

17 万/ μ l 以下であることがOdd比 2.98 で有意であった。さらに核酸アナログ内服治療をうけていない場合に、Odds 比 3.43 と有意な肝発癌関連因子であった。

B 型肝炎例で肝発癌のデータマイニング解析

この症例を網羅的に臨床データを解析し、データマイニング解析を行い、5年以内の肝発癌リスクについて決定木を作成した。それによると、5年以内に発癌するか否かで最も重要であったのは年齢が40歳以上の肝発癌率が高いことであった。40 歳未満の若年者では、HBVDNA 量が 6.1 log copies/ml 以上の場合には、5年間で3%に発癌がみられたのに対し、6.1 log copies /ml 未満の HBVDNA 量であった例では発癌はみられなかった。40 歳以上で最も有意であったのは、核酸アナログを内服していたか否かであり、内服例では5年間の発癌率は 5%であったのに対して、内服をうけていない場合には、17%に肝発癌がみられていた。核酸アナログ内服例で肝発癌がみられたのは、HBVDNA 量が 3.5 log copies /ml 以上の例で、5年間に 7%の発癌率であったのに対し、HBVDNA 量が 3.5 log copies / ml 以下に抑えられていた場合には、肝発癌はみられなかった。

各リスク因子ごとに核酸アナログによる肝発癌率比較

そこで各リスク因子別に、核酸アナログ内服による肝発癌の低下がみられたか否かについて解析した。年齢が40 歳未満では、核酸アナログ内服例と非内服例の間に発癌率の有意な差はみられなかったが、40 歳以上では、核酸アナログ内服群で、非内服例に比較して有意に肝発癌率の低下がみられた(Kaplan-Meier 法、 $p=0.013$)。また、治療前の HBVDNA 量が、5.0 log copies/ml 未満であった例では、核酸アナログ内服か非内服かによる有意な差はみられなかったが、HBVDNA が 5.0 log copies / ml 以上の場合には、核酸アナログ非内服群の肝発癌率が、内服群に比較して有意に高かった($p=0.002$)。血小板数が 17 万/ μ l 以上の例では、核酸アナログ内服例と非内服例の間に肝発癌率の有意な差がみられなかったが、血小板数が 17 万/ μ l 未満の例では、核酸アナログ内服群で有意に肝発癌率が低かった($p=0.011$)。

D. 考察

B 型肝炎では、どの症例に対して核酸アナログ内服によって治療を行っていくかについて、明確な基準がない。

また、核酸アナログ内服によって、肝発癌率が低下するか否かについての十分な成績が示されていない。そこで、当科に通院中の長期観察例について、肝発癌リスクをデータマイニング解析を行い個々の症例での肝発癌リスクを解析する決定木を作成した。年齢、HBVDNA 量と核酸アナログ内服をうけたか否かによって肝発癌リスクが異なっていた。これをもとに、適応のある例では核酸アナログ治療を行うべきであると考えられた。

それぞれのリスクを有するか否かについて核酸アナログ内服によって肝発癌率が低下したか否かを解析したところ、年齢、HBVDNA 量、血小板数それぞれリスクが高い群で核酸アナログ治療による肝発癌の低下が認められた。したがって、適切な治療選択を行い、核酸アナログ治療を行うことによって肝発癌リスクを低下させられると考えられた。

E. 結論

B 型肝炎例で経過中に肝発癌するリスク因子を解析すると、年齢が40 歳以上とHBVDNA 量がリスク因子であり、データマイニング解析で個々の症例での肝発癌リスクが求められた。各リスクが高い例で、核酸アナログによる肝発癌低下効果が顕著であった。適切に症例を選択して、核酸アナログ内服につなげることが、B型肝炎由来の肝癌を減少させることに重要である。

F.健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1.学会発表

1) 中西裕之、泉並木他：肝硬変も含めた C 型肝炎の包括的ガイドラインの有用性の検討 第96回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 6 新潟 2010. 4

2) 黒崎雅之、泉並木他：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. 東京 2011. 6.

2. 論文発表

(1) Yokosuka O, Izumi N et al. Management of

hepatitis B: Consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. Hepatol Res 2011;41:1-21

(2) 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 2011;16:685-94.

