

表3. 10-30代のB型肝炎既往歴調査

収集期間	2010、2011年
検体数	600検体
年齢	10代、20代、30代、各200検体
性別	男性:260検体、女性:340検体
地域	12県
由来	国立感染症研究所国内血清銀行
マーカー	HBc抗体
測定方法	エンザイグノストHBcAb monoclonal

表4. HBc抗体陽性率

地域	検体数	陽性数	陽性検体	
			年齢	性別
宮城	53	1	33	男
山形	57	0	-	-
福島	35	0	-	-
茨城	52	1	38	女
栃木	40	0	-	-
新潟	58	1	10	男
福井	39	1	38	男
長野	46	1	32	女
山口	86	1	31	女
福岡	56	4	11	男
			30	女
			31	女
			32	男
			37	男
佐賀	52	4	16	女
			23	女
			35	男
			37	男
宮崎	26	1	16	男
合計	600	15		

表5. 血清疫学調査の比較

調査年	HBs抗原陽性率(%)					
	1978	1986*	1990	1997	2005	2007
岩手県(6歳)	0.94	0.04	0.00			
静岡県(小学生)		0.2		0.05		
岩手県(5-9歳)					0.017	
全国(16歳初回献血者)						0.01
<本調査> 15府県(4-9歳)					0.15 (2005-2011)	

*1986年から母子感染防止事業開始(1995年から母子感染防止対策に変更)。
岩手県は1981年から先行して治験実施。

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

日本小児感染症学会（TORCH委員会）アンケート調査及び大阪小児科医会
小児期ウイルス肝炎アンケート調査からの小児B型肝炎キャリア率の推測

研究分担者 高野 智子 大阪府立急性期・総合医療センター小児科
研究協力者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科

研究要旨

小児B型肝炎のキャリア率を明らかにするために、2つのアンケート調査から推測を行った。日本小児感染症学会の先天性・周産期感染症の実態調査（TORCH）委員会では2006-2008年の3年間に診断されたB型肝炎母子感染の調査を行い、78例/3年が報告された。アンケート回収率、調査対象が病院出生例であることを加味すると、年間のB型肝炎母子感染発生数は107例/年となり、田尻班の研究結果より母子感染が小児B型肝炎の71%をしめることと年間出生数から算出すると、小児B型肝炎キャリア率は13.7例/10万/年（0.014%）となった。もう一つ、大阪小児科医会における小児期ウイルス肝炎アンケート調査によると、大阪小児科医会で2010-2012年の3年間に診察された小児B型肝炎は105例であることから、アンケート回収率、小児科医会への加盟率（推測）、大阪府の15歳未満小児人口を加味すると、7.8例/10万/年（0.008%）となった。感染経路は69%が母子感染であった。2つの調査を平均して小児B型肝炎キャリア率は0.011%と推算され、小児B型肝炎の発生を年間120人と考えた。

A. 研究目的

本研究の研究課題の一つである「新規感染者数も含めた小児のB型肝炎キャリア率」を明らかにするために、2つのアンケート調査から推測を行った。

B. 研究方法

（1）日本小児感染症学会の先天性・周産期感染症の実態調査（TORCH）委員会が、2006年1月から2008年12月の3年間に診断されたB型肝炎母子感染を含む10種類の母子感染について、2009年12月に横断的に1次調査を行った。調査対象は小児科を開設している病院2598施設と新生児

集中治療施設105施設とし、郵送によるアンケート調査を行った。小児科閉鎖・重複を除いた2624施設中1183施設から回答があった（回収率45.1%）。この調査によるB型肝炎母子感染の実数から推測を行った。

（2）大阪小児科医会において小児期ウイルス肝炎のアンケート調査を行った。2010年1月から2012年12月の3年間に診療した小児B型肝炎数及び感染経路を郵送によるアンケート調査で質問した。対象は大阪小児科医会加盟医療機関550施設で、263施設（病院54施設、診療所209施設）より回答を得た（回答率47.8%）。

C. 研究結果

(1) TORCH 委員会アンケート調査からの推測

① アンケート調査の結果

B型肝炎母子感染例は3年間で78例報告され、1年あたり平均26例となった。

② TORCH 委員会アンケート調査の結果からの推測

アンケートの回答率45.1%であることを考慮するとB型肝炎母子感染数は57例/年となった。また、厚生労働省の保健統計による医療機関における分娩数において、今回アンケートの対象となった一般病院とアンケート対象にならなかった一般診療所での分娩の比率は0.53対0.47(2008年)

(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/hoken/national/dl/22-03.pdf>)であったことから、B型肝炎母子感染全体数は107例/年と推測された。これは母子感染のみであることから、感染経路に関して考慮すると、「小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究」(田尻班)において、母子感染防止事業が始まった1986年以降出生331例での感染経路のうち母子感染は71%であることを加味すると、水平感染も含めたB型肝炎発生数は150例/年となった。2008年出生数が109万人であることから、小児B型肝炎キャリア率は13.7例/10万/年(0.014%)と推測された。

(2) 大阪小児科医会の小児期ウイルス肝炎のアンケート調査からの推測

① アンケート調査の結果

2010-2012年3年間の小児B型肝炎診療数は105例で、年平均35例/年であった。

② 大阪小児科医会アンケート調査からの推測

回答率47.8%、および大阪小児科医会への加盟率を仮に80%(これに関しては正確

なデータがない)とすると、91.5例/年となり、2012年の大阪府の15歳未満小児人口は117万人であることから、7.8例/10万/年(0.008%)と推測される。また、このアンケート調査での感染経路は母子感染が69%で、水平感染は31%であった。

D. 考察

小児B型肝炎キャリア率はTORCH委員会アンケート調査の結果からは0.014%、大阪小児科医会アンケート調査からは0.008%となり、平均すると0.011%となった。日本の出生数から考えると、年間のB型肝炎発生率は約120人と推算された。

以前、Koyamaらは母子感染防止事業開始5年後(1990年)に岩手のB型肝炎母子感染の発生率が予防前の0.23%から0.04%に減少したと報告した(Hepatology research. 26:287-292,2003)。また、白木らは母子感染防止事業開始9年後(1995年)に母子感染による乳児B型肝炎キャリア率は0.024%と1/10に低下したと報告した(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. 1997)。しかし、今回のTORCH委員会アンケート調査では、B型肝炎母子感染の発生率は0.01%となり、以前の推算数より少ない。この差は母体のB型肝炎キャリア率の減少によると考えた。母体のB型肝炎キャリア率は、田中らが報告している2005年の献血初回供血者のB型肝炎キャリア率(日本臨床69:327-334,2011)は50歳から20歳で約0.7%から0.1%と減少し、妊娠可能年齢のHBVキャリア率が1990年や1995年当時より今回の調査時(2006-2008年)の方が低下していることが理由と考えられた。

大阪小児科医会アンケート調査と「小児期のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究」(田尻班)の結果から、B

型肝炎母子感染の比率は各 69%、71%であり、小児 B 型肝炎の約 70%が母子感染と考えられた。母子感染発生数をより正確に算出することにより、小児期 B 型肝炎のキャリア率を推測するのが一番近道と考える。

E. 結論

2つのアンケート結果から、小児期 B 型肝炎キャリア率は約 0.011%と推測された。小児人口を考えると、年間約 120 人の小児 B 型肝炎の発生があると考えた。また、感染経路の比率に関しては母子感染が約 70%を占めていた。

F. 予防健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2013 Jul 11.
- 2) 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.* 2013 May 22;13:83.

2. 学会発表

- 1) 田尻 仁, 高野 智子, 鈴木 光幸, 三善陽子, 虻川 大樹 小児・青年期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法 治療効果と IL28B 遺伝子多型の検討: 肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA625(2013.09)
- 2) 高野 智子, 田尻 仁, 恵谷 ゆり, 三善陽子 小児期 B 型肝炎ウイルス感染症の自然経過とインターフェロンの治療効果の検討: 肝臓 54 巻 Suppl.2 PageA548(2013.09)
- 3) 杉浦 時雄, 遠藤 剛, 伊藤 孝一, 齋藤 伸治, 田中 靖人, 鈴木 伸宏, 高野 智子, 田尻 仁 高ウイルス量妊婦へのラミブジン投与による B 型肝炎ウイルス母子感染予防: 日本小児科学会雑誌 117 巻 8 号 Page1357(2013.08)
- 4) 高野 智子, 田尻 仁, 田中 靖人, 三善陽子, 牛島 高介, 鈴木 光幸, 虻川 大樹, 村上 潤, 要藤 裕孝 小児 B 型慢性肝炎の自然経過およびインターフェロン治療効果における IL28B 遺伝子多型の検討: 肝臓 54 巻 Suppl.1 PageA384(2013.04)
- 5) 田尻 仁, 高野 智子 小児・青年期の C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン療法 治療効果と IL28B 遺伝子多型の検討: 肝臓 54 巻 Suppl.1 PageA209(2013.04)
- 6) 田尻 仁, 高野 智子, 鈴木 光幸, 三善陽子, 虻川 大樹 C 型慢性肝炎のペグインターフェロン・リバビリン療法 治療効果と IL28B 遺伝子多型: 日本小児科学会雑誌 117 巻 2 号 Page325(2013.02)
- 7) 田尻 仁, 高野 智子, 村上 潤, 三善陽子, 虻川 大樹 小児 B 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療効

果に関する検討：日本小児科学会雑誌
117 巻 2 号 Page325(2013.02)

- 8) 高野 智子, 田尻 仁, 三善 陽子, 恵谷
ゆり 小児期発症 B 型慢性肝炎に対す
るインターフェロン治療の長期的効果
についての検討：日本小児科学会雑誌
117 巻 2 号 Page324(2013.02)
- 9) 倉橋 幸也, 岡山 智亮, 澤野 英樹, 村
井 竜太郎, 小泉 眞琴, 田中 真也, 安
部 治郎, 高野 智子, 田尻 仁, 恵谷
ゆり, 位田 忍 インターフェロンで寛
解した母子感染による小児慢性 C 型肝
炎の 2 例：日本小児科学会雑誌 117
巻 1 号 Page139(2013.01)

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

アンケート調査にご協力いただいた大阪
小児科医会（会長 武知哲久先生）の皆様
に深謝いたします。

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）

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

垂直感染・水平感染別にみたB型肝炎ウイルス持続感染者の推計

研究分担者 田中純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

A. 研究目的

1950-85年に出生した垂直感染または水平感染によるB型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者（キャリア）数を推計する。

B. 研究方法

数理モデルを用いて、性・年齢階級別のHBs抗原陽性率およびHBe抗原陽性率から垂直感染または水平感染によるHBVキャリア率を計算した。HBVキャリア妊婦からの出生児への垂直感染率は、妊婦のHBe抗原の有無により、それぞれ90%、10%と仮定した。

C. 研究結果

垂直感染によるHBVキャリア率は、男女とも36年間（1950-85年）のいずれの出生児でも、ほぼ0.3%のまま一定であった。対照的に垂直感染によるHBVキャリア率は、男性で1.43%から0.10%に、女性で0.95%から0.03%にそれぞれ減少していた。1950年から1985年に出生した推定HBVキャリアの総数は522,500（355,488 - 693,606）人であった。その中で、垂直感染および水平感染による推定HBVキャリア数はそれぞれ197,574（149,505 - 288,709）人、324,926（205,983 - 404,896）人であり、割合はそれぞれ37.81%、62.19%（1 : 1.64）であった。垂直感染および水平感染によるキャリア数の割合は、男性では1 : 2.20、女性では1 : 1.06であった。

E. 結論

垂直感染による感染率は1986年にB型肝炎母子感染防止事業が開始されるまで一定であった。対照的に水平感染による感染は毎年減少していた。これは社会経済、環境、医療技術の進歩、ワクチン投与等によるものと考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

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

**筑波大学医学生におけるB型肝炎ワクチン初回接種後の効果および
効果に寄与する遺伝学的背景の検討**

研究分担者	須磨崎 亮	筑波大学医学医療系小児科 教授
研究分担者	福島 敬	筑波大学医学医療系小児科 准教授
研究協力者	野口 恵美子	筑波大学基礎医学系遺伝医学分野 教授
研究協力者	岩淵 敦	筑波大学医学医療系小児科 診療講師
研究協力者	田川 学	筑波大学附属病院小児科 病院講師
研究協力者	福島 紘子	筑波大学医学医療系小児科 助教
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

B型肝炎(HB)ワクチンの定期接種化を検討する上で、健常人のHBワクチンの接種効果(HBs抗体陽転率、HBs抗体持続期間)を確認する事は重要である。しかし、現在の日本では、健常人でHBワクチンの集団接種が行われており、その接種効果を系統的に解析できる集団は、HBウイルス母子感染予防対象となる乳児と医療従事者に限られる。このような問題意識から、本研究では医療系学生(若年成人)におけるHBワクチン接種後のHBs抗体価とその陽転率および、ワクチン接種効果を規定する遺伝学的背景について検討する。

初めてHBワクチン(ビームゲン®)を3回接種した筑波大学学生186人から、接種後1~2か月に採血し、Architect®を用いてHBs抗体価を測定すると、10 IU/ml未満(Non responder)が3人(1.6%)、10~100 IU/ml未満(low responder)が31人(16.7%)、100 IU/ml以上(good responder)が162人(81.7%)であった。

医学生(若年成人)におけるgood responderの比率は、既報の乳児での成績と比較すると明らかに低く、Non responderが一定の割合で存在することが判明した。

A. 研究目的

B型肝炎(HB)ワクチンの定期接種化を検討する上で、健常人のHBワクチンの接種効果(HBs抗体陽転率、HBs抗体持続期間)を確認する事は重要である。従来の報告から、健常人でHBワクチン3回接種にもかかわらず、十分なHBs抗体が得られない人は、接種年齢にもよるが、数~10%である事が知られている。しかし、これらの人に対する対策や接種効果の個体差を生じる遺伝学的背景の検討は、十分にはなされていない。現在の日本では健常人で、HBワクチン集

団接種の対象となっており、接種効果を検討できる集団は、HB ウイルス母子感染予防の乳児あるいは医療従事者に限られる。

本年度はまず、筑波大学医療系学生(若年成人)における HB ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価の測定を行った。

B. 研究方法

対象：筑波大学の医療系学生(医学類、看護学療、医療学類)の2年生で、3回目のHB ワクチン接種を終了した240人に研究参加の同意説明書を配布した。遺伝学的背景の検討を含めて同意が得られた186名を対象にした。

方法：HBs 抗原、HBs 抗体共に陰性が確認された対象者に、ビームゲン®を1回0.5ml、0、1、12か月時に3回皮下接種し、3回目の接種の1か月後に採血をした。測定方法はCLIA法(Architect®, Abbott)で、カットオフ値は、HBs 抗体<10 mIU/mlを陰性、HBc 抗体 <1.0 S/COを陰性とした。

なお、今後行う予定の遺伝学的検討のために、同時にDNA抽出用の採血を行い、Quick Gene610Lを用いて全血2mlからDNAを抽出した。HBs 抗体価により、10 mIU/ml未満のNon responder、10以上100 mIU/ml未満のLow responder、100 mIU/ml以上のResponderの3群に分け、連結可能匿名化してDNAを保存した。

結果の通知：結果は封書にて個人宛てに通知し、HBs 抗体価が低い学生には、HB ワクチンの追加接種を案内した。

(倫理面への配慮)

対象となる学生は19~22歳で、未成年も含まれたが、小児科学会の見解に基づき、本人の意思により、書面によって研究参加の同意を確認した。ただし、希望者は保護者に相談できるよう、説明から同意書提出までに1週間以上の期間を空けた。

C. 研究結果

研究参加の同意が得られた186人は、平均年齢19.6歳(Range19-28歳)で、男女比は、78:108であった。全員HBc抗体価陰性であった。ワクチン3回目接種後1か月時のHBs抗体価は、Non responder 3人(1.6%)、Low responder 31人(16.7%)、Responder152人(81.7%)であった。全例DNA抽出を終了した。

D. 考察

医学生における、抗体陽転率は、Responder 81.7%で、母児感染予防乳児における既報(Responder 98.1%、小松ら、肝臓2010)と比較すると劣っており、一定数のNon responderが存在することが示された。

HB ワクチンの定期接種を行う場合、標準的な接種時期の設定が必要である。スイスなど一部の国では、全国民に対するHB ワクチンの定期接種を11~15歳時に行っている。最も感染頻度の高い思春期以降に備える意味である。しかし、それを日本で導入する場合には、HB ワクチン接種の効果が乳児期よりも低い可能性を検討する必要がある。

E. 結論

健常な若年成人におけるワクチン後の抗体獲得率は、Non responder 1.6%、Low responder 16.7%、Responder 81.7%であった。乳児期の接種効果より低い可能性がある。

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

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）

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

若年成人におけるB型肝炎ウイルス（HBV）およびHBVワクチンの抗体価持続期間と 初期低反応に寄与する遺伝的要因に関する研究

研究分担者 滝川康裕 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野 教授
共同研究者 宮坂昭生 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野 講師
共同研究者 柿坂啓介 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野 助教

研究要旨

B型肝炎ワクチン接種を受ける岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の4年生336名のうち、研究への同意が得られた206名を対象とした。B型肝炎ウイルスワクチン（ビームゲン®）を0、1、6か月の合計3回接種し、3回目のワクチン接種1か月後の効果判定の採血でHBs抗体、HBc抗体を測定した。HBs抗体価（CLIA法）の反応性は、non responder（10mIU/ml未満）10%、low responder（10mIU/ml-100 mIU/ml未満）40%、responder（100 mIU/ml以上）50%であった。HBc抗体陽性者はいなかった。

A. 研究目的

若年成人のHBVマーカーを測定し、若年成人におけるHBVキャリアの割合と既感染者割合を明らかにする。また、HBVワクチンへの初期低反応の遺伝的要因やワクチンの抗体価持続期間を調査し、HBVワクチンの反応性への遺伝的要因の関与の有無やワクチン接種後の獲得された抗体価の自然経過を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B型肝炎ワクチン接種を受ける岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の4年生のうち研究への同意が得られたものを対象とした。B型肝炎ウイルスワクチン（ビームゲン®）を0、1、6か月の合計3回接種し、3回目のワクチン接種1か月後の効果判定の採血でHBs抗体、HBc抗体を測定した。

被験者血清中のHBs抗体価をCLIA法で測定し、10mIU/ml未満をnon responder、10mIU/ml-100 mIU/ml未満をlow responder、100 mIU/ml以上をresponder

の3群に層別化した。

遺伝的要因については以下に示す通りの方法を予定しているが、本年はDNA抽出のみで次年度以降ワクチン反応性により層別化し、解析・研究を行う。

全ゲノム関連解析：本学でEDTA-Na添加スピッツで採血した全血検体を筑波大学へ送付しDNAの抽出し、検体を保管した。B型肝炎ウイルスワクチンへの反応性に影響する既報のHLA領域SNPの解析を行い、non responder, low responder, responderの3群間におけるアレル頻度を比較し、保護的またはリスク的に作用するアレルを決定する。既報のB型肝炎ワクチンnon responderに多いHLA alleleの保有率を評価するため、DNAの一部を公益財団法人HLA研究所に委託しHLA遺伝子型タイピングを行う。また、HLA領域以外にワクチン反応性を規定する遺伝子座を同定するために、国立国際医療センター肝炎情報センターにDNAを送付し、genome-wide association study

(GWAS)を行い、non responder、low responder と responder を規定する SNP を同定する。さらにその遺伝子の機能解析を行って B 型ワクチンに対する宿主の免疫応答を規定する要因を明らかにする。

C. 研究結果

岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の 4 年生 336 名のうち、平成 25 年度は 206 名、61%が研究参加に同意した。206 名の研究参加対象者の平均年齢は 23.6 歳、男女比は男:女で 136:76 であった(表 1、表 2)。

HBc 抗体陽性を 1.0 s/co と定義した場合、HBc 抗体陽性者はなかった。

ワクチンにより獲得した HBs 抗体の反応性は、21 名(10%)が non responder、103 名(50%)が responder であった(図 1)。

D. 考察

我が国では B 型肝炎の母子感染予防対策が効果をあげ、垂直感染は減少していると考えられる。しかし、性交渉などによる水平感染は依然一定数存在していると予想される。さらに、近年日本で増加傾向にあるジェノタイプ A ウイルスに感染した場合、その 10%前後が持続感染状態(キャリア化)になると推定されており、成人での HBV キャリアが増加する要因と考えられている。

感染予防には B 型肝炎ウイルスワクチンが有用と考えられるが、その有効性に関する研究はまだ行われていない。成人ではワクチン初回接種者の約 10%は、獲得抗体価が低い low responder あるいは non responder になると言われており、ワクチン普及に向けて、低反応の機序の解明が重要である。

本研究の本年度の結果では、対象の 10%が non responder であり、既報に合致するものであった。non responder は他群と比較して平均年齢が高く、また男性に多い傾

向であった(図 1、図 2)。これらの結果については更に症例を追加して今後検討していく必要があると考えられる。

B 型肝炎ワクチンに対する反応性の個人差は遺伝的要因にあると言われるが、これに関する本邦での報告はない。来年度以降予定している、本研究班の成果により、遺伝的要因が明らかになることが期待される。

一方、HBc 抗体陽性率からみた若年成人の HBV 感染割合は 0%であった。母子感染予防によりキャリア割合が著しく減少で来ているため、今回のように少ない対象例では評価が困難である。今後も毎年対象を増員していく予定である。

また、来年度以降、responder の抗体価の推移を観察し、抗体価が維持される期間や追加摂取の必要性など、今後の検討資料としていく予定である。

E. 結論

医学部、歯学部、薬学部に所属する若年成人 206 人で、HBV 感染者はなかった。この対象者の HBV ワクチンに対する反応性をみると 10%が non responder であった。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

- | | |
|---------|------|
| 1. 論文発表 | 該当なし |
| 2. 学会発表 | 該当なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 該当なし |
| 2. 実用新案登録 | 該当なし |
| 3. その他 | 該当なし |

表 1 HBs 抗体価と男女比

	合計	Non-responder	Responder	Low responder
男	130	15	54	61
女	76	6	49	21
合計	206	21(10%)	103(50%)	82(40%)

表 2 抗体価層別後の各群の年齢（歳）

合計	Non-responder	Responder	Low responder
23.6 ± 0.19	24.5 ± 0.72	23.2 ± 0.18	23.8 ± 0.36

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）

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

大阪府立母子保健総合医療センターにおける HB ワクチン早期接種について

研究分担者 恵谷 ゆり 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科部長

研究要旨

大阪府立母子保健総合医療センターでHBV母児感染予防処置としてHBワクチンの早期接種を施行され、1年以上経過観察を行った121例における生後4ヶ月時での予防効果とHBs抗体価について検討した。生後4ヶ月時のHBs抗原は全例陰性であり、HBV母児感染予防の失敗例はなかった。121人中91人(75%)は生後4ヶ月の段階でHBs抗体価200以上を獲得できており、良好な免疫反応を示した。

A. 研究目的

大阪府立母子保健総合医療センターではHBV母児感染予防処置として1995年からHBワクチンの早期接種を行っており、予防処置終了後のHBs抗体価を長期間フォローしている。これらの症例の予防成績と抗体価の推移を明らかにする。

B. 研究方法

1995年～2012年に当院でHBキャリア母体から出生し、早期接種プロトコルで母児感染予防処置を施行され、1年以上経過観察を行った121名について、後方視的に診療録を調べ、母体のHBe抗原およびHBe抗体の状態、3回目のワクチン接種終了後1ヶ月時のHBV感染の有無とHBs抗体価を検討した。

C. 研究結果

当センターで行った早期接種によるHBV母子感染予防処置プロトコルを図に示す。生後2ヶ月時の採血は母のHBe

抗原陰性の場合は省略可とした。また、HBe抗原陽性母体から出生した児で、生後2ヶ月時のHBs抗体低値（およそ100mIU/ml未満）の場合は抗HBグロブリンを追加した。対象となった121名の母親についてはHBe抗原陽性が28例、HBe抗体陽性が85例、不明8例であった。生後4ヶ月時のHBs抗原は全例陰性であり、HBV母児感染予防の失敗例はなかった。生後4ヶ月時のHBs抗体価を表に示す。121人中91人(75%)は生後4ヶ月の段階でHBs抗体価200以上を獲得できていた。

D. 考察

我が国では1986年からHBVの母子感染予防処置が導入されたが、そのプロトコルは早期接種による国際方式ではなく、出生時と生後2ヶ月時にHBグロブリンを、生後2、3、5ヶ月時にHBワクチンを接種する、いわゆる旧厚生省方式で行われてきた。この方法での予防効果は非常に高かったが、その一方でプロトコルが煩雑であ

るため、処置が漏れる例や中断してしまう例が少なからず存在することが問題であった。今回検討した早期接種法でも HBV の母子感染予防効果は十分であり、抗体獲得も良好であることが明らかとなった。

E. 結論

早期接種法による HBV の母子感染予防法は我が国でも有効であり、生後 4 ヶ月時の抗体獲得も良好であった。

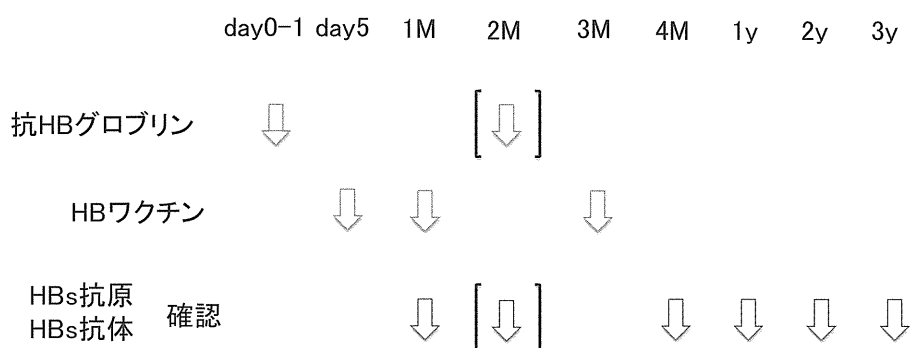
F. 健康危険情報

特記事項なし。

表 生後 4 ヶ月時の HBs 抗体価

1000 mIU/ml 以上	25 名
500～1000 mIU/ml	32 名
200～500 mIU/ml	34 名
100～200 mIU/ml	18 名
20～100 mIU/ml	12 名

母子センターHBV母児感染予防プロトコール



- 生後2ヶ月時の採血は母のHBe抗原陰性の場合は省略可
- 生後2ヶ月時のHBs抗体低値の場合は抗HBグロブリン追加

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）

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

筑波大学附属病院職員におけるB型肝炎ワクチン接種後の抗体持続に関する研究

研究協力者 田川 学 筑波大学附属病院 小児科 病院講師
研究分担者 須磨崎 亮 筑波大学医学医療系小児科 教授
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

B型肝炎(HB)ワクチンの定期接種化を検討する上で、健常人のHBワクチンのHBs抗体持続期間や追加接種によるブースター効果を検討する事は重要である。

本研究では、筑波大学附属病院職員を対象として、HBs抗体持続の有無および感染防御効果について検討した。患者の体液に接触する可能性のある病院職員(医師、看護師、検査技師)676名から研究参加の同意を得て採血を行い、HBマーカーの検査を行った。なお、上記の職員は全て、入職時にHBワクチンの3回接種を強く勧奨され、未接種者には毎年HBワクチンの接種確認の書類が送られている。10名でHBs抗原あるいはHBc抗体が陽性であった。詳細な感染歴聴取の結果、4名で職業感染によるHBウイルスの一過性感染が推測された。この10名を除外した666名中、HBs抗体価10 mIU/ml未満の陰性者150名、10～100 mIU/ml 307名、100 mIU/ml以上209名であった。当院では日本環境感染学会のガイドラインに従って、大部分の病院職員がHBワクチンの3回接種を受けている。しかし、職員の2割以上の方がHBs抗体陰性であった。今後HBワクチンの追加接種に対する反応性を確認し、免疫記憶の有無を検討する必要がある。また、医療従事者においては、ワクチン接種後抗体価陽転を確認しないまま働いており、職業感染してしまう人が存在する可能性が示された。

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、HBワクチン接種効果の持続期間を調べることは重要である。

現在の日本では、健常成人でHBワクチンの接種効果を検討できる集団は、医療従事者のみである。本研究では、筑波大学附属病院職員を対象としてHBs抗体の持続

期間および感染防御効果について検討した。

B. 研究方法

対象者：筑波大学附属病院職員（医師、看護師、その他患者と接触のある職員、事務系職員は除く）に文書で説明を行い、採血検査、及び当院に保存されている、ワクチン接種歴および過去に測定されたHBs抗体価を参照することを含めて同意を得た。

方法：同意が得られた被験者から採血を施行した。HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体価を測定し（CLIA 法、アーキテクト®, アボット社製）、カットオフ値は、それぞれ 1.0 C.O.I 未満、10 mIU/ml 未満、1.0 C.O.I 未満とした。また、質問紙により、年齢、性別、職種、HB ワクチン接種歴、針刺し事故や血液・体液暴露の既往、病院外でのリスク因子（家族内感染者の有無、輸血歴など）につき調査した。これらの結果から、HB ウイルス職業感染の可能性や感染防御効果および HBs 抗体価の自然経過による減衰などについて評価した。

結果の通知：個人に対して全ての検査結果を封書で通知した。HBs 抗原あるいは HBc 抗体の両方またはいずれかが陽性の職員には直接面談し、採血（HBe 抗原、HBe 抗体、HBc-IgM、HBV-DNA、肝機能検査）を含む二次検診を行った。

（倫理面への配慮）

検査結果は、個人に直接封書で通知し、病院の感染管理部にも通知しない方針とした。HBV キャリア及び一過性感染が疑われる者については、自発的な意思によって二次検診を受けるように説明し、検診の場で詳細な感染経路に関する病歴聴取を行うとともに、本人および家族の健康管理に関する相談に応じた。

C. 研究結果

病院職員 676 名中に、HBs 抗原陽性者が 3 名、HBc 抗体陽性かつ HBs 抗原陰性者が 7 名見出された。このうち、詳細な二次検診により 4 名で職業感染が疑われた。この 4 名のうち 2 名は HB 陽性者の針刺し事故の既往があり、他の 2 名では HB ワクチン未接種時代の職業感染が推測された。職業感染以外の感染源としては、小児期肝炎の既往や HB ウイルス侵淫国での出生など、

小児期の感染が疑われる職員が 3 名、感染経路不明の者は 3 名であった。

感染が疑われた 10 名を除く、666 名の HBs 抗体価は、10 mIU/ml 未満が 150 名（22.5%）、10～100 mIU/ml 未満が 307 名（46.1%）、100 mIU/ml 以上が 209 名（31.4%）であった。

自然経過による経年的な HBs 抗体価の減衰について評価できたのは 294 名であった。それ以外の人では、以前の検査が血球凝集法などで行われており、HBs 抗体価が mIU/ml で表記されていなかった。被験者は、平均年齢 33.9 歳（Range 22-62 歳）、男女比 77 : 217、医師 69 名、看護師 209 名、それ以外の職員 16 名であった。

抗体価の減衰については、今後詳細な検討を行い、追加接種に対する反応性ととともに報告する。

D. 考察

当院では、原則全職員に入職前の HB ワクチン接種が義務付けられ、HBs 抗体陰性者には、毎年ワクチン接種を促している。このような標準的な管理法にもかかわらず、HBs 抗体 < 10 mIU/ml の陰性者が 2 割以上存在していた。この集団には、経年的な変化によって HBs 抗体価が低下した人とワクチン接種後の抗体獲得能が低い人が混在していると考えられる。今後、HB ワクチンの追加接種に対する反応性を評価する予定である。

また、676 人中 4 人（0.6%）で、職業感染による HBV 一過性感染が疑われた。現状では、ワクチン接種後の抗体価確認が義務付けられておらず、十分な抗体価が得られていないまま勤務している病院職員が一定数存在する可能性が明らかになった。

E. 結論

HBワクチン接種終了後の病院職員では、HBs 抗体価 10 mIU/ml 未満の陰性者が22.5%いた。また、院内感染が疑われるHBV一過性感染者が4名（0.6%）いた。

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

B型肝炎ワクチンと免疫

研究分担者 村田一素 国立国際医療研究センター 国府台病院 第四肝疾患室医長

研究要旨

病院職員におけるB型肝炎ワクチン抗体獲得不良例に関して基礎的検討を行った。小児期ではB型肝炎ワクチンによる抗体獲得率は高率であるが、成人、特に高齢・男性では不良例が存在する。本研究では、抗体獲得不良因子として、①抗原提示能に係る遺伝子（HLA-DP）、②Tリンパ球内シグナル伝達および③潜在性HBV感染の可能性、について解析を行い、抗体獲得不良機序の解明を行う。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)ワクチン接種後に抗体獲得不良症例が散見される。抗体獲得不良例の特徴は高齢、男性などが報告されているが、その機序については不明である。

HBVワクチンによる抗体獲得に関しては宿主免疫が関与することは以前より報告されてきた。最近、genome-wide association study (GWAS)によって、B型肝炎の慢性化にHLA-DPA1, HLA-DPB1が関与することが報告され (Kamatani Y, et al. Nat Genet 2008)、我々も確認している (Nishida N, et al. PLoS ONE 2012)。さらに、青年に対するHBVワクチンのブースター効果にHLA-DPB1が関連するという報告もなされた (Hum Genet 2013)。HLA-DPは抗原提示細胞の抗原認識において重要な分子であることから、HBVワクチン獲得に関しても同分子が関連している可能性がある。

一方、T細胞receptorが抗原を認識したシグナルは、extracellular signal-regulated kinase (ERK)のリン酸化によって伝達されるが、高齢者ではmiR-181aの発現が低下することによって、dual specific phosphatase 6 (DUSP6)の

活性化、さらにはERKシグナルが低下することが報告された (Li G, et al. Nat Med 2012)。

本研究では、抗原を認識するHLA-DP遺伝子、認識後のシグナル伝達に係るERK活性 (naive CD4⁺T細胞内のDUSP6活性、miR-181a発現)を解析することにより、HBVワクチン接種後の抗体獲得不良機序を解明することを目的とする。本機序の解明によって、今後のわが国におけるワクチン戦略に大きく貢献できると考えられる。

B. 研究方法

1. 国立国際医療研究センター国府台病院およびセンター病院職員を対象としてDNAおよびリンパ球採取に当たり、当センターにおける倫理申請を行い、既に承認されている。

2. 同施設において、過去の職員検診結果より抗体獲得不良例および良好例を抽出・選択し、同意書を取得後に採血を行う。

3. 各例よりリンパ球を分離・抽出し、naiveおよびmemory CD4⁺T細胞に分けた後、それぞれに対し、DUSP6活性、miR-181a発現をwestern blotting、real-time PCRにて、それぞれ測定する。

4. DUSP6 活性、miR-181a 発現と年齢、性別、HBV ワクチン接種後の抗体獲得状況などと比較検討する。

5. また、潜在性の HBV 感染例では、HBV が潜在的に存在する故に HBV ワクチン接種後の HBs 抗体獲得が不良であるという可能性も否定できない。そこで、対象者血清を用いて HBc 抗体や我々が最近開発した高感度 HBV DNA キットを用いて HBV DNA 測定を行う。

C. 研究結果

現在、検体採取中で、かつ、miR-181a および DUSP6 の解析中であるため、進捗状況および一部のデータを報告する。

1. 同意・検体取得例は、高抗体獲得良好例 34 例、抗体獲得不良例 40 例である。
2. 抗体獲得不良例は少なくとも 3 クールの HBV ワクチンを接種後においても有意な抗体獲得が出来なかった例であり、抗体獲得良好例は現在、非常に高い抗体価（振り切れ値）を維持している症例を抽出・選択した。
3. 抗体獲得良好、不良例間に年齢、性別において有意差は認めていない。
4. miR-181a の発現を naïve CD4⁺T 細胞および memory CD4⁺T 細胞にて、それぞれ検討すると naïve CD4⁺T 細胞において、miR-181a の発現は、有意に年齢と逆相関を示した ($r = -0.49$, $p = 0.0002$)。一方、memory CD4⁺T 細胞においては年齢と miR-181a の発現との間に有意な相関は認めなかった。これらの結果は、miR-181a の発現が年齢と共に低下するとした既報に一致する所見であった。
5. 今後、DUSP6 活性化、さらに HLA-DP 遺伝子解析を行った後、年齢との関連および HBV ワクチン接種後の抗体獲得反応性との相関を解析していく。

D. 考察

本年度で得られた結果としては、miR-181a の発現低下が年齢とともに認められたことは、HBV ワクチン接種後抗体獲得反応が高齢者で低下しているとの臨床エビデンスに一致する所見と考えられた。

GWAS で、B 型肝炎の慢性化に関与する因子として HLA-DP が抽出されたが、多数例を用いた統計にて有意差を認めたに過ぎず、多くの discrepancy 例を認める。その原因として HBV 感染による宿主免疫反応は抗原認識のみならず、様々な要素を含んでいるからと考えられる。我々の研究は抗原認識分子とその後のシグナルの 2 方面より解析するため、精度の高い解析と考えている。さらに今後、HLA-DP 遺伝子解析を加えることによって、HBV ワクチン接種後抗体獲得不良機序が判明することを期待したい。

E. 結論

抗原認識分子の遺伝子的解析および抗原認識後のシグナル伝達機能を総合的に解析することにより HBV ワクチン接種後の抗体獲得不良機序の解明、さらにはその改善策が得られるよう研究を進めていきたい。

F. 研究発表

論文発表

1. 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* 2013;57:1705-1715.
2. 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.
3. 村田一素、正木尚彦. ウイルス肝炎マーカー

- 一の選択と読み方. *Medical Practice* 2013;30 (2):231-235.
4. 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—特に NKT 細胞の関与について—. *肝臓* 2013;54:7-18.
 5. 村田一素、正木尚彦. C 型肝炎の自然予後—無治療住民検診における長期予後の検討—. *肝胆膵* 2013;66:417-422.
 6. 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* 2013 (in press)
 7. 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* 2013;55:3394-3400.
 8. 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* 2013;110:1959-1967.
 9. 村田一素. *In vitro* の系からみた PIVKA-II と脈管侵襲. *肝胆膵* 2013;66:909-915.
 10. 村田一素、溝上雅史: 専門医に聞く—B 型肝炎の治療—. *HIV 感染症と AIDS の治療* 2013;4:58-62
 11. 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* 2013;28:1191-1195.
 12. 村田一素、溝上雅史: B 型肝炎診療 up-to-date. 診断と治療 2013;9:1271-1275.
 13. 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. Scirrhus colonic metastasis from lobular carcinoma of breast. *Clin J Gastroenterol* 2013;6:291-294.
 14. 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* 2013;
 15. 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, 2013, 犬山シンポジウム記録刊行会.
 16. 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* 2013;28:1656-1661.
 17. 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* 2013;288:31715-31727.
 18. 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* 2013;67:924-927.