

愛知県周産期医療協議会
調査研究事業報告書

高ウイルス量の HBV キャリア妊婦に対する
母子感染予防のための核酸アナログ投与

平成 31 年度 研究報告書

研究代表者 岩田欧介

令和 2 年 3 月

研究構成員

研究代表者	岩田欧介	名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野	准教授
共同研究者	伊藤孝一	名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野	助教
共同研究者	戸川貴夫	名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野	助教

I. 研究要旨

母子感染による B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染は、現在も重要な課題である。高ウイルス量の HBV キャリア妊婦から出生する児に対しては、B 型肝炎免疫グロブリン (HBIG) と B 型肝炎ワクチンを組み合わせた感染予防処置だけでは確実に母子感染を防ぐことはできない。海外では、高ウイルス量の HBV キャリア妊婦に対し、母子感染のリスクを減らすための核酸アナログ投与が推奨されている。国内では母子感染予防を目的とする母体治療の報告は少ない。本研究の目的は高ウイルス量の HBV キャリア妊婦への核酸アナログ投与の効果と安全性を検討することである。

対象は HBe 抗原陽性の高ウイルス量 HBV キャリア妊婦 (HBV DNA >6.0 log copies/ml)。妊娠 22-32 週から分娩後 1-2 ヶ月後まで核酸アナログ (ラミブジン; LAM 100mg/日またはテノホビル・ジソプロキシシルフマル酸塩; TDF 300mg/日) を投与した。出生児に対して、標準的な母子感染予防処置 (出生直後に HBIG 投与と HB ワクチン接種、生後 1、6 カ月時に HB ワクチン接種) を実施し、1 歳時に血清中 HBs 抗原・HBs 抗体を測定し、HBV 感染の有無を確認した。

対象妊婦は 14 例 (LAM 投与 3 例、TDF 投与 11 例)。HBV genotype C 12 例、B 1 例、分類不能 1 例。治療前の HBV DNA は全例で >8 log copies/ml。分娩時の HBV DNA の中央値は 4.6 (3.2-6.7) log copies/ml。胎児死亡および、先天奇形・先天異常を含め児の合併症はみられなかった。出生児全例で HBV 非感染 (1 歳時 HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性) が確認された。

高ウイルス量の HBV キャリア妊婦への核酸アナログ投与は母子感染予防に有効かつ安全である。

II. 背景・目的

小児において HBV 感染の感染ルートは母子感染が最も重要である。本邦では、HBV キャリア妊婦から出生した児に対して HBIG と HBV ワクチンを組み合わせた感染予防処置が実施され、母子感染例は減少している。しかし、感染予防処置を完遂しても母子感染が成立する例が約 5% 程度存在する。特に、高ウイルス量の HBV キャリア妊婦では、母子感染のリスクが高いことが示されている。近年、高ウイルス量 HBV キャリア妊婦への母子感染予防を目的とする核酸アナログ投与の有効性・安全性を示すエビデンスが蓄積されてきている。欧州肝臓学会、米国肝臓学会は、高ウイルス量の HBV キャリア妊婦に対し、母子感染のリスクを減らすために TDF の投与を推奨している。

我々は、2012 年に HBV 母子感染予防を目的に妊婦へ LAM を投与した症例を国内で初めて報告し、その後は TDF の有用性を報告してきた (杉浦時雄, 他. 肝臓. 2012, 大江雅美子, 他. 日周産期・新生児会誌. 2016, Wakano Y et al. J

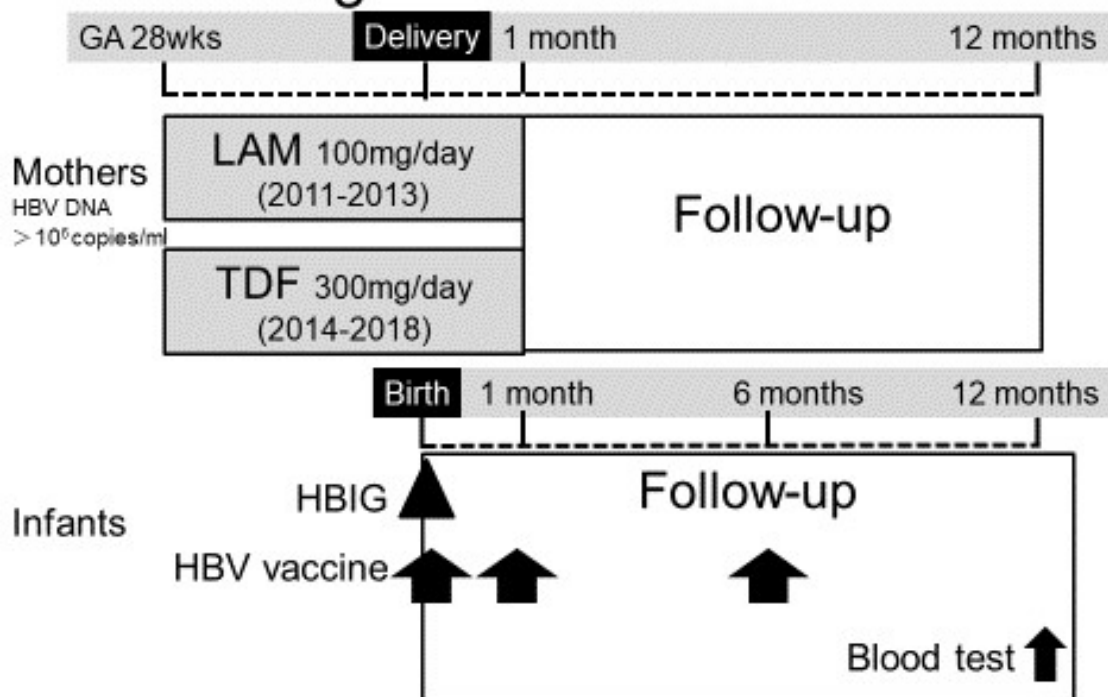
Obstet Gynaecol Res. 2018)。しかし、国内では母体治療の有用性は十分に浸透していない。

今回、高ウイルス量の HBV キャリア妊婦への核酸アナログ投与の効果と安全性を検証するため、多施設共同研究を実施した。

Ⅲ. 対象と方法

対象は、2011年から2018年に名古屋市立大学病院、大阪府立急性期・総合医療センター、大阪大学医学部附属病院、順天堂大学医学部附属病院において、治療を希望された HBe 抗原陽性の高ウイルス量 HBV キャリア妊婦 (HBV DNA >6.0 log copies/ml)。妊娠 22 週-32 週から分娩後 1-2 ヶ月後まで核酸アナログ (2011~2013 年は LAM 100 mg/日、2014~2018 年は TDF 300mg/日) を投与した。母体血中の各種血清マーカーと HBV DNA を経時的に測定した。出生児に対して、標準的な母子感染予防処置 (HB グロブリン投与と HB ワクチン接種) を実施し、1 歳時に血清中 HBs 抗原・HBs 抗体を測定した (図)。対象者には口頭と書面で説明し、書面による同意を得た。当院および各施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

図 Protocol of antiviral prophylaxis against HBV MTCT



LAM; Lamivudine

TDF; Tenofovir disoproxil fumarate

IV. 結果

対象妊婦は14例。LAM投与3例、TDF投与11例。HBV genotype C 12例、B 1例、分類不能1例。治療前のHBV DNAは全例で $>8 \log \text{copies/ml}$ (表1)。分娩時のHBV DNAの中央値は4.6 (3.2-6.7) $\log \text{copies/ml}$ 。核酸アナログ中止後、一過性の肝障害が2例にみられた。胎児死亡および、先天奇形・先天異常を含め合併症はみられなかった。出生児全例でHBV非感染(1歳時 HBs抗原陰性、HBs抗体陽性)が確認された(表2)。

表1 HBVキャリア妊婦の背景

	LMV (n=3)	TDF (n=11)	Total (n=14)
年齢	33 (31-33)	33 (27-37)	33 (27-37)
治療開始時の妊娠週数	32 (28-32)	30 (22-32)	30 (22-32)
HBV DNA-log copies/ml	9 (9.0-9.1)	9 (8.4-9.1)	9 (8.4-9.1)
ALT-U/l	14 (8-17)	13 (7-32)	14 (7-32)
HBV genotype (B/C)	0/3	1/9	1/12

Values are presented as median (range).

LMV:Lamivudine,TDF:Tenofovir

表2 抗ウイルス療法を行ったHBVキャリア妊婦とその児の結果

	LMV (n=3)	TDF (n=11)	Total (n=14)
母体の結果			
分娩時のHBV DNA-log copies/ml	6.3 (5.7-6.7)	4.6 (3.2-4.9)	4.6 (3.2-6.7)
分娩様式			
帝王切開	0 (0)	2 (18)	2 (14)
経膈分娩	3 (100)	9 (82)	12 (86)
分娩後の一過性ALT上昇	0 (0)	2 (18)	2 (14)
児の結果			
胎児死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
先天奇形・先天異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HBV感染(1歳時のHBsAg陽性)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Values are presented as median (range) or n (%).

V. 考案

高ウイルス量の HBV キャリア妊婦は母子感染のハイリスクであることが知られており、特に血清中 HBV DNA 6 log copies/ml 以上がハイリスクとされる。本研究では高ウイルス量の HBV キャリア妊婦 14 例に対し妊娠後期に核酸アナログ (LAM または TDF) を投与した。全例で分娩時の HBV DNA は治療開始時より減少し、母子感染予防に成功した。特に TDF 投与群では全例で HBV DNA 5 log copies/ml 未満に減少していた。

LAM と TDF は経口の核酸アナログ製剤で、HBV がコードする逆転写酵素を特異的に阻害することで、HBV の複製過程を抑制する。TDF は消化管からの吸収効率を高めたプロドラッグであり、加水分解などで代謝されテノホビル (TFV) に変換されることで、薬効を発揮する。TDF は 2014 年から国内臨床使用されており、本研究でも 2014 年以降は TDF を使用した。ラミブジンは耐性ウイルス出現頻度が高い一方、TDF は、長期投与においても耐性ウイルスが極めて出現しにくいことが示されている。現在の国内外の B 型肝炎治療のガイドラインでは、TDF が第一選択薬に位置づけられている。TDF はヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染症治療薬としても使用され、HIV 感染妊婦に対しては母子感染予防を目的に TDF を含む治療レジメンが推奨されている。HIV 高浸淫国では HIV 非感染妊婦に対する暴露前予防薬としても TDF が使用されている。米国食品医薬品局 (FDA) の薬剤胎児危険度分類基準において、LAM を含めた他の核酸アナログ製剤は危険性を否定することができないとされるカテゴリー C であるが、TDF はヒトにおける胎児への危険性の証拠はないとされるカテゴリー B とされ、胎児への安全性が比較的高いと評価されている。本研究では、LAM または TDF が投与された妊婦とその胎児に明らかな副作用を認めなかった。

欧州肝臓学会、米国肝臓学会は、各々の最新のガイドラインにおいて、高ウイルス量 (HBV DNA >200,000 IU/mL =>6 log copies/mL) の HBV キャリア妊婦に対し、母子感染のリスクを減らすために妊娠後期 (28 週以降) の TDF 投与を推奨している。一方、日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン第 3 版」(2017 年 8 月改訂) では、妊娠中の B 型慢性肝炎の治療薬として、TDF が第一選択であると記載があるが、母子感染予防を目的とする治療に関する記載は無い。また、日本産科婦人科学会の「産婦人科診療ガイドライン-2017 年」では、母子感染予防を目的とする TDF 投与の有益性を示す海外の報告と国内の臨床研究の紹介にとどまっている。本邦でも HBV キャリア妊婦に対する治療ガイドラインの作成が待たれる。

VI. 結論

高ウイルス量の HBV キャリア妊婦への核酸アナログ投与は母子感染予防に有効かつ安全である。

VII. 研究発表

学会発表

伊藤孝一、戸川貴夫、田中靖人、高野智子、田尻仁、三善陽子、杉浦時雄. 高ウイルス量の HBV キャリア妊婦に対する母子感染予防のための核酸アナログ治療. 2019. 5. 30 第 55 回日本肝臓学会総会 東京