

氏名	横山 孝二
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 750号
学位授与年月日	平成 30年 6月 21日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	B型肝炎ウイルス(HBV)キャリア母体から出生した児における母子感染予防措置後の Occult HBV infection に関する検討
論文審査委員	(委員長) 教授 礮 田 憲 夫 (委員) 教授 水 田 耕 一 教授 市 橋 光

論文内容の要旨

1 研究目的

本邦では、1986年にB型肝炎ウイルス(HBV)キャリア母体から出生した児に対し、HBワクチンと高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(HBIG)を用いた母子感染予防措置が導入された。HBe抗原陽性のHBVキャリア母体からの出生児に母子感染予防措置を講じなかった場合の母子感染率は70~90%であったが、予防措置導入後は5%未満へ減少した。Occult HBV infection(OBI)は、HBs抗原が陰性にもかかわらず、血中や肝組織中でHBV DNAが検出される状態である。海外ではHBV母子感染予防措置後のOBIに関する報告があるが、本邦における有病率の報告はない。母子感染予防措置実施後のHBV母子感染とウイルス変異に関して、S遺伝子に存在する共通抗原決定基「a」における遺伝子変異がワクチンに対する逃避(エスケープ)と関連していることが知られており、G145Rは最も主要なワクチンエスケープ変異である。

本研究では、自治医科大学とちぎ子ども医療センターにおけるHBV母子感染予防措置完遂後のOBIの有病率を明らかにし、また母子感染予防措置後OBIとHBV遺伝子のエスケープ変異との関連について検討することを目的とした。

2 研究方法

対象は2002年1月から2014年12月の13年間に自治医科大学でHBVキャリア母体から出生した児で母子感染予防措置を完遂したものとし、母子感染予防措置過誤に起因する母子感染は除外した。診療録からHBs抗原量、HBs抗体価、HBe抗体価のHBV関連血清マーカーを抽出した。HBV母子感染例では、対象児及びその母の血清を用いてS遺伝子領域のnested PCR法による定性検査でHBV DNAの存在を確認し、リアルタイムPCR法でHBV DNA定量を行った。さらにHBV遺伝子の全塩基配列を決定し、S遺伝子領域のエスケープ変異、pre-core領域、core promoter領域の変異の有無を解析し母子感染との関連を検討した。

3 研究成果

158 例中 3 例で HBV 母子感染が確認された。3 例中 2 例（症例 1 と症例 2）が OBI、1 例（症例 3）が HBV 感染既往（resolved HBV infection : RBI）であり、有病率はそれぞれ 1.3%、0.6% と算出された。3 症例とも HBe 抗原陽性の高ウイルス量（HBV DNA 10^9 copies/ml）母体から経膣分娩で出生していた。

症例 1 では、HBs 抗原は陰性であったが、母子感染予防措置終了前の生後 5 か月まで HBV DNA は陽性であった。予防措置が終了し HBs 抗体価が 700 IU/L 以上となった生後 8 か月時以降は HBV DNA は陰性化していたが、抗体価が 30 IU/L 未満に低下した 3 歳時に HBV DNA が一過性に検出された。本例は、ワクチン追加接種による抗体価の維持 (>100 IU/L) で顕性感染を回避できたと考えられた。

症例 2 は臍帯血の HBs 抗原が陽性であった。生後 1 か月時の HBs 抗原 0.23 IU/ml（基準値 <0.05）、HBs 抗体 13.22 IU/L、HBV DNA 3.2×10^3 copies/ml であったが、HBV 排除目的に母子感染予防措置を完遂し、その後も HBIG を反復投与し HBs 抗体価の維持を図った。HBs 抗原は生後 2 か月時に陰性化し生後 9 か月までは陰性であったが、生後 10 か月時に再び検出されるようになり、HBV DNA 1.3×10^7 copies/ml と上昇し顕性感染となった。

症例 3 は、母子感染予防措置を完遂後、HBs 抗体は陽性であったが HBc 抗体が持続的に高力価（10-12 S/CO）で推移した。血清から HBV DNA は検出されず RBI と診断した。

症例 1 と症例 2 について、HBV 遺伝子の全塩基配列を決定し解析したところ、いずれも野生株であり、母の HBV との相同性は 100% であった。顕性感染となった症例 2 では、生後 8 か月時に G145R 変異が出現し、生後 10 か月時には G145R 株に入れ替わっていた。

4 考察

HBs 抗原陽性母体から出生し母子感染予防措置を完遂した児における OBI の有病率は、報告により 1.6% から 42% と大きく異なるが、当施設では 1.3% と低率であった。当施設では、OBI はすべて HBe 抗原陽性母体からの出生児であり、母のウイルス量も 10^9 copies/ml を超える高ウイルス量であった。母子感染予防措置成功例の中にも母の HBV DNA 量が 10^9 copies/ml を上回る例もあり、HBe 抗原陽性高ウイルス量母体は OBI のリスク因子であるが、高ウイルス量であるからといって必ずしも OBI になるとは限らない。

今回の OBI の 2 症例は新生児期に HBs 抗原が陽性であったことから HBV 感染が疑われ、HBV DNA を検査したことで HBV 感染と判明した。母子感染予防措置後、生後 9~12 か月時に HBs 抗原陰性で、かつ HBs 抗体価が >10 IU/L であれば予防措置成功と判断される。今回の OBI・RBI の 3 症例が同様に HBs 抗原検出と HBs 抗体価のみで予防措置後の効果判定を行っていたら、予防措置成功例とみなされていた可能性がある。また、症例 3 では HBc 抗体価を調べていなければ RBI と診断することはなかった。

症例 1 は、HB ワクチンによる能動免疫で抗体価を維持したことで顕性感染を回避できたと考えている。観察期間中 HBs 抗体価が <30 IU/L となったとき一過性に HBV DNA が血中より検出されたことから、HBs 抗体価をある一定の値以上に保つ必要があることが示唆された。Sadeghi

らは HBs 抗体価を適切なレベル (>100 IU/L) に保つことでウイルスを排除できる可能性がある
と報告しており、Foaud からも HBs 抗体価を ≥ 100 IU/L に保つことの有用性を報告している。

症例 2 では、HBIG 継続によりエスケープ変異 (G145R) が出現し顕性感染となった。移植領
域では HBc 抗体陽性ドナー肝を移植する場合には、de novo HBV 感染症を予防する目的で、術
中の無肝期 (anhepatic phase) に 10,000 単位、移植 1 日目、2 日目にそれぞれ 5,000 単位を投
与し、さらに、その後も HBs 抗体価を ≥ 100 IU/L に保つように定期的に 1,000 単位を追加投与
している。HBV 母子感染予防措置においても、母のウイルス量によっては 200 単位の HBIG で
はウイルスを中和、排除するには十分ではない可能性があると考えられる。

5 結論

当施設における母子感染予防措置を受けた児の OBI と RBI の有病率は低率であったが、母子
感染予防措置に成功したと判断された症例に OBI・RBI が紛れている可能性もあり注意が必要で
ある。小児における OBI の有病率とその臨床経過、そして母子感染予防措置における至適 HBs
抗体価を解明するためには、より大きな規模での研究が必要である。

また、HBV 母子感染予防措置後に母からの移行抗体である HBc 抗体の陰性化を確認すること
が OBI・RBI のモニタリング検査として有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

学位論文表題：B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア母体から出生した児における母子感染予防
措置後の Occult HBV infection(OBI)に関する検討

本論文では 2002 年 1 月からの 13 年間に HBs 抗原陽性の HBV キャリア母体から出生し、自治
医科大学とちぎ子ども医療センターで規定の母子感染予防措置を完遂した児における OBI 有病率
は 1.3%と低率であることを示した。また、HBV 母子感染予防を完遂し HBs 抗原が陰性、かつ
HBs 抗体価が 10 IU/L を上回っていたとしても、OBI や RBI(Resolved HBV infection)の症例が
存在する可能性があり、HBc 抗体の陰性化を確認することをモニタリング検査として推奨した。

その内容は主要論文として既に PEDIATRICS INTERNATIONAL に発表済みである。これら
の内容を日本語論文としてまとめたものが本学位論文であり、その内容、結果、考察は独創的で
ある。学位論文の一部に誤字、脱字が見られたが、審査後に速やかに追加・修正され提出された。

以上のことから、本申請論文は学位論文として合格であると判定された。

試問の結果の要旨

申請者は学位論文「B型肝炎ウイルス（HBV）キャリア母体から出生した児における母子感染予防措置後の Occult HBV infection(OBI)に関する検討」に沿った研究内容の発表を行った。論文内容をさらに詳細に説明するものであり、研究内容に対する理解が一層深まる発表であった。発表時間もほぼ予定通りであった。その後、各審査委員から質疑応答があり、申請者は誠意をもって適切に回答した。審査委員からの質問は誤字・脱字などについての確認がほとんどで、研究内容・成果そのものに対する問題点はなかった。

申請者が研究者として十分な知識と研究遂行能力を有すると評価し、審査員全員一致で試問に合格と判断した。