

201034067A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における
B型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討

平成22年度

総括研究報告書

研究代表者

八橋 弘

平成 23(2011)年 3 月

目 次

I.	総括研究報告	
1.	八橋 弘	
	抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集におけるB型肝炎ワクチン 接種の有効性に係わる基礎的検討	1
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	5
III.	研究成果の刊行物・別刷	7

I . 総括研究報告

抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における
B型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討（指定型研究）

研究代表者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター治療研究部長

研究要旨 血液製剤である抗HBs人免疫グロブリン（HBIG）は、HBV母子感染予防、針刺し事故後の感染予防、移植例のHBV再活性化予防などを目的とする医療医薬品として広く用いられている。HBIGは、献血者を対象に高力価のHBs抗体を有する血漿を原料に製造されているが、わが国の国内自給率は3%以下であり、その多くを外国からの輸入血漿に依存している。過去の輸入血液製剤によるHIV、HCV感染例の反省から、血液製剤の原料血漿も国内献血で確保すべきと法律上明記されているが、HBワクチンのユニバーサルワクチネーションが実施されていないわが国において、一般献血者のHBs抗体陽性率は諸外国に比して極めて低い。

このような現状の中、早急にHBIG製剤の国内自給体制を確立する為には、HBs抗体陽性例にHBワクチン投与し、HBs抗体力価を上昇させ献血に協力いただくという積極的、能動的収集法が考えられるが、過去にこのような検討はおこなわれたことはない。本研究ではHBワクチン既投与者を対象として、HBワクチンの追加投与をおこない、投与前後のHBs抗体価を評価することで、HBIG原料血漿収集の国内自給を目指した能動的収集法の基礎的検討データを作成することを目的とする。本プロジェクトの主旨に賛同したHBs抗体価3 mIU/ml以上を示した当院の468名の医療職員（平均年齢33.6歳：21－63歳、看護師、検査技師、医師）を対象に、HBワクチン10 μ gを投与し、投与前後のHBs抗体価を測定した。

HBワクチン投与前後のHBs抗体価は、算術平均で380.9 \pm 1319.9から12227.8 \pm 17951.9 mIU/mlに、幾何平均で1.985 \pm 0.665から3.708 \pm 0.669と共に有意に上昇した（P<0.0001）。468名中、投与前にHBs抗体価1万mIU/ml以上を示した者は2名（0.4%）だけであったが、投与後には164名（35%）へと増加した。投与後1万mIU/ml以上を示した者の特徴は、1. 若年であること、2. 投与前のHBs抗体価が高いこと、3. HBc抗体陰性であること、の3点であった。

HBワクチン既投与者を対象として、HBワクチンの追加投与をおこない、HBs抗体力価を上昇させるという本方法は、HBIG原料血漿収集の国内自給を目指した能動的収集法として実現可能であると考えられた。

研究分担者

石井 博之 日本赤十字社
脇坂 明美 日本赤十字社
鈴木 光 日本赤十字社

研究協力者

長岡 進矢 長崎医療センター
園田 文孝 長崎医療センター
高口真理子 長崎医療センター
明時 正志 長崎医療センター

A. 研究目的

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」では、国内で使用される血液製剤が原則として国内の献血により得られた血液を原料として製造される体制の構築を目指すとされている。これに基づいて出された「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」（平成20年厚生労働省告示第326号）では、「アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤については、平成25年を目途に国内自給の達成を目指し、特に、特殊免疫グロブリン製剤については、「国内自給の方策を具体的に検討していく必要がある」並びに「国内での原料血漿確保の実現可能性を考慮しながら、国内製造の方策を引き続き検討していく」ことが示されている。

現在、我が国で使用されている特殊免疫グロブリンは3種で、うち抗破傷風および抗Rh(D)人免疫グロブリンの2種は原料血漿の全てを海外からの輸入に依存しているが、抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)の一部は国内献血血漿を原料に製造されている。日本赤十字社では全献血者を対象にHBs抗体価を測定し、うち原料血漿基準を満たす高力価の血漿を選別する方法が採られているが、この受動的収集方法では限界があり、国内自給率は3%にも満たない。今後、HBIG自給に必要な量の原料血漿を国内献血により確保するためには、より積極的、能動的収集法を樹立する必要がある。

能動的血漿収集法の一つに、同意が得られた献血者にB型肝炎ワクチン(HBワクチン)を接種して抗体価を上昇させた後に供血頂く方法が考えられる。しかし、HBワクチン接種はB型肝炎ウイルスの感染予防を目的になされるため、初回の接種者ではHBIG原料血漿基準を満たす高力価の抗体(EIA: 10,000 mIU以上)を獲得する人の割合は極めて低い事が既に分っている。そこで、現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確

