

我が国の B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の
効果に関する多施設共同臨床研究

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系小児科学専攻

西村 光司

修了年 2020 年

指導教員 森岡 一朗

我が国の B 型肝炎ウイルス母子感染予防法の
効果に関する多施設共同臨床研究

日本大学大学院医学研究科博士課程
内科系小児科学専攻

西村 光司

修了年 2020 年

指導教員 森岡 一朗

目次

1.	概要	• • • 2
2.	緒言	• • • 5
3.	対象と方法	• • • 9
4.	結果	• • • 14
5.	考察	• • • 17
6.	まとめ	• • • 20
7.	謝辞	• • • 21
8.	表	• • • 22
9.	図	• • • 35
10.	図説	• • • 37
11.	引用文献	• • • 38
12.	研究業績目録	• • • 42

1. 【概要】

1. 背景と目的

我が国では 1985 年から B 型肝炎母子感染予防処置が導入され、生後 2、3、5 か月で HB ワクチン接種、出生直後と生後 2 か月で抗 HB ヒト免疫グロブリン (HBIG) を投与するスケジュールが行われてきた (旧方式)。2013 年 12 月から生後 0、1、6 か月に HB ワクチン接種、出生直後にのみ HBIG 投与をするスケジュール (新方式) に変更された。新方式の母子感染予防処置を行った児において、旧方式同様に HBs 抗体獲得について検証した実臨床における先行研究はない。本研究では新方式の母子感染予防処置を行った児が、旧方式同様に HBs 抗体を獲得できるか、新方式で母子感染予防できるかを多施設共同臨床研究で検証することである。また、現在、遺伝子型 C 由来ワクチン (血清型 adr、ビーメゲン®、KM バイオロジクス、熊本、日本) に加えて、遺伝子型 A 由来ワクチン (血清型 adw、ヘプタバックス® - II、MSD、東京、日本) が広く使用されており、これら 2 種類のワクチンの効果に違いがあるかも検討した。

2. 方法

2008 年 8 月から 2017 年 12 月まで日本大学板橋病院小児科 (主責任施設 : RK-181009-11) および研究参加 5 施設で HBs 抗原陽性の妊婦から出生した児を対象とし、以下の検討を行った。

1. 概要として母体は妊娠中の HBs 抗原陽性割合、HBs 抗原定量、HBs 抗体獲得割合、HBs 抗体定量、HBe 抗原陽性割合、HBe 抗原定量、HBe 抗体陽性割合、HBV-DNA 定量を調査した。児は出生体重、在胎週数、男児を新旧方式で比較した。
2. 母子感染予防処置を完遂した後に HBs 抗原検査と HBs 抗体検査を実施し、検査を施行した月齢、HBs 抗原陽性割合および HBs 抗体獲得割合を新旧方式で比較した。
3. 出生体重が 2,000 g 以上と 2,000 g 未満の児では、新方式ではワクチン接種回数が異なるため、各々の出生体重群での HBs 抗体獲得割合を調査した。
4. 低出生体重児は免疫が未熟で抗体獲得が安定しないと考えられている 2,000g 未満の児を除外し、出生体重が 2,000 g 以上の児を対象とし、新旧方式で HBs 抗体価を未反応群 (<10 mIU/mL)、低反応群 (10-299 mIU/mL)、中反応群 (300-999 mIU/mL)、高反応群 ($\geq 1,000$ mIU/mL) に分け、その割合を比較した。
5. HB ワクチンの種類別の HBs 抗体獲得割合を調査した。
6. 生後 1 か月以内に HBs 抗原陽性例を対象にし、母子感染予防処置を完遂した後の HBs 抗原と HBs 抗体価を比較した。

統計学的解析は、2群間比較には、Fisher 正確確率検定、Wilcoxon 検定、多群間の比較には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上の場合に HBs 抗体獲得とした。

3. 結果

HBs 抗原陽性の妊婦から出生した児 264 例（旧方式 160 例、新方式 104 例）を対象とした。そのうち、同意が得られなかった 4 例、転居および母国へ帰国してその後の追跡が困難となった児 38 例を除外し、222 例（旧方式：136 例、新方式：86 例）を対象とした。

対象の概要において全ての項目で有意差はなかった。母子感染予防処置を完遂した後の児の HBs 抗原陽性割合は旧方式 0%、新方式 2% で、児の HBs 抗体獲得率は旧方式 100%、新方式 98% で、ともに有意差はなかった（各々 $p=0.87$ 、 $p=0.87$ ）。そのうち、出生体重が 2,000 g 以上の児の HBs 抗体獲得割合においても有意差はなかった。出生体重が 2,000 g 未満では、旧方式（2, 3, 5 か月の 3 回接種）2 例、新方式（0, 1, 2, 6 か月の 4 回接種）4 例が母子感染予防処置を完遂し、6/6 例で HBs 抗体を獲得していた（100%）。

出生体重が 2,000 g 未満の児 6 例を除外した 216 例（旧方式 134 例、新方式 82 例）を対象とし、児の HBs 抗体価を 4 群に分類し検討した。未反応群、低反応群、中反応群、高反応群における新旧方式別の割合に有意差はなかった（ $p=0.45$ ）。旧方式は全例が C 由来ワクチンのみを接種していた（以下 C 由来ワクチン接種群）（100%）。新方式は C 由来ワクチン接種群、C 由来ワクチンと A 由来ワクチンの混合接種（以下混合接種群）、A 由来ワクチンのみを接種（以下 A 由来ワクチン接種群）しており、3 群に分類した。C 由来ワクチン接種群の児の HBs 抗体獲得割合は旧方式 100%、新方式 100% で、有意差はなかった。新方式の HB ワクチン種類別の児の HBs 抗体獲得割合は、C 由来ワクチン接種群 100%、混合接種群 78%、A 由来ワクチン接種群 100% で 3 群間で有意差はなかった（ $p=0.36$ ）。

出生時、児に HBs 抗原検査を実施した 31 例（旧方式 19 例、新方式 12 例）のうち陽性だったのは、5 例（旧方式 1 例、新方式 4 例）だった。結果的に新方式で母子感染予防処置を完遂した後に児の HBs 抗原陽性だった 2 例は、出生時 HBs 抗原を測定していなかった。母体情報のうち、母体の HBs 抗原は全例陽性で（100%）、母体の HBs 抗原定量は全例 2,000 IU/mL 以上だった。母体の HBe 抗原は 5 例中 3 例（60%）で陽性で、母体の HBe 抗原定量の中央値は 10.6 C.O.I だった。母体の HBV-DNA 定量の中央値は 5.4 Log copies/mL だった。5 例は全例日齢 0 で、児は HBs 抗原陽性だった（中央値：0.148 IU/mL）。母子感染予防処置を完遂した後に全例の児が HBs 抗原陰性を確認し、HBs 抗体を獲得してい

た（中央値：296 mIU/mL）。

4. 結論

B型肝炎ウイルス母子感染予防処置の新方式は、旧方式と同等のHBs抗体を獲得することができた。胎内で完全に感染が成立しない限り、HBs抗原陽性であっても、母子感染予防処置を完遂することにより、母子感染を予防することができる。遺伝子型C由来、A由来の2種類の異なるワクチンの効果に母子感染予防率や抗体価の獲得した割合に違いはなかった。

2. 【緒言】

2.1 B型肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルス(Hepatitis B virus: HBV)持続感染者は世界で約3億人存在するとされている¹⁾。日本においてHBs抗原陽性者(キャリア)は約100人に1人で、高齢者のキャリア率は高く、若年者は低い²⁾。HBV感染は垂直感染と水平感染に分けられる。かつては水平感染といえは輸血による頻度が高かったが、スクリーニングにより激減した³⁾。現在の主要な感染経路は家族内感染、保育施設などの施設内感染、性感染症(Sexually Transmitted Infection: STI)となっている。感染源は、血液や精液を介するとされてきたが、これまでの研究でキャリアの唾液、汗、涙、尿などの体液や排せつ液の中にHBV-DNAが含まれることが証明された⁴⁾。

HBe抗原陽性キャリア母体から出生する児に限ると、母子感染予防処置のできなかった場合はほぼ100%感染し、約90%キャリア化する⁵⁾。そのうち、約90%は若年期にHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へとHBe抗原セロコンバージョンを起こして、非活動キャリアとなる。ほとんどの症例で病態は安定するが、残りの約10%ではHBVの活動性が持続して慢性肝炎の状態が持続し、年率約2%で肝硬変へ移行し、肝細胞癌、肝不全に進展する⁶⁾。

HBVの研究の始まりは1964年のBlumbergらがオーストラリア原住民Aborigineの一つの血清からオーストラリア抗原(後のHBs抗原)を発見したことによる。1968年に大河内ら・Princeらによりこのオーストラリア抗原が輸血後肝炎発症に関係することを報告し、以降HBVに感染しても肝炎を発症しない無症候性キャリアの存在が明らかとなった。さらに1972年にHBe抗原が、1979年にHBV粒子からHBVゲノムがクローニングされ、HBV DNAの測定が可能となった。

2.2 HBV母子感染解明の流れ

1972年、大林らは慢性肝疾患患者とHBs抗原陽性者の家族内集積について報告した。この報告内でHBs抗原陽性者は母方家系に多く、垂直伝播することが示唆された⁷⁾。Schweitzerらは妊産婦のB型肝炎発症と出生児のHBs抗原陽性化の関連について報告した。この報告内で妊娠後期から産褥期にかけて妊産婦が急性B型肝炎を発症すると、出生児のHBs抗原陽性率が高まることが示唆された⁸⁾。しかし妊産婦が無症候性キャリアの場合、児への感染は成立しないとする報告も多い⁹⁾。

