

我が国の B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の効果に関する多施設共同臨床研究
日本大学大学院医学研究科博士課程 内科系小児科学専攻 西村光司

1. 背景と目的

我が国では 1985 年から B 型肝炎母子感染予防処置が導入され、生後 2、3、5 か月で HB ワクチン接種、出生直後と生後 2 か月で抗 HB ヒト免疫グロブリン (HBIG) を投与するスケジュールが行われてきた¹⁾ (旧方式)。その結果、母子感染の 95% が予防されるなど高い母子感染予防効果を示してきた²⁾。しかし、2002 年の厚生労働科学研究により HBV キャリア小児の約 30% が B 型肝炎母子感染予防事業から漏れてしまったドロップアウト症例であることが報告された³⁾。この背景には接種スケジュールが複雑であるという問題がある。こういった問題を受けて 2013 年 12 月から生後 0、1、6 か月に HB ワクチン接種、出生直後にのみ HBIG 投与をするスケジュール (新方式) に変更された⁴⁾。新方式の母子感染予防処置を行った児において、旧方式同様に HBs 抗体獲得について検証した実臨床における先行研究はない。本研究では新方式の母子感染予防処置を行った児が、旧方式同様に HBs 抗体を獲得できるか、新方式で母子感染予防できるかを多施設共同臨床研究で検証することである。また、現在、遺伝子型 C 由来ワクチン (血清型 adr、ビームゲン®、KM バイオロジクス、熊本、日本)⁵⁾ に加えて、遺伝子型 A 由来ワクチン (血清型 adw、へプタバックス® - II、MSD、東京、日本)⁶⁾ が広く使用されており、これら 2 種類のワクチンの効果に違いがあるかも検討した。

2. 方法

2008 年 8 月から 2017 年 12 月まで日本大学板橋病院小児科 (主責任施設: RK-181009-11) および研究参加 5 施設で HBs 抗原陽性の妊婦から出生した児を対象とし、以下の検討を行った。

1. 概要として母体は妊娠中の HBs 抗原陽性割合、HBs 抗原定量、HBs 抗体獲得割合、HBs 抗体定量、HBe 抗原陽性割合、HBe 抗原定量、HBe 抗体陽性割合、HBV-DNA 定量を調査した。児は出生体重、在胎週数、男児を新旧方式で比較した。
2. 母子感染予防処置を完遂した後に HBs 抗原検査と HBs 抗体検査を実施し、検査を施行した月齢、HBs 抗原陽性割合および HBs 抗体獲得割合を新旧方式で比較した。
3. 出生体重が 2,000 g 以上と 2,000 g 未満の児では、新方式ではワクチン接種回数が異なるため、各々の出生体重群での HBs 抗体獲得割合を調査した。
4. 低出生体重児は免疫が未熟で抗体獲得が安定しないと考えられている

2,000g未満の児を除外し、出生体重が2,000g以上の児を対象と師、新旧方式でHBs抗体価を未反応群(<10 mIU/mL)、低反応群(10–299 mIU/mL)、中反応群(300–999 mIU/mL)、高反応群($\geq 1,000$ mIU/mL)に分け、その割合を比較した。

5. HBワクチンの種類別のHBs抗体獲得割合を調査した。
6. 生後1か月以内にHBs抗原陽性例を対象にし、母子感染予防処置を完遂した後のHBs抗原とHBs抗体価を比較した。

統計学的解析は、2群間比較には、Fisher正確確率検定、Wilcoxon検定、多群間の比較には χ^2 乗検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。HBs抗体価が10 mIU/mL以上の場合にHBs抗体獲得とした⁷⁾。

3. 結果

HBs抗原陽性の妊婦から出生した児264例(旧方式160例、新方式104例)を対象とした。そのうち、同意が得られなかった4例、転居および母国へ帰国してその後の追跡が困難となった児38例を除外し、222例(旧方式:136例、新方式:86例)を対象とした。

対象の概要において全ての項目で有意差はなかった。母子感染予防処置を完遂した後の児のHBs抗原陽性割合は旧方式0%、新方式2%で、HBs抗体獲得割合は旧方式100%、新方式98%で、ともに有意差はなかった(各々 $p=0.87$, $p=0.87$)。そのうち、出生体重が2,000g以上の児のHBs抗体獲得割合においても有意差はなかった。出生体重が2,000g未満では、旧方式(2, 3, 5か月の3回接種)2例、新方式(0, 1, 2, 6か月の4回接種)4例が母子感染予防処置を完遂し、6/6例でHBs抗体を獲得していた(100%)。

出生体重が2,000g未満の児6例を除外した216例(旧方式134例、新方式82例)を対象とし、HBs抗体価を4群に分類し検討した。未反応群、低反応群、中反応群、高反応群における新旧方式別の割合に有意差はなかった($p=0.45$)。旧方式は全例がC由来ワクチンのみを接種していた(以下C由来ワクチン接種群)(100%)。新方式はC由来ワクチン接種群、C由来ワクチンとA由来ワクチンの混合接種(以下混合接種群)、A由来ワクチンのみを接種(以下A由来ワクチン接種群)しており、3群に分類した。C由来ワクチン接種群のHBs抗体獲得率は旧方式100%、新方式100%で、有意差はなかった。新方式のHBワクチン種類別のHBs抗体獲得割合は、C由来ワクチン接種群100%、混合接種群78%、A由来ワクチン接種群100%で3群間で有意差はなかった($p=0.36$)。

出生時にHBs抗原検査を実施し陽性だった5例(旧方式1例、新方式4例)を対象にした。結果的に新方式で母子感染予防処置を完遂した後にHBs抗原陽性であった2例は、出生時HBs抗原を測定していなかった。母体情報のうち、

HBs 抗原は全例陽性で (100%)、HBs 抗原定量は全例 2,000 IU/mL 以上であった。HBe 抗原は 5 例中 3 例 (60%) で陽性で、HBe 抗原定量の中央値は 10.6 C.O.I であった。HBV-DNA 定量の中央値は 5.4 Log copies/mL であった。5 例は全例日齢 0 で、HBs 抗原陽性だった (中央値 : 0.148 IU/mL)。母子感染予防処置を完遂した後に全例が HBs 抗原陰性を確認し、HBs 抗体を獲得していた (中央値 : 296 mIU/mL)。

4. 考察

旧方式から新方式に接種スケジュールが変更になった理由の 1 つが、複雑なスケジュールによるドロップアウトで、HBV 母子感染が成立してしまうことにあった³⁾。本研究において、新方式全 86 例が定められた接種スケジュールの遵守を確認できた。

2014 年に厚労省研究班からの報告で HBe 抗原の結果にかかわらず、慢性肝炎に至っている場合に ALT の結果に加えて、HBV-DNA 4 Log copies/mL 以上の場合、治療対象になるとした⁸⁾。本研究では全対象の母体の HBV-DNA 定量の中央値が 5 Log copies/mL であり、慢性肝炎を発症している場合、治療対象になる可能性がある。母体の HBs 抗体獲得率が全対象において 3% であり、移行抗体として児に及ぼす影響はわずかと考えられ、より速やかに B 型肝炎母子感染予防処置を完遂することで抗体産生を促す必要がある。

本研究において、B 型肝炎母子感染予防処置を完遂した後に HBs 抗原陽性および、HBs 抗体獲得できなかつた症例が新方式に 2 例確認された。この 2 例は母子感染予防処置が完遂した後に初めて検査を施行して判明したため、感染予防失敗なのか、胎内感染をしたためなのかは判断できない。これまでに 2-5% 未満の頻度で胎内感染がおきると報告されており⁹⁾、本症例 2 例はそれに該当する可能性がある。母体の高 HBV-DNA 量が胎内感染のリスク因子とされており、現行の母子感染予防処置では胎内感染した場合、児のキャリア化を防ぐことはできない。現在 HBe 抗原陽性かつ高 HBV-DNA 量の妊婦に対して、妊娠後期から核酸アナログ製剤を投与した場合の胎内感染予防効果を認めた報告¹⁰⁾があり、今後の課題となる。

新旧方式別の C 由来ワクチン接種群の HBs 抗体獲得率はともに 100% であった。これは接種様式を変更しても、HB キャリア母体から出生した児は十分感染予防することに成功したといえる。新方式において、最近、C 由来ワクチンに加えて A 由来ワクチンが使用されるようになり、混合接種群が存在する。廣田らは混合接種群においてどのような組み合わせになっても母子感染予防処置が完遂した後に HBs 抗体獲得が得られ、有用性 (互換性) が確認されたと報告している¹¹⁾。また小松らも混合接種による母子感染予防処置後に 7/7 例で HBs 抗

抗体価が 100 mIU/mL 以上を示したことを報告している¹²⁾。本研究において、新方式で混合接種群は 9 例あり、そのうち 2 例は母子感染予防を失敗した。この 2 例は前述の HBs 抗原陽性、HBs 抗体陰性の症例であり、胎内感染か、混合接種による感染予防失敗かは判断できない。実臨床において、今後さらなる症例の集積が必要である。

HBs 抗原陽性 5 例の母体のうち 3 例が HBe 抗原陽性かつ HBV-DNA 定量が 4 Log copies/mL 以上で、胎内感染のリスク因子はあったが、児は胎内感染することなく HBs 抗原陰性化し HBs 抗体を獲得することができた。全例が HBs 抗体価 ≥ 100 mIU/mL であり、HB ワクチン追加接種を回避できた。これらの結果から、出生直後に HBs 抗原陽性を確認しても、母子感染予防処置を完遂することが重要である。

4. 結論

B 型肝炎ウイルス母子感染予防処置の新方式は、旧方式と同等の HBs 抗体を獲得することができた。胎内で完全に感染が成立しない限り、HBs 抗原陽性であっても、母子感染予防処置を完遂することにより、母子感染を予防することができる。遺伝子型 C 由来、A 由来の 2 種類の異なるワクチンの効果に母子感染予防率や抗体価の獲得した割合に違いはなかった。