

Table 2 HB ワクチンに関するアンケート

-
- 1 ユニバーサルワクチンへの導入に関して先生のご意見をお聞かせ下さい。(どれか一つを○で囲んで下さい。以下も同様です。)
 - a. 賛成
 - b. 反対
 - c. どちらでもない
 - 2 ユニバーサルワクチンを行う場合の接種時期はいつにすべきでしょうか
 - a. 乳幼児のみを対象とする
 - b. 青少年のみを対象とする
 - c. 乳幼児, 青少年の両方を対象とする
 - 3 (2でcとお答えの先生のみ) 乳幼児, 青少年のどちらから開始すべきでしょうか。
 - a. 乳幼児から開始する
 - b. 青少年から開始する
 - c. 同時に開始する
 - 4 乳幼児にワクチン接種を行う場合, 現在の接種時期 (2カ月後, 3カ月後, 5カ月後) を変更する (6日以内, 1カ月後, 6カ月後) ことにより, 接種率を上げるべきであるという意見がありますが, 先生はどうお考えですか。
 - a. 現在の接種時期のままでよい
 - b. 接種時期を変更すべきである
 - c. どちらでもよい
 - d. その他 (以下にお書き下さい。)
 - 5 青少年への接種を行う場合, 何歳が適当でしょうか。
 - a. 12歳 (小学校卒業時あるいは中学校入学時)
 - b. 15歳 (中学校卒業時あるいは高等学校入学時)
 - c. 18歳 (高等学校卒業時あるいは大学入学時)
 - d. その他 (歳)
 - 6 乳幼児期にワクチン接種を受け, HBs 抗体が陽転化した場合, 青少年期の追加接種は必要でしょうか。
 - a. 必要である
 - b. 不要である
 - c. どちらとも言えない。
 - 7 その他御意見があれば以下にお願い致します。
-

*B型のみならず, A型肝炎についても, ユニバーサル接種をご検討頂きたい。

*本邦の急性肝炎の実態調査を肝硬変同様学会として行うことが望ましい。

*社会全体のワクチンに対する理解が必要である。そのためには日本肝臓学会が主体となって啓発活動を行うことが重要かと考える。

*複数の施設の疫学調査による一般集団における高いHBc抗体陽性率を考えれば全年令においてHBVの感染リスクが存在することは明らかであり, アジア, 米国を始めとする各国の国際標準に合わせ, 本邦においても早急に導入すべきと思う。

*ユニバーサルワクチンがほぼ100%に行われれば de novo 肝炎も抑制できるはずである。

*当院でもHBVの急性肝炎により劇症化し, 肝移植

が必要だったり, 死亡したりする症例が転院してくる。ぜひHBワクチンの導入をお願いしたい。

前回に比較してアンケートの回収率は低かったものの(前回65%), ユニバーサルHBワクチンの導入に反対する意見はなかった。16%がユニバーサルHBワクチンに反対であった2年前と比べ, 学会役員, 評議員の考え方に変化が見られることが伺えた。

7 ワークショップからの提言

以上のアンケート結果及び発表内容をもとに, ワークショップの司会者及び発表者からユニバーサルワクチンに関して以下の提言を行う。なお, この提言はワークショップ当日提示した案を司会者及び発表者が改めて検討し, 提示するものである。今後学会内で議論して頂く必要があると思われる。

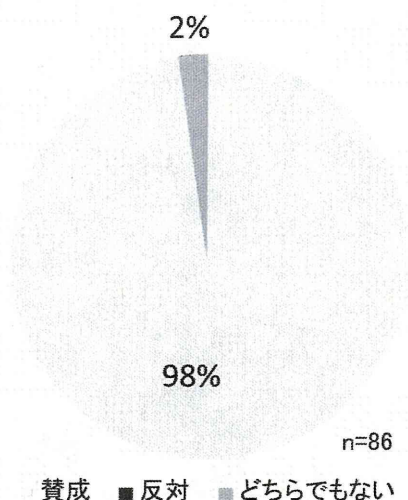


Fig. 1 ユニバーサルワクチンの導入に賛成かどうか

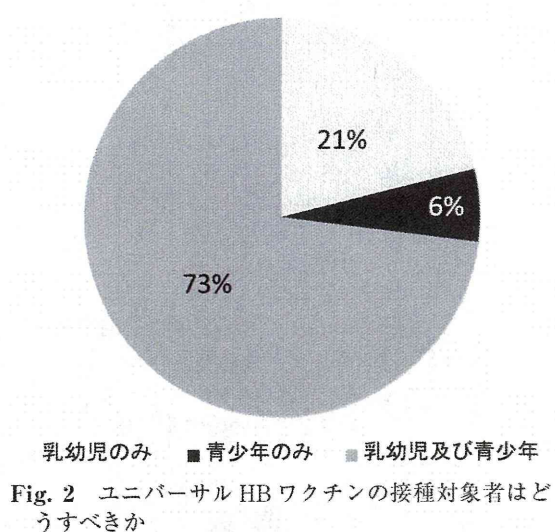


Fig. 2 ユニバーサル HB ワクチンの接種対象者はどうすべきか

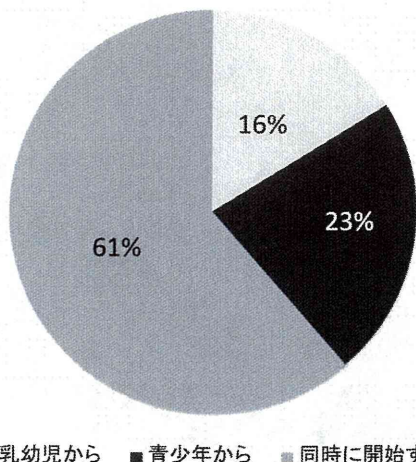


Fig. 3 乳幼児、青少年のどちらから開始するか

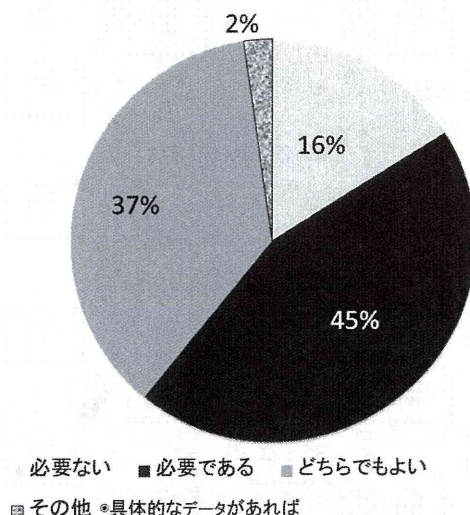


Fig. 4 乳幼児の接種時期の変更は必要か

1 すべての国民が HB ワクチンを接種するユニバーサルワクチンの実施を強く推奨する。

2 ユニバーサルワクチンの対象は乳児であるが、乳児期にワクチンを受けなかった 15 歳以下の児童を対象にキャッチアップを同時に施行する。この両年齢層に対する接種は同時に開始することが望ましい。

