

図4 HBIGの種類

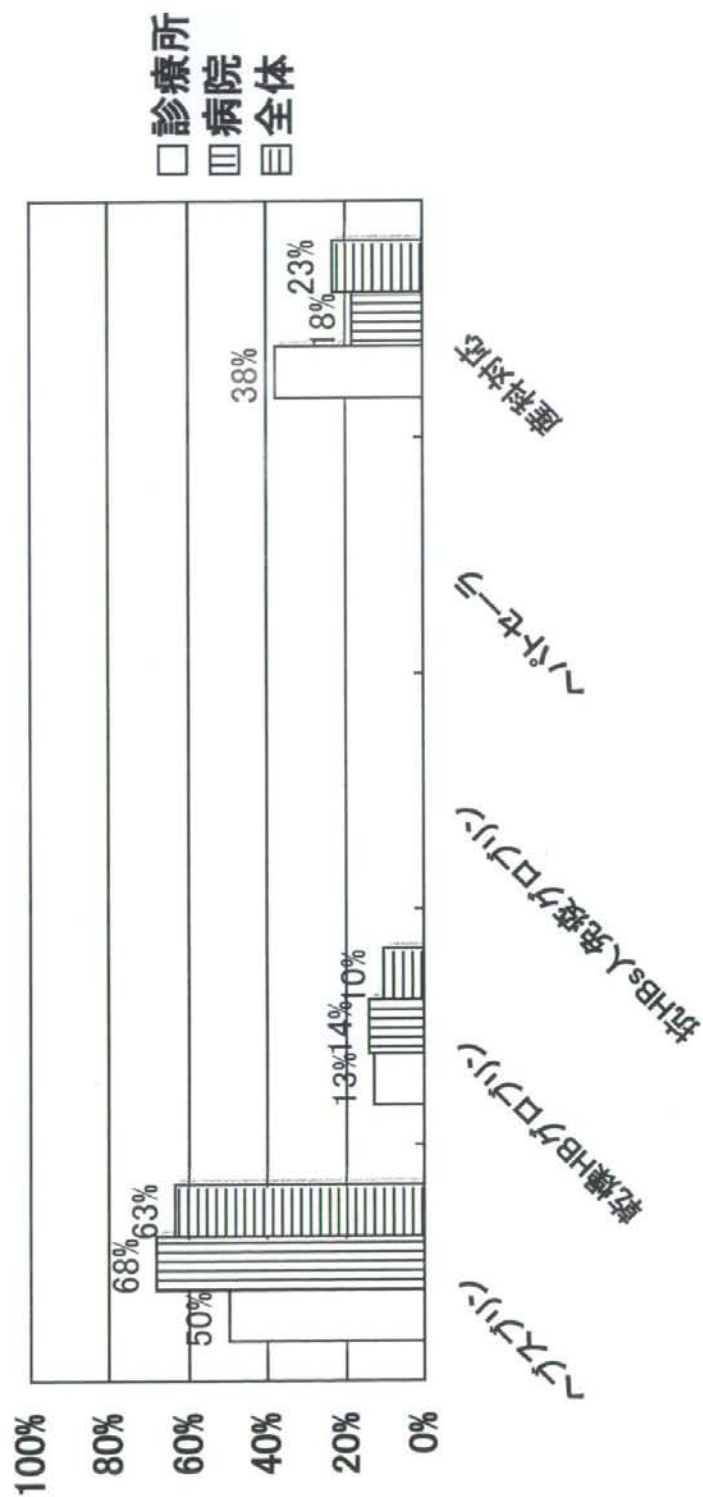


図5 児HBワクチン投与

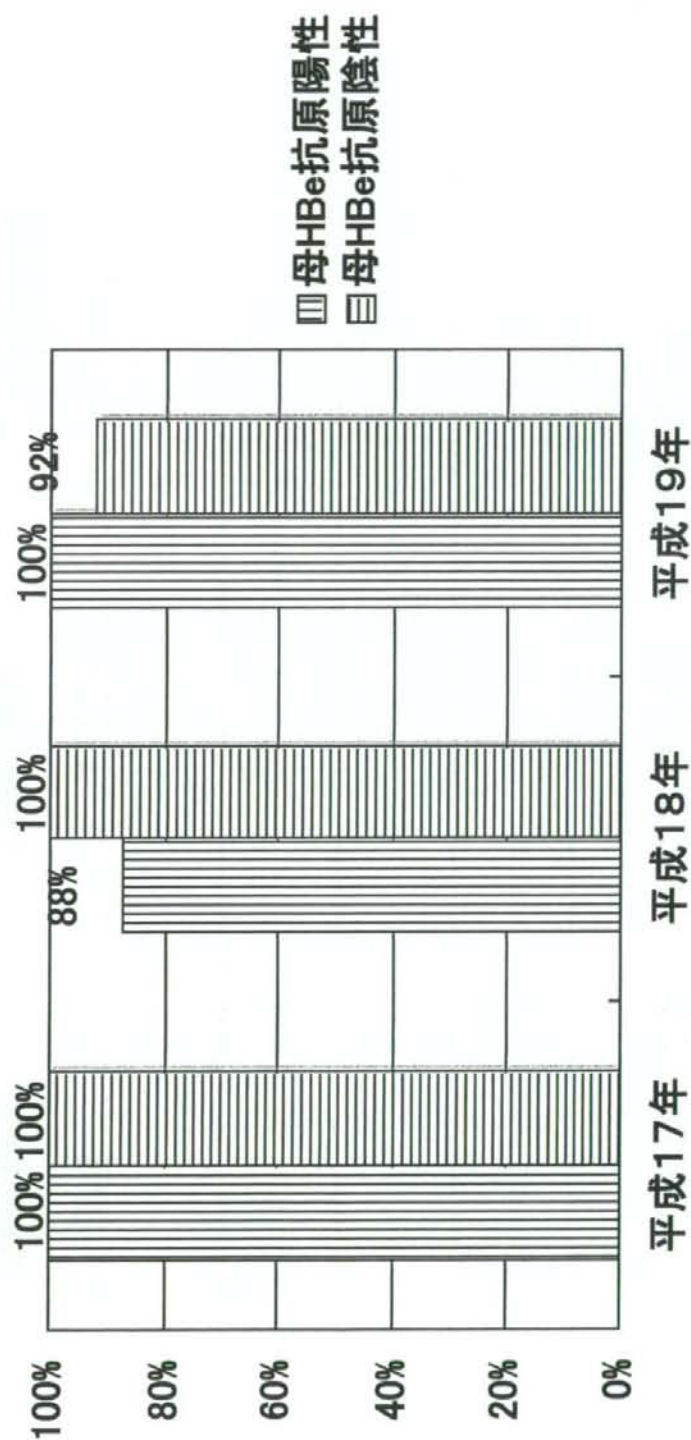


図6 HBワクチン投与2回以下



図7 HBワクチンの種類

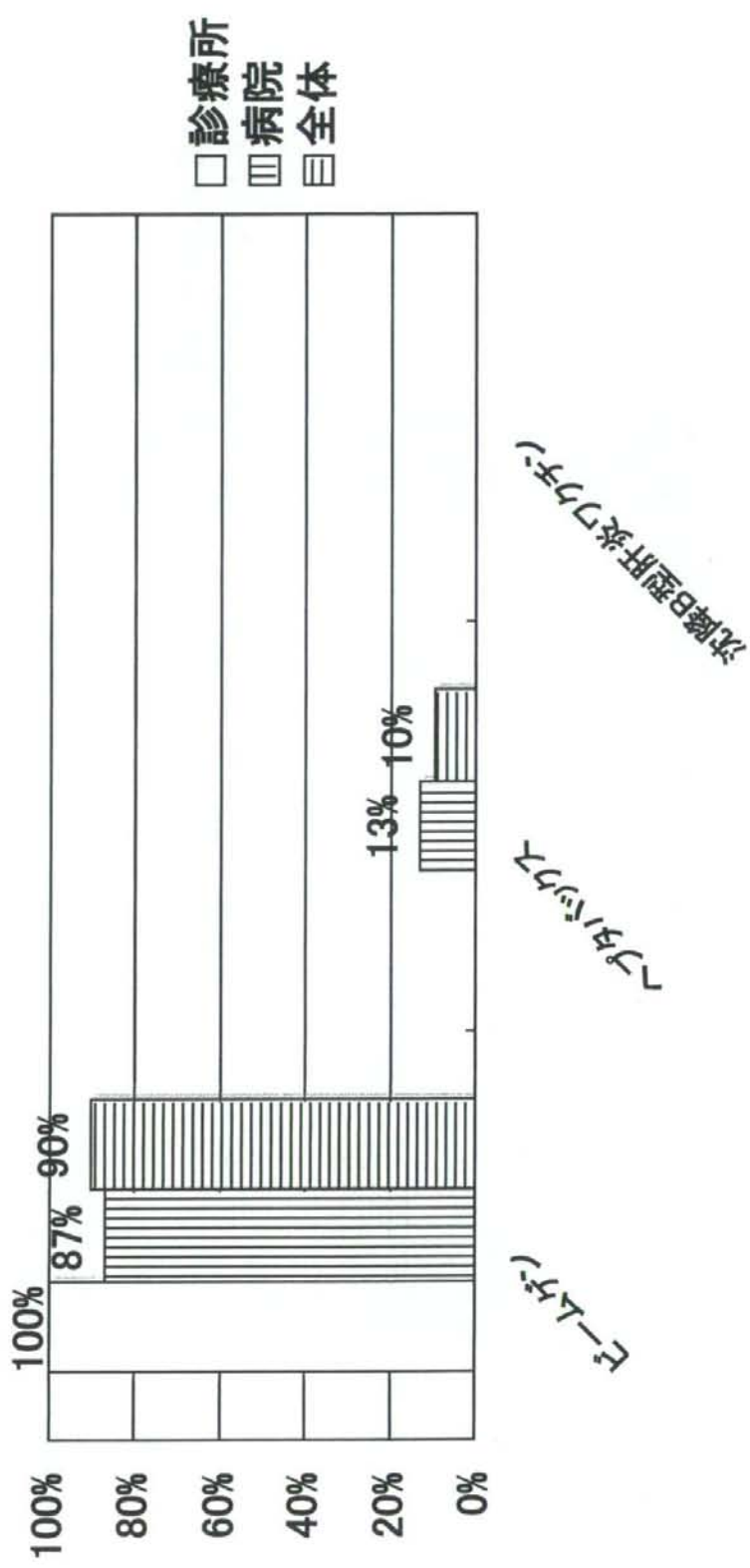


図8 児HBs抗原検査(2ヶ月)

