

今週の話題：

<B型肝炎ワクチン：WHO声明書-2017年7月>

*** 緒言：**

WHOは、保健政策上の課題に関する指針を加盟国に提供するという任務に従って、世界的に公衆衛生上影響をもつ疾病に対するワクチンとその併用について一連の声明書を発行しており、これは定期的に更新されている。これらの声明書の主な内容は、大規模な予防接種プログラムにおけるワクチンの使用に関することである。これらは、個別の疾病とワクチンに関する重要な背景情報を要約し、世界的な使用状況に関して、WHOの立場から結論付けている。

この声明書は外部専門家とWHOスタッフによって審査され、予防接種に関する専門家で構成された戦略諮問グループ（SAGE）によって検証されている（<http://www.who.int/immunization/sage/en/>）。入手可能な証拠の質を体系的に評価するために、GRADEの方法論が用いられている。SAGEの意思決定プロセスは、証拠提言の表に反映されている。ワクチン声明書の策定過程については以下のアドレスから参照できる。：http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

この声明書は、主に国家公衆衛生当局および予防接種プログラムの管理者に使用されることを意図して策定されている。また、国際的な資金提供機関、ワクチン諮問団体、ワクチンメーカー、医学界、科学メディア、一般の人々も興味をもつかもしれない。

この文書は、2009年のWHOのB型肝炎ワクチンに関する声明に置き換わるものである。B型肝炎ワクチンおよびその保管、輸送および導入に関する最新情報を提供している。勧告の内容は、ワクチン接種の標的となるグループと適切なスケジュールに関するものである。特に、世界中のB型肝炎ウイルス関連疾患を予防するための最も効果的な介入として、乳児の予防接種の重要性が強調されている。B型肝炎ワクチンの使用に関する勧告は、2016年10月にSAGEによって議論された；その議論の証拠は<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/> にアクセスすることで閲覧できる。

*** 背景：**

様々なウイルスによって肝炎は引き起こされるが、ヒトにおけるウイルス感染症状としての肝炎は、わずか5種のウイルス種によって引き起こされる：A型肝炎ウイルス（HAV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、D型肝炎ウイルス（HDV）およびE型肝炎ウイルス（HEV）である。これらのウイルスは、2015年に134万人の死者を出した。全ての肝炎ウイルスは急性肝炎を引き起こす：HBV、HCVおよびHDVは、しばしば慢性肝炎も引き起こす。慢性肝炎は肝硬変に至り、最も一般的な原発性肝癌である肝細胞癌（HCC）に進行する恐れがある。加えて、HEVは、主に免疫不全患者において慢性的な感染症を引き起こすことがある。

*** 疫学：**

HBVに起因する疾患は世界中に分布している。活動性HBV感染の地方的流行性は、定義された地理的領域の一般集団におけるB型肝炎表面抗原（HBsAg）の血清学的保有率に反映されている。HBsAgの保有率が8%以上であれば高流行地域、5%~7%は高中間、2~4%は低中間、および2%未満は低流行地域と定義される。血清学的データに基づき、1995年に世界中で20億人以上の人々が過去または現在のHBV感染の証拠を有していたと推定されている。2015年には、一般集団におけるHBV感染の世界的な有病率は3.5%と推定され、慢性HBV感染に罹患している者は約2億5700万人と推定されている。WHOの地域で有病率は大きく異なり、最も高いのはアフリカ地域（6.1%）と西太平洋地域（6.2%）である。

慢性B型肝炎の患者は、重篤な病気や死亡のリスクがあり、他の人に感染させる恐れがある。2015年には、世界中でHBV感染により推定887,220人が亡くなった（HCCにより337,454人、肝硬変により462,690人、急性肝炎により87,076人）。HBVによって引き起こされるHCCは、慢性的なHBV感染の有病率が高い国において、他の重要な原因（例えばHCV）によるHCCよりも優勢であった。

HBVは、感染時の年齢がより若いほど慢性化しやすいため、HBV関連疾患の大部分は周産期または乳児期早期の感染に起因する。慢性感染の危険性は5歳まで高く、5歳以降は約5%で安定する。

他のウイルスとの共感染は、HBVの高流行地域において最も頻繁に起こる。世界中のHIVに感染した3670万人のうち約270万人（四分位範囲：180~390万人）がHBVに感染している。慢性HBV感染患者の約10%~15%がHCVに同時感染している。HDV感染は、HBV感染した個人にのみ生じる。それは、ウイルスが不完全であり、HDV / HBV共感染肝細胞にその外皮を形成するためには、HBV表面タンパク質を必要とするからである。HBV感染者の約5%がHDVに感染している。

ウイルス性肝炎に対する世界的な対応は、新しい混合ワクチンの導入によって促進されたB型肝炎ワクチン接種の習慣化が広まったことで進展した。2015年には、全世界で乳児期にB型肝炎ワクチンを3回接種する人の割合が84%に達した。2015年のワクチン導入期間に、慢性的に感染した5歳未満の子供の割合は4.7%から1.3%に低下した。例えば、WHO西太平洋地域では、中国を含む36カ国のうち22カ国で、B型肝炎ワクチン接種が導入される前のHBsAg保有率は8%以上であった。出生時の接種も含め、

B型肝炎ワクチン接種率の上昇に伴い、2012年に生まれた子供のHBsAgの保有率は、36カ国のうち24カ国で1%未満に低下している。数学的モデルを使用して、2013年までに、B型肝炎ワクチン接種は世界中の0-5歳の小児における慢性HBV感染の1,420万例を予防したと推定された。

2015年までに、185カ国(95%)が乳児の予防接種スケジュールにB型肝炎ワクチン接種を組み入れ、97カ国(49%)が出生時のワクチン接種を推奨した。22カ国(11%)では、B型肝炎ワクチンの出生時接種はHBsAg陽性の母親から誕生した乳児にのみ導入され、4カ国(2%)ではB型肝炎ワクチンは特定のリスク集団または青少年にのみ提供されている。

B型肝炎ワクチン接種率が低い国では、子供は中程度または高いHBsAg保有率を持ち続ける。出生時のワクチン接種率は依然として低く、2015年には全世界で39%と推定されているため、慢性的なHBV感染の事実上の負担は継続している。全世界共通の出生時のワクチン用量、もしくはその他の効果的な介入がない場合、感染した子供が成人になった際、HBVの母子感染が慢性肝疾患の主要な原因になっている。

