

HBVの母児間感染に関する臨床疫学的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8747

HBV の母児間感染に関する臨床疫学的研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任岡田 晃教授)

国立金沢病院産婦人科 (部長高邑昌輔博士)

松 田 稔

(昭和53年10月30日受付)

本研究の要旨は、昭和51年第30回北陸医学会総会、昭和51年第31回国立病院療養所総合医学会、昭和52年第5回日本産婦人科学会北陸連合地方部会、昭和52年第32回国立病院療養所総合医学会で発表した。

いわゆる血清肝炎の原因としてウイルスが考えられ、1940年以來そのウイルスを見い出そうと多くの研究者達の努力が積み重ねられて来た。このウイルス発見の契機となったのはBlumbergの実験である。すなわち1965年、Blumberg¹⁾がオーストラリア原住民の血清に、特殊な抗原の存在することを発見し、この血清と頻りに輸血を受けた血友病患者の血清とを作用させると特殊な沈降線を作ることを示した。この反応する抗原をオーストラリア原住民の名をとってオーストラリア抗原 (Au 抗原) と名付けた。その後Blumbergはこのオーストラリア抗原を肝炎患者の血清中に見い出し、また prince²⁾、Okochi ら³⁾によってもオーストラリア抗原と肝炎との関係が確かめられ、これによりB型肝炎ウイルスの解明が急激に進展したのである。このオーストラリア抗原は1973年WHOによりHB抗原と命名された。HB抗原陽性者の1部は感染源となるほか、その個体自身も将来慢性肝炎、肝硬変、肝癌、へと移行することが知られており、疫学上重要な問題となっている。

さて大林⁴⁾、中村ら⁵⁾の家族性肝疾患多発家系についての研究、また中嶋ら⁶⁾のHB抗原陽性肝疾患多発家系の調査により、このウイルスの家族内感染様式として母親から児へのHBウイルスの伝播が問題となり疫学上新たな課題が提起され、一方産科領域における母児間感染も大きくクローズアップされて来たのである。すなわち母親が臨床全く無症状のHB抗原キャリアーの場合でも、また母親が妊娠中 (特に妊娠後半期)

に急性B型肝炎に罹患した場合のいずれでもHBウイルスの母児間感染^{7)~12)}が起りうる可能性は十分考えられる。

特に児の免疫能の完成していない分娩前後のHBウイルスによる感染は児のhealthy carrier¹³⁾成立上で重要な鍵となることが考えられ産科領域としてもこの問題について十分な認識が必要である。究極的には母児間感染の予防であるが、それにはまず感染経路の実態から究明しなければならない。そこでHB抗原陽性妊婦およびその出生児を追跡し、その感染率、感染媒体、感染経路などについて検索を行ない予防法について考察した。

対象および検査方法

I. 対象

1975年9月より国立金沢病院産婦人科を受診した妊婦全員に外来ルーチン検査としてHBs抗原の検査を行っており、1977年6月迄に分娩の終了したものは1562例である。このうちHBs抗原陽性妊婦は50例であった。この50例のうち追跡可能であったものは31例であり、主としてこの31例を研究対象とした。

II. 検査方法

HBs抗原陽性妊婦50例に対し、原則として妊娠9ヵ月に肝機能検査、および唾液、尿、大便についてHBs、HBe抗原、抗体を検査し、産褥3日目には母親の血液、母乳中のHBs、HBe抗原、抗体を、児に対しては出生日を第1日として第3日に血液のHBs抗原、抗体を検

The Clinico-epidemiological Study of HBV Transmission in Mother-Infant Pairs.
Minoru Matuda, Department of Public Health (Director : Prof. A. Okada), School of Medicine, Kanazawa University and Department of Obstetrics and Gynecology (Chief : Dr. S. Takamura), National Kanazawa Hospital.

査し、そして産後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月目に母児の血液中のHBs, HBe 抗原, 抗体の検査を行なった。なお母児間感染の成立した症例中3例には subtype の検査も行なった。

母のHBs 抗原の検出には R-PHA 法(自治医科大学 Au 研究グループ¹⁴⁾) および RIA 法(オーストリア II-125, ダイナポット社)を用い、HBs 抗体の検出には PHA 法(自治医科大学 Au 研究グループ¹⁴⁾) および RIA 法(オーサブ, ダイナポット社)を使用した。なお HBe 抗原, HBe 抗体の検出には Au グループ¹⁵⁾(自治医科大学, 東京都臨床医学総合研究所)の方法を用いた。唾液, 尿, 母乳, 大便中の HBs 抗原の検出には RIA 法を用い、HBe 抗原検出には Au グループ¹⁵⁾の方法を用いた。また児の HBs 抗原検出には R-PHA 法, HBs 抗体検出には PHA 法を使用した。

1. R-PHA (Reversed passive Hemagglutination) 法¹⁴⁾ と PHA (passive Hemagglutination) 法¹⁴⁾

1) 試薬

i) 稀釈用緩衝液および血球, 吸収抗体, 吸収抗原液
調整用緩衝液: NRS-PBS Buffer (normal rabbit serum-phosphate butter saline) を使用。

ii) 感作血球 (R-PHA cell, PHA cell): グルタルアルデヒド固定, タンニン酸処理, 抗体あるいは抗原感作羊血球 (R-PHA cell = HBs 特異抗体家兎 γ -グロブリン結合血球, PHA cell = HBs 抗原結合血球) を Butter にて 1% 血球浮遊液として使用した。

iii) 確認試験用吸収用抗体液および吸収用抗原液。HBs subtype adr 対 adw 比 1:1 に混合され, マイクロタイター法にて $2^9 \sim 2^{10}$ 倍陽性力価を有する抗体液 (R-PHA 法) あるいは抗原液 (PHA 法) を使用。その調整には NRS-PBS Butter を用いた。

iv) コントロール血清: 定量測定の精度管理の為に標準抗原液, 標準抗体液をおおのその都度使用した。

2) 方法

V-plate を用い, $25\mu\text{l}$ のドロPPER, およびマイクロタイターを使用し, マイクロタイター法にて測定した。

スクリーニングテストを行い, 陽性となった Sample について確認試験を必ず行い, 同時に定量測定も以下に行なった。

i) スクリーニングテスト

Butter にて検体の倍々稀釈 ($25\mu\text{l}$) 系列を作成, R-PHA 法では $2^4, 2^5$ 倍, PHA 法では $2^3, 2^4$ 倍に等量 ($25\mu\text{l}$) の血液浮遊液を添加し, 2点測定とした。

