

B型肝炎母子感染防止に関する研究 総括報告

分担研究者 白木和夫（鳥取大学医学部小児科）
研究協力者 松本脩三（北海道大学医学部小児科）
多田 裕（東邦大学医学部新生児研究室）
母里啓子（国立公衆衛生院疫学部）
衛藤 隆（国立公衆衛生院母性小児保健学部）
吉澤浩司（浜松医科大学公衆衛生）
寺澤総介（岐阜大学医学部小児科）
杉山幸八郎（名古屋市立大学医学部小児科）
野瀬 宰（大阪大学医学部小児科）
矢野右人（国立長崎中央病院臨床研究部）
西岡久寿弥（日本赤十字社中央血液センター）
平山宗宏（恩賜財団母子愛育会日本総合愛育研究所）
木村三生夫（東海大学医学部小児科）
飯野四郎（東京大学医学部第一内科）

要約：昭和60年6月から昭和63年3月までの間に厚生省「B型肝炎母子感染防止対策事業」によりHBs抗原検査を受けた妊婦は3,093,911人におよび、昭和61、62年度には、全妊婦の92%が検査を受けたものと推定される。本事業の対象となり感染防止処置を開始された児は、昭和62年度までに計7,800人であり、対象児のほとんどすべてで処置が完了したものと推定された。この結果、事業開始前、年4,500人程度発生していたと推定されるHBVキャリアは、昭和63年には凡そ500～700人に減少したものと推定された。

本事業の効果を高める為、HBワクチン3回接種後にHBs抗体検査を行い、低反応例に対しては4回目のHBワクチン投与を行うべきであると結論された。また、一旦上昇したHBs抗体が、次第に低下し陰性化するものがあるので、生後1ないし1歳半でHBワクチンの追加接種をすべきであろうとの結論に達した。

本事業対象外であるHBe抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児に対して、出生時1回のHBIG投与で感染を減らせるものの、完全には阻止しえないことが明らかとなり、これらの児に対しても、HBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児と同じ感染防止策を施すべ

きであるとの結論に達した。

見出し語：B型肝炎、母子感染、HBワクチン

(研究方法)

昭和60年6月に開始された厚生省「B型肝炎母子感染防止対策事業」の成果を明らかにし、今後、この事業の効率と効果とを改善するための資料を得ることを目標として、次の各事項について研究を行った。

1) 「B型肝炎母子感染防止対策事業」の進行状況並びにその効果を調査した。この目的で全国集計をするとともに、東京都(多田班員)、横浜市(母里班員)、静岡県(吉澤班員)、名古屋市(杉山班員)、大阪市(野瀬班員)、鳥取県(白木班長)などにおいて地域的調査を行い、全国集計の結果の妥当性を確かめた。

2) 本事業のプロトコールに従って感染防止を行った児について詳細に追跡調査し、感染防御効果を改善するための方策、ならびにプロトコール改訂に関して検討を加えた。

3) 本事業の対象外となっているHB_e抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児におけるHBV感染の程度を調査し、その防御方法を検討した。

(研究結果)

上記目的を達成するために、各研究協力者とともに研究を行った。共同研究の結果ならびに結論の概要を記せば、下記の如くである。なお、各個研究の結果については、それぞれ別に報告書を添付する。

1) 「B型肝炎母子感染防止対策事業」の進捗状況、およびその効果

厚生省児童家庭局母子衛生課に各地方自治体から報告された資料に基づいてまとめた。本事業による妊婦検診実施状況は表1に示す如くである。

すなわち本事業開始から2年10カ月間にHB_s

抗原検査を受けた妊婦は計3,093,911人に及び、昭和60年度では推定妊婦数の58.9%、昭和61年度及び62年度ではそれぞれ91.8%、92.2%の妊婦がHB_s抗原検査を受けたものと推定される。

妊婦のHB_s抗原陽性率には、年度による差が殆どなく、凡そ1.4%であったが、地域差が著しく0.6%から3%に及んでいた。HB_s抗原陽性妊婦のHB_e抗原陽性率にも年度差は見られず、約24%であった。

HB_e抗原陽性妊婦から生まれた児に対する感染防止処置は昭和61年1月から開始されたが、現在までに厚生省に報告された数に基づいた集計は表2の如くである。一人ひとりの乳児についてみると、各処置を終了するまでに少なくとも5カ月がかかるので、これらの数字はある時点の断面を示すに過ぎず、表1に示したHB_e抗原陽性の妊婦のうち、昭和60年度、および61年度の合計6,126名の出産は、昭和62年度の前半まで(9月或は10月)であったと推定されるので、表2でその期間に当たる新生児の数が6,044~6,337人であることからすると、「B型肝炎母子感染防止対策事業」に該当する乳児の殆ど全例に対して処置が開始されたと考えられる。

次に処置を開始された乳児のうちどの程度が3回目のHBワクチンを完了したかを推定すると、前述の如く出生から3回目のHBワクチン接種まで最低5カ月を要する点を考慮して、昭和62年度に関しては始めと終りで5カ月の差をつければ、途中HB_s抗原陽性となって脱落したものを除き、昭和62年10月迄に処置を開始された5,967名のうち昭和63年3月までに5,919名(99.2%)が3回目のワクチン接種を終了したこととなり、対象児の殆ど

全てが感染防御処置を受けたものと推定される。

昭和60年次には、全国で、母子感染による新たなHBVキャリアが凡そ、4,500人発生していたと推定されるが(昭和62年度報告書)上記のような本事業の進行状況からすると、昭和62年次、63年次には、表3に示すごとき算定から、これが凡そ500~700人/年程度に減少したものと推定される。この結果、昭和62年次以降、我が国の出生児のHBVキャリア率は0.04~0.05%と極めて低くなったものと考えられる。

2) 本事業実施上の問題点とプロトコール

改訂に関する検討

a. 早期陽転群の対策

生後1か月以内にHBs抗原陽性となるものの殆どは胎内感染によるものであらうと考えられているが、現在の感染防止方法では、1~2%がこの時期にHBs抗原陽性となるのを避けられない。今回の各班員の研究ではこれに対する効果的なキャリア化防止策を見出すことができず、今後の課題として残された。

b. 後期陽転群の対策

生後1か月以降、ワクチンによる能動免疫が成立する前に、HBs抗原陽性化するものが5%程度ある。これらは恐らく始めの感染ウイルス量(=母体血のHBウイルス量×児へ移行した母体血量)が多く、通常の量のHBIG、HBワクチンでは感染防御できなかつたものと考えられる。

寺澤班員はHBs抗原陽性キャリア妊婦のPre-S₂抗原を検査し、予防措置にもかかわらず、生まれた児に感染が起こった場合のほう、感染防止できた群に比べ、妊婦のPre-S₂抗原価が高値であったと報告している。将来これが感染予測に有効であることが確かめら

れば、このような妊婦から生まれた児に対して、更に強力な感染防止措置をすることにより、感染症例を減らせる可能性がある。

白木班長は、感染した児で出生直後から母由来HBc抗体が低値を示すことを報告し、妊婦のHBc抗体が低値である場合には注意を要することを示している。

後期陽転群の中には、HBワクチンに対し低いし無反応例がかなり多いので、HBワクチン低いし無反応例への対策が必要である。現在の血漿由来HBワクチンでは凡そ30%の児が低反応を示すことが、各研究協力者の調査で明らかとなった。その多くが4回目のHBワクチン接種には反応するので、当面3回目のHBワクチン接種1~2か月後にHBs抗体検査を行い、これが低値を示すものには4回目の接種をするのが適切であるとの結論に達した。なお、現在進行中の遺伝子組換えHBワクチンによるB型肝炎母子感染防止治験成績によれば、新生児であっても2~3回のHBワクチン接種でHBs抗体が陽性化する率が極めて高い(矢野班員)。従って遺伝子組換えHBワクチンの適応が認められた段階で、この問題を改めて見直す必要があらう。

c. ブースター接種の問題

3~4回のHBワクチン接種後に上昇した血清HBs抗体価は、その後次第に低下する(吉澤班員ほか)。この際、ブースターとしてのHBワクチン接種が必要か否かは議論のあるところである。血清HBs抗体価がかなり低下しても、多くの症例でHBs抗原陽性となることは無いが、稀にHBs抗体陰性化と共にHBs抗原陽性となりキャリア化する例が報告された(白木)。また、HBs抗原は陰性に留まっても、かなりの年月が経過した後にHBc抗体の再上昇を認める例が少なくないことが認められた(白木、多田班員)

この点に関し、西岡班員は woodchuckの例を引いて、これが将来の肝癌発症につながる危険性を指摘した。従って、できれば定期的にHBs抗体検査を行い、低下した時にHBワクチンの追加接種をすることが望ましいが、HBs抗体検査を省いて一律に追加接種をすれば、生後1年～1年半が適当であろうとの結論に達した。この点に関しても、新しい遺伝子組替えHBワクチンが使えるようになった時点で、再検討が必要である。

d. プロトコール改訂に関して

現在のプロトコールは必ずしも簡単ではないし、HBワクチン接種時期も、国際的に行われている生後1週以内に比し、かなり遅い。しかし、そのキャリア化阻止効果は極めて良好である。HBワクチン開始時期を生後1週以内にする点について検討したが、矢野班員がキャリア化阻止効果で2か月以降開始例と差が無いと報告した他は、他の研究者による成績はいずれも新生児期HBワクチン開始例で効果が悪く、またHBs抗体上昇も良くないので、当面は現在のプロトコールを続け、遺伝子組替えHBワクチンの実用化を待つて再検討するのが適当であるとの結論に達した。

3) 事業対象外の児への対策

HB_e抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児を追跡調査した結果、その10%程度に感染が起こり、約7%がHBs抗原一過性陽性となり、一部は劇症肝炎を発症することが明らかとなり、これらの児に対しても何らかの感染防止措置をとる必要があることが明らかとなった。

そこでHBIGの予防効果を見るために多施設による共同研究を行った(白木、松本班員ほか)。対照群361例では、10%に感染がみられたのに対し、HBIGを出生時に1回投与した群210例ではこれが1.9%と5分の1

に減少したものの完全には感染阻止できなかった(表4)。また、小児劇症肝炎の全国調査で、乳児期のB型肝炎10例の内2例がHBIG投与例であったことが明らかとなり、これらの児に対してもHB_e抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児に対するのと同様の感染防止処置を行う必要があると考えられた。

(結 論)

以上のような研究結果を踏まえて、「B型肝炎母子感染防止対策事業」のより良い効果を得るための方策について班員全員で討議し、次のごとき結論に達した。

我が国における母子感染によるHBVキャリア発生を根絶するためには現在の「B型肝炎母子感染防止対策事業」に基づく妊婦の検診率を現在の92%よりさらに高める努力が必要である。

現在のプロトコールに従って感染防御処置を行った場合、3回のHBワクチン接種にもかかわらず、十分なHBs抗体上昇をみないものが30%近く生じている。これらの中にはその後HBs抗原が陽性化するものが少なくない。従ってHBワクチン3回接種後1～2か月の時点でHBs抗体検査を行い、HBs抗体の明らかな上昇が認められない症例に対しては、4回目のHBワクチン接種を行うべきである。

HBワクチンによって一旦陽性化したHBs抗体も、次第に低下し、生後1歳半頃になると陰性化するものが生じる。従って、生後1～1歳半頃にHBワクチンの追加接種を行うのが望ましい。

現在、臨床試験が進行中の遺伝子組替えHBワクチンは、これまでの血漿由来HBワクチンよりHBs抗体産生が良好である可能性がある。従ってこの新しいHBワクチンが母子感染防止に適應されるようになった時点で

は、現在のプロトコールを再検討する必要があるものと考えられる。

「B型肝炎母子感染防止対策事業」対象外となっているHBe抗原陰性HBVキャリア

妊婦からの出生児に対しても、劇症肝炎予防のために、HBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児と同様の感染防止処置を行うことが望ましい。

表1. 厚生省「B型肝炎母子感染防止対策事業」による妊婦検診実施状況(昭和60年6月～63年3月)

	HBs抗原検査※	HBs抗原陽性	HBe抗原検査	HBe抗原陽性
昭和60年6月～61年3月	702,473(58.9%)	9,582(1.36%)	8,860	1,942(22.5%)*
昭和61年4月～62年3月	1,209,522(91.8%)	16,989(1.40%)	17,284	4,184(24.2%)
昭和62年4月～63年3月	1,181,916(92.2%)	15,147(1.36%)*	15,696	3,591(23.7%)*
合計	3,093,911	41,718	41,840	9,717

※：括弧内は翌年出生数+自然死産数で検査件数を割って求めた推定百分率

*：陽性例数の報告のあった自治体のみ

(厚生省児童家庭局母子衛生課に各地方自治体〔1県を除く〕より報告された資料に基づく)

表2. 厚生省「B型肝炎母子感染防止対策事業」の乳児にかかわる事業の実施状況

検査・処置	昭和60年度(注1)	昭和61年度	昭和62年度
新生児HBs抗原検査	606	3,681	3,514
新生児HBs抗原陽性	—	156(4.2%)	123(3.5%)
第1回HBIG投与	574	3,543	3,454
乳児HBs抗原検査	197	3,345	3,334
乳児HBs抗原陽性	—	104(3.1%)	65(2.0%)
第2回HBIG及び 第1回ワクチン接種	154	3,424	3,501
第2回ワクチン接種	—	3,197	3,500
第3回ワクチン接種	—	2,576	3,343

(厚生省児童家庭局母子衛生課の資料に基づく、1県1市を除く46都道府県53政令市・特別区の集計)

注1：昭和60年6月～61年3月

表3. 1988年1年間に「B型肝炎母子感染防止対策事業」にもかかわらず母子感染によって
HBVキャリアとなった児の推定数

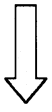
(年間出生児数) - (年間乳児死亡数	(T)	1,306,000
HBs抗原陽性妊婦からの出生児数	$(T \times 0.014 = S)$	18,280
HB _e 抗原陽性キャリア妊婦からの出生児数	$(S \times 0.24 = A)$	4,390
事業により感染防止処置を受けた児の数	$(A \times 0.92 = B)$	4,037
HBVキャリア化を免れた児の数	$(B \times 0.9 \text{ or } 0.95 = C)$	3,633~3,835
HBVキャリアとなった児の総数	$[(A - B \times 0.85 + (B - C))]$	500~700 (0.04~0.05%)

表4. HB_e抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児におけるHBV感染と
出生時HBIG1回投与の効果(14施設、12月間の追跡調査)

	例数	総計	HBV感染例		
			確実例* ₂	HBs抗原一過性陽性	キャリア化
自然経過群	361	36(10%)	24(6.6%)	27(7.5%)	1(0.3%)
HBIG投与群	210	4(1.9%)	2(1%)	2(1%)	0

*₁: $P < 0.001$

*₂: HBs抗体、HBc抗体とも再上昇(HBs抗原陽性を含む)



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:昭和60年6月から昭和63年3月までの間に厚生省「B型肝炎母子感染防止対策事業」によりHBs抗原検査を受けた妊婦は3,093,911人におよび、昭和61、62年度には、全妊婦の92%が検査を受けたものと推定される。本事業の対象となり感染防止処置を開始された児は、昭和62年度までに計7,800人であり、対象児のほとんどすべてで処置が完了したものと推定された。この結果、事業開始前、年4,500人程度発生していたと推定されるHBVキャリアは、昭和63年には凡そ500~700人に減少したものと推定された。

本事業の効果を高める為、HBワクチン3回接種後にHBs抗体検査を行い、低反応例に対しては4回目のHBワクチン投与を行うべきであると結論された。また、一旦上昇したHBs抗体が、次第に低下し陰性化するものがあるので、生後1ないし1歳半でHBワクチンの追加接種をすべきであろうとの結論に達した。

本事業対象外であるHBe抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児に対して、出生時1回のHBIG投与で感染を減らせるものの、完全には阻止しえないことが明らかとなり、これらの児に対しても、HBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児と同じ感染防止策を施すべきであるとの結論に達した。