

学会発表

1. 竹田 努、村田一素、青木孝彦、茶谷 成、松井哲平、是永匡紹、今村雅俊、正木尚彦、溝上雅史. ソラフェニブを含む集学的治療にてコントロール良好なアルコール性肝癌の1例. 第7回 日本肝がん分子標的治療研究会（平成25年 1月19日、じゅうろくプラザ、岐阜）
2. 池田和弘、竹田 努、茶谷 成、松井哲平、是永紹匡、今村雅俊、村田一素、正木尚彦、溝上雅史、増田晃一、青柳信嘉、青木洋一郎、尾上淑子、矢田智之、小飯塚仁彦、上村直実、石田 剛. 便秘を契機に術前診断された乳癌大腸転移の一例. 第323回日本消化器病学会関東支部例会（平成25年 2月23日、海運クラブ、東京）
3. 鈴木桂悟、竹田 努、村田一素、茶谷 成、松井哲平、青木孝彦、是永紹匡、今村雅俊、正木尚彦、大久保恒希、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、溝上雅史、上村直実. 繰り返す急性膵炎を契機に診断され、切除された膵管内乳頭粘液性腫瘍の1例. 第324回日本消化器病学会関東支部例会（平成25年 4月20日、海運クラブ、東京）
4. 村田一素、T. Jake Liang、溝上雅史. B型急性肝炎におけるnatural killer T (NKT) 細胞活性化機序. 第49回肝臓学会総会（平成25年6月6日～7日、京王プラザホテル、東京）
5. 是永圭子、溝上雅史、是永匡紹、今村雅俊、茶谷 成、竹田 努、村田一素、正木尚彦. C型慢性肝炎の経過観察におけるvirtual Touch Tissue Quantificationの有用性.（平成25年6月6日～7日、京王プラザホテル、東京）
6. 竹田 努、村田一素、向出雅一、切替郁枝、武藤 純、平峯 智、青木孝彦、松井哲平、是永匡紹、今村雅俊、正木尚彦、渡辺純夫、溝上雅史. 新規開発した高感度HBV-DNA検出装置による各種肝疾患患者のHBV-DNAの陽性率.（平成25年6月6日～7日、京王プラザホテル、東京）
7. 是永匡紹、是永圭子、竹田 努、山極洋子、今村雅俊、村田一素、正木尚彦、溝上雅史. 慢性肝疾患におけるamino acid imbalanceとインスリン抵抗性・酸化ストレスのクロストーク.（平成25年6月6日～7日、京王プラザホテル、東京）
8. Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Yoshio S, Kanto T, Asano M, Aoki Y, Takeda T, 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. The 19th Annual Meeting of the Korean Association for the Study of the Liver. (June 14-15, 2013, Sheraton Grande WalkerHill, Seoul)
9. Hiramine S, Sugiyama M, Furusyo N, Nishida N, Takeda T, Aoki Y, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Hayashi J and Mizokami M. Length of TA Repeat near *IL28B* SNPs. ID week 2013 (Oct 2-6, 2013, San Francisco)
10. Aoki Y, Murata K, Sugiyama M, Kimura T, Takeda T, Yoshio S, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Kanto T, Masaki N, Mizokami M. Pre-treatment levels of serum IFN- γ more accurately predict sustained virological response by pegylated interferon/ribavirin therapy than *IL28B* genotyping in chronic hepatitis C patients. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. (Nov 1-5, 2013, Washington DC)
11. Takeda T, Murata K, Sugiyama M,

- Kimura T, Yoshihiko Aoki, Yoshio S, Nishida N, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Kanto T, Masaki N, Mizokami M. Genetic variation of IL28B and serum levels of IFN- λ 3 does not affect clinical outcome of hepatitis B virus infection. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. (Nov 1-5, 2013, Washington DC)
12. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda T, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, **Murata K.**, Masaki N, Mizokami M. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. (Nov 1-5, 2013, Washington DC)
 13. Sugiyama M, Hiramine S, Furusho N, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, **Murata K.**, Masaki N, Mizokami M. Polymorphisms consisting of (TA)_n dinucleotide repeat near IL28B gene could improve the predictive value for HCV spontaneous clearance with IL28B SNPs. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. (Nov 1-5, 2013, Washington DC)
 14. Yoshihiko Aoki, **Murata K.**, Sugiyama M, Kimura T, Takeda T, Yoshio S, Nishida N, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Kanto T, Masaki N, Jong-Hon Kang, Mizokami M. Significant roles of IFN- λ 3 with reciprocal levels in serum and ex vivo stimulated PBMC in chronic hepatitis C. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. (Nov 1-5, 2013, Washington DC)
 15. **Murata K.**, Sugiyama M, Kimura T, Takeda T, Yoshio S, Aoki Y, Nishida N, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Kanto T, Masaki N, Mizokami M. Number of peripheral BDCA4⁺dendritic cells determines the response to pegylated interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. (Nov 1-5, 2013, Washington DC)
 16. Yoshio S, Kanto T, Matsubara T, Sugiyama M, **Murata K.**, Mizokami M, Hayashi N, Takehara T. Human BDCA3+dendritic cells as a potent interferon- λ 3 producer and an enhancer of helper T cell and natural killer cell responsive to hepatitis C virus. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. (Nov 1-5, 2013, Washington DC)
 17. Yoshio S, Kanto T, Matsubara T, Sugiyama M, **Murata K.**, Fukuhara T, Matsuura Y, Mizokami M, Hayashi N, Takehara T. Human BDCA3+DC contribute to the induction of intrahepatic ISGs as a potent IFN- λ producer in HCV infection. The 64th annual meeting of the American association for the study of liver diseases. (Nov 1-5, 2013, Washington DC)

ジェノタイプが異なるウイルスに対するB型肝炎ワクチンの効果の検討

研究分担者 井上 貴子 名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター 助教
研究協力者 田中 靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学講座ウイルス学 教授
共同研究者 村上 周子 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学講座ウイルス学 助教

研究要旨

B型肝炎ウイルス (HBV) のgenotypeが異なるウイルスに対するワクチン効果を明らかにすることを目的として、genotype C由来ワクチンによる感染防御能を検討している。genotype C由来ワクチンであるビームゲン®を接種したボランティアの末梢血から精製したモノクローナルHBs抗体のうち抗原決定基 a のループ構造部を認識する抗体2種について、ヒト肝細胞キメラマウスを用いてHBV感染防御試験を行った。その結果、genotype Cと同等にgenotype AのHBV感染が防御され、さらにgenotype Cのワクチンエスケープ変異株の感染も防御された。また、キメラマウスより単離したヒト肝細胞による HBV 培養系を用いてモノクローナルHBs抗体による *in vitro* HBV 中和試験を行ったところ、genotype AのHBVに対してもgenotype Cと同等の中和能が認められた。以上の結果から、異なるgenotypeのHBV由来ワクチンによるHBV感染防御は可能であると考えられる。

A. 研究目的

- ・genotypeが異なるHBVに対するワクチン効果：ビームゲン®(genotype C)由来の抗体によって、他のgenotypeのHBV感染を防御することが可能であるか検証する。
- ・ヒト肝細胞キメラマウスによる *in vivo* HBV感染試験/キメラマウス肝細胞による *in vitro* HBV培養試験：genotype C由来の抗体を用いて、各genotypeのHBVに対する中和効果を *in vivo/in vitro*より検証する。

B. 研究方法

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

- ・キメラマウス肝細胞三次元培養による *in vitro* HBV感染中和試験：感染源と抗体を同時に添加、または感染源を抗体処理後に添加して感染。

- ・キメラマウス肝細胞96穴/単層培養による *in vitro* HBV感染中和試験。

(倫理面への配慮)

遺伝子組み換えについては学内委員会の審査を得た。ヒト肝細胞については米国での倫理審査通過済みのものを輸入した。

C. 研究結果

- ・ビームゲン®由来のHB0116抗体、HB0478抗体によって、genotype AのHBV感染を防

御することができた。

・HB0478抗体によって、genotype Cの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。

・genotype C由来の抗体により、genotype AのHBVに対しても genotype CのHBVと同等以上の中和能を有することが認められた。

・96穴plateを用いることで、患者血清を感染源とするなどの多様な検討を一度に行うことが可能となった。

D. 考察

・キメラマウスによる *in vivo* HBV中和試験：genotype C 由来の抗体はHBs抗体価がある程度高い場合 (>0.1 μ g)、genotype A、およびgenotype Cのワクチンエスケープ変異株のHBV感染を予防することは可能であると考えられる。

・キメラマウス肝細胞による *in vitro* HBV中和試験：genotype C 由来の抗体の濃度を変えて検討した結果、genotype AのHBVに対しても genotype Cと同等以上の中和能をもつことが認められた。あらかじめ抗体処理をした細胞に感染源を添加した場合も、抗体による中和効果を確認することができた。

E. 結論

genotype CのHBV由来抗体 (>0.1 μ g) によってgenotype AのHBV感染も防御しうる可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

本年度はなし。

2. 学会発表

- 1) Shuko Murakami, Tsunamasa Watanabe, Katsumi Omagari, Takako Inoue, Sayuki Iijima, Susumu Hamada-Tsutsumi, Sanae Hayashi, Kazuto Tajiri, Hiroyuki Kishi, Yasuhito Tanaka. A novel three-dimensional long-term culture system of primary human hepatocytes isolated from chimeric mice with humanized liver for hepatitis B virus infection. 2013 International Meeting on Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Oct. 20-23, 2013. Shanghai, China.

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。

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

B型肝炎ウイルスの異なるジェノタイプに対するワクチン効果に関する研究

研究分担者 黒川 真奈絵 聖マリアンナ医科大学 疾患プロテオーム・分子病態治療学 准教授

研究要旨

B型肝炎ウイルスのジェノタイプC由来HBs抗原に対し、ジェノタイプA由来HBs抗体は、ジェノタイプC由来HBs抗体と比較して、同等かやや低い反応を示した。特定のジェノタイプ由来HBワクチンは、他のジェノタイプにも効果を示す可能性がある。

A. 研究目的

本邦のB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) 感染の主原因であった産道感染は、1986年開始の免疫グロブリンとワクチンによる母子感染事業により激減した。しかし家族内や幼児間での感染や、性行為等による新規感染者は後を絶たず、また近年では既感染者の免疫抑制下におけるHBVの再活性化が問題となっている。故に、日本国民全員においてHBワクチンをユニバーサルに施行する必要性が考えられるが、それにはいくつかの課題を克服しなければならない。

その1つが、現行のワクチン製剤がHBVの全ての型の感染を防御し得るかという点である。HBVは遺伝子変異により、複数の遺伝子型 (ジェノタイプA-H) に分類される。「あるジェノタイプのHBVの配列から作製されたワクチンで、他のジェノタイプのHBV感染を効果的に防止できるか」について、疫学研究からは可能と考えられるが、試験管内の検討はされてない。現在日本で発売されているHBワクチンは、ジェノタイプA及びC由来の2種類がある。一方、日本人の幼児期を含めた主な感染の型はジェノタイプCで

あるが、近年青年期において性行為等の水平感染による急性B型肝炎の発症が問題となっており、これは主にジェノタイプAの感染によることが知られている。

以上より、本研究ではHBVのジェノタイプA由来ワクチン免疫により作製されたHBs抗体がジェノタイプC由来のHBs抗原と結合するか、またジェノタイプC由来ワクチン免疫により作製されたHBs抗体がジェノタイプA由来のHBs抗原と結合するかを検討する。ヒト血清中のポリクローナルなHBs抗体のレベルでHBs抗原との結合能を測定することにより、他のジェノタイプに対する感染防御能の有無を検討する。

B. 研究方法

HBVジェノタイプA及びC由来のHBs抗原のリコンビナント蛋白を入手または作製する。ジェノタイプA及びC由来のHBs抗原をワクチンとして免疫した健常人、およびHBワクチン未接種の健常人より、同意のもとに血清を採取し、前述の抗原に対する反応性を、ELISAにて測定する。

(倫理面への配慮)

本研究は、臨床試験として聖マリアンナ

医科大学生命倫理委員会に申請し、承認を得て行った。

C. 研究結果

予備的検討として、ジェノタイプA由来のHBs抗原をワクチンとして接種した健常人3名、ジェノタイプC由来のHBs抗原をワクチンとして接種した健常人1名、及びHBVに感染歴がなくHBワクチン未接種の健常人3名由来の血清を用い、ジェノタイプC由来のHBs抗原に対する反応性を測定した。ワクチン接種者は全員HBs抗体陽性であることを確認して行った。

その結果、血清希釈倍率100倍では、ジェノタイプC由来HBs抗原免疫者ではOD値が1.031であったのに比較し、ジェノタイプA由来HBs抗原免疫群では平均±標準誤差が0.997±0.321、ワクチン未接種群では0.456±0.287であった。また、血清希釈倍率200倍では、ジェノタイプC由来HBs抗原免疫者ではOD値が0.771であったのに比較し、ジェノタイプA由来HBs抗原免疫群では平均±標準誤差が0.648±0.232、ワクチン未接種群では0.374±0.291であった。ジェノタイプA由来HBs抗原免疫群とワクチン未接種群間に有意差は認めなかった。（血清希釈倍率100倍 p=0.10、同200倍 p=0.27。）

D. 考察

ジェノタイプC由来HBs抗原に対して、ヒト血清中のポリクローナルなジェノタイプA由来HBs抗体は、ジェノタイプC由来HBs抗体と同等かやや低い反応性を示した。これに対し、ワクチン未接種者のOD値は、両ワクチン接種群の5割程度であった。本研究においては来年度HBワクチン接種者よりの血清採取が主となるため、今回はn数が少なく予備的な検討にと止まったが、1つのジェノタイプ由来HBワクチン接種により、他のジェノタイプのHBs抗原へも結合するHBs抗

体が得られる可能性が示された。これがHBs抗原のmajor hydrophilic region (MHR)に対する結合であれば、感染防御に關与する可能性があると考えられ、今後この点を含め検討していきたい。

上記と同様に、ジェノタイプA由来HBs抗原に対するジェノタイプA及びC由来HBs抗体の反応性も検討していく。また、異なるジェノタイプへの反応性が確認されれば、精製したHBs抗体による確認や、固相化した抗原とは異なるジェノタイプの抗原を用いた吸収実験を行い、反応の詳細を解析していく予定である。

E. 結論

B型肝炎ウイルスのジェノタイプC由来抗原に対し、ジェノタイプA由来HBs抗体は、ジェノタイプC由来HBs抗体と同等かやや低い反応を示した。特定のジェノタイプ由来HBワクチンは、他のジェノタイプにも効果を示す可能性が考えられた。

G. 研究発表

- 論文発表
 - Noguchi Y, Kurokawa MS, Okuse C, Matsumoto N, Nagai K, Sato T, Arito M, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki M, Itoh F, Kato T. Serum peptides, represented by complement 3f des-arginine, are useful for prediction of the response to pegylated interferon- α plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2013;43:743-56.
 - Ando T, Iizuka N, Sato T, Chikada M, Kurokawa MS, Arito M, Okamoto K, Suematsu N, Makuuchi H, Kato T. Autoantigenicity of carbonic

- anhydrase 1 in patients with abdominal aortic aneurysm, revealed by proteomic surveillance. *Hum Immunol* 2013;74: 852-7.
3. Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S; for JMAAV. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PLOS ONE* 2013;8: e63182.
 4. Uchida T, Nagai K, Sato T, Iizuka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Kurokawa MS, Suematsu N, Okamoto K, Ozaki S, Kato T. Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *J Proteomics* 2013;91C:259-69.
 5. Yoshioka T, Kurokawa MS, Sato T, Nagai K, Iizuka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, Suzuki N, Ozaki S, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a candidate biomarker for Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013, Epub ahead of print.
 6. Noguchi M, Sato T, Nagai K, Utagawa I, Suzuki I, Arito M, Iizuka N, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Yamaguchi N, Kurokawa MS. Roles of serum fibrinogen α chain-derived peptides in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013, Epub ahead of print.
 7. Onodera H, Arito M, Sato T, Ito H, Hashimoto T, Tanaka Y, Kurokawa MS, Okamoto K, Suematsu N, Kato T. Novel effects of edaravone on human brain microvascular endothelial cells revealed by a proteomic approach. *Brain Res* 2013;1534:87-94.
 8. Endo W, Arito M, Sato T, Kurokawa MS, Omoteyama K, Iizuka N, Okamoto K, Suematsu N, Nakamura H, Beppu M, Kato T. Effect of sulfasalazine and tofacitinib on the protein profile of articular chondrocytes. *Mod Rheumatol* 2013, Epub ahead of print.
 9. 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* 2013, Epub ahead of print.
 10. 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* 2014, 印刷中.
2. 学会発表
 1. Noguchi Y, Kurokawa MS, Okuse C, Matsumoto N, Nagai K, Sato T, Arito M, Suematsu N, Okamoto K, Suzuki M, Itoh F, Kato T. Serum

- peptides, represented by complement 3f des-arginine, are useful for prediction of the response to pegylated interferon- α plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. HUP02013, Sep, 2013.
2. Uchida T, Nagai K, Sato T, Iizuka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Kurokawa MS, Suematsu N, Okamoto K, Ozaki S, Kato T. Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. HUP02013, Sep, 2013.
 3. Yoshioka T, Kurokawa MS, Sato T, Nagai K, Iizuka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka H, Suematsu N, Okamoto K, Nakamura H, Suzuki N, Ozaki S, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a biomarker for Behcet's Disease. HUP02013, Sep, 2013.
 4. Tsuno H, Suematsu N, Sato T, Arito M, Iizuka N, Omoteyama K, Kurokawa MS, Okamoto K, Kato T. Proteomic analysis of effects of antirheumatic drugs on exosomes derived from synovial sarcoma cells. HUP02013, Sep, 2013.
 5. Sato T, Arito M, Kurokawa MS, Takakuwa Y, Ooka S, Nagai K, Nakamura H, Iizuka N, Suematsu N, Okamoto K, Kato T. Comprehensive analysis of aberrantly glycosylated proteins in rheumatoid arthritis. HUP02013, Sep, 2013.
 6. Omoteyama K, Arito M, Sato T, Iizuka N, Kurokawa MS, Okamoto K, Suematsu N, Kato T. 2D-DIGE analysis of cell surface proteins reveals characteristic proteome profiles for effects of sulfasalazine in human synovial sarcoma cell line, SW982. HUP02013, Sep, 2013.
 7. Suzuki I, Kurokawa MS, Noguchi M, Sato T, Utagawa I, Arito M, Iizuka N, Omoteyama K, Suematsu N, Okamoto K, Yamaguchi N, Kato T. Serum peptide profiles as a candidate biomarker for dementia with lewy bodies. HUP02013, Sep, 2013.
 8. Kojima S, Koitabashi K, Nobuko Iizuka N, Okamoto K, Arito M, Sato T, Kurokawa MS, Suematsu N, Yasuda T, Kimura K, Kato T. Proteomic analysis of whole glomeruli in patients with IgA nephropathy using micro-sieving. HUP02013, Sep, 2013.
 9. Ohyama K, Sato T, Arito M, Iizuka N, Omoteyama K, Kurokawa MS, Okamoto K, Suematsu N, Kitagawa H, Kato T. A peptide profile of amniotic fluid in a fetal lamb model of gastroschisis. HUP02013, Sep, 2013.
 10. Onodera H, Arito M, Sato T, Kurokawa MS, Okamoto K, Suematsu N, Tanaka Y, Hashimoto T, Kato T. Investigation of effects of edaravone on human brain microvascular endothelial cells. HUP02013, Sep, 2013.
 11. Endo W, Arito M, Sato T, Kurokawa MS, Okamoto K, Suematsu N, Omoteyama K, Beppu M, Kato T.

- Investigation of effects of angiotensinII (ATII) on human articular chondrocytes by proteomic approach. HUPO2013, Sep, 2013.
12. Kurokawa MS, Yoshioka T, Sato T, Nagai K, Iiduka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Suematsu N, Okamoto K, Nakamura H, Suzuki N, Ozaki S, Kato T. Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells as a biomarker for Behcet's Disease. American College of Rheumatology. Annual meeting 13, Oct, 2013.
 13. Uchida T, Nagai K, Sato T, Iizuka N, Arito M, Takakuwa Y, Nakano H, Ooka S, Kurokawa MS, Suematsu N, Okamoto K, Ozaki S, Kato T. Comparative proteomic analysis of neutrophils from patients with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. American College of Rheumatology. Annual meeting 13, Oct, 2013.
 14. 中村洋、高橋謙治、高井信朗、黒川真奈絵、加藤智啓. 変形性関節症の薬物治療. 第41回日本関節病学会、2013年11月.

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
特になし。

HBs 抗体保有者における HBV 感染

研究分担者 内田茂治 日本赤十字社中央血液研究所感染症解析部 部長

研究協力者 星 友二 日本赤十字社中央血液研究所感染症解析部 係長

研究要旨

輸血用血液に対するスクリーニング核酸増幅検査（NAT）で検出された HBV-DNA 陽性例のうち、HBc 抗体陰性の感染初期例と考えられる献血者中に 24 例の低力価 HBs 抗体保有者が確認された。24 例中 6 例で献血者の追跡調査が可能であったが、1 例は 33 日後に HBV-DNA 量の著しい増加が認められ、HBs 抗体の非特異反応と考えられた。他の 5 例は HBV-DNA 検出日以降 10～20 日間程度の低濃度ウイルス血症が認められたが、HBc 抗体の出現時期に DNA は陰性化した。経過中に HBV-DNA 量・ALT ともに上昇は認められなかった。5 例中 4 例からは HB ワクチン接種歴が確認されており、ワクチン接種による B 型肝炎発症予防効果が確認された。また外国型 HBV である遺伝子型 Ae や Ba に対しても同様の効果が認められた。

A. 研究目的

1986 年から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 B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアが激減した。しかしながら、近年欧米型の HBV が性感染症として国内で急速に拡大し、しかも感染者の約 10%が慢性化するといわれているため、Universal Vaccination などの新たな対策の必要性が議論されてきている。

輸血用血液に対するスクリーニング核酸増幅検査（NAT）で検出された HBV-DNA 陽性例から、HBs 抗体保有者における HBV 感染例が認められた。これらの例の追跡調査から HBV ワクチンの肝炎発症予防効果や外国型 HBV に対する効果を検証する。

B. 研究方法

1999 年 7 月から 2013 年 10 月までに輸血用血液のスクリーニング NAT で検出された HBV-DNA 陽性例 1,347 例のうち、HBc 抗体陰性で HBs 抗体陽性の 24 例を対象とした。HBs 抗原検査、HBc 抗体検査、HBs 抗体検査は EIA 法により行った。また HBc 抗体陽性検体は HI 法により力価の測定を行った。

HBV 遺伝子型は PCR direct sequence 法により塩基配列を決定し、分子系統樹解析により判定した。HBV サブタイプも同様に塩基配列から推定した。ウイルス濃度は TaqMan PCR 法で測定した。

C. 研究結果

HBs 抗体保有者 HBV 感染例 24 例を別表に示す。24 例すべて HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性、HBV-DNA 陽性で感染初期例と考えられた。HBV 遺伝子型は C : 13 例、Ae : 6 例、Ba : 3 例、Bj : 2 例で、国内における HBV キャリアの遺伝子型分布と比較すると、Ae の割合が高かった。

追跡調査は No.1、2、4、5、7 および 10 で可能であった。No.1 は 33 日後に HBs 抗原が陽転化しており HBV-DNA 量も著しく増加していて、一般的な HBV 急性感染の経過をたどるものと考えられた。しかし HBs 抗体価はほとんど変動しておらず、HBs 抗体検査の非特異反応あるいはエスケープ変異株の感染が考えられた。No.2 は 9 日後も HBV-DNA 陽性であったが、41 日後には DNA が陰性化し、HBs 抗体価の上昇と HBc 抗体の陽転化 (32 倍) が認められた。145 日後には HBs 抗体価はほぼ 0 日のレベルまで戻り、HBc 抗体価も 41 日後の 4 分の 1 に低下していた。この例では献血時の申込書に「予防のために HB ワクチン接種」の記載があった。No.4 はアジア型の遺伝子型 Ba の感染であった。16 日後には DNA が陰性化しており、HBs 抗体価の上昇と HBc 抗体の陽転化 (128 倍) が認められた。71 日後には HBs 抗体価はほぼ 0 日のレベルまで戻り、HBc 抗体価も 16 日後の 8 分の 1 に低下していた。経過中に ALT の上昇は認められなかった。この例ではフォロー中の面談時に「20 年前に HB ワクチンを接種した」との記録があった。No.5 は欧米型の遺伝子型 Ae の感染であり、22 日後の 1 回のみフォローであったが、DNA 量の上昇がみられず HBs 抗体価もわずかに上昇していた。No.7 は 17 日まで DNA 陽性であったが、66 日後には DNA が陰性化し HBc 抗体の陽転化 (64 倍) が認められた。この例でも面談時に「4~5 年前に

HB ワクチン接種」の記録があった。No.10 も遺伝子型 Ae の感染である。12 日後まで DNA 陽性であったが、HBs 抗体は既に上昇していた。48 日後に DNA は陰性化し HBc 抗体が陽転化 (32 倍) した。この例は母子感染防止対策による抗体獲得例であった。追跡調査ではないが、No.9 は 444 日後に再び献血された例である。遺伝子型 Ae の感染であり、444 日後は DNA 陰性、HBc 抗体が陰性化しており、HBs 抗体価が著しく上昇していた。

D. 考察

HBs 抗体保有者における HBV 感染初期 24 例を検出した。検出された HBV の遺伝子型は C : 13 例、Ae : 6 例、Ba : 3 例、Bj : 2 例で、外国株が 9 例 (37.5%) を占めていた。追跡調査は 6 例で可能であったが、33 日後に HBV-DNA の著しい増加を認めた No.1 を除き、HBV-DNA・ALT の上昇は認められなかった。No.1 は HBs 抗体価が感染後もほとんど変動しておらず、HBs 抗体検査の非特異陽性あるいはエスケープ変異株の感染が考えられたが、詳細は不明であり今後検討したい。他の 5 例では HBV-DNA 検出日以降 10~20 日程度の低濃度ウイルス血症が認められたが、HBc 抗体の出現とともに HBV-DNA は陰性化した。また、出現する HBc 抗体も短時間で力価の低下が認められた。No.9 も 444 日後には HBc 抗体は陰性であり、明確な HBV-DNA の上昇はなかったものと推定された。

HBs 抗体は No.2 や No.4 のように DNA が陰性化する次期に一過性に上昇する場合と、No.9 や No.10 のように著しく上昇する場合があります。著しく上昇した例は共に遺伝子型 Ae の感染であったが、例数が少ないため何ともいえない。

HBs 抗体は HBV の感染そのものをブロックできるのか、あるいは肝への感染はブ

ロックできないが、肝炎の発症を抑えることはできるのか。輸血用血液では HBc 抗体陽性であっても、HBs 抗体が 200mIU 以上であれば輸血 HBV 感染例は確認されていない。Stramer らの報告やわれわれの追跡調査のデータからも、HBs 抗体価が低い場合には低レベルウイルス血症が数週間確認されるため、肝への感染は起きていると考えられた。一方、ALT の上昇や高濃度のウイルス血症は認められないため、肝炎の発症を抑えることは確かであると考えられる。No.6 や No.15 (どちらも遺伝子型 Ae) のように 300~400mIU くらいの HBs 抗体では、肝への感染をブロックすることはできないのかもしれない。また、No.18 (遺伝子型 C) のように 1,000mIU 以上の HBs 抗体を保有していても感染は免れないのかもしれない。今後も該当する献血者のフォローアップをしていきたい。

HBs 抗体保有者が感染した場合、肝炎の発症もなく HBc 抗体も比較的短期間に陰性化するため、肝への感染の有無を鑑別するのは難しいのではないだろうか。肝への感染は防げないのであれば、将来的に HBV 再活性化のリスクを有することになる。悪性リンパ腫に対するリツキシマブ+ステロイド併用化学療法での HBV 再活性化に関する臨床研究でも、HBc 抗体陰性・HBs 抗体陽性患者からの再活性化が確認されている。

WHO の勧告では HBs 抗体価が 10mIU 以下に低下した場合にワクチンの追加接種を行って、抗体価を高めることとなっている。われわれのデータでも数十 mIU (No.5 は 5.8mIU) あれば肝炎の発症を防げると考えられ、WHO の勧告の正当性が確認された。

E. 結論

HBc 抗体陰性の HBV 初感染と考えられる献血者中に 24 例の低力価 HBs 抗体保有者が確認された。少なくとも 300~400mIU くらいの HBs 抗体価では、肝への HBV 感染をブロックすることはできないと考えられた。しかし数十 mIU の HBs 抗体を保有していれば、HBV が感染しても肝炎の発症は抑えられることが確認できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Taira R, Satake M, Momose S, Hino S, Suzuki Y, Murokawa H, Uchida S, Tadokoro K.
Residual risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection caused by blood components derived from donors with occult HBV infection in Japan. *Transfusion*, 2013; 53: 1393-1404.
2. Uchida S, Tadokoro K, Takahashi M, Yahagi H, Satake M, Juji T.
Analysis of 66 patients definitive with transfusion-associated graft-versus-host disease and the effect of universal irradiation of blood. *Transfusion Medicine*, 2013; 23: 416-422.
3. Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K.
Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. *Transfusion*, 2013; 53: 2190-2197.
4. 本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、百瀬俊也、内田茂治: Occult HBV carrier からの輸血による急性 B 型肝炎

が強く疑われた 1 例. 血液事業, 36: 721-725, 2013.

5. Kimura Y, Gotoh A, Katagiri S, Hoshi Y, Uchida S, Yamasaki A, Takahashi Y, Fukutake K, Kiguchi T, Ohyashiki K. Transfusion-transmitted hepatitis E in a patient with myelodysplastic syndromes. Blood Transfusion, 2014; 12: 103-106.

2. 学会発表

1. 佐山勇輔、山岸尚仁、星友二、長谷川隆、若林菜穂子、五十嵐正志、松本千恵子、内田茂治、佐竹正博、田所憲治: HIV 抗体陽性献血者から確認された B 型、C 型肝炎ウイルスとの重複感染について. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2013 年 5 月 横浜)
2. 本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、百瀬俊也、内田茂治: Occult HBV carrier からの輸血による急性 B 型肝炎の 1 例. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 (2013 年 5 月 横浜)
3. 本田豊彦、小河敏伸、佐藤美津子、濱岡洋一、五十嵐滋、内田茂治: HBc 抗体陽転化の遡及調査で、輸血から 1 年 10 ヶ月後に判明した HBV 感染の一例. 第 37 回日本血液事業学会総会 (2013 年 10 月 札幌)
4. 若林菜穂子、長谷川隆、山岸尚仁、星友二、内田茂治、佐竹正博、田所憲治: HBV-NAT 陽性血液の解析結果における HBc 抗体基準変更による変化. 第 37 回日本血液事業学会総会 (2013 年 10 月 札幌)

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

HBs抗体保有者におけるHBV感染例

No.	Sex	Age	genotype	subtype	day	HBs抗原	HBs抗体	HBc抗体	抗体価	HBV-DNA	DNA量	ALT
1	F	23	C	adr	0	-	27.4	-		+	1.7×10^3	14
					33	+	35.1	-		+	3.9×10^7	22
2	F	22	C	adr	0	-	30.1	-		+	3.9×10^3	8
					9	-	85.5	-		+	9.6×10^2	n.t
					41	-	222.3	+	×32	-		n.t
					71	-	89.5	+	×16	-		n.t
					145	-	52.3	+	×8	-		n.t
3	F	25	C	adr,adw	0	-	11.6	-		+	4.0×10^2	24
4	M	43	Ba	adw	0	-	34.9	-		+	6.3×10^3	12
					16	-	574.6	+	×128	-		20
					30	-	381.5	+	×64	-		9
					71	-	38.7	+	×16	-		8
5	M	21	Ae	adw	0	-	5.8	-		+	4.3×10^3	10
					22	-	38.0	-		+	1.9×10^3	13
6	M	29	Ae	adw	0	-	427.3	-		+	<100	13
7	M	48	C	adr	0	-	127.2	-		+	1.4×10^2	31
					11	-	135.3	-		+	<100	32
					17	-	114.3	-		+	1.5×10^2	28
					66	-	108.0	+	×64	-		32
8	M	26	Ae	adw	0	-	15.0	-		+	1.0×10^2	10
9	M	20	Ae	adw	0	-	30.5	-		+	3.6×10^2	14
					444	-	34850*	-		-		13
10	M	20	Ae	adw	0	-	78.6	-		+	<100	16
					12	-	>1000	-		+	<100	16
					48	-	>1000	+	×32	-		19
					111	-	>1000	+	×8	-		16
11	M	45	C	adr	0	-	12.4	-		+	3.8×10^3	59
12	M	69	C	adr	0	-	19.9	-		+	<100	24
13	M	58	C	adr	0	-	19.6	-		+	<100	16
14	M	46	Ba	adw	0	-	58.8	-		+	<100	46
15	M	36	Ae	adw	0	-	348.7	-		+	8.8×10^2	25
16	M	47	C	adr	0	-	82.2	-		+	<100	13
17	M	27	C	adr	0	-	50.1	-		+	8.4×10^2	25
18	M	46	C		0	-	>1000	-		+	<100	40
19	M	55	C		0	-	63.9	-		+	9.3×10^1	19
20	F	59	Bj		0	-	12.8	-		+	<100	13
21	M	66	C		0	-	37.3	-		+	<100	25
22	M	55	C		0	-	18.2	-		+	<100	30
23	M	62	Bj		0	-	14.6	-		+	<100	20
24	F	19	Ba		0	-	9.0	-		+	<100	12

*CLEIA法による測定

HBV 母子感染予防における問題点

分担研究者：森島恒雄 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 教授

分担研究者：藤井洋輔 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学 医員

研究要旨

2013年10月に変更された新方式のHBV母子感染予防法において予想される問題点、および2005年に岡山大学で実施したHBV母子感染予防における全国調査から、現在のHBV母子感染予防における問題点を調査し、予想される問題点について検討した。①HBV母子感染予防処置の不完全実施例は全体の約5%と比較的高率であった。②母子感染予防の不完全処置例において、外国人家族の未完遂率が高い傾向にある。③HBV水平感染、特に父子感染・施設内感染についてさらに実態を詳細に調査する必要がある。④HBV母子感染予防方法変更に伴い、胎内感染児に対する予防処置継続に伴い生じうる副反応など、変更の意義・注意点について、実施している一般医師および保護者への啓蒙が必要と思われる。今後岡山大学病院小児科関連施設を中心に中四国の施設におけるHBV母子感染予防の新方式移行に伴う効果・問題点等を調査していく。

A.研究目的

2013年10月に変更された新方式のHBV母子感染予防法において予想される問題点、および2005年に岡山大学で実施したHBV母子感染予防における全国調査から、現在のHBV母子感染予防における問題点を調査し、予想される問題点について列挙することで、HBV感染予防のuniversal化に向けての今後の対応策を検討する一助になればと考え報告する。

B.研究方法

2005年に岡山大学小児科で行なったHBV母子感染予防に関する全国調査の結果をもとに検討を行なった。

C.研究結果

HBV母子感染予防方法が2013年10月

から変更となった。大きな変更点は、①出生早期からHBワクチン接種を以前の2,3,5カ月から0,1,6カ月に出生早期から接種するように繰り返すこと、②1回目のHBIGをできるだけ早期に接種し、2回目のHBIG接種を廃止すること、③児の血液検査の回数を減らし、9～12カ月の抗原/抗体検査のみとしたこと、である。

2005年に岡山大学で行なったHBV母子感染予防における全国調査は、1,481施設（回収率58%）から回答を受けた。2473例のHBV母子感染予防処置が行われていた。

HBV母子感染予防の不完全実施例が、初回HBIG投与遅延例が9例、初回HBIG未投与例が13例、HBワクチン既定外接種例が98例認められた。それらの要因としては、医療者側のミスや連絡不足があったが、大

きな要因の一つとして外国人家族での未完遂率の高さが挙げられた。

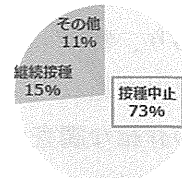
2473 例の予防処置中 49 例で経過中に HBs 抗原陽性例を認めた。そのうち 36 例が持続感染に移行していた。

HBV の感染経路として、母子感染が最大の要因ではあるが、1/4～1/3 の症例が水平感染で罹患しており、水平感染の半分以上が父子感染であり、一部保育施設内での感染事例も認めた。

施設ごとの予防処置の症例数は、ほぼ半数の 56% で症例がなく、33% の施設でも年間 1～5 例であった。6～10 例は 8%、11 例以上が 2% であった。

母子感染不成功例への対応としては、73% の施設で以後の予防処置を中止していた。継続接種を行なう施設は 15%、その他専門施設への相談・紹介を行なう施設が 11% であった。

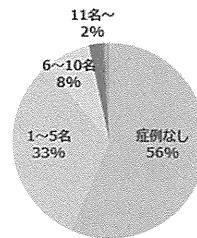
図 3 母子感染予防不成功例への対応



HBs 抗原陽性例に対するワクチン接種は有効であるが、以前の調査では 73% の施設で接種は中止されていた。

今回の変更で出生前に感染が成立している児への継続接種が増加することの意義は大きいですが、その意義を理解している小児科医師は必ずしも多くないと考えられる。

図 4 施設ごとの予防処置数



HBV 母子感染予防の浸透により、予防処置の行える施設数が増えた分、個々の施設の症例数が減少している。

図 1 HBV 母子感染予防方法の変更

(参考) B型肝炎ワクチンの用法・用量及び関連注意

現行

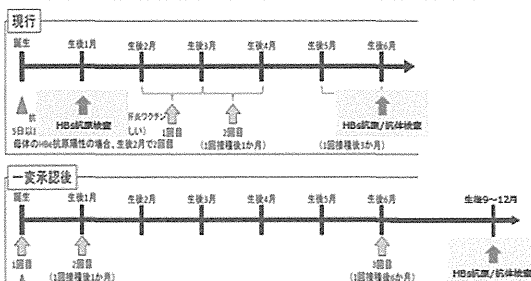
用法・用量
通常、0.25ml を 1 回、生後 2～3 箇月に皮下に注射する。更に、0.25 ml ずつを初回注射の 1 箇月後及び 5 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。
ただし、能動的 HBs 抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

一変承認後

用法・用量
通常、0.25 ml を 1 回、生後 1 2 箇月以内に皮下に注射する。更に、0.25 ml ずつを初回注射の 1 箇月後及び 5 箇月後の 2 回、同様の用法で注射する。
ただし、能動的 HBs 抗体が獲得されていない場合には追加注射する。
関連注意の追加
B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、接種機会の状況に応じて生後 1 2 箇月以降となることもあるが、その場合であっても生後できるだけ早期に行うこと。

出典：医療上の必要性の高い希少医薬品・適応外薬検討会 公知申請への該当性に係る報告書 公益社団法人日本産科婦人科医学会 母子保健部会 B型肝炎母子感染予防方法の変更について

図 2 HBV 母子感染予防方法の変更



予防方法と検査時期が変更となり、予防処置は胎内感染の有無に関わらず行なわれる。

D. 考察

HBV 母子感染予防処置は、推定で年間 4,263 例の予防処置が行われており、父子感染などの水平感染のリスクを考慮すると 2～3 倍の予防処置予備軍が存在すると考えられる。

全予防処置 4.8% で予防方法に問題がみられた。それらの要因としては、医療者側のミスや連絡不足があったが、大きな要因の一つとして外国人家族での未完遂率の高さが挙げられた。今後国際化にあたり影響は大きい問題と考えられる。

全予防処置中の 1.4% がキャリア化しており、推定で年間 50～100 例程度のキャリアが発生している。また、これらの不成功例では 49 例中 21 例 (43%) で不適切な予防処置があり、キャリア化防止のためには適切に予防処置を行なっていくことの重要性が確認された。

HBV の感染経路では、母子感染が最大の要因ではあるが、1/4～1/3 の症例が水平感染で罹患しており、特に半分以上が父子感染であり、一部保育施設内での感染事例も認め、これらの詳細な調査が必要と考えられる。

施設ごとの予防処置の症例数を検討したでは、予防処置の行える施設は多いが、その分各施設の症例数が非常に少なくなっていた。

HBV 母子感染予防方法に関して、従来の方が煩雑であったこと等から接種漏れが多く発生しており、2013 年 10 月から予防法が変更となった。これにより HBIG、血液検査の回数が減ることで煩雑さが少なくなり、universal 化に向けて、非常に大きな変更である。以前は胎内感染児を 1 カ月時の段階で診断し、以後の予防処置を中止するのが一般的であった。しかし、近年の研究で HBs 抗原陽性例に対しても予防処置を行なうことで 1/3 程度の症例で sero-conversion に進めることができるとの報告があり、有効と考えられている。今回の変更により、胎内感染児に対しても予防処置が継続されることは大きな意義がある。しかし、全国調査では母子感染不成功例への対応として、73%の施設で接種が中止されており、継続接種は 15%、その他専門施設への相談・紹介などは 11%に過ぎず、今回予防方法変更の意義について実施する一般医師が必ずしも理解できていない可能性がある。胎内感染児に対する HB ワクチンの継続症例において、sero-conversion の移行期に肝障害が出現するなど、何かしらの副反応が出現した場合、健康被害の有無に関わらず大きな問題になる可能性があり、予想される問題点の洗い出しと、問題点に対する説明を新方式のプロトコールに明記

していく必要があると思われる。

E. 結論

①HBV 母子感染予防処置の不完全実施例は全体の約 5%と比較的高率であった。②母子感染予防の不完全処置例において、外国人家族の未完遂率が高い傾向にある。③HBV 水平感染、特に父子感染・施設内感染についてさらに実態を詳細に調査する必要がある。④HBV 母子感染予防方法変更に伴い、変更の意義・注意点について、実施している一般医師および保護者への啓蒙が必要と思われる。

HBV 感染予防を母子感染予防から universal 化に向けて進めていくにあたって、問題点の洗い出しと啓蒙は重要な課題である。今後岡山大学病院小児科関連施設を中心に中四国の施設において、新方式移行後の影響、および効果について調査・検討を行なっていく予定である。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得（出願） なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

図 1

HBV母子感染予防方法の変更

(参考) B型肝炎ワクチンの用法・用量及び関連注意

現行

用法・用量

通常、0.25mlを1回、生後2～3箇月に皮下に注射する。更に、0.25mlずつを初回注射の1箇月後及び3箇月後の2回、同様の用法で注射する。
ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

一変承認後

用法・用量

通常、0.25 mlを1回、生後12時間以内を居室に皮下に注射する。更に、0.25 mlずつを初回注射の1箇月後及び6箇月後の2回、同様の用法で注射する。
ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

関連注意の追加

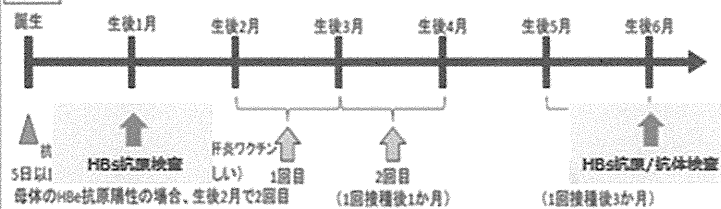
B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、被接種者の状況に応じて生後12時間以降とすることもできるが、その場合であっても生後できるだけ早期に行うこと。

出典： 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書
公益社団法人日本産婦人科医会 母子保健部会B型肝炎母子感染予防方法の変更について

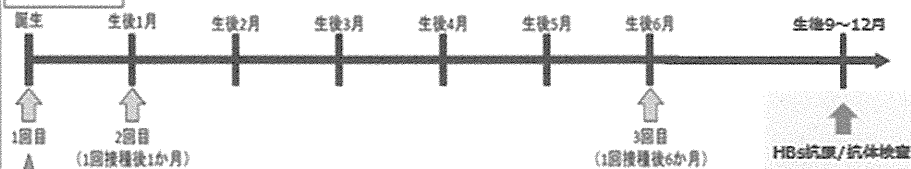
図 2

HBV母子感染予防方法の変更

現行

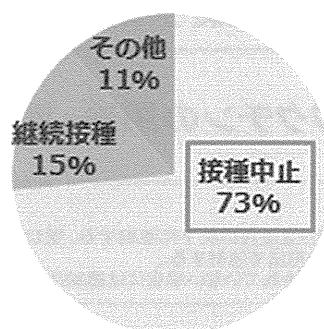


一変承認後



予防方法と検査時期が変更となり、
予防処置は胎内感染の有無に関わらず行なわれる。

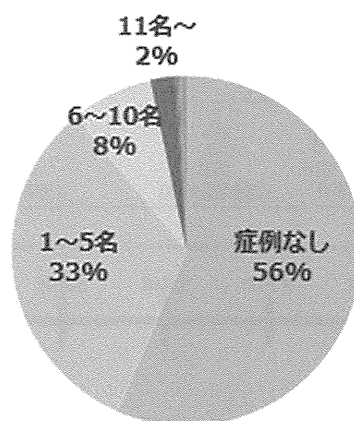
図3 母子感染予防不成功例への対応



HBs抗原陽性例に対するワクチン接種は有効であるが、以前の調査では73%の施設で接種は中止されていた。

今回の変更で出生前に感染が成立している児への継続接種が増加することの意義は大きいですが、その意義を理解している小児科医師は必ずしも多くないと考えられる。

図4 施設ごとの予防処置数



HBV母子感染予防の浸透により、予防処置の行える施設数が増えた分、個々の施設の症例数が減少している。

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

国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討

研究分担者	乾 あやの	済生会横浜市東部病院	小児肝臓消化器科	部長
研究協力者	小松 陽樹	東邦大学医療センター	小児科	准教授
研究協力者	藤澤 知雄	済生会横浜市東部病院	小児肝臓消化器科	顧問

研究要旨

B 型肝炎母子感染予防措置において、新生児期からワクチンを接種する国際方式の効果を検討した。出生後 12 時間以内に HBs 抗原免疫グロブリン (HBIG) 200 単位を筋注射し、①生後 5 日以内、②月齢 1、③月齢 3 に HB ワクチン 5 μ g 合計 3 回の皮下接種を国際方式とした。同意が得られた HBV キャリア妊婦からの出生児 119 名に対し、国際方式にて母子感染予防を実施した。妊婦の HBe 抗原の有無にかかわらず HBIG を 1 回投与かつ新生児期からワクチン接種を開始する国際方式は、母子感染予防不成功例が 1 例もなく良好な感染予防効果が得られた。

A. 研究目的

HBV 母子感染の予防は、出生児に対して抗 HBs 抗原免疫グロブリン (HBIG) 投与と 3 回のワクチン接種が一般的であり、90-95% 程度の感染阻止率が得られている。しかし、本邦と諸外国とでは HBIG の投与回数とワクチン接種時期に違いがある。諸外国では妊婦が HBs 抗原陽性であれば HBe 抗原の有無に関係なく、出生時に 1 回だけ HBIG の投与を行い、同時に、初回ワクチンを接種し、2 回目が生後 1-2 か月、3 回目が満 1 歳までに実施するスケジュールが一般的である。一方、本邦では 1986 年より HBIG と HB ワクチンによる B 型肝炎母子感染予防措置が開始されたが、諸外国で一般的に行われている国際方式による母子感染予防の効果については不明である。本研究は、新生児期からワクチン接種を行う国際方式における

HBV 母子感染予防効果を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象：1995 年 (HBV 母子感染予防が健康保険適応に移管) 以降に HBV キャリア妊婦から出生し接種方法に同意が得られた 119 名に対して国際方式で予防措置を実施した。妊婦の HBe 抗原の有無に関係なく、出生後 12 時間以内に HBIG 200 単位 (乾燥 HB グロブリン—ニチヤク ; 日本製薬株式会社) 筋注射し、①生後 5 日以内、②月齢 1、③月齢 3 に HB ワクチン 5 μ g (ビームゲン ; 化学及血清療法研究所) を合計 3 回皮下接種するスケジュールを国際方式とした。HBs 抗体価は EIA 法で測定し、HBs 抗体価の測定は月齢 1、ワクチン 3 回目接種から 1 か月後、1 歳、2 歳、3 歳の合計 5 回行った。HBs 抗体価 100 mIU/mL 以上を得た例を HBs 抗体産