

わが国における B 型肝炎母子感染防止の経緯と universal vaccination の必要性について

白 木 和 夫*

はじめに

Blumberg によるオーストラリア抗原（現在の HBs 抗原；B 型肝炎ウイルス表面抗原）の発見から 40 年が経過し、この間に B 型肝炎ウイルス（HBV）感染疫学の全容がほぼ明らかにされ、感染予防が進んでいるが、まだいくつかの課題が残されている。

HBV の自然の主要感染経路は母子感染と性感染とであるが、近代、人類に HBV の感染が蔓延した背景には、鍼などの民間療法を含む広い意味での医原性感染がある。半世紀前までは、健康にみえる人の血液が病原体をもち感染源となることは考えられなかったためである。HBs 抗原発見後これを指標としての輸血血液、血液製剤のスクリーニング、医療器具の消毒の徹底などが行われた結果、この経路の感染は急減し、残されたのは自然感染経路となった。

WHO が 1992 年、HBV 感染制圧のため B 型肝炎ワクチン（HB ワクチン）の universal vaccination を全世界の国々が 1997 年までに実施するよう勧告してから、世界の多くの国々で HB ワクチンの universal vaccination が実施されている。わが国では世界に先駆けて HBV キャリア妊婦から出生した high risk 児に対する母子感染防止が行われ HBV キャリアが激減したが、universal vaccination は行われていない。

本稿ではわが国の B 型肝炎母子感染防止事業の経緯を概説するとともに、近年のわが国における HBV 感染疫学の変化に対応するために universal vaccination 導入の必要性を論じることとする。

I. HBV キャリアからその出生児への母子感染解明の経緯

1965 年 Blumberg によりオーストラリア原住民の血清中にオーストラリア抗原（HBs 抗原）が発見され、まもなくこれが輸血後肝炎と密接な関係があることが Prince、大河内らにより明らかにされた。これを契機として HBV 感染の疫学が急速に解明され、それまで予想されていなかった HBV の無症候性キャリアが存在することが知られ、肝硬変、肝癌のかなり多くの症例が HBV によることが証明された。

1971 年、Ohbayashi ら^{1,2)}は肝硬変、肝癌家系の調査により、HBV によるこれら慢性肝障害患者と HBs 抗原キャリアの家族集積の存在を明らかにした。しかも HBs 抗原陽性者が母方に多いことを発見し、垂直伝播の存在が推測された。Schweitzer ら³⁾は妊婦が妊娠後期～産褥期にかけて急性 B 型肝炎を発症すると出生児が高率に HBs 抗原陽性になることを報告したが、妊婦が無症候性 HBV キャリアである場合の児への母子感染に関しては、外国からは否定的な報告が多かった。

われわれは東京大学医学部産婦人科 川名尚、輸

Key words : B 型肝炎, 母子感染, HB ワクチン, universal vaccination

* 鳥取大学名誉教授/聖路加看護大学 Kazuo Shiraki
〔〒 104-0044 東京都中央区明石町 10-1〕

血部 吉原なみ子らと共同研究を行い、産科を受診した妊婦の検査で HBs 抗原陽性妊婦を抽出し、その児を出生直後から東京大学医学部小児科で定期的に追跡検査して HBs 抗原の出現を証明しようとする前方視的調査を開始した。当時はまだ、HBe 抗原、HBe 抗体は発見されておらず、われわれが最初の 1 年間に調査した症例の妊婦は後から調べたところほとんどすべて感染性の低い HBe 抗体陽性であったためもあり、無症候性 HBV キャリア妊婦からの出生児が HBs 抗原陽性になったのを確認して母子垂直感染の存在を証明できたのは、前方視的調査を始めて 1 年以上経過してからであった⁴⁻⁶。

1972 年、同様な調査研究を行っていた都立大久保病院産婦人科の岡田らは HBV キャリア妊婦からの出生児が HBs 抗原陽性になったことを見出し初めて報告した^{7,8}。外国では同じ時期に、アメリカから台湾に来て調査していた Beasley らが台湾人 HBV キャリア妊婦からの母子感染を報告した⁹。母子感染により HBs 抗原陽性となった乳児は全く健常児と変わらず臨床的には無症状であったが、長期間にわたり HBs 抗原持続陽性で、追跡を続けて検査していると多くの例でトランスアミナーゼが上昇し肝生検では慢性肝炎像が認められた¹⁰。

急性 B 型肝炎の臨床経験から、当時のわが国では成人の HBV 感染はすべてが急性に終わり、慢性化するのは免疫不全状態にある場合に限定されていることが知られ、わが国の HBV キャリア成立がほとんどすべて乳幼児期の感染によることが明らかになった。

HBV キャリア妊婦からの母子感染成立は、出生児の一部に限られていたが、後に HBe 抗原、HBe 抗体が発見されると、これが母子感染成立と密接に関連していることが明らかになった¹¹。その報告で母子感染は HBs 抗原陽性妊婦が HBe 抗原陽性の場合に限られ、HBe 抗体陽性の場合には児への感染は全く起こらないとされた。しかし同様の調査研究を続けていたわれわれは HBs 抗原陽性妊婦が HBe 抗体陽性の場合も、出生児を毎月検査していると無症状ではあるが生後 2, 3 カ月頃にトランスアミナーゼの著明な上昇を示す例が約 6% あることを見出し、母が HBe 抗体陽性の場合も出

生児に一過性感染が起こり、急性肝炎、劇症肝炎発症の危険があることを報告した¹²。後にわれわれが行った小児劇症肝炎の全国調査では、小児の劇症 B 型肝炎は乳児期前半に多く、輸血例を除くほとんどすべての母が HBs 抗原陽性であり、かつ HBe 抗体陽性であることが明らかになった¹³。

母子感染の時期はほとんどが出生時と考えられた。その根拠は、①臍帯動脈血が HBs 抗原陽性であることは極めて少ないこと、②出生児が HBs 抗原陽性になるのは生後 1~3 カ月であり、4 カ月以降に新たに HBs 抗原陽性となる例がないこと、③妊婦が急性 B 型肝炎を発症した場合、出生児に感染が起こるのは妊娠末期~産褥期のみであること、などである。HBV の母子感染がもし胎内で成立しているなら、出生後にこれを阻止する手立てはないが、大部分が出生時と考えられるので、出生直後に感染阻止できる可能性が考えられた。

II. 受動免疫による HBV 母子感染防止の試みと効果

前述のごとく HBs 抗原陽性妊婦からその児への母子感染には HBe 抗原、HBe 抗体が関係しており、妊婦が HBe 抗原陽性の HBV キャリアであると生まれた児のおおよそ 85% がキャリアになるのに対し、妊婦が HBe 抗体陽性の HBV キャリアであると生まれた児が HBV キャリアになることはまじない¹²。成人が新たに HBV に感染しても、これまでのわが国では通常は慢性化することがなかった。すなわち成人で問題となる HBV による肝硬変、肝癌はそれらの患者が乳幼児期に感染した HBV キャリア状態から発生することが明らかとなった。輸血、血液製剤の HBs 抗原検査が徹底し、医療器材からの感染もほとんどなくなると、最後に残った乳幼児への主たる HBV 感染ルートは母子感染となった。したがって HBV キャリアの発生を防止する目的には、HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児に対する感染防止が鍵と考えられた。

初めに考えられた方策は、一般的なウイルス感染発症予防と同様に高力価特異的免疫グロブリンの投与であった。1978 年、厚生科学特定研究「難治性の肝炎」研究班に「グロブリン研究班」(班長：新潟大学 市田文弘教授)が組織され、肝臓専

門医，基礎医学者，製薬メーカー開発担当者が班員となり，抗 HB ヒト免疫グロブリン (HBIG) の開発が行われた。これは HBs 抗体価の高い血漿をプールし，それを材料として γ -グロブリンを抽出製剤化したものである。HBV による肝硬変，肝癌を減らすためには，前述のごとくその元となるキャリア発生を新生児期に防止することが急務であり，HBs 抗原陽性妊婦からの出生児に，HBIG を投与すれば感染成立を阻止できる可能性が考えられた。当時，これに関する外国からの報告は，Beasley らが台湾において行った新生児に対する HBIG 投与の学会報告抄録のみで，しかもその結果は母子感染阻止に有効でなかったとするものであった。ただしこの治験では HBIG 投与が生後数日と遅いものがほとんどで，出生直後投与による感染阻止の可能性が残されていた。

前記研究班で HBIG による HBV 母子感染防止の治験を開始しようとしたが，基礎医学系の班員から，新生児期に HBIG を投与することにより HBs 抗原との間に免疫複合体を大量に生じ，これによって何らかの副作用の可能性があるとの反論が出されすぐには開始できなかった。この間に「グロブリン班」に属していなかった北海道大学医学部小児科の松本は HBs 抗原陽性妊婦からの出生児に生後まもなく HBIG を投与して HBV キャリア化を減らせることを報告した¹⁴⁾。これにより班員であった筆者ら¹⁵⁾，矢野ら¹⁶⁾が治験を開始し，相次いでその効果を報告した。

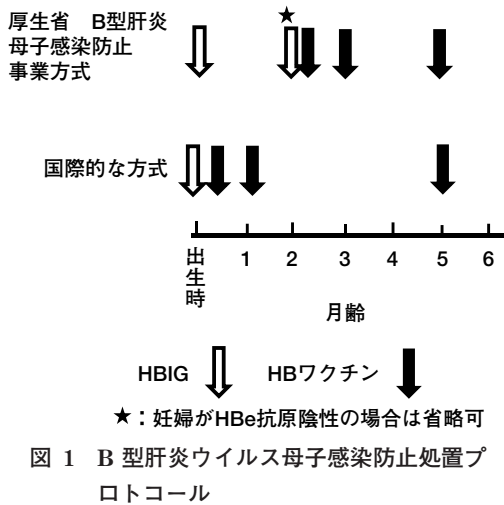
しかしながら出生時 1 回だけの HBIG 投与では母子感染防止効果が低く，2，3 カ月ごとに HBIG 追加投与を反復して血中 HBs 抗体を陽性に保てばその間は HBs 抗原陰性が維持されるものの，中止すると 6 カ月ほど経ってから HBs 抗原陽性化するものが多いことが明らかとなった¹⁷⁾。その理由として，HBV は出生時に胎盤-臍帯静脈-門脈を通じて速やかに児の肝臓に達して肝細胞に感染していて，受動免疫では血中のウイルスを中和できても肝内に潜伏した HBV を排除できないものと推定され，常に血中 HBs 抗体を陽性に保つためにワクチンによる能動免疫を追加することが必須と考えられた。

III. B 型肝炎ワクチンの開発

1975 年，厚生省 B 型肝炎ワクチン開発協議会を中心として HB ワクチンの開発が開始された。HBV の実験室内での増殖はできなかったので，HBV 持続感染者の血清中に多量に存在する HBs 抗原の小粒子を分離精製して弱毒化 HB ワクチンとして使うことが考えられた。問題は血漿中に存在する感染性の HBV そのものをいかにして排除ないし非感染性にするかで，各種の方法が検討された。当初は感染性が低いと考えられた HBe 抗体陽性 HBs 抗原陽性血漿のみを原料として HBs 抗原を分離し，加熱，ホルマリン処理して残存するウイルスを無毒化して HB ワクチンとした。この第 1 世代の血漿由来 HB ワクチン製造には HBs 抗原高力価の血漿を多量に必要としたため，HB ワクチン生産量が少なく，その接種対象が制限され，母子感染防止が最優先とされた。製薬メーカー開発部 (ミドリ十字，化血研) による製剤化が進み，第 2 相試験の終了を待って，1981 年から母子感染防止を目的とした第 3 相試験が始まった。HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児に出生直後に HBIG を投与した後にこの HB ワクチンを接種したところ，HBV キャリア化を 90% 以上防止できることが明らかとなった^{18,19)}。

これとは別に日赤・都臨床医研グループは独自に HBs 抗原を精製し，HBe 抗原陽性 HBV キャリア妊婦からの出生児に出生直後に静注用 HBIG を点滴投与した後，HBIG を筋肉注射し，さらに生後 2，3 カ月からこの精製不活化 HBs 抗原 (製剤化されなかった) を投与して能動免疫を得させる臨床試験を実施し，児の HBV キャリア化を阻止できることを班研究に先駆けて報告した²⁰⁾。

その後，遺伝子組換えによる HB ワクチンが開発され，血漿由来 HB ワクチンと置き換わった。1980 年代には各メーカーから数多くの HB ワクチンが開発市販されていたが，2003 年 7 月，厚生労働省により HB ワクチンが生物由来製品に指定されたために，それまで遺伝子組換え HB ワクチンを製造していたいくつかの製薬会社が製造を中止し，2008 年初めにはヘプタバックス-II (万有)，ビームゲン (化血研=アステラス)，沈降 B 型肝炎



炎ワクチン「明乳」(明治乳業)の3製剤のみとなっていた。それらのうち、沈降B型肝炎ワクチン「明乳」は2008年2月「医薬品の製造管理及び品質管理に関する調査(GMP調査)」の結果、無菌性保証のレベルに達していないとされたため2008年4月に自主回収され、以後、入手困難な状態となった。

IV. 厚生省「B型肝炎母子感染防止事業」の開始と推進

1980年代初め、HBVの水平感染がほぼ制圧されたわが国において、HBVによる慢性肝炎、肝硬変、肝臓の発生抑制には母子感染防止が必須であり、HBVキャリア妊婦からの出生児すべてに感染防止処置を行うべきと考えられた。しかしHBIG、HBワクチンは高価で、かなりの経済的負担であるため、自費で普及させるにはかなりの困難が予想された。

1984年、筆者は厚生省児童家庭局母子衛生課小林秀資課長にHBV母子感染防止処置の健康保険適用に関して相談した。当時、予防的医療は健康保険の対象にはならないとされていたためこれは不可能で、代って厚生省事業としてHBVの母子感染防止が行われることとなった。その頃も肝炎関係の主管は局の異なる結核感染症対策課であったが、母子衛生課課長補佐らによる関係各局各部署との調整の結果、翌年になって厚生省「B型肝炎

炎母子感染防止事業」がスタートすることとなった。縦割り行政のなかでは異例のことであった。

全国都道府県に対して母子衛生課長通達が出され、これに基づいて1985年6月から全国の妊婦のHBs抗原検査が公費で行われることとなり、陽性の場合にはさらにHBe抗原検査が行われ、これが陽性の場合、生まれてくる児がB型肝炎母子感染防止事業の対象とされた。そして1986年1月1日以降HBe抗原陽性HBs抗原陽性妊婦から出生した児に対してHBIGとHBワクチンとによる感染防止処置が公費で行われることとなった。感染防止処置の対象がHBe抗原陽性のHBs抗原陽性妊婦からの出生児に限られたのは、当時はHBワクチンがヒト血漿を原料として作られていて生産量が少なく価格も高かったために対象数を絞る必要があったためと、本事業の主たる目標がHBVキャリア発生を抑制するという公衆衛生的なものであったためである。

出生後48時間以内にHBIGを筋注しその2カ月後からHBワクチンを接種するプロトコールが採用されたが、当時のHBワクチンは前述のごとく血漿由来で、抗体産生が現在の遺伝子組換えHBワクチンほど良くなかった点や、出生直後の新生児にHBワクチンを接種することの安全性を危惧する意見があり、HBワクチン接種開始は出生直後ではなく、生後2ないし3カ月とされ、その1カ月後、3カ月後の計3回のHBワクチン接種が決まった。HBワクチン開始が遅くなったためその間のHBs抗体を維持する必要性から生後2カ月に2回目のHBIGを筋注するプロトコールが設定され、その後も用いられている。この方式は児のHBVキャリア化阻止に極めて効果の高いプロトコールであったが、現在諸外国で行われているプロトコールとはかなり異なったわが国独特の方式となった(図1)。

V. B型肝炎母子感染防止事業の効果と健康保険適応への移行

この事業の普及は急速で、事業開始翌年の1986年にはHBs抗原スクリーニングが全国妊婦の94%に達した²¹⁾。1985年のわが国妊婦のHBs抗原陽性率は約1.4%で、HBs抗原陽性者中のHBe

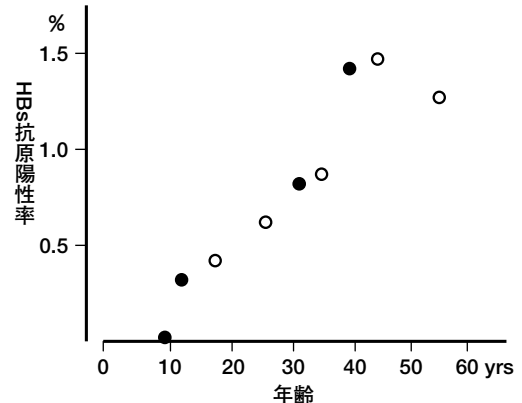
抗原陽性率は約 25%であった。これらに基づき母子感染による HBV キャリア化率から推算して、事業による母子感染防止処置が開始される前年の 1985 年に日本全体で母子感染により HBV キャリアとなった児は全出生乳児の 0.26%と推定されている²²⁾。そして B 型肝炎母子感染防止事業の結果、事業開始 9 年後には母子感染により発生する乳児 HBV キャリアは 0.024%と 1/10 に低下したものと推算されている²³⁾。その後、Noto ら²⁴⁾の調査によると静岡県の子童、生徒の HBs 抗原陽性率は、B 型肝炎母子感染防止事業開始前には 0.20%であったものが開始後には 0.01%と激減し、また Koyama ら²⁵⁾による岩手県の調査では、それぞれ 0.75%、0.04%となっている。

このようにわが国の B 型肝炎母子感染防止事業は HBV キャリアの新規発生の抑制に大きな効果を示したが、前述のごとく事業対象から外されていた HBe 抗体陽性キャリア妊婦からの出生児の一部に急性肝炎、劇症肝炎が発症するので、事業の見直しが行われ、1995 年 4 月以降、感染防止対象が HBe 抗原陽性陰性にかかわらずすべての HBV キャリア妊婦からの出生児に拡大されるとともに、妊婦の HBs 抗原スクリーニングのみが事業の形で残され、それ以外の HBV キャリア妊婦ならびにその出生児にかかわるすべての検査、感染防止処置が健康保険適用に移管された²⁶⁾。

VI. わが国における HBV キャリアの予測

わが国では水平感染防止が効果的に行われた結果、母子感染防止が全国的に実施される以前から、すでに HBs 抗原陽性率は著明な低下傾向を示していた。日本赤十字社によると初回献血者の HBs 抗原陽性率²⁷⁾は、B 型肝炎母子感染防止事業による妊婦 HBs 抗原陽性率と、同一年齢層ではほぼ等しく、40 歳前後ではおおよそ 1.4%、30 歳前後では 0.8%であった。さらに低年齢になるに従い低下率は少なくなるが 12 歳では 0.3%であった。この年齢層ではキャリア成立に関する水平感染の関与がほとんどなくなり、母子感染がキャリア成立の主要因子となったものと考えられる²⁸⁾ (図 2)。

1986 年以降の出生者では、B 型肝炎母子感染防止事業による high risk 新生児の感染防止処置によ



○ 日赤献血者データから作図
● B型肝炎母子感染防止に関する報告書から作図
図 2 1995 年におけるわが国各年齢層の HBs 抗原陽性率 (文献 28) より引用

り、HBs 抗原陽性率は前述のごとく 0.024%程度に急速に低下したと推測された。母子感染防止がこれまでと同様の実施率で今後も継続されれば、2035 年には 50 歳以下の HBs 抗原陽性率は 0.03%程度となり、したがって HBV による慢性肝障害も現在の 1/50 に減少するはずである。さらに 1986 年以降の出生者が妊婦の多くを占める 2020 年以降は、もし B 型肝炎母子感染防止処置が現在の水準で行われていれば、小児の HBV キャリア率は 0.001%以下、すなわち新たに発生する HBV キャリアが全国で 10 人/年程度にまで減少することになる。

しかし 1995 年以降公費による B 型肝炎母子感染防止事業が健康保険給付に移管されたのに伴い、その後の実施状況の把握が困難になっており、公費負担でなくなったことによる感染防止処置率の低下が憂慮されている。今後、さらに B 型肝炎母子感染防止の重要性を PR し続ける必要がある。また国際交流がさらに盛んになり、今後、HBV キャリア率の高い国々からわが国に流入する人々が増えてくることが予想される。わが国全体としての HBV キャリア率の低下も予想通りにはならない可能性があり、これらの人々を含めて B 型肝炎母子感染防止処置の徹底を図るべきである。

VII. 最近のわが国における B 型肝炎感染経路の傾向

最近の小児 B 型肝炎に関する全国調査²⁹⁾によると、小児科初診 B 型肝炎 143 例の感染経路は母子感染 67%、それ以外の家族からの感染 16%、医原性 11%、その他 2%で、B 型肝炎母子感染防止事業により母子感染による HBV キャリア発生が激減した結果、その他の家族内感染が無視できない割合となっていることが明らかである。

HBV の父子感染は疫学的にはその存在が考えられてきたが、最近、5 つの肝臓専門小児施設で父子感染が疑われた 5 組の HBV 塩基配列系統樹分析により、父子ペアのそれぞれで高い相同性が証明された³⁰⁾。

近年、某保育施設における保育児の HBV 集団感染が学会報告されたが、この場合はアトピー性皮膚炎の皮膚局面からの感染が推測され、大きな問題となった。他にも数は少ないものの HBV キャリア小児の保育施設入所に関して、その対応に困難が生じる事態が起こっている。

これらを考慮すると、下記の成人の HBV 性感染予防の目的とは別に、乳児への HBV universal vaccination が必要と考えられている。

もう一つの問題は最近のわが国成人の急性 B 型肝炎がやや増加傾向であり、その大部分が性交渉によるもので、genotype A の HBV の比率が増えていることである³¹⁾。従来、わが国の HBV の多くは genotype C であり、genotype A は欧米に多い型である。Genotype A の HBV は成人が感染しても 10%程度はキャリア化するので疫学的に極めて重要である。今後は性感染症としての急性 B 型肝炎に注目し、その予防が必要であり、そのために諸外国と同様に HB ワクチンの general vaccination が必要と考えられている。

VIII. 国際的にみた HBV 感染予防対策

WHO が 1992 年、HBV 感染制圧のため HB ワクチンの universal vaccination を 1997 年までに全世界の国々で実施するよう勧告してから、世界の多くの国々で HB ワクチンの universal vaccination が実施されている。WHO の 2006 年の推定によると 2005 年までに世界中の 158 カ国 (82%) で新

生児に対する universal vaccination が実施されており、導入していない国はわが国を含めて 34 カ国 (18%) にすぎない。アメリカ、ヨーロッパ、地中海沿岸、西太平洋地域における新生児への HB ワクチン接種率は 70~80% に達しているが、アフリカ、東南アジアでは 30~40% とまだかなり低率であり、地球全域としては新生児全体の 55% が HB ワクチン接種を受けているという。

HBV の感染防止対策はその社会の HBV 浸淫度、衛生環境などにより当然異なり、それぞれの地域に最も適した方策が採られるべきである。

台湾は他の多くのアジアの国々と同様、HBV の高浸淫地域であった。台湾では 1984 年から HBe 抗原陽性 HBV キャリアからの high risk 出生児を対象としての母子感染防止が開始された。当時、台湾における一般人の HBV キャリア率は 10% 以上の高率で、小児への水平感染も多かったことから 2 年後の 1986 年からはすべての新生児に対して HBV ワクチン接種が開始された。この結果、小児の HBs 抗原陽性率は 1984 年の 9.8% から、10 年後の 1994 年には 1.3% にまで激減した³²⁾。台湾においては小児期の肝細胞癌が少なくなかったが、これも 1981~1986 年には 10 万人当たり 0.70 であったものが、1990~1994 年には 0.36 にまで低下した ($p < 0.01$)³³⁾。2004 年の新生児~30 歳未満の成人 18,779 人を対象とした調査によると、universal vaccination が始まった年以降に出生した 20 歳未満での HBs 抗原陽性率は 1.2% であったが、陽性者の 89% は HBV キャリア妊婦からの出生者であった。この結果から今後は、HBV キャリアからの出生児に対しては HBIG 投与を併用した HB ワクチンによる感染防止処置が必要であるとしている³⁴⁾。

米国は全体としては HBV の低浸淫地域と考えられているが、ある人種社会、社会グループではかなり高い HBs 抗原陽性率が知られている。1988 年 CDC はすべての妊婦の HBs 抗原スクリーニングを行い、その陽性の場合には生まれた児に HBIG と HB ワクチンによる感染予防を行うように勧告した³⁵⁾が、実施率はかなり低かった。そこで戦略が変更され、1991 年からはすべての新生児に HB ワクチン接種を行う universal vaccination とともに

思春期の小児に catch-up immunization を行い、これに加えて high risk の小児と成人にも HB ワクチン接種を行うこととした。また HB ワクチンを Expanded Program on Immunization (EPI) に含めることとして通常の予防接種とともにすべての小児に HB ワクチン接種が行われるようになった。The U. S. Public Health Service Advisory Committee on Immunization Practice および the American Academy of Pediatrics は、最初の HB ワクチンを出生時、または生後 2 カ月時に第 1 回の DPT, ポリオワクチンとともに、第 2 回はその後 1 ないし 2 カ月に、そして第 3 回は生後 6~18 カ月に接種するよう勧告している³⁶⁾。

前述の WHO 勧告に従い、現在、世界の多くの国々で小児に対して HB ワクチンの universal vaccination が行われているが、わが国の他、英国、デンマーク、フィンランド、アイスランド、アイルランド、オランダ、ノルウェー、スウェーデンなどの HBV 低浸透度の国では実施されておらず、その導入が検討されている³⁷⁾。

IX. HBV 感染防止の 2 つの目的とそのための戦略

HBV 感染防止の目的は大きく分ければ 2 つになる。一つは急性肝炎、劇症肝炎などの急性肝障害を減らすもので、他の一つはキャリアの発生を抑制して感染源を減らすとともに、将来の慢性肝炎、肝硬変、肝癌を予防しようとするものである。

HBV 感染予防の方策には、衛生環境を整備することと HB ワクチン接種という 2 つがある。輸血血液、血液製剤の徹底したスクリーニングによる輸血感染の根絶、注射針、注射筒、点滴セットその他の医療器材のデスポ化、歯科医療器材の完全消毒、鍼など民間療法での消毒の徹底、性感感染防止教育の普及などにより HBV 急性感染を大幅に減らせることはわが国の現状をみても明らかである。

人口に占める HBV キャリア数が多く環境衛生が整備されていない社会では、HBV による急性感染症は医療経済的にも社会経済的にも大きな問題である。これを減らす目的には他の感染症対策と同様に、年齢に関係なく、その社会の全員に HB ワクチンを接種して能動免疫を与えるのが最も効果

的である。

他方、HBV キャリアを減らして、将来の慢性肝炎、肝硬変、肝癌といった社会的に重要な慢性肝障害を予防するには通常の universal vaccination だけでは十分でない。HBV の場合は、キャリアが存在し、しかもこのキャリア成立がほとんど乳児期の感染に限られることから、他の予防接種のように生後ある期間経てからの接種開始では重要なキャリアを減らすのに有効でない。

すなわち HBV 感染防止戦略は、前述のごとく急性肝炎、劇症肝炎の予防と HBV キャリア発生防止による慢性肝障害予防という 2 つの目的に明確に分けて考えるべきである。

HBV キャリア発生阻止の目的には、乳児期の感染防止が必須であるが、この場合も垂直感染防止と水平感染防止の 2 つを考えなければならない。母からその出生児への母子感染防止でキャリアが減らせれば、その児から他の児への水平感染も減らせることになる。母子感染以外の感染経路が多い社会環境（例えば一般人の HBV キャリア率が極めて高い社会など）の場合は、HBV キャリアでない母から生まれた児に対しても HB ワクチン接種が必要となる（新生児期の universal vaccination）。

X. わが国における HB ワクチンの universal vaccination

国際交流が盛んになり、HBV キャリア率の高い国々からわが国に流入する人々がますます増えてくることが予想される。HBV 母子感染防止を引き続き徹底する必要があるとともに、HBV 性感感染をできるだけ早くブロックするため、さしあたっては思春期前の HB ワクチン接種が必要であろう。しかし前述のごとく保育施設などでの感染、父、祖父など家族からの水平感染を防止するには乳児期に universal vaccination をする必要があり、長期的視点に立って乳児の予防接種スケジュールに組み込むべきである。乳幼児に対しては現在でも各種予防接種の数が多く、さらに接種回数を増やすことには抵抗があろう。乳児期に HB ワクチンの universal vaccination を行うとすれば、他の予防接種との複合ワクチンを利用して接種回数を減らすべきである。米国では、すでにジフテリア、破傷

風、百日咳、B型肝炎、ポリオの5種複合ワクチンが製造され、大規模な臨床試験が終わっている³⁷⁾。

近年のHBV感染疫学の変移に対応して、わが国でもHBワクチンのuniversal vaccination導入が必須と考えられる。現在、わが国の小児に接種されている多くの各種ワクチンとの組合せとスケジュールに関して早急に検討する必要がある。

おわりに

いうまでもなくB型肝炎は感染症である。感染症の疫学は時代とともに、人々の暮らし方、文化の変遷とともに移り変わり、感染症対策も時の流れとともに見直す必要がある。

わが国におけるB型肝炎母子感染防止事業はHBVキャリア発生防止に大きな効果をあげてきたが、今後はそのプロトコルの改善を図りつつ、実施率が低下することのないよう医療者、一般国民にPRを続けていく必要がある。これによりわが国のHBVキャリア率はさらに極めて低くなることが予想されるが、これだけでは外国からの輸入感染に対応できない。

HBV急性感染対策にuniversal vaccinationが有効であることは明らかであるが、その実施には費用便益的検討のほか、わが国独特ともいえる国民感情(保育所感染によるパニック、感染児の疎外、非科学的なワクチン忌避)に十分配慮する必要がある。

文 献

- Ohbayashi A, Mayumi M, Okochi K: Australia antigen in familial cirrhosis. *Lancet* 1: 244, 1971
- Ohbayashi A, Okochi K, Mayumi M, et al: Familial clustering of asymptomatic carriers of Australia antigen and patients with chronic liver disease or primary liver cancer. *Gastroenterology* 62: 618-625, 1972
- Schweitzer IL, Dunn AEG, Peters RL, et al: Viral hepatitis B in neonates and infants. *Am J Med* 55: 762-771, 1973
- 白木和夫, 小田原真理子: 小児肝疾患におけるAu抗原および抗体について. *東京医学* 81: 195, 1973
- 白木和夫, 小田原真理子, 吉原なみ子, 他: オーストラリア抗原の vertical transmission. *医学のあゆみ* 88: 294-295, 1974
- 白木和夫, 川名 尚, 萩野陽一郎, 他: 妊婦のオーストラリア抗原と新生児. *周産期医学* 4: 603-612, 1974
- 岡田 清, 山田哲男: オーストラリア抗原—特に母児間感染について. *産婦の世界* 24: 1339, 1972
- Okada K, Yamada T, Miyakawa Y, et al: Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers. *J Pediatr* 87: 360-363, 1975
- Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, et al: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 292: 771-774, 1975
- Shiraki K, Yoshihara N, Kawana T, et al: Hepatitis B surface antigen and chronic hepatitis in infants born to asymptomatic carrier mothers. *Am J Dis Child* 131: 644-647, 1977
- Okada K, Kamiyama I, Inamata M, et al: e Antigen in mother's serum as an indicator of vertical transmission of HBV. *N Engl J Med* 294: 746-749, 1976
- Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, et al: Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis Be antigen. *J Pediatr* 97: 768-770, 1980
- 白木和夫, 谷本 要, 山田一仁, 他: 劇症肝炎—全国集計小児 105 例の分析. *小児科* 26: 1-7, 1986
- 松本脩三, 富樫武弘, 佐久間孝, 他: 抗HBヒト免疫グロブリン(HBIG)による新生児HBウイルス感染の予防. *周産期医学* 9: 615-622, 1979
- 白木和夫, 桜井迪朗, 衛藤 隆, 他: 抗HBヒト免疫グロブリンによるHBウイルス垂直感染阻止に関する検討. *医学のあゆみ* 116: 878-880, 1981
- 矢野右人, 佐藤 彬, 古賀満明, 他: HBウイルス母児間感染の防止. *診断と治療* 69: 735-740, 1981
- 白木和夫, 桜井迪朗, 衛藤 隆, 他: B型肝炎ウイルスの垂直感染—その natural history と予防. *医学のあゆみ* 118: 536-545, 1981
- 白木和夫, 谷本 要, 山田一仁, 他: HBs 抗原陽性妊産婦から生まれた児に対するHBIGとHBワクチン投与の効果—その中間成績. *周産期医学* 14: 1537-1540, 1984
- Shiraki K: The study group for the prevention of vertical transmission of hepatitis B virus: Clinical

- trials of HBIG and hepatitis B vaccine (Green Cross) for the prevention of mother-to-infant infection of HBV. *Viral Hepatitis Infection in the Western Pacific Region* (Lam SK, et al eds.). World Scientific, Singapore, 1984, 189-198
- 20) Tada H, Yanagida M, Mishina J, et al : Combined passive and active immunization for preventing transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* 70 : 613-619, 1982
 - 21) Shiraki K : Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. *J Gastr Hepat* 15 (Supp.) : 11-15, 2000
 - 22) Shiraki K : Vertical transmission of hepatitis B virus and its prevention in Japan. *Viral Hepatitis and Liver Disease* (Nishioka K, Suzuki H, Mishihiro S, et al eds.). Springer-Verlag Tokyo Inc, Tokyo, 1994, 530-532
 - 23) 白木和夫 : B型肝炎母子感染防止対策の追跡調査および効果判定に関する研究. 厚生省心身障害研究「小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究」(主任研究者:柳澤信義)分担研究 平成8年度研究報告書, 1997
 - 24) Noto H, Terao T, Ryou S, et al : Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing prenatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994. *J Gastroenterol Hepatol* 18 : 943-949, 2003
 - 25) Koyama T, Matsuda I, Sato S, et al : Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* 26 : 287-292, 2003
 - 26) 白木和夫 : 「B型肝炎母子感染防止事業」の改訂をめぐって. *日児誌* 99 : 1075-1078, 1995
 - 27) 吉澤浩司 : 肝炎ウイルスキャリアの動向. 肝がん白書 (日本肝臓学会編). 1999, 23-32
 - 28) 白木和夫 : わが国における B型肝炎母子感染防止と今後の B型肝炎ウイルスキャリア減少の予測. *肝胆膵* 41 : 9-15, 2000
 - 29) 飯塚俊之, 村上 潤, 長田郁夫, 他 : 小児の B型肝炎並びに C型肝炎に関する全国アンケート調査 (抄録). *日児誌* 113 : 260, 2009
 - 30) Tajiri H, Tanaka Y, Kagimoto S, et al : Molecular evidence of father-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 79 : 922-926, 2007
 - 31) 菅内文中, 溝上雅史 : 我国に於ける急性 B型肝炎の最近の動向. *肝臓* 47 : 419-424, 2006
 - 32) Chen HL, Chang MH, Ni YH, et al : Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children. Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 276 : 906-908, 1996
 - 33) Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al : Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 336 : 1855-1859, 1997
 - 34) Ni YH, Huang LM, Chang MH, et al : Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan : impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 132 : 1287-1293, 2007
 - 35) Centers for Disease Control : Hepatitis B virus : a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMWR* 40 (RR-13) : 1-25, 1991
 - 36) Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics : Universal hepatitis B immunization. *Pediatrics* 89 : 795-800, 1992
 - 37) Zuckerman J, van Hattum J, Cafferkey M, et al : Should hepatitis B vaccination be introduced into childhood immunization programmes in northern Europe? *Lancet Infect Dis* 7 : 410-419, 2007
 - 38) Zangwill KM, Eriksen E, Lee M, et al : A population-based, postlicensure evaluation of the safety of a combination diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine in a large managed care organization. *Pediatrics* 122 : e1179-1185, 2008

* * *