

B 型肝炎母子感染防止に関する研究

杉山幸八郎, 河辺義和, 和田義郎

要約: 血漿由来ワクチン使用成績をまとめた。その場合の問題では、

1) 1 歳時の HBs 抗体価が高値の場合は少なくとも 3 年間は抗体は維持されていた。2) 3 回ワクチン終了時の反応が悪い場合、追加ワクチンを行っても抗体の産成が悪く、比較的早く低下するものと思われた。3) 早期および後期 HBs 抗原陽転例では 1 歳以内に肝障害を生ず頻度が高く、経過の観察が必要と思われた。

見出し語: HB ワクチン, B 型肝炎, 母子感染予防

はじめに

61 年 1 月より厚生省による「B 型肝炎母子感染防止事業」の下で対象者の大部分に血漿由来の HB ワクチンが使用されてきた。しかし血漿由来のワクチンでは 3 回目のワクチン接種後の反応が悪い (3 回目ワクチン接種後 2 カ月で判定すると当施設での無ないし低反応例は約 30% に認めた) こともあり、今後は、遺伝子組み換えワクチンの使用 (当施設では 62 年度からは大部分の症例に使用) に変更されていくものと思われる。その場合血漿由来の HB ワクチンでどのような問題があったかを明らかにしておくことは、今後遺伝子組み換えワクチンを使用するに際して多くの情報を提供するものと考え、そこで以下に当施設での経験を示す。

1) HBe 抗原陽性母より生まれた児での予防処置例のまとめ

当施設では 1982 年以降血漿由来の HB ワクチンを使用した例で、少なくとも 1 年以上経過を追えた症例は 160 例であった。それらの症例の中では、13 例 (8.1%) が生後 1 カ月以内に HBs 抗原が陽転化していた。一方後期陽転例 (生後 1 歳以内) は 9 例 (6.1%) に認め、晩期陽転例 (生後 1 歳以降) は 1 例も認めなかった。表 1 に示した如く、早期陽転化の母体側の要因として多量のウイルス保有や胎盤の損傷 (分娩時間の遷延も含む) があげられるが、当施設で経験した 13 例の検討では 1 例に胎盤早期剥離を認めたのみで妊娠中に明らかな異常のエピソードは認めていない。なお、母体側の要因として HBc 抗

名古屋市立大学小児科

Department of Pediatrics, Nagoya City University Medical School

表 1. 母子感染成立の要因

| |
|-------------------|
| 1) 母親側の要因 |
| ウイルスの多寡 |
| 胎盤損傷の有無 |
| HBc 抗体の多寡 |
| 2) 胎児側の要因 |
| ウイルス親和性 |
| 肝細胞の未熟性 |
| 3) 予防処置での要因 |
| HBIG (質, 量, 投与方法) |
| ワクチン (質, 量, 投与方法) |
| 児の抗体産成能 |

体の低値をあげたが、我々は HBc 抗体価が低値であった e 抗原陽性キャリアー母から生まれ分娩後直ちに HBIG を投与したにも関わらず生後 1 カ月以内に HBs 抗原が陽転化している兄弟例を経験していること、および昨年度の報告で紹介した如く早期 HBs 抗原陽転例では予防処置成功例に比し IAHA 法で測定した HBc 抗体価が低かったことによる。

2) HBIG, ワクチンについて

早期陽転化例の大部分は体内感染によると考えられ、現状ではその予防は困難と思われる。しかしながら後期陽転例あるいは晩期陽転例に関しては何らかの対策の余地があると考えられる。図 1 下段に当施設で経験した後期陽転例 9 例の経過を示した。各症例で示した下向き三角印は HBIG の投与、上向き三角印は HB ワクチン投与を示す。大部分の症例で 3 から 4 年間観察できているが、分娩時のみ HBIG を投与した症例、1, 2, 5, 9 では HBs 抗原が生後 1 カ月以降に陽転化していた。ただし症例 7 は 5 カ月間受診しておらず、分娩時の HBIG の投与の効果を見たという結果になっていた。分娩時のみ HBIG を投与した症例は我々の施設では 20 例あり、

