

terminated with synthetic peptides. Lancet, 11: 184~187, 1984.

- 12) Neurath, A.R., et al.: Location and chemical synthesis of a pre-s gene coded immunodominant epitope of hepatitis B virus. Science, 224: 392~395, 1984.
- 13) Gryznych, J.M., et al.: An anti-idiotype vaccine against experimental schistosomiasis. Nature, 316: 74~76, 1985.

司会 どうも有難うございました。合成ワクチンの可

能性ということで、多方面にわたってのお話だったと思うのですが、どなたかご質問ございますでしょうか。人間に使用するまでには、まだまだ遠いのですが、そんなに遠い夢ではなくなって来ていることも事実だと思います。どなたかございますでしょうか。どうも有難うございました。次に実際的な問題としての母児間感染予防の臨床的研究、最近では厚生省ではこの母児という言葉ははずしてくれといっていますね、「母子感染」という言葉を使おうということを提案しておるようです。日本の慣用語として母子衛生というのはあるそうです。

3) 母児間感染予防の臨床的研究

新潟大学医学部産婦人科学教室

吉谷 徳夫・大桃 幸夫・安達 茂実
吉沢 浩志・竹内 正七

e 抗原陽性の HBs キャリア妊婦からの出生児の 80~90%がキャリア化するとされており¹⁾、HBV キャリアの再生産の場として周産期が重要な位置を占めているのは周知の事実である。

HBIG, HB ワクチンを用いた母児間感染予防の研究は治験段階が終了し、優れた免疫獲得効果が確認され、昭和61年より母子保健関連の国家的事業として実施に移されることが決定した。

本稿では、我々がこれまで行ってきた母児間感染予防に関する臨床成績について述べ、今後の問題点について言及したい。

I. 研究方法

1) 対象

HBs キャリア妊婦で、妊娠後期に HBe 抗原陽性と判明した場合に、出生児が臍帯血又は生後の血清で HBs 抗原が陰性であることを確認し、その出生児に以下に述べる方法で HBIG 及び HB ワクチンの投与を行った。

2) 検査方法

HBs 抗原は Reverse passive hemagglutination (RPHA) 法、HBs 抗体は Passive hemagglutination (PHA) 法で、HBe 抗原・抗体は Micro-Ouchterlony (MO) 法、昭和58年11月より Enzyme immunoassay (EIA) 法で測定した。

3) HBIG 及び HB ワクチン

投与した HBIG は PHA 法で 16,000~32,000 倍の力価をもち、1回 1 ml を臀部に筋注した。HB ワクチンはミドリ十字社製、アジュバント添加のもので、1回蛋白量としては 8~10 μ g を臀部に皮下注した。

4) 投与方法 (図1)

- a) A 群 (昭和53年2月より昭和55年7月まで)
生後48時間以内に1回目の HBIG 投与を行ない、児の血中 HBs 抗体価が 2²~2³ 倍以下の時点で HBIG の追加投与を生後6~8ヶ月まで続けた。
- b) B 群 (昭和55年7月より昭和56年6月まで)
児の血中 HBs 抗体価に関係なく生後48時間以内、1

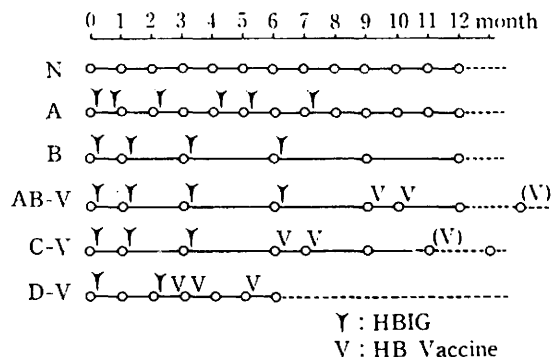


図1 HBIG および HB ワクチン投与スケジュール

ケ月, 3ケ月, 6ケ月の計 4回 HBIG 投与を行った。

c) C-V 群 (昭和56年 6月より昭和57年 3月まで)

HBIG 投与を生後48時間以内, 1ケ月, 3ケ月の計3回投与を行ない, 生後5~7ケ月の時点で HB ワクチン投与を開始した。初回投与に引き続き1ヶ月後に同量(8μg)の HB ワクチンを投与し, さらに2ヶ月後に抗体産生の有無を確認した。

d) D-V 群 (昭和57年 3月以降)

HBIG 投与を生後48時間以内, 2ヶ月に行ない, HB ワクチン投与開始時期を早めて生後2ヶ月の時点より HB ワクチンを併用し, 生後3ヶ月, 5ヶ月と毎回10μgの HB ワクチンを投与した後, 抗体産生の有無を確認し, Poor-responder に対してはさらに同量の HB ワクチンを追加投与した。

e) AB-V 群

A・B 両群で HBIG 投与スケジュールの終了した者で, HBs 抗原・抗体ともに陰性の児に対し, C-V 群と同様のスケジュールによる HB ワクチン投与を行った。

各群ともに経過観察期間12ヶ月以上の者を予防効果判定の対象とした。

5) 免疫応答能

D-V 群の症例において, 能動抗体獲得までに要した HB ワクチン投与回数, 及び能動抗体獲得後の経時的な HBs 抗体保有率の変化を検討した。

6) 副作用

HBIG 及び HB ワクチン投与中は, 発熱, 局所硬結, 発赤等の有無を確認し, GOT, GPT についても検索した。

II. 研究成績

1) HBs キャリア妊婦よりの出生児で無処置の者の予後 (表 1)

HBe 抗原・抗体系の検索の確立化された昭和52年以後, 無処置で生後12ヶ月以上予後調査の可能であった児は 216 例である。216 例中, 母親が e 抗原陽性の場合には 67 例であり, うち 57 例 (85.1%) がキャリア化した。e 抗原陰性の HBs キャリア妊婦よりの出生児では 149 例中 1 例 (0.7%) しかキャリアとならず, 特に HBe 抗体陽性の妊婦からは 1 例のキャリアも発生しなかった。

2) HBIG 及び HB ワクチン投与による母児間感染予防効果 (表 2)

HBIG のみを用いた A 群では 24 例中 4 例 (16.7%) がキャリア化し, このうち 3 例は生後 6 ヶ月以後にキャ

表 1 Vertical transmission of HBV (natural history)

mother	child			
	HBs-Ag anti-HBs	+	-	-
+/- 67	57 (85.1%)	1 (10.4%)	6 (15.9%)	3 (4.5%)
-/- 63	1 (1.6%)	1 (15.9%)	9 (22.5%)	52 (82.5%)
-/+ 86	0	0 (2.3%)	2 (4.7%)	84 (97.7%)

* : transiently positive

表 2 HBe抗原陽性妊婦よりの出生児にHBIG及び(又は)HB Vaccineを投与した結果

群	HBs 抗原陽性 (早期, 後期)	HBs 抗体 陽性	HBs 抗原 抗体陰性	計 HBs 抗原 陽性比率
N	57	6	3	67(85.1%)
A	4(1, 3)	10	10	24(16.7%)
B	2(1, 1)	4	1	7(28.6%)
AB-V	1(0, 1)	11	0	12(8.3%)
C-V	1(1, 0)	15	0	16(6.3%)
D-V	2(1, 1)	35	10	47(4.3%)

リア化した。B 群では 7 例中 2 例 (28.6%) がキャリア化し, A 群・B 群あわせて 31 例中 6 例 (19.4%) がキャリア化した事になる。キャリア化の時期からみると, 6 例中 4 例は生後 6 ヶ月以後 (いずれも HBIG 投与終了後) にキャリア化した後期陽転例である。

HB ワクチン併用群では AB-V 群から 1 例キャリアが生じたが, これは HB ワクチン投与前に既に HB ウイルスの感染が生じ潜伏期に HB ワクチン投与が行われたためと推測された。しかし他の 11 例はいずれも HBs 抗体が陽性化した。

C-V 群 16 例のうち, 生後 1 ヶ月の時点で 1 例キャ

リア化した。他の15例は能動抗体を獲得したと判断され、この期間中に検査した HBc 抗体が陰性的ことから、HBs 抗体の出現、上昇は HB ワクチンの効果と判定した。

D-V 群47例のうち、キャリア化した症例は2例で、生後1ヶ月の時点で HBs 抗原が陽性となった1例と、HBIG・HB ワクチン投与スケジュールの終了した生後10ヶ月の時点で HBs 抗体陽性のまま HBs 抗原の出現をみた抗原抗体の共存した1例で、生後10ヶ月より数ヶ月間抗原抗体が共存した後、現在は HBs 抗体は消失し、HBs 抗原陽性のキャリアとなった。

3) 免疫応答能

能動抗体獲得までに要するワクチン投与回数を D-V 群で検討すると、D-V 群47例中キャリア化2例と HBs 抗原一過性陽性の1例を除く44例中、2回ないし3回のワクチン投与で active immunization されるものが37例(84.1%)4回の投与を必要としたものが5例(11.4%)、4回の投与でも能動抗体獲得に至らない、いわゆる non-responder が2例(4.5%)であった。

(表3)

D-V 群における HBs 抗体価の推移を図2に示した。生後3ヶ月の時点での HBs 抗体高値は HB ワクチンの効果ではなく、生後2ヶ月の時に追加投与した HBIG の効果と考えられる。HBs 抗体価は生後5ヶ月の時(3回目のワクチン接種前)に低値となり、以後、

表3 能動抗体獲得までに要するワクチン投与回数 (D-V群)

ワクチン投与回数	症例数
2回	6
3回	31
4回	5
non-responder	2

D-V群 47例中 carrier 化2例、一過性陽性1例を除く

表4 能動抗体獲得後の HBs 抗体保有率

能動抗体獲得時の HBs 抗体価	6ヶ月後 (生後1才~ 1才6ヶ月)	12ヶ月後 (生後1才6ヶ月 ~2才)
	2 ²	5/8 (65.5%)
2 ³	9/9 (100%)	5/7 (71.4%)
2 ⁴ ~	11/11 (100%)	6/8 (75.0%)
TOTAL	25/28 (89.3%)	12/17 (70.6%)

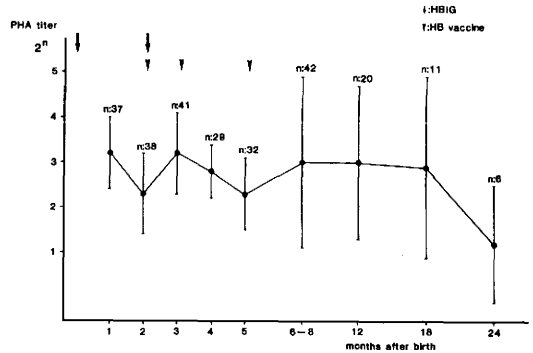


図2 Changes of the serum anti-HBs titer in infants treated with HBIG and HB vaccine (D-V group)

1才6ヶ月の時点までは高値をとるが2才になると低下する傾向を示した。

D-V 群において、能動抗体獲得後の HBs 抗体保有率を経時的に検討した結果、能動抗体を獲得したと判断される時点、すなわち、生後6~8ヶ月の時点での HBs 抗体価を 2², 2³, 2⁴ 以上の3群に分けた場合、HBs 抗体価が 2² の場合は6ヶ月後に8例中5例(65.5%)が HBs 抗体を保有しているのに対し、2³ 及び 2⁴ 以上の場合は6ヶ月後においても100%抗体を保有している。12ヶ月経過した時点においては、HBs 抗体価 2³ 及び 2⁴ 以上の群においても抗体保有率は、それぞれ71.4% 75.0%であることが判明した。(表4)

4) 副作用

HBIG 投与中に異常を認めたものではなく、HB ワクチン投与はこれまで92症例240回以上行ってきたが、治療を必要としない37~38°Cの発熱を認めたものが2例あったのみである。

HB ワクチン投与における GOT, GPTの変動を D-V 群について検討すると、HBIG と併用した初回ワクチン投与後に GOT, GPT とともに若干上昇する傾向を示したが、いずれの時期においても GOT, GPT 値が 100 IU/l を超えた症例は認めなかった。

III. 考 案

HB ウイルスキャリアの成立機序については、まだ完全に解明されていないが、HB ウイルスに対する宿主の免疫応答が未熟の時期に感染した場合、あるいは成人になってからも宿主の免疫能に異常を来している場合に感染が成立するとキャリア化するものと考えられており、とりわけ、出生時の母児間垂直感染及び乳幼児期(特に3才以下)の水平感染により大多数の HB ウイルスキャ

リアが成立するものと考えられている²⁾。現況における HBV 感染対策を効率的かつ根本的に行う場合、その主眼となるのは、多くのキャリアが成立する母児間感染予防対策であり、昭和61年より厚生行政の一貫として本対策が始動することに大きな期待が寄せられている。

これまで多くの研究グループが、母児間感染予防を行ってきており、種々の投与方法による HBIG 及び HBIG・HB ワクチン併用による予防効果に関する成績が報告されてきた。

HBIG 単独投与の場合、1回の投与で血中 HBs 抗体価を陽性に維持できる期間は、PHA 抗体価 32,000倍の HBIG を使用した場合、0.16~0.32 ml/kg 筋注で2~3ヶ月程度とされており³⁾、生後8ヶ月頃まで反復投与することによりキャリア化を20%程度まで減少させることが可能であるが、当科成績にも示された如く、後期陽転例がかなり認められ、このような症例の予防には長期間の反復投与が必要と考えられるが、HB ワクチンが開発されるに至り、HBIG・HB ワクチン併用による効率的な投与方法の確立へと進んできた。

HBIG と HB ワクチンを併用することによりキャリア化率は5%前後まで減少することが明らかとなってきたが、HB ワクチン投与開始時期については、生後6ヶ月以後より HB ワクチン投与を開始した AB-V 群、C-V 群において、生後2ヶ月より HB ワクチン投与を行った D-V 群に比較して、少ない HB ワクチン投与回数によって高い HBs 抗体産生反応を示したが⁴⁾、早期に能動 HBs 抗体を保有させ、かつ長期間 HBs 抗体を保持させるためには早期の HB ワクチン投与が望まれ、かつ被投与児あるいは母親への負担軽減のため、簡潔で効果的な投与方法として、母児感染防止事業試案として D-V 群に準じた投与方法が考えられている。

当科における予防成績にも示されるように D-V 投与群のキャリア化率は4.3%であるが、3回までの HB ワクチン投与では能動抗体獲得に至らない Poor-responder が16%程度存在すること、また、HB ワクチン投与後の獲得抗体価の推移をみると、能動抗体獲得後1年経過すると、およそ30%の症例において HBs 抗体が陰性化しており、これら poor-responder に対する HB ワクチン追加投与の方法や、能動抗体陰性化症例に対するワクチン追加の必要性の検討は今後の課題である。

HBIG・HB ワクチン併用による母児間感染予防失敗例の多くは早期陽転例（いわゆる胎内感染例）であることから、妊娠・分娩に関係した異常、母体 HBV 量、児への流出母体血液量などと早期陽転例との関連性につい

て検討し、早期キャリア化例の予知及び予防法の開発が今後に残された大きな問題である。由田らは⁵⁾、キャリア化例すべての臍帯血中に IgM 型 HBc 抗体が検出され、胎内感染の予知において IgM 型 HBc 抗体の検索が有用であることを示唆したが、我々の検討では⁶⁾、2例の胎内感染例において、IgM 型 HBc 抗体は検出されず、本抗体の胎内感染予知のマーカーとしての有用性については疑問をもっており、今後、産科学的諸因子の解析も含めて検討を加えたいと考えている。

（稿を終えるにあたり、HBIG 及び HB ワクチンを御提供いただいた彌ミドリ十字に深謝致します。）

参考文献

- 1) 白木和夫（研究代表者）：HBウイルス発生阻止に関する総合的研究，昭和57年度研究報告書（昭和57年度文部省科研費補助金総合研究 A），1~2，1983。
- 2) 柏木征三郎：B型肝炎の疫学，ウイルス肝炎の予防（II）。国際医書出版，37~49，1985。
- 3) 白木和夫：HBウイルス垂直感染阻止対策の現況と問題点。日児誌，86：1881~1884，1982。
- 4) 竹内正七，吉谷徳夫，吉沢浩志，鳥居裕一：HBIG，HB ワクチン併用による児 HBV キャリア発生の予防効果。産婦の実際，33：813~818，1984。
- 5) 由田 譲，他：HBV 母児間感染防御に関する臨床的研究—胎内感染例について—。日産婦誌，37：1518，1985。
- 6) 竹内正七，吉谷徳夫，大桃幸夫，吉沢浩志：HBIG・HB ワクチンを用いた HBV の母児間感染予防に関する研究。厚生省肝炎研究連絡協議会予防研究班。昭和59年度研究報告書，1985。

司会 どうも有難うございました。また後程、ディスカッションしようと思うのですが、ただ今聞かれた所で何かご質問はございませんか。どうぞ。

吉川 2~3，お聞きしたいのですけれども、D-V 群での抗体の落ち方が C-V 群に比べて早いと思います。もっとも2の4乗くらいですので、低い所での判定になるのですけれども、C-V 群と D-V 群では恐らく差が出るのではないかと私は想像するのですけれども、C-V 群を follow した成績がありましたら1つ教えていただきたいのですが。

吉谷 C-V 群は能動抗体獲得時、すなわち、生後1才前後までしか follow up していないため、経時的

な抗体価の変動に関するデータはありません。

吉川 抗体の反応性が6カ月以降でやった場合と、2カ月で始めた場合、推測ですが違うのではないかと当時先生とも話したことがあるのですけれども、是非、抗体の力価を観ていただきたいと思うのです。現在の方法が良い、悪いというのは別にしまして、確認しておかなければならないことではないかと思えます。

吉谷 はい、わかりました。

吉川 抗体価の低下が速い感じがしますが、以前は、母親と子供との contact を全然制限しなかったと思うのですね。今はどうなってますか。むしろ抗体を獲得した場合は、Booster をかける意味でも制限しない方がいいんじゃないかと思えますが。

吉谷 母親と児との contact は特別な場合を除き、全く制限しておりません。

吉川 してないですか。

吉谷 乳頭亀裂など、児が直接血液を飲み込む危険のある状態では母乳を禁止するよう指導はしておりますけれども、母乳は禁止しておりませんし、日常生活においても、口うつしなど抗原が移行する危険のある行為は慎むように指導はしておりますが、特別母児の contact を極端に制限するということはありません。

司会 どなたかございますでしょうか。この頃、もう一つ、HBe 抗体陽性の母親から生まれた児にも carrier になることがあるわけですね。これに対しても、noresponder と同じ位のパーセンテージがあるわけ

です。それですから、HBe 抗体陽性の母親からの児に対しても、1回の HBIG (HB グロブリン) を打つべきだという人がかなりいるのです。そうしておく、HBe 抗体陽性の母親から生まれた児もほとんどキャリアにならないというわけです。それですから、HBe 抗体陽性の場合は切り捨てられるということに疑義を感じておられる人がおるのです。それに対してどうお考えになりますか。

吉谷 e 抗体陽性の母親からの出生児は、殆んど carrier にはならないと言えますので無処置でも問題ないだろうと考えております。しかし、製剤の供給とコストの問題はありますが理想的には、e 抗原が陽性であろうが陰性であろうがすべての carrier mother からの出生児に対し、予防処置を講ずる事が一番 better だと思います。

司会 それからもう一つ、現在、台湾で行なわれているのは HBe 抗原、抗体を測るのに随分経費がかかるということで、母親の HBs 抗原の力価の高い母親から生まれた児だけに HB ワクチンを接種しているわけです。

吉谷 現在の HBs 抗原抗体系の検索では、2の8乗以上という結果しかいただけませんので、現状ではわけられないと思います。

司会 その他ございますか。ないようでしたら、来年から新潟県でも始まります母児間感染の予防について、上村先生からお願いしたいと思います。

4) 新潟県における母児感染予防対策

新潟県環境保健部公衆衛生課 上村 桂

B型肝炎感染防止対策が、1983年の WHO Mahler 発言にみられるように、世界的視野に立って公衆衛生学的重要課題であることは論をまたない。

わが国の厚生省でもその重要性を十分認識し、「肝炎研究連絡協議会」を発足させ研究を進めてきた。

B型肝炎についての研究が進むにつれ、当初考えられていた輸血や血液製剤、あるいは医療従事者にみられる院内感染(いわゆる水平感染)の他に、健康キャリアが主体となる家族内感染、とくに母子間におこる感染(いわゆる垂直感染)への対策が重要であることが次第に明らかになってきた。

水平感染対策については、供血者や患者のチェック、あるいは医療従事者の健康管理が進み、大きな成果をあ

げている。しかし一方、垂直感染対策については残念ながら感染防止に有効な手段を持たなかったことから、殆んど行われていなかった。しかし、関係者のご努力により有効な B型肝炎ワクチンが開発され、昭和60年秋までに市場に流通されることが確実となった。これをうけて厚生省は、昭和60年度の新規事業として「B型肝炎母子感染防止事業」を予算化し、国1/3、都道府県(政令市)2/3の国庫補助事業として発足させた。

昭和60年5月16日付で「B型肝炎の予防方法について(通知)」を出し、また、同17日付でとりあえず妊婦の検査に関する部分のみを示した「B型肝炎母子感染防止事業の実施について」の通知と実施要綱が出された。しかし事業の開始時点では、いくつかの解決すべき問題を残