

## C. 研究結果

### ①国際方式による母子感染予防効果

HBs抗体価の推移は、月齢1 が23.3-3366.8 (中央値 210.9)mIU/mL、ワクチン3回目接種から1か月後が28.0-9633.5(中央値 666.1)mIU/mL、1歳時が0-7231.6 (中央値 515.6)mIU/mL、2歳時が0-4352.1(中央値 160.4)mIU/mL、3歳時が0-1304.9 (中央値 104.3)mIU/mL、でありワクチン3回目接種から1か月後が最も高い抗体価(中央値)を示した。図1にGR数を示した。国際方式におけるGRの割合は、月齢1で106名中103名(97.2%)、ワクチン3回目接種1か月後107名中104名(97.2%)、1歳69名中64名(92.8%)、2歳48名中36名(75.0%)、3歳32名中16名(50%)であり、年齢とともにGR率は低下する傾向がみられた。国際方式を実施した119名に母子感染予防不成功例はなかった。

### ②GTA キャリア妊婦に対する GTC 由来ワクチンの効果

対象期間内に63例(外国出生の妊婦は32例)のHBV母子感染予防を実施した。妊婦のgenotypeの内訳はA:5例(外国出生3例)、B:6例、C:27例、不明25例であった。GTAのHBVキャリア妊婦5例中のうちGTC由来のワクチンで予防措置を実施した児は3例であった(表)。GTAの2名の妊婦が2回(Case1と2)と1回(Case 3)出産した。2名の内1名は外国出生の妊婦であった。3例全例母子感染予防は成功していた。Case1, 2の母はHBe抗体陽性の非活動期、Case3の母はHBe抗原陽性の免疫寛容期であった。Case 1は旧厚生省方式、Case2, 3は国際方式で予防措置を行った。HBs抗体価の経時的推移を図2に示す。月齢1のHBs抗体価は2.24~2.44 log mIU/ml、ワクチン3回接種終了1か月後は全例3 log mIU/ml以上であった。3歳時に抗体を測定した3例のHBs抗体価は2.13~2.63 log mIU/mlであった。Case 1は7歳まで経過観察してお

り、この時点でHBs抗体価は1.94 log mIU/mlであった。

### ③同一スケジュール内でGTA由来HBワクチンおよびGTC由来HBワクチンを組み合わせた接種によるHBV感染の予防効果

対象期間内に58例の症例がHBワクチンの接種を受けた。58例中HBs抗体価など評価可能な症例は28例あり、28例中7例において同一スケジュール内でGTA由来HBワクチンおよびGTC由来HBワクチンを組み合わせた接種が実施されていた。一方、残りの21例は単独ワクチン接種症例でありコントロール群とした。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)、6か月後が2.4-3.0 log(中央値 3.0 log) mIU/mL(N=3)、1年後が2.7-2.8 log(中央値 2.75 log) mIU/mL(N=2)であった。一方、対照である単独ワクチン群のHBs抗体価の推移は、3回目接種から1か月後が1.5-3.0 log(中央値 2.9 log) mIU/mL(N=21)、6か月後が0.8-3.0 log(中央値 2.3 log) mIU/mL(N=8)、1年後が1.3-2.8 log(中央値 2.0 log) mIU/mL(N=4)であった。両群間でHBs抗体価に有意差はなかった。GRの割合は、混合ワクチン群では3回目接種から1か月後、6か月後、1年後すべてにおいて100%を示した。一方、単独ワクチン群のGRの割合は3回目接種から1か月後100%、6か月後88%(7/8)、1年後100%であった。両群ともに母子感染予防不成功例はなかった。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。

## D. 考察

国際方式にて1歳までに93%の児がHBs抗体価のprotective levelsと考えられる100mIU/mL以上の抗体価上昇を示し、出生児119例に対して母子感染予防失敗例はなく良好な予防効果を示した。2013年から

2014年にかけて母子感染予防措置方法が変更され、本研究の国際方式と同様に新生児期からワクチン接種を開始し、妊婦 HBeAgの有無にかかわらず HBIG 1回投与となった。本研究結果からもこの方法は旧厚生省方式と同程度の予防効果が期待できると思われる。

GTA キャリア妊婦から出生した児に対して GTC 由来のワクチンと投与し、2名の妊婦のうち1名は HBeAg 陰性(低ウイルス量)であったが、3例全例母子感染予防は成功していた。GTA の感染拡大と外国出生妊婦の増加により GTA の母子感染予防に遭遇する機会は増加すると予想されるが、GTA の母子感染予防に GTC のワクチンを用いて感染予防が可能であることを示した。genotype を一致させた母子感染予防の推奨は根拠を見出せなかった。

単独ワクチン群と比較して、混合ワクチン群は HBs 抗体価の推移および GR の割合において有意差はみられなかった。従って、小児期での異なる遺伝子型を用いた3回接種は、単独ワクチン接種と同じ程度の高い感染予防効果が得られると推察された。

## E. 結論

国際方式は良好な母子感染予防効果が得られた。本邦での異なる遺伝子型由来の2つ HB ワクチンの互換性は十分高いと考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 小児期に B 型肝炎ワクチン接種がなぜ必要なのか—B 型肝炎ワクチンの定期接種化に向けて— 藤澤知雄. 日本小児科医会会報 2013 ; (46) : 150-154
- 2) ウイルス性肝炎, その他の慢性肝疾患. 乾あやの, 角田知之, 川本愛里. 診断と治療 2013 ; 101 (12) : 1877-1880

- 3) わが国の B 型肝炎予防体制の現状と課題. 藤澤知雄. 医学のあゆみ 2013 ; 244(1) : 105-111
- 4) 乾あやの, 藤澤知雄, 小松陽樹. なぜ, すべての子どもに, B 型肝炎ワクチンが必要なのか? —世界から見た日本—. 臨床とウイルス 2014; 42 (4) : 166-173
- 5) 田尻仁, 藤澤知雄, 工藤豊一郎, 長田郁夫, 牛島高介, 乾あやの, 高野智子, 村上潤, 恵谷ゆり. 小児 B 型肝炎の診療指針 (改訂案). 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 28(2) : 96-109 2014
- 6) 角田知之, 乾あやの, 十河剛, 小松陽樹, 藤澤知雄. HBV 母子感染予防児におけるブースターワクチン効果. 日本小児科学会雑誌 2014 ; 118 (11) : 1654-1656
- 7) Haruki Komatsu, Jun Murakami, Ayano Inui, Tomoyuki Tsunoda, Tsuyoshi Sogo, Tomoo Fujisawa. Association between single-nucleotide polymorphisms and early spontaneous hepatitis B virus e antigen seroconversion in children. BMC Research Notes 2014 Nov 6; 7:789
- 8) Haruki Komatsu. Hepatitis B virus: where do we stand and what is the next step for eradication? World Journal of Gastroenterology 2014 July 21; 20(27):8998-9016
- 9) 小松陽樹. 意見投稿. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2015 ; 50(4) : 1346-1346.
- 10) 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

- 11) 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
  - 12) 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.* 2015 Jan ; 60(1) : 99-104.
  - 13) Haruki Komatsu, Ayano Inui. Hepatitis B virus infection in children. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2015 Apr ; 13(4) : 427-450
  - 14) 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: A retrospective, multicenter study. *Hepatology Research* 2015 ; 45 : 629-637
  - 15) Kentaro Iwasawa , Ayano Inui , Tomoyuki Tsunoda , Takeo Kondo , Manari Kawamoto , Tsuyoshi Sogo. Hepatitis B (HB)immuglobulin plus HB vaccine for intrauterine HB virus infection. *Pediatrics International* (2015) ; 57 : 401-405
  - 16) Haruki Komatsu, Ayano Inui ,Takeyoshi 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
  - 17) 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* 3015;56:675-677
- ## 2. 学会発表
- 1) 乾あやの、小松陽樹、角田知之、川本愛里、十河剛、藤澤知雄. B 型肝炎ワクチン：なぜ今、B 型肝炎ワクチンが必要なのか？ —小児と成人のギャップ—. 第 28 回日本環境感染学会総会 (2013. 3. 1 横浜)
  - 2) 藤澤知雄. なぜ B 型肝炎ワクチンの定期接種が必要になったのか. 第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013. 4. 19-21 広島)
  - 3) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、角田知之、藤澤知雄. 世界の B 型肝炎ウイルス感染予防戦略. 第 116 回日本小児科学会学術集会 (2013. 4. 19-21 広島)
  - 4) 藤澤知雄. B 型肝炎とワクチンについて 第 24 回日本小児科医会総会フォーラム共催セミナー⑦ (2013. 6. 9 大阪)
  - 5) 藤澤知雄. 大きく変わった B 型肝炎の対策. 第 23 回日本外来小児科学会年次集会 (2013. 8. 31-9. 1 福岡)
  - 6) 岩澤堅太郎、乾あやの、近藤健夫、角田知之、川本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. HBV 母子感染例における HBIG+HB ワクチン投与の有用性. 第 45 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2013. 10. 26-27 札幌)
  - 7) Tomoo Fujisawa. Importance of prevention for horizontal HBV infection in children. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and

- Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2013.10.31-11.3 東京)
- 8) Kentaro Iwasawa, Ayano Inui, Takeo Kondo, Tomoyuki Tsunoda, Manari Kawamoto, Tsuyoshi Sogo, Haruki Komatsu, Tomoo Fujisawa. Hepatitis B immunoglobulin plus hepatitis B Vaccine for intrauterine HBV infected children. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (2013.10.31-11.3 東京)
- 9) 田尻仁、高野智子、乾あやの、三善陽子、村上潤. 小児 B 型肝炎の全国多施設調査：感染経路とゲノタイプの経年的推移に関する検討. 第 40 回日本肝臓学会西部会 (2013. 12. 6-7 岐阜)
- 10) A Inui, H Komatsu, T Tsunoda, K Iwasawa, M Kawamoto, T Sogo, T Fujisawa. Chronic hepatitis B virus infection in children and adolescents: a single center study for 30 years. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2014.3.12-15 Brisbane)
- 11) K Iwasawa, A Inui, T Tsunoda, T Kondo, M Kawamoto, T Sogo, H Komatsu, T Fujisawa. Hepatitis B(HB) vaccine therapy for children with prenatal HB virus infection. Asian Pacific Association for the Study of the Liver (2014.3.12-15 Brisbane)
- 12) 乾あやの. なぜ、すべての子どもたち
- に B 型肝炎ウイルスワクチンが必要なのか？—世界からみた日本—. 第 117 回日本小児科学会学術集会 (2014. 4. 11-13 名古屋)
- 13) 乾あやの、小松陽樹、角田知之、岩澤堅太郎、川本愛里、十河剛、藤澤知雄. 小児 B 型慢性肝炎の長期予後からみた治療法—単一施設 30 年の検討—. 第 50 回日本肝臓学会総会 (2014. 5. 29-30 東京)
- 14) 乾あやの、小松陽樹. 小児 B 型慢性肝炎の長期予後. 第 55 回日本臨床ウイルス学会 (2014. 6. 14-15 札幌)
- 15) 藤澤知雄. B 型肝炎ウイルス感染の制圧に向けて. 第 55 回日本臨床ウイルス学会 (2014. 6. 14-15 札幌)
- 16) 乾あやの、小松陽樹、岩澤堅太郎、角田知之、藤澤知雄. HB ワクチン—なぜすべての子どもに接種が必要なのか？—. 第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会 (2014. 10. 18-19 東京)
- 17) 乾あやの. 小児期のウイルス性肝炎治療の最新動向. 第 46 回日本小児感染症学会総会・学術集会 教育講演 (2014. 10. 19 東京)
- 18) 乾あやの、角田知之、岩澤堅太郎、川本愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. 遺伝子型 A による B 型肝炎母子感染予防に対する遺伝子型 C 由来ワクチンの予防効果. 第 18 回日本肝臓学会大会 (2014. 10. 23-24 神戸)
- 19) 岩澤堅太郎、乾あやの、角田知之、梅津守一郎. 及川愛里、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. 遺伝子型 A による B 型肝炎母子感染予防に対する遺伝子型 C 由来ワクチンの予防効果. 第 118 回日本小児科学会学術集会 (2015. 4. 17-19 大阪)
- 20) 梅津守一郎、角田知之、吉田英里佳、

- 増澤雷吾、十河剛、乾あやの、藤澤知雄、中林玄一、長澤耕男. 重症 B 型急性肝炎の 2 例. 第 118 回日本小児科学会学術集会 (2015. 4. 17-19 大阪)
- 21) 藤澤知雄、小松陽樹、乾あやの. 0 歳から 20 歳までの HBV 感染の疫学的検討. 第 51 回日本肝臓学会総会 (2015. 5. 21-22 熊本)
- 22) 田尻仁、高野智子、乾あやの. 小児期 HBV 感染者における若年発症肝細胞癌例の臨床像. 第 51 回日本肝臓学会総会 (2015. 5. 21-22 熊本)
- 23) 梅津守一郎、角田知之、岩澤堅太郎、及川愛里、十河剛、乾あやの、藤澤知雄、小松陽樹. 小児期の B 型急性肝炎の検討と現在の HBV 感染予防対策の問題点. 第 51 回日本肝臓学会総会 (2015. 5. 21-22 熊本)
- 24) 梅津守一郎、乾あやの、岩澤堅太郎、吉年俊文、十河剛、小松陽樹、藤澤知雄. 異なる遺伝子型由来 HB ワクチン接種での予防効果. 第 47 回日本小児感染症学会 (2015. 1030-11. 1 福島)
- 25) 藤澤知雄、乾あやの、十河剛、小松陽樹. 小児期における B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染. 第 47 回日本小児感染症学会 (2015. 1030-11. 1 福島)

## 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

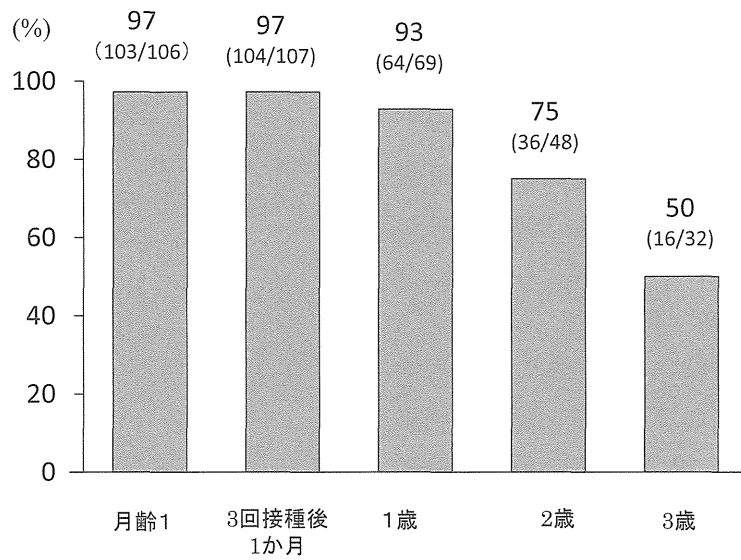


図1 Good respondersの割合

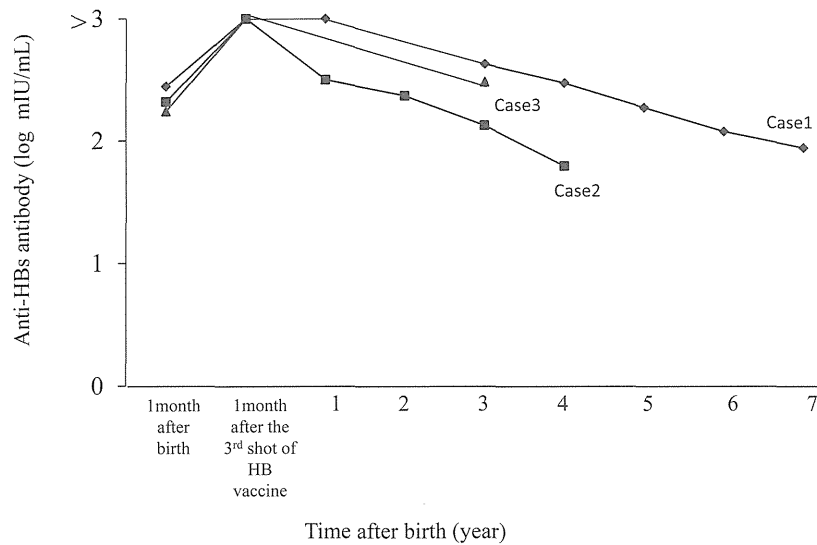


図2 出生児のHBs抗体価の推移

表 Genotype A 罹患HBVキャリア妊婦と出生児

Case No.	Mothers				Children		
	Age at delivery	HBeAg status prior to delivery	ALT(IU/L) prior to delivery	HBV DNA(log copies/mL) prior to delivery	Gender	HBsAg at one month after the 3rd shot of HB vaccine	Age (years) at present
1	32	Negative	15	3.2	Male	Negative	7
2	34	Negative	33	3.2	Female	Negative	5
3	22	Positive	22	8.5	Male	Negative	6

## 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

研究分担者 久保 隆彦 シロタ産婦人科 名誉院長

### 研究要旨

従来の母子感染予防は煩雑であり、約 3 割の児に接種漏れがあることが森島班の調査で明らかとなった。そこで、日本産科婦人科学会周産期委員会未承認薬検討小委員会からエビデンスのある欧米のガイドラインに準じた投与方法への変更を厚生労働省に要望し、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保険適用となった。2013 年 11 月に新方式変更についてのアンケート調査を産科、新生児科医に行ったところ、約 6 割は新方式を支持し、約 1 割は従来法を支持し、運用を含めた対策が未だ必要であることが明らかとなった。2014 年 10 月からは新方式のみが保険医療となったため、2014 年 11 月の調査では、我が国の周産期専門医の約 8 割の施設では HB 母子感染予防の旧方式の保険適応が無くなったことを知っていたが、いつまで旧方式の実施可能限界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。周産期専門医施設では多くの症例では新方式が実施されていたが、未だ旧方式は産科施設では 15%、新生児施設では 27%に実施されていた。2015 年 11 月の調査では、従来方式に執着する産科医も存在することが危惧されていたが、全国の周産母子センターに従事する 97 人の産科専門医師へのアンケートにより半数以上が新方式を支持し、従来法を支持した産科医は 1 名のみであった。また、HB ワクチンの定期接種が開始したことを前提に B 型肝炎が撲滅できると考えている産科医は 1 割に過ぎず、1/3 は撲滅できないと考えていた。今後、我が国から B 型肝炎を撲滅するには、HB 母子感染予防事業、全ての赤ちゃんへの定期接種に加えた戦略を構築する必要がある。

### A. 研究目的

B 型肝炎は急性増悪だけではなく肝硬変、肝臓がんに繋がるのが危惧されている。血液・輸血感染は HB 検査が普及したことにより防止できてきたため、性行為による感染である STD と母子感染が残された感染ルートとなった。STD も母子感染防止と universal vaccination によって感染源を撲滅できれば B 型肝炎を撲滅できる可能性がある。現在は母子感染が最も多い感染経路と推定され、その予防がのぞまれている。

HB 母子感染予防の従来法ではワクチン接

種が生後 2 カ月、3 カ月、5 カ月と通常医療施設に受診しないタイミングのため約 3 割のドロップアウトが指摘されていた。新方式（欧米のガイドラインと同じ）は生後 0, 1, 6 か月のワクチン接種と分娩施設での 2 回と多くの定期接種の 6 カ月の接種であるためドロップアウトが減少することが期待されている。しかし、2013 年 10 月に急遽保険適用となったため HB ワクチン、グロブリンの添付文書には従来法が記載され、このような運用が不安定な時期に新方式導入に関する周産期医療施設へのアンケート

調査を行い、HB 母子感染予防法の問題点の抽出と対策を立案することを初年度の目的とした。

その後、2014年3月17日に添付文書が改訂され、新方式のみが保険適応となった。しかし、突然の変更は臨床現場の混乱を起こすことから、日本産科婦人科学会は保険局医療課に対して猶予期間の要望書を提出し、2014年9月末日まで猶予期間を確保した。このような状況で臨床現場の周産期医はHB母子感染予防法の変更について正しい知識を得ているのか、実際に行われた予防法はどちらなのか、どちらの予防法が好ましいと考えているのかを調査することを二年度の目的とした。

