

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（藤沢薬品ーアステラス製薬）、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年度以降はヘプタボックスII（メルクー万有製薬）である。

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

血清HBs抗体は、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、富士レビオ）にて測定した。測定時期は、HBワクチン接種完了の1ヶ月（初回接種7ヶ月）後と1～3年後であった。前者はHBワクチンのHBs抗体誘導能を示し、後者は、HBs抗体濃度低値域を検討する目的である。

本研究調査期間、すなわち1999年4月から2010年3月現在まで、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. HBs抗体WHO基準品

HBs抗体免疫グロブリン（anti-hepatitis B immunoglobulin. 1-st.）をSanquin Diagnostic Service（Amsterdam）より購入した。蒸留水にて溶解後、牛胎児血清により希釈列を作製しHBs抗体測定に供した。

5. 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の直接検定を使用した。

（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、文書にて、接種HBワクチンのインタビューフォームをもとに期待される効果と推測される副反応と対処法とを説明し、さらに複数の方法によるHBs抗体測定に関して、本研究の目的を説明し、いずれも署名をとる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

日本で承認されてきた 4 種遺伝子組換え型 HB ワクチン接種者が示す血清 HBs 抗体濃度を日本において汎用されている 3 種キットを使用して測定し、ワクチンの性能とキットの特性とを明確とし、universal HB vaccination 実施に向けての課題を提起する。

1. 4 種 HB ワクチン各接種者が接種完了 1 カ月後に示した血清 HBs 抗体濃度のマイセルとアーキテクトとによる比較評価

1) 幾何平均値 (表 1)

明乳・エッチビーワイ・ビームゲン・ヘプタボックスⅡ、各接種者の接種完了 1 カ月後に示した血清 HBs 抗体幾何平均値は、マイセル評価では、明乳>エッチビーワイ≒ビームゲン>ヘプタボックスⅡ各接種者の順に、アーキテクト評価では、明乳≒エッチビーワイ>ビームゲン>ヘプタボックスⅡ各接種者の順に、それぞれ高値を示した。特にアーキテクト評価による明乳・エッチビーワイ各接種者と、ビームゲン接種者、さらにヘプタボックスⅡ接種者との差異は重度であった。

2) マイセル評価による無反応者・低反応者の人数比率 (図 1, A)

HB ワクチン無反応者・低反応者をマイセル凝集価 8 倍未満者・32 倍未満者と設定して、各ワクチン接種者別に人数頻度を検討した。8 倍凝集価未満者は、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、ヘプタボックスⅡ接種者は 20%以上と高率であった。32 倍凝集価未満者は、エッチビーワイ接種者は約 2%、ビームゲン接種者は約 4%、明乳接種者は約 6%であったが、ヘプタボックスⅡ接種者は約 35%と高率であった。すなわち無反応者・低反応者ともにヘプタボックスⅡ接種者で高率であった。

3) アーキテクト評価による無反応者・低反応者の人数比率 (図 1, B)

HB ワクチン無反応者・低反応者をアーキテクト定量値 10 mIU/mL 未満者・100 mIU/mL 未満者と設定して、各ワクチン接種者別に人数頻度を検討した。10 mIU/mL 未満者は、エッチビーワイ接種者は 1%未満とごく低率で、ビームゲン接種者は約 3%、明乳接種者は約 5%、ヘプタボックスⅡ接種者は約 6%であった。100 mIU/mL 未満者は、明乳・エッチビーワイ各接種者は 10%未満であったのに対して、ビームゲン接種者は約 20%、ヘプタボックスⅡ接種者は約 40%と高率であった。すなわち無反応者はヘプタボックスⅡ接種者にやや高率で、低反応者はヘプタボックスⅡ、次いでビームゲン接種者に高率であった。

4) 小括

2010 年現在使用可能なビームゲンとヘプタボックスⅡの性能は、供給停止となった明乳・エッチビーワイの性能と比べると、ビームゲンはマイセル評価では遜色ないもののアーキテクト評価では低く、ヘプタボックスⅡは、マイセル評価・アーキテクト評価ともに低いものと考えた。

2. 4種 HB ワクチン各接種者が示した血清 HBs 抗体濃度のマイセル凝集価別にみたアーキテクト・ルミパルス各定量値

1) 明乳接種者 (図 2, A)

血清 HBs 抗体が、マイセル凝集価 8 倍未満を示した 9 検体では、アーキテクトは全検体 (100 %) が、ルミパルスは 7 検体 (77.8 %) が、10 mIU/mL 未満を示した。マイセル凝集価 8 倍・16 倍を示した 4 検体では両法ともに 10 mIU/mL 未満を示す検体が存在したが、32 倍以上を示した全検体は両法ともに 10 mIU/mL を示した。以上より、マイセル凝集価 32 倍以上がアーキテクト・ルミパルスともに 10 mIU/mL 以上と合致すると判断可能であった。

2) エッチビーワイ接種者 (図 2, B)

血清 HBs 抗体が、マイセル凝集価 8 倍未満を示した 8 検体では、アーキテクトは全検体 (100%) が、ルミパルスは 7 検体 (87.5 %) が、10 mIU/mL 未満を示した。マイセル凝集価 8 倍を示した 11 検体では、アーキテクトは 7 検体 (63.6 %) が、ルミパルスは 6 検体 (54.5 %) が、10 mIU/mL 以上を示した。マイセル凝集価 16 倍以上を示した検体は両法ともに全検体が 10 mIU/mL を示した。以上より、マイセル凝集価 16 倍以上がアーキテクト・ルミパルス共に 10 mIU/mL 以上と合致するものと判断可能であった。

3) ビームゲン接種者 (図 2, C)

血清 HBs 抗体がマイセル凝集価 8 倍未満を示した 12 検体では、アーキテクトは全検

体 (100 %) が、ルミパルスは 11 検体 (91.7 %) が、10 mIU/mL 未満を示した。マイセル凝集価 8 倍以上を示した検体では、アーキテクトは 32 倍凝集価まで 10 mIU/mL 未満を示す検体が存在した。ルミパルスでは 10 mIU/mL 未満を示す検体は存在しなかった。以上より、マイセル凝集価 16 倍以上を示してもアーキテクト 10 mIU/mL 未満を示す検体が少なからず存在し、他方マイセル凝集価 8 倍以上はルミパルス 10 mIU/mL 以上と合致するものと判断可能であった。

4) ヘプタバックス II 接種者 (図 2, D)

