

# B型肝炎キャリア母体児の B型肝炎感染予防に関する検討

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二赤十字病院新生児科

真野尚道 有賀ひらり 横山岳彦 田中太平

## 概要

国内のB型肝炎母子感染予防のワクチンフェイラーに対する調査は少ない。本研究では母子感染予防の現状を調査する目的でアンケート調査を行った。一次調査回答率は142分娩施設中42%、1578小児科標榜施設中26%で、回答のあった施設での出生数162,161人から愛知県内出生数の51%と推測された。二次調査はワクチンの遅延・漏れ、母子、ワクチンフェイラーがあった30施設に送付し、回答率は90%だった。母子感染予感染例防を受けた児は552例で、接種漏れは14例認めた。二次調査を送付した施設も含め33.3%の施設で2回以上抗体価が測定されていた。3例に母子感染を認め、母体のウイルス量は多かった。プライマリーワクチンフェイラーは5例認められたが、いずれもワクチンの追加接種で抗体価は上昇した。今回の調査を通じて、フォローアップ指針の作成が望まれ、追加接種・検査に対する保険診療制度上の問題点も指摘された。

## 目的

我が国におけるB型肝炎ウイルス(HBV)の感染率は約0.2%であり<sup>1)</sup>、出生時ないし乳幼児期に感染すると9割以上の症例は持続感染に移行する。そのうち9割は若年時に非活動性キャリアとなるが、残り1割は慢性肝炎の状態が続き、年率2%で肝硬変へと移行し、肝細胞癌、肝不全の原因となる<sup>2-4)</sup>。そのため、出生時における母子感染予防が重要である。1985年のB型肝炎ウイルス母子感染防止事業開始以来母子感染によるキャリア化率は1985年が0.26%だった所、1995年には0.024%と低下しているが<sup>5)</sup>、HBe抗原陽性母体からの出生児は予防処置を行っても5%はキャリア化すると言われている<sup>6)</sup>。本邦においては、B型肝炎キャリア母体児のワクチンフェイラー(B型肝炎ワクチンを3回接種しても抗体が上昇しなかった症例)に対する調査はあまり行われておらず、その詳細について、検討する必要があると考えられた。本研究ではB型肝炎キャリア母体から出生した児への感染防御状況を調査し、実際の接種状況や感染率、接種過誤を調査し、ワクチンフェイラー、ワクチンの遂行の実態を把握することで、母子感染を最小化することに役立てることを目的とした。

## 方法

2020年10月に、愛知県周産期医療協議会および東海Neoforumの協力のもと、愛知県内で分娩取り扱い施設及び小児科標榜施設を対象としてアンケート調査を行った。本研究に参加する施設(愛知県内の分娩施設、小児科標榜施設)において2014年1月から2019年12月までに分娩したB型肝炎キャリア母体とその児を対象とした。アンケート調査は一次調査票として分娩施設用(表1)と小児科施設用(表2)を発送し、回答のあった施設のうち、該当事項(①ワクチンの遅延・漏れ②母子感染③ワクチンフェイラー)があった施設には二次調査(表3)を発送した。なお倫理審査は名古屋第二赤十字病院の治験臨床研究審査委員会の承認を得ている(承認番号1439)。

## 表1 分娩取り扱い施設用一次調査票

平素より大変お世話になっております。

B型肝炎母子感染予防に関するアンケート調査ご協力のお願いです。

本邦において、B型肝炎の予防について大規模調査や、ワクチンフェイラー（B型肝炎ワクチンを3回接種しても抗体が上昇しなかった症例）、接種過誤についての詳細な調査はあまり行われておらず、実際の児への接種状況や感染率、接種過誤の原因等の状況は明らかになっていません。本調査は愛知県において2014年～2019年に出生した児を対象とし、貴重なB型肝炎予防の実態データを調査し、ワクチンフェイラー、接種過誤の実態を把握、原因分析し、母子感染の最小化を目的とするものです。該当症例がある場合は、二次調査票をお送りしますので、お忙しいところ大変恐縮ですが、ご協力いただけると幸いです。なお、本調査票につきましては、2020年11月末までにご返送いただきますよう、よろしくお願いいたします。

記載者 施設名 職種（産婦人科・小児科）  
お名前

① 貴院の施設についてお伺いいたします。当てはまる方に○をご記入をお願いします。

貴院は 産科クリニック・病院 / 小児科併設の病院

② 貴院での2014年1月～2019年12月における出生数をお伺いします。 \_\_\_\_\_例

③ 貴院で2014年1月～2019年12月に出生したB型肝炎キャリア母体から出生した児の人数をお伺いします。

B型肝炎キャリア母体から出生した児の人数 \_\_\_\_\_例

④ 2014年1月～2019年12月において出生したB型肝炎キャリア母体児のうち、B型肝炎に対するγグロブリンとワクチンの投与が生後12時間以後になった例、その後のワクチンの接種漏れ（忘れていた、回数不足、拒否など）、遅延の数をお伺いします。該当がなければ0例とご記入ください。

接種の遅延 \_\_\_\_\_例

接種漏れ \_\_\_\_\_例

⑤ 1ヶ月以降のフォローアップはどこで行っていますでしょうか？当てはまる箇所に○をご記入をお願いします。

自院産科 / 自院小児科 / 他院小児科へ紹介

⑥ 2014年1月～2019年12月において出生したB型肝炎キャリア母体児のうち、HBs抗体が上昇しなかったワクチンフェイラーの人数をお教え下さい。

HBs抗体が上昇しなかった人数 (<10mIU/ml) \_\_\_\_\_例

⑦ 2014年1月～2019年12月において出生したB型肝炎キャリア母体児のうち、HBワクチンを4回以上投与した人数をお教え下さい。

HBワクチンを4回以上投与した人数 \_\_\_\_\_例

⑧ 2014年1月～2019年12月において出生したB型肝炎母体児のうち、母子感染を起こした児の数をお伺いします。

母子感染を起こした人数 \_\_\_\_\_例

⑨ 設問⑥で自院産科あるいは自院小児科とお答えいただいた施設に伺います。

自施設でフォローしている場合、B型肝炎キャリア母体児のHB抗体を何歳までフォローアップされているかをお伺いします。□のいずれかを選んでお答え下さい。

□ 3回目のワクチン終了後の抗体価確認まで

□ 抗体価が上昇していても原則として \_\_\_\_\_歳までフォローアップをしている

□ 抗体価が低い時のみフォローアップを延長している

HBs抗体価 ( ) \_\_\_\_\_歳

⑩ B型肝炎母子感染予防に関するご意見

## 表2 小児科標榜施設用一次調査票

平素より大変お世話になっております。

B型肝炎母子感染予防に関するアンケート調査ご協力のお願いです。

本邦において、B型肝炎の予防について大規模調査や、ワクチンフェイラー（B型肝炎ワクチンを3回接種しても抗体が上昇しなかった症例）、接種過誤についての詳細な調査はあまり行われておらず、実際の子への接種状況や感染率、接種過誤の原因等の状況は明らかになっていません。本調査は愛知県において2014年～2019年に出生した児を対象とし、貴重なB型肝炎予防の実態データを調査し、ワクチンフェイラー、接種過誤の実態を把握、原因分析し、母子感染の最小化を目的とするものです。該当症例がある場合は、二次調査票をお送りしますので、お忙しいところ大変恐縮ですが、ご協力いただけると幸いです。なお、本調査票につきましては、2020年11月末までにご返送いただきますよう、よろしくお願いいたします。

記載者 施設名 職種（小児科・その他 科）  
お名前

- ① 貴院で2014年1月～2019年12月に出生したB型肝炎キャリア母体から出生した児のうち、B型肝炎ワクチンの投与を行った人数をお伺いします。

B型肝炎キャリア母体から出生した児（B型肝炎ワクチン投与例） 人数        例

- ② 2014年1月～2019年12月において出生したB型肝炎キャリア母体児のうち、B型肝炎に対するワクチンの接種漏れ（忘れていた、回数不足、拒否など）、遅延の数をお伺いします。該当がなければ0例とご記入ください。

接種の遅延        例

接種漏れ        例

- ③ 2014年1月～2019年12月において出生したB型肝炎キャリア母体児のうち、HBs抗体が上昇しなかった人数をお教え下さい。

HBs抗体が上昇しなかった人数（<10mIU/ml）        例

- ④ 2014年1月～2019年12月において出生したB型肝炎キャリア母体児のうち、HBワクチンを4回以上投与した人数をお教え下さい。

HBワクチンを4回以上投与した人数        例

- ⑤ 2014年1月～2019年12月において出生したB型肝炎キャリア母体児のうち、母子感染を起こした児の数をお伺いします。

母子感染を起こした人数        例

- ⑥ B型肝炎キャリア母体児のHB抗体を何歳までフォローアップされているかをお伺いします。□のいずれかを選んでお答え下さい。

3回目のワクチン終了後の抗体価確認まで

抗体価が上昇していても原則として        歳までフォローアップをしている

抗体価が低い時のみフォローアップを延長している

HBs抗体価（        ）        歳

- ⑦ B型肝炎母子感染予防に関するご意見

### 表3-1 二次調査票

平素より大変お世話になっております。

B 型肝炎母子感染予防に関するアンケート一次調査にご協力いただき、ありがとうございました。今回は、B 型肝炎母子感染予防に関する二次調査のご協力をお願いします。

一次調査にご協力頂いた施設のうち、予防措置の遅れや不足、ワクチンフェイラー（B 型肝炎ワクチンを 3 回接種しても抗体が上昇しなかった症例）、母子感染が存在した施設を対象としております。

お忙しいところ大変恐縮ですが、本調査票につきましては、2021 年 1 月末までにご返送いただきますよう、よろしくお願いいたします。

記載者 施設名 \_\_\_\_\_ 職種（産婦人科・小児科）

お名前 \_\_\_\_\_

1. HBV ワクチン・HBIG 接種遅れ、接種不足のあった症例がある場合、接種した時期とその理由、児の初回 HBs 抗体価とその測定法（CLIA 等）及び検査した月齢をご記入下さい。

摂取漏れ、遅れを来した症例	HBIGの投与時期	HBワクチンの投与時期	接種遅れ、漏れの理由	児の初回HBs抗体価測定法 検査した月齢
	1 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	2 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	3 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	4 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	5 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	6 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	7 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	8 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	9 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月
	10 生後12h以内/12-72h/72h以後	生後 月、 月、 月		mIU/mL 測定法（ ）月

表3-2 二次調査票

2. 母子感染が成立した症例がある場合、その分娩様式、妊娠高血圧症候群の有無（重症度と分類もご記入ください。）、母体 HBe 抗原陽性の有無、母体 HBV の RT-PCR 値、その他母子感染の原因となり得る事項（絨毛膜羊膜炎、前期破水など）、児の初回 HBs 抗体価とその検査法（CLIA 等）及び検査した月齢をご記入下さい。

HB感染を来した症例	分娩様式	妊娠高血圧症候群の有無	母体HBe抗原 (+/-)	母体HBVのRT-PCR値	その他感染の原因となり得る特記事項	児の初回HBs抗体価測定法検査した月齢
1	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
2	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
3	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
4	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
5	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
6	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
7	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
8	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
9	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月
10	経膣分娩/帝王切開	妊娠高血圧症候群 (なし・軽症・重症) (妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、子癇、加重型妊娠高血圧腎症)	(+/-)	未検査/ IU/mL		mIU/m 測定法 ( <sup>L</sup> ) 月

表3-3 二次調査票

3. ワクチンフェイラー（児の HBs 抗体<10mIU/mL (CLIA)）症例があった場合、重症 複合免疫不全症スクリーニングの結果、HB ワクチンの追加接種時期と2回目以後の HBs 抗体とその測定法および時期、ワクチンフェイラーの原因となりうる事項（ワクチン接種 不足等）についてご記入ください。

ワクチンフェイラーを来した 症例	出生時の重症複合免疫不全症・ボンベ病スクリーニング検査	追加 4回目 月齢	5回目 月齢	6回目 月齢	2回目以後のHBs 抗体 測定法		ワクチンフェイラーの原因 となりうる特記事項
					月齢	月齢	
1	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
2	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
3	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
4	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
5	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
6	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
7	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
8	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
9	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	
10	検査済み（結果 未検査・不明	月	月	月	mIU/mL 測定法（ ）月	mIU/mL （ ） 月	

## 結果

一次調査回答率は分娩施設で142施設中60施設(42%)、小児科標榜施設1578施設中410施設(26%)であった。二次調査回答率は30施設中27施設(90%)であった。調査期間における県内出生数は317,605人であったが<sup>7)</sup>、回答のあった施設での出生数は162,161人(51%)であった。回答のあった施設でのB型肝炎キャリア母体児に対するB型肝炎ワクチンの投与は552例であった。一次調査結果では、分娩取り扱い施設での母体B型肝炎キャリア率は162,161人中353人(0.22%)であった。B型肝炎ワクチンが投与された552例のうち、接種遅延が16例(2.9%)、接種漏れが14例(2.5%)、初回免疫で抗体が上昇しなかった例(プライマリーワクチンフェイラー)が5例(0.9%)、HBワクチンを4回以上接種した例が25例(4.5%)、母子感染例が3例(0.54%)であった。B型肝炎キャリア母体児のフォローアップ期間については、初回の抗体検査までで終了としているのが56施設、1歳までが3施設、2歳までが2施設、3歳までが14施設、5歳までが2施設、6歳までが1施設、7歳までが1施設、15歳までが1施設、抗体価が低い時のみフォローしていた施設が4施設で、回答のあった84施設中の28施設(33.3%)では2回以上抗体価が測定されていた(図1)。二次調査結果では、接種の遅延・漏れの内訳として院内ルール更新の遅れによる生後12時間以降に投与が9例、医療者側の過誤による遅延が3例(夜間出生1例、予約忘れ2例)、児の状態不良(痙攣)で接種不能で遅延が1例、患者が新型コロナウイルスの影響で海外から帰国できず遅延が1例、患者が来院しなかった例が14例(全例6か月の際のワクチン接種のタイミングでの未接種)であった(図2)。フォローされている中では接種遅延によるワクチンフェイラーや母子感染例はいなかった。二次調査のうち母子感染例は3例存在し、いずれも母体HBe抗原は陽性で、real time-PCR値(IU/mL)は2例で測定されており、それぞれ8.9 Log IU/mL、9.0 Log IU/mL以上、1例は未測定で、分娩方法は帝王切開が2例と経膈分娩が1例であった。それらの児の初回HBs抗体は1例が0.4 IU/mL、残り2例は0 mIU/mLとともに抗体価は上昇しておらず、HBs抗原が陽性となっていた。二次調査では3回のワクチン接種で抗体価が上昇しなかった症例は8例あったが、母子感染3例を除いたプライマリーワクチンフェイラーは5例で、そのうち追加接種を1回行われた症例が2例、3回行われた症例が3例であった。いずれの症例も追加接種によってHBs抗体価は上昇した。また一度上昇したHBs抗体価が、フォローアップによって10 mIU/mL近くまで低下した症例が2例、10 mIU/mL未満まで低下したセカンドリーワクチンフェイラーが6例(1.1%)認められた。



## 自由記載

自由記載では以下の回答が得られた。

### 1) フォローアップ体制について

フォロー期間や、抗体陰転化時の対応についての明確な指針を求める意見や母子感染予防でワクチン接種した児の抗体の推移や追加接種の必要性について一般小児科医へ周知してほしいという旨の意見が寄せられた。また、今回のアンケートでフォローアップの中断率が予想以上に多く、行政と協力してフォローアップしていくべきという意見も寄せられた。

### 2) 費用負担について

外国籍のB型肝炎キャリア母体から出生した児のワクチン接種を出産した大学病院からの依頼で行ったが、小児外来診察料の届出をしているため接種料や検査料も算定できなかった例があるため、患者さんの希望で紹介される際は、事前に相談してもらうようなシステムにしてほしいという意見や、抗体価を3歳までフォローしていると保険の審査にひっかかりコメントを求められるため、抗体フォローと保険診療の関係性を明確にしてほしいといった意見も寄せられた。また、2017年4月以前に出生した児と成人、特に小児にも、HBVワクチンを無料で接種できるようにすべきという意見が寄せられた。

### 3) 母子感染予防への認識について、その他

母親自身が母子感染した症例でも、母が無症状の場合はリスクへの関心が全くないので困るという意見や、母子手帳にHBV母子感染フォローアップ必要児であると明記して欲しいといった意見、内科、小児科でHBVワクチンを接種することも多いと思われるため、母がB型肝炎キャリアである場合のフォローアップの方法を一般内科、小児科にも周知する必要があるという意見が寄せられた。

図1 各施設におけるフォローアップ期間

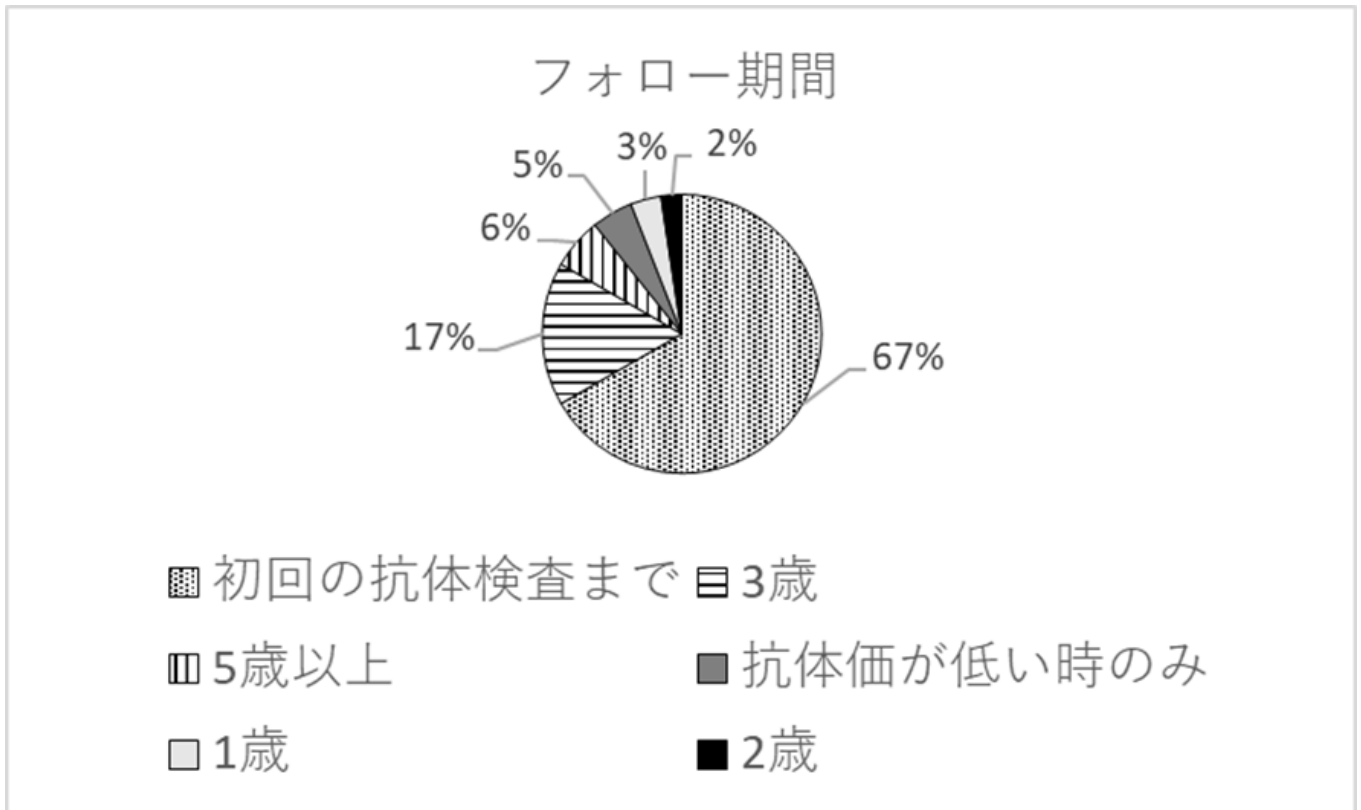
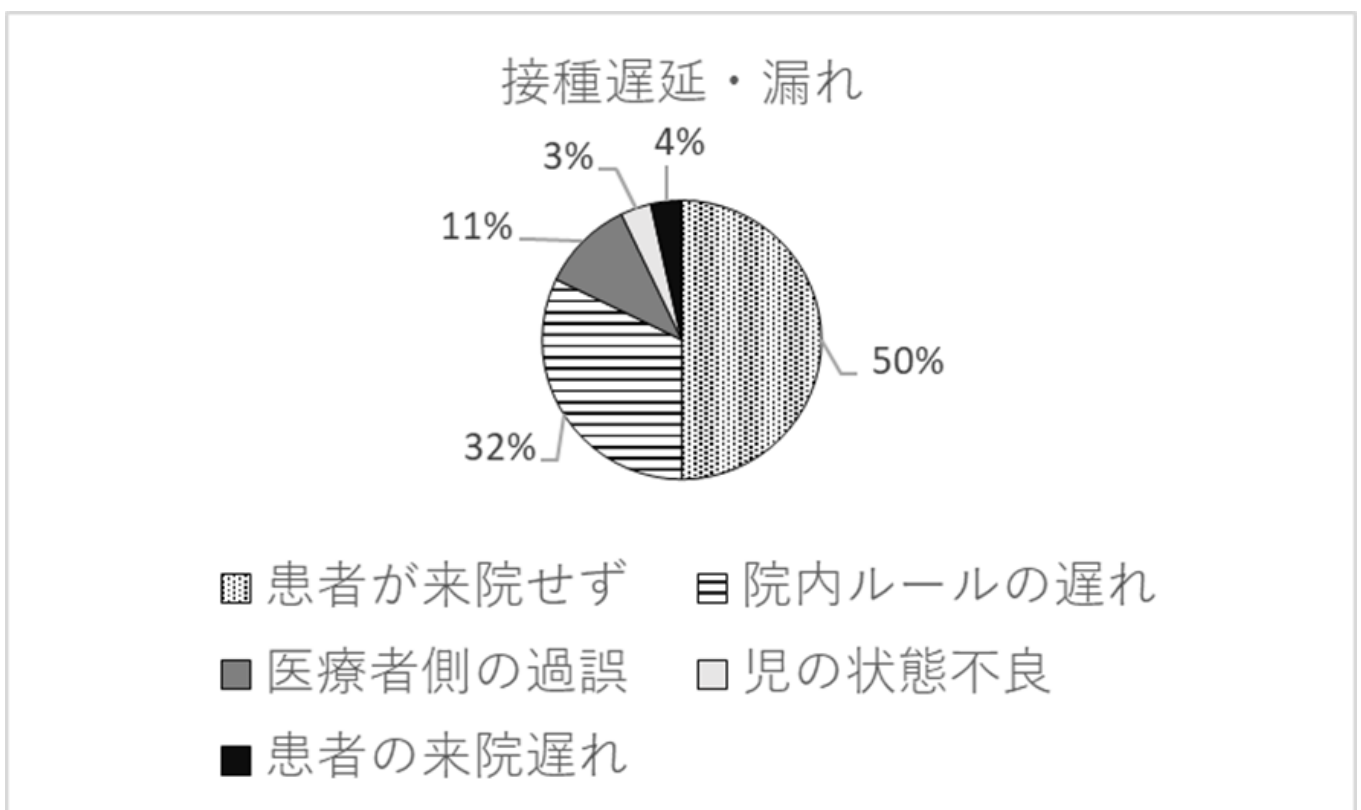


図2 接種遅延・遅れの原因



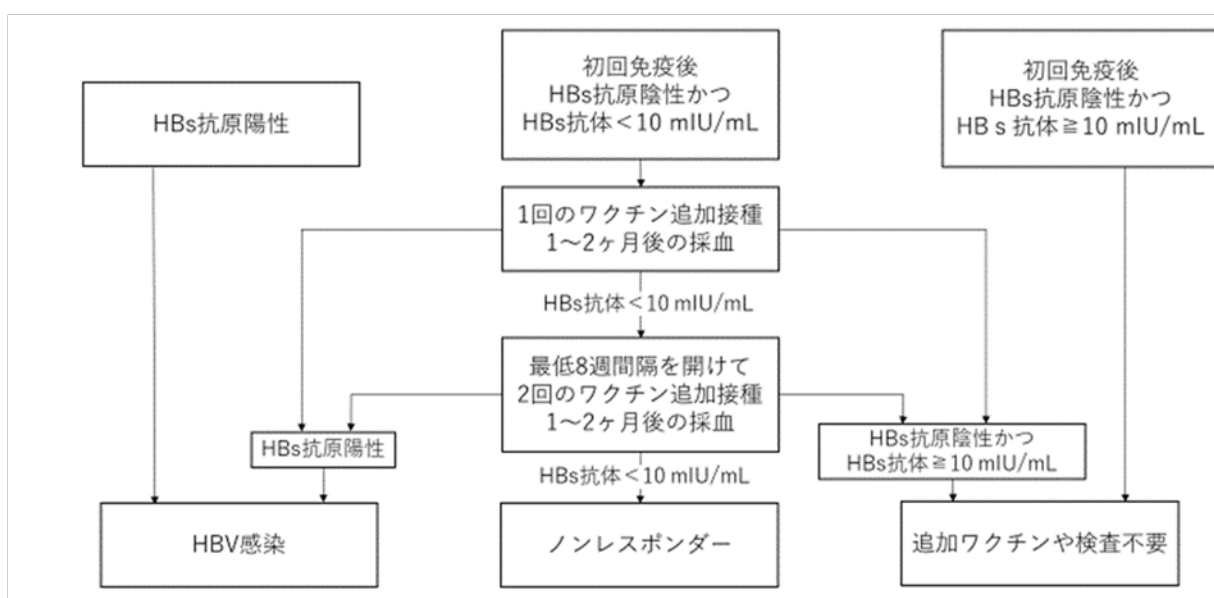
## 考察

本調査は期間内に愛知県内で出生した317,605例のうち51% (162,161例) をカバーし、B型肝炎キャリア母体率 (0.22%) も全国統計と一致していたことから、愛知県内のB型肝炎キャリア母体児の状況をほぼ反映していると考えられた。これは2015年に愛知県で行われた調査結果とも類似した結果であった<sup>8)</sup>。他院でHBワクチンを受けている可能性もあるが、一次調査によれば、HBワクチン接種漏れとなっている事例が14例認められた。その原因については、生後1か月と6か月にあたる2回目と3回目の接種間隔が長く空いていることでフォローが中断してしまったためと推測される。Schillieらの報告によると3回未満のワクチン接種は母子感染リスクを優位に上昇させるため<sup>9)</sup>、3回目のワクチン接種を漏れなく接種するための取り組みが必要と考えられる。具体的には、B型肝炎キャリア母体に対する個別のワクチンスケジュールの提供と啓蒙、3回のワクチン投与で抗体が上昇しない場合は追加接種が必要という情報提供、受診忘れに対応するための予約システムなどが考えられる。また、一次調査でワクチンを4回以上接種した事例が25例あったが、これはプライマリーワクチンフェイラー5例以外にも2000g未満の児への接種が含まれていたと思われる。出生体重2000g未満の低出生体重児にはHBワクチンに対する免疫応答の未熟性から3回のHBワクチンでは母子感染予防に十分な抗体価が得られないことが明らかになっているため<sup>10,11)</sup>、出生時、生後1か月、6か月時の接種以外に、現時点では添付文書に記載はなく保険適応はないが、生後2か月時の接種を加えた計4回の接種が医学上必要と日本小児科学会でも提言されている。

HBV母子感染を生じさせるリスク因子として、母体のウイルス量高値 (母体HBe抗原陽性あるいはHBV-DNA定量高値) の影響が大きいと報告されている<sup>12)</sup>。Stevensらによると母子感染予防が行われない場合、HBe抗原陽性の母親から生まれた乳児の85~90%、HBe抗原陰性の母親から生まれた乳児の32%に母子感染が生じていた<sup>13)</sup>。一方、適切な予防接種を行った症例でも、HBe抗原陽性母体から出生した場合3.4%に母子感染が生じ、HBe抗原陰性例では0.04%に発生したという報告がある<sup>14)</sup>。本調査においてHBV母子感染を起こした3症例のうち全例が母体HBe抗原陽性で、そのうち判明している2例においては母体のウイルス量はHBV real time-PCR 6.0 Log IU/mL以上と高値だった。この3例では、妊娠中に抗ウイルス剤を投与されていなかったが、母体のHBVのウイルス量が多い場合 (HBV real time-PCR  $2 \times 10^5$  IU/mL以上)、妊娠中に抗ウイルス剤を投与すると母子感染率を低下させることができるという報告もある<sup>15-18)</sup>。ウイルス量以外の母子感染リスク因子となりうるものとして、前期破水や経膈分娩の関与も議論されているが、一定の結論には至っておらず、Society for Maternal-Fetal Medicineでは母子感染予防のためのルーティンでの帝王切開は不要としている<sup>19)</sup>。羊水穿刺についてはHBV母子感染のリスクを上昇させないとKoらは報告している<sup>20)</sup>。本調査では母子感染が生じた3症例のうち2例が帝王切開で出生しており、うち1例では前期破水を合併していた。本調査において、HBワクチンを投与しても抗体価が上昇しないプライマリーワクチンフェイラーが5例 (0.9%) 認められた。Tanらの報告ではワクチンフェイラーは3.9%に生じていたが、いずれの症例も追加接種で全例が10 mIU/mLを超える抗体価を獲得し、70%以上が4歳以後も抗体価を維持していた<sup>21)</sup>。本調査で見つかったワクチンフェイラー5例いずれも追加接種で抗体価が上昇したことから、ワクチンフェイラーであっても追加接種を適切に行うことで必ず抗体価が獲得できる可能性は高く、漏れのないフォローアップが重要と考えられた。

本調査によって母児感染予防対象児のフォローアップ体制が施設毎によって異なることが明らかとなり、一度上昇した抗体価が減少するセカンダリーワクチンフェイラーも6例と少なからず存在していることが判明した。HBs抗体が低下した後で水平感染を起こす場合もあるため10歳までフォローした方がいいという論文もあり、抗体価をいつまで、どのレベルまで維持した方がいいのか、国内における明確な指針はない。HBs抗体をいつまでフォローすべきか、HBs抗体が陰性化した時の対応など明確な指針がないため、施設毎でバラバラの対応になっていた。米国疾病管理予防センターの勧告では一度10 mIU/mLを超えるHBs抗体価を獲得すれば、HBVに対する防御は可能で、その後のワクチン追加投与や検査は不要としている<sup>22)</sup>。また同勧告ではワクチン投与後HBs抗体10 mIU/mL未満の群に対しては、ワクチン追加投与を一回行い、1-2ヶ月にHBs抗原とHBs抗体を測定する。そこでも抗体価が10 mIU/mLに満たない場合は、8週間隔をあけてワクチンを2回追加投与し、1-2か月後にHBs抗原とHBs抗体を測定する。そこでも抗体が獲得できなかった症例はノンレスポnderとして、HBVに暴露された場合に暴露後予防策を行うとしている（図3）。国内においても同様のガイドラインの作成が望まれる。また、フォローアップをしていく中で、HBs抗体検査、HBワクチンの追加など診療保険外になってしまう現在の保険診療制度上の問題点が指摘されており、フォローアップ制度の確立とそれにそった保険制度の確立が求められる。

図3 米国疾病管理予防センターの勧告



## 結論

母体のHBウイルス量が多い場合は母子感染を起こしてくるリスクが高いため、妊娠中にウイルス量を測定し、高ウイルス量の場合は抗ウイルス剤治療によって母体のウイルス量を減らすことが望まれる。HBワクチンを投与しても抗体価が上昇しないプライマリーワクチンフェイラーが認められ、HBs抗体価のフォローアップによって感度以下まで低下するセカンダリーワクチンフェイラーも1.1%あり、HBs抗体をいつまでフォローすべきか、HBs抗体が陰性化した時の対応など、B型肝炎母体キャリア母体児に対するフォローアップガイドラインの作成が必要と考えられた。また、HBs抗体検査のフォローアップ、HBワクチンの追加投与などについて、保険診療によるサポートも必要と思われた。

## 謝辞

アンケートにご協力下さった先生方ならびにご協力いただいた東海Neoforumに深く感謝申し上げます。

## 文献

- 1) 国立感染症研究所 : IASR Vol. 37 2016 : 149-151
- 2) Giovanna Fattovich, Flavia Bortolotti, Francesco Donato : Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008 Feb;48(2):335-52. doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.011.
- 3) Don Ganem, Alfred M Prince : Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2014 Mar 11;350(11):1118-29. doi: 10.1056/NEJMra031087.
- 4) Brian J McMahon Natural history of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2010 Aug;14(3):381-96. doi: 10.1016/j.cld.2010.05.007.
- 5) 白木和夫 : B型肝炎母子感染の追跡調査及び効果判定に関する研究報告書. 平成8年度厚生省心身障害研究1996 ;241-243
- 6) Shiraki K, Nagata I, Iizuka T, et al. : Mother-to-infant infection by hepatitis B virus and its prevention in Japan. *Intern Hepatology Comm.* 1996 ; 5 : 74-78.
- 7) 厚生労働省:愛知県人口動態調査. <https://www.pref.aichi.jp/soshiki/iryokeikaku/0000000364.html> 2014-2020
- 8) 川崎翔太: B型肝炎ウイルス母子感染予防の新方式は周知されているか?. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2016;第52巻3号 874-878.
- 9) Sarah Schillie, Tanja Walker, Steven Veselsky, et al. : Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics.* 2015 May;135(5):e1141-7. doi: 10.1542/peds.2014-3213. Epub 2015 Apr 20.
- 10) Saari TN. Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2003;112;193-198.
- 11) Mast EE, Harold S, Anthony E, et al. A Comprehensive Immunization Strategy to eliminate Hepatitis B Infection in the United States, Recommendation of the Advisory Committee on the Immunization Practice (ACIP) Part I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-16):1-31.
- 12) Zou H, Chen Y, Duan Z, et al.: Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *Viral Hepat.* 2012 Feb;19(2):e18-25. . doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x. Epub 2011 Aug 1.
- 13) Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA.* 1985;253(12):1740-5.
- 14) Kubo A, Shlager L, Marks AR, et al. : Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Ann Intern Med.* 2014 Jun;160(12):828-35. doi: 10.7326/M13-2529.
- 15) 杉浦時雄 : 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による B 型肝炎ウイルス母子感染予防. *肝臓* 2012 ;53巻 10号 610-614.
- 16) Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, et al. : Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):319-33. doi: 10.1002/hep.28302. Epub 2015 Nov 13.
- 17) Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. : Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med.* 2016 Jun;374(24):2324-34. doi: 10.1056/NEJMoa1508660.
- 18) Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al. : Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology.* 2015 Aug;62(2):375-86. doi: 10.1002/hep.27837.
- 19) Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) : #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan;214(1):6-14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100. Epub 2015 Oct 8.
- 20) Ko TM, Tseng LH, Chang MH, et al. : Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection. *Arch Gynecol Obstet.* 1994;255(1):25-30. doi: 10.1007/BF02390671.
- 21) Tan KL, Goh KT, Oon CJ, et al. : Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *JAMA.* 1994 Mar;271(11):859-61.
- 22) Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. : Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67:1. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1.