

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。2021 年度に多施設共同研究の研究体制を整えた。2022 年度から測定を開始し、1～5 歳の 475 人の HBs 抗体、HBc 抗体の測定を行った。その結果、HBc 抗体陽性率は 0.21% で、HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性は 82.4% であった。年齢が高くなるにつれ HBs 抗体陽性率は有意に低下し、HBs 抗体定量値は、年齢が高くなるにつれ、 ≥ 1000 や 100-999 mIU/mL の割合が減少し <10 や 10-99 mIU/mL の割合が増加していた。定期接種化により水平感染が抑制されている一方、定期接種後の 1 歳時点で 98% あった HBs 抗体陽性率は、経年的に低下し 5 歳時で 60% まで低下した。

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 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% 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%、2 歳：91.6%、3 歳：79.5%）。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。

2022 年度は、2021 年度に研究体制を整え、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

多施設共同研究として、2021 年度に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、静岡厚生病院の倫理委員会の承認を得て、各施設で検体収

集及び検査を開始した。2022年度は新たに神戸こども初期急病センターで2022年8月26日に倫理委員会の承認を得て研究に加わり、各施設で検体収集及び検査を行った。

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、測定方法をルミパレス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。HBc抗体価が1.0 index以上を陽性とし、HBV感染率を算出した。HBs抗体価が10 mIU/mL以上を陽性とし、ワクチンによるHBs抗体陽性率とHBs抗体定量価を調べ、地域差や年齢別で検討した。統計学的解析には、2×2表にはフィッシャー正確確率検定、m×n表には χ^2 乗検定を用いた。

(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

多施設共同研究のまとめとして、2022年度は、小児の血清検体計652人(652検体)のHBs抗体、HBc抗体を測定した。そのうち、除外基準を除き、定期接種としてHBワクチンを受けた1~5歳の475人(475検体)が本研究の対象となった(日本大学医学部附属板橋病院[東京]:39人、大阪母子医療センター[大阪]:129人、茨城県立こども病院[茨城]:307人)。各年齢は、1歳:126人、2歳:94人、3歳:91人、4歳:84人、5歳:80人)であった。全例B型肝炎ワクチンの接種歴を確認した(100%)。

① HBc抗体陽性率(HBV感染率)

HBc抗体陽性は1人で、HBc抗体陽性率は、0.21%(1/475人)であった。HBc抗体陽性の1人の詳細を示す。

| 性別 | 年齢 | HBcAb | HBsAb | |
|----|----|-------|-------|-----|
| 茨城 | 女兒 | 4歳 | 1.2 | 1.1 |

HBcAb, HBc抗体(index); HBsAb, HBs抗体(mIU/mL)

HBc抗体陽性かつHBs抗体陽性で、水平感染と考えられた。

② HBs抗体陽性率とHBs抗体定量価

HBc抗体陰性かつHBs抗体陽性は、391/474人(82.4%)であった。HBs抗体定量価の結果は以下に示す。

| mIU/mL | n=474 |
|---------|-----------|
| <10 | 83 (17%) |
| 10-99 | 136 (29%) |
| 100-999 | 166 (35%) |
| ≥1000 | 89 (19%) |

③ 地域別解析

a. HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率)

| | HBc 抗体陽性率 | p 値 |
|----|---------------|------|
| 東京 | 0/39 (0.00%) | 1.00 |
| 大阪 | 0/129 (0.00%) | |
| 茨城 | 1/307 (0.33%) | |

b. HBs 抗体陽性率

| | HBc ⁻ ・HBs ⁺ | p 値 |
|----|------------------------------------|------|
| 東京 | 34/39 (87.2%) | 0.84 |
| 大阪 | 105/129 (81.4%) | |
| 茨城 | 252/306 (82.4%) | |

HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率) 及び HBs 抗体陽性率に地域差はなかった。

④ 年齢別解析

a. HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率)

| | HBc 抗体陽性率 | p 値 |
|-----|---------------|------|
| 1 歳 | 0/126 (0.00%) | 0.97 |
| 2 歳 | 0/94 (0.00%) | |
| 3 歳 | 0/91 (0.00%) | |
| 4 歳 | 1/84 (1.20%) | |
| 5 歳 | 0/80 (0.00%) | |

b. HBs 抗体陽性率

| | HBc ⁻ ・HBs ⁺ | p 値 |
|-----|------------------------------------|---------|
| 1 歳 | 124/126 (98.4%) | <0.0001 |
| 2 歳 | 89/94 (94.7%) | |
| 3 歳 | 72/91 (79.1%) | |
| 4 歳 | 58/83 (69.9%) | |
| 5 歳 | 48/80 (60.0%) | |

HBc⁻・HBs⁺, HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性

HBc 抗体陽性率 (HBV 感染率) に年齢による違いはなかった。一方、HBs 抗体陽性率は、年齢が高くなるにつれ、有意に低下していた。

⑤ 年齢別 HBs 抗体定量値 (mIU/mL)

| | <10 | 10-99 | 100-999 | ≥1000 |
|-------|-------|-------|---------|-------|
| 1 歳 | 2 | 12 | 61 | 51 |
| n=124 | (2%) | (10%) | (48%) | (40%) |
| 2 歳 | 5 | 16 | 48 | 25 |
| n=89 | (5%) | (17%) | (51%) | (27%) |
| 3 歳 | 19 | 35 | 29 | 8 |
| n=72 | (21%) | (38%) | (32%) | (9%) |
| 4 歳 | 25 | 39 | 16 | 3 |
| n=58 | (30%) | (47%) | (19%) | (4%) |

| 5 歳 | 32 | 34 | 12 | 2 |
|------|-------|-------|-------|------|
| n=48 | (40%) | (43%) | (15%) | (3%) |

年齢別 HBs 抗体定量値は、年齢が高くなるにつれ、≥1000 や 100-999 mIU/mL の割合が減少し、<10 や 10-99 mIU/mL の割合が増加した。

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を明らかにした。2022 年度は、3 地域の 3 施設で B 型肝炎ワクチンの定期接種を受けた 1~5 歳まで拡充したところ、水平感染と考えられる HBc 抗体陽性率は、定期接種化前と比べ減少しているものの、0 にはならないこと、接種後 5 年で HBs 抗体陽性率は明確に経年的に低下することが明らかになった。HBc 抗体陽性児は、1/475 (0.21%) であり、定期接種化前の 1~5 歳の 40/3741 人 (1.07%) より低下していた。

2018-2021 年度の検討で、HB ワクチンにより 93% の 1~3 歳の小児が HBs 抗体を獲得していた。2022 年度は、1~5 歳に評価を拡充したところ、82% に減少した。このことは、4 歳や 5 歳児の HBs 抗体陽性者が減っていることを示す。年齢別で HBs 抗体陽性率や HBs 抗体定量値で確認したところ、その結果は明確になり、年齢が高くなるにつれ、HBs 抗体陽性率は有意に低下し、HBs 抗体定量値は、年齢が高くなるにつれ、≥1000 や 100-999 mIU/mL の割合が減少し、<10 や 10-99 mIU/mL の割合が増加していた。ワクチンの non-responder が数%いるものの、ワクチン接種で獲得した HBs 抗体陽性率は年齢が上昇するにつれ減少するため、自然減衰が起こっていると考えられた。

HBs 抗体陽性率の経年的低下について、2023 年度も引き続き測定を行い、完全に明らかにする。その結果、追加接種の必要性やその時期に関するデータが得られると考えられる。追加接種はターゲットか、ユニバー

サルかを議論する必要がある。

E. 結論

定期接種開始後の1～5歳の475人を検討した。HBc抗体陽性率は0.21%で、定期接種開始前の約1%よりも減少しており、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、定期接種後の1歳時点で98%あったHBs抗体陽性率は、経年的に低下し5歳時点で60%まで低下した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

森岡一朗:教育セミナー「B型肝炎ワクチン定期接種化の効果はどうか?」第33回日本小児科医会総会フォーラム in 高松, 2022.6.11-12

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