

厚生科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業

「小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握と ワクチン戦略の再構築に関する研究」結果概要

第12回 予防接種基本方針部会

平成27年1月9日

- **小児における B 型肝炎ウイルス感染の大規模疫学調査** (P 3 ~ P 7)
- **血液センターにおける若年初回献血者** (P 8 ~ P 16)
- **遺伝子型が異なるウイルスに対する B 型肝炎ワクチンの効果の検討** (P 17 ~ P 22)
- **遺伝子型 A の HBV キャリアから出生した児に接種した遺伝子型 C 由来のワクチンの効果** (P 23 ~ P 26)

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服政策研究事業)による研究

小児におけるB型肝炎ウイルス感染の大規模疫学調査

1) 小児生活習慣病健診の残余血清

岩手県 茨城県

2) 国立感染症研究所の血清銀行

3) 病院受診者の残余血清(大都市・北海道・九州地方を中心とした多施設共同調査)

協力施設: 手稲溪仁会病院、東京大学附属病院、神戸こども初期急病センター

久留米医療センター、佐賀大学附属病院、長崎大学附属病院

4) 名古屋市立大学病院小児患者のHBV検査成績

岩手医科大学 消化器・肝臓内科 滝川康裕

岩手医科大学小児科、盛岡こども病院 佐々木美香

筑波大学 小児科 須磨崎亮、福島敬、田川学、酒井愛子

国立感染症研究所ウイルス第二部 清原知子、石井孝司、脇田隆字

手稲溪仁会病院小児科 小杉山清隆、東京大学附属病院 四柳宏 藤永秀剛

神戸大学小児科 森岡一郎、久留米大学医療センター 牛島高介

佐賀大学附属病院 江口有一郎 岩根紳治、長崎大学附属病院 森内浩幸、中嶋由美子

名古屋市立大学 井上貴子、田中靖人

対象と方法

1) 小児生活習慣病健診の残余血清

岩手県 茨城県

2) 国立感染症研究所の血清銀行

3) 病院受診者の残余血清(大都市・北海道・九州地方を中心とした多施設共同調査)

協力施設: 手稲溪仁会病院、東京大学附属病院、神戸こども初期急病センター

久留米医療センター、佐賀大学附属病院、長崎大学附属病院

4) 名古屋市立大学病院小児患者のHBV検査成績

	岩手県	茨城県	血清銀行	多施設	名古屋
検査数	3,944	3,827	2,000 (HBs抗原) 200 (HBc抗体)	2,419	1,821 (HBs抗原) 612 (HBc抗体)
年齢	9-10歳	9-10歳	4-9歳 (HBs抗原) 10-19歳 (HBc抗体)	0-15歳	0-15歳
測定方法	PHA法 マイセルⅡ HBsAg マイセルanti-rHbc	CLEIA法 ルミパルスⅡ HBsAg, HBcAb-N	ELISA法 エンザイグノストHBsAg5.0 変法 エンザイグノスト HBcAb monoclonal	CLEIA法 ルミパルスⅡ HBsAg, HBcAb-N	CLEIA法 HISCL HBsAg HISCL HBcAb

小児におけるHBV疫学調査結果

<HBs抗原陽性者>

	岩手県	茨城県	血清銀行	多施設	名古屋
検査数	3,944	3,827	2,000	2,419(*2)	1,821
s抗原陽性 (%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (0.15%)	0 (0%)	9(*3) (0.49%)
判定保留 (*1)	0	0	0	0	1 (0.05%)

*1: HBs抗原陽性者については、吸収試験あるいは他の方法(HBc抗体あるいはPCR)で確認された場合を陽性、確認されない場合を判定保留とした。

*2: 大都市・北海道・九州地方の大規模病院を受診し、HBs抗原測定以外の目的で行われた採血の残検体を用いた多施設共同調査。明らかなB型慢性肝炎患者、輸血および血液製剤使用後は除外。

*3: 大学病院受診者でHBs抗原測定を行われた患者が対象。陽性者には、母子感染5名、水平感染2名、輸血後肝炎2名が含まれる。

<HBc抗体陽性者>

	岩手県	茨城県	血清銀行	多施設	名古屋
検査数	3,944	3,827	200	2,419	612
c抗体陽性 (%)	3 (0.08%)	18 (0.47%)	4 (2.0%)	26 (1.07%)	15 (2.45%)

HBc抗体陽性者の分布

対象者数	B型肝炎疫学調査 同意者数	s抗原 陽性者数	c抗体 陽性者数(%)
A市町村 566	541	0	2(0.37)
B市町村 233	222	0	0(0.0)
C市町村 437	400	0	3(0.75)
D市町村 390	355	0	1(0.28)
E市町村 237	230	0	1(0.43)
F市町村 398	369	0	3(0.81)
G市町村 1,294	1,200	0	7(0.58)
H市町村 164	152	0	1(0.66)
I市町村 371	358	0	0(0.0)
合計4,090人	3,827	0	18(0.47%)

HBc抗体陽性者がいろいろな市町村に散在している。

一般小児におけるHBs抗原陽性率調査の比較

(赤字は母子感染防止事業開始後のデータ)

HBs抗原陽性率(%)							
調査年	1978	1986	1990	1997	2005	2007	2010-2014
岩手県(6歳)	0.94	0.04	0.00				
静岡県(小学生)		0.2		0.05			
岩手県(5-9歳)					0.017		
16歳初回献血者						0.01	
15府県(4-9歳)					0.15		
茨城県(9-10歳)							0
岩手県(9-10歳)							0
大都市・北海道・九州地方(0-15歳)							0

血液センターにおける若年初回献血者

- 1) HBs抗原陽性率
- 2) HBV垂直感染と水平感染の比率推計
- 3) HBc抗体陽性率

中央血液研究所 内田 茂治
筑波大学小児科 須磨崎 亮

対象と方法

平成22年4月から平成24年3月までの全国の血液センターで

初回献血者 1,078,259人 男性 619,099人
女性 459,160人

- 献血者数とHBs抗原陽性者数(吸収試験陽性)
- 母子感染予防処置開始前後(*1)におけるHBV垂直感染と水平感染の比率の推計

(HepatoI Res 2014;E181に準拠して以下の3項目を計算)

母親のHBs抗原陽性率(*2)は年齢別出生率とHBs抗原陽性率から算定

(母子)垂直感染率(*3)は以下の前提で計算

- ・1985年以前は母HBe抗原陽性で90%,陰性で10%で児に感染
- ・1986年以降はキャリア妊婦の出生児では95%が感染防止に成功

水平感染率(*4)は HBs抗原陽性率－垂直感染率で計算

- 出生年・男女別HBc抗体陽性者数(HBs抗原陰性)

初回献血者におけるHBs抗原陽性率と垂直・水平感染率の推計 (2010.4～2012.3)

年齢	出生年	男性	陽性者	陽性率	女性	陽性者	陽性率	母親の陽性率 *2	母子垂直感染率 *3	水平感染率 *4
62～66	1946～1950	7,936	70	0.88	8,038	45	0.56			
57～61	1951～1955	12,136	84	0.69	13,001	78	0.60			
52～56	1956～1960	17,433	110	0.63	19,170	71	0.37			
47～51	1961～1965	26,624	145	0.54	23,464	50	0.21			
42～46	1966～1970	39,005	157	0.40	29,412	54	0.18			
37～41	1971～1975	55,468	187	0.34	36,250	60	0.17			
32～36	1976～1980	56,802	171	0.30	33,050	35	0.11			
27～31	1981～1985	77,206	119	0.15	46,275	48	0.10	0.43	0.096	0.036
*1 22～26	1986～1990	136,902	93	0.07	96,410	46	0.05	0.28	0.014	0.034
17～21	1991～1995	189,475	63	0.03	153,964	34	0.02	0.23	0.012	0.040
		619,099	1,199	0.19	459,160	521	0.11			

*1: 1986年にHBV母子感染防止事業が開始し、垂直感染例が激減した。

若年(17-21歳)初回献血者におけるHBs抗原・HBc抗体陽性者数

出生年	性別	献血者数	s抗原陽性	s抗原陽性 c抗体陽性	s抗原陰性(*1) c抗体陽性
1991- 1995	男性	189,475	63 (0.03%)	54	470 (0.25%)
	女性	153,964	34 (0.02%)	30	309 (0.20%)

*1: HBs抗原陰性・HBc抗体陽性は、HBVの一過性感染と考えられる。
 HBs抗原陽性者の8~10倍のHBc抗体陽性者が存在する。
 ⇒成人前に感染した症例の10-12%が慢性化している可能性がある。

