

## ヒト培養細胞由来と酵母由来遺伝子組換え B 型肝炎ワクチンの効果の比較

田代 隆良<sup>1</sup>・田中 千明<sup>2</sup>・疋田 桂子<sup>2</sup>・緒方 優衣<sup>2</sup>  
西崎 仁美<sup>2</sup>・田代 将人<sup>3</sup>・石松 祐二<sup>4</sup>・泉川 公一<sup>3</sup>

**要 旨** 2000～2013年度に入学した長崎大学看護学生1,000名のHBs抗原とHBs抗体を検査した。HBs抗原陽性率は0.10%（2000～2004年0.27%，2005～2013年0.0%），HBs抗体陽性率は1.80%（2000～2004年1.08%，2005～2013年2.22%）だった。HBs抗原・HBs抗体とも陰性だった970名に対しヒト培養細胞由来遺伝子組換え沈降 B 型肝炎ワクチン「明乳」（Mワクチン）または酵母由来遺伝子組換え沈降 B 型肝炎ワクチン「ビームゲン」（B ワクチン）を接種した。ワクチン接種後のHBs抗体獲得率は，Mワクチン接種者（n=563）98.0%，B ワクチン接種者（n=407）99.0%と変わらないが，HBs抗体価中央値は，2120.0mIU/mL，313.0mIU/mLとMワクチン接種者が有意差に高かった。HBs抗体価は経年的に低下し，ワクチン接種後の抗体価が低い者はより早期に陰性となった。すなわち，HBs抗体陽性持続期間はMワクチン接種者がB接種者より長かった。

保健学研究 27：21-27，2015

**Key Words** : B型肝炎ワクチン，HBs抗体，HBs抗原，看護学生

（2014年7月31日受付）  
（2014年9月29日受理）

### 緒言

B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）はHBV感染者の血液や体液を介して感染するため，感染防止戦略には，①HBVキャリアの発生防止と②血液や体液の曝露防止がある。①のHBVキャリア発生防止対策として，日本では1986年から「B型肝炎母子感染防止事業」が開始され，HBs抗原およびHBe抗原陽性の妊婦からの出生児に対し，1995年からは対象がHBe抗原陰性のHBVキャリアからの出生児に拡大され，抗HBヒト免疫グロブリン（HBIG）とHBワクチン接種が行われている<sup>1,3)</sup>。②を防止するため，輸血血液のスクリーニング，医療用器材の滅菌・消毒の徹底，注射針，注射器のデイスポーザブル化などとともに医療従事者に対するHBワクチン接種が行われている。

長崎大学では，1989年度から医師，看護師などの医療スタッフに対し，HBs抗原およびHBs抗体検査と陰性者に対するHBワクチン接種を開始した。看護学生に対しては，1990年度からHBs抗原およびHBs抗体検査を開始し，1998年度からHBワクチン接種を実施している<sup>4,8)</sup>。HBワクチンは，ヒト培養細胞由来遺伝子組換え沈降ワクチンあるいは酵母由来遺伝子組換え沈降ワクチンを用いた。本研究では，看護学生入学時のHBs抗原およびHBs抗体陽性率を「B型肝炎母子感染防止事業」開始

前後で比較し，HBワクチン接種によるHBs抗体獲得率および抗体価をワクチンの種類別に検証する。

### 対象と方法

#### 1. 対象

対象は2000年度から2013年度に長崎大学に入学した看護学生1,000名，性別は女性920名，男性80名，年齢は18～44歳（平均18.6±2.2歳）である。

#### 2. 方法

1年次の4月にHBs抗原とHBs抗体を検査し，抗原・抗体とも陰性のものにHBワクチンを接種した。ワクチンは，1年次の5月，6月，10月に3回接種（1シリーズ）し，3回目接種の4週後（11月）にHBs抗体を検査した。スクリーニングのHBs抗原検査は，2000～2008年度は逆受身赤血球凝集（RPHA）法，2009～2013年度は化学発光免疫測定（CLIA）法，HBs抗体検査は，2000～2008年度は受身赤血球凝集（PHA）法，2009～2013年度はCLIA法にて測定した。ワクチン接種後のHBs抗体検査はすべてCLIA法（2000年度と2001年度は定性，2002～2013年度は定量）にて測定した。2004～2008年度は，HBs抗体陽性者に対し，HBe抗体を放射免疫測定（RIA）法にて測定した。

