

論文内容要旨

Acquisition rate of antibody to hepatitis B surface antigen among medical and dental students in Japan after three-dose hepatitis B vaccination
(HB ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体獲得と変動に関する医歯学生を対象とした血清疫学的研究)
Vaccine, 2019, in press.

主指導教員：田中 純子 教授
(医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学)
副指導教員：大毛 宏喜 教授
(広島大学病院 感染症学)
副指導教員：長尾 正崇 教授
(医歯薬保健学研究科 法医学)

永島 慎太郎

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】

B型肝炎ウイルス(HBV)は、幼児期までの感染で高率に持続感染となること、アフリカやアジア地域を中心に高度侵淫地区が存在すること、HBV肝疾患関連死亡者数は年100万人を超えることなどから、世界規模で公衆衛生上対策すべき主要な感染症疾患の一つと認識されている。HBVは一度感染するとcccDNAの形で体内に残り完全には排除できないことから、HBワクチン(あるいは出産時にはHBIGを併用)によるHBV感染予防がHBV対策として効果的と考えられている。HBワクチンによる感染防御能に関しては、ガイドラインに従って接種したにも関わらずHBs抗体の上昇が認められないNon-responderの存在や、HBs抗体獲得後の陰転例の存在が国内外で報告されている。日本では2016年から全ての出生児に対するHBワクチンの定期接種が開始され、幼児期の水平感染防止を強化している。一方、成人がHBV感染した場合の多くは一過性感染を辿るが、免疫療法等によるde novo肝炎を忌避する意味からも感染予防の重要性は高まっている。厚労省肝炎疫学研究班の最新の報告によると、HBV感染率(HBs抗原陽性率)は、30歳代以下で0.04~0.19%、50歳代以上で約1-2%であり、感染規模はアジア諸国の中でも極めて低く、グローバル化の推進を考えるとHBワクチンによる感染防御対策は全ての年齢層で重要と考えられる。

本研究では、HBワクチン接種後におけるHBs抗体動態を把握し、HBV感染予防対策の基礎資料とすることを目的とした。

【対象と方法】

臨床実習開始前までにHBワクチン接種(皮下注射による3回接種:0、1、6カ月)が義務づけられている2011~2015年の広島大学医学科と歯学科の学生のうち、本研究への参加同意を得られた832名を対象とした。HBワクチンは広島大学保健管理センターが計画に従って毎年対象学年の学生に接種しており、ビームゲン0.5ml(化血研)を用いている。

HBワクチン3回目の接種直前(直前)、3回目接種後1カ月(1カ月目)、3回目接種後5カ月(5カ月目)に6mlの採血を行いHBs抗体測定(化学発光免疫測定法:CLIA法:Architect Osabu, Abbott Japan:定量範囲10-1000 mIU/mL)を実施した。陰性の判定は、<10 mIU/mL、陽性:10-20 mIU/mL、強陽性:≥20 mIU/mLとした。Non-responderは、3回すべてのHBs抗体が陰性と判定された場合と定義した。計3回のHBs抗体価の動態を評価し、回帰分析を用いた検討(JMP10 SAS)を行った。本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会より承認を得た。

【結果】

同意が得られた 832 名に 3 回の抗体検査の参加を促した結果、5 カ月目の参加率(64.2%)が低く、研究への参加が完遂したのは 491 名(59.0%) (男性：289 名、女性：202 名) (18-41 歳、平均年齢 22.7 歳)であった。解析対象者 491 名の HBs 抗体陽性率は、直前、1 カ月目、5 カ月目において、それぞれ 47.9%、95.9%および 89.0%であった。

1 カ月目 (x) と 5 カ月目 (y) の HBs 抗体価の関連性を検討したところ、 $\log(y) = 0.87 \times \log(x) - 0.134$ ($R^2=0.79$ 、 $P < 0.0001$) となり、HB ワクチン 3 回目接種後 1 カ月から 4 カ月間に対数価で平均約 20%減少することが明らかになった。また、1 カ月目の抗体価が 16.4 以下のものが 4 カ月の間に陰転することが予測された。

Non-responder は 17 名(3.5%) (男性：10 名、女性：7 名)であった。17 名中追跡が可能であった 12 名は 1 年後に同じワクチンプロトコルに従って接種を行った。接種後の HBs 抗体価は 16.8-187.3 mIU/mL であり、全員が HBs 抗体を獲得したことが明らかとなった。

【考察】

解析対象者における HBs 抗体陽性率は、1 カ月目で 95.9%と最高となるが、5 カ月目には 89.0%と低下することが明らかとなった。また、回帰式より 1 カ月目の HBs 抗体価が低値の場合早期の陰転化のリスクが高いことが明らかとなった。HB ワクチンによる抗体獲得確認後抗体価が低下したと考えられる HBV 感染例が報告されていることから、標準予防策をはじめとした HBV 曝露の管理に加えて、HBs 抗体価の定期的な確認が必要であると推察される。

Non-responder は 40 歳未満の健常者において 5-10%程度であると報告されているが、本研究では対象者が 20 歳前半の若年であることから 3.5%と比較的低い値を示したと考えられた。

HBV 感染防御としての HB ワクチン接種は、Non-responder の割合も考慮し早期に接種することが推奨される。また、抗体獲得できない場合、ワクチン種類の変更、追加接種後の抗体確認の反復や摂取量の増量等が有効であるとの報告が多くみられるが、同じワクチン・同じ 3 回接種のプロトコルによる投与で有効であることが明らかとなった。