

B型肝炎母子感染防止に関する研究 総括報告書

分担研究者 平 山 宗 宏 (東京大学医学部)
研究協力者 飯 野 四 郎 (")
(五十音順) 岡 田 清 (都立母子保健院)
 川 名 尚 (東京大学医学部)
 木 村 三生夫 (東海大学医学部)
 清 水 勝 (都立駒込病院)
 白 木 和 夫 (鳥取大学医学部)
 杉 山 幸八郎 (名古屋市立大学医学部)
 多 田 裕 (都立築地産院)
 西 岡 久寿弥 (北里研究所)
 野 瀬 宰 (大阪大学医学部)
 藤 林 孝 司 (東京医科歯科大学歯学部)
 本 多 洋 (三井記念病院)
 松 本 脩 三 (北海道大学医学部)
 母 里 啓 子 (国立公衆衛生院)
 柳 田 昌 彦 (都立築地産院)

研究の目的と方法

B型肝炎(HB)のウイルス同定以降、わが国においてもその研究の成果はめざましく、その抗原と抗体の検査技術の確立にともなって、疫学的実態の解明、高度免疫グロブリン(HBIG)の実用化と感染・発病防止の成功、不活化ワクチンの実用化、と実績を重ねてきた。そしてHBキャリアの成立に分娩時の母子感染が主要な原因であること、その防止にHBIGとHBワクチン併用方式がきわめて有効であることが確認されるに至った。

厚生省(母子衛生課)では、肝炎研究連絡協議会(織田敏次会長)を中心とする研究成果をもとに、HBワクチンの製造認可・市販開始の機会に、HBIGとHBワクチンとの併用法による母子感染防止事業にふみきることとした。

これまでの諸家の研究によって、母子感染防止の高率な成功は明らかとなったとはいえ、全国レベルで行政的事業として実施するに当たっては、現場で混乱や不安をおこすことのないよう、円滑な運営を期するためには具体的な実施基準が必要であり、かつ事業開始後の成果を正しく評価し、改善を重ねるためには追跡的研究が不可欠である。この目的のために、厚生省心身障害

研究の中に「B型肝炎母子感染防止に関する研究」研究班が編成された。本研究班は実施基準や追跡研究の立案・作製を本年度の目標としたので、これまで母子感染防止に関する研究に当たってきた主要な研究者と、今後地域内での追跡研究を実施してゆくための研究者（北海道、東京、横浜、名古屋、大阪、鳥取の各都府県市をモデル地区として発足）とをもって構成した。

本研究班はまず会議において本事業開始に当たっての問題点、留意点の選出とその対策、考え方と技術・方法の整理について討議し、意見の統一をはかった上で、事業実施のためのガイドライン（手引き）を作製した。その案についてさらに意見を集め、調整した上で本研究班の考え方をとりまとめたのが以下に示す「B型肝炎母子感染防止事業の手引き」である。

追跡研究対象地域担当研究班員による各個報告もあわせて報告する。

B型肝炎母子感染防止事業の手引き

厚生省心身障害研究 B型肝炎母子感染防止に関する研究班

このたびB型肝炎母子感染防止事業の実施について、厚生省児童家庭局長より乳児に対する事業について事業実施要綱が示されたが、本研究班は現場におけるその実施にあたり以下のような考え方を取りまとめた。



1. 妊婦に対するマス・スクリーニング、特に検査の判定と児に対する予防措置の適応について

HBs抗原検査（通常逆受身赤血球凝集反応法RPHA法による）及びHBe抗原検査（ラジオイムノアッセイ法RIA法またはエンザイムイムノアッセイ法EIA法による）については、医療機関の検査室及び臨床検査機関の現状から考えて、全国的にみても検査の実施そのものについて支障がない状況にあると考えられる。

検査結果の判定基準についてはすでに確立されており、また検査機関の検査技術（精度）も精度管理によって十分な水準にあると信じてよいが、陽性、陰性の判別がはっきりつきかねる結果（疑陽性）の避けることは避けられない。HBs抗原検査結果が疑陽性の場合にはHBe抗原検査を実施することが適当と考えられる。またHBe抗原検査の結果（この場合はRIA法またはEIA法なので結果は数値で示され、陰性と判断する境界の数値をカット・オフ値というが、この値は検査の条件によって変動する上、連続した数字の一点をもって判然と判別することが困難であることもおこりうる。）が疑陽性である場合は、陽性と同等に扱って以後の予防措置に進めることが望ましい。すなわち、疑わしい場合は予防措置を実施する方針が良い。