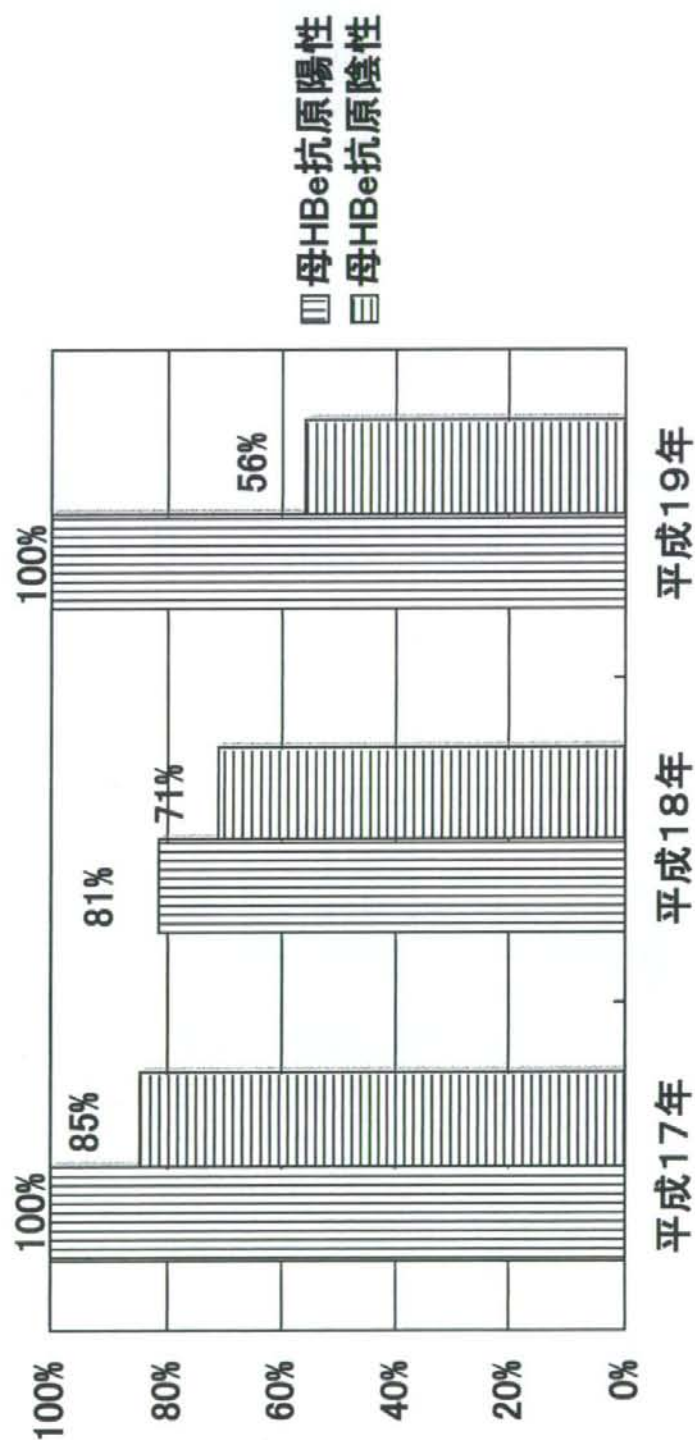


图9 治療效果判断基準

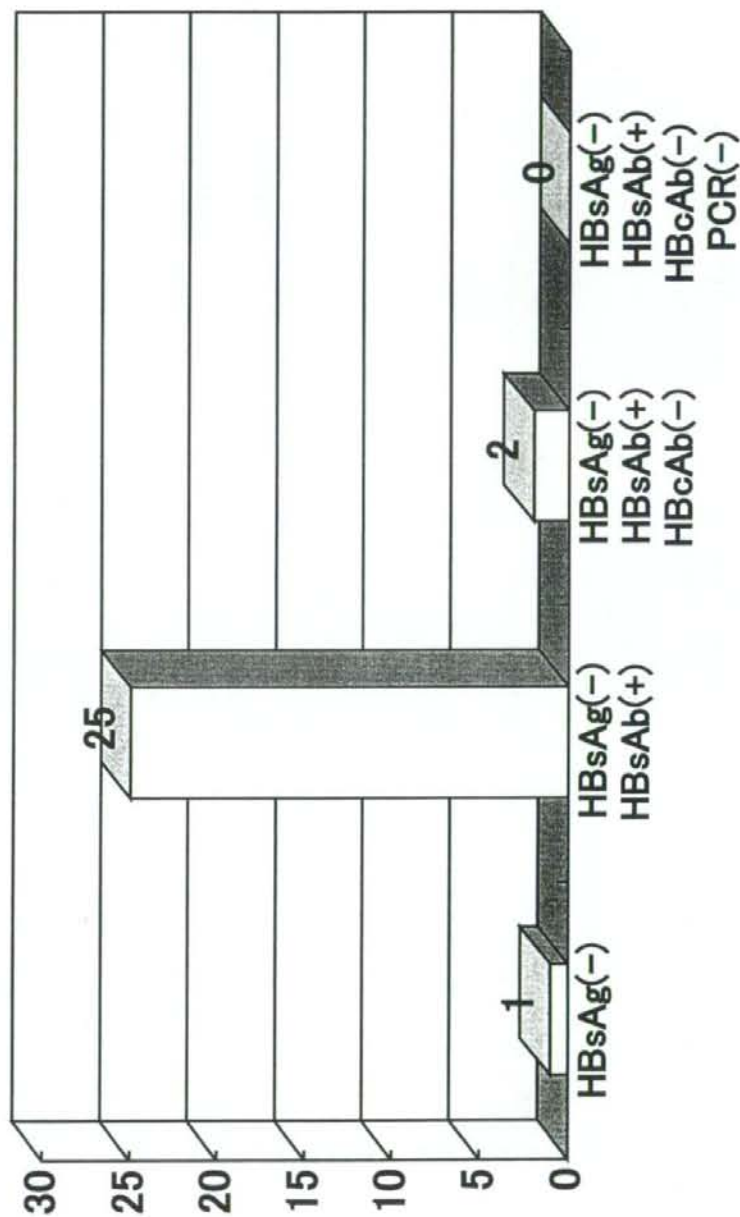


図10 児HBs抗原/抗体検査(6ヶ月)

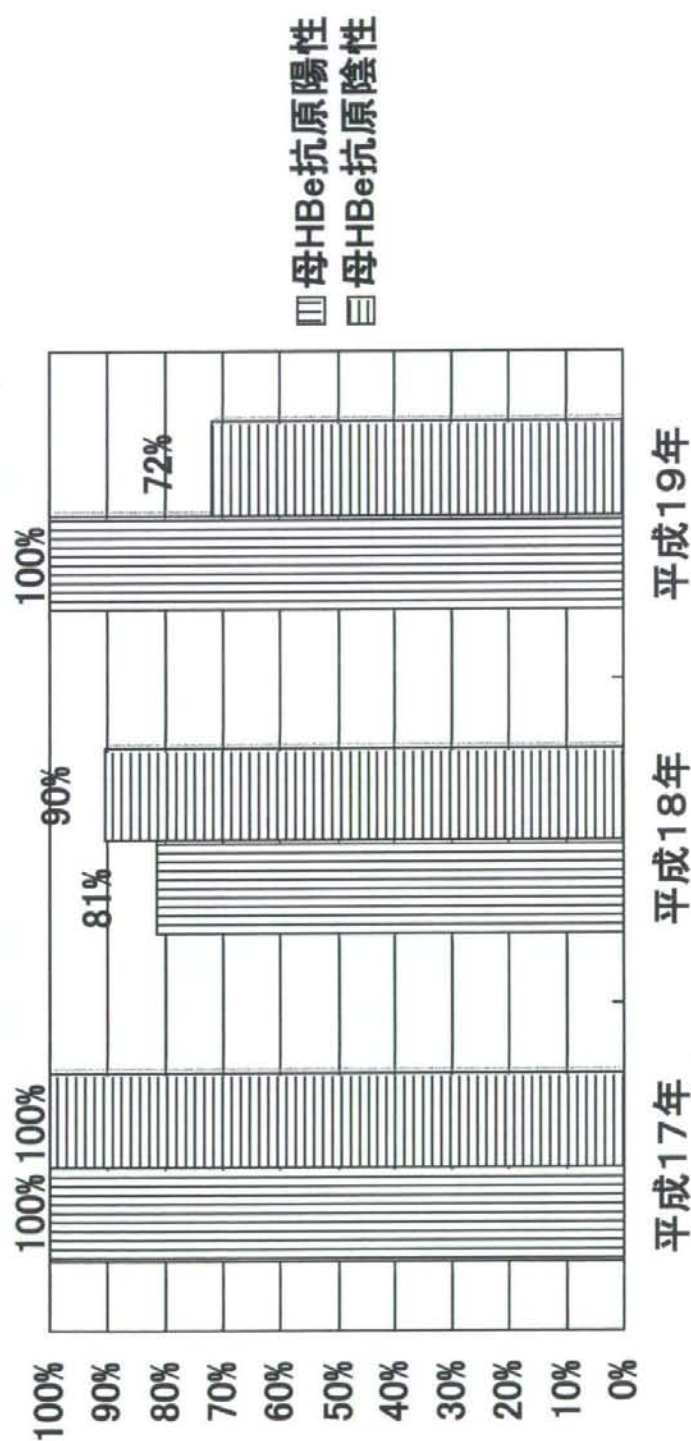


図11 産科からの紹介方法

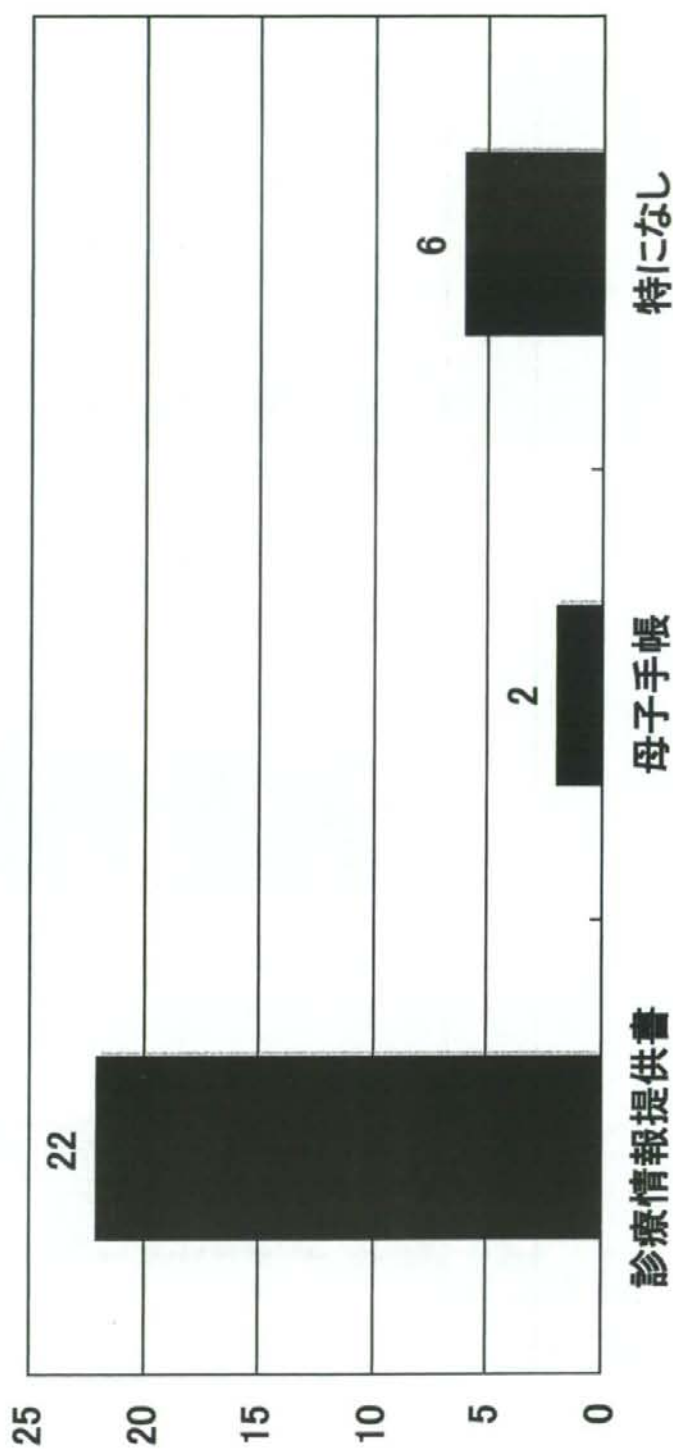


図12 小児科での治療開始時期

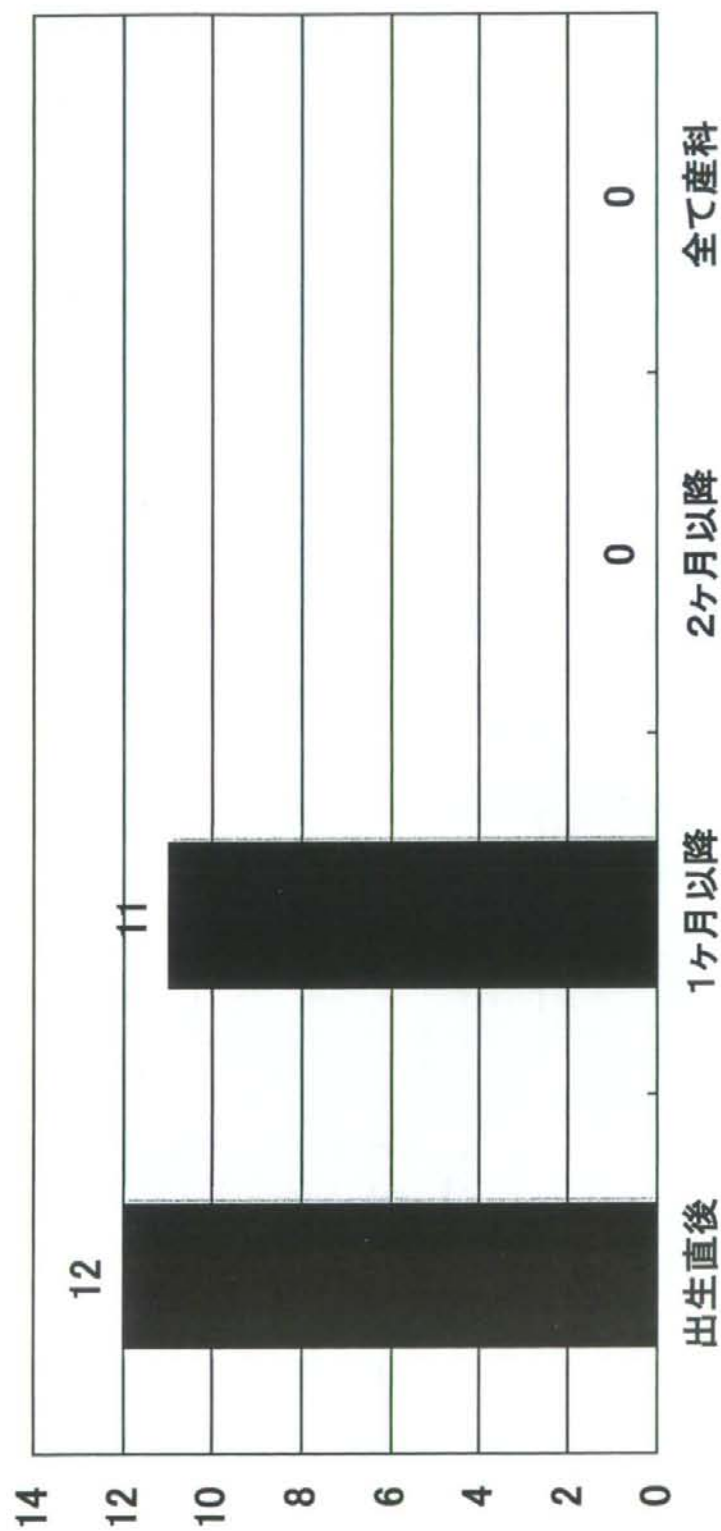


図13 フォロワーアップ期間

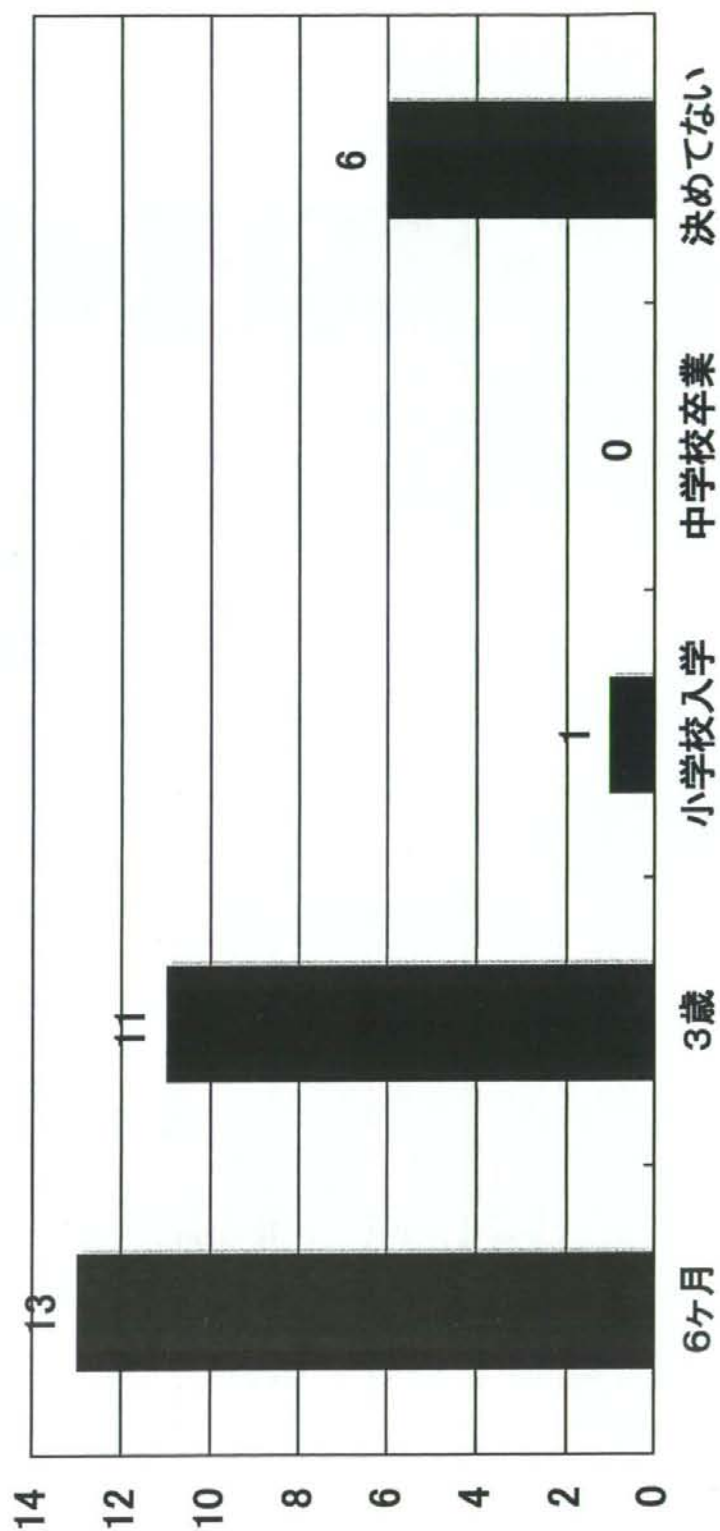
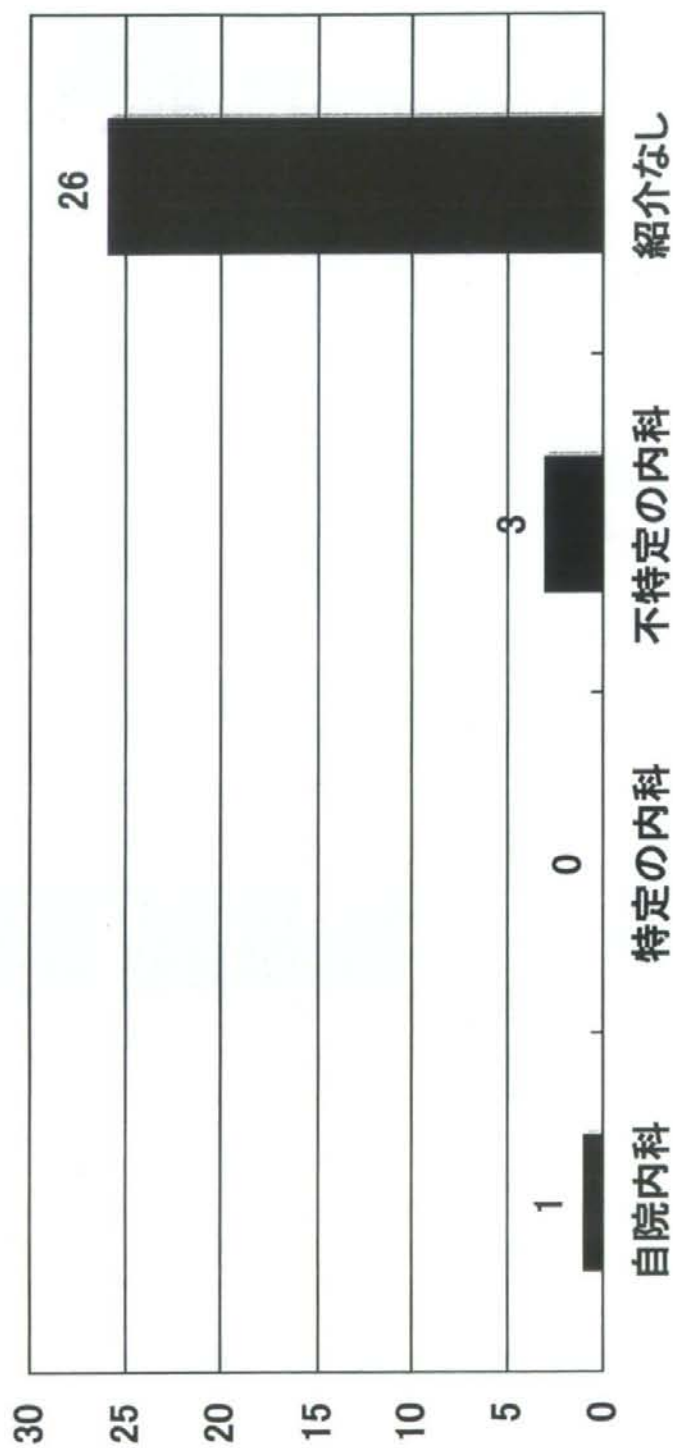


図14 フォロ—終了後



B型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価に関する研究：

日本で使用される HB ワクチンが誘導する抗体評価乖離に基づく感染防御基準の提唱
ならびに、HB ワクチン接種者における B型肝炎ウイルス感染状況

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）感染防御指標である HBs 抗体測定キットの互換性が確立されていない現状に鑑み、日本で使用可能である（あった）4種の HB ワクチン接種者別に、日本で汎用される3種のキット、PHA法（マイセル）と国際単位表示 CLIA法（アーキテクト）・CLEIA法（ルミパルス）にて血清 HBs 抗体を同時測定し、感染防御最小抗体値とされる PHA法8倍～16倍凝集価と国際単位表示法 10 mIU/mL の整合性を検討した。3キットの HBs 抗体評価は、エッチピーワイ接種者は合致したが、マイセルに比し、ピームゲン接種者はアーキテクトが低値に評価し、他方ヘプタバックスⅡ接種者はアーキテクト・ルミパルス共に高値に評価した。明乳接種者は検体数が少ないため今後の検討が必要である。以上より HBs 抗体評価はワクチン種別・キット種別の個別設定が必要と考える。困難であれば、上記事実を認識したうえでの WHO 基準法への統一が適切と考える。

HB ワクチン接種者の HBV 感染頻度を調査する目的で、接種歴のある病院職員の血清 HBc 抗体検査を実施した。250名中7名が陽性であったが、3年間の調査期間中に HBc 抗体陽転者や HBc 抗体値上昇者は存在しなかった。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）感染予防対策の根幹である HBV 中和抗体活性の指標としての血清 HBs 抗体値の検討は、個々人が示す HBs 抗体値を evidence に基づいて評価する目的のために重要である。

日本における HBs 抗体測定キットの互換性は確立されていないために現場では混乱を生じている。その終息と標準対策確立を目的に、HB ワクチン接種者別に日

本で汎用されるキット間の特性比較を行った。さらに、HBV 感染防御 HBs 抗体値の実質的妥当性の検討を目的に、HBs 抗体保持者における HBV 感染状況を血清 HBc 抗体・血中 HBV DNA を指標に検討した。

本研究は、臨床検査学的・疫学的観点より、HBV 感染防御最小 HBs 抗体値について、日本の現況を考慮しながらも国際標準に合致するよう、合理的な設定の提唱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）において開始し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）、2003～2007年度は明乳（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年度以降はヘプタックスII（メルクー万有製薬）である。

HBワクチン接種は、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II HBsAb、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、初回接種1ヶ月後、接種完了13ヶ月（初回接種19ヶ月）後にも血清HBs抗体を測定した。したがって、記載する結果はHBワクチンのHBs抗体誘導能を示すものではない。

本研究調査期間、すなわち1999年4月

から2009年1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. HBc抗体測定

2005年度より、燕労災病院職員全員に行っている春季健康診断時に血清HBs抗原・HBs抗体検査に加えて血清HBc抗体検査を開始した。

HBc抗体測定は、CLIA法（アーキテクト・HBc抗体、アボット・ジャパン）とCLEIA法（ルミパルスII HBcAb、富士レビオ）とを使用した。

5. HBV DNA測定

血清HBc抗体陽性者については、全員血漿HBV DNA量測定を行った。定量はTaqMan PCR法（ロシュ・ダイアグノスティック）を用いた。検出限界は1.8 Log copies/mLである。

（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ワクチン接種者（未成年者は保護者を含む）に対しては、複数の方法によるHBs抗体測定に関して、HBc抗体・HBV DNA測定に関しても、本研究の目的を説明し、いずれも署名をとる文書により了承を得た。

本研究は、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) 凝集価別にみた国際単位表示法 (アーキテクトとルミパルス) 定量値

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 8 倍未満を示した 8 検体では、アーキテクトは全検体 (100%) が、ルミパルスは 7 検体 (87.5%) が、10 mIU/mL 未満を示した。マイセル凝集価 8 倍を示した 11 検体では、アーキテクトは 7 検体 (63.6%) が、ルミ

パルスは 6 検体 (54.5%) が、10 mIU/mL 以上を示した。マイセル凝集価 16 倍を示した 10 検体はアーキテクト・ルミパルス共に全検体 (100%) が 10 mIU/mL を示し、マイセル凝集価 32 倍以上を示した全検体も同様であった。

以上より、マイセル凝集価 16 倍以上がアーキテクト・ルミパルス共に 10 mIU/mL 以上と合致するものと判断可能であった。したがって、感染防御最小抗体値の設定に際しての混乱は小さいものと考えた。

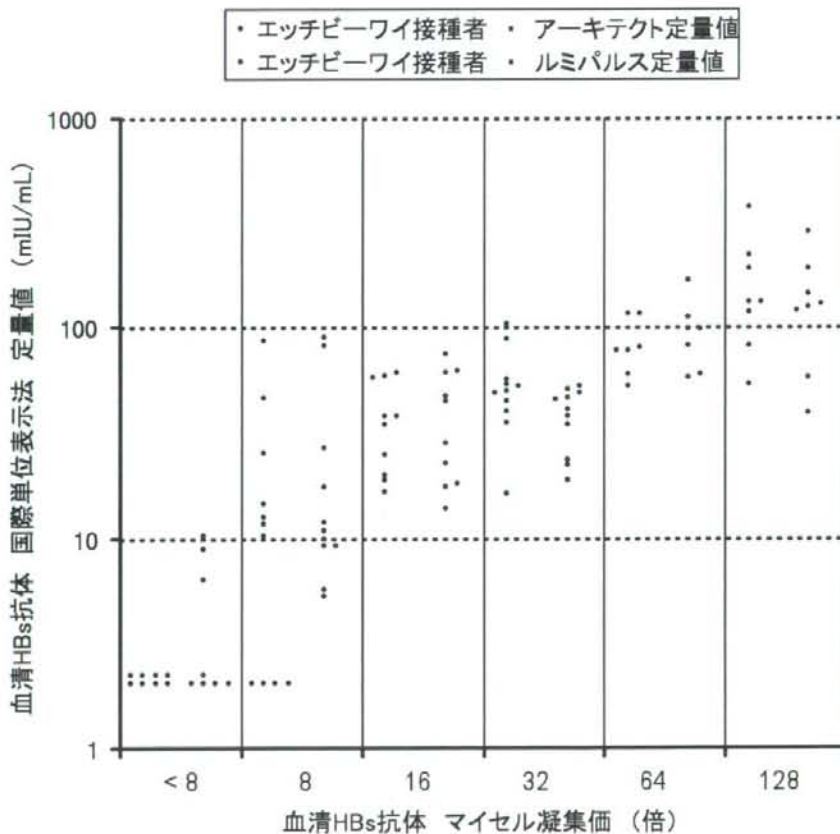


図 1. エッチビーワイ接種者における血清 HBs 抗体のマイセル凝集価別にみたアーキテクト定量値とルミパルス定量値.

2) ビームゲン接種者 (図 2)

血清 HBs 抗体がマイセル凝集価 8 倍未満を示した 12 検体では、アーキテクトは全検体 (100 %) が、ルミパルスは 11 検体 (91.7 %) が、10 mIU/mL 未満を示した。マイセル凝集価 8 倍を示した 5 検体では、アーキテクトは 2 検体 (40.0 %) が、ルミパルスは全検体が、10 mIU/mL 以上を示した。マイセル凝集価 16 倍を示した 22 検体では、アーキテクトは 16 検体 (72.7 %) のみが、ルミパルスは全検体 (100 %) が、10 mIU/mL 以上を示し、さらにマイセル凝集価 32 倍を示した 20 検

体でも、アーキテクトは 15 検体 (75.0 %) のみが、ルミパルスは全検体 (100 %) が、10 mIU/mL を示した。

以上より、マイセル凝集価 16 倍以上を示してもアーキテクト 10 mIU/mL 未満を示す検体が少なからず存在し、他方マイセル凝集価 16 倍以上はルミパルス 10 mIU/mL 以上と合致するものと判断可能であった。このように、アーキテクトはマイセル・ルミパルスに比し HBs 抗体濃度を相対的低値に評価することは、感染防御最小抗体値の設定に際して留意が必要であると考えた。

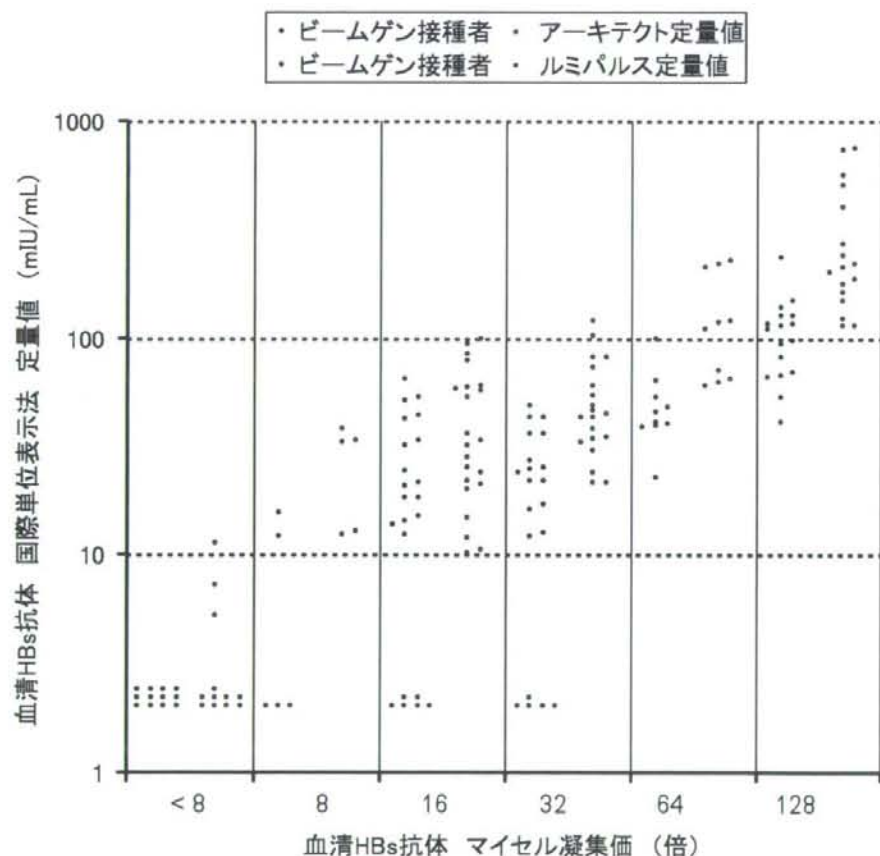


図 2. ビームゲン接種者における血清 HBs 抗体のマイセル凝集価別にみたアーキテクト定量値とルミパルス定量値.

3) 明乳接種者 (図 3)

明乳は、HBs 抗体誘導能が 4 種ワクチンのうち最も高いことから血清 HBs 抗体感染防御閾値を示す検体が少ない。

血清 HBs 抗体がマイセル凝集価 8 倍未満を示した 9 検体では、アーキテクトは全検体 (100%) が、ルミパルスは 7 検体 (77.8%) が、10 mIU/mL 未満を示した。マイセル凝集価 8 倍を示した 1 検体は、アーキテクトは 10 mIU/mL 未満を示し、ルミパルスは 10 mIU/mL 以上を示した。マイセル凝集価 16 倍を示した 3 検体では

アーキテクト・ルミパルス共に 2 検体 (66.7%) が 10 mIU/mL を示し、マイセル凝集価 32 倍以上を示した全検体 (100%) は、アーキテクト・ルミパルス共に 10 mIU/mL を示した。

以上より、マイセル凝集価 32 倍以上が、おおむねアーキテクト・ルミパルス共に 10 mIU/mL 以上と合致すると判断可能であった。しかしながら、感染防御最小抗体値の設定に際してはより多数の検体の検討が必要である。

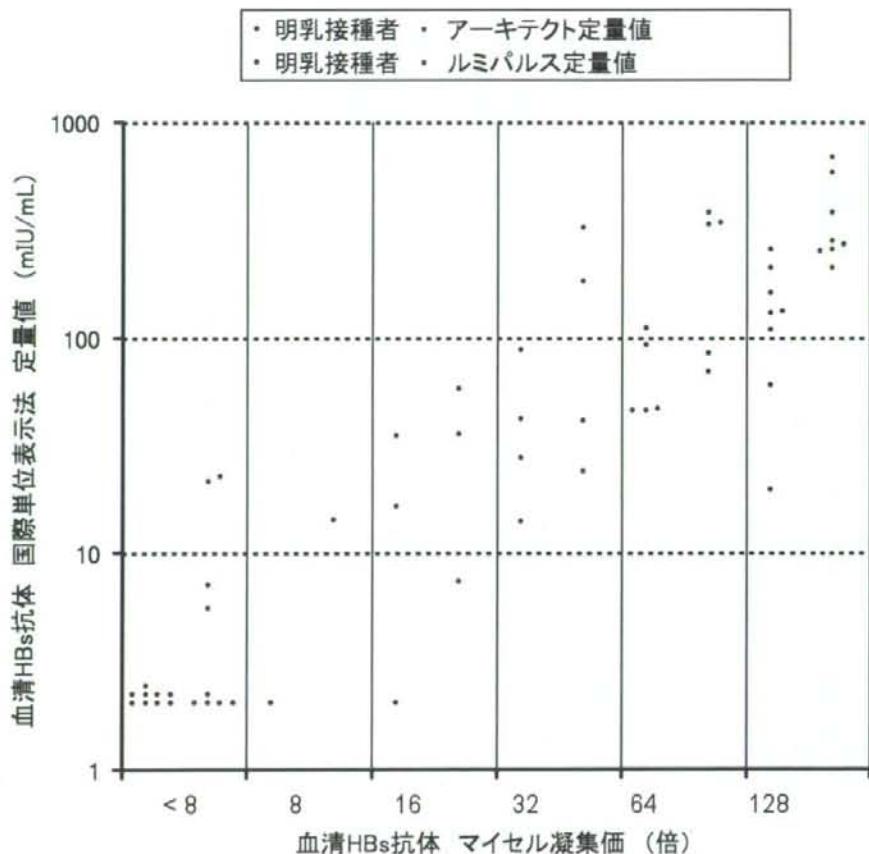


図 3. 明乳接種者における血清 HBs 抗体のマイセル凝集価別にみたアーキテクト定量値とルミパルス定量値。

4) ヘプタボックスⅡ接種者 (図4)

血清 HBs 抗体がマイセル凝集価 8 倍未満を示した 39 検体では、アーキテクトは 28 検体 (71.8 %) のみが、ルミパルスは 27 検体 (69.2 %) のみが、10 mIU/mL 未満を示した。マイセル凝集価 8 倍を示した 8 検体では、アーキテクトは全検体 (100 %) が、ルミパルスは 6 検体 (75.0 %) が、10 mIU/mL 以上を示した。マイセル凝集価 16 倍を示した 8 検体では、アーキテクトは全検体 (100 %) が、ルミパルスは 7 検体 (87.5 %) が、10 mIU/mL 以上を

示し、マイセル凝集価 32 倍以上を示した全検体 (100 %) が、アーキテクト・ルミパルス共に 10 mIU/mL 以上を示した。

以上より、マイセル凝集価 8 倍未満を示してもアーキテクト・ルミパルス共に 10 mIU/mL 以上を示す検体が少なからず存在するものと判断可能であった。このように、アーキテクト・ルミパルス共にマイセルに比し HBs 抗体濃度を相対的高値に評価することは、感染防御最小抗体値の設定に際して留意が必要であると考えた。

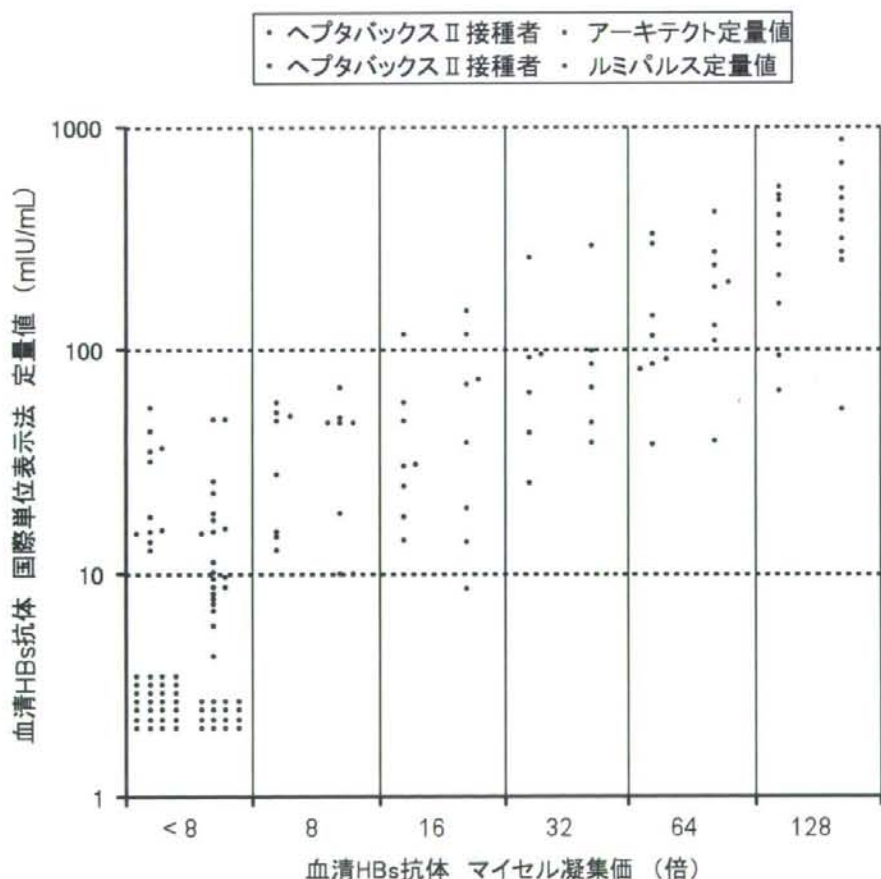


図4. ヘプタボックスⅡ接種者接種者における血清 HBs 抗体のマイセル凝集価にみたアーキテクト定量値・ルミパルス定量値との関係。

5) 小括

日本で使用可能である（あった）4種HBワクチン接種者における3種HBs抗体測定キットの評価の特徴は以下のようにまとめることができよう。

エッチビーワイ（2001年以降供給停止）接種者は、PHA法（マイセル）凝集価16倍以上が国際単位表示法（アーキテクト・ルミパルス）10 mIU/mL以上と合致する。

ビームゲン（2009年1月現在使用可能）接種者は、WHO基準法（アーキテクト）が、PHA法（マイセル）・WHO非基準法（ルミパルス）に比し、低値に評価する。明乳（2008年以降供給停止）接種者は検体数が少なく確定的ではないがビームゲン接種者と同様な傾向が示唆される。逆に、ヘプタバックスII（2009年1月現在使用可能）接種者は、WHO基準法（アーキテクト）、またWHO非基準法（ルミパルス）も、PHA法（マイセル）に比し、高値に評価する。

2. 血清HBs抗体のアーキテクト定量値とルミパルス定量値の関係（表1）

ルミパルスは、2008年に日本赤十字血液センターが導入した機器・試薬（CL4800）ではWHO基準化がなされているが、2009年1月現在、医療施設等へ供給されるキットは未だWHO基準化はなされていない。

参考までに、自験例のアーキテクト定量値とルミパルス定量値の相違を表1に示す。医療現場ではアーキテクト等のWHO基準法以上にルミパルスの使用頻度が高いと考えられるため、乖離の著しいビームゲン・明乳、各接種者で、HBV感染防御最小抗体値を国際標準に準拠しアーキテクト等のWHO基準法10 mIU/mLに換算しようとする際には、表1に示す結果に基づいて30 mIU/mLまたはそれ以上を採用することが望ましいと考える。

国際単位表示法が早急にWHO基準化されることを期待する。

表1. 各種HBワクチンが誘導する血清HBs抗体のルミパルス定量値とアーキテクト定量値との比較.

ルミパルス定量値／アーキテクト定量値 比 Geometric Mean Value (one sample t-test, compared to 1)	
エッチビーワイ	0.90 (p < 0.05)
ビームゲン	2.18 (p < 0.0001)
明乳	2.20 (p < 0.0001)
ヘプタバックスII	1.04 (not significant)

3. 病院職員を対象とする HBV 感染調査

1) 病院職員における血清 HBc 抗体検査 (表 2)

2005 年度より病院職員の春季職員健康診断時に血清 HBs 抗原・HBs 抗体検査に加え血清 HBc 抗体検査を実施し、HBV 感染の実態調査を開始した。血清 HBc 抗体新規陽転者または抗体値上昇者が存在すればその職員の直近の血清 HBs 抗体値が HBV 感染防御に不十分である査証となると考えたからである。血清 HBc 抗体検査はアーキテクトとルミパルスの両者を使用し、アーキテクトではカットオフ値 1.0 以上、ルミパルスでは抑制率 70 %以上を陽性と判定した。

2008 年度までの 3 年間には上記に該当する職員は存在しなかった。

問診により HB ワクチン接種歴がある病院職員 250 名中、上記基準により 7 名

(2.8 %)を血清 HBc 抗体陽性と判定した。全員、急性肝炎発症の episode はなく、また血漿 HBV DNA は検出感度未満であったためいわゆるキャリア化している可能性も極めて低いものであった。

2) 血清 HBc 抗体測定キット、アーキテクトとルミパルスの比較 (表 2)

血清 HBc 抗体は HBV 感染既往を反映する重要なマーカーであるため、測定キットの性能比較は必要である。

アーキテクト陽性判定の 4 検体中 1 検体はルミパルス陰性判定、一方ルミパルス陽性判定の 6 検体中 3 検体がアーキテクト陰性判定、以上のように乖離を示す検体が存在した。

ルミパルスは 2009 年にキット仕様が変更になる予定であるため、今後は新しいキットの検討を予定している。

表 2. HB ワクチン接種歴のある医療従事者における血清 HBc 抗体陽性者の HBV 検査結果.

職種	HBc 抗体				HBV DNA	HBs 抗原	HBs 抗体
	アーキテクト		ルミパルス		TaqMan PCR	ルミパルス	ルミパルス
	原血清 (C.I.)	200 倍希釈 (C.I.)	原血清 (Inh. %)	200 倍希釈 (Inh. %)	(LC/mL)	(C.I.)	(mIU/mL)
医師	9.86 *	0.12	93.9 *	9.7	< 1.8	< 1.0	253.1
看護職	6.17 *	0.04	88.9 *	11.9	< 1.8	< 1.0	590.2
医師	1.67 *	0.02	70.0 *	8.2	< 1.8	< 1.0	18.2
看護職	1.23 *	0.02	44.8	9.8	< 1.8	< 1.0	0.1
医療職	0.57	0.02	86.7 *	12.0	< 1.8	< 1.0	2.9
看護職	0.41	0.01	75.4 *	10.0	< 1.8	< 1.0	0.1
看護職	0.26	0.01	79.2 *	8.5	< 1.8	< 1.0	179.4

C.I., Cut off Index ; Inh. %, Inhibition %; LC, Log copies; * 陽性判定

D. 考察

HB ワクチンは 1980 年代後半より人血漿由来型から遺伝子組換え型へ切り替わり、日本では 1990 年代からは酵母由来のエッチビーワイ・ビームゲン・ヘプタボックス、2000 年代には真核細胞由来の明乳も広く接種されてきた。2009 年 1 月現在、日本で接種可能なワクチンはビームゲンとヘプタボックス II のみであるが、エッチビーワイ・明乳各接種既往者も多く存在することから、各ワクチン接種者別に、血清 HBs 抗体の感染防御閾値を日本で汎用される 3 種の HBs 抗体測定キットで比較検討した。

本前向き研究の HB ワクチン接種対象者は、ほとんどが 20 歳前後の、HBV 感染歴や HB ワクチン接種歴がない個人であるために、解析した血清 HBs 抗体の由来が明確である点で、実験室にはない有益な情報を得ることができる。

エッチビーワイ接種者が示す HBs 抗体値は、日本で踏襲されてきた PHA 法凝集価 16 倍と世界標準とされている WHO 基準法 10 mIU/mL とがほぼ合致した。しかしながら、他のワクチン接種者においては、PHA 法を基準とすると、WHO 基準法は、ビームゲン接種者では低値に評価し、他方、ヘプタボックス II 接種者では高値に評価することが明確となった。

現場においてこのような乖離現象を厳密に反映させようとするれば、各ワクチン接種者別に感染防御最小 HBs 抗体値を設定すべきであろう。しかし、現実には過去に HB ワクチン接種を受けたほとんど

全員が、ワクチン名や接種完了後の血清 HBs 抗体の測定キット名はもとより値記録を保持していないために、この実施はきわめて困難である。このような実践的背景と国際的動向に鑑み、血清 HBs 抗体は WHO 基準法に統一することが望ましいものとする。この際、ビームゲン接種者およびヘプタボックス II 接種者に対しては、筆者が指摘する PHA 法との乖離事象の認識が是非必要と考える。諸般の事情から PHA 法を使用する施設においても同様である。

世界的に、また日本においても HB ワクチン接種者からの B 型肝炎発症例は報告されていないようであるが、血清 HBc 抗体陽転例は報告されている。B 型急性肝炎に限らず肝機能障害者は自覚症状が乏しいために、医療施設を受診しない場合が多く肝炎発症が見逃されていることも考えられる。筆者は、HBV 陽性血液曝露事故に際し暴露 HBV 量と事故者の血清 HBs 抗体濃度の関連によっては HBV 感染は起こり、条件によっては急性肝炎を発症し致死的となる可能性もあると考えている。

今回、血清 HBc 抗体を指標に病院職員の HBV 感染既往を調査した結果、HB ワクチン接種歴を有する医療従事者のうち 3%弱が血清 HBc 抗体陽性であった。彼らの HB ワクチン接種は 10~20 年以前のことであり、ワクチン接種後の血清 HBs 抗体値や、HBV 感染時の血清 HBs 抗体値の記録がないために、米国 CDC が勧奨する対策の妥当性を検討することができなかった。今後も HBc 抗体測定と HBV DNA 検査により調査を継続する予定である。