

＜小児における地域差・年齢差の検討＞

北海道にやや陽性者が多い傾向がみられたが、陽性率が低いため、明らかな差は指摘できなかった（表 2）。また、高感度 PCR(E-PAS)の結果 genotype D が北海道のみに 4 例見られたが、日赤献血者では genotype D の地域差はないことから、検査施設周辺の事情を反映したものと考えられた。

表 2

	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)

年齢差についても同様に、陽性検体が極めて少ないことから、有意な差は指摘できなかった（表 3）。

表 3

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

＜年齢別 HBs 抗体保有率調査＞

年齢別 HBs 抗体保有率を表 4 に示す。10-15 歳では 1.9-5.6%とほとんど抗体を保有しておらず、この年代では、HB ワクチンがほとんど接種されていないことが判明した。一方、2 歳 27.5%、1 歳 53.4%とここ 2-3 年でワクチン接種率が急激に向上していることが推察された。これは、2013 年度に新たに任意接種の欄を設けるなど母子手帳の改定が行われたこと、HB ワクチンに対する知識の普及および自治体による助成の影響を受けていると思われる。

なお、0 歳時は、母体からの移行抗体やワクチン接種時期(各月齢の分布)によって影響されるため、1 歳以降との単純な比較

は難しいと考えられた。

表 4

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

＜若年初回献血者における地域差の検討＞

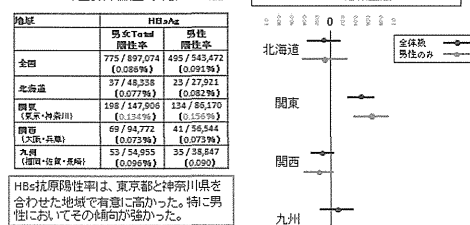
小児を対象とした多施設共同研究においては陽性検体が少なく地域差について統計学的処理が困難であった。そこで、現在日本で、最も多くの健常人のデータを反映していると思われる日赤初回献血者のデータを用いて、地域差の検討を行った。

2012-2014 年度に初回献血を行った 16-29 歳 897,074 人のデータを用いて、多施設共同研究を行った都道府県（北海道、東京、神奈川、大阪、兵庫、福岡、佐賀、長崎）と一致する都道府県の地域別 HBs 抗原陽性率と全国 47 都道府県の陽性率に差があるかどうかを統計学的に検討した。

男女合計 897,074 人における全国平均の HBs 抗原陽性率は 0.086%であった。地域別では、東京都と神奈川県を合わせた関東地方のみが有意に全国平均より高く、0.134%であった（図 2）。さらに、男女別で見ると、男性が有意に高かった。

図 2

若年初回献血者におけるHBs抗原陽性率の地域差の検討
2012-2014年度初回献血者897,074人
1985-1998年生まれ(献血時年齢16-29歳)



(報告書の最後に拡大掲載)

D. 考察

本研究は、B型肝炎定期接種化の開始直前に、地域別・年齢別の小児 HBV 感染実態を明らかにするために行ったものである。従来の HBs 抗原検査による感染者の把握に加えて、さらにルミパルス HBsA-HQ や PCR 法 (E-PAS) など高感度な方法を用いて HBV 感染者をもれなく把握するように努めた。また HBc 抗体測定により一過性感染者も含めた調査を行った。

ルミパルス HBsAg-HQ は高感度である一方で一定割合の偽陽性が存在することが報告されているため、HBs 抗原陽性率については、上記の 2 つの方法で、それぞれ判定した。①は、経年的な推移を明らかにするために、既報と比較可能な方法として、従来広く用いられているルミパルス II HBsAg 陽性の場合、②は、近年開発されてきた高感度の方法を駆使して、もれなく HBV 感染を把握することを目的とした場合の陽性率を別記した。①と②の陽性率は、約 3 倍異なっており、検査法の進歩によって、HBs 抗原陽性率は変わることが予想される。今後、経年的な変化をモニターする際には、検査法についても注意を払う必要がある。

PCR 陽性 19 例のうち①は 3 例のみで、多くがルミパルス II HBsAg 陰性であり、高感度なルミパルス HBsAg-HQ または HBc 抗体によって検出された。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。

本研究における地域差の検討では、明らかな差は認めなかった。献血者における各地域数万人規模の検討では、東京・神奈川のみが有意に HBs 抗原陽性率が高く、九州や北海道については有意差は認めなかった。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む現在の若年健常者においては、以前とは異なる状況となっていると考えられた。

年齢別 HBV 陽性率も小児期には明らかな差はなく、抗体獲得率のよい乳児期から定期接種を開始することは重要と思われた。一方で、HBs 抗体保有率からは 5 歳以上では HB ワクチンの任意接種はほとんど行われていなかった。このことは、本研究班で行われた茨城県および岩手県における小学 4 年生 (9-10 歳) における HBs 抗体保有率も 1.0~1.5 % と低かったこととも一致する結果であった。今後、catch up 接種を推進することが重要と考えられた。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2014 年から 2015 年までで、合計 8,453 の小児検体について、検討した。現在広く普及しているルミパルス II HBsAg による HBs 抗原陽性率は 0.047%、高感度法を駆使した HBs 抗原陽性率は 0.15% であった。HBc 抗体陽性率は 0.95% であった。

HBs 抗原陽性率および HBc 抗体陽性率に地域差・年齢差は認めなかったが、HBs 抗体保有率 (HB ワクチン接種率) は 1-2 歳で明らかに高かった。

定期接種化前の日本の現状として、母子感染予防処置のみで、低い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。

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

©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

◎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

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

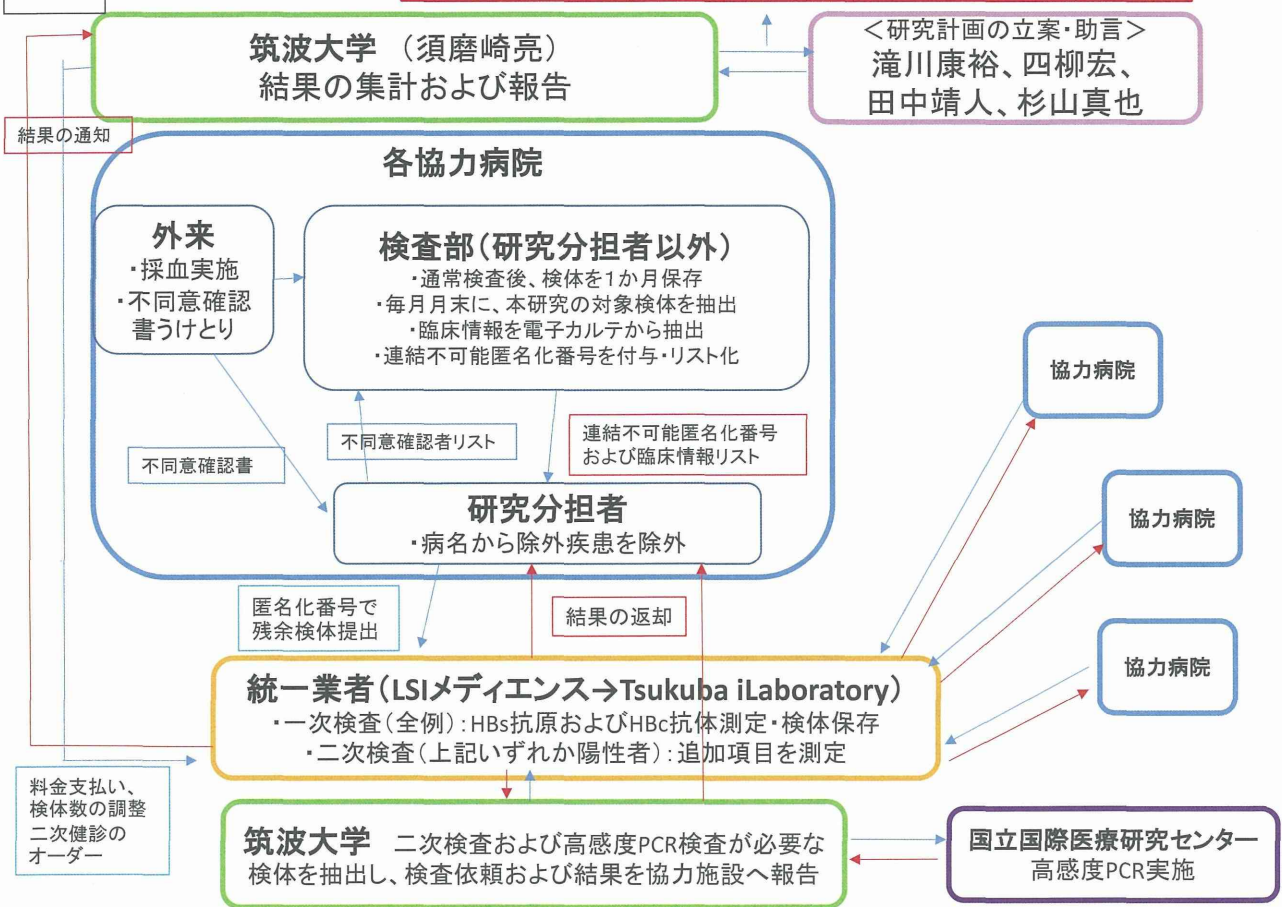


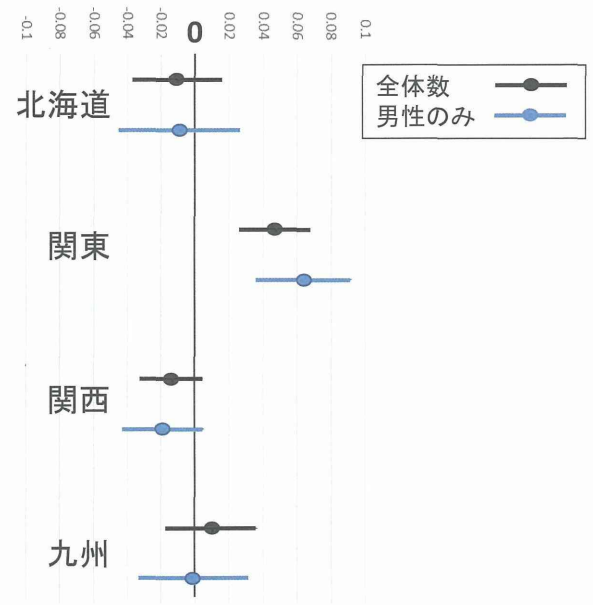
図2

若年初回献血者におけるHBs抗原陽性率の地域差の検討

2012-2014年度初回献血者897,074人
1985-1998年生まれ(献血時年齢16-29歳)

地域の陽性率－全国平均の陽性率の
95%信頼区間

地域	HBsAg	
	男女Total 陽性率	男性 陽性率
全国	775 / 897,074 (0.086%)	495 / 543,472 (0.091%)
北海道	37 / 48,338 (0.077%)	23 / 27,921 (0.082%)
関東 (東京・神奈川)	198 / 147,906 (0.134%)	134 / 86,170 (0.156%)
関西 (大阪・兵庫)	69 / 94,772 (0.073%)	41 / 56,544 (0.073%)
九州 (福岡・佐賀・長崎)	53 / 54,955 (0.096%)	35 / 38,847 (0.090%)



HBs抗原陽性率は、東京都と神奈川県を合わせた地域で有意に高かった。特に男性においてその傾向が強かった。

表1

年齢	性別	一次Hq	一次HBc	二次HBsAg	二次HBsAb	高感度PCR結果
14	F	0.6	1.1		0.3(-)	陽性 genotype C
8	F	0.3	1.2		0.2(-)	陽性 genotype C
5	F	0.2	1.2		0.2(-)	陽性 genotype C
9	M	0.0	1.2		0.4(-)	陽性 genotype C
0	M	0.3	1.4		0.4(-)	陽性 genotype C
8	M	0.4	1.6		0.2(-)	陽性 genotype C
10	F	0.2	2.4		<0.1(-)	陽性 genotype C
0	M	0.5	16.1		308.8(+)	陽性 genotype C
0	M	6.3	0.3	量不足で不可		陽性 genotype D
2	F	8.9	0.1	0.2(-)		陽性 genotype C
3か月	M	11.5	0.1	量不足で不可		陽性 genotype C
12	M	12.1	0.2	陰性		陽性 genotype C
3	M	13.5	0.8	0.2(-)		陽性 genotype C
2	F	14.9	0.1	0.3(-)		陽性 genotype C
13	M	19.8	0.1	0.5(-)		陽性 genotype D
0	M	23.5	1.3	0.2(-)	0.1(-)	陽性 genotype D
14	M	167.7	0.2	2.5(+)		陽性 genotype D
3	F	198.9	0.5	3.2(+)		陽性 genotype C
2	M	281.3	0.3	3.2(+)		陽性 genotype C

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

研究分担者 小杉山清隆 手稲溪仁会病院 小児科主任医長
研究協力者 松居 剛志 手稲溪仁会病院 消化器内科主任医長

研究要旨

小児における B 型肝炎ウイルス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。当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。「慢性 B 型肝炎」の病名と、1 年以内の輸血または IVIG の使用歴のある者は除外した。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 532 人の検体を測定した。HBs 抗原陽性率は、高感度の検査法を含めた複数の方法で確認されたものを陽性とした場合 0.56%、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 0.38%であった。HBc 抗体陽性率は 0.94%であった。高感度 PCR 法を用いた三次検査では 3 名が陽性（genotype C 2 例， genotype D 1 例）であった。

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。

B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した 0 歳から 16 歳未満の児を対象とし、（1）母子感染例を含む明らかな「慢性 B 型肝炎」病名、（2）1 年以内の輸血あるいは IVIG 使用の既往がある場合、（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 μ L 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、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。HBs 抗原は、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、ルミパルス 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(従来法 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。

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 (EPAS : 肝炎センター) を行った。

HBs 抗原陽性率は、①ルミパルス HBsAg-HQ 陽性に加え、【従来法 HBsAg、ルミパルス HBcAb-N、EPAS】のいずれか1つ以上が陽性のものを陽性と判定した場合、②従来法 HBsAg で陽性のもののみを陽とした場合の2つの評価方法で記載した。

(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、手稲溪仁会病院臨床研究倫理委員会の承認を得て、2014 年 9 月 24 日～2015 年 10 月 23 日の期間に検体収集を行った。

C. 研究結果

研究期間中に、総計 532 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 532 検体中 3 検体で、そのうち、①の HBs 抗原陽性率は 3 例 (0.56%)、②の HBs 抗原陽性率は 2 例 (0.38%) であった。①の内訳は、それぞれ「ルミパルス HBsAg-HQ 陽性、ルミパルス HBcAb-N 陰性、従来法 HBsAg 陽性、高感度 PCR 法陽性」、 「ルミパルス HBsAg-HQ 陽性、ルミパルス HBcAb-N 陽性、従来法 HBsAg 陰性、高感度 PCR 法陽性」、 「ルミパルス HBsAg-HQ 陽性、

ルミパルス HBcAb-N 陰性、従来法 HBsAg 陽性、高感度 PCR 法陰性」であった。

一次検査にてルミパルス HBsAg-HQ 陰性かつルミパルス HBcAb-N 陽性 (HBc 抗体単独陽性例) は 532 例中 5 例 (HBc 抗体陽性率 0.94%) であった。このうち 2 例で HBs 抗体陽性、1 例で高感度 PCR 法陽性であった。

D. 考察

本研究は、B 型肝炎定期接種化の開始直前に、地域別・年齢別の小児 HBV 感染実態を明らかにするために行ったものである。従来の HBs 抗原検査による感染者の把握に加えて、さらに高感度な方法を用いて HBV 感染者をもれなく把握するように努めた。また HBc 抗体測定により一過性感染者も含めた調査を行った。

ルミパルス HBsAg-HQ は高感度である一方で一定割合の偽陽性が存在することが報告されているため、HBs 抗原陽性率については、上記の 2 つの方法で、それぞれ判定した。①は、近年開発されてきた高感度の方法を駆使して、もれなく HBV 感染を把握することを目的とした。②は、経年的な推移を明らかにするために、既報と比較可能な方法として、従来広く用いられている従来法 HBsAg 陽性のもののみを陽性とした場合の陽性率を別記した。

また「従来法 HBsAg 陰性であるがルミパルス HBcAb-N 陽性、ルミパルス HBsAg-HQ 陽性かつ高感度 PCR 法陽性」が 1 例、「ルミパルス HBsAg-HQ 陰性 (従来法 HBsAg 検査せず) でルミパルス HBcAb-N 陽性、高感度 PCR 法が陽性」が 1 例おり、これら 2 例は occult HBV infection の可能性が示唆された。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続きの整備を経て、2014年9月から2015年10月までで、合計532検体について検討した。高感度法を駆使した場合には、HBs抗原陽性率は0.56%であった。従来法によるHBs抗原陽性率は0.38%であった。HBc抗体陽性率は0.94%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

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

表

	ルミパルス HBsAg-HQ	ルミパルス HBcAb-N	ルミパルス HBeAg	HBsAb	高感度PCR法
1	(-)	(+)		(-)	検出せず
2	(-)	(+)		(-)	検出せず
3	(+)	(-)	(+)		(+) C
4	(+)	(+)	(-)	(-)	(+) D
5	(+)	(-)	(+)		検出せず
6	(-)	(+)		(+)	検出せず
7	(-)	(+)		(+)	(+) C
8	(-)	(+)		(-)	検出せず

小児受診者の採血残余検体を用いた B 型肝炎感染に関する多施設共同研究

研究協力者 植竹 公明 JA 北海道厚生連 帯広厚生病院 小児科 主任部長

研究要旨

小児における B 型肝炎ウイルス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。当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。「慢性 B 型肝炎」の病名と、1 年以内の輸血または IVIG の使用歴のある者は除外した。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 797 人の検体を測定した。HBs 抗原陽性率は、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 0.75%、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 0.25%であった。HBc 抗体陽性率は 1.25%であった。ルミパルス HBsAg-HQ による HBsAg 陽性は 9 例で、高感度 PCR はこのうち 6 例で陽性、1 例で陰性、他の 2 例は検体不足のため検査できなかった。HBc 抗体陽性者の中に PCR 陽性例はいなかった。

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。

B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した 0 歳から 16 歳未満の児を対象とし、（1）母子感染例を含む明らかな「慢性 B 型肝炎」病名、（2）1 年以内の輸血あるいは IVIG 使用の既往がある場合、（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 μ L 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、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。HBs 抗原は、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。HBc 抗体陽性検体は HBs 抗体の測定を行った。

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 (EPAS : 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、①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、EPAS】のいずれか1つ以上が陽性のものを陽性と判定した場合、②ルミパルス II HBsAg で陽性のもののみを陽性とした場合の2つの評価方法で記載した。

(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、帯広厚生病院倫理委員会の承認を得て、2015 年 1 月 1 日から 2015 年 10 月 31 日の期間に検体収集を行った。

C. 研究結果

研究期間中に、総計 797 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 797 検体中 9 検体で、そのうち、①の HBs 抗原陽性率は 0.75%、②の HBs 抗原陽性率は 0.25%であった。①の内訳は、6 例全て HBsAg-HQ 陽性かつ HBc 抗体陰性かつ PCR 陽性で、このうち従来法 HBsAg 陽性は 2 例であった。

ルミパルス HBcAb 陽性は 797 例中 10 例 (HBc 抗体陽性率 1.25%) であった。この

うち HBs 抗体陽性は 1 例のみで、PCR 陽性は 0 例であった。

D. 考察

本研究は、B 型肝炎定期接種化の開始直前に、地域別・年齢別の小児 HBV 感染実態を明らかにするために行ったものである。従来法の HBs 抗原検査による感染者の把握に加えて、さらに高感度な方法を用いて HBV 感染者をもれなく把握するように努めた。また HBc 抗体測定により一過性感染者も含めた調査を行った。

ルミパルス HBsAg-HQ は高感度である一方で一定割合の偽陽性が存在することが報告されているため、HBs 抗原陽性率については、上記の 2 つの方法で、それぞれ判定した。①は、近年開発されてきた高感度の方法を駆使して、もれなく HBV 感染を把握することを目的とした。②は、経年的な推移を明らかにするために、既報と比較可能な方法として、従来広く用いられているルミパルス II HBsAg 陽性のもののみを陽性とした場合の陽性率を別記した。

また、HBc 抗体陽性者 10 例のうち、HBs 抗体陽性であったのは 1 例のみであった。HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性で高感度 PCR 陽性の例はなかったが、HBsAg-HQ 陽性で HBc 抗体と従来法 HBsAg が陰性の中に高感度 PCR 陽性者が 3 例おり、感染初期あるいは occult HBV infection の可能性が示唆された。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2015 年 1 月から 2015 年 10 月までで、合計 797 検体について、検討した。高感度法を駆使した場合には、HBs 抗原陽性率は 0.75%であった。従来法による HBs 抗原陽性率は 0.25%であった。HBc 抗体陽性率は 1.25%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

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

小児受診者の採血残余検体を用いた B 型肝炎感染に関する多施設共同研究

研究協力者 四柳 宏 東京大学医学部附属病院 感染症内科 准教授
岡 明 東京大学医学部附属病院 小児科 教授
岩中 督 東京大学医学部附属病院 小児外科 前教授
(現埼玉県立小児医療センター 病院長)

共同研究者 藤永 秀剛 東京大学医学部附属病院 消化器内科 助教
奥新 和也 東京大学医学部附属病院 消化器内科
新澤 靖子 東京大学医学部附属病院 消化器内科

研究要旨

小児における B 型肝炎ウイルス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。当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。「慢性 B 型肝炎」の病名と、1 年以内の輸血または IVIG の使用歴のある者は除外した。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 884 人の検体を測定した。HBs 抗原陽性率は、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 0%、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 0% であった。HBs 抗原陰性 HBc 抗体陽性率は 13 例（1.5%）であった。このうち 1 例で高感度 PCR 法陽性（genotype C）であり、いわゆる occult HBV infection 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。

B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した 0 歳から 16 歳未満の児を対象とし、（1）母子感染例を含む明らかな「慢性 B 型肝炎」病名、（2）1 年以内の輸血あるいは IVIG 使用の既往がある場合、（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 μ L 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、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs抗原およびHBc抗体を測定した。HBs抗原は、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。HBc抗体陽性検体はHBs抗体の測定を行った。

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（EPAS：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、①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、EPAS】のいずれか1つ以上が陽性のものを陽性と判定した場合、②ルミパルスII HBsAgで陽性のもののみを陽性とした場合の2つの評価方法で記載した。

（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、東京大学医学部倫理委員会の承認を得て、2014年11月から2015年8月までの間に検体収集を行った。

C. 研究結果

研究期間中に、総計884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2検体で、1例は従来法HBs抗原陰性、1例は残検体不足により検討不可であった。①②の方法ともに、HBs抗原陽性率は0%であった。

HBs抗原陰性かつルミパルスHBcAb陽性は13例（HBc抗体陽性率1.5%）であった。このうち7例でHBs抗体陽性であった。また、1例で高感度PCR陽性（genotype C）であり、occult HBV infectionが考えられた。

D. 考察

本研究は、B型肝炎定期接種化の開始直前に、地域別・年齢別の小児HBV感染実態を明らかにするために行ったものである。従来のHBs抗原検査による感染者の把握に加えて、さらに高感度な方法を用いてHBV感染者をもれなく把握するように努めた。またHBc抗体測定により一過性感染者も含めた調査を行った。

ルミパルスHBsAg-HQは高感度である一方で一定割合の偽陽性が存在することが報告されているため、HBs抗原陽性率については、上記の2つの方法で、それぞれ判定した。①は、近年開発されてきた高感度の方法を駆使して、もれなくHBV感染を把握することを目的とした。②は、経年的な推移を明らかにするために、既報と比較可能な方法として、従来広く用いられているルミパルスII HBsAg陽性のもののみを陽性とした場合の陽性率を別記した。

HBs抗原陽性者が0%であったのに対し、HBc抗体は1.5%に見られた。HBc抗体陽性13例のうち、HBs抗体陽性であったのは7例のみであった。また、HBc抗体陽性かつHBs抗原陰性例の中に、高感度PCR陽性が1例おり、occult HBV infectionの可能性が示唆された。occult HBV infectionは症候

性の急性肝炎発症後には高率に存在するが、不顕性の一過性感染後には認められないことを我々は報告してきた。低率でありながらも小児にOccult HBV infectionが認められるということは、比較的多量の血液・体液曝露が小児にも起きる場合のあることを示唆するものである。小児のOccult HBV infectionの長期予後に関しては成績はないが、今後検討が必要であり、長期予後調査を行う体制の構築に関する検討が望まれる。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2014年11月から2015年8月までで、合計884検体について、検討した。高感度法を駆使した場合には、HBs抗原陽性率は0%であった。従来法によるHBs抗原陽性率は0%であった。HBc抗体陽性率は1.5%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

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

小児受診者の採血残余検体を用いた B 型肝炎感染に関する多施設共同研究

研究協力者 勝田 友博 聖マリアンナ医科大学 小児科 講師

研究協力者 山本 仁 聖マリアンナ医科大学 小児科 主任教授

研究要旨

小児における B 型肝炎ウイルス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。当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。「慢性 B 型肝炎」の病名と、1 年以内の輸血または IVIG の使用歴のある者は除外した。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 789 人の検体を測定した。HBs 抗原陽性率は、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 0.13%、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 0% であった。HBc 抗体陽性率は 0.76% であった。高感度 HBsAg 測定法や高感度 PCR 法を用いた二次検査では、ルミパルス HBsAg-HQ 陽性に加え高感度 PCR 法にて genotype C 陽性が 1 例であった。

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。

B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した 0 歳から 16 歳未満の児を対象とし、（1）母子感染例を含む明らかな「慢性 B 型肝炎」病名、（2）1 年以内の輸血あるいは IVIG 使用の既往がある場合、（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 μ L 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、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。HBs 抗原は、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ⅡHBsAg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。

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（EPAS：肝炎センター）や抗原検出のためのsystemx超高感度HBsAg測定（名古屋市大）を行った。

HBs抗原陽性率は、①ルミパルスHBsAg-HQ陽性に加え、【ルミパルスⅡHBsAg、systemx HBsAg、ルミパルスHBcAb-N、EPAS】のいずれか1つ以上が陽性のものを陽性と判定した場合、②ルミパルスⅡHBsAgで陽性のもののみを陽性とした場合の2つの評価方法で記載した。

（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、聖マリアンナ医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得て、2015年1月から同年6月の期間に検体収集を行った。

C. 研究結果

研究期間中に、総計789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789検体中2検体で、そのうち、①のHBs抗原陽性率は0.13%（1例）、②のHBs抗原陽性率は0%であった。①の内訳は、ルミパルスHBsAg-HQ陽性に加え高感度

PCR法にてgenotypeC陽性が1例であった。

ルミパルスHBcAb陽性は789例中6例（HBc抗体陽性率0.76%）であった。このうち1例でHBs抗体陽性、別の1例でPCR陽性であった。

D. 考察

本研究は、B型肝炎定期接種化の開始直前に、地域別・年齢別の小児HBV感染実態を明らかにするために行ったものである。従来のHBs抗原検査による感染者の把握に加えて、さらに高感度な方法を用いてHBV感染者をもれなく把握するように努めた。またHBc抗体測定により一過性感染者も含めた調査を行った。

ルミパルスHBsAg-HQは高感度である一方で一定割合の偽陽性が存在することが報告されているため、HBs抗原陽性率については、上記の2つの方法で、それぞれ判定した。①は、近年開発されてきた高感度の方法を駆使して、もれなくHBV感染を把握することを目的とした。②は、経年的な推移を明らかにするために、既報と比較可能な方法として、従来広く用いられているルミパルスⅡHBsAg陽性のもののみを陽性とした場合の陽性率を別記した。

また、HBc抗体陽性者6例のうち、HBs抗体陽性であったのは1例のみであった。HBc抗体陽性かつHBs抗原陰性例の中に、高感度PCR陽性が1例おり、いわゆるoccult HBV infectionの可能性が示唆された。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2015年1月から同年6月までで、合計789検体について、検討した。高感度法を駆使した場合には、HBs抗原陽性率は0.13%であった。従来法によるHBs抗原陽性率は0%であった。HBc抗体陽性率は0.76%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

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症疫学調査. 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症疫学調査. 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

小児受診者の採血残余検体を用いた B 型肝炎感染に関する多施設共同研究

研究協力者 今村 淳 岐阜県総合医療センター小児科 部長

研究要旨

小児における B 型肝炎ウイルス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。当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。「慢性 B 型肝炎」の病名と、1 年以内の輸血または IVIG の使用歴のある者は除外した。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 74 人の検体を測定した。HBs 抗原陽性率は、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 0%、現行で標準的に用いられているルミパルス II HBsAg で陽性率は 0%であった。HBc 抗体陽性率は 1.35%であった。高感度 HBsAg 測定法や高感度 PCR 法を用いた二次検査で異常値を認めたのは 0 人だった。

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。

B. 研究方法

病院受診者で重複患者を除外した 0 歳から 16 歳未満の児を対象とし、(1) 母子感染例を含む明らかな「慢性 B 型肝炎」病名、(2) 1 年以内の輸血あるいは IVIG 使用の既往がある場合、(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 μ L 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、本研究用に外部検査機関に提出した。

一次検査として、HBs 抗原および HBc 抗体を測定した。HBs 抗原は、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。HBc抗体陽性検体はHBs抗体の測定を行った。

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(EPAS: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、①ルミパルスHBsAg-HQ陽性に加え、【ルミパルスⅡHBsAg、sysmexHBsAg、ルミパルスHBcAb-N、EPAS】のいずれか1つ以上が陽性のものを陽性と判定した場合、②ルミパルスⅡHBsAgで陽性のもののみを陽性とした場合の2つの評価方法で記載した。

(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、岐阜県総合医療センター倫理委員会の承認を得て、2014年12月～2015年6月の期間に検体収集を行った。

C. 研究結果

研究期間中に、総計74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74検体中0検体であった。

ルミパルスHBcAb陽性は74例中1例(HBc抗体陽性率1.35%)であった。この1例ではHBs抗体陰性、PCR陰性であった。

D. 考察

本研究は、B型肝炎定期接種化の開始直前に、地域別・年齢別の小児HBV感染実態を明らかにするために行ったものである。

従来のHBs抗原検査による感染者の把握に加えて、さらに高感度な方法を用いてHBV感染者をもれなく把握するように努めた。またHBc抗体測定により一過性感染者も含めた調査を行った。

ルミパルスHBsAg-HQは高感度である一方で一定割合の偽陽性が存在することが報告されているため、HBs抗原陽性率については、上記の2つの方法で、それぞれ判定した。①は、近年開発されてきた高感度の方法を駆使して、もれなくHBV感染を把握することを目的とした。②は、経年的な推移を明らかにするために、既報と比較可能な方法として、従来広く用いられているルミパルスⅡHBsAg陽性のもののみを陽性とした場合の陽性率を別記した。

また、HBc抗体陽性者1例のうち、HBs抗体陽性であったのは0例であった。HBc抗体陽性かつHBs抗原陰性例の中に、高感度PCR陽性例は存在しなかった。

E. 結論

倫理委員会承認や院内の手続き整備を経て、2014年12月から2015年6月までで、合計74検体について検討した。高感度法を駆使した場合には、HBs抗原陽性率は0%であった。従来法によるHBs抗原陽性率は0%であった。HBc抗体陽性率は1.35%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

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