なお、妊婦がHBs抗原陽性であればHBe抗原は陰性であっても、肝細胞内にはHBウイルスが存在することを意味しており、少量の感染力あるウイルスが血液中に混入している可能性は否定できない。HBe抗原陽性とHBs抗原のみ陽性の場合の児への感染リスクの比較では、妊婦がHBe抗原陽性の場合児が感染を受けてキャリアになる危険率は85～90%にのぼるのに対し、HBe抗原陰性でHBs抗原のみ陽性の場合にはキャリアになる可能性がきわめて低いことが判明している。このリスクがゼロではない以上、HBs抗原陽性でHBe抗原陰性の妊婦からの出生児に対しても予防措置を講じてやることが望ましいとの考えもあるが、これは現在、国の事業の対象外となっている。

2. 新生児・乳児のHBs抗原検査について

HBe抗原陽性の妊婦から出生した児に対しては2回のHBs抗原検査を行なう事になっているが、その時期及び意義は次のごとくである。

(1) 初回は出生直後の抗HBs人免疫グロブリン（以下グロブリンと略記）投与前の実施で、臍帯血について行なうのが実際的である。HBウイルスの母子感染は通常分娩に際しておこるとされ、したがってグロブリン注射によって防止できると考えられているが、まれに胎内感染が成立していることがあり（5%以下といわれている）、この場合は出生時にすでに児はHBs抗原陽性となっていることがあり、予防措置は無効であるので国の補助事業の対象からは除外される。（この場合のように予防措置を断念する場合の対応については、「7. その他」を参考にする。）

臍帯からの採血に当たっては、母体血（この場合はHBe抗原もHBs抗原も陽性）の混入を防ぐ必要があり、まず臍帯を生食水等でぬらしたガーゼまたは綿でふき、さらに乾いたガーゼでふいた後に注射針を刺して採血するのがよいとされる。

臍帯血についてHBs抗原陽性の結果が出たときは、それが母体血の混入であるか否か確かめる為に、児から直接採血して再検査を行なう。その結果もHBs抗原陽性であるときは、その児は胎内感染を受けてしまった例と考え、以後の予防措置は断念する。

以上のように、グロブリン投与前に児のHBs抗原を検査するのが望ましいわけであるが、この検査に手間取ってグロブリンの投与が遅れ、感染防止の目的が失われることがあってはならない。これまでの成績からみても、また理論的に考えても、グロブリンの投与はすみやかに生後48時間以内に行なわれることが望ましい。そこでHBs抗原検査は、採血して提出しておくが、生後48時間以内に検査結果が入手できない時は、結果を待たずにグロブリンを投与することが適当と考えられる。その理由は児のHBs抗原陽性の可能性が低い上、たとえ陽性であってもグロブリン投与による重大な副反応の報告はこれまでのところ無いからである。また、何らかの理由でグロブリンの投与がおくれてしまう事態があった場合でも、あきらめずにグロブリンの投与を行なうべきである。なお、グロブリンの用法及び用量では、新生児のB型肝炎予防のための初回注射時期は生後5日以内（48時間以内が望ましい。）となっている。

(2) 第2回目のHBs抗原検査は、生後おおむね2か月のグロブリン投与（2回目）の前に行なう。この時点でHBs抗原が陽性であれば、予防措置以前に感染が成立してしまっていたことを意味するものであり、以後のグロブリンとワクチンによる予防措置は断念せざるをえない。したがってこの2回目の検査は2回目のグロブリン投与予定日になるべく近い時期で行なうのが望ましい。

3. 新生児・乳児へのグロブリン投与について

母子感染予防のためのグロブリン投与は、出生直後と生後おおむね2か月（8～9週）の2回実施される。

- (1) 初回のグロブリン投与は前項で述べたように、HBs抗原検査が可能であればその陰性であることを確かめた後に、しかもなるべく早く生後48時間以内に行なう。HBs抗原検査の結果が早く得られない状況にある場合は、採血を行なった後に直ちにグロブリンを投与する。
- (2) 第2回目のグロブリン投与は、おおむね生後2か月とされているが、1回目のグロブリンの効果（児の血中の抗体持続）のあるうちに2回目追加投与されないと感染予防に成功しないおそれがあるので、あまり遅れることは望ましくない。したがって生後2か月（60日）をめぐりに投与するように、あらかじめ予定しておく。ただしこれより遅れることがあっても、あきらめることなく予防措置を継続することが望ましい。
- (3) グロブリン投与の方法としては、用量は第1回目は0.5ml～1.0mlとなっているが、体重等に問題がなければ通常1.0mlが適当である。この場合0.5mlずつ2か所にわけて筋肉内注射することとなっている。（注）

第2回目のグロブリン投与については、用量は体重1kg当たり0.16ml～0.24mlとなっているが新生児期同様体重等に問題がなければ通常少なくとも1.0mlは投与したい。注射部位についての統一見解はないが、上述の第1回目の筋注部位の考え方に準じて判断していただきたい。

（注）新生児に対する筋肉内注射部位（以下筋注と略記）は大腿前外側（上前腸骨棘と膝蓋骨を結ぶ線の中点付近、これより内側＜脛側＞にはかたよらない）と臀筋（臀部の上下外側4分の1）が使われているが、その選択に関しては以下のような考えかたがある。

米国厚生省の予防接種実施検討委員会の勧告には次の記述がある。「最近筋注部位としてよく用いられるのは、大腿四頭筋前外側上部もしくは上腕三角筋である。大部分の乳幼児では大腿四頭筋のほうが筋肉量が多いのでよい。一中略一 個々の選択にあたっては、筋肉の容積等を考慮して部位を決定するべきである。多くの実地医家が三歳までは、ワクチンの筋注部位として大腿四頭筋を使っている。」

また、国内の新生児実地医家の意見を要約すると、新生児に対して筋注する場合は、筋肉の容積が大きいこと、神経・血管の損傷のおそれが少ないこと、注射に際し固定しやすいこと、清潔が保ちやすいこと等の理由から臀筋よりも大腿前外側を使用したほうが良いということである。

一方臀筋は、現時点までわが国における母子感染防止の治験例のほとんどで使われており、グロブリン母子感染防止における有効性に関するデータの大部分は臀筋に筋注することにより得られている。また今のところ、これらの治験例で臀筋への筋注による重大な障害の報告はない。治験例を扱った医師の大部分が臀筋に筋注することにすでに習熟している。

先に紹介した米国厚生省の勧告にも述べられているように、個々のケースにおける筋注部位の選択にあたっては個々の条件を考慮して決定すべきである。また、腎筋を選択する場合には、新生児にあっては筋肉の容積が大腿前外側に比し小さいという条件を特に考慮して行なう必要がある。

4. B型肝炎ワクチン接種について

B型肝炎ワクチンの接種は、通常、初回は生後2～3か月、第2回は初回の1か月後、第3回は初回の3か月後、の3回である。

(1) 初回接種については、グロブリン投与と同時にすべきかにつき各専門学者間の統一見解があるとはいえない(注)が、現在のところ生後2か月でグロブリンと同日の投与が実用的と考えられる。その理由は、これまでにこの方法で十分に有効な成績が得られていることがあげられる。

(注) グロブリンとB型肝炎ワクチンの同時投与は抗原と抗体の同時期投与となるので、ワクチンの効果上不利との考えと、抗原・抗体複合体がむしろ免疫細胞刺激に有利との考えがある。また生後2か月と3か月でそれぞれのワクチンを開始して効果を比較したデータもあるが、有意差は認められていない。ただしあまりおくと、グロブリンの効いている間にワクチン効果のでてくるのが間にあわなくなるおそれが生じる。また生後2か月より早くすることは、免疫産生力が未熟でワクチン効果が十分上がらないおそれと、理論的に免疫学的寛容のおこるおそれがある、わが国の状況下ではすすめられない。

(2) 第2回、第3回のB型肝炎ワクチン接種の間隔はそれぞれ1か月、2か月が予定されているが、もちろんこの間隔が多少前後にずれても効果に差は生じないと考えられる。ただしあまり長びくことは、ワクチン効果の生じる(HBs抗体産生)のに時間がかかることにつながり、グロブリン効果の低下とあいまって感染防止の失敗になると困るので、なるべくききたい。

(3) ワクチン接種方法は、用量は0.25ml(10 μ g)ずつで、皮下注射である。皮下注射なので注射部位については常用される部位で差し支えない。第2回目のグロブリン投与と同時にB型肝炎ワクチンを接種する場合は、B型肝炎ワクチンとグロブリンは別々の部位にそれぞれ注射し、決して両者を混合して注射してはならない。

(4) B型肝炎ワクチンと他の予防接種との関係であるが、問題となりうるのは通常ポリオ生ワクチン(生後3か月～48か月)とBCG(4歳に達するまでの間)である。ポリオ生ワクチンについては生後3か月に達して早々に接種予定となっている場合に限りB型肝炎ワクチンの2回目、3回目との関わりが生じる。その場合は、B型肝炎ワクチンをポリオ生ワクチン接種予定日より7日以上早く計画する(ポリオが先だと1か月の間隔をあげたくなるが、不活化ワクチンであるB型肝炎ワクチンが先なら次の他ワクチンは7日以上間隔があればよい)、ポリオ生ワクチンの接種を地域ごとの予備日を含めてやりやすくする、B型肝炎ワクチン接種間隔

を多少やりくりする、などの方法のいずれかを採用すれば実用上困ることはないと思われるので適切な指導を行なうことが望ましい。

また、BCG と他のワクチンとの接種間隔についてはポリオ等の生ワクチンと同様に取扱うこととして、指導されているので必要に応じて接種の時期を調整する必要がある。

5. グロブリン、B型肝炎ワクチンの副作用について

小児では、これまでほとんど副作用が報告されておらず、心配はないと考えられる。ただしこれらの注射後、偶然に無関係な疾患が発症したり発見されたりする可能性もあるので、まれな副作用を含めていわゆる事故のおこることを想定しておく必要はある。

グロブリン、B型肝炎ワクチンは予防接種法に基づく予防接種ではないので同法による健康被害救済制度は適用されない。万一の事故に際しては「医薬品副作用被害救済制度」が利用できる場合もある。(連絡先、東京都豊島区東池袋3-1-1、サンシャイン60、26階、医薬品副作用被害救済基金総務部企画課、Tel:03-988-2101)

なお、事故が疑われるような事例が発生した場合にはまず都道府県市と十分連絡をとり、無用な誤解に基づくトラブルの防止につとめることが必要である。

6. 母子感染予防措置終了後の対応

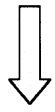
グロブリン2回、B型肝炎ワクチン3回のシリーズによる母子感染予防措置終了児がワクチンによって免疫を獲得できたかどうか、すなわちHBs抗体を得たかどうかを確認しておくことは望ましいことである。従って本人等の負担によって行なうことができる場合は、必要に応じた検査や措置が要望される。検査とB型肝炎ワクチンの追加接種の時期、回数については現在も研究が行なわれており結論は得られていない。しかしこれまでの経験から当面次のようなスケジュールが考えられよう。

すなわち、第3回目のワクチン接種後約1か月でHBs抗原抗体検査(時期は第3回目ワクチン接種後1か月より短くないことが望ましい。およそ生後6か月ころになるであろう)を行ない、HBs抗体が獲得されていれば予防措置は成功したものと考えてよい。もしHBs抗体陰性もしくは低値であれば、この時点でB型肝炎ワクチンを追加接種(第4回目)し、さらに約1か月後に再度HBs抗原抗体を検査する。ここで抗体獲得できていればよいが、なお陰性であれば再々度B型肝炎ワクチンを接種してもよい(第5回目)。これ以上の追跡およびB型肝炎ワクチンの接種についてはケース・バイ・ケースで担当医の判断によって行なわれるべきであろう。なお、これら追跡期間中にHBs抗原が陽性となることがあれば、その時点で予防措置は成功しなかったと判断し、以後のB型肝炎ワクチン接種は行なわない。

7. その他

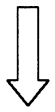
対象児でありながら感染を予防できなかった小児はキャリアになる可能性が高い。また場合によっては肝炎の発生をみることもある。そのためこれらの児にたいしては個別の保健指導(定期的な健康診断、肝機能検査等、および日常生活上の心がまえなど)が必要であり、プライバシーの確保をふまえながらの適切な対応が望まれる。なお、キャリアであることが発見された妊婦あるいは母親に対しても同様の配慮が必要である。

また、予防措置を講じている児に対する母乳栄養は通常通りで差し支えない。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究の目的と方法

B型肝炎(HB)のウイルス同定以降・わが国においてもその研究の成果はめざましく、その抗原と抗体の検査技術の確立にともなって、疫学的実態の解明、高度免疫グロブリン(HBIG)の実用化と感染・発病防止の成功、不活化ワクチンの実用化、と実績を重ねてきた。そしてHBキャリアの成立に分娩時の母子感染が主要な原因であること、その防止にHBIGとHBワクチン併用方式がきわめて有効であることが確認されるに至った。

厚生省(母子衛生課)では、肝炎研究連絡協議会(織田敏次会長)を中心とする研究成果をもとに、HBワクチンの製造認可・市販開始の機会に、HBIGとHBワクチンとの併用法による母子感染防止事業にふみきることとした。

これまでの諸家の研究によって、母子感染防止の高率な成功は明らかとなったとはいえ、全国レベルで行政的事業として実施するに当っては、現場で混乱や不安をおこすことのないよう、円滑な運営を期するためには具体的な実施基準が必要であり、かつ事業開始後の成果を正しく評価し、改善を重ねるためには追跡的研究が不可欠である。この目的のために、厚生省心身障害研究の中に「B型肝炎母子感染防止に関する研究」研究班が編成された。本研究班は実施基準や追跡研究の立案・作製を本年度の目標としたので、これまで母子感染防止に関する研究に当たってきた主要な研究者と、今後地域内での追跡研究を実施してゆくための研究者(北海道東京、横浜、名古屋、大阪、鳥取の各都府県市をモデル地区として発足)とをもって構成した。

本研究班はまず会議において本事業開始に当たっての問題点、留意点の選出とその対策、考え方と技術・方法の整理について討議し、意見の統一をはかった上で、事業実施のためのガイドライン(手引き)を作製した。その案についてさらに意見を集め、調整した上で本研究班の考え方をとりまとめたのが以下に示す「B型肝炎母子感染防止事業の手引き」である。

追跡研究対象地域担当研究班員による各個報告もあわせて報告する。