

今週の話題：

<B型肝炎ワクチン>

* 背景：

* 疫学と公衆衛生

B型肝炎ウイルス（HBV）に起因する病気は、世界中に分布する。20億人が世界中でHBVに感染してきたと見積られる。このうち、約3億6000万人が慢性的に感染しており、重篤の危機に曝され、主に肝硬変と肝臓癌（HCC）から死に至る転帰をとる。西暦2000年の数学的モデルによると、HBV関連の病気による死亡数が毎年世界中で60万位と推定されている。潜伏期間は平均して75日であるが、およそ30日から180日の間で変動するかもしれない。HBV（HBsAg）の表面抗原は、感染後、免疫血清で30日-60日で見つけられ、不定期な期間中、持続するかもしれない。HBsAgが陽性である人の中で、かなりの割合の人々（7-40%）が、高い感染力をもつB型肝炎e抗原（HBeAg）を運搬するかもしれない。出生時に予防接種を受けない場合、HBeAgが陽性である母親から生まれる子どもの多くは慢性的な感染状態となる。

B型肝炎の地域における感染率の差は、その地域の一般人口におけるHBsAgの有病率によって説明されるが、世界的には大幅に異なる：8%以上のHBsAg有病率は、高度流行地域に特有である。中等度流行地域では2-7%の有病率であるが、低流行地域では、HBsAg陽性は人口の2%以下である。

高度流行地域では、多くは、HBVは出生時に母から子どもへ、または、小児期早期にヒトからヒトへと広がる。周産期あるいは小児期早期の感染に対しては、思春期および成人期の感染同様、HBV伝播を排除するための包括的アプローチによって対処する必要がある。出生時に始まる予防接種（universal vaccination）と、その他の成功をおさめたB型肝炎予防接種戦略によって、歴史的に高流行地である多くの国におけるHBVの伝播を劇的に減少させた。これらの地域で公衆衛生および経済に大きな関心を引き起こしたHBVに起因する慢性肝炎、肝硬変および肝臓癌は、これにより漸次減少に向かうだろう。2008年現在、177カ国において、国家的な幼児予防接種プログラムの中核的な部分としてB型肝炎ワクチンが組み込まれた。そして、2008年に出生した人々の約69%はB型肝炎ワクチンを3回受けた。2006年（その様なデータが入手できる最後の年）に、世界中で約27%の新生児が、B型肝炎ワクチンの出生時投与を受けた。近年、発展途上国ではB型肝炎ワクチンがかなり低価格となり、それによってより多くの国へのワクチン導入が容易になった。

* 病原体と病気：

HBVはヒトとその他の高等霊長類の肝細胞で複製されるが、人工的な細胞培養においては成長しない。HBV感染の結果は、年齢に左右され、これには無症候性感染症、急性B型肝炎、慢性HBV感染症、肝硬変や肝臓癌が含まれる。

急性B型肝炎は、およそ1%の周産期感染、10%の小児期早期感染（1歳から5歳）と30%の小児期後期感染（6歳以上）で生じる。劇症肝炎は、急性肝炎症例の0.1-0.6%に生じる。劇症B型肝炎の致死率は、およそ70%である。慢性HBV感染症の発症は、感染した年齢と反比例の関係にある。すなわち、周産期に感染した人の80-90%、6才未満で感染した子どもの30%、その他の健康な成人期に感染した人の5%未満に発症する。

世界中でHIVに感染している4000万人の人々の10%がHBVに同時に感染している。HBV感染症がHIVの進行に与える影響は小さく見えるが、HIVの存在は、HBVと関連した肝硬変と肝臓癌を発症する危険性を著しく高める。総合的に致死率を調べている最近の研究のメタ分析では、高活性抗レトロウイルス療法（HAART）の開始の前後にHBVの同時感染により、HIV陽性の人々の間で致死率の増加を認めた。

慢性HBV感染症の人々は、HBVと関連した肝硬変や肝臓癌で15-25%の早期死亡の危険性がある。血清学的には、急性HBV感染症は、HBsAgの存在と核となる抗原（HBcAg）に対する免疫グロブリンM（IgM）抗体によって特徴づけられる。HBsAgの存続は、慢性肝疾患に移行する危険性と晩年の肝臓癌の主要なマーカーである。HBeAgの存在は、感染した個人の血液と体液が非常に伝染性があることを示す。毎年、慢性症例の約10%はHBeAg陰性となり、HBeAgに対する抗体を産生するようになるが、これはウイルスの複製が低い状態となった徴候である。未治療の慢性病患者のHBsAgの消失は、1年1%と想定される。

現在、先進工業国で、少なくとも7つの薬が慢性HBV感染症を治療するために承認されており、これらにより肝硬変の進行を遅らせ、肝臓癌の発生率を減らし、長期生存を改善することが示された。治療結果は、医学研究の動きの速いこの領域で劇的な改善を示した。いくつかの専門組織集団（米国肝臓学会、アジア太平洋肝臓学会とヨーロッパ肝臓学会）は、慢性HBV感染症の治療ガイドラインを開発・作成した。

免疫グロブリンG-タイプ（IgG）の抗HBs抗体が免疫のマーカーとして使われ、高力価の抗HBs抗体を含む免疫グロブリンがHBsワクチンと組み合わせて受動免疫に用いられる。しかし、以前に予防接種を受けた人々を対象とした研究によると、予防接種後何年も、低いあるいは感度以下の抗体価であっても、大部分のワクチン接種者が、後になっても無症候性及び症候性HBV感染症から保護されていたことを示している。そして、この長期にわたる保護が記憶T細胞に依存することを示している。臨床病変の

重篤さとウイルスの排出（クリアランス）は、さまざまなウイルスタンパク質に対する細胞免疫反応と相関する。

出生時に獲得されるウイルス抗原への免疫耐容は、新生児HBVの遷延化に重要な役割を果たすと思われる。しかし、慢性HBV感染症の基礎をなしている免疫メカニズムは十分に特定されていない。

*** B型肝炎に対するワクチンと予防接種：**

組み換え型B型肝炎ワクチンは1986年に紹介され、血漿由来のB型肝炎ワクチンから徐々に代わってきた。

一価のB型肝炎ワクチンは、2-8℃で輸送・保存されなければならない。ミョウバン補助薬から抗原を解離させるので、凍結は避けなければならない。また熱い環境温度にさらされることも最小限にされなければならない。

B型肝炎ワクチンは、一価の製剤として、または、ジフテリア・破傷風・百日咳（DTP）、インフルエンザ菌タイプb、A型肝炎、不活化ポリオなどの他のワクチンとの混合ワクチンとして利用できる。

*** 免疫原性、臨床有効性と効果：**

B型肝炎ワクチン接種の予防効果は、抗HBs抗体の誘導だけではなく、記憶T細胞の誘導と関連する。出生時に投与されるB型肝炎ワクチンの無作為対照化試験（RCT）の最近のメタ分析では、B型肝炎に感染している母から生まれた予防接種を受けた幼児では、HBVに感染する割合がほぼ3.5倍低いことがわかった。ワクチンはまた肝臓癌の発生率と致死率を減らすことに効果的である。出生時接種を遅らすことは、HBV感染のリスクを高めることになる。

*** ワクチンの接種量と投与：**

一般に、乳幼児と子ども（15歳未満）のための接種量は、成人の接種量の半分である。ワクチンは、大腿部（2歳未満の幼児と子ども）の前外側面へ、または、三角筋（年長の子どもと成人）への筋肉注射によって接種される。坐骨神経の損傷と関係するので、腰部へは推薦されない。B型肝炎ワクチンは、その他のいかなるワクチンの免疫反応も阻害しないし、その逆のことも言える。このように、B型肝炎ワクチンの出生時接種は、BCGワクチンとともに接種することが可能で、できれば出生時24時間以内が望ましい。

*** 予防接種スケジュール：**

スケジュールの選択は主にプログラムに基づいて考慮すべき問題である。周産期または出産後の早期の伝播が地球規模の慢性感染の重要な原因であるので、B型肝炎ワクチンの初回接種は低流行国でさえ出生後できるだけ早く実施されなければならない（24時間以内）。

出産場所において出生直後にワクチンが利用できるように、ワクチン担当部門と母子保健部門との連携を確実にすることは重要である。自宅分娩に提供できるように、ワクチンの管理システムと革新的な援助活動を拡大することは、出産が行われる場所での肝炎ワクチンの利用を確実にする。新しい熱耐性で凍結でも安定したB型肝炎ワクチンを開発する努力は、これらの試みを助ける。

未熟児は生下時に予防接種を受けなければならないが、幼児の出生時体重が2000g以下であるならば、生下時のワクチン接種量は、主たる接種プログラムに組み込んで数えてはならず、更に3回の追加的接種量は国家的予防接種スケジュールに従って実施されなければならない。

*** キャッチアップ戦略：**

低・中等度流行国において、病気の多くは、出生時からの予防接種（universal vaccination）が施行された以前に生まれた年長児、青年および成人が罹患する急性および慢性感染から生じるかもしれない。これらの国では、乳幼児の定期予防接種の実施は、HBV感染症に対して広範な人口に基づく免疫をもたらして、その結果すべての年齢層の間で伝播を防ぐだろう。しかし、ワクチン未接種の年長児を対象とした短期間のキャッチアップ戦略は、人口に基づく免疫化促進の達成度を早めて、より迅速に急性B型肝炎の発病率を低下させるために必要かもしれない。

キャッチアップの対象となりうるグループには、特定の年齢集団（たとえば若者）やHBV感染症の危険因子を有する人々が含まれる。急性B型肝炎のためのサーベイランスの確立とHBV感染の血清疫学研究の実施は、感染リスクの高いグループ（例えば保健業務の従事者、HBV感染症が大流行である地域への旅行者、麻薬注射の常用者、男性とセックスする同性愛の男性や複数のセックスパートナーをもつ人々）を特定する際に役立つ。予防接種とその他の予防活動は、これらのグループに的を絞っても良い。

*** 防御期間と追加接種の必要性：**

中国（台湾州）で実施された調査は、ワクチン接種を受けた63.0%の人が十分なHBs抗体を持たず、28.7%の人は追加投与の後にも獲得していなかったのにもかかわらず、幼児期の4回にわたる予防接種の15-18年後には、HBsAg陽性率を減らすのに非常に有効であったことを示した。

同様に、予防接種の15年後に、ワクチン接種を受けた人の半数以下の人が、抗HBs抗体価を持ったという事実にも関わらず、ガンビアでのランダム化比較試験は、幼年期の間の予防接種がHBsAg感染に対する長期にわたる予防を提供することができることを示した。更に、観察研究でも、乳幼児期に一連の

初期接種を受けると接種後の22年間は感染を防ぐ上での、一次的な一連のB型肝炎ワクチンの効果を示した。

*** 免疫不全者へのB型肝炎予防接種：**

低体重（2000g以下）で早産で生まれる一部の新生児は、出生時に十分に予防接種に反応しないかもしれない。

しかし、暦年齢1ヵ月までには、最初の体重または生まれたときの在胎月齢に関係なく、早産児は十分に反応するようになる。

免疫抑制性疾患（進行したHIV感染、慢性腎不全、慢性肝疾患、腹腔病気と糖尿病など）は、ワクチン接種後の免疫獲得性の低下と関係が深い。

HIV陽性である人では、ウイルス量、CD4細胞数、性、年齢、HAARTの種類と期間、エイズを定義づける疾病のタイプのような要因が、B型肝炎に対する免疫学的反応に影響を及ぼした。十分な予防を得るために、HIV陽性の人ができるだけ早く予防接種を受けることは、重要である。慢性腎不全に罹患している患者は、HBVへの感染の危険性が特に高い。成人の腎不全患者を対象とする組み換え型B型肝炎ワクチンはより反応性が高く、標準的なB型肝炎ワクチンを倍量4回接種するより、早期に、より高く、より長期にわたる抗体反応を誘発する。

*** 禁忌：**

B型肝炎ワクチンは、ワクチンの構成成分のいずれかに対してアレルギー反応の病歴をもつ個人に限って禁忌である。妊娠も授乳も、このワクチンの使用にとって禁忌ではない。早産児やHIV陽性の人でも、このワクチンを受けることができる。

*** ワクチン接種前およびワクチン接種後検査：**

ワクチン接種前血清学的テストは、ルーチンな業務としては推薦されない。ワクチン接種前検査は、単一テスト（抗HBc）を使用するならば、慢性感染症の人々をはじめとするHBV先行感染症の人すべてを区別するので、抗HBcが選択すべきテストである。血清学的検査の適用に関係なく、HBVに感染していると判明した人を汚名と差別から保護しなければならない。しかし、ワクチン接種後にルーチンに検査を行う必要はないが、免疫状態を知ることがその後の臨床面での管理を左右する人々には考慮すべきである。以下のグループは、ワクチン接種後検査を考慮すべきである。：(i) 職業的に後天性感染症の危険にさらされる人々、(ii) HBsAg陽性の母から生まれた幼児、(iii) 慢性の透析患者、HIVやその他の免疫欠陥者、そして、(iv) HBsAg陽性である人々のセックスパートナーまたは注射針を共有しているパートナー。

*** ワクチン関連の副作用：**

B型肝炎の予防接種後の副作用は、稀で、一般に軽度である。プラセボを対照群とする比較研究において、報告された副作用（例えば筋肉痛と一過性の熱）は、局所痛を除いて、プラセボ群より（子どもで10%以下、大人で30%）多くは起こらなかった。多数の長期の研究にも関わらず、B型肝炎予防接種との関連があった重大な副作用の根拠はない。重篤なアナフィラキシー性反応の報告は、非常に珍しい。データはB型肝炎ワクチンとギランバレー症候群あるいは多発性硬化症を含む脱髄性障害間の因果関係を示していないし、どんな疫学的データでもB型肝炎予防接種と慢性疲労症候群（関節炎、自己免疫不全、喘息、乳児突然死症候群または糖尿病）間の因果関係を支持するものは無い。ワクチン安全に関するWHOの国際的諮問委員会（GACVS）は、B型肝炎ワクチンの優れた安全面を確認した。

*** B型肝炎予防接種の費用効果：**

費用効果に関する研究は、B型肝炎の有病率の高さと関係なく、新生児に予防接種をすることは費用効果がよいことを示している。ガンビアにおける最近の研究は、B型肝炎非介入プログラムと比較した時、B型肝炎予防接種プログラムは社会的視点からは、障害調整生活年（DALY）あたり28米ドルかかるだろうが、支払者の視点からはDALYあたり47米ドルであろうことを示す。同様の結果が、モザンビークでも集められている。刑務所、性感染症クリニック、薬物治療センターと針交換プログラムの様なリスクの高い成人に定期的に予防接種をすることでコストを抑える可能性を示唆する根拠はある。

*** B型肝炎に対する受動免疫：**

免疫は、曝露後予防のためにHBIGを実施することによって一時的に獲得されるかもしれない：HBVワクチン（すなわち能動的ワクチン）と関連させたHBIG予防法は、(i) HBsAg陽性である母親から生まれた新生児、(ii) HBsAg陽性の血液または体液へ経皮的または粘膜曝露をした人、(iii) HBsAg陽性の人と性的交渉のあった人、そして、(iv) 肝移植後に再発するHBV感染症からの保護を必要とする患者にとって有益である。

*** B型肝炎ワクチンに対するWHOの見解：**

すべての新生児は、出生後、望ましくは24時間以内にできるだけ早く最初の接種量のB型肝炎ワクチンを受けなければならない。高流行国で、そして、HBVが新生児期に主に母親から子どもに、或いは子どもから子どもへと広がった所では、出生時に最初の接種量を提供することは特に重要である。

出生後24時間以内にB型肝炎ワクチンを届けることは、すべての免疫化プログラムのための達成指標でなければならない。そして、報告やシステムの監視（モニター）が出生接種量に関するデータの質を高めるために強化されなければならない。周産期の伝播を防止する国家的戦略には、生まれた時におけるB型肝炎ワクチンの提供に加え、ワクチンを自宅で産まれる子どもに提供するためにワクチンと革新的な援助活動を管理するための熟練した保健業務従事者と出生時における母親と新生児の強化されたケアとの組合せを通して、出生時接種量の及ぶ適用範囲を広げるのを確実にすることが含まなければならない。

キャッチアップ接種は、接種率が低かった年齢集団にとって、抵抗力を持つ子どもたちの数を増やす一つの方法と考えられている。慢性感染症への危険性が最も高いことから、予防接種は若い年齢層に優先的に実施されるべきである。青年や成人を含む年長の年齢層への追加的予防接種の必要性は、その国のHBV感染のベースラインとなる疫学と、特に急性のHBV関連の疾病を減らす相対的重要度とによって決定される。高流行国では、新生児と幼児に対する大規模な定期的予防接種により、迅速にHBVへの感染と伝染を減らすことができる。この状況では、年長の子どもや成人のキャッチアップ接種は、もはやそれほど重要ではなくなるが、新生児免疫化促進プログラムが確立され、新生児と幼児の間のB型肝炎予防接種の高い接種率が成遂した後に、よく考慮すべきである。

中等度または低度の流行国では、その病気の重要性のかなりの部分が急性HBV関連の疾病から生じ、それは青年や成人を含む年長の子どもの感染に起因する。これらの疫学的状況下では、若者に目標が定められる追加的戦略は、新生児に対する定期予防接種の補足とみなすことができた。追加的予防接種が可能なる対象となる人たちは、HBV感染症を受ける危険因子を有する人々を含む。仕事を通して血液と血液製剤に頻繁に曝されるかもしれない人々、医療従事者に加え、透析患者、臓器移植のレシピエント、慢性HBV刑務所、注射を使う麻薬常用者、慢性HBV感染と性的接触のある家族や人々、多数のセックスパートナーを持つ人々等が含まれる。また一連のB型肝炎予防接種を完了できなかった旅行者は、流行地域に出発する前にワクチン接種を受けなければならない。

B型肝炎ワクチンの世界規模的経験、そして独立した専門委員会（例えばGACVS）による大がかりな検証によって、B型肝炎ワクチンの優れた安全側は確実となる。しかし、すべてのワクチンと同様、ワクチンの安全性の継続的なモニタリングは欠かせない。

WHOは、すべての地域と関連諸国が、彼らの疫学的状況にふさわしいB型肝炎制御のための目標を開発するよう強く勧めている。管理の最終目標は、感染が中等度または高度流行によって特徴づけられる集団にとって重要である。これらの目標プロセス指標としては、B型肝炎ワクチンの出生時接種の接種率と3回接種の接種率に焦点をあてなければならない。結果の検証は目標達成を検証する上で極めて重大である。HBsAg利用（目標集団の代表）の血清学的調査は、免疫化促進の影響と制御目標の達成を測る為の主要なツールとして用いられる。

<ポリオ研究所世界ネットワーク：第15回年次非公式協議>

ポリオ研究所世界ネットワーク（GPLN）の第15回年次非公式協議は、2009年6月23日から25日までジュネーブ（スイス）のWHO本部で開催された。参加者は、全てのネットワーク研究室の20%と6地域すべてのWHO地域事務所であった。GPLNは、高い効率で稼働している。研究所の数は15年以上の間、不変の（145）のままであった。それでも、仕事量は過去5年以内に100%増加した。2008年、ネットワークは、急激な弛緩性麻痺をきたした症例をもとに、165,000の糞便の検査を通して、18カ国で野生型ポリオウイルスの存在を確かめた。ワクチン由来のポリオウイルスの発生は、3カ国でも確認した。

GPLNの質的保証プログラムの改善とポリオウイルス同定速度と効率をあげるために検査学的診断法の改善を目標とした研究を継続するためにキーとなる勧告が出された。GPLNは、2010年までに最先端のリアルタイムPCRスクリーニング法の導入によってワクチン由来のポリオウイルスの同定を改善する準備ができている。

（眞塩紀人、嶋田智明、高田哲）