

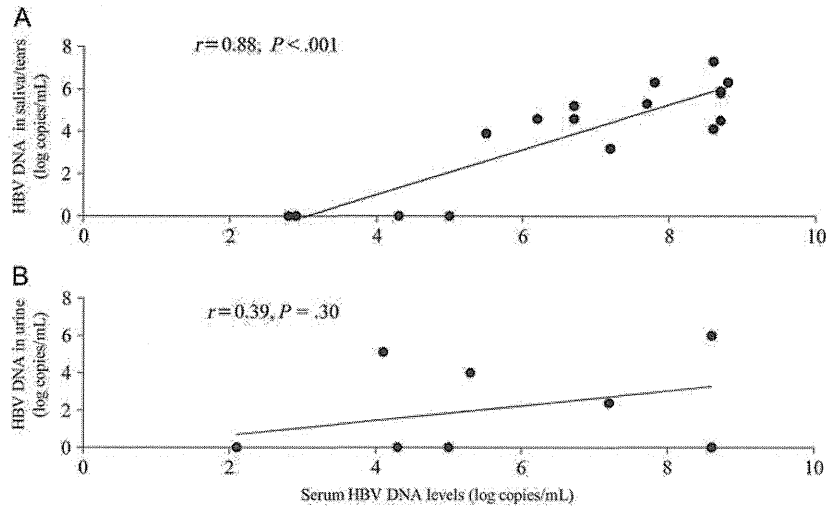


Figure 4. A, The association between hepatitis B virus (HBV) DNA levels in serum samples and saliva and tear samples ($n=18$). Data from patients whose levels of HBV DNA in serum ranged from 2.9 to 8.8 log copies/mL were used for analysis. There was a significant correlation between HBV DNA levels in serum specimens and saliva and tear specimens ($r=0.88$; $P<.001$). B, The association between HBV DNA levels in serum and urine samples ($n=9$). Data from patients whose serum HBV DNA levels ranged from 2.1 to 9.0 log copies/mL were used for analysis. There was no significant correlation between HBV DNA levels in serum and urine specimens ($r=0.41$; $P=.10$).

association between HBV DNA loads in serum and urine specimens (HBV DNA levels in 9 serum specimens ranged from 2.1 to 8.6 log copies/mL; $r=0.39$; $P=.30$) (Figure 4B).

Transmission of HBV by Tears

The level of HBV DNA in tear specimens collected from a 10-month-old girl (genotype C; serum HBV DNA load, >9.0 log copies/mL) were 7.1 log copies/mL. The final concentration of HBV DNA in filter-sterilized tear specimens was 6.1 copies/mL.

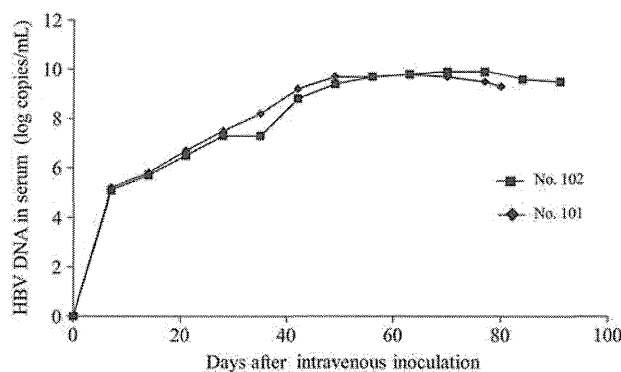


Figure 5. Hepatitis B virus (HBV) DNA levels in serum from chimeric mice after intravenous inoculation with tear specimens. The level of HBV DNA in a tear specimen collected from a girl with failure of immunoprophylaxis (HBV DNA load in serum, >9.0 log copies/mL) was 7.1 log copies/mL. After sterilization, the final concentration of HBV DNA in the tear sample was 6.1 copies/mL. One hundred microliters of the tear specimen was injected intravenously into chimeric mice.

A total of 100 μ L of the filter-sterilized tear specimen was injected intravenously into 2 chimeric mice. One week after inoculation, both chimeric mice became positive for HBV DNA in serum (no. 101 had an HBV DNA level of 5.2 log copies/mL, and no. 102 had an HBV DNA level of 5.1 log copies/mL). The levels of HBV DNA in serum from the chimeric mice gradually increased with time. Seven weeks after inoculation, the levels of HBV DNA in serum from the chimeric mice increased to 9 log copies/mL and remained at this level thereafter (Figure 5). Saliva and lacrimal fluids were collected using FTA cards at day 80 (for mouse 101) and day 91 (for mouse 102). Although HBV DNA was extracted from a very small spot (1 pinched-out circle from the FTA card), the levels of HBV DNA were 4.4 log copies/mL (in saliva) and 4.5 copies/mL (in lacrimal fluids) in mouse 101 and 4.0 log copies/mL (in saliva) and 4.3 log copies/mL (in lacrimal fluids) in mouse 102. The remaining chimeric mouse (mouse 103) was orally inoculated with 100 μ L of the filter-sterilized tear specimen. Unfortunately, we had to discontinue oral administration because of the deterioration of the mouse's health 35 days after inoculation. The chimeric mouse (mouse 103) had been inoculated orally twice (on days 0 and 28) before discontinuation. Real-time PCR performed 6 times (on days 0, 7, 14, 21, 28, and 35) detected no HBV DNA in serum.

Immunohistological Analysis of Liver Tissue for HBV Antigens

Immunohistochemical staining was performed on a liver specimen from the mouse with HBV viremia (no. 101). The hepatocytes were positive for HBsAg and HBcAg (Figure 6).

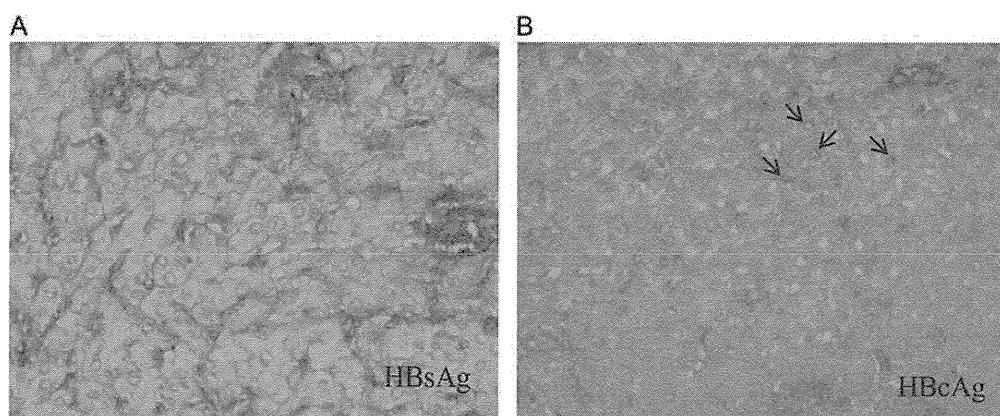


Figure 6. Immunohistological staining for liver tissue with antibodies to hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) and HBV core antigen (HBcAg). *A*, HBsAg was expressed on cytoplasmic membrane (original magnification $\times 400$). *B*, HBcAg were expressed in nuclei of hepatocytes (original magnification $\times 400$). Arrows indicate the nuclei of HBcAg-positive staining.

These findings indicated that HBV transmission from tears could be replicated in a human liver chimeric mouse model.

DISCUSSION

Although it has been reported that HBV DNA was detectable by PCR in tears from chronic HBV carriers [11, 17], tears have been considered to be low risk for HBV transmission. However, this study demonstrated that tears from children chronically infected with HBV were highly infectious. HBV DNA from serum could be detected in both chimeric mice 1 week after inoculation. Moreover, the levels of HBV DNA in serum continuously increased and reached the upper limit of the PCR assay 7 weeks after inoculation. A previous study showed that chimeric mice usually became positive for HBV DNA in serum 4 weeks after intravenous inoculation with serum from HBV carriers [28]. The levels of HBV DNA in tears used for this study were much higher than those in serum used in the previous study. Therefore, HBV DNA in serum from the chimeric mice became detectable quickly after inoculation.

Recent studies measuring HBV DNA in body fluids from HBV carriers have been conducted in the Netherlands, Sweden, and Denmark. Including the present study, all studies are from counties in which a selective HBV immunization program has been implemented [9–13]. Clearly, physicians from these countries are keen to know whether various body fluids might be sources of HBV transmission. Additionally, physicians are concerned that a vaccination strategy that focuses on at-risk groups is ineffective for prevention of HBV infection. Although recent studies have shown that HBV DNA in urine, saliva, tear, and sweat specimens from chronic HBV carriers was detectable by PCR, these studies did not show that body fluids from chronic HBV carriers were infectious in

animal experiments. Approximately 30 years ago, the infectivity of semen and saliva from HBV carriers was proven by experimental transmission, using gibbons [20, 21]. Since then, no other body fluids have been evaluated for infectivity. This study is the first to confirm that tears are infectious sources of HBV.

Tears are presumed to originate from circulating blood. HBV DNA was first detected in tears in 1994 by PCR. In a previous study, tear specimens from 47.1% of HBV carriers (16 of 34) were positive for HBV DNA [17]. In 2006, a previous study measured HBV DNA in paired saliva and tear specimens. Of 7 patients with chronic HBV infection, 4 (57%) had tear specimens that were positive for HBV DNA. The levels of HBV DNA in tear specimens ranged from 0.2×10^3 to 1.4×10^4 copies/mL [11]. Compared with the previous study, the levels of HBV DNA in tears were relatively high in this study. There are 2 possible explanations for the difference in HBV DNA levels between these studies. First, the majority of the patients supplying tear samples in our study were very young children (median age, 1 year). Young children with chronic HBV infection are usually in the immunotolerant phase and have a high viral load. Second, the FTA card was effective at collecting body fluids and extracting DNA. Although the number of tear samples was small, this study demonstrates that tears, as well as saliva, contain a large amount of HBV DNA. Interestingly, HBV DNA in lacrimal fluid and saliva could also be detected in the chimeric mice. These findings suggest that tears, like saliva, have the potential to transmit HBV.

Among body fluids, the highest levels of HBV DNA are detected in blood. However, HBV DNA can also be detected in urine, saliva, tears, and sweat. In this study, HBV DNA was detected in a high proportion of body fluid samples. In addition, there was a statistically significant correlation in the

levels of HBV DNA between tear and saliva specimens and serum specimens, in which $[\log \text{HBV DNA level in saliva and tear specimens}] = -3.23 + 1.06 \times [\log \text{HBV DNA level in serum specimens}]$. Similarly, previous studies reported that the levels of HBV DNA in saliva specimens were significantly related to the levels of HBV DNA in blood specimens. In this study, however, the levels of HBV DNA in urine specimens were not significantly associated with the levels of HBV DNA in serum specimens. The levels of HBV DNA in urine samples were significantly lower than those in saliva and tear samples. This finding is also consistent with that of a previous study [13]. We cannot provide any clear explanation why the levels of HBV DNA were lower than those in other body fluids. Further studies are required to study not only the infectivity of urine but also the mechanism of the reduction of the HBV DNA level in urine.

It has been known that the oral administration of serum from HBV carriers causes HBV infection [19]. After we confirmed the infectivity of tears through the intravenous route, tears were administered orally to a chimeric mouse. Although both transmission routes were investigated using the same sample, this study, like previous animal experiments [20, 21], failed to demonstrate that HBV infection occurred through an oral route; unfortunately, the period of observation was not sufficient to evaluate the infectivity of tears. We tried to detect HBV DNA in the liver of chimeric mouse 103 after discontinuation of oral administration of tear specimens, but HBV DNA was not detectable in the liver by real-time PCR (data not shown).

There are few studies that have measured the levels of HBV DNA in sweat specimens from chronically infected patients. A previous study quantified HBV DNA levels in Olympic wrestlers, who were negative for HBsAg but positive for HBV DNA in blood [14]. In the previous study, a statistically significant relation between the levels of HBV DNA in blood and sweat was observed. In the present study, all sweat samples were positive for HBV DNA. In addition, the levels of HBV DNA in sweat specimens were high (mean level $[\pm \text{SD}]$, $5.2 \pm 0.6 \log \text{copies/mL}$). Therefore, sweat from HBV carriers might also have the potential to cause horizontal HBV infection.

The US Centers for Disease Control and Prevention considers that the risk of transmission in child-care settings is very low [29–31]. However, Ireland, Norway, and Sweden have a policy that children should be immunized if another child in a day care center is positive for HBsAg. This study showed that various body fluids from young HBV carriers have a high concentration of HBV DNA. Previous studies have reported that 10% of HBV particles are infectious [32]. Therefore, all body fluids from HBV carriers should be considered to be infectious, and HBV vaccine should be recommended for day care staff.

In conclusion, HBV DNA was detected at high proportions in urine, saliva, tear, and sweat specimens from chronic HBV carriers. The levels of HBV DNA in saliva and tear specimens from young children were extremely high. In addition, tear samples from a child with chronic HBV infection were confirmed to be infectious, using chimeric mice. Although the HBV transmission risk between young children in nurseries or day care centers may be limited, strict precautions should be taken against contact with body fluids from HBV carriers with high-level viremia, especially in counties implementing an immunizing program focused on individuals at-risk for HBV infection.

Notes

Financial support. This work was supported by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

Potential conflicts of interest. All authors: No reported conflicts.

All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

References

1. Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, et al. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* **2007**; 7:410–9.
2. Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A, et al. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *Eur J Pediatr* **2010**; 169:167–71.
3. 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* **2009**; 39:569–76.
4. Komatsu H, Sugawara H, Inui A, et al. Does the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan? *J Infect Chemother* **2011**; 17:272–7.
5. Yano K, Tamada Y, Yatsuhashi H, et al. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* **2010**; 53:70–5.
6. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* **1989**; 1:889–93.
7. Shapiro CN, Hadler SC. Hepatitis A and hepatitis B virus infections in day-care settings. *Pediatr Ann* **1991**; 20:435–41.
8. Williams I, Smith MG, Sinha D, et al. Hepatitis B virus transmission in an elementary school setting. *JAMA* **1997**; 278:2167–9.
9. van der Eijk AA, Niesters HG, Gotz HM, et al. Paired measurements of quantitative hepatitis B virus DNA in saliva and serum of chronic hepatitis B patients: implications for saliva as infectious agent. *J Clin Virol* **2004**; 29:92–4.
10. Heiberg IL, Hoegh M, Ladelund S, Niesters HG, Høgh B. Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection: implications for saliva as a potential mode of horizontal transmission. *Pediatr Infect Dis J* **2010**; 29:465–7.
11. Kidd-Ljunggren K, Holmberg A, Blackberg J, Lindqvist B. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* **2006**; 64:352–7.
12. Knutsson M, Kidd-Ljunggren K. Urine from chronic hepatitis B virus carriers: implications for infectivity. *J Med Virol* **2000**; 60:17–20.
13. van der Eijk AA, Niesters HG, Hansen BE, et al. Paired, quantitative measurements of hepatitis B virus DNA in saliva, urine and serum of chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2005**; 17:1173–9.

14. Bereket-Yucel S. Risk of hepatitis B infections in Olympic wrestling. *Br J Sports Med* **2007**; 41:306–10; discussion 310.
15. Hui AY, Hung LC, Tse PC, Leung WK, Chan PK, Chan HL. Transmission of hepatitis B by human bite—confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing. *J Clin Virol* **2005**; 33:254–6.
16. Marie-Cardine A, Mousterde O, Dubuisson S, Buffet-Janvresse C, Mallet E. Salivary transmission in an intrafamilial cluster of hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2002**; 34:227–30.
17. Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al. In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* **1994**; 34:875–83.
18. Noppornpanth S, Sathirapongsasuti N, Chongsrisawat V, Poovorawan Y. Detection of HbsAg and HBV DNA in serum and saliva of HBV carriers. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **2000**; 31:419–21.
19. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA* **1967**; 200:365–73.
20. Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis* **1977**; 135:79–85.
21. Scott RM, Snitbhan R, Bancroft WH, Alter HJ, Tingpalapong M. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis* **1980**; 142:67–71.
22. Tanaka Y, Sanchez LV, Sugiyama M, et al. Characteristics of hepatitis B virus genotype G coinfecting with genotype H in chimeric mice carrying human hepatocytes. *Virology* **2008**; 376:408–15.
23. Kurbanov F, Tanaka Y, Chub E, et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. *J Infect Dis* **2008**; 198:1448–56.
24. Noguchi C, Imamura M, Tsuge M, et al. G-to-A hypermutation in hepatitis B virus (HBV) and clinical course of patients with chronic HBV infection. *J Infect Dis* **2009**; 199:1599–607.
25. Liu Y, Hussain M, Wong S, Fung SK, Yim HJ, Lok AS. A genotype-independent real-time PCR assay for quantification of hepatitis B virus DNA. *J Clin Microbiol* **2007**; 45:553–8.
26. Tadokoro K, Kobayashi M, Yamaguchi T, et al. Classification of hepatitis B virus genotypes by the PCR-Invader method with genotype-specific probes. *J Virol Methods* **2006**; 138:30–9.
27. Abe A, Inoue K, Tanaka T, et al. Quantitation of hepatitis B virus genomic DNA by real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* **1999**; 37:2899–903.
28. Tabuchi A, Tanaka J, Katayama K, et al. Titration of hepatitis B virus infectivity in the sera of pre-acute and late acute phases of HBV infection: transmission experiments to chimeric mice with human liver repopulated hepatocytes. *J Med Virol* **2008**; 80:2064–8.
29. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* **2008**; 57:1–20.
30. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* **2005**; 54:1–31.
31. Shapiro CN, McCaig LF, Gensheimer KF, et al. Hepatitis B virus transmission between children in day care. *Pediatr Infect Dis J* **1989**; 8:870–5.
32. Heermann KH, Gerlich WH, Chudy M, Schaefer S, Thomssen R. Quantitative detection of hepatitis B virus DNA in two international reference plasma preparations. Eurohep Pathobiology Group. *J Clin Microbiol* **1999**; 37:68–73.

肝炎をめぐる医療政策

正木尚彦／まさきなおひこ

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター

わが国には肝炎ウイルスキャリアが約 350 万人存在すると推定されており、その内訳は B 型肝炎 110～140 万人、C 型肝炎 190～230 万人である。まさに“ウイルス肝炎は国民病である”との認識が妥当であり、国の医療政策の原点となっている。とくに 2010 年 1 月に“肝炎対策基本法”が施行されたことにより、現行の肝炎総合対策に対してこれまで以上の俊敏さ、具体的実効性が求められる。

■肝炎対策基本法

さて、この法律の前文には「B 型肝炎及び C 型肝炎に係るウイルスへの感染については、国の責めに帰すべき事由によりもたらされ、又はその原因が解明されていなかったことによりもたらされたものがある。特定の血液凝固因子製剤に C 型肝炎ウイルスが混入することによって不特定多数の者に感染被害を出した薬害肝炎事件では、感染被害者の方々に甚大な被害が生じ、その被害の拡大

を防止し得なかったことについて国が責任を認め、集団予防接種の際の注射器の連続使用によって B 型肝炎ウイルスの感染被害を出した予防接種禍事件では、最終の司法判断において国の責任が確定している（下線は著者による追加）」と明記されていることからわかるように、ウイルス肝炎蔓延の原因の一部にわが国固有の事案が存在する。誌幅の都合上、詳細は割愛するが、薬害肝炎事件は凝固因子製剤（フィブリノゲン、第Ⅸ因子）への C 型肝炎ウイルスの混入に起因し（推定患者数 1 万人以上）、一方、予防接種禍事件は、集団予防接種など（予防接種およびツベルクリン反応検査）の際の注射器の連続使用によって B 型肝炎ウイルスの水平感染を招いたとされる事案（推定患者数 40 万人以上）である。前者では患者・国・製薬会社の 3 者間、後者では患者・国の 2 者間での和解が成立し、補償が進められているところである。

■都道府県肝疾患診療ネットワークの構築

国がこれまで行ってきたさまざまな肝炎対策のなかで、もっとも画期的な施策の一つが 2002～2006 年度の 5 年間全国で展開された節目検診、節目外検診である。B 型肝炎ウイルス検診受診者はのべ 8,704,587 人で、うち 100,983 人（1.16%）が“陽性”と判定された。一方、C 型肝炎ウイルス検診

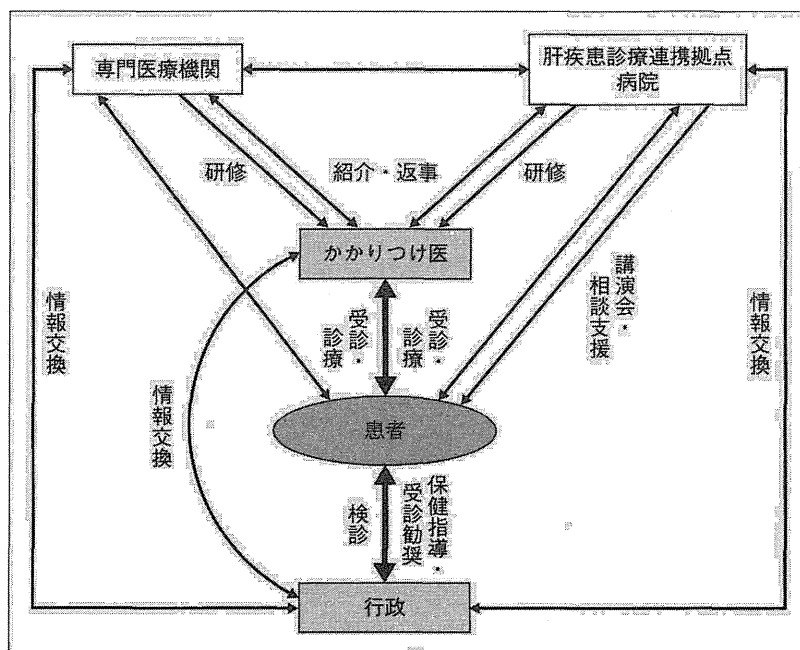


図 1 都道府県における肝疾患診療ネットワーク構築 (2007年1月厚生労働省)

表 1 肝疾患診療連携拠点病院、専門医療機関に必要とされる資格要件

肝疾患診療連携拠点病院

- ①肝疾患診療にかかわる一般的な医療情報の提供
- ②都道府県内の専門医療機関等に関する情報の収集や紹介
- ③医療従事者や地域住民を対象とした研修会や講演会の開催や肝疾患に関する相談支援
- ④肝疾患に関する相談医療機関と協議の場の設定

専門医療機関

- ①専門的な知識をもつ医師による診断と治療方針の決定が可能
- ②インターフェロンなどの抗ウイルス療法が可能
- ③肝癌の高危険群の同定と早期診断が可能

受診者はのべ 8,634,509 人に達し、うち 99,950 人 (1.16%) が“現在、C 型肝炎ウイルスに感染している可能性がきわめて高い”と判定された。しかし、その結果が検診受診者に通知されたにもかかわらず、二次精検を目的とした医療機関への受診率は 3~4 割程度にとどまり、インターフェロン療法などの抗ウイルス療法を受けた患者数も当初の期待に遠く及ばなかったと推定された。さらに、全国津々浦々における肝疾患診療体制がかならずしも整備されていないという状況も指摘されていた。これを改善するために、国は 2007 年 1 月に“都道府県における肝炎検査後肝疾患診療体制に関するガイドライン”を発出し、各都道府県において“かかりつけ医と患者の最小単位”を支援する診療ネットワークを行政側、医療側含めて構築することとした(図 1)。この施策に基づいて、自治体ごとに原則 1 か所の肝疾患診療連携拠点病院、二次医療圏ごとに肝疾患専門医療機関の指定が進められてきた。これらの施設指定に必要な資格要件を表 1 に示す。2011 年 4 月 1 日現在、肝疾患診療ネットワークの要である肝疾患診療連携拠点病院の指定がようやく 47 都道府県で完了し、全国で 70 病院となっている。その内訳をみると、国立大学法人が 34 病院、公立・私立大学が 24 病院、その他(国立病院機構、県立病院、一般病院など)が 12 病院となっている。なお、肝疾患患者数が多く広域に分布しているなどの理由で、複数の拠点病院を指定している自治体もある(国立国際医療研究センター肝炎情報センターホームページ：<http://www.ncgm.go.jp/center/index.html> 参照)。

■肝炎情報センターの果たすべき役割

さらに、都道府県単位の活動を支援するシステムとして、国立国際医療センター(現国立国際医

療研究センター)に 2008 年 11 月、肝炎情報センターが設置された(千葉県市川市)。その果たすべき役割として 3 つのミッションがある¹⁾。

第 1 に“インターネットなどによる最新情報提供”であり、2008 年 12 月には肝疾患医療に関する診療ガイドライン、肝炎診療をめぐる国内外の情報などを“一般向け、医療従事者向け、および肝臓専門医向け”に発信するためのホームページを立ち上げた。第 2 に“拠点病院間での情報共有を支援する”ことで、肝疾患診療連携拠点病院で構成する連絡協議会を年に 2 回開催し、拠点病院事業における問題点の解決をめざした話し合いを行っている。第 3 に、肝疾患診療連携拠点病院などに勤務する医療従事者(医師、看護師、相談員、臨床検査技師ほか)を対象とした“研修会”の企画・立案・推進を行っている。とくに、拠点病院事業のひとつである肝疾患相談センターの運営にとって必要不可欠な相談員の育成は最重要課題として位置づけており、相談員が患者からのさまざまな問い合わせに対応できるように、医療資源の活用法に関する知識の習得、患者とのコミュニケーションスキルの向上をめざした研修プログラムの提供をはかっている。

■肝疾患患者に対する医療費助成事業

国と都道府県が共同で行う施策には、肝疾患患者を取り巻く医療環境の整備のほかに、肝疾患患者への治療促進を目的とした医療費助成事業がある。その実施主体は各都道府県であり、財源負担は国：地方=1：1 である。肝炎治療に 1 カ月分(3 割負担)としてどれくらいの薬剤費が必要であるかを概算すると、B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤の 1 日分薬価がラミブジン、アデホビル、エンテカビルそれぞれ、622.00 円、1,252.10 円、

1,032.30 円であることから、ラミブジン耐性患者でラミブジン・ヘプセラを併用すると $1,874.1 \times 28 \times 0.3 = 15,742$ 円、エンテカビル単独で $1,032.3 \times 28 \times 0.3 = 8,671$ 円となる。一方、C 型慢性肝炎の標準的治療であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法については、ペグイントロン 100 μ g 注 29,550.0 円、レボトール 200 mg カプセル 764.60 円であることから、体重 65 kg として 1 カ月分 (3 割負担) で $(29,550 \times 4 + 764.6 \times 4 \times 28) \times 0.3 = 61,151$ 円となる。ペガシス・コペガス併用療法の場合も、ほぼ同額である。さらに、2011 年 9 月に保険承認されたテラプレビル(テラビック®)も 1 錠 1,422.1 円と非常に高額で、1 日分 (9 錠) が $1,422.1 \times 9 \times 0.3 = 3,840$ 円のため、12 週間 3 剤併用 + 12 週間 2 剤の 24 週間治療で 3 割負担の場合、約 68.9 万円 (1 カ月分 11.5 万円) に達する。したがって、抗ウイルス療法を広く普及させるためには、医療費助成がきわめて有効と考えられる。このような観点から、国と都道府県は肝炎治療特別促進事業として、2008 年度からは B 型・C 型ウイルス性肝炎に対するインターフェロン治療、2010 年度からは B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療への医療費助成を開始している。自己負担限度額は所得に応じて当初は 1 万円・3 万円・5 万円であったが、その後、1 万円・2 万円とさらなる負担軽減がはかられている。テラプレビルについても、医療費助成の対象となることが 2011 年 11 月 28 日付でいち早く決定された。これとは別に、身

体障害者認定による重度肝硬変患者への医療費助成が 2010 年度から開始されている。対象者は、肝硬変の重症度分類として繁用されている Child-Pugh 分類の合計点数 10 点以上 (グレード C に該当) が 3 カ月以上持続していることが前提で、加えて日常生活活動の制限などに関する項目数などに応じて、もっとも障害程度の重い 1 級から、もっとも軽症な 4 級までの 4 等級に分類されている。肝硬変の原因として肝炎ウイルスに起因するもの以外も含まれているが、とくにアルコールに起因するものについては、6 カ月以上の禁酒の確認が厳しく求められている。さらに、肝移植とこれに伴う医療も自立支援医療の対象とされており、医療費の自己負担額軽減がはかられている。とくに、移植後に抗免疫療法を必要とする期間は、これを実施しないと肝機能が廃絶する危険性があるため、障害程度 1 級と認定される。

■おわりに

冒頭で述べたように、現行の肝炎総合対策は“肝炎対策基本法”という法律に基づいて進められている。第一章第一条において「国、地方公共団体、医療保険者、国民及び医師等の責務を明らかにし、……」と述べられているように、国民すべてに担うべき役割があることを認識すべきである。

文献

- 1) 正木尚彦：肝炎情報センターの役割。肝・胆・膵，61(5)：721-729，2010。

* * *

<特別寄稿>

B 型肝炎 universal vaccination へ向けて

四柳 宏^{1)*} 田中 靖人²⁾ 齋藤 昭彦³⁾ 梅村 武司⁴⁾ 伊藤 清顕⁵⁾
 柘植 雅貴⁶⁾ 高橋 祥一⁶⁾ 中西 裕之⁷⁾ 吉田香奈子⁸⁾ 世古口 悟⁹⁾
 高橋 秀明¹⁰⁾ 林 和彦¹¹⁾ 田尻 仁¹²⁾ 小松 陽樹¹³⁾ 菅内 文中¹⁴⁾
 田尻 和人¹⁵⁾ 上田 佳秀¹⁶⁾ 奥瀬 千晃¹⁰⁾ 八橋 弘¹⁷⁾ 溝上 雅史⁵⁾

要旨：B 型肝炎ワクチンは諸外国では乳児期に全員が接種を受けるユニバーサルワクチンである。しかしながら我が国では任意接種（セレクトィブワクチネーション）となっており，母児感染防止の場合のみワクチン接種が健康保険でカバーされている。

こうしたセレクトィブワクチネーションのみでは我が国の B 型肝炎を制圧することは困難である。

本稿では平成 23 年 6 月 2 日に第 47 回日本肝臓学会（小池和彦会長）において行われたワークショップ「B 型肝炎 universal vaccination へ向けて」の内容を紹介しながら，ユニバーサルワクチネーションに関してまとめてみたい。

索引用語： セレクトィブワクチネーション 母子感染 水平感染
 De novo 肝炎 HBV Genotype

I B 型肝炎の感染防止策

1) 我が国における感染防止策

1972 年に HBs 抗原の検査が広く行われるようになり，B 型肝炎患者の自然史や実態が明らかにされていった。慢性肝炎の症例には家族集積性があることが以前からわかっていたが，その多くが HBs 抗原陽性であることが判明した¹⁾。また，B 型肝炎ウイルスキャリア妊婦から生まれた児の 20～30% が持続感染へ移行することが明らかにされた²⁾。このため，我が国の B 型肝炎対策の大きな柱は垂直感染の遮断に置かれることになった。

1975 年，HBs 抗原陽性の妊婦から生まれた児が高率に持続感染に移行すること，こうした症例の多くは胎内ではなく出生時に感染することが明らかにされた³⁾。また，持続感染に移行する症例のほとんどが HBe 抗原陽性であり，HBe 抗原陰性の場合は一過性感染を起こす場合はあるがキャリア化することは稀であることも判明した⁴⁾。このため，HBe 抗原陽性の母親から生まれた児を対象に高力価抗 HBs ヒト免疫グロブリン(HBIG)を用いて HBs 抗原陽性の母親からの垂直感染を防御しようとする試みが行われた。HBIG を約 1 年間反復投与している間は児は HBs 抗原陰性であったが，中止するとやがて HBs 抗原陽性となる児が生じ，受動免疫だけ

- 1) 東京大学医学系研究科生体防御感染症学
- 2) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学
- 3) 国立成育医療研究センター内科系専門診療部感染症科
- 4) 信州大学医学部消化器内科
- 5) 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター
- 6) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学
- 7) 武蔵野赤十字病院消化器科
- 8) 大阪市立大学医学部大学院医学研究科肝胆膵病態内科学
- 9) 京都第一赤十字病院消化器科
- 10) 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科
- 11) 名古屋大学医学部附属病院消化器内科
- 12) 大阪府立急性期・総合医療センター小児科
- 13) 済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓消化器部門
- 14) 名古屋市厚生院附属病院
- 15) 富山大学医学部薬学研究部第三内科
- 16) 京都大学大学院医学研究科消化器内科学
- 17) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター

*Corresponding author: hyotsu-ky@umin.ac.jp

\$ 利益相反申告：四柳 宏⇨MSD(株)，中外製薬(株)
 八橋 弘⇨中外製薬(株)

<受付日2011年10月12日><採択日2011年12月29日>

では児の HBV キャリア化を完全には防ぐことができないことが明らかになった⁵⁾⁶⁾。

1984 年に国産の HB ワクチンによる能動免疫が使用可能となり、HBIG との併用による感染防御が行われるようになった⁷⁾。1985 年には厚生省「B 型肝炎母子感染防止事業」が開始され、HBe 抗原陽性の母から 1986 年 1 月 1 日以降出生した児に対して全国的に HBIG と HBV ワクチンによる B 型肝炎母子感染防止が始まった (1995 年に保険診療で予防を行うようになった時点で、対象は HBe 抗原陽性/陰性を問わずすべての HBs 抗原陽性の母親に拡大された)。この事業実施前後の HBs 抗原陽性率の推移がいくつか報告されているが、どの報告でも母子感染は大きく減少している^{8)~11)}。また、小児の B 型肝炎細胞癌の発生が減少したことも最近報告された¹²⁾。これら一連の成果は我が国の基礎研究者、内科医、産婦人科医、小児科医の連携が生んだものであり、我が国の誇るべき成果である。

2) 台湾における感染防止策

台湾の HBs 抗原陽性率は日本と比べてはるかに高く (15~20%)、感染率を低下させることが急務であった。このため、HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児を対象に 1984 年に HB ワクチンが導入された¹³⁾。1986 年には接種の対象がすべての新生児に広げられた。ワクチン接種の対象は徐々に広げられ、1991 年には 20 歳未満のすべての国民がワクチン接種の対象となった。さらに HBs 抗原陽性の母親から生まれた児には、出生時に HBIG の投与が行われるようになった¹⁴⁾。

その結果、ユニバーサルワクチネーション導入 10 年後には、小学 1 年生 (6 歳) の HBs 抗原陽性率が 10.5% から 1.7% にまで低下した¹⁴⁾。また、6 歳から 14 歳の子供の 10 万人当たりの肝細胞癌の発生率は、1981~1986 年の期間の 0.70 から 1990~1994 年の 0.36 へと短期間で大幅に減少した¹⁵⁾。

3) アメリカにおける感染防止策

アメリカでは HB ワクチンが 1981 年から使われるようになったが、当初は職業感染対策として使用されていた。1991 年 Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) の Immunization Practices Advisory Committee からレコメンデーションが出され、HBs 抗原陽性の妊婦から生まれた児に対して HBIG と HB ワクチンを併用することが定められた¹⁶⁾。その後すべての新生児、19 歳未満の青少年、ハイリスク集団と段階的に接種対象が広げられていった。その結果 2005 年には、19 歳未満の子供及び青少年の感染率は 96% 減少し

た。

しかしながら 19 歳以上では 76% の減少に留まった¹⁷⁾。これは成人のワクチン接種率が低いためと考えられた。

4) その他の国における感染防止策

イタリア、中国、タイ、ガンビアなどはユニバーサルワクチンを早い時期から導入してきた国である。こうした国では必ずしも高価な HBIG を使用できたわけではないが、国民の HBV 感染率を 70% 程度減少させることに成功している。乳幼児期以降の水平感染の防止効果と思われる¹⁸⁾。こうした事実もふまえ、WHO は出産時の母児感染予防としてユニバーサル HB ワクチンを推奨している¹⁹⁾。1992 年にはすべての WHO 加盟国に対して、1997 年までに B 型肝炎ワクチンを Expanded Program on Immunization (EPI: 予防接種拡大プログラム) に組み入れるよう勧告が出されている²⁰⁾。

2 セレクティブワクチネーションとユニバーサルワクチネーション

2007 年の段階で WHO の勧告を受け入れず、セレクティブワクチネーションを行っているのは、先進国ではヨーロッパの 7 カ国 (デンマーク、フィンランド、アイスランド、オランダ、ノルウェー、スウェーデン、イギリス) と日本のみである。アイルランドは国民の HBV キャリア率が 2% 未満であったが、移民の増加や STD や旅行に伴う感染者の増加を契機に、経済効果も考慮に入れた上で 1998 年からユニバーサルワクチンを導入した²¹⁾²²⁾。

セレクティブワクチネーションは、B 型肝炎に感染する可能性が高い人のみを対象としてワクチン接種を行う方法である。これまでの疫学的事実から、国民の HBs 抗原陽性率が中程度 (2% から 8%) 以上の場合には、国民全員を対象にしたユニバーサルワクチネーションを採用した方が効果的とされている。また、国民の HBs 抗原陽性率が低い (2% 未満) 場合は、ユニバーサルワクチネーションの他、ハイリスクグループを対象にしたセレクティブワクチネーションも効果的とされている²³⁾。

ハイリスクグループには様々な集団がある。どのような集団がヨーロッパ 7 カ国でセレクティブワクチネーションの対象にされているかを Table 1 に示した。母子感染防止以外に多くのハイリスクグループが公費助成の対象とされていることがわかる。特に B 型肝炎ウイルスキャリアの同居家族や静脈注射常習者 (IV drug

Table 1 Selective vaccination 実施国におけるワクチン接種対象者

	職業上の リスク*	家族 接触†	キャリア 妊婦から の出生児	養護施設、 介護施設の 患者や職員	免疫不全患者 や頻回輸血が 必要な患者‡	ハイ リスク 集団 §	両親が高また は中浸淫地域 出身の子供 §	HB キャリア がいる保育 園（託児所） の園児	職業ではないが 針刺しや血液へ の曝露の危険性 がある人
デンマーク	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No
フィンランド	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes
アイスランド	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
アイルランド	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No
オランダ	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes**
ノルウェー	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
スウェーデン	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes (2005-)	Yes	No
英国	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
日本	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No

* 医療関係者、警察などの警備関係者、救急消防関係者、高浸淫地域で働く予定の学生、性風俗労働者、フィンランドでは HBV ワクチン接種は雇用者に責任がある。

† B 型急性肝炎、B 型慢性肝炎患者の配偶者、sex パートナー、家族、同居人

‡ 慢性腎不全、慢性肝炎、血友病患者

§ 薬物常用者の sex パートナー/子供/同居人、MSM (men who have sex with men)、複数の sex パートナーを有する人、囚人、刺青芸術家、高浸淫地域からの移民または高浸淫地域への旅行者

§ 高浸淫地域からの移民の子ども、高浸淫地域からの養子とその教育者を含む家族

(文献 69 を一部改変)

user), MSM (men who have sex with men) はすべての国で公費助成の対象とされている²²⁾。日本の公費助成(健康保険の適応)の対象がキャリア妊婦に限られているのとは大きな差がある。

このように日本はこれまで少ない費用で大きな効果を上げてきた世界でも希有な国である。その理由は母子感染防止事業の実施率が極めて高かったからと推測される。その背景には、ほとんどの出産が医療機関で行われること、産婦人科医/小児科医に母子感染防止事業の遵守が徹底したこと、乳児へのワクチン接種に家族が熱心であったこと、国民の衛生に対する意識が高かったことなどがある。

3 B 型肝炎の水平感染防止は重要である

1) 乳幼児期の水平感染防止

乳幼児期の B 型肝炎への感染に関してはこれまで長期にわたり検討が行われてきた。母子垂直感染の標準予防処置に関してはよく守られていることが本ワークショップでも田尻(仁)らにより報告された。従って母子感染阻止失敗例の多くは、妊娠中の母親の感染を主因とする胎内感染である。

その一方で父親を中心とする同居家族からの感染が母子感染阻止失敗例とほぼ同数認められる^{24)~26)}。B

型肝炎ウイルスキャリアの体液には感染性を持つ HBV が含まれることが今回小松らにより明らかにされたが、父子感染を含めた家族内感染の大きな原因と思われる。

以下に述べるように本邦の B 型急性肝炎の主体は Genotype A に代わりつつあり²⁷⁾、Genotype A の HBV キャリアに占める割合も増加傾向にある²⁸⁾²⁹⁾。これはヨーロッパにおける持続感染の 95% は水平感染によるという事実と整合する³⁰⁾。今後は本邦でも Genotype A の HBV キャリアから乳幼児への水平感染が問題になる可能性がある。

前述の通り B 型肝炎ウイルスキャリアの同居家族は海外では公費助成の対象となっており、本邦においても早急に検討が必要である。また、保育施設等での水平感染も乳幼児期の感染の原因として問題となる³¹⁾。

2) STD (sexually transmitted diseases) としての B 型急性肝炎の予防

現在思春期以降の B 型急性肝炎のほとんどは性交渉によって伝播する。性風俗の多様化に伴い、不特定多数の異性との性交渉、男性間での性交渉が増えてきており、半数以上を占めている²⁷⁾。

現在の B 型急性肝炎罹患率(無症状の者も含む)は年間約 11,000 人程度と推定されている(伊藤)。症状を有する B 型急性肝炎に占める Genotype A の割合は増

加傾向にあるが³²⁾、今回のワークショップでも症状を有する B 型急性肝炎の約半数が Genotype A の感染によることが、複数の演者 (伊藤, 柘植, 中西, 林) から報告された。従って不特定多数の異性との性交渉, 男性間での性交渉による B 型急性肝炎 (その多くが Genotype A) は年間 3,000 人以上を占めるものと推定される。

旧国立病院機構の調査によれば B 型急性肝炎の約 2% が劇症化するとされているが³²⁾、現在もなお B 型急性肝炎からの劇症化例, 死亡例があることが梅村ら, 松田らによって報告された。また, Genotype A の B 型急性肝炎の 1 割前後が遷延, 慢性化することが明らかにされつつあるが³³⁾、今回のワークショップでもその傾向は同じであることが、梅村, 伊藤, 柘植の発表で明らかにされた。Genotype A の B 型慢性肝炎の自然史には不明な点もあるが、肝硬変/肝細胞癌に至る症例の割合はヨーロッパと東アジア諸国と大差はない³⁴⁾こと, Genotype A と D の進展肝疾患の合併率に大きな差がないこと³⁵⁾を考えると肝硬変/肝細胞癌に進展する例が数%存在することは間違いないと思われる。

こうした実態を考えると STD としての B 型急性肝炎をワクチンで予防することは重要なことである。海外からは STD としての B 型急性肝炎の予防には 11-12 歳でのユニバーサルワクチンが効果的であるとの報告がある。奥瀬らが発表したようにこの年代層の抗体獲得率は乳児期同様高い³⁶⁾。また, HPV ワクチンの接種は現在, 主として中学 1 年生から高校 1 年生の女子に対し行われている。今後本邦でも中学生から高校生を対象にした HB ワクチンの接種を検討する必要がある。

3) De novo 肝炎の予防

リツキシマブが使用されるようになって以来, B 型肝炎既感染例からの HBV 再活性化が数多く報告されるようになった。本邦の前向き調査では B 型肝炎既感染例の 12% に再活性化が見られると報告されており³⁷⁾、さらに大規模な全国調査も現在名古屋市立大学を中心として進行中である。リツキシマブを使用する化学療法の際には日本肝臓学会から出された“免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン”³⁸⁾が適用されることが多く, 重症化例の報告は見られなくなっているが, 検査及び投薬に多額の費用がかかっている。また, TNF- α 阻害薬など分子標的薬による再活性化の報告も最近増えてきている^{39)~41)}。

こうした再活性化の防止のために, 最も効率的な手段は HB ワクチンにより B 型肝炎ウイルスへの感染そのものを阻止することである。

4) 輸血後肝炎の予防

現在輸血時の B 型肝炎スクリーニングは 20 プール NAT (Nucleic Acid Amplification Test) で行われている。この方法ではウインドウ期 (感染後 HBV DNA が陽性となるまでの時期) や肝炎治癒後に血中に微量に存在するウイルスを検出できない場合があり, 現在も年間 10 例程度の輸血後 B 型肝炎が発生している (http://www.jrc.or.jp/vcms_lf/iyakuhin_yuketuj1010-125_10102_9.pdf)。輸血後肝炎の防止のためには HB ワクチンにより B 型肝炎ウイルスに対する免疫を獲得しておくことが最も有効である。

4 基調講演の内容

今回のワークショップでは国立成育医療研究センター感染症科, 米国感染症専門医の齊藤昭彦先生による基調講演が行われた。その内容は以下の通りである。

(1) アメリカをはじめ, 先進国をはじめとした多くの国々ではユニバーサル HB ワクチンが導入されているが, 日本は HB ワクチンを含め, 定期接種に組み入れられていない重要なワクチンが他の先進国と比べて多い。

(2) アメリカではワクチンの安全性, 効果を ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) が政府と独立して科学的, 客観的事実に基づいて評価しており, スケジュール等の決定に大きな役割を果たしている。日本でもこのような機関の設置が望まれる。

(3) ワクチンで防御可能な感染症に関しては, 集団の接種率を上げることによって社会全体がその感染症に免疫を持ち (集団免疫, Herd Immunity), 予防接種が不完全あるいは不可能な新生児・乳幼児や高齢者, 基礎疾患を持つ人などを守ることができる。この考えは HB ワクチンが海外でユニバーサルワクチンとなっている大きな理由である。

(4) 日本小児科学会は本年学会として勧奨するワクチンスケジュール (http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110427.pdf) を公表した。この中では HB ワクチンは“乳児期に他のワクチンと同時に接種を行うべき”ワクチンと位置づけられている。また, 乳幼児期の接種を行っていない 10 歳以上の学童に対しては, 水平感染予防のための HB ワクチンを日本小児科学会として推奨すると明記されている。

5 ワークショップで討議が行われたその他の問題

1) HIV/HBV 重複感染

B 型肝炎の感染経路, MSM が増加しつつあることを

考えると、B 型肝炎には HIV 感染症を合併する可能性がある。柘植、高橋（祥一）らは B 型肝炎 34 例中 7 例（21%）が HIV との重複感染だと発表した。

また、世古口らは HIV 感染症患者 59 名中 6 名が HBs 抗原陽性であることを発表した。B 型肝炎の新規症例に対しては患者の了承を得て HIV スクリーニング検査を行うことが望ましい。なお、HIV 合併例に対するエンテカビル投与は、HIV 薬剤耐性を誘発する可能性が高いので、単独での使用は避けるべきであることがガイドラインで明記されている（http://www.hivjp.org/guidebook/hiv_14.pdf）。

2) 慢性化の予知は可能か？

B 型肝炎の慢性化を予知し、阻止することが今後重要である。高橋（秀明）らは HBs 抗原及び HBcr 抗原の定量で予測がある程度可能であることを発表した³³⁾。

3) 現在のワクチンで異なる Genotype の HBV 株やワクチンエスケープ変異株の感染防御は可能であるか

管内らはキメラマウスを用いた in vivo 系で、田尻（和人）らは in vitro の細胞培養系で検討を行い、Genotype の異なる HBV 株やワクチンエスケープ変異株の感染防御は可能であるとの成績を示した⁴²⁾。ただし、特に後者に関しては比較的高い抗体価が必要である。抗体価が低い場合はウイルスの再感染を完全には防御できないことを示唆する成績も出されており⁴³⁾、ワクチン接種により十分な抗体価を得ることが望ましい。肝移植のレシピエントの肝内ではエスケープ変異株が高率に検出されることが今回発表され（上田）、水平感染の可能性も含め今後の検討が必要と思われた。

4) HBIG に関して

HBIG は血液製剤であり、製造には HBs 抗体価が高力価陽性の供血者が必要である。このような供血者を確保するにはワクチン接種者の中で HBs 抗体の反応が良好な方の協力が必要不可欠であるが、ワクチン接種者が少ない現状では供血者の確保が困難になりつつある。八橋らは厚生労働省班研究の一環として、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、能動的収集を日本赤十字社との共同研究で始めているが、非常に重要な HBIG の供給源となる可能性がある。

6 日本肝臓学会役員・評議員に対するアンケートの結果

2009 年のワークショップ「ユニバーサル HB ワクチ

ン：是か非か？」に先立ち、日本肝臓学会役員・評議員を対象にしたアンケートが行われ、結果が公表されている⁴⁴⁾。今回も同様のアンケートを実施した。アンケート項目を Table 2 に示す。回収率は全体で 40% (86/214) であった。

質問 1：ユニバーサルワクチンの導入に賛成かどうか
賛成 98%，どちらでもない 2%，であった。

質問 2：ユニバーサルワクチンの接種対象者はどうすべきか

乳幼児及び青少年 73%，乳幼児のみ 21%，青少年のみ 6%，であった。

質問 3：（乳幼児及び青少年と回答した場合）乳幼児、青少年のどちらから開始するか

同時に開始する 61%，青少年から 23%，乳幼児から 16%，であった。

質問 4：乳幼児の接種時期の変更は必要か

必要である 45%，どちらでもよい 37%，必要ない 16%，その他 2%，であった。

質問 5：青少年へ接種する場合その時期はいつが適当か
12 歳 69%，15 歳 27%，その他 4%，であった。

質問 6：ワクチン接種で陽性となった HBs 抗体の力価が低下した場合、ワクチンの追加投与（ブースター）は必要か

不要である 44%，どちらとも言えない 37%，必要である 19%，であった。

その他の意見

*抗体陽性化した症例に対する数年後ブースターの是非（感染を防ぐのか肝炎を防ぐのか）を明確にしてほしい。

*UV の導入には諸家の意見があると思うが、日本では垂直感染予防プログラムが奏効していること、幼児期の水平感染は少ないと考えられること、青年期以降のゲノタイプ A の浸淫はきわめて危惧すべき状況であること、などから、まずは青年期から開始して、次に、その必要性を吟味した上で、乳幼児期へ拡大する 2 段階法で十分ではなかろうか。

*麻疹ワクチンの接種でも判明したが、思春期は子宮頸癌ワクチンのようなインパクトのあるキャンペーンをはらないと良好な接種率は得られないと思う。従って、あらゆる手段で啓発するとともに、青年期は小 6 での接種が最も効果的と考える。

*乳幼児期にワクチン接種→青年期に抗体価チェック→陰性であればブースターワクチン接種、というのはいかがであろうか？

Table 2 HB ワクチンに関するアンケート

-
- 1 ユニバーサルワクチンへの導入に関して先生のご意見をお聞かせ下さい。(どれか一つを○で囲んで下さい。以下も同様です.)
 - a. 賛成
 - b. 反対
 - c. どちらでもない
 - 2 ユニバーサルワクチンを行う場合の接種時期はいつにすべきでしょうか
 - a. 乳幼児のみを対象とする
 - b. 青少年のみを対象とする
 - c. 乳幼児, 青少年の両方を対象とする
 - 3 (2でcとお答えの先生のみ) 乳幼児, 青少年のどちらから開始すべきでしょうか.
 - a. 乳幼児から開始する
 - b. 青少年から開始する
 - c. 同時に開始する
 - 4 乳幼児にワクチン接種を行う場合, 現在の接種時期(2カ月後, 3カ月後, 5カ月後)を変更する(6日以内, 1カ月後, 6カ月後)ことにより, 接種率を上げるべきであるという意見がありますが, 先生はどうお考えですか.
 - a. 現在の接種時期のままでよい
 - b. 接種時期を変更すべきである
 - c. どちらでもよい
 - d. その他(以下にお書き下さい.)
 - 5 青少年への接種を行う場合, 何歳が適当でしょうか.
 - a. 12歳(小学校卒業時あるいは中学校入学時)
 - b. 15歳(中学校卒業時あるいは高等学校入学時)
 - c. 18歳(高等学校卒業時あるいは大学入学時)
 - d. その他(歳)
 - 6 乳幼児期にワクチン接種を受け, HBs 抗体が陽転化した場合, 青少年期の追加接種は必要でしょうか.
 - a. 必要である
 - b. 不要である
 - c. どちらとも言えない.
 - 7 その他御意見があれば以下にお願い致します.
-

*B型のみならず, A型肝炎についても, ユニバーサル接種をご検討頂きたい.

*本邦の急性肝炎の実態調査を肝硬変同様学会として行うことが望ましい.

*社会全体のワクチンに対する理解が必要である. そのためには日本肝臓学会が主体となって啓発活動を行うことが重要かと考える.

*複数の施設の疫学調査による一般集団における高いHBc抗体陽性率を考えれば全年令においてHBVの感染リスクが存在することは明らかであり, アジア, 米国を始めとする各国の国際標準に合わせ, 本邦においても早急に導入すべきと思う.

*ユニバーサルワクチンがほぼ100%に行われれば de novo 肝炎も抑制できるはずである.

*当院でもHBVの急性肝炎により劇症化し, 肝移植

が必要だったり, 死亡したりする症例が転院してくる. ぜひHBワクチンの導入をお願いしたい.

前回に比較してアンケートの回収率は低かったものの(前回65%), ユニバーサルHBワクチンの導入に反対する意見はなかった. 16%がユニバーサルHBワクチンに反対であった2年前と比べ, 学会役員, 評議員の考え方に変化が見られることが伺えた.

7 ワークショップからの提言

以上のアンケート結果及び発表内容をもとに, ワークショップの司会者及び発表者からユニバーサルワクチンに関して以下の提言を行う. なお, この提言はワークショップ当日提示した案を司会者及び発表者が改めて検討し, 提示するものである. 今後学会内で議論して頂く必要があると思われる.

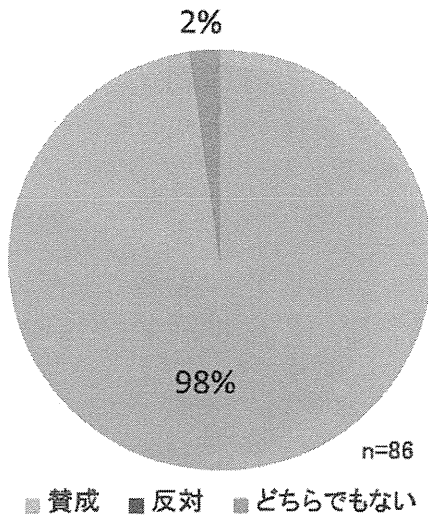


Fig. 1 ユニバーサルワクチンの導入に賛成かどうか

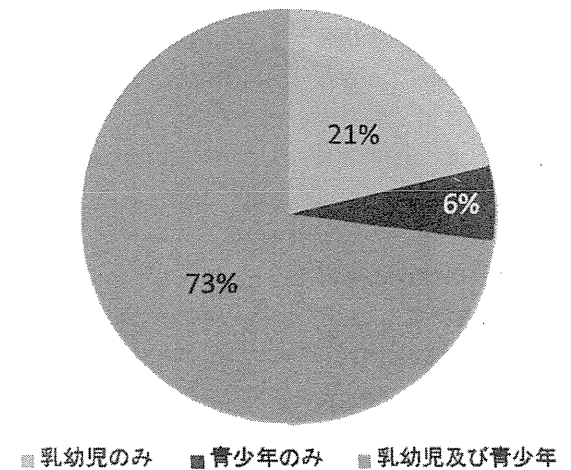


Fig. 2 ユニバーサル HB ワクチンの接種対象者はどうすべきか

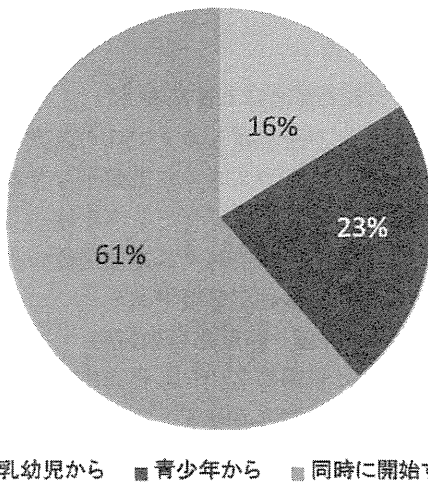


Fig. 3 乳幼児、青少年のどちらから開始するか

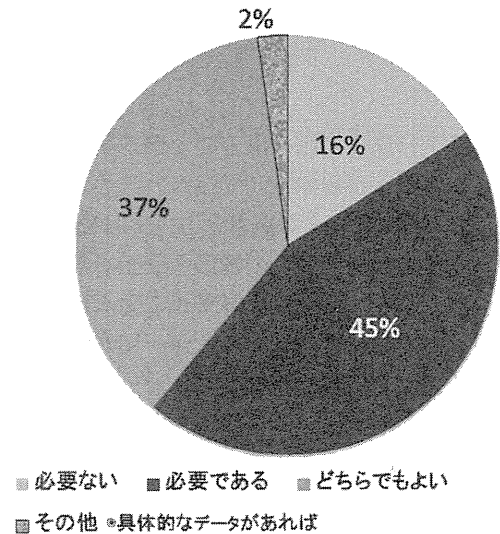


Fig. 4 乳幼児の接種時期の変更は必要か

1 すべての国民が HB ワクチンを接種するユニバーサルワクチンの実施を強く推奨する。

2 ユニバーサルワクチンの対象は乳児であるが、乳児期にワクチンを受けなかった 15 歳以下の児童を対象にキャッチアップを同時に施行する。この両年齢層に対する接種は同時に開始することが望ましい。

3 キャッチアップの時期は原則 12 歳 (小学 6 年生) とする。また、12 歳以上 15 歳以下の児童で 12 歳時にキャッチアップを受けなかった者は 15 歳 (中学 3 年生) 時にキャッチアップを行う。

4 乳幼児の接種時期に関しては日本小児科学会など関連学会と今後も検討していく。

5 HBs 抗体が陽性から陰性に転じた場合のブースター接種の必要性に関しては今後も検討を続ける。

8 ユニバーサルワクチンを行う上での問題点

B 型肝炎の現状とユニバーサルワクチンの必要性を議論する機会は日本肝臓学会でも毎年行われている。以下はユニバーサルワクチンの導入にあたって検討が必要な問題である。

1) B 型肝炎疾患に関する正確な疫学データの収集

B 型急性肝炎の届け出数は、2003 年の新感染症法施行以来、年間数百例と大きく減少した。B 型急性肝炎は感染症法上 5 類感染症全数把握疾患に定められており、

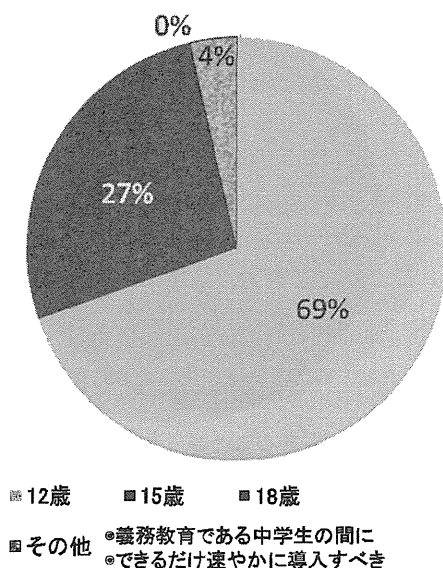


Fig. 5 青少年へ接種する場合その時期はいつが適当か

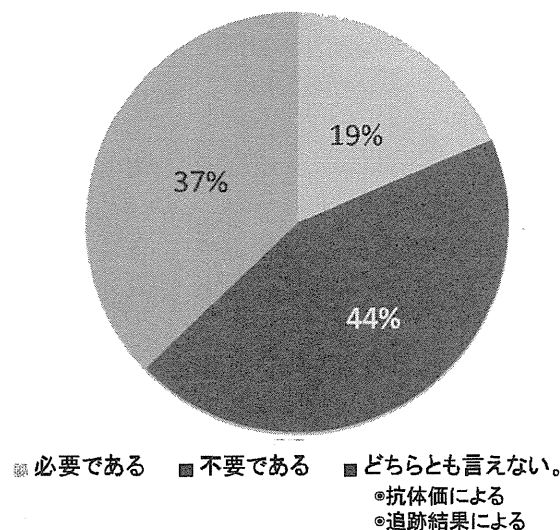


Fig. 6 HBs 抗体価低下の際にブースターは必要か

全例診断7日以内に届け出ることが義務づけられているが、このことが周知されていないと思われる。B型急性肝炎で入院する患者をDPCで把握し患者数を推測する試み、劇症肝炎の補助金受給者数から患者数を推測する試み、献血者の解析から患者数を推測する試みが現在までに行われているが、届け出に基づかなければ正確な患者数の把握はできない。新規感染者及び慢性化例が増えているかどうかを把握することは重要なことであり、より正確なデータを収集する努力、届出率を向上させる努力が必要である。また、日本のキャリア率は主として献血者数から推計されているが、世界標準は無作為に抽出された5歳児のキャリア率である。健康診断や予防接種の機会などを利用して、国際的に認可されるキャリア率を算出することを検討すべきである。

2) ワクチンの長期効果に関する検討

ワクチンで獲得した抗体は抗原刺激がないと徐々に低下していく。乳児期の接種で獲得した抗体価が低下した場合、ワクチンの追加接種により抗体価は上昇するため、乳児期にユニバーサルワクチンを行った場合でも水平感染防止のためには青年期で追加接種を行うことが望ましいとの意見があり、実際にこのような接種を行っている国もある。ワクチンの長期効果と抗体が陰転化した場合の対応に関しては今回のアンケートでも意見が分かれたところであり、今後の検討が必要である。

3) ワクチン不応者に対する対策

現在日本には遺伝子組み換えで作られたワクチン2種類が存在するのみである。乳児期から青年期にかけての接種では2%程度のワクチン不応例が出る可能性があり、こうした症例に対する追加接種の経路、量、方法などに関する検討が必要である。

4) ワクチンの評価、副反応への対応

現在日本には米国のACIPに相当するワクチンの評価を行う専門機関が存在せず、行政主導で副反応への対応が行われている。今後は関連学会とも協議した上でワクチンの評価、副反応への対応を現在以上に科学的に行う体制を構築していくことが望ましい。

5) 現行の母子感染防御対策の継続

冒頭に述べたように、日本の母子感染防御事業は大きな成果を挙げた。これは出産時のHBVへの感染をHBIGで防ぎ、HBIGで中和できなかったウイルスによる肝炎の発症及び出生後の水平感染の予防をHBワクチンで行うという二段階の感染防御が行われて初めて可能なことであった。ユニバーサルワクチンのみでは母子感染は完全には防御できない。従来通りHBIGとHBワクチンを併用した母子感染防御を継続する必要がある。

9 コメント

本ワークショップでは溝上雅史先生のコメントがあった。コメントの内容は以下の通りである。

Workshop 4 : B 型肝炎 Universal vaccination へ向け

B 型肝炎ウイルス (HBV) は、1964 年に Blumberg により発見され 45 年も経過し、そのワクチンも開発されたにも関わらず、現在も世界中で約 4 億人の持続感染者 (HB carrier) が存在し、年間約 50-70 万人もが死亡していると推定されている公衆衛生上世界的に重要な疾患である⁴⁵⁾。

HB carrier の多くはアジア・アフリカ地域に存在している。従って本邦の近隣地域のアジア諸国では一般住民の約 10% 以上の HB carrier が存在する国が多いにも関わらず、本邦と台湾は HBV 制圧に成功した国として世界的に知られている。

その対策の大きな役割を果たしたのが HB ワクチンの新生児への積極的導入である。本邦を例として取ると、2000 年の時点で全年齢での HB carrier 率は約 0.67%、50 歳以上で約 1.2%、25 歳以下では 0.017% となっている。このように若年の感染率が低下したのは、両国での先人の長年の疫学調査・ウイルス学的研究により、HBV の再生産が主に母児感染によることを明らかにしたことが大きい。そして、その対策として本邦では 1986 年以降全国規模で国費による全妊婦の HBs 抗原の測定と HBsAg 陽性母から生まれる新生児への生後一週間以内の高力価抗 HBs 抗体グロブリン (HBIG) と HB ワクチン投与 (Selective vaccination : SV 政策) が行われるようになった。一方、台湾もほぼ同じ時期に全新生児への HB ワクチン投与を開始し、HBV 感染予防に大きな成果をあげている (Universal vaccination : UV 政策)。

SV, UV の両政策とも HBV 感染予防対策としては公衆衛生上大きな成功をもたらしたが、行われた政策が異なった理由は、当時の両国の諸事情の違いによると思われる。日本の場合、1) 当時、各種ワクチンの副作用キャンペーンにより国民にワクチン恐怖症があったこと、2) 1980 年代の HB ワクチンの副作用の問題が必ずしも全面的に明らかでなかったこと、3) 妊婦検診や HBsAg 検査を行い且つ出生直後に HBIG, HB ワクチンを行うことが可能な全国的行政組織が完備していたこと、4) それらの政策を賄い得る状態に国の経済があったこと、などの理由から SV が選択されたが、現在から見て当時のどちらの政策が正しかったかは、先に上げたように各々の国の背景の違いによることであり、必ずしも優劣をつけられることでは無いと思われる。

本邦では HBV に対する SV 政策の成功により、現在では 25 歳以下の年代では HB carrier 率は 0.017% になっ

た。その結果、これらの若者は HBV に対しては免疫フリー状態となったと言っても過言ではない。その結果、成人の初感染が増加し、特に STD としての感染が増加し、現在では最低でも年間約 10,000 人も感染していると推測される状況となっている⁴⁶⁾。

1980 年代以降の PCR 革命に伴う HBV に関するウイルス学的・臨床的研究はめざましく、HBV に対する概念は、“Changing concept of HBV” と呼ばれるほど大きく変化した。

その一つが HBV Genotype の概念の確立である⁴⁷⁾⁴⁸⁾。これにより、今まで本邦には存在しなかった HBV genotype A が流入していること、それによる以前には考えられなかった成人の初感染からの慢性化が現実の問題となってきていることが判明した。しかし、その実態は必ずしも明らかではなく、慢性化率も、英国の Sherlock は自分の臨床的経験から 10% としているが⁴⁹⁾、本邦では 3~30% と報告により大きく異なっており⁵⁰⁾⁵¹⁾、一定の結論は得られていない。

二つ目の新たな概念は、HBV による劇症肝炎の詳細である。従来、HBV による劇症肝炎は本邦には多いが欧米には少なく長い間これは謎であった。本邦の研究者達は、HBV DNA の precore や core promoter の変異が劇症肝炎に関与することを明らかにした^{52)~54)}。更にこれらの変異は HBV genotype によりその頻度が異なり、本邦に多い genotype B や C に多く、欧米に多い genotype A には少ないことも明らかにした⁵⁵⁾。

これらの知見は、成人の HBV 初感染はほとんどが自然治癒し、慢性化しないから予防する必要が無いとする従来の考えに大きな疑問を投げかけることとなった。

三つ目の新たな概念として HBV の再活性化が明らかにされたことがある。1994 年 Chazouilleres らが肝移植例で術後 HBs 抗原が陽転化した 20 例中 6 例が HBc 抗体陽性ドナーからの移植例であることを明らかにしたのが始まりである⁵⁶⁾。この事実は、1997 年 Uemoto らが、HBc 抗体陽性ドナー 16 例から肝移植を受けた患者全員に、HBIG で予防したにも関わらず HBV 感染が成立したことを報告したことにより確定的となった⁵⁷⁾。しかしながら、これらの報告はあくまで肝移植という世界での免疫抑制下での特異例として従来考えられていた。

一方、1998 年 Yotsuyanagi は B 型急性肝炎を長期 follow し HBsAg 陰性化後も血中に HBVDNA が存在することを⁵⁸⁾、2003 年 Yuki には同様に B 型急性肝炎を最大 9.5 年も follow し、血中や肝組織中に HBVDNA が存在

し、肝組織中に cccDNA も存在していることを明らかにし⁵⁹⁾、免疫抑制下でない一般人でも一度 HBV に感染すると、HBsAg 陰性となったとしても長期にわたり HBVDNA 増殖が起こっていることを示した。

さらに決定的であったのは、2006 年 Hui らが、HBsAg 陰性且つ HBc 抗体陽性 Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) に対して其の標準治療薬である分子標的治療薬の Rituximab 投与により HBsAg 陽性に再活性化することを明らかにしたことである⁶⁰⁾。この現象は本邦でも起こっていることを我々も確認した。その後の本邦における全国調査でも Rituximab を含む全身化学療法後に重篤な肝炎を起こした 111 例中 50 例が HBsAg 陰性からの再活性化例で内 25 例が死亡し、その 25 例中内 19 例が劇症肝炎であったことも明らかになった⁶¹⁾。

これらの結果は、HBV の遺伝子内に逆転写酵素が存在することを考えれば納得のいく結果で、HBV は血清 HBsAg が陰性化しても肝組織では存在し、少量であるが増殖していること、免疫抑制下では容易に再活性化しうること示している。さらにこのような免疫を作動させる主に各種癌に対する各種分子標的治療薬が続々と開発されており、それに伴う再活性化例も続々と報告されていることも先の DLBCL の Rituximab による再活性化を補完している。

HBV に対する概念が変化した一方、社会そのものの変化も HBV 感染症に影響を及ぼしている。その大きな要因は“性”に関する寛容度の高まりである。従来、日本では“性”、特に性感染症 (STD) は忌むべきものとして扱われてきたが、HIV の発生以降はこれを社会の一部として積極的に認め、社会に取り込み、一緒に自分の問題と考えることで、STD の感染拡大を防ごうという世界的な大きな流れとなっている。HBV と HIV との共感染率が高いのもその流れの中で考えると納得でき、本邦もその大きな流れの中にある⁶²⁾。従って、従来の性教育での感染防止は絶対に必要であるが、それだけでは感染拡大を防ぐことはできない社会状況にあることも認めざるを得ないと思われる。

社会的変化のもう一つの大きな要因は、経済の globalization とそれに伴う国際交流の増加にある。従来のように全てを国内で製造し、他国に輸出する日本に都合の良い経済体制は今や通用せず、全ての分野での国際協力体制を取らないと本邦の経済は成り立たなくなっているのが現状で、年間約 700~800 万人の外国人が入国し、約 2,000 万人の日本人が海外に出国している。しかも其の多くがアジア諸国である。その結果、好むと好

まざるとに関わらず HBV に感染する機会が増加することはいうまでもない。

HBV 感染症が変化してきた原因の最後にワクチンそのものの問題がある。HBV の変異速度はヒトの遺伝子の変異速度と比較すると約 10,000 倍も早く、さらに HBV が quasispecies で存在することを考えれば、たった一つの HB ワクチンクローンに対して vaccine induced escape mutant (VEM) ができることは容易に推察できる。特に液性免疫や細胞性免疫の攻撃に常にさらされている S 領域のアミノ酸 111 番から 156 番までのいわゆる α -loop 領域は頻回に変異する。 α -loop 領域の変異に関する最初の報告は 1990 年 Carman らによる 145 番目のアミノ酸の変異 (Gly145Arg) だが⁶³⁾、その後の検討でこの領域の他の変異も報告され、それに伴う VEM が多数報告されている^{64)~67)}。しかし、その頻度や病態との関係等についての正確な報告が少ないのは大いに気にかかるところである。

更に全くデータが認められないのが異なる genotype 間での HB ワクチンの効果に関する検討である。本邦では HBV genotype C 株由来の HB ワクチンを使用して成功しているが、現在増加しつつある HBV genotype A に対する感染予防効果については全く検討されていないと言っても過言ではない。しかも、本年 3 月の New England Journal Medicine の Stramer らの報告によると、HB ワクチンの投与を受けた献血者が partner から HBV に感染したとされている⁶⁸⁾。この報告によると異なる genotype に対する予防効果は同じ genotype に対する効果より低いと思われる。さらにこの論文では、“Our findings show the efficacy of the HBV vaccine for the prevention of clinical diseases but not infection” と述べられている。即ち、HB ワクチン接種で予防できたと信じられている症例の中にも、臨床症状が無いために HBV には感染していないと思われる症例が含まれている可能性が高い。もし、そうであれば、HBsAg 陰性且つ HBc 抗体陽性例からの再活性化を防ぐためには単なる現在の universal vaccination では不十分だということになる。

B 型肝炎の対策には以上のように新たな事実や社会の変容など複雑な問題が絡みあっていることを認識すべきである。また、現在の本邦の経済状態から考えて多額の費用 (年間数百億円が必要と計算されている) を要する universal vaccination を導入しようとするなら、上記に上げた問題点をできるだけ早期に明らかにする必要がある。

謝辞：本総説論文の執筆にあたっては、白木和夫先生、藤澤知雄先生、矢野右人先生に御指導頂きました。篤く御礼申し上げます。

献辞：本総説論文を矢野公士先生に捧げます。

文 献

- 1) 大林 明. 「厚生省肝炎研究連絡協議会 昭和 59 年度研究報告」 p106—108
- 2) Shiraki K, Yoshihara N, Kawana T, et al. Hepatitis B surface antigen and chronic hepatitis in infants born to asymptomatic carrier mothers. *Amer J Dis Childr* 1977; 131: 644—647
- 3) Okada K, Yamada T, Miyakawa Y, et al. Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after deliver from asymptomatic carrier mothers. *J Pediatr* 1975; 87: 360—363
- 4) Okada K, Karniyama I, Inomata M, et al. 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* 1976; 294: 746—749
- 5) 白木和夫, 桜井迪朗, 衛藤 隆, 他. 抗 HB ヒト免疫グロブリンによる HB ウイルス垂直感染阻止に関する検討. *医学のあゆみ* 1981 ; 116 : 878—880
- 6) 藤澤知雄. B 型肝炎ウイルス (HBV) の母子垂直感染と抗 HBs ヒト免疫グロブリンおよび HB ワクチンの併用によるその予防. *日大医学雑誌* 1984 ; 43 : 133—152
- 7) Kanai K, Takehiro A, Noto H, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV) to children of e antigen-positive HBV carrier mothers by hepatitis B immune globulin and HBV vaccine. *J Infect Dis* 1985; 151: 287—290
- 8) Shiraki K. Vertical transmission of hepatitis B virus and its prevention in Japan. *In: Viral Hepatitis and Liver Disease*, Edited by K Nishioka, et al, Springer-Verlag, Tokyo, 1994, p530—532
- 9) 白木和夫. 「厚生省子ども家庭総合研究事業「後障害防止に向けた新生児医療のあり方に関する研究」分担研究, 平成 11 年度研究報告書」 2000
- 10) Noto H, Terao T, Ryou S, et al. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka Japan during 1980—1994. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 943—949
- 11) Koyama T, Matsuda I, Sato S, et al. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwat, Japan (1981—1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* 2003; 26: 287—292
- 12) Tajiri H, Tanaka H, Brooks S, et al. Reduction of hepatocellular carcinoma in childhood after introduction of selective vaccination against hepatitis B virus for infants born to HBV carrier mothers. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 523—527
- 13) Chen DS, Hsu NH, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1987; 257: 2597—2603
- 14) Hsu HM, Lu CF, Lee SC, et al. Seroepidemiologic Survey for Hepatitis B Virus Infection in Taiwan: The Effect of Hepatitis B Mass Immunization. *J Infect Dis* 1999; 179: 367—370
- 15) Chang MH, You SL, Chen CJ, et al, the Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees: A 20-Year Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1348—1355
- 16) CDC. Hepatitis B vaccine: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR* 1991; 40: RR-13
- 17) CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part II: immunization of adults. *MMWR* 2006; 55: RR-16
- 18) CDC. Progress in hepatitis B prevention through universal infant vaccination—China, 1997—2006. *MMWR* 2007; 56: 441—445
- 19) WHO Weekly epidemiological record. 2009, 40, 405—420 (<http://www.who.int/wer/2009/wer8440/en/index.html>)
- 20) World Health Organization Report of the fourteenth meeting of the Global Advisory Group of the Expanded Programme on Immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 3: 11—15
- 21) Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, et al. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation. *Eur J Public*

- Health 2008; 18 (3): 275—282
- 22) Zuckerman J, Hattum J, Cafferkey M, et al. Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunisation programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 410—419
- 23) Beutels P. economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994—2000). *Health econ* 2001; 10: 751—774
- 24) 乾あやの, 小松陽樹, 日衛嶋栄太郎, 他. B型肝炎母子感染防止不成功例の解析. *肝臓* 2010 ; 51 : 445—457
- 25) Komatsu H, Inui A, Sogo T, et al. 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* 2009; 39: 569—576
- 26) 広田俊子, 大野尚文, 矢野和則. HB virus 父子間感染の検討—子供に対する HB vaccine の適応. *肝臓* 1987 ; 28 : 427—432
- 27) 山田典栄, 四柳 宏, 小坂橋優, 他. 首都圏における B 型急性肝炎の実態と変遷:—Genotype A に焦点をあてて—. *肝臓* 2008 ; 49 : 553—559
- 28) 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* 2001; 34: 590—594
- 29) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, 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
- 30) Hadziyannis SJ. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *J Hepatol* 2011; 55: 183—191
- 31) Hayashi J, Kashiwagi S, Nomura H, et al. Hepatitis B virus transmission in nursery schools. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 492—498
- 32) 矢野公士, 八橋 弘. 高齢者急性肝炎・劇症肝炎の実態と対策. *肝胆膵* 2006 ; 53 : 95—100
- 33) 高橋秀明, 奥瀬千晃, 四柳 宏, 他. B 型急性肝炎の経過予測における HBs 抗原定量の有用性. *肝臓* 2011 ; 52 : 380—382
- 34) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335—352
- 35) Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848—1856
- 36) 奥瀬千晃, 四柳 宏, 山田典栄, 他. 当院および関連施設における B 型肝炎ワクチン接種の有用性に関する検討. *肝臓* 2011 ; 52 : 87—93
- 37) Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, et al. Prospective Analysis of Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma After Rituximab Combination Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5097—5100
- 38) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—. *肝臓* 2009 ; 50 : 38—42
- 39) Raftery G, Griffiths B, Kay L, et al. Chronic viral hepatitis and TNF-alpha blockade. *Rheumatology* 2007; 46: 1381
- 40) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 2008; 28: 718—720
- 41) Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 16—23
- 42) Tajiri K, Ozawa T, Jin A, et al. Analysis of the epitope and neutralizing capacity of human monoclonal antibodies induced by hepatitis B vaccine. *Antiviral Res* 2010; 87: 40—49
- 43) Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic Acid Testing to Detect HBV Infection in Blood Donors. *N Engl J Med* 2011; 364: 236—247
- 44) 田中靖人, 四柳 宏, 矢野公士, 他. ユニバーサル HB ワクチネーション: はか非か? *肝臓* 2009 ; 50 : 598—604
- 45) Blumberg BS, Alter HJ, Visnich SA. A new antigen in leukemia sera. *J Amer Med Ass* 1965; 191: 541—546
- 46) Sako A, Yasunaga H, Horiguchi H, et al. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. *Hepatol Res* 2011; 41: 39—45
- 47) Norder H, Hammas B, Lofdahl S, et al. Comparison

- of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol* 1992; 73: 1201—1208
- 48) Ohba K, Mizokami M, Ohno T, et al. Relationships between serotypes and genotypes of hepatitis B virus: genetic classification of HBV by use of surface genes. *Virus Res* 1995; 39: 25—34
 - 49) Sherlock SDJ. Virus hepatitis. In: Diseases of the Liver and biliary system, Edited by S DJ Sherlock, 10th edn, Blackwell Scientific Publications, London, 1997, p265—392
 - 50) Yano K, Tamada Y, Yatsuhashi H, et al; Japan National Hospital Acute Hepatitis Study Group. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology* 2010; 53: 70—75
 - 51) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005; 76: 33—39
 - 52) Akahane Y, Yamanaka T, Suzuki H, et al. Chronic active hepatitis with hepatitis B virus DNA and antibody against e antigen in the serum. Disturbed synthesis and secretion of e antigen from hepatocytes due to a point mutation in the precore region. *Gastroenterology* 1990; 99: 1113—1119
 - 53) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1699—1704
 - 54) Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 241—248
 - 55) Laskus T, Rakela J, Nowicki MJ, et al. Hepatitis B virus core promoter sequence analysis in fulminant and chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1995; 109: 1618—1623
 - 56) Chazouillères O, Mamish D, Kim M, et al. “Occult” hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet* 1994; 343: 142—146
 - 57) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494—499
 - 58) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998; 27: 1377—1382
 - 59) Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37: 1172—1179
 - 60) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59—68
 - 61) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al; Japan de novo Hepatitis B Research Group. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e52—56
 - 62) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 2008; 38: 310—314
 - 63) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336: 325—329
 - 64) Fujii H, Moriyama K, Sakamoto N, et al. Gly145 to Arg substitution in HBs antigen of immune escape mutant of hepatitis B virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 1152—1157
 - 65) Okamoto H, Yano K, Nozaki Y, et al. Mutations within the S gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. *Pediatr Res* 1992; 32: 264—268
 - 66) Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, et al. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 1994; 68: 2671—2676
 - 67) Hino K, Okuda M, Hashimoto O, et al. Glycine-to-arginine substitution at codon 145 of HBsAg in two infants born to hepatitis B e antigen-positive carrier. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 566—570
 - 68) Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011; 364: 236—247
 - 69) 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. B 型肝炎ワクチン. *小児内科* 2010 ; 42 : 1993—1997