

33. Orito, E., M. Mizokami, H. Sakugawa, K. Michitaka, K. Ishikawa, T. Ichida, T. Okanoue, H. Yotsuyanagi, and S. Iino. 2001. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology* 33:218–223.
34. Palumbo, E. 2007. Hepatitis B genotypes and response to antiviral therapy: a review. *Am. J. Ther.* 14:306–309.
35. Saitou, N., and M. Nei. 1987. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.* 4:406–425.
36. Sakamoto, T., Y. Tanaka, E. Orito, J. Co, J. Clavio, F. Sugauchi, K. Ito, A. Ozasa, A. Quino, R. Ueda, J. Sollano, and M. Mizokami. 2006. Novel subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotypes B and C among chronic liver disease patients in the Philippines. *J. Gen. Virol.* 87:1873–1882.
37. Sall, A. A., S. Starkman, J. M. Reynes, S. Lay, T. Nhim, M. Hunt, N. Marx, and P. Simmonds. 2005. Frequent infection of *Hylobates pileatus* (pileated gibbon) with species-associated variants of hepatitis B virus in Cambodia. *J. Gen. Virol.* 86:333–337.
38. Sa-nguanmoo, P., C. Thongmee, P. Ratanakorn, R. Pattanarangsarn, R. Boonyarittichaikij, S. Chodapisitkul, A. Theamboonlers, P. Tangkijvanich, and Y. Poovorawan. 2008. Prevalence, whole genome characterization and phylogenetic analysis of hepatitis B virus in captive orangutan and gibbon. *J. Med. Primatol.* 37:277–289.
39. Shin-I, T., Y. Tanaka, Y. Tateno, and M. Mizokami. 2008. Development and public release of a comprehensive hepatitis virus database. *Hepatol. Res.* 38:234–243.
40. Simmonds, P., and S. Midgley. 2005. Recombination in the genesis and evolution of hepatitis B virus genotypes. *J. Virol.* 79:15467–15476.
41. Starkman, S. E., D. M. MacDonald, J. C. Lewis, E. C. Holmes, and P. Simmonds. 2003. Geographic and species association of hepatitis B virus genotypes in non-human primates. *Virology* 314:381–393.
42. Stuyver, L., S. De Gendt, C. Van Geyt, F. Zoulim, M. Fried, R. F. Schinazi, and R. Rossau. 2000. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J. Gen. Virol.* 81:67–74.
43. Sugauchi, F., M. Mizokami, E. Orito, T. Ohno, H. Kato, S. Suzuki, Y. Kimura, R. Ueda, L. A. Butterworth, and W. G. Cooksley. 2001. A novel variant genotype C of hepatitis B virus identified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness. *J. Gen. Virol.* 82:883–892.
44. Sugauchi, F., E. Orito, T. Ichida, H. Kato, H. Sakugawa, S. Kakumu, T. Ishida, A. Chutaputti, C. L. Lai, R. Ueda, Y. Miyakawa, and M. Mizokami. 2002. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J. Virol.* 76:5985–5992.
45. Takahashi, K., K. Aoyama, N. Ohno, K. Iwata, Y. Akahane, K. Baba, H. Yoshizawa, and S. Mishiro. 1995. The precore/core promoter mutant (T1762A1764) of hepatitis B virus: clinical significance and an easy method for detection. *J. Gen. Virol.* 76(Pt. 12):3159–3164.
46. Takahashi, K., B. Brotman, S. Usuda, S. Mishiro, and A. M. Prince. 2000. Full-genome sequence analyses of hepatitis B virus (HBV) strains recovered from chimpanzees infected in the wild: implications for an origin of HBV. *Virology* 267:58–64.
47. Tanaka, Y., and M. Mizokami. 2007. Genetic diversity of hepatitis B virus as an important factor associated with differences in clinical outcomes. *J. Infect. Dis.* 195:1–4.
48. Thompson, J. D., D. G. Higgins, and T. J. Gibson. 1994. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 22:4673–4680.
49. Tiollais, P., P. Charnay, and G. N. Vyas. 1981. Biology of hepatitis B virus. *Science* 213:406–411.
50. Wang, Z., Z. Liu, G. Zeng, S. Wen, Y. Qi, S. Ma, N. V. Naoumov, and J. Hou. 2005. A new intertype recombinant between genotypes C and D of hepatitis B virus identified in China. *J. Gen. Virol.* 86:985–990.
51. Wiegand, J., D. Hasenclever, and H. L. Tillmann. 2008. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir. Ther.* 13:211–220.
52. Wong, D. K., Y. Tanaka, C. L. Lai, M. Mizokami, J. Fung, and M. F. Yuen. 2007. Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J. Clin. Microbiol.* 45:3942–3947.

ユニバーサル HB ワクチン接種に関する提言

厚生労働科学研究補助金 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

平成 21 年 3 月

研究代表者

国立感染症研究所 血液・安全性研究部

水 落 利 明

目 次

提言	-----	3
研究組織	-----	5
提言作成の背景	-----	7
世界におけるユニバーサル HB ワクチン接種(HB-UV)の現状	-----	8
国内における HBV 感染者の実態	-----	10
HB-UV の効果	-----	12
HB ワクチンの選択	-----	14
HB ワクチンの追加接種	-----	16
HB ワクチンの副作用	-----	18
HB-UV の対費用効果	-----	20
HB-UV の是非について： 日本肝臓学会評議員を対象に実施されたアンケート調査結果	-----	22
研究班各班員による HB-UV についての意見	-----	23
まとめ／謝辞	-----	29
参考資料（文献）	-----	31

提 言

我が国はすでに、ユニバーサルHBワクチン接種(HB-UV)導入の是非を包括的に判断し、今後の施策を決定する時期に到達していると考えます。本研究班員、及び日本肝臓学会評議員においては、我が国におけるHB-UV導入を支持する意見が大勢を占めている。母子（垂直）感染予防、水平感染予防、そして何よりも世界の国々が協力して地球上よりHBVの撲滅を目標にしている現状を踏まえ、今後の我が国でのHB-UV導入を念頭におき、下記項目の検討を速やかに実施することを強く要望する。

検討すべき 5 項目

1. 国内での急性 B 型肝炎発症者数及び HB ウイルス性状の把握

1999年に施行され2003年に改正された感染症法により、B型肝炎を含むウイルス性肝炎は第5類に分類され全数把握疾患となっている。しかしながら現状では、医師からの届け出が義務付けられているにもかかわらず、その報告数（200-300人/年）と国立病院機構のデータから予想されている患者数（約5000人/年）とでは大きな乖離が見られており、HBV感染の実態が正確には把握されていないことが明らかである。今後HB-UVの必要性を議論するうえで、国内における急性B型肝炎発症者の実態把握が急務である。また、近年では国外から浸潤したと考えられる遺伝子型（genotype）AのHBVが、主に水平感染により国内に蔓延しつつあることが報告されていることから、HBV genotypeの把握も重要である。

2. 対費用効果の検証

これまで我が国では、HB-UVの対費用効果についてはその検討がほとんどなされていない。

1.で言及した急性B型肝炎発症者数の把握を前提に、今後速やかな検証の実施が必要である。

3. 混合ワクチンを含めた HB ワクチンの選択と導入の検討

頻回にわたる各種ワクチン接種の負担を軽減するためにも、高い抗体価の獲得が期待できるワクチンの選択を含め、混合ワクチンの導入を検討するべきであると考え。これは対費用効果を考えるうえでも極めて重要である。

4.接種年齢の設定及び追加接種必要性の有無

接種年齢の決定については多くの議論が必要であるが、概ね乳幼児期まで、あるいは思春期までの接種が必要と考えられる。なお、追加接種の必要性は低いという多くの国内外における研究報告がある。HB-UV 導入を検討する際にはこれらについても考慮する必要がある。

5.医師を含めた啓発・教育活動の推進

現行の HBV 母子感染予防対策について、平成 7 年の母子感染防止対策事業の改正による予防処置に対する給付が公費から健康保険給付になったことにより、受診控えや予防処置の中途脱落例が見られるようになり、予防処置実施率の正確な把握が困難になった。また産科と小児科の連携不備による予防処置の不備も起きていることが本研究班の調査で明らかになった。今後は医師も含めて新生児保護者への啓発活動などにより、母子感染予防策の徹底が望まれる。また、乳幼児期の HBV 水平感染予防の観点から、保育所等の関係者に対する教育啓発も必要である。これは HB-UV 導入の如何に関わらず速やかに実施されるべきである。さらに、HBV 母子感染防止対策事業以降に HBV キャリアとなった小児のうち、約 15%は不適切な投与方法が原因であった。これは、「B 型肝炎母子感染防止対策の手引き」における表現の曖昧さと複雑さが一因と考えられる。世界で推奨されている出生早期接種方法は簡便であり、この方式に変更することにより、HBV 母子感染によるキャリア化率はさらに減少すると考えられることから、今後はワクチン接種スケジュールの見直しと医師への啓発が必要である。

研 究 組 織 (2009.4.1 現在)

研究者名	分担する研究項目	最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	所属機関 現在の専門	職名
水落 利明	研究の総括	大阪大学大学院 医学研究科 昭和55年修了 医学博士 免疫学	国立感染症研究所 免疫学、ウイルス学	室長
田中 憲一	HB ワクチンの効果に関する臨床的検討	新潟大学医学部 昭和47年卒業 医学博士 産婦人科	新潟大学教育研究院 医歯学系 産婦人科学	教授
片山 恵子	受動免疫により得た HBs 抗体価と HBV 接種ウイルス量との感染防御範囲の決定	広島大学医学部 昭和63年卒業 医学博士 衛生学	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学	助教
小方 則夫	HB ワクチン接種者における抗 HBs 抗体評価	新潟大学大学院 医学研究科 昭和62年修了 医学博士 肝臓学・ウイルス学	独立行政法人労働者健康福祉機構 燕労災病院 肝臓病学・検査医学	副病院長
岡部 信彦	HBV 感染に関する臨床疫学的研究	東京慈恵会医科大学 医学部 昭和46年卒業 医学博士 小児感染症学、感染症サーベイランス、予防接種学	国立感染症研究所 感染症情報センター 感染症学	センター長
多屋 馨子	小児 HBV 感染に関する研究	高知医科大学医学部 医学科 昭和61年卒業 医学博士 小児感染症学 予防接種学	国立感染症研究所 感染症情報センター 臨床ウイルス学、予防接種学	室長

管内文中	B型肝炎ウイルスワクチン escape mutant clone の研究	川崎医科大学 平成4年卒業 医学博士 肝臓病学	公立大学法人 名古屋市立大学 大学院医学研究科 肝臓病学	助教
------	--------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------	----

研究協力者

芹川武大 新潟大学医歯学総合病院 産科婦人科

恵谷ゆり 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器内分泌科

多田有希 国立感染症研究所 感染症情報センター

越田理恵 金沢市福祉健康局 こども福祉課

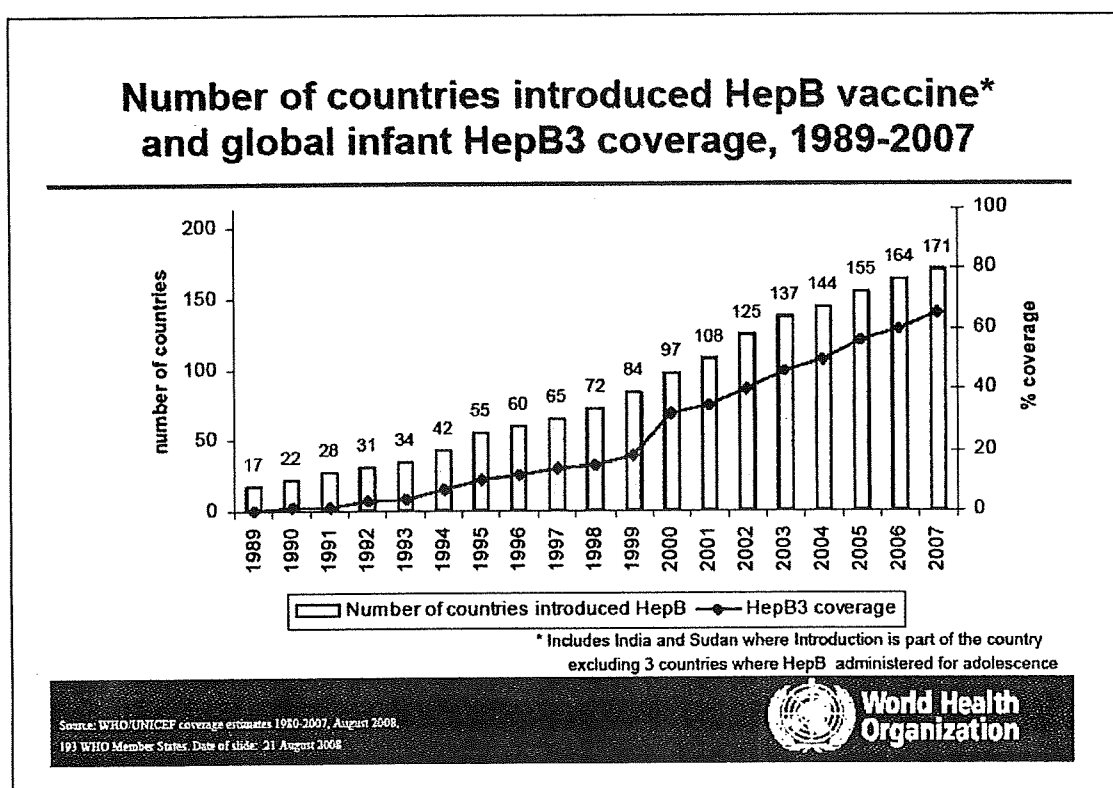
提 言 作 成 の 背 景

B型肝炎ウイルス（HBV）持続感染者（キャリアー）の10～15%が慢性肝炎を発症し、そのなかから肝硬変、さらには肝癌を発症することが知られている。全世界で約4億人、国内においても100-150万人ものHBV感染者が存在していると考えられており、B型肝炎は国民病とも言われている。しかしその一方で、HBV感染防御には、副作用の少ないHBワクチン接種が非常に有効であることが示されている。これまでわが国では、主に母子間での垂直感染を防ぐ目的で、HBVに感染している母親が出産した新生児、及び医療従事者などのハイリスクグループに対してのみHBワクチン投与が行なわれており、WHOが強く推奨し全世界でWHO加盟193カ国中の171カ国（88%）で行なわれている（2007年現在）、いわゆる” universal vaccination”（UV）は行なわれていない。先進国のなかでHB-UVが実施されていないのは英国、北欧国、オランダ以外では我が国のみである。しかしこれらの国々では、近年のHBVキャリアー率が高い国からの移民流入によるHBV新規感染者の増加を受けて、HB-UVの導入に向けての検討が始まっている。我が国においては、確かに1986年より導入された母子感染予防対策により、HBVキャリアー率が激減した経緯がある。しかしHBワクチンの安全性（副作用がほとんど無い）および有効性（ほとんどの接種者に感染防御抗体を賦与する）を鑑み、また近年懸念されている国外からのHBV浸潤、および国内でのHBVの水平感染を抑制する観点からも、今後わが国でも新生児やハイリスクグループのみならず広く若年層へのワクチン接種を視野に入れた厚生行政の遂行を考慮する時期であると考え、ここにHB universal vaccinationについての提言を作成した。

世界におけるユニバーサルHBワクチン接種(HB-UV)の現状

全世界で約4億人がHBVに感染しており、約3,600万人が慢性B型肝炎を発症していると推定されている。そして毎年約60万人が肝硬変や肝癌が原因で死亡している。このような事態を憂慮して、WHOはHBVキャリアー率が8%以上の国では1995年までに、そして全ての国では1997年までに、全出生児にHBワクチンを接種する、いわゆるHB-UVを導入するよう強く推奨した(Weekly Epidemiological Record, 1992;67:11-15)。そして2007年の時点では全世界でWHO加盟国の88%にあたる171カ国でHB-UVが導入されている。

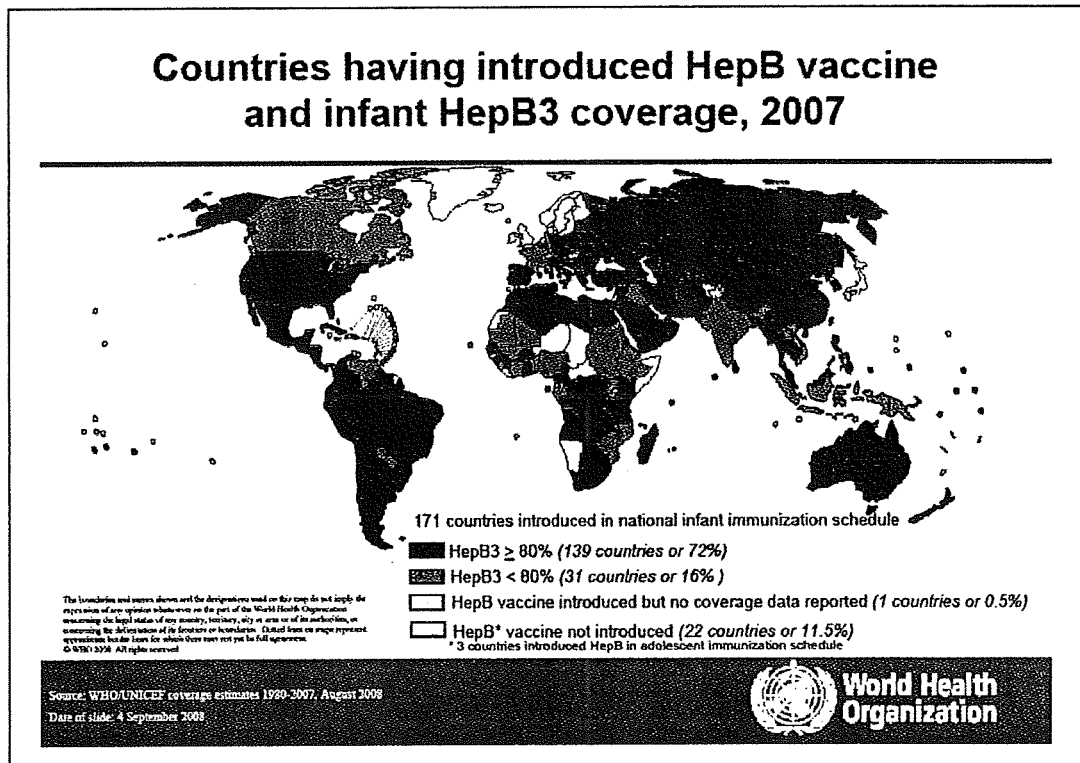
図1：HB-UV導入国数の推移



現在、先進国のなかでHB-UVが導入されていないのは英国、北欧、オランダ以外では我が国だけとなっている。その理由としては①HBVキャリアー率が低い②対費用効果が認められない③母子感染の防御対策が奏功し新規HBV感染者が少ないなどが挙げられている。しかし、たとえ自国民のHBVキャリアー率が低くても、キャリアー率が高い近隣国からの移民によるHBV感染拡大が危惧されるため、オランダにおいては、両親のいずれかがそのような移民の場合には彼らの子供にHBワクチンを投与する施策が実行されている(Boot HJ et al. Ned. Tijdschr. Geneeskd. 2007;151:172-176)。英国においても近年ではオランダと同様に移民からのHBV

感染の増加が現実化しており、HB-UV導入の気運が高まってきている（Banatvala J. BMJ 2006;332:804-805）。またアイルランドでは最近になり主として移民によるHBV新規感染者数が急増したため、対費用効果を試算したところHB-UVの導入が望ましいという報告がなされている（Tilson L et al. European Journal of Public Health 2008;18:275-282）。

図2：全世界でのHB-UV導入状況



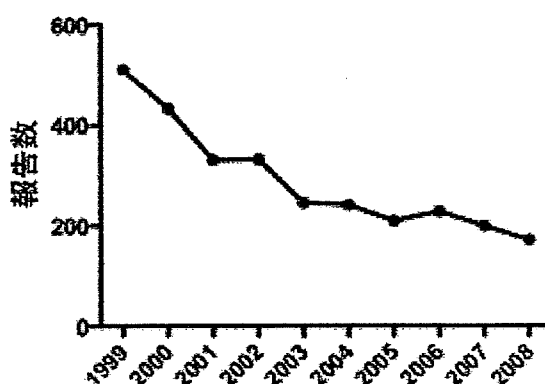
我が国においては1986年から実施されている母子感染予防対策が有効に機能し、現在では出生児の新規HBV感染率は激減している。しかしながら近年のグローバル化から、日本はもはや孤立した島国とは言えず、移民からではなくとも、日本人自身が海外からHBVを国内に浸潤させる機会が増えており、それによるHBV水平感染が増加しつつある。HBV水平感染には性交感染（STD）や父子感染を主とした家庭内感染、あるいは乳幼児間での濃密な接触がおきる可能性のある保育所等での感染も含まれる。従って、今後は母子感染予防のみではHBV感染を制圧できない事態になることが大いに危惧される。そのためには我が国でも早急にHB-UVを導入する議論を進めるべきであると考えます。

結論 WHOの勧奨に従い、我が国においてもHB-UV導入を議論すべき時期であると考えます。

国内におけるHBV感染者の実態

1999年の感染症法施行、2003年の改正により、急性B型肝炎は第5類に分類されており、医師には届け出の「義務」がある「全数把握」の対象となっている。しかし現実ではその報告数は実態とはかけ離れていると考えられている。図3には国立感染症研究所感染症情報センターに報告があった急性B型肝炎患者数であるが、年を追うごとに減少し近年では年間200例以下になっている。しかし、国立病院機構のデータからは、年間5000人以上の新規感染者数が推測されており、大きな乖離が見られている。従って、今後は医師への届け出義務の徹底をはかり、より正確な新規HBV感染者数を把握する必要がある。

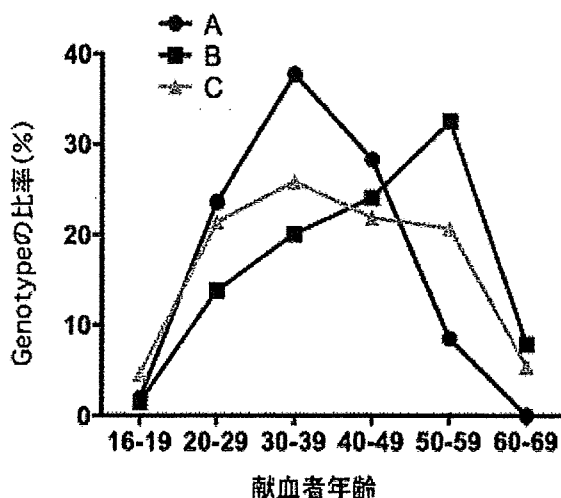
図3：B型肝炎年別報告数（感染症発症動向調査2008.12現在）



HBVにはこれまでにAからHの8種類の遺伝子型 (genotype) が知られており、その分布は世界の地域別に特色がある。国内ではアジア地域に多いgenotype BとCがほとんどを占めていたが、近年になり、欧米型genotype Aの国内での感染動向が注目されている。松浦らの最近の報告では、慢性B型肝炎患者におけるHBV genotypeを2000-2001年の期間と2005-2006年の期間とで比較した場合、genotype Aの比率が1.7%から3.5%と約2倍に増えている($p=0.02$)ことが示されている (Matsuura et al.: *Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A*. J Clin Microbiol 2009;47:1476-1483)。急性B型肝炎患者におけるgenotype A HBV感染の増加はさらに顕著であり、菅内らの報告では1982年から2005年の期間で、genotype Aの比率が5%から33%へと急増している (Sugauchi et al.: *Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan*. Hepatol Res 2006;36:107-114)。このようなgenotype A HBVの感染は都市圏が中心であり、さらにはほとんどが若年層の男性であるという特徴がある。従って感染経路としてはSTDの様相が強く、梅毒やHIVとの重感染も多いことが指摘されている。

献血者を対象にした吉川らのごく最近の調査結果も国内でのgenotype A HBV感染の広まりを裏付けている。genotype Aの国内侵淫が30代にピークがあり（図4）、しかもIgM陽性の初感染疑い例は男性に偏重している（Yoshikawa et al.: Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. Transfusion 2009;49:1314-1320）。

図4：献血者年齢別の各genotype(%)



Genotype A HBVの国内での感染は今後も拡大する懸念があり、これまでのように、ごく一部の集団（同性愛者、薬物投与者等）内での感染と捉えていると、免疫を持たない（HBワクチン未接種）世代への2次、3次の感染が大いに脅威となるだろう。