岡田らはHBs抗原陽性の妊婦から出生した健常新生児を定期的な追跡調査をし、その一部が生後間もなくからHBs抗原陽性であったことを報告し、母子感染の存在を証明した¹⁰⁾。

白木らは母子感染で HBs 抗原陽性となった児は無症候性キャリアとなったが、HBs 抗原陽性が長期間にわたるとその後の追跡調査でその多くはトランスアミナーゼが上昇し、肝生検では慢性肝炎像を呈していたと報告した¹¹⁾。HBe 抗原、HBe 抗体が発見された後、HBs 抗原陽性かつ HBe 抗原陽性妊婦から高率に母子感染によって出生児がキャリアになることが報告された¹⁰⁾。それとは別に妊婦が HBs 抗原陽性かつ HBe 抗体陽性の場合で、出生児のトランスアミナーゼを調べたところそのうちの約 6%において生後 2~3 か月ごろに上昇を示していた。すなわち HBe 抗体陽性母体からの出生児に感染が成立し、その後急性肝炎や劇症化する恐れがあることが報告された¹²⁾。母子感染のうち胎内感染の場合は出生後にこれを防止するのは困難である。しかし、それら以外は、出生時に感染するものとされており、出生直後の感染予防をすることで可能性を見出された。

2.3 我が国の HBV 母子感染予防処置の試み

当初考案された方法は、高力価特異的免疫グロブリンの投与であった。1978 年から抗 HB ヒト免疫グロブリン (HBIG) の開発が行われた。これは HBs 抗体価の高い血漿を材料とし、 γ -グロブリンを抽出製剤化したものである。HBs 抗原陽性妊婦から出生した児に HBIG を投与したところ、出生時 1 回の投与では母子感染予防効果は乏しく、2, 3 か月ごとに HBIG の追加投与を反復して血中 HBs 抗体陽性を保つと HBs 抗原陰性が維持された。しかし、HBIG の投与を中止して 6 か月ほど経過観察したところ、HBs 抗原陽性に転化したと報告された¹³⁾。HBIG による受動免疫では血中の HBV を中和することができても、肝細胞内の HBV までは排除できないと考えられ、そのためには HB ワクチンによる能動免疫を加えることが必要であると考えられた。

2.4 B 型肝炎ワクチンの開発

当初は実験室内での HBV の増殖は困難であったため、ワクチン製造は不可能とされていた。HBV の特徴として、HBV 感染者の血液中にはウイルスとは別にその表面にある HBs 抗原が粒子状に存在していることである。そこでこの HBs 抗原の粒子を分離、精製して弱毒化 B 型肝炎 (HB) ワクチンが考案された。しかし血液中に感染性をもった HBV が存在するため、排除するか、非感染性にするかが問題になった。初めに HBs 抗原陽性血漿のうち、肝機能正常で HBe 抗体陽性の血漿を材料とし、HBs 抗原のみを分離した後に加熱処理した。これをチンパンジーに接種したところ感染性があることが明らかになった。さらにホルマリン処理を加えたことで感染性がなくなった。このワクチンの有効性はチンパンジーで確かめられ、さらにはヒトでの第 1~3 相試験を経て第 1 世代の HB ワクチンが開発された⁹⁾。

しかし、この第1世代HBワクチンはHBs抗原高力価の血漿を多量に必要としたため生産量が伸びず、接種対象者が限られることとなった。

1981年に厚生省により肝炎対策推進協議会が設置され、我が国の肝細胞癌、肝硬変を減らすにはキャリアの発生を予防することが最も重要であるという結論に至った。これを受けて、HBワクチンの生産数が限られていたため、肝炎対策推進委員会の検討によりHBs抗原陽性妊婦からの出生した児への優先的なワクチン接種を推奨された(表1)。キャリア発生を防ぐ観点からHBe抗原陽性妊婦から出生した児に対して、出生直後にHBIGを投与し、このHBワクチンを接種した。その結果キャリア化を90%予防できることが明らかになった¹⁴⁾。その後、遺伝子組み換えの第2世代HBワクチンが開発され、血漿由来の第1世代HBワクチンと比較しHBs抗体価の上昇が良好であることが確認された¹⁵⁾。

2.5 我が国における厚生省のB型肝炎母子感染予防処置の導入

1985年6月から妊婦を公費対象としてHBs抗原検査が施行された。HBs抗原陽性妊婦に限りHBe抗原検査が施行され、HBe抗原陽性妊婦から出生した児を対象にB型肝炎母子感染予防処置を行われるようになった。対象がHBs抗原陽性かつHBe抗原陽性妊婦から出生した児に限られた理由として、血漿由来HBワクチンは生産数が限られ、価格が高いためと、当時のB型肝炎母子感染予防処置の目的がキャリア発生を防ぐためだったからである。

当時の第1世代HBワクチンは、第2世代HBワクチンと比較してHBs抗体価の上昇がよくなかったこと、新生児へのワクチン接種に対して安全性の面で抵抗感があった。そのことからHBIGを出生時に投与し、HBワクチンの開始時期は生後2~3か月に、その1か月後、3ヶ月後の合計3回になった。そのためHBワクチンを開始するまでの間のHBs抗体を維持する必要性から出生直後および生後2か月の2回HBIGを投与するスケジュールが策定された⁹⁾(旧方式、図1)。

1995年4月からHBe抗原の有無にかかわらず、全てのHBs抗原陽性妊婦から出生した児を対象に新たなB型肝炎母子感染予防処置に見直された¹⁶⁾。この結果1995年には、母子感染によるHBVキャリア化率は0.26%から0.024%にまで低下した¹⁷⁾。

2.6 国際方式と我が国の新たなB型肝炎母子感染予防処置(新方式)への転換

国際的には、妊婦のHBe抗原の有無に関わらず、生後12時間以内にHBIGを投与し、同時に初回のHBワクチンを接種する。その後、2回目が生後1-2か月、3回目が満1歳までに実施するスケジュール(国際方式)が一般的である¹⁸⁾。国際方式と旧方式の2つの方式を比較したところ、HBs抗体産生に大きな違いが

ないことが垂直感染防御を目的とした接種において検討されている。経時的な HBs 抗体価は、我が国の旧方式で高い傾向にあったものの抗体獲得率 (HBs 抗体 $\geq 10\text{mIU/mL}$) については有意差がなく、感染防止率が約 95% と国際方式と同等の結果だった¹⁹⁾。両方式において同等の HBs 抗体獲得を認めているため、HBIG の投与回数が少ない国際方式が医療経済的には合理的であり、HBIG はブリーオンの感染が確実に否定できない問題があることから旧方式よりも国際方式の方がより有益であると考えられた。その結果を踏まえて 2013 年 12 月に日本小児科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本産婦人科学会の要望により新たな B 型肝炎母子感染予防処置 (新方式) へ変更された²⁰⁾。新方式は、HBs 抗原陽性の妊婦から出生した児を対象に、出生直後 (12 時間以内が望ましい) に HBIG を投与し、同時に初回の HB ワクチンを接種する。その後、2 回目が生後 1 か月、3 回目が生後 6 か月に実施するスケジュールとなった²¹⁾ (図 1)。国際方式は免疫学的に未熟な生後 0、1 か月から HB ワクチンを接種し、HBIG を 1 回のみの投与としているが、旧方式は生後 2、3 か月から HB ワクチンを接種し、HBIG 2 回投与している。このことから「国際方式を取り入れた新方式の効果は旧方式に比較して少ないのではないか」という仮説が成立する。

3. 本研究の目的

Eto らは旧方式による HBV 母子感染予防効果の有用性を報告している²²⁾。B 型肝炎母子感染予防処置の旧方式は我が国独自の接種スケジュールのため、全報告が我が国のものに限られる。しかしながら、B 型肝炎母子感染予防処置の新方式は国際方式として我が国よりも海外で先に採用されており、その予防効果の有用性が報告されている²³⁾。しかし、新方式は公知申請として我が国に導入されたことから、我が国の実臨床で新方式を評価した報告はない。

本研究の目的は、2013 年 12 月以降、我が国で広く使用されることとなっている新方式の母子感染予防処置を行った児が旧方式同様に HBs 抗体を獲得できるか多施設共同研究で検証することである。旧方式と新方式の予防効果を検証することで、本研究が社会目的において重要な位置づけにある。

また、現在、遺伝子型 C 由来ワクチン (血清型 adr、ビームゲン®、KM バイオロジクス、熊本、日本) に加えて、遺伝子型 A 由来ワクチン (血清型 adw、ヘプタボックス® - II、MSD、東京、日本) が広く使用されており、これら 2 種類のワクチンの効果に違いがあるかも検討した。

