

「B型肝炎母子感染防止事業」の批判的吟味

(分担研究：B型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究)

白木和夫、長田郁夫、岡本 学

鳥取大学医学部小児科学教室

【要約】1985年6月から始まった厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」のテクノロジーアセスメントを行った。1) 本事業はB型肝炎ウイルスキャリアの新規発生をなくし、これによってB型肝炎ウイルス感染に基づく成人の慢性肝炎、肝硬変、肝癌を根絶しようとするもので、我が国ではこれら疾患の負担が極めて大きい。2) 本事業による妊婦のHBs抗原検査の感度、特異度、実施率は極めて高い。3) 妊婦の検査によって見つかったhigh risk出生児への抗HBヒト免疫グロブリン、B型肝炎ワクチンによる感染防止処置は高い有効性を示し、全国での母子感染によるB型肝炎ウイルスキャリア化率を0.26%から0.024%にまで低下させたと推計された。この推計値は全国3カ所における学童、生徒のHBs抗原検査の結果で裏付けられつつある。4) 本事業の費用便益を検討したところ、直接経費のみでも年間5億1千万円ないし9億7千万円の便益が生じていると推計された。

【見出し語】B型肝炎、母子感染、予防、HBワクチン、HBIG、費用便益

「B型肝炎母子感染防止事業」は我が国におけるB型肝炎ウイルス（以下HBV）キャリアの新たな発生を根絶し、HBVによる肝硬変、肝癌の撲滅を目指して1985年6月に開始された。これにより我が国のすべての妊婦はHBs抗原検査を受け、もし陽性の場合には更にHBe抗原の検査を受け、これが陽性の場合、出生してくる児に感染防止処置が1986年1月以

降公費負担で行われてきた。感染防止処置は出生時と生後2ヶ月に抗HBヒト免疫グロブリン（以下HBIG）を2回筋注し、生後2ヶ月以後にB型肝炎ワクチン（以下HBワクチン）を3回接種する方法が採られてきた

本事業は1995年3月に改訂され、それ以降は妊婦のHBs抗原検査のみが公費負担で行われ、その他の

妊婦の検査、出生児の感染防止処置はすべて健康保険給付対象に移管された。同時に感染防止処置の対象となる児は、HBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児のみならず、HBe抗原陰性HBVキャリア妊婦からの出生児にまで拡大された。

これまでの報告ならびに本研究班の前年度までの調査結果に基づき、「B型肝炎母子感染防止事業」の批判的吟味を行った。

I. 疾患の負担の評価

我が国における慢性肝疾患患者数は、厚生省大臣官房統計情報部発行の「日本の疾病別総患者数データブック」(1)によれば、慢性肝炎が381,000人、肝硬変が120,000人、肝癌が42,000人となっている。これらのうちHBV感染によるものはおよそ3分の1と推定されるので、HBVによる慢性肝炎、肝硬変、肝癌はそれぞれ127,000人、40,000人、14,000人づつ存在していると考えられる。

これら慢性肝疾患はHBVキャリアから発症してくるが、通常、免疫状態が正常な成人が感染してもHBVキャリアになることはなく、HBVキャリアの発生はほとんど乳幼児期の感染に限られる。乳幼児のHBV感染は、キャリアである妊婦から新生児への母子垂直感染のほか、かつては輸血、汚染注射針などからの水平感染がかなりあったと推定される。25年前の厚生省研究班の疫学調査によると、成人HBVキャリアの3分の1が母子感染、他が水平感染によるとされていた。その後、水平感染は激減し、近年での残された感染経路は母子感染のみとなっていた。厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」は、このHBVキャリアの発生を根絶することによって、HBV感染に基づく慢性肝炎、肝硬変、肝癌の撲滅を目的として開始された。

