

200831010A

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

肝炎ウイルス感染防御を目指した
ワクチン接種の基盤構築

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水落 利明

平成21年3月

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

肝炎ウイルス感染防御を目指した
ワクチン接種の基盤構築

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水落 利明

平成21年3月

目次

I. 総括研究報告

研究代表者：水落利明（感染研 血液・安全性研究部）————— 1

II. 研究分担者研究報告

1. HB ワクチンの効果に関する臨床的検討

田中 憲一（新潟大学大学院歯学総合研究科 産婦人科学教室）————— 12

2. B型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価に関する研究：日本で使用される HB ワクチンが誘導する抗体評価乖離に基づく感染防御基準の提唱ならびに、HB ワクチン接種者における B型肝炎ウイルス感染状況

小方 則夫（（独）労働者健康福祉機構 燕労災病院）————— 29

3. B型肝炎の発生動向

岡部 信彦（国立感染症研究所情報センター）————— 39

4. 小児 HBV 感染に関する研究

多屋 馨子（国立感染症研究所感染症情報センター）————— 43

5. 受動免疫により得た HBs 抗体力価と HBV 接種ウイルス量（感染価）との感染防御範囲の決定

片山 恵子（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）—— 51

6. B型肝炎ウイルスワクチン escape mutant clone の研究

菅内 文中（名古屋市立大学医学部臨床分子情報医学）————— 57

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 65

IV. 研究成果の論文別刷 ————— 66

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
平成20年度 総括研究報告書
「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」

研究代表者： 水落 利明 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第2室長

研究要旨： これまでは母子感染防御の目的で、およびハイリスクグループを対象に行われてきた HB ワクチン接種であるが、本研究では今後増大が懸念される性感染を中心とした水平感染防御を視野に入れての新たな施策、つまり HBV キャリアの新生児や医療従事者のみならず、広く若年層への HB ワクチン投与(universal vaccination)の必要性についての科学的考察を目的に、現時点における母子感染の実態調査、HB ワクチン接種後の免疫獲得能についての検討、動物実験モデルによる HBV 感染防御に必要な抗体価の検証、国内の急性 B 型肝炎患者での HBV mutant 発生頻度の検討等を行った。今年度における本研究の成果概要を以下に列挙する。

- (1) 小児科における HB 母子感染防止対策の現状を、アンケート調査により把握した。その結果、HB ワクチンおよび HBIG の適切な投与が脱落している例があり、母子感染予防に対する医療従事者へのさらなる啓蒙が必要であることが示唆された。
- (2) 日本で使用されてきた HB ワクチン接種者における血清 HBs 抗体評価について、各ワクチン種別に実施した PHA 法と WHO 基準国際単位(IU/mL)表示法との整合性または乖離性の検討を行った。その結果、HBs 抗体測定は WHO 基準国際単位表示法(IU/mL)に統一することが望ましいと結論された。
- (3) 感染症法のもとに報告された B 型肝炎の届け出内容について検討し、HBV 感染は母子感染経路よりも、大都市圏の比較的若年層を中心に、性感染(水平感染)経路へ移行しつつあることが明らかにされた。
- (4) 保育施設の実態と、保育担当者における B 型肝炎に対する意識および水平感染のリスクについての調査を行い、保育関係者への教育啓発が必要であると結論した。
- (5) ヒト肝細胞移植キメラマウスを用い、HBIG の受動免疫を施した後に HBV を感染させることによって、HBV 感染防御成立の有無を検討する実験系を確立した。現在 10^5 copy の HBV 感染阻止に必要な HBs 抗体価を決定するべく実験を続けている。
- (6) 我が国における急性 B 型肝炎患者における HBV escape mutant 発生頻度の調査、およびそれら変異クローンの作成と in vitro での感染防御実験を行った。

[研究分担者]

田中 憲一（新潟大学大学院歯学総合研究科 産婦人科学教室）

小方 則夫（（独）労働者健康福祉機構 燕労災病院）

岡部 信彦（国立感染症研究所 感染症情報センター）

多屋 馨子（国立感染症研究所 感染症情報センター）

片山 恵子（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）

菅内 文中（名古屋市立大学大学院医学研究科 肝臓病学）

[研究協力者]

芹川 武大（新潟大学大学院歯学総合研究科 産婦人科学教室）

多田 有希（国立感染症研究所 感染症情報センター）

恵谷 ゆり（大阪府立急性期・総合医療センター 小児科）

田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター）

清原 由起（大阪大学医学部小児科）

虫明 聡太郎（大阪大学医学部小児科）

越田 理恵（金沢市福祉健康局）

吉澤 浩司（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）

田中 純子（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）

田淵 文子（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）

水井 正明（広島県赤十字血液センター）

島田 卓（（株）フェニックスバイオ）

A. 研究目的

全世界で約4億人、国内においても100-150万人ものB型肝炎ウイルス(HBV)感染者が存在する現状ではあるが、HBV感染防御には副作用の少ないワクチン投与が非常に有効であることが示されている。これまでわが国では主に母子間での垂直感染を防ぐ目的で、また医療従事者などのハイリスクグループに対してHBワクチン投与が行なわれていたが、1992年にWHOが推奨し、現在では全世界で200近い国々において行なわれている”universal immunization”は実施されていない。HBワクチンの安全性および有効性を鑑み、また近年懸念されている水平感染(性感染)事例の増加からも、今後わが国でもHBVキャリアから出産した新生児のみならず、広く若年層へのワクチン投与を視野に入れた厚生行政への変換を考慮する時期であると考え本研究を開始した。

国際的にはHBワクチン接種後に血中の抗HBs抗体価が10 mIU/mL以上(一部の国では100 mIU/mL)を示した場合にHBV感染に対する免疫が賦与されたと考えられている。本研究ではまずHBV感染予防対策の国際的整合性を考慮に入れた抗HBs抗体評価法の標準化を試みる。またそのような検討と並行して、HBVの母子感染およ

び水平感染の防止を目的とするHBワクチン投与の有効性について検証を行なう。特に、低年齢児に感染した場合のHBVキャリア化を念頭においた対策について臨床疫学的な検討を行う。現在、HBVキャリア妊婦から出生した新生児に対する治療は広く行われているが、その後のフォローアップは十分に行われていない。特に新生児における抗HBs抗体の獲得率などについての十分な解析はこれまでになされていない。本研究ではそれらの点についての検討を行う。

HBワクチンの有効性を検証する上で、本研究で実施している「ヒト肝細胞移植キメラマウス」を用いた感染防御実験は新規性に富み国内外で類を見ないものである。このキメラマウスがチンパンジーと同様のHBV感染感受性を有することをすでに確認していることから、抗HBs抗体のHBV感染中和能を定量化できることが多いに期待される。

今年度の研究では、さらにHBVの変異体についての研究を加え、国内におけるワクチン接種による変異体出現頻度の検討、およびそのような変異体クローンを作成することにより、ウイルス学および免疫学的な特徴を明らかにして行く。

B. 研究方法

1. HB ワクチンの効果に関する臨床的検討 (田中、芹川)

新潟県内における小児科標榜施設 (41 病院、64 診療所) に対し、以下の項目等について過去 3 年間の児への感染予防措置に関してアンケート調査を実施した。①B 型肝炎母子感染予防措置を行った乳児数 ②予防的治療の実際 ③予防治療効果判定 ④小児科施設でのフォロー期間。

2. B 型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価に関する研究：日本で使用される HB ワクチンが誘導する抗体評価乖離に基づく感染防御基準の提唱ならびに、HB ワクチン接種者における B 型肝炎ウイルス感染状況 (小方)

ワクチン接種対象者は informed consent を得ている富山大学学生および燕労災病院職員である。HB ワクチン接種完了 1 ヶ月 (初回接種 7 ヶ月) 後に血清 HBs 抗体を、PHA 法 (マイセル II、特殊免疫研究所)、CLIA 法 (アーキテクト・オーサブ、アボット・ジャパン)、CLEIA 法 (ルミパルス II HBsAb、富士レピオ) にて測定した。

2005 年度より、燕労災病院職員全員に行っている春季健康診断時に血清 HBs 抗原・HBs 抗体検査に加えて血清 HBc 抗体検査を開始した。HBc 抗体測定は、CLIA 法 (アーキテクト・

HBc 抗体、アボット・ジャパン) と CLEIA 法 (ルミパルス II HBcAb、富士レピオ) とを使用した。血清 HBc 抗体陽性者については、TaqMan PCR 法 (ロシュ・ダイアグノスティックス) により HBV DNA 量の測定を行った。

3. B 型肝炎ウイルス性肝炎の発生動向 (岡部、多田)

1999 年以降は 4 類感染症の急性ウイルス性肝炎 (A,B,C,D,E 型、その他) として報告された B 型肝炎、2003 年 11 月の改正以降では 5 類感染症である「ウイルス性肝炎 (E 型肝炎及び A 型肝炎を除く)」として届けられた B 型肝炎ウイルス性肝炎について集計を行った。なお、2006 年 4 月に、届出基準と届出票が改正されている。

4. 保育施設における B 型肝炎に対する KAP (Knowledge, Attitude, Practice) 調査 (多屋、越田、岡部)

乳幼児期に B 型肝炎ウイルスの初感染を受けるとキャリア化率が高いことが知られている。そこで、乳幼児が集団で生活している保育施設の実態を調査する目的で、金沢市内にある公立保育所 13 か所・こども総合相談センター・幼児相談室・市立児童館の保育士 (正規・臨時を含む) のうち、産休・育休・病休以外の者を対象に、KAP (Knowledge 知識, Attitude 態度, Practice 実践) 調査を実施し、その結果は国立感染症研究所感染症情

報センターで集計・解析した。

回答は、昨年度の調査対象であった保育施設長を除いた、保育士に依頼した。

5. B型肝炎母児感染予防処置後のHBs抗体価の推移と不顕性HBV感染について(恵谷、清原、虫明、田尻)

1993年～2006年にHBIGと遺伝子組み換えHBワクチンによるB型肝炎母子感染予防処置を受け、その後1年以上フォローできた115例について、HBV感染(HBc抗体陽性、HBs抗原陽性)の頻度を検討した。またHBs抗体価の推移をフォローできた65例について予防処置終了直後に獲得できたHBs抗体価によって反応良好群(1000mIU/ml以上)、中等度群(300～1000mIU)、不良群(300mIU/ml未満)に分け、その後のHBs抗体価の減衰の程度や追加ワクチンによる効果について検討した。