(3) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M. Predictions of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors. Hepat Res Treat 2010;2010:703602.

(4) Karino Y, Izumi N et al. Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B. Hepatol Int 2010;4:414-22.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

若年献血者における HBs 抗原陽性例

研究分担者 内田茂治

研究協力者 五反田裕子、宮川恵子

日本赤十字社中央血液研究所 感染症解析部

研究要旨

2010 年の全国の 16 歳から 29 歳までの若年献血者で、HBs 抗原陰性かつ HBV-DNA 陽性となった検体を対象として解析を行い、同様の調査を行った 2006 年の結果と比較した。HBs 抗原陽性率は 0.03% から 0.02% へと減少し、陽性者数は 448 人から 262 人へと 186 人（41.5%）減少した。公費負担による B 型肝炎母子感染防止対策事業実施時期から算出すると、2006 年時では 21 歳、2010 年時では 25 歳までの献血者が防止対策事業実施後に出生している。2006 年時点と 2010 年時点の 20 歳代各年齢 HBs 抗原陽性者数を比較すると、2010 年は 22 歳から 25 歳までの陽性者数が 2006 年より大きく減少していた。また、対策事業実施後の出生者にも HBV キャリアが少なからず存在することがわかった。

A. 研究目的

1985 年から一部の医療機関で、1986 年からは全国の医療機関で開始された公費負担による「B 型肝炎母子感染防止対策事業」の成果により、それ以降の出生児には HBV キャリアが激減している。しかしながら、若年者でも HBV キャリアは少なからず存在し、母子感染防止対策の失敗例や幼少期の水平感染などが原因として考えられる。若年者における HBV キャリアの実態を調査する目的で、2010 年一年間の全国の 10 歳代、20 歳代 HBs 抗原陽性献血者の検体を収集し解析を行った。

B. 研究方法

2010 年 4 月から 2011 年 3 月までの全国の 16 歳から 29 歳までの献血者 1,376,589 人の内、輸血用血液のスクリーニング検査

（CLEIA 法）で HBs 抗原陽性と判定され、かつ HBV-DNA 陽性となった 262 検体（0.02%）を対象とした。HBs 抗原陽性と判定されても HBV-DNA 陰性となった検体のほとんどは、吸収試験陰性、HBc 抗体陰性で CLEIA 法の擬陽性と考えられた。また同様の調査を行った 2006 年の結果と比較した。

C. 研究結果

2006 年、2010 年のどちらの調査でも、HBV-DNA 陽性となった献血者の 8 割以上は初回献血者であった。2006 年の全国調査では若年献血者約 1,485,000 人の内、HBs 抗原陽性と判定され、かつ HBV-DNA 陽性となった検体数は 448（0.03%）であった。4 年間で陽性率は 0.01%、実人数では 186 人（41.5%）減少していた。

1985年から母子感染防止対策事業が開始されたとすると、2006年では21歳、2010年では25歳以下の献血者がそれ以降の出生となる。2006年と2010年の16~19歳、20歳代の各年齢のHBs抗原陽性者数を比較すると図1のような結果となった。2010年の陽性者数は2006年と比べて、22歳から25歳までが大きく減少していた。

D. 考察

B型肝炎はかつて日本の国民病といわれていたが、公費負担による「母子感染防止対策事業」の成果により、それ以降の出生児にはHBVキャリアが激減した。今回のデータからも対策事業の効果が窺える。20歳代は性的活性が最も活発であるため、HBs抗原陽性者中にも新規感染が含まれると考えられる。献血者検体は1ポイントの検体しか得られないことが多く、持続感染であるのか新規の感染であるのかの分類が困難である。そこで今回は、①HBc抗体陰性例、②IgM-HBc抗体陽性例、③前回献血時の検査結果がHBs抗原陰性、および④ALT 150IU/L以上の検体を新規感染例とし、HBc抗体陽性かつIgM-HBc抗体陰性例を持続感染例とした。この分類による新規感染例は全体の約10%と考えられ、影響は小さいと思われた。

一方、母子感染防止対策事業実施後の出生児にもHBVキャリアが少なからず存在し、母子感染防止対策の「見逃し例」や幼少期の水平感染などが原因として考えられる。防止対策事業の徹底した実施と出産前の家族内検査の実施が望まれる。さらには欧米型 genotype A の成人感染からのキャリア、肝硬変への進展が報告されている現

状では、WHO が強く推奨する Universal Vaccination の早期導入が望まれる。

今後も同様の調査を定期的に行い、本邦におけるHBV感染の動向を注視する必要があると考えられる。

E. 結論

若年献血者の検討から、①B型肝炎母子感染防止対策事業の成果が再確認された、②対策事業実施後の出生児にもHBVキャリアが少なからず存在する。出生前感染が半数以上を占めると思われるが、乳幼児期の水平感染予防も重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高橋雅彦、内田茂治 輸血、血液製剤によるHCV感染の現状とその予防対策. 日本臨床, 69(4), 114-121, 2011
- 2) 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.
- 3) Furui S, Hoshi Y, Murata K, Ito K, Suzuki K, Uchida S, Satake M, Mizokami M, Tadokoro K. Prevalence of amino acid mutation in hepatitis C virus core region among Japanese volunteer blood donors. *Journal of Medical Virology*; 83: 1924-1929, 2011.

2. 学会発表

- 1) 日高孝夫、平力造、百瀬俊也、内田茂治
献血者が献血後に肝炎を発症したとの医療
機関からの情報に基づき献血血液及び受血
者への対応を行った事例について 第 47
回日本肝臓学会総会 (2011 年 6 月 東京)
- 2) 宮川恵子、五反田裕子、内田茂治、佐竹
正博、田所憲治、阿部生馬 HBs 抗原陽性
献血者における全国感染動向の定期的調査
第 35 回日本血液事業学会総会 (2011 年 10
月 浦和)
- 3) 日野郁夫、星友二、高橋雅彦、高橋好春、

鈴木光、高梨美乃子、内田茂治、中島一格
従来法の NAT では輸血との因果関係を確
定できなかった HBV 感染症の 1 症例 第
35 回日本血液事業学会総会 (2011 年 10 月
浦和)

- 4) Momose S, Taira R, Goi K, Goto N,
Uchida S, Hino S, Satake M, Tadokoro K.
Transfusion transmitted infections for
the past two years (2009-2010) in Japan.
第 22 回国際輸血学会アジア部会 (11 月 台
北)

