

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 医 学 )	氏名	永島 慎太郎
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者 主 査 教 授 坂口 剛正 印 審査委員 教 授 烏帽子田 彰 審査委員 教 授 茶山 一彰			
<p>[論文審査の結果の要旨]</p> <p>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。厚生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。</p> <p>臨床実習開始前までに HB ワクチン接種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 0.5 ml (化血研) を用いている。</p> <p>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 6 ml の採血を行い HBs 抗体測定(化学発光免疫測定</p>			

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:  $\geq 20$   
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 (疫-455-1 号) を得た。

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 カ月目の抗体  
検査の参加率(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 カ月目にそれぞれ 47.9%、95.9%、  
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 mIU/mL 以下の場合に 4 カ月後陰転の可能性が高  
いことが予測された。

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  
行い全員が HBs 抗体を獲得したことが明らかとなった (接種後 HBs 抗体価;  
16.8-187.3 mIU/mL)。

HB ワクチン接種プロトコルによる HBs 抗体陽性率は、HB ワクチン 3 回目  
接種後 1 カ月目に 95.9%と高値となるが、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、同 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に抗  
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。これまで Non-responder や抗体が獲得できない場合  
には、ワクチン種類の変更、追加 1 回接種やワクチン接種量の増量等が試されて  
きているが本研究により、ワクチン同種類、同プロトコルによる 3 回追加接種に  
より全例抗体獲得が可能であることが明らかとなった。

以上の結果から、本論文は、通常 HB ワクチン接種プロトコルによる HBs 抗  
体獲得率 (HBs 抗体陽性率) は、HB ワクチン 3 回目接種後 1 カ月目に 95.9%と  
なるが、5 カ月目には 89.0%と低下し、その抗体価は対数価で平均約 20%減少す  
ることを明らかにした。また、HBs 抗体が継続して陰性である Non-responder  
が 3.5%存在し、同プロトコルによる 3 回追加接種により全例抗体獲得が可能で  
あることを示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十  
分な価値あるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	永島 慎太郎
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 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)			
最終試験担当者 主査教授 坂口 剛正 印 審査委員 教授 烏帽子田 彰 審査委員 教授 茶山 一彰			
〔最終試験の結果の要旨〕  判定合格  上記 3 名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成 31 年 2 月 7 日の第 78 回広島大学研究科発表会（医学）及び平成 31 年 1 月 29 日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。  1 HB ワクチンによる HBs 抗体陽性率の性比 2 HB ワクチンの種類、また、HBV genotype の違いとワクチン効果 3 HBs 抗体獲得後の陰転例への HBV 感染の可能性について 4 HB ワクチン Non-responder の要因について 5 Pre-S タンパクを抗原とした HB ワクチン開発の可能性と有用性について 6 医療従事者における HB ワクチンの効果的な追加接種頻度に関する考察  これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			