

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 酒井 愛子

茨城県立こども病院 小児医療・がん研究センター 研究員
国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト 研究員

研究要旨

B型肝炎ワクチン定期接種開始後の小児におけるB型肝炎ウイルス感染実態およびワクチン接種者のHBs抗体保有率を明らかにするため、病院受診小児の残余検体を用いた多施設共同血清疫学調査を開始した。本年度は、研究班の初年度であり、研究計画、IRB書類の作成・承認に加えて、院内での検体収集作業の効率化について検討し、8か月以上6歳以下の合計368検体を収集した。定期接種開始前からの課題である、水平感染（HBc抗体陽性）の低減およびHBs抗体保有率調査とともに、経年的なHBs抗体価の低下の要因についても検討予定である。

共同研究者

須磨崎 亮（茨城県立こども病院 病院長）

A. 研究目的

2016年4月以降生まれのすべての乳児を対象としたB型肝炎ワクチン定期接種が開始されて5年が経過した。HBワクチン定期接種開始前（2013～2015年度）に厚生労働科学研究費補助金による研究班（須磨崎班）で行われた疫学調査で、16歳未満の小児におけるHBc抗体陽性率が0.95%と想定以上に高いこと、定期接種開始前のHBs抗体保有率は極めて低いことが明らかとなっており、これらが定期接種開始によりどのように変化しているかを調査する必要がある。2018～2020年度の厚生労働科学研究費補助金による研究班（四柳班）では、定期接種開始後に出生した児（3歳以下）を対象に同一方法でHBc抗体陽性率、HBc抗体陰性・HBs抗体陽性率調査を行った。この結果、HBc抗体陽性率が0.45%と低下していること、定期接種対象年齢の児童においては、基礎疾患など特殊な場合をのぞいてほとんどの児でワクチンが接種されていることが明らかとなった。一方で、HBs抗体保有率はワクチン接種後の経過年数とともに低下しており、ワクチン接種後の

HBs抗体価は一部の症例で経時的に陰性化することが推測された。

本研究班の研究期間は、定期接種開始後5～7年目にあたり、3年間で定期接種によるHBワクチン接種後7年までについての水平感染予防効果およびHBs抗体保有率の調査を目的とする。

B. 研究方法

協力病院を受診し、採血検査をうけた0～15歳の小児の残余血清を用いて、統一した測定方法でHBs抗体およびHBc抗体を測定した。すべての協力施設から、同じ検査施設に外注できる体制を整え、定期接種開始前の疫学調査と比較するために、同じ測定法である、ルミパルスHBsAb試薬、ルミパルスHBcAb-N試薬（富士レビオ社製）を用いた。HBc抗体陽性検体については残余検体の許す範囲でルミパルスHBsAg-HQ（富士レビオ社製）およびEPAS（国立国際医療研究センター）を用いて二次検査を行った。

臨床情報として、ワクチン接種率や有効性を評価するために、年齢・性別のみならず、

可能な範囲で、診療録から HB ワクチン接種回数および接種日時、基礎疾患を確認した。大学病院やこども病院など、救急医療とともに高度医療や小児ウイルス性肝炎の診療も担う施設で検体収集を行う研究計画であり、母子感染症例など B 型肝炎病名で通院中の児、輸血やガンマグロブリン投与後の児は除外した。

(倫理面への配慮)

本研究は小児を対象とした研究であり、侵襲的な行為が加わらないよう、診療で行われた採血検査の残余検体を用いて行った。

SARS-CoV-2 流行により、対面での同意取得が困難であり、オプトアウトでの同意取得の上、研究を行った。またこれに伴い、母子手帳を直接参照することはできなくなったが、ワクチン接種歴を保護者に電子ツールを用いて入力していただき、診療録で確認することで代替した。

C. 研究結果

具体的な手順として、①採血者一覧 Excel を検査部システムから出力し、②このリストから同一患者を複数回リクルートしないために重複除外を行い、③年齢が 8 か月以上 6 歳以下の児に限定し、④病歴から IVIG および輸血歴がある児および B 型肝炎病名で通院中の児を除外した。⑤対象者が絞り込まれたリストを元に、保存検体ラックから残余検体 400 μ L 以上があるものを収集し、⑥検体があるものについて診療録からワクチン歴の確認を行った。

茨城県立こども病院では、1 か月でのべ約 4500 検体の採血が行われており、リストから①②③④の手順により約 1500 件に絞り込み、この中から⑤⑥の作業を経て 200 検体が収集できた。

今年度は、IRB 承認後に保存されていた検体から収集を開始し、8 か月～1 歳未満：26 検体、1 歳：73 検体、2 歳：65 検体、3 歳：61 検体、4 歳：60 検体、5 歳：50 検体、6 歳：33 検体の合計 368 検体を提出し、現在測定中である。

D. 考察

診療録の確認作業、検体リストからの重複除外方法や検体ピックアップ方法の手順を見直して効率化をはかり、3 か月弱という短期間で 368 検体の収集ができた。今後 3 年間で、重複除外が増えることが予測されるものの、夏休みなど新規あるいは年 1 回受診者が多いタイミング等検体収集の工夫をすることで、多くの検体収集を目指す。

主目的である HBc 抗体陽性率の低減の有無、各年齢における HBs 抗体保有率調査に加えて、昨年までの研究班で明らかとなっている経時的な HBs 抗体陰性化の実態およびそのリスク要因についても検討予定である。

E. 結論

定期接種開始後の小児における HB ワクチン効果の検討を目的として、多施設共同研究で小児における B 型肝炎感染率の調査 (HBc 抗体陽性率) およびワクチンによる獲得 HBs 抗体の評価を開始した。効率的に検体収集を行う方法を院内で確立し、本年度は計 368 検体を提出した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Importance of HBsAg recognition by HLA molecules as revealed by responsiveness to different hepatitis B vaccines.

Nishida N, Sugiyama M, Ohashi J, Kawai Y, Khor SS, Nishina S, Yamasaki K, Yazaki H, Okudera K, Tamori A, Eguchi Y, Sakai A, Kakisaka K, Sawai H, Tsuchiura T, Ishikawa M, Hino K, Sumazaki R, Takikawa Y, Kanda T, Yokosuka O, Yatsunashi H, Tokunaga K, Mizokami M. *Sci Rep.* 2021 Mar 2;11(1):3703. doi:10.1038/s41598-021-82986-8.

PMID: 33654122

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
高野智子、田尻仁、酒井愛子、田中敏弘、森
岡一朗、四柳宏
日本小児科学会雑誌 125 巻 7 号 1082～1087,
2021

2. 学会発表
なし

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