

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

**B型肝炎ワクチン作業チーム報告書（案）**

**予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会  
B型肝炎ワクチン作業チーム**

## 「ファクトシート追加編」

### ◆HBV 遺伝子型に関すること

B型肝炎ウイルス（HBV）にはAからJまでの遺伝子型（Genotype）があり、遺伝子型間で異なる臨床経過をとる場合があることがわかっている<sup>7)</sup>。B型急性肝炎におけるウイルス遺伝子型は遺伝子型Aが主体となっている。遺伝子型Aは最近になり海外から持ち込まれた遺伝子型で、欧米やアフリカに多い。遺伝子型Aによる急性肝炎患者は男性に多いことを考え合わせると、欧米出身の不特定多数の異性と性交渉を持つことで遺伝子型Aによる急性肝炎が広がっていると考えられる。遺伝子型Aによる急性肝炎は発病後の高ウイルス量の時期が長く、遷延化、慢性化する確率が他の遺伝子型より高い<sup>8)</sup>。

献血者の調査と並んで重要なのは医療機関に通院中の慢性肝炎患者の実態調査である。慢性肝疾患の患者の全国調査が全国14都道府県の基幹病院を対象に2回にわたって行われ、遺伝子型の分布と変遷が報告されている<sup>9, 10)</sup>。

### ◆B型肝炎治癒後の再活性化に関すること

血清HBs抗原が消失した場合、B型肝炎は治癒したとみなされる。しかしながら肝臓内では、感染性のあるウイルスが微量ではあるが産生され続けることがわかってきた<sup>15)</sup>。ウイルスの産生は感染した人自身の免疫により微量に抑え込まれており、通常は病気を起こさない。しかしながら免疫が障害される状況下では、ウイルスの増殖に引き続いて強い肝炎を起こす場合がある。

最も報告が多くかつ重症になり得るのは、リツキシマブを用いて悪性リンパ腫を治療した場合である。HBs抗原陰性、HBs抗体/HBc抗体のいずれかが陽性の人にリツキシマブを含んだ治療を行った場合、12%にHBVの再活性化（reactivation）が起こることが報告されている<sup>16)</sup>。HBVの再活性化に気づくのが遅れ、劇症肝炎に至った場合には救命は困難である<sup>17)</sup>。HBVの再活性化は、悪性腫瘍に対する化学療法、免疫抑制剤の投与でも引き起こされる。また、慢性関節リウマチに対して抗TNF- $\alpha$ 抗体を投与した際にも引き起こされる<sup>18)</sup>。これらの治療を受ける人の数を考えると、HBVの再活性化は頻繁に起きる可能性がある。日本肝臓学会は化学療法、免疫抑制療法を行う場合のガイドラインを作成している<sup>19)</sup>が、頻回にHBV DNAを測定する必要がある。時間と費用の点で徹底は難しいと思われる。

### ◆治療に関すること

ウイルス量が $10^5$ コピー/mLの場合、肝硬変及び肝細胞癌に進展する可能性が高いこと<sup>20, 21)</sup>、抗ウイルス療法により進展を抑えることができること<sup>22)</sup>がわかっている

治療にあたって日本では、厚生労働省の研究班から出されているガイドラインが適用されることが多い<sup>23)</sup>。ガイドラインは35歳未満、35歳以上に年齢を分け、HBe抗原陽性/陰性、ウイルス量の多寡により治療方針を示している。以下にガイドラインの概要を示す。

## 平成22年 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：  
 HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上  
 HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上  
 肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBe抗原	HBV DNA量	
	$\geq$ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①Entecavir ②Sequential療法* (Entecavir+IFN連続療法)	①Entecavir ②IFN長期投与(24-48週)
e抗原陰性	Entecavir	①Entecavir ②IFN長期投与(24-48週)

\* Entecavirを使用しe抗原が陰性化しHBV DNAが陰性化した症例は Sequential療法に切り替え、Drug Freeをめざす

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
 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 ～平成21年度 総括・分担研究報告書～

## 平成22年 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：  
 HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上  
 HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上  
 肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBe抗原	HBV DNA量	
	$\geq$ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①IFN長期投与(24-48週) ②Entecavir*	①IFN長期投与(24-48週) ②Entecavir
e抗原陰性	①Sequential療法 (Entecavir+IFN連続療法) ②Entecavir	①経過観察またはEntecavir ②IFN長期投与(24週)
血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir		

\* Entecavirを使用しe抗原が陰性化しHBV DNAが陰性化した症例は Sequential療法に切り替え、Drug Freeをめざす

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
 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 ～平成21年度 総括・分担研究報告書～

### ◆日本の母子感染防止事業に関すること

日本においては新生児期の母子感染防止対策が1986年に開始されており、この効果は大きく、母子感染の95%以上が防止されるようになったり。

### ◆西欧および米国における HB ワクチン接種状況 (ユニバーサルワクチネーションに関すること)

1990年代に米国や西欧諸国で、HB ワクチンのユニバーサルワクチネーションが開始された。その背景には、1980年代までのHBVキャリアから出生した児のみへのワクチン接種では、急性肝炎が減少しなかったことがある(CDC, 1991, MMWR RR-13)(Alter M, 1990, JAMA)(Mahoney F, 1995, Pediatrics)。米国は1991年に、新生児を対象にユニバーサルワクチネーションを開始したが、1994年に11-12歳、1997年に18歳未満に接種対象を拡大した(CDC, 1995, 1999, MMWR)。イタリア・ドイツ・フランスは1991-95年の開始当初から新生児期・思春期の両年齢層に対するユニバーサルワクチネーションを行い、より短期間でHBV感染の制圧を目指した(Zanetti A, 2001, Vaccine)(Van Damme P, 2001, Vaccine)。

文献 (CDC, 1991, MMWR RR-13)(Alter M, 1990, JAMA)(Mahoney F, 1995, Pediatrics)

(Zanetti A, 2001, Vaccine)(Van Damme P, 2001, Vaccine)

### ◆欧米における HB ワクチン接種率とその効果 (ユニバーサルワクチネーションの効果に関すること)

ユニバーサルワクチネーションが成功した国はいずれも接種率80~90%前後を達成し、B型急性肝炎の減少を報告している(ファクトシート図8)(Rentala, 2008,

1 Eurosurveillance) (Mele, 2008, CID)(Zanetti 2008, Vaccine) (Pickering L, 2005, PIDJ)。  
2 一方、フランスは多発性硬化症が続発することを懸念して 1998 年に思春期の接種を中止し  
3 た。この懸念は医学的には払拭されたが、新生児の接種率も 30%を下回るようになった  
4 (Meffere C. 2010, J Med Virol)。その結果、1990 年代初頭の HBs 抗原陽性率が 0.2-0.7%  
5 であったのに対し、2010 年の調査でも 0.65%であり改善がみられなかった(Meffere C. 2010,  
6 J Med Virol)。

7  
8 文献 (Rentala, 2008, Eurosurveillance) (Mele, 2008, CID)(Zanetti 2008, Vaccine)  
9 (Pickering L, 2005, PIDJ)  
10 (Meffere C. 2010, J Med Virol)

11  
12  
13 ◆ワクチンの需給状況に関すること

14 現在国内で販売されている HB ワクチン製剤は化血研「ビームゲン」と万有製薬「ヘプ  
15 タボックス II」で、両者を合計して年間 80 万ドーズが供給されている。

16 仮に新生児期と 11-12 歳を対象に定期接種を接種率 90%で行う場合、ワクチンは年間約  
17 600 万ドーズ必要である。万有製薬では現在の供給量の約 20 万ドーズを 150 万ドーズまで  
18 拡大可能としている (メーカーからの情報)。

19  
20 ◆セレクトィブワクチネーションの有効性に関すること

21 選択的 HB ワクチン接種によって B 型急性肝炎を減少できた国はない(Zuckerman J,  
22 2007, Lancet Infect Dis)。また、国民の大部分が HBV に未感染状態であると、ノルウェー  
23 のように、B 型急性肝炎が急激に流行する危険性がある。(Smittevern 2000; 4:21-22, ファ  
24 クトシート 8)

25 日本では既に 24 年間選択接種を行ってきたが、これでは防止できない遺伝子 A 型の HBV  
26 キャリアが近年、急増している。さらに B 型急性肝炎患者数も減少傾向がない (Yoshikawa  
27 A, 2009, Transfusion, ファクトシート p.3 文献 7、p. 8 文献 20、)。現在の HBV 母子感染  
28 予防策は複雑で、HB ワクチン接種もれによる母子感染例が目立っている。(2010, 日本小  
29 児科学会告知)。父子感染など家族内感染が防止できない。(Komatsu, H, 2009, Hepatol  
30 Res)

31  
32 文献 (Zuckerman J, 2007, Lancet Infect Dis)

33 (Smittevern 2000; 4:21-22)

34 (Yoshikawa A, 2009, Transfusion)

35 (2010, 日本小児科学会告知)

36 (Komatsu, H, 2009, Hepatol Res)

37  
38  
39 ◆新生児へのワクチン接種の有効性に関すること

40 日本で市販の HB ワクチンを新生児期から接種した場合の有効性も示されている (厚生  
41 労働省肝炎等克服緊急対策研究事業、「B 型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチ  
42 ン戦略の再構築に関する研究」平成 21 年度報告書、p27-35、小松, 2010, 肝臓)。

43  
44 文献 (厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業、「B 型肝炎の母子感染および水平感染  
45 の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」平成 21 年度報告書、p27-35、小松, 2010, 肝  
46 臓)

47  
48 ◆遺伝子型 A に関すること

49 HBs 抗原陽性の感染源となる期間が長く、キャリア化しやすい遺伝子 A 型の急性 B 型肝炎

1 炎が、STD として急速に広がりつつある（山田他、2010, 肝臓）。

2  
3 文献（山田他、2010, 肝臓）＝四柳先生の 8)

4  
5  
6 ◆11 歳時の HB ワクチン接種で、成人の B 型肝炎が防げる(Dawar, 2003, CMAJ)。

7  
8 文献(Dawar, 2003, CMAJ)

9  
10  
11 ◆年齢と抗体獲得率に関すること

12 年齢が進むと HBs 抗体獲得率が低くなるため、思春期以前の HB ワクチン接種が望まし  
13 い（1980 年代の本邦におけるワクチンの治験に関する資料）

14 文献（1980 年代の本邦におけるワクチンの治験に関する資料）？

15  
16  
17  
18 ◆思春期年齢層への HBV ワクチン接種に関すること

19 HPV ワクチンと HBV ワクチンの同時接種は、その有効性と安全性が報告されている  
20 (Mheeler, CM, 2008, Vaccine)。乳児の HB ワクチン定期接種化が継続できれば、約 10 年  
21 後には思春期の定期接種を中止して、乳児期の接種もれ者に対するキャッチアップ接種に限定  
22 できるであろう。(McMahon B, 2009, JID)

23  
24 文献 (Mheeler, CM, 2008, Vaccine)(McMahon B, 2009, JID)

25

## 「評価・分析編」

### 1 対象疾病の影響について

#### (1) 臨床症状について

##### ① B型急性肝炎

HBV に初めて曝露した際には平均 60～90 日の潜伏期を経て約 3 割に急性肝炎を発症する。感染経路としては感染者との性行為が最も多い。発症時には黄疸、全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐などの自覚症状を伴う<sup>1)</sup>。

1～2%に合併する劇症肝炎を除けば、予後は良好である。慢性肝炎への移行は、遺伝子型 B、C が主体の日本では従来はまれとされてきたが、現在は遷延化、慢性化しやすい遺伝子型 A が本邦の急性肝炎の主因になりつつあり<sup>2)</sup>、慢性化例の報告が相次いでいる。

##### ② B型慢性肝炎

HBV に感染後、持続感染状態に移行する割合は、感染年齢に影響される。WHO の報告では、世界全体での感染者（肝炎非発症者も含む）の年齢による持続感染化の割合は、感染者が 1 歳未満の場合 90%、1～5 歳の場合は 25～50%、それ以上の年齢になると 1% 以下とされている<sup>3)</sup>。

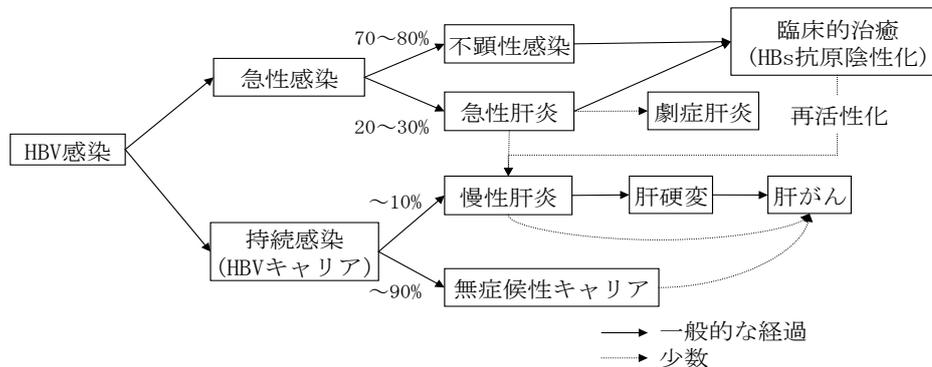
持続感染の主な感染経路としては HBV に感染している母親からの垂直感染、小児期の水平感染などが挙げられる。小児期の水平感染としては家族内での感染、施設内での感染が報告されている<sup>4) 5)</sup>。

持続感染に移行した症例は HBV キャリアと呼ばれる。このうち ALT が正常の場合は無症候性キャリアと呼ばれる。HBV キャリアの多くは出生時に母親から感染する（母子垂直感染）。母子感染例の多くは、感染時に免疫機能が未発達のためウイルスを異物として認識せず、肝炎を発症しないままウイルスを体内に保有し続け、無症候性 HBV キャリアとなる<sup>2) 6)</sup>。もし HBV 母子感染予防を行わないとすると、母親が HBe 抗原陽性 HBV キャリアの場合、約 90%の確率で出生児の HBV キャリア化が成立する。母親が HBe 抗原陰性 HBV キャリアの場合は出生児の HBV キャリア化率は 10%程度である。母子感染の他、乳幼児の水平感染も HBV キャリアへ高率に移行する。乳幼児は免疫機能が未発達のため、ウイルスの排除ができないからである。

HBV キャリアに肝炎を伴う状態が慢性肝炎である。上述の通り、急性肝炎から慢性肝炎へ移行する場合もある。多くの HBV キャリアは HBe 抗原が消失して HBe 抗体が陽性となるセロコンバージョンを経てウイルス量が減少し、肝機能が正常化するが、10～15%は慢性肝炎に移行する<sup>7)</sup>。慢性肝炎の時期には自覚症状はほとんどない。

慢性肝炎は、肝機能の悪化、再燃を繰り返すことにより、肝硬変、慢性肝不全、肝がんに進行することがある（図 1）。慢性 B 型肝炎患者の 10～15%が肝硬変、肝がんに進行するとされている。

図 1. HBV 感染後の経過



2

3

## 4 ③ B型肝炎治癒後の再活性化

5 血清 HBs 抗原が消失した場合、B型肝炎は治癒したとみなされてきた。しかしながら肝臓  
6 内では、感染性のあるウイルスが微量ではあるが産生され続けることがわかってきた<sup>8)</sup>。ウ  
7 イルスの産生は感染した人自身の免疫により微量に抑え込まれており、通常は病気を起こさ  
8 ない。しかしながら免疫が障害される状況下では、ウイルスの増殖に引き続いて強い肝炎を  
9 起こす場合がある。

10 最も報告が多くかつ重症になり得るのは、リツキシマブを用いて悪性リンパ腫を治療した  
11 場合である。HBs 抗原陰性、HBs 抗体/HBc 抗体のいずれかが陽性の人にリツキシマブを含  
12 んだ治療を行った場合、12%にHBVの再活性化 (reactivation) が起こることが報告されて  
13 いる<sup>9)</sup>。本邦でのHBVキャリアは肝炎の活動度が高い遺伝子型B、Cに感染している場合が  
14 多く、肝炎が重症化しやすい可能性があるHBVの再活性化に気づくのが遅れ、劇症肝炎に至  
15 った場合には救命は困難である<sup>10)</sup>。HBVの再活性化は、悪性腫瘍に対する化学療法、免疫抑  
16 制剤の投与でも引き起こされる。また、慢性関節リウマチに対して抗TNF- $\alpha$ 抗体を投与し  
17 た際にも引き起こされる<sup>11)</sup>。これらの治療を受ける人の数を考えると、HBVの再活性化は頻  
18 繁に起きる可能性がある。日本肝臓学会は化学療法、免疫抑制療法を行う場合のガイドラ  
19 インを作成している<sup>12)</sup>が、化学療法及び免疫抑制療法を行う間は毎月HBV DNAを測定する必  
20 要があり、時間と費用の点で徹底は難しいと思われる。

21

## 22 (2) 本邦におけるB型肝炎の疫学

23

## 24 ①急性肝炎

25 B型肝炎は1987年に感染症サーベイランス事業の対象疾患に加えられ、全国約500カ所  
26 の病院定点から月単位の報告により、発生動向調査が開始された。その後1999年4月の感  
27 染症法施行により、4類感染症の「急性ウイルス性肝炎」の一部として全数把握疾患となり、  
28 さらに2003年11月5日の感染症の改正では5類感染症の「ウイルス性肝炎(A型肝炎及び  
29 E型肝炎を除く)」に分類され、全数把握サーベイランスが継続されている。医師は、B型  
30 急性肝炎患者及び死亡者(ウイルス性肝炎の臨床的特徴を有し、血清IgM HBc抗体が検出さ  
31 れた者。明らかな無症候性キャリアの急性増悪例は含まない。)を診断した場合には、7日  
32 以内に都道府県知事(実際には保健所)に届け出ることとされている。しかし、感染症法  
33 の下で届け出られたB型急性肝炎の年間報告数は1999年(4~12月)の510例から減少傾向  
34 にあり、2003~2006年は200~250例で推移していたが、2007年以降は200例を下回ってい  
35 る<sup>13)</sup>(表1)。これは届け出の遵守率が低下していることによると考えられる。

36

表 1. 急性 B 型肝炎報告数（感染症発生動向調査）<sup>13)</sup>

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

感染症発生動向調査 2010 年 1 月 5 日現在

一方、国立病院急性肝炎共同研究班では 1976 年以降、参加施設に入院した急性ウイルス肝炎を全例登録しており、年次推移を推定するためには貴重な情報源となっている。この報告によれば、最近 10 年間では B 型肝炎は増加傾向を示している（表 2）<sup>14)</sup>。このデータ及び劇症肝炎の医療費受給者数から試算すると、日本全国における B 型肝炎による新規の推定入院患者は 5,000 人程度と推測され、感染症法下での届け出との間には大きな差がある。B 型肝炎調査の難しさが伺える。また、急性感染の 70～80% は不顕性感染で終わることから、日本全国における B 型肝炎急性感染は年間 20000 人程度と推測される。

表 2. B 型肝炎入院者数

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

（国立病院機構肝疾患ネットワーク参加 30 施設調査）<sup>14)</sup>

1  
2 B型急性肝炎の発生が多く報告されているのは東京都、大阪府、兵庫県、神奈川県、広島  
3 県、福岡県など大都市を持つ都道府県である。人口が多いことが背景にあると思われる。

4 B型肝炎ウイルス（HBV）にはAからJまでの遺伝子型（Genotype）があり、遺伝子型間  
5 で異なる臨床経過をとる場合があることがわかっている<sup>15)</sup>。B型肝炎におけるウイルス  
6 遺伝子型は遺伝子型Aが主体となっている。遺伝子型Aは最近になり海外から持ち込まれ  
7 た遺伝子型で、欧米やアフリカに多い。遺伝子型Aによる急性肝炎患者は男性に多いことを  
8 考え合わせると、欧米出身の不特定多数と性交渉を持つことで遺伝子型Aによる急性肝炎が  
9 広がっていると考えられる。遺伝子型Aによる急性肝炎は発病後の高ウイルス量の時期が長  
10 く、遷延化、慢性化する確率が他の遺伝子型より高い<sup>16)</sup>。従って二次感染の危険性が高い。

11 母子感染が制御されている状況でB型肝炎の発生が減らないことを考え合わせると、  
12 現行の母子感染防止対策にとどまらない感染防止策をとらない限り、急性肝炎の発生を抑え  
13 込むのは難しいと考えられる。

## 14 15 ② 慢性肝炎

16 B型慢性肝炎は症状がない場合が多く、その実態を把握するのは困難であるが、献血者を  
17 対象にした調査により、推定が可能である。

18 献血者の調査と並んで重要なのは医療機関に通院中の慢性肝炎患者の実態調査である。慢  
19 性肝疾患の患者の全国調査が全国14都道府県の基幹病院を対象に2回にわたって行われ、  
20 遺伝子型の分布と変遷が報告されている<sup>17-18)</sup>。

21 これらの調査では、急性肝炎同様遺伝子型Aに感染している例が増加していることが報告  
22 されている。本邦ではこれまで遺伝子型AのHBVキャリアはほとんど見られなかったが、現  
23 在は献血時のNAT検査で見つかったキャリアの5%、慢性肝疾患の3.5%が遺伝子型Aの  
24 症例である。遺伝子型Aの急性肝炎患者の慢性化率が高いことと整合する結果と考えられる。

25 持続感染の大きな問題は、慢性肝炎から肝硬変・肝がんに進捗することである（図1）。  
26 全世界のHBV感染者のうち3億5千万人は持続感染者であり、年間50万～70万人がB型肝炎  
27 炎に起因する疾病（肝硬変・肝がんなど）で死亡していると推定されている。世界中の原発  
28 性肝がんの60～80%はHBVによると推計されている<sup>3)</sup>。

## 30 (3) B型肝炎の治療について

### 31 32 ① B型急性肝炎

33 B型急性肝炎は自然治癒傾向の強い疾患であり、治療を要しない場合が多い。劇症肝炎を  
34 合併した場合は抗ウイルス療法、人工肝補助（血漿交換、血液濾過透析）を施行する。肝移  
35 植が行われる場合もある。B型急性肝炎の慢性化が疑われる場合、核酸アナログ製剤の投与  
36 が行われる場合もあるが、その対象、投与時期、投与期間に関する一定の見解はない。

### 37 38 ② B型慢性肝炎

39 B型慢性肝炎の治療目標（Primary Endpoint）は“HBe抗原陰性、ALT正常、ウイルス増  
40 殖が十分抑制された状態にすること”である。この状態になった症例の多くは肝硬変、肝が  
41 んへの進展を免れる。B型慢性肝炎の症例の10～15%が肝硬変、肝がんに進展するが、裏を  
42 返せば多くの症例が自然に“HBe抗原陰性、ALT正常”になるということである。従って“HBe  
43 抗原陽性あるいはALT異常の状態が持続する症例”がB型慢性肝炎の治療対象である。ウイ  
44 ルスの増殖を抑制することも大切な目標である。ウイルス量が $10^5$ コピー/mLの場合、肝硬  
45 変及び肝細胞癌に進展する可能性が高いこと<sup>19, 20)</sup>、抗ウイルス療法により進展を抑えるこ  
46 とができること<sup>21)</sup>がわかっている

47 治療にあたって日本では、厚生労働省の研究班から出されているガイドラインが適用され  
48 ることが多い<sup>22)</sup>。ガイドラインは35歳未満、35歳以上に年齢を分け、HBe抗原陽性/陰性、

1 ウイルス量の多寡により治療方針を示している。以下にガイドラインの概要を示す。

## 平成22年 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：  
 HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上  
 HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上  
 肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	$\geq$ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	e抗原陽性	①IFN長期投与(24-48週) ②Entecavir*
e抗原陰性	①Sequential療法 (Entecavir+IFN連続療法) ②Entecavir	①経過観察またはEntecavir ②IFN長期投与(24週)
	血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir	

\* Entecavirを使用しe抗原が陰性化しHBV DNAが陰性化した症例は Sequential療法に切り替え、Drug Freeをめざす

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
 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 ～平成21年度 総括・分担研究報告書～

2  
3

## 平成22年 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：  
 HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上  
 HBe抗原陰性は、4 log copies/mL以上  
 肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	$\geq$ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
	e抗原陽性	①Entecavir ②Sequential療法* (Entecavir+IFN連続療法)
e抗原陰性	Entecavir	①Entecavir ②IFN長期投与(24-48週)

\* Entecavirを使用しe抗原が陰性化しHBV DNAが陰性化した症例は Sequential療法に切り替え、Drug Freeをめざす

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
 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 ～平成21年度 総括・分担研究報告書～

4  
5  
6

治療に用いられる薬剤は主にインターフェロン (IFN)、核酸アナログのエンテカビル

1 (Entecavir) の 2 剤である。35 歳未満の場合、インターフェロンの治療により肝機能の長  
2 期にわたる改善が望めることから、インターフェロンが使われることが多い。一方 35 歳以  
3 上の場合にはエンテカビル (Entecavir) が使われることが多い。

4 インターフェロンの長所は、薬剤中止後も抗ウイルス効果が持続することにあるが、注射  
5 薬であること、様々な副作用を伴うこと、肝炎の活動性が高い場合や肝病変が進展している  
6 場合には使えないことなどの問題がある。一方エンテカビルの長所は経口薬であること、副  
7 反応が少ないこと、肝炎の活動性が高い場合や肝病変が進展している場合にも投与が可能で  
8 あることにあるが、薬剤の中止が難しく、終生服用を続ける必要があること、薬剤耐性株が  
9 誘導されることなどの問題がある<sup>23, 24)</sup>。

#### 10 参考文献

- 11 1. 平松憲, 茶山一彰. 急性 B 型肝炎. ウイルス肝炎 update, 白鳥康史編, 中外医学社: pp  
12 3-6, 2005
- 13 2. 八橋弘. 感染症: 最近の世界の現状「B型肝炎」. 臨床と微生物: 33(4): 367-372, 2006.
- 14 3. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and  
15 Response. Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2). <http://www.who.int/emc>, 2002
- 16 4. 佐賀県健康増進課: 保育所における B 型肝炎集団発生調査報告書について  
17 <http://www.kansen.pref.saga.jp/kisya/kisya/hb/houkokul60805.htm>
- 18 5. 乾あやの, 小松陽樹, 菅原秀典他. B型肝炎の家族内感染例. 病原微生物検出情報  
19 (IASR) Vol. 31: p21-22: 2010
- 20 6. 鈴木哲朗. 感染症の話「B型肝炎」. 感染症発生動向調査週報.  
21 [http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/K04\\_15/k04\\_15.html](http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/K04_15/k04_15.html), 2004
- 22 7. 柘植雅貴, 茶山一彰. HBc 抗体 (IgM・HBc 抗体・IgA・HBc 抗体を含む). 日本臨床; 62:  
23 129-133, 2004
- 24 8. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, Chiba T. Latent  
25 hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core  
26 antigen. Hepatology. 2000;31:488-95.
- 27 9. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, Kohri M, Takahashi N. Prospective Analysis of  
28 Hepatitis B Virus Reactivation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma After  
29 Rituximab Combination Chemotherapy. J Clin Oncol. 2010 Sep 13. (印刷中)
- 30 10. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H; Japan de novo Hepatitis B Research Group.  
31 Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution  
32 of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis. 2008;47:e52-6.
- 33 11. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. Prevalence  
34 of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients.  
35 Mod Rheumatol. 2010 (印刷中)
- 36 12. 坪内博仁、熊田博光、清澤研道、持田智、坂井田功、田中榮司、市田隆文、溝上雅史、  
37 鈴木一幸、與芝眞彰、森脇久隆、日比紀文、林紀夫、國土典宏、藤澤知雄、石橋大海、菅原  
38 寧彦、八橋弘、井戸章雄、滝川康裕、井上和明、桶谷真、宇都浩文、中山伸朗、内木隆文、  
39 多田慎一郎、木曾真一、矢野公士、遠藤龍人、田中靖人、梅村武司、熊谷公太郎. 免疫抑制・  
40 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  
41 研究」班  
42 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  
43 合同報告一. 肝臓 2009;50:38-42.
- 44 13. 岡部信彦, 多田有希, 水落利明. B型肝炎の発生動向. 厚生労働科学研究費補助金 (肝  
45 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」;  
46 班研究報告書・平成 19-21 年度総合研究報告書: 48-55, 2010
- 47 14. 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  
48

- 1 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 : 1-9, 2009
- 2 15. 杉山真也, 田中靖人, 溝上雅史. B 型肝炎の病態解明最前線 HBV 遺伝子型 グローバル
- 3 オーバービュー. 臨床消化器内科 : 24 : 645-652, 2009
- 4 16. 山田典栄, 四柳宏, 奥瀬千晃他. B 型急性肝炎における HBs 抗原陽性持続期間の検討.
- 5 肝臓 51:44-45, 2010
- 6 17. Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus
- 7 (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology; 34(3):
- 8 590-594, 2001
- 9 18. Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes
- 10 among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype
- 11 A. J Clin Microbiol. 2009; 47: 1476-1483
- 12 19. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ; Risk Evaluation of Viral Load
- 13 Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group.
- 14 Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load.
- 15 Gastroenterology. 2006;130:678-86.
- 16 20. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study
- 17 Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum
- 18 hepatitis B virus DNA level. JAMA. 2006;295:65-73.
- 19 21. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, Kiyosawa K, Kumada H, Omata M, Okita K, Hayashi
- 20 N, Okanoue T, Iino S, Tanikawa K; the Inuyama Hepatitis Study Group. Efficacy of
- 21 lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A
- 22 multicenter retrospective study of 2795 patients. Hepatol Res. 2005;32:173-84.
- 23 22. 厚生労働省研究班による B 型慢性肝炎の治療ガイドライン (2010 年 3 月改訂)
- 24 <http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV5-9.pdf>
- 25 23. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM. Treatment recommendations for chronic
- 26 hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in
- 27 the United States. Hepatology. 2008;48:1070-8.
- 28 24. Liaw YF, Leung N, Kao JH, Piratvisuth T, Gane E, Han KH, Guan R, Lau GK, Locarnini
- 29 S; for the Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association
- 30 for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of
- 31 chronic hepatitis B: a 2008 update. Hepatol Int. 2008;2:263-283.
- 32

## 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

### (1) 予防接種の効果はどうか

①ワクチン製剤：遺伝子組換え技術を応用して酵母で産生した HBs 抗原をアジュバント（抗原性を増強するために加えられる物質。B型肝炎ワクチンではアルミニウム塩）に吸着させた沈降不活化ワクチンである。2010年9月現在日本では、日本製と米国製の2種類が販売されている。海外では、酵母由来製剤に加えて細胞由来製剤や他の製剤と組み合わせた混合ワクチンも認可されている。

②接種方法：通常3回接種（0.5ml（10歳未満では0.25ml）を4週間隔で2回、更に20～24週後に1回。筋肉内または皮下接種）で完了とする。年齢が若いほど抗体獲得率が高く、40歳未満95%、40～59歳90%、60歳以上65～70%とされる。全接種者の10%前後の non-responder、low-responder がみられるが、この場合は追加接種、高用量接種、接種方法変更（皮内接種）などで対応される。HBV キャリアの母から生まれた児を対象としたキャリア化防止や曝露後発病予防は、抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）との併用によって行われる。日本では、HBs 抗原陽性の母親から出生した児に、出生後48時間以内に HBIG を筋肉内接種し、生後2～3ヵ月後から3回のワクチン接種が行われている。

③接種効果：多くの国や地域ですべての児を対象としたユニバーサルワクチネーションが、また日本を含むいくつかの国や地域で HBV キャリアから生まれた児を対象としたセレクトィブワクチネーションが実施されている。ユニバーサルワクチネーションはキャリア率の低下及び急性肝炎の減少に大きな効果をあげているが、セレクトィブワクチネーションではキャリア化率の低下のみにとどまっている。世界保健機関（WHO）では5歳児の HBs 抗原陽性率が2%未満であることをB型肝炎コントロール達成の指標値としている。日本では地域的な調査から2%未満であると判断はされているが、全国規模の調査は行われていないため認証には至っていない。

また、針刺し事故など HBV 曝露後の発病予防としては、曝露後48時間以内に行う HBIG の筋肉注射に加え、7日以内に開始された3回のワクチン接種により、発病予防効果が期待できる。

④遺伝子型の異なるウイルスに対する効果：有効性は不明ではあるが、遺伝子型が異なっても血清型間の交差反応が認められており、有効性が期待できる。自然感染においても、異なる遺伝子型ウイルスの重複感染が大きな社会問題となったことはない。また、日本において、これまで伝播している HBV の遺伝子型は B あるいは C がほとんどであるとされているが、遺伝子型 A の HBV から作られたヘプタックスⅡの効果が問題視されたことはない。これらのことから、今後の評価・検討は必要ではあるものの、遺伝子型の異なるウイルスに対しても有効であるものと考えられる。

1 ⑤効果の持続：3回接種後の効果の持続については、個人差があり、抗体価は低  
2 下するものの、20年以上続くと考えられている。

3  
4 (2) この予防接種の目的は何か  
5 次の2点を目的とする。

6  
7 ①急性肝炎を減らすこと：成人期のHBV感染では不顕性感染が70～80%を占め、  
8 急性肝炎を発症する者は、全体の20～30%に過ぎないが、発症すれば長期入院が  
9 必要となり得るほか、時に劇症化して致死的となる。また、急性肝炎の一部は  
10 慢性肝炎に移行する。従来、成人における急性肝炎からのキャリア化率は、欧  
11 米では10%といわれているのに対し、日本では稀であった。この理由として伝播  
12 しているHBVの遺伝子型の違い（欧米で伝播している遺伝子型Aは慢性化しや  
13 すいが、日本で伝播しているBあるいはCは慢性化しにくい可能性）が指摘さ  
14 されている。しかし、近年日本の急性肝炎、及びHBVキャリアにおける遺伝子型  
15 Aの割合の増加が認められており、今後日本の成人における急性肝炎からの慢  
16 性化の増加が懸念される。さらに、遺伝子型Aの感染では、感染源となるHBs  
17 抗原陽性の期間が長く、主として性生活の旺盛な若年男子に広がっていること  
18 から、従来の母子感染の遮断のみでは制御できない成人期のHBV感染を視野に  
19 入れた感染防御対策の確立が求められている。急性B型肝炎患者数は、感染症  
20 法に基づき行われている感染症発生動向調査（B型肝炎は診断した全ての医師  
21 に届出の義務のある全数把握疾患）では微減傾向がみられ、2007年以降は年間  
22 200例を下回っている。一方、国立病院急性肝炎共同研究班によると急性B型肝炎  
23 入院患者数は年間5,000人程度と推測されており、経年的な変化はない。こ  
24 のことは感染症発生動向調査の届出漏れの可能性を示唆している。また、感染  
25 症発生動向調査のデータからは、性的接触を感染経路とした成人層の感染拡大  
26 が懸念される。しかし、性行為感染症としてのHBV感染には全く対策がとられ  
27 ていない。なお、感染症発生動向調査では急性肝炎から慢性化に関するデータ  
28 収集はなされていない。

29  
30 ②持続感染（キャリア）を減らすこと：これは、キャリアの約10～15%が移行  
31 する慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変・肝がん）防止対策、及び、周囲への感染源  
32 対策として、極めて重要である。例えば、肝がんの死亡者数は、HPVワクチンで  
33 対策のとられ始めた子宮頸がんよりも多く、この点からも肝がん予防ワクチン  
34 としてのHBワクチンの重要性に目を向ける必要がある。キャリア化（持続感染）  
35 の多くは5歳未満での感染によって生ずることから、世界中の80%以上の国々で  
36 ユニバーサルワクチネーションが導入されている。先進国でユニバーサルワク  
37 チネーションが導入されていないのは、日本のほかは、もともとB型肝炎ウイル  
38 スへの感染者の割合が低い英国、北欧3カ国、オランダのみである。ただし、  
39 英国、北欧3カ国、オランダの場合、セレクトティブワクチネーションであって  
40 も、B型肝炎ウイルスキャリアと同居する人やハイリスクの患者なども対象に  
41 されており、日本と比べて対象者が幅広くカバーされている。日本においては  
42 新生児期の母子感染防止対策が1985年6月に開始されており、母子感染の95%

1 以上が防止されるようになった<sup>り</sup>。しかし、現在日本で行われている HBV キャリ  
2 ア化対策はこの母子垂直感染防止にとどまり、水平感染に対する対策は個別事  
3 例毎の任意接種等によっている。

4 ※HBs 抗体が陽性となり血液中のウイルスも陰性化し、臨床的治癒と判断された  
5 者に、HBV の再活性化が起こり、慢性肝炎状態となり得ることが最近わかってき  
6 ている。再活性化は悪性リンパ腫の患者にリツキシマブを含む化学療法を行っ  
7 た場合における頻度が最も高いが、他の化学療法、免疫抑制療法、抗体製剤の  
8 投与などを受ける患者でも発生することが報告されている。また、慢性B型肝炎  
9 に対する抗ウイルス療法として核酸アナログ製剤の投与が広く行われている  
10 が、ウイルス排除が困難であるため生涯の服用が必要であること、そのための  
11 副作用では明らかではないこと、また、薬剤耐性ウイルスの出現が危惧されて  
12 いることが大きな問題である。従って、HBV 感染そのものを減らすという視点か  
13 らワクチン接種を検討することも必要である。

### 14 (3) 予防接種の安全性はどうか

15 長く世界中で使われているが、安全性に関する問題が起こったことはない。  
16 副反応は5%以下の確率で発熱、発疹、局所の疼痛・かゆみ・腫脹・硬結・発赤、  
17 倦怠感、などがみられるが、いずれも数日で回復する。保存剤として添加され  
18 ているチメロサルは減量化が進み、ビームゲン（化学及血清療法研究所）の  
19 チメロサル含有量は0.001w/v%である。ヘプタバックスII（MSD株式会社：旧  
20 萬有製薬株式会社）は2005年まで0.005w/v%添加されていたが2005年以降はチ  
21 メロサルフリーの製剤に変更された。  
22 ワクチン接種による HBV エスケープミュータント（中和抵抗性変異ウイルス）  
23 の発生が危惧されているが、これはHBV 自然感染下でも発生し、「ユニバーサル  
24 ワクチネーション実施下では HBV エスケープミュータントが一定の割合で検出  
25 されるが、そのような変異株が広がる兆候はみられない」というのが現在の標  
26 準的見解とされている。

### 27 (4) 医療経済的評価はどうか

#### 28 29 ① B型肝炎ワクチンの医療経済的評価

30  
31 B型肝炎ワクチンについて公共政策的論点となるのは、ユニバーサルワクチ  
32 ネーションかセレクトィブワクチネーションの選択、キャッチアップワクチネ  
33 ーションの導入の可否である。これらは各国のHBV のキャリア率、HBV 感染によ  
34 って引き起こされる疾患、特に肝硬変や肝がんによる死亡数、医療費、ワクチ  
35 ンのコストなどにより大きく事情は異なる。

36  
37 このような公共経済的視点から行なわれる研究は、マルコフモデルを用いた  
38 シミュレーションが多く、架空のコホート集団に対し複数のシナリオの増分費  
39 用対効果などを推定し、公共経済的優位性を判断している。しかし過去10年間  
40 に先進国において、このような視点から行なわれた研究はそれほど多くはない。  
41 その理由として、多くの先進国では既にユニバーサルワクチネーションが導入  
42 されているか、あるいは有病率の低さから導入は効率的ではないと判断されて

1 いるからである。しかし近年欧州においてユニバーサルワクチネーションを導入して  
2 入していない国々では、移民の増加、国外での感染等によりB型肝炎罹患者が  
3 増加し、新たな対応を模索している。また米国においてもアジア太平洋地域出  
4 身者における有病率は高いものがあり、成人へのワクチネーションが推奨され  
5 ている。

6 日本と同じくセレクトィブワクチネーションが行われているアイルランドで  
7 は、1997年から2005年にかけてB型肝炎感染者が30倍に増加した。HBVを含  
8 む6種類の混合ワクチンを用いた場合、セレクトィブワクチネーションに対す  
9 るユニバーサルワクチネーションの増分費用効果比は€37,018/LYG(1年の生存  
10 延長を獲得するのに€37,018の追加的費用がかかる)であった。アイルランドに  
11 は定まった追加的費用の閾値(1年の生存延長を獲得するために費用はいくらま  
12 で許容できるか)がなかったが、諸外国の閾値を参考にユニバーサルワクチネ  
13 ーションは費用対効果が良いと結論している1)。

14 米国のアジア太平洋地域出身者では成人の約10%がB型肝炎に感染している。  
15 成人に対する4つの介入方法(①ユニバーサルワクチネーション、②HBs抗原の  
16 スクリーニング検査と陽性者に対する治療、③HBs抗原のスクリーニング検査と  
17 陽性者に対する治療+濃厚接触者への検査とワクチン接種、④HBs抗原、抗体の  
18 スクリーニング検査と必要者へのワクチン接種、治療)の現状に対する増分費  
19 用効果比は、②で\$36,088/QALY(質調整生存年)、③で\$39,903/QALYであった。  
20 米国でしばしば参照される閾値は\$50,000/QALYであるため、これらの介入は医  
21 療経済的に受け入れられるとしている2)。

## 22 ②厚生労働科学研究班による分析

23 わが国で行われているセレクトィブワクチネーションと、ユニバーサルワク  
24 チネーション(現行のセレクトィブワクチネーションに加えて、感染予防措置  
25 の対象外となっている児に対してもワクチン接種を行う)について、先行研究  
26 を参考に、図に示すようなマルコフモデルを構築し、QALY(quality-adjusted  
27 life year)及び医療費の比較を試みた。

28 分析では100万人の出生コホートを設定し、厚生労働科学研究「ワクチンの  
29 医療経済性の評価」研究班(班長 池田俊也)で定めた指針に従い、分析期間  
30 は生涯、割引率は年率3%とした。モデルの構築にあたって必要な疫学情報は、  
31 国内外の先行研究を参考とし1-11)、わが国の実情の適合した変数を選択した。  
32 新たな感染者数についてはデータが存在しないため既存のデータより推計を行  
33 い、年間急性肝炎発症数を6,800人(4,800~12,000)人として算出を行った。

34 費用に関しては保健医療費支払い者の視点(保健医療費のみを考慮)で分析  
35 を行い、妊婦の抗原検査と対象児への予防プロトコールにかかる費用、非対象  
36 児に対するワクチン接種にかかる費用、B型肝炎ウイルスに関連した疾患群(急  
37 性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌)にかかる医療費を含めた。  
38 但しB型肝炎ウイルスに関連した疾患群については、医療費に関する十分な情  
39 報がないため、社会医療診療行為別調査等を用いた粗い推計値を用いた。なお  
40 社会の視点(保健医療費と生産性損失を考慮)における分析は、関連する疾病  
41 の経過が複雑で生産性損失の推定が容易でないことから、本分析では行って  
42 い

1 ない。

2

表 1人あたりの QALY と保健医療費(円)

	QALY	保健医療費	生涯リスク	
			肝硬変	肝細胞癌
セレクトィブ	30.9704	¥5,890	0.0048	0.0130
ユニバーサル	30.9770	¥14,965	0.0006	0.0016
差分	0.0067	¥9,075		

保健医療費：妊婦の抗原検査と対象児への予防プロトコール、非対象児に対するワクチン接種、医療費

3

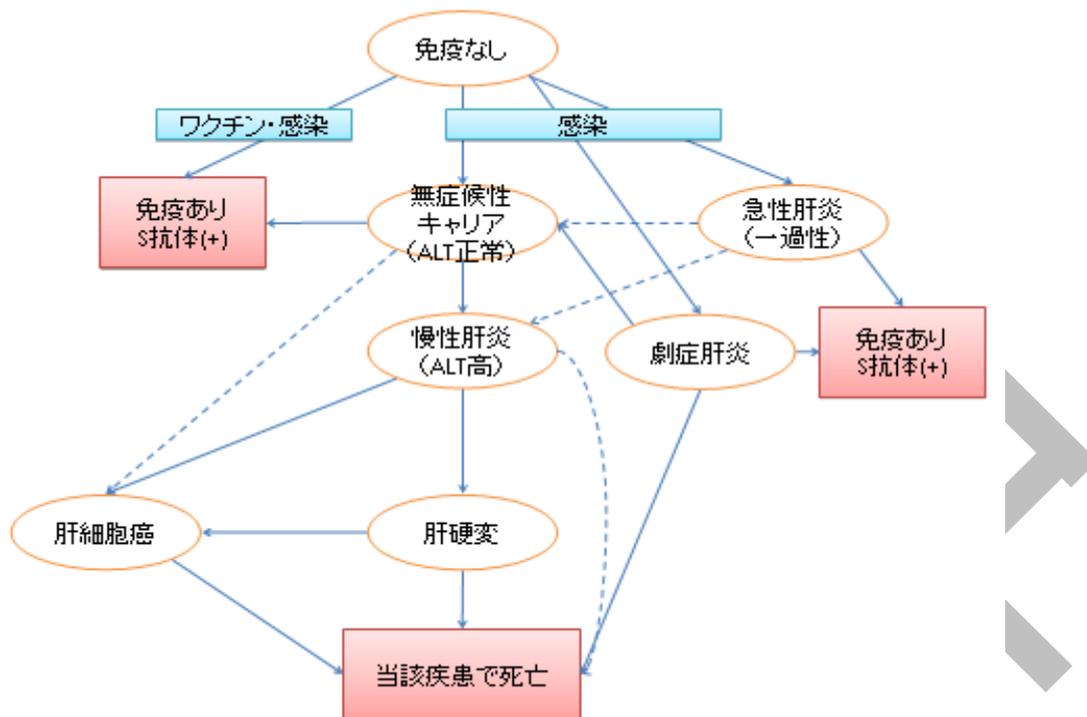
4 ユニバーサルワクチネーションの効果は大きいものが予想され、モデルから  
5 はB型肝炎ウイルスによる肝硬変、肝細胞癌の生涯リスクをセレクトィブワク  
6 チネーションの1/8から1/9にする可能性が示唆された。

7 1人当たりのQALYは、セレクトィブワクチネーションで30.9704ALYに対し、  
8 ユニバーサルワクチネーションで30.9770QALYと、0.0067QALYの増分を見た。1  
9 人当たりの保健医療費は、セレクトィブワクチネーションの¥5,890に対し、ユニ  
10 バーサルワクチネーションは¥14,965と、¥9,075の増分であった。これより増  
11 分費用効果比は¥1,360,956/QALYと、ユニバーサルワクチネーションは費用対効  
12 果があると考えられた。ワクチン接種に要するコストを削減することによりさ  
13 らなる費用対効果の向上が期待される。

14 なお本分析では算出に複数の推定値を用いたが、なかでも結果への影響が大  
15 きいと思われる急性肝炎発症者数とB型肝炎ウイルスに関連した疾患群（急性  
16 肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌）にかかる医療費について感度  
17 分析を行った。急性肝炎発症者数については推定値の下限の4,800人および上  
18 限の12,000人、医療費については±50%の幅で検討したところ、急性肝炎発症  
19 者数では¥2,187,566～¥501,508/QALY、医療費では¥1,677,908～  
20 ¥1,044,004/QALYであった。また最も費用対効果が不利となる組み合わせである、  
21 急性肝炎発症者数4,800人かつ医療費-50%についても¥2,504,599/QALYと、本分  
22 析の結果は比較的頑強といえる。

23 なお本研究では疫学情報及び医療費データの一部について粗い推計値を用い  
24 たが、今後の推定にあたりより正確なデータを整備することにより、評価の精  
25 度を向上させることができる。

26



1  
2 1) 予防接種ガイドライン等検討委員会 任意の予防接種の対象疾病とワクチンの概要 予  
3 防接種必携 平成 22 年度版 p81-82 (財) 予防接種リサーチセンター  
4  
5 1. Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. Cost effectiveness of  
6 hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation. Eur J Public  
7 Health. 2008 Jun;18(3):275-82. (ファクトシート文献番号 32)  
8 2. David W. Hutton. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific  
9 islanders adults for hepatitis B. Ann Int Med 2007;147:460-469  
10 3. 平松憲, 茶山一彰. 急性B型肝炎. ウイルス肝炎 update, 白鳥康史編, 中外医学社: pp  
11 3-6, 2005 (ファクトシートに採用されている文献、番号 2)  
12 4. 八橋弘. 感染症: 最近の世界の現状「B型肝炎」. 臨床と微生物: 33(4): 367-372, 2006.  
13 (ファクトシートに採用されている文献、番号 3)  
14 5. 厚生労働省. 平成 20 年患者調査  
15 6. Hui-Fang Hunga, Tony Hsiu-Hsi Chenb. Probabilistic cost-effectiveness analysis  
16 of the long-term effect of universal hepatitis B vaccination: An experience from  
17 Taiwan with high hepatitis B virus infection and Hepatitis B e Antigen positive  
18 prevalence. Vaccine 2009; 27: 6770-6776.  
19 7. Harris A, Yong K, Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination  
20 against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision  
21 analytic approach to cost effectiveness. Aust N Z J Public Health. 2001  
22 Jun;25(3):222-9.  
23 8. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, Dunaway E, Williams  
24 J. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic  
25 hepatitis B: a 16-year population-based study. Hepatology. 2000 Oct;32(4 Pt  
26 1):842-6.  
27 9. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, Dulai GS, Farid M, Spiegel BM. Treatment  
28 alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness  
29 analysis. Ann Intern Med. 2005 May 17;142(10):821-31.

- 1 10. A Mark Fendrick, Jason H. Lee, Cory LaBarge, Henry A Glick. Clinical and economic  
2 impact of a combination Haemophilus influenzae and Hapatitis B vaccine. Arch  
3 Pediatr Adolesc Med. 1999; 153: 126-136.
- 4 11. Murray Krahn, Allan S.Detsky. Should Canada and United States universally  
5 vaccinate infants against hepatitis B? Med Decis Making 1993;13:4-20.

### 6 7 8 9 3. 予防接種の実施について

10  
11 (1) 予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か。

#### 12 13 ①日本におけるB型肝炎ウイルス(HBV)の感染状況

14 ユニバーサルワクチネーション(定期接種)によるHBワクチンの効果は、社会における  
15 HBVの侵淫度に左右される。侵淫度が高くなるほど、有効性の立証は容易である。HBVの侵  
16 淫度はHBs抗原陽性率とB型肝炎の患者数から推測される。

17 わが国献血者のHBs抗原陽性率は0.229%である。またB型急性肝炎患者数は人口10万あ  
18 たり5.0程度と推計される(文献20)。これらから日本におけるHBV感染状況は、米国や西  
19 欧諸国と同様の水準と考えられる。そこで、これらの国々のワクチン接種の成果から必要な  
20 接種率を推定する。

#### 21 22 ②西欧および米国におけるHBワクチン接種

23 1990年代に米国や西欧諸国で、HBワクチンのユニバーサルワクチネーションが開始され  
24 た。その背景には、1980年代までのHBVキャリアから出生した児のみへのワクチン接種で  
25 は、急性肝炎が期待どおりに減少しなかったことがある。(CDC, 1991, MMWR RR-13)(Alter M,  
26 1990, JAMA)(Mahoney F, 1995, Pediatrics)。米国は1991年に、新生児を対象にユニバー  
27 サルワクチネーションを開始したが、1994年に11-12歳、1997年に18歳未満に接種対象を  
28 拡大した(CDC, 1995, 1999, MMWR)。イタリア・ドイツ・フランスは1991-95年の開始当初  
29 から新生児期・思春期の両年齢層に対するユニバーサルワクチネーションを行い、より短期  
30 間でHBV感染の制圧を目指した(Zanetti A, 2001, Vaccine)(Van Damme P, 2001, Vaccine)。

#### 31 32 ③欧米におけるHBワクチン接種率とその効果

33 ユニバーサルワクチネーションが成功した国はいずれも接種率80~90%前後を達成し、B  
34 型急性肝炎の減少を報告している(ファクトシート図8)(Rentala, 2008,  
35 Eurosurveillance)(Mele, 2008, CID)(Zanetti 2008, Vaccine)(Pickering L, 2005, PIDJ)。  
36 一方、フランスは多発性硬化症が続発することを懸念して1998年に思春期の接種を中止し  
37 た。この懸念は医学的には払拭されたが、新生児の接種率も30%を下回るようになった  
38 (Balinska, 2009, J Clin Virol)。その結果、1990年代初頭のHBs抗原陽性率が0.2-0.7%  
39 であったのに対し、2010年の調査でも0.65%であり改善がみられなかった(Meffere C. 2010,  
40 J Med Virol)。この結果から、ユニバーサルワクチネーションによってHBVの侵淫度を低下  
41 させるためには、接種率80~90%が望ましく、30%では不十分である。

42  
43 (2) ワクチン導入は可能か?

#### 44 45 ①ワクチンの需給状況

46 現在国内で販売されているHBワクチン製剤は化学及血清療法研究所製「ビームゲン」と  
47 MSD株式会社製「ヘプタバックスII」で、両者を合計して年間80万ドーズが供給されてい  
48 る。

1 仮に新生児期と 11-12 歳を対象に定期接種を接種率 90%で行う場合、ワクチンは年間約  
2 600 万ドーズ必要である。MSD 株式会社では現在の供給量の約 20 万ドーズを将来的に更に拡  
3 大することも可能としている（メーカーからの情報）。

4 また、世界的には DTaP-IPV-HB/Hib など多価ワクチンが使用されており、わが国でもこ  
5 れらの必要性は高い。

## 6 7 ②勸奨される具体的な HB ワクチンの実施要領

8 前項の記載のように、HB ワクチン定期接種化の目的は、1) HBV キャリア率を低下させる  
9 ことによって、HBV 関連の肝がんや肝硬変などの慢性肝疾患を撲滅する。2) B 型急性肝炎を  
10 減少させる。の 2 点に集約される。1) のためには乳児期のユニバーサルワクチネーション  
11 が、2) のためには思春期のワクチン接種が最も有効である。

### 12 13 ア、日本で乳児を対象にした HB ワクチンの定期接種化が必要な理由

14 HBV キャリア化の大部分は 5 歳未満の乳幼児に起こる。これを防ぐために、HB ワクチンの  
15 定期接種化は、基本的には乳児期に行われるべきである。

16 現在日本では、HBs 抗原陽性の母親から出生した児のみを選択して、セレクトィブワクチ  
17 ネーションとして医療の範疇で HB ワクチンが接種されているが、以下の理由から、ユニバ  
18 ーサルワクチネーションとして定期接種化する必要がある。

19 ・選択的 HB ワクチン接種によって B 型急性肝炎を減少できた国はない (Zuckerman J, 2007,  
20 Lancet Infect Dis)。また、国民の大部分が HBV に未感染状態であると、ノルウェーのよ  
21 うに、B 型急性肝炎が急激に流行する危険性がある。(Smittevern 2000; 4:21-22, ファ  
22 クトシート図 8)

23 ・日本では既に 24 年間上記のセレクトィブワクチネーションを行ってきたが、この母子感  
24 染防止対策だけでは防げない水平感染による遺伝子型 A の HBV キャリアが近年、急増して  
25 いる。さらに B 型急性肝炎患者数も減少傾向がない。

26 (Yoshikawa A, 2009, Transfusion, ファクトシート p.3 文献 7, p. 8 文献 20、)

27 ・乳児期の HB ワクチンの効果は 20 年以上持続するので、将来的には、現在まん延が問題と  
28 なっている若年成人の急性 B 型肝炎を防止する効果が期待できる (McMahon BJ, JID,  
29 2009)。

30 ・現在の HBV 母子感染防止対策は複雑で、HB ワクチン接種もれによる母子感染例が目立っ  
31 ている。(2010, 日本小児科学会告知)。

32 ・父子感染など家族内感染が防止できない。(Komatsu, H, 2009, Hepatol Res)

33 ・保育園などで HBV の水平感染が問題になっており、集団感染の報告もある。(ファクト  
34 シート p.10)

35 小児の HBV 感染が特に重要な理由として、感染者本人のキャリア化や将来の慢性肝疾患  
36 発症のみならず、HBV 感染を見逃される例が多く長期にわたって新たな感染源となりやすい  
37 ことが挙げられる。

### 38 39 イ、乳児期の HB ワクチン接種方法

40 出生時、1 か月健診時、生後 3~6 か月時の 3 回、HB ワクチンを接種する方法が望ましい。  
41 現行の HBs 抗原陽性の母親からの出生児を対象に行われている生後 2、3、5 か月時に接種す  
42 る方法をそのまま定期接種に用いるのは、受診回数が多くなり実施困難である。新生児期の  
43 HB ワクチン接種は、すでに大多数の諸外国で実施されており、安全性は立証されている。  
44 また、日本で市販の HB ワクチンを新生児期から接種した場合の有効性も示されている（厚  
45 生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業、「B 型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワク  
46 チン戦略の再構築に関する研究」平成 21 年度報告書、p27-35、小松、2010、肝臓）。

47 また乳児の負担を軽減するために、HBs 抗原を含有する多価混合ワクチンの導入が望まし  
48 い。近年、乳児期に接種すべきワクチンが増加している。多価混合ワクチンが使用可能にな

1 れば、出生時と1か月時はHB単独ワクチンを接種し、3回目の接種は多価混合ワクチンが  
2 使用されるであろう。

3  
4 ウ、思春期のHBワクチン接種が望ましい理由

5 以下の理由から、B型急性肝炎を早急に減少させるために、乳児期のHBワクチン定期接  
6 種化に加えて、思春期のHBワクチン接種を開始すべきである。

7 ・日本では成人のB型急性肝炎が減少していない。(ファクトシート p. 8-10)

8 ・HBs抗原陽性の感染源となる期間が長く、キャリア化しやすい遺伝子A型の急性B型肝炎  
9 が、STDとして急速に広がりつつある(山田他、2010、肝臓)。

10 ・思春期のHBワクチン接種は成人の急性肝炎や劇症肝炎のみならず(Dawar, 2003, CMAJ)、  
11 以下の事項を防止できる効果が期待できる。

12 ▶ 遺伝子型AのHBV感染者の一部はキャリア化して、肝硬変、肝がんに進行する可能  
13 性がある。さらに、急性肝炎の既往を有する者が免疫抑制・化学療法を受ける場合  
14 には、HBV再活性化の危険性が生じるので、これに対する検査、治療のために、将  
15 来、多額の医療費が必要となる。

16 ▶ 乳児期のHBワクチン定期接種もれの対策として有効である。

17 ▶ 今後、国際化の進展に伴い、HBV高侵淫国から多くの若年者が流入することが予想  
18 されるので、これらに対する対策としても有効である。

19 ▶ 年齢が進むとHBs抗体獲得率が低くなるため、思春期以前のHBワクチン接種が望  
20 ましい(1980年代の本邦におけるワクチンの治験に関する資料)

21  
22 エ、思春期のHBワクチン接種方法

23 ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンと同様に、初交前のHBワクチンの定期接種化が望  
24 ましい。HPVワクチンとHBワクチンの同時接種は、その有効性と安全性が報告されている  
25 (Mheeler, CM, 2008, Vaccine)。乳児期のHBワクチン定期接種も開始され、接種された世  
26 代が思春期に達すれば、思春期のユニバーサルワクチン接種を中止して、乳児期の接種  
27 もれ者に限定したワクチン接種に変更できるであろう。(McMahon B, 2009, JID)

28 ただしこの年齢層や若年成人では、ハイリスク群(慢性腎不全、慢性肝炎、血友病、ス  
29 テロイドを含む免疫抑制剤投与患者、がん患者など)に焦点を絞ったHBワクチン接種も並  
30 行して検討する必要がある。

31  
32 オ、HBV感染者の同居家族に対するHBワクチン接種

33 HBs抗原陽性者の同居家族は、HBV感染のリスクが高いとの指摘もあることから、それら  
34 の人に対するワクチン接種について、今後、総合的に検討する必要がある。

#### 35 36 4. 総合的な評価

37  
38 対象疾病の個人及び社会に対する影響、予防接種の効果・目的・安全性、医  
39 療経済効果等から、予防接種の実施について評価・分析し、またWHOの勧告や  
40 海外先進諸国における取り組み状況等も踏まえ、我が国においてB型肝炎ワク  
41 チン接種を定期接種化すべきかどうかを検討した。その結果、HBVキャリアおよ  
42 び急性肝炎患者を減らすことを目的に、現在医療の範疇として実施されている  
43 母子感染防止対策の継続とともに、定期接種化を勧めるべきと判断した。望ま  
44 れる対象者は「3. 予防接種の実施について」に記載したとおりである。

45 なお、定期接種化の評価には正確な患者数の把握が必須であり、報告漏れの  
46 多いことが指摘されている感染症法上の急性B型肝炎患者届出を徹底するよう、

- 1 医師への働きかけが必要である。また、予防接種施策の効果を評価・改善する
- 2 ために導入前後の継続的な実態調査（急性および慢性患者数とハイリスク群の
- 3 把握・HBs 抗原陽性率調査等）も必要と考える。

4  
5

作業指示