平成17年度厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」分担研究報告書

わが国におけるB型肝炎ワクチン接種ストラテジーに関する研究

分担研究者　白木和夫　鳥取大学名誉教授
研究協力者　長田郁夫，飯塚俊之，岡本　学，村上　潤，
神崎　晋（鳥取大学医学部周産期・小児医学)、
日野茂男（鳥取大学医学部ウイルス学教授）

要旨：1985年から始まった厚生省B型肝炎母子感染防止事業の結果、母子垂直感染によるB型肝炎ウイルスキャリアは激減したが、近年の国際化の影響から、わが国のB型肝炎水平感染は減少せず、さらにB型肝炎ウイルスの遺伝子型が従来わが国には少なかったC型が増え、水平感染からキャリア化も起こることが知られ、わが国のワクチン接種ストラテジーを再検討する必要が生じた。
小児期のB型肝炎水平感染例を提示し、わが国における universal vaccination 導入の必要性について検討した。

わが国では 1985 年に始まったB型肝炎母子感染防止事業の結果、垂直感染によるB型肝炎ウイルスキャリアは激減した。しかし近年の国際化の影響から、性感染症としてのB型肝炎は減少していないのみならず、B型肝炎ウイルス(HBV) genotype の変化から水平感染後のキャリア発生も見られており、また小児でも水平感染が稀ならず見られる事態となった。

これまでわが国では垂直感染のみを対象としてHBワクチン接種が行われ、現在、国際的に一般化している universal vaccination は行われていない。また、母子垂直感染防止のためのHBワクチン接種プロトコールも現在の国際的な方式とは大きく異なっている。

われわれはこの2点に関して検討をすすめているが、後者に関しては本研究班全体のプロジェクトとして大戸班長の下で共同研究が進められている。そこで本分担報告書においては universal vaccination の必要性ならびにその時期に関して検討したので報告する。

Ⅰ．小児期 HBV 水平感染症例の検討

A．研究目的

前述のごとく母子感染症例は激減しているが、HBV 水平感染に対しては保険適応もないことから，積極的な予防処置は行われていない.

一方でアジア諸国を中心に HBV キャリアが多数存在しており，今後、国際交流が盛んになりこれらの国からのもちこみによ

る HBV 感染が懸念されている.

HBV 水平感染で HB 腎症, 重症肝炎を呈した症例を報告する.

B. 研究方法

当科で経験した HBV 水平感染例 2 例について, 臨床経過を報告する. 患児と感染源と考えられた家族の HBV genotype を ELISA 法で測定した. また genome の相同性を名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床分子情報医学講座に依頼して解析した.

C. 研究結果

【症例 1】: 2 歳男児

現病歴:

保育園の検尿で蛋白尿を指摘され近医入院. 血尿および蛋白尿 ((0.38~~1.8g/日)) が持続. また, 血液検査で肝機能異常および HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性が判明. 肝・腎生検を含めた精査加療目的で, 1 ヶ月後に当科に紹介入院した.

血液学的検査所見:

WBC 9200/ μL, Hb 11.4 g/dL, Plt 27 万/ μL, TP 5.4 g/dL, Alb 3.0 g/dL, T.chol 218 mg/dL, AST 108 IU/L, ALT 127 IU/L, LDH 306 IU/L, BUN 10 mg/dL, Cr 0.19 mg/dL, CRP 0.04 mg/dL, IgG 739 mg/dL, IgA 40 mg/dL, IgM 138 mg/dL, C3 59.4 mg/dL, C4 6.4 mg/dL, CH50 32 mg/dL, ANA <40 倍, 抗 DNA 抗体 <80 倍.

早朝尿所見:

Up/Ucr 6.01 mg/mg Cr, 沈渣 RBC 1-4/hpf.

ウイルスマーカー:

HBs Ag >2000 COI, IgM-HBc 0.4 COI, HBe Ag(RIA) 39 COI, HBe Ab(RIA) 0 %, HBV DNA(TMA) 8.4 LGE/ml. IgM-HA(-), HCV 抗体 (-), CMV-IgM(-), EBVVCA-IgM(-).

腎生検病理所見:

メサンギウム細胞の増殖, 糸球体係蹄壁の肥厚, スパイク形成, 基底膜の二重化を分節性に確認. 蛍光抗体法では IgA, IgG, C3, C4, C1q が糸球体係蹄壁に沿って微細顆粒状に沈着. 電顕では基底膜上皮下の高電子密度沈着物を確認. HBs 抗原, HBc 抗原の免疫染色は陰性.

以上から B 型慢性肝炎に伴う HBV 関連膜性腎症と診断. 肝生検は母の同意が得られず未施行.

家族内検索で, 兄は HBe 抗体陽性の HBV キャリア ((HBV-DNA 1.6 × 104/ml(realtime PCR)) と判明. 父は急性肝炎の既往あり, 妹は既感染であった (図 1).

兄弟間の HBV genome 相同性の解析:

Large S 91.8%, X-core 99.3% : genotype A

【症例 2】: 3 歳女児.

現病歴:

アトピー性皮膚炎の増悪に対し近医で治

療されていた．約半年後に食欲低下，39℃の発熱，腹痛あり，当科受診．肝腫大を指摘され，AST 3148 IU/l，ALT 3051 IU/l と著しい高値を認めたため入院した．

血液学的検査所見：

WBC 4400/ μl, Hb 14.1 g/dl, Plt 13 万/μl, AST 3148 IU/l, ALT 3051 IU/l, LDH 2701 IU/l, TB 1.0 mg/dl, ChE 122 IU/l, TBA 176 μmol/l, ALP 1050 IU/l, γGTP 83 IU/l, BUN 17mg/dl, Cr 0.32mg/dl, TP 6.6 g/dl, Alb 4.1 g/dl, PT 57.1%, APTT 42.8sec, Fbg 297mg/dl, FDP 12 μg/ml, D-dimer 8.1 μg/ml, NH3 56 μg/dl とトランスアミナーゼ著増，胆汁鬱帯，凝固異常をみとめた．

ウイルスマーカー：

HBsAg 840.4 COI(+), HBeAg 0.7 COI(-), HBeAb 96%(+) , HBV-DNA 5.4 LGE/ml(TMA 法), IgM-HBc 抗体 8.0 COI. IgM-HA(-), HCV Ab(-), CMV-IgM(-), HSV-IgM(-), EBVVCA-IgM(-), EBNA-IgG(-), EBVEADR-IgG(-), パラインフルエンザ 3 3(-).

腹部超音波：

胆嚢腫大，肝腫大あり

腹部単純 CT：

肝腫大のみ

以上より急性重症Ｂ型肝炎と診断した．家族内検索で，父親は AST 49 IU/l, ALT 87 IU/l, TTT 14.4 KU, ZTT 15.7 KU, HBeAg(-), HBeAb 65.5%, HBV-DNA 7.3 LGE/ml(TMA 法)と HBe 抗体陽性慢性肝炎の状態で，アトピー性皮膚炎を合併していた（図２）．父と患児は同じヘアブラシを用いて皮膚を掻爬していたことで感染が起こった可能性が考えられた．

【父子間の HBV genome 解析】

Large S 99%, X-core 100% ：genotype C

Ｄ．考察

HBV 母子感染に対しては HBIG および HB ワクチンによる予防が行われている．

父子感染を含む水平感染も症例報告されているが，感染率や自然経過については明らかになっていない．また水平感染予防については健康保険給付の対象でなく，多くの場合，積極的な予防処置はとられていない．

今回の２症例はいずれも genome 解析で水平感染が証明され，また HB 関連腎症や重症肝炎を呈した症例であり，水平感染を予防する意義があると考えられた症例であった．母子感染に比較すると水平感染の頻度は低いと思われるが，どのような症例がハイリスクであるか，また重大な合併症が予測されるかの検討は今後の課題である．

Ｅ．結論

HBV 水平感染での HB 関連腎症例，重症肝炎例が確認され，水平感染予防処置も必要と考えられた．

Ⅱ．Universal vaccination の必要性に関する検討[5]

WHO が 1992 年、Ｂ型肝炎ウイルス(HBV)感染制圧のためＢ型肝炎ワクチン（HB ワクチン）の universal vaccination を全世界の国々が 1997 年までに実施するよう勧告してから、世界の多くの国々で HB ワクチンの universal vaccination が実施されている。わが国では世界に先駆けて HBV キャリア妊婦から出生した high risk 児に対する母子感染防止が行われてきたが、universal vaccination は行われていない。

1985 年から始まったわが国のＢ型肝炎母子感染防止事業は極めて大きな効果を挙げて母子感染による HBV キャリア発生を十分の一にまで激減させ、将来的にはわが国からＢ型肝炎を根絶できる可能性さえ考えられた。しかし最近でも性感染症としての急性Ｂ型肝炎は一向に減らず、その内 genotype A によるものが増加の傾向を示し、慢性化するものが生じていることから、わが国でも universal vaccination の必要性を検討すべき時期に至った。

HBV 感染防止戦略

HBV 感染防止の目的は大きく分ければ 2 つになる。一つは急性肝炎、劇症肝炎などの急性肝障害を減らすもので、他の一つはキャリアの発生を減らして、将来の慢性肝障害、すなわち慢性肝炎、肝硬変、肝癌を減らそうとするものである。

HBV の感染予防には、衛生環境を整備することと HB ワクチン接種という二つの方策がある。輸血血液、血液製剤の徹底したスクリーニングによる輸血感染の根絶、注射針、注射筒、点滴セットその他の医療器材のディスポ化、歯科医療器材の完全消毒、鍼など民間療法での消毒の徹底、性感染防止教育の徹底、などにより HBV 急性感染症を大幅に減らせることは我が国の現状を見ても明らかである。

人口に占める HBV キャリア数が多く環境衛生が整備されていない社会では、HBV による急性感染症は医療経済的にも社会経済的にも大きな問題である。これを減らす目的には他の感染症対策と同様に、年齢に関係なく、その社会の全員に HB ワクチンを接種（universal vaccination）して能動免疫を与えるのがもっとも効果的である。

他方、HBV キャリアを減らして、将来の慢性肝炎、肝硬変、肝癌といった社会的にも重要な慢性肝障害を予防するには通常の方式での universal vaccination だけでは有効でない。HBV の場合は、キャリアが存在し、しかもこのキャリアの成立がほとんど乳幼児期の感染に限られることから、他の予防接種のように生後ある期間経てからの接種開始では重要なキャリアを減らすのには有効でない。

したがって HBV 感染防止戦略は、急性肝炎、劇症肝炎の予防と HBV キャリア発生防止による慢性肝障害予防という二つの目的に明確に分けて考えるべきである。

HBV キャリア発生阻止の目的には、乳児期の感染防止が必須であるが、この場合は垂直感染防止と水平感染防止の二つを考えなければならない。母からその出生児への垂直感染防止でキャリアが減らせれば、その児から他の児への水平感染も減らせることにもなる。しかしその他の感染経路が多

い社会環境（例えば一般人の HBV キャリア率が極めて高い社会など）の場合は、HBV キャリアでない母から生まれた児に対しても HB ワクチン接種が必要となる(乳児期の universal vaccination)。

国際的に見た HBV 感染予防対策

前述の如く HBV の感染防止対策はその社会の HBV 浸淫度、衛生環境などにより当然異なり、それぞれの地域にもっとも適した方策が採られるべきである。

台湾は他の多くのアジアの国々と同様、HBV の高浸淫地域であった。台湾では 1984 年から HBe 抗原陽性 HBV キャリアからの high risk 出生児を対象としての母子感染防止が開始された。当時、台湾における一般人の HBV キャリア率は 10%以上の高率で、小児の水平感染も多かったことから 2 年後の 1986 年からは全ての新生児に対して HBV ワクチン接種が開始された。この結果、小児の HBs 抗原陽性率は 1984 年の 9.8%から、10 年後の 1994 年には 1.3%にまで激減した。台湾においては小児期の肝細胞癌が少なくないが、これも 1981–1986 年には 10 万人あたり 0.70 であったものが、1990–1994 年には 0.36 にまで低下した（$p<0.01$）。

米国は全体としては HBV の低浸淫地域と考えられているが、ある人種社会、社会的グループではかなり高い HBs 抗原陽性率が知られている。1988 年 CDC は全ての妊婦の HBs 抗原スクリーニングを行い、その陽性の場合には生まれた児に HBIG と HB ワクチンによる感染予防を行うように勧告したが、実施率はかなり低かった。そこで戦略が変更され、1991 年からは全ての新生児に HB ワクチン接種を行う(universal vaccination)と共に思春期の小児に catch-up immunization を行い、これに加えて high risk の小児と成人にも HB ワクチン接種を行うこととした。また HB ワクチンを Expanded Program on Immunization (EPI)に含めることとして通常の予防接種と共にすべての小児に HB ワクチン接種が行われるようになった。The U.S. Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice および the American Academy of Pediatrics は,最初の HB ワクチンを出生時,または生後 2 カ月時に第 1 回の DPT、ポリオワクチンと共に、第 2 回はその後 1 ないし 2 カ月に、そして第 3 回は生後 6〜18 カ月に接種するよう勧告している。1992 年に WHO は世界すべての国で小児期に HBV に対する universal vaccination を行うように勧告し、そのゴールを 1997 年とした。

現在、世界の多くの国々で universal vaccination が開始されているが、我が国の他、英国など幾つかの HBV 低浸淫度の国では費用便益その他の理由からまだ実施されていない。

我が国における HBV 感染防止の経緯とその効果

我が国においては HBs 抗原が発見されるとすぐ、日本赤十字社輸血センターは積極的にスクリーニングを進め、近年は HBc 抗体の検査を行うようになって、輸血後 B 型肝炎はほぼ制圧された。そして医療器材のディスポ化も早くから行われ、この結果

として医療に関連したと考えられる HBV の感染は激減した。したがって乳幼児に対する HBV 水平感染も現在の我が国ではキャリアからの家族内感染以外にはほとんどなくなったと考えられる。

日本肝臓学会「肝がん白書」の中の吉澤の報告によると 1995 年度の日赤血液センター初回供血者の HBs 抗原陽性率は年齢が高いほど高率であった。すなわち 50 歳以上では 1.23%、40ー49 歳では 1.46%とかなり高率であったが、年齢が下がると共に低下し、30ー39 歳で 0.84%、20ー29 歳で 0.61%、16ー19 歳では 0.44%と低率であった。これら年齢によるキャリア率の差は主として過去における水平感染の頻度の差によるものと考えられている。

妊婦が HBV キャリアである場合、我が国では約 25%の出生児が HBV キャリアになっていたが、これには妊婦の HBe 抗原、HBe 抗体が関係していることは周知の如くである。すなわち妊婦が HBe 抗原陽性の HBV キャリアであると生まれた児のおおよそ 85%がキャリアになるのに対し、妊婦が HBe 抗体陽性の HBV キャリアであると生まれた児が HBV キャリアになることは極めて稀であるが、6-8 %の児は急性肝炎、時に劇症肝炎を発症する。したがって HBV キャリアの発生を防止するという目的には、HBe 抗原陽性 HBV キャリアである妊婦からの出生児に対する感染防止が費用便益的見地から最も効果的と考えられ、厚生省「B 型肝炎母子感染防止事業」が開始された。1985 年 6 月から全国の妊婦の HBs 抗原検査が公費で行われるようになり、これが陽性の場合には HBe 抗原検査を行い、1986 年 1 月 1 日以降に HBe 抗原陽性 HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に対して感染防御処置が公費で行われることとなった。当時、出生直後の新生児に HB ワクチン接種することの安全性を危惧する声もあり、HB ワクチン接種開始は生後 2 ないし 3 カ月とされ、その後 1 カ月、3 カ月の計 3 回の接種がきまった。そして出生時と生後 2 カ月に HBIG を投与するプロトコールが設定された。これは児の HBV キャリア化阻止に極めて効果の高いプロトコールであったが、現在諸外国で行われているプロトコールとは異なったユニークなものである。

本事業の結果、母子感染による HBV キャリア率は事業開始前の 0.26%から、事業開始 9 年後には 0.024%と 10 分の 1 に低下したものと推算されている。最近の学童、生徒の HBs 抗原検査の結果は、出生年別にみるとこの推算値に一致している。

このように我が国の厚生省 B 型肝炎母子感染防止事業は HBV キャリアの新規発生の抑制に大きな効果を示したが、HBe 抗体陽性キャリア妊婦からの出生児の一部に急性肝炎、劇症肝炎が発症することが明らかとなり、これに対しても感染防止をすべきであると考えられ、1995 年 4 月、この事業の見直しが行われた。この結果、感染防止対象を HBV キャリア妊婦からの出生児全部に拡大すると共に、妊婦の HBs 抗原スクリーニングを除いて、全ての検査、処置が健康保険適応に移管された。

前述のごとく国際的に一般に行われている母子感染防止のための HB ワクチン接種方式と、我が国で行われている方法とはかなり異なっている。大きな違いは HB ワク

チン投与開始時期の違いである。前述のような理由からこれまで我が国では生後2ヶ月以降にHBワクチン接種を開始してきたが、国際的には新生児期に開始するのが普通である。現在一般に使用されている遺伝子組み換えHBワクチンでは、生後5日以内の成熟児に接種しても十分のHBs抗体上昇が得られるので、生後間もなくからHBワクチン接種を開始してもほとんどの症例で感染防止に成功する。この場合、これまで出生時と生後2ヶ月の2回投与してきたHBIGは1回で済み、高価であり現在、不足がちなHBIGが節約できる。また出生時にHBワクチン接種を開始すれば3回接種でも生後3ヶ月以内に完了し、他の予防接種時期と重なることも減り、adherenceもよくなることが期待できる。そのため我々は現在、厚労省研究班でその基礎データを得るための前方視的研究を開始している。

わが国におけるHBワクチンのuniversal vaccination

前述のごとく我が国でのHBワクチン接種はもっぱらhigh risk群を対象としているが、国際的にはuniversal vaccinationが一般的で、乳児期に行われる他の予防接種と一緒に接種している国が多い。特にHBVキャリア率の高い国々では、水平感染もまだかなりみられるので、乳幼児期のuniversal vaccinationはHBV感染の抑制に有用な方策と考えられる。

HBVキャリアをなくすことだけを考えれば、わが国においては今更universal vaccinationの必要性はあまりないと言えようが、急性B型肝炎に対する対応は別に考える必要がある。國際交流がさらに盛んになり、HBVキャリア率の高い国々からわが国に流入する人々がますます増えてくることが予想される。最近、都市部において性感染症としての急性B型肝炎がかなり報告され、しかも従来のわが国にはあまりなかったHBV genotype Aの比率が増えてきている。Genotype Aの感染では成人でも約10%が慢性化するといわれるので、このような経路での感染を予防するためには乳幼児ないし思春期前のuniversal vaccinationを考慮すべきであろう。性感染症防止を主たる目的とするならば、嘗ての風疹予防接種のように中学生にuniversal vaccinationすれば効果的であるが、最近、報告されている保育所での感染、父、祖父など家族からの水平感染を防止するには乳児期にuniversal vaccinationする必要がある。しかし乳幼児に対しては現在でも各種病原体に対する予防接種の数が多く、更に接種回数を増やすことには抵抗がある。乳児期にHBワクチンのuniversal vaccinationを行うとすれば、他の予防接種との混合ワクチンを利用して接種回数を減らすべきである。

近年のHBV感染疫学の変移に対応して、いずれわが国でもuniversal vaccinationの導入が必須と考えられるが、どの時期に行うのが最善かについて早急に検討する必要があろう。

おわりに

B型肝炎は感染症である。感染症の疫学は時代とともに、人々の暮らし方、文化の変遷とともに移り変わり、感染症対策も時の流れとともに見直す必要がある。

わが国におけるB型肝炎母子感染防止事業は HBV キャリア発生防止に大きな効果を挙げてきたが、今後もそのプロトコールの改善を図りつつ、実施率が低下することの無いよう医療者、一般国民に PR を続けていく必要がある。これによりわが国国民の HBV キャリア率は更に極めて低くなることが予想されるが、これだけでは外国からの輸入感染に対応できない。

HBV 急性感染対策に universal vaccination が有効であることは明らかであるが、その実施には費用便益的検討のほか、わが国独特とも言える国民感情（保育所感染によるパニック、疎外など）を十分考慮する必要があろう。実施する場合には、長期的視野に立てば乳幼児期の接種が基本であるが、目前の性感染症対策としては思春期前接種が必要であろう。

発表論文

1) 白木和夫、大戸斉、稲葉憲之、藤澤知雄、田尻仁、神崎晋、松井陽、森島恒雄、戸苅創、木村昭彦、日野茂男.C型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理ならびに指導指針.日本小児科学会誌. 109(1): 78-79, 2005.

2) 白木和夫: 母子感染対策の現況 ——特に潜伏感染ウイルスに関して.臨床と微生物 32: 73-78, 2005

3) 白木和夫:小児C型肝炎の現状と問題点. 総合臨床 54: 1901-1902, 2005

4) 白木和夫 C型肝炎と母子感染. 医学のあゆみ 253: 1055-1056, 2005

5) 白木和夫 B型肝炎感染防止方略と Universal Vaccination 肝炎ニュース（ウイルス肝炎研究財団）23: 4-7, 2005.

6) 白木和夫：肝炎ウイルスキャリアの妊産婦および出生児をどう管理するか？ —B型肝炎、C型肝炎の診療ガイドライン —. Medical Practice 23: 92-96, 2006.

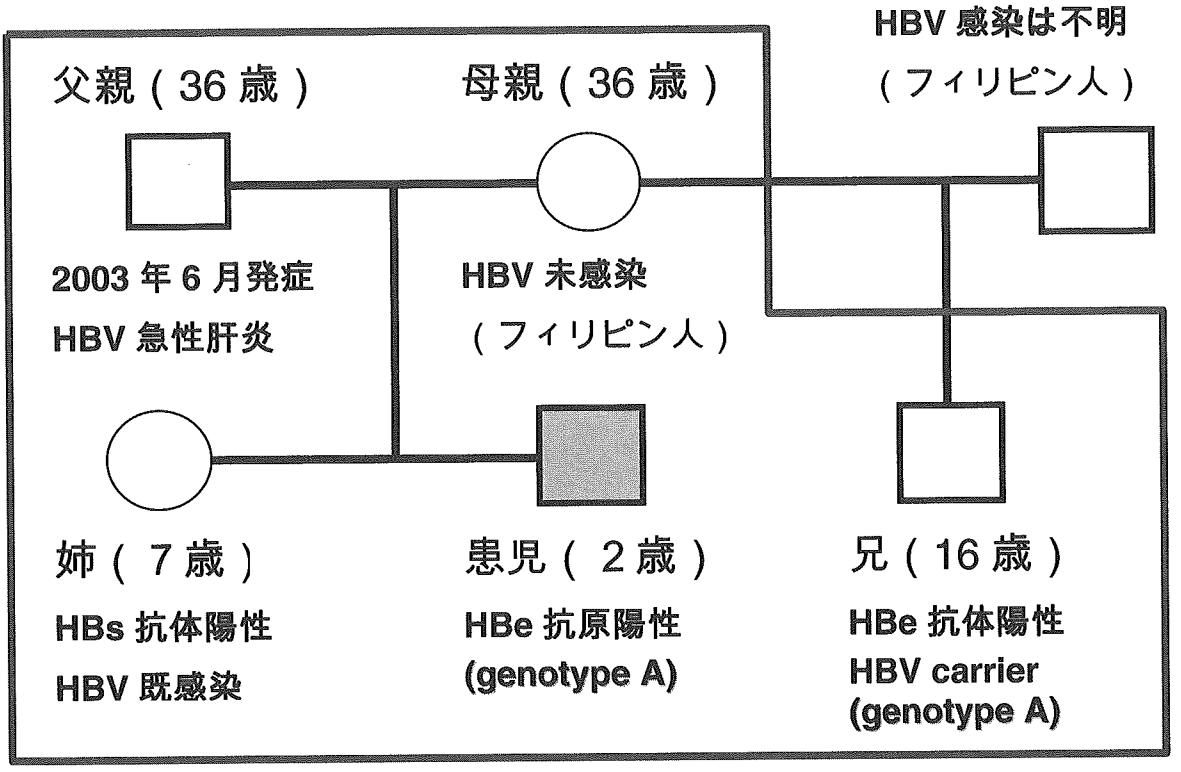

図１．症例１の家族内の HBV 感染状況

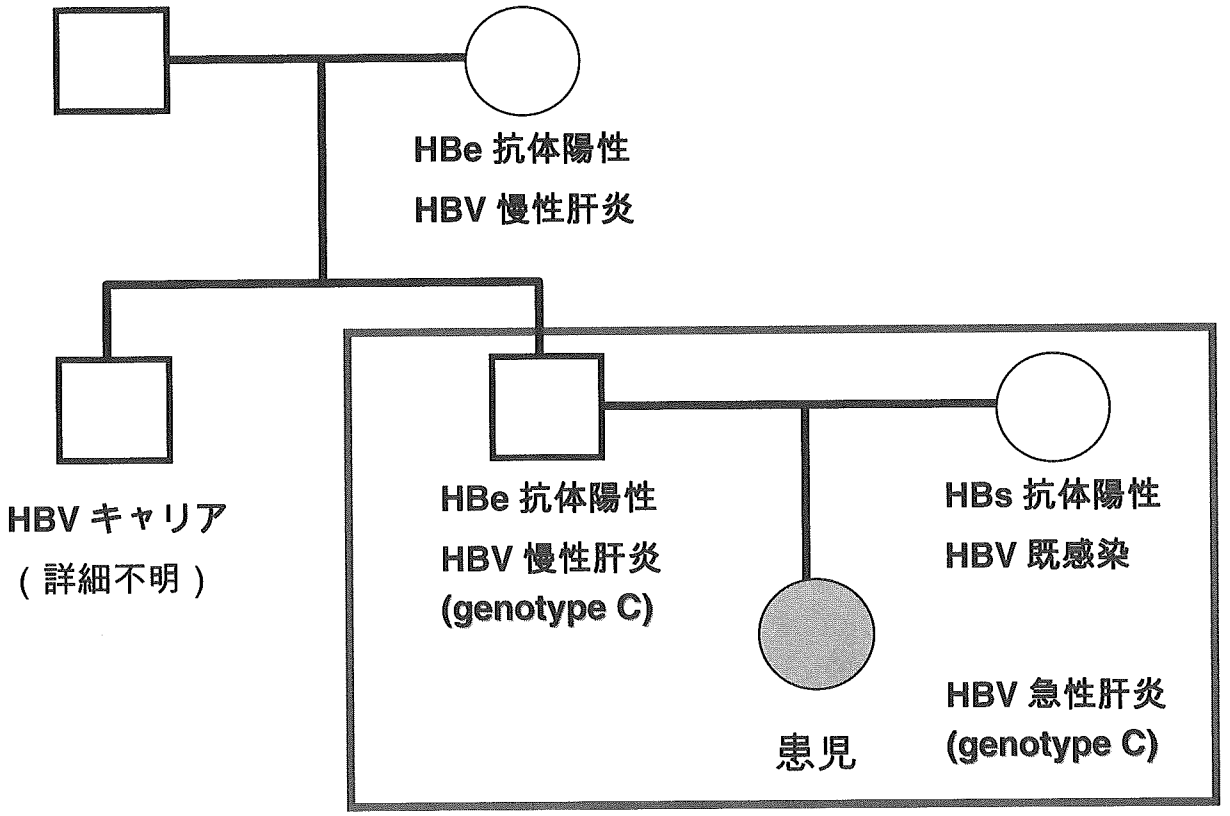

図２．症例２の家族内の HBV 感染状況

平成17年度厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
「C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」分担研究報告書

HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究

福島県立医科大学医学部　輸血・移植免疫部　大戸 斉
鳥取大学医学部　白木和夫
国際医療福祉大学附属熱海病院　小児科　藤澤知雄
筑波大学臨床医学系　小児内科　松井 陽
大阪府立急性期・総合医療センター小児科　田尻 仁
獨協医科大学　産婦人科　稲葉憲之
名古屋市立大学大学院　臨床分子情報医学　溝上雅史
鳥取大学医学部周産期・小児医学　長田郁夫
久留米大学医学部小児科　木村昭彦

研究要旨
B 型肝炎ウイルス母子感染予防における HB ワクチン早期接種方式の有効性と安全性を評価することを目的とし、「HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究　試験実施計画書」を作成した。本試験は、母体HBs抗原陽性の児を対象として、HBIGを1回のみ速やかに生後 48 時間以内に接種し、以後遺伝子組み換えHBワクチンを生後 6 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回皮下接種するものであり、ワクチン接種終了後 1 ヶ月、生後4ヵ月、12 ヵ月、24 ヵ月、36 ヵ月の時点での HBs 抗体価の推移、HB ワクチン追加投与の有無と回数および HBs 抗原の陽転化について検討事項とした。分担研究者所属施設において症例の登録を開始し検討を行っている。

A. 研究目的

厚生省はB型肝炎ウイルスキャリアの新規発生をなくし，これに基づく成人の慢性肝炎，肝硬変，肝癌を根絶しようとする目的で 1985 年 6 月から「B型肝炎母子感染防止事業」を開始した。HBIG を出生時と生後 2 カ月の 2 回筋注し，HB ワクチンを生後 2、3、5 カ月に接種する方式にて、新生児の母子感染による HBV キャリア率は 1985 年の 0.26%から 10 年後には 0.024%と 10 分の 1 に低下し、以後同事業は 1995 年 3 月より一部の検査を除き健康保険給付対象に移管され現在に至っている。一方、国際的にはHBV母子感染防止のためのHBワクチン投与開始時期については新生児期に開始するのが一般となっており、わが国においても出生直後の HBIG 投与に加え、生後 6 日、1 カ月、3 カ月の 3 回ワクチン投与をする早期接種のトライアルが行われ良好な HBs 抗体の上昇が報告されている。

近年になり前述の厚生省接種方式の問題点が指摘され、厚生労働科学省の「ウイルス母子感染防止に関する研究班」は2000年中に判明したHBウイルス母子感染例は41例に上り、このうちHBIGやワクチンの未投与や投与時期の間違いが原因とされるケースが約3割と報告している。この中で母子感染防止のための処置は妊娠から生後5カ月までと長期にわたることも本接種方式の問題点として示されており、現在、HBV母子感染予防処置としての有効かつ安全なHBワクチン早期接種方式の検討が必要である。

以上より本研究では、B型肝炎ウイルス母子感染予防におけるHBワクチン早期接種方式の有効性と安全性を評価することを目的とし、多施設共同によるHBワクチン早期投与の試験実施計画書を作成した。

B. 研究方法

本研究班作成の「HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究　試験実施計画書」に従い、分担研究者の所属および関連施設において症例を登録しデータ解析等を行うこととする。

対象者は、(1)母体HBs抗原陽性、(2)本試験に参加することの同意が保護者〈代諾者〉から得られており、以下の除外基準に当てはまらない症例とした。除外基準は(1)敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児、(2)染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児、(3)低出生体重（出生体重が2000g未満）の児、(4)その他、試験責任医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した症例。

症例の登録期間は、2005年12月より2008年3月（2年4ヵ月）までとし、以後登録症例につき経過観察することとする。

接種方法は、HBIGは1回のみ速やかに生後48時間以内に接種し、以後遺伝子組み換えHBワクチンを生後6日以内、1ヶ月時、3ヶ月時の計3回皮下接種することとした。登録症例に対して、HBs抗原検査およびHBs抗体検査を生後1か月、4か月、12か月、24か月および36か月に施行するとともに、母体に関する検査は分娩時期周辺に行うこととした。Primary endpointをワクチン接種終了後1ヶ月の時点でのHBs抗体価、Secondary endpointは生後4ヵ月、12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月の時点でのHBs抗体価の推移、HBワクチン追加投与の有無と回数およびHBs抗原の陽転化とした。その他の詳細については実施計画書（資料1）によるものとする。

（倫理面への配慮）

(1)　対象者の人権の擁護：本研究はヘルシンキ宣言に基づき、倫理的原則を遵守して実施する。

(2)　各分担研究者の所属および関連施設において、本試験に関して倫理委員会の審議を受け承認を得た後に試験を開始する。

(3)　個人情報の取り扱いに関しては、連結可能匿名化を行ない、解析を開始する前に、被験者の検体や診療情報から住所、氏名などを削除し、代わりに新しい符号を付与する。被験者とこの符号を連結する対応表は、本病院にて個人情報管理担当医師が厳重に保管する。ただし、結果を被験者本人もし

くは代諾者に説明する場合には、この符号を対応表を用いて元に復元する。
(4) 対象者に理解を求めて承諾を得る方法
被験者の代諾者に対して口頭にて別紙の説明文書に従って説明を行い、自由意志により文書による同意を得ることにする。
他は資料1に記載した。

C. 研究結果

「HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究　試験実施計画書」の作成と（資料 1)、各分担研究者所属施設において倫理委員会の申請を行い、承認を受けた後に順次症例の登録を開始し、有効登録症例 60 例を目標とし検討を行っている。

D. 考察

B 型肝炎母子感染における HB ワクチン早期接種の防止効果に関しては、1988 年に矢野らにより血液由来ワクチンによる検討が行われ、従来の厚生省接種方式と同等の効果が得られることが報告された。以後田尻研究班員、稲葉研究班員、藤澤研究班員らが遺伝子組み替えワクチンにより同様の検討を行い同様の良好な予防効果を報告している。近年になり厚生省接種方式の問題点が取り上げられるようになり、早期接種方式の有効性と安全性のみならず、被接種家族の利便性、医療の経済性および実施完遂性という観点における検討も必要となってきた。さらに妊婦 HBs 抗原陽性率が低率となった現在では、多施設により共同した検討が必要である。本研究班では前述の実績のある研究者で構成される分担研究員の所属施設および関連施設での多施設による検討を行うものであり、我が国における HB ワクチン早期接種のエビデンス確立を担うは本研究班以外にないものと考えられる。

E. 結論

1 ）HB ワクチン早期接種方式の母子感染予防効果に関する有効性と安全性を評価することを目的とし、「HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究試験実施計画書」を作成した。
2 ）分担研究者所属施設において順次症例の登録を開始し、有効登録症例 60 例を目標とし検討を行っている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

（論文発表）
なし
（学会発表）
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

資料１

HBワクチン早期接種による
B型肝炎母子感染防止効果の研究

試験実施計画書

試験実施者

厚生労働科学研究費補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」
「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」
主任研究者　大戸　斉

目　次

概要 ―― 31
1　背景 ―― 33
2　目的 ―― 35
3　対象の選択、除外基準 ―― 35
　3.1　選択基準
　3.2　除外基準
4　試験薬および投与法 ―― 35
　4.1　試験薬
　4.2　投与法
5　試験のデザイン ―― 36
　5.1　試験のデザイン
　5.2　目標症例数
　5.3　試験期間
6　説明と同意 ―― 36
7　登録 ―― 36
　7.1　患者登録
　7.2　症例番号
　7.3　試験薬投与の中止、中止基準
　7.4　中止後の対応
　7.5　症例登録の流れ
8　調査・検査・観察・評価項目および時期 ―― 39
　8.1　試験スケジュール
　8.2　母体の検査
9　有効性及び安全性の評価 ―― 39
　9.1　有効性の評価
　9.2　有害事象（含副反応）
10　統計解析 ―― 40
　10.1　解析対象集団
　10.2　有効性の解析
　10.3　安全性の解析
11　症例報告書 ―― 40
　11.1　症例報告書の作成
　11.2　記載内容の変更又は修正

11.3 作成上の注意
12 倫理 ―― 41
12.1 ＧＣＰ等の遵守
12.2 試験審査委員会
12.3 代諾者の同意
12.4 被験者の人権保護
13 健康被害補償および保険 ―― 41
14 試験実施体制 ―― 41
14.1 試験実施者
14.2 試験実施医療機関における分担研究者の主な業務
15 参考文献 ―― 43
16 付録 ―― 44
1 症例調査用紙
2 説明文書、臨床試験参加同意書および情報提供同意書

概要

課題名

HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究
(略称：HB ワクチン早期接種試験)

目的

HBs 抗原陽性の母親から出生した児に対する早期の HB ワクチン接種方式が、従来施行されてきた接種法と比較しても、ウイルス母子感染予防効果に関して有効性と安全性があることを評価する。

試験のデザイン

多施設共同での HB ワクチン早期投与のケーススタディ

対象

1．選択基準　下記の(1)-(3)の条件をすべて満たすもの

(1)　母体 HBs 抗原陽性の症例

(2)　本試験に参加することの同意が保護者〈代諾者〉から得られている症例

2．　除外基準　　下記の(1)-(6)いずれかに該当するもの

(1)　敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児（注：絨毛膜羊膜炎は含まない)

(2)　染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児

(3)　低出生体重（出生体重が 2000g 未満）の児

(4)　その他、試験責任医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

投与量と投与法

(1)　HBIG 1 ml は 1 回のみの接種で、HBIG 1 ml を速やかに生後 48 時間以内に児の両大腿前外側に 0.5ml
づつ 2 回筋注する。

(2)　遺伝子組み換え HB ワクチン（「組換え沈降 B 型ワクチン」）0.25ml(5 μg）を、児の上腕に皮下接種
する。投与時期は、生後 6 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回行う。

評価項目

1．Primary endpoint

ワクチン接種終了後1ヶ月の時点でのHBs抗体価

2．Secondary endpoint

(1)　生後4ヵ月、12ヵ月、24ヵ月、36ヵ月の時点でのHBs抗体価の推移

(2)　HBワクチン追加投与の有無と回数

(3)　HBs抗原の陽転化

目標症例数

目標症例数　試験群　60例

試験実施期間

試験実施期間：2005年12月～2008年3月

1　背景

HBV 母子感染の疫学と厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」の効果

HBV の母子感染は妊婦が急性肝炎に罹患した場合と HBV キャリアである場合に起こる。妊婦が急性B型肝炎を発症した場合，それが妊娠前期～中期であれば児に感染が起こることはまれであるが，発症が妊娠後期～産褥期であると児に高率に感染が起こる[1]。

妊婦が HBV キャリアの場合，わが国ではおおよそ出生児の約 25％が HBV キャリアになるが，児の感染とその後の病態には妊婦の HBe 抗原，HBe 抗体が強く関連している[2]。妊婦が HBe 抗原陽性であると，出生児の 85～90％が HBV キャリアになる。HBe 抗体陽性の場合は出生児が HBV キャリアになることはほとんどないが，6～8％の児は一過性に HBs 抗原陽性となり[3]，急性肝炎，ときに劇症肝炎を発症する。このように HBV の母子感染は HBV キャリアである母が HBe 抗原陽性の場合に高率に起こり，HBe 抗体陽性の場合は，感染率は低くかつ一過性に終わるのが普通である。したがって，新たな HBV キャリア発生を減らす目的には，HBe 抗原陽性の HBV キャリア妊婦からの出生児に対して感染防止処置を施すのが効率的であり，後述するごとく 1985 年にわが国で「B 型肝炎母子感染防止事業」が開始されたときには，HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児のみが感染防止処置の対象とされた。

HBV の母子感染経路としては子宮内，出生時の経胎盤，産道，出生後の母乳などを介しての感染の可能性があるが，最も重要な経路は出生時の経胎盤と考えられる。

出生時に何らの感染防止処置をしないで自然経過を見た場合，児が HBs 抗原陽性になるのは通常，生後1～3カ月である。生後1週以内の HBs 抗原陽性化は極めて少なく1％以下であり，4カ月以降に陽性化することもまれである。したがって HBV の潜伏期を考えれば感染時期は多くの場合，出生時と考えるのが妥当である。以上より HBV 母子感染の時期は，ほとんどが出生時と考えられるので，出生後に新生児に感染防止処置を施せば感染を免れる可能性がある。そこで HBIG を用いて児に受動免疫を与えることにより母子感染防止が試みられ，血中 HBs 抗体を陽性に保ち HB ワクチンによる能動免疫を追加して母子感染防止を図るようになった。

わが国ではこれまで HBIG を出生時と生後2カ月の2回筋注し，HB ワクチンを生後2カ月から開始し，その後，生後3カ月，5カ月に接種する方法をとってきた。これは当初開発された血漿由来 HB ワクチンを用いた場合，出生直後の接種では HBs 抗体上昇が不十分であったことや，出生直後の HB ワクチン接種の安全性がまだ確立されていなかったなどの理由によるものである。HBIG と HB ワクチンとを使っての母子感染防止処置の結果，HBe 抗原陽性 HBV キャリアからの出生児のキャリア化を 85％から5％に激減させることができた。

厚生省はB型肝炎ウイルスキャリアの新規発生をなくし，これに基づく成人の慢性肝炎，肝硬変，肝癌を根絶しようとする目的で 1985 年6月から「B型肝炎母子感染防止事業」を開始した。そのため対象は HBe 抗原陽性 HBV キャリアからの出生児に限定された。児に対

する感染防止処置法は当時，すでに効果が明らかにされていた上記のプロトコールによった。

この我が国における HBV 母子感染防止処置においては、HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児もほぼ 97～98％が感染防止処置を受けている[4]。第 3 回目の HB ワクチン接種数がやや減少しているが，これは主として里帰り分娩などにより 3 回目の HB ワクチン接種の場所が出産の場所と異なるため接種されても報告されなかったものが多いものと推定されている。

本事業による感染防止処置が開始された前年の 1985 年 1 年間に出生した児における HBV キャリア発生数と全出生児中の率を計算すると，この年の新生児の母子感染による HBV キャリア率は 0.26％と推計された[4]。同様にして，1995 年に出生した児の中での HBV キャリア率を求めると，0.024％と事業開始前に比べ 10 分の 1 に低下したものと推計され、非常に有効な母子感染防止処置であることが証明された[5]。

国際的な HB ワクチン接種方式との違い

一方、国際的には HBV 母子感染防止のための HB ワクチン投与開始時期については新生児期に開始するのが一般となっている。現在一般に使用されている遺伝子組み換え HB ワクチンでは，生後 5 日以内に接種開始しても十分な HBs 抗体上昇が得られるので，現在となっては国際方式の生後間もなくから HB ワクチン接種を開始してもほとんどの症例では感染防止に成功するものと考えられる。しかしながら，出生直後から HB ワクチン接種を開始した場合の HBs 抗体価は，生後 2 カ月から開始した場合に比べ低いとする報告[6]もあり，時に HBs 抗体上昇がみられずに追加接種が必要となる例もあるので，接種後の HBs 抗体のモニタリングが必須である。

わが国においては出生直後の HBIG 投与に加え、遺伝子組み換え HB ワクチンを用いて、生後 6 日、1 か月、3 か月の 3 回ワクチン投与をする早期投与法のトライアルが行われており、田尻、森島らは生後 1 週以内に HB ワクチン接種を開始した場合の HBs 抗体産生状態をこれまでの生後 2 ヶ月から開始した場合と比較検討し、現在一般に用いられている遺伝子組み換え HB ワクチンを用いた場合，生後 1 週以内に接種開始しても，良好な HBs 抗体上昇が観察されたことを報告している[7－8]。また、児の入院中及び受診率が最も高い 1 か月、3 か月健診の機会に予防処置を行えることも予防方法としては有用であると結論づけている。

HBV 母子感染予防処置の問題点

近年になり前述の厚生省接種方式の問題点が指摘されるようになってきた。厚労省の「ウイルス母子感染防止に関する研究班」が、全国の中核病院計 272 施設で行った調査によると、2000 年中に判明した母子感染は 41 例に上り、このうちＨＢＩＧやワクチンの未投与や

投与時期の間違いが原因とされるケースが約3割にあたる12例あった[9]。2004年4月には日本産科婦人科学会会長宛に厚生労働省より「B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について」に関しての通知がなされ、この中で母子感染防止のための処置は妊娠から生後6か月までと長期にわたることも本接種方式の問題点として示されており、現在、HBV母子感染予防処置としての有効かつ安全なHBワクチン早期接種方式の検討が必要となっている。

2 目的

HBs抗原陽性の母親から出生した児に対する早期のHBワクチン接種方式が、従来施行されてきた接種法と比較しても、ウイルス母子感染予防効果に関して有効性と安全性があることを評価する。

3 対象の選択、除外基準

3.1 選択基準　下記の1-3のすべての条件を満たすもの

1. 母体HBs抗原陽性の新生児
2. 本試験に参加することの同意が保護者〈代諾者〉から得られている症例

3.2 除外基準　下記の1-4いずれかに該当するもの

1. 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児（注：絨毛膜羊膜炎は含まない）
2. 染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児
3. 低出生体重（出生体重が2000g未満）の児
4. その他、試験責任医師または試験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した症例

4 試験薬および投与法

4.1 試験薬

HBIG：各施設による。報告書には、製造会社名およびロットNoを記入する。

HBワクチン：ビームゲン（5 μg 0.25ml/V）

4.2 投与法

(1) HBIG 1 mlは1回のみの接種で、HBIG 1 mlを速やかに生後48時間以内に児の両大腿前外側に0.5ml
づつ2回筋注する。

(2) 遺伝子組み換えHBワクチン（「組換え沈降B型ワクチン」）0.25ml(5 μg）を、児