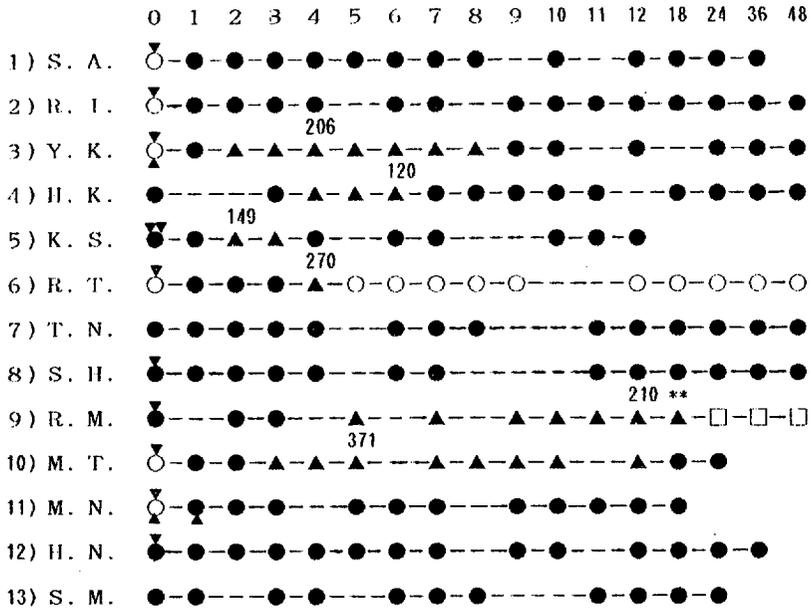
HBs 抗原の陽転化率を見ると 20% (4/20 例) であった。これに対して厚生省標準方式に従って予防処置を行ったにも関わらず HBs 抗原の陽転化を認めたのは 4 例で、図中に示した症例 3, 4, 6, 8 (但し症例 8 は HBs 抗原は検出していないが e 抗体が持続的に高値を示していることから感染成立とした) が該当するが、厚生省標準方式でのこの比率は 5.1% (4/79 例) と低かった。このことは分娩時および生後 1 から 2 カ月に行う HBIG の追加投与が大きく影響しているものと考えられた。それゆえ今後遺伝子組み換えワクチンを使用する際にも HBIG の追加投与は必要であると推定された。

症例 7 を除いた後期陽転例において、症例 9 はワクチン 2 回投与後、他の症例は全て 3 回ワクチン投与後に陽転化していた。これらの全てが抗体産生が悪く、このことは反応性の良いワクチン使用することで後期陽転化を防ぐことも可能と思われる。特に pre-S 遺伝子を含む遺伝子組み換えワクチンは 1 回投与で pre-S 抗体が獲得されるという成績もあり、母子感染での後期陽転例に対する予防効果が期待できるゆえ、その評価が早急に必要と思われる。その場合血漿由来のワクチン使用例において、ワクチン反応の悪かった例のうち後期陽転化をきたした群とそうでない群の差が pre-S 2 抗体の産成の有無で説明できるかも知れなく、この点に関しては現在検討中である。

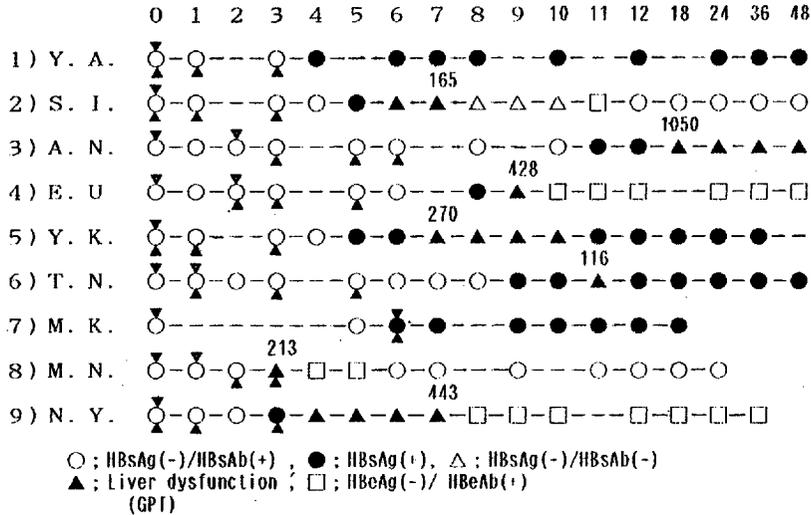
なお、表 2 に MI 社製の血漿由来の HB ワクチンと遺伝子組み換えワクチンでの抗体価を評価したものを示す。例数が少なく正確な評価をするには更に多くの症例での検討が必要と考えられるが、生後 5 カ月以降の抗体価

HBs抗原陽転化例

<<早期陽転例>>



<<後期陽転例>>



○: HBsAg(-)/HBsAb(+), ●: HBsAg(+), △: HBsAg(-)/HBsAb(-)
 ▲: Liver dysfunction; □: HBsAg(-)/HBsAb(+)
 (GPT)

図 1

表 2. 厚生省標準方式による母子垂直感染予防処置例における
 HBs 抗体価の比較 (.IU/L)

| | M | 2 | 3 | 5 | 6 | 12 |
|------------|---|------------|------------|------------|-------------|-------------|
| 血漿由来ワクチン | | 170.2 (19) | 234.9 (18) | 94.7 (19) | 846.2 (19) | 352.2 (18) |
| 遺伝子組換えワクチン | | 100.1 (10) | 327.5 (11) | 517.5 (10) | 1014.7 (10) | 1565.8 (9) |

