

小児 HBV キャリアの新規発生を完全には抑制できていない。

前年度実施した全国調査の結果や大阪地区での調査の結果から、母子感染予防処置の不徹底がその最も重要な原因と考えられた。医療者側の要因として、担当医の認識不足（産科医・小児科医両方あり得る）、産科から小児科への連携不足などがある。多くの産科医は、自施設でベビーに HBV ワクチン接種することに困難を感じていた。今後は、産科医・小児科医双方への教育・啓発を進め、連携をより強化する必要がある。

一方、患者家族側の要因としては、ワクチンの必要性の理解不足、里帰り分娩、外国人家族の増加などがあつた。母子感染予防の対象者にはワクチンのスケジュール指導を徹底し、予防処置が未完遂にならないようにする必要がある。特に外国人家族に対しては、ていねいに説明し、こまめに連絡を取っていく姿勢が求められる。

小児 HBV キャリア発生別の原因として、水平感染も重要である。全国調査および大阪、名古屋での地区調査で、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。また血中のウイルス量が多いキャリアは、唾液中にも HBV ウイルスを排泄していることが示された。遊びなどで密接なコンタクトが予想される乳幼児では、保育施設などでもこれらの体液を介して HBV の水平感染が起きている可能性がある。

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。今年度の研究では、我が国に HBV universal vaccination を導入するための基礎的データの蓄積も進んだ。

症例数が少ない研究ではあるが、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。現行の厚生労働省方式と同じ抗原量、接種間隔で良いかどうか

は、まだ日本でのデータが乏しく今後検討が必要である。

海外の事例調査研究も意義深い。トンガからの報告では新生児期からの HBV ワクチン接種の有効性が確認された。ベトナムは、母子感染と水平感染の両方が HBV キャリア化に関与していると疫学的に考えられている国である。また妊婦の HBV スクリーニングや HBIG 投与は行われていない。そのような環境下で、WHO 方式の HBV universal vaccination の効果を検証することや、感染成立を阻止できなかった症例でリスク因子を検証することは、我が国の HBV 予防対策立案に役立つ可能性がある。

2005 年の 16 歳から 64 歳における HBV の水平（不顕性）感染者数が、約 6000 人と推計された。HBV 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、B 型慢性肝疾患の発生を抑えることができるかを推定するために、これは重要なデータである。

HBV の抗原決定領域の変異に関する解析も進んだ。HBV ワクチンや HBIG の投与により、G145 変異株の出現頻度は増加すると考えられているが、今回の調査ではワクチンやグロブリン投与の有無にかかわらず、HBV キャリアの約 6% で共通抗原決定領域の変異株が見つかった。

近年、欧米から水平感染を起こしやすい genotype A が我が国に侵入し問題になっている。B 型急性肝炎症例の検討で、HBV genotype A 感染が増加傾向で、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。

今年度は HBV キャリアに対する治療に関する検討も行った。成人 HBV キャリアでは、年齢や HBV-DNA 量などから肝発癌のリスクが高いと考えられる症例を適切に選択し、核酸アナログ内服治療につなげることが、B 型肝炎由来の肝細胞癌を減少させるために重要と考えられた。

E. 結論

- (1) 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。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 諸外国の現状調査により、我が国の HBV 予防対策立案、特に universal vaccination の導入に役立つ情報が得られつつある。
 - 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。
- (4) 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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(1) 論文発表 (英文)

- 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*. 22(3): 523-527. 2011
- Bouike Y, Imoto S, Mabuchi O, Kokubunji A, Kai S, Okada M, Taniguchi R, Momose S, Uchida S, Nishio H. Infectivity of HBV DNA positive donations identified in look-back studies in Hyogo-Prefecture, Japan. *Transfusion Medicine*. 21: 107-115. 2011
- Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on the national scale. *Intervirology*. 54: 185-195. 2011
- Komatsu H, Sugawara H, Inui A, Nagamine K, Hiejima E, Sogo T, Fujisawa T. Does the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan? *J Infect Chemother*. 17: 272-277. 2011
- 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*. 41: 936-945. 2011
- 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*. 10: 5-22. 2012

- M. Tanaka, F. Katayama, H. Kato, H. Tanaka, J. Wang, Y. L. Qiao, M. Inoue. Hepatitis B and C Virus Infection and Hepatocellular Carcinoma in China: A Review of Epidemiology and Control Measures. *J Epidemiol.* 21(6): 401-416. 2011.
 - Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 12:42: 139-149. 2012
 - Ohishi W, Chayama K. Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Res.* 2011. in press
 - Ohishi W, Chayama K. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immune-suppressive therapy or chemotherapy. *Clin Exp Nephrol.* 15: 634-640. 2011
 - Mbarek H, Ochi H, Urabe Y, Kumar V, Kubo M, Hosono N, Takahashi A, Kamatani Y, Miki D, Abe H, Tsunoda T, Kamatani N, Chayama K, Nakamura Y, Matsuda K. A genome-wide association study of chronic hepatitis B identified novel risk locus in a Japanese population. *Hum Mol Genet.* 20: 3884-3892. 2011
 - Tsuge M, Takahashi S, Hiraga N, Fujimoto Y, Zhang Y, Mitsui F, Abe H, Kawaoka T, Imamura M, Ochi H, Hayes CN, Chayama K. Effects of hepatitis B virus infection on the interferon response in immunodeficient human hepatocyte chimeric mice. *J Infect Dis.* 204: 224-228. 2011
 - Yokosuka O, Izumi N et al. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res.* 41: 1-21. 2011
 - Kurosaki M, Izumi N, et al. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphate gene and anemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther.* 16: 685-94. 2011
- (2) 論文発表 (和文)
- ・高野智子、田尻仁. 【母体と児の感染免疫-最新の知見】母子感染 肝炎ウイルス感染症. *臨床と微生物.* 38 巻 6 号 : 675-680. 2011
 - ・長森恒久、古谷野伸. 消化器疾患の落とし穴. 小児の感染症診療の落とし穴 (南江堂). 151-158. 2011
 - ・工藤豊一郎. 小児のウイルス感染症と予防接種. 感染防止 (Green Book). 21 巻 4 号 : 1-9. 2011
 - ・小松陽樹、藤澤知雄. B型肝炎. *小児科.* 52 巻 1 号 : 19-28. 2011
 - ・藤澤知雄. B型肝炎ウイルスマーカー. *小児内科.* 43 巻 2 号 : 278-282. 2011
 - ・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.* 69 巻増刊号 : 390-396. 2011
 - ・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.* 52 巻 7 号 : 491-493. 2011
 - ・小松陽樹、藤澤知雄. HBs 抗原陽性児を見つけた場合の対応はどうすればよいですか. *小児内科.* 43 巻増刊号 : 726-728. 2011
 - ・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. *日本小児科学会雑誌,* 115 巻 : 529-537. 2011

(3) 学会発表

・ 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

・ 藤井洋輔、森島恒雄、藤澤知雄、田尻仁. B型肝炎母子感染に関する全国調査結果(厚生労働省研究班). 第114回日本小児科学会学術集会、2011 岡山

・ 田尻仁、藤澤知雄. 2006~2008年の3年間を対象としたB型肝炎母子感染実態の全国アンケート調査. 第47回日本肝臓学会総会. 2011 東京

・ 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. 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

・ 乾あやの、小松陽樹、村山昌俊、十河 剛、藤澤知雄. 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

・ 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

・ 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. Minor clone を含めた G 1 45 変異株の頻度. 第15回日本肝臓学会大会. 2011 福岡

・ 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学術集会. 2011 岡山
第47回日本肝臓学会総会 ワークショップ4

「広島県におけるB型急性肝炎の実態」

・ 茶山一彰. in vitro、in vivo HBV 複製モデルを用いた HBV RT 領域の変異と核酸アナログ耐性への影響の解析. 第47回日本肝臓学会総会 ワークショップ6. 2011

・ 茶山一彰. HBV RT 領域変異株におけるテノホビルの抗ウイルス効果の検討. 第15回日本肝臓学会大会 シンポジウム3. 2011

・ 茶山一彰. B型慢性肝炎における核酸アナログ治療中止例の中止後経過と背景因子の検討 第39回日本肝臓学会西部会 ワークショップ2. 2011

・ 黒崎雅之、泉並木ら. Core promoter 遺伝子変異を用いた発癌リスク予測モデルの構築と海外コホートによる外部検証. 第47回日本肝臓学会総会 ワークショップ6. 2011 東京

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 |

B 型肝炎母子感染全国実態調査アンケート (2)

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 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。2009 年に行った全国調査では 2473 例の母子感染予防処置例が報告されたが、そのうち 36 例で持続感染が成立していた。持続感染例の 43% で予防処置に問題があったと考えられた。

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。施設内、診療圏内での産科医と小児科医の連携が重要と考えられる。また、母子感染予防の対象者には、出生時や乳児健診時にワクチンのスケジュール指導を徹底し、ワクチンが未完遂にならないようにする必要がある。特に外国人家族に対しては、ていねいに説明し、こまめに連絡を取っていく姿勢が求められる。

