

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

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 須磨崎 亮

平成28(2016)年 3月

目 次
H27年度研究報告書

I. 総括研究報告書

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	229
須磨崎 亮	

II. 分担研究報告書

1. 小児期におけるB型肝炎ウイルス感染の実態把握

1-1. 岩手県小学生の生活習慣病予防検診を利用したB型肝炎感染検査	245
佐々木 美香	
1-2. 茨城県小学4年生における生活習慣病健診の残余血清を用いたB型肝炎疫学調査	247
福島 敬	
1-3. 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 兵庫県（神戸こども初期急病センター）	250
森岡 一朗	
1-4. 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 福岡県（久留米医療センター・公立八女総合病院）	254
牛島 高介	
1-5. 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 佐賀県（佐賀大学医学部附属病院）	258
江口 有一郎	
1-6. 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 長崎県（長崎大学病院）	264
森内 浩幸	
1-7. 小児HBV感染の疫学調査に関する研究	267
清原 知子	
1-8. 名古屋市立大学病院小児患者のHBV検査成績	274
井上 貴子	
1-9. 学童期におけるHBV水平感染についての検討	277
山崎 一美	
1-10. 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	280
田中 純子	

2. B型肝炎ワクチン接種後の効果と持続期間

2-1. 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	282
滝川 康裕	
2-2. 筑波大学医学生におけるB型肝炎ワクチン初回接種効果および持続期間、 追加接種効果についての検討	286
須磨崎 亮	
2-3. 国立国際医療研究センター職員におけるHBVワクチン接種の有効性に関する研究	289
柳瀬 幹雄	
2-4. B型肝炎母子感染予防処置症例の長期経過に関する検討	291
高野 智子	
2-5. HBワクチン接種後のHBs抗体価の推移と追加ワクチンの効果について	295
恵谷 ゆり	
2-6. B型肝炎ワクチンと免疫	300
村田 一素	

3. ジェノタイプが異なるB型肝炎ウイルスに対するワクチンの効果	
3-1. 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 -----	304
	黒川 真奈絵
4. B型肝炎ワクチン戦略の再構築（効率的にB型肝炎予防を行うための現状調査・検討）	
4-1. 周産期センター母体胎児専門医のHB母子感染予防法についての意識調査に関する研究 ----	309
	久保 隆彦
4-2. 異なる遺伝子型由来HBワクチン接種での予防効果 -----	313
	乾 あやの
4-3. 核酸増幅検査で検出されたHBVワクチンエスケープ変異株の頻度 -----	317
	内田 茂治

I . 総括 研究報告書

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 平成 27 年度 総括研究報告書

研究代表者 須磨崎 亮 筑波大学医学医療系 小児科 教授

研究要旨

B 型肝炎 (HB) ワクチン定期接種化の検討にあたり本研究班に求められた以下の 3 課題について研究を継続した。1. 小児期における B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の実態把握、2. HB ワクチン接種後の HBs 抗体陽転率と HBs 抗体持続期間、3. 遺伝子型の異なる B 型肝炎ウイルスに対する HB ワクチンの効果。

昨年 (平成 27 年) 1 月 15 日に厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において、乳児期に HB ワクチンを定期接種化する方針が承認されたので、本年度はとくに、HB ワクチンの定期接種開始にあたり問題となる点について、4. ワクチン戦略の再構築として研究を進めた。

1. 小児期における B 型肝炎ウイルス感染の実態把握

昨年度から引き続き、本年度も HBs 抗原と HBc 抗体を同時に測定し、小児における HBV 感染症の実態をなるべく正確に把握することとした。具体的には、健常小児集団として、①小学 4 年生を対象とした小児生活習慣病健診の残余血清 (茨城県・岩手県)、②国立感染症研究所が感染症流行予測調査のために全国から収集した血清 (血清銀行)、③小児の病院受診者の残余血清 (大都市・北海道・九州地方を中心とした多施設共同研究) の調査を継続した。過去 2 年分の検査結果と合わせると、HBs 抗原陽性率は $9/27,240=0.033\%$ (95%CI: 0.011-0.055%)、HBc 抗体陽性率は $125/24,639=0.51\%$ (95%CI: 0.42-0.60%) であった。本年度はさらに、HBV 感染のハイリスク群として、④大学病院の小児受診者で診療上の必要から HBV 感染マーカー検査を行われた者の後方視的調査、⑤長崎県離島の HBV 濃厚感染地域における、1990 年前後の保存検体を用い小児の感染実態調査を行った。その結果、現在もなお HBV 感染者 (HBs 抗原陽性者)、さらにこれよりも多い既往感染者 (HBc 抗体陽性者) が各地域に散在していることが確認された。また、濃厚感染地域の小中学生の検討では、学童期前に HBV 一過性感染をきたし易いことが判明した。全出生者を対象に HB ワクチンの定期接種を導入できれば、HBV 感染のリスクをさらに低減できると期待される。

2. HB ワクチン接種後の HBs 抗体陽転率と HBs 抗体持続期間

医療系学生で HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性が確認され、HB ワクチンを初めて接種された人を対象に、3 回接種終了の 1-2 か月後に HBs 抗体価を測定し、ワクチンの接種効果を検討した。研究期間中に総計 993 人から研究参加の同意が得られた。HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満の non responder は 48 人 (4.8%)、10 mIU/mL 以上 100 mIU/mL 未満の low responder は 305 人 (30.7%)、100 mIU/mL 以上の responder は 640 人 (64.5%) であった。また、HBs 抗体価の自然減衰の程度を知るために、上記の研究参加者で承諾の得られた者について、12 か月後と 24 か月後の HBs 抗体価を測定した。12 か月後に 10mIU/mL 未満に低下したのは 247 名中 20 名 (8.1%)、24 か月後に 10 未満に低下したのは、91 名中 18 名 (19.8%) であった。

病院職員を対象に HBs 抗体の持続および医療関連感染の可能性について、2病院で検討した。入職前に HB ワクチン接種を義務付けられている病院職員の HBs 抗体低値者（抗体価 10 mIU/mL 未満）の割合は 16-22%に達していた。また、いずれの病院においても HB ワクチン接種にもかかわらず、HBV による職業感染が疑われる人が少数ながら存在する可能性が示された。一方で、HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であっても、HB ワクチンの 1 回追加接種により抗体価が 10 mIU/mL 以上に上昇する人が 89.4%にのぼり、特に接種前に 2.0 mIU/mL 以上の人では全員が追加接種後は 10 mIU/mL 以上を示した。すなわち、HB ワクチン接種後には経年的に HBs 抗体価は低下するものの、多くの人で免疫記憶は残っていることが確認された。

本年度は新たに、母子感染予防処置例の長期予後を 2 施設で検討した。いずれの施設も HBs 抗体価が 10 または 100mIU/mL を目安に HB ワクチンの追加接種を行っていた。キャリア化例や肝炎発症例はいなかったが、一部に HBc 抗体価が上昇する例がみられ、一過性の HBV 感染が示唆された。医療従事者や HBV 母子感染予防処置例など HBV 感染のハイリスク群では、HB ワクチン接種終了後の長期のフォローアップや追加接種の必要性について更なる検討が必要と考えられた。

3. 遺伝子型の異なる B 型肝炎ウイルスに対する HB ワクチンの効果

本年度はヘプタバックス II®とビームゲン®を接種したヒトの血清に存在する HBs 抗体が共に、遺伝子型 A および C 由来の両方の HBs 抗原蛋白と強く反応することを立証した。遺伝子型 A 由来のヘプタバックス II を接種後の血清 (genoA 血清) と遺伝子型 A の HBs 抗原 (genoA 抗原) 及び遺伝子型 C の HBs 抗原 (genoC 抗原) への反応性、遺伝子型 C 由来のビームゲンを接種後の血清 (genoC 血清) の genoA 抗原及び genoC 抗原への反応性は、共に非常に高い相関を示した。また、裏試験として、血清を各々異なる遺伝子型の抗原で吸収すると、両者とも 96%が吸収された。以上から、HB ワクチンを接種し HBs 抗体陽性となった血清は、接種ワクチンと異なる遺伝子型の B 型肝炎ウイルスによる感染も防御出来る可能性が高いと考えられた。

4. ワクチン戦略の再構築

平成 27 年 1 月 15 日に開催された厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会では、B 型肝炎ワクチン定期接種化の方針が承認された。定期接種化に向けて、市販されている HB ワクチンの互換性について検討した。里帰り分娩などにより接種途中で医療機関を変更し、同一シリーズ内で異なる HB ワクチンを接種する事も多いと想定される。比較的少数例の検討ではあるが、両ワクチンの互換性が示されたので、2 種類のワクチンを同一シリーズ内で用いて接種を行っても差し支えないと考えられた。今後の課題として、医療現場への具体的な接種方法の広報、紛れ込み事故も含めた副反応対策、任意接種によるキャッチアップ接種の推進、Non responder 対策、長期的な接種効果を評価するための調査体制の整備、母子感染予防処置の徹底などが重要である。とくに対象者によって接種スケジュールが異なる点や HBV 感染者に対する社会的差別を減らすことなど、正しい知識の普及に努める必要がある。

本年度の研究により、定期接種開始前の健常人にワクチンエスケープ変異株が見出された事は、定期接種開始前の基礎データとして重要である。また日本国内のデータ整備状況を検証したところ、HBV ワクチン定期接種化後には、日本政府が WHO の HBV Control Verification を申請することが可能であることが判明した。

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
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
牛島 高介	久留米大学医療センター小児科 准教授
内田 茂治	日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 副所長
江口 有一郎	佐賀大学医学部肝疾患医療支援学講座肝疾患センター 教授
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
清原 知子	国立感染症研究所 村山庁舎ウイルス第二部第五室 主任研究官
久保 隆彦	医療法人社団シロタクリニック シロタ産婦人科 名誉院長
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
佐々木 美香	もりおかこども病院 副院長、岩手医科大学小児科学講座 非常勤講師
高野 智子	大阪府立急性期・総合医療センター小児科 小児救急科部長
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
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
福島 敬	筑波大学医学医療系小児科 准教授
村田 一素	国立国際医療研究センター国府台病院 肝疾患先端治療研究室長
森内 浩幸	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科小児科学 教授
森岡 一朗	神戸大学大学院医学研究科小児科学分野・こども急性疾患学 特命教授
柳瀬 幹雄	国立国際医療研究センター病院消化器内科 第二消化器内科医長
山崎 一美	国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 臨床疫学研究室長

A. 研究目的

HB ワクチン定期接種化の検討にあたり、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会では、特に以下の 3 課題の重要性が指摘されてきた (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukousei-kagakuka-Kouseikagakuka/0000071262.pdf>)。1. 小児期における B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染の実態把握、2. HB ワクチン接種後の HBs 抗体陽転率と HBs 抗体持続期間、3. 遺伝子型の異なる B 型肝炎ウイルスに対する HB ワクチンの効果。1. の課題は定期接種化の必要性を評価するために、2. の課題は HB ワクチン 3 回接種後の追加接種の必要性を判定するために、3. の課題は日本で最も市販量の多い遺伝子型 C 由来の HB ワクチンが定期接種に利用できるか否かを検討するために、いずれも研究成果が強く

求められている。これらの事情から、本研究班では、上記の 3 課題に焦点を絞って研究を進めた。

また平成 28 年度から B 型肝炎ワクチン定期接種化の開始が予定されている。これに対応して、4. ワクチン戦略の再構築の項では、市販されている HB ワクチンの互換性の検討、健常人におけるワクチンエスケープ変異株の調査など、定期接種開始前に必要な研究を行った。

B. 研究方法

1. 小児期における B 型肝炎ウイルス感染の実態把握

下記の集団を対象として、小児の HBV 感染に関する疫学調査を行った。従来の調査では HBs 抗原陽性率が着目されてきたが、本研究ではワクチン定期接種化の検討に役

立てるため、キャリア率のみでなく既往感染の評価も必要と考えて、HBc 抗体を同時に調査した。匿名化された一時点の調査であり、HBs 抗原陽性者には HBV キャリアと一過性感染者が含まれ、HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性者は既往感染と考えられる。

1-1. 小学校 4 年生で行われる生活習慣病予防健診の残余検体を用いた疫学調査（滝川、佐々木、福島、須磨崎、福島、田川、酒井）

小児生活習慣病予防健診では、身体計測、血圧測定、採血による血清脂質、肝機能などの検査が行われる。実施主体は市町村で、小学 4 年生と中学 1 または 2 年生が対象である。本研究では、被験者の負担を増やすことなく、健常小児で HBs 抗原と HBc 抗体を検査するために、この小児生活習慣病予防健診の残余血清を用いた。また性交渉開始前の HBV 感染状況を把握するために、小学 4 年生を対象とした。

本年度も岩手県と茨城県で、昨年度と同様の調査を継続した。測定方法は岩手県では、HBs 抗原および HBc 抗体を凝集法（マイセル II HBsAg およびマイセル anti-rHBc）を、茨城県では CLEIA 法（ルミパルス II HBsAg およびルミパルス HBcAb-N、富士レビオ社製）を用いた。

1-2. 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調査（小杉山、植竹、四柳、勝田、山本、今村、高野、森岡、牛島、関、江口、岩根、森内、中嶋、末岡、松尾、田尻、岡、岩中、石田、松居、田中靖人、杉山、滝川、酒井、須磨崎）

成人で B 型肝炎感染者が比較的多いとされる大都市、北海道、九州地方などで、小児の病院受診者の残余検体を用いて、多施設共同疫学調査を行った。協力病院で採血

検査を受けた 0～16 歳未満の小児患者を対象として重複検体を除外、また、以下を除外項目とした。（1）明らかな「慢性 B 型肝炎」病名（病院受診者のバイアスをなるべく避けるため）、（2）1 年以内の輸血または免疫グロブリン製剤等の血液製剤使用者（移行抗体の可能性を除外するため）。

9 都道府県 11 施設（手稲溪仁会病院、帯広厚生病院、東京大学附属病院、聖マリアンナ医科大学病院、岐阜県総合医療センター、大阪府立急性期・総合医療センター、神戸こども初期急病センター、久留米大学医療センター、公立八女総合病院、佐賀大学附属病院、長崎大学病院）の協力が得られ、採血時年齢・性別とリンクした連結不可能匿名化番号を付与された検体（400 μ L/人）が収集された。一次検査として、HBs 抗原と HBc 抗体を測定した（CLEIA 法）。HBs 抗原では、高感度測定法であるルミパルス HBsAg-HQ による測定を、HBc 抗体は、ルミパルス HBcAb-N を用いて測定した。ルミパルス HBsAg-HQ は 5.0 mIU/mL、ルミパルス HBcAb は 1.0 C. O. I をカットオフ値とした。

二次検査として、HBsAg-HQ 陽性検体については、従来の研究と比較するために、一般に広く使用されているルミパルス II HBsAg による測定（1.0 C. O. I 以上を陽性）を行った。HBc 抗体陽性検体は、HBs 抗体の測定を行った。これらの測定は、全て同一の外注業者に依頼して、統一されたプロトコルで行った。

三次検査として、ウイルス核酸を検出するための高感度 PCR 法（E-PAS：肝炎センター）や抗原検出のための sysmex 超高感度 HBsAg 測定（名古屋市大）を行った。

（倫理面への配慮）

これらの研究については、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、各協力施設の倫理委員会の承認を得て、検体収集・提出を行った。

1-3. 小児 HBV 感染の疫学調査に関する研究（清原、杉山、溝上、脇田）

国立感染症研究所には、感染症流行予測調査のために、国内各地から様々な年齢の健康人の血清が連結不可能匿名化されて収集されている。また、調査後の残余血清は血清銀行として集積されている。本研究では、血清銀行の血清を用いることで、各年齢別にB型肝炎マーカーの全国調査が可能になった。

本年度は2010年と2011年に採血した、0-19才児の血清399検体（各年代20検体、1才のみ19検体、12府県）についてHBc抗体検査を行った。測定にはEnzygnost HBcAb monoclonal（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社）を用いた。各検体は、年齢、性別、採血地域、採血年情報のみが付与され、個人を特定できるデータは含まない。

また、WHOのHBV control verificationを元に、現在のB型肝炎対策の状況を検討した。

1-4. 名古屋市立大学病院小児患者のHBV検査成績（井上、田中靖人）

HBs抗原およびHBc抗体陽性率算出の母集団は、2011年1月から2013年10月に当院で検査を受けた15歳以下の小児である。HBc抗体陽性率は、母からの移行抗体や抗HBsヒト免疫グロブリン投与の影響が疑われる児を除いた実数から算出した。

HBV母子感染予防処置後、2011年1月か

ら2015年4月の期間内に1年6か月以上、名古屋市立大学病院小児科で経過観察を行った15歳以下の小児のHBc抗体価推移を調査した。

HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体はCLEIA法（HISCL HBsAg、HISCL HBcAb、HISCL HBsAb）で測定を行った。

1-5. 学童期におけるHBV水平感染についての検討（山崎、八橋）

長崎県離島において1985年から1992年にかけて、8歳から15歳までの小中学生を対象にHBs抗原スクリーニングを行い1,616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検査の際に凍結保存された血清を用いて、HBV非キャリアのHBc抗体を測定し、HBs抗原陰性者の一過性感染リスクについて検討した。

本年度はとくに、RPHA法でHBs抗原陰性かつHBc抗体価10以上、HBs抗体（PHA法）陰性の症例について、高感度のICT-CLEIA法によりHBs抗原を再検査した。

1-6. 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（田中純子）

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。

2. HBワクチン接種後のHBs抗体陽転率およびHBs抗体持続期間

昨年度までと同様に、岩手医科大学と筑波大学の医療系大学生を対象に、HBワクチンの反応性を検討した。

さらに、本年度はワクチン反応性の遺伝的背

景を検討するために、「ゲノム網羅的解析による B 型肝炎ウイルス感染の病態関連遺伝子の同定と新規診断法の開発(徳永班)」に、情報・検体の提供について同意が得られた被験者 601 人分の DNA とワクチン反応性のデータを提供した。

2-1. 岩手医科大学における 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 (滝川、宮坂、柿坂)

HB 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 年生のうち研究協力の同意が得られた者を対象とした。HB ワクチン(ビームゲン)を 0、1、6 か月の合計 3 回皮下接種し、3 回目のワクチン接種 1 か月後に HBs 抗体と HBc 抗体を測定した。また、今年の協力者に接種後 12 か月の HBs 抗体価の変動についても検査を依頼し、同意の得られた 68 名で、HBs 抗体価を測定した。

また、ワクチン接種から 1 年後および 2 年後に HBs 抗体測定の同意が得られた者を対象に、HBs 抗体価を測定した。岩手医科大学の方針により、ワクチン接種後 1 か月での HBs 抗体価が 50 mIU/ml を下回った者には、HB ワクチンを倍量、追加接種している。

HBs 抗体価と HBc 抗体価を CLIA 法(アーキテクト®・HBc II, Abbott Japan)で測定した。

2-2. 筑波大学医学群における B 型肝炎ワクチン初回接種後の効果および持続に寄与する遺伝学的背景の検討 (須磨崎、野口、岩淵、田川、福島、酒井)

入学時に HBs 抗原が陰性で、HB ワクチンを初めて接種した筑波大学医学群学生(医学、看護、医療科学類)で、遺伝学的背景の研究を含めて同意の得られた人を対象にして、HB ワクチンへの反応性を検討した。

HB ワクチン(ビームゲン)を 1 回 0.5ml、0、1、12 か月のスケジュールで計 3 回皮下接

種し、3 回目の接種から 1 か月後に岩手医科大学と同一の検査キットを用いて HBs 抗体と HBc 抗体を測定した。

(倫理面への配慮)

岩手医科大学、筑波大学いずれの大学でも、被験者から書面で同意を得て、抗体検査時に、遺伝学的検討を行うための採血も行った。また、両大学は全く同様に HBs 抗体価を定義し、ワクチン反応性を評価し、遺伝学的背景の検討に用いる DNA 抽出を行い、保存した。

2-3. 国立国際医療研究センター職員における HBV ワクチン接種の有効性に関する研究 (柳瀬、村田)

同病院に勤務する医療従事者で同意の得られた人を対象に、ワクチン接種歴の問診、職員検診の記録調査および HBs 抗体価(ルミパルスプレスト HBs Ab-N、富士レビオ社製)と HBc 抗体価(アーキテクト HBc II、アボット社製)の測定を行った。

2-4. 大阪府立急性期・総合医療センター関連施設における B 型肝炎母子感染予防処置症例の長期経過に関する検討 (高野、田尻)

B 型肝炎母子感染予防処置を行い、1 年以上経過観察し、HBc 抗体測定を行った 124 例について、追加ワクチン接種の頻度と HBV 感染の発生について検討した。HB ワクチン接種は 1990 年から 2012 年に 1986 年からの予防スケジュール(生後 2、3、5 か月)で組み換えワクチンを用いて行った。最終観察月齢は中央値 56 ヶ月(12-228 ヶ月)であった。HB ワクチンの初期反応は 3 回接種後の HBs 抗体価により 3 群に分けた；低反応群 300mIU/ml 未満、中反応群 300 以上 1000mIU/ml 未満、高反応群 1000mIU/ml 以上。HBs 抗体が 10IU/ml 以下になった

場合は追加ワクチンを接種した。

2-5. 大阪府立母子保健総合医療センターにおけるHBワクチン接種後のHBs抗体価の推移と追加ワクチンの効果について(恵谷)

1995年～2014年に出生し、2009年～2015年5月に同センターに受診歴のあるB型肝炎母子感染予防成功例もしくは父子、家族内感染予防施行後の224例について後方視的に診療録を調べ、母(父、家族)のHBe抗原の有無、予防処置後のHBs抗体価の推移、HBc抗体上昇例の有無を検討した。なお、同センターでは従来からHBV母子感染予防は生後5日目、1ヶ月目、3ヶ月目にHBワクチンを接種する早期接種法で施行している。また、HBs抗体100mIU/ml程度をめやすに追加ワクチンを行いながら15歳前後までフォローを継続する方針としている。

3. 遺伝子型の異なるB型肝炎ウイルスに対するHBワクチンの効果

3-1. 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(黒川)

ジェノタイプA由来HBs抗原のワクチン(ヘプタバックスII、MSD)を接種し、HBs抗体陽性を示した健常人193例、およびジェノタイプC由来HBs抗原のワクチン(ビームゲン、化学及血清療法研究所)を接種しHBs抗体陽性を示した健常人141例、およびHBワクチン未接種でHBs抗体陰性を示した健常人109例より、同意のもとに血清を採取した。ジェノタイプA由来HBs抗原adw2(genotype A2由来、アブカム社、genoA抗原)、およびジェノタイプC由来HBs抗原adrq+(ビームゲン、genoC抗原)に対する反応性をELISAにて測定した。本研究は、多

施設臨床試験として聖マリアンナ医科大学および筑波大学生命倫理委員会に申請し、承認を得て行った。

4. ワクチン戦略の再構築

4-1. 周産期センター母体胎児専門医のHB母子感染予防法についての意識調査に関する研究(久保隆彦)

産科スペシャリストの団体であるMFICU(maternal fetal intensive care unit)連絡協議会のメーリングリストを使用し、平成25年に改訂された新しいHBV母子感染予防法に対する評価と今後開始される予定のHBワクチン定期接種化の意義について、無記名のアンケート調査を行った。期間は2015年10月から12月とした。

4-2. 異なる遺伝子型由来HBワクチンの互換性についての検討(乾、小松、藤澤)

シリーズ内でビームゲンとヘパタバックスIIを併用した症例の予防効果を単独ワクチン群と比較検討した。2007年4月から2015年5月までに、済生会横浜市東部病院小児消化器肝臓科でHBワクチン接種を実施した症例を対象に後方視的に検討した。遺伝子型A由来のワクチンはビームゲン(化学及血清療法研究所)、遺伝子型C由来のワクチンはヘプタバックス-II(MSD)を使用した。HBIGは乾燥HBグロブリンーニチャク(日本製薬株式会社)を使用した。抗体価はEIA法で測定し、HBs抗体価の測定は3回接種から1か月後、6か月後および1年後の合計3回実施した。HBs抗体価100mIU/mL以上の抗体価を得た例をHBs抗体産生良好者(Good Responder: GR)と定義した。2群間の検定にはMann-Whitney-U testを用いた。統計学的処理はExcel(Microsoft社)とStat Mate III(アトムス社)で行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

4-3. 核酸増幅検査で検出されたHBV ワクチンエスケープ変異株の頻度

(内田、星)

日本赤十字社で1999年～2013年までの献血者NATスクリーニングで、塩基配列を決定できたHBV-DNA陽性献血者1331例を対象とした。HBVの塩基配列はS領域193bp (nt. 475-667) をnested PCR法で増幅後、ダイレクトシーケンス法で決定した。塩基配列からアミノ酸配列に変換し、ワクチンエスケープ変異部位であるHBs抗原の126番目アミノ酸置換 (I or T→他のアミノ酸: T126S) と、145番目アミノ酸置換 (G→他のアミノ酸: G145R) について、アミノ酸置換の有無を確認し頻度を算出した。

C. 研究結果

1. 小児期におけるB型肝炎ウイルス感染の実態把握

1-1. 小学校4年生で行われる生活習慣病予防健診の残余検体を用いた疫学調査

本年度を含めた3年間に岩手県では7,662名(生活習慣病健診受診者の98.2%)でHBVマーカーを検査した。HBs抗原陽性は0名、HBc抗体陽性は4名(0.052%)であった。サンプリングによるHBs抗体保有率は $3/200=1.5\%$ であった。

茨城県では8,125名(生活習慣病健診受診者の98.3%)について検査し、HBs抗原陽性者は0名で、HBc抗体陽性者は34名(0.42%、95%CI 0.28-0.56%)であった。HBc抗体陽性者は男児16人、女児18人で、各地域に散在していた。サンプリングによるHBs抗体保有率は $2/200=1.0\%$ であった。

1-2. 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調査

全国9都道府県11病院で合計8,453検体の検査を行った。HBs抗原の陽性率は、①

現行で標準的に用いられているCLEIA法による測定では $4/8,453=0.047\%$ 、②高感度のHBV検出法を駆使した場合には $13/8,453=0.15\%$ であった。HBc抗体(単独)陽性率は $80/8,453=0.95\%$ であった。

また、本調査時点でのワクチン接種率を把握するために、ランダムサンプリングによりHBs抗体保有率を調査した。1-2歳児では、ワクチン接種率は20~50%と、急激に増加していた。一方、5歳以降では、ワクチン接種率は1~10%以下と極めて低いことが明らかになった。

1-3. 小児HBV感染の疫学調査に関する研究

0-19歳の399検体(2010-2011年に収集)を用いてHBc抗体を測定した。陽性率は1.8%であった。陽性者は福岡、佐賀を中心とした西日本に多く見られた。

2016年現在、国際的なB型肝炎対策の評価ツールであるWHOのHBV Control Verificationに要求されるデータの整備が揃いつつあり、将来的にはHBV Control Verificationの申請は可能と考えられた。

1-4. 名古屋市立大学病院小児患者のHBV検査成績

HBs抗原検査受検者1,821名中陽性は9名で、陽性率は0.49%であった。内訳は母子感染5名、水平感染2名、輸血後肝炎2名であった。HBc抗体調査受検者612名中陽性は15名で、陽性率は2.45%であった。

過去20年間、HBV母子感染予防処置を行った小児のHBV母子感染成立例はなかった。母子感染予防処置後に経過観察を行った17名中16名で生後2年までにHBc抗体は陰性化し、1名でHBc抗体価が再上昇した。

1-5. 学童期におけるHBV水平感染についての検討

1985年から1992年に長崎県離島で実施されたHBs抗原スクリーニング検査の受診者は1,616人であった。再受診者は739例(46%)であった。このうち、HBs抗原(凝集法)が陽性であったのは29人(1.8%)であった。

本研究では、HBs抗原陰性の検体について、HBc抗体測定を行った。陽性率は8.0%であり、小児の日常生活の中でも一過性感染が高率に起こりうる事が確認された。

次に、HBc抗体価の年齢に伴う推移を検討すると、8歳から15歳までの小中学生の時期にはHBc抗体陽性率は上昇しなかった。HBV一過性感染の大部分は、学童期前に起こっていると考えられた。

1-6. 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

1950年から1986年にB型肝炎母子感染防止事業が開始されるまでの期間について、HBVキャリア率の年度変化を検討すると、垂直感染による者は、出生児のほぼ0.3%と一定であった。一方、水平感染によるHBVキャリアの発生は経年的に急減していた。その結果、従来は水平感染がキャリア発生の主要な感染経路であったが、1970年代以降、1986年までに出生した若年層では、水平感染より母子感染によるキャリア化が多くを占める結果となった。

2. HBワクチン接種後のHBs抗体陽転率およびHBs抗体持続期間

2-1. 岩手医科大学における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

ワクチン接種後のHBs抗体10 mIU/mL未満をnon responder、10 mIU/mL以上100 mIU/mL未満low responder、100 mIU/mL以

上をresponderの3群に層別化して評価した。計430名を対象に検討し、37名(9%)がnon responder、152名(35%)がlow responder、241名(56%)がresponderであった。

12か月後のHBs抗体価測定に149名が同意した。このうち33名が昨年の接種後のHBs抗体価測定で50 mIU/mLを下回り、昨年中に単回倍量のピームゲンを投与されていた。追加接種されなかった116名のうち101名が10 mIU/mL以上を維持していたが、追加接種した33名のうち17名は10 mIU/mL以下であった。

2-2. 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持続に寄与する遺伝学的背景の検討

初回ワクチン接種後のHBs抗体検査総数は563名では、11名(2.0%)がnon responder、64名(11.4%)がlow responder、488名(86.7%)がresponderであった。

2-3. 国立国際医療研究センター職員におけるHBVワクチン接種の有効性に関する研究

病院職員でHBc抗体陰性の1,058名中879名(83.1%)でHBs抗体が陽性で今までの報告と同程度であった。一方、アンケートにて「HBワクチン接種歴なし」群でも107例中52例(48.6%)で陽性であったことから本人の記憶が曖昧であることが疑われ、ワクチン接種歴に関して経時的な個人記録が必要と考えられた。

29歳以下の若年医療従事者におけるHBs抗体陽性率が低めであり、この年齢層の110名について、問診票によるHBVワクチン接種率は76.4%、HBs抗体陽性率は54.5%であった。当研究に参加した若年医療従事者においてはHBs抗体陽性率が既報より低く、HBVワクチン接種喚起が必要である。

2-4. 大阪府立急性期・総合医療センター 関連施設における B 型肝炎母子感染予防 処置症例の長期経過に関する検討

HBV 母子感染予防処置を行い、1 年以上経過観察した 124 例について予後を検討した。HBc 抗体上昇例は 5 例 (4%) に認められ、母が HBe 抗原陽性の場合、女兒およびワクチン接種直後の低反応群 (獲得 HBs 抗体価 300mIU/mL 未満) に多い傾向があった。

HBs 抗体が 10mIU/mL 以下になった場合は追加ワクチンを接種したが、やはり低反応群で追加接種必要者が多かった。

2-5. 大阪府立母子保健総合医療センター における HB ワクチン接種後の HBs 抗体 価の推移と追加ワクチンの効果について

母子または家族内感染予防のために HB ワクチンを接種した 224 例のうち 1 例 (0.45%) で HBc 抗体上昇を確認した。大部分が 15 歳までに HBs 抗体価が 100mIU/mL 未満となり、追加のワクチン接種を受けていた。

3. 遺伝子型の異なる B 型肝炎ウイルス に対する HB ワクチンの効果

3-1. 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

遺伝子型 A 由来のヘプタバックス II 接種者の血清 (genoA 血清) と C 由来のビームゲン接種者から得た血清 (genoC 血清) を用いて、遺伝子型 A の HBs 抗原 (genoA 抗原)、遺伝子型 C の HBs 抗原 (genoC 抗原) との反応性を検討した。

genoA 血清の genoA 抗原と genoC 抗原への反応性は $p=0.9805$ ($p<0.0001$)、genoC 血清の genoA 抗原と genoC 抗原への反応性は $p=0.9815$ ($p<0.0001$) と、両者とも非常に高い相関を示した。genoA 血清 10 検体を両抗原で吸収したところ、genoA 抗原では 100%、

genoC 抗原では $96.4\pm 6.5\%$ 吸収された。同様に、genoC 血清 10 検体を両抗原で吸収したところ、genoC 抗原では 100%、genoA 抗原では $96.0\pm 2.0\%$ 吸収された。以上から、HB ワクチンを接種し HBs 抗体陽性となった血清は、接種ワクチンと異なるジェノタイプの B 型肝炎ウイルスの感染も防御出来る可能性が高いと考えられた。

4. ワクチン戦略の再構築

4-1. 周産期センター母体胎児専門医の HB 母子感染予防法についての意識調査に 関する研究

産科専門医師 97 名の意識調査では、平成 25 年に改訂された新しい HBV 母子感染予防法は 54% で支持されており、旧方式が好ましいとした者は 1 名のみであった。概ね、改訂は定着しつつあると考えられる。

今後開始される予定の HB ワクチン定期接種化の効果については、HBV 感染の撲滅に有効か否か判断できないとする者が過半数を占めていた。HBV 感染の撲滅に有効とする回答は 10% のみであった。

4-2. 異なる遺伝子型由来 HB ワクチンの 互換性についての検討

遺伝子型 A 由来 HB ワクチンと C 由来ワクチンを組み合わせて接種を行った混合ワクチン群 7 例を、どちらか一方のワクチンのみを使用した単独ワクチン群接種 21 例と比較検討した。混合ワクチン群全例においてワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価は 400mIU/mL 以上に達し、両群間でワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価に有意差はなかった。両群ともに、特段の副反応はみられなかった。

4-3. 核酸増幅検査で検出された HBV ワク チンエスケープ変異株の頻度

日赤献血者の核酸増幅検査で HBV-DNA 陽性となった 1,331 例中、HBV ワクチンエスケープ変異株 (VEM) の頻度を検討した。126 番目のアミノ酸置換は 51 例 (3.8%) で、145 番目の置換は 71 例 (5.3%) で認められた。双方置換が 4 例 (0.3%) あり全体で VEM が見られたのは 118 例 (8.9%) であった。また VEM 部位のアミノ酸置換は特定のアミノ酸に代わるのではなく、多様性があることが明らかとなった。

D. 考察

1. 小児期における B 型肝炎ウイルス感染の実態把握

健常小児における HBV 感染の実態を多面的に明らかにするために、過去 3 年間にわたり生活習慣病健診や血清銀行での調査と病院受診者の多施設共同研究を行ってきた。その結果、小児 2.4~2.7 万人規模の調査ではあるが、HBs 抗原陽性率 0.33% (95%CI : 0.011-0.055%)、HBc 抗体陽性率 0.51% (95%CI : 0.42-0.60%) であった。HBV 母子感染予防処置を継続して 30 年を経過する現時点においても、未だ小児の HBV 感染者または既往感染者が各地域に散在していることが明らかになった。また、1985 年以前に出生した HBV 濃厚汚染地域の成績ではあるが、小児の日常生活の中で HBV 一過性感染が容易に起こり得ることが判明した。とくに学童期以前にこのような一過性感染が起こりやすいことも明らかとなった。したがって、乳児期早期に HB ワクチンの定期接種化が実現できれば、これらの感染が防げると期待できる。

2. HB ワクチン接種後の HBs 抗体陽転率および HBs 抗体持続期間

定期接種化前に、日本で集団として HB ワクチン接種を受けてきた母子感染予防処置群と医療従事者を対象に、HB ワクチン接種

の効果とその持続期間を検討した。

B 型肝炎ワクチンの初回反応性について、岩手医科大学と筑波大学の学生 993 名の成績を合算すると、10 mIU/mL 未満 (non responder) は 4.8%、10~100 mIU/mL (low responder) は 30.7%、100 mIU/mL 以上の responder は 64.5% であった。HBV 母子感染予防処置のためにワクチン接種を受けた乳児では 90~98% が responder であったという報告と比較すると、乳児期の HB ワクチン反応性は高いことが明らかである。

一方、本年初めて、2 施設で HBV 母子感染予防処置群の長期成績が明らかになった。いずれの施設とも、キャリア化や肝炎発症防止の点からは、素晴らしい成績を示している。興味深いのは、一過性感染を示す HBc 抗体陽転率が 2 施設で異なる点である。両施設とも、予防処置対象者が HBV 感染の高リスク群であることを考慮して、HBs 抗体価が低下すると、HB ワクチンの追加接種を行ってきた。これは、現在の標準的な予防処置に含まれていないが、HBs 抗体が 10 mIU/mL で追加接種を行うより、100 mIU/mL で追加接種を行った群の方が、HBc 抗体再上昇者が少なかった。家族の HBe 抗原陽性率など追加接種の基準以外の背景因子の比較検討、成績の再現性、HBc 抗体再上昇の臨床的意義などについて、検討が必要である。いずれにしても、家族内感染や医療従事者など HBV 感染の高リスク群では、HB ワクチン接種後も長期にわたり、注意深く経過を観察することで、今後、追加接種の必要性を検討する際に、有用な知見が得られるであろう。

3. 遺伝子型の異なる B 型肝炎ウイルスに対する HB ワクチンの効果

本年度は、黒川らによって、HB ワクチンによって産生される HBs 抗体が、HBs 抗原の遺伝子型によらず、よく反応することが

立証された。昨年までの、名古屋市立大学の田中靖人らによる感染防御実験の成績も合わせて、日本で開発された遺伝子型 C 由来の HB ワクチンの有効性が確認された。

現在市販中の 2 種類のワクチンを定期接種に使用しても差し支えないと考えられる。

しかし、これらの結果は全て短期的な効果判定であり、定期接種化により多数例で長期間の効果を調べるとワクチンの遺伝子型が何らかの影響を及ぼす可能性は残っている。実際、最近発表された台湾における乳児期の HBV ワクチン接種者の長期成績では、予想以上に HBV 感染者が多く見出されていた。これらの現象の普遍性は、今後の課題である。

4. ワクチン戦略の再構築

Web アンケートによって、産科専門医の間で、HBV 母子感染予防処置の改訂が支持されていた事が示された。出産前に、母親に HBV 感染予防処置の説明と了解を得ておくことは、産科医にとって、負担増の仕事になると予想されていた。しかし、公知申請による改訂後、短期間でこれが実際に接種を担当する医師の間で定着できたことは、産科医の大きな努力の賜物である。一方、近年は飛び込み分娩の増加など、出産前のコミュニケーションがとり難い状況が広がっており、今後も HBV 母子感染予防の意義を広く社会に発信し続ける必要がある。

また定期接種実施の際の技術的な課題として、シリーズ内で異なる遺伝子型のワクチンを併用する場合の互換性の検討が求められていた。本年度の研究で、少数例ではあるが、この互換性が示されたことは、接種者にとって大きな福音である。今後はさらに、ワクチン定期接種化に向けて、同居家族内にキャリアがいる場合など対象者による接種スケジュールの違い、現行の母子感染予防処置の継続など定期接種開始後に

混乱が生じないように、本研究班としても、なお一層、正しい知識の普及に努め、HBV 感染の制圧や感染者の差別解消に向けて貢献したい。

日赤献血者の詳細な検討により、HB ワクチン定期接種化前にも、健常人集団に、一定の割合でワクチンエスケープ変異株が存在することが確認された。今後、定期接種化後もサーベイランス体制を確立し、ワクチン接種効果と共に、エスケープ変異株の推移を追跡する必要がある。本研究は、その際のベースラインデータとしても重要である。

E. 結論

小児期の HBV 感染疫学、HB ワクチンの効果などにつき、研究・調査を行い、多くの重要な成果が得られた。本年度はとくに、HBV ワクチン定期接種化の開始に備えて、医学的・行政的に必要な研究を実施した。

本年 10 月から開始予定の定期接種化が、行政政策としてスムーズに実施できるように、今後も努力を継続する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 田川 学, 須磨崎 亮 : 【日常診療とワクチン】
Yanase M, Murata K, Mikami S, Nozaki Y, Masaki N, Mizokami M :
Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center. *Hepatol Res.* in press 2016
2. 酒井愛子 須磨崎亮 : B 型肝炎ワクチン定期接種化(解説), *Medical Practice* 32 巻 8 号; 1378-1380, 2015
3. 酒井愛子 須磨崎亮 : 「特集 TVF B 型肝炎小児領域 定期接種化にむけて」, *BMSA ジャーナル* 28 巻 1 号, 2015
4. 今川 和生, 谷川 健, 新開 真人, 鹿毛 政義, 須磨崎 亮; 進行性家族性肝

- 内胆汁うっ滞症 2 型の疾患モデル
iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を用いた
解析 日本小児栄養消化器肝臓学会雑
誌 29 巻臨時増刊号; 1346-9037, 2015
5. 今川 和生, 谷川 健, 鹿毛 政義, 須
磨崎 亮: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞
症 2 型の iPS 細胞由来分化誘導肝細胞
を用いた病態再現とフェニル酪酸の薬
効評価, 肝臓 56 巻増刊, A249, 2015
 6. 谷川 健, 鹿毛 政義, 杉浦 時雄, 今
川 和生, 須磨崎 亮, 近藤 礼一郎,
中山 正道, 草野 弘宣, 真田 咲子,
秋葉 純, 小笠原 幸子, 矢野 博久: 進
行性家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の組
織および免疫組 56 巻増刊, A248, 2015
 7. 今川 和生, 高山 和雄, 磯山 茂美,
野口 恵美子, 新開 真人, 立花 雅史,
櫻井 文教, 川端 健二, 須磨崎 亮,
水口 裕之: 進行性家族性胆汁うっ滞
症 2 型の疾患特異的 iPS 細胞を用いた
研究. 日本小児科学会雑誌,
119 巻 2 号. 227. 2015
 8. 今川和生, 高山和雄, 磯山茂美, 野口
恵美子, 新開真人, 立花雅史, 櫻井文
教, 川端健二, 須磨崎亮, 水口裕之:
進行性家族性胆汁うっ滞症 2 型の疾患
特異的 iPS 細胞を用いた研究. 日本小
児科学会誌. 119(2), 227, 2015
 9. Kazuo Imagawa, Kazuo Takayama,
Shigemi Isoyama, Emiko Noguchi,
Masato Shinkai, Masashi Tachibana,
Fuminori Sakurai, Kenji Kawabata,
Ryo Sumazaki, Hiroyuki Mizuguchi.:
Disease modeling of progressive
familial intrahepatic cholestasis type
2 with patientspecific iPSCs derived
hepatocyte-like cell. ASPR2015 The
11th Asian Society for Pediatric
Research, 208,2015
 10. 今川和生, 高山和雄, 磯山茂美, 谷川
健, 野口恵美子, 新開真人, 立花雅史,
櫻井文教, 鹿毛政義, 川端健二, 須磨
崎亮, 水口裕之.: 進行性家族性肝内
胆汁うっ滞症 2 型の iPS 細胞由来分化
誘導肝細胞を用いた BSEP スプライシ
ング異常の解析, 日本小児栄養消化器
肝臓学会誌, 29 (2) , 131, 2015
 11. Kazuo Imagawa, Kazuo Takayama,
Shigemi Isoyama, Ken Tanikawa,
Masato Shinkai, Masayoshi Kage,
Kenji Kawabata, Ryo Sumazaki,
Hiroyuki Mizuguchi.: Human
iPSC-derived hepatocyte-like cells
generated from patients with bile
salt export pump deficiency
recapitulate the phenotype of
progressive familial intrahepatic
cholestasis type 2. Hepatology 62 巻
特別号,1032A-1033A,2015
 12. 今川 和生, 谷川 健新開 真人, 鹿毛
政義, 須磨崎 亮. 進行性家族性肝内
胆汁うっ滞症 2 型の疾患モデル iPS
細胞由来分化誘導肝細胞を用いた解析
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌, 29
巻臨時増刊号, 80, 2015
 13. 今川 和生, 谷川 健, 鹿毛 政義, 須磨
崎 亮: 進行性家族性肝内胆汁うっ滞症
2 型の iPS 細胞由来分化誘導肝細胞を
用いた病態再現とフェニル酪酸の薬効
評価, 肝臓, 56 臨時増刊, A249, 2015
 14. 谷川 健, 鹿毛 政義, 杉浦 時雄, 今川
和生, 須磨崎 亮, 近藤 礼一郎, 中山
正道, 草野 弘宣, 真田 咲子, 秋葉
純, 小笠原 幸子, 矢野 博久; 進行性
家族性肝内胆汁うっ滞症 2 型の組織お
よび免疫組織化学所見の多彩性につい
て, 肝臓, 56 巻 臨時増刊, A248, 2015
 15. 大根久美子, 可児里美, 大橋実, 新海
登, 井上貴子, 脇本幸夫, 田中靖人:
HBs 抗体価の測定方法間差~HB ワクチ
ン接種者由来モノクローナル HBs 抗体
を用いた検証, 臨床病理, 63
(8) , 907-912, 2015
 16. Susumu Hamada-Tsutsumi, Etsuko
Iio, Tsunamasa Watanabe, Shuko
Murakami, Masanori Isogawa,
Sayuki Iijima, Takako Inoue, Kayoko
Matsunami, Kazuto Tajiri, Tatsuhiko
Ozawa, Hiroyuki Kishi, Atsushi
Muraguchi, Takashi Joh, and
Yasuhito Tanaka; Validation of
cross-genotype neutralization by
hepatitis B virus-specific monoclonal
antibodies by in vitro and in vivo
infection., PLoS ONE,10
(2) ,e0118062,2015
 17. Takako Inoue and Yasuhito Tanaka.:
Hepatitis B virus and its sexually
transmitted infection - an update.,
Microbial Cell., In revision.
 18. 小松陽樹: 意見投稿. 日本周産期・新生
児医学会雑誌 2015, 50 (4) 346-1346,
2015
 19. 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 2015, 56(1),
18-20, 2015
 20. 乾あやの、小松陽樹、梅津守一郎、十
河剛 藤澤知雄：小児B型慢性肝炎に対
するIFN療法 日本臨牀別冊 2015, 73
(9) , 685-691, 2015
 21. Komatsu H, Inui A, Sogo T, Tsunoda
T, Fujisawa T. Chronic hepatitis B

- virus infection in children and adolescents in Japan, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 60(1),99-104,2015
22. Haruki Komatsu, Ayano Inui : Hepatitis B virus infection in children .Expert Review of Anti-infective Therapy,13(4), 427-450, 2015
 23. Haruki Komatsu, Ayano Inui , Tomoo Fujisawa, Tomoko Takano, Hitoshi Tajiri, Jun Murakami, Mitsuyoshi Suzuki.:Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010.Hepatology Research ,45 ,629-637,2015
 24. Kentaro Iwasawa , Ayano Inui , Tomoyuki Tsunoda , Takeo Kondo , Manari Kawamoto , Tsuyoshi Sogo: Hepatitis B(HB) immunoglobulin plus HB vaccine for intrauterine H B virus infection.Pediatrics International ,57,401-405,2015
 25. Haruki Komatsu, Ayano Inui ,Takayoshi Murano, Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo and Tomoo Fujisawa: Lack of infectivity of HBV in feces from patients with chronic hepatitis B virus infection,and infection using chimeric mice.BMC Research Notes 2015,8,366,2015
 26. 小松陽樹、岩澤堅太郎、乾あやの、角田知之、梅津守一郎、藤澤知雄:Genotype AのB型肝炎ウイルスキャリア妊婦に対するgenotype C由来の抗原を用いたHBワクチンの母子感染予防効果肝臓, 56巻12号, 675-677, 2015
 27. 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, 18-20, 2015
 28. Sobata R, Matsumoto C, Uchida S, Suzuki Y, Satake M, Tadokoro K.:Estimation of the infectious viral load required for transfusion-transmitted human T-lymphotropic virus type 1 infection (TT-HTLV-1) and of the effectiveness of leukocyte reduction in preventing TT-HTLV-1.,*Vox Sanguinis* , 109,122-128,2015
 29. Shinohara N, Matsumoto C, Chatani M, Uchida S, Yoshikawa T, Shimojima M, Satake M, Tadokoro K.:Efficacy of the Mirasol pathogen reduction technology system against severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV).,*Vox Sanguinis*,109,417-419,2015
 30. 内田茂治:輸血用血液の肝炎対策 – 血液スクリーニングの現況 –, 日本臨床 新ウイルス性肝炎学 –最新の基礎・臨床研究情報-, 73 増刊号9, 699-704, 2015
 31. 岩根 紳治, 大枝 敏, 前山 恵士郎, 江口 有一郎: 各都道府県における肝疾患対策取り組みの現状 佐賀県における肝疾患対策取り組みの現状(解説), 肝臓クリニカルアップデート, 1巻1号, 101-104, 2015
 32. 垣内 俊彦, 古川 尚子, 大枝 敏, 岩根 紳治, 泉 夏美, 江口 有一郎, 松尾 宗明:妊婦健診における肝炎ウイルス検査に対する意識調査の検討, 肝臓, 56巻 Suppl. 1, A414, 2015
 33. 惠谷 ゆり : 小児期B型肝炎ウイルス感染症について臨床とウイルス, 43巻2号, S50, 2015
 34. Kiyohara T, Ishii K, Mizokami M, Sugiyama M, Wakita T. : Seroepidemiological study of hepatitis B virus markers in Japan.,*Vaccine*33(45), 6037-42,2015
 35. Suzuki I, Kurokawa MS, et al.:Serum peptides as candidate biomarkers for dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 30,1195-206,2015
 36. Arito M, Kurokawa MS, et al.:Altered acetylation of proteins in patients with rheumatoid arthritis, revealed by acetyl-proteomics,*Clin Exp Rheumatol*,33,877-86 ,2015
 37. Adachi T, KurokawaMS, et al. :Roles of layilin in TNF-alpha-induced epithelial-mesenchymaltransformation of renal tubular epithelial cells,*Biochem BiophysRes Commun*,467,63-69,2015
 38. 黒川真奈絵:リウマチ・膠原病と翻訳後修飾異常, 臨床リウマチ, 27, 313-7, 2015
 39. 鹿毛 政義, 乾 あやの, 江口 有一郎,

- 久保 隆彦, 田中 靖人, 四柳 宏:【小児のB型肝炎-ワクチン接種の話題-】(座談会/特集), 肝臓, 56巻2号, 39-56, 2015
40. Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y, Tanaka Y, Brooks S.:Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy.,*Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 50,892-899,2015
41. Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Takano T, Tajiri H, Murakami J, Suzuki M. :Transmission route and genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: A retrospective, multicenter study. ,*Hepatology Research*,45,629-637,2015
42. 高野智子, 田尻仁 :B型肝炎母子感染予防の実態と小児B型肝炎キャリア率の検討小児科, 56, 1137-1142, 2015
43. Ueda H, Tajiri H, Kimura S, Etani Y, Hosoi G, Maruyama T, Noma H, Kusumoto Y, Takano T, Baba Y, Nagai T. Clinical characteristics of seizures associated with viral gastroenteritis in children. ,*Epilepsy Res*,109, 146-154,2015
44. Aoki Y,Murata K, et al.:Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection,*J Gastroenterology*,50,894-902,2015
45. Hiramine S, Murata K, et al.:A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus.,*J Gastroenterology*,50,1069-1077,2015
46. Masaki N, Murata K, et al.:Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study.,*BMC Public Health*,15,566-576,2015
47. Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y, Tanaka Y, Brooks S.:Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy. ,*Scandinavian Journal of Gastroenterology*,(in press),2015
48. Koizumi H, Arito M,Endo W, Kurokawa MS, Okamoto K,Omoteyama K, Suematsu N, Beppu M, Kato T.:Effects of tofacitinib on nucleic acid metabolism in human articular chondrocytes.,*Mod Rheumatol*, 13,1-6,2015
49. Suzuki I, Noguchi M,Arito M, Sato T, Omoteyama K, Maedomari M, Hasegawa H, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Yamaguchi N, Kurokawa MS.:Serum peptides as candidate biomarkers for dementia with Lewy bodies.,*Int J Geriatr Psychiatry*,30(12),1195-11206, 2015
50. 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
51. 村田一素:B型肝炎ウイルスワクチンの現状とその対策, 肝臓クリニカルアップデート, 1, 183-187, 2015
52. 山崎 一美, 長岡 進矢, 阿比留 正剛, 小森 敦正, 佐伯 哲, 橋元 悟, 佐々木 龍, 戸次 鎮宗, 内田 信二郎, 八橋 弘:自然経過におけるHBe抗体陽転後のB型肝炎再燃の検討, 日本消化器病学会雑誌, 112巻臨増総会, A358, 2015
53. 山崎 一美, 裴 成寛, 八橋 弘:B型肝炎に対する治療戦略と今後の展開 新規糖鎖マーカーWFA+-M2BP値はB型肝炎の肝発癌リスクを予測する, 肝臓, 56巻 Suppl. 1, A27, 2015
54. Ueda H, Tajiri H, Kimura S, Etani Y, Hosoi G, Maruyama T, Noma H, Kusumoto Y, Takano T, Baba Y, Nagai T. Clinical characteristics of seizures associated with viral gastroenteritis in children. ,*Epilepsy Res*,109,146-154,2015
55. 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, 18-20, 2015

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし