

図1

HBs抗原陽性者の感染経路の検討

母子感染予防処置開始前後(*1)のHBs抗原陽性者におけるHBV垂直感染と水平感染の比率を推計した (Hepatol Res 2014;E181に準拠して以下の3項目を計算)

母親のHBs抗原陽性率(*2)は年齢別出生率とHBs抗原陽性率から算定

母子垂直感染率(*3)は以下の感染モデルで計算

- ・1985年以前は母HBe抗原陽性の場合90%、陰性の場合10%で児に感染
- ・1986年以降は感染予防処置により、5%のみの児に感染

水平感染率(*4) = HBs抗原陽性率 - 垂直感染率で計算

年齢	出生年	献血数	陽性者	陽性率	母親の陽性率*2	母子垂直感染率*3	水平感染率*4	比率 垂直:水平
27~31	1981~1985	46,275	48	0.10	0.43	0.096	0.039	1:0.41
*1 22~26	1986~1990	96,410	46	0.05	0.28	0.014	0.046	1:3.29
17~21	1991~1995	153,964	34	0.02	0.23	0.012	0.016	1:1.33

***1: 1986年にHBV母子感染防止事業が開始され、垂直感染例が激減し、現在のHBs抗原陽性者は、垂直感染より水平感染の方が多いと推計された ⇒ 水平感染対策としてB型肝炎ワクチン定期接種化が必要と考えられた。**

図2

若年初回献血者の年齢別HBs抗原・HBc抗体陽性者数

出生年	性別	献血者数	s抗原陽性	s抗原陽性 c抗体陽性	s抗原陰性 c抗体陽性
1991 (19-21歳)	男性	54,281	23 (0.04%)	20 (0.04%)	167 (0.31%)
	女性	40,998	12 (0.03)	9 (0.02)	95 (0.23)
1992 (18-20歳)	男性	59,427	22 (0.04)	17 (0.03)	143 (0.24)
	女性	43,237	9 (0.02)	9 (0.02)	92 (0.21)
1993 (17-19歳)	男性	39,004	9 (0.02)	9 (0.02)	82 (0.21)
	女性	33,493	7 (0.02)	7 (0.02)	61 (0.18)
1994 (16-18歳)	男性	26,855	8 (0.03)	8 (0.03)	60 (0.22)
	女性	25,550	6 (0.02)	5 (0.02)	43 (0.17)
1995 (16-17歳)	男性	9,908	1 (0.01)	0	18 (0.18)
	女性	10,686	0	0	18 (0.17)

- 年齢が上がるとともに明らかに感染者数が増加する。
⇒ 思春期のcatch up接種についてさらなる検討が必要。
- HBVキャリアの7~10倍以上の数の一過性感染者が存在する。

若年成人における B 型肝炎ウイルス (HBV) および HBV ワクチンの抗体価持続期間と初期低反応に寄与する遺伝的要因に関する研究

研究分担者 滝川康裕 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野 教授
共同研究者 宮坂昭生 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野講師
柿坂啓介 岩手医科大学内科学講座 消化器内科肝臓分野助教

研究要旨

B 型肝炎ワクチン接種を受ける岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の 4 年生 660 名のうち、研究への同意が得られた 224 名を対象とした。B 型肝炎ウイルスワクチン（ビームゲン®）を 0、1、6 か月の合計 3 回接種し、3 回目のワクチン接種 1 か月後の効果判定の採血で HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。HBs 抗体価（CLIA 法）の反応性は、non responder（10 mIU/ml 未満）7%、low responder（10 mIU/ml-100 mIU/ml 未満）31%、responder（100 mIU/ml 以上）62%であった。HBc 抗体陽性者は 3 名であった。ワクチン接種 12 か月後の HBs 抗体価評価に同意した 149 名の HBs 抗体価を調査し、79% が 10 mIU/ml 以上だった。

A. 研究目的

若年成人の HBV マーカーを測定し、若年成人における HBV キャリアの割合と既感染者割合を明らかにする。また、HBV ワクチンへの初期低反応の遺伝的要因やワクチンの抗体価持続期間を調査し、HBV ワクチンの反応性への遺伝的要因の関与の有無やワクチン接種後の獲得された抗体価の自然経過を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B 型肝炎ワクチン接種を受ける岩手医科大学医学部・歯学部・薬学部の 4 年生のうち研究への同意が得られたものを対象とした。研究計画は岩手医科大学倫理委員会の認可（HG H25-8）を受け、対象候補全員に口頭および紙面で説明し、同意を得た。

B 型肝炎ウイルスワクチン（ビームゲン®）を 0、1、6 か月の合計 3 回接種し、3 回目のワクチン接種 1 か月後の効果判定の採血で HBs 抗体、HBc 抗体を測定した。また、ワクチン接種から

1 年後、2 年後に HBs 抗体測定の同意が得られたものを対象に HBs 抗体価を測定した。本学の方針により、ワクチン接種後 1 か月での HBs 抗体価が 50 mIU/ml を下回ったものには、ワクチンを倍量投与している。

被験者血清中の HBs 抗体価を CLIA 法（アーキテクト®・HBc II, Abbott Japan）で測定し、10 mIU/ml 未満を non responder、10 mIU/ml-100 mIU/ml 未満を low responder、100 mIU/ml 以上を responder の 3 群に層別化した。

遺伝的要因は検体を筑波大学に送付し DNA 抽出を行い、下記の方法にて遺伝子解析を行う。

全ゲノム関連解析：本学で EDTA-Na 添加スピッツで採血した全血検体を筑波大学へ送付し DNA を抽出し、検体を保管した。B 型肝炎ウイルスワクチンへの反応性に影響する既報の HLA 領域 SNP の解析を行い、non responder, low responder, responder の 3 群間におけるアリル頻度を比較し、保護的またはリスク的に作用す

るアリルを決定する。既報の B 型肝炎ワクチン non responder に多い HLA allele の保有率を評価するため、DNA の一部を公益財団法人 HLA 研究所に委託し HLA 遺伝子型タイピングを行う。また、HLA 領域以外にワクチン反応性を規定する遺伝子座を同定するために、国立国際医療センター肝炎情報センターに DNA を送付し、genome-wide association study (GWAS) を行い、non responder、low responder と responder を規定する SNP を同定する。さらにその遺伝子の機能解析を行って B 型肝炎ワクチンに対する宿主の免疫応答を規定する要因を明らかにする。

C. 研究結果

平成 25 年度・平成 26 年度の岩手医科大学 医学部・歯学部・薬学部の 4 年生の 660 名のうち、430 名、65% が研究参加に同意していた。430 名の研究参加対象者の平均年齢は 23.1 歳、男女比は男:女で 255:187 であった(表 1)。

●HBV キャリアの割合と既感染者割合:

HBc 抗体陽性を 1.0 s/co と定義した場合、HBc 抗体陽性者は 3 名だった。

●HBV ワクチンの初期反応性:

ワクチンにより獲得した HBs 抗体の反応性は、37 名(8.6%)が non responder、241 名(56%)が responder であった(表 1)。

●ワクチン抗体価持続期間:

12 か月後の HBs 抗体価測定に 149 名が同意した。HBs 抗体価は平均 75.7 mIU/mL であった(図 1)。このうち 33 名が接種後の抗体価評価で 50 mIU/ml を下回り、昨年中に単回倍量のビームゲンを投与されていた。追加接種されなかった 116 名のうち 101 名(87%)が 10 mIU/ml 以上を維持していたが、追加接種した 33 名のうち 17 名(52%)は 10 mIU/ml 以下であった。

24 か月後の HBs 抗体価測定に 35 名が同意した。HBs 抗体価は平均 28.1 mIU/mL であった(図 2)。このうち 10 名が抗体価不足のため、

ワクチン効果判定後に単回倍量のビームゲンを投与されていた。追加接種されていない 25 名のうち 15 名(60%)が 10 mIU/ml 以上を維持していたが、追加接種した 10 名のうち 3 名(30%)は 10 mIU/ml 以下であった。

D. 考 察

我が国では B 型肝炎の母子感染予防対策が効果をあげ、垂直感染は減少していると考えられる。しかし、性交渉などによる水平感染は依然一定数存在していると予想される。さらに、近年日本で増加傾向にあるジェノタイプ A ウイルスに感染した場合、その 10%前後が持続感染状態(キャリア化)になると推定されており、成人での HBV キャリアが増加する要因と考えられている。

感染予防には B 型肝炎ウイルスワクチンが有用と考えられるが、その有効性に関する研究はまだ行われていない。成人ではワクチン初回接種者の約 10%は、獲得抗体価が低い low responder あるいは non responder になると言われており、ワクチン普及に向けて、低反応の機序の解明が重要である。また、その抗体価持続期間について明らかになっていない。

本研究の結果で、対象内で 9%が non responder であり、既報に合致するものであった。non responder は他群と比較して男性に多い傾向であった(表 1)。また Non-responder は他群より高齢であった(表 2)。

一方、HBc 抗体陽性者が 3 名確認された。いずれも低力価で、HBs 抗原・抗体が陰性であり、疑陽性であると考えられた。

ワクチン接種後 12 か月後の採血で 10 mIU/ml を下回った 32 名のうち 17 名は単回倍量の追加接種を受けていた。残りの 15 名はすべて Low responder であった。また、24 か月後の抗体価が 10 mIU/mL であった 13 名のうち 3 名は効果判定時 Responder であった。効果判定時の HBs 抗体価と 1 年後の

HBs 抗体価を比較すると正の相関関係を認めた ($r=0.71$, $p<0.001$, 図 3)。抗体価の維持にもワクチンの反応性が関与している可能性が示唆された。

E. 結 論

医学部, 歯学部, 薬学部に所属する若年成人 430 人で, HBV 感染者はなかった。この対象者の HBV ワクチンに対する反応性をみると 9%が non responder であった。抗体価の維持には、ワクチンへの反応性が関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

Hepatology. 2014 Jan;59(1):89-97.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・発行年も記入)

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表 1 HBs 抗体価と男女比 (平成 25-26 年度合算)

	合計	Non-responder	Responder	Low responder
男	247	27	103	117
女	183	10	49	124
合計	430	37(9%)	152(35%)	241(56%)

表 2 抗体価層別後の各群の年齢 (歳)

合計	Non-responder	Responder	Low responder
23.6 ± 0.13	24.5 ± 0.5	23.8 ± 0.26	23.2 ± 0.12

図 1 効果判定時 HBs 抗体価と 1 年後 HBs 抗体価

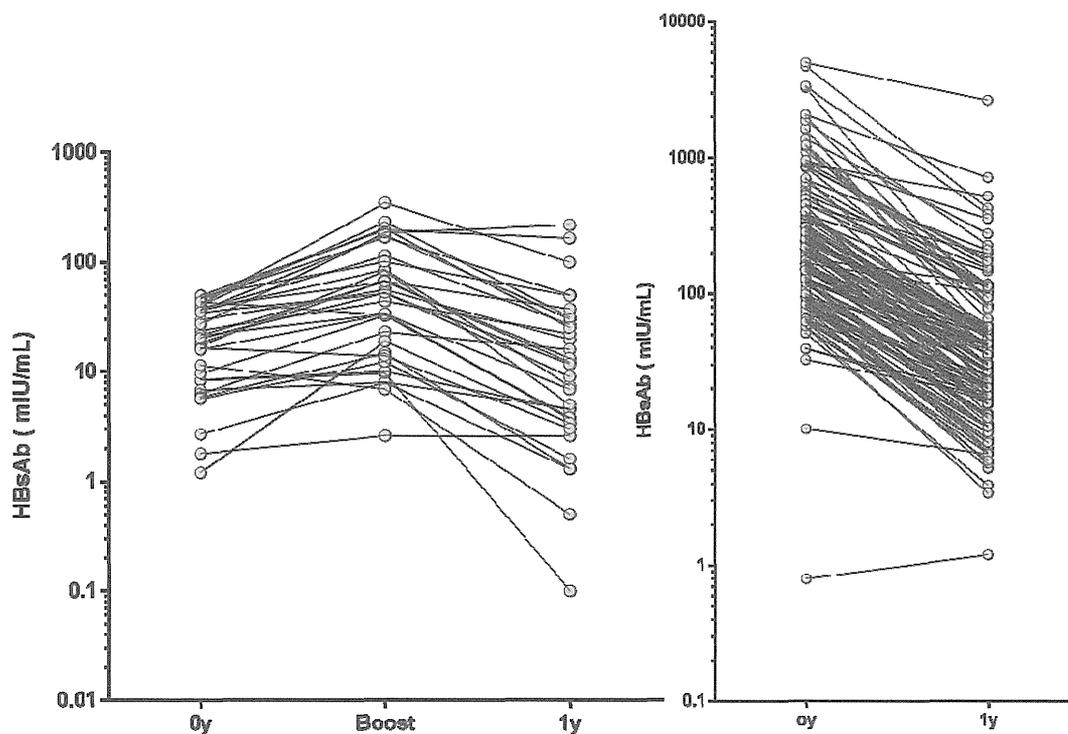


図 2 効果判定時 HBs 抗体価と 2 年後 HBs 抗体価

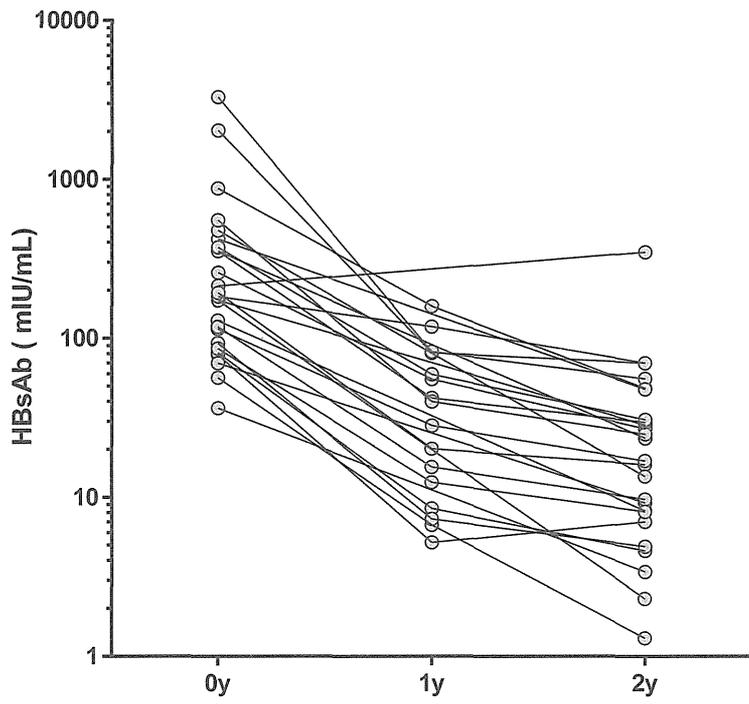
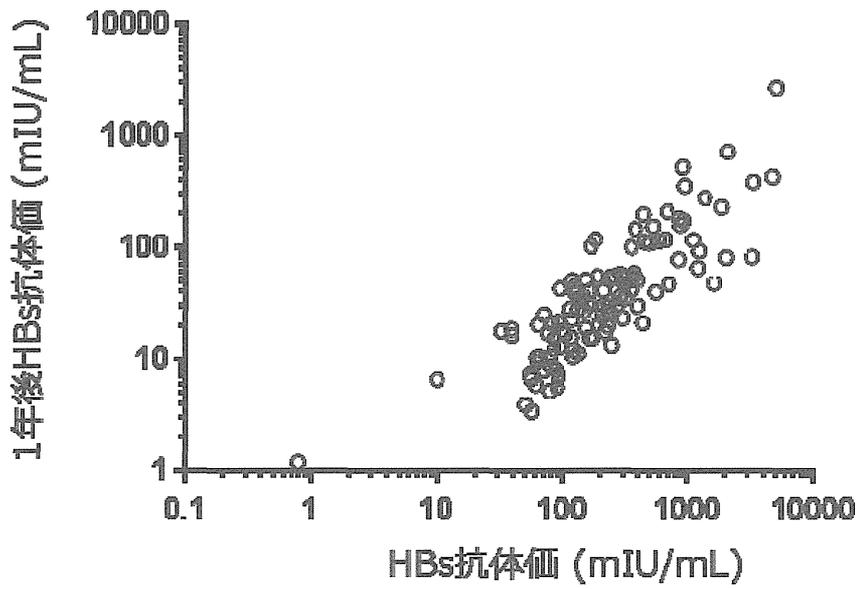


図3 効果判定時 HB s 抗体価と 1 年後 HB s 抗体価の相関



筑波大学医療系学生における B 型肝炎ワクチン初回 1 シリーズの 接種効果および 1-2 年後の抗体持続の検討

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

B型肝炎ワクチンの定期接種化を検討する上で、HB ワクチンの接種効果（HBs 抗体陽転率、HBs 抗体持続期間）についての検討は必須である。しかし日本においては、HB ワクチン接種後に HBs 抗体価の測定が行われている集団は、母児感染予防対象者あるいは医療従事者のみである。本研究では、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の研究を開始し、3 年間で、初回 HB ワクチン（ビームゲン®）3 回接種後の筑波大学学生計 563 人中の検討を行った。このうち、HBs 抗体価 10mIU/mL 未満 11 人（2.0%）、10 以上 100 未満 64 人（11.4%）、100 以上 488 人（86.7%）であった。DNA 抽出を終了し、遺伝学的背景の検討を進行中である。医学生（若年成人）における抗体獲得率は乳児に比べ低く、Non responder は既報同様存在することが示された。初回 1 シリーズ後、HBs 抗体価が 10mIU/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。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 人中に 10 未満となったのは 5 例、2 年後の評価が可能であった 66 人中、10 未満となったのは 8 例で、初回反応と HBs 抗体価には相関があった。

A. 研究目的

B型肝炎ワクチンの定期接種化を検討する上で、HB ワクチンの接種効果（HBs 抗体陽転率、HBs 抗体持続期間）についての検討は必須である。初回接種後の抗体獲得率の既報からは、年齢にもよるが、数～10%では十分な抗体価が得られないことが知られている。しかし、これらの人に対する対策やその遺伝学的背景の検討は十分になさ

れていない。

現在、日本において、HB ワクチンの接種効果を検討できる集団は、母児感染予防対象者あるいは医療従事者のみである。本研究では 2013 年から、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。

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：筑波大学学生（医学、看護、医療）で、下記の方法で初回 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 563 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、遺伝学的背景の検討中である。

（倫理面への配慮）

対象となる学生は 19～38 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 歳以上の医療系大学生であり、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 ワクチン接種効果およびその遺伝学的背景>

同意が得られた 563 人は、平均年齢 19.5 歳

で、男女比は、230 : 333 であった。接種前の検査では、1 例 HBc 抗体陽性があり、この 1 例を除外した 563 人は、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 11 人（2.0%）、Low responder 64 人（11.4%）、Responder 488（86.7%）であった。全例 DNA 抽出を終了した。

昨年までの 2 年分の対象者について、HBs 抗体価が 100 未満であった 53 人のうち、Non responder 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。

また昨年、一昨年の被験者で追加接種を行っていない学生を対象に 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 = 3.8%（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 = 12.1%（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。

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

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

D. 考察

医学生における、抗体陽転率（HBs 抗体

価 10 mIU/mL 以上) は、98.0%であった。
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。

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。

E. 結論

若年成人におけるワクチン後の抗体獲得率は、Non responder 2.0%、Low responder 11.4%、Responder 86.7%であった。Non responder6 人に 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

(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

なし

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。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には追加調査を行った。同意職員は 1085 名。HBc 抗体陰性者 1058 名 (97.5 %) の HBs 抗体陽性率は 83.1%であった。女性が男性に比し HBs 抗体陽性率、同抗体価とも高かった。29 歳以下での HBs 抗体陽性率は 30、40 歳代より低く、この年齢層で規定のワクチン接種が十分なされていない可能性が推定された。HBc 抗体陽性者 27 名 (2.5 %) 中、HBV ワクチン接種歴ありと回答した者は 6 名 (ワクチン接種歴ありと回答した職員全体の 0.7 %) で、うち 1 名では HBV ワクチン接種が感染防御に寄与しなかった可能性があった。

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。

今回、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ため検討を行った。

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った。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

受検医療従事者 1359 名中 1085 名に調査ならびに測定を行った。性別：女性 729 名 (67.2%)、年齢：中央値 30 歳 (18-69 歳)、職種：医師 331 名、看護師 569 名、その他 185 名。

1) HBc 抗体陰性者 1058 名 (97.5%) について：(a) 同集団の HBs 抗体陽性率は 83.1%、性別 (女性/男性) では HBs 抗体陽性 (≥ 10 mIU/mL) 率 84.1%/81.0%、HBs 抗体価中央値 79.8/52.0 mIU/mL で、女性が有意に高かった。(b) ワクチン接種歴ありと回答した 902 名の HBs 抗体陽性率は 87.5% で、HBs 抗体陽性率、抗体価とも女性が高かった。(c) 29 歳以下の HBs 抗体陽性率は 77.4% で、30 歳代 (89.3%)、40 歳代 (90.8%) と比べて低かった。

2) HBc 抗体陽性者 27 名 (2.5%) について：(a) 年齢別陽性率は 29 歳以下 0.4%、30 歳代 2.4%、40 歳代 3.7%、50 歳代以上 13.6% であった。(b) 追加調査の結果 6 名がワクチン接種歴のある HBc 抗体陽性者であった。うち 2 名は HBV 陽性者からの血液曝露事故の既往をみとめ、そのうち 1 名は曝露事故以前の HBV ワクチン接種歴があった。

D. 考 察

当研究対象においては、特に 29 歳以下の HBs 抗体陰性者が 2 割を超えていた。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うかがわれた。

HBV ワクチン接種歴を有すると回答した

908 名中、HBc 抗体保有者は 6 名 (0.7%)、HBV 感染に事前のワクチン接種が奏功しなかった可能性のある者は 1 名 (0.1%) であった。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更なる検討が望まれる。

E. 結 論

当研究参加医療従事者において HBV 既感染あるいは潜在感染者を除く対象者での HBs 抗体陽性率は 83.1% であった。

HBV ワクチン接種歴のある対象者での HBc 抗体陽性率は 1% 未満と推定された。

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. *Hepato Res.* in press. 2016

2. 学会発表

- 1) 柳瀬 幹雄、村田 一素、三神 信太郎、野崎 雄一、正木 尚彦、溝上 雅史. 当院医療従事者における HBV ワクチン接種の有効性に関する検討. 第 18 回日本肝臓学会大会、神戸、2014 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

病院職員における B 型肝炎ワクチン接種後の免疫記憶に関する研究

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

B型肝炎(HB)ワクチン接種を義務付けられている筑波大学附属病院職員 666 名を対象として、HBs 抗体価を測定したところ、10 mIU/mL 未満が 150 名 (22.5%)、10 mIU/mL 以上 100 mIU/mL 未満は 307 名 (46.1%) であった。これらのうち、同意が得られた 135 名に HB ワクチン追加接種（ビームゲン®、1 回 0.5 mL 皮下注）を行い、1-2 か月後の HBs 抗体価を測定し、免疫記憶について検討した。追加接種前 HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であっても、1 回の追加接種により HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上に上昇する人は 89.4%、1,000 mIU/mL 以上に上昇する人は 25.5%であった。HB ワクチン接種後に経年的に HBs 抗体価が低下しても、多くの人で免疫記憶が存在することが示された。また、免疫記憶を認めなかった 5 名は、全例追加接種前の HBs 抗体価が 2.0 mIU/mL 未満であった。

A. 研究目的

B型肝炎ワクチンの定期接種化を検討する上で、HB ワクチンの接種効果、検討は重要である。近年改訂された CDC ガイドラインや日本環境感染学会による医療関係者のためのワクチンガイドライン第 2 版では、「B型肝炎ワクチン接種後に HBs 抗体価測定を行い、10 mIU/mL 以上を獲得すれば、その後の対策は不要」とされている。これは、経年的に HBs 抗体価は低下するが、多くの人で免疫記憶を有し、免疫記憶があれば肝炎発症やキャリア化はしない、という欧米のデータに基づくものである。しかしながら、日本人での免疫記憶に関する検討は少なく、また、ガイドライン策定前に就職した職員は、自分の HBs 抗体価を知らない場合も多い。

B. 研究方法

本研究では、(1) B型肝炎ウイルスの

職業感染、(2) ワクチン接種者における HBs 抗体価分布、(3) ワクチン接種者における免疫記憶の 3 つについて検討した。

筑波大学附属病院の医師、看護師、検査技師など患者の体液に触れる職種に従事しており、HB ワクチンを 3 回以上接種済みで、同意の得られた 676 名を対象とし、HBs 抗体価、HBs 抗原、HBc 抗体価の測定 (Architect®Abbott 社) を行った。

また、この検査時に HBs 抗体価が 100 mIU/mL 未満の希望者を対象に追加接種を 1 回 (ビームゲン®0.5mL 皮下注) 行い、1-2 か月後の HBs 抗体価を測定 (アーキテクト®、アボット社) し、免疫記憶の評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、筑波大学附属病院倫理委員会の承認を受けて行われた。書面で同意が得られた人を HB ワクチン追加接種の対象者とした。HBs 抗体の測定結果は、個人にの

み封書で通知し、病院の事務や感染管理部には通知しなかった。

C. 研究結果

(1) 感染例の検討

676名中10名でHBs抗原あるいはHBc抗体が陽性であり、詳細な感染リスクや予防接種歴を聴取した結果、3名で職業感染が疑われる既往歴(1名はワクチン接種前に、B型劇症肝炎患者の看護に従事した既往、他2名は、B型肝炎陽性の針刺し事故後、報告・対応を行わなかった既往)が聴取された。

なお、本研究のアンケート調査から、以前の職場での経験も含む、針刺し事故経験者は246/676名(36.4%)であり、このうちB型肝炎陽性患者のものであったことを記憶していたのは20名であった。

(2) 非感染者におけるHBs抗体価

676名からこの10名を除外した666名のHBs抗体価を検討した。10 mIU/mL未満の職員が150名(22.5%)、10 mIU/mL以上100 mIU/mL未満が307名(46.1%)、100 mIU/mL以上が209名(31.4%)であった。

(3) 追加接種による免疫記憶の検討

抗体価が100 mIU/mL未満であった人のうち、希望者135名(追加接種前HBs抗体10 mIU/mL未満が47名、10-100未満が88名)を対象に、HBワクチンの追加接種(ビームゲン®1回0.5mL皮下注)を行い、1-2か月後のHBs抗体価が10 mIU/mL以上であった場合を免疫記憶ありと判定した。

ビームゲン®1回0.5mL皮下注射後にHBs抗体が10 mIU/mL以上に上昇しなかったのは、5名/47名(10.6%)であった。これら5名は、2名が男性で、年齢は20代が1名、30代が3名、40代が1名であった。追加接種前のHBs抗体価が10 mIU/mL未満の人の25.5%、10 mIU/mL以上100 mIU/mL未満の人の65.9%で追加接種後に1,000 mIU/mL

以上のHBs抗体価上昇が得られた。

追加接種前 HBs抗体価 (mIU/mL)	追加接種後のHBs抗体価 (mIU/mL)			
	10未満	10-100	100-1000	1000以上
0-2.0	5 (27.8%)	7 (38.9)	6 (33.3)	
2.1-10 未満	0 (0%)	1 (3.4)	16 (55.2)	12 (41.4)
10~100	0 (0%)	2 (2.3)	28 (31.8)	58 (65.9)

追加接種後のHBs抗体価は追加接種前のHBs抗体価とよく比例し、特に、免疫記憶が認められなかった5名は全例、追加接種前のHBs抗体価が2.0 mIU/mL未満と低値であった。

D. 考察

入職前にHBワクチン接種を義務付けられている病院職員のHBs抗体陽性(HBs抗体価10 mIU/mL以上)率は、77.5%であった。追加接種前のHBs抗体価が10 mIU/mL未満であっても追加接種によりHBs抗体価が10 mIU/mL以上に上昇する人が89.4%、1,000 mIU/mL以上に上昇する人も25.5%を占めていたことから、ワクチン接種後経年的にHBs抗体価が低下した場合も、多くの人では免疫記憶が存在する事が示された。しかし注目すべきは、1回のHBワクチン追加接種では、47名中5名(10.6%)でHBs抗体価が陽転化しなかった事、「免疫記憶あり」の中でも反応の強さには個人差があるということである。ただし、この10.6%という数字は、追加接種が任意であることから、これまでにHBs抗体陰性の通知を何度も受けた感染不安の強い職員が選択的に集まっている可能性があり、抗体産生能の低い人が多いというバイアスのある集団である可能性があるが、このような人が存在するということには留意が必要である。

CDCガイドラインでは、1回HBs抗体価が10 mIU/mL以上に上昇すれば肝炎発症はしないという考え方から、それ以降のHBs抗体測定やワクチン追加接種は不要としている。しかし、本研究では、因果関係について言及できる症例はないが、HBV職業感

染の可能性のある感染者が存在した。これらの感染者が、Non responder であったのか、免疫記憶が消失したのか、免疫記憶があっても感染したのか、については不明であるが、日赤や米国赤十字からの報告では、HBs 抗体 100-200 mIU/mL 未満の NAT 陽性例の報告もあり、母子感染予防例や医療従事者などのハイリスク群では、どの程度の HBs 抗体価を保有すべきかについて、今後もさらに検討を続ける必要があると思われる。また、針刺し事故等の血液曝露時に「ワクチン接種歴」を過信せず、感染対策マニュアルに沿った対応を行うことの重要性を啓発していく必要がある。

E. 結論

HBs 抗体価が 10 mIU/mL 未満であっても追加接種により HBs 抗体価が 10 mIU/mL 以上に上昇する人が 89.4%と多くを占めており、HB ワクチン接種後に経年的に HBs 抗体価が低下しても、多くの人では免疫記憶が存在すると考えられた。

ワクチン歴はあるが HBs 抗体価が不明な職員において、1 回の追加接種による免疫記憶の確認は有用である。また、免疫記憶を認めなかった 5 名は、全例追加接種前の HBs 抗体価が 2.0 mIU/mL 未満であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

酒井愛子、今川和生、野崎良寛、飯田貴美代、堤徳正、人見重美、須磨崎亮

「病院職員における B 型肝炎感染防止対策の検討」第 31 回日本環境感染学会
2016. 2. 20. 京都

G. 知的所有権の取得状況

(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

なし

HB ワクチン接種後の小児における HBs 抗体価に関する検討 ～ 早期接種法、interchangeability、長期追跡調査と 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 例について後方視的に検討を行った。早期接種を施行され、1 年以上経過観察を行った 121 例の生後 4 ヶ月時の HBs 抗原は全例陰性であり、HBV 母児感染予防の失敗例はなく、HBs 抗体価の獲得も両行であった。ビームゲン®とヘプタバックス-II®を併用した 22 名に関する検討では、多くの症例で十分な HBs 抗体価を獲得していたが、低反応であった 3 例のうち 1 例で経過観察中に HBc 抗体の有意な上昇を認めた。早期接種法施行後長期（平均 9 年）HBs 抗体価を追跡した 80 症例の検討では、HBs 抗体価の減衰速度は非常に個人差が大きいが大部分が 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。ブースター効果については概ね良好であった。

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。しかし長期間経過を追跡した報告は乏しく、また、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。

当センターではいわゆる早期接種法により HBV の母子感染予防処置を行ってきた。さらに父子感染予防や家族内感染予防目的で HB ワクチンの摂取を受けた児も含めて、多数の児の HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の値を長期間フォローしており、これら

の児における感染予防効果、HBs 抗体価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。

我が国で現在使用可能な HB ワクチンには genotype C 由来のビームゲン®と genotype A 由来のヘプタバックス-II®があるが、これらの遺伝子型が異なるワクチンを併用した場合の免疫効果に関するデータはほとんどない。そこで、当センターで HB ワクチン施行後にフォロー継続中の症例でビームゲン®とヘプタバックス-II®を併用した患者における予防成績と抗体価の推移についても検討した。

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た。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。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、その後経過観察中 HBs 抗体価がおおむね 100mIU/ml 未満となった場合、HB ワクチンの追加を行う方針としている。224 例のうち当センターにて早期接種法により予防処置を行い、1 年以上経過観察を行った 121 名については 3 回目のワクチン接種終了後 1 ヶ月時の HBs 抗体価も検討した。早期接種施行後 5 年以上の長期経過観察を行った 80 例についてはその HBs 抗体価の推移を検討した。さらにビームゲン®とヘプタバックス-II®を併用した症例 22 名についても、その HBs 抗体価の推移、HBc 抗体上昇例の有無を検討した。

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 1）。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、その後 1 年以上経過観察を行った 121 名の 3 回目のワクチン接種終了後 1 ヶ月時の HBs 抗体価を表 2 に示す。121 人中 91 人（75%）は生後 4 ヶ月の段階で HBs 抗体価 200 以上を獲得できていた。5 年以上の経過観察を行った 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 4 例を除き大部分が 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）。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、その後また減衰して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。

一方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。

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。

ビームゲン®とヘプタバックス-II®を併用した症例は 22 名あり、ヘプタバックス-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、またその逆のパターンであっても多くの症例でブースター効果は得られていた。しかし同じ児に同じワクチンを繰り返し投与している場合でも、接種後に得られる抗体価や減衰速度には非常に大きなばらつきを認めた。ヘプタバックス-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い症例が 3 例あり、うち一例は 10 歳時に HBc 抗体の上昇を認め、母のカミソリの使用歴があったことから HBV の暴露があったと思われた。

D. 考察

我が国では1986年からHBVの母子感染予防処置が導入されたが、そのプロトコールは早期接種による国際方式ではなく、出生時と生後2ヶ月時にHBグロブリンを、生後2、3、5ヶ月時にHBワクチンを接種する、いわゆる旧厚生省方式で行われてきた。この方法での予防効果は非常に高かったが、その一方でプロトコールが煩雑であるため、処置が漏れる例や中断してしまう例が少なからず存在することが問題であった。当センターで行ってきた早期接種法でもHBVの母子感染予防効果は十分であり、抗体獲得も良好であることが明らかとなった。

しかし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。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。一方、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している。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追加ワクチンを考慮してもよいと考えられた。

我が国で使用可能なHBワクチンにはgenotype C由来のビームゲン®とgenotype A由来のヘプタバックス-II®があるが、添付文書ではそれぞれを併用しないように記載されており、実際に併用された報告は非常に乏しい。今回の検討では、これらの遺伝子型が異なるワクチンを併用し

た場合でも一定のHBs抗体価の獲得効果が得られることが確認できたが、症例が少なく今後もさらなる症例の蓄積や検討が必要だと思われた。反応不良例のうちの1例で経過中にHBc抗体の上昇を認めており、やはりハイリスク群においては適宜追加ワクチンを施行し、可能な範囲で高めの抗体価を維持しておくことが望ましいと思われた。

E. 結論

母子感染もしくは父子・家族内感染予防のためHBワクチンの投与を受けた小児におけるHBs抗体価は早期接種法、旧厚生省方式のいずれにおいても時間経過とともに減衰し、大部分の症例が15歳までに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概ね良好であったが、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考慮されてもよいと思われた。interchangeabilityについては症例が少なく、今後の検討が必要である。

表1 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

表2 生後4ヶ月時のHBs抗体価

HBs抗体価 (mIU/ml)	人数 (人)
1000 以上	25
800 ~ 1000	32
200 ~ 800	34
100 ~ 200	18
100 未満	12

図1 当センターで国際方式で予防を行った80例

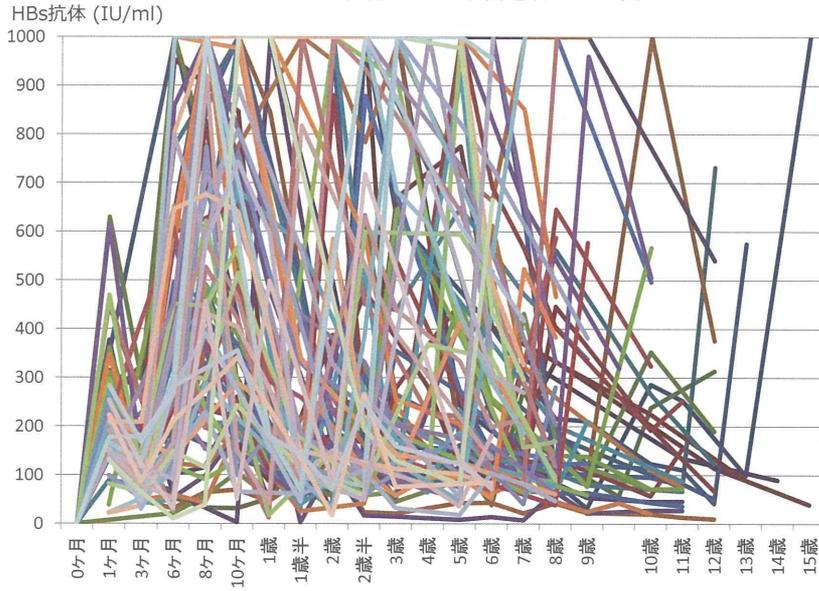


図2 当センターで国際方式で予防を行った80例(HBs抗体100以下の部分)

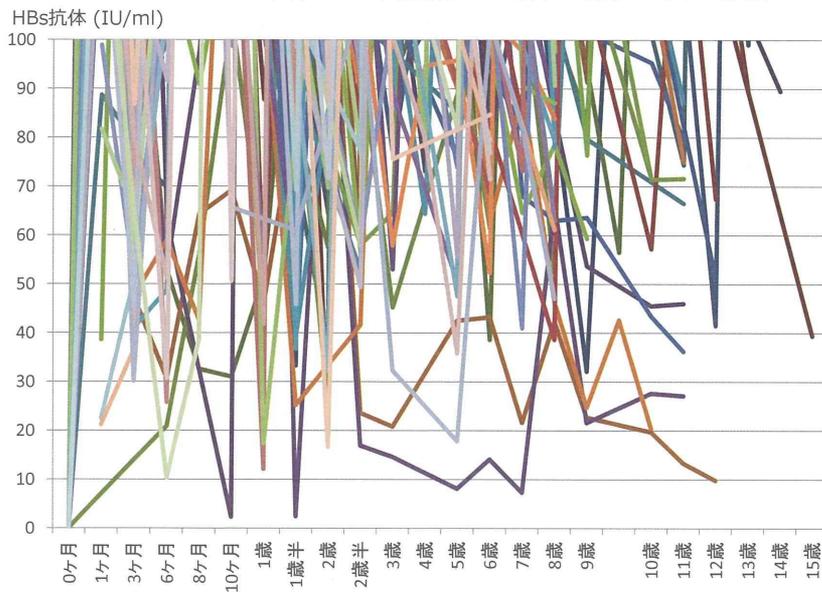
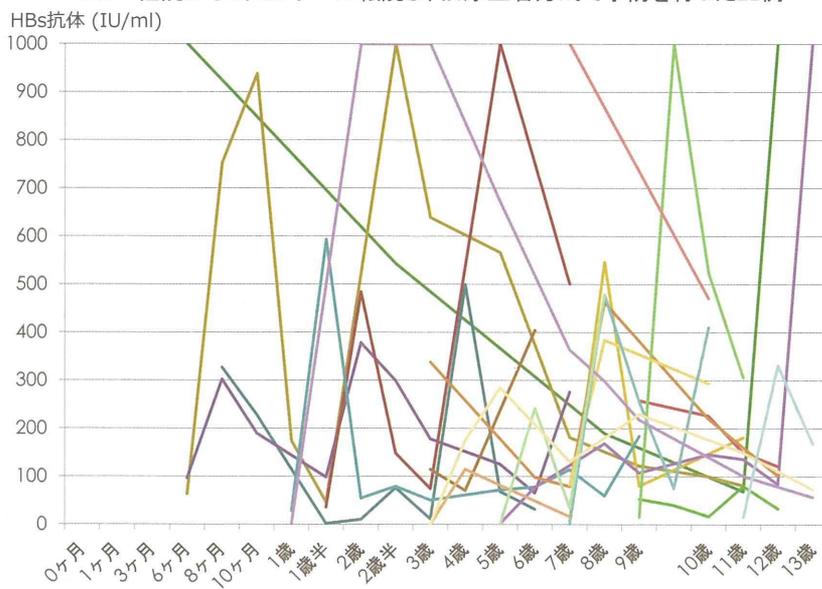


図3 他院から当センターに転院し、旧厚生省方式で予防を行った21例



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

健康成人における B 型肝炎ウイルス (HBV) ワクチン抗体獲得不良例に関する基礎的検討を行った。病院職員を対象に血液採取し、リンパ球を抽出し miR-181a 発現を検討したところ、年齢と共に低下した。すなわち、リンパ球細胞内シグナル伝達の低下が疑われ、高齢者における抗体獲得不良の一因と考えられたが、HBV ワクチン接種歴が様々であること、技術的な問題などから、さらなる検討は困難であった。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 抗体陰性者のみで検討することにより潜在 HBV 感染を除外できると考えたが、HBc 抗体陽性者は少なかったことから、HBs 抗体獲得率は今までの報告と同程度であった。なお、アンケート調査によるワクチン接種歴の聴取において対象者の記憶が曖昧であったことから、ワクチン政策において施設の枠を超えた個人記録管理の必要性を感じた。

A. 研究目的

小児 B 型肝炎ウイルス (HBV) ワクチン接種の有用性、および水平感染防止を考える上で健康成人における HBV ワクチンの有用性あるいは HBs 抗体獲得不良例の検討は非常に有用である。

B 型肝炎ウイルス (HBV) ワクチン接種後に抗体獲得不良症例が散見される。抗体獲得不良例の特徴は高年齢、男性などが報告されているが、その機序については不明である。

HBV ワクチンによる抗体獲得に関しては宿主免疫が関与することは以前より報告されてきた。最近、genome-wide association study (GWAS) によって、B 型肝炎の慢性化に HLA-DPA1, HLA-DPB1 が関与することが報告され (Kamatani Y, et al. Nat Genet 2008)、我々も確認している (Nishida N, et al. PLoS ONE 2012)。さらに、青年に対する

HBV ワクチンのブースター効果に HLA-DPB1 が関連するという報告もなされた (Hum Genet 2013)。HLA-DP は抗原提示細胞の抗原認識において重要な分子であることから、HBV ワクチン獲得に関しても同分子が関連している可能性がある。一方、T 細胞 receptor が抗原を認識したシグナルは、extracellular signal-regulated kinase (ERK) のリン酸化によって伝達されるが、高齢者では miR-181a の発現が低下することによって、dual specific phosphatase 6 (DUSP6) の活性化、さらには ERK シグナルが低下することが報告された (Li G, et al. Nat Med 2012)。

本研究では、抗原を認識する HLA-DP 遺伝子、認識後のシグナル伝達に係る ERK 活性 (naive CD4⁺T 細胞内の DUSP6 活性、miR-181a 発現) を解析することにより、HBV ワクチン接種後の抗体獲得不良機序を解明することを目的とした。