

## 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、ご回答をお願いします。(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 HBV ワクチン接種 1 か月後
- 4) HBV 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 HBV 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 HBV 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 HBV 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) HBV 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お伺いします。

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) HBV 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お伺いします。一般的に予防不成功例には胎内感染例、HBV 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) HBV 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、HBV ワクチンの投与が不適當であった例 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。1481 施設から回答を得、回収率は 58.0%であった。回収率は地方によって 40.6~87.0%の開きがあったが、アンケートの回答の集計結果については地方毎の差はなかった。

### 2. 予防処置

回答施設中、過去に B 型肝炎母子感染予防を施行したことのある施設は 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 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。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 HBV ワクチン後、3 回目 HBV ワクチン接種 1 ヶ月後などもそれぞれ 3%、8%、30%であった。HBV ワクチン接種のスケジュールは、標準的な 2・3・5 ヶ月が 94.1%であった。HBV 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 HBV ワクチン中止していたが、15%は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、HBV 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 B 型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。その推定感染経路は、母親 74%、父親 10%、同胞 1%、祖母 3%、祖父 1%、輸血・その他不明などが 11%であった。

### D/E 考案とまとめ

B 型肝炎母児感染予防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 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、来院途絶、外国人家族のためコミュニケーション不足など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、B 型肝炎母子感染

予防の確実な実施を訴える必要があると考えられた。

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%（父親からの感染が10%、同胞からの感染が3%など）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。

## F 研究発表

論文発表

Tsuge M, Goto S, Kato F, Morishima T.  
Elevation of serum transaminases with norovirus infection. *Clinical Pediatrics*, 49:574-578, 2010.

## G 特許取得・実用新案登録など

なし

### HBV母子感染網羅的全国調査の実施

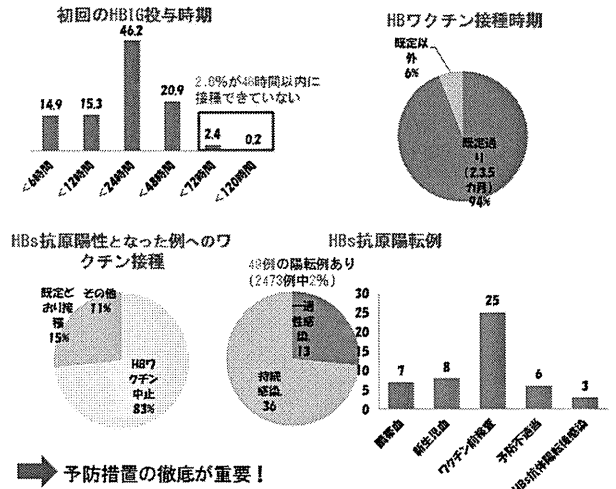
対象：全国の小児科病床を有する小児科診療施設 2625施設  
内容：平成21年1月～12月における小児B型肝炎の診療の内容（予防処置を含む）

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%

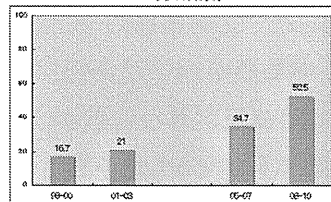


### HBV母子感染予防 不完全実施例の内訳

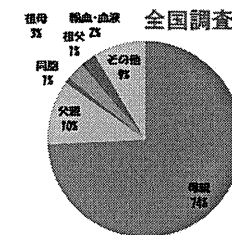
- ・初回HBIG投与遅延例：9例/2473例
- ・初回HBIG投与漏れ症例：13例/2473例
- ・HB7ワクチン既定外接種例：98例/2473例

- ↓ 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

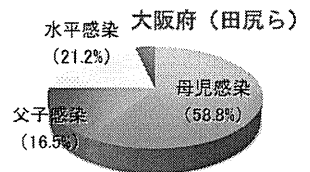
HBs抗原陽性分娩における外国人比率（茨城県）



### 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

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

（研究代表者：森島恒雄）

### 分担研究報告書

「大阪地区における HBV ワクチン実施状況の調査について」

分担研究者； 大阪府立医療急性期・総合医療センター小児科 田尻 仁

研究協力者； 恵谷ゆり（大阪府立母子医療センター）

清原由起（大阪大学大学院医学系小児科）

### 研究要旨

大阪の小児科診療所の医師を対象とした3年間の調査では、(1) B型肝炎母子感染予防の経験は56例あり、12例(21.4%)では予防処置が完遂されていなかった。(2) 小児B型肝炎は20例あり、その感染経路は、母子15名、父子2名、祖母1名、不明2名であった。このように予防処置が完遂されていないケースが未だに散発しており、小児B型肝炎患者の発生が続いていることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

