

B型肝炎ウイルス母児間垂直感染の予防

小林 敏美¹⁾ 向山 綽夫²⁾ 広瀬 安之²⁾
藤田 泰彦³⁾ 原田 公也⁴⁾ 後藤 隆⁵⁾

- 1) 島田市民病院小児科 (現信州大学小児科)
- 2) 島田市民病院小児科
- 3) 島田市民病院産婦人科
- 4) 島田市民病院内科
- 5) 島田市民病院薬剤部

Prevention of Vertical Transmission of Hepatitis B Virus (HBV) from Mother to Infant

Toshimi KOBAYASHI¹⁾, Nobuo MUKOYAMA²⁾, Yasuyuki Hirose²⁾
Yasuhiko FUJITA³⁾, Kimiya HARADA⁴⁾ and Takashi GOTO⁵⁾

- 1) *Division of Pediatrics, Shimada Shimin Hospital (present address: Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine)*
- 2) *Division of Pediatrics, Shimada Shimin Hospital*
- 3) *Division of Obstetrics and Gynecology, Shimada Shimin Hospital*
- 4) *Division of Internal Medicine, Shimada Shimin Hospital*
- 5) *Division of Pharmacy, Shimada Shimin Hospital*

Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus (HBV) from mother to infant, which produces about 30% of HBV carriers, was attempted by a combined passive and active immunization. Hepatitis B immune globulin (HBIG) was used for the passive immunization and HB vaccine was used for the active.

Fifteen infants of e antigen positive HBsAg carrier mothers were immediately given intravenous injections of F(ab')₂ fragments, and intramuscular injections of HBIG on the following day. They revealed detectable levels of HBsAb. Administration of HBIG was repeated to maintain titers of HBsAb more than 2³ until passive-active immunization was achieved. HB vaccine was administered after the 3rd month. All of them maintained detectable levels of the antibodies and 8 infants acquired passive-active immunization and escaped becoming HBV carriers. Other cases also seem to have been successful.

No side effects of HBIG and HB vaccine were observed. Although this method of prevention using HBIG and HB vaccine appears to be very effective, a number of problems remain, for example the titer of HB vaccine and the proper time for its administration. *Shinshu Med. J.*, 32: 547-553, 1984

(Received for publication July 3, 1984)

Key words: vertical transmission of HBV, HBIG, HB vaccine

B型肝炎ウイルス (母児間) 垂直感染, 高力価 HBs 免疫グロブリン, B型肝炎ワクチン

I はじめに

我が国における hepatitis B virus (以下 HBV と略す) キャリアーの数は、人口の2~3%と推定されている。これらの HBV キャリアーの大部分が乳幼児期の感染によることが明らかにされている。さらにその乳幼児期の HBV 感染で重要な位置を占めるのが、出生に伴う母から児への HBV の伝播—垂直感染 vertical transmission とされている¹⁾⁻⁵⁾。HBV キャリアーからは慢性肝炎、肝硬変、肝癌等の発生率が高いことはよく知られており⁶⁾⁻⁸⁾、HBV キャリアーの発生予防は臨床上きわめて重要である。

最近分娩に伴う HBV の母児間垂直感染の予防について、諸家の報告が散見されるようになってきた⁹⁾⁻¹²⁾。著者らも高力価抗 HBs 人免疫グロブリン hepatitis B immunoglobulin (以下 HBIG と略す) と、不活化 B 型肝炎ワクチン (以下 HB ワクチンと略す) の併用による HBV の垂直感染予防を試みたので、その成績を報告し若干の考察を加えたい。

II 対象および方法

A 対象

1981年12月より1984年1月までに、島田市民病院産婦人科に入院した hepatitis B surface (HBs) 抗原および hepatitis B e (HBe) 抗原陽性の妊婦より出生した児のうち、出生直後の臍帯血の HBs 抗原が陰性であった13例、および臍帯血の HBs 抗原が陽性であっても直接新生児より採血して HBs 抗原が陰性であった2例の、合計15例について検討した。また以前に HBs 抗原および HBe 抗原陽性の妊婦から出生した3例を、無処置群として比較検討した。なお HBIG および HB ワクチンの投与は、事前に両親の同意を得て行われた。

B 方法

東京都 HBV 母児間感染研究プロジェクトチームのプロトコールに従い¹³⁾、HBIG および HB ワクチンは図 I のごとく投与した。著者らは1983年1月までは a) の方式にて、1983年2月以後は b) の方式を採用した。以下に方法の概要を記す。

生後2時間以内に対象となる新生児に対し、静注用 HBIG (F(ab')₂) 150mg を静注した。静注後24時間前後に HBs 抗体価を測定し、2² (PHA 単位) 以上である場合に限り HBIG 1ml を筋注した。2² 未満であれば、すでに感染が成立して抗体が消費された

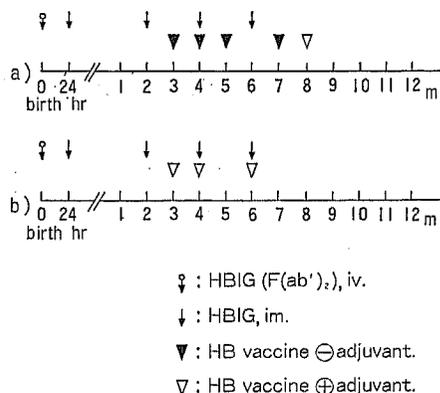


図1 HBV 母児間垂直感染予防プロトコール

とみなし、以後の処置は中止した。入院中(約1週間)は肝機能検査 (GOT GPT T. bil など)、検尿を最低1回以上行なった。退院後は原則として月1回受診させ、HBs 抗原・抗体、肝機能検査を実施した。HBs 抗体価が減少し、2² 以下になることが予測された時に HBIG の追加免疫を繰り返す、それでもなおかつ HBs 抗体価が 2² 未満になった場合には hepatitis B core (HBc) 抗体の検索も加えた。生後3カ月目より、能動免疫を成立させるために a) ではアジュバント無添加 HB ワクチン 1ml を、3・4・5カ月目および7カ月目の4回皮下注射し、能動免疫の獲得されていない児にはアジュバント添加 HB ワクチン 0.5ml を8カ月目に追加した。b) ではアジュバント添加 HB ワクチンを生後3・4カ月目に接種し、さらに6カ月目に booster として1回追加接種した。以後は HBs 抗体価低下を防ぐために、HBs 抗体価が 2² 以上の場合は HB ワクチンのみ、2² 未満の場合は HBIG も加えて追加接種した。能動免疫が獲得されたと思われる時点で HBc 抗体を検査した。a) では最近8~9カ月以上、b) では最低7カ月以上の経過観察を行い効果判定をした。

検査法は、HBs 抗原は reversed passive hemagglutination (RPHA) 法、HBs 抗体は passive hemagglutination (PHA) 法、HBe 抗原・抗体は radio immuno assay (RIA) 法、HBc 抗体は immune adherence hemagglutination (IAHA) 法にて測定した。

使用製剤は、静注用 HBIG (F(ab')₂) はヘパリンにて補体結合部分を除去した抗体で、PHA 価 1.6 × 10⁴

単位（日本赤十字社製）。筋注用 HBIG は PHA 価 3.2×10^4 単位（日本赤十字社製）。沈降不活化 HB ワクチンは HBe 抗体陽性キャリアー血漿より精製されたもので、HBsAg (subtype adr) として 1 ml 中に $32 \mu\text{g}$ を含み、さらにアジュバント添加用は水酸化アルミニウムを $300 \mu\text{g}/\text{ml}$ を加えてある（B型肝炎ワクチン開発協議会・北里研究所製）。

III 結 果

無処置群 3 例の追跡調査では、図 2 のごとく全例が 2 カ月時に HBs 抗原が陽性化してキャリアーとなり、うち 2 例（症例 1, 2）では 3 カ月、4 カ月の時点ですでに肝機能障害が認められた。