臨床現場の混乱を回避するために、厚生労働省に働きかけ従来方式の併用期間を半年延長する通達で対応した。その結果、2014年9月で従来方式は保険で実施できなくなった。このような状況の中、HB 母子感染予防の実施者である周産期医へのアンケート調査を行ってきた。最終年度は新方式のみが保険適用となり1年、新方式が採用され2年が経過した時点で周産期医の産科専門医へのHB 母子感染予防についてアンケート調査を行い、新方式の認知度さらには現在議論されているHB ワクチンの定期接種が開始された場合のB型肝炎が撲滅可能かどうかの意識調査を目的とした。

## B. 研究方法

初年度の研究対象はHB 母子感染予防に直接関与する日本周産期・新生児医学会の専門医研修施設（基幹施設、指定施設）の母体・胎児部門責任指導医328人と新生児部門責任指導医286人とした。2013年10月25日に発送し、12月28日を締め切りとして集計した。

初年度のアンケートは母体・胎児部門用と新生児部門用の2種類を作成した。

母体・胎児指導医へのアンケートは、これまでの母子感染予防法を知っていますか？新しい母子感染予防法を知っていますか？どちらの方法が良いと思いますか？これまで母子感染予防の必要な症例の経験はありましたか？症例を経験したことがある先生にお聞きします。小児科の先生に母子感染予防の申し送りあるいは紹介はしていましたか？

新生児指導医へのアンケートは、これまでの母子感染予防法を知っていますか？新しい母子感染予防法を知っていますか？どちらの方法が良いと思いますか？これまで母子感染予防の必要な症例の経験はありましたか？症例を経験したことがある先生にお聞きします。産科の先生から母子感染予防の申し送りあるいは紹介はありましたか？いずれのアンケートにも自由記載意見を記述できるようにした。

二年度も初年度と同じ「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、無記名アンケート調査を実施した。産科施設（母体・胎児）は322施設、新生児施設は279施設であった。但し、産科施設と新生児施設の大半が重複しているので、産科と新生児の代表責任指導医に調査票を送付した。調査票は2014年10月1日に発送した。質問項目は、2014年3月にHB ワクチン・グロブリンの添付文書が改訂され、以前のHB母子感染予防法の適応が無くなったことをご存じでしたか？保険適応が無くなった旧予防法の移行猶予期間があることを知っていましたか？2013年11月-2014年10月までの1年間でHB母子感染予防対象児はいましたか？現在どちらの予防法が良いとお考えですか？の4項目とした。

最終年度の対象は日本の周産期医療の核となるMFICU(maternal fetal intensive care unit)を有する周産期センターに従事しているあるいは従事していた産科スペシ



ャリストで構成される MFICU 連絡協議会のメンバーである。方法は MFICU 連絡協議会のメーリングリストを使用し、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。アンケートには二つの情報を提示し行った。「2013 年 10 月に国際標準に準じたコンプライアンスに優れた HB 母子感染予防新方式が認可され、2014 年 9 月で旧方式の保険診療が中止され、新方式のみが標準医療となりました。しかし、小児科医の中には従来方式を良しとする医師も存在しているとのことです。」「2016 年度から B 型肝炎ワクチンの定期接種（先進国では大多数実施されている）が開始されようとしています。現在、厚生労働省は総務省・財務省との最終交渉中です。厚生労働省は、小児の定期接種とハイリスクの母子感染予防が完遂すれば B 型肝炎は撲滅できると考えています。しかし、31 年前から母子感染予防、29 年前から小児定期接種を行ってきた台湾で 15 才以上の B 型肝炎のキャリアが増加していることが報告されました。これは小児期の B 型肝炎ワクチンの有効期間が長期間持続しない可能性と STD による感染の可能性が指摘されています。」質問は、HB 母子感染予防法として、先生方は現状でどの方式が良いとお考えですか？我が国でも小児期の定期接種が開始され、母子感染予防も順調に実施された場合に B 型感染は撲滅出来るとお考えですか？の 2 問とした。（倫理面への配慮）

無記名の意識調査アンケートであり、個人情報に関与せず、倫理面に問題はない。

### G. 研究結果

初年度の回収率は、母体・胎児研修施設は 73.5% (241 施設/328 施設)、新生児医研修施設 286 施設は 81.5% (233 施設/286 施設)であった。従来の HB 母子感染予防法の周知率は、母体胎児専門医指導医は 99%、

新生児専門医指導医は 94%が知っていた。新 HB 母子感染予防法の周知率は、母体胎児専門医指導医は 68%、新生児専門医指導医は 71%であったが、詳細は知らなかったが母体胎児専門医指導医は 22%、新生児専門医指導医は 21%であった。予防法の良し悪しについては、「新方式」が母体胎児専門医指導医は 62%、新生児専門医指導医は 67%であった。症例を経験したことがある先生で小児科に母子感染予防の申し送りを母体胎児専門医指導医の 9%は行っていなかった。産科の先生から母子感染予防の申し送りについて新生児専門医指導医の 15%はあったり無かったり、5%は無かった。自由記載意見については初年度報告書を参考にされたい。

二年度の回収率は、産科施設は258施設/322施設 (80.1%) であり、新生児施設は186施設/279施設 (66.7%) であった。本年3月にHBワクチン・グロブリンの添付文書が改訂され、以前のHB母子感染予防法の適応が無くなったことを産科施設の57例 (22.1%) は知らず、新生児施設43例 (23.1%) も知らなかった。保険適応が無くなった旧予防法の移行猶予期間があることを知っていた産科施設は39施設 (11.6%) に過ぎなかった。新生児施設も「移行猶予期間がいつまでかも知っている」は39施設 (20.9%) だった。2013年11月-2014年10月までの1年間でHB母子感染行った予防法は、産科施設では新方式575例 (85.1%)、旧方式は101例 (14.9%) であった。新生児施設では新方式398例 (72.8%)、旧方式は149例 (27.2%) であった。望ましい予防法は、産科施設では、新方式は144施設 (55.8%)、旧方式は7施設 (2.7%) であった。新生児施設では、新方式は109施設 (58.6%)、旧方式は10施設 (5.4%) であった。

最終年度のアンケートでは、産科専門医が現状での望ましい HB 母子感染予防法の

新方式を支持した医師は 52 名 (53.6%)、旧方式を支持した医師は 1 名 (1.0%) しかおらず、どちらかよいか分からないと返答した医師は 45 名 (46.4%) であった。我が国でも幼小児期の定期接種が開始され、母子感染予防も順調に実施された場合に B 型感染は撲滅出来ると回答した産科医は 10 名 (10.3%)、撲滅できないと考えた産科医は 34 名 (35.1%)、現状では判断できないと考えた産科スペシャリストは 53 名 (54.6%) であった。

#### D. 考察

今回の国際標準のガイドライン方式への変更は 3 年前から日本産科婦人科学会が行い、日本周産期・新生児医学会の賛同を得て、日本小児科学会を説得して進めてきたものである。しかし、新方式導入に関しては、やや唐突であり、混乱があると感じた意見が、母体・胎児、新生児側双方から、特に新生児医 (42 人) に多く認めた。これは、関係学会が十分に会員に情報の伝達、広報していない可能性があった。また、今後の運用を円滑に実施するための手引き、解説、問診票、母子手帳への記載などが必要となる。手引きに関しては小児科学会で作成しホームページに公開された。問診票は日本小児科学会予防接種感染症対策委員会で作成し、低出生体重児への接種法も専門家が作成した。接種漏れを防止する母子手帳に添付する用紙も関連団体を含め作成し、配布した。

2013 年 11 月時点で産科・小児科ともに約 7 割が新方式を知っており、約 6 割が新方式を支持していたことは特筆すべきである。しかし、約 1 割の周産期専門医指導医が従来の旧方式を支持していた。我が国の全ての HB キャリアから出生した児のためにも接種漏れの少ない新方式の推進が必要である。

2013 年 10 月 18 日に未承認薬のスキームで国際標準の新方式が保険適応を取得し、2014 年 3 月 17 日に添付文書が改訂され、新方式のみが保険適応となった。しかし、突然の変更は臨床現場の混乱を起こすことから、2014 年 9 月末日まで両方式が使用できる猶予期間が認められた。しかし、これらのことが十分に周知徹底されているかは疑問であった。二年度のアンケートで産科施設も新生児施設も約 8 割が知っていた。しかし、2 割が知らないことは問題と考えている。しかも、旧方式の使用期限を正確に把握していたのは産科施設で 1 割、新生児施設で 2 割であり、これからも臨床現場が混乱することが予想される。実際に HB 母子感染予防を移行期であるこの 1 年間に 700 例以上が実施され、産科施設では 85%、新生児施設では 70% が新方式であり、順調に移行していたことが検証できた。このことは今後も検証していく必要がある。新方式だけが保険適応となったこの時期に予防方法を聞いたところ、6 割近くが「新方式が良い」と回答したが、4 割弱は「どちらでもよい」「分からない」と回答していたことは危惧される。しかも、日本の健診事情に合致せずコンプライアンスが悪い旧方式を良いと回答した産科施設が 3%、新生児施設が 5% であったことは心配される。新方式に変更した際に最も多い問い合わせは、「生後の移行 HBs 抗原検査を省略してよいのか」あるいは「HBs 抗原陽性なら垂直感染しているのでワクチンは必要ないので」が多かった。HBs 抗原陽性でもワクチンクールでキャリア化を抑制できることが実証されているので検査結果に惑わされずにワクチンを続けて欲しい。この新方式、さらには定期接種化が開始されれば、ワクチンの no or low responder あるいはワクチン効果の持続期間、ブースターの必要性などが検討されなければならない。

旧方式の HB 母子感染予防法は我が国の産科医療・小児医療体制と合致しない極めて複雑な方式であった。出生した児は 1 ヶ月健診までは産科で、その後の健診は小児科で実施されることが一般的である。旧方式は出生直後に HB グロブリンのみ、生後 2 か月に HB グロブリンと HB ワクチン接種し、その後 3 か月・5 ヶ月にワクチン接種するものであった。すなわち産科と小児科が通常児を診察しない時のワクチン接種であり、産科と小児科の連携も取りにくかった。旧方式では母子感染予防が完遂せずに HB キャリアとなった多くの児が報告された。そこで、この点を改善した新方式は出生直後にグロブリンとワクチン接種し、必ず病院を訪れる 1 か月にワクチン接種、定期接種の始まる 6 か月に最後のワクチンを接種するものである。新方式に円滑に移行できるように日本産科婦人科学会産科編のガイドラインを新方式に改訂し、日本周産期・新生児医学会周産期専門医システムを通しての周知、日本小児科学会の提言などで新方式を広報した。さらに、現場での混乱をさけるために添付文書改訂によって旧方式が保険償還されなくなる 3 月から 6 か月間の猶予期間を厚生労働省保険局と議論し設けた。しかし、30 年近く旧方式に慣れた小児科医は新方式に違和感を覚えたかもしれない。新方式の認可から 2 年、新方式のみが保険償還され 1 年が経過した時点で、97 人の内旧方式を支持した産科医は 1 名のみであった。半数以上の 52 名は新方式を支持し、日本全体に浸透していたことが判明した。

現在、B 型肝炎ワクチンの定期接種が担当部署が鋭意進めている。これは母子感染予防だけではなく定期接種を加えることで B 型肝炎を撲滅できると考えているからであるが、31 年前から母子感染予防、29 年前から小児定期接種を行ってきた台湾で 15 才以上の B 型肝炎のキャリアが増加してい

ることが報告された。これは小児期の B 型肝炎ワクチンの有効期間が長期間持続しない可能性と STD による感染の可能性が指摘されている。風疹も定期接種が開始され 20 年以上となるが、30 歳以上の未定期接種妊婦の風疹抗体陰性率は 4%以下にも関わらず、風疹定期接種した 15-19 歳の妊婦の風疹抗体陰性率は 20%、20-24 歳は 13%と高かった。このことは風疹定期接種の効果は 15 年以上継続しない可能性が示唆されている。台湾での現状を提供したうえで周産期センターの産科スペシャリストに HB ワクチン定期接種と新母子感染予防法で我が国の B 型肝炎が撲滅できると回答した産科医は 10 名 (10.3%) に過ぎず、撲滅できないと考えた産科医は 34 名 (35.1%) と撲滅できると回答者の 3 倍であり、約半数の 53 名 (54.6%) 現状では判断できないと考えていた。定期接種を妄信するのではなく、北南米で風疹を撲滅した方法である成人前にブースターの追加接種するなどの新しい戦略が必要ではないだろうか。

## E. 結論

5 年の歳月を掛け国際標準の HB 母子感染予防法の改革を行ってきた。漸く、新方式のみが保険適応となり、母子感染予防のコンプライアンスが向上することが期待される。2014 年に周産期医の HB 母子感染予防新方式の認識をアンケート調査したところ、新方式に変更されることは認識していたが、正確にいつまで旧方式が使用可能かを認識していた医師は少なかった。予防法として 6 割の周産期医は新方式を支持していたが、約 4 割は「どちらでもよい」「分からない」と回答、少数ではあるが旧方式を支持していたので今後も新方式の利点を広報、周知の徹底が必要である。

肝硬変・肝臓がんの原因ウイルスである B 型肝炎の撲滅は我が国の悲願であるとい

える。最大の感染ルートされる母子感染予防の精度向上させるために 2013 年にコンプライアンスに優れた母子感染予防新方式を保険収載し、2014 年には新方式のみとした。このことに関して 2 年経過時点での臨床現場の産科専門医の HB 母子感染予防法については新方式を支持し、旧方式を望む医師は 1 名のみであった。しかし、現在の母子感染予防に加えて幼児期の定期接種を開始したとしても B 型肝炎を撲滅できないと多くの産科専門医は考えており、成人期前に追加接種を加えるなどの戦略が必要と考えられる。

#### **F. 健康危険情報**

特になし

#### **G. 研究発表**

特になし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

特になし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
酒井愛子 須磨崎亮	第2章各論 任意 接種ワクチン 「B型肝炎ワクチン」	庵原 俊昭 ,	よくわかる予 防接種のキホ ン	中外医学 社	東京	2015	214-232
井上貴子、 田中靖人	今日の新しい臨 床検査一選 び方・使い方 (3) 肝疾患	日本医事新報 社	週刊日本医事 新報No.4771	日本医事 新報社	東京	2015年	40-45
高野智子、 田尻 仁	小児B型肝炎の 治療指針 (改定 案)	日本小児栄養 消化器肝臓学 会	小児の栄養消 化器肝臓病診 療ガイドライ ン・指針	診断と治 療社	東京	2015	96-111
高野智子、 田尻 仁	B型肝炎Q&A	中野 貴司	予防接種の現 場で困らない まるわかりワ クチンQ&A	日本医事 新報社	東京	2015	330-335
田川 学	薬物性肝障害	水口雅、市橋 光、崎山弘 編集	今日の小児治 療指針第16版	医学書院	東京	2015	447-478
森内昌子 森内浩幸	移行、併診、継続 のプランとアク ション 継続:小 児科医(感染症専 門医)の視点 フ ォローが必要な 感染症	田原卓浩 石谷暢男	移行期医療 子どもから成 人への架け橋 を支える (総 合小児医療カ ンパニア)	中山書店	東京都	2015	175-185
森岡一朗	新生児のウイル ス感染	水口 雅、市 橋 光、崎山 弘	今日の小児治 療指針第16版	医学書院	東京	2015	168-169
田川 学	内視鏡的静脈瘤 治療法	日本小児栄 養消化器肝 臓学会編集	小児栄養消化 器肝臓病学	診断と治 療社	東京	2014	141-144
星友二、内 田茂治	輸血ウイルスお よび寄生虫感染 症	日本輸血・細 胞治療学会	輸血副反応ガ イド	日本輸 血・細胞治 療学会	東京	2014	75-77
内田茂治、 星友二	輸血後肝炎の現 在	小池 和彦	C型肝炎のす べてー臨牀消 化器内科	日本メデ ィカルセ ンター	東京	2014	850-854

恵谷ゆり	B型肝炎	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会共	小児疾患診療 のための病態 生理	当巨医学 社	東京	2014	624-630
村田一素、 溝上雅史	肝癌の遺伝子研 究	林 紀夫、日 比紀文、上西 紀夫、下瀬川 徹	Annual Review 消化 器	中外医学 社	東京	2013	99-104
村田一素	PIVKA-IIの産生 機序と癌転移能 との関連	犬山シンポジ ウム記録刊行 会	ウイルス肝 炎・肝癌の病 態と治療（第 29回犬山シン	メディカ ルトリビ ューン社	東京	2013	107-113

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ペー ページ	出版年
<u>Yanase M</u> , 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
Suzuki H, <u>Kurokawa MS</u> , et al.	Aberrant glycosylation of lumican in aortic valve stenosis revealed by a proteomic analysis	Int Heart J	57	104-111	2016
Tsuno H, <u>Kurokawa MS</u> , et al.	Effects of methotrexate and salazosulfapyridine on protein profiles of exosomes of SW982	Proteomics – Clin Applications	10 (2)	164-171	2016
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	1378-13 80	2015
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

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 卷 Suppl.	1346-90 37	2015
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 卷 Suppl.1	A249	2015
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 卷 Suppl.1	A248	2015
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 卷 2号	277	2015
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
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 patient-specific iPSCs derived hepatocyte-like cell	ASPR2015 The 11 <sup>th</sup> Asian Society for Pediatric Research		208	2015
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サブライニング異常の解析,	日本小児栄養 消化器肝臓学 会誌	29 (2)	131	2015



Kazuo Imagawa, Kazuo Takayama, Shigemi Isoyama, Ken Tanikawa, Masato Shinkai, Masayoshi Kage, Kenji Kawabata, <u>Ryo Sumazaki</u> , 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
今川 和生, 谷川 健新開真人, 鹿毛 政義, <u>須磨崎 亮</u>	進行性家族性肝内胆汁うっ滞症2型の疾患モデル iPSC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Suppl	80	2015
今川 和生, 谷川 健, 鹿毛 政義, <u>須磨崎 亮</u>	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Suppl.1	A249	2015
谷川 健, 鹿毛 政義, 杉浦 時雄, 今川 和生, <u>須磨崎 亮</u> , 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Suppl.1	A248	2015
大根久美子, 可児里美, 大橋実, 新海登, 井上貴子, 脇本幸夫, <u>田中靖人</u>	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年
Susumu Hamada-Tsutsumi, Etsuko Iio, Tsunamasa Watanabe, Shuko Murakami, Masanori Isogawa, Sayuki Iijima, <u>Takako Inoue</u> , 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

<u>Takako Inoue and Yasuhito Tanaka</u>	Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update.	Microbial Cell.			In revision.
小松陽樹	意見投稿	日本周産期・新生児医学会雑誌 2015	50 (4)	1346-1346	2015
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
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
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
Haruki Komatsu, Ayano Inui	Hepatitis B virus infection in children	Expert Review of Anti-infective Therapy	13(4)	427-450	2015
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
Kentaro Iwasawa , Ayano Inui , Tomoyuki Tsunoda , Takeo Kondo , Manari Kawamoto , Tsuyoshi Sogo	Hepatitis B(HB) immunoglobulin plus HB vaccine for intrauterine HB virus infection	Pediatrics International (2015)	57	401-405	2015
Haruki Komatsu, Ayano Inui ,Takeyoshi 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

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
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
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
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
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
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炎患者対策取り組みの現状 佐賀県における肝炎患者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

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
恵谷 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
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
Suzuki I, <u>Kurokawa MS</u> , et al.	Serum peptides as candidate biomarkers for dementia with Lewy bodies	Int J Geriatr Psychiatry	30	1195-206	2015
Arito M, <u>Kurokawa MS</u> , et al.	Altered acetylation of proteins in patients with rheumatoid arthritis, revealed by acetyl-proteomics	Clin Exp Rheumatol	33	877-86	2015
Adachi T, <u>KurokawaMS</u> , et al.	Roles of layilin in TNF-alpha-induced epithelial-mesenchymal transformation of renal tubular epithelial cells	Biochem BiophysRes Commun	467	63-9	2015
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
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