

### 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 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的小児における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。R6年度は新たに307例の検討を行った。茨城県立こども病院では、R3～R5年度とR6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8歳以下の児、合計1383例について検討した。HBc抗体陽性は3例（0.22%）であり、定期接種開始前の0.95%と比較して減少していた。残余検体を用いたHBs抗原検査およびEPAS法によるHBV-DNAの検討では、3例ともに陰性であった。HBc抗体陰性1380例におけるHBs抗体保有率の調査では、0歳児は全例HBs抗体価陽性でワクチン効果は十分であると考えられたが、経年に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 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 テニュアトランク部長）

#### 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8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。2021～2023年度（R3～5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、6歳以下まで対象を拡大して同じ方法による調査を行い、HBc抗体陽性率の低下および、HBc抗体陽性例においてもHBs抗原およびEPAS陽性者がいない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8～10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10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。

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、生年月日が 2016 年 10 月以降の児（採血時年齢が 8 か月以上 8 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 μL 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った。SARS-CoV-2 流行以降、対面での同意取得が困難となり、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、R6 年度は 308 例の検討を行った。このうち 1 例は川崎病で IVIG 投与後であることから除外し、307 例で解析を行った。年齢は 9 か月～1 歳未満 : 17 例、1 歳 : 47 例、2 歳 : 38 例、3 歳 : 35 例、4 歳 : 43 例、5 歳 : 41 例、6 歳 : 38 例、7 歳 : 42 例、8 歳 : 6 例) であった。307 例中 HBc 抗体陽性は 1 例、HB ワクチン 3 回接種済の 11 か月男児で、HBc 抗体価 1.0 C.O.I.、HBs 抗体価は 84616.9 mIU/mL であった。残余検体を用いて EPAS および HBs 抗原を検討したが、いずれも陰性であった。

前研究班（R3～5 年度）の茨城県立こども病院分の調査（1076 例）と合算すると、合計 1383 例の解析が可能となった。

1383 例中 HBc 抗体陽性は 3 例（0.22%）であった。3 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。他 2 例の HBs 抗体獲得は良好であった。

HBc 抗体が陰性であった 1380 例で、HBs 抗体価および陽性率を検討した（図表参照）。昨年までの検討結果と同様、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 2.4%、2 歳 8.3%、3 歳 10.3%、4 歳 21.9%、5 歳 32.8%、6～8 歳 48.3% 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も同様であった（表参照）。

#### 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、定期接種開始前の疫学調査においても HBc 抗体価低値陽性群の解釈について議論を要したが、定期接種後世代の HBc 抗体陽性率が 0 にならないことは、いくつかの可能性が考えられる。ワクチン non/low responder による真の水平感染の他に、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、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、昨年までに前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 抗体価は経年に低下していた。一方で、0 歳児の HB s 抗体陰性者はいないので、一度獲得した後に経年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

定期接種開始後的小児における 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 8 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 陽性者を認めなかつたことは、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

なし

##### 2. 学会発表

なし

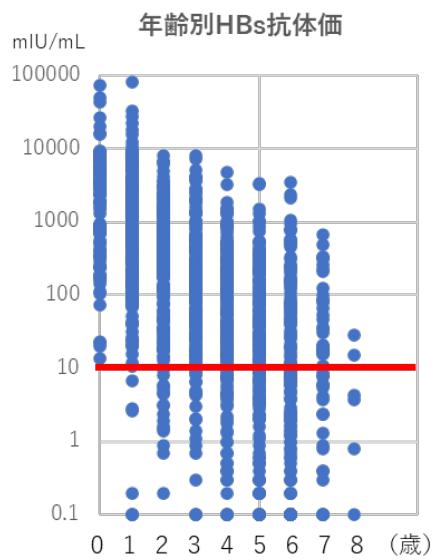
#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(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



	<10	0以上<10	10以上<100	100以上<1000	1000以上	合計
0歳	0	5	35	56		96
1歳	7	27	133	124		291
2歳	18	40	111	48		217
3歳	20	68	82	25		195
4歳	42	74	67	9		192
5歳	61	73	46	6		186
6歳	74	41	28	4		147
7歳	20	20	10	0		50
8歳	4	2	0	0		6
合計	246	350	512	272		1380