

201030024A

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）

「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握と
ワクチン戦略の再構築に関する研究」

平成22年度 総括・分担研究報告書

平成23年5月

研究代表者 森 島 恒 雄

（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授）

目 次

I 総括研究報告		
B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究		
森島 恒雄		1
II 分担研究報告		
1. B型肝炎母子感染全国実態調査アンケート		
森島 恒雄		9
2. B型肝炎のウイルス学的検討、HBVの分子疫学、感染動向調査		
脇田 隆字		14
3. B型肝炎ウイルスキャリアにおける体液のHBV DNA量と感染症の有無の検討		
藤澤 知雄		16
4. HBV母児感染予防処置導入後の小児B型肝炎キャリア85例の感染経路に関する検討		
田尻 仁		19
5. ベトナム中南部カンホア県の母子におけるB型肝炎ウイルス血清疫学調査 (バースコホート研究・第一報)		
森内 浩幸		21
6. HBs抗体保有者におけるHBV感染		
内田 茂治		23
7. HBV母子垂直感染によるHBs抗原早期陽転群児に対するHBワクチン接種の有用性		
乾 あやの		27

8. HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究 石井 勉	30
9. B 型肝炎ワクチンの接種法に関するアンケート調査 三嶋 廣繁	37
10. ユニヴァーサルワクチンを導入した場合の B 型慢性肝炎疾患予防効果推定 モデルの開発 田中 英夫	48
11. 乳児期より肝逸脱酵素の上昇を認め、急速に seroconversion が起こった B 型肝炎 母子感染例 古谷野 伸	54
12. 当院における B 型急性肝炎の解析 茶山 一彰	58
13. 成人におけるゲノタイプ A の B 型肝炎の経年的推移と実態 泉 並木	61
14. B 型・C 型肝炎ウイルスの母子感染状況： 先天性・周産期感染症の全国調査結果より 木村 宏	64
15. 筑波大学関連産科施設の B 型肝炎母子感染予防における外国人のインパクト 工藤 豊一郎	69
III 研究成果の刊行に関する一覧表	75

I 総括研究報告

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）
総括研究報告書

B型肝炎母子感染および水平感染の把握と

ワクチン戦略の再構築に関する研究

研究代表者 森島恒雄（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・小児医科学）

研究要旨

【目的】

(1) 現行の HBV 母子感染予防対策の現状を明らかにすることから、世界の多くの国が導入している universal vaccination のわが国への導入について検討する。(2) 小児の HBV 水平感染の現状を調べ、その対策を立てる。(3) 成人を含めた HBV genotype A の感染拡大の現状を明らかにすることから、今後のわが国における HBV の侵淫度を推計し、universal vaccination の意義(費用対効果を含め)を明らかにする。(4) 上記の研究結果を広く公表し、近い将来の母子感染を含めた HBV 感染予防対策を示す。

【方法】

(1) HBV 母子感染及び水平感染の網羅的全国アンケート調査を開始し、現行予防処置による不成功例を調査した。(2) 父子感染を含む家族内感染や施設内感染の現状を検討した。また、(3) HBV キャリアの尿・唾液・涙中の HBVDNA を測定し、水平感染の感染経路を推定した。(4) ベトナムでの universal vaccination による HBV 母子感染予防効果をコフォート研究で実施した。(5) 成人における genotype A の侵淫度を調べた。(6) HBV ワクチン早期接種による母子感染防止効果を長期的に観察した。(7) ユニバーサルワクチンを導入した場合の B 型慢性肝疾患予防効果推定モデルの確立を目指した。(8) 輸血用血液に対するスクリーニング核酸増幅検査(NAT)で検出された HBV-DNA 陽性例のうち、HBc 抗体陰性の初感染と考えられる献血者中に 15 例の低力価 HBs 抗体保有者が確認され、その詳細を検討した。

【結果】

(1) アンケート回収率 58%と良好な回収率が得られ、解析を実施した。母子感染予防処置は、2473 例に実施されていた。その中で、48 時間以内に HBIG が投与されていない症例は 2.6%であった。また、その後の HB ワクチン規定外接種が 145 例あり、予防処置の徹底が不十分であることが確認された。44 例(2.2%)に HBs 抗原の陽転かが確認された。(2) 父子感染は、小児キャリア全体の 16.5%その他の家族を含む水平感染は 21.2%と高く、母子感染以外の感染経路の重要性が改めて明らかになった(大阪)。(3) HBV キャリアの尿・唾液・涙から高濃度の HBVDNA が検出され、感染性も有しており、水平感染の重要な感染源となりうることが示唆された。(4) ベトナムでコフォート調査体制ができ、今後 HBV ワクチンの有効性が確認できる。(5) genotype A による成人の急性肝炎が急増し、経過が遷延するか、重症であった。感染経路として STD が推測された。(6) 健康新生児への早期予防接種法で良好な抗体上昇と持続を認めた。(7) universal vaccination を日本に導入することで、現行のハイリスク ストラテジーに比べて、将来どれだけの B 型慢性肝炎・肝硬変および肝細胞癌の発生(死亡)を多く抑えられるかを推定するためのマルコフモデルの開発した。(8) HB ワクチンが水平感染による発症を予防する可能性が示

唆された。

【考察とまとめ】

今回の網羅的母子感染全国調査でほぼその全容が明らかになった。すなわち、予防処置実施例は58%の回収率を補正すると、推定2009年では4263例となった。その中で、2.2%がキャリア化したと考えられる。HBIGの48時間以内の接種ができていない症例やその後のHBワクチンが既定どおりできていない症例は2073例中合わせて167例(8.1%)と非常に多く、今後予防処置の確実な実施が重要と思われた。一方、全体の2.2%がキャリア化していた。出生後の水平感染経路としては、父子感染、父親以外の家族内感染、施設などの水平感染が重要と考えられた。この際、感染源として、従来の血液に加えて、今回の検討から、キャリアの涙・汗・唾液中に高濃度のHBVDNAが含まれ、しかもキメラマウスに感染力を有することが示された。一方、HBワクチンの新生児期からの早期接種法は、抗体価の持続は良好であった。成人では急性肝炎の中でgenotype Aの頻度が急増し、STDとしての感染拡大が著明であった。これらを、総合的に考えると、まずHBIGとHBワクチンの確実な実施が重要である。また、将来的にはHBワクチンのuniversal vaccinationを検討する時期に来ていると思われる。今後、HBワクチン、universal vaccinationの効果についてB型慢性肝疾患予防効果推定モデルにより、疫学的な解析が重要になると思われた。

