

201125013B

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23年度 総合・分担研究報告書

平成24年3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 平成21-23年度 総合研究報告

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

平成21-23年度 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 14

2 大阪地区におけるHBVワクチン実施状況の調査について

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

3 小児B型慢性肝炎患者の診療実態に関する後方視調査

木村 宏 24

4 平成21年度から23年度研究成果

工藤 豊一郎 29

5 B型肝炎ワクチンの接種法に関するアンケート調査および

産婦人科医に対するB型肝炎などのワクチンに関するアンケート調査

三嶋 廣繁 30

6 Hepatitis B virus キャリアに関する研究のまとめ

古谷野 伸 41

7 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

藤澤 知雄 50

8 広島県におけるB型急性肝炎の実態調査

茶山 一彰 58

9	成人におけるゲノタイプ A の B 型肝炎の実態と肝発癌防止	泉 並木	61
10	HB ワクチン接種者における HBV 感染と HBs 抗原陽性献血者の動向調査	内田 茂治	65
11	日本国内の HBV 不顕性感染者数の推計 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	田中 英夫	71
12	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 隆宇	83
13	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)	森内 浩幸	86
14	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	89
15	HBV 母子感染予防不成功例の解析と予防措置完遂の効果について	乾 あやの	102
II 平成 23 年度 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	111
平成 23 年度 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 (2)	森島 恒雄	118
2	大阪地区における HBV ワクチン実施状況の調査について	田尻 仁	123

3	小児 B 型・C 型慢性肝炎患者の後方視的調査	木村 宏	125
4	健康新生児に対する B 型肝炎ワクチン接種	工藤 豊一郎	129
5	産婦人科医に対する B 型肝炎などのワクチンに関するアンケート調査	三鴨 廣繁	133
6	Hepatitis B Virus キャリア幼児の血中ウイルス量と唾液に含まれるウイルス量の検討	古谷野 伸	139
7	世界の Universal vaccination の現状	藤澤 知雄	143
8	当院における B 型急性肝炎の解析	茶山 一彰	150
9	B 型肝炎からの肝発癌リスク因子	泉 並木	153
10	若年献血者における HBs 抗原陽性例	内田 茂治	156
11	日本国内の HBV 不顕性感染者数の推計	田中 英夫	160
12	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 隆宇	167
13	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・第二報)	森内 浩幸	169

14	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 —母体 HBe 抗原の有無による児の HBs 抗体価の比較—	石井 勉	171
15	Minor clone を含めた G145 変異株の頻度	乾 あやの	174
III	研究成果の刊行に関する一覧		179

I 平成 21 - 23 年度 総合研究報告

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

平成 21～23 年度 総合報告書

主任研究者：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

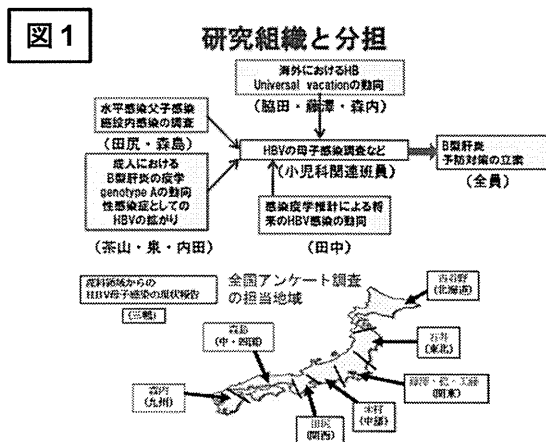
- (1) HBV 母子感染予防対策の実施状況に関して網羅的全国調査を行った。その結果、①生後 48 時間以内に HBIG が投与されていない症例が 2.6%あった、②臍帯血の HBs 抗原の検査を実施している施設がかなりあった、③HBV ワクチンの接種時期が既定外な症例が 3.9%あった、④初回の HB 免疫グロブリンの投与もれが 9 例、投与遅延が 13 例あった、などの実態が明らかになった。適切にプロトコールが実施されなかった原因として医療者側の要因も報告された。産科医・小児科医に対して、HBV 母子感染予防の確実な実施を訴える必要がある。
- (2) 小児の HBV キャリアの 25%以上は水平感染が原因であり、特に父子感染が 10～17%と高率に起きていた。一方、HBV キャリア小児の唾液、涙、汗には HBV-DNA が多数含まれていることが確認された。このことは家族内、保育施設などでの感染予防上、極めて重要な知見である。
- (3) HBs 抗原陽性の外国人の分娩が増加している。また全国調査で、外国人家庭で母子感染予防のプロトコールを完遂できなかったケースが少なからず報告された。日本人以外の出産における HBV 母子感染予防の啓蒙も重要である。
- (4) 今後わが国における HBV 感染の拡大を検討すると、2005 年の 16 歳から 64 歳における HBV の水平感染者数は、約 6000 人と推計された点も重要である。特に、近年我が国では成人の B 型急性肝炎に占める HBV genotype A の割合が急速に増加している。
- (5) HBV ワクチン接種方法と抗体価の上昇について、現行の厚生労働省方式と、生直後からワクチンを実施する国際方式とを比較した結果、国際方式でも厚生労働省方式とほぼ同程度の抗体価上昇が認められた。厚生労働省方式から国際方式への変更が可能か否か、ワクチンの有効性および抗体価の持続についてさらにデータを蓄積する必要がある。
- (6) 以上のように、母子感染予防の見逃し症例、父子感染を含めた家族内感染、保育施設などでの水平感染、成人後の水平感染、海外からの HBV キャリア流入の増加を考えると、HBV キャリア母体に限定した従来の母子感染予防策のみでは我が国の HBV キャリアの新規発生を抑制できないことが予測される。諸外国で実施されているように、すべての新生児・乳児を接種対象とした HBV universal vaccination の導入を積極的に検討していくことが重要である。

