

医療系学部生に対する B型肝炎ウイルス (HBV) ワクチン接種の管理

米国疾病管理予防センター (the Center for
Disease Control and Prevention; CDC) の指針および
医療経済を鑑みた新しい管理法の確立 (2)
－ 免疫の記憶検査の導入 －

A new protocol of vaccination for hepatitis B virus for medical and
paramedical students in consideration of consensus of the Center
for Disease Control and Prevention and medical economics (2):
Introduction of immune memory test for HBs antigen.

横山 裕一*	戸田 寛子*	堂坂 愛*	澁谷麻由美*
田中由紀子*	齋藤 圭美*	高山 昌子*	松本 可愛*
佐藤幸美子*	高橋 綾*	清 奈帆美*	當仲 香*
森木 隆典*	西村 知泰*	広瀬 寛*	神田 武史*
武田 彩乃*	森 正明*	河邊 博史*	

慶應保健研究, 32(1), 087-093, 2014

要旨: B型肝炎ウイルス (HBV) の感染予防に同ウイルスに対するワクチン (HBVV) が有益である。近年, 米国疾病管理予防センター (the Center for Disease Control and Prevention; CDC) は, HBVV 接種および管理についての指針を提唱しているが, その中で HBVV 接種後に形成される HBs 抗原に対する免疫の記憶の概念は, HBVV 接種およびその管理を行う上で重要である。慶應義塾大学保健管理センターでは, 本大学の学生のうち HBV 感染リスクが高いと思われる医療系学部生に対し HBVV 接種およびその管理を行っているが, 今回その HBs 抗原に対する免疫の記憶を考慮した新しい管理方法を確立した。本稿ではその解説を行い, その医療経済上のメリットについて言及した。

keywords: B型肝炎ウイルスワクチン, 免疫の記憶, 米国疾病管理予防センター, 医療経済
Hepatitis B virus vaccination, Immune memory,
Center for Disease Control and Prevention, medical economy

*慶應義塾大学保健管理センター

(著者連絡先) 横山 裕一 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉 4-1-1

はじめに

慶應義塾大学保健管理センター（当センター）では、当大学病院の医療従事者と医療系学部生を対象にB型肝炎ワクチン（HBVV）接種管理（HBVV administration: HBVVA）を行っている。その方法は、本邦で広く行われている方法（本邦方式）に基づいていたが、今回、医療系学部生に対するHBVVAに米国疾病予防管理センター（the Center for Disease Control and Prevention; CDC）が提唱する指針（CDC consensus; CDCC）^{1) 2) 3)}を取り入れ、新しい方式を確立した。

正規の方法でHBVV接種を受けHBs抗体が陽性化した宿主には、HBs抗原に対する免疫の記憶（「免疫の記憶」）が形成される。それは10-20年間保持されるとされているが^{4) 5)}、その考えはCDCも認めている^{1) 2) 3)}。本稿では当大学医療系学部生に対する新しいHBVVAに導入した「免疫の記憶」検査について概説しその意義に言及した。

1) HBVV接種後の「免疫の記憶」

HBVV接種でHBs抗体が陽性化しても、抗体価は時間とともに徐々に減り、やがて陰性化するが、その場合でも「免疫の記憶」が保持される^{4) 5)}。この「免疫の記憶」があると宿主はHBs抗原暴露後数日からHBs抗体形成を開始し、2-4週で感染防御に十分量の抗体を保有できる⁷⁾。即ち、「免疫の記憶」があれば抗原暴露時にHBs抗体が陰性でも暴露後4週までには抗体が陽性化し、潜伏期が1-6月のHBV感染後の肝炎発症を防ぐことができる。実際に、HBVVを正規の方法で受けてHBs抗体を獲得した後にHBs抗体が陰性化した者の追跡研究で、HBc抗体の陽性化が観察されたものの肝炎発症例は無かったことが示されている^{8) 9)}。さらに、HBVV接種を受けた宿主に「免疫の記憶」を担当するHBs抗原に特異的なT細胞やB細胞が同定された¹⁰⁾。また、近年、初回抗原暴露がメモリーB細胞のBach2遺伝子の発現抑制を起こし、そのことが、再度同じ

抗原に暴露した際の、同細胞による短期間の抗体産生を可能にしていることが示された¹¹⁾。Bach2の知見はマウスにおける知見で、またHBs抗原を用いた検討では無いものの、ヒトにおけるワクチン接種後の免疫の記憶形成現象を分子レベルで理解する上で興味深い所見である。

これらの証拠より、CDCCは正規の方法でHBVVを完遂すればHBs抗体が陰性化しても「免疫の記憶」が残っているのでHBVV追加接種は不要としている¹⁾。逆に、HBVV接種を正規の方法で完遂していない場合はHBs抗体の陽性化は必ずしも「免疫の記憶」の形成を保証しない。即ち、HBVV接種を中断したりその手順を変更した場合はHBs抗体が陽性でも「免疫の記憶」が形成されていない場合があることも考慮しなくてはならない。

2) HBVV接種歴、HBV感染歴のアンケートとその確認

従来、当センターでは、HBVV接種前HBs抗原抗体検査を行い、単純にHBs抗原またはHBs抗体陽性者はHBVV接種適応無し、それ以外は有りとしていた。しかし、「免疫の記憶」を考慮すると、HBs抗体陰性は必ずしもHBVV基礎接種（HBVV3回接種）適応を意味しない。逆に、HBs抗体陽性でも、それが偽陽性の場合や「免疫の記憶」が形成されていない場合は、HBVV基礎接種が推奨される。よって、HBVV適応の決定に「免疫の記憶」の有無を考慮することは重要である。当センターでは2013年から「免疫の記憶」の有無を知る目的でHBVV接種前にHBVVの接種歴およびHBVへの感染歴の有無を調べるアンケート（「アンケート」, 表1）を開始した。また「アンケート」の妥当性は以下の手順で確認することとした。

「HBVV接種歴有」と回答した者には、母子手帳やimmunization record（海外の免疫記録）を提出させ、それらに基づき接種歴の確認を行った（図1）。この群で、HBVV歴が確認できなかった例の多くは「アンケート」誤記や記

されず、基礎接種が推奨される。本例は、本人が基礎接種を希望せず、さらに接種前抗体検査のHBs抗体価が十分高値で、過去の接種が正規のものと推察されたため、基礎接種対象外とした。本人へは将来抗体価が陰性化した時に後述の「免疫の記憶」検査を行うことで過去のHBV接種が正規であったかどうかの判断に役立つ旨説明した。

一方、「HBV接種歴無、HBV感染歴無」と回答したもののHBV接種前HBs抗体検査（接種前抗体検査）が陽性であれば、医師が面接を行い、再度の接種歴、感染歴の確認を行い、なお不明の場合は保護者に確認を求めた。その結果、実は「HBV接種歴有」であった例が数例見つかった。

上述の「アンケート」誤回答を鑑みると、接種前抗体検査陰性者で「HBV接種歴無」と答えた者の中に、実はHBV接種歴を有する者が含まれていた可能性もある。そのような例では、後述の「免疫の記憶」の検査結果次第では基礎接種を回避できる。2013年度は、その特定に要する膨大な労力を理由に、その調査は行わなかった。しかし、2014年度から、接種前抗体検査が陰性で「HBV接種歴無」と回答した者でも、抗体価が1.0～9.9mIU/mlを示した場合は、HBs抗体陽性であったものの「HBV接種歴無」と答えた者と同様の医師面接を行い、「アンケート」誤回答例の一部を拾い上げる試みを始めた。

3) HBs抗原に対する「免疫の記憶」検査の実際

「免疫の記憶」検査は、HBV感染歴またはHBV接種歴を有するが、HBV接種前HBs抗体検査陰性の者に1回HBV接種を行い、4週間後にHBs抗体を測定するものである。具体的には、対象者はHBV基礎接種の1回目接種日に基礎接種対象者と共にHBV接種を受け、4週間後のHBs抗体検査で、陽転すればHBV接種終了、しなければHBV基礎接種を他の基礎接種対象者と共に継続する。

CDCCは正規の方法でHBV接種し、HBs抗体が陽転すれば「免疫の記憶」が形成されたと見做せるとしている¹⁾。しかし、2013年度の医療系学部新入生の中には過去のHBV接種後にHBs抗体検査（接種後抗体検査）を受けた者はおらず、今回のHBV接種前に「免疫の記憶」を有すると推察できた者はいなかった。近年、本邦でも任意でHBVが接種されるが、通常、接種後抗体検査は行わない。今後入学前にHBV接種する者はさらに増えると推察されるが⁶⁾、上述の理由からその多くは接種後抗体検査を受けず、「免疫の記憶」の形成が不明なケースであると想定される。その状況を鑑みると、HBVに「免疫の記憶」検査を組み込むことは有益である。

「アンケート」および面接で確定したHBV感染歴またはHBV接種歴と接種前抗体検査の結果から、医療系学部新入生をA-D群に分類した（表2）。A群は感染歴か接種歴があり抗体陽性の者で、HBV対象外である。D群は、感染歴や接種歴が無く抗体陰性の者で、HBV基礎接種対象である。但し、上述のようにD群には本来は後述のC群に分類されるべき者が含まれている可能性がある。

C群は、接種歴か感染歴が確認できたが抗体陰性の者である。本群におけるHBV接種歴やHBV感染歴とHBs抗体価の乖離は、HBs抗体検査、HBV接種方法、HBVそのものの問題やHBV感染後に病気、人工透析、薬剤服薬などにより免疫系が障害され抗体が陰性化したことなどに起因する場合もあるがいずれも稀なケースと思われ、多くは、HBV不反応者であるか、HBVで獲得したHBs抗体を喪失したケースであると推察される。特に最後のケースでは「免疫の記憶」は保持されている可能性があり、それが確認されれば、HBV基礎接種は回避できる。よって、C群に対しては担当医が面接し、本人が希望すれば、「免疫の記憶」の確認を行うこととした。（2013年度は全員が希望した。）

表2 B型肝炎ワクチン接種歴，B型肝炎ウイルス感染歴およびHBs抗体による群分けと事後措置

群名	ワクチン接種前 HBs 抗体検査結果	ワクチン歴 または感染歴*	免疫の記憶検査	事後措置
A 群	陽性	(+)		終了
B 群	陽性	(-)**	免疫の記憶 (+) 免疫の記憶 (-)	終了 基礎接種
C 群	陰性	(+)	免疫の記憶 (+) 免疫の記憶 (-)	終了 基礎接種
D 群	陰性	(-)		基礎接種

* ワクチン不完全接種者は，HBs抗体陰性の場合は基礎接種，HBs抗体陽性の場合は，基礎接種推奨とする。

**HBc抗体測定などで不顕性感染の可能性を診断する選択肢もある。

2013年度は集団全体の270名のうち8名がC群に分類され，全員が「免疫の記憶」確認検査を受け，6名が陽転し2名が陽転しなかった。前者へはさらなる接種の希望が無いことを確認し，HBVV終了とした。一方，後者へは，基礎接種として2回目，3回目のHBVV接種を行い，両者とも抗体が陽性化した。

HBs抗体と同様に「免疫の記憶」も時間とともに弱くなり，やがて消失する⁴⁾⁵⁾。今回「免疫の記憶」検査で陽転化した6名においても，「免疫の記憶」は過去のHBVV接種直後より減弱していたと推察されるが，今回生体内で消失した抗体が再度形成されたので，「免疫の記憶」は強化されたと推察できる。それがどの程度の強化されたのかを知ることは，今後の研究課題である。

一方，今回「免疫の記憶」検査で陽転化しなかった2名は，正規の基礎接種のスケジュールでHBVV接種を終了し陽転化した。即ち，両者ともHBVV不反応者ではなかった。先行して行われた「免疫の記憶」検査で陽転化しなかった理由は特定できないが，いかなる理由にせよ，今回「正規のHBVV接種でHBs抗体が陽性化した」ため，CDCCに則り，「免疫の記憶」が形成されたと見做せる。

B群は，HBs抗体陽性であったが接種歴や感染歴が確認されなかった群である。この結果の乖離の原因は，HBs抗体検査に問題が無ければ，本人の記憶違い，HBV不顕性感染，HBs抗体の偽陽性のどれかである。

HBVV接種前HBs抗体検査で抗体価が100mIU/ml程度以上であれば，偽陽性は考えにくく，HBVV接種不要である。しかし，HBs抗体が10mIU/ml程度であれば，偽陽性が否定できない。当センターは，過去に，接種前抗体検査でHBs抗体が12.3mIU/mlであったが，HBVV接種歴，HBV感染歴が不明な例を経験した。本例では，「免疫の記憶」検査を行ったが抗体価は上昇せず（実際は減少），抗体価は偽陽性と判断し基礎接種として2回目，3回目のHBVV接種を続行したところ，HBs抗体価は上昇した。HBs抗体低値の場合，HBc抗体，HBe抗原抗体，HBV-DNAなどを調べ，なお陽性／偽陽性の判定がつかないことがある。しかし，「免疫の記憶」検査の導入で，その判定を簡単かつ明確に行うことができる。

A群，B群において，HBV既感染が疑われ，過去に受診歴がない場合は，HBVの持続感染の有無を調べるために専門医へ紹介することが望ましい。2013年には，そのような例が2例あり，受診を勧めたが，結局両者とも受診を希望しなかった。今後，このような例の管理についての議論を要する。

2013年の医療系学部新入生270名のうち6名で接種前抗体検査が陰性であったが，「免疫の記憶」で抗体が陽転化しHBVV基礎接種（3回接種）を回避できた。その6名では，夫々，ワクチン機会が2回減ったので，2408円×2×6=28896円の節約であった。よって「免疫の記憶」検査には医療経済的意義がある。

4) 将来のHBs抗体検査,「免疫の記憶」の強化「免疫の記憶」の持続は20年程度とされる⁴⁾⁵⁾。しかし,今回HBVVを受けた医療系学部新入生の多くは今後20年以上医療現場に留まると推察される。即ち,医療系学部新入生は,「免疫の記憶」を獲得したとしても定期的なHBs抗体のフォローアップを受けることが望ましい。その間隔は「免疫の記憶」の持続期間の個人差も考慮し,「免疫の記憶」獲得後10-15年程度が適当と推察している。その観点から,HBVV接種終了者に返すHBVV結果報告書には,1)HBVV接種前HBs抗原抗体検査の結果,2)HBVV接種日または「免疫の記憶」検査施行日,3)HBVV接種後または「免疫の記憶」検査後のHBs抗体価に加え,「米国CDCは,正規の方法でHBVVを受け,HBs抗体を獲得すれば,HBs抗原に対する免疫の記憶も獲得したと見做され,今後20年程はHBs抗体が陰性化してもHBVV接種は不要としています。但し,HBs抗原による追加刺激が無ければ,その免疫記憶も消失します。よって個人差も考慮し,15年程度に1回のHBs抗原に対する免疫の記憶検査(1回のHBVワクチン接種+接種後抗体検査)か1回のHBVワクチン追加接種を受けることが推奨されます。」との情報を加える予定である。

まとめ

「免疫の記憶」検査を組み込んだHBVVAの手順,意義を解説した。近年,海外生活経験者の増加を背景にHBVVを入学前に接種する新入生が増加したが,その中でHBs抗体が陰性化している者がある。従来,それらの者はHBVV基礎接種対象であったが,それらの者が「免疫の記憶」を有していればHBVV基礎接種を回避できる。よって「免疫の記憶」検査は,ワクチン接種回数の軽減とそれに伴う医療経済効果に貢献する。また本検査は,接種前抗体検査でHBs抗体価が低値であった場合その陽性/偽陽性の判断に有益である。一方,「免疫の記

憶」は永久には持続しないことを考慮した新しいHBVVAの形態を確立することも重要であると考ええる。

文献

- 1) CDC. Hepatitis B. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.
<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html> (Cited 2014-5-6).
- 2) CDC. Guideline for infection control in hospital personnel 1998
<http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/InfectControl98.pdf> (Cited 2014-5-6).
- 3) U.S. Public Health Service. Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis.
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5011.pdf> (Cited 2014-5-6).
- 4) Zanetti AR, Mariano A, Romano L, et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet* 2005; 366 (9494): 1379-1384.
- 5) Wu Q, Zhuang GH, Wang XL, et al. Antibody levels and immune memory 23 years after primary plasma-derived hepatitis B vaccination: results of a randomized placebo-controlled trial cohort from China where endemicity is high. *Vaccine* 2011; 29 (12): 2302-2307.
- 6) 横山裕一, 戸田寛子, 堂坂愛他. 医療系学部生に対するB型肝炎ウイルス（HBV）ワクチン接種の管理. 米国疾病管理予防センター（Center for Disease Control and Prevention; CDC）コンセンサス, 医療経済を鑑みた新しい管理法の確立(1) - ワクチン接種前HBs抗原抗体検査の意義. 慶應保健研究 2013; 31: 83-86.
- 7) Zhu CL, Liu P, Chen T, et al. Presence of immune memory and immunity to hepatitis B virus in adults after neonatal hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2011; 29 (44): 7835-7841.
- 8) McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis* 2009; 200 (9): 1390-1396.
- 9) Dentinger CM, McMahon BJ, Butler JC, et al. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska natives

- immunized at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (9): 786-792.
- 10) Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2006; 24 (5): 572-577.
- 11) Kometani K, Nakagawa R, Shinnakasu, R et al. Repression of the transcription factor Bach2 contributes to predisposition of IgG1 memory B cells toward plasma cell differentiation. *Immunity* 2013; 39 (1): 136-147.