

図1 効果判定時 HB s 抗体価と 1 年後 HB s 抗体価

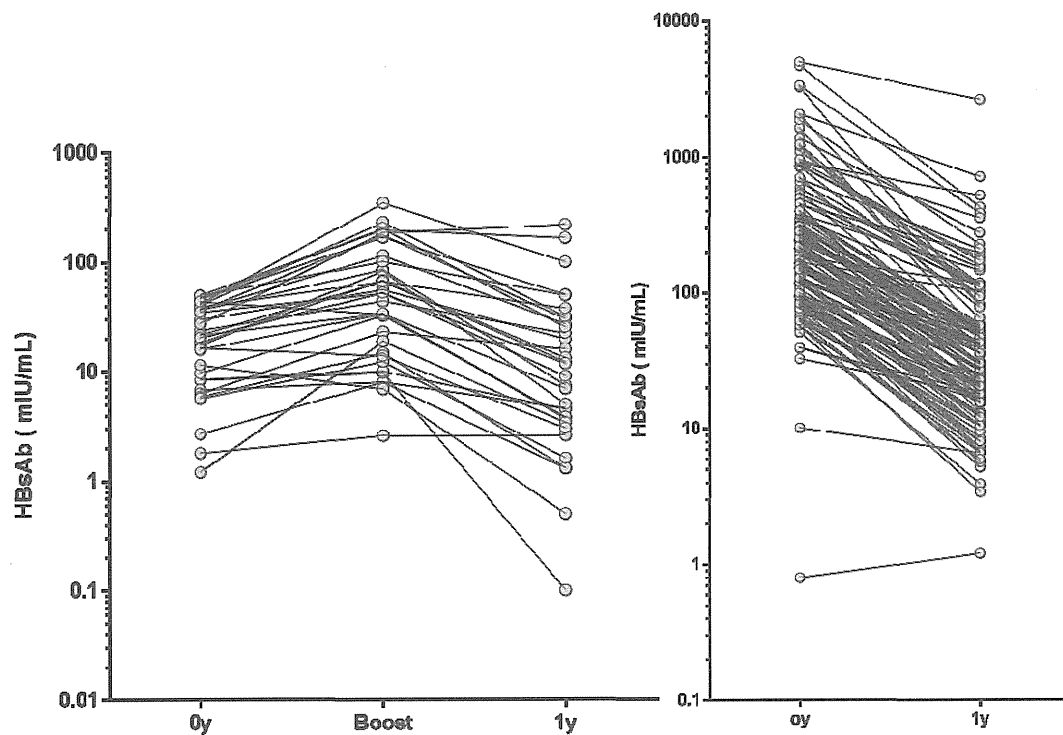


図2 効果判定時 HB s 抗体価と 2 年後 HB s 抗体価

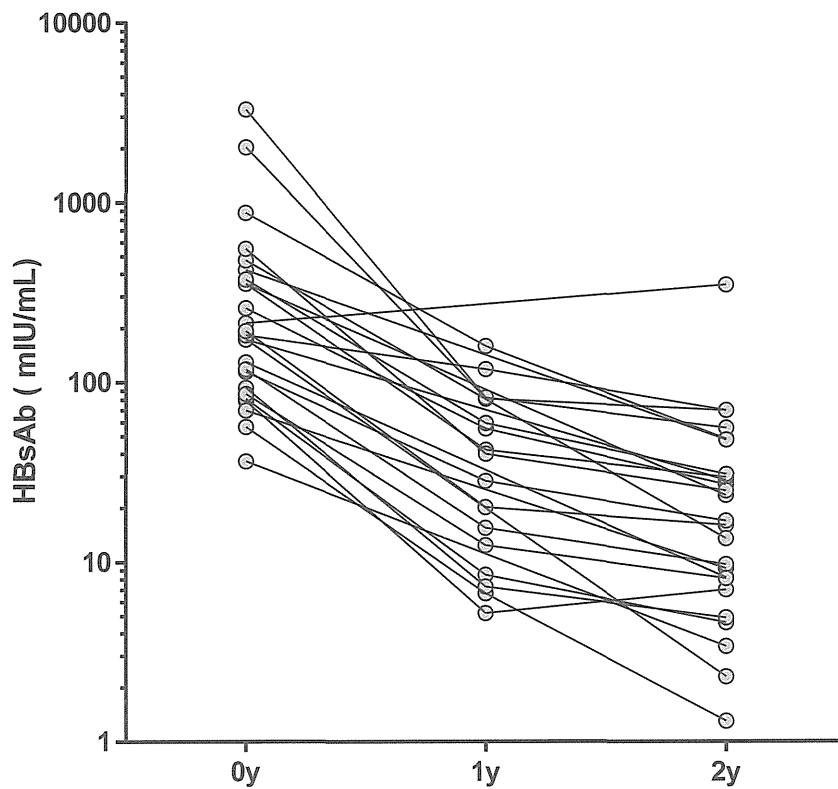
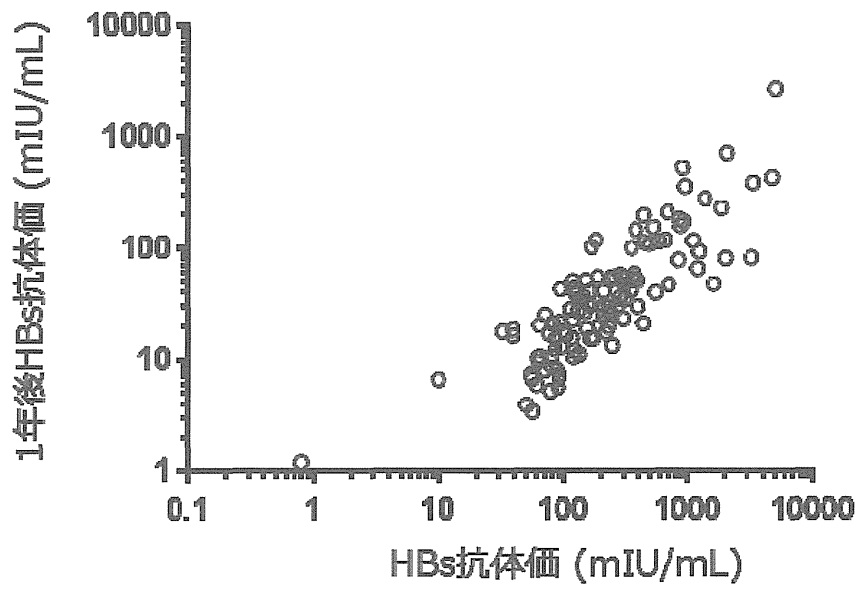


図3 効果判定時 HB s 抗体価と 1 年後 HB s 抗体価の相関



筑波大学医学生における B 型肝炎ワクチン初回接種効果および 持続期間、追加接種効果についての検討

研究代表者	須磨崎 亮	筑波大学医学医療系小児科	教授
研究分担者	福島 敬	筑波大学医学医療系小児科	准教授
研究協力者	野口 恵美子	筑波大学基礎医学系遺伝医学分野	教授
研究協力者	福島 紘子	筑波大学医学医療系小児科	講師
研究協力者	岩淵 敦	筑波大学医学医療系小児科	診療講師
研究協力者	田川 学	筑波大学附属病院小児科	病院講師
研究協力者	酒井 愛子	筑波大学医学医療系小児科	助教