血清 HBs 抗体がマイセル凝集価 8 倍未満を示した 39 検体では、アーキテクトは 28 検体 (71.8 %) のみが、ルミパルスは 27 検体 (69.2 %) のみが、10 mIU/mL 未満を示した。マイセル凝集価 8 倍以上を示した検体では、アーキテクトは全検体が、ルミパルスもほとんどすべての検体が、10 mIU/mL 以上を示した。以上より、マイセル凝集価 8 倍未満を示してもアーキテクト・ルミパルスともに 10 mIU/mL 以上を示す検体が少なからず存在し、他方マイセル凝集価 8 倍以上は両法ともに 10 mIU/mL 以上と合致するものと判断可能であった。

5) 小括

2010 年現在、使用可能なビームゲン接種者は、アーキテクトが、マイセル・ルミパルスに比し低値に評価し、逆にヘプタバックス II 接種者は、アーキテクト、またルミパルスもマイセルに比し高値に評価した。感染防御基準の設定にあたり考慮すべきものと考えた。

表 1. 4種 HB ワクチン各接種者が示した、接種完了1ヶ月後の血清 HBs 抗体濃度幾何平均値

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

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

エッチビーワイ vs. ヘプタアックス II, $p < 0.0001$.

ビームゲン vs. ヘプタアックス II, $p < 0.0001$.

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

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

ビームゲン vs. ヘプタアックス II, $p < 0.05$.

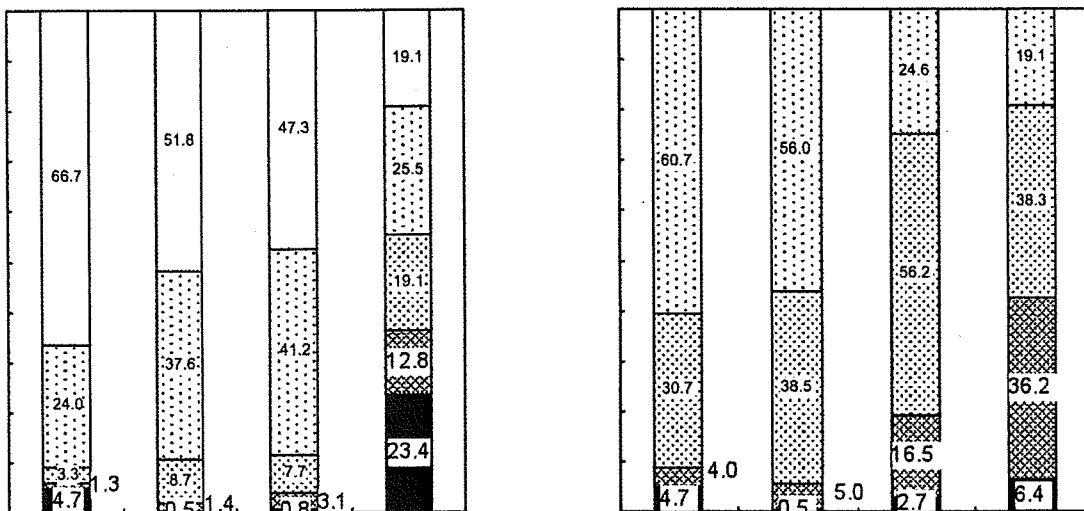


図 1. 4種 HB ワクチン各接種者が示した、接種完了1ヶ月後の血清 HBs 抗体濃度層別化人数比率. A, マイセル評価; B, アーキテクト評価.

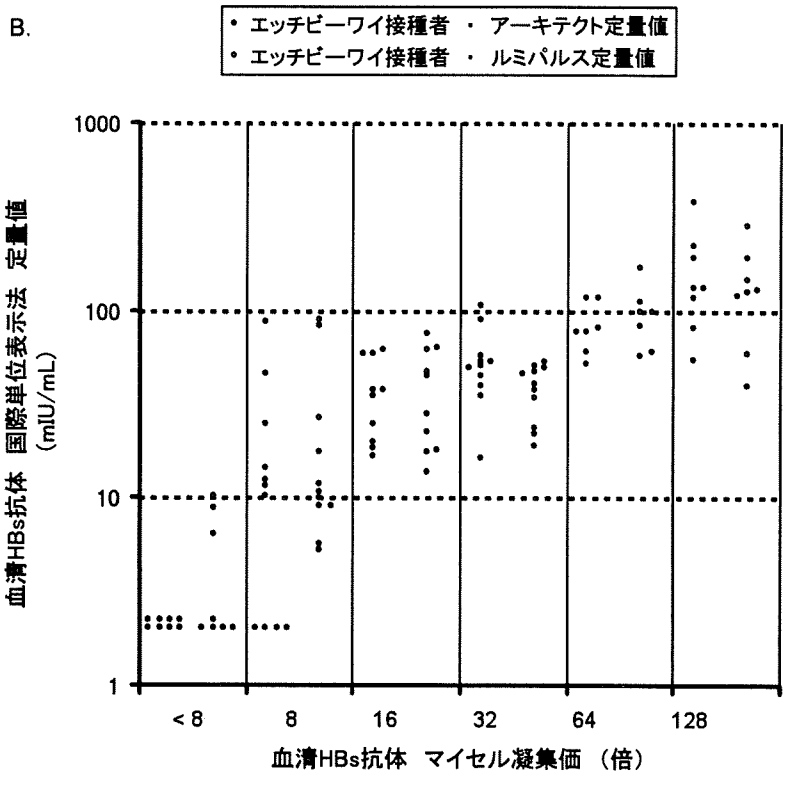
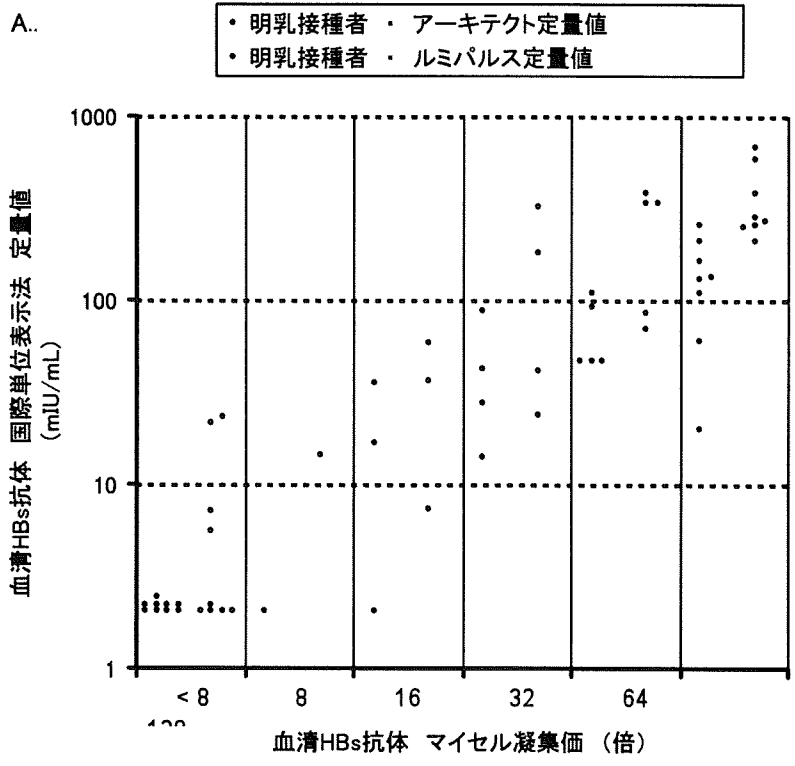
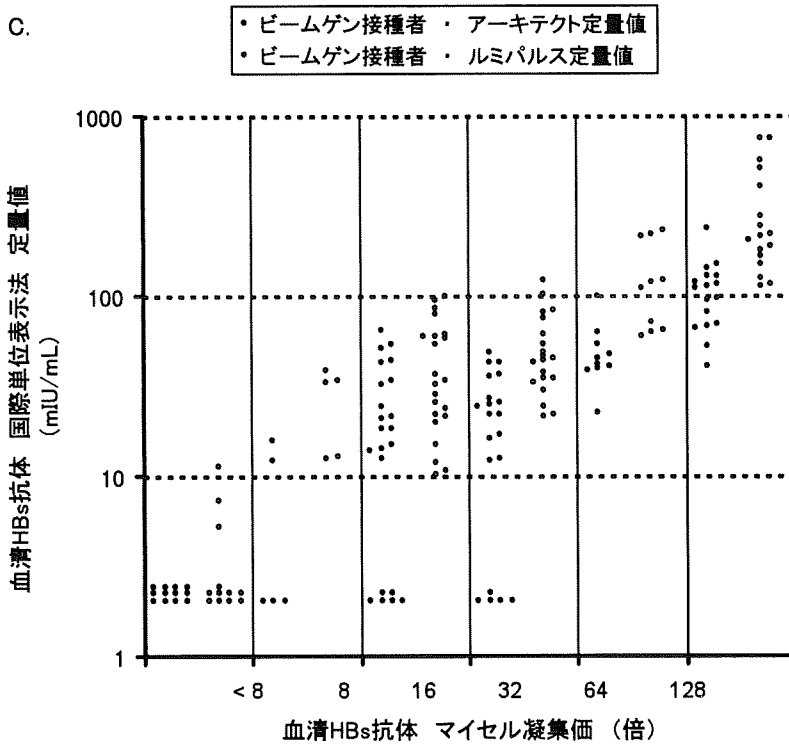


