

**B型肝炎ワクチンに関するファクトシート
(平成22年7月7日版)**

国立感染症研究所

目 次

1. 対象疾患の基本的知見	
(1) 疾患の特性	3
① 臨床症状	
② 不顕性感染の割合	
③ 鑑別を要する他の疾患	
④ 検査法	
⑤ 治療法	
⑥ 予防法	
⑦ その他（病原体の生態、免疫学等）	
(2) 我が国の疫学状況（及び諸外国における状況、国内との比較）	6
<我が国の状況>	7
① 患者数（性年齢階級別、経年変化、地域分布等）	
② 重症者数、死亡者数等	
<諸外国における状況>	11
2. 予防接種の目的と導入により期待される効果	
(1) 感染症対策としての観点	11
(2) 公共経済学的な観点	14
(3) 各国の状況	15
3. ワクチン製剤の現状と安全性	
(1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況	15
(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール（国外のケース）、キャッチアップの必要性等	16
① 特性	
② 安全性	
③ 副反応	
④ 有効性	
⑤ 抗体持続時間	
⑥ 接種スケジュール	
⑦ キャッチアップの必要性	
(3) 需要と供給の見込み	18

1. 対象疾患の基本的知見

B型肝炎はヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) に属するB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) の感染によって引き起こされる¹⁾。世界中で20億人のHBV感染者が存在し、そのうち3億5千万人が持続感染者で、年間50万～70万人がB型肝炎やB型肝炎に起因する疾病(肝硬変・肝がんなど)で死亡していると推定されている。

HBVは、主として、HBV感染者の血液や精液などの体液を介して感染する。また、出血などで体外に出た血液は乾燥してもすぐに感染性を失わず、体外で少なくとも1週間は感染性を保つと考えられているため、適切な消毒処置が必要である。

病態は一過性感染と持続感染がある¹⁻⁴⁾。持続感染から肝硬変・肝がんへ進行することもある(図1)。世界中の原発性肝がんの60～80%はHBVによると推計されている¹⁾。一過性感染の主な感染経路は輸血などの医療処置、感染者とのカミソリ等の共用、感染者との性行為など、持続感染はHBVに感染している母親からの垂直感染、小児期の水平感染などが挙げられるが、我が国では現在、輸血用血液のスクリーニングにより輸血による感染は激減している。

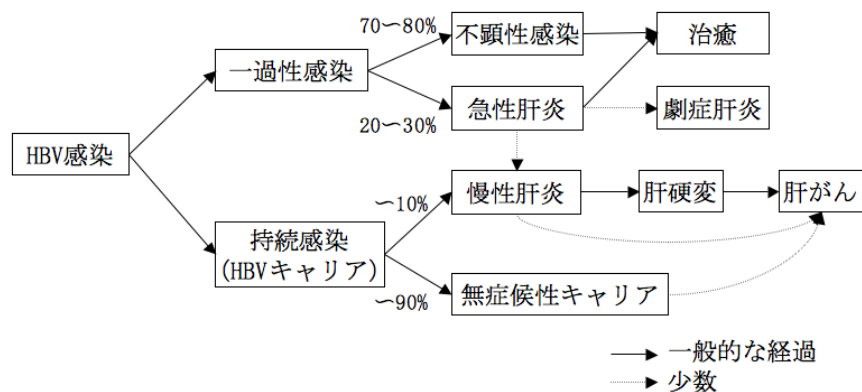


図1. HBV感染後の経過

成人での初感染の場合、多くは一過性感染で自覚症状がないまま治癒し、20～30%の感染者が急性肝炎を発症する^{2, 3)}。まれに慢性化するが、一般に予後は良好である。2003年11月の感染症法の改正に伴い、急性B型肝炎は、感染症発生動向調査における全数把握の5類感染症である「ウイルス性肝炎(A型肝炎及びE型肝炎を除く)」に分類された。診断した医師は、7日以内の届出が義務付けられている。

HBVの持続感染の多くは出生時又は乳幼児期の感染によって成立する。持続感染者の大部分はHBVを体内に保持しているけれども肝機能正常なHBe抗原陽性の無症候性HBVキャリアとなり、その後免疫能が発達するに従い、顕性又は不顕性の肝炎を発症する。そのうちの約90%はセロコンバージョン(HBe抗原の陰性化、HBe抗体の陽性化)を経て再び無症候性キャリアへと移行する⁵⁾(図2)。しかし、約10～15%の人は慢性肝疾患(慢性肝炎・肝硬変・肝がん)へ移行する。

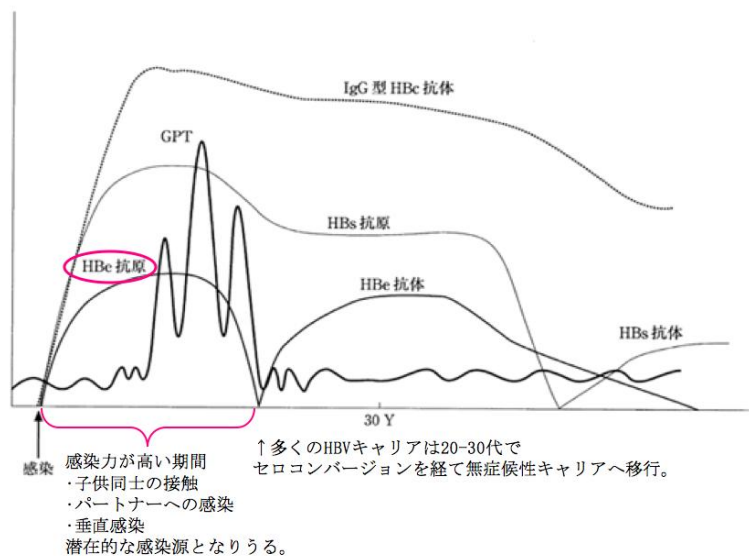


図 2. HBV キャリアの自然経過⁵⁾

現在、HBV は 8 種類の遺伝子型 (A~H 型) に分類されている⁶⁾。この遺伝子型には地域特異性があること、慢性化率など臨床経過に違いがあることが知られている。日本は遺伝子型 C、B の順に多く、この二つが日本の B 型肝炎のほとんどを占めている^{3, 6)}。しかしながら、遺伝子型 B や C に比べて慢性化しやすい遺伝子型 A の感染者の割合が、新規献血者や急性肝炎症例で、近年我が国でも急速に増加していることは注視すべき傾向である⁷⁾。

日本では、1972 年から輸血・血液製剤用血液の B 型肝炎スクリーニングが開始された⁸⁾。1986 年から母子感染防止事業が実施され、垂直感染による HBV 無症候性キャリアの発生は減少した^{9, 10)}。しかしながら、対象児童の 10% で予防処置の脱落または胎内感染によると見られる無症候性キャリア化が報告されている¹¹⁾。また、現在の日本の急性 B 型肝炎患者の年齢を見ると 14 歳以下の小児、又は 70 歳以上の高年齢層の報告数が少ない⁸⁾。これらのことにかんがみ、今後の B 型肝炎対策は母子感染予防処置の徹底と水平感染、特に性交感染対策の強化が肝要であると思われる。

(1) 疾患の特性¹⁻⁴⁾

① 臨床症状

<急性 B 型肝炎>

潜伏期間：平均 60~90 日 (30~180 日)

感染経路: HBV 感染者の血液、体液を介して感染する。輸血などの医療処置、感染者とのカミソリ等の共用、感染者との性行為などによるが、我が国では現在、輸血用血液のスクリーニングにより輸血による感染は激減している。

ハイリスク群：

- 患者と濃厚接触がある者 (家族、パートナー)
- 医療従事者、養護施設従事者など職業上のリスクがある者
- HBV 常在地への旅行者
- 透析患者

- 臓器移植者
- 性感染の機会が多い者
- 静脈注射による薬物使用者

主症状：黄疸、尿濃染、全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、発熱、関節痛など。

重篤度：急性B型肝炎が劇症化するのはいずれである（0.4～1%）。

予後：一般に予後良好である。成人における急性肝炎からのHBVキャリア化率は欧米では10%と言われているが、従来日本ではまれであった。欧米と日本とのHBVキャリア化率の違いの理由として、欧米では遺伝子型Aが多いのに対し、日本は遺伝子型BあるいはCがほとんどであることが示唆されている。しかしながら、近年日本の急性肝炎における遺伝子型Aの割合は増加傾向にある³⁾。

<持続感染>

HBVに感染後、持続感染状態に移行する割合は感染年齢に影響される部分が多い。WHOの報告では、世界全体での感染者（肝炎非発症者も含む）の年齢による持続感染化の割合は、感染者が1歳以下の場合90%、1～5歳の場合は25～50%、それ以上の年齢になると1%以下である¹⁾。

HBVキャリア

HBVに持続感染した状態をHBVキャリアと呼ぶ。多くのHBVキャリアは出生時の母子感染によるが、感染時に免疫機能が未発達のためウイルスを異物として認識せず、肝炎を発症しないままウイルスを体内に保有し続けるHBVキャリアとなる^{3, 8)}。もしHBV母子感染予防を行わないとすると、母親がHBVキャリアでHBe抗原陽性の場合、約90%の確率で出生児のHBVキャリア化が成立する。HBVキャリア母がHBe抗原陰性の場合には出生児のHBVキャリア化率は低くなる（10%程度）。また、幼少時の水平感染もHBVキャリア化する危険性が高い。

HBVキャリアの自然経過を図2に示した⁵⁾。多くのHBVキャリアはセロコンバージョンを経て肝機能が正常化されるが、10～15%は慢性肝炎に進行する。HBVキャリア状態では症状がないため、自覚が無のまま感染を広める危険性がある。

慢性肝疾患

慢性肝炎は、肝機能の悪化、再燃を繰り返すことにより、肝硬変、肝不全、肝がんに行進することがある（図1）。

慢性肝炎の成立：HBVキャリアの10～15%が慢性肝炎に進行する。

主症状：自覚症状はほとんどない。肝機能検査で初めて異常値が発見される程度である。

重篤度：自覚症状はないが、急性増悪による急性肝炎症状を示すこともある。

予後：慢性B型肝炎患者の10～15%は肝硬変、肝がんに行進する。

ハイリスク群：HBVキャリア母からの出生児、遺伝子型AのHBV感染者、免疫不全者等。

1 ② 不顕性感染の割合

2 <急性B型肝炎>HBV感染者の70~80%は不顕性感染である²⁾。
3 <HBVキャリア・慢性B型肝炎>感染者の多くが自覚症状を持たない。

4
5 ③ 鑑別を要する他の疾患

6 他のウイルス性肝炎、アルコールや薬物などによる肝炎、自己免疫性肝炎。
7 急性B型肝炎と慢性B型肝炎の急性増悪の鑑別。

8
9 ④ 検査法：血中ウイルスマーカー試験（表1）

10
11 表1. 血中マーカー¹⁾

12

血中マーカー	感染状態		
	急性肝炎	持続感染	既往歴
HBs Ag	+	+	-
HBe Ag	初期+, その後-	+/-	-
抗HBs抗体	-	-	+
抗HBc IgM抗体	+	-	-
抗HBc IgG抗体	+	+	+
抗HBe抗体	初期-, その後+	+/-	+
HBV DNA	初期+, その後-	+/-	-
ALT	高値	中~高値	正常値

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

26 ⑤ 治療法^{2, 4)}

27 <急性B型肝炎>対症療法。
28 <慢性B型肝炎>抗ウイルス薬やインターフェロンによる治療が行われる。

29
30 ⑥ 予防法^{1, 9, 11)}（ワクチン以外も含め）

- 31 ● B型肝炎ワクチン：3回接種。目的（感染予防、母子感染防止処置）に
32 応じて用法が異なる（詳細後述）。
33 ● 抗HBs人免疫グロブリン（HBIG）：能動免疫ではなく受動免疫であるた
34 めワクチンより予防効果は早く認められるが持続期間は短い。HBs抗原
35 陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防、新生児のB型肝炎予防（原
36 則として、B型肝炎ワクチンとの併用）に適用される。
37 ● 啓発活動（感染リスク、ワクチン接種、血液の処置、血液の付着する危
38 険性のあるカミソリ等の共有禁止など）
39 ● 母子感染防止事業・対策：1986年より開始。1995年度からは健康保険
40 の給付対象となる。予防処置の脱落等実態の把握が困難である。
41 ● 輸血・血液製剤用血液のスクリーニング：1972年より開始。B型肝炎
42 は感染から発症までの潜伏期が30~180日（平均60~90日）と長いた
43 めウインドウ・ピリオドのすり抜け対策が進められてきた¹²⁾。
44

1 ⑦ その他（病原体の生態、免疫学等）

2 HBV は感染後肝細胞で増殖し、その後宿主の免疫応答で肝細胞ごと排除さ
3 れる。この時、肝細胞が破壊されることによって肝炎症状を呈する⁴⁾。

4 近年は遺伝子型（A～H 型）で分類されるが、遺伝子型分類のほか抗原
5 性の違いに基づいた血清型分類（主要サブタイプ adr、adw、ayr、ayw）も
6 ある^{6, 13)}。異なる血清型間で交差免疫が成立することがチンパンジーで観
7 察された¹⁴⁾。遺伝子型と血清型の相関と各タイプの常在地域を表 2 に示し
8 た¹³⁾。

10 表 2. 遺伝子型、血清型の相関と常在地域¹³⁾

遺伝子型	血清型（サブタイプ）	常在地域
A	adw2, ayw1	北・西ヨーロッパ、米国、中央アフリカ、インド
B	adw2, ayw1	日本、台湾、インドネシア、中国
C	adw2, adrq+, adrq-, ayr, adr	東アジア、台湾、韓国、中国、日本、ポリネシア、ベトナム、オーストラリア、米国
D	ayw2, ayw3, ayw4	地中海沿岸、ロシア、インド、米国
E	ayw4	西アフリカ
F	adw4q-, adw2, ayw4	南米、ポリネシア
G	adw2	中央アメリカ、フランス、米国、独
H	adw4	中南米

11
12
13 HBV は血液と共存した状態であれば体外で少なくとも 1 週間は感染性を保
14 つ¹⁾。不活化の条件は、次亜塩素酸処理（500mg 遊離塩素/ l）10 分、2%グ
15 ルタールアルデヒド処理室温 5 分、98℃2 分加熱、UV 滅菌、オートクレー
16 プ処理（121℃20 分）、乾熱滅菌（160℃1 時間）などである。

17
18 (2) 我が国の疫学状況（及び諸外国における状況、国内との比較）

19 WHO は 5 歳児の HBV キャリア率（実用的には HBs 抗原陽性率など）を B 型肝
20 炎の疫学状況の指標とし、これが 2%以下である場合、その地域の B 型肝炎は
21 コントロールされているとみなしている¹⁾。

22 日本ではこれまで小児の HBs 抗原陽性率の調査は自治体単位で実施されて
23 いる。1997 年の静岡県の調査報告では、小学生の HBs 抗原陽性率が 1986 年
24 の 0.2%から 1997 年の 0.05%に減少した¹⁰⁾。中学生、高校生でも減少が見ら
25 れた。我が国は 1997 年の段階で WHO が提唱する B 型肝炎対策の目標「5 歳児
26 の HBV キャリア率 2%以下」を達成していることが推察される。また、岩手県
27 において HBV 母子感染の予防事業実施前・後に出生した年齢集団（1978～1999
28 年度出生群）を対象にした解析を行ったところ、事業開始前に出生した集団
29 における HBV キャリア率は 0.75%であったのに対し、事業開始後は 0.04%と
30 極めて低率であることが判明した¹⁵⁾。

31 しかしながら、これらのデータは

- 32 ● 母子感染防止事業がよく機能していた県において得られた成果である。
- 33 ● 1995 年度から母子感染防止事業が、「公費負担による HBe 抗原陽性の

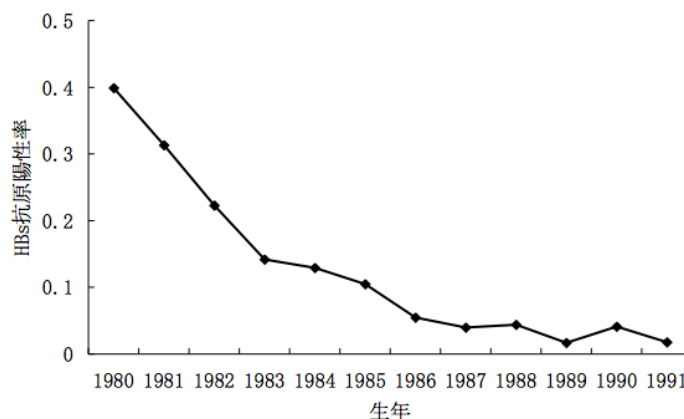
1 母親から出生する児（ハイリスク群）に重点を絞った事業」から「保
2 険医療による HBs 抗原陽性のすべての母親から出生する児（ハイリス
3 ク群とローリスク群の両者）を対象とした医療」へと変更された。保
4 険医療による予防は医師であればどこでも誰でも行うことができ、か
5 つ届け出の必要も無いことなどから HBV 母子感染予防の実態把握が難
6 しくなった¹⁶⁾。

7 などから、現在の HBV キャリア率を検討するには注意深く取り扱う必要があ
8 る。

9 16 歳以上の HBs 抗原陽性率は、日本赤十字社の初回献血者データが参考
10 になる¹⁷⁾。初回献血者の生年別 HBs 抗原陽性率の推移を図 3 に示した。

11 年々初回献血者の HBs 抗原陽性率は減少している。2006 年 10 月から 2007
12 年 9 月にかけての初回献血者のうち、16～20 歳と全体(16～69 歳)の HBs 抗
13 原陽性率はそれぞれ 0.042%、0.229%であった。

14
15 図 3. 生年別 HBs 抗原陽性率¹⁷⁾



17
18
19 妊婦の HBs 抗原陽性率が 0.3%という報告がある¹⁸⁾。妊婦の年齢層を 20～
20 30 代と仮定した場合、これに対応する日赤の 20～30 代の初回献血者 HBs 抗
21 原陽性率は 0.2%であり、妊婦のデータがやや高いが、ほぼ同様の陽性率と
22 考えられる。献血者の場合、あらかじめ分かっている HBs 抗原陽性者や肝炎
23 患者、手術や輸血歴がある者は献血対象者から外されるため、HBs 抗原率が
24 やや低めとなっている可能性はあるが、初回献血者の HBs 抗原陽性率は各年
25 齢層の HBs 抗原陽性率をほぼ反映していると考えられる。

26 27 <我が国の状況>

28 ① 患者数（性年齢階級別、経年変化、地域分布等）

29 B型肝炎は 1987 年に感染症サーベイランス事業の対象疾患に加えられ、
30 全国約 500 カ所の病院定点から月単位の報告により、発生動向調査が開始
31 された。その後 1999 年 4 月の感染症法施行により、4 類感染症の「急性ウ
32 イルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、さらに 2003 年 11 月 5
33 日の感染症の改正では 5 類感染症の「ウイルス性肝炎（A型肝炎及びE型
34 肝炎を除く）」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。医

1 師は、B型肝炎患者及び死亡者（ウイルス性肝炎の臨床的特徴を有し、血
 2 清 IgM HBc 抗体が検出された者。明らかな無症候性キャリアの急性増悪例
 3 は含まない。）を診断した場合には、7日以内に都道府県知事（実際には保
 4 健所）に届け出ることとされている。しかし、実際には届け出例は少数に
 5 とどまっており、日本における急性B型肝炎の実態把握は困難な状況であ
 6 る。

7 感染症法の下で届け出られた急性B型肝炎の年間報告数は1999年（4～12
 8 月）の510例から減少傾向にあり、2003～2006年は200～250例で推移してい
 9 たが、2007年以降は200例を下回っている¹⁹⁾（表3）。

10 表 3. 急性B型肝炎報告数（感染症発生動向調査）¹⁹⁾

年次	報告数	報告数	
		男性	女性
1999年(4-12月)	510	335	175
2000年	433	318	115
2001年	330	235	95
2002年	332	218	114
2003年	245	185	60
2004年	241	186	55
2005年	209	152	57
2006年	228	163	65
2007年	199	149	50
2008年	178	134	44
2009年	170	135	35

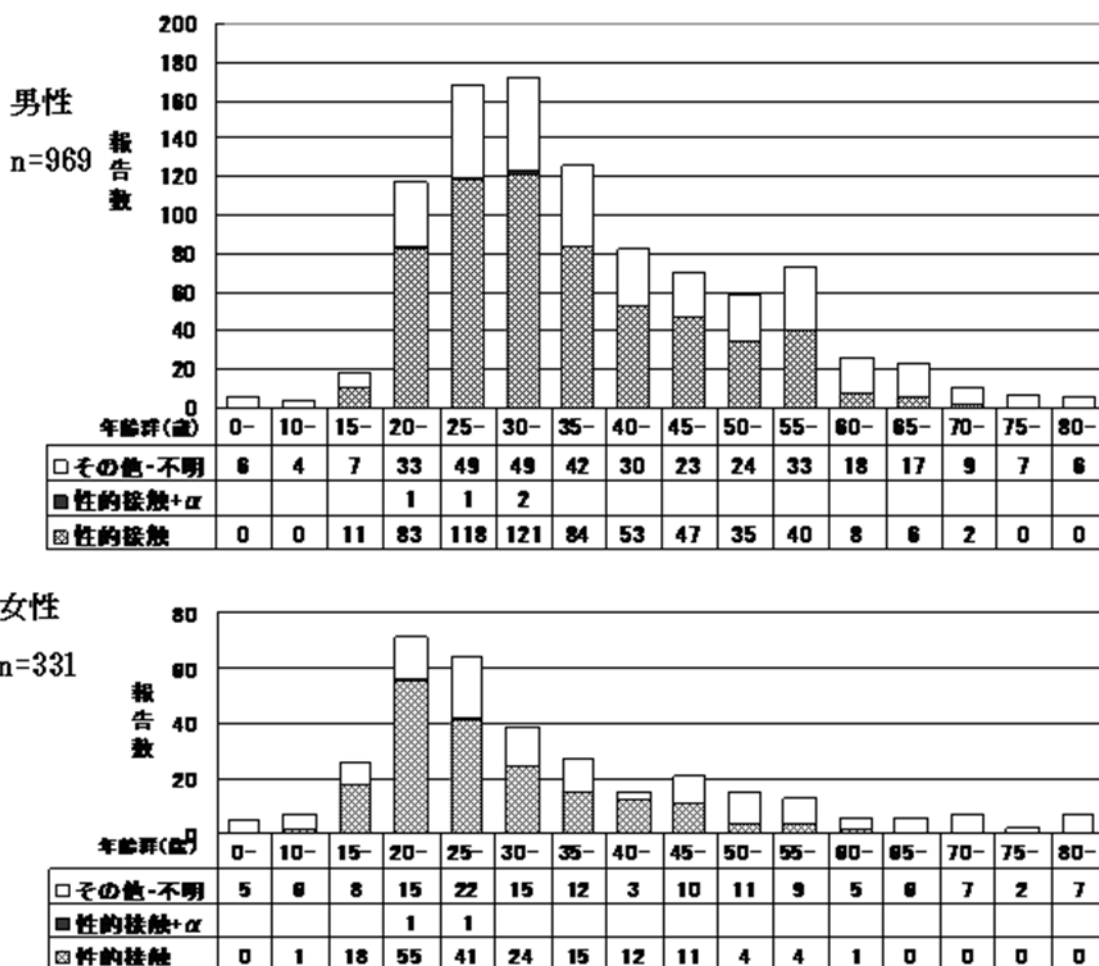
12 感染症発生動向調査 2010年1月5日現在

13
 14
 15 一方、国立病院急性肝炎共同研究班では1976年以降、参加施設に入院し
 16 た急性ウイルス肝炎を全例登録しており、年次推移を推定するためには貴
 17 重な情報源となっている。この報告によれば、最近10年間では急性B型肝
 18 炎は増加傾向を示している（表4）²⁰⁾。このデータから試算すると、日本全
 19 国で急性B型肝炎による新規の推定入院患者は1,800人程度と推測される。
 20 この矛盾からも急性B型肝炎調査の難しさが伺える。

21
 22 表 4. 急性B型肝炎入院者数
 23 （国立病院機構肝疾患ネットワーク参加30施設調査）²⁰⁾

年次	報告数
1999年	27
2000年	34
2001年	45
2002年	29
2003年	31
2004年	60
2005年	39
2006年	49
2007年	49
2008年	45
2009年	51

1 2003～2008年の6年間の発生動向調査報告数（1,300例）について見る
 2 と、都道府県別では、報告の多い上位10位は、東京都（212例）、大阪府（145
 3 例）、兵庫県（100例）、神奈川県（76例）、広島県（70例）、福岡県（62例）、
 4 岡山県（53例）、愛知県（49例）、宮城県（44例）、京都府（34例）であり、
 5 一方、福井県（1例）、鳥取県（2例）、香川県、熊本県、沖縄県（各3例）
 6 などで非常に少ない。性別では男性が多い（男性/女性=2.9/1）が、10代後
 7 半の年齢群では女性がやや多い（図4）。男女別に年齢分布をみると、男性
 8 は20代後半及び30代前半をピークに、20代から50代まで分布する。一方
 9 女性では20代にピークがあり、10代後半から50代まで分布する（図4）。
 10 感染経路では、男女ともに性的接触が多く61%を占め、その他が6%、
 11 不明33%であった（図4）。性的接触の占める割合は、1999年43%から、
 12 2007年67%、2008年66%と増加が見られている（図5）。
 13

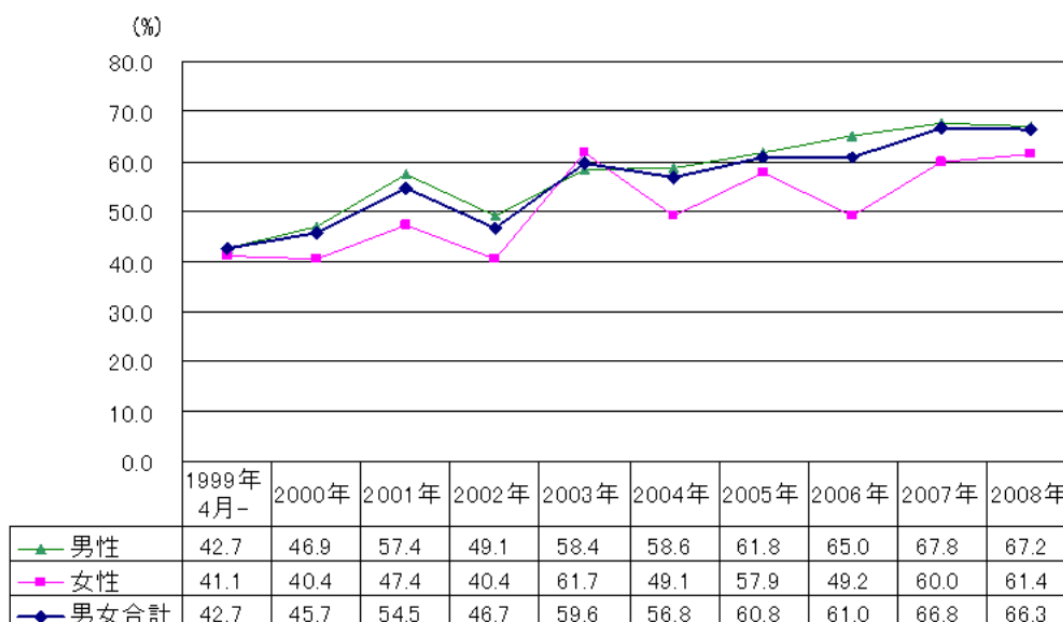


感染症発生動向調査2010年1月5日現在

感染症発生動向調査2010年1月5日現在

図4. B型肝炎の性別・感染経路別年齢分布¹⁹⁾ (2003～2008年 n=1300)

14
15
16
17



感染症発生動向調査2010年1月5日現在

図5. B型肝炎の性的接触を感染経路とするものの割合の年次推移¹⁹⁾
(1999年4月～2008年)

また、その他としては、家族や知人からの感染、輸血・血液製剤、血液透析、針治療、刺青などが推定又は確定として報告されている。2002年には佐賀県の保育所において25名の集団感染が報告された。HBV無症候性キャリアの職員からの感染などが疑われたが特定されなかった²¹⁾。また、2009年に、家族からの感染例として、祖父→その孫→さらにその父親への感染事例が報告された。孫の発症を機にHBVキャリアと判明した祖父は2年前の検診ではHBVキャリアであることは指摘されていなかった²²⁾。

② 重症者数、死亡者数等

劇症肝炎の報告：感染症法上の届出は原則診断時に限られていることから、届出後の劇症化については捕捉できていない。劇症肝炎の全国調査は、厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究班」によって全国の主要600程度の医療施設を対象に継続的に行われている。これによれば、年間100例程度の劇症肝炎症例が集積されており、B型肝炎ウイルスによるものは40%以上を占め、最も多い原因となっている²³⁾。

人口動態統計によるB型肝炎を死因とする死亡数は、2000～2004年には年間800台であったが、2005年に700台となり、2006～2008年は600台となっている(2000～2008年の順に、885、823、829、856、836、786、689、686、641)。肝硬変による死亡者数は9,000人前後で推移している(2000～2008年の順に、9,840、9,538、9,220、9,220、9,150、9,387、9,064、8,954、8,928、)。肝がんによる死亡者数は1959年～1975年には、年間1万人前後であったが、1976年～1995年の間に、3万台まで急増した。その後微増し、2006～2008年は33,000台となっている(2000～2008年の順に、33,981、

34,311、34,637、34,089、34,510、34,268、33,662、33,599、33,665)。

B型肝炎と肝硬変・肝がんの関連を見ると、1999～2008年に報告された肝硬変のうち、B型肝炎が成因となったのは約13%²⁴⁾、2002～2003年の調査で、肝がん患者のHBs抗原陽性率は15.5%²⁵⁾であった。

＜諸外国における状況＞

現在、世界中で20億人のHBV感染者がいると推定されている¹⁾。そのうち持続感染者は約3億5千万人に上り、多くは出生時の母子感染によるHBVキャリア化が原因である。HBVキャリア率は世界各地で異なる。HBVキャリア率（実質的にはHBs抗原陽性率）8%以上の高頻度地域、2～8%の中頻度地域、2%以下の低頻度地域に分類される。ユニバーサルワクチネーション*導入以前の世界各地のHBs抗原陽性率を図6に示した²⁶⁾。図3、表4に示したように、現在の日本のHBs抗原陽性率は2%以下と推定される。しかしながら、WHOの2008年のデータ²⁷⁾では日本は中～高頻度国に位置づけられている。これはデータのアップデート等が不十分であることが原因であると推察される。

*すべての児にB型肝炎ワクチンを接種してHBVキャリア化防止を目的としたワクチン政策。

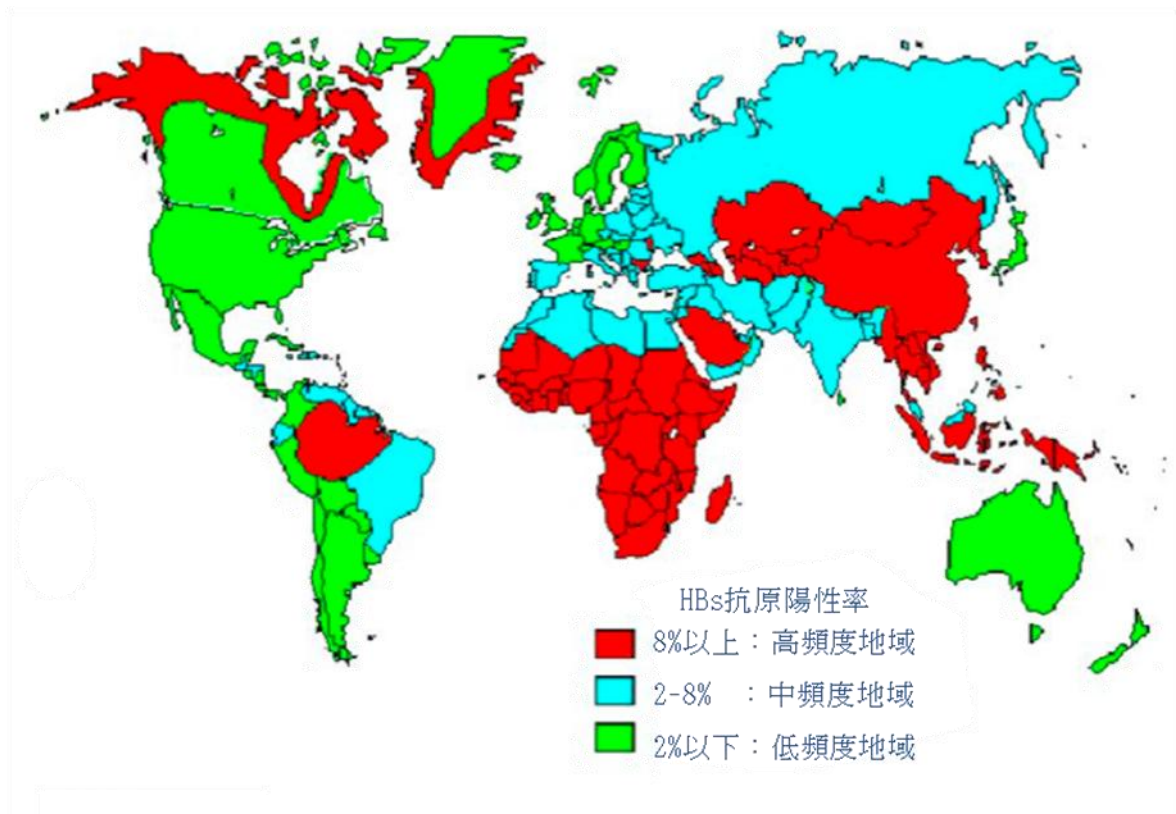


図6. 地域別HBs抗原陽性率(1998年)²⁶⁾

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

(1) 感染症対策としての観点

＜急性肝炎対策＞

- 個人防衛（医療従事者、流行地への旅行者、成人の水平感染など）

- ハイリスク群のワクチネーション。ハイリスク集団の流行を抑えることによって感受性者への感染拡大を予防する。

＜HBV キャリア対策＞

WHO は5歳児のHBV キャリア率2%以下を到達目標とし、その手段としてB型肝炎ワクチン接種を勧奨している¹⁾。

- ユニバーサルワクチネーション

多くの国や地域ですべての児（新生児、学童）にワクチンを接種するユニバーサルワクチネーションが導入されている。ワクチン接種によって抗体を獲得し、HBV キャリア化しやすい小児期をHBV 抵抗性に保持することが目的である。

ユニバーサルワクチネーションの効果は接種対象となる小児のHBV 感染を防ぐだけでなく、小児から大人への感染を防ぐ効果も期待できる。アメリカではユニバーサルワクチネーションを導入した結果、ユニバーサルワクチネーション対象年齢以外の急性B型肝炎数も減少した²⁸⁾。

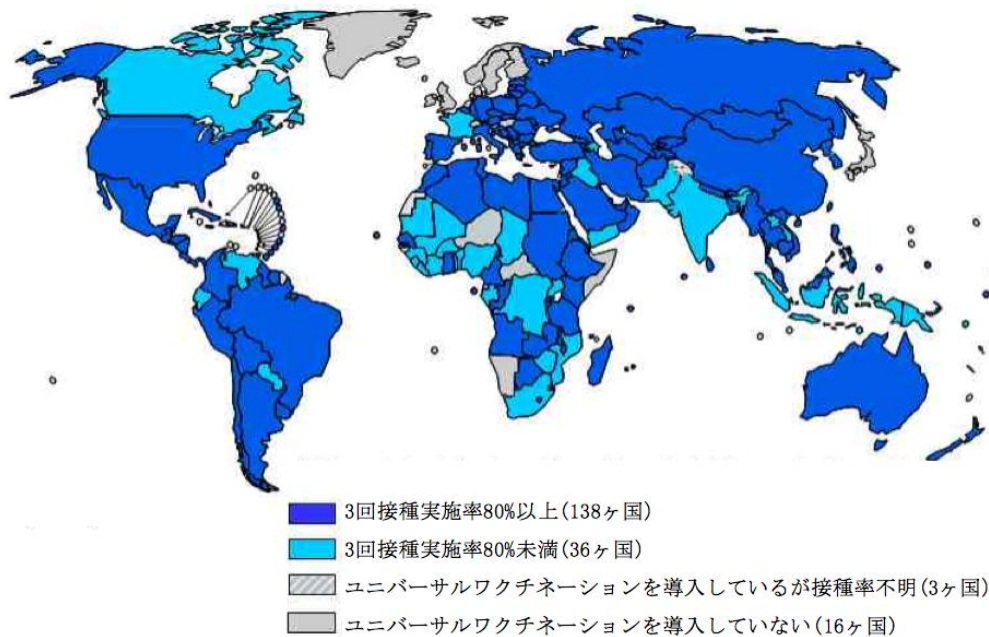


図7. ユニバーサルワクチネーション導入国²⁹⁾ (2008年)

- セレクティブワクチネーション・母子感染防止事業

HBV キャリア母から生まれる児を対象とした感染防止プログラムである^{9, 11, 16)}。妊婦検査、B型肝炎ワクチン及びHBIGを併用した処置を行う。日本では母子感染防止事業として1986年から実施され、1995年度からは健康保険の給付対象となっている。その結果、HBs抗原陽性率は減少した(表5, 6)。

1
2
3

表 5. 母子感染防止事業の効果（静岡県）¹⁰⁾

静岡県	HBs抗原陽性率			抗HBs抗体陽性率		
	調査年	小学生	中学生	高校生	小学生	中学生
1986	0.20	0.53	0.99	0.96	1.74	2.48
母子感染防止事業開始						
1997	0.05	0.09	0.38	0.22	0.33	0.55

4
5
6
7

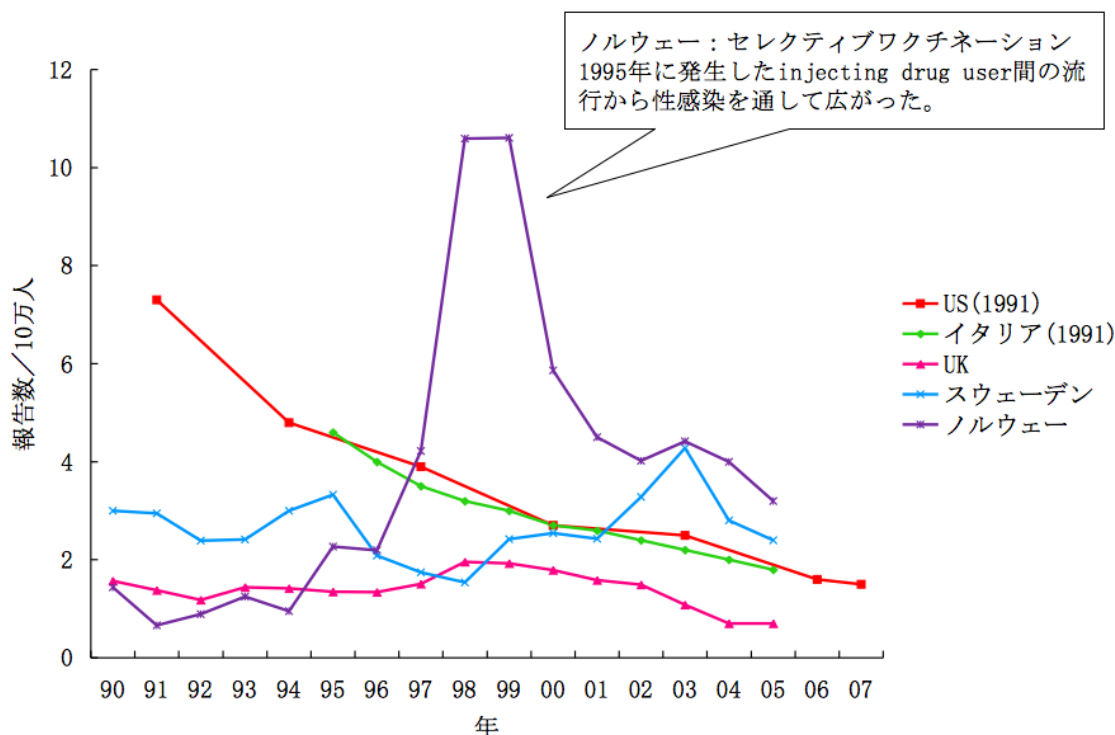
表 6. 母子感染防止事業の効果（岩手県）¹⁵⁾

	出生年度	検査数	HBs 抗原		HBs 抗体	
			陽性数	%	陽性数	%
治験開始前	1978～1980	10,437	78	0.75	159	1.52
治験実施期間	1981～1985	20,812	46	0.22	165	0.79
母子感染防止公費負担対策事業	1986～1994	56,212	24	0.04	537	0.96
母子感染防止保険診療	1995～1999	28,394	6	0.02	264	0.93
合計	1978～1999	115,855	154	0.13	1,125	0.97

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

このプログラムを完全に実施できれば、94～97%の高率でキャリア化を防ぐことができるが¹⁶⁾、胎内感染、妊婦検査の漏れ、処置の煩雑さや不徹底、産婦人科と小児科の連携（新生児は産婦人科で診るがそれ以降は小児科に移るため、予防処置が引き継がれないことがある）などプログラムの不完全実施、さらに家族内の水平感染、など難しい面もある^{11, 16)}。また、対象児は感染を免れHBV 抵抗性となるが、その他の児はHBV 感受性のままである。

図 8 に国別急性B型肝炎報告数の年次推移を示した^{28, 30)}。患者が多かった米国、イタリアはユニバーサルワクチネーション導入後、急性患者数が減少している。一方、もともと患者数が少なかった国はセレクトィブワクチネーションを選択する傾向があるが、ノルウェーのように、ハイリスク集団からHBV 感受性者に性感染を通して流行が広がるケースもある。



() 内はユニバーサルワクチネーションを開始した年。
 その他はセレクトティブワクチネーション実施国

図 8. 国別急性B型肝炎報告数^{28, 30)}

日本は急性B型肝炎の把握が十分に行われておらず、ワクチン政策導入後の効果判定が難しいと予想される。現状把握の疫学調査やワクチン被接種者の意識調査、ワクチン政策の効果判定方法・指標の確立が望ましい。

(2) 公共経済学的な観点

公共経済学的な観点からB型肝炎ワクチンを論じた報告は少ないが、各国により事情は異なると考えられる。HBVのキャリア率、HBV感染によって引き起こされる疾患、特に肝硬変や肝がんによる死亡数、ワクチンのコストなどが重要な要素となる。米国の場合、80万人から140万人のHBVキャリアが存在すると推定され、年間2,000から3,000人がHBV感染に関連する原因で死亡している³¹⁾。1982年からハイリスク群に対するワクチン接種とキャリアの妊婦からの垂直感染予防が実施され、1991年より全出生児に対してワクチン接種開始、1995年から11~12歳児に接種開始、1999年から19歳以下に全員接種開始、2005年からは出生後24時間以内に全員接種開始、2006年からハイリスク群の成人も全員接種が開始された。ハイリスク群以外の20歳以上の成人についてはワクチン接種が自己負担である。その効果として図8のように急性肝炎症例数が減少しているが、経済的な効果についてはまだ報告されていない。

日本と同じくセレクトティブワクチネーションが行われているアイルランドの成績では人口10万対8.4人の急性肝炎があり、HBVを含む6種類の混合ワクチンを用いるとすれば、ユニバーサルワクチネーションのほうが、差し引

1 き費用が少ないと結論している³²⁾。

2 日本の本格的な費用対効果分析のためには適切なデータが必要であり、今
3 後の調査が望ましい。

4 5 (3) 各国の状況

6 地域別ユニバーサルワクチネーション導入の状況(2008年)を図7に示し
7 た²⁹⁾。WHO加盟地域の92%がB型肝炎ワクチンを定期接種に組み込み、3回接
8 種実施率は71%に達する。セレクトィブワクチネーションは、日本、イギリス、
9 北欧などの数カ国にとどまる。特に西太平洋地域においては出生後24時間以
10 内接種及び3回接種を2008年において加盟37の国及び地域中26カ国が達成
11 した。西太平洋地域における5歳児のHBs抗原陽性率はワクチン接種実施前
12 の約9.2%から2007年には1.7%まで減少したと推定されている³¹⁾。

13 14 15 3. ワクチン製剤の現状と安全性

16 (1) 2の目的が達成できるワクチンの種類、開発状況

17 組換え沈降B型肝炎ワクチンは20年以上前に認可され、世界中で使用され
18 ている(表7)。効果も安全性も高いワクチンである¹⁾。

19 現在、日本では酵母由来の組換え沈降B型肝炎ワクチン2種類(化学及血
20 清療法研究所「ビームゲン」、万有製薬(製造元;米国メルク社)「ヘプタバ
21 ックスII」)が販売されている(表8)^{9, 33)}。母子感染予防、医療従事者、高
22 頻度国への渡航者などハイリスク群対策が主な使用目的の日本では混合ワク
23 チンの開発は行われていない。

24 海外では小児期の接種回数を減らすために、単味ワクチンに加えて各種の
25 混合ワクチンが使用されている。

26
27 表7. 多様なB型肝炎ワクチン

製品名	製造所	国	タイプ
ビームゲン	化血研	日本	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)
ヘプタボックスII	MSD	米国	〃
日本輸入元: 万有製薬			
Hepavax B-Gene	KGC	韓国	〃
Euvax B	LG	韓国	〃
Recombivax HB Vac II	MSD	米国	〃
Engerix-B	GSK	ベルギー	〃
Genhevac B	PMC	フランス	組換え沈降B型肝炎ワクチン(細胞由来)
Hepavax B	KGS	韓国	沈降B型肝炎ワクチン(血漿由来)
Twinrix	SKB	ベルギー	B型肝炎+A型肝炎ワクチン
Comvax	MSD	米国	B型肝炎+Hibワクチン
Tritanrix-HB	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP
Infarix	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP
Infarix-Hexa	SKB	ベルギー	B型肝炎+DTP+IPV+Hibワクチン

43 化血研, 化学及血清療法研究所; MSD, Merck Sharp & Dohme; KGC, Korean Green Cross; LG,
44 LG chemical; PMC, Pasteur Mérieux Connaught; SKB, SmithKline Beecham

表 8. 日本で使用されている B 型肝炎ワクチン^{9, 33)}

製品名	製造所	血清型	遺伝子型
ビームゲン	化学及血清療法研究所	adr	C
ヘプタバックスII	Merck Sharp & Dohme 日本輸入元：万有製薬	adw	A

(2) 製剤としての特性、安全性、副作用、有効性、抗体持続時間、接種スケジュール（国外のケース）、キャッチアップの必要性等

① 特性

遺伝子組み換え技術を応用して酵母で産生した HBs 抗原をアジュバント（アルミニウム塩）に吸着させた沈降不活化ワクチンである。海外では酵母由来製剤に加えて細胞由来製剤や他の製剤と組み合わせた混合ワクチンも認可されている。

② 安全性

長く世界中で使われているが、安全性の問題が起こったことはない。ワクチン接種による HBV エスケープミュータント（中和抵抗性変異ウイルス株）の発生が危惧されているが、エスケープミュータントは HBV 自然感染下でも発生する。これについては現在も研究が進められている¹⁾。現在の標準的な見解では、「ユニバーサルワクチネーション実施下では、HBV エスケープミュータントが一定の割合で検出されるが、そのような変異株が広がる兆候はみられない。」とされている³⁴⁾。

③ 副反応

5%以下の確率で、発熱、発疹、局所の疼痛、かゆみ、腫脹、硬結、発赤、吐き気、下痢、食欲不振、頭痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛、手の脱力感などが見られる⁹⁾。いずれも数日で回復する。

ワクチン成分（酵母）に対するアレルギー反応がある人は HBIG を選択するが、予防効果は短期間である。

多発性硬化症などいくつかの副作用の疑いが報告されてきたがいずれも科学的な根拠は否定されている^{1, 35)}。

④ 有効性

若いほど抗体獲得率が高い傾向にある。40歳までの抗体獲得率は95%、40～60歳で90%、60歳以上になると65～70%に落ちる¹⁾。

HBV 曝露後には早期（7～14日後まで）に HBIG の筋肉内接種に加えて B型肝炎ワクチンを接種すれば感染予防効果が期待される^{1, 35)}。

また、HBV キャリア化予防効果については、台湾で1,200人の児童を対象にして、ワクチン接種時の7歳から7年後の14歳まで経過観察を行ったデータがある。これによると、対象者のうち、経過観察期間中に11人がHBV感染していたことが判明した（HBc抗体陽転）が、HBVキャリア化した児童はいなかった³⁶⁾。

B型肝炎ワクチンは全接種者の10%前後の non responder、low

1 responder が見られる^{37, 38)}。この場合は追加接種、高用量接種、接種方
2 法変更（皮内接種）などで対応する。

3 遺伝子型が異なるウイルスに対するワクチンの有効性は今のところ不
4 明である。遺伝子型が異なっても血清型が重複し、血清型間の交差
5 反応が認められていることからある程度の有効性は期待できる。また、
6 自然感染において異なる遺伝子型ウイルスの重複感染が大きな社会問題
7 となったことはない。しかしながら、遺伝子型が異なるウイルスの抗原
8 エピトープの立体構造がワクチン株と異なる場合、ワクチンによる感染
9 防御能が弱くなる可能性があるという研究結果もある³⁹⁾。前述のエスケ
10 ープミュータントの問題も含めて、今後の検討が必要である。

11 12 ⑤ 抗体持続時間

13 ワクチン3回接種後の防御効果は20年以上続くと考えられている。抗
14 体持続期間は個人差が大きい。3回接種完了後の抗体価が高い方が持続期
15 間も長い傾向がある³⁹⁾。

16 17 ⑥ 接種スケジュール

18 B型肝炎ワクチンは3回接種で完了する(HepB3)。一般的な接種スケ
19 ジュールは0、1、6ヶ月に筋肉内又は皮下接種する。免疫不全、血液透析
20 患者等は4回接種スケジュールや高用量ワクチンを検討する。

21 日本のワクチンの場合、以下の投与方法が推奨されている⁹⁾。いずれも3
22 回接種後にHBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

23 (ア) B型肝炎の予防

24 通常、0.5ml ずつを4週間隔で2回、更に20～24週を経過した後に
25 1回0.5ml を皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10歳未満の者には、
26 0.25ml ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

27 (イ) B型肝炎ウイルス母子感染の予防 (HBIG との併用)

28 通常0.25ml を1回、生後2～3ヶ月に皮下に注射する。更に0.25ml
29 ずつを初回注射の1ヶ月後及び3ヶ月後の2回、同様の用法で注射す
30 る(図9)。

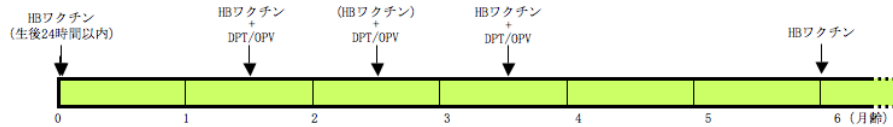
31 (ウ) HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B型肝炎 32 発症予防 (HBIG との併用)

33 通常、0.5ml を1回、事故発生後7日以内に皮下又は筋肉内に注射す
34 る。更に0.5ml ずつを初回注射の1ヶ月後及び3～6ヶ月後の2回、同
35 様の方法で注射する。なお、10歳未満の者には、0.25ml ずつを同様の
36 投与間隔で皮下に注射する。

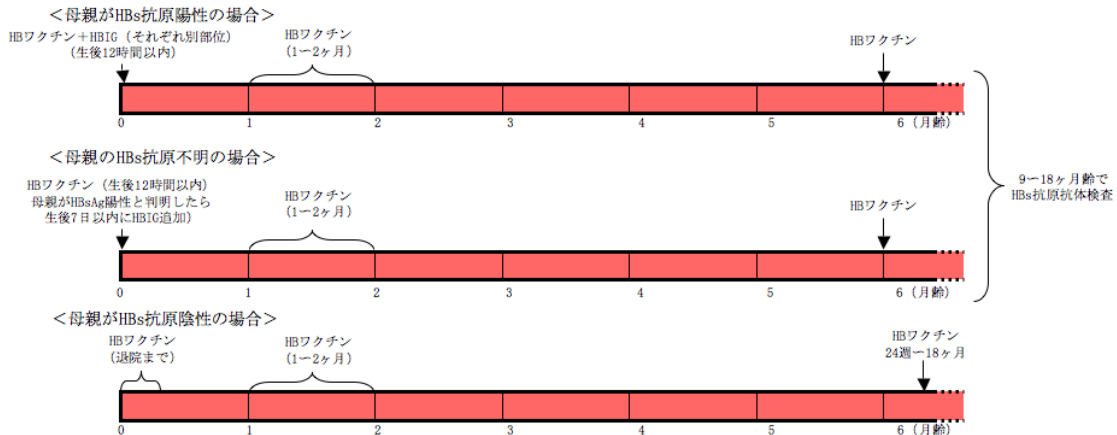
37 特に小児の投与について、WHO 推奨スケジュール¹⁾、米国スケジュー
38 ル³⁶⁾と日本の母子感染防止処置⁹⁾を図9に示した。

WHO推奨スケジュール

出生後24時間以内にHBワクチン接種。その後、他のルーチンワクチン(DPT/OPV)と同じタイミングで接種する。これ以外にも各地域の現状に即した実施可能なスケジュール(3回目のHBワクチンの省略など)を選択するように勧めている。



米国スケジュール



日本の母子感染防止処置

母親がHBs抗原陰性の場合のみ青字は省略可能

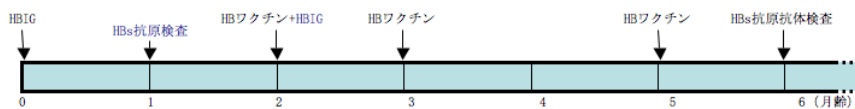


図9. ワクチン接種スケジュール 1, 9, 36)

⑦ キャッチアップの必要性

ハイリスク群や、ユニバーサルワクチネーションを導入している場合は導入前に生まれたワクチン未接種の児童へのワクチネーション(キャッチアップ)はB型肝炎コントロールの手段として効果的である。

- 米国では11~12歳児のワクチン接種履歴の確認とワクチン接種の完了、身近な医療機関でB型肝炎ワクチン接種を受けられる環境の整備、州による就学時のワクチン接種完了要請などを推奨している³⁶⁾。
- フランスでは1995~2004年間に20歳以下の接種率を上げる目的で、0~2歳のユニバーサルワクチネーションと11歳のキャッチアップを導入した。しかしながら、1998~2002年間に副作用の疑いからキャッチアップをやめて任意接種にしたところ、この期間中に11歳の接種を受けるはずだった児童のワクチン接種率(HepB3)がそれまでキャッチアップ対象だった児童の46.2%から半分の23.3%に低下した⁴⁰⁾。

(6) 需要と供給の見込み

① 供給について

製造販売業者によると、供給量は、2009年度84.2万本(実績)、2010年度約72万本(見込み)である。

② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。

参考文献

1. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2). <http://www.who.int/emc>, 2002
2. 平松憲, 茶山一彰. 急性B型肝炎. ウイルス肝炎 update, 白鳥康史編, 中外医学社: pp 3-6, 2005
3. 八橋弘. 感染症:最近の世界の現状「B型肝炎」. 臨床と微生物: 33(4): 367-372, 2006.
4. 矢野右人. B型肝炎・D型肝炎. 肝臓病学, 戸田剛太郎他編, 医学書院: pp 306-316, 1998
5. 柘植雅貴, 茶山一彰. HBc 抗体 (IgM・HBc 抗体・IgA・HBc 抗体を含む). 日本臨床; 62: 129-133, 2004
6. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology; 34(3): 590-594, 2001
7. 厚生労働省国立感染症研究所感染症情報センター. B型肝炎 2006年7月現在. IASR 2006; 27(9)
<http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/319/inx319-j.html>
8. 鈴木哲朗. 感染症の話「B型肝炎」. 感染症発生動向調査週報.
http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/K04_15/k04_15.html, 2004
9. 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. B型肝炎. 予防接種の手引き〈第11版〉, 近代出版: pp 302-303, 2006
10. 吉澤浩司. 肝炎ウイルス無症候性キャリアの動向. 肝がん白書 (平成11年度). 社団法人日本肝臓学会: pp23-32, 1999
11. 田尻仁. 任意接種対象疾患「B型肝炎ワクチン」. 臨床と微生物: 32(5): 489-491, 2005
12. ハリソン内科学 第2版, 日本語版監修; 福井次矢, 黒川 清. メディカル・サイエンス・インターナショナル
13. Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. Rev Med Virol; 14: 3-16, 2004
14. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM et al., eds. Fields Virology, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: pp 2971-3036, 2001
15. 小山富子, 佐々木純子, 内田茂治. 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について -出生年コホート別にみた解析-. 厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」; 班研究報告書・平成21年度分担研究報告書: 179-197, 2010
16. 吉澤浩司. 肝炎ウイルス (HBV と HCV) の母子感染と対策. 肝胆膵: 55(2): 237-244, 2007
17. Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, et. al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. Transfusion Medicine; 19: 172-179, 2009

18. 田中憲一, 芹川武大, 水落利明. HB ワクチンの効果に関する臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 9-34, 2010
19. 岡部信彦, 多田有希, 水落利明. B 型肝炎の発生動向. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 48-55, 2010
20. 八橋 弘, 石橋大海, 矢野公士他. 本邦におけるウイルス性急性肝炎の発生状況と治療法に関する研究. 国立病院機構共同臨床研究; 平成 18 年度研究報告書: 1-8, 2006
21. 佐賀県健康増進課: 保育所における B 型肝炎集団発生調査報告書について <http://www.kansen.pref.saga.jp/kisya/kisya/hb/houkoku160805.htm>
22. 乾あやの, 小松陽樹, 菅原秀典他. B 型肝炎の家族内感染例. 病原微生物検出情報(IASR) Vol. 31: p21-22 : 2010
23. 坪内博仁, 桶谷真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2007年). 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成20年度研究報告書: 83-93, 2008
24. 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎他. 本邦の肝硬変の成因と現状 第 44 回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ. 肝硬変の成因別実態 2008. 監修, 恩地森一, 中外医学書: pp 1-10, 2008
25. 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫他. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002~2003) (日本肝癌研究会追跡調査委員会). 肝臓; 48(3): 117-140. 2007
26. Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008
27. World Health Organization, http://gamapservr.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepB_ITHRiskMap.png
28. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis --- United States, 2007. MMWR Surveillance Summaries; 58 (SS03): 1-27, 2009
29. World Health Organization, http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html
30. Rentala M, van de Laar, MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. Euro Surveill. 2008; 13(21): pii=18880. Available online, <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880>
31. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008; Meeting Report, 2009
32. Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. : Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an

- economic evaluation. Eur J Public Health. 2008 Jun;18(3):275-82.
33. Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, et al. Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. Hepatol Res: 37(9): 731-739, 2007
 34. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Chen HL, Wu JF, Chen PJ.: No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization. J Infect Dis. 2010 Apr 15;201(8):1192-200.
 35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Recommendations and Reports; 54(RR16), 2005
 36. Lin YC, Chang MH, Ni YH, et al. Long-Term Immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. JID; 187: 134-138, 2003
 37. Mineta M, Tanimura M, Tana T. et al. Contribution of HLA class I and class II alleles to the regulation of antibody production to hepatitis B surface antigen in humans. Int Immunol; 8(4): 525-531, 1995
 38. 袖山健, 小林正和. HBV 感染予防効果と安全性. 日本臨床; 62(増刊号 8): 216-221, 2004
 39. Nommensen FE, Go ST, Maclaren DM. Half-life of HBs antibody after hepatitis B vaccination: an aid to timing of booster vaccination. The Lancet: 847-849, 1989
 40. Denis F, Levy-Bruhl D. Mass vaccination against hepatitis B: The French example. In: Plotkin SA ed. Mass vaccination: Global aspects - progress and obstacles. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, CTMI304: pp 115-129, 2006

<作成>

国立感染症研究所

ウイルス第2部

脇田隆字 (部長)

石井孝司 (室長・とりまとめ)

清原知子 (主任研究官)

感染症情報センター

多田有希 (室長)

<協力>

予防接種推進専門協議会

浜松医科大学

鈴木哲朗 (教授)

広島大学

田中純子 (教授)

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

溝上雅史 (センター長)