<短 報>

Genotype A の B 型肝炎ウイルスキャリア妊婦に対する
genotype C 由来の抗原を用いた HB ワクチンの母子感染予防効果小松 陽樹^{1)*} 岩澤堅太郎²⁾
梅津守一郎²⁾ 十河 剛²⁾乾 あやの²⁾ 角田 知之²⁾
藤澤 知雄²⁾

はじめに：近年，成人における急性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染では genotype A (GTA) の占める割合が急増し，genotype A の約 10% が慢性化するため予防対策が緊急課題となっている。本邦では GTA 抗原由来 HB ワクチンと genotype C (GTC) 抗原由来のワクチンが市販されている。GTA 抗原由来の HB ワクチンは多数の国や地域で使用され，異なる genotype に対する予防効果は一定の評価が得られている¹⁾。一方，世界市場における GTC 抗原由来の HB ワクチンは少数派であり²⁾，異なる genotype に対する予防効果のデータは乏しく，母子感染予防において母親とは異なる genotype 由来のワクチンで十分な予防効果があるかどうかは明らかでない。GTA 罹患 HBV キャリア妊婦に対する GTC 抗原由来 HB ワクチンの母子感染予防効果について後方視的に検討した。

対象と方法：対象は，済生会横浜市東部病院にて 2007 年から 2012 年までに HBV 母子感染予防を実施した母子。生後 48 時間以内 (国際方式は生後 12 時間以内) に HBIG 200 単位 (乾燥 HB グロブリン-ニチヤク：日本製薬株式会社) を筋注し，旧厚生省方式では HB ワクチンを月齢 2, 3, 5, 国際方式は日齢 5 以内，月齢 1, 3 に接種した。HB ワクチンは GTC 由来のワクチン 5 μ g (ビームゲン：化学及血清療法研究所) を使用した。HBs 抗体価は原則として月齢 1, ワクチン 3 回接種終了 1 カ月後，1 歳，以後 1 年ごとに測定した。HBs 抗体は化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法) で測定し，2007 年～2014 年 8 月まではルミパルス II HBsAb (富士レボ株式会社)，2014 年 8 月以降はルミパルス HBsAb-

N (富士レボ株式会社) を使用した。ワクチン 3 回接種終了 1 カ月後の血液検査にて HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体陽性を母子感染予防成功と定義した。本研究は済生会横浜市東部病院倫理委員会による承認を得ている (倫理委員会承認番号 2015013)。

結果：対象期間内に 63 例 (外国出生の妊婦は 32 例) の HBV 母子感染予防を実施した。妊婦の genotype の内訳は A：5 例 (外国出生 3 例)，B：6 例，C：27 例，判定未実施 25 例であった。GTA の HBV キャリア妊婦 5 例中のうち GTC 由来のワクチンで予防措置を実施した児は 3 例であった (Table)。しかし，Case1 と 2 は同じ母親の同胞例であり，GTC 由来のワクチンで予防措置を実施した児の GTA 妊婦の総数は 2 名であった (国内出生と外国出生の妊婦が各 1 名づつ)。GTA 3 例を含めた全 63 例の母子感染予防は成功していた。Case1, 2 の母は HBe 抗体陽性の非活動期，Case3 の母は HBe 抗原陽性の免疫寛容期であった。Case1 は旧厚生省方式，Case2, 3 は国際方式で予防措置を行った。HBs 抗体価の経時的推移を Fig. に示す。月齢 1 の HBs 抗体価は 2.24～2.44 log mIU/ml，ワクチン 3 回接種終了 1 カ月後は全例 3 log mIU/ml 以上であった。3 歳時に抗体を測定した 3 例の HBs 抗体価は 2.13～2.63 log mIU/ml であった。Case1 は 7 歳まで経過観察しており，この時点で HBs 抗体価は 1.94 log mIU/ml であった。また，Genotype 間で 3 回接種終了 1 カ月後の HBs 抗体価の上昇に有意な差は見られなかった。

考察：3 例のうち 2 例は HBeAg 陰性 (低ウイルス量) であったが，3 例全例母子感染予防は成功していた。HBV は共通抗原決定領域を有するため，HB ワクチンは多様なサブタイプに予防効果があると考えられている¹⁾。韓国は 2000 年以前から GTC 由来の HB ワクチンを世界各地へ出荷しているが^{3,4)}，genotype が異なる地域でも予防効果はあると想定されている。一方，感染防御レ

1) 東邦大学医療センター佐倉病院小児科

2) 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科

*Corresponding author: haruki-komatsu@chive.ocn.ne.jp

<受付日2015年9月29日><採択日2015年11月7日>

Table Characteristics of the 3 pairs of HBV carrier mothers infected with genotype A and children.

Case No.	Mothers				Children		
	Age at delivery	HBeAg status prior to delivery	ALT (IU/L) prior to delivery	HBV DNA (log copies/mL) prior to delivery	Gender	HBsAg at one month after the 3rd shot of HB vaccine	Age (years) at present
1	32	Negative	15	3.2	Male	Negative	7
2	34	Negative	33	3.2	Female	Negative	5
3	22	Positive	22	8.5	Male	Negative	6

Fig. Changes of anti-HBs levels in the three children after birth.

ベル以上の HBs 抗体が存在するにもかかわらず、ワクチン抗原と異なる genotype の HBV に一過性感染した報告もある⁵⁾。Genotype が分娩前に判明している場合、genotype に一致したワクチンの使用は合理的である。しかし、妊婦スクリーニングは HBsAg で実施されるため genotype が不明な場合も多く、さらに genotype が A と C 以外はどのようにするかなど genotype を一致させる母子感染予防は現実的でない。GTA の感染拡大と外国出生妊婦の増加により GTA の母子感染予防に遭遇する機会は増加すると予想されるが、6 年間の症例で検討できたのは 3 例のみであった。さらに症例数を増やして検討する必要がある。

結語：GTA の母子感染予防に GTC のワクチンを用いて感染予防が可能であることを示した。Genotype を一

致させた母子感染予防の推奨は根拠を見出せなかった。

索引用語：B 型肝炎，遺伝子型，ワクチン

文献：1) Cassidy A, Mossman S, Olivieri A, et al. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10: 1709—1715
 2) WHO. Emergencies preparedness, response. Hepatitis B. Surveillance and control. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index4.html#vaccines>
 3) Tregnaghi M, Ussher J, Baudagna AM, et al. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 15: 35—40
 4) Chen TW. *Clin Exp Vaccine Res* 2013; 2: 76—82
 5) Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. *N Engl J Med* 2011; 364: 236—247

本論文内容に関連する著者の利益相反：

乾あやの (MSD (株)), 藤澤知雄 (MSD (株))

英文要旨

Effectiveness of genotype C-derived hepatitis B vaccine in preventing perinatal transmission in children born to hepatitis B virus carrier mothers infected with genotype A

Haruki Komatsu^{1)*}, Kentaro Iwasawa²⁾,
Ayano Inui²⁾, Tomoyuki Tsunoda²⁾, Shuichiro Umetsu²⁾,
Tsuyoshi Sogo²⁾, Tomoo Fujisawa²⁾

It is unclear if genotype C-derived hepatitis B (HB) vaccine can prevent perinatal hepatitis B virus (HBV) infection caused by genotype A. The effectiveness of genotype C-derived HB vaccine in preventing perinatal transmission was retrospectively evaluated in children born to HBV carrier mothers infected with genotype A. Three children were enrolled in this study. All of the children received prophylactic treatment with hepatitis B immune globulin and a series of three-shot genotype C-derived HB vaccine after birth. All of them were positive for serum anti-HBs and negative for serum HBsAg one month after the 3rd shot of HB vaccine. In conclusion, genotype C-derived HB vaccine is effective in the prevention of perinatal transmission caused by genotype A.

Key words: hepatitis B virus, genotype, vaccine

Kanzo 2015; 56: 675—677

1) Department of Pediatrics, Toho University Medical Center Sakura Hospital

2) Department of Pediatric Hepatology and Gastroenterology, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital

*Corresponding author: haruki-komatsu@chive.ocn.ne.jp