図2. 4種HBワクチン各接種者が示した血清HBs抗体濃度マイセル凝集価別のアーキテクト・ルミパルス各定量値. A, 明乳接種者; B, エッチビーワイ接種者.

C.



D.

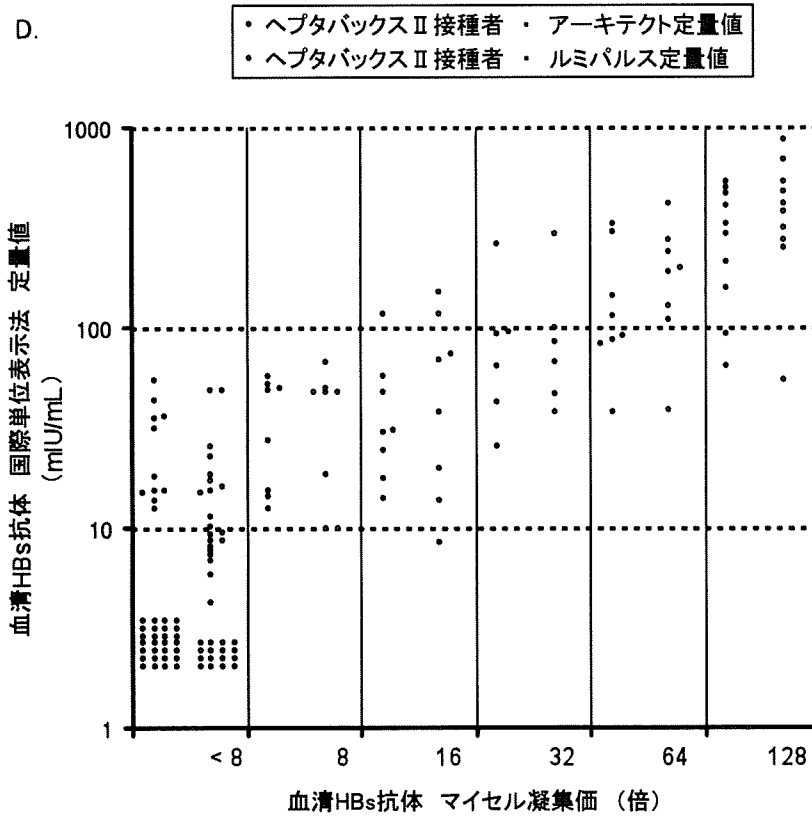


図2. 4種HBワクチン各接種者が示した血清HBs抗体濃度マイセル凝集価別のアーキテクト・ルミパルス各定量値. C, ビームゲン接種者; D, ヘプタバックスII接種者.

3. 4種 HB ワクチン各接種者が示した血清 HBs 抗体濃度のアーキテクト定量値とルミパルス定量値との関係 (表 2)

4種 HB ワクチン各接種者が示したアーキテクト定量値とルミパルス定量値の相

違を検討した。ルミパルス定量値／アーキテクト定量値の比は、明乳接種者・ビームゲン接種者で 2.0 以上、エッチビーワイ接種者で 1.0 未満、と有意差をもって乖離した。

表 2. 4種 HB ワクチン各接種者が示した血清 HBs 抗体濃度のルミパルス定量値とアーキテクト定量値との比較.

| ルミパルス定量値／アーキテクト定量値 比 Geometric Mean Value (one sample t-test, compared to 1) | |
|---|------------------------|
| 明乳 | 2.20 (p < 0.0001) |
| エッチビーワイ | 0.90 (p < 0.05) |
| ビームゲン | 2.18 (p < 0.0001) |
| ヘプタバックス II | 1.04 (not significant) |

4. 2010 年現在日本で使用可能なビームゲンとヘプタバックス II、各接種者が示した血清 HBs 抗体評価のマイセル・アーキテクト・ルミパルス間の乖離の実際

mIU/mL・アーキテクト 10 mIU/mL 未満であった。

1) ビームゲン接種者 (図 3, A)

血清 HBs 抗体濃度は、いわゆる感染防御閾値、すなわちマイセル 8 倍凝集価・国際単位表示法 10mIU/mL において、マイセルとルミパルスとはほぼ一致したが、アーキテクトは、これらに比べ低値に評価した。最も著しい評価乖離検体は、マイセル 32 倍凝集価・ルミパルス 45.5

2) ヘプタバックス II 接種者 (図 3, B)

血清 HBs 抗体濃度は、いわゆる感染防御閾値、すなわちマイセル 8 倍凝集価・国際単位表示法 10mIU/mL において、マイセルに比べ、ルミパルス・アーキテクトともに高値に評価した。最も著しい評価乖離検体は、マイセル 8 倍凝集価未満・ルミパルス 48.0 mIU/mL・アーキテクト 54.2 mIU/mL であった。

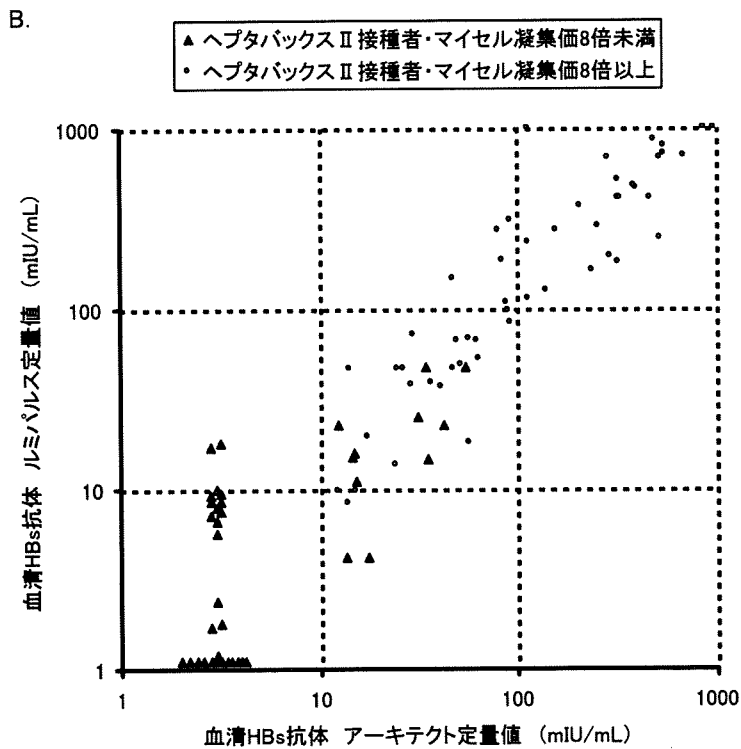
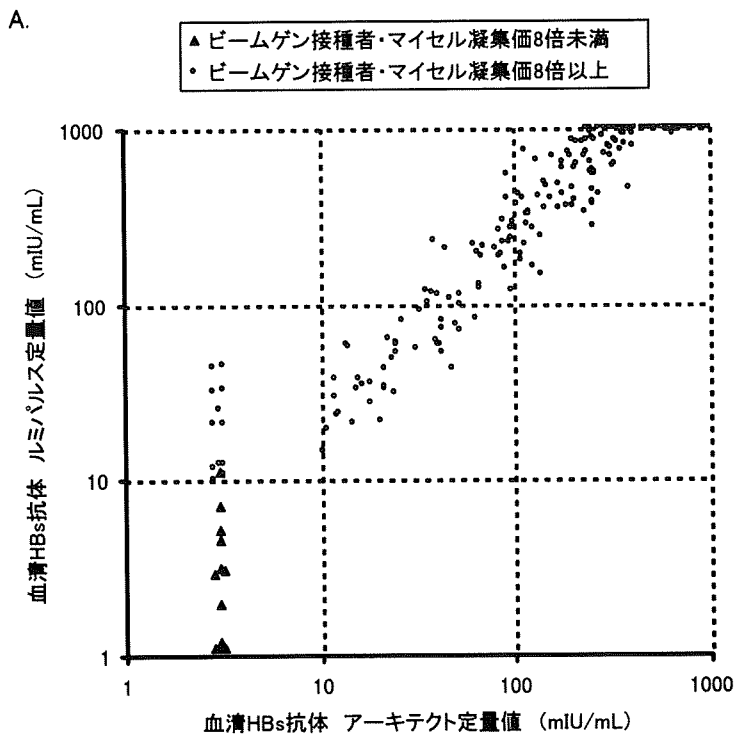


図 3. 2 種 HB ワクチン各接種者が示した血清 HBs 抗体濃度のマイセル・アーキテクト・ルミパルス評価. A, ビームゲン接種者; B, ヘプタバックスII 接種者.

5. HBs 抗体 WHO 基準品溶液の測定値比較 (表 3)

HB ワクチン接種者における血清 HBs 抗体測定値のキット間乖離現象は、HB ワクチン成分でありまた HBs 抗体測定キット固相抗原である HBs 蛋白のサブタイプやジェノタイプの相違のみでは説明困難であることから、HBs 抗体 WHO 基準品の希釈系列を作成し、期待値と実際の測定値を比較した。

アーキテクトは、WHO 基準品に準拠したキットであり、実際に WHO 基準品期待値とほぼ一致する定量値を示し、感染防御基準 10 mIU/mL 前後・100 mIU/mL も一致した。しかしながらルミパルスは、WHO 基準品に準拠していないキットであり、WHO 基準品期待値の 1.5 倍から 2 倍程度の高い定量値を示し、感染防御基準 10 mIU/mL 前後は 24.0 mIU/mL、100 mIU/mL は 185.6 mIU/mL と高評価を示した。マイ

セルも、WHO 基準品に準拠していないキットであり、8 倍凝集価は期待値 25 mIU/mL まで、16 倍凝集価は期待値 50 mIU/mL、32 倍凝集価は期待値 100 mIU/mL をそれぞれ示し、感染防御基準 10 mIU/mL 前後は 8 倍凝集価とはかろうじて一致したものの低評価となる傾向があり、同 100 mIU/mL は 32 倍と一致した。

感染防御最小 HBs 抗体値の設定は、感染対策上極めて重要である。HBs 抗体評価は向後 WHO 基準法に統一することが望ましいと考えるが、日本の感染予防対策現場において、長期間定着し実際に成功してきた PHA 法 8~16 倍凝集価基準からみると、また、記載してきたワクチン種ごとの評価乖離や報告されている WHO 基準法間におけるキット間格差、等の事実から、WHO 基準法を採用する際には、10 mIU/mL よりも高値、具体的には 30~50 mIU/mL 程度以上に設定することが安全であろうと考えている。

表 3. HBs 抗体 WHO 基準品溶液のアーキテクト・ルミパルス・マイセル各測定値.

| WHO 基準品 期待値 (mIU/mL) | アーキテクト 定量値 (mIU/mL) | ルミパルス 定量値 (mIU/mL) | マイセル 凝集価 (倍) |
|-------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|
| 400.0 | 377.0 | 743.8 | 128 |
| 200.0 | 190.0 | 358.5 | 64 |
| 100.0 | 95.9 | 185.6 | 32 |
| 50.0 | 49.4 | 89.7 | 16 |
| 25.0 | 25.8 | 49.5 | 8 |
| 12.5 | 13.2 | 24.0 | 8 |
| 6.2 | < 10.0 | 12.7 | < 8 |
| 3.1 | < 10.0 | 6.3 | < 8 |

D. HBV S 遺伝子変異株の生物学的特性

世界における universal HB vaccination 実施にあたり、vaccine escape mutants と呼称された HBV 変異株の蔓延が危惧されている。この問題は、Carman らが母子間感染防止目的で HB ワクチン接種を実施したものの HBV キャリアとなった小児血液中 HBV に S 遺伝子第 145 番アミノ酸置換 (G145R) を認めたことに始まる (Carman WF, et al. Lancet 1990; 336:325-9)。

筆者らは米国 NIH において、チンパンジーモデルを用いてこの小児血清中の G145R 変異株の感染実験を行ったので、その概要を記載したい。

1. HBV S 遺伝子 G145R 変異株の感染性と病原性

HBV S 遺伝子 G145R 変異株が存在する原血清を段階希釈して 6 頭のチンパンジーに接種した。原血清の HBV population は変異株が major、野生株は minor であり、 $10^{7.0}$ CID₅₀ / mL であった。変異株と野生株を区別する高感度 PCR 法を開発し検索した結果、感染性・病原性を有する最終希釈 $10^{-7.0}$ 血清には変異株のみが検出された。さらに野生株と変異株とを分子クローニングし HuH7 細胞にトランスフェクションした結果、変異株は野生株と同様に複製能を有していた。

以上より、HBV S 遺伝子 G145R 変異株は、極めて微量の野生株併存は否定できないが感染性・病原性を有し、また単独で複製能を有することを示した。(Ogata N, et al. J Infect Dis 1997; 175: 511-25)

2. HBV S 遺伝子 G145R 変異株の HB ワクチン接種により HBs 抗体を獲得した個体への感染性

米国 FDA 承認、major S 蛋白のみを含有する 2 種の HB ワクチン (メルク、スミスクライン) を各 2 頭ずつのチンパンジーに接種し HBs 抗体獲得を確認後小児血清を challenge した。ちなみに変異株サブタイプは ayw、一方 2 種ワクチンサブタイプはともに adw である。結果、計 4 頭すべてに感染は成立しなかった。

以上より、HBV S 遺伝子 G145R 変異株は、すでに HB ワクチンにより HBs 抗体を獲得した個体には感染しないことを示し、変異株の出現はワクチンの欠陥が原因ではないものと考えた。(Ogata N, et al, Hepatology 1999; 30: 779-86)

3. HBV S 遺伝子 G145R 変異株の universal HB vaccination での脅威

上記は、水平感染を模した pre-exposure prophylaxis 実験であり、垂直感染を模する post-exposure prophylaxis 実験ではない。universal HB vaccination は前者であり、きちんと実施されれば少なくとも米国市販 HB ワクチンは G145R 変異株の感染を防御するという事実を示した結果である。ゆえに universal HB vaccination 継続にあたり G145R 変異株は脅威とはならないと考察した。(Zuckerman AJ. Lancet 2000; 335: 1382-4, Purcell RH, Lancet 2000; 356: 769-70)

ただし、本実験で使用していない HB ワクチン種・HBV 変異株の組み合わせについての evidence はない。

E. 考察と結論

日本では、新規 HBV 感染者数は減少していると考えられるものの、世界規模では HBV キャリア人口の比率が比較的高いこと、国際交流により HBV 感染症が輸入感染症である要素が比較的大きいこと、等から、universal HB vaccination を実施することは地球上からの HBV 撲滅に貢献するためにも望ましいものと考ええる。

日本における universal HB vaccination 実施に向けて、日本で使用される HB ワクチンの性能と汎用される HBs 抗体測定キットの特性を検討し、課題を提起した。

日本で承認されてきた 4 種 HB ワクチンの性能について、2010 年現在使用されている国産ビームゲンと輸入ヘプタボックス II の性能は、供給停止となった 2 種 ワクチンに比べ、特に後者は、残念ながら高くはないとの結論を得た。安全かつ確実に universal HB vaccination を実施するためには、チメロサル等の保存剤やアジュバントを極力除去し、かつ HBs 抗体誘導能が可及的優秀な HB ワクチンが必要であり、多価ワクチンの導入も含めて、開発・導入が考慮されることを望みたい。

日本で使用されている 3 種 HBs 抗体測定キットの特性について、2010 年現在汎用されているアーキテクト (WHO 基準国際単位表示 CLIA 法) とルミパルス (国際単位表示 CLEIA 法)、マイセル (PHA 法)、3 キット間の HBs 抗体評価は接種ワクチンごとに乖離し、これは特にビームゲン・ヘプタボックス II 各接種者において深刻であった。ルミパルスは WHO 基準化

作業が進行している。有効な universal HB vaccination を実施するためには、ワクチン接種者の反応を確認することが望ましいと考える。その際に HBV 感染防御最小 HBs 抗体濃度の設定は重要であるが諸国間において相違している。日本では伝統的に凝集法による設定が成功してきたためこれを WHO 基準法へ換算することも一法と考える。検査キット間格差は解決すべき問題であり、標準化・統一化が必要である。困難であれば評価乖離事象が理解されることを望みたい。

世界における universal HB vaccination 継続に際して、すでに出現している HBV S 遺伝子変異株が真の vaccine escape mutant であるか否かを検証する目的で実施した、ヒトに最も近い肝炎ウイルス感染実験系であるチンパンジーモデルを用いた結果を概説した。変異株のうち最も高頻度に検出される G145R 変異株を、HB ワクチン接種により HBs 抗体を獲得した個体に対して challenge した結果、変異株感染は防御された。したがって、現行の universal HB vaccination はきちんと実施されれば変異株の出現・蔓延の危惧は無いか小さいものと考えた。

以上、日本での universal HB vaccination 実施に向けて、HB ワクチンと HBs 抗体測定キットは両者ともに改善する必要性が大きいものと考ええる。また、世界での universal HB vaccination 継続に際して、HBV S 遺伝子変異株が蔓延する危険性は小さいものと考ええる。

本報告書が、将来の HBV 撲滅に向けての一助となれば幸いである。

F. 研究発表

著作

小方 則夫. 医療従事者における B 型肝炎ウイルス (HBV)・C 型肝炎ウイルス (HCV) 陽性血液曝露事故後の感染予防対策：国際標準との整合性確立に向けて. 労働者健康福祉機構・病院機能向上研究結果報告集第 3 号、伊藤 庄平 (編集)、独立行政法人労働者健康福祉機構、川崎、2009, pp 301-311.

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 HBs 抗体誘導能の凝集法 (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. 日本における HBs 抗体評価基準化の必要性—接種 HB ワクチンと測定キットの組み合わせによる HBs 抗体評価の乖離—. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会ランチョンセミナー、札幌、2007.

小方 則夫、本間 信之、内田 守昭、玄間 雅克、馬場 伸男. B 型肝炎ウイルス・HBs 抗体評価：米国 FDA 認可 *adv*

型 HB ワクチン接種者における 3 種測定法の比較. 第 54 回日本臨床検査医学会学術集会一般演題、大阪、2007.

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 法の特異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.

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.

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.

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）

H19-21 年度総合分担研究報告書

「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」

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、この中には含ま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/kekaku-kansenshou1/01-05-02.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例などがあつた。不明が423例(32.5%)あつた。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例などであつた[()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つた[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例と多くなつた。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つたが、劇症肝炎が選択項目の一つであることにより、報告されやすくなつた可能性がある。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例であつた。(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例あつた。(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. 岡部信彦 感染症法と感染症サーベイランス 感染症診療ガイドライン P.3-10 編集・船田 久 永井書店 2007. 4.

岡部信彦・多屋馨子

2. 予防接種に関するQ&A集 2007 日本細菌製剤協会 2007. 8.

3. 岡部信彦、高島郁夫、吉川泰弘 人と動物の共通感染症の現状と課題 モダンメディア

第54巻1号 p1～23 栄研化学株式会社 2008. 1

4. 岡部信彦・多屋馨子

予防接種に関するQ&A集 2008 日本

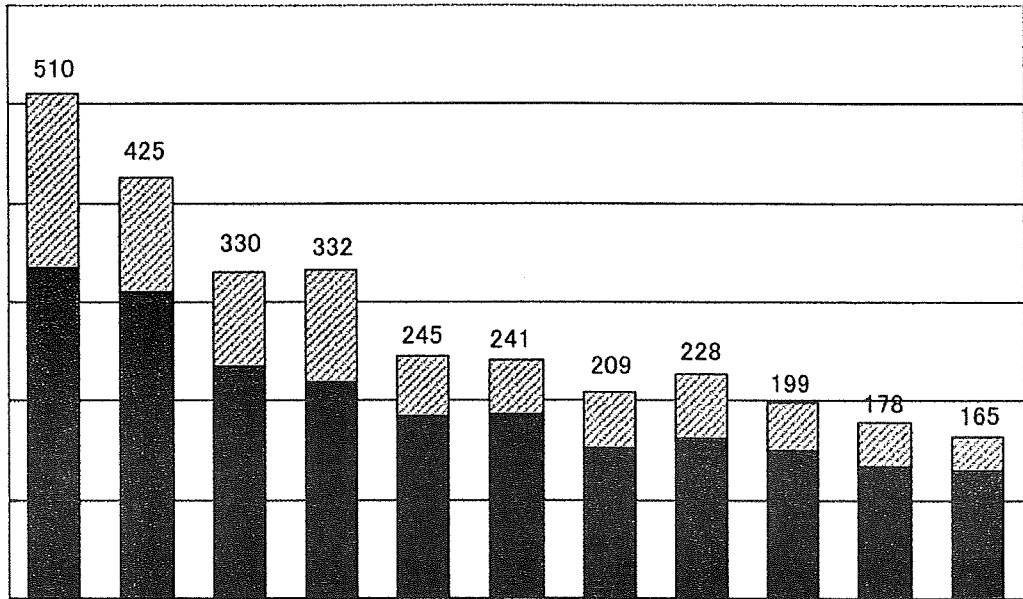
細菌製剤協会 2008. 8.

5. 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

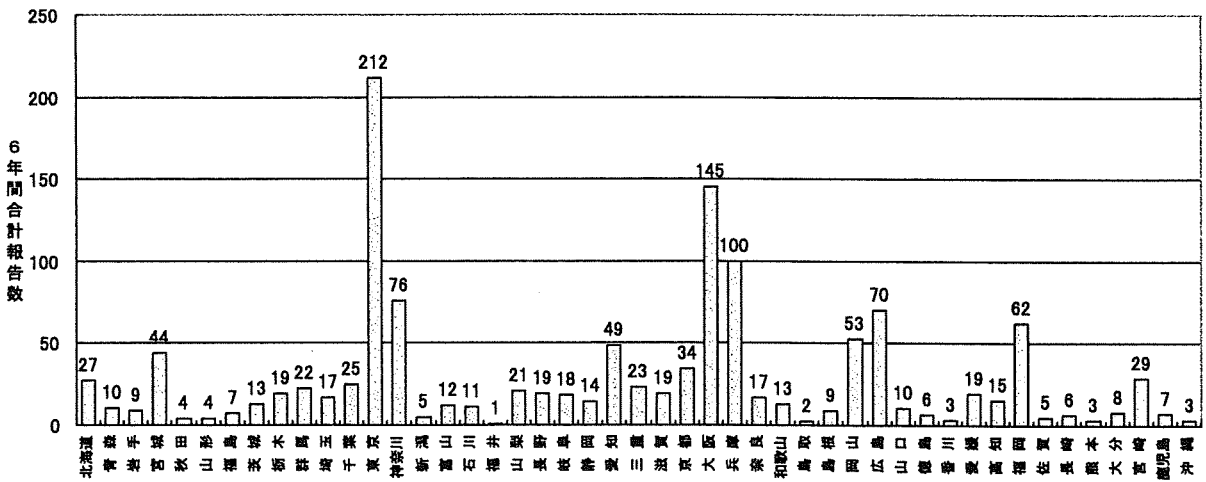
現時点でなし

図1. B型肝炎の年別・性別報告数



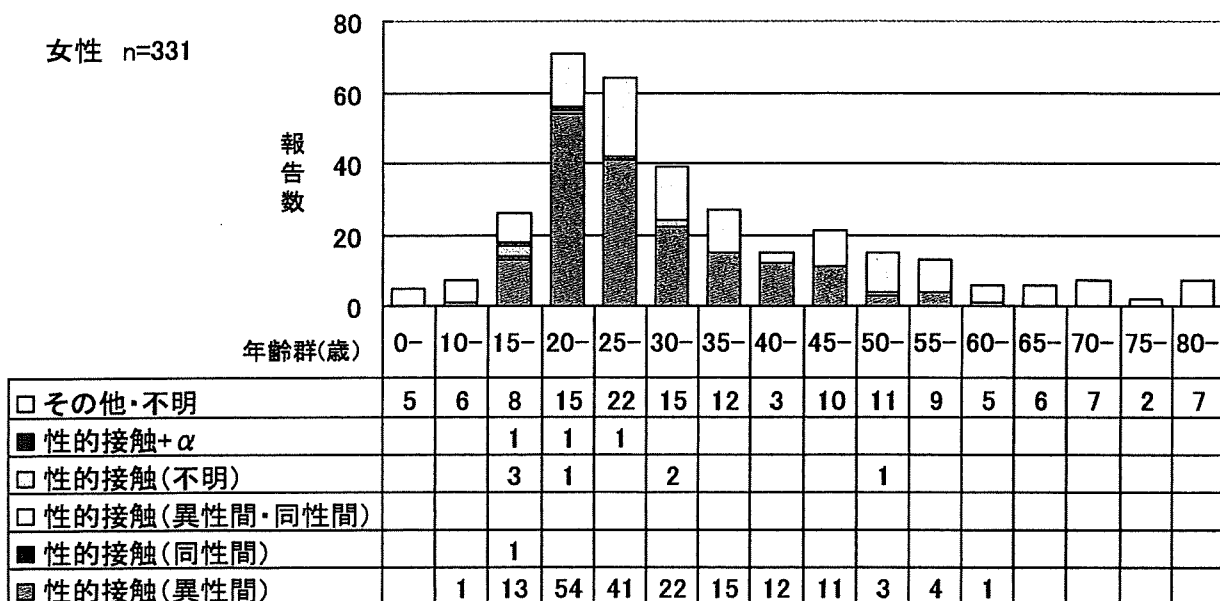
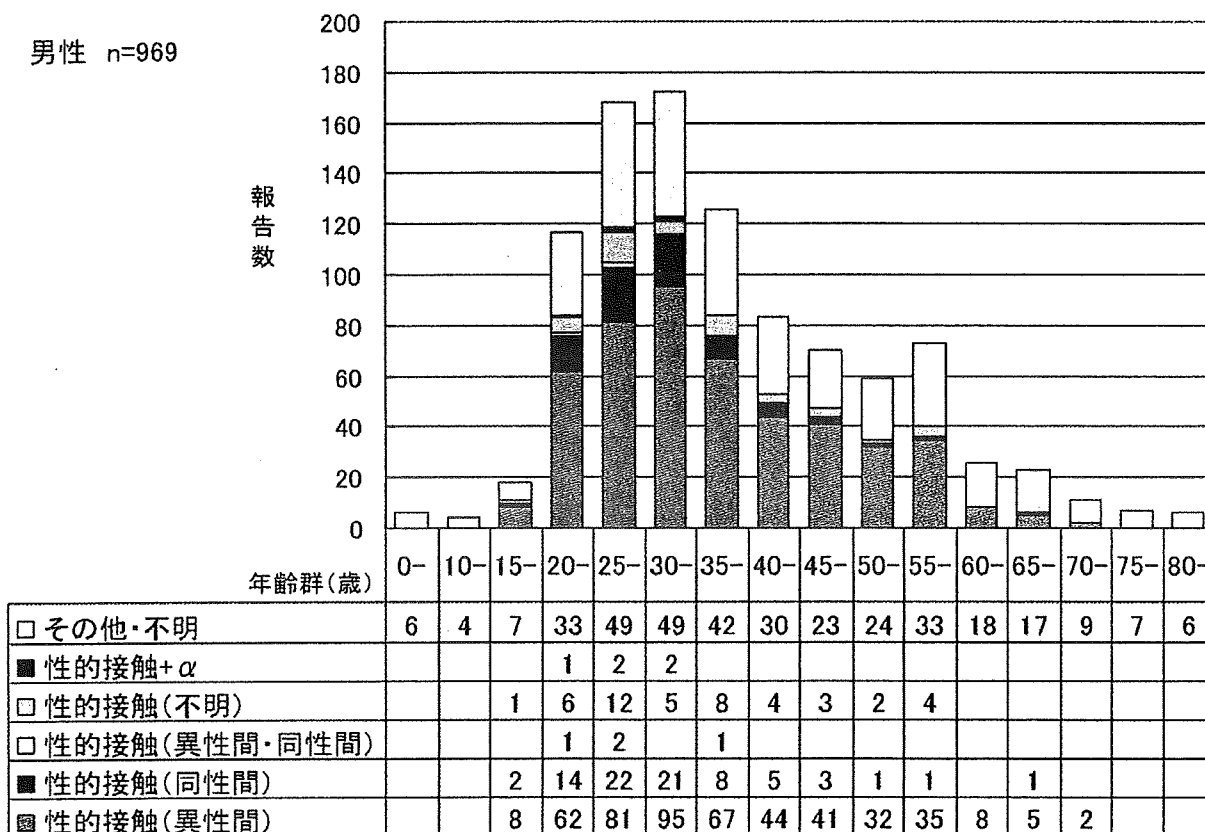
2010年1月5日現在

図2. B型肝炎の都道府県別報告数 2003-2008年 n=1300



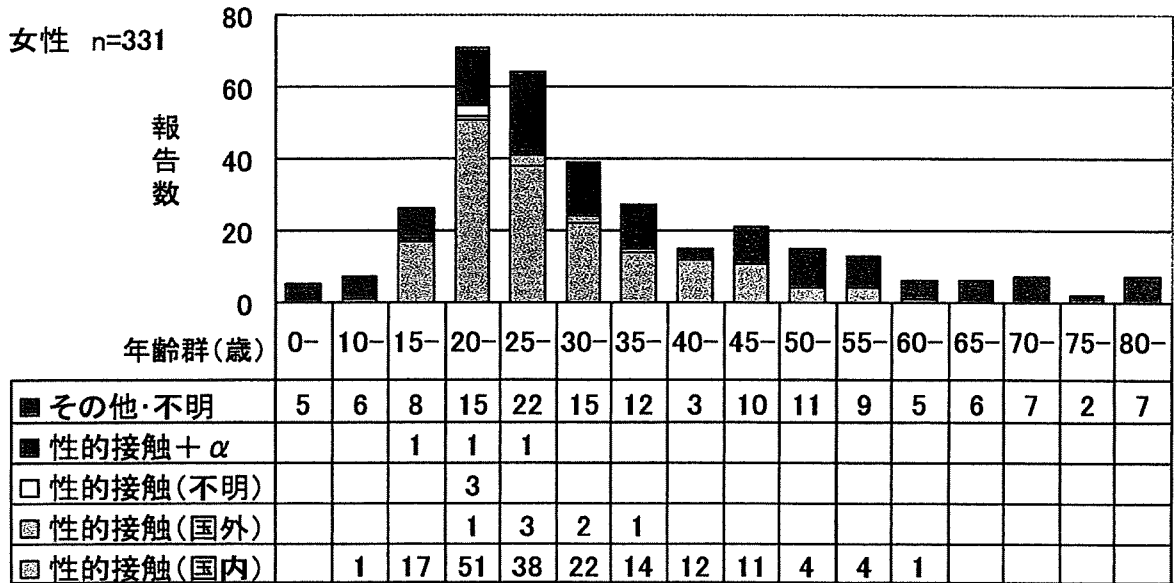
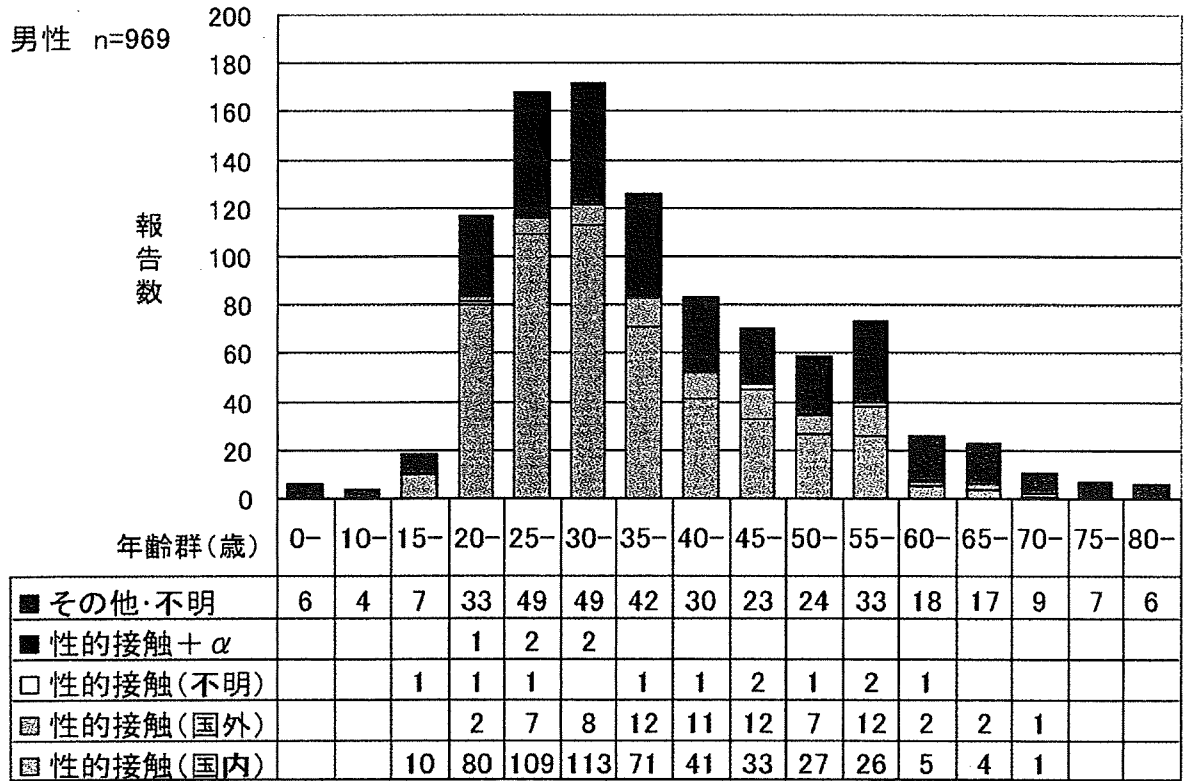
2010年1月5日現在

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)



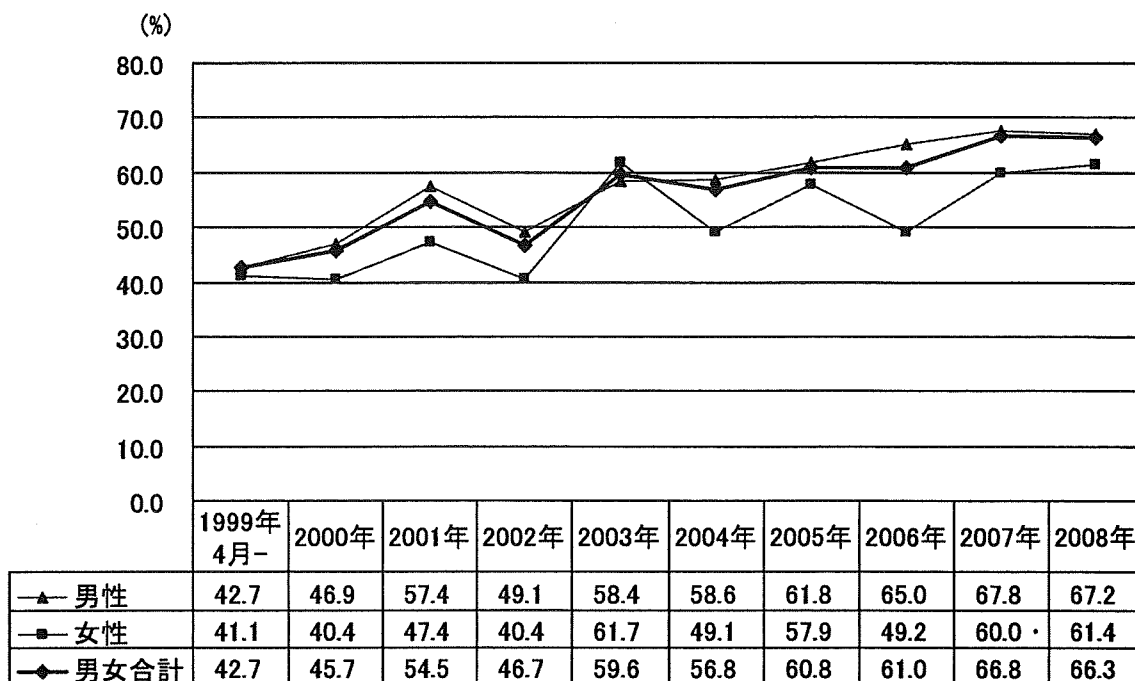
2010年1月5日現在

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