は後者で明らかに高かった。

3) HBs 抗原陽転化例の予後

GPT100 IU/dl 以上の値を示したのは、早期陽転例は 13 例中 6 例 (46%) で、後期陽転例は 9 例中 7 例 (78%) であった。自然経過を観察中 HBe 抗体が産成されたのは早期陽転例では 1 例 (症例 6) のみで、小柴胡湯の投与により産成されたのが 1 例 (症例 9)、他は e 抗原陽性キャリアーとなっている。それに対して後期陽転例は HBe 抗原陽性が持続しているのは症例 1, 3, 5, 6, 7 すなわち 9 例中 5 例 (56%) と低く、早期陽転例と後期陽転例では e 抗体出現率が異なっていた。このことは HBs 抗原陽転時期が遅延している間に児の免疫能が成熟し、HBV の排除に働くものと推定され HBIG の追加投与は意味あるものと思われた。それゆえ HBs 抗体価が低い症例での 3 回目の HBIG 投与の基準を明らかにする必要がある。なお HBs 抗原が陽転化したこれらの症例では生後 1 歳以内に肝炎を起こす比率が高く、予防事業とは別途に経過観察が必要と考えられた。

4) HBs 抗体の維持について

3 年以上経過を追えた 44 例 (追加ワクチンを行わなかった症例) に関して生後 1 歳時の HBs 抗体値を基準にその変動を見たものを図 2 に示した。図 2 に示す如く 1 歳時の HBs 抗体価 C.O.I. で 5 以上あった例では少なくとも 3 年間は C.O.I. で 5 以上が維持されており、C.O.I. で 5 以下になったのは 43 例中 1 例のみと少なかった。このことは 1 歳時の抗体価をチェックすることで現行の血漿由来のワクチン使用例の 3 年後の抗体価が推

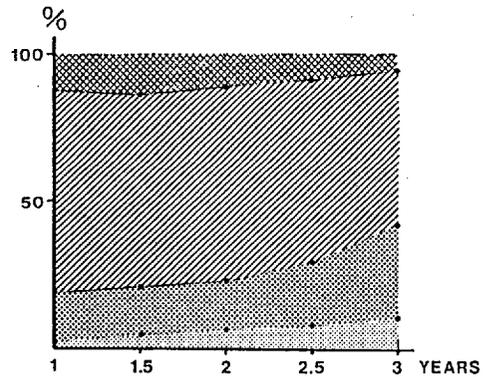


図 2. A long term follow up of HBs-antibody response and distribution of cut of index (RIA) in vaccine recipient. The cross-hatched area denotes the proportion of the antibody-positive subjects whose HBs-antibody levels were at least 50; diagonal lines, 10.0~49.9 dense stippling, 5.0~9.9; and light stippling

測できるのではないかと思われた。この 44 例には 3 回ワクチン投与後 2 カ月で低反応と評価した群の一部を含めていないことがこのような結果を得ている可能性がある。この点、反応不良群で生後 1 年以内に 4 回目のワクチンを追加接種後 1 年以上経過を追えた 5 例では一過性の抗体上昇は認められるも全例 1 年以内に抗体値は C.O.I. で 5 以下になっており、反応不良群では追加ワクチンを行っても抗体価の維持が悪いものと推定された。なお、反応不良群では HBs 抗原の陽転化は認めないが、HBc 抗体が持続陽性を示す例があることは昨年度に報告した。

5) 名古屋市における HB ワクチン母子感染予防対策事業実施状況

昭和 61 年から 63 年 12 月 31 日迄の実施状況を表 3 に示した。

表 3

| | 61 年度 | 62 年度 | 63 年度（～12 月） |
|------------------|-------------|-------------|--------------|
| HBs 抗原検査 | 24680 | 23827 | 17720 |
| HBs 抗原陽性 | 244 (0.99%) | 211 (0.93%) | 146 (0.82%) |
| HBe 抗原陽性 | 89 (39.5%) | 87 (39.4%) | 48 (32.9%) |
| 分娩時 HBs 抗原検査 | 58 | 60 | 48 |
| HBIG (1 回目) | 58 | 61 | 47 |
| 1-2 カ月時 HBs 抗原検査 | 55 | 52 | 48 |
| HBIG (2 回目) | 52 | 59 | 48 |
| HB ワクチン (1 回目) | 52 | 59 | 48 |
| ” (2 回目) | 48 | 54 | 46 |
| ” (3 回目) | 34 | 58 | 43 |



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:血漿由来ワクチン使用成績をまとめた。その場合の問題では、

1)1歳時のHBs抗体価が高値の場合は少なくとも3年間は抗体は維持されていた。2)3回ワクチン終了時の反応が悪い場合追加ワクチンを行っても抗体の産成が悪く、比較的早く低下するものと思われた。3)早期および後期HBs抗原陽転例では1歳以内に肝障害を生ず頻度が高く、経過の観察が必要と思われた。