

別紙3

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

様々な状況での肝炎ウイルス感染予防・重症化・再活性化予防の方策に資する研究

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年度から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6年でHBs抗体陽性率は経年的低下していることを報告した。今期の研究の目的は、この解析を継続し、7歳まで評価年齢を拡充しHBワクチンの定期接種の効果の検証すること、2018～2024年度の7年間の総括を行うことであった。1～7歳の2715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0.29%（8/2715人）であったが、1人は母子感染症例と考えられ、水平感染は0.26%と考えられた。また、HBc抗体陰性かつHBs抗体陽性は87.1%（2358/2707人）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。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一方、定期接種後の1歳時点でのHBs抗体陽性率は、経年に低下し7歳時で56%まで低下することが明らかになった。

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抗体陽性率は約0.05%と想定通り低かったものの、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。

2018～2020年度および2021～2023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6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。1～6歳の2263人（2263検体）を解析し、HBc抗体陽性率は、0.35%であった。HBs抗体陽性は88.2%（1988/2255人）であった。しかし、HBs抗体陽性率は、年齢が高くなるにつれ有意に低下した。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6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。

2024年度からの本研究では、7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

今回は、2018から2024年度までの7年

間のデータをまとめて集計し、解析した。

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した。除外基準は、1年以内の輸血や血液製剤使用と「慢性B型肝炎」として通院中の児とした。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抗体値が1.0 index以上を陽性とし、HBV感染率を算出した。HBs抗体値が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抗体定量値を調べ、地域差や年齢別で検討した。

（倫理面への配慮）

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、神戸こども初期急病センター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行った。

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した。

C. 研究結果

多施設共同研究の2018～2024年度の7年間のまとめとして、除外基準を除き、定期接種としてHBワクチンを受けた1～7歳の2715人（2715検体）が本研究の対象となつた。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(HBウイルス感染率)

HBc抗体陽性は8人で、HBc抗体陽性率は、0.29%（8/2715人）であった。

	性別	年齢	HBcAb	HBsAb
神戸	男児	1歳	1.5	1185
神戸	女児	1歳	1.1	785.4
神戸*	男児	2歳	>300.0	0.1
大阪	男児	2歳	7.2	51.1
茨城	女児	4歳	1.2	1.1
神戸	男児	1歳	2.1	14.9
大阪	男児	1歳	1.0	>1000.0
大阪	女児	1歳	1.1	26.8

HBcAb、HBc抗体(index)；HBsAb、HBs抗体(mIU/mL) *ルミパレスHBsAg-HQは、8倍希釈検体で36,700 IU/mL(血清293,600 IU/mL相当)、EPASでGenotype C2のHBV-DNAが陽性であり、母子感染と考えられる結果であった。

② HBs抗体陽性率とHBs抗体定量値

HBc抗体陰性かつHBs抗体陽性は、2358/2707人（87.1%）であった。HBs抗体定量値の結果は以下に示す。

mIU/mL	n=2707
<10	349 (13%)
10-99	670 (25%)
100-999	1096 (40%)
≥1000	592 (22%)

③ 年齢別解析

a. HBc抗体陽性率(HBウイルス感染率)

	HBc抗体陽性率
1歳	5/1000 (0.50%)
2歳	2/574 (0.35%)
3歳	0/393 (0.00%)
4歳	1/266 (0.38%)
5歳	0/255 (0.00%)
6歳	0/170 (0.00%)
7歳	0/57 (0.00%)

b. HBs 抗体陽性率

	HBc-・HBs+
1歳	971/995 (97.6%)
2歳	528/572 (92.3%)
3歳	339/393 (86.3%)
4歳	219/265 (82.6%)
5歳	173/255 (67.8%)
6歳	96/170 (59.8%)
7歳	32/57 (56.1%)

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。

④ 年齢別 HBs 抗体定量値 (mIU/mL)

	<10	10-99	100-	≥
			999	1000
1歳	24	123	467	381
n=995	(2%)	(12%)	(47%)	(38%)
2歳	44	126	277	125
n=572	(8%)	(22%)	(48%)	(22%)
3歳	54	136	157	46
n=393	(14%)	(35%)	(40%)	(12%)
4歳	46	101	94	24
n=265	(17%)	(38%)	(35%)	(9%)
5歳	82	105	60	8
n=255	(32%)	(41%)	(24%)	(3%)
6歳	74	58	30	8
n=170	(44%)	(34%)	(18%)	(5%)
7歳	25	21	11	0
n=57	(44%)	(37%)	(19%)	(0%)

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報告した。今回の 2018～2024 年度の 7 年間のまとめでは、

B 型肝炎ワクチンの定期接種を受けた 1～7 歳まで拡充したところ、HBc 抗体陽性の 8 人のうち 1 人は母子感染と考えられ、水平感染と考えられる HBc 抗体陽性率は、0.26% (7/2715 人) 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。定期接種化前と比べかなり減少しているものの、0 にはならないこと、接種後 7 年で HBc 抗体陽性率は明確に低下することが明らかになった。

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。2018～2024 年度は、1～7 歳に評価を拡充したところ、87% に減少した。このことは、4 歳～7 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、自然減衰が起っていると考えられた。

E. 結論

定期接種開始後の 1～7 歳の 2715 人を検討した。水平感染と考えられる HBc 抗体陽性率は 0.26% 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 7 歳時点で 56% まで低下した。

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

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