血球液添加後, 振盪混和, 室温 1 時間反応, 凝集像を観察し, R-PHA 2^4 倍, PHA 2^3 倍をもって陽性とした。

ii) 確認試験および定量試験

スクリーニングされた検体につき, 確認試験と定量測定を以下の如く同時に行なった。1 検体につき, Butter 稀釈系列と, 吸収用抗体液 (R-PHA 法) (PHA 法は抗原液) 稀釈系列の 2 系列を $2^2 \sim 2^{13}$ 倍まで作成し, 37°C 1 時間 incubation して吸収反応を行なう。その後, R-PHA は 2^4 倍から, PHA は 2^3 倍以降におおのこの血球浮遊液を加え, 室温 1 時間反応させ, 凝集像を判読した。吸収用系列と Butter 系列との間に 2 管以上の差を認めたものを陽性とし, Butter 稀釈系列において凝集像の認められる最終稀釈倍数をもって titer とした。

2. RIA 法 (Radioimmunoassay)

1) 試薬

HBs 抗原検出にはオーストリア II-125 (ダイナポット社), HBs 抗体検出にはオーサブ (ダイナポット社) キットを使用した。これらのキットはいずれも, ビーズ玉を支持体とする固相法 (solid phase) であり, HBs 抗原が抗原決定基を複数に持ち, 複数の抗体と反応出来る性質を利用した反応である。抗原検出 (オーストリア II-125) では, ビーズ玉に coating してある抗体と sample 中の HBs 抗原を反応させ (第 1 反応), 洗浄後 ^{125}I ラベル HBs 抗体を反応させて (第 2 反応), 抗体-抗原-抗体複合物をビーズ玉で形成させる方法, Sandwich Method である。 ^{125}I を γ -シンチレーションカウンターで測定することによって, HBs 抗原の存在とその半定量的観察が可能である。HBs 抗体検出用オーサブでは, HBs 抗原 coating ビーズ玉と sample (HBs 抗体) の第 1 反応に次いで, ^{125}I -HBs 抗原を反応 (第 2 反応) させて, ^{125}I をカウントする。

2) 反応条件

使用説明書に従い, 1 部変法で行なった。各ビーズ玉と sample (0.2 ml) を小試験管内で, 室温 overnight 反応 (第 1 反応), 水にて 3 回洗浄後, ^{125}I -HBs 抗体 (オーストリア II-125) あるいは ^{125}I -HBs 抗原 (オーサブ) 液を添加し室温 5 時間にて第 2 反応させ, 3 回洗浄後カウントを測定した。Negative control のカウント数平均 $\times 2.1$ を cutoff 値とし, 判定基準とした。

3. HBe 抗原・抗体系

[方法]

真弓忠ら¹⁵⁾ Au グループの方法に従い二元免疫拡散

法 (micro-Ouchterlony) により行なった。すなわち、NaCl (5.8g), EDTA 2 Na (7.4g), NaN_3 (1.0g), Dextran T 500 (20.0g), トリスアミノメタン (1.2g), ポリエチレングリコール 6000 (20g), H_2O で 1000 ml とし、4N. NaOH で pH7.6 に調整した Buffer に Agarose を 0.9% になるよう加え、加温溶解後ガラス板上に厚さ 1.5mm のアガロール平板を作製。この平板に径 2.5mm の穴を 2mm 間隔であけ、1 検体につき 2 穴使用。検体毎に必ず HBe 抗原、HBe 抗体 standard を置き Line の確認を行い、判定した。

4. HBs 抗原の subtype, ポリメラーゼ活性は東京都臨床医学総合研究所 Au グループの協力による。

成 績

I. 国立金沢病院産婦人科にて分娩した妊婦 1562 名中、RIA 法で HBs 抗原陽性であったものは 50 名で、検出率 3.2% であった。この 50 名中 HBe 抗原陽性者は 10 名であり、HBe 抗体陽性者は 11 名であった。また HBs 抗原と HBs 抗体の共存例は 5 例であった。

HBs 抗原陽性 50 例の年齢構成、初経産別は表 1 の通りであり年齢は 20 ~ 32 才に分布し、初産 23 例、経産 27 例であった。

II. HBs 抗原陽性 50 例中追跡調査可能であった症例は 31 例である。追跡期間は 6 ~ 21 ヶ月であり、その間 10 例 (29.4%) の児に感染が成立した。(表 2)

III. 児に感染成立した 10 例はいずれも母親が HBe 抗原陽性の HBs 抗原陽性 carrier であり、HBe 抗原陽性例の 10 例すべてがその児に感染したことになる。またこの期間内に児の感染の起こらなかった症例は表 2 のように、HBe 抗原陰性で、HBe 抗体陰性の 10 例と、HBe 抗原陰性で、HBe 抗体陽性の 11 例とであり明らかに差が認められた。(P < 0.001)

IV. 児に感染成立した 10 症例について HBs 抗原陽性となった時期を検索してみると表 3 に示す通りである。

症例 1 と 2 は生後第 3 日の検査ですでに HBs 抗原

表 1. HBs 抗原陽性症例の年齢構成
(初産、経産別 50 症例)

年 令	初 産	経 産
20 ~ 25才	14 (5)	4 (1)
26 ~ 30才	8 (0)	20 (3)
31 ~ 35才	1 (0)	3 (1)

() は HBe 抗原陽性症例

陽性であり、症例 5 は生後 2 ヶ月目に、症例 3, 4, 6, 8, 9, 10, は 3 ヶ月目に、症例 7 は生後 7 ヶ月目に初めて再来し、この時行なった検査で HBs 抗原陽性となっている。また HBs 抗原の subtype の検索が可能であった 3 症例 (症例 1, 2, 3) はいずれも adr で母児間が一致していた。

