

表4 小児B型慢性肝炎に対するIFN治療の治療反応性関連因子

|                          | セロコンあり/なし | ハザード比 (95%信頼区間)* | P値*               |
|--------------------------|-----------|------------------|-------------------|
| 治療開始年齢                   |           |                  |                   |
|                          | 10歳未満     | 24/3             | 1 (reference)     |
|                          | 10歳以上     | 32/4             | 1.26 (0.32-4.88)  |
|                          |           |                  | 0.740             |
| 性別                       |           |                  |                   |
|                          | 男性        | 35/2             | 1 (reference)     |
|                          | 女性        | 21/5             | 0.73 (0.25-2.17)  |
|                          |           |                  | 0.570             |
| ALT (IU/L)               |           |                  |                   |
|                          | 60未満      | 4/1              | 1 (reference)     |
|                          | 60以上      | 50/6             | 0.95 (0.11-7.91)  |
|                          | 不明        | 2/0              | -                 |
|                          |           |                  | 0.964             |
| HBVDNA定量 (log copies/mL) |           |                  |                   |
|                          | 4未満       | 0/0              | 1 (reference)     |
|                          | 4以上       | 9/3              | -                 |
|                          | 未検・不明     | 47/4             | -                 |
|                          |           |                  | -                 |
| HBVジェノタイプ                |           |                  |                   |
|                          | C型        | 46/3             | 1 (reference)     |
|                          | non-C型    | 2/1              | 0.51 (0.02-16.49) |
|                          | 未検・不明     | 8/3              | -                 |
|                          |           |                  | 0.706             |
| 肝炎活動性                    |           |                  |                   |
|                          | A0-A1     | 17/4             | 1 (reference)     |
|                          | A2-A3     | 27/3             | 0.74 (0.17-3.29)  |
|                          | 未検・不明     | 12/0             | -                 |
|                          |           |                  | 0.691             |
| 肝線維化                     |           |                  |                   |
|                          | F0-F1     | 25/6             | 1 (reference)     |
|                          | F2-F4     | 19/1             | 2.33 (0.69-7.93)  |
|                          | 未検・不明     | 12/0             | -                 |
|                          |           |                  | 0.175             |

\*調整因子：治療開始年齢、性別、ALT最高値、治療前HBVDNA定量、HBVジェノタイプ、肝炎活動性、肝線維化

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
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  
分担研究報告書

## 高感度 HBs 抗原定量の有用性

研究分担者 田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科  
病態医科学（ウイルス学）肝疾患センター 教授

### 研究要旨

松原らにより HBV-DNA 定量に匹敵する感度を有する新しい高感度 HBs 抗原定量が報告された (Transfusion, 2009)。最近、松原の測定法を自動化した検査系 (HBsAg-HQ) が開発され、その基礎的検討を行った(臨床病理 2010)。今回我々は、アーキテクト HBsAg-QT にて HBs 抗原が自然経過にて陰性化した症例に対して HBsAg-HQ で測定したところ、アーキテクト HBsAg-QT にて検出感度以下となった症例でも長期にわたり HBsAg-HQ にて HBs 抗原を検出可能であった。

### A. 研究目的

最近、新しい高感度 HB 抗原定量系が開発され、今回臨床検体を検討する機会を得た。これは従来の測定系とよく相関し、その感度はアーキテクト HBsAg-QT(アーキテクト)の10倍の5 mIU/mlまで測定できる。今回我々は、HBs 抗原の自然消失した HBV キャリアにおいて、この新規 HBs 抗原定量系 (HBsAg-HQ, 富士レビオ) の臨床的意義を検討した。

### B. 研究方法

1. 対象：B 型慢性肝炎でアーキテクトにて HBs 抗原が経過観察中に自然陰性化した症例 10 例。
2. 方法：アーキテクトと HBsAg-HQ にて経時的に測定し、両者を比較した。

HBsAg-HQ の測定方法は変性剤を主成分とする検体処理液で検体を前処理することで、検体中の HBV エンベロープの一部を破壊し、HBs 抗体が存在する場合には HBs 抗原/HBs 抗体複合体を乖離させることにより HBs 抗原を遊離させる。遊離した HBs 抗原の立体構造の一部は変性によりリニアエピトープ化され、これらを特異的に捕捉するモノクローナル抗体を用いて高感度に定量する 2 ステップサンドイッチ法を原理とした。

(倫理面への配慮)

なお、検体は名古屋市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た上で患者の同意のもと採取した。

## C. 研究結果

2004年2月より経過観察し、2011年9月にHBV DNAが測定感度未満に、2011年12月にアーキテクトにてHBs抗原が検出感度未満になった症例であるが、

HBsAg-HQではアーキテクト検出感度未満になってからも13ヶ月にわたってHBs抗原を測定することができた。

次に10例のアーキテクトとHBsAg-HQのHBs抗原の経過を比較した。

アーキテクトとHBsAg-HQで陽性の状態からHBsAg-HQのみ検出可能になり、最終的には両者とも検出感度未満となった。アーキテクト陰性かつHBsAg-HQ検出可能な期間は、最低4ヶ月以上、最長で35ヶ月以上であった(中間値10ヶ月)。

HBsAg-HQ最終陽性時のデータを示す。

HBV DNA 検出感度未満、HBcrAg 3未満 HBs抗原 <0.05 未満だが、HBsAg-HQで測定できたものが3/10で認められた。また、HBsAg-HQ陰性後を観察し得たのは3例で7~36ヶ月(中間値14ヶ月)観察し得た。

## D. 考察

HBsAg-HQにてアーキテクトよりも長くHBs抗原の陽性期間の観察が可能で、HBs抗原の再出現も観察できた。これは現在、社会問題となっているHBVの再活性化を観察する上で有用である可能性が示唆された。

## E. 結論

HBsAg-HQにてアーキテクトよりも長期間HBs抗原の陽性期間の観察が可能であった。特に、HBV DNA 検出感度未満、HBcrAg <3、アーキテクト陰性のポイントでもHBsAg-HQでHBs抗原を測定し得た。

## F. 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 in press.

### 2. 学会発表

- 1) Sugiura T, Tajiri H, Takano T, Goto K, Endo T, Ito K, Suzumori N, Tanaka Y. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in Japan. 11th World Congress of Perinatal Medicine. Jun 19-22, 2013. Moscow
- 2) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人, 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. 第30回日本小児肝臓研究会. 2013.7.14. 埼玉

## 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
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  
分担研究報告書

小児 B 型肝炎ウイルス感染例の感染経路と  
ワクチン接種後の抗体価の経年変化

|       |       |            |          |    |
|-------|-------|------------|----------|----|
| 研究分担者 | 田中 靖人 | 名古屋市立大学大学院 | ウイルス学    | 教授 |
| 研究協力者 | 杉浦 時雄 | 名古屋市立大学大学院 | 新生児・小児医学 | 助教 |
| 研究協力者 | 伊藤 孝一 | 名古屋市立大学大学院 | 新生児・小児医学 | 助教 |
| 研究協力者 | 遠藤 剛  | 名古屋市立大学大学院 | 新生児・小児医学 | 助教 |

