

図15

ビームゲン接種者由来の血清とHBV遺伝子型別ペプチドの反応性

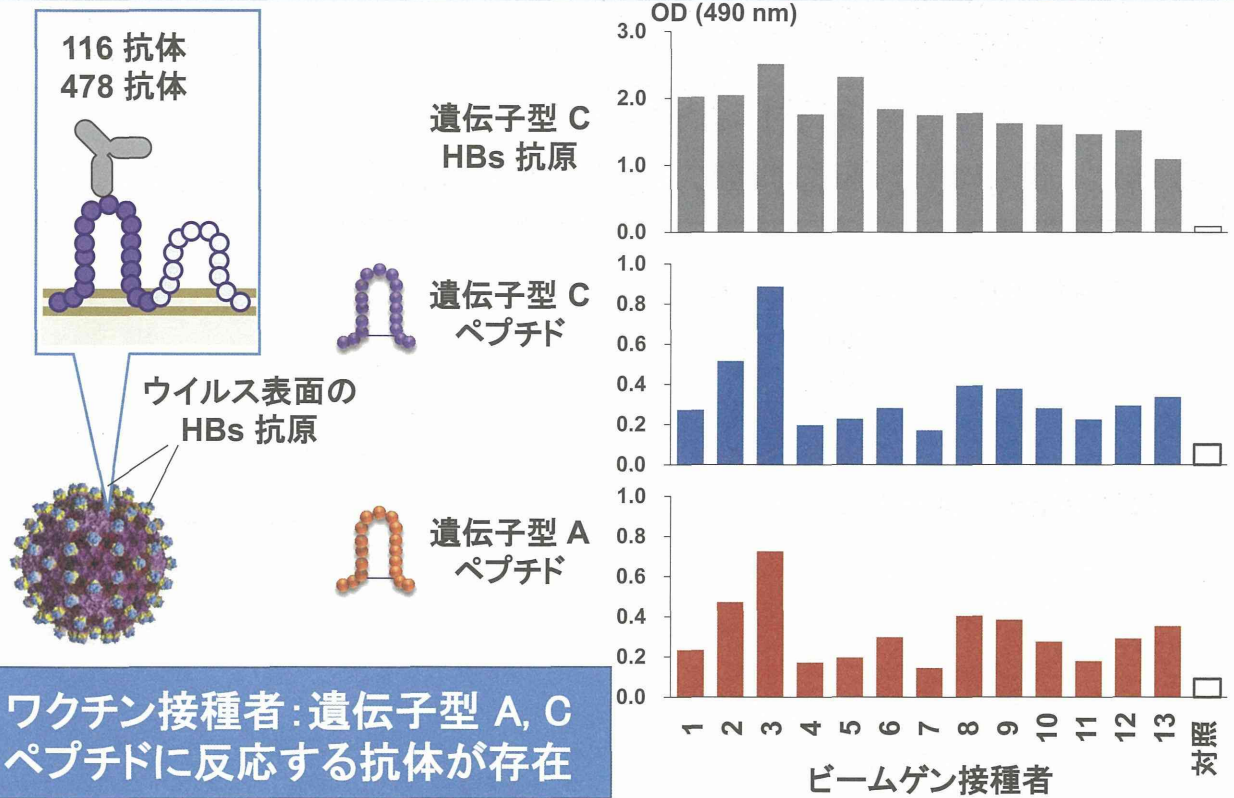


図16

B型肝炎母子感染予防接種記録

*HBIG: HBグロブリン筋注用

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	

図17

定期接種化導入時の問題点・注意点 母子感染予防は別スケジュール

スケジュールが、対象者により異なる
●特に、母子感染予防処置の開始遅れによる感染は訴訟問題！

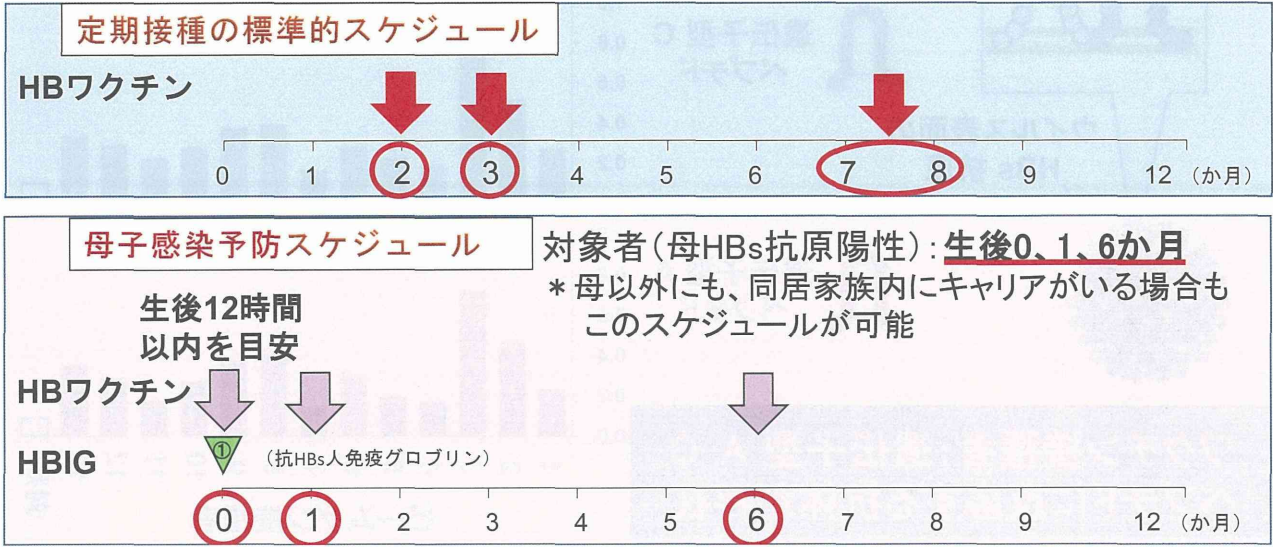
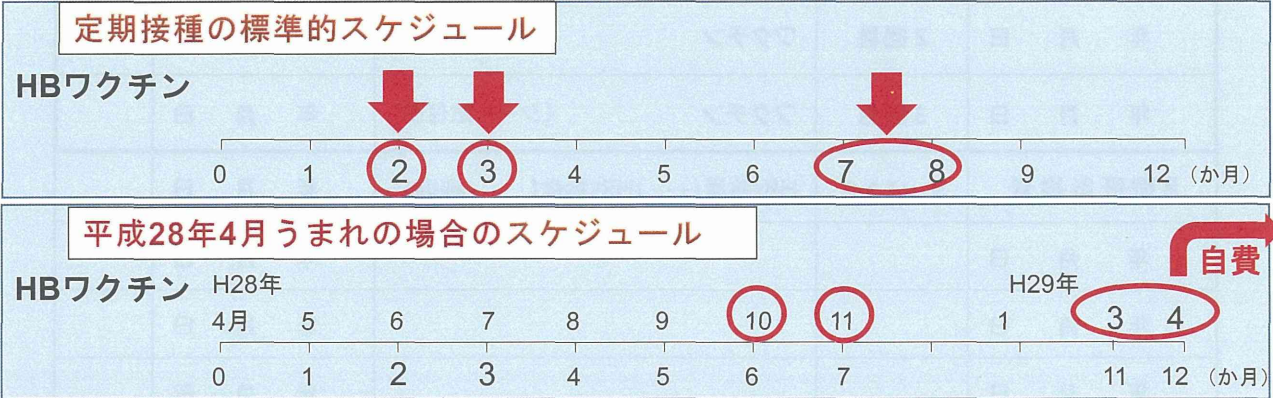


図18

定期接種化導入時の問題点・注意点 1歳までに完了すること！

- <決定事項>
- ①平成28年10月から施行開始
 - ②平成28年4月以降出生した児が対象
 - ③生後2,3,7-8か月での接種を推奨。1歳すぎると定期接種対象とならない。



初年度のみ問題: 4-8月に生まれた児では、接種開始が生後2か月以降となる

- 3回目が1歳を過ぎると3回目のみ自費扱い⇒期間内での接種ができるよう広報
- 10月からの半年間は接種者が数倍になる可能性⇒供給態勢や外来の対応など検討

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、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ないため、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。

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. カ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

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	1986	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(5-9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。

This is an update to the *Guidelines for Certification of Achievement of hepatitis B control goal in the Western Pacific Region, 2007;*

<http://www.wpro.who.int/entity/immunization/documents/docs/HepBControlCertifGuidelines.pdf>

Steps	Details
1. Prepare verification package	<p>A. Complete 2-page report</p> <p>B. Attach data or graph on hepatitis B vaccination coverage since the start of the program</p> <p>C. Attach a report of the serologic survey on the prevalence of chronic hepatitis B infection (HBsAg) among children. This can be an existing published report or an unpublished report that details the following information:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. Objectives ii. Methods - including sampling methods (target ages and geographic areas), sample size assumptions (if calculated) including design effect, time period of participant enrollment/specimen collection, exclusion criteria if any, laboratory test used, and testing algorithm. iii. Results - including HBsAg prevalence and confidence intervals by age and if possible by gender, geographic regions, race/ethnicity, urban/rural, socioeconomic status, vaccination status including $</ \geq 24$h birth dose. If possible, include a comparison of characteristics between refusals and participants of the study. iv. Discussion - including whether the survey represents the country's population, especially with regards to possible groups at high risk of infection (ie, certain minority groups) and study limitations. <p>D. Attach any other supporting documents the country would like to submit</p>
2. Initiate verification	<p>A. Contact the WPRO hepatitis B focal point to assist with the process (contact information below)</p> <p>B. Send a letter from the Ministry of Health to the WPRO Regional Director stating:</p> <ol style="list-style-type: none"> i. interest in initiating the verification process, ii. the 2-page report and supporting documents are provided to be considered for verification of achievement of regional hepatitis B control goals, and iii. the listed person will be the contact person during the verification process.
3. Assist panel, if needed	<ol style="list-style-type: none"> i. A panel of three experts will be convened to review the verification package. During this process the contact person should be available for clarification that may be requested by the panel. ii. The panel should be in with the country contact within 3-4 weeks with either a request for clarification if needed. iii. A letter will be written from the verification panel to the WHO Regional Director; the Regional Director will inform the country of the panel's decision.