若年初回献血者の成績は、小児における疫学調査結果とほぼ一致していた。

小児疫学調査結果: HBs抗原陽性率0.025%
 HBc抗体陽性率0.49%

参考：妊婦におけるHBVキャリア率調査

関東地方A県における妊婦健診受診者の悉皆調査より

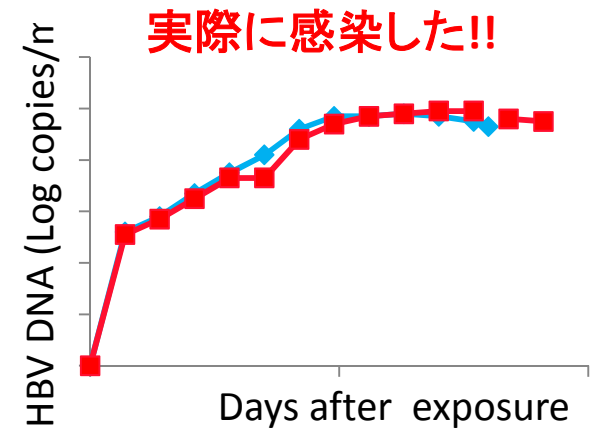
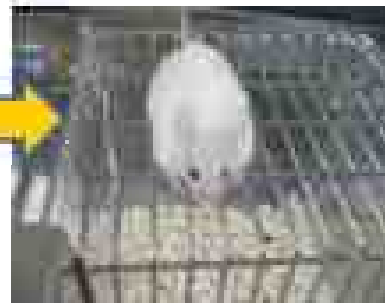
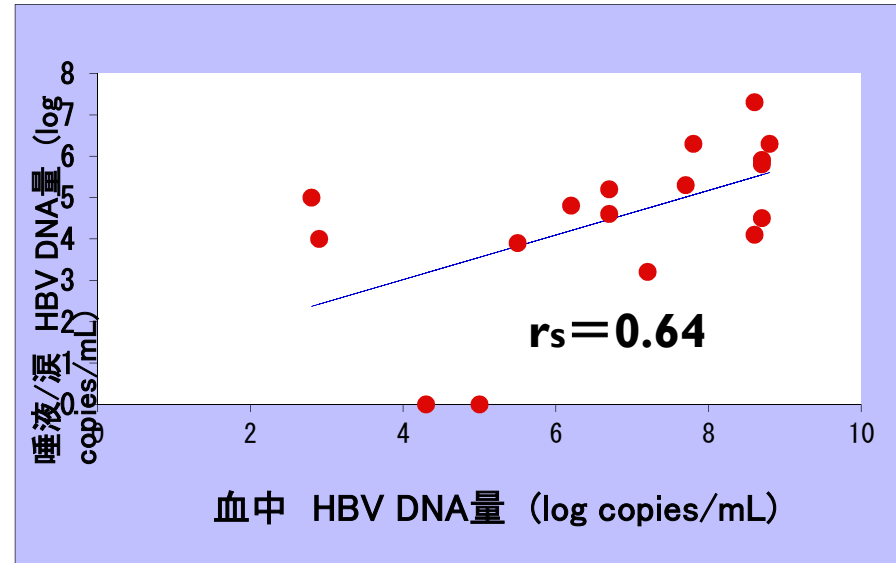
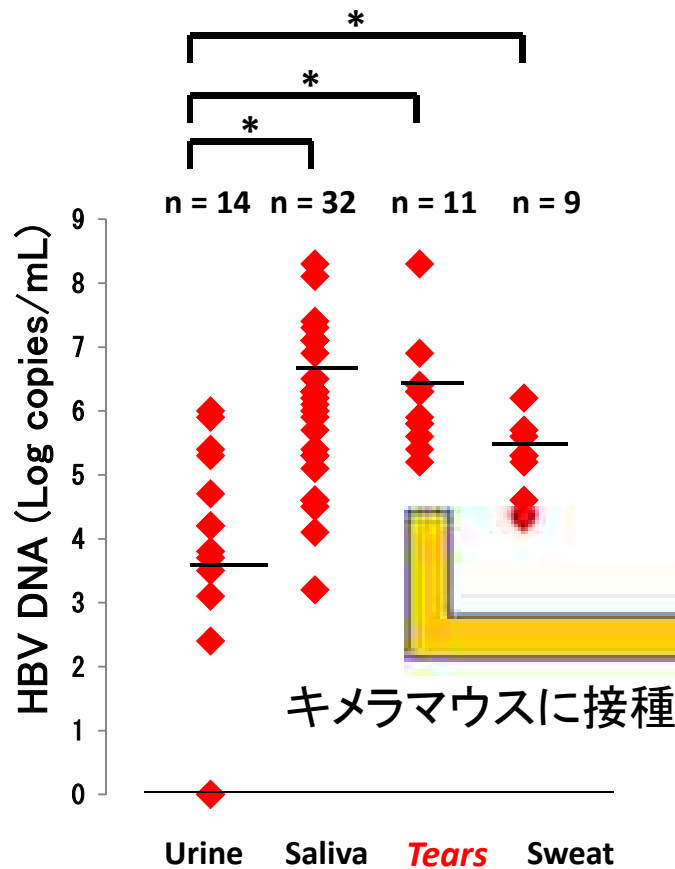
	平成21年	平成22年	平成23年
妊婦健診受診者数	24,773	23,718	23,395
HBs抗原陽性者数	78	62	57
HBs抗原陽性者の割合	0.31%	0.26%	0.24%
出生者数	24,615	24,396	23,535
健診受診率	100.6%	97.2%	99.4%

- ・ほぼすべての妊婦が妊婦健診を受診し、HBs抗原検査を受けていた。
- ・妊婦のキャリア率は、0.2～0.3%で、初回献血者から推計した値と一致した。
- ・厚労省森島班の全国調査によれば、平成21年度における小児科におけるHBV母子感染予防措置実施例は、全出生児の約0.4%と推計された。これらの調査から、日本ではHBV感染妊婦の母子感染予防措置は、対象症例のほぼ全例で実施されていると推定される。

唾液・涙・汗の中のHBウイルスが感染力を有する事の実証

(Komatsu et al. JID 206;478,2012)

血中HBV DNA > 6 log copies/mLの
HBVキャリア における各体液 HBV DNA量



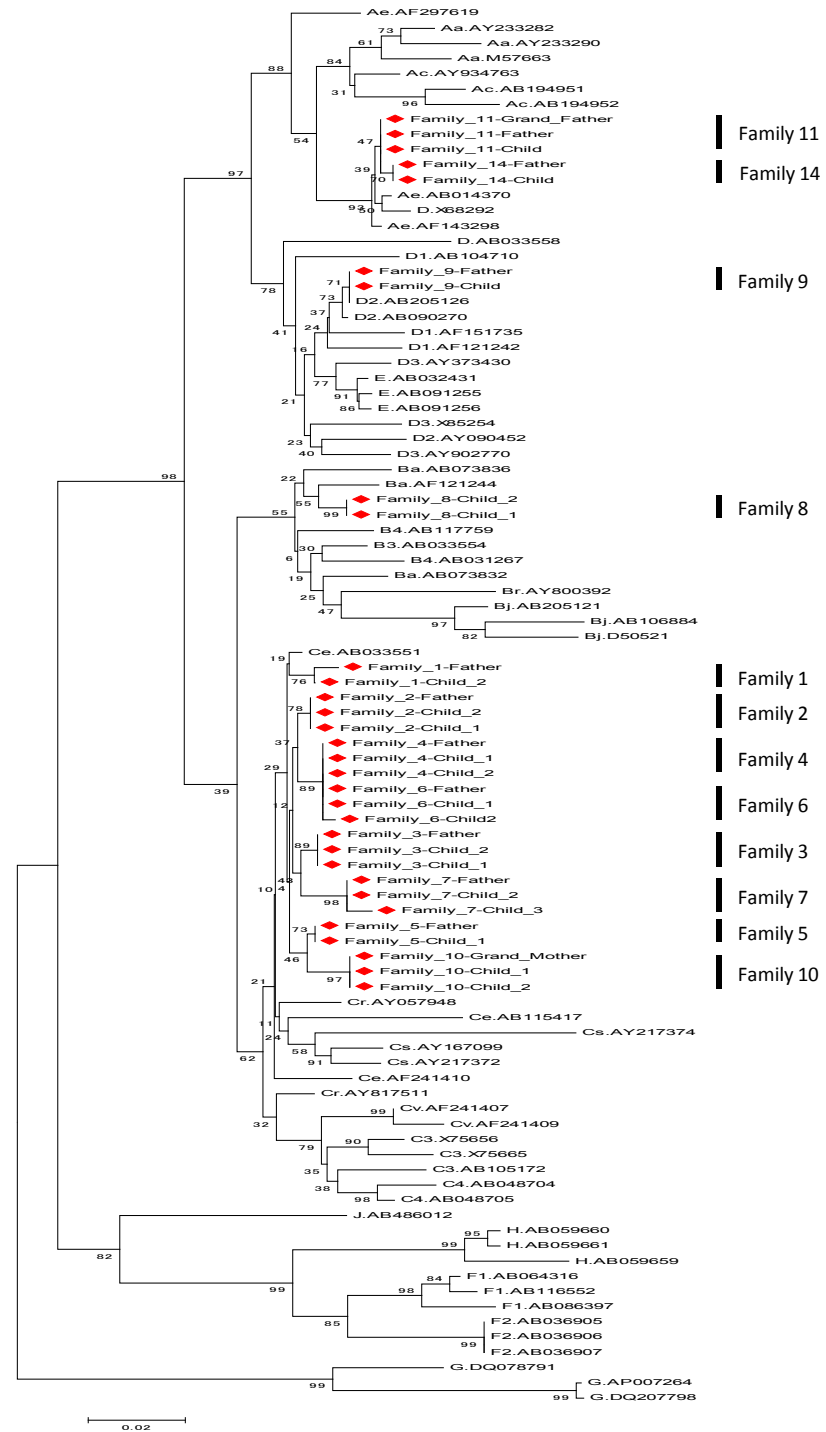
厚労省研究班 「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」
研究代表者 森島恒雄 H23年度

HBV集団感染事例と体液による感染の可能性を示す主な報告

年	内容	推定経路	著者
1982	相撲部でB型急性肝炎の流行	皮膚(傷)と皮膚(傷)の接触	Kashiwagi S, et al. JAMA:248
1989	保育園(Day care center)での感染	不明	Shapiro CN, et al. Pediatr Infect Dis J:8
1989	HBVキャリア率の低い地域、保育園での流行	不明	Davis LG, et al. Lancet 22
1991	保育園での流行、感染源になりうるので、定期接種の必要性を強調	体液	Shapiro CN, et al. Pediatric Annals: 20
2000	大学フットボール選手は一般学生に比してHBV感染率が高い	皮膚(傷)と皮膚(傷)の接触	Tobe K, et al. Arch Intern Med: 160
2002	自宅で同胞間に感染	唾液	Marie-Cardine A, et al. JPGN: 34
2005	かみつきで感染、唾液と同一遺伝子配列を決定	唾液	Hui AY, et al. JMV: 33
2005	HBVキャリアの体液には高レベルHBV DNAがある	尿、唾液	Eijk AA, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol: 17
2006	HBキャリアの体液	尿、鼻汁、涙	Kidd-Liunggren K, et al. J Hosp Infect: 64
2007	オリンピックレスラー、血中HBV DNAと汗HBV DNA濃度は相関する。	汗	Bereket Yucel S. Br J Sports Med: 41
2010	Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection	唾液	Heiberg IL, et al. PIDJ:29
2010-2011	HBVキャリアの小児の体液(尿、唾液、汗、涙)のHBV DNAを検索	体液が感染源	小松陽樹ほか. 肝臓: 53 Supplなど
2011	キャリア涙をキメラマウスに経静脈投与して感染を証明	涙	Komatsu H, et al. JID: 206, 478

厚労省研究班「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」
研究代表者 森島恒雄 H23年度

		Sex	Genotype
Family 1	Father	M	C
	Child 1	M	C
	Child 2	F	C
Family 2	Father	M	C
	Child 1	F	N.D.
	Child 2	F	C
Family 3	Father	M	C
	Child 1	M	C
	Child 2	F	C
Family 4	Father	M	C
	Child 1	M	C
	Child 2	F	C
Family 5	Father	M	C
	Child 1	F	C
Family 6	Father	M	C
	Child 1	M	C
	Child 2	F	C
Family 7	Father	M	C
	Child 2	M	C
	Child 3	F	C
Family 8	Child 1	M	B
	Child 2	F	B
Family 9	Father	M	D
	Child	M	D
Family 10	Grand mother	F	C
	Child 1	F	C
	Child 2	M	C
Family 11	Grand farther	M	A
	Father	M	A
	Child	M	A
Family 12	Grand mother	F	under analysis
	Child	F	C
Family 13	Father	M	N.D.
	Child 1	M	under analysis
	Child 2	F	under analysis
Family 14	Father	F	A
	Child	F	A



厚労省研究班「小児期のウイルス性肝炎の病態解明や科学的根拠の集積等に関する研究」
研究代表者 田尻仁 H26年度

小児HBV感染疫学のまとめ

- 一般小児におけるHBs抗原陽性率は、母子感染予防処置により激減し、現在は0.025% (95%CI, 0.022-0.027%)と推計される。
- HBc抗体陽性者はHBs抗原陽性者の数倍以上存在する。
- 1986年以前は、若年層キャリアのほとんどが母子感染によるものであったが、母子感染予防処置開始後の若年層キャリアの多くは、HBV水平感染によると推計される。
- 母子感染予防のみでは防げない、HBV集団感染や家族内感染などの水平感染が、小児の日常生活の中で起きている可能性がある。
- 今後、小児においてもHBV水平感染に対する対策を進める必要がある。

遺伝子型が異なるウイルスに対する B型肝炎ワクチンの効果の検討

井上 貴子¹, 村上周子², 堤 進², 田中 靖人^{2,3}

- 1 名古屋市立大学大学院医学研究科 共同研究教育センター
- 2 同 ウイルス学分野
- 3 同 病態医科学 肝疾患センター

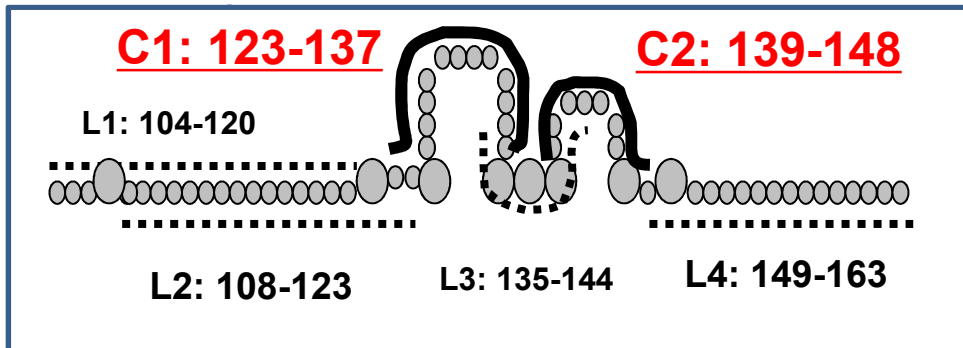
S領域 determinant A の配列

本邦で使用可能なHBワクチンはビームゲン (genotype C) とヘプタバックス (genotype A) のみ
Determinant A 領域は Cys を含む多くのアミノ酸は保たれているが一部に変異あり

	110	120	130	140	150	160		
101	QGMLPVCPLLP	GTSTTSTGP	CRTCTIP	AQGTS	MFSPCCCT	KPSDGNCT	CIPIPSSW	AFARFLW
101I	..STT	..NTKY	163
101I	..STT	..NTKY	163
101I	..STT	..NTKY	163
101I	..STR	..T	..NTKY	163
101I	..STTKY	163
101I	..SKY	163
101I	..SR	..TYGK	163
101I	..SA	..R	..TTYGK	163
101I	..SR	..TTYGK	163
101I	..SR	..TLSGK	163
101STTLSLGKY	163
101STTLSLGKY	163
101STTLSLGKY	163
101STTLSLGKY	163
101STTLSKY	163
101STTLSGKY	163

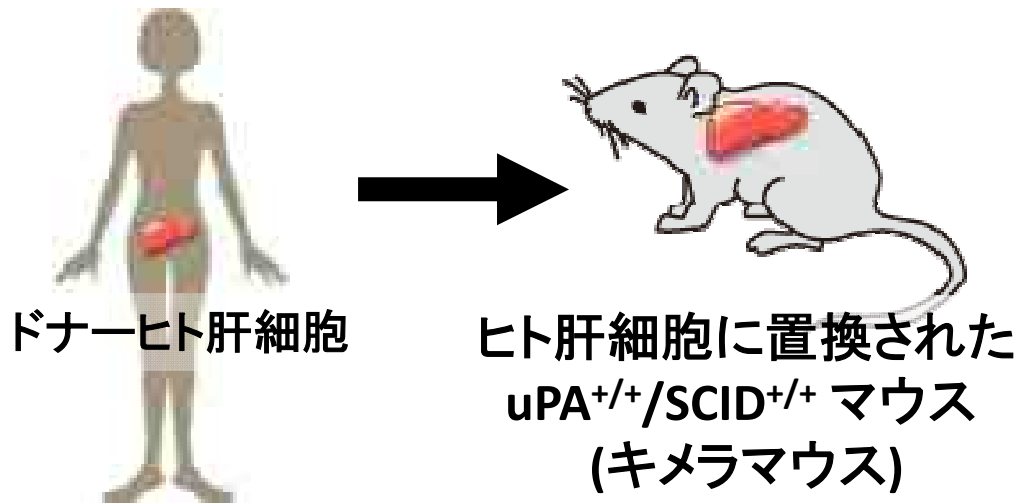
A-loop内は3か所のみ異なる

X01587	ビームゲン	
J02205	ヘプタバックス	
A1	.AfrC24	A
A2	.Cons71	A
A3	.Cons8	A
B1	.Cons35	
B2	.Cons165	B
B3	.Cons7	B
C1	.Cons93	
C2	.Cons242	C
C3	.Cons3(2)	C
D1	.Cons88	
D2	.Cons53	D
D3	.Cons66	D
E	.Cons89	E
F1a	.Cons4	
F2a	.Cons5	F
F3	.Cons23	F
G	.Cons13	G
H	.Cons14	H



A-loop内 A vs. C : 3か所
 A vs. D : 3か所
 A vs. F : 3か所

ヒト肝細胞キメラマウスを用いた ビームゲン®由来抗体によるHBV感染防御試験



HBV 遺伝子型 C 由来
HBsワクチン・ビームゲン®
を接種したボランティアの末梢
血から得られた HBs抗体を精製
してモノクローナル抗体を作製

HBV感染源
遺伝子型 C or A
or C-145R*

HBs抗体
ビームゲン® 遺伝子型 C由来
モノクローナル抗体

116 抗体
478 抗体



*C-145R: ワクチン
エスケープ変異株

抗体と感染源を混合

キメラマウスに感染
(10⁴ copies/body)