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

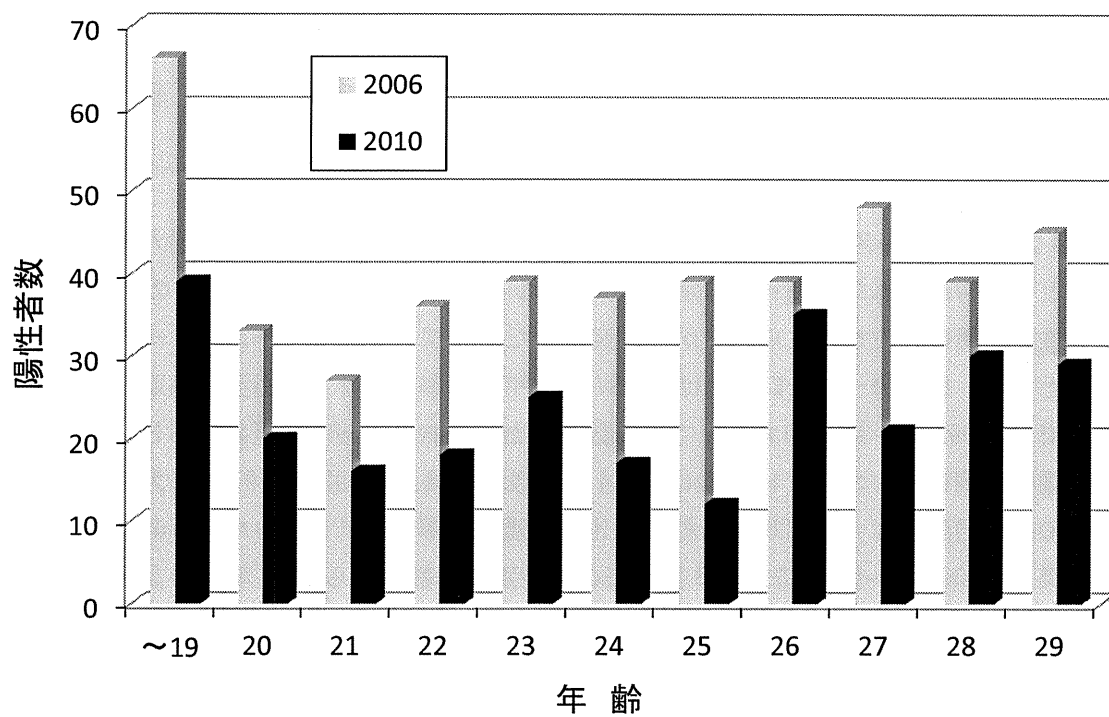
なし

3. その他

なし

図1

若年献血者におけるHBs抗原陽性者数



日本国内の HBV 不顕性感染者数の推計

研究分担者 田中英夫 愛知県がんセンター研究所 疫学・予防部 部長

研究要旨

B型肝炎ウイルス（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 型慢性肝疾患の発生を抑えられるかを推定するためには、重要なパラメーターの 1 つとして、日本の一般人口における HBV の水平感染率を推計する必要がある。そこで、①1992 年～93 年の大阪府での複数回献血者における HBs 抗原および HCV 抗体陽転事例を含むコホート集団 185,554 人の集計結果、②1992 年～97 年の大阪府での複数回献血者 448,020 人における HCV 新規感染率を推計したコホートの集計結果、③2003 年～07 年の急性 B 型肝炎の年齢別報告数、から 1990 年代の 5 歳年齢階級別 HBV 水平感染率を推計した。次に、日本の一般健常者集団における HBV 保有率は年々減少していることから、1990 年代と 2000 年代の HBV 保有率の差を考慮した出生年代効果を想定した。また、大阪府での新規感染率を全国値に外挿するため、急性 B 型肝炎の大阪府と全国の発生率の比を求めて補正した。これらの方法により、2005 年の 16 歳から 64 歳における HBV の水平（不顕性）感染者数を、5,970 人と推計した。また、出生年代効果の強弱等の仮定を変えることで感度分析を行ったところ、この推計人数幅は 4,541 人から 11,042 人の間となった。

研究協力者

細野覚代：愛知県がんセンター研究所
疫学・予防部 主任研究員

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（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 型慢性肝疾患の発生を抑えられるかを推定するためには、重要なパラメーターの 1 つとして、日本の一般人口における HBV の水平感染率を推計する必要がある。

HBV の水平感染率を推計する際に問題となる事柄として、この感染の多くは不顕性感染を起こすので、感染事実をもれなく把握するためには、HBV の未感染者である対象者に対して、定期的に（もしくは不定期であっても最低 2 ポイント以上）ウイルスマーカーを測定し、陽転事例の把握に努める必要がある。

この場合、感染率の低さから考えて、対象者数は十分大きなサイズが必要である。また、推計結果を日本全国にあてはめて考えようとする場合、対象者は、一般健常者集団に近い属性を有していることが望まし

い。このような条件を考えると、HBV に未感染の状態である献血者集団は、この対象者として適当と思われる。そこで、一昨年に我々は、大阪府の献血者における1990年代のB型肝炎ウイルスの(HBV) 水平感染率を、既存資料を使って推計した。この推計値を元に2000年以後の一般健常者集団におけるHBVの水平感染(不顕性)率を推計する。その際、全国値の推計に資するため、大阪府の推計率を、大阪府と全国の急性B型肝炎発生率の比を使って補正して用い、日本全体の年間HBV水平感染者数の推計値を得る。

B. 研究方法

1) ある献血者集団におけるHBV水平感染率の年齢階級別推計方法の概略

1992年2月～93年12月に大阪府赤十字血液センターで複数回献血をした献血者のうち、初回献血時のウイルスマーカーがHBs抗原陰性かつHbc抗体陰性かつHCV抗体(2nd PHA法)陰性かつ観察期間(初回献血から最終回献血までの間隔)が60日以上の方は、185,554人(596,318件、1人平均3.21回献血)であった(データセットA)。この対象者をスクリーニングデータ上で追跡したところ、2回目以後の献血でHBs抗原が陽性に転じていた者は57人いた(表1)。

このデータセットは研究の終了とともに個人情報保護の観点から処分されており、再計算によりHBs抗原陽転率(HBVの水平感染率)を直接計算できない。

一方、上記期間を含む1992年2月～97年7月に同じく大阪府赤十字血液センターで複数回献血をした献血者で、上記と同じ条件を満たした者448,020人を観察し(合計1,095,668人年)、HCV抗体陽転者(59人把握)から同集団の新規感染率を10万人年あたり5.38と推計し、報告した(Tanaka H et al. J. Epidemiol. 1998.) (データセットB)。

この2つのデータセットから、次のような仮定を置いて、HBVの不顕性水平感染率を年齢階級別に推計する。

- ① HBVに感染しやすい献血者と、HCVに感染しやすい献血者とで、献血行動(献血の回数、間隔)に違いがないと仮定すると、データセットAの対象者におけるHBs陽転者数とHCV抗体陽転者数(抗体価が2¹¹以上になるか、陽転時にALTが正常上限を越えて上昇する場合)との比は、この対象者におけるHBVとHCVの水平感染率の比に等しい。(なお、データセットAにおいて、HCV抗体陽転者はHBs抗原陽転者と同時期に同定され、21人いたことがわかっている。)
- ② データセットBの対象者はデータセットAの対象者を含んでいること、また、同じ大阪府の複数回献血者であることから、データセットAとデータセットBのHBV新規感染率は等しく、また、データセットAとデータセットBのHCV新規感染率も等しいとする。

表1. HBs抗原陽転者 57人

| パターン | HBs抗原が陽転していた時のスクリーニングデータ | | | | | 人数 |
|------|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-----|
| | HBs抗原 | Hbe抗原 | ALT上昇 | Hbc抗体 | Hbe抗体 | |
| 1 | + | - | - | - | - | 21人 |
| 2 | + | + | - | - | - | 2人 |
| 3 | + | +or- | + | - | - | 2人 |
| 4 | + | +or- | +or- | + | - | 15人 |
| 5 | + | +or- | +or- | +or- | + | 18人 |

注) 1992年2月～93年12月に大阪府赤十字血液センターで複数回献血をした献血者185,554人中、HBs抗原が陽転した人のスクリーニングデータ

③ 現在日本でおきている HBV の水平感染の主な感染ルートは性的行為であり、その水平感染率は年齢によって大きく異なると予想される。そこで、年齢間の水平感染率の違いを次のような仮定を置いて求める。

- i) 不顕性の HBV 水平感染確率の年齢間の違い(比)は、顕性(急性) HBV 水平感染率の年齢間の違い(比)と等しい。
- ii) 2000 年代の顕性(急性) HBV 水平感染確率の年齢間の違い(比)は、1990 年代のそれと等しい。

2) 15歳～19歳のB型急性肝炎発症確率を1.0とした時の、20歳～64歳(5歳年齢階級別)の発症確率比の推定

1) の③により、2003～07年の5年間の急性B型肝炎の年齢別報告数(「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築研究班報告書」より抜粋)と、2005年の年齢階級別日本人人口から、年齢階級別急性B型肝炎発症率を求め、年齢間で比を求めた(図1の縦軸)。この場合、急性B型肝炎の報告もれを起こす確率が、発症年齢

によって異ならなければ、報告もれがあること自体は、年齢間の比に影響を与えない。

3) データセットBにおける、年齢階級別HBV新規感染率の推計

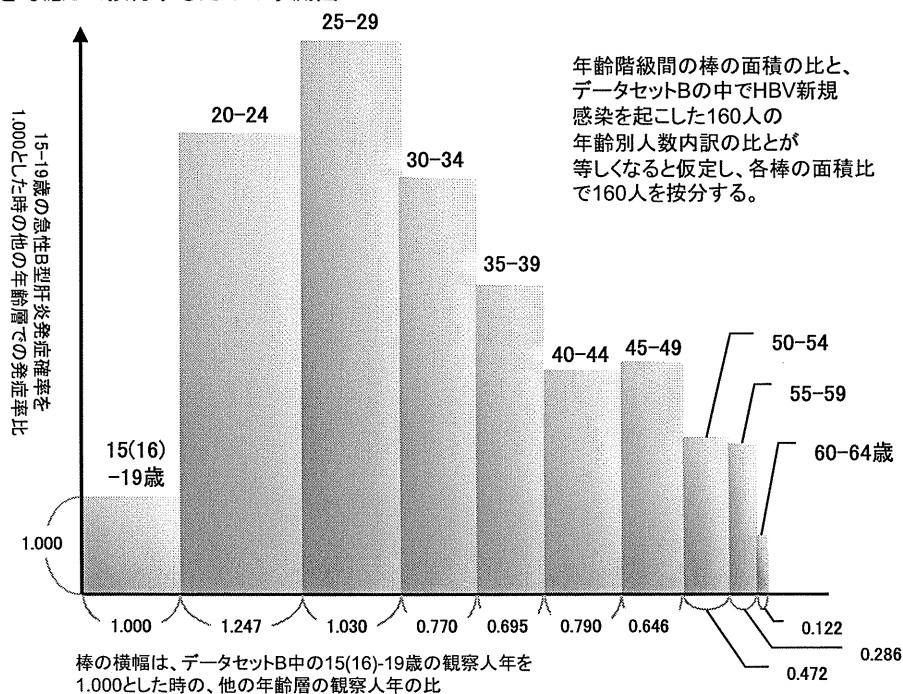
データセットBにおける推定HBV新規感染者総数は、1)の①および②の仮定に基づき、160人と推定された。

次に、データセットBにおける年齢階級別観察人年の比を、観察開始時対象者の年齢が16歳～19歳を1.0として求めた(図1の横軸)。

その値に上記2)で求めた年齢階級別の急性B型肝炎発症確率比を乗じて得た図1の年齢階級毎の棒グラフの面積の年齢階級間の比は、160人の(推定)HBV新規感染者の年齢階級別人数内訳の比と等しくなるはずである。そこで、各棒の面積比で160人を按分し、この160人の年齢階級別HBV新規感染者数を求める。

こうして得られたデータセットBにおける年齢階級別HBV新規感染者数を、対応する年齢階級の観察人年で除すると、データセットBにおける年齢階級別HBV新規感染率値が得られる。

図1. (本文中)データセットBの中の推計HBV新規感染者総数を、年齢別の感染率の違いを考慮して按分するための予測図



4) 「出生年代効果」を調整

3) で行った推計の観察期間は 1990 年代である。日本人は、戦中から終戦直後生まれの世代に HBV 保有率の山があり、その後生まれた者ほど HBV 保有率が低い傾向がある。とりわけ B 型肝炎母子感染予防事業が開始された昭和 61 年より後に生まれた世代は、HBs 抗原陽性割合は極めて低い。

水平感染によって HBV がキャリア化することは稀であること、キャリア化した場合 HBs 抗原の自然陰転化は稀であることから、HBs 抗原陽性割合は、日本では出生年代によってほぼ一定であると考えられる。この出生年代効果を元にした、2007～09 年の初回献血者の年齢階級別 HBs 抗原陽性割合の推定値を、データセット A の HBs 抗原陽性割合の実測値および Yoshikawa ら (Transfusion Med 2009) が全国の初回献血者データから計算した 16 歳～29 歳の HBs 抗原陽性割合により図 2 に示す。

HBV の水平感染率は、その集団内における HBV 感染のリスク行動の強さ（行動の頻度と 1 回の激しさ）が一定であると仮定すると、その集団における HBV 保有率に比例する（未感染者が 1 回あたりのリスク行動によって感染する確率は、上記仮定の上では、その時に接触した相手が HBV キャリアである確率に比例するから。）。従って、2000