研究要旨

平成 25 年度から医療系学生(若年成人)における初回ワクチン接種後の抗体価獲得率およびその遺伝学的背景についての研究を開始し、今年度も引き続き検体収集を行った。初回 HB ワクチン（ビームゲン®）3 回接種後の筑波大学学生 191 人から採血を行い、HBs 抗体価 10mIU/mL 未満 5 人(2.6%)、10 以上 100 未満 17 人(8.9%)、100 以上 169 人(88.5%)であった。DNA 抽出を終了し、遺伝学的背景を検討予定である。

また昨年、一昨年の被験者を対象に 1 年後および 2 年後の HB s 抗体持続（自然減衰）について検討した。1 年後の評価が可能であった 131 人の中に 10 mIU/mL 未満となったのは 5 例=3.8%（初回反応 10-100 が 4 例、100-1000 が 1 例）、10-100 mIU/mL となったのは 58 例（初回反応 10-100 が 1 例、100-1000 が 56 例、1000 以上 1 例）であった。2 年後の評価が可能であった 66 人中、10 mIU/mL 未満となったのは 8 例=12.1%（初回反応 10-100 が 3 例、100-1000 が 5 例）、10-100 mIU/mL となったのは 29 例（初回反応 10-100 が 1 例、100-1000 が 25 例、1000 以上が 3 例）であった。初回反応と HBs 抗体価には相関がみられた。

昨年までの対象者において、初回 1 シリーズ後、HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であった 6 人に追加接種（ビームゲン、1 回、0.5 mL、皮下注）を行ったところ、10 mIU/mL 以上を獲得できなかったのは、1 名のみであった。現在のガイドラインでは、1 シリーズ後 HBs 抗体価上昇がみられなかった場合は、もう 1 シリーズの再接種が推奨されているが、本研究では同じ製剤を同じ皮下注で 1 回の追加接種したのみで、5/6 は HBs 抗体価 10 mIU/mL を獲得できた。

A. 研究目的

一昨年度から、筑波大学医療系学生(若年成人)における初回ワクチン接種後の抗体価獲得率およびその遺伝学的背景についての研究を継続している。

本年度は、新たな症例を集積するとともに、昨年度までの症例における、1・2 年後の抗体価持続および追加接種効果について検討した。

B. 研究方法

<学生（若年成人）に対する初回 HB ワクチン接種効果およびその遺伝学的背景>

対象：本年度は、筑波大学医療系学生（医学類 109 名、看護学類 49 名、医療科学類 33 名）を対象に、下記の方法によって初回 HB ワクチン接種を受けた対象者に同意説明書を配布し、遺伝学的背景の検討を含めて同意が得られた 191 名を対象とした。

方法：HBs 抗原陰性を確認された対象者に、ビームゲン®を 1 回 0.5ml、0、1、12 か月時に 3 回皮下接種し、3 回目接種の 1 か月後に採血を行った。測定方法は CLIA 法（Architect®, Abbott）で、カットオフ値は、HBs 抗体 <10 mIU/ml を陰性、HBc 抗体 <1.0 S/CO を陰性とした。

結果の通知：結果は封書にて個人宛てに通知し、抗体価が低い被接種者には、HB ワクチンの追加接種を案内した。

遺伝学的背景の検討：HBs 抗体検査と同時に DNA 抽出用の採血を行い、Quick Gene610L を用いて全血 2 ml から DNA を抽出した。HBs 抗体価により、10 mIU/ml 未満の Non responder、10 以上 100 mIU/ml 未満の Low responder、100 mIU/ml 以上の Responder の 3 群に分け、遺伝学的背景を検討中である。

（倫理面への配慮）

対象となる学生は 19～34 歳で、未成年も含まれたが、小児科学会の見解に基づき、全員が 18 歳以上の大学生であり、本人の意思により同意を確認した。ただし、希望者は保護者に相談できるよう、説明から同意までに 1 週間以上の相談期間をもうけた。

C. 研究結果

<学生（若年成人）に対する初回 HB ワクチン接種効果>

同意が得られた 191 人は、平均年齢 20.0 歳

で、男女比は、92 : 99 であった。接種前の検査では、1 例 HBc 抗体陽性があり、除外した 191 人での検討を行った。この 1 例以外は、HBs 抗原、HBc 抗体ともに陰性であった。ワクチン 3 回目接種後 1 か月時の HBs 抗体価は、Non responder 5 人 (2.6%)、Low responder 17 人 (8.9%)、Responder 169 人 (88.5%) であった。全例 DNA 抽出を終了した。

<1・2 年後の HBs 抗体価持続>

また昨年、一昨年の被験者を対象に 1 年後 (131 人) および 2 年後 (66 人) の HBs 抗体持続 (自然減衰) について検討したところ、1 年後に 10 未満となったのは 5 例 (初回反応 10-100 が 4 例、100-1000 が 1 例)、10-100 となったのは 58 例 (初回反応 10-100 が 1 例、100-1000 が 56 例、1000 以上 1 例) であった。2 年後に 10 未満となったのは 8 例 (初回反応 10-100 が 3 例、100-1000 が 5 例)、10-100 となったのは 29 例 (初回反応 10-100 が 1 例、100-1000 が 25 例、1000 以上が 3 例) であった。初回反応と HBs 抗体価には相関があった。

初期反応	1年後 HBs抗体価(mIU/mL)			
	<10	10-100	100-1000	1000-
10-100	4	1	0	0
100-	1	56	17	0
1000-	0	1	36	15

初期反応	2年後 HBs抗体価(mIU/mL)			
	<10	10-100	100-1000	1000-
10-100	3	1	0	0
100-	5	25	8	0
1000-	0	3	19	2

<初回 1 シリーズ後の HBs 抗体価が 100 未満の希望者に対する追加接種効果>

昨年までの対象者について、HBs 抗体価が 100 未満であった 53 人のうち、Nonresponder 6 人を含む希望者 43 人に追加接種 (ビームゲン 0.5mL 皮下注、1 回) を行い、1 か月後に HBs 抗体価を確認した。追加接種後も HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満

であったのは、1例のみであった。

なし

D. 考察

3. その他

本年度の学生における、HBs 抗体陽転率 (HBs 抗体価 10 mIU/mL 以上) は、97.4% であった。

なし

1・2年後の自然経過観察症例において、HBs 抗体価が 10mIU/mL 未満に低下したのは、それぞれ、1年後 3.8%、2年後 12.1%であり、初回接種後の HBs 抗体価と相関を認めた。

現在のガイドラインでは、1シリーズ後 HBs 抗体価上昇がみられなかった場合は、もう1シリーズの再接種が推奨されているが、本研究では同じ製剤を同じ皮下注で1回の追加接種したのみで、5/6 は HBs 抗体価 10 mIU/mL を獲得できた。

現在、HBs 抗体獲得に寄与する遺伝学的背景について検討中である。

E. 結論

本年度の若年成人 191 人におけるワクチン後の抗体獲得率は、Non responder 2.6%、Low responder 8.9%、Responder 88.5%であった。昨年までの Non responder と Low responder の希望者に HB ワクチンを1回追加接種したところ、計4回接種後にも HBs 抗体価 < 10mIU/mL であったのは、1人のみであった。初回反応と1-2年後の HBs 抗体価維持には相関があった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

国立国際医療研究センター職員における HBV ワクチン接種の有効性に関する研究

研究分担者 柳瀬幹雄 独立行政法人国立国際医療研究センター病院 消化器内科 医長

研究要旨

当院医療従事者における HBV ワクチン接種の実態に関し、HBV 既感染あるいは潜在感染を示す HBc 抗体を含めた基盤的データを得るため、当センター病院職員検診を受検した研究同意者に HBV ワクチン接種歴ならびに職員検診記録(HBs 抗体含む)の調査、HBc 抗体測定を行った。昨年度報告において 29 歳以下の若年医療従事者における HBs 抗体陽性率が低めであり、今年度はこの年齢層が主体とみられる初回職員検診受検者を対象に調査研究を行った。初回受検者のうち 133 名が HBc 抗体を含む調査ならびに測定につき同意、うち 110 名(82.7%)が 29 歳以下の職員であった。HBc 抗体陰性者は 131 名(98.5%)、陽性者は 2 名(1.5%)であった。29 歳以下の 110 名について、問診票自己提出による HBV ワクチン接種率は 76.4%、HBs 抗体陽性率は 54.5%であった。当研究に参加した若年医療従事者においては HBs 抗体陽性率が既報より低く、HBV ワクチン接種喚起が必要と考えられた。

A. 研究目的

我が国の職業従事者に対する HBV ワクチン接種効果を議論するに際して、その実態に関する大規模な調査が少ないこと、さらに HBV の既感染あるいは潜在感染者を除外した、真の HBV 非感染者を対象として検討した報告は殆どないことが挙げられる。

当研究では、当院医療従事者を対象に HBV ワクチン接種の実態に関し、HBV 既感染あるいは潜在感染を示す HBc 抗体を含めた基盤的データを得ることを目的としている。

昨年度の分担研究報告においては、当院医療従事者のうち 29 歳以下の若年層における HBs 抗体陽性率が 30 歳代、40 歳代に比べて低いことを指摘した。

今回の報告では前回年度に引き続き、次年度職員検診において、主にこの年齢層が主体とみられる当院職員検診初回受検者を対象に新たな調査研究を行った結果を提示する。

B. 研究方法

当院倫理委員会承認の下、当院職員検診を受検した医療従事者中、文書により同意を得た対象者に HBV ワクチン接種歴等に関する問診票提出、職員検診記録(HBs 抗体含む)の遡及調査、ならびに HBc 抗体の測定を行った。

検診記録の調査に関しては当院安全衛生委員会の管轄の下に行い、得られた個人情報に関しては、個人情報識別管理者の下で研究実施前に連結可能匿名化した。HBc 抗体測定結果に関しては本人に封書で通知を行い、院内担当部門には非通知とした。

HBc 抗体陽性者のうち HBV ワクチン接種歴ありと回答した職員を対象に、後日追加調査に関する説明同意文書を送り、改めて文書同意した対象者は同封した追加質問用紙に記入のうえ封書にて研究者に返送する予定とした。

研究に参加することへの不安や結果についての相談に対応するための相談窓口を置いた。

測定試薬は HBs 抗体：ルミパルスプレスト HBsAb-N (フジレビオ)、HBc 抗体：アーキテクト HBc2(アボットジャパン)を用いた。

C. 研究結果

当院職員検診初回受検者のうち 149 名が調査に同意、133 名が HBc 抗体を含む調査ならびに測定につき同意した。うち 110 名 (82.7 %) が 29 歳以下の職員であった。

1) HBc 抗体陰性者は 131 名 (98.5 %)、HBc 抗体陽性者は 2 名 (1.5 %) であった。追加調査対象者はいなかった。

2) 29 歳以下 110 名について、問診票自己提出による HBV ワクチン接種率は 76.4 %、HBs 抗体陽性率は 54.5 % であった。

D. 考 察

今回の調査においても 29 歳以下の HBs 抗体陰性者が多く、また HBV ワクチン接種歴なしと回答した職員が少なくなかった。

本邦における既報において若年層では HBV ワクチン 1 シリーズ 3 回接種後の HBs 抗体陽転率が高いことが明らかにされていることを考慮すると、当研究対象における HBs 抗体陰性者には、経年的に HBs 抗体が低下した者、HBV ワクチンによる抗体獲得低反応者以外に、入職前に十分な HBV ワクチン接種 (1 シリーズ 3 回) を受けずに勤務に就いている、入職間もない層がいることが改めて指摘された。

なお当研究における HBs 抗体陰性者は当院規程にて原則 HBV ワクチン 1-3 回接種を勧奨された。米国 CDC ガイドライン等では、職業従事者においてワクチン接種により HBs 抗体を一度獲得した場合、年月の経過とともに消失しても追加接種は必要ないと

されているが、近年職業 HBV ワクチン接種者における接種 HBV ワクチン遺伝子型と異なるタイプの HBV 感染者の報告が散見される。本邦職業従事者においても同様な事態がないか注視される。

E. 結 論

当研究に参加した若年医療従事者においては HBs 抗体陽性率が既報より低く、入職時までの HBV ワクチン接種喚起が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yanase M, Murata K, Mikami S, Nozaki Y, Masaki N, Mizokami M. Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center. *Hepatol Res.* in press. 2016

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

3. その他

B 型肝炎母子感染予防処置症例の長期経過に関する検討

研究分担者 高野智子 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 部長

研究協力者 田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター小児科 主任部長

研究要旨

B型肝炎（HB）ワクチンの定期接種化が決定されたが、その長期効果及び追加接種の必要性が問題となっている。今回、B型肝炎母子感染予防処置を行い、1年以上経過観察し、HBc抗体測定を行った124例について、追加ワクチン接種の頻度とHBV感染の発生について検討した。ワクチン低反応群（HBs抗体価300mIU/ml未満）では、中反応、高反応群に比べ、追加ワクチン接種の頻度が高かった。また、ワクチン接種後のHBV感染を5例（4%）認め、女兒に多く、ワクチン低反応群に多い傾向にあり、母のHBe抗原に関しては陽性例で有意に多かった。ウイルス量の多いHBe抗原陽性の母から出生し、HBワクチンに対する反応の低い例では、HBワクチン接種後も定期的受診を勧め、HBs抗体低下時は追加ワクチン接種をすることが望ましいと考える。

A. 研究目的

B型肝炎（HB）ワクチンの定期接種化が決定されたが、その長期効果が問題となっている。性感染の可能性もあるB型肝炎が乳児期のHBワクチン接種で成人期まで予防できるのか、成人前の追加接種の必要性はないかを検討する必要がある。そこで、母子感染予防処置後の経過を検討することにより、HBワクチンの長期効果を考察した。

B. 研究方法

関連2施設においてB型肝炎母子感染予防を行い、1年以上経過観察し、HBc抗体測定を行った124例を対象とした。HBワクチン接種は1990年から2012年に1986年からの予防スケジュール（生後2,3,5か月）で組み換えワクチンを用いて行った。最終観察月齢は中央値56ヶ月（12-228ヶ月）であった。HBワクチンの初期反応は3回接種後のHBs抗体価により3群に分けた；低反応群300mIU/ml未満、中反応群300以上

1000mIU/ml未満、高反応群1000mIU/ml以上。HBs抗体が10IU/ml以下になった場合は追加ワクチンを接種した。HBc抗体が陽性になったものをHBV感染例、HBc抗体が陽性化せずHBs抗体が明らかに上昇したものをnatural booster例とした。

C. 研究結果

（1）初期反応と追加ワクチン接種の関係（表1）

HBワクチンの初期反応は低反応群53例、中反応群36例、高反応群35例であった。低反応群では追加ワクチン接種例が28（53%）と中反応群8（22%）、高反応群4（11%）に比べ多かった。また、HBV感染例は低反応群で4例、中反応群で1例認めたが、高反応群では認めなかった。

（2）HBV感染例とnatural booster例（表2）

HBV感染5例（4%）とnatural booster症例2例を認めた。HBV感染月齢は24-146

ヶ月とばらつきがあり、HBV 感染 5 例のうち母の HBe 抗原陽性 4 例、女兒 4 例、低反応群 4 例、追加ワクチン接種 3 例という特徴があった。HBs 抗原はいずれも陰性であった。

(3) HBV 感染例と初期反応及び母の HBe 抗原との関係

低反応群と中反応及び高反応群で比較すると、低反応群で HBV 感染例が多い傾向を認めた ($p=0.163$)。母の HBe 抗原陽性例と陰性例で比較すると、有意に母の HBe 抗原陽性例で HBV 感染例が多かった ($p=0.009$)。

D. 考察

HB ワクチンへの低反応の症例において HBV 感染が低頻度ながら発生することが明らかとなった。ウイルス量の多い HBe 抗原陽性の母から出生し、HB ワクチンに対する反応の低い例では、HB ワクチン接種後も定期的受診を勧め、HBs 抗体低下時は追加ワクチン接種をすることが望ましいと考える。

E. 結論

HB ワクチン接種後の HBV 感染症の発生より、HB ワクチン定期接種後の追加接種が必要である症例が存在することが示された。今後、さらなる検討を要する事項であると考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Takano T, Tajiri H, Etani Y, Miyoshi Y, Tanaka Y, Stephen Brooks. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in childhood and efficacy of interferon therapy. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:892-9.
- (2) Komatsu H, Inui A, Fujisawa T, Takano T, Tajiri H, Murakami J, Suzuki M. Transmission route and

genotype of chronic hepatitis B virus infection in children in Japan between 1976 and 2010: A retrospective, multicenter study. *Hepatology Res.* 2015;45:629-37.

- (3) 高野智子, 乾あやの, 牛島高介, 三善陽子, 虻川大樹, 宮川隆之, 藤澤知雄, 田尻 仁. 30 歳までに肝細胞がんを発症した小児期 B 型肝炎ウイルス感染症に関する臨床的検討. *肝臓* 2015; 56: 18-20.
- (4) 高野 智子, 田尻 仁. B 型肝炎母子感染予防の実態と小児 B 型肝炎キャリア率の検討. *小児科* 2015;56:1137-1142.

2. 学会発表

- (1) Takano T, Tajiri H : Clinical characteristics and outcome of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in children, adolescents, and young adults in Japan : APASL2015 (2015/3 イスタンブール)
- (2) Takano T, Tajiri H, Inui A, Murakami J, Ushizima K, Suzuki M, Miyoshi Y, Abukawa D, Fujisawa T : Multi-center study of the clinical features of hepatitis B virus infection via mother-to-child transmission and via horizontal transmission in Japan : ASPR2015 (2015/4/16 大阪)
- (3) 高野智子, 根来彩子, 宮田京, 石垣俊, 大場彦明, 丸山朋子, 野間治義, 小川加奈, 西浦博史, 楠本義雄, 田尻仁 : 小児 B 型慢性肝炎に対するエンテカビル併用ペグインターフェロン治療に関する検討 : 第 28 回近畿小児科学会 (2015/3/1 大阪)
- (4) 高野智子, 田尻 仁, 乾あやの, 村上潤, 牛島高介, 鈴木光幸, 三善陽子,

虻川大樹， 恵谷ゆり， 藤澤知雄：全国多施設調査における小児期 B 型肝炎ウイルス感染症 546 例の自然経過に関する検討：第 51 回日本肝臓学会総会（2015/5/22 熊本）

- (5) 高野智子， 田尻 仁， 乾あやの， 村上潤， 牛島高介， 鈴木光幸， 三善陽子， 虻川大樹， 恵谷ゆり， 藤澤知雄：小児期 B 型肝炎ウイルス感染症 548 例の自然経過に関する検討～全国多施設調査：第 32 回小児肝臓研究会（2015/7/26 鳥取）
- (6) 高野智子， 田尻 仁， 乾あやの， 村上潤， 牛島高介， 鈴木光幸， 三善陽子， 虻川大樹， 恵谷ゆり， 藤澤知雄：小児 B 型慢性肝炎のインターフェロン治療の効果と治療効果予測因子の検討：第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会（2015/10/18 広島）
- (7) 高野智子， 根来彩子， 丸山朋子， 下吹越正紀， 奥村純平， 村山歩， 石垣俊， 小林千鶴子， 大場彦明， 小川加奈， 西浦博史， 田尻仁：初診時間診票から見た B 型肝炎ワクチンの接種率に関する検討：第 47 回日本小児感染症学会（2015/10/31 福島）
- (8) 高野智子， 田尻 仁， 乾あやの， 村上潤， 牛島高介， 鈴木光幸， 三善陽子， 虻川大樹， 恵谷ゆり， 藤澤知雄：臨床病期からみた小児期 B 型肝炎ウイルス感染症の自然経過に関する検討：第 41 回日本肝臓学会西部大会（2015/12/3 名古屋）

3. その他
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

表 1 HB ワクチン初期反応と追加接種

	全体	低反応群	中反応群	高反応群
例数	124	53	36	35
性別(男:女)	43:81	16:37	12:24	15:20
出生年	1990-2012	1990-2012	1991-2012	1993-2009
母の HBe 抗原陽性例	27(22%)	13(24%)	6(17%)	8(23%)
観察期間(月)	53(12-228)	70(12-220)	44(12-228)	46(12-120)
HBs 抗体中央値 (範囲)mIU/ml	499 (10-3148)	168 (10-272)	601 (300-983)	1000 (1000-3148)
追加ワクチン接種	40(32%)	28(53%)	8(22%)	4(11%)
HBV 感染例	5(4%)	4	1	0
Natural booster	2	2	0	0

表 2 HBV 感染症例と natural booster 症例

	性	母親 HBe 抗原 陽性	母親 HBe 抗体 陽性	初期反応 HBs 抗体 (mIU/ml)	HBs 抗体 最高時 月齢	最終受診 HBs 抗体 (mIU/ml)	最終 受診 月齢	追加 接種 回数	HBc,HBs 抗体価 の上昇	HBc,HBs 抗体価 の上昇 月齢
HB 感 染例	男	陽性		20	6	10	184	3	HBc,HBs 上昇	102
	女	陽性		150	6	18	204	0	HBc,HBs 上昇	146
	女	陽性		167	6	76	36	1	HBc,HBs 上昇	24
	女	陽性		270	6	474	170	0	HBc,HBs 上昇	84
	女		陽性	779	6	6	61	1	HBc,HBs 上昇	43
Booster	女	陽性		70	7	185	210	1	HBs 上昇	161
	女	陽性		216	6	28	108	0	HBs 上昇	24

