

200933005A

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水落 利明

平成22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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水落 利明

平成22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力価比較に基づくワクチン高性能化の提唱ならびに、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）————— 23

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）————— 31

4. 小児の HBV 水平感染の実態に関する検討

多屋 馨子（国立感染症研究所感染症情報センター）————— 38

5. 小児の HBV 水平感染の実態に関する検討

恵谷 ゆり（大阪府立母子保健総合医療センター）————— 48

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 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）—— 52

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

菅内 文中（名古屋市立大学大学院医学研究科）————— 59

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 63

IV. 研究成果の論文別刷 ————— 65

V. ユニバーサル HB ワクチン接種に関する提言 ————— 99

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21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：これまで母子感染防御の目的でHBVキャリア母親からの新生児、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示す。

- (1) HB 母子感染防止対策の現状を、特に産科と小児科との連携に焦点を当てたアンケート調査により把握した。その結果、両科の連携不足に起因すると考えられるHBワクチン接種およびHBIG投与の脱落例が見られ、産科から小児科への適切な情報提供方法のあり方を構築し徹底していく必要があると結論した。
- (2) 日本でこれまでに使用されてきた4種の遺伝子組換え型HBワクチンの客観的性能比較結果を得た。現在日本で接種可能なワクチンである国産ビームゲンと輸入ヘプタバックスIIは、供給停止となった明乳とエッチビーワイと比較して、決して優秀とはいえないと判断した。今後、効率的なHBワクチン政策実施に向けて、より高性能のHBワクチンを開発・導入する必要性の検討が考慮されるべきである。同時に、抗HBs抗体価測定に日本で汎用されるPHA法とWHO基準国際単位表示法との乖離事象が、上記2種HBワクチン接種者において特に顕著であるため、この事象への留意が必要であると結論した。

- (3) 1985年に開始されたB型肝炎母子感染防止事業により母子間のHBV垂直感染によるキャリアの発生は劇的に減少した。また輸血後肝炎対策として、1999年よりHBVに対する核酸増幅検査(NAT)が実施され、輸血によるHBV感染の報告も大きく減少した。一方、性的接触による青壮年代での感染(水平感染)が多くを占めるようになった現状は、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疾患の一つとして捉え今後の予防対策を考えていく必要がある。的確なB型肝炎対策を推進するためには、正確な発生状況を把握することが不可欠であり、今後ウイルス性肝炎が届出義務のある感染症であることの臨床医への広範な周知が必要と考えられた。
- (4) 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用の小冊子を作成した。乳幼児施設では、医療機関と同様に、血液や浸出液に関する注意事項の徹底が必要であることが示された。保育施設でのB型肝炎ウイルスの水平感染を予防するためには、教育啓発に加えて、現行の母子感染予防の徹底ならびにHB universal vaccinationの両者が必要であると考えられた。
- (5) 小児におけるHBV水平感染の実態を検討した結果、母子感染が予防処置により軽減している一方で、父子・水平感染によりHBV感染をきたし、その大部分がキャリア化している例があることから、HBVキャリアの家族にHBワクチン接種を勧めること、および乳児期早期からのHB universal vaccinationの導入が強く望まれる。
- (6) ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた、HBIGによる受動免疫後のHBV感染実験により、HBIG量を2.5IU/回に減量し、3回連日投与及び1回投与後の、HBV genotype A10⁵コピー接種実験により、感染防御が成立し、HBV接種時における末梢血中のHBs抗体価が1000 mIU/mlでは感染が防御されることが明らかとなった。
- (7) 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。その結果、HBワクチンが、異なるgenotypeのHBV感染防御へも有効性を持つことが示された。しかしその一方で、変異HBVに対しての感染阻止能は限定的であることが示唆された。

[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）

戸口 翔平（国立感染症研究所 感染症情報センター）

恵谷 ゆり（大阪府立母子保健総合医療センター）

清原 由起（大阪大学医学部小児科）

越田 理恵（金沢市福祉保健局）

吉澤 浩司（広島大学名誉教授）

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）

松尾順子（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）

溝上雅史（名古屋市立大学大学院研究科）

田中靖人（名古屋市立大学大学院研究科）

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者（キャリア）の10～15%が慢性肝炎を発症し、そのなかから肝硬変、さらには肝癌を発症することが知られている。全世界で約4億人、国内においても100-150万人ものHBV感染者が存在していると考えられており、B型肝炎は国民病とも言われている。幸いにも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 vaccination” 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やハイリスクグループのみならず、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行った。