3. 【対象と方法】

3.1 対象

この研究は、ヘルシンキ宣言の改訂版および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、研究参加6施設(日本大学医学部附属板橋病院小児科(主責任施設: RK-181009-11)、神戸大学大学院医学科小児科学分野(B190032)、加古川中央市民病院小児科(30-52)、春日部市立医療センター小児科(倫研2019-002号)、沼津市立病院小児科(2018-0017)、東京都立大塚病院新生児科(迅速2018-69)、)の臨床研究倫理審査委員会により承認された。研究参加6施設において、2008年8月から2017年12月の期間にHBs抗原陽性妊婦から出生した児264例(旧方式160例[日大:14例、神戸大:22例、加古川:52例、春日部:2例、沼津:15例、都立大塚:55例]、新方式104例[日大:6例、神戸大:12例、加古川:26例、春日部:6例、沼津:11例、大塚:43例])を対象とした。そのうち、HBIGおよびHBワクチン接種の同意が得られなかった児4例(旧方式:3例、新方式:1例)、転居および母国へ帰国してその後の経過が追跡困難となった児38例(旧方式21例[転居3例、帰国18例]、新方式17例[転居5例、帰国12例])を除外し、222例(旧方式:136例[日大:14例、神戸大:22例、加古川:51例、春日部:2例、沼津:12例、大塚:35例]、新方式:86例[日大:6例、神戸大:12例、加古川:26例、春日部:6例、沼津:10例、都立大塚:26例])を対象とした(図2)。本検討において逸脱した症例は旧方式24/160(15%)、新方式18/104(17.3%)で有意な差はなかった($p=0.96$ 。)

3.2 方法

3.2.1 B型肝炎母子感染予防処置

B型肝炎母子感染予防処置の概要については図1に示す。HBs抗原陽性の母体から2013年12月までに出生した児に対しては旧方式を、2013年12月以降に出生した児に対しては新方式を行った。旧方式は出生してから48時間以内と生後2か月でHBIG 1 mL(200単位)を筋肉注射する。生後2か月、3か月、5か月でHBワクチン0.25 mLを皮下注射する。生後1か月でHBs抗原検査、生後6か月でHBs抗原検査およびHBs抗体検査を実施する。新方式は出生してから12時間以内にHBIG 1 mL(200単位)を筋肉注射し、HBワクチン0.25 mLを皮下注射する。生後1か月、6か月でHBワクチン0.25 mLを皮下注射する。生後9~12か月を目安にHBs抗原検査とHBs抗体検査を実施する。また2014年4月以降で新方式のうち出生体重が2,000g未満の児は、出生してから12時間以内にHBIG 1 mL(200単位)を筋肉注射し、HBワクチン0.25 mLを皮下注射する。生後1か月、2か月、6か月でHBワクチン0.25 mLを皮下注射する。

生後 9～12 か月を目安に HBs 抗原検査と HBs 抗体検査を実施する。

児の HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体 ≥ 10 mIU/mL が確認された場合、予防成功と判断し予防処置を終了とする。児の HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体 < 10 mIU/mL が確認された場合、HB ワクチンの追加接種をする（HB ワクチン 0.25 mL 皮下注射を 3 回接種する）。児の HBs 抗原陽性の場合 B 型肝炎ウイルス感染の精査をする。

3.2.2 概要

母体は HBs 抗原陽性割合、HBs 抗原定量、HBs 抗体獲得割合、HBs 抗体定量、HBe 抗原陽性割合、HBe 抗原定量、HBe 抗体陽性割合、HBV-DNA 定量を調査した。児は出生体重、男児率、在胎週数について調査した。対象の概要を表 2 に示す。母体の概要のうち、HBs 抗原陽性割合は旧方式 136/136 例（100%）、新方式 86/86 例（100%）であった。うち、HBs 抗原定量を測定していたのは、旧方式で 84 例、新方式で 58 例であった。定量値 0.05–1,999 IU/mL 旧方式 27%、新方式 26%、2,000 IU/mL 以上は旧方式 73%、新方式 74%であった（ $p=0.99$ ）。

HBs 抗体は測定された症例で、旧方式 3%、新方式 3%が陽性であった（ $p=0.88$ ）。HBs 抗体定量では、低反応群で旧方式 6%、新方式 11%であった。中反応群と高反応群は新旧方式ともになかった（ $p=0.90$ ）。

HBe 抗原を測定された症例で、その陽性割合は旧方式 32%、新方式 25%であった（ $p=0.30$ ）。HBe 抗原定量は旧方式 0.4 C.O.I（0.2–1,885 C.O.I）、新方式 0.4 C.O.I（0.2–2,297 C.O.I）であった（ $p=0.20$ ）。

HBe 抗体を測定された症例のうち、旧方式で 61%、新方式 74%であった（ $p=0.87$ ）。

HBV-DNA 定量は、旧方式 51 例、新方式 36 例で測定された。その値は旧方式 5.1 Log copies/mL（2.1–9 Log copies/mL）、新方式 4.2 Log copies/mL（2.1–9 Log copies/mL）であった（ $p=0.34$ ）。2.1 Log copies/mL 未満は旧方式 8%、新方式 17%、2.1–8.9 Log copies/mL 以下は旧方式 71%、新方式 72%、9 Log copies/mL 以上は旧方式 21%、新方式 11%であった（ $p=0.45$ ）。

児の出生体重の中央値は旧方式 3,077 g、新方式 3,077 g で、在胎週数の中央値は旧方式 38 週、新方式 39 週で有意差はなかった（各々、 $p=0.98$ 、 $p=0.81$ ）。男児は、旧方式 52%、新方式 53%であった（ $p=0.98$ ）。

3.2.3 児の HBs 抗原陽性割合と HBs 抗体獲得割合

新旧方式別の B 型肝炎母子感染予防処置を完遂した後に児の HBs 抗原と HBs 抗体検査を施行した月齢、児の HBs 抗原陽性割合、児の HBs 抗体獲得割合および HBs 抗体価 ≥ 100 mIU/mL を対象、出生体重 2,000g 以上と 2,000g 未満の児

に分けて解析した。

3.2.4 児の HBs 抗体価の検討

新旧方式別の B 型肝炎母子感染予防処置を完遂した後の児の HBs 抗体価を 4 つに分類した³³⁾。HBs 抗体価が 10 IU/mL 未満を未反応群、10–299 IU/mL を低反応群、300–999 IU/mL を中反応群、1,000 IU/mL 以上を高反応群とし、その割合を解析した。

3.2.5 HB ワクチン種類別の児の HBs 抗体獲得割合の検討

我が国で使用可能な HB ワクチンの種類は A 由来ワクチン、および C 由来ワクチンの 2 種類である。出生体重が 2,000g 未満の児を除外した児 216 例を対象とし、A 由来ワクチン接種群と C 由来ワクチンと A 由来ワクチンの混合接種(混合接種群)、C 由来ワクチン接種群に分け、その種類別の児の HBs 抗体獲得割合を調査した。旧方式は 134/134 例 (100%) が C 由来ワクチンのみを接種した。新方式は 68 例 (83%) が C 由来ワクチンのみを接種、9 例 (11%) が C 由来ワクチンと A 由来ワクチンの混合接種、5 例 (6%) が A 由来ワクチンのみを接種した (図 2)。

3.2.6 児の HBs 抗原陽性例の検討

新旧方式別で出生時に児から採血、HBs 抗原検査を実施した 31 例 (旧方式 19 例、新方式 12 例) のうち HBs 抗原陽性だった 5 例を対象に、母体情報 (妊娠中の HBs 抗原定量、HBe 抗原定量、HBe 抗体定量、HBV-DNA 定量、出身国) と児の採血した日齢および月齢、HBs 抗原定量、HBs 抗体定量について調査した。

3.3 検出方法、測定方法

HBs 抗原および HBs 抗体の検出方法、測定方法は化学発光酵素免疫測定法 (Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、CLEIA)、化学発光免疫測定法 (Chemiluminescent Immunoassay、CLIA) 2 つに分けられる。HBe 抗原および HBe 抗体の測定方法は電気化学発光免疫測定法 (Electro Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、ECLIA) 化学発光酵素免疫測定法 (Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、CLEIA)、化学発光免疫測定法 (Chemiluminescent Immunoassay、CLIA) 3 つに分けられる。HBV-DNA 定量の測定方法はリアルタイム PCR 法だった。HBV genotype の測定方法は酵素免疫測定法 (Enzyme Immunoassay : 以下 EIA とする) だった。研究参加施設毎の方法については表 3 ~7 に示す。

3.4 各種検査の評価

3.4.1 基準値・測定範囲について

各定性試験の検出方法および基準値、定量試験の測定方法と測定範囲はそれぞれ以下のように示す。HBs 抗原 (表 3)、HBs 抗体 (表 4)、HBe 抗原 (表 5)、HBe 抗体 (表 6)、HBV-DNA 定量、HBV genotype (表 7)。

3.4.2 HBs 抗原定量、HBs 抗体定量、HBV-DNA 定量の評価

HBs 抗原定量は 0.05 以上 1,999 IU/mL 未満、2,000 IU/mL 以上の 2 群に分類した。測定方法に限らず HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上の場合に HBs 抗体獲得とした²⁴⁾。B 型肝炎母子感染予防処置を完遂した後の HBs 抗体価により未反応群 10 mIU/mL 未満、低反応群 10 以上 300 mIU/mL 未満、中反応群 300 以上 999 mIU/mL 以下、高反応群 1000 mIU/mL 以上の 4 群に分類した。HBV-DNA 定量は 2.1 Log copies/mL 未満、2.1 以上 8.9 Log copies/mL 以下、9 Log copies/mL 以上の 3 群に分類した。HBV-DNA 定量の単位は 2016 年 10 月までは Log copies/mL を採用し、2016 年 11 月以降は LogIU/mL を採用する。Log copies/mL の数値からおおよそ 0.76 を差し引いた数値が LogIU/mL として解析した³⁹⁾。

3.5 統計学的解析

3.5.1 概要

母体の HBs 抗原陽性割合、HBs 抗体獲得割合、HBe 抗原陽性割合、HBe 抗体陽性割合において、旧方式と新方式の 2 群間比較には Fisher 正確検定を用いた。HBs 抗原定量、HBs 抗体定量 (分類別)、HBV-DNA 定量 (分類別) において、旧方式と新方式の多群間比較には χ 二乗検定を用いた。HBe 抗原定量、HBV-DNA 定量において、旧方式と新方式の 2 群間比較に Wilcoxon 検定を用いた。

児の出生体重、男児、在胎週数において、旧方式と新方式の 2 群間比較に Wilcoxon 検定を用いた。

3.5.2 児の HBs 抗原陽性割合と HBs 抗体獲得割合

検査を実施した月齢において旧方式と新方式の 2 群間比較に Wilcoxon 検定を用いた。児の HBs 抗原陽性割合、HBs 抗体獲得割合、HBs 抗体価 ≥ 100 mIU/mL の割合において旧方式と新方式の 2 群間比較には Fisher 正確検定を用いた。

3.5.3 児の HBs 抗体価の検討

児の HBs 抗体価を 4 群に分類し、旧方式と新方式の比較には χ 二乗検定を用いた。

3.5.4 HB ワクチン種類別の児の HBs 抗体獲得割合の検討

C 由来ワクチン接種群の児の HBs 抗体獲得割合について、旧方式と新方式の 2 群間比較には Fisher 正確検定を用いた。

新方式において C 由来ワクチン接種群、混合接種群、A 由来ワクチン接種群の児の HBs 抗体獲得割合は、3 群間比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。

それぞれの解析は $p < 0.05$ を有意水準とした。データは、JMP[®]Pro14 (SAS Institute Inc., North Carolina, United States of America) で解析した。

4. 【結果】

4.1 児の HBs 抗原陽性割合と HBs 抗体獲得割合

結果を表 8 に示す。対象 222 例で、児の HBs 抗原陽性割合は旧方式 0%、新方式 2%であった ($p=0.87$)。児の HBs 抗体獲得割合は旧方式 100%、新方式が 98%であった ($p=0.87$)。児の HBs 抗体 \geq 100 mIU/mL の割合は旧方式 93%、新方式 94%であった ($p=0.97$)。そのうち出生体重が 2,000 g 以上の児 216 例 (旧方式 134 例、新方式 82 例) の解析では、児の HBs 抗原陽性割合は旧方式 0%、新方式 2%であった ($p=0.87$)。児の HBs 抗体獲得割合は旧方式 100%、新方式が 98%であった ($p=0.87$)。出生体重が 2,000 g 未満では、旧方式 (2, 3, 5 か月の 3 回接種) 2 例、新方式 (0, 1, 2, 6 か月の 4 回接種) 4 例が予防処置を完遂し、6/6 例で HBs 抗体を獲得していた (100%)。

4.2 児の HBs 抗体価の検討

結果を表 9 に示す。出生体重が 2,000g 未満の児 6 例で症例が少ないため除外した 216 例を対象とした。B 型肝炎母子感染予防処置を完遂した後の児の HBs 抗体価を 4 群に分類し、方式別に検討した。その結果を表 10 に示す。未反応群は旧方式 0%、新方式 2%、低反応群は旧方式 28%、新方式 22%、中反応群は旧方式 44%、新方式 40%、高反応群は旧方式 28%、新方式 36%であり、その割合に旧方式と新方式では有意な差はなかった ($p=0.45$)。

4.3 HB ワクチン種類別の児の HBs 抗体獲得割合の検討

出生体重が 2,000g 未満の児 6 例を除外した 216 例を対象とした。旧方式は 134/134 例 (100%) が C 由来ワクチンのみを接種した。新方式は 68 例 (83%) が C 由来ワクチンのみを接種、9 例 (11%) が C 由来ワクチンと A 由来ワクチンの混合接種、5 例 (6%) が A 由来ワクチンのみを接種した (図 3)。C 由来ワクチン接種群の児の HBs 抗体獲得割合を表 10 に示す。旧方式 100%、新方式 100%であった。新方式の児の HBs 抗体獲得割合は、C 由来ワクチン接種群 68/68 例 (100%)、混合接種群 7/9 例 (77%)、A 由来ワクチン接種群 5/5 例 (100%) であった ($p=0.36$) (表 11)。

4.4 児の HBs 抗原陽性例の検討

母体情報 (HBs 抗原、HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA 定量、出身国) は表 12 に示す。母体情報のうち、HBs 抗原は全例陽性で (100%)、HBs 抗原定量は全例 2,000 IU/mL 以上であった。HBe 抗原は 5 例中 3 例 (60%) で陽性で、HBe 抗原定量の中央値は 10.6 C.O.I であった。HBV-DNA 定量の中央値は 5.4 Log copies/mL であった。児の情報を表 13 に示す。5 例は全例日齢 0 で HBs 抗原の

陽性が確認された（中央値：0.148 IU/mL）。B 型肝炎母子感染予防処置を完遂した後、5/5 例（100%）で HBs 抗原は陰性化し、HBs 抗体価は 296 mIU/mL（146－742 mIU/mL）で HBs 抗体を獲得していた（測定月齢 12 か月：6－16 か月）。

5. 【考察】

公知申請として我が国に導入された新方式の B 型肝炎母子感染予防処置を行った児が旧方式と同様に、HBs 抗体を獲得できるか他施設共同研究で検証した。旧方式と新方式の予防効果を検証したことで、本研究が社会目的において重要な位置づけになった。また、遺伝子型 A 由来ワクチン、遺伝子型 C 由来ワクチンの 2 種類のワクチンの効果の違いがあるかについても検証した。新方式は旧方式と同等の HBs 抗体を獲得することができたことを本邦の実臨床で初めて示した。胎内で完全に感染が成立しない限り、出生時に HBs 抗原陽性であっても、母子感染予防処置を完遂することにより、HBs 抗体を獲得することができることを示した。遺伝子型 A 由来、C 由来の 2 種類の異なるワクチンを接種した場合に児の HBs 抗体獲得の割合に違いがないことを示した。

我が国では 2010 年に小松ら¹⁹⁾により、国際方式と旧方式の 2 つの方式を比較したところ、HBs 抗体産生に大きな違いがないことが垂直感染防御を目的とした接種において検討されている。経時的な HBs 抗体価は我が国の旧方式で高い傾向にあったものの、抗体獲得率については有意差がなく、感染防止率が 95% と国際方式と同等の結果だったとの報告がある。この報告で HBs 抗体価の評価は ≥ 100 mIU/mL を採用しており、1 歳における HBs 抗体価が ≥ 100 mIU/mL の割合が小松らの報告では 90% に対し、本研究は旧方式 93%、新方式 94% と遜色がないことが示された。しかしながら、小松らの方式は現在の新方式とは異なっており、HB ワクチン接種スケジュールが生後 0、1、3 か月での検討になっている。そのため、純粋に国際方式と同じ接種スケジュールを採用した新方式と旧方式を実臨床で比較検討した研究は初めてになる。

感染の年齢は以降の慢性感染への決定因子であり、周産期感染や 1 歳までの感染では 90% 以上が慢性感染となり、1-5 歳では 25-50% が慢性感染に移行するとされている⁵⁾。本研究において検査を施行した月齢は旧方式、新方式に概ね遵守されており、児の HBs 抗体獲得率は旧方式 100%、新方式 98% と保たれていた。新旧方式ともに児の HBs 抗体の確認時期は旧方式が生後 6 か月、新方式が生後 9-12 か月とされ、それ以降はほとんどの症例においてフォローアップされていない。これはまずは 1 歳までの感染機会に備えていたことが考えられる。本研究では行っていないが、経時的な児の HBs 抗体価の推移を検討した結果、HBs 抗体価 ≥ 100 mIU/mL が国際方式では 1 歳 44/49 例 (90%)、2 歳 28/38 例 (74%)、3 歳 13/26 例 (50%) と報告されている¹⁹⁾。成人において HB ワクチン接種後の HBs 抗体獲得率の経時変化を調査したところ、HBs 抗体価は多少減少するものの、20 年以上の長期にわたって維持されると報告されている²⁹⁾。しかし、小児領域においてこのように長期に HBs 抗体価が維持されるか示した報告はない。

抗体産生能力が未熟とされる 2,000g 未満の児においても³⁰⁾、旧方式 2 例、新方式 4 例の児の HBs 抗体獲得を確認した。低出生体重児に対する対応として、新方式については 2014 年から HB ワクチンの接種スケジュールが通常よりも生後 2 か月時点で 1 回追加になり、計 4 回接種することになった。しかし、旧方式においては正期産児と同様に我が国では、HB ワクチンの接種スケジュールは生後 2、3、5 か月の 3 回接種になっていたと考えられる。森岡らの報告では極低出生体重児において、我が国の接種スケジュールと国際方式（生後 0、1、6 か月）とで児の HBs 抗体獲得率の比較をしたところ、同じ 3 回接種でも極低出生体重児は開始時期を遅らせたことで 98% に抗体獲得が得られたとしている³¹⁾。旧方式のうち 2,000g 未満の児 2 例は旧方式においても十分に抗体獲得が得られたのはそういった影響があるのかもしれない。

本研究において、B 型肝炎母子感染予防処置を完遂した後に児の HBs 抗原陽性および、HBs 抗体獲得できなかった症例が新方式に 2 例確認された。この 2 例は母子感染予防処置が完遂した後に初めて検査を施行して判明したため、感染予防失敗なのか、胎内感染をしたためなのかは判断できない。これまでに 2-5% 未満の頻度で胎内感染がおきると報告されている⁵⁾。母体の高 HBV-DNA 量が胎内感染のリスク因子とされており、現行の母子感染予防処置では胎内感染した場合、児のキャリア化を防ぐことはできない。現在 HBe 抗原陽性かつ高 HBV-DNA 量の妊婦に対して、妊娠後期から核酸アナログ製剤を投与した場合の胎内感染予防効果を認めた報告があり³²⁾、今後の課題となる。胎内感染とは別に、母子感染予防処置を行っても児がキャリア化する原因として 2 つ考えられる。1 つ目はホストの問題で、2 つ目はウイルスの問題である。成人において日本で主に使用されてきた遺伝子型 C 由来ワクチン接種者のうち、約 10% は HBs 抗体を十分に獲得できないという問題があった。西田ら⁴⁰⁾ は HLA class II 領域に存在する DRB1-DQB1 ハプロタイプが HB ワクチンに対する不応例に特異的にかかわることを報告した。1990 年代にイタリアにおいて、HBV キャリアからの出生児に対して HBV 母子感染予防処置を施行したにもかかわらず、キャリア化したと報告された^{41)、42)}。この児に感染していた HBV 株は、major S 蛋白の “a” epitope という HBV 中和抗体産生責任領域内の第 145 番アミノ酸が、Gly から Arg へと変異しており、本変異株は HB vaccine-escape mutant と呼称された。

本研究において母子感染予防処置を完遂した後に、HBs 抗原陽性および、HBs 抗体獲得できなかった 2 例に対して、これらホストの問題およびウイルスの問題に対する検討は行えていないが、考藤らが HB ワクチンによる母子感染予防処置不成功例 40 例の解析中であり研究結果が待たれる。

乳児期の母子感染予防処置のみで HBV 感染症を成人期まで予防可能かどうか

は定かではない。高野ら³³⁾は HB ワクチンの長期効果を検討するために、旧方式で母子感染予防処置後 HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体獲得が得られた成功例において HBs 抗体価の推移、追加ワクチン接種の頻度を解析している。その中で本研究と同様に HBs 抗体価を 4 群に分けて検討している。HB 母子感染予防成功の 105 例において HB ワクチン追加接種が 40 例に行われており、低反応群で追加接種の比率が高かった。これまでに HB ワクチン接種後の HBs 抗体価のピークが 100 mIU/mL 未満例では有意に HBV 感染の頻度が高いことが報告されている³⁴⁾。本研究において前述の感染予防処置後の血液検査で児の HBs 抗原陽性で HBs 抗体獲得が得られない 2 例はみられたが、HBs 抗体価を 4 群に分けて新旧方式別に比較したが有意な差はなかった。児の HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上かつ 100 mIU/mL 未満の症例は 12 例（旧方式 9 例、新方式 3 例）確認できた。児の HBs 抗体価の推移を検討していないが、HB ワクチンに対する低反応例や、母体の HBe 抗原陽性例、高 HBV-DNA 量がある場合は、母子感染予防処置が終了した後も定期的な受診を進め、将来的な感染リスクをなくすことが望ましい³³⁾。

児の HBs 抗原陽性 5 例の母体のうち 3 例が HBe 抗原陽性かつ HBV-DNA 定量が 4 Log copies/mL 以上で、胎内感染のリスク因子はあったが、児は胎内感染することなく HBs 抗原陰性化し HBs 抗体を獲得することができた。児は全例が HBs 抗体価 \geq 100 mIU/mL であり、HB ワクチン追加接種を回避できた。これらの結果から、出生直後に児の HBs 抗原陽性を確認しても、母子感染予防処置を完遂することが重要である。

新旧方式別の C 由来ワクチン接種群の HBs 抗体獲得率はともに 100%であった。これは HBIG2 回投与から 1 回投与に変更しても、HB キャリア母体から出生した児は十分感染予防することに成功したといえる。新方式において C 由来ワクチンに加えて A 由来ワクチンが導入されたことで、混合接種群が存在する。廣田ら³⁵⁾は混合接種群においてどのような組み合わせになっても母子感染予防処置が完遂した後に HBs 抗体獲得が得られ、有用性（互換性）が確認されたと報告している。また小松ら³⁶⁾も混合接種による母子感染予防処置後に 7/7 例で HBs 抗体価が 100 mIU/mL 以上を示したことを報告している。また、国外では Tregnaghi⁴³⁾らは異なる HBV 遺伝子型由来ワクチン（遺伝子型 A 由来ワクチン 1 回と C 由来ワクチンを 2 回接種）を国際方式として使用し、同じ遺伝子型由来のワクチン接種と同等の HBs 抗体価上昇が得られたと報告している。本研究において、新方式で混合接種群は 9 例あり、そのうち 2 例は前述の HBs 抗原陽性、HBs 抗体陰性である。この 2 例は出生時から血液検査で経時的に観察しているわけではないため、胎内感染か、混合接種による感染予防失敗かは判断できない。これまでに我が国で報告された混合接種の有用性については、症例数が限られており引き続き検討を進めることが重要である。

本研究の限界

・各測定原理で相関性があることは報告されている³⁸⁾が、測定原理（ECLIA、CLEIA、CLIA）が統一されていないことによって、異なる測定原理で施行された検査結果の値を単純に比較することは議論の余地がある。

・児のHB抗体測定時期が旧方式で生後6か月あるのに対して、新方式では生後9–12か月で一致していない。本来は測定時期を一致させておくのが理想であるが、新旧方式別での推奨スケジュールによって抗体価確認の時期が決められている。そのため、今回の旧方式と新方式の実臨床における検討では、一致させることが困難であった。

・児のHBs抗原測定時期は旧方式が生後1か月、生後6か月で、新方式が生後9–12か月とスケジュールで定められている。そのため出生時に児のHBs抗原を測定した症例数は限られていた。

・母子感染予防処置を完遂した後にHBs抗原陽性およびHBs抗体獲得ができなかった2例について、胎内感染もしくは感染予防の失敗の評価が困難だった。

・本研究成果が限られた医療機関での予防成績を分析した結果であり、本邦における全症例数（日本の年間出生数：約100万人、妊婦のHBVキャリア率：約0.3%→年間3000人程度母子感染予防が必要な新生児がいる。）に対して約1%となるなどの課題が残った。

6. 【まとめ】

B型肝炎ウイルス母子感染予防処置の新方式は、旧方式と同等のHBs抗体を獲得できることを確認した。胎内で感染が成立していない限り、HBs抗原陽性であっても、母子感染予防処置を完遂することにより、母子感染を予防することができる。遺伝子型C由来、A由来の2種類の異なるワクチンの効果に母子感染予防の割合や抗体価の獲得した割合に違いはなかった。

7. 【謝辞】

本論文を作成するにあたり、ご指導をいただいた学位論文指導教員の日本大学医学部小児科学系小児科学教室の森岡一朗主任教授に心より感謝致します。また、臨床データの収集および解析を通じて多くの知識や示唆を頂戴しました日本大学医学部小児科学系小児科学教室の長野伸彦准教授、神戸大学大学院医学研究科小児科学分野の藤岡一路講師、加古川中央市民病院小児科の山名啓司医長、春日部市立医療センター小児科の宮林寛医長、沼津市立病院小児科の村林督夫部長、東京都立大塚病院新生児科の増永健部長に深く感謝致します。また、これまで温かい目で見守ってくれた家族に、深く感謝申し上げます。

8. 【表】

表1 厚生省肝炎対策推進委員会によるHBワクチン優先順位

優先順位	対象
①	HBs抗原陽性妊婦からの出生時に対する母子感染予防者
	1) HBVキャリアの家族
②	2) 血液製剤による治療や、血液透析を受けている患者
	3) HBs抗原陽性患者の血液曝露
③	1) 医療従事者
	2) HBV感染ハイリスク地域への渡航者

表 2 母児の概要

	旧方式 N=136	新方式 N=86	p値
母			
HBs抗原陽性	136 (100%)	86 (100%)	—
HBs抗原定量 (U/mL)			
0.05-1,999	23/84 (27%)	15/58 (26%)	0.99 ^a
≥ 2,000	61/84 (73%)	43/58 (74%)	
HBs抗体獲得 HBs抗体定量 (mIU/mL)	3/88 (3%)	2/67 (3%)	0.88 ^b
0.3 (0-250)	0.3 (0-250)	0.4 (0-20)	0.83 ^c
<10	32/34 (94%)	16/18 (89%)	0.90 ^a
10-299	2/34 (6%)	2/18 (11%)	
300-999	0	0	
≥ 1,000	0	0	
HBe抗原陽性	41/126 (32%)	20/79 (25%)	0.30 ^b
HBe抗原定量 (C.O.I)	0.4 (0.2-1,885)	0.4 (0.2-2,297)	0.20 ^c
HBe抗体陽性	60/98 (61%)	50/67 (74%)	0.87 ^b
HBV-DNA定量 (Log copies/mL)	5.1 (2.1-9)	4.2 (2.1-9)	0.34 ^c
<2.1	4/51 (8%)	6/36 (17%)	0.45 ^a
2.1-8.9	36/51 (71%)	26/36 (72%)	
≥9	11/51 (21%)	4/36 (11%)	
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>			
児			
出生体重 (g)	3,077 (1,212-4,138)	3,077 (918-4,160)	0.98 ^c
男児 (%)	71/136 (52%)	46/86 (53%)	0.98 ^c
在胎週数 (週)	38 (27-41)	39 (25-41)	0.81 ^c

^a χ^2 二乗検定、^bFisher 正確検定、^cWilcoxon 検定

表 3 HBs 抗原定性の検出法と基準値、HBs 抗原定量の測定法と測定範囲

	日大	神戸大	加古川	春日部	都立大塚	沼津
検出法	CLEIA	CLIA	CLEIA	CLIA	CLEIA	CLIA
基準値 (C.O.I)	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満
測定法	ECLIA	ECLIA	ECLIA	ECLIA	ECLIA	ECLIA
測定範囲 (IU/mL)	0.05-2,000	0.05-52,000	0.05-52,000	0.05-2,000	0.05-2,000	0.05-52,000

化学発光酵素免疫測定法 (Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、CLEIA)

化学発光免疫測定法 (Chemiluminescent Immunoassay、CLIA)

表 4 HBs 抗体定性の検出法と基準値、HBs 抗体定量の測定法と測定範囲

	日大	神戸大	加古川	春日部	都立大塚	沼津
検出法	CLEIA	CLIA	CLEIA	CLIA	CLEIA	CLIA
基準値 (mIU/mL)	10	10	10	10	10	10
測定法	CLIA	CLEIA	CLIA	CLIA	CLIA	CLIA
測定範囲 (mIU/mL)	0-1,000	0-2,000	0-1,000	0-1,000	0-1,000	0-1,000

化学発光酵素免疫測定法 (Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、CLEIA)

化学発光免疫測定法 (Chemiluminescent Immunoassay、CLIA)

表 5 HBe 抗原定性の検出法と基準値、HBe 抗原定量の測定法と測定範囲

	日大	神戸大	加古川	春日部	都立大塚	沼津
検出法	ECLIA	CLIA	CLEIA	CLIA	CLEIA	CLIA
基準値 (C.O.I)	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満
測定法	ECLIA	CLIA	CLEIA	CLIA	CLIA	CLIA
測定範囲 (C.O.I)	0.1-1,600	0.5-1,000	0.1-1,600	0.1-1,600	0.05-1,000	0.05-1,000

電気化学発光免疫測定法 (Electro Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、ECLIA)

化学発光酵素免疫測定法 (Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、CLEIA)

化学発光免疫測定法 (Chemiluminescent Immunoassay、CLIA)

表 6 HBe 抗体定性の検出法と基準値、HBe 抗体定量の測定法

	日大	神戸大	加古川	春日部	都立大塚	沼津
検出法	ECLIA	CLIA	CLEIA	CLIA	CLIA	CLIA
基準値 (C.O.I)	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満	1.0未満
測定法	ECLIA	CLIA	CLEIA	CLIA	CLIA	CLIA
阻害率 (%)	50%未満	50%未満	60%未満	50%未満	50%未満	50%未満

電気化学発光免疫測定法 (Electro Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、ECLIA)

化学発光酵素免疫測定法 (Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、CLEIA)

化学発光免疫測定法 (Chemiluminescent Immunoassay、CLIA)

表 7 HBV-DNA 定量の測定法と基準値、HBV genotype の検出法

	日大	神戸大	加古川	春日部	都立大塚	沼津
HBV-DNA定量	リアルタイムPCR	リアルタイムPCR	リアルタイムPCR	リアルタイムPCR	リアルタイムPCR	リアルタイムPCR
基準値 (Log copy/mL)	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず	検出せず
HBV genotype	EIA	EIA	EIA	EIA	EIA	EIA

酵素免疫測定法 (Enzyme Immunoassay、EIA)

表 8 児の HBs 抗原陽性割合と HBs 抗体獲得割合

		旧方式	新方式	p値
	N	136	86	
全対象	HBs抗原陽性	0 (0%)	2 (2%)	0.87 ^a
	HBs抗体獲得	136 (100%)	84 (98%)	0.87 ^a
	N	134	82	
出生体重 2,000g以上	HBs抗原陽性	0 (0%)	2 (2%)	0.87 ^a
	HBs抗体獲得	134 (100%)	80 (98%)	0.87 ^a
	N	2	4	
出生体重 2,000g未満	HBs抗原陽性	0 (0%)	0 (0%)	—
	HBs抗体獲得	2 (100%)	4 (100%)	—

^aFisher 正確検定

表 9 新旧方式別の児の HBs 抗体価の分類とその割合

HBs抗体価 mIU/mL)	全対象 N=216)	旧方式 N=134)	新方式 N=82)	p値
未反応群 <10	2 (0.9%)	0 (0%)	2 (2.4%)	0.45 ^a
低反応群 10-299	56 (25.9%)	38 (28.3%)	18 (21.9%)	
中反応群 300-999	92 (42.6%)	59 (44.1%)	33 (40.2%)	
高反応群 ≥1000	66 (30.6%)	37 (27.6%)	29 (35.5%)	

^a χ^2 二乗検定

表 10 C 由来ワクチン接種群の児の HBs 抗体獲得割合

	全体 (N=202)	旧方式 (N=134)	新方式 (N=68)	p値
HBs抗体獲得	202 (100%)	134 (100%)	68 (100%)	—

表 11 新方式のワクチン種類別の児の HBs 抗体獲得割合

	全体 (N=82)	C由来ワクチン (N=68)	混合接種群 (N=9)	A由来ワクチン (N=5)	p値
HBs抗体獲得	80 (98%)	68 (100%)	7 (78%)	5 (100%)	0.36 ^a

^a χ^2 二乗検定

表 12 出生時に児が HBs 抗原陽性 5 例の母体情報

症例	HBs抗原 (IU/ml)	HBe抗原 (C.O.I)	HBe抗体 (阻害率%)	HBV-DNA 定量 (Log copies/mL)	出身国
①	>2000	1618.3	0	9	日本
②	>2000	1591.5	0	9	中国
③	>2000	10.6	0	5.4	中国
④	>2000	0.4	100	2.67	日本
⑤	>2000	0.4	99	3.88	日本

表 13 出生時に児が HBs 抗原陽性、母子感染予防処置を完遂した 5 例

方式	症例	採血した 日齢・月齢	HBs抗原 (IU/mL)	HBs抗体 (mIU/mL)	初回 HBワクチン	2回目 HBワクチン	3回目 HBワクチン																																							
旧	①	日齢0	0.09	—	C由来	C由来	C由来																																							
		月齢6	<0.05	296					②	日齢0	0.15	—	C由来	C由来	C由来	月齢12	<0.05	239	新	③	日齢0	0.14	—	A由来	A由来	A由来	月齢12	<0.05	146		④	日齢0	0.33	—	C由来	C由来	C由来	月齢12	<0.05	612		⑤	日齢0	1.18	—	C由来
	②	日齢0	0.15	—	C由来	C由来	C由来																																							
		月齢12	<0.05	239				新	③	日齢0	0.14	—	A由来	A由来	A由来	月齢12	<0.05	146		④	日齢0	0.33	—	C由来	C由来	C由来	月齢12	<0.05	612		⑤	日齢0	1.18	—	C由来	C由来	C由来	月齢16	<0.05	742						
新	③	日齢0	0.14	—	A由来	A由来	A由来																																							
		月齢12	<0.05	146					④	日齢0	0.33	—	C由来	C由来	C由来	月齢12	<0.05	612		⑤	日齢0	1.18	—	C由来	C由来	C由来	月齢16	<0.05	742																	
	④	日齢0	0.33	—	C由来	C由来	C由来																																							
		月齢12	<0.05	612					⑤	日齢0	1.18	—	C由来	C由来	C由来	月齢16	<0.05	742																												
	⑤	日齢0	1.18	—	C由来	C由来	C由来																																							
		月齢16	<0.05	742																																										

9. 【図】

図 1

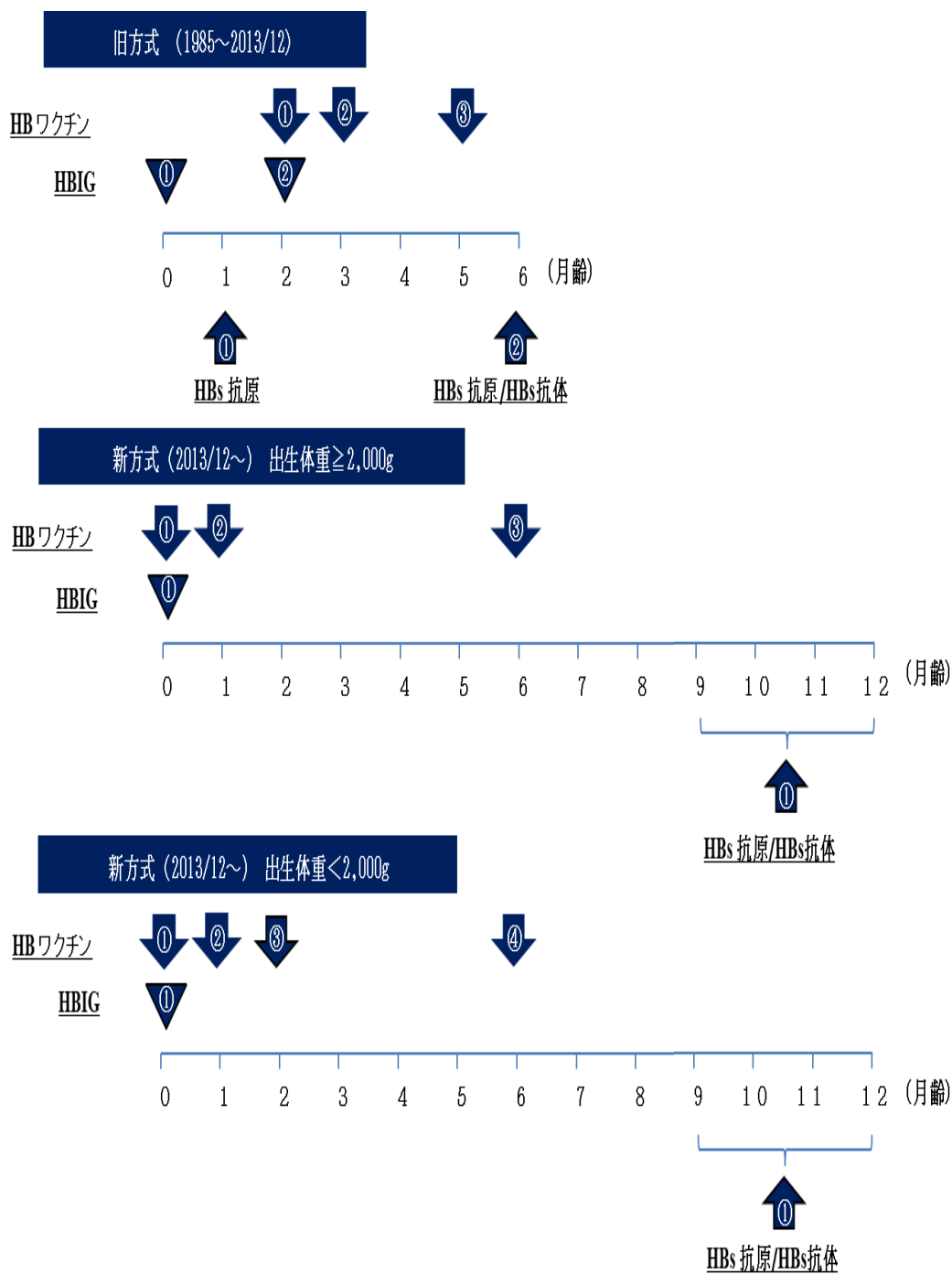
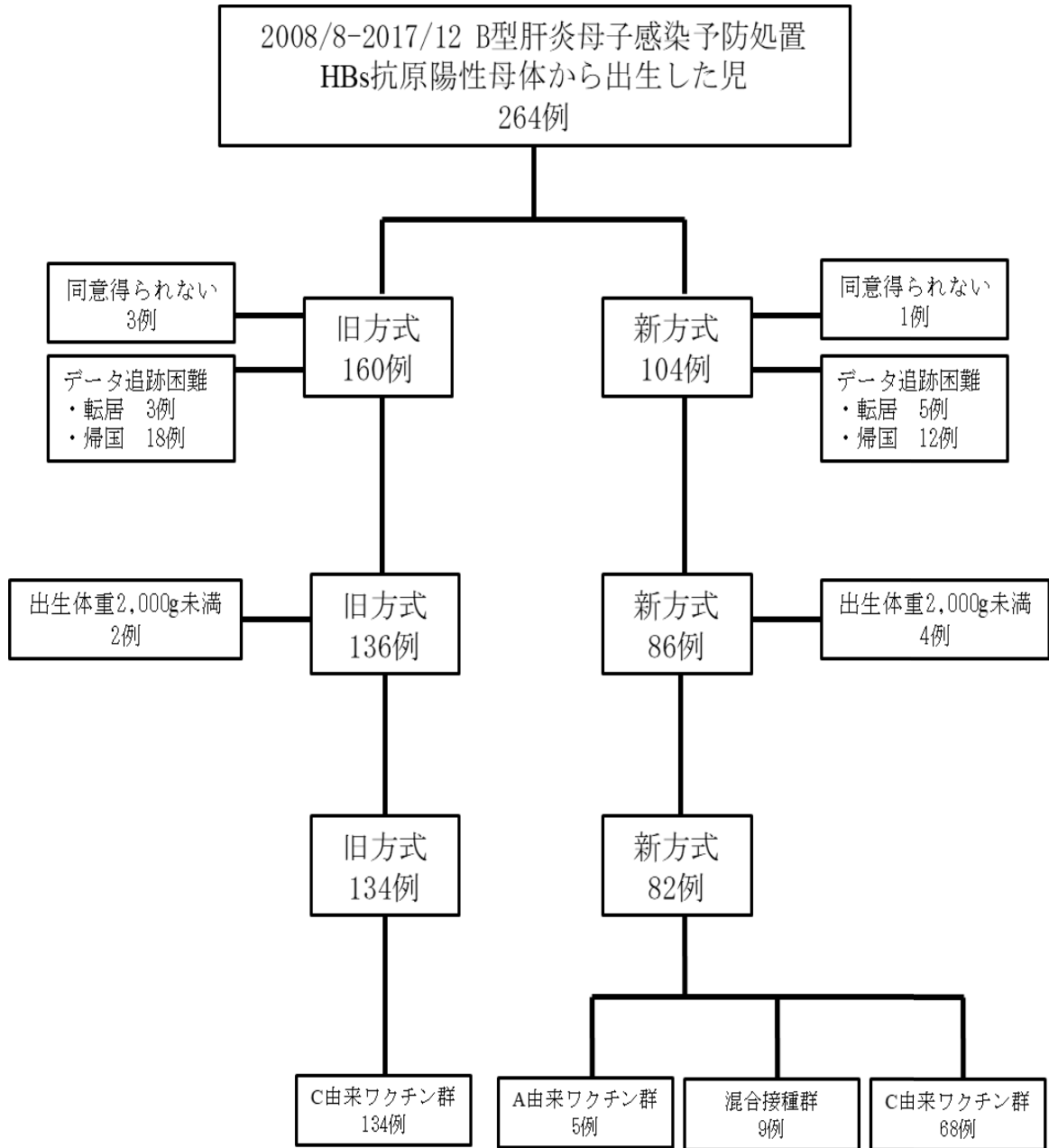


図 2



10. 【図説】

図1 我が国における B 型肝炎母子感染予防処置

1985 年～2013 年 11 月まで我が国独自の旧方式 (HB ワクチン接種が生後 2、3、5 か月、HBIG 投与が生直後、2 か月)、2013 年 12 月から国際方式に準じて新方式 (HB ワクチン接種が生直後、1、6 か月、HBIG 投与が生直後のみ) を採用された。出生体重が 2,000g 未満の児は新方式において HB ワクチン接種が生後 2 か月に 1 回追加となった。

図2 対象のフローチャート

対象期間に、組み入れられた症例のうち逸脱した症例の割合は旧方式、新方式において同等だった ($p=0.96$)。出生体重が 2,000g 未満の低出生体重児に対する HB ワクチン接種回数が旧方式は 3 回、新方式では 4 回と異なるため、それらを除外した。旧方式は C 由来ワクチン群のみだったが、新方式は A 由来ワクチン群、C 由来ワクチン群、混合接種群の 3 群に分かれた。

11. 【引用文献】

1. Seto WK, et al : Chronic hepatitis B virus infection, *Lancet*, 392 : 2313–2324, 2018.
2. 国立感染症研究所, 我が国の疫学状況
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/vir2heptopi/3211-vir2hepbvjpifp.html>
(Accessed 2019/9/28)
3. 藤澤和雄 : わが国における B 型肝炎の現状と現在の予防法の問題点, *小児内科*, 45 : 567–570, 2013.
4. Komatsu H, et al : Tears from children with chronic hepatitis B virus(HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission : experimental transmission of HBV by tears using mice with chimeric human livers, *J Infect Dis*, 206 : 478–485, 2012.
5. American Academy of Pediatrics : Hepatitis B, 30th Edition Red book 2015 Report of the Committee on Infectious Disease, pp401–423, 2015.
6. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F : Natural history of chronic hepatitis B : special emphasis on disease progression and prognostic factors, *J Hepatol*, 48 : 335–352, 2008.
7. Obayashi A, et al : Familial clustering of asymptomatic carriers of Australia antigen and patients with chronic liver disease or primary liver cancer, *Gastroenterology*, 62 : 618–625, 1972.
8. Schweitzer IL, et al : Viral hepatitis B in neonates and infants, *Am J Med*, 55 : 762–771, 1973.
9. 白木和夫 : 近年のわが国における B 型肝炎と B 型肝炎ワクチンの歴史, *小児内科*, 45 : 562–565, 2013.
10. Okada K, et al : Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers, *J Pediatr*, 87 : 360–363, 1975.
11. Shiraki K, et al : Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers, *Am J Dis Child*, 131 : 644–647, 1977.
12. Shiraki K, et al : Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis Be antigen, *J Pediatr*, 97 : 768–770, 1980.
13. 白木和夫 : B 型肝炎ウイルスの垂直感染 - その natural history と予防, *医学のあゆみ*, 118 : 536–545, 1981.
14. Shiraki K : The study Group for the Prevention of Vertical Transmission of Hepatitis B virus : Clinical trials of HBIG and hepatitis B vaccine

- (Green cross) for the prevention of mother-to-infant infection of HBV, Viral Hepatitis Infection in the Western Pacific Region, World Scientific, Singapore, pp189–198, 1984.
15. 溝上雅史, 杉山真也 : HBV ワクチンの現状と今後の問題点, ウイルス, 62 (1) : 67–78, 2012.
 16. 白木和夫 : 「B 型肝炎母子感染防止事業」の改訂をめぐって, 日小児会誌, 99 : 1075–1078, 1995.
 17. B 型肝炎ワクチンの技術的検討について (第 6 回予防接種・ワクチン分科会資料 3) [厚生科学研究 (須磨崎班) の研究結果概要] .
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) , MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 57 : 1249–1252, 2008.
 19. 小松陽樹 : 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討, 肝臓, 51 : 92–94, 2010.
 20. 厚生労働省, 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議録,
<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000048779.html>
(Accessed 2019/09/06)
 21. 日本小児科学会 : B 型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針,
<http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/HBV20131218.pdf>
(Accessed 2019/09/06)
 22. Eto T, Shiraki K : National Project on the Prevention of Mother-to Infant Infection by Hepatitis B Virus in Japan, Acta Pediatr Jpn, 31 : 681–684, 1989.
 23. Stevens CE, et al : Yeast-recombinant hepatitis B vaccine.Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission, JAMA, 257 : 2612–2616, 1987.
 24. Jack AD, et al : What level of hepatitis B antibody is protective?, J Infect Dis, 179 : 489–492, 1999.
 25. Tajiri H, et al : Prevention of Neonatal HBV Infection with the Combination of HBIG and HBV Vaccine and Its Long-Term Efficacy in Infants Born to HBeAg Positive HBV Carrier Mothers, Acta Pediatr Jpn, 31 : 663–668, 1989.
 26. 森島恒雄 : わが国における B 型肝炎母子垂直感染防止の現状と問題点—全国調査から—厚生省子ども家庭総合研究事業「後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究」平成 13 年度研究報告書.
 27. 厚生労働省, 雇児母発第 0427001 号 (平成 16 年 4 月) .
 28. 厚生労働省ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班,

B 型 C 型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドライン 2014.

29. But DY, et al: Twenty-two years follow-up of prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children : Final report, *Vaccine*, 26 (51) : 6587-6591, 2008.
30. Saari TN : Immunization of preterm and low birth weight infants. *American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Pediatrics*, 112 (1) : 193-198, 2003.
31. 森岡一朗, 堀越裕歩, 北島博之: 極低出生体重児における B 型肝炎ワクチン接種後の抗体獲得率, *日本未熟児新生児学会雑誌*, 26 (3) : 565, 2014,
32. Calvin Q, et al : Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load, *N Engl J Med*, 374 : 2324-2334, 2016.
33. 高野智子, 田尻仁, 三善陽子 : B 型肝炎母子感染予防成功例における不顕性 B 型肝炎ウイルス感染に関する検討, *肝臓*, 57 (10) : 554-556, 2016.
34. Van der Sande MA, et al : Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination, *J Infect Dis*, 193 (11) : 1528-1535, 2006.
35. 廣田良夫 : 1 歳未満児を対象とした「組み換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来)」の互換性に関する臨床研究. 平成 28 年 7 月.
36. 小松陽樹, 梅津守一郎, 藤澤和雄: 異なる HBV 遺伝子型由来の HB ワクチンを組み合わせた予防接種効果, *小児感染免疫*, 28 (3) : 179-183, 2016.
37. Kramvis A, Kew M, Francois G : Hepatitis B virus genotypes, *Vaccine*, 23 (19) : 2409-2423, 2005.
38. B 型肝炎ウイルス抗体キット, オーサブアボット, アボットジャパン,
http://www.info.pmda.go.jp/tgo/pack/21000AMY00120000_A_01_08/
(Accessed 2019/9/28)
39. B 型肝炎ガイドライン (第 3 版) : 日本肝臓学会,
https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3__Sep13.pdf
(Accessed 2019/12/2)
40. Nishida N, et al : Key HLA-DRB1-DQB1 Haplotypes and Role of the RTNL2 Gene for Response to a Hepatitis B Vaccine, *Hepatology*, 68 (3) : 848-858, 2018.
41. Micael AP : Hepatitis B virus S gene escape mutants, *Asian J Transfus Scj*, 1 (2) : 62-70, 2007.
42. Carman WF, et al : Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus, *Lancet*, 336 : 325-329, 1990.
43. Tregnaghi M, et al : Comparison of two recombinant hepatitis B vaccines

and their interchangeability in Argentine infants, *Rev Panam Saudi Publica* 15 : 36–40, 2004.

研究業績

西村光司

I 発表	①一般発表	14
	②特別発表	なし
II 論文	①原著論文	2 (共 2)
	②症例報告	なし
	③総説	なし
III 著書		1

I. 発表

①一般発表

1. 西村光司, 西村佑美, 三井元子, 釦持順子, 根東義明, 高橋昌里: 単一検体を用いた同時多項目(呼吸器ウイルス)測定システムの試み, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016年5月
2. 阪本祐華, 西村光司, 西村佑美, 三井元子, 伊達正恒, 釦持順子, 高橋昌里: 当院小児科における血液培養検査実施状況と今後の課題, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016年5月
3. 浦上達彦, 西村光司, 西村佑美, 釦持順子, 高橋昌里: 保健所職員・保健婦、保育所・幼稚園・学校の教員および保護者に対して実施した低身長に関する啓発活動の効果について, 第63回日本小児保健協会学術集会, 大宮, 2016年6月
4. 瀬戸比呂木, 峯佑介, 西村光司, 春日悠岐, 田邊聡美, 小川えりか, 青木政子, 鈴木潤一, 石毛美夏, 平良勝章, 浦上達彦, 瀧上達夫: 慢性再発性多発性骨髄炎(CRMO)が疑われた2歳男児例, 日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2017年7月
5. 浦上達彦, 西村光司, 西村佑美, 中崎公隆, 伊東正剛, 田村豪良, 奥野美佐子, 河村研吾, 釦持順子, 高橋昌里: 地方一都市にて実施した低身長に関する啓発活動が低身長の早期診断と治療に与える効果について, 第28回日本成長学会学術集会, 東京, 2017年11月
6. 西村光司, Aksara Thongprachum, 沖津祥子, 早川智, 高橋昌里, 牛島廣治: 2009年~2017年のサポウイルスの地域別の検出状況と遺伝子解析, 第13回小児消化管感染症研究会, 東京, 2018年2月
7. 野崎千央, 西村光司, 権高恩, 三浦航, 清水翔一, 吉田圭, 諸橋環, 高橋昌里: 治療介入直前まで全身状態が保たれていた遅発型GBS感染症の1例, 日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2018年2月
8. 西村光司, 小林正明, 西村修一, 杉田久美子, 馬場常嘉, 菊田英明, 山本あつ子, 疋田敏行, 中山栄一, 高梨さやか, 沖津祥子, 牛島廣治, 高橋昌里: A群ロタウイルスの地域別の検出状況と遺伝子解析, 第122回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018年4月
9. Hoque Ariful, 小林正明, 高梨さやか, 西村光司, 沖津祥子, 牛島廣治: 静岡におけるG8P[8]ロタウイルス株流行時のロタウイルスワクチンの効果, 第122回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018年4月
10. 藤澤淳平, 清水翔一, 西村光司, 武藤智和, 河村研吾, 諸橋環, 澤田奈美, 桑名司, 木下浩作, 高橋昌里: 市中感染型MRSAにより発症した急性喉頭蓋炎の1例, 第122回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2018年4月

11. 西村光司, Aksara Thongprachum, 西村修一, 沖津祥子, 早川智, 牛島廣治 : 2009年7月～2017年6月の京都における下痢症ウイルスの臨床症状の比較検討, 第59回日本臨床ウイルス学会, 大宮, 2018年6月
12. 野村明子, 清水優子, Hoque Ariful, 奥田知明, 川田紀美子, 沖津祥子, 高梨さやか, 西村光司, 早川智, 牛島廣治 : 環境中の腸管ウイルスの検討 (その2) 雨水・塵埃を介しての感染の可能性, 第59回日本臨床ウイルス学会, 大宮, 2018年6月
13. 寺田啓輝, 諸橋環, 秋本卓哉, 今泉隆行, 西村光司, 岩間元子, 阿部百合子, 武藤智和, 澤田奈美, 木下浩作, 竹内典子, 石和田稔彦, 森岡一朗 : 救命困難だった非ワクチン血清型による侵襲性肺炎球菌感染症の一例, 日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2018年12月
14. Koji Nishimura, Nobuhiko Nagano, Kazumichi Fujioka, Keiiji Yamana, Hiroshi Miyabayashi, Masao Murabayashi, Ken Masunaga, Ichiro Morioka : Comparison of seropositive immunogenic response and mother-to-hepatitis B virus infection rates between 2 different hepatitis B vaccination methods. 15th Congress of Asian Society for Pediatric Research, Manado-Indonesia, September, 2019.

②特別発表 なし

Ⅱ. 論文

①原著論文 なし

共著論文

1. 浦上達彦, 西村光司, 西村佑美, 高橋昌里. 保健所職員・保健師, 幼稚園・保育所・学校の教諭および保護者に対して実施した低身長に関する啓発活動の効果について. 小児保健研究. 75(6):768-774(2016).
2. 伊東正剛, 釧持順子, 西村光司, 細野茂春, 高橋昌里. 家族内感染で再発を認めた市中獲得型Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus USA300株による皮膚軟部組織感染症に対する除菌効果. 日大医誌. 76(6):293-296(2017).

②症例報告 なし

③総説 なし

Ⅲ. 著書

1. 西村光司, 森岡一朗: MDRAB (重光秀信, 小林敦子 編). 救急・集中治療領域における感染症診療, pp193-204, 克誠堂出版, 東京, 2019.