Contact Information:

Mr Eric Wiesen

Hepatitis B Focal Point, Expanded Immunization Programme, WHO Western Pacific Regional Office

E-mail: wiesene@wpro.who.int

Telephone: +(63 2) 528 9034

Country: _____ Contact Name: _____ E-mail Address: _____ Date: _____

Section I. Background on country, immunizations systems, and policy

1. Primary school enrollment (%)
2. Percent of births in health facilities
3. Percent of births attended by skilled practitioner
4. Hepatitis B vaccine schedule history:

Schedules	Year	Nationwide (Yes/No)	Age 1 st dose	Age 2 nd dose	Age 3 rd dose	Age 4 th dose (If applicable)
Vaccine first used						
Revision 1						
Revision 2						

5. Definition of timely birth dose (HepB-BD):
 - <24 hours
 - 1-7 days
 - not defined
6. Other services routinely provided as part of the national Hepatitis B programme (check all that apply):
 - Prenatal screening
 - HBIG
 - Treatment
 - Other, specify: _____
 - No additional activities
7. Conduct programmes/campaigns to reach the unvaccinated?
 - Yes* No No
8. Vaccination for high risk groups (e.g., health care workers)?
 - Yes* No
9. Recent cold chain/Effective Vaccine Management Review?
 - Yes* (Year _____) No
10. Recent Immunization Programme Assessment or Review?
 - Yes* (Year _____) No
11. Recent Data Quality Assessment?
 - Yes* (Year _____) No

Section II. Vaccination Coverage Data

1. Most recent vaccination coverage:

Most Recent Years	HepB-BD (%)		HepB3 Administrative (%)	HepB3 WHO-estimate (%)	HepB3 Survey (%)	DTP3 Administrative (%)
	1 st dose within 24 hours	1 st dose given within and after 24 hrs				

2. If coverage figures are low for particular year(s), please describe or provide report*:
3. Are there known groups of people or geographic areas with low coverage (please list)?
4. Provide district-level coverage in table below or provide data in another format if available:

% Coverage	Year:		Year:	
	HepB-BD # of Districts	HepB3 # of Districts	HepB-BD # of Districts	HepB3 # of Districts
<50%				
50-79%				
80-89%				
90-94%				
≥95%				
Unknown				

Ⅱ. 分担研究報告書

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

研究分担者	福島 敬	筑波大学医学医療系小児科	准教授
研究代表者	須磨崎 亮	筑波大学医学医療系小児科	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	酒井 愛子	筑波大学医学医療系小児科	助教

研究要旨

茨城県の小学 4 年生を対象とした生活習慣病健診の残余血清を用いて、B 型肝炎ウイルス感染を検討した。

2013-2015 年度の調査結果を合わせると、茨城県 10 市町村の 8, 125 人（生活習慣病健診受診者 8, 265 の 98. 3% 同意）で同意が得られ、HBs 抗原陽性率 $0/8, 125=0\%$ 、HBc 抗体陽性率 $34/8, 125=0. 42\%$ （95%CI:0. 28-0. 56%）であった。

また、HBs 抗原および HBc 抗体ともに陰性検体の中から無作為に抽出した 200 名分の検体を用いて、HBs 抗体保有率を調査したところ $2/200=1. 0\%$ （95%CI:0. 0-2. 4%）であり、現在の 9-10 歳では、HB ワクチンの接種率は極めて低いことが明らかとなった。

A. 研究目的

乳児への HBV のユニバーサルワクチン導入を検討する上で、小児における HBV 感染率の調査が必要である。しかし、現在の日本では健常小児からの採血は大変困難であり、このため近年、大規模な疫学調査は行われていない。本研究では、茨城県の小学 4 年生における疫学調査を、生活習慣病健診の残余血清を用いるという方法により、対象者の負担（研究目的の採血機会）を増やすことなく、実施した。また、従来の報告では HBs 抗原陽性率に着目したものが多かったが、近年、HBV 感染症では一過性感染後の再活性化が問題となっているので、HBc 抗体についても検査した。さらに、現時点（定期接種化前）のワクチン接種率を推定するために、HBs 抗体保有率についても検討した。

B. 研究方法

対象：茨城県内で 2013 年 11 月から 2015 年 5 月に生活習慣病健診を行った 10 市町村で、生活習慣病健診の実施主体である市町村の協力を得て、小学 4 年生の保護者に対して、本研究の説明書および同意書を配布した。

方法：保護者の同意が得られた児童の生活習慣病健診残余血清を用いて、HBs 抗原および HBc 抗体価を測定した（ルミパルス®富士レビオ、CLEIA 法）。カットオフ値はいずれも 1.0 C.O.I (cut of index) とした。また、HBs 抗原および HBc 抗体ともに陰性の検体の中から無作為に抽出した 200 名分の検体を用いて、HBs 抗体（ルミパルス HBsAb-N®、富士レビオ、CLEIA 法）を測定した。測定は、生活習慣病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。測定結果は、個人情報保護の観点から、

学校や本研究班を經由しないで、茨城県総合健診協会から保護者に直接封書で通知した。研究者である筑波大学小児科へは、茨城県総合健診協会から「〇〇市、対象者〇人、生活習慣病健診受診者〇人、本研究参加者〇人」という報告および、各個人について「整理番号(1,2,3・・・)、性別(男・女)、HBs抗原測定値および判定(陰性陽性)、HBc抗体測定値および判定(陰性陽性)」の項目についてExcel形式で報告を受け、個人名や個人の連絡先が通知されないよう配慮した。また学校や教育委員会には結果が通知されないこととした。HBs抗体保有率については、保護者への通知は行わなかった。

二次健診：HBs抗原あるいはHBc抗体いずれか陽性者に対しては、感染病態の把握、医療の必要性の有無、詳細な感染経路などを明らかにするために、二次健診を勧奨した。すなわち、上記個人情報保護に配慮して、上記の保護者宛の結果通知書に「HBs抗原検査、HBc抗体検査のいずれかまたは両方陽性の者は二次健診をお勧めし、健診希望者は筑波大学専用相談電話あるいはメールアドレスにご連絡ください」と専用連絡先を記載し、保護者の意思による二次健診受診を促した。この二次健診は、県内医療施設で小児消化器疾患専門の医師が対応した。

(倫理面への配慮)

研究の趣旨について、対象となる児童の保護者に説明文書を配布し、書面にて承諾を得た。文書の配布は、茨城県総合健診協会から各市町村の教育委員会を通じて、行った。また、本研究の実施について、事前に茨城県教育委員会、対象となる各市町村の教育委員会、茨城県学校保健医会に説明を行い、了承を得た。

C. 研究結果

対象となる児童数は8,469人で、そのうち生活習慣病健診受診者は8,265人、B型肝炎ウイルス感染の検査に同意の得られたのは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、男女比は4,191:3,934であった。HBs抗原陽性者は0人、HBc抗体陽性者は8,125人中34人(0.42%、95%CI:0.28-0.56%)で、男児16名、女児18名で、各地域に散在していた。二次健診では、詳細な検査とともに、家族内感染者、輸血や外傷の有無を含めた既往歴、海外渡航歴等の聴取を行ったが、感染経路に心当たりがない症例がほとんどであった。

また、HBs抗原およびHBc抗体ともに陰性検体の中から無作為に抽出した200名の検体を用いて、HBs抗体保有率を調査したところ2/200=1.0%(95%CI:0.0-2.4%)であり、本集団(定期接種化前)のワクチン接種率は低いことが明らかとなった。

【対象と方法】

茨城県小学4年生のB型肝炎ウイルス感染率

	2013年度	2014年度	2015年度	合計
対象者数	3,719人	3,898人	852人	8,469人
生活習慣病健診受診者数	3,549人	3,864人	852人	8,265人
検体数	3,469検体	3,815検体	841検体	8,125検体
年齢	9-10歳			
性別	男児1,791検体 女児1,678検体	男児1,985検体 女児1,830検体	男児415検体 女児426検体	男児4,191検体 女児3,934検体
地域	茨城県内8市町村	9市町村	1市町村	10市町村
測定方法	ルミパルスII HBsAg [®] ルミパルスHBcAb-N [®] 富士レリオ(CLEIA法)			

【結果】茨城県小学4年生のB型肝炎ウイルス感染率

市町村	2013年度		2014年度		2015年度		陽性者数/測定数(%)
	同意者数	HBc抗体陽性者数(%)	同意者数	HBc抗体陽性者数(%)	同意者数	HBc抗体陽性者数(%)	
A	541	2(0.37)	573	1(0.17)			3/1,114(0.27)
B	222	0(0.0)	213	1(0.47)			1/435(0.23)
C	400	3(0.75)	381	2(0.52)			5/781(0.64)
D	355	1(0.28)	319	1(0.31)			2/674(0.30)
E	230	1(0.43)	207	1(0.48)			2/437(0.46)
F	369	3(0.81)	381	2(0.52)			5/750(0.67)
G	1,200	7(0.58)	1,247	4(0.32)			11/2,447(0.45)
H	152	1(0.66)	136	1(0.74)			2/288(0.69)
I			358	0(0.0)			0/358(0.0)
J					841	3	3/841(0.35)
合計	3,469	18(0.52)	3,815	13(0.34)	841	3(0.35)	34/8,125(0.42)

HBs抗原陽性者：なし
 HBc抗体陽性：34/8,125=0.42%(95%CI 0.28-0.56%)
 ⇒各市町村の別の地域に散在していることから大規模な集団感染よりは、家族内など小規模な一過性感染の散在が推測される。

D. 考察

今回の検討および従来の報告も同様であるが、日本の健常小児における HBs 抗原陽性率は極めて低く、数千人規模の調査では、信頼性のある結果は得られない。

一方、HBc 抗体陽性率については、従来まとまった報告はないが、本研究からは HBs 抗原陽性率より多いことが判明した。各市町村に陽性者が散在していることから、大規模な集団感染よりは、家族内感染など小規模な一過性感染の散在が推測された。二次健診では、感染経路に心当たりがない症例がほとんどであり、小児の日常生活の中で、無症状（あるいは診断されない）の水平感染が起こっている可能性が示唆された。

E. 結論

HBs 抗原陽性率は $0/8, 125=0\%$ 、HBc 抗体陽性率は $34/8, 125 = 0.42\%$ （95% CI:0.28-0.56%）であった。HBs 抗原陽性者より多くの HBc 抗体陽性者が存在することが判明した。現在の 9-10 歳では、HB ワクチンの接種率は極めて低いことが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 日本小児肝臓研究会 2015. 7. 25-26（米子）B型肝炎ワクチン定期接種化のための小児B型肝炎ウイルス感染疫学調査. 酒井愛子、四柳宏、田中靖人、田川学、和田宏来、小杉山清隆、植竹公明、勝田友博、山本仁、今村淳、高野智子、田尻仁、森岡一朗、牛島高介、関祥孝、中嶋有美子、森内浩幸、岩根紳治、江口有一郎、滝川康裕、須磨崎亮

- 2) 日本小児感染症学会

2015. 1031-11. 1(福島) B型肝炎ワクチン定期接種化前の小児B型肝炎ウイルス感染疫学調査. 酒井愛子、四柳宏、田中靖人、田川学、小杉山清隆、植竹公明、勝田友博、山本仁、今村淳、高野智子、田尻仁、森岡一朗、牛島高介、関祥孝、中嶋有美子、森内浩幸、岩根紳治、江口有一郎、滝川康裕、須磨崎亮

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

【対象と方法】

茨城県小学4年生のB型肝炎ウイルス感染率

	2013年度	2014年度	2015年度	合計
対象者数	3,719人	3,898人	852人	8,469人
生活習慣病健診受診者数	3,549人	3,864人	852人	8,265人
検体数	3,469検体	3,815検体	841検体	8,125検体
年齢	9-10歳			
性別	男児1,791検体 女児1,678検体	男児1,985検体 女児1,830検体	男児415検体 女児426検体	男児4,191検体 女児3,934検体
地域	茨城県内8市 町村	9市町村	1市町村	10市町村
測定方法	ルミパルス II HBsAg [®] ルミパルスHBcAb-N [®] 富士レビオ(CLEIA法)			

【結果】茨城県小学4年生のB型肝炎ウイルス感染率

市町村	2013年度		2014年度		2015年度		合計 陽性者数 / 測定数 (%)
	同意者数	HBc抗体 陽性者数 (%)	同意者数	HBc抗体 陽性者数 (%)	同意者数	HBc抗体 陽性者数 (%)	
A	541	2(0.37)	573	1(0.17)			3/1,114(0.27)
B	222	0(0.0)	213	1(0.47)			1/435(0.23)
C	400	3(0.75)	381	2(0.52)			5/781(0.64)
D	355	1(0.28)	319	1(0.31)			2/674(0.30)
E	230	1(0.43)	207	1(0.48)			2/437(0.46)
F	369	3(0.81)	381	2(0.52)			5/750(0.67)
G	1,200	7(0.58)	1,247	4(0.32)			11/2,447(0.45)
H	152	1(0.66)	136	1(0.74)			2/288(0.69)
I			358	0(0.0)			0/358(0.0)
J					841	3	3/841(0.35)
合計	3,469	18(0.52)	3,815	13(0.34)	841	3(0.35)	34/8,125(0.42)

HBs抗原陽性者:なし

HBc抗体陽性: $34/8,125=0.42\%$ (95%CI 0.28-0.56%)

⇒各市町村の別の地域に散在していることから大規模な集団感染よりは、家族内など小規模な一過性感染の散在が推測される。

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

研究分担者 佐々木美香 岩手愛児会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)

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

研究要旨

医療機関を受診しない健康な小児（性交渉開始前）の B 型肝炎ウイルスのキャリア率と自然感染率を明らかにするため、岩手県の小学生 4 年生を対象に 2014-2015 年の 2 年間、学校で行われる生活習慣病健診の残余検体を用いて、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。7,662 人を検査した結果、HB キャリアはなく自然感染者は 4 人（0.076%）であった。このうち 3 人に面接ができ、聞き取りから感染源は 1 人がキャリア母親のから（ワクチン接種有）、1 人は父親からの感染が示唆され、1 人は不明でいずれもワクチン未接種であった。

A. 研究目的

現在わが国では、1985年から開始された B 型肝炎母子感染予防対策事業の成果によりキャリアは激減した。この事業は主に垂直感染防止が目的であり、最近の研究から家庭内や集団生活での垂直感染の状況が明らかになるにつれて、健常な小児の HB 感染状況の把握が必要になってきた。しかし医療機関を受診しない健康な小児からの採血は、倫理的な面からも極めて困難で、最近は大規模な疫学調査は現代では行われていない。

岩手県は小学生に対する学校健診採血で 1978 年から 1990 年まで B 型肝炎感染マーカーを測定していた経緯がある。それ以降は行われていないが、現在も生活習慣病健診で採血を行っている市町村がある。

本研究では、医療機関を受診しない健康な小児（性交渉開始前）の B 型肝炎感染の実態を調べるために、岩手県小学 4 年生に対して行われる生活習慣病健診の残余血清を用いてキャリア率と自然感染率を明らかにし、以前の岩手県のデータと比較し推移を調べる。

B. 研究方法（図 1）

（岩手医科大学倫理委員会：2013 年 7 月 17 日承認）

1) 対象小学生の家族への説明書および同意書の配布：生活習慣病健診の採血を行っている市町村の教育委員会の担当者に直接文書を用いて説明した。その後教育委員会から各小学校に周知し学校長から許可が得られた場合、生活習慣病健診の申し込み書と一緒に学級担任から児童を通して本研究の説明書および同意書を各家庭に配布した。

2) B 型肝炎感染マーカーの測定：生活習慣病健診（AST、ALT、TC、TG、HbA1c）の残余血清を用いて、キャリア率は HBs 抗原、自然感染率は HBc 抗体をマーカーにした。HBs 抗原および HBc 抗体検査はそれぞれ凝集法（マイセル II HBsAg[®]、マイセル anti-rHBc[®]）で行った。陽性例に関しては CLIA 法（アーキテクト、アボット社）で再検した。実際の検査は生活習慣病健診を委託されている岩手県予防医学協会検査室で測定した。

3) データの保存：検査結果は個人が特定できないような単純な通し番号（検体番号）

としてコンピュータ外部記憶媒体で当方に提出された。検体番号と連結可能な個人情報（同意書）は紙媒体のまま鍵のかかる文書庫に保管した。

4)陽性者に対する2次調査：B型肝炎感染マーカーが陽性であった児童の保護者には研究者から検査結果および2次調査の依頼状を同封し郵送した。2次調査を承諾した場合には直接家族から研究者に連絡を頂くことにした。2次調査は面接とし、家族内キャリアの有無、肝疾患の家族歴、既往歴、輸血・血液製剤の投与や手術歴、B型肝炎予防接種歴について直接聞き取りを行った。

C. 研究結果 (図2、表)

岩手県の全33市町村のうち、小学4年生を対象に生活習慣病健診の採血を希望者全員に実施しているのは20市町村(60.6%)であった。2013年度はこれらの教育委員会に出むき説明を行い、2014年度と2015年度の2年間で検査を行った。教育委員会から学校への書類配布の協力が得られたのは、2市町を除く18市町村(教育委員会)で、管轄内すべての小学校で担任教諭から児童を通し、本研究の説明書および同意書が生活習慣病健診申込書と一緒に家庭に配布された。配布された該当症例は2年間で8,718人であった。このうち生活習慣病健診の希望者は7,801人でこのうちの7,662人について同意が得られ肝炎検査を行った。

HBs抗原陽性者は0人(0%、95%CI:0.00)、HBc抗体陽性者は4人(0.05%、95%CI:0.02-0.13)であった(表)。これらの検体はCLIA法で、3.35-11.07 S/CO(1.0以上を陽性)と全例陽性であることを確認した。

HBc抗体が陽性であった4人(男3人、女1人)のうち、2次調査に応じたのは3人(男2人、女1人)であった。

case 1(男児)：HBワクチン歴なし。手術・輸血歴なし。家族内にキャリアなし(母親は母子手帳で確認、父親は2013年の検査でHBs抗原陰性)。両親と兄、弟の5人家族で、B型肝炎や肝癌などの肝疾患の家族歴はない。その他B型肝炎キャリアと接触した状況については不明で、感染源が同定できなかった。その後兄と弟は医療機関を受診して検査を受けたが、HBs抗原、HBc抗体はいずれも陰性であった。

case 2(女児)：母子感染対策のために出生時と生後2か月時に免疫グロブリンの筋注、2、3、5か月にHBワクチンを接種している。手術・輸血歴なし。両親と妹の4人家族。母親(フィリピン人)はgenotype C型のキャリアで現在もHBe抗原陽性で医療機関を定期受診している。10年前に父親がB型肝炎感染症で3か月間入院加療した既往がある。後に妹もHBs抗原陰性、HBc抗体陽性であることが判明した。

case 3(男児)：HBワクチン歴なし。手術・輸血歴なし。母と2人暮らし。父親と父方祖母がHBVキャリア。母親はHBワクチン歴なく就職先の健診でHBs抗体陽性であることが分かった。自覚症状はなくいつ感染したか分からないという。現在、両親は離別しているため、父親のB型肝炎に関する詳細な情報は不明である。

D. 考察

2014、2015年度の小学4年生の岩手県における出生数は約10,500人/年、2年間で約21,000人と推計される。今回の調査では7,662人を測定し、岩手県全体の小学4年生の約36.5%に当たる。

過去における岩手県小学生の同様の調査では、B型肝炎母子感染防止対策以前の1978-1980年のHBs抗原陽性(キャリア)は10,437人中78人(0.75%)、防止対策以降の1986-1990年では32,049人中12人

(0.04%)であった。その後調査は行われていないが、本研究で2014-2015年はHBs抗原陽性は0人(0%)でキャリアはいなかった。母子感染対策が浸透し有効であることが確認された。また自然感染の指標であるHBc抗体陽性者は4人(0.05%)で、全国調査より低かった。この理由として岩手県は1972年から行政と民間健診、および岩手医科大学が協力しB型肝炎健診事業を開始し、母子感染対策事業も全国より5年早く1981年から開始されたというB型肝炎対策の意識が高い県であることが一因していると考えられる。

本研究の2次調査に参加した3人のうち、2人が母親以外からの自然感染であることが示唆された。1例は家族内の父親から、もう1例は家族以外からの感染が示唆された。いずれも症状がなく不顕性感染であったが、劇症化やgenotypeによってはキャリア化する場合もあり、生涯を通じて感染を予防するには新生児・乳児期に対するHBVワクチンのグローバルワクチン化が望まれる。母から感染したと思われる1例は新生児乳児期に感染防止対策を受けていたためにキャリア化を予防でき、HBc抗体が陽性であることから自然感染はしたものの父親のように肝炎は発症せず、不顕性感染であったと考えられ、母子感染対策の重要性が確認できた。

最後に本研究の限界として、①都市部である盛岡市や北上市が含まれておらずサンプリングに偏りがあること、②同意しなかった保護者の中には本人または家族内にB型肝炎に関連した人が含まれる可能性があること、③1900年以前のデータは同意の有無を確認せず全例検査しているためこの点を加味して比較しなければならないことがあげられる。

E. 結論

医療機関を受診しない健康な小児(性交渉開始前)のB型肝炎ウイルスのキャリア率と自然感染率を明らかにするため、2014-2015年度(2年間)の岩手県の小学生4年生を対象に、学校で行われる生活習慣病健診の残余検体を用いて、キャリア率、自然感染率を調査した。7,662人を検査した結果、HBキャリアはなく自然感染者は4人(0.076%)であった。このうち3人に面接ができ、聞き取りから感染源は1人がキャリア母親のから(ワクチン接種有)、1人は父親からの感染が示唆され、1人は不明でいずれもワクチン未接種であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

佐々木美香、浮津真弓、滝川康裕；
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、第32回日本小児肝臓研究会、鳥取市、2015年6月、鳥取市

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

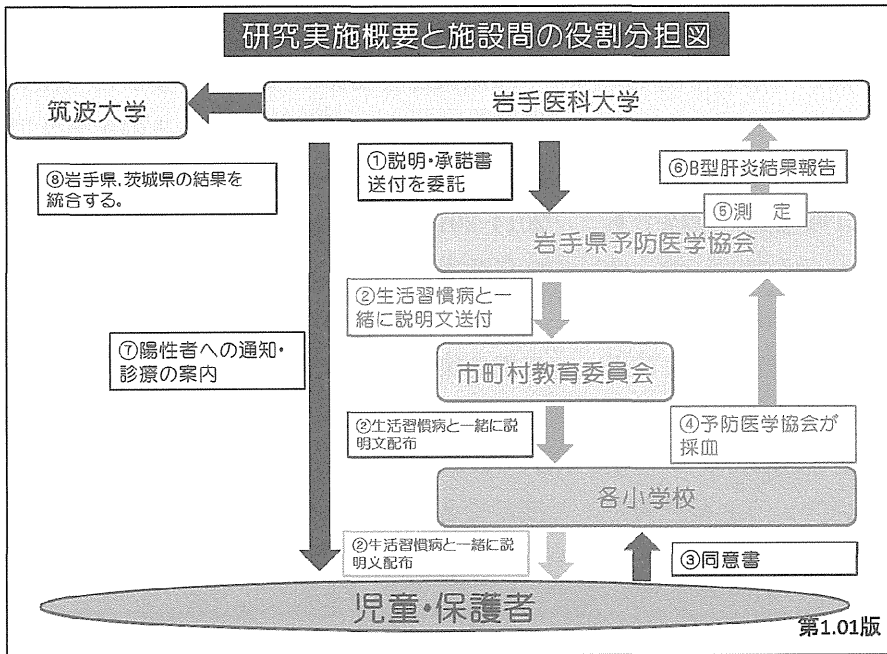


図1) 検査の流れ



図2) 岩手県地図と対象市町村
 ○で囲まれた地町村が小学生の生活習慣病予防検診を実施

表) 参加人数と HBs 抗原および HBc 抗体陽性者

	平成26年度 [95%CI]	平成27年度 [95%CI]	合計 [95%CI]
岩手県9,10歳人口	約 10,500人/年		約20,100人
該当市町村児童数 (18市町村)	4,596人	4,122人	8,718人
生活習慣病健診受診	3,985人	3,816人	7,801人
HB肝炎検査	3,927人	3,735人	7,662人
HBs抗原陽性(キャリア)	0人 0% [0.00-0.10%]	0人 0% [0.00-0.50%]	0人 0% [0.00-0.05%]
HBc抗体陽性(既感染)	3人 0.076% [0.03-0.22%]	1人 0.026% [0-0.15%]	4人 0.05% [0.05-0.13%]

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

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

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 全体のまとめ

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 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 四柳 宏 東京大学医学部附属病院 感染症内科 准教授
研究協力者 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
研究協力者 杉山 真也 国立国際医療センター
研究分担者 内田 茂治 日本赤十字社中央血液研究所 副所長
研究協力者 酒井 愛子 筑波大学医学医療系 小児科 助教
協力施設代表者：小杉山清隆、植竹公明、四柳宏、勝田友博、今村淳、高野智子、
森岡一朗、牛島高介、関祥孝、江口有一郎、森内浩幸

研究要旨

小児におけるB型肝炎ウイルス（HBV）感染の実態を把握するために、病院受診者の残余検体を用いて調査を行った。成人の感染者が多いとされる北海道・九州、大都市を含む全国9都道府県における11の協力病院で採血検査を受けた0～16歳未満の児を対象とし、HBs抗原およびHBc抗体を測定した。病院受診者のバイアスを避けるために「慢性B型肝炎」の病名を、移行抗体の混入を避けるために1年以内の輸血または免疫グロブリン製剤の使用歴のある者を除外した。HBs抗原はルミパルスHBsAg-HQで、HBc抗体はルミパルスHBcAb-Nを用いて、計8,453人の検体を測定した。HBs抗原陽性率は、現行で標準的に用いられているルミパルスII HBsAgでの陽性率は $4/8,453=0.047\%$ 、複数の高感度の検査法で確認されたものを陽性とした場合 $13/8,453=0.15\%$ であった。HBs抗原陰性・HBc抗体（単独）陽性率は $80/8,453=0.95\%$ であった。なお、現時点におけるHBワクチン接種率を推定するために、サンプリング調査によりHBs抗体陽性率を検討したところ、1-2歳では28-53%と高く、ここ1-2年は任意接種によってもHBワクチンが広く接種されていた。一方5歳以上ではワクチン接種率は10%未満と低く、catch up接種の意義を広報する必要がある。

ルミパルスHBsAg-HQ陽性あるいはHBc抗体陽性者を対象として高感度PCR法を用いてHBV-DNAの検査を行った。PCR陽性19例のうち16例でルミパルスII HBsAg陰性であった。いずれも1時点のみの検査であり、追跡調査ができないため、正確な意義付けは困難であるが、HBV感染初期（window period）あるいはいわゆるoccult HBV infection(OBI)などの可能性が考えられた。

本研究は、感染率の地域差や年齢差を検討するために計画されたが、陽性者が少なく、統計学的な処理は困難であった。ただし、北海道の一部で日本では稀とされている

genotypeD の HBV-DNA が複数検体から検出されたことは、国際化に伴う水平感染予防の重要性を示唆している。一方、小児のデータと比較するために、日赤の若年初回献血者合計 89 万人のデータにおける地域差を検討した。HBs 抗原陽性率は東京・神奈川で有意に高かったが、従来陽性者が多いとされている九州・北海道地域では統計学的有意差はみられなかった。成人・患者ベースの調査で報告されてきた HBV 感染の地域差は、現在の若年健常者では、以前とは異なる状況となっていた。HBV 感染が母子感染から水平感染中心となり、人口の流動性や核家族化が進んだためと推測される。定期接種化前の日本の小児の現状として、母子感染予防処置により低い HBV 感染率を達成しているものの、さらに HBV の疾病負荷を軽減させるためには、水平感染予防を目的とした定期接種化導入と catch up 接種が必要と考えられた。

