

表 1 HSV 型別 新生児ヘルペス臨床像

	Type1 (n=22)	Type2 (n=12)	P-value
体重 (g)	3020±520	2930±460	0.63
在胎 (週)	38.4±2.2	37.7±2.7	0.42
発症日	6.3±5.6	6.6±3.5	0.86
臨床型			
全身型 (%)	41	25	0.29
中枢神経型 (%)	18	58	0.02
表在型 (%)	41	17	0.14
予後			
正常 (%)	82	50	0.06
後遺症 (%)	5	33	0.04
死亡 (%)	14	17	0.77
再発			
皮膚 (%)	18	25	0.82
脳炎 (%)	9	17	0.44
Positive PCR			
血清 (%)	62	80	0.28
髄液 (%)	60	90	0.12
ウイルス量			
血清 (copies/ml)	10 ^{3.0±2.9}	10 ^{3.1±3.4}	0.93
髄液 (copies/ml)	10 ^{1.2±1.8}	10 ^{3.3±2.2}	0.03

表 3 新生児ヘルペスの予後に関連する因子の多変量解析

因子	Odds ratio	95%CI	P value
臨床型	1.0	0.1-11.4	0.93
HSV 2 型	10.4	1.1-99.0	0.02
初期 ACV 治療			
発症から治療開始まで (日)	1.16	0.83-1.63	0.38
投与量 (mg/kg)	1.10	0.95-1.26	0.18
投与期間 (日)	1.18	0.96-1.46	0.09

大阪府における B 型肝炎母子感染防止実施状況に関するアンケート調査

分担研究者 森島恒雄 名古屋大学医学部保健学科 教授

研究協力者 大阪府立病院小児科 田尻 仁

共同協力者 大阪大学医学部小児科 恵谷 ゆり

大阪府立母子医療センター第一小児内科 吉村 文一

研究要旨 現在の B 型肝炎母子感染予防措置の実態を明らかにするためにアンケート調査を行った。2001 年 1 月～12 月の 12 ヶ月間に HBs 抗原陽性妊婦から出生した乳児を対象とした。調査票を大阪府において小児科を標榜する 94 施設に送り、75 施設（79.7%）から回答をえた。回答を得た乳児は 329 名（HBe 抗原：陰性 254 名、陽性 75 名）。HBe 抗原陰性群では予防失敗例はなかった。HBe 抗原陽性群 75 名の中では HBV 感染を生じたものが 7 例（9.2%）あった。生後 1 ヶ月までに HBs 抗原陽性と判明したもの 6 例（胎内感染疑い例）、予防にもかかわらず感染したものが 1 例であり、すべて持続感染を起こしていた。全体では標準の予防措置を行えなかった例が 20 例（HBIG なし 2 例、HBIG の遅れ 2 例、HB ワクチンなし 7 例、HB ワクチンの遅れ 5 例、その他 4 例）あった。今回のアンケート調査の結果から、1995 年以降も B 型肝炎母子感染例は一定の比率で発生しているものと推測される。

A. 研究の背景と目的

B 型肝炎母子感染防止は、厚生省の事業として HBe 抗原陽性妊婦を対象として 1986 年に始まり、1995 年からは健康保険給付に移管されるとともに全ての HBs 抗原陽性妊婦が対象となった。1986～94 年の期間は各自治体において同事業の実施状況がモニターされていたが、95 年の変更以降はその把握が不可能となった。以上のことから、B 型肝炎母子感染予防の実態を正確に把握し、本予防措置についての問題点を明らかにするために、「B 型肝炎母子感染防止実施状況アンケート」を行うことを計画した。

B. 研究方法（別添資料 1 を参照）

1) アンケート送付先

2001 年 1 月～12 月の 12 ヶ月間に HBS 抗原陽性妊婦から出生した乳児を対象とした。調査票を大阪府において小児科を標榜する 94 施設に送

り、75 施設（79.7%）から回答をえた。

2) アンケートの質問内容

1. 2001 年 1 月～12 月の期間に B 型肝炎母子感染予防処置を行ったかどうか
2. 同期間の HBs 抗原陽性妊婦からの出生児数（HBe 抗原陽性妊婦あるいは HBe 抗原陰性妊婦からの出生数）
3. 予防処置に関して問題があった例数（記載例：HBIG 投与をしていない、HBIG 投与が遅れた、HB ワクチン接種をしていない、B ワクチン接種が遅れたなど）
4. B 型肝炎に罹患した症例があったかどうか（一過性感染、あるいはキャリア化）
5. 上記 B 型肝炎に罹患した症例について、予防処置に関して問題があったかどうか。
6. 現在の B 型肝炎母子感染防止措置についての問題点・意見など。

3) 二次アンケートの予定

一次アンケートの結果により上記2) -3,4 の項目に該当するもの(問題症例、感染例)に関しては二次アンケートを行う予定である。

C. 研究結果

調査票を大阪府において小児科を標榜する94施設に送り、75施設(79.7%)から回答をえた。回答を得た乳児は329名(HBe抗原:陰性254名、陽性75名)。HBe抗原陰性群では予防失敗例はなかった。HBe抗原陽性群75名の中ではHBV感染を生じたものが7例(9.2%)あった。生後1ヶ月までにHBs抗原陽性と判明したものが6例(胎内感染疑い例)、予防にもかかわらず感染したものが1例であり、すべて持続感染を起こしていた。全体では標準の予防措置を行えなかった例が20例(HBIGなし2例、HBIGの遅れ2例、HBワクチンなし7例、HBワクチンの遅れ5例、その他4例)あった。この20例の中にはHBV感染を生じたものは認めなかった。

D. 考案

今回、現在の大阪府におけるB型肝炎母子感染予防の実態を正確に把握し、本予防措置についての問題点を明らかにするために、小児科を標榜する施設を対象としてアンケート調査を行った。このような患者調査を開始するに至った背景は、当初厚生省の事業として公費で行われていたB型肝炎母子感染予防措置が1995年から健康保険診療となり、その後その実施状況が把握できなくなったことがある。

近年、大阪府においてもB型肝炎母子感染予防の対象者はしだいに減少していることはすでに明らかにしたが(本研究の平成13年度報告書を参照)、本予防措置のHBVキャリアの発生および乳児期の急性B型肝炎を予防するという重要性は変わることはない。むしろ今後はさらなる対象数の減少が予見されることから、選定された特定の医療機関において本予防措置に関して十分な知識と経験をもつ医師が担当することが望ましいと考えられる。その理由としては、1) 予防のプロトコールが、グロブリン、ワクチン、検査、追跡と

多岐にわたっているために他の予防接種に比べて複雑であること、2) B型肝炎母子感染予防対象者がしだいに減少しており、特定の医療機関で対応した方が効率よく、かつトラブルを最小限にできること、などが考えられる。このような見地からもB型肝炎母子感染予防の実態を正確に把握し、本予防措置についての問題点を明らかにすることは重要なことと考えられる。

今回のアンケート調査は、2001年1月~12月の間にHBs抗原陽性妊婦から出生した乳児を対象とした。調査票を大阪府において小児科を標榜する94施設に送り、75施設(79.7%)から回答をえた。回答を得た乳児は329名(HBe抗原:陰性254名、陽性75名)であった。HBe抗原陰性群では予防失敗例はなかった。HBe抗原陽性群75名の中ではHBV感染を生じたものが7例(9.2%)あった。生後1ヶ月までにHBs抗原陽性と判明し、胎内感染が疑われたものが6例、予防にもかかわらず感染したものが1例であり、すべて持続感染を起こしていた。全体では標準の予防措置を行えなかった例が20例(HBIGなし2例、HBIGの遅れ2例、HBワクチンなし7例、HBワクチンの遅れ5例、その他4例)あった。

大阪府下において1986~94年の期間に行った5回の調査では、B型肝炎母子感染例は2.3~6.4%(延べ1049名中54例、5.1%)であったのに対して、2001年は9.2%であった。今回のアンケート調査の結果から、1995年以降もB型肝炎母子感染例は一定の比率で発生しているものと推測される。

E. 結論

大阪府下において1986~94年の期間に行った5回の調査では、B型肝炎母子感染例は2.3~6.4%(延べ1049名中54例、5.1%)であったのに対して、2001年は9.2%であった。これらの結果から1995年以降もB型肝炎母子感染例は一定の比率で発生しているものと推測される。予防措置の当事者の産科医、小児科医はその重要性を持続的に認識する必要がある。

G. 研究発表

学会発表

田尻 仁. B型およびC型肝炎の母子感染予防

の実態と最近の治療について. 第156回大阪小
児科学会・教育講演. 2002年12月

B型肝炎母子感染防止実施状況アンケート (資料1)

貴施設名：

御姓名：

貴施設で2001年にB型肝炎母子感染予防処置を行われましたか； (あり・なし)

「あり」の施設は以下のアンケートにお答え下さい。

「なし」の場合はそのままご返送下さい。

1. 貴院における2001年(1~12月)のHBs抗原陽性妊婦からの出生児数 _____人

2. a) 貴院出生の中でHBs抗原陽性妊婦の出生の内

i) HBe抗原陽性妊婦からの出生数 _____人

ii) HBe抗原陰性妊婦からの出生数 _____人

b) 他院(産科または小児科)から紹介されたHBs抗原陽性妊婦からの出生の内

i) HBe抗原陽性妊婦からの出生数 _____人

ii) HBe抗原陰性妊婦からの出生数 _____人

3. 上記の中で以下に該当する症例がありましたら、その例数をご記入ください。

	あり	なし	不明
1) HBIGを(投与していない・拒否された)			
2) 出生時のHBIG投与が遅れた			
3) HBワクチンを(投与していない・拒否された)			
4) HBワクチン接種時期が遅れた			
5) その他()			

4. 上記の中でB型肝炎になった例がありますか？ なし・あり()例

そのうち、一過性感染(急性肝炎)が()例

持続感染(キャリア化)が()例

4. 上記の B 型肝炎になった症例について以下に該当すれば○をしてください。

	あり	なし	不明
1) 出生時の臍帯血検査で HBs 抗原陽性が判明した			
2) 出生時の児本人の検査で HBs 抗原陽性が判明した			
3) HBIG, HB ワクチン接種後に HBs 抗原陽性が判明した			
4) HBIG, HB ワクチン未接種			
5) HBIG, HB ワクチンの投与方法が不適当であった			
6)その他			

5. 現在の B 型肝炎母子感染防止措置についての問題点・意見として該当するものに○をしてください（複数回答可）。

- a. 予防できなかった症例の全国的な調査が必要である。
- b. 現行の予防処置による抗体獲得率の検討が必要である。
- c. 生後 1 年以降の HBs 抗原陽性率の検討が必要である。
- d. ワクチン接種後の HBs 抗体検査の必要性を明らかにすることが必要である。
- e. HB ワクチンの早期開始を検討する必要がある。
- f. 統一した予防処置法及び観察期間が必要である。
- g. 産科医・小児科医の予防法に対する理解の徹底が必要である。
- h. HBV 母子感染予防の医療者向けの講習会が必要である。
- i. 家族の予防措置に対する理解の徹底が必要である。
- j. 地域の基幹医療機関を指定し、その管理の下に予防処置を施行する必要がある。
- k. 予防処置は小児科医が施行する必要がある。
- l. 医療の「定額制」の中での不採算を解消する必要がある。
- m. 母子手帳への予防処置の記載が必要である。

その他：

ウイルス母子感染防止に関する研究

－「鳥取県における B 型肝炎母子感染防止の実施状況」
及び「B 型肝炎母子感染防止措置における接種方法別効果」－

分担研究者 森島恒雄、名古屋大学医学部保健学科 教授

研究協力者 細田淑人、長田郁夫、村上 潤、岡本 学、飯塚俊之、神崎 晋 鳥取大学医学部小児科
白木和夫 聖路加看護大学

【研究目的】1995年4月から「B型肝炎母子感染防止事業」の改正に伴い、B型肝炎母子感染防止処置が健康保険給付対象へ移管されることにより、HBe抗原陰性妊婦から出生した児に対するB型肝炎母子感染防止処置も保険診療で行われることになった。しかしその一方で、現在行政において予防実施数の把握が困難になり、また年次を経ることで予防に対する母及び施設の認識が低下する可能性が懸念された。以上の観点からB型肝炎母子感染防止処置の実施状況を調査するシステムを構築し、その結果及び問題点を把握するとともにその改善方法を検討した。

現在、世界各国で行われている出生直後からHBワクチン早期接種を行う方式（国際方式）では、HBIG投与を1回に省略でき、感染防止処置が生後3カ月で終了することで中途脱落を減らせると共に、他の予防接種にも影響がなくなり児にとっても有益と考えられる。HBワクチン早期接種方式（国際方式）の有効性と安全性を検討した。

さらに鳥取大学医学部小児科で防止措置を施行されている児を対象にB型肝炎母子感染防止措置における接種方法別効果の検討を行った。

【対象と方法】1) 鳥取県福祉保健部健康対策課母子保健係、日本母性保護医学会鳥取県支部、及び県下指定11小児科施設の協力によりシステムを構築した(図1)。県の事業として妊娠前期に公費

負担で施行するHBs抗原検査結果を市町村から県下全5箇所の保健所へ報告し、さらに保健所から健康対策課母子保健係へ集計し、対象妊婦を把握する。その後のHBe抗原・抗体検査及び防止処置の実施状況を県下産科、小児科へアンケート調査した。なお県下指定11小児科施設で防止処置が継続されるよう産科に依頼した。これにより妊娠前期のHBs抗原検査結果を起点とし、県からの報告、産科・小児科からのアンケート調査を重ね合わせ、漏れの無いようにHBs抗原陽性妊婦から出生した児の防止処置の実施状況を追跡調査した。また、紹介先不明やHBワクチン拒否例に対して再度アンケートを施行し、不明な点を照会することにした。

2) 1997年4月から開始したHBワクチン早期接種を行う方式（国際方式）については鳥取大学医学部附属病病院で出生し、接種プロトコールに対して同意の得られた正常新生児を対象とした。HBs抗原陽性の母からの出生児に対して出生直後にHBIGを投与し、日齢5（生後6日）、生後1カ月時、生後3カ月時にHBワクチン接種を行った。

3) B型肝炎母子感染防止措置における接種方法別効果を検討した。

【結果】1) B型肝炎母子感染防止処置の実施状況
[平成13年度報告]

a) B型肝炎母子感染防止事業対象者数

平成13年度におけるHBs抗原検査妊婦数は5,035人であった。HBs抗原陽性妊婦数は31人(0.62%)であった。また、その期間の全出生数は5,561人であった。

40産科施設中27施設と小児科対象11施設(協力:対象外3小児科施設)からの報告を基に集計した。平成13年4月から平成14年3月までにHBs抗原陽性妊婦から出生した児の数は91人であった。そのうち小児科でHBワクチン接種が終了したのは76人であり、抗体検査まで施行可能であった67人、産科退院後の経過が不明のものが5例あった。

b) B型肝炎母子感染防止処置実施状況(図2)

HBs抗原陽性妊婦のHBe抗原検査実施率は98%(89/91)で陽性率は27.5%(25/91)であった。HBe抗原陽性妊婦からの児に関しては1カ月時にHBs抗原が陽性化した児が1例みられた。紹介先不明が1例、産科開業医院で児の予防処置を施行している例が2例みられた。国際方式でHBワクチン接種を開始した児1例は反応良好であった。生後1カ月時にHBs抗原陽性が1例みられた。予防処置中断例はみられなかったが、HBs抗体検査を施行していない例が2例みられた。

HBe抗原陰性妊婦から出生した児の終了後の反応良好例は49例あった。HBe抗原陰性妊婦から出生した児でHBIG拒否例はみられなかったが、紹介先不明例が4例に認められた。

HBe抗原抗体系についての記載がなく不明の例が2例みられた。1例はHBs抗体検査に至らなかった。

[平成14年度上半期報告]

a) B型肝炎母子感染防止事業対象者数

県からの報告では、平成14年4月から9月におけるHBs抗原検査妊婦数は2,642人であった。そのうちHBs抗原陽性妊婦数は12人であった。この期間中の県内出生数は2,742人であった。HBs抗原陽性妊婦から出生した児の数は49人であった。双胎が1組あった。

b) B型肝炎母子感染防止処置実施状況(図3)

HBs抗原陽性妊婦のHBe抗原検査実施率は98%(48/49)でそのうち陽性率は22.4%(11/49)

であった。HBe抗原陽性妊婦からの児に関しては1カ月時にHBs抗原が陽性化した児が1例みられた。紹介先不明が1例、HBワクチンを1回接種後接種されていない例がみられた。HBe抗原陰性妊婦からの児に紹介先不明例が4例、産科で紹介されたが、受診していない例が1例、HBワクチンを1回接種後、当医療機関に連絡することなしに家族の自己判断で対象外医院での接種を開始した1例があった。

2) B型肝炎母子感染防止における国際方式の検討(表1)

国際方式による接種例17例中12例は生後3カ月までにHBワクチン接種を終了した。2~3カ月で鳥取県外へ移動する里帰り分娩例でも県内で2~3回のHBワクチン接種ができた。3例に追加ワクチン接種を必要としたが、その後の反応は良好であった。2例がHBs抗原陽性化した。1例は出生時のHBs抗原検査で陽性を認めた。母のHBc抗体価は88/4と低値であった。1例は出生時のHBs抗原検査は陰性であったが、生後1カ月時のHBs抗原検査で陽性であった。1例に対して12カ月以降の検査受診を促しているが、受診していない。

国際方式によるHBs抗体価の推移(図4)に関してはHBs抗体価の検査がRIA法で10 cut off index値未満と3回終了後のHBs抗体価がCLIA法で100mU/mlを越えない場合をHBワクチンの追加接種に際しての判断基準としているが、2例を除いてその基準を超えるHBs抗体価を示していた。

なお、平成13年1月4日以降検査会社の検査方法が化学発光免疫測定法(CLIA)mU/mlに変更されたが、本研究ではHBs抗体価は連続性を示すために換算値を用いて、RIA法とした(CLIA法mU/ml=6.2×(RIA法COI)-13.2)。またCLIA法の測定範囲の上限が500未満mU/mlのため、RIA法の換算上限値を82.8COIとした。

3) B型肝炎母子感染防止措置における接種方法別効果

1997年4月から2001年9月30日までに当院で出生し国際方式に対して同意の得られたHBs抗原陽性の母からの出生児15例の内プロトコール

から逸脱した 7 例 (表 2) を除外した 8 例を対象とした。

また、同時期に当院で国際方式以外のプロトコールで予防措置を施行した児 105 例の内プロトコールから逸脱した 29 例 (表 3) を除外した 76 例を比較対象とした。方法として前述の国際方式による接種方式 (母の HBe 抗原陽性・陰性で同一プロトコール) と国際方式以外のプロトコールを比較した。以下の通りの方法を施行した。

- 1) 旧厚生省方式 (母が HBe 抗原陽性)
・HBIG2 回 (出生時, 生後 2 カ月時), HB ワクチン 3 回 (生後 2,3,5 カ月)
- 2) 旧厚生省方式 (母が HBe 抗原陰性)
・HBIG1 回 (出生時), HB ワクチン 3 回 (生後 2,3,5 カ月)
- 3) (鳥大) 早期方式 (母の HBe 抗原陽性・陰性で同一プロトコール)
・HBIG1 回 (出生時), HB ワクチン 3 回 (生後 1,2,4 カ月)
生後 1 カ月から HB ワクチン接種毎, HB ワクチン終了後 1~2 カ月時, 9 カ月時, 12 カ月時, その後は約半年毎に HBs 抗体価を測定した。

■各プロトコールの HBs 抗体価の推移

I) 国際方式の HBs 抗体価

1) HBs 抗体価の推移 (図 5)

著しい低値を示す症例はみられなかった。

2) HBs 抗体価の月齢毎の分布 (図 6)

月齢毎の分布では 12 カ月以降の HBs 抗体価中央値が 20~30 COI 未満で推移している。

II) 国際方式以外の HBs 抗体価

1) HBs 抗体価の推移 (図 7)

生後 1 カ月を境に HBs 抗体価を高値に維持する症例と低下傾向をしめす症例があった。

2) HBs 抗体価の月齢毎の分布 (図 8)

月齢毎の分布では HBs 抗体価中央値が 30~60 COI 未満で推移しているが, 10COI を下回る症例を認めた。

■各プロトコールによる抗体価の比較 (Mann-Whitney U 検定)

I) 生後 4~5 カ月時の HBs 抗体価 (図 9) :

国際方式の HBs 抗体価の中央値は 39.0COI であった。

他のプロトコールとの比較

1) HBIG1 回の旧厚生省方式と早期方式

(中央値 27.0COI) (p=0.035).

2) 早期方式 (中央値 28.0COI) (p=0.046).

3) HBIG1 回の旧厚生省方式

(中央値 23.0COI) (p=0.032).

II) 生後 12 カ月時の HBs 抗体価 (図 10) :

国際方式は 23.0COI であった。

他のプロトコールとの比較

1) HBIG1 回の旧厚生省方式と早期方式

(中央値 67.0COI) (p=0.0056).

2) 早期方式

(中央値 68.0COI) (p=0.0068).

3) HBIG1 回の旧厚生省方式

(中央値 55.0COI) (p=0.021).

4) 旧厚生省方式

(中央値 32.0COI) (p=0.024).

いずれの場合も国際方式の HBs 抗体価は生後 4~5 カ月時では高値で, 生後 12 カ月時点では低値であった。

【考案】鳥取県においては本事業が実施されているため, 問題と考えられる症例が把握されているが, いまだに産科退院後の紹介先不明例の存在がある。また, 中には小児科への紹介がなく自院での予防処置施行例もある。他府県では鳥取県で実施しているシステムがみられないため, 検討を要する症例が増加していると考えられる。本事業は B 型肝炎母子感染防止処置の実態把握や産科医・小児科医への啓蒙のために有効であると考えられる。しかし, 現在の問題点としては, HB ワクチンに理解の高い医療機関で HB ワクチンが施行されているにもかかわらず, 抗体検査の施行に関してはまだ充分には行われていないことがあげられる。ワクチン接種後に抗体検査を行う予防接種は HB ワクチンのみであることから, 家族へ抗体検査の必要性についての十分な啓蒙が必要と考えられた。

HB ワクチンを早期に接種する国際方式については日齢 5 からの HB ワクチン接種でも良好な HBs 抗体上昇が得られたが, 今回の報告では胎内感染, 早期陽転の HBV キャリア化が 2 例に認められた。

現行の予防処置を行ってれば、胎内感染以外のほとんどの症例で HBV キャリア化を防ぐことは可能と考えられている。しかし、それは予防処置が適切に行われていることが前提と考えられる。

国際方式プロトコールが他の方式に比較して生後 4~5 カ月時の HBs 抗体価が有意に高値であるのは国際方式プロトコールでは、採血の時期である生後 4~5 カ月は接種終了後 1 カ月の検査のためと考えられた。国際方式プロトコールは生後 12 カ月時において他のプロトコールに比べて HBs 抗体価が有意に低値であったが、HBV 母子感染防止に対しては十分な値と考えられた。今後長期の経過観察に HBs 抗体価の検討が必要である。国際方式プロトコールにおいて HBV キャリア化は 2 例あったが、いずれも胎内感染と考えられ、国際方式プロトコールが原因ではないと考えられた。国際方式は HBIG 投与が 1 回のみであること、プロトコールが生後 3 カ月に終了する利点があることから有用な方法と考えられる。

参考文献

1. 飯塚俊之, 長田郁夫: B 型肝炎. 小児内科 34(増刊号), 517-523, 2002
2. 長田郁夫: C 型肝炎. 小児内科 34(増刊号), 524-530, 2002
3. 長田郁夫, 田澤雄作: 新生児肝炎, 小児科診

療 65(増刊号):435-437, 2002

4. 長田郁夫: 慢性肝炎, 小児科学第 2 版(白木和夫, 前川喜平 監修), 1074-1079, 2002, 医学書院, 東京.
5. 細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 他: B 型肝炎母子感染予防措置の健康保険移管後の現状と問題点 肝臓 41: 158 2000
6. 長田郁夫, 細田淑人, 田澤雄作: 肝・胆道疾患の検査 周産期医学 30: 690-695 2000
7. 細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 他: HBV 母子感染予防措置の健康保険給付に移管後の問題点 肝臓 41 (1)A158, 2000
8. 細田淑人, 村上 潤, 岡本 学, 他: 全国調査における B 型肝炎母子感染予防事業の現況と問題点の検討

日本小児栄養消化器学会講演抄録集 62 2001

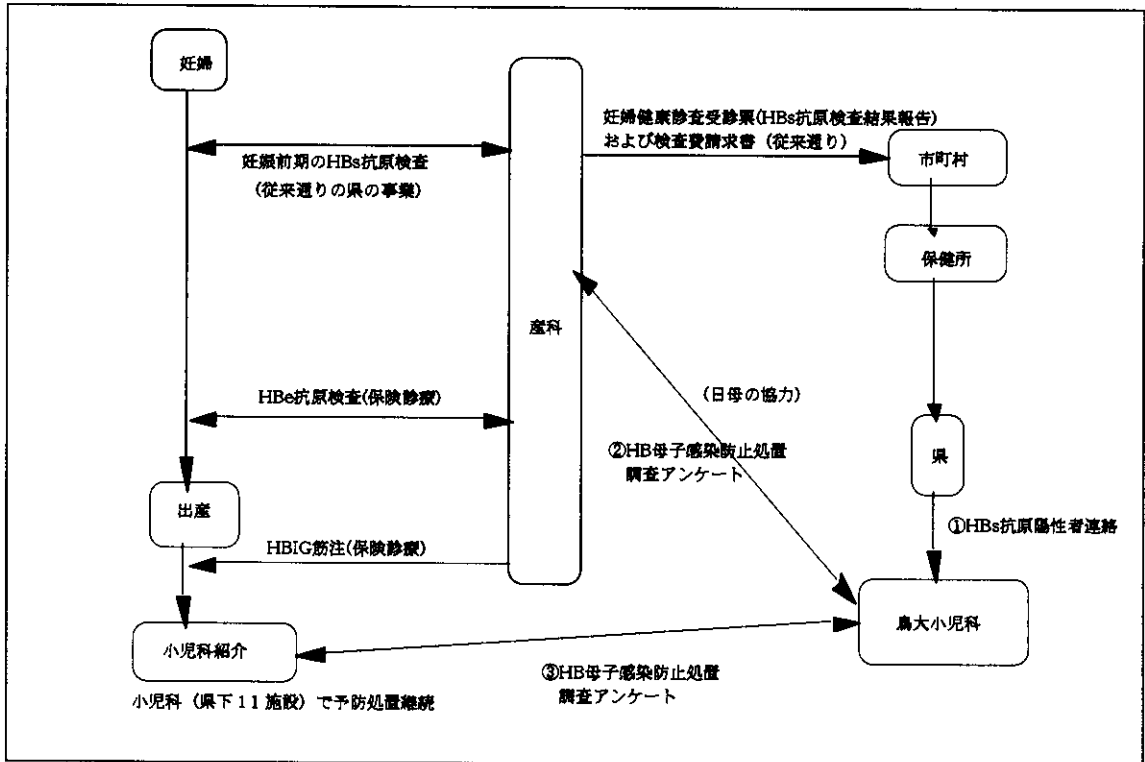
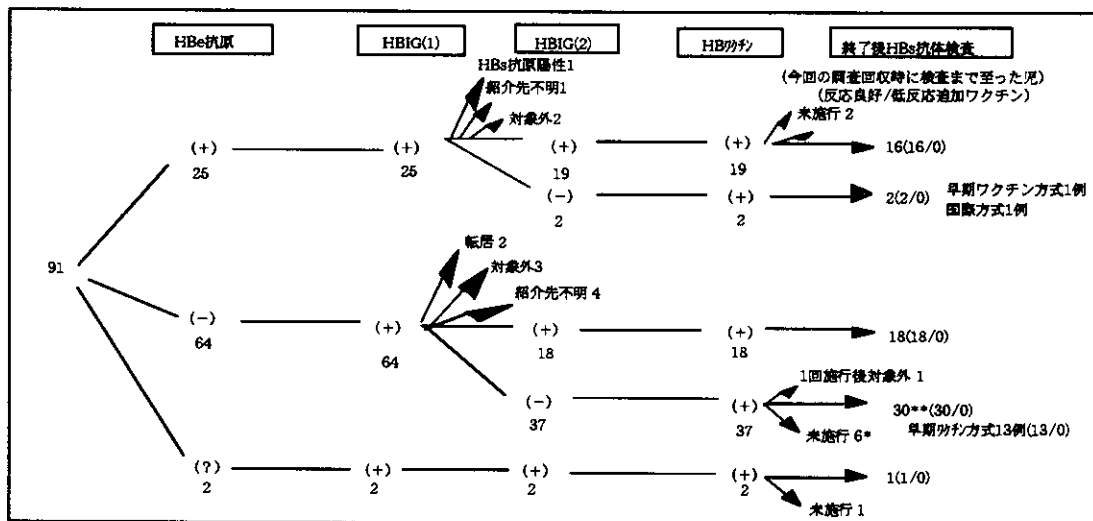


図1 B型肝炎母子感染防止処置の実施状況調査システム

(図2) 鳥取県におけるHB型肝炎母子感染予防処置の健康保険給付対象移行後の実施状況 (平成13年度)



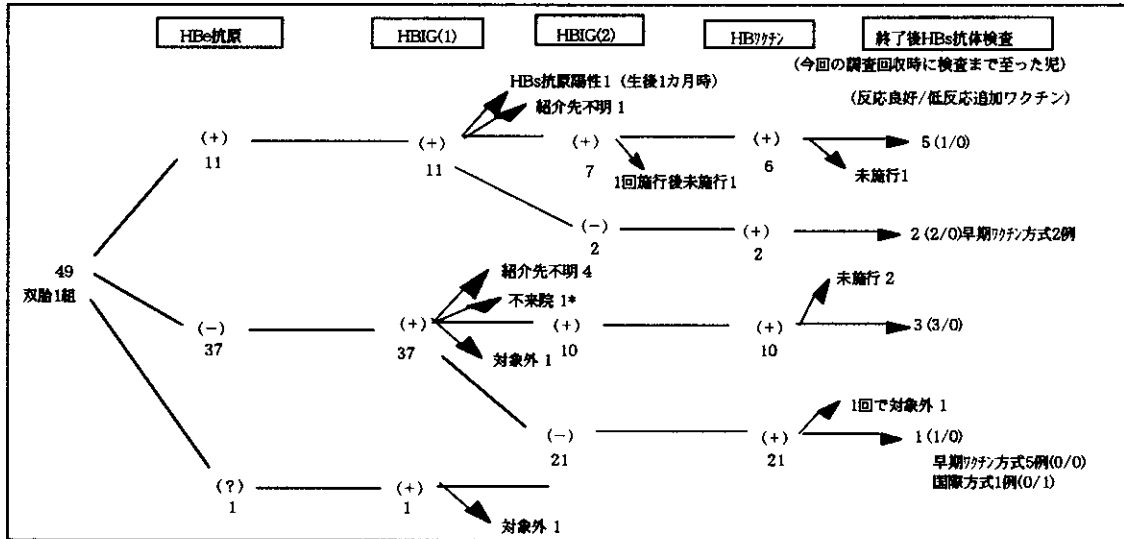
早期ワクチン投与方法: HBIGを出生時、HBワクチンを1、2、4か月時に接種
国際方式投与方法: HBIGを出生時、HBワクチンを生後6日、1、3か月時に接種

産科・小児科の報告に基づいた図

*: HBワクチンを生後5か月から開始が1例。
*: HBワクチンが水痘のため、1か月ずれて開始が1例。出生時HBs抗原が一過性に陽性1例。

(2001年度: 2001年4月~2002年3月出生の児)

(図3) 鳥取県におけるHB型肝炎母子感染予防処置の健康保険給付対象移管後の実施状況 (平成14年度上半期)



産科・小児科の報告に基づいた図

早期ワクチン投与方法: HBIGを出生時、HBワクチンを1、2、4カ月時に接種
 国際方式投与方法: HBIGを出生時、HBワクチンを生後6日、1、3カ月時に接種

*: 紹介先を受診していないため、産科から連絡するも家庭の事情で受診せず。

(2002年度上半期: 2002年4月~2002年9月出生の児)

表1 B型肝炎母子感染防止における国際方式の検討

国際方式：出生時HBIG筋注後、HBワクチンを日齢5、生後1か月、生後3か月に接種。
 対象：鳥取大学医学部附属病院で出生、出生前に国際方式での接種を同意を得た
 正常新生児。97年4月から開始。

母のHBe抗原	県内における			備考	
	HBワクチン接種回数	終了後のHBs抗体価	追加ワクチン		
No.1	陰性	2回	陽性	なし	里帰り分娩。紹介。
No.2	陰性	2回	陽性	なし	里帰り分娩。紹介。
No.3	陽性	3回	陽性	1回	4か月時追加ワクチン。補1
No.4	陽性	3回	陽性	なし	里帰り分娩。紹介。補2
No.5	陰性	3回	陽性	なし	4歳抗体価63.2 mU/ml.
No.6	陰性	3回	陽性	なし	4歳抗体価164.5 mU/ml.
No.7	陰性	3回	陽性	なし	2歳8か月抗体価42.1 mU/ml.
No.8	陰性	3回	陽性	なし	3歳抗体価222 mU/ml.
No.9	陰性	3回	陽性	なし	3歳抗体価104.8 mU/ml.
No.10	陰性	3回	陽性	なし	1歳以降受診なし。現在3歳5か月。
No.11	陰性	3回	陽性	1回	2歳90.5mU/ml. 補3
No.12	陽性	3回	陽性	なし	2歳131.8 mU/ml.
No.13	陽性	2回	-	-	生後1か月時HBs抗原陽性
No.14	陽性	1回	-	-	出生時HBs抗原陽性。補4
No.15	陰性	3回	陽性	なし	1歳755.7mU/ml.
No.16	陰性	3回	陽性	1回	3回終了後88.9mU/mlのため
No.17	陰性	2回	-	なし	里帰り分娩。紹介。

補1：4か月時にHBs抗体価が低下傾向にあったため追加ワクチンを接種した。
 追加後の反応は良好であった。現在3歳HBs抗体価29 COI。
 2歳6か月からHBe抗体再上昇し、93と高値であったが、2か月毎にHBV DNA real
 time PCRを施行し陰性。5歳時HBs抗体価65.3mU/ml。
 補2：里帰り分娩であったが、当科でHBワクチン接種を終了。
 補3：10か月時41.7mU/mlで換算値8.9coiのため、追加HBワクチン接種。
 補4：母のHBe抗体88/4と低値。
 平成13年1月4日以降cut off indexから化学発光免疫測定法(CLIA)mU/mlに変更された。
 換算値として $y(\text{新mU/ml})=6.2 \times (\text{旧COI})-13.2$ が示されている。

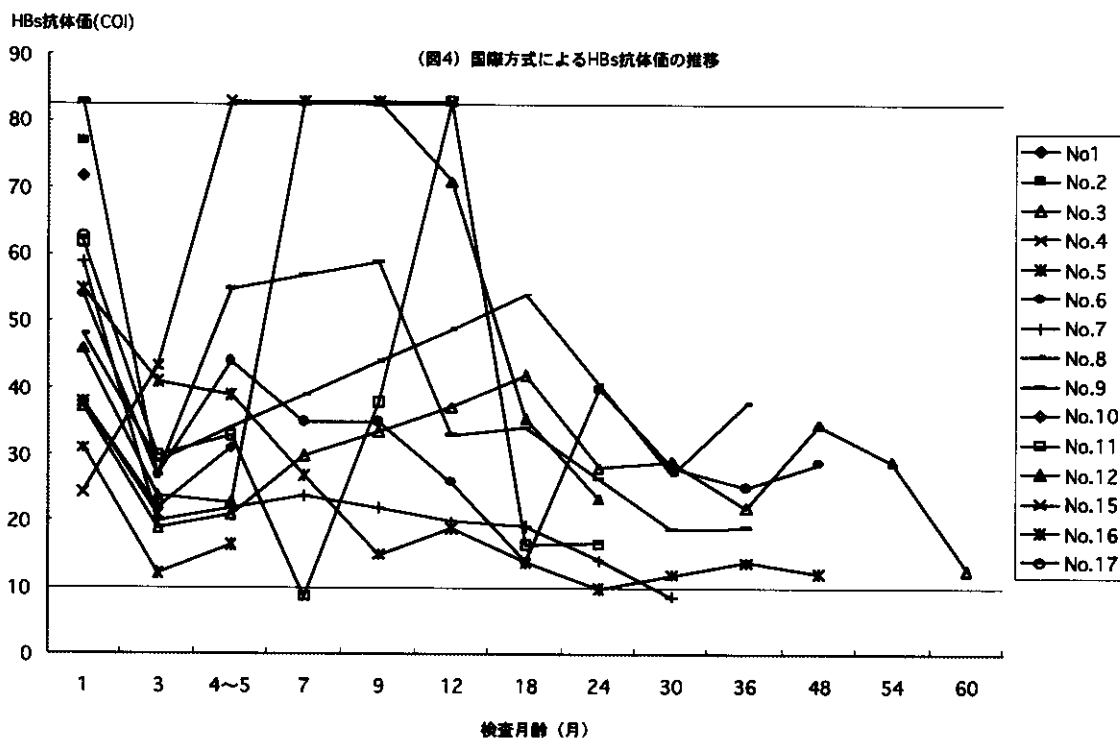


表2 国際方式による除外7例の内訳

・ 転居	3例
・ HBVキャリア化	2例
・ HBワクチン追加接種	2例

表3 国際方式以外の接種方式による除外29例の内訳

・ 母のHBe抗原抗体が偽陽性	1例
・ 転入・転居	9例
・ 新生児, 乳児期早期に手術	4例
・ HBVキャリア化	1例
・ HBワクチン追加接種	5例
・ HBs抗体検査未施行	1例
・ 旧厚生省方式・早期方式から逸脱	8例

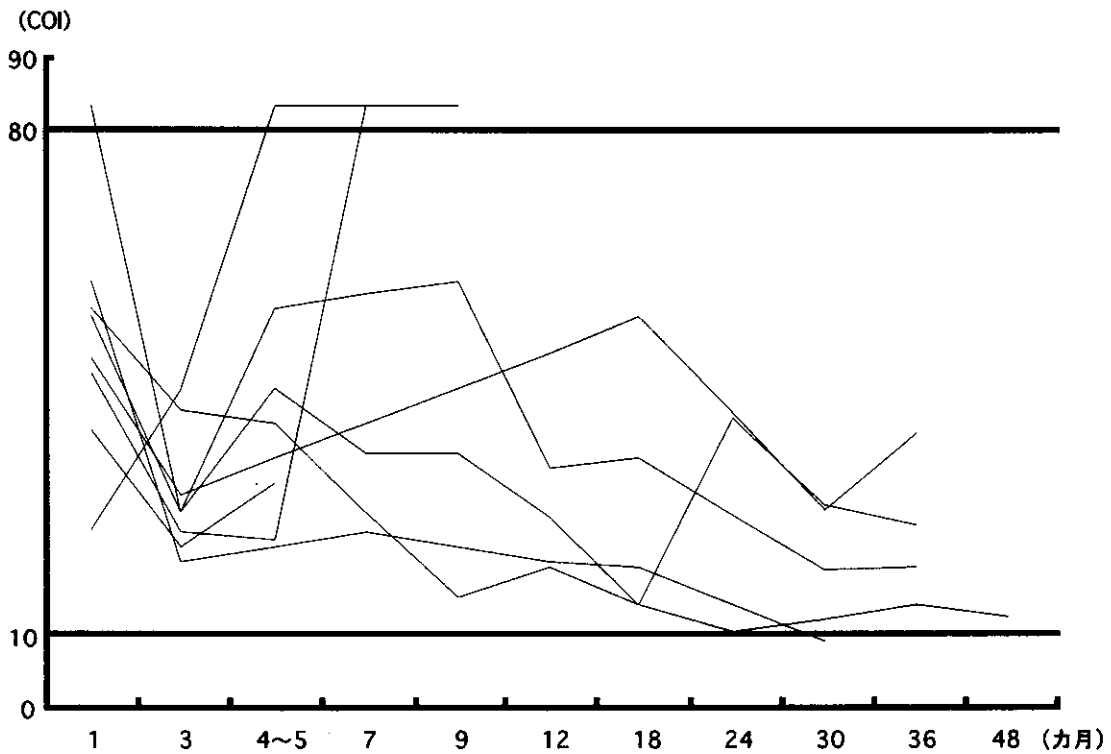


図5 国際方式におけるHBs抗体価の推移

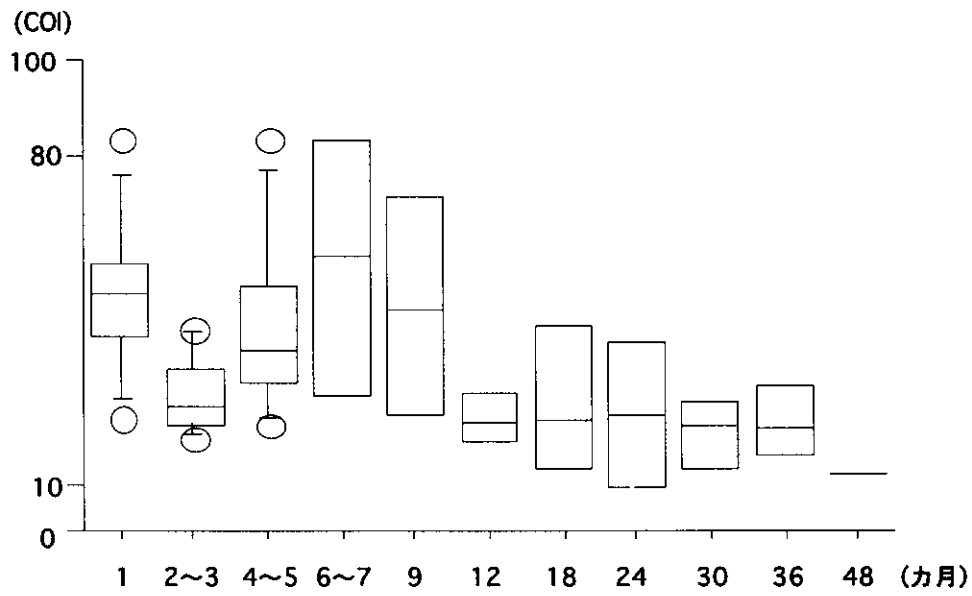


図6 国際方式におけるHBs抗体価の分布

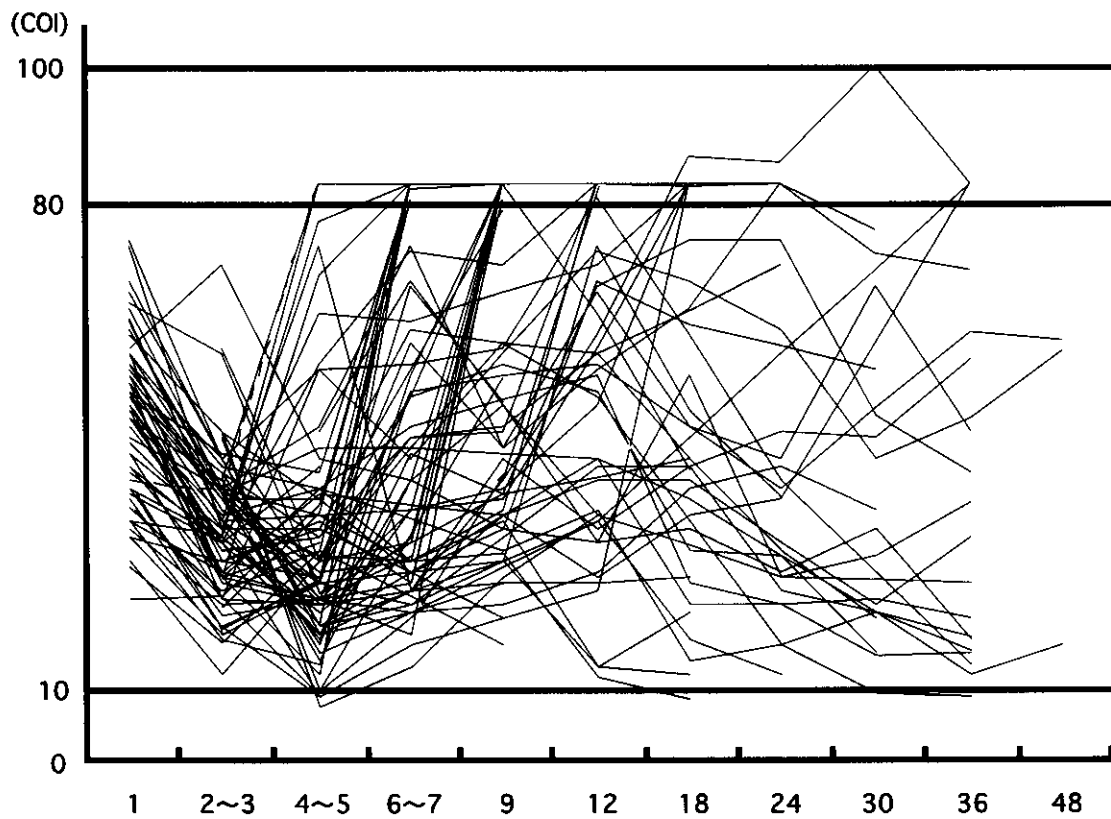


図7 国際方式以外のプロトコールにおけるHBs抗体価の推移

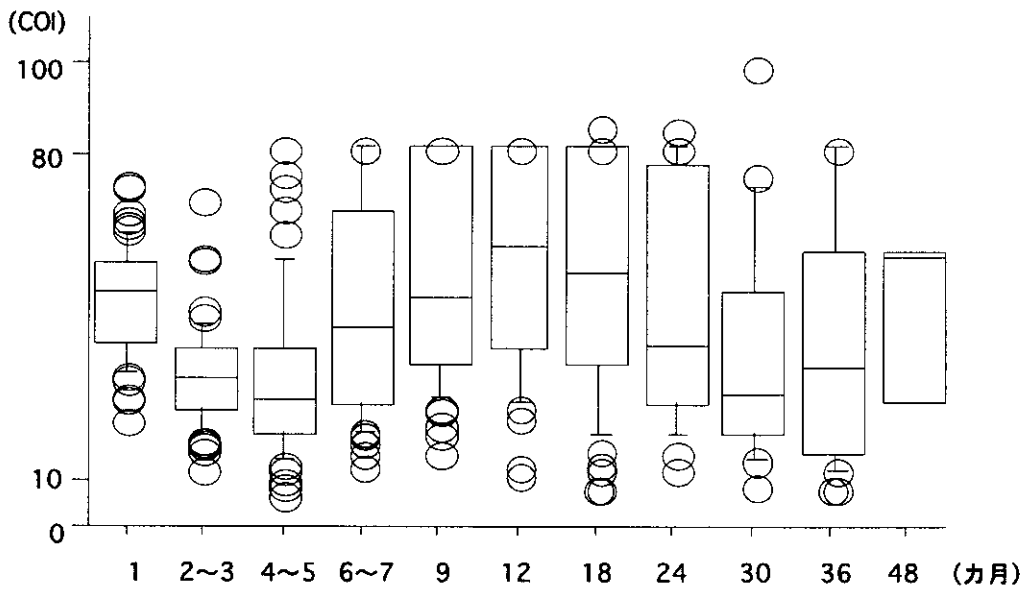


図8 国際方式以外のプロトコールにおけるHBs抗体価の分布

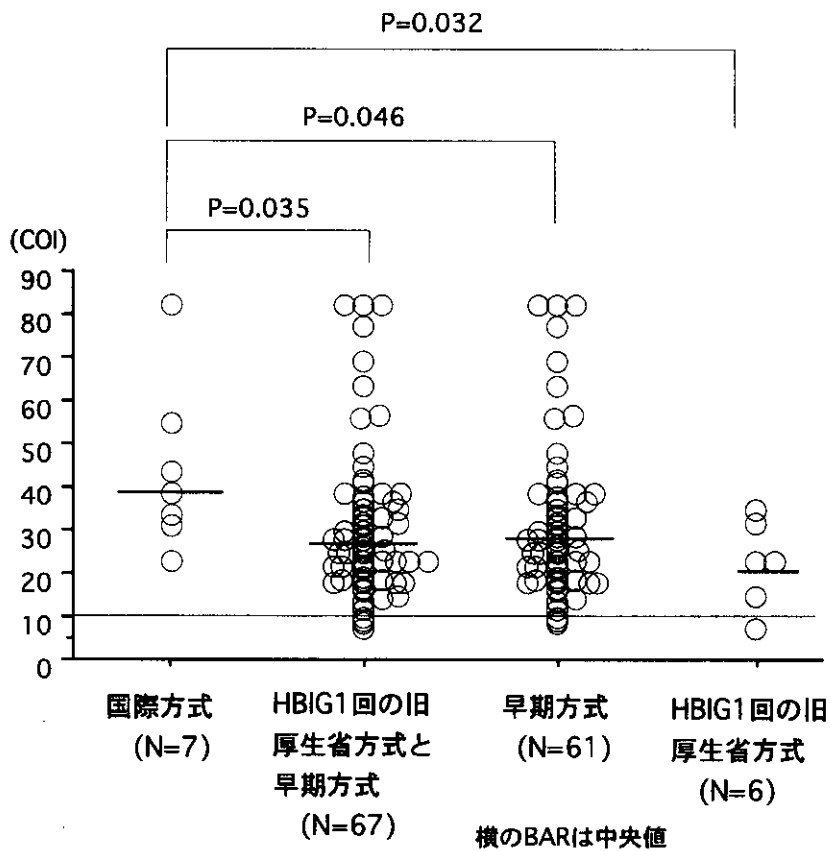


図9 生後4~5カ月時のHBs抗体価の検討
(Mann-WhitneyのU検定)

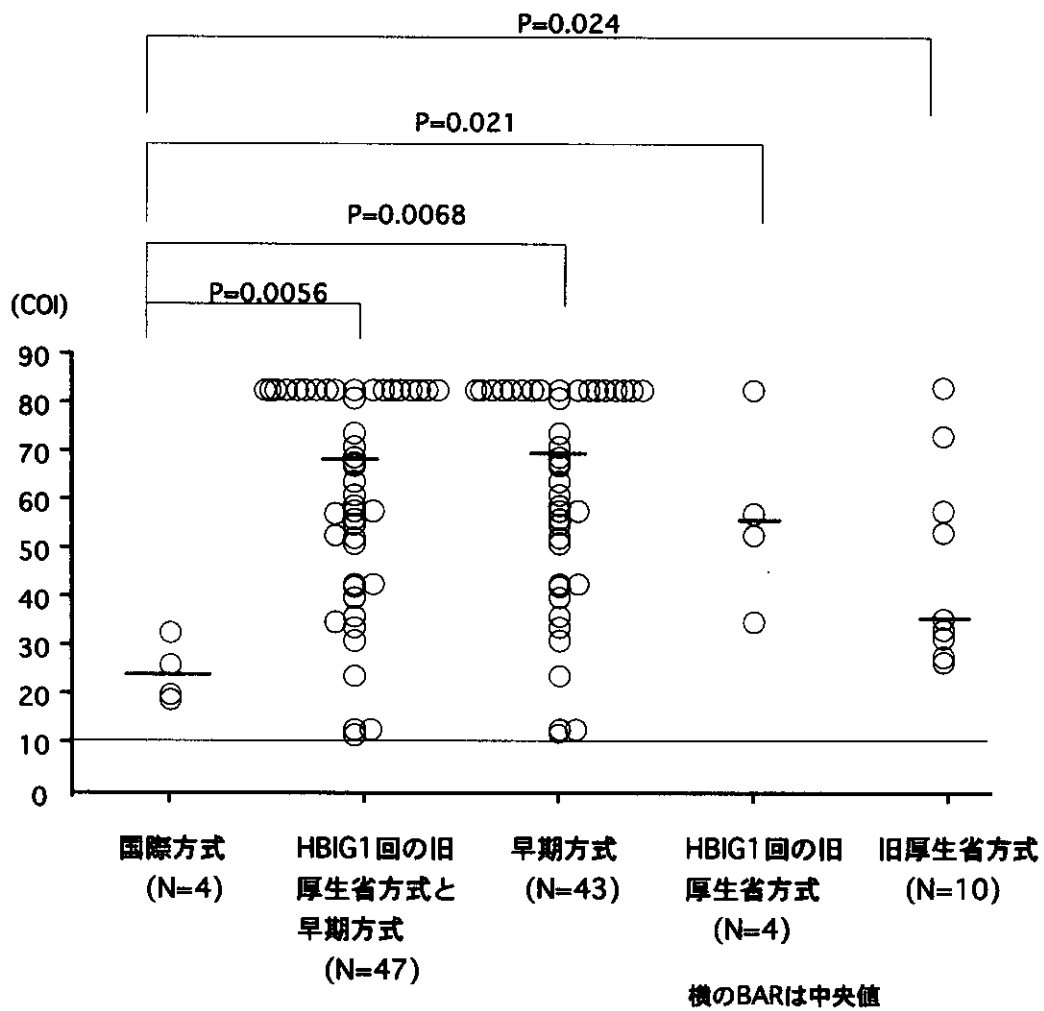


図10 生後12カ月時のHBs抗体価の検討
(Mann-WhitneyのU検定)

B 型肝炎母子感染例における HBs 抗原領域の分子生物学的検討

分担研究者 森島恒雄 名古屋大学医学部保健学科 教授

研究協力者 藤澤知雄 防衛医科大学校 小児科 助教授
乾あやの、小松陽樹 防衛医科大学校 小児科

研究要旨 HBIG と HB ワクチンの併用により HBV 母子感染例は激減した。しかし、HBs 抗原早期陽転群や HBs 抗体エスケープ株の出現など、完璧な予防には至らず、新たな問題も出現してきている。我々は、HBV 母子感染防止事業後に HBV 母子感染がみられた 3 例について母子間の HBs 抗原領域のアミノ酸変異を検討した。母子感染の原因のうち 2 例は HB 母子感染の不完全な予防処置によるので、残りの 1 例はいわゆる“escape mutant”によるものであった。アミノ酸変異は 2 例で a 抗原決定基の変異がみられ、1 例には全くみられなかった。以上のことより、HBV 感染症では、HBV の多彩な変異ならびに変異株が混在するいわゆる“quasispecies nature”だけではなく、宿主側の因子によっても重症肝炎を引き起こし、病態の多彩性を増強していると考えられた。また厚生労働省 B 型肝炎防止事業の普及による HBV 母子感染の激減で、むしろ HBV 母子感染に対する医療従事者の認識が薄れる傾向にあり、持続的な啓蒙が必要と考えられた。

A. 研究目的

HBIG と HB ワクチンの併用により HBV 母子感染例は激減した。しかし、HBs 抗原早期陽転群や HBs 抗体エスケープ株の出現など、完璧な予防には至らず、新たな問題も出現してきている。この問題を解明するために、HBV 母子感染防止事業後に HBV 母子感染がみられた母子間の HBs 抗原領域のアミノ酸変異を検討した。

B. 研究方法

対象は、HBV 母子感染防止事業後に HBV 母子感染がみられた母子(表 1)で、母親は 2 例(症例 1、2)が HBe 抗原陽性の無症候性キャリア、1 例(症例 3)は HBe 抗原陽性の慢性肝炎患者である。児については HBV 母子感染防止事業に基づいて予防処置を行ったにもかかわらず、感染が成立した

のは 1 例(症例 2)のみで、それ以外は不適切な予防処置によって感染した。

方法は、これらの母子について血清 200 μ l より DNA を抽出し、S 領域の共通抗原基 a を含む領域を PCR 法により増幅した。増幅された PCR 産物を症例 1、2 については大腸菌に組み込んでクローニングを行ったのちシーケンスした。症例 3 についてはダイレクトシーケンスを行った。

(倫理面への配慮)

本研究について母親あるいは家族に口頭でインフォームド・コンセントをとり、その旨を加筆に記載した。

C. 研究結果(表 2)

1)症例 1 は図 1 のような重症な B 型急性肝炎を発症した。児の凝固能低下がみられ、トランスアミナーゼ高値(図 1 の矢印)の時点での母子間の s 領域の検討では母子間での差は全くみられなかった。

2)症例 2 は図 2 に示したように HB ワクチンを HBV 母子感染防止事業に基づいて予防処置を行ったにもかかわらず、感染が成立した症例であったが、従来の報告(文献)のように慢性化せず、肝機能異常を経て HBs 抗体が陽転した。この母子間で矢印の時点で s 領域の検討を行ったが、児では、肝機能異常時(生後 12 か月)に a 抗原決定基のドン 126 と 130 にアミノ酸変異がみられ、肝機能が正常化し HBs 抗体が出現した生後 19、27 か月では点突然変異と欠失がみられその結果ドン 176 が stop codon となっていた。

3)症例 3 は HBs 抗原、抗体ともに陽性の児で図 3 の矢印の時点で母子間の s 領域の検討を行ったが、児ではドン 145 にアミノ酸変異がみられた。

D.考察

HBV 感染症では、HBV の多彩な変異ならびに変異株が混在するいわゆる“quasispecies nature”が存在し、これにより劇症肝炎や HBe 抗体陽性の慢性肝炎を引き起こすとされている。しかし、症例 1 のように児は重症な急性 B 型肝炎を発症したが、母子間の検討では従来報告されている様な変異株は母子ともに検出されておらず、宿主側の要因によっても重症肝炎を引き起こすと考えられた。

HB ワクチン投与によっても HBV 母子感染を防止できないいわゆる“ワクチン不応例”については世界的に問題となっており、a 抗原決定基のアミノ酸変異がその原因とされている。従来の報告ではこのような“ワクチン不応例”は大部分が慢性化するが、症例 2 では HBs 抗体が出現した。本性例の変異部位は s 領域とポリメラーゼ領域が重複する部位であり、同部位のフレームシフトがポリメラーゼ 蛋白に影響を及ぼしウイルスの増殖が抑制されたと考えられた。

HBs 抗原ならびに HBs 抗体が共存する症例 3 では a 抗原決定基アミノ酸変異がみられ、この部

位は従来の報告と同様に a 抗原決定基が変異したことにより HBV に対する HBs 抗体の産生が不良であったことによるものと考えられた。しかし、症例 1 と 3 については HBV ワクチンによる母子感染予防により、HBV 感染を回避できた可能性が高く、HBV 母子感染予防の持続的な啓蒙が必要と考えられた。

E.結論

1. HBV 感染症では、HBV の多彩な変異ならびに変異株が混在するいわゆる“quasispecies nature”だけではなく、宿主側の因子によっても重症肝炎を引き起こし、病態の多彩性を増強していると考えられた。

2. 厚生省 B 型肝炎防止事業の普及による HBV 母子感染の激減で、むしろ HBV 母子感染に対する医療従事者の認識が薄れる傾向にあり、持続的な啓蒙が必要と考えられた。

G.研究発表

1.論文発表

藤澤知雄: C 型肝炎とインターフェロン. 小児科別冊 (どのような時その薬を使うのか) :128-129, 2002

藤澤知雄, 乾あやの: HCV 母子感染の頻度と予後. 消化器科, 34: 345-352, 2002

藤澤知雄, 白木和夫. 肝臓疾患の診断と治療のガイドライン.小児科臨床, 55: 1327-1334, 2002

Inui A, Fujisawa T, Sogo T, Komatsu H, Isozaki A, Sekine I :Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. J Gastroenterology and Hepatology, 17: 617-619, 2002

乾あやの, 小松陽樹, 十河 剛, 藤澤知雄: 肝炎ウイルスとしての TTV 感染. 小児科, 43: 193-198, 2002

藤澤知雄, 小松陽樹, 十河 剛, 乾あやの: 小児期の肝炎ウイルスに対する治療. 小児科, 43: 1838-1848, 2002

Komatsu H, Fujisawa T, Sogo T, Isozaki A, Inui A, Sekine I, Kobata M, Ogawa Y: Acute self limiting hepatitis B after immunoprophylaxis failure in an infant. J Med Virology, 66: 28-33, 2002

H Komatsu, I Inui, T Fujisawa, O Pybus, E Holmes, P Klenerman. Evolution of hepatitis C virus after mother to child transmission - role of humoral and cellular immune responses. Immunology 107 supplement 1, 64, 2002

2.学会発表

藤澤知雄, 乾あやの, 小松陽樹, 十河 剛, 磯崎 淳, 安國真理. HCV母子感染の前方視的検討. 第37回日本肝臓学会総会(2001, 5/17,18, 横浜)

T Sogo, T Fujisawa, A Inui, N Shiki, H Komatsu, I Sekine. The risk factor of hepatitis B virus associated hepatocellular carcinoma in pediatric patients. 6th International Symposium on Predictive Oncology & Intervention Strategies. (2002, 2/9-12 Paris)

志岐紀子, 乾あやの, 石井茂樹, 十河 剛, 小松陽樹, 藤澤知雄, 関根勇夫. B型肝炎ウイルス持続感染例における急性増悪の予後. 第105回日本小児科学会. (2002, 4/19-21 名古屋)

藤澤知雄, 乾あやの, 十河 剛, 小松陽樹, 志岐紀子, 藤塚 聡, 関根勇夫, 小杉武史*
10歳になったHBV母子感染予防処置児のHBV感染状況. 第105回日本小児科学会. (2002, 4/19-21 名古屋)

乾あやの, 志岐紀子, 石井茂樹, 十河 剛, 小松陽樹, 藤澤知雄, 関根勇夫. インターフェロン療法非著効のC型慢性肝炎患児例. 第105回日本小児科学会. (2002, 4/19-21 名古屋)

藤澤知雄, 十河 剛, 小松陽樹, 乾あやの. 10歳

以上になったHBV母子感染予防処置例のHBV感染状況. 第38回日本肝臓学会総会. (2002, 6/13,14大阪)

乾あやの, 小松陽樹, 十河 剛, 小俣 真*, 藤澤知雄. B型肝炎母子感染例におけるHBs抗原領域の分子生物学的検討. 第38回日本新生児学会. (2002, 7/14-16, 神戸)

藤澤知雄, 十河 剛, 小松陽樹, 乾あやの, 橋本卓史*, 蜂矢正彦*. 小児期におけるC型肝炎ウイルス(HCV)持続感染例の解析. 第19回日本小児肝臓研究会. (2002,7/19,20, 土浦)

藤澤知雄, 十河剛, 小松陽樹, 乾あやの, 橋本卓史*, 蜂矢正彦*. 小児C型慢性肝炎に対する単独IFN治療の効果と限界. 第29回日本小児栄養消化器肝臓学会. (2002,9/21,22 高崎)

小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. HCV母子感染でのウイルス遺伝子解析と免疫応答の検討. 第13回抗ウイルス化学療法研究会. (2003,1/27-29 津田沼)

H Komatsu, I Inui, T Fujisawa, O Pybus, E Holmes, P Klenerman. Evolution of hepatitis C virus after mother to child transmission - role of humoral and cellular immune responses.

Joint Congress of the British Society for Immunology and the British Society for allergy and Clinical Immunology(2002, 12/3-6, Harrogate, UK)