

平成22-23年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

研究課題名: 抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集におけるB型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討

主任研究者 八橋 弘(長崎医療センター)

分担研究者 矢野博久(久留米大学)、
石井博之、脇坂明美、
鈴木光、松崎浩史(日赤)

肝炎ウイルスとは、感染経路は？

肝炎ウイルス

感染経路

- A型肝炎ウイルス
- B型肝炎ウイルス
- C型肝炎ウイルス
- D型肝炎ウイルス
- E型肝炎ウイルス

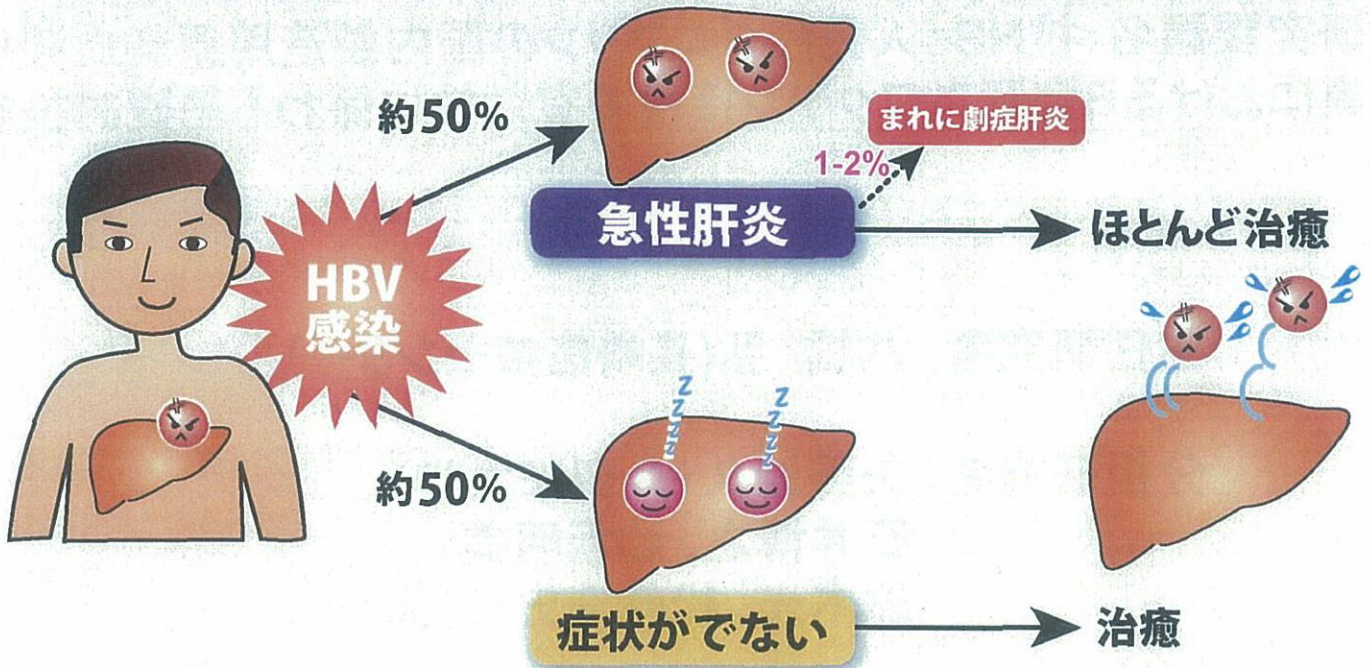
経口感染 -- A & E
慢性化しない。

経血液感染 --- B, C, & D
慢性化する。

- 慢性肝炎
- 肝硬変
- 肝癌

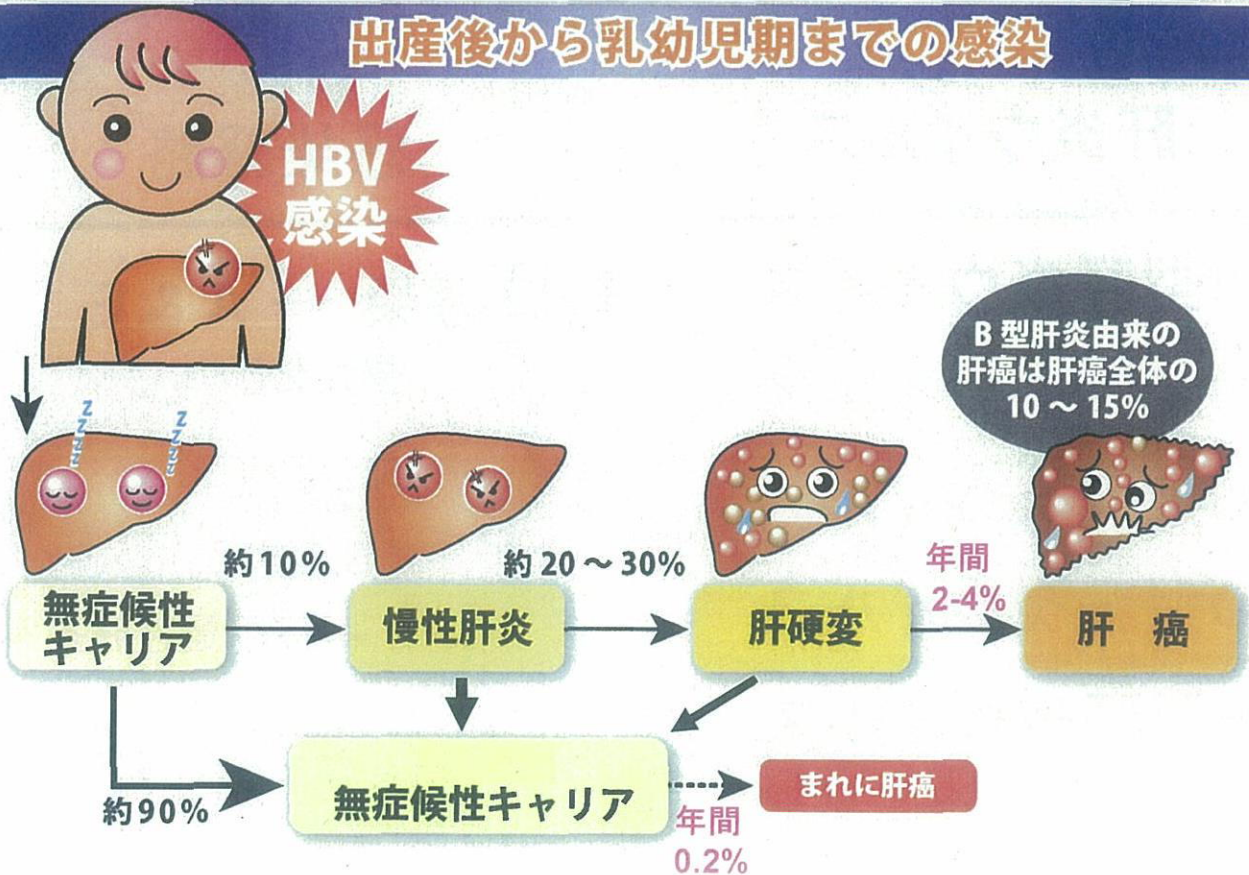
大人でB型肝炎に感染すると

