

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎ウイルス感染防御を目指した
ワクチン接種の基盤構築

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 水落 利明

平成20年3月

目 次

I. 総括研究報告

主任研究者：水落利明（感染研 血液・安全性研究部） ----- 1

II. 分担研究者研究報告

1. HB ワクチンの効果に関する臨床的検討

田中 憲一（新潟大学大学院歯学総合研究科 産婦人科学教室） ----- 7

2. B 型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価に関する研究：

日本で汎用される HBs 抗体測定法の互換性混乱の現状と標準化作業の提唱

小方 則夫（（独）労働者健康福祉機構 燕労災病院） ----- 15

3. 国内で販売されている抗HBs抗体定量用体外診断用医薬品の評価に関する研究

小高 千加子（国立感染症研究所 血液・安全性研究部） ----- 26

4. B 型ウイルス性肝炎の発生動向

岡部 信彦（国立感染症研究所情報センター） ----- 29

5. 保育施設における B 型肝炎に対する KAP (Knowledge, Attitude, Practice) 調査

多屋 馨子（国立感染症研究所感染症情報センター） ----- 32

6. HBs 抗体の in-vivo での感染阻止能定量のための基礎実験

－HBIG 投与による受動免疫後のヒト肝細胞置換キメラマウスへの既知量（感染価）

の HBV による感染実験－

片山 恵子（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学） ----- 39

7. B 型肝炎ウイルスワクチン escape mutant clone の研究

溝上 雅史（名古屋市立大学医学部臨床分子情報医学） ----- 45

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 50

IV. 研究成果の論文別刷 ----- 51

厚生労働科学研究費補助金
(肝炎等克服緊急対策研究事業)
総括研究報告書

肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築

主任研究者： 水落利明 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第2室長

研究要旨：感染症発生動向調査等から、近年 HBV の水平感染（性的接触を主として）の増加が明らかになってきている。本研究班の目的は、HB ワクチン接種について、その有効性（抗 HBs 抗体価の上昇および消長）および感染防御に有効な抗体価の検証、さらにはワクチン接種後の抗体獲得率等の検証を行い、今後の universal な HB ワクチン接種必要性について検討することにある。今年度における本研究の成果を以下に示す。

- (1) HBV の母子感染防止を目的とする HB ワクチン投与の有効性について分娩施設に対するアンケート調査等を行なった。このような調査には小児科との連携も重要であることが指摘された。
- (2) 接種する HB ワクチンにより抗体価の上昇に違いが見られることが明らかになった。
- (3) 国内で使用されている抗 HBs 抗体価測定キットについての性能比較を行い、各キット間での乖離の有無を検証した。
- (4) 感染症法のもとに報告された B 型肝炎の届け出内容について検討し、現在の我が国においては、従来の母子感染経路よりも、大都市圏の比較的若年層を中心に、性感染（水平感染）経路への警戒を強める必要があると結論した。同時に幼児学童期における施設内での水平感染にも警戒が必要であることが明らかになった。
- (5) 保育施設の実態と、施設長の B 型肝炎に対する意識および水平感染のリスクについて調査し、HB ワクチンの universal vaccination の必要性について検討した。
- (6) HB ワクチンの有効性を検証する目的でヒト肝細胞移植キメラマウスを用い、HBIG の受動免疫を施した後に HBV を感染させることによって、HBV 感染防御に必要な抗 HBs 抗体価の定量を行うための予備実験を完了した。
- (7) 我が国における HBV escape mutant 発生頻度の調査、およびそれら変異クローンの作成を行った。

以上より、今後急増が懸念される HBV の水平感染に対する防御施策の必要性が確認された。

[分担研究者]

田中 憲一（新潟大学大学院歯学総合研究科 産婦人科学教室）

小方 則夫（（独）労働者健康福祉機構 燕労災病院）

小高 千加子（国立感染症研究所 血液・安全性研究部）

岡部 信彦（国立感染症研究所情報センター）

多屋 馨子（国立感染症研究所感染症情報センター）

片山 恵子（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）

溝上 雅史（名古屋市立大学医学部臨床分子情報医学）

[協力研究者]

芹川 武大（新潟大学大学院歯学総合研究科 産婦人科学教室）

吉澤 浩司（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）

田中 純子（広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学）

田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター）

多田 有希（国立感染症研究所情報センター）

恵谷 ゆり（大阪府立急性期・総合医療センター 小児科）

清原 由起（大阪大学医学部小児科）

越田 理恵（金沢市福祉健康局）

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス (HBV) の感染者は国民の1 - 2%にも及び、B型肝炎は国民病とも言われている。HBV感染防御にはワクチン投与が非常に有効であることが示されており、またこのワクチンはほとんど副反応を惹起せず非常に安全であることも知られている。これまでわが国では主に母子間での垂直感染を防ぐ目的で、および医療従事者などのハイリスクグループに対してワクチン投与が行なわれおり、WHOが1991年以来推奨し、現在では全世界で100を超える国々で行なわれている、いわゆる” universal immunization”は行なわれていない。しかしながら、HBワクチンの安全性および有効性、ひいてはHBV感染から引き起こされることが知られる肝硬変や肝癌の発症を抑制することができる可能性を考慮して、わが国でも新生児のみならず広く若年層へのワクチン投与を視野に入れる時期が来ているのではないだろうか。また近年B型肝炎はSTDとしても捉える必要性が生じていることも、ワクチン投与を選択する理由に加えられる。そのためにHBワクチン投与の有効性について十分に検討を加えなければならず、その指標となる抗HBs抗体価については国際的整合性の観点から、現状での検査法 (凝集法 vs EIA/CLIA/CLEIA法) およびその基準 (「管数」 vs 「mIU/mL」) を検証する必要があるだろう。ちなみに、HBワクチン接種後に血清抗HBs抗体値が10 mIU/mL以上を示した場合に免疫が賦与されたとする国が多く (一部の国では100 mIU/mL)、この値は国際

的にHBV感染防御最小抗HBs抗体値と見なされている。本研究ではまず第一に、国内において認可されている抗HBs抗体測定キットの特性を比較検討し、HBV感染予防対策の国際的整合性を考慮に入れた抗HBs抗体評価法の標準化を試みる。またそのような検討と並行して、HBVの母子感染および水平感染の防止を目的とするHBワクチン投与の有効性について、retrospectiveおよびprospectiveな検証および検討を行なう。特に、低年齢児に感染した場合のキャリアー化を念頭においた対策について臨床疫学的に検討する。

以上より、本研究の目的は以下の3項目である。

- (1) 国内で販売されている抗HBs抗体価測定キットの性能比較および免疫獲得を担保する抗体価基準値の検証
- (2) 母子感染防止を目的としたHBワクチン投与後の、新生児における免疫獲得およびHBV感染防止効果についての評価
- (3) 水平感染防止を含めてHBV感染予防を目指したHBワクチン投与の有効性に関する基礎的および臨床的検討

B. 研究方法

1. HB ワクチンの効果に関する臨床的検討 (田中、芹川)

新潟県内における分娩取り扱い施設 (27 診療所、28 病院) に対し、以下の項目等について過去3年間の分娩に関してアンケート調査

を実施した。

- ① HBV キャリアー妊婦の実数及び全妊婦における割合
- ② 予防的治療の実際
- ③ 児への治療の実際
- ④ 産科施設でのフォロー期間

2. B型肝炎ウイルス感染防御HBs抗体評価に関する研究：日本で汎用されるHBs抗体測定法の互換性混乱の現状と標準化作業の提唱（小方）

医療系学生および燕労災病院職員に対するHBワクチン接種を行い、接種完了1ヶ月（初回接種7ヶ月）後に血清HBs抗体を測定した。HBs抗体濃度低値域を検討する目的で、エッチビーワイ・ビームゲン各接種者の一部については接種完了13ヶ月（初回接種19ヶ月）後に血清HBs抗体を同様に測定した。

3. 国内で販売されている抗HBs抗体定量用体外診断用医薬品の評価に関する研究（小高）

WHO国際標準品を用いて値付けしたHBs抗体国内標準品（320 IU/vial）を用いて0-640 mIU/mLの二倍希釈系列を作成した。これらの希釈系列検体を、国内で使用されている8種類の抗HBs抗体定量測定キットを用いて三重測定を行ないキット間での測定値を比較検討した。

4. B型肝炎ウイルス性肝炎の発生動向（岡部、多田）

1999年以降は4類感染症の急性ウイルス性肝炎（A,B,C,D,E型、その他）として報告されたB型肝炎、2003年11月の改正以降では5類感染症である「ウイルス性肝炎（E

型肝炎及びA型肝炎を除く）」として届けられたB型肝炎ウイルス性肝炎について集計を行なった。

5. 保育施設におけるB型肝炎に対するKAP（Knowledge, Attitude, Practice）調査（多屋、越田、岡部）

乳幼児期にB型肝炎ウイルスの初感染を受けるとキャリア化率が高いことが知られている。そこで、乳幼児が集団で生活している保育施設の実態と、施設長のB型肝炎に対する意識について調査し、水平感染のリスクについて検討するとともに、B型肝炎ワクチンのuniversal vaccinationの必要性について検討することを目的に、金沢市内の保育施設の施設長を対象に、KAP調査を実施し、国立感染症研究所感染症情報センターで集計・解析した。

6. HBs抗体のin-vivoでの感染阻止能定量のための基礎実験（片山、田中、吉澤）

実験動物としてヒト肝細胞非置換SCIDマウスおよびヒト肝細胞置換キメラマウスを用いた。チンパンジーを用いた感染実験により、あらかじめ性質が明らかとなっているHBV感染材料、および日赤製抗HBsヒト免疫グロブリン（HBIG）を用いて①HBIG投与による受動免疫後の末梢血中のHBs抗体価の上昇②受動免疫により上昇した末梢血中のHBs抗体価の経時的減衰について検討した。

7. B型肝炎ウイルスワクチン escape mutant cloneの研究（溝上、田中、日下部、坂本）

全国18施設で診断された劇症肝炎、急性重症肝炎を含む急性B型肝炎患者58例を対

象に、HBsAg、anti-HBsAb の状態により 4 群に分類した。これら 58 例の保存血清から HBVDNA を抽出し、S 遺伝子領域の塩基配列を決定し、HBs 抗原の共通抗原基 α -loop 領域のアミノ酸変異の有無を比較検討した。

C. 結果

1. 新潟県内の分娩取り扱い 55 施設に対するアンケートの結果、分娩数は毎年約 19,000 件であり大きな変動はなかった。病院では約 90%の施設において院内で検査が実施されていたが、診療所では全施設が外注検査であった。HBs 抗原検査はほとんどが化学発光法によるものであった。

全妊婦における HBs 抗原陽性妊婦の割合は、概ね 0.3%であり、HBs 抗原陽性妊婦における HBe 抗原陽性妊婦の割合は、約 20%であった。診療所では、約 80%の施設が、自施設で免疫グロブリンが出生直後に投与されていた。一方病院では、60%の施設で、自施設の小児科に投与を依頼していた。また診療所では、引続きワクチン投与をしていた施設が約 17%あったが、病院では皆無であった。

2. 日本において使用される HB ワクチン接種者別に HBs 抗体測定キットの示す血清 HBs 抗体評価を比較した結果、HB ワクチン種と HBs 抗体測定法との組み合わせにより HBs 抗体評価が乖離することが判明した。

3. 国内で販売されている 8 種類の測定キットの抗 HBs 抗体国内標準品を測定した結果を検討した。その中で期待値との乖離が見られた 2 つのキットについては、その原因が特定

され改善が促された。従って、今後は国内で販売されているいずれの抗 HBs 抗体定量測定キットを用いても、キット間での乖離のない定量が可能になると期待される。

4. 急性 B 型肝炎の発症報告は、年々減少を続けている。報告は大都会に多く、男女別および年齢別の分布をみると、10代では男女に大きい差がないが、それ以降の年代では男性の方が多。感染経路別では、性的接触（国内）が男女ともにもっとも多く、母子感染例は、1999年をピークに以降は激減している。

5. 保育施設における血液の取り扱いは感染症に対して無防備であり、血液は便以上に取り扱いには注意する必要があることを十分に情報提供する必要があると考えられた。また、B 型肝炎に関する正確な情報を保育施設の職員に伝える必要があると考えられた。

保育施設での B 型肝炎ウイルス感染症の水平感染を予防するためには、universal vaccination が必要であると考えられた。

6. 人肝細胞置換 SCID マウスでは、受動免疫により上昇した末梢血中の HBs 抗体価の経時的減衰は、ヒト（半減期 2 週間）に比べて速いことが明らかになった。また HBIG を投与され受動免疫を継続したヒト肝細胞置換キメラマウスでは、 10^5 コピーの HBV の感染を防御できることが明らかになった。

7. 急性 B 型肝炎患者から、現在 HB ワクチンに使用している HBsAg の α -loop 変異株を認めた。しかも anti-HBs 陽性あるいは HBsAg 陰性の急性 B 型肝炎では変異株が臨床経過につれ増加していた。このことは α -loop 領域の

アミノ酸変異が起こりやすいことを示しており、今後さらなる検討が必要であると思われた。

D. 考察

予想されたとおり、HBV 感染経路の変貌が明らかになってきた。1986 年に開始された HB ワクチン/HB_{1g} の投与による母子感染防止対策事業が奏功し、母子感染のリスクは激減した。その一方で、主に性感染（水平感染）による HBV 感染の増加が顕著になってきている。一方で保育施設等の幼児が集団生活する場における血液の取り扱いが感染症に対して無防備であり、B 型肝炎に関する正確な情報を提供し啓蒙を促す必要があると考えられる。今後は B 型肝炎ウイルス感染症の水平感染を予防するために universal vaccination が有効であると考えられるが、HB ワクチン投与によって誘導される escape mutant HBV についての考察も必要であろう。また、HBV 感染防御に必要な抗 HBs 抗体価について、CDC や WHO が推奨する 10mIU/mL という数値が、我が国においても適用できるかについて、今後キメラマウスを用いた基礎実験によって検討することが可能になったことは大きな意義がある。

E. 結論

今年度の本研究班の目標はほぼ達成できたと考える。これまで主に母子間（垂直感染）及び医療従事者等のハイリスクグループにおける HBV 感染防御を目的とした HB ワクチン

接種の基本概念に対し検討を加え、今後増加が危惧される HBV の水平感染の防御を目指した universal vaccination を推進する施策について更に検討していきたい。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

(1) 論文発表

「研究成果の刊行に関する一覧表」参照

(2) 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」班 研究報告書

HB ワクチンの効果に関する臨床的検討

分担研究者 田中 憲一 新潟大学教育研究院医歯学系産婦人科学教授
研究協力者 芹川 武大 新潟大学医歯学総合病院産科婦人科助教

研究要旨

B 型肝炎感染防止対策の実態を把握するために、新潟県において産科分娩取り扱い施設に対しアンケート調査を実施した。HBs 抗原陽性妊婦は全体の 0.3%であり、うち 18%が HBe 抗原陽性であった。HBs 抗原検査方法はほとんどが EIA/CLIA/CLEIA 法であった。出生した児に対しては、病院では自院小児科に免疫グロブリン及びワクチン投与を依頼していたが、診療所では免疫グロブリンを自施設で投与していた。しかしながら、1ヶ月健診以降は自施設でワクチン投与をする施設は少なく、治療は小児科に引き継がれていることがわかり、産科から小児科への確実な連携が垂直感染防止に重要であることが示唆された。

A. 研究目的

B 型肝炎の主な感染経路の 1 つである母子間の垂直感染を予防するために、母子感染防止対策事業が 1986 年より開始され、児のキャリアー化は大幅に減少した。しかしながら、HBV キャリアーから出生した児の抗体獲得に関して、母親は産科、また出生後は小児科がフォローしていることから、追跡が十分には実施されていない。

そこで、産科及び小児科に対し、それぞれ母子感染防止対策の実態を明らかにし、より適切な免疫的治療法を確立に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

今年度は、新潟県内における分娩取り扱い施設（27 診療所、28 病院）に対し、以下

の項目等について過去 3 年間の分娩に関してアンケート調査を実施した。①HBV キャリアー妊婦の実数及び全妊婦における割合、②予防的治療の実際、③児への治療の実際、④産科施設でのフォロー期間。

C. 研究結果

1 アンケート回収率

55 施設に送付し、55 施設（100%）より有効回答を得た。

2 分娩数

平成 16 年から 18 年までの 3 年間における分娩数は毎年約 19,000 件であり、大きな変動はなかった（図 1）。

3 妊娠中の HBs 抗原検査時期

概ね90%の施設において、分娩予定日決定時(妊娠8-12週頃)に検査が実施されていた(図2)。

4 HBs 抗原検査

病院では約90%の施設において院内で検査が実施されていたが、診療所では全施設が外注検査であった(図3)。

5 検査方法

院内検査が実施されている病院では、イムノクロマト法が用いられていた1施設を除いて、化学発光法(EIA/CLIA/CLEIA法)であった(図4)。

6 HBs 抗原陽性妊婦

全妊婦におけるHBs 抗原陽性妊婦の割合は、概ね0.3%であり、従来言われている1%より遥かに低かった。また、病院と診療所では、診療所の方が割合は低かった(図5)。

7 HBe 抗原検査

診療所ではHBs 抗原同様全施設が外注検査であった。病院でも4施設(14.3%)のみが院内で検査が実施されていた(図6)。

8 HBe 抗原陽性妊婦

HBs 抗原陽性妊婦におけるHBe 抗原陽性妊婦の割合は、約20%であった(図7)。

9 新生児に対する治療

診療所では、約80%の施設が、自施設で免疫グロブリンが出生直後に投与されていた。一方病院では、60%の施設で、自施設の

小児科に投与を依頼していた。また診療所では、引続きワクチン投与をしていた施設が約17%あったが、病院では皆無であった(図8、9)。

10 小児科への引き継ぎ方法

ほとんどの施設で、診療情報提供書(紹介状)による引き継ぎが行われていたが、一部母子手帳への記載のみ、また特になし、といった施設もあった(図10)。

D. 考察

現在、我が国における1年間の出生数は大凡100万人、新潟県が2万人であり、全国の約50分の1を占める。そういった条件の中でのアンケート調査を実施した。現在、HBVキャリアは全人口の約1~2%と言われているが、妊婦のHBs 抗原陽性率は約0.3%であった。これは、妊婦という集団が若年者であること、また母子感染防止対策事業が始まって22年を経過するが、それによりキャリア化を免れた妊婦も多数いるものと思われた。

病院と診療所において陽性率に差が認められたが、病院においては高齢や合併症を有する等ハイリスク妊婦を取り扱うことが多く、一方診療所には比較的若い妊婦が集まることが反映されているものと思われた。

HBs 抗原の検査時期が予定日決定時に多いのは、本検査は現在公費で行われおり、妊娠届を提出すると、保健所(自治体)より無料券が発行されるが、流産の場合保険診療になることから、妊娠継続がある程度確定する時期に行われるものと推察される。

検査方法については、新潟県では感度の

高い EIA/CLIA/CLEIA 法がほとんどの施設で採用されており、偽陰性症例は少ないものと考えられた。

母親が HBV キャリアであった場合、児のキャリア化防止策が講じられることになるが、現在産科で行っている施設と、小児科で行っている施設とであった。病院では自施設内に小児科が併設されていることが多く、小児科に依頼する施設が多かった。一方、診療所では、1ヶ月健診まで母児ともにフォローすることが多く、免疫グロブリンの投与まで行われている施設が多かった。しかしながら、その後6ヶ月のワクチン投与まで行っている施設は少なく、小児科へ確実に情報提供がなされることが重要であると考えられた。

E. 結論

産科における HB 母子感染防止対策の現状を、本アンケート調査により把握することができた。今後は、小児科施設にも同様のアンケート調査を実施し、更に感染予防の実態把握を進めていきたい。

F. 研究発表

学会発表

芹川武大、田中憲一：B 型肝炎母子感染防止対策の実際 一分娩取り扱い施設アンケート調査より-：第 23 回新潟産科婦人科感染症研究会（新潟市、2008 年 2 月）

図1 3年間における分娩数

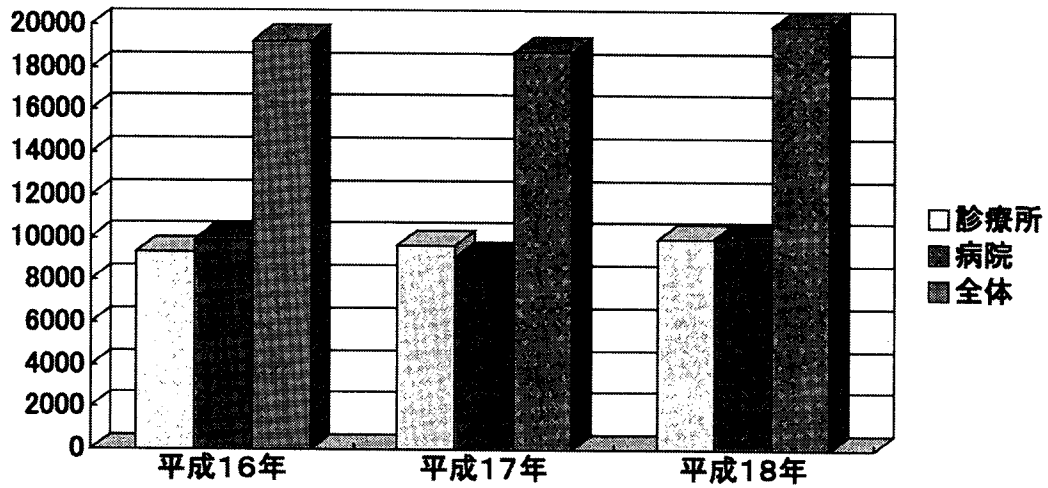


図2 HBs抗原の検査時期

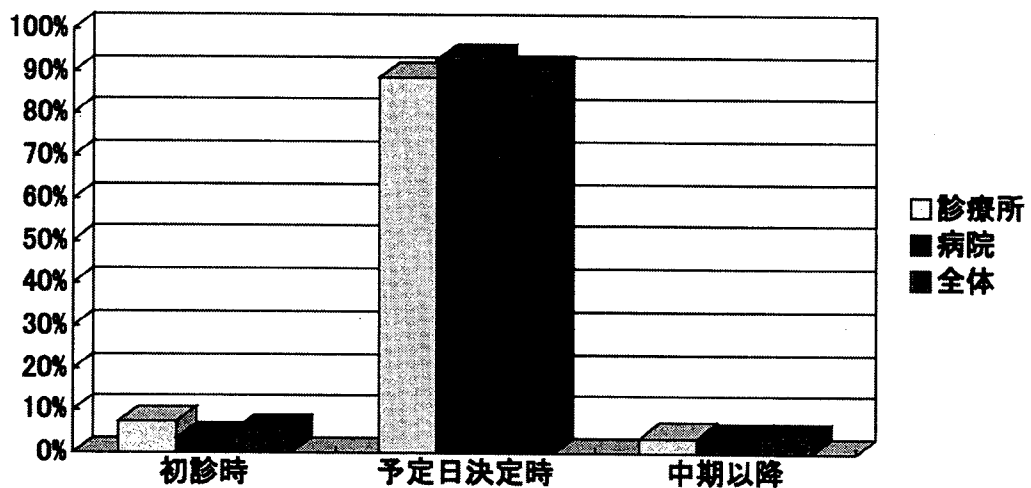
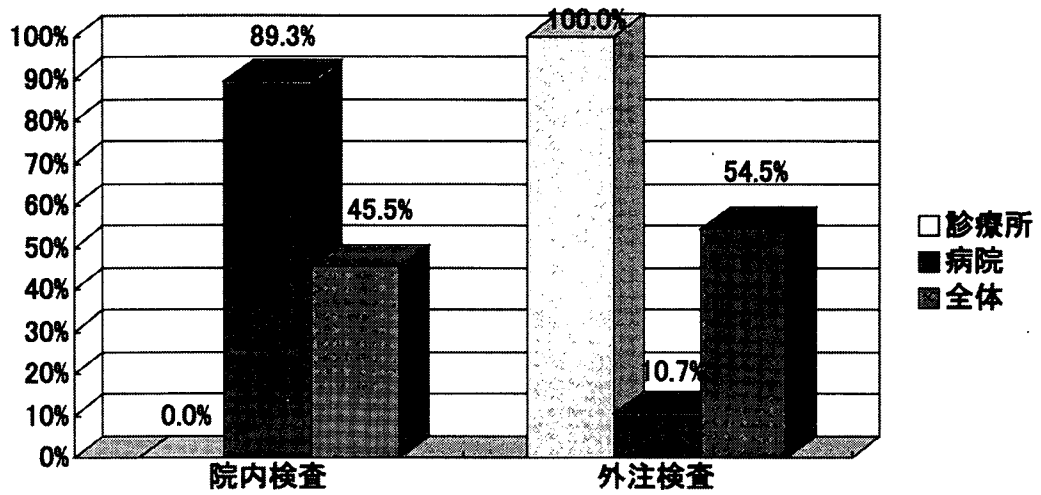


図3 HBs抗原検査



診療所 v.s. 病院 : $p < 0.0001$ (Fisher's exact test)

図4 HBs検査方法

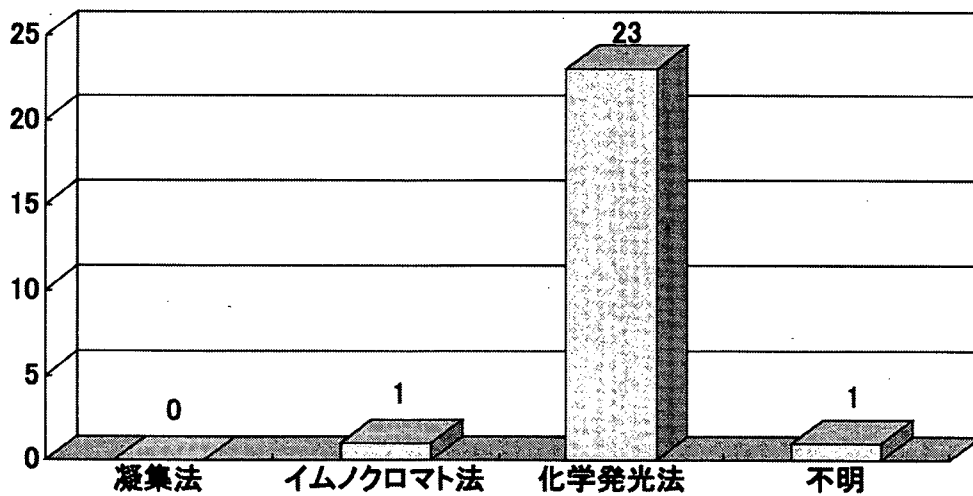


図5 HBs抗原陽性妊婦

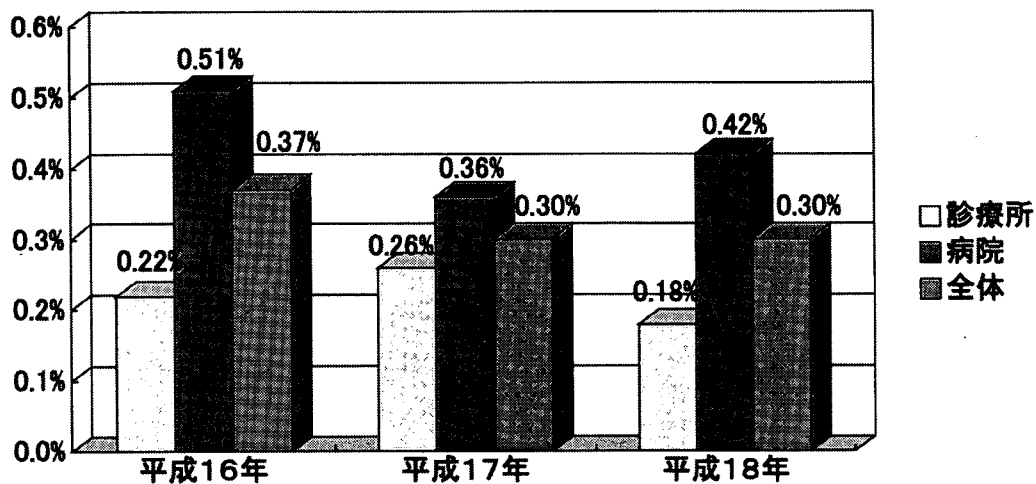


図6 HBe抗原検査

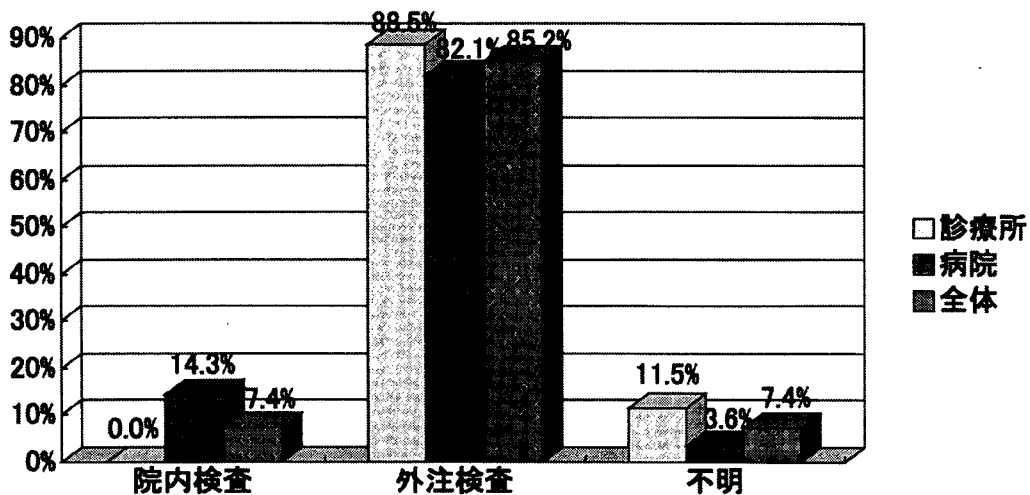


図7 HBe抗原陽性妊婦

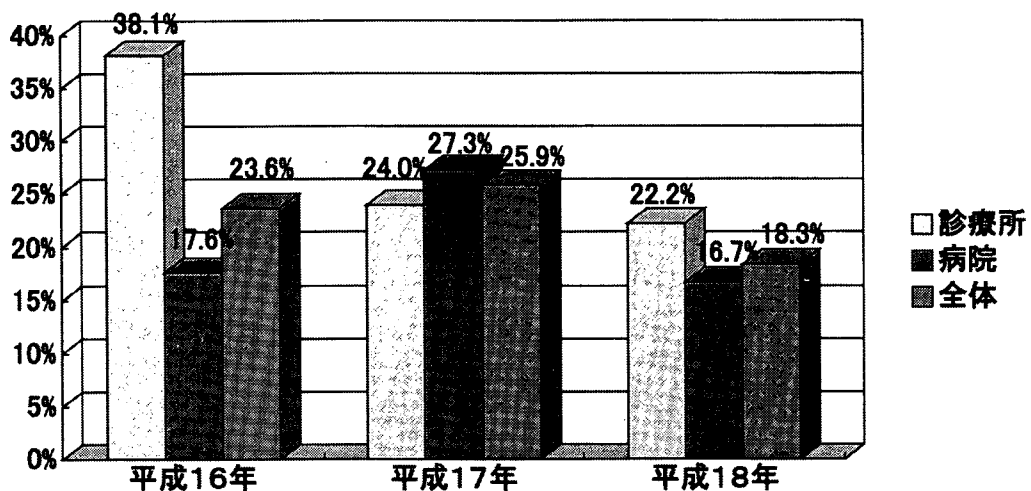


図8 新生児治療

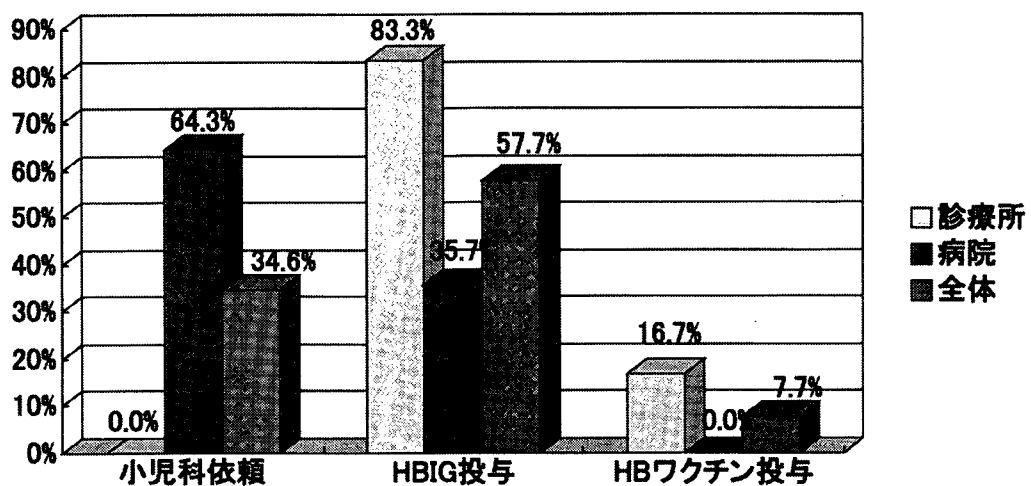


図9 産科での経過観察期間

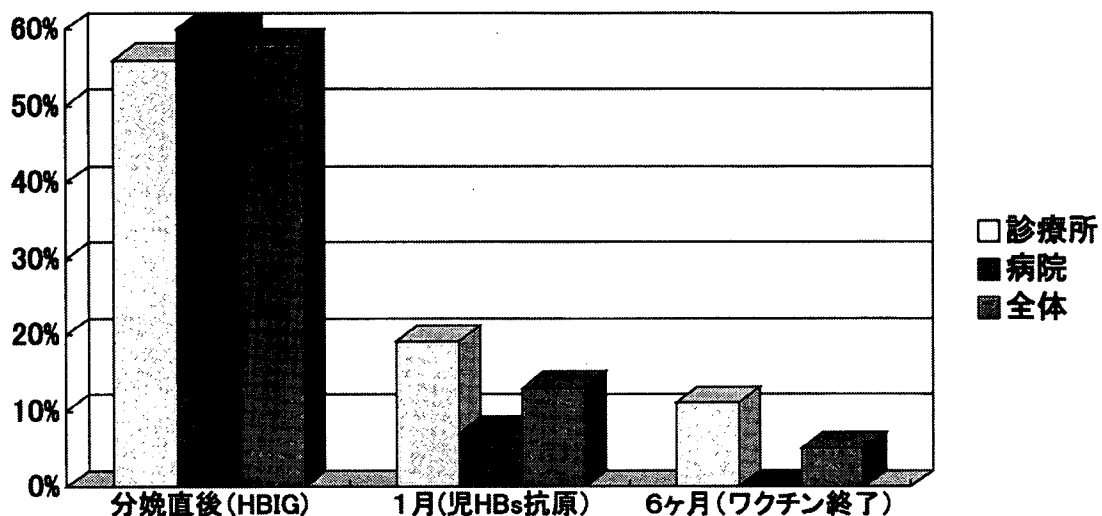
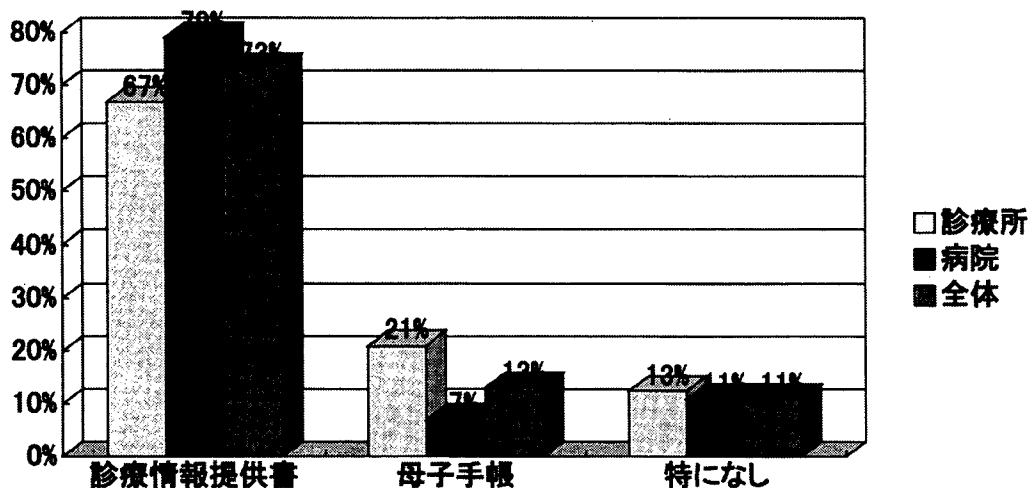


図10 小児科への引き継ぎ方法



B型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価に関する研究：

日本で汎用される HBs 抗体測定法の互換性混乱の現状と標準化作業の提唱

分担研究者 小方 則夫 独立行政法人労働者健康福祉機構 燕労災病院 副病院長

研究要旨

B型肝炎ウイルス（HBV）感染防御指標として重要な HBs 抗体値の検査キット間の互換性を検証する目的で、HB ワクチン接種者が示す血清 HBs 抗体評価を実施した。4 種の HB ワクチン、エッチビーワイ・ビームゲン・明乳・ヘプタックス II、各接種者を対象に、血清 HBs 抗体濃度を 3 種のキット、PHA 法（マイセル）・CLIA 法（アーキテクト）・CLEIA 法（ルミパルス）を使用して同時測定した。3 キットの HBs 抗体評価は HB ワクチン種により乖離を示し、HBV 感染防御最小 HBs 抗体値は PHA 法陽性基準と国際単位表示法 10 mIU/mL 基準の間、さらに後者間においても一致せず、互換性が混乱する検体が少なからず存在した。以上より、感染予防対策現場での一定基準による対応や国内施設間・国際的に evidence を共有するために HBs 抗体評価の標準化の作業が必要と考える。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）感染予防対策としての HB ワクチン接種や HB 免疫グロブリン投与は 1980 年代に確立された。その後、日本では対策の変化はないが、世界的には 2000 年前後から universal vaccination 施行勧告や booster doses 不要提言など、対策の変貌が顕著である。

HBV 感染予防指標である感染防御最小 HBs 抗体値についても、日本では現在でも PHA 法陽性基準、すなわち凝集価 8 倍または 16 倍が採用されているが、国際的には RIA 法を経て non-RIA 法へ移り、米国 CDC 勧告では WHO 標準品に準拠した測定法で 10 mIU/mL を採用している。

日本においても感染症対策全般に CDC マニュアルを踏襲する施設が増加し必然的に HBV 感染防御最小 HBs 抗体値も 10 mIU/mL を採用する施設が増加している。CDC マニュアルは、米国 FDA 認可 HB ワクチンと WHO 基準 HBs 抗体測定法、また 15 年以上にわたる B型肝炎発症動向に関する臨床疫学調査等の evidence を基盤に成立している。しかるに日本では国産 HB ワクチン・国産 HBs 抗体測定法が普及しており、CDC マニュアルをそのまま踏襲することは困難と考える。

本研究は、臨床現場・検査現場における HBs 抗体評価を検証し、将来改革が期待される HBV 感染予防対策に向けて HBs 抗体指標の確立を目指すものである。

B. 研究方法

1. 対象

1999年に富山医科薬科大学（現富山大学）保健管理センターにおいて立ち上げた医療系学生に対するHBワクチン接種プロジェクトならびに2005年以降の燕労災病院職員に対するHBワクチン接種プログラムにおける結果である。

2. HBワクチン接種

富山大学学生への接種HBワクチンは、1999年度・2000年度がエッチビーワイ（吉富製薬）、2001年度・2002年度がビームゲン（藤沢薬品－アステラス製薬）、2003年度以降は明乳（明治乳業）である。燕労災病院職員への接種HBワクチンは2005年度が明乳、2006年度以降はヘプタボックスII（メルクー万有製薬）である。

HBワクチン接種は、全員、標準3回接種スケジュール（0、1、6ヶ月）で施行した。

3. HBs抗体測定

HBワクチン接種完了1ヶ月（初回接種7ヶ月）後に血清HBs抗体を、PHA法（マイセルII、特殊免疫研究所）、CLIA法（アーキテクト・オーサブ、アボット・ジャパン）、CLEIA法（ルミパルス・フォルテ、富士レビオ）にて測定した。HBs抗体濃度低値域を検討する目的で、エッチビーワイ・ビームゲン各接種者の一部については接種完了13ヶ月（初回接種19ヶ月）後に血清HBs抗体を同様に測定した。

PHA法は健診機関で採用頻度が高い。

国際単位表示法のうち、アーキテクトは検査企業委託検査として使用頻度が高く、ルミパルスは一般病院院内検査として使用頻度が高い。HBs抗体定量値下限はアーキテクトが10 mIU/mL、ルミパルスは5 mIU/mLで、現場に報告されるHBs抗体定量値上限はアーキテクトが100,000 mIU/mL、ルミパルスは1,000 mIU/mLである。本研究調査期間、すなわち1999年4月から2008年2月現在まで各検査メーカーからのキット仕様変更の通達はなく、したがって上記期間に施行したHBs抗体測定値は客観的な比較が可能である。

4. HBs抗体WHO基準品

HBs抗体免疫グロブリン（anti-hepatitis B immunoglobulin 1 st.）をSanquin Diagnostic Service（Amsterdam）より購入した。蒸留水にて溶解後牛胎児血清により希釈列を作製しHBs抗体測定に供した。

（倫理面への配慮）

使用したHBワクチンはすべて国内臨床試験を経て厚生労働省より認可されたものである。

HBワクチン接種対象者（未成年者は保護者を含む）に対しては、文書にて、接種HBワクチンのインタビューフォームをもとに期待される効果と推測される副反応と対処法とを説明し、さらに複数の方法によるHBs抗体測定に関しても本研究の目的を説明し、いずれも署名をともなう文書により了承を得た。

富山大学倫理委員会ならびに燕労災病院倫理委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

1. 血清 HBs 抗体 の PHA 法 (マイセル) 凝集価と国際単位表示法 (アーキテクト とルミパルス) 定量値との関連

1) エッチビーワイ接種者 (図 1)

血清 HBs 抗体がマイセル凝集価 128 倍
以下を示した検体のうち、アーキテクト

にて測定し得た 101 検体とルミパルスに
て測定し得た 55 検体について検討した。

マイセル凝集価 8 倍未満では、アーキ
テクトは 9 検体すべてが、ルミパルスは 8
検体中 7 検体が、10 mIU/mL 未満を示し
た。同凝集価 8 倍では、アーキテクトは
13 検体中 4 検体が、ルミパルスは 11 検体
中 5 検体が、10 mIU/mL 未満を示した。

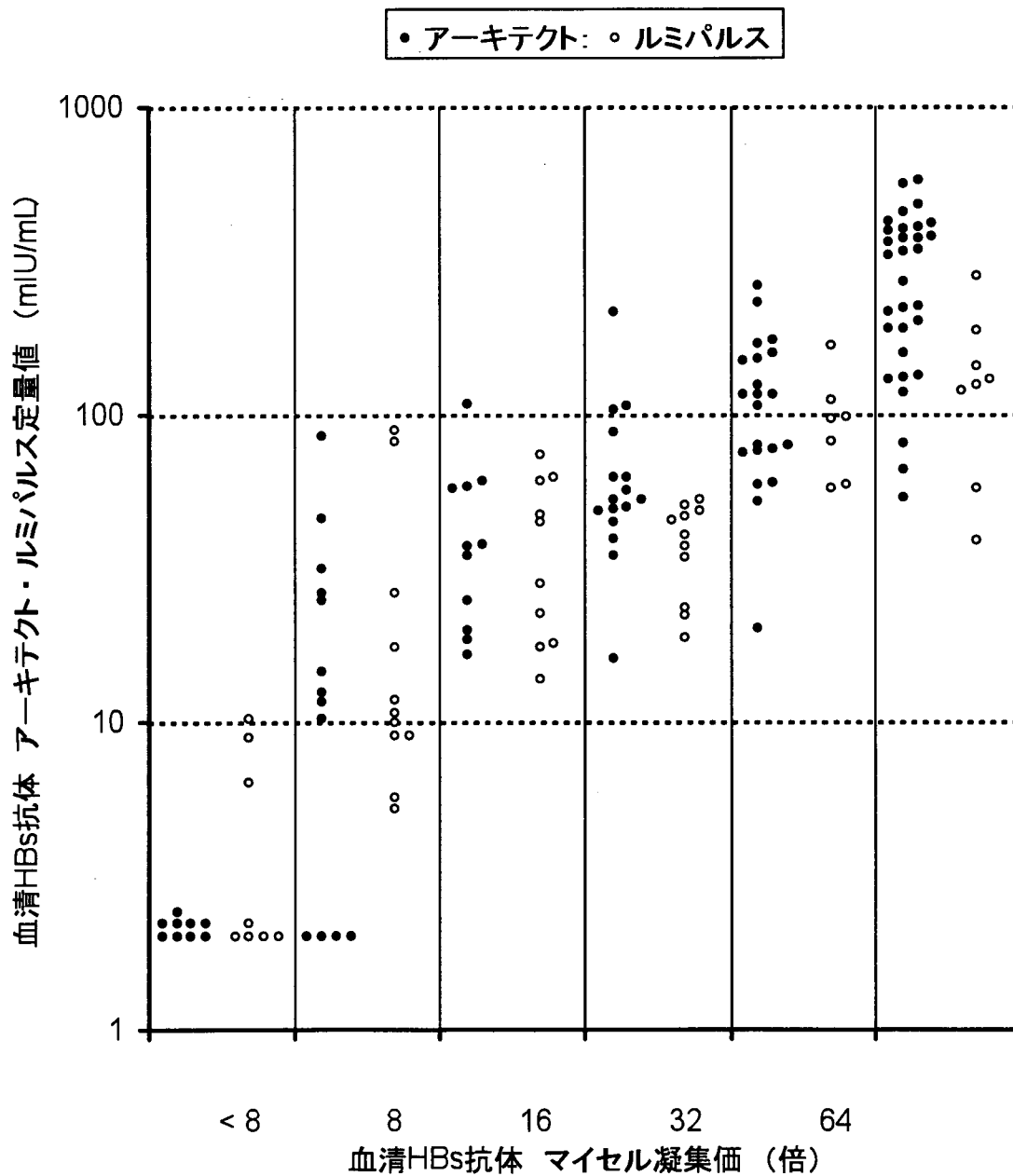


図 1. エッチビーワイ接種者における血清 HBs 抗体のマイセル凝集価別アーキテクト定量値とルミパルス定量値.

同凝集価 16 倍以上では、アーキテクト・ルミパルスともに全検体が 10 mIU/mL 以上を示した。

2) ビームゲン接種者 (図 2)

血清 HBs 抗体がマイセル凝集価 128 倍以下を示した検体のうち、アーキテクトにて測定し得た 133 検体とルミパルスにて測定し得た 101 検体について検討した。

マイセル凝集価 8 倍未満では、アーキテクトは 15 検体すべてが、ルミパルスも 9 検体すべてが、10 mIU/mL 未満を示した。同凝集価 8 倍では、アーキテクトは 6 検体中 4 検体が、ルミパルスは 13 検体中 4 検体が 10 mIU/mL 未満を示した。アーキテクトは、同凝集価 16 倍では、26 検体中 8 検体が、同凝集価 32 倍でも、30 検体中

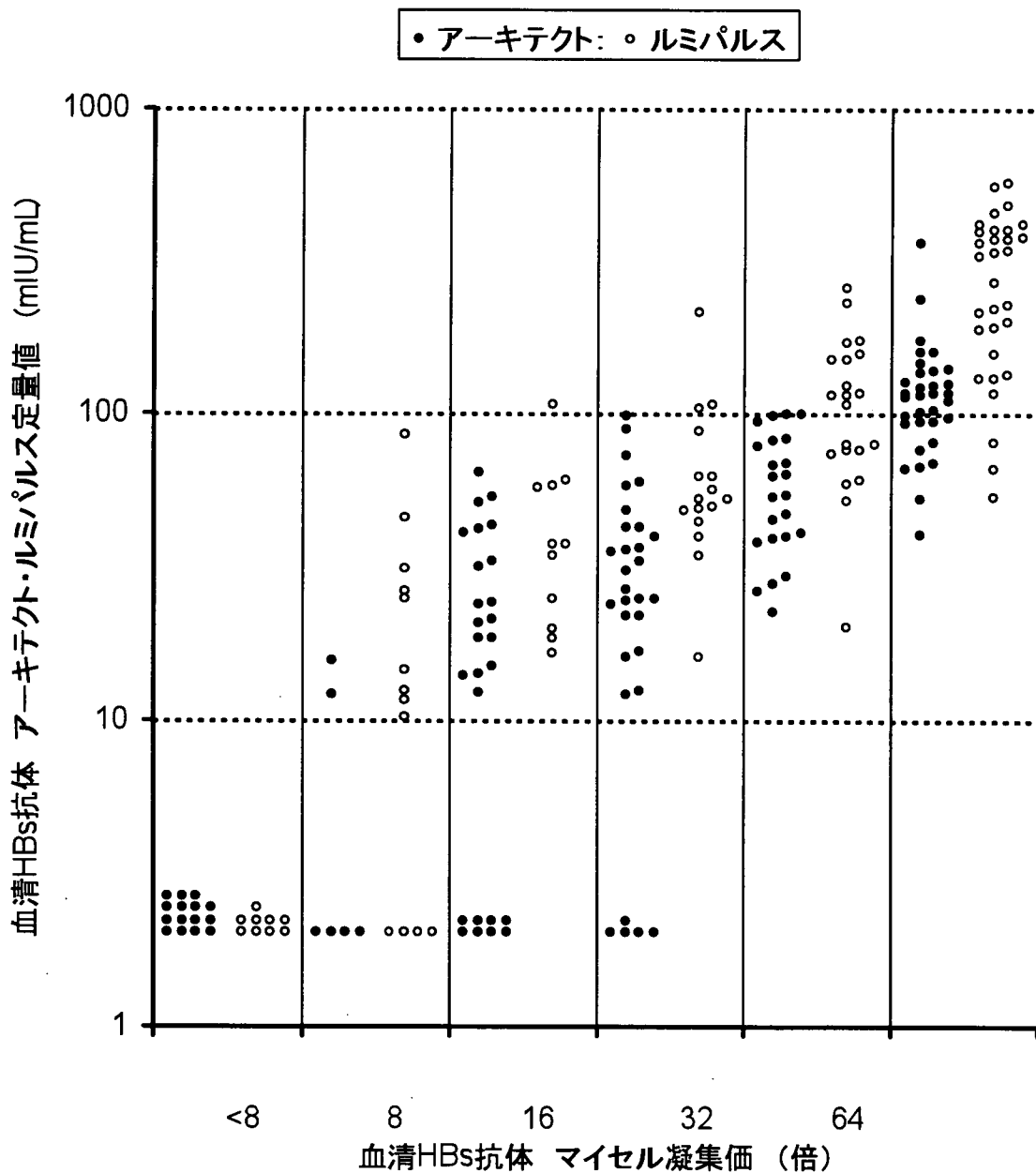


図 2. ビームゲン接種者における血清 HBs 抗体のマイセル凝集価別アーキテクト定量値とルミパルス定量値.