6. HBs抗体のin-vivoでの感染阻止能定量のための基礎実験:受動免疫後のヒト肝細胞置換キメラマウスへのHBV感染実験(片山、田中、田淵、水井、島田、吉澤)

実験動物としてヒト肝細胞非置換SCIDマウスおよびヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた。チンパンジーを用いた感染実験により、あらかじめ性質が明らかとなっているHBV感染材料(genotype A, C)、および日赤製

HBIG(200IU/mL)を用いて①HBIG投与による受動免疫後の末梢血中のHBs抗体価の推移をAxSYM(Abbott社EIA法)にて測定②HBV genotype別の最小感染価の標準化③HBIG投与量を変化させた受動免疫誘導後に、HBV genotype AあるいはCを接種して、感染誘導の有無を検討、さらには末梢血でのHBs抗体価を測定した。

7. B型肝炎ウイルスワクチンescape mutant cloneの研究(管内、溝上、田中、日下部)

(1)我が国の急性B型肝炎患者におけるHBV escape mutant(HBV-EM)の出現率とその変異株の状態についての検討:本邦において急性B型肝炎と診断された46例で、来院時に採取された血清がHBs抗原陽性/HBs抗体陽性と診断された23症例をA群とし、このA群と年齢・性別をmatchさせたHBs抗原陽性/HBs抗体陰性23症例をB群とした。来院時の患者血清から抽出したHBV DNAに対してS遺伝子領域配列を決定し、HBs抗原の共通抗原基a領域の変異について比較検討した。

(2)HBV-EMのウイルス学的特徴についての検討:46例の検討で一番多く検出されたHBV-EMであるI126S変異と代表的なHBV-EMとして知られているG145R変異株についてウイルス学的特徴を検討した。

(3)不死化ヒト肝細胞を用いた三次

元培養系における感染実験と抗 HBs 人免疫グロブリン(HBIg)による感染防御実験：不死化ヒト肝細胞(HuS-E/2 細胞)を用いた新しい三次元培養系を開発し、この系におけるHBV 感染能や複製動態について検討した。

C. 結果

1. 新潟県内の小児科標榜施設に対するアンケートの結果、年間約 60 人程度の HBs 抗原陽性妊婦が分娩となっていることがわかった。今回の小児科を対象としたアンケートにおいて治療対象患児が 36-50 人であったことから、60-80%程度の患児を調査できたと思われる。病院と診療所において予防措置を実施している割合に大きな差が見られたが、これは産科がある病院では出生後そのまま同院の小児科に治療が引き継がれるが、診療所では対象となる患児を診察する機会が少ないためと思われる。従って、今後は産科から小児科への適切な情報提供方法のあり方や患児の保護者への啓蒙活動など、より効果的な母子感染予防措置が講じられるシステムを構築する必要があるだろう。

2. 日本で使用されてきた 4 種の遺伝子組換え型 HB ワクチン(エッチピーワイ、ピームゲン、明乳、ヘプタバックス II) 接種者における血清 HBs 抗体評価について、各ワクチン種別に実施

した PHA 法(管数)と WHO 基準国際単位表示法(IU/mL)との整合性または乖離性の検討は一応の結果を得た。今後は WHO 基準国際単位表示法(IU/mL)に統一することが望ましいものと考ええる。

HB ワクチン接種者の HBV 感染防御能の検討は重要であるが、今回までの調査では、米国 CDC 勧奨(10mIU/mL)の妥当性を検証するには至らなかった。前向き調査として、血清 HBs 抗体と血清 HBc 抗体、血中 HBV DNA 検査を関連させることにより、さらに検討を継続したい。

3. 1985 年に「B 型肝炎母子感染防止事業」が開始され、これにより母子間の HBV 感染によるキャリアの発生は劇的に減少した。献血における HBV スクリーニングでの陽性率は年々減少しているが、さらなる輸血後肝炎対策として、1999 年より HBV、C 型肝炎ウイルス(HCV)、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)に対する核酸増幅検査(NAT)が実施され、輸血によるこれらのウイルス感染の報告も大きく減少した。しかしその一方で、性的接触による若者年代での感染が多くを占めるようになった。従って、これまでの母子感染対策、医療行為あるいは針刺し事故などに対する対策に加えて、B 型肝炎を STD として捉え今後の予防対策を考えていく必要がある。ま

た同時に、HBV 感染者の家族および性的パートナー、腎透析患者、医療従事者、救急隊員など、ハイリスク者は B 型肝炎ワクチンによる予防をさらに積極的に進めるべきである。

4. 今年度の KAP 調査解析結果によると、乳幼児期の B 型肝炎ウイルス水平感染予防の観点から、保育関係者への正確な情報の提供と血液媒介感染症に関する教育啓発が必要と考えられた。特に、血液や浸出液に関する注意事項の徹底が必要である。保育施設での B 型肝炎ウイルス感染症の水平感染を予防するためには、保育関係者への教育啓発に加えて、現行の母子感染予防のさらなる徹底ならびに HB universal vaccination が必要であると考えられた。

5. B 型肝炎母児感染予防成功症例でその後キャリア化する例は非常にまれとされているが、今回の検討では不顕性 HBV 感染が低頻度ながら発生していた。追加ワクチンに対する反応はさまざま、予防処置により抗体獲得良好であった群であっても、必ずしもブースター効果は得られなかった。このことから、たとえ HBs 抗体を獲得した個体であっても、HBs 抗体価が低い状態で HBV に暴露した際には速やかな免疫応答が得られにくい症例がある可能性が示唆された。

不顕性 HBV 感染は HBs 抗体価が低

い症例に多く見られたことから、HB キャリアと同居して一般人より HBV 感染リスクが高い小児期には、HBs 抗体を高く保つために状況に応じて HBIg 投与や HB ワクチン追加接種を考慮すべきであると結論した。

6. ① SCID マウスを用いた同一個体での HBIg 投与量別に測定した末梢血中の HBs 抗体価の推移を測定中（次年度に報告予定）② ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた HBV genotype 別（A, C）の最小感染価の標準化実験を実施中（次年度に報告予定）

7. 本邦の急性 B 型肝炎患者全 46 例中 7 例（15%）に HBs 抗原の a 領域に変異を認めた。HBV 複製モデルを用いた *in vitro* の検討において HBV の 145R 変異株では、野生株と比較してウイルス複製能のおよび培養上清中の HBsAg 値の低下を認めた。不死化ヒト肝細胞を用いた新規三次元培養システムでの HBV 感染の成立と、長期間の持続感染を認めており、感染防御実験及び薬剤感受性実験の可能性が示唆された。

D. 考察

昨年度に引き続き行われた HBV 感染経路についての報告事例収集結果から、HBV 感染は、もはや母子感染（垂直感染）経路によるではなく、水平感染による STD（性感染症）として捉え

るべきであることがより鮮明になってきた。従って、B型肝炎ウイルス感染症の水平感染を予防するための universal vaccination を含めた HB ワクチン接種施策について更なる議論をするべき段階に来ていると考える。

1986年に開始された HB ワクチンと HBIg の投与による母子感染（垂直感染）防止対策事業は成功しており、母子感染のリスクは 0.1% 以下までに激減した。しかし、未だに母子感染事例がゼロにはならない原因として、HB ワクチンや HBIg の投与漏れ、あるいは産科と小児科の連携不足がアンケート調査から明らかになった。今後は医療従事者へのさらなる啓蒙活動など、より効果的な母子感染予防措置が講じられるシステムを構築する必要があるだろう。また、B型肝炎母児感染予防成功症例でその後キャリア化する例は非常に稀であると考えられていたが、今回の検討では不顕性 HBV 感染が低頻度ながら発生していることが示された。従って、HBV 感染リスクが高い小児期には、HBs 抗体価を高く保つために、状況に応じて HBIg 投与や HB ワクチンの追加接種も考慮すべきであろう。

KAP 調査から明らかになったように、保育施設等の幼児が集団生活する場における保育担当者の感染症に対する知識は十分とは言えない。今後は

B型肝炎に関する正確な情報を提供し啓蒙を促す必要があると考えられる。このような施設での B型肝炎ウイルス感染症の水平感染を予防するためには universal vaccination が有効であることが考えられる。

HB ワクチン投与による免疫賦与効果の検証においては、抗 HBs 抗体価の表記法、およびその測定法を標準化する必要がある。さらには投与ワクチンおよび測定法による結果の乖離を最小にする必要がある。国内では未だに PHA 法による管数表記が行われている機関もあるが、国際整合性から IU/mL 表記に統一すべきであることは疑いが無い。そして HBV 感染防御に必要な抗 HBs 抗体価については、CDC や WHO が推奨する 10mIU/mL という数値が、我が国においても適用できるかについて今後更に検討を加える必要がある。その点からも、本研究班で実施されているヒト肝細胞置換キメラマウスを用いる動物実験結果が大いに期待される場所である。

急性 B型肝炎患者検体の解析から、HB ワクチン投与による誘導が予想される escape mutant HBV 出現の実態が明らかになりつつある。今後 universal vaccination の実施を考える際には、このような HBV mutant 出現の可能性についての考察も必要になるであろう。

E. 結論

本研究班は3年計画の2年目を終了し、本年度の目標はほぼ達成できたと考える。近年増加している性感染経路による海外型(genotype A, Ba)のHBV感染、保育施設等での、また父子間での感染といったHBVの水平感染の防御が、これまでの母子感染(垂直感染)防御に代わり重要な課題となっていることはさらに明白となった。最終年度にあたっては、universal vaccinationの実施を仮定して、HBワクチンの選択、接種対象、接種時期、追加接種の必要性、安全性等について考察し、行政への提言を作成することを目標としている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

「研究成果の刊行に関する一覧表」

参照

(2) 学会発表

1. 小方 則夫. B型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価の混乱: 国際単位表示法・PHA法の特性乖離とその標準化の過程. 第44回日本肝臓学会総会一般演題、松山、2008.
2. 小方 則夫. 医療従事者の職業災害としての肝炎ウイルス感染症対策 - International Evidenceの共有を目指して-. 第56回日本職業・災害医学会学術大会ランチョンセミナー、東京、2008.
3. 小方 則夫、内田 守昭、玄間 雅克、馬場 伸男、舟田 久. 日本において使用可能である(あった)HBワクチンのHBs抗体誘導能: PHA法と国際単位表示法とによる比較. 第55回日本臨床検査医学会学術集会一般演題、名古屋、2008.
4. 多屋馨子: 保育所・幼稚園における感染症対策～肝炎ウイルスなど血液を介しての感染症を中心に～. 金沢市保育所(園)・幼稚園職員研修会. 金沢21世紀美術館シアター21. 平成20年7月31日(木). 金沢21世紀美術館シアター21
5. 多屋馨子: 保育園での感染症とその対策～保育園で推奨される予防接種～. 第14回日本保育園保健学会. 平成20年10月26日(日)シンポジウムII. 日本教育会館
6. 竹澤敦子、吉田一郎、越田 理恵、多屋 馨子: 金沢市の保育所におけるB型肝炎に関する調査結果.

- 平成 20 年 9 月 6 日 (土). 第 19 回石川県小児保健学会. 金沢市駅西健康ホール
7. 松浦健太郎, 田中靖人, 日下部篤宣, 千田勝博, 坂本知行, 新海登, 宮木知克, 菅内文中, 野尻俊輔, 城卓志, 溝上雅史. わが国の慢性 B 型肝炎患者における HBV genotype 分布の変遷 全国 16 施設共同研究. 第 12 回日本肝臓学会大会 2008 年 10 月 1 日-2 日 東京
 8. Kurbanov F, 田中靖人, 坂本知行, 杉山真也, 松浦健太郎, 日下部篤宣, 新海登, 菅内文中, 溝上雅史. ヒト肝細胞を有するキメラマウスにおける遺伝子型 H 重感染を示す B 型肝炎ウイルス遺伝子型 G の特性. 第 12 回日本肝臓学会大会 2008 年 10 月 1 日-2 日 東京.
 9. 日下部篤宣, 田中靖人, 杉山真也, 野尻俊輔, 菅内文中, 宮木知克, 坂本知行, 新海登, 千田勝博, 松浦健太郎, 土方誠, 下遠野邦忠, 城卓志, 溝上雅史. 新規 3 次元培養系を用いた HBV 感染防御実験の試み. 第 12 回日本肝臓学会大会 2008 年 10 月 1 日-2 日 東京.
 10. 坂本知行, 田中靖人, 杉山真也, Kurbanov F., 松浦健太郎, 日下部篤宣, 新海登, 菅内文中, 城卓志, 溝上雅史. In vitro 複製モデルを用いた B 型肝炎ウイルス Genotype G 複製メカニズムの解明. 第 12 回日本肝臓学会大会 2008 年 10 月 1 日-2 日 東京.
 11. 田中靖人, 菅内文中, 向出雅一, 溝上雅史. B 型肝炎の治療 B 型慢性肝炎に対するエンテカビル長期投与の有用性 (ワークショップ). 第 44 回日本肝臓学会総会 2008 年 6 月 5 日-6 日 愛媛
 12. Sugauchi F, Tanaka Y, Sakamoto T, Kusakabe A, Matsuura K, Sugiyama M, Nojiri S, Takashi J, Mizokami M. Influences of hepatitis B virus genotype and precore mutations on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. 59th American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), October 31-November 4, 2008, San Francisco, CA, USA.
 13. Sakamoto T, Tanaka Y, Sugiyama M, Kurbanov F, Matsuura K, Kusakabe A, Shinkai N, Sugauchi F, Mizokami M. Mechanism for the Dependence of Hepatitis B virus genotypes G on Coinfection with

Other Genotypes for Viral Replication. 59th American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), October 31-November 4, 2008, San Francisco, CA, USA.

14. Kusakabe A, Tanka Y, Yamaguchi T, Segawa H, Kurubanove F, Sugiyama M, Sugauchi F, Hijikata M, Shimotohno K, Mizokami M. A novel three-dimensional culture system of immortalized hepatocytes; Assessment on HBV vaccine escape mutant strain infectivity and on ability of anti-PreS2 to prevent the infectio. 59th American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), October 31-November 4, 2008, San Francisco, CA, USA.
15. Sugauchi F, Tanaka Y, Yatsunashi H, Enomoto M, Sakamoto T, Shinkai N, Kusakabe A, Matsuura K, Nojiri S, Joh T, Mizokami M. Hepatitis B virus genotype and X/core promoter/pre-S mutations in young-onset hepatocellular carcinoma. Asian Pacific Association for the Study of the Liver Disease (APASL) March 23-26 Seoul Korea

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

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）
肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築研究報告書

「HB ワクチンの効果に関する臨床的検討」

分担研究者 田中 憲一 新潟大学教育研究院医歯学系産婦人科学教授
研究協力者 芹川 武大 新潟大学医歯学総合病院産科婦人科助教

研究要旨

B型肝炎感染防止対策の実態を把握するために、昨年度、新潟県内産科分娩取り扱い施設に対しアンケート調査を実施した。本年度は引続き、新潟県内の小児科標榜医療機関に対し、アンケート調査を実施した。予防処置が行われた対象患児数は3年間で130人であり、1例を除いて出生後48時間以内にHBIGが投与されていた。しかしながら、2ヶ月時の投与では脱落していた事例がみられた。HBワクチンは小児科において投与されていたが、投与回数が2回以下の症例もあった。急性肝炎発症例や、HBVキャリア化した児はいなかったものの、今後は予防措置脱落例を防止するためのシステム構築が課題であると思われた。

A. 研究目的

HB キャリア成立の主要な原因の1つは母子感染である。妊婦健診におけるHBs抗原検査は公費により検査が実施されるため、母子感染ハイリスク症例の抽出は効率的に行われている。しかしながら、平成7年にB型肝炎母子感染防止対策事業が改正され、HBs抗原陽性の妊婦から出生した乳児の予防措置に対する給付が公費から健康保険給付になったことにより、患児の受診控えや中途脱落、また自治体における予防措置実施数の把握が困難となった。

そこで、産科および小児科に対し、それぞれ現在における母子感染防止対策の実態を明らかにし、より適切な免疫的治療法を確立に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

今年度は、新潟県内における小児科標榜施設（41病院、64診療所）に対し、以下の項目等について過去3年間の児への感染予防措置に関してアンケート調査を実施した。①B型肝炎母子感染予防措置を行った乳児数、②予防的治療の実際、③予防治療効果判定、④小児科施設でのフォロー期間。

C. 研究結果

1 アンケート回収率

105施設に送付し、32病院（78%）、35診療所（55%）より有効回答を得た。

2 予防措置が行われた乳児数

平成17年から19年までの3年間における患児数はそれぞれ36人、50人および44人であった。またほとんどが病院において治療が行われていた（図1）。

3 HBIG 投与

母体 HBe 抗原の有無に拘らず出生後 48 時間以内に HBIG を投与することになっており、平成 18 年の 1 例を以外は全例に投与されていた。(図 2)。しかしながら、2 ヶ月時の投与では、平成 17 年では 1 例、18 年では 5 例脱落していた。なお、母体 HBe 抗原陰性症例(ローリスク群)では省略可能となっているが、平成 17 年および 18 年では半数程度、平成 19 年では約 3 割程度に HBIG が投与されていた。(図 3)。

投与される HBIG の種類は、多くの施設においてヘプスブリンが投与されており、次いで乾燥 HB グロブリンであった(図 4)。

4 HB ワクチン投与

治療対象患児のほぼ全例に HB ワクチンが投与されていたが、平成 18 年に母体 HBs 抗原陽性症例(ハイリスク群)で 2 例、平成 19 年にローリスク群で 2 例、投与脱落症例があった(図 5)。また HB ワクチンは母体 HBe 抗原の有無にかかわらず全 3 回投与することとなっているが、2 回以下の症例が少数ながら認められた(図 6)。投与される HB ワクチンの種類はほとんどの施設でビームゲン(90%)が投与されており、一部でヘプタパックス(10%)が投与されていた(図 7)。

5 治療判定

ハイリスク群の場合、2 ヶ月時に児の HBs 抗原を測定することになっているが、平成 18 年に 3 例脱落していた。ローリスク群の場合省略可能であり、検査実施施設は

年々減少していた(図 8)。

予防措置が成功したか否かの治療効果判断基準として、6 ヶ月時に児の HBs 抗原陰性および抗体陽性を確認することとなっている。25 施設においてこの基準で判定がなされており、更に 2 施設では HBe 抗体陰性も加えていた。一方 1 施設では HBs 抗原陰性のみで判定していた(図 9)。6 ヶ月時に HBs 抗原/抗体検査を実施していない施設もあった(図 10)。

6 児のフォロー方法

産科から小児科への紹介方法は、ほとんどの施設で、診療情報提供書(紹介状)による引き継ぎ(22 施設)が行われていた。一部母子手帳への記載のみ(2 施設)、また特になしといった施設も 6 例あった(図 11)。小児科での治療開始時期は出生直後(12 施設)あるいは 1 ヶ月以降(11 施設)とほぼ同数であった(図 12)。フォローアップ期間は 6 ヶ月が 13 施設、3 歳頃までが 11 施設であった(図 13)。また小児科でのフォロー終了後は、内科へ引き継ぐ施設は 4 施設のみであり、多くの施設は内科への紹介はしていなかった(図 14)。

D. 考察

昨年度の産科を対象としたアンケート調査では、新潟県内で年間約 60 人程度の HBs 抗原陽性妊婦が分娩となっていることがわかった。今回の小児科を対象としたアンケートにおいて治療対象患児が 36-50 人であったことから、60-80%程度の患児を調査できたと思われる。

病院と診療所において予防措置を実施

している割合に大きな差が見られた。これは産科がある病院では、出生後そのまま同院の小児科に治療が引き継がれ、また診療所では対象となる患児を診察する機会が少ないためと思われる。

児への HBIG 投与は、母体 HBe 抗原の有無にかかわらず、出生後 48 時間以内に投与することとなっており、今回のアンケート調査では、ほぼ全例に投与されていた。しかしながら、1 例脱落例があり、その理由として、出生時すでに児の HBs 抗体および HBe 抗体陽性であったから、と記載されていた。ハイリスク群の場合、2 ヶ月時にも HBIG を追加投与する必要があるが、脱落例が見られた。この中には、産科からの情報提供が不足していた例も含まれている。今後こういった脱落例を防ぐために、分娩直後から小児科に HBIG の投与を依頼すべきか、また産科から小児科に引き継ぐ際の情報提供方法の改善等が必要と思われる。

HB ワクチンは出生後 2 ヶ月時から投与するため、産科で対応している施設はなく、全例小児科で投与されていた。しかしながら、3 回全てに投与されている症例は 100% に達しておらず、ここでも脱落例が見られた。理由としては、公費負担ではなく保険診療化に伴う受診控えなのか、あるいは里帰り分娩や転居による情報提供の不徹底なのか、今後の検討課題 1 つである。

治療効果判定方法として、6 ヶ月時に児の HBs 抗原および抗体を測定することとなっているが、検査が実施されていない症例もあった。HBe 抗体陰性を加えてより慎重に判断している施設がある一方、HBs 抗原陰性のみで判断している施設も 1 施設あつ

たことから、今後、より効果的な治療判定方法の確立が求められる。一方、適切な時期に適切な検査が行われるよう、母子感染予防に関する医療従事者への啓蒙活動も必要であると思われる。

E. 結論

小児科における HB 母子感染防止対策の現状を、本アンケート調査により把握することができた。今後は、脱落例を防止すべく、産科から小児科への適切な情報提供方法のあり方や患児の保護者への啓蒙活動など、より効果的な母子感染予防措置が講じられるようなシステムを構築するなど、具体的な方策を検討していきたい。

F. 研究発表

論文発表

芹川武大, 田中憲一: 新潟県内における B 型肝炎母子感染防止対策の実際: 日本産科婦人科学会新潟地方部会誌, 2008. 99: 15-18.

図1 予防処置が行われた乳児数

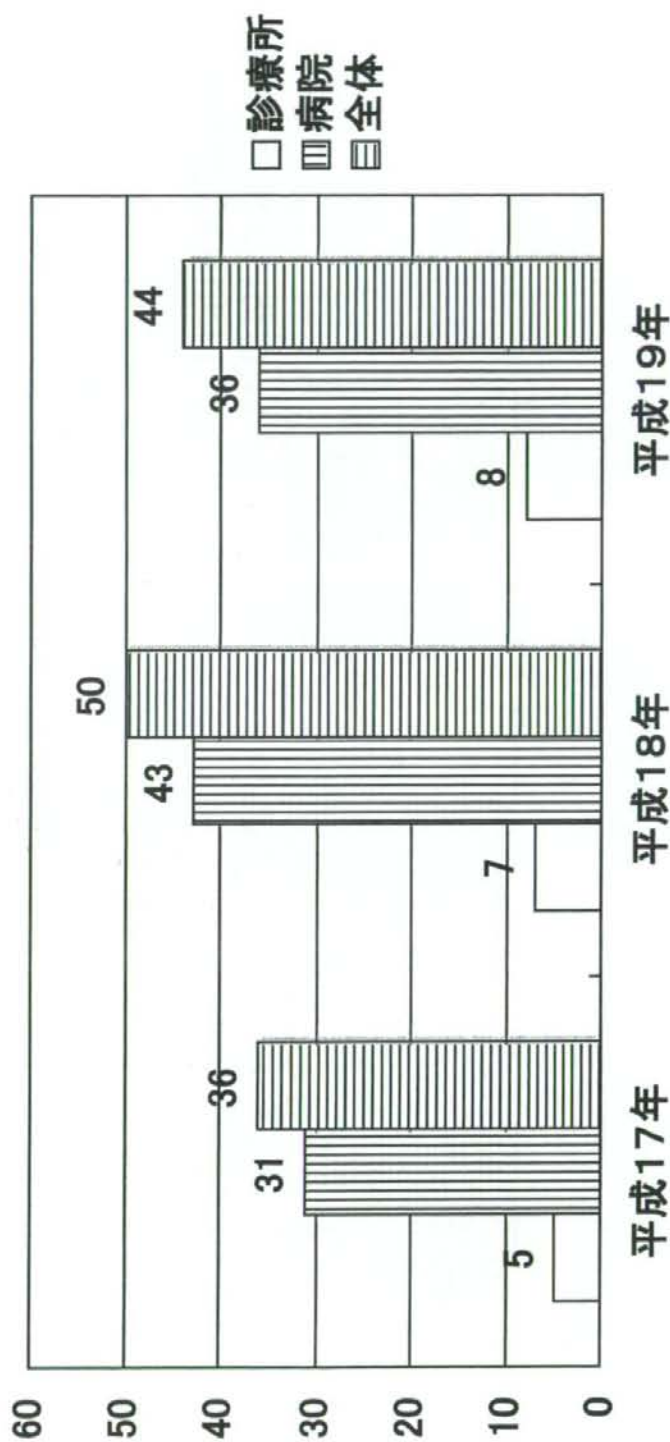


図2 児HBIG投与(48時間以内)

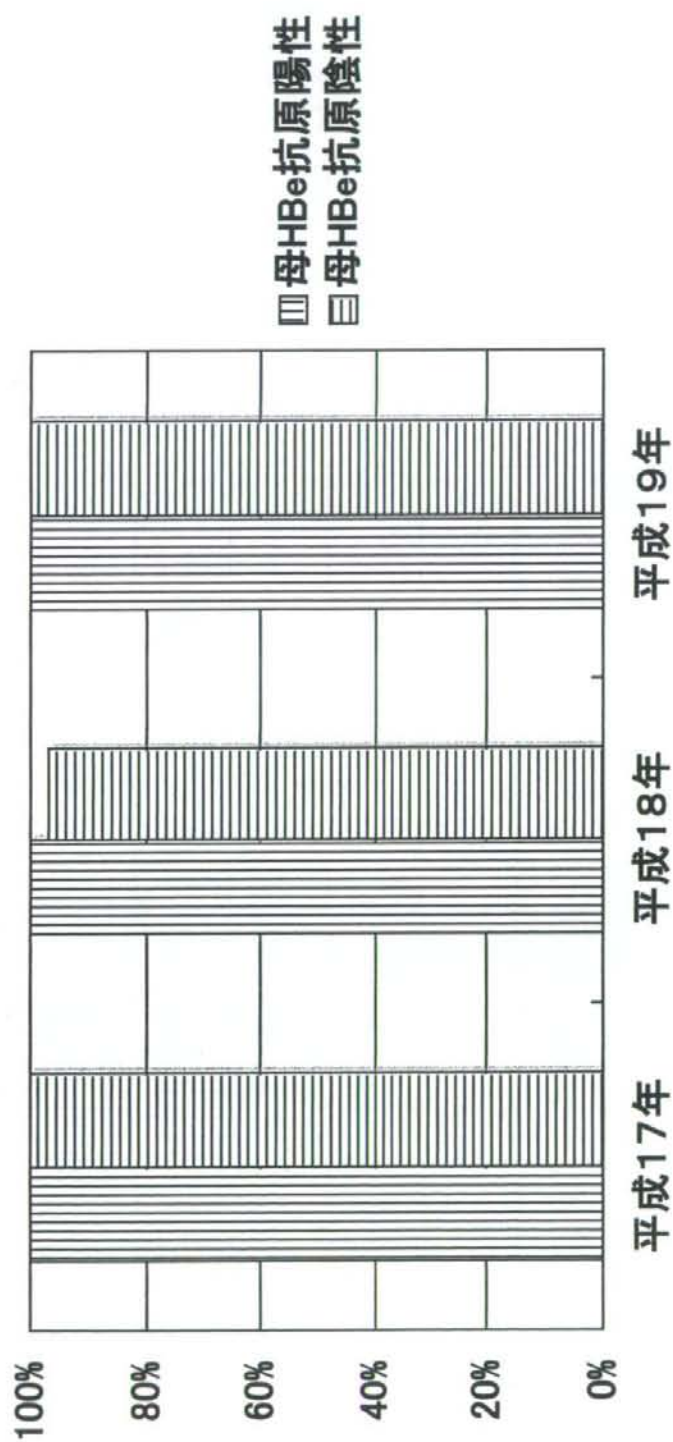
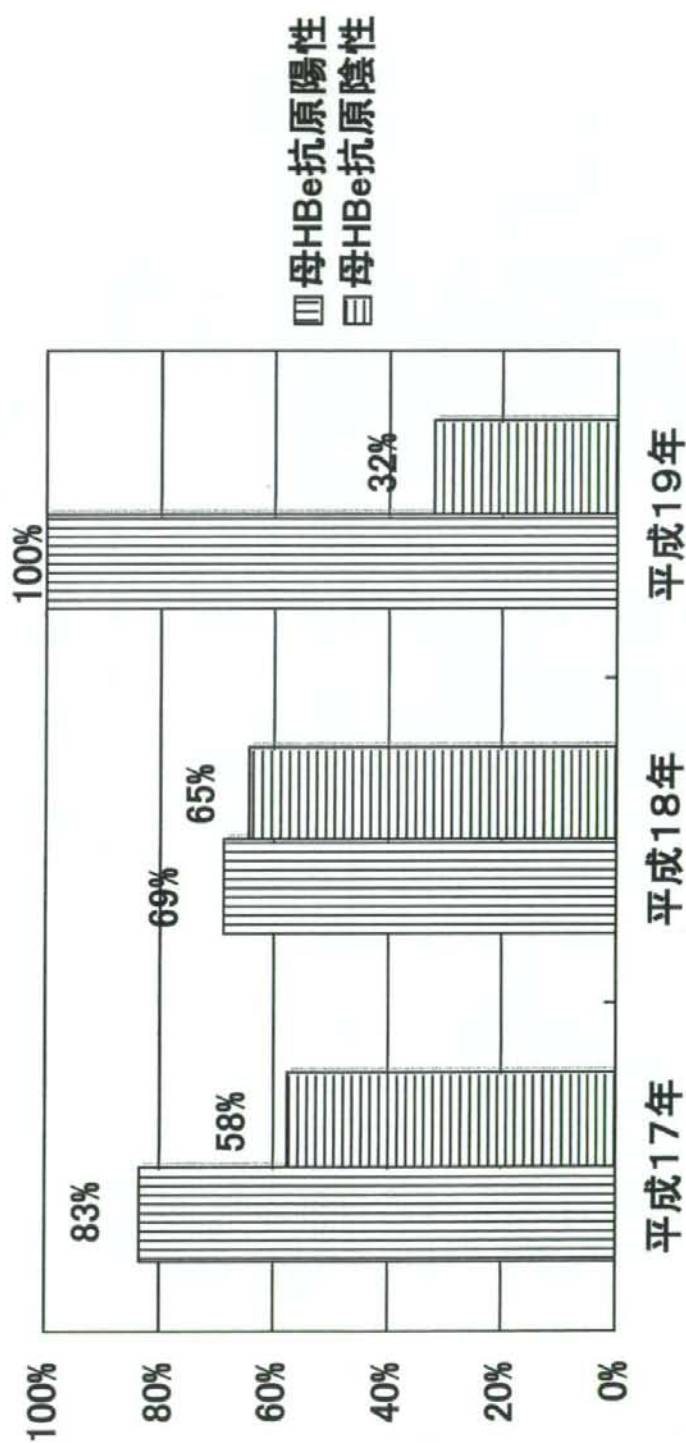


図3 児HBIG投与(2ヶ月)



(母体HBe抗原陰性例は省略可)