感染予防施行 15 例の経過を図 3 に示した。臍帯血の HBs 抗原陽性例が 2 例（症例 7, 12）みられたが、児血では HBs 抗原陰性であった。HBIG (F(ab')₂) 静注後 HBs 抗体価の上昇をみない症例はなかった。予防プロトコルを終了した 10 例のうち、能動免疫獲得例は 8 例（症例 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9）であり、判定保留の 2 例（症例 7, 10）は経過観察中である。症例 3 は 2 度 HBs 抗体陰性化をみているが、HBs 抗原および HBe 抗体上昇はなく、HBIG 投与により HBs 抗体価は保たれた。経過中 HBs 抗原陽性例はみられなかった。HB ワクチン併用による能動免疫獲得までに必要とした HBIG の追加投与は 2~4 回、平均 2.3 回であった。

アジュバント無添加 HB ワクチン使用 4 例（症例 1~4）のうち、そのみで能動免疫が得られたのは 1 例（症例 1）であり、ほかはアジュバント添加 HB ワクチンの併用により能動免疫が得られた。これら症例 1~4 の能動免疫獲得までに必要とした HB ワクチンの投与回数は 3~5 回、平均 4.5 回であった。これに対し、アジュバント添加 HB ワクチンのみで能動免疫が得られた症例 5, 6, 8, 9 では、HB ワクチンの投与回数は 2~5 回、平均 3 回であった。一旦能動免疫が獲得されたと思われる症例でも、経過を追うにしたがって HBs 抗体価は低下してきた（症例 1, 2, 3, 4, 6）。症例 2 は能動免疫獲得後 2 度 HBs 抗体価が 2^3 になったが、HB ワクチンの追加投与により HBs 抗体価を 2^3 以上に保った。

能動免疫獲得例 8 例のうち、5 例で HBc 抗体を検査したが全例が陰性であった。

HBIG 投与および HB ワクチンの投与に関連すると思われる副作用は認められなかった。

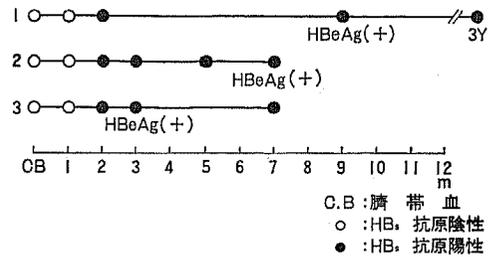


図 2 無処置群追跡調査

IV 考 案

HBV キャリアーの成立は HBs 抗原に対する免疫不全にあると考えられている。したがって免疫能の不完全な時期、すなわち免疫寛容状態が成立しやすい 3 歳未満の児における感染や、成人では免疫不全を伴う疾患あるいは免疫抑制剤治療などにより、免疫不全状態にある時に HBV に感染した場合に、HBV キャリアーになりやすいことが認められている¹⁴⁾。母児感染に関しては、経胎盤的に感染をうける胎内感染、分娩時に母体血との接触による産道感染、それを免れたとしても母親との接触で生ずる水平感染がある。その際 HBe 抗原陽性の母親は感染力が強いが、HBe 抗体陽性または両者とも陰性の母親は、感染源になりにくいとされている¹⁵⁾。

HBV 母児間垂直感染予防における HBIG の有効性に関しては、従来より多くの報告がある¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁸⁾。白木ら¹⁵⁾は、生後 24 時間以内に HBIG を投与し、HBs 抗体価が 2^3 以下になった時点で追加投与すると、胎内感染の場合を除き、HBIG を打ち切った 12 カ月以後でのキャリアー化は 11% (2 例/18 例中) であると報告している。Beasley ら¹⁹⁾は生直後の HBIG の筋注により、陣痛と分娩の際の母児間輸血によって臍帯血に入った微量の HBV に対しても、感染防御が可能であることを報告している。多田ら²⁰⁾は生後 HBIG (F(ab')₂) を静注し、後に HBIG を追加投与することにより、28 例全例のキャリアー化を予防したと報告している。静注用 HBIG の有効性に関しては真弓²¹⁾の報告があるが、HBIG (F(ab')₂) の早期投与の必要性に疑問を持っている人もあり²²⁾、今後の検討が必要であろう。症例 3 は 2 度 HBs 抗体が陰性化したが、HBs 抗原・HBc 抗体の上昇はなく、HBs 抗体価が 2^3 以下になった時点で HBIG の投与が行われなかったためと思われる。

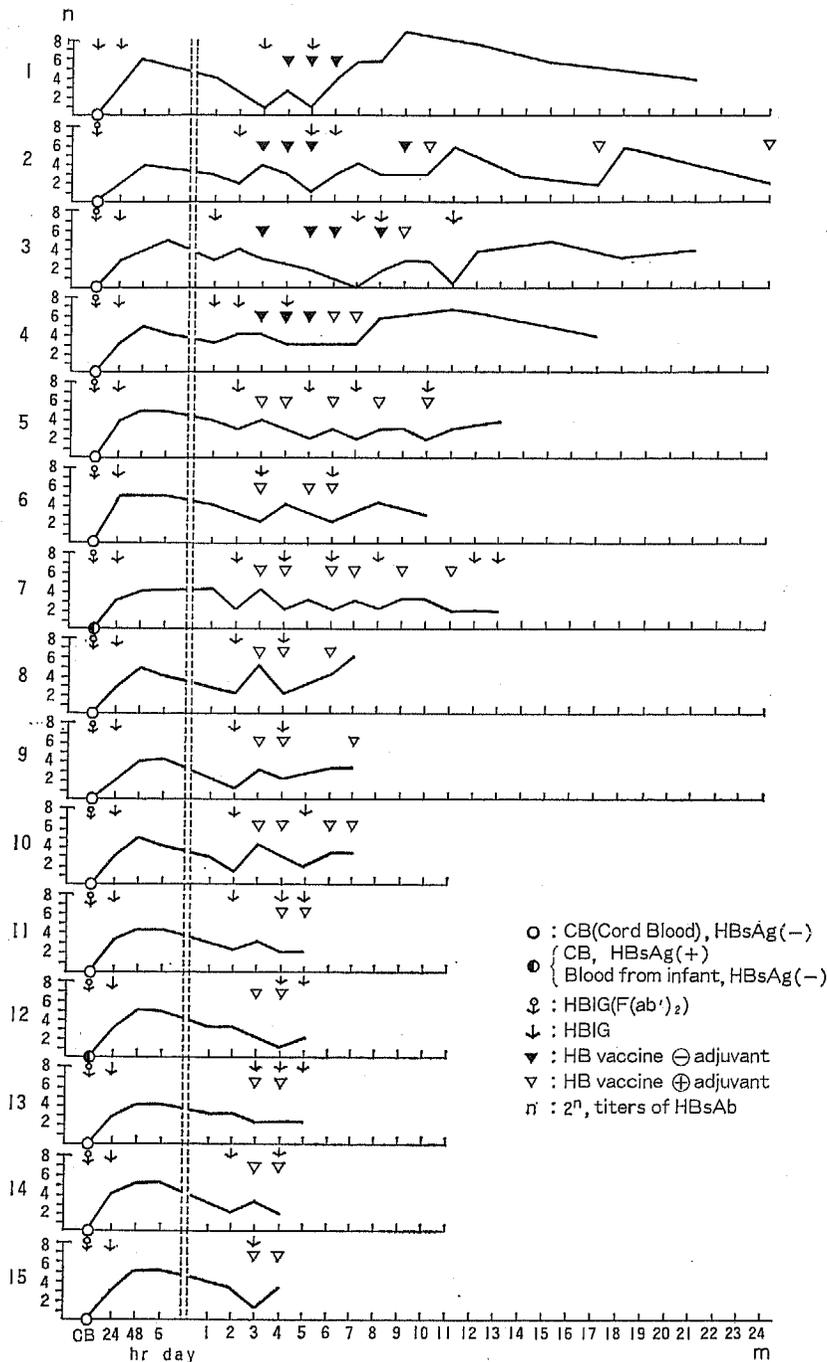


図3 HBIG および HB vaccine 投与例の HBs 抗体経過

HBIG による受動免疫の有効性は異論のないところであるが、当然のことながらこれのみでは能動免疫は得られない。HBIG の効果が消失して HBs 抗体が低下～陰性化した場合に、水平感染などにより HBs 抗原が陽性化する例が10～30%にみられており¹⁰⁾¹⁵⁾¹⁸⁾、感染を完全に阻止するためには、一定レベル以上の HBs 抗体を保持させることが必要である。そこで HB ワクチンの使用が考えられてくる。Krugman^ら²³⁾ が B型肝炎ワクチンを開発して以来、Stevens^ら²⁴⁾、Maupas^ら²⁵⁾、Szmunn^ら²⁶⁾ の HB ワクチン使用報告がある。母児間感染予防の領域に関しては Maupas^ら²⁵⁾ の報告が最初であり、ワクチン投与群では対照群に比べキャリア化を85%も減少できたとしている。また、ワクチンと HBIG が干渉しない点については Maupas^ら²⁵⁾、Szmunn^ら²⁶⁾ の報告がみられる。そして注目すべきことは、Maupas^ら²⁵⁾ が明らかにしているように、生後1カ月から HB ワクチンを使用しても HBs 抗体は十分産生されることである。また、1983年の American Gastroenterological Association 年次会議の席上 Stevens は、たとえ母親から移行した抗体が存在していても、それはワクチンの免疫原性を障害するものではなく、生後第1週目にも HB ワクチンを接種することが可能であると述べている。

日本では、1975年より厚生省 B型肝炎ワクチン開発協議会によってワクチン開発が進み、HBV 母児間感染防御連絡会に参加する施設によって、HBIG および HB ワクチンを組み合わせたプロトコールが作成され、これにより研究が実施されてきた。著者らも同連絡会に参加し、同一のプロトコールに沿って治験を重ねてきた。その結果、プロトコール終了10例全例でキャリア化を防止でき、その多くは能動免疫を獲得し、HBIG による受動免疫と HB ワクチンによる能動免疫併用療法は有効と思われた。また能動免疫獲得8例中、HBc 抗体を測定しえた5例は全例陰性であり、本予防法は HBV キャリア化ばかりでなく、水平感染の予防にも効果的であると思われた。

HB ワクチンに関しては、アジュバントを添加した方が明らかに抗体反応が上昇するとされ²⁷⁾、自験例でも同様の結果を得た。しかしアジュバントに対する IgE の反応をおこす可能性もあり、今後も検討が必要であろう。ワクチンの投与時期に関しては試行錯誤が行われている段階である。寺沢^ら¹¹⁾ は、HB ワクチンの効果は96%で初回投与の時期によらないとしながらも、乳児期後半の方が前半に比べて、HBs 抗体価の

上昇の程度およびそれに要する期間において優れていたと述べている。同様のことは Szmunn^ら²⁶⁾、矢野^ら²⁷⁾ も述べている。矢野^ら²⁷⁾ は、初回 HB ワクチン投与時期が2カ月の例では、有意の抗体価上昇には4～6カ月を要し、初回投与が10カ月以後では3～4カ月で上昇し、HB ワクチン反応がよくなる傾向があったとしている。著者らの検討では、現行ワクチンではまだ満足すべき HBs 抗体価の上昇は得られず、ワクチンの抗原量および接種時期など、今後検討すべき問題を残していると思われた。

HBIG および HB ワクチンの併用療法が一般化している現在、能動免疫獲得までは水平感染による発症予防のために、HBs 抗体価を一定レベル以上に保つように HBIG を適宜追加する必要があると思われる。しかし、一旦能動免疫が獲得されたと思われる症例でも、経過を追うにしたがって HBs 抗体価が徐々に低下してきて、陰性になってしまうと予測される例が多く、その場合 HBV の感染を確実に予防できるかどうかという懸念も生じてくる。一旦能動免疫が獲得されたと思われる例は放置してよいのか、そのままでは水平感染による危険がある場合、HBs 抗体価をどの程度にいつまで保てば安全なのか、HB ワクチン接種はいつから行うのが適切なのか、HB ワクチンの追加接種の必要性の有無など、今後に残された問題は山積している。

V 結 語

HBV 母児間垂直感染予防に HBIG および HB ワクチンを使用して次の結果を得た。①予防プロトコール終了10例全例がキャリア化を免れ、うち8例は能動免疫を獲得し、HBIG および HB ワクチン併用による感染予防は有効であった。②能動免疫獲得例のうち、HBc 抗体を検査できた全例が陰性であり、本プロトコールは水平感染の予防にも効果的であると思われる。③HBIG および HB ワクチンによる副作用はみられなかった。④アジュバント添加 HB ワクチンの方が、アジュバント無添加のものに比べ能動免疫獲得性において優れていた。⑤能動免疫が獲得されたと思われる症例も、経過を追うにしたがって HBs 抗体価は徐々に低下し、 2^2 以下になる例がみられた。これらの症例に対し HB ワクチンの追加接種を行い、HBs 抗体価を 2^2 以上に保持したが、今後は免疫効果の判定基準が問題になると思われた。

