

原著

異なる HBV 遺伝子型由来の HB ワクチンを
組み合わせた予防接種効果小松 陽 樹¹⁾ 梅津 守一郎²⁾ 乾 あやの²⁾
十河 剛²⁾ 藤澤 知雄²⁾

要旨 わが国で市販されている B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン) は, B 型肝炎ウイルス genotype A (GTA) 由来の抗原と genotype C (GTC) 由来の抗原を使用した 2 種類が存在する. しかし, 同じスケジュールで 2 種類の HB ワクチンを組み合わせた接種の予防効果は不明である. 一連の HB ワクチン接種での互換性を明らかにするため, HB ワクチンを接種した患児を後方視的に検討した. 2007~2015 年の期間で 28 例が解析可能であった. 28 例中 GTA 由来と GTC 由来の HB ワクチンを組み合わせて接種を行った症例は 7 例 (月齢; 中央値 2 カ月, 母子感染予防 4 例) あり, 残り 21 例 (月齢; 中央値 0 カ月, 母子感染予防 20 例) は同じ遺伝子由来のワクチン接種であった. 異なる遺伝子型由来のワクチン群は全例においてワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価は 100 mIU/ml 以上を示し, 両群間でワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価に有意差はなかった. また, 両群ともに母子感染予防失敗例はなかった. 異なる遺伝子型を組み合わせたワクチン接種は, 同じ遺伝子型のワクチン接種と同等の予防効果が得られ, 両者には互換性があると考えられた.

I. 背景

わが国では, B 型肝炎 (HB) ワクチンは 2 つの異なる B 型肝炎ウイルス (HBV) 遺伝子型由来のワクチンが市販されている. 1 つは, 欧米にて頻度が高い遺伝子型 A (genotype A : GTA) 由来のワクチン, もう 1 つはわが国で感染頻度が高い遺伝子型 C (genotype C : GTC) 由来 HB ワクチンである. それぞれ単独では感染予防効果が証明されているが, 母子感染予防のデータを含め, 同一スケジュール内で異なる遺伝子型の HB ワクチンを組み合わせた 3 回接種の感染予防効果は明ら

かではない. 定期接種が施行された場合, 異なる遺伝子型ワクチンを組み合わせて 3 回接種を実施する機会が増加すると予想される. 本研究の目的は, 同一スケジュール内で GTA 由来 HB ワクチンおよび GTC 由来 HB ワクチンを組み合わせた接種による HBV 感染の予防効果を明らかにすることである.

II. 対象と方法

2007 年 4 月~2015 年 5 月までに, 済生会横浜市東部病院で HB ワクチン接種をフォローしている児を対象に後方視的に検討した. 接種プロトコ

Key words : B 型肝炎ウイルス, 遺伝子型, ワクチン, 互換性, HBs 抗体価

1) 東邦大学医療センター佐倉病院小児科

〔〒 230-8741 佐倉市下志津 564-1〕

2) 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科

ルは母子感染予防の場合、旧厚生省方式（妊婦のHBe抗原の有無でHBIG 200単位筋注投与回数）が異なり、月齢2からワクチン接種が開始）または国際方式〔妊婦のHBe抗原の有無に関係なく、出生後12時間以内にHBsヒト免疫グロブリン（HBIG）200単位筋注し、①生後5日以内、②月齢1、③月齢3にHBs抗原5 μ gを含むHBワクチン0.25 mlを合計3回皮下接種〕を用いた。母子感染予防以外の予防接種スケジュールは、2回目接種が初回接種から2カ月後、3回目接種が初回から6カ月後の3回皮下接種とした。GTA由来のワクチンはヘプタバックス-II（MSD）、GTC由来のワクチンはビームゲン（化学及血清療法研究所）を使用した。HBIGは乾燥HBグロブリン-ニチヤク（日本製薬株式会社）を使用した。HBs抗体は化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法）で測定し、2007～2014年8月まではルミパルスII HBsAb（富士レビオ株式会社、HBs抗原：adr）、2014年8月以降はルミパルスHBsAb-N（富士レビオ株式会社、HBs抗原：adr）を使用した。HBs抗体価の測定は3回接種から1カ月後、6カ月後および12カ月後の合計3回実施した。HBs抗体価のprotective levelsと考えられる10 mIU/ml以上の抗体価を得た例を、HBs抗体産生良好者（good responder：GR）と定義した。また、3回接種から1カ月後にHBs抗原が陽性の場合を、母子感染予防不成功と定義した。2群間の検定にはMann-Whitney-U testを用いた。統計学的処理はexcel（Microsoft社）とStat MateIII（アトムス社）で行い、 $p < 0.05$ を有意とした。本研究は済生会横浜市東部病院倫理委員会の承認（2015078）を得ている。

