

B型肝炎ワクチン反応不良者における液性免疫能の検討

熊谷 エツ子, 吉本 桂子, 二宮 久美子
大野 亜紀子, 安岡 陽子

A Seroepidemiological Study of EB Virus and Other Viruses in
Poor Responders against Hepatitis B Vaccine.

Etsuko Kumagai, Keiko Yoshimoto, Kumiko Ninomiya
Akiko Ono, Youko Yasuoka

Recombinant hepatitis B (HB) vaccine is generally performed, and the vaccine is known to be highly effective. Nevertheless, there are some percentage of no-responders or low-responders against HB vaccine. To clarify the immunological background in poor responders, antibodies against EB virus and 3 other viral antigens including herpes simplex, cytomegalovirus and rubella were measured on 31 female hospital personnels and 26 female college students injected with HB vaccine three times. Twenty two (71.0%) hospital personal vaccinees became HBs antibody positive, 4 (12.9%) vaccinees showed a weak reactivity and 5 (16.1%) vaccinees were HBs antibody negative. Twenty one (80.8%) college student vaccinees became HBs antibody positive, and 5 (19.2%) vaccinees were HBs negative. There were no apparent differences in the frequency of the antibodies to EBV and 3 other viral antigens between poor responders and responders against HB vaccine. The antibody titers to EBV and other viral antigens suggest that there may be no decrease of B-cell mediated immunity in the poor responders.

Key Words ; HB vaccine, poor responder, HB virus carrier, immunity

はじめに

B型肝炎(HB)予防のために、医療従事者などのハイリスクグループに対するワクチン接種が普及している。現在使用されているHBワクチンは、ほとんどが遺伝子組換え型のワクチン(YHBワクチン)である。YHBワクチンはヒト血液由来ワクチン(PHBワクチン)に比べて、未知の病原体に感染する可能性が低く、HBs抗体獲得率が高い¹⁾²⁾。しかし、このようなYHBワクチンを接種してもなおワクチン反応不良者が若干存在する。その理由として、抗原性の脆弱、ワクチンの注射量などの抗原側の問題、およびワクチン接種者の年齢、性、免疫状態などの宿主側の問題が考えられる。

今回、われわれはHBワクチン反応不良者とワクチン応答者(responder)およびHBウイル

ス不顕性感染者との免疫能の違いを、大部分の人が生涯中に一度は感染するといってもよいほど極めて普遍的なヘルペスウイルスに対する抗体産生状況から調べた。

対象および方法

1) 対 象

医療従事者76名(HBワクチン接種者31名, 未接種者47名), および熊本大学医療技術短期大学部学生140名(ワクチン接種者26名, 未接種者114名)を調査対象とした。それぞれの年齢分布幅は、医療従事者23~60歳, 学生18~23歳である。また、対象者は両群ともすべて女性である。なお、対象からは除外したが、副作用のためにワクチンを3回接種できなかった人が

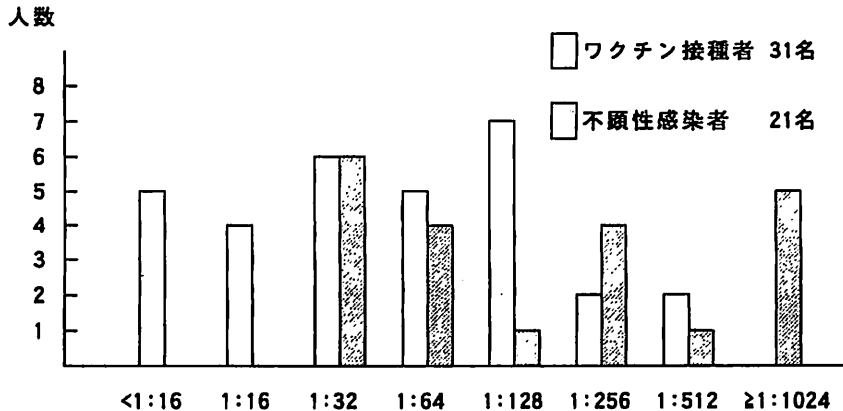


図1 医療従事者におけるHBs抗体価の分布状態

医療従事者に6名みられた。

検査用の採血は、医療従事者の場合ワクチン3回接種後約3ヵ月目に、学生の場合約1ヵ月目に行った。

2) 方法

今回使用したHBワクチンはすべて遺伝子組換えワクチンであるが、医療従事者には「シオノギ」製を、学生には「化血研」製を用いた。ワクチンの接種はいずれも皮下投与にて行った。

HBs抗原・抗体の測定には、それぞれイムニスHBs Ag EIA (特殊免疫研)、セロクリット抗HBs (化血研)を用いた。また、EBウイルス (EBV)-viral capsid antigen (VCA)単純ヘルペスウイルス (HSV)、サイトメガロウイルス (CMV)、および風疹ウイルスに対する各抗体の測定には、KAYAKU VCA SLIDE (科薬)、サイトメガロ ELA-IgG (協和)、ファッセイHSV (化血研)、ルベラIgG-EIA (生研)を用いた。IgG濃度の測定にはNORバルチゲンIgG (BEHRING)を用いた。

結 果

1) HBs抗体陽性率および抗体価

HBワクチン接種後のHBs抗体産生状況につ

いてみると、医療従事者では抗体陽性 ($\geq 1:32$) 例が31名中22名 (71.0%)、弱陽性 (1:16) 例が4名 (12.9%)、陰性 (<1:16) 例が5名 (16.1%)みられた。一方、学生ではHBs抗体陽性例が26名中21名 (80.8%)、陰性例が5名 (19.2%)みられた。

HBs抗原保有者が医療従事者に2名、学生に1名みられたので、彼らを除いた残りのHBワクチン未接種者におけるHBs抗体陽性率をみると、医療従事者では46.7% (45名中21)、学生では2.7% (113名中3名)であった。

医療従事者のHBs抗体価を図1に示した。1:256以上の抗体価を有する人の頻度は、HBV不顕性感染者 (47.6%) がHBワクチン接種者 (47.6%) よりも高い傾向を示した。

2) 各ヘルペスウイルスおよび風疹ウイルス抗体保有率

表1に示すように、医療従事者および学生のEBV-VCA/IgG, HSV, CMVおよび風疹ウイルスに対する各抗体保有率は、それぞれHBワクチン応答群、反応不良群、不顕性感染群間に有意差はみられなかった。

3) HBs抗体価と各ヘルペスウイルス抗体価およびIgG濃度との関係

これまでの調査結果³⁾⁴⁾から、EBV-VCA/Ig

表1 医療従事者および大学生における各ウイルス抗体保有者率

HBV ワクチン	HBs 抗体	医療従事者					学生				
		例数	EBV VCA/IgG	HSV	CMV	ルペラ	例数	EBV VCA/IgG	HSV	CMV	ルペラ
接種	+	22	22 (100)	19 (86.4)	20 (91.0)	17 (77.3)	21	18 (85.7)	11 (50.4)	15 (71.4)	20 (95.2)
	±	4	4 (100)	3 (80.0)	4 (100)	4 (100)					
	-	5	5 (100)	4 (80.0)	5 (80.0)	4 (80.0)	5	5 (100)	2 (40.0)	5 (100)	4 (80.0)
未接種	+	21	21 (100)	18 (85.7)	21 (100)	19 (90.5)	3	3 (100)	0 (0)	3 (100)	3 (100)

()は%を示す

G抗体では、抗体価が1:640以上を異常陽性、H SV抗体では1:25600異常を異常陽性として、HB ワクチン接種群とHBV不顕性感染群の両抗体異常率を調べた。表2に示すように、医療従事者におけるEBV-VCA/IgG抗体の異常率は、HB ワクチン接種群および不顕性感染群いずれもHBs抗体価が1:32以下のグループが1:64以上のグループよりも高値を示す傾向がみられた。一方、HBs抗体価とHSV抗体価、IgG濃度との間には特定の関係は認められなかった。

考 察

HBウイルス (HBV) は血液のみならず体液 (唾液、精液など) からの感染も少なからず認められる。その感染経路は多種多様であるが、ワクチンや抗HBヒト免疫グロブリンの開発、ディスポーザブル器具の普及、輸血用血液のHBc抗体のチェックなどによって、新たなHBV感染者は減少している。しかし、子宮内で感染したりHBワクチンを接種しても抗体が産生されない場合があるので、HBVの感染を100%予防できないのが現状である。

HBワクチンの投与は、一般に初回、1ヵ月後、6ヵ月後に3回行われている。従来の死菌ワクチンは皮下に投与するが、YHBワクチン

では筋肉内投与も可能である。そして、筋肉内投与の方が皮下投与よりもより高いHBs抗体価を獲得することが明らかにされている⁵⁾⁶⁾。HB ワクチン接種後の抗体産生状況は、3回接種後1ヵ月目、つまり初回接種より7ヵ月目の抗体価で判定されている。

矢野らは、HBワクチン反応不良者をlow responderとno responderに分けている。つまり通常量のワクチンを3回接種後、RIA法でHBs抗体の陽転が見られないものをno responder、僅かにHBs抗体が産生される場合 (HBs抗体がPHA法では陰性で、RIA法のみ陽性を示す) をlow responderと呼んでいる⁷⁾。今回の調査では、PHA法でのみHBs抗体を測定したので、low responderとno responderを合わせた反応不良者の頻度をみると、医療従事者では16.1%、学生では19.2%であった。これまでの報告では、HBワクチン接種後、健常者の85~99%がHBs抗体を獲得するといわれているが、これらの成績は若年者が大半で、かつ3回目接種1ヵ月後における高感度測定法を用いての抗体保有率である²⁾⁸⁾⁹⁾。しかし、長期間、十分量の抗体を保持する比率はさほど高くなく、山舗ら¹⁰⁾の調査では、ワクチン接種後4~6ヵ月目のHBs抗体検出率は62%であった。今回、医療従事者にH

表2 医療従事者におけるEBV-VCA/IgGおよびHSV抗体異常頻度について

ウイルス 抗体 対象	EBV-VCA/IgG抗体 ≥ 1:640		HSV抗体 ≥ 1:25,000	
	HBs抗体		HBs抗体	
	≤ 1:32	≥ 1:64	≤ 1:32	≥ 1:64
ワクチン接種者	1/15(6.7)	3/16(18.8)	4/15(26.7)	4/16(25.0)
不顕性感染者	0/6 (0)	3/15(20.0)	2/6 (33.3)	7/15(46.7)
計	1/21(4.8)	6/31(19.4)	6/21(28.9)	11/31(35.5)

()は%を示す

Bs抗体弱陽性例が約13%みられたが、これは3回目のワクチン接種後約3ヶ月目に抗体の測定を行ったために、抗体価が低下している可能性が考えられる。

後藤ら¹¹⁾は、HBワクチンに対する免疫応答の強弱とHLA抗原との関連を調べ、no responderのHLA-Cw1とDRW9の頻度がresponderに比べて有意に高いことを報告している。しかし、大内ら¹²⁾は両者間に有意差を認めていない。このような違いが何によるものかの結論はでていない。さらに、大内ら¹³⁾はno responderとresponder間のT細胞、B細胞の各マーカーに有意差がないことを報告している。

最近、HBワクチン反応不応答の原因として、HBs抗体を特異的に抑制する抑制T細胞および可溶性の抑制因子の存在とB細胞の機能低下が関与しているのではないかと考えられている¹⁾。しかし、今回対象としたHBワクチン応答群とワクチン反応不良群の各ヘルペスウイルスおよび風疹ウイルスに対する抗体の保有率間に有意差がみられなかったことは、HBワクチン反応不良者のB細胞には異常がないことを示唆しているものと思われる。

さらに、HBs抗体価と各種ウイルス抗体価およびIgG濃度との関係を調べたところ、EBV以外の各ヘルペスウイルス抗体およびIgG濃度とHBs抗体価との間には特定の関連は認められなかった。一方、EBV-VCA/IgG抗体価が極めて高い値を示した人が、HBワクチンに対する

high responderグループに多くみられた。この点に関しては、例数を増やした上で改めて考察する予定である。

no responderに対して追加ワクチンを1回行った場合、その62%は依然としてno responderであり、残り38%は抗体を獲得するが抗体価は低値を示すことが多い¹⁾。しかし、追加ワクチンによってHBワクチン反応不良例は確実に減少する¹³⁾。最近、従来のHBワクチンで感染予防ができないだけでなく、逆にこれらのワクチンによって誘導される可能性がある逃避変異株が、Carmannら¹⁴⁾によって報告されている。この変異株はHBs抗原a決定基の重要部分に突然変異が起こったものであるが、この株に対してはpre-S2抗体とHBs抗体が独立して働くpre-S2含有HBワクチンによって予防可能である。

no responderに対して検討の余地が残されているが、今後とも基本的な感染予防対策を充実させることによって、B型肝炎が撲滅される日がそう遠くないことを信じている。

文献

- 1) 山内克己：HBワクチンに対する免疫応答，臨床免疫，21:542-550，1989
- 2) 八橋 弘，矢野右人：HBワクチン，総合臨床，39:1868-1874，1990
- 3) Etsuko K, et al: Effects of Long-term Low Dose Radiation - Epstein-Barr Virus-Specific Antibodies in Radiological Technologists - J RADIANT RES 29:203-210, 1988
- 4) 熊谷エツ子，他：熊本医療短大学生におけるヘルペスウイルスおよび風疹ウイルスの血清疫学検査，熊本大学医療技術短期大学部紀要，創刊号:65-68，1991

- 5) 矢野右人：遺伝子組換え酵母由来B型肝炎ワクチン第Ⅲ相臨床試験成績，基礎と臨床，21:2681，1987
- 6) Stricler AC, et al；Hepatitis B Immunization：Effect of 4th and 5th Injections following Suboptimal Seroconversion in Health Care Workers. Canadian. J, Public. Health 78：315-317，1987
- 7) 矢野右人，他：HBワクチンと使用法，日本臨床，46:588-597，1988
- 8) Stevens CE, et al；Yeast-recombinant Hepatitis B Vaccine. JAMA 257:2612-2616，1987
- 9) 市田文弘；組換えB型ワクチン（GB-0892）の臨床第Ⅲ相試験成績，基礎と臨床，22:3109，1988
- 10) 山崎昌由，他：院内検診におけるHBワクチン接種状況とHBs抗体量について，肝臓，30（Suppl, 2）:44，1989
- 11) 後藤暢二，他：HBワクチン接種後のHBs抗体消長とワクチンに対する抗体非獲得者の免疫遺伝学的背景，肝臓，25:705，1984
- 12) 大内栄悦，他：B型肝炎の予防医学，臨床病理，37:1193-1199，1989
- 13) 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
- 14) Carman WF, et al：Vaccine-induced Escape Mutant of Hepatitis B virus. Lancet, 336:325-329，1990