

汗 $5.2 \pm 0.6$  log copies/mLであり、唾液と涙は同程度のウイルス量であったが、尿は他のグループと比較して有意に低値であった（図1）。2匹のキメラマウスにHBVキャリアの涙をHBV DNA量として $1.4 \times 10^6$  copies 静脈内投与して経時的に血中HBV DNAを測定した（図2）。血中HBV DNAは投与1週間後には2匹とも $10^5$  copies/mLレベルに上昇していた。その後もHBV DNA量は徐々に増加し、接種後7週では2匹とも $10^9$  copies/mLへ到達した。マウス1匹に対して静脈内投与と同じ量を経口投与したが、投与1か月後までは血中HBV DNAは検出されなかった。

#### D. 考察

HBVキャリアの尿、唾液、涙、汗から高率にHBV DNAが検出され、感受性は血液だけではなく体液を介して感染する可能性がある。HBVキャリアの体液では唾液と精子の感染性が証明されていたが、本研究のキメラマウスを用いた実験結果よりHBVキャリアの涙に含まれるHBVの感染性が確認された。

#### E. 結論

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。

#### 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

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

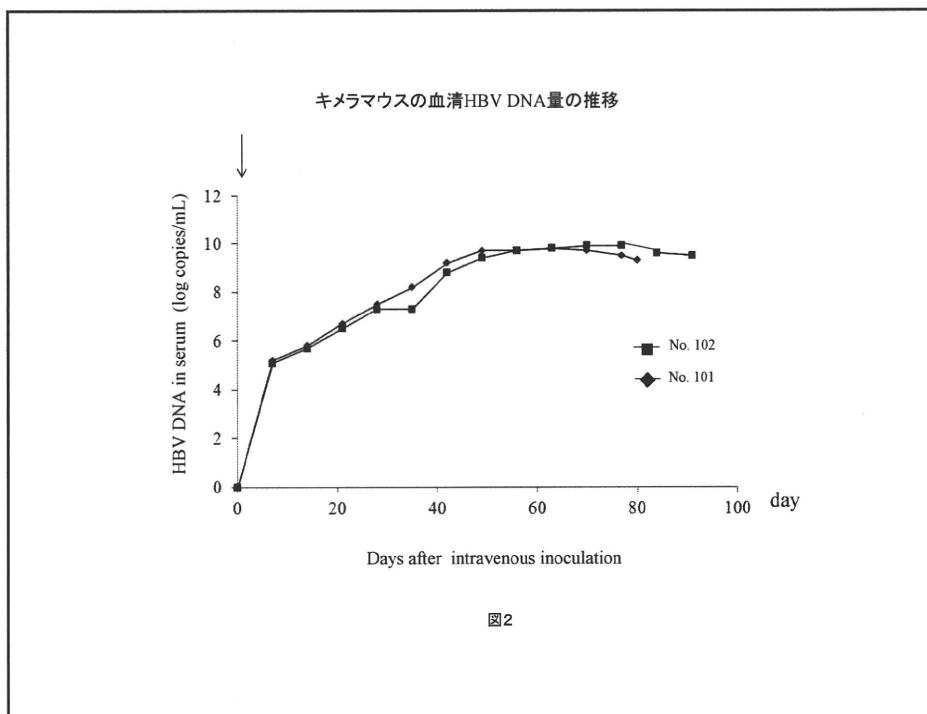
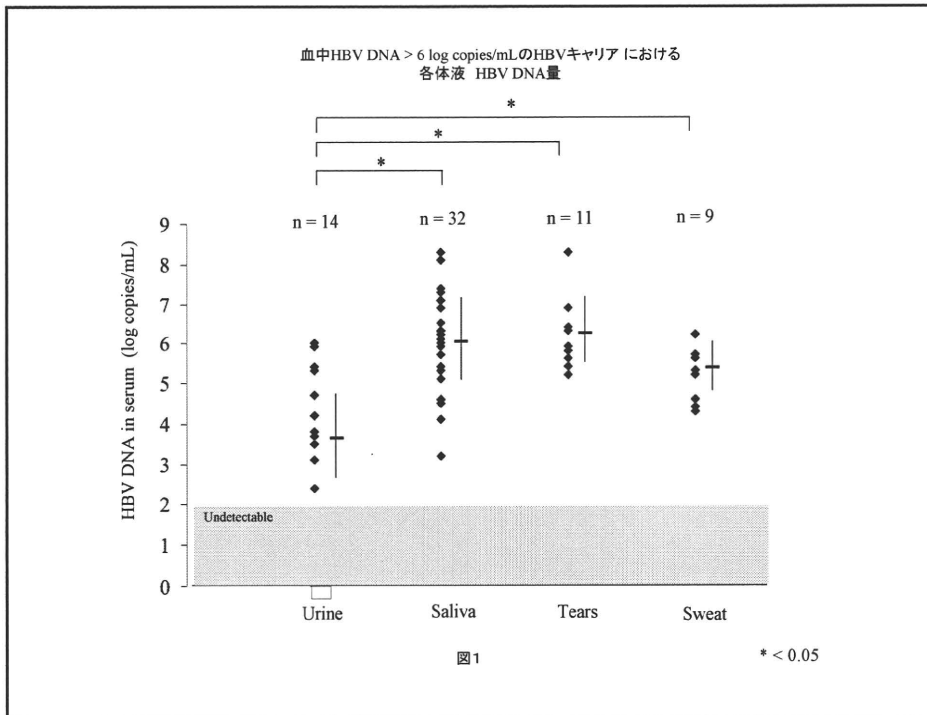
なし

##### 2. 実用新案登録

現時点ではなし。

##### 3. その他

なし。



## 「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」

研究分担者 田尻仁 (大阪府立急性期・総合医療センター 小児科)

研究協力者 恵谷ゆり (大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科)

清原由起 (大阪大学大学院医学系研究科 小児科)

### 研究要旨

我が国に B 型肝炎ウイルス(HBV)母子感染予防処置が導入された 1986 年以後も小児 B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア患者は発生している。これらの症例 85 例のうち母児感染予防処置を完遂されなかったためにキャリア化した症例が 8 例 (9.4%)、臍帯血による検査で HBV 胎内感染とされ、予防処置を受けられなかった症例が 3 例 (3.5%)、父子感染 14 例 (16.5%)、輸血 3 例 (3.5%)、水平感染 18 例 (21.2%) であった。これらの症例は確実な母子感染予防処置の施行と、乳児期早期からの HB ユニバーサルワクチンの導入によって HBV キャリアとなることを防ぐことが可能である。

### A. 研究目的

我が国では 1986 年から HB 母児感染予防処置が施行されているが、その後も小児 HBV キャリア患者は少数ながら発生している。これらの患者の感染経路・感染要因を解析し、現在の HBV 感染予防対策の問題点を明らかにする。

### B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科 (施設 1)、大阪大学医学部小児科 (施設 2)、および大阪府立急性期・総合医療センター小児科 (施設 3) に通院歴のある HBV キャリア小児について後方視的に検討した。

### C. 研究結果

1986年以降に出生したHBVキャリア小児85例が3施設で診療を受けていた。うち母児感染が50例(58.8%)と過半数を占めていたが、そのうち母児感染予防処置を完遂されなかったためにキャリア化した症例が8例(9.4%)、臍帯血による検査でHBV胎内感染とされ、予防処置を受けられなかった症例が3例(3.5%)あった。予防処置もれの原因として、里帰り出産に際して産婦人科あるいは小児科における情報連携ミスが3例あり、注意を要すると思われた。また、父子感染14例(16.5%)、輸血3例(3.5%)、水平感染18例(21.2%)不完全施行や未施行によるものが8例(15.7%)存在した。父子感染や水平感染の症例については、術前検査で偶然発見された症例が5例、感染症などの罹患時に肝障害から気付かれた症例が10例と偶然発見された症例がほぼ半数を占めた。HBワクチンの投与を受けていたものはいなかった。

### D. 考察

母児感染のうち約16%は予防処置の不完全施行や未施行が原因であるが、日本の風習である里帰り分娩のた

め母子感染予防処置に関する連携が途絶えることがあり、注意を要する。また父子感染・輸血を含めた水平感染症例については、偶然感染を指摘された症例が約半数を占めており、感染自体に気付かないまま経過している症例も多いことが推測された。

### E. 結論

HBV母児感染予防処置導入後も小児のHBVキャリアは発生している。母児感染予防処置の不完全施行や未施行を防ぐために、医療者の啓発を行うとともに、予防処置プロトコルを簡略な国際方式にすることによって完遂率が高まると思われる。また父子感染・輸血を含めた水平感染症例も4割を占めており、諸外国のように日本でも出生後早期にHBユニバーサルワクチンが導入されることが望まれる。

### F. 知的所有権の取得状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

## 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)

研究分担者 森内 浩幸（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・小児科）

### 研究要旨

ベトナムでは近年全新生児を対象とした B 型肝炎ウイルス(HBV)ワクチン接種（出生時、1 ヶ月、6 ヶ月）が開始されているが、HB 免疫グロブリンの投与は行われていない。今回ベトナム中南部にあるカンホア県ニャチャン市でバースコホート研究を行い、2083 名の妊婦について HBV 感染の血清疫学調査を行った。母体血で HBs 抗原陽性率は 12.5% で、そのうち 42% は HBe 抗原陽性だった。また HBs 抗体陽性率は検索しえた中で 46.3% で、HBV 感染者（HBs 抗原または HBs 抗体陽性者）は 57.5% に及んだ。今後これらの妊婦から生まれた子どもを 2 歳時に追跡調査を行い、HBV についても血清学的に解析する予定である。ベトナムにおける現行の予防対策を評価し、日本における予防対策立案の参考情報としたい。

### A. 研究目的

ワクチンによる感染予防戦略は、国によってその取り組みが大きく異なる。ベトナムは B 型肝炎ウイルス(HBV)の流行地であって、最近全新生児を対象としたワクチン接種が開始された。しかし費用の問題もあり、妊婦のスクリーニングや HB 免疫グロブリン (HBIG) の投与は行われていない。

我々はベトナム中南部にあるカンホア県ニャチャン市でバース・コホートを立ち上げる機会を得、母子感染を起こす種々の病原体の感染疫学調査を行っている。昨年度はパイロット研究として行った妊婦の HBV 感染の血清疫学調査の結果、HBs 抗原陽性者が 12% にのぼることを報告した。今回はバース・コホート本研究へのリクルートが終了した妊婦 2083 名についての HBV 血清疫学調査の結果を報告する。

### B. 研究方法

#### 1) 研究対象

2009 年 5 月～2010 年 4 月にカンホア県総合

病院分娩部で単胎出産した 2083 組の妊婦と新生児について、詳細な疫学的情報と周産期情報を収集するとともに、母体末梢血と臍帯血から血漿と単核細胞分画を取り分けて保存した。

#### 2) 血清学的検査

母体血血漿の一部は HBs 抗原および HBs 抗体検査 (CLIA) に供された (SRL 社に委託)。HBs 抗原陽性者では HBe 抗原検査 (CLIA) も実施した。

(倫理面での配慮)