III. 結 果

対象期間内に58例の症例が当院、あるいは他院でHBワクチンの接種を受けた。58例中HBs抗体価などの評価判定が可能であった症例は28例あり、28例中7例において同一スケジュール内でGTA由来HBワクチンおよびGTC由来HBワクチンを組み合わせた接種が実施されていた〔A群：接種時年齢；中央値 月齢2（月齢0～13歳）、男/女=3/4、母子感染予防4例（妊婦HBe抗原陽

表 異なる遺伝子由来のワクチン接種群（A群）と同じ遺伝子由来のワクチン接種群（B群）の背景

	A群 (n=7)	B群 (n=21)
性別（男児/女児）	3/4	12/9
初回接種時の年齢	月齢0～13歳 (中央値 月齢2)	月齢0～月齢2 (中央値 月齢0)
接種目的		
母子感染予防	4	20
父子感染予防	1	1
その他	2	0
接種したワクチン遺伝子型*（1回目-2回目-3回目）		
A-A-A	0	3(母 genotype C 1例)
C-C-C	0	18(母 genotype B 1例, C 10例)
C-C-A	4(母 genotype C 1例)	0
C-A-C	1	0
C-A-A	2(母 genotype A 1例)	0

*A：genotype A由来ワクチン、C：genotype C由来ワクチン

性なし、陰性1例、不明3例）（旧厚生省方式1例、国際方式3例）：父子感染予防1例：その他2例、接種回数GTA由来ワクチン2回が2例：GTC由来ワクチン2回が5例〕。一方、残りの21例は同じgenotype由来のワクチンが3回接種されていた〔B群：接種時年齢；中央値 月齢0（月齢0～2）、男/女=12/9、母子感染予防20例（妊婦HBe抗原陽性8例（旧厚生省方式3例、国際方式5例）、HBe抗原陰性7例（旧厚生省方式1例、国際方式6例）、不明5例（旧厚生省方式1例、国際方式4例））：父子感染予防1例、GTA由来ワクチン単独3例：GTC由来ワクチン単独18例〕（表）。母子感染予防24例中14例でHBV遺伝子型が判定されていた（genotype A 1例、B 1例、C 12例）（表）。A群とB群の両群間では、性別と初回接種年齢に統計学的な有意差はなかった。両群ともに母子感染予防が過半数を占めた。A群は全例、初回にGTC由来のワクチンを接種していた。

A群のHBs抗体価の推移は、3回目接種から1カ月後が $4.8 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^3$ （中央値 1×10^3 ）mIU/

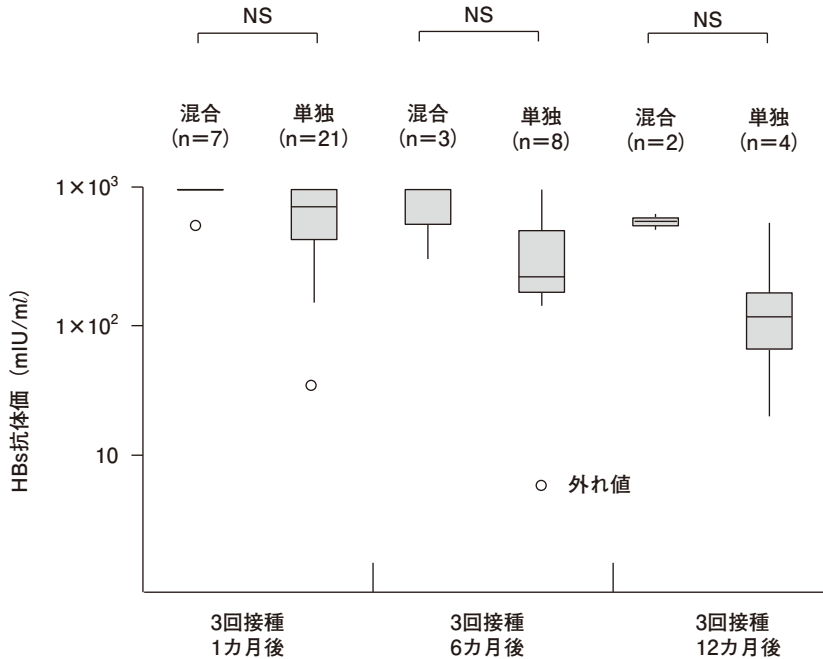


図 HB ワクチン 3 回接種後の HBs 抗体価の推移

Box-and-whisker plot (箱ひげ図) の whisker 上端と下端がそれぞれ最大値と最小値, 箱の上端と下端はそれぞれ第 3 位数と第 1 位数を示す. ○は離れ値を示す.

NS: not statistically significance, 統計学的な有意差なし.

ml (N=7), 6 カ月後が $3.0 \times 10^2 \sim 1.0 \times 10^3$ (中央値 1.0×10^3) mIU/ml (N=3), 1 年後が $5.0 \times 10^2 \sim 6.6 \times 10^2$ (中央値 5.8×10^2) mIU/ml (N=2) であった. 一方, コントロールである B 群の HBs 抗体価の推移は, 3 回目接種から 1 カ月後が $3.2 \times 10^1 \sim 3.0 \times 10^3$ (中央値 8.0×10^2) mIU/ml (N=21), 6 カ月後が $5.7 \times 10^1 \sim 1.0 \times 10^3$ (中央値 2.2×10^2) mIU/ml (N=8), 1 年後が $2.1 \times 10^1 \sim 5.6 \times 10^2$ (中央値 1.1×10^2) mIU/ml (N=4) であった (図). 両群間で HBs 抗体価に統計学的な有意差はなかった. GR の割合は, A 群では 3 回目接種から 1 カ月後, 6 カ月後, 1 年後すべてにおいて 100% を示した. 一方, B 群の GR の割合は 3 回目接種から 1 カ月後 100%, 6 カ月後 88% (7/8), 1 年後 100% であった. 両群ともに母子感染予防不成功例はなかった. 両群ともに注射部位の局所反応以外, 重篤なワクチン副反応はみられなかった.

IV. 考 察

どちらの HB ワクチンも, すべての血清型に共

通する抗原決定基 “a” 領域を含んでおり (GTA: 血清型 adw, GTC: 血清型 adr), 抗原決定基 “a” 領域に対する抗体はどの血清型でも結合できるため, 異なる遺伝子型を使用したワクチンでも感染防御に有効であると推測されている¹⁾. A 群は B 群と同程度の HBs 抗体価の上昇を示した. また, GR の割合も両群ともに良好な結果を示した. また, A 群でも母子感染予防に失敗例はみられなかった. したがって, 本研究結果から同一スケジュール内 3 回接種において, GTA 由来 HB ワクチンおよび GTC 由来 HB ワクチンを組み合わせた 3 回接種は, 同じ genotype 由来のワクチン 3 回接種と同等の予防効果が期待できると考えられた. 現在広く用いられている遺伝子組換え HB ワクチンは欧米の製薬会社が先行して開発し, その後遺伝子組換え技術が発展途上国へ導入された歴史的な背景があり, 世界最大のワクチン購入者である WHO を通じて世界へ供給されている HB ワクチンは, 韓国の製薬会社が GTC 由来の遺伝子を使用している以外, GTA 由来の遺伝子を用い

ている²⁾。同じGTA由来での異なる製品のHBワクチンの互換性は確認されているが³⁾、異なる遺伝子型のHBワクチンを組み合わせた検討は少ない。政府のワクチン購入政策変更や製薬会社の不備による供給途絶などによって同じ製品が使用できない場合を考慮して、海外ではワクチン互換性が検証されてきた。Tregnaghiらが実施したmonovalent HBワクチンの互換性の検討では、異なるHBV遺伝子型由来のワクチン(GTA 1回とGTC由来を2回接種)を使用し、異なる遺伝子型由来のワクチン接種は同じ遺伝子型由来のワクチン接種と同等のHBs抗体価上昇が得られたと報告している⁴⁾。また、Capedingらが実施した5価ワクチン(DPT-HepB-Hib)の互換性の検討においても、異なるHBV遺伝子型由来のワクチンが用いられ、同じ遺伝子型由来のワクチン接種群と比べて異なる遺伝子型由来のワクチン接種群のHBs抗体陽性率に有意差はなかった⁵⁾。本研究ではA群に初回GTAが用いられた症例はなかったが、Capedingらの5価ワクチンの研究でも想定される組み合わせ(5×5×5通り)をすべて検討することは現実的でないと述べている。WHOは遺伝子型の違いには言及していないが、HBワクチンはタイプや製薬会社の違いを超えて互換性はあるという立場を示している⁶⁾。本研究でもWHOの考え方を支持する結果が得られた。本研究は新規に定期接種化されるHBワクチンの互換性について検討したが、すでに定期接種化されている4種混合ワクチン、日本脳炎ワクチン、麻しん・風しん混合ワクチンなどは複数の製薬会社から販売されており、製薬会社が異なるワクチンの接種を受ける機会は多数ある。本研究で混合接種群に含まれた児は全員、一連の接種が複数の異なる病院で実施されたため、あるいは同じ病院で接種されたが2社のワクチン供給の状況変化のため、結果的に混合接種となった児である。臨床現場の混乱を防

ぐためにも、HBワクチンを含めたすべてのワクチンの互換性の有無に関して明確な指針が必要と考えられた。

日本小児感染症学会に定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。

「乾 あやの」はMSD株式会社から講演料1,559,180円、およびアステラス製薬株式会社から講演料1,020,000円を受けている。

他の共著者は日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Hamada-Tsutsumi S, et al : Validation of cross-genotype neutralization by hepatitis B virus-specific monoclonal antibodies by in vitro and in vivo infection. PLoS One 10 : e0118062, 2015
- 2) WHO prequalified vaccines : World Health Organization. (http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/) (参照2016-6-12)
- 3) Feldman S : Interchangeability of vaccines. Pediatr Infect Dis J 20 : S23-29, 2001
- 4) Tregnaghi M, et al : Comparison of two recombinant hepatitis B vaccines and their interchangeability in Argentine infants. Rev Panam Salud Publica 15 : 35-40, 2004
- 5) Capeding MR, et al : Interchangeability of Quinvaxem during primary vaccination schedules : results from a phase IV, single-blind, randomized, controlled, single-center, non-inferiority study. Vaccine 32 : 888-894, 2014
- 6) World Health Organization : Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66957/1/WHO_V-B_01.31_eng.pdf) (参照2016-6-12)

Interchangeability of genotype C-derived and genotype A-derived hepatitis B vaccines in children

Haruki KOMATSU¹⁾, Shuichiro UMETSU²⁾, Ayano INUI²⁾,
Tsuyoshi SOGO²⁾, Tomoo FUJISAWA²⁾

1) *Department of Pediatrics, Toho University, Sakura Medical Center*

2) *Department of Pediatric Hepatology and Gastroenterology, Eastern Yokohama Hospital*

Two hepatitis B (HB) vaccines, i. e. the genotype C-derived HB vaccine (Bimmugen) and genotype A-derived HB vaccine (Heptavax-II), are available in Japan. However, the interchangeability of Bimmugen and Heptavax-II is unclear, and in order to clarify it, 28 children received a series of 3-dose HB vaccine that was evaluated retrospectively. Of the 28 children enrolled in this study, 7 (the two-genotype group, median age : 2 months after birth) received a series of 3-dose genotype C-derived and genotype A-derived HB vaccine. Of the 7 children, 4 received HB vaccines for the prevention of mother-to-child transmission. The remaining 21 children received a series of 3-dose HB vaccine (the single genotype group, genotype A : n=3, genotype C ; n=18, median age : 0 month after birth), and 20 of them received HB vaccines for the prevention of mother-to-child transmission. Both groups showed 100 mIU/ml or more of anti-HBs levels after the 3rd shot of HB vaccine. Moreover, there was no statistically significant difference in the levels of serum anti-HBs between the two groups at 1, 6 and 12 months after the 3rd shot of HB vaccine. In addition, there was no breakthrough infection in either group. In conclusion, Bimmugen and Heptavax-II can be interchanged in children.

(受付 : 2016 年 4 月 20 日, 受理 : 2016 年 7 月 20 日)

* * *