

B型肝炎ウイルス (HBV) 母子感染予防処置例におけるHBV genomeの検索

(分担研究：ウイルス性肝疾患の母子感染に関する研究)

藤沢知雄、乾あやの、尾上昌弘

要旨：(1) HBeAg陽性のHBVキャリア妊婦から生まれ標準方式で予防処置をした21例のうち5例に単独HBcAb再上昇例がみられ、このHBcAb陽転前後でHBs genomeをPCR法で増幅したが検出されず、単独HBcAb再上昇はHBVの有意の増殖を伴わない現象と考えられた。(2) HBeAb陽性のHBVキャリア妊婦から生まれHBIG1回とHB77チン3回投与し24例中3例(12.5%)に臍帯血(2例)ないし生後1カ月(1例)にHBs genomeをPCR法で証明した。血漿よりもリンパ球の方がHBV DNAを検出できる傾向があり、HBeAb陽性のHBVキャリア妊婦から生まれる児もHBV感染する可能性があり、その際には母親由来のリンパ球がHBV母子感染に関与している可能性がある。

見出し語：HBc抗体再上昇、HBV母子感染、HBs genome、PCR法

【はじめに】HBV母子感染の予防に関して未解決の問題は①HBeAg陽性のHBVキャリア妊婦から生まれた児にしばしばみられるHBsAg陽転せずにHBcAbが再陽転する例の病態、②HBeAg陰性のHBVキャリア妊婦から生まれる児も積極的な予防処置をすべきか、の二つに大別できる。この2点を検討するために超微量のHBV genomeをPCR法にて検索した。

【対象と方法】①に関する対象はHBeAg陽性妊婦から生まれ標準方式の予防処置をした21例であり、3回目のHB77チン接種後1～2カ月(生後6～7カ月)でHBsAb(PHA法)が 2^6 以上をhigh responder (HR)、 2^5 以下をlow responder (LR)

と定義し、HBcAb(RIA法)が一旦陰性化した後に70%inhibition以上に上昇した例をHBcAb再上昇例と定義した。

②に関してはHBeAb陽性のHBVキャリア妊婦から生まれた24例を対象にした。この24例はいずれも生後24時間以内にHBIG1.0mlを投与し、生後2、3、5カ月にHB77チン(全例リンパ球)を接種した。

対象例の血清あるいは血漿とリンパ球(ロイコフラグにて採取し分離)からDNAを抽出しHBs genomeに特異的DNAsingle PCR法(25 cycle)で増幅した。

【結果】①HBcAb再上昇例のHBV感染

HBeAg陽性妊婦から生まれ標準方式による予防処置が行われた21例の内訳はHRは9例(Plasma由来ワクチン8例、リコンビナント1例)でありLRは12例(血清由来ワクチン9例、リコンビナント3例)であった。この21例は全経過(全例、生後3年以上追跡)HBsAgの陽転は認められなかった。乳児期早期における血清のHBV DNAはLRの12例中2例にそれぞれ臍帯血と生後1カ月に陽性であったが他の10例やHRの9例では血清HBV DNAを証明できなかった。血清HBV DNA陽性の2例も予防処置は成功していた。この21例のうちHBcAb再上昇例は5例にみられ、その抗体価の変動とHBV RNA検索した年齢を図1にまとめた。HBcAb再上昇時期は1~7歳の範囲でみられ、症例1と3はHR群であり、症例12、17、18はLR群でありHBcAb再上昇は両群にみられた。血漿のHBV DNAはこの5例において14 pointで検索したが、いずれも陰性であった。

②HBeAb陽性妊婦から生まれ、HBIG1回、HBワクチン3回の投与された24例

この24例の追跡結果の内訳はHBsAg陽性例は0例、HBsAb陽性化例24例(全例HBワクチン接種)、HBV DNA陽性は3例(12.5%)、HBcAb再上昇は0例、肝機能異常(ALT>100 IU/L)は2例(8.3%)であった。HBV DNAが検出された3例の経過を図2に、肝機能異常がみられた2例の経過を図3に示した。

HBV DNAが検出された3例では症例1と2では臍帯血のみHBV DNAが陽性であり、症例1は臍帯血からの血漿とリンパ球からHBV DNAが陽性であったが、症例2ではリンパ球からのみHBV DNAが検出された。症例3は臍帯血からはHBV DNAは検出されなかったが生後1カ月時のリンパ球からHBV DNAが検出されたが血漿からは検出されなかった。

HBV DNAが検出された3例でもHBsAg陽性例はなく、有意な肝機能異常はなかった。肝機能異常のみられた2例(図3)でもHBsAg陽転例はなく、HBV DNAも陰性であった。肝機能異常は一過性であった。

