

2. HBV ワクチンの現状と今後の問題点

溝上 雅史, 杉山 真也

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

B型肝炎ウイルス (HBV) ワクチンの開発の成功により, 本邦では1986年から nation-wide に母子感染防止事業が始まり, 本邦における HBV の主な感染経路であった母児感染予防対策が開始された。その結果, 本邦では25歳以下は世界で最も HBV 持続感染者 (HB キャリア) が少ない国の一つとなり, HBV により引き起こされる B型肝炎は本邦では過去の疾患になったと考えられた。しかし, 一方では本邦には今まで存在しなかった新たな HBV genotype A が海外から流入し, 従来よりも感染リスクが増加している。この新たな感染は主に性行為感染症により拡大しており, 現在ではこの水平感染が HBV の主な感染経路となっている。また, HBV ワクチン接種者についても, Vaccine induced escape mutant の有無に関わらず, 感染が成立したという事例も報告が続いており, HBs 抗体価をはじめとする HBV ワクチンの効果についても再度見直す必要がある。さらに, 現在頻用されている分子標的治療薬投与により, これまで治癒したと考えられていた HBs 抗原陰性且つ HBs 抗体陽性者からの再活性化や劇症化が起こることも明らかとなってきた。

以上の事実は, 一度でも HBV に感染した場合に一生再活性化のリスクを抱える点や現行の HBV ワクチンの問題点を踏まえて, HBV 感染症と HBV ワクチンのあり方について新たな局面をむかえていることを示している。

はじめに

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) は, 1965年に Blumberg らによりオーストラリア抗原として発見され⁶⁾, 輸血後肝炎の発見と予防に貢献したとして1976年にノーベル医学生理学賞が贈られた。その後, HBV 感染予防ワクチン (HB ワクチン) が開発されたにも関わらず, 現在も世界中で約4億人の持続感染者 (HB キャリア) が存在し, 年間最低でも約50万人が HBV 感染症で死亡していると推定され, 特にアジア・アフリカを中心とする発展途上国ではC型肝炎よりも感染者数が多く, 未だに世

界の公衆衛生上大きな問題である³⁸⁾。

Changing Concept of HBV

HBV の発見以後の研究により, B型肝炎については輸血後肝炎というそれまでの認識に加えて, 無症候性キャリアの存在とそのキャリアの成立時期の大半が乳幼児期であること, それには母子感染が主な感染経路であることなどが明らかとなった。その後1980年代以降のPCRの発明に伴う分子生物学的解析手法の進歩により, HBV のウイルス学的研究の進展や検査技術の向上は目覚しく, それに伴ない臨床的な新発見も相次いだ。また, 近年では, 本邦を取り巻く社会環境の変化や他の疾患との関係も認知されたため, 現在においても“Changing Concept of HBV”と呼ばれるほどHBVのウイルス学・臨床的概念は変化している⁷⁴⁾。その大きな変化の原因として以下の四点が挙げられる。

一つ目には, HBV genotype の確立である。HBV ゲノム配列を用いた分子系統解析により, 現在では, HBV/A-J まで10種の genotype に分類されており, 各 genotype はその臨床的な特徴が異なっていることが明らかとなってきた^{22, 29, 40, 48, 61)}。日本型の genotype B, C では, 成人の初

連絡先

〒272-8516

千葉県市川市国府台1-7-1

国立国際医療研究センター 国府台病院 肝炎・免疫研究センター

TEL: 047-372-3501

FAX: 047-375-4766

E-mail: mmizokami@hospk.ncgm.go.jp

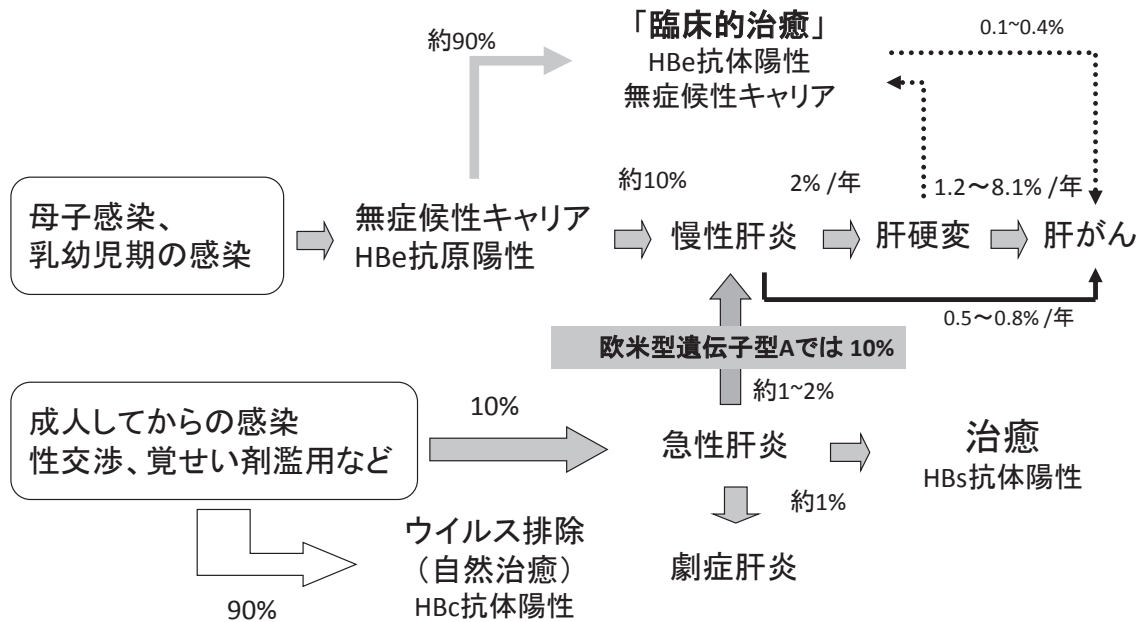


図1 B型肝炎の自然経過

慢性肝炎の治療ガイド 2008, 日本肝臓学会より引用

感染では急性肝炎として収束する例がほとんどであるが、欧米型の genotype A では成人初感染後約 10% がキャリア化もしくは遷延化により高ウイルス量が比較的長期に持続することが特徴として知られている^{36, 57, 62)}。

二つ目には、HBV による劇症肝炎が precore や core promoter 領域の特定の遺伝子変異によることが明らかになり、この変異は本邦に多い genotype B や C に類発し、欧米型の genotype A には少ない^{28, 47)}。このことは、一つ目と関連して、HBV genotype により病態に関与する変異のパターンが異なることを示していた。

三つ目には、HBV の再活性化の問題がある。1995 年 Wachs らは肝移植例で術後 HBV が感染したのは HBc 抗体陽性ドナーからの移植例であることを初めて明らかにした⁷¹⁾。その後、1998 年 Uemoto らは、HBc 抗体陽性ドナー 16 例から肝移植を受けた全員を HBIG で HBV 感染予防したにも関わらず、全例で感染が認められたことを報告し、HBsAg 陰性でも感染することを明らかにした⁶⁸⁾。しかし、当時はこれらは肝移植による免疫抑制下での特異例として捉えられていたが、1998 年 Yotsuyanagi ら、2001 年 Komori ら、2003 年 Yuki らは、B 型急性肝炎患者を肝炎収束後も長期間観察したところ、HBs 抗体陽性となっても血中や肝組織中に HBVDNA や cccDNA が持続して存在していることを示し、免疫機能が正常であっても一旦 HBV に感染すると長期間 HBVDNA の増殖が起きていることを明らかにした^{27, 75, 76)}。さらに、2006 年 Hui らが、HBs 抗原陰性且つ HBc 抗体陽性の Diffuse large B cell lymphoma 患者に対して、その標準治療薬である分子標的治療薬の

Rituximab を投与することで HBs 抗原が陰性から再陽転化することを明らかにした¹⁷⁾。その後の本邦における全国調査でも、Rituximab を含む全身化学療法後に重篤な肝炎を起こした 111 例中 50 例が HBs 抗原陰性からの再活性化を起こし、その内の 19 例が劇症化していたことも明らかになった³²⁾。これらの結果は、免疫抑制を伴う病態や治療により容易に HBV が再活性化しうることを示している。

四つ目には、これまで HBV はヒトとヒトに一番近いチンパンジーしか感染しないと考えられていたが、その後、霊長類の分類でヒト上科に属するテナガザルやオランウータンにも感染することや、霊長類やヒトの HBV 株間で種を超えて感染を起こしうることが明らかになった⁵⁴⁾。このことは HBV をヒトに対する HBV ワクチンだけでこの地球上から撲滅することが難しいことを示している。

このような新たな概念の変遷を踏まえた上で、本総説では、HBV ワクチンの歴史的経過と臨床的概念の変化とともに本邦の現状と将来の見通しについて述べたい。

HBV 感染経路

HBV が発見されて以来、各種の疫学データから 1970 年代後半には、HBV 感染は成人の初感染では自然治癒するのに対し、3 歳以下の乳幼児期の初感染では HB キャリア化し易いことが知られていた。特に妊婦が HBe 抗原陽性の場合、その児は出産に伴う血液等に暴露されることで感染が成立し、90% 以上が HB キャリア化することが明らかになってきた (図 1)⁴⁶⁾。HB キャリアとは、HBs 抗原が 6 ヶ月以上持続陽性となる例として定義されており、長

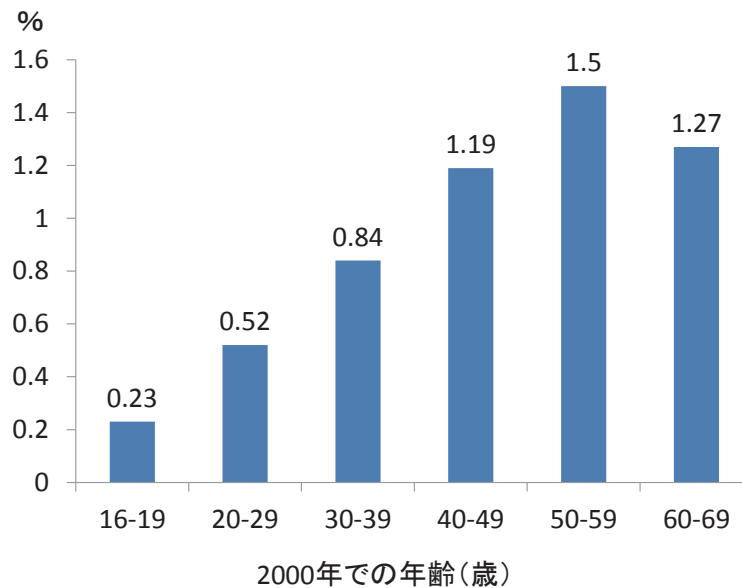


図2 初回献血者での HBs 抗原陽性率

期間：1995.1-2000.12 (3,485,648 人)

日本赤十字センター献血データより引用

期的には慢性肝炎、肝硬変、肝癌への進展の可能性がある、発癌の大きなリスクである。この HB キャリアとなる感染経路としては、垂直感染と水平感染がある。

垂直感染はいわゆる母子感染が主であり、感染予防措置を講じなかった場合、出生児の90%以上が HB キャリアとなる^{4, 46)}。この高率な感染様式は、HBV がヒト集団の中で連続と引き継がれてきた主な原動力であったと推定されている⁸²⁾。一方の水平感染は、本邦においては、成人の感染であれば免疫不全の状態を除きその HB キャリア率は1%程度と考えられており、殆どが一過性の急性肝炎で収束するとされていた(図1)。しかしながら、欧米では、成人感染でも約10%程度が HB キャリアに進展することが知られており、この点にアジアの認識とは、大きな相違があった⁵⁷⁾。この点は、前述の各地域の HBV genotype の違いとそこからくる病態の違いで説明可能で、従来世界の地域間で B 型肝炎の病態に対する認識が異なっていた原因を説明可能とするものと考えられた。

第一世代 HBV ワクチン (1980 年代～)

HBV 拡散の原因としては、本邦を含む水平感染は無視できない問題ではあるが、主な感染経路は母子感染であるため、これを絶つことが HBV 感染症をこの地球上から根絶する近道である。そこで、HBV の表面抗原に対する抗体である HBs 抗体を持つヒト血液から血清グロブリンを抽出・精製することで、高力価抗 HBs 抗体グロブリン (HBIG) として製剤化し、感染リスクを負った成人や出生

児にこの HBIG を投与することで感染を予防できることが 1970 年代には明らかとなっていた^{41, 53)}。しかし、HBIG はその製造法からして高価であり、且つその投与の打ち切り時期についても議論があったため、HBV ワクチンを開発し、予め HBs 抗体を獲得させることが求められた。当時、HBV ワクチン材料の候補として、HBe 抗体陽性血清に含まれる HBs 抗原が選ばれ、超遠心分離、精製、消毒する方法が取られた。その理由としては、この HBe 抗体陽性血液中の HBV 感染力価は、一方の HBe 抗原陽性血清中の HBV 感染力価と比べて1億倍程度低いことがチンパンジーの実験で確かめられており、安全面を最優先して考慮したためである。

開発、製造としては、HBe 抗体陽性血清を超遠心分離し、small particle の HBs 抗原を分離、精製、消毒する手法が取られた^{30, 63)}。本邦では、それをチンパンジー実験で非感染性と HBs 抗体誘導能を確認し、最初に開発関係者に投与された^{80, 83, 84)}。これら被投与者に HBs 抗体産生能があること、その追跡調査で有効性及安全性が確かめられ、ここに第一世代の HBV ワクチンが開発された。そして、早速、B 型肝炎の母子感染予防に使用され HBIG と併用することでほぼ完全に母子感染予防が可能であることが証明された^{3, 64)}。

しかしながら、この第一世代 HBV ワクチンは各種の問題点が存在していることも明らかになった。それは、HBs 抗体誘導能が低いこと、HBe 抗体陽性血漿を使用しているため大量製造に適していないこと、高価なこと、さらに

Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2010

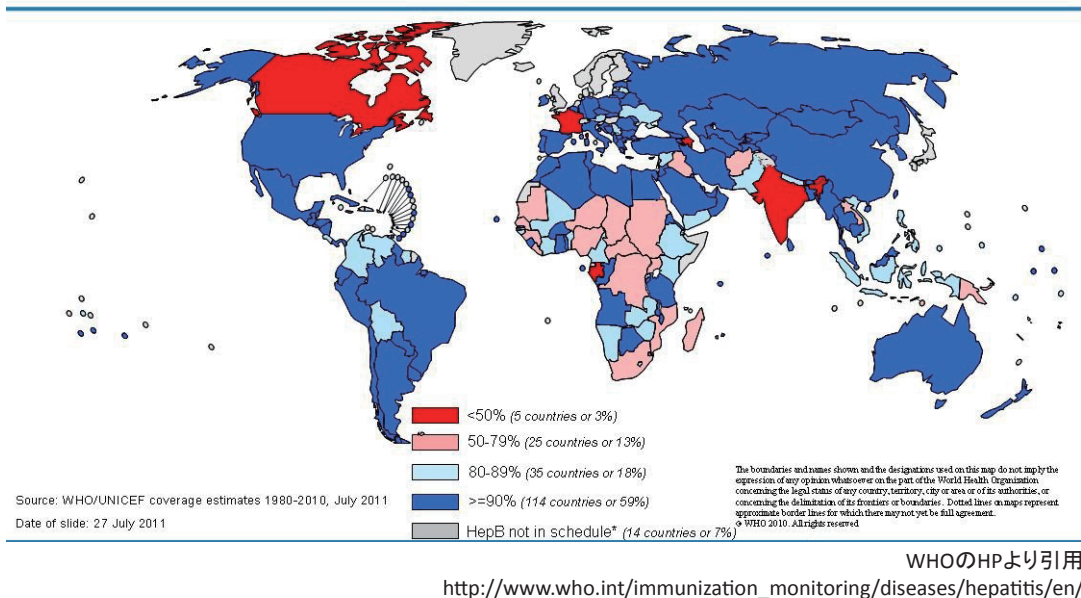


図3 ユニバーサルワクチン施行国とその完遂率

ヒト由来血漿を使用しているためヒトの未知の感染源による汚染が完全に否定できないことであった³⁴⁾。

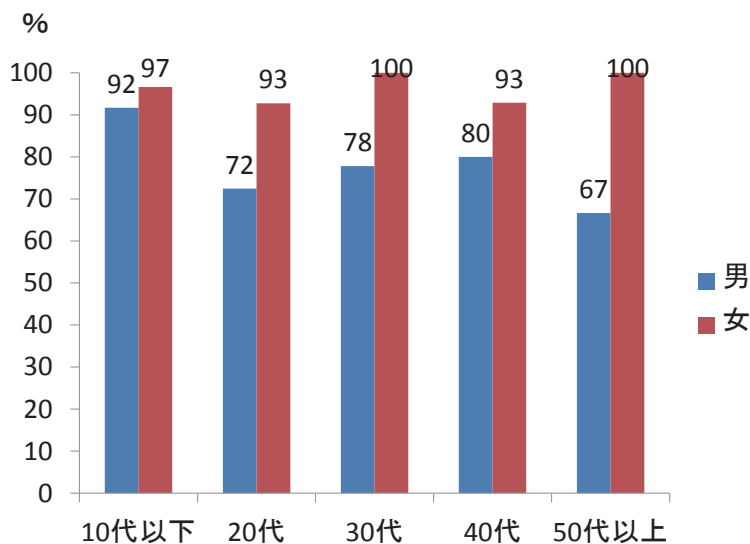
第二世代 HBV ワクチン（～現在）

そこで、当時急速に進歩していた遺伝子工学により、遺伝子組み換え HBs 抗原を酵母に産生させることで、1984年に第二世代 HBV ワクチンが創りだされた³⁷⁾。この結果、HBV ワクチンの供給問題は解決したため、本邦では1986年以降全国規模で国費による全妊婦の HBs 抗原検査を行い、HBs 抗原陽性母から生まれる新生児への生後48時間以内の HBIG と HBV ワクチン投与が開始された。その結果、2000年時点で本邦の一般献血者のデータでは、全年齢での HB キャリア率は約0.63%、50歳代で約1.5%、20歳代では0.52%と激減し、今や我が国は世界でも一番 HBV 感染の少ない国となり、この事業は大きな成果を治めた(図2)⁶⁵⁾。

一方、台湾では、同じ時期に一般人における HB キャリア率が10%以上ということもあり、母の HBs 抗原の有無に関わらず新生児全員に HBV ワクチンを打つユニバーサルワクチンを開始し、HBV 感染予防に大きな結果を上げた。そのころ、本邦では各種ワクチンによる副作用が頻発し社会的問題になっていたこともあり、社会全体がワクチン恐怖症の状況にあったことや、HBV ワクチンの長期的

な副作用の問題が明らかになっていなかったこともあり、HBe 抗原陽性母から生まれた新生児のみが、後に HBs 抗原陽性母から生まれた新生児が第二世代 HB ワクチン投与の対象とされた。しかし、世界的には HBV ワクチンプログラムについては、新生児全員に打つユニバーサルワクチン方式を WHO が推進したこともあり、現在 WHO 加盟国の約92%がユニバーサルワクチンを採用しており、本邦のような HBs 抗原陽性母から生まれる児にのみ HB ワクチンを投与するセレクトィブワクチン方式を行っているのは、日本と北欧等の約8%であるとなっている(図3)。日本では、このセレクトィブな HBV ワクチン投与を行ったため、HBV ワクチン事業成功の負の側面として、現在の25歳以下のほとんどが HBs 抗体を保有しない状態となった。

しかし、HBV 感染症はアジア・アフリカの病気と称される程で本邦の周辺国には多い。例えば中国は全人口の10%以上が HBV キャリアと推定されているが、近年の経済のグローバル化に伴い、アジアの周辺国との関係は緊密化を増している。その結果、本邦の若年世代は HBV に感染する機会は格段に増加した。特に性行為感染症(STD)や薬物乱用による成人での HBV 初感染が増加し、現在では年間約8,000人の新規 HBV 感染者が推定されており、その多くが元来本邦には存在しない genotype で特



奥瀬ら2011肝臓より引用改変

図4 HB ワクチンによる抗体獲得率に関する世代, 性別差

に欧米型の genotype A が多い状況である^{36, 55, 66, 79)}.

現行 HBV ワクチンの問題点

1) 抗体価の低下

本邦では HBV genotype C の HBV ワクチンを使用して感染防御に成功しているが、国際化の進む現代では、前述のように地域特異性のあった genotype も容易に別の地域へ流入するようになり、HBV ワクチンに関連してこの点が問題となっている。

現在増加しつつある HBV genotype A に対する感染予防効果についての検討は、HBV genotype の概念が確立してから日が浅いということもあり、十分なされていない。2011年に Stramer らはアメリカの血液銀行のデータを解析した HBV 感染例の結果を報告している。それによると、すでに HBV ワクチンを摂取している献血者においても頻度は少ないものの、HBV に感染し、さらにそのパートナーにも感染させたと報告している^{59, 60)}。この報告によると、ワクチン株の genotype との相違に関わらず感染が成立していた(ワクチン株 genotype A に対して、感染株 genotype A: 1名, B: 1名, C: 1名, F: 1名)。この感染を起こしたウイルス株の詳細な解析結果は示されていないが、Vaccine induced Escape Mutant (VEM) 等の共通した特徴が有るかどうかが、その詳細な報告が待たれるところである。しかしながら、これらのいずれの症例においても ALT の変動は認められず、肝炎の発症はなかった。また、Stramer らはウイルス量についても 10^5 コピー/mL 程度であり、HBV ワクチン非接種者と比較しても 1000 分の 1 程度であった。このような点から、HBV ワクチンは HBV 感染に

よる臨床症状は予防できるが感染そのものは防げない (the HBV vaccine for the prevention of clinical disease but not infection), と断じている⁵⁹⁾。また、我々も類似した症例を経験している²⁰⁾。従来 HBV ワクチン接種で感染防御したと信じてきた症例の中に、臨床症状が無いために HBV 感染に気付いていない症例が含まれている可能性が高く、今後早急に検討する必要がある。

以前は、ブースト効果を狙った HBV ワクチンの既接種者への再接種については様々な見解があったが^{35, 50, 51)}、このようなワクチン接種者への感染という事例は、Stramer らも指摘しているように、抗体価が低下していた可能性が高く、本邦において現在優先的にワクチンを摂取している職業従事者らのリスクにもつながるため、高 HBs 抗体価を維持するための手法や対策 (HBIG, ブースト, 新規 HBV ワクチン開発) を講じる必要がある。

加えて、このように感染が成立してしまうことは、免疫機能が低下した場合に再活性化が起こることへとつながり、将来のリスクを抱えることになる。現在の HBV ワクチンは本当の意味での中和抗体を産生していない可能性もあり、見過ごせない問題と考えられる。

2) HBs 抗体獲得能に関わる因子

現在、本邦において承認使用されている HBV ワクチンは 2 社から供給されており、HBs 抗原のサブタイプが adw のヘプタボックスと adr のビームゲンである。これらのワクチンの効果を評価する HBs 抗体陽性率や抗体力価を規定する因子はいくつも報告されている。

接種年齢と性差については、若年と女性で HBV ワクチ

ンの効果が高いことが報告されている⁷⁷⁾。乳幼児においては95%程度の感染防御率を誇り、成人に対する接種では、女性においては、年代に関係なく90%超のHBs抗体獲得を認めるが、男性については、20代以降では、70%前後のHBs抗体獲得率となっており、有意にHBVワクチンのHBs抗体産生能が落ちることが知られている(図4)⁷⁷⁾。このような現象は、他疾患においても報告されており、加齢による免疫機能の低下と性ホルモンの差がその理由として挙げられている^{7,9,11)}。この他の因子としても、投与経路による違いも知られており、皮下注射よりも筋肉注射においてHBs抗体獲得率と力価が高いことが報告されている。

一方、投与スケジュール(国際方式対日本方式)の違いについては、HBs抗体産生には大きな違いがないことが、垂直感染防御を目的とした接種において検討がなされている⁸¹⁾。国際的には、妊婦のHBV活動性に関わらず、12時間以内にHBIGを一度接種し、その5日以内にHBVワクチンの1回目を摂取する¹⁾。その後、2回のHBVワクチン接種を生後3ヶ月以内に終了させ、計3回の接種を行う。他方、本邦では、生後48時間以内にHBIGの投与を行う。妊婦がHBe抗原陽性の活動性のキャリアであった場合は生後2ヶ月目でHBVワクチンにHBIGを加えて接種し、それ以外は、HBVワクチンのみを摂取し、その後、生後5ヶ月目までに計3回のHBVワクチン接種を実施する。この2つの方式を比較したところ、経時的なHBs抗体価は、本邦の方式で高い傾向にはあったが、抗体保有率や感染防御については差がなく、国際的なデータと同等の約95%の感染阻止率であった^{12,78,81)}。いずれの方法によっても同等の成績を収めていることから、HBIGの投与が少ない国際方式が医療経済的にはメリットがあることと、HBIGはその原材料や製剤化においてプリオンの感染が確実に否定出来ない現実があることから国際方式の方がより実際的と思われる。

3) ワクチンに関わる遺伝要因

このHBワクチンの効果を規定する遺伝要因として、ゲノムワイドに検討された結果が近年報告されている。インドネシアでの3614検体を用いた検討で、HLA-DR領域のrs3135363 ($p=6.35 \times 10^{-22}$, odds ratio(OR)=1.53, 95%CI=1.35-1.74), HLR-DPB1領域のrs9277536 ($p=2.91 \times 10^{-12}$, OR=0.72, 95%CI=0.63-0.81), HLA class III領域のrs9267665 ($p=1.24 \times 10^{-17}$, OR=2.05, 95%CI=1.64-2.57)がゲノムワイドな水準で有意であると報告された⁴⁹⁾。このHLA-DRについては、以前の検討においてもHBVワクチンの反応性に関連することが報告されており、それをサポートするものであった^{10,39)}。また、興味深いことに、このHLA-DP領域はHBVの慢性感染に関連する因子としても報告されているもので²¹⁾、これらの結果から、HLA-DP, DR領域がHBV感染と防御に重要な役割を担っている可能性が強く

示唆される。

4) Vaccine induced escape mutant

HBVの変異速度はヒトのそれと比較すると約10,000倍も早く、HBV感染者体内ではquasispeciesの状態が存在するので、血清から作成した第一世代の多クローンを含むワクチンならまだしも、第二世代が利用する遺伝子工学による単一の配列からなるHBワクチンでは、VEMが出現する可能性が十分に考えられる。そのVEMの存在は、1990年にCarmanらが初めてその例を示した^{8,72)}。その後、特に液性免疫や細胞性免疫の攻撃に常にさらされているS領域のアミノ酸111番から156番までのいわゆる α -loop領域は頻回に変異し、それに伴うVEMも報告されている^{14,18,23,43)}。しかし、変異していてもHBVワクチンで感染予防可能であるという報告や感染者全体に占めるその割合は増加していないという報告もあり、現時点ではその臨床的意義は明らかになっていないが、安全で確実なHBVワクチンを作るためには今後の十分な検討が必要である^{15,45)}。

第三世代ワクチン

従来はHBs抗原単独のワクチンに対して、pre-S2とS領域を同時にHBVワクチンの候補とする考えは早くから考えられていた⁴²⁾。そして、早くから第三世代ワクチンとして開発され、その効果や安全性は既に検討されていたが、高価であることや、現在WHOが進めている発展途上国を主体にしたOne dollar ワクチン政策の煽りではほとんど顧みられていないが現状である⁵⁸⁾。元来、pre-S領域はHBVの肝細胞への接着部位と考えられており、理論的にHBVワクチンとしては極めて適している。このHBs抗体産生能は一回投与で約90%であり、しかもそのHBs抗体価は高いことが知られている^{52,73)}。しかし、pre-S領域は、HBVクローン間、genotype間でその変異が多く認められている。この点に関して、このpre-S領域で保存された領域を探索し、その合成ペプチドをチンパンジーに投与した検討がある¹⁹⁾。このペプチドの投与でこのペプチド抗体の上昇が確認でき、その後、HBV血清をチンパンジーに摂取したところ、このペプチド抗体によりHBV感染の予防に成功したと報告している。しかしながら、我々がこの抗体を使用してuPA-SCIDマウスで感染予防実験を行ったところ、感染を予防できなかった(unpublished data)。

新しいHBV genotype Jの発見とその意義

近年我々は、HBV genotype Jという新しい株を肝癌患者から分離した⁶⁷⁾。このgenotypeの特徴としては、pre-S, S領域がヒト以外の類人猿、特にオランウータンのHBV株に近似し、Core領域はヒトHBVに近似し、preS, SとCore領域間でのrecombinationの可能性は低いことが挙

げられる。この genotype J の拡散規模は明らかとなっていないものの、これらの結果は、HBV genotype J が昔からヒト社会に存在していた可能性とオランウータンからヒトに種を超えて感染した可能性を強く示唆している。

HBV ワクチンの観点からこの株を観察すると、この HBV genotype J の preS, S 領域の配列は明らかにヒト HBV genotype とは異なっているため、ヒト HBV 配列を使用した第三世代 HBV ワクチンであっても必ずしも予防できない可能性が高いと考えられる。現行の HBV ワクチンが普及した後に拡散する HBV はこのような genotype の可能性が高いため無視することはできず今後十分な検討を要すると思われる。何故なら、我々のデータではこの HBV genotype J やギボンやオランウータンの HBV 株はヒトやギボンやオランウータンの間での種間感染も起こる可能性が極めて高いからである^{54, 67)}。

おわりに

B 型肝炎は世界に 4 億人の感染者がいると推定されており、そのほとんどがアジア・アフリカ地域の開発途上国である。そのため、それらの高感染地域には早急に HBV ワクチンを施し、感染を食い止める必要がある。この HBV ワクチンは比較的安価であるために、B 型肝炎の治療費用を考えると費用対効果はいうまでもない。本邦では、HBV ワクチンのセレクトィブワクチネーションであっても、医療環境とそれを支える経済状態や産科・小児科医の意識の高さなどから母子感染防止事業が成功を納めた。しかしながら、現在においては、新たな知見と社会的背景の変化が重なり新たな局面をむかえている。HBV の感染力は高く、HCV の 10 倍、HIV の 100 倍とも推定されており、HB キャリアの体液（唾液、汗、精液、尿等）からの感染事例は多数知られ²⁾、最近では涙からの感染リスクも報告されている²⁶⁾。また、国際化の進む現代では、遷延化に伴う高ウイルス量が持続する欧米型の HBV genotype A が国内の成人の間でも増加を続けており、従来の家族内だけのリスク管理以外にも、注意を向ける必要がある^{36, 66)}。さらには、従来の genotype B, C への感染であっても、その治癒と考えられていた HBs 抗原陰性且つ HBs 抗体陽性者への分子標的治療薬投与で HBV が再活性化することが明らかとなった。また、HBV ワクチンの抗体獲得能から抗体価、VEM にまでわたる様々な要因が明らかとなってきている。これらのことは、HBV ワクチンそのものの改良や母子感染防止事業開始以来変更されていない投与プロトコルの改変も考慮すべき時期といえ、さらなるウイルス学的検討も必要である。

参考文献

- 1) (CDC), C. f. D. C. a. P. 2008. Implementation of newborn hepatitis B vaccination--worldwide, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep **57**:1249-1252.
- 2) Bancroft, W. H., R. Snitbhan, R. M. Scott, M. Tingpalapong, W. T. Watson, P. Tanticharoenyos, J. J. Karwacki, and S. Srimarut. 1977. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. J Infect Dis **135**:79-85.
- 3) Beasley, R. P., L. Y. Hwang, G. C. Lee, C. C. Lan, C. H. Roan, F. Y. Huang, and C. L. Chen. 1983. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet **2**: 1099-1102.
- 4) Beasley, R. P., C. Trepo, C. E. Stevens, and W. Szmuness. 1977. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. Am J Epidemiol **105**:94-98.
- 5) Bereket-Yucel, S. 2007. Risk of hepatitis B infections in Olympic wrestling. Br J Sports Med **41**:306-310; discussion 310.
- 6) Blumberg, B. S., H. J. Alter, and S. Visnich. 1965. A "New" Antigen in Leukemia Sera. Jama **191**:541-546.
- 7) Cao, W., J. H. Kim, T. Chirkova, A. J. Reber, R. Biber, D. K. Shay, and S. Sambhara. 2011. Improving immunogenicity and effectiveness of influenza vaccine in older adults. Expert Rev Vaccines **10**:1529-1537.
- 8) Carman, W. F., A. R. Zanetti, P. Karayiannis, J. Waters, G. Manzillo, E. Tanzi, A. J. Zuckerman, and H. C. Thomas. 1990. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. Lancet **336**:325-329.
- 9) Cook, I. F. 2008. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. Vaccine **26**:3551-3555.
- 10) Davila, S., F. E. Froeling, A. Tan, C. Bonnard, G. J. Boland, H. Snippe, M. L. Hibberd, and M. Seielstad. 2010. New genetic associations detected in a host response study to hepatitis B vaccine. Genes Immun **11**:232-238.
- 11) Gravekamp, C. 2011. The impact of aging on cancer vaccination. Curr Opin Immunol **23**:555-560.
- 12) Greenberg, D. P. 1993. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. Pediatr Infect Dis J **12**:438-445.
- 13) Heiberg, I. L., M. Hoegh, S. Ladelund, H. G. Niesters, and B. Iogh. 2010. Hepatitis B virus DNA in saliva from children with chronic hepatitis B infection: implications for saliva as a potential mode of horizontal transmission. Pediatr Infect Dis J **29**:465-467.
- 14) Hsu, H. Y., M. H. Chang, S. H. Liaw, Y. H. Ni, and H. L. Chen. 1999. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. Hepatology **30**:1312-1317.
- 15) Hsu, H. Y., M. H. Chang, Y. H. Ni, C. L. Chiang, H. L. Chen, J. F. Wu, and P. J. Chen. 2010. 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 **201**:1192-1200.
- 16) Hui, A. Y., L. C. Hung, P. C. Tse, W. K. Leung, P. K. Chan, and H. L. Chan. 2005. Transmission of hepatitis B by human bite--confirmation by detection of virus in

- saliva and full genome sequencing. *J Clin Virol* **33**:254-256.
- 17) **Hui, C. K., W. W. Cheung, H. Y. Zhang, W. Y. Au, Y. H. Yueng, A. Y. Leung, N. Leung, J. M. Luk, A. K. Lie, Y. L. Kwong, R. Liang, and G. K. Lau.** 2006. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* **131**:59-68.
 - 18) **Ijaz, S., F. Torre, R. S. Tedder, R. Williams, and N. V. Naoumov.** 2001. Novel immunoassay for the detection of hepatitis B surface 'escape' mutants and its application in liver transplant recipients. *J Med Virol* **63**:210-216.
 - 19) **Itoh, Y., E. Takai, H. Ohnuma, K. Kitajima, F. Tsuda, A. Machida, S. Mishiro, T. Nakamura, Y. Miyakawa, and M. Mayumi.** 1986. A synthetic peptide vaccine involving the product of the pre-S(2) region of hepatitis B virus DNA: protective efficacy in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A* **83**:9174-9178.
 - 20) **Kajiwar, E., Y. Tanaka, T. Ohashi, K. Uchimura, S. Sadoshima, M. Kinjo, and M. Mizokami.** 2008. Hepatitis B caused by a hepatitis B surface antigen escape mutant. *J Gastroenterol* **43**:243-247.
 - 21) **Kamatani, Y., S. Wattanapokayakit, H. Ochi, T. Kawaguchi, A. Takahashi, N. Hosono, M. Kubo, T. Tsunoda, N. Kamatani, H. Kumada, A. Puseenam, T. Sura, Y. Daigo, K. Chayama, W. Chantratita, Y. Nakamura, and K. Matsuda.** 2009. A genome-wide association study identifies variants in the HLA-DP locus associated with chronic hepatitis B in Asians. *Nat Genet* **41**:591-595.
 - 22) **Kao, J. H., P. J. Chen, M. Y. Lai, and D. S. Chen.** 2000. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **118**:554-559.
 - 23) **Karthigesu, V. D., L. M. Allison, M. Fortuin, M. Mendy, H. C. Whittle, and C. R. Howard.** 1994. A novel hepatitis B virus variant in the sera of immunized children. *J Gen Virol* **75 (Pt 2)**:443-448.
 - 24) **Kidd-Ljunggren, K., A. Holmberg, J. Blackberg, and B. Lindqvist.** 2006. High levels of hepatitis B virus DNA in body fluids from chronic carriers. *J Hosp Infect* **64**:352-357.
 - 25) **Knutsson, M., and K. Kidd-Ljunggren.** 2000. Urine from chronic hepatitis B virus carriers: implications for infectivity. *J Med Virol* **60**:17-20.
 - 26) **Komatsu, H., A. Inui, T. Sogo, A. Taten, R. Shimokawa, and T. Fujisawa.** 2012. Tears from children with chronic hepatitis B virus infection are infectious vehicles of hepatitis B virus. Experimental transmission of hepatitis B virus by tears using mice with chimeric human livers. *J Infect Dis*.
 - 27) **Komori, M., N. Yuki, T. Nagaoka, M. Yamashiro, K. Mochizuki, A. Kaneko, K. Yamamoto, K. Hikiji, and M. Kato.** 2001. Long-term clinical impact of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* **35**:798-804.
 - 28) **Kosaka, Y., K. Takase, M. Kojima, M. Shimizu, K. Inoue, M. Yoshida, S. Tanaka, Y. Akahane, H. Okamoto, F. Tsuda, and et al.** 1991. Fulminant hepatitis B: induction by hepatitis B virus mutants defective in the pre-core region and incapable of encoding e antigen. *Gastroenterology* **100**:1087-1094.
 - 29) **Kramvis, A., M. Kew, and G. Francois.** 2005. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* **23**:2409-2423.
 - 30) **Krugman, S., and J. P. Giles.** 1973. Viral hepatitis, type B (MS-2-strain). Further observations on natural history and prevention. *N Engl J Med* **288**:755-760.
 - 31) **Krugman, S., J. P. Giles, and J. Hammond.** 1967. Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA* **200**:365-373.
 - 32) **Kusumoto, S., Y. Tanaka, M. Mizokami, and R. Ueda.** 2009. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* **90**:13-23.
 - 33) **Marie-Cardine, A., O. Mouterde, S. Dubuisson, C. Buffet-Janvresse, and E. Mallet.** 2002. Salivary transmission in an intrafamilial cluster of hepatitis B. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **34**:227-230.
 - 34) **Marshall, E.** 1998. A shadow falls on hepatitis B vaccination effort. *Science* **281**:630-631.
 - 35) **Mast, E. E., C. M. Weinbaum, A. E. Fiore, M. J. Alter, B. P. Bell, L. Finelli, L. E. Rodewald, J. M. Douglas, Jr., R. S. Janssen, and J. W. Ward.** 2006. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* **55**:1-33; quiz CE31-34.
 - 36) **Matsuura, K., Y. Tanaka, S. Hige, G. Yamada, Y. Murawaki, M. Komatsu, T. Kuramitsu, S. Kawata, E. Tanaka, N. Izumi, C. Okuse, S. Kakumu, T. Okanoue, K. Hino, Y. Hiasa, M. Sata, T. Maeshiro, F. Sugauchi, S. Nojiri, T. Joh, Y. Miyakawa, and M. Mizokami.** 2009. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* **47**:1476-1483.
 - 37) **McAleer, W. J., E. B. Buynak, R. Z. Maigetter, D. E. Wampler, W. J. Miller, and M. R. Hilleman.** 1984. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* **307**:178-180.
 - 38) **McMahon, B. J.** 2005. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* **25 Suppl 1**:3-8.
 - 39) **Milich, D. R., and G. G. Leroux-Roels.** 2003. Immunogenetics of the response to HBsAg vaccination. *Autoimmun Rev* **2**:248-257.
 - 40) **Miyakawa, Y., and M. Mizokami.** 2003. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* **46**:329-338.
 - 41) **Miyakawa, Y., and H. Yoshizawa.** 2006. Immunoprophylaxis of perinatal infection with hepatitis B virus on the national scale. *Hepatol Res* **36**:255-258.
 - 42) **Neurath, A. R., S. B. Kent, N. Strick, and K. Parker.** 1986. Identification and chemical synthesis of a host cell receptor binding site on hepatitis B virus. *Cell* **46**:429-436.
 - 43) **Ni, F., D. Fang, R. Gan, Z. Li, S. Duan, and Z. Xu.** 1995.

- A new immune escape mutant of hepatitis B virus with an Asp to Ala substitution in aa144 of the envelope major protein. *Res Virol* **146**:397-407.
- 44) **Noppornpanth, S., N. Sathirapongsasuti, V. Chongsrisawat, and Y. Poovorawan.** 2000. Detection of HbsAg and HBV DNA in serum and saliva of HBV carriers. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* **31**:419-421.
 - 45) **Ogata, N., P. J. Cote, A. R. Zanetti, R. H. Miller, M. Shapiro, J. Gerin, and R. H. Purcell.** 1999. Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology* **30**:779-786.
 - 46) **Okada, K., I. Kamiyama, M. Inomata, M. Imai, and Y. Miyakawa.** 1976. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* **294**:746-749.
 - 47) **Omata, M., T. Ehata, O. Yokosuka, K. Hosoda, and M. Ohto.** 1991. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* **324**:1699-1704.
 - 48) **Orito, E., M. Mizokami, H. Sakugawa, K. Michitaka, K. Ishikawa, T. Ichida, T. Okanoue, H. Yotsuyanagi, and S. Iino.** 2001. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* **33**:218-223.
 - 49) **Png, E., A. Thalamuthu, R. T. Ong, H. Snippe, G. J. Boland, and M. Seielstad.** 2011. A genome-wide association study of hepatitis B vaccine response in an Indonesian population reveals multiple independent risk variants in the HLA region. *Hum Mol Genet* **20**:3893-3898.
 - 50) **Poorolajal, J., M. Mahmoodi, A. Haghdoost, R. Majdzadeh, S. Nasser-Moghaddam, L. Ghalichi, and A. Fotouhi.** 2010. Booster dose vaccination for preventing hepatitis B. *Cochrane Database Syst Rev*:CD008256.
 - 51) **Poorolajal, J., M. Mahmoodi, R. Majdzadeh, S. Nasser-Moghaddam, A. Haghdoost, and A. Fotouhi.** 2010. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine* **28**:623-631.
 - 52) **Rapicetta, M., E. D'Ugo, C. Argentini, S. Catone, A. Canitano, R. Giuseppetti, and R. Gluck.** 2009. New perspectives for hepatitis B vaccines and immunization. *Vaccine* **27**:3271-3275.
 - 53) **Redeker, A. G., J. W. Mosley, D. J. Gocke, A. P. McKee, and W. Pollack.** 1975. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. *N Engl J Med* **293**:1055-1059.
 - 54) **Sa-Nguanmoo, P., Y. Tanaka, P. Ratanakorn, M. Sugiyama, S. Murakami, S. Payungporn, A. Sommanustweechai, M. Mizokami, and Y. Poovorawan.** 2011. Cross-species transmission of gibbon and orangutan hepatitis B virus to uPA/SCID mice with human hepatocytes. *Virus Res* **158**:209-215.
 - 55) **Sako, A., H. Yasunaga, H. Horiguchi, H. Hashimoto, N. Masaki, and S. Matsuda.** 2011. Acute hepatitis B in Japan: Incidence, clinical practices and health policy. *Hepatol Res* **41**:39-45.
 - 56) **Scott, R. M., R. Snitbhan, W. H. Bancroft, H. J. Alter, and M. Tingpalapong.** 1980. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis* **142**:67-71.
 - 57) **Sherlock, S. (ed.).** 1997. *Virus Hepatitis*. Blackwell Scientific Publications, London.
 - 58) **Soulie, J. C., P. Devillier, J. Santarelli, A. Goudeau, P. Vermeulen, M. Guellier, P. Saliou, A. M. Hillion, F. Tron, and J. Huchet.** 1991. Immunogenicity and safety in newborns of a new recombinant hepatitis B vaccine containing the S and pre-S2 antigens. *Vaccine* **9**:545-548.
 - 59) **Stramer, S. L., U. Wend, D. Candotti, G. A. Foster, F. B. Hollinger, R. Y. Dodd, J. P. Allain, and W. Gerlich.** 2011. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* **364**:236-247.
 - 60) **Stramer, S. L., S. Zou, E. P. Notari, G. A. Foster, D. E. Krysztof, F. Musavi, and R. Y. Dodd.** 2012. Blood donation screening for hepatitis B virus markers in the era of nucleic acid testing: are all tests of value? *Transfusion* **52**:440-446.
 - 61) **Sugauchi, F., E. Orito, T. Ichida, H. Kato, H. Sakugawa, S. Kakumu, T. Ishida, A. Chutaputti, C. L. Lai, R. G. Gish, R. Ueda, Y. Miyakawa, and M. Mizokami.** 2003. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* **124**:925-932.
 - 62) **Suzuki, Y., M. Kobayashi, K. Ikeda, F. Suzuki, Y. Arfase, N. Akuta, T. Hosaka, S. Saitoh, T. Someya, M. Matsuda, J. Sato, S. Watabiki, Y. Miyakawa, and H. Kumada.** 2005. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* **76**:33-39.
 - 63) **Szmuness, W., C. E. Stevens, E. J. Harley, E. A. Zang, W. R. Oleszko, D. C. William, R. Sadovsky, J. M. Morrison, and A. Kellner.** 1980. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med* **303**:833-841.
 - 64) **Tada, H., M. Yanagida, J. Mishina, T. Fujii, K. Baba, S. Ishikawa, S. Aihara, F. Tsuda, Y. Miyakawa, and M. Mayumi.** 1982. Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics* **70**:613-619.
 - 65) **Tanaka, J., J. Kumagai, K. Katayama, Y. Komiya, M. Mizui, R. Yamanaka, K. Suzuki, Y. Miyakawa, and H. Yoshizawa.** 2004. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* **47**:32-40.
 - 66) **Tanaka, Y., I. Hasegawa, T. Kato, E. Orito, N. Hirashima, S. K. Acharya, R. G. Gish, A. Kramvis, M. C. Kew, N. Yoshihara, S. M. Shrestha, M. Khan, Y. Miyakawa, and M. Mizokami.** 2004. A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* **40**:747-755.
 - 67) **Tatematsu, K., Y. Tanaka, F. Kurbanov, F. Sugauchi, S.**

- Mano, T. Maeshiro, T. Nakayoshi, M. Wakuta, Y. Miyakawa, and M. Mizokami.** 2009. A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol* **83**:10538-10547.
- 68) **Uemoto, S., K. Sugiyama, H. Marusawa, Y. Inomata, K. Asonuma, H. Egawa, T. Kiuchi, Y. Miyake, K. Tanaka, and T. Chiba.** 1998. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* **65**:494-499.
- 69) **van der Eijk, A. A., H. G. Niesters, H. M. Gotz, H. L. Janssen, S. W. Schalm, A. D. Osterhaus, and R. A. de Man.** 2004. Paired measurements of quantitative hepatitis B virus DNA in saliva and serum of chronic hepatitis B patients: implications for saliva as infectious agent. *J Clin Virol* **29**:92-94.
- 70) **van der Eijk, A. A., H. G. Niesters, B. E. Hansen, S. D. Pas, J. H. Richardus, M. Mostert, H. L. Janssen, S. W. Schalm, and R. A. de Man.** 2005. Paired, quantitative measurements of hepatitis B virus DNA in saliva, urine and serum of chronic hepatitis B patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **17**:1173-1179.
- 71) **Wachs, M. E., W. J. Amend, N. L. Ascher, P. N. Bretan, J. Emond, J. R. Lake, J. S. Melzer, J. P. Roberts, S. J. Tomlanovich, F. Vincenti, and et al.** 1995. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation* **59**:230-234.
- 72) **Wilson, J. N., D. J. Nokes, and W. F. Carman.** 1999. The predicted pattern of emergence of vaccine-resistant hepatitis B: a cause for concern? *Vaccine* **17**:973-978.
- 73) **Yap, I., R. Guan, and S. H. Chan.** 1992. Recombinant DNA hepatitis B vaccine containing Pre-S components of the HBV coat protein--a preliminary study on immunogenicity. *Vaccine* **10**:439-442.
- 74) **Yim, H. J., and A. S. Lok.** 2006. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* **43**:S173-181.
- 75) **Yotsuyanagi, H., K. Yasuda, S. Iino, K. Moriya, Y. Shintani, H. Fujie, T. Tsutsumi, S. Kimura, and K. Koike.** 1998. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* **27**:1377-1382.
- 76) **Yuki, N., T. Nagaoka, M. Yamashiro, K. Mochizuki, A. Kaneko, K. Yamamoto, M. Omura, K. Hikiji, and M. Kato.** 2003. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* **37**:1172-1179.
- 77) 奥瀬, 千. 2011. 当院および関連施設における B 型肝炎ワクチン接種の有用性に関する検討. *肝臓* **52**:87-93.
- 78) 吉澤, 浩. 2007. 【小児の肝胆膵疾患の特異性】肝疾患肝炎ウイルス (HBV と HCV) の母子感染と対策. *肝胆膵* **55**:237-244.
- 79) 溝上雅史. 2011. 厚生労働省科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) B 型肝炎ジェノタイプ A 型感染の慢性化など本邦における実態とその予防に関する研究. 平成 22 年度総括・分担研究報告書:1-8.
- 80) 志方, 俊. 1980. 予防ワクチンによる B 型肝炎の予防 (ウイルス肝炎--最近の動向<特集>)--(予防). *内科* **46**:p278-283.
- 81) 小松, 陽. 2010. 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討. *肝臓* **51**:92-94.
- 82) 西岡久寿彌. 1993. 地球規模でみた B 型肝炎ウイルス母子感染と予防の戦略. *肝・胆・膵* **26**:37-43.
- 83) 矢野右人, 佐. 彬., 古賀満明, 南野毅, 角田悦朗, 松本頼子. 1981. HB ワクチンによる能動免疫. *肝臓* **9**.
- 84) 矢野右人. 1984. B 型肝炎ワクチン (化血研) 臨床研究会, B 型肝炎ワクチン (KM-35) の開発研究 (第 6 報)-臨床 第 III 相試験研究成績について. *基礎と臨床* **18**:5363-5372.

Present state and the future direction of HBV vaccine

Masashi MIZOKAMI and Masaya SUGIYAMA

The Research Center for Hepatitis and Immunology,
National Center for Global Health and Medicine.

Hepatitis B virus (HBV) prevention program in Japan is considered one of the most successful and effective public anti-counter programs to HBV infection. However, almost all of population under twenty-five years is extremely susceptibility for HBV infection. HBV genotype A, which was not in Japan and has been from western countries, is increasing in chronic hepatitis B patients in Japan as a consequence of acute hepatitis B spreading in the younger generation through promiscuous sexual transmitted infection and the characteristics of HBV genotype A is a prolonged high HBVDNA viremia compared with other HBV genotypes. These data have strongly indicated that the main transmission route of HBV in Japan has been changed to a horizontal infection with sexual transmitted disease from perinatal transmission from HBsAg positive mothers. Although the HBV vaccine has tipped the balance in our favor, newly issues of HBV vaccine has been arisen such as vaccine escape mutant, efficacy and potency for the prevention of HBV infection, especially different HBV genotypes, HBV reactivation on the patients with HBsAg negative and anti-HBs antibody positive under systemic chemotherapy, and universal vaccination or selective vaccination and so on.

We discussed on these problems and would be also developed to HBV vaccine.

