

表6 小児C型肝炎の全国調査

a) 性別の検討

	症例数	%
男	67	50
女	68	50
男女比	1 : 1	
不明	1	

b) 感染経路別の検討

	症例数	%
母子感染	92	67.6
家族： 母以外	2	1.5
水平	2	1.5
医原性： 輸血or輸血製剤	33	24.2
その他	0	0
不明	7	5.1

c) 病態別の検討

	症例数	%
トランスアミナーゼ値正常	71	52.2
トランスアミナーゼ値時々異常	44	32.4
トランスアミナーゼ値異常 >6r	21	15.4
肝硬変	0	0
肝細胞癌	0	0

d) 治療別の検討

	症例数	%
治療未施行	91	66.9
治療中	7	5.1
治療終了	35	25.7
トランスアミナーゼ正常	20	
トランスアミナーゼ異常	15	
HCV-RNA陰性	20	
HCV-RNA陽性	15	
不明・無記入	3	2.2

e) 経過別の検討

	症例数	%
HCV RNA陽性持続	88	64.7
無治療でHCV RNA陰性化	16*	11.8
治療後HCV RNA陰性化	24	17.6
不明	8	5.9

\*内2例はHCV抗体陰性化

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」(H17-肝炎-一般-008)  
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  
鳥取大学医学部  
国際医療福祉大学附属熱海病院 小児科  
筑波大学臨床医学系 小児内科  
大阪府立急性期・総合医療センター小児科  
名古屋市立大学大学院 臨床分子情報医学  
鳥取大学医学部周産期・小児医学  
久留米大学医学部小児科

大戸 斉  
白木和夫  
藤澤知雄  
工藤 豊一郎  
田尻 仁  
溝上雅史  
長田郁夫  
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」を開始した。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 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月の時点での 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、現在 51 症例で早期接種の有効性と安全性の検討し、良好な HBs 抗体価が得られている。

**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を開始している。

## B. 研究方法

平成17年度に本研究班が作成した「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」(資料1)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、得られたデータを解析する。対象者、症例の登録期間、接種方法、評価およびその他詳細は、同計画書に記載された方法にて実施する。

(倫理面への配慮)

すべての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が得られている。その他の個人情報等の保守等に関しても、実施試験計画書にもとづいて試験は実施されている。

## C. 研究結果

平成19年1月現在、51例の症例が登録された。ワクチン接種完了例46例、接種完了後

の脱落例が3例みられた。母HBe抗原陽性例は11例、そのうちゲノタイプの特定されている例は4例で、genotype A 1例、genotype C 3例であった。児の平均体重は3015g(SD±280.8g)、平均出生週数は38.0週(SD±5.9週)、男児24例、女児27例であった。HBIG平均接種時間は13.2時間(SD±9.0時間)であった。1ヶ月時のHBs抗原陽性例が1例みられ胎内感染例と考えられた。1ヶ月時の平均HBs抗体価は、EIA法199.9mIU/ml(n=15)、CLIA法145.9mIU/ml(n=25)、CLEIA法207.6mIU/ml(n=2)、4ヶ月時の平均HBs抗体価は、EIA法681.5mIU/ml(n=11)、CLIA法411.2mIU/ml(n=23)、CLEIA法1323.2mIU/ml(n=4)、12ヶ月時の平均HBs抗体価はEIA法614.1mIU/ml(n=5)、CLIA法154.5mIU/ml(n=6)、CLEIA法291.8mIU/ml(n=2)であった。これまでに有害事象の報告はない。

## D. 考察

現在まで早期ワクチン接種例は46例にいたりそのうち3例が脱落例である。有効解析症例においては良好なHBs抗体価の上昇が得られている。今後は36ヶ月までの抗体価の推移を解析し、本ワクチン接種法の有効性と安全性について検討を続ける予定である。

## E. 健康危険情報

特になし

## F. 研究発表

(論文発表)

