

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 30 年度 研究報告書

研究代表者 岩田欧介

平成 31 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

高ウイルス量の B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリア妊婦では、母子感染のリスクが高い。海外の大規模研究で、高ウイルス量の HBV キャリア妊婦への核酸アナログ投与が、母子感染率を有意に減少させることが示された。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の抗ウイルス治療を推奨している。我々は国内の臨床研究において、上記治療の有効性と安全性を検討した。

対象は HBe 抗原陽性の高ウイルス量 HBV キャリア (HBV DNA >6.0 log copies/mL) で、HBV 母子感染予防のためのテノホビル治療を希望され、文書にて同意を得られた妊婦。妊娠 22-32 週から分娩後 1-2 ヶ月後まで核酸アナログ (テノホビル 300mg/日) 治療を行った。出生児に対して、標準的な母子感染予防処置 (出生直後に HB グロブリン投与と 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。

2014 年以降、名古屋市立大学病院において、テノホビル治療が為された HBe 抗原陽性の高ウイルス量 HBV キャリア妊婦は 4 例であった。治療前の HBV DNA は 4 例とも >9.1 log copies/mL だったが、分娩前には 4.0~4.8 log copies/mL まで減少していた。4 例全てが正期産 (在胎 37~40 週) で分娩され、分娩後 4 週でテノホビル治療が終了された。出生児において、低体重、新生児仮死や先天奇形などの合併症はみられなかった。現在 1 才以上の 3 例で HBV 非感染 (HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体陽性) が確認された。

HBV の母子感染例をさらに減らすために高ウイルス量のキャリア妊婦に対しては抗ウイルス治療が検討されるべきである。

II. 目的

本邦では、B 型肝炎ウイルス(HBV)母子感染防止事業開始以来、母子感染成立例は急速に減少した。しかし、HBe 抗原陽性妊婦からの出生児の場合、防止処置を行っても 5%はキャリア化する。海外では、母親のウイルス量が多く母子感染のハイリスクが予想される場合、妊娠後期に核酸アナログ (ラミブジンまたはテノホビル) を内服すると母子感染が減るという報告がある。最近では、テノホビルのランダム化比較試験においてもその有効性・安全性が報告された (Pan CQ, et al. N Engl J Med. 2016)。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抗ウイルス治療を推奨している。これまで我々は、第一子で予防処置を行ったにも関わらず HBV 母子感染が成立した妊婦を対象とし、第二子妊娠の際に核酸アナログ投与を投与し、母子感染予防に成功した (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)。今回は、追加症例とフォローア

ップデータを加えて治療効果と安全性を検討する。

III. 対象と方法

対象はHBe抗原陽性の高ウイルス量HBVキャリア(HBV DNA >6.0 Log copies/mL)で、HBV 母子感染予防のためのテノホビル治療を希望され、文書にて同意を得られた妊婦。妊娠 22-32 週から分娩後 1-2 ヶ月後まで核酸アナログ(テノホビル 300mg/日)治療を行った。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(出生直後に HB グロブリン投与と HB ワクチン接種、生後1、6 ヶ月時に 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。

IV. 結果

1. 2014 年以降、名古屋市立大学病院において、テノホビル治療が為された HBe 抗原陽性の高ウイルス量 HBV キャリア妊婦は 4 例であった。日本人が 2 例、ベトナム人が 1 例、中国人が 1 例、年齢は 27~37 才だった。HBV DNA は 4 例とも >9.1 log copies/mL だった。HBV Genotype は C 型が 2 例、B 型が 1 例だった。3 例では、前回の出産時に適切な母子感染予防処置が為されたが、母子感染していた。治療開始時期は、3 例は妊娠 28-29 週、1 例は切迫早産のために 22 週から開始されていた(表 1)。

2. 母の転帰

分娩前の HBV DNA は 4.0~4.8 log copies/mL まで減少していた。4 例全てが正期産(在胎 37~40 週)で分娩され、分娩後 4 週でテノホビル治療が終了された。

3. 児の転帰

低体重、新生児仮死や先天奇形などの合併症はみられなかった。1 歳以上の 3 例全てで HBV 非感染(HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体陽性)が確認された(表 2)。

4. 症例の経過

症例 1

37 歳日本人女性

主訴:HBV 母子感染予防

既往歴:HBV 無症候性キャリア

家族歴:母がHBVキャリア。第一子は女兒。在胎41週3日、自然分娩。出生体重 2758g。母乳栄養。出生時と生後2カ月時にHB immunoglobulin(HBIG)、生後2、3、5 カ月時にHBワクチンを接種した。生後6カ月時にHBs抗原陽性が判明。以降HBVキャリアとして小児科フォロー中。

現病歴:第二子妊娠を契機にHBV母子感染予防目的で来院した。

身体所見:肺音清、心音整、腹部は軟で肝・脾触知せず、黄疸なし。

第二子妊娠時血液検査所見:AST 23 IU/L、ALT 17 IU/L、HBs抗原陽性(CLEIA) 56,546 IU/mL、HBe抗原陽性(CLEIA)9,068 COI、HBe抗体陰性、HBV DNA 9.1 log copies/mL Genotype C。

経過:文書にて同意を得た後、テノホビル300mg/日の内服を開始した。妊娠28週から開始予定であったが、切迫早産のため妊娠22週から開始した。テノホビル開始後、ウイルス量は出産前にはHBV DNA 4.0 log copies/mLまで低下した。出産後4週間でテノホビル内服を終了した。テノホビル内服終了後、血中ウイルス量は9.1 log copies/mLまで再上昇した。トランスアミナーゼ値は一過性に軽度上昇を認めたが、無治療で低下した(図)。

第二子は女兒。在胎38週4日、自然分娩、出生体重2,782g。Apgar score 8点(1分)、9点(5分)。外表奇形なし。出生直後(生後6時間)と生後2カ月時にHBIG、出生直後(生後6時間)、1、6カ月時にHBワクチンを接種した。生後9カ月、1歳、2歳、3歳時にHBs抗原陰性かつHBs抗体陽性が確認された。

症例2

27歳ベトナム人女性

主訴:HBV 母子感染予防

既往歴:HBV 無症候性キャリア

家族歴:第一子は女兒。在胎40週1日、自然分娩。出生体重3489g。日齢1にHBIG投与。日齢1と生後2、3、6カ月時にHBワクチンを接種した。生後7カ月時にHBs抗原陽性が判明。以降HBVキャリアとして小児科フォロー中。

現病歴:第二子妊娠を契機にHBV母子感染予防目的で来院した。

身体所見:肺音清、心音整、腹部は軟で、肝・脾触知せず。黄疸なし。

第二子妊娠時血液検査所見:AST 18 IU/L、ALT 6 IU/L、HBs抗原陽性(CLEIA) 47,782 IU/mL、HBe抗原陽性(CLEIA)6594 COI、HBe抗体陰性、HBV DNA >9.1 log copies/mL

経過:文書にて同意を得た後、妊娠28週からテノホビル300mg/日の内服を開始した。テノホビル開始後、ウイルス量は出産前にはHBV DNA 4.6 log copies/mLまで低下した。出産後4週間でテノホビル内服を終了した。テノホビル内服終了後、血中ウイルス量はHBV DNA >9.1 log copies/mLまで再上昇した。トランスアミナーゼ値の変動はみられなかった。

第二子は女兒。在胎38週4日、帝王切開で出生(骨盤位のため)、出生体重3026g。Apgar score 8点(1分)、8点(5分)。外表奇形なし。出生直後と生後2カ月時にHBIG、出生直後、1、6カ月時にHBワクチンを接種した。生後8カ月、1歳、2歳、3歳時にHBs抗原陰性かつHBs抗体陽性が確認された。

症例3

28歳日本人女性

主訴:HBV 母子感染予防

既往歴:HBV 無症候性キャリア

家族歴:第一子は男児、HBV非感染。

現病歴:第二子妊娠を契機にHBV母子感染予防目的で来院した。

身体所見:肺音清、心音整、腹部は軟で、肝・脾触知せず。黄疸なし。

第二子妊娠時血液検査所見:AST 24 IU/L、ALT 32 IU/L、HBs抗原陽性(CLEIA) 6,928 IU/mL、HBe抗原陽性(CLEIA) 2,333 COI、HBe抗体陰性、HBV DNA >9.1 log copies/mL Genotype C。

経過:文書にて同意を得た後、妊娠29週からテノホビル300mg/日の内服を開始した。テノホビル開始後、ウイルス量は出産前にはHBV DNA 4.8 log copies/mLまで低下した。出産後4週間でテノホビル内服を終了した。テノホビル内服終了後、血中ウイルス量はHBV DNA >9.1 log copies/mLまで再上昇した。

第二子は男児。在胎38週0日、既往帝王切開のため帝王切開で出生。出生体重2,904g。Apgar score 8点(1分)、9点(5分)。外表奇形なし。出生直後にHBIG、出生直後(生後6時間)、1、6カ月時にHBワクチンを接種した。生後11カ月、2歳時にHBs抗原陰性かつHBs抗体陽性が確認された。

症例4(平成30年度新規登録例)

28歳中国人女性

主訴:HBV 母子感染予防

既往歴:HBV 無症候性キャリア

家族歴:第一子は女児。在胎41週0日、自然分娩。出生体重3794g。出生直後と生後2カ月時にHB immunoglobulin (HBIG)、生後1、6カ月時にHBワクチンを接種した。生後9カ月時にHBs抗原陽性が判明。以降HBVキャリアとして小児科フォロー中。

現病歴:第二子妊娠を契機にHBV母子感染予防目的で来院した。

身体所見:肺音清、心音整、腹部は軟で、肝・脾触知せず。黄疸なし。

第二子妊娠時血液検査所見:AST 14 IU/L、ALT 10 IU/L、HBs抗原陽性(CLEIA) 36,919 IU/mL、HBe抗原陽性(CLEIA) 7603 COI、HBe抗体陰性、HBV DNA >8.2 log IU/mL Genotype B。

経過:文書にて同意を得た後、妊娠28週からテノホビル300mg/日の内服を開始した。テノホビル開始後、ウイルス量は出産前にはHBV DNA 4.6 log copies/mLまで低下した。出産後4週間でテノホビル内服を終了した。テノホビル内服終了後、血中ウイルス量はHBV DNA >8.2 log IU/mLまで再上昇した。トランスアミナーゼ値の異常は認め

なかった。

第二子は男児。在胎40週0日、自然分娩、出生体重3,798g。出生直後と生後2カ月時にHBIG、出生直後、1、6カ月時にHBワクチンを接種した。今後HBs抗原検査を予定している。

表1 テノホビル治療されたHBVキャリア妊婦

症例	人種	年齢	HBV genotype	治療開始日 (妊娠週数)	HBV DNA (log copies/mL)	ALT (IU/L)	前児の母子感染
1	日本	37	C	22*	>9.1	17	あり
2	ベトナム	27	未検	29	>9.1	7	あり
3	日本	27	C	29	>9.1	32	なし
4	中国	28	B	28	>9.1	10	あり