認されている者(感作者)を対象にワクチンを接種した場合、より効率的に高力価抗体保有者を見出し得ると期待されるが、これまでこの種の成績は報告されていない。

本研究では、HBワクチン既投与者を対象として、HBワクチンの追加投与をおこない、投与前後のHBs抗体価を評価することで、HBIG原料血漿収集の国内自給を目指した能動的血漿収集法の基礎的検討データを作成することを目的とする。

B. 研究方法

本プロジェクトの主旨に賛同したHBs抗体価3 mIU/ml以上を示した当院の468名の医療職員(平均年齢33.6歳: 21-63歳、看護師、検査技師、医師)が対象である(表1)。HBワクチン10 µgを投与し、投与前後のHBs抗体価を測定した。なおHBIGの原料血漿基準の高力価HBs抗体価は1万mIU/ml以上であることから、1万mIU/ml以上のHBs抗体価を示した対象の特徴を検討した。なお本研究計画は院内倫理委員会の承認をえて、書面にて本研究参加の同意を取得できた者を対象として実施した。

表1. HBワクチン投与者の背景、性、年齢層分布

対象 : HBs抗体価(CLIA法)3mIU以上を示し、研究協力がえられた長崎医療センター職員468名(看護師、検査技師、他)
平均年齢 : 33.7歳±10.4歳
性 : 女性435名(93%)
男性 33名(7%)

年齢層	20-	30-	40-	50-	合計
女性	217	103	67	48	435 (93%)
男性	12	5	8	8	33 (7%)
合計	229 (49%)	108 (23%)	75 (16%)	56 (12%)	468 (100%)

C. 研究結果

HBワクチン投与前後の468名でのHBs抗体価は、算術平均では 380.9 ± 1319.9 mIU/mlから 12227.8 ± 17951.9 mIU/mlに、幾何平均では 1.985 ± 0.665 mIU/mlから 3.708 ± 0.669 mIU/mlと共に有意に上昇した($P < 0.0001$) (表2)。

表2. HBワクチン投与前後のHBs抗体価(AxSYM EIA)の平均値の変化

	投与前	投与後1ヶ月目
算術平均 (mIU)	380.9±1319.9	12227.8±17951.9
幾何平均 (Log mIU)	1.985±0.665	3.708±0.669

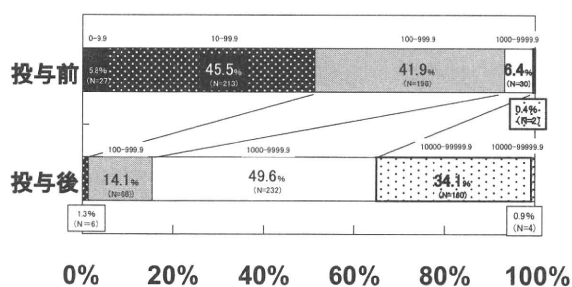
Student's t-test^{a)}, Mann-Whitney U test^{b)}

投与前の時点からHBs抗体価1万mIU/ml以上を示した者は468名中2名(0.4%)だけであったが、HBワクチン投与後は164名(35%)へと増加した(表3、図1)。

表3. HBワクチン投与前後のHBs抗体価(AxSYM EIA)の分布(N=468)

HBs抗体価(mIU)	投与前	投与後1ヶ月目
2.0-9.9	27 (5.8%)	0
10-99.9	213 (45.5%)	6 (1.3%)
100-999.9	196 (41.9%)	66 (14.1%)
1000-9999.9	30 (6.4%)	232 (49.6%)
10000-99999.9	2 (0.4%)	160 (34.1%)
100000-	0	4 (0.9%)
	468 (100%)	468 (100%)

図1. HBワクチン投与前後のHBs抗体価(AxSYM EIA)の分布(N=468)



投与後HBs抗体価1万mIU/ml以上を示した者の特徴は、1. 若年であること(表4)、2. 投与前のHBs抗体価が高いこと(表5)、3. HBc抗体陰性であること(図2)、の3点であった。

表4. HBワクチン1回投与後HBs抗体価(AxSYM EIA) 10000mIU以上を示した対象者の性別、年齢層別頻度

年齢層	20-	30-	40-	50-	合計
女性	92/217 (42.4%)	34/103 (33.0%)	22/67 (32.8%)	7/48 (8.3%)	155/435 (35.6%)
男性	5/12 (41.7%)	3/5 (60%)	1/8 (12.5%)	0/8 (0%)	9/33 (27.2%)
合計	97/229 (42.3%)	37/108 (34.2%)	23/75 (30.7%)	7/56 (12.5%)	164/468 (35.0%)

P<0.0001 P=0.0029 P=0.0144

Chi-square test

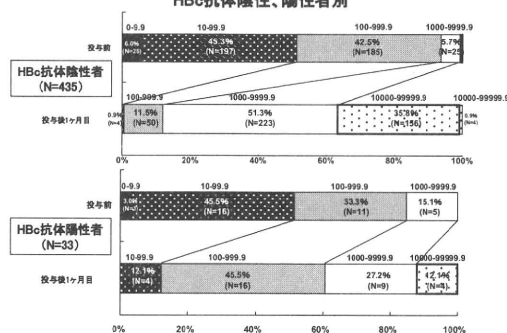
表5. HBワクチン1回投与後HBs抗体価(AxSYM EIA) 10000mIU以上を示した対象者の投与前HBs抗体価別の頻度

投与前HBs抗体価(mIU)	2.0-9.9	10.0-99.9	100-999.9	1000-9999.9	10000-	合計
投与後HBs抗体価10000mIU以上の頻度	2/27 (7.4%)	52/213 (24.4%)	92/196 (46.9%)	16/30 (53.3%)	2/2 (100%)	164/468 (35.0%)

P=0.0001 P=0.0001 P=0.0001 P=0.0002 P=0.0148

Chi-square test

図2. HBワクチン投与前後のHBs抗体価(AxSYM EIA)の分布 HBc抗体陰性、陽性者別



HBワクチン1回投与で、HBs抗体価(AxSYM EIA) 10000 mIU以上を示した者の特徴を、性別、年齢別、投与前のHBs抗体価別、HBc抗体別に検討した。HBワクチン1回投与で、HBs抗体価(AxSYM EIA) 10000 mIU以上を示した者の特徴は、以下の3点であった。

1. 若年であること(30歳未満: 42.3% vs 50歳以上: 12.5%)。
2. 投与前のHBs抗体価が高いこと(100 mIU未満: 22.5% vs 100 mIU以上: 48.2%)。
3. HBc抗体陰性であること(HBc抗体陰性者: 36.8% vs 陽性者12.1%)。

D. 考察

欧州では抗体価の高い献血者を登録し、必要に応じてワクチンを追加接種することで、抗体価の高い血漿を安定的に確保し、国内自給を維持しているが、わが国では初めての試みである。本プロジェクトの妥当性、実現性をパイロット的に検討し、十分実現可能であることを示した。今回の検討結果からは、HBワクチン既投与者を対象として、HBワクチンの追加投与をおこない、HBs抗体力価を上昇させるという本方法は、HBIG原料血漿収集の国内自給を目指した能動的血漿収集法として実現可能であると考えられた。

現状のままではHBIG製剤の国内自給は不可能に近く、今後も輸入血漿に依存せざるをえない。HBIG製剤国内自給の実現の為に、医療従事者を中心とするボランティアにより本プロジェクトを実施する必要がある。

なお、2010年1月から9月末までの期間、献血所に行った者36名/386名（9.3%）であった。

E. 結論

HBワクチン既投与者を対象として、HBワクチンの追加投与をおこない、投与前後のHBs抗体価を評価することで、HBIG原料血漿収集の国内自給を目指した能動的血漿収集法の基礎的検討データを作成することを目的に検討をおこなった。

本プロジェクトの主旨に賛同したHBs抗体価3 mIU/ml以上を示した当院の468名の医療職員（平均年齢33.6歳：21-63歳、看護師、検査技師、医師）を対象に、HBワクチン10 μgを投与し、投与前後のHBs抗体価を測定した。

HBワクチン投与前後のHBs抗体価は、算術平均で380.9 ± 1319.9から12227.8 ± 17951.9 mIU/mlに、幾何平均で1.985 ± 0.665から3.708 ± 0.669と共に有意に上昇した（ $P < 0.0001$ ）。468名中、投与前にHBs

抗体価1万 mIU/ml以上を示した者は2名（0.4%）だけであったが、投与後には164名（35%）へと増加した。投与後1万 mIU/ml以上を示した者の特徴は、1. 若年であること、2. 投与前のHBs抗体価が高いこと、3. HBc抗体陰性であること、の3点であった。

HBワクチン既投与者を対象として、HBワクチンの追加投与をおこない、HBs抗体力価を上昇させるという本方法は、HBIG原料血漿収集の国内自給を目指した能動的血漿収集法として実現可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) 八橋 弘. 安全な血液製剤 (HBIG) の国内自給を目指して— 国、日赤、NHOの取り組み、NHO長崎医療センター職員によるHBワクチンプロジェクト、第64回国立病院総合医学会、福岡2010年11月26日にて、安全な血液製剤 (HBIG) の国内自給を目指して— 国、日赤、NHOの取り組み、NHO長崎医療センター職員によるHBワクチンプロジェクト (図3)

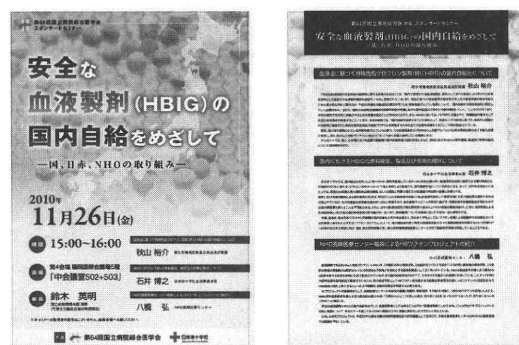


図3.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
八橋 弘, 矢野公士.	わが国の予防接種 ―現状から未来を展望する―, B型肝炎ワクチン	臨床とウイルス	38(5)	421-426	2010

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

B型肝炎ワクチン

八橋 弘, 矢野公士 国立病院機構 長崎医療センター 治療研究部

1. B型肝炎とは

B型肝炎は、その感染様式により、一過性感染と持続感染（HBV キャリア）の2つに分かれる。HBV キャリアとは、HBs 抗原が6ヶ月間以上持続陽性例をいう。一過性感染例では急性肝炎として発症し、1～2%の例では劇症化して死亡する例がみられるが、残りの大多数の例では一過性感染として経過して治癒し終生免疫が成立する。これに反し、HBV キャリアは、長期的には慢性肝炎、肝硬変、肝癌への進展の可能性を有する重大な感染となる。

HBV キャリアの感染経路は、垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染はいわゆる母子感染であり、HBe 抗原陽性の母親からの出産時に感染が成立し、その約90%がキャリア化するとされている^{1,2)}。一方、免疫応答が不十分な乳幼児期のHBV 感染例（水平感染）では、容易にHBV キャリア化する。HBV キャリア化の成立年齢に関する調査では、3歳以下では約80%、4歳から10歳までの感染では約30%がキャリア化すると報告されている³⁾。

成人水平感染例、いわゆる成人期のB型急性肝炎例でのキャリア化率は、従来、わが国では腎不全や免疫不全などの特殊な状況を除き稀であり1%以下と考えられてきた。しかし近年、HBV 感染のグローバル化やHBV 感染経路の多様化を反映して、2000年以後、本来わが国には存在しない欧米型のB型急性肝炎、すなわち

HBV 遺伝子型がAeタイプのB型急性発症事例が急増し問題となっている⁴⁾。国内で感染が成立したHBV 遺伝子型AタイプのB型急性肝炎例も、欧米での成人水平感染例でのキャリア化率と同様、約10%が慢性化してキャリア化し、HBV 遺伝子型Aタイプの臨床の特徴と考えられるようになった。

世界におけるHBV キャリアの頻度は、欧米では人口の0.1%前後にすぎないのに対し、アジア、アフリカ諸国では3～10%と高率である。わが国のHBV キャリア率は1.0～1.5%の範囲であり、その総数は約130万人程度と推定されている。

2. HBV 感染リスクと感染予防対象者

HBV 感染予防対象者とは、今までHBV に暴露されず、今後感染する可能性のある者である。具体的にはHBs 抗原陰性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陰性者が対象となる。したがって、HBV 感染のいずれのマーカーが陽性の場合、対象から外してよい。

またB型肝炎ウイルスは、肝細胞で増殖し血液を循環することより、血液が感染源となる。輸血、医療事故による針汚染、性交渉による感染で高頻度にB型肝炎感染が生じる。よって、これらの汚染源との接触の機会が多い者がHBV 感染のハイリスクグループとなる。一般に、HBV キャリアを配偶者とする者、HBV キャリアと同居する者が、最もHBV 感染のリスク

Hepatitis B vaccine

Hiroshi YATSUHASHI, Koji YANO, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center

別刷請求先：八橋 弘 〒856-0835 長崎県大村市久原2丁目1001-1 国立病院機構 長崎医療センター
臨床研究センター 治療研究部

Tel : 0957-52-3121 Fax : 0957-53-6675

の高いグループと考えられている。HBe 抗原陽性のキャリアの配偶者は、結婚5年以内に90%以上に一過性感染が成立し、HBs 抗体が陽性となると報告されている⁵⁾。

次に、医師、看護婦、検査技師などの医療従事者が、第2のハイリスクグループである。HBe 抗原陽性血液には、HBV-DNA 量として5.0 log copies/ml 以上の多くのウイルス量が含まれるために、感染力が強く、HBe 抗原陽性血液が付着した注射針を介した汚染事故では、約22~31%の確率で感染が成立、肝炎が発症すると報告されている⁶⁾。一方、HBe 抗原陰性 HBV キャリアでは、通常 HBV-DNA 量として4.0 log copies/ml 以下のウイルス量を示すものが大多数であり、HBe 抗原陽性血液に比してウイルス量が少ないため、感染後に肝炎が発症する確率は、1~6%と一般的に低い⁶⁾。最近、B型慢性肝炎の自然経過に関して、HBe 抗原陰性にもかかわらず HBV 増殖が活発な HBe 抗原陰性慢性肝炎 (reactivation) という疾患の概念が確立した⁷⁾。この HBe 抗原陰性慢性肝炎患者では、肝細胞傷害性の強い HBV 遺伝子の変異 (Pre-core, Core promototer 領域) を伴っており、針刺し事故などで本変異ウイルスでの感染が成立した場合には、重症化、劇症化の確率が5~6倍高いことが確認されている⁸⁾。入院加療を必要とする HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎、肝硬変、肝癌患者の多くは、高頻度に Precore, Core promototer 領域の遺伝子変異をともなっている。また抗ウイルス薬を内服していない本疾患患者ではウイルス量が多いことから針刺し事故での感染リスクも高く、かつ重症化劇症化しやすいと考えられ、最大限の注意を要する。現在では、HBs 抗原陽性患者の血液での針刺し事故後は、HBe 抗原の有無に関係なく同様の対応をおこなう。

第3のハイリスクグループは、消防士、救命救急職員、警察官など、職業上、感染血液に暴露される可能性の高い職種および長期に集団生活をおこなう施設入所者などである。

3. HBV 感染予防の実際

HBV 感染予防は、受動免疫による HB 免疫グロブリン (HBIG) の投与と能動免疫による

HB ワクチンの投与のふたつからなる。HBIG、HB ワクチンの使い分けは、期待しうる予防効果出現までの時間による。HBV の感染の機会を受けた場合は速やか HBIG を投与し、HBV が肝臓に着床し増殖する前に HBIG に含まれる HBs 抗体によって HBV を中和排除させる。HBIG は、HBV 感染に暴露後72時間まで有効と記載されているも、24時間以内しかも可能な限り早期に投与した方が感染防御効果は高い。ただし HBIG は受動免疫法であるため、その効果は一過性であり、数ヶ月しか持続しない。一方、HB ワクチンは、個体の免疫応答を刺激し、HBs 抗体を産生させ能動免疫状態とし、HB ウイルス感染を防御する方法である。HB ワクチンにより得られた HBs 抗体は、通常、3、4年間は陽性となる。仮に HBs 抗体が陰性化してもワクチンによる能動免疫は、少なくとも10年から15年間、持続すると考えられている。

HB ワクチンは成人においては、遺伝子組替えワクチン1バイアル9.5ml(10 μ g)を筋肉内または皮下へ接種する。10歳以下の小児には、新生児を含め半量の0.25mlを投与する。筋肉内接種の方が皮下接種に比してよりよい HBs 抗体価が得られている。通常は、初回、1ヶ月後、6ヶ月後の3回投与をおこなう。2回のワクチン接種のみで接種者の約50~60%に HBs 抗体の陽転化が認められるも、概してその抗体価は低く、3回目接種の Booster 効果によってより高い HBs 抗体価が得られる⁹⁾。HBs 抗体価と感染防御能との関係は厳密には確認されていないが、リンパ球に対して十分な抗原刺激を与える観点からも、3回目の HB ワクチン接種は省略できないものと考えられる。

HB ワクチンの効果は、3回接種後の1ヶ月目、つまり初回接種より7ヶ月目の HBs 抗体価で判定する。HBs 抗体10mIU/ml 以上を示した場合を陽性と判定する。現在、市販されている遺伝子組替えワクチンを3回投与した場合、接種者の91~96%において HBs 抗体の陽転化が認められる。性差、年齢などの背景因子により HB ワクチンの反応性を検討すると、HBs 抗体陽転率、HBs 抗体価とも、男性よりも女性、老齢者よりも若年者において良好である⁹⁾。

3回の HB ワクチン投与後も HBs 抗体が

10mIU/ml未満の者では追加接種を試みる。3回接種後の抗体価が5mIU/ml以上の値を示した例では、HBワクチンにリンパ球が反応していると考えられ、4回目のHBワクチン接種で高力価の抗体価を得ることが多いも、それ以下の抗体価を示した場合には追加接種をおこなってもHBs抗体の陽転化は得られにくいことが多い。4回目のHBワクチンの追加接種をおこなった場合に、10mIU/ml以上のHBs抗体価獲得の確率は30%前後である。

4. HBワクチンの副作用

HBワクチンの臨床試験の際の副作用調査によると、接種部位の局所の反応の主なものとして、疼痛2.3%、掻痒感2.6%、全身反応として倦怠感5.1%、その他の副作用として、めまい、ふらつき0.1%吐き気、嘔吐0.2%、腕がだるい0.2%、腕が上がらない0.1%と報告されている。いずれも一過性で重篤なものは報告されていない。一時期、HBワクチン投与と脱毛、HBワクチン投与と多発性硬化症との関係が議論されたが、現在では両者間の因果関係はともに否定されている。

5. HBワクチンの追加接種について

欧米では、HBワクチンを3回接種し抗体陽性を確認できた者では、HBs抗体が陰性化しても15年以上にわたって感染防除能は持続すると考えられ、HBワクチンの追加接種も、そのための血液検査も必要ないとする意見が大勢を占めている^{6,10)}。2005年、1212例の小児、446例の成人でのHBワクチン投与後10年以上の経過観察例についてのイタリアからの報告では、うち小児で36%、成人例で11%にHBs抗体価が10mIU/ml未満まで低下するも、HBc抗体の陽転化は小児で1例、成人例で4例に留まり、HBs抗原陽性化、HBV-DNA陽性化は1例も認められなかったという。またHBs抗体陰性化例においても、1回の追加ワクチン投与で良好なHBs抗体が獲得されることから10年以上にわたって、HBワクチンの感染防御能は持続すると報告している¹¹⁾。

一方、わが国では、HBs抗体として10mIU/ml以上の抗体価を常に保つ必要があり、抗体

陰性化例では直ちに追加接種が必要であるという意見が多く、世界のコンセンサスとは乖離がみられる。よって医療従事者に対してHBワクチンの追加接種のための血液検査、HBワクチンの追加投与を随時おこなっている医療機関が日本では多い。しかし、実際の医療現場では、HBワクチン未接種者が種々の事情によりゼロにはならないことがむしろ問題であり、日ごろから全職員に対してHBV感染リスクとHBワクチン投与の必要性を十分に理解させ徹底させることが大切である。

6. HBV針刺し事故後の対応

医療従事者は肝炎ウイルス感染者の血液に触れることが多いため、あらかじめ、B型肝炎ワクチンを接種し、感染防御に有効な抗体価を獲得しておくべきである。血液暴露事故は、その発生を極力抑えることがまず肝要である。その根底には、感染症の可能性のある患者体液に汚染された器具に限らず、すべての患者は感染性があるかもしれないと考えて対応しておくという標準予防策（スタンダードプリコーション）の認識がきわめて重要である。それでも、その発生を100%なくすことが困難であり、各医療機関で発生時の対応策を検討しておく必要がある。もっとも多い血液暴露の機会はいわゆる「針刺し」事故である。この場合、HIVで約0.3%、HCVで約3%、HBVで約30%の感染の危険性があるといわれている。感染源患者の病原体陽性ないし陰性にかかわらず、血液または体液に接触した部位（創部もしくは皮膚）は直ちに流水で十分に洗浄する。

次に、汚染の元となった患者の感染状態（HBs抗原およびHCV抗体、場合によってはHIV抗原・抗体）を評価する。針がどの患者に使われたかはっきりしない場合（廃棄物の処理中に発生した事故）もしばしば経験されるが、その場合の対応は、感染のリスクに応じて状況により判断するほかない。いずれにしても、事故の事実を記録として残す必要がある。

HBVに対しては、直ちに被災者の免疫状態を確認する。すなわちHBs抗原、HBs抗体を測定し、この時点でHBs抗原陽性であればHBVキャリアと判断し、その後の処置は必要

ない。ワクチン既接種者のうち、HBs 抗体 10mIU/ml 以上の反応が得られているワクチン反応者は無処置で差し支えない。ワクチン未接種者、ないしワクチン無反応者に対しては、すみやかに高価 HBs 抗体含有免疫グロブリン (HBIG) を 1,000~2,000 単位筋注し、その後、HB ワクチンのシリーズ開始 (HBIG と同時、その 1 ヶ月後、6 ヶ月後にそれぞれ 10 μ g 筋注。) により B 型肝炎の発症を防止する必要がある。

血液暴露事故後は 1~2 ヶ月おきに 6 ヶ月間は肝機能、ウイルスマーカーを経過観察する。

7. わが国の B 型肝炎予防対策の問題点と今後の展望

25 年以上前からはじまった HB ワクチンによる個々の HBV 感染予防効果は医学的にはほぼ確立しているも、公衆衛生学的な HBV 感染予防法、予防効果に関して、わが国と諸外国とは大きく異なっている。それは、selected vaccination か、universal vaccination の問題である¹²⁾。

台湾、韓国、中国など HBV キャリア率が元々高い国々では、わが国のような母子感染予防や医療従事者などを対象とするハイリスク者に

絞った selected vaccination ではなく、全出生児に対してスクリーニング無しで HB ワクチンを投与するいわゆる universal vaccination が行われてきた。これは HBV キャリアが多いことのみならず、HBIG あるいはスクリーニングに要する費用が高額であることにもよる¹²⁾。universal vaccination 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。また、台湾では、小児の HBs 抗原陽性率の低下だけでなく、若年 HBV 関連肝癌症例の発生数が有意に減少したことが確認されている¹³⁻¹⁵⁾。

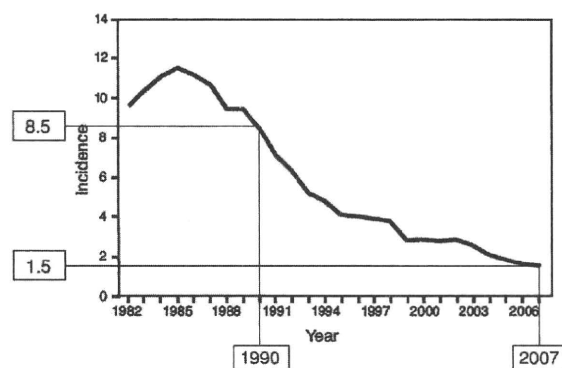


図1 米国での B 型急性肝炎の発生率 (文献18から引用、一部作図)

Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009

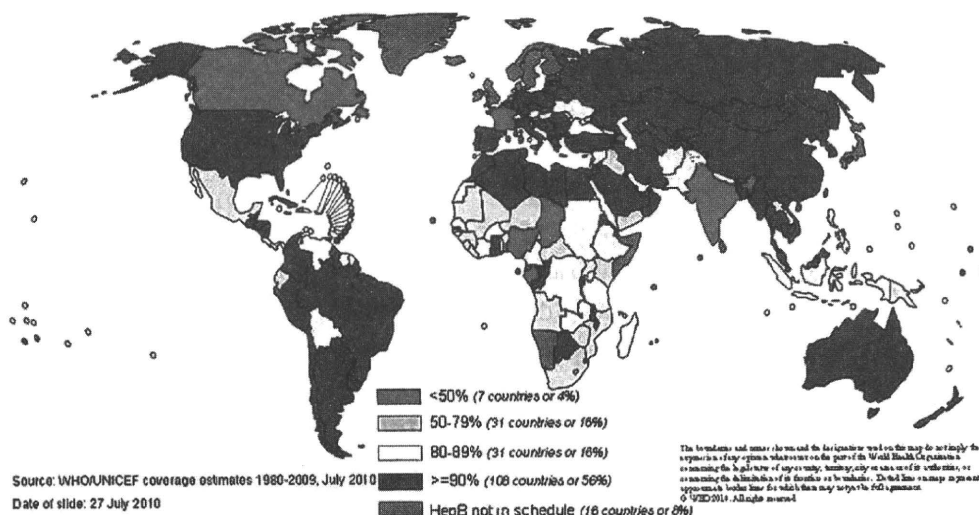


図2 ユニバーサルワクチネーション導入国 (文献18から引用)

一方、米国では1982年からハイリスク群に対するHBワクチン接種とキャリア妊婦からの垂直感染予防 (selected vaccination) が実施されたが、1991年より全出生児に対するワクチン接種 (universal vaccination) が開始され、1995年から11~12歳児にも接種開始、1999年から19歳以下の全員に対する接種が開始された¹⁶⁾。その結果、米国では10万人あたりのB型急性肝炎の発生率は1990年には8.5であったが、1991年からの universal vaccination が導入されて以後、2007年には1.5までに低下し、85%のB型急性肝炎発生率の抑制効果がえられたことが報告されている (図1)¹⁷⁾。

地域別 universal vaccination 導入の状況 (2009年) を図2に示す¹⁸⁾。WHO加盟地域の92%の国々が、B型肝炎ワクチンを定期接種に組み込み、3回接種実施率は70%に達する。selected vaccination は、日本、イギリス、北欧などの数カ国、WHO加盟国の8%にとどまり、世界の趨勢は universal vaccination となっている。またわが国では母子感染予防を主体とした selected vaccination 導入により25歳以下の若年でのHBVキャリア率は減少したものの¹⁹⁾、父子感染によるHBV感染も報告され²⁰⁾、またB型急性肝炎の発生率に関しても米国とは異なり、国立病院機構での調査では、10年前に比して増傾向にある²¹⁾。

今後、日本のHBV感染対策として、現在の selected vaccination を継続してゆくのか、universal vaccination に変更するのか、公衆衛生学的見地、医療経済的な見地からも、現在専門家の中での議論が継続されている。

参考文献

- 1) Okada K, Kamiyama I, Inomata M, Imai M, Miyakawa Y : e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294(14) : 746-749, 1976
- 2) Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W : The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 105 : 94-98, 1977
- 3) 福田信臣, 小島峯雄, 足立信幸, 亀谷正明, 清水 勝, 宇土一道, 高橋善弥太, 真弓 忠 : 乳幼児におけるHBウイルス carrier 成立年齢について. *肝臓* 19 : 936-941, 1978
- 4) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, Toyoda J, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Akahane Y, Ichida T, Izumi N, Inoue K, Hoshino H, Iino S, Yotsuyanagi H, Kakumu S, Tomita E, Okanoue T, Nishiguchi S, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsushashi H, Sata M, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M : Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatology Res* 36(2) : 107-114, 2006
- 5) 足立信幸, 亀谷正明, 宇土一道, 清水 勝, 高橋善弥, 小島峯雄, 福田信臣, 真弓 忠 : HBウイルスの家族内感染について—HBe抗原, HBe抗体よりみた配偶者感染について—: *肝臓* 19 : 1122-1125, 1978
- 6) CDC. MMWR. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. June 29, 2001, 50(No. RR-11) : 1-54, 2001
- 7) 八橋 弘, 長岡進矢, 阿比留正剛 : HBVの自然経過と治療方針について. *日本消化器病学会雑誌* 104(10) : 1450-1458, 2007
- 8) Aritomi T, Yatsushashi H, Fujino T, Yamasaki K, Inoue O, Koga M, Kato Y, Yano M : Association of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 13(11) : 1125-1132, 1998
- 9) 八橋 弘, 矢野右人 : HBワクチン, *総合臨床* 39(7) : 1868-1874, 1990
- 10) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity : Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B. *Lancet* 355 : 561-565, 2000
- 11) Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti C, Stroffolini T, Mele A ; Study Group : Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster : an Italian multicentre

- study. *Lancet* 366 : 1379-1384, 2005
- 12) 矢野右人 : 日本におけるHBワクチン対策の現状と問題点, *肝臓* 44(2)54-57.2003
 - 13) Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS : "Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group." *N Eng J Med.* 336(26) : 1906-7, 1997
 - 14) Chang MH, Shau WY, Chen CJ, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Hsu HM, Chen HL, Hsu HY, Chen DS ; Taiwan Childhood Hepatoma Study Group : Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 284(23) : 3040-2, 2000
 - 15) Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, Chu HC, Wu TC, Yang SS, Kuo HS, Chen DS ; Taiwan Hepatoma Study Group : Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees : A 20-Year Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 101(19) : 1348-55.2009
 - 16) International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008 ; Meeting Report, 2009
 - 17) Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis — United States, 2007. *MMWR Surveillance Summaries* 58(SS03) : 1-27, 2009
 - 18) World Health Organization
http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html
 - 19) Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Tanaka T, Ishikawa Y, Minegishi K, Gotanda Y, Yugi H, Uchida S, Satake M, Mizoguchi H, Tadokoro K. 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
 - 20) Komatsu H, Inui A, Sogo T, Hiejima E, Kudo N, Fujisawa T : Source of transmission in children with chronic hepatitis B infection after the implementation of a strategy for prevention in those at high risk. *Hepatol Res* 39(6) : 569-76, 2009
 - 21) 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21年度研究報告書, 2009, pp.1-9

