

B 型肝炎ワクチンの接種法に関するアンケート調査

研究分担者 三嶋廣繁 愛知医科大学大学院医学研究科・教授

研究協力者 山岸由佳 愛知医科大学病院感染制御部・助教

研究要旨

1 回のシリーズの B 型肝炎のワクチネーションにより抗体陽性とならなかった場合の対応については、多くの施設で 2 回目のワクチネーションを実施しているものの初回に用いた種類の異なるワクチンを接種する (67.0%)、あるいは、ワクチンの接種方法を変更する (29.4%) などが試みられている。特に、ワクチンを皮内接種することにより抗体陽性率が高くなるという報告があるため、一部を皮内接種し、残りを筋注で投与するという試みも行われているが、B 型肝炎ワクチンの皮内接種は、ワクチン製剤の用法外投与方法であるため、これについても再検討していく必要があると考えられる。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) は血液媒介感染をする病原体としては最も感染力が強い。感染者血液には最大 10^9 /mL ものウイルスが含まれており、また乾燥した環境表面でも 7 日以上にわたって感染力を維持するとの報告もある。HBV は針刺しや患者に使用した鋭利物による切創、血液・体液の粘膜への暴露、小さな外傷や皮膚炎など傷害された皮膚への暴露でも感染が成立する場合がある。

成人が HBV に感染した場合、45 ~ 160 日の潜伏期の後に 30 - 50 % の患者で急性肝炎を発症し、1 % 弱が劇症肝炎となり、その相当数が致死性的転帰をとるとされている。また、1% 程度で慢性肝炎に移行するとされている。最近、これまでの日本のウイルスタイプとは異なるウイルスによる急性

肝炎が多く見られており、このウイルスでは 10 % 程度で慢性化するといわれている。このように HBV の感染は重篤な健康被害を生ずることになる。

HBV ワクチンは、HBV の HBs 抗原粒子のみを精製した不活化ワクチンで、安全性が高いワクチンの一つである。日本では遺伝子組み換えまたは培養細胞由来の沈降ワクチンが発売されている。HBs 抗原蛋白 10 μ g (0.5mL) を皮下または筋肉内に投与する。接種は初回投与に引き続き、1 ヶ月後、6 ヶ月後の 3 回接種するのを 1 シリーズとする。

HBV ワクチンは、1 シリーズのワクチン接種により、85~95 % で抗体陽性化 (基礎免疫の獲得) が期待できるとされている。このため、ワクチン接種後の評価としては、1 シリーズのワクチン接種が終了後、1~2 ヶ

月後に HBsAb を測定し陽性化の有無を確認する必要がある。EIA または CLIA、RIA 法で 10 mIU/mL 以上に上昇している場合は陽性化したと考えてよいとされている。

1 シリーズのワクチン接種後に抗体価上昇が観察されなかった場合は、もう 1 シリーズの再接種が推奨される。追加の 1 シリーズで、再接種者の 30 - 50 %で抗体獲得すると報告されている。

2 シリーズでも抗体陽性化が見られなかった場合はそれ以上の追加接種での陽性化率は低くなるため、「ワクチン不応者」として経過を見る。

B 型肝炎ワクチンは現在 2 種類の酵母由来の組換え沈降 B 型肝炎ワクチン(化学及血清療法研究所「ビームゲン」、MSD 株式会社「ヘプタバックス II」)が流通している。これらのいずれかの 1 回のシリーズのワクチネーションにより抗体陽性とならなかった場合は、日本では、初回に用いた種類の異なるワクチンを接種する、あるいは、ワクチンの接種方法を変更するなどが試みられている。特に、ワクチンを皮内接種することにより抗体陽性率が高くなるという報告があるため、一部を皮内接種し、残りを筋注で投与するという試みも行われている(ただし、皮内接種はワクチン製剤の用法外投与方法である)。

このような背景から、1 回のシリーズのワクチネーションにより抗体陽性を示さなかった者に対して、実際の医療現場ではどのような対応がなされているのかについて調査した。

B. 研究方法

B 型肝炎の母子感染および水平感染予防のためのワクチン戦略を考える基礎資料とする目的で、院内感染対策としての医療従事者に対するワクチン接種のあり方についてアンケート調査を行った。

2010 年 7 月 31 日に名古屋市で開催された第 3 回東海血流感染セミナーへの参加者を対象として、「院内感染対策としての医療従事者に対する B 型肝炎ワクチン接種」についてのアンケート調査を実施し、112 名から回答を得た結果を集計した。アンケート調査は、施設名も問わない形態の無記名(匿名)にて実施した。

アンケート調査の質問項目を以下に示した。

(1) あなたの施設で職業感染予防を目的とする B 型肝炎ワクチン接種の対象者としている職種を教えてください。

直接患者の医療・ケアに携わる職種

- a. 医師
- b. 歯科医師
- c. 看護師
- d. 理学療法士
- e. 作業療法士
- f. 言語療法士
- g. 歯科衛生士
- h. 視能訓練士
- i. 放射線技師
- j. A~i の業務補助者

患者の血液・体液に接触する可能性のある職種

- k. 薬剤師
- l. 臨床検査技師
- m. 臨床工学技士
- n. k~m の業務補助者
- o. 清掃業務従事者
- p. 洗濯・クリーニング業務従事者
- q. 給食業務従事者
- r. 患者の誘導や窓口業務にあたる事務職員)
- s. その他

(2) あなたの施設では、職業感染予防を目的とする B 型肝炎ワクチン接種対象となる雇用形態はどの範囲の方までになっている

ますか。

- a. 常勤
- b. 非常勤
- c. パートタイム
- d. ボランティア
- e. その他

(3) あなたの施設では、職業感染防止を目的とする B 型肝炎の抗体検査費用および接種費用の病院負担率は雇用形態・職種によって異なっていますか。

- a. 雇用形態・職種によって病院の負担率は変わらない
- b. 雇用形態・職種によって病院の負担率が変わる
- c. わからない

(4) あなたの施設では、職業感染防止を目的とする B 型肝炎の抗体検査費用および接種費用についてはどのように決められていますか。

- a. 検査費用も接種費用も全額病院負担
- b. 検査費用は全額病院負担、接種費用は一部自己負担
- c. 検査費用は全額病院負担、接種費用は全額自己負担
- d. 検査費用は一部病院負担、接種費用は一部自己負担
- e. 検査費用は一部病院負担、接種費用は全額自己負担
- f. 検査費用も接種費用も全額自己負担
- g. わからない

(5) あなたの施設では、職業感染防止を目的とする B 型肝炎ワクチンの接種方法はどのようになっていますか。

- a. 皮下注
- b. 筋注
- c. 特に規定せず医師の裁量に任せてある
- d. わからない

(6) あなたの施設では、1 シリーズの B 型肝炎ワクチン接種で抗体が上昇しなかった場合の対応はどのようになっていますか。

- a. 原則として 2 シリーズめのワクチン接種の実施を予定する
- b. 原則として 2 シリーズめのワクチン接種の実施は予定しない
- c. わからない

(7) 2 シリーズめのワクチン接種を実施されるご施設の先生にお尋ねします。あなたの施設では、2 シリーズめのワクチン接種の対象者はどのようになっていますか。

- a. 抗体が上昇しなかった者全員に 2 シリーズめを実施する
- b. 抗体が上昇しなかった者のうち希望者に 2 シリーズめを実施する
- c. わからない

(8) 2 シリーズめ以降のワクチン接種を実施されるご施設の先生にお尋ねします。あなたの施設では、2 シリーズめ以降のワクチン接種は、どのような方法で実施されますか。

- a. 使用するワクチンを変更する
- b. 使用するワクチンを変更しないで、ワクチンの接種方法を変更する
- c. 使用するワクチンを変更して、ワクチンの接種方法を変更する
- d. わからない

(9) 2 シリーズめ以降のワクチン接種を実施されるご施設の先生のうち、2 シリーズめ以降では、ワクチンの接種方法を変更するとお答えになられた先生方にお尋ねします。B 型肝炎ワクチンの接種方法をどのように実施されていますか。

- a. 全量皮下注（筋注を行っていた場合）
- b. 全量皮内注

- c. 一部を皮内接種し、残りを筋注で投与する
- d. 全量筋注（皮下注射を行っていた場合）
- e. わからない

(10) 2シリーズめ以降のワクチン接種を実施されるご施設の先生にお尋ねします。2シリーズめのワクチンを実施しても抗体が上昇しなかった場合、3シリーズめ以降のワクチン接種を予定しますか。

- a. 実施しない
- b. 希望者には実施する
- c. 実施する
- d. わからない

C. 研究結果

2010年7月31日に名古屋市で開催された第3回東海血流感染セミナーへの参加者を対象として、「院内感染対策としての医療従事者に対するB型肝炎ワクチン接種」についてのアンケート調査を実施した結果、112名から回答を得た。以下に各項目の結果を示した。

(1) あなたの施設で職業感染予防を目的とするB型肝炎ワクチン接種の対象者としている職種を教えてください。

直接患者の医療・ケアに携わる職種

- a. 医師 100% (112/112)
 - b. 歯科医師 100% (6/6)
 - c. 看護師 100% (112/112)
 - d. 理学療法士 100% (26/26)
 - e. 作業療法士 100% (7/7)
 - f. 言語療法士 10.0% (1/10)
 - g. 歯科衛生士 100% (6/6)
 - h. 視能訓練士 20.0% (1/5)
 - i. 放射線技師 100% (87/87)
 - j. A~iの業務補助者 93.5% (101/108)
- 患者の血液・体液に接触する可能性のある

職種

- k. 薬剤師 100% (103/103)
- l. 臨床検査技師 100% (107/107)
- m. 臨床工学技士 100% (45/45)
- n. k~mの業務補助者 40.0% (6/15)
- o. 清掃業務従事者 100% (98/98)
- p. 洗濯・クリーニング業務従事者 95.1% (78/82)
- q. 給食業務従事者 69.4% (68/98)
- r. 患者の誘導や窓口業務にあたる事務職員) 96.0% (95/99)
- s. その他 0% (0/0)

(2) あなたの施設では、職業感染予防を目的とするB型肝炎ワクチン接種対象となる雇用形態はどの範囲の方までになっていますか。

- a. 常勤 100% (112/112)
- b. 非常勤 73.2% (82/112)
- c. パートタイム 73.2% (82/112)
- d. ボランティア 100% (11/11)
- e. その他 0% (0/0)

(3) あなたの施設では、職業感染防止を目的とするB型肝炎の抗体検査費用および接種費用の病院負担率は雇用形態・職種によって異なっていますか。

- a. 雇用形態・職種によって病院の負担率は変わらない 75.9% (85/112)
- b. 雇用形態・職種によって病院の負担率が変わる 4.5% (5/112)
- c. わからない 19.6% (22/112)

(4) あなたの施設では、職業感染防止を目的とするB型肝炎の抗体検査費用および接種費用についてはどのように決められていますか。

- a. 検査費用も接種費用も全額病院負担 95.5% (107/112)
- b. 検査費用は全額病院負担、接種費用は一

- 部自己負担 4.5% (5/112)
- c. 検査費用は全額病院負担、接種費用は全額自己負担 0% (0/112)
- d. 検査費用は一部病院負担、接種費用は一部自己負担 0% (0/112)
- e. 検査費用は一部病院負担、接種費用は全額自己負担 0% (0/112)
- f. 検査費用も接種費用も全額自己負担 0% (0/112)

(5) あなたの施設では、職業感染防止を目的とする B 型肝炎ワクチンの接種方法はどのようになっていますか。

- a. 皮下注 71.4% (80/112)
- b. 筋注 4.5% (5/112)
- c. 特に規定せず医師の裁量に任せてある 22.3% (25/112)
- d. わからない 1.8% (2/112)

(6) あなたの施設では、1 シリーズの B 型肝炎ワクチン接種で抗体が上昇しなかった場合の対応はどのようになっていますか。

- a. 原則として 2 シリーズめのワクチン接種の実施を予定する 100% (112/112)
- b. 原則として 2 シリーズめのワクチン接種の実施を予定しない 0% (0/112)
- c. わからない 0 (0/112)

(7) 2 シリーズめのワクチン接種を実施されるご施設の先生にお尋ねします。あなたの施設では、2 シリーズめのワクチン接種の対象者はそのようになっていますか。

- a. 抗体が上昇しなかった者全員に 2 シリーズめを実施する 91.1% (102/112)
- b. 抗体が上昇しなかった者のうち希望者に 2 シリーズめを実施する 8.9% (10/112)
- c. わからない 0% (0/112)

(8) 2 シリーズめ以降のワクチン接種を実施されるご施設の先生にお尋ねします。あ

なたの施設では、2 シリーズめ以降のワクチン接種は、どのような方法で実施されますか。

- a. 使用するワクチンを変更する 67.0% (75/112)
- b. 使用するワクチンを変更しないで、ワクチンの接種方法を変更する 7.1% (8/112)
- c. 使用するワクチンを変更して、ワクチンの接種方法を変更する 22.3% (25/112)
- d. わからない 3.6% (4/112)

(9) 2 シリーズめ以降のワクチン接種を実施されるご施設の先生のうち、2 シリーズめ以降では、ワクチンの接種方法を変更するとお答えになられた先生方にお尋ねします。B 型肝炎ワクチンの接種方法をどのように実施されていますか。

- a. 全量皮下注（筋注を行っていた場合） 0% (0/25)
- b. 全量皮内注 8.0% (2/25)
- c. 一部を皮内接種し、残りを筋注で投与する 60.0% (15/25)
- d. 全量筋注（皮下注射を行っていた場合） 32.0% (8/25)
- e. わからない 0% (0/25)

(10) 2 シリーズめ以降のワクチン接種を実施されるご施設の先生にお尋ねします。2 シリーズめのワクチンを実施しても抗体が上昇しなかった場合、3 シリーズめ以降のワクチン接種を予定しますか。

- a. 実施しない 92.0% (23/25)
- b. 希望者には実施する 4.0% (1/25)
- c. 実施する 0% (0/25)
- d. わからない 4.0% (1/25)

D. 考察

1 回のシリーズのワクチン接種により抗体陽性とならなかった場合の対応につ

いては、多くの施設で2回目のワクチネーションを実施しているものの初回に用いた種類の異なるワクチンを接種する(67.0%)、あるいは、ワクチンの接種方法を変更する(29.4%)などが試みられている。特に、ワクチンを皮内接種することにより抗体陽性率が高くなるという報告があるため、一部を皮内接種し、残りを筋注で投与するという試みも行われている(ただし、皮内接種はワクチン製剤の用法外投与方法である)と考えられるが、その対応についての指針を示すことも必要である。先述したように、B型肝炎ワクチンの皮内接種は、ワクチン製剤の用法外投与方法であるため、これについても再検討していく必要があると考えられる。

E. 結論

産官学共同で、B型肝炎ワクチンの接種方法に関する検討についても予定することが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

B型肝炎感染症に関する論文発表なし

2. 学会発表

- (1) 片岡 久美子, 村松 有紀, 加藤 由紀子, 小林 千尋, 萬谷 和代, 山岸 由佳, 三嶋 廣繁: 針刺し・切創等事故対策を目的にした手術室新人教育、第26回日本環境感染学会1-0-28-2、横浜、2011.2.18.
- (2) 三嶋 廣繁: Data-based Infection Control ~これからの感染制御のあり方を考える~、関西医科大学付属枚方病院、枚方市、2011.1.28.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

2011年2月吉日

医療機関担当 各位

「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
(H21-肝炎-一般-013)」

代表研究者

森島恒雄（岡山大学大学院医歯薬総合研究科 臨床ウイルス学（小児科）教授）

分担研究者

三嶋廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学 教授）

分担協力者

山岸由佳（愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学 助教）

厚生労働科学研究費補助金事業（肝炎等克服緊急対策） アンケート調査のお願い

謹 啓

立春も過ぎ春の到来が待たれる今日この頃ですが、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、厚生労働科学研究費補助金事業として、B型肝炎の母子感染および水平感染の把握のため、第一線でご活躍の先生方にアンケート調査を行うことになりました。このアンケート調査は、B型肝炎の母子感染および水平感染のワクチン予防戦略を再構築する上で、貴重な資料となります。日常診療でご多忙のところ誠に申し訳ございませんが、状況をご賢察の上、アンケート調査にご協力いただければ幸いです。

アンケート質問は10問あります。質問に関して、先生が、該当すると考えられる項目に○印をつけていただく簡単なものです。記入していただきましたら、3月15日（火）までに同封の封筒に入れて投函いただくか、0561-61-1842 まで Fax していただければ幸いです。

未筆になりましたが、先生の益々のご健勝とご発展をお祈り申し上げます。

謹 白

現在、我が国で行われているB型肝炎ウイルス（HBV）に対する感染予防は、HBV持続感染している母親からの母児感染対策のためのHBV免疫グロブリン、ワクチン接種と医療従事者など希望者に対するワクチン接種です。

母児感染予防事業は、1986年に開始されました。HBVに持続感染している母親から産道感染で新生児にHBVが感染するため、出産時と生後2ヶ月にHBV免疫グロブリンを、生後2、3、5ヶ月でHBワクチン接種を行うことになっています。当初は、HBe抗原陽性の母親から生まれた子供に対してのみ、HBV免疫グロブリンとHBワクチンが投与されていましたが、1995年からはHBe抗体陽性の母親から生まれた子供に対しても投与が開始されました。このような事業により、現在では、HBV陽性の母親からの母児感染は激減しています。

一方、医療従事者などに対するワクチン接種は、①初回、②初回投与1ヶ月後、③初回投与6ヶ月後にHBワクチンを接種します。

なお、世界的に見ると、HBV感染を防ぐために、小児全員にHBワクチンを投与している国が多く、193ヶ国中の158ヶ国（82%）で既に開始されています。これをユニバーサルワクチネーションと呼んでいます。元来HBVの陽性者率が高いアジア・アフリカ諸国や慢性化しやすいジェノタイプA型の多いヨーロッパ・アメリカではユニバーサルワクチネーションが行われています。これらの国々では、水平感染も大きな感染経路であることがその理由です。一方、急性肝炎での慢性化率の低い我が国では、従来からの母児感染予防事業により、ほぼ新規のHBV母児感染を防げるようになっていました。これまで通りHBV持続感染者からの母児感染（垂直感染）のみが、新規HBV感染の原因であれば現行の母児感染予防事業により日本のHBVは根絶できると思われませんが、前述のように外来種であるジェノタイプA型HBVの水平感染でのHBV持続感染者が今後増加するようになれば、諸外国のように全員に対するHBワクチン接種が必要になるかもしれないため、日本でのHBV感染予防対策を、今後どのように進めたらよいかを専門家の間で議論されているのが現状です。

このような背景から、今回、厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金事業（肝炎等克服緊急対策）である「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（H21－肝炎－一般－013）」（代表研究者：岡山大学大学院医歯薬総合研究科・臨床ウイルス学（小児科）・教授・森島恒雄、分担研究者：愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学・教授・三嶋廣繁、他）において「B型肝炎予防接種に関するアンケート」を実施することになりました。先生方におかれましては、日常診療でご多忙のこととは存じますが、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

B型肝炎予防接種に関するアンケート

都道府県名（可能な限りご記入願います）

ご施設名（匿名でも構いません）

該当する記号に○印をおつけ下さい。

1. 貴施設では1年間に何人くらいの新生児～乳児を診察されますか。

- (ア) ～ 50
- (イ) 51 ～ 100
- (ウ) 101 ～ 150
- (エ) 151 ～ 200
- (オ) 201 ～ 250
- (カ) 251 ～ 300
- (キ) 301 ～

2. 新生児～乳児に予防接種を実施されたことはありますか。

- (ア) 予防接種を行う機会がなかった。→ 8へ
- (イ) 小児科に依頼している。→ 5へ
- (ウ) 実施したことがある。→ 3へ

3. 新生児～乳児に予防接種を実施されたことがある先生方にお聞きします。

予防接種（定期接種・任意接種を含めて）を実施した新生児～乳児は、最近1年間にどれくらいおみえになりますか。

- (ア) ～ 50
- (イ) 51 ～ 100
- (ウ) 101 ～ 150
- (エ) 151 ～ 200
- (オ) 201 ～ 250
- (カ) 251 ～ 300
- (キ) 301 ～

4. B型肝炎ワクチン以外で、具体的にどの予防接種を実施されましたでしょうか。
(複数回答可)

- (ア) Hib ワクチン
- (イ) 小児用肺炎球菌ワクチン
- (ウ) DPT ワクチン
- (エ) BCG
- (オ) HPV ワクチン
- (カ) 日本脳炎ワクチン
- (キ) インフルエンザウイルスワクチン
- (ク) その他 ()

5. 小児科に紹介する場合、予防接種について話し合い等の積極的な情報共有を行われていますか。

- (ア) はい
- (イ) いいえ

6. B型肝炎ウイルスキャリア (HBs 抗原陽性) の母親から生まれた新生児に対して、母子感染予防のための HBIG 投与を最近 1 年間に何人に実施されましたか。

- (ア) 1 ~ 50
- (イ) 51 ~ 100
- (ウ) 101 ~ 150
- (エ) 151 ~ 200
- (オ) 201 ~ 250
- (カ) 251 ~ 300
- (キ) 301 ~
- (ク) 投与経験はない

7. B型肝炎ウイルスキャリア (HBs 抗原陽性) の母親から生まれた新生児に対して、母子感染予防のための B型肝炎ワクチン接種を何人に行いましたか。

- (ア) 1 ~ 50
- (イ) 51 ~ 100
- (ウ) 101 ~ 150
- (エ) 151 ~ 200
- (オ) 201 ~ 250
- (カ) 251 ~ 300
- (キ) 301 ~
- (ク) 投与経験はない

8. 現在、日本では急性B型肝炎が増加傾向であることをご存知ですか？
- (ア) はい
 - (イ) いいえ
9. 今後、B型肝炎予防、特に水平感染予防のため、日本でも出生直後および出生の1ヶ月後と3から6ヶ月後の計3回の接種を実施するユニバーサルワクチネーションを実施することが検討されております。新生児～乳児に対するB型肝炎予防接種が定期化されたと想定した場合、貴施設でB型肝炎予防ワクチンを全ての新生児～乳児に接種していただくことは可能でしょうか。
- (ア) 自施設で、3回すべての接種が可能である
 - (イ) 自施設では、出生直後のみの接種は可能である
 - (ウ) 自施設では、出生直後および出生の1ヶ月後の接種は可能である
 - (エ) ワクチン接種の経験が少ないので、自施設では難しい
 - (オ) 新生児～乳児のワクチン接種は、基本的に小児科医に任せるべきである
 - (カ) その他（ ）
10. 上記のB型肝炎予防接種をご検討いただくに当たり必要な情報がありましたらご記入ください。(複数回答可)
- (ア) 他施設の状況
 - (イ) B型肝炎の疾患情報
 - (ウ) B型肝炎予防接種の有効性・安全性
 - (エ) B型肝炎予防接種の同時接種を含めた接種方法や、誤投与などへの対処法
 - (オ) 助成状況、手続き方法
 - (カ) その他（ ）

ご多忙のところご回答いただき誠に有難うございました。

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

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

研究分担者 田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部・部長

研究要旨

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、上記目的に適うモデルを樹立した。

研究協力者

橋本修二 藤田保健衛生大学医学部 衛生学・教授

細野覚代 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部・主任研究員

A. 研究目的

現行の B 型肝炎母子感染予防事業の目的は、HBs 抗原陽性妊婦から生まれる乳児における B 型肝炎ウイルス（HBV）の垂直感染を予防することで対象児がキャリア化することを阻止し、将来の日本の B 型慢性肝炎・肝硬変および B 型肝細胞癌の罹患者数を激減させることである。最近、この事業

の高い有効性を示す疫学データが発表された。その 1 つは、この事業が開始された 1986 年以後に生まれた全国の初回献血者の HBs 抗原陽性率が激減したことであり（Yoshikawa A et al. Transfusion Med, 2009）、もう 1 つは 1986 年以後に生まれた世代での若年 B 型肝炎細胞癌罹患数が激減したことである（Tajiri H et al. Cancer Causes Contrl, 2011）。しかしながら、2000 年代に入り、外国由来のジェノタイプ A 型の急性 B 型肝炎が国内で散発しはじめた。このタイプ A 型は、その他の HBV のジェノタイプのものとは異なり、成人期に水平感染を起こした場合に一定の確率でキャリア化

することが懸念されている。そしてジェノタイプ A 型水平感染によるキャリア化が、もしその後の B 型慢性肝疾患、肝細胞癌の進展に繋がるとすれば、これについては現行の B 型肝炎母子感染予防事業では防ぐことはできない。

本研究は、HBV ワクチンの universal vaccination を日本で導入することで、将来どれだけの HBV の水平感染が予防できるか、また、どれだけの B 型慢性肝炎疾患の発生（死亡）を抑えられるかを推定するためのモデルを開発することを目的とする。最終的にはそのモデル（マルコフモデル）を用いて、現行の予防事業を続けた場合と universal vaccination を導入・継続した場合とで、B 型慢性肝疾患・肝細胞癌の推定罹患数がどれだけ違うか、その差を求める。

B. 研究方法

日本人の出生から死亡までのプロセスを、HBV 感染をめぐるイベント（状態）を考慮してモデル化する。そのモデルは、全ての出生児は HBs 抗原陽性妊婦から生まれるか否かで 2 群に分けたうちのいずれかを起点とし、①. B 型劇症肝炎で死亡、②. B 型肝炎細胞癌を含む B 型慢性肝疾患で死亡、③. ①および②以外の原因で死亡、のいずれかを終点とする。

各イベント（状態）から次のイベント（状態）への推移確率は、報告書、文献レビュー等による定測値、推定値から得ることとし、それらが無い場合は、小児科・消化器科、疫学等の専門家の意見により得ることとする。

（倫理面への配慮）

本研究は個人情報を取り扱ったり、個人に接触を図ることはないため、倫理的な問題が生じる可能性はない。

C. 研究結果

(1) モデルの構築

作成したマルコフモデルの流れ図を示す。起点（2 階層、2 重線枠）と終点（3 階層、点線枠）の間の状態として、①母子感染による HBV キャリア、②未感染状態、③既感染状態（HBs 抗体獲得）、④水平感染後 1 年間（不顕性+顕性）、⑤水平感染による HBV キャリア、⑥B 型肝炎、肝硬変、⑦B 型肝炎細胞癌、の 7 つを想定した。

(2) 各状態から次の状態への年間推移確率の設定

1) 全乳児の中で HBs 抗原陽性妊婦から生まれる乳児の割合 Z

1980 年生まれ（2010 年時点で 30 歳）の初回献血者の 16 歳での HBs 抗原陽性率が 0.399%であり、B 型母子予防事業導入の直前に生まれた 1985 年生まれのそれは、0.105%であった。（Yoshikawa A et al. Transfusion Med. 2009; 19）いずれにしても Z は非常に低率であることから、Z=0.2% で固定することとする。

2) 0歳から1年間の推移確率

	A ₁	A ₂	A ₃	B ₁	B ₂
現在の ワクチン 接種法	0	0.9	0.1	1.0	0
全ての 乳児 に接種 する法	0	0.9	0.1	0.05	0.95

$$A_2 + A_3 = 1.0, B_1 + B_2 = 1.0 \text{ とする}$$

①0歳児の1年間の死亡率を0とする。

②現在の HBIG+ワクチンの対策によっても HBs 抗原陽性妊婦から生まれた乳児の 10% は HBV キャリアに移行すると仮定する (A₂)。全ての乳児に HBV ワクチンを接種する法に切り替えても HBs 抗原陽性妊婦から生まれた乳児に対する介入法は変えない (HBIG 接種は残すとするとし、この場合の移行確率は、現状と同じ 10% (A₂) とする。

③全ての乳児にワクチン接種する方法に切り替えたときに HBs 抗原陰性妊婦から生まれた乳児が HBs 抗体を獲得する確率を 95% とする (B₂)。

3) 母子感染によって HBV キャリアとなった人のその後の推移確率

C₁i : 1歳以後の生命表に従う。

C₂i : 1~19歳と 65歳以後では 0 とする。

20~64歳では、全国の HBV キャリア数と B 型慢性肝炎患者数 (どちらも推計値) との比から、推定する。

C₃i : 1-(C₁i+C₂i)

4) 未感染状態の人のその後の推移確率

D₁i : 1歳以後の生命表に従う。

D₂i : 1~15歳までと 65歳以後は 0 とする。

16~64歳は、H21年度に各個研究で行った年齢階級別推計不顕性水平感染率と、B 型

慢性肝炎の国内報告数 (率) との合計を用いる。

D₃i : 1-(D₁i+D₂i)

ただし、1歳の時点で未感染の人は、1歳以後に HBV ワクチンを任意接種する機会を持たないと仮定する。

5) HBs 抗体を獲得した人のその後の推移確率

E₁i : 1歳以後の生命表に従う。

E₂i : 1-E₁i

ただし、1歳の時点で HBs 抗体を保持している者は、一生 HBV のキャリアになることはないとは仮定する。

6) 水平感染を起こした人のその後の推移確率

F₁i : ジェノタイプ A とそれ以外の比を 1:9 とし、水平感染から 1年後の HBV キャリア化率 (F₁) を、ジェノタイプ A は 10%、それ以外は 1% とする。水平感染によるキャリア化は、起こる場合は感染から最初の 1年以内に起きるとする。

F₂i : 年間の B 型劇症肝炎死亡数と年間の B 型肝炎水平感染者数との比から求め、その確率は年齢によらず一定とする。

F₃i : 1-(F₁i+F₂i)

7) 水平感染によりキャリア化した人のその後の推移確率

G₁i : 生命表に従う。

G₂i : C₂i と同じとする。(母子感染による HBV キャリアの B 型慢性肝炎移行確率と、水平感染が原因でキャリアとなった人の B 型慢性肝炎移行確率は同じと仮定する)

G₃i : 1-(G₁i+G₂i)

8) B 型慢性肝炎・肝硬変患者のその後の推移確率

H_{1i} : 献血者コホートデータ、臨床データから引用

H_{2i} : 臨床データから引用

H_{3i} : "

H_{4i} : $1 - (H_{1i} + H_{2i} + H_{3i})$

9) B 型肝炎細胞癌患者のその後の推移確率

I_{1i} : 臨床データから引用

I_{2i} : $1 - I_{1i}$

B 型肝炎細胞癌患者の死亡原因は全て B 型肝炎細胞癌と仮定する。ただし、 I_{1i} は B 型肝炎細胞癌患者の生存率を 1.0 から引いた値を使うので、 I_{1i} は他病死による死亡確率も含まれる。

D. 考察

日本で現行の B 型肝炎母子感染予防事業を universal vaccination に切り替えたとしたら、将来どれだけの数の HBV 水平感染が予防でき、B 型慢性肝炎・肝硬変、B 型肝炎細胞癌の発生を防ぐことができるかを推計するモデルを考案した。このモデルには、実測値が得られていない事項については上述したような仮定を置いている。中でも、次に示す仮定は結果に与える影響が大きいと考える。第 1 が、1 歳の時点でワクチンにより HBs 抗体を獲得・保持していた者は、免疫が持続するものとして一生 HBV の水平感染を起こすことはない、としたものである（図の既感染の状態から、水平感染の状態への進行を予定していない点）。しかし、これらの児のうちの何人かが成人期以後に HBV の免疫が低下し、水平感染を起こすこ

とも否定できない。そこで今回のこの仮定による universal vaccination の効果は、実際の HBV の水平感染予防効果および B 型慢性肝炎・肝硬変・B 型肝炎細胞癌の発生予防効果を過大に見積もる可能性がある。もし乳児期の HBV ワクチンの免疫持続効果が成人期までに相当低下するのであれば、成人期の水平感染予防のためにはワクチン接種時期を乳児期から青年期に移すべきであるという議論が起きることが予想される。

第 2 に、水平感染を起こした後にキャリア化する確率を、ジェノタイプ A 型で 10%、それ以外のタイプで 1.0% と仮定した点である（図の F_1 ）。ジェノタイプ A 型に水平感染した後のキャリア化率については、今後日本での実測値を得て、これに置き換えて行きたい。次に、これまでは A 型以外の水平感染では、キャリア化は起きないと考えられていた。今回その確率を 1.0% としたのは、透析患者などの免疫力の低下している者への水平感染の可能性も考慮したことによる。しかしながら、それを考慮しても日本全体として 1.0% は過大であるとの考えもあることから、水平感染に起因するジェノタイプ A 型以外の急性 B 型肝炎患者の追跡データを得て、これに置き換えて行きたい。

第 3 に、（成人期に）HBV 水平感染を起こしてキャリア化した者が、その後 B 型慢性肝炎・肝硬変に進展する確率は、年齢が同じであれば母子感染によってキャリア化した者における B 型慢性肝炎・肝硬変への進展確率と同じであるとの仮定を置いている点である（図の $G_2=C_2$ ）。これについては観察条件の難しさから考えて今後も実測データを得られる見込みはない。この点に関して、成人期に水平感染によってキャリア化し

た人は、母子感染によってキャリア化した人に比べてキャリア化を起こしたタイミングが20~30年以上遅いため、前者がB型慢性肝炎・肝硬変に進展する確率は、後者のそれに比べて低いことが予想される。そうであれば、水平感染をも防ぐとする universal vaccination の B 型慢性肝炎・肝硬変発症予防効果を過大に見積もることになる。

一般に、このようなモデルを用いた推計をするときに大事なことは、①モデルで用いた仮定、条件を公開して、外部の専門家がその妥当性について検討できるようにしておくこと、②推計結果が過大になる可能性、過小になる可能性の双方について、正直に記載すること、③②のことを踏まえ、感度分析を行うこと、④推計の一部または全部のプロセスの結果が、過去に実測された疫学データの結果と大きく食い違わないか、不自然な点はないか、点検すること、⑤④により推計結果が不自然であると思われる場合は、使用したパラメータを調整し、再推計を行うこと、であると考えます。

次年度に各状態間の推移確率のテーブルを用意して計算を行う予定である。

E. 結論

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モデルを作成し、各状態間の推移確率に関する考え方を整理した。これにより、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について、検討をすすめる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.

2. 学会発表

なし

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

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

研究分担者 古谷野 伸 旭川医科大学小児科・講師

【研究要旨】

乳児期より急速に seroconversion を認めた B 型肝炎ウイルス（HBV）母子感染児の経過を報告する。この児は母体が HBe 抗原陽性であったため、出生後 1 時間で HB グロブリンの投与を受けていたにもかかわらず母子感染予防が不成功に終わった。生後 6 ヶ月頃より肝逸脱酵素の上昇を認め、その後急速に HBe 抗原の減少、HBe 抗体の上昇を認めた。肝逸脱酵素の上昇は 1 歳過ぎまで続いたが、seroconversion と共にその後自然に軽快した。肝逸脱酵素の上昇が沈静化すると HBs 抗原の減少も落ち着き、ウイルス完全排除には至らなかった。今後 HB ワクチン接種によるウイルス排除の可能性を検討したい。

A. 研究目的

現在の本邦における B 型肝炎ウイルス（HBV）母子感染防止対策は、生後 24 時間以内に抗 HBs ヒト免疫グロブリンを投与し、生後 1 ヶ月時に HBV の感染が成立したか否かをチェックする。この時点で HBV 感染が明らかとなった時は、その後の HB ワクチン接種の対象とはならない。感染が不成立であった場合は生後 2 ヶ月時より HB ワクチンの接種が開始となるが、これは本事業が開始された 1985 年当時の諸事情により設定されたプロトコールである。従って現在ではワクチンを生後 2 ヶ月まで待つ理由はない。国際的には出生直後に抗 HBs ヒト免疫グロブリンと HB ワクチンを同時に接種する方式がとられ、本邦と同等の感染予防が可能であ

るとの報告もあり、本邦のプロトコールも見直される必要性が出てきている。

さらに外来種である genotype A の成人間での水平感染が増加傾向である事実から、全出生児を対象とした universal vaccination を日本でも導入し、それと組み合わせた形で母子感染予防を行っていく事を検討する時期に来ていると考えられる。

今回我々は母子感染予防事業が不成功に終わった感染例のうち、肝逸脱酵素の上昇を乳児期より認め、その後急速に seroconversion に至った感染児を経験した。この乳児は乳児期早期から HBV に対する免疫反応が惹起され、ウイルス排除に向けた生体反応が起こったと考えられる。

今後 universal vaccination の導入により、母子感染成立の有無にかかわ

らずワクチンが投与されて行く事になると考えられるが、どのようなプロトコルでも 100%の予防は難しいと考えるべきである。本例のように、確実に抗 HBs ヒト免疫グロブリンの投与がなされたにもかかわらず母子感染が成立し、かつ早期に seroconversion が起こった事例と、乳児期、幼少期に全く免疫応答が起こらず、HBe 抗原陽性が続く児と比較検討することで、HBV 感染とキャリア化の仕組みなどが明らかになると期待される。また感染が成立してしまった児に対する今後の対応策を検討する一助になればと考え報告する。

B. 研究方法

<対象患者>

患者は他院で出生し HBV 母子感染予防事業を受けたにもかかわらず、HBV 感染が成立してしまっただけの男児である。生後 2 ヶ月時より、当院外来で定期的に肝逸脱酵素値や HBV の感染状況を把握し経過観察した。

<現病歴>

在胎 41 週 0 日、3142g、経膈頭位分娩で出生。第 2 子。第 1 子は母子感染予防に成功している。母の HBe 抗原は陽性、HBe 抗体は陰性であった。児の出生後 1 時間で抗 HBs ヒト免疫グロブリンの投与が行われていた。しかし 1 ヶ月健診で HBe 抗原陽性が明らかとなり、当科に紹介となった。

<測定項目>

AST, ALT を中心とした肝臓での炎症

の指標となる検査項目や、HBs-Ag, HBs-Ab, HBe-Ag, HBe-Ab, HBc-Ab, HBV-DNA を定期的に測定した。

(倫理面への配慮)

検査が感染児に対する医療を行っていく上で必要であることを保護者に説明し同意を得た。また保険請求できない検査項目は本研究費で行われた。患者検体から得られた情報はすべて保護者に説明した。

C. 研究結果 (図 1)

生後 2 ヶ月時の検査では AST, ALT はそれぞれ 33, 21 (U/L) と正常で肝炎の状態ではなかった。しかし HBs-Ag は 115,200 IU/ml, HBe-Ag は 1,600 C. O. I, HBe-Ab 0.1% と非常に感染性の高い状態であると判断された。

その後、生後 6 ヶ月で AST 191, ALT 203 と肝逸脱酵素値の上昇を認めた。経過中 AST, ALT は最高で 469, 254 まで上昇したが、診察上、本人の全身状態は良好で異常は認められなかった。

HBs-Ag, HBe-Ag は図 1 の通り、急速に減少し、1 歳 6 ヶ月時で HBs-Ag は 242, HBe-Ag は 0.3 まで減少した。一方で HBe-Ab は 6 ヶ月時の 0.1 から 1 歳 6 ヶ月時には 98.6 まで上昇した。1 歳 10 ヶ月時には seroconversion したと考えて良い値となっている。

肝逸脱酵素値の上昇は、生後 10 ヶ月過ぎより徐々に無治療で軽快し、1 歳 10 ヶ月には正常化している。

肝逸脱酵素が正常化すると共に、HBs-Ag の減少傾向にストップがかかり、1 歳 10 ヶ月時から横ばいの状態

である。またウイルス量は 9.1 LOGcopy/ml から 3.0 まで低下しているが、検出感度未満にはなっていない。

尚、HBV の genotype は C 型であった。

D. 考察

母子感染で高率に HBV キャリアとなる理由は、出生直後の免疫が未熟な状態で HBV の暴露を受け、免疫寛容になるというメカニズムが考えられている。今回、肝逸脱酵素値の上昇が認められた本児は、乳児期早期に免疫学的に HBV 排除の方向に向かっていたと考えられ、肝逸脱酵素値の上昇時には、実際に HBe-Ag が著減し HBe-Ab が増加した。このまま肝逸脱酵素値の上昇が続く、HBs-Ag の減少が続けば、中和抗体である HBs-Ab の出現と共に HBV の排除に至らないかと期待をしていた。しかし現在肝逸脱酵素値の上昇は落ち着き、HBe-Ab 陽性の無症候性キャリアとなる可能性が高いと考えられる。実際に、HB キャリアの HBs 抗原が消失し、HBs 抗体陽性となることは稀と考えられている。

しかし無症候性キャリアのうち約 10% の患者が慢性肝炎に移行し、将来の肝硬変、肝がんのリスクがある点を考慮すると、可能であればウイルス完全排除が理想である。そこで乳児期早期から免疫学的な反応を起こすことの出来た本児に対して、HB ワクチンを接種し、もう一度 HBV に対する免疫を賦活する事が出来ないかを検討中である。

E. 結論

乳児期早期より肝逸脱酵素の上昇を

認め、急速に seroconversion に至った母子感染予防不成功例を経験した。患児のウイルス genotype は C 型であった。今後、HB ワクチン接種で免疫を再活性化出来ないかを検討していく予定である。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし