

201519002A-B

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

総合研究報告書

(平成25年度～平成27年度)

総括・分担研究報告書

(平成27年度)

研究代表者 須磨崎 亮

平成28 (2016) 年 3月

緒 言

肝炎は、国内最大の感染症であり、その対策が強く求められている。C型肝炎に対しては、Direct acting antiviral (DAAs) が導入され、大きな進歩がみられたが、B型肝炎に対しては、根治療法の見通しは立っていない。言うまでもなく、B型肝炎ワクチンは、私達がB型肝炎と闘う際に最強の武器であり、これをどのように利用するかは、大きな課題である。日本では、1985年6月から母子感染防止事業が開始され、小児のB型肝炎ウイルス(HBV)キャリア率が約10分の1に低下するなど、大きな成果をあげてきた。しかし、近年、若年成人における水平感染の広がりや再活性化による重症肝炎発症などの事実が明らかとなり、全国民にB型肝炎ワクチンを接種するというUniversal vaccinationの必要性が検討されるようになった。これに関連して、歴代の厚生労働省研究班が立ち上げられ、すでにUniversal vaccinationの必要性が検証されてきた。

本研究班の任務は、B型肝炎ワクチン定期接種化を開始する際に必要とされた、小児におけるHBV水平感染の疫学調査と、使用ワクチンの種類や接種年齢など定期接種の具体的な方法を定める際の科学的根拠を求めることであった。また、本研究期間中に2013年にB型肝炎母子感染予防法の改訂、2016年からB型肝炎ワクチン定期接種の開始など大きな決定があり、これらの行政政策をスムーズに進められるように、活動することも任務となった。研究の推進にあたっては困難な点も多々あったが、本研究班にご参加くださった多くの研究分担者・研究協力者のおかげで、厚生労働科学研究として、一定の成果をあげることができた。この場を借りて深く感謝する。

最後に、定期接種化が開始された後も、catch up接種など任意接種の推進、HBV感染サーベイランス体制の構築、追加接種の必要性検討、母子感染予防の徹底など大きな課題が残されている。今後もこれらに対して、皆様のご協力をぜひお願いしたい。

須磨崎 亮

目 次

総合研究報告書 (H25-27年度)

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	3
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疫学調査

1-1. 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

1-1-1. 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	41
福島 敬	

1-1-2. 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	45
佐々木 美香	

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研究

1-2-1. 全体のまとめ	50
須磨崎 亮	

1-2-2. 北海道（医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院）	58
小杉山 清隆	

1-2-3. 北海道（帯広厚生病院）	61
植竹 公明	

1-2-4. 東京都（東京大学医学部附属病院）	64
四柳 宏	

1-2-5. 神奈川県（聖マリアンナ医科大学病院）	67
勝田 友博	

1-2-6. 岐阜県（岐阜県総合医療センター）	70
今村 淳	

1-2-7. 大阪府（大阪府立急性期・総合医療センター）	73
高野 智子	

1-2-8. 兵庫県（神戸こども初期急病センター）	76
森岡 一朗	

1-2-9. 福岡県（久留米医療センター）	80
牛島 高介	

1-2-10. 福岡県（公立八女総合病院）	83
関 祥孝	

1-2-11. 佐賀県（佐賀大学医学部附属病院）	86
江口 有一郎	

1-2-12. 長崎県（長崎大学病院）	98
森内 浩幸	

1-3. 小児HBV感染の疫学調査に関する研究	101
清原 知子	

1-4. 若年献血者のHBVマーカー陽性率とHBVユニバーサルワクチン導入時の諸問題についての検討	113
内田 茂治	

1-5. 学童期におけるHBV水平感染についての検討	117
山崎 一美	

1-6. 1950～1985年出生年集団における垂直感染由来と水平感染由来別にみた HBV持続感染者数の推定	田中 純子	120
1-7. 若年初回献血者におけるHBs抗原陽性者の垂直・水平感染比率の推計 本邦の感染実態と水平感染予防の必要性	須磨崎 亮	130
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	滝川 康裕	134
2-2. 筑波大学医療系学生におけるB型肝炎ワクチン初回1シリーズの接種効果および 1-2年後の抗体持続の検討	須磨崎 亮	139
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 幹雄	142
2-4. 病院職員におけるB型肝炎ワクチン接種後の免疫記憶に関する研究	須磨崎 亮	144
2-5. HBワクチン接種後の小児におけるHBs抗体価に関する検討 ～ 早期接種法、interchangeability、長期追跡調査と追加ワクチンの効果について～	恵谷 ゆり	147
2-6. B型肝炎ワクチンと免疫	村田 一素	152
3. 遺伝子型が異なるB型肝炎ウイルスに対するワクチンの効果		
3-1. 遺伝子型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と 名古屋市立大学病院小児患者のHBV検査成績	井上 貴子	158
3-2. 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 真奈絵	162
3-3. 国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果および異なるHBV遺伝子型由来ワクチンの 予防効果の検討	乾 あやの	171
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. 新方式HB母子感染予防法の周知・普及の検証に関する研究	久保 隆彦	179
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		185
IV. 参考資料		
班会議プログラム		207
B型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針		221
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		223
B型肝炎母子感染予防接種予診票		225

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 一郎	
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

研究班組織

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

※50音順 敬称略

区分	氏名	所属	職名
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	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大学院 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(岩手医科大学小児科学講座)	副院長(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 肝炎・免疫研究センター	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

研究協力者	石井 孝司	国立感染症研究所ウイルス第二部第五室	室長
"	石田 明人	神戸こども初期急病センター	センター長
"	伊藤 玲子	国立成育医療研究センター肝臓内科	医員
"	今村 淳	岐阜県総合医療センター小児科	部長
"	岩澤 聖太郎	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	医員
"	岩谷 壮太	神戸大学大学院小児科学こども急性疾患学	特命助教
"	岩中 督	埼玉県立小児医療センター	病院長
"	岩根 紳治	佐賀大学医学部肝疾患医療支援学講座	講師
"	岩淵 敦	筑波大学医学医療系小児科	診療講師
"	植竹 公明	帯広厚生病院小児科	主任部長
"	岡 明	東京大学医学部附属病院小児科	教授
"	岡田 賢司	福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野	教授
"	奥新 和也	東京大学医学部附属病院 消化器内科	病院診療医
"	垣内 俊彦	佐賀大学医学部小児科	助教
"	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
"	勝田 友博	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 小児科	講師

区分	氏名	所属	職名
研究協力者	川上 一恵	かずえキッズクリニック	院長
〃	小杉山 清隆	手稲溪仁会病院小児科	主任医長
〃	小松 陽樹	東邦大学医療センター佐倉病院小児科	准教授
〃	酒井 愛子	筑波大学医学医療系小児科	助教
〃	白木 和夫	鳥取大学	名誉教授
〃	白濱 敏	長崎県上五島病院	名誉院長
〃	白濱 裕子	公立八女総合病院小児科	医員
〃	新澤 靖子	東京大学医学部附属病院 消化器内科	医員
〃	末岡 榮三朗	佐賀大学医学部附属病院検査部・輸血部	教授
〃	杉原 潤一	岐阜県総合医療センター消化器内科	副院長
〃	杉山 真也	国立国際医療研究センター研究所 肝疾患研究部	上級研究員
〃	関 祥孝	公立八女総合病院小児科	医長
〃	田川 学	筑波大学附属病院小児科	病院講師
〃	田尻 仁	大阪府立急性期・総合医療センター小児科	主任部長
〃	田中 靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野	教授
〃	堤 進	名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野	博士研究員
〃	中嶋 有美子	長崎大学病院小児科	講師
〃	野口 恵美子	筑波大学医学医療系遺伝医学分野	教授
〃	花岡 正智	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター産科	臨床研究員
〃	福島 紘子	筑波大学医学医療系小児科	講師
〃	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	助教
〃	藤澤 知雄	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	顧問
〃	藤永 秀剛	東京大学医学部附属病院消化器内科	助教
〃	星 友二	日本赤十字社中央血液研究所感染症解析部	係長
〃	松居 剛志	手稲溪仁会病院消化器内科	主任医長
〃	松尾 宗明	佐賀大学医学部小児科	教授
〃	松吉 秀治	松吉医院	院長
〃	溝上 雅史	国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター	肝炎・免疫研究センター長
〃	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
〃	村上 周子	名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野	特任助教
〃	森島 恒雄	岡山ろうさい病院	院長
〃	八坂 貴宏	長崎県上五島病院	院長
〃	八橋 弘	国立病院機構 長崎医療センター臨床研究センター	臨床研究センター長
〃	山本 仁	聖マリアンナ医科大学小児科	教授
〃	四柳 宏	東京大学医学部附属病院感染症内科	准教授
〃	脇田 隆宇	国立感染症研究所	副所長

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 25～27 年度 総合総括研究報告

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重要な以下の課題について研究を行った。

1. 定期接種の必要性および導入するとすれば開始前の感染実態を把握するために、小児期における B型肝炎ウイルス(HBV)感染の疫学調査
2. Non responder 対策や追加接種の必要性などの検討に資するために、HB ワクチン接種後の HBs 抗体陽転率と HBs 抗体持続期間に関する研究
3. 定期接種に用いるワクチンの種類を決めるために、遺伝子型の異なる B型肝炎ウイルスに対する HB ワクチンの効果に関する研究
4. ワクチン戦略の再構築に関する研究：定期接種・母子感染予防・任意接種等により効率的に HB ワクチン接種を推進するための対策及び定期接種化のために準備すべき事項の調査

なお、2015年1月15日に開催された厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会において、本研究班の研究成果を報告し、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。2016年2月5日に開催された予防接種基本方針部会によれば、2016年4月から出生した児を対象に、同年10月から HB ワクチン定期接種が開始される予定である。

1. 小児期における B型肝炎ウイルス感染の疫学調査

小児期の HBV 感染の全体像を把握するために、調査目的ごとにそれぞれ適切な集団を選んで、大規模疫学調査を行った。また HBs 抗原だけでなく、HBc 抗体も同時に測定し、小児期における HBV 感染疫学の実態をなるべく正確に把握することとした。これらの疫学調査の結果を、日本赤十字社から提供を受けた初回献血者のデータと比較検討した。

健常小児における HBV 感染率は、HBs 抗原陽性率が 9 人/27,240 人=0.033% (95%CI :0.011-0.055)、HBc 抗体陽性率は 125 人/24,639 人=0.51% (95%CI:0.42-0.60%) と算定された。HBV 感染率に明らかな地域差や年齢差は認められなかったが、水平感染は学童期前と思春期以降に起きやすいと推測される結果を得た。HBV 母子感染率について数理モデルを作って検討したところ、「1986年に開始された母子感染防止事業の前後で、HBV キャリアの主たる感染経路は母子感染から水平感染へと大きく変化した。」と推定された。結論として、HBV 母子感染防止事業によって小児や若年成人のキャリアは著減し大きな成果が得られた。しかし、健常小児を対象とした本研究班の疫学調査から、現在もなお多くは水平感染によると推定される HBV 感染者や既往感染者が一定数、各地域に散在していることが判明した。したがって母子感染予防の非対象者に対して定期接種を導入できれば、水平感染を防ぐことによって、HBV 感染による社会的疾病負荷をさらに軽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

医療系大学生のうち 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 抗体価を測定して接種効果を検討した。同時に遺伝的背景の寄与を明らかにするために DNA の提供を受けた。総計で 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 4.8%、10 mIU/mL 以上 100 mIU/mL 未満の low responder は 30.7%、100 mIU/mL 以上の responder は 64.5% であった。既報の乳児への接種成績と比較すると、大学生と比較して、乳児は HB ワクチンの反応性が良好であった。現在、HB ワクチン反応性に関与する遺伝的背景についての研究を進めている。また、HBs 抗体価の自然減衰の程度を知るために、承諾の得られた研究参加者で 12 か月・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事が示唆された。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、特に追加接種前に 2.0 mIU/mL 以上の人は全員が追加接種後は 10 mIU/mL 以上に上昇した。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。したがって、過去に HB ワクチン接種歴はあるが HBs 抗体価を測定していない医療従事者に対しては、まず HBs 抗体価を確認し、もし 10mIU/mL 未満であれば、追加接種を 1 回行って 1~2 か月後に再度 HBs 抗体価を測定し、免疫記憶の有無を調べる方式が推奨される。

母子感染予防処置例の長期予後を検討すると、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

現在日本で市販されている HB ワクチンには、遺伝子型 A の HBV 由来 (ヘプタバックス-Ⅱ®) と遺伝子型 C 由来 (ビームゲン®) の 2 種類がある。遺伝子型 A 由来ワクチンは、世界的に広く用いられ、遺伝子型 C の HBV に対する感染防御効果は立証されている。一方、日本で開発された遺伝子型 C 由来ワクチンは、欧米での使用実績が乏しく、近年、日本でも若年成人を中心に流行している遺伝子型 A の HBV に対する感染防御効果は証明されていない。そこで、遺伝子型 C 由来の HB ワクチンによる遺伝子型が異なる HBV に対する感染防御効果について、in vivo と in vitro の両面から検討した。ヒト肝キメラマウスおよびヒト初代肝細胞培養系を用いた感染防御実験と ELISA 法による HBs 抗体の結合性についての研究を行った。遺伝子型 C 由来 HB ワクチン接種によって産生された抗体は、遺伝子型 A やエスケープミュータントの HBV 感染に対して、一定濃度以上では感染防御効果を有することが確認された。また実際に、ヘプタバックスとビームゲンを接種したヒトの血清が遺伝子型 A および C 由来の両方の HBs 抗原と強く

反応することが示された。遺伝子型Aのキャリアから出生した4名の児に対して遺伝子型C由来のワクチンを用いた例の後方視的観察では、4例ともHBs抗体価は1,000 mIU/mL以上に上昇し、HBV母子感染を防ぐことができた。以上の結果から、HBワクチンの定期接種を行う場合には、遺伝子型A、遺伝子型Cのどちらのワクチンも使用できると考えられた。

4. ワクチン戦略の再構築

2013年のHBV母子感染予防処置法の改訂に伴い、関連学会と連携して、「B型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針」、「B型肝炎母子感染予防接種予診票」を作成・公表した。今後は、日本全国で標準的なHBV母子感染予防処置が普及することが期待される。さらに、母子感染予防を誤りなく進めるために、「母子手帳用のB型肝炎母子感染予防接種記録」を作成し、産科医と小児科医の連携がとりやすい体制を整備した。

2016年度からHBワクチンの定期接種開始が予定されている。定期接種を実施する場合、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。また、定期接種開始前の健常人にも、少数ながらワクチンエスケープ変異株やOccult HBV Infection、低力価のHBs抗体保有者におけるHBV感染例の存在が示された。定期接種化後にも、ワクチン接種効果と共に、これらを継続的にモニターすることは重要である。

なお、以下の本文中では印刷の都合上、図表の一部が小さいので、これを見やすくするために、本報告書の終わりにこれらを拡大掲載した。

総合報告書の記載項目

1. 小児期におけるB型肝炎ウイルス感染の疫学調査

- 1-1. 小学4年生の集団健診におけるB型肝炎疫学調査
 - 1-1-1. 茨城県
 - 1-1-2. 岩手県
- 1-2. 病院受診者の残余検体を用いた小児B型肝炎感染疫学についての多施設共同研究
- 1-3. 国立感染症研究所の血清銀行残余検体を用いた疫学調査
- 1-4. 若年初回献血者のHB マーカー陽性率調査
- 1-5. 学童期におけるHBV 水平感染の検討
- 1-6. 数理モデルを用いた垂直感染・水平感染別HBV キャリアの推定

2. HB ワクチン接種後の効果と持続期間

- 2-1. 大学生における検討
 - 2-1-1. 岩手医科大学生
 - 2-1-2. 筑波大学医学群学生
- 2-2. 病院職員における検討
 - 2-2-1. 国立国際医療センター
 - 2-2-2. 筑波大学附属病院職員
- 2-3. 母子感染予防処置例の長期予後
 - 2-3-1. 大阪府立急性期・総合医療センター及び関連施設
 - 2-3-2. 大阪府立母子保健総合医療センター
- 2-4. HB ワクチン不応例におけるHBs 抗体産生不全のメカニズムの検討

3. 遺伝子型の異なるB型肝炎ウイルスに対するワクチンの効果

- 3-1. ヒト肝細胞キメラマウスを用いたビームゲン由来抗体のHBV 感染防御試験
- 3-2. ヒト初代肝細胞培養による *in vitro* HBV 感染中和試験
- 3-3. ビームゲン接種者の血清中の抗体と各遺伝子型のHBV 由来ペプチドの反応性
- 3-4. HB ワクチン接種者の血清における遺伝子型C と遺伝子型A のHBs 抗原蛋白に対する反応性
- 3-5. 遺伝子型A によるB型肝炎母子感染予防症例に対する遺伝子型C 由来ワクチンの効果

4. ワクチン戦略の再構築

- 4-1. 改訂されたHBV 母子感染予防法に関する指針策定、認知度調査と広報
 - 4-1-1. 「B型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針」などの策定
 - 4-1-2. HBV 母子感染予防処置スケジュール変更に関する周産期専門医への調査
 - 4-1-3. 保護者に対するB型肝炎予防に関する認知度調査と広報媒体の作成
- 4-2. HB ワクチン定期接種化にむけた準備
 - 4-2-1. 2種類のHB ワクチンの互換性についての検討
 - 4-2-2. 定期接種開始時に起こりうる諸問題
 - 4-2-3. 定期接種化前のHBV escape 変異株とHBs 抗体保有者におけるHBV 感染の検討
- 4-3. ヨーロッパのHB ワクチン政策とWHO によるHBV Control Verification への申請

A. 研究目的

日本では1986年から全国でHBV母子感染防止事業が開始され、小児や若年成人でのHBVキャリアの減少に大きな効果を発揮してきた。しかし、未だに家族内や小集団での感染事例が報告され、また国際交流が盛になるにしたがって、欧米に多い遺伝子型AのB型急性肝炎が若年成人を中心に流行するなど、水平感染予防対策の重要性が高まっている。とくにリウマチなどに対する免疫抑制療法・移植治療・強力な抗がん剤治療の普及と共に、従来は治癒したと考えられていたHBV一過性感染の再活性化リスクが増しており、水平感染予防の意義がより一層、強調されるようになってきた。

このような背景から日本でも、HBV水平感染予防を目的とした、全国民へのHBワクチン接種（定期接種化）が重要な課題となっている。2013年時点では世界194か国中183か国、すなわち北欧、英国を除くほとんどの国でHBワクチンは定期接種化（universal vaccination）されている。

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>）。本研究は行政施策に貢献することを目的としており、これらの課題解決に資する研究を行うことを主な目標とした。

1. 小児期におけるB型肝炎ウイルス（HBV）感染の疫学調査

2. HBワクチン接種後のHBs抗体陽転率とHBs抗体持続期間に関する研究

3. 遺伝子型の異なるB型肝炎ウイルスに対するHBワクチンの効果に関する研究

1. の課題は定期接種化の必要性を評価するために、2. の課題はワクチン追加接種の必要性を検討するために、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使用できるか否かを定めるために、いずれも研究成果が強く求められている。また4. ワクチン戦略の再構築に関する研究として、2013年に行われたHBV母子感染予防処置法の改訂に対応して、種々のガイドライン策定、認識度調査、広報用リーフレットの作成を行った。加えてHBワクチン定期接種化の準備のために、市販2種類のワクチンの互換性の検討、定期接種開始前のHBs抗体保有者のHBV感染、escape変異株、occult HBV infection (OBI)の実態把握に努めた。

B. 研究方法

1. 小児期におけるB型肝炎ウイルスの疫学調査

1-1. 小学4年生の集団健診におけるB型肝炎疫学調査

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、健常小児における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小児のHBV感染状況を把握するために、小学4年生を調査対象とした。

1-1-1. 茨城県における生活習慣病予防健診の残余検体によるB型肝炎検査

（須磨崎、福島、田川、酒井）

2013-2015年度に、茨城県で健診が実施された10市町村で肝炎検査を行った。なお、茨城県教育庁、茨城県学校保健会、対象全市町村の教育委員会、各小学校のご協力によって本調査は実施できた。

各保護者に対して本研究の説明書および同意書を配布し、同意が得られた児童の残

余血清を用いて、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。測定方法は CLEIA 法（ルミパルス II HBsAg およびルミパルス HBcAb-N、富士レボ社製）で、カットオフ値はいずれも 1.0 C.O.I (cut of index) とした。キャリアオーバーに配慮し、HB マーカー用の血清を先に測定した。測定および保護者への結果通知は、小児生活習慣病予防健診の採血や検査業務を行う茨城県総合健診協会に委託した。研究者に対しては、検査結果を匿名化した上で、市町村名、性別、HBs 抗原と HBc 抗体の検査結果のみが通知された。個人名とその検査結果、個人の連絡先、学校名などは研究者、学校、教育委員会のいずれにも知らされないように配慮した。HBs 抗原と HBc 抗体のいずれかまたは両方陽性の者には、二次健診の受診を勧める旨を結果説明書に記載し、保護者の自由意志によって二次健診を促すこととした。

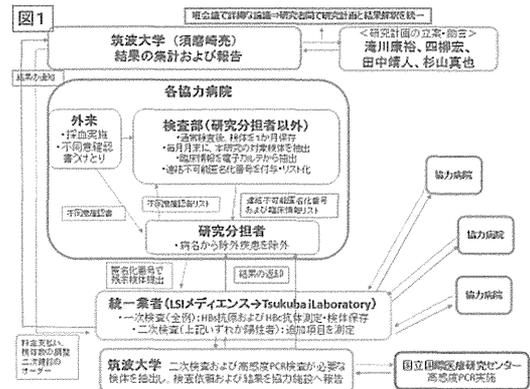
1-1-2. 岩手県における生活習慣病予防健診の残余検体による B 型肝炎検査

(滝川、佐々木)

岩手県の 18 市町村において、小学 4 年生を対象とした生活習慣病健診受診者の保護者に説明文と同意書を配布し、文書で同意が得られた児の残余検体を用いて、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）で測定した。採血業務および測定は、生活習慣病健診の実施を委託されている岩手県予防医学協会で行われた。

1-2. 病院受診者の残余検体を用いた小児 B 型肝炎感染症疫学についての多施設共同研究（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）

小児の病院受診者の残余検体を用いた多施設共同疫学調査を行った（図 1）。



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除外するため）、(2) 1 年以内の輸血または IVIG 等の血液製剤の使用（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 μL/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 抗原は、高感度測定法であるルミパルス HBsAg-HQ 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。HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性検体では、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(図1)。

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。

HBs抗原陽性率は、以下の①、②の2つの判定方法により表記した。①現時点で一般に広く用いられているルミパルスII HBsAgで陽性、②高感度測定法であるルミパルスHBsAg-HQ陽性に加え、ルミパルスHBcAb-N、sysmex HBsAg、E-PAS、ルミパルスII HBsAgのいずれか1つ以上が陽性。

(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、各協力施設の倫理委員会の承認を得て、調査を開始した。

1-3. 国立感染症研究所の国内血清銀行残余検体を用いた疫学調査

(清原、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。

2005-2011年に収集された小児(10-15歳)の3,000検体を検査対象とした。検体収集地域は15府県であった。HBs抗原(エンザ

イグノストHBsAg 5.0変法、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製)を検査し、陽性検体では遺伝子型別検査E-PAS)を行った。また2010-2011年に採血した0-19歳児の399検体を用いてHBc抗体をEnzygnost HBc Ab 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)によって検査した。各検体には、年齢、性別、採血地域、採血年情報のみが付与され、個人を特定できない状態で扱われた。

1-4. 若年初回献血者のHBマーカー陽性率調査(内田)

2010年4月から2012年3月までの全国の初回日赤献血者1,079,341人(男性:619,582人、女性:459,759人)を対象として、出生年・男女別の献血者数、輸血用血液のスクリーニング検査(CLEIA法)でHBs抗原陽性(吸収試験も陽性)と判定された献血者数ならびにHBc抗体陽性者数の調査を行い、それぞれの陽性率を算出した。

1-5. 学童期におけるHBV水平感染の検討(山崎、八橋、八坂、白濱)

1985年から1992年に長崎県離島在住の小児および中学生を対象に行われたHBs抗原スクリーニング検査の保存血清について、ルミパルスHBcAb-NによりHBc抗体を測定し、HBV一過性感染の有無を検討した。なお当時、HBs抗原スクリーニングは凝集法で行われ、検査費用を病院が負担し、保護者と学校教員に説明のうえ、希望者のみが受診した。また残余血清は凍結保存し、後日再検査またはB型関連マーカーの追加測定を行う旨を説明済みであった。

(倫理面への配慮)

1-1、1-3、1-5の研究においても、個人を特定できるデータを含まず解析を行うこと、関係各所の手承をえることを徹底した。

また必要に応じて陽性者に対する事後処置は、専門家が対応するように体制を整えて研究を行った。すべての研究は、厚生労働省疫学研究指針に則って計画され、各施設の倫理委員会の承認を得て実施された。

1-6. 数理モデルを用いた垂直感染・水平感染別 HBV キャリアの推定（田中純子、須磨崎、内田）

田中らは、献血者の年齢・性別にみた HBs 抗原陽性率と HBe 抗原陽性率、人口動態統計による年齢別出生数を元データとして、数理モデルを用いて解析し、垂直感染または水平感染による HBV キャリア率を計算する方法を報告した。本研究班では、この方法を援用して、母子感染予防処置開始前後の垂直・水平感染比率の推移を検討した。すなわち日赤初回献血者のうち女性のデータ（総献血者数および HBs 抗原陽性者数）、厚生労働省「厚生指標」から得た「年齢別出生率」の2つを用いて、母親の平均 HBs 抗原陽性率を算定した。垂直感染率は、1985 年以前は母 HBe 抗原陽性で 90%、陰性で 10%の児に感染すると仮定し、1986 年以降は、キャリア妊婦から出生した児の 95%が感染予防に成功し 5%が感染すると仮定して、数理モデルを作成した。また水平感染率は、当該年齢の HBs 抗原陽性率から上記の垂直感染率を差し引いたものとした。

2. HB ワクチン接種後の効果と持続期間

大学生や病院職員を対象に、HB ワクチンの接種効果を検討した。また、母子感染予防処置例を対象に、長期的な接種効果を検討した。

2-1. 大学生における検討

2-1-1. 岩手医科大学生における HB ワクチンの反応性（滝川、宮坂、柿坂）

B型肝炎ワクチン接種を受けた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 430 名を対象とした。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、ワクチン接種 12 か月後・24 か月後の HBs 抗体価の変動を測定した。

被験者血清中の HBs 抗体価を CLIA 法（アーキテクトオーサブ、アボット社製）で測定し、10 mIU/mL 未満を non responder、10 mIU/mL 以上 100 mIU/mL 未満を low responder、100 mIU/mL 以上を responder の 3 群に層別化した。HBc 抗体価はアーキテクト HBc II、アボット社製を用いて測定した。

2-1-2. 筑波大学医学群学生における HB ワクチンの反応性（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 563 名を対象にして HB ワクチン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。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、岩手医科大学と同様に 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。

2-2. 病院職員における検討

2-2-1. 国立国際医療センター病院職員における HB ワクチン接種の有効性

（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。

2-2-2. 筑波大学附属病院職員における HB ワクチン追加接種の有効性 (須磨崎、田川、酒井)

同病院職員で、医師、看護師、検査技師など患者の体液に触れる職種に従事しており、同意の得られた 676 人を対象とし、HBs 抗原および HBc 抗体価、HBs 抗体の測定を行った。このうち 100 mIU/mL 未満であった希望者を対象に HB ワクチンの追加接種（ビームゲン 1 回 0.5ml 皮下注）を行って、1-2 か月後に HBs 抗体価を測定した。HBs 抗体の測定は、アーキテクトオーサブ、アボット社により行った。

(倫理面の配慮)

2-1-1, 2-1-2, 2-2-1, 2-2-2 のいずれの研究においても、検査についての不安や結果について相談する窓口を設置、結果は連結可能匿名化して、院内感染管理の担当者には通知せず、個人に封書で通知した。

2-3. 母子感染予防処置例の長期予後

2-3-1. 大阪府立急性期・総合医療センター及び関連施設における調査（高野、田尻）

母子感染予防処置を行った 124 例について、後方視的に追加ワクチン接種の頻度および長期的な HBs 抗体価と HBc 抗体価の推移について検討した。

2-3-2. 大阪府立母子保健総合医療センターにおける調査（恵谷）

母児感染予防もしくは父子感染予防を目的に HB ワクチン接種を受け経過観察中の

224 例について、後方視的に診療録を調べ、母もしくは父の HBe 抗原および HBe 抗体の状態、予防成績、追加接種効果、長期的な HBs 抗体価の推移、HBc 抗体陽転化について検討した。

2-4. HB ワクチン不応例における HBs 抗体産生不全のメカニズムの検討（村田）

国立国際医療研究センター職員のうち、HB ワクチン接種後の HBs 抗体獲得不良例および良好例を抽出・選択し、各々から採血した。各例からリンパ球を分離し、naïve および memory CD4+T 細胞に分けた後、それぞれに対し、DUSP6 活性、miR-181a 発現を western blotting 法 real-time PCR 法で測定した。これらの値と被験者の年齢、性別、HB ワクチン接種後の HBs 抗体価を比較検討した。

3. 遺伝子型の異なる B 型肝炎ウイルスに対するワクチンの効果

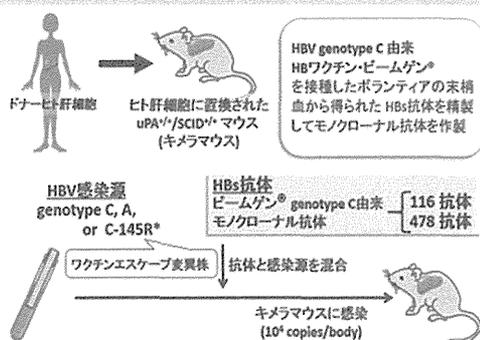
定期接種化にあたり、使用ワクチンの種類を検討するために、ワクチンとは異なる遺伝子型の HBV に対する HB ワクチンの感染防御効果を、in vivo 及び in vitro の両面から評価した。

3-1. ヒト肝細胞キメラマウスを用いたビームゲン由来抗体の HBV 感染防御試験

(井上、田中靖人、村上、堤)

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感染防御試験を行った。感染源として、遺伝子型 A および C、並びにワクチンエスケープ変異株 C-145R を使用した（図 2）。

図2 ヒト肝細胞キメラマウスを用いた
ビームゲン由来抗体によるHBV 感染防御試験



3-2. ヒト初代肝細胞培養による in vitro HBV 感染中和試験

(井上、田中靖人、村上、堤)

ヒト初代肝細胞の三次元培養を行い、in vitro で HBV 感染系を確立した。この系を用いて、ウイルスと遺伝子型 C 由来抗体を同時に細胞に添加した場合、または、抗体処理後の細胞にウイルスを添加した場合、HBV 感染の有無を検討した。

3-3. ビームゲン接種者の血清中の抗体と各遺伝子型の HBV 由来ペプチドの反応性

(井上、田中靖人、村上、堤)

ビームゲンを接種した健常人から血清を採取し、各遺伝子型の HBV に由来するペプチドとの反応性を ELISA 法により検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子組み換えマウスの使用については名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。ヒト肝臓キメラマウス作成に用いるヒト肝細胞については、米国での倫理委員会承認済のものを輸入して使用した。同意を得られたビームゲン接種者から血清提供を受けた。

3-4. HB ワクチン接種者の血清における遺伝子型 C と遺伝子型 A の HBs 抗原蛋白に対する反応性 (黒川)

HB ワクチン接種者血清中の HBs 抗体について、異なる遺伝子型由来の HBs 抗原蛋白

に対する反応性を検討した。遺伝子型 A 由来のヘプタボックス-II を接種した健常人、遺伝子型 C 由来のビームゲンを接種した健常人、未接種の健常人から得た血清を用いた。遺伝子型 A は adw2 HBs 抗原を、遺伝子型 C は adrq+ のビームゲン含有 HBs 抗原を用いて、サンドイッチ ELISA 法により結合性を検討した。

(倫理面への配慮)

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の倫理委員会に申請し、承認を得た。

3-5. 遺伝子型 A による B 型肝炎母子感染予防症例に対する遺伝子型 C 由来ワクチンの効果 (乾、小松、藤澤)

遺伝子型 A の HBV に対する遺伝子型 C 由来ワクチンの感染防止効果について検討した。対象は、2007 年から 2012 年に遺伝子型 A 由来の HBV キャリア妊婦から出生した児 4 例。十分な説明と同意を得て以下の処置を行った。母体の 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 グロブリンーニチヤク; 日本製薬株式会社) を筋注し、①生後 5 日以内、②月齢 1、③月齢 3 に HB ワクチン 5 μg (ビームゲン) を合計 3 回皮下接種した。HBs 抗体価 (EIA 法) を月齢 1 およびワクチン 3 回目接種後 1 か月、以降、年毎に測定した。

4. ワクチン戦略の再構築

4-1. 改訂された HBV 母子感染予防法に関する指針策定、認知度調査と広報

4-1-1. 「B 型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針」などの策定

標準的な予防法として、本研究班と日本小児科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本産婦人科学会の 3 学会と連携して、「B