成人期での感染



出生後、乳児期にB型肝炎に感染すると

出産後から乳幼児期までの感染



B型肝炎感染の予防方法

HBIG (human anti-HBs ImmunoGlobulin:抗HBs人免疫グロブリン)

ヒト血液中のHBs 抗体を製剤化したもの。
即効性があるも、効果持続は、約3月間。

HBワクチン

HBs抗原を遺伝子工学的に生産し製剤化したもの。
通常0.1.6月目の3回投与後、感染予防効果が出現する。
平均5年間は、HBs 抗体陽性が持続する。

HBs 抗体陰性化した場合でも、

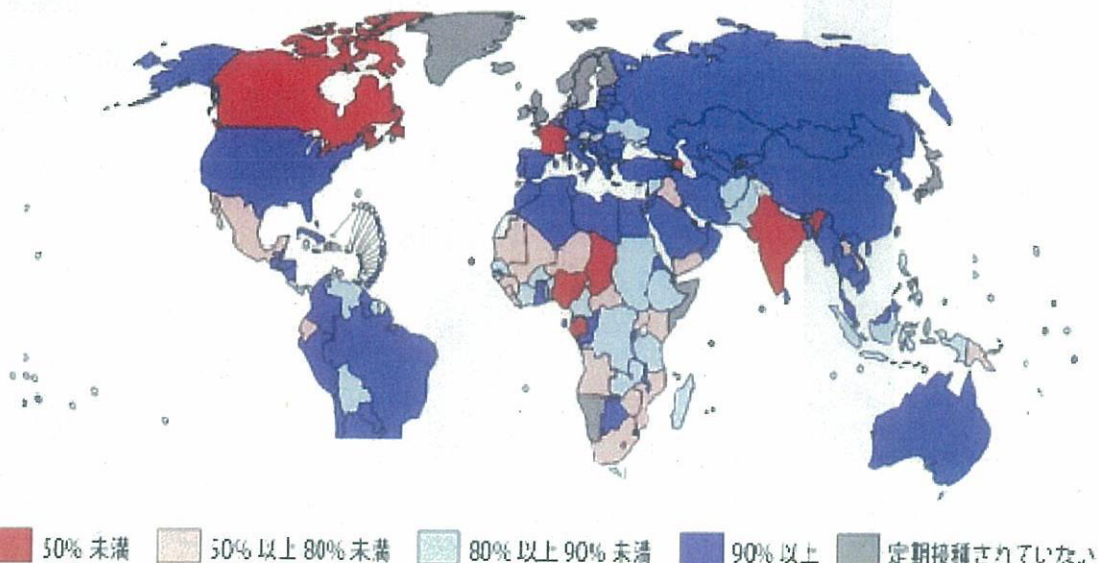
1回の追加ワクチンで良好な反応が得られる。

即効性はないも、

感染予防効果は15年間以上持続すると報告されている。

現在、全世界で約170ヶ国が国民全員にHBVワクチンの接種を行う意向を示し、これをWHOではユニバーサルワクチンと呼んで推奨している。先進国で導入していないのは、HBV漫淫度の低いイギリス、オランダ、北欧3ヶ国のみである。これら欧州諸国でも現在ユニバーサルワクチンの導入が検討されている。

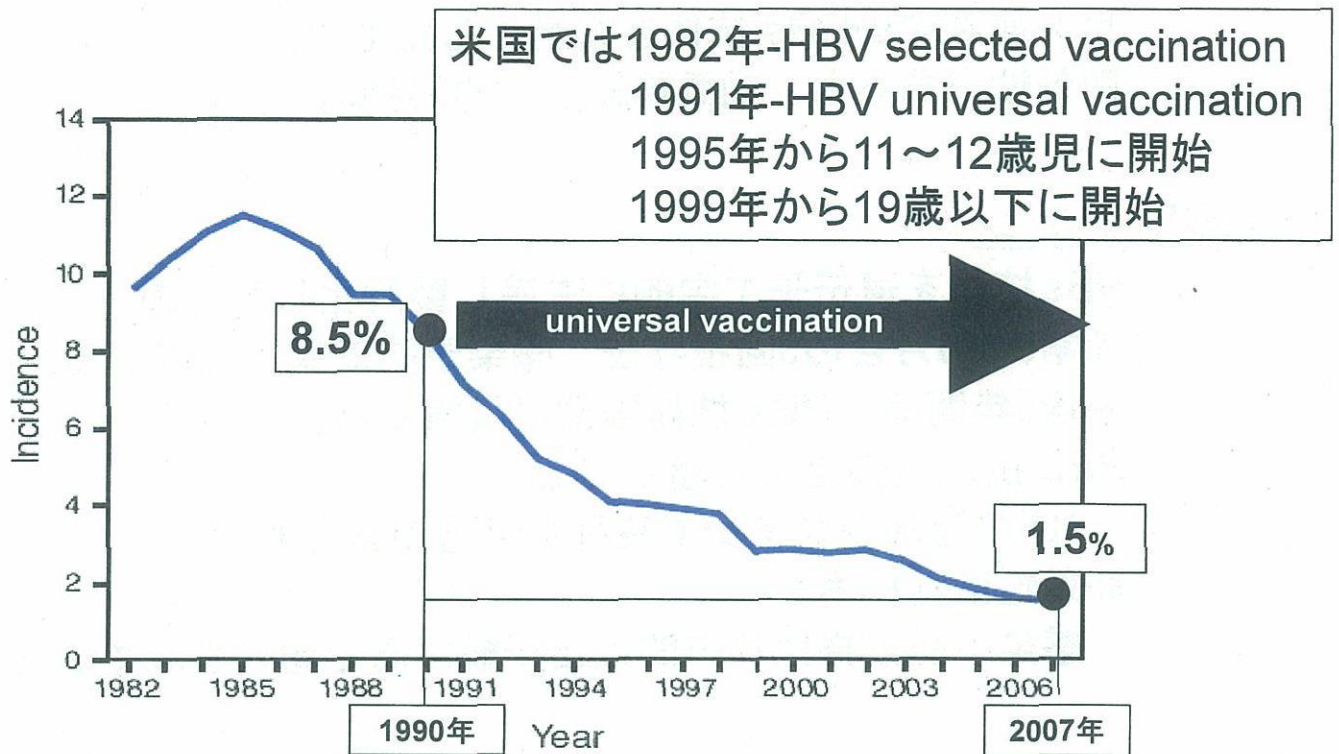
Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009



出典: WHO(世界保健機関) Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009

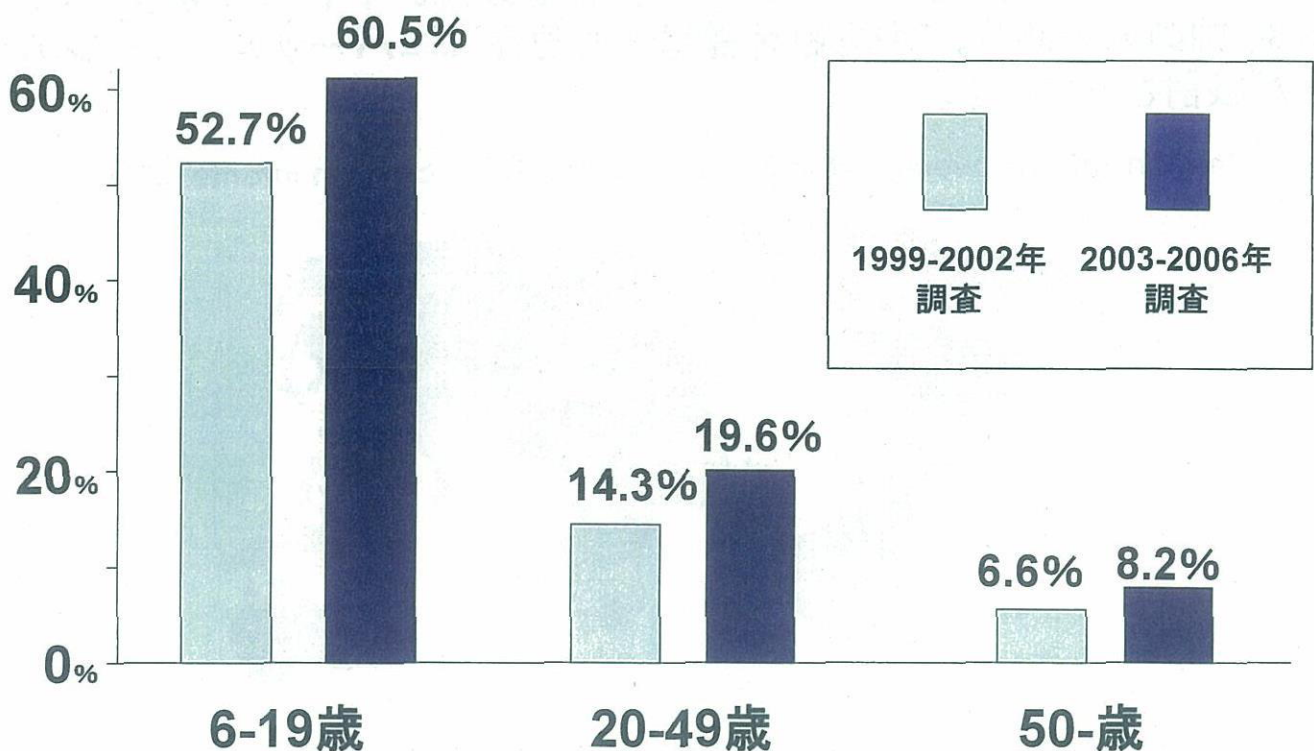
米国でのB型急性肝炎の発生率

(Daniels D, MMWR Surveillance Summaries; 58 (SS03): 1-27, 200から引用、一部作図)