文 献

- 1) Okada, K., Kamiyama, I., Inomata, M., Imai, M., Miyakawa, Y. and Mayumi, M. : e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*, 294 : 746-749, 1976
- 2) 白木和夫 : B型肝炎ウイルスの伝播と臨床. *日小会誌*, 81 : 1003-1009, 1977
- 3) 都母児間感染研究班 : HBウイルス母児間感染研究中間報告. *日本医事新報*, 2782 : 102, 1977
- 4) 藤井とし, 多田 裕, 柳田昌彦, 堀口貞夫, 中尾千恵子, 石川周子 : HBウイルスの母児感染. *周産期医学*, 9 : 601-609, 1979
- 5) 白木和夫, 桜井勉朗, 衛藤 隆, 吉原なみ子, 川名 尚, 安井 洋 : B型肝炎ウイルスの母児感染. *小児科臨床*, 32 : 1999-2007, 1979
- 6) 白木和夫, 桜井勉朗, 衛藤 隆, 川名 尚, 吉原なみ子 : HBウイルスの垂直感染. *日本新生児学会雑誌*, 16 : 80-84, 1980
- 7) 西岡久壽彌 : HBウイルス母児間感染問題. *周産期医学*, 9 : 573-578, 1979
- 8) 真弓 忠, 吉澤浩司, 宮川脩三 : B型肝炎ウイルス感染の基礎と臨床. *日医誌*, 83 : 691-712, 1980
- 9) 小田良彦, 安座間良雄, 佐野康子, 佐藤雅久, 佐藤寛明, 大竹四郎, 樋口 朗, 市田隆文 : HBウイルス母児間感染の実態と抗HB人免疫グロブリンによるその予防. *小児科診療*, 43 : 103-108, 1980
- 10) 松本脩三, 富樫武弘, 佐久間孝, 藤本征一郎, 卯月勝弥, 菅原 卓, 末広忠雄, 永田 康, 越 和子, 秋野信子, 浅野謙一郎, 岩崎寛治, 松本憲一, 伊藤碩候, 山口弘美, 熊谷 満, 上田正義 : 抗HBヒト免疫グロブリン(HBIG)による新生児HBウイルス感染の予防. *周産期医学*, 9 : 615-622, 1979
- 11) 寺澤総介, 山階 学, 近藤直美, 折居忠夫, 近藤富雄, 金田修幸, 後藤加寿美, 鷹尾 明, 金本太珍, 伊藤尚生, 大野基機, 野田克己 : HBIG 及び HBIG-HB ワクチン併用による母児間感染予防の検討. *小児科臨床*, 36 : 2689-2695, 1983
- 12) 渡辺一彦, 瀬川雅史, 辰己研一, 近藤隆二, 福原正和, 守屋敬純, 中佐藤利一, 安斎哲郎 : B型肝炎ウイルス母児間感染の予防. *小児科臨床*, 36 : 2697-2702, 1983
- 13) 第1回および第3回HBV母児間垂直感染防御連絡会討議資料
- 14) 松下 寛 : HBウイルス感染症の疫学. *周産期医学*, 9 : 579-589, 1979
- 15) 白木和夫, 桜井勉朗, 衛藤 隆, 川名 尚, 吉原なみ子 : B型肝炎ウイルスの垂直感染. *医学のあゆみ*, 118 : 536-545, 1981
- 16) Kohler, P.F., Dubois, R.S. and Merrill, D.A. : Prevention of Chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med*, 291 : 1378-1380, 1974
- 17) Reesink, H.W., Reerink-Brongers, E.E., Lafeber-Schut, B.J. Th., Kalshoven-Benschop, J. and Brummelhuis, H.G.J. : Prevention of chronic HBsAg carrier state in infants of HBsAg-positive mothers by hepatitis B immunoglobulin. *Lancet*, ii; 436-437, 1979
- 18) 矢野右人, 佐藤 彬, 古賀満明, 南野 毅, 増本 義, 久保田健二, 築山公一, 白井清夫, 田川博之, 白浜敏 : HBV母児間感染の防止. *肝臓*, 22 : 913, 1981
- 19) Beasley, R.P., Hwang, L.Y., Lin, C.C., Stevens, C.E., Wang, K.Y., Sun, T.S., Hsieh, F.J. and Szmuness, W. : Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet*, ii : 388-393, 1981
- 20) 多田 裕, 三科 潤, 藤野紀子, 川崎道子, 加藤則子, 柳田昌彦, 藤井 仁, 服部 智, 三枝義人, 米本季子 : B型肝炎ウイルスの母児間感染とその予防. 第17回日本新生児学会総会学術講演会抄録 : 157, 1981
- 21) 真弓 忠 : B型肝炎ウイルス感染に対する HBIG による予防. 第17回日本肝臓学会抄録 : 91, 1981
- 22) 田邊 稔, 野口弘道, 都築一夫, 美濃和茂, 露木ますみ, 伊東重光 : 小児期におけるB型肝炎の予防—抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)及びHBワクチンを併用した母児間感染予防—. *小児科臨床*, 37 : 148-156, 1984
- 23) Krugman, S., Giles, J.P. and Hammond, J. : Viral hepatitis, type B (MS-2 Strain); Studies on active immunization. *JAMA*, 217 : 41-45, 1971
- 24) Stevens, C.E., Szmuness, W., Goodman, A., Weseley, S.A. and Fotino, M. : Hepatitis B

B型肝炎ウイルス母児間垂直感染の予防

- vaccine : Immune responses in haemodialysis patient. *Lancet*, ii : 1211-1213, 1980
- 25) Maupas, P., Chiron, J.P., Barin, F., Coursaget, P. and Goudeau, A. : Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. *Lancet*, i : 289-292, 1981
- 26) Szmunes, W., Stevens, C.E., Oleszko, W.R. and Goodman, A. : Passive-active immunization against hepatitis B : Immunogenicity studies in adult Americans. *Lancet*, i : 575-577, 1981
- 27) 矢野右人, 佐藤 彬, 古賀満明, 南野 毅, 角田悦朗, 松本頼子, 増本 義, 久保田健二, 築山公一, 白浜敏 : HBIG-HB ワクチンによる HBV 母児間感染の予防. *肝臓*, 23 : 687, 1982

(59. 7. 3 受稿)