

HBIG-HBワクチン併用によるHBV 母児感染予防例で  
HBV 感染をおこした症例の検討  
— HB ワクチン低反応例に対する追加投与の必要性—

寺澤 総介

要約：HBe 抗原 (HBeAg) 陽性、HBs 抗原 (HBsAg) キャリアの母より生まれた児で、厚生省の推奨する現行の投与方法で実施した174例中、HB ウイルス (HBV) の感染を受けたと考えられる例は24例 (13.8%) あった。内訳は①HBsAg 早期陽転例 (生後1カ月までに陽性化) は6例 (3.4%) あった。②HBsAg 後期陽転例 (生後2～6カ月までに陽性化) は4例 (2.3%) あった。③HBIG-HBワクチン併用により能動免疫獲得後に一過性のHBsAg 陽性化やHBe抗体 (HBeAb) の再上昇により、HBV 感染があったと考えられる症例が14例 (8.0%) あった。③の例では、HBsAg 陽性化が9月から1才4カ月に分布しており、HB ワクチン低反応例や、早期にHBeAb が低下していた。それでHBV 感染を阻止できなかったと考えられた。HB ワクチン低反応例にはキャリア化防止の点からHB ワクチン追加投与が必要と考えられた。その追加時期を検討するため、HB ワクチン最終投与後、HBeAb 上昇するのに必要な期間とHBeAb の上昇度を調査した。HBeAb はHB ワクチン最終投与後 (現行では5カ月時) より遅くとも4カ月後に上昇した。HBeAb の力価は $2^2 \sim 2^{10}$ まで分布した。HBV 感染予防に必要なHBeAb 価は最低 $2^3$ 必要といわれる。したがって、最終HB ワクチン投与後、早目に見積って3カ月後にHBeAb を調べ、 $2^2$ 以下ならば、追加投与を行うべきと考えられた。

見出し語：HBV 母児感染予防、HBV 感染予防失敗例、HB ワクチン追加投与、HB ワクチン低反応例。

研究方法：対象はHBeAg 陽性HBsAg キャリアの母より生まれた児で、厚生省の推奨する方法で実施した174例中、HBV 感染をおこしたと考えられる24例である。また、HBeAb の上昇時期と抗体価の上昇度の検討は2, 3, 5カ月時にHB ワクチンを投与し、HBeAb を経過を追って測定してある34例を対象とした。HB ワクチン追加投与例のHBeAb 上昇状況は

HBeAg 陽性のHBsAg キャリアの母より生まれた児で、HB ワクチン投与によりHBeAb が $2^2$ 以下の例や上昇しても早期に低下した10例について調査した。HBsAg はRPHA法、HBeAb はPHA法、HBeAg、HBeAb、HBeAb はRIA法で測定した。

結果：HBsAg 早期陽転例<sup>1)</sup> (生後1カ月までに陽性化) は6例 (3.4%) あった。HBsAg

後期陽転例<sup>1)</sup>(生後2~6カ月までに陽性化)は4例(2.3%)あった。HBIG-HBワクチン併用にて予防実施後、能動免疫を獲得したが、HBV感染をおこしたと考えられる症例が14例(8.0%)あった。HBV感染をおこしたと判断したのは、HBcAbの再上昇が認められたり、HBsAgの一過性陽性が認められたためである。表1にHBIG-HBワクチン併用例

表1 HBIG or HBIG-HBワクチン併用例でHBVの感染を受けた症例のまとめ

症例	HBsAg陽転時期	最高肝障害(GPT)	HBsAgの陽転・HBcAbの上昇時期	HBIG投与回数	HBワクチン投与回数	経過期間と特徴
HBsAg 早期陽転 例 (2才以下)	1. Y.H. 1ヵ月	114(1歳4ヵ月)	キャリア化	1	0	3歳半 一過性の肝障害
	2. Y.A. 生後	—	キャリア化	1	0	1歳半 HBsAgキャリア
	3. N.Z. 1ヵ月	125(1歳)	キャリア化	1	0	1歳 肝障害持続
	4. T.O. 1ヵ月	75(8ヵ月)	キャリア化	1	0	1歳 HBsAgキャリア
	5. Y.A. 1ヵ月	82(1歳)	キャリア化	1	0	1歳 肝障害持続
	6. T.Y. 1ヵ月	—	キャリア化	1	0	1歳半 HBsAgキャリア
HBsAg 後期陽転 例 (2才以上)	1. S.M. 4ヵ月	—	キャリア化	2	2	4歳 キャリア化
	2. I.M. 6ヵ月	124(7ヵ月)	キャリア化	2	2	3歳 一過性の肝障害
	3. A.M. 2ヵ月	152(1歳2ヵ月)	キャリア化	2	1	3歳 肝障害持続
	4. Y.O. 2ヵ月	—	キャリア化	2	1	1歳半 キャリア化
HBIG HBワクチン 併用例 でHBV 感染を受けた 症例のまとめ	1. T.M. —	249(6ヵ月)	—	10ヵ月	2	5歳 キャリア化
	2. Y.M. —	259(1歳)	—	1歳4ヵ月	2	3歳2ヵ月
	3. F.H. 2歳4ヵ月	—	1ヵ月/2歳8ヵ月	2	3	3歳
	4. S.M. —	—	—	1歳3ヵ月	2	3歳2ヵ月
	5. A.H. 1歳4ヵ月	—	1ヵ月/1歳5ヵ月	2	3	3歳4ヵ月
	6. S.S. —	77(4ヵ月)	—	1歳1ヵ月	2	3歳4ヵ月
	7. Y.H. 1歳4ヵ月	192(1歳4ヵ月)	—	2ヵ月/1歳7ヵ月	2	2歳半
	8. H.T. —	—	—	1歳4ヵ月	2	2歳
	9. K.H. —	—	—	1歳5ヵ月	2	2歳
	10. N.S. 9ヵ月	—	—	1ヵ月/11ヵ月	2	2歳
	11. M.H. 12ヵ月	324(1歳)	—	2ヵ月/1歳4ヵ月	2	3歳
	12. K.N. 10ヵ月	—	—	1ヵ月/11ヵ月	2	2歳
	13. H.K. —	74(1歳10ヵ月)	—	9ヵ月	2	2歳
	14. A.O. —	119(10ヵ月)	—	10ヵ月	2	2歳半

でHBV感染を受けた症例のまとめを示した。HBsAg 早期陽転例は胎内感染例である。GPT 100IU/ℓ以上の肝障害は症例1が1才4ヵ月時GPT 114IU/ℓ, 症例3が1才時GPT 125IU/ℓと認められた。肝障害は6例中2例(33%)あった。HBsAgは1才~3才半の経過観察中は陽性が持続した。

HBsAg後期陽転例では症例1は4ヵ月, 症例2は6ヵ月, 症例3,4は2ヵ月よりHBsAgキャリア化した。症例1,2は兄と妹であり, 2人とも予防に失敗した。母親は妊娠経過中異常なく, 周産期にも異常はなかった。HBsAg陽性化が4と6ヵ月で遅くなったのは, HBIG, HBワクチンによる潜伏期の延長の可能性もある。GPT 100IU/ℓ以上の肝障害は4例中2例(50%)に認められた。

HBIG-HBワクチン併用によりHBV感染予防を実施後, HBV感染があったと考えられる症例が14例あった。HBsAgが一過性陽性化したのは, 9ヵ月から1才4ヵ月の間に出現した例と, 2才4ヵ月と比較的遅く陽性化した例があった。肝障害はGPTで74~324IU/ℓに分布した。症例11は最も肝障害が強く出現した。図1に経過表を示した。1才時にHBsAg<sup>2+</sup>陽性となり, この時, 37~38台の発熱と下痢, 嘔吐などの症状があり, 4~5日持続した後, 改善した。このように急性肝炎の症状を呈した症例があったが, 大部分は症状なく, 定期検査で発見された。一過性の感染でHBsAgキャリア化した例はなかった。2才4ヵ月でHBsAgが一過性

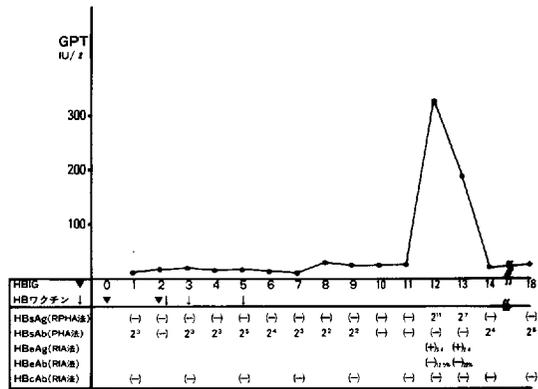


図1 HBIG・HBワクチン投与後にHBV感染を受け肝障害をおこした症例

陽性化した症例3は, HBsAbが低下していたため, HBV感染を予防できなかったと考えられた。

以上より, HBワクチンにより能動免疫を獲得してもHBsAbが $2^3$ 以上の十分な抗体が出現しなかったり, 早期に低下してしまう例, HBワクチン低反応例ではHBV感染(HBcAbの再上昇があることも含む)を阻止できないと考えられた。したがってHBワクチン低反応例に追加接種が推奨される。HBワクチン追加投与時期の検討のため, 現行の方法でのHBsAbの上昇時期, 上昇度を調査した。表2はHBeAg陽性HBsAgキャリアの母より生まれた児で, 生後2,3,5ヵ月時にHBワクチンを投与後, HBsAbが最高に上昇した月数とHBs抗体価を示した。最終HBワクチン投与後1ヵ月で84例中15例(44%)が上昇, 3ヵ月までに84例中32例(94%)が上昇した。HBs抗体価は $2^3 \sim 2^{10}$ に分布した。

つぎにHB ワクチン追加投与例のHBsAb 上昇状況を表3に示した。HB ワクチン 低反応者に対する投与では、HB ワクチン3回以外に1~3 回の追加投与で7例全例にHBsAbの上昇を認めた。HBsAb低下例に対する追加投与は1回で3例全例にブースター効果を認めた。

考察：今回の調査で現行の方法でHBIG-HB ワクチン併用により予防した例でも、HBsAg 一過性陽性や、HBcAb の再上昇を含めて約8%にHBV感染を阻止できない。また、HBIG-HB ワクチン併用例で、能動免疫を獲得したが早期にHBsAb が低下し、HBsAg キャリア化した症例が報告されている。<sup>2)</sup> したがって、HB ワクチン低反応例を早期に発見し追加投与する必要が考えられる。

現行のHB ワクチン 投与方法では、最終のHB ワクチン投与後3カ月の時点でHBsAb が94%の例で上昇していた。それで、最終投与後3カ月の生後8カ月の時点で、HBV 感染予防に必要最低限度の2<sup>3</sup>以上のHBs 抗体価のない例に対し、HB ワクチン追加投与を推奨されると考えられる。この追加投与1回のみで十分HBsAb が上昇しない例はさらに追加投与をいつにするか。何回まで投与すればよいか。HBIG との併用はどうか。などの問題は今後検討する必要がある。

表2. 2.3.5ヵ月時HB ワクチン投与例のHBs抗体が最高に上昇する時期と抗体価 (n=28)

HBsAbが最も上昇した月数 HBs抗体価 (pHA法)	6	7	8	9	10	12	
2 <sup>3</sup>	3	2	1				
2 <sup>4</sup>	2	1	2	1			
2 <sup>5</sup>	1	2					
2 <sup>6</sup>	4	3	3				
2 <sup>7</sup>	4		1				
2 <sup>8</sup>	1			1			
2 <sup>9</sup>				1			
2 <sup>10</sup>				1			
計(人)	15	8	9	2			34

表3. HB ワクチン追加投与例の検討

項目	No.	症例	追加投与時期(ヵ月)	全HBワクチン投与回数	最終HBワクチン投与後HBsAbの上昇に要する月数	上昇したHBsAbの抗体価(PHA法)	母機のHBsAg/HBcAb	HBcAbの上昇の有無	規定のHBワクチン投与して上昇したHBs抗体価	規定のHBワクチン投与時期(ヵ月)
HB ワクチン低反応者に対する投与	1	S.M.	9	4	1	2 <sup>4</sup>	(+)/(-)	(-)		2.3.5
	2	Y.S.	9	4	1	2 <sup>4</sup>	(+)/(-)	(-)		2.3.5
	3	T.S.	5	4	1	2 <sup>6</sup>	(+)/(-)	(-)		0.1.3
	4	K.T.	9	4	1	2 <sup>6</sup>	(+)/(-)	(-)		2.3.5
	5	Y.M.	8,12	5	1	2 <sup>6</sup>	(+)/(-)	(-)		2.3.5
	6	T.M.	8	4	2	2 <sup>6</sup>	(+)/(-)	(-)		2.3.5
	7	I.T.	1才6 2才	6	2	2 <sup>6</sup>	(+)/(-)	(-)		10.11.13
HBs抗体価が低下した例に対する投与	8	K.K.	1才9	4	3	2 <sup>9</sup>	(+)/(-)	(-)	2 <sup>6</sup>	2.3.5
	9	Y.I.	1才11	4	2	2 <sup>8</sup>	(+)/(-)	(-)	2 <sup>6</sup>	2.3.5
	10	K.O.	2才7	4	2	2 <sup>5</sup>	(+)/(-)	(-)	2 <sup>6</sup>	2.3.5

文献

- 1) 山田克己ら：HBV 垂直感染予防処置失敗例の短期予後：医学のあゆみ, 137(5), 417, 1986
- 2) 谷本要ら：HB ワクチンによる能動免疫を獲得した後にキャリア化した1例：肝臓, 28(2), 258, 1987

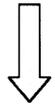
Abstract

Studies on the cases infected by Hepatitis B Virus(HBV) in the prevention against vertical transmission of HBV with the combination of Hepatitis B Immuno-Globulin(HBIG) and Hepatitis B vaccine.

Sousuke Terazawa

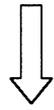
24 cases out of 174 ones (13.8%) were infected by Hepatitis B Virus(HBV), which was administered at birth and at second month by Hepatitis B Immuno-Globulin(HBIG) and at 2,3,5 month by Hepatitis B vaccine (HB vaccine). Among them, ① there were 6 cases (3.4%) whose HBs Antigen(HBsAg) became positive until at one month, which were so called "HBsAg carrier in early stage". ② there were 4 cases (2.3%) whose HBsAg became positive from at 2 month to 6 month which were so called, "HBsAg carrier in late stage". ③ there were 14 cases (8.0%) whose HBsAg became positive transiently or HBc Antibody(HBcAb) in serum were re-elevated. In the third group (③), HBsAg became positive from at 9 month to 16 month. They were low responders of HB vaccine or HBsAb titer of them went easily down. So, they couldn't be protected from HBV infection. Now, it was necessary for them to take more vaccines. We studied about time when HBsAb became positive above 2<sup>2</sup> titer after HB vaccination, and height of HBsAb titers. HBsAb became positive at latest 4 months after the last HB vaccination. Titer of HBsAb were distributed from 2<sup>2</sup> to 2<sup>10</sup>. It was necessary for prevention of HBV infection to have 2<sup>3</sup> titer of HBsAb. So, it was concluded that we should give more administration of HB vaccines to low responders, when they didn't have 2<sup>3</sup> titer of HBsAb 3 months after the last HB vaccination.

岐阜大学小児科 (Dep. of Pediatrics, Gifu Univ. Sch. of Med.)



## 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



要約: HBe 抗原 (HBeAg) 陽性, HBs 抗原 (HBsAg) キャリアの母より生まれた児で, 厚生省の推奨する現行の投与方法で実施した 174 例中, HB ウイルス (HBV) の感染を受けたと考えられる例は 24 例 (13.8%) あった。内訳は HBsAg 早期陽転例 (生後 1 ヶ月までに陽性化) は 6 例 (3.4%) あった。HBsAg 後期陽転例 (生後 2~6 ヶ月までに陽性化) は 4 例 (2.3%) あった。HBIG-HB ワクチン併用により能動免疫獲得後に一過性の HBsAg 陽性化や HBe 抗体 (HBeAb) の再上昇により, HBV 感染があったと考えられる症例が 14 例 (8.0%) あった。この例では, HBsAg 陽性化が 9 ヶ月から 1 才 4 ヶ月に分布しており, HB ワクチン低反応例や, 早期に HBsAb が低下していた。それで HBV 感染を阻止できなかったと考えられた。HB ワクチン低反応例にはキャリア化防止の点から HB ワクチン追加投与が必要と考えられた。その追加時期を検討するため, HB ワクチン最終投与後, HBsAb 上昇するのに必要な期間と HBsAb の上昇度を調査した。HBsAb は HB ワクチン最終投与後 (現行では 5 ヶ月時) より遅くとも 4 ヶ月後に上昇した。HBsAb の力価は 22~210 まで分布した。HBV 感染予防に必要な HBsAb 価は最低 23 必要といわれる。したがって, 最終 HB ワクチン投与後, 早目に見積って 3 ヶ月後に HBsAb を調べ, 22 以下ならば, 追加投与を行うべきと考えられた。