

2015年 10月14日
於 国立感染症研究所

平成27年度 感染症危機管理研修会

B型肝炎ワクチンの定期接種導入 をめぐる話題

厚生労働省肝炎等克服政策研究事業
「小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握と
ワクチン戦略の再構築に関する研究班」

筑波大学医学医療系小児科
須磨崎亮

B型肝炎ワクチンの接種法の変遷

セレクトィブワクチネーション
保険診療; 母児感染予防
任意接種; 医療従事者等



ユニバーサルワクチネーション
定期接種化; 全出生児に接種
+
セレクトィブワクチネーション
母児感染予防
医療従事者等

毎 日 新 聞 2015年(平成27年)1月10日(土)

B型肝炎 定期接種に

16年度にも0歳の間に計3回

厚生労働省の専門家は10日、B型肝炎ワクチンの定期接種化に向けた意思をまとめた。標準として0歳の間に生後2か月から計3回の接種を行うことが主内容。同省は来週開かれる社会の了承を得て勧誘保険などを本格的に推し、早ければ2016年度にも実施する方針。

【金野雄】

B型肝炎の予防については、1970年代、外傷からの血液や80年代から妊婦からの胎盤を介した感染が主流を占めるようになった。この感染は、生後2か月から計3回の接種を行うことが主内容。同省は来週開かれる社会の了承を得て勧誘保険などを本格的に推し、早ければ2016年度にも実施する方針。

【金野雄】

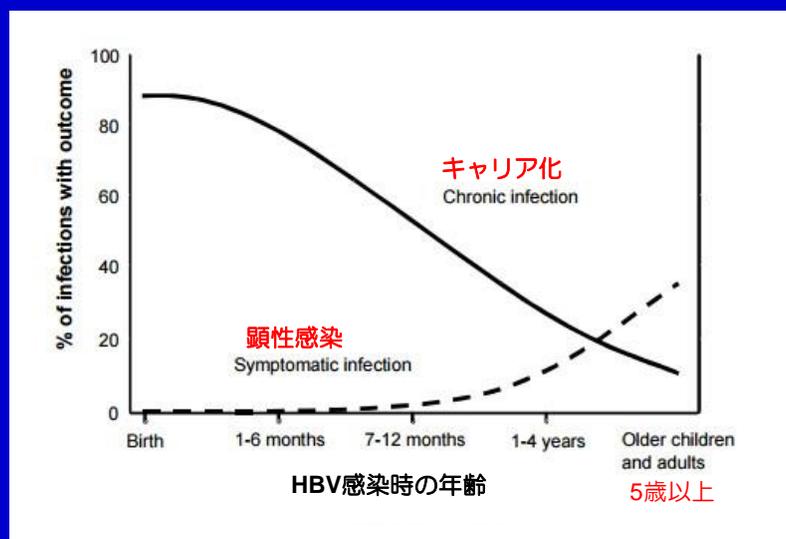
B型肝炎の予防については、1970年代、外傷からの血液や80年代から妊婦からの胎盤を介した感染が主流を占めるようになった。この感染は、生後2か月から計3回の接種を行うことが主内容。同省は来週開かれる社会の了承を得て勧誘保険などを本格的に推し、早ければ2016年度にも実施する方針。

【金野雄】

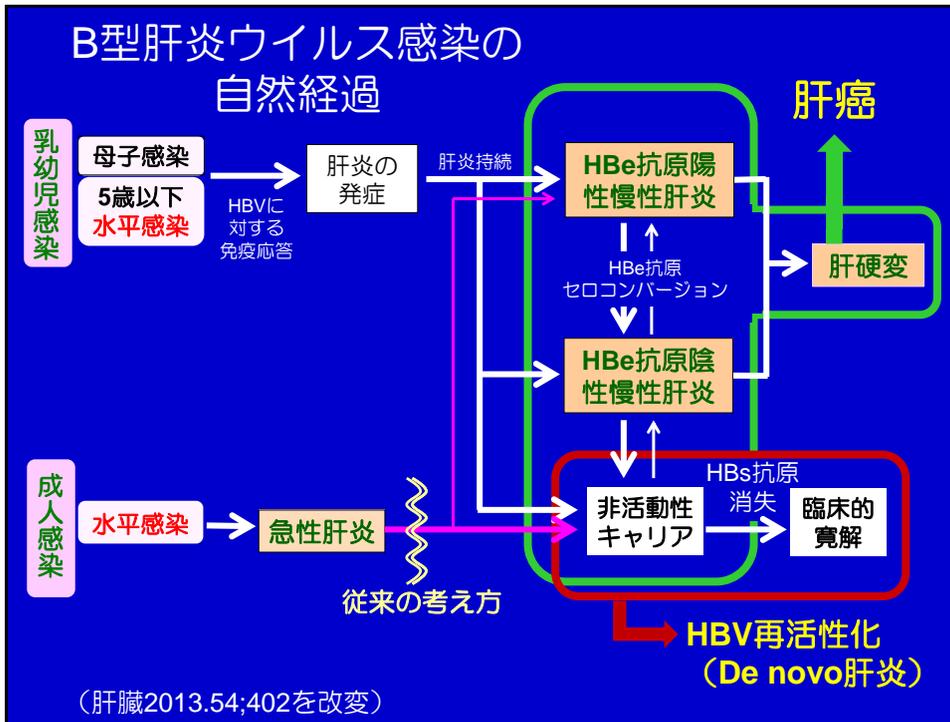
B型肝炎ワクチン；本日の話題

- ➡ 1. 水平感染予防のための定期接種導入
2. B型肝炎の母子感染予防法改訂について
3. 接種の具体的方法と今後の課題

小児のB型肝炎ウイルス感染



(WHO; Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services; 2001)