HB ワクチン接種後の HBs 抗体価の推移と追加ワクチンの効果について

研究分担者 恵谷 ゆり 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科部長

研究要旨

1995 年～2014 年に出生し、2009 年～2015 年 5 月に当センターに受診歴のある B 型肝炎母子感染予防成功例もしくは父子、家族内感染予防施行後の 224 例について、HBs 抗体価の推移と HBc 抗体上昇例の有無について検討した。HBs 抗体価の減衰速度は非常に個人差が大きく、一定のパターンはなかった。大部分が 15 歳までに HBs 抗体が 100mIU/ml 未満となり追加ワクチンの投与を受けていたが、ブースター効果については概ね良好であった。しかし同一個体でも効果のばらつきが大きく予測は困難であった。経過中に HBc 抗体上昇を確認した症例は 1 例のみであった。

A. 研究目的

我が国では 1986 年から B 型肝炎ウイルス(HBV)の母子感染予防処置が行われている。具体的には抗 HB グロブリンと HB ワクチンを用いて十分な HBs 抗体を獲得・維持することによって HBV 感染を防止するが、HB ワクチンは不活化ワクチンであり、接種後自然経過と共に抗体価の低下がみられる。どの程度の抗体価があれば感染予防上十分なのかについてはさまざまな意見があり、コンセンサスは得られていない。

当センターでは HBV の母子感染もしくは父子感染予防目的で HB ワクチンの摂取を受けた児の HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の値を長期間フォローしており、その推移と追加ワクチンの効果を明らかにすることとした。

B. 研究方法

1995 年～2014 年に出生し、2009 年～2015 年 5 月に当センターに受診歴のある B 型肝炎母子感染予防成功例もしくは父子、家族内感染予防施行後の 224 例について後方視的に診療録を調べ、母（父、家族）の

HBe 抗原の有無、予防処置後の HBs 抗体価の推移、HBc 抗体上昇例の有無を検討した。なお、当センターでは従来から HBV 母子感染予防は生後 5 日目、1 ヶ月目、3 ヶ月目に HB ワクチンを接種する早期接種法で施行している。また、HBs 抗体 100 mIU/ml 程度をめやすに追加ワクチンを行いながら 15 歳前後までフォローを継続する方針としている。

C. 研究結果

今回検討した症例 224 名のうち母子感染予防は 203 名、父子感染予防は 18 名、その他の家族内感染予防は 3 名であった。HBe 抗原については母子感染予防：53 名が陽性、112 名が陰性、38 名が不明、父子感染予防：4 名が陽性、6 名が陰性、8 名が不明、家族内感染：1 名が陽性、2 名が陰性で、およそ 1/3 が HBe 抗原陽性、2/3 が HBe 抗原陰性という割合であった（表）。全例 HBV の感染は予防できていた。

当センターにて早期接種法で予防処置を受けた 80 症例の HBs 抗体価の推移を図 1 に示す。最終観察時年齢の平均は 9 歳±2.3

歳（5歳～15歳）であった。生後3ヶ月時に3回目のHBワクチン投与を受けた後、ほとんどの症例は一旦HBs抗体100mIU/ml以上に上昇するが、その後大部分が15歳までにHBs抗体が100mIU/ml未満となり追加ワクチンの投与を受けていた（図2）。経過観察中100mIU/ml以上の抗体価を維持できていたのは4例だけで、それぞれの最終観察年齢は7歳、7歳、8歳、9歳であった。追加ワクチンにより多くの症例でブースター効果が得られていたが、その後また減衰する症例が大部分であり、複数回の追加ワクチンを受けている症例が44例と過半数を占めていた。さらにそのうち3例については、追加ワクチンを打ってもHBs抗体価が20～60mIU/mlしか維持できないlow responderであった。

他院で母子感染予防処置を導入され、その後当センターに転院して旧厚生省方式で予防処置を継続した21例のHBs抗体価の推移を図3に示すが、やはり2例を除いて大部分は1歳～7歳ごろまでには100mIU/ml未満に低下し、追加ワクチンを必要としていた。父子感染、家族内感染予防目的で投与を受けた児においても類似の結果が得られた。

追加ワクチンの効果については概ね良好であったが個人差が非常に大きく、まだ同一個人内でも低年齢時の方が効果が大きかったり、逆に年長になって投与されたときの方が高い抗体価を得られたり、とばらつきがあるため効果を予測することは困難であった。

なお、経過中に明らかなHBc抗体の上昇を認めた症例が1例あったが、この症例はヘプタックス-IIで基礎免疫をつけた後にビームゲンで追加ワクチンを行っても、十分なブースター効果が得られなかった症例であり、母のカミソリの使用歴が確認された。

D. 考察

HBワクチンのみならず、一般的にワクチン接種後自然経過と共に抗体価は減衰することが知られている。そのためDPTや日本脳炎のような不活化ワクチンも、麻疹ワクチンや風疹ワクチンのような生ワクチンも追加ワクチンが行われている。一方HBワクチンについては従来日本では母子感染予防目的の投与のみが保険適応となっており、その投与については乳児期の3回だけとされてきた。しかしHBs抗体価が十分に存在しない状態でHBVに暴露すると不顕性感染を引き起こす可能性を指摘する報告が散見される。Stramerらは米国の献血370万検体のうちHBV-DNAが陽性であった9例のうち6例はHBワクチンの接種歴があり、初回献血時のHBs抗体価はいずれも100IU/l未満であったことを報告している(N Engl J Med 2011;364:236-47)。また、LaiらはHBワクチンのユニバーサル摂取が行われている台湾において、HBワクチン接種歴のある世代でも18歳以上ではHBVの不顕性感染率が明らかに上昇していることを指摘している

(Gastroenterology 2012;143:400-407)。今回の我々の検討でも、HBワクチン投与後比較的早期にHBs抗体価が低下してくる症例が多数存在することが確認された。追加ワクチンをどの程度行うかについては、コストと効果を考慮する必要があるが、不顕性感染であってもHBVに一度罹患すれば肝臓内に生涯HBVが潜伏し、免疫不全状態では再活性化することが知られていることを考えると、少なくとも同居家族にHBVキャリアがいるハイリスクの小児においては、家族間の接触が密である学童期くらいまでは追加ワクチンを考慮してもよいと考えられた。

E. 結論

母子感染もしくは父子・家族内感染予防のため HB ワクチンの 3 回投与を受けた小児における HBs 抗体価は時間経過とともに減衰し、大部分の症例が 100mIU/ml 未満となって追加ワクチンを受けていた。追加ワクチンによるブースター効果は良好であったが、非常にばらつきが大きく、効果や持続期間を予測することは困難であった。追加ワクチンをどの程度行うかについては、コストと効果を考慮する必要があるが、同居家族に HBV キャリアがいるハイリスクの小児においては、一定期間の追加ワクチン投与は考慮されてもよいと思われた。

表 母（父、家族）のHBe抗原の有無

予防目的	HBe抗原の有無	人数
母子感染	陽性	53
	陰性	112
	不明	38
小計		203
父子感染	陽性	4
	陰性	6
	不明	8
小計		18
家族内感染	陽性	1
	陰性	2
小計		3
合計		224

図1 当センターで国際方式で予防を行った80例

HBs抗体 (IU/ml)

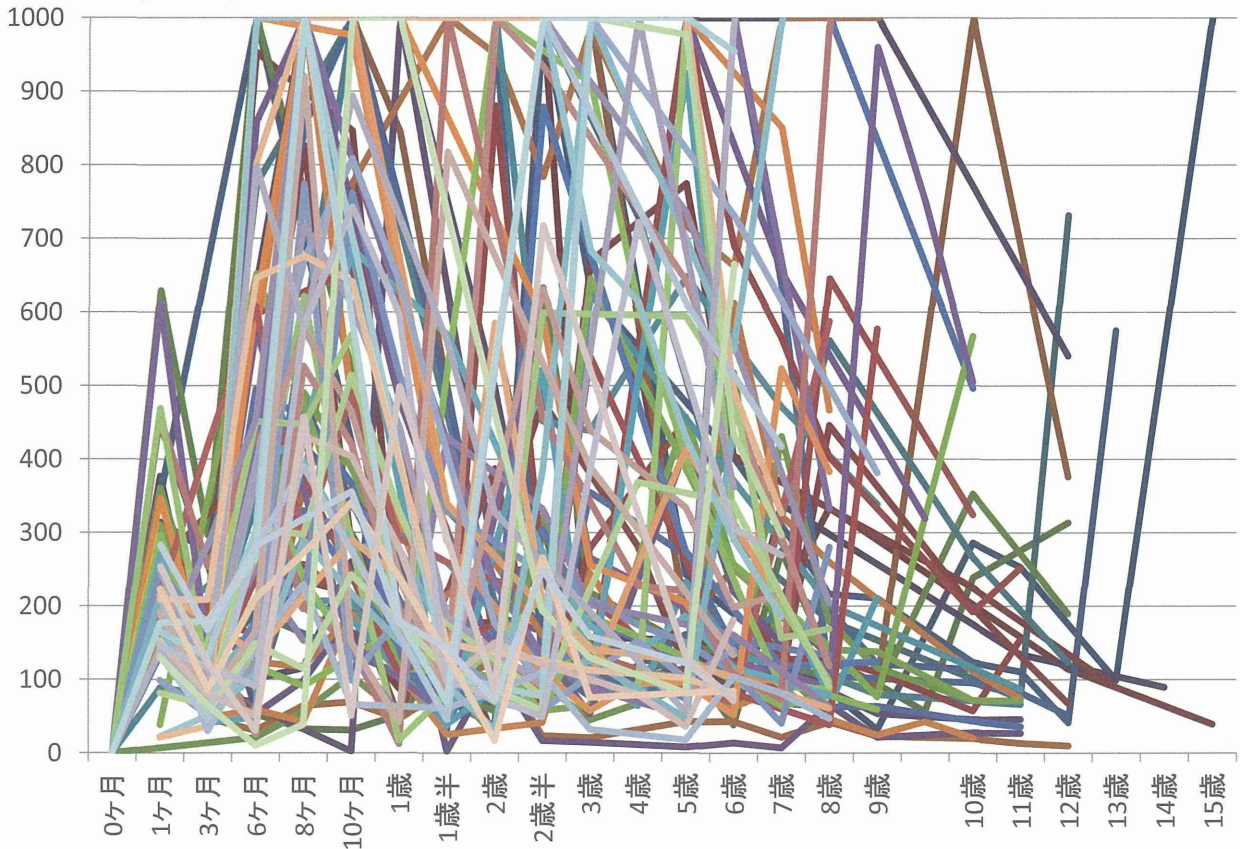


図2 当センターで国際方式で予防を行った80例(HBs抗体100以下の部分)

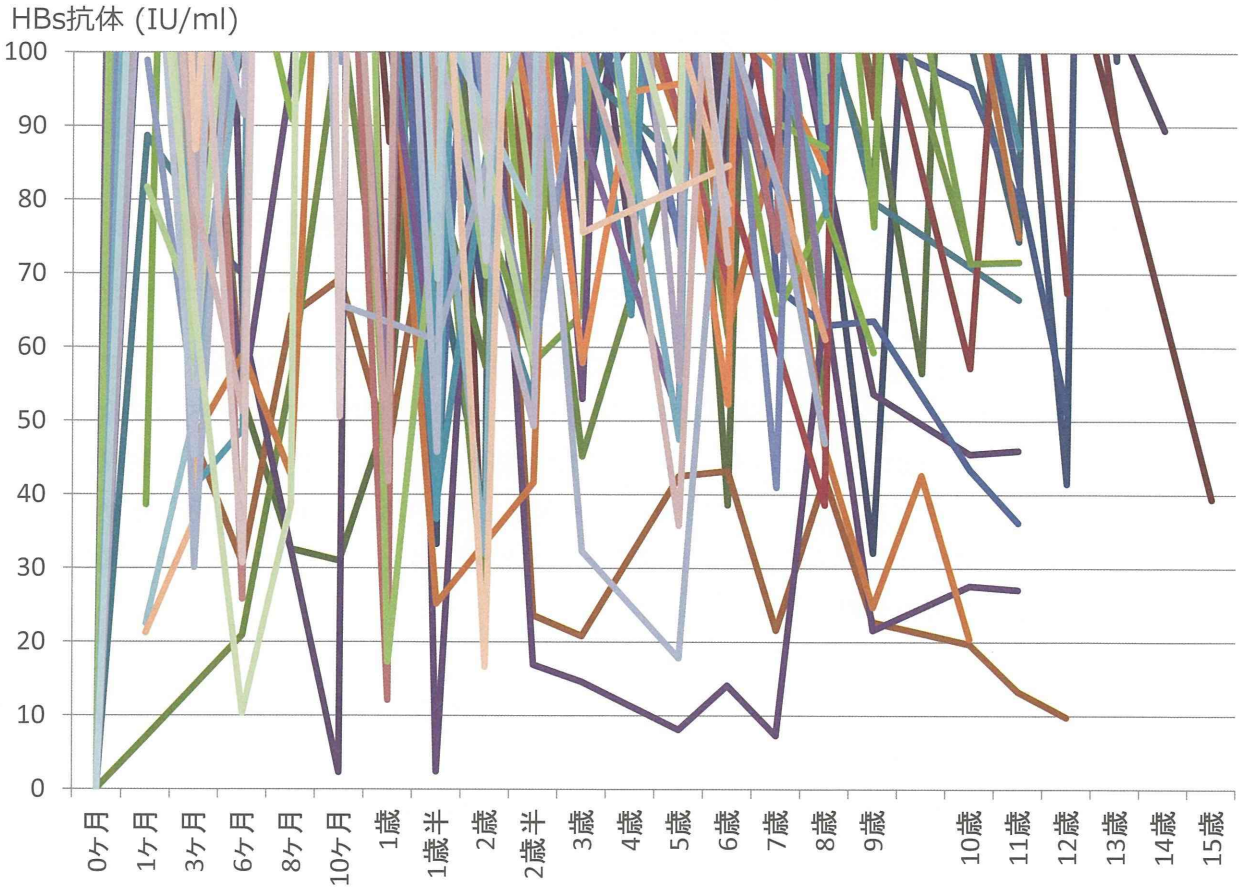
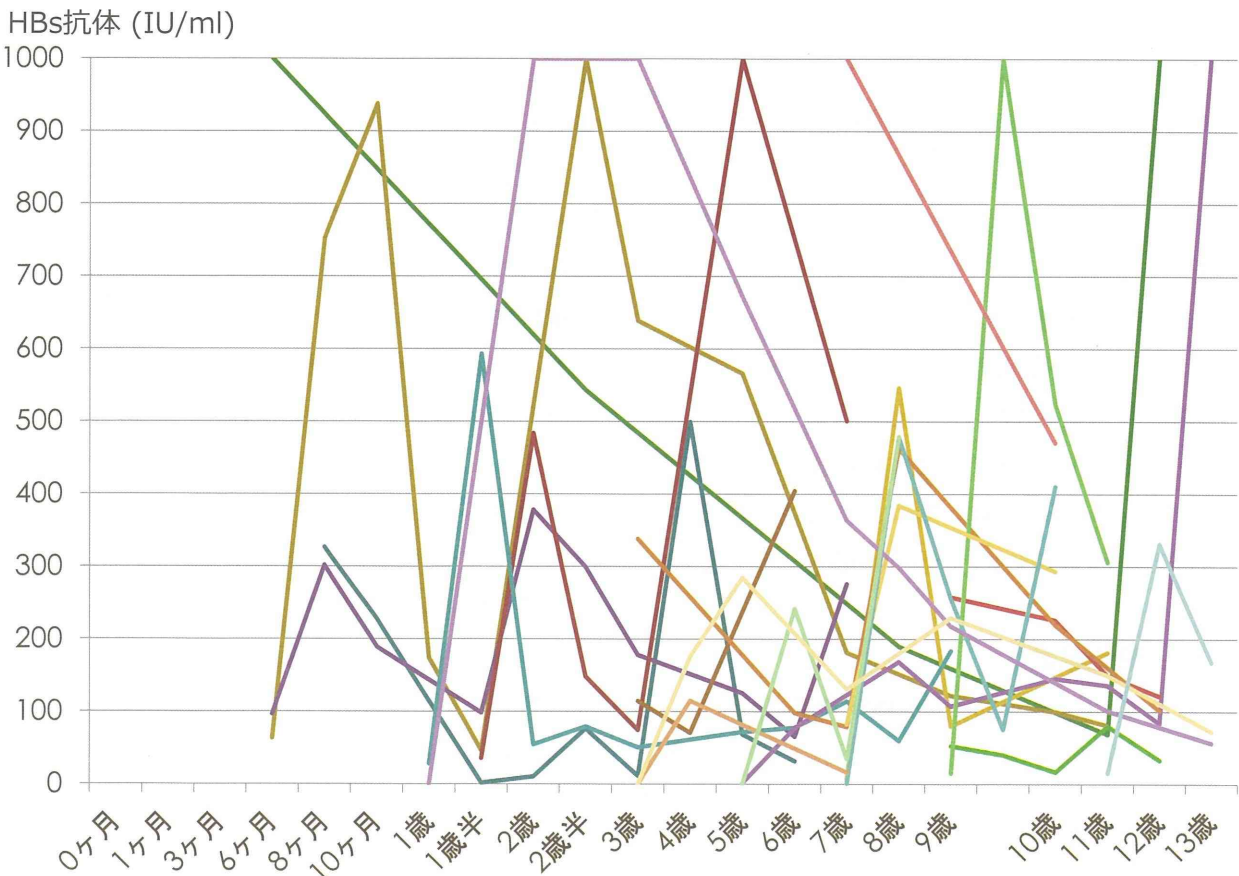


図3 他院から当センターに転院し、旧厚生省方式で予防を行った21例



B 型肝炎ワクチンと免疫

研究分担者 村田一素 国立国際医療研究センター国府台病院 第四肝疾患室医長

研究要旨

病院職員 1,085 名を対象に HBs 抗体、HBc 抗体測定および HBV ワクチン接種に係るアンケート調査を行い、B 型肝炎抗体獲得状況を検討した。HBc 抗体陽性 27 名 (2.5%)を除いた HBc 抗体陰性の 1,058 名中 879 名 (83.1%)で HBs 抗体が陽性で今までの報告と同程度であった。一方、アンケートにて「ワクチン接種歴なし」群でも 107 例中 52 例 (48.6%)で陽性であったことから本人の記憶が曖昧であることが疑われ、ワクチン接種歴に関して経時的な個人記録が必要と思われた。

A. 研究目的

わが国において B 型肝炎ウイルス (HBV) ワクチン接種は医療従事者において施行されているが、その抗体獲得に関する実態は明らかでない。また、今までの報告では HBc 抗体を測定している報告は少ないため、HBs 抗体獲得がワクチンによるものか潜在性感染によるものかの判別が不能であった。そこで、今回我々は病院職員を対象に HBs 抗体、HBc 抗体を測定するとともに、アンケート調査にて HBV ワクチン接種歴を調べた。

B. 研究方法

1. 国立国際医療研究センター・センター病院職員を対象として血液採取およびアンケート調査を施行した。血液採取およびアンケート調査に関しては、同センターにおける倫理委員会にて既に承認されている。

C. 研究結果

1. 2013 年に 1,359 名が職員検診を受診し、うち本研究参加に同意が得られた 1,085 名を研究対象とした。
2. HBc 抗体陽性者は 27 名 (2.5%) で、

HBc 抗体陽性率は年齢と共に上昇した ($p < 0.01$)。

3. HBc 抗体陰性 1,058 名中 HBs 抗体は 879 名 (83.1%)であった。HBc 抗体陰性かつ HBV ワクチン接種者 902 名の HBs 抗体陽性率は 87.5% (789 名)であった。一方、「ワクチン非接種」と答えた 107 名中 52 名 (48.6%)、「不詳」と答えた 49 名中 38 名 (77.6%)で HBs 抗体が陽性であった。

4. ワクチン接種歴があり、かつ HBc 抗体陽性であったのは 6 名存在した。うち 2 名に明らかな HBV 暴露歴があった。1 例は HBV 暴露時には HBV ワクチン接種は行っていなかったが、残りの 1 例は HBV ワクチン接種後に HBV 暴露していた。

D. 考察

本研究により健康成人例に対する HBV ワクチン接種を行っても 12.5%に抗体獲得不良例が存在することが明らかになった。抗体獲得不良の原因として、抗体認識に係る human leukocyte antigen (HLA)-DP, DR 領域の single nucleotide polymorphism (SNP)の関連や免疫細胞内シグナル伝達異常が報告

されているが現在のところ定説はない。その機序解明が今後の課題であろう。

ワクチン接種歴があり、かつHBc抗体陽性であった1例では、HBV暴露前のHBc抗体の測定は行われていないが、ワクチン接種がなされていたにも係らず subclinical にHBVが感染した可能性がある。

米国疾病管理予防センター (CDC)は、一旦有意なHBs抗体を獲得した例で急性B型肝炎の発症はなかったとの報告を根拠として10mIU/mL以上のHBs抗体価を一度でも獲得した場合は、その後抗体価が10mIU/mL未満となっても追加接種の必要はないとの指針を出し、わが国においても日本環境感染学会も同様のガイドラインを出した。HBs抗体獲得不良例の対策と共に今後の課題と考える。

E. 結論

健康成人におけるHBVワクチン接種とHBs抗体獲得に関する研究を行った。

F. 研究発表

論文発表

1. Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsuhashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T. Association of serum IFN- γ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol* 2015;50: 894-902
2. Hiramine S, Sugiyama M, Furusho N, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M. A thymine-adenine

dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2015;50:1069-1077.

3. 村田一素、正木尚彦. I. 外来のガイドライン診療-診断、管理・治療-. 肝炎・肝硬変. *ガイドライン外来診療* 2015. 日経メディカル開発. P173-184, 2015.
4. 村田一素、溝上雅史. HBVキャリアへの薬物治療中止時期の見きわめ. *日本医事新報* 2015;4743:61-63.
5. Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M, Kanto T, Mizokami M, and the prefectural members to the Japanese interferon Database. Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2015;15:566-576.
6. Ito K, Yotsuyanagi H, Sugiyama M, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Tanaka Y, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Koike K, Mizokami M, Japanese AHB and CHB Study Group. Geographic distribution and characteristics of genotype A hepatitis B virus infection in acute and chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 (in press)
7. Ueyama M, Nishida N, Korebaga M, Korenaga K, Yanai H, Adachi H, Katsuyama H, Moriyama S, Hamasaki H, Sako A, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanazawa A, Watada H, Okamoto K, Honda K, Kon K, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. The impact of

- PNPLA3 and JAZF1 on hepatocellular carcinoma in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol* (in press)
8. Kumagai E, Korebaga K, Korenaga M, Imamura M, Aoki Y, Sugiyama M, **Murata K**, Masaki N, Kanto T, Mizokami M, Watanabe S. Appropriate use of virtual touch quantification and Fibroscan® M and XL probes according to the skin capsular distance. *J Gastroenterol* (in press)
 9. **村田一素**. B型肝炎ウイルスワクチンの現状とその対策—抗体が陽性にならない私、どうすればよいのか?—. *肝臓クリニカルアップデート* 2015;1:183-187.
 10. Yanase M, **Murata K**, Mikami S, Nozaki Y, Masaki N, Mizokami M. Hepatitis B virus vaccination-related seroprevalence among health-care personnel in a Japanese tertiary medical center. *Hepatol Res* (in press).
- 素、考藤達哉、正木尚彦、溝上雅史。Sofosbuvir、Ledipasvir治療中のリバビリン併用は血小板を増加させる。第51回日本肝臓学会総会（平成27年5月21日～22日、熊本）
4. 加賀朋子、高野ゆかり、吉澤雅子、榊原綾乃、川崎 郁、川村幸恵、佐野浩士、酒匂赤人、柳内秀勝、**村田一素**、上村直実。当院での臨床研究活性化に向けて—臨床研究支援室設立から支援活動・実績までの活動報告。第69回 国立病院総合医学会（平成27年10月 2日～3日、札幌）
 5. **村田一素**、松本晶博、溝上雅史。核酸アナログ製剤投与による新規発見サイトカインFactor Xの誘導とそれに伴うHBs抗原低下作用。第19回 日本肝臓学会大会（平成27年10月 8日～11日、東京）
 6. 是永匡紹、渡部 武、上山三鈴、熊谷恵里奈、杉山真也、由雄祥代、青木孝彦、山極洋子、是永圭子、今村雅俊、**村田一素**、考藤達哉、正木尚彦、溝上雅史。HCV薬剤耐性変異株測定の問題点。第19回日本肝臓学会大会（平成27年10月 8日～11日、東京）
 7. Kumagai E, Korenaga K, Korenaga M, Ueyama M, Aoki Y, Yamagiwa Y, Imamura M, **Murata K**, Kanto T, Masaki N, Watanabe S, Mizokami M. Association of skin capsular distance with accuracy of liver stiffness measurements of the FibroScan XL probe-comparison with virtual touch quantification and the FibroScan M probe. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)
 8. Yamagiwa Y, Masaki N, Nishida N, Kawashima M, Khor SS, Miyadera H, Sugiyama M, Korenaga M, **Murata K**,

学会発表

1. 松本晶博、**村田一素**、田中榮司。核酸アナログ (NA)/Peg-IFN シークエンシャル治療におけるHBs抗原量低下予測因子の検討。第51回 日本肝臓学会総会（平成27年5月21日～22日、熊本）
2. 青木孝彦、杉山真也、**村田一素**、由雄祥代、八橋 弘、野村秀幸、姜 貞憲、竹田 努、山極洋子、是永匡紹、今村雅俊、正木尚彦、泉 並木、鹿毛政義、溝上雅史、考藤達哉。C型慢性肝炎患者における血清IFNλ3測定とその臨床的意義についての検討。第51回 日本肝臓学会総会（平成27年5月21日～22日、熊本）
3. 是永匡紹、是永圭子、上山三鈴、熊谷恵里奈、青木孝彦、由雄祥代、山極洋子、野崎雄一、柳瀬幹雄、今村雅俊、**村田一**

- Kanto T, Tanaka Y, Koike K, Tokunaga K, Mizokami M. Association between severe rash and HLA polymorphism in telaprevir-based therapy for chronic hepatitis C in a multi-center study in Japan. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)
9. Mukaide M, Murata K, Sugiyama M, Mizokami M. High-throughput and ultrasensitive assay for the quantification of HBV precore and basal core promoter mutants and their clinical significance. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)
 10. Sugiyama M, Kanto T, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Mizokami M. Impact of toll-like receptor 4 signaling on liver fibrosis in uPA/SCID mice with human hepatocytes persistently infected with hepatitis B virus. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)
 11. Murata K, Matsumoto A, Inoue T, Sakamoto M, Sugiyama M, Enomoto N, Tanaka E, Mizokami M. IFN- λ 3 induction by nucleotide, not nucleoside, analogs and its clinical significance in HBV patients. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)
 12. Kang JH, Murata K, Karino Y, Matsui T, Ozeki I, Takahashi K, Arai M, Mizokami M. Early elevation in serum IFN- λ 3 is responsible for progressive liver failure caused by acute infection of Hepatitis E virus genotype 4. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)
 13. Watabe T, Korenaga M, Sugiyama M, Kumagai E, Ueyama M, Aoki Y, Yamagiwa Y, Korenaga K, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kanto T, Mizokami M. Distribution of pre-existing NS5A/NS5B resistance associated variants in genotype 1b patients with hepatitis C virus and response to direct acting antivirals. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)
 14. Ueyama M, Korenaga M, Nishida N, Korenaga K, Kumagai E, Sugiyama M, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Kawaguchi T, Torimura T, Hyogo H, Aikata H, Ito K, Sumida Y, Kanto T, Watanabe S, Mizokami M. PNPLA3 and JAZF1 variants influence hepatocellular carcinoma development in non-viral hepatitis patients with type 2 diabetes patients. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)
 15. Kumagai E, Korenaga M, Korenaga K, Ueyama M, Imamura M, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Kanto T, Watanabe S, Mizokami M. Usefulness of mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) for advanced fibrosis and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The 66th annual meeting of the American association for the study of liver diseases (Nov 13-17, 2015, San Francisco, USA)