

<特別寄稿>

ユニバーサル HB ワクチネーション：是か非か？

田中 靖人¹⁾ 四柳 宏²⁾ 矢野 公士³⁾ 酒匂 赤人⁴⁾ 三田 英治⁵⁾
 松浦健太郎¹⁾ 林 和彦⁶⁾ 柘植 雅貴⁷⁾ 田尻 和人⁸⁾ 吉岡奈穂子⁹⁾
 藤澤 知雄¹⁰⁾ 内田 茂治¹¹⁾ 小池 和彦^{12)*}

索引用語： B型肝炎ウイルス ワクチン 性行為

はじめに

平成 21 年 6 月 4 日 第 45 回日本肝臓学会総会 工藤正俊会長のご提案により「ユニバーサル HB ワクチン：是か非か？」というタイトルでワークショップが企画された。

本邦において 1986 年に導入された母子感染予防対策により B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアは激減した。一方、性交感染 (STD) を中心とした B 型急性肝炎は、いまだ減少傾向になく、また国際交流が盛んになったため成人感染で慢性化した HBV genotype A (HBV/A) や海外からの HBV キャリアの移住など母子感染予防だけでは、HBV 感染を完全に制圧できない状況である。

B 型急性肝炎は、感染症発生动向調査における全数把握の 5 類感染症に分類されているが、その実態は正確には把握されていない。WHO から推奨されている全出生児を対象とした HB ワクチン接種 (universal vaccination, 以下 UV) の是非を問うためには、献血者や一般

住民における年齢別 HBs 抗原陽性率、さらには近年増加が予測されている欧米型 genotype A の頻度や escape mutant の感染状況を調査する必要がある。すでに、若年男性を中心に STD としての B 型急性肝炎の慢性化例や父子感染を主体とする家族内感染が注目されており、新たな HBV 感染が拡大しつつあることから、B 型慢性肝疾患における HBV genotype の実態も再評価する必要がある。こうした近年の状況を踏まえて、内科医のみならず、小児科医からの先進的な意見が重要であり、今回のワークショップでは UV の是非、さらには UV の接種時期に関する議論が活発に交わされた。なお、本ワークショップに先立って日本肝臓学会の役員・評議員の先生方のご協力を得て、ユニバーサル HB ワクチネーションに関するアンケート調査を実施した。

1. B 型急性肝炎の実態

1) HBV genotype A の増加

B 型急性肝炎 (AH-B) は現在、改正感染症予防法 5 類に指定され、全数把握の対象であるが、経年的変遷は不明な部分が多い。矢野らの報告によると、国立病院急性肝炎共同研究班の集計の結果、1990 年代に減少傾向にあった AH-B は 90 年代後半に増加傾向に転じている。1990 年代前半に 6.4% であった HBV genotype A (HBV/A) の頻度は漸増し、2000 年代後半には 38.5%、2008 年に至っては 53% を占めた。首都圏においては、HBV/A の増加は 1990 年代後半より始まり、2000 年代に入ると着実に増加傾向を示し、近年では 7 割強を HBV/A が占めた。その他の地域では、2000 年頃から HBV/A の漸増が認められている。これらの報告は、四柳らの首都圏での報告でも同様で、若年男性を中心に HBV/A が増加している¹⁾²⁾。HBV/A の感染ルートに関しては、これまでは同性間性交渉、不特定異性との性交渉であっ

- 1) 名古屋市立大学臨床分子情報医学
- 2) 東京大学感染症内科
- 3) 国立国際医療センター国府台病院・肝炎免疫研究センター
- 4) 国立国際医療センター戸山病院消化器科
- 5) 国立病院機構大阪医療センター消化器科
- 6) 名古屋大学医学部消化器内科
- 7) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科
- 8) 富山大学医学薬学研究部第三内科
- 9) 川崎医科大学肝胆膵内科
- 10) 済生会横浜市東部病院・こどもセンター
- 11) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所
- 12) 東京大学消化器内科

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

<受付日 2009 年 7 月 24 日> <採択日 2009 年 7 月 31 日>

たが、現在は特定の異性ととの性交渉による感染例が見られるようになった。即ち HBV/A のキャリアが既に本邦において広く潜在していることがわかる。実際に、多くが無症候である献血者においても若年男性を中心に HBV/A は約 5% と報告されている³⁾。内田らの報告では、HBV/A は若い男性を中心として 2002 年以降新規感染者の 20% 以上を占めている。

ワークショップの中で、AH-B の全数把握の重要性が議論され、今後の検討課題となったが、現時点での国立機構のデータから推測すると、AH-B による新規の推定入院患者数は年間 1800 人程度で、軽症や潜伏感染例も含めると 5000 人以上の新規感染者が想定された。

2) HIV/HBV 重感染の増加

小池らの全国調査では、HIV 患者における HBs 抗原陽性率は 6.4% (377/5998) で、同性愛者が 70% 以上を占めていた⁴⁾。HIV/HCV 重感染が主に血液製剤を介して感染しているのとは対照的であった。

酒匂らは、2002 年から 2008 年に国立国際医療センターを受診した B 型急性肝炎患者 56 人についてレトロスペクティブに検討し、HIV/HBV 重感染について触れた。若年男性が圧倒的に多く、推定感染経路は同性間性交渉及び異性間性交渉がみられ、梅毒や HIV との重感染例も多い(梅毒の RPR 陽性 4 人/TPHA 陽性 14 人、HIV 診断時が肝炎に先行 12 人/肝炎と同時に 3 人/肝炎軽快後 3 人であった)。HBV/A が 26 人と最も多く (46%)、特に、同性間性交渉の内 17 人 (71%) が HBV/A であった。長期にフォローできた 49 人中 3 人 (6%) に慢性化を認めた。また、三田らは大阪医療センターにおける HIV carrier の HBV 感染率を約 10% と報告している。HIV + HBV 重複感染者の大半が HBV/A で、2006-2008 年 HIV carrier の B 型急性肝炎 13 例 (2008 年 10 例) では、11 例が genotype A、残り 2 例が genotype C であった。

以上をまとめると、都市圏の若年男性を中心とした HIV 感染者における B 型急性肝炎の急増は、本邦における HIV 感染者の増加と強い相関があり、今後も増加するものと考えられる。これら HIV/HBV 重感染における 90% 以上が genotype A 感染であり、こうした従来は稀と考えられていた genotype の増加で、今後慢性化が増える懸念がある。

3) B 型急性肝炎は治療すべきか？

HBV/A の大きな問題点は、肝炎の遷延化・慢性化する症例が 10% 程度存在する点であり、慢性化を阻止する必要がある。治療のタイミングに関するコンセンサ

スは得られていないが、発症後 2-4 週間の経過で HBV DNA の低下が見られず ALT が遷延化する症例はエンテカビルなどの抗ウイルス療法を行っている施設が多かった。エンテカビルは平均半年程度の投与で慢性化は予防され、薬剤の中止も可能であったとする意見が大半であった。一方で、エンテカビルを最初から導入した方が遷延化しやすいとの意見もあり、今後多数例での検証が必要と思われた。

近年、HIV/HBV 重感染例は増加傾向で、HBV キャリア化の報告も多い。ここで注意しないといけないのは、エンテカビル単独投与による HIV 耐性株の誘導であり、B 型急性肝炎例、特に HBV/A 感染例においては HIV 抗体の検査は必須である。

2. B 型慢性肝炎の実態

2001 年、わが国の B 型慢性肝疾患患者における HBV genotype の分布は genotype B (HBV/B)、HBV/C が大部分を占め、HBV/A は 1.7% であった。近年、B 型急性肝炎患者においては、都市部を中心に HBV/A が増加していることが報告されている¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾。松浦らは 2005-2006 年に、全国 16 施設へ通院中であった B 型慢性肝疾患患者 1272 例の genotype 分布について再調査した。HBV/A は 44 例 (3.5%)、B は 179 例 (14.1%)、C は 1046 例 (82.2%) であり、2001 年の報告と比べ有意に HBV/A の割合が約 2 倍に増えていた ($P < .05$)。地域別にみると、関東、沖縄で HBV/A の割合が高かった。遺伝子系統解析からは海外各国より HBV/A は流入し、わが国ですでに複数の株が存在していること、それらの一部は水平感染により国内で蔓延していることが証明された⁷⁾。臨床的には、肝硬変、肝細胞癌に至る速度は HBV/C ほどではないが、HBV/A の肝炎もこうした進展した肝疾患に至るリスクがある。

3. 乳幼児期の HBV 感染の実態

最近、問題になっている父子感染を中心とした家族内感染は重要である。藤澤らは母子感染以外の HBV 感染を検討した結果、父子感染が無視できないことを確認した。国際的な UV は生後 7 日以内、1 カ月、3-6 カ月に HB ワクチンを接種しており、たとえ 2 回の接種だけでも基礎免疫が獲得される。わが国の母子感染予防法では HB ワクチン接種は生後 2, 3, 6 カ月であり免疫獲得まで長期間を要し、脱落例が少なくない。HBV 母子感染予防により母子感染によるキャリア化例は 1/10 に減少したが、予防不成功例の多くは脱落例を含む人

為的な失敗例である。先の父子感染によるキャリア化例と母子感染予防不成功を合わせると毎年 500 人近いキャリアが発生すると推定される。諸外国で行われている新生児を対象とした UV で小児期の新規感染のみならず、成人の B 型急性肝炎も予防できる可能性があり、UV を導入する際には国際方式に切り替えるべきと考えられる。

4. ワクチンエスケープ変異の実態

WHO の推奨により、2007 年までに世界 171 カ国で HBV に対する UV が導入されている。その一方で、中国や台湾などから HB ワクチンで感染防御できないワクチンエスケープ変異 (VEM) が報告されている。林らは、B 型肝炎関連疾患における VEM と報告されている S 領域の変異 (T/I126S/N, G145R) の頻度を解析した。その結果、急性肝炎 2 例 (1.6%)、慢性肝炎・肝硬変 12 例 (6.5%)、肝癌 5 例 (17.9%) に存在しており、特に肝癌に多い傾向があった。これらのようなワクチンにより誘導されたのではないが、自然に発生した S 領域の変異 (T/I126S/N, G145R) が VEM と同様にワクチン抵抗性の機能を有するのであれば、費用対効果を含め UV 導入時に考慮すべき問題であると結論付けた。

柘植らは、HBV 関連肝疾患に伴い肝移植を行った 33 症例について、HB ワクチンの有効性と HBs 抗体に対する VEM 出現について検討を行った。移植後の HB ワクチン長期投与により、HBs 抗体獲得率の改善が認められた一方、移植後 1 年以上経過観察が可能であった 29 症例のうち、2 例に HBs 抗体に対する VEM を認めた。いずれの症例も S 蛋白 145 番のアミノ酸変異が確認された。UV は若年者の感染・発癌予防として有用であると考えられるが、HBs 抗体に対する VEM の出現も考慮すべき問題の一つと考えられた。一方、吉岡らは、過去に南アフリカで導入された国家規模のユニバーサル HB ワクチネーションに関連して VEM の出現を前向きに検討した結果を報告した。南アフリカは HBV 高浸淫地区であること、乳幼児の感染は水平感染であることなど本邦と異なる点も多いが、UV により HBc 抗体陽性率からみた HBV 感染率は明らかに減少し、しかも VEM の出現を助長しないと結論付けた。

田尻らは、本邦で広く使用されている HB ワクチン (ビームゲン[®], genotype C, adr) 接種により得られたモノクローナル抗体 (Mab) の認識する部位と HBV 中和活性につき検討した。臨床分離株の a determinant は多様性があるものの、Mab でも HBV 中和効果が認め

られることから、抗体価が十分上昇すれば genotype が異なる HBV に対しても現行のワクチンが有効であることが示唆された。

5. ユニバーサル HB ワクチネーションの是非

2009 年 2~5 月にかけて日本肝臓学会役員・評議員を対象に、ユニバーサル HB ワクチネーションの是非に関するアンケート調査を実施した。アンケート項目を Table 1 に示す。回収率は全体で約 65% (139/213) であった。

質問 1: 内科系の回答が 88%, 外科系 9%, 小児科 2%, 放射線科 1% であった (Fig. 1)。

質問 2: UV 賛成 83%: 反対 16%: その他 1% であった (Fig. 2)。

質問 3: 賛成の理由 (複数回答可) (Fig. 3)

- a) B 型急性肝炎が減少しないから 29%
- b) HBV genotype A が増加し、キャリア化が危惧されるから 38%
- c) 父子感染の割合が高いから 7%
- d) 将来の HBV 再活性化の予防 20%
- e) その他

(性感染予防, 肝発癌予防, 輸血後肝炎の予防) 6%

質問 4: UV 接種時期 (Fig. 4)

乳幼児期まで 49%, 中学生まで 43%, 大学生まで 8%

質問 5: ユニバーサル HB ワクチネーション反対の理由

- ・費用対効果を考えると不要
- ・本邦の医療で財政投融資の優先順位として高くない
- ・副作用の面から勧められない
- ・母子感染の予防だけで十分
- ・B 型肝炎の浸淫度が必ずしも高くない
- ・HIV/AIDS 対策の方が優先
- ・新規 AH-B の全数調査及び新規の母子・父子感染の実態の把握が必要
- ・医療費の高騰化が社会問題としてあるので、UV を導入することによる経済効果をシミュレーションすべきである。

UV 導入に対する賛成意見が多かったが、上記のような解決すべき点もあり、今後の検討課題と思われた。

6. 今後の展望

これまでの問題点として、各医師 (主治医) の 5 類感染症の届出義務に関する認識不足が挙げられる。全出生児を対象としたユニバーサル HB ワクチネーション

Table 1 アンケート内容

第 45 回日本肝臓学会総会

ワークショップ：ユニバーサル HB ワクチン：是か非か？

WHO から推奨されている全出生児を対象とした HB ワクチン接種 (universal vaccination、以下 UV) の是非についてのアンケートのご協力をお願い致します。結果を集計致しまして、肝臓学会総会ワークショップの際に結果をまとめて報告させていただきます。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

1. 先生の専門分野を教えてください。

内科系 外科系 小児科系 その他

2. UV に賛成ですか？ はい いいえ

3. はいの場合：理由（複数回答可）

- a) B 型急性肝炎が減少しないから
- b) HBV genotype A が増加し、キャリア化が危惧されるから
- c) 父子感染の割合が高いから
- d) 将来の HBV 再活性化の予防
- e) その他（具体的にお願いします）

4. はいの場合：接種時期についてご意見をお願いします。

乳幼児期 ～中学生まで ～大学生まで

5. いいえの場合：理由をお願いします。

■内科系 ■外科系 ■小児科系 ■その他

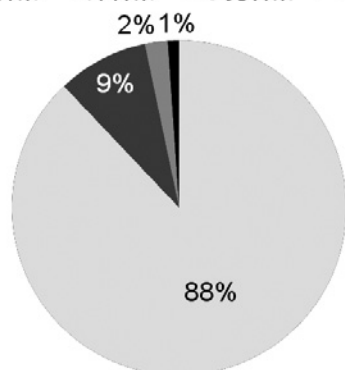


Fig. 1

■賛成 ■反対 ■どちらでもない

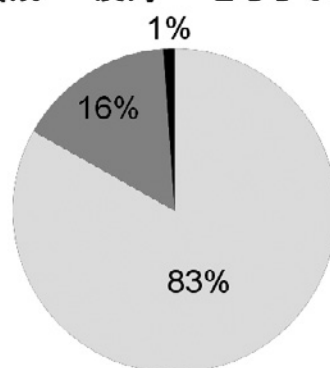


Fig. 2

の是非を検討するためには、5 類感染症の届出を適正化するなどの保健行政対策を講じた上で、医師一人一人

が 5 類感染症の届出義務を認識し遂行する必要がある。加えて、現行の母子感染予防成績、年齢階級別 HBV

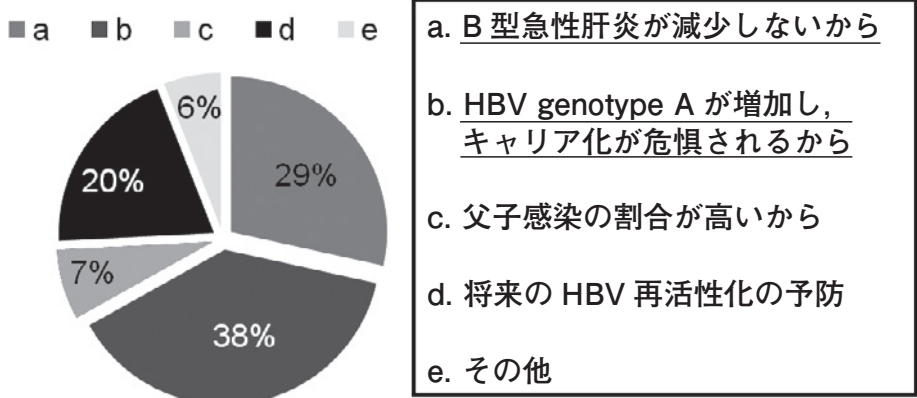


Fig. 3

■ 乳幼児期 ■ ~中学生まで ■ ~大学生まで

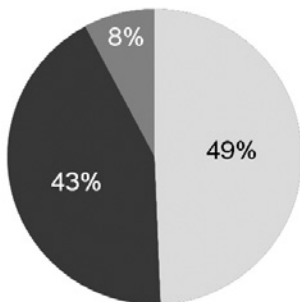


Fig. 4

感染のコホート調査, HBV/A 感染の趨勢などを知る必要がある。また, 従来既往感染と考えられていた Hbc 抗体陽性例からの HBV 再活性の報告が相次ぎ⁸⁾, 一過性あるいは不顕性 HBV 感染予防の必要性も問われるようになった。こうした 5 類感染症届出の適正化による国内発症数の把握やそれを基にした急性肝炎, 劇症化や慢性化, そして将来の肝硬変・肝癌及び HBV 再活性化を防ぐための費用対効果を明らかにしていくことが重要である。

1991 年に universal policy を導入した米国で B 型急性肝炎が減少しているのとは対照的に, 本邦では 20 年前とは比較できないほど国際交流が盛んになっている現状の中, 外来種の水平感染が増加し, 免疫を持たない世代への脅威が広がっている。この HBV/A の感染拡大を「ある特定の集団内での感染」と現状のまま放置すると, キャリア化した例からの二次感染等によって

感染が広がる可能性がある。基本的には AH-B 拡散予防として①教育を含むキャンペーンの実施 ② infant universal vaccination を基軸に, catch up を目的とした adolescent vaccination が必要であると考える。今回のワークショップでも, 日本肝臓学会役員・評議員アンケート調査でも, 概ね UV 導入を是とする意見が多数を占めている。その一方で, 医療費の高騰化が社会問題としてあるのも事実で, UV に関する費用対効果は重要であり, UV を導入することによる経済効果をシミュレーションすべきである。今後も継続して議論していきたい。

今回のワークショップの総合討論の際に, 矢野右人先生から貴重なご意見を頂き, 以下, 御自身の筆で文章にして頂きました。

<追加発言>

長崎県病院企業団 矢野右人

1975 年ころ我が国における HBV 母子感染が集中的に検討され HBV キャリアのうち e 抗原陽性の母より出産した場合 95% の確率で児は 3 カ月以内にキャリアに移行することが解明された。一方国立病院共同研究などの報告よりこれまで常識とされていた HBV 急性肝炎の一部がキャリアへ移行する説が否定的になり, 日本では特殊例を除き HBV キャリアは“母子感染より成立する”とのコンセンサスが確立した。しかし WHO 西太平洋事務局の頻回にわたるタスクフォース会議で東南アジア諸国, 韓国などより完全な同意は得られなかった。

この背景の中で HBIG による HBV 母子感染予防が施行され症例が集積された。1985 年 HB Vaccine が認可され待ちかねたように HBIG と HB ワクチンを併用する受動—能動免疫法が国の対策としてスタートした。当時は世界のリーダー役であった。WHO タスクフォース会議で日本の方法、出産後ただちに HBIG を投与し HBV を中和、排除しその後の HB Vaccine で永続的に免疫を獲得する方法は理論的で効果的と理解はされた。しかし我が国の方法は妊婦に対する頻回の HBs 抗原、e 抗原の測定、出産児に対する HBIG の投与はあまりにも高額かつ手間暇かかる予防法として近隣諸国にはとうてい受け入れられない方法であった。当時 WHO では 1 ドル HB Vaccine の開発を推奨してきた事もあり、開発途上国では検査も HBIG も必要ない全出産児に HB Vaccine のみを接種するいわゆる HB Universal Vaccination がスタートした。

この展開過程で一部の学者より出産直後の HBIG あるいは HB Vaccine 接種に強い反論がありその後の HB Vaccine の展開が頓挫したことは誠に残念であった。

時を経て HBV genotype の感染性が議論され原則的に外来種であった HBV genotype A による急性感染でキャリアが容易に成立することが報じられ日本のキャリア成立に関するこれまでのコンセンサスと外国のその間に格差があることが判明した。一方、母子感染以外に水平感染による劇症肝炎は当時より問題視されていたが、外国より HBV genotype A の浸淫、STD の激増により HBV 感染対策は母子感染対策のみでは抑制できないとの議論が再燃し、今回も肝臓学会総会で議論されるまでになった。

1796 年 Edward Jenner が天然痘予防に初めて牛痘接種を行った。その後 50 年を経て日本で接種が行われ、約 200 年を経過した 1979 年 WHO より地球上の天然痘が撲滅された終息宣言がなされた。200 年の日時が費やされている。同様な撲滅成功は小児麻痺（ポリオ）にも言える。現在はほぼ地球上より小児麻痺の原因となるポリオウイルスは撲滅に成功したといえる状況である。

天然痘、ポリオ、麻疹に次ぐのは発がんリスクが明確なそして劇症肝炎による死亡が予測される B 型肝炎であることは明白である。それは HB Vaccine により予防法が完成しているからでもある。その次は疾病の性格、社会的にみても、HIV 感染対策であることも明白

である。

ウイルスは新しく姿を変えて次々に人類に襲い掛かる。予防法が確立している重大疾病の撲滅に取り組まないのは肝臓病に携わる研究者にとっては怠慢である。HBV 感染は最高裁でも判決されごとく後世に責任を追究される事例ともなりうる。世界中の国が HBV Universal Vaccination で地球上より HBV 感染を撲滅しようとしている今、日本はこれを無視して良いであろうか。注目を喚起したい。

文 献

- 1) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, et al. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39—46
- 2) 山田典栄, 四柳 宏, 小坂橋優, 他. 首都圏における B 型肝炎の実態と変遷：—Genotype A に焦点をあてて—。肝臓 2008 ; 49 : 553—559
- 3) Yoshikawa A, Gotanda Y, Suzuki Y, et al. Age- and gender-specific distributions of hepatitis B virus (HBV) genotypes in Japanese HBV-positive blood donors. *Transfusion* 2009, in press
- 4) 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
- 5) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326—334
- 6) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006; 36: 107—114
- 7) 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
- 8) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13—23

Universal hepatitis B vaccination: pros and cons

Yasuhito Tanaka¹⁾, Hiroshi Yotsuyanagi²⁾, Koji Yano³⁾, Akahito Sakou⁴⁾, Eiji Mita⁵⁾, Kentaro Matsuura¹⁾,
Kazuhiko Hayashi⁶⁾, Masaki Tsuge⁷⁾, Kazuto Tajiri⁸⁾, Naoko Yoshioka⁹⁾, Tomoo Fujisawa¹⁰⁾,
Shigeharu Uchida¹¹⁾, Kazuhiko Koike^{12)*}

Key words: hepatitis B virus vaccination sexual transmission

Kanzo 2009; 50: 598—604

-
- 1) Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 - 2) Department of Infectious Diseases, Tokyo University
 - 3) Research Center for Hepatitis and Immunology, International Medical Center of Japan
 - 4) Toyama Hospital, International Medical Center of Japan
 - 5) National Hospital Organization Osaka National Hospital
 - 6) Nagoya University Graduate School of Medicine
 - 7) Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
 - 8) Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama
 - 9) Department of Medicine, Kawasaki Medical College
 - 10) Children's Center for Health and Development, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital
 - 11) Department of Infectious Disease Research, Japanese Red Cross Central Blood Institute
 - 12) Department of Gastroenterology, Tokyo University

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