

遺伝子組換え HB ワクチン接種者の長期観察 —少量皮内追加接種と皮下接種との比較—

九州大学医学部附属病院総合診療部

柏木征三郎 林 純 池松 秀之 野口 晶教

宮崎県赤十字血液センター

新 宮 世 三

県立宮崎病院内科

上 田 章 清 田 正 司*

*現 大分赤十字病院

(平成 6 年 2 月 24 日受付)

(平成 6 年 3 月 30 日受理)

Key words: anti-HBs, hepatitis B vaccine, recombinant HB vaccine, nonresponder, intradermal vaccination

要 旨

遺伝子組換え HB ワクチンの nonresponder への少量皮内追加接種の長期効果をみるために、ワクチン接種後に抗体陽性化例について、4 年後の HBs 抗体陽性率および抗体価を検討した。

医療従事者 689 例に HB ワクチンを 3 回皮下の基本接種し、579 例が陽性化した (Responder 群)。基本接種で陽性化しなかった 110 例のうち 100 例に少量皮内追加接種をし、86 例が陽性化した (Nonresponder 群)。この 2 群で 4 年後に観察出来た Responder 群 150 例、Nonresponder 群 56 例の合計 208 例を対象とした。また、4 年後に陰性化 54 例へはさらに皮下追加接種した。

4 年後の HBs 抗体陽性率は Responder 群が 56.0%、Nonresponder 群が 56.9% とほぼ同率であった。4 年後に追加接種を行った 54 例では 88.9% が再陽転したが、両群ともに有意差はみとめられなかった。

Responder 群および Nonresponder 群ともに、最終獲得抗体価が高いほど 4 年後の抗体陽性率は高く、陰性化例が少なかった。

両群ともに 4 年後の HBs 抗体価は最終獲得抗体価に比例して低下した。4 年後に陰性例への追加接種後の抗体価は 1989 年よりも高かった。

以上の成績から、一度 HBs 抗体が陽性化すると、Responder 群および Nonresponder 群ともに、抗体持続には差がみられず、nonresponder への少量皮内追加接種は有用であり、両群ともに陰性化例への追加接種は 1 回で十分であると考えられた。

序 文

医療従事者における B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染防止対策の一つとして、B 型肝炎ワクチン (HB ワクチンと略) の接種が行われている。しか

し、HB ワクチン接種の際の問題点として、nonresponder が存在すること^{1)~5)}、およびワクチン接種により抗体が陽転しても時間の経過とともに減衰することがあげられる^{5)~11)}。Nonresponder 対策の一つとして、われわれは少量皮内追加接種を行い良好な成績を得ている^{4)12)~14)}が、HBs 抗体の持続の検討が必要である。また、現在 HB ワクチン

別刷請求先：(〒812) 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学医学部附属病院総合診療部

柏木征三郎

接種後の長期観察および追加接種の検討は、主として血漿由来についてであり、遺伝子組換え型ワクチンについての報告は少ない。

このような観点から、我々は、医療従事者に遺伝子組換え型 HB ワクチンを接種後、nonresponder には少量皮内追加接種を行い、この少量皮内追加接種の長期の効果をみるために、responder と nonresponder の長期の HBs 抗体を追跡調査した。すなわち、基本接種（3 回皮下）および少量皮内追加接種で HBs 抗体が陽性化した例について 4 年後の HBs 抗体の陽性率および抗体価について比較検討した。また、4 年後に陰性例についてはさらに追加接種を行ったのでその結果を合わせて報告する。

材料と方法

1. 材料 (Table 1)

1988年から1989年にかけて宮崎県の3施設の医療従事者689例に、遺伝子組換え HB ワクチンを3回皮下の基本接種を行い、この基本接種で HBs 抗体が陽性化しない例 (nonresponder 100例) については少量皮内追加接種を行った。

今回の検討では、これらの方法で HBs 抗体が陽性化し、しかも初回接種後48カ月 (T48, 3回接種後3.5年) に検査可能であった208例 (男性47例, 女性161例) を対象とした。

