

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
分担研究報告書

オーダーメイドな肝炎ウイルス感染防止・重症化予防ストラテジーの確立に資する研究

研究分担者 森岡一朗 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 主任教授

**研究要旨** 2018-2021 年度の厚生労働科学研究費補助金による研究班（研究代表者：東京大学医科学研究所：四柳 宏）で、B 型肝炎（HB）ワクチンの定期接種化により水平感染が抑制されていること、接種後 3 年で HBs 抗体陽性率は経年的低下していることを明らかにした。本研究の目的は、この解析を継続し、6 歳まで評価年齢を拡充し B 型肝炎ワクチンの定期接種の効果の検証すること、追加接種の必要性を議論するためのデータを作成することである。本年度は、日本大学医学部附属板橋病院、大阪母子医療センター、茨城県立こども病院、静岡厚生病院で行う研究チームを構築し、研究開始のために各施設の倫理委員会の承認を得た。実務運用会議を行い、実際の研究実施体制を確認し、各施設で検体収集を行い、検体の測定を開始した。本年度は、6 歳まで評価年齢を拡充した HB ワクチンの定期接種の効果の検証や追加接種の必要性を議論するためのデータを作成するための研究体制の整備を行った。

共同研究者

岡橋 彩 日本大学医学部小児科学系小児科学分野 助教

A. 研究目的

2013-2015 年度の厚生労働科学研究費補助金による研究班（研究代表者：筑波大学医学医療系小児科 須磨崎 亮）により、本邦小児における B 型肝炎（HB）ウイルス感染を明らかにするための疫学調査が行われた。0～15 歳の小児 8453 人が調査され、HBs 抗原陽性率は約 0.05%と想定通り低かったものの、HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性率が 0.95%と想定以上に高かった。健常小児においても B 型肝炎の水平感染が起こっていることが推測され、2016 年 10 月からすべての乳児を対象として B 型肝炎（HB）ワクチンの定期接種が開始された。

続いて、2018-2021 年度の厚生労働科学研究費補助金による研究班（研究代表者：東京大学医科学研究所 四柳 宏）で、HB ワクチン定期接種開始後の 3 歳児までの HB ウイルスの感染率、HB ワクチンによる抗体獲得率・抗体持続率が検討された。1～3 歳の 895 人（895 検体）を解析し、HBc 抗

体陽性率は、0.45%（4/895 人）であった。HBs 抗体陽性率は、年齢が高くなるにつれ有意に低下した（1 歳：96.9% [504/520]、2 歳：91.6% [219/239]、3 歳：79.5% [105/132]）。HBc 抗体陽性率（推定水平感染率）は、定期接種開始前の約 1%から有意に減少しており、HB ワクチンの定期接種化により水平感染が抑制されていると考えられた。一方、接種後 3 年で、HBs 抗体陽性率は経年的低下しているという新たな課題を報告した。

本年度からの研究の目的は、この解析を継続し、6 歳まで評価年齢を拡充し、B 型肝炎ワクチンの定期接種の効果の検証すること、追加接種の必要性を議論するためのデータを作成することである。

B. 研究方法

- ①本年度は、多施設共同研究として、新たに各施設での倫理委員会の承認を得ること、
- ②本研究の実務運用を確立し、各施設で検

体収集及び検査を開始する。

方法：

検体および臨床情報（年齢、性別、既往歴）、3回のHBワクチンの接種歴を収集する。

①1か月間不同意の申し出がないことを確認し、保管の検体をピックアップする、②臨床情報収集（電子カルテから、年齢、性別、疾患名を収集し、匿名化番号と対応するよう符号表を作る）、③重複検体（過去に検体としてピックアップした同一人物の検体）ではないことを確認する。

検体と臨床情報は、連結不可能匿名化して、対象者となる検体につき、外注会社（どの施設からも統一された会社に依頼し、測定方法をルミパルス G1200, CLEIA 法に統一する）に依頼し、HBs 抗体、HBc 抗体の測定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、各施設で、診療目的で採血され、研究目的に保護者から書面にて使用の同意を得られている残余検体を用いて行うものである。本研究のために、改めて同意をとることはきわめて困難な状況がある。そこで、同意については、日本臨床検査医学会の指針に基づき、「同意を得ることが困難な場合は試料が連結不可能匿名化されている場合、あるいは当該研究が公衆衛生の向上のために特に必要であって、当該研究に関する試料等の利用目的を含む情報の公開、被検者による拒否の機会の確保という条件を満たす場合に倫理委員会の承認と施設長の許可を得て研究を実施することができる」と記されており、本研究はこれに沿って行う。不同意の場合、公開文書に不同意の場合の連絡先を記載し、申し出てもらうことで意思確認をする。

また、感染症というデリケートな項目を測定するため、上記のとおり残余検体については、連結可能匿名化し、研究開始時には連結不可能匿名化を行う。結果については、被験者および保護者、診療医、研究者のいずれも個人とリンクした形の情報はもちえない。したがって、被験者および保護者、主治医からの問い合わせにも対応はできない。

## C. 研究結果

①本研究は、日本大学医学部附属板橋病院、大阪母子医療センター、茨城県立こども病院、静岡厚生病院で行う研究チームを構築した。本研究計画は、代表施設として、日本大学医学部附属板橋病院の臨床研究倫理審査委員会で2021年10月18日に承認を得た。その後、大阪母子医療センターは2021年11月2日に、茨城県立こども病院は2022年1月11日に、静岡厚生病院は2021年12月24日に承認を得た。

②実務運用に関して、2021年11月29日に会議を行い、以下の項目を確認した。

検査項目：HBc 抗体、HBs 抗体

測定機器：ルミパルス G1200

検査材料：血清（冷蔵あるいは凍結）

最低検体量：0.4mL（2項目）

検査料金：2項目合計1100円（税抜き）

基本は各施設の研究配分から支払い（静岡厚生病院は東京大学配分内）

測定場所：つくば iLaboratory LLP（茨城県つくば市）

検体回収：株式会社 LSI メディエンス 各拠点営業所

検査結果報告：各医療機関（各医療機関の結果のみ）

日本大学医学部附属板橋病院（すべての病院の結果）

残余検体処理：HBc 抗体陽性検体は国立国際医療センターに送付

陰性検体：日本大学医学部附属板橋病院は返却、他の施設は破棄

HBc 抗体陽性は、国立国際医療センターで HB s 抗原 genotype などの詳細解析を行う。以上、実際の研究実施体制を確認し、各施設で検体収集を行い、検体の測定を開始した。

## D. 考察

2018-2021 年度の厚生労働科学研究費補助金による研究班（研究代表者：東京大学医科学研究所 四柳 宏）で、HB ワクチンの定期接種化により水平感染が抑制されていること、接種後3年で HBs 抗体陽性率は経年的低下していることが明らかになった。HB ワクチンの定期接種化による水平感染の抑制効果が、本研究により、より明らかになると考えられる。また、HBs 抗体陽性率

の低下が、引き続き経年的に起こるのか、3歳以降はそのような傾向がないかを明らかにすることにより、追加接種時期に関するデータが得られると考えられる。

そして、HBs 抗体陰性児に何か臨床的特徴はないかを調べる。定期接種後の HBs 抗体陰性児のコホート研究で陰性児の臨床因子を抽出することで、追加接種はターゲットか、ユニバーサルかを議論するデータが得られるものと考えられる。

#### E. 結論

6歳まで評価年齢を拡充した B 型肝炎ワクチンの定期接種の効果の検証や追加接種の必要性を議論するためのデータを作成するための研究体制の整備を行った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

高野智子, 田尻 仁, 酒井愛子, 田中敏博, 森岡一朗, 四柳 宏: 保育施設勤務者のウイルス性肝炎予防ガイドラインの認知度と感染予防の実態調査. 日本小児科学会雑誌 125 (7):1082-1087, 2021

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（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