V. 抗体 (HBs 抗体) を獲得した児は 3 例 (表 2) あった。この 3 例について検索してみると図 1 に示す通りである。

症例 1 は母親が HBs 抗原と HBs 抗体の共存例であり (但し HBe 抗原は陰性)、出生時児は RIA 法で抗体陽性 (抗体価 441/247), PHA 法で陰性というような極く微量の HBs 抗体を保有していたにすぎないのに、生後 2 ヶ月目で PHA 法で抗体価が 2^7 倍陽性となっている。

症例 2 は生後第 3 日に γ -グロブリン (ミドリ十字、筋注用、PHA 法で抗体価 $2^4 \sim 2^8$ 倍陽性の HBs 抗体を含有しているもの) を体重 1kg 当り 0.15 ml 投与した症例であり、生後 6 ヶ月目に抗体価が 2^7 倍陽性となった。

症例 3 は分娩前後に母親の HBs 抗原活性が自然低下した症例 (R-PHA 法にて抗原価 $2^7 \rightarrow \pm$) である。そして 6 ヶ月目に抗体価 2^8 倍陽性となった。

VI. HBs 抗原と HBs 抗体の共存例は 5 例あり、この 5 例の児について検討してみると表 4 の通りである。5 例の母親の抗体価はいずれも微量であり PHA 法では陰性で、RIA 法ではわずかに cutoff 値の 2 ~ 4 倍であった。臍帯血では 5 例とも同 titer で抗体が証明されたが、生後第 3 日の児に抗体の検出されたのは上述の 1 例であり、これも同 titer であった。

共存例中 HBe 抗原も陽性であった 2 症例では (表

表 2. 追跡可能であった症例 31 症例
(追跡期間 6 ~ 21 ヶ月)

	母		児	
	HBs 抗原陽性	HBs 抗原陰性	HBs 抗原陽性	HBs 抗体陽性
HBe 抗原 陽性	10	0	10	0
HBe 抗原 陰性 HBe 抗体 陰性	10	0	0	3
HBe 抗原 陰性 HBe 抗体 陽性	11	0	0	0

表3 HBe 抗原陽性例の追跡調査 (10症例)

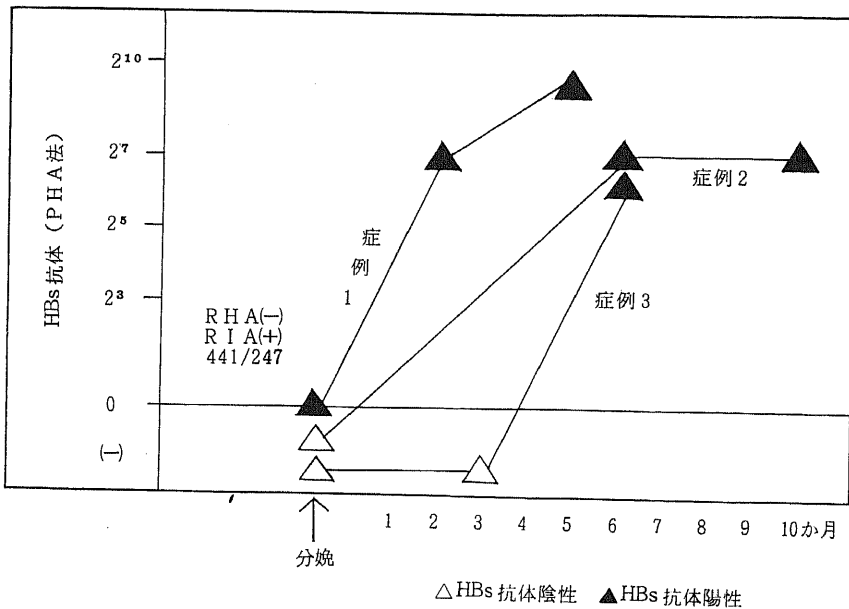
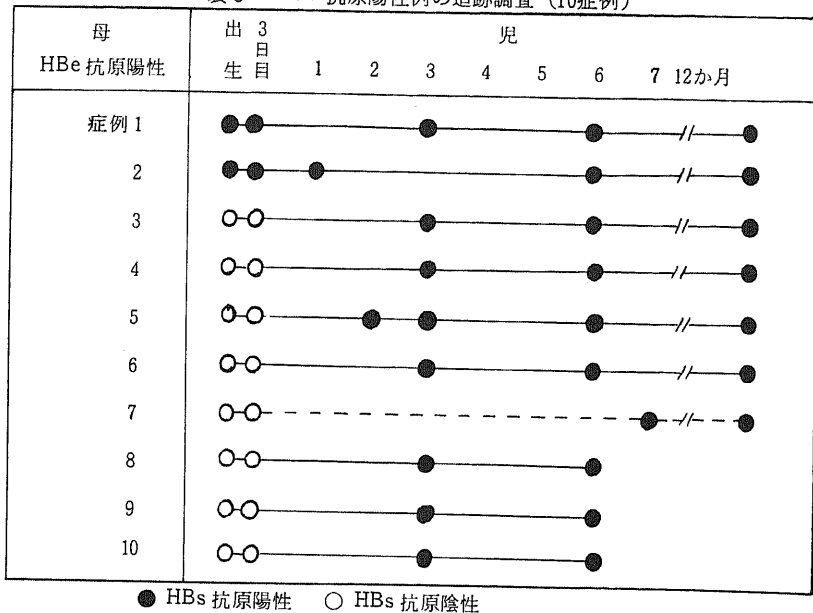


図1. 児が HBs 抗体を獲得した症例

4). 児に HB ウイルスの感染が成立してしまった。また残りの 2 症例では抗原も抗体も証明されなかった。

VII. 感染源となり得るかもしれない血液以外の唾液、尿、大便、母乳につき HBs 抗原および HBe 抗原を検索してみた。(表 5, 図 2)

RIA 法で HBs 抗原が検出された率は、唾液 24 名中

7 名、尿 45 名中 11 名、とかなり高率であるが、母乳は 49 名中 5 名、大便は 24 名中 2 名と低率である。またこれらの値は唾液中の 3 例を除いてはいずれも抗原価が低値で RIA 法のみ陽性である。HBe 抗原に関しては以上の分泌物および排泄物において全例陰性であった。

表 4. 共存例 (HBs 抗原陽性, HBs 抗体陽性) 5 症例

	母		児			
	HBs 抗原陽性	HBs 抗体陽性	HBs 抗原陽性	HBs 抗体陽性	HBs 抗原陰性	HBs 抗体陰性
HB e 抗原陽性	2		2			
HB e 抗原陰性	3		0	1		
			0			2
合計	5		2	1	2	

表 5. HBs 抗原陽性妊婦の分泌物, 排泄物中の HBs 抗原陽性率 (RIA法)

唾 液	24名	7名 (29.2%)
尿	45名	11名 (24.4%)
母 乳	49名	5名 (10.2%)
大 便	24名	2名 (8.3%)

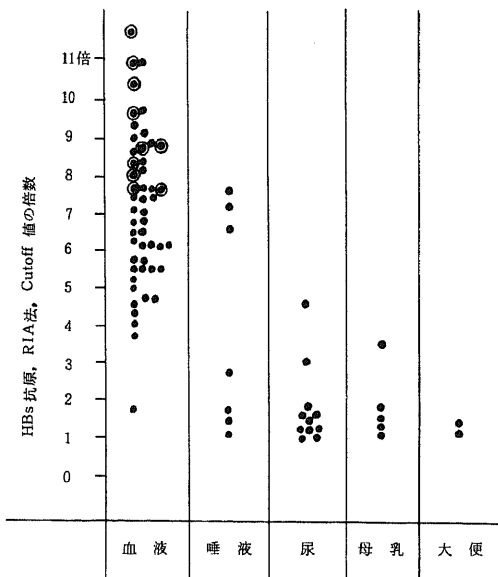


図 2. 血液の値と分泌物, 排泄物の値との比較

● HB e 抗原陽性

VIII. HBs 抗原陽性 50 例中 2 例が胎生 6 ヶ月と 9 ヶ月で死産 (分娩前子宮内胎児死亡) した。死産胎児は 2 例とも奇型は認められず (剖検上), また胎児肝には HBs 抗原も Hbc 抗原 (蛍光抗体法¹⁶⁾ による) も証明されなかった。

50 例中児の奇型は 1 例もなく, 上記 2 例を除けばすべて満期産の成熟児であった。

IX. HBs 抗原陽性妊婦 50 例に妊娠 9 ヶ月, および分娩後第 3 日の 2 回, 肝機能検査を実施した。実施項目は総蛋白, A/G 比, 黄疸指数, チモール, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, LDH である。

1 例を除きあとの 49 例はすべて正常値を示した。異常を示した 1 例でも, 妊娠 9 ヶ月では正常で, 分娩後第 3 日に GOT 68, LDH 755 とわずかな変化で, 他の検査は正常値であり, 分娩後第 10 日には GOT, LDH も正常範囲にもどっている。臨床症状も勿論認められなかった。

X. HBs 抗原陽性妊娠 50 例のうち, 夫および第 1 児 (前回分娩) について検査を行なった 7 例の成績は表 6 の通りである。母親が HBe 抗原陽性の場合 (症例 1 と 3), またポリメラーゼ活性陽性の場合 (症例 2) は, 第 1 児はいずれも感染している。しかし症例 1, 2, 3 の夫で HBs 抗原陽性であったものは 1 例 (症例 3) のみで, 症例 1, 2 の夫では HBs 抗体が証明された。また症例 4 では夫は HBs 抗原と HBs 抗体との共存例であるが妻には HBe 抗原は証明されない。HBe 抗原陰性例では第 1 児の HBs 抗原陽性例は認められない。

考 察

1. HB ウィルスとその蔓延

1969 年 Almeida ら¹⁷⁾ によって B 型肝炎患者血清が

表6. HBs 抗原陽性妊婦 (7 症例) と夫, 第1児 (前回分娩) について

(+) 陽性 (-) 陰性

症例	母		今回の児		夫		第1児 (前回分娩)	
	HBs 抗原	HBe 抗原	HBs 抗原	HBs 抗体	HBs 抗原	HBs 抗体	HBs 抗原	HBs 抗体
1	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
2	(+)	(-) ポリメラーゼ (+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)
3	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
4	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)
5	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

ら分離した HB 抗原分画に 20nm 球型粒子, 管状粒子が見い出されたが, 1970 年 D. S. Dane ら¹⁸⁾により直径 42nm, 内部に直径 27nm の core(芯)を有する球型粒子が見い出され, Dane 粒子と名付けられた. Dane らはこの 42nm 球型粒子が B 型肝炎ウイルス (HBV) そのものであり, 20nm 球型粒子, 管状粒子は Dane 粒子の surface に存在する外被蛋白質であると報告した. これらはそれぞれ抗原抗体系を有しており, Dane 粒子の表面に存在する 20nm 球型粒子, 管状粒子を HBs 抗原と言い (これに対するものを HBs 抗体), Dane 粒子の core の抗原を HBe 抗原 (これに対するものを HBe 抗体) と言われる.

抗原, 抗体の検査法が開発され HBs 抗原, HBs 抗体が検出されるようになって, B 型肝炎ウイルスが世界中に蔓延していることが明らかとなった. この HBV ウイルスについて問題となっているのは健康保菌者であり, その頻度は欧米諸国では 0.1 ~ 0.6 % と低率であるが, アジア, アフリカでは 5 ~ 20 % ときわめて高率であると報告されている. 日本の場合, 検出法により差があるが岡田ら⁸⁾ (東京) は 2.5 %, 石田ら¹⁹⁾ (宮城) は 1.5 %, 荒川ら²⁰⁾ (福岡) は 1.3 %, 栗村ら²¹⁾ (呉) は 4.2 %, 井庭ら²²⁾ (鳥取) は 3.6 % と報告している. 当科 (石川) では感度の高い RIA 法にて検査し 3.2 % の検出率であった. このような HBs 抗原陽性保菌者が輸血供血者となる場合, 高率に輸血後肝炎を発症することは周知の事実であり, Meyer ら²³⁾は 50 % と述べている.

また産科領域で重視されることは HB ウイルスに対する免疫反応系の未熟な時期である胎生期, 新生児期に母親が急性 B 型肝炎に罹患した場合や, 母親が健康保菌者である場合におこる児の感染である. そして児に侵入したウイルスが慢性的に保持され, その児が健康保菌者となってしまうことである. すなわちこの場合, 健康保菌者の 1 部は感染源となるばかりでなく, 保菌者自身が慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌へと移行する可能性のあることである. ことに保菌者の頻度の高い我が国では重要な問題となっており, 母児間感染の舞台である産科では十分な認識が要求される.

2. HBe 抗原と感染性について

1972 年スウェーデンの Magnus ら²⁴⁾により B 型肝炎ウイルスに関連する第 3 の抗原系として比重 1.291, 沈降係数 11.6s の蛋白質が発見され, e 抗原 (HBe 抗原) と名付けられた. この物質については現在のところ恐らく Dane 粒子の core と surface との間に存在する蛋白質であろうとされている.

ここで Dane 粒子と HBe 抗原との関係について今井ら²⁵⁾のデータを参考してみると, HBs 抗原陽性者 100 例中 HBe 抗原陽性者は 28 例であり, HBe 抗体陽性者は 26 例であった. これらの血清について Dane 粒子を測定したところ HBe 抗原陽性者 28 例中 23 例 (82 %) に Dane 粒子が検出されたが, HBe 抗体陽性者 26 例中からはいずれも Dane 粒子は全く検出されなかったと言う. すなわち HBe 抗原陽性の場合 Dane 粒子が多く, したがって HB ウイルス濃度が高くて, 感

染性が強くなる。逆に HBe 抗体の存在下では Dane 粒子が検出されないで感染性はないのではないかと推論される。また同様に東京都臨床医学総合研究所を中心とする Au グループ¹⁵⁾や、岡田ら²⁶⁾、荒川ら²⁷⁾も妊婦における HBe 抗原、HBe 抗体の重要性を強調している。当科の成績もこの推論を裏付けるものである。すなわち追跡調査可能であった HBs 抗原キャリアーの母親 31 例中 10 例(約 1/3)に母児間感染が認められ、その 10 例の母親はすべて HBe 抗原陽性例であった。しかも HBe 抗原陽性キャリアーは 10 例のみであるから HBe 抗原陽性例のすべてに感染が成立したことになる(表 2)。

以上から HBe 抗原は感染を考える上で重要な marker であり必ず検索されるべき物質であることが判明した。

当科では HBs 抗原陽性者全例に HBe 抗原の検査を行い妊婦 1562 名中 10 名に HBe 抗原陽性例を検出した。その頻度は 0.64% であった。このようにして HBe 抗原の検索により感染性の高いものと、比較的安全なものに分別することが出来る。すなわち HBe 抗原陽性例では感染性が高いので特に注意が必要であるが、HBe 抗原の認めない感染性の少ない症例には必要以上に患者を神経質にさせないように配慮することも必要であろう。

3. 感染媒体について

妊婦および褥婦の唾液、尿、母乳、大便について HBs 抗原、HBe 抗原を検出した。

陽性例は表 5 の通りで、抗原価も図 2 のように一般に低値であることは既に述べた。また全例 HBe 抗原は陰性であった。このことから、これらの分泌物、排泄物には Dane 粒子を含んでいる感染性のあるものは稀と考えられ以下のように考察した。

1) 唾液

検査した 24 名中 7 名に HBs 抗原が検出され、図 2 に示した通りそのうちの 3 名では RIA 法で cutoff 値の 6.5 ~ 7.8 倍と高値を示したが他の 4 名は低値であった。また血液の HBe 抗原陽性者で唾液に HBs 抗原を検出したものはなかった。そして 7 名とも唾液に HBe 抗原は検出されず、この 7 名から児の感染例はなかった(表 7)。このことから HBs 抗原キャリアーの唾液による感染の危険は少ないと思考される。

2) 尿

検査した 45 名中 11 名に HBs 抗原が検出され(表 5) たが、図 2 のように、抗体価は血液に比べて低値を示した。また血液の HBe 抗原陽性者で尿に HBs 抗原陽性であったものは 2 例(表 8) 認めたが、尿中の

HBe 抗原はすべて陰性であった。但し表 8 に示したように血液の HBe 抗原陽性の 2 名では児に感染が成立している。しかしその 1 名は感染経路の項で説明するように経胎盤感染が示唆され、他の 1 名は生後 7 ヶ月に初めて児を検査したので感染媒体について考察することは出来ないが、著者の成績からみてキャリアーの尿から感染の起こる危険は少ないものと考えられる。

3) 大便

検査した 24 名中わずか 2 名に HBs 抗原が検出され(表 5)、抗原価も低値を示した(図 2)。血液の HBe 抗原陽性者で大便に HBs 抗原を検出したものではなく、また大便に HBe 抗原を証明したものもなかった。表 9 のように、この群に児の感染例は起こらなかった。

表 7. 唾 液
(HBs 抗原陽性 7 症例)

症 例	児
1	(-)
2	(-)
3	(-)
4	(-)
5	(-)
6	(-)
7	(-)

(-) 不感染

表 8. 尿
(HBs 抗原陽性 11 症例)

症 例	児
○ 1	(+) (生後 3 日目)
2	(-)
3	(-)
4	(-)
5	(-)
6	(-)
7	(-)
○ 8	(+) (生後 7 ヶ月に初めて検査)
9	(-)
10	(-)
11	(-)

○ HBe 抗原陽性例 (+) 感染 (-) 不感染

表9. 大 便
(HBs 抗原陽性 2 症例)

症 例	児
1	(-)
2	(-)

(-) 不感染

表10. 母 乳
(HBs 抗原陽性 5 症例)

症 例	児
○ 1	(+) (生後3か月)
○ 2	(+) (生後3か月)
○ 3	(+) (生後3か月)
4	(-)
5	(-)

○ HBe 抗原陽性例 (+) 感染 (-) 不感染

以上からキャリアーの大便による感染の危険は少ないと考えられる。

4) 母乳

検査した49名中わずか5名にHBs抗原が検出された(表5)。そして抗原価は低値であった(図2)。血液のHBe抗原陽性者で母乳にHBs抗原陽性を示したものは3名である(表10)が、母乳中にHBe抗原を検出したものは1例もなかった。以上から母乳による感染の危険性は少ないと考えられる。しかしこの3例には児の感染が成立している。臍帯血、生後第3日では児は陰性であるが、生後3ヵ月目の検査でHBs抗原が陽性となった。したがって産道内感染や乳頭の吸啜時に乳頭の亀裂から出血し経口的に感染した可能性が考えられる。ここで母乳栄養の可否が問題となる。

Linnemanら²⁸⁾はHBs抗原陽性の母の母乳投与はやめるべきであると報告しているが、一方、川名ら²⁹⁾の興味ある知見もある。すなわちHBs抗原陽性の母親が母乳および混合栄養を行なった27例では児のHBs抗原陽性例は7例(26%)で、児のHBs抗体は12例(44%)に検出された。これに対し人工栄養を行なった15例では児のHBs抗原陽性例は8例(53%)で、児のHBs抗体は1例(7%)のみ検出された。そしてこの現象を説明し得る十分な根拠はないが、このデータに関する限りではむしろ授乳した方がよいことを

示すとしている。

当科の成績では上述のように母乳による感染の危険は少なく、感染経路としてはむしろ経胎盤感染、産道内感染が主であると推定されることや、母乳栄養の優秀性などから母乳栄養を行なっている。

5) 血液

HBs抗原陽性者50例の抗原価は図2の通りで、血液は他の分泌物、排泄物に比して抗原価の有意に高いことは1目瞭然である。ことにHBe抗原陽性例では抗原価の高いことも明らかである。以上から感染媒体として血液が最も危険であると言える。

b) 夫婦間の感染

母児間感染は、本論文の主題であるが、夫婦間の感染性についても若干の知見を得た。表6に示すように妻がHBe抗原陽性例は症例1, 3, であり、ポリメラーゼ活性陽性例は症例2である。これら3例のうち夫がHBs抗原陽性であるものは1例(症例3)のみで、症例1, 2の夫にはHBs抗体が証明された。また症例4の夫にはHBs抗原(低抗原価)とHBs抗体の共存することが認められた。また上述のように血液以外の、分泌物や排泄物からの感染性はそれほど高くなく、むしろ低いと考えられるので、少数例の検討ではあるが、夫婦間の感染は、母児間の感染ほど濃厚ではないと思われる。

4. 感染経路について

胎児に対する感染経路には経胎盤感染と、産道内感染が考えられている。

1) 経胎盤感染

胎児への感染経路に関して Keysら³⁰⁾, Schweitzerら⁷⁾によると臍帯血中にHBs抗原が証明されたと報告している。これは経胎盤感染を示唆するものである。その後荒川ら²⁰⁾, 志方ら³¹⁾は蛍光抗体法で胎盤にHBs抗原を証明している。更にBoxallら³²⁾も臍帯血中にDane粒子を認め、白地ら³³⁾も臍帯血中にHBs抗原が証明された児では70%(10例中7例)にHBs抗原が陽性となったと述べている。

当科では臍帯血でHBs抗原が陽性であったものは2例で、いずれもHBs抗原が陽性であり、その後の追跡成績でも感染が証明された。すなわちこの2例は経胎盤感染と考えられる(表3の症例1, 2)。

2) 産道内感染

岡田ら⁸⁾, 白川ら³⁴⁾, 川名ら²⁹⁾によると産道内感染が最も重要なルートであると述べている。というのは分娩時には子宮口の開大など、産道裂傷によって必ず出血する。また児の先進部は微小損傷を蒙り、HBウイルスの進入を経皮的に許す可能性は当然考えられるこ

とである。また産道内の血液を児が嚥下することによる経口感染も考えられている。Merill ら³⁵⁾は臍帯血は陰性であったが生後6週より12週目に児が陽性化していることより分娩時の感染を主張している。

当科の10症例中、症例1, 2, 7を除く7症例は、前項の感染媒体の考察から分娩時の感染が可能性として最も濃厚と考えられる。

3) 急性B型肝炎

欧米では本邦に比べてキャリアが少ないので母児間感染としては、妊娠第3・三半期から産褥8週頃までの母親の急性B型肝炎が重視されている(schweitzer ら³⁶⁾。Grob ら³⁷⁾は急性B型肝炎患者55例中21例の大便にHBs抗原を検出し、そのうち2例では血中のHBs抗原が消失した後でも陽性が持続したと言う。またTripatzis³⁸⁾の報告では急性B型肝炎患者の大便中にDane粒子を見出し出している。したがって妊娠末期から産褥期における妊婦の急性肝炎では、児の経胎盤感染、産道内感染の可能性はもちろんであるが、キャリアの場合と異って排泄物にも十分注意が必要と思われる。

5. 感染防禦について

児がHBs抗体を獲得した症例は3例である(図2)。そのうちの1例では母がHBs抗体の微量陽性である抗原、抗体共存例であり、また1例は市販のγグロブリン(筋注)を出生第3日に児に投与した症例であり、残りの1例では母の抗原価(2⁷)が妊娠38週(2⁴)から低下しはじめ産褥第3日で検出されなくなり、分娩2ヵ月で再び抗原価が(2⁵)となった症例である。しかし抗体の獲得には、児の抗体産生能の発育や個人差に負うところが多いので、これら3例の事実を特に意義付けることはむづかしい。

感染防禦には妊娠後半期の母親にインターフェロン^{39)~42)}を投与し、HBs抗原価を低下させること、また更に高単位HBs抗体グロブリン^{28)41)43)~45)}を出産直後の児に投与し、インターフェロンの効果を確実にしようと言う考えがあるが、インターフェロンは胎児への影響についてまだ未解決で実用段階ではない。また胎内感染例に対し高単位HBs抗体グロブリンを投与すると、immuno complexの作用が起こり、児にどのような危険な影響を与えるかまだ不明であるため実用されない。

表11は追跡例31例の分娩経過である。児の感染は正常分娩例中の7例と、吸引分娩例中の3例である。吸引分娩では6例中3例(50%)に感染し、正常分娩では18例中7例(38.8%)に感染している。吸引分娩では児頭皮の損傷がより強いので経皮的に感染の頻

表11 追跡症例の分娩様式

		31症例
正常分娩	18例	児の感染例 5例(初産) 2例(経産)
陣痛促進 (分割も含む)	3例	
吸引分娩	6例	3例(初産)
帝王切開	1例	
胎児圧出術 (クリステレル法)	3例	