これまではあまり注目されていなかったが、家庭内での父子感染、あるいは保育所等での乳幼児間感染といった水平感染についてもその実態調査を含め今後の対応が必要になると考える。これは主にHBV感染経路についての知識不足（歯ブラシやカミソリの共有、保育所等での出血に対する不完全処置）によるものであり、啓発活動が必要であることはもちろんだが、HB-UVによりある程度の防御が可能になるだろう。

結論

国内でのgenotype A HBVの感染拡大が顕著である。それらは主に

水平感染によるもので、HB-UVによる感染拡大防止を考慮すべきだろう。

HB-UVの効果

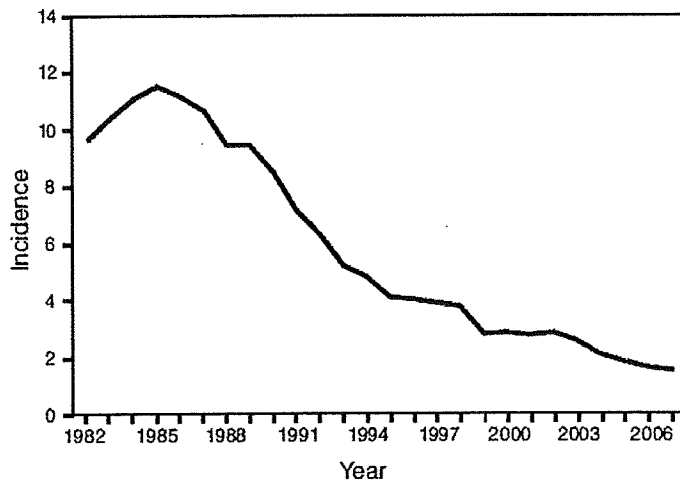
これまでに、HB-UVの効果を認める報告は数多いが、その効果を疑問視する報告は全くと言って良いほど存在しない。もちろん、「ユニバーサル」の言葉どおりに、全員がワクチン接種することが前提であるが、現実的には接種率は100%に達することはあり得ない。しかし、表1に代表例を示すように、HB-UVによるHBVキャリアー率の減少には目を見張るものがある。

表1：HB-UVによるHBVキャリアー率(%)の減少

Country	HB-UV (-)	HB-UV (+)	Reference
Gambia	50	8	Viviani et al. Vaccine (1998)
Alaska	16	0	Harpaz et al. J Infect Dis (2000)
Malaysia	2.7	0.4	Ng et al. Med Microbiol Immunol (2005)
Taiwan	10-17	0.7-1.7	Chang et al. Recent Results Cancer Res (2009)
Tonga	10-20	<1.0	Danielsson et al. Vaccine (2009)

もちろん、これらの国々ではHB-UV開始以前のHBVキャリアー率が高かったことから、その効果が顕著であることも事実である。しかし、HB-UV未導入の英国や北欧と同様にHBVキャリアー率が比較的低い米国において、1991年に開始されたHB-UVの効果は非常に高いことが最新のMWWRで報告されている (Daniels D et al.: Surveillance for acute viral hepatitis - United States, 2009;58:1-27)。図5に示すように1990年 (HB-UV導入前) に比較して、2007年には急性B型肝炎発症者数が82%も減少した。

図5：米国における急性B型肝炎発症者数（10万人あたり）の推移



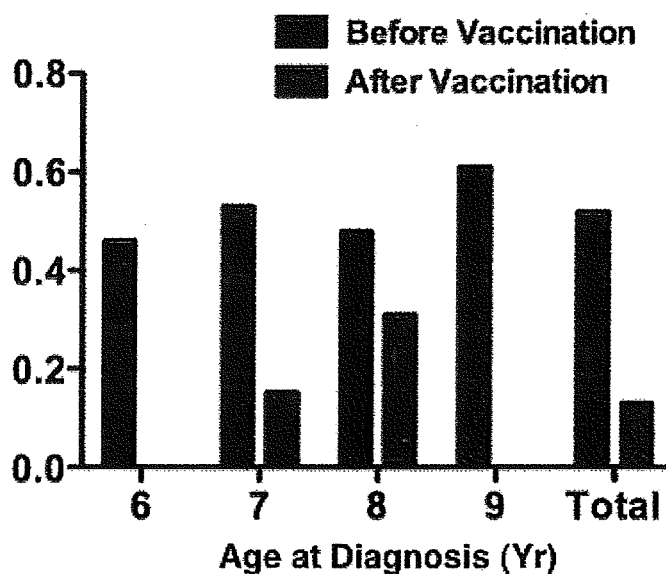
HB-UVはB型肝炎の発症率だけでなく、HBVが存在するときのみ感染が成立するD型肝炎ウイルス（HDV）によるデルタ肝炎の発症率も低下させることがごく最近報告されている。

(Romanò et al., *The changing face of the epidemiology of type A, B, and D viral hepatitis in Italy, following the implementation of vaccination*. *Vaccine*. 2009;27:3439-42.)

また、HB-UVが特に小児の肝癌発症率低下にも寄与しているという報告も非常に興味深い。

- Chang MH et al.: *Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children*. *Taiwan Childhood Hepatoma Study Group*. *N Engl J Med* 1997;336:1855-1859.

図6：HB-UVによる小児肝癌発症数（10万人あたり）の減少



- Chang MH et al.: *Cancer prevention by vaccination against hepatitis B*. *Recent Results Cancer Res* 2009;181:85-94. Chang MH et al.: *Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study*. *JNCI* 2009; 101:1348-1355

以上のように、HB-UVの効果については疑う余地がない。

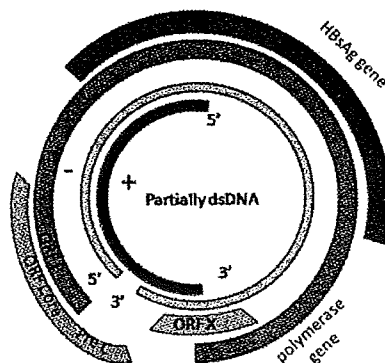
結論 HB-UV導入はHBVキャリアー率の低下、急性B型肝炎発症率の低下、肝癌発症率の低下といった様々な効果をもたらす。

HBワクチンの選択

日本ではHBワクチンは1985年に実用化され、母子感染を含めHBV感染防止に大きく寄与している。当初、HBワクチンはHBVキャリアーの血液から精製したHBs抗原を使って製造されていたが（第一世代）、遺伝子組換え技術を応用した酵母由来の組換えHBワクチンが開発されたことで、副作用が減少しより安全性が高いHBワクチンの安定供給の道が開かれた（第2世代）。その後CHO細胞やhuGK-14細胞由来の沈降HBワクチンが開発され、特に明乳のHBワクチンは高い抗体価を誘導することが認められていた。しかし、昨年実施されたGMP査察により、無菌性保証に問題があったことから自主回収され市場から姿を消し、現在国内で用いられているHBワクチンはビームゲン（化血研：酵母由来）とヘプタボックス-II（万有製薬：酵母由来）の2種類のみとなった。

最近では、より免疫源性が高いHBワクチンの開発が進められている。特に抗原としてS領域だけでなくpre-S₂、pre-S₁領域（図7）由来のタンパクを含んだワクチンの有効性が示されている（Milich et al.: *Enhanced immunogenicity of the pre-S region of hepatitis B surface antigen*. Science 1985;228:1195-1199）。これはpre-S領域抗原が強力なヘルパーT（Th1）細胞活性を誘導し、また中和活性を持つ抗体を産生することによるものと考えられている。このようなpre-S領域抗原を含むワクチンは第3世代HBワクチンと呼ばれている。第3世代ワクチンは、高力価の抗体産生を誘導することから、接種量の節約、投与回数の減少が期待できるだけでなく、これまでのHBワクチンに低/無反応性であった人や、肥満やハイリスクグループの人への免疫賦与効果が認められている（Zuckerman et al.: *Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines*. Hepatology 2001;34:798-802., Rendi-Wagner P et al.: *Comparative immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine in non- and low responders to conventional vaccine*. Vaccine 2006;24:2781-2789）。

図7：HBV遺伝子構造



酵母由来の pre-S 抗原を含んだ HB ワクチンから、現在では CHO などの哺乳類細胞由来の第 3 世代 HB ワクチンが製造され認可を受けている。その安全性は臨床実験で確かめられている (Moulija-Pelat JP et al.: A 5-year immunization field trial against hepatitis B using a Chinese hamster ovary cell recombinant vaccine in French Polynesian newborns: results at 3 years. *Vaccine* 1994;12:499-502)。

今後の HB-UV 導入を議論する際には、HB ワクチンの選択は対費用効果と相まって重要となる。そのためには Infanrix hexa (GlaxoSmithKline) のような 6 種混合ワクチンを接種することが、コストおよび接種回数を減らすことができるメリットになるだろう。アイルランドの対費用効果に関する試算でも、Infanrix hexa を用いることが cost-effective であると結論している ((Tilson L et al.: *Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation*. *European Journal of Public Health* 2008;18:275-282)。

以下には現在開発中の新規 HB ワクチンを示す。今後更なる免疫賦与効果を持ち、かつ安全性が高いワクチンが期待できるかもしれない

(Shouval D: *Hepatitis B vaccines*. *J Hepatol* 2003;39:70-76)。

- DNA ワクチン
- HBsAg 由来のポリペプチドミセルワクチン
- ワクシニアウイルスで発現させた HBV 抗原ペプチドワクチン
- 人工的に合成した HBsAg, HBcAg
- 抗イディオタイプワクチン
- HBcAg エピトープを含む組み換えサルモネラ遺伝子産物 (経口投与ワクチン)

結論 HB-UV 導入にあたっては、pre-S 領域抗原を含む HB ワクチンの

承認をまず議論すべきである。

HBワクチンの追加接種

HBワクチン接種においては追加接種の必要はないという報告が多く見られる。

- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity.
Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?
Lancet. 2000;355:561-565.
- World Health Organization.
Core information for the development of immunization policy Document WHO/V&B/0228, 2002. Geneva, WHO; 2002. Hepatitis B Vaccine.
- Banatvala JE and Van Damme P.
Hepatitis B vaccine -- do we need boosters?
J. Viral Hepat. 2003;10:1-6.
- FitzSimons D et al.
Long-term efficacy of hepatitis B vaccine, booster policy, and impact of hepatitis B virus mutants.
Vaccine 2005;23:4158-4166.

これはワクチン接種により惹起される免疫記憶細胞（メモリー細胞）が長期にわたり体内で生存することから、免疫反応（抗体産生）が長期間持続するためではないかと考えられている。

- Amanna IJ et al.
Duration of Humoral Immunity to Common Viral and Vaccine Antigens.
NEJM 357:1903-1915 (2007)
- Watson B et al.
Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine.
Vaccine 2001;19:3164-3168.
- Bialek SR et al.
Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study.

Pediatr. Infect. Dis. J. 2008;10:881-885.

- David Yiu-Kuen But et al.
Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: Final report
Vaccine 2008;26:6587-6591.
- Jalal Poorolajal et al.
Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: A meta-analysis
Vaccine 2010; 28:623-631.

以上の報告では少なくとも10-15年は追加接種の必要がないと結論している。しかし、これはあくまでも健常人の場合であり、以下のようにハイリスクグループの人、あるいは接種後長期を経過した人には追加接種を勧める意見もあり、低/無反応者への接種も含め今後も検討を継続する必要がある。

- Lu CY et al.
Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination.
Hepatology 2004; 6:1415-1420.
- Lu CY et al.
Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization.
J. Infect. Dis. 2008;197:1419-1426.

また、最近の報告ではHBワクチンの投与回数について、必ずしも3回接種する必要はなく2回で十分としているものもある。(But et al.: *Twenty-two years follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccines without booster dose in children: final report* Vaccine 2008;26:6587-6591)

結論 健常人へのHBワクチン追加接種の必要性は低いと考えられるが、

ハイリスクグループ、およびHBワクチンに対して低/無反応者への対応は今後も検討すべきである。

HBワクチンの副作用

HBワクチンに限らず、ワクチン接種と多発性硬化症（MS）に代表される中枢神経系脱髄疾患との関連についてはこれまでに多くの議論がなされてきた。2004年に発表された以下の論文において、破傷風ワクチンやインフルエンザワクチンとは異なり、HBワクチンの接種が統計学的有意にMS発症と関連するとの報告がなされHBワクチンの安全性に疑問が投げかけられた。

- Hernan MA et al.
Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study.
Neurology 2004;63:838-842.

しかし、これまでの多くの報告によれば、いずれもHBワクチン接種とMS発症との関連については否定的である。

- Manette TN et al.
*Neonatal Deaths After Hepatitis B Vaccine
The Vaccine Adverse Event Reporting System, 1991-1998*
Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1999;153:1279-1282.
- Mikaeloff Y et al.
Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis.
Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2007;161:1176-1182.
- Mansoor OD and Salama P
Should hepatitis B vaccine be used for infants?
Expert Review of Vaccines 2007;6:29-33 Special Report

そしてWHO Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) は、この論文はHB-UVとMSとの関連を支持するには不十分な検証であると結論した。

- World Health Organization Global Advisory Committee on Vaccine Safety: *Response to the paper by MA Hernán and others in Neurology 14th September 2004 issue entitled "Recombinant Hepatitis B Vaccine and the Risk of Multiple Sclerosis"*

ごく最近、Engerix B(HBワクチンの一種)を接種された小児において統計学的有意にMSが発症したという報告がなされ、HB-UVについて更なる検証が必要であると結論した。

- Mikaeloff Y et al.
Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood.
Neurology 2009;72:873-880.

しかしこの報告についてもWHOのGACVSは否定的な見解を示している。

- Global Advisory Committee on Vaccine Safety: *Response to the paper (in press) by Y. Mikaeloff and colleagues in Neurology entitled "Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood"*

なお、Immunization Safety Review Committee (ISR : <http://www.iom.edu>)は2002年のReviewで以下のようにHBワクチンの副作用を否定している。

The committee concludes that----

- the evidence favors rejection of a causal relationship between hepatitis B vaccine administered to adults and incident multiple sclerosis.
- the evidence favors rejection of a causal relationship between hepatitis B vaccine administered to adults and multiple sclerosis relapse.
- the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between hepatitis B vaccine and the first episode of a central nervous system demyelinating disorder.
- the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between hepatitis B vaccine and ADEM (acute disseminated encepharomyelitis).
- the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between hepatitis B vaccine and optic neuritis.
- the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between hepatitis B vaccine and transverse myelitis.
- the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between hepatitis B vaccine and GBS(Guillian barre syndrome).
- the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship between hepatitis B vaccine and brachial neuritis.

結論

HBワクチンは世界でもっとも安全なワクチンのひとつであると考えられ、副作用への危惧がHB-UV導入の妨げにはならない。