わが国のB型肝炎母子感染予防は、1986年に始まり、その効果はきわめて高く、明らかなキャリア数の減少が報告されている。一方、新しいゲノタイプのB型肝炎発生、父子感染を始めとした母子感染以外の小児B型肝炎が最近問題視されている。

務の医師。一次アンケート調査項目(1) B型肝炎母子感染予防処置の経験数、母親のHBe抗原・抗体、予防不十分な症例の内訳。

(2) 小児B型肝炎の経験数、感染経路、臨床診断。二次アンケート調査項目：小児B型肝炎の症状、診断、治療などについて。

#### C. 研究結果

#### B. 研究方法

大阪小児科医会会員を対象に以下のアンケートを行った。調査対象期間：2008年1月～12月、2009年1月～12月、2010年1月～12月の各時期について1年毎、合計3年間。対象者：同医会会員の中で診療所勤

一次アンケートでは、(1) B型肝炎母子感染予防処置の経験数、母親のHBe抗原・抗体、予防不十分な症例の内訳、(2) 小児B型肝炎の経験数、感染経路、臨床診断について調査した。二次アンケートでは、小児B型肝炎の症状、診断、治療などについ

て調査した。一次アンケートの3年間の集計結果は、母子感染予防の経験は56例あり、小児B型肝炎の経験数は、20名であった(表)。

一次アンケートの母子感染予防施行症例の情報については、母親56例の中でHBe抗原陽性11例、HBe抗体陽性40例、不明5名であった。予防処置の内訳は完遂41例、全くなし5例、不完全7例(HB1GおよびHBワクチン投与の遅れ)、詳細不明3例であった。

小児B型肝炎は20例あり、その感染経路は、母子15名、父子2名、祖母1名、詳細不明2名であった。母子感染予防処置の実施状況は、完遂2例、中断8例、詳細不明5名であった。小児B型肝炎20例の臨床診断は、無症候性キャリア14例、慢性肝炎5例、詳細不明1名であった。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### 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

#### D. 考察

今回の調査のまとめとしては、大阪の小児科診療所の医師を対象とした調査では、

- (1) 母子感染予防の経験は56例あり、12例では予防処置が完遂されていなかった。(2) 小児B型肝炎は20例あり、母子感染が15例(完遂2例、中断8例、詳細不明5名)であった。

#### E. 結論

今回の調査のまとめとしては、大阪の小児科診療所の医師を対象とした調査では、

- (1) 母子感染予防の56例中12例(21.4%)では予防処置が完遂されていなかった。(2) 小児B型肝炎は20例あり、その感染経路は、母子15名、父子2名、祖母1名、不明2名であった。

	2008年	2009年	2010年
一次アンケート 対象施設	387	388	427
回答あり	191	202	238
回答率	49%	52%	56%
予防措置施行例	17	22	17
HBe抗原陽性	2	6	3
HBe抗体陽性	15	11	14
HBe不明	0	5	0
実施された母子感染予防措置			
完遂	14	14	13
なし	2	2	1
不完全	1	4	2
不明	0	2	1

二次アンケート	2008年	2009年	2010年
B型肝炎の症例	4	7	9
感染経路			
母子感染	3	6	6
父子感染	0	0	2
祖母	0	0	1
不明	1	1	0
実施された母子感染予防措置			
完遂	1	1	0
不完全	1	4	3
不明	1	1	3
B型肝炎の進行度			
ASC	3	7	4
CH	1	0	4
不明	0	0	1

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

（研究代表者：森島恒雄）

### 分担研究報告書

「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」

分担研究者； 大阪府立医療急性期・総合医療センター小児科 田尻 仁

研究協力者； 恵谷ゆり（大阪府立母子医療センター）

清原由起（大阪大学大学院医学系小児科）

### 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

E. 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。

#### F. 結論

G. 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、予防処置プロトコー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. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### 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

