

科学会福島地方会. 2009. 11. 1

2) 石井勉、加藤克彦、野村泰久、河原田
勉、氏家二郎、郷勇人、今村孝、金子真利、
佐藤真紀、桃井伸緒、細矢光亮、浅野仁
覚、高橋秀憲、藤森敬也. 母子感染予防の

ための HB ワクチン早期投与例の検討. 第
10 回福島県周産期セミナー. 2009. 10. 31

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 症例の概要

登録症例数	79例
男：女比	34対45
平均出生体重 / 週数	3059g / 38.9週
母体HBe抗原陽性例	23例 (30.2%)
	(genotype A:1例 C:3例 不明19例)
平均HBIG投与時間	生後11.2時間(1-36時間)
HBs抗原陽転例	3例 (男児2：女児1)
ワクチン追加投与例	5例

表2 HB母児感染例

		症例1	症例2	症例3	
母検査	HBs抗原	+	>250	+	
	HBs抗体	-	0	N.D	
	HBe抗原	1600	1741	+	
	HBe抗体	-	測定不能	-	
	HBe抗体	1024倍	8.6	N.D	
	HBV genotype	N.D	N.D	N.D	
	HBV-DNA (TMA)	8.7以上 (TMA)	N.D (TMA)	N.D	
児情報	出生体重	3333g	2768g	3440g	
	在胎週数	39週	37週	39.9週	
	性別	男性	男性	女性	
	胎児数	1	1	1	
	仮死の有無	無	無	無	
	出生児の疾患の有無	無	無	無し	
	HBIG	投与時間	生後16時間	生後2時間	生後12時間
製品名		二チヤク	二チヤク	不明	
児検査	生後1ヶ月	検査月齢	1	1	1
		HBs抗原	+	1.19	9.21
		HBs抗体	<10(CLIA)	24.2(CLIA)	9.3(CLIA)
		HBe抗体	N.D	0(/in%)	8.9(S/CO)
		HBV-DNA	N.D	N.D	N.D
	生後4ヶ月	検査月齢	4	3	4
		HBs抗原	+	>250.0	9.21
		HBs抗体	<10(CLIA)	0.4(CLIA)	0.0(CLIA)
		HBe抗体	2.97(/in%)	0(/in%)	6.6(S/CO)
		HBe抗原			2242.5(S/CO)
HBV-DNA		8.6 (TMA)	8.6 (TMA)	≥9.0(TaqMan)	

表3 追加ワクチン投与例

	母HBe抗原	1M	4M	6M	7M	8M	9M	12M	24M	36M
追加症例 1	(-)		60.3					10.2	↓ 5	
追加症例 2	(-)	138.6	47.5	↓ 223.8						
追加症例 3	(-)	107	56.3	↓	500			500		
追加症例 4	(-)	167	73.4			↓	500			
追加症例 5	(-)	140	81.2	93.2	↓	361		189		

↓: 追加ワクチン投与

表4 フォロースアップ率

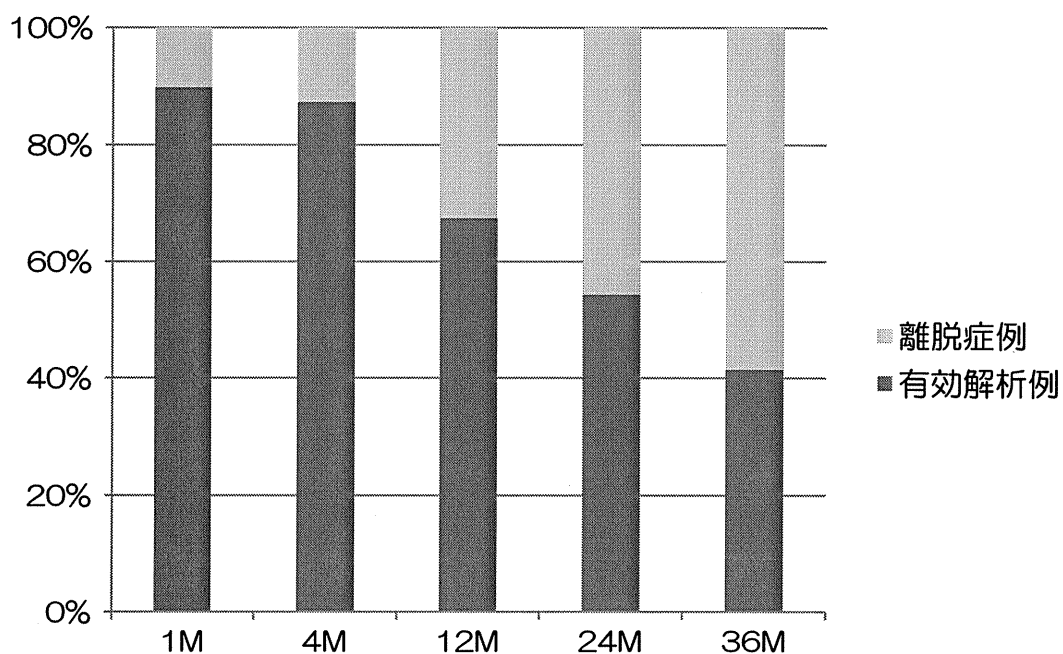


表5 HBs抗体価（測定法別）

	有効解析例	検査法	平均HBs抗体価 (mIU/ml)	SD	
月齢1到達症例 79例	71	5	CLEIA	229.3	41.0
		49	CLIA	138.2	35.9
		17	EIA	208.1	59.3
月齢4到達症例 79例	69	3	CLEIA	566.2	338.7
		50	CLIA	392.5	363.1
		16	EIA	622.4	748.2
月齢12到達症例 77例 (HBindex1例)	52	3	CLEIA	234.5	259.3
		39	CLIA	363.7	320.1
		10	EIA	542.1	373.6
月齢24到達症例 57例 (HBindex1例)	31	2	CLEIA	58.7	43.4
		21	CLIA	140.7	121.9
		8	EIA	199.7	222.7
月齢36到達症例 53例 (HBindex1例)	22	0	CLEIA	-	-
		17	CLIA	105.4	92.2
		5	EIA	63.9	34.4

表6 HBワクチン接種後の抗体獲得率

	non responder	low responder	good responder
月齢4 (N=69)	0%	15.9%	84.1%
		100%	
月齢12 (N=52)	0%	21.2%	78.8%
		100%	
月齢24 (N=31)	3.2%	45.2%	51.6%
		96.8%	
月齢36 (N=22)	4.5%	59.1%	36.4%
		95.5%	

HBs抗体価[mIU/ml]	
non responder	<10
low responder	10-100
good responder	100≦

図1 HBワクチン接種後の抗体獲得率

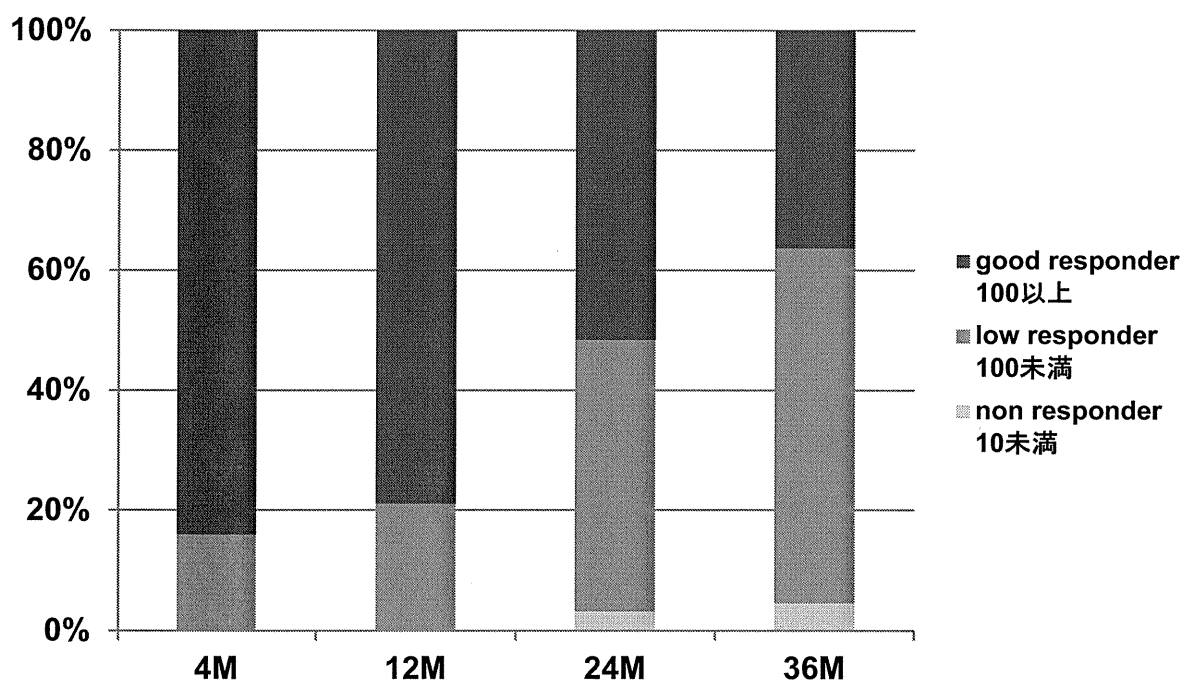


表7 母親HBe抗原別の抗体獲得率

HBs抗体価		non responder	low responder	good responder
月齢4	HBe抗原 (-)	0/50 (0.0%)	10/50 (20.0%)	40/50 (80.0%)
	HBe抗原 (+)	0/19 (0.0%)	1/19 (5.3%)	18/19 (94.7%)
月齢12	HBe抗原 (-)	1/34 (2.9%)	6/34 (17.6%)	27/34 (79.4%)
	HBe抗原 (+)	0/18 (0.0%)	4/18 (22.2%)	14/18 (77.8%)
月齢24	HBe抗原 (-)	1/22 (4.5%)	8/22 (36.4%)	13/22 (59.1%)
	HBe抗原 (+)	0/9 (0.0%)	6/9 (66.7%)	3/9 (33.3%)
月齢36	HBe抗原 (-)	1/14 (7.1%)	8/14 (57.1%)	5/14 (35.7%)
	HBe抗原 (+)	0/8 (0.0%)	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)

図2-1 母親HBe抗原陰性の子での抗体獲得率

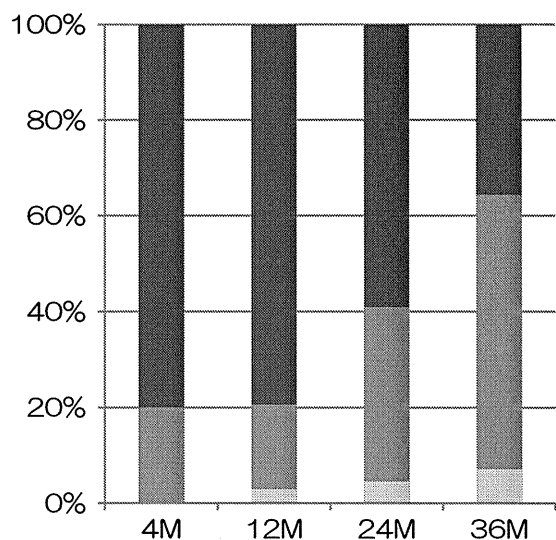


図2-2 母親HBe抗原陽性の子での抗体獲得率

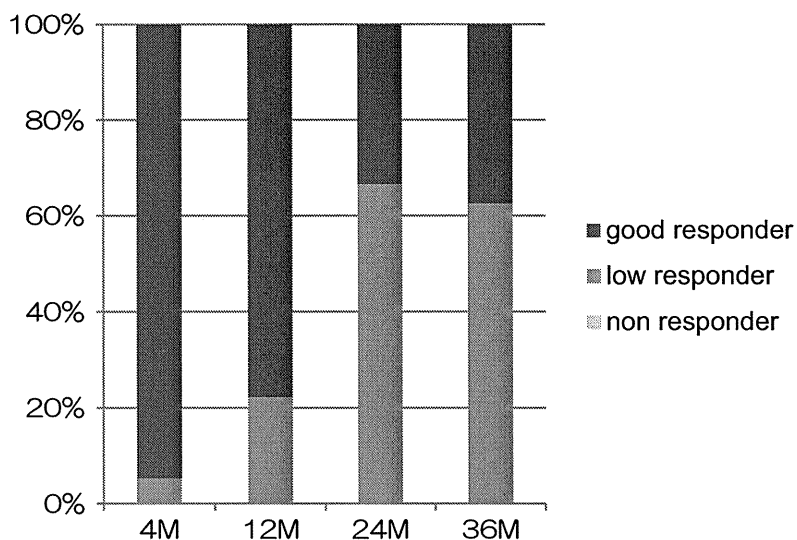


表8 当院での早期接種法と従来法との比較

	検査法	HBs抗体価 (mIU/ml)		有意確率 (両側)
		早期接種法	従来法	
1ヶ月	CLIA	135.0 (N=21)	N.D	-
接種後1ヶ月	CLIA	285.7 (N=22)	391.9 (N=7)	0.12
月齢12	CLIA	254.0 (N=15)	268.3 (N=7)	0.984
月齢24	CLIA	148.2 (N=11)	149.0 (N=8)	0.844
月齢36	CLIA	76.5 (N=8)	95.4 (N=7)	0.166

図3-1 早期接種法でのHBs抗体価の推移

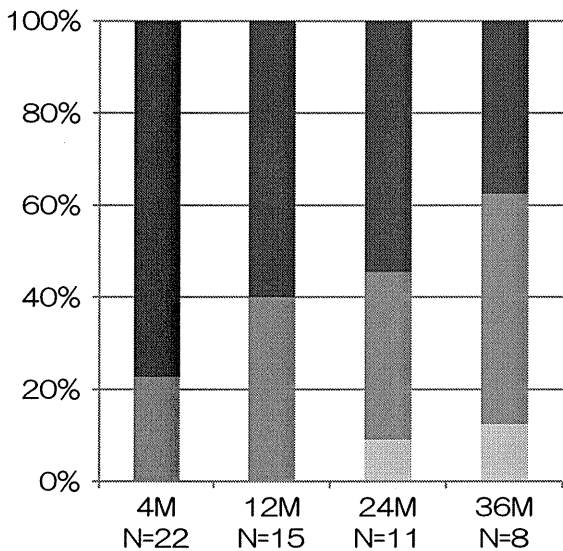
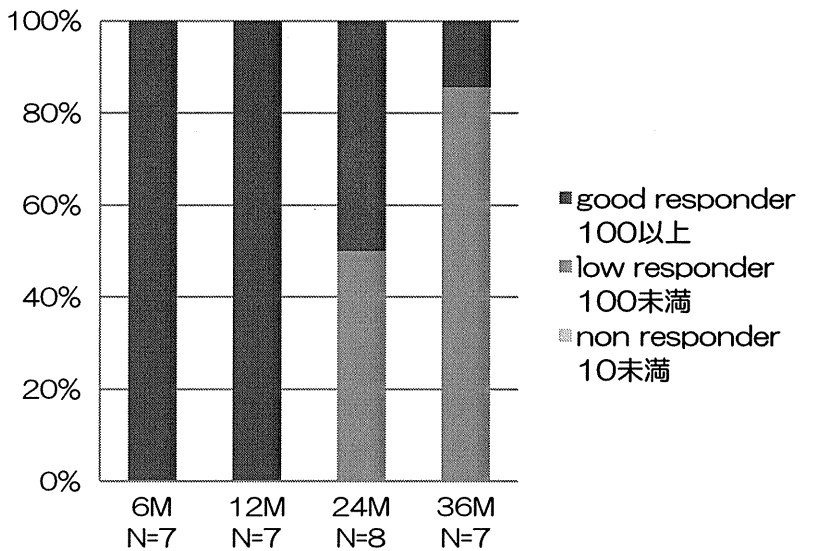


図3-2 従来法でのHBs抗体価の推移



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

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

研究分担者 乾 あやの 済生会横浜市東部病院 こどもセンター 小児科担当部長
研究協力者 小松 陽樹 済生会横浜市東部病院 こどもセンター 小児科副部長
研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院 こどもセンター 小児肝臓部門長

研究要旨

B型肝炎母子感染予防措置不成功56例の要因を解析した。56例中31例（55%）が子宮内感染（早期陽転例）と診断されていた。残り25例の内訳は不適切な処置7例、予防措置未実施が17例、escape mutant出現が1例であった。早期陽転例31例中20例がHBIGのみの投与で予防措置が中止され、残り11例では母子感染予防プロトコールが完遂されていた。HBV母子感染予防を徹底するには、予防スケジュールの啓発とともに簡便な方法（国際方式）への変更などを考慮する必要がある。早期陽転例に対するHBワクチン接種の長期効果を検討すると、早期陽転例において、たとえHBs抗原が生後1か月で陽性であってもHBワクチンを接種することにより早期にHBe抗体陽性無症候性キャリアあるいはHBs抗体陽性へのseroconversionが期待され、HBV母子感染予防処置例では生後1か月でのHBs抗原検査の必要はなく、プロトコール通り完遂すべきである。

A. 研究目的

B型肝炎母子感染防止対策事業（以下、事業と略）以降のB型肝炎母子感染の防止不成功例を明らかにする目的で、1986年以降に開始された事業以降にB型肝炎ウイルス（以下、HBVと略）キャリアの母親から出生し、HBVキャリアとなった小児について問題点を検討した。また、生後1か月でHBs抗原が陽性のため（早期陽転例）胎内感染と判断され、予防処置が中止された早期陽転例に対するHBワクチン接種の安全性と長

期効果を検討した。

B. 研究方法

1. 予防措置不成功例の解析

対象はHBVキャリアの母親から出生した56例（男：女＝34：22）例で、初診時年齢は日齢20～14歳（中央値、月齢6）、現在の年齢は月齢6～19歳（中央値、6歳）、観察期間は6か月～17年（平均4.3年）であった。これらの小児について、キャリア化した要因について後方視的に検討した。なお、事業

における予防方法(以下、厚生省方式と略)は、出生後2回(通常は生後48時間以内と月齢2)の抗HBs人免疫グロブリン(以下、HBIGと略)の投与と3回(通常は月齢2、3、5)のHBワクチンの接種とされている。

2. 予防措置完遂の効果について

対象は旧厚生省方式に従って、生後48時間以内にHBIG200単位を投与後、生後1か月の検査でHBs抗原陽性であったが、その後の予防処置を完遂した例(A群)10例と予防処置を生後1か月で断念あるいは無処置の例(B群)41例である。両群間についてB型肝炎患者の予後を検討した。母親は全例HBe抗原陽性のHBVキャリアで、出生児の生年は全例1986年以降である。なお、旧厚生省方式は、生後48時間以内にHBIG 200 IU/mlを投与後、生後2か月にHBIG 200 IU/ml+リコンビナントHBワクチン5 μ g、生後3か月と5か月にリコンビナントHBワクチン5 μ gを投与した。

(倫理面への配慮)

研究の趣旨について患児の両親に説明し、承諾を得た。

C. 研究結果

1. 予防不成功例の解析(図1)

予防不成功56例のうち、胎内感染と判断された症例が39例(70%)で、31例(79%)はHBIGを出生後200単位投与し、月齢1の検査でHBs抗原が陽性であった。このうち20例は、その後の予防処置はされなかった。残りの11例は厚生省方式に従って、その後の予防処置を完遂していた。これら11例はいずれもHBVキャリアとなったが、予防処置を完遂したことによる有害事象はなかった。39例中6例(15%)は、出生後HBIG投与

前の検査にてHBs抗原が陽性のため胎内感染と判断され、予防処置をされなかった。1例(3%)は、HBIG投与後に退院前の検査でHBs抗原が陽性のため胎内感染と判断され、その後の予防処置をされなかった。残りの1例(3%)は臍帯血でHBs抗原が陽性のため予防処置をされなかった。

HBワクチンやHBIG投与などの予防処置を一度も受けなかった症例は56例中9例(16%)であり、HBs抗原陽性が判明した時期は月齢5から14歳であり、最も遅くHBVキャリア判明した14歳の女兒は肝細胞癌発見時であった。これら9例は、HBV母子感染に対する説明を受けておらず、母子手帳にも記載はなく、偶然の機会にキャリアと判明した。これら9例については、同居している母親以外の家族にHBVキャリアはいなかった。

次に、予防処置は行われたものの不適切なスケジュールによってキャリア化したのは7例(13%)であった。7例中3例は出生後48時間以内にHBIGを投与されたが、その後の予防処置は全くされなかった。この3例は、出生後のHBIG投与後の母子手帳の記載はなく、各々1、2、9歳でHBVキャリアであることが判明した。その他の4例のうち、1例はHBIGが日齢5と月齢1に投与され、1例は月齢1、2で投与され、もう1例は出生直後のHBIGが既定の4分の1量しか投与されておらず、いずれもその後のHBワクチンは接種されていなかった。残りの1例は、HBIGとHBワクチンは投与されていたが、その1例はHBIGが出生後48時間以内とHBワクチンが月齢1と6で投与されていた。

残りの1例(1%)は、厚生省方式によって予防処置を行い、一旦HBs抗体を獲得したにもかかわらずその後HBVキャリアとなったいわゆる”escape mutant”が疑われる例であった。

2. 予防措置完遂の効果について

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

D. 考察

1986年から開始された厚生省方式は、HBVの持続感染を防止する目的で、ハイリスク群であるHBe抗原陽性の母親から出生した児にのみに限定された。投与方法は諸外国に比して複雑で、HBIGについては、「初回注射量100~200単位筋注。初回注射時期は生後5日以内。48時間以内が望ましい。追加接種には32~48単位/kgを投与」と記載され、HBワクチンについては、「0.25mlを1回、生後2~3か月に皮下注射、さらに0.25mlずつを初回注射の1か月後および3か月後の2回、同様の用法で注射」と記載され、これらは20年以上経った現在でも変更されていない。さらに、「B型肝炎母子感染防止対策事業の手引き」では、出生後の初回HBIGを投与前にできる限り出生児のHBs抗原を検査するよう推奨している。こ

の点について1995年の改定の骨子では臍帯血のHBs抗原検査が省略され、かつ月齢1でHBs抗原検査を行うように変更された。しかし、これらの改定を含めた手引きはほとんど具体的には掲載されていない。1995年の改定の骨子が周知徹底されれば、一部の症例は、HBV母子感染防止が可能であったと考えられた。さらに、厚生省方式によるHBワクチン接種は予防接種法に基づく予防接種ではないため、各地方自治体が発行する母子手帳に詳細な記載がされていない場合も少なくない。他の予防接種と同様、母子手帳への記載が徹底されれば、HBV母子感染防止できた症例が存在すると考えられた。

一方、HBワクチンに添付されている効能・効果および用法・用量は、①B型肝炎の予防、②B型肝炎ウイルス母子感染の予防(HBIGとの併用)、③HBs抗原陽性でかつHBe抗原陽性の血液による汚染事故後のB型肝炎発症予防(HBIGとの併用)となっており、その用法・用量に微妙な相違があり医療現場では混乱をきたす可能性がある。予防不成功例のうち、予防処置をされなかった症例と不適切なスケジュール例は上記のプロトコールの曖昧さが関与した可能性がある。

HBV母子垂直感染の感染時期は周産期であり、生後1か月にすでにHBs抗原が陽性の児(早期陽転群)は胎内感染と判断され、わが国ではその後の予防処置は基本的には行わない。しかし、HBs抗原が生後1か月で陽性であってもHBワクチンを接種することは安全であり、早期にHBe抗体陽性無症候性キャリアあるいはHBs抗体陽性へのseroconversionが期待される。

E. 結論

HBV 母子感染予防を徹底するには、予防スケジュールの啓発とともに簡便な方法(国際方式)への変更などを考慮する必要がある。また、HBV 母子感染予防処置例では生後1か月でのHBs抗原検査の必要はなく、プロトコール通り完遂すべきである。

F. 研究発表 F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) H Komatsu, A Inui, T Sogo, E Hiejima, N Kudo, T Fujisawa. Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. *Hepatology Research* 2009;39:569-576.
- 2) Abe K, Thung SN, Wu HC, Tran TT, Le Hoang P, Truong KD, Inui A, Jang JJ, Su IJ. Pre-S2 deletion mutants of hepatitis B virus could have an important role in hepatocarcinogenesis in Asian children. *Cancer Sci.* 2009;100: 2249-2254
- 3) T Aomatsu, H Komatsu, A Yoden, A Hosomi, H Miyazaki, T Sogo, A Inui, T Fujisawa, H Tamai. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *Eur J Pediatr* 2010; 169:167-171.
- 4) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Tateno A, Klenerman P, Fujisawa T. Cellular immunity in children with successful immunoprophylactic treatment for mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Infect Dis* 2010; 10:103
- 5) Komatsu H, Sugawara H, Inui A, Nagamine K, Hiejima E, Sogo T, Fujisawa T. Dose the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan? *J Infect Chemother.* 2011; 17: 272-277.
- 6) Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, Ida S, Fujisawa T. Efficacy of Pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2011;41: 399-404.
- 7) Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. *Hepatol Res.* 2011;41: 936-945.
- 8) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Konishi Y, Tateno A, Fujisawa T. Hepatitis B surface gene 145 mutant as a minor population in hepatitis B virus carriers. *BMC Res Notes.* 2012 5(1):22.
- 9) 虫明聡太郎、別所一彦、位田忍、須磨崎亮、乾あやの、長田郁夫、松井陽. 小児の劇症肝不全における劇症化の診断と予知に関する検討. *日本小児科学会雑誌* 114:64-72, 2010
- 10) 乾あやの、小松陽樹、菅原秀典、十河剛、藤澤知雄. B型肝炎の家族内感染例. *病原微生物検出情報* 31(1) 21-22(2010)
- 11) 小松陽樹、乾あやの、十河 剛、藤澤知雄. 国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果の検討. *肝臓.* 51: 92-94, 2010
- 12) 乾あやの、小松陽樹、日衛嶋栄太郎、十河 剛、藤澤知雄. ウイルス性肝炎. *小児科臨床.* 63 : 641-645, 2010.
- 13) 十河 剛、日衛嶋栄太郎、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. B型肝炎. *小児科診療.* 73 : 585-588, 2010.

- 14) 十河剛、日衛嶋栄太郎、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. B型肝炎. 小児科診療. 73 : 589-592, 2010.
- 15) 乾あやの、小松陽樹、日衛嶋栄太郎、十河剛、永井敏郎、藤澤知雄. B型肝炎母子感染予防不成功例の解析. 肝臓. 51 : 457-459, 2010
- 16) 角田知之、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児期におけるC型慢性肝炎の治療. 小児科. 51: 1821-1827, 2010
- 17) 乾あやの、小松陽樹、村山晶俊、十河剛、藤澤知雄. 水平感染による小児B型肝炎とその対策. 小児科. 51: 1829-1833, 2010.
- 18) 小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. B型肝炎ワクチン. 小児内科. 42: 2010-12, 2010
- 19) 乾あやの. わが国におけるB型肝炎母子感染の問題と対策—ユニバーサルワクチンに向けて— 日本小児科学会雑誌 115: 529-537, 2011.
- 20) 小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 母子および家族内感染によるHBV感染と予防対策. 日本臨床 2011; 69(増刊号): 390-396.
- 21) 角田知之、乾あやの、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、永井敏郎、藤澤知雄. HBV母子感染防止対策事業による母子感染予防の長期予防効果. 肝臓 2011; 52(7) :491-493
2. 学会発表
- 1) 藤澤知雄、小松陽樹、乾あやの. 母子感染以外の感染経路によるHBV感染例の解析. 第45回日本肝臓学会総会. 2009, 神戸.
- 2) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、日衛嶋栄太郎、藤澤知雄. HBV母子感染予防措置例における細胞性免疫の検討. 第45回日本肝臓学会総会. 2009, 神戸.
- 3) 乾あやの、小松陽樹、藤澤知雄. HBV母子感染予防不成功例の解析. 本邦におけるHBワクチン戦略はいかにすべきか?—アジア諸国との比較. 第13回日本肝臓学会大会 (2009/10/14-16 京都)
- 4) 小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 国際方式によるHBV母子感染予防効果. 本邦におけるHBワクチン戦略はいかにすべきか?—アジア諸国との比較. 第13回日本肝臓学会大会 (2009/10/14-16 京都)
- 5) 乾あやの、小松陽樹、菅原秀典、十河剛、吉野篤範、小幡一夫、藤澤知雄. 母子感染防止対策事業後のHBV母子感染予防不成功例の検討. 第41回 日本小児感染症学会総会・学術集会. (2009, 11/14-15, 福井)
- 6) 小松陽樹、乾あやの、菅原秀典、十河剛、吉野篤範、小幡一夫、藤澤知雄. 国際方式と厚生省方式によるHBV母子感染予防効果の比較検討. 第41回 日本小児感染症学会総会・学術集会. (2009, 11/14-15, 福井)
- 7) 小松陽樹、菅原秀典、乾あやの、日衛嶋栄太郎、十河剛、藤澤知雄、長嶺健次郎. 祖父から児、そして父親へと伝播したB型肝炎ウイルス家族内感染. 第113回日本小児科学会学術集会. (2010, 4/23-25) 盛岡
- 8) 角田知之、日衛嶋栄太郎、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児期の肝機能正常C型肝炎ウイルス(HCV)キャリア例の肝組織学的検討. 第113回日本小児科学会学術集会. (2010. 4. 23-25) 盛岡
- 9) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. 祖父から児、そして父親へと伝播したGenotypeAのB型肝炎ウイルス家族内感染例とHBVキャリア体液中のウイルス量の検討. 第46回日本肝臓学会総会. (2010. 5/27-28) 山形
- 10) 乾あやの、小松陽樹、十河剛、藤澤知雄. HBV母子感染防止対策事業後のHBV母子感染の特徴. 第305回日本小児科学会神奈川県地方会. (2010. 6/19) 横浜
- 11) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、村山昌俊、

- 藤澤知雄. 祖父から児へ、そして父に伝播した HBV 感染例から水平感染の感染経路を探る. 第 42 回武蔵野小児肝臓病懇話会. (2010. 7/6) 東京
- 12) 小松陽樹、乾あやの、中村久理子、立石格、長谷川明俊、青野一則、小西康博、城戸康弘、富田祐造. 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討. 第 46 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. (2010. 7/11-13) 神戸
- 13) 乾あやの、小松陽樹、中村久理子、立石格、長谷川明俊、青野一則、小西康博、城戸康弘、富田祐造. HBV 母子感染防止不成功例の解析. 第 46 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. (2010. 7/11-13) 神戸
- 14) 角田知之、村山昌俊、日衛嶋栄太郎、十河剛、乾あやの、藤澤知雄. HBV 母子感染防止対策事業による長期予防効果 - Catch-up ワクチンは必要か? 第 37 回日本小児栄養消化器肝臓学会. (2010. 10/9-10) 高松
- 15) 乾あやの、小松陽樹、角田知之、十河剛、藤澤知雄. B 型肝炎母子感染防止対策事業による母子感染予防の長期予防効果. 第 42 回日本小児感染症学会総会・学術集会. (2010. 11/27-28) 仙台
- 16) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. Genotype A の B 型肝炎ウイルス家族内感染例と HBV キャリア体液中のウイルス量の検討. 第 42 回日本小児感染症学会総会・学術集会. (2010. 11/27-28) 仙台
- 17) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知. B 型肝炎ウイルスキャリアにおける体液の HBV DNA 定量と感染性有無の検討. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 東京.
- 18) 乾あやの、小松陽樹、村山昌俊、十河剛. HBV 母子垂直感染による HBs 抗原早期陽転群児に対する HB ワクチン接種の有用性. 第 47 回日本肝臓学会総. 2011 東京.
- 19) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 当センターにおける小児期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン治療成績. 第 114 回日本小児科学会学術集会. 2011 東京.
- 20) 乾あやの、角田知之、西村謙一、川本愛里、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. HBV 母子感染による HBs 抗原早期陽転例に対する HBIG+HB ワクチン投与の有用性. 第 312 回日本小児科学会神奈川県地方会. 2011 横浜.
- 21) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 当センターにおける小児 C 型慢性肝炎に対する治療成績. 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会. 2011 盛岡.
- 22) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン単独療法とリバビリン併用療法の治療成績. 第 15 回日本肝臓学会大会. 2011 福岡.
- 23) 乾あやの、角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. 小児 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン治療における副作用. 第 15 回日本肝臓学会大会. 2011 福岡.
- 24) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. Minor clone を含めた G 1 4 5 変異株の頻度. 第 15 回日本肝臓学会大会. 2011 福岡.
- 25) 乾あやの、小松陽樹、角田知之、村山昌俊、十河剛、藤澤知雄. HBs 抗原早期陽転例に対する HBIG+HB ワクチン投与の有用性. 第 43 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2011 岡山.
- 26) 角田知之、村山昌俊、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 小児期の C 型慢性肝炎における血清トランスアミナーゼ値と肝組織の関連. 第 43 回日本小児感染症学会総会・学術集会. 2011 岡山.
- 27) H Komatsu, A. Inui, T Sogo, E Hiejima, A Tatenno, T Fujisawa. Cellular immunity in

children with the successful immunoprophylactic treatment for mother-to-Child transmission of Hepatitis B Virus. 11th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2009, 9/25-28 Korea)

28) T Aomatsu, H Komatsu, A Yoden, A Hosomi, H Miyazaki, T Sogo, A. Inui, T Fujisawa, H Tamai. Fulminant Hepatitis B and Hepatitis B Due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for Non-Hodgkin's Lymphoma in an HBV Carrier 11th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. (2009, 9/25-28 Korea)

29) Ayano Inui. Challenge with Hepatitis B Vaccine in Infants Infected HBV in Uterus. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2011.

Denver, Colorado, USA

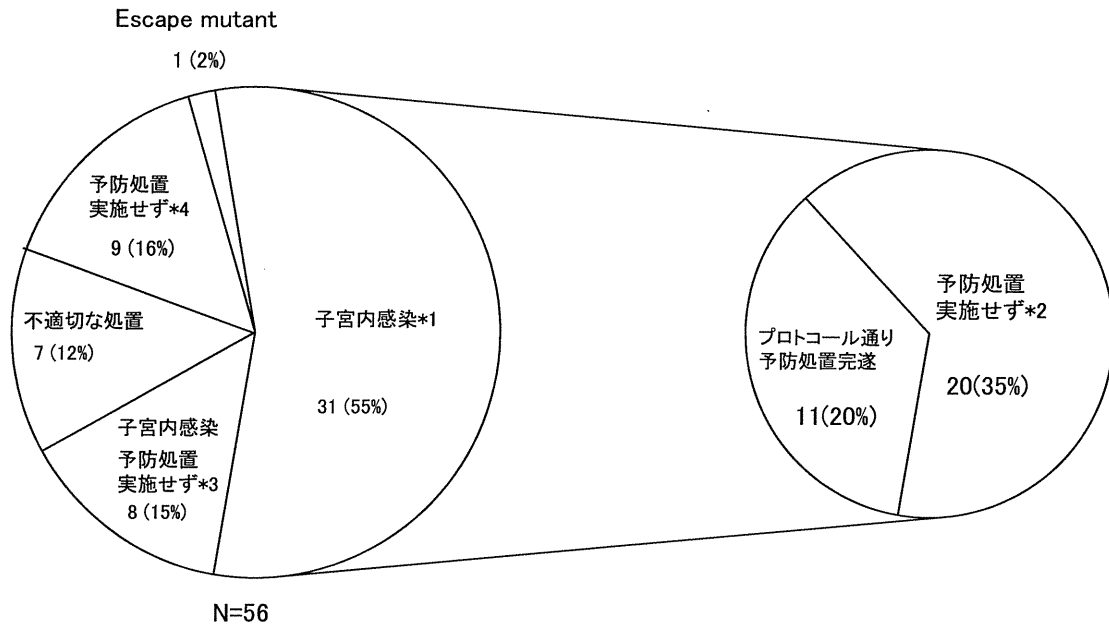
30) Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoo Fujisawa. The Relationship between Serum Alanine Transaminase levels and Liver Pathology in Children with Chronic Hepatitis C. 7th Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2011. Denver, Colorado, USA

31) H. Komatsu, A. Inui, T. Sogo, T. Fujisawa. Experimental transmission of hepatitis B virus by tears using mice with chimeric human livers. 29th Annual Meeting of the EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES. 2011 Hague, Netherlands

G. 知的所有権の取得状況

・該当なし

図1 HBV母子感染予防不成功例の内訳



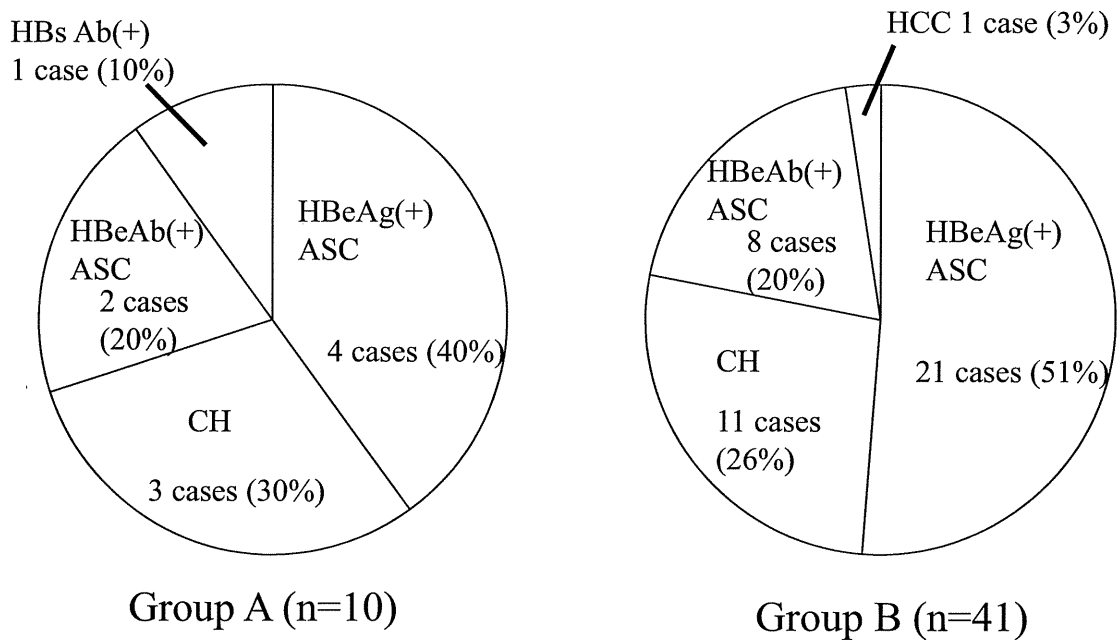
*1; HBIGを出生後200単位投与し、月齢1の検査でHBs抗原が陽性。

*2; 初回HBIG投与後に子宮内感染と診断され、その後のワクチン投与は中止。

*3; 子宮内感染が疑われてその後の予防措置が中止(臍帯血陽性1例、HBIG初回投与前6例、HBIG初回投与後1例)。

*4; 母親が分娩前にHBVキャリアと診断されていないため予防処置施行せず。

図2



ASC: asymptomatic carrier、無症候性キャリア

CH: chronic hepatitis、慢性肝炎

HCC: 肝細胞癌

図3

	Group A	Group B	
e-SC \leq 2 yrs.	3	0	p < 0.01
e-SC > 2 yrs. or not e-SC	7	41	

e-SC: seroconversion to anti-HBe Ag

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

平成 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) 前年度実施した全国調査の解析をさらに進めた。母子感染予防不成功例（HBs 抗原陽性例）49 例のうち 21 例（43%）は、不適切な予防処置が原因であった。産科医・小児科医双方への教育・啓発を進め、連携を強化する必要がある。
- (2) 水平感染も小児 HBV キャリア発生の原因として重要である。大阪地区・名古屋地区での調査でも全国調査と同様に、母親以外からの家族内感染、特に父子感染例が少なからず報告された。また保育施設などでも唾液等の体液を介して HBV 水平感染が起きている可能性が示された。
- (3) その他、以下の重要な事項が明らかになった。
 - ① 日本人で新生児期から WHO 方式の HBV ワクチン接種することの安全性と有効性が確認された。抗原量、接種間隔については今後さらに検討が必要である。
 - ② WHO 方式の HBV ワクチン接種を行っている諸外国（トンガ、ベトナムなど）の現状調査により、我が国の HBV 予防対策立案に役立つ情報が得られつつある。今後 universal vaccination の導入を検討している国では費用対効果が、すでに universal vaccination を行っている国では接種率の向上が課題と考えられた。
 - ③ 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、5970 人と推計された（推計人数幅は 4541 人～11042 人）。
 - ④ HBV ワクチンや HBIG 投与の有無にかかわらず、日本人 HBV キャリアの約 6% で共通抗原決定領域（G145）の変異株が見つかった。
 - ⑤ HBV genotype A の急性感染が増加傾向である。genotype A は他の genotype よりも高頻度に慢性化することや、HIV との重複感染が存在することが示唆された。

上記の結果から、母子感染予防処置の不徹底や水平感染などによる小児 HBV キャリアの発生を抑制するためには、universal vaccination を行い、小児全体を HBV 感染のリスクから守ることが重要と考えられる。

A. 目的

- (1) 現在、日本で行われている HBV 母子感染防止事業の実態と問題点を明らかにする。
 - ① 前年度実施した網羅的全国調査の解析を進める（森島ら）。
 - ② 大阪、名古屋地区での HBV 母子感染予防の
- 実態を明らかにする（田尻ら、木村ら）。
- ③ 産婦人科医の立場から HBV 母子感染予防の実態、問題点を調査する（三嶋ら）。
- ④ 1985 年の同事業開始後に出生した若年者における HBV キャリアの実態を調査する（内

田ら)。

- (2) 小児における HBV 水平感染の感染経路を明らかにし、予防策を模索する (古谷野ら)。
- (3) 我が国で HBV universal vaccination を導入するために参考になる知見を得る。
 - ① 日本人で新生児期から WHO 方式の HBV ワクチン接種を行った場合の基礎データを得る (工藤ら、石井ら)。
 - ② WHO 方式の HBV ワクチン接種を行っている外国の現状を調査する (脇田ら、森内ら)。WHO 西太平洋地区の hepatitis B expert resource panel consultation に参加し、情報を得る (藤澤ら)。
 - ③ 日本の一般人口における HBV の水平感染者数を推計する (田中ら)。
 - ④ HBV の抗原決定領域の変異を、日本人 HBV キャリアで明らかにする (乾ら)。
 - ⑤ 近年問題になっている HBV genotype A について、その急性肝炎の臨床的特徴を明らかにする (茶山ら)。
- (4) HBV キャリアにおける肝細胞癌の予防策を立てるために網羅的解析を行い、肝発癌のリスクを明らかにする (泉ら)。