本研究は長崎大学熱帯医学研究所の倫理委員会およびベトナム政府の承認を受け、研究参加者には文書によるインフォームドコンセントを得た上で実施した。

### C. 研究結果

母体血で HBs 抗原陽性は 2083 例中 260 例 (12.5%) だった。このうち HBe 抗原陽性が 42% (検索し得た 243 例中 102 例) だ

った。HBs 抗体は検索し得た 2023 例中 937 例 (46.3%) で陽性であった。従って、2083 例の妊婦のうち、HBs 抗原または HBs 抗体陽性者は 1197 名 (57.5%) に及んだ。

#### D. 考察

HBV キャリア (HBs 抗原陽性者) は全体の 12.5% で、これはこれまでにベトナムから報告されてきた数字とほぼ一致する。キャリアのうちの約 4 割が HBe 抗原陽性者で、これも HBe 抗体陽転化の時期を考慮して合致する結果である。

全く予防措置がなければ、HBe 抗原陽性母体からは 9 割以上の確率で、HBe 抗原陰性者からも 1~2 割の確率で母子感染が成立すると考えられている。ここに遺伝子組換え HBV ワクチンによる予防阻止対策を取ること、感染率を約 10 分の 1 に減らすことができ、HBIG も加えることによってさらに感染率を半減させられる。ベトナムでは最近 HBV ユニバーサルワクチン接種 (生後 0, 1, 6 ヶ月の三回) が開始された。HBIG は投与されていないが、このプログラムによって母子感染がどれくらい阻止できるか、阻止できない場合は何がリスク因子になっているのか (例えば、母体の HBV DNA 量やゲノタイプの違いなど) を明らかにすることは、ベトナムの予防対策の妥当性を評価する意味でも、日本における選択的ワクチン戦略の見直しの必要性の議論の上でも、有用であると思われる。

#### E. 結論

日本とは制度が異なるベトナムで、ワクチン予防疾患であり母子感染が児の恒久的健康被害に繋がる HBV の感染状況を捉えるべくバース・コホート研究を行っている。現状の把握は、ベトナムの母子健康向上の見地か

らのみならず、日本におけるワクチン政策を考える上でも参考となる情報が得られる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当無し。

##### 2. 学会発表

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.

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし。

## HBs 抗体保有者における HBV 感染

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所感染症解析部 部長

### 研究要旨

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 である遺伝子型 A や Ba に対しても同様の効果が認められた。

### A. 研究目的

1986 年から開始された公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の効果により、それ以降の出生児には HBV キャリアが激減した。しかしながら、近年欧米型の HBV が性感染症として国内で急速に拡大し、しかも感染者の約 10%が慢性化するといわれているため、Universal Vaccination などの新たな対策の必要性が議論されてきている。

輸血用血液に対するスクリーニング NAT で検出された HBV-DNA 陽性例から、HBs 抗体保有者における HBV 感染例が認められた。これらの例の追跡調査から HBV ワクチンの肝炎発症予防効果や外国型 HBV に対する効果を検証する。

### B. 研究方法

1999 年 7 月から 2010 年 12 月までに輸血用血液のスクリーニング NAT で検出さ

れた HBV-DNA 陽性例 1095 例のうち、HBc 抗体陰性で HBs 抗体陽性の 15 例を対象とした。HBs 抗原検査、HBc 抗体検査、HBs 抗体検査は EIA 法により行った。また HBc 抗体陽性検体は HI 法により力価の測定を行った。

HBV 遺伝子型は PCR direct sequence 法により塩基配列を決定し、分子系統樹解析により判定した。HBV サブタイプも同様に塩基配列から推定した。ウイルス濃度は TaqMan PCR 法で測定した。

### C. 研究結果

HBs 抗体保有者 HBV 感染例 15 例を別表に示す。15 例すべて HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性、HBV-DNA 陽性で初感染と考えられた。HBV 遺伝子型は C：7 例、A：6 例、Ba：2 例であり、国内における HBV キャリアの遺伝子型分布と比較すると、A の割合が非常に高く、アジア型の Ba も含

めて外国型 HBV が国内で蔓延している様子が窺える。

追跡調査は No.1、2、4、5、7 および 10 で可能であった。No.1 は 33 日後に HBs 抗原が陽転化しており HBV-DNA 量も著しく増加していて、一般的な HBV 急性感染の経過をたどるものと考えられた。しかし HBs 抗体価はほとんど変動しておらず、HBs 抗体検査の非特異陽性あるいはエスケープ変異株の感染が考えられた。No.2 は 9 日後も HBV-DNA 陽性であったが、41 日後には DNA が陰性化し、HBs 抗体価の上昇と HBc 抗体の陽転化（32 倍）が認められた。145 日後には HBs 抗体価はほぼ 0 日のレベルまで戻り、HBc 抗体価も 41 日後の 4 分の 1 に低下していた。この例では献血時の申込書に「予防のために HB ワクチン接種」の記載があった。No.4 はアジア型の遺伝子型 Ba の感染であった。16 日後には DNA が陰性化しており、HBs 抗体価の上昇と HBc 抗体の陽転化（128 倍）が認められた。71 日後には HBs 抗体価はほぼ 0 日のレベルまで戻り、HBc 抗体価も 16 日後の 8 分の 1 に低下していた。経過中に ALT の上昇は認められなかった。この例ではフォロー中の面談時に「20 年前に HB ワクチンを接種した」との記録があった。No.5 は欧米型の遺伝子型 A の感染であり、22 日後の 1 回のみフォローであったが、DNA 量の上昇がみられず HBs 抗体価もわずかに上昇していた。No.7 は 17 日まで DNA 陽性であったが、66 日後には DNA が陰性化し HBc 抗体の陽転化（64 倍）が認められた。この例でも面談時に「4～5 年前に HB ワクチン接種」の記録があった。No.10 も遺伝子型 A の感染である。12 日後まで DNA 陽性であったが、HBs 抗体は既にも上昇していた。48 日後に DNA は陰性化し HBc 抗体が陽転化（32 倍）した。この例は母子感染防止対策による抗体獲得例であった。追跡

調査ではないが、No.9 は 444 日後に再び献血された例である。遺伝子型 A の感染であり、444 日後は DNA 陰性、HBc 抗体陰性で HBs 抗体価が著しく上昇していた。

#### D. 考察

HBs 抗体保有者における HBV 初感染例 15 例を検出した。追跡調査は 6 例で可能であったが、33 日後に HBV-DNA の著しい増加を認めた No.1 を除き、HBV-DNA・ALT の上昇は認められなかった。No.1 は HBs 抗体価が感染後もほとんど変動しておらず、HBs 抗体検査の非特異陽性あるいはエスケープ変異株の感染が考えられたが、詳細は不明であり今後検討したい。他の 5 例では 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 抗体の出現とともに HBV-DNA は陰性化した。また、出現する HBc 抗体も短時間で力価の低下が認められた。No.9 も 444 日後には HBc 抗体は陰性であり、明確な HBV-DNA の上昇はなかったものと推定された。

HBs 抗体は No.2 や No.4 のように DNA が陰性化する次期に一過性に上昇する場合と、No.9 や No.10 のように著しく上昇する場合があります。著しく上昇した例は共に遺伝子型 A の感染であったが、例数が少ないため何ともいえない。

HBs 抗体は HBV の感染そのものをブロックできるのか、あるいは肝への感染はブロックできないが、肝炎の発症を抑えることはできるのか。追跡調査のデータから肝炎の発症を抑えることは確かであると考えられる。また、No.6 や No.15 のように 300～400mIU くらいの HBs 抗体では、肝への感染をブロックすることはできないと思える。HBs 抗体保有者が感染した場合、肝炎の発症もなく HBc 抗体も比較的短期間に陰性化するため、肝への感染の有無を鑑別するのは難しいのではないだろうか。肝へ



の感染は防げないのであれば、将来的に HBV 再活性化のリスクを有することになる。悪性リンパ腫に対するリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法での HBV 再活性化に関する臨床研究でも、HBc 抗体陰性・HBs 抗体陽性患者からの再活性化が確認されている。

WHO の勧告では HBs 抗体価が 10mIU 以下に低下した場合にワクチンの追加接種を行って、抗体価を高めることとなっている。われわれのデータでも数十 mIU (No.5 は 5.8mIU) あれば肝炎の発症を防げると考えられ、WHO の勧告の正当性が確認された。

## E. 結論

HBc 抗体陰性の HBV 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。少なくとも 300~400mIU くらいの HBs 抗体価では、肝への HBV 感染をブロックすることはできないと考えられた。しかし数十 mIU の HBs 抗体を保有していれば、HBV が感染しても肝炎の発症は抑えられることが確認できた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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 ヶ月後に発症した B 型急性肝炎の 1 例. 日本内科学会雑誌, 99 : 1910-1912, 2010.
2. 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.

## 2. 学会発表

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
2. 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
3. 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

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

HBs抗体保有者におけるHBV感染例

No.	Sex	Age	genotype	subtype	day	HBs抗原	HBs抗体	HBc抗体	抗体価	HBV-DNA	DNA量	ALT
1	F	23	C	adr	0	-	27.4	-		+	$1.7 \times 10^3$	14
					33	+	35.1	-		+	$3.9 \times 10^7$	22
2	F	22	C	adr	0	-	30.1	-		+	$3.9 \times 10^3$	8
					9	-	85.5	-		+	$9.6 \times 10^2$	n.t
					41	-	222.3	+	×32	-		n.t
					71	-	89.5	+	×16	-		n.t
					145	-	52.3	+	×8	-		n.t
3	F	25	C	adr,adw	0	-	11.6	-		+	$4.0 \times 10^2$	24
4	M	43	Ba	adw	0	-	34.9	-		+	$6.3 \times 10^3$	12
					16	-	574.6	+	×128	-		20
					30	-	381.5	+	×64	-		9
					71	-	38.7	+	×16	-		8
5	M	21	A	adw	0	-	5.8	-		+	$4.3 \times 10^3$	10
					22	-	38.0	-		+	$1.9 \times 10^3$	13
6	M	29	A	adw	0	-	427.3	-		+	<100	13
7	M	48	C	adr	0	-	127.2	-		+	$1.4 \times 10^2$	31
					11	-	135.3	-		+	<100	32
					17	-	114.3	-		+	$1.5 \times 10^2$	28
					66	-	108.0	+	×64	-		32
8	M	26	A	adw	0	-	15	-		+	$1.0 \times 10^2$	10
9	M	20	A	adw	0	-	30.5	-		+	$3.6 \times 10^2$	14
					444	-	34850*	-		-		13
10	M	20	A	adw	0	-	78.6	-		+	<100	16
					12	-	>1000	-		+	<100	16
					48	-	>1000	+	×32	-		19
					111	-	>1000	+	×8	-		16
11	M	45	C	adr	0	-	12.4	-		+	$3.8 \times 10^3$	59
12	M	69	C	adr	0	-	19.9	-		+	<100	24
13	M	58	C	adr	0	-	19.6	-		+	<100	16
14	M	46	Ba	adw	0	-	58.8	-		+	<100	46
15	M	36	A	adw	0	-	348.7	-		+	$8.8 \times 10^2$	25

\*CLEIA法による測定

## 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

研究協力者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院 こどもセンター 担当部長

研究協力者 小松 陽樹 同上 こどもセンター 副部長

研究分担者 藤澤 知雄 同上 こどもセンター肝・消化器部門長

#### 研究要旨

早期陽転群に対する HB ワクチン接種の長期効果を検討した。早期陽転群において、たとえ HBs 抗原が生後 1 か月で陽性であっても HB ワクチンを接種することにより早期に HBe 抗体陽性無症候性キャリアあるいは HBs 抗体陽性への seroconversion が期待され、HBV 母子感染予防処置例では生後 1 か月での HBs 抗原検査の必要はなく、プロトコール通り完遂すべきである。

#### A. 研究目的

HBV 母子垂直感染の感染時期は周生期であり、生後 1 か月にすでに HBs 抗原が陽性の児(早期陽転群)は胎内感染と判断され、わが国ではその後の予防処置は基本的には行わない。しかし、Universal vaccination を行っている国や地域では生後 1 か月での HBs 抗原検査は行わず、HB ワクチン接種を行っている。そこで、早期陽転群に対する HB ワクチン接種の安全性と長期効果を検討した。

#### B. 研究方法

対象は旧厚生省方式に従って、生後 48 時間以内に HBIG200 単位を投与後、生後 1 か月の検査で HBs 抗原陽性であったが、その

後の予防処置を完遂した群(A 群)10 例と予防処置を生後 1 か月で断念あるいは無処置の群(B 群)41 例である。両群間について B 型肝炎の予後を検討した。母親は全例 HBe 抗原陽性の HBV キャリアで、出生児の生年は全例 1986 年以降である。なお、旧厚生省方式は、生後 48 時間以内に HBIG 200 IU/ml を投与後、生後 2 か月に HBIG 200 IU/ml+リコンビナント HB ワクチン 5  $\mu$ g、生後 3 か月と 5 か月にリコンビナント HB ワクチン 5  $\mu$ g を投与した。

#### (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、承諾を得た。

## C. 研究結果

現在の年齢は、A群1.2-12歳(平均5歳)でB群2-19歳(平均8.7歳)であった。経過観察期間はA群1-12年(平均4.7年)でB群1-15歳(平均5.4年)であった。HBワクチンを完遂したA群において問題となる有害事象は経験しなかった。A群ではHBe抗原陽性無症候性キャリア(HBV DNA  $\geq 7$  LC/ml, ALT  $< 31$  IU/ml)が4例(40%)、慢性肝炎が3例(30%)、HBe抗体陽性無症候性キャリア(HBV DNA  $< 4$  LC/ml, ALT  $< 31$  IU/ml)が2例(20%)、HBs抗体陽性が1例(10%)であった。B群では、HBe抗原陽性無症候性キャリアが21例(51%)、慢性肝炎が11例(26%)、HBe抗体陽性無症候性キャリアが8例(20%)、肝癌が1例(2%)であった(図1)。そして、2歳以下でHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へ seroconversionし、HBe抗体陽性無症候性キャリアとなった(e-SC)のは、A群では3例(30%)にみられたのに対し、B群では1例もみられず(0%)、2歳以下でのe-SC率は有意にA群で高率であった( $p < 0.01$ )(図2)。

## D. 考察

早期陽転群において、たとえHBs抗原が生後1か月で陽性であってもHBワクチンを接種することは安全であり、早期にHBe抗体陽性無症候性キャリアあるいはHBs抗体陽性への seroconversion が期待される。

## E. 結論

HBV母子感染予防処置例では生後1か月でのHBs抗原検査の必要はなく、プロトコール通り完遂すべきである。

## 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

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

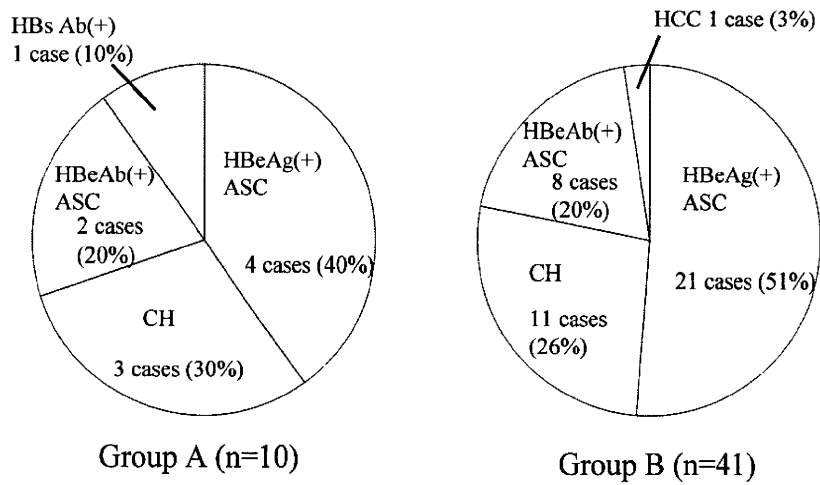
### 2. 実用新案登録

現時点ではなし。

### 3. その他

なし。

図1



ASC: asymptomatic carrier、無症候性キャリア CH: chronic hepatitis、慢性肝炎 HCC: 肝細胞癌

図2

	Group A	Group B	
e-SC $\leq$ 2 yrs.	3	0	p < 0.01
e-SC > 2 yrs. or not e-SC	7	41	
e-SC: seroconversion to anti-HBe Ag			

## 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

研究分担者 石井 勉 国立病院機構福島病院 小児科 部長  
研究協力者 今村 孝 福島県立医科大学 小児科 助教

### 研究要旨

B 型肝炎ウイルス母子感染予防における HB ワクチン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、「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」を開始した。本試験は、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、以後遺伝子組み換え HB ワクチンを生後 6 日以内、1 か月時、3 か月時の計 3 回皮下接種するものである。ワクチン接種終了後 1 か月、生後 4 か月、12 か月、24 か月、36 か月での HBs 抗体価の推移、HBs 抗原の陽転化および HB ワクチン追加投与の有無と回数を評価した。現在 76 症例が登録され、69 例でワクチンの接種を完了し、52 例（68.4%）で観察期間の 36 か月が経過した。接種後 1 か月である生後 4 か月より 12 か月では HBs 抗体価は良好に上昇し、以後は従来法と同様に低下するものの、36 か月時でも 105.4mIU/ml（CLIA 法）、63.9mIU/ml（EIA 法）と抗体価は維持されており、また周産期以降での感染例は認められず、本接種方式は垂直および水平感染予防法として従来法と同等な有効性があると考えられる。

### A. 研究目的

厚生省は B 型肝炎ウイルスキャリアの新規発生をなくし、これに基づく成人の慢性肝炎、肝硬変、肝癌を根絶しようとする目的で「B 型肝炎母子感染防止事業」を 1985 年から開始し、HBIG を出生時と生後 2 か月の 2 回筋注し、HB ワクチンを生後 2、3、5 か月に接種するプロトコールを採用した。この方式は極めて有効な効果を挙げ、母子感染による HBV キャリア率は 10 年後には 0.26% から 0.024% へと 10 分の 1 に低下した。以後同事業は 1995 年より健康保険給付

対象に移管され現在に至っている。

しかし、厚生労働科学研究の「ウイルス母子感染防止に関する研究班」や本研究班にて報告があるごとく近年になり従来の接種方式の問題点が指摘され、HBIG やワクチンの未投与および投与時期の間違いが原因での B 型肝炎ウイルス母子感染例が現在も報告されている。これらの報告では接種期間が生後 5 か月と長期にわたることも問題点の一つとして指摘されており、HBV 母子感染予防処置として有効かつ安全なワクチン早期接種方式の検討が必要である。

一方、国際的には HBV 母子感染防止のための HB ワクチン投与は新生児期に開始するのが一般であり、さらに全ての新生児に HB ワクチン接種 (universal vaccination) の場合にも、同様に初回ワクチン接種は出生時に行なわれている。

以上より本研究では、B 型肝炎ウイルス母子感染予防における HB ワクチン早期接種方式の有効性と安全性を評価する目的で臨床試験を開始した。

## B. 研究方法

試験実施計画書に則り全国 7 施設にて以下の方法にて試験を実施した。

### 【対象】

1. 選択基準 下記の (1)-(2) の条件を満たすもの

(1) HBs 抗原陽性母体より出生した児

(2) 本試験に参加することの同意が保護者 (代諾者) から得られている児

2. 除外基準 下記の (1)-(4) いずれかに該当するもの

(1) 敗血症、肺炎、その他重篤な急性感染症を合併している児 (注: 絨毛膜羊膜炎は含まない)

(2) 染色体異常が強く疑われる児および高度の奇形、呼吸障害に直接関与する奇形を認めた児

(3) 低出生体重 (出生体重が 2000g 未満) の児

(4) その他、試験責任医師が本試験の対象として不適切と判断した児

### 【投与量と投与方法】

(1) HBIG (200 単位) 1ml は 1 回のみ接種で、HBIG 1ml を速やかに生後 12 時間以内に児の両大腿前外側に 0.5ml ずつ 2 回筋

注する。

(2) 遺伝子組み換え HB ワクチン (「組換え沈降 B 型ワクチン」) 0.25ml (5 $\mu$ g) を、児の上腕に皮下接種する。投与時期は、生後 6 日以内、1 か月時、3 か月時の計 3 回行う。

### 【評価項目】

1. Primary endpoint

ワクチン接種終了後 1 か月の時点での HBs 抗体価

2. Secondary endpoint

(1) 生後 4 か月、12 か月、24 か月、36 か月の時点での HBs 抗体価の推移

(2) HB ワクチン追加投与の有無と回数

(3) HBs 抗原の陽転化

### 【目標症例数】

目標症例数 試験群 80 例

### (倫理面への配慮)

すべての各分担研究者の所属および関連施設において、本試験に関して倫理委員会の審議を受け承認が得られている。説明と同意に関しては、研究計画書を参照のうえ、対象の児が「選択基準」に合致し、「除外基準」に該当していないことを確認し本試験を担当する科の医師が被験者の保護者に対し「説明書」を用いて行い、同意を取得する。また個人情報の保守等に関しても、実施試験計画書にもとづき、症例報告書の作成、被験者のデータを取り扱い、被験者のプライバシーを保護する。被験者の特定は症例番号により行う。

## C. 研究結果

平成 23 年 1 月現在、76 例の症例が登録された。対象の内訳は、男児 31 例、女児 45 例、平均出生体重は 3051.2g、平均在胎

週数は 38.8 週であった。

母体 HBe 抗原陽性例は 23 例 (30.2%) で genotype の判明している 4 例のうち、genotype A が 1 例、genotype C が 3 例であった。HBIG は平均生後 11.2 時間で投与され昨年度報告した接種時間 13.1 時間に比べより早期に接種されていた。本研究への参加の際に HBIG の早期接種の呼びかけが奏功しているものと思われた。また HB ワクチンは全例で投与完遂されていた。HBs 抗原陽転は HBe 抗原陽性母体からの出生児 3 例に認められ、男児 2 例、女児 1 例であった。これらの例で HBIG は、各々生後 16、2、12 時間に投与されて、生後 1 か月の時点で HBs 抗原が陽転していた。また、ワクチンの追加投与はワクチン低反応例の女児 1 例、ロットによる低反応例 3 例に対し行われた。

各評価月齢での有効解析症例数は、1 か月 67 (88.2%)、4 か月 60 例 (87.0%)、12 か月 40 例 (56.6%)、24 か月 30 例 (57.0%) および 36 か月 22 例 (42.3%) と経時的に低下した。

HBs 抗体価は、各施設により CLEIA 法、CLIA 法、EIA 法にて測定した。1 か月時の平均 HBs 抗体価は、CLEIA 法 229.3mIU/ml (n=5)、CLIA 法 142.0mIU/ml (n=45)、EIA 法 208.1mIU/ml (n=17)、4 か月時では、CLEIA 法 566.2mIU/ml (n=3)、CLIA 法 424.7mIU/ml (n=41)、EIA 法 436.1mIU/ml (n=16)、12 か月時では CLEIA 法 234.5mIU/ml (n=3)、356.7mIU/ml (n=27)、EIA 法 542.1mIU/ml (n=10)、24 か月時では CLEIA 法 58.7mIU/ml (n=2)、CLIA 法 140.8mIU/ml (n=20)、EIA 法 199.7mIU/ml (n=8)、36 か月時では CLIA 法 105.4mIU/ml (n=17)、EIA 法 63.9mIU/ml

(n=5)、であった。全ての測定方法にて HBs 抗体価は 3 回目のワクチン接種 1 か月後の生後 4 か月時に頂値をとり、以後経時的に低下していた。生後 24 か月および 36 か月には抗体価はさらに低下していたが、感染防御抗体としてのレベルを維持していた。

次に当院での早期接種例と従来法による接種例との比較を、3 回目のワクチン接種後 1 か月、生後 12 か月、24 か月および 36 か月で行った。今年度の一定時期における早期接種例での抗体価の上昇が悪く、早期接種法で接種後 1 か月での抗体価で有意に低かった。低反応例 3 例で追加接種を行い、これらの症例に共通のワクチンロットを除外し検討した結果では、従来法と早期接種法では差異は認めなかった。抗体価を 100 および 200mIU/ml (CLIA 法) を good responder, very good responder として従来法と早期接種法と検討したところ、200mIU/ml 以上の比率は従来法に多いものの以後の経過では双方で差異を認めなかった。

#### D. 考察

現在 76 症例が登録され、69 例でワクチンの接種を完了し、52 例 (68.4%) で観察期間の 36 か月が経過した。HBs 抗体価は全ての測定法において、3 回目のワクチン接種後 1 か月から月齢 12 まで 200mIU/ml 以上と良好に上昇し HB 母児感染予防効果としての防御抗体価を維持している。一方 24 か月以降では、抗体価は低下し 36 か月では多くの例で 100 mIU/ml 以下にまで低下していたが、10 mIU/ml 未満にまで低下した症例は 22 例中 1 例 (0.2%) であった。また周産期以降に感染が成立した症例は認めず、母



児感染および 36 か月までの水平感染予防において本接種法は有効であると考えられた。

HBs 陽転例の 3 例は、HBs 抗原陽転時期および HBe 抗原陽性時期から胎内感染例と考えられた。いずれも HBe 抗原陽性母体からの出生児であり、HBIG が生後適時に投与されていたことを考えると HBIG による母児感染予防不成功例と考えられる。HB ワクチン早期接種プロトコールでは、HBIG は 1 回のみの接種であるが、HBs 抗体価の生後 1 か月時の値および HBIG による母児感染予防効果持続期間が 2 か月であることを考慮すると、早期接種による感染成立例とは考えにくい。しかし今後症例を重ねつつ注意深い観察とデータの集計は必要であると思われる。

同意の得られなかった症例における従来接種法と本早期接種法での当院における比較検討結果では、生後 12、24、36 か月での HBs 抗体価に有意な差を認めなかったが、早期接種例における接種後 1 か月での抗体価が有意に低下していた。今年度の一定の時期に登録された連続した 3 例での低反応であり、ワクチンロットも一致していたた

めロットの違いによる低反応である可能性を考えた。この 3 例を除いた検討では接種後 1 か月での抗体価は従来法と有意差無く上昇しており、今後もさらに症例数を集積し、本接種法による有効性の検討を継続する予定である。

#### D. 健康危険情報

特になし

#### E. 研究発表

(論文発表)

1) 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

(学会発表)

特になし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 登録症例

登録症例数	76例
男：女比	31対45
平均出生体重 / 週数	3051.2g / 38.8週
母体HBe抗原陽性例	23例 (30.2%)
	(genotype A:1例 C:3例 不明19例)
平均HBIG投与時間	生後11.2時間(1-36時間)
HBs抗原陽転例	3例 (男児2：女児1)
ワクチン追加投与例	4例

## HB母児感染例

		症例1	症例2	症例3	
母検査	HBs抗原	+	>250	+	
	HBs抗体	-	0	N.D	
	HBe抗原	1600	1741	+	
	HBe抗体	-	測定不能	-	
	HBc抗体	1024倍	8.6	N.D	
	HBV genotype	N.D	N.D	N.D	
	HBV-DNA (TMA)	8.7以上 (TMA)	N.D (TMA)	N.D	
児情報	出生体重	3333g	2768g	3440g	
	在胎週数	39週	37週	39.9週	
	性別	男性	男性	女性	
	胎児数	1	1	1	
	仮死の有無	無	無	無	
	出生児の疾患の有無	無	無	無し	
	HBIG	投与時間	生後16時間	生後2時間	生後12時間
製品名		ニチヤク	ニチヤク	不明	
児検査	生後1ヶ月	検査月齢	1	1	1
		HBs抗原	+	1.19	9.21
		HBs抗体	<10(CLIA)	24.2(CLIA)	9.3(CLIA)
		HBc抗体	N.D	0/(in%)	8.9(S/CO)
		HBV-DNA	N.D	N.D	N.D
	生後4ヶ月	検査月齢	4	3	4
		HBs抗原	+	>250.0	9.21
		HBs抗体	<10(CLIA)	0.4(CLIA)	0.0(CLIA)
		HBc抗体	2.97/(in%)	0/(in%)	6.6(S/CO)
		HBe抗原			2242.5(S/CO)
	HBV-DNA	8.6 (TMA)	8.6 (TMA)	≥9.0(TaqMan)	

## 結 果

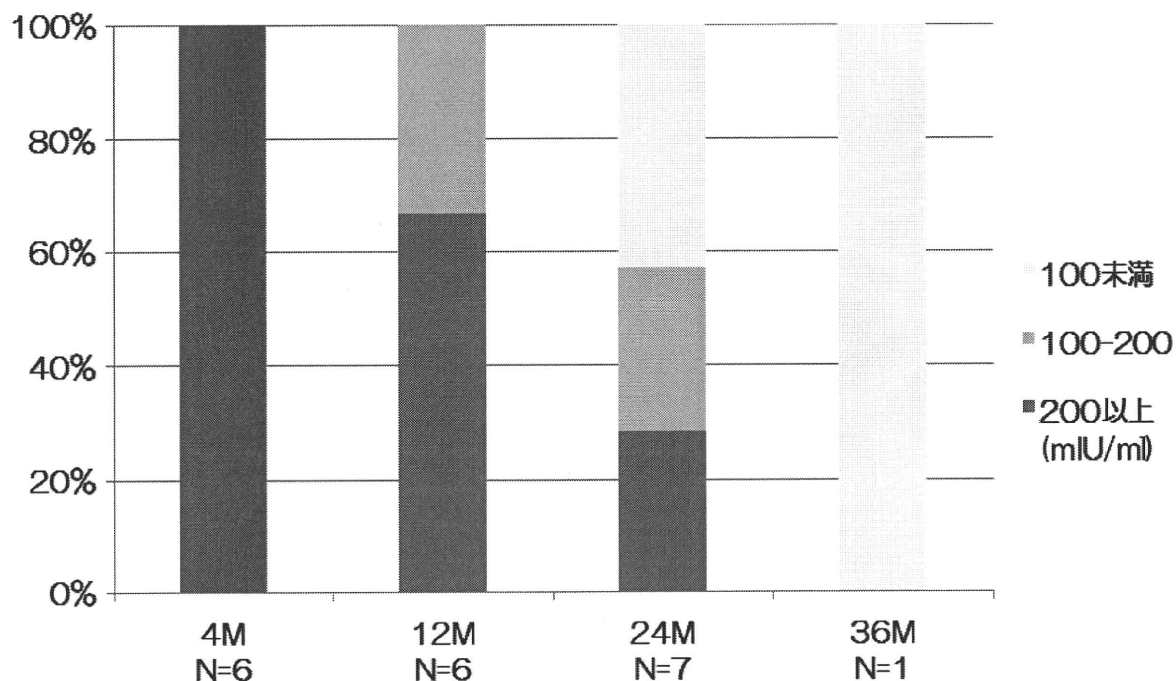
	有効解析例	検査法	平均HBs抗体価 (mIU/ml)	SD
<b>1か月到達症例数</b>	<b>67</b>			
<b>76</b>	5	CLEIA	229.3	41.0
	45	CLIA	142.0	35.1
	17	EIA	208.1	59.3
<b>4ヶ月到達症例数</b>	<b>60</b>			
<b>69</b>	3	CLEIA	566.2	338.7
	41	CLIA	424.7	387.9
	16	EIA	436.1	214.6
<b>12ヶ月到達症例数</b>	<b>40</b>			
<b>58</b> (HBIndex:1例)	3	CLEIA	234.5	259.3
	27	CLIA	356.7	309.0
	10	EIA	542.1	373.6
<b>24ヶ月到達症例数</b>	<b>30</b>			
<b>53</b> (HBIndex:1例)	2	CLEIA	58.7	43.4
	20	CLIA	140.8	125.1
	8	EIA	199.7	222.7
<b>36ヶ月到達症例数</b>	<b>22</b>			
<b>52</b> (HBIndex:1例)	0	CLEIA	-	-
	17	CLIA	105.4	92.2
	5	EIA	63.9	34.4

## 従来法との比較（当院データ）

	検査法 (mIU/ml)	早期接種法	従来法	有意確率 (両側)	
<b>1ヶ月</b>	CLIA	133.2 (N=19)	N.D	-	
接種後1ヶ月		CLIA	285.0 (N=19)	438.0 (N=6)	0.009
	低反応ロット例除く	CLIA	342.9 (N=15)	438.0 (N=6)	0.08
<b>12ヶ月</b>	CLIA	285.9 (N=11)	284.0 (N=6)	0.984	
<b>24ヶ月</b>	CLIA	148.0 (N=10)	162.3 (N=7)	0.844	
<b>36ヶ月</b>	CLIA	76.5 (N=8)	43.0(N=3)	0.166	

## 従来法との比較（当院全例データ）

### 従来法



### 早期接種法

