

論文の内容の要旨

氏名：西 村 光 司

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：我が国の B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の効果に関する多施設共同臨床研究

【背景】我が国では 1985 年から B 型肝炎母子感染予防処置が導入され、生後 2、3、5 か月で HB ワクチン接種、出生直後と生後 2 か月で抗 HB ヒト免疫グロブリン (HBIG) を投与するスケジュールが行われてきた (旧方式)。旧方式は高い母子感染予防効果を示してきたが、複雑な接種スケジュールから漏れてしまうドロップアウト症例が報告された。この問題を受けて 2013 年から生後 0、1、6 か月に HB ワクチン接種、出生直後のみ HBIG 投与をする新方式に変更された。新方式の母子感染予防処置を行った児において、旧方式同様に HBs 抗体獲得について実臨床で検証した先行研究はない。本研究では新方式の母子感染予防処置を行った児が、旧方式同様に HBs 抗体を獲得できるか、新方式で母子感染予防できるかを多施設共同研究で検証することである。また現在遺伝子型 C 由来ワクチンに加えて、A 由来ワクチンが広く使用されておりこれら 2 種類のワクチンの効果に違いがあるかも検討した。【方法】研究参加 6 施設において、2008 年から 2017 年に HBs 抗原陽性妊婦から出生した児 264 例が旧方式または新方式の予防処置が行われ、同意が得られなかった 4 例、転居および母国へ帰国してその後の追跡が困難となった 38 例を除外し、222 例を対象とした。①概要として母体は妊娠中の HBs 抗原陽性割合、HBs 抗原定量、HBs 抗体獲得割合、HBs 抗体定量、HBe 抗原陽性割合、HBe 抗原定量、HBe 抗体陽性割合、HBV-DNA 定量を、児は出生体重、在胎週数、男児を新旧方式別で比較した。②母子感染予防処置を完遂した後に HBs 抗原検査と HBs 抗体検査を実施し、その月齢、HBs 抗原陽性割合、HBs 抗体獲得割合を新旧方式別で比較した。③出生体重が 2,000g 以上と 2,000g 未満の児では、新方式ではワクチン接種回数が異なるため、各々の出生体重群での HBs 抗体獲得割合を調査した。④低出生体重児は免疫が未熟で抗体獲得が安定しないとされる 2,000g 未満を除外し、2,000g 以上を対象とし、新旧方式で HBs 抗体価を未反応群 (<10 mIU/mL)、低反応群 (10-299 mIU/mL)、中反応群 (300-999 mIU/mL)、高反応群 ($\geq 1,000$ mIU/mL) に分け、その割合を比較した。⑤HB ワクチンの種類別の HBs 抗体獲得割合を調査した。⑥生後 1 か月以内に HBs 抗原陽性例を対象にし、母子感染予防処置を完遂した後の HBs 抗原と HBs 抗体価を比較した。統計学的解析は、2 群間比較 Fisher 正確確率検定、Wilcoxon 検定、多群間比較に χ^2 乗検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上の場合に HBs 抗体獲得とした。【結果】対象の概要において全ての項目で有意差はなかった。母子感染予防処置を完遂した後の児の HBs 抗原陽性割合は旧方式 0%、新方式 2%、児の HBs 抗体獲得割合は旧方式 100%、新方式 98% でもに有意差はなかった (各々 $p=0.87$ 、 $p=0.87$)。その内出生体重が 2,000g 以上の児の HBs 抗体獲得割合において有意差はなく、2,000g 未満では旧方式 2 例、新方式 4 例が母子感染予防処置を完遂し、6/6 例で HBs 抗体を獲得していた (100%)。出生体重が 2,000g 未満の 6 例を除外した 216 例を対象とし、児の HBs 抗体価を 4 群に分類し検討した。未反応群、低反応群、中反応群、高反応群における新旧方式別の割合に有意差はなかった ($p=0.45$)。旧方式は全例が C 由来ワクチンのみを接種していた (以下 C 由来ワクチン接種群) (100%)。新方式は C 由来ワクチン接種群、C 由来ワクチンと A 由来ワクチンの混合接種 (以下混合接種群)、A 由来ワクチンのみを接種 (以下 A 由来ワクチン接種群) しており、3 群に分類した。C 由来ワクチン接種群の児の HBs 抗体獲得割合は旧方式 100%、新方式 100% で、有意差はなかった。新方式の HB ワクチン種類別の児の HBs 抗体獲得割合は、C 由来ワクチン接種群 100%、混合接種群 78%、A 由来ワクチン接種群 100% で 3 群間で有意差はなかった ($p=0.36$)。出生時、児に HBs 抗原検査を実施した 31 例 (旧方式 19 例、新方式 12 例) のうち陽性だったのは、5 例 (旧方式 1 例、新方式 4 例) だった。結果的に新方式で母子感染予防処置を完遂した後に児の HBs 抗原陽性だった 2 例は、出生時 HBs 抗原を測定していなかった。母体情報のうち、母体の HBs 抗原は全例陽性で (100%)、母体の HBs 抗原定量は全例 2,000 IU/mL 以上だった。母体の HBe 抗原は 5 例中 3 例 (60%) で陽性で、母体の HBe 抗原定量の中央値は 10.6 C.O.I だった。母体の HBV-DNA 定量の中央値は 5.4 Log copies/mL だった。5 例は全例日齢 0 で、児は HBs 抗原陽性だった (中央値 : 0.148 IU/mL)。母子感染予防処置を完遂した後に全例の児が HBs 抗原陰性を確認し、HBs 抗体を獲得していた (中央値 : 296 mIU/mL)。【結論】 B 型肝炎ウイルス母子感染予防処置の新方式は、旧方式

と同等の HBs 抗体を獲得することができた。胎内で完全に感染が成立しない限り、HBs 抗原陽性であっても、母子感染予防処置を完遂することにより、母子感染を予防することができうる。遺伝子型 C 由来、A 由来の 2 種類の異なるワクチンの効果に母子感染予防率や抗体価の獲得した割合に違いはなかった。