研究要旨

感染経路の推移を明らかにする目的で、小児 HBV 感染例について検討した。また、HBV ワクチンの長期効果を明らかにする目的で、HB ワクチン接種後の HBs 抗体価の経年変化について検討した。小児 HBV 感染例は 58 例（男児 27 例、女児 31 例）。診断時の年齢は 0 歳～15 歳。感染経路は母子感染が 44 例。家族内感染が 5 例、輸血による感染が 3 例、不明が 6 例であった。海外出生は 2 例であった。小児 HBV 感染例の感染経路を 10 年毎にまとめると、1983-1993 年は 29 例中母子感染が 25 例、水平感染が 1 例、不明が 3 例であった。1994-2003 年は 15 例中母子感染が 11 例、輸血が 2 例、不明が 2 例であった。2004-2013 年は 14 例中母子感染が 8 例、水平感染が 4 例、輸血が 1 例、不明が 1 例であった。抗体価のフォローができた症例は 62 例（男児 27 例、女児 31 例）。HBs 抗体価の平均は経年的に減少していった。抗体価の低下を認め、HB ワクチンの追加接種を実施した症例は 9 例であった。母子感染の絶対数は減少し、水平感染の割合が増えている。今後さらに HBV 感染を減らすためには、日本においてもユニバーサルワクチンの導入が望まれる。HB ワクチン接種後、HBs 抗体価は経年的に減少する。適切な時期に HB ワクチンの追加接種が必要である。

A. 研究目的

1. 感染経路

本邦では、1985 年の B 型肝炎ウイルス (HBV) 母子感染防止事業開始以来、母子感染成立例は急速に減少した。母子感染による HBV キャリア化率は 1985 年が

0.26% であったのに対して、1995 年には 0.024% と、10 年間で 10 分の 1 以下に低下している。近年は母以外の家族からの水平感染やその他の水平感染が問題となっている。今回、感染経路の推移を明らかにする目的で、小児 HBV 感染例について診療

録を用いて後方視的に検討した。

## 2. ワクチン接種後の抗体価

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。HBV ワクチンの長期効果を明らかにする目的で、HB ワクチン接種後の HBs 抗体価の経年変化について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 感染経路

1983 年～2013 年に名古屋市立大学病院（当院）にて診療を行った小児 HBV 感染例を対象とし、診療録を用いて後方視的に検討した。

### 2. ワクチン接種後の抗体価

当院にて母子感染予防または父子感染予防を目的に、生後 2、3、5 ヶ月に HB ワクチン（ビームゲン）を接種した症例を対象とし、HBs 抗体価の経年変化について診療録を用いて後方視的に検討した。HBs 抗体価は EIA 法または CLEIA 法で測定した。

## C. 研究結果

### 1. 感染経路

小児 HBV 感染例は 58 例（男児 27 例、女児 31 例）。診断時の年齢は 0 歳～15 歳。感染経路は母子感染が 44 例。海外出生は 2 例で、それぞれ中国 1 例、ベトナム 1 例であった。家族内感染が 5 例、輸血による感染が 3 例、不明が 6 例であった（図 1）。小児 HBV 感染例の感染経路を 10 年毎にまとめると、1983-1993 年は 29 例中母子感染が 25 例、水平感染が 1 例、不明が 3 例であった。1994-2003 年は 15 例中母子感染が 11 例、輸血が 2 例、不明が 2 例であった。2004-2013 年は 14 例中母子感染が 8 例、水平感染が 4 例、輸血が 1 例、不明が 1 例であった（図 2）。HB キャリア 52 例のうち、14 例でセロコンバージョンを確認した。

### 2. ワクチン接種後の抗体価

抗体価のフォローができた症例は 62 例（男児 27 例、女児 31 例）。Non responder 1 例と HBV 暴露によると考えられる HBs 抗体の再上昇を認めた 1 例は除外した。HBs 抗体価の平均は経年的に減少していった（図 3）。抗体価について男女での性差は認めなかった（図 4）。抗体価の低下を認め、HB ワクチンの追加接種を実施した症例は 9 例であった（表 1）。3 歳までフォローされた 21 例のうち 2 例（10%）で追加接種が実施されていた。追加接種を実施した症例は全例抗体価の上昇を認めた。

また、HB ワクチン接種後に、追加接種を行わずに HBs 抗体価の再上昇を認めた 1 例を経験した。4 歳 8 ヶ月時に HBsAb が 19.9 mIU/ml まで低下していた。その後、5 歳時には HBsAb が 500 mIU/ml まで上昇していた。HBc 抗体も陰性だったのが、HBs 抗体価の再上昇と同時期に陽性になっていた。この時期に HBV の暴露があったと考えられる（図 5）。

## D. 考察

### 1. 感染経路

今回の我々の検討では、垂直感染の絶対数は減少し、水平感染の割合が増えていることが明らかになった。国際的には出生児全例に行うユニバーサルワクチンの方向に向かっている。WHO によると 2012 年時点で世界の 181 の国でルーチンワクチンとなっており、世界の乳児の 79% が HB ワクチンを受けている。水平感染が増えていることが明らかになったため、今後さらに HBV 感染を減らすためには、日本においてもユニバーサルワクチンの導入が望まれる。

### 2. ワクチン接種後の抗体価

当院の長期フォローのデータでは、HBs 抗体価は経年的に減少していくことが明ら

かとなった。当院では、HBs 抗体価は 10mIU/ml 以上を protective level と考え、10mIU/mL 以下、もしくは、10mIU/ml 近くまで低下してきた症例には家族に追加接種を提案している。3 歳までに 10%割合で追加接種を実施していた。10 歳台では抗体価が低下する可能性が高い。小児期以降の HBV 感染を予防するためには、適切な時期に追加接種が必要である。

HB ワクチンの追加接種については、必要ない、という意見もある。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。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る。諸外国のガイドラインでも、免疫不全などの特殊な状況下でなければ HBs 抗体価の多寡に関わらず、booster ワクチンの必要はないとしている。

当院では、HBs 抗体の再上昇と HBc 抗体の陽転化を認めた 1 例を経験している。そのため、HB ワクチンの追加接種は必要と考えられる。

#### E. 結論

母子感染の絶対数は減少し、水平感染の割合が増えている。日本においてもユニバーサルワクチンの導入が望まれる。

HB ワクチン接種後、HBs 抗体価は経年的に減少する。適切な時期に HB ワクチンの追加接種が必要である。

#### F. 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 in press.

##### 2. 学会発表

- 1) Sugiura T, Tajiri H, Takano T, Goto K, Endo T, Ito K, Suzumori N, Tanaka Y. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in Japan. 11th World Congress of Perinatal Medicine. Jun 19-22, 2013. Moscow
- 2) 杉浦時雄, 遠藤剛, 伊藤孝一, 鈴木伸宏, 齋藤伸治, 田中靖人, 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. 第 30 回日本小児肝臓研究会. 2013.7.14. 埼玉