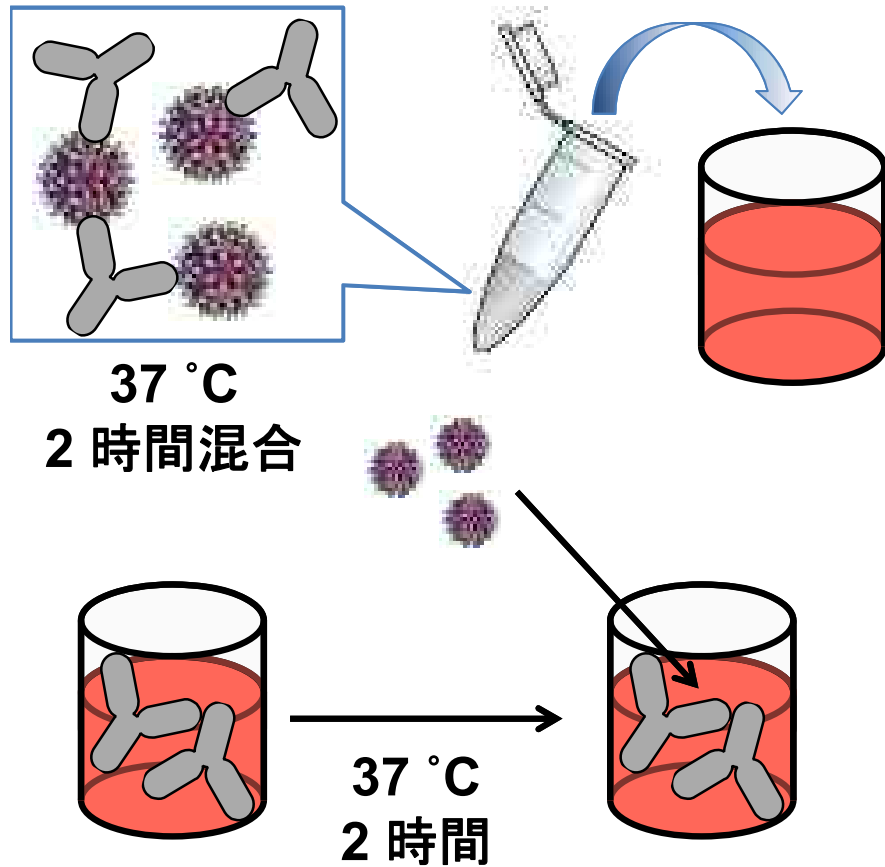


結果：ヒト肝細胞キメラマウスにおける HBV感染防御率

HBV (感染源) 遺伝子型	HBsAb (遺伝子型 C由来)				抗体1 µgあたり *689.3 mIU **818.6 mIU (富士レビオ ルミパルスで測定)
	116抗体 (1 µg*/body)		478抗体 (1 µg**/body)		
C	n=3	100%	n=3	100%	
A	n=3	100%	n=3	100%	
C-145R	n=3	0%	n=3	100%	

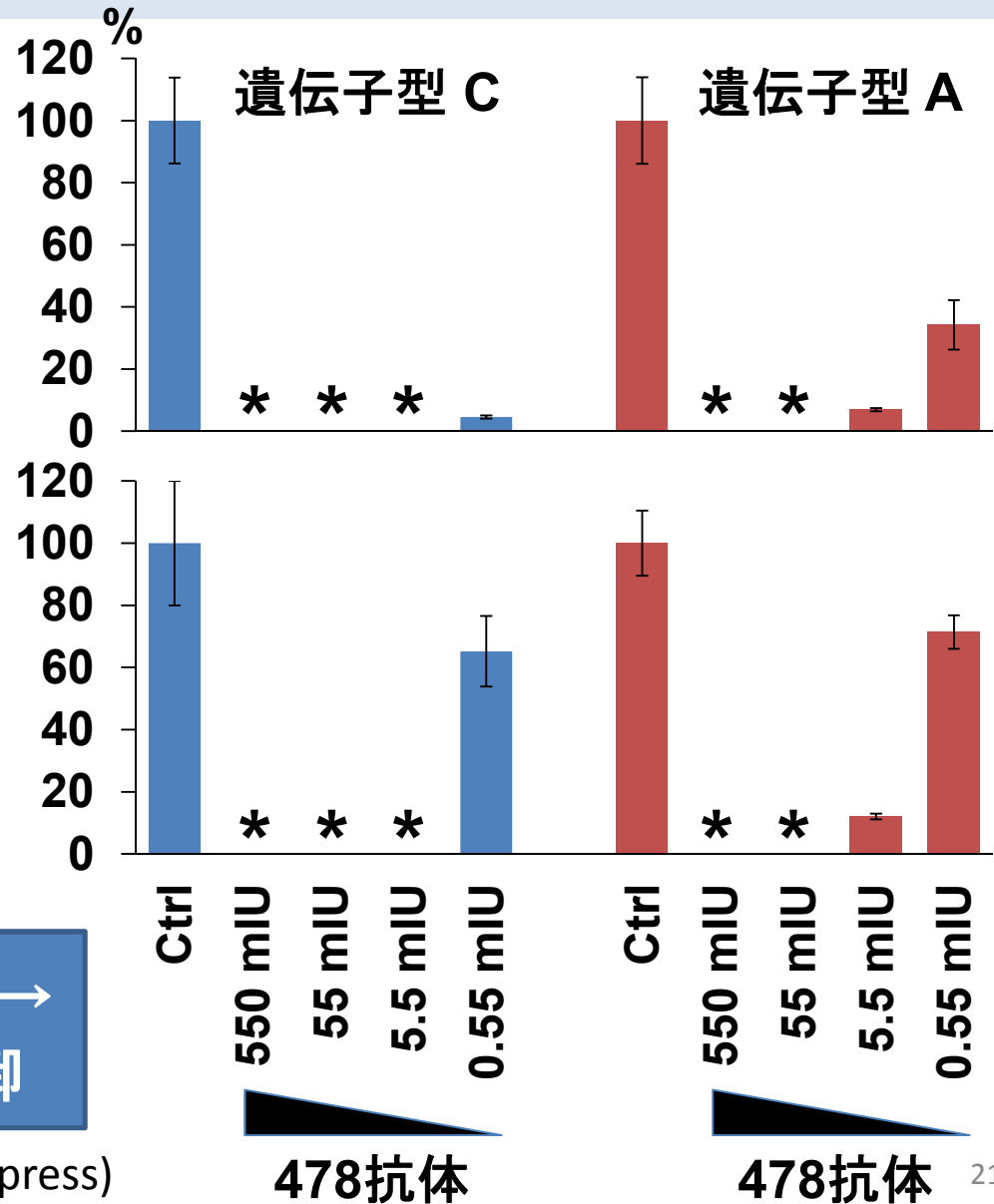
- ビームゲン®由来の抗体によって、遺伝子型 A の感染も防御することが可能であった。
- 478抗体により、**ワクチンエスケープ変異株の感染を防御**することができた。
- HBs抗体価がある程度高い場合は、いずれの遺伝子型も感染の防御は可能と考えられる。