3 キャッチアップの時期は原則 12 歳(小学 6 年生)とする。また、12 歳以上 15 歳以下の児童で 12 歳時にキャッチアップを受けなかった者は 15 歳(中学 3 年生)時にキャッチアップを行う。

4 乳幼児の接種時期に関しては日本小児科学会など関連学会と今後も検討していく。

5 HBs 抗体が陽性から陰性に転じた場合のブースター接種の必要性に関しては今後も検討を続ける。

8 ユニバーサルワクチンを行う上での問題点

B 型肝炎の現状とユニバーサルワクチンの必要性を議論する機会は日本肝臓学会でも毎年行われている。以下はユニバーサルワクチンの導入にあたって検討が必要な問題である。

1) B 型肝炎疾患に関する正確な疫学データの収集

B 型急性肝炎の届け出数は、2003 年の新感染症法施行以来、年間数百例と大きく減少した。B 型急性肝炎は感染症法上 5 類感染症全数把握疾患に定められており、

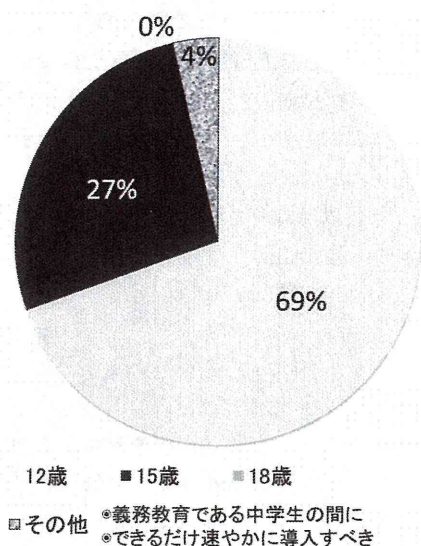


Fig. 5 青少年へ接種する場合その時期はいつが適当か

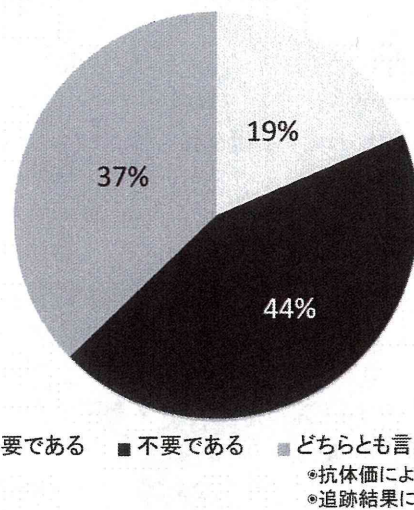


Fig. 6 HBs 抗体価低下の際にブースターは必要か

全例診断7日以内に届け出ることが義務づけられているが、このことが周知されていないためと思われる。B型急性肝炎で入院する患者をDPCで把握し患者数を推測する試み、劇症肝炎の補助金受給者数から患者数を推測する試み、献血者の解析から患者数を推測する試みが現在までに行われているが、届け出に基づかなければ正確な患者数の把握はできない。新規感染者及び慢性化例が増えているかどうかを把握することは重要なことであり、より正確なデータを収集する努力、届出率を向上させる努力が必要である。また、日本のキャリア率は主として献血者数から推計されているが、世界標準は無作為に抽出された5歳児のキャリア率である。健康診断や予防接種の機会などを利用して、国際的に認可されるキャリア率を算出することを検討すべきである。

2) ワクチンの長期効果に関する検討

ワクチンで獲得した抗体は抗原刺激がないと徐々に低下していく。乳児期の接種で獲得した抗体価が低下した場合、ワクチンの追加接種により抗体価は上昇するため、乳児期にユニバーサルワクチンを行った場合でも水平感染防止のためには青年期で追加接種を行うことが望ましいとの意見があり、実際にこのような接種を行っている国もある。ワクチンの長期効果と抗体が陰転化した場合の対応に関しては今回のアンケートでも意見が分かれたところであり、今後の検討が必要である。

3) ワクチン不応者に対する対策

現在日本には遺伝子組み換えで作られたワクチン2種類が存在するのみである。乳児期から青年期にかけての接種では2%程度のワクチン不応例が出る可能性があり、こうした症例に対する追加接種の経路、量、方法などに関する検討が必要である。

4) ワクチンの評価、副反応への対応

現在日本には米国のACIPに相当するワクチンの評価を行う専門機関が存在せず、行政主導で副反応への対応が行われている。今後は関連学会とも協議した上でワクチンの評価、副反応への対応を現在以上に科学的に行う体制を構築していくことが望ましい。

5) 現行の母子感染防御対策の継続

冒頭に述べたように、日本の母子感染防御事業は大きな成果を挙げた。これは出産時のHBVへの感染をHBIGで防ぎ、HBIGで中和できなかったウイルスによる肝炎の発症及び出生後の水平感染の予防をHBワクチンで行うという二段階の感染防御が行われて初めて可能なことであった。ユニバーサルワクチンのみでは母子感染は完全には防御できない。従来通りHBIGとHBワクチンを併用した母子感染防御を継続する必要がある。

9 コメント

本ワークショップでは溝上雅史先生のコメントがあった。コメントの内容は以下の通りである。

Workshop 4 : B 型肝炎 Universal vaccination へ向け て

B 型肝炎ウイルス (HBV) は、1964 年に Blumberg により発見され 45 年も経過し、そのワクチンも開発されたにも関わらず、現在も世界中で約 4 億人の持続感染者 (HB carrier) が存在し、年間約 50-70 万人もが死亡していると推定されている公衆衛生上世界的に重要な疾患である⁴⁵⁾。

HB carrier の多くはアジア・アフリカ地域に存在している。従って本邦の近隣地域のアジア諸国では一般住民の約 10% 以上の HB carrier が存在する国が多いにも関わらず、本邦と台湾は HBV 制圧に成功した国として世界的に知られている。

その対策の大きな役割を果たしたのが HB ワクチンの新生児への積極的導入である。本邦を例として取ると、2000 年の時点で全年齢での HB carrier 率は約 0.67%、50 歳以上で約 1.2%、25 歳以下では 0.017% となっている。このように若年の感染率が低下したのは、両国での先人の長年の疫学調査・ウイルス学的研究により、HBV の再生産が主に母児感染によることを明らかにしたことが大きい。そして、その対策として本邦では 1986 年以降全国規模で国費による全妊婦の HBs 抗原の測定と HBsAg 陽性母から生まれる新生児への生後一週間以内の高力価抗 HBs 抗体グロブリン (HBIG) と HB ワクチン投与 (Selective vaccination : SV 政策) が行われるようになった。一方、台湾もほぼ同じ時期に全新生児への HB ワクチン投与を開始し、HBV 感染予防に大きな成果をあげている (Universal vaccination : UV 政策)。

SV, UV の両政策とも HBV 感染予防対策としては公衆衛生上大きな成功をもたらしたが、行われた政策が異なった理由は、当時の両国の諸事情の違いによると思われる。日本の場合、1) 当時、各種ワクチンの副作用キャンペーンにより国民にワクチン恐怖症があったこと、2) 1980 年代の HB ワクチンの副作用の問題が必ずしも全面的に明らかでなかったこと、3) 妊婦検診や HBsAg 検査を行い且つ出生直後に HBIG, HB ワクチンを行うことが可能な全国的行政組織が完備していたこと、4) それらの政策を賄い得る状態に国の経済があったこと、などの理由から SV が選択されたが、現在から見て当時のどちらの政策が正しかったかは、先に上げたように各々の国の背景の違いによることであり、必ずしも優劣をつけられることでは無いと思われる。

本邦では HBV に対する SV 政策の成功により、現在では 25 歳以下の年代では HB carrier 率は 0.017% になっ

た。その結果、これらの若者は HBV に対しては免疫フリー状態となったと言っても過言ではない。その結果、成人の初感染が増加し、特に STD としての感染が増加し、現在では最低でも年間約 10,000 人も感染していると推測される状況となっている⁴⁶⁾。

1980 年代以降の PCR 革命に伴う HBV に関するウイルス学的・臨床的研究はめざましく、HBV に対する概念は、“Changing concept of HBV” と呼ばれるほど大きく変化した。

その一つが HBV Genotype の概念の確立である⁴⁷⁾⁴⁸⁾。これにより、今まで本邦には存在しなかった HBV genotype A が流入していること、それによる以前には考えられなかった成人の初感染からの慢性化が現実の問題となってきていることが判明した。しかし、その実態は必ずしも明らかではなく、慢性化率も、英国の Sherlock は自分の臨床的経験から 10% としているが⁴⁹⁾、本邦では 3~30% と報告により大きく異なっており⁵⁰⁾⁵¹⁾、一定の結論は得られていない。

二つ目の新たな概念は、HBV による劇症肝炎の詳細である。従来、HBV による劇症肝炎は本邦には多いが欧米には少なく長い間これは謎であった。本邦の研究者達は、HBV DNA の precore や core promoter の変異が劇症肝炎に関与することを明らかにした^{52)~54)}。更にこれらの変異は HBV genotype によりその頻度が異なり、本邦に多い genotype B や C に多く、欧米に多い genotype A には少ないことも明らかにした⁵⁵⁾。

これらの知見は、成人の HBV 初感染はほとんどが自然治癒し、慢性化しないから予防する必要が無いとする従来の考えに大きな疑問を投げかけることとなった。

三つ目の新たな概念として HBV の再活性化が明らかにされたことがある。1994 年 Chazouilleres らが肝移植例で術後 HBs 抗原が陽転化した 20 例中 6 例が HBc 抗体陽性ドナーからの移植例であることを明らかにしたのが始まりである⁵⁶⁾。この事実は、1997 年 Uemoto らが、HBc 抗体陽性ドナー 16 例から肝移植を受けた患者全員に、HBIG で予防したにも関わらず HBV 感染が成立したことを報告したことにより確定的となった⁵⁷⁾。しかしながら、これらの報告はあくまで肝移植という世界での免疫抑制下での特異例として従来考えられていた。

一方、1998 年 Yotsuyanagi は B 型肝炎を長期 follow し HBsAg 陰性化後も血中に HBVDNA が存在することを⁵⁸⁾、2003 年 Yuki には同様に B 型肝炎を最大 9.5 年も follow し、血中や肝組織中に HBVDNA が存在

し、肝組織中に cccDNA も存在していることを明らかにし⁶⁰⁾、免疫抑制下でない一般人でも一度 HBV に感染すると、HBsAg 陰性となったとしても長期にわたり HBVDNA 増殖が起こっていることを示した。

さらに決定的であったのは、2006 年 Hui らが、HBsAg 陰性且つ Hbc 抗体陽性 Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) に対して其の標準治療薬である分子標的治療薬の Rituximab 投与により HBsAg 陽性に再活性化することを明らかにしたことである⁶⁰⁾。この現象は本邦でも起こっていることを我々も確認した。その後の本邦における全国調査でも Rituximab を含む全身化学療法後に重篤な肝炎を起こした 111 例中 50 例が HBsAg 陰性からの再活性化例で内 25 例が死亡し、その 25 例中内 19 例が劇症肝炎であったことも明らかになった⁶¹⁾。

これらの結果は、HBV の遺伝子内に逆転写酵素が存在することを考えれば納得のいく結果で、HBV は血清 HBsAg が陰性化しても肝組織では存在し、少量であるが増殖していること、免疫抑制下では容易に再活性化しうることを示している。さらにこのような免疫を作動させる主に各種癌に対する各種分子標的治療薬が続々と開発されており、それに伴う再活性化例も続々と報告されていることも先の DLBCL の Rituximab による再活性化を補完している。

HBV に対する概念が変化した一方、社会そのものの変化も HBV 感染症に影響を及ぼしている。その大きな要因は“性”に関する寛容度の高まりである。従来、日本では“性”、特に性感染症 (STD) は忌むべきものとして扱われてきたが、HIV の発生以降はこれを社会の一部として積極的に認め、社会に取り込み、一緒に自分の問題と考えることで、STD の感染拡大を防ごうという世界的な大きな流れとなっている。HBV と HIV との共感染率が高いのもその流れの中で考えると納得でき、本邦もその大きな流れの中にある⁶²⁾。従って、従来の性教育での感染防止は絶対に必要であるが、それだけでは感染拡大を防ぐことはできない社会状況にあることも認めざるを得ないと思われる。

社会的変化のもう一つの大きな要因は、経済の globalization とそれに伴う国際交流の増加にある。従来のように全てを国内で製造し、他国に輸出する日本に都合の良い経済体制は今や通用せず、全ての分野での国際協力体制を取らないと本邦の経済は成り立たなくなっているのが現状で、年間約 700~800 万人の外国人が入国し、約 2,000 万人の日本人が海外に出国している。しかも其の多くがアジア諸国である。その結果、好むと好

まざるとに関わらず HBV に感染する機会が増加することはいままでのない。

HBV 感染症が変化してきた原因の最後にワクチンそのものの問題がある。HBV の変異速度はヒトの遺伝子の変異速度と比較すると約 10,000 倍も早く、さらに HBV が quasispecies で存在することを考えれば、たった一つの HB ワクチンクローンに対して vaccine induced escape mutant (VEM) ができることは容易に推察できる。特に液性免疫や細胞性免疫の攻撃に常にさらされている S 領域のアミノ酸 111 番から 156 番までのいわゆる α -loop 領域は頻回に変異する。 α -loop 領域の変異に関する最初の報告は 1990 年 Carman らによる 145 番目のアミノ酸の変異 (Gly145Arg) だが⁶³⁾、その後の検討でこの領域の他の変異も報告され、それに伴う VEM が多数報告されている^{64)~67)}。しかし、その頻度や病態との関係等についての正確な報告が少ないのは大いに気にかかるところである。

更に全くデータが認められないのが異なる genotype 間での HB ワクチンの効果に関する検討である。本邦では HBV genotype C 株由来の HB ワクチンを使用して成功しているが、現在増加しつつある HBV genotype A に対する感染予防効果については全く検討されていないと言っても過言ではない。しかも、本年 3 月の New England Journal Medicine の Stramer らの報告によると、HB ワクチンの投与を受けた献血者が partner から HBV に感染したとされている⁶⁸⁾。この報告によると異なる genotype に対する予防効果は同じ genotype に対する効果より低いと思われる。さらにこの論文では、“Our findings show the efficacy of the HBV vaccine for the prevention of clinical diseases but not infection” と述べられている。即ち、HB ワクチン接種で予防できたと信じられている症例の中にも、臨床症状が無いために HBV には感染していないと思われる症例が含まれている可能性が高い。もし、そうであれば、HBsAg 陰性且つ Hbc 抗体陽性例からの再活性化を防ぐためには単なる現在の universal vaccination では不十分だということになる。

B 型肝炎の対策には以上のように新たな事実や社会の変容など複雑な問題が絡みあっていることを認識すべきである。また、現在の本邦の経済状態から考えて多額の費用 (年間数百億円が必要と計算されている) を要する universal vaccination を導入しようとするなら、上記に上げた問題点をできるだけ早期に明らかにする必要はある。

謝辞：本総説論文の執筆にあたっては、白木和夫先生、藤澤知雄先生、矢野右人先生に御指導頂きました。篤く御礼申し上げます。

献辞：本総説論文を矢野公士先生に捧げます。

文 献

- 1) 大林 明. 「厚生省肝炎研究連絡協議会 昭和 59 年度研究報告」 p106—108
- 2) Shiraki K, Yoshihara N, Kawana T, et al. Hepatitis B surface antigen and chronic hepatitis in infants born to asymptomatic carrier mothers. *Amer J Dis Childr* 1977; 131: 644—647
- 3) Okada K, Yamada T, Miyakawa Y, et al. Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after deliver from asymptomatic carrier mothers. *J Pediatr* 1975; 87: 360—363
- 4) Okada K, Karniyama I, Inomata M, et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 1976; 294: 746—749
- 5) 白木和夫, 桜井迪朗, 衛藤 隆, 他. 抗 HB ヒト免疫グロブリンによる HB ウイルス垂直感染阻止に関する検討. *医学のあゆみ* 1981; 116: 878—880
- 6) 藤澤知雄. B 型肝炎ウイルス (HBV) の母子垂直感染と抗 HBs ヒト免疫グロブリンおよび HB ワクチンの併用によるその予防. *日大医学雑誌* 1984; 43: 133—152
- 7) Kanai K, Takehiro A, Noto H, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to children of e antigen-positive HBV carrier mothers by hepatitis B immune globulin and HBV vaccine. *J Infect Dis* 1985; 151: 287—290
- 8) Shiraki K. Vertical transmission of hepatitis B virus and its prevention in Japan. *In: Viral Hepatitis and Liver Disease*, Edited by K Nishioka, et al, Springer-Verlag, Tokyo, 1994, p530—532
- 9) 白木和夫. 「厚生省子ども家庭総合研究事業「後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究」分担研究, 平成 11 年度研究報告書」 2000
- 10) Noto H, Terao T, Ryou S, et al. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka Japan during 1980—1994. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 943—949
- 11) Koyama T, Matsuda I, Sato S, et al. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981—1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* 2003; 26: 287—292
- 12) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, et al. 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* 2011; 22: 523—527
- 13) Chen DS, Hsu NH, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1987; 257: 2597—2603
- 14) Hsu HM, Lu CF, Lee SC, et al. Seroepidemiologic Survey for Hepatitis B Virus Infection in Taiwan: The Effect of Hepatitis B Mass Immunization. *J Infect Dis* 1999; 179: 367—370
- 15) Chang MH, You SL, Chen CJ, et al, the Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees: A 20-Year Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1348—1355
- 16) CDC. Hepatitis B vaccine: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR* 1991; 40: RR-13
- 17) CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part II: immunization of adults. *MMWR* 2006; 55: RR-16
- 18) CDC. Progress in hepatitis B prevention through universal infant vaccination—China, 1997—2006. *MMWR* 2007; 56: 441—445
- 19) WHO Weekly epidemiological record. 2009, 40, 405—420 (<http://www.who.int/wer/2009/wer8440/en/index.html>)
- 20) World Health Organization Report of the fourteenth meeting of the Global Advisory Group of the Expanded Programme on Immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 3: 11—15
- 21) Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, et al. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation. *Eur J Public Health* 2003; 23: 100—105

- Health 2008; 18 (3): 275—282
- 22) Zuckerman J, Hattum J, Cafferkey M, et al. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 410—419
- 23) Beutels P. economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994—2000). *Health econ* 2001; 10: 751—774
- 24) 乾あやの, 小松陽樹, 日衛嶋栄太郎, 他. B型肝炎母子感染防止不成功例の解析. *肝臓* 2010; 51: 445—457
- 25) Komatsu H, Inui A, Sogo T, et al. Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. *Hepatol Res* 2009; 39: 569—576
- 26) 広田俊子, 大野尚文, 矢野和則. HB virus 父子間感染の検討—子供に対する HB vaccine の適応. *肝臓* 1987; 28: 427—432
- 27) 山田典栄, 四柳 宏, 小坂橋優, 他. 首都圏における B 型急性肝炎の実態と変遷: —Genotype A に焦点をあてて—. *肝臓* 2008; 49: 553—559
- 28) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001; 34: 590—594
- 29) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1476—1483
- 30) Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *J Hepatol* 2011; 55: 183—191
- 31) Hayashi J, Kashiwagi S, Nomura H, et al. Hepatitis B virus transmission in nursery schools. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 492—498
- 32) 矢野公士, 八橋 弘. 高齢者急性肝炎・劇症肝炎の実態と対策. *肝胆膵* 2006; 53: 95—100
- 33) 高橋秀明, 奥瀬千晃, 四柳 宏, 他. B 型急性肝炎の経過予測における HBs 抗原定量の有用性. *肝臓* 2011; 52: 380—382
- 34) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335—352
- 35) Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848—1856
- 36) 奥瀬千晃, 四柳 宏, 山田典栄, 他. 当院および関連施設における B 型肝炎ワクチン接種の有用性に関する検討. *肝臓* 2011; 52: 87—93
- 37) Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, et al. Prospective Analysis of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma After Rituximab Combination Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5097—5100
- 38) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—. *肝臓* 2009; 50: 38—42
- 39) Raftery G, Griffiths B, Kay L, et al. Chronic viral hepatitis and TNF-alpha blockade. *Rheumatology* 2007; 46: 1381
- 40) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 2008; 28: 718—720
- 41) Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 16—23
- 42) Tajiri K, Ozawa T, Jin A, et al. Analysis of the epitope and neutralizing capacity of human monoclonal antibodies induced by hepatitis B vaccine. *Antiviral Res* 2010; 87: 40—49
- 43) Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic Acid Testing to Detect HBV Infection in Blood Donors. *N Engl J Med* 2011; 364: 236—247
- 44) 田中靖人, 四柳 宏, 矢野公士, 他. ユニバーサル HB ワクチネーション: 是か非か? *肝臓* 2009; 50: 598—604
- 45) Blumberg BS, Alter HJ, Visnich SA. A new antigen in leukemia sera. *J Amer Med Ass* 1965; 191: 541—546
- 46) Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. *Hepatol Res* 2011; 41: 39—45
- 47) Norder H, Hammas B, Lofdahl S, et al. Comparison

- of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol* 1992; 73: 1201—1208
- 48) Ohba K, Mizokami M, Ohno T, et al. Relationships between serotypes and genotypes of hepatitis B virus: genetic classification of HBV by use of surface genes. *Virus Res* 1995; 39: 25—34
- 49) Sherlock SDJ. *Virus hepatitis. In: Diseases of the Liver and biliary system*, Edited by S DJ Sherlock, 10th edn, Blackwell Scientific Publications, London, 1997, p265—392
- 50) Yano K, Tamada Y, Yatsuhashi H, et al; Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 2010; 53: 70—75
- 51) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 33—39
- 52) Akahane Y, Yamanaka T, Suzuki H, et al. Chronic active hepatitis with hepatitis B virus DNA and antibody against e antigen in the serum. Disturbed synthesis and secretion of e antigen from hepatocytes due to a point mutation in the precore region. *Gastroenterology* 1990; 99: 1113—1119
- 53) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1699—1704
- 54) Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 241—248
- 55) Laskus T, Rakela J, Nowicki MJ, et al. Hepatitis B virus core promoter sequence analysis in fulminant and chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1995; 109: 1618—1623
- 56) Chazouillères O, Mamish D, Kim M, et al. "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet* 1994; 343: 142—146
- 57) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494—499
- 58) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998; 27: 1377—1382
- 59) Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 1172—1179
- 60) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59—68
- 61) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al; Japan de novo Hepatitis B Research Group. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e52—56
- 62) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 2008; 38: 310—314
- 63) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336: 325—329
- 64) Fujii H, Moriyama K, Sakamoto N, et al. Gly145 to Arg substitution in HBs antigen of immune escape mutant of hepatitis B virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 1152—1157
- 65) Okamoto H, Yano K, Nozaki Y, et al. Mutations within the S gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. *Pediatr Res* 1992; 32: 264—268
- 66) Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, et al. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 1994; 68: 2671—2676
- 67) Hino K, Okuda M, Hashimoto O, et al. Glycine-to-arginine substitution at codon 145 of HBsAg in two infants born to hepatitis B e antigen-positive carrier. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 566—570
- 68) Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011; 364: 236—247
- 69) 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. B 型肝炎ワクチン. *小児内科* 2010; 42: 1993—1997

Universal vaccination of hepatitis B virus vaccine

Hiroshi Yotsuyanagi¹⁾*, Yasuhito Tanaka²⁾, Akihiko Saitoh³⁾, Takeji Umemura⁴⁾, Kiyooki Ito⁵⁾,
 Masataka Tsuge⁶⁾, Shoichi Takahashi⁶⁾, Hiroyuki Nakanishi⁷⁾, Kanako Yoshida⁸⁾,
 Satoru Sekoguchi⁹⁾, Hideaki Takahashi¹⁰⁾, Kazuhiko Hayashi¹¹⁾, Hitoshi Tajiri¹²⁾,
 Haruki Komatsu¹³⁾, Fuminaka Sugauchi¹⁴⁾, Kazuto Tajiri¹⁵⁾, Yoshihide Ueda¹⁶⁾,
 Chiaki Okuse¹⁰⁾, Hiroshi Yatsuhashi¹⁷⁾, Masashi Mizokami⁵⁾

Key words: selective vaccination mother-to-child transmission horizontal transmission
 de novo hepatitis HBV genotype

Kanzo 2012; 53: 117—130

-
- 1) Department of Infectious Diseases, Internal Medicine, University of Tokyo
 - 2) Department of Virology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 - 3) Division of Infectious Diseases, Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development
 - 4) Department of Medicine, Division of Hepatology and Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine
 - 5) The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine
 - 6) Department of Medicine and Molecular Science, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
 - 7) Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital
 - 8) Department of Hepatology, Graduate School of Medicine, Osaka City University
 - 9) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Daiichi Red Cross Hospital
 - 10) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St Marianna University School of Medicine
 - 11) Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine
 - 12) Department of Paediatrics, Osaka General Medical Center
 - 13) Department of Pediatrics, Saiseikai Yokohama Eastern Hospital
 - 14) Department of Gastroenterology, Nagoya City Koseiin Medical Welfare Center
 - 15) Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Toyama
 - 16) Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University
 - 17) Department of Therapeutic Research, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center

*Corresponding author: hyotsu-tyk@umin.ac.jp

<短 報>

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^{1)*} 乾 あやの¹⁾ 村山 晶俊¹⁾ 十河 剛¹⁾
 小松 陽樹¹⁾ 永井 敏郎²⁾ 藤澤 知雄¹⁾

はじめに：本邦では1986年からHBV母子感染防止対策事業による母体HBs陽性の児に対する感染防止処置（以下、旧厚生省方式と略）が開始され、小児期のHBVキャリアは激減した。しかし、成人のB型急性肝炎は増加傾向にあり¹⁾、本邦でもuniversal vaccinationの導入が議論され始めている。ワクチンのスケジュールについては予防効果の持続期間が重要であるが、旧厚生省方式で予防した場合の長期効果は不明である。我々は旧厚生省方式により母子感染の予防処置をおこなった児の各年齢におけるHBs抗体価を横断的かつ後方視的に検討した。

対象と方法：防衛医科大学校病院、獨協医科大学越谷病院、済生会横浜市東部病院において、1988年3月以降に出生し、旧厚生省方式のプロトコルを完遂して母子感染を防止した105例のうち、4歳以降まで経過観察が少なくとも2回はHBs抗体価を測定した症例を対象とした。旧厚生省方式に従い、出生後48時間以内にHBIG 200単位（乾燥HBグロブリン—ニチャク：日本製薬株式会社）を筋注し、母親がHBe抗原陽性の場合には月齢2にHBIG 200単位を投与した。さらに、HBワクチン5 μ g（ビームゲン：化学及血清療法研究所）を月齢2, 3, 5に3回皮下接種した。HBs抗体価およびHBe抗体価はEIA法またはCLEIA法で測定し、HBs抗体価は10 mIU/mL以上をprotective levelとし、100 mIU/mL以上をgood responseとした。なお、経過中にワクチンの追加接種をした症例はない。検定はstudent T検定および χ^2 乗検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

結果：母親は延べ数で、HBe抗原陽性48名(46%)、HBe抗体陽性57名(54%)であった。各年齢における抗体価は、4歳(38例)11.4-1345.5(中央値133.3)mIU/

mL, 5歳(32例)0-3383.6(同116.9)mIU/mL, 6歳(38例)6.3-1060(同88.9)mIU/mL, 7歳(31例)0-850.2(同85)mIU/mL, 8歳(26例)0-1064.5(同56.4)mIU/mL, 9歳(21例)6-948.6(同31.9)mIU/mL, 10歳(21例)0-765.9(同116.9)mIU/mL, 11歳(14例)0-489.2(同23.4)mIU/mL, 12歳(14例)0-400(同13.7)mIU/mL, 13歳(9例)0-115.4(同9.2)mIU/mlで、年齢とともに、抗体価は減少していった。なお、13歳時の9例は4歳から毎年縦断的に抗体価が追跡されていた。

一方、各年齢層におけるprotective levelが占める割合(Fig.)は、4歳100%、5歳97%、6歳97%、7歳87%、8歳85%、9歳86%、10歳81%、11歳79%、12歳64%であり、年齢とともに徐々に低下し、7歳以降では有意にその割合は低下した。しかし、HBe抗体の再陽転例はなかった。経過中、18例でHBs抗体価の自然再上昇を認め、このうち10例では母親のHBe抗原は陽性であった。HBs抗体価がprotective level以下になったが、その後再上昇した症例が2例みられた。対象児のうち同胞が8組あったが、HBs抗体価の推移には一定の傾向はなく、同胞間でもHBs抗体価の推移は異なっていた。

考察：HBVの予防は世界的には新生児期からのuniversal vaccinationが主流であり、導入前に生まれた児へのワクチン接種は欧米では学童期におこなわれている²⁾。しかし、今までに母子感染防止を含めたHBs抗体価の縦断的検討は少ない。我々の検討では、旧厚生省方式で予防終了後1カ月の時点のHBs抗体価は全例protective levelを超えていた。4歳以降はFig.に示すように、徐々にHBs抗体価は低下し、protective levelを下回る症例数は徐々に増加したが、再感染を示唆するHBe抗体の再陽転例は1例もみられなかった。

West³⁾らは、諸外国における新生児期、学童期、成人におけるHBワクチン接種後のprotective levelの率とboosterワクチン接種後におけるHBs抗体獲得率の割合を検討している。このうち、新生児期のワクチン接種

1) 済生会横浜市東部病院小児科

2) 獨協医科大学越谷病院小児科

*Corresponding author: t_tsunoda@tobu.saiseikai.or.jp

<受付日2011年2月15日><採択日2011年5月16日>

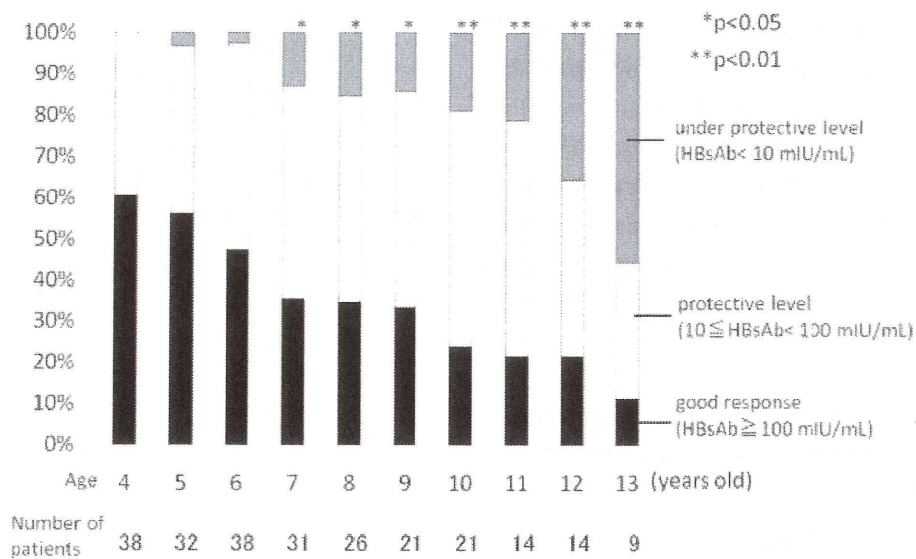


Fig. The ratio of protective level in each age groups

This figure illustrates the percentage of each HBs antibody levels in each age group. The ratio of protection level declines with increasing age. Compared with 4 years old, ratio of under protective level was significantly higher over 7 years old (between the ages of 7 and 9; $p=0.05$, over 10 years of age; $p=0.01$, χ -square test).

Table Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: Implications for policy on booster vaccination³⁾

Population at 1st vaccine	1st vaccine and schedule	N	Time since 1st vaccine	% ≥ 10 mIU/ml Prebooster	% Postbooster
US infants	V at 0, 1 mo	14	12 y	100%	100% at 1 mo
Italian neonates	HBIG at birth V at 20 d, 2, 12 mo	11	5 y	0%	100% at 1 mo
Spanish neonates	HBIG at birth V at 0, 1, 6 mo	34	7 y	85%	100% at 1 mo
Taiwanese neonates	HBIG at birth V at 2, 6, 10 wk, 12 mo	35	7 y	86%	100% at 1 mo

V, vaccine; N, number of cases

とその booster 効果を Table にまとめた (Table). 5 歳, 7 歳, 12 歳での長期 HBs 抗体獲得率は各々 0%, 85-86%, 100% であり, これらの症例に booster ワクチンを学童期までに接種したところ, 1 カ月後に全例で良好な HBs 抗体価の獲得が得られたことから, 免疫学的記憶は保たれていると考えられた. HBV に対する免疫には, memory B cell, cytotoxic T lymphocyte などが複雑に関与しているため, 免疫学的記憶が保たれているかを厳密に評価することは困難であるが, HBs 抗体価の低下が HBV に対する免疫を失うことを意味しているわけではないとされている⁴⁾. 諸外国のガイドラインでも免疫不全状態などの特殊な状況下でなければ

HBs 抗体価の多寡にかかわらず booster ワクチンの必要はないとしている²⁾⁵⁾.

結論: 旧厚生省方式による HBV 母子感染対策防止事業による長期予防効果は良好で, 少なくとも 13 歳までに感染を示唆する症例はなかった. 本邦の HBV 母子感染防止措置を完遂した場合には少なくとも 13 歳までの catch up ワクチンの必要はないと考えられた.

索引用語: B 型肝炎ウイルス, 母子感染, 長期予防効果

文献：1) 八橋 弘, 石橋大海, 矢野公士, 他. 「国立病院機構共同臨床研究：平成 18 年度研究報告書」, p1—8 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55: 1—25 3) West DJ, Calandra GB. Vaccine 1996; 14: 1019—1027 4) Koff RS. Vaccine 2002; 20: 3695—3701 5) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Lancet 2000; 355: 561—565

英文要旨

Long-term effect of the Japanese hepatitis B immunization program in newborn infants born to HBV carrier mothers in Japan

Tomoyuki Tsunoda^{1)*}, Ayano Inui¹⁾,
Akitoshi Murayama¹⁾, Tsuyoshi Sogo¹⁾,
Haruki Komatsu¹⁾, Toshiro Nagai²⁾,
Tomoo Fujisawa¹⁾

In 1986, the Japanese government initiated a nationwide hepatitis B immunization program for infants born to HBV carrier mothers. We evaluated the long-term protective efficacy of this program. Total 105 children were vaccinated according to the schedule and we followed the levels of their serum HBs antibodies for over 4 years. Levels of their serum HBs antibodies were significantly declined at the age of 7 and older. But nobody showed evidence of HBV infection in this study period. This phenomenon is similar to those of other countries where universal vaccination have already been launched. In conclusion, long-term effectiveness of national vaccination program for mother to infant HBV infection is satisfactory and booster vaccination seems to be unnecessary at least until 13 years old.

Key words: hepatitis B virus,
mother-to-infant transmission,
vaccination

Kanzo 2011; 52: 491—493

1) Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital

2) Dokkyo University School of Medicine Koshigaya
Hospital

*Corresponding author: t_tsunoda@tobu.saiseikai.or.jp

<短 報>

B 型急性肝炎の経過予測における HBs 抗原定量の有用性

高橋 秀明¹⁾ 奥瀬 千晃^{1)*} 四柳 宏²⁾ 山田 典栄¹⁾³⁾ 安田 清美³⁾
 長瀬 良彦¹⁾ 鈴木 通博¹⁾ 小池 和彦⁴⁾ 伊東 文生¹⁾

はじめに：Genotype A による B 型急性肝炎 (AH-B) は高率な遷延化または慢性化が知られるが、その予測は困難である。我々は HBs 抗原定量系を用いて、AH-B における HBs 抗原量の推移と臨床転帰の関連を検討した。

対象と方法：2001 年 12 月から 2010 年 3 月に受診した、AH-B 143 例中抗ウイルス療法が導入された 10 例 (Genotype A/B/C：4/1/5, 重症化阻止/慢性化阻止；8/2) を除く、133 例 (男：女=104：29, 平均年齢 32.8±10.0 歳) を対象とした。AH-B の診断は、1) 急性の肝障害を認め、肝障害の既往がない、2) 以前の HBs 抗原陰性が確認されている、以前の HBs 抗原が不明の場合 IgM-HBc 抗体が高力価 (>10 S/CO) 陽性である、或いは経過で HBs 抗原が消失している、3) 他の肝障害の原因が血清学的に否定されている、の 3 点により行った。

HBs 抗原は全期間を通じ HISCL-2000[®]による CLEIA 法；(シスメックス社：log IU/ml) を測定した。Genotype はジェノタイプ特異的プローブアッセイ (スマイテスト HBV ジェノタイプ判定キット；ゲノムサイエンス社) により測定し、119 例で決定可能であった。転帰は HBs 抗原消失時期により 3 カ月までの群 (I 群)、6 カ月までの群 (II 群)、6 カ月以上の経過で消失した遷延化群 (III 群)、12 カ月以上消失のない慢性化群 (IV 群) の 4 群に区分した。データは平均値±標準偏差で示し、統計学的処理は Mann-Whitney U test を用い、両側検定にて p<0.05 を有意差とした。本研究は本学倫理委員会の承認を受け (No865)、対象者全員へ十分に説明後同意を得て行われた。

結果：1) Genotype の内訳 (119 例)：A：66 例 (55%)、B：16 例 (14%)、C：37 例 (31%) であった。2) 各群での Genotype の内訳 I 群；A/B/C：28/8/24, II 群；A/B/C：28/7/7, III 群；A/B/C：5/0/6, IV 群；A/B/C：5/1/0 であった。IV 群の 83.3% (5/6) が Genotype A であった。3) HBs 抗体陽性化は 133 例中 37 例 (27.8%) (I/II/III 群；20/14/3) で確認された。4) 各群の HBs 抗原量の推移を Table 1 に示す。HBs 抗原量は臨床転帰により早期から異なる推移を示し、I 群では 0 週に比し 2 週までに有意に低下した (p<0.001)。一方、III 群及び IV 群では 0 週に比し 4 週までは同等の値を示し、8 週においても高値であった。特に IV 群では 2 週から 4 週にかけて再上昇を示す傾向にあった (Fig. 1)。

考察：本邦では首都圏を中心に慢性化率の高い Genotype A による AH-B が増加している¹⁾²⁾。このため、Genotype A の HBV キャリアの増加やこれに伴う肝硬変・肝細胞癌症例の増加が危惧され、新規感染予防及び慢性化の阻止が急務となっている。新規感染予防策としてはユニバーサル HB ワクチンの導入が検討されている。一方、慢性化阻止策としては肝炎の遷延化例、特に Genotype A 感染に対して、抗ウイルス療法介入による肝炎鎮静化が試みられるが³⁾、適切な治療介入時期に関しては一定の見解が得られていない。

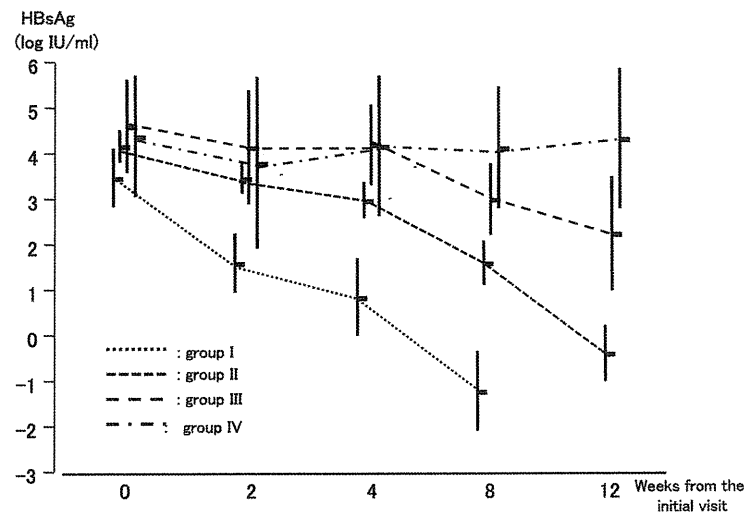
近年開発された HISCL-2000[®]を用いた CLEIA 法による HBs 抗原測定系は、簡便かつ迅速な HBs 抗原定量系であり、HBV DNA に比べて早く測定結果を把握することができ、肝炎の遷延化及び慢性化の予測に重要なウイルス動態のリアルタイムなモニタリングに有用である。HBs 抗原量は I 群では早期より低下したが、III 群または IV 群では 4 週ないし 8 週においても 0 週とほぼ同等の高値であった。従って、4 週ないし 8 週の HBs 抗原量は、肝炎遷延化及び慢性化の予測に有用と考えられ、特に早期再上昇を示す症例では慢性化する可能性が示された。肝炎の遷延化及び慢性化阻止目的の抗

- 1) 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科
- 2) 東京大学生態防御感染症学 (感染症内科)
- 3) 静山会清川病院肝臓病センター内科
- 4) 東京大学器官病態内科学 (消化器内科)

*Corresponding author: c2okuse@marianna-u.ac.jp
 <受付日2011年1月25日><採択日2011年5月9日>

Table I Quantitative evaluation of HBsAg in the course of acute hepatitis B.

Weeks from the initial visit	HBsAg (IU/ml)			
	Group I	Group II	Group III	Group IV
0	3.46 ± 1.44	4.21 ± 0.32 #	4.56 ± 0.44	4.67 ± 0.42
2	1.59 ± 2.23	3.43 ± 0.50 ##	4.24 ± 0.85 *	3.70 ± 1.64
4	0.73 ± 2.09	2.95 ± 0.54 ##	4.15 ± 0.68 ##	4.08 ± 1.25 ##
8	-1.23 ± 1.38	1.58 ± 1.08 **	2.95 ± 0.99 **	4.04 ± 1.14 *. **
12		-0.39 ± 1.16	2.19 ± 0.63 *	4.97 ± 0.19 †. ††

: $p < 0.05$ vs. Group I. ## : $p < 0.01$ vs. Group I. * : $p < 0.05$ vs. Group II.** : $p < 0.001$ vs. Group I. † : $p < 0.01$ vs. Group II. †† : $p < 0.05$ vs. Group III**Fig. 1** Changes in quantitative HBsAg in the course of acute hepatitis B.

An abrupt decrease in HBsAg levels was observed and HBsAg levels at 2 weeks were significantly lower than those at 0 weeks in Group I ($p < 0.001$). On the other hand, levels of HBsAg remained high at 4 weeks and 8 weeks in Groups III and IV. Furthermore, HBsAg levels showed an increase from 2 weeks to 4 weeks in Group IV.

Abbreviations: HBsAg, hepatitis B surface antigen

ウイルス療法介入の有用性に関しては、今後慎重な検証を重ねる必要があるが、4週ないし8週でのHBs抗原量の低下に乏しい症例では、遷延化及び慢性化が予測されるため、抗ウイルス療法介入を念頭に置いた治療戦略の検討が必要であると考えられた。

結語：AH-Bにおいて発症後4週ないし8週のHBs抗原量は、遷延化及び慢性化の予測に有用であり、抗ウイルス療法介入の指標となり得ることが示唆された。

索引用語：B型急性肝炎，HBs抗原定量，慢性化

文献：1) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, et al. J Med Virol 2005; 77: 39—46 2) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. J Gastroenterol 2003; 38: 656—662 3) 大森 格, 鳥居信之, 長谷川潔, 他. 肝臓 2007; 48: 145—152 4) 山田典栄, 四柳宏, 小板橋優, 他. 肝臓 2008; 49: 553—559

英文要旨

Usefulness of quantitative HBsAg in outcome prediction of acute hepatitis B

Hideaki Takahashi¹⁾, Chiaki Okuse^{1)*},
Hiroshi Yotsuyanagi²⁾, Norie Yamada¹⁾³⁾,
Kiyomi Yasuda³⁾, Yoshihiko Nagase¹⁾,
Michihiro Suzuki¹⁾, Kazuhiko Koike⁴⁾, Fumio Itoh¹⁾

We evaluated the usefulness of quantitative evaluation of HBsAg in outcome prediction among 133 patients with acute hepatitis B (AH-B). Patients were classified into 4 groups according to duration of HBsAg positivity as follows: less than 3 months (Group I); less than 6 months (Group II); over 6 months (Group III); and over 12 months (Group IV). An abrupt decrease in HBsAg levels was observed and HBsAg levels at 2 weeks were significantly lower than those at the initial visit in Group I ($p < 0.001$). On the other hand, levels of HBsAg remained high at 4 weeks and 8 weeks in Groups III and IV. Furthermore, HBsAg levels showed an increase from 2 weeks to 4 weeks in Group IV. These results suggest that quantitation of HBsAg at 4 or 8 weeks after initial visit may be useful in the prediction of clinical outcome in AH-B.

Key words: acute hepatitis B, quantitative HBsAg, chronicity

Kanzo 2011; 52: 380—382

- 1) Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, St. Marianna University, School of Medicine, Kawasaki, Japan
- 2) Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 3) Department of Internal Medicine, Center for Liver Disease, Seizankai Kiyokawa Hospital, Tokyo, Japan
- 4) Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

*Corresponding author: c2okuse@marianna-u.ac.jp

© 2011 The Japan Society of Hepatology

