

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・重症化予防戦略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した。R5 年度は新たに 406 例の検討を行った。

茨城県立こども病院では、R3～R5 年度あわせて 2016 年 4 月以降に出生し、採血時年齢が生後 8 か月以降 7 歳以下の児、合計 1076 例の検討を行い、HBc 抗体陽性は 2 例（0.19%）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。さらに、R3～5 年度に本研究班で行われた小児疫学調査における HBc 抗体陽性例の残余血清を用いて HBV-DNA と HBs 抗原を検索したが、定期接種開始後の本コホートにおいて、陽性例はいなかった。

共同研究者

須磨崎 亮（茨城県立こども病院 名誉院長）

杉山 真也（国立国際医療研究センター 感染病態研究部 テニユアトラック部長）

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 7 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。

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、③2016 年 4 月以降に出生し、採血時年齢が 8 か月以上 7 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。

二次検査に関して、本研究期間中に他施設も含めた小児疫学調査において HBc 抗体陽性となった症例の検体を国立国際医療研究センターに集めて、EPAS 法による HBV genotype 判定を含む HBV-DNA の検討*および HBs 抗原検索を行った。

*EPAS 法：Easy-to use phylogenetic analysis system for hepatitis B virus infection

（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

茨城県立こども病院受診者を対象とし、R3～R4 年度に 671 例の検討を行い、3 例が HBc 抗体陽性と報告したが、このうち 1 例は輸血歴があり除外すべき症例であったことがその後判明した。R5 年度は新たに 406 例の測定を実施し、HBc 抗体陽性はなかった。

R3～R5 年度で茨城県立こども病院受診者合計 1076 例の検討を行った。年齢は、8 か月～1 歳未満：80 例、1 歳：244 例、2 歳：180 例、3 歳：160 例、4 歳：150 例、5 歳：145 例、6 歳：109 例、7 歳：8 例）であった。

1076 例中 HBc 抗体陽性は 2 例 (0.19%) であった。2 例ともに HB ワクチン 3 回接種歴が確認されたが、1 例は 4 歳で HBc 抗体 1.2 C.O.I, HBs 抗体 1.2 mIU/mL であった。もう 1 例は 2 歳で HBc 抗体 1.8 C.O.I, HBs 抗体 276.3 mIU/mL であった。

HBc 抗体が陰性であった 1074 例で HBs 抗体価および陽性率を検討した（図表参照）。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。0 歳では HBs 抗体陰性（10 mIU/mL 未満）は 0% であったが、1 歳 2.5%、2 歳 8.9%、3 歳 10.0%、4 歳 25.5%、5～7 歳 42.0% 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保有抗体価が高い値をとる人の割合が減少することがあきらかとなった。

HBc 抗体陽性検体を用いた EPAS および HBs 抗原の検討では、陽性例はいなかった。

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。かかりつけが他院の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等、輸血や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、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。

HBc 抗体陽性検体を用いた二次検査で EPAS や HBs 抗原陽性例がいなかったことは、定期接種前と比べて有意な陽性例が減少したことを示唆しているとも考えられる。

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 抗体の評価を行った。定期接種開始後 7 年目までの検討を行い、HBc 抗体陽性率は低下し、HBc 抗体陽性者においても EPAS 陽性者を認めなかったことは、定期接種の効果と考える。一方で、獲得抗体価の経年的低下については、今後どのような人に追加接種を検討するか等課題が残されている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

酒井愛子、杉山真也、須磨崎亮
小児の B 型肝炎ウイルス感染症と今後の課題 IASR Vol.44,p37-38,2023

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

	HBc抗体陰性者のHBs抗体価（年齢別検討）				
	<10	10以上<100	100以上<1000	1000以上	合計
0歳	0	4	31	45	80
1歳	6	23	111	104	244
2歳	16	29	97	37	179
3歳	16	58	66	20	160
4歳	38	60	44	7	149
5歳	53	58	29	5	145
6歳	54	35	19	1	109
7歳	3	4	1	0	8
合計	183	267	397	219	1074

