

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

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します。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

(6) B型肝炎ウイルスキャリア (HBs 抗原陽性) の母親から生まれた新生児に対して、母子感染予防のための HBIG 投与を最近 1 年間に何人に実施されましたか。

- (ア) 1~50
- (イ) 51~100
- (ウ) 101~150
- (エ) 151~200
- (オ) 201~250
- (カ) 251~300
- (キ) 301~
- (ク) 投与経験はない

(7) B型肝炎ウイルスキャリア (HBs 抗原陽性) の母親から生まれた新生児に対して、母子感染予防のための B型肝炎ワクチン接種を何人に行いましたか。

- (ア) 1~50
- (イ) 51~100
- (ウ) 101~150
- (エ) 151~200
- (オ) 201~250
- (カ) 251~300
- (キ) 301~
- (ク) 投与経験はない

(8) 現在、日本では急性 B型肝炎が増加傾向であることをご存じですか？

- (ア) はい
- (イ) いいえ

(9) 今後、B型肝炎予防、特に水平感染予防のため、日本でも出生直後および出生の 1 ヶ月後と 3 から 6 ヶ月後の計 3 回の接種を実施するユニバーサルワクチネーションを実施することが検討されております。新

生児～乳児に対する B型肝炎予防接種が定期化されたと想定した場合、貴施設で B型肝炎予防ワクチンを全ての新生児～乳児に接種していただくことは可能でしょうか。

- (ア) 自施設で、3 回すべての接種が可能である
- (イ) 自施設では、出生直後のみの接種は可能である
- (ウ) 自施設では、出生直後および出生の 1 ヶ月後の接種は可能である
- (エ) ワクチン接種の機会が少ないので、自施設では難しい
- (オ) 新生児～乳児のワクチン接種は、基本的に小児科医に任せるべきである
- (カ) その他

(10) 上記の B型肝炎予防接種をご検討いただくに当たり必要な情報がありましたらご記入ください。(複数回答可)

- (ア) 他施設の状況
- (イ) B型肝炎の疾患情報
- (ウ) B型肝炎予防接種の有効性・安全性
- (エ) B型肝炎予防接種の同時接種を含めた接種方法や、誤投与などへの対処法
- (オ) 助成状況、手続き方法
- (カ) その他

C. 研究結果

1155 名にアンケートを配布した結果、302 名から回答を得た。以下に各項目の結果を示した。

- (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。(回答者には、分娩取り扱いの有無にはよらずに回答していただいた。)

- (ア) ~50 (79/292)
- (イ) 51~100 (16/292)
- (ウ) 101~150 (8/292)
- (エ) 151~200 (11/292)
- (オ) 201~250 (21/292)
- (カ) 251~300 (12/292)
- (キ) 301~ (145/292)

(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。(※期間について記載がなかったため1年間と解釈している場合と、これまでと解釈している場合がある。貴施設という記載がなかったため、各施設での場合と、医師自身の経験を記載されている場合がある)

- (ア) 予防接種を行う機会がなかった。
→8へ (70/292)
- (イ) 小児科に依頼している。→5へ
(111/292)
- (ウ) 実施したことがある。→3へ
(111/292)

(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します。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。(※回答は、延べ人数と実数とが混在している)

- (ア) ~50 (77/120)
- (イ) 51~100 (6/120)
- (ウ) 101~150 (5/120)
- (エ) 151~200 (4/120)
- (オ) 201~250 (3/120)
- (カ) 251~300 (3/120)
- (キ) 301~ (22/120)

(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 (55/101)
- (イ) 小児用肺炎球菌ワクチン (52/101)
- (ウ) DPT ワクチン (64/101)
- (エ) BCG (26/101)
- (オ) HPV ワクチン (68/101)
- (カ) 日本脳炎ワクチン (48/101)
- (キ) インフルエンザウイルスワクチン
(81/101)
- (ク) その他 (27/101)

その他として、麻疹 (17)、風疹 (16)、ムンプス (13)、水痘 (13)、OPV (1)、IPV (1)、DT (1)、狂犬病 (1)、HAV (1)、髄膜炎菌 (1)、腸チフス (1)、PCV23 (1) であった。

(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 (110/218)
- (イ) いいえ (108/218)

(6) B型肝炎ウイルスキャリア (HBs 抗原陽性) の母親から生まれた新生児に対して、母子感染予防のための HBIG 投与を最近1年間に何人に実施されましたか。

- (ア) 1~50 (149/225)
- (イ) 51~100 (1/225)
- (ウ) 101~150 (0/225)
- (エ) 151~200 (0/)
- (オ) 201~250 (0/225)
- (カ) 251~300 (0/225)
- (キ) 301~ (0/225)
- (ク) 投与経験はない (75/225)

(7) B型肝炎ウイルスキャリア (HBs 抗原陽性) の母親から生まれた新生児に対して、母子感染予防のための B型肝炎ワクチン接種を何人に行いましたか。

- (ア) 1~50 (116/223)
- (イ) 51~100 (0/223)

- (ウ) 101～150 (1/223)
- (エ) 151～200 (0/223)
- (オ) 201～250 (1/223)
- (カ) 251～300 (0/223)
- (キ) 301～ (0/223)
- (ク) 投与経験はない (105/223)

(8) 現在、日本では急性 B 型肝炎が増加傾向であることをご存じですか？

- (ア) はい (106/286)
- (イ) いいえ (180/286)

(9) 今後、B 型肝炎予防、特に水平感染予防のため、日本でも出生直後および出生の 1 ヶ月後と 3 から 6 ヶ月後の計 3 回の接種を実施するユニバーサルワクチネーションを実施することが検討されております。新生児～乳児に対する B 型肝炎予防接種が定期化されたと想定した場合、貴施設で B 型肝炎予防ワクチンを全ての新生児～乳児に接種していただくことは可能でしょうか。

(設問には複数回答可とは記載していませんが、9 例が複数回答された)

- (ア) 自施設で、3 回すべての接種が可能である (91/283)
- (イ) 自施設では、出生直後のみの接種は可能である (34/283)
- (ウ) 自施設では、出生直後および出生の 1 ヶ月後の接種は可能である (37/283)
- (エ) ワクチン接種の機会が少ないので、自施設では難しい (21/283)
- (オ) 新生児～乳児のワクチン接種は、基本的に小児科医に任せるべきである (74/283)
- (カ) その他 (41/283)

(10) 上記の B 型肝炎予防接種をご検討いただくに当たり必要な情報がありましたらご記入ください。(複数回答可)

- (ア) 他施設の状況 (73/209)

- (イ) B 型肝炎の疾患情報 (85/209)
- (ウ) B 型肝炎予防接種の有効性・安全性 (129/209)
- (エ) B 型肝炎予防接種の同時接種を含めた接種方法や、誤投与などへの対処法 (123/209)
- (オ) 助成状況、手続き方法 (117/209)
- (カ) その他 (15/209)

その他のアンケート記載意見を以下に示す。今の小児用量で十分であるのか成人も含め再検討が必要である。

特に成人の抗体のつきが悪いことにはあきれるばかりである。

接種方法、部位、筋注をまじめに考えてほしい。

妊婦の夫(新生児の父)についてキャリアーであるか検査が必要。

小児のない施設での実施状況は？。

公的機関による情報の徹底的な指導管理が必要、接種もれを極力なくすることが必要である。

現在、分娩の取り扱いがないため出生児の HBIG は不可能であるが、その後ワクチンについては母体の HB 抗原 (s, e) の結果と児の接種状況がわかれば継続してワクチン接種可である。

同時部位または近隣部位への混合接種の可否について知りたい。

感染予防のためユニバーサルワクチネーションが必要であることを医療関係者はもとより、一般の方にも積極的に知らせることが必要である。

投与方法が海外と日本で異なっているが変更はないのか？。

D. 考察

日本の産婦人科医の約 60%が日本では急性 B 型肝炎が増加傾向であることを理解していない現状が明らかになったことは大き

な問題点としてあげられる。また、B 型肝炎予防のため今後の導入が検討されている出生直後および出生の1ヵ月後と3から6ヶ月後の計3回の接種を実施するユニバーサルワクチネーションに関しても、産婦人科での実施が難しいと考える医師が約34%存在することも明らかとなった。その理由として、これまでは産婦人科医がワクチン接種する機会が少なかったこと、小児へのワクチン接種は小児科に任せるべきであるとする医師が多いことも明らかになった。今回のアンケート調査から、産婦人科医師に対してワクチンに関する教育・啓発が必要であることも明らかになったものとする。

E. 結論

今後は、ワクチンに関する産婦人科医の啓発、産官学共同でB型肝炎ワクチンのユニバーサルワクチネーションや接種方法に関する検討についても予定することが必要であると考えられる。

【文献】

1. 白木和夫：B型肝炎母子感染防止対策の追跡調査および効果判定に関する研究。厚生省心身障害研究「小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究」平成8年度研究報告書
2. 森島恒雄：わが国におけるB型肝炎母子垂直感染防止の現状と問題点—全国調査から—厚生省子ども過程総合研究事業「後障害

防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究」平成13年度研究報告書

3. 厚生労働省、雇児母発第0427001号（平成16年4月）

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 三嶋廣繁、山岸由佳：未承認薬の現状と展望、感染症 41: 134-138, 2011.
- (2) 三嶋廣繁、山岸由佳：HPVワクチン、小児科臨床 64: 2662-2666, 2011.
- (3) 山岸由佳、三嶋廣繁：[ウイルスの医療関連感染対策] 今後のワクチン～ロタウイルスワクチン・混合ワクチンを中心に～、第17回ヘルペス感染症フォーラム、pp.119-122、2011.

2. 学会発表

- (1) 三嶋廣繁：産婦人科医として知っておきたいワクチンが有効な感染症、第63回日本産科婦人科学会学術講演会、大阪、2011.8.

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

Hepatitis B Virus キャリア幼児の血中ウイルス量と唾液中に含まれる
ウイルス量の検討

研究分担者 古谷野 伸 旭川医科大学小児科・講師

【研究要旨】

近年、Hepatitis B virus (HBV) の水平感染事例の報告がなされるようになってきており、血液や性的接触を介した感染以外の、日常的な生活での感染の可能性を考えなければならない状況になってきている。そこで今回、当科フォロー中の母子感染予防に失敗した HBV キャリア幼児 2 名の唾液の HBV 量を PCR 法で測定した。唾液は FTA 濾紙にしみこませ、乾燥後に DNA を抽出した。1 名は seroconversion が起こっておらず、血中ウイルス量は 9.1(logcopy/ml) と多い状態で、唾液中のウイルス量は 3.5(logcopy/ml) と検出可能であった。もう 1 名は seroconversion が起こっていて、血液中のウイルス量は 4.4(logcopy/ml) と前者より少なく、この児の唾液中のウイルスは検出感度以下であった。やはり血中ウイルス量が多いキャリアは唾液中にもウイルスが排泄されており、物理的に密接なコンタクトが予想される乳幼児では、感染源になると考えられた。汗に関しては、まだ検体がとれていないため、今後検討する予定である。

A. 研究目的

2004 年に保育所における急性 B 型肝炎の集団発生が報告された。またスポーツ選手の汗に B 型肝炎ウイルス (HBV) が存在し、濃厚な接触により感染が成立するという報告もなされている。この事実は、血液や性的な接触を介した特殊な状況での水平感染以外で、日常的な生活での感染リスクの存在が示唆されている。

また外来種である genotype A の成人間での水平感染が増加傾向である事実から、血液や性的接触以外での水平感染のリスクを正確に把握し、ワクチン行政や集団生活での HBV 感染予防ガイドライン作成などに反映させていく必要が

ある。

そこで今回、血液中の HBV 量が大きく違う幼児の唾液中に存在する HBV 量の検討を行い、その意義を考察した。

B. 研究方法

<対象患者>

患者は他院で出生し HBV 母子感染予防事業を受けたにもかかわらず、HBV 感染が成立してしまった男児 2 名である。家族の同意を得て、唾液を採取した。

<HBV DNA の測定>

唾液は FTA Micro Card (Whatman™) にしみこませ、乾燥後に QIAamp DNA

Mini Kit (QIAGEN)を用いてDNAを抽出した。抽出されたDNA溶液中のHBV量はBMLに依頼し測定した。また血液中のHBV量は通常の外来診療で検査を行った。

その他AST, ALTを中心とした肝臓での炎症の指標となる検査項目や、HBs-Ag, HBs-Ab, HBe-Ag, HBe-Ab, HBc-Abは一般診療の中で定期的に測定した。

(倫理面への配慮)

本研究の意義を患者家族に説明し、同意を得た上で、唾液を採取した。唾液のHBV DNA測定は本研究費で行われ、患者負担は発生していない。また血液中HBV DNAは外来経過観察のために必要な項目であり、本研究のための新たな採血は行わなかった。

患者検体から得られた情報はすべて保護者に説明した。

C. 研究結果 (表 1, 2)

患者1および2のB型肝炎ウイルスマーカーは表1の通りであった。患者1はHBe-Agが陽性、HBe-Abは陰性でseroconversionしておらずに抗原量が多い状態であった。対称的に患者2はseroconversionしており、HBe-Agは陰性であった。この2名の血液中・唾液中のウイルス量を表2に示す。患者1の血中ウイルス量は、9.1 LOGcopy/mlと非常に多い状態で、唾液中にも3.5 LOGcopy/mlとHBV DNAを検出できたが、患者2の唾液中のHBV量は感度以下であった。汗中のHBV量は、今後検討の予定である。

D. 考察

血液中のHBV量が多い患者1の唾液中にはHBVが存在し、幼児が遊ぶ際の濃厚な接触により水平感染が起こりうる事が推定された。また患者2の唾液中にはHBVが検出されなかった事から、血液中のウイルス量が少なければ水平感染のリスクも低下すると考えられた。

今回は汗の検討が出来ていないが、汗にもHBVが存在していることが報告されており、輸血や性的接触などの特殊な状況以外の、日常生活で水平感染が起こりうる事が、容易に想像できる。特に、大人と違い幼児は濃厚に子ども同士が接触し遊ぶことから、B型肝炎の感染リスクが高いと考えられる。この事実を踏まえて、幼稚園や学校などの集団生活におけるB型肝炎感染予防のガイドラインを検討する必要があるが、単純に感染リスクを記載しても、現在でも存在する偏見や差別を助長する結果となり、社会問題化することが予想される。

今後の対応として、水平感染予防のためのuniversal vaccinationを行い、子ども全体をHBV感染の危険から守る事が最も重要な施策となるだろう。早期のuniversal vaccination導入が求められる。また今回、seroconversionが起こり、血液中のウイルス量が低ければ、感染リスクも減少することが明らかとなったため、現在キャリア化している子ども達の中で血中ウイルス量が多いseroconversionしていない子どもに対して、seroconversionを誘導するような安全で確率の高い医療的介入を積極的に行う事も必要であろう。

最終的には universal vaccination の早期導入や積極的な seroconversion の誘導を目指す医療的な介入などを組み合わせて、集団生活における B 型肝炎感染予防のガイドラインの作成を行うべきであろう。適切で冷静な対応が必要である。

E. 結論

血中 HBV 量の多い HBV キャリアの唾液中には、HBV DNA が検出される。集団生活での水平感染を防御するためには universal vaccination の早期導入が急務と考えられる。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

表 1

	HBs-Ag (IU/ml)	HBs-Ab (mIU/ml)	HBe-Ag (S/CO)	HBe-Ab (%)	HBc-Ab (S/CO)
Patient 1	63,630	<1	1,356	0.0	9.72
Patient 2	109	<1	0.284	99.4	10.82

表 2

	血中 HBV 量	唾液中 HBV 量	汗中 HBV 量
Patient 1	9.1 log copy/ml	3.5 log copy/ml	NA
Patient 2	4.4 log copy/ml	感度以下	NA

(NA : 未検査)

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

世界の Universal vaccination の現状

研究分担者 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 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

研究要旨

B 型肝炎ウイルス感染に対する世界の universal vaccination の現状を検討した。2009 年時点で WHO 加盟国の 92%が HBV ワクチンを定期接種プログラムに組み入れ、3 回接種実施率は 70%と推定されている。WHO は universal vaccination の導入各国に推奨し、特に初回接種を出生 24 時間以内に行うこと (birth dose) を重視している。統一されたワクチンスケジュールはないが、出生時の初回接種を含めた 3 回接種を乳児期に実施するのが一般的なスケジュールである。英国や北欧諸国は日本同様に high risk strategy を採用しているが、universal vaccination 導入にはいずれの国も費用対効果が課題となっている。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルスワクチンについて世界の universal vaccination の現状を把握することを目的とした。

B. 研究方法

世界の universal vaccination の現状について論文および世界保健機関 (WHO) 西太平洋地区の hepatitis B expert resource panel consultation の参加、討論を基に検討した。

C. 研究結果

各国の予防策は HBV 浸淫度や経済力により異なる。図 1 に感染予防策の概要を示す。簡潔に述べれば、HBV 高浸淫地域の発展途上国は HBV ワクチンだけを使用し、HBV 低浸淫地域の先進国は HB ワクチン (universal vaccination または high risk 集団のみ) と universal 妊婦スクリーニング+HBIG 投与を併用している。

I 世界保健機関 (WHO)

WHO は各国が HBV ワクチンの定期接種化 (国民全員に接種する universal vaccination)

を推奨してきた。2009年時点でWHO加盟国の92%がHBVワクチンを定期接種プログラムに組み入れている。特に東南アジア、南太平洋などのHBV高浸淫地域を管轄するWHO西太平洋事務局は、2012年までに5歳のHBVキャリア率を2%以下にする目標を掲げ、B型肝炎予防策を積極的に推進してきた。表1にWHO西太平洋の推奨するワクチンスケジュールを示す。WHOはuniversal vaccinationを推奨し、乳児期の3回ワクチン接種を目標としている。特に初回接種を出生24時間以内に行うこと(birth dose)を重視している。混合多価ワクチンは生後4週間以内の接種が推奨されていないため、birth doseには必ず単価ワクチンを使用する。WHOは母子感染予防に妊婦スクリーニングとHBIGの併用は推奨していない。推奨しない理由は、発展途上国では病院で分娩しない場合が多く、妊婦スクリーニングやHBIGの費用が高額であり、検査結果の伝達も不確実になりやすいためである。HBIGのみ3回投与では感染予防率70%、HBVワクチン単独でも70%以上の感染予防率が得られる。

II 発展途上国

基本的にはWHOが推奨する乳児期にワクチン3回接種が標準予防策である。しかし、途上国の中には、経済的または交通手段の不備などでbirth dose 24時間以内接種が不可能な場合も多い。表2が示すコートジボワールのstudyでは、初回接種が生後6週間後であってもHBe抗原陽性妊婦から出生した児の40%の感染を予防できたとしている。つまり、生後24時間以内のワクチン接種が不可能でも決してあきらめず、可能な限り出生早期に初回ワクチンを接種することが重要である。

III 先進国

先進国の感染予防策は①universal vaccinationと妊婦スクリーニング+HBIGを実施する国(米国など)と②high riskだけのワクチン接種と妊婦スクリーニング+HBIG投与(日本、英国、北欧諸国)、の2グループに分類できる。しかし、universal vaccinationを実施している国の方が圧倒的に多い。表3に欧州連合加盟25カ国のuniversal vaccinationの詳細を示した。まだ単価ワクチンを採用している国が多く、妊婦スクリーニングを実施しているためかuniversal vaccinationとして出生時接種を実施している国は7カ国だけである。思春期からuniversal vaccinationを開始する国(ハンガリーなど)もある。百日咳との混合ワクチンはHBs抗体価の上昇が悪いため混合ワクチン4回接種推奨している国(ドイツなど)もある。小児向けHBVワクチンのHB抗原含有量は5 μ gと10 μ gの2種類あるが、10 μ 投与が主流と思われる。

妊婦スクリーニングでは、HBs抗原だけを調べる国(米国など)とHBs抗原とHBe抗原を調べる国(日本、台湾など)がある。台湾ではHBe抗原陰性妊婦から出生する児に対してHBIGは投与していない。出生時にワクチンを接種しない日本のみ、HBIGを2回投与している。High risk戦略では、High risk集団の明確化が必須である。しかし、High risk集団の統一された国際基準はなく、各国独自でワクチン接種すべき対象を決めている。表4に欧州各国がワクチンを接種すべきと考えている集団の上位10位を示したが、これ以外でも接種すべき対象は多い。いずれにせよ、HBV感染のhigh riskを母子感染に限っている国は日本以外にはない。

IV 今後の課題

Universal vaccination 採用国の課題は接種率の改善である。WHO は乳幼児の 3 回接種率目標を 85-90%としているが、いくつかの発展途上国やフランスやカナダはこの基準に達していない (図 2)。High risk 戦略を採用している国の課題は universal vaccination へ移行する必要性の有無である。universal vaccination への移行は費用対効果が問題となるが、アイルランドは混合多価ワクチンを導入すれば費用対効果が得られると結論づけ、すでに 2008 年から DPT-IPV-Hib-HB (six in one) の混合多価を用いた universal vaccination へ移行した。

D. 考察

世界の universal vaccination は乳児期 3 回接種が基本であり、出生時に初回接種を行っている。Universal vaccination を採用する国の数は確実に増加している。次の克服すべき課題は接種率であり、先進国は混合多価ワクチンを採用してワクチン接種率の向上を図っている。しかし、自宅分娩が多く、交通機関が未発達な発展途上国では接種率向上が容易ではない。我が国と同様に high risk 戦略を採用していたアイルランドは 2008 年に混合多価ワクチンを導入して費用対効果の問題を克服した。これは我が国の今後のワクチン政策の参考になると考えられる。

E. 結論

WHO 加盟国の 92%が HBV ワクチンを定期接種プログラムに採用し、乳児を対象として接種を実施している。接種率の改善が次の課題となっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Dose the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan? Komatsu H, Sugawara H, Inui A, Nagamine K, Hiejima E, Sogo T, Fujisawa T. J Infect Chemother. 2011;17: 272-277.
- 2) Efficacy of Pegylated interferon- α 2a monotherapy in Japanese children with chronic hepatitis C. Tsunoda T, Inui A, Etani Y, Kiyohara Y, Sugiura T, Ito K, Miyazawa R, Nagata I, Ida S, Fujisawa T. Hepatol Res 2011;41: 399-404
- 3) Easy-to-use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection. Sugiyama M, Inui A, Shin-I T, Komatsu H, Mukaide M, Masaki N, Murata K, Ito K, Nakanishi M, Fujisawa T, Mizokami M. Hepatol Res. 2011 ;41: 936-945.
- 4) 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 10;5:22.
- 5) B 型肝炎 小松陽樹、藤澤知雄. 小児科 2011; 52(1): 19-28.
- 6) B 型肝炎ウイルスマーカー. 藤澤知雄. 小児内科 2011. 43(2): 278-282.
- 7) 母子および家族内感染による HBV 感染と予防対策. 小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄. 日本臨床 2011; 69(増刊号): 390-396.
- 8) 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. 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. 肝臓 2011; 52(7) :491-493
- 9) C 型肝炎ウイルスマーカー. 藤澤知雄. 小児内科 2011; 43(6): 1101-1105.

10) 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. 小松陽樹、藤澤
知雄. 小児内科 2011;43(増刊
号):726-728.

2. 学会発表

1) 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

2) 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

3) 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.

4) 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.

5) 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回日本肝臓学会総会. 2011 東京.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. Minor cloneを含めたG145変異株の頻度. 第15回日本肝臓学会大会. 2011 福岡.

12) 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.

13) 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.

G. 知的所有権の取得状況

・該当なし

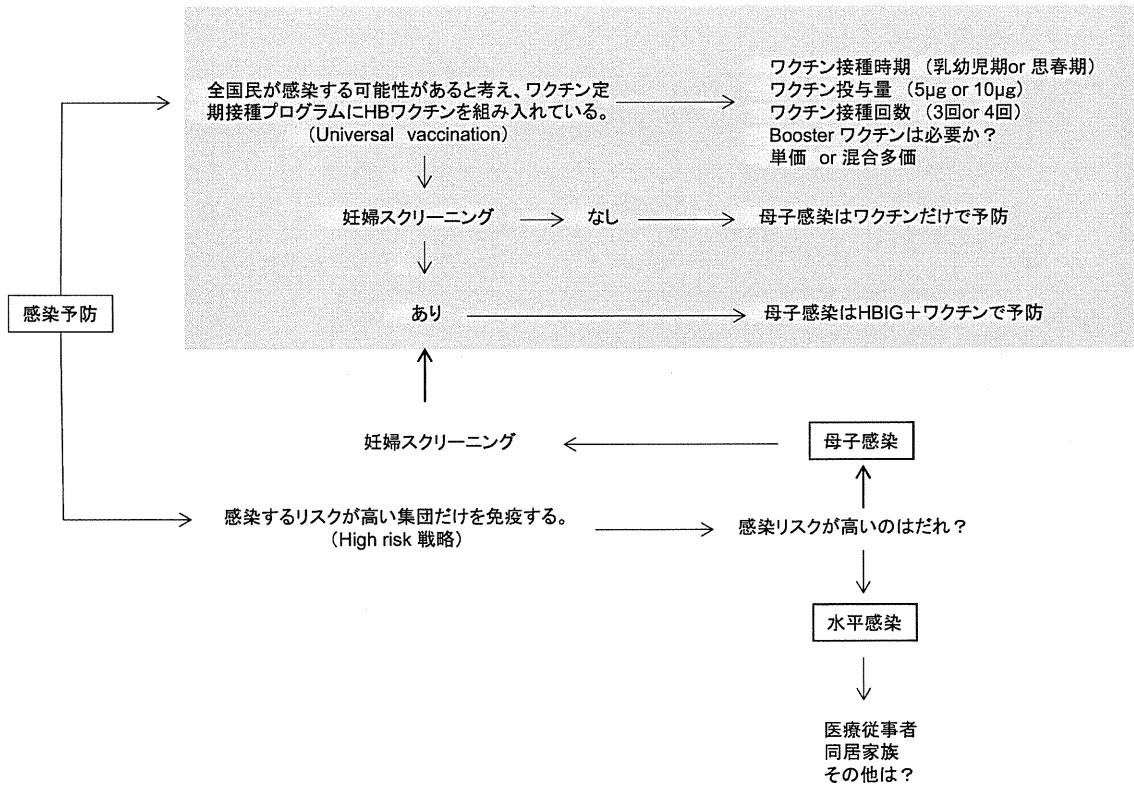


図1 B型肝炎ウイルス感染予防の概要
(世界の標準予防策は灰色内)

表1 WHO西太平洋地区事務局が推奨するワクチン接種スケジュール

	単価ワクチン		混合多価ワクチン
	DPT	Hep B	
At birth (within 24 hours)		HepB 1回目	1回目(単価使用)
6 weeks	DPT 1回目	HepB 2回目	DPT-HepB 1回目
10 weeks	DPT 2回目		DPT-HepB 2回目
14 weeks	DPT 3回目	HepB 3回目	DPT-HepB 3回目

(DPT: ジフテリア、百日咳、破傷風混合ワクチン)

表2 コートジボワールにおけるワクチン単独のHBV母子感染予防効果

出生児背景	No. of HBsAg positive/ no. of tested		p-value
	初回接種が出生時	初回接種が生後6週間後	
全出生児	9/1896 (0.5%)	10/1900 (0.5%)	0.82
HBsAg (+) 妊婦から出生した児	9/156 (5.8%)	10/129 (7.8%)	0.5
HBeAg (+) 妊婦から出生した児	9/24 (37.8%)	10/17 (58.8%)	0.18/0.16

表3 欧州連合加盟国におけるHBV universal vaccination

	採用国の数(n=25)	接種回数	接種時期	初回接種が出生直後(Birth dose)
単価ワクチン	14	3回	乳幼児期	7
単価ワクチン	1	4回	乳幼児期3回 + 思春期1回	1
単価ワクチン	3	3回	思春期3回	0
多価ワクチン	2	3回	乳幼児期	0
多価ワクチン	5	4回	乳幼児期	0

表4 欧州連合各国がHBワクチンを接種すべきと考えているhigh risk グループ

接種対象者	推奨した国の割合%
注射薬物常用者 (IDUs)	100
HBVキャリア患者と同居または親しくしている家族	100
医療関係者(学生なども含む)	100
医学検査や研究などを行う職員	100
男性とSEXをする男性	86
注射薬物常用者と同居している非注射薬物常用者	86
注射薬物常用者のsexパートナー (MSM)	86
警察官	86
HBVキャリア妊婦または妊娠中に急性B型肝炎罹患した妊婦から出生した児	86
HBV感染が中-高浸淫度の地域への旅行者	86

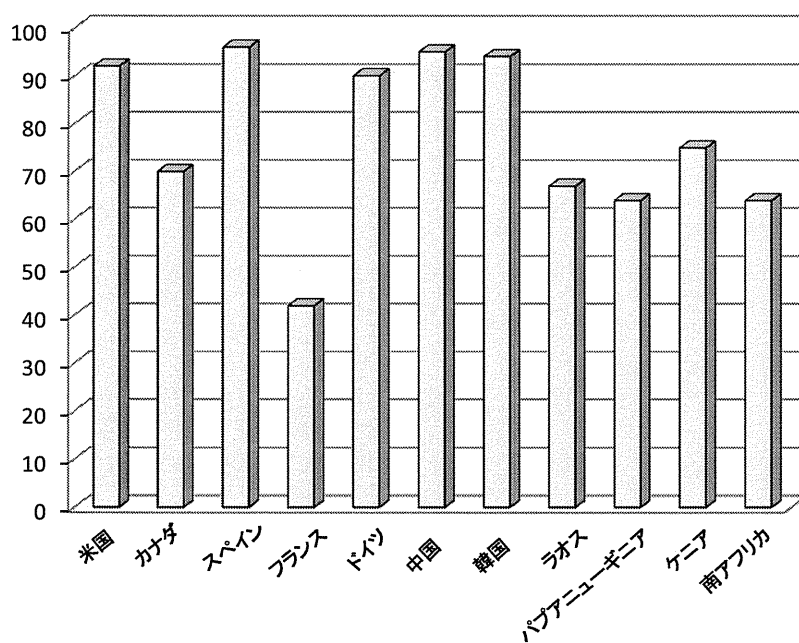


図2 各国のHBワクチン3回接種率

厚生科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書

研究テーマ名 当院における B 型急性肝炎の解析

分担研究者 茶山 一彰 所属 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

研究要旨:

HBV 感染は、感染症法の第 5 類感染症に分類されているにもかかわらず、届出が徹底されていないのが現状である。初年度に行った広島県内の肝疾患治療の拠点となる 38 施設に対するアンケート調査では届け出率は約 20%程度であり、厚生労働省のデータベースからの急性肝炎発生状況の把握は困難と言える。そこで、今年度の研究では、2001 年～2010 年に広島大学病院にて B 型急性肝炎と診断された 41 症例における特徴について検討した。B 型急性肝炎 41 例の HBV genotype は、genotype A 感染が 26.8%を占め、genotype C(61.0%)について多かった。特に 2006 年以降は、genotype A 感染が増加していることが明らかとなった。Genotype A 感染の特徴としては、経過中の ALT 値が低く、HBV DNA 量が高い傾向にあった。また、ALT 正常化や HBs 抗原の陰性化までの期間が他の genotype に比べ、有意に長かった。B 型急性肝炎からの慢性化例は 4 例確認されたが、全例が HIV 重複感染例であり、Genotype は A が 3 例、C が 1 例だった。以上の結果から、近年、大都市圏では HBV genotype A 感染に伴う B 型急性肝炎例が増加傾向にあることが報告されているが、広島県でも、徐々に大都市圏に類似した傾向となっていることが明らかとなった。HBV genotype A 感染例では、他の genotype 感染よりも高頻度に慢性化すること、HIV との重複感染例があることが示唆され、感染拡大予防及び慢性化予防に向けた対策ならびに治療法の確立が急務と考えられた。

A. 研究目的

近年、HIV と HBV の重感染に伴う急性肝炎発症や HBV genotype A の慢性化例、感染者数の増加が問題となっている。一方で、HBV 感染は、感染症法の第 5 類感染症に分類されているにもかかわらず、届出が徹底されていないのが現状である。初年度に行った広島県内の肝疾患治療の拠点となる 38 施設に対するアンケート調査では届け出率は約 20%程度であり、厚生労働省のデータベースからの急性肝炎発生状況の把握は困難と考えられた。今年度の研究では、広島大学病院における B 型急性肝炎の発生状況について検討を行い、年代別の B 型急性肝炎例の特徴や HBV genotype A 感染例の特徴について詳細に検討した。

B. 研究方法

対象は、2001 年～2010 年に広島大学病院にて B 型急性肝炎と診断された 41 例。感染経路、HIV 合併の有無、HBV genotype、慢性化率、劇症化の有無、治療法等について、レトロスペクティブに検討を行った。

C. 研究結果

1. 対象症例の臨床的背景とその特徴

B 型急性肝炎 41 例の男女比は 28:13 で、男性に多く(68.3%)、発症年齢の中央値は 34 歳(18-63 歳)で、男女間で有意な差は認められなかった。HBV genotype は、genotype C、genotype A の順でそれぞれ 61.0%(25 例)、26.8%(11 例)

だった。そこで、2001 年～2005 年と 2006 年～2010 年に分けて HBV genotype の頻度を比較すると、genotype A の頻度が、それぞれ 17.4%、38.9%となり、近年、genotype A 感染例の割合が増加していることが示唆された。

2. HBV genotype A 感染例の特徴

HBV genotype A 感染例における感染経路は、91%が性交渉によるものであり、その半数が同性間性交渉によるものだった。そこで、genotype A 感染例とその他の genotype 感染例で臨床背景を比較したところ、入院時の ALT 値、経過中の ALT 最大値は genotype A で有意に低値であり($P=0.042$ 、 $P=0.025$)、HBV DNA 量は有意に高値だった($P=0.023$)。また、genotype A では、発症から ALT 正常化や HBs 抗原の陰性化までの期間がその他の genotype に比べ、有意に長かった($P=0.045$ 、 $P=0.039$)。

3. HBV/HIV 重複感染と慢性化

B 型急性肝炎からの慢性化例は 4 例で確認されたが、その全例が HIV 重複感染例だった。HIV の重複感染が認められなかった症例では、HBV の genotype に関係なく、核酸アナログ治療が行われ、重症・劇症化例には血漿交換や血液ろ過透析が選択されていた。一方、HIV との重複感染が認められた 5 例(Genotype A: 4 例、Genotype C: 1 例)に対しては、HAART 治療(3 例)、インターフェロン治療(2 例)が行われ、4 例が慢性化した。

4. 劇症化例の検討

9 例で劇症化を認めたが、いずれも劇症化までの期間は 10 日以内と、急性型発症だった。9 例中、

3例が死亡し、4例は生体肝移植を施行した。また残りの2例は移植なしで、軽快した。移植なしで軽快した2例は、他の症例と比較して、劇症化までの期間やALTの最高値には差が認められなかったが、入院時HBV-DNAは低い傾向にあった。

D. 考察

近年、大都市圏ではHBV genotype A感染に伴うB型急性肝炎例が増加傾向にあることが報告されているが、2009年に行った広島県内の38施設に対するアンケート調査と同様、当院での症例においてもgenotype A感染が増加傾向にあることが明らかとなった。HBV genotype A感染の特徴をみると、経過中のALT値は他のgenotypeに比して低値である一方で(P=0.025)、血中のHBV DNA量は高値であった(P=0.023)。また、発症からALT正常化やHBs抗原の陰性化までの期間が他のgenotypeよりも長かったことから、genotype A感染では、生体内の免疫応答が弱く、比較的軽度な肝障害が出現するために、HBVの排除が十分に達成されず、感染の遷延や慢性化が生じるものと考えられた。ただ、HBV genotype A感染例は、高頻度にHIVの重複感染を伴っており、HIV感染に伴う免疫応答の障害が遷延や慢性化に関わっている可能性も考えられ、今後の検討課題と考えられる。

一方、B型急性肝炎劇症化例をみると、発症から劇症化までの期間は10日以内と短く、B型急性肝炎では、感染初期の生体内のHBVに対する免疫応答が劇症化に大きく関わっているものと推測される。今回の検討の結果から、劇症化例では、移植を行わない場合には、半数以上の症例が救命できない可能性があり、早急に肝移植の適応を判断することが重要であると考えられた。

E. 結論

HBV genotype A感染例は、大都市圏だけでなく、地方においても増加傾向にある。HIVとの重複感染や慢性化が他のgenotypeに比べ高率であったことから、感染拡大予防及び慢性化予防に向けた対策が急務であると考えられた。

F. 健康危険情報

本研究は、保存血清を用いた検討であり、患者に健康被害を与える可能性はない。

G. 研究発表

1. 学会発表

- ・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」
- ・第47回日本肝臓学会総会 ワークショップ6 「*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15回日本肝臓学会大会 シンポジウム3
「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39回日本肝臓学会西部会 ワークショップ2

「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」

2. 論文発表

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* 2012;42:139-149.

2. Ohishi W, Chayama K. Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. *Hepatol Res* 2011. in press.

3. Ohishi W, Chayama K. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:634-640.

4. 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* 2011;20:3884-3892.

5. 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* 2011;204:224-228.

6. Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M. Management of hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* 2011;41:1-21.

7. Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsushashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. *Hepatol Int* 2010;4:594-600.

8. Mitsui F, Tsuge M, Kimura T, Kitamura S, Abe H, Saneto H, Kawaoka T, Miki D, Hatakeyama T, Hiraga N, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Takahashi S, Hayes CN, Igarashi H, Morimoto K, Shimizu M, Chayama K. Importance of serum concentration of adefovir for Lamivudine-adeфовir combination therapy in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Antimicrob Agents*

Chemother 2010;54:3205-3211.

9. Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, Tanaka S, Matsushita M, Mitsui F, Abe H, Kitamura S, Hatakeyama T, Kimura T, Miki D, Mori N, Imamura M, Takahashi S, Hayes CN, Chayama K. HBx protein is indispensable for development of viraemia in human hepatocyte chimeric mice. J Gen Virol 2010;91:1854-1864.

10. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, Hayashi N, Sato C, Kiyosawa K, Tanikawa K, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M. Long-term use of entecavir in nucleoside-naive Japanese patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 2010;52:791-799.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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)

平成 23 年度 分担研究報告書

B 型肝炎からの肝発癌リスク因子

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨; B 型肝炎ウイルスキャリアでは、長期間の感染の経過中に肝発癌が高率にみられる。このリスク因子について、網羅的に解析しデータマイニング分析を行い、個々の症例での発癌リスクを検討した。全体の中で、年齢が 40 歳以上か未満かが最も肝発癌リスクの判別に有用であった。40 歳未満の若年者では、HBVDNA が 6.1 log copies/ml 以下の低ウイルス量例からの肝発癌はみられなかったが、6.1 log copies/ml 以上の高 HBVDNA 量例では 5 年間に 7% の肝発癌がみられた。40 歳以上では、核酸アナログ内服治療をうけていたか否かが重要であり、治療をうけていた場合には、5 年間の肝発癌率は 5% であったが、治療をうけていないと、5 年間に 17% の率で肝癌の発症がみられていた。さらに、核酸アナログ内服で治療を受けた症例では、全期間を通じて HBVDNA が 3.5 log copies/ml 未満に抑えられていた場合に、肝発癌はみられなかったが、3.5 log copies/ml 以上であった場合には、5 年間で 7% の率で肝発癌がみられていた。したがって、適応症例を適切に選択して、肝癌にならないように核酸アナログ治療に結びつける対策が重要である。また、核酸アナログ内服を開始しても HBVDNA が十分低下していない場合には、耐性ウイルスの出現に十分注意し、HBVDNA を低下させるための薬剤の選択が重要である。

研究協力者

武蔵野赤十字病院消化器科

朝比奈靖浩部長、黒崎雅之部長

A. 研究目的

B 型慢性肝炎や肝硬変では肝硬変や肝癌を発症し、全体で肝癌で死亡する患者数が年間 3 万人に達する。B 型肝炎患者のうち肝癌になりやすいリスク因子を解析し、適切に対処法をたてて、肝癌による死亡者数を減少させる対策が重要な課題となっている。核酸アナログ内服によって HBVDNA 量を低下させ、肝炎の沈静化を図ることが可能になったが、どのような症例に治療を行うのかについての一定の基準がない。

そこで、B 型肝炎に感染している場合に効果的な肝癌の予防策をたてるために、網羅的解析から個々の症例での肝発癌リスクを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2000 年より当科で通院した B 型肝炎 549 例を対象にした。この症例のうち、核酸アナログ内服で治療をうけていたのが 168 例、治療なしで経過観察したのが 381 例である。両群の背景を比較したところ、治療をうけていた例では、開始前の HBVDNA 量が高く、血小板数が 2 万/ μ l 低かったが、それ以外の性、年齢、アルブミン値、AST、ALT、総ビリルビン値、プ

ロトロンビン時間や HBe 抗原陽性の頻度には差がみられなかった。5 年以上経過観察し、肝発癌率を検討し肝発癌に関与する因子について多変量解析を行った。

また個々の症例での肝発癌リスクを解析するため、網羅的にすべての臨床データをデータマイニング解析を行い、肝発癌に関与する決定木を作成した。

また、各発癌関連因子を有する例について、核酸アナログ内服を行うことによって肝発癌率が低下したか否かを解析した。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

B 型慢性肝炎の肝発癌リスク因子(多変量解析)

多変量解析では、年齢が 40 歳以上であることが、Odds 比 5.87 で有意であり、HBVDNA 量が 5.0 log copies/ml 以上であることが、Odds 比 2.05、血小板数が