A. 研究目的

- (1) 網羅的全国調査により B 型肝炎ウイルス (以下 HBV) 母子感染の現状を調査し、わが国の HBV 母子感染予防対策の効果と問題点を明らかにする。
- (2) 小児における HBV 水平感染の重要性を明らかにする。
- (3) 小児の HBV 水平感染の感染経路を明らかにし、その対策を立てる。
- (4) 成人の B 型肝炎の現状 (特に genotype A の浸淫度) を明らかにしつつ、今後のわが国における HBV 感染の拡大を感染疫学的手法を用いて推計する。
- (5) 現在 HBV universal vaccination が進行中の諸外国における現状 (効果と問題点) を明らかにする。
- (6) 以上から、HBV universal vaccination の導入を含めた有効な HBV 母子感染の予防対策を検討する。

B. 研究方法

本研究班の組織構成と分担を図 1 に示した。

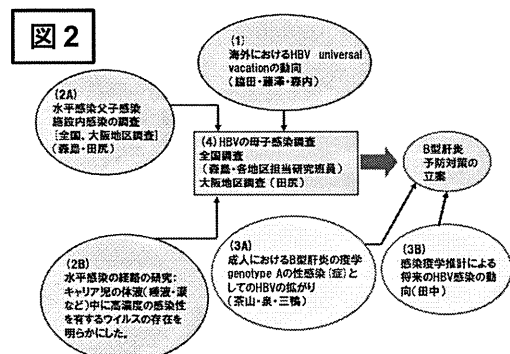


- (1) HBV 母子感染に関する全国調査を実施し、各地区の小児科関連の研究班員がアンケートの回収に尽力した (森島・古谷野・石井・藤澤・乾・工藤・木村・田尻・森内)。大阪、名古屋における HBV の水平感染 (特に父子感染) の実態 (田尻、木村)、北関東

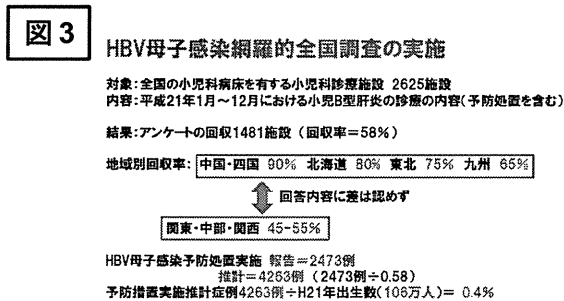
における HBV 母子感染予防に対する外国人家族の影響 (工藤)、産科領域から見た母子感染予防対策の問題点 (三嶋) について、それぞれ詳細な調査・検討を行った。

- (2) HBV の水平感染経路について、キャリア児から唾液を採取して HBV-DNA の存在を調査した (古谷野)。さらに唾液・涙などの体液によりトランスジェニックマウスに HBV 感染が成立するか検討した (藤澤)。
- (3) 成人における急性 B 型肝炎の現状、特に HBV genotype A 感染症の拡大の追跡調査を実施した (茶山・泉)。またわが国の献血者における HBV の浸淫度を経時的に追跡調査した (内田)。感染疫学的手法を用いて HBV 感染の現状を調査し、今後のわが国における HBV 感染の拡大を推計した (田中)。
- (4) 研究班から海外に研究員を派遣した (藤澤)。HBV 感染症の分子疫学および、世界における HBV 母子感染事業の把握などを行った (脇田)。ベトナムにおける HBV 母子感染の現状調査および universal vaccination 導入後の効果や問題点を追跡した (森内)。
- (5) HBV ワクチンの接種方法に関して、WHO 方式による抗体獲得・長期保有・安全性などを調査し、厚生労働省方式と比較した (乾・石井・工藤)。また母子感染予防症例で HBs 抗原が早期陽転した例に対し HBV ワクチンを継続したときの効果を検討した (乾)。

C. 結果の概要を図 2 に示した。



(1) 全国の小児科病床を有する小児科診療施設 2625 施設に対し、平成 21 年 1 月～12 月における小児 B 型肝炎の診療内容（予防処置を含む）に関する網羅的全国調査を行い、1481 施設から回答を得た（回収率：中国・四国 90%、北海道 80%、東北 75%、九州 65%、関東・中部・関西 45-55%、全体 58%）。HBV 母子感染予防処置を実施したのは 2473 例と報告され、日本全体では推計で約 4000 例（年間出生数の約 0.4%）であった（図 3）。その結果、①～⑥のような実態が明らかになった。（図 4、5）



- ① 予防処置対象症例の 2.6%で生後 48 時間以内に HB 免疫グロブリン（以下 HBIG が投与されていない。
- ② 臍帯血の HBs 抗原の検査を実施している施設がかなりある。
- ③ HBV ワクチンの接種時期が既定外な症例が 3.9%（2473 例中 98 例）ある。
- ④ 初回の HBIG 投与もれは 9 例あり、HBIG 投与遅延は 13 例あった。
- ⑤ 母子感染予防処置例の 2%（2473 例中 49 例）で HBs 抗原陽転を認めた。
- ⑥ 小児 HBV キャリアのうち水平感染によるものが 26%と多く、うち家族内感染が 15%を占めた。

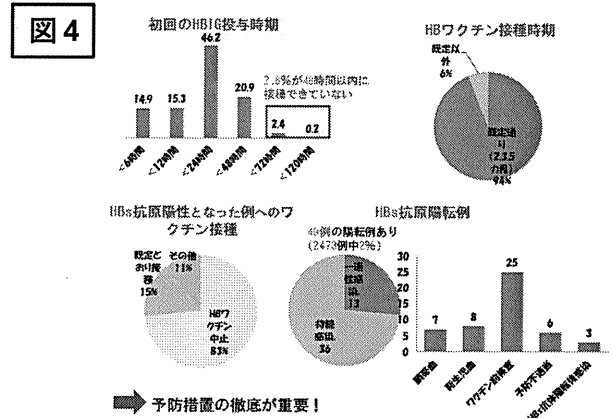
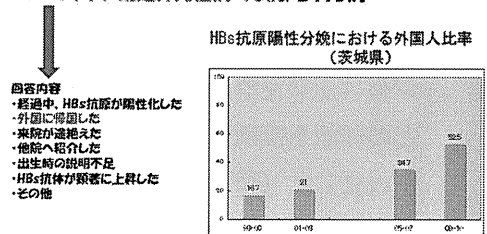


図 5 HBV母子感染予防 不完全実施例の内訳

- ・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



また、北関東地域の産科 6 施設で最近 13 年間の HBs 抗原陽性分娩症例を調査したところ、HBs 抗原陽性分娩の数は減少がみられず、その背景に HBs 抗原陽性の外国人の分娩の増加があることが判明した（図 6）。

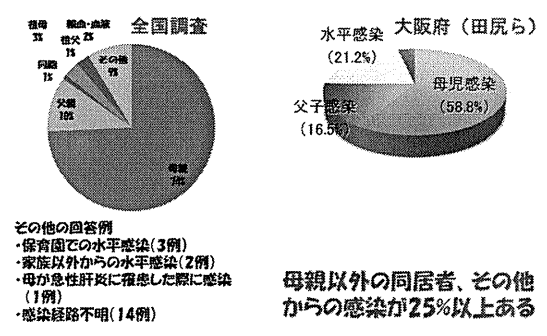
図 6 HBs抗原陽性分娩における外国人比率の上昇

総分娩数	うち外国人	HBs抗原陽性分娩数	うち外国人	HCV抗体陽性分娩数	うち外国人
1998	1,821	27	0	10	0
1999	1,632	43	1	8	0
2000	1,665	45	1	11	0
合計	4,918	115	2	29	0
		0.5%	7.4%		
2008	1,953	59	8	7	0
2009	1,079	66	11	8	1
2010	803	37	6	2	1
合計	3,835	162	25	17	2
		0.6%	37.5%		

(2) 全国調査および大阪地区での調査の結果、小児の HBV キャリアの 25%以上で母親以外の同居者、その他からの水平感染がキャリア化の原因であることが分かった。特に水平感染時に父子感染が 10～17%と高率に起きていることが明らかになった（図 7）。また、

小児期においても HBV により肝硬変・肝癌を発症する例があることが判明した。

図 7 HBV 水平感染の現状と感染経路



(3) HBV キャリア児の唾液、涙に高濃度の HBV-DNA が存在することがリアルタイム PCR 法により確認された。しかもトランスジェニックマウスに HBV キャリアの涙などの体液を接種するとマウスに HBV 感染が成立した (図 8)。実際にこれらの体液を介した水平感染と推定される施設内感染の事例が相次いで報告されている (図 9)。

図 8 唾液・涙・汗中のウイルスは血中ウイルス量に比例し、感染力を有していた (藤澤ら)

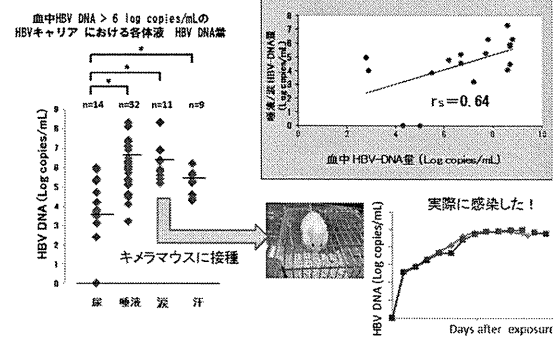


図 9 体液(唾液・汗・涙)が、HBV 感染源になり得るとする主な報告

年	内容	推定経路	著者
1982	相模原市で慢性肝炎のアウトブレイク	皮膚傷と皮膚傷の接触	Katohyagi S, et al. JAMA 248
1989	Day care center (DCC) での感染	不明	Shapiro CN, et al. Pediatr Infect Dis J 8
1989	HBV キャリアの低・中級、群衆前での感染	不明	Davis LG, et al. Lancet 22
1991	DCC での感染。ウイルス濃度は低。が感染源による Universal vaccination の必要性を強調	体液	Shapiro CN, et al. Pediatric Annals: 20
2000	大学フットボール選手は一般学生に対して HBV 感染率が高い	皮膚傷と皮膚傷の接触	Toke K, et al. Arch Intern Med: 160
2002	自宅で同僚間に感染	唾液	Marie-Cardine A, et al. JGIM: 34
2005	かついで感染。唾液と同一遺伝子配列決定	唾液	Hui AY, et al. JAMA: 33
2005	HBV キャリアの体液には高レベルの HBV-DNA がある	尿、唾液	Eijk AA, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol: 17
2006	HBV キャリアの体液	尿、鼻汁、涙	Kidd-Ljunggren K, et al. J Hosp Infect: 64
2007	オリンピックスラウー、血中 HBV-DNA と汗 HBV-DNA 濃度は相関する	汗	Borelet Yssel S, Br J Sports Med: 41
2010	Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection	唾液	Helberg R, et al. PLoS: 29
2010	HBV キャリアの小児の体液(尿、唾液、汗)の HBV-DNA を検出	体液が感染源	小松陽樹ら。肝臓: 53 Supp 22
2011	HBV キャリアの涙をキモマウスに接種して感染を証明	涙	Komatsu H, et al. JID In press

(4) 成人の B 型急性肝炎に占める HBV genotype A の割合は増加傾向で、50% を超えている (図 10、図 11)。わが国の献血者における HBV を経時的に追跡調査した結果でも genotype A の侵淫度は増加傾向にあった (図 12)。また、HBV を含む母子感染 (TORCH 症候群) の全国調査の結果、HBV genotype A の母子感染例も存在することが明らかになった。

図 10 当院の症例における HBV genotype の推移

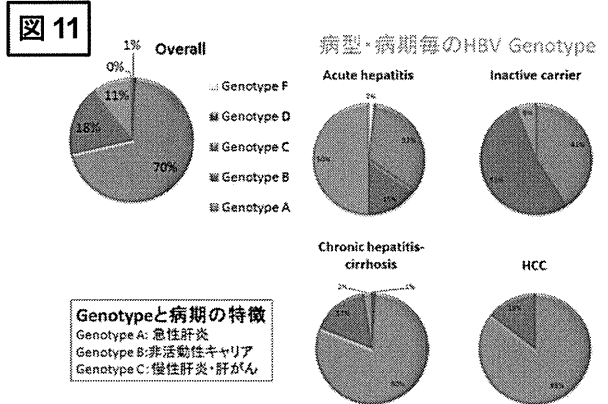
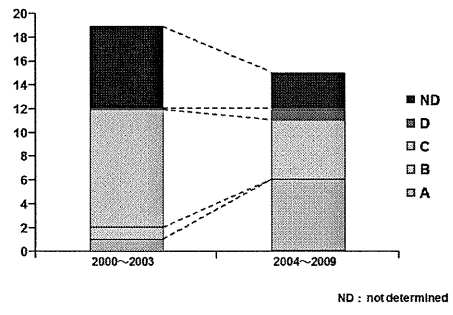
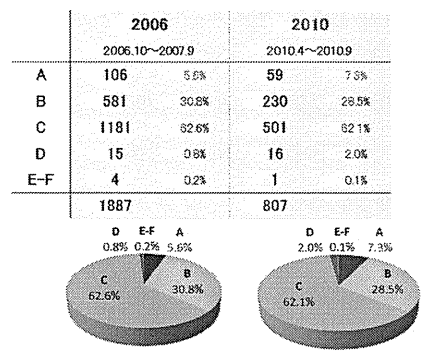


図 12 HBV Genotype 分布の比較 (献血)



成人の HBV 感染の現状から感染疫学的手法を用いて、今後わが国における HBV 感染の拡大を検討すると、2005 年の 16 歳から 64 歳における HBV の水平感染者数（不顕性感染）は、5970 人と推計された（図 13）。

図 13 我が国における B型肝炎の拡大（田中らによる推計）

- ① 1992 年～03 年の大阪での複数回献血者における HBs 抗原および HBe 抗体陽転率を含むコホート集団 185,564 人の集計結果。
- ② 1992 年～97 年の大阪での複数回献血者 448,020 人における HBV 新規感染率を推計したコホートの集計結果。
- ③ 2003 年～07 年の急性 B型肝炎の年齢別報告数、から 1990 年代の 5 歳年齢別 HBV 水平感染率を推計した。
- ④ 次に、日本の一般健康者集団における HBV 保有率は年々減少していることから、1990 年代と 2000 年代の HBV 保有率の差を考慮した出生年代効果を推定した。

2005 年の 16 歳から 64 歳における HBV の水平（不顕性）感染者数は、5,970 人（推計人数幅：4,541 人～11,042 人）と推計された。

- ・何らかの積極的な予防策が成人に対しても必要。
- ・Universal Vaccination の実施が緊急の課題と思われた。

(5) 近年 universal vaccination を実施する国が増加している（図 14、図 15）。2009 年現在、世界の 177 개국で HBV ワクチンが導入されている。特に欧米諸国・韓国・中国・台湾などにおいては HBV ワクチンの universal vaccination が開始され、これらの国では接種率は 95% 以上に達している。一方、日本同様に high risk strategy を採用している英国や北欧諸国には、universal vaccination 導入にあたり費用対効果が課題となっていた。

図 14 Number of countries having introduced HepB vaccine and global infant HepB3 coverage, 1989-2009

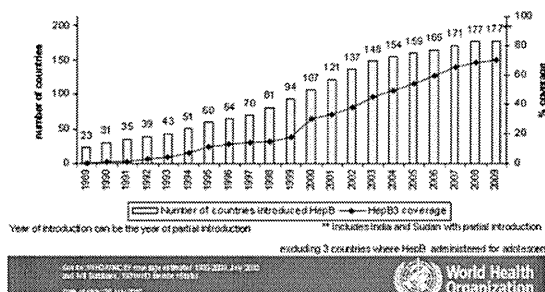
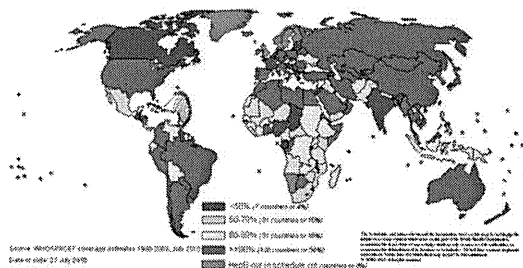


図 15 Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009



(6) その他：HBV ワクチン接種方法と抗体価の上昇について、従来の厚生労働省方式と、生直後からワクチンを実施する方式とを比較した結果、生直後からの接種でも従来法とほぼ同程度の抗体価上昇が認められた（図 16）。また、生直後 HBs 抗原陽性となった乳児に対しても、HBV ワクチンを継続実施することでキャリア化を高率に予防できることが示された（図 17）。

図 16 HBV ワクチン接種方法 早期接種法と従来法との比較

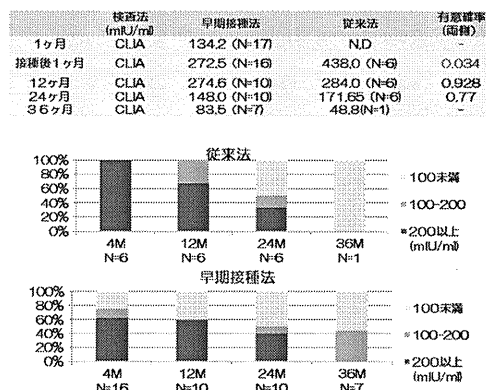
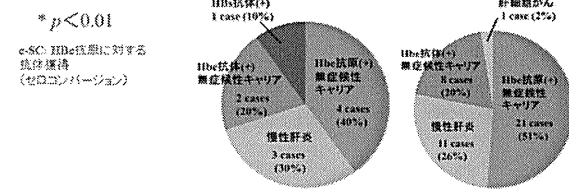


図 17

生後1か月時点でHBs抗原(+)の児に対するHBVワクチンの効果

	Group A HBVワクチンを継続	Group B HBVワクチンを中止
症例数	10	41
調査時の年齢(平均)[歳]	2~14 (5.6)	2~19 (8.7)
フォローアップ期間(平均)[年]	1.8~13.9 (5.4)	1.0~15 (5.4)
2歳以下でe-SCLした症例	3 *	0 *
2歳以上でe-SCLした症例 またはe-SCLしなかった症例	7 *	41 *



D. 考察

「B型肝炎母子感染防止事業」は、HBV キャリアの新規発生をなくす目的で 1985 年から開始された。HBIG を出生時と生後 2 か月の 2 回筋注し、HBV ワクチンを生後 2、3、5 か月に接種するプロトコルを採用した。この方式は有効な効果を挙げ、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。しかし、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。その原因として、母子感染予防の不徹底、母親以外の HBV キャリアからの水平感染、などが挙げられる。

本研究班では、HBV 母子感染の現状、および小児における HBV 水平感染の現状を明らかにし、HBV universal vaccination の導入を含めた有効な HBV 母子感染の予防対策を検討するため、網羅的全国調査を行った。

全国調査の結果、①生後 48 時間以内に HBIG を投与されていない症例が 2.6%あった、②臍帯血の HBs 抗原の検査をいまだに実施している施設がかなりあった、③HBV ワクチンの接種時期が既定外な症例が 3.9%あった、④初回の HBIG の投与もれが 9 例、投与遅延が 13 例あった、などの実態が明らかになった。適切に母子感染予防のプロトコルが実施されなかった原因として、来院途絶など患者側の要因もあるが、産科医と小児科医の連携不足や転居時の紹介漏れなど医療者側の要因も報告された。産科医、小児科医に対して、HBV 母子感染予防の確実な実施を訴える必要がある。

小児の HBV キャリア化の原因として水平感染も重要である。本研究班の調査では、小児の HBV キャリアの 25%以上は水平感染が原因であり、特に父子感染が 10~17%と高率に起きていることが明らかになった。一方、HBV キャリア小児の唾液、涙、汗には HBV-DNA が多数含まれていることが確認された。このことは家

族内、保育施設などでの感染予防上、極めて重要な知見である。

北関東地域の産科施設での調査で、HBs 抗原陽性の外国人の分娩が増加していることが判明した。一方、全国調査で、外国人家庭で母子感染予防のプロトコルを完遂できなかったケースが少なからず報告された。日本人以外の出産における HBV 母子感染予防の啓蒙も重要である。

成人の HBV 感染の現状から、今後わが国における HBV 感染の拡大を検討した。田中らによると、2005 年の 16 歳から 64 歳における HBV の水平感染者数が約 6000 人と推計された点も重要である。特に、近年我が国では成人の B 型急性肝炎に占める HBV genotype A の割合が急速に増加している。genotype A はその他の HBV の genotype と異なり、成人期に水平感染（性行為感染も含まれる）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。HBV genotype A の母子感染例も存在することが明らかになった。

HBV ワクチン接種方法と抗体価の上昇について、現行の厚生労働省方式のワクチン接種プログラムと、生直後からワクチンを実施する国際方式とを比較した結果、国際方式でも厚生労働省方式とほぼ同程度の抗体価上昇が認められた。厚生労働省方式から国際方式への変更が可能か否か、ワクチンの有効性および抗体価の持続についてさらにデータを蓄積する必要がある。また、将来の universal vaccination の可能性も考慮し、新生児期からワクチンが使用可能になるよう添付文書の改訂を検討することも必要と考えられた。

以上のように、母子感染予防の見逃し症例、父子感染を含めた家族内感染、保育施設などでの水平感染、成人後の水平感染、海外からの HBV キャリア流入の増加を考えると、HBV キャリア母体に限定した現行の母子感染予防策の

みでは我が国の HBV キャリアの新規発生を抑制できないことが予測される。諸外国で実施されているように、すべての新生児・乳児を接種対象とした HBV universal vaccination の導入を積極的に検討していくことが重要である。

E. 結論

- (1) 現行の HBV 母子感染予防対策で見逃し症例が存在することを明らかにし、改善策を提示した。
- (2) 小児の HBV キャリアの原因として、水平感染 (家族内や保育施設内) も重要である。
- (3) 外国人家庭で HBV 母子感染予防のプロトコルを完遂できなかったケースがあった。外国人に対する啓蒙も必要である。
- (4) 成人を中心に HBV genotype A の侵淫が拡大している。
- (5) 小児、成人での B 型肝炎の感染拡大の予防対策のため、HBV universal vaccination の導入を積極的に検討していくことが重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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*. 2011 Mar;22(3): 523-7.
2. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res*. 2011 41:1-21.
3. 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*. 2010 17(10):742-748.
4. Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, Izumi N, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y. The study group for the standardization of treatment of viral hepatitis including cirrhosis, ministry of health, labor and welfare of Japan. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res*. 2010 40:251-6.
5. Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, Izumi N, Enomoto N. Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation: comparing with a mathematical model. *Biosystems*. 2010 99:70-8.
6. 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, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. *Hepatol Res*. 2009 39:648-56.
7. Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, Kuramitsu T,

- Kawata S, Tanaka E, Izumi N, Okuse C, Kakumu S, Okanou T, Hino K, Hiasa Y, Sata M, Maeshiro T, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, 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.* 2009 47:1476-83.
8. Shah U, Kelly D, Chang MH, Fujisawa T, Heller S, Gonzalez-Peralta RP, Jara P, Mieli-Vergani G, Mohan N, Murray KF. Management of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 48 (4):399-404.
9. Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Kudo N, Fujisawa T. Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. *Hepatol Res.* 2009 39: 569-76.
10. Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A, Hosomi A, Miyazaki H, Sogo T, Inui AS, Fujisawa T, Tamai H. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intra-familial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *Eur J Pediatr.* 2009 24
11. 黒崎雅之, 泉並木. B型肝炎に対する抗ウイルス治療. *Annual Review 消化器.* 137-45. 2011
12. 高野智子, 田尻仁. 小児B型肝炎の感染予防と最近の治療法. *小児科.* 51巻8号:1055-62. 2010
13. 田尻仁. 大阪府下における小児 B型肝炎の実態調査(第1報). *大阪小児科医会会報.* 154号:27-28. 2010
14. 工藤正俊, 泉並木. ウイルス肝炎の治療戦略. 診断と治療社 東京 2010.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- (1) 特許取得 (出願) なし
- (2) 実用新案登録 なし
- 以下、本文中の図表のうち、特に重要なものを再掲した。