- ### B型肝炎ワクチンに関するこれまでの経緯
- 1986年、母子感染防止事業によりB型肝炎ワクチンによる感染防止処置が公費にて実施されるようになる（現在は健康保険適応）。
 - 1992年、世界保健機関がB型肝炎ワクチンのユニバーサルワクチンを全世界の国々が実施するよう勧告。2013年までに183か国で、乳幼児の予防接種を導入済み。
 - 2012年、B型肝炎のワクチン接種は、予防接種制度の見直しについての第二次提言において、「医学的・科学的観点からは、広く接種を促進していくことが望ましい」とされた。
 - 2013年、予防接種法の一部を改正する法律案に対する附帯決議において、安定的なワクチン供給体制や継続的な接種に要する財源を確保した上で、定期接種化の結論を得るように努めることとされている。

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会での審議内容

【引き続き検討となったワクチン】

ワクチン名	委員からの主な意見・審議内容等
B型肝炎	○ 今後、接種対象者やスケジュール、使用するワクチンを定めていくため、小児期の水平感染の実態のさらなる把握、異なる遺伝子型ウイルスに対するワクチンの予防効果（ <u>遺伝子型Cウイルスワクチン</u> ）について、引き続き研究・検討していく必要がある。

- 上記の課題について、厚生科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業「小児におけるB型肝炎の水平感染の実態把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」を実施。

水平感染予防のための定期接種化

なぜ全員にB型肝炎ワクチンを接種する必要？

- ①HBVの水平感染は容易に起こる
- ②HBVを体内から排除する事は困難
- ③若年成人に急性B型肝炎が流行
- ④HBワクチンの有効性は高い

① HBVの水平感染は容易に起きる

- B型肝炎ウイルスは全ての体液（精液、尿、唾液、涙、汗）に含まれている。ウイルス量の多い人からの感染は容易に起こる。

(例)

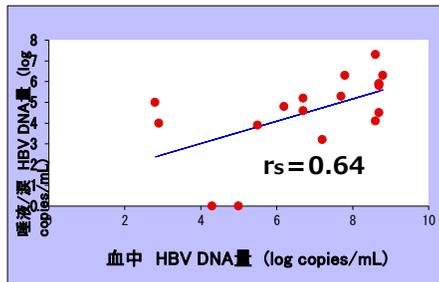
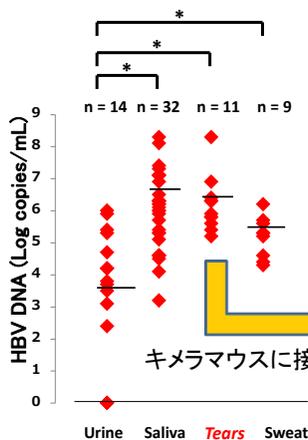
- ① 家族内感染や施設内感染の報告
- ② 性感染 (honeymoon hepatitis)
- ③ 針刺し事故後に高率に感染する。

	感染率	ウイルス量
HBe抗原陽性血	~30%	$10^7 \sim 9/ml$
C型肝炎	~3%	$10^5 \sim 7/ml$
AIDS	0.3%	$10^2 \sim 5/ml$

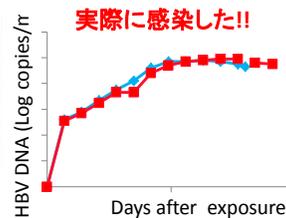
唾液・涙・汗の中のHBウイルスが感染力を有する事の実証

(Komatsu et al. JID 206;478,2012)

血中HBV DNA > 6 log copies/mLのHBVキャリアにおける各体液 HBV DNA量



キメラマウスに接種



2016/10/23
厚労省研究班「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」H23年度研究報告書より

体液によるHBV感染の報告

年	研究内容	推定経路	引用元
1982	相撲部でB型肝炎の流行	皮膚と皮膚の接触	Kashiwagi, JAMA
1989	Day Care Center (保育園) で流行	不明	Shapiro, PID
1989	DCC (保育園) で流行	不明	Davis, Lancet
1991	DCC (保育園) で流行	体液	Shapiro, Pedit Annal
2000	大学フットボール部で流行	皮膚と皮膚の接触	Tobe, Arch Intern Med
2002	自宅で同胞間に感染	唾液	Marie-Cardine, JPGN
2005	かみついで感染—遺伝子配列で同一ウイルスを証明	唾液	Hui, JMV
2006	キャリアの体液からHBV DNA検出	尿, 鼻汁, 涙	Kidd-Liuggren, J Hosp Infect
2007	血液と汗のHBV DNA量相関	汗	Bereket, Br J Sports Med
2010-11	涙中のHBV DNA感染力を証明	涙, 唾液, 尿, 汗	Komatsu, 肝臓, JID

厚生省研究班「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」H23年度研究報告書

疫学的視点からみた定期接種化の必要性

- 1) 小児の疫学調査から、HBc抗体陽性者は全国的に散在し、HBs抗原陽性者の数～10倍以上存在することが判明した。
- 2) HBV母子感染予防が開始された1986年以降に出生した世代では、母子感染者は激減し、母子感染と水平感染の比率は逆転した。
- 3) 献血者データから16歳以降にHBV感染者が増加していた。

⇒**現行の母子感染予防対策に加えて、
水平感染予防のために定期接種化が必要。
(厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会の結論)**

<定期接種化により期待される成果>

- * 再活性化対策
- * さらなるキャリア・肝がんの減少
- * 若年者に急増している急性肝炎への対策

小児におけるHBV疫学調査結果

<HBs抗原陽性者>

	岩手県	茨城県	血清銀行	多施設	Total
検査数	3,944	5,313	3,000	4,527 (*1)	16,784
s抗原陽性 (%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (0.167%)	1 (0.022%)	6 (0.036%)

*1:大都市・北海道・九州地方の大規模病院を受診し、HBs抗原測定以外の目的で行われた採血の残検体を用いた多施設共同調査。明らかなB型慢性肝炎患者、輸血および血液製剤使用後は除外。

<HBc抗体陽性者>

	岩手県	茨城県	血清銀行	多施設	Total
検査数	3,944	5,313	200	4,527	13,984
c抗体陽性 (%)	3 (0.08%)	23 (0.43%)	4 (2.0%)	46 (1.02%)	76 (0.54%)

健常小児におけるHBV感染疫学

HBs抗原陽性率 **0.036%** (95%CI: 0.007-0.064%)

HBc抗体陽性率 **0.54%** (95%CI: 0.42-0.67%)

女性献血者データから感染経路推計

母子感染予防処置開始前後(*1)のHBs抗原陽性者におけるHBV垂直感染と水平感染の比率を推計した

(Hepatol Res 2014;E181に準拠して以下の3項目を計算)

母親のHBs抗原陽性率(*2)は年齢別出生率とHBs抗原陽性率から算定

母子垂直感染率(*3)は以下の感染モデルで計算

- ・1985年以前は母HBe抗原陽性で90%、陰性で10%で児に感染
- ・1986年以降は感染予防処置により、5%のみの児に感染

水平感染率(*4) = HBs抗原陽性率 - 垂直感染率で計算

年齢	出生年	献血数	陽性者	陽性率	母親の陽性率 _{*2}	母子垂直感染率 _{*3}	水平感染率 _{*4}	比率 垂直:水平
27~31	1981~1985	46,275	48	0.10	0.43	0.096	0.039	1:0.41
*1 22~26	1986~1990	96,410	46	0.05	0.28	0.014	0.046	1:3.29
17~21	1991~1995	153,964	34	0.02	0.23	0.012	0.016	1:1.33

*1:1986年にHBV母子感染防止事業が開始され、垂直感染例が激減し、現在のHBs抗原陽性者は、垂直感染より水平感染の方が多いと推計された
⇒水平感染対策としてB型肝炎ワクチン定期接種化が必要と考えられた。

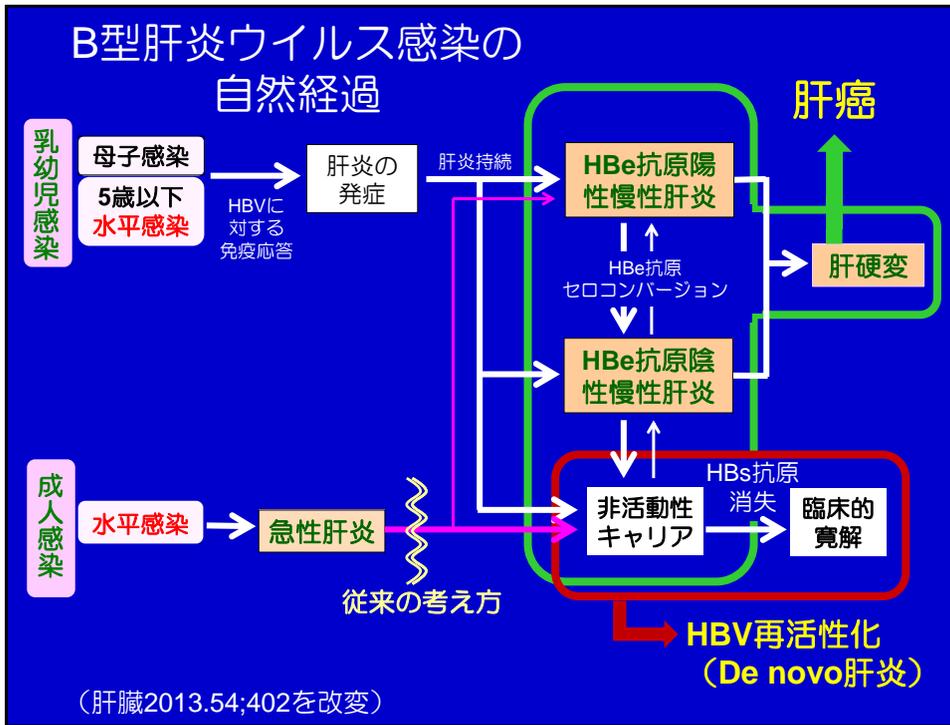
若年初回献血者の年齢別HBs抗原・HBc抗体陽性者数

出生年	性別	献血者数	s抗原陽性	s抗原陽性 c抗体陽性	s抗原陰性 c抗体陽性
1991 (19-21歳)	男性	54,281	23	20	167
	女性	40,998	12	9	95
1992 (18-20歳)	男性	59,427	22	17	143
	女性	43,237	9	9	92
1993 (17-19歳)	男性	39,004	9	9	82
	女性	33,493	7	7	61
1994 (16-18歳)	男性	26,855	8	8	60
	女性	25,550	6	5	43
1995 (16-17歳)	男性	9,908	1	0	18
	女性	10,686	0	0	18

- 年齢が上がるとともに明らかに感染者数が増加する。
⇒思春期のcatch up接種についてさらなる検討が必要。
- HBVキャリアの7~10倍以上の数の一過性感染者が存在する。

②HBVを体内から排除する事は困難

- 慢性肝炎に対するIFN、核酸アナログ製剤の長期投与によっても、HBs抗原消失例は少ない。
- 急性肝炎後にHBs抗原が陰性化して完治したと考えられる症例も、感染性を有する場合がある。
 - HBs抗原陰性献血ドナー（HBs抗原陰性化HBVキャリア）からの輸血後B型肝炎
 - HBs抗原陰性/HBc抗体陽性ドナーからの生体肝移植後のHBV感染症
- 肝炎治癒後長期間を経ても、免疫抑制剤を投与した場合にHBV再活性化がおこり重症B型肝炎を発症する可能性が生涯続く。



治癒肝炎新薬で劇症化

リウマチ「B型」18人死亡

がん治療薬

いったん完治したと考えられていたB型肝炎が、リウマチや血液がんなどの治療薬で体の免疫が低下したことをきっかけに再発し、劇症肝炎を起して死亡する例もあることが厚生労働省研究班（研究代表者・埼玉医科大学大学院教授）の調査でわかった。近年、強い免疫抑制作用のある新薬や治療法が相次いで登場し、治療薬を上げているが、想定外の肝炎の再発の危険が明らかになり、ウイルス検査体前の経過が緊急の課題となっている。

推計100万人に感染歴

B型肝炎ウイルスの感染（0.0万〜3.0万人が血中のウイルス量は50以上）は、ウイルス抗原が検出される（2期）全国で100万人に推定される（キャリア）以上とみられる。問題は、問題なのは感染歴が高い薬が相次いで登場し、

も感染したことを知らない人も多いことだ。

研究班が2010年度から、全国約100施設で検出された患者2500人を調べたところ、リウマチや

肝臓 B型肝炎ウイルス 肝臓 B型肝炎ウイルス

免疫を上げる薬

感染すると治癒して B型肝炎ウイルスの遺伝子が肝臓や血液中にも出る

抗ウイルス薬で増殖が抑えられる

免疫の一部は劇症肝炎に

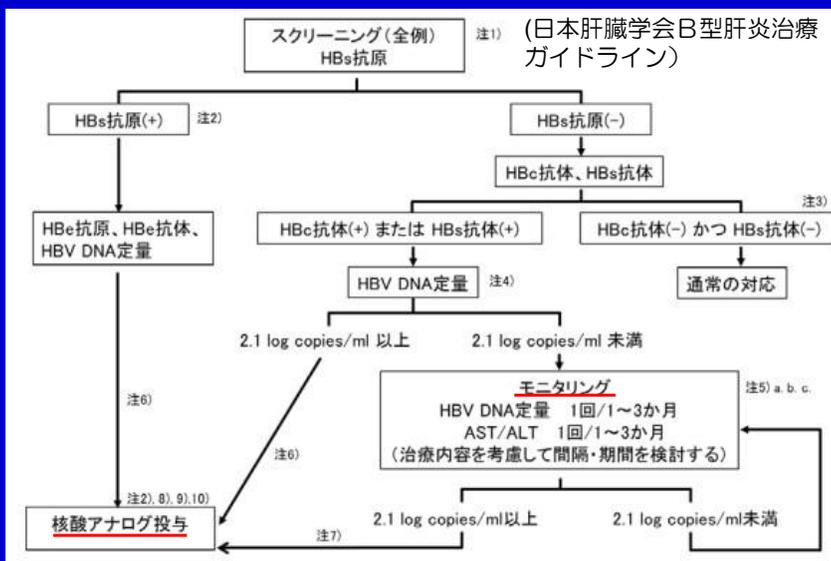
2011/09/08 読売朝刊1面

再活性化症例の転帰

Umemura et.al. 2008

キャリアの再活性化(肝障害合併) 23例	
肝関連死亡	26%
劇症化	22%
➡ 劇症肝炎での死亡率	100%
急性B型肝炎 529例	
肝関連死亡	4%
劇症化	9%
➡ 劇症肝炎での死亡率	47%

再活性化症例の管理法



再活性化からみた 定期接種化の必要性

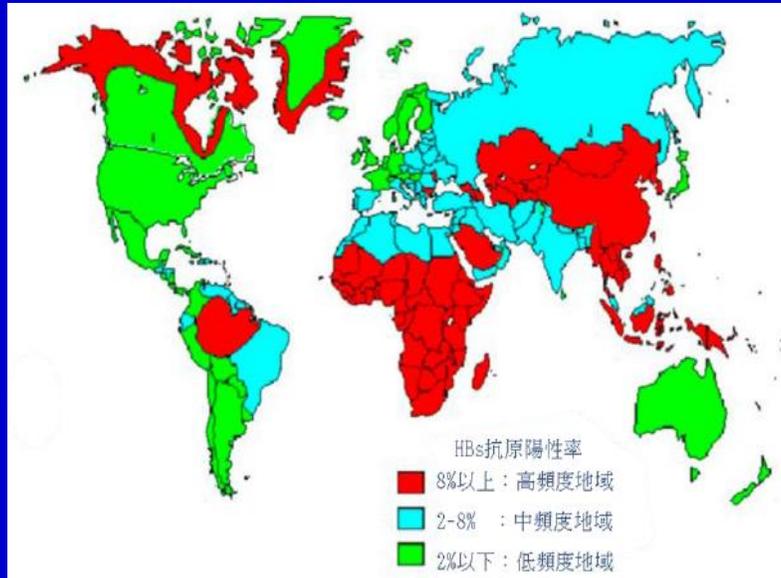
- B型急性肝炎を起こして治癒した症例では肝細胞内で少量のウイルスが産生し続けられる。
- 肝細胞内のHBV量は宿主の細胞性免疫の働きで低レベルに維持されている。
- 細胞性免疫の働きが低下するとHBVの再活性化が起きる。リンパ腫などのがん治療、リウマチ等の自己免疫疾患、移植などで、再活性化のリスクが高く注意が必要。

HBワクチンの接種により、
これらのリスクが生涯、防げる

③若年成人にB型急性肝炎が流行

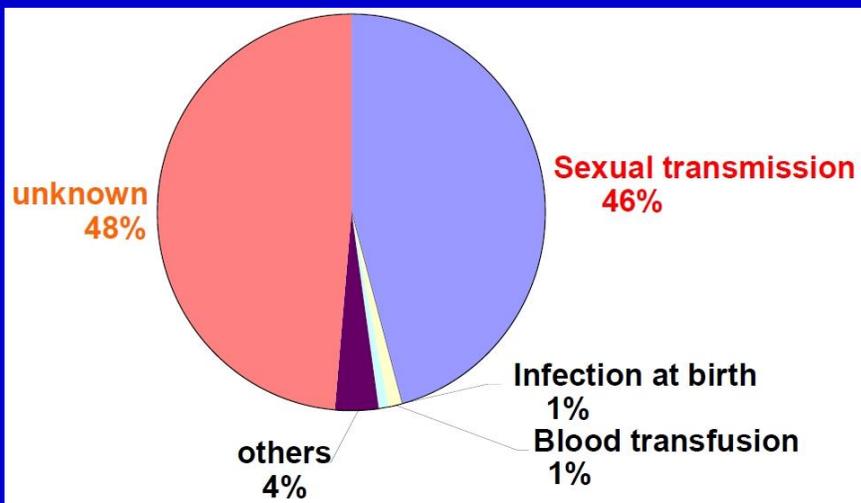
- B型急性肝炎は年間2,000例程度、不顕性感染を含めると5,000-10,000人程度発生していると推定されている。
- 国際化の進展により、B型肝炎流行地域との交流が増加しており、若年成人におけるB型肝炎の感染が増加していることが懸念される。

世界のB型肝炎キャリア率



International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, 2008

我が国におけるHBVの感染経路 (急性B型肝炎例；2002年)



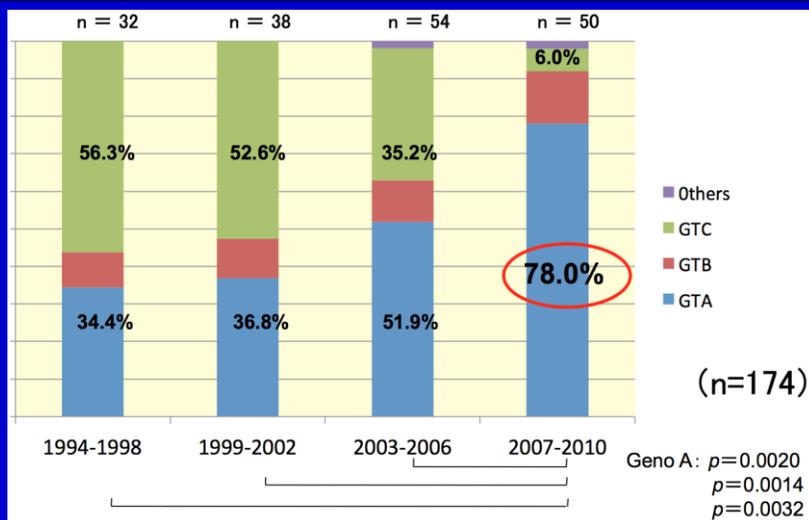
B型肝炎ウイルスの遺伝子型

遺伝子型	感染が多い地域
A	ヨーロッパ、北アメリカ、中央アフリカ
B	日本、インドネシア、ベトナム、台湾
C	日本、中国、朝鮮半島
D	地中海沿岸、インド

成人感染からの慢性化頻度

日本 ~1%	VS	欧米 ~10%
-----------	----	------------

B型肝炎急性肝炎における遺伝子型の分布 (1994年~2010年6月)



山田典栄、四柳宏他 2011から引用

流行状況からみたワクチンの必要性

- ・ 若年成人に、欧米で流行している遺伝子型Aの急性肝炎が流行している。（従来日本では、遺伝子型BとCが多かったので、**遺伝子型Aの流行は国際化によるものと考えられている**）
- ・ 性感染症としての認識が必要である。

性感染症としてのB型肝炎の啓発、思春期世代へのワクチン接種による予防の両輪が大切である。

④HBワクチンの著明な効果

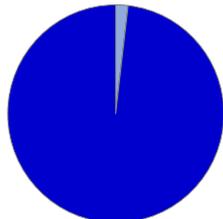
乳児と若年成人におけるHBワクチン接種効果の比較

ビームゲン®0.5ml/回、皮下接種

3回目のワクチン1か月後にHBs抗体価測定

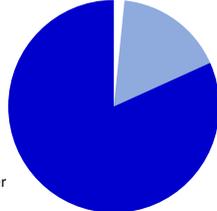
Non responder < 10 mIU/mL, Low 10-100, Responder \geq 100

乳児：肝臓2010(小松ら)
(N=141)



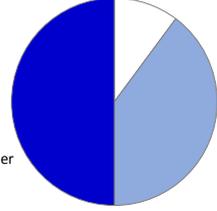
Responder 98.1%

筑波大学生
(N=186)



Responder 81.7%

岩手医大学生
(N=206)



Responder 50.0%

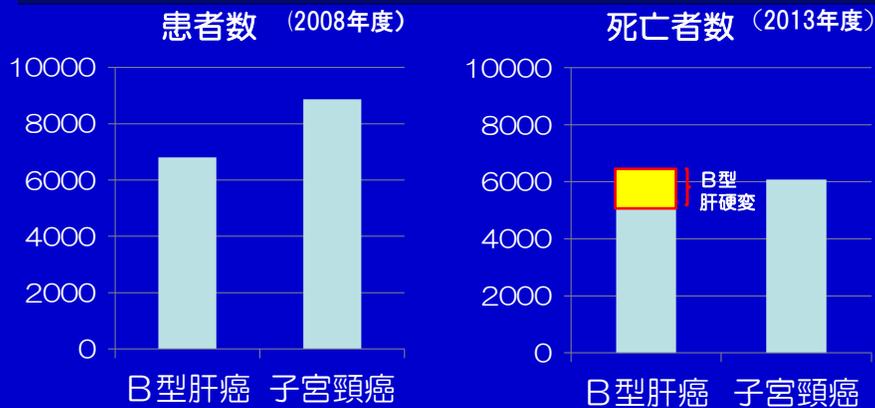
⇒乳児は、若年成人と比較して、HBワクチン接種効果が高い。

HBワクチン被接種者の長期観察

対象集団	対象者数	観察期間	HBs抗体陽性維持	HBc抗体陽転化	HBs抗原陽転化	B型肝炎罹患	免疫記憶あり
中国	402人 (141追加接種)	24年	30%	NT	NT	NA	85%
アラスカ 原住民	493人 (164追加接種)	22年	60%	1%	0	0	81%
タイ	追加接種なし群 20人	20年	44%	NT	5人感染 (4人は Non- respon- der)	0	93%
	5歳時追加接種 群25人		84%				
ミクロネ シア	105人 (96追加接種)	15年	7.3%	7.6%	0	NA	48%

⇒HBワクチンの効果は抗体が消失後も発症防止効果が続く。
一般集団では追加接種は不要と考えられている (CDC,WHO)

癌ワクチンとしてのHBワクチン (HBsAg陽性肝癌と子宮頸癌の比較)



- ✓ HBワクチン定期接種化により、肝癌発生率が95~100%減少
(台湾、アラスカの経験)
- ✓ 子宮頸癌ワクチンにより、50~70%のHPVの感染予防が証明
(人口動態調査および原発性肝癌追跡調査報告 (日本肝癌研究会) の成績から推計)

HBワクチン定期接種化の結論

B型肝炎は日常生活でも容易に感染し得る疾病であり、根治は困難で一生涯にわたり様々な負荷をかける可能性がある。

水平感染を防止するために全出生者を対象に予防接種を実施することで、長期的には、B型肝炎による社会的疾病負荷の更なる軽減に繋がるものと考えられる。

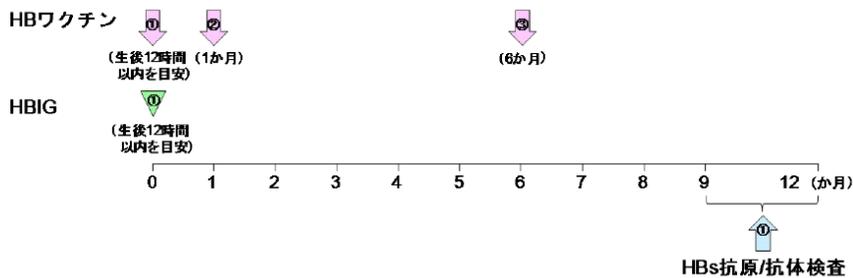
以下の2点を一般の人々に啓発する事が大切

- 乳児期のHBワクチン接種は、B型肝炎疾患の発症を防ぐことができるので、**一生涯の贈り物!**
- HBワクチンは特に、肝癌発生が完全に予防できる「**癌ワクチン**」としての効果も大きい。

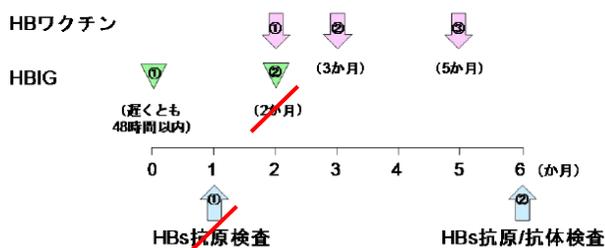
B型肝炎ワクチン；本日の話題

1. 水平感染予防のための定期接種導入
- ➡ 2. **B型肝炎の母子感染予防法改訂について**
3. 接種の具体的方法と今後の課題

新 日本小児科学会が推奨するB型肝炎ウイルス母子感染予防の管理方法



旧 今までの標準的な母子感染予防の管理方法



母子感染予防法の添付文書改訂 (H25, 4月)

1. B型肝炎ワクチン

● 変更後の用法・用量

通常、0.25mLを1回、**生後12時間以内を目安**に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の**1箇月後及び6箇月後**の2回、同様の用法で注射する。ただし、能動的HBs抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

2. 抗HBs人免疫グロブリン

● 変更後の用法・用量

初回注射量は0.5~1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、**生後12時間以内が望ましい**。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16~0.24mLを投与する。

B型肝炎ワクチン；本日の話題

1. 水平感染予防のための定期接種導入
2. B型肝炎の母子感染予防法改訂について
- ➡ 3. 接種の具体的方法と今後の課題

B型肝炎ワクチンに関する技術的検討結果（案）

これまでの技術的な検討結果を踏まえ、仮に国民に対して広く接種機会を提供する場合、下記の対応としては如何か。

- 予防接種対象年齢は出生後から生後12月までとする。
- 標準的には、生後2ヶ月からのB型肝炎ワクチン接種を実施する（生後2ヶ月、3ヶ月、7-8ヶ月での接種。感染のリスクが高い場合には出生直後の予防も考慮する。）。
- 使用するワクチン製剤は遺伝子型A型、C型どちらのウイルス由来の製剤も選択可能とする。

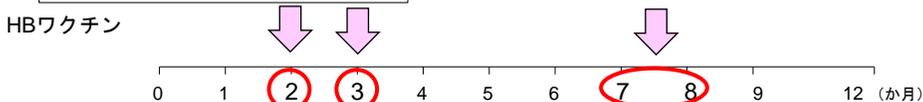
ただし、本提案は技術的検討結果であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

HBワクチン定期接種 実施上の注意点(1)

<スケジュール> 対象者により異なる

● 定期接種対象者: 生後2、3、7-8か月

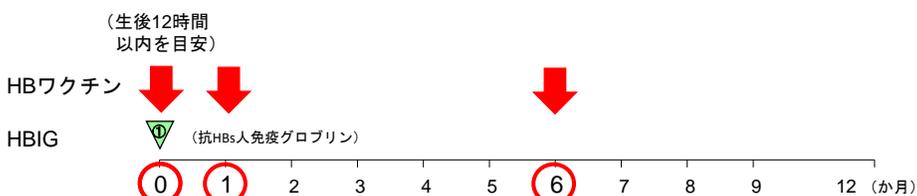
定期接種の標準的スケジュール



● 母子感染予防対象者(母HBs抗原陽性): 生後0、1、6か月

* 母以外にも、同居家族内にキャリアがいる場合もこのスケジュールが可能

母子感染予防スケジュール



厚労省予防接種基本方針部会(H25.11.18)

2. 接種開始時期について

- ① 出生直後に接種を行う長所・背景
 - ・高い接種率が期待出来る
 - ・母子感染予防と同様の接種スケジュール
- ② 出生直後に接種を行う短所・背景
 - ・出生直後より接種を行う他のワクチンがない
 - ・出生直後に生じる健康問題が副反応として紛れ込んで報告される可能性がある
 - ・将来的にB型肝炎を含む混合ワクチンが使用可能となった際に、接種開始時期が合わない

小児期における水平感染の疾病負荷がより明らかになり国民に広く接種機会を提供する場合には、標準的には生後2か月からの接種を開始すること(生後12月まで)としてはいかがか。

HBワクチン定期接種 実施上の注意点(2)

＜投与量＞年齢により異なる

- 0～10歳未満:1回0.25mL(成人の半量投与)

＜その他＞

- 母子感染予防処置と定期接種のスケジュールの区別。
- 沈降型ワクチンであり、よく転倒混和してから使用する。
- 同時接種の場合は、Hibワクチン、肺炎球菌ワクチン、四種混合ワクチンとの併用が想定される。
- 副反応報告の様式はこれから決定されるが、従来の報告では、アナフィラキシーも含めて、最も安全なワクチンとされている。

乳児期に接種が必要なワクチン

ワクチン	種類	6週	2か月	3か月	4か月	5か月	6-8か月	9-11か月
インフルエンザ菌b型 (ヒブ)	不活化		①	②	③			
肺炎球菌 (PCV13)	不活化		①	②	③			
B型肝炎 (HBV)	不活化		①	②			③	
ロタウイルス	生		①	②				
			①	②	③			
四種混合 (DPT-IPV)	不活化			①	②		③	
BCG	生						①	

HB1回目には生後2か月時にHib及び肺炎球菌とともに行う。

HB2回目は生後3か月時にHib、肺炎球菌、四種混合とともに行う。

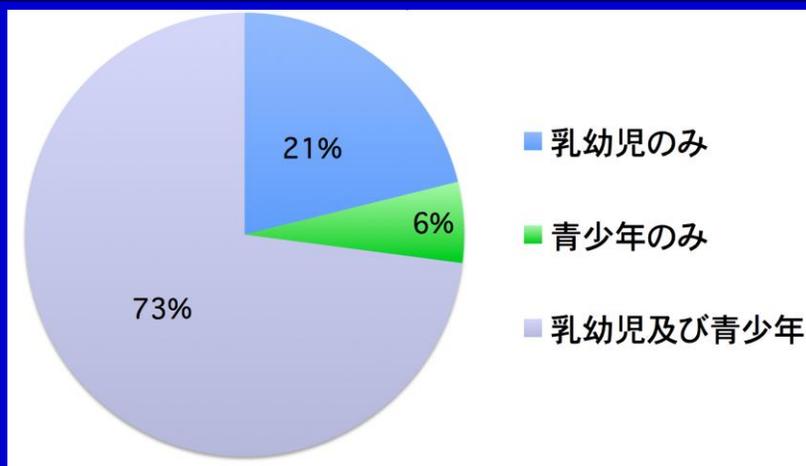
HB3回目は生後7-8か月に四種混合とともに行う。

(同時接種の例；日本小児科学会予防接種・感染対策委員会の提案を改変)

定期接種化への今後の課題

- HBワクチン定期接種化のスケジュール広報
⇒技術的検討は終了。財務の折衝へ
- ビームゲンとヘプタバックスの互換性
- 母子感染予防と定期接種を含む制度設計
 - 母子感染予防処置は保険診療で行われているが、被害救済制度を含めて検討必要か
- 任意接種によるキャッチアップ接種の推奨
- 同時接種さらに新混合ワクチンの開発

ユニバーサルHBワクチンの接種対象者 (2011年肝臓学会総会の意見)



乳幼児、青少年の双方を対象とすべきとの考えが4分の3であった

四柳 宏、他 肝臓2012

任意接種によるHBワクチン接種

乳児の定期接種を開始するとともに、乳児期以降の年齢では、任意接種によりHBワクチンを推奨する。特に、以下の人に強く推奨する。

- 同居家族にHBVキャリアがいる場合（直ちに接種）
- 感染高リスクの医療従事者、救急隊員、保育職員、警察官、腎不全、慢性肝疾患、血液製剤使用者、薬物使用者、男性同性愛者
- 個人予防のためにも思春期前の青少年に接種勧奨

使用可能なHBワクチン製剤

製品名	販売	遺伝子型 (Subtype)	由来	保存剤
ビームゲン	化血研	C (adr)	酵母	0.001%
ヘプタボックスⅡ	MSD	A (adw)	酵母	なし (ラテックス)
HBV + HAV	Twinrix (GSK)	A		
6種混合ワクチン (DPT, Hib, HBV 不活化ポリオ)	Infanrix-Hexa (EU, GSK) Hexyon (SAN/MSD)	A	酵母	なし

今後は、欧米で使用されている混合ワクチンの開発が望まれる。
百日咳、不活化ポリオは日本製、Hibは国外から輸入。

Take Home Message

- 乳児へのB型肝炎ワクチン定期接種により、HBVの水平感染が防止され、社会的な疾病負荷の更なる軽減が期待できる。
- 出生から生後12か月までを接種対象とし、標準的には 2、3、7~8か月時に接種する。
- HBV母子感染予防では定期接種と異なって、出生直後から抗HBs免疫グロブリンと共に、B型肝炎ワクチンを接種する。
- 小児~青少年に任意接種が推奨される。