

## HBV母子感染予防における過大な予防処置の評価

### (分担研究：小児肝疾患に関する研究)

小西 奎子      奥田 則彦\*

要約：HBe抗原陽性の母から出生の児327例にHBV母子感染予防を実施した。238例にはペプシン処理静注用HBIGを併用し、かつ生後2カ月以内の受動免疫の推移から子宮内感染が疑われた症例にはHBIG等の過大な処置を施した。過大なHBIG投与例はキャリア化が遅れたが、7カ月以降の陽性化では肝機能異常を伴った。静注群の3.36%非静注群の3.37%が子宮内感染によるキャリア化と考えられ両者に差を認めず、過大な処置が子宮内感染に有効とは言えなかった。

見出し語：HBV母子感染予防、子宮内感染、B型肝炎ウイルス

HBV母子感染予防は、昭和55年2月に治験として開始され、昭和61年1月からは全国レベルでの公費負担で実施されて現在に至っている。治験では、ペプシン処理HBIG(静注用HBIG:日赤)を静注後HBIGを筋注し、その抗体価の減衰を観察しながら、必要に応じてHBIGを追加する方法で早期の受動免疫を重視した。昭和61年以降に実施のプロトコール(HBIG 0・2カ月筋注、HBワクチン2・3・5カ月皮下注)以上にHBIG等が、出生早期(2カ月以内)に追加処置された症例について検討し、過分に施した予防処置の評価を行い、現行のプロトコールの是非を検討した。

#### <対象および方法>

母親がHBs抗原陽性・HBe抗原陽性であり、出生前から予防処置の対象児とされ、かつ12カ月以上経過観察された331例を対象とした。

HBs抗原はRPHA法、HBs抗体とHBc抗体はPHA法(特殊免疫研)を用いて測定し、確認のため必要に応じてEIAおよびRIA(ダイナボット)を併用した。HBs抗体は三重測定した。

#### <成績>

1) 対象児331例中4例は生下時 $2^3$ RPHA価以上でHBs抗原陽性であり、キャリア化した。4例を除く327例に予防処置を実施し、うち238例には静注用HBIGを併用した。ペプシン処理HB

1) 国立金沢病院研究検査科

2) 同 小児科

Department of Clinical Laboratory, National Kanazawa Hospital

IG 200 U 静注後の血中抗体価の推移は、max.  $2^5 \sim 2^6$  PHA 価（2 時間値）で、12 時間で半減するのが平均的であり、HBIG 筋注後は  $2^1 \sim 2^6$  PHA 価になり、1 カ月毎の検診で半減（ $2^1$  PHA 価減）するのが順調な経過であった。

2) HBIG 静注後血中抗体が陰性もしくは低値であったもの、または減衰が大きかったものは 7 例あった。うち 3 例は 1 カ月以内に、1 例は 1 カ月半で HBs 抗原が陽性化した（表 1）。他の 3 例について過大な HBIG を投与した（図 3）。

HBIG 静注後血中抗体陰性の Case 52 は静注用 HBIG の追加と 0・2・3・5・8 カ月に HBIG を筋注したが、11 カ月に HBs 抗原陽性となりキャリア化した。

静注用 HBIG 投与後、抗体価の減衰が大であった Case 5 には静注用 HBIG 追加と 0・1・2・4 カ月に HBIG 筋注を、また静注後の抗体価の上昇が不十分であった Case 25 には 0・0.5・2・4・6 カ月に HBIG を筋注し、それぞれ 4・3 カ月から HB ワクチンを接種した。Case 25 は low responder であるが 2 例とも能動免疫が成立した。

3) HBIG 筋注後低抗体価であった 2 例と、1 カ月検診・2 カ月検診で抗体の減衰が大であった各 1 例、計 4 例に過大な処置を試みた（図 1）。HBIG 筋注後十分な抗体価の上昇がなかった Case 94 には 0 カ月から積極的にワクチン接種を試みたが、2 カ月で受動免疫は陰性化し、7 カ月で抗原陽性となった。生後 1 カ月で抗体が陰性化した Case 377（HBIG 非静注群）は 0・1・2 カ月に HBIG を筋注したが免疫は持続出来ず、生後 4 カ月半で HBs 抗原陽性となった。2 カ月検診で抗体価の減衰が大であった Case 298 は HBIG 静注、0・2・4 カ月筋注、2 カ月からワクチン接種を行ったが 6 カ月には、HBs 抗原が陽性化した。

生後 1 カ月で抗体価の減衰大の他の 1 例 Case 19 には、静注用 HBIG・0・1・2・5 カ月に HBIG 筋注、3 カ月からワクチン接種を開始し、能動免疫が成立した。能動免疫が成立した 3 例（Case 5, 19, 25）は 2～5 才まで HBc 抗体陰性で経過した。

4) 血中抗体価が標準的な経過を示しながら生後 1 カ月で HBs 抗原が陽性化した 3 例がある。1 例は HBIG 静注群（1/238 例；0.42%）であり、2 例は非静注群（2/89 例；2.25%）であった。

5) 生下時早期に異常が認められ、後日 HBs 抗原が陽性化した 4 例と 1 カ月以内に陽性化した症例を子宮内感染例とすると、静注群では 3.36%（8/238 例）、非静注群で 3.37%（3/89 例）であり両群には全く差が認められなかった。

6) 早期に順調な経過を示しながら HBs 抗原が陽性化した 3 例がある。1 例は 2・3 カ月検診が中断し、4 カ月に HBIG、4・5 カ月にワクチン接種を行うも 10 カ月には HBs 抗原陽性となった。他の 2 例はワクチンに対し non responder であったが、4 あるいは 5 カ月で HBIG の追加を終了し、ワクチンの追加のみで経過を追った。1 例は 13 カ月に急性肝炎発症・HBs 抗原一過性陽性、他は 16 カ月で抗原陽性キャリア化した。（表 1）。

7) HBs 抗原陽性化の時期と肝機能異常発現との関係を表 2 に示した。7 カ月以降の陽性化では異常を伴い、7 カ月で GPT 189 KU、10 カ月 293 KU、13 カ月 1589 KU（AH）、16 カ月 473 KU と、HBs 抗原の陽性化が遅いほど高い異常値を示した。

#### ＜考察およびまとめ＞

潜伏期間を左右する感染ウイルス量<sup>1)</sup>や感染時期に依存するので、生下時 HBs 抗原が陰性であっても子宮内感染を否定することは出来ない。水平感

染による抗体の消費もあるが，受動免疫の抗体価の推移は子宮内感染を知る指標となる．特にHBIG静注群では早期に異常に気付き，突然HBs抗原が陽性化した症例は1例0.42%に過ぎない．そこで，生後2カ月以内の経過が標準でなかった11例について子宮内感染を疑い，直ちにHBs抗原が陽性化した4例を除く7例に過分な処置を行った．しかし，4例は生後4カ月から11カ月の間にキャリア化した．能動免疫が成立した3例はHBc抗体陰性のままで，子宮内感染の確認はなく，処置の有効性は判定出来ない．一方，生下時早期に異常を示し，後にキャリア化した4例を含む早期抗原陽性例は，HBIG

静注群で3.36%非静注群で3.37%であり，両者に全く差のないことから考えると，静注用HBIGや過分の処置は子宮内感染の対応策としては有効ではなく，陽性化を遅らせた<sup>2)</sup>に過ぎないと思われる．陽性化の遅いほど肝機能障害が出現することからも早期の過分の処置の必要性は否定的と考える．一方，ワクチン反応不良例へのHBIGとワクチンの追加は水平感染予防の為にも有効であり必要であると考えらる．

〔文献〕 1) Shikata T, et al: J. Infect. Dis. 136: 571, 1977 2) 小西奎子・他: 医学のあゆみ 132: 729, 1985

表 1. 受動免疫のHBs抗体価強度減衰時期とHBs抗原陽性化の時期

HBs抗体減衰時期 例数	生下時静注後 7例	生下時筋注後 2例	生後1カ月 1例*	生後2カ月 1例	生後4カ月以降 3例
HBs抗原陽性化時期 例数/月令 M	3例/1M以内 1例/1.5M 1例/11M (52)	1例/7M (94)	1例/4M (377)	1例/6M (298)	1例/10M (230) 1例/13M (31) 1例/16M (296)

\* ペプシン処理HBIG静注せず  
( )はCase No.を示す

表 2. HBs抗原陽性化時期と肝機能(GPT)異常

HBs抗原陽性化時期 症例	0カ月	1カ月	2カ月	4カ月	6カ月	7カ月	10カ月	11カ月	13カ月上
GPT $\geq$ 70 KU	4	6	1	1	1	1	1	1	2
	0	0	0	0	0	1	nt	1	2

図 1. HBIG等過分な処置実施例の経過

Case No	HBIG静注	生 後 月 令											
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
52	↓ — ↓ 5	↓ 5	↓ 3	↓ 2	↓ 3	↓ 5	↓ 3	↓ 2	↓ 2	↓ 1	(-)	2 <sup>3</sup>	2 <sup>10</sup>
94	↓	↓ 4	↓ 3	(-)	(-)	(-)	(-)	2 <sup>11</sup>					
298	↓	↓ 5	↓ 4	↓ 2	↓ 4	↓ 2	nt	2 <sup>5</sup>					
377	↓	↓ 5	(-)	↓ 2	↓ 3	(-)	2 <sup>6</sup>	2 <sup>10</sup>					
5	↓ 5→2	↓ 5	↓ 3	↓ 4	↓ 4	↓ 3	↓ 4	↓ 3	↓ 3	↓ 3			5
19	↓	↓ 4	↓ 2	↓ 3	↓ 5	↓ 4	↓ 2	↓ 3	↓ 3	↓ 4			5
25	↓ 3→2	↓ 4	↓ 3	↓ 5	↓ 3	↓ 4	↓ 2	↓ 3	↓ 3	↓ 3			(-)

上段 HBs抗原 RPHA価 2<sup>N</sup>，下段 HBs抗体 PHA価 N(2<sup>N</sup>)  
HBs抗体 (-)は2<sup>2</sup>PHA価未満

↓ HBIG  
▼ Vaccine

low responder



## 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 抗原陽性の母から出生の児 327 例に HBV 母子感染予防を実施した。238 例にはペプシン処理静注用 HBIG を併用し、かつ生後 2 ヶ月以内の受動免疫の推移から子宮内感染が疑われた症例には HBIG 等の過大な処置を施した。過大な HBIG 投与例はキャリア化が遅れたが、7 ヶ月以降の陽性化では肝機能異常を伴った。静注群の 3.36% 非静注群の 3.37% が子宮内感染によるキャリア化と考えられ両者に差を認めず、過大な処置が子宮内感染に有効とは言えなかった。