A. 研究目的

我が国においてはB型肝炎ウイルス(HBV)の母子感染予防としてHBIGとHBワクチンによる母子感染防止事業が実施されてきた。しかし、近年「見逃し症例」の報告が増え、問題となっている。また、欧米から水平感染を起こしやすいgenotype Aが我が国に侵入し、性感染症などとして成人の間で拡大の傾向がある。WHOはuniversal vaccinationを強く推奨しており、この予防システムで、将来予測される我が国のB型肝炎ウイルス蔓延の現状に対応できるか否かについて、早急の検討が必要になってきている。今回詳細な全国アンケート調査を実施し、HBV母子感染の現状を明らかにした。

B. C 研究方法および結果

本研究班では、多面的な研究が実施されており、そのため研究方法(B)と研究結果(C)をまとめて報告する。

(1)全国アンケート調査

現在全国の小児科病床を有する病院に2625施設にアンケートを発送し、58%から回答を得た。特に、中国・四国地方、東北地方、北海道の回収率

は70-90%以上と高かった。

内容について、高い回収率の地域と関東・中部・関西(45~55%)に差は認められなかった。平成21年HBV母子感染予防処置の実施例は2473例報告され、58%の回収率から推定4263例が全国で実施されたと考えられる。これは、同年出生数の0.4%にあたる。初回のHBIGの投与は主に小児科医が行っていた(71%)。48時間以内に接種できなかった症例が全体の2.6%に認められた。また、HBIG投与前に臍帯血を用いてHBs抗原の検査をしている施設が多く見られた。全体として、HBIGを投与していない症例が14例、48時間以内にHBIGが投与できなかった症例が8例、その後のHBワクチン規定外接種が145例と非常に多く今後予防処置の更なる徹底が重要と思われた。2073例中44例(2.2%)がHBs抗原陽転が確認された。その他、平成21年小児科領域において2例の劇症肝炎、3例の肝細胞癌、86例の慢性肝炎の報告があった。これらは、精度の高いアンケート調査結果から得られた情報であり、今後の活用が重要となる(以下の図表を参照)。

平成22年度 研究成果概要

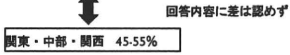
1. HBV母子感染全国調査の実施
2. HBV小児の水平感染の現状と感染経路の推定
3. HBV genotypeA の優位度：現状と母子感染
4. HBV感染症の疫学推計
5. 海外におけるHBV universal vaccination の現状調査：効果と課題
6. 全体のまとめと次年度研究計画

HBV母子感染 網羅的全国調査の実施

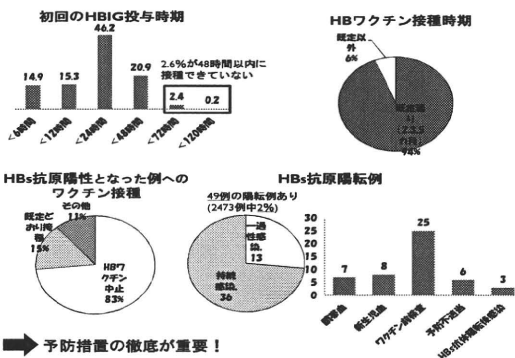
対象：全国の小児科病棟を有する小児科診療施設 2625施設
 内容：平成21年1月～12月における小児B型肝炎の診療の内容（予防処置を含む）

結果：アンケートの回収1481施設（回収率=58%）

地域別回収率：中国・四国 90% 北海道 80% 東北 75% 九州 65%

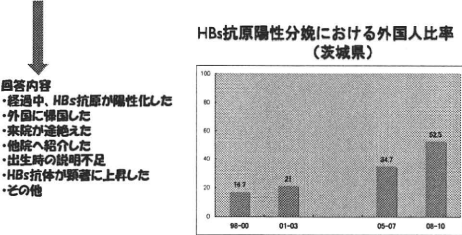


HBV母子感染予防処置実施 報告=2473例
 推計=4263例（2473例+0.58）
 予防処置実施推計症例4263例÷H21年出生数（106万人）= 0.4%



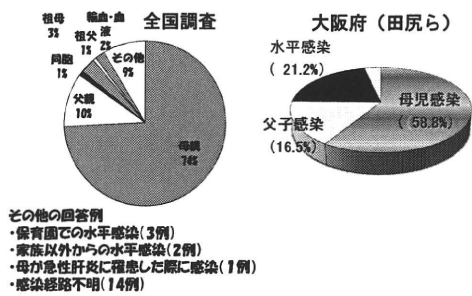
HBV母子感染予防 不完全実施例の内訳

- ・初回HBIG投与遅延例：9例/2473例
- ・初回HBIG投与漏れ症例：13例/2473例
- ・HB7ワクチン既定外接種例：98例/2473例



2)小児 HBV キャリアの感染経路に関する検討
 ・大阪地区におけるHBV キャリア小児について感染経路を後方視的に調査した。結果は、母子感染が58.8%を占めた。その他、父子感染16.5%、輸血3.5%、その他の水平感染18例などが主であった。これらの結果は(1)の全国調査と一致していた。一方、HBV 母子感染予防措置の不完全施行や未施行例が15.7%認められたのは大きな問題と考えられた(以下の図参照)。

HBV水平感染の現状と感染経路



母親以外の同居者、その他からの感染が25%以上ある

3)HBs抗原早期陽転児に対するHB ワクチン接種の有効性

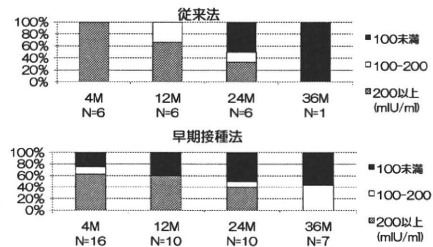
生後1ヶ月時にHBs抗原陽性が確認された小児にHBIGとHB ワクチン接種を2、3、5ヶ月に実施した。その結果、10例中3例でe抗原が消失し、e抗体陽性となった。予防処置を実施しなかった群では、e抗原陽性が持続した。(これらは、研究の趣旨について、両親に説明し、承諾を得た後実施した。)

4)HB ワクチン早期接種法の検討

HB ワクチンの早期接種方式の有効性と安全性を評価することを目的とした。方法は、母体HBs抗原陽性の児を対象として、HBIGを1回のみ速やかに接種し、以後HB ワクチンを生後6日以内、1ヶ月時、3ヶ月時の計3回皮下接種した。その後、追跡調査を実施し52例(68.4%)で36ヶ月が経過し、評価可能となった。36ヶ月の時点でも抗体価は良好に維持されており、従来法と同等の有効性があると考えられた(以下の図参照)。

HBVワクチン接種方法 早期接種法と従来法との比較

検査法 (mIU/ml)	早期接種法	従来法	有意確率 (両群)
1ヶ月	CLIA 134.2 (N=17)	ND	-
接種後1ヶ月	CLIA 272.5 (N=16)	438.0 (N=6)	0.034
12ヶ月	CLIA 274.6 (N=10)	284.0 (N=6)	0.928
24ヶ月	CLIA 148.0 (N=10)	171.65 (N=6)	0.77
36ヶ月	CLIA 83.5 (N=7)	48.8(N=1)	-

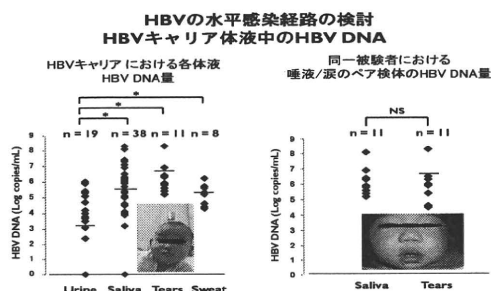


5)HBV キャリアにおける体液中のHBVDNA量と感

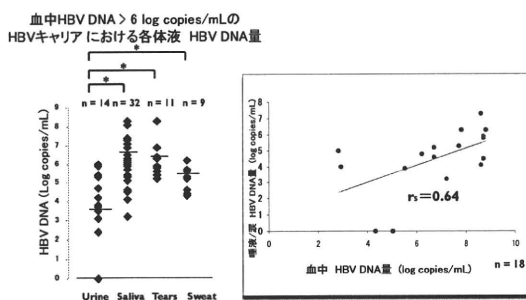
染性の解析

HBV キャリアの体液(尿、唾液、涙、汗)について血液中の HBVDNA 量との比較を行った。各検体の PCR 陽性率は尿 74%、涙 100%、汗 100%、唾液 92%と非常に高率であった。特に、血液 HBVDNA 量が 6 log copy/ml 以上の群の各検体中 DNA 量は尿 3.7、唾液 6.0、涙 6.2、汗 5.2 log copy/ml であり、特に涙、唾液、汗で高濃度であった(以下の図参照)。このうち、涙を2匹のキメラマウスに静脈内投与したところ、2 匹とも感染が成立し、感染性を有することが確認された。しかし、経口投与では感染は確認されていない。

これらから、水平感染の予防のためには血液のみならず涙・汗・唾液などについて感染予防策が重要となる。



唾液・涙・汗中のウイルスは血中ウイルス量に比例する



6)ベトナムにおけるB型肝炎ウイルス

ベトナム中南部のニャチャン市 HBV 疫学調査をベースコホート研究として実施した。2083 名の妊婦 (HBs 抗原陽性率 12.5%、そのうち HBe 抗原陽性 42%、HBs抗体陽性率 46%)について HBV ユニ

バーサルワクチンを生後 0、1、6 ヶ月の 3 回接種が予定されている。今後、定期的にフォローアップワクチンの効果などについて検討していく予定である。

7)ユニバーサルワクチンを導入した場合の B 型慢性肝疾患予防効果推定モデルの開発

B 型肝炎ウイルス(HBV)の universal vaccination を日本に導入することで、現行のハイリスク ストラテジーに比べて、将来どれだけの B 型慢性肝炎・肝硬変および肝細胞癌の発生(死亡)を多く抑えられるかを推定するためのマルコフモデルの開発を目的とした。日本人の出生から死亡までのプロセスを、HBV 感染の自然史の観点から、①起点として HBs 抗原陽性の妊婦から生まれるか否かの 2 階層、②終点として B 型劇症肝炎で死亡、B 型慢性肝疾患(肝細胞癌を含む)で死亡、その他の原因で死亡の 3 階層、③その間の過程として、母子感染に寄る HBV キャリア、未感染状態、既感染(HBs 抗体獲得)状態、水平感染後 1 年間、水平感染による HBV キャリア、B 型慢性肝炎・肝硬変、B 型肝炎細胞癌、の 7 つを設定した。また、各群間の推移確率についての考え方を整理した。これにより、上記目的に合うモデルを樹立した。

今後、このモデルを用いて解析を行う予定である。

8)HBs抗体保有者におけるHBV感染

輸血用血液に対するスクリーニング核酸増幅検査(NAT)で検出された HBV-DNA 陽性例のうち、HBc 抗体陰性の初感染と考えられる献血者中に 15 例の低力価 HBs 抗体保有者が確認された。15 例中 6 例で追跡調査が可能であったが、1 例は 33 日後に HBV-DNA 量の著しい増加が認められた。他の 5 例は HBV-DNA 検出日以降 10~20 日程度の低濃度ウイルス血症が認められたが、HBc 抗体の出現時期に DNA は陰性化した。経過中に HBV-DNA 量・ALT とともに上昇は認められなかった。5 例中 4 例からは HB ワクチン接種歴が確認されており、ワクチン接種による B 型肝炎発症予防効果が確認された。また外国型 HBV である genotype A や Ba に対しても同様の効果が認められた。

9)B 型肝炎簿時感染予防における外国人のリスクについて

関東において最近 13 年間の HBs 抗原陽性分娩を調査したところ、HBs 抗原陽性分娩の数は減少がみられず、その背景に HBs 抗原陽性外国人の分娩の増加があることが判明した。

外国人のインパクトはこれまでほとんど指摘されていないが、今後のユニバーサル接種を含む B 型肝炎対策の策定に重要な知見と思われた。

10)HBV の分子疫学、感染動向調査

我が国における HBV の現状とユニバーサルワクチンが高い接種率で実施されている欧米、韓国、中国、台湾との比較を実施した。デンマークのような HBV キャリア率が低い国においては HB ワクチンは接種対象を絞ることが妥当であると結論される場合もあった。各国固有の感染状況や事情があるため、HB ワクチンを担当する行政および研究者が科学的データに基づき接種方針を検討する必要がある。我が国においては母児感染予防対策を確実に実施し、その効果を解析することと、将来の UV 導入の効果を検討することが重要である。

D・E 考案とまとめ

上記のように HBV 母子感染について多面的な研究を実施し、多くの重要な結果が得られた。特に母子感染全国調査および水平感染全国調査・大阪地区調査において、全国で推定 4263 例に予防処置が実施されているが、多くの不完全実施例が存在することが明らかになった。今後の大きな課題であると考えられる。また、2.2%がキャリア化しており、これをいかに低率に抑えるかが重要となる。一方キャリアとなった児の感染経路の推定からは、母子感染のみならず、父子感染・その他の家族内感染・施設内感染などが高い頻度で認められた。このため家族にキャリアがいる場合、母親がキャリアでなくても HB ワクチンの実施は必要と考えられた。感染経路を考えると、キャリア児の涙・汗・唾液には高い量の HBVDNA が認められ、少なくとも涙には感染性が確認された。今後詳細を検討する必要がある。HB ワクチンの早期接種法は確実な HBV

母子感染予防対策の実施および universal vaccination の実施スケジュール上も重要である。今回の研究で早期接種法による抗体価の持続は良好であることが確認された。また HB ワクチンの長期的な感染予防効果から、ワクチン接種が将来感染を受けたときキャリア化を防ぐ効果があることが確認された。重要な点として、universal vaccination に対する B 型慢性肝疾患予防効果推定モデルが確立された。来年度はこのモデルに基づき、推計が可能となる。

F 研究発表

1. 論文発表

- 1)Komatsu H, Sugawara H, Inui A, Nagamine K, Hiejima E, Sogo T, Fujisawa T. Does the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan? *J Infect Chemother.* 2010 Aug 18.Epub ahead of print
- 2)Komatsu H, Sogo T, Hiejima E, Tateno A, Klenerman P, Fujisawa T. Cellular immunity in children with successful immunoprophylactic treatment for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Infect Dis.* 2010 Apr. 28; 10:103
- 3) 小松陽樹、乾あやの、十河 剛、藤澤知雄. 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討. *肝臓.* 51: 92-94, 2010
- 4)藤澤知雄. 新時代のワクチン戦略について考える. *B 型肝炎. 臨床検査. 増刊号.* 54: 1376-1382
- 5) 乾あやの、小松陽樹、村山晶俊、十河 剛、藤澤知雄. 水平感染による小児 B 型肝炎とその対策. *小児科.* 51: 1829-1833, 2010
- 6) 小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. B 型肝炎ワクチン. *小児内科.* 42: 2010-12, 2010
- 7) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers.

- Cancer Causes Control (Epub ahead of print) 22 (3) Epub 2011
- 8) Nakata A, Tajiri H, Etani Y, Kimura S, Takano T. A Five-Year-Old Boy with Marked Hypergastrinemia Associated with *H. pylori* Infection. *Case Rep Gastroenterol* 18;4(3) 381-385 2010
- 9) Takano T, Tajiri H, Kashiwagi Y, Kimura S, Kawashima H. Cytokine and chemokine response in children with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(1) 117-20 2011
- 10) 井上 淳、上野義之、福島耕治、近藤泰輝、嘉数英二、小原範之、木村 修、涌井祐太、下瀬川徹、内田茂治. 輸血の6ヵ月後に発症したB型急性肝炎の1例. *日本内科学会雑誌*, 99: 1910-1912, 2010.
- 11) Y. Bouike, S. Imoto, O. Mabuchi, A. Kokubunji, S. Kai, M. Okada, R. Taniguchi, S. Momose, S. Uchida, H. Nishio. Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan. *Transfusion Medicine* in press.
- 12) Imamura T, Sato M, Hashimoto K, Ishii T, Goto A, Go H, Kawarada T, Kawasaki Y, Momoi N, Ujiie N, Fujimori K, Hosoya M. Glucocorticoid receptor expression and cortisol level in cord blood of term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* in press
- 13) Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 17(10):742-748, 2010.
- 14) Tanaka H, Tsukuma H, Oshima A. Long-Term Prospective Study of 6104 Survivors of Arsenic Poisoning During Infancy Due to Contaminated Milk Powder in 1955. *J Epidemiol.* 20(6):439-445, 2010.
- 15) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, Takano T. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control.* (in press), 2011.
- 16) Funahashi Y, Iwata S, Ito Y, Kojima, Yoshikawa T, Hattori R, Gotoh M, Nishiyama Y, Kimura H. Multiplex Real-time PCR Assay for Quantifying BK Polyomavirus, JC Polyomavirus, and Adenovirus DNA Simultaneously. *J Clin Microbiol* 48: 825-30, 2010
- 17) Nagamori T, Koyano S, Inoue N, Yamada H, Oshima M, Minematsu T, Fujieda K. Single cytomegalovirus strain associated with fetal loss and then congenital infection of a subsequent child born to the same mother. *J Clin Virol* 49 134-136 2010
- 18) Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, et al. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol Int* 2010; 4: 594-600.
- 19) Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S, Abe H, Saneto H, Chayama K, et al. Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adeфовir combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3205-3211.
- 20) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010; 52: 791-799.
- 21) Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, Tanaka S, Matsushita M, Mitsui F, Chayama K, et al. HBx protein is indispensable for development of viraemia in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol* 2010; 91: 1854-1864.
- 22) Kurosaki M, Izumi N et al. Hepatic steatosis in

chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy. *Hepatol Res* 2010;40:870-7.

23) Yokosuka O, Kurosaki M, Izumi N, et al. Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* 2010 in press.

24) Karino Y, Izumi N, et al. Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2010;4:414-22.

7) 第13回茨城小児感染症研究会(2010年11月15日) つくば国際会議場にて「筑波大学関連施設のB型肝炎ワクチンにまつわる疫学」和田 宏来、工藤 豊一郎、小嶋 真奈、石踊 巧、長谷川 誠、藤木 豊、牧 たか子、須磨崎 亮。

G 特許取得・実用新案登録など

なし

2. 学会発表

1) 藤井洋輔ら HBV 母子感染全国アンケート調査結果 第42回日本小児感染症学会 平成22年11月 仙台

2) 森内浩幸. ベトナム中南部出生コホートにおけるワクチン予防可能母子感染(B型肝炎ウイルス、風疹)の実態調査(中間報告). 第14回日本ワクチン学会学術集会 2010年12月11-12日 東京.

3) 1. 平 力造、大塚裕司、鈴木光、百瀬俊也、内田茂治、日野学. スクリーニングNATのプール数の縮小効果について. 第58回日本輸血細胞治療学会総会 ワークショップ

4) 小川正則、伊藤 明、菅原嘉都恵、稲葉頌一、百瀬俊也、内田茂治、吉田和彦. HBV-DNA陽性血液受血者の追跡. 第58回日本輸血細胞治療学会総会

5) 長谷川隆、山岸尚仁、古居保美、星友二、鈴木光、内田茂治、佐竹正博、田所憲治. HBV-NAT陽性血液の解析における高感度検出法の導入. 第34回日本血液事業学会総会

6) 木村 宏. 先天性・周産期感染症(TORCH)の実態に関する全国アンケート調査. 第42回日本小児感染症学会総会. 仙台. 2010.11

II 分担研究報告

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）
分担研究報告書

B型肝炎母子感染全国実態調査アンケート

研究分担者 森島恒雄（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・小児医科学）

研究協力者 藤井洋輔（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・小児医科学）

研究要旨

我が国においてはB型肝炎ウイルス（HBV）の母子感染予防としてHBIGとHBワクチンによる母子感染防止事業が実施されてきた。しかし、近年「見逃し症例」の報告が増え、問題となっている。この予防システムで、将来予測される我が国のB型肝炎ウイルス蔓延の現状に対応できるか否かについて、早急の検討が必要になってきている。B型肝炎母子感染・父子感染・および小児期のB型肝炎実態アンケート調査を実施した。現在、全国2625の小児入院病床を有する施設に以下のアンケートを送付し、58%の施設から回答を得られた。以下にその結果の概要を示す。

1. アンケートの回収率は58%であり、非常に良好な回収率となった。その中でも、中国・四国(90%)、北海道(80%)、東北(75%)と高い地域と、関東・中部、関西(45~55%)と低い地域があったが、回答の内容に差は認められなかった。
2. 平成21年のHBV母子感染予防処置の実施例は2473例であり、58%の回収率から計算すると、推定4263例の予防処置が行われたと推定される。平成21年の出生数は106万人であり、出産可能年齢のHBVキャリア率は0.4%と考えられた。
3. 初回のHBIGの投与は主に小児科医が行っていた(71%)。その中で、既定の48時間以内に接種できていない症例が全体の2.6%認められた。HBIG投与前に臍帯血を用いてHBs抗原の検査をしている施設が未だに多く、HBIG投与が行われない可能性があり問題がある。その他、生後1ヶ月の時点でのHBs抗原の検査の必要性についても今後討議が必要であろう。
4. 初回HBIGを投与していない症例が14例、48時間以内のHBIG投与ができなかった症例が8例、その後のHBワクチン既定外接種が145例(いずれも2073例中)と、非常に多く、今後予防処置の徹底が重要と思われた。
5. 2073例中44例のHBs抗原陽転例が確認された(2.2%)。
6. 2009年のB型肝炎診療(小児科)において、2例の劇症肝炎・3例の肝細胞癌のほか、慢性肝炎86例、無症候性キャリア166例が確認された。

以上から精度の高いアンケート調査をもとに解析が進んだ。この中で①不適切な検体を用いた検査、②HBIG・HBワクチンの不適切な実施および③小児期の劇症肝炎、肝細胞癌、慢性肝炎など、HBVの感染により多くの肝障害が生じている実態が明らかになった。

A. 研究目的

我が国においては B 型肝炎ウイルス (HBV) の母子感染予防として HBIG と HB ワクチンによる母子感染防止事業が実施されてきた。しかし、近年「見逃し症例」の報告が増え、問題となっている。また、欧米から水平感染を起こしやすい genotype A が我が国に侵入し、性感染症などとして成人の間で拡大の傾向がある。WHO は universal vaccination を強く推奨しており、この予防システムで、将来予測される我が国の B 型肝炎ウイルス蔓延の現状に対応できるか否かについて、早急の検討が必要になってきている。今回詳細な全国アンケート調査を計画した。

B. 研究方法

1) ①現在全国の 2625 病院 (小児科を標榜する病床を有する病院 ; HBV 母子感染および父子感染を含む水平感染の児の多くが受診すると思われる) に以下のアンケートを発送した。

2) 倫理面での配慮

母子感染などの調査については対象者のプライバシーへの配慮を十分に行いつつ研究を進めた。疫学調査については岡山大学医学部倫理委員会にアンケートを含む研究内容を申請し承認を得た。

C. 研究結果 (アンケートの内容)

以下の内容のアンケートを実施した。

設問 A. 貴施設において過去に B 型肝炎母子感染予防処置を行いましたか : (行った、行わなかった、不明)

「行った」の施設は以下の設問にご回答をお願いします。

「行わなかった、あるいは 不明」の場合は 設問 B へ。

1. 予防対象児について、初回の HBIG 投与について、ご回答をお願いします。(複数回答可)

1)HBIG 投与は小児科医が行う

2)HBIG 投与は産科医が行う

3)その他(決まっていない、看護師、助産婦、その他())

2. 初回の HBIG 投与時期について、ご回答お願いします。(複数回答可)

1)生後 6 時間以内

2)生後 12 時間以内

3)生後 24 時間以内

4)生後 48 時間以内

5)生後 72 時間 (生後 3 日) 以内

6)生後 5 日以内

7)その他 (その他の場合はなぜですか)

3. 初回の HBIG 投与前に出生児の HBs 抗原の有無を検査しますか。(複数回答可)

1)検査しない

2)検査する

3)検査するが、いつもではない

4)その他 ()

4. 上記 3 で「検査する」と答えた方のみの設問です。それ以外の方は 5.へ。

1)臍帯血検査をする

2)出生児から採血する

3)その他 ()

5. 上記 3 で「検査する」と答えた方のみの設問です。検査する理由をおしえてください。

1)手引きに書いてあったから

2)HBs 抗原陽性の場合、HBIG を投与すると有害事象が出現する可能性があるから

3)その他()

6. HBIG を投与した対象児について、HBs 抗原検査はいつ行いますか。(複数回答可) 1)退院前までに行う

2)月齢 1 にする

3)初回の HB ワクチン接種 1 か月後

4)HB ワクチン 3 回接種した約 1 か月後

5)その他()

7. 貴施設での HB ワクチン接種時期はいつですか。

1)月齢 2, 3, 5

2)それ以外は以下に○をつけてください

日齢 7、月齢 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

8. 貴施設では HB ワクチン接種はどなたが行いますか。(複数回答可)

- 1) 産科医
- 2) 小児科医
- 3) 内科医
- 4) 決まっていない
- 5) その他()

9. HBs 抗原が陽性と判明した場合の HB ワクチン接種について、ご回答をお願いします。(複数回答可)

- 1) HB ワクチン接種をやめる
- 2) HBs 抗原が陽性でも既定の接種を行う
- 3) その他 ()

設問 B. 貴院にて 2009 年(1~12 月)の B 型肝炎母子感染防止に関して伺います。

1. 貴施設で 2009 年(1~12 月)に B 型肝炎母子感染予防処置を行った例 _____ 名

この期間に「予防処置例がない」場合は 設問 C へ。

2. このうち、母親の HBV 感染状況に関してわかる範囲で、ご回答をお願いします。

- 1) HBe 抗原陽性の母親数 _____ 名
- 2) HBe 抗体陽性の母親数 _____ 名
- 3) HBe 抗原・抗体が不明の母親数 _____ 名
- 4) その他 ()

3. これら、対象となった予防処置例について、以下の項目の有無および例数をご記入ください。(複数回答可)

1) 初回の HBIG を投与していない例がありましたか：(ある、 ない、 不明)

「ある」の場合のみ、ご回答をお願いします。

何例ですか? _____ 名

HBIG を投与しなかった理由 _____)

2) 初回の HBIG 投与が出生後 48 時間以後になった例：(ある、 ない、 不明)

「ある」の場合のみ、ご回答をお願いします。

何例ですか _____ 名

その理由は (_____)

3) HB ワクチンを既定の 3 回を接種しなかった例：

(ある、 ない、 不明)

「ある」の場合のみ、ご回答をお願いします。

何例ですか _____ 名 その理由は (_____)

4. 予防処置対象例のなかで HBs 抗原が陽転した例ありますか：(ある、 ない、 わからない)

「ある」の場合のみ、ご回答をお願いします。

1) 一過性感染 (HBs 抗原が消失し、HBs 抗体が陽転した例) _____ 名

2) 持続感染 (6 か月以上にわたり HBs 抗原陽性例) _____ 名

5. 上記の HBs 抗原陽転例について伺います。一般的に予防不成功例には胎内感染例、HB ワクチンを接種しても十分な HBs 抗体が得られない例、予防処置が種々の理由で不完全になった例、HBs 抗体に中和されない HBV に変異があった例などがあります。これらを正確に区別するのは容易ではありませんが、先生の施設で HBV 母子感染予防が失敗した例に関して、ぜひご回答をお願いします。(複数回答可)

1) 出生時の臍帯血検査で HBs 抗原陽性が判明した例 あり _____ 名、 なし

2) 出生時の児本人の検査で HBs 抗原陽性が判明した例 あり _____ 名、 なし

3) HB ワクチン接種前に HBs 抗原陽性が判明した例 あり _____ 名、 なし

4) HBIG、HB ワクチンの投与が不相当であった例 あり _____ 名、 なし

4) HBs 抗体陽転しても HBs 抗原が陽性になった例 あり _____ 名、 なし

5) その他の理由 (_____)

設問 C. 貴施設において 2009 年 (1 月~12 月) に小児期における B 型肝炎の診療をされましたか： (あり、 なし、 不明)

「あり」の施設は以下の設問にご回答をお願いします。

「なし、不明」の場合はそのまま設問 D へ。

1. B 型肝炎に罹患した小児の診断名と人数をお

しえてください。(複数回答可)

急性肝炎 _____ 名
 劇症肝炎 _____ 名
 慢性肝炎 _____ 名
 肝細胞がん _____ 名
 無症候性キャリア(トランスアミナーゼ正常) _____ 名

2. 上記の B 型肝炎に関して推定感染経路はどれですか? :

母親 _____ 名、父親 _____ 名 同胞 _____ 名
 祖母 _____ 名 祖父 _____ 名 輸血・血液 _____ 名
 その他 _____ 名 (感染経路: _____)

感染経路推定の根拠: _____

該当なし。

(アンケート結果)

1. 回収率

調査表を送付した 2625 施設のうち、廃院などの連絡の連絡があった 72 施設を除く 2552 施設を調査対象とした。回答は 1481 施設から得られ、回収率は 58.0%であった。回収率は地方によって 40.6~87.0%の開きがあった。

網羅的HBV母子感染全国調査結果

1. HBV母子感染 網羅的全国調査の実施

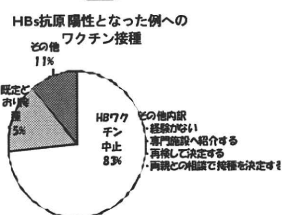
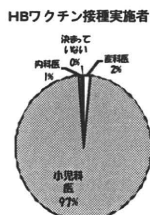
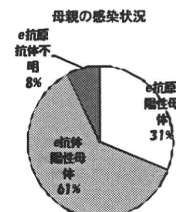
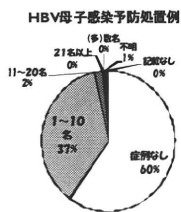
対象: 全国の小児科病床を有する小児科診療施設 2625施設
 内容: 平成21年1月-12月における小児B型肝炎の診療の内容(予防処置を含む)

結果: アンケートの回収1481施設 (回収率=58%)

地域別回収率: 中国・四国 90% 北海道 80% 東北 75% 九州 65%

↑ ↓ 回答内容に差は認めず
 関東・中部・関西 45-55%

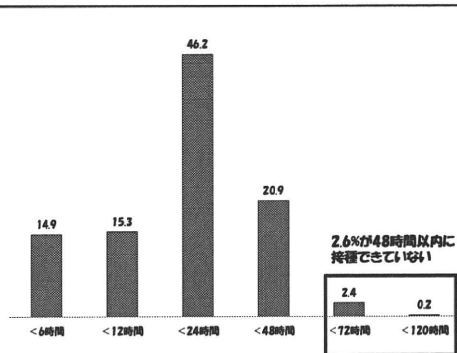
HBV母子感染予防処置実施 報告=2473例
 推計=4263例 (2473例÷0.58)
 予防措置実施推計症例4263例÷H21年出生数(106万人) = 0.4%



2. 予防処置

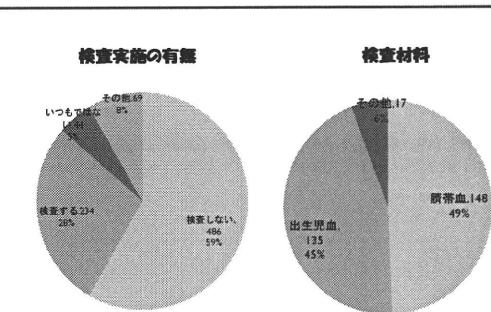
回答施設中、過去に HBV 母子感染予防を施行したことがある施設は 841 施設で全体の 57%であった。初回 HBIG 接種者は、小児科医が 71%、産婦人科が 29%であり、その他、看護師、助産婦が行っている施設も少数あった。初回 HBIG 投与時期は 76.4%の施設で生後 12 時間以内の接種を心がけていたが、2.6%の施設では生後 48 時間以内の接種ができていない症例があった。

初回のHBIG投与時期



初回 HBIG 投与前の出生児への HBs 抗原検査は 37%の施設で行われており、そのうちの 52%で児の臍帯血で検査がなされていた。

HBIG投与前のHBs抗原検査



出生時すぐに、いまだ臍帯血を用いてHBs抗原検査をしている病院がある。

初回 HBIG 投与前の HBs 抗原検査の理由は、57%が手引きに従って検査をすると回答しており、他に有害事象懸念のためが 17%、ルーチンでの検査となっているなどの回答が見ら

れた。HBIG 投与後の HBs 抗原検査は、月齢 1 の実施は 59%であり、その他出生後退院前、初回 HB ワクチン後、3 回目 HB ワクチン接種 1 ヶ月後などもそれぞれ 3%,8%,30%であった。HB ワクチン接種のスケジュールは、2,3,5 ヶ月が 94.1%であった。HB ワクチン接種者は、97%が小児科医で、一部産科医、内科医が、2%,1%と見られた。予防処置中に HBs 抗原陽性と判明した例には、83%が HB ワクチンを中止していたが、15%で既定通りの接種を続けるとしていた。

3. 2009 年の予防処置例

2009 年 1 月~12 月に B 型肝炎母子感染予防処置を行った施設は 537 施設であり、計 2473 例の予防処置が実施されていた。母体の感染状況は、HBe 抗原陽性母体が 31%、HBe 抗体陽性母体が 61%、HBe 抗原抗体が不明な母体が 8%であった。これらの予防処置実施例の中で、HBIG 投与漏れ症例が 13 例、HBIG 投与遅延例が 9 例、HB ワクチン不全例が 98 例であった。予防処置対象例の中で HBs 抗原が陽転した例が 49 例あり、うち 13 例が一過性感染で、36 例が持続感染に移行していた。出生時の臍帯血検査で判明したものが 7 例、出生時の新生児血で判明したものが 8 例、ワクチン接種前に判明したものが 25 例、予防処置が不適切であったもの 6 例、HBs 抗体が陽転したにもかかわらず HBs 抗原が陽性になった例が 3 例であった。

4. 2009 年の HBV 肝炎の診療実態

2009 年 1 月~12 月に小児の B 型肝炎の診療をした施設は 136 施設あり、計 317 例の HBV 肝炎の診療がなされていた。そのうち、急性肝炎が 17 例、劇症肝炎が 2 例、慢性肝炎が 91 例、肝細胞癌が 3 例、無症候性キャリアが 204 例であった。

D/E 考案とまとめ

今回の調査から

①本研究により B 型肝炎の母子感染および水平感染の現状が明らかとなった。特に現行の B 型肝炎ワクチンによる感染防止対策の現状を知ることができた。②父子感染などの家族間感染や施設内感染がかなり起きている現状が明らかになった。③2009 年の B 型肝炎診療(小児科)において、2 例の劇症肝炎・3 例の肝細胞癌のほか、慢性肝炎 86 例、無症候性キャリア 166 例が確認された。今後、現状の詳細な把握に基づく疫学統計解析から、我が国の将来の B 型肝炎の動向を予測することが可能と思われる。また、これらの結果に基づき universal vaccinaton の必要性の有無やその効果について検討すべき基礎的データを得ることが可能と思われた。

F 研究発表

学会発表

藤井 洋輔ら, B型肝炎ウイルス母子感染全国アンケート調査結果第42回日本小児感染症学会

平成22年11月仙台

G 特許取得・実用新案登録など

なし

B型肝炎のウイルス学的検討、HBVの分子疫学、感染動向調査

研究分担者 脇田隆宇 国立感染症研究所ウイルス第二部 部長

研究要旨：欧米や韓国・中国・台湾などにおいてはすでにB型肝炎ワクチンの universal vaccination が開始され95%以上の接種率が報告されている。諸外国におけるB型肝炎予防対策の効果、問題点などについて調査を進める。また我が国におけるB型感染の感染動向、将来の感染拡大の可能性、及びB型肝炎ワクチンのuniversal vaccination の効果などについて検討する。

A. 研究目的

我が国ではB型肝炎ウイルス（HBV）の母子感染予防としてHBIGとHBワクチンによる母子感染防止事業が実施されてきた。しかし、近年ではこの予防法からもれる「見逃し症例」が問題となっている。また、欧米から水平感染を起こしやすいgenotype Aが我が国に侵入しており、性感染症などとして拡大の傾向がある。そこで、諸外国におけるHBV対策の現状を調査する。また、我が国のHBV感染の現状を把握するとともに、HBVをウイルス学的に理解することを目的とする。

B. 研究方法

B型肝炎低頻度国におけるユニバーサルワクチネーション（UV）導入の状況を文献調査した。

HBVゲノム複製細胞において、低分子化合物によるウイルス粒子産生抑制を検討した。

（倫理面の配慮）

各種研究材料の取り扱い及び組換えDNA実験は、適切な申請を行い承認を受ける。また、本研究で

使用するヒト由来試料はすでに樹立された細胞株であり倫理面での問題はないと考えられるが、新たにヒト組織などを使用する必然性が生じた場合には、文部科学省等でまとめられた「ヒトゲノム、遺伝子解析研究に関する倫理指針」及び、平成13年3月29日付12文科振第266号文部科学省研究振興局長通知に則り、当該研究機関の医学研究倫理審査委員会に申請し、インフォームドコンセントに係る手続きを実施し、提供試料、個人情報を厳格に管理保存する。

C. 研究結果

デンマークにおいては我が国と同様にキャリア率は低い。急性B型肝炎、慢性B型肝炎、HBVキャリア率について疫学調査が実施された。その結果、過去10年間でB型肝炎は減少していることがわかった。また、B型肝炎による肝硬変、肝臓癌のリスクは限局的で、今後も変化無いと予想された。このため、HBワクチンの対象は感染ハイリスク群を対象とすることが有効と考えられた。そこで、セレクトティブワクチネ

ーションを強化のために、HBs 抗原陽性母より出生する新生児全員を対象として HBIG および ワクチン接種が実施された。また、全国の薬物常用者およびその家族、慢性肝炎患者およびウイルスキャリアの家族、同性愛者、キャリアのいる施設の子供およびその従事者、医療従事者などを対象に HB ワクチンの無料接種を実施した。

HBV ゲノム複製細胞の培養上清中の HBV ゲノムをリアルタイム PCR で測定することにより、ウイルス粒子の産生をモニターすることが可能となった。この実験系においてラミブジンはウイルス粒子産生を容量依存的に抑制した。さらに、LOPAC 低分子化合物ライブラリー (1267 化合物) によるスクリーニングを実施し、ウイルス粒子産生を抑制する 38 化合物を同定した。

D. 考察

デンマークのような HBV キャリア率が低い国においては HB ワクチンは接種対象を絞ることが妥当であると結論される場合もあった。各国固有の感染状況や事情があるため、HB ワクチンを担当する行政および研究者が科学的データに基づき接種方針を検討する必要がある。我が国においては母児感染予防対策を確実に実施し、その効果を解析することと、将来の UV 導入の効果を検討することが重要である。

E. 結論

諸外国における HB ワクチン導入状況を解析することは我が国における HB ワクチン政策を検討する上で重要である。また、HBV の基礎研究を実施した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

B型肝炎ウイルスキャリアにおける体液のHBV DNA量と 感染性の有無の検討

研究分担者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院 こどもセンター 肝・消化器部門長
研究協力者 小松 陽樹 同上 こどもセンター 副部長
研究協力者 乾 あやの 同上 こどもセンター 担当部長

研究要旨

B型肝炎ウイルスキャリアにおける体液の感染性について検討した。尿、唾液、涙、汗から高率にHBV DNAが検出された。キメラマウスを用いた感染実験によって涙の感染性が証明された。涙を含めたHBVキャリアの体液は血液同様の感染予防策が必要である。

A. 研究目的

HBVキャリアの尿、唾液、涙、汗が水平感染源となるか否かを検討する。

脈内（2匹）及び経口（1匹）投与し、涙の感染性の有無を検討した。

（倫理面への配慮）

研究の趣旨について患児の両親に説明し、書面にて承諾を得た。

B. 研究方法

対象は当科でフォロー中のHBVキャリア47名[年齢; 0-47歳(median 9), M/F = 26/21, Genotype; A 1名, B 6名, C 40名, 血中HBV DNA量; 2.9 - > 9.0 log copies/mL; 8名, > 6 log copies/mL; 39名]。方法は唾液と涙はFTA cardを用いて採取し、FTA cardからDNAを抽出した。尿は直接採取してDNAを抽出した。DNAを抽出したのち、real time PCR法を用いてHBV DNAの定量を行った。また、キメラマウスを用いてHBVキャリアの涙を静

C. 研究結果

HBVキャリア47名から尿、唾液、涙、汗、がそれぞれ19検体、38検体、11検体、9検体、得られた。各グループのPCR陽性率は、尿73.7% (14/19)、唾液92.1% (35/38)、涙100% (11/11)、汗100% (9/9)であった。血中HBV DNA量が6 log copies/mL以上の患者の各グループのHBV DNA量は、尿 3.7 ± 1.4 log copies/mL、唾液 6.0 ± 1.1 log copies/mL、涙 6.2 ± 0.7 log copies/mL、