#### 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

図1. 小児HBV感染の感染経路  
(1983-2013年)

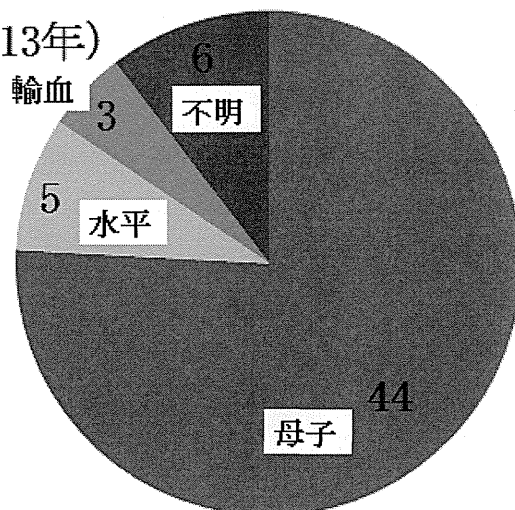


図2. 小児HBV感染の感染経路

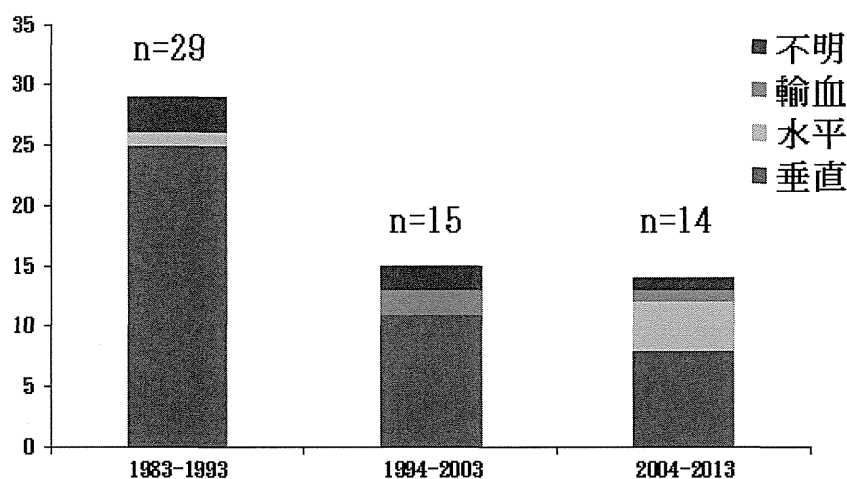


図3. HBワクチン接種者のHBs抗体価の平均

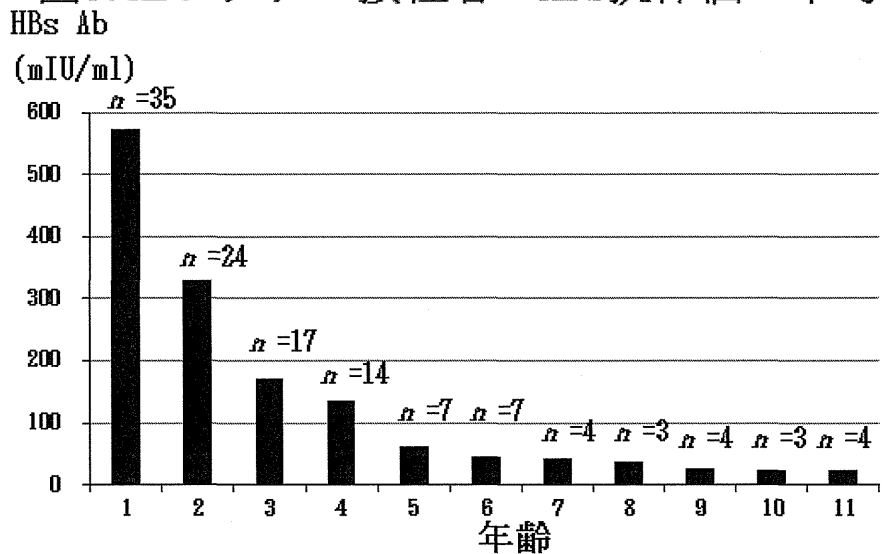


図4. HBワクチン接種者のHBs抗体価の平均

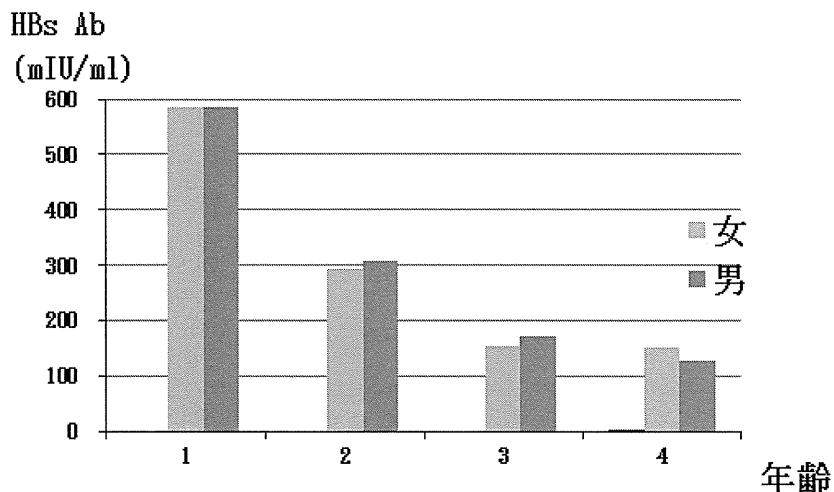
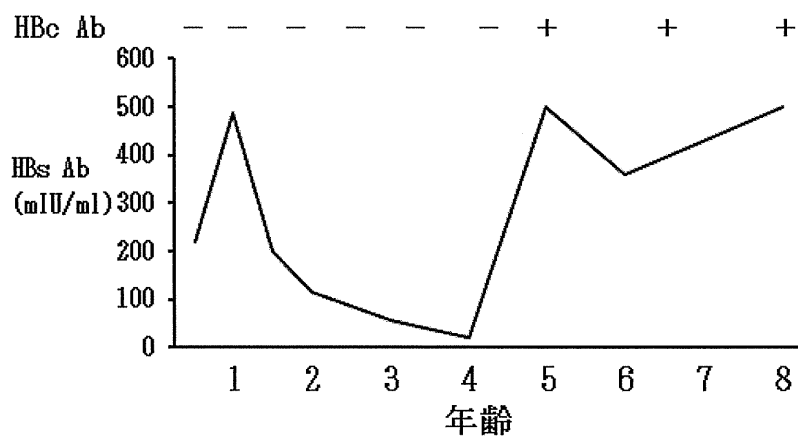


