

20. Kojima S, Koitabashi K, Iizuka N, Okamoto K, Arito M, Sato T, Kurokawa MS, Suematsu N, Shibagaki Y, Yasuda T, Kimura K, Kato T. Proteomic analysis of whole glomeruli in patients with IgA nephropathy using micro-sieving. *Am J Nephrol.* (in press), 2013
21. 黒川真奈絵、加藤正樹、松浦哲彦. プロテオミクスの自己免疫疾患解析への応用. 炎症と免疫. (印刷中), 2014
22. Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Suzuki M, Abukawa D, Miyoshi Y, Shimizu T, Brooks S. Association of IL28B polymorphisms with virological response to peginterferon and ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* Jul 11. 2013
23. Tajiri H, Takeuchi Y, Takano T, Ohura T, Inui A, Yamamoto K, Higashidate Y, Kawashima H, Toyoda S, Ushijima K, Ramakrishnan G, Rosenlund M, Holl K. The burden of rotavirus gastroenteritis and hospital-acquired rotavirus gastroenteritis among children aged less than 6 years in Japan: a retrospective, multicenter epidemiological survey. *BMC Pediatr.* May 22;13:83, 2013
24. Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Ishida H, Hiramatsu N, Nagano H, Sugiyama M, Murata K, Fukuhara T, Matsuura Y, Hayashi N, Mizokami M, Takehara T. Human BDCA3(+) dendritic cells are a potent producer of IFN- λ in response to hepatitis C virus. *Hepatology* 57:1705-1715, 2013
25. 村田一素、溝上雅史：肝炎・肝癌の遺伝子研究. *Annual Review 消化器*, 中外医学社. P99-104, 2013.
26. 村田一素、正木尚彦. ウイルス肝炎マーカーの選択と読み方. *Medical Practice* .30 (2):231-235, 2013
27. 村田一素. <総説>B型肝炎ウイルス感染における宿主免疫応答の重要性ー特に NKT 細胞の関与についてー. *肝臓*;54:7-18, 2013
28. 村田一素、正木尚彦. C型肝炎の自然予後ー無治療住民検診における長期予後の検討ー. *肝胆膵* ;66:417-422, 2013
29. Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, Ito K, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Mizokami M. Ex vivo induction of IFN- λ 3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/RBV therapy in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol* (in press), 2013
30. 松井哲平、村田一素、金子正大、尾上淑子、小飯塚仁彦、今村雅俊、正木尚彦、石田 剛、溝上雅史、上村直実. カプセル内視鏡にて経過観察が可能であった好酸球性腸炎の一例. *日本消化器内視鏡学会雑誌*;55:3394-3400, 2013
31. 竹田 努、村田一素、池田真美、茶谷成、小林正典、青木孝彦、松井哲平、是永匡紹、今村雅俊、正木尚彦、青木洋一郎、尾上淑子、矢田智之、小飯塚仁彦、青柳信嘉、石田 剛、渡辺純夫、上村直実、溝上雅史. 下血を契機に診断された肝原発腺扁平上皮癌大腸浸潤の一例. *日本消化器病学会雑誌* 110:1959-1967, 2013
32. 村田一素. In vitro の系からみた PIVKA-II と脈管侵襲. *肝胆膵*;66:909-915, 2013
33. 村田一素、溝上雅史：専門医に聞くーB型肝炎の治療ー. *HIV感染症とAIDSの治療*;4:58-62, 2013
34. 村田一素、正木尚彦：腹痛のない高齢者の肝胆道系酵素上昇. *臨床消化器内科*;28:1191-1195, 2013
35. 村田一素、溝上雅史：B型慢性肝炎診療 up-to-date. 診断と治療;9:1271-1275, 2013
36. Takeda T, Murata K, Chatani N, Aoki Y, Yada T, Aoki Y, Koizuka H, Korenaga M, Imamura M, Kanto T, Masaki N, Ishida T, Watanabe S, Mizokami M, Uemura N. Scirrhous colonic metastasis from lobular carcinoma of breast. *Clin J Gastroenterol*;6:291-294, 2013
37. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M, and the Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* (in press), 2013
38. 村田一素. PIVKA-II の産生機序と癌転移能との関連. *ウイルス肝炎・肝癌の*

病態と治療 (第 29 回犬山シンポジウム)、p107-p113, 犬山シンポジウム記録刊行会, 2013

39. 村田一素、正木尚彦：黄疸が遷延した国内感染 E 型急性肝炎. 臨床消化器内科;28:1656-1661, 2013
40. Watashi K, Liang G, Iwamoto M, Marusawa H, Uchida N, Daito T, Kitamura K, Muramatsu M, Ohashi H, Kiyohara T, Suzuki R, Li J, Tong S, Tanaka Y, Murata K, Aizaki H, Wakita T. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha trigger restriction of hepatitis B virus infection via a cytidine deaminase AID. J Biol Chem;288:31715-31727, 2013
41. 村田一素：ポリメラーゼ阻害剤：C 型肝炎治療 2014: 経口抗ウイルス薬時代の到来. 肝胆膵;67:924-927, 2013

