

医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討
～HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価～

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、日本肝臓学会 HB ワクチンワーキンググループからは、HB ワクチン接種の数年後に HBs 抗体価が低下し、急性肝炎を発症した症例や急性肝炎からキャリア化した症例の報告もあることから、「HBs 抗体価 10mIU/mL 未満に低下した場合には HB ワクチン追加接種が望ましい」と考えられている。

【方法】 (1) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討：
HB ワクチン接種を受けた当施設教職員 1070 名に対して、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、ヘプタバックス）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。

(2) HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価：
上記(1)で HBs 抗体陽性化（10mIU/mL 以上）した当施設職員のうち、その後の感染事故の機会（経過観察時）で HBs 抗体を測定された者 137 例に対して、HBs 抗体価低下（10mIU/mL 未満）及びその関連因子を解析した（二項ロジスティック解析）。さらには、HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した 23 例に対して HB ワクチンブースター接種の有効性を検討した。

【結果】 (1) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討：
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 ≤）に分けた比較の結果、ビームゲンの方が高い傾向にあった。
一方、ワクチン 1 回目接種後 HBs 抗体低値（10mIU/mL 未満）症例に対する 2 回目接種の 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。ヘプタバックス 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高い傾向であった。

(2) HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価：
HB ワクチン投与後の HBs 抗体価で 2 群（①10-100mIU/mL:low-responder, ②100mIU/mL 以上:high-responder）に分けて比較を行った。その結果、経過観察時の HBs 抗体陰性化（10mIU/mL 未満）率は、①28%（22 例/78 例）に対して、②12%（7 例/59 例）であり、①群の方が②群より有意に高かった（ $P<0.05$ ）。さらに、HBs 抗体価低下（10mIU/mL 未満）に及ぼす関連因子について多変量解析を行った結果、独立した関連因子として“高齢”および“ワクチン接種後の HBs 抗体価 100IU/mL 未満”が挙げられた。尚、ワクチン接種後の経過中に陰転化した 23 例に対して HB ワクチンブースター接種を行い、全例 HBs 抗体が陽転化した。

【結語】 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。
また、“高齢者”もしくは“ワクチン後の HBs 抗体 10-100mIU/mL (low-responder)”であった症例に対しては、HBs 抗体陰転化ハイリスク群と考え、定期的な HBs 抗体のモニタリングが必要と考えられた。さらには、HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した症例に対しての HB ワクチンブースター接種の有効性を確認できた。

A. 研究目的

一旦 HB ワクチンで HBs 抗体が陽転化しても経時的に HBs 抗体産生は減弱し、8 年以上の長期経過では約 6 割で HBs 抗体が陰転化するとされるが、HBV に対する免疫反応性は保たれるためブースター接種は必要ないとされてきた。HB ワクチンによる免疫獲得者では、20 年以上にわたり B 型肝炎の発症予防効果が認められていることや、HBs 抗体価が低下しても B 型肝炎発症予防効果が持続することを受けて、米国 CDC ガイドラインでも、免疫不全患者以外では経時的な抗体測定やワクチン追加接種は不要とされてきた。

一方、日本肝臓学会評議員を対象にしたアンケート調査によれば、「HBs 抗体が低下した医療従事者に対する HB ワクチンブースター接種」について“必要”と考える回答が 63%と多く、このうち 93%では HBs 抗体価 10mIU/mL 未満でブースター接種が実施されていた。このアンケートを実施した日本肝臓学会 HB ワクチンワーキンググループからは、HB ワクチン接種の数年後に HBs 抗体価が低下し、急性肝炎を発症した症例や急性肝炎からキャリア化した症例の報告もあることから、「HBs 抗体価 10mIU/mL 未満に低下した場合には HB ワクチン追加接種が望ましい」と考えられている（肝臓 2018; 59: 259-263.）。

