

型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針」および、出産前に同意を確認しておくための専用予診票を作成した。

4-1-2. B型肝炎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療施設での認知度調査（久保）

「日本周産期・新生児医学会周産期専門医研修基幹・指定施設」を対象とし、無記名アンケートによる新しい母子感染予防処置についての認知度調査を実施した。産科施設は322施設、新生児施設は279施設であった。

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（江口、末岡、松尾）

1歳半健診に来院された母親に対し、妊婦健診で検査された感染症の認知度を、また、ワクチン接種のため病院を受診した保護者を対象にワクチンに対する認知度を、調査員による対面式による聞き取りにより調査した。また、妊婦に対する感染症啓発のリーフレットを作成した。

4-2. HB ワクチン定期接種化に向けた準備

4-2-1. 2種類のHB ワクチンの互換性についての検討（恵谷、乾）

母子感染や家族内感染予防のためにビームゲンとヘプタバックスを併用した症例を対象に、診療録を調査し、後方視的に有効性と安全性を検討した。

4-2-2. 定期接種開始時に起こりうる問題点

2016年2月5日に開催された厚生科学審議会予防接種・基本方針部会において、同年4月以降の全出生時を対象に、HB ワクチンの定期接種を同年10月から開始することが了承された。これに関して、この時点

の情報に基づいて、移行期や導入時に起こりうる問題点・注意点について、あらかじめ広報をしておくように整理した。

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（内田、星）

HBs抗体保有者のHBV感染ならびにHBワクチンエスケープ変異株（VEM）について、日赤献血者の検体を用いて調査した。

4-3. ヨーロッパのHB ワクチン政策とWHOによるHBV Control Verificationの申請（清原、脇田）

WHO Western Pacific Region Office（WPRO）によって実施され、地域ごとのB型肝炎コントロール進捗状況を確認するシステムとしてHBV Control Verificationが定められている。日本政府がこれを申請する際に必要となる国内データの整備状況を、データ一覧（Verification Package）に沿って検証した。

C. 研究結果

1. 小児期におけるB型肝炎ウイルス感染の疫学調査

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（図3）。

図3 本研究班における疫学調査のまとめ

対象年齢	岩手県	茨城県	山形県	多岐県
	9-10歳	9-10歳	4-15歳(HBs抗原) 0-19歳(HBc抗体)	0-15歳
測定方法	ELISA法 マイクログロム HBeAg マイクログロム anti-HBe マイクログロム HBeAb-N	ELISA法 マイクログロム HBeAg マイクログロム HBeAb-N	ELISA法 エンザイムアッセイ HBeAgの検出 エンザイムアッセイ HBeAb monoslonal	ELISA法 マイクログロム HBeAg+HBeAb マイクログロム HBeAg マイクログロム HBeAb-N
総検体数	7,662	8,125	3,000(HBs抗原) 399(HBc抗体)	8,453
HBs抗原陽性率	0	0	5/3,000=0.17% (0.021-0.313)	4/8,453=0.047% (0.001-0.094)
HBc抗体陽性率	4/7,662=0.052% (0.001-0.103)	34/8,125=0.42% (0.28-0.56)	7/399=1.75% (0.47-3.04)	80/8,453=0.95% (0.74-1.15)

HBs抗原陽性率は、各集団により0~0.17%と差がある。
 総計で9名/27,240名=0.033% (95%CI: 0.011-0.055)
 HBc抗体(単独)陽性率は、各集団により差があるが、
 総計で125名/24,639名=0.51% (95%CI: 0.42-0.60)

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

対象児童は 8,469 人で、そのうち生活習慣病予防健診受診者は 8,265 人、本研究への同意が得られた学童は 8,125 人（生活習慣病健診受診者の 98.3%）であった。年齢は 9-10 歳で、性別は男児 4,191 名、女児 3,934 名であった。HBs 抗原陽性者は 0 人で、HBc 抗体陽性者は 34 人（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。

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

小学4年生8,718名のうち生活習慣病健診（採血）を希望したのは7,801名であった。このうち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。

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

大都市、九州、北海道など成人で HBV 感染者が多いとされている地域を含む、全国 9 都道府県 11 施設で合計 8,453 検体の検査を行った。HBs 抗原の陽性率は、①現在、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%であった。②高感度 HBV 検出法を駆使した場合は 13/8,453=0.15%であった。HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性率は 80/8,453=0.95%であった。明らかな地域差は指摘できなかつた（図 4）。

図 4

	検査総数	HBs抗原陽性	HBc抗体単独陽性%
北海道	1,329	4 (0.301%)	15 (1.13%)
関東	1,673	0	19 (1.14%)
関西	3,329	0	31 (0.93%)
九州	2,048	0	14 (0.68%)

年齢別 HBc 抗体陽性者の分布は、0 歳児で 14/997（1.40%）、1-2 歳児で 19/2,019（0.94%）、3-5 歳児で 21/1,722（1.22%）、6-10 歳児で 17/1,972（0.86%）、11-15 歳児で 9/1,743（0.52%）であり、明らかな感染年齢のピークはなかつた（図 5）。

図 5

年齢	検査数	HBs抗原陽性率%	HBc抗体陽性率%
0	997	0	14
1	1,140	1	12
2	879	1	7
3-5	1,722	1	21
6-10	1,972	0	17
11-15	1,743	1	9
全年齢	8,453	4	80

* 図 5 では HBs 抗原陽性は、ルミパルス II HBs 抗原陽性者を検討した結果を示した。

また、本調査時点での HB 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 28~53%に達しており、近年は任意接種によっても HB ワクチン接種が普及していると考えられる。一方、5 歳以降では、HBs 抗体保有率は極めて低いことから、今後、思春期世代での HB ワクチン接種者は少ないと思われる（図 6）。

図 6

年齢	検査数	HB抗体陽性	陽性率%	95%CI
0	122	35	28.7	20.7-36.7
1	58	31	53.4	40.6-66.3
2	120	33	27.5	19.5-35.5
5	67	5	7.5	1.2-13.8
10	54	3	5.6	0-11.7
15	52	1	1.9	0-5.7

HBsAg-HQ あるいは HBc 抗体いずれか陽性検体を対象に高感度 PCR 法（E-PAS）を行っ

たところ、現在広く用いられているルミパルス II HBs 抗原陰性で PCR 陽性となったものが 16 例見出された。これらは HBV 感染初期または occult HBV infection などが疑われたが、1 時点のみの検査結果であり、評価は困難であった。E-PAS により HBV-DNA の遺伝子型を検討したところ、1 施設から日本では稀な遺伝子型 D の検体が PCR 陽性 7 例中 3 例で見出された。この施設の周囲には、外国からの留学生が多い環境であった。

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

4-15 歳の健常小児血清 3,000 検体 (2005 から 2011 年に収集) を用いて HBs 抗原陽性率を、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。HBs 抗原陽性率は 0.17%、HBc 抗体陽性率は 1.8% であった。HBs 抗原・HBc 抗体ともに、陽性者は福岡、佐賀を中心とした西日本に多く見られた。HBs 抗原陽性 2 検体では、遺伝子型別で利用した配列 (468bp) で同一性が高かった。

1-4. 若年初回献血者の HB マーカー陽性率調査

HBs 抗原陽性率、HBc 抗体陽性率ともに、出生年が新しくなるにつれて陽性率は低下し、1991~1995 年出生者の HBs 抗原陽性率は男性 0.03%、女性 0.02%、HBc 抗体陽性率は男性 0.28%、女性 0.22% であった。1991 年以降の出生者を詳細に検討すると、年齢が上がるとともに HBs 抗原、HBc 抗体陽性率が増加していた。また HBc 抗体陽性者は HBs 抗原陽性の 7-10 倍存在することが明らかとなった (図 7)。

図7 若年初回献血者の年齢別HBs抗原・HBc抗体陽性者数

出生年	性別	献血者数	s抗原陽性	s抗原陽性 c抗体陽性	s抗原陰性 c抗体陽性
1991 (19-21歳)	男性	54,281	23 (0.04%)	20 (0.04%)	167 (0.31%)
	女性	40,998	12 (0.03)	9 (0.02)	95 (0.23)
1992 (18-20歳)	男性	59,427	22 (0.04)	17 (0.03)	143 (0.24)
	女性	43,237	9 (0.02)	9 (0.02)	92 (0.21)
1993 (17-19歳)	男性	39,004	9 (0.02)	9 (0.02)	82 (0.21)
	女性	33,493	7 (0.02)	7 (0.02)	61 (0.18)
1994 (16-18歳)	男性	26,855	8 (0.03)	8 (0.03)	60 (0.22)
	女性	25,550	6 (0.02)	5 (0.02)	43 (0.17)
1995 (16-17歳)	男性	9,908	1 (0.01)	0	18 (0.18)
	女性	10,686	0	0	18 (0.17)