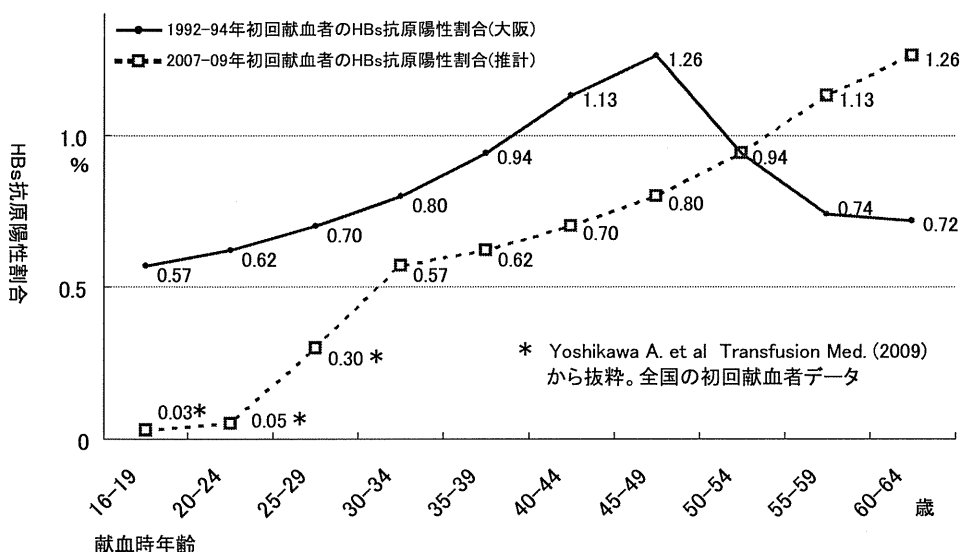
年以後の日本国内の HBV 水平感染率は、1990 年代のそれに比べて（図 2 に示すように、日本人の HBV 保有率が低下しているため）下がっていると予想される。この「出生年代効果」を調整して 2000 年以後の HBV の水平感染率を推定する必要がある。

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

図2. 初回献血者における年齢階級別HBs抗原陽性割合



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 型肝炎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。

（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。

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 |

表3. 主な推計結果

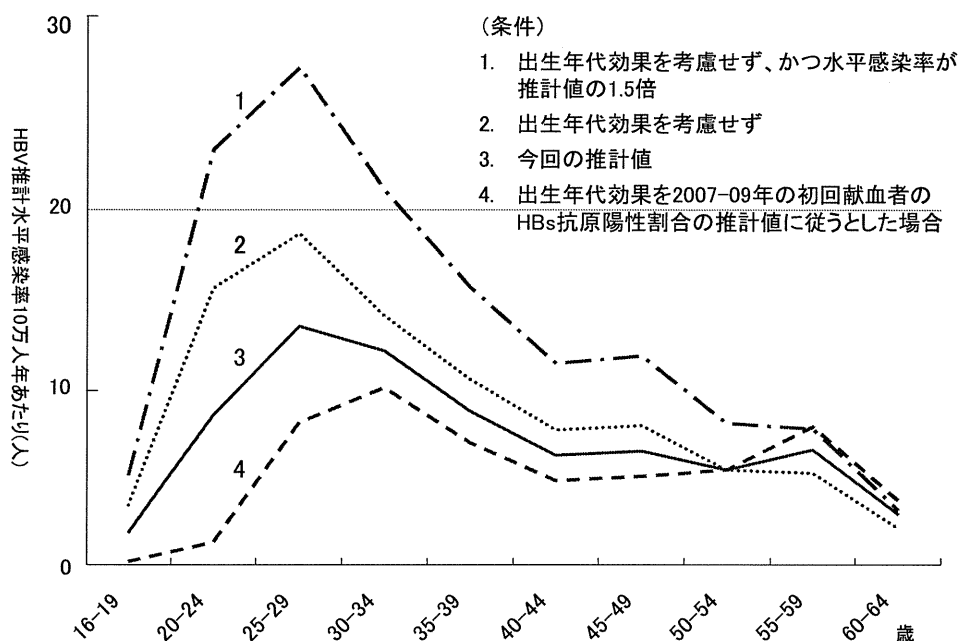
| 年齢 | 2005年日本のまたは日本人人口(人) | 2003-07年急性B型肝炎発症(報告)率(50万人あたり) | データセットB(1992-97年献血者、大阪)におけるHBV推計新規感染者160人の年齢階級別人数内訳 | データセットBにおけるHBV新規感染率(10万人あたり) | 1990年代から2000年代への「出生年代効果」係数 | 大阪府の2000年代のHBV推計新規感染率(10万人あたり) | 全国の2000年代のHBV推計新規感染率(10万人あたり) | 全国の2005年の推計HBV新規水平(不顕性)感染者数 |
|------------|---------------------|--------------------------------|---|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 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 |

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。

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

一昨年に同様の推計を試みたが、今回は一昨年できていなかった、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

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, 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型感染の感染動向、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

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）

発行された論文情報に基づいて考察であり、倫理面に関する問題は無い。

C. 研究結果

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

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

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。

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・第二報）

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) 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。

2) 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

昨年度の報告書において既に、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）、そしてHBs 抗体は検索し得た2023例中937例（46.3%）で陽性と報告した。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バース・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
該当無し。

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

—母体 HBe 抗原の有無による児の HBs 抗体価の比較—

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 郷 勇人 福島県立医科大学 小児科 助教

研究要旨

2005 年 12 月から 2011 年 3 月まで、HBs 抗原陽性母体より出生した合併症のない正常満期産児に対し、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て、HBIG を従来と同様に生後 1 回接種したのち、遺伝子組み換えワクチンを生後 6 日以内、1 か月時、3 か月時の計 3 回で早期に接種した。この早期接種試験の登録症例において生後 4、12、24、36 か月の HBs 抗体価を、母体 HBe 抗原の陽性・陰性に分け抗体獲得率およびワクチンに対する反応性を比較検討した。

全ての症例で抗体は獲得されていた。評価月齢におけるワクチン反応性には有意差を認めなかったが、生後 4 か月で HBe 抗原陽性母親の児ではほぼ全例で抗体価が 100mIU/ml 以上の良好な反応がみられた。また HBe 抗原陰性母親の児では抗体価が 10mIU/ml 以下に低下する症例があったのに対して、HBe 抗原陽性母親の児では全例 10mIU/ml 以上の抗体価を維持していた。以上より HBe 抗原陽性母親では継続的な児への感作が行われている可能性がある。

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、HB ワクチンを生後 2、3、5 か月に接種するプロトコルを採用した。この方式は極めて有効な効果を挙げ、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」や本研究班にて報告があるごとく近年になり従来の接種方式の問題点が指摘され、HBIG やワクチンの未投与および投与時期の間違いが原因での B 型肝炎ウイルス母子感染例が現在も報告されている。これらの報告では接種期間が生後 5 か月と長期にわたることも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の検討が必要である。

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に開始するのが一般であり、さらに全ての新生児に HB ワクチン接種 (universal vaccination) の場合にも、同様に初回ワクチン接種は出生時に行なわれている。

以上より本研究では、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目的で臨床試験を開始している。今回早期接種試験の登録症例において、母体 HBe 抗原の有無が児の HBs 抗体の獲得率およびワクチンに対する反応性に影響を与えるかどうかを目的として比較検討した。

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 μ 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】

ワクチン接種終了後 1 か月、生後 4 か月、12 か月、24 か月、36 か月の時点での HBs 抗体価の推移を、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、10-100mIU/ml の low responder、100mIU/ml 以上の good responder に分け、母体 HBe 抗原の陰性群と陽性群とに分けて比較検討した。

(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

79 例が登録され、母体 HBe 抗原陽性例は

23例(30.3%)であった(表1)。有効解析症例はHBe抗原陽性19例と陰性52例であった。男児は8例(42.1%)vs. 24例(46.1%)、出生体重、在胎週数に差はなかったが、生後のHBIG平均投与時間は母親HBe陽性症例で有意に短かった(7.4時間 vs. 12.4時間; P=0.002)。

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、生後1か月の検査にてHBs抗原が陽転していた。

HBs抗を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])として母体HBe抗原陰性群と陽性群とで抗体獲得率を比較検討した(表3、図1-1、図1-2)。

生後4か月では[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%、生後12か月では[N]2.9% vs. 0%、[L]17.6% vs. 22.2%、[G]79.4% vs. 77.8%、生後24か月では[N]4.5% vs. 0%、[L]36.4% vs. 66.7%、[G]59.1% vs. 33.3%、生後36か月では[N]7.1% vs. 0%、[L]57.1% vs. 62.5%、[G]35.7% vs. 37.5%であった。全ての評価月齢にて、陰性群と陽性群とで抗体獲得率に有意な差を認めなかった。

D. 考察

HBs抗体価の推移を母親の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、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期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。

D. 健康危険情報

特になし

E. 研究発表

(論文発表)

1) 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)

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし