



Hepatitis B virus infection: Prevention of mother-to-child transmission and exacerbation during pregnancy

Sasagawa, Yuki

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2019-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7591号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007591>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Hepatitis B virus infection: Prevention of mother-to-child
transmission and exacerbation during pregnancy

B型肝炎ウイルス感染：母子感染予防と妊娠中の増悪

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
産科生殖医学

(指導教員：山田 秀人教授)

笹川 勇樹

【目的】

慢性B型肝炎ウイルス(HBV)感染は非常に重要な世界的な健康問題の一つであり、WHO(世界保健機関)の推計によると世界で4億人の慢性B型肝炎患者がいるとされている。彼らの多くは周産期や幼児期に感染している。HBエンベロープ(HBe)抗原(Ag)が陽性の場合の母子感染率はほぼ100%であり、適切な予防的治療を受けていない場合は約90%がHB表面(HBs)Agキャリアとなる。しかし適切な予防処置を行えばキャリアになる確率を10%まで減らすことができる。このため、HBsAg陽性の母親から出生した児に適切な予防治療を受けるさせることが重要である。日本では、1986年に母親のHBVスクリーニングと周産期の感染予防プログラムが開始された。

HBVの急性増悪の多くは治療なしで改善するが、稀に重篤な肝障害を引き起こすことがある。HBVキャリア女性の約6%で妊娠中のHBV急性増悪がみられると報告されているが、日本のようなB型肝炎の非流行地域では報告例は少ない。

本研究の目的は、HBVの母体スクリーニングおよび周産期の感染予防プログラムの効果を評価すること、また妊娠中のHBVの急性増悪の臨床的特徴および所見を同定することとした。

【方法】

この前向きコホート研究では、インフォームド・コンセントを得た3796人の妊婦とその新生児を対象とした。妊娠初期にHBsAgを測定しスクリーニングを行った。HBsAgが陽性の場合、HBeAg、アラニントランスアミナーゼ(AST)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ALT)、およびHBV-DNAの血清値を測定した。周産期の感染予防プログラムのガイドラインに基づいて、HBsAg陽性女性から出生したすべての新生児にHB免疫グロブリンおよびHBワクチンが投与された。生後6-12ヶ月でHBsAgを測定し、陽性の場合予防プログラム無効と定義した。HBsAg陰性でかつHBs抗体(Ab)の血清値が10mIU/ml以上であった場合、予防プログラムは有効であるとした。HBsAg陰性だがHBsAbの血清値が10mIU/ml以下の場合は同じ種類のHBワクチンもしくは他の種類のHBワクチンを再接種し、後日HBsAbの血清値を測定し再評価した。

妊娠中のHBV急性増悪は、血清ALT値が正常上限の5倍以上に上昇した場合と定義した。HBsAg、HBeAg、HBV-DNA、AST、およびALTのベースラ

イン値は、妊娠の 1 年前もしくは妊娠前の検査データが入手できない場合は妊娠初期のものとした。妊娠中に急性増悪した群としなかった群で臨床的特徴および血液検査の結果を比較した。2 群間の差異は、Mann-Whitney U 検定および Fisher の直接検定を用いて分析した。

【結果】

3796 人の妊婦のうち、40 人 (1.05%) が HBs Ag 陽性となった。HBs Ag 陽性女性 40 人のうち 3 人 (7.5%) で妊娠中に HBV 急性増悪がみられた。HBV 急性増悪がみられた 3 例は、急性増悪がみられなかった 37 例と比較して AST の血清値 (中央値 776 vs 22 mIU / ml, $p < 0.01$)、ALT 血清値 (中央値 325 vs 15 mIU / ml, $p < 0.01$)、HBV-DNA 血清値 (中央値 9.1 vs 5.4 対数コピー / ml, $p < 0.05$)、HBe Ag 陽性の割合 (100% vs 29.7%, $p < 0.05$) および皮膚掻痒感や全身倦怠感などの臨床症状 (66.7% vs 0%, $p < 0.01$) が有意に高かった。また母子感染の症例はなかった。

【考察】

WHO によると日本人で HBs Ag 陽性率は 2005 年で 2-4% と推定されている。適切な予防を行わないと HBe Ag 陽性の母親から出生した児の 90% が HBs Ag キャリアになる。本研究は 2008 年 7 月から 2016 年 12 月までの限られた期間、限られた地域ではあるが母子感染例がいなかったことから HBV の周産期感染予防プログラムが効果的であったことを示した。妊婦の HBs Ag 陽性率は地域によって違いがあり、感染経路にも違いがある。日本のような非感染流行地域では感染経路は水平感染ではなく母子感染がほとんどである。日本では誰もが国民健康保険制度で低コストで医療を受けることができ、さらに妊婦は地方自治体への登録後に妊婦健診と母子手帳を受け取ることができるシステムになっている。HBV キャリア患者の数を減らすためには妊婦の HBV スクリーニングと周産期感染予防プログラムの実施が非常に重要となるが、日本ではそれらは強く推奨され実施されている。

今研究で妊娠中の HBV 急性増悪例が 3 例あり、そのうち 2 例で皮膚掻痒感や全身倦怠感の症状がみられた。HBV 急性増悪は多くの場合無症状で自然軽快するが、稀に重症化し肝不全に至るとされている。従ってもし HBs Ag 陽性妊婦で皮膚掻痒感や全身倦怠感のような症状がみられた場合は HBV の急性増悪と考

えるべきである。

HBe Ag 陽性は妊娠中の HBV 急性増悪の予測因子であることがわかっており、HBe Ag 陽性女性は分娩後の急性増悪のリスクが 2 倍以上高いと報告されている。HBs Ag 陽性女性の妊娠中の HBV 急性増悪の頻度は 6% という報告があるが、今研究では 7.5% であり従来の報告と近い結果となった。HBe Ag 陽性妊婦のうち HBV 急性増悪を生じた群と生じなかった群を比較したところ、AST、ALT、および HBV-DNA の血清ベースライン値に有意差はなかった。このことから今研究からは HBe Ag 陽性妊婦の HBV 急性増悪の予測因子を同定することはできなかった。一方、HBV 急性増悪の 3 例の HBe Ag 値は、妊娠前よりも 5 倍以上高くなり、同時に ALT 値、HBV-DNA 値も妊娠前と比べて増加していた。したがって HBs Ag 陽性妊婦は皮膚掻痒感や全身倦怠感といった臨床症状だけでなく HBe Ag、HBV-DNA、および肝酵素の値をモニタリングすることが非常に重要である。

米国肝臓病研究学会のガイドラインによると臨床症状がなくても、HBV-DNA が 200,000 IU / ml 以上または 10^6 コピー / ml 以上の妊婦には母子感染予防のために妊娠第 3 期にテノホビルによる抗ウイルス薬投与が推奨されている。ただし HBV-DNA が 200,000 IU / ml 以下の場合は、妊娠中の治療と管理についてのコンセンサスは現在のところない。今研究では、急性増悪した 3 例いずれも治療を行わずに自然に軽快した。ただし HBV 急性増悪は産後 3 ヶ月以内にも生じる可能性が高いため、産後も HBe Ag 陽性者は特に頻回に HBV-DNA、および肝酵素の値を測定する必要があると考える。

【結論】

HBs Ag 陽性妊婦は HBe Ag、HBV-DNA、肝酵素の値ならびに皮膚掻痒感や全身倦怠感といった臨床症状の有無を頻回にモニタリングすることが重要である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2912 号	氏 名	笹川 勇樹
論文題目 Title of Dissertation	Hepatitis B virus infection: Prevention of mother-to-child transmission and exacerbation during pregnancy B型肝炎ウイルス感染：母子感染予防と妊娠中の増悪		
審査委員 Examiner	主 査 林 祥剛 Chief Examiner 副 査 児玉 裕三 Vice-examiner 副 査 野津 寛太 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0字～2, 0 0 0字程度)

要旨
<p>WHO（世界保健機関）の推計によると世界で4億人の慢性B型肝炎ウイルス（HBV）感染患者がいるとされている。彼らの多くは周産期や幼児期に感染している。HBエンベロープ（HBe）抗原（Ag）が陽性の場合の母子感染率はほぼ100%であり、適切な予防的治療を受けていない場合は約90%がHB表面（HBs）Agキャリアとなる。しかし適切な予防処置を行えばキャリアになる確率を10%まで減らすことができる。このため、HBs Ag陽性の母親から出生した児に適切な予防治療を受けるさせることが重要である。日本では、1986年に母親のHBVスクリーニングと周産期の感染予防プログラムが開始された。HBVの急性増悪の多くは治療なしで改善するが、稀に重篤な肝障害を引き起こすことがある。HBVキャリア女性の約6%で妊娠中のHBV急性増悪がみられると報告されているが、日本のようなB型肝炎の非流行地域では報告例は少ない。本研究の目的は、HBVの母体スクリーニングおよび周産期の感染予防プログラムの効果を評価すること、また妊娠中のHBVの急性増悪の臨床的特徴および所見を同定することとした。インフォームド・コンセントを得た3796人の妊婦とその新生児を対象とした。妊娠初期にHBs Agを測定しスクリーニングを行った。HBs Agが陽性の場合、HBe Ag、アラニントランスアミナーゼ（AST）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ALT）、およびHBV-DNAの血清値を測定した。周産期の感染予防プログラムのガイドラインに基づいて、HBs Ag陽性女性から出生したすべての新生児にHB免疫グロブリンおよびHBワクチンが投与された。生後6-12ヶ月でHBs Agを測定し、陽性の場合予防プログラム無効と定義した。HBs Ag陰性でかつHBs抗体（Ab）の血清値が10mIU/ml以上であった場合、予防プログラムは有効であるとした。HBs Ag陰性だがHBs Abの血清値が10mIU/ml以下の場合は同じ種類のHBワクチンもしくは他の種類のHBワクチンを再接種し、後日HBs Abの血清値を測定し再評価した。</p> <p>妊娠中のHBV急性増悪は、血清ALT値が正常上限の5倍以上に上昇した場合と定義した。HBs Ag、HBe Ag、HBV-DNA、AST、およびALTのベースライン値は、妊娠の1年前もしくは妊娠前の検査データが入手できない場合は妊娠初期のものとした。妊娠中に急性増悪した群としなかった群で臨床的特徴および血液検査の結果を比較した。2群間の差異は、Mann-Whitney U検定およびFisherの直接検定を用いて分析した。その結果、3796人の妊婦のうち、40人（1.05%）がHBs Ag陽性となった。HBs Ag陽性女性40人のうち3人（7.5%）で妊娠中にHBV急性増悪がみられた。HBV急性増悪がみられた3例は、急性増悪がみられなかった37例と比較してASTの血清値（中央値776 vs 22 mIU / ml、$p<0.01$）、ALT血清値（中央値325 vs 15 mIU / ml、$p<0.01$）、HBV-DNA血清値（中央値9.1 vs 5.4 対数コピー / ml、$p<0.05$）、HBe Ag陽性の割合（100% vs 29.7%、$p<0.05$）および皮膚掻痒感や全般倦怠感などの臨床症状（66.7% vs 0%、$p<0.01$）が有意に高かった。また母子感染の症例はなかった。WHOによると日本人でHBs Ag陽性率は2005年で2.4%と推定されている。適切な予防を行わないとHBe Ag陽性の母親から出生した児の90%がHBs Agキャリアになる。</p>

本研究は 2008 年 7 月から 2016 年 12 月までの限られた期間、限られた地域ではあるが母子感染例がいなかったことから HBV の周産期感染予防プログラムが効果的であったことを示した。妊婦の HBs Ag 陽性率は地域によって違いがあり、感染経路にも違いがある。日本のような非感染流行地域では感染経路は水平感染ではなく母子感染がほとんどである。日本では誰もが国民健康保険制度により低コストで医療を受けることができ、さらに妊婦は地方自治体への登録後に妊婦健診と母子手帳を受け取ることができるシステムになっている。HBV キャリア患者の数を減らすためには妊婦の HBV スクリーニングと周産期感染予防プログラムの実施が非常に重要となるが、日本ではそれらは強く推奨され実施されている。今研究で妊娠中の HBV 急性増悪例が 3 例あり、そのうち 2 例で皮膚掻痒感や全身倦怠感の症状がみられた。HBV 急性増悪は多くの場合無症状で自然軽快するが、稀に重症化し肝不全に至るとされている。従ってもし HBs Ag 陽性妊婦で皮膚掻痒感や全身倦怠感のような症状がみられた場合は HBV の急性増悪と考えるべきである。

HBe Ag 陽性は妊娠中の HBV 急性増悪の予測因子であることがわかっており、HBe Ag 陽性女性分娩後の急性増悪のリスクが 2 倍以上高いと報告されている。HBs Ag 陽性女性の妊娠中の HBV 急性増悪の頻度は 6% という報告があるが、今研究では 7.5% であり従来の報告と近い結果となった。HBe Ag 陽性妊婦のうち HBV 急性増悪を生じた群と生じなかった群を比較したところ、AST、ALT、および HBV-DNA の血清ベースライン値に有意差はなかった。このことから今研究からは HBe Ag 陽性妊婦の HBV 急性増悪の予測因子を同定することはできなかった。一方、HBV 急性増悪の 3 例の HBe Ag 値は、妊娠前よりも 5 倍以上高くなり、同時に ALT 値、HBV-DNA 値も妊娠前と比べて増加していた。したがって HBs Ag 陽性妊婦は皮膚掻痒感や全身倦怠感といった臨床症状だけでなく HBe Ag、HBV-DNA および肝酵素の値をモニタリングすることが非常に重要である。

米国肝臓病研究学会のガイドラインによると臨床症状がなくても、HBV-DNA が 200,000 IU / ml 以上または 10^6 コピー / ml 以上の妊婦には母子感染予防のために妊娠第 3 期にテノホビルによる抗ウイルス薬投与が推奨されている。ただし HBV-DNA が 200,000 IU / ml 以下の場合は、妊娠中の治療と管理についてのコンセンサスは現在のところない。今研究では、急性増悪した 3 例いずれも治療を行わずに自然に軽快した。ただし HBV 急性増悪は産後 3 ヶ月以内にも生じる可能性が高いため、産後も HBe Ag 陽性者は特に頻回に HBV-DNA、および肝酵素の値を測定する必要があると考える。

本研究は HBV の母体スクリーニングおよび周産期の感染予防プログラムの効果を評価したものであるが、従来ほとんど行われなかった、周産期の感染予防プログラムのガイドラインに基づいて妊婦とその新生児を対象とし、HBs Ag 陽性女性から出生した新生児に HB 免疫グロブリンおよび HB ワクチンを投与してその効果と妊娠中の HBV の急性増悪の臨床的特徴および所見を評価した。その結果、HBs Ag 陽性妊婦は HBe Ag、HBV-DNA、肝酵素の値ならびに皮膚掻痒感や全身倦怠感といった臨床症状の有無を頻回にモニタリングすることが重要であるという知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。