図 2

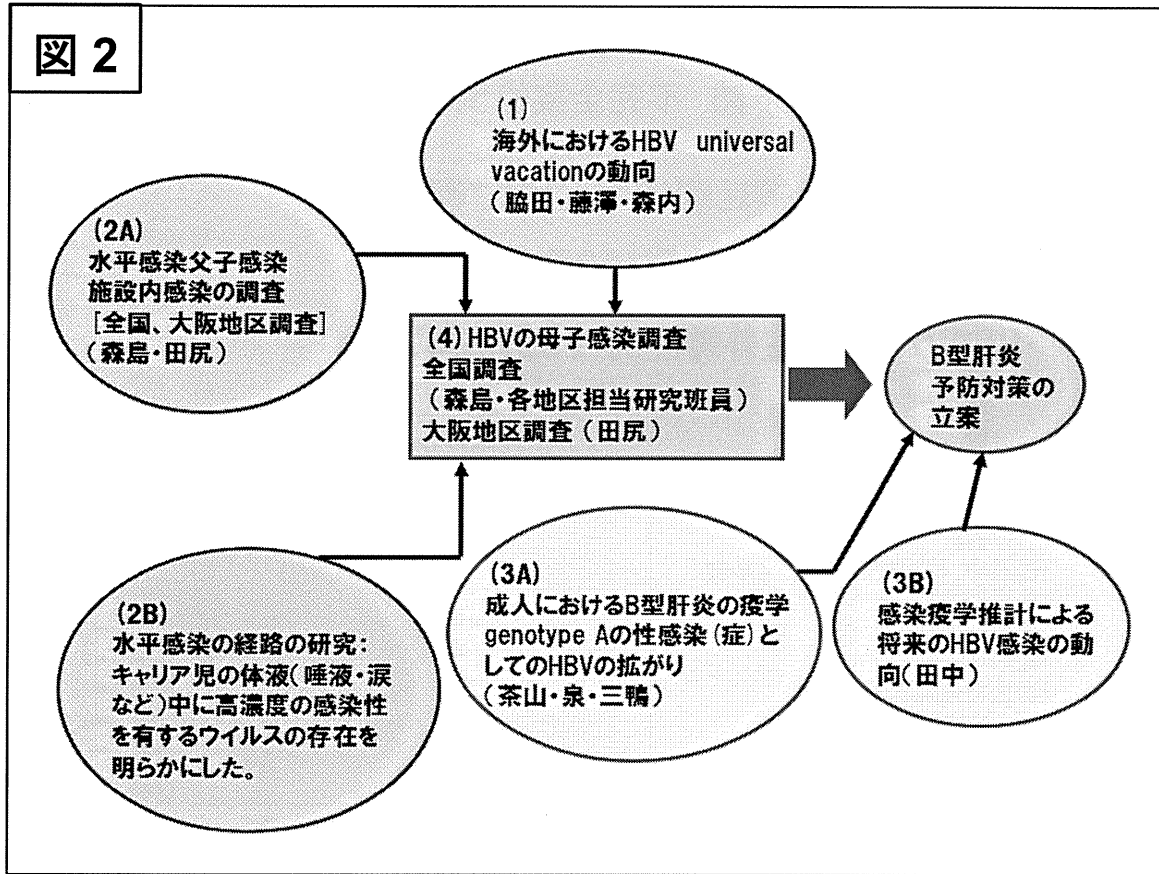


図 4

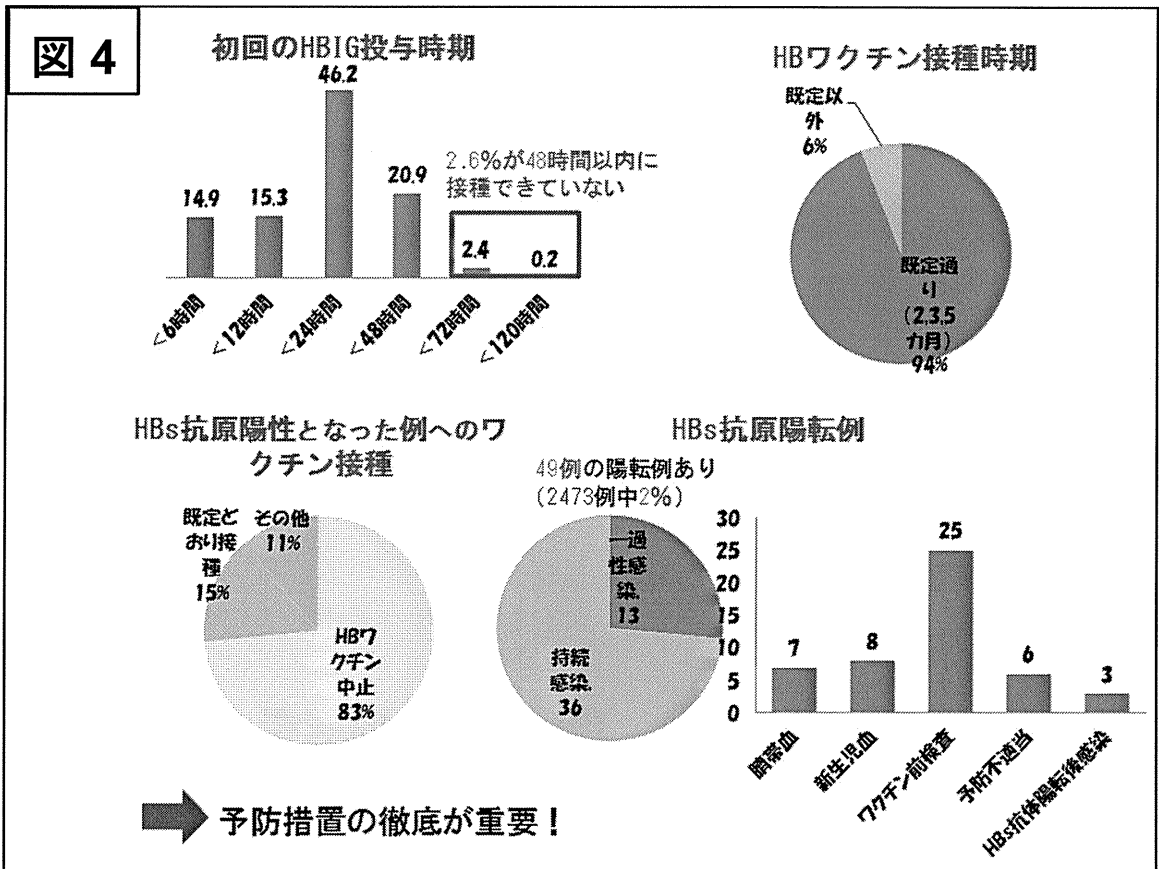
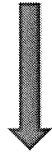


図 5

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クチン既定外接種例: 98例 / 2473例



回答内容

- ・経過中、HBs抗原が陽性化した
- ・外国に帰国した
- ・来院が途絶えた
- ・他院へ紹介した
- ・出生時の説明不足
- ・HBs抗体が顕著に上昇した
- ・その他

HBs抗原陽性分娩における外国人比率 (茨城県)

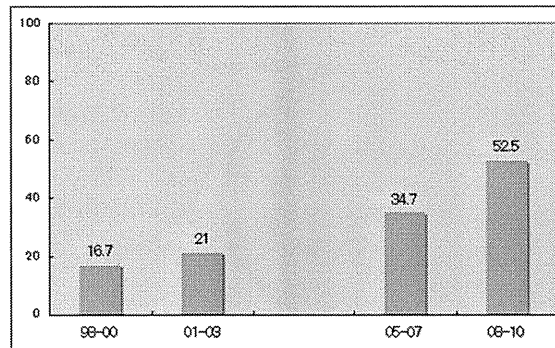
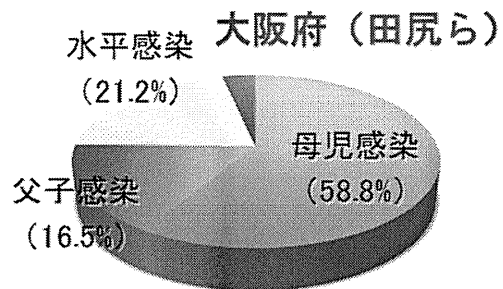
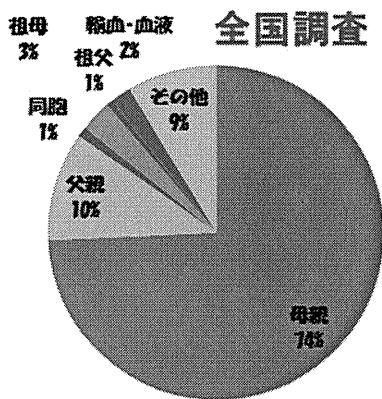


図 7

HBV水平感染の現状と感染経路



その他の回答例

- ・保育園での水平感染 (3例)
- ・家族以外からの水平感染 (2例)
- ・母が急性肝炎に罹患した際に感染 (1例)
- ・感染経路不明 (14例)

母親以外の同居者、その他からの感染が25%以上ある

図 8 唾液・涙・汗中のウイルスは血中ウイルス量に比例し、感染力を有していた（藤澤ら）

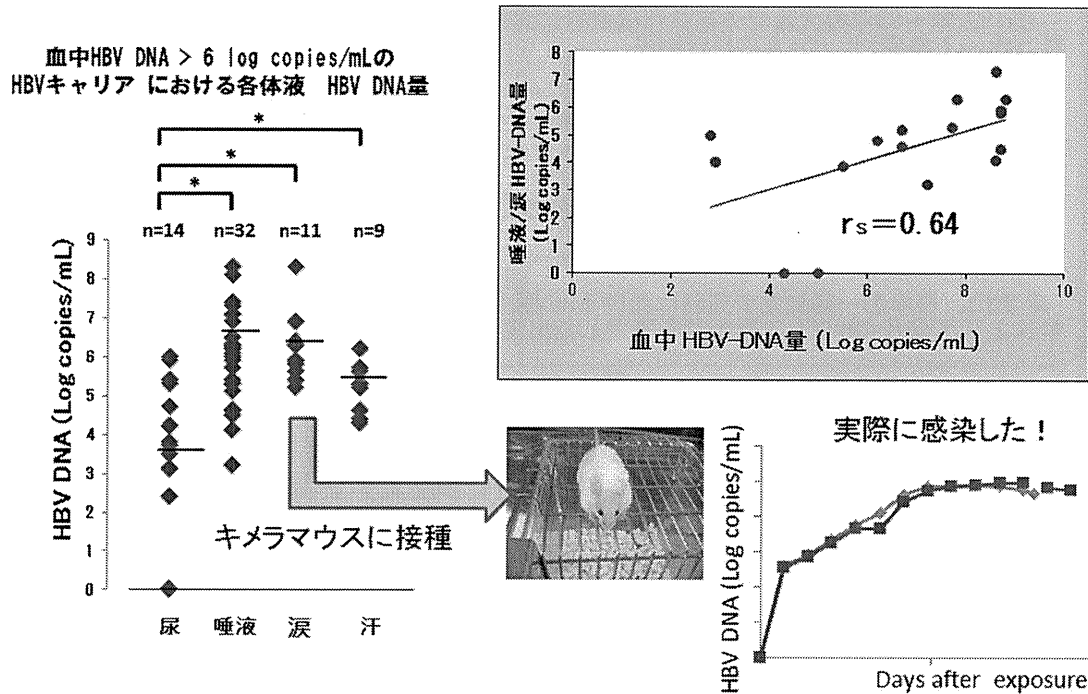


図 9 体液(唾液・汗・涙)が、HBV感染源になり得るとする主な報告

年	内容	推定経路	著者
1982	相撲部でB型肝炎のアウトブレイク	皮膚(傷)と皮膚(傷)の接触	Kashiwagi S, et al. JAMA:248
1989	Day care center (DCC) での感染	不明	Shapiro CN, et al. Pediatr Infect Dis J:8
1989	HBVキャリア率の低い地域、就学前のDCC	不明	Davis LG, et al. Lancet 22
1991	DCCでの感染、ウイルス濃度は低い感染源になる Universal vaccinationの必要性を強調	体液	Shapiro CN, et al. Pediatric Annals: 20
2000	大学フットボール選手(一般学生に比してHBV感染率が高い)	皮膚(傷)と皮膚(傷)の接触	Tobe K, et al. Arch Intern Med: 160
2002	自宅で同胞間に感染	唾液	Marie-Cardine A, et al. JPGN: 34
2005	かみつきで感染、唾液と同一遺伝子配列を決定	唾液	Hui AY, et al. JMV: 33
2005	HBVキャリアの体液には高レベルHBV-DNAがある	尿、唾液	Eijk AA, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol: 17
2006	HBVキャリアの体液	尿、鼻汁、涙	Kidd-Liunggren K, et al. J Hosp Infect: 64
2007	オリンピックスラー、血中HBV-DNAと汗HBV-DNA濃度は相関する	汗	Bereket Yucel S. Br J Sports Med: 41
2010	Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection	唾液	Heiberg IL, et al. PIDJ:29
2010-2011	HBVキャリアの小児の体液(尿、唾液、汗、涙)のHBV-DNAを検索	体液が感染源	小松陽樹(ほか)、肝臓: 53 Supplなど
2011	HBVキャリアの涙をキメラマウスに経静脈脈投与して感染を証明	涙	Komatsu H, et al. JID in press

図 13

我が国におけるB型肝炎の拡大（田中らによる推計）

①1992年～93年の大阪での複数回献血者におけるHBs抗原およびHCV抗体陽転事例を含むコホート集団185,554人の集計結果、

②1992年～97年の大阪での複数回献血者448,020人におけるHCV新規感染率を推計したコホートの集計結果、

③2003年～07年の急性B型肝炎の年齢別報告数、から1990年代の5歳年齢階級別HBV水平感染率を推計した。

④次に、日本の一般健常者集団におけるHBV保有率は年々減少していることから、1990年代と2000年代のHBV保有率の差を考慮した出生年代効果を想定した。

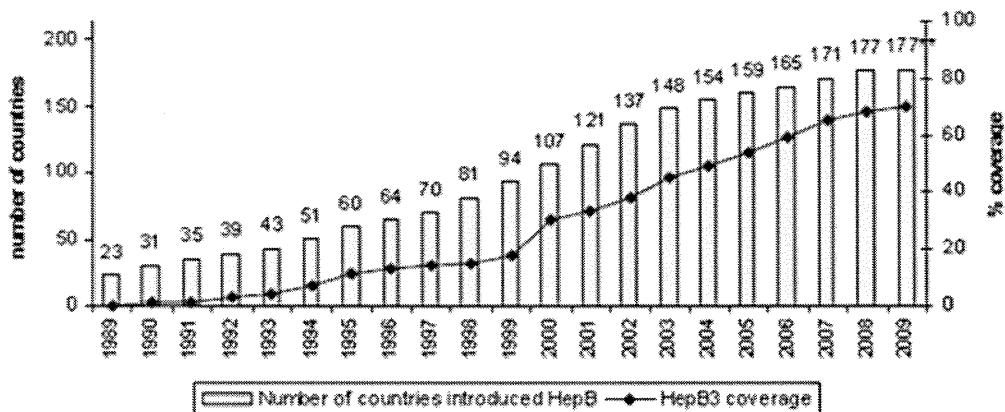


2005年の16歳から64歳におけるHBVの水平（不顕性）感染者数は、5,970人（推計人数幅：4,541人～11,042人）と推計された。

- ・ 何らかの積極的な予防策が成人に対しても必要。
- ・ Universal Vaccination の実施が緊急の課題と思われた。

図 14

Number of countries having introduced HepB vaccine and global infant HepB3 coverage, 1989-2009



Year of introduction can be the year of partial introduction

** Includes India and Sudan with partial introduction

excluding 3 countries where HepB administered for adolescent

Site: www.wpro.who.int or www.who.int
 2nd FIE Database, 1st WHO FIE Database
 Date of data: 11/2009



World Health Organization

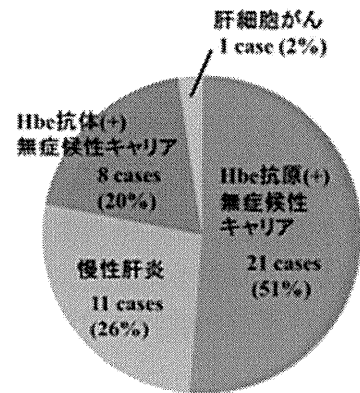
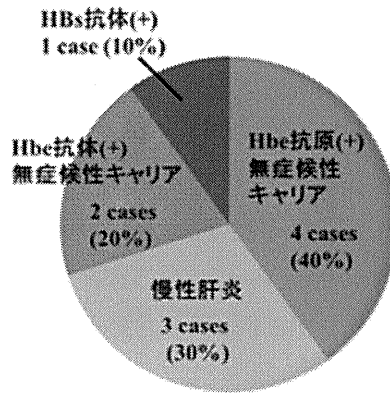
図 17

生後1か月時点でHBs抗原(+)の児に対するHBVワクチンの効果

	Group A HBVワクチンを継続	Group B HBVワクチンを中止
症例数	10	41
調査時の年齢(平均)[歳]	2~14 (5.6)	2~19 (8.7)
フォローアップ期間(平均)[年]	1.8—13.9 (5.4)	1.0—15 (5.4)
2歳以下でe-SCLした症例	3 *	0 *
2歳以上でe-SCLした症例 またはe-SCLしなかった症例	7 *	41 *

* $p < 0.01$

e-SCL: HBe抗原に対する
抗体獲得
(セロコンバージョン)



平成 21～23 年度 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(同上) 長岡義晴(同上)

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 HB 免疫グロブリン(HBIG)と HBV 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。以下の内容で B 型肝炎母子感染・父子感染・および小児期の B 型肝炎実態調査を実施した。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、1481 施設(58%)から回答を得、2473 例の HBV 母子感染予防処置症例が報告された。

その結果、①生後 48 時間以内に HBIG が投与されていない症例が 2.6%あった、②臍帯血の HBs 抗原の検査を実施している施設がかなりあった、③HBV ワクチンの接種時期が既定外な症例が 3.9%あった、④初回の HBIG の投与もれが 9 例、投与遅延が 13 例あった、などの実態が明らかになった。適切にプロトコールが実施されなかった原因として、患者側の要因もあるが、産科・小児科の連携不足など医療者側の要因も報告された。産科医、小児科医に対して、母子感染予防の確実な実施を訴える必要がある。

小児 HBV キャリアのうち水平感染によるものが 26%と多く、うち家族内感染が 15%を占めた。母親以外に家族内に HBV キャリアいる場合も HBV ワクチン接種の対象になり得ると考えられた。

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 HB 免疫グロブリン(HBIG)と HBV 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) 全国の 2625 病院(小児科を標榜する病床を有する病院; B 型肝炎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。