

## 研究ノート

## HIV 感染者に対する B 型肝炎ワクチンの有用性

武内 世生<sup>1,2)</sup>, 岡崎亜希子<sup>1)</sup>, 岡崎 雅史<sup>1)</sup>, 小松 直樹<sup>1,2)</sup>, 竹内 麻子<sup>1)</sup>,  
北村 聡子<sup>2)</sup>, 中村 美保<sup>1)</sup>, 小野 正文<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 高知大学医学部附属病院エイズ治療対策チーム, <sup>2)</sup> 同 附属病院総合診療部, <sup>3)</sup> 同 消化器内科学

**目的:** HIV 感染者における B 型肝炎の罹患状況を調査し, B 型肝炎ワクチン接種の課題を明らかにするために本検討を実施した。

**対象および方法:** 外来通院中の HIV 感染者のうち, これまでに HBs 抗原, HBs 抗体, および HBc 抗体を測定した 38 人を対象として B 型肝炎の罹患状況を調査した。また, B 型肝炎ワクチンを接種した 12 人についてワクチンの効果に影響を与える因子を検討した。

**結果:** 38 人のうち 19 人が HBs 抗原陰性・HBs 抗体陽性, 1 人が HBs 抗原陽性・HBs 抗体陰性, 18 人が HBs 抗原と HBs 抗体がともに陰性であった。HBs 抗原と HBs 抗体がともに陰性の 18 人のうち 2 人が HBc 抗体陽性であった。つまり, 22 人 (58%) は B 型肝炎にも感染していた。HBs 抗原と HBs 抗体がともに陰性の 18 人のうち, 12 人がこれまでに 1 クール 3 回の B 型肝炎ワクチンの接種を受けた。接種後の抗体価が防護レベルの 10 mIU/mL を超えた responder はそのうち 6 人 (50%) であった。Responder の CD4 値の平均は 458 個/μL で, 接種後抗体価が 10 mIU/mL 未満であった non-responder の CD4 値の平均値 (254 個/μL) より有為に高かった ( $p=0.037$ )。

**結論:** CD4 値が低いと B 型肝炎ワクチンの接種により十分な抗体価を獲得することが困難である。したがって, コンドームの使用なども合わせて指導し, B 型肝炎の感染を予防することが重要である。

**キーワード:** HIV, B 型肝炎, ワクチン, CD4

日本エイズ学会誌 16: 37-40, 2014

## 序 文

性感染症には, クラミジアや淋病のように治療により治癒できるものもあるが, HIV, HPV や B 型肝炎ウイルスなどのように, いったん感染が成立するとウイルスを排除できないものもある。HIV に感染して治療を受けなければ, 徐々に免疫不全が進行し最終的にはエイズを発症して死に至る。HPV 感染は, 子宮頸がんや肛門がんや尖圭コンジローマの原因となる。また, B 型肝炎ウイルスに感染すると, 慢性肝炎から肝硬変や肝がんへと進展することがある。そのため, このような慢性性感染症の感染予防や早期発見の重要性は増している。

HIV 感染症は抗ウイルス療法の進歩により, もはや死に至る疾病でなく, コントロール可能な慢性疾患となった。HIV と B 型肝炎ウイルスはともに性行為によって感染し, その感染経路は同一である。したがって, HIV に感染していれば, B 型肝炎ウイルスにも感染している可能性があると考えられる。HIV と B 型肝炎ウイルスに重複感染すると, さまざまなことが問題となる。たとえば, B 型肝炎の進行が早くなったり, 一度治癒したと考えられた

B 型肝炎が再発したりする<sup>1)</sup>。また, 抗 HBV 薬には抗 HIV 作用を有するものがあり, 重複感染が治療薬の選択に大きく影響する<sup>2)</sup>。

したがって, できるだけ重複感染を防ぐことが必要である。当院では, 新規の HIV 感染者について B 型肝炎の罹患状況を検査し, 必要な患者には B 型肝炎ワクチンの接種を推奨してきた。今回, B 型肝炎の罹患状況およびワクチンの効果についてまとめたので報告する。

## 対象と方法

## 1. 対 象

対象者は, 当院外来に通院中の HIV 感染者のうち, これまでに HBs 抗原, HBs 抗体, および HBc 抗体を測定した 38 人である。対象者 38 人の全員が, 今までに B 型肝炎ワクチンを接種されていない。

## 2. 抗原および抗体測定法

HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体は, 化学発光酵素免疫測定法 (CLIA) で測定した。HBs 抗原は 1 C.O.I 以上, HBs 抗体は 10.0 mU/mL 以上, HBc 抗体は 1 C.O.I 以上をそれぞれ陽性と判定した。ワクチン接種後の HBs 抗体は, 接種の約 1 カ月後に測定した。

## 3. B 型肝炎ワクチン接種法

HBs 抗原と HBs 抗体がともに陰性の希望者に, 1 シリー

著者連絡先: 武内世生 (〒783-8505 南国市岡豊町小蓮 高知大学医学部附属病院総合診療部)

2013 年 4 月 9 日受付; 2013 年 10 月 16 日受理

ズ3回のB型肝炎ワクチンを接種した。接種スケジュールは、初回、1カ月後、6カ月後とした。ワクチンは、組み換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）（ビームゲン<sup>®</sup>、財団法人化学及血清療法研究所）を使用し、1回あたり0.5 mL（10 $\mu$ g）を上腕皮下に接種した。

#### 4. 統計解析

SPSS version 15.0 for Windows を用いて、*t*検定にて統計処理を行った。

### 結 果

#### 1. B型肝炎の罹患率

HBs 抗原、HBs 抗体、およびHBc 抗体の検査を受けた HIV 感染者 38 人のうち、1 人がHBs 抗原陽性であった。HBs 抗原陰性の 37 人のうち、16 人がHBs 抗体陰性・HBc 抗体陰性、2 人がHBs 抗体陰性・HBc 抗体陽性、5 人がHBs 抗体陽性・HBc 抗体陰性、14 人がHBs 抗体陽性・HBc 抗体陽性であった。つまり、38 人中 22 人（58%）はHBV に重複感染していることが明らかになった。

#### 2. B型肝炎ワクチン接種後のHBs 抗体価

HBs 抗原とHBs 抗体がともに陰性の 18 人のうち、12 人がこれまでにB型肝炎ワクチンの接種を受けた。12 人の詳細を表 1 に示す。接種後のHBs 抗体価の分布をみると、5 人が1 mIU/mL 未満とほとんどワクチンに反応しなかった。また、100 mIU/mL 以上の十分な抗体価を獲得したのはわずか 2 人（17%）であった。結局、接種後の抗体価が感染予防に必要なレベルの 10 mIU/mL を超えた responder は、12 人中 6 人（50%）であった。

#### 3. B型肝炎ワクチンの効果に影響を与える因子

Responder の平均年齢は 43 歳で、接種後抗体価が 10 mIU/

mL 未満であった non-responder の平均年齢は 48 歳であった。また、responder の CD4 値の平均は 458 個/ $\mu$ L で、non-responder の CD4 値の平均は 254 個/ $\mu$ L であった。Responder の CD4 値の平均は、non-responder の CD4 値の平均値より有意に高かった（ $p=0.037$ ）。6 人の responder のうち、抗 HIV 療法によりウイルス量が 100 コピー/mL 未満になっていたのは 5 人、6 人の non-responder のうち、抗 HIV 療法によりウイルス量が 100 コピー/mL 未満になっていたのは 4 人であった。ワクチン接種を受けた 12 人のうち、ほぼ全員（11 人）がHBc 抗体陰性であった。

### 考 察

今回の検討では、50% の HIV 感染者がHBs 抗体陽性であった。日本人の HIV 感染者におけるHBs 抗体陽性率は、西田らの検討では 59%、Koike らの調査では 58% と報告されている<sup>3,4)</sup>。今回の結果は、それらの結果とほぼ同等であった。なお、西田および Koike の調査は、大都市の病院に通院中の患者に対して行われたが、本研究は地方病院に通院中の患者を対象とした。

2005 年に、HBc 抗体陽性の B 型肝炎ウイルス感染歴のある患者でも B 型肝炎ワクチンの接種を行うほうが望ましいという報告がされた<sup>5)</sup>。この結果を基に今回われわれは、HBc 抗体陽性HBs 抗体陰性者にも B 型肝炎ワクチンを接種した。HBc 抗体が陽性でHBs 抗体が陰性ということは、過去に 1 度は B 型肝炎に感染したことを示す。しかしHBs 抗体が陰性であるため、今後新たに B 型肝炎に暴露された場合はその感染を阻止できない可能性がある。ただ、こうしたHBc 抗体陽性HBs 抗体陰性者に対する B 型肝炎ワクチン接種の必要性については、さらなる検討が必要と思

表 1 患者の臨床情報

番号	年齢	HBc 抗体	接種後 HBs 抗体価 (mIU/mL)	CD4 値 (個/ $\mu$ L)	ウイルス量 (コピー/mL)
1	57	+	<0.1	230	<20
2	41	+	46.1	493	<20
3	43	+	376.4	594	58
4	26	+	13.2	299	36,000
5	68	+	0.4	139	98
6	43	-	5	175	<20
7	64	+	10.9	684	<20
8	40	+	161.4	335	<20
9	43	+	<0.1	357	<20
10	44	+	40.4	343	<20
11	38	+	0.2	475	3,700
12	37	+	<0.1	147	11,000

われる。

青野らの報告によると、1シリーズ（3回）のB型肝炎ワクチン接種により看護学生の97.8%がHBs抗体陽性になった<sup>6)</sup>。この割合は、今回われわれの成績（50%）よりはるかに高い。また、100mIU/mL以上の十分な抗体価を獲得したのは、看護学生が92%であったのに対し、HIV感染者に対する今回の検討ではわずか17%であった。HIV感染による免疫不全がこの低応答性に関与していると考えられた。西田らの報告によっても、HIV感染者のHBs抗体獲得率は43%と低かった<sup>4)</sup>。つまり、通常のワクチン接種では、HIV感染者にB型肝炎に対する十分な感染防御能を獲得させることが困難であると考えられる。

