

# **B型肝炎ワクチン作業チーム報告書**

**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

### 1. 対象疾患の基本的知見

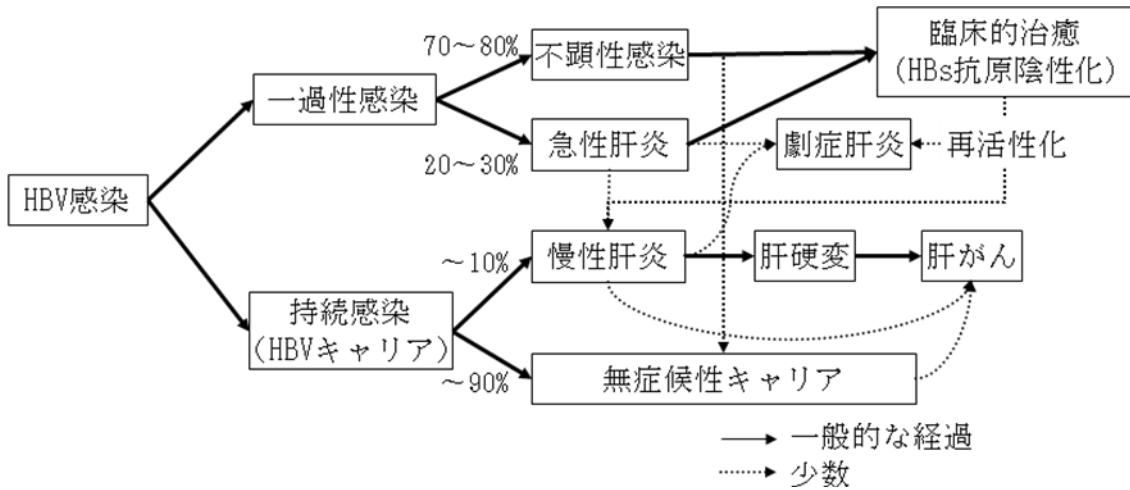


図 1. HBV 感染後の経過 (ファクトシート図 1 改訂)

#### (1) 疾患の特性

##### ⑤ 治療法

#### < B型急性肝炎 >

B型急性肝炎は、原則、入院による安静が必要であるが、自然治癒傾向の強い疾患であり、特別な治療を要しない場合が多い。劇症肝炎を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。

#### < B型慢性肝炎 >

B型慢性肝炎の治療の目標は“HBe 抗原陰性、ALT 正常、ウイルス増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 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。ウイルスの増殖を抑制することも重要な目標である。ウイルス量が  $10^5$  コピー/mL 以上の場合、肝硬変及び肝細胞癌に進展する可能性が高いこと<sup>1, 2)</sup>、抗ウイルス療法によりウイルス量を低下させることで肝病変の進展を抑えることができること<sup>3)</sup> がわかっている。

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を参考に治療が行われる場合が多い<sup>4)</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。表1にガイドラインの概要を示した。

表 1. B型慢性肝炎の治療ガイドライン

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～

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～

主に治療に用いられる薬剤は、抗ウイルス作用のあるインターフェロン (IFN) とエンテカビル (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 歳以上の場合にはエンテカビルが使われることが多い。

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、注射薬であること、様々な副反応を伴うこと、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あることにあるが、薬剤の中止が難しく、多くの場合終生服用を続ける必要があること、薬剤耐性株が誘導されることなどの問題がある<sup>5, 6)</sup>。

#### ⑦ その他（病原体の生態、免疫学等）

##### 遺伝子型

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>。近年、日本では遺伝子型AによるB型急性肝炎が、STDとして急速に広がりつつある<sup>8,9)</sup>。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、持続感染化する確率が他の遺伝子型より高い<sup>10)</sup>。

遺伝子型の影響を把握するためには慢性肝炎患者の実態調査も重要である。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>11,12)</sup>。これらの調査では急性B型肝炎同様、遺伝子型A感染例の増加が報告されている。

##### HBVの再活性化と治療ガイドライン

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>13)</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。B型肝炎既往歴がある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>14)</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>15)</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>16)</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>17)</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。

## (2) 我が国の疫学状況（及び諸外国における状況、国内との比較）

### <我が国の状況>

#### ① 患者数（性年齢階級別、経年変化、地域分布等）

特定疾患医療受給者証交付件数によると、「難治性の肝炎のうち劇症肝炎」に対する交付件数は年間 264 人（平成 15 年度から 20 年度の平均）である<sup>18)</sup>。平成 15 年度の交付のうち、新規申請が 86.6%であったことを考慮すると<sup>19)</sup>、新規申請数は年間 228.6 人となる。劇症肝炎は急性疾患であることから「新規申請」を「新規発症による申請」と考え、また、劇症肝炎の 21%が急性 B 型肝炎による<sup>20)</sup>ことを勘案すると、新規の B 型劇症肝炎は年間 48 人（ $228.6 \times 0.21$ ）となる。B 型肝炎急性発症者の 2%が劇症化する<sup>21)</sup>と考えると、母数となる B 型肝炎急性発症者は年間 2,400 人となる。また、診断群分類（DPC）を用いて 2007 年及び 2008 年の B 型肝炎急性発症者数を推定したところ、平均 2280 人（2000～2500 人）と算出された。大病院の入院例が中心であり、外来通院例は含まれていない<sup>22)</sup>。ただし、エキスパートオピニオンによれば、B 型肝炎急性発症者数は年間 5,000 人とも言われている。

## 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果

### (1) 感染症対策としての観点

ファクトシート P12、19 行目下線部を事業から対策に訂正。

#### ● セレクティブワクチネーション・母子感染防止対策

現在日本で実施されている母子感染防止対策は複雑で、HB ワクチン接種漏れによる母子感染例が目立っている<sup>23)</sup>。また、現行の母子感染防止対策だけでは、父子感染<sup>24)</sup>や保育園などでの水平感染<sup>25)</sup>は防止できない。

### (2) 公共経済学的な観点

#### 公共経済学的な観点

#### ① B型肝炎(HB)ワクチンの医療経済的評価

HB 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ネーションかセレクティブワクチネーションの選択、キャッチアップワクチネーションの導入の可否である。これらは各国のキャリア率、HBV 感染によって引き起こされる疾患、特に肝硬変や肝がんによる死亡数、医療費、ワクチンのコストなどにより大きく事情は異なる。

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。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

ンが導入されているか、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 型肝炎罹患者が増加し、新たな対応を模索している。また米国に居住するアジア太平洋地域出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ている。

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は、1997 年から 2005 年にかけて HBV 感染者が 30 倍に増加した。B 型肝炎を含む 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ーションは費用対効果が良いと結論している<sup>26)</sup>。

米国のアジア太平洋地域出身者では成人の約 10% が HBV に感染している。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。米国でしばしば参照される閾値は \$ 50,000/QALY であるため、これらの介入は医療経済的に受け入れられるとしている<sup>27)</sup>。

## ② 厚生労働科学研究班による分析

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、先行研究を参考に、図2に示すようなマルコフモデルを構築し、QALY（quality-adjusted life year）及び医療費の比較を試みた。

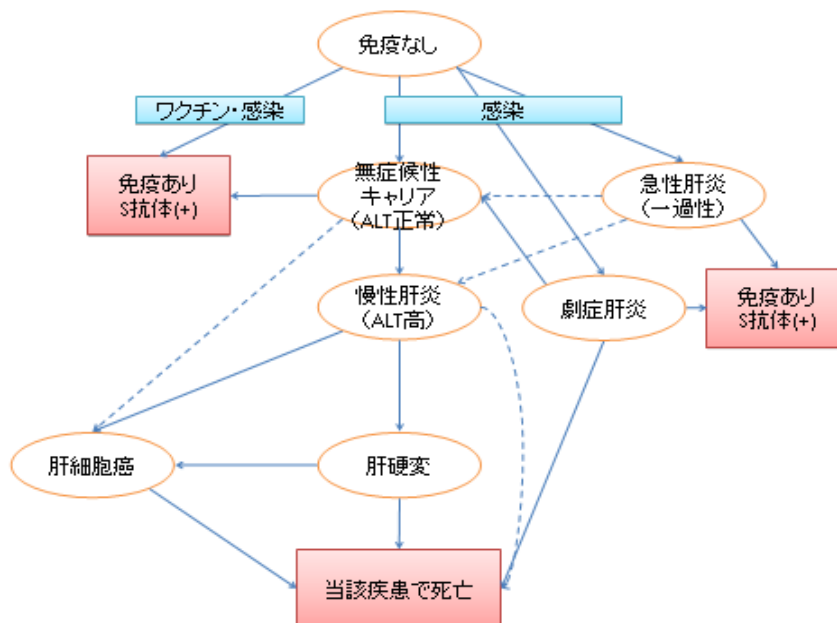


図2. HBV感染とその進展のマルコフモデル

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「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）で定めた「ワクチン接種の費用対効果推計法」に従い、分析期間は生涯、割引率は年率3%（変動幅0～5%）とした。モデルの構築にあたって必要な疫学情報および効用値情報は、国内外の先行研究を参考とし<sup>19, 20, 26-39</sup>、わが国の実情に適合した変数を選択した。B型急性肝炎の新規発症者数については、DPCデータに基づく推計値より、年間2,280人（推定の下限、上限は2,000～2,500人）とした<sup>22</sup>。

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）で分析を行い、妊婦の抗原検査と対象児への予防プロトコルにかかる費用、非対象児に対するワクチン接種にかかる費用、HBVに関連した疾患群（急性肝炎、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。但しHBVに関連した疾患群については、医療費に関する十分な情報がないため、患者調査、社会医療診療行為別調査等<sup>22, 40, 41</sup>を用いた推計値及びエキスパートオピニオンにより求めた。なお社会の視点（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、本分析では行っていない。

表2 1人あたりのQALYと保健医療費(円)

	QALY	保健医療費			増分費用効果比 (ICER)
		ワクチン等費用	医療費	計	
セレクトィブ	30.97220	¥1,000	¥824	¥1,824	
ユニバーサル	30.97812	¥18,580	¥112	¥18,691	
差分	0.00092	¥17,579	¥-712	¥16,867	¥18,300,515/QALY

ワクチン等費用には、ワクチン接種費用の他に、予防プロトコルの費用が含まれている。

1人当たりのQALYは、セレクトィブワクチネーションで30.9772QALYに対し、ユニバーサルワクチネーションで30.97812QALYと、0.00092QALYの増分を見た。1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1,824円に対しユニバーサルワクチネーションは18,691円と、16,867円の増分であった。これより増分費用効果比(ICER)は¥18,300,515/QALYと推定された。医療費では差分が¥-712とユニバーサルワクチネーションによる削減効果が見られた。乳児(2009年の人口で107.8万人)にユニバーサルワクチネーションを実施した場合、接種費用として、189.5億円が発生する。しかしワクチン投与によってHBVに関連した疾患群(急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌)にかかる医療費を7.7億円削減できるため、総コストの増分は181.8億円となる。

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きいと思われる急性肝炎発症者数、及び推計値の粗いHBVに関連した疾患群(急性肝炎、慢性肝炎、劇症肝炎、肝硬変、肝細胞癌)にかかる医療費について感度分析を行った(表3)。急性肝炎発症者数については推定値の下限の2,000人および上限の2,500人、医療費については±50%の幅で検討したところ、急性肝炎発症者数では16,625,040円~20,966,051円/QALY、医療費では17,914,120円~18,686,911円/QALYであった。

表3 感度分析結果(増分費用効果比(ICER))

割引率	推定値	急性肝炎発症数		医療費	
		2,000人	2,500人	-50%	+50%
3%	<b>¥18,300,515</b>	¥20,966,051	¥16,625,040	¥18,686,911	¥17,914,120
0%	¥2,796,347	¥3,256,504	¥2,507,111	¥3,044,900	¥2,547,794
5%	¥51,329,839	¥58,649,032	¥46,729,207	¥51,847,199	¥50,812,479

その他に分析結果に大きな影響を与える因子として、ワクチン接種にかかる費用があげられる。本分析ではわが国の保険収載情報をもとに¥18,696(1回当たり6,232円)を推計値としたが、先行研究を例に取れば、アイルランドの研究では€36(現行の5種混合ワクチンとHBVを含む6種混合ワクチンの差額)<sup>26)</sup>、米国の研究では接種費用を含めて\$56としている<sup>27)</sup>。そこでワクチン接



種費用を変化させた場合の増分費用効果比を求めたところ、ワクチン接種費用が 5,600 円以下（1 回当たり 1,868 円以下）であれば増分費用効果比が 500 万円/QALY 以下となると考えられた（図 3）。

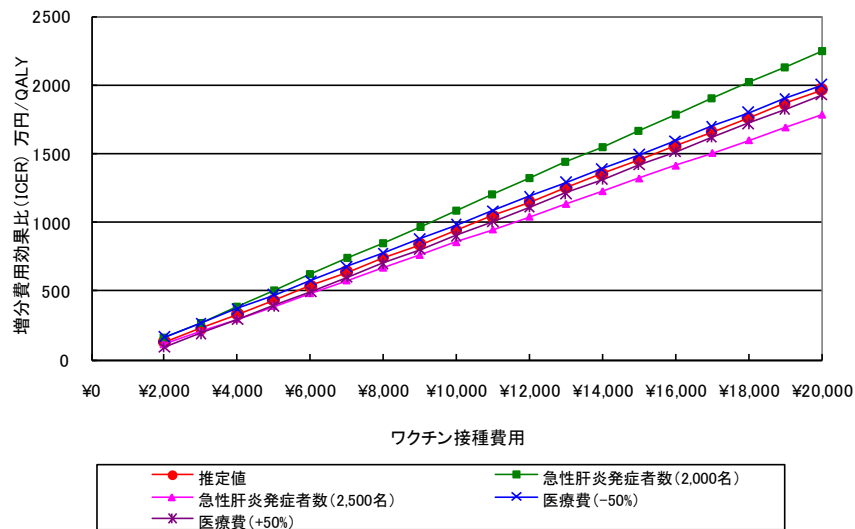


図 3 ワクチン接種費用と増分費用効果比（ICER）

さらに、予防接種費や出生数などの条件が今後も不変であると仮定した場合の、ユニバーサルワクシネーションが浸透し定常状態となった状態での単年度費用推計を行った。（注：単年度費用推計では、割引率は適用しない。）その結果、一年間でワクチン接種費用は約 189.5 億円増大するものの、HBV に関連した疾患群の保健医療費を 28.6 億円削減できるため、総コストの増大分は 160.9 億円となる。

本分析で用いたモデルより、HBV に起因する病態の生涯リスクを推定することができる（図 4、5）。これによれば 100 万人の出生コホートを想定すると、ワクチン接種や予防プロトコル等の措置を全くとらない場合は肝硬変が 112 名、肝細胞癌が 146 名、セレクトィブワクチネーションでは 86 名、76 名、ユニバーサルワクチネーションでは 11 名、14 名と推定された。罹患数は多くはないが、それでもユニバーサルワクチネーションの導入により、HBV に起因する肝硬変、肝細胞癌の生涯リスクをセレクトィブワクチネーションの 1/8、1/5 程度に軽減する可能性が示唆された。

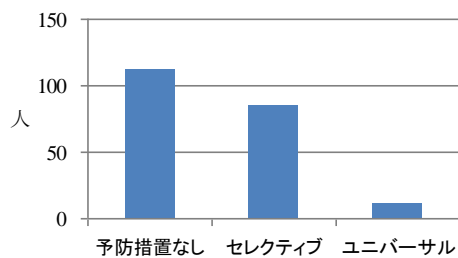


図 4. 出生コホート 100 万人を想定した場合  
HBV に起因する肝硬変の生涯リスク

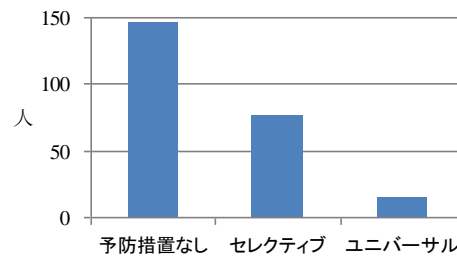


図 5. 出生コホート 100 万人を想定した場合  
HBV に起因する肝細胞癌の生涯リスク

### (3) 各国の状況

#### 国別の状況

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<sup>42,43)</sup>。一方、患者報告数が少ない国はセレクトィブワクチネーションを選択する傾向にあり、HBs 抗原陽性母子だけではなく、その同居家族や、その他のハイリスク群も幅広くカバーした対応をしている。しかしながら、高頻度国からの移民の増加やハイリスク集団から感受性者への感染拡大などの問題もある<sup>44, 45)</sup>。

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、1994 年に 11-12 歳<sup>46)</sup>、1997 年に 18 歳未満に接種対象を拡大した<sup>47)</sup>。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<sup>48,49)</sup>。同じくフランスも 1995 年から新生児期・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導入したが、多発性硬化症が續発することを懸念して 1998 年に思春期の接種を中止した。この懸念は医学的には払拭されたものの、思春期層のみならず新生児の接種率も 30%を下回るようになった<sup>50)</sup>。その結果、1990 年代初頭の HBs 抗原陽性率が 0.2-0.7%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<sup>51)</sup>。

### 3. ワクチン製剤の現状と安全性

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

#### ② 安全性

保存剤として添加され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）のチメロサル含量は 0.001w/v%である。ヘプタバックス II（MSD 株式会社：旧萬有製薬株式会社）は 2005 年まで 0.005w/v%添加されていたが 2005 年以降はチメロサルフリーの製剤に変更された。

#### ④ 有効性

##### 新生児への効果

日本で市販されている 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<sup>52,53)</sup>が国内における対新生児効果・安全性のデータは少ない。産科、小児科を中心とした検討が必要である。

##### 他ワクチンとの同時接種

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<sup>54)</sup>。

#### ⑤ 抗体持続時間

生後 6 ヶ月以内に HB ワクチン（血漿由来）を接種した場合、22 年後も 87%の人に HBs 抗体、またはブースターによる免疫応答が確認された<sup>55)</sup>。

### (3) 需要と供給の見込み

#### 将来的な需要と生産量

年間出生数を 100 万人と推計し、新生児期と思春期を対象とした定期接種（3 回接種）を行う場合、ワクチンは年間約 600 万ドーズ必要である。製造販売業者は将来的には両社併せて年間 700 万ドーズの小児用ワクチンが生産可能であると試算している（メーカーからの情報）。

#### 参考文献

1. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006; 130: 678-686.
2. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295: 65-73.
3. Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, and the Inuyama Hepatitis Study Group. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatology*. 2005; 42: 173-184.
4. 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）  
<http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV5-9.pdf>
5. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, et al. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology*. 2008; 48: 1070-1078.
6. Liaw YF, Leung N, Kao JH, et al. For the Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology*. 2008; 48: 263-283.
7. 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 グローバルオーバービュー. *臨床消化器内科* 2009; 24: 645-652.
8. Yoshikawa A, Japanese Red Cross HBV Genotype Research Group, et al. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion*. 2009; 49: 1314-1320.
9. 山田典栄, 四柳宏他. 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.
10. 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. *肝臓* 2010; 51: 44-45.
11. 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.

12. 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.
13. Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology.* 2000; 31: 488-495.
14. 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.* In press.
15. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H; 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: e52-6.
16. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* In press.
17. 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.
18. 難病情報センター. 特定疾患医療受給者証交付件数 (2010 年 12 月 1 日アクセス)  
[http://www.nanbyou.or.jp/what/nan\\_kouhu1\\_win.htm#p01](http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1_win.htm#p01)
19. 永井正規, 太田晶子, 仁科基子, 柴崎智美. 電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班 : 33, 2005
20. 坪内博仁, 桶谷真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2007 年). 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 20 年度研究報告書 : 83-93, 2008
21. 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.
22. 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.
23. 日本小児科学会会長横田俊平. B 型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114(1) 巻頭綴じ込み (ページなし)
24. 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: 569-76.
25. 佐賀県健康増進課 : 保育所における B 型肝炎集団発生調査報告書について

<http://www.kansen.pref.saga.jp/kisya/kisya/hb/houkoku160805.htm>

26. 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: 275-82.
27. Hutton DW, Tan D, So SK, et al. Cost-effectiveness of screening and vaccinating Asian and Pacific islanders adults for hepatitis B. *Ann Int Med* 2007;147: 460-469.
28. 平松憲, 茶山一彰. 急性B型肝炎. ウイルス肝炎update, 白鳥康史編, 中外医学社: pp 3-6, 2005
29. 八橋弘. 感染症 : 最近の世界の現状「B型肝炎」. *臨床と微生物* 2006; 33: 367-372.
30. Hung HF, Chen THH. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the long-term effect of universal hepatitis B vaccination: An experience from Taiwan with high hepatitis B virus infection and Hepatitis B e Antigen positive prevalence. *Vaccine* 2009; 27: 6770-6776.
31. Harris A, Yong K, Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Aust N Z J Public Health*. 2001; 25: 222-229.
32. McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000; 32: 842-846.
33. Kanwal F, Gralnek IM, Martin P, et al. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 821-831.
34. Fendrick AM, Lee JH, LaBarge C, et al. Clinical and economic impact of a combination Haemophilus influenzae and Hepatitis B vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1999; 153: 126-136.
35. Krahn M, Detsky AS. Should Canada and United States universally vaccinate infants against hepatitis B? *Med Decis Making*. 1993; 13: 4-20.
36. 岡部信彦, 多田有希, 水落利明. B型肝炎の発生動向. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」; 班研究報告書・平成19-21年度総合研究報告書: 48-55, 2010
37. Takikawa Y, Suzuki K. Clinical epidemiology of fluminant hepatitis in Japan. *Hepatology Res*. 2008; 38: S14-S18.
38. Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, et al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfusion Medicine*. 2009; 19: 172-179.
39. Chapko MK, Yee HS, Monto A, et al. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination for individuals with chronic hepatitis C. *Vaccine*. 2010; 28: 1726-1731.
40. 厚生労働省 : 平成20年患者調査
41. 厚生労働省 : 平成19、20、21年社会医療診療行為別調査社会医療診療行為別調査
42. Mele A, Tosti ME, Mariano A, et al. National Surveillance System for Acute Viral Hepatitis

- (SEIEVA) Collaborating Group. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 868-875.
43. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: a historical overview. *Vaccine*. 2008; 26: 6266-6273.
  44. 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: 410-419.
  45. Cowan SA. Denmark decides not to introduce hepatitis B into the childhood vaccination programme. *Euro Surveill*. 2005; 10: E051103.3.
  46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: recommendations to prevent hepatitis B virus transmission--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995; 44: 574-575.
  47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: recommendations to prevent hepatitis B virus transmission--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999; 48: 33-34.
  48. Zanetti AR. Update on hepatitis B vaccination in Italy 10 years after its implementation. *Vaccine*. 2001; 19: 2380-2383.
  49. Van Damme P. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe--an update. *Vaccine*. 2001; 19: 2375-2379.
  50. Balinska MA. Hepatitis B vaccination and French Society ten years after the suspension of the vaccination campaign: how should we raise infant immunization coverage rates? *J Clin Virol*. 2009; 46: 202-205.
  51. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol*. 2010; 82: 546-555.
  52. 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.
  53. 小松陽樹, 乾あやの, 十河剛, 藤澤知雄. 国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果の検討. *肝臓* 2010; 51: 92-94.
  54. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, et al. Protocol 11 study Investigators. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine*. 2008; 26: 686-696.
  55. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2009; 200: 1390-1396.

平成 22 年度厚生労働科学研究「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(研究代表者 廣田良夫)

分担研究「H i b (インフルエンザ菌 b 型) ワクチン等の医療経済性の評価についての研究」

赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)

◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)

五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)

小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)

佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)

白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)

須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)

杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)

種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)

田倉 智之 (大阪大学 医学部)

○平尾 智広 (香川大学 医学部)

和田 耕治 (北里大学 医学部)

(◎班長、○B型肝炎ワクチン担当)

## 「評価・分析編」

### 1. 対象疾病の影響について

#### (1) 臨床症状

##### ①B型急性肝炎（ファクトシート P3～4 ファクトシート追加編 P3 参照）

B型肝炎ウイルス（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。

約 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、慢性化例の報告が相次いでいる。

##### ②B型慢性肝炎（ファクトシート P4 参照）

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%、1～4 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。

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。

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。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。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（ファクトシート追加編 図1参照）。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。

### ③B型肝炎治癒後の再活性化（ファクトシート追加編 P3 参照）

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。しかしながら肝臓内では、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。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/HBe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。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、劇症肝炎に至った場合には救命は困難である。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。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。

再活性化を早期に発見して適切に対処するため、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が、化学療法及び免疫抑制療法を行う間及び治療後1年間は毎月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。

## （2）疫学状況（ファクトシート P6～11、ファクトシート追加編 P1～4 参照）

### ①B型急性肝炎

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、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。感染症法下での届出（感染症発生動向調査）による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例を下回っている（ファクトシート表3参照）。

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いる。この報告によれば、最近10年間ではB型急性肝炎は減少傾向がない（ファクトシート表4参照）。また、特定疾患医療受給者証交付件数や診断群分類（DPC）から推定したB型急性肝炎発症者数（入院者数）は年間2000～2500人であり、エキスパートオピニオンでは年間5000人とも言われている（ファクトシート追加編P4参照）。なお、B型急性肝炎発症者数を年間2,280人と仮定すると（ファクトシート追加編P4参照）、一過性感染の70～80%は不顕性感染で終わることから、日本全国における新規のHBV感染者数は年間10,000人程度と推定される。

特定疾患医療受給者証交付件数やDPCから推定したB型急性肝炎発症者数は、感染症発生動向調査による報告数から大きく乖離している。特定疾患医療費受給者証交付件数による推定値は、臨床調査個人票のデータ入力率が都道府県で異なることや、生活保護受給者等が登録されないことによる偏りが否定できない。また、算出過程で使用したB型急性肝炎からの劇症化率（2%）にも大きく影響される。DPCによる推定値は、DPC対象病院（DPCに基づき入院医療費の定額支払い制度を導入している病院）のデータに基づいているため特定機能病院など大規模医療施設に偏ったものであること、B型急性肝炎を発症しても入院しなかった者は考慮されていないこと、B型慢性肝炎からの急性増悪がB型急性肝炎として誤分類されている可能性が否定できないこと、などの限界点を考慮すべきである。しかし、特定疾患医療受給者証交付件数やDPCから得られた推定値と、感染症発生動向調査による報告数との乖離については、感染症法に基づく届出が遵守されていない可能性を考慮する必要があるかもしれない。正確なB型急性肝炎患者数の把握の難しさが伺える。

感染症発生動向調査のデータによれば、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、広島県、福岡県など大都市を持つ都道府県である（ファクトシートP9参照）。人口が多いことなどが背景にあると思われる。

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（ファクトシート追加編 P3 参照）。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。従って二次感染の危険性が高い。

母子感染が制御されている状況でB型急性肝炎の発生が減らないことを考え合わせると、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込むのは難しいと考えられる。

## ② B型慢性肝炎

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、献血者を対象にした調査により、推定が可能である。

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。

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。

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（ファクトシート追加編 図 1 参照）。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。世界中の原発性肝がんの60～80%はHBVによると推計されている。

## （3）対象疾病の治療法（ファクトシート P5、ファクトシート追加編 P1～3 参照）

### ① B型急性肝炎

B型急性肝炎は、原則、入院による安静が必要であるが、自然治癒傾向の強い疾患

であり、特別な治療を要しない場合が多い。劇症肝炎を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。肝移植が行われる場合もある。急性B型肝炎の慢性化が疑われる場合、核酸アナログ製剤の投与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。

## ②B型慢性肝炎

B型慢性肝炎の治療の目標は“HBe 抗原陰性、ALT 正常、ウイルス増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、肝がんへの進展を免れる。慢性B型肝炎の症例の10～15%が肝硬変、肝がんに進展するが、裏を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 抗原陽性あるいはALT 異常の状態が持続する症例”が慢性B型肝炎の治療対象である。ウイルスの増殖を抑制することも重要な目標である。ウイルス量が $10^5$ コピー/mL以上の場合、肝硬変及び肝細胞癌に進展する可能性が高いこと、抗ウイルス療法によりウイルス量を低下させることで肝疾患の進展を抑えることができることがわかっている

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を参考に治療が行われる場合が多い。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（ファクトシート追加編 表1 参照）。

主に治療に用いられる薬剤は、抗ウイルス作用のあるインターフェロン（IFN）とエンテカビル（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歳以上の場合にはインターフェロンの治療効果が低いため、エンテカビルが使われることが多い。

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、注射薬であること、様々な副反応を伴うこと、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、副反応の頻度が低く、軽いこと、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あることにあるが、薬剤の中止が難しく、多くの場合終生服用を続ける必要があること、薬剤耐性株が誘導されることなどの問題がある。

## 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

### (1) 予防接種の効果について

#### 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（HB）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。（ファクトシート P15～16 参照）

#### 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。抗体獲得率は年齢が若いほど高く、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 を筋肉注射し、生後 2～3 ヶ月後から 3 回のワクチン接種が行われている。（ファクトシート P16～18 参照）。

#### ③ 接種効果

HBV ワクチンに期待される効果は、HBs 抗体を誘導することで HBV 感染を予防することである。また、獲得された抗体が低力価であったり、のちに力価が低下した場合でも、発病を予防する効果が期待できる。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。（ファクトシート P6～7、P12～13、P17 参照）

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主な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。

#### 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バックス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。（ファクトシートP4、P17参照）

#### 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、抗体価は低下するものの、20年以上続くと考えられている。（ファクトシートP17およびファクトシート追加編P9参照）

### （2）この予防接種の目的について

この予防接種の目的は、HBV感染者を減らすことにより、次の3つの病態に至るリスクを減らすことである。

#### ①急性肝炎

成人期のHBV感染では不顕性感染が70～80%を占め、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必要となり得るほか、時に劇症化して致命的となる。また、急性肝炎の一部は慢性肝炎に移行する（ファクトシート追加編 図1参照）。従来、成人における急性肝炎からのキャリア化率は、欧米では10%といわれているのに対し、日本では稀であった（ファクトシートP4参照）。この理由として伝播している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Aの割合の増加

が認められており、日本の成人における急性肝炎からの慢性化の今後の増加が懸念される。さらに、遺伝子型 A の急性肝炎では、HBs 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から（ファクトシート追加編 P3 参照）、発症した者からの二次感染のリスクが他の遺伝子型に比べて高いと考えられる。

以上のことから、従来の子感染の遮断のみでは制御できない成人期の HBV 感染を視野に入れた感染防御対策の確立が求められている。感染症発生動向調査のデータからも、性的接触を感染経路とした成人層の感染拡大が懸念される（ファクトシート P9～10 参照）。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収集はなされていない。

## ②持続感染（キャリア）

これは、キャリアの約 10～15%が移行する慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変・肝がん。ファクトシート追加編 図 1 参照）防止対策、及び、周囲への感染源対策として、極めて重要である。例えば、HBV に起因する肝がんの死亡者は年間 5,000 人程度、肝硬変による死亡者は 1,000 人程度と推計される。この点からも肝がん予防ワクチンとしての 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）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%以上の国々でユニバーサルワクチン導入が導入されている。先進国でユニバーサルワクチン導入されていないのは、日本のほかは、もともと HBV 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、英国、北欧 3 カ国、オランダの場合、セレクトティブワクチン導入であっても、HBV 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（ファクトシート追加編 P9 参照）。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、母子感染の 95%以上が防止されるようになった。しかし、現在日本で行われている HBV キャリ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例毎の任意接種等によっている（ファクトシート P13 参照）。

## ③再活性化

HBV の一過性感染後に臨床的治癒と判断された者に、HBV の再活性化が起こり重症肝炎を起こし得ることが最近わかってきている。例えば、悪性リンパ腫の患者がリツキシマブを含む化学療法を受けた場合に約 10%に発生し、また、化学療法、免疫抑制療法、抗体製剤の投与などを受けた患者でも発生することが報告されている（ファク

トシート追加編 P3 参照)。

さらに、B型慢性肝炎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が、ウイルス排除が困難であるためほとんどの場合生涯の服用が必要であること、長期服用による安全性が確認されていないこと、薬剤耐性ウイルスが出現していることが大きな問題である (ファクトシート追加編 P2~3 参照)。

従って、再活性化の防止のためには、HBV 感染そのものを減らすという視点からワクチン接種を検討することも必要である。

### (3) 予防接種の安全性について

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。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、倦怠感、などがみられるが、いずれも数日で回復する (ファクトシート P16 参照)。保存剤として添加され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 年以降はチメロサルフリーの製剤に変更された (ファクトシート追加編 P9 参照)。

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) 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、「ユニバーサルワクチネーション実施下では HBV エスケープミュータントが一定の割合で検出されるが、そのような変異株が広がる兆候はみられない」というのが現在の標準的見解とされている (ファクトシート P16 参照)。

### (4) 医療経済的評価について (ファクトシート追加編 P4~8 参照)

HB ワクチンに関する公共経済的論点は、ユニバーサルワクチネーションかセレクトティブワクチネーションの選択である。本分析では、①わが国で現在行われているセレクトティブワクチネーション (ハイリスク新生児に対する感染予防措置) と、それに加えて②全新生児にワクチン接種を行うユニバーサルワクチネーションの費用効果分析を行った。その結果、増分費用効果比は 18,300,515 円/QALY で、「ワクチン接種の費用対効果推計法」で設定している閾値 500 万円/QALY よりも大きく、ユニバーサルワクチネーションの費用対効果は良いとはいえない。しかし、ワクチン接種費用を 5,600 円以下 (1 回当たり 1,868 円以下) に設定することができれば、増分費用効果比が 500 万円以下となることが期待され、医療経済的にユニバーサルワクチネーションの導入が推奨される。



なお本分析にあたり、本邦に関連した基礎情報（疫学情報、医療費情報、効用値情報）が不足しており、少なからず海外のデータを準用した。現状では、急性B型肝炎の発生状況を正確に把握することは困難であった。また、免疫抑制療法に伴うHBVの再活性化はリツキシマブ投与を中心に今後も発生が増加することが予想されるが、これに関しても正確な算出の方法がないことから、今回の解析には含んでいない。正確な費用効果分析を行うためには、より正確なデータの整備が今後の課題である。

### 3. 予防接種の実施について

#### （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

##### ①日本におけるHBVの感染状況

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。

わが国の献血者のHBs抗原陽性率は0.229%である（ファクトシートP7参照）。またB型急性肝炎患者数は人口10万あたり2.0程度と推計される（ファクトシート追加編P4参照）。これらから日本におけるHBV感染状況は、米国や西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接種率を推定する。

##### ②西欧および米国におけるHBワクチン接種（ファクトシートP11～12、ファクトシート追加編P9参照）

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。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<sup>6)</sup>。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。

##### ③欧米におけるHBワクチン接種率とその効果（ファクトシートP11～12、ファクトシート追加編P9参照）

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6、7、8）。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。その結果、1990 年代初頭の HBs 抗原陽性率が 0.2-0.7%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。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。

## (2) ワクチン導入は可能か

### ①供給状況（ファクトシート P18、ファクトシート追加編 P9~10 参照）

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 MSD 株式会社製「ヘプタボックスⅡ」で、両者を合計して年間 80 万ドーズが供給されている。

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 600 万ドーズ必要である。製造販売業者は将来的には両者併せて年間 700 万ドーズの小児用ワクチンが生産可能であると試算している。

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（ファクトシート 表 7 参照）、わが国でもこれらの必要性は高い。

### ②勧奨される具体的な接種スケジュール等

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 型急性肝炎を減少させる。3) 再活性化のリスクを減らすこと。の 3 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。

#### 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

HBV キャリア化の大部分は 5 歳未満の乳幼児に起こる（ファクトシート P4 参照）。これを防ぐために、HB ワクチンの定期接種化は、基本的には乳児期に行われるべきである。

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ネーションとして保険医療の範疇で HB ワクチンが接種されているが（ファクトシート P6~7 参照）、以下の理由から、ユニバ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。

- ・ B型肝炎高頻度地域からの移民やSTDとしての感染の影響により、ハイリスク群のみを対象とした選択的HBワクチン接種でB型肝炎をコントロールするのは困難である（ファクトシート追加編 P9 参照）。また、国民の大部分がHBVに対する抗体を持っていない状態であると、ノルウェーのようにB型急性肝炎の流行が引き起こされる危険性がある（ファクトシート P13～14、図8 参照）。
- ・ 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、急増している（ファクトシート追加編 P3 参照）。さらにB型急性肝炎患者数も減少傾向にあるとは言い切れない（ファクトシート P7～8 参照）。
- ・ 乳児期のHBワクチンの効果は20年以上持続するので（ファクトシート P17、ファクトシート追加編 P9 参照）、将来的には、現在まん延が問題となっている若年成人のB型急性肝炎を防止する効果が期待できる。
- ・ 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存在する（ファクトシート P9～10、P13、ファクトシート追加編 P4 参照）。
- ・ 父子感染など家族内感染が防止できない。
- ・ 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。

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ことが挙げられる。

#### イ. 乳児期のHBワクチン接種方法

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。

#### ウ. 思春期のHBワクチン接種が望ましい理由

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。

- ・ 日本では成人のB型急性肝炎が減少しているとは言い切れない（ファクトシート P7～8 参照）。
- ・ 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型AのB型急性肝炎が、STDとして急速に広がりつつある（ファクトシート追加編 P3 参照）。

・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、以下の事項を防止できる効果が期待できる。

- 遺伝子型 A の HBV 感染者の一部はキャリア化して、肝硬変、肝がんに行進する可能性がある。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、将来、多額の医療費が必要となる。
- 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。
- 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されるので、これらに対する対策としても有効である。

#### エ. 思春期の HB ワクチン接種方法

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 (ファクトシート追加編 P9 参照)。乳児期の HB ワクチン定期接種も開始され、接種された世代が思春期に達すれば、思春期のユニバーサルワクチネーションを中止して、乳児期の接種もれ者に限定したワクチン接種に変更できるであろう。

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 ワクチン接種も並行して検討する必要がある。

#### (3) 実施する際の留意点

乳児期の HB ワクチン接種を定期接種化する際に、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 か月時に接種する方法をそのまま用いるのは、受診回数が多くなり実施困難である。新生児期の 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。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 (ファクトシート追加編 P9 参照)。上述のとおり、出生時と 1 か月健診時、3 か月健診時に接種すれば、ワクチン接種のために特別に医療機関を受診する必要がないので、高い接種率が期待できる。

## 4. 総合的な評価

### (1) 結論

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 HB ワク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 感染者を減らすことにより、急性肝炎、持続感染（キャリア）、再活性化の 3 つの病態に至るリスクを減らすことを目的に、現在保険医療の範疇として実施されている母子感染防止対策の継続とともに、HB ワクチンの定期的な接種を推進する必要があると考える。望まれる対象者は「3. 予防接種の実施について (2) -②勧奨される具体的な接種スケジュール」に記載したとおりである。

### (2) 検討すべき課題

#### ① HBV 感染者の同居家族に対する HB ワクチン接種

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。

#### ② 多価混合の HB ワクチン導入の必要性

3 か月の乳児には百日咳・ジフテリア・破傷風の 3 種混合ワクチン、ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンなど多種類のワクチン接種を行う必要がある。そ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い。

#### ③ 患者数等の実態把握の必要性

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、報告漏れの多いことが指摘されている感染症法上の B 型急性肝炎患者の届出を徹底するよう、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・改善するために定期接種化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把握・HBs 抗原陽性率調査等）も必要と考える。

#### ④ non-responder、low-responder への対応

乳児期および思春期を対象としたユニバーサルワクチンネーション（定期接種）に加え、急性肝炎患者の主体である若年成人への対策の検討も必要である。成人のワクチン被接種者では、約10%がHBs抗体の上昇がないか（non-responder）、不十分（low-responder）である。こうしたnon-responder、low-responderに対しては、確立された指針はなく、一般にワクチンの追加投与が行われるが、その効果は十分には検証されていない。また、現在用いられているワクチンは酵母を用いた組換えワクチンのみであり、酵母アレルギーを持つ者には用いることができない。従って、製造法が異なるワクチンの開発や、より抗体産生の高い新規ワクチンの開発も必要である。

#### ⑤ ワクチン検定

現在、国家検定は年間10ロット前後に対応しており、さらに10ロット程度の増加に対応可能であると試算される。

現行の力価検定は動物を用いた *in vivo* 試験であり、ロット数増加対応および動物愛護の観点から、諸外国で採用されている動物を使わない *in vitro* 試験への移行が望ましい。定期接種化の有無にかかわらず、*in vivo* 試験でバリデイトされた *in vitro* 試験の開発が必要である。

#### 作成担当者

##### 作業チーム

石井 孝司	国立感染症研究所ウイルス第二部 室長
須磨崎 亮	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系小児科 教授
多田 有希	国立感染症研究所感染症情報センター 室長
平尾 智広	香川大学医学部公衆衛生学 教授
福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 講師
俣野 哲朗	東京大学医科学研究所感染症国際研究センター 教授
四柳 宏	東京大学医学部大学院研究科生体防御感染症学 准教授

#### 作成協力者

清原 知子	国立感染症研究所ウイルス第二部 主任研究官
工藤 豊一郎	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系小児科 講師

（五十音順）