

200933005B

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

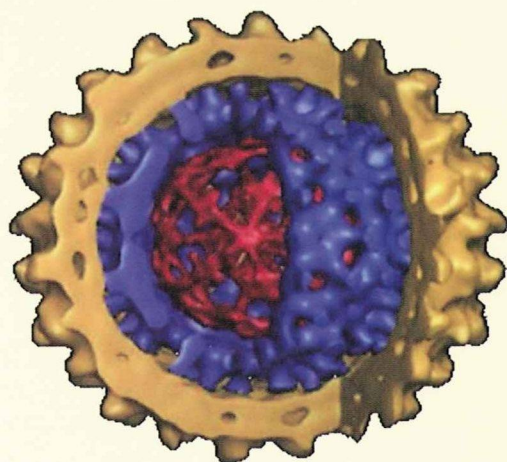
# 肝炎ウイルス感染防御を目指した ワクチン接種の基盤構築

平成19-21年度 総合研究報告書

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

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

(H19-肝炎-一般-005)

平成19年～21年度 総合研究報告書

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

平成22年3月

## 緒 言

全世界で約4億人、国内においても100-150万人ものHBV感染者がいると言われており、B型肝炎は国民病とも言われている。しかしその一方で、HBV感染防御には、副作用の少ないHBワクチン接種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、HBVに感染している母親が出産した新生児、及び医療従事者などのハイリスクグループに対してのみHBワクチン投与が行なわれており、WHOが強く推奨し全世界でWHO加盟193カ国中の171カ国で行なわれている、いわゆる”universal vaccination” (UV) は行なわれていない。先進国のなかでHB-UVが実施されていないのは英国、北欧国、オランダ以外では我が国のみである。我が国においては、1986年より導入された母子感染予防対策によりHBVキャリア率が激減した経緯がある。しかしHBワクチンの安全性（副作用がほとんど無い）および有効性（ほとんどの接種者に感染防御抗体を賦与する）を鑑み、また近年懸念されている国外からのHBV浸潤、および国内でのHBVの水平感染を抑制する観点からも、今後わが国でも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接種を視野に入れた厚生行政の遂行を考慮する時期であると考え本研究班を立ち上げた。3年間にわたる本研究班の調査／研究から「母子感染防御対策の再徹底」および「HB-UVの導入」がB型肝炎の撲滅に重要であることが確認できた。今後はこの2点について行政への提言を積極的に進めていきたい。

最後に、本研究班を支えてくださった研究分担者および研究協力者の方々にこの場を借りて深謝する。

# 目 次

## I. 総括研究報告

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） --- 1

## II. 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） ----- 9

### 2. B 型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価に関する研究：

小方 則夫（(独) 労働者健康福祉機構 燕労災病院） ----- 35

### 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） ----- 48

### 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） ----- 56

### 5. 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） ----- 75

### 6. B 型肝炎ウイルスワクチン escape mutant に関する研究

菅内 文中（名古屋市立大学大学院医学研究科） ----- 86

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 95

IV. 研究成果の論文別刷 ----- 98

V. ユニバーサル HB ワクチン接種に関する提言 ----- 194

VI. 保育所で気をつける血液のお話 ----- 225

VII. 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 ----- 230

[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）

溝上雅史（名古屋市立大学大学院研究科）（H19）

小高千加子（国立感染症研究所 血液・安全性研究部）（H19）

[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）

田中靖人（名古屋市立大学大学院研究科）

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19-21年度 総合研究報告書  
「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：**わが国ではこれまで、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 (selective vaccination) 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た新たな施策、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、小児の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。その結果、以下のような課題が見えてきた。1.国内での急性型肝炎発症者数およびHBV性状の把握2.母子感染予防対策の再検証とさらなる徹底 3.HB-UVの対費用効果の検証 4.HBワクチンの選択、接種年齢の設定、追加接種の必要性の検証 5.医師を含めた啓発および教育活動のさらなる推進。そこでこれらの問題点を「ユニバーサルHBワクチン接種に関する提言」最終年度の研究報告書としてまとめ本省に提出した。