*切迫早産のため早期治療

表2 テノホビル治療されたHBVキャリア妊婦の母児の転帰

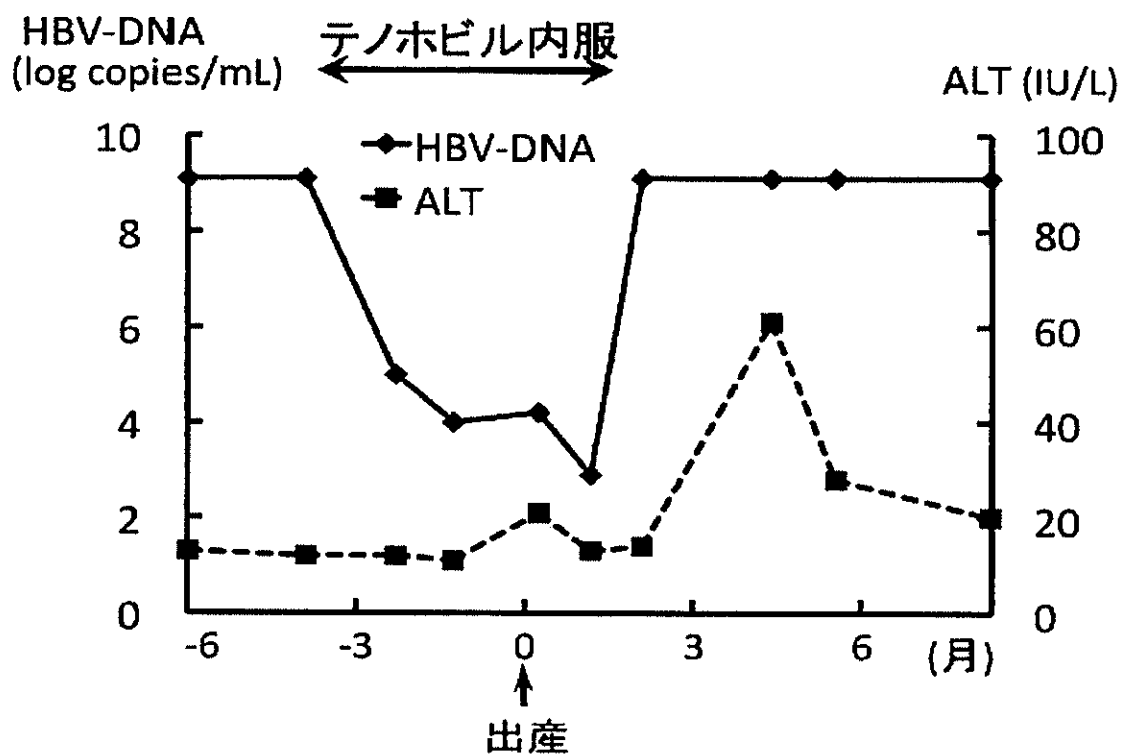
症例	妊婦の結果・転帰			児の転帰			
	分娩前HBV DNA (log copies/mL)	妊娠の転帰	出生体重 (g)	性	合併症	栄養法	母子感染
1	4.0	経膈分娩 (38週4日)	2782	女	なし	人工	非感染
2	4.6	選択的帝王切開* (37週6日)	3026	女	なし	母乳	非感染
3	4.8	選択的帝王切開** (38週0日)	2904	男	なし	人工	非感染
4	4.6	経膈分娩 (40週0日)	3798	男	なし	人工	未検***

* 骨盤位のため

** 既往帝王切開のため

***2019年3月(生後6カ月)時点

図 症例1の経過



テノビル内服開始後、血中ウイルス量は出産前に低下。出産後1カ月でテノビル内服を中止。テノビル内服中止後血中ウイルス量は上昇した。(大江雅美子, 他. 日周産期・新生児会誌. 52:165-168, 2016)

V. 考察

HBV高ウイルス量の妊婦にテノホビルを投与し、分娩前に血中ウイルス量が減少し、母子感染防止に成功した。出産時の母体の血液中のウイルス量と母子感染のリスクは、相関関係があることが報告されている。海外の大規模研究で、高ウイルス量のHBVキャリア妊婦への核酸アナログ投与が、母子感染率を有意に減少させることが示されている。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)のテノホビル投与を推奨している。テノホビル投与期間は、上記の海外のガイドラインを参考に、妊娠28週頃から分娩後4週間までとした。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、テノホビル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と日本産婦人科医会が共同作成した「産婦人科診療ガイドライン-産科編2017年」では、母子感染予防を目的とするテノホビル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

HBVの母子感染例をさらに減らすために高ウイルス量のキャリア妊婦に対しては抗ウイルス治療が検討されるべきである。

VII. 研究発表

1. 論文発表

伊藤孝一. 特集,産婦人科医が身につけたい新生児の診察法:母児感染.周産期医学. 2018,vol.48,no.8,p.991-995

2. 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(予定)