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

## 小児 B 型慢性肝炎患者の診療実態に関する後方視調査

研究分担者 木村 宏 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授

### 研究要旨

B 型肝炎に対するキャリア化防止対策および小児ウイルス慢性肝炎患者に対する有効な治療法確立のために、1) 名古屋大学医学部附属病院患者における B 型肝炎キャリア化要因の調査、2) 全国アンケート調査による B 型肝炎母子感染の実数調査、3) 名古屋大学医学部附属病院における B 型慢性肝炎患者治療の実態について後方視的調査を行い以下の結果を得た。1) キャリア化の原因の多くは、胎内感染もしくは予防無効例であったが、不適切なフォローによると考えられる症例も少なからず存在した。また HBV キャリア 19 例中、2 例が母親の周産期の急性 B 型肝炎罹患に起因すると考えられた。2) 全国アンケート調査からの推計では、B 型肝炎ウイルスの母子感染はそれぞれ年 63 例発症していると推定された。B 型肝炎母子感染は西日本に多い傾向が見られた。3) B 型肝炎患者の転帰は、無症候性キャリアが 9 例、自然セロコンバージョンが 5 例、肝障害持続例が 4 例、治療によるセロコンバージョンが 3 例であった。治療は 3 例とも IFN $\alpha$  の 6 ヶ月間投与を行い、全員セロコンバージョンと肝障害の鎮静化が得られていた。以上の結果は、小児の B 型肝炎患者のユニバーサルワクチンの実施を含めた予防施策および標準治療法確立の基礎データとなる重要な知見と考えられた。

### A. 研究目的

1986 年に公費による B 型肝炎母子感染対策事業が始まって以来、母子垂直感染による HBV キャリア化の多くは阻止されるようになった。しかしながら、胎内感染や予防無効例、不適切な予防例、母子以外での水平感染などによる HBV のキャリア化例は跡を絶たず、毎年少なからずの HBV キャリア

が発生している。これらのキャリア化要因の解析することは、HBV キャリア化防止対策構築に役立つと考えられ、極めて意義深い。

また B 型慢性肝炎の治療は成人では確立しているが、小児については、指針となる治療ガイドラインはなく、統一した治療は行われていない。IFN 製剤と経口抗ウイル

ス薬の開発が飛躍的に進みつつある現状では、B型肝炎の小児に対する標準的な治療方法を立案する必要性も極めて大きい。

本研究では、小児のB型肝炎患者のユニバーサルワクチンの実施を含めた予防施策および標準治療法確立の基礎データとすべく、初年度は、名古屋大学医学部附属病院患者におけるB型肝炎キャリア化要因の調査を、二年目は、全国アンケート調査によるB型肝炎母子感染の実数調査を、最終年度は名古屋大学医学部附属病院におけるB型慢性肝炎患者治療の実態についての後方視的調査を行った。

## B. 研究方法

### (1) B型肝炎キャリア化要因の調査

1986年以降に出生し、名古屋大学医学部附属病院小児科にてフォローしているHBVキャリアを対象とした。なお、輸血による感染例は除外した。以下の情報をカルテより抽出し比較した：年齢、姓、母親の国籍、妊娠時の母のHBs抗原・HBe抗原の陽性の有無、兄弟例の存在、周産期歴、キャリア化が判明した月齢、行った母子感染予防法と回数、現在のHBs抗原・HBe抗原の陽性の有無、HBVのgenotype。

Genotypeの判定はnested PCR法に引き続いたdirect sequencing法を用いたpre S領域の塩基配列により決定した。

### (2) 全国アンケート調査によるB型肝炎母子感染の実数調査

TORCH症候群調査の一環としてHBV母子感染の症例数を調査するために、全国の小児科標榜病施設および新生児専門施設の2624施設に、一次調査票を送付した。調査対象期間は2006年から2008年までの3年間で、2009年末に横断的に調査を行った。患者選択基準は以下の通りとした。

#### 1) 患者選択基準

- ・2006年1月1日から2008年12月31日の3年間に出生した児。
- ・B型肝炎ウイルス母子感染に該当する症例。
- ・疑い例・無症候例も含む。確定診断されている必要はない。
- ・周産期以降に後方視的診断された症例も含むが、出生年度は2006-2008年とする。

### (3) B型肝炎慢性肝炎患者治療の実態についての後方視的調査

名古屋大学医学部附属病院にて1998年以降フォローしているB型肝炎小児患者について、患者診療録を用い、以下の点について後方的調査を行った。

- 1) 受診の契機
- 2) 感染経路の解明
- 3) 内科等への紹介を含めた最終転帰
- 4) 施行した治療とその効果・副反応（倫理面への配慮）

患者調査に関しては、平成21年4月に改訂された、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、個人情報保護について十分な注意を払い、患者診療録の調査を行った。

全国アンケート実施にあたっては、平成15年7月30日付厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」に則り、患者情報の取り扱いについて倫理規定を遵守し、個人情報の擁護に努めた。

IFN治療を行う際には、患者本人もしくは保護者に対して、その効果・副作用について十分な説明を行い、文書にて同意を得た。

## C. 研究結果

### (1) 初年度

名古屋大学医学部附属病院小児科でフォローしている19例のHBVキャリアのキャリア化要因について検討した。キャリア化の原因の多くは、胎内感染もしくは予防無効

例であったが、不適切なフォローによると考えられる症例も少なからず存在した。また HBV キャリア 19 例中、2 例が母親の周産期の急性 B 型肝炎罹患に起因すると考えられた。Pre S 領域のシークエンスを元に genotype を検索したところ、この 2 例中 1 例に欧米型である genotype Ae が認められた。この症例では、母が妊娠中に父が Ae 型 HBV に感染し、周産期に母に水平感染し、おそらく母から児に垂直感染したものと考えられた。もう一例は、父親の急性 B 型肝炎の病歴は明らかでなかったが、同様に周産期に母が急性 B 型肝炎に罹患しており、母から児への垂直感染が疑われた。遷延化・慢性化しやすい genotype A 型の成人への蔓延が、これら母子感染例の背景にあると考えられた。

#### (2) 二年度

先天性感染・周産期感染症調査の一環として、全国の小児科標榜病施設および新生児専門施設の 2624 施設を対象に、B 型肝炎に対する母子感染の症例数調査を行った。2006 年から 2008 年までの 3 年間で、B 型肝炎母子感染は 78 例が報告された。アンケート回収率からの推計では、B 型肝炎ウイルスの母子感染は年 63 例発症していると推定された。B 型肝炎母子感染は西日本に多い傾向が見られた。

#### (3) 最終年度

名古屋大学医学部附属病院およびその関連施設にて 1998 年以降フォローしている B 型肝炎小児患者について、転帰および治療についての後方視調査を行った。

B 型肝炎は 21 例のキャリア化症例中、転帰は、無症候性キャリアが 9 例、自然セロコンバージョンが 5 例、肝障害持続例が 4 例、治療によるセロコンバージョンが 3 例であった。治療は 3 例とも IFN $\alpha$  の 6 ヶ月

間投与を行い、全員セロコンバージョンと肝障害の鎮静化が得られた。治療中止を余儀なくされるような副作用は認められなかった。

#### D. 考察

名古屋大学医学部附属病院は、東海地区において小児肝炎治療を担ってきた経緯があり、本研究で示した結果は、ほぼ当地区の患者背景および治療実績を表していると考えられる。

今回、名古屋大学附属病院小児科でフォローしている HBV キャリア 19 例のキャリア化要因について検討したところ、2 例が母親の周産期の急性 B 型肝炎罹患に起因すると考えられた。genotype を検索したところ 1 例に Ae が認められた。性活動の活発な若年成人に蔓延している Ae 型が、一般の家庭にまで入り込み、遷延化・慢性化しやすいという特徴の元に、家族内感染、小児の HBV キャリア化原因の一因となっていることが推測された。今後、Ae 型の蔓延と共に、これら海外型による小児の HBV キャリアの増加が懸念される。頻度は少ないものの、母親の周産期の急性 B 型肝炎罹患もキャリア化の原因として注意すべきと考えられた。

B 型肝炎の母子感染は 1985 年の B 型肝炎母子感染対策事業の開始以降、激減している。事業の開始された 1985 年度の母子感染によるキャリア率は 0.26% であったが、1995 年には 1/10 の 0.024% まで減少したとされている。今回全国アンケート調査より推定された年間 B 型肝炎母子感染数 78 例を、年間出生数で割り、キャリア率を概算すると 0.0071% となり、1995 年時の 1/3 以下まで減少したことになる。これは今回の調査が後ろ向きのアンケート調査であったため、キャリア率は少なめに見積もられた可能性がある一方、既に母子感染事業開始後に生まれた母親が出産を迎えていること