HBワクチンは，2000～2007年度はヒト培養細胞由来

1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻  
2 長崎大学医学部保健学科看護学専攻  
3 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座  
4 長崎大学医学部第2内科

遺伝子組換え沈降 B 型肝炎ワクチン「明乳」(明治乳業, 東京) (以下, Mワクチン), 2008 ~ 2013年度は酵母由来遺伝子組換え沈降 B 型肝炎ワクチン「ビームゲン」(アステラス製薬, 東京) ((以下, Bワクチン) を用い, 1回0.5mL (10 $\mu$ g) を上腕の皮下または筋肉内に接種した. 採血とワクチン接種は, 長崎大学病院または長崎大学医学部保健学科内で実施し, 検査は民間の検査センターに依頼した. 費用は, スクリーニング検査は校費, HBワクチンおよびワクチン接種後のHBs抗体検査は自己負担(実費)とした.

「B型肝炎母子感染防止事業」開始後に出生したものが大学に入学してくるのは2005年度以降なので, 入学時のHBs抗原・HBs抗体陽性率は2000~2004年度と2005~2013年度で比較した. HBワクチン接種後のHBs抗体獲得率は2000~2007年度(Mワクチン接種者)と2008~2013年度(Bワクチン接種者)で比較した.

### 3. アンケート調査および追跡調査

本学卒業後, 長崎大学病院に就職した看護師を対象に感染事故に関するアンケート調査を実施した. 同時に, 就職後のHBs抗原・HBs抗体検査の追跡調査に関する同意を得た.

### 4. 統計的解析

データの解析は,  $\chi^2$ 検定, Mann-WhitneyのU検定, Wilcoxonの符号付き順位検定を用い, 有意水準0.05未満を有意差ありとした. 統計ソフトはSPSS ver. 20.0を用いた.

### 5. 倫理的配慮

入学時オリエンテーションで学生および保護者に対し, 看護実習における血液汚染事故の危険性と感染予防対策について文書と口頭で説明し, HBs抗原・HBs抗体検査と陰性者に対するHBワクチン接種についての同意を文書で得た. 本学卒業生の就職後HBs抗原・HBs抗体の追跡調査に関しては, 病院長および対象者本人に文書と口頭で説明し, 文書で同意を得た. アンケート調査は回答をもって同意と判断した. 本研究は長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号 13061314).

## 結果

### 1. HBs抗原・HBs抗体陽性率

2000~2013年度に入学した看護学生のHBs抗原陽性率は0.10% (1/1,000), HBs抗体陽性率は1.80% (18/1,000)であり, 2000~2004年度(前半)入学生と2005~2013年度(後半)入学生で比較すると, HBs抗原陽性率は前半0.27% (1/369), 後半0.0% (0/631), HBs抗体陽性率は前半1.08% (4/369), 後半2.22% (14/631)とHBs抗原陽性率は前半, HBs抗体陽性率は後半で高いが, いずれも有意差はなかった ( $p=0.191$ ,  $p=0.193$ ) (表1). 性別では, HBs抗原陽性率は女性0.11% (1/920), 男性0.0% (0/80), HBs抗体陽性率は女性1.85% (17/920), 男性

表1. 入学時のHBs抗原・HBs抗体陽性率

入学年度	人数	HBs 抗原陽性	HBs 抗体陽性
2000 ~ 2004	369	1 (0.27%)	4 (1.08%)
2005 ~ 2013	631	0 (0.0%)	14 (2.22%)
Total	1,000	1 (0.10%)	18 (1.80%)

1.25% (1/80) と女性が高いが, いずれも有意差はなかった ( $p=0.768$ ,  $p=0.700$ ). HBc抗体は, 2004~2008年度入学のHBs抗体陽性者9名中3名(全員女性)が陽性であり, 陽性率は, 2004年度50.0% (1/2), 2005~2008年度28.6% (2/7) だった ( $p=0.571$ ).