ヒト初代肝細胞を用いた ビームゲン®由来抗体によるHBV感染防御試験

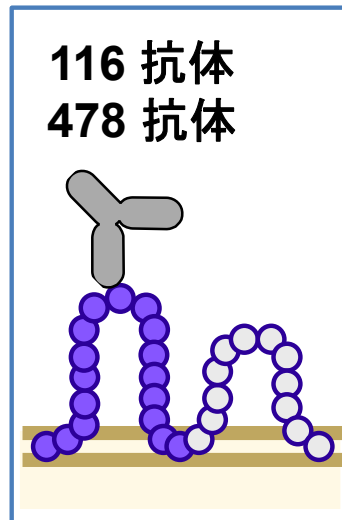


ヒト肝細胞培養 + 478抗体混合 →
HBV遺伝子型 A, C の感染防御

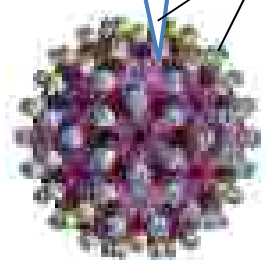
(Tsutsumi, et al. PLoS ONE, in press)



ビームゲン接種者由来の血清と HBV遺伝子型別ペプチドの反応性



ウイルス表面の
HBs 抗原



遺伝子型 C
HBs 抗原

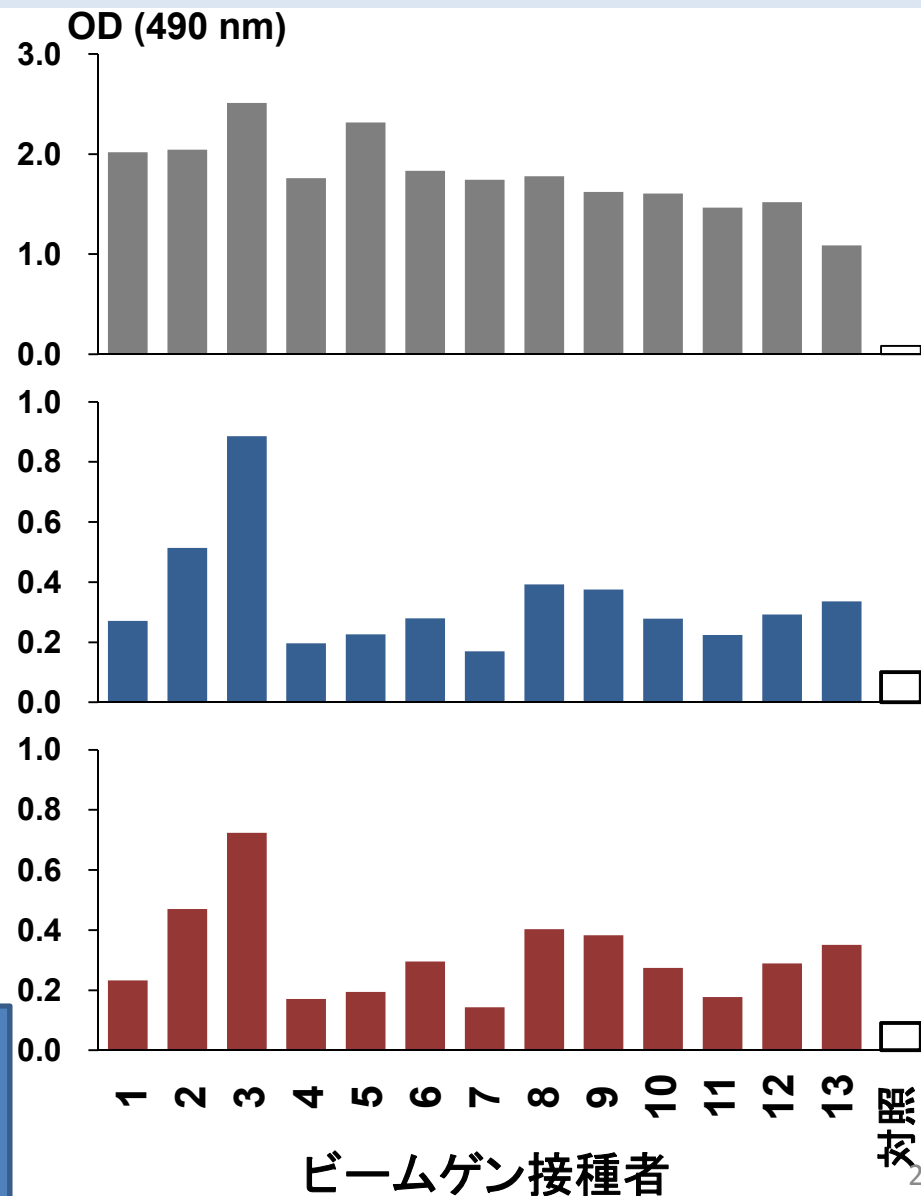


遺伝子型 C
ペプチド



遺伝子型 A
ペプチド

ワクチン接種者：遺伝子型 A, C
ペプチドに反応する抗体が存在



遺伝子型AのHBVキャリアから出生した児に 接種した遺伝子型C由来のワクチンの効果

済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科 乾 あやの

患者背景

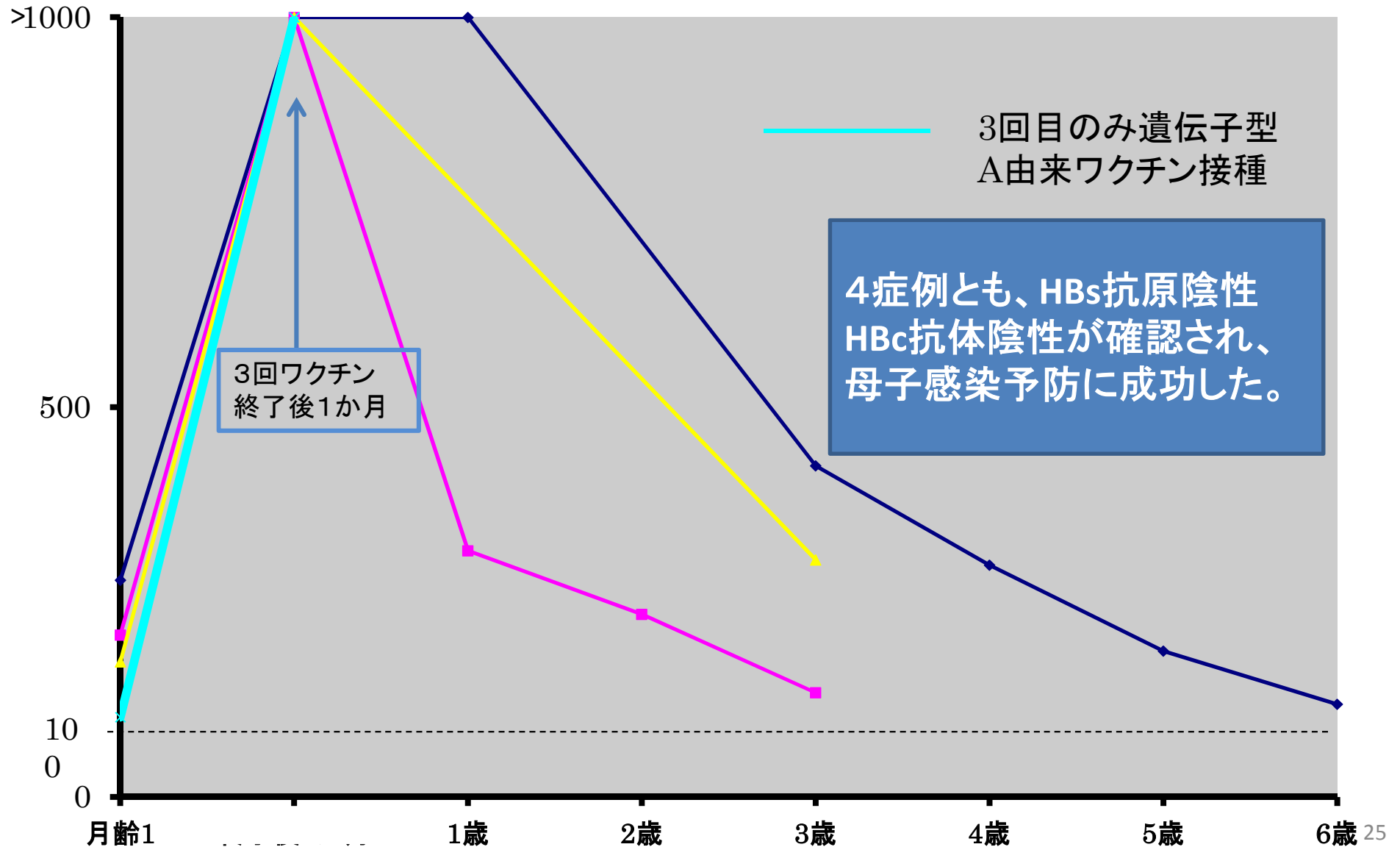
症例	母親の状態		年齢	遺伝子型	ALT値 (IU/L)	ウイルス量 (Log copies/ml)	予防 方法
1	HBeAb(+)	日本人	32	A	15	3.2	2,3,5か月
2	HBeAb(+)	日本人	34	A	33	3.2	0,1,3か月
3	HBeAg(+)	フィリピン人	22	A	22	8.5	0,1,3か月 結核合併
4	HBeAg(+)	フィリピン人	25	A	25	>9.0	0,1,3か月*

遺伝子型C由来ワクチンを3回接種

*3回目のみ遺伝子型A由来ワクチン接種

遺伝子型AのHBVキャリア母から出生した児の 遺伝子型C由来ワクチンでの予防効果

HBs抗体価 (mIU/ml)



遺伝子型C由来ワクチンの効果まとめ

- マウスおよびヒト肝細胞を用いた感染実験により、遺伝子型C由来のワクチン(ビームゲン[®])によって得られた一定濃度の抗体は、遺伝子型AのHBVに対しても、感染防御効果を有すると考えられた。
- ビームゲン[®]接種者には、HBVの遺伝子型に依存せず、HBs抗原と反応する抗体が存在することが示唆された。
- 遺伝子型AのHBVキャリア母体から出生した児4例に、ビームゲン[®]を接種したところ、母子感染を防止できた。