3回皮下接種の1カ月後に RIA で cut off 値 1.0以上を Responder 群, 1.0以下を Nonresponder 群とした。Nonresponder 群はすべて皮内追加接種にて陽性化していた。さらに T48における

陰性化例に追加接種を行い54例が採血された。

本研究は1988年から1992年にかけて行われ、年齢は各々の採血時で示したが、Responder 群および Nonresponder 群は1992年の年齢である。対象はいずれも HBs 抗原, HBs 抗体および HBe 抗体は陰性であった。

2. 使用ワクチン

ワクチンは遺伝子組換え型 HB ワクチン (化学及血清療法研究所製) を使用した。1回量0.5ml に HBs 抗原蛋白量として10 μ g を含有している。

3. 接種方法

接種スケジュールは基本接種として、1回量0.5 ml を初回、1, 6 カ月後の計3回皮下接種した。Fig. 1 に示すように、3回接種でも HBs 抗体が陽性化しなかった例については、少量皮内追加接種を行った (Nonresponder 群)。この少量皮内接種方法は1回量0.125ml (HBs 抗原蛋白2.5 μ g) を2週間間隔で最高3回まで行うが、皮内接種48時間後の DTH (delayed type hypersensitivity) が陽性となった時点で以後の接種を中止した¹⁵⁾。また、T48に HBs 抗体が陰性であった例についてはさらに1あるいは3回の皮下 (0.5ml) の追加接種を行った。

採血は初回、3回接種1カ月後 (初回接種7カ月後, T7), 初回接種48カ月後 (T48) の計3回行われた。また、Nonresponder 群については皮内接種開始6週間後 (T10) に、T48に陰性で追加接種を行った例については最終接種1カ月後 (T51あるいは T58) に54例を採血した。

Table 1 Subjects

Year after first vaccination	1988—1989				1992		1992—1993	
	T7		T10*		T48		T51 or T58**	
	No. tested	Mean age	No. tested	Mean age	No. tested	Mean age	No. tested	Mean age
Male	175	38.1	25	38.6	47	41.6	11	39.6
Female	514	35.4	75	38.8	161	40.5	43	41.5
Total	689	36.1	100	39.3	208	40.7	54	41.2

T10: Nonresponders who did not develop anti-HBs and who were given additional low dose intradermal injections.

T51 or T58: Subjects whose anti-HBs were negative and were given one or three doses of subcutaneous injections.

Fig. 1 Schedule of sampling and vaccination

Groups	after first vaccination (months)										
	T 0	T 1	T 6	T 7	T 8	T 10	T 48	T 50	T 51	T 57	T 58
Responder											
A	●	↓	↓	●			●	↓	●		
B	●	↓	↓	●			●	↓	↓	↓	●
Nonresponder											
A	●	↓	↓	●	▼▼▼	●	●	↓	●		
B	●	↓	↓	●	▼▼▼	●	●	↓	↓	↓	●
No. tested				689		100	208		30		24

↓ : Subcutaneous injection
▼ : Intradermal injection
● : Sampling

Table 2 Anti-HBs response by sex after 4 years (1988—1992)

Groups	Male			Female			Total		
	No. tested	anti-HBs (%)	Mean Age	No. tested	anti-HBs (%)	Mean Age	No. tested	anti-HBs (%)	Mean Age
Responder	31	14 (45.2)	41.7	119	70 (58.8)	40.0	150	84 (56.0)	40.3
Nonresponder	16	9 (56.3)	41.3	42	24 (57.1)	41.9	58	33 (56.9)	41.7

4. 測定方法

HBs 抗原, HBc 抗体は RIA (Ausria II および Corab, Dainabot) により測定した。HBs 抗体は RIA (Ausab, Dainabot) にて cut off index 1.0 以上を陽性と判定した。HBs 抗体価 (mIU/ml) は RIA でオーサブ定量パネル (標準 HBs 抗体 0, 15, 40, 75, 150mIU/ml) を使用し測定した。HBs 抗体は最高150mIU/ml が上限であったため、平均抗体価の算定には150mIU/ml 以上と思われる検体も150mIU/ml として集計した。

成 績

1. 全体の HBs 抗体陽性率

689例の基本接種による T7 の HBs 抗体は579例 (84.0%) が陽性であった (Responder 群)。110例 (16.0%) の nonresponder のうち少量皮内追加接種が可能であった100例では T10 に86例 (86.0%) が陽性化した (Nonresponder 群)。少量皮内追加接種により全体の陽性率は689例中665例

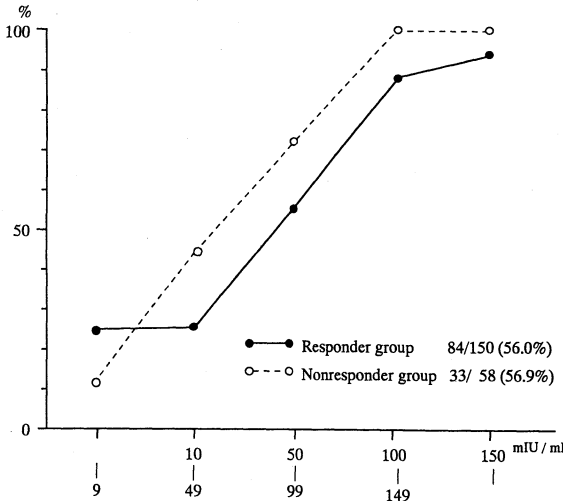
(96.5%) と増加した。

2. 208例の HBs 抗体陽性率の推移

T48の全体の HBs 抗体陽性例は208例中117例 (56.3%) であった。Table 2 に示すように、Responder 群は56.0%であり、Nonresponder 群は56.9%とほぼ同率であった。Responder 群では女性が58.8%と男性の45.2%に比べて高率であったが有意差はみとめられなかった。これに対して Nonresponder 群では性差はみとめられなかった。

T48における HBs 抗体陽性率を基本接種後の HBs 抗体価からみると、Fig. 2 に示すように両群ともに HB ワクチン接種直後の抗体価が高いほど T48 の HBs 抗体陽性率が高かった。9mIU/ml 以下の他のいずれの抗体価においても Nonresponder 群が Responder 群に比べて高率であり、とくに100mIU/ml 以上では100%の陽性率であった。

Fig. 2 Positive rate of anti-HBs after 4 years by titer of anti-HBs (1988~1992)



T48にHBs抗体陰性例への1回あるいは3回の追加接種の結果は全体で54例中48例(88.9%)が再陽転した。Responder群は36例中32例(88.9%)が、Nonresponder群では18例中16例(88.9%)が再陽転し、両者ともにほぼ同率であり、有意差はみとめられなかった。1回と3回接種で

はとくに差はなかった。

3. HBs抗体価の推移

HBs抗体価を9mIU/ml以下、10~99mIU/ml、100mIU/ml以上の3群に分け、それぞれの群の占める割合の推移をみた。Fig. 3に示すようにResponder群およびNonresponder群ともにT48に陰性例の占める割合は同様に増加した。とくに100mIU/ml以上はResponder群は33%から12%へ、Nonresponder群は20%から3%へ減少したが有意差はみとめられなかった。

平均抗体価の推移をみると、Fig. 4に示すように、T48の平均抗体価はResponder群では100mIU/ml以上が78.7mIU/mlに、Nonresponder群では52.3mIU/mlとややNonresponder群の方が低下が著しかったが、10~99mIU/mlおよび9mIU/ml以下では両者に差はみとめられなかった。平均抗体価の低下率は、両者ともに100mIU/ml以上の例が高く、9mIU/ml以下の例ではT48の方がむしろ抗体価は高かった。

T48に陰性例への追加皮下接種後の平均HBs抗体価は、両群ともに最終HBs抗体価よりも上昇した。とくにResponder群の方が上昇が大き

Fig. 3 Immunogenic response to HB vaccine by RIA

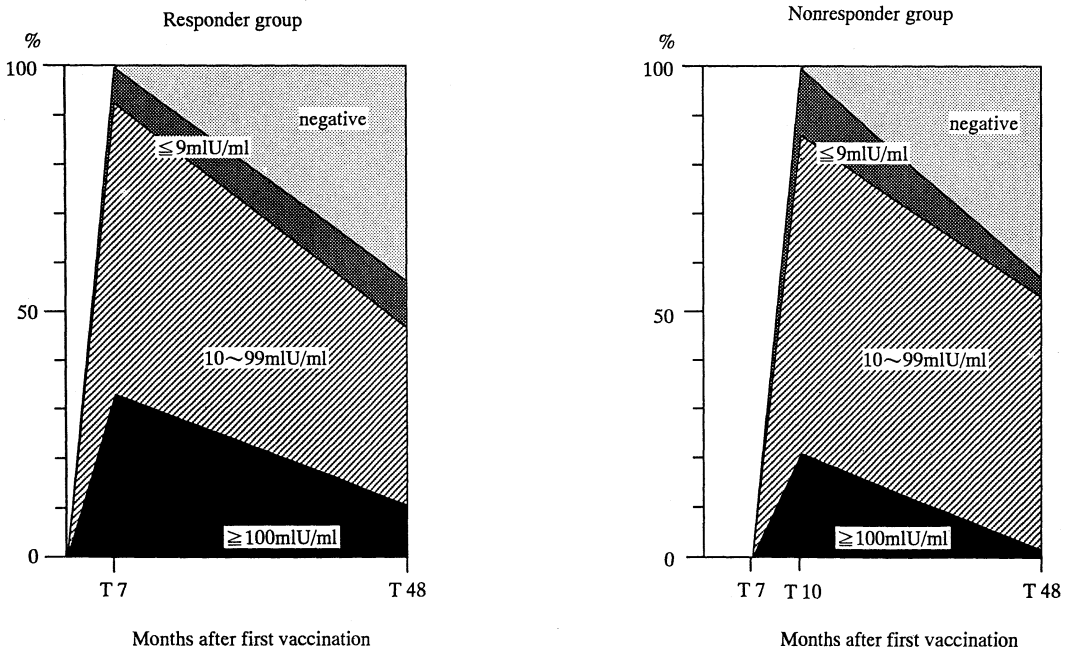
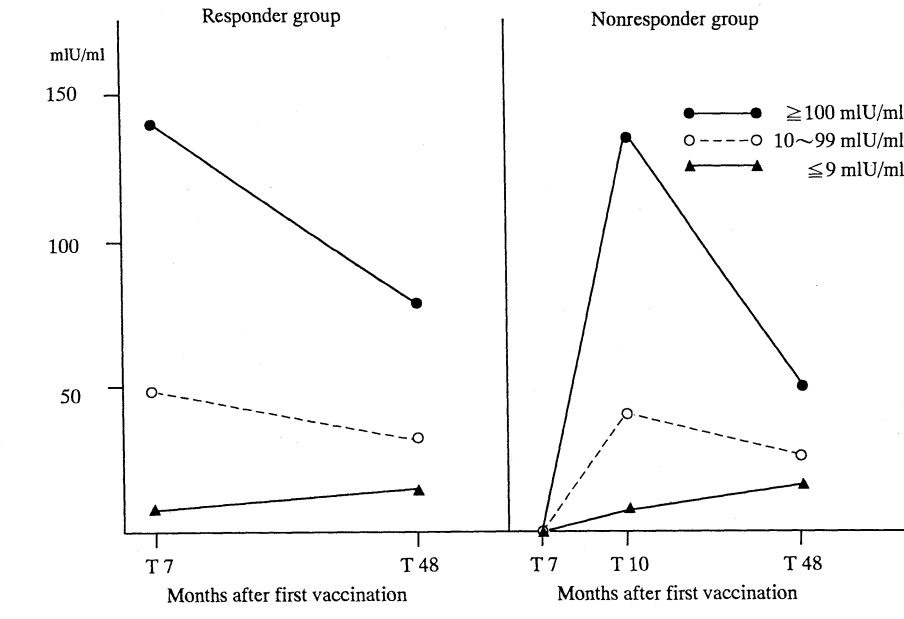


Fig. 4 Mean titer of anti-HBs by response



No. tested	150	150	58	58
Positive	150	84	58	33
(%)	(100)	(56.0)	(100)	(56.9)

かった。すなわち、最終獲得 HBs 抗体価が平均 5.7mIU/ml から 110.3mIU/ml, 36.0mIU/ml から 114.8mIU/ml へ上昇した。Nonresponder 群では 5.7mIU/ml から 42.3mIU/ml へ、36.0mIU/ml から 91.0mIU/ml であった。

考 案

B 型肝炎は医療従事者にとって業務上の障害であり¹⁶⁾、その予防対策として最も重要であるのは HB ワクチンの接種である。従来から、通常の HB ワクチンの皮下接種方法 (0.5ml を 3 回) では、nonresponder が存在することが知られている^{1)~5)}。1988年に遺伝子組み替え型 HB ワクチンが実用化され従来の血漿由来 HB ワクチンよりも HBs 抗体陽転率は増加したが³⁾⁴⁾⁹⁾¹⁷⁾、nonresponder の存在は依然として大きな問題である。その対策として、ワクチンの増量や回数を増やす方法などが考えられているが必ずしも満足すべき成績ではない。我々は、すでに血漿由来 HB ワクチンについて nonresponder への少量皮内の追加

接種を行い好成績を得ている^{12)~14)}。今回の遺伝子組換え HB ワクチン接種でも、16.0%の nonresponder が存在したが、少量皮内追加接種を行い、全体の陽性率が 96.5%と 12.5%増加した。三宅ら¹⁸⁾も遺伝子組換え HB ワクチンによる nonresponder に皮下 1 回 (0.5ml) の追加接種で有効な成績を得ている。

一方、HB ワクチン接種により陽性化した抗体は時間の経過とともに低下あるいは陰性化するために、追加接種の必要性あるいは接種時期の検討がされている。Nommenson ら¹⁹⁾は HB ワクチン接種後の抗体価および半減期の測定が追加接種の時期の目安になるとしている。また、飯野ら¹⁰⁾も 7 カ月時の HBs 抗体価より抗体持続期間を推定している。しかし、矢倉ら⁹⁾の動物細胞由来遺伝子組換え HB ワクチンについての 24 カ月の観察から予測はし難いという報告もあり、一定したものはない。遺伝子組換え HB ワクチンの抗体持続についての他の報告では、筋注では新宮¹¹⁾の 24 カ月後

73.5%, 飯野ら¹⁰⁾の36カ月92.6%および皮下注では飯野ら¹⁰⁾の81.8%, 先の矢倉ら⁹⁾の95.0%などがあるが, 我々の48カ月で56.0%という成績は接種ワクチンの種類および対象の背景などを比較していないため, 単純に比較できないが低下率が他の報告に比べて高かった。一方, nonresponder への少量皮内追加接種の長期観察についての報告は未だないため, 他との比較は出来ないが, 今回の検討では Responder 群の56.0%と比較して56.9%とむしろ高い成績であった。また, この T48の陽性率は Responder 群では女性の方が高く, 性差がみとめられたが, Nonresponder 群では差がなかった。従来, nonresponder への追加接種によって得られた抗体は低下しやすいともいわれており, Nonresponder 群の方が陰性例は多いのではという予想に反していた。HB ワクチン接種後の抗体持続期間は接種直後の HBs 抗体価が高いほど長いとされるが^{7)~11)}, 今回の成績も両群ともに獲得抗体価が高いほど T48の HBs 抗体陽性率は高く, 同様な成績を得られた。

また, 飯野ら¹⁰⁾は T7の抗体価が高い程その後の HBs 抗体価の低下率は大きく, 低い例ほど小さいと報告している。我々の成績でも両群ともに同様な結果が得られた。とくに9mIU/ml以下の例でむしろ T48の抗体価が高くなっているのは, 最終接種後の採血の時期が近すぎたためかもしれない。

HBs 抗体陰性化例への追加接種の方法および結果についても種々検討されているが⁷⁾¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾, いずれも抗体が陰性となっても追加接種により再陽転すること, また, 追加接種後の抗体価は3回接種後の抗体価よりも高いことで一致している⁷⁾¹¹⁾¹⁸⁾。今回の検討でも追加接種により88.9%が再陽転し, 抗体価も HB ワクチン接種直後の抗体価よりも高い成績であった。また, 4年後のただ1回と3回接種での差はみられず, 1回の追加接種で十分な抗体価の再上昇がみとめられたことから, 陰性化例に対する追加接種はワンショットで十分であると考えられた。

今回我々は, nonresponder への少量皮内追加接種後の HBs 抗体陽性率および抗体価について

responder と比較したが, nonresponder の長期経過後の成績は responder とほぼ同じであり, nonresponder への少量皮内追加接種は有用であると考えられた。

文 献

- 1) Szmunes, W., Stevens, C.E., Zang, E.A., Harley, E.J. & Kellner, A.: A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): A final report. *Hepatology*, 1: 377-385, 1981.
- 2) Hayashi, J., Kashiwagi, S., Nomura, H., Kajiya, W. & Ikematsu, H.: The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Japanese nursery schools. *Am. J. Epidemiol.*, 126: 474-479, 1987.
- 3) 林 純, 柏木征三郎: 遺伝子組換え HB ワクチンの使用経験. *Prog. Med.*, 8: 145-149, 1988.
- 4) 柏木征三郎, 林 純, 中島孝哉, 平田美樹, 岸原康浩, 大宮美佐香, 伊勢和宏: CHO 細胞由来遺伝子組換え HB ワクチンの免疫原性-酵母由来との比較-. *感染症誌*, 67: 785-790, 1993.
- 5) Halder, S.C., Francis, D.P. & Maynard, J.E.: Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N. Engl. J. Med.*, 315: 209-214, 1986.
- 6) Jilg, W., Schimidt, M. & Deinhardt, F.: Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J. Hepatology*, 6: 201-207, 1988.
- 7) 林 純, 柏木征三郎, 野口晶教, 池松秀之, 野村秀幸, 梶山 涉, 池田 潔, 田盛広三, 青山俊雄: 乳幼児における HB ワクチン接種後の長期観察と追加接種. *感染症誌*, 62: 349-354, 1988.
- 8) 林 純, 柏木征三郎, 池松秀之, 野口晶教, 池田 潔, 新宮世三: 医療従事者における HB ワクチン接種後の長期観察. *感染症誌*, 62: 805-810, 1988.
- 9) 矢倉道泰, 上司裕史, 原田英治, 大林 明: 動物細胞由来遺伝子組換え HB ワクチンとヒト血漿由来 HB ワクチンの接種効果の比較-24カ月間の観察成績から-. *感染症誌*, 65: 577-585, 1992.
- 10) 飯野四郎, 黒木哲夫, 田村良輔, 多田 裕, 森 辰治, 山本祐夫: 組換え型 HB ワクチン接種者の抗体持続期間と HBs 抗体スタンダードについて. *薬理と治療*, 18: 4741-4751, 1990.
- 11) 新宮世三: 遺伝子組換え HB ワクチンによる追加接種効果. *Prog. Med.*, 11: 1901-1905, 1991.
- 12) Nagafuchi, S. & Kashiwagi, S.: Reversal by intradermal hepatitis B vaccination of unresponsiveness to HBsAg. *Lancet*, ii: 1522-1523, 1987.
- 13) Nagafuchi, S., Kashiwagi, S., Okada, K., Anzai,

- K., Nakamura, M., Nishimura, Y., Sasazuki, T. & Niho, Y.: Reversal of nonresponders and postexposure prophylaxis by intradermal hepatitis B vaccination in Japanese medical personnel. *J.A.M.A.*, 265: 2679—2683, 1991.
- 14) 柏木征三郎, 林 純, 野口晶教, 中島孝哉, 梶山 涉, 平田美樹, 永淵正法: B型肝炎ワクチンの少量皮内接種について. *日本医事新報*, 3525: 13—17, 1992.
- 15) Nagafuchi, S., Kashiwagi, S., Inoue, T. & Imayama, S.: Development of skin reaction to hepatitis B vaccine in man. *Microbiol. Immunol.*, 28: 257—259, 1984.
- 16) Kashiwagi, S., Hayashi, J., Ikematsu, H., Nomura, H., Kajiyama, W., Ikematsu, W., Shingu, T., Hayashida, K. & Kaji, M.: Prevalence of immunologic markers of hepatitis A and B infection in hospital personnel in Miyazaki prefecture, Japan. *Am. J. Epidemiol.*, 122: 960—969, 1985.
- 17) Hayashi, J., Kashiwagi, S., Kajiyama, W., Ikematsu, H., Noguchi, A., Nomura, H. & Ikeda, K.: Comparison of results of a recombinant and plasmaderived hepatitis B vaccines in Japanese nursery school children. *J. Infect.*, 17: 49—55, 1988.
- 18) 三宅和彦, 山中正己, 飯野四郎, 賀古 真, 菅田文夫, 鈴木豊明: 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来, RIT-HB)の追加接種試験成績. *臨床医薬*, 6: 1283—1293, 1990.
- 19) Nommensen, F.E., Go, S.T. & Maclaren, D.M.: Half-life of HBs antibody after hepatitis B vaccination: An aid to timing of booster vaccination. *Lancet*, ii: 847—849, 1981.

A Four Year Follow-up Study of Recombinant HB Vaccine —Comparisons between Three Doses of Subcutaneous Injections and Additional Low Dose Intradermal Injection—

Seizaburo KASHIWAGI¹⁾, Jun HAYASHI¹⁾, Hideyuki IKEMATSU¹⁾, Akinori NOGUCHI¹⁾, Toshimitsu SHINGU²⁾, Akira UEDA³⁾ & Masashi SEITA^{3)*}

¹⁾Department of General Medicine, Kyushu University Hospital

²⁾Japanese Red Cross Miyazaki Blood Center

³⁾Department of Internal Medicine, Prefectural Miyazaki Hospital

*Ohita Red Cross Hospital

To determine the efficacy of an additional low dose of intradermal injection of recombinant HB vaccine administered to nonresponders in addition to the standard three injections, we investigated the anti-HBs positive rate and titer of anti-HBs after four years among 58 subjects who did not develop antibodies after three doses of subcutaneous injections and who did develop the antibody after an additional low dose intradermal injection (Nonresponders), and compared them with 150 subjects who developed anti-HBs after three doses of subcutaneous injections (Responders). Fifty four subjects who were negative after four years were revaccinated with one or three doses of the subcutaneous injection.

Anti-HBs positive rates after four years were 56.0 percent in Responders and 56.9 percent in Nonresponders, showing no differences. Eighty eight percent of 54 subjects who were given one or three doses of the vaccine developed anti-HBs. There were no differences in the antibody rates or titer of the antibody between the one and three doses groups.

The decrease in titer of antibody was related to the levels initially having the most marked decrease in the level four years later.

From these findings, we concluded that there were no differences of anti-HBs positive rates or antibody titer after four years in Responders and Nonresponders, and that one additional dose of the vaccine may be effective four years after initial administration among both groups.