

疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日改正、文部科学省・厚生労働省）に従い、通常診療の残余保存検体を、連結不可能匿名化し、不同意の機会を担保する

（神戸大学大学院小児科学こども急性疾患学のホームページへの掲示、不同意確認書の設置）ことにより、研究を行った。

研究代表者の所属する筑波大学附属病院倫理委員会で本研究について審査・承認を得た。さらに、2014年10月に神戸こども初期急病センターの倫理委員会の承認を得て、保存検体の提出を開始した。

C. 研究結果

2015年2月の時点で、合計1444検体の一次検査が終了した。ルミパルスHBsAg-HQ陽性判定（5.0 mIU/mL以上）は1444検体中3検体（4歳、0歳、0歳）であったが、ルミパルスⅡHBsAgは検体量が不足し測定できなかった。しかし、ルミパルスHBsAg-HQ陽性児3人中0歳児の2人は、3日以内にB型肝炎ワクチン接種歴があった。

ルミパルスHBcAb陽性判定（1.0 C.O.I以上）は、1444検体中14検体（陽性率：0.97%）であった。HQ陽性かつHBcAb陽性者はいなかった。

D. 考察

神戸こども初期急病センターは、神戸市とその近郊地域の夜間休日の16歳未満の小児内科系疾患の一次救急診療を担う施設である。年間のべ約3万人が受診し、神戸市内の小児救急患児の約60%をカバーしている。神戸こども初期急病センターの受診児の特徴は、基礎疾患を有する児は直接大規模総合病院を受診することが多く、基本的に重篤な基礎疾患のない児を診察する機会が多い。従って、本研究班の課題

である小児のB型肝炎感染疫学調査、特に水平感染を調査する上で、適切な集団であると考えられる。

今年度は、1444人の1444検体の解析を行った。そのうち、高感度測定法であるルミパルスHBsAg-HQによるHBs抗原測定では3人で陽性となった。検体量が不足のため、ルミパルスⅡHBsAgによる測定はできなかった。しかしながら、これら3人中2人は血液採取3日以内にB型肝炎ワクチン接種が行われていた。ルミパルスHBsAg-HQによるHBs抗原測定では、B型肝炎ワクチン接種が行われ間もない時期では偽陽性を呈する可能性があるため、その解釈には慎重に行う必要があると考えられた。現時点でHBs抗原陽性者と確定できるのは1444人中0人（0%）であり、現在、B型肝炎の母子感染は極めて少ない可能性が考えられた。

その一方、HBs抗原陰性でHBcAbが陽性であったのは1444人中14人であった（陽性率：0.97%）。このことは、B型肝炎の水平感染を含めた無症状の感染が約1%程度発生していることを示唆する。母子感染予防のみでは防げないB型肝炎の集団感染や家族内感染が小児の日常の中で発生している可能性があり、小児もB型肝炎水平感染に対する対策を検討する必要がある。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2014年10月から保存検体提出を開始し、2015年2月現在で1444検体の一次検査が終了した。一次検査の検体収集を継続しつつ、随時、陽性者についてさらなる検討を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yamada H., Tairaku S., Morioka I., Sonoyama A., Tanimura K., Deguchi M., Nagamata S., Ebina Y. A nationwide survey of mother-to-child infections in Japan. *J Infect Chemother*: 21, 161-164, 2015
- (2) Morioka I., Sonoyama A., Tairaku S., Ebina Y., Nagamata S., Morizane M., Tanimura K., Iijima K., Yamada H. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. *Congenit Anom*. 54, 35-40, 2014
- (3) Yamada H., Tairaku S., Morioka I., Ebina Y., Sonoyama A., Tanimura K., Deguchi M., Nagamata S. Nationwide survey of maternal screening for mother-to-child infections in Japan. *Congenit Anom*. 54, 100-103, 2014
- (4) Morioka I., Matsumoto M., Miwa A., Yokota T., Matsuo K., Koda T., Nagasaka M., Shibata A., Fujita K., Yamane M., Yamada H., Enomoto M., Chikahira M., Iijima K. Dried umbilical cord is a potential material for retrospective diagnosis of intrauterine enterovirus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 27, 1820-1822, 2014
- (5) 森岡一朗：新生児のウイルス感染、第4章 新生児疾患：今日の小児治療指針第16版、印刷中、2015
- (6) 香田 翼、森岡一朗：周産期感染症、新生児からみた周産期感染症、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗原虫薬の選択、周産期医学44巻増刊号、326-328、2014
- (7) 日本小児科学会：B型肝炎ワクチン接種時期の変更に伴う母子感染予防指針～低出

生体重児等の特別な場合に対する日本小児科学会の考え方、日本小児科学会ホームページ

<http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/hbboshikansen.pdf>、2014. 3. 26

2. 学会発表

- (1) 森岡一朗：低出生体重児のB型肝炎母子感染予防に関する小児科学会の考え方、トピック講演、第8回なにわ周産期フォーラム、大阪、7/19/2014
- (2) 森岡一朗：予防接種を実施するために必要な知識～乳児ワクチンを中心に～、招請講演、神戸市須磨区医師会学術講演会、神戸、9/25/2014
- (3) 森岡一朗：低出生体重児のB型肝炎母子感染予防、トピック講演、神戸小児感染症セミナー、神戸、1/15/2015
- (4) 平久進也、森岡一朗、蝦名康彦、園山綾子、谷村憲司、出口雅士、山田秀人：近年日本における母子感染の実態、第50回日本周産期・新生児医学会、浦安、7/13-15/2014
- (5) 森岡一朗、堀越裕歩、北島博之：極低出生体重児におけるB型肝炎ワクチン接種後の抗体獲得率、第59回日本未熟児新生児学会、松山、11/10-12/2014

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

小児受診者の採血残余検体を用いたB型肝炎感染に関する多施設共同研究

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 関 祥孝 公立八女総合病院 医長

研究要旨

B型肝炎ワクチンの定期接種化前の基礎データとして、小児におけるB型肝炎感染疫学を明らかにするために、病院受診者の残余検体を用いて、被験者に侵襲がない方法で疫学調査を行った。当院で、採血検査を受けた、0～16歳未満の児を対象とし、明らかな「慢性B型肝炎」病名、1年以内の輸血またはIVIGの使用は除外した。2015年2月の時点で、410検体について、HBs抗原およびHBc抗体を測定した。HBs抗原陽性者は、現在広く普及している方法（ルミパルスII HBsAg）では410人中0人、高感度測定法（ルミパルス HBsAg-HQ）では410人中2人が陽性であった。HBs抗原 HBc抗体ともに陽性者はいなかった。今後さらなる検体の収集とともに、二次健診で陽性者についてさらなる検討を行う。

A. 研究目的

B型肝炎ワクチンの定期接種化前の基礎データとして、小児におけるB型肝炎感染疫学を明らかにする。小児における、採血等の侵襲を伴う調査は困難であり、特に、水平感染を含めた無症状の感染については、2000年以降大規模な研究がなされていない。今回、病院受診者の残余検体を用いて、被験者に侵襲がない方法で、多施設共同による全国調査を行った。

B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した0歳から16歳の児を対象とし、（1）明らかな「慢性B型肝炎」病名、（2）1年以内の輸血あるいはIVIG使用の既往、がある場合、対象から除外した。上記基準に該当する検体を選出し、通常診療に用いた残余検体が400 μ L以上ある場合に、採血時年齢、性別と

検体をリンクさせた連結不可能匿名化番号を付与し、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs抗原およびHBc抗体を測定した。HBs抗原については、高感度測定法であるルミパルス HBsAg-HQによる測定を行い、その陽性者については一般に広く使用されているルミパルスII HBsAgによる測定も行った。HBc抗体は、ルミパルス HBcAb-Nで測定した。

ルミパルス HBsAg-HQは5.0 mIU/mL、ルミパルスII HBsAgは1.0 C.O.I、ルミパルス HBcAbは1.0 C.O.I以上をカットオフとした。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改正、文部科学省・厚生労働省）に従い、通常診療の残余検体を、連結不可能匿名化し、不同意の機会を担保する（病

院への掲示、不同意確認書の設置) ことにより、研究を行った。

研究代表者の所属する筑波大学附属病院倫理委員会本研究について審査・承認を得た。さらに、久留米大学倫理委員会及び公立八女総合病院倫理委員会の承認を得て、検体収集・提出を開始した。

C. 研究結果

2015年2月の時点で、合計410検体の一次検査が終了した。ルミパルス HBsAg-HQ 陽性判定 (5.0 mIU/mL 以上) は410検体中2検体で、全例ルミパルス II HBsAg は陰性であった。ルミパルス HBcAb 陽性判定 (1.0 C.O.I 以上) は410例中2例であった。HQ 陽性かつ HBcAb 陽性者はいなかった。

D. 考察

本邦において、B型肝炎ウイルス感染者 (キャリア) は約110~140万人 (なおC型肝炎は190~230万人) と推定されている。これらの一部は慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌と進行していく。本邦において肝炎のみならず、肝硬変、肝がんの地域分布は従来から西高東低が特徴とされている。特に我々の施設のある福岡県筑後地区を含め九州北部地区 (福岡県、佐賀県) は肝がんによる死亡率は全国的にも高く、HBVの高浸淫地区が存在することも知られている。本邦では1986年6月から「B型肝炎母子感染防止事業」が開始された。この事業によって小児期の HBs 抗原陽性率は開始から約10年間で0.22%から0.02%と10分の1以下へ激減したが、根絶には至っていない。垂直感染による感染例、胎内感染や予防処置失敗例による感染例が少なからず存在し、水平感染 (父子感染、集団保育等)、思春期の性感染症としての感染が認められている。

現在までの小児のB型肝炎ウイルス感染率 (キャリア率) についての検討では、岩手県0.0% (1990年)、静岡県0.05% (1997年)、岩手県0.017% (1999-2000年)、16歳全国初回献血者0.01% (2007年) の報告がある。

今回の調査では、高感度検査法のみによる HBs 抗原陽性が2名 (0.49%)、および HBc 抗体陽性が2名 (0.49%) 認められた。今回収集できた検体数はまだ多くないため統計学的な検討はできてはおらず、また全国的な比較検討も十分でない。今回の検体収集及び測定過程で明らかになった問題点として、残余血清による検討のためキャリアオーバー (生化学自動分析装置によるサンプリング時の、検査項目値 (本研究の場合、HBs 抗原及び HBc 抗体価) 高濃度検体から低濃度検体への持越し現象) による偽陽性の可能性、HBワクチン接種による一過性の偽陽性 (今回、HBワクチン接種状況の確認作業を行っていない) の可能性などがある。今回の陽性結果が真の結果かどうかは、今後さらなる慎重な検討が必要である。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2015年7月から検体収集を開始し、2015年2月現在で410検体の一次検査が終了した。一次検査の検体収集を継続しつつ、随時二次検査により陽性者についてさらなる検討を行う予定である

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) 田尻仁, 藤澤知雄, 工藤豊一郎, 長田郁夫, 牛島高介, 乾あやの, 高野智子, 村上潤, 恵谷ゆり: 小児B型肝炎の診

療指針（改訂案） 日本小児栄養消化
器肝臓学会雑誌 28(2):96-109(2014)

- (2) 高野智子, 乾あやの, 牛島高介, 三善陽子, 虻川大樹, 宮川隆之, 藤澤知雄, 田尻仁: 30歳までに肝細胞がんを発症した小児期B型肝炎ウイルス感染者に関する臨床的検討 肝臓 56(1): 18-20 (2015)

2. 学会発表

- (1) 高野智子, 田尻仁, 乾あやの, 三善陽子, 牛島高介, 村上潤, 鈴木光幸, 虻川大樹, 木村宏, 恵谷ゆり: 小児期ウイルス性肝炎治療に関する研究班: 小児B型慢性肝炎の全国多施設調査よりインターフェロン治療に関する検討 第117回日本小児科学会学術集会, 2014.4.12, 名古屋
- (2) 高野智子, 乾あやの, 牛島高介, 三善陽子, 虻川大樹, 宮川隆之, 藤澤知雄, 田尻仁: 小児B型慢性肝炎に発症した肝細胞癌12例の検討～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班による全国多施設調査～. 第31回日本小児肝臓研究会, 2014.7.19, 久留米

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

小児受診者の採血残余検体を用いたB型肝炎感染に関する多施設共同研究

研究分担者 江口 有一郎 佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学 教授
研究協力者 末岡 榮三朗 佐賀大学医学部 検査部・輸血部 教授
研究協力者 松尾 宗明 佐賀大学医学部 小児科 教授

研究要旨

B型肝炎ワクチンの定期接種化前の基礎データとして、小児におけるB型肝炎感染疫学を明らかにするために、病院受診者の残余検体を用いて、被験者に侵襲がない方法で疫学調査を行った。当院で、採血検査を受けた、0～16歳未満の児を対象とし、明らかな「慢性B型肝炎」病名、1年以内の輸血またはIVIGの使用は除外した。2015年2月の時点で、548検体について、HBs抗原およびHBc抗体を測定した。HBs抗原陽性者は、現在広く用いられているCLEIA法であるルミパルスⅡHBsAgでは548人中0人であった。HBc抗体は548人中6人で陽性であった。HBs抗原HBc抗体ともに陽性者はいなかった。今後さらなる検体の収集とともに、HBs抗原陽性者、HBc抗体陽性者に関しては二次検査により、さらなる検討を行う予定である。

A. 研究目的

日本では1986年より母子感染予防法が施行されB型肝炎ウイルスに対するワクチンの導入が行われてきたが、その方法はユニバーサル・ワクチネーションではなく、B型肝炎ウイルスキャリアである母親のみを対象としたセレクトティブ・ワクチネーションであった。セレクトティブ・ワクチネーションによりB型肝炎ウイルスの母子感染には確実に効果があったことは言及するまでもない。しかしながら、一方で小児期に水平感染を起こし、HBs抗原陽性やHBc抗体陽性の症例が認められることも、岩手県や茨城県の小児期の生活習慣病健診の結果から報告されている。このことより、今後ユニバーサル・ワクチネーション（定期接種化）が必要と考えられる。

そこでB型肝炎ワクチンの定期接種化前の基礎データとして、小児におけるB型肝炎感染疫学を明らかにすることを目的とした。ただし、小児における、採血等の侵襲を伴う調査は困難であり、特に、水平感染を含めた無症状の感染については、2000年以降大規模な研究がなされていないのが現状である。したがって、今回、病院受診者の残余検体を用いて、被験者に侵襲がない方法で、多施設共同による全国調査を行った。

B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した0歳から16歳の児を対象とし、（1）明らかな「慢性B型肝炎」病名、（2）1年以内の輸血あるいはIVIG使用の既往、がある場合、対象

から除外した。また可能であれば、1 か月以内の B 型肝炎ワクチン接種歴を確認することとした。

上記基準に該当する検体を選出し、通常診療に用いた残余検体が 400 μ L 以上ある場合に、採血時年齢、性別と検体をリンクさせた連結不可能匿名化番号を付与し、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。HBs 抗原については、高感度測定法であるルミパルス HBsAg-HQ による測定を行い、その陽性者については一般に広く使用されているルミパルス II HBsAg による測定も行った。HBc 抗体は、ルミパルス HBcAb-N で測定した。

ルミパルス HBsAg-HQ は 5.0 mIU/mL、ルミパルス II HBsAg は 1.0 C. O. I、ルミパルス HBcAb は 1.0 C. O. I 以上をカットオフとした。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年 8 月 16 日全部改正、文部科学省・厚生労働省）に従い、通常診療の残余検体を、連結不可能匿名化し、不同意の機会を担保する（病院への掲示、不同意確認書の設置）ことにより、研究を行った。研究代表者の所属する筑波大学附属病院倫理委員会で本研究について審査・承認を得た。さらに、2014 年 8 月に佐賀大学医学部の倫理審査委員会の承認を得て、2014 年 9 月 1 日より検体収集・提出を開始した。

C. 研究結果

2015 年 2 月の時点で、合計 548 検体の一次検査が終了した。ルミパルス HBsAg-HQ 陽性判定は 548 検体中 3 検体であった。この 3 検体では HBc 抗体は全て陰性であり、現在「判定保留」として、二次検査の結果待ちである。またルミパルス HBcAb 陽性判定は 548 例中 6 例であった。このうち 5 例は

二次検査を行い、4 例は HBs 抗体陰性であったが、1 例は HBs 抗体陽性であった。HBsAg-HQ 陽性かつ HBcAb 陽性者はいなかった。

D. 考察

佐賀県は他県に比べ B 型肝炎の感染率が高く、水平感染の可能性も高くなると考えられる。当院での HBsAg-HQ 陽性者は 3 名（すべて判定保留 3 名）で、HBc 抗体陽性は 6 名（うち HBs 抗体陽性者 1 名）であった。水平感染の感染率としては病院受診者というバイアスがあるが、岩手県や茨城県の小児の生活習慣病健診の調査よりは高い印象である。IVIG や輸血歴、ワクチンの接種歴はカルテベースでの抽出となり、主治医間でその記載の程度は異なる。明らかな B 型肝炎の陽性者は除外することは可能であるが、その他の所見の抽出はかなり煩雑あることは否めない。しかしながら、今後小児科と共同でさらに詳細な情報を共有できるよう外来での聞き取り調査を行って頂く予定である。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2014 年 9 月から検体提出を開始し、2015 年 2 月現在で 548 検体の一次検査が終了した。一次検査の検体収集を継続しつつ、随時二次検査により陽性者についてさらなる検討を行う予定である。

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

なし

小児受診者の採血残余検体を用いたB型肝炎感染に関する多施設共同研究

研究分担者 森内 浩幸 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 小児科学分野 教授
研究協力者 中嶋 有美子 長崎大学病院小児科 助教

研究要旨

B型肝炎ワクチンの定期接種化前の基礎データとして、小児におけるB型肝炎感染疫学を明らかにするために、病院受診者の残余検体を用いて、被験者に侵襲がない方法で疫学調査を行った。当院で、採血検査を受けた、0～16歳未満の児を対象とし、明らかな「慢性B型肝炎」病名、1年以内の輸血またはIVIGの使用は除外した。2015年2月の時点で、78検体について、HBs抗原およびHBc抗体を測定した。HBs抗原HBc抗体ともに陽性者はいなかった。今後さらなる検体の収集とともに、二次健診で陽性者についてさらなる検討を行う。

A. 研究目的

B型肝炎ワクチンの定期接種化前の基礎データとして、小児におけるB型肝炎感染疫学を明らかにする。小児における、採血等の侵襲を伴う調査は困難であり、特に、水平感染を含めた無症状の感染については、2000年以降大規模な研究がなされていない。今回、病院受診者の残余検体を用いて、被験者に侵襲がない方法で、多施設共同による全国調査を行った。

B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した0歳から16歳の児を対象とし、(1)明らかな「慢性B型肝炎」病名、(2)1年以内の輸血あるいはIVIG使用の既往、がある場合、対象から除外した。また、免疫抑制状態にある児は除外した。

上記基準に該当する検体を選出し、通常

診療に用いた残余検体が400 μ L以上ある場合に、採血時年齢、性別と検体をリンクさせた連結不可能匿名化番号を付与し、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs抗原およびHBc抗体を測定した。HBs抗原については、高感度測定法であるルミパルスHBsAg-HQによる測定を行い、その陽性者については一般に広く使用されているルミパルスIIHBsAgによる測定も行った。HBc抗体は、ルミパルスHBcAb-Nで測定した。

ルミパルスHBsAg-HQは5.0mIU/mL、ルミパルスIIHBsAgは1.0C.O.I、ルミパルスHBcAbは1.0C.O.I以上をカットオフとした。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針（平成19年8月16日全部改正、文部科学省・厚生労働省）

に従い、通常診療の残余検体を、連結不可能匿名化し、不同意の機会を担保する（病院への掲示、不同意確認書の設置）ことにより、研究を行った。

研究代表者の所属する筑波大学附属病院倫理委員会で本研究について審査・承認を得た。さらに、長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得て、検体収集・提出を開始した。

C. 研究結果

2015年2月の時点で、合計78検体の一次検査が終了した。ルミパルス HBsAg-HQ 陽性判定（5.0 mIU/mL 以上）は78検体中0検体であった。ルミパルス HBcAb 陽性判定（1.0 C.O. I 以上）についても78例中0例であった。HQ 陽性かつ HBcAb 陽性者はいなかった。

D. 考察

ワクチン接種歴は全例確認できたわけではないが、乳児期に父子感染予防のためにワクチン接種を受けた小学生を1例含んでいた（母もワクチン接種済）。これは口頭で母に同意を取り判明したものである。ワクチン接種歴を確認するには、カルテによる病歴確認以外に直接保護者に質問する必要がある場合が多い。近年任意接種でHBワクチンを受けるお子さんは増えたが、数年前には僅少であったため現在学童期の児より乳幼児の場合は特に保護者に確認を取る方が確実と思われる。

輸血、IVIGを受けた、または治療による免疫抑制状態の患児が多いため、検体収集が思うように進まないのが現状である。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2014年12月から検体提出を開始し、2015年2月現在で78検体の一次検査が終

了した。一次検査の検体収集を継続しつつ、随時二次検査により陽性者についてさらなる検討を行う予定である。

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

学童期におけるHBV水平感染についての検討

研究分担者 山崎一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター
研究協力者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長
研究協力者 八坂貴宏 長崎県上五島病院 院長
研究協力者 白濱 敏 長崎県上五島病院 名誉院長

研究要旨

長崎県上五島において1985年から1992年において8才から15歳までの小中学生を対象にHBs抗原スクリーニングが行われた。1616人が受診した。出生年は1969年から1984年であった。HBs抗原陽性率は1.8%であった。このスクリーニングで、凍結保存された血清を用いて、HBc抗体を測定し、HBs抗原陰性者への水平感染リスクについて検討した。HBs抗原陰性者1558例においてHBc抗体陽性者は125例（8.0%）であった。年齢上昇に伴うHBc抗体価の陽性率の明らかな上昇は認めなかった。学童期においてHBc抗体陽性率が有意に上昇するような水平感染のリスクがあるとは言えなかった。
（結論）HBs抗原陽性率1.8%との同世代のHBc抗体陽性率は8.0%であった。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルスの感染は血液や体液である。感染経路として分娩時の産道感染による母児間垂直感染と、出生後に感染する水平感染がある。小児期の水平感染は、保育園のような同居家族や幼児期の集団生活で唾液や汗などの体液が感染源となり発生するが、不顕性感染を含めてどの程度の割合で感染が発生しているのか不明である。

小児期に水平感染のリスク予防の観点から、ユニバーサルワクチンによる接種の問題が議論されているが、推奨する根拠としての水平感染の割合について検討する。

B. 研究方法

1985年から1992年に上五島在住の小学生および中学生を対象に行ったHBs抗原スクリーニング受診者。なおHBs抗原スクリーニ

ングについては保護者、学校教員に対し説明を行い希望者のみが受診した。また残余血清は凍結保存し、後日再検またはB型関連マーカーの追加測定を行う旨を説明した。なお検査費用の負担は受診者ではなく上五島病院が負担した。

HBs抗原の測定はRPHA法で行われた。HBs抗原陰性者の凍結保存血清を用いてHBc抗体をCLEA法で測定した。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) HBs抗原スクリーニング受診者
スクリーニング受診者は1608人であった。その背景を表1に示す。その後も再受診の

制限はせず希望者は HBs 抗原を測定し血清を凍結保存したが、再受診者は 739 例 (46%) であった。

表1 スクリーニング受診者の背景

受診者	1,616人
採血時年齢中央値(才)	11.5 (8 - 16)
出生年	1969年~1984年
男 n(%)	828人 (51.2)
再受診者 n(%)	739人 (45.7)

2) HBs 抗原陽性率

スクリーニング受診者 1,616 人において HBs 抗原 (RPHA 法) が陽性であったのは 29 人 (1.8%) であった。

出生年度別の陽性率を図 1 に示す。1974 年度以前は 3% を超える高い陽性率であった。

3) HBs 抗原陰性者における HBc 抗体陽性率

スクリーニング受診者 1,616 人中 HBs 抗原 (RPHA 法) 陽性者 29 人を除した HBs 抗原 (RPHA 法) 陰性者 1,589 人において測定に十分な保存血清量が残っていた 1,563 人において HBc 抗体 (CLEIA 法) を測定した。陽性者は 130 人 (8.3%) であった。

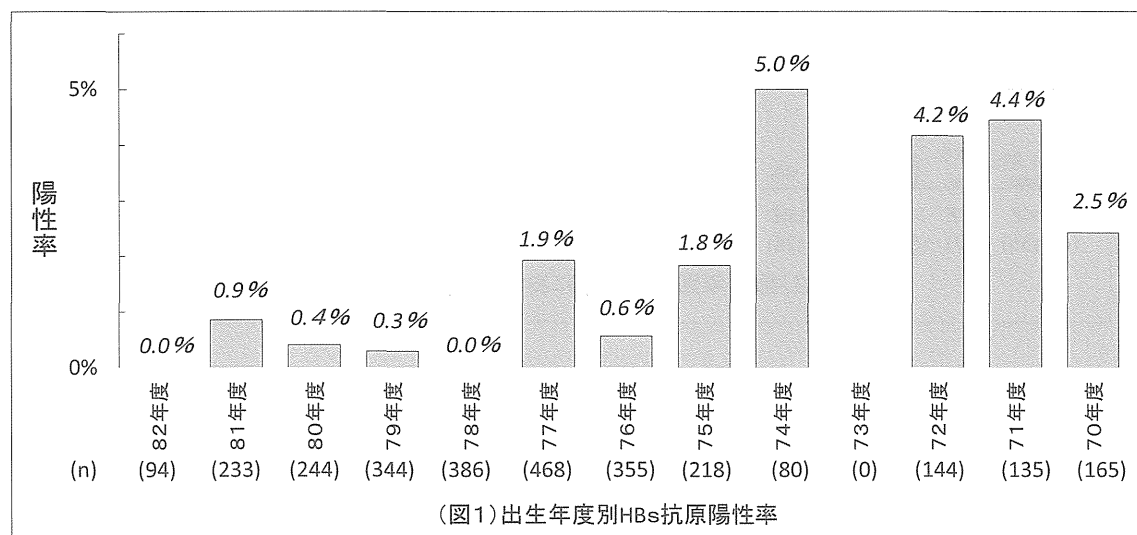
HBc 抗体陽性者 130 人中、抗体価 10 以上で HBs 抗体陰性であった 9 例において HBs 抗原 (ICT-CLEIA 法) を用いて再検した。9 例中 4 例が明らかな陰性者であった。HBs 抗原陽またはボーダーライン判定計 5 例を除外した 1,558 例を非 HBV キャリアとして、改めて HBc 抗体陽性者は 125 例 (8.0%) であった。

4) 学童期における HBc 抗体価の年齢に伴う推移

図 2 に HBc 抗体価の年齢に伴う推移を、出生年別に示した。年齢に伴う推移を追えた、1975 年出生者、1976 年出生者、1977 年出生者、1978 年出生者、1979 年出生者、1980 年出生者を対象にした。8 才から 15 歳までの小中学時期において HBc 抗体陽性率が上昇する傾向はなかった。

D. 考察

上五島では 1985 年から 1992 年において 8 才から 15 歳までの学童期における HBs 抗原スクリーニングが行われた。HBs 抗原陽性率は 1.8% であった。このスクリーニングの際、凍結保存された血清を用いて、HBs 抗原陰性者の水平感染率について検討した。HBs 抗原陰性者 1558 例のうち HBc 抗体陽性



であったのは 8.0%であった。スクリーニング受診後、年齢上昇に伴う HBc 抗体価の陽性率の変化を検討した。スクリーニングが1か年のみ行われた1964年～1974年度、1981年度、82年度を除いて、幅広い年齢でスクリーニングが実施された1975年から1980年度出生者を対象とした。いずれも年齢の上昇に伴う変化はみられなかった。学童期において HBc 抗体陽性率が有意に上昇するような水平感染のリスクがあるとは言えなかった。学童期の HBc 抗体陽性率は 8.0%であったが、これは学童期以前の水平感染による可能性が考えられた。

E. 結論

HBs 抗原陽性率 1.8%の同世代学童期集団において HBc 抗体陽性率は 8.0%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

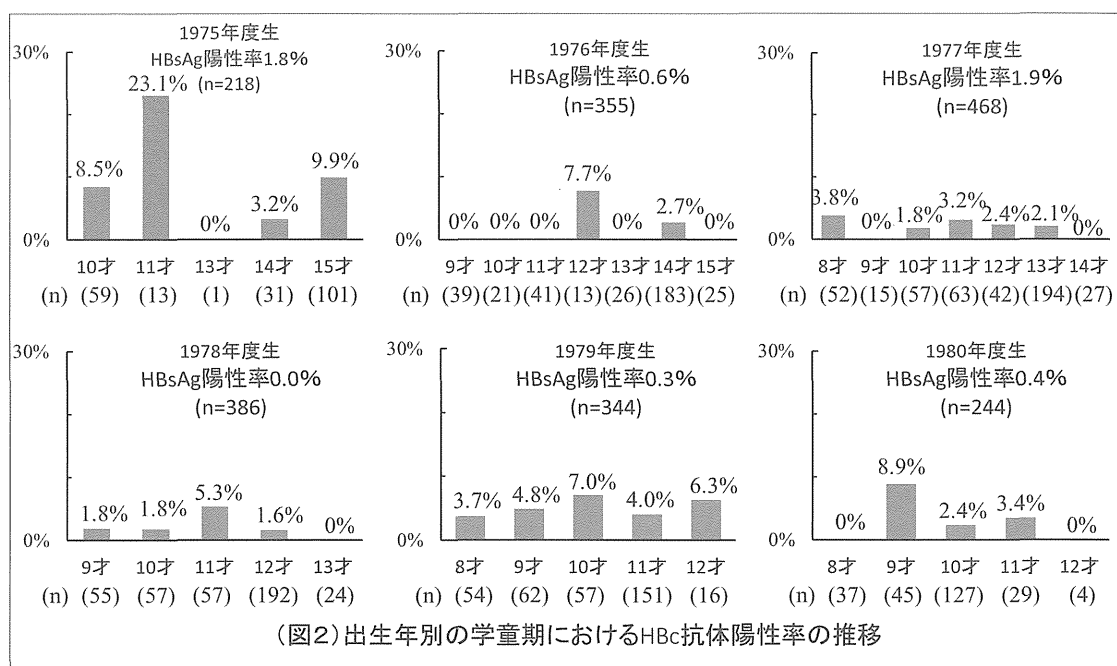
なし

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（肝炎等克服政策研究事業）

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

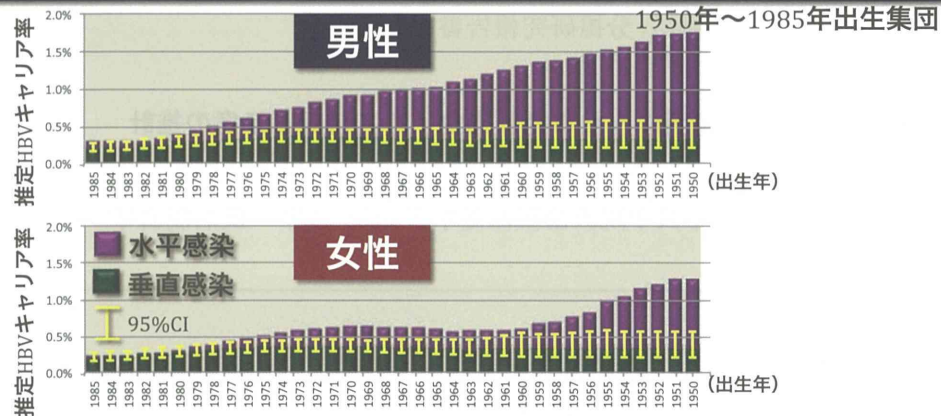
【目的】1950-85年に出生した垂直感染または水平感染によるB型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者（キャリア）数を推計する。

【方法】数理モデルを用いて、性・年齢階級別にみたB型肝炎表面抗原（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%とした。

【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。

【結語】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、ワクチン投与によるものと考えられた。

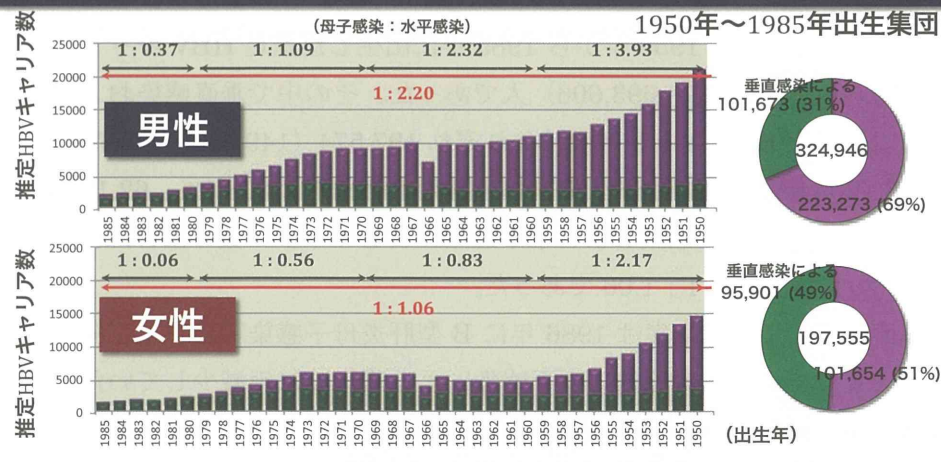
垂直感染・水平感染によるB型肝炎ウイルス感染者の推計
【1950年～1985年出生児の母の年齢からみた検討】
1950年～1985年出生集団におけるHBVキャリア率の推定値



T. Sato, (J.Tanaka) Hep Res 2014 ; 44 : E181-E188 doi:



垂直感染・水平感染によるB型肝炎ウイルス感染者の推計
【1950年～1985年出生児の母の年齢からみた検討】
1950年～1985年出生集団におけるHBVキャリア数の推定値



1950年～1985年出生集団における
 推定HBVキャリア数：522,500人 (95%CI: 355,488 - 693,606)
 垂直感染：197,574 (149,505 - 288,709)
 水平感染：324,926 (205,983 - 404,896)

Hep Res 2014 ; 44 : E181-E188 doi: 10.1111/hepr.12288.

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

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

研究協力者 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

研究協力者 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224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）7%、low responder（10 mIU/ml-100 mIU/ml未満）31%、responder（100 mIU/ml以上）62%であった。HBc抗体陽性者は3名であった。ワクチン接種12か月後のHBs抗体価評価に同意した68名のHBs抗体価を調査し、69%が10 mIU/ml以上だった。

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（アーキテクト®・HBc II, Abbott Japan）で測定し、10 mIU/ml未満をnon responder、10 mIU/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検体を筑波大学に送付しDNA抽出を行い、下記の方法にて遺伝子解析を行う。

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324名のうち、平成26年度は230名、71%が研究参加に同意した。230名の研究参加対象者の平均年齢は22.7歳、男女比は男:女で119:111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3名だった。

ワクチンにより獲得したHBs抗体の反応性は、16名(7%)がnon responder、138名(62%)がresponderであった(表1)。昨年度のHBs抗体反応性のデータと合算すると、検討総数は430名で37名(9%)がnon responder、241名(56%)がresponderであった(表2)。

12か月後のHBs抗体価測定に68名が同意した。このうち20名が昨年の接種後の抗体価評価で50 mIU/mlを下回り、昨年中に単回倍量のビームゲンを投与されていた。追加接種されなかった48名のうち37名が10 mIU/ml以上を維持していたが、追加接種した20名のうち10名は10 mIU/ml以下であった。

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)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、昨年度と合算した対象内で9%がnon responderであり、既報に合致するものであった。前年度と同様にnon responderは他群と比較して男性に多い傾向であった(表1、表2)。またNon-responderは他群より高齢であった(表3)。症例登録は、本年で終了し、得られた遺伝子検体を用いた遺伝要因の検討を来年度以降進めていく予定である。

一方、HBc抗体陽性者が3名確認された。いずれも低力価で、HBs抗原・抗体が陰性であり、疑陽性であると考えられた。

ワクチン接種後12か月後の採血で10 mIU/mlを下回った21名のうち10名は単回倍量の追加接種を受けていた。残りの11名はすべてLow responderであった。抗体価の維持には、ワクチンの反応性が関与している可能性が示唆された。

E. 結論

医学部、歯学部、薬学部に所属する若年成人430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9%がnon responderであった。抗体価の維持には、ワクチンへの反応性が関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hepatology. 2014 Jan;59(1):89-97.

2. 学会発表

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

該当なし

表 1 HBs 抗体価と男女比 (平成 26 年)

	合計	Non-responder	Responder	Low responder
男	119	12	42	65
女	111	4	28	79
合計	230	16 (7%)	70 (31%)	138 (68%)

表 2 HBs 抗体価と男女比 (平成 25-26 年度合算)

	合計	Non-responder	Responder	Low responder
男	247	27	103	117
女	183	10	49	124
合計	430	37 (9%)	152 (35%)	241 (56%)

表 3 抗体価層別後の各群の年齢 (歳)

合計	Non-responder	Responder	Low responder
23.6 ± 0.13	24.5 ± 0.5	23.8 ± 0.26	23.2 ± 0.12

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

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**

研究代表者	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	筑波大学医学医療系遺伝医学分野 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

研究要旨

B型肝炎ワクチンの定期接種化を検討する上で、HB ワクチンの接種効果（HBs 抗体陽転率、HBs 抗体持続期間）についての検討は必須である。しかし日本においては、HB ワクチン接種後に HBs 抗体価の測定が行われている集団は、母児感染予防対象者あるいは医療従事者のみである。平成 25 年度から医療系学生（若年成人）における初回ワクチン接種後の抗体価獲得率およびその遺伝学的背景についての研究を開始し、今年度も引き続き検体収集を行った。初回 HB ワクチン（ビームゲン®）3 回接種後の筑波大学学生 186 人から採血を行い、抗体価 10 未満が 3 人、(1.6%)、10 以上 100 未満が 16 人 (8.6%)、100 以上が 167 人 (89.8%) であった。昨年と合計すると、計 372 人中、10 未満 6 人 (1.6%)、10 以上 100 未満 47 人 (12.6%)、100 以上 319 人 (85.8%) であった。DNA 抽出を終了し、遺伝学的背景の検討を予定している。医学生（若年成人）における抗体獲得率は乳児に比べ低く、Non responder は既報同様存在することが示された。初回 1 シリーズ後、HBs 抗体価が 100 mIU/mL 未満であった 22 人に追加接種（ビームゲン、1 回、0.5 mL、皮下注）を行ったところ、10 mIU/mL 以上を獲得できなかったのは、1 名 (0.5%) のみであった。

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 ワクチンの接種効果（HBs 抗体陽転率、HBs 抗体持続期間）についての検討は必須である。初回接種後の抗体獲得率の既報からは、年齢にもよるが、数～10%では十分な抗体価が得られないことが知られている。しかし、これらの人に対する対策やその遺伝学的背景の検討は十分になされていない。

現在、日本において、HB ワクチンの接種効果を検討できる集団は、母児感染予防対象者あるいは医療従事者のみである。昨年度から、筑波大学医療系学生（若年成人）における初回ワクチン接種後の抗体価獲得率およびその遺伝学的背景についての研究を継続している。

B. 研究方法

<学生（若年成人）に対する初回 HB ワクチン接種効果およびその遺伝学的背景>

対象：筑波大学学生（医学、看護、医療）で、下記の方法で初回 HB ワクチン接種を受けた対象者に同意説明書を配布し、遺伝学的背景の検討を含めて同意が得られた 186 名を対象とした。

方法：HBs 抗原陰性を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 回目接種の 1 か月後に採血を行った。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。

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

遺伝学的背景の検討：HBs 抗体検査と同時に DNA 抽出用の採血を行い、Quick Gene610L を用いて全血 2 ml 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、遺伝学的背景の検討中である。

（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、全員が 18 歳以上の大学生であり、本人の意思により同意を確認した。ただし、希望者は保護者に相談できるよう、説明から同意までに 1 週間以上の相談期間をもうけた。

C. 研究結果

<学生（若年成人）に対する初回 HB ワクチン接種効果およびその遺伝学的背景>

同意が得られた 186 人は、平均年齢 19.9 歳で、男女比は、60：126 であった。接種前の検査では、全員が HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体全て陰性であった。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 16 人（8.6%）、Responder 167 人（89.8%）であった。全例 DNA 抽出を終了した。昨年の検体と合わせると、計 372 人中、Non responder 6 人（1.6%）、Low responder 47 人（12.6%）、Responder 319（85.8%）であった。

昨年の対象者については、HBs 抗体価が 100 未満であった 34 人のうち、Non responder 3 人を含む希望者 22 人に追加接種（ビームゲン 0.5ml 皮下注、1 回）を行い、1 か月後に HBs 抗体価を確認した。