米国の疾病管理予防センター（CDC）や日本環境感染学会のガイドラインでは、ワクチンによりいったん10mIU/mL以上のHBs抗体価を獲得した者は、その後抗体が陰性化した場合でも追加のワクチン接種は必要ないとしている<sup>7,8)</sup>。しかし、Stramerらは、ワクチン接種後のHBs抗体価が96mIU/mL以下では、肝炎の発症を防ぐことができてもB型肝炎ウイルスの感染を予防することはできない可能性を示している<sup>9)</sup>。しかし、以上の結果は免疫正常者に対するものであり、HIV感染者にも当てはまるかどうかは不明である。HIV感染者に対する追加ワクチン接種に関しては、さらなる検討が望まれる。

B型肝炎ワクチンの効果に影響を与える因子として、CD4リンパ球数があげられる<sup>10)</sup>。今回の検討でも、responderのCD4値の平均は458個/μLで、non-responderのCD4値の平均（254個/μL）より有意に高かった。その他にも、Hbc抗体の有無や、抗HIV療法の有無がワクチン効果に影響するといわれているが、今回の検討ではサンプル数が少なく解析できなかった<sup>4)</sup>。

最後に、ワクチン接種以外にもコンドームの使用なども合わせて指導し、B型肝炎の感染を予防することが重要である。

**利益相反について：**本研究に関しては、利益相反はない。

## 文 献

- 1) Martel N, Cotte L, Trabaud MA, Trepo C, Zoulim F, Gomes SA, Kay A : Probable corticosteroid-induced reactivation of latent hepatitis B virus infection in an HIV-positive patient involving immune escape. *J Infect Dis* 205 : 1757-1761, 2012.
- 2) 齊藤誠司, 鍵浦文子, 喜花伸子, 船附祥子, 藤田啓子, 畝井浩子, 藤井輝久, 高田昇, 木村昭郎 : HIV/HBV重複感染症例におけるHBVに対する治療経験とその考察. *日本エイズ学会雑誌* 14 : 111-116, 2012.
- 3) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H : Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 38 : 310-314, 2008.
- 4) 西田恭治, 山元泰之, 香川和彦, 天野景裕, 鈴木隆史, 篠澤圭子, 尾形享一, 内田泰斗, 高明志, 大龍学, 加藤宏基, 清田育男, 福武勝幸 : HIV感染症におけるウイルス性肝炎感染状況とA・B型肝炎ワクチンの効果に関する研究. *日本エイズ学会誌* 9 : 30-35, 2007.
- 5) Gandhi RT, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Shopis J, Geary M, Sivamurthy R, Sax PE, Ukomadu C : Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen : implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 191 : 1435-1441, 2005.
- 6) 青野淳子, 四柳宏, 森屋恭爾, 小池和彦 : 看護学生に対するB型肝炎ワクチン接種の評価. *日本環境感染学会誌* 27 : 253-258, 2012.
- 7) U.S. Public Health Service : Updated U.S. public health service guidelines for management of Occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep* 50 (rr-11) : 1-52, 2001.
- 8) 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.
- 9) Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY, Allain JP, Gerlich W : Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 364 : 236-247, 2011.
- 10) Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Brook G, Cargnel A, Rockstroh J, Thio C, Benhamou Y : Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS* 19 : 221-240, 2005.
- 1) Martel N, Cotte L, Trabaud MA, Trepo C, Zoulim F, Gomes SA, Kay A : Probable corticosteroid-induced reactivation of latent hepatitis B virus infection in an HIV-positive patient

## Effectiveness of Hepatitis B Vaccine for HIV-infected Patients

Seisho TAKEUCHI<sup>1,2)</sup>, Akiko OKAZAKI<sup>1)</sup>, Masafumi OKAZAKI<sup>1)</sup>, Naoki KOMATSU<sup>1,2)</sup>, Asako TAKEUCHI<sup>1)</sup>, Satoko KITAMURA<sup>2)</sup>, Miho NAKAMURA<sup>1)</sup> and Masafumi ONO<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> AIDS Care Team, Kochi Medical School Hospital, <sup>2)</sup> Department of General Medicine, Kochi Medical School Hospital, <sup>3)</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School

**Objective** : We have performed this survey to reveal the prevalence of co-infection with HBV in patients with HIV, and to clarify the problems in HBV vaccination.

**Materials and Methods** : We studied prevalence of co-infection with HBV in 38 HIV infected patients. We then studied effectiveness of HBV vaccination in twelve HBV seronegative patients.

**Results** : One patient was positive for HBsAg, and 21 patients were seropositive for HBV. In total, 22 patients (58 %) were infected with HBV. Twelve HBV seronegative patients received the three dose regimen of HBV vaccine. The seroconversion rate was 50%. The mean CD4 cell count in responder (458/mm<sup>3</sup>) was statistically higher than that of non-responder (254/mm<sup>3</sup>).

**Conclusion** : These results suggest that CD4 level is associated with immune response after HBV vaccination.

**Key words** : HIV, HBV, vaccine, CD4