

生年代効果」を調整して2000年以後のHBVの水平感染率を推定する必要がある。

この出生年代効果の調整には1992～94年と2007～09年の対応する年齢階級のHBs抗原陽性割合の中間点(A)を求め、Aの値を対応する年齢階級の1992年～94年の陽性割合で除した値を係数とし、その係数を対応する年齢階級の1990年代の推計HBV新規感染率に乗じることで行った。その結果を2000年代の推計HBV新規感染率とした。

#### 5) 大阪府の不顕性B型新規感染率を全国に外挿

4)までで得られた大阪府でのHBVの不顕性の推計新規感染率を全国でのそれに外挿する方法として、大阪府における急性B型肝炎発生率と、全国におけるそれをそれぞれ求め、それらの比の逆数を補正係数として、大阪府でのHBVの推計新規感染率に乗じることとした。つまり、地域におけるHBVの不顕性感染率の高さは、その地域におけるHBVの顕性(急性として届出られる)感染率の高さに比例する、という仮定を用いる。この計算のため、感染症サーベイランス事業で把握された2005年～2009年の急性B型肝炎の大阪府と全国の届出数を入手し、次に、2005年の15歳～64歳の大阪府と全国の人口を用いて各々の急性B型肝炎

発生率を求め、この計算に用いた。なお、感染症サーベイランス事業で把握される急性B型肝炎の届出数は、実際の顕性のB型水平感染発生数よりも少ないと思われるが、発生数の中でサーベイランスに届出られる確率(または届出もれを起こす確率)に大阪府と他の地域であまり違いがなければ、届出情報から計算した大阪府と全国との発生率の比は、真の発生率の比とほぼ等しくなるため、届出もれによるバイアスは無視できるものと考えられる。

表2に、この推計結果を示す。人口10万人あたりの5年間累計のHBV顕性感染率は、全国が1.180人/10万人、大阪府が1.657人/10万人となり、補正係数として用いる比は、0.71となった。

#### 6) 感度分析

上記の条件に基く推計の他に、①出生年代効果を考慮に入れず、かつ、新規感染率が推計値の1.5倍(複数回献血者は一般健康人に比べてHBV感染のハイリスク行動を取る確率が低いことを想定し)とした場合、②出生年代効果を考慮に入れない場合、③出生年代効果を2007～09年の初回献血者のHBs抗原陽性割合の推計値に100%従うとした場合、の合計4パターンで行った。

表2. 大阪府でのHBVの不顕性新規感染率を全国に外挿するための補正係数の求め方

(1)	感染症サーベイランス事業から報告のあった、急性B型肝炎報告数 2005-09年累計	...	大阪府 98人 全国 992人
(2)	2005年の15-64歳人口	...	大阪府 5,913,558人 全国 84,092,414人
(3)	人口10万人あたりのHBV顕性感染率 (5年間累計)	...	大阪府 1.657人/10万人 全国 1.180人/10万人
(4)	感染率の比	...	1.180/1.657=0.71

(倫理面への配慮)

本研究は既存報告書の結果の2次利用もしくは連結不可能匿名化された個人単位のデータセットの再集計結果を用いた推計による。特定個人または特定の集団に不利益をもたらす可能性は存在しない。

### C. 研究結果

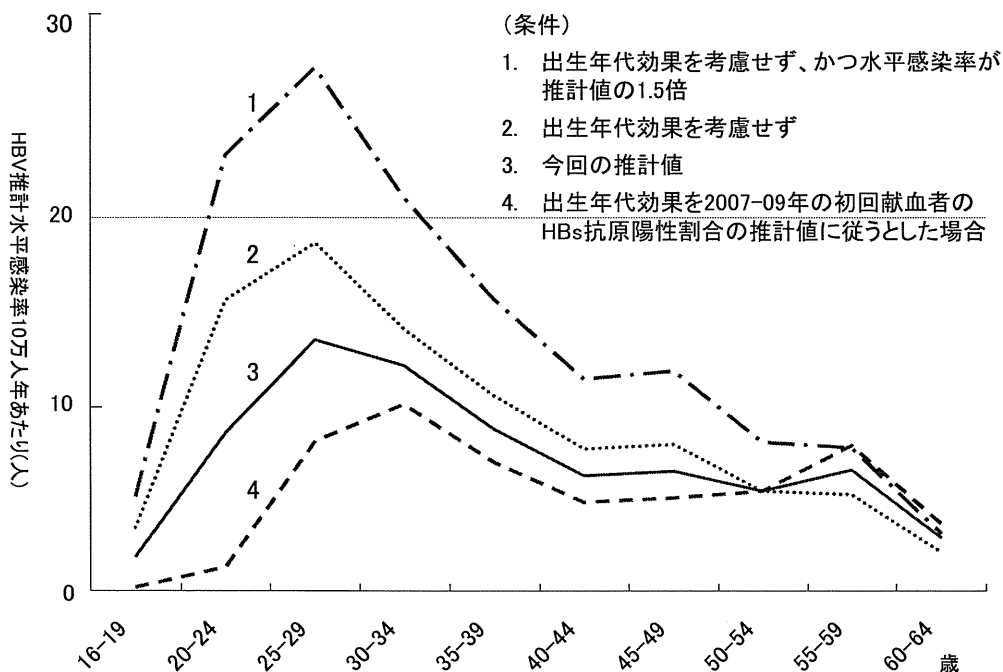
主な推計結果を表3に示す。2000年代のHBVの水平感染率は、25歳から29歳にピークがあり、10万人年あたり13.1人となっ

た。これらの年齢階級別水平感染率に、対応する年齢の人口を乗じて求めた2005年の16歳～64歳の推計HBV新規水平(不顕性)感染者数の合計は、5,970人となった(表3)。次に、感染分析による2000年代の年齢階級別HBV推計新規感染率を図3に示す。各法に基づく16歳～64歳の2005年の新規感染者数は、最も推計が大きくなる条件1で11,042人、条件2で7,361人、最も推計数が小さくなる条件4で4,541人となった。

表3. 主な推計結果

年齢	2005年日本のまたは日本人人口(人)	2003-07年急性B型肝炎発症(報告)率(50万人年あたり)	データセットB(1992-97年献血者、大阪)におけるHBV推計新規感染者160人の年齢階級別人数内訳	データセットBにおけるHBV新規感染率(10万人年あたり)	1990年代から2000年代への「出生年代効果」係数	大阪府の2000年代のHBV推計新規感染率(10万人年あたり)	全国の2000年代のHBV推計新規感染率(10万人年あたり)	全国の2005年の推計HBV新規水平(不顕性)感染者数
15(16)-19歳	6,568,380	0.457	7人	4.5575	0.53	2.4155	1.7150	113人
20-24歳	7,350,598	2.136	41	21.3130	0.54	11.5090	8.1714	601
25-29歳	8,280,049	2.560	41	25.5488	0.72	18.3952	13.0606	1,082
30-34歳	9,754,857	1.927	23	19.2311	0.86	16.5388	11.7425	1,145
35-39歳	8,735,781	1.431	15	14.2783	0.83	11.8510	8.4142	735
40-44歳	8,080,596	1.040	13	10.3730	0.81	8.4021	5.9655	482
45-49歳	7,725,861	1.074	11	10.7201	0.82	8.7905	6.2413	482
50-54歳	8,796,499	0.728	5	7.2600	1.00	7.2600	5.1546	454
55-59歳	10,255,164	0.702	3	7.0058	1.26	8.8273	6.2674	642
60-64歳	8,544,629	0.281	1	2.8028	1.38	3.8678	2.7461	234
計	84,092,414	-	160人	-	-	-	-	5,970人

図3. 2000年代の推計HBV水平(不顕性)感染率(10万人年あたり)年齢階級別 感度分析



#### D. 考察

初年度に同様の推計を試みたが、3 年目は初年度できていなかった、大阪府と全国の感染率の違いを補正して再度推計した。その結果、大阪府での 2005 年-09 年の B 型急性肝炎発生率は全国のそれに比べて高かったことから、再推計による全国の不顕性 B 型肝炎水平感染の発生数を 5,970 人と下方修正した。

推計値が過小評価になっている可能性としては、近年の外国由来のジェノタイプ A は、他のジェノタイプの HBV に比べて viremia の期間が長いことが推測されている。このため、たとえ 1990 年代と 2000 年代とで一般健常者集団における HBV 感染に関するハイリスク行動の強さが同じであったとしても、2000 年以後のジェノタイプ A 保有率の増加によって感染確率は増加することが予想される。今回の推計法にはこの要素を反映しておらず、このことは推計値の過小評価に働いていると思われる。ジェノタイプ A の水平感染数の推計は、肝炎専門病院を中心としたサーベイランスによる必要がある。

#### E. 結論

日本の 2005 年の 16 歳~64 歳の HBV の不顕性新規水平感染者数を、5,970 人と推計した。また、感度分析によりその変動幅を 4,541 人~11,042 人と推計した。

#### 研究 2 ユニヴァ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

##### 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 型肝炎・肝硬変および B 型肝炎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 型肝炎細胞癌罹患者数が激減したことである (Tajiri H et al. *Cancer Causes Control*, 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 型肝炎慢性肝疾患、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 型肝炎慢性肝疾患の発生 (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 <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	A <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>
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

$A_2 + A_3 = 1.0$ 、 $B_1 + B_2 = 1.0$  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 ( $A_2$ )。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% ( $A_2$ ) 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 ( $B_2$ )。

#### 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

$C_{1i}$ : 1 歳以後の生命表に従う。

$C_{2i}$ : 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。

$$C_3 i : 1 - (C_1 i + C_2 i)$$

#### 4) 未感染状態の人のその後の推移確率

$D_1 i$  : 1歳以後の生命表に従う。

$D_2 i$  : 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。

$$D_3 i : 1 - (D_1 i + D_2 i)$$

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

$E_1 i$  : 1歳以後の生命表に従う。

$$E_2 i : 1 - E_1 i$$

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

$F_1 i$  : 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( $F_1$ )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。

$F_2 i$  : 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。

$$F_3 i : 1 - (F_1 i + F_2 i)$$

#### 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

$G_1 i$  : 生命表に従う。

$G_2 i$  :  $C_2 i$ 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)

$$G_3 i : 1 - (G_1 i + G_2 i)$$

#### 8) B型慢性肝炎・肝硬変患者のその後の推移確率

$H_1 i$  : 献血者コホートデータ、臨床データから引用

$H_2 i$  : 臨床データから引用

$H_3 i$  : "

$$H_4 i : 1 - (H_1 i + H_2 i + H_3 i)$$

#### 9) B型肝炎細胞癌患者のその後の推移確率

$I_1 i$  : 臨床データから引用

$$I_2 i : 1 - I_1 i$$

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、 $I_1 i$ 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、 $I_1 i$ 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・検証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た場合は、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

## 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。このモデルを用いて、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、検討をすすめることが可能である。

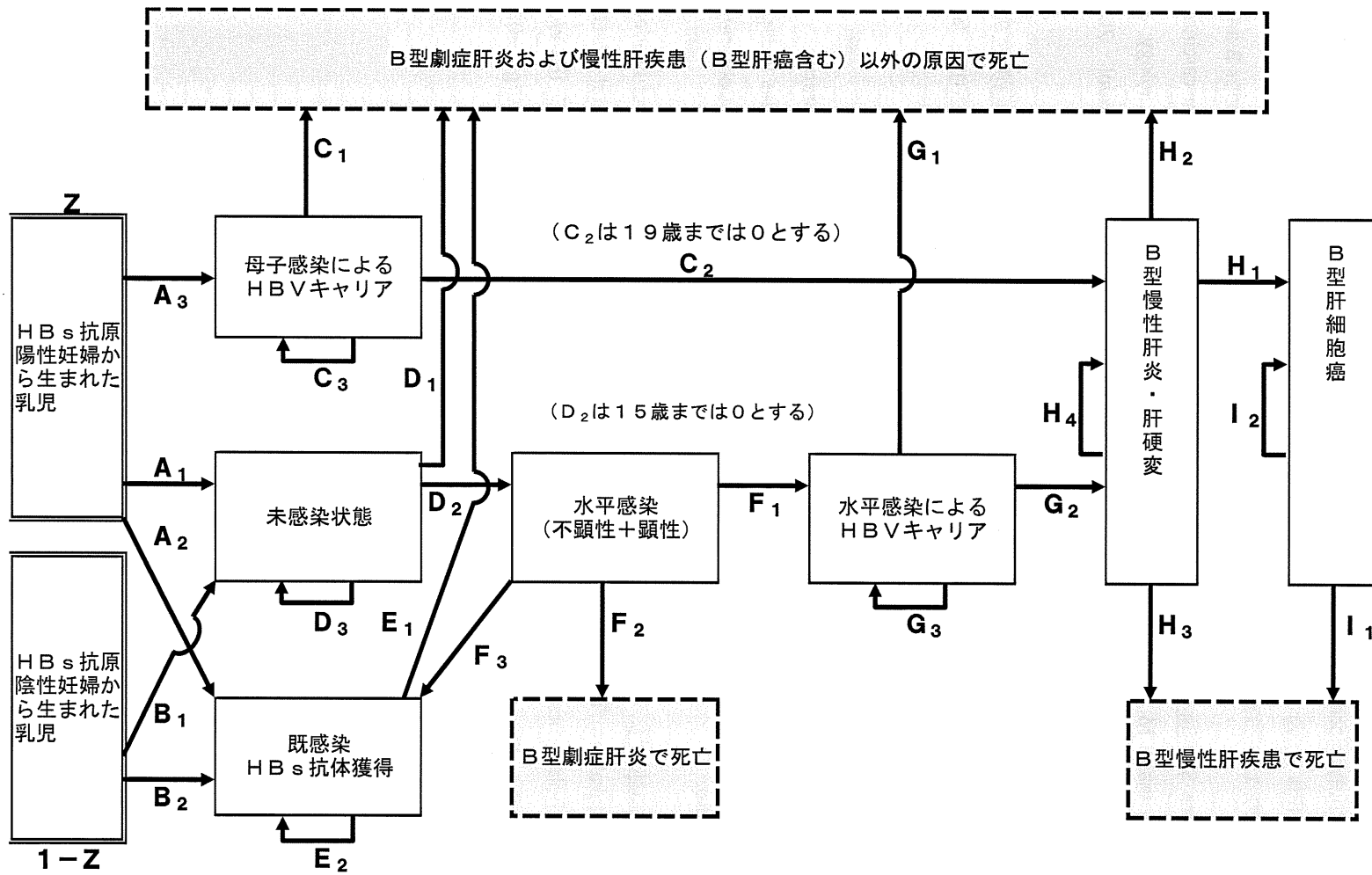


図4. B型慢性肝疾患等の予防効果をuniversal vaccinationを導入した場合と現行のB型肝炎母子感染予防事業を続けた場合で比較検討するためのモデル

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H, Ioka A, Oshima A, Nakahara T. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: A possible role of hepatitis B virus. Journal of Viral Hepatitis. 2010; 17(1):12-20.

Imai Y, Tamura S, Tanaka H, Hiramatsu N, Kiso S, Doi Y, Inada M, Nagase T, Kitada T, Imanaka K, Fukuda K, Takehara T, Kasahara A, Hayashi N. Reduced risk of hepatocellular carcinoma after interferon therapy in aged patients with chronic hepatitis C is limited to sustained virological responders. J Viral Hepat. 2010; 17: 185-191.

今井康陽、田中英夫、平松直樹、林紀夫。  
大阪府における性差から見た HCV 関連肝細胞癌発症の動向。消化器科。2010 ; 50(4) : 331-336.

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.

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.

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

Tanaka M, Katayama F, Kato H, Tanaka H, Wang J, Qiao YL, Inoue M. Hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma in china: a review of epidemiology and control measures. J Epidemiol 2011; 21(6):401-16.

田中英夫. 我が国における肝癌発生の最近の動向. 臨床消化器内科, 2012 ; 印刷中.

### 2. 学会発表

Tanaka, H. Current status of population-based cancer registries in Japan. 20th Asia Pacific Cancer Conference, Tsukuba, 2009.

Tanaka H, Hosono S. Estimation of incidence rate of hepatitis B virus horizontal infection in the Japanese population, 2005. IEA World Congress of Epidemiology, Edinburgh, 2011.

## 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）  
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  
分担研究報告書

## 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 脇田隆字 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型肝炎の感染動向、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

1. 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）導入の状況を調査した。参考文献：Denis F, Levy-Bruhl D. 2006. Mass Vaccination Against Hepatitis B: The French Examples, p. 115-129. In S. A. Plotkin (ed.),

Mass Vaccination: Global Aspects-Progress and Obstacles. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg

2. 我が国のB型肝炎血清疫学調査を国立感染症研究所血清銀行の検体を使用して行う。

3. WHOの西太平洋地域におけるHBワクチンの新生児全員に対する接種プログラムのトンガにおける検証をおこなった。参考文献：Danielson N et al, Improved immunization practices reduce childhood hepatitis B infection in Tonga. 2009 Vaccine 27:4462-7.

（倫理面の配慮）

疫学研究に関しては「臨床研究に関する倫理指針」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、個人情報厳格に管理保存する。

### C. 研究結果

1. 我が国同様、フランスではHBs抗原陽性率

は高くない。1980年代にハイリスク群に対するセレクトィブワクシネーションが導入された。その後90年代には小児および学童のUVが導入された。しかし、因果関係は明らかでないもののHBワクチンによる副反応が問題視され、1998年に学童のUVは中止された。HBワクチンの効果、安全性、有効期間さらにB型肝炎の症状、リスクなどの情報が不足していたことも影響した。また、HBワクチンのUVによる社会全体に対する効果が把握しにくいことも関係したと考えられる。HBワクチンの副反応として多発性硬化症、自閉症などが取り沙汰されたが、これまで科学的には関連が証明されていない。HBワクチンの接種率が低下したことを受け、2003年に学童のcatch up、ハイリスク群への接種を含めてHBワクチン接種強化が決まった。

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、セレクトィブワクシ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。

2. 我が国におけるB型肝炎の血清疫学調査のために、国立感染症研究所血清銀行に保存され

ている0-5歳児の血清1000検体を使用してB型肝炎ウイルス関連抗原抗体を測定した。その結果3例にHBs抗原陽性を確認した。

3. WHOの西太平洋地域におけるHBワクチンの新生児全員に対する生後24時間以内接種(HepB-BD)と3回接種(HepB3)の導入により、すべての国で5歳児におけるHBs抗原陽性率を1%以下とするプログラムのトンガにおける検証をおこなった。トンガの人口は約10万人であり、年間出生数は約2800である。人口の約70%は主要な島である、“Tongatapu”に居住している。トンガではHBワクチンは1988年に導入され、2006年以降HepB-BDは99.8%以上、HepB3は99.1%以上に接種されている。2004年から2007年にTongatapu島のVaiola病院を受診した449名の6から59ヶ月例の小児を対象にHBs抗原陽性率が調査された。HBs抗原測定はRapid testで実施された。実際には375名の小児の血清HBs抗原が検査され、3名が陽性であった。抗原陽性率は0.8%(95%CI 0.2-2.5%)であった。2005年から2010年に実施された供血者と妊婦の調査ではHBs抗原陽性率は3.4%から9.1%であり、明らかに6から59ヶ月例の小児ではHBs抗原陽性率の低下が確認できた。

#### D. 考察

1. フランスにおけるHBワクチンのUV導入の経過を考察すると、接種側と非接種側両者の理解が重要である。そのためにはHBワクチンを担当する行政および研究者から、科学的データに基づく、必要性・安全性・効果に関して情報提供し、効果的にその情報を伝達する必要がある。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。

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

2. 我が国における小児の HBV 陽性率調査のデータは多くないが 0.1%以下と見積もられている。今回の結果からは 0.3%となる。検体数が限られているため、正確な値を得るためにはさらに大規模な調査が必要と考えられる。

3. HB ワクチンの新生児に対する HepB-BD および HepB3 の有効性は明らかであり、将来の肝疾患防止に有用であることが確認された。今後とも同等のワクチン接種率を維持することが重要と考えられる。

#### E. 結論

1. 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。

2. HepB-BD および HepB3 は B 型肝炎キャリア率の高いアジア諸国において HBV 関連肝臓癌を減らす有効な方法である。

3. 我が国における小児の HBV 陽性率を知るためには大規模な調査が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1: Sugiyama M, Tanaka Y, Wakita T, Nakanishi M, Mizokami M. Genetic Variation of the IL-28B Promoter Affecting Gene Expression. PLoS One. 2011;6(10):e26620. Epub 2011 Oct 25.

##### 2. 学会発表

1. Koichi Watashi, Nanako Uchida, Ryosuke Suzuki, Hideki Aizaki, Takaji Wakita, Screening of small molecules affecting the production of hepatitis B virus, 2011 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Oct 9-12, Holliday Inn Walt Disney World Resort, FL USA

#### 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

## 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)

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出生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 抗原も陽性だった。また検索しえた中で HBs 抗体陽性率は 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。現在これらの妊婦から生まれた子どもが 2 歳に達した時点での追跡調査を実施中であり、HBV 血清学的解析を準備中である。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が、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。パイロット研究において妊婦の HBs 抗原陽性者を 12%の高率に認め、調査の重要性を確認した後、妊婦 2083 名を対象としたバース・コホート研究を開始し、昨年度は妊婦 HBV 血清疫学調査の結果を報告した。現在、これらの妊婦から生まれた子どもについて、発育・発達・栄養評価、一般健康調査、各種血清学的検査目的の採血を実施中であり、その進捗状況と意義を概説する。

### B. 研究方法

#### 1) パイロット研究

2007 年 1~3 月にカンホア県総合病院分娩部で単胎出産した 222 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。母体血血漿の一部は HBs 抗原検査 (CLIA) に供され、陽性者ではさらに HBe 抗原検査 (CLIA) も実施した (SRL 社に委託)。

#### 2) 出生コホート研究対象リクルート

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の収集と、母体末梢血と臍帯血から血漿と単核細胞分画の採取保存を行った。

#### 3) コホート 2 歳児追跡調査

対象児は 24 か月 ±1 か月 (23~25 か月) の時点で、地域の保健所において、各種身体計測、ASQ テストによる簡易発達評価、採血を実施した。ASQ スコア低値の児または周産期に何らかのリスク因子 (例: 低出生体重、新生児仮

死など)を有する児、先天性感染(例:風疹、サイトメガロウイルスなど)が診断されている児に関しては、二次調査として Denver II によるより詳細な発達評価、小児科医による内科診察、および AABR による聴力評価を実施した。採取した血清の一部は HBs 抗原および HBs 抗体検査 (CLIA) に供する (SRL 社に委託)。HBs 抗原陽性者ではリクルート時に採取し保存してある検体から HBV genotype と HBV DNA コピー数を求める。なお、HBs 抗体陽性者と (ワクチン接種にもかかわらず) 陰性者との間に宿主遺伝学的背景の差違がないかどうかについて、別のプロジェクトで共同研究者 (長崎大学熱帯医学研究所・安波道郎教授) が実施する予定である。

(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

### 1) パイロット研究

母体血で HBs 抗原陽性は 222 例中 26 例 (12%) だった。このうち HBe 抗原陽性が 9 例 (全体の 4%)、陰性が 17 例 (全体の 8%) だった。パイロット研究であったので、キャリア母体から生まれた児の追跡調査は行えていない。

### 2) 出生コホート

リクルートした妊婦は全員が Kinh 族ベトナム人で、半数以上は高校卒業以上で、4分の3が何らかの職業に従事していた。平均年齢は 28 歳、うち 10 代 4%、20 代 57%、30 代 37%、40 代 3%であった。初産が約半数で、84%は WHO が推奨する 4 回以上の妊婦健診を受けていた。経膈分娩が 59%、帝王

切開が 41%と、帝王切開が必ずしも絶対的適応がないまま実施されることが多いように思われた。出生時在胎週数は平均 39 週 3 日、男児が 51%、早産が 3%、低出生体重児が 2%、子宮内胎児発育遅滞が 4%であった。

リクルート時の母体血で HBs 抗原陽性は 2083 例中 260 例 (12.5%)、このうち HBe 抗原陽性が 42% (検索し得た 243 例中 102 例) であった。また 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。

2010 年 5 月より、24 か月 (23~25 か月) に達した児を、順次上述した内容での追跡調査を行っている。対象児のうち 15~20%は転居・不明で追跡不能、5%で採血拒否のため、全体の 8 割弱で HBV 血清学的検査を実施できる予定である。

## D. 考察

このコホートは HBs 抗原陽性率が 12.5%、そのうち HBe 抗原陽性率が約 4 割、HBV 感染者全体 (HBs 抗原または HBs 抗体陽性) が 57.5%と高率である。この結果からは、垂直感染と水平感染の両方がキャリア化に貢献していると思われ、現行の HBV ユニバーサルワクチン接種 (生後 0, 1, 6 カ月の三回) の効果を、2 歳時に検証することには意義があると思われる。また、このプログラムによって感染が阻止できなかった場合は何がリスク因子になっているのか (例:母体の HBV DNA 量や genotype 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出生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

Motomura H et al. Estimated impacts of congenital infections on children in Khanh Hoa Province, Vietnam: a pilot study. Asian Society for Pediatric Research 5<sup>th</sup> Congress. Hangzhou, China May 3-6, 2009.

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。

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

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
研究協力者	郷 勇人	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 回のみ生後速やかに接種し、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の評価した。現在登録期間は終了し 79 症例が登録され、77 例でワクチンの接種を完了し、53 例（69.7%）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 か月では抗体獲得率は 100%で、抗体価 100mIU/ml 以上の症例は 84.1%と良好なワクチン反応が得られた。以後の抗体価は低下に転じるが、生後 36 か月の時点においても平均 HBs 抗体価は 105.4mIU/ml (CLIA 法)、63.9mIU/ml (EIA 法)、そして 10mIU/ml 未満の症例は 4.5%、100mIU/ml 以上の症例は 36.4%と抗体価は維持されている。さらに従来法と比較したところ、各評価月齢における抗体価に差は認めなかった。また周産期以降の感染例はみられていない。

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と安全性がある。

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 回筋注したうえで、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があ

り、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」や本研究班での報告にあるとおり近年になり従来の接種方式の問題点が指摘されつつある。すなわち HBIG やワクチンの未投与および投与

時期の間違いにより B 型肝炎ウイルス母子感染例が報告されている。これらの報告では現行の予防方式における接種方法の煩雑さと接種期間が生後 5 か月までの長期にわたることが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が求められている。

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より開始するのが一般であり、さらに諸外国で行われている全ての新生児への HB ワクチン接種 (universal vaccination) の場合でも同様に初回のワクチン接種は出生後早期に行なわれているのが現状である。

以上より本研究では、本邦における B 型肝炎ウイルス母子感染予防のための 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ている。

## 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 回のみでの接種で、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

### 症例の概要

平成 23 年 3 月に登録期間は終了し、79 例の症例が登録された。対象の内訳は、男児 34 例、女児 45 例、平均出生体重は 3059g、平均在胎週数は 38.9 週であった（表 1）。

母体 HBe 抗原陽性例は 23 例（30.2%）で genotype の判明している 4 例では、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、本研究での投与目標時間の 12 時間以内を達成している。また生後の HBIG 平均投与時間は母親 HBe 抗原陽性症例で有意に短かった（7.4 時間 vs. 12.4 時間：P=0.002）。HB ワクチンは非感染例全例の 76 例で投与完遂され、母児感染例 1 例では説明と同意を得た上で完遂されていた。

### 母児感染例

児の HBs 抗原陽転例は母親 HBe 抗原陽性例からの出生児 3 例にのみ認められ、男児 2 例、女児 1 例であった（表 2）。これらの例で HBIG は、各々生後 16、2、12 時間に投与されており、月齢 1 の検査にて HBs 抗原が陽転していた。

### ワクチン追加投与例

ワクチンの追加投与は、接種後 1 か月時点で、HBs 抗体価が 100mIU/ml 未満の症例、以後の経過では 10mIU/ml 以下に低下した場合に考慮され接種された（表 3）。ワクチン低反応例の女児 1 例、ロットによる低反応例と思われる 4 例に対し行われ、月齢 4

から月齢 13 の間に 1 回のみ追加投与を受けていた。全例とも接種後 1 か月では 10mIU/ml 以上に上昇していた症例であった。

### HBs 抗体価

各評価月齢でのフォローアップ率は、1 か月 71（89.9%）、4 か月 69 例（87.3%）、12 か月 52 例（67.5%）、24 か月 31 例（54.4%）および 36 か月 22 例（41.5%）と経時的に低下していた（表 4）。

HBs 抗体価は各施設により商業ベースで検査され、GLEIA 法、CLIA 法、EIA 法にて測定された（1 例のみ HBindex）。月齢 1 での平均 HBs 抗体価は、GLEIA 法 229.3mIU/ml（n=5）、CLIA 法 138.2mIU/ml（n=49）、EIA 法 208.1mIU/ml（n=17）、月齢 4 では、GLEIA 法 566.2mIU/ml（n=3）、CLIA 法 392.5mIU/ml（n=50）、EIA 法 622.4mIU/ml（n=16）、月齢 12 では GLEIA 法 234.5mIU/ml（n=3）、363.7mIU/ml（n=39）、EIA 法 542.1mIU/ml（n=10）、月齢 24 では GLEIA 法 58.7mIU/ml（n=2）、CLIA 法 140.7mIU/ml（n=21）、EIA 法 199.7mIU/ml（n=8）、月齢 36 では CLIA 法 105.4mIU/ml（n=17）、EIA 法 63.9mIU/ml（n=5）であった（表 5）。HBs 抗体価は多くの症例ではワクチン接種 1 か月後の月齢 4 に頂値をとり、以後月齢 12、24、36 にかけて経時的に低下していたが、12 例では月齢 4 より月齢 12 に抗体価が上昇しており、そのうちの 4 例が母親 HBe 抗原陽性例であった。感染防御効果維持のための追加投与基準 10mIU/ml を以下になったのは 1 例であった。

平均 HBs 抗体価はばらつきが大きく、また感染防御抗体として効果を評価するため、HBs 抗体の獲得率およびワクチン反応性について検討した。つまり HBs 抗体価をワク

チンに対する反応性により、10mIU/ml 未満の non responder、10 から 100mIU/ml 未満の low responder、100mIU/ml 以上の good responder に分け検討した（表 6、図 1）。ワクチン投与直後の月齢 4 での抗体獲得率は 100%であり月齢 12 も維持されていたが、月齢 24、36 にかけて 96.8%、95.5%へと低下した。ワクチン反応性は、low responder が 15.9%、good responder は 84.1%と高率に感染防御効果のある抗体反応が得られていた。以後の経過では月齢 12 で non responder は 0%、low responder は 21.2%、good responder は 78.8%、月齢 24 で non responder は 3.2%、low responder は 45.2%、good responder は 51.6%、月齢 36 で non responder は 4.5%、low responder は 59.1%、good responder は 36.4%であった。

#### 母親 HBe 抗原による抗体反応の違い

これらの結果が母親の HBe 抗原の有無より影響を受けるかどうかを比較するため、HBs 抗体を 10mIU/ml 未満の non responder（以下 [ N ]）、10-100mIU/ml の low responder（以下 [ L ]）、100mIU/ml 以上の good responder（以下 [ G ]）に分け母親 HBe 抗原陰性群と陽性群とで比較検討した（表 7、図 2-1、図 2-2）。月齢 4 では [ N ] 0% vs. 0%（陰性群 vs. 陽性群、以下同じ）、[ L ] 20.0% vs. 5.3%、[ G ] 80.0% vs. 94.7%、月齢 12 では [ N ] 2.9% vs. 0%、[ L ] 17.6% vs. 22.2%、[ G ] 79.4% vs. 77.8%、月齢 24 では [ N ] 4.5% vs. 0%、[ L ] 36.4% vs. 66.7%、[ G ] 59.1% vs. 33.3%、月齢 36 では [ N ] 7.1% vs. 0%、[ L ] 57.1% vs. 62.5%、[ G ] 35.7% vs. 37.5%であった。全ての評価月齢において、

陰性群と陽性群とでワクチン反応性に有意な差を認めなかった。

#### 従来接種法との比較

最後に当院症例での早期接種症例と従来接種法症例において、3 回目のワクチン接種後 1 か月、月齢 12、月齢 24 および月齢 36 の HBs 抗体価の比較検討を行った（表 8、図 3-1、図 3-2）。早期接種法と従来接種法は被験者の保護者による選択により振り分けられており、ランダム化はされていない。平均 HBs 抗体価はワクチン接種後 1 か月では、早期接種法 285.7mIU/ml (N=22) vs. 391.9 (N=7)mIU/ml、月齢 12 では 254.0 mIU/ml (N=15) vs. 268.3mIU/ml (N=7)、月齢 12 では 148.2mIU/ml (N=11) vs. 149.0 mIU/ml (N=8) および月齢 36 では 76.5mIU/ml (N=8) vs. 95.4mIU/ml (N=7) と全評価月齢で有意な差を認めなかった。

早期接種法と従来法におけるワクチン反応性を比較検討するため、non responder [ N ]、low responder [ L ]、good responder [ G ] の比率についても比較検討した。

接種後 1 か月では [ N ] 0% vs. 0%（早期接種法 vs. 従来法、以下同じ）、[ L ] 22.7% vs. 0%、[ G ] 77.3% vs. 100%、月齢 12 では [ N ] 0% vs. 0%、[ L ] 40.0% vs. 0%、[ G ] 60.0% vs. 100%、月齢 24 では [ N ] 9.1% vs. 0%、[ L ] 36.4% vs. 50.0%、[ G ] 54.5% vs. 50.0%、月齢 36 では [ N ] 12.5% vs. 0%、[ L ] 50.0% vs. 14.3%、[ G ] 37.5% vs. 14.3%で全ての評価月齢にてワクチンに対する反応性に有意差を認めなかった。

#### D. 考察

HB ワクチン早期接種方式での、ワクチン

完了後の HBs 抗体価獲得率は 100%であった。成人例での検討では約 70%であることを考慮すると本接種方式は有効であると考えられる。獲得された抗体の推移についても、感染防御に有効と考えられる 100mIU/ml 以上の症例は、月齢 4 で 84.1%と高く月齢 12 以降は低下してはいくものの、月齢 36 においても 36.4%の症例で維持されていた。一方 HB ワクチン追加投与レベルである 10 mIU/ml へ低下する症例は 1 例のみであり、月齢 24 で 3.2%、月齢 36 で 4.5%にとどまった。また抗体価が経時的に低下していく月齢 12 以降では、ワクチン追加接種例もなく感染例もみられていないため、母児感染予防措置の目標期間である 3 歳まで早期接種法は十分カバーできると思われる。以上より早期接種法は B 型肝炎母子感染防止効果が十分にあると考えられた。

HB ワクチン追加投与は 5 症例にて行われた。1 例のみ 2006 年の症例で、接種後 1 か月時点で 60.3mIU/ml と上昇が悪く追加投与を行ったものの以後も 10mIU/ml 以下で推移している。一方残りの 5 例中 4 例は特定の期間（2009 年 8 月より 2010 年 11 月）における接種後 1 か月での低反応例が多くみられた時期での追加投与例であった。これらの症例では 1 回の追加投与にて全例 100mIU/ml を超える抗体価の上昇を認めている。ワクチンのロットとの関連性も示唆されたが期間内での抗体価の比較検討では有意な差を認めていない。しかしこの 4 例では 1 回の追加投与にて有効な抗体価の上昇が得られたことから、抗体価の検査は接種後 1 か月の時点で 1 回のみ施行するだけでよいと考えることも可能かもしれない。さらに、接種後 1 か月の HBs 抗体価が

100mIU/ml 以下であった症例の抗体価の推移を観察すると、経時的に低下する例はなく、逆に月齢 12 にかけて微増し 100mIU/ml 以上に達する症例も認められた。これは HBe 抗原陰性母親の児でも同様であった。ワクチン早期接種例で接種 1 か月後の低反応症例であっても注意深く経過を追うことで抗体価が上昇し追加投与が不要になる可能性があるかもしれない。

本試験登録症例のうち、3 例（3.8%）で HBs 抗原が陽転化した。分娩様式は全例とも経膈分娩で感染確認月齢は全例とも月齢 1 であったことより胎内および産道と考えられた。これは従来法における垂直感染率と比較して同等で早期接種法による有害事象とは考えていない。また全症例において水平感染例は認めなかった。

HBs 抗体価の推移を母親 HBe 抗原の陽性と陰性で比較検討した結果では、接種後早期での児の反応性の違いはないと考えられた。ただ、症例数の少ない検討ではあるが、前出の獲得抗体価が低い値で推移した期間において HBe 抗原陽性母親から出生した児では接種後 1 か月での抗体価は全例 100mIU/ml 以上へ上昇していたことからすると、接種後の早い時期でのワクチン反応性に陽性の効果があるのかもしれない。また、HBe 抗原陽性母親の児では接種後長年にわたり感染を起こすことなくワクチン追加接種必要レベルである 10mIU/ml 以上の抗体価が維持されていたことから、抗体力価の維持においても陽性の効果がある可能性は考えられる。

当院症例での早期接種法と従来接種法との比較では、生後 4、12、24、36 か月での平均 HBs 抗体価に有意な差を認めなかった。

しかし従来法では全例 100mIU/ml 以上へ抗体価が上昇しているのに対して、早期接種法においては、月齢 4 と 12 では 100mIU/ml 以下の症例があり、以後 10mIU/ml 以下に低下する症例がみられている。早期接種法は従来法に比較してワクチン反応性が低下するのかもしれない。ただ、これらの症例は前出のロットによる低反応例に該当し、かつ HBe 抗原陰性母親での症例であったことによる影響も考慮が必要である。また従来接種法では月齢 24、36 で 100mIU/ml 以上の比率が早期接種法に比較して低下しており、母親 HBe 抗原陽性例は 1 例であったことにも考慮が必要である。

HB ワクチン早期接種法は生後の母児感染を起こすことなく、月齢 36 までの抗体価を維持可能で、従来法から移行可能な接種法と考えられる。今後は全登録症例での月齢 36 までの結果を踏まえ本接種法による有効性の検討を再検討する予定である。

#### D. 健康危険情報

特になし

#### E. 研究発表

(論文発表)

1) Ohto H, ○ Ishii T, Kitazawa J, Sugiyama S, Ujiie N, Fujimori K, Ariga H, Satoh T, Nollet KE, Okamoto H, Hoshi T. Declining hepatitis C virus (HCV) prevalence in pregnant women: impact of anti-HCV screening of donated blood. *Transfusion*. 2009 Nov 13.

2) Hayato Go, Koichi Hashimoto, ○

Takashi Imamura. An extremely low body weight infant born from a mother with measles. *J Perinatol*. 2010;30(2):146-8.

3) Imamura T, Honda Y, Ariga H, Ishii T, Miura S, Ohto H. Second Japanese case of neonatal alloimmune thrombocytopenia due to anti-human platelet antigen-5a. *Pediatr Int*. 2009; 51(4): 585-7.

4) Kawasaki Y, Aoyagi Y, Abe Y, Go H, Imamura T. Serum KL-6 levels as a biomarker of lung injury in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Med Virol*. 2009; 81(12): 2104-8.

5) Kawasaki Y, Suyama K, Go H, Imamura T. Accumulation of macrophages expressing myeloid-related protein 8 associated with the progression of sclerotic changes in children with IgA nephropathy. *Tohoku J Exp Med*. 2009; 218(1): 49-55

6) 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*. 2011 Nov;24(11):1312-6

(学会発表)

1) 石井勉、郷勇人、今村孝、金子真利、佐藤真紀、河原田勉、桃井伸緒、氏家二郎、細矢光亮. 母子感染予防のための HB ワクチン早期投与例の検討. 第 112 回日本小児