1) [Shiraki K](#), [Ohto H](#), [Inaba N](#), [Fujisawa T](#), [Tajiri H](#), [Kanzaki S](#), [Matsui A](#), [Morishima T](#), [Togari H](#), [Hino S](#). Guidelines for care of

- pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatrics International*. 2008. 50: 138-140.
- 2) 田尻 仁、白木和夫、藤澤知雄、工藤豊一郎、長田郁夫、木村昭彦、乾あやの、十河 剛、村上 潤、恵谷ゆり. 小児 B 型肝炎の診断指針. *日本小児科学会雑誌* 2007 ; 111(7) : 949-958
- 3) 白木和夫. 肝疾患 HCV 感染妊婦と出生児の管理指導. *小児科診療* 2007 ; 70(6) : 889-893
- 4) 白木和夫. わが国の B 型肝炎と B 型肝炎ワクチンの歴史. *小児内科* 2007 ; 39 (10) : 1874-1877
- 5) 白木和夫. B 型肝炎の現状と問題点. *小児内科* 2007 ; 39(10) : 1878-1881.
- 6) 白木和夫. B 型肝炎の母子感染予防策の効果. *日本医事新報* 2007 ; 4327 : 89-91.
- 7) 工藤豊一郎、松井 陽. 【小児疾患の診断治療基準】慢性肝炎. *小児内科* (0385-6305)38 巻増刊 p. 410-411、2006.
- 8) 藤澤知雄. 小児期の B 型・C 型慢性肝炎の治療. *小児科診療*. 6:901-907, 2007
- 9) Inui A, Sogo T, Komatsu H, Miyakawa H, Fujisawa T. Antibodies against cytokeratin 8/18 in a patient with de novo autoimmune hepatitis after living-donor liver transplantation. 2005. *Apr* 11: 504-507
- 10) 乾あやの、十河 剛、藤澤知雄、小松陽樹. ワクチン各論、現行ワクチン、B 型肝炎ワクチン. *小児科診療* 11.1925-1930, 2005
- 11) 藤澤知雄. 急性肝炎(ウイルス性、薬剤性)小児疾患の診断治療基準 3版. *小児内科増刊号* 406-407, 2006
- 12) 藤澤知雄. そこが知りたい 肝炎ウイルスの母子感染. *エキスパートナース*. 23:20-22, 2007
- 13) 藤澤知雄. 大きくかわりつつある治療法. *小児内科*. 29:819-820, 2007
- 14) Fujisawa T, Sogo Tsuyoshi, Komatsu H, Inui A. Autoimmune hepatitis in childhood. *Hepatology Res*. 37:S496-500, 2007
- 15) 小松陽樹、乾あやの、十河 剛、藤澤知雄. HCV と母子感染. *小児科* 48:1427-1434, 2007
- 16) 小松陽樹、藤澤知雄. B 型肝炎. DPT, BCG 接種と重なりますがどのような間隔で接種したらよいでしょうか. *小児内科*. 39:1886-1887, 2007
- 17) 小松陽樹、藤澤知雄. B 型肝炎. 妊娠中の女性でも接種は可能でしょうか. *小児内科*. 39:1885, 2007
- 18) 乾あやの、藤澤知雄. B 型肝炎. HBe 抗体陽性キャリアの母親から生まれた新生児は全員 B 型肝炎ワクチンを接種すべきでしょうか. *小児内科*. 39:1882, 2007