B. 方法 および

C. 結果

(1) HBV 母子感染防止事業の実態や問題点

- ① 2009 年 1~12 月に全国で 2473 例の HBV 母子感染予防処置例が報告された。母子感染予防不成功例 (HBs 抗原陽性例) は 49 例あり、そのうち 21 例 (43%) で出生時の HBV 感染の誤認や不適切な予防処置など、母子感染予防の進め方に問題があったと考えられた。その原因として、家族の理解不足、産科医と小児科医との連携不足、担当医の知識不足などが挙げられた。小児科医が HBIG を投与している施設においても HBIG の投与もれや

投与遅滞が少なからず発生していた。また外国人家庭での母子感染予防処置の難しさも報告された。

- ② 大阪地区での調査では、対象症例 14 例中の 8 例 (18.6%) で予防処置が完遂されていなかった。感染経路は、母子感染 6 例、父子感染 2 例、祖母からの感染 1 例であった。名古屋大学医学部附属病院小児科での通院患者の調査では、B 型慢性肝炎患者は 21 例あり、母子感染 19 例、父子感染 1 例であった。C 型慢性肝炎患者は 38 例あり、母子感染 28 例、輸血関連 9 例 (血液疾患 6 例、心疾患 3 例) であった。
- ③ 産婦人科医へのアンケート調査の結果、60% の産婦人科医が我が国で B 型急性肝炎が増加傾向であることを理解していなかった。また 34% の産婦人科医が自施設では HBV ワクチンを継続するのが難しいと考えていた。これまで産婦人科医がワクチン接種する機会が少なかったこと、小児のワクチン接種は小児科に任せるべきと考える産婦人科医が多いこと、里帰り分娩では生後 1 ヶ月健診以降のワクチン接種が難しいこと、などがその理由であった。
- ④ 2010 年に全国 16~29 歳の若年献血者で、HBs 抗原陰性かつ HBV-DNA 陽性であった検体を対象として解析を行い、2006 年の調査結果と比較した。2010 年の調査では HBs 抗原陽性率、陽性者数ともに減少していた。2010 年時点で 25 歳以下の献血者は HBV 母子感染予防策策定後に出生した世代であるが、2010 年の 22~25 歳献血者の HBs 抗原陽性率は、2006 年の 22~25 歳献血者のそれより大きく減少した。
- (2) 血液中の HBV-DNA 量が異なる幼児から、それぞれ唾液を採取し唾液中の HBV-DNA 量を測定した。血液中の HBV-DNA 量が高い児では、唾液中からも HBV-DNA が検出されたが、

血液中の HBV-DNA 量が低い児では、唾液中の HBV-DNA 量は検出感度以下であった。

(3) HBV universal vaccination を導入するために参考になる知見

① 母親が HBV キャリアでない日本人新生児

(低出生体重児 1 例を含む) に対して、WHO 方式で HBV ワクチンを接種し、接種終了の 1 ヶ月後に抗体価を測定した。1 例を除いて HBs 抗体が確認され、>1000 mIU/ml の高い抗体価を有する児もあった。硬結 1 件以外に副反応はなかった。

また、HBs 抗原陽性の母親から出生した正常満期産児に対し、HBIG を従来と同様に生後 1 回接種したのち、HBV ワクチンを生後 6 日以内、1 ヶ月、3 ヶ月の計 3 回接種し、生後 4、12、24、36 ヶ月時の HBs 抗体価を測定した。全ての症例で抗体は獲得されていた。HBe 抗原陽性の母親の児では、HBe 抗原陰性の母親の児に比べて高い抗体価が維持される傾向があった。

② 生直後と追加 3 回の HBV ワクチン接種を行っているトンガでは、接種率は 99% 以上、生後 6~59 ヶ月齢の乳幼児の HBs 抗原陽性率は 0.8% であった。同時期の成人の調査では HBs 抗原陽性率は 3.4~9.1% であり、乳幼児の HBs 抗原陽性率は明らかに低下していた。

ベトナムでは最近、全新生児・乳児を対象とした WHO 方式の HBV universal vaccination が開始された。2083 名の妊婦のうち HBs 抗原陽性率は 12.5% で、これらの妊婦から生まれた子どもについて 2 歳時の追跡調査が進行中である。

WHO 西太平洋地区の hepatitis B expert resource panel consultation での討論に参加した。英国や北欧諸国など日本と同様に high risk strategy を採用している国では、universal vaccination の費用対効果が、す

に universal vaccination を導入した国では、接種率の改善が課題とされた。

③ 日本人一般人口として、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、5970 人と推計された。推計人数幅は 4541 人から 11042 人の間となった (前年度の報告を修正し、今回再報告した)。

④ HBV の抗原決定領域の変異について、HB ワクチンまたは HBIG 投与歴のあるキャリア (母子感染予防不成功例) と、HB ワクチンまたは HBIG の投与歴がないキャリアとを比較した。両グループとも 5.6% で minor clone を含めた G145 変異株を認めた。

⑤ B 型急性肝炎 41 例について、2001~2005 年と 2006~2010 年とに分けて genotype を比較すると、genotype A は 17.4%、38.9% であり、genotype A 感染例の割合が増加していた。genotype A 感染例では、他の genotype に比べて ALT 正常化や HBs 抗原陰性化までの期間が有意に長く、経過中の ALT が低く HBV-DNA 量が高い傾向が認められた。B 型急性肝炎からの慢性化は 4 例あり、すべて HIV 重複感染例で、HBV の genotype は A が 3 例、C が 1 例であった。

(4) HBV キャリアに対する治療法の模索

B 型肝炎 549 例について網羅的に解析しデータマイニング分析を行った。40 歳未満の若年者では高ウイルス量の症例が、40 歳以上では核酸アナログの治療歴がない症例が肝発癌のリスクと考えられた。核酸アナログ内服治療症例では、全期間中の HBV-DNA が高い症例が肝発癌のリスクであった。

D. 考察

若年献血者での調査でも再確認されたように、1985 年から開始された HBV 母子感染防止事業は、HBV の母子感染予防に高い効果をあげてきたが、