### 2. HBワクチン接種後のHBs抗体陽性率およびHBs抗体価

HBワクチン1シリーズ接種1ヵ月後のHBs抗体陽性率は98.5% (955/970) で, 性別では女性98.8% (882/893), 男性94.8% (73/77) と女性が有意に高かった ( $p=0.007$ ). HBワクチン種類別では, Mワクチン接種者98.0% (552/563), Bワクチン接種者99.0% (403/407) と有意差はなかった ( $p=0.226$ ). しかし, HBs抗体価中央値は, Mワクチン接種者 ( $n=407$ ) 2120.0mIU/mL, Bワクチン接種者 ( $n=407$ ) 313.0mIU/mLと前者が有意差に高かった ( $p<0.001$ ). HBs抗体価度数分布は, Mワクチン接種者は1,000mIU/mL以上が66.3%と最も多く, 200~1,000mIU/mL未満24.6%であり, 200mIU/mL以上のgood responderは90.9%だが, Bワクチン接種者は1,000mIU/mL以上は18.2%で, 200~1,000mIU/mL未満が41.8%と最も多く, 200mIU/mL以上のgood responderは60.0%と有意差が認められた ( $p<0.001$ ) (図1).

### 3. HBs抗体陰性者に対する追加接種

1シリーズ3回のHBワクチン接種でHBs抗体を獲得しなかった12名中3名が追加接種を希望した. 2002年度1名, 2005年度2名であり, 使用したHBワクチンは初回シリーズ, 追加接種ともMワクチンである. 2年次に1年次と同様1シリーズ3回の追加接種を行い, 2名(66.7%)が抗体を獲得し, HBs抗体価は273.0mIU/mL, 788.8mIU/mLだった. 獲得しなかった1名は3年次に倍量 (20 $\mu$ g) を2回追加接種し, 20.0mIU/mLとなった.

### 4. HBs抗体追跡調査

#### (1) 3年次HBs抗体

2000~2003年度入学生(Mワクチン接種者)に対しては, 3年次にもHBs抗体を測定した. 1年次ワクチン接種後にHBs抗体陽性となった288名中19名(6.6%)が3年次(ワクチン接種2年後)にHBs抗体陰性となった. 定量法で測定した陰転者7名の1年次ワクチン接種後HBs抗体価は23.4, 39.6, 41.9, 86.0, 175.0, 177.0, 417.0mIU/mLで, 1年次ワクチン接種後のHBs抗体価度数分布別に3年次陰転率をみると, 20~100mIU/mL未満では66.7% (4/6), 100~200IU/mL未満では50.0% (2/4), 200~1,000 mIU/mL未満では1.9% (1/54) であり,