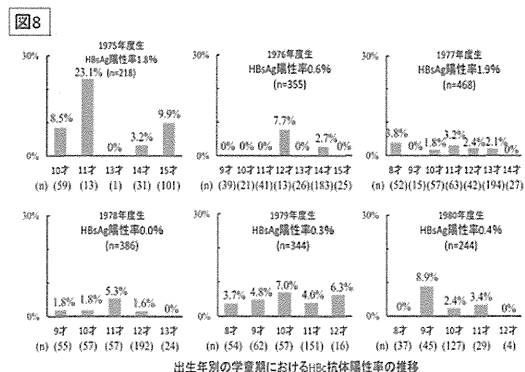
●年齢が上がるとともに明らかに感染者数が増加する。
⇒思春期のcatch up接種についてさらなる検討が必要。
●HBVキャリアの7~10倍以上の数の一過性感染者が存在する。

1-5. 学童期における HBV 水平感染の検討

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、これらの検体について、HBc 抗体測定を行い、陽性率は 8.0% であった。

次に、HBc 抗体価の年齢に伴う推移を、出生年別に示した (図 8)。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。



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

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おり、1950 年から 1985 年の 35 年間で、男性は 1.43%から 0.10%に、女性で 0.95%から 0.03%に低下していた。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。

一方、1986 年に母子感染予防処置が開始されると、母子感染の割合は急減し、水平感染によるキャリア化が中心となっていた。母子垂直感染と水平感染の比率を田中らの推計に用いた方法に準じて計算すると、母子感染予防開始前の 27~31 歳では 1:0.41 からその後出生した若年世代では、1:3.29 及び 1:1.33 と逆転したことが裏づけられた(図 9)。

図9

HBs抗原陽性者の感染経路の検討

年齢	出生年	献血数	陽性者	陽性率	母親の陽性率	母子垂直感染率	水平感染率	比率(垂直:水平)
27~31	1981~1985	46,275	48	0.10	0.43	0.096	0.039	1:0.41
22~26	1986~1990	96,410	46	0.05	0.28	0.014	0.046	1:3.29
17~21	1991~1995	153,964	34	0.02	0.23	0.012	0.016	1:1.33

*1: 1986年にHBV母子感染防止事業が開始され、垂直感染例が激減し、現在のHBs抗原陽性者は、垂直感染より水平感染の方が多いと推計された
⇒水平感染対策としてB型肝炎ワクチン定期接種化が必要と考えられた。

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. 岩手医科大学大学生における HB ワクチンの反応性

初回ワクチン接種後の HBs 抗体検査総数は 430 名で 37 名(9%)が non responder、152 名(35%)が low responder、241 名(56%)が responder であった(図 10)。

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ビ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。

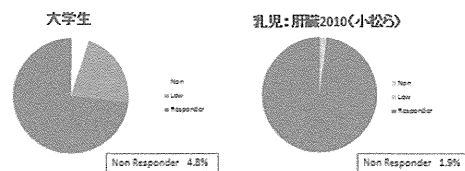
2-1-2. 筑波大学医学群学生における HB ワクチンの反応

初回ワクチン接種後の HBs 抗体検査総数は 563 名で 11 名(2.0%)が non responder、64 名(11.4%)が low responder、488 名(86.7%)が responder であった(図 10)。

図10

医学生におけるHBワクチン接種効果

筑波大学563人、岩手医科大学430人、合計993人
3回目のワクチン1か月後のHBs抗体価獲得率の確認
(ビームゲン®0.5ml/回、皮下接種、Architect®で測定)



若年成人は、乳児と比較して、明らかにHBワクチン接種効果が低い。

初回 1 シリーズ後、HBs 抗体価 100 mIU/mL 未満であった 53 名中、Non responder 6 例を含む希望者 43 名に追加接種(ビームゲン、1 回、0.5mL、皮下注)を行ったところ、1 名を除き全例で 10 mIU/mL 以上を獲得した。追加接種なしの人における HBs 抗体価自然減衰の検討では、12 か月後は 131 名中 5 名(3.8%)、24 か月後では 66 例中 8 例(12.1%)が、10mIU/mL 未満に低下した(図 11)。

図11

追加接種なしの場合のHBs抗体自然減衰

初回接種後	岩手	筑波	Total
12か月時点	10/116 (12.9%)	5/131 (3.8%)	20/247 (8.1%)
24か月時点	10/25 (40%)	8/66 (12.1%)	18/91 (19.8%)

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

医療従事者 1,359 名中 1,085 名に調査ならびに測定を行った。性別: 女性 729 名

(67.2%)、年齢：中央値 30 歳(18-69 歳)、職種：医師 331 名、看護師 569 名、その他 185 名。

1) HBc 抗体陰性者 1,058 名(97.5%)について：(a) 同集団の HBs 抗体陽性率は 83.1%、性別(女性/男性)では HBs 抗体陽性(≥10 mIU/mL)率 84.1%/81.0%、HBs 抗体価中央値 79.8/52.0 mIU/mL で、女性が有意に高かった。(b) ワクチン接種歴ありと回答した 902 名の HBs 抗体陽性率は 87.5%で、HBs 抗体陽性率、抗体価とも女性が高かった。(c) 29 歳以下の HBs 抗体陽性率は 77.4%で、30 歳代(89.3%)、40 歳代(90.8%)と比べて低かった。特に 25 歳未満において HBs 抗体陽性率が 80%を切っていた。(d) 前年度 HBs 抗体陰性による追加接種者の HBs 抗体陽転率は 93.8%であった。

2) HBc 抗体陽性者 27 名(2.5%)について：(a) 年齢別陽性率は 29 歳以下 0.4%、30 歳代 2.4%、40 歳代 3.7%、50 歳代以上 13.6%であった。(b) 追加調査の結果 6 名がワクチン接種歴のある HBc 抗体陽性者であった。うち 2 名は HBV 陽性者からの血液曝露事故の既往をみとめ、そのうち 1 名は曝露事故以前の HBV ワクチン接種歴があった。

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

筑波大学病院職員の 676 人のうち、HBs 抗原あるいは HBc 抗体が陽性の 10 人を除外した 666 人の HBs 抗体価の分布は、HBs 抗体 10 mIU/mL 未満が 150 人、10 mIU/mL 以上 100 mIU/mL 未満が 307 人、100 mIU/mL 以上が 209 人であった。HBs 抗体価 10 未満であった 150 人および 10 以上 100 未満であった 307 人のうち、HB ワクチン追加接種を希望した者は、10 未満 47 名および 10 以上 100 未満 88 名であった。本研究では、参加が任意であることから、不安の強い(これまでに抗体価陰性の通知を受けた)人が協

力しているバイアスのある集団の可能性はあるが、追加接種(ビームゲン 1 回 0.5 ml 皮下注)後、HBs 抗体価 10 mIU/mL 以上の上昇が得られなかったのは、5/47(10.6%)であった。追加接種の反応性は、追加接種前の HBs 抗体価とよく相関していた(図 12)。

図 12

追加接種前 HBs抗体価 (mIU/mL)	追加接種後のHBs抗体価			
	10未満	10-100	100-1000	1000以上
0-2.0	5 (27.8%)	7 (38.9)	6 (33.3)	
2.1-10未満	0 (0%)	1 (3.4)	16 (55.2)	12 (41.4)
10-100	0 (0%)	2 (2.3)	28 (31.8)	58 (65.9)

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

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 10IU/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。

2-3-2. 大阪府立母子保健総合医療センターにおける調査

母子感染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 例で HBc 抗体上昇を確認した。HBs 抗体価の減衰速度は非常に個人差が大きかったが、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。ブースター効果については、概ね良好であった。

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

病院職員を対象に血液採取し、リンパ球を抽出し miR-181a 発現を検討したところ、

年齢と共に低下した。すなわち、リンパ球細胞内シグナル伝達の低下が疑われ、高齢者における抗体獲得不良の一因と考えられたが、HBV ワクチン接種歴が様々であること、技術的な問題などから、さらなる検討は困難であった。

3. ジェノタイプの異なるB型肝炎ウイルスに対するワクチンの効果

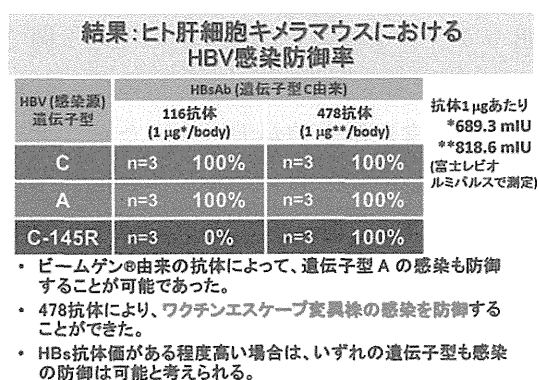
日本で開発されたHBV 遺伝子型C由来のワクチン（ビームゲン）は国外での使用実績が少なく、現在国内で流行が問題となっている遺伝子型Aを含めて、遺伝子型C以外のHBVに対する感染防御効果は明らかでない。これを検討するために、基礎、臨床の両面から研究した。

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

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

ビームゲン由来のヒトモノクローナル抗体116抗体と478抗体を1匹あたり1μg投与すると、遺伝子型AのHBV感染を防御できた。HB478抗体は、ワクチンエスケープ変異株の感染も防御した（図13）。

図13

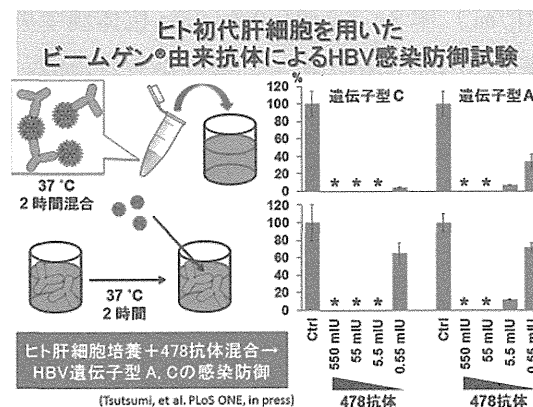


3-2. ヒト初代肝細胞培養による in vitro HBV 感染中和試験

ヒト肝細胞系にビームゲン由来の478抗

体を10倍希釈系列で添加し、さらにHBVを加えては、感染が阻止できるか検討した。遺伝子型CのHBV感染を5.5 mIU/mLで完全阻止、遺伝子型Aの場合は55 mIU/mLで完全に阻止することができた（図14）。

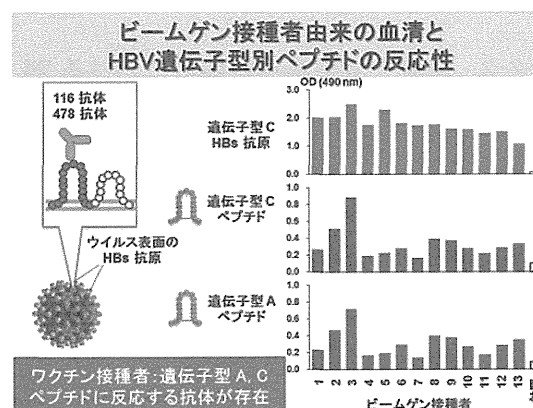
図14



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

HBs抗原タンパクおよび遺伝子型AとCのHBV由来ペプチドとワクチン接種者ごとの抗体反応パターンは類似していることから、ワクチン接種者の血液中には遺伝子型に関係なく反応する抗体が存在することが示唆された（図15）。

図15



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

遺伝子型A由来のワクチン接種者の血清（genoA血清）とC由来のワクチンの接種者

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 $\rho=0.9805$ ($p<0.0001$)、genoC血清のgenoA抗原とgenoC抗原への反応性は $\rho=0.9815$ ($p<0.0001$)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±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±2.0%吸収された。以上より、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。

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

遺伝子型AのHBVキャリア母体から出生した4例の児のうち、症例1、2と症例3、4は各々同胞で症例1、2の母は日本人であり、出産時はHBe抗体陽性の非活動期であった。症例3、4の母はフィリピン人であり、出産時はHBe抗原陽性の免疫寛容期であった。全例で出生直後に、高力価HBsヒト免疫グロブリンを筋注した。さらに症例1のみ、旧厚労省方式（2、3、5か月）でHBワクチン接種を行い、他の3例では、生後0、1、3か月にワクチンを接種した。また、症例4は3回目のHBワクチン接種では 遺伝子型A由来のワクチン（ヘプタバックス）を使用した。

ワクチン接種終了後 1 か月の HBs 抗体価は全例で 1,000 mIU/mL 以上であった。3 歳時に抗体が測定できた 3 例の HBs 抗体価は 134-425（中央値 304）mIU/mL であり、全例で母子感染が予防できた。ビームゲンによ

る遺伝子型 A の HBV 母子感染防止効果は、母親のウイルス量の多寡に関わらず、良好であることが示された。

4. ワクチン戦略の再構築

2013年に改訂されたHBV母子感染予防処置ならびに2016年10月から開始される定期接種が間違いなく行われるように、具体的な施策を検討した。

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

2013年度にB型肝炎母子感染予防処置法が改訂された。大きな変更点は、①出生早期からHBワクチン接種を開始すること（以前の生後2、3、5か月から生後0、1、6か月に変更）、②1回目のHBIGをできるだけ早期に接種し、2回目のHBIG接種を廃止すること（生後12時間以内のHBIG接種の推奨）、③児の血液検査の回数を減らし、生後9-12か月時のHBs抗原HBs抗体検査のみとしたこと、である。

小児科・産科・保護者の確実な情報共有・連携を目的とする、母子手帳用の「B型肝炎母子感染予防接種記録」を作成した（図16）。保育園に母子手帳を提出する際に保護者の意志で取り外しができるように配慮し、母子手帳にはさむカード状のものとし、ワクチン販売会社から接種医療機関に配布した。

図 16

B型肝炎母子感染予防接種記録 *HBIG：HBsグロブリン製剤用

接種予定日	接種回数	HBIG*およびHBワクチン (ロット番号添付のこと)	接種または 投与日	サイン
年 月 日	1回目	HBIG* ワクチン (シール貼付部)	年 月 日	
年 月 日	2回目	ワクチン (シール貼付部)	年 月 日	
年 月 日	3回目	ワクチン (シール貼付部)	年 月 日	
B型肝炎検査	9-12か月	HBs抗原(+/-)HBs抗体(mIU/mL)	年 月 日	
年 月 日			年 月 日	
年 月 日			年 月 日	
年 月 日			年 月 日	

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

日本小児科学会、日本栄養消化器肝臓学会、日本産婦人科学会が合同で、「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（本報告書IV. 参考資料および小児科学会のHP参照）。これにより、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。同時に産科医・小児科医・保護者間で出生直後から乳児の間施行される母子感染予防処置を共有し、適切な時期に処置を完遂し、不成功例を減らす目的で「母子手帳用のB型肝炎母子感染予防接種記録」を作成した。

4-1-2. B型肝炎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療施設での認知度調査

周産期センターの約8割の施設でHB母子感染予防の旧方式の保険適応が無くなったことは知っていたが、その切り替え時期を正確に知っていたのは、産科施設で約1割、新生児施設で約2割と極めて少なかった。

周産期センターでは新方式の認可後の約1年間で少なくとも700例近くのHBV母子感染予防を実施していた。移行期ではあったが、多くの施設で新方式が導入されていた。旧方式による予防処置は産科施設では15%で、新生児施設では27%で実施されていた。

予防方法としては産科施設も新生児施設も約6割近くが新方式の方が良いと考えていたが、旧方式の方が良いとの回答も、産科施設の3%、新生児施設の5%にみられた。

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

1歳半健診を受診した児の母親197名を対象に対面調査を行った。「妊婦健診ではどの検査をされたか覚えていますか」の問い

に対しHBs抗原の認知度は、医療従事者以外の一般の母親では35%と低いことが判明した。さらに一般の母親では、項目によりばらつきがあり、病名を想起させる項目名は認知度が高い傾向が見られた。また、B型肝炎に対するワクチンの存在の有無の調査とワクチンの効果に対する調査では、65%の母親はワクチンの存在を知っているが、半数はその効果を知らなかった。

B型肝炎ワクチン公費助成が開始された市町村において、ワクチン接種を目的に病院を受診した保護者に対する意識調査では、母親がワクチンの公費助成について知るきっかけになったものは、役場からの案内が最も多く、他のワクチン接種時の案内も重要であった。接種について判断する際に最も参考にした情報源は町報、次いで医師・看護師の説明、保健師・助産師の説明であった。インターネットで自主的に情報を得る事は少なかった。

妊婦健診に定められた感染症に関する啓発を行う目的で、母子手帳にはさむタイプのリーフレットを作成し、妊婦健診時に配布した。

4-2. HBワクチン定期接種化に向けた準備

2016年2月5日の厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会で、2016年4月以降出生した全乳児に対して、2016年10月から定期接種を開始することが決定された。これに関して、使用するワクチン、具体的な接種方法、評価項目に関する検討を行った。

4-2-1. 2種類のHBワクチンの互換性についての検討

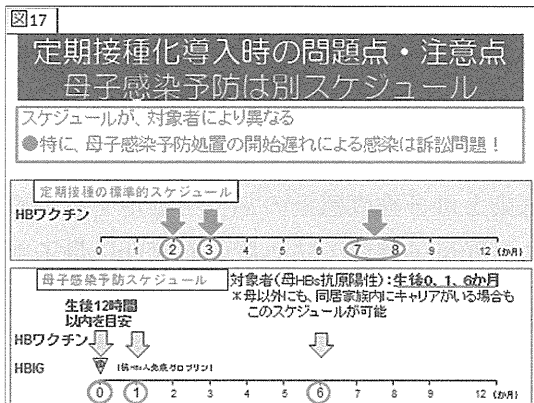
里帰り分娩などにより接種途中で医療機関を変更し、同一シリーズ内で異なるHBワクチンを接種する事も多いと想定される。混合ワクチン群のHBs抗体価の推移は、3回目接種から1か月後が2.7-3.0 log(中央

値 3.0 log) mIU/mL(N=7)で、一方、対照である単独ワクチン群では1.5-3.0 log(中央値 2.9 log) mIU/mL(N=21)であった。両群ともに特記すべき重篤なワクチン副反応はみられなかった。

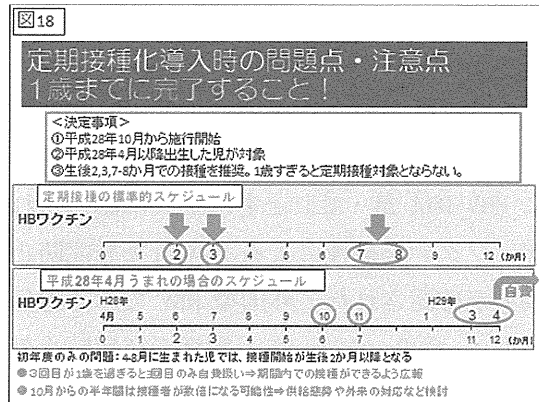
比較的少数例の検討ではあるが、両ワクチンの互換性が示されたので、2種類のワクチンを同一シリーズ内で用いて接種を行っても差し支えないと考えられた。

4-2-2. 定期接種開始時に起こりうる諸問題

定期接種導入にあたり、最も注意が必要なのは、母子感染予防処置例と接種スケジュールが異なる点である。多くの児が定期接種スケジュール(2、3、7-8 か月)で接種を受けるため、比較的まれに対処することになる母子感染予防処置例では出生直後からワクチン接種を行う必要があるということを、広報する必要がある(図17)。



また、本年度のみの注意点であるが、実際の接種開始が2016年10月であることから、当初の半年間は、接種者が多くなることが予測される。特に、2016年4-8月に出生する乳児の保護者には、遅滞なく接種できるよう、スケジュールについての説明が必要である(図18)。外来体制やワクチン供給についても検討しておく必要がある。



B型肝炎ワクチンの3回目については、1回目の接種から20週以上あけて1歳までに行えればよい。この時期には、多種類のワクチン接種時期が重なるため、同時接種や単独接種など個人の事情に応じて柔軟にスケジュールを組むことができる。また、定期接種に加え、1歳以降、特に思春期の児への任意接種の意義は大きい(図19)。

図19 定期接種化導入時の問題点・注意点 同時接種のスケジュール

- <同時接種の活用>
- 定期接種対象者の場合、HBワクチン3回目の接種は生後7か月から1歳まで(1回目の接種から20週以上あけて)に行えばよい。その際、他のワクチンとの同時接種を活用して個人ごとに効率のよい接種機会を作るよう、務める。
- <その他外来・事務手続き上の混乱>
- キャッチアップ接種がため、兄弟の中で、定期接種と任意接種が混在する。
 - 思春期にもB型肝炎ワクチンの任意接種を推奨する。

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

輸血用血液の核酸増幅検査(NAT)でHBV-DNA陽性となった献血者1331人中、ワクチンエスケープ変異株(VEM)が見られたのは118例(8.9%)であった。HBc抗体陰性群とHBc抗体陽性群とを比較すると、126番目のアミノ酸で4.5倍、145番目のアミノ酸では20倍HBc抗体陽性群での置換率が高かった。

2010年4月から2012年3月までの、全国の初回献血者1,079,341人の検討を行い、低力価(200 mIU/mL未満)のHBs抗体保有者におけるHBVの初感染と考えられる24例

を確認し、可能な場合は追跡調査を行った。HBV-DNA は検出日以降 10～20 日間程度の低濃度ウイルス血症が認められたが、HBc 抗体の出現時期に DNA は陰性化した。経過中に HBV-DNA 量・ALT とともに上昇は認められず、ワクチン接種による B 型肝炎発症防止効果が確認された。外国型 HBV である遺伝子型 Ae や Ba に対しても同様の発症防止効果がみられた。

4-3. ヨーロッパの HB ワクチン政策と WHO による HBV Control Verification の申請

日本と同じように比較的少ない HBV の流行状況で Universal vaccination (UV) を導入しているヨーロッパ諸国について、B 型肝炎対策を調査したところ、調査対象 30 ヶ国のうち、17 ヶ国において母子感染予防と UV が併用されていた。UV は多くの場合生後 2 ヶ月から始まり、未接種者を対象としたキャッチアップは数カ国で制定されていたが、追加接種（ブースター）が明記されていたのは 1 ヶ国のみであった。多くの国で、ハイリスク群（医療従事者、患者家族等）の接種助成制度があり、我が国でも検討が必要と考えられた。

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（図 20）、将来的には HBV Control Verification の申請は可能と考えられる。

図 20

Verification Packageに必要なデータ収集状況			
項目	想定される対応	2012年	2016年
A. ガントリープロフィール	人口統計、厚労省資料等	○	○
Universal Vaccination	小児定期接種の導入	×	○
B. 直近5年の接種率	接種率調査・流行予測調査	×	流行予測調査開始
C. 血清疫学調査	小児対象全国調査	×	○
D. ワクチン接種率の維持、改善計画	予防接種関連法令や実施手順の有無	×	整備予定

D. 考察

1. 小児期における B 型肝炎ウイルス感染の疫学調査

近年、健常小児では採血の機会が少なく、採血検査を研究目的のみに行うことは困難である。また小児でも、地域差や環境要因などによって HBV 感染率に差がある可能性があることから、本研究班では調査目的ごとに、適切な集団を選んで研究計画を立案した。すなわち、一部地域における全数調査を目的に、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）、HBV 感染率の地域差や年齢差を明らかにするために、②小児の病院受診者の残余血清（成人に感染者が多いとされる大都市・北海道・九州地方を含めた多施設共同研究）および③国立感染症研究所が全国から収集した血清（血清銀行）、地域差や年齢差を②、③と比較するために、数万人規模以上の検討が可能な④若年初回献血者のデータを用いた。①～④は HBV 感染のリスクが低い健常人集団での調査である。一方、HBV 感染リスクの高い集団における感染率、感染経路の検討を目的に、⑤HBV 感染率が日本の中で特に高い、1985 年から 1992 年の長崎県離島の保存血清を用いた研究を行った。さらに、HBV キャリアにおける水平感染と母子垂直感染の割合を推定するために、⑥母子感染予防処置の有無別に母子感染の比率に関して数理モデルを用いた研究を行った。

健常小児の HBs 抗原陽性率については、現在標準的に用いられている CLEIA 法などを用い、本研究班で実施した 27,240 名の大規模疫学調査を総計すると、0.033% (95%CI: 0.011-0.055%) であった。既報による一般小児の HBs 抗原陽性率の経年的変化を図 21 に示した。母子感染防止事業開始後の 1986 年～2000 年における健常小児の HBs 抗原陽性率は 1978 年の 0.94% と比べて著減し、0.00～0.05% とされていた。HBV 母子感染防止事業が実施されてから、30 年を経過したが、現在もなお、一定数の HBs 抗原

陽性者が一般小児にも存在することが明らかになった。これらに対する対策が必要である。

図21

一般小児におけるHBs抗原陽性率調査の比較
(赤字は母子感染防止事業開始後のデータ)

HBs抗原陽性率(%)							
調査年	1978	1988	1990	1997	2005	2007	2010-2015
岩手県(6歳)	0.94	0.04	0.00				
静岡県(小学生)		0.2		0.05			
岩手県(6-9歳)					0.017		
16歳初回献血者						0.01	
本研究班						0-0.167 (0.033)	

本研究における、HBs抗原陽性率は、研究により0-0.167%であり、4つの研究を合わせると0.033% (95%CI: 0.011-0.055)であった。
母子感染予防処置により小児のHBs抗原陽性率は飛躍的に減少したが、その後も一定数のHBs抗原陽性者が存在するので、これらに対する対策が求められる。

なお、本研究班の多施設共同研究は、現在標準的に行われているHBs抗原検査より高感度のHBs抗原検査法(ルミパルスHBs-HQ)や高感度PCR法(E-PAS)を駆使して行った。標準的な検査法での陽性率は0.047%、高感度法で0.15%と約3倍の差があった。今後、HBワクチン定期接種化の効果判定のためにHBs抗原陽性率をモニターするには、その検査法や感度にも注意を払う必要がある。

今回の研究では、HBc抗体陽性率によりHBV一過性感染も含めた感染実態を調べた。いずれの集団でも、HBs抗原陽性率の数～10倍以上の頻度でHBs抗原陰性・HBc抗体陽性者(HBc抗体単独陽性者)が見出された。3～5歳以降になると、HBVに感染してもキャリア化する頻度が成人並みに低くなることを考慮すると、このHBc抗体単独陽性者の実態が注目される。

次に、HBV感染高リスク群の調査結果について記す。今日では小児のHBVキャリアは少なく、その感染経路を疫学的に検討するのは困難である。長崎県の離島では、かつて学童検査でHBs抗原陽性率が1.8%と極めて高い時代があった。このような環境で、小児のHBV感染時期や感染経路を調べることは、小児の日常生活の中でHBVがどのように感染するのかを推測する上で意義深い。

本研究班では、この時代の保存血清を用いてHBc抗体を検査した。HBc単独陽性率は8.0%とHBs抗原陽性率よりさらに4.4倍高く、小児期にも日常生活の中で、一過性感染が容易に起こりうる事が推測された。この集団で、学童期にはHBc抗体陽性率の年齢による増加はみられなかったことから、一過性感染は学童期よりも前に起こっていたと推測される。多施設共同研究におけるHBc抗体陽性者の年齢分布をみても、幼児期から一定数のHBc抗体陽性者が存在することから、キャリア化と一過性感染の両方を防止するためにも、HBワクチンの定期接種は乳児期に行うことが望ましい。

本研究班のHBs抗体保有率の調査から、現在の5歳以降のHBワクチン接種率は極めて低いことが明らかとなった。初回献血者のデータでは、HBs抗原やHBc抗体陽性者は16歳以降に、年齢が上がるとともに急増していることから、思春期におけるキャッチアップ接種の必要性も明らかである。今後任意接種ではあるが、年長児から思春期のHBワクチン接種を推進することが重要である。

本研究班では、HBs抗原陽性率の地域差についても検討した。数万人規模の若年初回献血者のデータを解析すると、東京・神奈川でHBs抗原陽性率が有意に高かったが、従来多いと報告されている北海道や九州地方で有意差は認められなかった。若年成人では、下記に示すように、主として水平感染によってHBVキャリア化が起こっていると推計され、人口の流動性も相まって、HBV感染者の分布は母子感染中心の時代とは変化していると考えられた。他方、ミクロのレベルで見ると、HBV感染の局所的な広がりも推測された。すなわち、多施設共同研究では、北海道の一施設で、日本ではまれな遺伝子型DのHBV-DNAが複数検出された。この施設周辺には、外国からの留学生が多

いことから、HBV 感染における国際化の影響も想定された。さらに、茨城県の小学生健診を用いた調査でも、HBc 抗体陽性者が多地域に散在し、集積性がみられなかった。これらを合わせて考えると、小児期にも HBV の大規模な集団感染ではなく、家族内感染などの小規模集団内での感染が起きていることが推測される。

研究分担者の田中らは、HBV キャリア化における母子垂直感染と水平感染の割合を母子感染率に関する数理モデルを設定して算定する方法を用いて研究を行っている。本研究班でもこの方法を援用して、HBV 母子感染予防処置開始前後で、垂直感染と水平感染の比率の変化を検討した。その結果、現在の若年代では、主として水平感染によって HBV キャリア化が起きていることが裏づけられた。従って、今後、HBV 感染をさらに低減させるために、この水平感染予防のための HB ワクチン定期接種化の意義は大きいものと考えられた。

2. HB ワクチン接種後の効果と持続期間

世界のほとんどの国ですでに乳児期からの HB ワクチン接種が実施されており、世界的にみても成人と乳児の HB ワクチン接種の効果を比較できる機会は少ない。一方、日本の健常人で HB ワクチン接種を受けている集団は、母子感染予防処置対象の乳児と医療従事者に限られる。したがって、これらの集団を対象に、HB ワクチンの接種効果を検討した。

岩手医科大学と筑波大学の学生の成績を合算すると、10 mIU/mL 未満(non responder) は 5.4%、10~100 mIU/mL(low responder) は 24.8%、100 mIU/mL 以上の responder は 69.8%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、乳児は若年成人よりも HB ワクチン

の接種効果が高いと考えられた。

HB ワクチンの定期接種を導入するには、接種に適した時期を定める必要がある。キャリア化率の高い乳児と水平感染が増加する直前の思春期を比較すると、HB ワクチン反応性の点からは、高い接種効果が得られる乳児の接種が望ましい。しかし、その前提として、HB ワクチン接種後に免疫記憶が維持されるか否かの検討が必要である。

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 抗体陽性 (HBs 抗体価 10 mIU/mL 以上) 率は、77.5-84.1%であった。いずれの病院においてもワクチン接種後にもかかわらず、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 未満であっても追加接種により HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上に上昇する人が 88.4%、1,000 mIU/mL 以上に上昇する人も 27.9%と、追加接種に対する反応は良好であった。すなわち、日本の現行の HB ワクチン接種によっても、多くの人では HBs 抗体が消失しても免疫記憶が存在することが確認された。この成績は、米国 CDC のガイドラインで HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上になれば、以降の検査や追加接種は不要とする勧告 (MMWR Recomm Rep. 2013 Dec 20; 62 (RR-10):1-19) に一致する。

HBV 母子感染予防処置群の長期予後を 2 施設で検討した。いずれの施設とも、キャリア化や肝炎発症防止の点から、素晴らしい成績を示していた。一方、HBc 抗体が上昇して一過性感染を起こしたと考えられる例がそれぞれ、0.45%、4.0%で認められた。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

には含まれていないが、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。追加接種の必要性や基準の違いが HBc 抗体上昇率の相違に寄与するか否かを明らかにするためには、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、さらに検討が必要である。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ための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ワクチンの効果

現在日本では 遺伝子型 C の HBV 由来と遺伝子型 A の HBV 由来の 2 種類のワクチンが市販されている。特に遺伝子型 C の HBV 由来のワクチンは日本での販売実績は多いが、海外での使用経験は少ない。従来、日本の HBV 感染の大部分は、遺伝子型 C と B であったが、若年成人を中心に遺伝子型 A による B 型急性肝炎が増加している。このことから、遺伝子型 C 由来のワクチンが遺伝子型 C 以外の HBV に対してどの程度の感染防御効果を示すか検討が求められていた。

本研究班では、基礎的な検討として、ヒト肝臓化キメラマウスやヒト初代肝細胞の培養系を用いた感染防御実験と ELISA 法を用いた抗 HBs 抗体の結合実験を行った。遺伝子型 C 由来のワクチンをヒトに接種した際に得られた複数のモノクローナル抗体の感染防御能を評価し、遺伝子型 C 由来のワクチンによって一定濃度以上の HBs 抗体価が得られれば、異なる遺伝子型の HBV に対しても感染防御能が得られることが示唆された。一部の抗体は HBV エスケープ変異株

に対しても感染防御能を示した。また黒川らの研究では、HB ワクチンを接種して産生された HBs 抗体は、接種ワクチンと異なる遺伝子型由来の HBs 抗原蛋白とも強く反応することが示された。

一方、臨床例で、遺伝子型 A の HBV キャリアである母親から出生した児 4 例に対して遺伝子型 C の HBV 由来ワクチンを用いた症例を後方視的に検討した。全例で 3 回接種終了後に HBs 抗体価 1,000 mIU/mL 以上が得られ、母子感染を防ぐことができた。

以上の基礎、臨床の研究成績を合わせると、HB ワクチンの定期接種を行う際には、遺伝子型 A 由来ワクチン、遺伝子型 C 由来ワクチンともに使用できると考えられた。

ただし、米国血液銀行からの報告並びに本研究班日赤献血者のデータでは、HBs 抗体価が低い (100-200 mIU/mL 未満) 場合には、HBV 一過性感染が起こることが示されている。米国の場合は、遺伝子型 A のワクチンが使用されており、非 A 型の感染であった (N Engl J Med 2011 Stramer SL et al.)。日本では、遺伝子型 C のワクチンが多く用いられているが、日赤のデータ (本報告書内田らの分担研究報告書参照) では米国と逆に遺伝子型 Ae の HBV 感染が多かった。従って、HBs 抗体価が低下した場合には、ワクチンの HBV 遺伝子型と曝露される HBV の遺伝子型の組み合わせによって感染リスクが異なる可能性が高い。本研究班の成績は、短期的な効果を検討したものであり、長期的に遺伝子型の異なる HBV に対する防御効果が持続するか否かについては、献血者のデータなどを活用して、さらに検討を続ける必要がある。

4. ワクチン戦略の再構築

平成 21~23 年度の「B 型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」班 (研究代表者; 森島

恒雄)による全国調査によれば、分娩施設と接種医療機関が異なるなどの理由により、適切に母子感染予防のプロトコルが実施されなかった例が多数存在することが明らかとなった。この調査結果をうけて、2013年10月18日、薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で公知該当性が了承され、添付文書が改訂されて、新生児期からのHBワクチン接種が保険適用となった。1か月健診は、分娩施設で実施されることが多いので、今回の改訂により、HBワクチン接種の1回目と2回目はほとんどが分娩施設で行われると予想される。従って、母子感染予防の処置の徹底が今まで以上に改善できることが期待される。また、改訂により、血液製剤である抗ヒトHBs免疫グロブリンの使用が削減できることも大きな利点である。本研究班として、関連学会と協力して新しい指針を策定し、母子感染予防専用の予診票および分娩施設と接種施設間での連携を確実にするための「B型肝炎母子感染予防接種記録」を作成した。これにより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。

2015年1月の厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会でB型肝炎定期接種化の方針が承認された。これを実践する上での具体的な問題点を検討した。本研究班では、症例数は少ないが、市販されている2種類のHBワクチンの互換性を示した。里帰り分娩などにより、途中で接種医療機関を変更した場合に、HBワクチンの種類が異なってもよいと考えられた。また、母子感染予防や同居家族内にキャリアがいる場合など対象者により接種スケジュールが異なること、個別にワクチン接種スケジュールを立てて1歳までに3回接種を完了することなど、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。

E. 結論

小児期のHBV感染疫学、HBワクチンの効果などについて、多くの重要な成果が得られた。特に、小児でも水平感染によるHBV感染が一定の頻度で起こっているが示され、定期接種化の必要性が明らかとなった。また、遺伝子型AおよびC由来の2種類のワクチンが、異なる遺伝子型のHBVに対しても感染防御効果を有することが示された。

2015年1月に、これらの研究成果を厚生科学審議会、予防接種基本方針部会および予防接種・ワクチン分科会で報告し、日本でも、B型肝炎ワクチンを乳児期に定期接種化する方針が承認された。本報告書執筆時点では、2016年4月以降出生した児を対象に10月から定期接種を開始することが予定されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 を
ご参照ください

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

図1

班会議で詳細な論議⇒研究者間で研究計画と結果解釈を統一

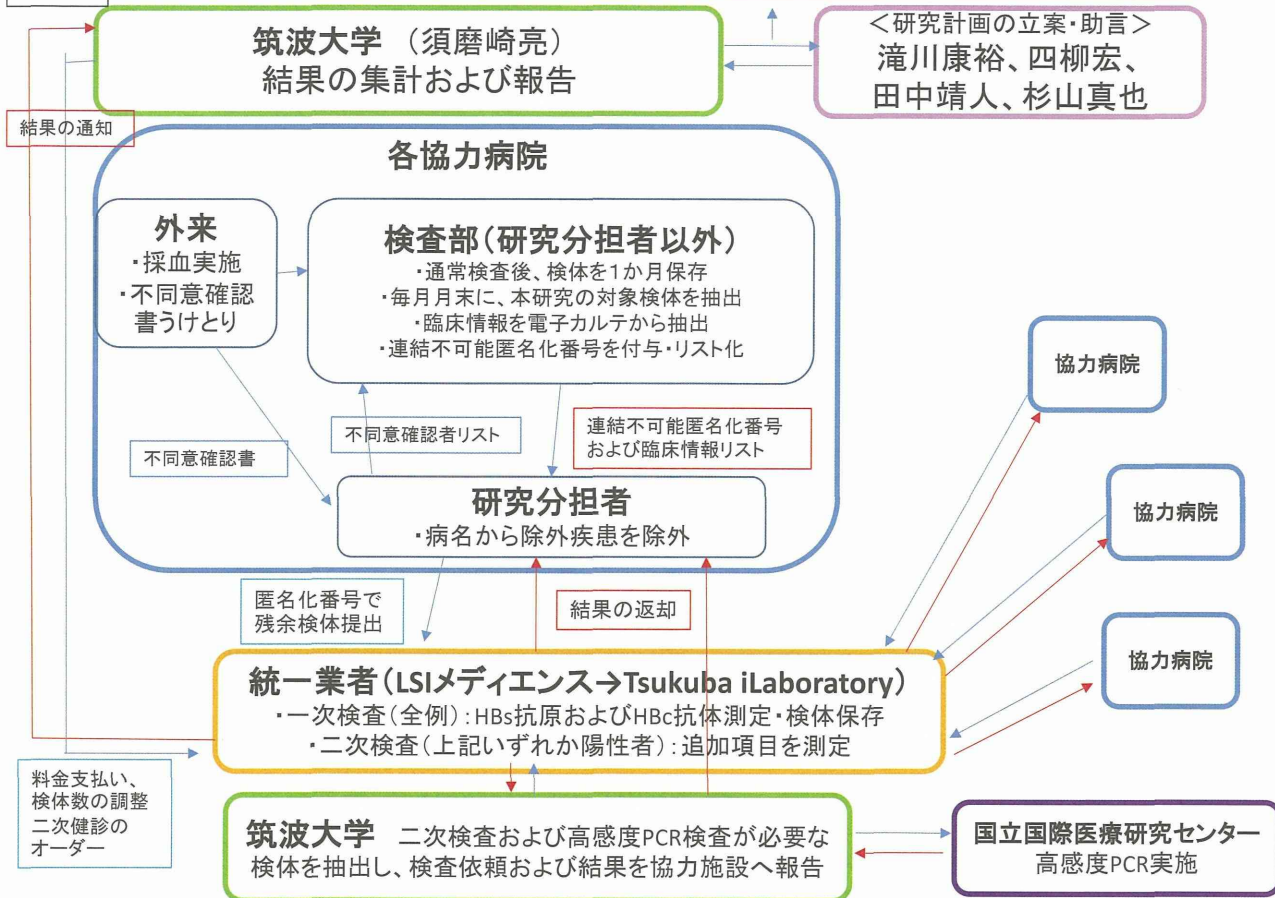


図2

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

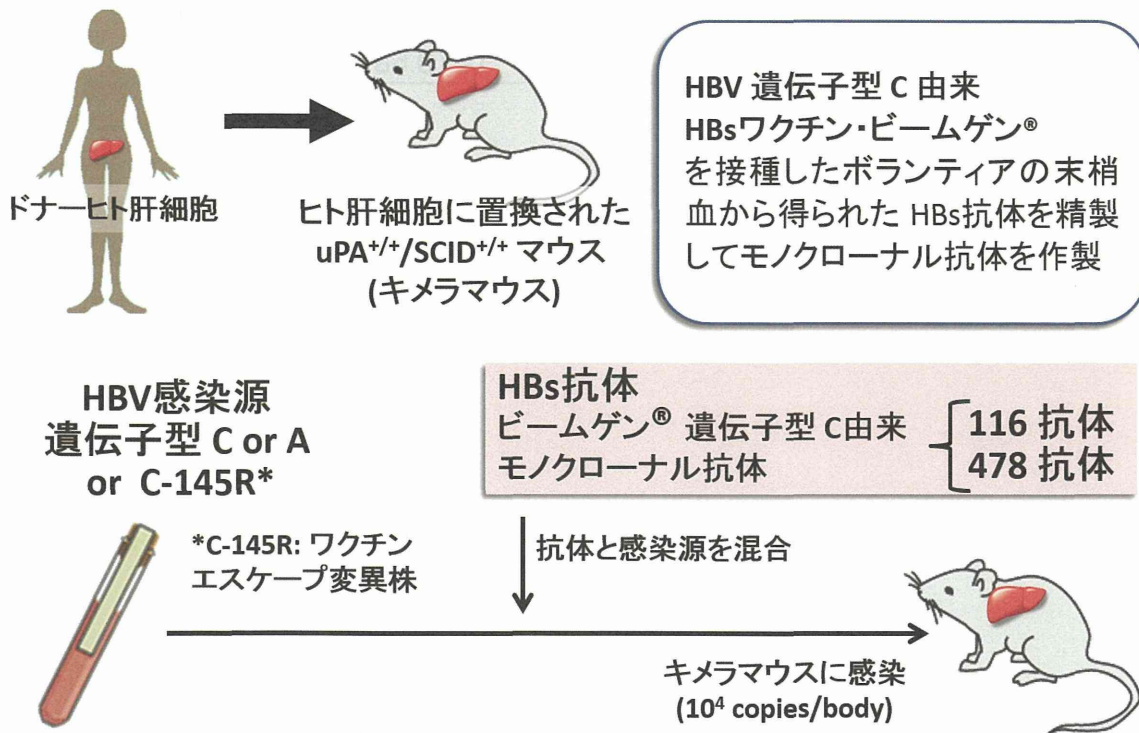


図3

本研究班における疫学調査のまとめ

	岩手県	茨城県	血清銀行	多施設
対象年齢	9-10歳	9-10歳	4-15歳 (HBs抗原) 0-19歳 (HBc抗体)	0-15歳
測定方法	PHA法 マイセルⅡ HBsAg マイセルanti-rHBc ルミパルスHBsAb-N	CLEIA法 ルミパルスⅡ HBsAg, HBcAb-N HBsAb-N	ELISA法 エンザイグノストHBsAg5.0変法 エンザイグノスト HBcAb monoclonal	CLEIA法 ルミパルスHBsAg-HQ, ル ミパルスⅡ HBsAg, HBcAb-N, HBsAb-N
総検体数	7,662	8,125	3,000 (HBs抗原) 399 (HBc抗体)	8,453
HBs抗原陽性数	0	0	5/3,000=0.17% (0.021-0.313)	4/8,453=0.047% (0.001-0.094)
HBc抗体陽性数	4/7,662=0.052% (0.001-0.103)	34/8,125=0.42% (0.28-0.56)	7/399=1.75% (0.47-3.04)	80/8,453=0.95% (0.74-1.15)

HBs 抗原陽性率は、各集団により0~0.17%と差がある。

総計で9名/27,240名= **0.033%** (95%CI; 0.011-0.055)

HBc 抗体(単独)陽性率は、各集団により差があるが、

総計で125名/24,639名=**0.51%** (95%CI; 0.42-0.60)

図4

	検査総数	HBs抗原 陽性	HBc抗体 単独陽性%
北海道	1,329	4 (0.301%)	15 (1.13%)
関東	1,673	0	19 (1.14%)
関西	3,329	0	31 (0.93%)
九州	2,048	0	14 (0.68%)

図5

年齢	検査数	HBs抗原 陽性	陽性率%	HBc抗体 陽性	陽性率%
0	997	0	0.000	14	1.40
1	1,140	1	0.088	12	1.05
2	879	1	0.114	7	0.80
3-5	1,722	1	0.058	21	1.22
6-10	1,972	0	0.000	17	0.86
11-15	1,743	1	0.057	9	0.52
全年齢	8,453	4	0.047	80	0.95

図6

年齢	検査数	HB抗体 陽性	陽性率%	95%CI
0	122	35	28.7	20.7-36.7
1	58	31	53.4	40.6-66.3
2	120	33	27.5	19.5-35.5
5	67	5	7.5	1.2-13.8
10	54	3	5.6	0-11.7
15	52	1	1.9	0-5.7

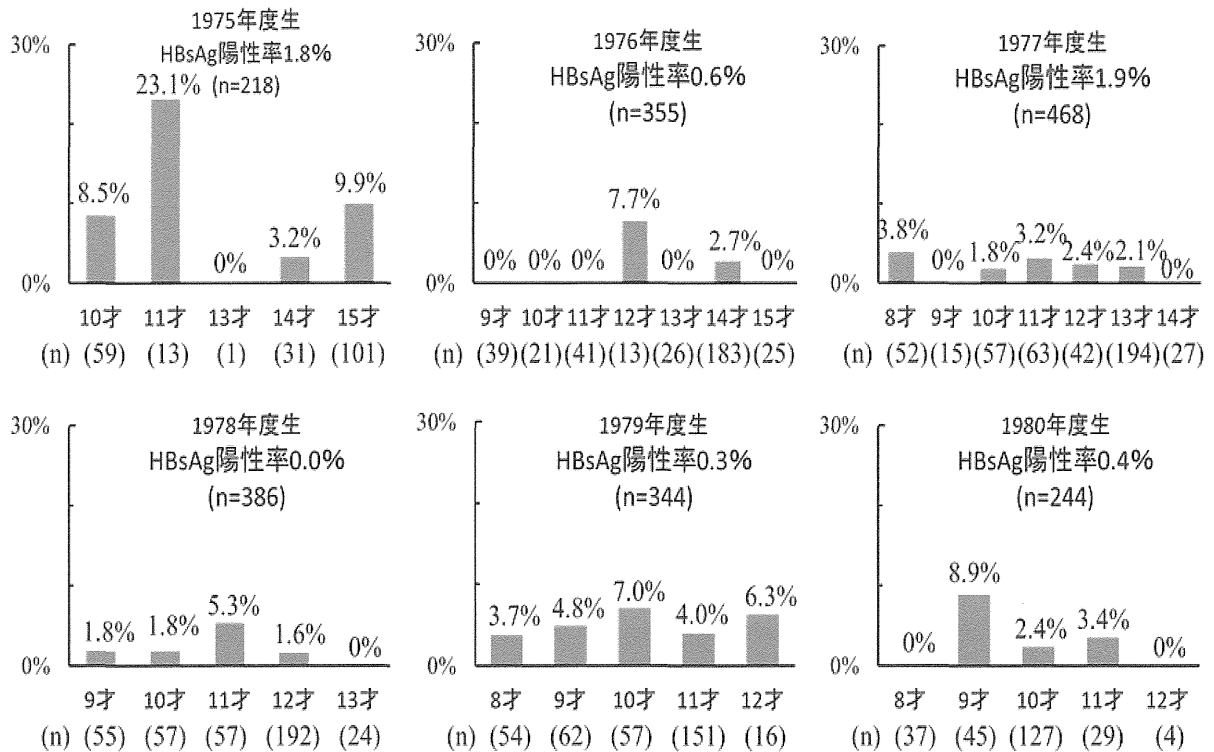
図7

若年初回献血者の年齢別HBs抗原・HBc抗体陽性者数

出生年	性別	献血者数	s抗原陽性	s抗原陽性 c抗体陽性	s抗原陰性 c抗体陽性
1991 (19-21歳)	男性	54,281	23 (0.04%)	20 (0.04%)	167 (0.31%)
	女性	40,998	12 (0.03)	9 (0.02)	95 (0.23)
1992 (18-20歳)	男性	59,427	22 (0.04)	17 (0.03)	143 (0.24)
	女性	43,237	9 (0.02)	9 (0.02)	92 (0.21)
1993 (17-19歳)	男性	39,004	9 (0.02)	9 (0.02)	82 (0.21)
	女性	33,493	7 (0.02)	7 (0.02)	61 (0.18)
1994 (16-18歳)	男性	26,855	8 (0.03)	8 (0.03)	60 (0.22)
	女性	25,550	6 (0.02)	5 (0.02)	43 (0.17)
1995 (16-17歳)	男性	9,908	1 (0.01)	0	18 (0.18)
	女性	10,686	0	0	18 (0.17)

- 年齢が上がるとともに明らかに感染者数が増加する。
⇒思春期のcatch up接種についてさらなる検討が必要。
- HBVキャリアの7~10倍以上の数の一過性感染者が存在する。

図8



出生年別の学童期におけるHBsAg陽性率の推移

図9

HBs抗原陽性者の感染経路の検討

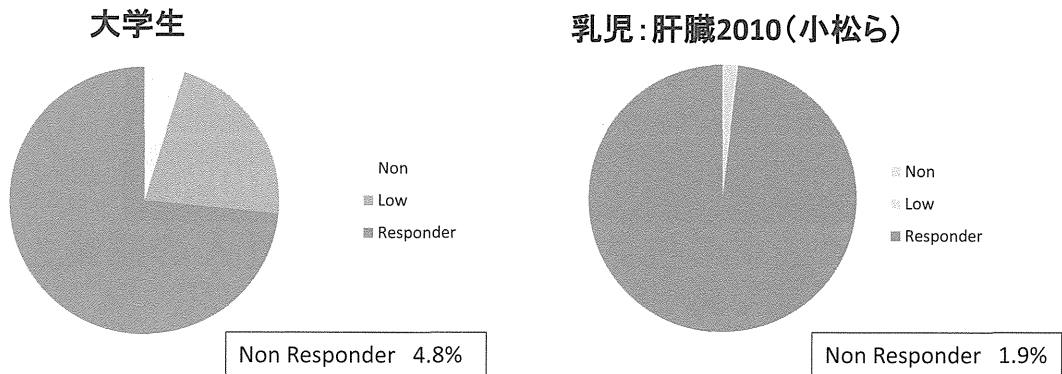
年齢	出生年	献血数	陽性者	陽性率	母親の陽性率	母子垂直感染率	水平感染率	比率 垂直:水平
*1 27~31	1981~1985	46,275	48	0.10	0.43	0.096	0.039	1:0.41
22~26	1986~1990	96,410	46	0.05	0.28	0.014	0.046	1:3.29
17~21	1991~1995	153,964	34	0.02	0.23	0.012	0.016	1:1.33

*1:1986年にHBV母子感染防止事業が開始され、垂直感染例が激減し、現在のHBs抗原陽性者は、垂直感染より水平感染の方が多いと推計された⇒水平感染対策としてB型肝炎ワクチン定期接種化が必要と考えられた。

図10

医学生におけるHBワクチン接種効果

筑波大学563人、岩手医科大学430人、合計993人
 3回目のワクチン1か月後のHBs抗体価獲得率の確認
 (ビームゲン®0.5ml/回、皮下接種、Architect®で測定)



若年成人は、乳児に比較して、明らかにHBワクチン接種効果が低い。

図11

追加接種なしの場合のHBs抗体自然減衰

初回接種後	岩手	筑波	Total
12か月時点	10/116 (12.9%)	5/131 (3.8%)	20/247 (8.1%)
24か月時点	10/25 (40%)	8/66 (12.1%)	18/91 (19.8%)

図12

追加接種前 HBs抗体価 (mIU/mL)	追加接種後のHBs抗体価			
	10未満	10-100	100-1000	1000以上
0-2.0	5 (27.8%)	7 (38.9)	6 (33.3)	
2.1-10 未満	0 (0%)	1 (3.4)	16 (55.2)	12 (41.4)
10~100	0 (0%)	2 (2.3)	28 (31.8)	58 (65.9)

図13

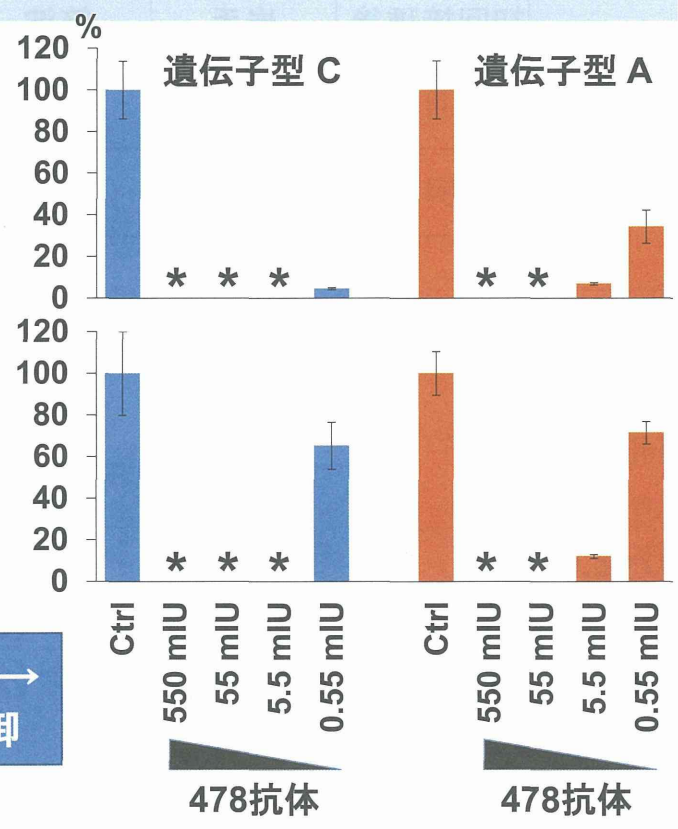
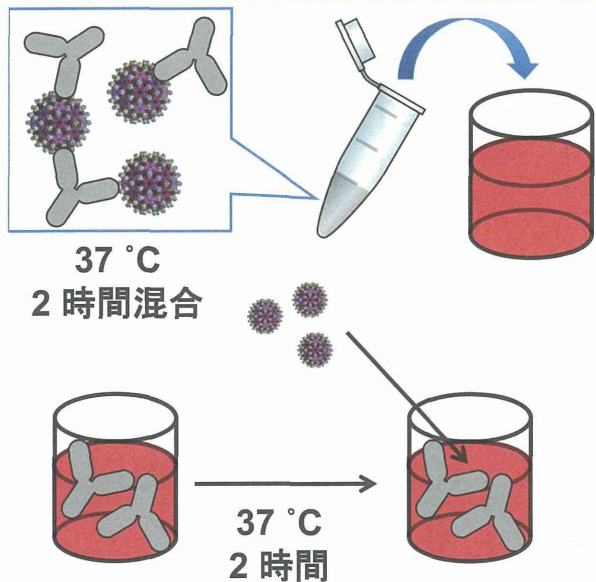
結果：ヒト肝細胞キメラマウスにおける HBV感染防御率

HBV (感染源) 遺伝子型	HBsAb (遺伝子型 C由来)		抗体1 µgあたり *689.3 mIU **818.6 mIU (富士レビオ ルミパルスで測定)
	116抗体 (1 µg*/body)	478抗体 (1 µg**/body)	
C	n=3 100%	n=3 100%	
A	n=3 100%	n=3 100%	
C-145R	n=3 0%	n=3 100%	

- ビームゲン®由来の抗体によって、遺伝子型 A の感染も防御することが可能であった。
- 478抗体により、**ワクチンエスケープ変異株の感染を防御**することができた。
- HBs抗体価がある程度高い場合は、いずれの遺伝子型も感染の防御は可能と考えられる。

図14

ヒト初代肝細胞を用いた ビームゲン®由来抗体によるHBV感染防御試験



ヒト肝細胞培養 + 478抗体混合 →
HBV 遺伝子型 A, C の感染防御

(Tsutsumi, et al. PLoS ONE)