

標準方式によるHBV母子感染の
長期予防効果：追加ワクチンを接種
しなかった症例について

藤沢 知雄

要約： 標準方式による母子感染予防を行い追加ワクチンを接種することなく長期（3年以上）の追跡が可能な54例を検討した。43例（79.6%）がresponderで10例（23.3%）がno responderであった。キャリア化した2例はno responderで1歳以内にHBs抗原が陽転した。no responderにはキャリア化例のみならずHBc抗体再上昇例も多く、追加ワクチンが必要である。responderはlow responderであってもキャリア化はなく、HBc抗体再上昇を防ぐHBs抗体のminimal protective levelは決められず、追加ワクチンも必要ないと考えられる

見出し語： HBV 母子感染、標準方式、responder、no responder、HBワクチン、HBc抗体、キャリア化

現在一般的に行われている標準方式によるHBVの母子感染の長期予防効果を検討するためには3回のHBワクチン接種後はたとえno(low) responderであろうと追加ワクチンを接種することなく、少なくとも3年以上にわたり経過を検討する必要があるが我が国に報告をみると、3回のワクチン接種後も頻回にHBs抗体を検査してHBs抗体が低下している場合は適時に追加接種をしている場合が多い。標準方式で定めている3回の接種で予防効果を検討している報告は意外と少ない。我々はHBe抗原陽性の妊婦から生まれた小児を対象として標準方式に相当する予防処置を行ってきたが、追加接種せずに3年以上（最長8年）の経過をみた54例について検討したので報告する。

【対象と方法】 対象はHBe抗原陽性のキャリア妊婦から生まれた小児である。出生児については原則的に生後48時間以内にHBIG1ml(200U/ml以上)を投与し、ほとんどの症例で生後2か月に2回目のHBIGを投与するとともに1回目のワクチンを接種し、以降はワクチンのみを生後3、5か月に接種した。3回目のワクチン接種1～2か月後に効果判定をしてno(low) responderであっても追加ワクチンを接種することなく長期にわたりHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、肝機能を検査した。HBワクチンはほとんどが血漿由来であるが5例はリコンビナントである。血漿由来ワクチンは1回10μg、リコンビナントは5μgを皮下注した。HBs抗原、HBs抗体はそれぞれRPHA法（一部はRIA、EIA法）、PHA法（一部はRIA、EIA法）で、

、HBc 抗体はRIA 法で測定した。3 回のワクチン効果は3 回目のワクチン接種後1~2 か月の時点でHBs 抗体陽性例をresponder、陰性例をno responderとした。responder のうちHBs 抗体をPHA 法で検査した症例に限り。抗体価が $2^2 \sim 2^5$ をlow responder とし、 2^6 以上をhigh responderとした。

【結果】対象例のうち3 年以上の追跡が可能な症例は55例であったが1 例は追加ワクチンを接種したので54例について検討した。この54例の長期追跡結果を表1 に示した。54例中 responder は43例 (77.8%)でno responderは10例 (18.5%)であった。HBs 抗原が陽転したのは2 例 (3.7%)であり、いずれもno responderであった。この2 例はいずれも1 歳以内 (1 例は胎内感染と考えられる) にキャリア化していた。2 歳以降のHBc 抗体陽性例はresponder で8 例 (18.6%)、no responder で8 例 (80.0%)であり、no responderに有意に多かった ($P < 0.01$)。経過中のHBs 抗体の有意な上昇例はresponder で15例 (39.0%)、no responder では5例 (50.0%)であり有意な差はなかった。表2 に2 歳以降にHBc 抗体が陽性であった17例をまとめた。症例1 と2 はキャリア化例である。HBc 抗体が上昇する時期は2 歳から7 歳の各年齢にみられたが2 歳が6 例 (35.3%)ともっとも多かった。HBc 抗体とHBs 抗体が同時に上昇する例は意外と少なく3 例 (17.6%)にみられた (症例4、5、6)。また肝機能以上はキャリア化した1 例以外にはみられなかった。またHBc 抗体が陽性になった1 年前のHBs 抗体は症例13、16、17では十分な抗体価 (PHA 法で 2^6 以上) を保有しているにもかかわらずHBc 抗体が上昇していた。また同じresponder をhigh responderとlow responder にわけて経過中のHBs 抗体の変動を表3 に示した。両群ともHBs 抗体価は経時的に減少しているが全体的に見るとhigh responderはいったん十分の抗体価がえられても急速に減少する傾

向がみられ、low responder では十分な抗体価は得られないが、抗体価の減少は緩徐であった。いずれにしる両群ともに3 歳以降には抗体価に有意な差はみられなかった。

【考察】筆者らは純粋な標準方式による長期予防効果を検討するために、3 回のワクチン接種のみで追加ワクチンを接種することなく3 年以上、最長8 年まで経過を観察した。もつとも問題になるキャリア化は54例中2 例 (3.7%)であり、適時に追加ワクチンを接種した従来の報告とキャリア化率は同程度であった。そしてキャリア化した2 例はいずれもHBc 抗体の効果が出現する前の感染例であった。標準方式による予防処置を行い経過をみていると、HBs 抗原は陽転しないがHBc 抗体の変動からみるとHBV 感染があったと考えられる症例が多く問題になっている。HBV 母子感染の実態調査によりIgG に属する母親由来のHBc 抗体は生後18か月にはほとんどが陰性 (RIA 法で30inhibition% 未満) になる。いったんHBc 抗体が陰性になった後にHBc 抗体が有意に上昇 (RIA 法で70inhibition% 以上) する例はHBV event 例と考えられている。HBs 抗原が陽転しなくともHBc 抗体が再上昇する例も防御すべきとする意見がある。たしかにno responderにはキャリア化例やHBc 抗体再上昇例が有意に多く追加ワクチンが必要であるが、responder や追加ワクチンで十分なHBs 抗体価が獲得できてもHBs 抗体価は急速に低下してしまう。また十分な抗体価があってもHBc 抗体の再上昇がみられるので、HBc 抗体再上昇を防ぐためのHBs 抗体価のminimal protective level の設定は困難であろう。また筆者らの検討では1 歳以降は1 年に一回の検査しかしていないので見逃している可能性はあるが、キャリア化以外のHBc 抗体再上昇例はHBs 抗体価の同時期の再上昇は意外と少なく、肝機能異常例は皆無であった。HBs 抗原陽転を伴わないHBc 抗体再上昇例における、HB

V 感染の由来は不明であるが、responder であれば、経過中に HBs 抗体が低下しても追加ワクチンは必要ないと考えられる。

表 1 追加ワクチン接種しなかった 54 例の経過

症例	ワクチンの種類	接種回数	2歳以降の HBcAb 陽性**	HBsAb の有意な上昇**	肝機能異常 (GPT ≥ 100)
Responder**43	血漿由来 38 ワクチン 5	0	8 (18.5%)	15 (34.9%)	1
Non-resp.**10	血漿由来 10	2 (1歳以内)	8 (30.0%)	5 (50.0%)	1 (接種化例)
不明	1 血漿由来	1 0	1	1	0
計	54	2 (3.7%)	17 (31.5%)	21 (38.9%)	2 (3.7%)

* p<0.01 **NS

* 1: 3回のワクチン接種後 1~2か月後の HBsAb ≥ 4 (PHA), 2.0 (RIA)

* 2: 3回のワクチン接種後 1~2か月後の HBsAb < 4 (PHA), 2.0 (RIA)

* 3: HBcAb ≥ 70 inhibition X (RIA) * 4: HBsAb 値 4倍以上 (PHA), 10.0 以上 (RIA)の上昇

表 2 2歳以降で HBc 抗体が陽性になった症例

症例	3回HBワクチン接種後 1-2か月後HBsAb	HBcAb 70% inh. (RIA) 以上の年齢	HBcAb 陽性になった 1年前のHBsAb	HBsAb の有意な上昇	肝機能異常 (GPT ≥ 100)	接種化
1 A A	< 4 (PHA)	2, 3, 4, 5, 6, 7	< 4 (PHA)	(-)	(+)	(+)
2 O R	< 4 (PHA)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	< 4 (PHA)	(-)	(-)	(+)
3 K S	< 4 (PHA)	4, 5, 6	32 (PHA)	(-)	(-)	(-)
4 S Y	< 4 (PHA)	5	< 4 (PHA)	(+)	(-)	(-)
5 S N	< 4 (PHA)	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	< 4 (PHA)	(+)	(-)	(-)
6 M T	< 4 (PHA)	4	< 4 (PHA)	(+)	(-)	(-)
7 H T	16 (PHA)	7	ND	(+)	(-)	(-)
8 T H	< 4 (PHA)	4	9.3 (RIA)	(-)	(-)	(-)
9 K E	46.1 (RIA)	3	13.8 (RIA)	(-)	(-)	(-)
10 S K	8 (PHA)	5	8.6 (RIA)	(-)	(-)	(-)
11 A S	ND	7	19.5 (RIA)	(-)	(-)	(-)
12 K A	32 (PHA)	2, 3, 4, 5	ND	(-)	(-)	(-)
13 O S	128 (PHA)	3	512 (PHA)	(-)	(-)	(-)
14 T T	15 (PHA)	2	15 (PHA)	(-)	(-)	(-)
15 Y S	64 (PHA)	4	8 (PHA)	(-)	(-)	(-)
16 I M	256 (PHA)	2	64 (PHA)	(-)	(-)	(-)
17 H M	256 (PHA)	8	512 (PHA)	(-)	(-)	(-)
計 17例	Responder 9 Non-resp. 7 unknown 1	2-8歳 (平均3.8歳) 2歳 6例	7例 (41%) に十分な HBsAb を有していた	4例 (23.5%)	1例 (5.9%)	2例 (11.8%)

表 3 HBs 抗体価 (PHA 測定例のみ) の経過

	HBワクチン接種1-2か月後								
	1歳前後	2歳前後	3歳前後	4歳前後	5歳前後	6歳前後	7歳前後	8歳前後	
High Responder (PHA 2 ⁺ 以上)	N= 18	18	15	16	9	9	6	4	2
2 ⁺ n: mean±SD	8.6±1.9	7.7±2.2	6.3±2.8	4.4±1.9	4.0±2.2	4.7±3.2	3.3±3.0	4.3±3.2	7.0±1.4
Low Responder (PHA 2 ⁺ ~2 ⁻)	N= 13	13	11	10	8	9	6	4	1
2 ⁺ n: mean±SD	4.4±0.96	4.9±1.6	4.3±1.8	3.6±2.2	2.9±1.2	3.2±1.6	2.3±1.2	3.3±2.0	
Student T 検定	t= 8.27	3.85	2.01	1.03 (NS)	1.32 (NS)	1.30 (NS)	0.75 (NS)	0.39 (NS)	



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:標準方式による母子感染予防を行い追加ワクチンを接種することなく長期(3年以上)の追跡が可能な54例を検討した。43例(79.6%)がresponderで10例(23.3%)がno responderであった。キャリア化した2例はno responderで1歳以内にHBs抗原が陽転した。no responderにはキャリア化例のみならずHBc抗体再上昇例も多く、追加ワクチンが必要である。responderはlow responderであってもキャリア化はなく、HBc抗体再上昇を防ぐHBs抗体のminimal protective levelは決められず、追加ワクチンも必要ないと考えられる。