母親以外の HBV キャリアから、家族内で水平感染が起こっていた。HBV キャリアの体液(尿・唾液・涙・汗)に含まれるウイルスが水平感染を起こす可能性がある。家族内・施設内での水平感染を防ぐためには、すべての乳幼児を対象とした universal vaccination が必要と考えられる。

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、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。本研究班では前年度、HBV 母子感染に関する全国アンケート調査を行い、「該当新生児への HBIG 投与もれ/投与遅滞例」や「母親以外の HBV キャリアからの水平感染例」の存在を明らかにした。本年度はそれらの原因を究明するため、アンケート調査の結果をさらに詳細に解析した。

B. 研究方法

1) 対象

前年度、全国 2625 病院(小児科を標榜する病床を有する病院;HBV 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)にアンケートを送付した。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。回答は 1481 施設から得られ、回収率は 58.0%であった。

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。

C. 研究結果

1. 2009 年の HBV 母子感染予防処置例

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。これらの予防処置実施例の中で、HBIG 投与もれが 13 例、HBIG 投与遅延が 11 例、HB ワクチン未完遂が 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。

2. HBIG 施用者と、HBIG 投与時間・投与もれ症例・投与遅滞症例・その後のワクチン未完遂症例の関係(図 1~3)

HBIG の投与もれ・投与遅滞、HBV ワクチンの未完遂の原因のひとつに、産科医-小児科医間の連携不足が挙げられていた。この点について、該当新生児への HBIG 施用者が産科医なのか小児科医なのかによって、投与時間・投与もれ・投与遅滞・ワクチン未完遂(乳児期の follow up 不足)に差があるか、検討した。

まず、出生~HBIG 投与までの時間であるが、小児科医が HBIG を投与する施設と、産科医が HBIG を投与する施設とで、明らかな差は認められなかった(図 1)。

次に、HBIG 投与もれ・投与遅滞であるが、小児科医が HBIG を投与する施設では投与もれが 7 例、生後 48 時間以降に投与遅滞したものが 9 例あった。産科医が HBIG を投与する施設ではそれぞれ、5 例、2 例であった(図 2)。

HBV ワクチンが未完遂になった症例は、小児科医が HBIG を投与する施設では 63 例、産科医が HBIG を投与する施設では 35 例あった(図 3)。

3. 地域別にみた小児 HBV 感染者の診療実態(図 4~5)

2009 年 1 月~12 月において、小児 HBV 感染者の診療を行った施設は、北海道・東北地区ではそれぞれ約 10 施設、その他の地区ではそれぞれ約 20 施設あった(図 4)。

HBV 感染症の診断名と症例数で見ると、各地区とも無症候性キャリアに対する診療が最も多く、

次いで慢性肝炎が多かった。症例数の割合は、慢性肝炎を 1 とすると、無症候性キャリアは 2~3 で、全国的に同様の傾向が見られた。劇症肝炎は関東地区で 2 名、肝細胞癌は近畿地区で 3 名報告された(図 5)。

母親以外からの HBV 感染経路としては、父親からと推定されるものが多く報告され、ほかには同胞、祖父母からと推定されるものもあった(図 6)。

D/E. 考案とまとめ

本調査で報告された 2009 年の HBV 母子感染予防例は 2473 例であり、出生児の 0.41%と推測された。持続感染例は 36 例あり、年間 60 例程度の持続感染例が発生していると推測された。持続感染例の 43%が、不適切な予防処置、初回検査での感染確認の不備など、予防処置に問題があったと考えられた。

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ることが明らかになった。ただし、このような症例の一部には、単科の産科開業医や助産所で出生し、その後小児科に HBV の follow を依頼されるまでに時間が経ってしまったケースも含まれている。施設内はもちろん、診療圏内での産科医と小児科医の連携が重要と考えられる。

HBV ワクチンが未完遂になった症例には、出生した産科で HBIG は投与されたが里帰り分娩などの事情により乳児期の follow up が途絶えたケースもあるが、小児科医が HBIG 投与の段階から関わっているにもかかわらずワクチンが不完全に終わったケースもあった。対象者には、出生時や乳児健診時にワクチンのスケジュール指導を徹底する必要がある。特に外国人家族に対しては、ていねいに説明し、こまめに連絡を取っていく姿勢が求められる。里帰り分娩の症例では 1 ヶ月健診時に、出生地の産科医から居住地の小児科医に紹介状を用意するなどの配慮が必要である。

図 6 では母親以外の HBV キャリアから、家族内で水平感染が起こりうることを示された。藤澤らは、HBV キャリアの体液(尿・唾液・涙・汗)には感

感染力のあるウイルスが含まれていることを明らかにし、これらの体液が水平感染を媒介する可能性を示した。同様の感染経路で施設内感染を起こした事例も相次いで報告されている(表 1)。家族内・施設内での水平感染を防ぐためには、すべての乳幼児を対象とした **universal vaccination** が必要と考えられる。

F. 研究発表

学会発表

藤井洋輔, 森島恒夫, 藤澤知雄, 田尻仁. B 型肝炎母子感染に関する全国調査結果 (厚生労働省研究班) 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2012.

G. 特許取得・実用新案登録など

なし

図1

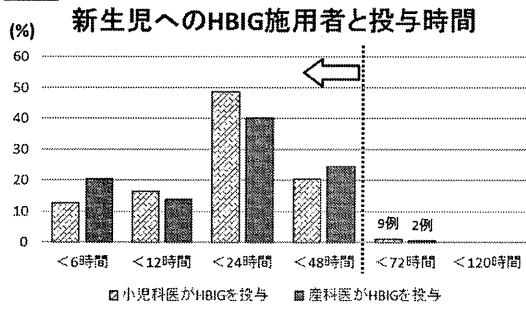


図2

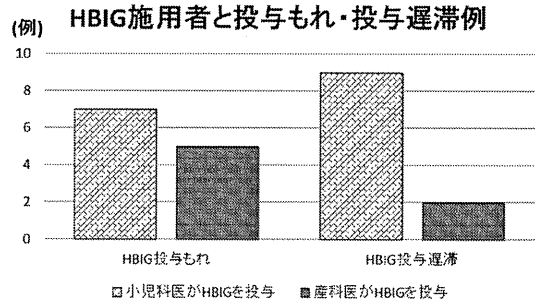


図3

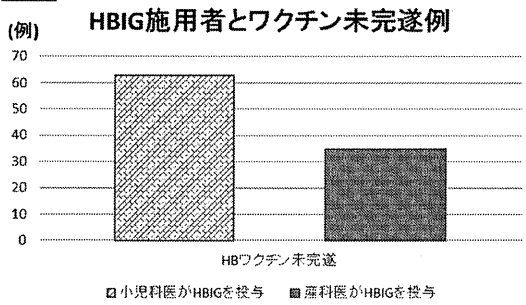


図4

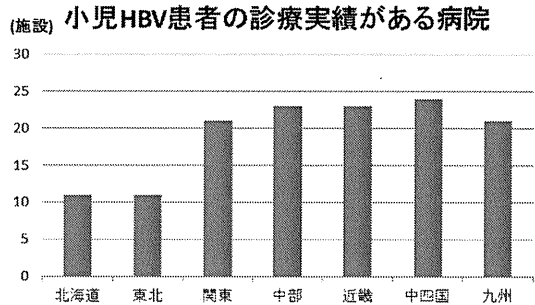


図5

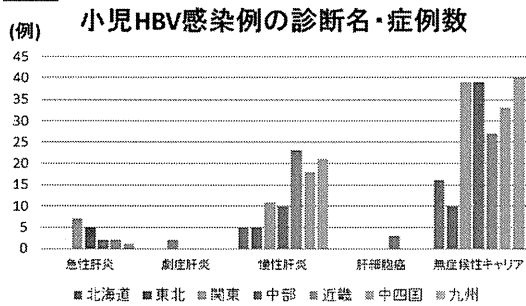
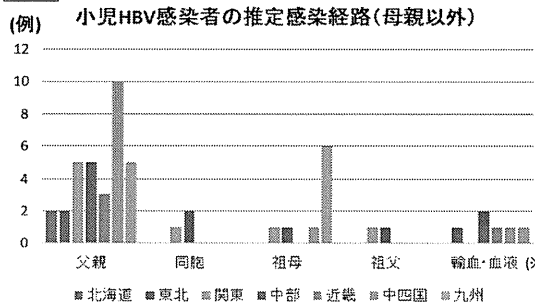


図6



※ 年長児・成人を含む

表1 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が感染源になる 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は一般学生に比して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	自宅で同僚間に感染	唾液	Marie-Cardine A, et al. JPGN: 34
2005	かみつぎで感染、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	オリンピックレスラー、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	小中公陽樹(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

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）

平成 23 年度分担研究報告書

「大阪地区における HBV ワクチン実施状況の調査について」

研究分担者 田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター小児科）

研究協力者 恵谷ゆり（大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科）

清原由起（大阪大学大学院医学系研究科小児科）

研究要旨

大阪の小児科診療所の医師 427 名を対象とした調査では、（1）B型肝炎母子感染予防の経験は 43 例あり、8 例（18.6%）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 9 例あり、その感染経路は、母子 6 名、父子 2 名、祖母 1 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示された。

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。

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。

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：2010 年 1 月～12 月の 1 年間。対象者：同医会会員の中で診療所勤務の医師 427 名。一次アンケート調査項目（1）B型肝炎母子感染予防

C. 研究結果

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。結果は、一次アンケートに

については427名中238名(56%)からの回答を得た。母子感染予防の経験は43例あり、8例(18.6%)では予防処置が完遂されていなかった。小児B型肝炎の経験数については、症例あり10名、症例なし226名、閉院・休診2名であった。二次アンケートには10名中9名(90%)から回答があった。母子感染予防は3例(母親HBe抗原陽性3例、HBe抗体陽性0例)あり、予防処置の内訳は完遂5例、全くなし1例、不完全2例(HB1GおよびHBワクチン投与の遅れ)であった。小児B型肝炎は9例あり、その感染経路は、母子6名、父子2名、祖母1名であった。母子感染予防処置の実施状況は、完遂0例、中断3例、詳細不明3名であった。小児B型肝炎9例の臨床診断は、無症候性キャリア4例、慢性肝炎4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

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427名を対象とした調査では、(1)母子感染予防の経験は43例あり、8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9例あり、母子感染が6例(予防処置中断3例、詳細不明3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427名を対象とした調査では、

- (1) 母子感染予防の43例中8例(18.6%)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9例あり、その感染経路は、母子6名、父子2名、祖母1名であった。

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

小児 B 型・C 型慢性肝炎患者の後方視的調査

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

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、小児 B 型および C 型慢性肝炎患者について後方視調査を行い、以下のことを明らかにした。1) B 型慢性肝炎患者は 21 例あり、感染経路は、母子感染が 19 例、父子感染が 1 例、不明が 1 例であった。2) 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 α 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。3) C 型慢性肝炎患者は 38 例あり、感染経路は母子感染が 28 例、輸血（血液疾患）6 例、輸血（心疾患）3 例、不明 1 例であった。4) 転帰は、2 例が自然治癒（RNA の消失）、22 例に治療を行い、残り 14 例は未治療（1 例はフォロー脱落）であった。5) 治療例 22 例のうち、初回治療後 Sustainable viral response (SVR) が得られたのは 7 例のみであったが、近年になり PEG-IFN α 2a 単独もしくは PEG-IFN α 2b とリバビリン併用するようになってからは、初回治療の全例に SVR が得られていた。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎および C 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、治療の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。しかしながら小児の B 型肝炎および C 型肝炎は、母子感染および生後の水平感染による感染者がなお発生している。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 型肝炎および C 型肝炎の小児に対する標準的な治療方法を立案する

必要性は極めて大きい。本研究では、小児の B 型・C 型肝炎慢性肝炎患者の標準治療の基礎データとすべく、愛知県における B 型・C 型肝炎慢性肝炎患者診療の実態についての後方視的調査を行った。

B. 研究方法

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 型肝炎および C 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
- 5) 再治療例があればその効果について。

(倫理面への配慮)

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。

B 型・C 型肝炎いずれに対しても、IFN もしくはリバビリン治療を行う際には、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) 小児 B 型慢性肝炎患者について。

- 1) B 型肝炎は、名古屋大学医学部附属病院出生例ではキャリア化例はなかった。
- 2) 関連病院から 21 例の B 型肝炎キャリア化例を紹介された。当科にてフォローした後、概ね 18 歳で当院および他院の内科に紹介・転科していた。
- 3) 感染経路は、母子感染が 19 例、父子感染が 1 例、不明が 1 例であった。
- 4) 母子感染 19 例のうち、2 例は母親の周産期の急性 B 型肝炎罹患により、児に垂直感染しており、そのうち 1 例は近年急性 B 型肝炎の原因として増加しているジェノタイプ Ae であった。
- 5) 母子感染予防逸脱により感染しているケースが 3 例認められた。
- 6) 転帰は、21 例中、無症候性キャリア持続が 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。

名古屋大学医学部附属病院 —B 型肝炎感小児 21 例の経過—

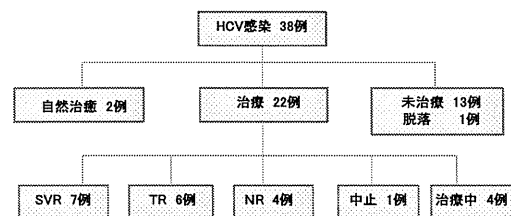
■ 無症候性キャリア	9 例
■ 自然セロコンバージョン	5 例
■ 肝障害持続(転居・脱落各 1 例)	4 例
■ IFN α 治療例	3 例
□ セロコンバージョン	3 例

- 7) 治療は 3 例とも IFN α 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。

(2) 小児 C 型慢性肝炎患者について。

- 1) 名古屋大学医学部附属病院の院内出生例はなく、全例関連病院からの紹介例であった。
- 2) 関連病院から 38 例のキャリア化例を紹介され、当科にてフォローした後、概ね 18 歳で当院もしくは他院の内科に紹介・転科していた。
- 3) 感染経路は母子感染が 28 例、輸血(血液疾患) 6 例、輸血(心疾患) 3 例、不明 1 例であった。
- 4) 2 例が自然治癒(RNA の消失)、22 例に治療を行い、残り 14 例は未治療(1 例はフォロー脱落)であった。
- 5) 治療例 22 例のうち、Sustainable viral response (SVR) が得られたのは 7 例、Transient response (TR) が 6 例、No response (NR) が 4 例で、1 例は副反応により中止、4 例は現在治療中であった。

名古屋大学医学部附属病院 —C 型肝炎患者の経過—



SVR: Sustainable Viral Response
TR: Transient Response
NR: No Response

- 6) IFN α 単独治療例は 15 例中 4 例と 27% の SVR 率であったが、近年になり PEG-IFN α 2a 単独もしくは PEG-IFN α 2b とリバビリン併用するようになってからは、初回治療の全例に SVR が得られていた。
- 7) TR もしくは NR 群のうち 5 例が PEG-IFN α 2b とリバビリン併用の再治療を受け、4 例(80%)に SVR が得られていた。

名古屋大学医学部附属病院
—C型肝炎初回治療例—

	症例数	SVR	治療中
IFN α	15	4	0
PEG-IFN α 2a, 48週	3	2	1
PEG-IFN α 2b+Rib, 24週	2	1	1
PEG-IFN α 2b+Rib, 48週	1	0	1
PEG-IFN α 2b+Rib, 72週	1	0	1

D. 考察

本研究では、名古屋大学医学部附属病院における B 型・C 型慢性肝炎の診療実態を、診療録から調査した。全国的に B 型肝炎については、母子感染予防の奏功により患者数が劇減している。C 型肝炎についても、元来母子感染率は必ずしも高くない上に、輸血スクリーニングの確立以降、小児患者は少なくなっている。また、IFN 治療などの特殊治療を要することなども相まって、これら B 型・C 型慢性肝炎患者は、小児肝炎治療に長けた一部施設に集中しているのが実態である。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る。実際に本研究に手調査した患者のほとんどは、愛知県および岐阜県の一部の一般病院から、当院へ紹介されていた。よって、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てよからう。

B 型肝炎については、1998 年以降、当院で治療の適応と考えられた症例は 7 例しかなかった。そのうち 3 例に対し、IFN 治療を行い、いずれも良好な結果を得ている。残りの 4 例は、未受診や転居によるフォロー脱落例もあったが、長期にわたる IFN 治療の負担と副作用を懸念して、家族から治療の同意を得られなかった症例も存在した。本人および家族の負担の大きい IFN 治療に代わる治療への転換が望まれており、現在、当院においても、成人領域で用いられている逆転写酵素阻害剤の使用を検討している。

一方、C 型慢性肝炎患者に対しては、治療対象となった 22 例中、IFN による初回治療後 SVR が得られたのは 7 例 (32%) と、必ずしも良好な結果は得られていなかった。しかし、最近では成人で効果が認められている PEG-IFN α 2a 単独もしくは PEG-IFN α 2b とリバビリン併用療法を用いるようになって以降、SVR 率は高まっている。

B 型肝炎・C 型肝炎双方とも、成人領域で効果と安全性が確かめられた治療を、順次小児に導入されてきたという歴史がある。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、C 型肝炎は PEG-IFN およびリバビリン併用療法の出現により、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ガイドラインの制定はなされてこなかった。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

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 型肝炎および C

型肝炎小児患者について、患者診療録を用い転帰・治療成績を中心とした後方的調査を行った。治療の変遷および治療成績の改善は認められるものの、一刻も早い小児の慢性肝炎治療ガイドライン制定が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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

(2) 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

(3) 木村 宏. 小児科領域での抗ウイルス薬の使い方. 小児の感染症診療の落とし穴. 尾内一信、編. 南江堂、p12-15, 2011

し穴. 尾内一信、編. 南江堂、p12-15, 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二次調査結果. 第43回日本小児感染症学会総会. 岡山. 2011. 10

(2) 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

特になし。

2.

実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

健康新生児に対する B 型肝炎ワクチン接種

研究分担者 工藤 豊一郎 筑波大学人間総合科学研究科・講師

研究要旨

わが国の新生児に対する B 型肝炎ワクチン接種の効果を検討した。副反応はほぼみられず、0・1・6 か月目の 3 回接種後に有効な抗体応答が観察された。早期接種でも抗体応答が良好であることから現行の 2・3・5 か月目と遅らせた接種の形態は必須ではないことが裏付けられた。接種時期を早期とすることで抗体応答が乏しくなることが理論上懸念され、今後は投与量の検討を進める必要があると考えられた。またわが国において接種可能なワクチンの種類が増加しているが、0 か月から単味 B 型肝炎ワクチンを接種する場合、他ワクチンの接種スケジュールと干渉しにくいことも早期開始の利点と思われた。

A. 研究目的

WHO によれば 2010 年には世界の小児の 75%が 3 回の B 型肝炎ワクチン接種を受けるに至っており、世界から B 型肝炎という疾患が撲滅されつつあるという。1990 年には 3 回の B 型肝炎ワクチン接種を受ける乳児は世界でわずか 1%に過ぎなかった。わが国では 1990 年当時と変わらず、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）は行われずその恩恵を受けられていない。

わが国ではいまだ B 型肝炎ワクチンは任意接種に過ぎず、日本人の新生児に対して接種を行ったデータは乏しい。

一方、厚生審議会予防接種部会でも世界

の状況を視野に入れた検討が行われるようになり、任意接種ながら B 型肝炎ワクチンも母子手帳に収載され得るようになった。従って WHO 加盟各国に倣った健康新生児に対する B 型肝炎ワクチンのユニバーサル接種を行った場合の効果を確認しておくことが重要である。

本研究では仮に世界各国に倣ってわが国で接種を行う場合の基礎データを得ることを目的として、保護者が希望される場合に B 型肝炎ワクチン接種を行い、接種終了 1 か月後に採血し抗体価を評価した。希望のあった例については低出生体重児例でも投与を試みた。

B. 研究方法

<対象>

2009年以降に筑波大学附属病院産科または他院で出生した児のうち、家族がB型肝炎ワクチン接種を受けさせることを希望したもの。ただし母体がHBs抗原陽性であるものを除いた。父親がHBs抗原陽性であるものは含めた。

<方法>

筑波大学附属病院産科の場合は産後の病棟でB型肝炎ワクチン接種を受けられる旨を2009年から間欠的にポスターで広報した。希望者には医師が説明の席を設け、パンフレットを用いて説明した。その上で撤回可能な同意を書面で得て、出生7日以内・生後1カ月・生後6カ月の3回にわたり接種を行った。

他院から紹介された場合は生後1か月で同様に説明を行い、同様に書面で同意を得て生後1か月・生後2か月・生後6カ月の3回にわたり接種を行った。

出生体重2,000gを下回った1例には米国小児科学会の推奨(表1)を参照し生後1か月から3回の投与を行った。

接種終了後1カ月後にHBs抗体価を測定し、効果を判定した。

<使用ワクチン液>

保護者の希望に応じてチメロサルを含まないヘプタボックスII(万有製薬)0.25ml(5 μ g)または0.5ml(10 μ g)またはチメロサルを少量含有するビームゲン0.25ml(5 μ g)を用いた。

海外で新生児期に10 μ gで開始される製剤と5 μ gで開始される製剤の両方があること、新生児例ではワクチン液の効果が乏しいことが懸念されることを説明し了解を得た。

<HBs抗体測定>

富士レビオ社製ルミパルス測定装置および専用試薬を用いた(抗原の血清型:adr)。

(倫理面への配慮)

筑波大学医の倫理委員会の審査を受け方法及び同意書を含めた書式の承認を得た。同委員会でヘルシンキ宣言の趣旨に則り親権者の選択を尊重すると共に個人情報の保護を図っていることが確認された。

C. 研究結果

<ワクチン接種>

のべ26例が接種を希望し、19例が3回の接種を終了した。男児10例、女児9例であった。

出生時期は34週5日から40週6日、出生体重は1,691gから4,295gであった。

このうち34週5日、1,691g出生の1例を除くと、25例は出生時期は36週0日以上、出生体重は2,130g以上(平均2,938g)であった。

他院から紹介され生後1か月から接種開始した例は3例であった。うち1例が抗体測定例に含まれた。

<抗体測定例>

のべ14例が接種後1か月にHBs抗体価測定を希望した。男児8例、女児6例であった。生後1か月から接種開始した2例がヘプタボックスII10 μ g群に含まれた。

抗体測定例は使用ワクチン液により3群に分かれた。

1)ヘプタボックスII5 μ g群(5例、男児3例、女児2例)

HBs抗体価は0(mIU/ml)から>1,000(mIU/ml)に分布した。最頻値は>1,000(mIU/ml)で2例であった。

抗体陰性のままであった1例は39週3日、

3,005g で出生した正常新生児であった。

2)ヘプタバックス II 10 μ g 群 (7例、男児 3例、女児 4例)

出生体重 1,691g の 1 例を除いた 6 例では HBs 抗体価は 86(mIU/ml) から >1,000(mIU/ml) に分布した。最頻値は >1,000(mIU/ml) で 3 例であった。

出生体重 1,691g の女児例には生後 1 か月から 10 μ g を 3 回投与を開始し、809(mIU/ml) であった。

他院から紹介された出生体重 2,794g の男児例には生後 1 か月から 10 μ g を 3 回投与し、>1,000(mIU/ml) であった。

3)ビームゲン 5 μ g 群 (2 例、うち男児 2 例)

それぞれ 0 か月から投与開始し、427(mIU/ml)、>1,000 と陽性であった。

<副反応>

26 例、延べ 69 回の接種のうち 1 例が、5mm 程度の硬結があったが 1 日で消失したと報告した。ほかに副反応は観察ないし報告されなかった。

D. 考察

例数が少ないパイロット研究ではあるが、0 か月 (新生児) から接種開始することの安全性と有効性を確認した。

厚生審議会予防接種部会でも B 型肝炎ワクチンに対する公費助成が議論されるに至り、世界でひろく行われている 0 か月からの接種開始に関するデータを収集することは重要である。

ことにわが国で接種可能なワクチンの種類が急増したために、これまでわが国では行われなかった複数ワクチンの同時接種の是非に関する関心が高まっている。

新たに単味ワクチンが増えていくとした

場合に、B 型肝炎ワクチンを 0 か月から接種すれば他ワクチンと干渉する回数が減少するため、同時接種の回避には有利であり、接種医及び保護者が 0 か月の接種開始を選択できる環境づくりは一定の意味があると思われる。

0 か月から開始する場合に、従来の 2 か月から開始される場合と同じ抗原量・接種間隔で良いかどうかはわが国でのデータが乏しく、評価が必要である。国外の製剤には少なくとも 2 種類の抗原量がある (表 2)。

今回、投与量の少ない 5 μ g 群で抗体価は 10 μ g 群よりやや低い可能性があったが、希釈しての抗体価測定を行うことができず、明確には示せなかった。またワクチンに対する応答には個体差があり、精密な評価には組織的な研究によって例数を増やすことが重要と思われた。

すでに国内外の新生児期の HBs 抗体価測定を行った報告では、接種月齢が早まると抗体価が低下することが報告されている。

ことに 2,000g 未満の低出生体重児、換言すれば早産児では抗体応答が乏しくなるため、米国小児科学会(AAP)では生直後から開始するより遅らせて開始し、3 回のワクチン接種を求めている (表 1)。

また国内では母体 HBs 抗原が陽性の場合に限られているが、接種月齢が早い国際方式で抗体価が低下する傾向にあることを小松らが観察している (肝臓・2010 年)。

全新生児に接種を行う目的は乳幼児期から青年期ないし成人期に渡る長期の防護にある。多くの例で年齢とともに HBs 抗体価は低下し陰転するが、長期防護のためには最初の接種での抗体価を高くする方が有利と推測される。

2000 年代初めまで、HBs 抗体が陰性化してからの感染は無症状の HBc 抗体陽転にとどまるとされ、ワクチン接種後の breakthrough infection は、HBs 抗体陽転例で

あれば臨床的に問題にならないと言われてきた。ことに職業的曝露においては HBs 抗体陽転例に対する追加接種は不要、とする見解が世界的に一般的であった。

しかし、HBs 抗体陽性例でも breakthrough infection とともに急性肝炎を来した症例報告が散見されるようになった。また、中高年者の悪性腫瘍治療に rituximab など免疫担当細胞を標的とした抗体製剤が用いられるようになり、HBc 抗体陽性例の HBV 再活性化とこれによる劇症肝炎での死亡例が注目されるようになった。したがって breakthrough infection が臨床的に容認されると即断できるどうか、2010 年代以降は再評価が求められると思われる。

またチメロサルなど保存料について昨今の環境では、今後の方向としては保存料を含まないまたは極力減量したワクチンが好んで使用されると予想された。

E. 結論

健康新生児に対する B 型肝炎ワクチン接

種 (WHO 方式) はわが国の健康新生児に対しても安全で有効と思われた。今後投与量についての検証を進める必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

小児のウイルス感染症と予防接種

工藤豊一郎.

感染防止(Green Book) 21 (4): 1-9.

(2011.07)

2. 学会発表

該当なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

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

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 型肝炎は、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus; HBV）の感染によって引き起こされ、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¹⁾。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²⁾。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³⁾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。

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る、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