も更なる減少の要因かもしれない。

近年、内科領域においては、B 型肝炎はラミブジン、アデフォビル、エンテカビルなどの逆転写阻害剤の出現により、治療の選択肢が増える一方で、複雑化もしている。内科領域においては、きめ細かいガイドラインが定められ、定期的に改訂されているが、これまで小児に対しては治療ガイドラインは定められていない。小児は成長過程にあり、生殖機能および将来の胎児への影響などの小児特有の問題もあるため、一刻も早い小児独自の治療ガイドライン制定が望まれる。

## E. 結論

1) B型肝炎キャリア化の原因の多くは、胎内感染もしくは予防無効例であったが、不適切なフォローによると考えられる症例も少なからず存在した。また HBV キャリア 19 例中、2 例が母親の周産期の急性 B 型肝炎罹患に起因すると考えられた。2) 全国アンケート調査からの推計では、B 型肝炎ウイルスの母子感染は年 63 例発症していると推定された。B 型肝炎母子感染は西日本に多い傾向が見られた。3) B 型肝炎患者の転帰は、無症候性キャリアが 9 例、自然セロコンバージョンが 5 例、肝障害持続例が 4 例、治療によるセロコンバージョンが 3 例であった。治療は 3 例とも IFN $\alpha$  の 6 ヶ月間投与を行い、全員セロコンバージョンと肝障害の鎮静化が得られていた。

以上の結果は、小児の B 型肝炎患者のユニバーサルワクチンの実施を含めた予防施策および標準治療法確立の基礎データとなる重要な知見と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Gotoh K, Ito Y, Ohta R, Iwata S,

Nishiyama Y, Nakamura T, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Immunologic and Virologic Analyses in Pediatric Liver Transplant Recipients with Chronic High Epstein-Barr Viral Loads. *J Infect Dis* 202;461–469, 2010

(2) Gotoh K, Ito Y, Suzuki E, Kaneko K, Kiuchi T, Ando H, Kimura H. Effectiveness and safety of inactivated influenza vaccination in pediatric liver transplant recipients over three influenza seasons. *Pediatr Transplant* 15: 112-116, 2011

(3) Torii Y, Kimura H, Gotoh K, Ochi N, Kaneko K, Ando H, Kiuchi T, Ito Y. Immunogenicity of inactivated 2009 H1N1 influenza vaccine in pediatric liver transplant recipients. *Vaccine* 29: 4187-9, 2011

### 2. 学会発表

(1) 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

(2) 伊藤嘉規、鳥居ゆか、河邊慎司、河野好彦、木村 宏. B 型肝炎ウイルスキャリアとなった小児 19 例における感染要因の検討. 第 42 回日本小児感染症学会総会. 仙台. 2010. 11

(3) 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二次調査結果. 第 43 回日本小児感染症学会総会. 岡山. 2011. 10

(4) 鈴木道雄、鳥居ゆか、河野好彦、木村 宏、伊藤嘉規. 肝移植後成人および小児例におけるインフルエンザワクチン接種の有効性・安全性についての検討.

第15回日本ワクチン学会学術集会. 東京.  
2011. 11

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

国際特許出願 PCT/JP2009/001173 (W0)  
ウイルス感染細胞の検出・同定法及びキット

発明者；木村 宏、西山幸廣

出願日；2009年3月17日

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

平成 21 年度から 23 年度

厚生労働科学研究費補助金(事業) 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 21 年度から 23 年度研究成果

研究分担者 筑波大学医学医療系 小児科講師 工藤 豊一郎

(1) 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

わが国の B 型肝炎母子感染予防は一定の効果を挙げ、HBV キャリアの減少に貢献しているとされてきた。しかし筑波大学関連産科 6 施設で最近 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総分娩数の 0.5-0.6%のまま減少がみられなかった。その背景として、邦人の HBs 抗原陽性分娩数は減少していたが、HBs 抗原陽性外国人の分娩数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。

(2) 当院における健康新生児に対する B 型肝炎ワクチン接種

わが国ではいまだ全新生児を対象とした B 型肝炎ワクチン接種（ユニバーサル接種）は行われておらず、基礎データも欠けている。ユニバーサル接種のパイロット研究として、国際方式での健康新生児に対する B 型肝炎ワクチン接種の効果を検討した。自発的希望のあった新生児の保護者に口頭及び書面で同意を得て HB ワクチンを無償提供し、接種後の副反応及び抗体応答を検討した。HB ワクチン抗原  $5\mu\text{g}$  または  $10\mu\text{g}$  を 0、1、6 か月に接種し、接種後 1 か月で HBs 抗体価を検討した。 $5\mu\text{g}$  群 4 例に比べて  $10\mu\text{g}$  群 8 例の HBs 抗体価のほうが高い傾向にあった。

わが国で新生児期にユニバーサル接種を導入するならば、適切な投与量について多数例で検討を加えることが望ましいと思われた。

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

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

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

ワクチン抗体価が上昇しないヒトに対するB型肝炎ワクチンの接種法に関しては種々の方法が試みられており、現状を把握する目的で平成22年度にアンケート調査を実施した。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。

平成22年度に続いて、平成23年度は、新生児にB型肝炎ワクチンを実施する医療従事者である産婦人科医に、B型肝炎などのワクチンに関する調査を実施した。小児科医が不在の産婦人科医療機関では乳児期のワクチンは難しいこと、帰省分娩（里帰り分娩）では生後3ヶ月以降のワクチンが難しいことが判明した。小児科との連携が必須であることが判明した。また父親がB型肝炎の新生児に対するワクチンに対する対応が必要であるとの意見がみられ今後の課題と思われた。

#### 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 $\mu$ 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るとよいとされている。

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ン接種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ン接種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型肝炎は、慢性B型肝炎患者の10~15%が肝硬変、肝がんに進行するなど臨床的に重大な疾患である。HBワクチンはB型肝炎の予防に有効であり、本邦においてはHBVキャリアの母親から出生した児に接種する母子感染防止事業が1986年から全国的に開始された。その結果、母子感染の95%が防止される等、大きな成果を収めている<sup>1)</sup>。しかしながら、2002年の厚生労働科学研究によりHBVキャリア小児の約30%が同事業から漏れてしまったドロップアウト症例であることが判明した<sup>2)</sup>。これを受けて、厚生労働省を始め、関係諸団体よりHBV母子感染防止対策の周知徹底に関する要請文書が発出された<sup>3)</sup>が、2009年にも同様の事例が起こっていることが明らかとなり、再度周知徹底に関する要請文書が厚生労働省から発出されるなど、根本的な解決には至っていない。

このようにHBV母子感染防止事業からドロップアウトする症例が相次いで発生する背景には、「HBワクチンの接種スケジュールが複雑である」という問題があげられてきた。現行のHBワクチンの接種スケジュールは「初回接種を生後2~3か月後、第2回を初回の1か月後、第3回を初回の3か月後」であり、これは薬事法上の承認を取得しているHBワクチンの母子感染予防に対する用法・用量として添付文書上に規定

されてきた。このスケジュールで接種を受けるためには、1 か月健診以降にワクチン接種のためだけに医療機関へ3 回受診する必要があり、通院の負担増につながっていた。また、抗体産生の時期が遅くなり、その間に担当医師が産科医から小児科医に替わり、あるいは、里帰り出産などで通院施設そのものが替わり、接種スケジュールの完遂が困難になる場合も多く認められた。これらの問題は、初回ワクチン接種を生後2 か月まで待たなければならないことに起因していた。

その一方で、WHO や米国等、国際的に広く導入されている HB ワクチン接種スケジュールでは、HB ワクチンの接種を全員に出生直後と生後1 か月で行なうこととしており、本邦においても初回接種を0 か月から開始できるようになれば、ドロップアウト問題の改善に資すると考えられてきた。さらに、母親が HBe 抗原陽性の場合、血液製剤である HB 免疫グロブリンの使用量を半減できる利点もあると考えられる。

そこで、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、産婦人科医を対象に、ワクチンについてアンケート調査を行うこととした。

## B. 研究方法

### 平成 22 年度

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化する
- 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
- 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. 使用するワクチンは変更しないで、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

#### 平成 23 年度

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、産婦人科医を対象に、B 型肝炎  
リスクを有する新生児および乳児に対す  
るその他のワクチンについてアンケート調  
査を行った。

愛知県、岐阜県、三重県の日本産科婦人  
科医学会会員医師 1155 名を対象として、「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、302 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す。

(1) 貴施設では 1 年間に何人ぐらいの新生  
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  
どれぐらいいますか。

(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