

“Hepatitis B Control Milestone”

第一段階 ～2012年 5才児のHBsAg <2%

・ B型肝炎ワクチンを全国規模の定期接種に組み込む。

・ 新生児への24時間以内の接種

(HepB0) >65%

・ 3回接種 (HepB3) >85%

第二段階 ～2017年 5才児のHBsAg <1%

・ 新生児への24時間以内の接種

(HepB0) >80%

・ 3回接種 (HepB3) >95%

「Verification Package」の概要は以下の通りである。

I. カントリープロファイル：人口統計（出生数や出産施設等も含まれる）、ワクチンの品質管理やコールドチェーンの状況等。

II. 直近5年間の接種率：B型肝炎ワクチン初回接種率、3回接種完了率。

III. 血清疫学調査：小児対象全国調査。

IV. ワクチン接種率の維持、改善計画（政策、資金源、等を含む）。

C. 研究結果

小児におけるB型肝炎既往歴調査

HBc抗体陽性は3検体、1.5%であった（表2）。

いずれも佐賀の検体で、4才女児、5才女児、6才男児であった。

HBV Control Verification

日本の場合「I. カントリープロファイル」は総務省統計局や厚生労働白書等でデータを揃えることは可能である。しかしながら、「II. 直近5年間の接種率」と「IV. ワクチン接種率の維持、改善計画」については、これまで任意接種であったため該当する資料が存在しない（表3）。

「III. 血清疫学調査」は適切な直近の全国調査が無かったが、本研究班に於いて、全

国規模の疫学調査が2件（血清銀行検体調査、多施設共同研究調査）実施された。

D. 考察

小児におけるB型肝炎既往歴調査

10才未満のHBc抗体陽性率は1.5%で、10代の結果（2.0%）よりやや少なかったが統計学的な有意差は認めらなかった。10才未満のHBc抗体陽性率は同年代のHBs抗原陽性率（0.15%）より高く、この年代においても、キャリア以外の水平感染が危惧される。

興味深いことに、多施設共同研究でのHBs抗原陽性率、HBc抗体陽性率、いずれも、本調査の結果とは数値が異なる（本研究は数に制限があり、過大評価バイアスがかかっているため）が、HBs抗原よりHBc抗体の方が高めに出る傾向は同じで、その比率も近いことから、キャリアとは別に、水平感染リスクが存在することは確実だと考えられる。

HBV Control Verification

日本がVerification対象外となっていた大きな理由は、WHOが推奨するUniversal vaccinationが導入されていなかったことである。B型肝炎ワクチンの定期接種化の動きに伴い「IV. ワクチン接種率の維持、改善計画」として、予防接種関連法令の整備が見込まれる。「II. 直近5年間の接種率」データについては、定期接種化後の調査が必要である（表3）。

E. 結論

10才未満の既往歴調査の結果、HBc抗体陽性率は1.5%、九州（佐賀県）に集中していることが明らかとなった。また、他年代同様、HBs抗原陽性率に比べてHBc抗体陽性率の方が高く、一過性の水平感染の存在が疑われた。本邦におけるB型肝炎対策は感染源対策としては充分機能してきたが、水平感染対策、感受性者対策としては不十分である。感受性者対策の導入は、WHOのHBV Control

Verificationを念頭に置いた疾病政策としても有意である。

F. 健康危険情報

該当しない

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Kiyohara T, Ishii K, Mizokami M, Sugiyama M, Wakita T. Seroepidemiological study of hepatitis B virus markers in Japan. *Vaccine*. 2015 Nov 9;33(45):6037-42. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.08.034. Epub 2015 Sep 1.

2. 学会発表

清原知子, 石井孝司, 脇田隆字. 本邦におけるB型肝炎流行状況の調査. 第51回日本肝臓学会総会, 熊本, 2015.5/21, 22.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当しない。

表1. 使用した検体

検査対象	HBc抗体
検体提供	国立感染症研究所国内血清銀行
検体数	200検体
年齢	0-9才（各年齢群20検体、1才群のみ19検体）
性別	男児102検体、女児97検体
収集期間	2010年、2011年
収集地域	12 府県 宮城、山形、福島、茨城、新潟、福井、山梨、長野、 京都、山口、佐賀、宮崎

表2. HBc抗体陽性検体(0-9才)

地域	年齢	性別	採血年
佐賀	4	女	2010
佐賀	5	女	2010
佐賀	6	男	2010

表3. 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. カントリープロファイル	人口統計、厚労省資料等	○	○
Universal Vaccination	小児定期接種への導入	×	○
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

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> <ul 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> <ul 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	<ul 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				

Section III. HBsAg serosurvey data among cohorts born after routine hepatitis B vaccination: SURVEY REPORT REQUIRED*. If multiple surveys submitted, please complete this section for each survey and provide report.

1. Survey year:
2. Geographic scope of the survey: National Sub-national Other, specify: _____
3. Sampling base: General population/community Health care centres
 Schools Other, specify: _____
4. Survey design: Probability sample, simple random
 Probability sample, cluster LQAS Other, specify: _____
5. HBV markers: HBsAg only HBsAg with other tests*:
(Provide algorithm) _____
6. Test kit: Commercially available ELISA kit, specify: _____
 Rapid test, specify: _____ Other*, specify _____
7. HBsAg point prevalence of survey age groups born after routine hepatitis B vaccination:
8. 95% confidence interval for above estimate:
9. Age group for the above estimate:
10. Sample size for the above estimate:
11. Study limitations (1-2 sentences):

Section IV. Sustainability

1. Funding source for Hepatitis B vaccine (check all that apply): Country GAVI funds
 outside partners Other (specify) _____
2. Please describe plans to sustain or improve programme
*Optional: if preferable, can attach hepatitis B vaccination section of multi-year plan or other strategic activity documents/plans instead of responding here.