米国の一般住民のHBs抗体陽性率

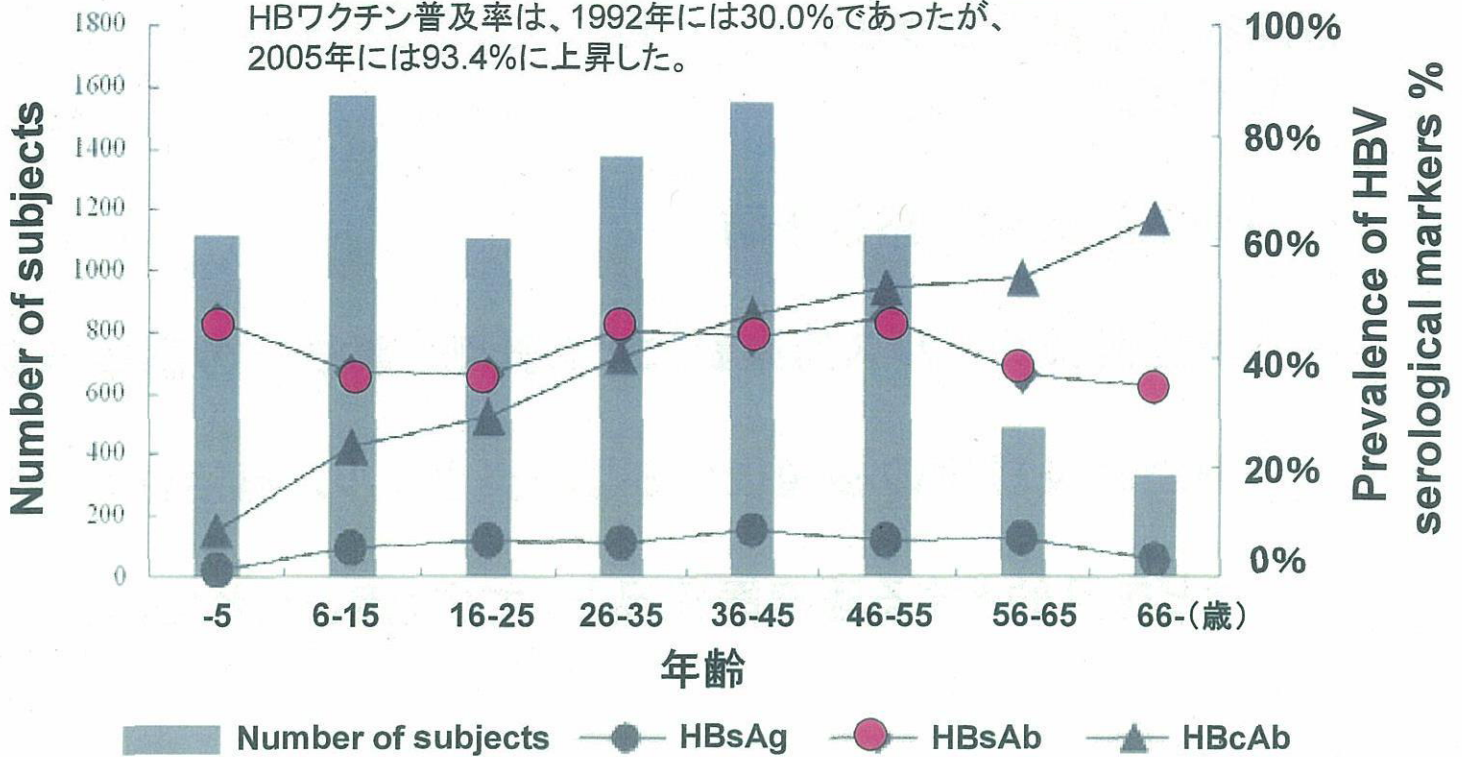
(Wasley A et.al.JID2010;202(2):192-201から引用、作図)



中国の一般住民のHBs抗体陽性率

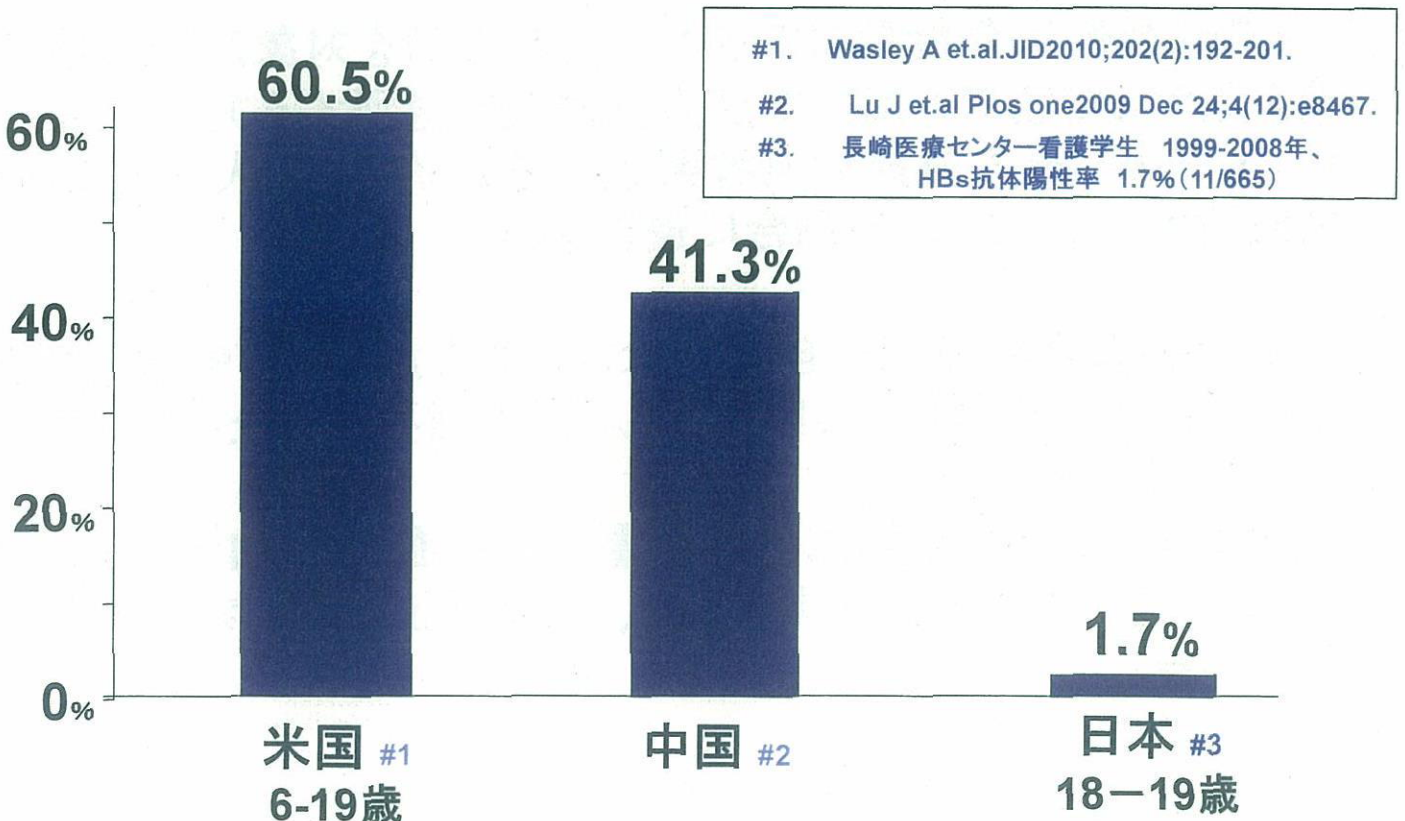
(Lu J et.al Plos one2009 Dec 24;4(12):e8467. 2007年調査)

中国政府は、1992年からHBV universal vaccinationを開始した。
HBワクチン普及率は、1992年には30.0%であったが、
2005年には93.4%に上昇した。



NHO長崎医療センター 八橋弘

米国、中国、日本の一般住民のHBs抗体陽性率



抗HBs人免疫グロブリン (HBIG)は、



- ①B型肝炎母子感染予防
- ②B型肝炎ウイルス汚染針による針刺し事故後の感染予防
- ③B型肝炎患者の移植後のB型肝炎ウイルス再活性化予防、
などを目的とする医療医薬品として広く用いられている。

HBIG製剤は年間約500万人の全献血者を対象にHBs抗体価を測定して基準を満たす高力価血漿を選別する方法が採られているが、その対象献血者実数は僅か約1,000人程度であり、献血者数千人に1人の割合に過ぎない。

よってHBIG製剤の**国内自給率は3%**に満たず、97%以上は外国からの輸入原料により製造され、国内需要を満たしている。

したがってHBIG自給に必要な量の原料血漿を国内献血により確保するためには、より積極的、能動的収集法を考慮する必要がある。

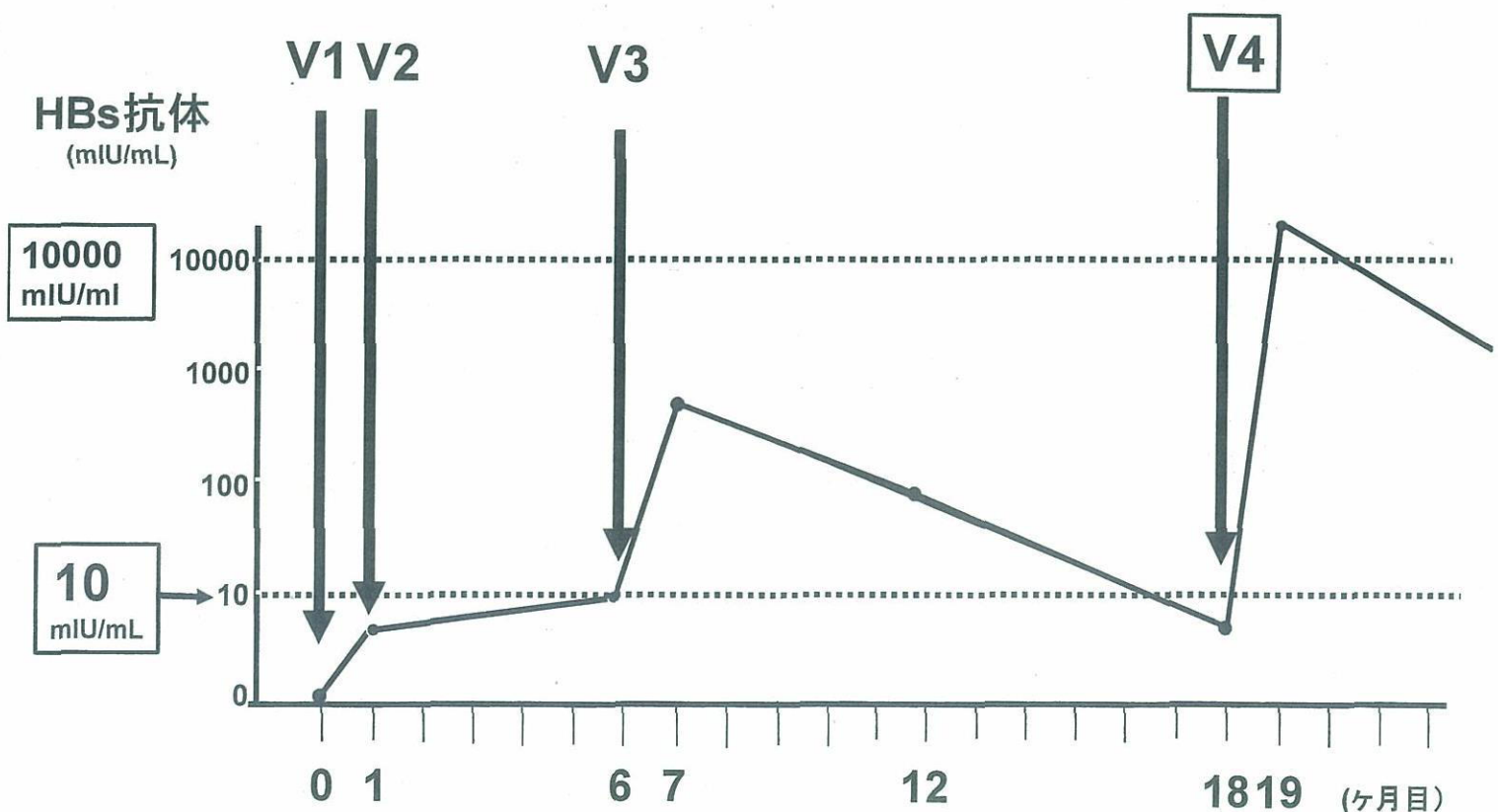
その一つに同意が得られた献血者にB型肝炎ワクチン(HBワクチン)を接種して抗体価を上昇させた後に供血頂く方法が考えられる。