【考察】(1)標準方式によるHBV母子感染の予防が1986年より公費で行われて以来、長期予防効果についての報告があるが、3回のHBワクチン接種で十分なHBs抗体が上昇した場合は追加ワクチン接種なしでも優秀な予防効果がある。しかし予防処置後の経過中にみられるHBcAb再上昇の病態は未解決のまま現在に至っている。単独HBcAb再上昇例についてHBV DNAを検索したが、HBcAb再上昇前後でもHBs geneを増幅するsingle PCR法ではHBV DNAは検出できなかった。したがって、単独HBcAb再上昇例でも肝内でも有意なHBVの増殖はないと考えられた。

(2)HBeAb陽性のHBVキャリア妊婦から生まれた児にはPCR法で検討するとHBV DNAは臍帯血や乳児期早期のリンパ球に存在する例があり、リンパ球が母子感染に関与している可能性

がある。

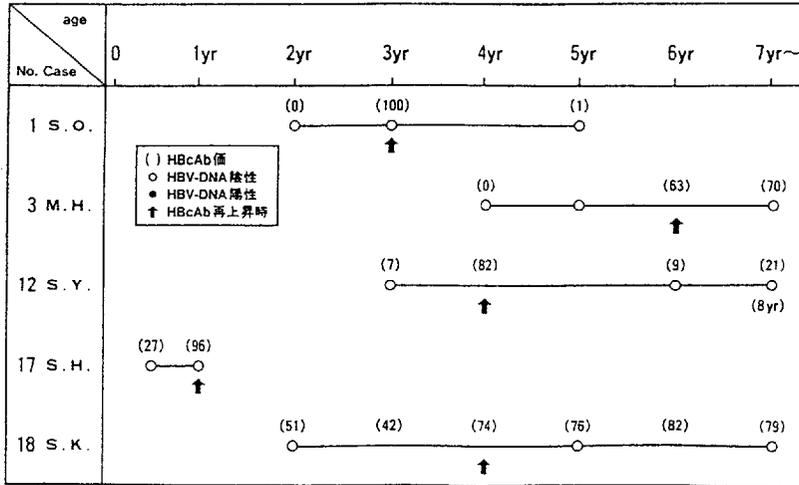


図1. HBcAb再上昇例のHBV-DNA(PCR)検索結果

図2.

HBV genomeが検出された3例

症例	HBsAg	HBsAb	HBcAb	AST/ALT	PCR
症例 1 A. S. F					
CB	(-)				sPCR(+) IPCR(+)
3d	(-)		100(67)	39/12	
1m	(-)	191mIU	100(93)	31/22	sPCR(-) IPCR(-)
6m	(-)	(+)		46/25	sPCR(-) IPCR(-)
症例 2 K. K. M					
CB	(-)		100(89)		sPCR(-) IPCR(+)
1m	(-)	379mIU	100(85)	35/18	sPCR(-) IPCR(-)
5m	(-)	(+)			sPCR(-) IPCR(-)
6m	(-)	8201mIU	99(19)	38/24	sPCR(-) IPCR(-)
症例 3 T. M. M					
CB	(-)			103/57	sPCR(-) IPCR(-)
1m	(-)	169mIU	100(68)	23/20	sPCR(-) IPCR(+)
6m	(-)	784mIU	98(8)	36/27	sPCR(-) IPCR(-)
7m	(-)	1272mIU	83(**)	41/42	sPCR(-) IPCR(-)

図3.

肝機能異常がみられた2例

症例	HBsAg	HBsAb	HBcAb	AST/ALT	PCR
症例 1 S. S. M					
CB	(-)	(-)		34/3	sPCR(-) IPCR(-)
1m	(-)	60 mIU	100(33)	56/112	sPCR(-) IPCR(-)
2m	(-)	96 mIU	100(33)	77/72	
4m	(-)	201 mIU		57/68	
6m	(-)	7785 mIU	88(**)	164/278	
7m	(-)	6820 mIU	83(**)	47/43	
12m	(-)	2222 mIU	5	36/21	sPCR(-) IPCR(-)
症例 2 K. S. M					
CB	(-)				sPCR(-) IPCR(-)
1m	(-)	26(EIA)	100	43/17	
6m	(-)	7	100	139/134	sPCR(-) IPCR(-)
7m	(-)	(+)	(-)	80/56	



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



要旨: HBeAg 陽性の HBV キャリア妊婦から生まれ標準方式で予防処置をした 21 例のうち 5 例に単独 HBcAb 再上昇例がみられ、この HBcAb 陽転前後で HBs genome を PCR 法で増幅したが検出されず、単独 HBcAb 再上昇は HBV の有意の増殖を伴わない現象と考えられた。

(2)HBeAb 陽性の HBV キャリア妊婦から生まれ HBIG1 回と HB ワクチン 3 回投与し 24 例中 3 例(12.5%)に臍帯血(2 例)ないし生後 1 ヶ月(1 例)に HBs genome を PCR 法で証明した。血漿よりもリンパ球の方が HBV DNA を検出できる傾向があり、HBeAb 陽性の HBV キャリア妊婦から生まれる児も HBV 感染する可能性があり、その際には母親由来の、リンパ球が HBV 母子感染に関与している可能性がある。