Section V. Expert consultation **

Optional: Please list the areas of hepatitis B control that country would like expert panel to provide advice on (e.g., health care worker vaccination, surveillance):

*Provide supporting documentation if available (brief description, report, data);

**Responses to Section V will be provided along with a verification report

名古屋市立大学病院小児患者のHBV検査成績

研究分担者 井上 貴子 名古屋市立大学大学院医学研究科共同研究教育センター 助教
共同研究者 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

研究要旨

わが国での 0 歳児への HB ワクチン定期接種の導入に向けて、小児の HBV 感染の実態を調査した。当院小児患者の HBs 抗原陽性率は 0.49%、HBc 抗体陽性率は 2.45%であった。HBV 一過性感染者はキャリア数の数倍以上存在することが予想され、HBV 集団感染や小規模の水平感染が散発していることから、今後小児において HBV 水平感染に対する対策を進める必要があると考えられる。

A. 研究目的

わが国での 0 歳児への HB ワクチン定期接種の導入に向けて、小児の HBV 感染の実態を調査する。

・当院小児患者の HBs 抗原陽性率、HBc 抗体陽性率、HBV 母子感染予防処置を行った小児の HBc 抗体価推移を調査し、小児における HBV 感染の現状を把握する。

B. 研究方法

倫理面への配慮：本検討は予め当院の倫理委員会の承認を得たうえで行った。

- ・HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体は CLEIA 法 (HISCL HBsAg、HISCL HBcAb、HISCL HBsAb) で測定を行う。
- ・HBs 抗原および HBc 抗体陽性率算出の母集団は、2011 年 1 月から 2013 年 10 月に当院で検査を受けた 15 歳以下の小児である。HBc 抗体陽性率は、母からの移行抗体や抗 HBs ヒト免疫グロブリン投与の影響が疑われる児を除いた実数から算出する。
- ・HBV 母子感染予防処置後、2011 年 1 月から 2015 年 4 月の期間内に 1 年 6 か月以上

当院小児科で経過観察を行った 15 歳以下の小児の HBc 抗体価推移を調査する。

C. 研究結果

- ・HBs 抗原検査受検者 1821 名中陽性は 9 名で、陽性率は 0.49% であった。内訳は母子感染 5 名、水平感染 2 名、輸血後肝炎 2 名であった。
- ・HBc 抗体調査受検者 612 名中陽性は 15 名で、陽性率は 2.45% であった。基礎疾患は先天性心疾患 8 名（うち 2 名は輸血歴あり）、母子感染 6 名、悪性腫瘍 1 名であった。
- ・20 年来、当院で HBV 母子感染予防処置を行った小児の HBV 母子感染成立例はない。経過観察を行った 17 名中 16 名で生後 2 年までに HBc 抗体が陰性化し、1 名で抗体価が再上昇した。

D. 考察

HBV 一過性感染者はキャリア数の数倍以上存在すると想定される。HBV 母子感染予防処置成功例の HBc 抗体価再上昇は、HBV への暴露を示唆する。小児の日常生活において、母子感染予防のみでは防げない水平感染

が起こっている可能性が示された。

E. 結論

今後0歳児へのHBワクチン定期接種に加え、HBワクチン接種適応年齢の拡大へと議論を進める必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Susumu Hamada-Tsutsumi, Etsuko Iio, Tsunamasa Watanabe, Shuko Murakami, Masanori Isogawa, Sayuki Iijima, **Takako Inoue**, 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. 2015; 10(2): e0118062.
- 2) 大根 久美子, 可児 里美, 大橋 実, 新海 登, **井上 貴子**, 脇本 幸夫, 田中 靖人 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 8 月
- 3) **井上 貴子**, 田中 靖人 今日の新しい臨床検査—選び方・使い方 (3) 肝疾患 週刊日本医事新報 No. 4771 2015 年 10 月 3 日発行
- 4) **Takako Inoue** and Yasuhito Tanaka. Hepatitis B virus and its sexually transmitted infection - an update. Microbial Cell. In revision.

2. 学会発表

- 1) **井上 貴子**, 堤 進, 田中 靖人 当院における小児患者の HBc 抗体陽性率および遺伝子型が異なる B 型肝炎ウイルスに対する B 型肝炎ワクチン効果の検討 第 51 回日本肝臓学会総会 ワークショップ「疫学からみたウイルス肝炎対策」 2015 年 5 月 21 日～22 日 熊本市
- 2) **井上 貴子**, 飯尾 悦子, 荻原 貴之, 新海 登, 松波 加代子, 藤原 圭, 野尻 俊輔, 蜂谷 真代, 今枝 憲郎, 岡山 直司, 田中 靖人 慢性肝炎患と糖尿病・糖代謝異常の関係と糖尿病合併肝細胞癌の臨床的特徴 第 2 回肝臓と糖尿病・代謝研究会 2015 年 5 月 23 日 下関市
- 3) **井上 貴子**, 新海 登, 飯尾 悦子, 松波 加代子, 河島 圭吾, 堤 進, 村上 周子, 五十川 正記, 田中 靖人 輸血前スクリーニング検査における高感度 HBsAg 定量法「HBsAg-HQ」の評価 第 19 回日本肝臓学会大会 (JDDW2015) 2015 年 10 月 8 日～11 日 東京
- 4) **Takako Inoue**, Tomoya Iwase, Satomi Kani, Kumiko Oone, Takaaki Goto, Yukio Wakimoto, Yasuhito Tanaka. Performance Assessment of Common Anti-hepatitis B Core Antigen Assays in Japan for Prevention of HBV Reactivation. AASLD The Liver Meeting, Nov. 13-17, 2015. San Francisco, USA.
- 5) **Takako Inoue**, Shuko Murakai, Susumu Tsutsumi, Kumiko Oone, Kazuto Tajiri, Hiroyuki Kishi, Shintaro Ogawa, Noboru Shinkai, Takaaki Goto, Yukio Wakimoto, Yasuhito Tanaka. Comparative

Study for Anti-Hepatitis B Surface Antigen Titers Based on Two Measurement Methods: Using Monoclonal Antibodies Isolated from Hepatitis B Vaccinated Japanese Recipients. AASLD The Liver Meeting, Nov. 13-17, 2015. San Francisco, USA.

- 6) Takako Inoue, Noriyo Ochi, Takaaki Goto, Shintaro Ogawa, Noboru Shinkai, Kumiko Oone, Yukio Wakimoto, Yasuhito Tanaka. Application of Highly Sensitive Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Hepatitis B Surface Antigen to Detect Occult HBV infection: an Appropriate Method as Pre-Transfusion Testing. AASLD The Liver Meeting, Nov. 13-17, 2015. San Francisco, USA.
- 7) 五藤 孝秋, 脇本 幸夫, 井上 貴子, 田中 靖人 電子カルテのアラート機能を応用した肝炎ウイルス検査支援システムの構築 第62回日本臨床検査医学会学術集会 2015年11月19日~22日 岐阜市
- 8) Takako Inoue, Noriyo Ochi, Takaaki Goto, Shintaro Ogawa, Noboru Shinkai, Yukio Wakimoto, Yasuhito Tanaka. Application of Highly Sensitive CLEIA for HBsAg: an Appropriate Method to Detect Occult HBV viremia. APASL “Modern Hepatology”, Feb. 20-24, 2016. Tokyo, Japan.
- 9) 井上 貴子、五藤 孝秋、杉浦 時雄、遠藤 剛、伊藤 孝一、脇本 幸夫、田中 靖人 当院における小児患者のHBc抗体陽性率およびHBV母子感染予防処置をした小児のHBc抗体価推移

について 第55回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会 2016年3月6日 浜松市

H. 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。

学童期におけるHBV水平感染についての検討

研究分担者 山崎一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター
共同研究者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター長
八坂貴宏 長崎県上五島病院 院長
白濱 敏 長崎県上五島病院 名誉院長

研究要旨

長崎県離島において1985年から1992年において8才から15才までの小中学生を対象にHBs抗原スクリーニングを行い1,616人が受診した。出生年は1969年から1984年であった。HBs抗原陽性率は1.8%であった。このスクリーニングで、凍結保存された血清を用いて、HBV非キャリアのHBc抗体を測定し、HBs抗原陰性者の水平感染リスクについて検討した。HBs抗原陰性者1,558例においてHBc抗体陽性者は125例(8.0%)であった。また初回受診時HBc抗体陰性者710例において、その後のHBc抗体価を検討したところ1.0以上に陽転化した症例は11例(1.5%)であった。陽転化した11例のHBc抗体価は10例が1.1~1.9と低力価で、その後も経過が追えていた9例はいずれも陰性化していた。(結論)HBs抗原陽性率1.8%の同世代のHBc抗体陽性率は8.0%であった。また学童期にHBc抗体価が10以上に陽転化した症例は認めなかった。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルスの感染経路として分娩時の産道感染による母児間垂直感染と、出生後に感染する水平感染がある。小児期の水平感染においては、不顕性感染を含めてどの程度の割合で感染が発生しているのか不明である。

小児期に水平感染のリスク予防の観点から、ユニバーサルワクチンによる接種の問題が議論されているが、推奨する根拠としての水平感染のリスクの程度について検討する。

B. 研究方法

1985年から1992年に上五島在住の小学生および中学生を対象に行った。なおHBs抗原スクリーニングについては保護者、学校教員に対し説明を行い希望者のみが受診した。また残余血清は凍結保存し、後日再検またはB型関連マーカーの追加測定を行う旨についても合わせて説明した。検査費用の負担はすべて上五島病院が負担した。

HBs抗原の測定はRPHA法で行われた。HBs抗原陰性者の凍結保存血清を用いてHBc抗体をCLEA法で測定した。またHBc抗体価10

以上の症例については高感度HBs抗原で再検した。

(倫理面への配慮)

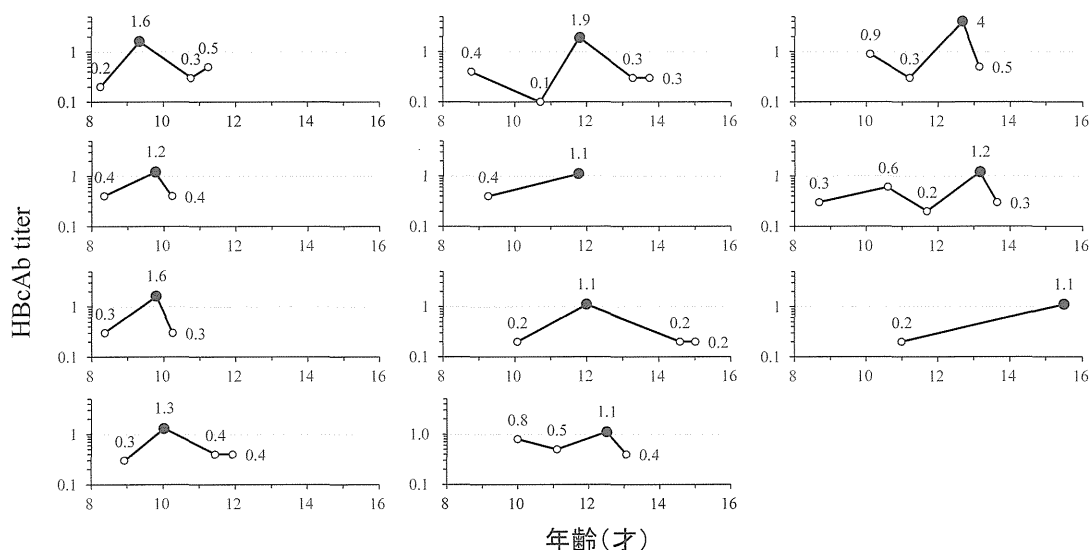
研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

C. 研究結果

1) HBs抗原スクリーニング受診者スクリーニング受診者は1,616人であった。その背景を表1に示す。その後も再受診の制限はせず希望者はHBs抗原を測定し血清を凍結保存したが、再受診者は739例(46%)であった。再受診者739例中、2回受診者は451人、3回受診者は89人、4回受診者は148人、5回受診者は51人であった。

表1 スクリーニング受診者の背景

受診者	1,616人
採血時年齢中央値(才)	11.5(8-16)
出生年	1969年~1984年
男n(%)	828人(51.2)
再受診者 n(%)	739人(45.7)



(図1)HBc抗体が陽転化した11症例の抗体価の経時推移

2) 非 HBV キャリアにおける HBc 抗体陽性率

スクリーニング受診者 1,616 人において HBs 抗原 (RPHA 法) が陽性であったのは 29 人 (1.8%) であった。HBs 抗原 (RPHA 法) 陽性者 29 人を除した 1,587 人において、測定に十分な保存血清量が残っていた 1,563 人の HBc 抗体 (CLEIA 法) を測定した結果、陽性者は 130 人 (8.3%) であった。

HBc 抗体陽性者 130 人中、抗体価 10 以上でかつ HBs 抗体 (PHA 法) 陰性であった 9 例において、ICT-CLEIA 法により HBs 抗原を再検した。ICT-CLEIA 法で HBs 抗原陽性またはボーダーライン判定は 5 例であった。HBV キャリアまたはその可能性が否定できない 5 例を除外した 1,558 例の HBc 抗体陽性者は 125 例 (8.0%) であった。

3) HBc 抗体の陽転率

HBV キャリアまたはその可能性が否定できない症例を除外した 1,558 例のうち、HBc 抗体陰性 1,433 例においてその後複数回スクリーニングを受診した者は 710 例 (49.5%) であった。710 人中陽転者は 11 人 (1.5%) であった。陽転化した 11 人の HBc 抗体価の経時推移を図 1 に示す。陽転化したときの抗体価は 1.1~4.0 で、10 例は 1.1~1.9 と低力価であった。また陽転化後の経過が追えた 9 例はいずれも後陰性化し、HBc 抗体の陽転化は一過性であった。

D. 考察

1985 年から 1992 年において 8 才から 15 歳までの学童期における HBs 抗原スクリーニングが行われ、HBs 抗原陽性率は 1.8% であった。このスクリーニングの際、凍結保存された血清を用いて、HBs 抗原陰性者 (非 HBV キャリア) の水平感染のリスクについて検討した。HBs 抗原陰性者 1,558 例について HBc 抗体を測定し、抗体価 1 以上の陽性者は 125 例 (8.0%) であった。

HBc 抗体陰性者 710 例においてその後の HBc 抗体価の推移を検討した。陽転化例は 11 例 (1.5%) であった。そのうち 10 例は 1.1~1.9 の低力価で、陽転化後の経過が追えた 9 例はいずれも一過性の陽性で、その後陰性化し持続陽性例は認めなかった。これらの症例は、HBV 感染後 integrate されなかったのか、または非特異的の反応であるのかは、今回検討できていない。

いずれにしても学童期において HBc 抗体陽性価が 10 COI 以上に上昇するような水平感染のリスクがある症例は認めなかった。学童期の HBc 抗体陽性率は 8.0% であったが、これは学童期以前の水平感染による可能性が考えられた。

E. 結論

HBs 抗原陽性率 1.8% の同世代学童期集団において HBc 抗体陽性率は 8.0% であった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 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

垂直感染・水平感染別にみた B 型肝炎ウイルス持続感染者の推計

研究分担者 田中純子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学 教授

研究要旨

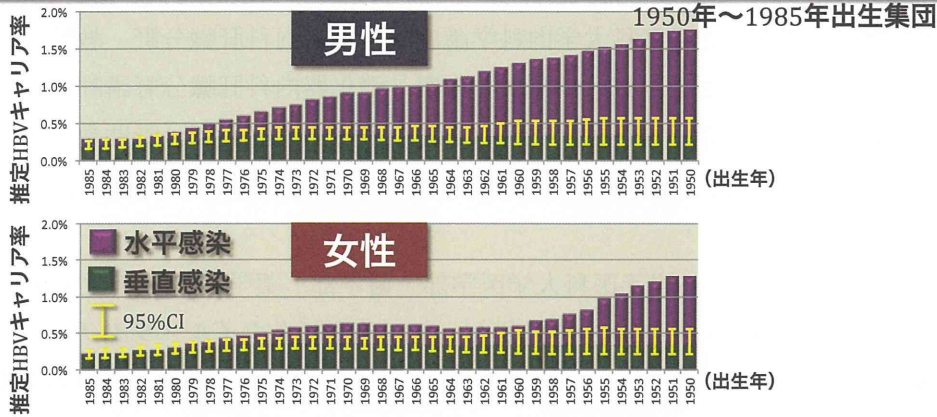
【目的】 1950-85 年に出生した垂直感染または水平感染による B 型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染者 (キャリア) 数を推計する。

【方法】 数理モデルを用いて、性・年齢階級別にみた B 型肝炎表面抗原 (HBs 抗原) 陽性率および HBe 抗原陽性率から垂直感染または水平感染による HBV キャリア率を計算した。HBV キャリア妊婦からの出生児への垂直感染率は、妊婦の HBe 抗原の有無により、それぞれ 90%、10%とした。

【結果】 垂直感染による HBV キャリア率は、男女とも 36 年間 (1950-85 年) のいずれの出生児でも、ほぼ 0.3%のまま一定であった。対照的に垂直感染による HBV キャリア率は、男性で 1.43%から 0.10%に、女性で 0.95%から 0.03%にそれぞれ減少していた。1950 年から 1985 年に出生した推定 HBV キャリアの総数は 522,500 (355,488 - 693,606) 人であった。その中で垂直感染および水平感染による推定 HBV キャリア数はそれぞれ 197,574 (149,505 - 288,709) 人、324,926 (205,983 - 404,896) 人であり、割合はそれぞれ 37.81%、62.19% (1 : 1.64) であった。垂直感染および水平感染によるキャリア数の割合は、男性では 1 : 2.20、女性では 1 : 1.06 であった。

【結語】 垂直感染による感染率は 1986 年に B 型肝炎母子感染防止事業が開始されるまで一定であった。対照的に水平感染による感染は毎年減少していた。これは社会経済、環境、医療技術の進歩、ワクチン投与によるものと考えられた。

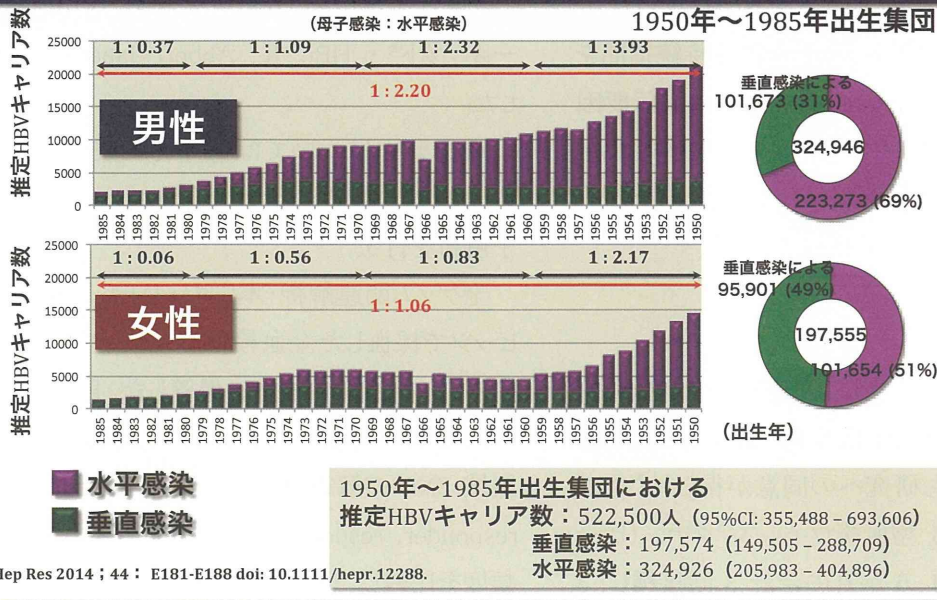
垂直感染・水平感染によるB型肝炎ウイルス感染者の推計
【1950年～1985年出生児の母の年齢からみた検討】
1950年～1985年出生集団におけるHBVキャリア率の推定値



T. Sato, (J.Tanaka) Hep Res 2014 ; 44 : E181-E188 doi:

- 年次別 母の年齢別にみた出生数(1950- 1989年)
- 年次別 (母の)年齢別HBs抗原陽性率
- HBVキャリアの年齢別、HBe抗原陽性率
- 垂直感染による推定キャリア数 出生性比

垂直感染・水平感染によるB型肝炎ウイルス感染者の推計
【1950年～1985年出生児の母の年齢からみた検討】
1950年～1985年出生集団におけるHBVキャリア数の推定値



若年成人における B 型肝炎ウイルス（HBV）および HBV ワクチンの抗体価持続期間と初期低反応に寄与する遺伝的要因に関する研究

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
共同研究者 宮坂 昭生 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野講師
柿坂 啓介 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野助教

研究要旨

B 型肝炎ワクチン接種を受ける岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の 4 年生 660 名のうち、研究への同意が得られた 430 名を対象とした。B 型肝炎ウイルスワクチン（ビームゲン®）を 0、1、6 か月の合計 3 回接種し、3 回目のワクチン接種 1 か月後の効果判定の採血で HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。HBs 抗体価（CLIA 法）の反応性は、non responder（10mIU/ml 未満）7%、low responder（10 mIU/ml-100 mIU/ml 未満）31%、responder（100 mIU/ml 以上）62%であった。HBc 抗体陽性者は 3 名であった。ワクチン接種 12 か月後の HBs 抗体価評価に同意した 149 名の HBs 抗体価を調査し、79%が 10 mIU/ml 以上だった。

A. 研究目的

若年成人の HBV ワクチンへの初期低反応の遺伝的要因やワクチンの抗体価持続期間を調査し、HBV ワクチンの反応性への遺伝的要因の関与の有無やワクチン接種後の獲得された抗体価の自然経過を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

H25 年、H26 年に B 型肝炎ワクチン接種を受ける岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の 4 年生のうち研究への同意が得られたものを対象とした。B 型肝炎ウイルスワクチン（ビームゲン®）を 0、1、6 か月の合計 3 回接種し、3 回目のワクチン接種 1 か月後の効果判定の採血で HBs 抗体を測定した。また、ワクチン接種から 1 年後、2 年後に HBs 抗体測定の同意が得られたものを対象に HBs 抗体価を測定した。本学の方針により、ワクチン接種後 1 か月での HBs 抗体価が 50 mIU/ml を下回ったものには、

ワクチンを倍量投与している。

被験者血清中の HBs 抗体価を CLIA 法（アーキテクト®・HBc II, Abbott Japan）で測定した。

遺伝的要因については検体を筑波大学に送付し DNA 抽出を行い、下記の方法にて遺伝子解析を行う。

全ゲノム関連解析：本学で EDTA-Na 添加スピッツで採血した全血検体を筑波大学へ送付し DNA を抽出し、検体を保管した。B 型肝炎ウイルスワクチンへの反応性に影響する既報の HLA 領域 SNP の解析を行い、non responder, low responder, responder の 3 群間におけるアリル頻度を比較し、保護的またはリスク的に作用するアリルを決定する。既報の B 型肝炎ワクチン non responder に多い HLA allele の保有率を評価するため、DNA の一部を公益財団法人 HLA 研究所に委託し HLA 遺伝子型タイピングを行う。また、HLA 領域以外にワクチン反応性を規定する遺伝子座を同定するために、国立

国際医療センター肝炎情報センターにDNAを送付し、genome-wide association study (GWAS)を行い、non responder、low responderとresponderを規定するSNPを同定する。さらにその遺伝子の機能解析を行ってB型ワクチンに対する宿主の免疫応答を規定する要因を明らかにする。

C. 研究結果

平成25年度・平成26年度の岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の4年生の660名のうち12か月後の採血には149名が、更に24か月後の採血に同意したのは285名のうち35名であった。149名、35名のそれぞれの研究参加対象者の平均年齢はそれぞれ24.4歳、25.1歳で、男女比は男:女でそれぞれ79:70、19:16であった。

昨年度の結果では、ワクチンにより獲得したHBs抗体の反応性は、37名(8.6%)がnon responder、241名(56%)がresponderであった。現在、研究参加同意者430名のHLA遺伝子型タイピングを解析中である。

12か月後のHBs抗体価測定に149名が同意した。HBs抗体価は平均75.7 mIU/mLであった(図1)。このうち33名が接種後の抗体価評価で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。

24か月後のHBs抗体価測定に35名が同意した。HBs抗体価は平均28.1 mIU/mLであった(図2)。このうち10名が抗体価不足のため、ワクチン効果判定後に単回倍量のビームゲンを投与されていた。追加接種されていない25名のうち15名が10 mIU/ml以上を維持し、追加接種した10名のうち3名は10 mIU/ml以下であった。

D. 考 察

我が国で増加傾向にあるジェノタイプAウイルスに感染した場合、その10%前後が持続感染状態(キャリア化)になると推定されており、成人でのHBVキャリアが増加する要因と考えられている。

感染予防にはB型肝炎ウイルスワクチンが有用と考えられるが、その抗体価持続期間について明らかになっていない。

本研究の本年度の結果で、ワクチン接種後12か月後の採血で10 mIU/mlを下回った32名のうち17名は単回倍量の追加接種を受けていた。残りの15名はすべてLow responderであった。また、24か月後の抗体価が10 mIU/mLであった13名のうち3名は効果判定時Responderであった。効果判定時のHBs抗体価と1年後のHBs抗体価を比較すると正の相関関係を認めた($r=0.71$, $p<0.001$, 図3)。抗体価の維持にもワクチンの反応性が関与している可能性が示唆された。

E. 結 論

抗体価の維持には、ワクチンへの初期反応性が関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

図1 効果判定時 HB s 抗体価と 1 年後 HB s 抗体価

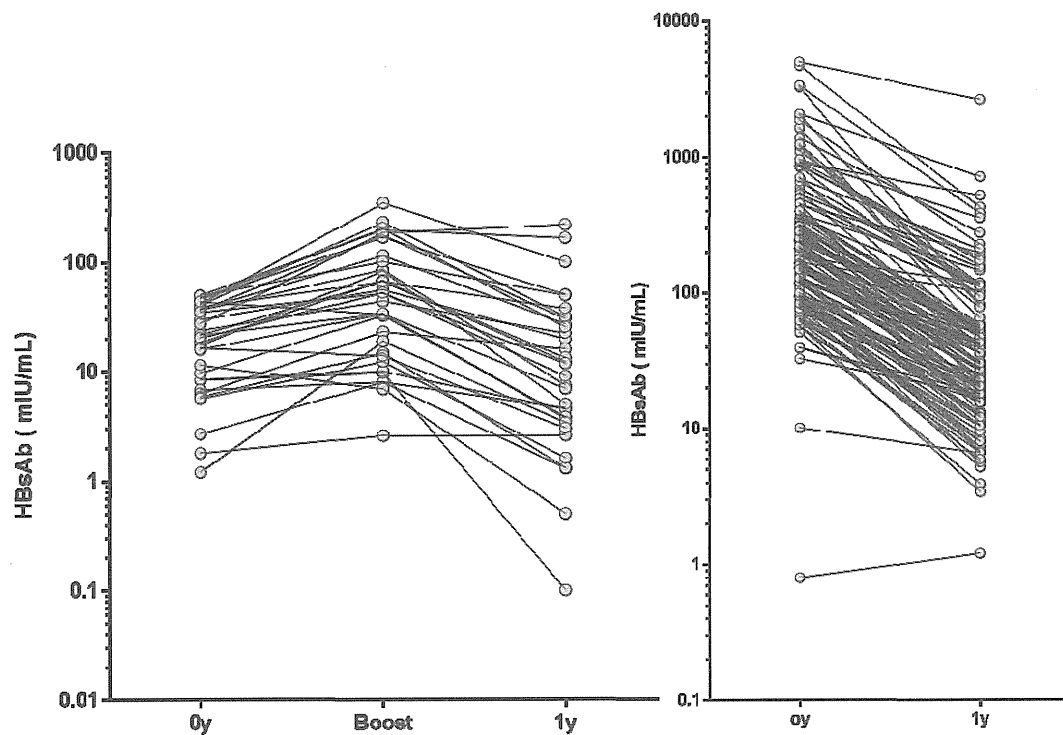


図2 効果判定時 HB s 抗体価と 2 年後 HB s 抗体価

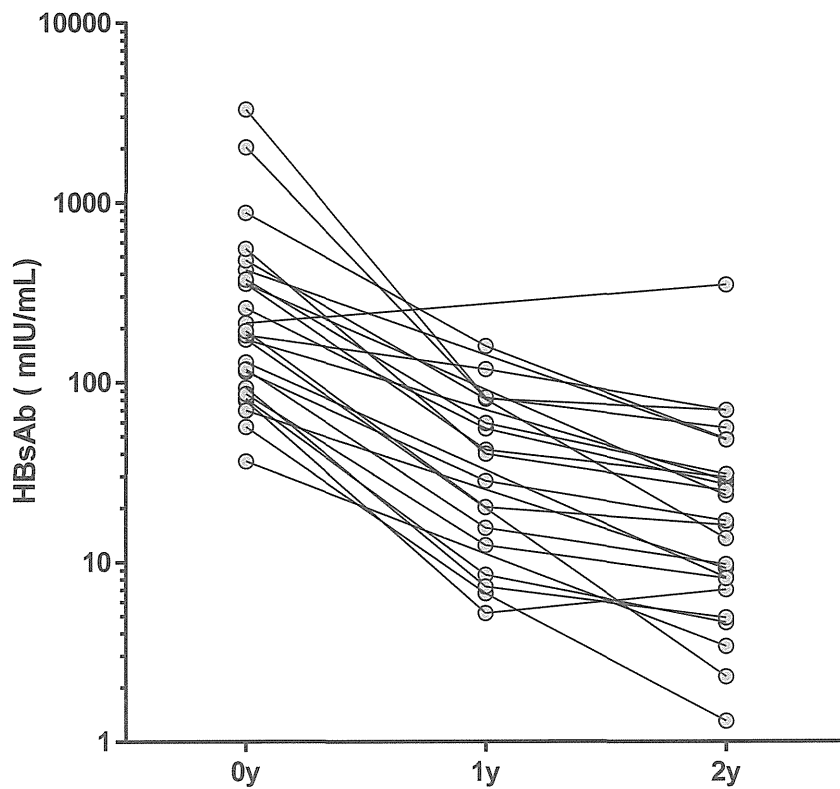
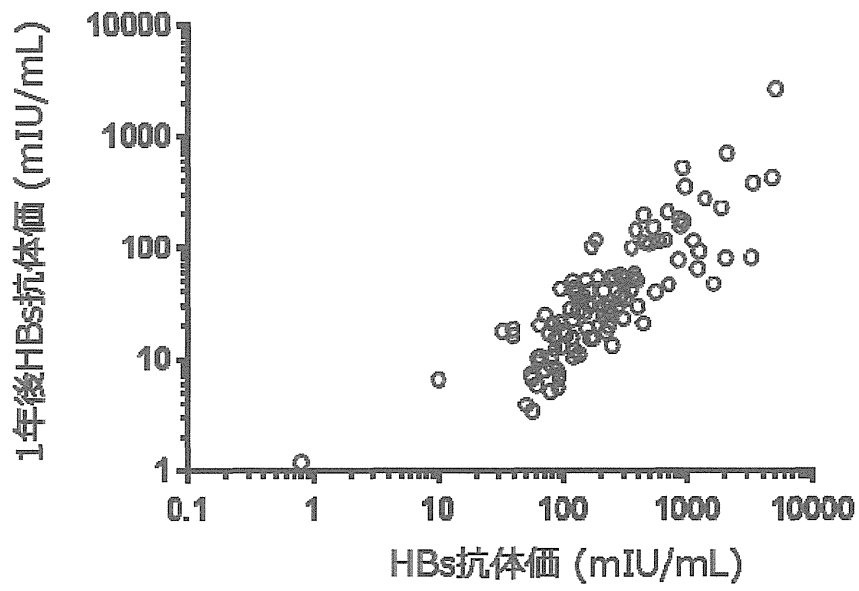


図3 効果判定時 HB s 抗体価と 1 年後 HB s 抗体価の相関



筑波大学医学生における B 型肝炎ワクチン初回接種効果および 持続期間、追加接種効果についての検討

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	福島 敬	筑波大学医学医療系小児科	准教授
研究協力者	野口 恵美子	筑波大学基礎医学系遺伝医学分野	教授
研究協力者	福島 紘子	筑波大学医学医療系小児科	講師
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

平成 25 年度から医療系学生(若年成人)における初回ワクチン接種後の抗体価獲得率およびその遺伝学的背景についての研究を開始し、今年度も引き続き検体収集を行った。初回 HB ワクチン（ビームゲン®）3 回接種後の筑波大学学生 191 人から採血を行い、HBs 抗体価 10mIU/mL 未満 5 人(2.6%)、10 以上 100 未満 17 人(8.9%)、100 以上 169 人(88.5%)であった。DNA 抽出を終了し、遺伝学的背景を検討予定である。

また昨年、一昨年の被験者を対象に 1 年後および 2 年後の HB s 抗体持続（自然減衰）について検討した。1 年後の評価が可能であった 131 人の中に 10 mIU/mL 未満となったのは 5 例＝3.8%（初回反応 10-100 が 4 例、100-1000 が 1 例）、10-100 mIU/mL となったのは 58 例（初回反応 10-100 が 1 例、100-1000 が 56 例、1000 以上 1 例）であった。2 年後の評価が可能であった 66 人中、10 mIU/mL 未満となったのは 8 例＝12.1%（初回反応 10-100 が 3 例、100-1000 が 5 例）、10-100 mIU/mL となったのは 29 例（初回反応 10-100 が 1 例、100-1000 が 25 例、1000 以上が 3 例）であった。初回反応と HBs 抗体価には相関がみられた。

昨年までの対象者において、初回 1 シリーズ後、HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であった 6 人に追加接種（ビームゲン、1 回、0.5 mL、皮下注）を行ったところ、10 mIU/mL 以上を獲得できなかったのは、1 名のみであった。現在のガイドラインでは、1 シリーズ後 HBs 抗体価上昇がみられなかった場合は、もう 1 シリーズの再接種が推奨されているが、本研究では同じ製剤を同じ皮下注で 1 回の追加接種したのみで、5/6 は HBs 抗体価 10 mIU/mL を獲得できた。

A. 研究目的

一昨年度から、筑波大学医療系学生(若年成人)における初回ワクチン接種後の抗体価獲得率およびその遺伝学的背景についての研究を継続している。

本年度は、新たな症例を集積するとともに、昨年度までの症例における、1・2 年後の抗体価持続および追加接種効果について検討した。

B. 研究方法

<学生（若年成人）に対する初回 HB ワクチン接種効果およびその遺伝学的背景>

対象：本年度は、筑波大学医療系学生（医学類 109 名、看護学類 49 名、医療科学類 33 名）を対象に、下記の方法によって初回 HB ワクチン接種を受けた対象者に同意説明書を配布し、遺伝学的背景の検討を含めて同意が得られた 191 名を対象とした。

方法：HBs 抗原陰性を確認された対象者に、ビームゲン®を 1 回 0.5ml、0、1、12 か月時に 3 回皮下接種し、3 回目接種の 1 か月後に採血を行った。測定方法は CLIA 法（Architect®, Abbott）で、カットオフ値は、HBs 抗体 <10 mIU/ml を陰性、HBc 抗体 <1.0 S/CO を陰性とした。

結果の通知：結果は封書にて個人宛てに通知し、抗体価が低い被接種者には、HB ワクチンの追加接種を案内した。

遺伝学的背景の検討：HBs 抗体検査と同時に DNA 抽出用の採血を行い、Quick Gene610L を用いて全血 2 ml から DNA を抽出した。HBs 抗体価により、10 mIU/ml 未満の Non responder、10 以上 100 mIU/ml 未満の Low responder、100 mIU/ml 以上の Responder の 3 群に分け、遺伝学的背景を検討中である。

（倫理面への配慮）

対象となる学生は 19～34 歳で、未成年も含まれたが、小児科学会の見解に基づき、全員が 18 歳以上の大学生であり、本人の意思により同意を確認した。ただし、希望者は保護者に相談できるよう、説明から同意までに 1 週間以上の相談期間をもうけた。

C. 研究結果

<学生（若年成人）に対する初回 HB ワクチン接種効果>

同意が得られた 191 人は、平均年齢 20.0 歳

で、男女比は、92 : 99 であった。接種前の検査では、1 例 HBc 抗体陽性があり、除外した 191 人での検討を行った。この 1 例以外は、HBs 抗原、HBc 抗体ともに陰性であった。ワクチン 3 回目接種後 1 か月時の HBs 抗体価は、Non responder 5 人 (2.6%)、Low responder 17 人 (8.9%)、Responder 169 人 (88.5%) であった。全例 DNA 抽出を終了した。

<1・2 年後の HBs 抗体価持続>

また昨年、一昨年 of 被験者を対象に 1 年後 (131 人) および 2 年後 (66 人) の HBs 抗体持続 (自然減衰) について検討したところ、1 年後に 10 未満となったのは 5 例 (初回反応 10-100 が 4 例、100-1000 が 1 例)、10-100 となったのは 58 例 (初回反応 10-100 が 1 例、100-1000 が 56 例、1000 以上 1 例) であった。2 年後に 10 未満となったのは 8 例 (初回反応 10-100 が 3 例、100-1000 が 5 例)、10-100 となったのは 29 例 (初回反応 10-100 が 1 例、100-1000 が 25 例、1000 以上が 3 例) であった。初回反応と HBs 抗体価には相関があった。

初期反応	1年後 HBs抗体価(mIU/mL)			
	<10	10-100	100-1000	1000-
10-100	4	1	0	0
100-	1	56	17	0
1000-	0	1	36	15

初期反応	2年後 HBs抗体価(mIU/mL)			
	<10	10-100	100-1000	1000-
10-100	3	1	0	0
100-	5	25	8	0
1000-	0	3	19	2

<初回 1 シリーズ後の HBs 抗体価が 100 未満の希望者に対する追加接種効果>

昨年までの対象者について、HBs 抗体価が 100 未満であった 53 人のうち、Nonresponder 6 人を含む希望者 43 人に追加接種 (ビームゲン 0.5mL 皮下注、1 回) を行い、1 か月後に HBs 抗体価を確認した。追加接種後も HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満