いずれも自然陣痛

度が高くなるような印象を与えるがHBe抗原陽性の場合には正常分娩でも全例感染しており、分娩様式の違いによる感染頻度には差は認められなかった(P=0.5607)。

以上要するに感染防禦として適切な方法はなお将来の研究に待たなければならない。

結 論

HBウイルスのキャリアーである母からの母児間感染は臨床疫学上重要な問題であり、産科領域における研究から次の結論を得た。

1. 1975年9月から1977年6月までの期間に国立金沢病院産婦人科で分娩した1562例のうち、HBs抗原陽性妊婦(キャリアー)は50例であり、検出率は3.2%であった。HBs抗原の検出にはR-PHA法¹⁴⁾およびRIA法を用い、HBs抗体の検出にはPHA法¹⁴⁾およびRIA法を用いた。またHBe抗原、HBe抗体の検出にはAuグループ¹⁵⁾の方法を使用し、HBe抗原陽性妊婦10例が検出された。

2. HBs抗原陽性妊婦50例中2例が妊娠6ヵ月と9ヵ月で死産(分娩前子宮内胎児死亡)した。死産胎児は2例とも奇型は認められず(剖検上)、また胎児肝にはHBs抗原も、HBc抗原(蛍光抗体法)も証明されなかった。また50例中児の奇型は1例もなく、この2例を除けば、すべて満期産の成熟児であった。

3. 母児間感染の検索のためHBs抗原陽性者には、臍帯血、分娩後第3日、3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月におのおの母児の採血を行なった。

児のHBs抗原の検出にはR-PHA法、HBs抗体の検出にはPHA法を使用した。なお母体の肝機能検査は妊娠9ヵ月と分娩後第3日に行い正常値を示した。

4. HBs 抗原陽性であった 50 例中、追跡可能であったものは 31 例であり、追跡期間は 6 ~ 21 ヶ月である。31 例中児に感染が成立したのは 10 例で、いずれも母親が HBe 抗原陽性の HBs 抗原陽性キャリアーであった。すなわち HBe 抗原陽性妊婦 10 例のすべてが児に感染をおこしたことになる。

5. 児に感染した 10 例について、感染経路を考察すると、2 症例には経胎盤感染を、7 症例には分娩時の産道内感染が考えられた。残りの 1 例は生後 7 ヶ月目に初めて再来したので感染経路は不明であった。

6. HBs 抗原陽性妊婦には妊娠 9 ヶ月に唾液、尿、大便について、また分娩第 3 日には母乳についても検査した。検査法は、HBs 抗原の検出には RIA 法を、HBe 抗原の検出には Au グループ¹⁵⁾の方法を用いた。

検査の結果、唾液では 24 名中 7 名 (29.2%) に、尿では 45 名中 11 名 (24.4%) に、HBs 抗原が検出されたが、母乳では 49 名中 5 名 (10.2%)、大便では 24 名中 2 名 (8.3%) と低率であった。そして以上四者の抗原価は一般に低値で、RIA 法でのみ陽性であった。更に HBe 抗原についてこれら唾液、尿、母乳、大便の四者は全例陰性であり、感染媒体としての危険性は少いと考えられた。これに対し、血液の抗原価は有意に高く、ことに HBe 抗原陽性例にこの傾向が強く、感染媒体として血液が最も危険と考えられる。

7. HBs 抗原陽性妊婦 50 例のうち、7 例についてその夫、および第 1 児 (前回分娩) の検査を行なった。母親が HBe 抗原陽性の場合や、またポリメラーゼ活性陽性の場合には第 1 児はいずれも感染しているが、夫では HBs 抗原陽性であったものは 1 例、他の 2 例では HBs 抗体が証明された。また夫が HBs 抗原、抗体との共存例であるが、妻には HBe 抗原は証明されない症例もあり、夫婦間の感染については少数例ではあるが母児間感染ほど濃厚ではないと思われる。なお HBe 抗原陰性例では第 1 児の HBs 抗原陽性例は認められない。

8. 以上の成績から母児間感染には HBe 抗原が最も重要かつ危険な marker であることが示唆される。したがって HBs 抗原陽性妊婦には必ず HBe 抗原を検索すべきであり、この HBe 抗原の有無によって対策を考慮し、陰性例に対しては妊婦に不安感を抱かせないように配慮することが望ましい。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師岡田 兎教授に謹んで感謝の意を捧げると共に、終始、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師高邑昌輔博士に、衷心より感謝の意を表します。なお終始御親切なる御指導、御助言を賜った小西圭子博士に厚く感謝致します。そして R-

PHA 法、PHA 法の試薬を御分与いただいた Au グループ (東京都臨床医学総合研究所、自治医科大学) の諸先生方に厚く感謝致します。

文 献

- 1) Blumberg, B. S., Alter, H. J. & Visnich, S. : JAMA, 191, 541 (1965).
- 2) Prince, A. M. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 60, 814 (1968).
- 3) Okochi, K., Murakami, S., Ninomiya, K. & Kaneko, M. : Vox Sang., 18, 289 (1970).
- 4) Ohbayashi, A., Okochi, K. & Mayumi, M. : Gastroenterology, 62, 618 (1972).
- 5) 中村泰清 : 肝臓, 13, 588 (1972).
- 6) 中嶋健一・清水達夫・大西三朗・池原幸辰・中川 潤・伊藤憲一 : 肝臓, 15, 734 (1974).
- 7) Schweitzer, I. L., Wing, A., Mcpeak, C. & Spears, R. L. : JAMA, 220, 1092 (1972).
- 8) 岡田 清・山田哲男 : 産婦人科の世界, 24, 1339 (1972).
- 9) Schweitzer, I. L., Dunn, A. E. G., Peter, R. L. & Spears, R. L. : Amer. J. Med., 55, 762 (1973).
- 10) Zuckerman, A. J. : Nature, 249, 105 (1974).
- 11) 白木和夫 : 総合臨床, 24, 2372 (1975).
- 12) Stevens, C. E., Beasley, R. P., Tsui, J. & Lee, W.-C. : New Engl. J. Med., 292, 771 (1975).
- 13) 伊藤憲一・中嶋健一・中川 潤・佐野万歳寿・石丸博明・池原幸辰 : 日本臨床, 32, 3481 (1974).
- 14) 今井光信・山主公子・小沢直宏・高橋和明・佐藤政子・真弓 忠 (自治医科大学 Au グループ) : Medical Technology, 3, 239 (1975).
- 15) 今井光信・矢那瀬裕子・伊藤行夫・赤羽賢治・馬場 清・津田文男・吉沢浩司・真弓 忠他 (自治医科大学、東京都臨床医学総合研究所 Au グループ) : Medical Technology, 5, 129 (1977).
- 16) Yoshizawa, H., Itoh, Y., Akahane, Y. & Tsuda, F. : J. Clin. Pathol., 30, 776 (1977).
- 17) Almeida, J. D. & Waterson, A. P. : Lancet, ii, 983 (1969).
- 18) Dane, D. S. & Cameron, C. H. : Lancet, i, 685 (1970).
- 19) 石田名香雄・白地良一・多田和弘・森 滋・森塚威次郎・山田千里 : 日本医事新報, 2632, 17 (1974).
- 20) 荒川公秀・浜崎康夫・久永幸生・滝 一郎 : 産婦人科の世界, 24, 1111 (1972).

- 21) 栗村 統・浜田金三郎・香川治子・荒光義美・佐藤秀生・桐本孝次・近藤雅敏：肝臓，16，40 (1975).
- 22) 井庭信幸・梅沢潤一：臨床婦人科産科，32，59 (1978).
- 23) Meyer, K. H. und Bolte, J. P. : Internist, 15, 471 (1974).
- 24) Magnus, L. O. & Espmark, J. A. : J. Immunol., 109, 1017 (1972).
- 25) 今井光信・真弓 忠 : Medicina, 12, 1636 (1975).
- 26) 岡田 清・紅林 康・神山一郎・新井愛彦・竹内 博：第28回日本産科婦人科学会総会学術講演会抄録集。(松本) 1976.
- 27) 荒川公秀・久永幸生・滝 一郎：第28回日本産科婦人科学会総会学術講演会抄録集。(松本) 1976.
- 28) Linneman, C. C. & Goldberg, S. : Lancet, ii, 155 (1974).
- 29) 川名 尚・安井 洋・水口弘司・鎌田 衣・大矢真弓・中山照美・鶴岡愛子・百瀬とみ子・坂元正一：産婦人科の実際，26，307 (1977).
- 30) Key, T. F., Sever, J. L., Hewitt, W. L. & Gitnick, G. L. : J. Pediatrics, 80, 650 (1972).
- 31) 志方俊夫・吉原なみ子・川名 尚・白木和夫・山崎誠行・赤塚俊隆：肝臓，15，271 (1974).
- 32) Boxall, E. H. & Davis, H. : Lancet, ii, 1513 (1974).
- 33) 白地良一・多田和弘・千葉 良・森塚威次郎・関口博史・石田名香雄：日本医事新報：2752, 24 (1977).
- 34) 白川光一・昇 幹夫：産婦人科の実際，26，35 (1977).
- 35) Merrill, D. A., Dubois, R. S. & Kohler, P. F. : New Engl. J. Med., 287, 1280 (1972).
- 36) Schweitzer, I. L., Mosley, J. W., Ashcaval, M., Edward, V. M. & Overby, L. B. : Gastroenterology, 65, 277 (1973).
- 37) Grob, P. J. & Jemelka, H. L. : Amer. J. Dis. Child., 123, 400 (1972).
- 38) Tripatzis, I. : Amer. J. Dis. Child., 123, 401 (1972).
- 39) Greenberg, H. B., Pollard, R. B., Lutwick, L. I., Gregory, P. B., Robinson, W. S. & Merigan, T. C. : New Engl. J. Med., 295, 517 (1976).
- 40) Desmyter, J., Ray, M.B., Groote, J. D., Bradburne, A. F., Desment, V. J., Edy, V. G., Billiau, A. & De Somer, P. : Lancet, ii, 645 (1976).
- 41) 西岡久寿弥 : Clinician, 24, 19 (1977).
- 42) Purcell, R. H., Gerin, J. L., London, W. T., Wagner, J., McAuliffe, V. J., Popper, H., Palmer, A. E., Lvovsky, E., Kaplan, P. M., Wong, D. C. & Levy, H. B. : Lancet, ii, 757 (1976).
- 43) Redeker, A. G., Mosley, J. W., Gocke, D. J., Mckee, A. P. & Pollack, W. : New Engl. J. Med., 293, 1055 (1975).
- 44) Kohler, P. F., Dubois, R. S., Merrill, D. A. & Bowes, W. A. : New Engl. J. Med., 291, 1378 (1974).
- 45) Prince, A. M., Szmunes, W., Mann, M.K., Vyas, G. N., Grady, G. F., Shapiro, F. L., Suki, W. N., Friedman, E. A. & Stenzel, K. H. : New Engl. J. Med., 293, 1063 (1975).

A b s t r a c t

HBV infection is most likely to occur during incomplete immunity period of pre or post delivery, resulting in infants who are healthy carriers.

The maternal transmission to some infants whose mothers have had acute hepatitis B and who were in an asymptomatic healthy carrier state during pregnancy has become a social problem.

I followed up the mothers who were HBs-Antigen positive and their infants, and investigated the HBV transmission in mother-infant pairs from September 1975 to June 1977. HBs-Antigen positive cases were 50 of 1,562 pregnant cases (the incidence : 3.2%). HBe-Antigen positive was detected in 10 and HBe-Antibody positive in 14 of 50 cases.

In 31 cases which could be followed up over 6 months after birth, maternal transmission occurred in 10 cases, and their mothers were HBe-Antigen positive.

There were 2 cases in which it could be thought that transplacental infection occurred definitely because the infants became HBs-Antigen positive in cord blood and in the first 3 days after birth.

The neonatal contamination at birth seemed to occur in 7 cases because they were HBs-Antigen positive 3 months after birth.

Also I investigated the saliva, urine, breast milk and feces of HBs-Antigen positive pregnancies.

Saliva (in 7 of 24 cases tested HBs-Antigen were positive in RIA), urine (in 11 of 45 cases), breast milk (in 5 of 49 cases) and feces (in 2 of 24 cases) may have caused the infection. However, there were low titers in all cases, except for only 3 cases in saliva, and HBe-Antigen were negative in all the cases.

Therefore, I deduced that they were not important causes of the transmission from mothers to infants.

Finally I deduce that HBe-Antigen is the most important marker of HBV transmission in mother-infant pairs.