## 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ワクチン接種を行う、いわゆる”selective vaccination”が実施されてきた。しかし現在全世界では200近い国々において全出生児に対してHBワクチン接種を行う、いわゆる”universal vaccination”が行われている。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。

## 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)

新潟県内における産科分娩取り扱い施設および小児科標榜施設に対し、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 (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型肝炎について国内での発生件数の集計を行なった。

### 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保育士、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、K A P 調査を実施した。

#### 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 抗体価の推移を調べた。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を行った。

#### 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（菅内、溝上、田中）

細胞マイクロレイシステムを用いて精製された、HBV ワクチ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。

#### C. 結果

1) 母子感染予防対策の再徹底が必要であることがアンケート調査より明らかになった。これは主に産科から小児科への連絡不徹底により HB ワクチンおよび HBIG の投与漏れが起きている可能性が高い。

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。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 法は WHO 基準国際単位表示法へと移行されるべきである。

3) 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。

4) 乳幼児期の HBV 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。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 が必要であると結論した。

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 母児感染予防処置の完遂を確認するべきである。
- ③ HBV キャリアの家族には HB ワクチン接種を勧める。
- 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 HBV 感染阻止に必要な HBIG の定量が可能になった。

7) ヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた実験により、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。

#### D. 考察

主たる HBV の感染経路は、もはや母子感染（垂直感染）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。これを踏まえ、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。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。

HBs 抗体価測定法の再検証を行ったことにより、国内で販売されている検出用キットがほぼ均一な性能を持つことが確認できた意義は大きい。また、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。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。

3年間の KAP 調査から明らかになったように、保育施設等のような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。

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, Yatsushashi 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. *Hepatology 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、田渕文子、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 8<sup>th</sup> 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 (コンセンサスミーティング 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  
H19-21 年度総合分担研究報告書

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(0.3%)、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時間以内の児に対するHBIGは産科および小児科においてほぼ全例に投与されていた。産科診療所では83%の施設が自施設において投与されていたが、病院においては64%の施設では自施設の小児科に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が、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考えられた。なお、脱落例においてHBVキャリアした症例はなかった。今後、産科から小児科への適切な情報提供のあり方を構築していくとともに、患児へ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構築が必要と思われる。

**A. 研究目的**

HBVキャリア成立の主要な原因の1つに分娩時における母子感染があげられる。昭和61年から開始された「B型肝炎母子感染防止事業」により、児のキャリア化は大幅に減少した。本事業は妊婦のHBs抗原検査が公費で産科医療機関にて実施されている。全妊婦を対象としたHBs抗原検査によるHBVキャリア妊婦の検出は、それに引き続く児へのHBIGおよびHBVワクチン投与により、新規キャリアの発生を抑制することに、大きく寄与してきた。しかしながら、完全には抑制されておらず、正しくHBVワクチンが投与されていたにもかかわらずHBVキ

ャリアとなったしまった、いわゆる escape mutant 例の報告がある。一方、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、依然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。

なお、同事業についてであるが、平成7

年からは健康保険給付に移管（厚生省保険局医療課長通知「B型肝炎母子感染防止に係る保険診療上の取扱いについて」平成7年3月31日保険発第53号）され、それまで各地方自治体により把握された同事業実施状況が、その後の児の抗体獲得に関する情報などの追跡が十分に実施されていない。

そこで、産科領域および小児科領域でのB型肝炎母子感染防止対策の実際を明らかにすることを目的とし、新潟県内における産科と小児科に対しアンケート調査を行い、解析した。

## B. 研究方法

新潟県内分娩取り扱い全55施設（28病院、27診療所）、および新潟県内小児科標榜施設（41病院、64診療所）に対し、以下の項目等について過去3年間の分娩および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。アンケートの概要は、①HBVキャリア妊婦の実数および全妊婦における割合、②予防的治療の実際、③産科および小児科施設でのフォロー期間、④予防治療効果の判定、などである。

## 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施設すべてから有効回答を得た（回収率100%）。これらの施設における分娩数は3年間で58,025件であり、病院と診療所において分娩件数はほぼ同数であった（図1）。また小児科標榜施設からは67施設（64%）より有効回答を得た。これらの施設において予防措置が行われた乳児数は130人であり、ほとんどが