国連が2030年に目指す持続可能な発展のための目標の1つに「肝炎との戦い」がある。2016年5月には、2020年と2030年に向けたウイルス性肝炎に関する世界健康部門戦略が定められている。具体的には、2020年までに慢性HBV感染の新たな症例を30%削減し、2030年までに5歳の子供のHBsAg保有率は1%に、HBV感染率は0.1%にすることを目指している。

* 病原体 :

HBV (*Hepadnaviridae Orthohepadnavirus*) は、正20面体コア粒子内に、小さな、環状の部分的二本鎖DNAゲノムを有する。肝細胞はHBVの複製のための主要部位である。ヒトは、ヒトHBV遺伝子型の唯一の既知の保有宿主であるが、類似しているHBV遺伝子型は高等な霊長類にも存在する。HBVは、比較的耐熱性が高く、(環境中で少なくとも1週間感染性を保持する) 感染性が高い。HBVは、ウイルス外皮から脂質を抽出する界面活性剤および溶媒に敏感である。

HBVには3つの重要な抗原、c、eおよびsが含まれている。B型肝炎コア抗原(HBcAg)は、ウイルスDNAを包囲するカプシド構造に存在する。HBcAg(抗HBc)に対する抗体は、感染の過程において高力価で容易に形成されるが、防御的ではない。コアタンパク質をコードするオープンリーディングフレームは、コアタンパク質を分泌タンパク質に変換するpreC配列を有する。このタンパク質はカプシドまたはHBcAgを形成しないが、e型肝炎抗原(HBeAg)と名付けられた新しい抗原特異性を形成する。血液中のHBsAgの存在は、HBVの複製が活性化し、血液および他の体液(唾液、精液、膿液)による感染性が高いことを示す。ウイルス外皮は、3つのタンパク質{小型(SHB)、中型(MHB)、および大型表面タンパク質(LHB)}を含むHBsAgを含有する。SHBは、ウイルス外皮の主成分であり、さらに、血液中に分泌されるより小さな非感染性サブウイルス粒子(SVP)を形成する(ウイルス粒子:SVPs = 1:3000)。HBVのDNAは、感染した肝細胞のゲノムに組み込まれて、生涯にわたって感染し、組み込まれたDNA断片は、HCCの進行を促す可能性がある。非構造タンパク質HBxは、ウイルスDNAの転写をサポートし、HBVの発癌性を高める恐れがある²。

HBVは、10の異なる遺伝子型(A~J)に存在し、これらは遺伝子型間でDNAが>8%異なる。遺伝子型分布は地理的に異なる。多くのHBV亜ゲノム型が存在し、>4%異なる。HBV遺伝子型は、多様な疾患の進行、肝疾患の重症度および治療結果と関連している。

* 伝播と疾患 :

・ 伝播

HBVは、感染した血液または他の特定の体液(唾液、精液および膿液)が粘膜または損傷した皮膚に曝露することによって伝播する。HBVは、周産期に母親から子供へ、そして人から人へと伝染する。HBsAgとHBeAgの両方が陽性である母親から生まれた乳児は、HBeAgを喪失したHBsAg陽性の母親から出生した母親(アジアで5%-30%、アフリカで5%)よりも高い感染リスクを有する(伝染リスクはアジアで70%-100%、アフリカでは40%)。ウイルス複製率が高いHBV感染の母親から生まれた乳児において、周産期の感染リスクが最も高い。帝王切開は、HBsAg陽性の母親から乳児への周産期におけるHBV感染を減少させる。HBV伝播は、目に見える血液を介さなくても起こり得る。例えば、歯ブラシやかみそりの共有、皮膚病変の滲出液との接触、咬傷や他の皮膚侵襲による唾液との接触、針刺しや針や注射器の再使用、食べ物の前咀嚼または口の中で温めること、チューイングガムや食品の共有、またはHBVで汚染された物体表面との接触など。青年および成人の主要な感染経路は、性行為における精液または膿液との接触および薬物使用時の注射などに用いられる汚染された針の使用による経皮的な経路である。

・ 疾患

急性B型肝炎の潜伏期間は平均75日であるが、約30日から180日までの範囲で変化する可能性がある。HBV感染による肝障害は、宿主の免疫応答によって仲介される。HBV感染は、年齢、性別、遺伝的背景、共感染、他の共存疾患および併用薬、HBV遺伝子型などのウイルス因子およびウイルスDNAレベルを含む宿主因子に依存する。近年のHBV感染は、HBsAgおよびHBcAgに対する免疫グロブリンM(IgM)の血

液中の存在によって特徴付けられる。HBV感染初期のウイルス複製が活発な段階においては、患者はHBeAgについても陽性である。

初期感染は症状がない、もしくは黄疸の有無にかかわらず急性（臨床的）肝炎、劇症型肝炎を引き起こす恐れがある。急性炎症、肝細胞壊死を特徴とする急性B型肝炎は、周産期感染で約1%、小児期早期（1～5歳）の感染で10%、小児期後期（>5歳）の感染で30%の確率で生じる。劇症型疾患は乳児および小児での発症は稀だが、急性B型肝炎の成人症例の0.5%～1%で起こり、20%～33%の死亡率を伴う。慢性HBV感染の発生率は、感染時の年齢と反比例し、周術期に感染した乳児では約80～90%、6歳未満の子供は30～50%、その他健康成人では<5%である²。

慢性B型肝炎は、疾患スペクトルを網羅し、ウイルス複製の活性化および肝細胞障害・炎症の有無にかかわらず、持続的なHBV感染（6ヶ月以上にわたり、血液または血清中にHBsAgが検出される）として定義される。慢性的に感染した者は、肝硬変およびHCCの発症リスクが高い。いくらかの共存状態は、慢性HBV感染者の肝疾患の進行リスクの増加と関連している。これらには、HIV、HCV、HDVの同時感染（劇症型肝炎は、しばしばHBVキャリアによるHDV重複感染によって引き起こされる。）、アルコールの大量摂取、もしくはアフラトキシン曝露が含まれる。

*** 自然獲得免疫：**

ほとんどのHBV感染は自己抑制的であり、続いてHBV感染を克服した個体においてB型肝炎特異的抗体（抗HBsおよび抗HBc）が発生する。血中HBsAgのクリアランスは、通常、数週間または数ヶ月かかる。過去のHBV感染の血清学的マーカーは、肝疾患の臨床症状が現れていない多くの人に存在する。HBsAg遺伝子型間において、高レベルの交差防御が存在する。ワクチン接種後のHBV感染に対する免疫は、抗HBs抗体が存在しているという特徴によってのみ示される。

*** 診断：**

臨床症状でB型肝炎の感染を他のウイルスによる肝炎と区別することは不可能であるため、診断の確認が不可欠である。手頃な価格の肝炎検査は少ない。HBV感染が血清学的に診断されているのはわずか9%であると推定されている。HBV感染の検査に関するWHOのガイドラインでは、HBsAg抗体を検出するためのラボベースの免疫検定（酵素免疫検定または化学発光免疫検定）または迅速な診断検査（RDT）のいずれかにより品質保証された血清学的in vitro診断検査（IVD）の使用を推奨している。最近の体系的なレビューによると、RDTのパフォーマンスは検査キットのメーカーによって大きく異なり、HIV感染者の低感受性については特に懸念される。全体のプールされた感受性および特異性は、90.0%（95%CI：89.1-90.8）および99.5%（95%CI：99.4-99.5）であった。HIV陽性患者のRDTの感受性は72.3%（95%CI：67.9-76.4）であった。ケース管理を促し、治療の必要性を示すためには、HBsAg陽性患者間で肝疾患の段階を評価することが必要である。

*** 治療：**

急性B型肝炎の特定の治療法はない。臨床管理は、嘔吐や下痢により失われた体液の補充や適切な栄養補給など、支援的な治療と症状の緩和を基本としている。慢性HBV感染に対する抗ウイルス療法の目的は、進行性肝疾患の罹患率および死亡率を減少させることである。WHOは、薬剤耐性の有害な影響を避けるために、第1選択の治療法として抵抗性の高い抗ウイルス薬の使用を推奨している。慢性HBV感染の治療は、長期間のウイルス抑制により、肝硬変への進行を予防または遅延させ、HCCの発生率を低下させ、生存率を改善するが、治癒的ではないことが示されている。テノフォビルは低コストの抗レトロウイルス薬として広く入手可能であるが、多くの資源が制約された環境では、HBV感染の治療薬を容易に利用できる状況にはない。

女性の妊娠第3期における抗ウイルス治療はウイルス負荷を低下させることができ、周産期でのウイルス負荷が非常に高い母親からのHBV感染を減少させることが証明されている。しかし、WHOは、現在出生時ワクチン接種の使用状況に関する追加の有効性試験の完了とレビューおよびプログラムの重要性の評価がまだ済んでいないことから、母子感染の予防のために日常的に使用することを推奨していない。

WHOのガイドラインでは、慢性B型肝炎感染の予防、ケアおよび治療のための最新情報を提供している。

*** ワクチン：**

B型肝炎に対する安全で有効なワクチンは、1982年から利用できるようになった。B型肝炎ワクチン中の活性物質は、ウイルス表面タンパク質のHBsAgである。抗HBs抗体は、HBVに対する免疫のマーカーとして使用される。最初のB型肝炎ワクチンは、慢性的に感染した患者の血漿から精製されたSVPIに基づいて作られた。血漿由来のワクチンは、組換え型ワクチンによって完全に置き換えられている。

組換えワクチンは1986年に入手可能となった。それらはSHBを含み、酵母由来の組換えワクチンが最も広く使用されている。SHBは、高度に免疫原性の決定因子を暴露する球状HBsAg粒子に自己集合する。組換えHBsAg粒子は、HBsAgのプレSドメインを欠いている天然粒子とは異なり、酵母中でのその生成のためにグリコシル化がない。哺乳動物の細胞株で産生されたグリコシル化preS1 / preS2 / S含有ワク

チンは、イスラエルおよび一部の東アジア諸国で認可されている。このワクチンは、新生児の共通のワクチン接種のためにイスラエルで使用され、HBVワクチンの3回の接種でも抗HBs抗体濃度が10mIU / mLに達せず、従来の酵母由来ワクチンがうまく反応しない者に使用される。対象となるグループには、医療従事者、腎不全患者、非HBV慢性肝炎患者が含まれる。

現在市販されている全てのB型肝炎ワクチンは、免疫補助剤を含む製剤を必要とする。酵母で産生された組換えB型肝炎ワクチンは、B型肝炎ワクチンにうまく反応しない成人腎不全患者を対象とし、免疫補助剤として500 μ gのリン酸アルミニウムおよび50 μ gのAS04C（3-0-脱アシル-4'-モノホスホリルリピドA）を含む。このワクチンはヨーロッパで認可されている。

B型肝炎ワクチンは、出生時または成人の予防接種のために一価製剤として使用可能であり、乳児期のジフテリア - 破傷風 - 百日咳（DTP）、*Haemophilus influenzae* b型（Hib）、および不活性化ポリオワクチン（IPV）などの他のワクチン接種と組み合わせられる。さらに、B型肝炎とA型肝炎ワクチンの併用も可能である。ワクチンの製造プロセスやワクチン接種された集団の違いを考慮すると、防御免疫応答を誘導する用量当たりのHBsAgタンパク質の量は、様々なワクチン製品において異なる。標準的な小児用量には5 μ g~10 μ gのHBsAgが含まれ、標準成人用量は10 μ g~20 μ gである。免疫不全患者と透析患者には40 μ g用量のワクチンを使用する。乳児、小児および青年へのワクチンの接種量は、成人に必要な量よりも50%低い。しかしながら、異なる製造技術によって作られたワクチンの反応性の多様化、およびそれらに使用される免疫補助剤の違いによるワクチン効力の国際標準が存在しないため、異なるワクチンの相対的有効性はHBsAg含量の差のみに基づいて評価することはできない。WHOは、組換えB型肝炎ワクチンの品質、安全性および有効性を保証するための勧告を策定した。

* 管理、製造業者の規定されたスケジュールと保管：

B型肝炎ワクチンは、乳児の場合は大腿部前外側面へ、年長児・成人の場合は三角筋への筋肉内注射によって接種される。臀筋への接種は、保護抗体の濃度を減少させ、さらに坐骨神経を損傷させる恐れがあるため推奨されていない。

乳児を対象とした最初のB型肝炎ワクチン3回接種シリーズでは、製造業者による歴史的な研究により、伝統的に1価ワクチンが推奨されている。出生時の1価ワクチン接種後に、計2回の1価ワクチン接種、もしくはB型肝炎含有混合ワクチンと組み合わせた接種のいずれかがそれに続き、これはDTPワクチンの1回目と3回目の接種時に行われる。あるいは、3回分のDTPワクチンと同じ期間中に接種するというプログラム上の理由により、4回のB型肝炎ワクチン接種を行うことができる。

小児、青年、成人を対象とした接種が遅延した場合のスケジュールについて、少なくとも1ヶ月後に2回目の接種を行い、最初の接種から6ヶ月後に3回目の接種を行うという計3回の接種が推奨されている。例外的な状況（例えば、旅行中、早急に保護が必要な場合）では、0日、7日および21日後に3回の注射を行い、最初の接種の12ヶ月後に4回目の接種を行う。いくつかのB型肝炎ワクチンは、青年に対して、代替案として計2回の接種（成人の接種量）スケジュール（4~6ヶ月間隔）にすることができる。いずれの年齢層においても、ワクチン接種スケジュールを中断した場合、ワクチン接種を再開する必要はない。一連のワクチン接種が最初の接種後に中断された場合、2回目の接種はできるだけ早く設定し、2回目および3回目の間隔は少なくとも4週間の最小間隔にしなければならない。3回目の接種だけが遅れる場合は、できるだけ早く接種する。

一般に、B型肝炎ワクチンは、効力を維持するために2~8°Cで輸送、保存する必要がある。凍結は、硫酸アルミニウム免疫補助剤由来の抗原の解離を引き起こし、効力を失ってしまうので避けなければならない。低温貯蔵されていることによって、出生時の接種が制限される場合もある。1価B型肝炎ワクチンの熱安定性を評価するためのin vivoおよびin vitro試験に基づいた製造業者のデータとWHOのレビューは、B型肝炎ワクチンが比較的熱安定性のものであることを示唆している。4つの比較研究（うち2つは乳児を対象）は、アウト・オブ・チェーン（OCC）アプローチを評価した。冷蔵保存されたワクチンとされていないワクチンのいずれかをランダムに接種された乳児または成人の間で、抗HBs抗体濃度または抗HBs抗体保有率に差異は見出されなかった。2つの一価B型肝炎ワクチンの添付文書では、ワクチンが37°Cで1ヶ月、45°Cで1週間安定することを示している。温度調節チェーン（CTC）の適合化のために、新たにワクチンが開発され認可中である。

* ワクチンの免疫原性、効能および有効性：

B型肝炎ワクチンの効力は、ワクチン接種完了後のHBsAg（抗HBs）に対するIgG抗体の存在に依存する。一連の初期ワクチン接種の最後の接種から1~2ヶ月後の抗HBs抗体濃度が \geq 10mIU / mLであれば、HBV感染に対する長期間の防御が信頼できると考えられる。防御免疫を誘導するために必要なB型肝炎ワクチンの推奨用量は、製品および接種者の年齢によって異なる。初期の3回接種シリーズによって、健康な乳児、小児および若年成人は保護抗体濃度が $>$ 95%となる。システムティックレビューにおいて、出生後の3回または2回の初期接種後（3回接種のスケジュール：1ヶ月、2ヶ月、11もしくは12ヶ月；2回接種のスケジュール：1ヶ月、6ヶ月）に抗体を保有している乳児の割合に差は見られなかった。

慢性的に感染した母親から生まれた乳児への出生時接種が遅れると、周産期HBV感染のリスクが高まることが経験から示唆されている。ある研究では、HBsAg陽性の母親から出生した乳児において、B型肝炎ワクチンの初回接種のタイミングが生後1~3日より、生後7日後のほうが、感染リスクが有意に増加することが判明した（オッズ比、8.6）。無作為化比較試験のメタアナリシスでは、プラセボまたは介入を受けていない乳児と比較して、出生時に初回接種を受けた乳児は、HBV感染した母親から生まれたときに感染する可能性が3.5倍低いことが分かった（相対リスク、0.28；95%CI：0.20-0.40）。初期接種において、1、2、または5ヶ月の間隔をおいたスケジュールによって、抗体保有率（抗HBs抗体の平均濃度、血清防御されたワクチンの割合）の差はない。出生時の接種と次回接種の間の期間が4~8週間を超える場合、周産期にHBVに曝露した乳児間で結果が異なるかどうかを判断するにはデータが不十分である。接種間隔が長いほど、最終的な抗HBs抗体濃度は上昇するが、血清変換率は増加しない。いくつかの研究によって、この一連の接種を損なうことがHBV関連肝疾患の予測因子であったことが判明した。

高用量（成人）のワクチンによる2回接種（6ヶ月後に2回目）を、小児用量のワクチンによる3回接種（1ヶ月後に2回目、6ヶ月後に3回目）と比較すると、血清保護された年長児および青年の割合に差はないことが数少ない研究で報告されている。これらの研究では、一般に、3回接種スケジュールは、2回接種スケジュールと比較して、ワクチン接種後1~3ヶ月間の抗HBs抗体濃度をより高め、抗HBs抗体の持続性をより長くしたことがわかった。

ある研究により、40歳を超えると、B型肝炎ワクチンに対する血清防御反応が獲得されることが示された。肥満、喫煙、慢性疾患により反応率が低下することもある。別の研究では、年齢とともに抗HBs血清防御率の統計的に有意な減少が見られ、49歳までで90%以上、60歳までで80%以上であることが示された。濃度が10mIU/mL以上の抗HBs抗体の一連の初期接種（3回）に反応しない殆ど全ての人（乳児、小児、青少年、成人）でも、3回の追加接種に反応することがわかっている。

ワクチンの導入以来10年以上の間で、台湾のワクチン接種者における、HCCの発生率（60.1%）、劇症肝不全による死亡率（76.3%）、および慢性肝疾患による死亡率（92.0%）の劇的な低下によって証明されるように、B型肝炎に対するワクチン接種プログラムは非常に効果的である。医療従事者や他の健康成人において、B型肝炎ワクチン接種はHBVによる感染や慢性感染の予防に非常に有効である。

西太平洋地域において、B型肝炎ワクチン導入前後のB型肝炎罹患率に関する研究のレビューでは、導入前、ほとんどの国で慢性感染の有病率は>8%であったが、2014年までにはこの地域のほとんどの国の子供において罹患率は1%未満に減少していた。例えば、中国の2つの流行地域では、一連のワクチン接種が慢性HBV感染率を9.3%から0.8%、10.4%から0%に低下させた。

* 防御期間：

中等度の流行地である米国のアラスカ州での研究によると、生後6ヶ月~50歳の未感染の1,578人のコホートにおいて、血漿由来B型肝炎ワクチンを用いた3回接種スケジュール（1ヶ月後に2回目の投与、6ヶ月後に3回目の投与）が少なくとも30年間、臨床的に明らかな慢性HBV感染を予防したと報告している。追加ワクチン接種を受けていないコホート（243人）のうち、49%は30年で抗HBs抗体価が10mIU/mL未満であった。この血清防御レベルの抗HBs抗体を持たないほとんど（88%）の人は、追加投与後に抗体価が急激に上昇し、免疫記憶および防御の持続性を示した。これらのデータから、測定可能な抗HBs抗体の有無にかかわらず、約90%（74%~100%）のワクチン接種者で少なくとも30年間防御が持続したと推測された。新生児ワクチン接種後の研究では、30年後の抗HBs抗体レベルが10mIU/mL未満のワクチン接種者が約2/3にもかかわらず、HBV感染に対する防御が維持されていた。

ワクチン接種5~20年後の11,090人を含む22の研究のレビューおよびメタアナリシスでは、慢性HBV感染の累積発生率（一時的または持続的抗HBc抗体）は0.7%（95%CI：0.5%~1.0%）であった。3回投与または4回投与のスケジュールで適切に予防接種した者では追加投与を必要としないと結論付けられた。初回接種後5年以上経過したB型肝炎ワクチン接種追加投与の効果を評価する別の体系的なレビューでは、レビューの包括的基準を満たす無作為臨床試験は認められなかった。20年以上モニタリングされた他のコホート研究では、ワクチン接種者の不顕性感染率は1%~27%と報告されている。あるレビューでは、2002年以降に発行されたB型肝炎に対する追加投与の必要性に関する研究を調査した。初回ワクチン接種後20年までの試験で証明されているように、十分な初回接種を受けて免疫を備えている人では追加免疫投与は必要でないと結論付けられた。

抗HBs抗体濃度が10mIU/mL未満に低下した場合、追加投与の有無による防御の差のエビデンスはない。過去にワクチン接種を受け、抗HBs抗体濃度が10mIU/mL未満に低下した人々の大部分は、追加免疫投与またはHBV曝露を受けたときに、既往反応が生じ、メモリーT細胞によって防御されたままであることを示している。追加投与による既往反応の欠如が、そのような個体におけるHBV感染に対する感受性を必ずしも示すものではないことを示唆している。

B型肝炎ワクチンによってもたらされる生涯にわたる防御、および異なるサブグループ、特にHIV感

染 / HIV 曝露乳児における追加投与を探索するためには、さらに長期的な研究が必要である。現在、存在するエビデンスでは、正常な免疫状態を有する人に一連の初回ワクチン接種終了後に B 型肝炎ワクチンの追加投与を推奨するための有力な根拠は提供されていない。

* 安全性 :

ワクチン安全性に関する世界諮問委員会 (GACVS) は、B 型肝炎ワクチンの優れた安全性を確認している。一般的に 24 時間以内の局所の痛み、筋肉痛および発熱などの副作用はほとんどない。軽微な反応は成人と比較して小児では多くない (10%未満 対 30%)。ワクチン接種者の間でのアナフィラキシーの重篤な有害事象の推定発生率は、ワクチン接種量の 100 万分の 1.1 (95%CI : 0.1~3.9) である。多くの長期間にわたる研究で、B 型肝炎ワクチン接種と深刻な有害事象との因果関係の根拠は見つかっていない。データ上は、B 型肝炎ワクチンと神経系疾患 (ギラン・バレー症候群や多発性硬化症を含む)、糖尿病、脱髄障害、慢性疲労症候群、関節炎、自己免疫障害、喘息、脱毛、乳児突然死症候群などとの因果関係を示すものはない。HAART を受けている HIV 感染者 (小児/青年/成人) の研究では局所的または全身的な副作用は観察されなかった。B 型肝炎を含む多価ワクチンは妊婦にとって安全である。B 型肝炎ワクチンは、ワクチン成分のいずれかに深刻なアレルギー反応の病歴を持つ人にものみ禁忌である。

* 同時投与 :

B 型肝炎ワクチンが他のワクチンに対する免疫反応を妨げるというエビデンスはなく、その逆もない。B 型混合ワクチンの免疫応答および安全性は、ワクチンを別々に投与した場合に観察されるものと同等である。出生時の B 型肝炎ワクチン投与は、理想的には出生から 24 時間以内に、BCG (Bacillus Calmette-Guérin) ワクチンおよび、または経口ポリオワクチン (OPV) と同時に投与することができる。出生時にワクチン接種を受ける場合、一価の B 型肝炎ワクチンのみを使用すべきである。B 型肝炎ワクチン (1 価または組み合わせ) と同時期に投与される他のワクチンは、異なる部位に注射されるべきである。

* 特別なグループに対する予防接種 :

・ 医療従事者および職業曝露者

医療従事者 (研修生を含む) や、他に感染した血液や体液または血液に汚染された環境にさらされる者 (例えば、ハウスキーピングスタッフ、緊急事態担当者) にとっては HBV 感染のリスクが高いことが知られている。医療従事者は、患者や感染性物質との接触のために、HBV 感染のリスクが一般の人々よりもかなり高い。医療従事者は、全ての感染の可能性のある血液や体液や、その環境への曝露をあまり意識していない。汚染への曝露が認識されても、医療従事者は曝露後の予防的管理を行わないことがしばしばである。早急に、理想的には業務での曝露の前に B 型肝炎ワクチンを接種することで医療従事者を守ることができ、また汚染された環境や感染した医療従事者を介して患者が感染するのを防ぐことができる。

・ 糖尿病患者

米国での B 型肝炎に感染した症例報告に基づくと、糖尿病患者は急性 HBV の約 2 倍の感染リスクを有する。標準的な感染予防措置の徹底の欠如や、指穿刺の機器の共有に対する勧告の実施が欠如しているため、糖尿病患者は HBV などの血液媒介による感染に冒されるリスクがある。HBV 感染を引き起こした補助血糖監視中の感染制御の喪失には、単一患者用に設計された指穿刺の機器を複数の患者に使用したこと、および患者間で使用される血糖監視装置の消毒や清掃が不十分であることが含まれる。

・ 出生体重が 2,000 グラム未満の乳児

報告された研究のいずれにも、低出生体重児の B 型肝炎ワクチン関連有害事象は記載されていない。低出生体重児 (<2,000 g) は、正期産の正常体重乳児と同様に、出生投与にも反応しない可能性がある。低出生体重児であっても、実年齢の 1 ヶ月までには出生時の体重と妊娠期間にかかわらず 3 回の追加投与に適切に反応する可能性がある。

・ 慢性腎不全患者

慢性腎不全に罹患している患者は、血液透析が必要な場合があるため、特に HBV に感染するリスクがある。ある状況では、これらの患者には、3 回以上の標準ワクチンを含むスケジュール、またはより多くの HBsAg (例えば、通常の成人用量の 2 倍) を含むワクチン、またはその両方が提供されている。2 つのメタアナリシスによると、3 回投与スケジュールはそれ以上の投与スケジュールと比較して、防御効果の差は示されなかった。高齢者では免疫学的応答の障害に関連していた。腎不全の成人患者を対象とした組換え B 型肝炎ワクチンはより強力なアジュバントを含んでいる。血液透析前および血液透析患者における追加投与として投与されたアジュバントワクチンの安全性および反応性は許容可能であるが、反応原性データは局所注射症状の発生率の増加を示唆している。

このワクチンは、標準的な B 型肝炎ワクチン (40 μ g) の 4 倍に対応するシリーズより早期に、より高いレベルで長持ちする抗体反応を誘発する可能性がある。

・ HIV 陽性およびその他の免疫不全患者

HAART の導入前は、HIV / HBV 同時感染が、HBV 感染による重大なアウトカムをもたらす可能性を高めた。ウイルス負荷、CD4+細胞数、性別、年齢、HAART のタイプおよび期間、およびエイズ指標疾患のタイプは B 型肝炎ワクチンの反応に影響する。B 型肝炎ワクチンに対する HIV 陽性個体の免疫応答を、標準用量と高用量で明らかにする 2014 年の体系的なレビューとメタ分析では、成人の 6 件の試験では、ワクチン接種後 5 年までの保護抗体による成人の割合の明確な差はなかった。子どもに関する 6 件の他の研究では、標準投与プロトコールと比較して 2 倍投与を使用しても、ワクチン接種 2~5 年後の血清防御期間は改善されなかった。あるレビューでは、HAART の開始前の B 型肝炎ワクチンと HAART 開始後の追加ワクチン接種は子どもの免疫応答を改善する可能性があるとしている。

・旅行者

免疫を有さない旅行者の HBV 感染の危険性は、主に個人のリスクを冒すような行動や、訪問先の HBsAg の蔓延に依存している。設備の整っていないヘルスケア施設での院内感染のリスクを除いて、ほとんどの旅行者にとって B 型肝炎に罹患するリスクが増加する可能性は低い。もし、標準ワクチン接種スケジュールである 0 日、7 日および 21 日の 3 回投与を完了する時間が十分とれない場合は、1 回目の投与から 12 ヶ月後に 4 回目の投与をすることが推奨されている。

・妊娠中の女性

妊娠及び授乳のいずれも B 型肝炎予防接種の禁忌ではない。

* 出生用ワクチン接種の実施の課題と戦略：

2015 年までに出生時 B 型肝炎ワクチン接種を導入した 97 カ国のうち、多くが高い接種率を達成している。世界的に、国家予防接種計画による普遍的な出生時ワクチン接種政策の採用は、乳児期後期から開始される 3 回投与の B 型肝炎ワクチン接種の実施と一致しておらず、接種率は出生時接種を導入した国によって大きく異なる。すべての乳児にタイムリーな B 型肝炎ワクチンの接種を受けさせるためには、特別な計画的措置が必要である。出生時接種と将来的な解決策を実施する上での障壁が確認されている。

ワクチンの不足、訓練された保健スタッフの不足、またはその両方のために、孤立した農村や田舎の農場への普及は、出生時接種を管理する上で共通の障害になる可能性がある。予防接種サービスと妊産婦保健サービスの連携において出産後すぐにワクチンを提供し、投与することが重要である。遠隔地にワクチンを輸送することは、冷蔵保管の限界によって制約を受ける可能性がある。現地でワクチンが入手可能な場合は、医療施設で生まれた乳児の割合が増加すること、訓練を受けた医療スタッフによる出産が出生時接種率の向上につながっている。乳児が医療施設で生まれるとしても、訓練を受けた医療スタッフが行う信頼できるワクチン接種と計画的指導は継続して必要である。さらなる課題としては、親またはヘルスケア提供者が広範な安全記録及び出生時に B 型肝炎ワクチンを投与することの利点を理解していないことに起因するものである。間違った禁忌（低出生体重および未熟児の出産に対する不安を含む）を排除するためには、接種による過度な理論上のリスクやワクチン接種のリスクに対する過剰な恐れ、年齢、人件費、文化的な障害などを抑制するヘルスプロモーションが必要である。

* キャッチアップ接種：

ワクチン接種を受けていない高齢者を対象とした期間限定のキャッチアップ戦略は、集団ベースの免疫の改善を早める可能性があり、慢性 HBV 感染による急性 B 型肝炎の発症率およびその後の合併症をより迅速に減少させる可能性がある。キャッチアップ接種の対象となるグループには、年齢別の集団（性行動前の若年者など）や HBV 感染の危険因子を持つ人々（囚人、移植患者、注射薬物使用者、性労働者、HBV に感染者と一緒に暮らす人々）が含まれる。青少年や成人を含む高齢者群のキャッチアップ接種の必要性は、HBV 感染のベースライン疫学、特に急性 HBV 関連疾患の縮小の相対的な重要性によって決まる。乳児と子どもたちに大規模で日常的な予防接種が行なっている国では、HBV の感染と伝播を急速が減少している。高流行地では、成長した子どもや成人のキャッチアップ接種あまり重要ではなく、乳児の予防接種プログラムの確立と、乳児と小児における高い B 型肝炎ワクチン接種率を達成することが最善策である。

* 予防接種前および予防接種後の検査：

ワクチン接種前の血清学的検査は日常業務として一般的ではない。WHO の HBV 検査ガイドラインは、HBV 感染の影響を最も受けた集団の中の個人に焦点を絞って検査を提供することを推奨している。

ワクチン接種後の定期的な免疫検査は必ずしも必要ではないが、ハイリスク者はその後の臨床的な管理が彼らの免疫状態に関する認識に左右されることから、ハイリスク者には推奨される。

B 型肝炎の免疫に関する欧州コンセンサスグループは、免疫療法を受けている人々に抗 HBs 濃度を評価するために毎年検査を受けさせることを推奨している。初回ワクチン接種後に抗 HBs 抗体濃度が 10mIU / mL 未満であることが判明した患者群は再ワクチン接種を行うべきである。3 回目の投与後 1~2 ヶ月後に抗 HBs 抗体検査を行い、3 回の追加投与を管理することは、最初のワクチン接種後の血清検査よりも実用的である。再ワクチン接種に応答しない人は、HBsAg の検査を行うべきである。

* 曝露後の予防内服と受動免疫：

ハイリスクな曝露後は、B型肝炎免疫グロブリン（HBIG）の即時投与によって一時的な免疫を獲得することができる。B型肝炎ワクチン接種と併用したHBIGの予防内服は（i）母親がHBsAg陽性である新生児、特にHBeAg陽性である新生児、（ii）HBsAg陽性の血液または体液に経皮または粘膜を通して曝露された人々、（iii）HBsAg陽性者に性的に曝露された未接種の人々、（iv）肝移植後、HBV感染の再発を防ぐ必要がある患者、といった人々に利点がある。原則として、HBIGはB型肝炎ワクチンの補助剤として使用されるべきである。HBIGは、B型肝炎ワクチンとの同時投与後では活動性抗HBs抗体産生を抑制しないように思われる。HBsAg陽性の母親から生まれた乳児では、出生時にB型肝炎ワクチンとHBIGの両方が投与される方がB型肝炎ワクチン単独投与と比べて周産期のHBV感染に対する防御が改善されることが証明されている。HBsAg陽性およびHBeAg陰性の母親から生まれた満期産の新生児では、24時間以内にB型肝炎ワクチンにHBIGを追加しても、周術期HBV感染に対する防御が有意に改善される訳ではない。供給、安全性、コストに関する懸念から、HBIGの使用は多くの場面で利用可能ではないかもしれない。

***費用対効果：**

低および中所得国におけるB型肝炎ワクチンの経済的評価に関するエビデンスを査定するためにシステマティックレビューが実施された。ワクチンの導入以来、B型肝炎ワクチン接種の費用対効果を調べた19件の研究のうち18件が、1人当たり国内総生産（GDP）を用いて費用対効果が高いまたは経費が節約できると結論付けた。出生時B型肝炎ワクチン接種を対象とした6件の研究のうち、HBVの流行にかかわらず費用対効果が高い、または経費が節約できると報告していた。これらの結果に影響する主な要因は、ワクチンの価格、HBsAgの有病率、割引率、費用構成要素、ワクチンの消費率、およびワクチン効果であった。

HBVの流行が非常に低いわずかな地域では、1990年代後半の高いワクチン接種コストに基づいて、選択的にワクチン接種を行うか一般的にワクチン接種を行うかの、合理的な選択を可能にするための経済的エビデンスはまだ確定しないままである。他のエビデンスでは、刑務所、性感染症を扱う診療所、薬物治療センター、針交換プログラムなどのハイリスクな成人に予防接種を行うことは、経費節約になると提案している。母子感染のHIV、B型肝炎、梅毒の3つの排除戦略は、現在、西太平洋地域で実施されているが、B型肝炎予防接種の費用対効果を高めている。

***WHOの見解：**

WHOは、世界中の公衆衛生上の問題として、肝細胞癌およびその他のHBV関連疾患の重要性を認識し、B型肝炎ワクチンを国家予防接種プログラムに含めるべきであるという勧告を繰り返している。HBV感染を排除する包括的なアプローチとして、周産期および小児期の感染の予防、ならびに青少年および成人の感染の予防に取組まなければならない。

世界中のすべての子供にB型肝炎ワクチン接種が推奨されている。すべての子供に3回以上のB型肝炎ワクチンを接種することをすべての国の予防接種プログラムの基準にすべきである。重要なこととして、すべての国家プログラムには、一価のB型肝炎ワクチンの出生時接種が含まれるべきである。

周産期感染を防止するための国家戦略では、出産時の妊産婦と乳児ケアの強化とワクチンを投与する熟練した医療従事者との組合せ、自宅で生まれた乳児にワクチンを提供する革新的なアウトリーチ戦略を通して、高率でかつタイムリーな出生時接種を保証すべきである。

WHOは、高齢者でHBV感染のリスクが高い人へのB型肝炎ワクチン接種と、必要な資源が利用できる場合にはワクチン接種を受けていない人々に対するキャッチアップ接種を推奨している。

・B型肝炎ワクチンの出生時接種

周産期または出生後早期の感染は世界的にも慢性HBV感染の最も重要な原因であるため、すべての乳児（低出生体重児および未熟児を含む）に、出生後可能な限り早く、理想的には24時間以内に初回のB型肝炎ワクチンを接種すべきである。24時間以内の投与が可能でない場合でも、出生後期の投与はある程度の効果を有している。出生後は効果が次第に低下するが、7日後の投与は依然として水平感染を予防するのに有効であり、したがって有益である。WHOは、すべての乳児が、最初のヘルスケア提供者とのかかわりから初回スケジュールの次回投与までの間いつでも出生後接種が受けられることを勧めている。低温貯蔵へのアクセスにより出生時接種の投与が制限される環境では、1価B型肝炎ワクチンをOCC保存することや、外界温度に触れる時間を輸送時に限ることで、出生時接種率が向上する可能性がある。ワクチンのラベル外使用である一価B型肝炎ワクチン製品のOCC方針が採用された場合は、OCCおよびCTCのワクチン接種に関するWHOの勧告を遵守することが強く推奨される。

一時的な免疫は、曝露後の予防内服としてHBIGを投与することによって得られる。B型肝炎ワクチン接種とHBIGの予防内服の併用は、母親がHBeAg陽性の新生児にとってさらに有益である。

・予防接種スケジュール

初回シリーズを完了するためには、出生時に2~3回の追加投与が必要である。以下の両方の選択肢が適切であると考えられている。（i）B型肝炎ワクチンの3回接種スケジュール。出生時に最初の投与

(1 価)、2 回目及び 3 回目 (1 価または混合ワクチンの一部として) は DTP 含有ワクチンの初回及び 3 回目投与と同時に投与される、(ii) 1 価の出生時 1 回接種に続いて 3 回 (1 価または混合ワクチン) 投与が行われる 4 回接種。通常は他の日常的な乳児用ワクチンとともに投与され、追加接種による害はない。投与間隔は少なくとも 4 週間であればならない。

日常的な予防接種プログラムにおける初回ワクチン接種シリーズ終了後に B 型肝炎ワクチンの追加接種が必要であることを裏付けるエビデンスはない。しかし、B 型肝炎ワクチンによってもたらされる生涯にわたる防御と、集団の異なるサブグループにおける追加投与の必要性を探求するために、さらに長期的な研究を実施すべきである。小児、青年及び成人の予防接種スケジュールが遅延または中断された場合、最初の投与から少なくとも 1 ヶ月後に 2 回目の投与、および 1 回目の投与から 6 ヶ月後に 3 回目の投与の計 3 回の投与が推奨されている。もし予防接種スケジュールが中断された場合、ワクチンシリーズをやり直す必要はない。

・キャッチアップ接種

中程度または低い流行の国では、ワクチン未接種者によって感染された急性および慢性の HBV 感染により、重大な疾病負担が発生する可能性があり、その多くは一般的な小児 B 型肝炎ワクチン接種の採用前に出生した可能性がある。これらの国では、日常的な乳児に対する予防接種の実施が、HBV 感染に対する広範な集団ベースの免疫をもたらし、最終的にすべての年齢層における HBV 感染を予防する。キャッチアップ接種は、慢性感染のリスクが最も高い若年層を優先すべきである。キャッチアップ接種は、予防のためには時間的機会が限られているため、利用可能な資源と優先度に基づいて検討する必要がある。未接種の者は、0、1、6 ヶ月スケジュールで予防接種を受けるべきである。

・他のワクチンとの互換性および同時投与

利用可能な B 型肝炎ワクチンは、予防接種プログラム内で互換的に使用できる。B 型肝炎および他のワクチンは、異なる解剖学的部位で同時に投与することができる。特に、一価の B 型肝炎ワクチンは、出生時に OPV および BCG と同時投与することができる。

* 特別グループに対する予防接種：

HBV 感染のリスクが最も高いグループに対する予防接種が推奨されている。これらには、頻回に血液や血液製剤を必要とする患者、透析患者、糖尿病患者、固形臓器移植の患者、C 型肝炎を含む慢性肝疾患患者、HIV 感染者、受刑者、注射による薬物使用者、慢性 HBV 感染者との家庭内及び性的接触者、男性間性交渉者、複数の性交渉パートナーをもつ者、医療従事者、その他業務中に血液、血液製剤、または感染の可能性がある体液に曝露される可能性のある者が含まれる。

出生時体重が 2,000 グラム未満の乳児：低出生体重児および未熟児に B 型肝炎ワクチンの出生時投与をすることができる。これらの乳児にとって、出生時接種は初回 3 回投与シリーズの一部として数えてはならない。標準的な初回シリーズの 3 回投与は、国家予防接種計画に従って実施されるべきである。

HIV 陽性者および免疫不全の人々：ワクチン接種に対して最適な免疫応答を得るためには、HIV 陽性者は HIV 感染後、可能な限り早期にワクチン接種を受けることが不可欠である。慢性腎不全、慢性肝疾患、セリアック病および糖尿病を含む免疫不全の人々において、ワクチン接種後の免疫応答はしばしば減少する。成人の免疫不全患者に対しては、リン酸アルミニウムおよびモノホスホリル脂質 A でアジュバントされた B 型肝炎ワクチンが利用可能である。

妊娠中および授乳中の女性：B 型肝炎ワクチンは、妊娠中および授乳中の女性に安全に投与することができる。

医療従事者や職業上曝露される者：初回シリーズを完了していないすべての医療従事者に B 型肝炎ワクチン接種を勧めている。

旅行者：免疫を有さない旅行者に対し、B 型肝炎ワクチンは国家スケジュールに従って投与されるべきである。

* 禁忌：

酵母に対するアレルギーは、酵母産生の B 型肝炎ワクチン接種の禁忌と考えられている。

* 予防接種前および予防接種後の検査：

予防接種前または予防接種後に定期的に検査をすることは推奨されていない。検査施設が利用可能で、ワクチン接種前の検査の費用対効果が高いと考えられる場合、血清検査は既に HBV に対し免疫を持っている人に対する不要な予防接種を減らすかもしれない。以下のグループでは、接種後の検査を検討すべきである。(i) HBV 感染に職業上曝露される危険性のある人々。例：医療従事者、(ii) HBsAg 陽性母親から生まれた乳児、(iii) 慢性血液透析患者、(iv) HIV 陽性者およびその他の免疫不全者、(v) HBsAg 陽性者の性交渉または針共有パートナー。検査は、検出限界 < 10mIU / mL で抗 HBs 抗体レベルの定量的測定を可能にする方法を用いて、ワクチンシリーズの最後の投与から 1~2 ヶ月後に実施すべきである。

* モニタリング：

B 型肝炎ワクチンの出生時接種をタイムリーに実施する (出生から 24 時間以内) ことは、すべての予

防接種プログラムの実施基準とすべきであり、出生時のデータの質を向上させるために報告およびモニタリングシステムを強化すべきである。出生から 24 時間以内の投与を正確にモニタリングするには、これらの投与を B 型肝炎ワクチンの「タイムリーな出生時投与」として記録し、後で与えられる出生時投与と区別する必要がある。

アウトカム指標の活用は、世界規模のコントロール目標に対する進捗状況をモニタリングするために不可欠である。対象集団を代表する HBsAg 有病率の血清学的調査は、予防接種の影響を測定し、B 型肝炎コントロール目標の達成を検証するための主要なツールとして役立つだろう。

(鈴木峻太、永井厚志、森山英樹、小寺さやか)