

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 感染病態研究部 上級研究員

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(HBc抗体陽性率)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実施中である。昨年度とあわせて生後8か月以降6歳以下の児、合計671例の検討を行い、HBc抗体陽性は3例(0.45%)であった。また0歳児は全例HBs抗体陽性でワクチン効果は十分であると考えられたが、HBc抗体陰性者におけるHBs抗体保有率調査では、経年的にHBs抗体陽性率およびHBs抗体価が高い群の割合が低下していた。

共同研究者

須磨崎亮(茨城県立こども病院 参与)

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抗体を測定する。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)を用いる。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う。

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。

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。

(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う。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

昨年度報告書作成時、測定中であった 368 検体および今年度新たに測定した 308 検体について検討を行った。定期接種対象者として本年は 6 歳以下の児を対象とした。測定後に前医でのガンマグロブリン使用歴などが明らかとなり除外した症例が 5 例あり、合計 671 例の検討を行った。

年齢は、8 か月～1 歳未満：49 例、1 歳：145 例、2 歳：108 例、3 歳：107 例、4 歳：98 例、5 歳：98 例、6 歳：66 例) であった。HBc 抗体陽性は、3 例 (3/671=0.45%) で、

年齢は、2 歳、4 歳、6 歳であった。3 例とも HBc 抗体測定値は 1.1/1.2/1.8 C.O.I と低値陽性であった。ただし、かかりつけが他院で救急診療のみの受診患者で、詳細に病歴が聴取できていない症例が 1 例含まれており、ガンマグロブリン投与後の児が完全に除外できていない可能性はある。

HBc 抗体が陰性であった 668 例で HBs 抗体陽性率を検討した。昨年までに本研究班であきらかになっているとおり、HB ワクチン接種後に獲得された HBs 抗体価は経年的に低下していた (図参照)。0 歳では HBs 抗体陰性 (10 mIU/mL 未満) は 0% であったが、1 歳 2.1%、2 歳 8.4%、3 歳 12.1%、4 歳 28.9%、5 歳 35.7%、6 歳 53.8% であった。また HBs 抗体価 10 以上 100 未満、100 以上 1000 未満、1000 以上で層別化して検討したところ、年齢があがるとともに高い値をとる割合が減少することがあきらかとなった。

D. 考察

本調査の主な目的である HBc 抗体陽性率については、定期接種開始前と比べて低下している。一方で、0 ではないことは、いくつかの可能性が考えられる。病歴により十分にガンマグロブリン投与後症例が除外できていない可能性、ワクチン non/low responder の感染の可能性、偽陽性も含めて検討が必要であるが、詳細調査が行えない点は疫学調査の限界である。

各年齢における HBs 抗体保有率調査では、昨年までに本研究班であきらかになっているとおり、HB ワクチン接種後に獲得された HBs 抗体価は経年的に低下していた。一方で、0 歳児の HBs 抗体陰性者はいないので、一度獲得した後に経年的に低下したことが推測される。このような場合の追加接種の要否は、生活や職業上のリスク、抗体獲得後に感染した場合の臨床像などとあわせて、今後検討していく必要がある。

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 抗体の評価を継続中である。定期接種対象者として来年までで、7 年後までの経過観察が可能になる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

	HBc抗体陰性者のHBs抗体価 (年齢別検討)				合計
	<10	10以上<100	100以上<1000	1000以上	
0歳	0	3	19	27	49
1歳	3	15	65	62	145
2歳	9	19	57	22	107
3歳	13	37	44	13	107
4歳	28	41	24	4	97
5歳	35	41	19	3	98
6歳	35	17	12	1	65
合計	123	173	240	132	668