病院において治療が行われていた（図2）。

### 2 妊娠中のHBs抗原検査

産科分娩取り扱い全55施設において、HBs抗原検査が行われており、スクリーニング実施率は100%であった。初診時は3施設（5.5%）、分娩予定日決定時（妊娠8-12週頃は50施設（90.9%）、妊娠中期以降が2施設（3.6%）であり、約9割の施設において、分娩予定日決定時に検査が実施されていた（図3）。

病院では25施設（89.3%）の施設において自施設内でHBs抗原検査が実施されていたが、診療所では27全施設が外注検査であった（図4）。検査方法は、自施設で行っている病院では、イムノクロマト法が用いられていた1施設を除いて、ELISA法に代表される高感度検査法であった（図5）。

HBs抗原陽性妊婦数は3年間で190人と、全妊婦におけるHBs抗原陽性妊婦の割合は概ね0.3%であり、従来言われていた1%より遥かに低かった。また病院と診療所では、診療所の方が割合は低かった（図6）。

### 3 妊娠中のHBe抗原検査

診療所では、HBs抗原検査同様全施設が外注検査であった。病院でも自施設で検査が行われているのは4施設のみであり、ほとんどが外注検査であった（図7）。なお診療所のうち3施設は、母体がHBs抗原陽性判明時に他の高次医療機関へ紹介していたため、HBe抗原検査は実施されていなかった。

HBe抗原陽性妊婦数は3年間で43人であり、HBs抗原陽性妊婦におけるHBe抗原陽

性妊婦の割合は23%であった(図8)。

#### 4 児へのグロブリン投与

母体HBe抗原の有無に関わらず出生後48時間以内にHBIGを投与することになっているが、産科診療所では、20施設(83.3%)が自施設においてHBIGを出生直後に投与していた。一方病院産科では18施設(64.2%)において自施設の小児科にHBIG投与を依頼していた。小児科のアンケートでは、1例を除く129人に対しHBIGが投与されていた(図9)。この1例は、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グロブリンの投与がなされなかったとの回答であった。

産科診療所では引き続き4施設(16.7%)がHBVワクチン投与を含めフォローしていたが、病院産科で1ヶ月健診以降も引き続きフォローしていた施設は皆無であった(図10)。

HBIGは2ヶ月時にも投与されることになっている。小児科アンケートでは、母体HBe抗原陽性症例(ハイリスク群)において3年間で6例(26.1%)脱落症例があった一方、母体HBe抗原陰性症例(ローリスク群)では2ヶ月時のHBIG投与は省略可能となっているが、3年間で43例にHBIGが投与されていた(図11)。

なお、投与されるHBIGの種類は、多くの施設においてヘブスグロ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12)。

#### 5 児へのHBVワクチン投与

母体HBe抗原の有無に関わらず2、3お

よび5ヶ月時と3回投与することとなっている。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施設では行われておらず、小児科に依頼していた。

小児科へのアンケートでは、3年間においてハイリスク群において1例、ローリスク群にて2例投与されなかった(図13)。また投与回数が2回以下の症例が8例(6.2%)認められた(図14)。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。

投与されたHBVワクチンの種類は、ほとんどの施設でビームゲンが投与されており、一部の施設でヘプタバックス-IIが投与されていた(図15)。

#### 6 治療効果判定

ハイリスク群では1ヶ月時にHBs抗原を測定することになっているが、3年間で3例脱落していた。ローリスク群では省略可能であり、検査実施施設は年々減少していた(図16)。

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HBs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抗体陰性も基準に加えていた一方、1施設ではHBs抗原陰性のみで判定していた(図17)。6ヶ月時にHBs抗原および抗体検査を実施していない施設もあった(図18)。

#### 7 産科小児間の連携



産科から小児科への引き継ぎ方法として、産科アンケートでは妊娠初期に他院へ紹介する3施設を除いた52施設中38施設(73%)で診療情報提供書(紹介状)による引き継ぎが行われていたが、母子手帳への記載のみ(13%)があった(図19)。その他、「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%)と産科アンケートとほぼ同様の結果であった(図20)。

## 8 医療機関独自の工夫

予防措置脱落防止のための医療機関独自の工夫について自由形式で記載してもらったところ、「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」等の回答が寄せられた。

## D. 考察

現在、我が国における1年間の出生数は109万1156人(平成20年人口動態統計)であり、新潟県内での総分娩数が約1万9000人であることから、新潟県単独においては総分娩数の約57分の1を占めていた。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

ためか、100%の回収率を得られた。またHBs抗原陽性妊婦数190人であり、小児科を対象としたアンケートにおいて治療対象患儿が130人であったことから、約68%の患儿を調査できたものと思われる。これは小児科アンケートの回収率64%とほぼ一致した。

妊婦のHBs抗原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。

HBs抗原検査は、病院ではほとんど自施設において検査が行われていた。病院は消化器科内科を有し、院内において十分数の検体が集まることによると思われた。一方、診療所では全施設外注検査であったのは、採算に見合う十分な検体数が確保できないことによるものと思われた。なお、本検査は迅速性を必要とするものではないため、外注検査においても問題ないと思われる。

HBs 抗原の検出方法については、新潟県内ではELISA 法に代表される高感度検査法がほとんどの病院で採用されており、HBs 抗原偽陰性症例は少ないものと考えられた。

HBV キャリアは全人口の約1-2%と言われているが、本調査では新潟県における妊婦のHBs 抗原陽性率は0.3%であった。これはB 型肝炎母子感染防止対策事業が始まって20年以上が経過するが、若年妊婦など本事業により母子感染によるキャリア化を免れた妊婦も多数いるものと考えられた。また病院と診療所において、HBs 抗原陽性率に差が認められたが、病院では高齢や合併症を有する等ハイリスク妊婦を取り扱うことが多く、一方診療所には比較的若い妊婦が集まることが反映されているものと思われる。

HBe 抗原検査は、病院においても14.3%しか自施設で検査を行っておらず、他は外注検査であった。これは病院においてもHBs 抗原検査と比較して検体数が少ないことによるものと思われる。またHBs 抗原陽性妊婦におけるHBe 抗原陽性者に割合については、本調査では約18%であり、従来の報告と割合は変わらなかった。

妊婦がHBs 抗原陽性、すなわちHBV キャリアであった場合、分娩後児のキャリア化防止が重要であるが、産科独自に行っている施設と小児科に依頼している施設とに二分された。病院では自施設内に小児科が併設されていることが多く、出生48時間以内のHBIG 投与から小児科に依頼する施設が多かった。診療所では、1ヶ月健診まで自施設において母児ともにフォローすることが多いが、母子感染予防対策が終了する5

ヶ月時のHBV ワクチン投与まで行っている施設は16.7%と少なく、小児科に依頼しているものと思われた。一方でハイリスク群において2ヶ月時にHBIG が投与されていない、いわゆる脱落例が見られるなど、産科から小児科へ100%確実に情報提供がなされておらず、産科小児科間の連携不足が時にあることが明らかとなった。

HBV ワクチンは3回投与が必要であるが、2回以下の症例があった。理由としては、産科小児科間の連携不徹底の他、公費負担から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は不明であった。

治療効果判定方法が行われていない施設があった。また病院独自の判定方法を採用しているところもあり、今後より効果的な治療判定方法の確立が求められる。

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重要である。産科から小児科への情報提供手段として診療情報提供書(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、院内で口頭により依頼していたり、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情報提供方法を確立していくことが求められるであろう。また適切な時期に適切な検査や治療が行われるよう、母子感染防止対策について、再度医療従事者への啓蒙活動が必要であると思われる。

## E. 結論

新潟県内における HBV 母子感染防止対策の現状を、産科および小児科に対するアンケート調査により把握することができた。その中で、標準予防措置が行われなかった症例がま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

### 1. 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会誌, 99:15-18, 2008.

### 2. 学会発表

芹川武大, 田中憲一: B 型肝炎母子感染防止対策の実際 -分娩取り扱い施設アンケート調査より-. 第 23 回新潟産科婦人科感染症研究会, 新潟市, 2008 年 2 月.

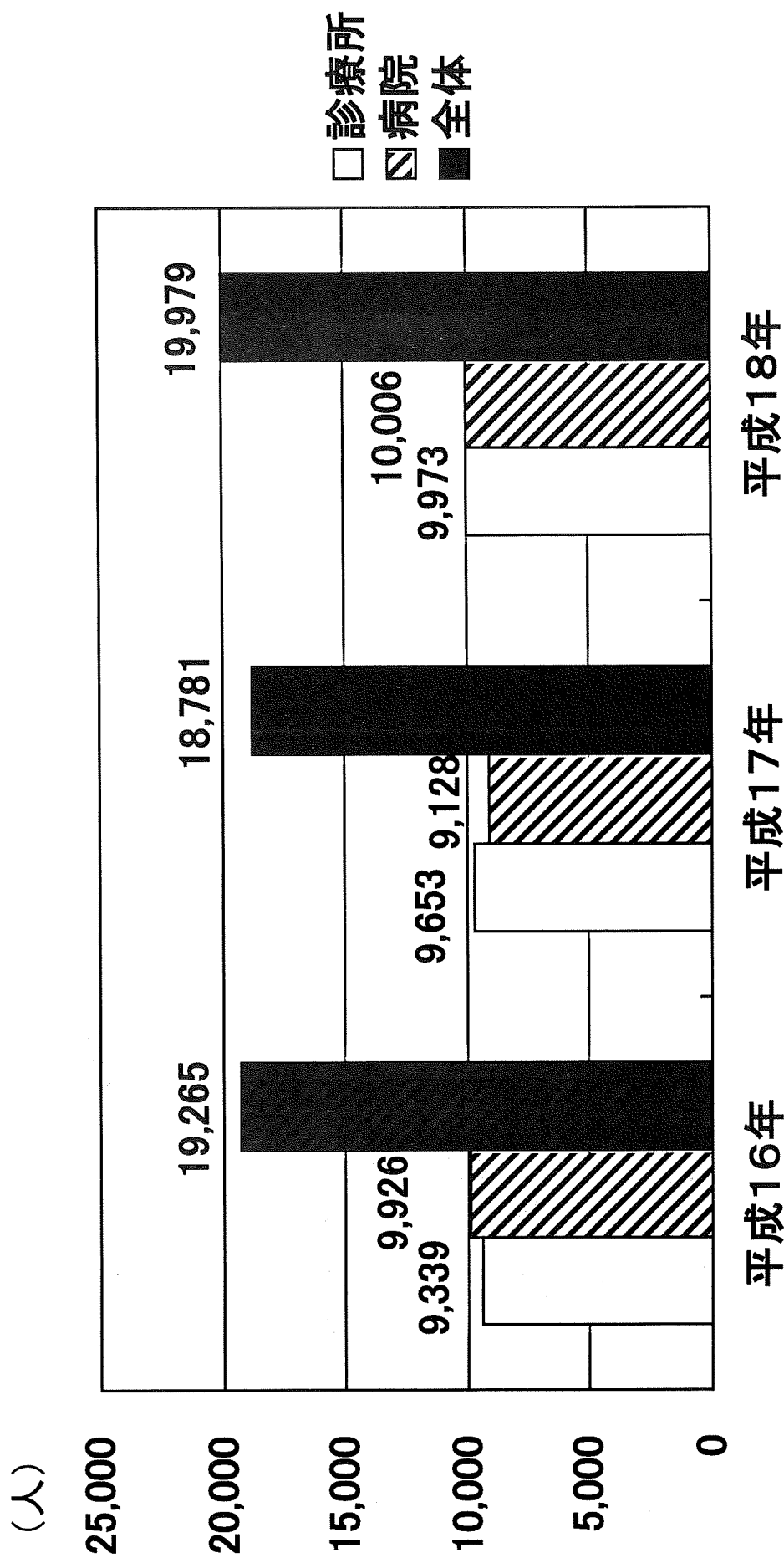


図1 3年間ににおける分娩数