当施設では、HB ワクチンで一旦陽性化した症例でも、感染事故の機会に HBs 抗体価を再検し、10mIU/mL 未満に低下した場合には HB ワクチン追加接種（ブースター接種 1 回）を行ってきた。今回、以前に HB ワクチン投与で HBs 抗体 10mIU/mL 以上と免疫獲得した当施設職員のうち、感染事故の機会に HBs 抗体を測定された者を対象に、HBs 抗体陰転化関連因子の解析を行った。さらには、HB ワクチン接種後の経過中に陰転化例に対して HB ワクチンブースター接種の有効性を検討した。

B. 研究方法

(1) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討

2012 年 10 月 15 日～2019 年 4 月 30 日に HB ワクチン接種（3 回接種）を受けた 1 ヶ月後に採血を受けた当施設教職員 1070 名に対して、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、プタバックス）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。

(2) HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価

2012 年 10 月 15 日～2019 年 4 月 30 日に HB ワクチン接種（3 回接種）を受けた 1 ヶ月後採血で HBs 抗体陽性化（10mIU/mL 以上）した当施設職員のうち、その後の感染事故の機会（経過観察時）で HBs 抗体を測定された者 137 例に対して、HBs 抗体価低下（10mIU/mL 未満）およびその関連因子（年齢、性別、ワクチン投与後からの経過観察期間、投与されたワクチンの種類、ワクチン投与後の HBs 抗体価）を解析した。

さらには、HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した 23 例に対して HB ワクチンブースター接種の有効性を検討した。

C. 研究結果

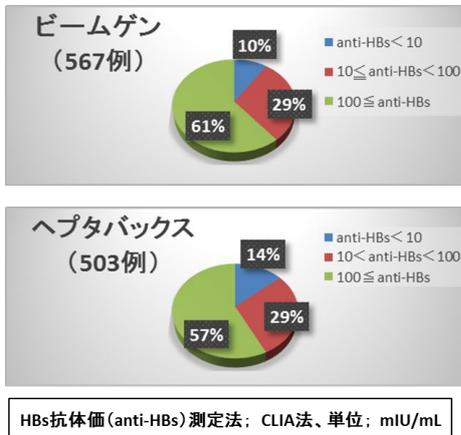
(1) 医療従事者に対する HB ワクチン応答性に関する検討

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≤）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）。

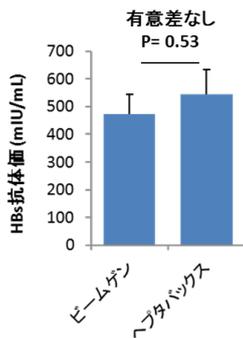
(図 1A)

HBs抗体価3層別 (<10, 10~100, 100≧) での比較



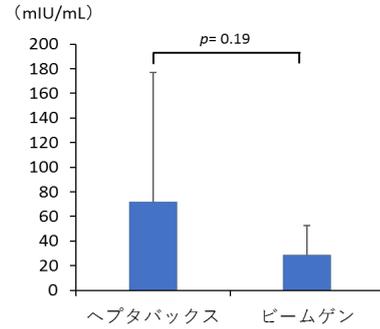
(図 1B)

HBs抗体価 (絶対数) での比較



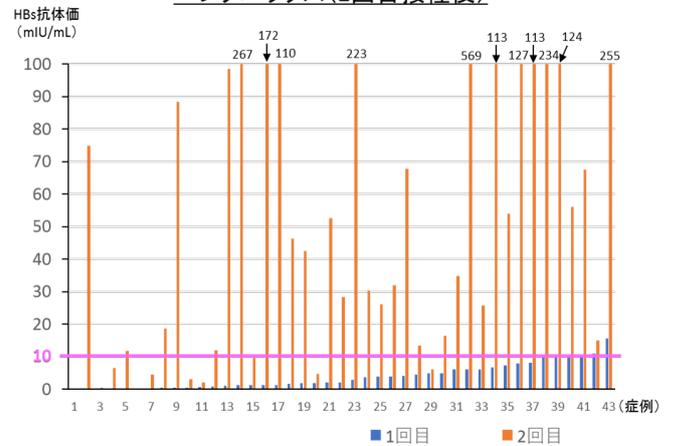
(図 2)

HBs抗体価変化量; Δ(2回目-1回目)

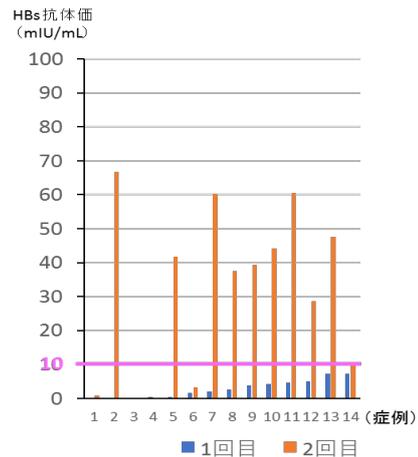


(図 3)

ヘプタバックス(2回目接種後)



ビームゲン(2回目接種後)



一方、HB ワクチン 1 回目接種後 HBs 抗体不応例 (10mIU/mL 未満) 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; Δ2 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 of 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 以上) に関して、1 回目接種後の HBs 抗体価 (<2, 2≦mIU/mL) との関連性は認められなかった (p=0.14)。

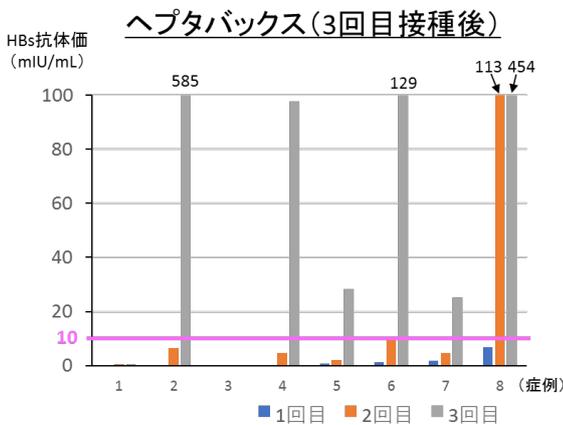
(図 4)

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)



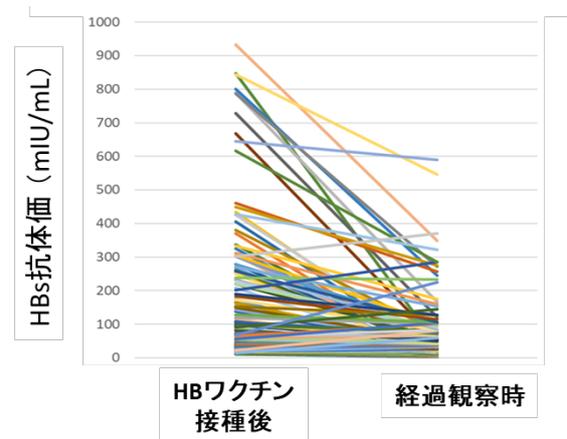
(2) HB ワクチンによる免疫獲得者に対する HBs 抗体低下リスク評価

年齢中央値は 25 歳（21-53 歳）であった。女性が全体の約 77%であった。HB ワクチンの種類に関しては、ビームゲン 97 例（71%）、ヘプタバックス 40 例（29%）であった。HB ワクチン投与後の HBs 抗体価の中央値は、81.5（10.6-931.8mIU/mL）であった。全症例における、ワクチン接種後 ⇒ 経過観察時の HBs 抗体価変化（図 6）、および HBs 抗体価低

下量（Δワクチン接種後－経過観察時）の分布（図 7）を示す。

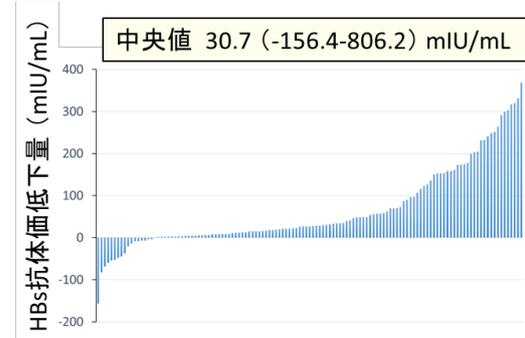
HB ワクチン投与後からの経過観察期間で 3 群（① 2 年以内、② 2-4 年、③ 4 年以上）に分けて比較を行った。その結果、経過観察時の HBs 抗体陰性化（10mIU/mL 未満）率は、①20%（11 例/55 例）、② 22%（11 例/50 例）、③22%（7 例/32 例）であり有意差は認められなかった。

(図 6)



(図 7)

* マイナス値は、「ワクチン接種後より経過観察時の方が増加していた」ことを示す。



また、HB ワクチン投与後の HBs 抗体価で 2 群（① 10-100mIU/mL ; low-responder, ② 100mIU/mL 以上 : high-responder）に分けて比較を行った。その結果、経過観察時の HBs 抗体陰性化（10mIU/mL 未満）率は、①28%（22 例/78 例）に対して、②12%（7 例/59 例）であり、①群の方が②群より有意に高かった（P<0.05）。

さらに、経過観察時の HBs 抗体価低下（10mIU/mL 未満）に及ぼす関連因子の解析を行ったが（二項ロジスティック解析）、多変量解析で独立した関連因子

として、“高齢（26歳以上）”及び“ワクチン接種後のHBs抗体価100IU/mL未満”が挙げられ、一般的に言及されている関連因子と矛盾しない結果であった（図8）。

尚、HBワクチン接種後の経過中に陰転化した23例に対してHBワクチンブースター接種（1回）が実施されたが、全例HBs抗体陽転化が確認された。

（図8）

（経過観察時の）HBs抗体価低下（<10mIU/mL）に及ぼす関連因子
～ロジスティック解析～

Factors	HBs抗体価 10mIU/mL未満	HBs抗体価 10mIU/mL以上	単変量解析 (P value)	多変量解析 (P value)
症例数(n)	28	109		
年齢 (26歳未満/以上)	10/18	49/60	0.046	0.039
性別(男/女)	18/10	23/86	—	—
ワクチン投与後からの 経過観察期間 (4年未満/以上)	24/4	81/28	—	—
ワクチンの種類 (ビームゲン/ ヘプタバックス)	19/9	78/31	—	—
ワクチン接種後の HBs抗体価 (100mIU/mL未満/ 以上)	21/7	57/52	0.035	0.028

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。

日本肝臓学会HBワクチンワーキンググループからは、HBワクチン接種の数年後にHBs抗体価が低下し、急性肝炎を発症した症例や急性肝炎からキャリア化した症例の報告もあることから、「HBs抗体価10mIU/mL未満に低下した場合にはHBワクチン追加接種が望ましい」と考えられている。実際に今回の検討においても、HBワクチン接種後のHBs抗体陽転化例（10mIU/mL以上）において、その後の経過中に経過観察期間にかかわらず一定の確率でHBs抗体陰転化例が存在した。そのため、HBワクチン接種後にHBs抗体陽転化した症例においても、定期的なHBs抗体のモニタリングが必要であると考えられる。特に“高齢者”もしくは“ワクチン後のHBs抗体10-100mIU/mL（low-responder）”であった症例に対しては、HBs抗体陰転化ハイリスク群と考え、定期的なHBs抗体のモニタリングが必要と考えられた。

さらに、今回の検討でHBワクチン接種後の経過中に陰転化した症例に対してのHBワクチンブースター接種の有効性を確認できたが、ブースター接種後もHBs抗体再陰転化のリスクについての注意が必要であると考えられ、この点については今後の検討課題である。

E. 結論

(1) 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未満）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。

(2) HB ワクチン接種後は、“経過観察期間の長さ”にかかわらず、一定の割合で“HBs 抗体陰性化例”が存在した。特に“高齢者”もしくは“ワクチン後の HBs 抗体 10-100mIU/mL (low-responder)”であった症例に対しては、HBs 抗体陰転化ハイリスク群と考え、定期的な HBs 抗体のモニタリングが必要と考えられた。

(3) HB ワクチン接種後の経過中に陰転化した症例に対しての HB ワクチンブースター接種の有効性を確認できた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし