自然経過とその対応、成人期に至る長期的予後などについても解説する。

最近の欧米の総説やガイドラインでは、分娩様式が感染リスクに及ぼす影響については否定的で詳しい記載はされていない。帝王切開と母子感染率との関連性については、わが国から報告が多く、CQを1つ設けて詳しく解説している。母乳による感染も欧米では否定的であるが詳しい記載はされておらず、また母乳栄養は健全な母子関係の形成には重要であることから、やはりCQをたてて詳しく解説を行った。

C型肝炎は、B型肝炎と異なり、一旦母子感染が成立しても3歳までに自然にウイルスが消失する自然治癒が多く認められる。この点は家族に自然経過について説明するうえで重要なことである。従来報告では、外来検査の方法や検査時期について記載が不十分であった。本ガイドラインではその点についても詳しく解説している。

わが国における小児ウイルス性肝炎診療は、小児消化器病を専門とする小児科医、小児感染症専門医、一般小児科医、および周産期医療に携わる新生児医、産科医などによって行われていることが推測される。最近の実状として小児ウイルス性肝炎の診療経験が豊富な小児科医が次第に減少しており、しかも都市部など一部の地域に偏在している。また、小児消化器病認定医育成のための研修システムはまだ十分とはいえず、今後の拡充が期待されるが容易には解決できない課題も多い。一方、欧米ではライセンスを持った小児消化器病専門医が最新のガイドラインを用いながら小児ウイルス性肝炎の診療を行っている。このような異なる医療体制を考慮すると、わが国の現状に合わせた独自のガイドラインが必要であると考えられ、日本小児栄養消化器肝臓学会は2015年にC型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン作成委員会を立ち上げた。ガイド

ライン作成にあたり、日本小児感染症学会、日本肝臓学会、日本産科婦人科学会に協力を要請し、各学会から推薦され、各学会の承認を得た委員がガイドライン作成に参加した。

C型肝炎母子感染小児の診療に関する専門的な知識を習得した小児科医を少しでも増やすことが重要であるが、同時にガイドラインを通じてC型肝炎母子感染小児の診療についての標準的な考え方を示し、C型肝炎母子感染小児の診療が地域による医療水準の差異なく行われるように学会を中心にして小児消化器病認定医の育成に取り組む必要がある。本ガイドラインがC型肝炎母子感染小児の診療を行う際にその一助となることを期待するものである。

最後に本ガイドライン作成にご尽力いただいた、関係各位の方々に心から御礼を申し上げます。

C型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン 作成委員長  
田尻 仁

## 診療ガイドライン作成組織の編成

本ガイドラインの作成主体は、日本小児栄養消化器肝臓学会であり、同学会から本ガイドラインに関連する日本小児感染症学会、日本肝臓学会、日本産科婦人科学会に作成協力を依頼した。

本ガイドライン作成組織は、「Minds 診療ガイドライン作成手引き 2017」<sup>2)</sup> に準拠して結成した。すなわち診療ガイドライン統括委員会、作成事務局、診療ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチーム、外部評価委員会の各組織を結成した。さらに診療ガイドライン作成の過程を適宜日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会（友政剛委員長）に照会して評価および指導を受けた。

ガイドライン作成委員は、作成主体である日本小児栄養消化器肝臓学会から推薦された専門家である学会員、ならびに本ガイドライン作成の協力を要請した日本小児感染症学会、日本肝臓学会、日本産科婦人科学会から推薦され、学会の承認を得た専門家で構成した。一方、今回は患者の保護者に代表される医療者以外が作成組織に参加することを見合わせた。これは患者とその家族を取り巻く環境は多様であり、代表的な患者保護者を選ぶことが難しいと判断したためである。しかし、患者と保護者の意見を広く汲み入れることは重要であると考え、患者と保護者にアンケート調査を行った。

システマティックレビューチームは、過去に他の診療ガイドラインのシステマティックレビューの経験のある医師を中心に編成した。また東京慈恵会医科大学学術情報センターの阿部信一先生のチームに系統的な文献検索を依頼した。

外部評価委員は、日本小児感染症学会、日本肝臓学会、日本産科婦人科学会の疾患専門医に依頼し、第三者の立場から評価を受けた。さらに作成主体である日本小児栄養消化器肝臓学会の内部評価委員の評価を受けた。評価者の意見を参考に適宜修正を行い、最終的に日本小児栄養消化器肝臓学会の理事会の承認を得て公表に至った。

## ガイドライン作成方法

### 1. 本ガイドラインの目的

C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦から出生した小児について、(1) 母子感染によってC型肝炎に感染した小児が出生後の診療の場で適切に対応される、(2) 母子感染の診断のために必要な時期に必要な検査を施行される、(3) 検査年齢を考慮した的確な診断を受けられる、(4) 患児および保護者にとって適切な時期に標準的な治療を受けられることを本ガイドラインの目的とした。とくにC型肝炎母子感染の診断のために施行する検査の時期と検査方法を詳しく記載することで、C型肝炎母子感染小児（疑いを含む）に対応する医師およびその他の医療者の診療の手助けになることに配慮した。

### 2. 本ガイドラインの利用者

想定される利用者は、対象患者の診療に携わる一般小児科医、小児消化器病専門医、小児感染症専門医、新生児科医、一般産婦人科医、および周産期専門医などの医療者である。

### 3. 本ガイドラインの診療対象

現在では小児期C型肝炎の感染経路はほぼ母子感染であり、他の経路による新たな感染の報告はない。従ってC型肝炎ウイルスキャリア妊婦から出生した小児患者を対象とする本ガイドラインを作成した。なおC型肝炎ウイルスキャリアとはHCV RNA 持続陽性者のことである。

これまでのわが国の検討では、C型肝炎母子感染の頻度はHCV RNA 陽性妊婦から出生した児では約10%と報告されている。一方、HCV 抗体陽性かつ

HCV RNA 陰性の妊婦からの出生児では感染例は報告されていない。しかし実臨床では妊婦のC型肝炎検査として専らHCV抗体の確認が行われおり、妊娠期間中にHCV RNA 検査を行っていない例も少なくない。わが国のHCV抗体陽性妊婦の過半数はHCV RNA 陽性と報告されており、HCV抗体陽性妊婦から出生した児を診療対象とするのが現実的である。また、C型肝炎ウイルスキャリア妊婦から出生した児の中には、幼児期以降もHCV抗体などのC型肝炎関連の検査が全く行われず、母子感染の有無を確認されていないケースも散見される。そのような児は、HCV抗体検査によって母子感染の有無を確認する。

#### 4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

本ガイドラインの推奨は、エビデンスに基づいた科学的で標準的な指針を記載しているものであり、本ガイドラインの記述や内容に関しては学会が責任を負うものとする。一方で個々の患者への適用は対象となる患者の年齢などの背景因子に十分配慮し、診療担当者やその医療チームが責任をもって決定すべきものである。診断および治療に対する責任は、直接の診療担当者に帰属すべきものであり、学会が責任を負うものではない。なおC型肝炎の治療は従来のインターフェロンを中心とした治療方法から、有効性が極めて高く副作用も軽微である経口治療薬が急速に普及している時期であり、推奨文に併せて解説文も実臨床の参考とされたい。

#### 5. 患者と保護者の希望の調査、および取り込みについて

患者と保護者の要望を広く汲み入れることを目的として、患者と保護者に不安に関するアンケート調査を2018年から行っている。最終解析および論文発表はまだであり、その結果にもとづいて、次のガイドライン改訂においては患者・保護者のための解説を追加する予定である。

#### 6. ガイドラインの作成方法

本ガイドラインはEvidence-based Medicineの考え方に準じて、「Minds診療ガイドライン作成手引き2017」<sup>2)</sup>を参考に作成した。診療の場で重要と考えられる臨床課題について、クリニカルクエスチョン(clinical question: CQ)を設定し、CQ毎にシステムティックに文献を検索し、一部はハンドサーチを行い、信頼性の高いエビデンスを中心に構造化抄録を基

にして推奨文を作成した。各推奨文にエビデンスの強さを付けるとともに、わが国の医療状況を考慮して推奨度を決定した。

ガイドライン案は内部および外部評価委員によって専門的な立場から評価を受け、さらに学会ホームページに公開しパブリックコメントを募集した。外部評価委員の3名の先生はそれぞれの専門的な立場から評価いただき、指摘を受けた項目を加筆修正した。学会のガイドライン委員会によって組織された内部評価委員からも評価を受け、修正を加えた。これらの幅広い意見に基づき改変の後に公表にいたった。

#### 7. 文献検索法、エビデンスレベル、推奨の強さ

##### 1) 文献検索法

エビデンス収集はそれぞれのCQからキーワードを抽出し、学術論文を網羅的に収集した。データベースは、英語論文はMEDLINE, Cochrane Library, 日本語論文は医学中央雑誌を用いた。本ガイドラインが初版であることを考慮し、検索期間の制限を設けず検索日までを検索期間とした。さらに必要と思われる文献はハンドサーチで追加した。また最終的な検索日以降に公表されたが、本ガイドラインの作成に重要と評価された文献についても、ハンドサーチで追加した。検索式、検索日、対象となった論文数を、本ガイドラインの最終章「資料」に記載した。

##### 2) 文献のエビデンスレベルの分類法

網羅的に抽出された論文をタイトルと抄録から一次スクリーニングし、その後論文の本文から二次スクリーニングを行い、エビデンス総体を作成した。エビデンスの選択基準は、日本語、および英語論文で、人に関する臨床研究を対象とした。研究デザイン(表1)や内容の評価を行い、設定された患者アウトカムごとにエビデンスが強いものを採用した。除外基準として、動物実験は除外した。エビデンス総体の評価に際して、各論文に対して研究デザインを含め、論文情報を要約した構造化抄録を作成した。各研究の初期評価は、メタ群、ランダム群を「初期評価A」、非ランダム群、コホート群、ケースコントロール群、横断群を「初期評価C」、ケースシリーズ群を「初期評価D」とした(表1)。各研究のバイアスリスク、非直接性の評価と効果指標に関連するデータを抽出し、エビデンスを下げる要因として、①研究の質にバイアスリスクがある、②結果に非一貫性がある、③エビデンスの非直接性がある、④データが不正確である、⑤出版

表1 研究デザイン

1) メタ	システマティックレビュー, ランダム化比較試験のメタアナリシス
2) ランダム	ランダム化比較試験
3) 非ランダム	非ランダム化比較試験
4) コホート	分析疫学的研究: コホート研究
5) ケースコントロール	分析疫学的研究: 症例対照研究
6) 横断	分析疫学的研究: 横断研究
7) ケースシリーズ	記述研究: 症例報告やケースシリーズ
8) ガイドライン	診療ガイドライン
9) 記載なし	患者データに基づかない専門医の個人の意見は参考にするがエビデンスとしては用いない

(報告) バイアスの5項目, エビデンスレベルを上げる要因として, ①大きな効果があり交絡因子がない, ②可能性のある交絡因子が真の結果をより弱めている, の2項目を考慮した。

最終的に, 推奨文のエビデンスの強さを A, B, C, および D で評価判定した (表2)。

### 3) 推奨度分類

各 CQ の重要なアウトカムに対するエビデンス総体の質に加えて, 益と害のバランス, 患者・保護者の希望, コスト, わが国の保険診療制度などの医療状況を考慮するためのコンセンサス会議を開催した。コンセンサスの形成方法は推奨の強さ (表3) を Delphi 変法に準じて投票を用い, 70%以上の賛成をもって決定とした。投票結果は「合意率」として推奨の強さの下段に記載した。1回目の投票で推奨の強さが集約できないときには, 各結果を公表し, コンセンサス会議で協議の上, 投票を3回まで繰り返した。3回目までに集約できない推奨文については, 推奨の強さ「なし」

表2 エビデンスの強さ

A: 質の高いエビデンス (High)
B: 中等度の質のエビデンス (Moderate)
C: 質の弱いエビデンス (Low)
D: 非常に質の低いエビデンス (Very Low)

表3 推奨の強さ

推奨度	
1 強い推奨	“実施すること”を推奨する
	“実施しないこと”を推奨する
2 弱い推奨	“実施すること”を提案する
	“実施しないこと”を提案する

と記載し, 合意に至らなかった理由を解説文に述べることにした。CQ およびステートメント内容が推奨文章でない場合は, 推奨の強さを未記載とした。

推奨の強さは, 「1: 強い推奨 (推奨する)」, 「2: 弱い推奨 (提案する)」の2通りである。

推奨度はあくまでも現時点での標準的な指標であり, 診療を強制するものではない。患者の個別性や保護者の意志なども考慮して, 最終的な診療方針を決定すべきである

## 8. 改訂について

今後も研究の成果としてエビデンスが蓄積して行くものと思われる。新しいエビデンスによって診療内容が進歩することが想定され, このガイドラインの内容は再検討を要する。したがって, 本ガイドラインによって質の高い情報を継続的に提供するためには, 重要な変化が起きた場合には本ガイドラインを速やかに更新する必要がある。日本小児栄養消化器肝臓学会は数年の間隔で適宜, 改訂の是非を検討するものとする。

## 9. 作成資金

本ガイドラインの作成は, 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 感染症実用化研究事業 肝炎等克服実用化研究事業「小児期のウイルス性肝炎の病態解明と治療の標準化に関する研究」の費用を用いた。また日本小児栄養消化器肝臓学会から一部資金提供を受けた。なお他の組織または企業からの資金提供はない。

## 10. 本ガイドライン普及促進の工夫

1) 日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページに掲載し, 学会員以外にも広く閲覧できるように配慮する。

- 2) 本ガイドラインの普及・周知を図るために、簡易版や解説などを学会誌や商業的な医学雑誌や医事新聞、あるいは全国紙への掲載を目指す。
- 3) C型肝炎母子感染小児の診療ガイドラインは比較的少なく、海外でも参考資料となるように、可能であれば本ガイドラインの英文化を目指す。

## 11. 利益相反

ガイドライン作成委員、協力者、評価委員と企業との経済的な関係について、ガイドライン作成組織の編成前と公表前に各委員から利益相反（conflict of interest：COI）の申告を得た。編成前のCOIについては、診療ガイドラインの内容と関連するかを事前に吟味し、役割の決定の参考にした。経済的COIの詳細は「利益相反に関して」に記した。

アカデミックCOIへの対応として、複数の学会・研究会に作成委員の推薦を要請し、組織的COIによる意見の偏りを防ぐよう努めた。また、パブリックコメントを募集し幅広い意見を収集した。

## 文 献

- 1) 厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業 C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班。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。日本小児科学会雑誌。2005年109巻1号 Page78-9
- 2) 小島原典子・中山健夫・森實敏夫・山口直人・吉田雅博（編集）。Minds診療ガイドライン作成の手引き2017。公益財団法人日本医療機能評価機構，東京，2017。

## 利益相反に関して

C型肝炎母子感染小児の診療ガイドライン作成委員、協力者および評価委員は、診療ガイドラインに関連する企業との経済的な関係について、下記の基準で利益相反状況の申告を得た。

申告の対象期間は、2015年1月13日から2015年7月12日が作成組織編成前、2015年7月から2020年6月が公表時である（表4）。企業名は2020年3月現在の名称とした。

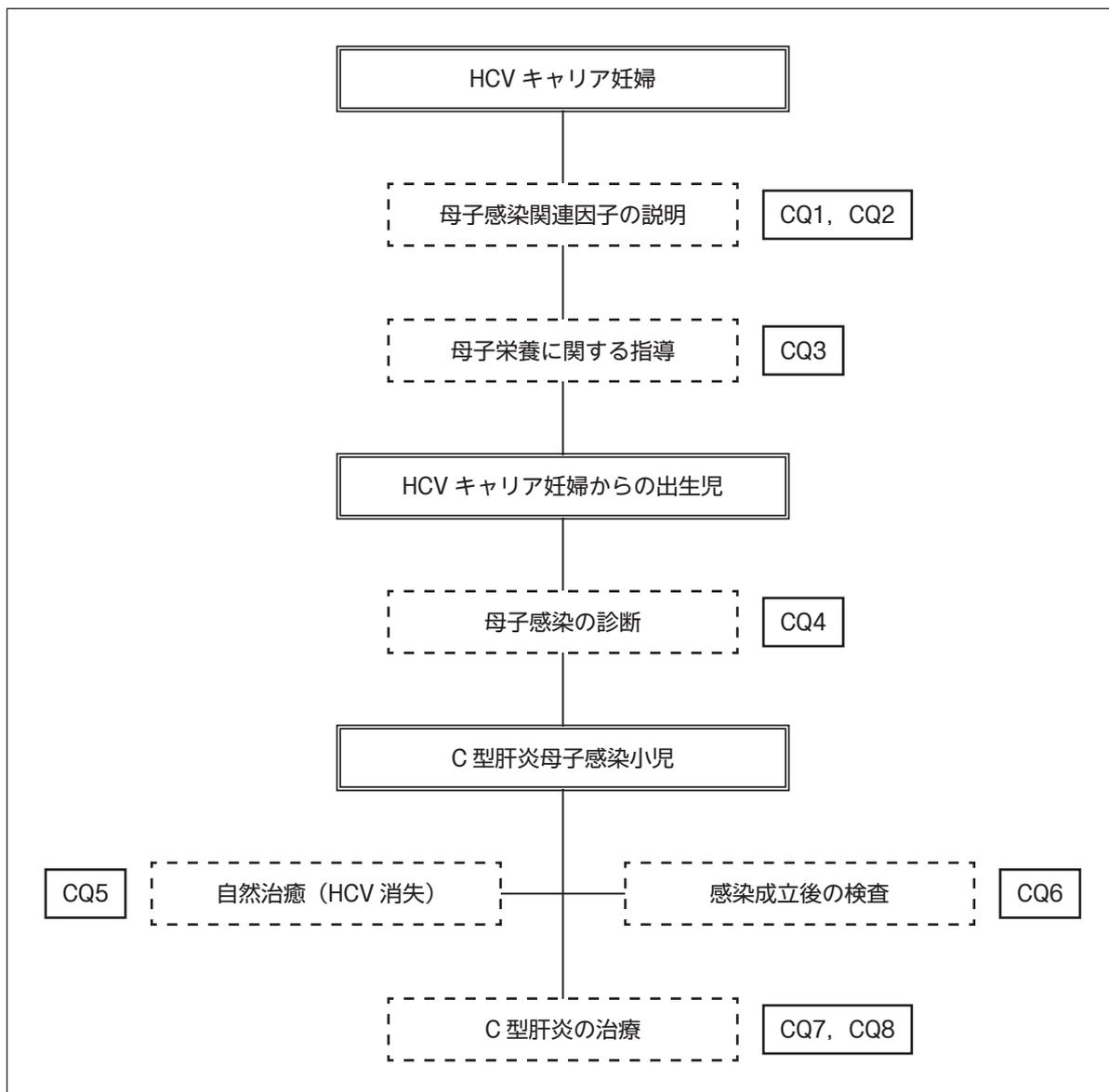
表4 経済的COI

1	なし
2	なし
3	なし

## 基準

1. 委員または委員の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者が個人として何らかの報酬を得た企業・団体。  
役員・顧問職 100万円以上／年、株 100万円以上／年、特許権使用料 100万円以上／年。
2. 委員が個人として何らかの報酬を得た企業・団体。  
講演料 50万円以上／年、原稿料 50万円以上／年、その他（旅行、贈答品等）5万円以上／年。
3. 委員の所属部門と産学連携を行っている企業・団体。  
研究費（受託・共同研究費・臨床研究）200万円以上／年、奨学（奨励）寄付金 200万円以上／年、寄附講座。

診療アルゴリズム



クリニカルクエスチョンに対するステートメント、推奨の強さ、エビデンスレベルの一覧

CQ	ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
CQ1	母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなる。		A
CQ2	C型肝炎キャリア妊婦に対して、選択的帝王切開により母子感染率は低下せず、母子感染予防目的として選択的帝王切開を行わないことを推奨する。ただし、HCV RNA量高値群のキャリア妊婦に対しては、わが国の分娩様式別母子感染率などを説明し、分娩様式について妊婦・家族の意思を尊重する。	強い推奨 (76.5%)	C
CQ3	C型肝炎キャリア妊婦から出生した児に対して、母乳栄養でも母子感染率は上昇しないため、母子感染予防の目的で人工栄養を行わないことを推奨する。	強い推奨 (82.4%)	C
CQ4	C型肝炎母子感染の診断のためには、HCV RNA 検査を生後3か月から12か月までの間に3か月以上あけて少なくとも2回行う。妊婦がHCV RNA 陰性の場合、HCV 抗体検査を生後18か月以降に行う。	強い推奨 (76.5%)	C
CQ5	C型肝炎ウイルス母子感染が成立した小児においては、その後20～30%の割合でウイルスが自然消失する。		C
CQ6	C型肝炎母子感染の小児に年1回以上の肝機能検査 (AST/ALT) を行うことを推奨する。	強い推奨 (88.2%)	C
CQ7	12歳以上の小児では、C型慢性肝炎は治療の適応がある。	強い推奨 (88.2%)	C
	12歳未満の小児では、慢性肝炎例 (ALT 値の持続高値)、または線維化が強い症例 (F2 以上) では、適宜治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (76.5%)	C
CQ8	C型肝炎ウイルスによる小児期から若年成人期の肝発癌は極めてまれであるが、基礎疾患を有する症例において発症の報告がある。小児期の肝発癌抑制をアウトカムとしたRCTはなく、小児期の抗ウイルス治療の肝発癌抑制効果は不明であるものの、白血球などの基礎疾患を有する症例では小児期の抗ウイルス治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (94.1%)	D

## 用語・略語一覧

AFP	$\alpha$ -fetoprotein	$\alpha$ -フェトプロテイン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CBC	Complete blood cell count	全血球計算
CC	Case control study	症例対照研究
CI	Confidence interval	信頼区間
CO	Cohort study	コホート研究
COI	Conflict of interest	利益相反
CPG	Clinical practice guideline	診療ガイドライン
CQ	Clinical question	クリニカルクエスション
CR	Case report	症例報告
DAAs	Direct acting antivirals	直接作用型抗ウイルス薬
FDA	U.S. Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
HCV	Hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HGV	Hepatitis G virus	G型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC	Informed consent	インフォームドコンセント
MA	Meta-analysis	メタ解析, メタ分析
NASPGHAN 注)	North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition	
OR	Odds ratio	オッズ比
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
RCT	Randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RV	Review	総説
SR	Systematic review	システマティックレビュー
SVR	Sustained virological response	ウイルス学的著効

注) 海外の学会名については日本語表記の記載なし

## 第1章 成 因

### Clinical Question 1

母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなるか？

CQ1 母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなるか？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
母体のウイルス量が多いと母子感染率が高くなる。		A

#### 【解説文】

本CQについてコホート研究(CO) 27編<sup>1)~27)</sup>, 症例対照研究(CC) 1編<sup>28)</sup>, 症例報告(CR) 1編<sup>29)</sup>, ガイドライン(CPG) 1編<sup>30)</sup>, 総説(RV) 12編<sup>31)~42)</sup>の計42編をレビューした。ランダム化比較試験(RCT)・メタ分析(MA)・システマティックレビュー(SR)は存在しなかった。

C型肝炎母子感染率については多くの報告があるが、欧米では5~6%<sup>42)</sup>(American Academy of Pediatrics 2018), 日本では、妊婦がHCV RNA陽性の場合、約10%<sup>30)</sup>(Shiraki K 2008)との報告が代表的で、5~10%程度の母子感染率と認識されている。

採用した文献の中で、母体ウイルス量が多いと母子感染率が高くなるとする報告が21編と多く<sup>1)~14) 29) 31)~36)</sup>(Tajiri H 2001, Ceci O 2001, 三善陽子 2002, Ferrero S 2003, Mast EE 2005, Syriopoulou V 2005, Hayashida A 2007a, Hayashida A 2007b, Marine-Barjoan E 2007, Ngo-Giang-Huong N 2010, 村上潤 2010, Ruiz-Extremera A

2011, Delotte J 2014, Elrazek AE 2017, Kowala-Piaskowska A 2004, Mazza C 1998, Bonacini M 2000, Hadzic N 2001, Valladares G 2010, 村上潤 2011, Floreani A 2013), 特にCOでは過半数となる14編で同じ結論となっていた。14編のCOの解析母体症例数は42~242, 9編は100症例以上であった。Mastらは米国の報告で、HCV抗体陽性妊婦242名とその児244名を調べた結果、母子感染率は4.7%で、ウイルス量が高いと母子感染率が高くなると報告した<sup>5)</sup>(Mast EE 2005)。Tajiriらは日本における研究で、HCV抗体陽性母体141名とその児147名を解析し、母子感染率は7.8%で、母体の高ウイルス量がリスク因子となることを報告した(垂直感染児のHCV RNAは $8.9 \times 10^6$  copies/mLで非感染例の $2.2 \times 10^6$  copies/mLより有意に高値)<sup>1)</sup>(Tajiri H 2001)。さらに、統計的な有意差は認めなかったが、ウイルス量が多い場合に、母子感染率が高くなる傾向はあったとする報告も10編<sup>15)~20) 28) 30) 39) 40)</sup>(Granovsky MO 1998, Garland SM 1998, Dal Molin G 2002, Paternoster DM 2008, Murakami J 2012, Garcia-Tejedor A 2015, Steining C 2003, Shiraki K 2008, Airolidi J 2006, Le Campion A 2012)採用した。

さらに、「母体のウイルス量を高ウイルス量と低ウイルス量に分けて、それぞれの母子感染率の比較を行った研究で、症例数の記載がある」8編<sup>1) 5) 7) 12) 13) 17) 19) 20)</sup>(Tajiri H 2001, Mast EE 2005, Hayashida A 2007, Ruiz-Extremera A 2011, Dal Molin G 2002, Murakami J 2012, Garcia-Tejedor A 2015)を用いたMAを新たに行った(文献により高ウイルス量としている基準は異なり、 $10^5$ - $10^7$  copies/mL)ところ、母体ウイルス量が高い場合には母子感染のリスクが高いという結果が得られた(図1: リスク比 6.64, 95% CI 3.46-12.71)。

一方で、母体ウイルス量と母子感染率には関連がな

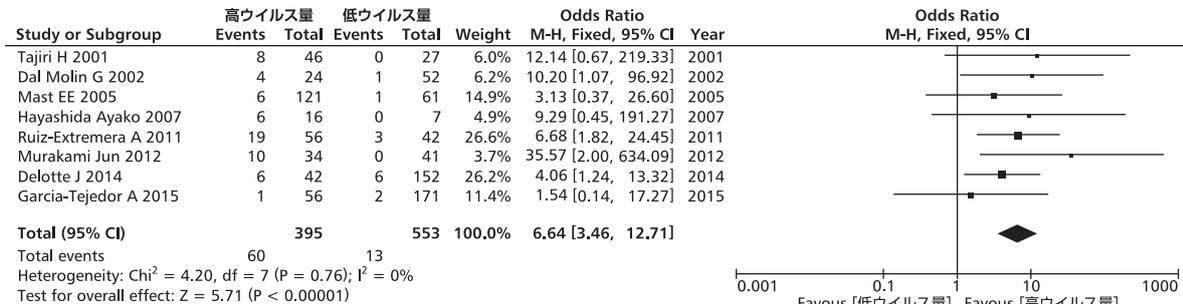


図1 母体 HCV RNA 量と母子感染率のメタ解析

かったとする論文は9編<sup>21)~27)41)42)</sup>(Xiong SK 1998, Papaevangelou V 1998, Mazza C 1998, 熊曙康 1998, 稲葉憲之 2003, 池田綾子 2004, Saez A 2004, Resti M 2003, Baker RD 2015) あるが, それらの文献にはHCV RNAを半定量的に検討しているもの<sup>21)24)25)</sup>(Xiong SK 1998, 熊曙康 1998, 稲葉憲之 2003)やHepatitis G virus (HGV)との共感染における報告<sup>26)</sup>(池田綾子 2004)を含んでいた。症例数の多いCO<sup>25)</sup>(稲葉憲之 2003)は1編のみであり, C型肝炎キャリア妊婦78名とその出生児105名を調べ, ウイルス量の増加が母子感染を増加させるわけではなかったと報告した。

以上より, 採用文献全体の評価およびMAの結果からは, 母体ウイルス量が多いと母子感染率が高くなることの信頼性が高いと結論づけた。妊婦のウイルス量については, 高ウイルス量の定義はHCV RNA  $10^5$ - $10^7$  copies/mL以上としている文献が多かったが, その定義は幅があり, 垂直感染リスクとなる母体ウイルス量を定義するのは困難と考えられた。

### 引用文献

- 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. (CO)
- Ceci O, Margiotta M, Marelllo F, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 570-5. (CO)
- 三善陽子, 沢田 敦, 古座岩宏輔, 他. C型肝炎母子感染の前方視的研究 感染率及び関連因子の検討. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 2002; 16: 29. (CO)
- Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 229-34. (CO)
- Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005; 192: 1880-1889. (CO)
- Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 350-3. (CO)
- Hayashida A, Inaba N, Oshima K, 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 Gynaecol Res* 2007; 33: 417-22. (CO)
- Hayashida A, Inaba N, Oshima K, et al. Re-evaluation of clinical significance of HCV mother-to-child transmission (MTCT) based on our own two prospective studies divided by periods, and the new risk factors for HCV MTCT. *日本産科婦人科学会雑誌* 2007; 59: 780. (CO)
- Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordanengo V, et al. HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? 2007; 21: 1811-5. (CO)
- Ngo-Giang-Huong N, Jourdain G, Sirirungsi W, et al. Human immunodeficiency virus-hepatitis C virus co-infection in pregnant women and perinatal transmission to infants in Thailand. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e602-7. (CO)
- 村上 潤, 飯塚俊之, 長田郁夫, 他. 鳥取県におけるC型肝炎ウイルス陽性妊婦の経年的推移と母子感染危険因子の検討. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114: 247. (CO)
- Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gómez JA, Salmerón-Ruiz MA, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011; 53: 1830-8. (CO)
- Delotte J, Barjoan EM, Berrébi A, et al. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 664-70. (CO)
- Elrazek AE, Amer M, Hawary B, et al. Prediction of HCV vertical transmission: What are factors should be optimized using data mining computational analysis. *Liver Int* 2017; 37: 529-33. (CO)
- Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102: 355-9. (CO)
- Garland SM, Tabrizi S, Robinson P, et al. Hepatitis C--role of perinatal transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 424-7. (CO)
- Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 2002; 67: 137-42. (CO)
- Paternoster DM, Belligoli A, Ngaradombe NK, et al. Endogenous interferon-alpha level is increased in hepatitis C virus (HCV) -positive pregnant women. *J Clin Gastroenterol* 2008; 50: 204-7. (CO)
- Murakami J, Nagata I, Iitsuka T, et al. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatol Res* 2012; 42: 648-657. (CO)
- Garcia-Tejedor A, Maiques-Montesinos V, Diago-Almela VJ, et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 173-177. (CO)
- Xiong SK, Okajima Y, Ishikawa K, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: risk factors and infantile

prognosis. J Obstet Gynaecol Res 1998; 24: 57-61. (CO)

22) Papaevangelou V, Pollack H, Rochford G, et al. Increased transmission of vertical hepatitis C virus (HCV) infection to human immunodeficiency virus (HIV) -infected infants of HIV- and HCV-coinfected women. J Infect Dis 1998; 178: 1047-52. (CO)

23) Mazza C, Ravaggi A, Rodella A, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus (HCV) infection. Study Group for Vertical Transmission. J Med Virol 1998; 54: 12-9. (CO)

24) 熊 曙康, 石川和明, 田中壮一郎, 他. C型肝炎ウイルス 母子感染のリスクファクターと夫婦間感染の可能性. 日本産婦人科感染症研究会学術講演会記録集 1998; 15: 47-8. (CO)

25) 稲葉憲之, 大島教子, 西川正能, 他. C型肝炎ウイルス 母子感染としてのHCV. 産婦人科の実践 2003; 52: 901-6. (CO)

26) 池田綾子, 西川正能, 岡崎隆行, 他. HCV 母子感染リスク 因子 特にG型肝炎ウイルス母子感染と比較して. HCV 母子感染リスク 因子 特にG型肝炎ウイルス母子感染と比較して. 日本産婦人科感染症研究会学術講演会記録集 2004; 22: 49-54. (CO)

27) Saez A, Losa M, Lo Iacono O, et al. Diagnostic and prognostic value of virologic tests in vertical transmission of hepatitis C virus infection: results of a large prospective study in pregnant women. Hepatogastroenterology 2004; 51: 1104-8. (CO)

28) Steininger C, Kundi M, Jatzko G, et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. J Infect Dis 2003; 187: 345-51. (CC)

29) Kowala-Piaskowska A, Figlerowicz M, Mozer-Lisewska I, et al. Prediction of HCV vertical transmission: What are factors should be optimized using data mining computational analysis. Hepatol Res 2004; 30: 137-40. (CR)

30) Shiraki K, Ohto H, Inaba N, et al. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. Pediatr Int 2008; 50: 138-40. (CPG)

31) Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. Arch Intern Med 2000; 160: 3365-73. (RV)

32) Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001; 84: F201-4. (RV)

33) Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. Ann Hepatol 2010; 9 Supple: 92-7. (RV)

34) 村上 潤, 長田郁夫. C型肝炎 C型肝炎ウイルス感染とその予防対策 C型肝炎ウイルス母子感染および家庭内感染とその予防対策. 日本臨床 2011; 69 増刊 4: 122-7. (RV)

35) Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. World J

Gastroenterol 2013; 19: 6714-20. (RV)

36) Resti M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31: 489-93. (RV)

37) Conte D, Colucci A, Minola E, et al. Clinical course of pregnant women with chronic hepatitis C virus infection and risk of mother-to-child hepatitis C virus transmission. Dig Liver Dis 2001; 33: 366-71. (RV)

38) Airoidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2006; 61: 666-72. (RV)

39) Le Champion A, Larouche A, Fauteux-Daniel S, et al. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. Viruses 2012; 4: 3531-50. (RV)

40) Resti M, Bortolotti F, Vajro P, et al. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. Dig Liver Dis 2003; 35: 453-7. (RV)

41) Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. Curr Opin Pediatr 2015; 27: 614-8. (RV)

42) American Academy of Pediatrics: Hepatitis C. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases 31st ed. Itasca, IL, 2018; 428-434. (RV)

## Clinical Question 2

母子感染予防目的として選択的帝王切開を推奨するか？

CQ2 母子感染予防目的として選択的帝王切開を推奨するか？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
C型肝炎キャリア妊婦に対して、選択的帝王切開により母子感染率は低下せず、母子感染予防目的として選択的帝王切開を行わないことを推奨する。ただし、HCV RNA量高値群のキャリア妊婦に対しては、わが国の分娩様式別母子感染率などを説明し、分娩様式について妊婦・家族の意思を尊重する。	強い推奨 (76.5%)	C

### 【解説文】

本CQに対して帝王切開と母子感染率との関連を検討した9編を抽出した。母子感染をアウトカムとした

RCT 研究はなく、その内訳は MA1 編<sup>1)</sup>、SR3 編<sup>2)~4)</sup>、CO4 編<sup>5)~8)</sup>、CPG1 編<sup>9)</sup>であった。

SR3 編のうち1編は Cochrane Review であり、C 型肝炎母子感染リスクを減少させる分娩方法に関する RCT は存在しないとの報告であった<sup>2)</sup> (McIntyre PG 2006)。米国からの SR 論文<sup>3)</sup> (Cottrell EB 2013) は、選択的帝王切開および経膈分娩に対し緊急帝王切開を比較した観察研究4編および帝王切開と経膈分娩を比較した観察研究11編を検討していた。4編中1編で選択的帝王切開術による母子感染リスクが有意に低下したとの結果であった。残る3編では、分娩方法によって感染率に有意差を認めなかった。帝王切開と経膈分娩の比較では、11編中1編のみ帝王切開により母子感染リスクが有意に低下したとの結果であり、それ以外の論文では有意差を認めなかった。

衣笠らの SR は、日本国内の研究と海外の研究についてそれぞれ検討されていた<sup>4)</sup> (衣笠万里 2013)。国内の3編(観察研究)のうちの1編で、特に HCV RNA 高値の母体において、有意に選択的帝王切開に伴う感染率が低いとの結果であった<sup>5)</sup> (Murakami J 2012)。それ以外の2編では有意差を認めなかった<sup>6)7)</sup> (Hayashida A 2007, Tajiri H 2001) が、Hayashida らの研究では HCV RNA 高値の母体において経膈分娩では50% (6/12) で母子感染が成立、一方選択的帝王切開術では0% (0/4) であり、有意差が出なかったのは症例数が少なかったためである可能性が残された<sup>6)</sup> (Hayashida A 2007)。海外のデータは前出の SR とほぼ対象研究が一致していた。

MA および SR の報告以降でスペインの単施設から比較的規模の大きい CO が1編報告されている<sup>8)</sup> (Garcia-Tejedor A 2015)。711 組の C 型肝炎の母子ペアが対象で、母子感染率は分娩方法で有意差を認めない (P=0.25) との結果であった。また、同論文では、母子感染は母体ウイルス量 > 615 copies/mL (2.79 log copies/mL)、分娩時の侵襲的的手法、会陰切開が母子感染の高リスクとの結果であった (それぞれ OR9.3 [95% CI: 1.11-78.72], OR10.1 [95% : 2.6-39.02], OR4.2 [95% CI: 1.2-14.16])。

帝王切開の合併症について検討された報告はなく、一般的な帝王切開の合併症リスクを上回るものはないと考えられた。

「産婦人科診療ガイドライン産科編 2020」<sup>9)</sup> では、母子感染予防を目的として C 型肝炎キャリア妊婦に帝王切開を勧める必要はないが、HCV RNA 量高値群のキャリア妊婦に対しては以下 1)~4) を含む情報を

妊婦と医師で共有した上で、妊婦・家族の意志(分娩様式について)を尊重してもよいとされている。

- 1) HCV キャリアが高ウイルス量の場合は、予定帝王切開分娩が母子感染を減少させる可能性がある
- 2) 母子感染例の約3割は3歳頃までに自然に HCV-RNA 定量検査が陰性となるので原則として3歳までは治療を行わない。陽性児にはインターフェロン療法で半数は HCV を排除できる
- 3) HCV が臨床で問題となるのは数十年後であるので、母子感染したとしても近年導入された直接型抗ウイルス薬 (direct acting antivirals; DAA) による治療を行うことで高率に血中 HCV-RNA の持続陰性化が得られることが期待される
- 4) DAA の妊婦への投与はまだ臨床研究の段階であり、現時点では母子感染予防目的の使用は推奨されない

## 引用文献

- 1) Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HI- mothers: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2011; 283: 255-60. (MA)
- 2) McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD005546. (SR)
- 3) Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2013; 158: 109-13. (SR)
- 4) 衣笠万里, 玉井華子, 卞祖平, 清水卓, 神崎徹. 帝王切開術は C 型肝炎ウイルス母子感染予防に有効か? 日本周産期・新生児医学会雑誌 2013; 49: 925-30. (SR)
- 5) Murakami J, Nagata I, Iitsuka T, Okamoto M, Kaji S, Hoshika T, Matsuda R, Kanzaki S, Shiraki K, Suyama A, Hino S. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. Hepatology Research 2012; 42: 648-57. (CO)
- 6) Hayashida A, Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Hayashida S, Negishi M, Inaba F, Inaba M, Fukasawa I, Watanabe H, Takamizawa H. 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 Gynaecol Res 2007; 33: 417-22. (CO)

- 7) Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 10-4. (CO)
- 8) Garcia-Tejedor A, Maiques-Montesinos V, Diago-Almela VJ, Pereda-Perez A, Alberola-Cunat V, Lopez-Hontangas JL, Perales-Puchalt A, Perales A. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 173-7. (CO)
- 9) CQ607 妊娠中に HCV 抗体陽性が判明した場合は？ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2020. PP.311-12. (CPG)

### Clinical Question 3

母子感染予防目的として人工栄養を推奨するか？

CQ3 母子感染予防目的として人工栄養を推奨するか？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
C型肝炎キャリア妊婦から出生した児に対して、母乳栄養でも母子感染率は上昇しないため、母子感染予防の目的で人工栄養を行わないことを推奨する。	強い推奨 (82.4%)	C

#### 【解説文】

本CQに対する母子感染をアウトカムとしたRCTはなく、CO15編<sup>1)~15)</sup>、SR3編<sup>16)~18)</sup>をレビューした。

1編を除き、すべての文献で、母乳栄養は母子感染に有意な関連はなく、人工栄養を推奨するものではなかった。しかし、ほとんどの文献で症例数が少なく、交絡因子の調整ができていなかった。その中で、症例数が大きい文献<sup>1)~3)6)7)14)</sup> (European Pediatric Hepatitis C Virus Network. 2005, European Pediatric Hepatitis C Virus Network. 2001, Gibb D 2000, Mast EE 2005, Syriopoulou V 2005, Resti M 2002)では、リスク因子(性別、在胎週数、分娩様式、HIV感染の有無)で調整した多変量解析を行っており、母乳栄養は母子感染に有意な関連はないと結論づけている。それでも、検出力を満たした十分な症例数を対象にした文献は存在しなかった。

BholaらのSRでは、8編の観察研究と3編の大規模

コホート研究から1,854例のHCV RNA陽性妊婦から出生した児を抽出し、追跡期間18か月または24か月の時点における母子感染率は母乳栄養で6.9% (32/465例)、人工栄養で6.0% (67/1,111例)であり、母乳栄養児と人工栄養児で差はみられないと結論している<sup>17)</sup> (Bhola K 2007)。

唯一、母乳栄養のリスクを示唆する報告として、KumarらはHCV抗体陽性でHIV陰性の妊婦65例から出生した児を母乳栄養し、臍帯血、生後1, 3, 6, 9, 12か月でHCV RNAを測定した。C型肝炎が症候性の授乳婦5例中3例で母子感染を認め、3例はいずれも選択的帝王切開による分娩であり、生後すぐはHCV RNAは陰性で、母体が症候性になった生後5-6か月に初めてHCV RNAが陽性になったため、母乳による母子感染と結論されている。一方、非症候性授乳婦60例では、母子感染は認めず、一律に母乳栄養を禁忌にするものでなく、母親が非症候性肝炎であれば母乳栄養は可能としている<sup>15)</sup> (Kumar R 1998)。

以上のエビデンスに基づき、HCV抗体陽性もしくはHCV RNA陽性の母体から出生した児において、人工栄養が母子感染率を下げるとする益の論文はなく、母子感染の予防として人工栄養を推奨することはできないと結論した。

ただし、本CQに対する質の高いRCTは存在しないため、強いエビデンスとして推奨は困難である。一方で、観察研究は、ほとんどが前向き研究であり、一定の推奨をすることが可能と思われた。しかし、これら観察研究には、非直接性・バイアスリスクも存在する。対象は、日本人の文献は1編<sup>8)</sup> (Tajiri H 2001)で、ほとんどがイタリアを中心としたヨーロッパからの報告であった。また、対象のばらつき(HCV抗体陽性妊婦、HCV血症妊婦、HCVおよびHIV同時感染妊婦)が存在し、非直接性が認められた。また、転帰として、母子感染の診断基準は、現在のスタンダードを満たさない文献も存在した。また、主要転帰として、栄養方法による母子感染を設定していない文献もあり、非直接性が認められた。バイアスリスクに関しては、検出力を満たした十分な症例数を対象にした文献は存在しなかった。また、他の母子感染のリスク因子(母体HIV同時感染の有無、母体HCV血症の有無、分娩様式、児の性別)で調整した多変量解析を行っている文献も5編<sup>1)2)6)7)14)</sup> (European Pediatric Hepatitis C Virus Network. 2005, European Pediatric Hepatitis C Virus Network. 2001, Mast EE 2005, Syriopoulou V 2005, Resti M 2002)存在したが、ほと

んどの文献がこれらの交絡因子を加味した検討ではなかった。非一貫性はほとんどなく、1編を除いて、母子感染予防として人工栄養を推奨するものはなかった。

母乳中のHCV RNA検出をアウトカムとした検討に関しては、RCTはなく、CO7編<sup>6)12)13)19)~22)</sup>(Mast EE 2005, Lin HH 1995, Polywka S 1999, 氏家二郎 1998, Garland SM 1998, Polywka S 1997, Spencer JD 1997), CPG1編<sup>23)</sup>(Gillett P 1996)をレビューした。報告によって母乳中のHCV RNAの検出の有無は異なり、母乳中HCV RNA陽性は4編でその頻度は20~51.4%<sup>6)12)19)23)</sup>(Mast EE 2005, Lin HH 1995, 氏家二郎 1998, Gillett P 1996), 陰性が4編<sup>13)20)~22)</sup>(Polywka S 1999, Garland SM 1998, Polywka S 1997, Spencer JD 1997)であった。本CQの代理転帰であり、ステートメントへの記載は困難と判断した。

乳頭亀裂による出血を伴う場合には、母子間の水平感染の可能性を否定できないため、授乳を控える対応が通常行われている。また、直接作用型抗ウイルス薬(direct acting antivirals; DAAs)の授乳中の母体への投与は、「動物実験(ラット)で本剤成分が乳汁中へ移行することが確認されているため、授乳中の婦人への投与は避け、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること」と添付文書に記載されており、これに準ずる。

## 引用文献

- 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. (CO)
- European Pediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *BJOG* 2001; 108: 371-7. (CO)
- 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. (CO)
- Xiong SK, Okajima Y, Ishikawa K, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: risk factors and infantile prognosis. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24: 57-61. (CO)
- Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1121-4. (CO)
- Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis* 2005; 192: 1880-9. (CO)
- Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 350-3. (CO)
- 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: 10-4. (CO)
- Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, et al. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Intervirology* 1998; 41: 208-12. (CO)
- Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998; 317: 437-41. (CO)
- Pipan C, Amici S, Astori G, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in low-risk pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 116-20. (CO)
- Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995; 126: 589-91. (CO)
- Polywka S, Schroter M, Feucht HH, et al. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1327-9. (CO)
- Resti M, Azzari C, Galli L, et al. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002; 185: 567-72. (CO)
- Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998; 29: 191-7. (CO)
- Cottrell EB, Chou R, Wasson N, et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013; 158: 109-13. (SR)
- Bhola K, McGuire W. Does avoidance of breast feeding reduce mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection? *Arch Dis Child* 2007; 92: 365-6. (SR)
- Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223-9. (SR)
- 氏家二郎, 他. HCV母子感染における母乳栄養の意義に関する検討. *福島医学雑誌* 1998; 48: 54-5. (CO)
- Garland SM, Tabrizi S, Robinson P, et al. Hepatitis C-role of perinatal transmission. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 424-7. (CO)
- Polywka S, Feucht H, Zollner B et al. Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 121-

4. (CO)
- 22) Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997; 4: 395-409. (CO)
- 23) Gillett P, Hallam N, Mok J. Vertical transmission of hepatitis C virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 549-52. (CPG)

## 第2章 診断

### Clinical Question 4

C型肝炎母子感染の診断にはいつ、どの検査を行うべきか？

CQ4 C型肝炎母子感染の診断にはいつ、どの検査を行うべきか？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
C型肝炎母子感染の診断のためには、HCV RNA 検査を生後3か月から12か月までの間に3か月以上あけて少なくとも2回行う。妊婦がHCV RNA 陰性の場合、HCV 抗体検査を生後18か月以降に行う。	強い推奨 (76.5%)	C

#### 【解説文】

本CQに対して、C型肝炎かつ母子感染かつ（HCV RNA またはHCV 抗体または自然経過）で検索を行い、二次スクリーニングされた論文の中から58編を検討した。RCT 及びMAはなく、CPG2編<sup>1)2)</sup>、RV11編<sup>3)16)~25)</sup>、SR1編<sup>4)</sup>、CO10編<sup>5)~14)</sup>、CR1編<sup>15)</sup>をレビューした。

C型肝炎母子感染の診療に関してイタリアと日本からガイドラインが出されている。2003年にイタリア小児消化器肝臓学会から出されたガイドラインでは、C型肝炎母子感染は生後3か月からHCV RNA 検査を行い生後12か月までに2回陽性となるか、HCV 抗体が18か月を超えて陽性の場合に診断されるとなっている<sup>1)</sup> (Resti M 2003)。日本からは2008年

『Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants』<sup>2)</sup> (Shiraki K 2008)の中で、HCV RNA 陽性妊婦からの出生児に対して生後3~4か月でAST、ALT、HCV RNA を測定する。HCV RNA が陽性であれば、6か月ごとにHCV RNA を検査し陽性の場合は持続感染と診断する。一方、生後3~4か月でHCV RNA が陰性の場合は生後6、12か月にHCV RNA を検査しそれらも陰性で、かつ18か月でHCV 抗体が陰性の場合にはC型肝炎母子感染非成立と診断するとなっている。これらのガイドラインをもとに検証を行った。

成人ではHCV 抗体陽性例はHCV 感染と診断され、HCV RNA も陽性であれば持続感染、HCV RNA が陰性であれば既感染と診断している<sup>3)</sup> ([http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/c\\_gata.html](http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/c_gata.html))。しかしながら、乳幼児期には母体からの移行抗体が存在するため、HCV 抗体のみでは診断することができない。C型肝炎母子感染の初期の診断にはHCV RNA の陽性を確認する必要がある。C型肝炎母子感染の診断をする場合、3つの状態：①持続感染、②一過性感染（1回以上HCV RNA 検査が陽性であったが、その後陰性になった例）、③感染非成立を考える必要がある。

C型肝炎母子感染においてHCV RNA が陽性になる時期に関して、SR<sup>4)</sup> (Thomas SL 1997)では、感染例（HCV RNA が2回以上陽性になった例）でHCV RNA が陽性となったのは1か月まで74.8%、3か月まで88.8%であった。また、C型肝炎母子感染100症例以上を報告している前方視的研究の文献を検討した<sup>5)6)</sup> (Polywka S 2006, European Pediatric Hepatitis C Virus Network 2005)。ヨーロッパ小児C型肝炎ネットワークに登録された症例のCO<sup>5)</sup> (Polywka S 2006)において、193例のC型肝炎母子感染例（生後18か月以降にHCV 抗体が陽性となった例）で、HCV RNA 検査を出生時、1、3、6、9か月に行った結果では、HCV RNA 検査の感度は出生時22%、1か月79%、3か月75%、6か月85%、9か月70%、特異度はいずれも98%であった。この報告では生後1か月以降のHCV RNA 検査が推奨されている。同じくヨーロッパ小児C型肝炎ネットワークに登録されたCO<sup>6)</sup> (European Pediatric Hepatitis C Virus Network 2005)では、C型肝炎単独母子感染240例（HCV RNA 検査が2回以上陽性または18か月以降のHCV 抗体陽性でHIVの共感染のない例）において、出生時、生後6週、3、6、9、12か月、それ以降は6か月ごとにHCV RNA を検査した。それによると、出生時から持

続して HCV RNA 陽性である例は 44%，一度も HCV RNA 陽性を認めないが 18 か月以降も HCV 抗体陽性である例 7%，残り 49% が陰性・陽性が混在している例であった。そして持続感染と診断された年齢は中央値 3.1 か月であった。

また、臍帯血の HCV RNA 検査について言及している文献は 3 つ存在した<sup>7)~9)</sup> (Spencer JD 1997, Sasaki N 1997, Granovsky MO 1998)。臍帯血の HCV RNA 検査が陽性の 6 例、11 例、3 例のうち、児血での HCV RNA が陽性となった症例はそれぞれ 0 例、1 例、0 例であり、臍帯血での HCV RNA 検査は母子感染診断に有用でないという結論であった。

HCV 抗体陽性母体から出生した児の HCV 抗体の推移に関して、SR<sup>4)</sup> (Thomas SL 1997) では HCV RNA 陰性児 297 例を検討し、生後 18 か月に HCV 抗体陽性であったのは 3 例であった。CO の中で、HCV 抗体陽性母体からの出生し HCV RNA が陰性であった児 100 例以上の前方視的研究で HCV 抗体の消失を記載した文献は 6 編<sup>9)~14)</sup> (Granovsky MO 1998, Ferrero S 2003, Healy CM 2001, Conte D 2000, Shebl FM 2009, Resti M 1998) あった。各ポイントを記載すると、HCV RNA 陰性児 183 例が 18 か月で全例 HCV 抗体陰性であった<sup>10)</sup> (Ferrero S 2003)、HCV RNA 陰性児 162 例が 18 か月で全例 HCV 抗体陰性であった<sup>11)</sup> (Healy CM 2001)、HCV RNA 陰性児 147 例中 1 例のみが 18 か月で HCV 抗体陽性であった<sup>12)</sup> (Conte D 2000)、HCV RNA 陰性児 115 例が 18 か月で全例 HCV 抗体陰性であった<sup>9)</sup> (Granovsky MO 1998)、HCV RNA 陰性児 296 例が 14 ~ 16 か月で全例 HCV 抗体陰性であった<sup>13)</sup> (Shebl FM 2009)、また、HCV RNA 陽性母体から出生した HCV RNA 陰性児 246 例では 19 ~ 20 か月で全例 HCV 抗体陰性で、HCV RNA 陰性母体から出生の HCV RNA 陰性児 117 例では 15 ~ 16 か月で全例 HCV 抗体陰性であった<sup>14)</sup> (Resti M 1998) というように報告されている。以上より、感染非成立児でも生後 18 か月の HCV 抗体が陰性になっていない症例があるが、1% 程度とわずかである。HCV RNA 陰性でかつ生後 18 か月以降の HCV 抗体陰性を感染非成立と判断することが妥当と考える。

一方で、持続感染が成立した症例において一過性に HCV 抗体が陰性化した後再度陽転化する例があることが報告されている<sup>13)15)</sup> (Shebl FM 2009, 氏家二郎 1993)。持続感染例の 18 か月以前の HCV 抗体の判断には注意が必要である。

以上のデータ及び各国のデータを基にして C 型肝

炎母子感染の診断に関してレビューが出されている。アメリカからは 6 編<sup>16)~21)</sup> (Baker RD 2015, Wen JW 2014, Arshad M 2011, Lam NC 2010, Powell M 2010, Airoidi J 2006) あり、HCV RNA 検査を生後 1 ~ 2 か月以降<sup>16)18)</sup> (Baker RD 2015, Arshad M 2011) または 2 ~ 6 か月<sup>17)19)~21)</sup> (Wen JW 2014, Lam NC 2010, Powell M 2010, Airoidi J 2006) にいずれも 2 回行い、15 ~ 18 か月以降に HCV 抗体を確認するとなっている。イギリスからは HCV RNA 検査は生後 4 か月以降<sup>22)</sup> (Hadzic N 2001) または 1 ~ 3 か月以降<sup>23)</sup> (Davison SM 2006) にいずれも 2 回行い、18 か月以降に HCV 抗体を検査するとレビューされている。イタリアからは HCV RNA 検査は生後 3 か月以降 3 か月以上あけて 2 回以上行い、18 か月以降に HCV 抗体を検査するとなっている<sup>24)</sup> (Indolfi G 2009)。カナダからは生後 2 か月以降に 3 ~ 4 か月の間隔をあけて HCV RNA 検査を 2 回行い、18 か月以降に HCV 抗体を検査するとなっている<sup>25)</sup> (Roberts EA 2002)。

以上より、C 型肝炎母子感染の診断については、以前のガイドラインも踏まえ<sup>2)</sup> (Shiraki K 2008)、生後 3 ~ 12 か月に 3 か月以上あけて 2 回以上の HCV RNA 検査を行う。HCV RNA 検査が 2 回以上陽性の場合を持続感染、陽性であったが持続的に陰性に転じた場合は一過性感染と考える。さらに、生後 18 か月以降に HCV 抗体を検査し、それまでの HCV RNA 検査が陰性でかつ HCV 抗体も陰性の場合には感染非成立と考える。それまでの HCV RNA 検査が陰性であっても、18 か月以降に HCV 抗体の陽性が持続する場合は既感染（一過性感染があった）を考え、HCV 抗体を 6 か月ごとにフォローする。

C 型肝炎母子感染の診断のためには生後 3 ~ 12 か月に 3 か月以上あけて 2 回以上の HCV RNA 検査と生後 18 か月以降の HCV 抗体検査を行う。

## 引用文献

- 1) Resti M, Bortolotti F, Vajro P, Maggiore G. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 453-7. (CPG)
- 2) Shiraki Kazuo, Ohto Hitoshi, Inaba Noriyuki, Fujisawa Tomoo, Tajiri Hitoshi, Kanzaki Susumu, Matsui Akira, Morishima Tsuneo, Goto Kenji, Kimura Akihiko, Hino Shigeo. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatrics International* 2008; 50: 138-140. (CPG)
- 3) [http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/c\\_gata.html](http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/c_gata.html) Dec.

24, 2019. (RV)

- 4) Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. Use of polymerase chain reaction and antibody tests in the diagnosis of vertically transmitted hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:711-9. (SR)
- 5) Polywka S, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J Med Virol* 2006; 78: 305-10. (CO)
- 6) European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 45-51. (CO)
- 7) Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, Cossart YE. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997; 4: 395-409. (CO)
- 8) Sasaki N, Matsui A, Momoi M, Tsuda F, Okamoto H. Loss of circulating hepatitis C virus in children who developed a persistent carrier state after mother-to-baby transmission. *Pediatr Res* 1997; 42: 263-7. (CO)
- 9) Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE, Landesman SH, Rubinstein A, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102: 355-9. (CO)
- 10) Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 229-34. (CO)
- 11) Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, Dooley S, Hall WW, Beckett M, Clarke TA, White MJ, Gorman WA, Butler KM. Outcome of infants born to hepatitis C infected women. *Ir J Med Sci* 2001; 170: 103-6. (CO)
- 12) Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. 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* 2000; 31: 751-5. (CO)
- 13) Shebl FM, El-Kamary SS, Saleh DA, Abdel-Hamid M, Mikhail N, Allam A, El-Arabi H, Elhenawy I, El-Kafrawy S, El-Daly M, Selim S, El-Wahab AA, Mostafa M, Sharaf S, Hashem M, Heyward S, Stine OC, Magder LS, Stoszek S, Strickland GT. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. *J Med Virol* 2009; 81: 1024-31. (CO)
- 14) Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998; 317: 437-41. (CO)

- 15) 氏家二郎, 山際一浩, 鈴木 仁, 他. 日本新生児学会雑誌 HCV 母児感染に関する検討 (第1報). 1993; 29: 507-512. (CR)
- 16) Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 614-8. (RV)
- 17) Wen JW, Haber BA. Maternal-fetal transmission of hepatitis C infection: what is so special about babies? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 278-82. (RV)
- 18) Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period—are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat* 2011; 18: 229-36. (RV)
- 19) Lam NC, Gotsch PB, Langan RC. Caring for pregnant women and newborns with hepatitis B or C. *Am Fam Physician* 2010; 82: 1225-9. (RV)
- 20) Powell M, Bailey J, Maggio LA. Clinical inquiries. How should you manage children born to hepatitis C-positive women? *J Fam Pract* 2010; 59: 289-90. (RV)
- 21) Airoidi J, Berghella V. Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 666-72. (RV)
- 22) Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001; 84: F201-4. (RV)
- 23) Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006; 91: 781-5. (RV)
- 24) Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009; 81: 836-43. (RV)
- 25) Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36: S106-13. (RV)

**Clinical Question 5**

C型肝炎母子感染の小児に自然治癒 (HCV 消失) する例はあるか？

CQ5 C型肝炎母子感染の小児に自然治癒 (HCV 消失) する例はあるか？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
C型肝炎ウイルス母子感染が成立した小児においては、その後20～30%の割合でウイルスが自然消失する。		C

**【解説文】**

C型肝炎の母子垂直感染には、短期間のみHCV RNAが検出される一過性感染と6か月以上に渡り

HCV RNA が検出される持続感染がある。後者を母子感染成立例とするが、その中に自然ウイルス消失例がみられる。本CQはC型肝炎母子肝炎の小児における自然経過に関するものであるが、自然治癒をアウトカムとした検討の中にRCT研究を始めとする介入試験はなく、SR、MAも存在しない。RV3編<sup>1)~3)</sup>、COの7編<sup>4)~10)</sup>を選んでレビューした。

本CQに関する研究の7編はすべてCOであり、7編中5編が前向き研究、残り2編は後向き研究であった。7編の持続感染例の対象患者数は9~240例であり、うち3編では持続感染例の母数が20例以下(9~19例)と少なかった。これらのCOは、カナダからの1編を除くと全てがイタリアを中心としたヨーロッパからの報告であった。さらに対象の背景因子にばらつき(HCV抗体陽性妊婦、HCV血症妊婦、HIV同時感染妊婦)が存在した。また、主要転帰としてウイルスの自然消失を設定していない文献を7編中に4編認めた。以上のように、対象症例数、研究地域、対象の背景因子、主要転帰の設定において不均一性が認められた。

症例数が多い3つの文献<sup>8)~10)</sup>(Resti M 2003, European Paediatric Hepatitis C Virus Network 2005, Garazzino S 2014)においても、背景因子(性別、分娩様式、HIV同時感染妊婦、HCV遺伝子型、母乳栄養)について多変量解析は行われておらず、自然ウイルス消失に有意に関与する因子は解明されていない。C型肝炎母子肝炎小児におけるHCV RNA消失に対する*interleukin 28B*遺伝子多型の関与を検討した文献<sup>6)</sup>(Ruiz-Extremera A 2011)があるが、一過性感染(HCV RNA検出が短期間)と持続感染とを比較した報告であり、母子感染成立例における自然ウイルス消失例については検討されていなかった。

C型肝炎母子感染成立例におけるウイルスの自然消失率は、記載のあった6編<sup>4)5)7)~10)</sup>(Zuccotti GV 2004, Yeung LT 2007, Farmand S 2012, Garazzino S 2014, European Paediatric Hepatitis C Virus Network 2005, Resti M 2003)において9~31%と幅があり、前方視的観察では9%、19%、21%、26%、後方視的観察では30%、31%であった。とくに症例数の多い3つの前方視的観察では19~26%であった。ウイルス消失の年齢は、前方視的観察では12~132か月(1.0~11.0歳)、後方視的観察では1.2~6.7歳であり、前方視的研究の方がより年長になってからもウイルス消失例が観察されていた。これは研究デザインの違いによるものであろう。ゲノタイプは5編<sup>4)5)7)~9)</sup>(Zuccotti

GV 2004, Yeung LT 2007, Farmand S 2012, Garazzino S 2014, European Paediatric Hepatitis C Virus Network 2005)で検査されており、1つの文献<sup>8)</sup>(Garazzino S 2014)においては3型に自然ウイルス消失例が多い傾向がみられたが、それぞれのゲノタイプの症例数が少ないため有意な結果が得られなかった。

RVの3編<sup>1)~3)</sup>(Tovo PA 2005, Arshad M 2011, Serranti D 2011)ではそれぞれCOを2編ずつ引用してC型肝炎ウイルス母子感染成立例におけるHCV RNA自然消失について記載があった<sup>5)9)~12)</sup>(Yeung LT 2007, European Paediatric Hepatitis C Virus Network 2005, Resti M 2003, Tovo PA 2000, Simanis R 2008)。これらRVの3編を総括すると、持続感染例における自然経過によるウイルス消失の割合は約20~30%となる。

以上のエビデンスに基づき、C型肝炎ウイルス母子感染が成立した小児においては、その後20~30%の割合でウイルスが自然消失すると結論した。

## 引用文献

- 1) Tovo PA, Lazier L, Versace: Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 261-6. (SR)
- 2) Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period-are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat* 2011; 18: 229-36. (SR)
- 3) Serranti D, Buonsenso D, Ceccarelli M, et al. Pediatric hepatitis C infection: to treat or not to treat...what's the best for the child? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15: 1057-67. (SR)
- 4) Zuccotti GV, Torcoletti M, Salvini F, et al. Infants vertically infected with hepatitis C: a long-term longitudinal follow-up. *Pediatr Med Chir* 2004; 26: 50-2. (CO)
- 5) Yeung LT, To T, King SM, Roberts: Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2007; 14: 797-805. (CO)
- 6) Ruiz-Extremera A, Munoz-Gamez JA, Salmeron-Ruiz MA, et al. Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011; 53: 1830-8. (CO)
- 7) Farmand S, Wirth S, Loffler H, et al. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 253-8. (CO)
- 8) Garazzino S, Calitri C, Versace A, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated

- autoimmune phenomena. Eur J Pediatr 2014; 173: 1025-31. (CO)
- 9) European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis 2005; 41: 45-51. (CO)
- 10) Resti M, Jara P, Hierro L, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. J Med Virol 2003; 70: 373-7. (CO)
- 11) Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis 2000; 181: 419-24. (CO)
- 12) Simanis R, Lejniece S, Sochnevs A, et al. Natural clearance of hepatitis C virus in hemophilia patients. Medicina (Kaunas) 2008; 44: 15-21. (CO)

**Clinical Question 6**

**C型肝炎母子感染の小児に肝機能検査は必要か（経過中に肝機能が上昇することがあるか）？**

CQ6 C型肝炎母子感染の小児に肝機能検査は必要か（経過中に肝機能が上昇することがあるか）？		
ステートメント	推奨の強さ（合意率）	エビデンスレベル
C型肝炎母子感染の小児に年1回以上の肝機能検査（AST/ALT）を行うことを推奨する。	強い推奨（88.2%）	C

**【解説文】**

予備検索の結果、108編（医中誌20編，pubmed 56編，pubmed systematic review 24編，Cochrane Library8編）が得られた。CQに関連する介入研究や観察研究はなかったため、総説，CO，CRを広く収集した。1次スクリーニングによって47編を対象とした。さらに、二次スクリーニングによって24編（医中誌7編，pubmed 17編）およびハンドサーチで得た論文を1編追加して25文献を採用した。内訳は，RV10編<sup>1)3)5)12)19)~24)</sup>，CO12編<sup>4)6)~8)10)11)13)~18)</sup>，CR1編<sup>9)</sup>，CPG1編<sup>2)</sup>で、これらをレビューした。

肝機能検査（AST/ALT）の必要性を明記した記載はなかったが、2編<sup>1)2)</sup>（Baker RD 2015, Mack CL 2012）で、肝機能検査を推奨していた。母子感染例では、5%が肝硬変へ進行することや、1.8%が非代償性

肝硬変へ進行したことを指摘したうえで、慢性C型肝炎感染症に対して、1年に1度、肝機能とともにHCV RNA，AFP（ $\alpha$ -fetoprotein）の検査を行うべきだとされていた。進行性の病変があれば、肝生検も勧めている<sup>1)</sup>（Baker RD 2015）。North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition（NASPGHAN）の診療ガイドラインでは、慢性C型肝炎では、1年に1度、AST/ALTに加えてビリルビン，アルブミン，HCV RNA，CBC，PTなどを測定すべきであると推奨している<sup>2)</sup>（Mack CL 2012）。

C型肝炎母子感染小児における肝機能検査は、診断や治療、予後において、サロゲートマーカーとはならない。肝機能上昇について、1編<sup>3)</sup>（Goncales FL Jr 2000）では、HCV RNA およびHCV抗体が陰性化した月齢9まで、肝機能は正常であった。しかし、14編<sup>4)~17)</sup>（池田綾子 2004, 三善陽子 2004, 寺澤総介 1998, 十河剛 1998, 柏弘 1995, 稲葉 憲之 1993, Rerksupphaphol S 2004, Garazzino S 2014, Abdel-Hady M 2011, England K 2011, Farmand S 2012, The European Pediatric Hepatitis C Virus Network 2005, Tovo PA 2000, Palomba E 1996）（合計724例）および総論8編<sup>18)~25)</sup>（三善陽子 2000, Arshad M 2011, Mohan N 2010, Davison SM 2006, Jonas MM 2001, Miyoshi Y 2001, Schwimmer JB 2000, Chang MH 1996）において、多く（~80%）の症例は無症状であるが、一過性または遷延性に肝機能上昇が認められた。肝機能の中ではALTの記載が多い。ALT上昇の定義は、NASPGHANの診療ガイドライン<sup>2)</sup>（Mack CL 2012）で、症候性の急性肝炎は、正常の10倍以上とされている。しかし、ALT上昇の定義は記載されていない文献が多く、~400IU/L程度の上昇であった。ALT上昇を認めた症例では、2歳までに一過性または遷延性のALT上昇を認めていることが多かった。さらに、ウイルスが自然消失した群は、キャリア化した群と比較して、1歳までにALTが有意に高値であった（平均値234.9IU/L vs 104.9IU/L<sup>11)</sup>（Garazzino S 2014）。三善らの報告<sup>5)</sup>（三善陽子 2004）では、15例中6例（平均7.8歳：3.0~13.8）で肝生検を行われ、3例はchronic persistent hepatitis, 3例はchronic active hepatitis, 8歳10か月の1例は、肝小葉構造の改築を認められた。

検査時期について、明確な指標はないが、記載のあった9編<sup>1)5)7)9)11)15)~18)</sup>（Baker RD 2015, 三善陽子 2004, 十河剛 1998, 稲葉 憲之 1993, Garazzino S 2014, The European Pediatric Hepatitis C Virus Network 2005,

Tovo PA 2000, Palomba E 1996, 三善陽子 2000) で、12 か月 (1 歳) ないし 24 か月 (2 歳) まで 3 ~ 6 か月毎、それ以降、6 ~ 12 か月毎にフォローアップされていた。出生時や 1 か月時については、4 編<sup>5)7)9)18)</sup> (三善陽子 2004, 十河剛 1998, 稲葉憲之 1993, 三善陽子 2000) で検査を行われていた。

## 引用文献

- 1) Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 614-8. (RV)
- 2) Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, Rosenthal P, Schwarz KB; North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 838-5. (CPG)
- 3) Goncalves FL Jr, Stucchi RS, Pavan MH, Angerami RN, Goncalves NS. Hepatitis C virus in monozygotic twins. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 163-5. (RV)
- 4) 池田綾子, 西川正能, 岡崎隆行, 庄田亜紀子, 大島教子, 田所 望, 岡島祐子, 深澤一雄, 渡辺 博, 稲葉憲之. HCV 母子感染リスク因子 特に G 型肝炎ウイルス母子感染と比較して. *日本産婦人科感染症研究会学術講演会記録集* 2004; 22: 49-54. (CO)
- 5) 三善陽子, 恵谷ゆり, 虫明聡太郎, 田尻 仁, 大藪恵一. 【ウイルス型肝炎 基礎・臨床研究の進歩】 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染経路と予防対策 母子感染 C 型肝炎ウイルスの母子感染症例の自然経過. *日本臨床* 2004; 62 (増刊 7 ウイルス型肝炎(上)): 279-282. (RV)
- 6) 寺澤総介, 加藤善一郎, 福富 悌, 近藤直実. HCV 母児感染の prospective Study で HCV 感染した症例の臨床的背景の検討. *日本小児栄養消化器病学会雑誌* 1998; 12: 143-148. (CO)
- 7) 十河 剛, 乾あやの, 森西洋一, 松本 浩, 小松陽樹, 宮川芳宏, 藤沢知雄, 末満知子, 杉山幸八郎. 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. (CO)
- 8) 柏 弘, 久保典夫, 荒新 修. 母子間 HCV 感染症例の臨床的検討. *広島医学* 1995; 48: 893-896. (CO)
- 9) 稲葉憲之, 清水久美子, 清水文七, 他. C 型肝炎ウイルス母児垂直感染に関するプロスペクティブ検討. *千葉医学雑誌* 1993; 69: 67-72. (CR)
- 10) Rerksupphaphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1357-62. (CO)
- 11) Garazzino S, Calitri C, Versace A, Alfarano A, Scolfaro C, Bertaina C, Vatrano S, Mignone F, Licciardi F, Gabiano C, Tovo PA. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr* 2014; 173: 1025-31. (CO)
- 12) Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J, Brown RM, Brundler MA, Davies P, Kelly DA. Chronic hepatitis C in children--review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat* 2011; 18: e535-40. (RV)
- 13) England K, Thorne C, Harris H, Ramsay M, Newell ML. The impact of mode of acquisition on biological markers of paediatric hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2011; 18: 533-41. (CO)
- 14) Farmand S, Wirth S, Loffler H, Woltering T, Kenzel S, Lainka E, Henneke P. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 253-8. (CO)
- 15) European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 45-51. (CO)
- 16) Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis* 2000; 181: 419-24. (CO)
- 17) Palomba E, Manzini P, Fiammengo P, Maderni P, Saracco G, Tovo PA. Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 47-50. (CO)
- 18) 三善陽子. C 型肝炎母子感染症例の自然経過に関する研究. *大阪大学医学雑誌* 2000; 52: 189-194. (CO)
- 19) Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period--are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat* 2011; 18: 229-36. (RV)
- 20) Mohan N, Gonzalez-Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, Kelly D, Mieli-Vergani G, Shah U, Murray KF. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 123-31. (RV)
- 21) Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly DA. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006; 91: 781-5. (RV)
- 22) Jonas MM. Challenges in the treatment of hepatitis C in children. *Clin Liver Dis* 2001; 5: 1063-71. (RV)
- 23) Miyoshi Y, Tajiri H. Hepatitis virus C infection in children. *Nihon Rinsho* 2001; 59: 1294-8. (RV)
- 24) Schwimmer JB, Balistreri WF. Transmission, natural history, and treatment of hepatitis C virus infection in the pediatric population. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 37-46. (RV)
- 25) Chang MH. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Clin Invest Med* 1996; 19: 368-72. (RV)

### 第3章 治療

#### Clinical Question 7

どのような症例に対して治療が必要か？

CQ7 どのような症例に対して治療が必要か？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
12歳以上の小児では、C型慢性肝炎は治療の適応がある。	強い推奨 (88.2%)	C
12歳未満の小児では、慢性肝炎例（ALT値の持続高値）、または線維化が強い症例（F2以上）では、適宜治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (76.5%)	C

#### 【解説文】

本CQにおける治療が必要な症例について、HCV RNAが自然消失しない症例や、肝線維化の進行が予測される症例を念頭に、治療の有効性と副作用、肝線維化および発がんに着目して論文検索を実施した。小児のC型慢性肝炎を対象に治療介入群と無治療群で比較検討した文献は、検索した限りで報告がなかった。主にペグインターフェロン・リバビリン療法および直接作用型抗ウイルス剤（DAAs）のウイルス学的著効および安全性に関連して、SR5編<sup>8)9)20)28)29)</sup>、RCT1編<sup>10)</sup>、CO28編<sup>1)~7)11)~19)21)~27)30)~34)</sup>、CR1編<sup>35)</sup>をレビューした。

小児C型慢性肝炎治療に対するDAAs治療の動向については、2017年4月、FDA（U.S. Food and Drug Administration）は初めて12歳以上の小児C型慢性肝炎において、DAAsであるsofosbuvir/ledipasvir、sofosbuvir/ribavirinによる治療を承認した<sup>1)2)</sup>（Balistreri WF 2017, Wirth S 2017）。わが国においても12歳以上18歳未満の年齢のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変患者を対象に、DAAsのグレカプレビル水和物・ピブレンタスビル錠（マヴィレット配合錠<sup>®</sup>）が2019年8月22日に保険収載された<sup>3)</sup>（Jonas MM 2019）。

小児C型慢性肝炎治療におけるDAAsの有効性、

安全性などに関するエビデンスはまだ少ないが、治療におけるDAAsの良好な成績や成人領域におけるエビデンスを踏まえると、12歳以上のC型肝炎母子感染小児では、DAAs治療の適応があると考えられる。

ペグインターフェロン・リバビリン療法についてのわが国における小児症例集積報告によると、同療法の有効性（sustained virological response, SVR）は70%以上とされている<sup>4)5)</sup>（Suzuki M 2016, Tajiri H 2009）。同療法の治療中の副作用としては白血球減少、貧血、血小板減少、発熱などがみられるが、治療終了後に回復すると報告されている<sup>6)~18)</sup>（Tajiri H 2014, Komatsu H 2013, El Shervini A 2015, Hartwell D 2014, Schwarz KB 2011, Sokal EM 2010, Tajiri H 2009, Wirth S 2005, Wisniewska-Ligier M 2013, Rosen I 2013, Aziz S 2012, Sluzewski W 2012, Baker RD 2007, Schwarz KB 2016）。長期的に懸念される副作用として成長障害が報告されているが、投薬中止後に改善が得られるとする報告も複数みられる<sup>19)~27)</sup>（Tsunoda T 2014, Druyts E 2013, Jonas MM 2012, Wirth S 2010, Jara P 2008, Gonzalez-Peralta RP 2005, Jonas MM 2014, Abdel-Hady M 2014, Haber B 2017）。

肝線維化の予測因子に関しては、観察期間が肝線維化と関連しているとする報告が多いが、小児期に肝硬変に至る症例は少なかった<sup>28)~34)</sup>（Indolfi G 2015, Abdel-Hady M 2011, Mohan P 2013, Goodman ZD 2008, Bortolotti F 2008, Kage M 1997, Mizuochi T 2017）。

本邦におけるC型肝炎患者348例の自然経過を観察した報告では、小児期の肝線維化は新犬山分類でF0: 33%, F1: 58%, F2: 9%, F3-4: 0%であり、F3以上に線維化が進行した症例はなかった。しかし成人に比して感染期間が短いにも関わらずF2となっている小児は肝線維化が早い症例と予想された<sup>34)</sup>（Mizuochi T 2017）。小児期の肝発がん例に関する文献はCR2例のみであり<sup>35)</sup>（Gonzalez-Peralta RP 2009）、小児期のペグインターフェロン・リバビリン療法が発がんを抑制するかどうかを検証することは困難であった。

以上より、12歳未満の年齢においては、肝炎が遷延する症例（ALT値の持続高値）、または線維化が比較的強い症例（F2以上）<sup>34)</sup>（Mizuochi T 2017）では、患者・家族の強い希望があればペグインターフェロン・リバビリンによる治療を考慮してもよいが、その治療成績や副作用を鑑み、DAAs治療が保険適用となるまで治療待機すべきであるという意見もあり、慎重な判断が必要である。

## 引用文献

- 1) Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017; 66: 371-378. (CO)
- 2) Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in Adolescents 12-17 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology* 2017; 66: 1102-1110. (CO)
- 3) Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology* 2019 Jun 29. doi: 10.1002/hep.30840. (CO)
- 4) Suzuki M, Tajiri H, Tanaka Y, et al. Peginterferon Therapy in Children With Chronic Hepatitis C: A Nationwide, Multicenter Study in Japan, 2004-2013. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 88-93. (CO)
- 5) Tajiri H, Inui A, Kiyohara Y, et al. Peginterferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese pediatric and young adult patients: a survey of the Japan Society of Pediatric Hepatology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1256-60. (CO)
- 6) Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, et al. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2014; 44: E38-E44. (CO)
- 7) Komatsu H, Inui A, Tsunoda T, et al. Association between an IL-28B genetic polymorphism and the efficacy of the response-guided pegylated interferon therapy in children with chronic hepatic C infection. *Hepatol Res* 2013; 43: 327-38. (CO)
- 8) El Shervini A, Mostafa S, Alli E. Systematic review with meta-analysis: comparison between therapeutic regimens for paediatric chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 12-9. (SR)
- 9) Hartwell D, Cooper K, Frampton GK, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and young people: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014; 18: i-xxii. (SR)
- 10) Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 450-458. (RCT)
- 11) Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne X, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010; 52: 827-31. (CO)
- 12) Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 1013-8. (CO)
- 13) Wiśniewska-Ligier M, Pawłowska M, Pilarczyk M, et al. Efficacy of pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 694-9. (CO)
- 14) Rosen I, Kori M, Eshach Adiv O, Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 1098-103. (CO)
- 15) Aziz S, Rajper J, Noorulain W. Treatment outcome of HCV infected paediatric patients and young adults at Karachi, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2012; 24: 56-8. (CO)
- 16) Słuzewski W1, Kowala-Piaskowska A, Wysocki J, et al. Treatment of chronic hepatitis C in children with pegylated interferon  $\alpha$ 2a and ribavirin—a multi-center study. *Acta Pol Pharm* 2012; 69: 319-26. (CO)
- 17) Baker RD, Dee D, Baker SS. Response to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 111-4. (CO)
- 18) Schwarz KB, Molleston JP, Jonas MM, et al. Durability of Response in Children Treated With Pegylated Interferon alfa [corrected] 2a  $\pm$  Ribavirin for Chronic Hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 93-6. (CO)
- 19) Tsunoda T, Inui A, Kawamoto M, et al. Effects of pegylated interferon- $\alpha$ -2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2014; 44: 251-258. (CO)
- 20) Druyts E, Thorlund K, Wu P, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 961-7. (SR)
- 21) Jonas MM, Balistreri W, Gonzalez-Peralta RP, et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. *Hepatology* 2012; 56: 523-31. (CO)
- 22) Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52: 501-7. (CO)
- 23) Jara P, Hierro L, de la Vega A, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 142-8. (CO)
- 24) Gonzalez-Peralta RP, Kelly DA, Haber B, et al. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Hepatology* 2005; 42: 1010-8. (CO)
- 25) Jonas MM, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta R, et al. Long-term growth outcomes in children treated for chronic

- hepatitis C. J Pediatr 2014; 165: 1252-4. (CO)
- 26) Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, et al. Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience. Arch Dis Child 2014; 99: 505-10. (CO)
- 27) Haber B, Alonso E, Pedreira A, et al. Long-Term Follow-Up of Children Treated With Peginterferon and Ribavirin for Hepatitis C Virus Infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 64: 89-94. (CO)
- 28) Indolfi G, Guido M, Azzari C. et al. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2015; 13: 1225-35. (SR)
- 29) Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J et al. Chronic hepatitis C in children-review of natural history at a National Centre. J Viral Hepat 2011; 18: e535-40. (SR)
- 30) Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR et al. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. Hepatology 2013; 58: 1580-6. (CO)
- 31) Goodman ZD, Makhlof HR, Liu L et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. Hepatology 2008; 47: 836-43. (CO)
- 32) Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. Gastroenterology 2008; 134: 1900-7. (CO)
- 33) Kage M, Fujisawa T, Shiraki K, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children. Child Liver Study Group of Japan. Hepatology 1997; 26: 771-5. (CO)
- 34) Mizuochi T, Takano T, Yanagi T, et al. Epidemiologic features of 348 children with hepatitis C virus infection over a 30-year period: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterology 2017; 53: 419-426. (CO)
- 35) González-Peralta RP, Langham MR Jr, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, Schwarz KB. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 630-5. (CR)

## Clinical Question 8

どのような症例に対して治療が必要か（肝発癌の抑制）？

CQ8 どのような症例に対して治療が必要か（肝発癌の抑制）？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
C型肝炎ウイルスによる小児期から若年成人期の肝発癌は極めてまれであるが、基礎疾患を有する症例において発症の報告がある。小児期の肝発癌抑制をアウトカムとしたRCTはなく、小児期の抗ウイルス治療の肝発癌抑制効果は不明であるものの、白血病などの基礎疾患を有する症例では小児期の抗ウイルス治療を考慮してもよい。	弱い推奨 (94.1%)	D

### 【解説文】

小児のC型肝炎キャリアを対象に、肝発癌の抑制をアウトカムとして、治療群と無治療群とを比較検討した介入研究は、系統的文献検索した限りで報告がなかった。MAの報告もなかった。CR3編<sup>1)~3)</sup>をレビューした。

小児期のC型肝炎による、小児期発癌1例<sup>1)</sup> (González-Peralta RP 2009) 及び若年成人発癌4例<sup>1)~3)</sup> (González-Peralta RP 2009, Strickland DK 2001, 小豆畑丈夫 2003) が集積できた。女性が4例、男性が1例であった。感染経路は母子感染1例(14歳発症)、輸血感染4例であった(20, 21, 25, 27歳発症)。輸血感染例はすべて基礎疾患(白血病3例, 胆道閉鎖症による葛西手術後)を有していた。HCV感染時に免疫抑制状態(化学療法施行)や前肝硬変状態であった場合には、基礎疾患がない場合と比べて早期に発癌する可能性がある。

以上のエビデンスに基づき、白血病などの基礎疾患を有する症例においては、若年成人期に発癌するリスクがあり、小児期の抗ウイルス治療により肝発癌の抑制を試みてもよい。しかし、RCTなどの質の高いエ

ビデンスは存在しないため、強い推奨は困難である。

## 引用文献

- 1) González-Peralta RP, Langham MR Jr, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, Schwarz KB. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48: 630-5. (CR)
- 2) Strickland DK, Jenkins JJ, Hudson MM. Hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma after treatment of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23: 527-9. (CR)
- 3) 小豆畑丈夫, 越永従道, 田中正純, 他. 胆道閉鎖症術後, HCV 感染を経て肝細胞癌を合併した 1 例. *日本小児外科学会雑誌* 2003; 39: 765-70. (CR)

## 第 4 章 資料

### 文献の検索式一覧

CQ1 母体のウイルス量が高いと母子感染率が高くなるか？

PubMed で以下の検索式で 93 件該当。(検索日 2016.12.02)

- #1. "Hepatitis C/diagnosis"[Mesh] OR "Hepatitis C/etiology"[Mesh] OR "Hepatitis C/analysis"[Mesh] OR (hepatitis c\*[TIAB] NOT medline[SB])
- #2. "Infectious Disease Transmission, Vertical"[Mesh] OR ((mother child transmission\*[TIAB] OR mother-to-child transmission\*[TIAB] OR MTCT[TIAB] OR mother-to-infant transmission\*[TIAB] OR vertical transmission of infectious disease\*[TIAB] OR vertical infection transmission\*[TIAB] OR vertical infectious disease transmission\*[TIAB] OR vertical pathogen transmission\*[TIAB] OR maternal fetal infection transmission\*[TIAB] OR fetomaternal infection transmission\*[TIAB]) NOT medline[SB])
- #3. "Viral Load"[Mesh] OR viral load\*[TIAB]

医中誌で以下の検索式で 46 件該当。(検索日 2016.12.04)

- #1. 肝炎-C型/TH or C型肝炎/TA
- #2. 感染症垂直伝播/TH or 垂直伝播/TA or 垂直感染/TA or 母子感染/TA or 母児感染/TA
- #3. ウイルス量/TH or ウイルス量/TA

CQ2 母子感染予防目的として選択的帝王切開を推奨するか？

PubMed で以下の検索式で 71 件該当。(検索日 2016.12.03)

- #1. "Hepatitis C"[Mesh] OR (hepatitis c\*[TIAB] NOT medline[SB])

- #2. "Infectious Disease Transmission, Vertical"[Mesh] OR ((mother child transmission\*[TIAB] OR mother-to-child transmission\*[TIAB] OR MTCT[TIAB] OR mother-to-infant transmission\*[TIAB] OR vertical transmission of infectious disease\*[TIAB] OR vertical infection transmission\*[TIAB] OR vertical infectious disease transmission\*[TIAB] OR vertical pathogen transmission\*[TIAB] OR maternal fetal infection transmission\*[TIAB] OR fetomaternal infection transmission\*[TIAB]) NOT medline[SB])

- #3. "Cesarean Section"[Mesh] OR cesarean section\*[TIAB] OR abdominal deliver\*[TIAB] OR caesarean section\*[TIAB] OR c-section\*[TIAB] OR postcesarean section\*[TIAB] OR "mode of delivery"[TIAB]

医中誌で以下の検索式で 16 件該当。(検索日 2016.12.04)

- #1. 肝炎-C型/TH or C型肝炎/TA
- #2. 感染症垂直伝播/TH or 垂直伝播/TA or 垂直感染/TA or 母子感染/TA or 母児感染/TA
- #3. 分娩法/TH or 帝王切開/TA or 分娩法/TA or 分娩様式/TA

CQ3 母子感染予防目的として人工栄養を推奨するか？

PubMed で以下の検索式で 82 件該当。(検索日 2016.12.03)

- #1. "Hepatitis C"[Mesh] OR (hepatitis c\*[TIAB] NOT medline[SB])
- #2. "Infectious Disease Transmission, Vertical"[Mesh] OR ((mother child transmission\*[TIAB] OR mother-to-child transmission\*[TIAB] OR MTCT[TIAB] OR mother-to-infant transmission\*[TIAB] OR vertical transmission of infectious disease\*[TIAB] OR vertical infection transmission\*[TIAB] OR vertical infectious disease transmission\*[TIAB] OR vertical pathogen transmission\*[TIAB] OR maternal fetal infection transmission\*[TIAB] OR fetomaternal infection transmission\*[TIAB]) NOT medline[SB])
- #3. "Breast Feeding"[Mesh] OR breast feeding\*[TIAB] OR breastfeeding\*[TIAB]

医中誌で以下の検索式で 19 件該当。(検索日 2016.12.04)

- #1. 肝炎-C型/TH or C型肝炎/TA
- #2. 感染症垂直伝播/TH or 垂直伝播/TA or 垂直感染/TA or 母子感染/TA or 母児感染/TA
- #3. 母乳栄養/TH or 母乳栄養/TA or 母乳育児/TA or 母乳保育/TA
- #4. 哺乳びん栄養補給/TH or 人工栄養/TA

CQ4 C型肝炎母子感染の診断にはいつ、どの検査を行うべきか？

PubMed で以下の検索式で 268 件該当。(検索日 2016.12.02)

- #1. "Hepatitis C"[Mesh] OR (hepatitis c\*[TIAB] NOT

medline[SB])

- #2. "Infectious Disease Transmission, Vertical"[Mesh] OR ((mother child transmission\*[TIAB] OR vertical transmission of infectious disease\*[TIAB] OR vertical infection transmission\*[TIAB] OR vertical infectious disease transmission\*[TIAB] OR vertical pathogen transmission\*[TIAB] OR maternal fetal infection transmission\*[TIAB] OR fetomaternal infection transmission\*[TIAB]) NOT medline[SB])
- #3. ("Hepacivirus"[Mesh] AND "RNA, Viral"[Mesh]) OR HCV RNA\*[TIAB] OR hepatitis C virus RNA\*[TIAB]
- #4. "Hepatitis C Antibodies"[Mesh] OR HCV antibod\*[TIAB] OR hepatitis C virus antibod\*[TIAB] OR hepatitis C antibod\*[TIAB]
- #5. "Natural History"[Mesh] OR natural history[TIAB]  
 医中誌で以下の検索式で133件該当。(検索日 2016.12.04)
  - #1. 肝炎-C型/TH or C型肝炎/TA
  - #2. 感染症垂直伝播/TH or 垂直伝播/TA or 垂直感染/TA or 母子感染/TA or 母児感染/TA
  - #3. C型肝炎抗体/TH or C型肝炎抗体/TA or HCV抗体/TA or C型肝炎ウイルス抗体/TA
  - #4. (ウイルスRNA/TH and ヘパシウイルス/TH) or HCV-RNA/TA or "HCV RNA"/TA
  - #5. 待機療法/TH or 自然経過/TA or 経過観察/TA

CQ5 C型肝炎母子感染の小児に自然治癒(HCウイルス消失)する例はあるか?

- PubMedで以下の検索式で49件該当。(検索日 2016.12.02)
- #1. "Hepatitis C/diagnosis"[Mesh] OR "Hepatitis C/etiology"[Mesh] OR (hepatitis c\*[TIAB] NOT medline[SB])
  - #2. "Infectious Disease Transmission, Vertical"[Mesh] OR ((mother child transmission\*[TIAB] OR vertical transmission of infectious disease\*[TIAB] OR vertical infection transmission\*[TIAB] OR vertical infectious disease transmission\*[TIAB] OR vertical pathogen transmission\*[TIAB] OR maternal fetal infection transmission\*[TIAB] OR fetomaternal infection transmission\*[TIAB]) NOT medline[SB])
  - #3. "Hepatitis C/transmission"[Mesh]
  - #4. "Remission, Spontaneous"[Mesh] OR spontaneous remission\*[TIAB] OR spontaneous clearance\*[TIAB]  
 医中誌で以下の検索式で3件該当。(検索日 2016.12.04)
    - #1. 肝炎-C型/TH or C型肝炎/TA
    - #2. 感染症垂直伝播/TH or 垂直伝播/TA or 垂直感染/TA or 母子感染/TA or 母児感染/TA
    - #3. 自然寛解/TH or 自然寛解/TA or 自然治癒/TA or 自然緩解/TA or 自然軽快/TA or ウイルス消失/TA

CQ6 C型肝炎母子感染の小児に肝機能検査は必要か?

- PubMedで以下の検索式で107件該当。(検索日 2016.12.02)
- #1. "Hepatitis C/diagnosis"[Mesh] OR "Hepatitis C/etiology"[Mesh] OR "Hepatitis C/analysis"[Mesh] OR (hepatitis c\*[TIAB] NOT medline[SB])
  - #2. "Infectious Disease Transmission, Vertical"[Mesh] OR ((mother child transmission\*[TIAB] OR vertical transmission of infectious disease\*[TIAB] OR vertical infection transmission\*[TIAB] OR vertical infectious disease transmission\*[TIAB] OR vertical pathogen transmission\*[TIAB] OR maternal fetal infection transmission\*[TIAB] OR fetomaternal infection transmission\*[TIAB]) NOT medline[SB])
  - #3. "Liver Function Tests"[Mesh] OR liver function test\*[TIAB]
  - #4. "Natural History"[Mesh] OR natural history[TIAB]
  - #5. "Hepatitis, Chronic"[Mesh] OR chronic hepatitis[Mesh]  
 医中誌で以下の検索式で78件該当。(検索日 2016.12.04)
    - #1. 肝炎-C型/TH or C型肝炎/TA
    - #2. 感染症垂直伝播/TH or 垂直伝播/TA or 垂直感染/TA or 母子感染/TA or 母児感染/TA
    - #3. 肝機能検査/TH or 肝機能検査/TA or 肝臓機能検査/TA or 肝機能テスト/TA
    - #4. 待機療法/TH or 自然経過/TA or 経過観察/TA
    - #5. 肝炎-慢性/TH or 慢性肝炎/TA

CQ7 どのような症例に対して治療が必要か?(HCVの持続陰性化/ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法の副作用)

- PubMedで以下の検索式で186件該当。(検索日 2016.12.02)
- #1. "Hepatitis C/drug therapy"[Mesh] OR ((hepatitis c\*[TIAB] AND (drug therap\*[TIAB] OR chemotherap\*[TIAB] OR pharmacotherap\*[TIAB])) NOT medline[SB])
  - #2. "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR ((child[TIAB] OR children[TIAB] OR pediatric\*[TIAB] OR paediatric\*[TIAB] OR infant\*[TIAB]) NOT medline[SB])
  - #3. "Ribavirin/therapeutic use"[Mesh] OR ((ribavirin\*[TIAB] OR tribavirin[TIAB] OR ribovirin[TIAB] OR rebetol[TIAB] OR virazole[TIAB] OR vilona[TIAB] OR viramide[TIAB] OR virazide[TIAB] OR ribamide[TIAB] OR ribamidyl[TIAB] OR ribamidil[TIAB]) NOT medline[SB])
  - #4. "Interferons"[Mesh] AND (peginterferon\*[TIAB] OR PEG IFN\*[TIAB] OR pegylated interferon\*[TIAB] OR PEG interferon\*[TIAB])
  - #5. (peginterferon\*[TIAB] OR PEG IFN\*[TIAB] OR pegylated interferon\*[TIAB] OR PEG interferon

\*[TIAB]) NOT medline[SB]

医中誌で以下の検索式で103件該当。(検索日 2016.12.04)

- #1. 肝炎-C型 /TH and (SH= 治療, 薬物療法)
- #2. C型肝炎 /TA and (治療 /TA or 療法 /TA)
- #3. 小児 /TH or 小児 /TA or 児童 /TA or 子ども /TA or 子供 /TA
- #4. Ribavirin /TH or Ribavirin /TA or リバビリン /TA
- #5. "Polyethylene Glycol-Interferons" /TH or "Polyethylene Glycol-Interferons" /TA
- #6. ペグインターフェロン /TA or peginterferon /TA or "PEG IFN" /TA or "pegylated interferon" /TA or "PEG interferon" /TA

CQ8 どのような症例に対して治療が必要か? (肝発癌の抑制)

PubMed で以下の検索式で156件該当。(検索日 2016.12.04)

- #1. "Hepatitis C/pathology"[Majr] OR (hepatitis c\*[TIAB]

NOT medline[SB])

- #2. "Child"[Mesh] OR "Infant"[Mesh] OR ((child[TIAB] OR children[TIAB] OR pediatric\*[TIAB] OR paediatric\*[TIAB] OR infant\*[TIAB])) NOT medline[SB])

- #3. "Fibrosis"[Mesh] OR fibrosis[TIAB] OR fibroses[TIAB]
- #4. "Carcinogenesis"[Mesh] OR carcinogenes\*[TIAB] OR tumorigenes\*[TIAB] OR oncogenes\*[TIAB] OR carcinoma[TIAB]

医中誌で以下の検索式で13件該当。(検索日 2016.12.04)

- #1. 肝炎-C型 /TH or C型肝炎 /TA
- #2. 小児 /TH or 小児 /TA or 児童 /TA or 子ども /TA or 子供 /TA
- #3. 線維症 /TH or 線維症 /TA or 線維化 /TA or Fibrosis /TA
- #4. 発癌 /TH or 発癌 /TA or 癌化 /TA or がん化 /TA or 癌発生 /TA or がん発生 /TA