- 19) 乾あやの, 藤澤知雄. B 型肝炎. 外国では子ども全員への接種を行っているところが多いのに、なぜ日本では全員に接種をしないのですか. 小児内科. 39: 1883, 2007
- 20) 藤澤知雄. 感染症の新しい検査法と最近のトピックス. 肝炎ウイルス. 小児科診療, 71:123-130, 2008
- 21) 田尻 仁, 恵谷ゆり. 自己免疫性肝炎の特徴. 肝・胆・膵 55 巻 2 号 Page 253-258 .2007.
- 22) 田尻 仁, 恵谷ゆり. 非肝炎ウイルス感染による慢性肝炎. 小児科診療 70 巻 6 号 Page 908-911 .2007.
- 23) Tajiri H, Etani Y, Mushiake S, Hasegawa Y, Ozono K. Acute exacerbation of hepatitis in a boy with chronic HCV genotype-2 infection after a 9-year period of normal transaminases levels. Eur J Pediatr. 2007;166:501-2.
- 24) Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, Murakami J, Tokuhara D, Mizokami M. Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. J Med Virol. 2007;79:922-6.
- 25) Ito K, Goto K, Tanaka Y, Mizokami M et al. Evidence of mother to infant transmission of hepatitis C virus and the evolutionary pattern by molecular evolutionary analyses, submitted, 2007
- 26) 後藤健之, 杉山幸八郎: 【小児の肝胆膵疾患の特異性】 肝内胆管低形成症 (Alagille 症候群など)、肝・胆・膵、55、297-303、2007
- 27) 白木和夫: B型肝炎ワクチン、予防接種のすべて- 2006. (編集: 日本小児科学会ほか) 日本小児医事出版社、東京. 2006;104-108.
- 28) 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(1): 92-96、2006.
- 29) 白木和夫: 母子感染各論 - B型肝炎ウイルス. 産婦人科の実際 55(3): 433-440、2006.
- 30) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、池田綾子、白木和夫  
肝炎ウイルス—とくにB、C型肝炎ウイルスの母子感染対策について—.  
産科と婦人科 8:980-985,2005
- 31) 稲葉憲之: B 型肝炎ウイルスの母子感染—新たな予防提唱—. 教育医事新聞 3.25: 14 2005
- 32) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、池田綾子、白木和夫  
肝炎ウイルスと母子感染対策—とくに B、C 型肝炎ウイルスについて—.  
産婦人科治療 90:149-155 2005
- 33) 稲葉憲之 : B 型肝炎ウイルスの母子感染—予防法の見直し—. 教育医事新聞 2005
- 34) 稲葉憲之 : B 型肝炎ウイルス母子感染予防の見直し. 栃木県医学会会誌 35:81-85 2005

35) 渡辺 博、西川正能、稲葉憲之: 感染症合併妊娠1) ウイルス性肝炎. 産科と婦人科 72: 1537-1541

36) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、池田綾子、高見澤裕吉、白木和夫. 周産期と肝炎ウイルス—特にB型、C型肝炎ウイルスについて—: 日本医事新報 4273号:21-27,2006

37) 稲葉憲之、大島教子、西川正能、林田綾子、林田志峯、庄田亜紀子、岡崎隆行、根岸正実、深澤一雄、渡辺 博: 母子感染のスクリーニング 2) 肝炎ウイルス(HBV,HCV). 産婦人科の実際 55:1694-1700,2006

38) 乾あやの、藤澤知雄. HB ウイルス母子感染予防. 周産期医学 36 増刊号:917-918 (2006)  
田尻 仁. 日本の予防接種・海外の予防接種: B型肝炎ワクチン. 臨床と微生物 32: 489-491;2005.

(学会発表)

1) 村上 潤、岡本 学、細田淑人、梶 俊策、飯塚俊之、長田郁夫、白木和夫. 鳥取県におけるC型肝炎母子感染の解析. 第34回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2007, 宮城

2) 村上 潤、細田淑人、岡本 学、飯塚俊之、長田郁夫、神崎 晋、梶 俊策、松田 隆、星加忠孝、白木和夫. 鳥取県 C型肝炎母子感染防止事業14年間のまとめ. 第110回日本小児科学会学術集会, 2007, 京都

3) Fujisawa T, Inui A, Sogo T, Komatsu H, Abe K. Hepatitis B virus genotype in Japanese Children - Present and future. 9th Congress of

the Asian Pan-pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

4) 乾あやの、藤澤知雄、阿部賢治. シンポジウム. 本邦におけるHBV genotypeの変遷とその臨床的意義. B型肝炎母子感染防止事業前後におけるHBV genotypeの変遷. 第9回日本肝臓学会大会 2005. 10. 5-6. 神戸

5) 乾あやの、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. C型慢性肝炎に対するPEG-IFN単独療法の安全性と効果. 第32回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2005. 10.8-9. 久留米

6) 乾あやの、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. HBV母子感染予防の長期経過. 第37回日本感染症学会. 2005.11.11-12. 三重

7) 乾あやの、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. B型肝炎母子感染とHBV genotypeの関連性についての検討. 第37回日本感染症学会. 2005.11.11-12. 三重

8) Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T. Evolution of hepatitis C virus after mother to infant transmission role of humeral cellular response. 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2005.11.24-26

9) Inui A, Sogo T, Komatsu H, Fujisawa T. Antibodies against cytokeratin 8/18 and de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. 1st Congress of Asisan Society for Pediatric Research 2005. 11. 24-26

10) Komatsu H, Sogo T, Inui A, Fujisawa T.

Hypogammaglobulinemia with hepatic stenosis causes cytomegalovirus after liver transplantation. 1st Congress of Asisan Society for Pediatric Research. 2005.11.24-25.

11) 乾あやの、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄 小児期のHBV感染症におけるgenotype. 第7回静岡県小児肝・消化器疾患研究会. 2006. 1.28

12) Sogo T, Inui A, Komatsu H, Nakajima S, Fujisawa T. The clinico-pathological features of autoimmune hepatitis in childhood. 5th JSH Single Topic Conference. 2006. 9.30. Nagasaki. Japan.

13) 小松陽樹、乾あやの、十河 剛、藤澤知雄. 小児C型慢性肝炎におけるPEG-IFN $\alpha$ 2a単独療法の効果. 第10回日本肝臓学会大会. 2006. 10.11-12

14) 乾あやの、菅原秀典、橋本卓史、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. 小児C型慢性肝炎におけるPEG-IFN $\alpha$ 2a単独療法の効果. 第10回日本肝臓学会大会. 2006. 10.11-12

15) 乾あやの、十河 剛、小松陽樹、阿部賢治、藤澤知雄. B型肝炎母子感染防止事業前後におけるHBV genotypeの変遷. 財団法人宮川庚子記念研究財団平成17年度第2回研修会(2006,2,4,東京)

16) 菅原秀典、十河 剛、乾あやの、佐久間かおり、小松陽樹、藤澤知雄. ミルクアレルギーに対する抗原特異的リンパ球刺激試験の有用性. 第286回日本小児科学会神奈川県地方会

2007.4.14.横浜

17) 道堯浩二郎、松浦可奈、日浅陽一、堀池典生、柴山隆男、矢倉道泰、原田栄治、乾あやの、藤澤知雄、恩地森一. 本邦におけるB型肝炎ウイルスゲノムタイプDの多様性. 2007.5.31-6.1. 日本肝臓学会 東京

18) 青松友槻、宮崎敬士、余田 篤、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄、玉井 浩. 劇症肝炎2例を含むHBVの家族内水平感染例. 第24回日本小児肝臓研究会. 2007. 7.14-15. 東京

19) 乾あやの、小松陽樹、十河 剛、橋本卓史、中島章子、藤澤知雄. 小児科におけるC型慢性肝炎に対するPEG-IFN $\alpha$ 2b+リハビリ併用療法の経験. 第11回日本肝臓学会大会. 2007. 10.18. 神戸

20) Sogo T, Inui A, Komatsu H, Nakajima S, Etani Y, Tajiti H, Fujisawa T. Characteristics in Japanese Children with Autoimmune Hepatitis. 17th APASL Conference. 2007. 3.27-30, Kyoto

21) Inui A, Komatsu H, Sogo T, Abe K, Fujisawa T. Hepatitis B Virus Genotypes in Children and Adolescents in Japan. 17th APASL Conference. 2007. 3.27-30, Kyoto.

22) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Fujisawa T. Monotherapy with Pegylated Interferon Alfa-2a for Children with Chronic Hepatitis C. 17th APASL Conference. 2007.3.27-30, Kyoto

23) 乾あやの、菅原秀典、橋本卓史、十河 剛、小松陽樹、藤澤知雄. C 型肝炎母子感染例における Pegylated Interferon (PEG-IFN) 療法の効果. 第 38 回日本小児感染症学会. 2007.11.9-11.11

24) 小松陽樹、乾あやの、十河 剛、藤澤知雄. HBV escape mutant における CTL 機能解析. 第 38 回日本小児感染症学会. 2007.11.9-11.11

25) 恵谷ゆり、田尻 仁、他. 小児 B 型肝炎キャリアの肝病理所見とインターフェロン治療効果の検討. 第 43 回日本肝臓学会. 2007 年 5 月 31 日(東京)

26) 田尻 仁、恵谷ゆり、他. 小児期・青年期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリンの併用療法. 第 24 回日本小児肝臓研究会. 2007 年 7 月 14 日(東京)

27) Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Okazaki T, Ikeda A, Okajima Y: The evidence based method for preventing infantile development of Hepatitis B Virus(HBV)carrier-state : 18th FIGO World congress of Gynecology and Obstetrics (Malaysia) 11.5-10,2006

28) 西川正能、稲葉憲之、池田綾子、岡崎隆行、庄田亜紀子、大島教子、太田順子、渡辺博. 更に簡略化された B 型肝炎ウイルス母子感染予防新方式の提案: 第 80 回日本感染症学会総会(東京)4.20-21,2006

29) 西川正能、稲葉憲之、大島教子、岡嶋祐子、池田綾子、岡崎友紀、庄田亜紀子、多田和美、田所 望、渡辺 博、高見澤裕吉: B 型肝炎ウイルス母子感染予防-更に簡略化された新方式の提案-: 第 58 回日本産科婦人科学会総会・学術集会(横浜)4.22-25,2006

30) 西川正能、稲葉憲之、大島教子、岡嶋祐子、池田綾子、岡崎友紀、岡崎隆行、庄田亜紀子、多田和美、田所 望、渡辺 博、高見澤裕吉: 更に簡略化された新しい B 型肝炎ウイルス母子感染予防法: 第 24 回日本産婦人科感染症研究会学術講演会(新潟)6.10,2006

31) 伊藤孝一、後藤健之、杉浦時雄、三宅能成、安藤寿啓、稲垣晴代、水谷文彦、河辺義和、杉山幸八郎、戸苅創. 当院における最近 23 年間の小児 HBV 感染例の検討、第 109 回日本小児科学会学術集会、2006、金沢

32) 田尻 仁、他4名. B 型肝炎父子感染の分子疫学的検討、第 42 回日本肝臓学会総会 2006 年 6 月 京都市

33) 長田郁夫. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus (HBV) 平成 18 年度子どもの死亡削減と国際協力セミナー～ミレニアム開発目標の達成をめざして～、2006.6 月 熊本.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし



登録症例数	51例(男児:女児=24:27)
ワクチン接種完了例	46例
経過観察からの脱落例	3例
母HBe抗原陽性例	11例(genotype A:1例, C:3例)
児体重	3015g ±280.8
在胎週数	38.1w ±5.9
HBIG平均接種時間	生後13.2時間±9.0

検査月齢	HBs抗体価	
1ヶ月	EIA法 (n=15)	199.9 mIU/ml
	CLIA法 (n=25)	145.9 mIU/ml
	CLEIA法 (n=2)	207.6 mIU/ml
4ヶ月	EIA法 (n=11)	81.5 mIU/ml
	CLIA法 (n=23)	411.2 mIU/ml
	CLEIA法 (n=4)	323.2 mIU/ml
12ヶ月	EIA法 (n=5)	614.1 mIU/ml
	CLIA法 (n=6)	154.5 mIU/ml
	CLEIA法 (n=2)	291.8 mIU/ml

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 齊

# 目 次

## 概要

- 1 背景
- 2 目的
- 3 対象の選択、除外基準
  - 3.1 選択基準
  - 3.2 除外基準
- 4 試験薬および投与方法
  - 4.1 試験薬
  - 4.2 投与方法
- 5 試験のデザイン
  - 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
- 7 登録
  - 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
  - 8.1 試験スケジュール
  - 8.2 母体の検査
  - 8.3 父親の検査
- 9 有効性及び安全性の評価
  - 9.1 有効性の評価
  - 9.2 有害事象（含副反応）
- 10 統計解析
  - 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
  - 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
  - 12.1 G C P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
- 14 試験実施体制
  - 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
- 16 付録
  - 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

### 投与量と投与方法

- (1) HBIG 1 ml は 1 回のみ接種で、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 ずつ 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  $\mu$ g) 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ヶ月、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月の時点での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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>。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 抗体陽性の場合には出生児が 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<sup>3)</sup>、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 抗体陽性の場合には、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 ワクチンとを併用し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<sup>4)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

### 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、現在となつ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 か月から開始した場合に比べ低いとする報告<sup>6)</sup>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<sup>7-8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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」に関する通知がなされ、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 試験薬および投与方法

### 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 $\mu$ g 0.25ml/V）

### 4.2 投与方法

- (1) HBIG 1ml は1回のみの接種で、HBIG 1ml 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 $\mu$ g）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。

## 5 試験のデザイン

### 5.1 試験のデザイン

本試験は、HB ワクチン早期投与のケーススタディである。

### 5.2 目標症例数

目標症例数 試験群 60 例

#### <目標症例数の設定根拠>

現在妊婦の約 0.3%が HBs 抗原陽性者であり、子供の出生数を乗ずると HBV 母児感染予防措置の必要な例数は年間 3000 例となる。本研究班の各施設での年間の予防措置例数は、数例から約 10 例と幅があるため、本目標症例数を 60 例とした。

### 5.3 試験期間

試験実施期間：2005 年 12 月～2008 年 3 月

## 6 説明と同意

研究計画書を参照のうえ、患者が「選択基準」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認して、説明と同意取得に進む。被験者の保護者に対する説明は本試験を担当する科の医師が「説明書」を用いて行う。状況によっては分娩前に行ってもよい。特に説明については事前に行っておくことが勧められる。説明と同意に使用する「説明書」と「同意書」は、本研究計画書に付帯するものとする。ただし、実施施設の規定に従い様式等を変更することは差し支えない。

## 7 登録

### 7.1 患者登録

1. 登録は、研究班事務に所定の様式に記載した書類を FAX にて送付して行う。
2. 選定基準に該当するものは「説明と同意」の後登録を行う。
3. 選定基準に該当しないもの（臨床試験への参加に関する同意が得られなかった場合も含む）は別に情報提供に関する説明と同意を得た上で登録を行う。

### 7.2 症例番号

1. FAX にて症例登録が行われると、選定基準に該当する症例には直ちに症例番号が登録者に通知される。症例番号はカルテに記載される。
2. 選定基準に該当しない症例は電子メールにてその旨が通知され、その後は本試験からの治療上の指示・制限は受けない。

3. 以上の症例登録の記録は各施設の FAX ならびに電子メールを用いて登録した施設の担当者にその都度自動的に送付される。

#### 7.3 試験薬投与の中止、中止基準

1. 試験責任医師または担当医師が試験を中止することが被験者の利益になると判断した場合

2. 代諾者から試験の中止の申し入れがあった場合

#### 7.4 中止後の対応

1. 本試験対象症例に「早期ワクチン接種の中止」の項で述べた投与中止基準が生じた場合、これを中止症例としてその時点で登録を行う。

2. 中止症例であって、中止以後の診療が本試験の制約を受けなくなって以後も、所定の検査、症例調査表の作成、フォローアップなど、すべて本試験の研究対象として継続する。「中止とは本試験の試験薬を投与することを中止するのみであり、本試験の調査対象としては継続される」。

7.5 症例登録の流れ