表1. 追加接種を実施した例

| 症例 | 年齢 | HBs抗体 (IU/ml) |
|----|----|---------------|
| 1  | 1  | 14.2          |
| 2  | 2  | 10.5          |
| 3  | 4  | 10.0          |
| 4  | 9  | 10.0          |
| 5  | 9  | 11.1          |
| 6  | 11 | 12.0          |
| 7  | 11 | 3.0           |
| 8  | 11 | 16.7          |
| 9  | 18 | 4.7           |

図5. HBs抗体価の再上昇を認めた1例





厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
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  
分担研究報告書

治療効果を規定する宿主因子の検討

研究分担者 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肝疾患研究部 上級研究員

研究要旨

B 型慢性肝炎は、母子感染が主な感染ルートであるが、近年は成人においても発症する傾向にある。そこで、B 型慢性肝炎の成立に関連するホスト因子の探索を行うことを目的としたゲノムワイド関連解析を実施した。検体数としては、日本人慢性肝炎 488 検体、自然治癒 326 検体、健常者 464 検体を使用した。韓国人検体は、慢性肝炎 251 検体、自然治癒 106 検体、自然治癒 140 検体であった。香港検体は、慢性肝炎 280 検体、自然治癒 84 検体、健常者 156 検体であった。タイ検体は、慢性肝炎が 369 検体、自然治癒 109 検体、健常者 122 検体が解析可能であった。日本人検体を用いた SNPs の GWAS で HLA-DP に強い関連を認めた。この結果、rs3077 ( $p < 9.24 \times 10^{-7}$ ) と rs9277542 ( $p < 3.15 \times 10^{-5}$ ) が有意であった。続いて、新たな日本人検体と韓国人検体を用いてバリデーションを行ったところ同様の結果が得られ、rs3077 ( $p < 1.89 \times 10^{-12}$ ) と rs9277542 ( $p < 9.69 \times 10^{-10}$ ) の有意差が確認された。さらに、慢性肝炎に関連する HLA-DP 型の決定を行った。慢性肝炎の成立に関連する HLA 型としては、HLA-DPB1\*0501 と \*0901 が検出された。一方で、慢性肝炎の成立に抵抗性を示す HLA 型として、HLA-DPB1\*0201、\*0401、\*0402 が見いだされた。さらに、慢性肝炎と肝癌もしくは肝硬変の成立について比較解析を実施したところ、日本人と外国検体でいずれも、HLA-DPB1\*0201 が有意に肝癌の成立に抵抗性を示した。このことは、以上のことから、特定の HLA-DPB1 型を保有する場合、慢性肝炎の成立しやすさや病態進展に影響をあたえることが明らかとなった。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎は主に母子感染で成立するが、近年の HBV/A 遺伝子型の感染拡大により、成人でも慢性肝炎もしくは急性肝炎の遷延化が観察され、問題となっている。

乳児期での感染では、免疫機能が発達していないことが、B 型肝炎ウイルス感染が慢性化する原因であると考えられている。一方で、成人での初感染時には十分な免疫機能があるにも関わらず、一部の患者で慢

性感染が成立するためその原因が不明のままであった。本研究では、この慢性肝炎の成立に関連するホスト因子を探索するために SNPs を用いたゲノムワイド関連解析を行った。さらに、HLA 型を決定することで、より詳細なデータ取得を行った。HLA 型は人種や地域に大きく依存するため、対象としては、日本人だけでなく、アジアの他人種を用いた解析を行い、結果の汎用性について検証を行った。

## B. 研究方法

本研究で、解析に使用できた検体数としては、日本人慢性肝炎 488 検体、自然治癒 326 検体、健常者 464 検体を使用した。韓国人検体としては、慢性肝炎 251 検体、自然治癒 106 検体、自然治癒 140 を準備した。香港からの検体は、慢性肝炎 280 検体、自然治癒 84 検体、健常者 156 検体であった。タイの検体は、慢性肝炎が 369 検体、自然治癒 109 検体、健常者 122 検体が解析可能であった。ゲノム解析手法では、スクリーニング解析として、アフィメトリクス社の SNPs チップを用いたゲノムワイド関連解析を実施した。続いて、検出された SNPs について、外国検体と日本人検体を用いたバリデーション試験を TaqMan にて実施した。HLA-DPB1 型の決定には、PCR-Luminex 法を使用して、4 桁までの遺伝子型の決定を行った。

## C. 研究結果

日本人検体を用いた SNPs の GWAS を実施したところ、HLA-DP に強い関連を示した。この結果、rs3077 ( $p < 9.24 \times 10^{-7}$ ) と rs9277542 ( $p < 3.15 \times 10^{-5}$ ) が有意であった。この結果は、Kamatani らが報告した内容と矛盾しなかった (Kamatani et al. Nat Genet 2009)。続いて、新たな日本人検体

と韓国人検体を用いてバリデーションを行ったところ、GWAS の結果と同様であった。GWAS とバリデーションの結果と合わせた解析では、rs3077 ( $p < 1.89 \times 10^{-12}$ ) と rs9277542 ( $p < 9.69 \times 10^{-10}$ ) の有意差が確認された。さらに、慢性肝炎に関連する HLA-DP 型の決定を行った。慢性肝炎の成立に関連する HLA 型としては、HLA-DPB1\*0501 と \*0901 が検出された。一方で、慢性肝炎の成立に抵抗性を示す HLA 型として、HLA-DPB1\*0201、\*0401、\*0402 が見いだされた。検証実験のために、新たな日本人検体と外国検体での検証を行ったところ、慢性肝炎に抵抗性示す HLA-DPB1\*0201 が外国検体と共通して有意であった。

さらに、慢性肝炎と肝臓もしくは肝硬変の成立について関連する HLA 型の比較を行った。その結果、日本人と外国人検体のいずれにおいても HLA-DPB1\*0201 が有意差を示し、肝臓もしくは肝硬変の成立に抵抗性を示した。

## D. 考察

日本人の解析を実施して、B 型慢性肝炎に関連する遺伝子として、HLA-DPB1 を同定した。HLA 型は人種や地域によって様々な型と頻度の違いがあることが知られている。慢性肝炎は、患者の頻度が世界的に偏っている。特に、アジアとアフリカでは多数の患者数があり、人口の 8%以上存在する国が多数ある。一方で、欧米では 2%以下であり、感染の頻度についても人種差もしくは地域差が知られていた。今回同定した HLA-DPB1\*0501 は特にアジア人で大半を占めることが既に報告されている。HLA-DPB1\*0501 保有者は、日本人や中国では 40%前後を占めるが、欧米で見ると 2%程度である。このことは、世界的に B

型慢性肝炎患者が、アジアに偏っていることを説明できるものかもしれない。逆に、慢性肝炎の成立に抵抗性を示す HLA-DPB1\*0201 は欧米で 40%程度の存在頻度で、アジアでは 10%前後である。このことは、慢性肝炎が欧米地域でその頻度が低いことを説明できるものかもしれない。

#### E. 結論

B 型慢性肝炎に関連する HLA-DPB1 を同定した。特に慢性肝炎成立には HLA-DPB1\*0501 と\*0901 が関連した。一方で、慢性肝炎の成立に抵抗性を示す HLA 型として、HLA-DPB1\*0201、\*0401、\*0402 を同定した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Watashi K, Sluder A, Daito T, Matsunaga S, Ryo A, Nagamori S, Iwamoto M, Nakajima S, Tsukuda S, Borroto-Esoda K, Sugiyama M, Tanaka Y, Kanai Y, Kusuhara H, Mizokami M, Wakita T. Cyclosporin A and its analogs inhibit hepatitis B virus entry into cultured hepatocytes through targeting a membrane transporter NTCP. *Hepatology*. 2013 Dec 21. Epub
- 2) Trinks J, Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Benetucci J, Giménez E, Weissenbacher MC, Mizokami M, Oubiña JR. In vitro replication competence of a Hepatitis B genotype D/A recombinant virus: dissimilar biological behavior regarding its parental genotypes. *J Gen Virol*. 2013 Sep 11. Epub
- 3) 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; 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 Jul 29. Epub
- 4) Rawal RK, Singh US, Chavre SN, Wang J, Sugiyama M, Hung W, Govindarajan R, Korba B, Tanaka Y, Chu CK. 2'-Fluoro-6'-methylene-carbocyclic adenosine phosphoramidate (FMCAP) prodrug: in vitro anti-HBV activity against the lamivudine-entecavir resistant triple mutant and its mechanism of action. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013 Jan 15;23(2):503-6.
- 5) 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-λ3 by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol*. 2013 Apr 17.
- 6) Sunbul M, Khan A, Kurbanov F,

- Leblebicioglu H, Sugiyama M, Tanaka Y, Mizokami M. Tracing the Spread of Hepatitis C Virus in Turkey: A Phylogenetic Analysis. Intervirology. 2013 Mar 19.
- 7) 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 blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3)(+) dendritic cells are a potent producer of interferon- $\lambda$  in response to hepatitis C virus. Hepatology. 2013 May;57(5):1705-15.
- 8) Sakamoto T, Tanaka Y, Watanabe T, Iijima S, Kani S, Sugiyama M, Murakami S, Matsuura K, Kusakabe A, Shinkai N, Sugauchi F, Mizokami M. Mechanism of the dependence of hepatitis B virus genotype G on co-infection with other genotypes for viral replication. J Viral Hepat. 2013 Apr;20(4):e27-36.
2. 学会発表
- 1) 「B型肝炎ウイルス複製に関連する脂質分子の同定とその効果」杉山真也、田中靖人、溝上雅史 第49回日本肝臓学会総会 シンポジウム 京王プラザホテル 2013年6月7日
- 2) 「Polymorphisms consisting of (TA)<sub>n</sub> dinucleotide repeat near IL28B gene could improve the predictive value for HCV spontaneous clearance with IL28B SNPs.」Masaya Sugiyama, Satoshi Hiramane, Norihiro Furusyo, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, Masaaki Korenaga, Kazumoto Murata, Naohiko Masaki, Jun Hayashi, and Masashi Mizokami The 64th Annual Meeting of the AASLD P-1426 Nov 4th 2013 Washington DC
- 3) 「Clinical and virological analysis on Hepatitis B virus genotype D」Masaya Sugiyama, Yasuhito Tanaka, and Masashi Mizokami Symposium. Japan-Taiwan Research Symposium on Hepatitis B. Tokyo, Japan April 14th, 2013
- 4) 「Prediction improvement on the effect of interferon-based therapy and spontaneous clearance of hepatitis C using rs72258881 near IL-28B following rs8099917」Masaya Sugiyama, Akio Ido, Hirohito Tsubouchi, Hisayoshi Watanabe, Yoshiyuki Ueno, Kazumoto Murata, Masaaki Korenaga, and Masashi Mizokami The International Liver Congress 2013: 48th Annual Meeting of EASL in Amsterdam, P-26th April 2013
- 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（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
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  
分担研究報告書

一塩基遺伝子多型と自然経過での HBe 抗原セロコンバージョンの  
関連について

|       |       |            |          |     |
|-------|-------|------------|----------|-----|
| 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 | 角田 知之 | 済生会横浜市東部病院 | 小児肝臓消化器科 | 医員  |
| 研究協力者 | 村上 潤  | 鳥取大学医学部    | 小児科      | 講師  |

研究要旨

小児 B 型慢性肝炎における一塩基遺伝子多型と自然経過での HBeAg セロコンバージョンとの関連を検討した。B 型慢性肝炎患者 109 例（A 群：10 歳以下で HBeAg セロコンバージョン；n=52、B 群：20 歳以上で HBeAg セロコンバージョンまたは 20 歳以上でもセロコンバージョンしない；n=57）を対象に、成人において B 型肝炎ウイルス感染制御との関連が報告されている 7 か所の一塩基遺伝子多型 ① rs1800871(*IL-10-819*)、②rs1800872 (*IL-10-592*)、③rs3077 (*HLA-DPA1*)、④rs927753(*HLA-DP B1*)、⑤rs7453920(*HLA-DQ B2*)、⑥rs2856718(*HLA-DQ B1*)、⑦rs8099917(*IL-28B*)を解析対象とした。解析した 7 か所の遺伝子多型の中で、Logistic regression 分析にて rs2856718(*HLA-DQ B1*)に統計学的な有意差がみられた (P<0.05)。しかし、成人で HBV 感染制御と強く関連している rs3077 (*HLA-DPA1*) に統計学的な有意差はみられなかった(P=0.07)。rs2856718(*HLA-DQ B1*) genotype GA は HBeAg 早期セロコンバージョン抑制に関連している可能性がある。

A. 研究目的

小児 B 型慢性肝炎における HBeAg セロコンバージョンと遺伝子多型の関連を後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は済生会横浜病院小児科および鳥取大学医学部小児科でフォロー中の HBV キャリア 225 名 [初診時年齢; 0-44 歳 (median 6), M/F = 105/120] を対象とした。

対象を 2 群に分け、G1 群を 10 歳以下で HBeAg セロコンバージョンした例、G2 群を 20 歳以上で HBeAg セロコンバージョンした、または、20 歳以上でもセロコンバージョンしない例とした。G1 群、G2 群ともにインターフェロンや核酸アナログ製剤の投与は受け入っていない症例とした。一塩基多型の解析方法は、血清または全血を用いて DNA を抽出し、PCR を施行したのちダイレクトシーケンスを実施した。血清を

用いた場合は nested PCR を施行した。B 型肝炎ウイルスの病態と関連が報告されている一塩基遺伝子多型 7 か所、①rs1800871 (*IL-10-819*), ②rs1800872 (*IL-10-592*), ③rs3077 (*HLA-DPA1*), ④ rs9277535 (*HLA-DP B1*), ⑤rs7453920(*HLA-DQ B2*), ⑥rs2856718 (*HLA-DQ B1*), ⑦rs8099917(*IL-28B*)を解析対象とした。G1 群と G2 群の関係を Logistic regression を用いて解析し (SNPAlyze Ver.8, DAYNACOM, Chiba, Japan)、統計学的な有意差を 0.05 以下とした。

(倫理面への配慮)

研究の趣旨について本人または患児の両親に説明し、書面にて承諾を得た。

### C. 研究結果

225例中最終受診時のセロコンバージョン例は115例であった(図)。10歳以下で HBeAgセロコンバージョンし解析が可能な例は52例、20歳以上でセロコンバージョンもしくは20歳以上でもセロコンバージョンせず解析が可能な例は57例であった。合計109例の一塩基多型の解析を行った。その結果を表に示す。Logistic regression 分析にて7か所の一塩基遺伝子多型のうち、rs2856718 (*HLA-DQ B1*)ではgenotype model(AA vs GA)において有意差がみられた。日本人の成人でHBV感染制御と強い関連があるrs3077 (*HLA-DPA1*)はdominant model(P=0.070)で弱い関連が見られたが、統計学的な有意差は得られなかった。

### D. 考察

前回の報告よりでは OR が高いものの、統計学的な有意差が得られなかったため、今回は対象患者数を増やして解析した。成人において B 型肝炎ウイルス感染制御に関連があると報告された一塩基遺伝子多型を解析した。rs2856718 (*HLA-DQ B1*) genotype GA は HBeAg 早期セロコンバージョンの抑制に関与すると考えられた。

rs3077 (*HLA-DPA1*)は HBeAg 早期セロコンバージョンに促進に寄与すると予想されたが、弱い関連を示しながらも統計学的有意差は得られなかった。症例数をさらに増やすことにより、有意差が得られる可能性はある。

### E. 結論

成人で HBV 感染制御に関与すると報告されている一塩基遺伝子多型の解析の中で、rs2856718 (*HLA-DQ B1*)の一塩基多型が自然経過での小児期 HBeAg セロコンバージョン抑制に関与する可能性がある。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 十河剛、森實雅司、乾あやの、藤澤知雄：小児急性肝不全の内科的治療戦略 日本小児科学会雑誌 117 (4) ; 718-731 (2013)
- 2) 藤澤知雄：小児期に B 型肝炎ワクチン接種がなぜ必要なのかーB 型肝炎ワクチンの定期接種化に向けてー 日本小児科医会会報 (46) ;150-154 (2013)
- 3) Haruki Komatsu, Ayano Inui, Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo, Tomoo Fujisawa. :Association between an IL-28B genetic polymorphism and the efficacy of the response-guided pegylated interferon therapy in children with chronic hepatic C infection. Hepatology Research 43:327-338 (2013)
- 4) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fusisawa. Effects of pegylated interferon- $\alpha$ -2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C. Hepatol Res 2013 Mar 27(Epub ahead of print)

- 5) 乾あやの、角田知之、川本愛里：ウイルス性肝炎，その他の慢性肝疾患 診療と治療 101 (12) ;1877-1880 (2013)

## 2. 学会発表

- 1) 藤澤知雄：なぜ B 型肝炎ワクチンの定期接種が必要になったのか 第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013/4/19-21 広島)
- 2) 乾あやの、角田知之、川本愛里、藤原伸一、伊地知園子、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄。小児肝臓専門施設における連携による C 型慢性肝炎の診療。第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013/4/19-21 広島)
- 3) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、角田知之、藤澤知雄。世界の B 型肝炎ウイルス感染予防戦略。第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013/4/19-21 広島)
- 4) 岩澤堅太郎、乾あやの、近藤健夫、角田知之、川本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄。HBV 母子感染例における HBIG+HB ワクチン投与の有用性。第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013/10/26-27 札幌)
- 5) 角田知之、岩澤堅太郎、近藤健夫、川本愛里、十河剛、小松陽樹、乾あやの、藤澤知雄。小児期 C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン療法の成長への影響。第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013/10/26-27 札幌)
- 6) 乾あやの、角田知之、岩澤堅太郎、近藤健夫、川本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄。小児肝臓専門施設における C 型慢性肝炎診療。第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013/10/26-27 札幌)
- 7) Tomoo Fujisawa. Importance of prevention for horizontal HBV infection in children. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric

Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2013/10/31-11/3 Tokyo)

- 8) Tomoyuki Tsunoda, Ayano Inui, Takeo Kondo, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fujisawa. Effects of pegylated interferon  $\alpha$  2a monotherapy on growth in Japanese children with chronic hepatitis C. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2013/10/31-11/3 Tokyo)
- 9) 岩澤堅太郎、乾あやの、角田知之、近藤健夫、川本愛里、十河剛、藤澤知雄。HBV 母子感染予防不成功例に対する HB ワクチン療法の有用性。第 325 回日本小児科学会神奈川県地方会、第 55 回小児科分科会 (2013/11/16 横浜)
- 10) 田尻仁、高野智子、乾あやの、三善陽子、村上潤。小児 B 型肝炎の全国多施設調査：感染経路とゲノタイプの経年的推移に関する検討。第 40 回日本肝臓学会西部会 (2013/12/6-7 岐阜)

## H. 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

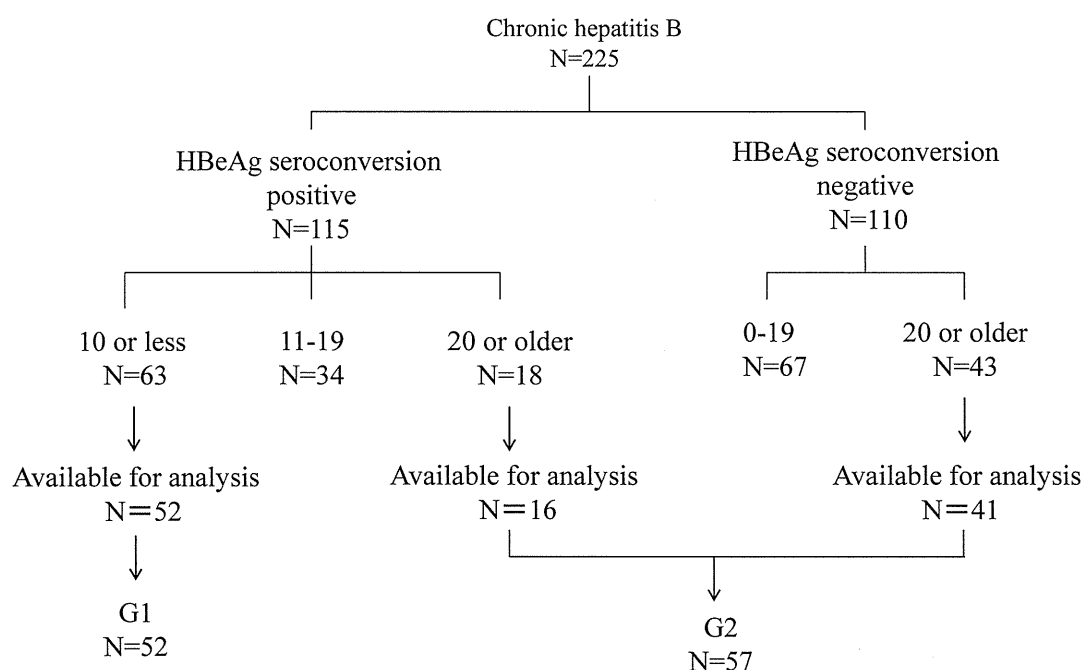


図 解析対象患者群

表 Logistic regression分析を用いた一塩基多型とHBeAg セロコンバージョンとの関係

| SNP ID                   | Dominant model |         |                      | Recessive model |         |                       | Genotype model |                      |             |
|--------------------------|----------------|---------|----------------------|-----------------|---------|-----------------------|----------------|----------------------|-------------|
|                          |                | p value | OR (95% CI)          |                 | p value | OR (95% CI)           |                | p value              | OR (95% CI) |
| IL-10-819<br>(rs1800871) | CT+CC / TT     | 0.810   | 0.912 (0.428-1.941)  | CC / TT+CT      | 0.820   | 1.120 (0.424-2.953)   | CT / TT        | 0.852 (0.369-1.970)  |             |
|                          |                |         |                      |                 |         |                       | CC / TT        | 1.042 (0.368-2.948)  |             |
| IL-10-592<br>(rs1800872) | CA+CC / AA     | 0.885   | 1.058 (0.497-2.252)  | CC / AA+CA      | 0.160   | 1.905 (0.768-4.726)   | CA / AA        | 0.754 (0.313-1.814)  |             |
|                          |                |         |                      |                 |         |                       | CC / AA        | 1.696 (0.638-4.504)  |             |
| HLA-DPA1<br>(rs3077)     | TC+TT / CC     | 0.070   | 2.0159 (0.940-4.323) | TT / CC+TC      | 0.257   | 3.429 (0.3457-33.999) | TC / CC        | 1.897 (0.872-4.127)  |             |
|                          |                |         |                      |                 |         |                       | TT / CC        | 4.636 (0.454-47.397) |             |
| HLA-DPB1<br>(rs9277535)  | AG+AA / GG     | 0.510   | 0.777 (0.366-1.650)  | AA / GG+AG      | 0.761   | 0.855 (0.309-2.362)   | AG / GG        | 0.780 (0.338-1.799)  |             |
|                          |                |         |                      |                 |         |                       | AA / GG        | 0.770 (0.263-2.256)  |             |
| HLA-DQB2<br>(rs7453920)  | GA+AA / GG     | 0.459   | 1.500 (0.514-4.352)  | AA / GG+GA      | 0.304   | 1.779 (0.587-5.395)   | GA / GG        | -                    |             |
|                          |                |         |                      |                 |         |                       | AA / GG        | -                    |             |
| HLA-DQB1<br>(rs2856718)  | GA+GG / AA     | 0.076   | 0.501 (0.232-1.080)  | GG / AA+GA      | 0.335   | 1.60 (0.612-4.181)    | GA / AA        | 0.344 (0.143-0.826)  |             |
|                          |                |         |                      |                 |         |                       | GG / AA        | 0.988 (0.349-2.794)  |             |
| IL-28B<br>(rs8099917)    | GT+GG / TT     | 0.789   | 1.128 (0.467-2.724)  | GG / TT+GT      | -       | -                     | GT / TT        | -                    |             |
|                          |                |         |                      |                 |         |                       | GG / TT        | -                    |             |



厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
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  
分担研究報告書

B 型肝炎母子感染予防後のフォローアップの現状

|       |      |                |     |
|-------|------|----------------|-----|
| 研究分担者 | 牛島高介 | 久留米大学医療センター小児科 | 准教授 |
| 研究協力者 | 柳 忠宏 | 久留米大学小児科       | 助教  |
| 研究協力者 | 松下優美 | 久留米大学小児科       | 助教  |
| 研究協力者 | 関 祥孝 | 久留米大学小児科       | 助教  |

研究要旨

2002年から2011年に久留米大学小児科を受診したB型肝炎キャリア妊婦から出生した児のうち、月齢1にHBs抗原陰性で母子感染防止処置を行い5歳以上まで経過観察した72例について診療録を元に後方視的に検討した。母体HBe抗原（陽性、陰性、不明）による受診患者の年次推移に変化はなかった。男：女=41：31、就学前（5～7歳）の受診率は48.9%、就学前のHBs抗体価の幾何平均は、49.9(4.3-709.1)IU/L、HBc抗体の幾何平均は25.1(5.0-88.7)%INHであった。就学前にHBs抗体<10IU/mLとなった17例(23.9%)で追加接種が行われた。追加接種された年齢と、6か月時のHBs抗体価には正の相関を認めた( $r=0.82$ ,  $p=0.002$ )。15例で追加接種後にHBs抗体価を確認し、すべての症例で既往免疫反応が認められた。月齢6にキャリア化した症例を1例認めた。フォローアップ中にHBc抗体の一過性上昇を確認した症例は14例(19.4%)であり、そのうち、HBs抗体価の上昇は4例(26.7%)に認められた。

A. 研究目的

「B型肝炎母子感染防止事業」によって、ワクチン接種終了後1～2か月時にHBs抗原および抗体を検査することになっているが、その後のフォローアップについては、明確な指針はなく、日本での報告も少ない。久留米大学病院小児科消化器肝臓外来で、フォローアップしたB型肝炎(HBV)母子感染予防後の経過について、実態を明らかにする。

B. 研究方法

対象は、2002年から2011年(10年間)に久留米大学小児科の消化器肝臓外来を初診したHBs抗原陽性妊婦から出生した児である。方法は、月齢1にHBs抗原陰性を確認後、当科で作成した「B型肝炎母子間予防の説明」(図1)もとに説明した。2、3、5か月に組換え沈降B型肝炎ワクチン(ビームゲン®)5 $\mu$ g/0.25mlの皮下注射を接種し、2か月時には抗HBsヒト免疫グロブ

リン (HBIG : 乾燥 HB グロブリン・ニチヤク®) 200 単位/1ml も投与した。6 か月時に HBs 抗原陰性を確認し、1 歳、1 歳 6 か月、2 歳、2 歳 6 か月、3 歳、4 歳、5 歳、6 歳に採血を行うようにした。HBs 抗体 <10 IU/mL であれば追加接種を勧めた。

今回、[A] 男女比、母体 HBe 抗原の年次推移、[B] 就学前(5~7 歳)について、受診率、HBs 抗体価、HBc 抗体価、追加接種の年齢、追加接種後の抗体価、[C] 特異な経過の症例について診療録から後方視的に検討した。

### C. 研究結果

母子感染予防処置を行った 211 例のうち、診療録のデータ不足 25 例、さらに 2013 年 3 月時点で 5 歳未満または 5 歳未満にドロップアウトした 114 例を除いた。就学前 (5~7 歳) までフォローアップした症例は 72 例であった。全例で 3 回のワクチン接種および 2 か月時の HBIG 投与が行われた。

[A] 男女比は 41 : 31、患者数や母体 HBe 抗原の年次推移に明らかな変動は見られなかった。

[B] 就学前 (5~7 歳) までフォローアップした症例について、受診率は 72/149 (48.9%) であった。HBs 抗原が陽転した症例は認められなかった。HBs 抗体 (mIU/mL) の幾何平均値は、49.9(4.3 - 709.1)、HBc 抗体 (%INH) の幾何平均値は、25.1(5.0 - 88.7) であった。それぞれの抗体について、妊娠中の母体 HBe 抗原による明らかな有意差は認められなかった (表 1)。就学前に追加接種を行った症例は 17 例 (23.9%) であった。追加接種された年齢と、6 か月時の HBs 抗体価には正の相関が認められた ( $r=0.82$ ,  $p=0.002$ ) (図 2)。15 例で追加接種後に HBs 抗体価を確認され、

すべての症例で既往免疫反応が認められた (図 3)。

### [C] 特異な経過の症例

フォローアップ中に、陰性化した HBc 抗体が上昇した症例が認められ、一過性の上昇後低下した症例が 14 例(19.4%)で、そのうち、HBs 抗体も上昇したのは 4 例(26.7%) であった。持続的に HBc 抗体が基準値以上の症例が 1 例認められた。

### D. 考察

わが国では 1980 年代に、世界に先駆けて HBe 抗原陽性妊婦から出生した児を対象に HBIG を用いた予防試験が行われた。1986 年 6 月に「B 型肝炎母子感染防止事業」が開始され、1995 年 3 月に改訂後、現在に至った。この事業により小児期の HBs 抗原陽性率は約 10 年間で 0.22% から 0.02% と 10 分の 1 以下へ激減したが、根絶には至らなかった。今回の検討でも、当院への紹介患者の明らかな減少傾向は認められなかった。

我々は、1998 年 1 月から 2004 年 12 月に行った検討で、母子感染予防後のフォローアップについて、6 か月時には 95.5% であったが、6 歳時には 13.9% であり、受診率の低下を発表した (前田公史ら 小児栄養消化器肝臓学会 2005 年、「B 型肝炎母子感染予防の問題点」)。また、HBV キャリアの母親と生活しているためか、抗体価が再上昇している症例も散見された。受診率の改善のために「B 型肝炎母子間予防の説明」 (図 1) をもとに説明を行い手渡して受診を促すようにした。今回の 2002 年から 10 年間の検討では、就学前の受診率は、48.9% と改善した。3 回接種後の non-responder は認められなかったが、就学前に 17 例で HBs 抗体価が 10mIU/mL 未満 (3 例は 10.5、

12.6、14.3)へ低下したため、全例で追加接種を行った。15例で1か月後に抗体価の確認を行い、その全例で100mIU/mL以上へ上昇していたため、既往免疫反応を認められた。

国際方式による海外の報告では、90%程度は、15年以上まで、感染防御レベル(HBs抗体価 $\geq$ 10mIU/mL)や既往免疫反応が残るとされている。しかし、今回の検討では、既往免疫反応は認められたが、約20%が就学前に感染防御レベル以下に低下していた。また、約20%の症例でHBc抗体価の一過性の上昇を認め、前回の検討と同様にB型肝炎ウイルスとの接触があったと考えられ、長期的な予防効果についてはさらに検討が必要であると思われた。

#### E. 結論

HBV母子感染事業によって小児期のHBs抗原陽性率はかなり低下し、就学前までは予防効果および既往免疫反応は維持された。2013年10月に国際方式(早期接種方式)が導入され、universal vaccinationへ向けて、さらなるデータの集積が望まれる。

#### 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

- 1) 柳 忠宏、水落建輝、関 祥孝、松下優美、牛島高介、木村昭彦. B型肝炎母子感染予防後のフォローアップの現状. 第30回日本小児肝臓研究会 2013.7.13-14 (埼玉)

#### 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

## B型肝炎母子間予防の説明

### ①お母さんがHBs抗原、HBe抗原ともに陽性の場合

無処置ならば生まれたお子さんのほとんど(95%以上)が、B型肝炎ウイルスに感染します。

感染後は、B型肝炎ウイルスを持続して体内に持った状態(キャリアー)になると、将来的には肝炎や肝硬変になる可能性があります。

B型肝炎予防を行った場合、感染が予防され、90%近くに抗体を得ることが出来ます。ただし、すでに胎内感染をしている場合は予防できません。

ワクチン3回終了後は6生月(3回目ワクチン後1ヶ月)に抗体を獲得しているか検査(採血)を行います。以後3才までは半年ごと、3才から6才までは1年毎に検査を行います。これは、6才までに感染がなければ、キャリアー化しないと考えられているからです。

### ②お母さんがHBs抗原陽性、HBe抗原陰性の場合

無処置であれば数%に感染があると言われています。①の場合に比べて感染率は低いのですが、一度感染しキャリアー化すれば肝炎や肝硬変に注意して生活しなければなりません。この場合も①と同様に定期的に採血を行います。

①、②の場合ともに母乳による感染はないと考えられており、母乳で育てられて結構です。なお、お母さん自身も必ず定期的に内科を受診し、B型肝炎ウイルスの状態をチェックするようにして下さい。

氏名 \_\_\_\_\_

|        | ( / ) | ( / ) | ( / ) | ( / ) | ( / ) | ( / )                                 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------------|
|        | 0生日   | 1生月   | 2生月   | 3生月   | 5生月   | 6生月                                   |
| HBIG   | ↑     |       | ↑     |       |       |                                       |
| HBワクチン |       |       | ↑     | ↑     | ↑     |                                       |
| 採血     |       | ↑     |       |       |       | ↑                                     |
|        |       | HBs抗原 |       |       |       | HBs抗原<br>HBs抗体<br>HBc抗体<br>AST<br>ALT |

久留米大学小児科 消化器グループ

(久大 1613)

図 1. 「B型肝炎母子間予防の説明」