

HBウイルス母児間感染予防に関する研究

野 瀬 幸
田 尻 仁
藪 内 百 治
(大阪大学小児科)

研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)による成人の慢性肝炎、肝硬変、肝癌の多くは、乳幼児期からのHBV持続感染(キャリア状態)が基盤になって生ずるものと考えられている。従って乳幼児期のキャリア発生阻止がHBVによる慢性肝障害をなくしていく上で重要なステップであると考えられる。

このような趣旨のもとに我々の施設においても昭和55年6月からHBV母児間感染予防に努めてきた。昭和60年10月までにHBs抗原陽性かつHBe抗原陽性の妊婦から生れた乳児111名を対象にヒト抗HBsグロブリン(HBIG)単独による予防、のちにはHBIGとHBワクチンの併用による予防を行ってきた。これまでの当科での予防成績をまず紹介し、その後の追跡調査によって得た若干の知見についても述べたい。

対 象

昭和55年6月から昭和59年6月までの間に大阪大学附属病院およびその関連病院にて、HBs抗原、HBe抗原ともに陽性の母親から出生した乳児121名を対象とした。昭和55年6月から昭和56年9月までに出生した31名はHBIG単独投与による感染予防を行なった。この31名のうち1歳以上になるまで追跡を行ないえた症例は16名であった。昭和57年4月からはHBIGとHBワクチンの併用によって感染予防を行ない、111名がHBワクチンの投与をうけた。この内にはそれまでのHBIG単独投与による感染予防を行っていた症例も含まれており、HBワクチン投与時期により3群に分類した。A群はHBIG単独投与による感染予防を終了し、その後の追跡調査にてHBV感染の証拠のない事が明白な11例で初回HBワクチン投与年齢は 11.9 ± 3.6 カ月であった。B群はHBIGによる感染予防を行なっている途上にHBワクチンを開始した10例で初回HBワクチン投与年齢は 5.1 ± 1.1 カ月であった。C群は新生児期からHBIG、HBワクチン併用のプロトコールで開始した90例であった。以上のHBIG、HBワクチン併用による感染予防を終了した111名中その後5カ月以上追跡調査を行ないえた症例は96名で最長36カ月であった。

方 法

1. HBIG 単独投与群

対象児の出生後に臍帯血もしくは新生児血のHBs抗原をRPHA法で測定し、陰性の場合にはHBIGの投与を生後5日以内に行なった。症例1-10ではHBIGとしてPHA 16000倍/ml (200国際単位/ml)の製剤を用いた(図1-a), 症例11-31ではPHA 25000倍/mlの製剤を用いた(図1-b)。

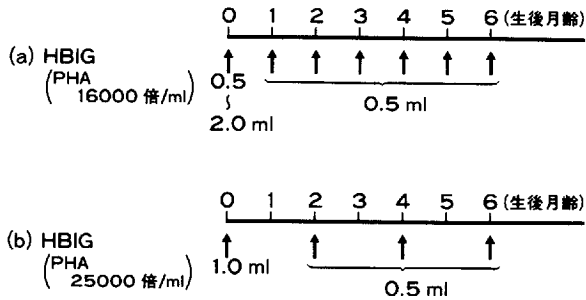


図1 HBIGによるHBV母児間感染
予防プロトコール

2. HBIGとHBワクチン併用群

プロトコールは図2に示すようにA, B群では初回ワクチン接種時を0カ月として0カ月にHBIG(PHA25000倍/ml) 1.0mlを0, 1, 3カ月にHBワクチン10 μ gを投与した。C群は生後5日以内および生後2カ月に同上のHBIG 1.0 mlを投与し, 生後2, 3, 5カ月にHBワクチン10 μ gを投与した。

なお使用したHBIG, HBワクチンはミドリ十字社製のものであり, その使用にあたっては両親の同意をえた。

プロトコール

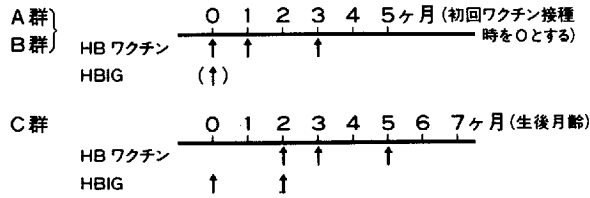


図2 HBIG, HB ワクチン併用による HBV 母児間感染予防プロトコール

3. HB ワクチン終了後の経過追跡

図2のプロトコールが終了した96名に関して1才時に、多くの症例ではその後3才まで半年毎にフォローアップを行なった。検査はGOT, GPT, HBs 抗原 (RPHA法), HBs 抗体 (PHA 法およびRIA法), HBe 抗体 (IAHA法あるいはRIA法)を行なった。

結 果

1. HBIG 単独投与群

HBIG 投与中の6カ月間にHBs 抗原陰性でHBV 感染をうけなかった症例は31名中27名で87.1%にHBIGは有効であった。とくにPHA25000倍/mlのHBIGによる予防では21名中20名(95.2%)がHBs 抗原陰性を持続した。

しかしながらHBIG 投与終了後の追跡調査では高率にHBV 感染を生じた。表1に示すように生後1歳以上になるまで追跡調査した16名のうち3名がHBs 抗原陽性となり、その内の2名がHBV キャリア化し、1名はHBs 抗原陽性は一過性でその後のHBs 抗体の出現をみた。HBs 抗原は陰性であったがHBe 抗体の上昇を認められたものは5名、またはHBe 抗体の上昇はないがHBs 抗体陽性が持続したものが4名認められた。この4名のうち1名はHBs 抗体はPHA法でも陽性であったが他の3名はPHA法では陽性でより鋭敏なRIA法で陽性であった。

2. HBIG, HB ワクチン併用群

HBIG, HB ワクチン投与中にHBs 抗原陽性となりキャリア化した症例はC群2名であった。この2名はともに生後1カ月の検査ですでにHBs 抗原陽性であり胎内感染と考えられた。

GOT, GPT が正常でHBs 抗原陰性であるがHBe 抗体の上昇をみた症例はA群2名, C群2名であった。

表 1

HBIG 投与終了後の追跡調査 (追跡人数 16名, 追跡期間 12.2±4.0ヵ月)

- 1. HBV 感染
 - HBsAg (+)3
 - (HBV キャリアー 2
 - 一過性の HBsAg (+) 1
 - HBsAg (-), Anti HBc ↑5
- 2. HBsAg (-), Anti HBs (+), Anti HBc ↓ ...4
- 3. HBsAg (-), Anti HBs (-), Anti HBc ↓ ...4

C群における HBIG, HB ワクチン投与中の HBs 抗体保有率を図 3 に示した。ただしこれらの成績は図 2 に示した C 群のプロトコールより HBIG, HB ワクチンの投与時期が 1 カ月以上ずれなかった症例 34 名についてのものである。図 3 に示すように PHA 法では生後 2 カ月で HBs 抗体陰性の症例は 35.5% であったが HBIG の投与により生後 3 カ月には 6.1% であった。生後 5 カ月時に HBs 抗体陰性の症例は 32.4% と増加したが 3 回目の HB ワクチン投与により生後 7 カ月時には 12.1% となった。HBIG, HB ワクチンによる副作用は特に認められなかった。

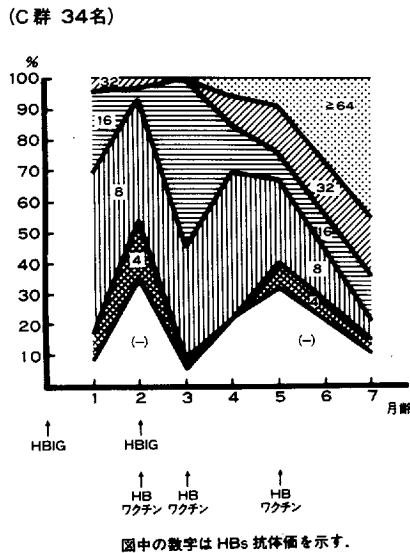


図 3 HBIG, HB ワクチン投与中の HBs 抗体 (PHA 法) 保有率

HB ワクチンによるHBs 抗体産生の評価は3回目のHB ワクチン接種後2カ月後のHBs 抗体価にて行なった。ただしA群1名、B群1名は2回目のHB ワクチン接種後1カ月後のHBs 抗体価で評価し、3回目のHB ワクチンは投与しなかった。

表2に示すようにHBs 抗体価はPHA法、RIA法ともに陽性を示す例が87.5%にみられRIA法のみ判定では98.4%が陽性であった。

表2
HB ワクチンによる HBs 抗体産生

	HBs 抗体			計
	PHA 法 (+) RIA 法 (+)	PHA 法 (-) RIA 法 (+)	PHA 法 (-) RIA 法 (-)	
A 群	8	1	0	9
B 群	9	1	0	10
C 群	39	5	1	45
計	56 (87.5%)	7 (10.9%)	1 (1.6%)	64

63 (98.4%)

1名 PHA 法で保留

3. HBIG, HB ワクチン接種後の追跡調査

表3に昭和59年春までHBIG, HB ワクチン接種後の追跡調査を行ないえた36名の成績を示した。HBV 感染はHBs 抗原陽性で肝炎となりキャリア化した症例1名とHBc 抗体上昇のみのHBV 感染の症例4名に認められた。

表3

		HB ワクチン接種後の追跡調査 (9.6 ± 5.0ヵ月)				
		追跡調査した 人数	HBs 抗原 (-) HBc 抗体の上昇 (-)	HBs 抗原 (-) HBc 抗体の上昇 (-)	HB ウイルスの感染 (+)	
			HBs 抗体 PHA 法 (+) RIA 法 (+)	HBs 抗体 PHA 法 (-) RIA 法 (+)	HBs 抗原 (-) HBc 抗体の上昇 肝機能正常	HBs 抗原 (+) HBc 抗体の上昇 肝機能悪化
HB ワクチンによる HBs 抗体の産生	PHA 法 (+) RIA 法 (+)	28	24*	2°	2	0
	PHA 法 (-) RIA 法 (+)	7	3*	2**	1	1
	PHA 法 (-) RIA 法 (-)	1	0	0	1	0
	計	36	27	4	4	1

- * PHA 法で4倍以上の上昇8名
- ● 4回めのワクチン接種の人を示す。ただし
- 追跡調査中に4回めのワクチン接種を施行、その後HBs 抗体価はPHA法で陽性となった。
- HB ワクチンの効果判定後ただちに4回めのワクチン接種を施行、ワクチン接種後の追跡調査の結果を示した。

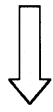
表4にはその後60年10月までの追跡調査の結果(PHA法によるHBs抗体価)を示した。この時点までに3回のHBワクチン接種を終えたものが111名で、そのうち1名がキャリア化し、他の1名が一過性のHBs抗原陽性を示した。HBs抗体がPHA法で4倍以下の症例が生後7, 12, 18, 24, 30カ月の時にそれぞれ13, 8, 18, 17, 18%存在した。一方32倍以上の高力価を示す症例が経過を追うに従って低下していく傾向がうかがわれた。また3回のHBワクチンに反応が不良であった症例が111名のうちに13名存在した。この13名に4回目のHBワクチンを投与してうち9名に良好な反応がえられた。残りの4名では反応がみられず、そのうちの2名で5回目のHBワクチンを施行したが反応はなお認められなかった。

表4 Table. Presence of anti-HBs after administration of HB vaccine

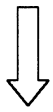
age (month)	7	12	18	24	30	36
PHA						
0	11	6	7	6	2	
4	3	2	6	1	1	
8	12	15	9	10	2	
16	16	19	17	8	7	1
32	23	19	10	10	1	
64	13	20	12	3	3	
128	15	8	7	1	0	
≥256	18	7	3	3	1	1
Total	111	96	71	42	17	2
≥32	69 (62%)	54 (56%)	32 (45%)	17 (40%)	5 (29%)	
≤4	14 (13%)	8 (8%)	13 (18%)	7 (17%)	3 (18%)	

結 論

- 1) HBIG単独による予防(PHA25000倍/ml)では21名中20名(95.2%)で生後6カ月までHBV母児間感染予防が成功した。しかしながら1歳以降に16名中8名(50%)でHBV感染が認められた。
- 2) HBIG, HBワクチン併用による予防によってPHA法では87.5%, RIA法を加えると98.4%の症例においてHBs抗体の産生が認められた。
- 3) 3回のHBワクチン終了症例の生後7カ月以降の追跡では111名のうち1名がキャリア化し、他の1名が一過性のHBs抗原陽性を示した。経過中のHBs抗体の動きをみるとPHA法で4倍以下の低値を示す症例が生後18カ月以降は17~18%存在し、一方32倍以上の高力価を示すものが加齢につれて低下していく傾向が認められた。
- 4) 4回目のHBワクチンを投与した症例が13名あり、そのうち9名で良好な反応がみられた。反応が依然として認められなかった4名中2名に5回目のHBワクチンを投与したが、やはり反応はみられなかった。



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



研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)による成人の慢性肝炎,肝硬変,肝臓の多くは,乳幼児期からのHBV持続感染(キャリア状態)が基盤になって生ずるものと考えられている。従って乳幼児期のキャリア発生阻止がHBVによる慢性肝障害をなくしていく上で重要なステップであると考えられる。

このような趣旨のもとに我々の施設においても昭和55年6月からHBV母児間感染予防に努めてきた。昭和60年10月までにHBs抗原陽性かつHBe抗原陽性の妊婦から生れた乳児111名を対象にヒト抗HBsグロブリン(HBIG)単独による予防,のちにはHBIGとHBワクチンの併用による予防を行ってきた。これまでの当科での予防成績をまず紹介し,その後の追跡調査によって得た若干の知見についても述べたい。