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ことが必須であるが、近年、健常小児を対象として侵襲を伴う研究目的のみの為に採血検査を行うことは困難である。また、残余検体を用いる場合には、被験者または保護者の承諾が必要である。こうした問題のため、2000 年以降大規模な疫学調査はなされていない。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、保護者の不同意を確認の上、連結不可能匿名化を行い、多施設共同による全国調査を行った。

本研究ではさらに、小児期の HBV 水平感染の実態をなるべく正確に把握するために、①高感度 HBs 抗原測定法や高感度 PCR 法など感度のよい測定法を用いた。また、②HBc 抗体を測定して一過性感染も把握するように努めた。

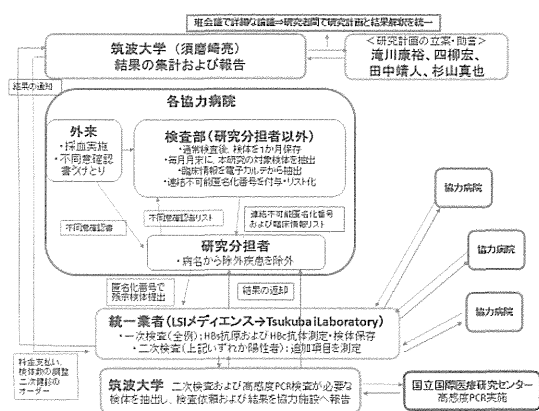
また、本調査時点でのワクチン接種率を明らかにするために、HBs 抗原および HBc 抗体陰性検体を用いて、サンプリングにより年齢別 HBs 抗体保有率について検討した。

さらに地域別検討結果については、日赤の若年初回献血者データと比較を行った。

B. 研究方法

役割分担図を示す (図 1; 報告書の最後に拡大掲載)。

図 1



病院受診者で重複患者を除外した 0 歳から 16 歳未満の児を対象とし、(1) 病院受診者のバイアスを避けるために母子感染例を含む明らかな「慢性 B 型肝炎」病名、(2) 移行抗体の混入を避けるために 1 年以内の輸血あるいは IVIG 使用の既往がある場合、(3) 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血清が 400 μL 以上ある場合に、採血時年齢、性別、施設と検体をリンクさせた連結不可能匿名化番号を付与し、検査精度や方法に違いがないように、すべて同一の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 抗原は、高感度測定法であるルミパルス HBsAg-HQ を用いて、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 以上を陽性とした。

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・HBc 抗体陽性の検体は HBs 抗体の測定を行った。

三次検査として、HBsAg-HQ や HBc 抗体の陽性検体で、ウイルス核酸を検出するための高感度 PCR 法 (Easy-to-use phylogenetic analysis system: E-PAS、肝炎センター: Masaya Sugiyama et al. Hepatology Research 2011;41:936-945) 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。

なお、本研究では、小児の残余検体を用いたため、検体量が少なく、HBs 抗原陽性を確認するための吸収試験は実施できなかった。

HBs 抗原陽性率は、①ルミパルス II HBsAg で陽性の場合、②ルミパルス HBsAg-HQ 陽性に加え、【ルミパルス II HBsAg、sysmex HBsAg、ルミパルス HBcAb-N、E-PAS】のいずれか 1 つ以上が陽性の場合、の 2 つの評価方法で記載した。

さらに、任意接種における現状でのワクチン接種率を検討するために、東京・大阪・佐賀の HBs 抗原および HBc 抗体ともに陰性検体の中から 0、1、2、5、10、15 歳を抽出し、HBs 抗体 (ルミパルス HBsAb-N) を測定した。

また、1985-1998 年に出生し、2012-2014 年に初回献血を行った (献血時年齢 16-29 歳) の 897,074 人のデータを用いて、若年健常者における HBs 抗原陽性率の地域差を検討

した。すなわち、各地域における陽性率と全国平均の陽性率の差の 95%信頼区間を計算し、0 をまたぐか否かで地域差の有無を判定した。

(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、各協力病院の臨床研究倫理委員会の承認を得て、2014~2015 年に検体収集を行った。

C. 研究結果

<多施設共同研究 HBV 感染率の検討>

総計 8,453 検体の検査が終了した。ルミパルス HBsAg-HQ 陽性判定 (5.0 mIU/mL 以上) は 27 検体で、そのうち、①の HBs 抗原陽性率は $4/8,453=0.047\%$ で、いずれもルミパルス HBsAg-HQ が 160 mIU/mL 以上であり、そのうち 3 例が E-PAS 陽性であった。②の HBs 抗原陽性率は $13/8,453=0.15\%$ で、その内訳は、①に加えて、HQ+PCR 陽性 7 例、HQ+PCR+HBc 陽性 1 例、HQ+sysmexHBsAg 陽性 1 例であった。また 4 例で、HQ 陽性であったが、残検体量が少なく、PCR を施行できず「判定保留」とした。

E-PAS 法による PCR 陽性例は 19 例であり、その内訳を表 1 (報告書最後に掲載) に示した。このうち、①による HBs 抗原陽性は 3 例のみで、HBsAg 陰性 HBc 抗体陽性例が 8 例、HBsAg-HQ 陽性 HBc 抗体陰性例が 8 例であった。