<短 報>

B 型肝炎母子感染予防成功例における
不顕性 B 型肝炎ウイルス感染に関する検討高野 智子^{1)*} 田尻 仁¹⁾ 恵谷 ゆり²⁾ 三善 陽子³⁾

緒言：B 型肝炎 (HB) ワクチンの定期接種化が決定され、今後は啓発活動などにより高い接種率を得ることと HB ワクチンの長期効果が課題となると考えられる。性感染の一つでもある B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染を乳児期のワクチン接種で成人期まで予防可能か、成人前の追加接種の必要性がないかを検討する必要がある。今回、HB ワクチンの長期効果を検討するために、母子感染予防後 HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体陽性が得られた成功例における HBs 抗体価の推移、追加ワクチン接種頻度、及び HBc 抗体の推移から不顕性 HBV 感染の発生頻度を検討した。

対象・方法：関連 2 施設において 1990 年から 2012 年に B 型肝炎母子感染予防処置を行い 24 カ月以上経過観察した 105 例を対象とした。HBIG は母親の HBeAg 陽性例では出生時と生後 2 カ月、母親の HBeAg 陰性例では出生時のみ投与し、HB ワクチンは生後 2, 3, 5 カ月に接種した。HB ワクチンはゲノタイプ C 由来組み換えワクチンを用いた。ワクチン 3 回終了後は原則として生後 6-7 カ月、その後は 6-18 カ月ごとに HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の測定を行った。最終観察月齢の中央値は 62 カ月 (24-228 カ月) であった。HB ワクチンの初期反応は 3 回接種後のピーク HBs 抗体価により 3 群に分けた；低反応群 10 以上 300 mIU/ml 未満、中反応群 300 以上 1000 mIU/ml 未満、高反応群 1000 mIU/ml 以上とした。HBs 抗体が 10 mIU/ml 未満になった場合は追加ワクチンを接種した。児の経過中 HBs 抗原陰性で母からの移行抗体が陰性化後に HBc 抗体が再陽性化したものを不顕性 HBV 感染例、HBs 抗原及び HBc 抗体陰性で HBs 抗体が 100 mIU/ml 以上上昇したものを

を natural booster 例とした。この研究は大阪府立急性期・総合医療センター倫理委員会の承認を得て行われた。

結果：検討した 105 例に HBs 抗原陽性例はなく、観察期間中にトランスアミナーゼ上昇を認めた例もなかった。HB ワクチンに対する初期反応は低反応群 47 例 (45%)、中反応群 31 例 (30%)、高反応群 27 例 (25%) であった (Table 1)。特に低値の HBs 抗体 100 mIU/ml 未満は 17 例 (16%) で、HBs 抗体価 10 mIU/ml 未満の無反応例はいなかった。低反応群では 28 例 (60%) で追加ワクチン接種が行われており、中反応群 8 例 (26%) や高反応群 4 例 (15%) に比べ有意に多かった (各 $p=0.005$, $p<0.001$)。複数回追加ワクチン接種例も低反応群で有意に多かった (各 $p=0.001$, $p<0.001$)。不顕性 HBV 感染例は低反応群で 4 例、中反応群で 1 例認めたが、高反応群では認めなかった。低反応群に natural booster を 2 例認めた。1 例は HBs 抗体が 12 カ月時の 17 mIU/ml から 24 カ月時の $1000<\text{mIU/ml}$ に、他 1 例は 24 カ月時の 24 mIU/ml から 30 カ月時の 284 mIU/ml に自然に上昇した。

不顕性 HBV 感染は全症例の 4% であったが、母の HBe 抗原陽性例に限ると 25 例中 4 例 (16%) を占めていた。不顕性 HBV 感染 5 例の特徴を Table 2 にまとめた。HBc 抗体陽性の確認月齢の中央値は 84 カ月 (24-146 カ月)、女児 4 例、母の HBe 抗原陽性 4 例、HB ワクチン低反応 4 例、追加ワクチン接種 3 例であった。HBc 抗体陰性例と比較すると、母の HBe 抗原陽性例の割合が不顕性 HBV 感染例で有意に高かった ($p=0.011$)。HB ワクチンに対する初期反応は不顕性 HBV 感染例で低いという傾向はあったが、有意差は認められなかった。

1) 大阪府立急性期・総合医療センター小児科
2) 大阪府立母子保健総合医療センター消化器内分科
3) 大阪大学医学部付属病院小児科

*Corresponding author: takano@gh.opho.jp

<受付日2016年3月15日><採択日2016年7月27日>

考察：HB 母子感染予防成功の 105 例において HB ワクチン追加接種が 40 例に行われており、低反応群で追加接種の比率が高かった。HB ワクチン後のピーク HBs 抗体価 100 mIU/ml 未満例では有意に HBV 感染の頻度

Table 1 Initial response to HBV vaccine and booster vaccination

	Magnitude of response			P value * _a vs * _b	P value * _a vs * _c
	Low * _a (n = 47)	Moderate * _b (n = 31)	High * _c (n = 27)		
Initial response to three doses of HBV vaccine (mIU/ml)	171 (10-272)	604 (313-983)	1000 (1000-3148)	NA	NA
Sex (male:female)	12:35	9:22	9:18	0.797	0.594
Year of birth	1990-2012	1991-2012	1993-2007	NA	NA
Duration of Follow-up (month)	93 (24-220)	56 (24-228)	59 (24-120)	0.021	0.034
HBeAg-positive mother	14 (30%)	7 (23%)	4 (15%)	0.605	0.172
Any booster dose	28 (60%)	8 (26%)	4 (15%)	0.005	<0.001
Multiple booster doses	16 (34%)	1 (3%)	0 (0%)	0.001	<0.001
Latent HBV infection	4	1	0	0.643	0.290
Natural booster	2	0	0	0.515	0.530

NA: not applicable

Table 2 Comparison between children with positive HBc antibody and those with negative HBc antibody after HBV vaccination

	HBc antibody positive (n = 5)	HBc antibody negative (n = 100)	P value
Sex	1:4	29:71	1.000
Year of birth	1990-2003	1990-2012	NA
Follow-up period (month)	170 (61-204)	61 (24-228)	0.090
HBeAg-positive mother	4	21	0.011
Magnitude of response (Low/Moderate/High)	4/1/0	43/30/27	0.085
HBs Ab titer at last visit (mIU/ml)	18 (6-474)	86 (0-1000)	0.155
Any booster dose	3	37	0.367
Mean number of booster (dose/person)	1	0.65	0.349

が多いことが報告されており¹⁾, 低反応群では追加接種の必要性が高いと考えられる。乳児期にHBワクチン定期接種をうけた台湾の大学生843人において未感染HBs抗体陰性例は62.3%と報告されている²⁾。CDCなど標準的ガイドラインではHBs抗体が低下しても免疫記憶によりキャリア化や発症は免れることから、一般集団での追加接種は不要とされている。しかし、我々のデータからは、感染リスクが高い環境の場合HBs抗体低下に伴い不顕性感染のリスクがあると考えられた。

今回、HBs抗原陽性の感染例は認めなかったが、不顕性HBV感染は4.7%、natural booster例は1.9%認めた。ワクチン接種後のHBc抗体陽性による不顕性HBV感染の頻度は、ガンビアの1099例中9.3%¹⁾、タイの137例中4.3%³⁾、台湾の843例中4.1%²⁾と報告されており、我々の4.7%は他の地域と似た頻度であった。近年、ワクチン接種後のHBVDNA検出によるOccult HBV感染

の頻度が報告され、222例中64%⁴⁾、75例中28%⁵⁾とHBc抗体陽性による不顕性HBV感染よりも高い頻度であり、Occult HBV感染は我々の検討よりも高い可能性が考えられる。不顕性HBV感染発生と関係する因子として、HBワクチンに対する初期反応には有意差を認めず、母のHBe抗原陽性例の比率が不顕性HBV感染では有意に高かった。B型肝炎の母から出生した乳児へのHBワクチン接種例で母のHBe抗原陽性49例中12.2%で不顕性HBV感染が発生し、HBe抗原陰性88例では認めなかったという報告³⁾や、HBワクチン接種例のOccult HBV感染では非感染例に比べ母のHBe抗原陽性とHBe抗体陰性の比率が高いという報告⁴⁾がある。HBウイルス量の多いキャリアが同居者など身近にいる場合は不顕性HBV感染の発生頻度が高いと考えられ、定期的受診を勧める必要がある。

結論 : HB ワクチンに対する低反応例や HBe 抗原陽性の同居者がいる場合は、HB ワクチン接種後も定期的受診を勧め、不顕性感染を防ぎ、将来の再活性化のリスクを無くすために、HBs 抗体低下時は追加ワクチン接種をすることが望ましいと考える。

索引用語 : B 型肝炎, 母子感染予防,
不顕性 B 型肝炎ウイルス感染

文献 : 1) van der Sande MA, Waight P, Mendy M, et al. *J Infect Dis* 2006; 193: 1528—1535 2) Su FH, Cheng SH, Li CY, et al. *Vaccine* 2007; 25: 8085—8090 3) Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, et al. *J Viral Hepat* 2011; 18: 369—375 4) Pande C, Sarin SK, Patra S, et al. *J Viral Hepat* 2013; 20: 801—810 5) Shahmoradi S, Yahyapour Y, Mahmoodi M, et al. *J Hepatol* 2012; 57: 515—521

本論文内容に関連する著者の利益相反 : なし

英文要旨

Latent hepatitis B virus infection among children who were successfully protected from perinatal HBV infection via HBV carrier mothers

Tomoko Takano^{1)*}, Hitoshi Tajiri¹⁾,
Yuri Etani²⁾, Yoko Miyoshi³⁾

To clarify the long-term protective effect of hepatitis B (HB) vaccine, initial response to HBV vaccine, frequency of booster vaccine (when HBsAb decreased below 10 mIU/ml), and incidence of latent HBV infection (defined by the isolated seroconversion of HBcAb) was evaluated in 105 children who were successfully protected from perinatal HBV infection via HBV carrier mothers. Forty children received booster vaccination and a group of low responders received booster vaccination more frequently than those of moderate and high responders. Latent HBV infection was found in five children (4.7%). Latent HBV infection was more frequently found in children born to HBeAg positive mothers than HBeAg negative mothers. A regular follow-up may be mandatory in children who showed low response to initial vaccination in the infancy and those born to HBeAg positive mothers.

Key words:

hepatitis B,
prevention of mother-to-child transmission,
latent hepatitis B virus infection

Kanzo 2016; 57: 554—556

- 1) Department of Pediatrics, Osaka General Medical Center
- 2) Department of Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Endocrinology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
- 3) Department of Pediatrics, Osaka University Hospital

*Corresponding author: takano@gh.opho.jp