

「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20年 ____ 月 ____ 日

貴医療機関において、平成17年1月～19年12月の3年間にB型肝炎母子感染予防処置（HB ワクチン投与等）が行われましたでしょうか。以下のアンケートにお答えください。

問1 新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 グロブリンーニチヤク
- b 抗 HBs 人免疫グロブリン「日赤」
- c ヘブスブリン
- d ヘパトセーラ
- e 他院で出生、あるいは産科で対応しているため投与していない

問2 乳児に投与するHB ワクチンの種類は次のどれですか。

- a ビームゲン
- b ヘプタバックス-II
- c 沈降B型肝炎ワクチン「明乳」
- d 産科で対応しているため投与していない

問1「e」かつ問2「d」の場合、これで終了です。ありがとうございました。

それ以外の場合、以下の質問にもお答えください。

問3 貴医療機関において、平成17年1月～19年12月にB型肝炎母子感染予防処置が行われた乳児（母親がHBs抗原陽性妊婦）は何人でしょうか。

平成17年 ____ 人 平成18年 ____ 人 平成19年 ____ 人

問4 問3のうち、貴医療機関で分娩となった妊婦から出生した児は何人でしたか。

母HBe抗原陽性：平成17年 ____ 人 平成18年 ____ 人 平成19年 ____ 人

母HBe抗原陰性：平成17年 ____ 人 平成18年 ____ 人 平成19年 ____ 人

問5 出生48時間以内にHBIG投与を受けていない児は何人でしたか。

母HBe抗原陽性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

母HBe抗原陰性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

問6 HBIG投与が遅れた（出生後48時間以降の投与）児はいたでしょうか。

母HBe抗原陽性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

母HBe抗原陰性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

問7 母親がHBe抗原陰性の場合は省略可能ですが、出生後1ヶ月時に児のHBs抗原検査を行った児は何人でしたか。

母HBe抗原陽性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

母HBe抗原陰性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

問8 母親がHBe抗原陰性の場合は省略可能ですが、2ヶ月時にHBIGを投与した児は何人でしたか。

母HBe抗原陽性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

母HBe抗原陰性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

問9 （2、3及び5ヶ月時に）HBワクチンは投与した児は何人でしたか。

母HBe陽性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

母HBe陰性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

問10 問9のうち、1回以上HBワクチンの投与がなされなかった症例はありましたでしょうか。

平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

問11 6ヶ月時にHBs抗原およびHBs抗体検査を行った児は何人でしたか。

母HBe抗原陽性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

母HBe抗原陰性：平成17年____人 平成18年____人 平成19年____人

問 12 経過中、B型肝炎になった児はいましたでしょうか。

一過性感染(急性肝炎):平成17年___人 平成18年___人 平成19年___人

持続感染(キャリア化):平成17年___人 平成18年___人 平成19年___人

問 13 上記 B型肝炎が発症した事例について、HBIG 未接種等背景がわかるようであれば教えてください。

問 14 HBs 抗原の検査法はいかがでしょうか。

a 院内検査 _____法 (あるいはキット名_____)

b 外注検査_____社 (検査法_____)

問 15 HBs 抗体検査法についてはいかがでしょうか。

a 院内検査 _____法 (あるいはキット名_____)

b 外注検査_____社 (検査法_____)

問 16 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 出生後から小児科で予防的治療を行っている。

b 産科で出生後 48 時間以内に抗 HBs 人免疫グロブリンの投与まで行っている。

c 産科で 1 ヶ月健診時に HBs 抗原検査まで行っている。

d 6 ヶ月間全て産科が行っている。

問 17 感染防止に成功したと判断する基準は何でしょうか。

a HBs 抗原陰性のみ

b HBs 抗原陰性, HBs 抗体陽性

c HBs 抗原陰性, HBs 抗体陽性, HBc 抗体陰性

d HBs 抗原陰性, HBs 抗体陽性, HBV-DNA 陰性 (PCR)

問18 貴医療機関において、HB 母児感染予防を行った児のフォローアップはいつまで行われていますでしょうか。

- a 6ヶ月頃まで
- b 3歳児健診程度まで
- c 小学校入学程度まで
- d 中学校卒業程度まで
- e 特に決めていない

問19 厚生省心身障害研究 B 型肝炎母子感染防止に関する研究班により「B 型肝炎母子感染防止事業の手引き」が策定されていますが、予防治療について貴医療機関において独自に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。

〈産科との連携〉

問20 出生児の産科からの引き継ぎは、どのようにされていますでしょうか。

- a 紹介状
- b 母子手帳への記載のみ
- c 特になし

〈内科との連携〉

問21 貴院小児科での観察期間が終了した場合、どのようにされていますでしょうか。

- a 貴院の内科へ紹介
- b 特定の内科へ紹介 () 病院・医院
- c 特定の紹介先は無いが内科へ紹介
- d 特に紹介はしていない

問 22 その他、何かご意見等あれば記載してください。

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

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

分担研究者 小方 則夫 独立行政法人労働者健康福祉機構 燕労災病院 副病院長

研究要旨

B 型肝炎ウイルス（HBV）感染防御目的である HB ワクチンの優劣性が検討されていない現状に鑑み、日本で使用可能である（あった）4 種の HB ワクチン接種者別に接種完了 1 カ月後血清 HBs 抗体を PHA 法（マイセル）と国際単位表示 CLIA 法（アーキテクト）にて測定し各ワクチン性能を系統的に比較した。幾何平均値は、マイセル評価は明乳>エッチビーワイ≒ビームゲン>ヘプタバックスⅡの順、アーキテクト評価は明乳≒エッチビーワイ>ビームゲン>ヘプタバックスⅡの順、に高値を示した。低反応者の人数割合は、マイセル 16 倍凝集価未満者はヘプタバックスⅡ接種者が、アーキテクト 100 mIU/mL 未満者は加えてビームゲン接種者が、高率であった。これら 2 ワクチン各接種者では両法間評価の乖離が顕著であった。以上より日本で接種可能なビームゲン・ヘプタバックスⅡの HBs 抗体誘導能は優秀とはいえず、より高性能ワクチンの開発・導入の検討が必要と考える。

HB ワクチン接種者の HBV 感染頻度を調査する目的で、接種歴のある病院職員の血清 HBc 抗体を CLIA 法（アーキテクト）にて調査した。250 名中 4 名が陽性であったが、過去に比べ抗体値上昇はなく、また 4 年間の調査期間中に新規陽転者は存在しなかった。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）感染予防目的で接種される HB ワクチンの系統的 HBs 抗体誘導能の検討は、初回ワクチン接種で可及的高力価の中和抗体を獲得するワクチンを選別する目的のために重要である。

日本における HB ワクチンの各臨床試験結果は、対象者の年齢や HBs 抗体測定法・統計手法が一部一致しないため相互比較が困難である。この背景に鑑み HB ワクチン

性能の系統的な比較を目的に、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。

本研究は、日本で使用可能な HB ワクチン性能を検証し、結果によっては、より高性能ワクチンの開発・導入必要性の検討の提唱を目指すものである。

B. 研究方法

1. 対象

1999年に富山医科薬科大学(現富山大学)において開始した医療系学生に対するHBワクチン接種プロジェクト、ならびに2005年以降の燕労災病院職員に対するHBワクチン接種プログラムにおける結果である。

2. HB ワクチン接種

富山大学学生への接種HBワクチンは、1999年度・2000年度がエッチビーワイ(吉富製薬)、2001年度・2002年度がビームゲン(藤沢薬品-アステラス製薬)、2003～2007年度は明乳(明治乳業)である。燕労災病院職員への接種HBワクチンは2005年度が明乳、2006年度以降はヘプタバックスII(メルクー万有製薬)である。

各ワクチン接種者の年齢中央値は21～22歳で、有意差はなかった。

HBワクチン接種は、標準3回接種スケジュール(0、1、6ヶ月)で施行した。

3. HBs 抗体測定

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)にて測定した。したがって、記載する結果はHBワクチンのHBs抗体誘導能を示すものである。

本研究調査期間、すなわち1999年4月から2010年1月現在まで、各検査メーカーからのキット仕様変更の通達はなく、したがって上記期間に施行したHBs抗体測定値は

客観的な比較が可能である。

4. HBc 抗体測定

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)を使用した。

5. HBV DNA 測定

血清HBc抗体陽性者については、全員血漿HBV DNA量測定を行った。定量はReal Time PCR法(TaqMan PCR、ロシュ・ダイアグノスティクス)を用いた。

6. 統計学的解析

血清HBs抗体幾何平均値の比較は、分散分析とSheffのF検定を使用した。人数頻度の比較は χ^2 検定とFisherの検定を使用した。

(倫理面への配慮)

使用したHBワクチンはすべて国内臨床試験を経て厚生労働省より認可されたものである。HBワクチン接種者(未成年者は保護者を含む)に対しては、複数の方法によるHBs抗体測定に関して、HBc抗体・HBV DNA測定に関しても、本研究の目的を説明し、いずれも署名をとまなう文書により了承を得た。

本研究は、富山大学倫理委員会ならびに燕労災病院倫理委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

1. 4種HBワクチンのHBs抗体誘導能すなわち接種完了1ヵ月後の血清HBs抗体のPHA法（マイセル）とCLIA法（アーキテクト）とによる比較評価

1) 幾何平均値（表1）

明乳接種者150名、エッチビーワイ接種者218名、ビームゲン接種者260名、ヘプタバックスII接種者47名、以上の各ワクチン接種者が接種完了1ヵ月後に示した血清HBs抗体幾何平均値を解析した。マイセル評価では、明乳>エッチビーワイ≒ビームゲン>ヘプタバックスII各接種者の順に高凝集価を示し、アーキテクト評価では、明乳≒エッチビーワイ>ビームゲン>ヘプタバックスIIの順に高定量値を示した。各ワ

クチン接種者におけるHBs抗体幾何平均値の有意差がある相違が、マイセル評価とアーキテクト評価との間で相違する原因は、従来から報告し、今回も後述するように、各ワクチン接種者ごとに、同一マイセル凝集価におけるアーキテクト定量値が乖離することが原因であり、この事象は、特に、ビームゲン接種者とヘプタバックスII接種者において顕著であった。

以上より、HBs抗体誘導能は、2010年初頭現在において、使用可能である2種HBワクチン、ビームゲン・ヘプタバックスIIは、供給停止となった2種HBワクチン、明乳・エッチビーワイと比較して低く、また、前2ワクチン間においては、ヘプタバックスIIがビームゲンに比較して低いものと考えた。

表1. 4種HBワクチン接種者における接種完了1ヵ月後の血清HBs抗体幾何平均値.

	マイセル（倍凝集価）	アーキテクト(mIU/mL)
明乳 (150名)	960	1,234.0
エッチビーワイ (218名)	598	1,228.3
ビームゲン (260名)	561	372.7
ヘプタバックスII (47名)	64	148.8
P	< 0.0001 ¹⁾	< 0.0001 ²⁾

¹⁾ 明乳 vs. エッチビーワイ, $p < 0.05$; vs. ビームゲン, $p < 0.05$; vs. ヘプタバックスII, $p < 0.0001$.
エッチビーワイ vs. ヘプタバックスII, $p < 0.0001$.

ビームゲン vs. ヘプタバックスII, $p < 0.0001$.

²⁾ 明乳 vs. ビームゲン, $p < 0.0001$; vs. ヘプタバックスII, $p < 0.0001$.

エッチビーワイ vs. ビームゲン, $p < 0.0001$; vs. ヘプタバックスII, $p < 0.0001$.

ビームゲン vs. ヘプタバックスII, $p < 0.05$.

2) 無反応者または低反応者の比率 (表 2)

HB ワクチン無反応者または低反応者を、マイセル凝集価では 8 倍未満または 16 倍未満、アーキテクト定量値では 10 mIU/mL 未満または 100 mIU/mL 未満と設定して、各ワクチン接種者別にそれらの人数頻度を検討した。マイセル凝集価 8 倍未満者は、エッチビーワイ・ビームゲン各接種者では 1%未満とごく低率であったのに対して、明乳接種者は約 5%であり、ヘプタバックス II 接種者は 20%以上と高率であった。マイセル凝集価 16 倍未満者は、エッチビーワイ・ビームゲン各接種者では 1%前後とやはりごく低率であったが、明乳接種者は約 5%であり、ヘプタバックス II 接種者は約 30%と高率であった。すなわちマイセル評価では、ヘプタバックス II 接種者、次いで明乳接種者に 8 倍凝集価未満者・16 倍凝集価未満者が比較的多かった。アーキテクト 10

mIU/mL 未満者は、エッチビーワイ接種者は 1%未満とやはりごく低率で、ビームゲン接種者は約 3%、明乳接種者約 5%、ヘプタバックス II 接種者は約 6%であった。アーキテクト 100 mIU/mL 未満者は、明乳・エッチビーワイ各接種者では 10%未満であったのに対して、ビームゲン接種者は約 20%、ヘプタバックス II 接種者は約 40%と高率であった。すなわちアーキテクト評価では、明乳・ヘプタバックス II 各接種者に 10 mIU/mL 未満者が多く、ヘプタバックス II・ビームゲン各接種者に 100 mIU/mL 未満者が多かった。

以上、マイセル評価では、無反応者・低反応者ともにヘプタバックス II 接種者が高率であり、一方、アーキテクト評価では、無反応者はヘプタバックス II 接種者、低反応者はヘプタバックス II 接種者、次いでビームゲン接種者が高率であった。

表 2. 4 種 HB ワクチン接種者における無反応者・低反応者の人数と比率.

		マイセル (倍凝集価)		アーキテクト (mIU/mL)	
		< 8 ¹⁾	< 16 ²⁾	< 10 ³⁾	< 100 ⁴⁾
明乳	(150 名)	7 (4.7 %)	8 (5.3 %)	7 (4.7 %)	13 (8.7 %)
エッチビーワイ	(218 名)	1 (0.5 %)	3 (1.4 %)	1 (0.5 %)	12 (5.5 %)
ビームゲン	(260 名)	2 (0.8 %)	2 (0.8 %)	7 (2.7 %)	50 (19.2 %)
ヘプタバックス II	(47 名)	11 (23.4 %)	14 (29.8 %)	3 (6.4 %)	20 (42.5 %)

¹⁾²⁾ ヘプタバックス II vs. エッチビーワイ, $p < 0.0001$; vs. ビームゲン, $p < 0.0001$; vs. 明乳, $p < 0.05$.
明乳 vs. エッチビーワイ, $p < 0.01$; vs. ビームゲン $p < 0.05$.

³⁾ ヘプタバックス II vs. エッチビーワイ, $p < 0.05$.
明乳 vs. エッチビーワイ, $p < 0.01$.

⁴⁾ ヘプタバックス II vs. エッチビーワイ, $p < 0.01$; vs. 明乳, $p < 0.001$. vs. ビームゲン, $p < 0.01$.
ビームゲン vs. エッチビーワイ, $p < 0.001$; vs. 明乳, $p < 0.01$.

2. 4種HBワクチン接種完了1カ月後の血清HBs抗体、PHA法（マイセル）評価とCLIA法（アーキテクト）評価の乖離（図1）

血清HBs抗体のマイセル凝集価別アーキテクト定量値は、明乳・ビームゲン各接種者は、エッチビーワイ・ヘプタバックスII各接種者に比べ低値を示した。ビームゲン接種者とヘプタバックスII接種者とはにおいて、無反応と設定したマイセル8倍凝集価基準とアーキテクト10 mIU/mL基準の同一血清検体における乖離が顕著であり、マイセル評価に比べアーキテクト評価が、前

者では低く、逆に、後者では高かった。具体的に、ビームゲン接種者ではマイセル凝集価32倍でもアーキテクト10 mIU/mL未満、逆に、ヘプタバックスII接種者では、マイセル凝集価8倍未満でもアーキテクト10 mIU/mL以上を、それぞれ示す検体が少なからず存在した。

マイセル凝集価別にみたアーキテクト定量幾何平均値は、高値の順に、ヘプタバックスII ≧ エッチビーワイ > 明乳 > ビームゲンであった。

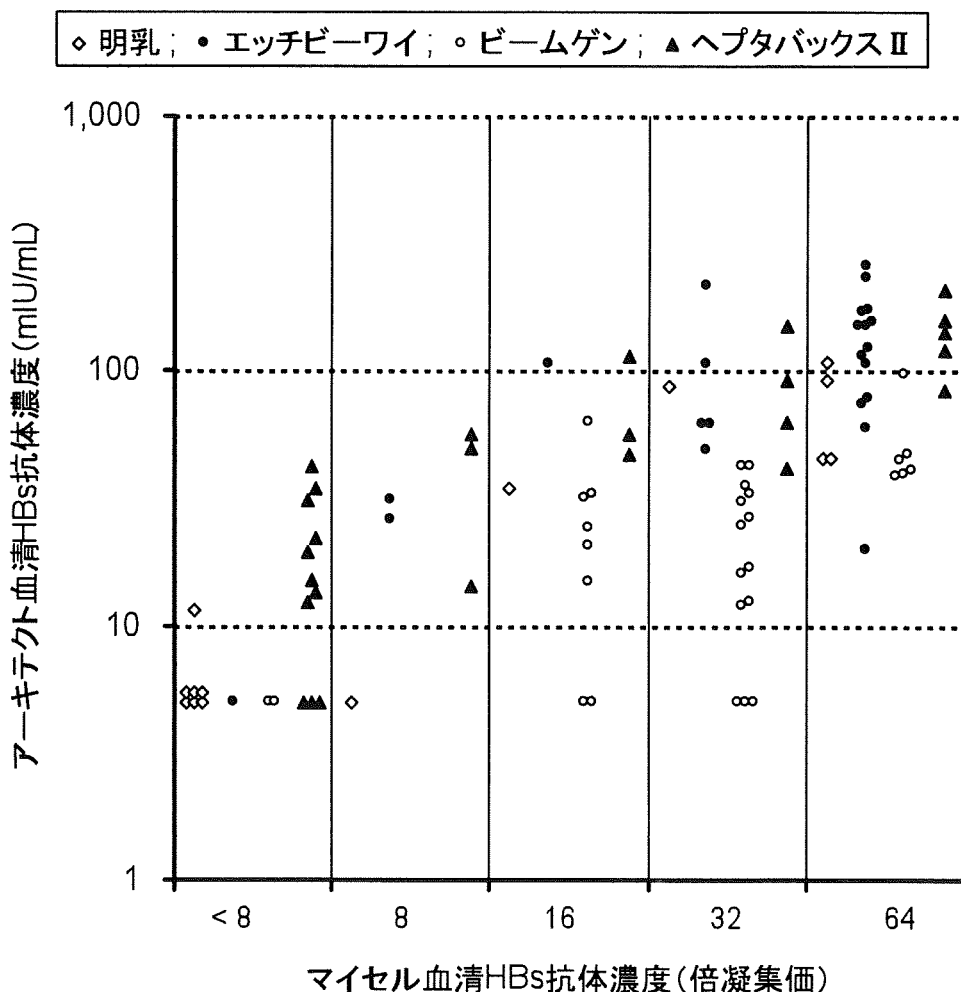


図1. 4種HBワクチン接種者における接種完了1ヶ月後血清HBs抗体濃度のマイセル凝集価別にみたアーキテクト定量値。

3. 病院職員を対象とする HBV 感染調査

1) HB ワクチン接種既往者の CLIA 法（アーキテクト）血清 HBc 抗体調査（表 3）

アーキテクトを使用した血清 HBc 抗体検査の結果、問診を根拠に HB ワクチン接種歴が明確な病院職員 250 名のうち、4 名（1.6 %）が陽性であったが、全員が 2005 年度以来陽性であり、残る 246 名においては、2009 年度までの 4 年間では新規陽転者は認められなかった。

上記 4 名は全員血清 HBs 抗原陰性かつ血漿 HBV DNA 検出限界未満であり、いわゆるキャリア化はしていないものと考えた。

2) アーキテクト血清 HBc 抗体値と血漿 HBV DNA 検出との関係（表 3）

検査した職員 308 名のうち、HB ワクチン接種既往が明確な職員を含む 20 名が血清 HBc 抗体陽性であった。血清 HBc 抗体高値者は HBV キャリアの可能性が高いとする見解もあるが、10.0 S/CO 以上を示した 13 名のうち、3 名が血清 HBs 抗原陽性 HBV キャリアで残る 10 名は血清 HBs 抗原・血漿 HBV DNA 共に陰性であった。Real Time PCR 法による血漿 HBV DNA 検出限界未満者がいわゆる HBV キャリアではない、と断定はできないものの、アーキテクトによる原血清 HBc 抗体値では判別は困難と考えた。

表 3. 病院職員における血清 HBc 抗体調査結果.

HB ワクチン 接種歴		血清 HBc 抗体 (アーキテクト) (S/CO)	血清 HBs 抗原 (ルミパルス) (COI)	血漿 HBV DNA (TaqMan PCR) (LC / mL)
あり	1	10.71	0.1	< 1.8
	2	6.74	0.1	< 1.8
	3	1.70	0.1	< 1.8
	4	1.63	0.1	< 1.8
なし、または 不明	1	13.70	2000 <	6.6
	2	12.53	2000 <	7.0
	3	11.03	2000 <	5.6
	4	15.08	0.1	< 1.8
	5	14.63	0.1	< 1.8
	6	13.30	0.1	< 1.8
	7	13.28	0.1	< 1.8
	8	12.38	0.1	< 1.8
	9	11.05	0.1	< 1.8
	10	10.85	0.1	< 1.8
	11	10.43	0.4	< 1.8
	12	10.40	0.1	< 1.8
	13	8.74	0.2	< 1.8
	14	3.53	0.1	< 1.8
	15	2.08	0.1	< 1.8
	16	1.79	0.1	< 1.8

LC, Log copies.

D. 考察

HB ワクチンは日本では 1990 年代から酵母由来のエッチビーワイ・ビームゲン・ヘプタックス等、2000 年代には真核細胞由来の明乳も広く接種されてきた。ヘプタックスは 2000 年代半ばに保存剤チメロサル除去ヘプタックスⅡへ変更となった。

HB ワクチネーションにあたり、高性能かつ副反応が少ないワクチンが望まれる。上記 4 種ワクチンの性能について、ヘプタックスⅡを除いては国内第Ⅲ相臨床試験結果が公表されているが、接種対象年齢や獲得 HBs 抗体濃度の測定法・統計解析法が一致していないものもありこれら結果のみでは客観的比較が困難であった。さらに、筆者らが報告してきた日本伝統 PHA 法評価と国際標準 WHO 基準法との乖離事象も踏まえて、独自に 4 種 HB ワクチン性能の系統的评价を行った。結果、2010 年 1 月現在、日本で接種可能なビームゲンとヘプタックスⅡは供給停止となった明乳・エッチビーワイに比べ、残念ながら HBs 抗体誘導能が低いとの結論に至った。

ビームゲンは国産品で国内では安定した供給が維持されている。PHA 法評価では、幾何平均値は比較的高く、無・低反応者比率ともに低かったが、CLIA 法評価では、幾何平均値は比較的低く、低反応者比率が高かった。本ワクチン接種者では CLIA 法は PHA 法に比し低値となるために性能を一概に評価することはやや困難ではあるが、CLIA (WHO 基準) 法でも高評価を得ることが望ましいと考える。

ヘプタックスⅡは輸入品であるが国外

で普及している同一メーカーの高性能ワクチンとは異なる製剤である。PHA 法評価では、幾何平均値は低く、無・低反応者比率ともに高く、CLIA 法評価でも幾何平均値は低く、無・低反応者比率ともに高かった。本ワクチン接種者では CLIA 法が PHA 法に比し高値となるために他ワクチンとの差が小さくなったがそれでも性能は高いとはいえず、CLIA (WHO 基準) 法にて高評価を得ることが望ましいと考える。

HBV 感染防御最小 HBs 抗体値は、日本の一部では PHA 法陽性すなわち 8 倍または 16 倍凝集価、米国では 10 mIU/mL、欧米数カ国では 100 mIU/mL、等、統一されていない感があるが、いずれにせよワクチン行政として、初回 HB ワクチン接種により可及的高力価 HBs 抗体の獲得が可能なワクチンの開発・導入の必要性の検討を望みたい。

HB ワクチン接種者からの B 型肝炎発症例は報告されていないようであるが、血清 HBc 抗体陽転例は報告されている。今回、CLIA 法による血清 HBc 抗体を指標に病院職員の HBV 感染既往を継続調査した結果、HB ワクチン接種歴を有する職員の 1~2% が血清 HBc 抗体陽性であった。彼らの HB ワクチン接種は 10~20 年以前で当時の血清 HBs 抗体値記録がないために追加接種不要論の妥当性を検討することはできなかった。HBc 抗体陽性者は *de novo* 肝炎発症の危険性があるため、HB ワクチン接種目的を顕性・不顕性 HBV 感染すべての防御とするか否かを今後の検討課題に挙げてよいものとする。さらに、現在普及している数種類の HBc 抗体測定キットの互換性の検討も必要と考える。

E. 結論

日本で使用されてきた4種の遺伝子組換え型HBワクチン接種者における接種完了1ヶ月後の血清HBs抗体濃度、すなわちHBs抗体誘導能をPHA法とWHO基準CLIA法とを使用して検討し、各ワクチン性能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、国産ビームゲンと輸入ヘプタバックス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、残念ながら優秀であるとはいえないものと判断した。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ことを望みたい。同時に、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理解されることも望みたい。

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勧奨の妥当性、すなわち、初回HBワクチン接種反応者は生涯追加接種不要であること、を検証するには至らなかった。一方で、*de novo* B型肝炎の重要性が認識されるにつれ、HBワクチン接種の目標をB型肝炎発症予防のみならず不顕性HBV感染予防にまで高める必要性の有無も今後検討されるべき問題と考えた。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。

F. 研究発表

論文発表

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)2009; 57; 954-960.

学会発表

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.

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.

厚生科学研究事業（肝炎等克服緊急対策事業）

分担研究報告書（平成 21 年度）

「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」

分担研究：B 型肝炎の発生動向

研究者代表者 水落 利明 国立感染症研究所血液・安全性研究部第 2 室室長

研究分担者 岡部 信彦 国立感染症研究所感染症情報センター長

研究協力者 多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター第 2 室室長

研究要旨 B型肝炎は、1999年4月に施行された感染症法の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）として全把握疾患となり、2003年11月の感染症法の改正では5類感染症の「ウイルス性肝炎（E型肝炎及びA型肝炎を除く）」に分類された。B型肝炎と診断した医師は、7日以内の届出が義務付けられている。なお、B型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪は、この中には含めないことになっている。今回は、感染症法のもとで実施されている感染症発生動向調査によって得られるB型肝炎の発生状況についてまとめた。

年間報告数は、1999年（4-12月）の511例から減少傾向にあり、2003-2006年は200-250例で推移していたが、2007年以降は年間200例を下回っている。年齢および性差では、20代、30代を中心にして男性に多く、感染経路は国内での性的接触が増加している。性的接触では異性間性的接触は大半であった。母子感染例は本来対象外のキャリア例の報告ということになるが、1999年（4-12月）7例の報告が最多で、2006-2008年はゼロ例であった。届出時の報告として得られた範囲では、劇症肝炎の報告は年間0-7例、死亡は0-4例であった。

B型肝炎は血液由来感染症として重要であるが、従来の母児感染対策、医療行為による感染対策に加えて、性感染症としての観点からの対策も重要となって来ている。また、キャリアから家族等への感染にも留意が必要である。

A. 研究目的

B型肝炎に関する母児感染対策が奏功し、乳幼児におけるキャリア化は著しく減少した。また輸血液に対する対策も進み、輸血によるB型肝炎ウイルス感染も減少した。もちろんこれらに対する警戒、対応は引き続き緩めることなく行なって行くことが必要であるが、B型肝炎感染対策として考えた場合、現状のまま様子を見れば良いかどうかを判断するには、現状を把握する必要がある。B型肝炎は、感染症法施行の

1999年4月以降、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）として全数把握疾患となり、また2003年11月の感染症法の改正では、5類感染症の「ウイルス性肝炎（A型肝炎及びE型肝炎を除く）」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。これらのデータを分析することによって、わが国におけるB型肝炎ウイルス性肝炎の動向を知り、今後の肝炎対策に資することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

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/kekku-kansenshou11/01-05-02.html>)。報告数や報告内容は、追加や修正の報告等により修正される場合があり、集計日により若干異なる。

倫理面への配慮：本研究では、感染症に関する情報を取り扱うが、個人を特定できる情報の取り扱いはしない。万一個人的情報が本研究の中に含まれる場合があっても、それに関する機密保護に万全を期するものである。

C. 研究結果

1999年(4-12月)510例、2000年425例、2001年330例、2002年332例、2003年245例、2004年241例、2005年209例、2006年228例、2007年199例、2008年178例と減少傾向が続き、2009年が165例であった(2010年1月5日現在)(図1)。

2003年以降はほぼ200例前後の報告数で推移していること、また2009年の報告については今後変更の可能性が高いことから、以下の集計は主に2003-2008年の6年間の報告(1300例)についてまとめた。

1300例の都道府県別の報告では、東京(212例)、大阪(145例)、兵庫(100例)、神奈川(76例)、広島(70例)などの大都会に多く、福岡、岡山、愛知、宮城、京都などが続く。一方、6年間の合計報告数が、福井(1例)、鳥取(2例)、香川、熊本、沖縄(各3例)などでは非常に少なかった(図2)。

性別では男性が969例、女性が331例(男/女=2.9/1)であった。年齢群別に男女差をみると、10代前半以下及び70代以降は報告数も少なく男女差が示せないが、10代後半では女性が多く、20代以降60代の年代では男性の方が多い。男女別に年齢分布をみると、男性は20代後半及び30代前半をピークに、20代から50代まで両側に分布し、10代以下、60代以上では比較的少ない。女性は20代にピークがあり、10代後半から50代まで両側に分布し、10代前半以下、60代以上では少ない(図3)。

感染経路では、男女ともに性的接触がもっとも多く、2003-2008年の報告数1300例のうち、性的接触は792例(61%) (男性63%、女性56%)であった(図3)。性的接触では男女共に異性間性的接触が大半を占めた。この他に性的接触を含む複数回答のものが8例(刺青3、母子感染2、ピアス1、針刺し1、内視鏡検査1)あった。その他として感染経路に記載のあったものは77例(6%)あり、家族・知人からの感染(カミソリ・歯ブラシの共用など)19例、輸血・血液製剤9例、血液透析7例、針治療5例(他に複数回答として1例)、歯科治療4例(他に複数回答として1例)、院内感染4例、母子感染4例(他に複数回答として2例)、刺青3例、ピアス3例、針刺し事故2例などがあった。不明が423例(32.5%)あった。性的接触のうち国外感染例は83例あり(図4)、中国が32(33)例と最も多く、ついでタイ15(16)例、フィリピン8(9)例、韓国7(9)例、インドネシア5例などであった〔()内は複数回答のものを含む〕。性的接触感染例の占める割合は、1999年43%から2007年67%、2008年66%と増加がみられた(図5)。

母子感染例は、1999年(4-12月)7例、2000年6例、2001年2例、2002年0例、2004年3例、2005

年1例、2006～2008年は0例となっている。母子感染例はキャリア例で、本来は届出対象外であり、今後の集計データの取り扱いには検討の必要がある。(2009年は2010年1月5日現在までに0例)

また2009年に、家族からの感染例として、祖父→その孫→その父親という報告があった〔乾あやの他：B型肝炎の家族内感染例，病原微生物検出情報(IASR) Vol. 31, p21-22:10年1月号〕。

劇症肝炎は1999(4月)-2005年までに年間0-2例の報告があり、2006年、2007年はそれぞれ5例、2008年は7例と多くなった。2006年4月に届出票が改正された際に症状の記載が自由記載から選択式になったが、劇症肝炎が選択項目の一つであることにより、報告されやすくなった可能性がある。しかしいづれにしても、報告後の発症については把握できていないと考えられる。1999(4月)-2008年の合計は25例であった。(2009年は2010年1月5日までに2例の報告。)

報告時点での死亡の報告は、1999(4月)-2008年に18例あった。(2009年は2010年1月5日現在までに報告なし)

D. 考察と結論

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。

一方、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、adult immunizationとして、あるいはuniversal immunizationとしてB型肝炎ワクチンを考慮し、今後の予防対策を考えていく必要がある。また、感染者の家族や性的パートナー、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積極的にすすめるべきである。

最後に、2003～2008年の6年間の報告数の合計が3例以下の都道府県が5県あったことなどから、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可能性も懸念される。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る。そのためには、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、B型肝炎を含む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。

E. 健康危険情報

特になし

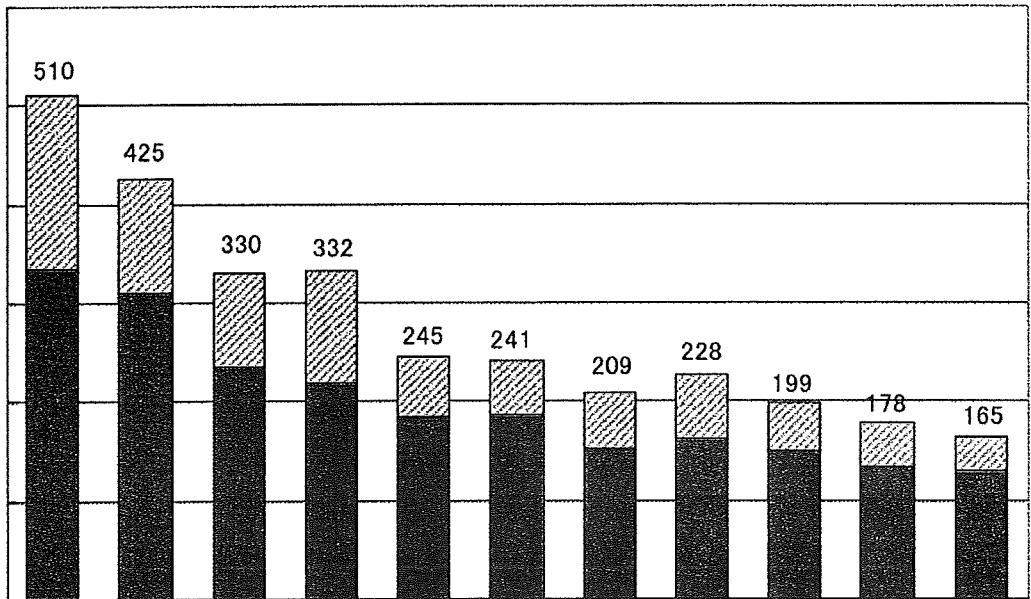
F. 研究発表

1. 予防接種に関するQ&A集 2009 日本細菌製剤協会 2009. 8.

G. 知的財産権の出願・登録状況

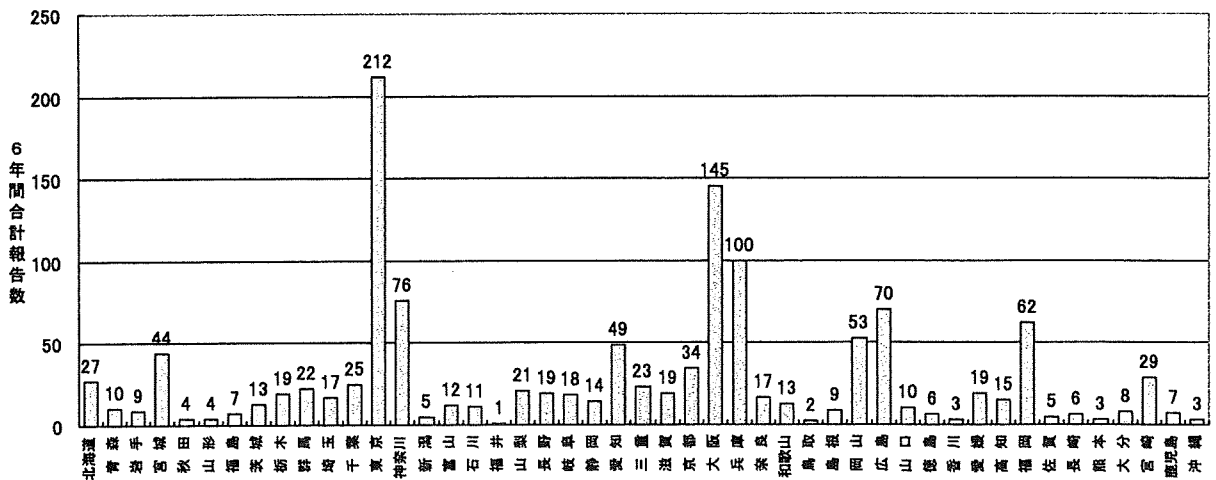
現時点でなし

図1. B型肝炎の年別・性別報告数



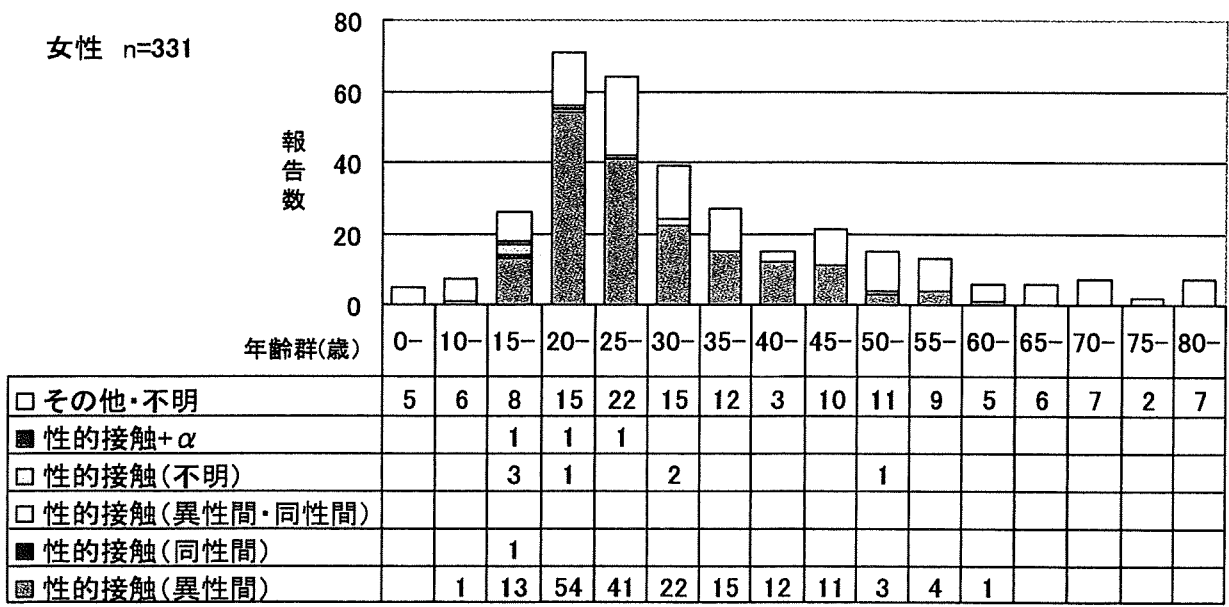
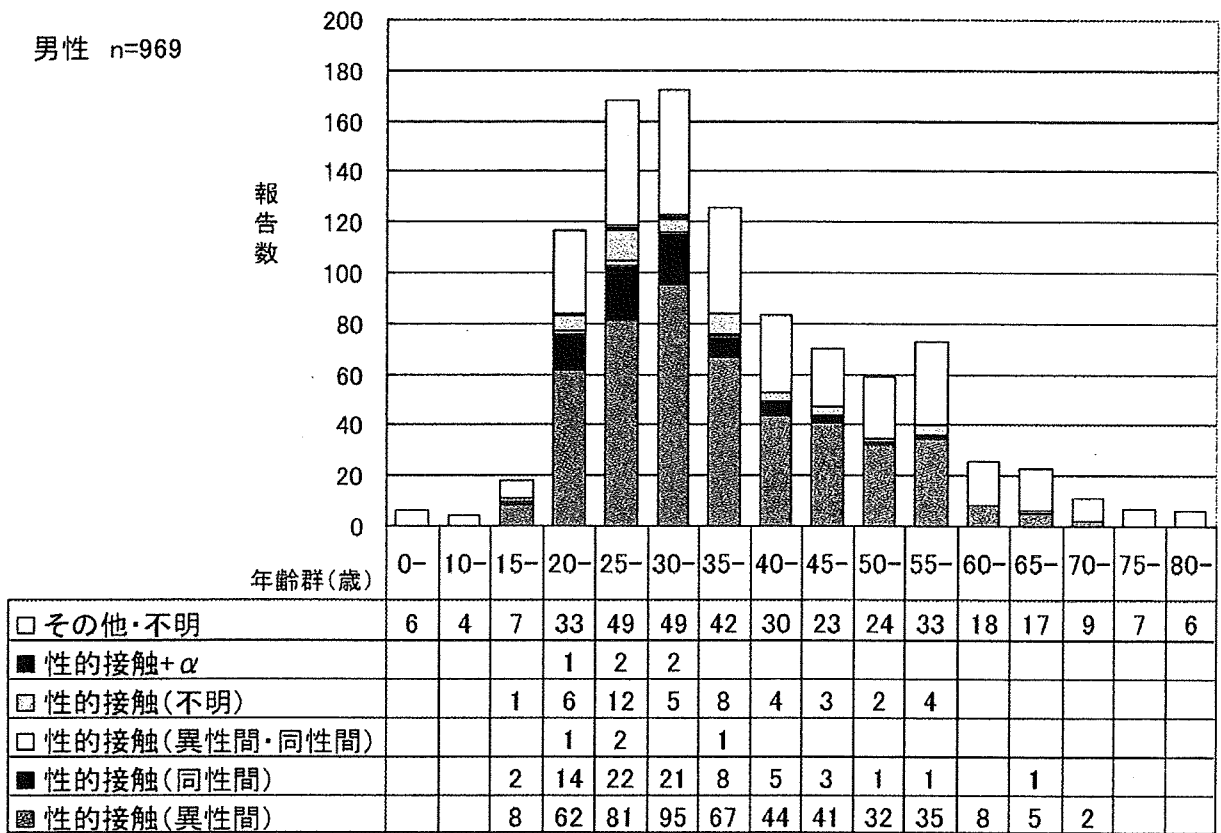
2010年1月5日現在

図2. B型肝炎の都道府県別報告数 2003-2008年 n=1300



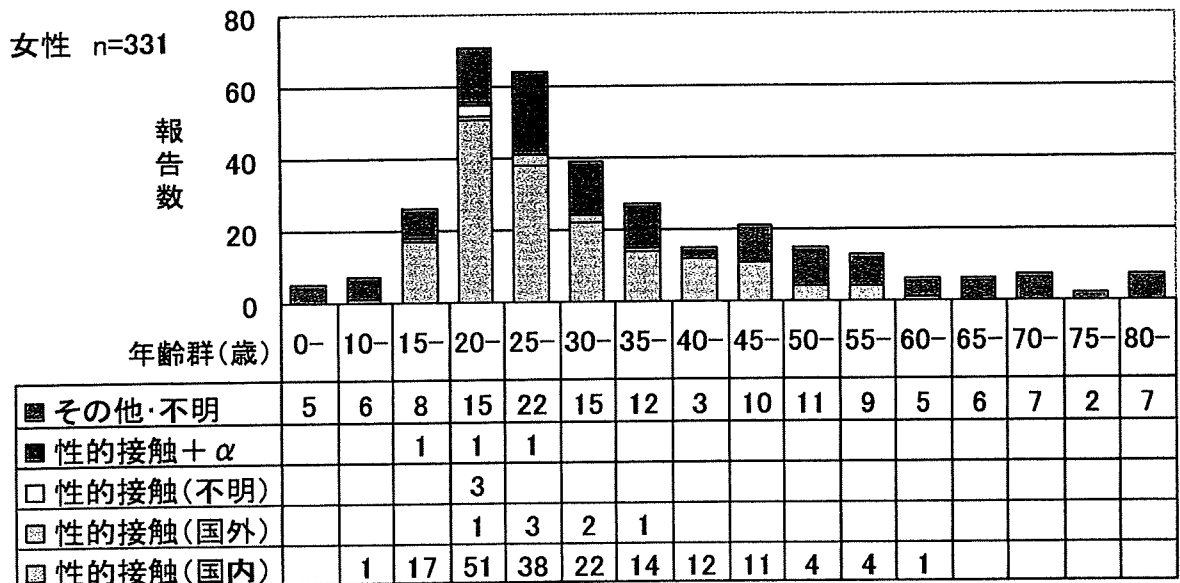
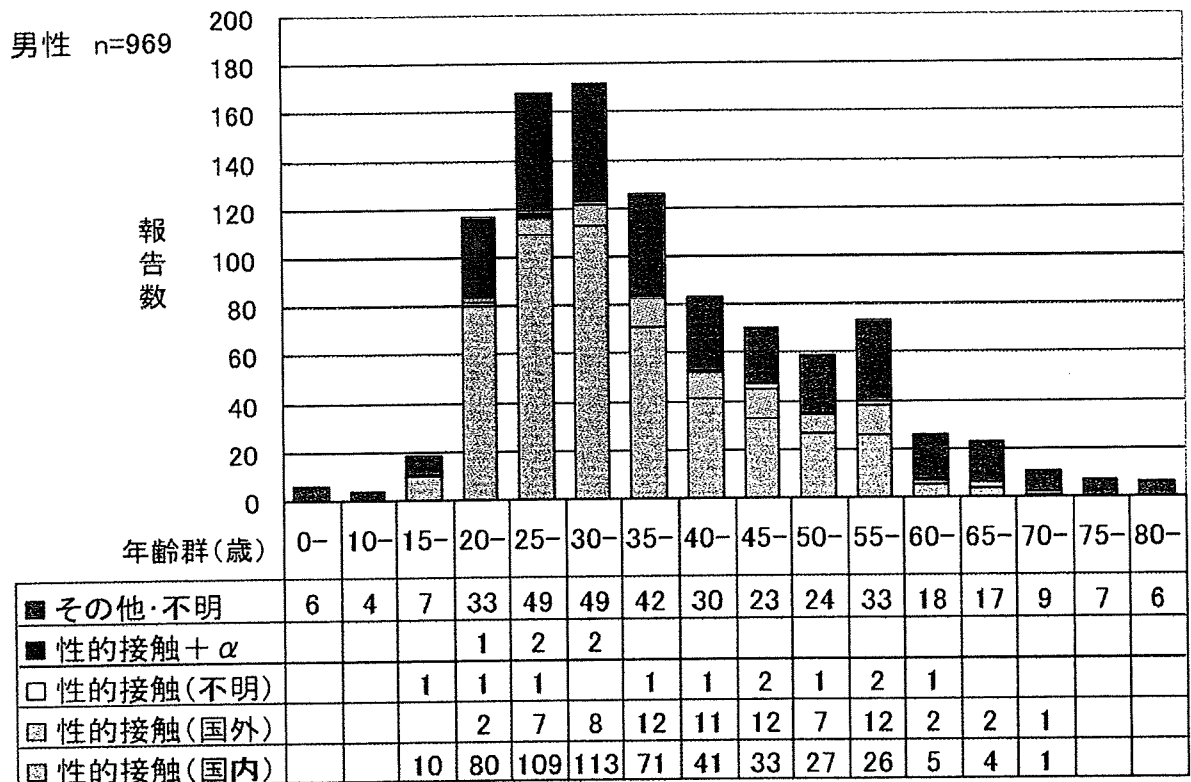
2010年1月5日現在

図3. B型肝炎の性別・年齢群別・感染経路別報告数 2003-2008年(1300例)



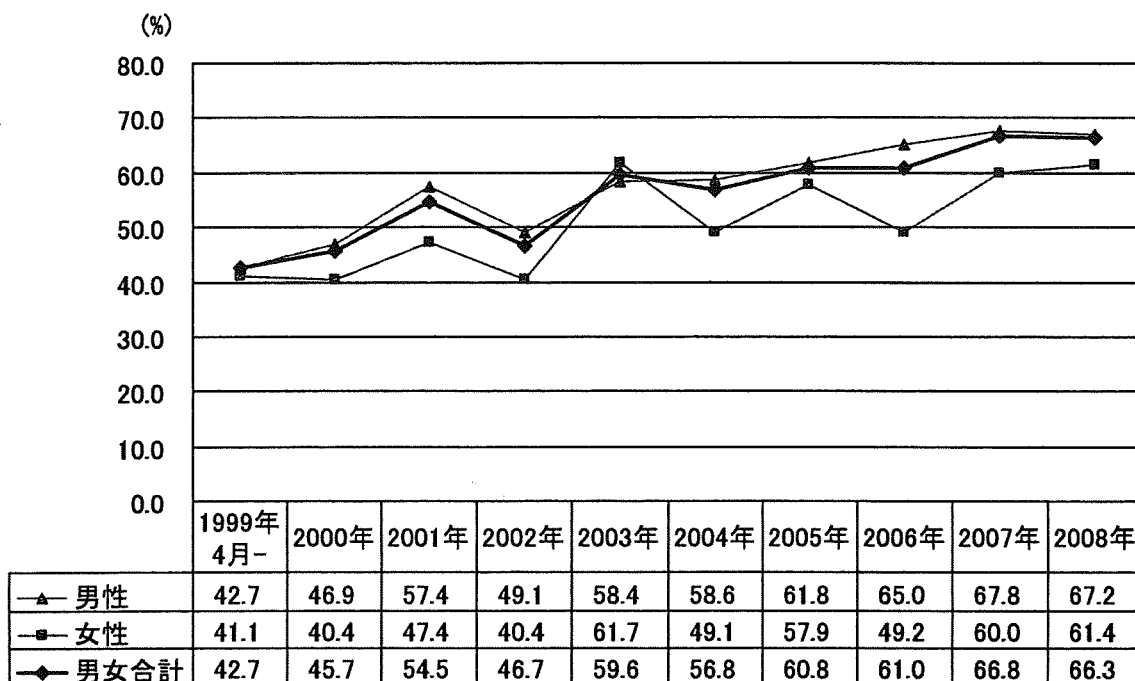
2010年1月5日現在

図4. B型肝炎の性別・年齢群別・感染経路(性的接触の感染地域)別報告数 2003-2008年(1300例)



2010年1月5日現在

図5. B型肝炎の性別・年別・性的接触を感染経路とするものの割合 1999(4月)-2008年



2010年1月5日現在