

図2 HIV感染妊婦の年次別発生状況 (産科小児科統合ファイル423例)

のエイズ動向委員会による HIV 感染者数は 6,337 人であった。都道府県別の HIV 感染者数と HIV 感染妊婦数は昨年度同様相関していた (相関係数 = 0.919)。すなわち各都道府県において、HIV 感染者が 25 人いれば HIV 感染妊婦が 1 人発生することになる。また、HIV 感染者が 20 人以上いる都道府県では HIV 感染妊婦症例が必ず存在しており、10 人未満の県では HIV 感染妊婦の症例はなかった。HIV 感染者数が 10 人以上 20 人未満の県のうち、和歌山県 (19 人)、熊本県 (18 人)、青森県 (15 人)、富山県 (14 人)、山形県 (10 人) (HIV 感染者数) の 5 県では感染妊婦症例はなかったが、今後、HIV 感染妊婦症例が新たに現れる可能性が高いと推測される。

今年度の妊婦国籍報告は新たに 46 例が加えられたが、日本人が 22 例と約半分を占め、タイ人は 9 例のみであった。マレーシア人・アルゼンチン人・イギリス人の各 1 例が初めて報告された。

表5 HIV感染妊婦の妊娠転帰

妊娠転帰	平成 15 年度 報告数	今年度追加 報告数	合計
帝切	161	18	179
経膈	32	1	33
中絶・流産	72	12	84
妊娠中・不明	38 (3 例帝切)	15	50
合計	303 (300)	46	346

中国人 2 例、韓国人 1 例も含まれている。表 4 に上位 6 カ国の国籍別年次別発生状況を示す。日本人 129 例 (37.3%)、タイ人 110 例 (31.8%) で、この 2 カ国で約 70% を占めている。次いでブラジル人 26 例 (7.5%)、フィリピン人 11 例 (3.2%)、ケニア人 7 例 (2.0%)、中国人 6 例 (1.7%) であった。1999 年以降は 2003 年を除き、日本人が毎年の半数前後を占めている。ブラジル人・フィリピン人・中国人も少数ではあるが毎年報告されている。

表6 HIV-1 感染妊婦の年次別妊娠転帰と母子感染

年 (転帰時)	妊娠数	分娩		帝王切開		感染	経膈分娩	
		分娩数	分娩率 (%)	帝王切開数	帝王切開率 (%)		経膈分娩数	経膈分娩率 (%)
1987	1	1	100				1	100
1988	2	2	100	2	100			
1989								
1990	2	1	50	1	100			
1991	1							
1992	8	6	75	3	50		3	50
1993	12	8	67	4	50		4	50
1994	17	12	71	8	67	1	4	33
1995	20	14	70	9	64	1	5	36
1996	23	16	70	11	69		5	31
1997	28	15	54	13	87		2	13
1998	33	24	73	23	96		1	4
1999	40	27	68	25	93		2	7
2000	33	15	45	14	93		1	7
2001	29	19	66	18	95		1	5
2002	31	18	58	18	100			0
2003	23	15	65	12	80		3	20
2004	28	19	68	18	95		1	5
2005	11	0	0	0	0		0	0
不明	4							
合計	346	212	61	179	84	2	33	16

* () 内は児の異常による受診を機に母親の HIV 感染が確認された症例数

過去 20 年間の HIV 感染妊婦数の年次推移 (妊娠転帰を含む) を図 2 に示す。また、表 5 に図 2 に示されたこれまでの HIV 感染妊婦の妊娠転帰を整理した。2004 年以降に分娩転帰を迎える新規症例は 39 例、2003 年以前の未報告例は 7 例で、昨年度までの症例ファイルで重複していたものが 10 例あり、今年度調査での追加症例数は 46 例となった。それらの妊娠転帰は帝王切開 18 例、経膈分娩 1 例、中絶・流産は 12 例と例年に比べて多めであり、妊娠中・不明などは 15 例であった。昨年度調査では妊娠中であった 3 例が今年度調査では帝王切開群として報告されたため、総数は 346 例となる。内訳は帝王切開 179 例、経膈分娩 33 例、中絶・流産 84 例、妊娠中・不明などが 50 例となった。

HIV 感染妊婦の年次別妊娠転帰と母子感染の有無を表 6 に示した。妊婦の中で分娩を選択したものの (分娩率) は例年 60 % 前後で変化はない

が、中絶は例年 10 % 程度であったのが 2004 年は 9 例 (32 %) と、2000 年以前と同程度まで増加した。分娩した中ではやはり帝王切開がほとんどで、2004 年は 95 % と例年通りであった。一方、経膈分娩は 1997 年以降毎年 1 ~ 3 例のみで、2004 年は妊娠 33 週の前期破水で飛び込み入院後、早産となった 1 例のみであった。母子感染の有無は未定である。母子感染は、帝王切開では 1994 年と 1995 年に各 1 例報告されているのみで、経膈分娩でも 12 例報告があるものの 2001 年以降は報告がない。分娩様式ごとの母子感染率を整理すると、帝王切開は 179 例で、母子感染が不明と報告されたままになっている 30 例を除く 149 例のうち 2 例のみに母子感染を認め、感染率は 1.3 % であった。一方経膈分娩では、33 例から感染不明な 6 例を除いた 27 例のうち 12 例に母子感染を認め、感染率は 44.4 % であった。しかしこの 12 例には児の異常による受診を機に母親の HIV 感染

表7 分娩様式と抗ウイルス薬の投与状況

分娩様式	感染の有無	投与なし/不明	投与あり				小計	投与率 (%)	合計
			AZTのみ	2剤併用	3剤以上併用				
帝切分娩	非感染	38	49	5	55	109	74.1	147	
	感染	1	1			1	50.0	2	
	不明	10	5		15	20	66.7	30	
	小計	49	55	5	70	130	72.6	179	
経膣分娩	非感染	11	1		2	3	21.4	14	
	感染	12				0	0.0	12	
	不明	6	1			1	14.3	7	
	小計	29	2	0	2	4	12.1	33	
合計		78	57	5	72	134	63.2	212	

が判明した7例が含まれており、正確な母子感染率を求める上でバイアスがかかっていることになる。この7例を除くと20例中5例(25.0%)となり、これまでの経膣分娩の母子感染率に関する諸家の報告と一致する。帝切分娩では妊娠36~37週が圧倒的に多く、最近では本研究班が作成したHIV母子感染予防対策マニュアルの改訂に伴い、妊娠36週以前の選択的帝王切開にこだわらず、陣痛発来前の妊娠37週を選択的帝王切開が増加しつつある。過去において報告したように、帝切分娩にもかかわらず母子感染に至った2例のうち1例は、ZDV治療後妊娠35週での帝王切開であったが、妊娠初期より妊婦の著明なCD4数の低下が確認されており、妊娠中の胎内感染が疑われている。妊娠40週の症例は緊急帝切による分娩例で、分娩直後にHIV感染が判明し、抗ウイルス療法はされていなかった。経膣分娩ではどの週数においても母子感染を認め、時期による差は認められない。平均妊娠週数は帝切分娩36.0週、経膣分娩37.6週で、両者間に有意差を認めた。

分娩に至った212例のHIV感染妊婦への抗ウイルス薬の投与状況を表7に示す。帝切分娩179例の72.6%に抗ウイルス薬が投与されていたが、経膣分娩33例では投与されていたのは4例(12.1%)のみであった。今年度追加分の経膣分娩1例を含む19例では、帝切分娩の16例(84.2

%)に対して3剤以上を用いるHAART療法が行われていた。投与された抗ウイルス薬やその投与開始週数と投与期間が判明している帝切分娩114例においては、LPV/RTV複合薬カレトラを含む4剤投与は6例(5.3%)、3剤投与は59例(51.8%)で、内訳はAZT(ZDV)+3TC+NFVがもっとも一般的で38例、次いでd4T+3TC+NFVが12例であった。AZT単剤投与は最近ではほとんど用いられず、無治療妊婦の分娩直前に投与されるのみである。

以上の当班の調査結果よりHIV母子感染予防対策を再設定すれば以下の如くである。①妊娠早期のHIV抗体検査による感染の診断、②HAARTによる抗ウイルス療法、③陣痛発来前の選択的帝王切開による分娩、④帝切時のZDV点滴投与、⑤出生児へのZDVシロップの予防投与および⑥児への人工栄養。この6項目は本研究班によるレトロスペクティブな検討からほぼ完全なHIV母子感染予防対策と考えられる。しかし上記①②および③についてはHIV感染妊婦症例の臨床的情報から検証されたと考えられるが、④⑤および⑥の効果についてのエビデンスは今回の検討からは得られておらず、今後産科小児科統合ファイルを用いて詳細に検討する必要がある。

表8 年間治療費が200万円、300万円だった場合の各予防システムの費用対効果費
(200万円だった場合)

HIV 頻度	0.01 %	0.02 %	0.05 %	0.1 %
未実施 (control)	498,312	499,325	502,363	507,427
ACTG076	500,894	501,257	502,349	504,168
ACTG076+選択的帝王切開	500,668	500,805	501,219	501,907
HAART	500,709	500,888	501,425	502,319
HAART+選択的帝王切開	500,685	500,841	501,307	502,084
HAART+選択的帝王切開 (15 %)	500,614	500,699	500,951	501,373

(300万円だった場合)

HIV 頻度	0.01 %	0.02 %	0.05 %	0.1 %
未実施 (control)	498,812	500,325	504,863	512,428
ACTG076	501,054	501,577	503,149	505,768
ACTG076+選択的帝王切開	500,708	500,885	501,419	502,307
HAART	500,749	500,968	501,625	502,719
HAART+選択的帝王切開	500,705	500,881	501,407	502,284
HAART+選択的帝王切開 (15 %)	500,634	500,739	501,051	501,573

(単位：円/人)

3. 妊婦 HIV スクリーニングの問題点

HIV 母子感染を防止するためには妊婦 HIV スクリーニングが不可欠である。「先ずスクリーニングありき」が我が班の「班是」であるが、厚労省班研究選考委員会でのヒアリングで毎回問題になったのは、①全妊婦スクリーニングのコストエフェクティブネスであり、②検査の「偽陽性率」あるいは「陽性的中率」である。

まず、全妊婦スクリーニングのコストエフェクティブネスであるが、HIV 母子感染予防の主流になりつつある HAART について HIV 陽性妊婦の頻度と生まれてきた HIV 陽性児への治療費をパラメータとして医療経済的な観点から費用対効果比を検討した (表 8)。すなわち、日本における通常の妊娠・分娩費用に加えて、HIV スクリーニング費用、母子感染予防費、HIV 感染児へ

の治療費の総額を妊娠・分娩費用とし、それにより得られる非感染児を次世代数と考える。妊娠・分娩総費用を非感染児数で除し、次世代 1 人あたりを得るための費用対効果比として検討した。また、HIV 陽性児に対する治療期間は成人するまでの 20 年間とし、年間治療費を 200 万円と 300 万円に設定した。表 8 に示した如く、それぞれの予防法は ACTG076、ACTG076+選択的帝王切開、HAART、HAART+選択的帝王切開、コントロールとして未実施の 5 種類に、また妊婦の HIV 陽性頻度は 0.01~0.1 % の 4 段階に設定した。国立国際医療センターのデータより HAART の治療費のうち純粋な母子感染予防費用を 15 % と仮定した計算 (HAART+選択的帝王切開：15 %) も行った。HIV 陽性児に対する年間治療費を 200 万円と 300 万円とした場合の HIV 非感染である次世代 1 人を得るための費用を妊婦 HIV 陽性頻度別に計算すると表 8 の如くで、いずれの場合も HAART による HIV 母子感染予防は ACTG076 や ACTG076+帝王切開に比して同等の費用

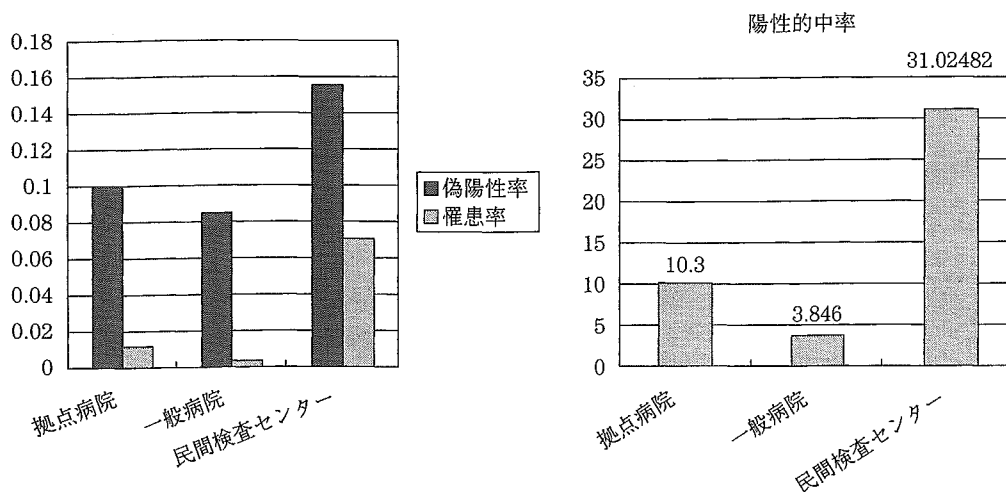


図3 各施設における偽陽性率と陽性的中率

対効果比を示した。また、HAART に要する費用のうち母子感染予防のための部分の割合を15%と仮定した場合、HAART を使用した HIV 母子感染予防法がもっとも高い費用対効果比を示した。さらに、妊婦 HIV 陽性者が0.03%を超えれば、単純な経済的観点においても有益であることが明らかとなった。HIV 予防法の経済的分岐点は妊婦 HIV 陽性率0.03%近辺であったが、もっとも重要なファクターはスクリーニング検査の費用である。試みにその費用を1検査あたり実費650円に設定すると、現在の日本における妊婦 HIV 陽性率より低い0.001%でもその経済的優位性が認められる結果である。

さて、現行の HIV 妊婦スクリーニングの「偽陽性率」および「陽性的中率」である。全国のエイズ拠点病院314施設と年間分娩件数1,000件以上の産科施設43施設を対象に、平成15年度妊婦 HIV スクリーニングの確認検査実施数、確認検査陽性件数などのアンケート調査（後方視的検討）および研究協力が得られた産婦人科2施設および民間検査センターとの共同研究により、妊婦検診での HIV スクリーニング検査が陽性であった検体について追加・確認検査を実施し（前方視的検討）、これらの結果から偽陽性の発生率を検討した。スクリーニング検査は EIA 法（エンザイグノスト HIV インテグラル/デイドペーリング社：抗原抗体同時検査法）、追加・確認検査は

PA 法（ジェネディア HIV-1/2 ミックス PA、富士レビオ社：抗体検査法）、WB 法（ラブプロット 1, 2, 富士レビオ社：抗体検査法）、PCR 法（アンプリコア HIV-1 モニター Ver.1.5, ロシュ・ダイアグノスティックス社：核酸増幅検査法）により行った。

エイズ拠点病院314施設と年間分娩件数1,000件以上の一般産科施設43施設を対象にアンケート調査を実施したところ、拠点病院125施設、一般病院22施設より回答を得た（回収率41.2%）。これらの施設の総分娩件数は拠点病院58,825件、一般病院30,140件で、妊婦 HIV スクリーニング検査実施率は拠点病院89.4%、一般病院98.5%であった。スクリーニング検査実施率と分娩件数より概算した検査件数は、拠点病院で52,601件、一般病院で29,689件となる。うちスクリーニング検査陽性件数は、拠点病院56件（0.106%）、一般病院26件（0.088%）だった。拠点病院のスクリーニング検査陽性例に対し行われた確認検査59件（確認検査目的の紹介例を含む）の結果は、陽性（=感染例）が6件（総分娩件数の0.011%）、陰性（=スクリーニング検査偽陽性）が52件で偽陽性例の発生率は0.099%、スクリーニング検査の陽性的中率は10.3%（6/58）と低率であった。一般病院では、スクリーニング検査陽性26件中、確認検査陽性1件（0.0034%）、陰性25件で偽陽性例の発生率は0.084%、陽性

的中率は3.8% (1/26) とさらに低率だった (図3)。拠点病院と一般病院のデータを合算すると、妊婦 HIV スクリーニング検査 82,290 件中、スクリーニング検査陽性 82 件 (0.100%)、確認検査陽性 7 例 (0.0085%)、確認検査陰性 75 例で偽陽性の発生率は 0.091%、陽性的中率は 8.3% (7/84) だった。

平成 16 年 9～12 月までの産婦人科 2 施設の妊婦 HIV 検査検体数は 1,484 件であった。うちスクリーニング検査陽性件数は 5 件であり、これらの検体について追加・確認検査を実施したところ、すべて HIV 陰性であることが確認された。したがって、現在までに実施した妊婦検体におけるスクリーニング検査偽陽性の発生率は 0.34% である。CDC の発表している妊婦 HIV 抗体検査に関するガイドラインでも、HIV 罹患率が低い場合にはスクリーニング検査の陽性的中率が低くなることが指摘されている。今回の後方視的研究の結果、我が国における妊婦 HIV スクリーニング検査の陽性的中率は 3.8～10.3% ときわめて低率であることが明らかとなった。スクリーニング検査陽性者に及ぼす心理的重圧を回避するためにも偽陽性を低減したスクリーニング検査法の開発

が求められるが、現状の検査法では妊婦に対し偽陽性に関する詳細な情報を理解しやすい形で提供することが肝要である。

おわりに

以上当班の成績を紹介したが、HIV 母子感染対策の基本は妊婦 HIV スクリーニングにあり、「先ず検査ありき」という単純明快な当班の「班是」をお心にとどめ置かれない。

文献

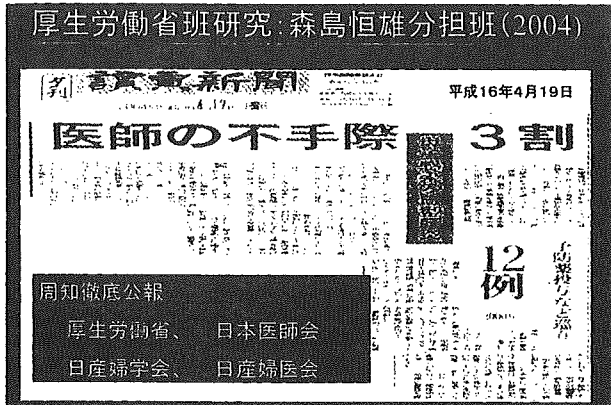
- 1) 平成 15 年度厚労科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (H 15-エイズ-007) HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する基礎的・臨床的研究 (主任研究者: 稲葉憲之), 2004.
- 2) 平成 16 年度厚労科学研究費補助金エイズ対策研究事業 (H 15-エイズ-007) HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究 (主任研究者: 稲葉憲之), 2005.

(3) 「B型肝炎ウイルス母子感染予防法の見直し」

獨協医科大学産科婦人科学教室 教授、(病院長) 稲葉 憲之

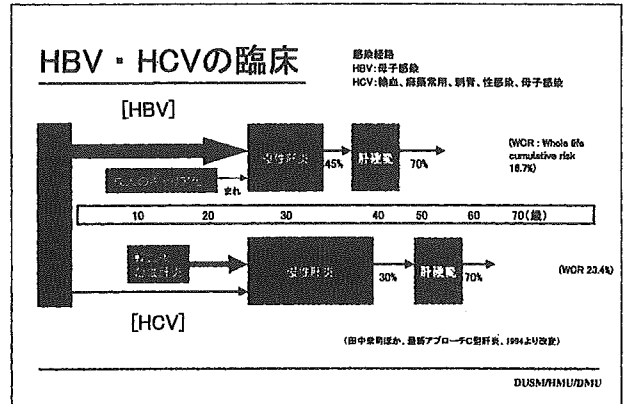
(1) はじめに

本年4月19日に厚生労働省森島分担班の調査報告が新聞の一面を飾った。



詳細は同報告書に譲るが、要はB型肝炎ウイルス (HBV) のキャリア妊婦からの出生児でキャリア化した児の約3割が当然受けるべき高力価ヒト免疫グロブリン (HBIG)・HBワクチン併用予防法からドロップアウトしているという調査事実である。新聞等のマスコミではその原因として担当医師の「不手際」をあげているが、これを受けて日本医師会や日本産婦人科医会など関係諸団体も同予防法の徹底周知を促す要請文を相次いで出した。産婦人科医や小児科医が注意すればそれでこの問題は解決するのであろうか。換言すれば、産婦人科医や小児科医が不注意であったからこのようなドロップアウトが生じたのであろうか。事はそう簡単ではない。1986年に旧厚生省から出されたHBV母子感染予防対策 (厚生省方式) 自体が無視出来ない問題を内包しており、更に重要なことはその問題が指摘されながらも現在に至るまで改善されなかったことにある。以下、その間の事情を説明する。

(2) HBV母子 (垂直) 感染の自然史



先ず本ウイルス母子垂直感染の自然史を述べる。我々は1974年より千葉県下の産婦人科施設の協力を得てHBVの母子感染追跡調査を行い、出生後二年を超えたHBVキャリア母からのフォローアップ児は計216名に達した。78名が母HBe抗原 (e抗原) 陽性であり、残り138名が母e抗原陰性、あるいはHBe抗体 (e抗体) 陽性であった。

HBV母子感染 — 自然史 —

母	n	出生児		
		キャリア化	能動免疫獲得	感染なし
HBeAg(+)	78	73%	19%	8%
HBeAg(-)	138	—	7%	93%
計	216	26%	12%	62%

キャリア化: 6ヶ月以上HBeAg持続陽性、能動免疫獲得: HBeAb持続陽性 DUSM/HMUD/MU

これらの児は原則として出生時、生後6ヶ月間は毎月、その後12ヶ月までは3ヶ月毎、さらに12月齢後は6ヶ月毎に少なくとも生後24ヶ月までHBs抗原・抗体 (s抗原・抗体)、e抗原・抗体、肝機能検査等を両親のインフォームド・コンセントを得て実施した。216名中26%の児がキャリア化し、12%がs抗体を獲得し、自然能動免疫を得た。

キャリア化児は全てe抗原陽性の妊婦からの出

キャリア化児57名*1)におけるsAg陽転時期

臍帯血*2	2週	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月
3.5	15.6	33.7	81.4	100 (%)	*3 100

*1: HBVキャリア妊婦216人中eAg(+)78名(36.1%)、キャリア化児57名(73.1%)
 *2: 新生児採血にて確認済、*3: =キャリア化率 DUSM/HMU/DMU

自然能動免疫獲得児26名*におけるsAb出現時期

1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	4ヶ月	5ヶ月	6ヶ月	11ヶ月
77	88	100	100	100	100	100 (%)

*: 母eAg(+)の出生児16名、eAb(-)の出生児10名、計26名 DUSM/HMU/DMU

生児であり、臍帯血よりs抗原陽性であった例が3.5% (生後1週目の採血で確認済み)、約95%が生後3ヶ月以内にキャリア化した。なお、キャリア化児の大多数が一過性に肝機能異常を示し (ALT/AST平均値: 74/77IU), 能動免疫獲得児や非キャリア化児では少数例を除いて肝機能は正常範囲にあった。

以上要約すると、①胎内感染例は3.5%に見られ、キャリア化時期はほぼ全例が生後3ヶ月以内であり、②分娩時1回のHBV暴露により12%の児が自然能動免疫を獲得した。

Evidence① (Natural History)

- キャリア化 (57名)
 - 3.5% 胎内感染
 - 全児 3ヶ月以内
- 自然能動免疫獲得 (26名)
 - 77% 1ヶ月以内
 - 全児 4ヶ月以内

DUSM/HMU/DMU

(3) 投与HBIGの有効期間

HBIGの有効期間(?)

HBIG/HBPV 併用療法変遷

群	HBIG (M)	HBPV (M)	n
1	0, 4, 8, 12	12, 13, 15	20
2	0, 3, 6, 9, 12	12, 13, 15	22
3	0, 3	4, 5, 7	18
4	0, 3, 6	2, 3, 5	20
5	0, 4, 7	2, 3, 5	21
6	0, 3	3, 4, 6	23
7	0, 3	2, 3, 5	17
8	0, 3	1, 2, 4	28
9	0, 3	0, 1, 3	30
10	0	0, 1, 3	32
11	Miscellaneous		36
			267

DUSM/HMU/DMU

HBプラズマワクチン (HBPV) が登場するまでの1年間、千葉大学産婦人科ではe抗原陽性キャリア妊婦の出生児に1年間HBIG (200IU) のみを投与し、児のキャリア化予防を試みた。投与間隔はs抗体陽性妊婦からの血中s抗体の消長時期より3ヶ月と4ヶ月に設定し、結果を得た。即ち、HBIG投与間隔が3ヶ月であれば児のキャリア化は3.2%に抑えられ、4ヶ月間隔では25.9%に上昇する事を見出した。母子感染の自然史より胎内感染は3.5%前後に生ずる事を既に述べたが、前者の数値はほぼ胎内感染率に一致し、一方後者では有意に上昇している事が判明した。HBIGは既に生じた胎内感染による児のキャリア化防止には無力であり、血中HBVが標的臓器である肝臓に達し、肝細胞へ選択的に接着する過程を防止するのが主たる役割と考えられている。そのためにはある程度の血中濃度の維持が重要である。4ヶ月間隔でも児のキャリア化は73%から27%まで低下したが3ヶ月間隔であればほぼ完全に胎内感染のレベルまで児のキャリア化を防止できる事が明らかになった。

HBIG単独投与成績* (生後12ヶ月)

投与間隔	キャリア化	sAb獲得
3ヶ月 (41例)	2.4%	22.0%
4ヶ月 (15例)	26.7%	20.0%

*: eAg(+)母よりの出生児56名

DUSM/HMU/DMU

以上の臨床試験より、当時提供を受けたHBIG (200IU) の児体内における有効期間は3ヶ月が

妥当であるとの結論に達した。

Evidence ②

HBIG (200PHA単位=10 IU)
は少なくとも3ヶ月間有効

DUSM/HMU/DMU

(4) HBワクチン開始時期の設定

1980年よりHBPVの提供を受け、HBIGとの併用による受動・能動免疫予防法の臨床応用を開始した。本臨床試験はHBリコンビナントワクチン(HBRV)が提供される1985年まで続いた。

HBワクチン(HBPV, HBRV)

<p>HBPV 1980 -1985</p> <p>化血研, ミドリ sAg 40 μg/ml Al (OH)₃ 200 μg/ml</p>	<p>HBRV 1985 -</p> <p>化血研*, ミドリ*, Genetech** adw, ayw, adw sAg 20 μg/ml Al (OH)₃ 400, 500, 300 μg/ml</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

HBRV : HB plasma vaccine
HBRV : HB recombinant vaccine
* : yeast, ** : CHO

DUSM/HMU/DMU

当初の1年間は当時の新生児免疫応答能に関する「常識」に従って生後1年までHBワクチン接種を待ったが、その後生後4ヶ月、3ヶ月、2ヶ月、1ヶ月と段階的にワクチン接種を早め、最終的には生後24時間以内にHBIG投与と同時にワクチン接種を開始する、現行の「Inaba方式」に到達した。

一方、e抗原陰性の妊婦からの出生児にはHBPV単独接種を行った。我々のHBV母子感染追跡調査ではe抗原陰性妊婦からの出生児には一例のキャリア化も認められていないが、乳幼児期になって劇症肝炎を生じたとの報告もあり、これらの児に感染防御抗体であるs抗体を積極的に獲得させることが必要と判断したためである。HBPVは生後24時間以内に初回接種、以後1、3ヶ月目に追加接種を行った。生後1年目における成績を整理したが、母e抗原陰性の場合の自然

能動免疫獲得率7%を差し引いても、新生児の十分な免疫応答能が示唆される結果である。しかもlow responderの一例を含めて全て初回・追加、計2回のワクチン接種で生後3ヶ月までに自前のs抗体を獲得し、生後3ヶ月における二回目の追加接種は血中s抗体の力価を上昇させるだけの効果に止まった。

新生児の免疫応答能(?)
新生児におけるHBPV単独接種

対象 : 新生児 25名#
母 sAg(-) / sAb(-)
家族内キャリア存在

接種方法 : HBRV 5 μg、皮下注

V ₀	V ₁	V ₃
○	○	○
生直後*	1M	3M

#: 両親は医療従事者
*: 生後24時間以内

DUSM/HMU/DMU

本臨床試験はHBV母子感染自然史で示された新生児の免疫応答能を証明すると共に生後24時間内ワクチン接種を骨子とするInaba方式やCDC方式に臨床的エビデンスをも与えるものである。

Evidence ③

生後24時間ワクチン接種開始により
2回接種で児抗体産生率はマキシマム
に達する— V3: 抗体価アップのみ

DUSM/HMU/DMU

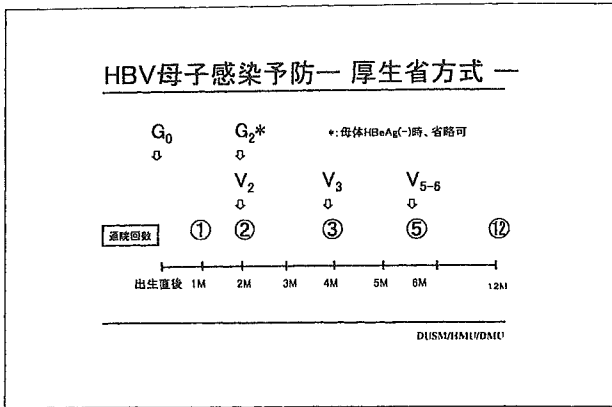
(5) 厚生省方式とInaba方式の比較

HBV母子感染予防
- Inaba方式プロトコール -

G ₀						
○						
V ₀	V ₁		(V ₃)			
○	○		○			
出生直後	1M	2M	3M	4M	5M	6M

DUSM/HMU/DMU

我々は1984年に生後24時間以内受動 (HBIG)・



厚生省方式との比較

	成績	通院	HBIG	検査
Inaba方式	95.7%	②	1	1
厚生省方式	95.6%	⑤	2	2 [*]

*1: 有意差なし
*2: 検査不要

DUSM/HIMU/DML

能動（HBワクチン）免疫併用法（所謂Inaba法）を1984年に発表したのが、そのプロトコールを1986年に出された厚生省方式と比較した。その骨子は初回HBワクチンをHBIGと共に生後24時間内に接種する事と未だにヒト血漿製剤であるHBIG投与を1回に止めた点にある。換言すれば、HBワクチンを生後24時間以内に開始することによって自前のs抗体獲得が生後3ヶ月までに可能となり、HBIGの追加投与は不必要となり、他方、厚生省方式では初回HBワクチン接種を生後2ヶ月まで待つことによってHBIGも二回投与せざるを得ない事情に陥ったと云えよう。

さて、両者の成績はどうであろうか。結論としてはe抗原陽性母の出生児におけるキャリア化率、s抗体産生率に全く有意差は認められなかった。また、発熱、局所硬結などの有害事象にも全く有意差が見られなかった。

臨床効果（児キャリア化予防）、有害事象とも全く有意差が認められないとしたら、我々がInaba方式を推奨する理由は何故であろうか。先ず分かりやすいものから説明しよう。先ず、Inaba方式ではヒト血漿製剤であるHBIGの使用回数が半分である。また、既に述べたように我々の方式では母e抗原陰性の場合にはHBIGを一切使用しない。

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の医原性感染の例を出すまでもなく、バイオハザードが完全には否定できないヒト血漿製剤の使用は極力避けるべきというのが現在の社会的コンセンサスである。

多施設共同研究—結論—

ワクチン接種開始時期は

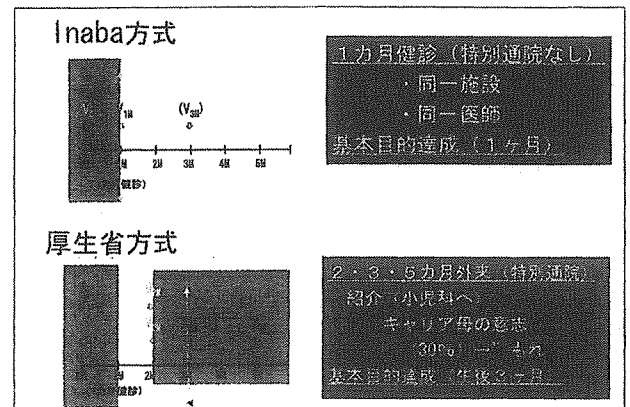
- ①生後24時間開始（Inaba方式）
- ②生後2ヶ月開始（厚生省方式）

でも基本目的では有意差なし

DUSM/HIMU/DML

わが国の肝細胞癌の主たる原因とされるC型肝炎ウイルス（HCV）の検査でさえ、1989年になって始めて可能になったことを考えればこの事は自ずと明らかであろう。

また、産後のキャリア母にとって通院回数は1回でも少ない方が望ましいことは自明の理である。この観点からもワクチン接種を生後2ヶ月から始める厚生省方式は不利である。Inaba方式では母子入院中に初回ワクチン接種が行われ、母子共に必須とされる1ヶ月健診時に追加接種が可能であり、厚生省方式に比して通院回数は少なくとも二回節約される。既に述べた如く二回目の追加ワクチン接種は省略可能であり、そうなれば将来この予防法はキャリア妊婦の出産に関わった産科医（または同施設の小児科医）のみで対応可能となる。このことがInaba法の最大の長所であり、同時に厚生省方式の弱点を明快に指摘するものである。厚生省方式では生後二ヶ月からワクチン接種を開始するために出産に関わった産科医から別の施設の小児科医に紹介されることが少なくなく、



実際に小児科医を訪れるか否かはキャリア母の「意志」に委ねられているのが実状である。森島研究班で判明した30%のドロップアウトはむしろ現実的且つ妥当な数値であろう。

ドロップアウト対策

短期決戦・一施設・一医師

DUSM/HMU/DMU

医療資源の節約についても触れたい。平成14年度における出生数、20-39歳女性人口における推定HBVキャリア率、キャリア女性における推定e抗原陽性率、当院における外来新患・再来診察費用、HBIG料金などを根拠とした大変雑駁な試算であるが、Inaba方式では凡そ一児当たり47,000円、全国では年間3億2,000万円の医療資源をが節減することが可能である。

医療資源の節減（対 厚生省方式）

	1人当たり	全国（年間）
Inaba方式	46,870円	318,716,000円 ≒3億2,000万円

抗HBe免疫グロブリン（合手技料）+外来通院2回

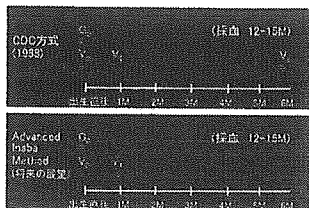
平成14年出生数 115万3866人 × 20-39歳女性人口における推定HBキャリア率 0.59% = 年間推定HBVキャリア妊婦数 6807人

DUSM/HMU/DMU

(6) 終わりに

HBV母子感染予防：世界の趨勢と展望

①EBM ②Biohazard ③経済的 ④省力的 ⑤対策漏れ防止



DUSM/HMU/DMU

米国CDCが1988年に出したe抗原陽性妊婦からの出生児におけるキャリア化予防法は、二回目の追加接種が生後6ヶ月目に血中s抗体価上昇を目的として駄目押し的に施行される事を除いてはInaba方式に一致しており、同方式は世界の趨勢と考えて良からう。従来より我々はHBV母子感染の自然史と新生児の免疫応答能に基づいた(evidence-based medicine:EBM)、バイオハザードの少ない省力的・経済的なInaba方式の採用と推進を展開してきた。今回の厚生省森島分担班の報告から30%もの予防対策漏れが判明し、その原因として担当医師の「不手際」があげられているが、そのような「不手際」を未然に防止出来るようなHBV母子感染予防法の刷新が先決且つ重要である。既に厚生労働省にはこの事を申し入れ、改善を図るよう要望した事を付記してこの講演を終えたい。

参考文献

1. Inaba N: A study on the vertical transmission of HBsAg from HBsAg carrier-state women to their infants. A follow-up of 64 cases. Acta Obstt Gynaec Jpn 31:1862-1870, 1979
2. 稲葉憲之、伊地知幹雄: B型肝炎ウイルス母児間垂直感染防止一特にHBIG、HB vaccineの併用法について。産婦人科の世界 36: 267-274, 1984
3. 稲葉憲之: 産婦人科領域におけるslow virus infection一特にHBV、HTLV-1及びHCVについて一。日産婦学会誌 45:836-841, 1993
4. 森島恒雄: ウイルス母子感染防止に関する調査研究、わが国におけるB型肝炎 母子垂直感染防止の現状と問題点一全国調査から一平成13年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業) 分担研究報告書、2004
5. 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長: B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について。雇児母発第0427003号、2004

特集 産科診療マニュアル—産科異常への対応—

Ⅲ. 合併症妊娠

8. 感染症合併妊娠

1) ウイルス性肝炎

渡辺 博¹・西川正能^{1,2}・稲葉憲之²

獨協医科大学病院総合周産期母子医療センター¹ 獨協医科大学産科婦人科²

Key Words/急性ウイルス性肝炎 (acute viral hepatitis), 妊娠 (pregnancy), 劇症肝炎 (fulminant hepatitis)

要旨

妊娠中にウイルス性肝炎に罹患する頻度は決して高くはなく、急性肝炎として発症してもほとんどの場合、良好な経過をたどる。しかし、2%の頻度で劇症肝炎に移行し、母児の生命予後を脅かす病態を呈する。産婦人科医は妊婦の肝機能異常をみた場合、妊娠特有の肝機能障害を呈する病態とともに、急性ウイルス性肝炎の可能性を常に考慮することが必要である。劇症肝炎への移行が予測される場合には、ただちに高次施設への搬送を行う。

病態

ウイルス性肝炎とは、肝臓で増殖して炎症を生じさせるウイルスによる肝炎と定義されている。現在、肝炎ウイルスとしてA型、B型、C型、D型、E型、F型、G型の7種類のウイルスとTTウイルス (TTV) があげられている。ただし、F型肝炎の存在については未だ疑問視されており、G型とTTVに関しては肝炎ウイルスとしての臨床的意義は確立していない。また、D型肝炎ウイルスはB型肝炎ウイルスの存在下でのみ検出される。さらに、サイトメガロウイルス (CMV) や Epstein-Barr ウイルス (EBV)、単純ヘルペスウイルス (HSV)、水

痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) など、肝炎ウイルス以外のウイルス性急性肝障害が発症することがある。

肝炎ウイルスに感染すると、一定の潜伏期の後に肝細胞障害を起こし、感冒様症状に引き続き、全身倦怠感、食欲低下、悪心・嘔吐、上腹部膨満感、尿の濃染などの症状とともに、黄疸が出現する。自覚症状だけではウイルス型を特定することはもとより、ウイルス性肝炎であるかどうかの診断も困難である。妊娠中に特有な急性妊娠脂肪肝、妊娠性肝内胆汁うっ滞症、HELLP症候群との鑑別も必要となる。また、まれではあるが、劇症肝炎・急性肝不全に移行することもあり、肝臓専門医との連携がきわめて重要である。

1. A型肝炎

A型肝炎ウイルス (HAV) はRNAウイルスであり、患者の糞便中に排出されたウイルスの経口感染により、4週間 (2～6週間) の潜伏期間を経て、急性肝炎を発症する。劇症化することはきわめてまれであり、大部分は回復し、キャリア化することはない。IgG-HA (Hepatitis A) 抗体は持続し、終生免疫を獲得するため再罹患はない。衛生環境の向上により先進国では集団発生することはなくなったが、発展途上国では常時流行している。わが国でも大規模な集団発生はみられなくなったが、散发例は依然として多く、急性ウイルス性肝炎の約50%はHAVによるものである。40歳未満の抗体保有率は5%未満と低下しているため、妊娠中に罹患する可能性はあるが、臨床経過は非妊時と変わりはない。妊娠中にA型肝炎を発症した場合でも、母子感染は起こらないとされていたが、分娩前1週間～10日にA型肝炎と診断された母体からの出生児がA型肝炎を発症したとの報告¹⁾もあるため、分娩直前に母親が発症した場合、新生児にヒト免疫グロブリン製剤を投与することが勧められる。

2. B型肝炎

B型肝炎ウイルス (HBV) に成人が初感染すると、1～6カ月の潜伏期間の後に肝炎を発症するが、ほとんどが一過性感染であり、持続感染によりキャリア化することはきわめてまれである。したがって、わが国のHBVキャリアの大部分はHBV陽性妊婦からの胎内・産道感染と考えられている。妊娠中のスクリーニング検査などで発見された無症候性HBVキャリアの母親からの出生児に対しては、抗HBsヒト免疫グロブリン (HBIG) とHBワクチンによる感染防御措置が行われている。HBe抗原陽性の慢性肝炎と診断されている妊婦では定期的に肝機能検査を実施し、ALT/AST値の上昇を認める場合には急性肝炎を疑い、入院加療とする。母

子感染が出生時の予防措置により激減した今日、成人のHBV初感染の多くは性感染によるものとなっている。妊娠中の急性肝炎の臨床症状・経過は非妊時と差はなく、まれに劇症肝炎に移行することも同様である。妊娠中に罹患したB型急性肝炎ではキャリアに移行することはないが、無症候性HBVキャリアの妊娠と同様、母児感染予防措置は必要である。

3. C型肝炎

C型肝炎ウイルス (HCV) は主として血液を介して感染した後、急性肝炎として発症する。感染経路は非経口感染で、輸血、血漿製剤、針刺し事故、刺青、静脈内麻薬常習者 (IVDU)、性感染などが報告されている。HCV感染から発症までの潜伏期間は約2～6週間である。C型急性肝炎の症状も特異的なものではなく、無症状あるいは軽度の場合も少なくない。しかし70～80%がキャリア化して慢性肝炎へ移行する。その後、20～30年の経過をへて肝病変が緩徐に進行し、肝硬変から原発性肝細胞癌を発症するに至る。わが国における母子感染率は母親がHCV RNA陽性の場合、約10%²⁾であるが、諸外国でのHIV陽性者やIVDUを対象とした報告では40%を超えており、これらの因子が母子感染のリスクファクターであることが示されている。現在有効な母子感染防止方法はないが、母子感染が成立しキャリア化した児の約30%²⁾はその後脱キャリア化する。HCVキャリアであってもALT値が正常である妊婦には、とくに治療を行う必要はない。

4. E型肝炎

E型肝炎ウイルス (HEV) はHAV同様、経口感染により感染するウイルスであり、主としてアジア・アフリカの熱帯・亜熱帯地域に蔓延している。潜伏期間はA型肝炎より長く、平均6週間といわれている。臨床症状もA型肝炎と類似しており、B型やC型と異なり、持続感染は起こらないため、急性肝炎 (まれに劇症肝炎)

発症後に慢性肝炎や肝硬変、肝癌を起こすことはない。わが国では輸入感染によるE型肝炎の報告例はあるものの、きわめてまれとされていたが、最近国内での感染例も報告されている。国内の感染例ではブタやシカ、イノシシの生肉を食したのちに発症した事例も報告されており、肝炎ウイルスとしては他に見られない人畜共通感染症(zoonosis)である。わが国ではこれまで妊婦の感染例は報告されていないが、妊婦が罹患すると劇症化しやすく、死亡率は15～25%に達するとの報告³⁾があり、警戒が必要である。流行地域への海外旅行とともに、妊娠中の食生活についても注意を喚起する必要がある。

D型、F型、G型肝炎とTTVに関する記述は割愛する。

診断のポイントとピットフォール

自覚症状や診察所見あるいは妊婦健診時の血液尿検査などで急性肝炎を疑った場合、ウイルスマーカーとしてIgM-HA (Hepatitis A) 抗体、HBs抗原、HCV抗体を測定する。IgM-HA抗体やHBs抗原は発症時点で陽性であり、診断の確定に有用であるが、C型肝炎では初感染後2～3月経過してHCV抗体が陽転するため、C型肝炎が疑われる場合には表1の手順で診断する。non-ABCの場合、E型肝炎の可能性も疑ってHEV RNAやHEV抗体の検査も考慮する。また、自己免疫性肝炎における自己抗体、 β_2 刺激薬や抗生物質などによる薬物性肝障害の可能性、肥満に伴う脂肪肝の有無、肝機能異常をきたすウイルス感染、急性妊娠脂肪肝やHELLP症候群など妊娠特有の肝機能異常の可能性も念頭に置き対応する。妊婦では妊娠初期にHBs抗原、HCV抗体が検査されていることが多く、また、妊娠中に肝炎ウイルスに初感染

表1 C型肝炎の診断

IgM-HA (Hepatitis A) 抗体陰性、HBs抗原陰性でALT値の上昇する急性肝機能異常を認め、以下のいずれかに該当する場合

1. 発症時のHCV抗体は陰性で、HCV-RNAが陽性
2. HCV抗体陰性か、抗体価低く、経過観察中に抗体の陽転ないしは抗体価の上昇をみる
3. 数カ月前のHCV抗体陰性で、発症時のHCV抗体陽性

する頻度よりも、薬物性肝障害や妊娠特有の原因による肝機能障害の出現頻度が明らかに高いことは事実であるが、妊婦の肝機能異常を見た場合には上記の肝炎ウイルスマーカーもチェックする必要がある。

治療と治療に伴うリスク

AST/ALTが300IU/l以上の場合には入院措置を考慮する⁴⁾。妊娠中の急性肝炎の大多数は安静と栄養補給による保存的療法のみで自然に軽快する。肝庇護薬であるグリチルリチン製剤強力ネオミノファーゲンシー[®]の静注や、プレドニゾロンによるステロイド短期離脱療法が行われることもある。また、ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®])や小柴胡湯も使用されることがある。インターフェロン(IFN)製剤はFDA基準でカテゴリーCに分類されており、妊娠中の使用に関して潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用することとされているが、これまで妊娠中の使用例は少なく、妊娠に気づかず投与していた症例報告が散見される程度である。出生児に異常がみられたとの報告はないが、現段階では妊娠中にIFNを使用することは控えて、妊娠終了後の状況で改めて判断するべきである。近年、IFNとともにB型肝炎ではラミブジン(ゼフィックス[®])、C型肝炎ではリバビリン(レベトール[®])が長期

表2 劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状出現後8週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が40%以下を示すものとする。そのうちには症状出現後10日以内に脳症が発現する急性型と、11日以降に発現する亜急性型がある。

- 注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。ただし、B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- 注2) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝 Reye 症候群など、肝臓の炎症を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。
- 注3) 肝性脳症の分類は犬山分類(1972年)に基づく。
- 注4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究」班の指針(2002年)に基づく
- 注5) プロトロンビン時間が40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡Ⅰ度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これらは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に関しては除外して扱う。

(厚生労働省「難治性の肝疾患に関する調査研究班」平成15年)

使用され良好な治療効果がえられているが、とくにリバビリンは催奇形性のため、女性本人だけでなく、パートナーが治療中の場合も、治療終了後6カ月間避妊することが必要とされている。

急性肝炎の約2%、また、プロトロンビン時間40%以下であるが、昏睡を伴わない急性肝炎重症型の約30%が、肝性脳症を併発し劇症肝炎に移行する。劇症肝炎の診断基準(表2)を示す。急性型より亜急性型、亜急性型より遅発性肝不全の方が予後不良である。劇症肝炎では母体の全身状態の改善と合併症に対する治療を優先する。凝固因子などの補充とともに全身状態が安定した後に娩出を図るが、劇症肝炎では急性妊娠脂肪肝やHELLP症候群と異なり、必ずしも分娩終了による母親の生命予後の改善は期待できない。

リスク回避の工夫と配慮

HBs抗原検査とHCV抗体検査とともに、妊婦の状況に応じてALT/AST検査を実施して、散発的に発生する急性肝炎の診断とキャリア妊婦における慢性活動性病変の早期発見に努める⁵⁾。また、急性肝炎は保存的療法のみで自然に寛解することがほとんどの疾患であるが、劇症化の徴候である、遷延する食欲不振や全身倦怠感、睡眠覚醒リズムの逆転や抑うつ状態、気にとめない状態や多幸気分などの精神神経徴候の出現に注目する。さらに、ALT/ASTやビリルビン値、凝固因子、尿素窒素、アンモニアなどの検査結果の推移に注意を払い、適切な時期に劇症肝炎の専門治療施設に搬送することを心がける。

インフォームド・コンセントのポイント

急性ウイルス性肝炎はまれに劇症化して母子の生命を脅かす病態を呈することがあるため、診断確定後は早めに肝臓専門医とICUを有する周産期施設での治療を選択肢として提示する。

また、肝炎ウイルスによる急性肝炎が保存的治療で軽快しても、B型・C型肝炎では母子感染や慢性肝炎への移行が起こる可能性があり、出生後の母子感染予防措置とその後の定期検診の必要性を説明して同意を得ておく。

急性A型肝炎と急性E型肝炎は、平成15年10月に対象疾患が見直された感染症新法における4類感染症全数把握疾患であり、診断した医師はただちに患者の氏名・性別・年齢・職業・住所を含む必要事項を保健所を通じて都道府県知事に届け出る義務が生じた。その他の急性ウイルス性肝炎(B型、C型、その他)は5類感染症全数把握疾患として7日以内に患者の性別・年齢、その他の事項を保健所に届け出る。A型・E型急性肝炎と診断された患者に対して

は、法的な届け出義務があり、個人情報保護法に抵触するものではないことを本人に説明したうえで届け出ることが望ましい。

文 献

- 1) Watson JC, et al.: Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 167:567-571, 1993.
- 2) 白木和夫・他: C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理ならびに指導指針. *小児科会誌* 109:78-79, 2005.
- 3) Smith JL: A review of hepatitis E virus [Review]. *J Food Prot* 64:572-586, 2001.
- 4) 箱崎幸也・他: 急性肝炎の病態把握. *Medicina* 41:1624-1626, 2004.
- 5) 稲葉憲之・他: B型・C型肝炎. *産と婦* 71 (Suppl): 51-55, 2004.

著者連絡先

(〒321-0293)

栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学病院総合周産期母子医療センター

渡辺 博

一 口 へ 毛

B型肝炎ウイルス(HBV)の母子感染防止事業について

わが国では1986年6月から厚生省(旧)が「B型肝炎母子感染防止事業」を開始し、母子感染によるHBVキャリア率は事業開始前の0.26%から0.024%と約10分の1に低下した。しかし、2004年、防止事業から脱落している対象児が少なくないことが報道された。現行の方式では出生直後と2カ月後の2回HBIGを、2カ月、3カ月、5カ月の3回HBワクチンを注射する必要がある。この過程で両親が通院しなくなり、結果として予防措置が不完全となっているものもあると思われる。当院では出生直後にHBIGとHBワクチンを注射し、1カ月と3カ月(省略可能)にワクチンを注射するInaba方式を実施している。本方式は抗体獲得率は現行方式と差がなく、必要経費と母子の通院回数は大幅に節減される。また、世界標準であるCDC方式とほぼ同様のスケジュールであり、わが国でも本方式への変更が望まれる。

(渡辺 博)

女性診療のための感染症のすべて

B. 周産期

13. 肝炎ウイルスと母子感染対策

—とくにB, C型肝炎ウイルスについて—

13. Mother-to-child transmission of hepatitis viruses and its management

稲葉 憲之*

INABA Noriyuki

大島 教子**

OHSHIMA Kyoko

西川 正能

NISHIKAWA Masayoshi

池田 綾子

IKEDA Ayako

白木 和夫***

SHIRAKI Kazuo

獨協医科大学産科婦人科学教室 *教授 / 獨協医科大学病院 病院長 **講師

***聖路加看護大学大学院看護研究科教授 / 鳥取大学名誉教授

母子感染によりキャリア化児を生ずる肝炎（関連）ウイルスは現在4種類（HBV, HCV, HGV, TTV）知られているが、遅発性感染ウイルス（SIV）として臨床的に重要なHBV, HCVの母子感染対策を述べる。

Key Words 肝炎ウイルス, 母子感染, キャリア, ワクチン, 免疫グロブリン

はじめに

母子（垂直）感染により児キャリア化を生ずる肝炎ウイルスはB, C, G型肝炎ウイルス（HBV, HCV, HGV）やTTウイルス（TTV）が代表的であるが、最近E型肝炎ウイルス（HEV）も母子感染を生ずることが報告されている。なかでも、HBVとHCVはキャリア化児の一部が将来慢性活動性肝炎、肝硬変、さらには肝細胞癌に進展する、いわゆる遅発性感染ウイルス（SIV）であることが知られており、社会的・臨床的インパクトは他の肝炎ウイルスをはるかに凌いでいる。

B型肝炎ウイルス母子感染対策については従来の厚生省方式に比して、より国際的、省力的、経済的であり、しかもバイオハザードが少なく、かつ対策漏れが少ないHBV母子感染予防法、いわ

ゆる「Inaba方式」の詳細を述べ、次いで厚生労働科学研究白木班「HCV母子感染対策」の現時点における推奨案を紹介する。

B型肝炎ウイルス母子感染予防対策

1985年、HBV母子感染予防法としていわゆる旧厚生省方式（厚生省方式）が出された。内容を要約すると、感染ハイリスク群（HBe抗原陽性）では出生後に高力価ヒト免疫グロブリン（HBIG）を投与、生後2ヵ月目に再度HBIGを投与するとともにHBワクチン接種を開始、以後生後3ヵ月、5ヵ月に追加接種する方法である。本方式の果たした医学的・社会的貢献は多大なものがあるが、思ってもいなかった本方式のピットフォールが昨年、厚生労働科学研究森島班より浮上してきた。すなわち、キャリア化児の約3割が忠実に

厚生省方式が実施されていなかったという由々しき事実である。新聞などマスコミは担当医師の不手際という理由をあげているが、この是非はともかく担当医師が実施しやすく、患者が受けやすい方式を選択すべきであろう。当初より稲葉らは安全性、経済性、省力性の面から厚生省方式の問題点を提起してきたが、厚生省方式のピットフォールを解決し得る可能性をもった、世界の主流ともいうべき Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 方式にも一致する「Inaba 方式」を改めて紹介したい。

1. HBV 母子 (垂直) 感染の自然史

まず本ウイルス母子垂直感染の自然史を述べる。われわれは1974年より千葉県下の産婦人科施設の協力を得て HBV の母子感染追跡調査を行い、出生後2年を超えた HBV キャリア母からのフォローアップ児は計216名に達した (表1)。78名が母 HBe 抗原 (e 抗原) 陽性であり、残り138名が母 e 抗原陰性、あるいは HBe 抗体 (e 抗体) 陽性であった。

これらの児は原則として出生時、生後6ヵ月間は毎月、その後12ヵ月までは3ヵ月ごと、さらに12ヵ月齢後は6ヵ月ごとに少なくとも生後24ヵ月まで HBs 抗原・抗体 (s 抗原・抗体)、e 抗原・抗体、肝機能検査等を両親のインフォームド・コンセントを得て実施した。216名中26%の児がキャリア化し、12%が s 抗体を獲得し、自然能動免疫を得た。キャリア化児はすべて e 抗原陽性の妊婦からの出生児であり、臍帯血より s 抗原陽性であった

例が3.5% (生後1週目の採血で確認済み)、約95%が生後3ヵ月以内にキャリア化した。なお、キャリア化児の大多数が一過性に肝機能異常を示し (ALT/AST 平均値: 74/77IU)、能動免疫獲得児や非キャリア化児では少数例を除いて肝機能は正常範囲にあった。

以上要約すると、①胎内感染例は3.5%に見られ、キャリア化時期はほぼ全例が生後3ヵ月以内であり、②分娩時1回の HBV 暴露により12%の児が自然能動免疫を獲得した。

2. 投与 HBIG の有効期間

HB プラズマワクチン (HBPV) が登場するまでの1年間、千葉大学産婦人科では e 抗原陽性キャリア妊婦の出生児に1年間 HBIG (200IU) のみを投与し、児のキャリア化予防を試みた。投与間隔は s 抗体陽性妊婦からの血中 s 抗体の消長時期より3ヵ月と4ヵ月に設定し、表2の結果を得た。すなわち、HBIG 投与間隔が3ヵ月であれば児のキャリア化は3.2%に抑えられ、4ヵ月間隔では25.9%に上昇することを見出した。母子感染の自然史より胎内感染は3.5%前後に生ずることをすでに述べたが、前者の数値はほぼ胎内感染率に一致し、一方後者では有意に上昇していることが判明した。HBIG はすでに生じた胎内感染による児のキャリア化防止には無力であり、血中 HBV が標的臓器である肝臓に達し、肝細胞へ選択的に接着する過程を防止するのが主たる役割と考えられている。そのためにはある程度の血中濃度の維持が重要である。4ヵ月間隔でも児のキャ

表1 HBV 母子感染 - 自然史 -

母	出生児			
	n	キャリア化	能動免疫獲得	感染なし
HBeAg (+)	78	73%	19%	8%
HBeAg (-)	138	-	7%	93%
計	216	26%	12%	62%

キャリア化: 6ヵ月以上 HBsAg 持続陽性
能動免疫獲得: HBsAb 持続陽性

表2 HBIG 単独投与成績* (生後12ヵ月)

投与間隔	キャリア化	sAb 獲得
3ヵ月 (31例)	3.2%	22.0%
4ヵ月 (27例)	25.9%	20.0%

* eAg (+) 母よりの出生児58名

リア化は73%から27%まで低下したが3ヵ月間隔であればほぼ完全に胎内感染のレベルまで児のキャリア化を防止できることが明らかになった。

以上の臨床試験より、当時提供を受けたHBIG (200IU) の児体内における有効期間は3ヵ月が妥当であるとの結論に達した。

3. HB ワクチン開始時期の設定

1980年よりHBPVの提供を受け、HBIGとの併用による受動・能動免疫予防法の臨床応用を開始した。本臨床試験はHBリコンビナントワクチン(HBRV)が提供される1985年まで続いた。当初の1年間は当時の新生児免疫応答能に関する「常識」にしたがって生後1年までHBワクチン接種を待ったが、その後生後4ヵ月、3ヵ月、2ヵ月、1ヵ月と段階的にワクチン接種を早め、最終的には生後24時間以内にHBIG投与と同時にワクチン接種を開始する、現行の「Inaba方式」に到達した(表3)。

一方、e抗原陰性の妊婦からの出生児にはHBPV単独接種を行った。われわれのHBV母子感染追跡調査ではe抗原陰性妊婦からの出生児には1例のキャリア化も認められていないが(表1)、乳幼児期になって劇症肝炎を生じたとの報告もあり、これらの児に感染防御抗体であるs抗体を積極的に獲得させることが必要と判断したためである。HBPVは生後24時間以内に初回接種、以後1, 3ヵ月目に追加接種を行った。生後1年目における成績を表4に整理したが、母e抗原陰性の場合の自然能動免疫獲得率7%(表1)を差し引いても、新生児の十分な免疫応答能が示唆さ

れる結果である。しかもlow responderの1例を含めてすべて初回・追加、計2回のワクチン接種で生後3ヵ月までに自前のs抗体を獲得し、生後3ヵ月における2回目の追加接種は血中s抗体の力価を上昇させるだけの効果に止まった。

本臨床試験はHBV母子感染自然史で示された新生児の免疫応答能を証明するとともに生後24時間内ワクチン接種を骨子とするInaba方式やCDC方式に臨床的エビデンスをも与えるものである。

4. 厚生省方式とInaba方式の比較

われわれは1984年に生後24時間以内受動(HBIG)・能動(HBワクチン)免疫併用法(いわゆるInaba方式)を発表したが、そのプロトコールを1986年に出された厚生省方式と比較して図1に示した。その骨子は初回HBワクチンをHBIGとともに生後24時間内に接種し、そのことによってヒト血漿製剤であるHBIG投与を1回に止め得た点にある。すなわち、HBワクチンを生後24時間以内に開始することによって自前のs抗体獲得が生後3ヵ月までに可能となり、HBIGの追加投与は不要となり、他方、厚生省方式では初回HBワクチン接種を生後2ヵ月まで待つことによってHBIGも2回投与せざるを得ない事情を抱えたといえよう。

さて、両者の成績はどうであろうか。結論としてはe抗原陽性母の出生児におけるキャリア化率、s抗体産生率にまったく有意差は認められなかった(表5)。また、発熱、局所硬結などの有害事象にもまったく有意差が見られなかった(表5)。

臨床効果(児キャリア化予防)、有害事象ともまったく有意差が認められないとしたら、われわ

表3 HBIG/HBPV 併用療法変遷

群	HBIG (M)	HBPV (M)	n
1	1, 4, 8, 12	12, 13, 15	20
2	0, 3, 6, 9, 12	12, 13, 15	22
3	0, 3	4, 5, 7	18
4	0, 3	3, 4, 6	23
5	0, 3	2, 3, 5	17
6	0, 3	1, 2, 4	28
7	0	0, 1, 3	32

表4 母e抗原陰性における成績 (Inaba方式)

N	能動免疫獲得	キャリア化	LR	NR
102	99%*	—	1.0%	1.0%

LR (low responder) = <10 IU/ml, NR (non-responder)

*LRを含む

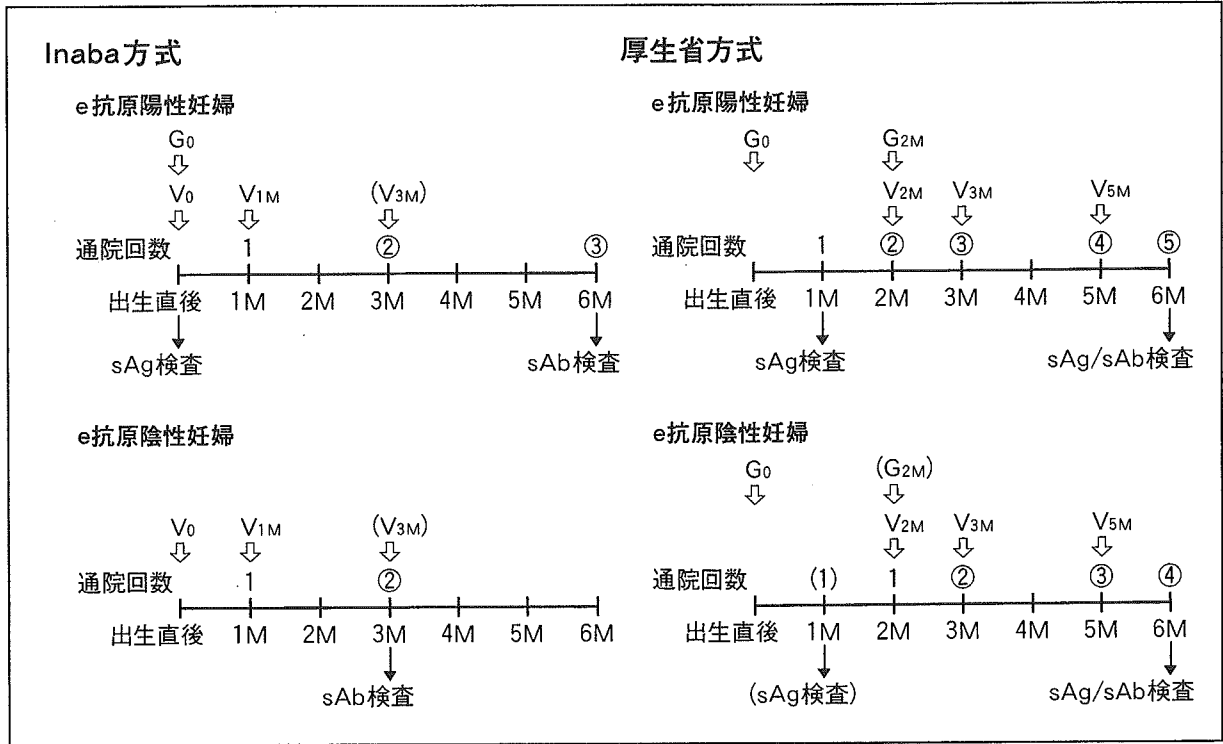


図1 Inaba方式と厚生省方式

表5 厚生省方式との比較

	成績	通院	HBIG	検査	有害事象
Inaba方式	96.8%*	3	1	1	1.8%*
厚生省方式	95.6%*	5	2	3	1.7%*

成績：能動免疫獲得率 *有意差なし

れが Inaba 方式を推奨する理由は何故であろうか。まず、Inaba 方式ではヒト血漿製剤である HBIG の使用回数が半分である。また、すでに述べたようにわれわれの方式では母 e 抗原陰性の場合には HBIG を一切使用しない。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の医原性感染の例を出すまでもなく、バイオハザードが完全には否定できないヒト血漿製剤の使用は極力避けるべきというのが現在の社会的コンセンサスである。わが国の肝細胞癌の主たる原因とされる C 型肝炎ウイルスの検査でさえ 1989 年になって始めて可能になったことを考えればこのことは自ずと明らかであろう。

また、産後のキャリア母にとって通院回数は 1 回でも少ない方が望ましいことは自明の理である。

この観点からもワクチン接種を生後 2 ヶ月から始める厚生省方式は不利である。Inaba 方式では母子入院中に初回ワクチン接種が行われ、母子ともに必須とされる 1 ヶ月健診時に追加接種が可能であり、厚生省方式に比して通院回数は少なくとも 2 回節約される。すでに述べた如く 2 回目の追加ワクチン接種は省略可能であり、そうなれば将来この予防法はキャリア妊婦の出産に関わった産科医 (または同施設の小児科医) のみで対応可能となる。厚生省方式では生後 2 ヶ月からワクチン接種を開始するために出産に関わった産科医から別の施設の小児科医に紹介されることが少なくなく、実際に小児科医を訪れるか否かはキャリア母の「意志」に委ねられているのが実状である。森島