

主論文の要旨

**Causes of vertical transmission of hepatitis B virus
under the at-risk prevention strategy in Japan**

日本でのリスクのある対象へのワクチン接種戦略において
B型肝炎ウイルスが垂直感染した原因

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
発育・加齢医学講座 小児科学分野

(指導：小島 勢二 教授)

鳥居 ゆか

【諸言】

B型肝炎は世界的にも頻度が高い疾患であり、現在2億4千万人の人が慢性B型肝炎に罹患し、毎年60万人もの人がB型肝炎に関連して亡くなっていると推計されている。B型肝炎ウイルスは遺伝子配列によりA-Jの10種類のゲノタイプに分類され、さらにサブゲノタイプへと分類される。日本において慢性B型肝炎患者のほとんどがゲノタイプBとゲノタイプCであり、成人以降の感染が慢性化するのは稀と考えられてきた。サブゲノタイプAeは成人以降の感染でも高頻度に慢性化するという報告がある。近年日本において急性B型肝炎の原因としてサブゲノタイプAeの頻度が増え、都市部を中心に広がっており、全体の急性B型肝炎の罹患数も減少傾向とはいえない。

1980年代以降HBVに対する予防対策が世界で広まった。多くの国は全員にワクチン接種をするユニバーサル接種戦略を採用したが、日本を含む一部の国では感染のリスクが高い個人への接種に焦点を当てたアットリスク接種戦略を採用した。日本のワクチン対策は垂直感染予防に重点を置いており、HBVキャリア児を減少させることに成功した。しかし、このアットリスク接種戦略はHBVを撲滅するには不十分であると考えられる。しかも、上記に示したとおり、HBV感染の疫学は近年変わりつつある。そこで我々は日本のアットリスク接種戦略のピットフォールを明らかにするため、現行の対策が開始された以降に出生したHBV垂直感染例について解析した。

【対象と方法】

1.症例

17名が1998年から2010年の間に垂直感染によるHBVキャリアの診断にて名古屋大学を受診していた。全ての症例は母子感染対策が開始された1986年以降に出生していた。症例の内訳は男児9例、女児8例で診察時の年齢は 9.5 ± 5.0 歳(3-21歳)だった。全ての症例は日本で出生していた。日本のプロトコールでは出生時と生後2カ月に高力価抗HBs抗原ヒト免疫グロブリンを投与しHBVワクチンを生後2、3、5カ月時に投与する。ガイドラインに従い児の血液検査でHBs抗原が陽性になった時点で予防対策は中止された。

研究デザインと目的は名古屋大学の倫理委員会にて承認され、登録の時前に全ての患者または保護者からインフォームド・コンセントを得た。

2.系統的遺伝解析

17名のうち10名でHBVのサブゲノタイプを分類する統計的遺伝解析が先述の手法どおり行われた。簡潔に述べると、HBVのDNAは末梢血から分離されpreSとポリメラーゼ領域の直接シーケンス法を行った。系統樹図作成にはNeighbor-joining法が使用された。

【結果】

症例の詳細を表1に示す。17例中5例は出生時の臍帯血にてHBV感染が証明された。さらに5例は感染対策プロトコールの途中、または終了後にHBV感染した(予

防失敗例)。2例は出生時の HBs 抗原が不明であり（出生前感染または予防失敗例）に分類された。3例は保護者の過誤から適切な予防処置がなされなかった（未遂行例）。残りの2例は母子感染対策事業の適応外であり、予防処置がなされていなかった（症例3と症例10）。

母の HBV の血清学的検査の結果について1例は不明であったが14例は母体 HBs 抗原が陽性で、残りの2例で母体 HBs 抗原が陰性だった（症例3と症例10）。この2例は妊娠初期のスクリーニングで HBs 抗原が陰性だったが出産直後に急性肝炎を発症していた。症例3は2005年に出生した女児で、生後2カ月のときに母が急性 B 型肝炎の診断を受けた。その際児に症状はなく、理学的所見は正常だった。しかしながら、検査所見ではトランスアミナーゼの上昇を認め、血清学的検査では HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性、HBs 抗体陰性だった。感染経路を確認するため両親の病歴を聴取したところ、父が妊娠後期に急性肝炎にて入院していたことが判明した。そのため、父から妊娠中の母に感染し、結果垂直感染が生じたと考えられた。

系統的遺伝解析が行われた10例のうち、9例はゲノタイプ C（サブゲノタイプ C2/Ce）で、1例、症例3はゲノタイプ A（サブゲノタイプ A2/Ae）と判明した。母からの検体の系統的遺伝解析は行われなかった。

【考察】

今回の研究で1例のサブゲノタイプ Ae による垂直感染が示された。これまでのサブゲノタイプ Ae による HBV キャリアの症例の報告は日本では分子学的解析で父子感染が証明された1例のみである。小林らの報告では日本ではゲノタイプ A による急性肝炎の増加に伴い2001年以降慢性 B 型肝炎の数は漸増傾向にある。サブゲノタイプ Ae による急性感染は高頻度に慢性感染に移行するため、日本における HBV ゲノタイプの分布の変化が垂直感染の疫学に与える影響について検討していく必要がある。

日本で HBV 母子感染対策が開始されて20年以上経過している。この感染対策による予防効果は93.5%である。今回の研究では胎内感染例5例、感染対策プロトコールの途中、または終了後に HBV 感染した5例、胎内感染あるいは予防対策プロトコール途中の感染例2例の計12例は、高力価抗 HBs 抗原ヒト免疫グロブリンと HBV ワクチン投与によっても防ぐことができなかったと考えられた。母体のウイルス量とエスケープミュータントが垂直感染におけるワクチン失敗例の危険因子として報告されている。しかし、これらの因子について今回われわれは解析していない。ワクチン失敗例のもう一つの要因としてワクチンの効果が現れる前に高力価抗 HBs 抗原ヒト免疫グロブリンによる受動免疫が減弱してしまったために水平感染が生じた可能性が考えられる。17例中3例では保護者の過誤により予防策が遂行されていなかった。アットリスク接種戦略においてこれらの問題を防ぐことは難しい。小松らは母子感染対策開始以降における小児での HBV 感染例の感染経路について報告している。それによると57例中37例(65%)は HBV キャリアの母から出生している一方で20例(35%)は HBs 抗原陰性の母から出生しており、そのうち14例は父が HBV キャリア、2例は同

胞が HBV キャリアで 4 例は HBV キャリアの家族はいなかった。もうひとつの問題は HBs 抗原陰性の母からによる垂直感染である。我々は妊娠時のスクリーニング後、出産直前に HBV の急性感染を起こした母から出生した症例を 2 例経験した。このような感染経路は以前から報告されていたものの、アットリスク接種戦略の予防失敗例の要因としては周知されていなかった。性的活動性の高い年代で急性 B 型肝炎が増えていることから、現行のワクチン制度ではこのようなケースが増加すると考えられる。

【結論】

今回の研究はアットリスク接種戦略のピットフォールを明瞭に示しており、特に接種対象を特定する難しさが指摘された。ユニバーサル接種戦略が採用されたらこのような妊婦やそのパートナーの HBV 感染は回避できるのでこのような垂直感染も防ぐことができるかもしれない。また全員がワクチン接種を受ければ家族内の水平感染も防ぐことができるであろう。それだけでなく、HBV は性行為感染症であり、妊娠中にも感染しうることを妊婦とパートナーに周知していくことが重要である。