妊婦がHBVキャリアの場合、我が国ではおよそ出生児の25%がHBVキャリアになっていたが、これには妊婦のHBe抗原、HBe抗体の関連性が高い

(2)。表1に示すごとく、妊婦がHBe抗原陽性であると、出生児の85-90%がHBVキャリアになるが、HBe抗体陽性の場合には出生児がHBVキャリアになることはほとんどない。ただしこの場合も児が一過性にHBs抗原陽性となり、急性肝炎、ときに劇症肝炎を発症する(3)。なお表1はHBe抗原、HBe抗体が発見される以前のprospective study症例について、後から保存血清で調査した結果であり、症例に関してはbiasがかかっていない。ただし当時のHBe抗原・HBe抗体の検査法はMO法であったため感度が悪く、両者陰性の例がみられたが、現在はRIA法、あるいはEIA法が用いられているため感度が極めてよく、ときに両者併存例もある。

上記の理由から、HBVキャリア発生の根絶を目的とした「B型肝炎母子感染防止事業」では、high riskであることが明らかなHBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児に限って、公費による感染防止処置を行うこととなったのである。

以上のごとく1985年6月に本事業が開始された時点で、疾患の負担を効率的に軽減するという意味において、本事業の意義は十分にあったと判断される。

II. スクリーニング検査の有効性の評価

HBs抗原検査の感度は、本事業で標準的に用いられているRPHA法でも極めて高いとされるが、稀にHBV感染があってもHBs抗原が陽性にならない場合がある。日赤研究班の報告によると、HBs抗原(RPHA)のみによるスクリーニングでは0.25%に輸血後B型肝炎がみられたという(4)。すなわち感染性を指標とした場合、HBs抗原検査(RPHA)の感度は99.75%となる(表2)。一方、HBs抗原検査の特異度は、もっとも鋭敏なEIA法と比較した場合、99.5%以上と考えられる(5)(表3)。

HBe抗原は時にHBe抗体との共存例があるが、本事業ではこれらはHBe抗原陽性として扱うとして

いる。感染性の高いHBVが存在するにも関わらずいわゆるescape mutantとなっているためにHBe抗原陰性となる例があるが極めて稀であり、HBe抗原検査の感度、特異度も99%程度と考えられる。

本事業による妊婦のHBs抗原検査数ならびに翌年の出生数からみた検査率は表4、図1に示すごとく、初年度を除きおおむね92-96%の高率であった(6)。またHBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児に対する感染防止処置実施数は表5に示すごとく(6)、妊婦の検査時期と出産の間に時期のずれがあるので、これを考慮すると97-98%の出生児が感染防止処置を受けたものと考えられる。第3回目のHBワクチン接種数がやや減少しているが、これは主として里帰り分娩などにより3回目のHBワクチン接種の場所が産産の場所と異なるため接種されても報告されなかったものが多いものと推定されている。

以上のごとく本事業によるスクリーニングの感度、特異度は極めて高く、その実施率も高いことが示された。

Ⅲ.効果の評価

HBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児に対する感染防止処置は、前述のごとく出生時と生後2か月の2回のHBIG筋注、生後2ヶ月以降の3回のHBワクチン接種によって行われてきた。厚生省が世界に先駆けて「B型肝炎母子感染防止事業」を開始した1985年当時、明らかになっていたことは、新生児に対するHBIG単独投与ではHBVキャリア発生を減らせても、その効果は不十分であること、HBIG投与を出生後も反復すれば、投与継続中はHBs抗原陰性に保てるが、たとえ生後1年まで投与を続けても、HBIG中止後6ヶ月位してからHBs抗原陽性となりHBVキャリア化するものが少なくなく、継続的にHBs抗体陽性を保つためにHBワクチン接種が必要であることであった(7)。

HBワクチンの開発と共に、母子感染防止のためHBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児に対するHBワクチン接種が試みられたが、上記のHBIGの効果を延ばすという意味であったため、HBワクチン接種は生後2-6ヶ月から開始された。当時のHBワクチンはHBe抗体陽性HBVキャリアから得られたプール血漿を原料としてHBs抗原を精製し、感染性をなくして造られた血漿由来HBワクチン

(plasma-derived HB vaccine)であったが、そのHBs抗体産生能は、その後開発され現在一般に広く使われている遺伝子組み換えHBワクチン

(recombinant HB vaccine)にくらべるとあまりよくなく、特に新生児への投与では十分なHBs抗体上昇の得られない傾向がみとめられた(8)のと、新生児に投与した場合の副作用を恐れ、厚生省の「B型肝炎母子感染防止事業」ではHBワクチン開始は生後2-3ヶ月からとされた。

「B型肝炎母子感染防止事業」開始後は、HBe抗原陽性HBVキャリア妊婦からの出生児の全てに対して、上記の統一した感染防止処置が行われた結果、対照をおいた比較研究、およびHBワクチンの投与時期に関する比較研究はできなくなった。

事業開始後、厚生省研究班では「B型肝炎母子感染防止事業」による効果をみるため、全国5地域において厚生省方式による母子感染防止処置を受けた児の追跡調査を行った(9)。その結果は表6に示すごとくで1.612人の児のうち生後1年まで追跡調査してHBVキャリアとなったのは76人、4.7%のみであった。5地域でのHBVキャリア率は3.6%-5.2%で、大きな地域差は認められなかった。無処置の場合は、前述のごとく少なくとも85%の児がHBVキャリアになるので、historical controlではあるが、明らかな効果と考えられた。

本事業によって全国(兵庫県を除く)でHBs抗原検査を受けた妊婦数、その陽性率、HBe抗原の陽性率は、表4、5に示すごとくであるので、これらの

実数、陽性率と、前述の無処置でのHBVキャリア化率を用いて、「B型肝炎母子感染防止事業」による感染防止処置が開始された前年の1985年1年間に出生した児におけるHBVキャリア発生数と全出生児中の率を計算すると表7に示すごとくで、この年の新生児の母子感染によるHBVキャリア率は0.26%と推計された(6)。同様にして、妊婦の中でのHBe抗原陽性HBVキャリアの率、その翌年に出生した児でHBIG、HBワクチン投与を受けたものの数、感染防止処置をした場合のHBVキャリア化率などをもとに、1995年に出生した児の中でのHBVキャリア率を求めると表8に示すごとく、0.024%と事業開始前に比べ10分の1に低下したものと推計された(10)。

HBs抗原の検査が一般化してからの我が国では、水平感染は極めて稀になり、水平感染によるHBVキャリア発生はほとんどないと考えられている。もしこの仮定が正しければ、HBVに感染してもキャリアに移行することがほとんどない学童以上でHBs抗原検査を行えば、前記のHBVキャリア率となるはずである。そこで全国の3カ所で一般学童、生徒のHBs抗原・HBs抗体検査を行い、出生年度別の変動を検討した。その詳細は、研究協力者である能登、大石、小西らの報告書を参照されたいが、このうち岩手県、および静岡県におけるHBs抗原陽性率の年次別変動をグラフにして示したのが図2、3である。図2は静岡県下の小学生、中学生、高校生のHBs抗原陽性率年次別変動を示したもので、一番下の線が小学校5、6年生のHBs抗原陽性率である。1993年の検査対象は1982-1983年に出生したはずであるが、これ以前のHBs抗原陽性率をみると0.2-0.3%であり、前述の感染防止処置を行わなかった場合のHBs抗原陽性率にほぼ一致している。静岡県全県でB型肝炎母子感染防止の介入試験が開始されたのは1985年で、これ以降に出生した児でHBs抗原陽性率が低下し、0.00-0.05%と前述の推計値に

ほぼ一致している。

岩手県の学童のHBs抗原検査は入学時と4年生で行われているが、これを出生年次別にグラフにしたのが図3である。新生児への感染防止処置が全く行われていなかった時期の学童のHBs抗原陽性率は、0.3-0.9%で、年毎に低下傾向が認められるのは水平感染の減少を示すものと考えられる。1983年に一部の地域で感染予防介入試験が開始されているが、この時期に生まれた学童でのHBs抗原陽性率は0.2%、そして「B型肝炎母子感染防止事業」開始後に生まれた児では更に低下し0.04-0.06%と前述の推計値に近い率となっている。

このように厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」は、その長期効果も極めて大きいことが明らかとなった。本事業の目的はHBVキャリアの新規発生を根絶し、これによって成人のHBVによる慢性肝炎、肝硬変、肝癌の絶滅をはかるものである。その意味での効果の証明には更に40-50年を要するが、現在までの臨床的な知見を併せ、HBVによる慢性肝疾患が将来極めて稀になることは確実と考えられる。

IV. 経済的効果

「B型肝炎母子感染防止事業」は我が国におけるHBVキャリアの発生を激減させ、それによって40-50年後のHBVによる慢性肝炎、肝硬変、肝癌の根絶をはかろうとするものである。その直接経費は、妊婦のHBs抗原スクリーニングに関する経費と、出生児に対するHBIG投与とHBワクチン接種、およびこれに付随する検査費用であり、その積算は比較的容易である。しかしながらこの事業の結果として生じると考えられる便益の積算は、直接的医療費の推算のみをとっても、必ずしも容易でない。

HBVキャリアは、その個人自身、ほとんどが人生のいつの時期かに慢性肝炎を発症し、それが収まると共にHBe抗原からHBe抗体へとseroconver-

sionすると考えられるが(11)、何%が実際に治療を要し、そのうち何%が肝硬変に移行し、さらに肝癌になるかが明確とは言い難いためである。本研究ではこれまでの報告に基づいて平均的な移行率を求め、これからシミュレーションしてこれらの年次別発生数を推計し、各疾患の医療費は代表的な症例について実際の医療費を算出し、これを積算した。その詳細は別の報告書としてまとめたが、この結果、直接医療費のみをとっても年間5億1千万円ないし9億7千万円の便益が生じるものと推計された。

V. 結論

厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」のテクノロジーアセスメントの結果、本事業は極めて有用であり、その費用便益も大であることが明らかとなった。

参考文献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部保健社会統計課保健統計室監修：日本の疾患別総患者数データベース.1994.
- 2) Okada K. Kamiyama I. Inamata M. Imai M. Miyakawa Y. and Mayumi M.: e Antigen in mother's serum as a indicator of vertical transmission of HBV. N Engl J Med 294:746, 1976.
- 3) Shiraki K. Yoshihara N. Sakurai M. Eto T. and Kawana T.: Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis B e antigen. J Pediatr 97:768, 1980.
- 4) 西岡久寿弥：B型輸血後肝炎。肝胆膵27：509, 1993.
- 5) 特殊免疫研究所資料：健常人ならびに患者検体をスクリーニング測定し検討した特異性。
- 6) Shiraki K.: Vertical transmission of

hepatitis B virus and its prevention in Japan. in Viral Hepatitis and Liver Disease(ed. Nishioka K. et al.) Springer-Verlag, Tokyo, 1994.

7) 白木和夫、桜井迪朗、衛藤隆、川名尚、吉原なみ子：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, 1981.

8) Shiraki K. Tanimoto K. Yamada K. and Okada T.: Causes of failure in prevention of vertical infection by hepatitis B virus. Acta Paediatr Jpn 28:312, 1986.

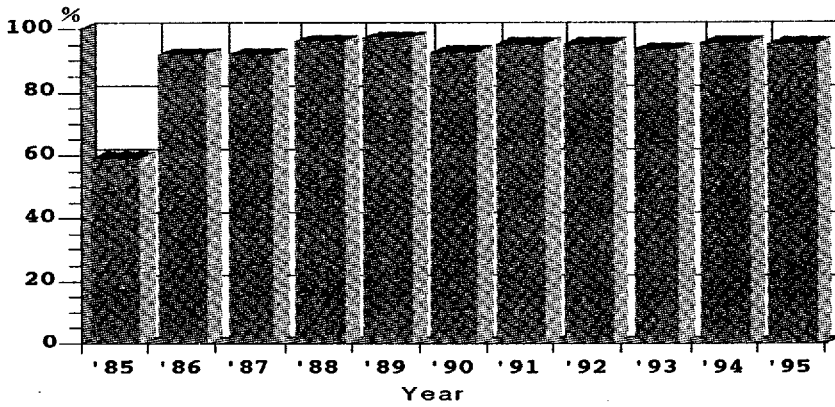
9) 平成3年度厚生省心身障害研究「小児慢性疾患のトータルケアに関する研究」分担研究「小児の肝疾患に関する研究」報告書よりの集計.1992.

10)平成7年度 厚生省心身障害研究「小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究」分担研究「B型肝炎母子感染防止対策の追跡調査及び効果判定に関する研究」報告書.1996.

11) 衛藤隆、秦堅佐工、桜井迪朗、鈴木五三男、白木和夫： 垂直感染によりB型肝炎ウイルスキャリアとなった小児の自然経過について。肝臓28：391, 1987.

☒1

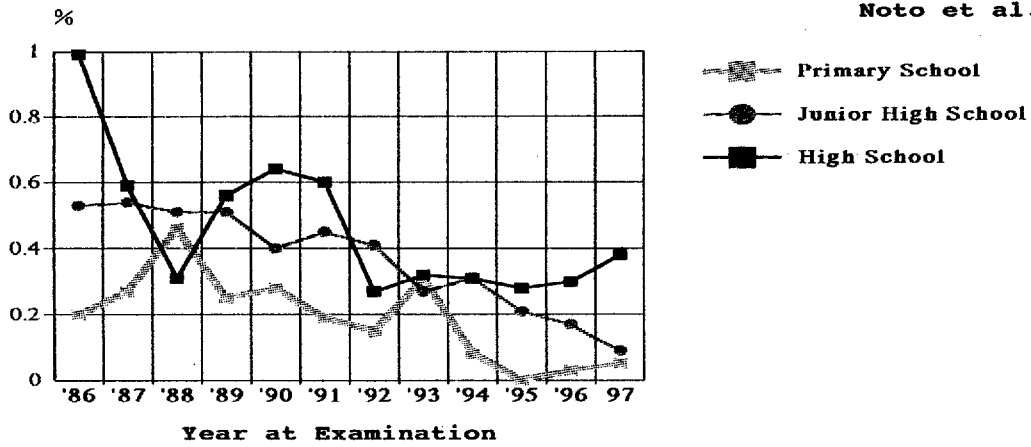
Rate of HBsAg Screening of Pregnant Women in Japan According to the National Prevention Program for HBV



☒2

Positive Rate of HBsAg in School Children in Shizuoka Prefecture in Japan

Noto et al.



☒3

Positive Rate of HBsAg and Anti-HBs in School Children in Iwate Prefecture in Japan

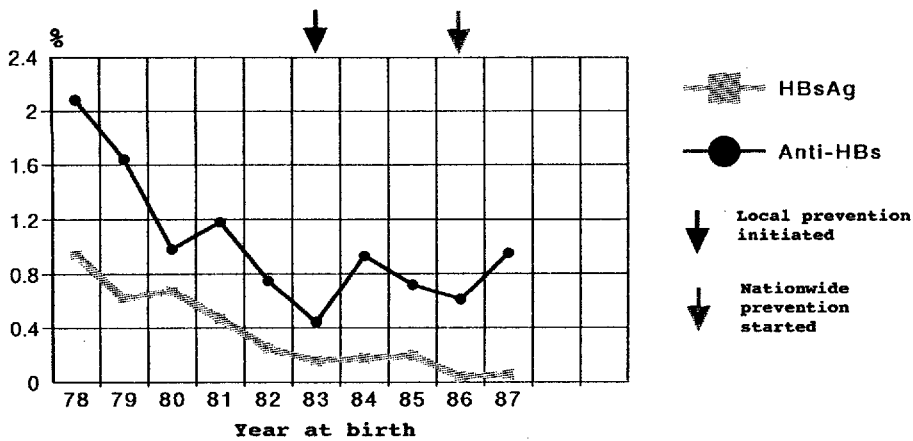


表1

**Maternal HBeAg/antiHBe Status and
HB virus Infection in Infants
-- A Prospective Study --**

Maternal	No. of Infants	No. HBsAg +	No. antiHBs +
HBeAg pos.	14	12 (86%)	1
AntiHBe pos.	31	2 (6%)*	5 (16%)
Both neg.	4	1	1
Total	49	15 (31%)	7 (14%)

*:Transiently positive

K. Shiraki: J. Pediat. 97:768, 1980

表2

**Screening Methods of Blood and the Occurrence of
Posttransfusion Hepatitis B**

Screening	Period	#Case	PTH, B
HBsAg alone	1988-1989.10	1,581	4 (0.25%)
HBsAg+AntiHBc	1989.11-1990	908	0

Japanese Red Cross NANB Research Group:
Lancet 338:1040, 1990

表3

HBs抗原検査(RPHA)の特異性

RPHAスクリーニングの特異度 < 99.5% (621/624)

	HBsAg (EIA) pos.	HBsAg (EIA) neg.
RPHA positive	83	0
RPHA negative	0	621
RPHA indetermined	0	3

特殊免疫研究所

表4

厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」による妊婦検診実施状況
(昭和60年6月～平成7年3月)

	HBs抗原検査*	HBs抗原陽性*	HBe抗原検査	HBe抗原陽性*
昭和60年6月～昭和61年3月	702,473 (58.9%)	1.36%	8,860	22.5%
昭和61年4月～昭和62年3月	1,209,522 (91.8%)	1.40%	17,284	24.2%
昭和62年4月～昭和63年3月	1,181,916 (92.2%)	1.36%	15,696	23.7%
昭和63年4月～平成元年3月	1,158,662 (95.8%)	1.26%	13,867	25.8%
平成元年4月～平成2年3月	1,132,265 (96.8%)	1.32%	12,266	25.6%
平成2年4月～平成3年3月	1,104,167 (92.6%)	1.08%	11,587	25.7%
平成3年4月～平成4年3月	1,119,086 (95.0%)	0.99%	10,773	27.2%
平成4年4月～平成5年3月	1,116,688 (94.8%)	0.96%	10,314	25.0%
平成5年4月～平成6年3月	1,123,082 (93.6%)	0.89%	9,727	26.4%
平成6年4月～平成7年3月	1,123,082 (95.7%)	0.83%	9,083	27.6%
合計	10,975,516		119,457	

* : 括弧内は翌年次出生数＋自然死産数で検査件数を除した推定百分率 * : 陽性例数の報告のあった自治体のみでの集計
(厚生省児童家庭局母子衛生課に各自治体〔1県を除く〕より報告された資料に基づく)

表5

厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」による乳児検診ならびに感染防止処置実施状況
(昭和61年1月～平成7年3月)

	S60年度	S61年度	S62年度	S63年度	H元年度	H2年度	H3年度	H4年度	H5年度	H6年度	合計
HBsAg検査(CB)	606	3,681	3,514	3,289	3,059	2,882	2,801	2,677	2,500	2,442	27,451
HBsAg陽性*	-	4.2%	3.5%	5.6%	4.2%	4.1%	4.2%	4.3%	5.7%	4.0%	
HBIG (出生時)	574	3,543	3,454	3,200	2,954	2,830	2,749	2,557	2,451	2,353	26,665
HBsAg検査(2)	197	3,345	3,334	3,004	2,774	2,625	2,496	2,406	2,310	2,199	24,690
HBsAg陽性*	-	3.1%	1.9%	5.5%	2.2%	2.3%	2.1%	2.3%	3.8%	2.0%	
HBIG (2回目)	154	3,424	3,501	3,156	2,932	2,829	2,729	2,634	2,487	2,482	26,328
HB vac. (1)	154	3,424	3,506	3,167	2,938	2,856	2,729	2,661	2,488	2,495	26,418
HB vac. (2)	-	3,197	3,500	3,148	2,960	2,847	2,752	2,695	2,494	2,456	26,049
HB vac. (3)	-	2,576	3,343	2,919	2,773	2,737	2,580	2,536	2,342	2,252	24,058

CB: 臍帯血 HBIG: 抗HBヒト免疫グロブリン HB vac: B型肝炎ワクチン * : 陽性例数の報告のあった自治体のみでの集計
(厚生省児童家庭局母子衛生課に各自治体〔1県を除く〕より報告された数値に基づく)

表6

**HBV Carrier Rate in the Infants Born to
HBeAg-positive Carrier Mothers and Treated
According to the National Prevention Program**

Area	No. of Infants Followed	HBsAg Pos. Persistently	HBV Carrier Rate
Tokyo	399	17	4.3%
Shizuoka	480	25	5.2%
Osaka	196	9	4.6%
Kanazawa	193	7	3.6%
Tottori	344	18	5.2%
Total	1,612	76	4.7%

表7

Estimated number of HBV carrier babies born in 1985, the year prior to the inception of the nationwide prevention program for vertical transmission of HBV in Japan.

Total live births in 1985 in Japan	1431,577
Infant deaths under 1 year during 1985	7,899
Infant survived over 1 year(A)	1423,687
Estimated no. of infants born to HBsAg+ve mothers (A x 0.0136 = B)	19,362
Estimated no. of the infants born to HBeAg+ve mothers (B x 0.225 = C)	4,356
Estimated no. of HBV carriers developed due to mother-to-infant infection in 1 year(C x 0.85)	3,703
Estimated HBV carrier rate among the infants born in 1985 in Japan	0.26%

表8

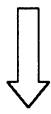
Estimated no. of HBV carrier babies that developed in 1995 after the introduction of nation-wide prevention of mother-to-infant infection of HBV in Japan

Total live births in 1995 in Japan	1,193,000
Infant deaths under 1 year	5,000
Infants survived over 1 year (A)	1,188,000
Infants born to HBsAg+ve mothers(A x 0.0083 = B)	9,860
Infants born to HBeAg+ve mothers(B x 0.276 = C)	2,721
Infants treated according to the prevention program (C x 95.7% x 97.2% = D)	2,531
Estimated no. of infants successfully prevented (D x 95% = E)	2,405
Estimated no. of HBV carriers developed due to mother-to-infant infection in 1995 ((C - D) x 0.85 + (D - E))	288
Estimated HBV carrier rate of infants born in 1995	0.024%



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



【要約】 1985年6月から始まった厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」のテクノロジーアセスメントを行った。1)本事業はB型肝炎ウイルスキャリアの新規発生をなくし、これによってB型肝炎ウイルス感染に基づく成人の慢性肝炎、肝硬変、肝癌を根絶しようとするもので、我が国ではこれら疾患の負担が極めて大きい。2)本事業による妊婦のHBs抗原検査の感度、特異度、実施率は極めて高い。3)妊婦の検査によって見つかった high risk 出生児への抗HBヒト免疫グロブリン、B型肝炎ワクチンによる感染防止処置は高い有効率を示し、全国での母子感染によるB型肝炎ウイルスキャリア化率を0.26%から0.024%にまで低下させたと推計された。この推計値は全国3カ所における学童、生徒のHBs抗原検査の結果で裏付けられつつある。4)本事業の費用便益を検討したところ、直接経費のみでも年間5億1千万円ないし9億7千万円の便益が生じていると推計された。