今年度ではこれまでに引き続き、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を継続した。また新たに保育施設勤務者への

B型肝炎に関する知識調査、小児でのHBV水平感染の実態調査、動物実験モデルによるHBV感染防御に必要な抗体価の定量、およびワクチンに用いるHBs抗原の由来HBV genotypeの影響等の検証、さらに急性B型肝炎患者でのHBV mutant発生頻度の検討等を目的とした。

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）

過去2年間において新潟県内における産科分娩取り扱い施設（28病院、27診療所）および小児科標榜施設（41病院、64診療所）に対し、妊娠中の取り扱いや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。

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力価比較に基づくワクチン高性能化の提唱ならびに、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）

日本で接種されてきた4種HBワクチン接種者別に2種キットを使用してHBs抗体評価を行った。さらに、HBV感染防御HBs抗体値の実質的妥当性の検討を目的に、HBs抗体保持者におけるHBV感染状況を血清HBc抗体・血中HBV DNAを指標に検討した。

3. B型肝炎の発生動向（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,不明）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型肝炎について集計を行なった。なお、2006年4月に、届出基準と届出票が改正されている

(<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-02.html>)。

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、戸口、岡部）

金沢市内にある民間保育施設に勤務する看護師および、金沢市の本庁・保健所・福祉健康センター等に勤務する市の職員（保健師等）を対象に、KAP(knowledge 知識,attitude 態度, practice 実践) 調査を実施した。

方法は、全施設に質問票を送付し、無記名で金沢市福祉保健局（研究協力者）宛に郵送してもらい、国立感染症研究所感染症情報センターで集計・解析した。

5. 小児のHBV水平感染の実態に関する検討（恵谷、清原）

1986年から2009年5月までに大阪府立母子保健総合医療センター消

化器・内分泌科を受診したHBV感染症の小児32例（男児16例、女児16例）の診療録を後方視的に検討した。

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、松尾、田淵、吉澤）

SCIDマウスおよびヒト肝細胞置換キメラマウスを用い以下の実験を行った。

1) SCIDマウスを用いた同一個体でのHBIG投与量別にみた受動免疫後の末梢血中のHBs抗体価の推移

2) HBIGの投与量を調整した受動免疫実施後に、HBV genotype A と genotype C をそれぞれ接種材料とした感染実験

3) HBIGの投与量をさらに減量した受動免疫実施後、HBV genotype A を接種材料としたHBVの感染実験

4) HBV genotype A 接種材料として 10^5 コピーを接種する感染実験

7. ヒト肝細胞キメラマウスにおけるB型肝炎ウイルス感染防御の試み（管内、溝上、田中）

細胞マイクロアレイシステムを用いて精製された、HBVワクチン（ピームゲン）接種後から得られた数種類の抗体のうち、最も中和活性の高いモノクローナル抗体(HBV-S抗体)を取得した。この抗体を用いてヒト肝細胞置換キメラマウスにおけるHBV中和試

験を行った。感染源については3種類（遺伝子型A野生株、遺伝子型C野生株、遺伝子型C-145R導入変異株）のHBV複製モデルを作成し、これをHuh7細胞にtransfectionしてできた培養上清をヒト肝細胞キメラマウスに接種、回収されたマウス血清を材料として感染実験を行なった。HBV-S抗体は1種類の遺伝子型C野生株感染マウスには0.1 μ g/匹、その他の全マウスには10 μ g/匹をHBV感染源と同時に投与した。HBV-DNAの検出にはリアルタイムPCRを使用した。

C. 結果

1. 母子感染の標準予防措置が行われなかった症例が未だ新潟県内でもあることが判明した。これは産科から小児科への連絡不徹底の可能性が示唆された。幸いHBVキャリア化例はなかったものの、全国では脱落例によるHBVキャリア化例が現在でもあることが判明していることから、産科から小児科への適切な情報提供方法のあり方を構築し、それらを徹底していく必要がある。

2. 日本で使用されてきた4種の遺伝子組換え型HBワクチンの客観的性能比較結果を得た。現在日本で接種可能な2種ワクチン、ビームゲンとヘプタバックスIIとは、供給停止となった2種ワクチン、明乳とエッチビーワイと

比較して優秀とはいえないと判断した。今後、効率的なHBワクチネーション政策実施に向けて、より高性能のHBワクチンを開発・導入する必要がある。また、日本で汎用されるPHA法とWHO基準国際単位表示法との乖離事象が、上記2種HBワクチン接種者において特に顕著であるため留意が必要である。

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。その一方で、性的接触による青壮年代での感染が多くを占めるようになった現状は、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疾患の一つとして捉え、今後の予防対策を考えていく必要がある。

B型肝炎が全ての医師に届出義務の課せられた全数把握疾患であることの周知徹底がなされていないことが明らかになった。今後、各種関係学会、医師会、保健所や地方感染症情報セン

ターなど関係行政機関を通じ、ウイルス性肝炎が届出義務のある感染症であることの臨床医への広範な周知が必要と考えられた。

4. 金沢市の医療職（保健師等）職員 65 人から調査票の回収があり、回収率は 100%であった。民間保育所の看護師 25 人から調査票の回収があり、回収率は 93%であった。これらのアンケート調査から、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。そこで今年度は教育啓発用の小冊子を作成した。

また、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、教育啓発に加えて、現行の母子感染予防の徹底ならびに universal vaccination が必要であると考えられる。

5. 小児の HBV 水平感染の実態を検討したところ以下の結論を得た。

1) HBV の胎内感染を防ぐ方法に関する検討が必要である。

2) HBV 母児感染予防処置を完遂し、HBV 感染が成立していないことを確認するべきである。

3) HBV キャリアの家族は HB ワクチン接種を勧められなければならない。

4) 日本でも HB-UV の早期導入が期待される。

6. ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた、HBIG による受動免疫後の HBV

感染実験により、HBIG 量を 2.5IU/回に減量し、3 回連日投与及び 1 回投与後の、HBV genotype A10⁵ コピー接種実験により、感染防御が成立し、HBV 接種時における末梢血中の HBs 抗体価が 1000 mIU/ml では感染が防御されることが明らかとなった。

7. 異なる HBV 遺伝子型への HBV ワクチン投与の有効性が示唆された。VEM(Vaccine Escape Mutant)株として多数報告されている HBV145R 変異株に対する HBIG による感染阻止は限定的で、アミノ酸変異に伴う立体構造の変化なども考慮する必要があると考えられた。

D. 考察

主たる HBV 感染経路は、もはや母子感染（垂直感染）経路ではなく、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明確になってきたことを踏まえ、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であると考えられる。その一方で、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）防止対策事業の再確認（徹底）が必要であることも明らかになった。

HB ワクチン投与による免疫賦与効果の検証結果から、現在国内で使用さ

れている2種類のワクチンは決して高い免疫賦与能を有していないことが明らかになった。これにより、今後HB-UVの導入を考える際にはワクチンの選択が大きな課題になるだろう。

今年度のKAP調査から明らかになったように、医療職員においても保育施設等の幼児が集団生活する場での感染症に対する知識は十分とは言えない。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もuniversal vaccinationが有効であると考えられる。

ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた、HBIGによる受動免疫後のHBV感染実験により多くの知見が得られた。特に、HBIG投与によりgenotypeが異なるHBVの感染阻止が成立することは興味深い。この結果はワクチン選択において重要な意義を持つだろう。しかし、HBV変異株に対するHBIGの感染阻止は限定的であることも考慮する必要があるだろう。

E. 結論

本研究班は今年度で一旦終了する。この3年間の研究および調査によって、わが国におけるHB-UVの導入について様々な問題点が提起された。そして、それらを包括して「ユニバーサルHBワクチン接種に関する提言」を作成するに至った。その提言ではわが

国でのHB-UVの導入を仮定して、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た。今後さらに継続して議論を重ね、遅くとも数年以内にはHB-UV導入についての結論が出ることを強く望む。

F. 健康危険情報：該当なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. 小方 則夫 B型肝炎ウイルス感染症対策：日本において接種可能である(あった)4種HBワクチンの凝集法(passive hemagglutination assay)評価と国際単位表示法(chemiluminescent immunoassay)評価との比較検討. 臨床病理(日本臨床検査医学会誌) 57; 954-960, 2009.
2. 恵谷ゆり 日本で接種できる任意接種のワクチン：B型肝炎ワクチン:チャイルドヘルス特集「定期接種以外のワクチンも子どもには大切です」1: 31-33, 2010.
3. Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsunashi H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Karino Y,

- Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y and Mizokami M. : A Case-Control Study for the Identification of Virological Factors associated with Fulminant Hepatitis B. *Hepatol Res* 39:648-56, 2009.
4. Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T, Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, and Mizokami M. : Distribution of Hepatitis B Virus Genotypes among Patients with Chronic Infection in Japan Shifting toward an Increase of Genotype A. *J Clin Microbiol* 47:1476-83, 2009.
5. Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M. : Genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol.* 83:10538-47, 2009.
- (2) 学会発表
1. 小方則夫、遠藤新作、内田守昭、本間信之. エンテカビルによる抗ウイルス療法を実施した遺伝子型 Ae・B 型急性肝炎の 2 例. 第 125 回日本内科学会信越地方会一般演題、新潟、2009.
 2. 小方則夫、内田守昭、玄間雅克、石黒泉. 日本で使用可能な HB ワクチンが誘導する HBs 抗体評価の留意と活用：国内外ガイドライン適正運用のために. 第 56 回日本臨床検査医学会学術集会一般演題、札幌、2009.
 3. 多屋馨子：特別講座 「保育園における感染症対策」～感染症の基本的な理解と予防・対応策について. 第 19 回保育園保健セミナー. 平成 21 年 6 月. 埼玉県
 4. 多屋馨子：「保育園での感染症対策」～予防接種で予防可能疾患について～. 横浜市医師会保育園医部会第 17 回研修講演会. 平成 21 年 7 月、横浜市
 5. 多屋馨子：保育園における感染症とその予防. 川崎市公立保育園保育士会研修. 平成 21 年 10 月、川崎市
 6. 多屋馨子：小児ワクチンの現状と課題. シンポジウム I ワクチンで予防

- 可能な疾患：徹底討論. 第 58 回日本感染症学会東日本地方会学術集会・第 56 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 平成 21 年 10 月、東京
7. 多屋馨子: 子どもの予防接種と感染症. 平成 21 年度東京都第 7 回母子保健研修. 平成 21 年 12 月、東京
8. 恵谷ゆり、池田佳世、中長摩利子、庄司保子、位田忍。当科における B 型肝炎ウイルス感染症 32 例に関する検討。第 36 回日本小児栄養消化器肝臓学会、札幌、2009 年 10 月
9. Yuri Etani, Kayo Ikeda, Mariko Nakacho, Yasuko Shohji, Shinobu Ida. Clinical analysis of 32 children with hepatitis B virus infection in Japan: a 23-year single institution experience. 11th Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Seoul, 2009.9.25-28
10. 片山恵子、松尾順子、田淵文子、田中純子、B 型肝炎ウイルス感染防御能としての HBs 抗体価の定量-ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた感染実験-、第 39 回日本肝臓学会西部会、2009 年、鳥取。
11. Matsuura K, Tanaka Y, Sugauchi F, Tokunaga K, Mizokami M. Identification of genetic variants associated with chronic hepatitis B or C in a genome-wide association. The 8th JSH Single Topic Conference “HBV Now In Asia” November 21-22 2009, Tokyo, Japan.
12. Matsuura K, Tanaka Y, Nishida N, Hige S, Asahina Y, Kurosaki M, Ito T, Korenaga M, Hino K, Mita E, Tnaka E, Mochida S, Oyama K, Honda M, Hiasa Y, Sugauchi F, Tokunaga K, Mizokami M. A genome-wide association study identifies genetic variants in the HLA-DP associated with chronic hepatitis B. 60th American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), Oct 30-Nov 3 2009, Boston MA, USA.
13. Sugauchi F, Tanaka Y, Kurbanov F, Nojiri S, Matsuura K, Roman S, Arturo P, Kan JH, Ito K, Joh T, Mizokami M. Clinical significance of a novel high-sensitivity hepatitis B surface antigen immunoassay in patients with hepatitis B virus infection. 60th American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), Oct

30-Nov 3 2009, Boston MA,
USA.

14. Matsuura K, Tanaka Y,
Hasegawa I, Ohno T, Tokuda H,
Sugauchi F, Nojiri S, Mizokami M.
Predicting sustained virological
response in chronic hepatitis C
patients treated with pegylated
interferon and ribavirin using the
Abbott RealTime HCV assay and
the Roche Cobas TaqMan HCV
assay. 13th International
Symposium on Viral Hepatitis
and Liver Disease (ISVHLD),
March 2-24, 2009, Washington,
DC, USA.

15. 松浦健太郎, 田中靖人, 飯尾悦子,
日下部篤宣, 千田勝博, 新海登, 宮
木知克, 菅内文中, 野尻俊輔, 城卓
志, 溝上雅史. B 型肝炎に対する
Entecavir の治療成績と各種血清マ
ーカーの推移. 第 38 回日本肝臓学
会西部会 2009 年 12 月 米子

16. 菅内文中, 田中靖人, 溝上雅史. B
型慢性肝炎難治例への対策 B 型肝
炎に対する Adefovir, Entecavir の
治療成績と多剤耐性 HBV 変異株に
対する Tenofovir の有効性 (シンポ
ジウム 10: B 型慢性肝炎難治例への
対策). 第 13 回日本肝臓学会大会
2009 年 10 月 京都.

17. 田中靖人, 菅内文中, 溝上雅史

(コンセンサスメETING 1: B
型肝炎). HBV 遺伝子型と病態・予
後. 第 45 日本肝臓学会総会
2009 年 6 月 神戸.

18. 木村達治, 田中靖人, 菅内文中,
坂本知行, 新海登, 日下部篤宣, 松
浦健太郎, 杉山真也, 溝上雅史.
HBV genotype A, B, C, D におけ
る HBs 抗原定量の臨床的意義. 第
45 日本肝臓学会総会 2009 年 6
月 神戸.

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、新潟県内産科分娩取り扱い施設並びに小児科標榜医療機関に対しアンケート調査を実施してきた。分娩数は3年間で58,025件、予防処置が対象となるHBs抗原陽性妊婦数は190人であった。またハイリスクとなるHBe抗原陽性妊婦数は43人であった。出生後48時間以内のHBIGはほぼ全例に投与されていた。産科診療所では自施設において、病院においても自施設において行われているが、64%の施設では小児科に依頼投与を依頼していた。2ヶ月児へのHBIG投与や、2、3および5ヶ月児へのHBワクチン投与については、ほとんどが小児科で施行されていた。しかしながら、数例予防処置脱落例が認められた。主な原因としては、産科小児科間の連携不徹底であることがわかった。

A. 研究目的

HBVキャリア成立の主要な原因の1つは母子感染であり、母子感染予防目的に、ハイリスク群の抽出を、産科において妊婦のHBs抗原検査を公費にて行っている。一方、児への感染予防のための治療のほとんどは小児科が行っている。このように診療科を異にすることにより、児への発症予防措置脱落症例が生じているのが現状である。

かつて不完全な予防処置により起こった母子感染発生を受け、厚生労働省母子保健課長通知「B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について」(平成16年4月27日雇児母発第0427001号)が発出されたが、昨年も同様な事例があったことが判明し、再度母子保健課長より「B型肝炎母子感染防止

対策の周知徹底について」(平成21年12月4日事務連絡)が発出されるなど、産婦人科と小児科との連携不足が依然問題となっていることが明らかとなった。そこで、新潟県内における産科と小児科との連携について、アンケート調査から見えてきた問題点について明らかにしたい。

B. 研究方法

過去2年間において新潟県内における産科分娩取り扱い施設(28病院,27診療所)および小児科標榜施設(41病院,64診療所)に対し、妊娠中の取り扱いや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。

C. 研究結果

1 アンケート回収率

産科分娩取り扱い施設 55 施設からは 100%, 小児科標榜施設からは 67 施設 (64%) より有効回答を得た。

2 新潟県におけるスクリーニングの実態

平成 16 年から 18 年までの 3 年間における分娩数は 58,025 件, 年平均約 19,000 件程度であり, うち HBs 抗原検査のスクリーニング実施率は 100%であった。内訳は, ELISA 法に代表される高感度検査法が 54 施設 (98%), イムノクロマト法が 1 施設 (2%) であった, HBs 抗原陽性率は 0.3% (190 人, 約 63 人/年) であり, うち HBe 抗原陽性率は 23% (43 人, 約 14 人/年) であった。

3 スクリーニング時期

90.9%の施設が分娩予定日時期 (妊娠 8-12 週頃)に行われていた。その他初診時 (5.5%), 妊娠中期以降 (3.6%) にも行われていた。

4 出生直後の児へのグロブリン投与

産科へのアンケートでは, 診療所は全施設が自院で投与されていた。一方病院では産科で投与された施設は 36%に留まり, 64%は自院小児科に投与を依頼していた。

小児科へのアンケートでは, 産科から依頼のあった症例は全例 HBIG が投与されていたが, 1 例のみ出生時の採血にて児の HBs および HBe 抗体が陽性であったため HBIG の投与がなされなかったとの回答があった。

5 2ヶ月児へのHBIGおよびワクチン

投与

産科へのアンケートでは, 診療所の 4 施設は自院で実施されていたが, その他 51 施設では行われていなかった。

小児科へのアンケートでは, high risk 群 (母体 HBe 抗原陽性例) において HBIG 投与が 6 例, ワクチン投与が 4 例脱落していた。

6 3ヶ月および5ヶ月児へのワクチン投与

産科アンケートでは診療所 4 施設のみであり, 病院ではなかった。

小児科アンケートでは, ほぼ全例に投与されていたが, 3 年間で 8 例の脱落例があった。内訳は, ①他院で接種 (1 例), ②産科との連携不徹底 (3 例), ③患児の未受診 (1 例), ④詳細不明 (3 例) であった。

7 産科小児科間の連携

産科アンケートでは, ①診療情報提供書 (73%), ②母子手帳への記載 (13%), ③その他 (11%) であった。その他の中には, 「院内において口頭で」, 「退院時小児科医の診察があるため」といった記載もあった。

小児科アンケートでは, ①診療情報提供書 (73%), ②母子手帳への記載 (7%), その他 (20%) であった, その他の中には産科と同様に「院内において口頭で」という記載があった。

8 フォローアップ期間

産科アンケートでは, ①小児科に依頼 (34.6%), ②1ヶ月健診まで (57.7%), ③ワクチン投与終了時まで (7.7%) であった。

小児科アンケートでは、フォローアップ終了基準として厚労省方式と異なっていたのは、①HBc 抗体陰性も確認（2施設）、②HBs 抗原陰性のみを確認（1施設）といった回答があった。

9 医療機関独自の工夫

「産科小児科の合同検討会により予め小児科に情報提供を行う」「HBV キャリアー妊婦に対し、出生前から小児科より予防措置を説明（血液製剤の同意書も取得）」、「出生後速やかに小児科よりグロブリン投与を行う」、「出生後小児科カルテに（ワクチン投与の）スケジュール表をはさむ」、「（児に対して）HBs 抗原等だけではなく、肝機能検査も行っている」等の回答が寄せられた。

D. 考察

アンケートの回収率についてであるが、産科においては実際に分娩を取り扱っている施設に限定してアンケート用紙を送付したため、100%の回収率を得た。小児科では64%と低かったのは、アンケート実施者が産科医であったこと、小児科標榜医療機関であっても、必ずしも乳児健診を取り扱っている訳ではなかったことがアンケート回収後に判明したこと、等が原因と思われる。

妊婦のHBs 抗原スクリーニング検査の時期についてであるが、妊娠中期以降に行われている施設があったのは、以前児童家庭局長通知「妊産婦および乳幼児に対する健康診査の実施について」（平成9年4月1日児発第251号）において、HBs 抗原検査を「妊娠前期又は後期に1回行う」とされ

ていたためと思われる。なお、その後母子保健課長通知「妊婦健康診査の公費負担の望ましいあり方について」（平成19年1月16日雇児母発第0116001号）では「第1回目（妊娠8週頃）」とされ、その2年後に発出された同課長通知「妊婦健康診査の実施について」（平成21年2月27日雇児母発第0227001号）では「妊娠初期に1回行う」と記載されていることから、今後は全施設において妊娠初期に行われることになると思われ、仮に早産となった場合でも、全例において遅滞なく適切に母子感染予防がなされることが期待される。

出生直後の児へのHBIG 投与について、産科診療所では全施設において自施設で行われていた。一方病院では小児科に児へのHBIG 投与を依頼していることが多かった。これは、産科での母親のフォロー期間は産褥1ヶ月までのことが多く、母子感染予防相策では児へのフォローは6ヶ月間要し、1ヶ月健診以降の乳児健診やワクチン投与は小児科に依頼することになるため、予防投与脱落防止目的に、出生直後から予め小児科に依頼するものと思われた。

ハイリスク群（母体HBe 抗原陽性）の場合、2ヶ月児にHBIG を追加投与する必要があるが、産科では診療所のみ4施設行われ、ほとんどは小児科で行われていた。しかしながら、産科小児科間の連携不足によるものと思われる脱落例が見られた。

本アンケート調査期間では、幸い新潟県において予防措置脱落による新規の母子感染例はなかった。しかしながら、脱落例を防止することは重要であり、産科小児科間の連携をより確実にすることが大事と思わ

れるが、診療情報提供書（紹介状）により行われていたのは約 70%の施設に留まっており、母子手帳への記載のみであったり、院内で口頭で依頼していたり、全くなされていない事例も見られた。脱落例を予防する為には、今後県内あるいは全国で統一した連携方法を確認していくことが求められるであろう。

E. 結論

母子感染の標準予防措置が行われなかった症例が未だ新潟県内でもあることが判明した。これは産科から小児科への連絡不徹底の可能性が示唆された。幸いHBV キャリア化例はなかったものの、全国では脱落例によるHBV キャリア化例が現在でもあることが判明していることから、産科から小児科への適切な情報提供方法のあり方を構築し、徹底していく必要があると思われた。

F. 研究発表

なし

「HB ワクチンの効果に関する臨床的検討」アンケート用紙

医療機関名 _____

記入者御氏名 _____

記入年月日：平成19年 ____ 月 ____ 日

平成16、17及び18年の貴医療機関における調査をお願いいたします。

問1 貴医療機関においての分娩数をお教えてください。

平成16年 _____人 平成17年 _____人 平成18年 _____人

問2 貴医療機関で分娩となった妊婦で、HBs 及び HBe 抗原検査陽性数は何人でしたか。

HBs：平成16年 _____人 平成17年 _____人 平成18年 _____人

HBe：平成16年 _____人 平成17年 _____人 平成18年 _____人

問3 妊婦に対する HBs 及び HBe 抗原の検査方法はいかがでしょうか。

a 外注検査 HBs 抗原 _____ 社 HBe 抗原 _____ 社

b 院内検査 HBs 抗原 _____ 法 (あるいはキット名 _____)

HBe 抗原 _____ 法 (あるいはキット名 _____)

問4 検査時期はいつ頃でしょうか。

a 初診時 (妊娠判明時)

b 予定日決定時 (妊娠8-12週頃)

c 妊娠中期以降

問5 HBV キャリアー妊婦が貴医療機関で分娩した場合、新生児に対してどのように予防的治療を行っていますでしょうか。

a 小児科へ依頼する

b 産科で出生後48時間以内に抗HBs人免疫グロブリンを投与する

c 産科で抗HBs人免疫グロブリン並びにHBワクチンを投与する

問6 出生児への投与する免疫グロブリンの種類は次のどれですか。

a 乾燥HBグロブリンーニチャク (_____) 単位

b 抗HBs人免疫グロブリン「日赤」 (_____) 単位

c ヘブスブリン (_____) 単位

d ヘパトセーラ (_____) 単位

問7 貴医療機関（産科）において、出生児の追跡期間はいつまで行われていますでしょうか。

- a 免疫グロブリンを投与する分娩直後まで
- b 1ヶ月検診時に児のHBs抗原検査施行まで
- c HBワクチン3回投与が終了する6ヶ月まで（__ヶ月・__ヶ月・__ヶ月に投与）

問8 貴医療機関におけるHBs抗体検査法について

- a 院内検査 検査キット名 _____
- b 外注検査 _____社

問9 日本産科婦人科学会及び日本産婦人科医会より「B型肝炎母子感染防止対策フローチャート」が配布されていますが、予防治療について貴医療機関において工夫されていることがありましたら、具体的にご記入ください。

〈小児科との連携〉

問10 出生児の小児科への引き継ぎは、どのようにされていますでしょうか。

- a 引き続き産科で予防治療
- b 貴院の小児科へ紹介
- c 別の小児科医療機関（_____病院、_____医院）
- d 特定の紹介先なし

問11 小児科への連絡方法はいかがでしょうか。

- a 紹介状
- b 母子手帳への記載のみ
- c 特になし

ご協力ありがとうございました。

連絡・問い合わせ先：新潟大学産科婦人科学教室 芹川武大
電話：025-227-2320, FAX：025-227-0789
e-mail：takehiro-s@med.niigata-u.ac.jp