

医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授
研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 肝胆膵内科学

研究要旨

【目的】これまでに当施設では、医療従事者に対する HB ワクチン接種を HBs 抗体が陽性化するまで繰り返し行われている。しかし、HB ワクチン接種を繰り返すことのメリット（HBs 抗体陽性化率）については不明な点も多い。また、異なるジェノタイプ株から作成された HB ワクチン（ビームゲン、ヘプタボックス）の効果に違いがあるか否かについて十分な検討がされていない。これらのことを明らかにする目的で検討を行った。

【方法】2012年10月15日～2019年4月30日に HB ワクチン接種を受けた当施設教職員 1070 名に対して、HB ワクチン（ビームゲン、プタボックス）の効果に違いがあるか否かを検討した。また、HB ワクチン繰り返し投与によるワクチン応答性の変化を検討した。

【結果】年齢中央値は 28 歳（19-66 歳）で、女性が全体の約 76%であった。HB ワクチンの種類に関しては、2014 年度までは全てビームゲンであり（567 例）、2015 年度以降は全てヘプタボックスであった（503 例）。HB ワクチン 1 回接種後の抗体反応性について、HBs 抗体価を 3 層（<10mIU/mL, 10-100mIU/mL, 100mIU/mL ≤）に分けてビームゲンとヘプタボックスでの比較を行った。その結果、ワクチン接種後の HBs 抗体反応性は、ヘプタボックスよりビームゲンの方が高い傾向にあった。しかし、各個人の HBs 抗体価を絶対数で比較すると、両者に著変は認められなかった。

一方、2 回以上の HB ワクチン複数回接種歴あったのは 58 名であった。HB ワクチン 1 回目接種後 HBs 抗体低値（<10mIU/mL）症例に対する 2 回目接種の HBs 抗体反応性は、ビームゲンよりヘプタボックスの方が高い傾向にあった。いずれの種類 of HB ワクチンにおいても、2 回目接種の HBs 抗体反応性に関して、1 回目接種後の HBs 抗体価は影響しなかった。

また、ヘプタボックス 3 回接種者（8 例）においては、大部分（6 例）では 2 回目より 3 回目接種後の反応性が明らかに高い傾向であった。

【結語】医療従事者に対して、1 回目 HB ワクチン接種後 HBs 抗体価 10mIU/mL 以上となった割合は、ビームゲンが多い傾向であった。一方、HB ワクチン 1 回目不応例（<10mIU/mL）に対する 2 回目接種後の HBs 抗体反応性は、ヘプタボックスの方が高い傾向にあった。

また、医療従事者に対する HB ワクチン接種は 1 回目もしくは 2 回目接種後 HBs 抗体価にかかわらず、少なくとも 3 回目までは繰り返し接種する意義はあるものと考えられた。

A. 研究目的

これまでに当施設では、医療従事者に対する HB ワクチン接種を HBs 抗体が陽性化するまで繰り返し行われている。しかし、HB ワクチン接種を繰り返すことのメリット（HBs 抗体陽性化率）については不明な点も多い。

また、異なる genotype 株から作成された HB ワクチン（ビームゲン；genotype C 由来、ヘプタボックス II；genotype A 由来）の効果に違いがあるか否かについて十分な検討がされておらず、ビームゲン不応例に対するヘプタボックスの有効性についても不明な点が多い。

B. 研究方法

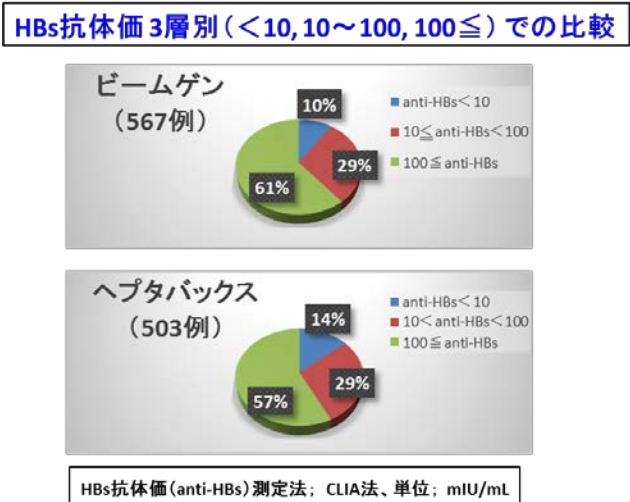
2012年10月15日～2019年4月30日にHBワクチン接種（3回接種；0、1、5-6ヶ月目）を受けた教職員（川崎医科大学、医療福祉大学および医療短期大学）に対して、HBワクチン（ビームゲン、ヘプタバックス）の効果に違いがあるか否かを検討する。また、ビームゲン不応例に対するヘプタバックスの有効性についても検討する。本研究で測定されたHBs抗体価(anti-HBs)は全てCLIA法(単位；mIU/mL)によるものである。

C. 研究結果

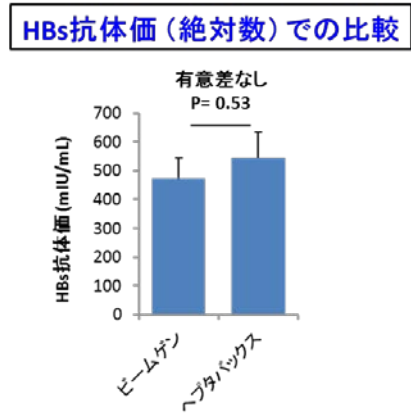
年齢中央値は28歳（19-66歳）であり、若年者が大半を占めていた。また、女性が全体の約76%であった。HBワクチンの種類に関しては、2014年度までは全てビームゲンであり（567名）、2015年度以降は全てヘプタバックスであった（503名）。

HBワクチン1回接種後の抗体反応性について、HBs抗体価を3層（<10mIU/mL、10-100mIU/mL、100mIU/mL \leq ）に分けてビームゲンとヘプタバックスでの比較を行った。その結果、ワクチン接種後のHBs抗体反応性は、ヘプタバックスよりビームゲンの方が高い傾向にあった（ $p=0.096$ ）（図1A）。しかし、各個人のHBs抗体価を絶対数で比較すると、両者に著変は認められなかった（図1B）。

（図1A）

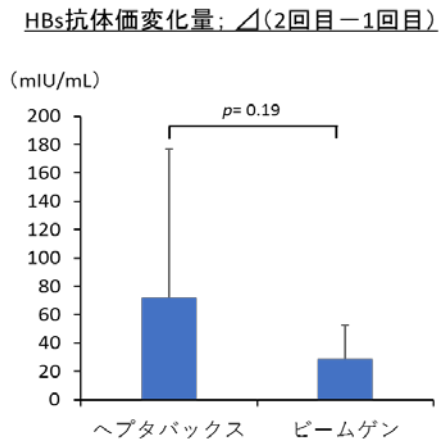


（図1B）

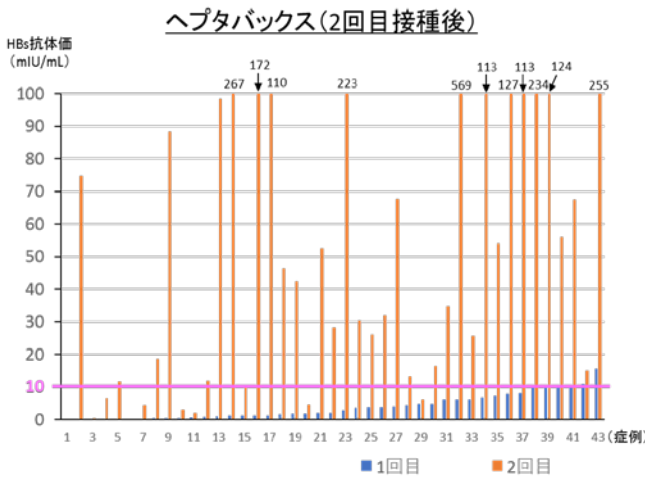


一方、HBワクチン1回目接種後HBs抗体不応例（<10mIU/mL）に対して、繰り返し2回目まで接種された受験者のうちHBs抗体価が追跡できたのは57名（ヘプタバックス連続43名、ビームゲン連続14名）であった。1回目に対する2回目接種のHBs抗体反応性（HBs抗体価変化量； Δ 2回目-1回目）は、ビームゲンよりヘプタバックスの方が高い傾向にあった（ $p=0.19$ ）（図2）。その理由として、HBs抗体価50mIU/mL以上（特に100mIU/mL以上）のhigh-responderの割合がヘプタバックスで多いのが特徴と考えられた（図3、4）。さらに二項ロジスティック解析（単変量解析）を行った結果、いずれの種類のHBワクチンにおいても、2回目接種後のHBs抗体反応性（10mIU/mL \leq ）に関して、1回目接種後のHBs抗体価（<2, 2 \leq mIU/mL）との関連性は認められなかった（ $p=0.14$ ）。

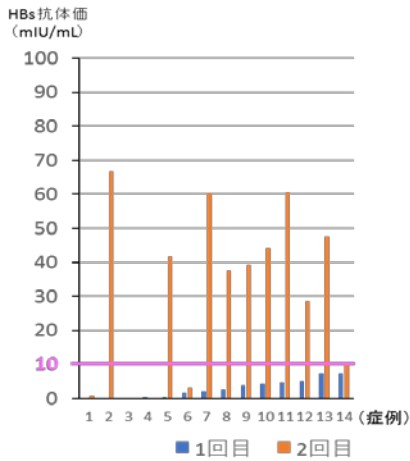
（図2）



(図 3)



ビームゲン(2回目接種後)



(図 4)

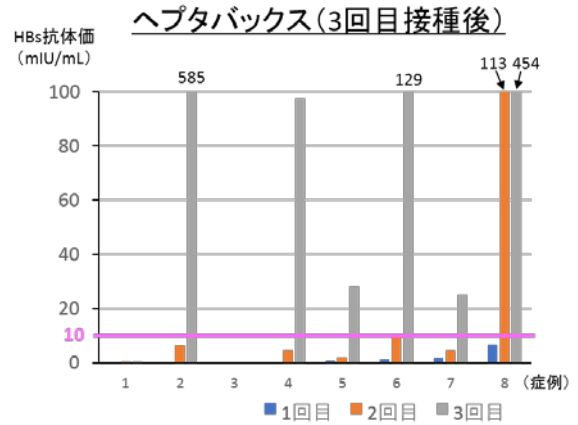
HBs抗体獲得率
(1回目接種後の HBs抗体価 <10mIU/mL 症例のみ)

	ヘプタバックス (38例)	ビームゲン (14例)	P-value
≧10mIU/mL	76% (29/38)	71% (11/14)	-
≧50mIU/mL	37% (14/38)	21% (3/14)	-
≧100mIU/mL	23% (32/38)	0% (0/14)	0.04

さらに、HB ワクチンを繰り返す 3 回目まで接種された受験者のうち HBs 抗体価が追跡できたのは 11 名 (ヘプタバックス連続 8 名、1 回目ビームゲン→2 回目以降ヘプタバックス 3 名) であった。そのうち、ヘプタバックス連続 3 回接種者 (8 例) においては、2 例では無反応だったが、大部分 (6 例) では 2 回目

より 3 回目接種後の HBs 抗体反応性が明らかに高い傾向であった (図 5)。

(図 5)



D. 考察

現在わが国で用いられている一般的な HBs 抗体陽転化基準とされる HBs 抗体価は 10mIU/mL 以上である。本研究結果 (図 1A) において、1 回目 HB ワクチン接種後の HBs 抗体価 10mIU/mL 以上となった割合はビームゲンで多い傾向であった。しかし、各個人の HBs 抗体価を絶対数で比較すると、両者に著変は認められなかった (図 1B)。

さらに、HB ワクチン 1 回目不応例に対する 2 回目接種後の HBs 抗体反応性を検討した結果、有意差は認められなかったもののビームゲンよりヘプタバックスの方が高い傾向にあった (図 2)。その理由として、HBs 抗体価 50mIU/mL 以上といった high-responder の割合がヘプタバックスで多いのが特徴と考えられた (図 3、4)。

以上の結果より、初回 HB ワクチン接種で従来の基準である HBs 抗体価 10mIU/mL 以上を目標とするのであれば、ビームゲンが有用であると考えられる。しかし、HBs 抗体陽転化基準とされる HBs 抗体価 10mIU/mL 以上が確認された HB ワクチン接種者の中でも、B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染例が報告されており (Vaccine 2010; 28: 5986-92.)、真の意味での HBV 感染予防のための HBs 抗体陽転化基準 (HBs 抗体価) についてはさらなる議論の余地があると考えられる。そのことを踏まえると、本研究結果より、仮に HBs 抗体価 50 もしくは 100mIU/mL 以上といった high-responder を陽転化の目標とするのであれば、

ヘプタバックスが有用と考えられる。

また、本研究結果により、1回目もしくは2回目接種後 HBs 抗体価にかかわらず、少なくとも3回目までは繰り返し HB ワクチンを接種する意義はあるものと考えられた。4回以上の繰り返し HB ワクチン接種を行う意義に関しては、今後の研究課題である。

E. 結論

医療従事者に対して、1回目 HB ワクチン接種後 HBs 抗体価 10mIU/mL 以上となった割合は、ビームゲンが多い傾向であった。一方、HB ワクチン1回目不応例 (<10mIU/mL) に対する2回目接種後の HBs 抗体反応性は、ヘプタバックスの方が高い傾向にあった。

また、医療従事者に対する HB ワクチン接種は1回目もしくは2回目接種後 HBs 抗体価にかかわらず、少なくとも3回目までは繰り返し接種する意義はあるものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし