

表 8. 日本で使用されている B 型肝炎ワクチン^{9, 33)}

製品名	製造所	血清型	遺伝子型
ビームゲン	化学及血清療法研究所	adr	C
ヘプタバックスII	Merck Sharp & Dohme 日本輸入元：方有製薬	acw	A

(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

① 特性

遺伝子組み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（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。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 安全性

長く世界中で使われているが、安全性の問題が起こったことはない。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株）の発生が危惧されているが、エスケープミュータントは HBV 自然感染下でも発生する。これについては現在も研究が進められている¹⁾。現在の標準的な見解では、「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。」とされている³⁴⁾。

③ 副反応

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、吐き気、下痢、食欲不振、頭痛、倦怠感、関節痛、筋肉痛、手の脱力感などが見られる⁹⁾。いずれも数日で回復する。

ワクチン成分（酵母）に対するアレルギー反応がある人は HBIG を選択するが、予防効果は短期間である。

多発性硬化症などいくつかの副作用の疑いが報告されてきたがいずれも科学的な根拠は否定されている^{1, 35)}。

④ 有効性

若いほど抗体獲得率が高い傾向にある。40 歳までの抗体獲得率は 95%、40～60 歳で 90%、60 歳以上になると 65～70%に落ちる¹⁾。

HBV 曝露後には早期（7～14 日後まで）に HBIG の筋肉内接種に加えて B 型肝炎ワクチンを接種すれば感染予防効果が期待される^{1, 35)}。

また、HBV キャリア化予防効果については、台湾で 1,200 人の児童を対象にして、ワクチン接種時の 7 歳から 7 年後の 14 歳まで経過観察を行ったデータがある。これによると、対象者のうち、経過観察期間中に 11 人が HBV 感染していたことが判明した（HBe 抗体陽転）が、HBV キャリア化した児童はいなかった³⁶⁾。

B 型肝炎ワクチンは全接種者の 10%前後の non responder、low

responder が見られる^{37, 38)}。この場合は追加接種、高用量接種、接種方法変更（皮下接種）などで対応する。

遺伝子型が異なるウイルスに対するワクチンの有効性は今のところ不明である。遺伝子型が異なっても血清型が重複し、血清型間の交差反応が認められていることからある程度の有効性は期待できる。また、自然感染において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。しかしながら、遺伝子型が異なるウイルスの抗原エпитオプの立体構造がワクチン株と異なる場合、ワクチンによる感染防御能が弱くなる可能性があるという研究結果もある³⁹⁾。前述のエスケープミュータントの問題も含めて、今後の検討が必要である。

⑤ 抗体持続時間

ワクチン 3 回接種後の防御効果は 20 年以上続くと考えられている。抗体持続期間は個人差が大きい。3 回接種完了後の抗体価が高い方が持続期間も長い傾向がある³⁹⁾。

⑥ 接種スケジュール

B 型肝炎ワクチンは 3 回接種で完了する（HepB3）。一般的な接種スケジュールは 0、1、6 ヶ月に筋肉内又は皮下接種する。免疫不全、血液透析患者等は 4 回接種スケジュールや高用量ワクチンを検討する。

日本のワクチンの場合、以下の投与方法が推奨されている⁹⁾。いずれも 3 回接種後に HBs 抗体が獲得されていない場合には追加注射する。

(ア) B 型肝炎の予防

通常、0.5ml ずつを 4 週間隔で 2 回、更に 20～24 週を経過した後に 1 回 0.5ml を皮下又は筋肉内に注射する。ただし、10 歳未満の者には、0.25ml ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

(イ) B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（HBIG との併用）

通常 0.25ml を 1 回、生後 2～3 ヶ月に皮下に注射する。更に 0.25ml ずつを初回注射の 1 ヶ月後及び 3 ヶ月後の 2 回、同様の用法で注射する（図 9）。

(ウ) HBs 抗原陽性でかつ HBe 抗原陽性の血液による汚染事故後の B 型肝炎発症予防（HBIG との併用）

通常、0.5ml を 1 回、事故発生後 7 日以内に皮下又は筋肉内に注射する。更に 0.5ml ずつを初回注射の 1 ヶ月後及び 3～6 ヶ月後の 2 回、同様の方法で注射する。なお、10 歳未満の者には、0.25ml ずつを同様の投与間隔で皮下に注射する。

特に小児の投与方法について、WHO 推奨スケジュール¹⁾、米国スケジュール³⁶⁾と日本の母子感染防止処置¹⁾を図 9 に示した。

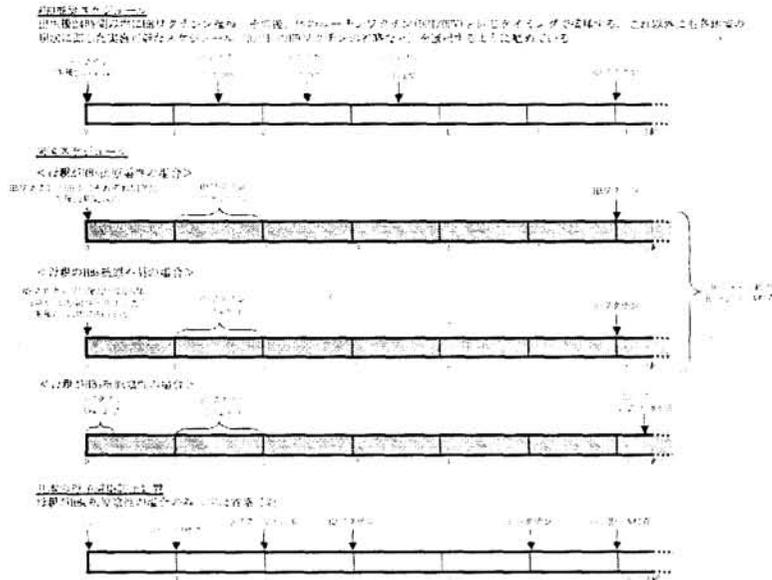


図9. ワクチン接種スケジュール 1, 9, 36)

⑦ キャッチアップの必要性

ハイリスク群や、ユニバーサルワクチネーションを導入している場合は導入前に生まれたワクチン未接種の児童へのワクチネーション（キャッチアップ）はB型肝炎コントロールの手段として効果的である。

- 米国では11～12歳児のワクチン接種履歴の確認とワクチン接種の完了、身近な医療機関でB型肝炎ワクチン接種を受けられる環境の整備、州による就学時のワクチン接種完了要請などを推奨している²⁰⁾。
- フランスでは1995～2004年の間に20歳以下の接種率を上げる目的で、0～2歳のユニバーサルワクチネーションと11歳のキャッチアップを導入した。しかしながら、1998～2002年の間、副作用の疑いからキャッチアップをやめて任意接種にしたところ、この期間中に11歳の接種を受けるはずだった児童のワクチン接種率(HepB3)がそれまでキャッチアップ対象だった児童の46.2%から半分の23.3%に低下した²¹⁾。

(6) 需要と供給の見込み

① 供給について

製造販売業者によると、供給量は、2009年度84.2万本（実績）、2010年度約72万本（見込み）である。

② 需要について

需要量については、接種対象者や接種スケジュール等を踏まえ、今後検討が必要である。

参考文献

1. World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2). <http://www.who.int/emc> 2002
2. 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
3. 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.
4. 矢野右人. B型肝炎・D型肝炎. 肝臓病学, 戸田剛太郎他編, 医学書院: pp 306-316, 1998
5. 柘植雅貴, 茶山一彰. HBe抗体 (IgM・HBe抗体・IgA・HBe抗体を含む). 日本臨床: 62: 129-133, 2004
6. 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: 34(3): 590-594, 2001
7. 厚生労働省国立感染症研究所感染症情報センター. B型肝炎 2006年7月現在. IASR 2006; 27(9) <http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/319/inx319-j.html>
8. 鈴木哲朗. 感染症の話「B型肝炎」. 感染症発生動向調査週報. http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k04/K04_15/k04_15.html, 2004
9. 木村三生夫, 平山宗宏, 堺春美. B型肝炎. 予防接種の手引き (第11版), 近代出版: pp 302-303, 2006
10. 吉澤浩司. 肝炎ウイルス無症候性キャリアの動向. 肝がん白書 (平成11年度). 社団法人日本肝臓学会: pp23-32, 1999
11. 田尻仁. 任意接種対象疾患「B型肝炎ワクチン」. 臨床と微生物: 32(5): 489-491, 2005
12. ハリソン内科学 第2版, 日本語版監修; 福井次矢, 黒川 清. メディカル・サイエンス・インターナショナル
13. Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. Rev Med Virol: 14: 3-16, 2004
14. Hollinger FB, Liang TJ. Hepatitis B virus. In: Knipe DM et al., eds. Fields Virology, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: pp 2971-3036, 2001
15. 小山富子, 佐々木純子, 内田茂治. 岩手県におけるB型肝炎ウイルス・C型肝炎ウイルスの感染状況について -出生年コホート別にみた解析-. 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)「肝炎状況・長期予後の疫学に関する研究」; 班研究報告書・平成21年度分担研究報告書: 179-197, 2010
16. 吉澤浩司. 肝炎ウイルス (HBVとHCV) の母子感染と対策. 肝胆膵: 55(2): 237-244, 2007
17. 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: 19: 172-179, 2009

18. 田中憲一, 芹川武大, 水落利明. HB ワクチンの効果に関する臨床的検討. 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: 9-34, 2010
19. 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
20. 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に関する研究. 国立病院機構共同臨床研究; 平成 18 年度研究報告書: 1-8, 2006
21. 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>
22. 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(IASR)Vol.31: p21-22: 2010
23. 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
24. 青柳豊, 西口修平, 道堯浩二郎他. 本邦の肝硬変の成因と現状 第 44 回日本肝臓学会総会 主題ポスター「肝硬変の成因別実態」のまとめ. 肝硬変の成因別実態 2008. 監修, 恩地森一, 中外医学書: pp 1-10, 2008
25. 工藤正俊, 有井滋樹, 猪飼伊和夫他. 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2002-2003) (日本肝癌研究会追跡調査委員会). 肝臓: 48(3): 117-140, 2007
26. Yang Baoping. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008
27. World Health Organization, http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepB_IHTRisk_Map.png
28. Daniels D, Grytdal S, Wasley A. Surveillance for acute viral hepatitis --- United States, 2007. MMWR Surveillance Summaries: 58 (SS03): 1-27, 2009
29. World Health Organization, http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/hepatitis/en/index.html
30. Rentala M, van de Laar, MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. Euro Surveill. 2008; 13(21): pii=18880. Available online. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18880>
31. International Expert Meeting on Hepatitis B Control in the West Pacific, Seoul, 24-25 Nov 2008: Meeting Report, 2009
32. Tilson L, Thornton L, O'Flanagan D, Johnson H, Barry M. : Cost effectiveness of hepatitis B vaccination strategies in Ireland: an economic evaluation. Eur J Public Health. 2008 Jun;18(3):275-82.
33. Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, et al. Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. Hepatol Res: 37(9): 731-739, 2007
34. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Chen HL, Wu JF, Chen PJ. : No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization. J Infect Dis. 2010 Apr 15;201(8):1192-200.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Recommendations and Reports: 54(RR16), 2005
36. Lin YC, Chang MH, Ni YH, et al. Long-Term Immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. JID: 187: 134-138, 2003
37. Mineta M, Tanimura M, Tana T, et al. Contribution of HLA class I and class II alleles to the regulation of antibody production to hepatitis B surface antigen in humans. Int Immunol; 8(4): 525-531, 1995
38. 袖山健, 小林正和. HBV 感染予防効果と安全性. 日本臨床; 62(増刊号 8): 216-221, 2004
39. Nommensen FE, Go ST, Maclaren DM. Half-life of HBs antibody after hepatitis B vaccination: an aid to timing of booster vaccination. The Lancet: 847-849, 1989
40. Denis F, Levy-Bruhl D. Mass vaccination against hepatitis B: The French example. In: Plotkin SA ed. Mass vaccination: Global aspects - progress and obstacles. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, CTMI304: pp 115-129, 2006

<作成>

国立感染症研究所

ウイルス第2部

脇田隆宇 (部長)

石井孝司 (室長・とりまとめ)

清原知子 (主任研究官)

感染症情報センター

多田有希 (室長)

<協力>

予防接種推進専門協議会

浜松医科大学

鈴木哲明 (教授)

広島大学

田中純子 (教授)

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

溝上雅史 (センター長)