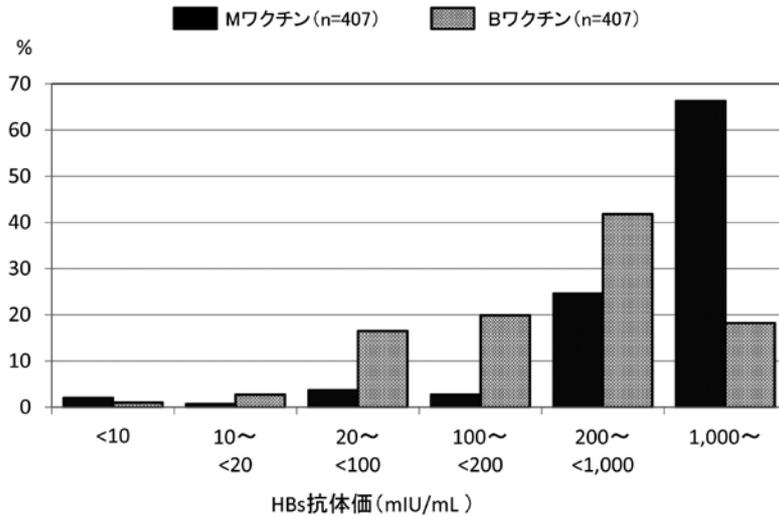


図1. HBワクチン接種後のHBs抗体価

1,000mIU/mL以上では陰転者はいなかった。

(2) 就職時HBs抗体

卒業後のHBs抗体を追跡できた42名(2000～2007年度入学28名, 2008～2009年度入学14名)について検討した。1年次ワクチン接種後のHBs抗体は42名全員陽性であり, 就職時(ワクチン接種4年後)に4名(9.5%)がHBs抗体陰性となった。この4名は2008年度と2009年度の入学生であり, Bワクチン接種者に限ると陰転率は28.6%(4/14)だった。1年次ワクチン接種後のHBs抗体価は, 11.3, 73.2, 92.4, 168.0mIU/mLで, 1年次ワクチン接種後HBs抗体価度数分布別の就職時陰転率は, 10～20mIU/mL未満では100%(1/1), 20～100mIU/mL未満では50.0%(2/4), 100～200mIU/mL未満では33.3%(1/3)で, 200mIU/mL以上では陰転者はいなかった。

5. HBs抗体陰転者に対するHBワクチン追加接種

(1) 3年次追加接種

2002年度と2003年度の入学生で, 3年次にHBs抗体が

陰転した7名中3名が追加接種を希望した。1回0.5mL(10 $\mu$ g)を1ヵ月間隔で2回追加接種し, HBs抗体価はそれぞれ56.5, 236.0, 320.0mIU/mLに上昇した。使用ワクチンは初回シリーズ, 追加接種ともBワクチンである。

(2) 就職時追加接種

就職時にHBs抗体価が陰転化した4名中2名(Bワクチン接種者)と, HBs抗体価が18.55mIU/mLに低下した1名(Mワクチン接種者)が追加接種を希望した。3名ともBワクチンを1シリーズ3回追加接種し, HBs抗体価はそれぞれ426.76, 1,000以上, 371.12mIU/mLに上昇した。

6. HBs抗体価の推移

就職後のHBs抗体価を追跡できた38名の推移を示す(図2)。ワクチンの種類別に1年次(ワクチン接種1ヵ月後)と就職時(ワクチン接種4年後)のHBs抗体価中央値を比較すると, Mワクチン接種者(n=26)は2160.00mIU/mLから104.13mIU/mL, Bワクチン接種者

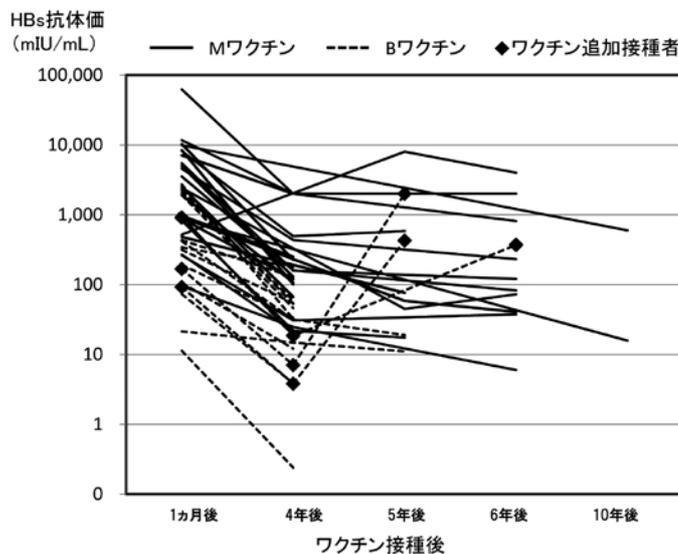


図2. HBワクチン接種後HBs抗体価の年次推移

(n=12) は328.50mIU/mLから39.81mIU/mL といずれも有意に低下した ( $p<0.001$ ,  $p=0.002$ ). 就職後にワクチン追加接種を受けHBs抗体価が再上昇した3名以外に、ワクチン追加接種を受けていないにもかかわらず、就職2年目にHBs抗体価が上昇した者が1名いた。

#### 7. アンケート調査

卒業後、長崎大学病院に就職した22～36歳 ( $25.6\pm 2.9$ 歳)の看護師41名(女性39名, 男性2名)からアンケート用紙を回収した。針刺し事故は2名(4.9%)が経験しており、時期は、1名は1年目と7年目、1名は3年目だった。針刺し以外の血液汚染事故は10名(24.4%)が経験しており、時期は、1年, 2年, 3年目に多く、複数回、毎年と回答した者もいた。勤務病棟・診療科は、産婦人科が4名と最も多く、手術部, ICU, 整形外科, 形成外科, 皮膚科, 内科(消化器, 血液, リウマチ・膠原病, 内分泌・代謝, 感染症)などであり、場面は分娩介助時, ドレーン排液時が多かった。

#### 考察

わが国では1986年1月から「B型肝炎母子感染防止事業」が開始され、HBVキャリアの新規発生は1/10以下に激減したが<sup>1,2)</sup>、日本人のHBVキャリア率は、いわゆる団塊の世代(1945～1955年生)を中心に高く、初回供血者(80%は40歳以下)の0.31%、肝炎ウイルス検診(節目・節目外検診)受診者(40歳以上)の1.2%であり、自分が感染していることを知らないHBVキャリアが約90万人いると報告されている<sup>9)</sup>。医療者および医療系学生は、注射針、縫合針、メスなどによる受傷事故や血液・体液の創部や粘膜への曝露事故による感染の危険があるため、長崎大学では医療者と医療系学生に対するHBs抗原およびHBs抗体検査と陰性者に対するHBワクチン接種を行っている。看護学生に対しては、1990年度からHBs抗原・HBs抗体検査を行っており、1990～1999年度入学生のHBs抗原陽性率は0.52%(4/771)、HBs抗体陽性率は1.95%(15/771)だった<sup>5)</sup>。今回の検討で、HBs抗原陽性率は2000～2004年度0.27%、2005～2013年度0%と減少し、「B型肝炎母子感染防止事業」開始後に出生したものが入学した2005年度以降はHBs抗原陽性者はいなかった。HBs抗体陽性率は、1990～1999年度1.95%から2000～2004年度は1.08%と減少したが、2005～2013年度は2.22%とむしろ増加していた。その理由として、母子感染防止事業のワクチン接種あるいは感染による抗体獲得が考えられる。2004～2008年度はHBc抗体を測定しており、HBs抗体陽性9名中3名がHBc抗体陽性だった。HBc抗体陽性はHBV感染によるものであり、乳幼児期におけるHBVキャリアとの濃厚接触、性交感染、ピアス、消毒不十分な器具での針治療による感染などが推測される。2005年度以降はHBc抗体陰性・HBs抗体陽性者が増えており、母子感染防止事業のワクチン接種により獲得したHBs抗体が大学入学時にも持続しているも

のがいると推測される<sup>9,12)</sup>。

HBV感染防御の基準はHBs抗体価10mIU/mL以上とされており、1シリーズのワクチン接種で接種者の85～95%が10mIU/mL以上のHBs抗体価を獲得すると報告されている<sup>13,15)</sup>。本研究では、98.5%のものが10mIU/mL以上のHBs抗体を獲得したが、これは対象者の大部分が女性であり、平均年齢も18.6±2.2歳と若かったためと思われる<sup>11,16)</sup>。ワクチン接種によるHBs抗体獲得率をワクチンの種類別にみると、Mワクチン接種者98.0%、Bワクチン接種者99.0%と有意差はないが、HBs抗体価は、Mワクチン接種者の方が有意差に高かった。その理由として、Mワクチンの製造には、人為的な遺伝子操作が加えられていないwildタイプのHBVが感染したヒト培養細胞株が用いられているため、脂質・糖質などの構成成分が天然型HBs抗原粒子とほとんど同じであること、S蛋白質以外に少量のpre-S2抗原が含まれており、S抗体とともにpre-S2抗体を誘導すること、これがpre-S2領域に特異的なヘルパーT細胞を活性化してS蛋白質に特異的なB細胞を刺激してS抗体産生形質細胞を増加させることなどが推測されている<sup>17-19)</sup>。

HBワクチン接種により獲得したHBs抗体価は、経年的に低下することが知られている<sup>8,20-22)</sup>。本研究でも1年次ワクチン接種後のHBs抗体価は、就職時(4年後)には有意に低下した。HBs抗体価の低下はMワクチン接種者もBワクチン接種者も同様であり、ワクチン接種後のHBs抗体価の低いものがより早期に陰性(10mIU/mL未満)となった。すなわち、Bワクチン接種者がより早く陰転した。とくにHBワクチン接種1ヵ月後のHBs抗体価200mIU/mL未満の者は、約半数がワクチン接種から2～4年後には陰転した。

日本環境感染学会の院内感染対策としてのワクチンガイドライン<sup>15)</sup>では、「1回のシリーズで抗体陽性とならなかった医療関係者に対してはもう1シリーズのワクチン接種を考慮する」とされている。1シリーズの追加接種で再接種者の30～50%が抗体を獲得すると言われており、本研究では3名中2名が抗体を獲得した。また、陰転者6名に対し追加接種を行い、6名ともHBs抗体価は再上昇した。すなわち、ワクチン接種によりHBs抗体を獲得したものは、その後抗体価が低下し、陰性となっても、ブースター接種により、再び十分な抗体価を獲得することが示された。

また、上記ガイドライン<sup>15)</sup>では、「ワクチン接種シリーズ後の抗体検査でHBs抗体が確認された場合(10mIU/mL以上)は、現時点ではその後の抗体検査や追加のワクチン接種は必須ではない」としており、欧米でも追加接種は不要との報告が多い<sup>13,14,20,21)</sup>。その根拠として、一度HBs抗体を獲得すると、免疫記憶があるので急性B型肝炎の発症はないと考えられているが<sup>23-25)</sup>、Bootら<sup>26)</sup>は、追加接種により1,000mIU/mL以上のHBs抗体価を獲得したにも関わらず、14年後に急性肝炎を発

症した症例を報告しており、接種効果が長期間持続するかどうか、追加接種の必要性和適応についてのコンセンサスは得られていない。また、急性肝炎は発症しなくてもHBV感染そのものは防御できないので、HBVは肝細胞内に存在し、免疫抑制薬や分子標的薬の投与により、再活性化される可能性は否定できない<sup>27-32)</sup>。

本研究の就職後追加調査で、1年次のHBワクチン接種で獲得したHBs抗体価が就職時に低下したが、就職2年目に再上昇した者が1名いた。アンケート調査と照らし合わせると、就職1年目に針刺し事故を起こした回答があったことから、針刺し事故によるブースター効果によりHBs抗体価が上昇したと推測されるが、急性B型肝炎は発症していなかった。HBワクチン接種によりHBs抗体陽性となっても、血液曝露事故を起こさないよう感染防止対策を徹底する必要がある。

## 文献

- 1) 白木和夫：B型肝炎母子感染防止対策の追跡調査および効果判定に関する研究。厚生省心身障害研究「小児の心身障害・疾患の予防と治療に関する研究」(主任研究者：柳澤信義)。分担研究，平成8年度研究報告書，1997。
- 2) 小山富子：岩手県におけるB型肝炎ウイルス母子間感染防止対策とその効果の疫学的検証(1981-1992)。岩手医学雑誌，56：103-104，2004。
- 3) 白木和夫：B型肝炎ワクチンと母子感染防止。モダンメディア，50：279-285，2004。
- 4) 前田規子，岡田純也，志水友加，松本麻里，大石和代，浦田秀子，石井伸子，田代隆良：過去10年間におけるHBs抗原・抗体保有状況，長崎大学医療技術短期大学部新入生の健康診断から。長崎大医療技短大紀，13：75-78，1999。
- 5) 田代隆良，浦田秀子，岩永喜久子，辻慶子，半澤節子，鷹居樹八子，宮原春美，宮下弘子，石原和子：看護学生に対するB型肝炎ワクチン接種成績。長崎大学医学部保健学科紀要，16：51-55，2003。
- 6) 田代隆良，浦田秀子，山崎真紀子，岩永喜久子，松本正：看護学生における沈降B型肝炎ワクチン接種後のHBs抗体価の検討。保健学研究，19：21-25，2007。
- 7) Urata H, Tashiro T, Nakao R, Iwanaga K, Tagawa Y, Nagayasu T: Serological status and vaccination for hepatitis B virus in nursing students during 1990-2006. Acta Med Nagasaki, 52: 83-86, 2007.
- 8) Nakao K, Hamasaki K, Wakihama N, Maeda M, Ohtsubo N, Sagiike T, Ichikawa T, Ishikawa H, Eguchi K, Ishii N: Analysis of anti-HBs levels in healthcare workers over 10 years following booster vaccination for hepatitis B virus. Vaccine, 21: 3789-3794, 2003.
- 9) 田中純子：B型肝炎に関する疫学調査の最新情報。医学のあゆみ，242：373-380，2012。
- 10) 角田知之，乾あやの，村山晶俊，十河剛，小松陽樹，永井敏郎，藤澤知雄：HBV母子感染防止対策事業による母子感染予防の長期予防効果。肝臓，52：491-493，2011。
- 11) 奥瀬千晃，四柳宏，山田典栄，安田清美，原正壽，松田隆秀，青野淳子，鈴木通博，伊東文生，小池和彦：当院および関連施設におけるB型肝炎ワクチン接種の有用性に関する検討。肝臓，52：87-93，2011。
- 12) Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, Bell BP: Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. Pediatr Infect Dis J, 27: 881-885, 2008.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention: Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposure to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR Recomm Rep, 50 (RR-11): 1-52, 2001.
- 14) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet, 355: 561-565, 2000.
- 15) 日本環境感染学会：院内感染対策としてのワクチンガイドライン。環境感染誌，24 (Suppl)：S1-3，2009。
- 16) 杉原美由紀，日山亨，古本直子，高橋涼子，矢式寿子，石原令子，松山まり子，玉田美江，山手紫緒，横崎恭之，吉原正治：医療系学生に対するB型肝炎ワクチン接種の結果および追加接種に関する検討。総合保健科学，29：45-49，2013。
- 17) 小方則夫：B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)感染症対策：日本において接種可能である(あった)4種HBワクチンのHBs抗体誘導能の凝集法(passive hemagglutination assay)評価と国際単位表示法(chemiluminescent immunoassay)評価との比較検討。臨床病理，57：954-960，2009。
- 18) 山辺さをり，岡田純，今城信恵，大木麻記子，村松準：Pre-S2抗原含有HBワクチンと非含有ワクチンの臨床的有用性，特に抗体陽性率及び獲得抗体価についての対比。医学と薬学，45：281-287，2001。
- 19) 藤沢幸夫，黒田俊一，小林真，垣沼淳司：遺伝子組換え法によるpre-S2含有B型肝炎ワクチン製造法の開発。日本農芸化学会誌，70：993-999，1996。
- 20) Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasseri-

- Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A: Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine*, 28: 623-631, 2010.
- 21) Van Damme P, Van Herck K: A review of the long-term protection after hepatitis A and B vaccination. *Travel Med Infect Dis*, 5: 79-84, 2007.
- 22) Floreani A, Baldo V, Cristofolletti M, Renzulli G, Valeri A, Zanetti C, Trivello R: Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*, 22: 607-610, 2004.
- 23) West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine*, 14: 1019-1027, 1996.
- 24) Lu C-Y, Ni Y-H, Chiang B-L, Chen P-J, Chang M-H, Chang L-Y, Su I-J, Kuo H-S, Huang L-M, Chen D-S, Lee C-Y: Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15-18 years after neonatal immunization. *J Infect Dis*, 197: 1419-1426, 2008.
- 25) Wang R-X, Boland GJ, van Hattum J, de Gast GC: Long-term persistence of T cell memory to HBsAg after hepatitis B vaccination. *World J Gastroenterol*, 10: 260-263, 2004.
- 26) Boot HJ, van der Waaij LA, Schrim J, Kallenberg CGM, van Steenbergen J, Wolters B: Acute hepatitis B in a healthcare worker: a case report of genuine vaccination failure. *J Hepatol*, 50: 426-431, 2009.
- 27) Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY, Allain J-P, Gerlich W: Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med*, 364: 236-247, 2011.
- 28) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K, Egawa H, Kiuchi T, Miyake Y, Tanaka K, Chiba T: Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*, 65: 494-499, 1998.
- 29) Komori, M, Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, Hikiji K, Kato M: Long-term clinical impact of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*, 35: 798-804, 2001.
- 30) Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, Omura M, Hikiji K, Kato M: Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology*, 37: 1172-1179, 2003.
- 31) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R: Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol*, 90: 13-23, 2009.
- 32) 溝上雅史, 杉山真也: HBVワクチンの現状と今後の問題点. *ウイルス*, 62: 67-78, 2012.

## Comparison of efficacy of human cell-derived and yeast-derived recombinant hepatitis B vaccines

Takayoshi TASHIRO<sup>1</sup>, Chiaki TANAKA<sup>2</sup>, Keiko HIKITA<sup>2</sup>, Yui OGATA<sup>2</sup>

Hitomi NISHIZAKI<sup>2</sup>, Masato TASHIRO<sup>3</sup>, Yuji ISHIMATSU<sup>4</sup>, Koichi IZUMIKAWA<sup>3</sup>

- 1 Department of Health Promotion Nursing, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- 2 Division of Nursing, Nagasaki University School of Health Sciences
- 3 Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- 4 Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Received 31 July 2014

Accepted 29 September 2014

**Abstract** A total of 1,000 nursing students of Nagasaki University School of Health Sciences were examined for serum HBsAg and anti-HBs at their first year between 2000 and 2013. The prevalence of HBsAg was 0.10%; 0.27% in 2000-2004 and 0.0% in 2005-2013. The prevalence of anti-HBs was 1.80%; 1.08% in 2000-2004 and 2.22% in 2005-2013. A total of 970 students who were negative for HBsAg and anti-HBs received a primary series of hepatitis B vaccinations with human cell-derived recombinant vaccines (Meinyu) or yeast-derived recombinant vaccines (Bimmugen). Subsequently, 98.0% by Meinyu (n=563) and 99.0% by Bimmugen (n=407) acquired anti-HBs titers over 10 mIU/mL. The median titers of anti-HBs in Meinyu recipients (2120.0 mIU/mL) were significantly higher than those in Bimmugen recipients (313.0 mIU/mL). The anti-HBs titers were declined with time following vaccination, and the decline seemed to depend on the titer originally obtained. Thus, Meinyu recipients may have more persistence of anti-HBs titers over 10 mIU/mL than Bimmugen recipients.

Health Science Research 27 : 21-27, 2015

**Key words** : Hepatitis B vaccine, Anti-HBs, HBsAg, Nursing students