

日本小児感染症学会若手会員研修会第7回浜名湖セミナー

## 今だからこそ考える B 型肝炎

グループワーク：グループ E

井上 健斗<sup>1)</sup> 渋谷 守栄<sup>2)</sup> 山本 茜<sup>3)</sup>  
服部 成良<sup>4)</sup>

チューター

伊藤 雄介<sup>5)</sup> 木村 宏<sup>6)</sup>

### はじめに

2016年10月1日にB型肝炎ワクチンの定期接種化が実施された。B型肝炎ワクチンに関する制度は、2013年にB型肝炎ウイルスの母子感染予防方法の改正がなされたばかりであり、B型肝炎ワクチンを取り巻く環境は目まぐるしく動いている。われわれは、夏季セミナー事前研修において、B型肝炎ワクチン定期接種化がなぜ今なされたのかに関して着目し、B型肝炎に対する感染予防の歴史的経緯と最新の知見を調べた。そのうえで、定期接種化に伴って保護者から聞かれるであろう質問に答える形でB型肝炎についての発表を行った。今回、その際に聴衆の関心を集めた疑問を中心に、予防接種時に保護者からされる質問を想定し、論拠を示した解説とともに質疑応答集を作成した。

### 質疑応答集

#### Q1：B型肝炎とはどのような病気か。

A1：B型肝炎はB型肝炎ウイルスによって引き起こされる肝臓の障害である。初感染の際に起こる急性肝炎と、B型肝炎ウイルスに曝露され、無症候状態（キャリア）を経て肝炎を発症する慢性肝炎とに分けられる。一度感染すると排除が困難

なウイルスであり、キャリアとなると後に慢性肝炎を発症、その後肝硬変や肝がんに進展する危険性がある。

**解説：**肝炎ウイルスは肝臓に特異的に感染し、肝細胞に障害を引き起こすウイルスである。肝細胞の表面には肝炎ウイルスが結合できる受容体があり、肝炎ウイルスはその受容体を介し感染する。肝炎ウイルスはA～Eまでの5種類がある。肝炎には急性・慢性の2つの状態があり、慢性期は6カ月以上ウイルスが肝臓のなかに持続感染している状態を指す。B型肝炎ウイルスは非経口感染の様式で感染し、高率にキャリア化することが知られている<sup>1)</sup>。B型肝炎ウイルスは感染力が強く、全世界では3.5人に1人の割合で感染ないし感染の既往があるといわれている。肝逸脱酵素の値に変化がなくとも、慢性化すると肝硬変や肝がんへ進展する危険性があり、HBs抗原持続陽性者（キャリア）は世界の人口の約6%、3億5,000人いると推定されており、毎年50～70万人が肝がんや肝硬変で死亡している極めて重大な感染症である<sup>2)</sup>。わが国におけるキャリア率は0.5～1%であり、キャリアの多くは出生時ないし乳幼児期におけるB型肝炎ウイルス感染が原因と考えられている<sup>2)</sup>。小児期におけるB型肝炎ウイルスキャリアの肝硬変発生率は約1～5%であり、B型肝炎ウイ

1) 東京ベイ・浦安市川医療センター小児科 2) みやぎ県南中核病院小児科 3) 京都大学附属病院小児科  
4) 聖隷浜松病院小児科 5) 兵庫県立こども病院感染症科 6) 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

ルスによる肝がんの発生率は約2~5%と推定されている<sup>3)</sup>。

#### Q2: B型肝炎はどのように感染するのか。

A2: 母児間の垂直感染とキャリアの血液などの体液による水平感染に大別される。

解説: B型肝炎ウイルスの第一の感染経路は、出生時の母子間における垂直感染である。キャリア化された母から出生した児は高率にB型肝炎ウイルスに感染し、キャリア化することが知られている<sup>4)</sup>。わが国で従来行われていたB型肝炎の予防策は、この垂直感染に焦点をあてたものであった。しかし、B型肝炎は垂直感染だけでなく、水平感染することが知られている。B型肝炎ウイルスは血液中に多量に存在するため、輸血や不適切な観血的行為により血液を介した水平感染が起こり得る。血液以外の体液にもB型肝炎ウイルスが含まれていることがあり、父子間や集団生活においても感染する可能性が指摘されている<sup>4,5)</sup>。また、近年B型肝炎ウイルスのいくつかある遺伝子型のなかでも、特に遺伝子型Aが占める割合が増えてきている。この遺伝子型は性感染症を主な感染経路とし、感染すると他の遺伝子型よりも慢性化しやすい経過をたどるため<sup>6)</sup>、注意が必要である。

#### Q3: B型肝炎ウイルス感染はなぜ予防する必要があるのか。

A3: B型肝炎ウイルスは1度感染が成立すると、体からウイルスを排除することが難しく容易にキャリア化し、肝硬変・肝がんを将来的に発症しやすくなる。よって、急性肝炎のみならずキャリア化防止のため、予防が必要となる。

解説: Q1で示した通り、B型肝炎ウイルスは急性肝炎を起こすだけでなく、キャリア化の後に慢性肝炎を発症し、最終的に肝硬変や肝がんを発症することが知られている。B型肝炎ウイルスに曝露された際にキャリア化する確率は1歳で80~90%、3歳未満で80%、4~10歳未満で30%と、幼児乳児でのキャリア化率が高くなる<sup>7)</sup>。前述の通り、キャリア化すると肝硬変、肝がんの発症原因となる。アラスカではB型肝炎ワクチンの定期

接種化に伴い、肝がん発生率が減少した<sup>8)</sup>。また適切な回数予防接種を行えば、抗体価消失後も肝がん発症予防効果があるとされている<sup>8)</sup>。

わが国では1985年にB型肝炎母子感染防止事業が始まり、出生後のワクチン接種およびグロブリン接種によりキャリア化率は低減し、以前はHBs抗原陽性の母から出生した際には児が90%キャリア化していたが、事業開始後には10%程度となった<sup>9)</sup>。2013年にB型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針として、ワクチンおよびグロブリン投与方法が米国などに準じた方式に変更となり、さらなるキャリア化率の低減が期待される。

#### Q4: なぜ新たにB型肝炎ワクチンが定期接種化されたのか。

A4: これまで日本ではB型肝炎ウイルスキャリアの妊婦に限った母子感染対策がとられてきたが、急性肝炎の発症頻度は変わらず、水平感染の存在が指摘されてきた。そのためWHOの推奨するユニバーサルワクチネーション(UV)が今回導入されることとなった。

解説: これまで日本では、母子感染防止対策が行われてきた経緯がある。2013年10月の改定で、HBs抗原陽性の母親から出生した児には全員に、生後12時間以内の抗B型肝炎ヒト免疫グロブリン・B型肝炎ワクチン接種と月齢1・6のB型肝炎ワクチン接種を義務づけたことで母子感染防止対策は世界標準化された。しかし、従来の母子感染に限った予防対策では十分ではなく、急性肝炎の発症頻度は変わらなかった<sup>6)</sup>。その背景にはQ2で示した通り、垂直感染以外に父子間や家族内、あるいは集団生活で感染する水平感染の症例が存在していること<sup>10)</sup>、キャリア率の高い欧米型のウイルス株(遺伝子型A)が増加していることなどがあげられる<sup>6)</sup>。先進国の多くはB型肝炎ウイルスキャリア率2%以下の低浸淫地域であるが、UVを導入しており、B型肝炎ワクチンは肝がん予防ワクチンであるという共通認識の下、新規の急性B型肝炎感染予防に取り組んでいる。今後、今回のUVの定期接種の対象外となった年長児へのcatch up接種が課題となってくる。

**Q5：新しいワクチン接種スケジュール・接種方法はどのようになっているのか。**

**A5：**2016年4月1日以降に生まれた0歳児が対象で、1回目は生後2カ月、2回目が生後3カ月、3回目が生後7～8カ月の予定となっている。1回当たり0.25 mlを皮下に接種し、他のワクチンと同時接種しても問題はない。生ワクチン接種後は4週間間隔を空ける。

**解説：**公費接種対象者は2016年4月1日生まれ以降の児であり、すなわち1歳になるまでに3回の接種を完了可能である児である。3回に満たないがすでに任意接種で何度か接種をしている場合は、残りは1歳までに接種する場合においては公費対象となる。逆に公費接種対象となるためには、1歳になるまでに接種完了できるスケジュールでワクチンを接種せねばならず、1回目の接種から3回目の接種までの間隔は標準的には139日以上あける必要があるため、2016年4月1日生まれの児であれば、2016年11月18日までに1回目の接種を完了させる必要がある。また、病気療養中のため1歳までに接種が完了できない場合は長期療養特例があり、その事情がなくなつてから2年以内であれば定期接種制度の対象となる可能性がある<sup>11)</sup>。

**Q6：B型肝炎ワクチン接種にあたって注意することはあるか。また接種を控えたほうがよい場合があるのか。**

**A6：**B型肝炎ワクチンは国内・海外で安全性が高いと報告されている。すでにB型肝炎の母子感染予防事業に該当している場合は定期接種の対象外である。

**解説：**B型肝炎ワクチンは遺伝子組換えワクチンであり、中尾らの報告では、0歳児を含めた小児例（10歳未満には1回5 μg投与、10歳以上には1回10 μg投与）への投与で100%に抗体が出現した<sup>12)</sup>。副作用の出現率も5%以下であり、小児特有の副作用も認められなかった<sup>12)</sup>。ワクチンの添加物としてチメロサールの有害性を示すエビデンスはないが、米国ではエビデンスが確立されるまでの予防措置としてチメロサールの除去あるいは減量を行っている。日本でも旧厚生労働省

から同様の通知が出されており、わが国ではチメロサル完全除去製剤となったヘプタバックス®-IIや、添加量がわずかなビームゲン®といったB型肝炎ワクチンが使用されており、その安全性が認められている<sup>13)</sup>。B型肝炎ワクチンの副作用として多発性硬化症を発症したという報告が海外で散見されるが、Mikaeloffらは両者の関係は否定的と報告しており<sup>14)</sup>、極めて安全性の高いワクチンといえる。

B型肝炎ウイルスのキャリア（HBs抗原陽性）の母から出生した新生児は母子感染予防事業の対象となり、定期接種対象外となる。垂直感染予防のため、生後12時間以内に1回目のB型肝炎ワクチンと抗B型肝炎ヒト免疫グロブリンを1回接種し、生後1カ月でB型肝炎ワクチン2回目を、生後6カ月で3回目を接種する。生後9～12カ月後に血液検査でHBs抗原の有無を確認して、母子感染防止成功の是非を判定する。HBs抗体が10 mIU/ml未満の場合には、追加接種を行うことが明記されている<sup>15)</sup>。

**Q7：ビームゲン®とヘプタバックス®-IIを交互に接種しても抗体獲得は可能か。**

**A7：**ビームゲン®とヘプタバックス®-IIのように異なる遺伝子型のワクチンを接種しても、同じ遺伝子型のワクチンを接種した場合と同様に抗体を獲得できると考えられている。また、ビームゲン®には防腐剤としてチメロサルが含有されているため、過敏症がある場合には注意が必要である。

**解説：**B型肝炎ウイルスは遺伝子型でA～Jの10種類に分類され、血清型でadw, adr, ayw, ayrの4つのサブタイプに分類される。ビームゲン®はわが国に多いとされる遺伝子型C由来のワクチンであり、ヘプタバックス®-IIは欧米に多く、近年わが国において増加傾向にある遺伝子型A由来のワクチンであるが、両者ともHBs抗原の共通抗原決定基である「a」領域を認識し、中和することで効果を発揮する<sup>16)</sup>。国内において両者を組み合わせて接種した場合の抗体価を比較した研究では、異なる遺伝子型を接種した群と同じ遺伝子型を接種した群において抗体産生に差はなかつ

たという報告がある<sup>17,18)</sup>。また、ビームゲン<sup>®</sup>には防腐剤であるチメロサルが含有されているため、過敏症がある場合には注意が必要である。

#### Q8: 家族内にキャリアがいる場合、より早期にワクチン接種は可能か。

A8: 家族内にキャリアがいる場合には、水平感染のリスクがあるため、より早期のワクチン接種が望まれる。

解説: WHOによると、全出生児において初回接種は出生後24時間以内に行うことが推奨されている<sup>19)</sup>。これは家族内にキャリアがいる場合などを考慮し、水平感染のリスクを減らすためである。一方、わが国の定期接種が生後2カ月から推奨されている理由として、出生直後より接種を行う他のワクチンがない、出生直後に生じ得る健康問題が副反応として紛れ込む可能性がある、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などがあげられ、現在のスケジュールになった<sup>20)</sup>。わが国でも水平感染のリスクが高いと判断される場合には、出生直後のワクチン投与も考慮するとされているが<sup>21)</sup>、現在の制度では定期接種の対象とはならないため、公費負担を行っている一部の自治体を除いては、自費接種となる。

#### おわりに

今回われわれは、B型肝炎ワクチン定期接種化に伴い、医療者・保護者ともに関心が高まるB型肝炎ワクチンに着目し、予防接種関連の項目に関して論拠をまとめた。今後の課題は、定期接種外の小児・成人に対してより効果的な啓発を行い、予防接種を勧めることで、B型肝炎ウイルスの排除を目指すことである。

#### 文 献

- 1) Stevens CE, et al: Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 292 (15): 771-774, 1975
- 2) 田尻 仁, 他: 小児B型肝炎の診療指針(改訂版). *日小児栄消肝会誌* 28 (2): 96-109, 2014
- 3) Paganelli M, et al: Chronic hepatitis B in children and adolescents. *J Hepatol* 57 (4): 885-896, 2012
- 4) 藤澤知雄: B型肝炎ワクチンの定期接種化が必要な理由. *日小医会報* 49: 24-30, 2015
- 5) 佐賀県感染症情報センター: 保育園におけるB型肝炎集団発生調査報告書. (<http://www.kansen.pref.saga.jp/kisya/kisya/hb/houkokoku160805.html>) (参照 2016-10-23)
- 6) 徳本良雄, 他: B型急性肝炎の動向: 概論. *日本臨* 73 (増刊号 9): 330-335, 2015
- 7) World Health Organization: Introduction of Hepatitis B into childhood immunization services. ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66957/1/WHO\\_V\\_B\\_01.31\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66957/1/WHO_V_B_01.31_eng.pdf)) (参照 2016-10-23)
- 8) Herpas R, et al: Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska Immunization Program. *JID* 181: 413-418, 2000
- 9) 国立感染症研究所: B型肝炎ワクチンに関するファクトシート(平成22年7月7日版). (<http://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqf.pdf>) (参照 2016-10-23)
- 10) 藤澤知雄: わが国のB型肝炎予防体制の現状と課題. *医のあゆみ* 244: 105-111, 2013
- 11) 厚生労働省肝炎対策推進協議会: 「B型肝炎ワクチンの定期接種化について」, 2016 (<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000113406.pdf>) (参照 2016-10-23)
- 12) 中尾 亨, 他: 組換えB型肝炎ワクチン(酵母由来, HBX-R)の小児での抗体反応と安全性. *小児臨* 40 (12): 3377-3383, 1987
- 13) 徳重克年, 他: ヘプタボックス-II. *肝胆膵* 61 (6): 1083-1087, 2010
- 14) Mikaeloff Y, et al: Hepatitis B vaccination and the risk of childhood-onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161 (12): 1176-1182, 2007
- 15) 日本小児科学会: B型肝炎ウイルス母子感染予防のための新しい指針. (<http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/HBV20131218.pdf>) (参照 2016-10-23)
- 16) 井上貴子, 田中靖人: 遺伝子型(ゲノタイプ)が異なるウイルスに対するB型肝炎ワクチンの効果. *小児科* 57: 1093-1100, 2016

- 17) 第16回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会資料2. 「1歳未満児を対象とした「組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)」の互換性に関する臨床研究」報告書(2016年9月16日)(<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai.../0000137138.pdf>) (参照 2016-10-23)
- 18) 小松陽樹, 他: 異なるHBV遺伝子由来のHBワクチンを組み合わせた予防接種効果. 小児感染免疫 28: 179-183, 2016
- 19) World Health Organization: Hepatitis B Fact sheet. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>) (参照 2016-10-23)
- 20) 第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料1. B型肝炎ワクチンの技術的検討の経緯(2015年1月15日)(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000071278.html>) (参照 2016-10-23)
- 21) 第6回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会資料3. B型肝炎ワクチンの技術的検討について(2015年1月15日)(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000071278.html>) (参照 2016-10-23)

\* \* \*