H. 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

以下、本文中の図表のうち、特に重要なものを再掲した。

図2

ヒト肝細胞キメラマウスを用いた ビームゲン®由来抗体によるHBV 感染防御試験

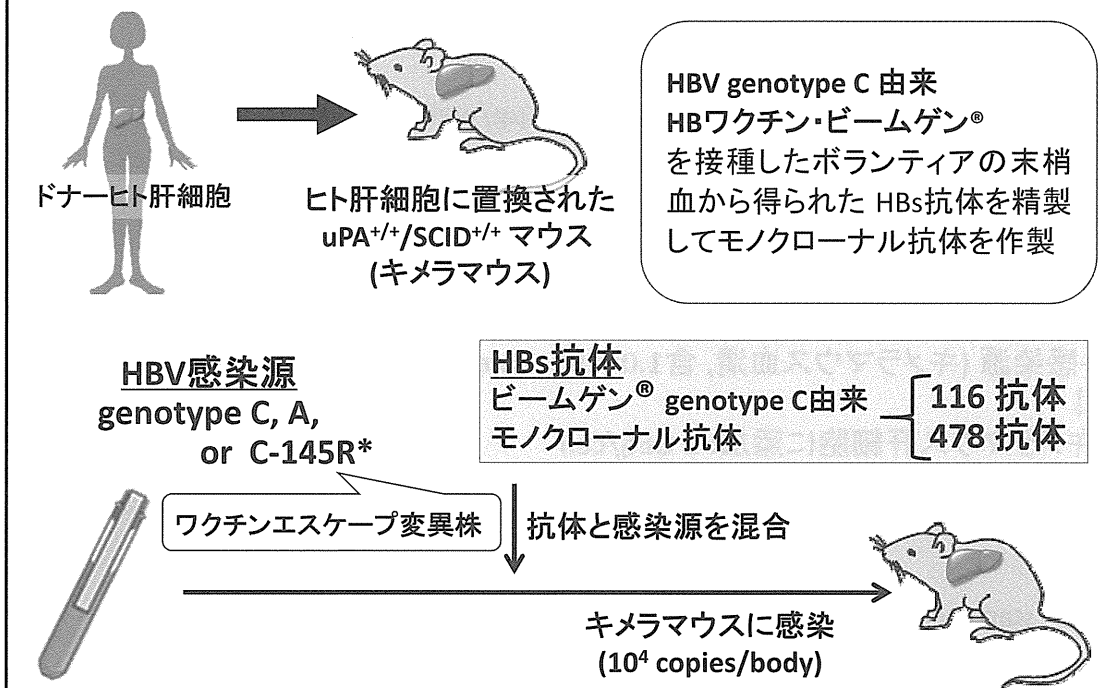


図3

方法; キメラマウス肝細胞 3D cultureによる in vitro HBV 感染中和試験 (感染源と抗体、同時添加)

<感染中和試験>

感染源 (キメラマウス血清、含1.0×10⁵ copies HBV DNA)
+抗HBs抗体 (genotype C由来; 478抗体)* total 100 μL

↓ *抗体濃度 0, 0.05, 0.1 μg/well

↓ プレインキュベーション(室温、1時間)

↓ +PEG 4%

↓ +培地 total 250 μL

↓ キメラマウス肝細胞に添加: 1 GEq/cell

↓ 培養継続 500 μL/well (培地交換後)

<培養スケジュール>

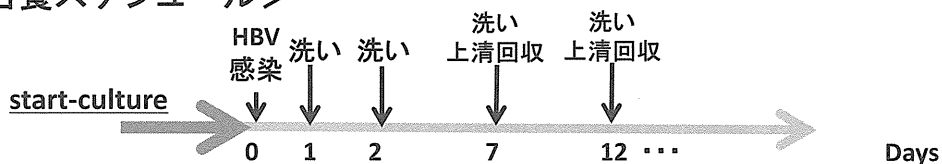


図4

方法;キメラマウス肝細胞 3D cultureによる
in vitro HBV 感染中和試験 (抗体処理後、感染)

<感染中和試験>

抗HBs抗体 (genotype C由来;478抗体)*

*抗体濃度 0, 0.05, 0.1, 0.5, 1 $\mu\text{g}/\text{well}$

+PEG 2% 培地

total 250 μL

↓

キメラマウス肝細胞に添加

プレインキュベーション(37C、2時間)

↓

+感染源 (キメラマウス血清, 含 1.0×10^5 copies HBV DNA, genotype C or A)

↓

キメラマウス肝細胞に添加: 1 GEq/cell

500 $\mu\text{L}/\text{well}$ (培地交換後)

<培養スケジュール>

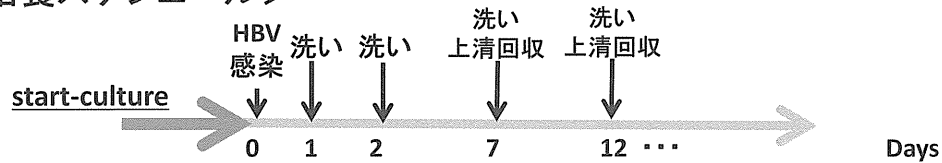


図5

HBs抗原陽性者:なし

HBc抗体陽性: 18/3,469 = 0.52% (95%CI 0.28-0.76%)

対象者数	B型肝炎疫学調査 同意者数	HBs抗原 陽性者数	HBc抗体 陽性者数 (%)
A市町村 566	541	0	2(0.37)
B市町村 233	222	0	0(0.0)
C市町村 437	400	0	3(0.75)
D市町村 390	355	0	1(0.28)
E市町村 237	230	0	1(0.43)
F市町村 398	369	0	3(0.81)
G市町村 1,294	1,200	0	7(0.58)
H市町村 164	152	0	1(0.66)
合計3,719人	3,469	0	18(0.52%)

⇒各市町村の別の地域に散在していることから大規模な集団感染よりは、家族内感染
など小規模な一過性感染の散在が推測される。
二次健診を行い、詳細な感染経路の確認を目指す。

図6

結果

HBVキャリア率: $3/2,000 = 0.15\%$ (95%CI 0-0.39)

地域	年齢	性別	採血年	OD値	PCR	判定	遺伝子型
宮城	6	F	2008	1.333	+	+	C
佐賀	6	M	2010	2.598	+	+	B*
佐賀	5	F	2010	Over	+	+	B*

*シーケンスから同一感染源が疑われた。

(Easy-to-use phylogenetic analysis system "E-PAS")

5

図8

HBc抗体陽性率(男女・年齢・地域別)

性別	陽性数
男性	8
女性	7
有意差無し	

年齢	陽性数
10代	4
20代	1
30代	10

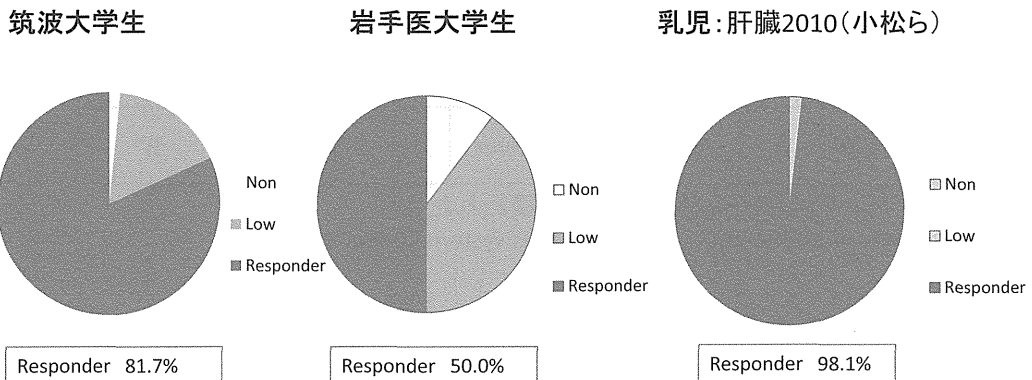
地域	検体数	陽性数	陽性率
宮城	53	1	1.89
山形	57	0	0.00
福島	35	0	0.00
茨城	52	1	1.92
栃木	40	0	0.00
新潟	58	1	1.72
福井	39	1	2.56
長野	46	1	2.17
山口	86	1	1.16
福岡	56	4	7.14
佐賀	52	4	7.69
宮崎	26	1	3.85
合計	600	15	2.50

6

図9

医学生におけるHBワクチン接種効果

筑波大学186人、岩手医科大学206人、合計392人
 3回目のワクチン1か月後のHBs抗体価獲得率の確認
 (ビームゲン®0.5ml/回、皮下接種、Architect®で測定)



⇒若年成人は、乳児に比較して、明らかにHBワクチン接種効果が低い。

図10

結果;ヒト肝細胞キメラマウスにおけるHBV感染防御試験

HBV (感染源) Genotype	HBsAb (genotype C由来)			
	116抗体 (1 µg/body)		478抗体 (1 µg/body)	
C	n=3	○	n=3	○
A	n=3	○	n=3	○
C-145R	n=3	×	n=3	○

○ 感染防御
 × 感染成立

- ビームゲン®由来の抗体によって、genotype A の感染も防御することが可能であった。
- 478抗体により、ワクチンエスケープ変異株の感染を防御することができた。
- HBs抗体価がある程度高い場合は、いずれのgenotypeも感染の防御は可能と考えられる。

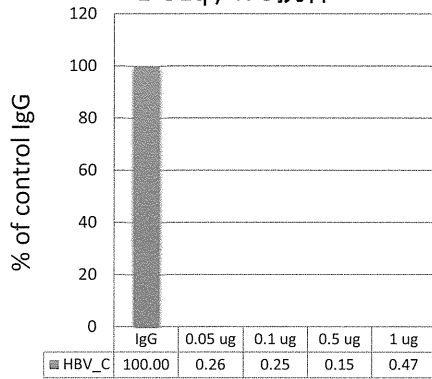
図11

結果;キメラマウス肝細胞 3D cultureによる in vitro HBV 感染中和試験 (genotype C, A)

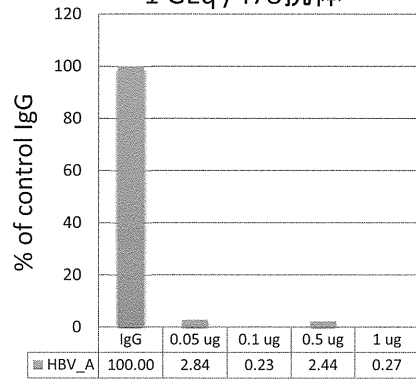
Day 22

478抗体;genotype C由来

HBV (genotype C) 1.0×10^5 DNA copies
1 GEq /478抗体



HBV (genotype A) 1.0×10^5 DNA copies
1 GEq /478抗体



- genotype C 由来抗体の濃度を変えた検討の結果、**genotype A に対しても genotype C と同等の中和能を有することが認められた。**

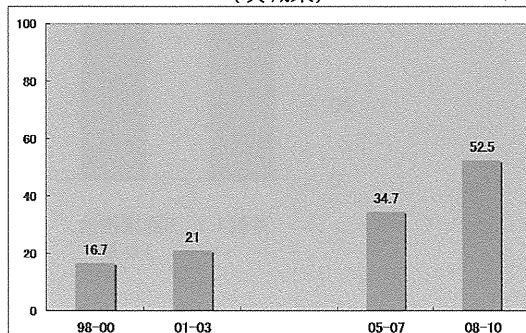
図13

HBV母子感染予防 不完全実施例

- 初回HBIG投与遅延例 **9例/2473例**
- 初回HBIG投与漏れ症例 **13例/2473例**
- HBワクチン既定外接種例 **98例/2473例**

予防処置例の4.8% (120例÷2473例) に予防方法に問題がみられた

HBs抗原陽性分娩における外国人比率
(茨城県)



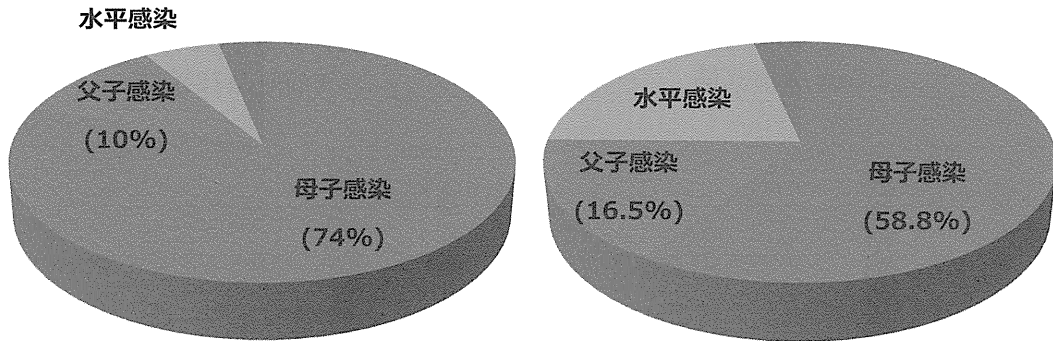
- 医療者側の要因
- 患者要因
(ドロップアウト)
- 外国人家庭での未完遂

図15

HBV水平感染の現状

全国調査（森島）

大阪府（田尻ら）

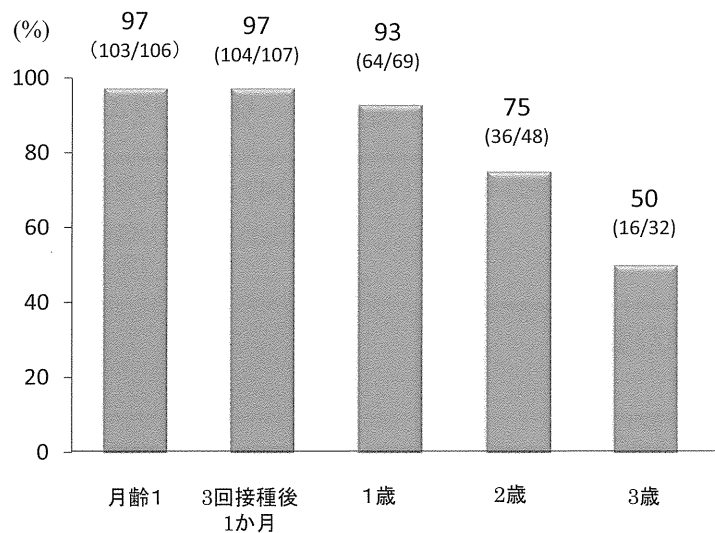


- ・ 保育園での水平感染
- ・ 家族以外からの水平感染なども散見された。

26～38%の症例が水平感染であり、特に父子感染が10～17%と高率に起きている

図17

Good respondersの割合



Ⅱ. 分担研究報告書

茨城県小学4年生における生活習慣病予防健診の残余血清を用いたB型肝炎疫学調査

研究分担者 福島 敬 筑波大学小児科 准教授
研究協力者 岩淵 敦 筑波大学小児科 診療講師
研究協力者 田川 学 筑波大学附属病院 病院講師
研究協力者 酒井 愛子 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻
大学院生

研究要旨

健常小児におけるB型肝炎ウイルスの感染状況を把握するために、茨城県の小学4年生を対象とした生活習慣病予防健診の残余血清を用いて、B型肝炎マーカーを検討した。対象者3,719人中、保護者の同意が得られた3,469人（対象者の93.3%）について、HBs抗原陽性率（キャリア率）およびHBc抗体陽性率（一過性感染率）を測定した。HBs抗原陽性率は0%（0/3,469）、HBc抗体陽性率は0.52%（18/3,469；95%CI 0.28-0.76%）であった。HBc抗体陽性者の分布は、多市町村にわたり、地域集積性はみられなかった。キャリア率は頻度が極めて低く、数千人規模の調査では信頼性のある結果は得られないことが判明した。一過性感染率については、本研究からはキャリア率よりは多く、家族内など小規模の集団内で感染機会が散発していることが推測された。今後、地域差も考慮した大規模な調査が必要と考えられる。

A. 研究目的

B型肝炎ワクチンの定期接種化を検討する上で、小児におけるB型肝炎ウイルス（HBV）感染率の調査は重要である。しかし健常小児における採血は困難であり、近年、大規模な疫学調査は行われていない。本研究では、性交渉開始前のHBV感染状況を把握するために、茨城県の小学4年生に実施された生活習慣病予防健診の残余血清を用いる事により、被験小児の負担を増やすことなく、B型肝炎マーカーを検査した。また、従来の疫学報告はHBVキャリア率に着目したものが多かったが、本研究においては、ワクチン定期接種化の検討に資するた

めに、キャリア率のみでなく、一過性感染率の評価も重要と考えて、HBc抗体陽性率についても調査した。

B. 研究方法

対象：茨城県内で2013年11月から2014年1月に生活習慣病予防健診を行った8市町村の小学校4年生である。この8市町村すべてで、生活習慣病予防健診の実施主体である市町村及びその教育委員会、小学校から協力が得られた。対象児童の保護者に対して、本研究の説明書および同意書（図1）を配布して、承認を求めた。

方法：保護者の同意が得られた児童の生活

習慣病予防健診残余血清を用いて、HBs 抗原および HBc 抗体価を測定した。両検査ともに、検査キットはルミパルス®富士レビオ社製、CLEIA 法を使用した。カットオフ値はいずれも 1.0 C.O.I (cut of index) である。測定は、小児生活習慣病予防健診の採血や検査業務を行う茨城県総合健診協会に委託した。

結果の通知：測定結果は、個人情報保護に配慮して、茨城県総合健診協会から保護者に直接封書で通知した。一方、茨城県総合健診協会では、検査結果を匿名化して、市町村名、性別、HBs 抗原測定値および判定（陰性・陽性）、HBc 抗体測定値および判定（陰性・陽性）の項目のみを研究者に通知した。また、市町村毎に、小学校4年生の対象者数、生活習慣病予防健診受診者数、本研究の参加者数の連絡を受けた。個人名とその検査結果、個人の連絡先、学校名などは、研究者、学校、教育委員会のいずれにも知らされないような検査体制とした。

二次健診：HBs 抗原あるいは HBc 抗体いずれか陽性者に対しては、詳細な感染経路を明らかにするために、二次健診を積極的に行う方針とした。すなわち、上記個人情報保護の観点から、結果通知に「検査陽性者は二次健診をお勧めする旨および、希望者は筑波大学専用相談電話あるいはメールアドレスにご連絡ください」と専用連絡先を記載し、保護者の自由意思による二次健診受診を促すこととした。

（倫理面への配慮）

研究の趣旨について、対象となる児童の保護者に説明文書を配布し、書面にて承諾を得られた児についてのみ、検査を行った（図1）。この文書は、各市町村の教育委員会の了解の基に、学校を通じて、配布した。また、本研究の実施について、事前に茨城県教育委員会、対象となる各市町村の教育

委員会、茨城県学校保健医会に説明を行い、その了承を得た。既述のとおり、個人の検査情報は、茨城県総合健診協会と保護者のみが有し、研究者は匿名化された検査結果について解析した。

C. 研究結果

対象となる児童数は3,719人で、そのうち生活習慣病予防健診受診者は3,549人（95.4%）、本研究への同意が得られたのは3,469人（93.3%）であった。年齢は9-10歳で、性別は男児1,791名、女児1,678名である。

HBs抗原陽性者は0人（0%）、HBc抗体陽性者は18人（0.52%、95%CI 0.28-0.76%）であった。HBc抗体陽性者は男児6人、女児12人で、市町村Aで541人中2人、市町村Bで222人中0人、市町村Cで400人中3人、市町村Dで355人中1人、市町村Eで230人中1人、市町村Fで369人中3人、市町村Gで1,200人中7人、市町村Hで152人中1人と、各地域に散在していた。

現在、二次健診実施中である。

D. 考察

今回の検討および従来からの報告から、キャリア率は頻度が低く数千人規模の調査では、信頼性のある結果は得られないと考えられた。今後さらに検査数を増やして、検討を行う方針である。

一方、健常小児のHBV一過性感染率については、従来まとまった報告はないが、本研究からはキャリア率より多いことが判明した。また、本報告書に記載されている清原知子らの国立感染症研究所の成績、田中靖人らの名古屋市立大学附属病院の小児受診者の成績（未発表データ）と比較すると、若年成人の感染率が高いと考えられる都市部や、キャリア率の高い西日本では、小児のHBV感染機会はさらに多い可能性がある。

今後、地域差も考慮した大規模な疫学調査が必要と考えられた。

感染経路については、各市町村に HBc 抗体陽性者が散在しており、大規模な集団感染よりは、家族内水平感染など小規模な集団内での一過性感染の散発が推測される結果であった。現在、二次健診を用いて、詳細な感染経路の検討を行っている。

E. 結論

茨城県の小学校4年生における HBs 抗原陽性率は0% (0/3, 469)、HBc 抗体陽性率は0.52% (18/3, 469 ; 95%CI 0.28-0.76%)であった。キャリア率は頻度が低く数千人規模の調査では、信頼性のある結果は得られないと考え、今後さらに症例数を増やし検討を行う方針である。一過性感染率については、本研究からはキャリア率より多いことが推測され、今後、地域差も考慮した大規模な調査が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児のウイルス性肝炎健診へのご協力について（お願い）

保護者の方へ

① 健診の目的

B型肝炎は、いったん感染すると一生にわたって大きな影響を及ぼすので、世界中の多くの国で全ての子どもにワクチンが接種されています。しかし、日本では定期接種ワクチンにはなっておらず、現在、厚生労働省でこのワクチンの定期接種化を検討中です。その政策を立案するために、日本の小児における肝炎ウイルスの感染率を把握することを、依頼されました。

② 参加するメリット

今回、生活習慣病健診で血液検査をした際に、その血液の残りを使ってB型肝炎に感染しているか否かを調べます。この健診によって、もしお子さんに治療の必要な状態が見つければ、治療法を相談することができます。また、感染率を厚生労働省に報告して、国の対策を立てるのに役立てられます。

③ お子さんと保護者の負担

生活習慣病健診に参加する方であれば、健診の残りの血液を使用するので、新たな採血の負担は生じません。ごく微量の血液で検査を行うので、採血量も全く増えません。

肝炎の検査費用は厚生労働省の予算で行いますので、費用の負担もありません。

④ 個人情報の保護

ウイルス性肝炎健診の結果は、保護者にだけ伝えられます。研究班には、個人の名前を消して陽性者の数のみが通知され、個人情報は保護されます。学校に対しても、結果が通知されることはありません。

⑤ 結果の解釈

検査結果に「結果のみかたの説明書」を記載しております。不明な時は、遠慮なく下記の専用電話におたずねください。

⑥ 精密検査あるいは治療が必要な場合の対応

感染が疑われる場合は筑波大学の専用電話（下記）にご連絡していただき、ご自宅近くの病院で精密検査および治療が受けられるようにご案内します。

⑦ 研究参加に同意する場合

小児生活習慣病予防健診と併せて実施いたしますので、研究参加にご協力いただける場合には、受診希望調査の「両方の健診に同意します」欄にして下さい。肝炎ウイルス健診のみは実施できません。

⑧ 参加する/しないは自由です

研究に参加するかどうかは保護者の自由意志で決定します。参加に同意しない場合にも不利益はありません。一旦参加に同意した後に撤回することも自由です。

厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業研究班事務局

筑波大学附属病院小児科内 福島 敬・田川 学

連絡先 080-3758-5635（専用電話）

小児生活習慣病予防健診調査票

受診番号

学 校 名				学年・組・番号	年	組	番
フリガナ 氏 名	-----			性別	男 ・ 女	生年月日	平成 年 月 日生 (歳)

○受診希望調査(生活習慣病健診及び肝炎ウイルス健診について、該当する口内に✓してください)

両方の健診に
同意します

(以下の1~4の設問にお答えください)

生活習慣病健診のみ
同意します

両方の健診に
同意しません

(これで記入は終わりです。このまま学校に提出してください。)

1 お子様の身長・体重について、最近測定したものをご記入ください(記入は必須です)。

身長		cm	体重		Kg
----	--	----	----	--	----

2 お子様のご家族の中で、医師から次のような病気と診断された方はいますか。
該当する欄に○印をつけてください(記入は任意です)。

*発症年齢が65歳以下の場合についてご記入ください。

	狭心症	心筋梗塞	脳卒中	高脂血症	糖尿病	高血圧
父 親						
母 親						
祖 父 母						
兄 弟 姉 妹						

3 お子様は、糖尿病と診断されていますか(記入は任意です)。

いいえ ・ はい [1型・2型・不明]

4 お子様の出生時の体重は何グラムでしたか。(記入は任意です)。

グラム

◎必ず裏面もご覧ください。

健診機関使用欄(学校・保護者の方は記入しないでください。)

血 圧	/	/	/
-----	---	---	---

確 認

岩手県小学生における B 型肝炎感染状況の研究

研究分担者 佐々木 美香 岩手医科大学 小児科 講師

研究要旨

思春期前小児の B 型肝炎感染率を調べるために、岩手県小学校で行われる生活習慣病採血の機会を利用して、HBs 抗原と HBc 抗体を測定する。

A. 研究目的

思春期前の正常な小児の B 型肝炎のキャリア率と既感染率を明らかにする。

B. 研究方法

正常な小児での医療機関に限定しない大規模調査の機会として、小学校で行われる生活習慣病採血がある。都市部と地方で差がないという報告から、岩手県小学生の生活習慣病検査血液の一部を用いて、HBs 抗原、HBc 抗体を凝集法を用いて測定する。また測定前に保護者に説明書と同意書を配布し、書面で同意の得られた小児のみを対象とする。

施行にあたっては、岩手県医師会、岩手県教育委員会、各市町村教育委員会に対して文書を用いて直接担当者が説明し、承認を得る。

C. 研究結果

岩手県医師会、岩手県教育委員会、および各市町村教育委員会の承認が得られた。本年度は採血は実施されなかったが、来年度は 5 月から順次各市町村で検査が実施される予定である。

また、岩手県内全基幹病院に対する聞き

取り調査では、小学生の B 型肝炎キャリアは 2 名のみであり、2 例とも垂直感染で、1 例が母子感染予防措置不成功例、1 例は家族が受診をしなかったドロップアウト例でヘルニア手術の術前検査で偶然見つかった症例であった。

D. 考察

岩手県小学生を対象にした同様の方法による調査では、2005 年キャリア率は 0.017% であった。したがって来年度からの検査結果から同じ岩手県内での比較が可能である。また HBc 抗体による既感染率は今回初めてのデータとなり興味深い。岩手県は主要な基幹都市に県立病院が存在するため、基礎疾患のある小児はほとんど県立病院でフォローされる。したがってこれらの病院への聞き取りで、フォローされている小学生のキャリアが把握でき 2 人だけであったが、このうち 1 人は母子感染防止予防対策のドロップアウト症例であり、他にも医療機関を受診しない症例が存在すると考えられる。またこれらの症例の地区で既感染の児童が存在する可能性も考えられ、来年度の採血結果が待たれるところである。

E. 結論

現時点で実際の採血検査は行われていないが、手術の術前検査などで偶然にキャリアと判明する場合もあり、医療機関で把握されている数より多いと推察される。既感染率は今後明らかになるとと思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握と
ワクチン戦略の再構築に関する研究

分担研究報告書

小児 HBV 感染の調査に関する研究

研究分担者 清原知子 国立感染症研究所ウイルス第二部第五室 主任研究官
研究協力者 石井孝司 国立感染症研究所ウイルス第二部第五室 室長
研究協力者 杉山真也 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 上級研究員
研究協力者 溝上雅史 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター センター長
研究協力者 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：日本では血液製剤のスクリーニングと母子感染防止を軸としたB型肝炎対策を講じてきたが、近年、諸外国同様にB型肝炎ワクチンを定期接種に組み入れることを検討する声が挙がっている。この背景には、母子感染防止対策を行っても約10%の児で感染が成立すること、ハイリスク群のみへのワクチン接種では、患者は減少しても人口の大部分は抗体を得ることはなく水平感染のリスクが無くならないこと、などが挙げられる。

ワクチン政策を検討する上で、流行状況の把握は必須である。我々は国立感染症研究所国内血清銀行に保管されている検体を用いて全国規模の血清疫学調査を行った。その結果、小児期に於いて従来より水平感染リスクが高い可能性が示唆された。

A. 研究目的

B型肝炎ワクチンの定期接種化を検討する上で、バックグラウンドデータは不可欠である。近年の小児におけるB型肝炎キャリア率と、10-30代における既往歴を調べて、流行状況を把握することが本研究の目的である。

B. 研究方法

材料

国立感染症研究所国内血清銀行保管検体を用いた。倫理面を配慮し、各検体には、年齢、性別、採血地域、採血年情報のみを付与し、個人を特定することはできない。

小児におけるキャリア率調査

2005-2011年に収集した小児（4-9歳）血清2000検体（男児1085検体、女児914検体、不明1検体）を対象とした。検体収集地域は15府県であった（表1）。キャリアマーカーはHBs抗原およびHBV-DNAとした。全検体についてHBs抗原検査を行い、陽性検体はHBV-PCRも実施した。PCR陽性検体については遺伝子型別を行った。

HBs抗原検査：Enzygnost HBsAg（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）の変法（バリデーション済）を用いてHBs抗原の測定を行った。疑陽性を避けるためカットオフは $[50\text{mIU/mlのOD値} \times 2]$ に設定した。

HBV-PCR は定法に従った。遺伝子型別は Easy-to-use phylogenetic analysis system (E-PAS) で行った。

10-30 代の既往歴調査

2010 年と 2011 年に採血した、10 代、20 代、30 代の血清 600 検体(各年代 200 検体) について HBc 抗体検査を行った。収集地域は 12 県であった(表 3)。

Enzygnost HBcAb monoclonal (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社) を用いた。

倫理面への配慮：本研究には個人を特定できるデータは含まれていない。

C. 研究結果

小児におけるキャリア率調査

2000 検体中、3 検体(0.15%、95%信頼区間 0-0.39%)が HBs 抗原陽性且つ HBV-DNA 陽性で、キャリアと判定された(表 2)。遺伝子型 B が 2 検体(いずれも佐賀)、C が 1 検体(宮城)であった。遺伝子型 B の 2 検体は同年に採血されており、遺伝子配列から共通の感染源が疑われた。

10-30 代の既往歴調査

600 検体中、15 検体(2.5%、95%信頼区間 1.25-3.75%)が HBc 抗体陽性であった(表 4)。性別による有意差は認められなかった。10 代 4 名、20 代 1 名、30 代 10 名で、九州地方で多い傾向が見られた。

D. 考察

B 型肝炎はキャリア化、急性肝炎、慢性肝炎、肝がん等の複雑な病態をとるため実態把握が難しい疾病である。また、患者届出制度の不徹底、大規模疫学調査が少ない等の理由により、バックグラウンドデータに乏しい。

本調査は国内血清銀行保存検体を用いた

全国規模の B 型肝炎の血清疫学調査である。B 型肝炎流行状況の地域差の検討が可能な点は本調査の利点である。一方で、検体数や遡及調査に関する制限があるため、疫学データ(母子感染によるキャリア化リスク、他の血清疫学調査、肝炎・肝がん発生率等)との連携が不可欠である。過去に行われた調査結果から、小児のキャリア率は低いと考えられていたが、我々の調査ではキャリア率 0.15%と従来の予測より高い結果になった(表 5)。本調査は母数が少ないため、たまたま紛れ込んだ陽性例によって過大評価をしている可能性がある。一方で、過去の調査は地域単位(静岡、岩手)や 16 歳初回献血者で実施されており、キャリア率を過小評価しているとも考えられる。10-30 代の既往歴は 2.5%で全献血者の HBc 抗体陽性率 0.5%より高かった。献血者のデータは問診等のスクリーニングで B 型肝炎感染者、既往者は除外されるため、実態把握のデータとして取り扱う場合は注意が必要である。また、本調査に於いて HBc 抗体陽性者が九州に偏っていたこと、昔から B 型肝炎の流行は西高東低と言われていることを踏まえ、実態把握には地域差を勘案する必要がある。

妊婦の HBs 抗原陽性者は約 0.3%であり、そのうち 10%で母子感染が成立すると推測されている。つまり、出生児の 0.03%がキャリアになると考えられる。今回の調査では 4-9 歳のキャリア率は 0.15%であり、出生時の推定キャリア率 0.03%から増加していた。また、HBc 抗体陽性者の中には 10 代が 4 名含まれていたことから小児期の HBV 水平感染が推定より多いことが懸念される。

E. 結論

現行の母子感染防止処置は感染者対策として有効な手段であり今後とも必要である。一方で、感染者対策だけでは感受性者の水平感染リスクを減らすことはできない。本研究で、小児の水平感染がこれまで推定されていたよりも多い可能性が示唆された。流行には地域差があるため、更に広い範囲で調査を行うことが望ましい。

国際交流の多元化、国内には少なかった遺伝子型ウイルスの増加、患者の若年化等の状況変化を考慮し、従来の母子感染防止対策に加えて、B型肝炎ワクチンの定期接種化やハイリスク群のワクチン接種補助等の感受性者対策を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

「小児におけるHBs抗原保有率調査」清原知子，石井孝司，杉山真也，溝上雅史，脇田隆宇。

第61回日本ウイルス学会，神戸，2013.11

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当しない。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

表1. 小児のHBVキャリア率調査検体

収集期間	2005-2011年
検体数	2000検体
年齢	4-9歳
性別	男児1085検体、女児914検体、 不明1検体
地域	15府県
由来	血清銀行
マーカー	HBs抗原
測定方法	エンザイグノストHBsAg 5.0(変法)

表2-1. 小児のHBVキャリア率調査結果

地域	検体数	陽性数
宮城	125	1
山形	219	0
福島	194	0
茨城	168	0
新潟	220	0
福井	77	0
山梨	117	0
長野	191	0
愛知	11	0
京都	92	0
山口	170	0
福岡	303	0
佐賀	95	2
宮崎	17	0
鹿児島	1	0
合計	2,000	3

表2-2. 小児のHBVキャリア率調査
陽性検体内訳

地域	年齢	性別	採血年	遺伝子型
宮城	6	女	2008	C
佐賀	6	男	2010	B*
佐賀	5	女	2010	B*

*シーケンスから同一感染源が疑われた。