しかし HBワクチン接種はB型肝炎ウイルスの感染予防を目的になされるため、初回の接種者ではHBIG原料血漿基準を満たす高力価の抗体(EIA法:10,000mIU以上)を獲得する人の割合は極めて低い事が既に分っている。

そこで、現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者(感作者)を対象にワクチンを接種した場合、より効率的に高力価抗体保有者を見出し得ると期待されるが、これまでこの種の成績は報告されていない。

本プロジェクトは感作者へのワクチン接種による抗体価上昇を調査し、HBIG用抗体高力価血漿収集のための基礎的資料を作る事を目的とする。

HBワクチン投与後HBs抗体価の推移



HBワクチン投与者の背景、性、年齢層分布

対象 : HBs抗体価 (CLIA法) 3mIU以上を示し、研究協力がえられた
長崎医療センター職員468名 (看護師、検査技師、他)

平均年齢 : 33.7歳 ± 10.4歳

性 : 女性435名 (93%)
男性33名 (7%)

年齢層	20—	30—	40—	50—	合計
女性	217	103	67	48	435 (93%)
男性	12	5	8	8	33 (7%)
合計	229 (49%)	108 (23%)	75 (16%)	56 (12%)	468 (100%)

HBワクチン投与前後のHBs抗体価 (AxSYM EIA) の 平均値の変化

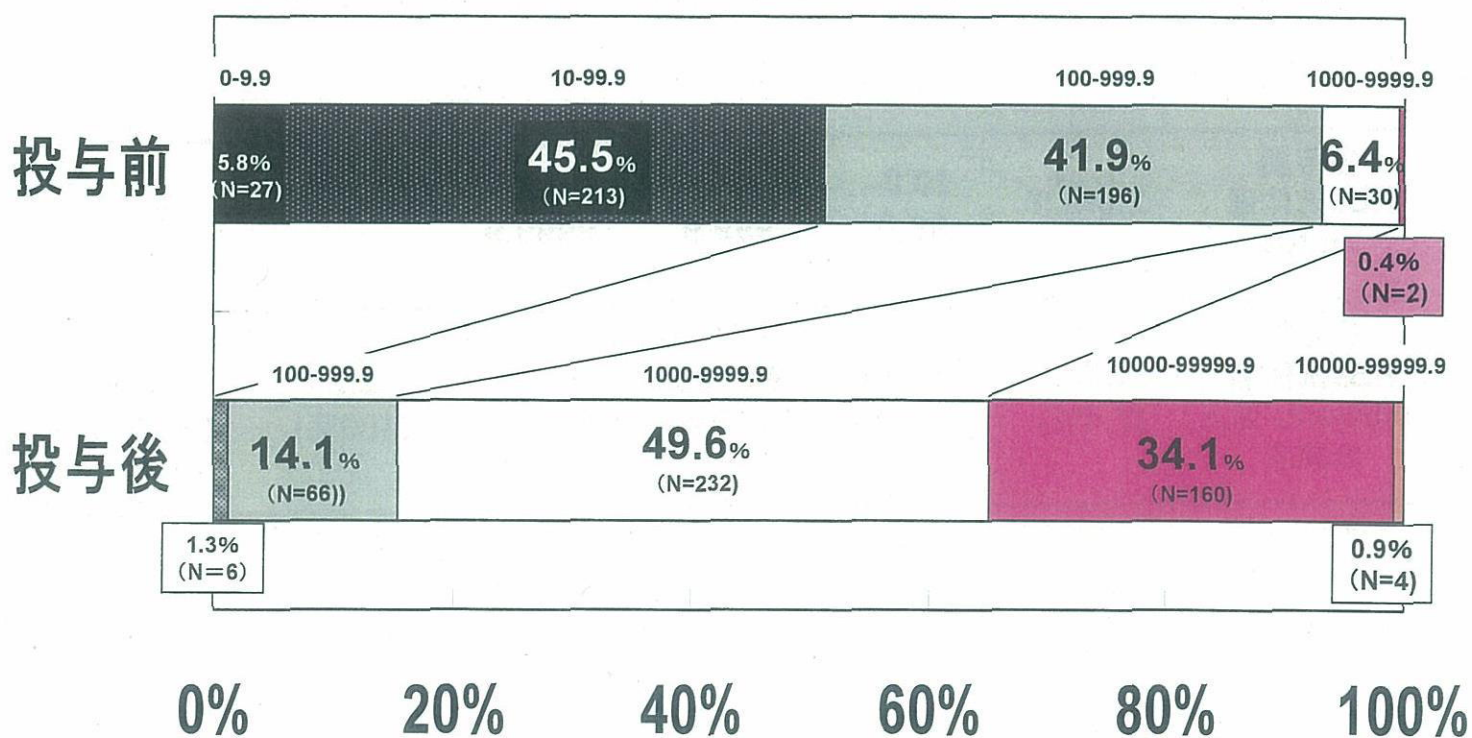
	投与前		投与後1ヶ月目
算術平均 (mIU)	380.9 ± 1319.9	<i>P</i> < .0001 ²⁾	12227.8 ± 17951.9
幾何平均 (Log mIU)	1.985 ± 0.665	<i>P</i> < .0001 ¹⁾	3.708 ± 0.669

Student's t-test¹⁾, Mann-Whitney U test²⁾

HBワクチン投与前後のHBs抗体価 (AxSYM EIA) の分布 (N=468)

HBs抗体価	投与前	投与後1ヶ月目
2.0-9.9	27 (5.8%)	0
10-99.9	213 (45.5%)	6 (1.3%)
100-999.9	196 (41.9%)	66 (14.1%)
1000-9999.9	30 (6.4%)	232 (49.6%)
10000-99999.9	2 (0.4%)	160 (34.1%)
100000-	0	4 (0.9%)
	468 (100%)	468 (100%)

HBワクチン投与前後のHBs抗体価 (AxSYM EIA) の分布 (N=468)



HBワクチン1回投与後HBs抗体価 (AxSYM EIA) 10000mIU以上を 獲得した対象者の性別、年齢層別頻度

年齢層	20-	30-	40-	50-	合計
女性	92/217 (42.4%)	34/103 (33.0%)	22/67 (32.8%)	7/48 (8.3%)	155/435 (35.6%)
男性	5/12 (41.7%)	3/5 (60%)	1/8 (12.5%)	0/8 (0%)	9/33 (27.2%)
合計	97/229 (42.3%)	37/108 (34.2%)	23/75 (30.7%)	7/56 (12.5%)	164/468 (35.0%)

P<.0001
P=0.0029
P=0.0144

Chi-square test

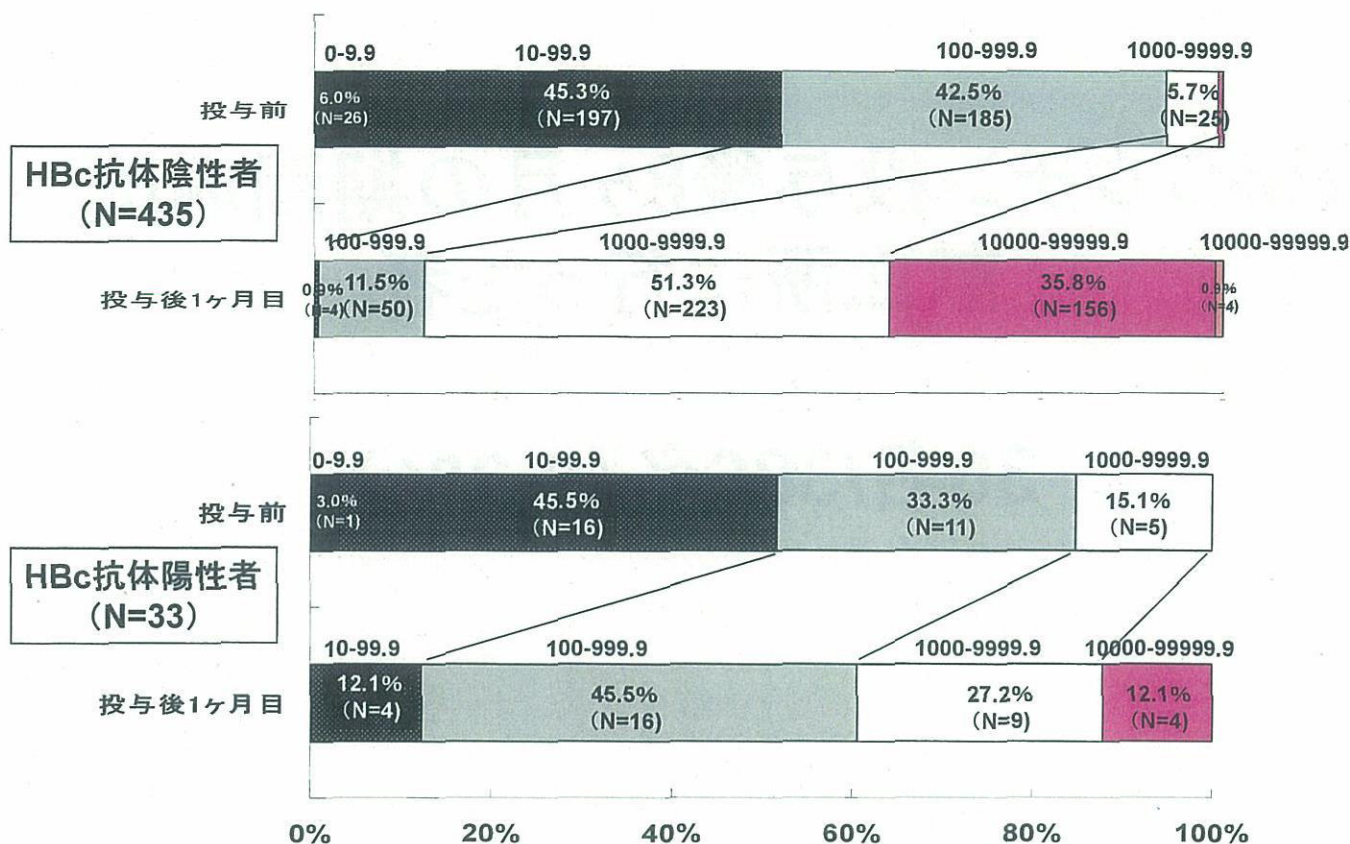
HBワクチン1回投与後HBs抗体価 (AxSYM EIA) 10000mIU以上を 獲得した対象者の投与前HBs抗体価別の頻度

投与前 HBs抗体価 (mIU)	2.0-9.9	10.0- 99.9	100- 999.9	1000- 9999.9	10000-	合計
投与後 HBs抗体価 10000mIU以上 の頻度	2/27 (7.4%)	52/213 (24.4%)	92/196 (46.9%)	16/30 (53.3%)	2/2 (100%)	164/468 (35.0%)

P=0.0462
P<.0001
P=0.0010
P<.0001
P=0.0002
P=0.0148

Chi-square test

HBワクチン投与前後のHBs抗体価(AxSYM EIA)の分布 HBc抗体陰性、陽性者別



まとめ

1. HBワクチン投与歴のある医療従事者を対象に、HBワクチン(10 μ g)を1回投与し、HBs抗体価の推移を検討した。
2. HBs抗体価(AxSYM EIA)は平均値(算術/幾何log)で、投与前(380.9/1.985) mIUから投与後1ヶ月目には(12227.8/3.708) mIUへと有意に上昇し、HBs抗体価(AxSYM EIA) 10000 mIU以上の価を占めた者の頻度は、投与前後で0.4%(2人)から35.0%(164人)へと有意に増加した。
3. HBワクチン1回投与で、HBs抗体価(AxSYM EIA) 10000 mIU以上を示した者の特徴は、以下の3点であった。
 - 3-1. 若年であること。
(30歳未満:42.3% vs 50歳以上:12.5%)
 - 3-2. 投与前のHBs抗体価が100 mIU以上であること。
(100 mIU未満:22.5% vs 100 mIU以上:48.2%)
 - 3-3. HBc抗体陰性であること。
(HBc抗体陰性者:36.8% vs 陽性者12.1%)

HBワクチン投与後8ヶ月の期間内に、 献血所に行った者

36名/386名(9.3%)

平成23年度研究計画

1. 追加接種1年後のHBs抗体価を測定し抗体価の変動を把握する（八橋、鈴木）。HBIG原料血漿基準（EIA法10000mIU/mL以上）を下回った者に対して、再追加ワクチン接種をおこなう（八橋）。
- 2 長崎医療センター以外の施設、大学病院においても本プロジェクトが可能か、久留米大学病院においても、同様の研究を実施する（矢野）。
3. 献血者の意識調査を通じて、HBIG国内自給に必要な血漿を確保するための最適な献血者集団を掘り出す方策を検討する。合理的にワクチン接種により対象となり得る集団、並びに一般献血者への適用の可能性についても検討する。また、諸外国の血漿収集状況を参考にして、ワクチン追加接種者数、方策、概算費用を推定する（石井）。
4. 献血希望者を対象として、HBワクチンを投与後献血していただくことをシステム化する上での問題点、注意点などを十分検討した上で、HBワクチン免疫プログラムのガイドライン案を作成する。（八橋、石井、脇坂、松崎）

HBIG 自給率 100%に向けて(試案、石井)

1. 自給率100%とするには、製剤としてどの程度の量(単位数?)が必要なのか

H23/3/23付厚労省告示第63号において、平成23年度需要見込量は18,300本(1000単位製剤換算数)。なお、国内献血製品(日赤製品)は400本(同換算数)。

2. 自給率100%にするために、必要な量(上記1)を確保するためには、何人分の献血者が必要なのか?(1人献血すると、製剤としてどの程度の量(単位)を採取できるのか?)

(以下献血者は、製造対象となる高力価HBs抗体(1万mIU/mL以上)保有者のことをいう。)

①上記1.から国内献血製品としての不足量は、17,900本(1000単位製剤換算数)

②血漿1ℓあたりの製造数は、約2.5本(1000単位製剤換算数)

③1人あたりの献血量については、全数が血漿成分献血として試算(約430mL/人)

したがって、必要な献血者延べ数は、 $17,900 \text{本} \div 2.5 \text{本} \div 0.43 \text{ℓ} = 16,651 \text{人/年}$

なお、1人1回献血すると製剤としてどの程度の量が確保されるかについては、約1.1本

結論として、一人当たり年間献血回数を2回とすると年間実献血者数は、8,326人/年

であり、仮に2倍のドナープールが必要とすると、1.7万人規模の高力価HBs抗体保有献血登録者が必要と試算。

3. 上記(4)の献血者を確保するためには、ワクチン接種を何人に実施しなければならないのか?

八橋研究班の結果から、過去3回以上接種経験のある医療関係者の約35%はワクチン接種で製造対象となる高力価HBs抗体を一時的ではあるが保有できることから、 $1.7 \text{万人} \div 0.35 = 49,000 \text{人}$

したがって、ワクチン接種目標値として、5万人程度を設定することが必要。

平成22-23年度厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

研究課題名:抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における
B型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討

主任研究者 八橋 弘、分担研究者 矢野博久(久留米大学)、石井博之(日赤) 他

平成23-25年度国立病院機構共同臨床研究

(EBM推進のための大規模臨床研究事業)

2011年5月31日採択

研究課題名:抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集を目的とした
国立病院機構職員を対象とするB型肝炎ワクチン接種の有効性に関する検討

主任研究者 八橋 弘

分担研究者 横浜医療センター(小松達司)、金沢医療センター(太田 肇)、
呉医療センター(高野弘嗣)、岡山医療センター(山下晴弘)、善通寺病院(林 亨)、
九州医療センター(中牟田誠)、災害医療センター(平田啓一)、名古屋医療センター(島田昌明)、
京都医療センター(米田俊貴)、大阪南医療センター(脇岡泰三)、熊本医療センター(杉 和洋)、
別府医療センター(酒井浩徳)、南和歌山医療センター(加藤道夫)、
高崎総合医療センター(高木 均)、東名古屋病院(平嶋 昇)

NHO16施設以上、4800名以上を対象として実施予定。

