

大学生における B 型肝炎抗体

富山大学保健管理センター¹⁾ 富山大学保健管理センター杉谷支所²⁾
松井祥子¹⁾, 高倉一恵²⁾, 野口寿美²⁾, 北島 勲²⁾

Vaccination of Hepatitis B for Medical and Pharmaceutical Students

Shoko Matsui, Kazue Takakura, Hitomi Noguchi and Isao Kitajima

要旨

医薬系の実習における感染予防対策を目的として、医薬系キャンパスの学生に対して、B型肝炎ワクチン（以下 HB ワクチン）による予防接種を行った。その結果、1シリーズのHB ワクチン後には、98.5%に抗体が獲得された。しかし接種後1～2年すると、抗体が基準に満たないものが多く認められる事が判明した。

2015年に公表された医療従事者に対する感染予防のガイドラインでは、肝炎抗体は一度抗体が獲得されれば、その後は長期にわたり発症予防効果が続くことや、経年により抗体価が基準値以下に低下しても発症予防効果は続くことから、HB ワクチンの追加接種は不要となった。しかし、今回の検討にて予想以上の抗体減衰を認めたことから、今後も感染予防を徹底した慎重な実習が望まれる。

【はじめに】

B型肝炎ウイルスは感染力が強いウイルスとして知られており、血液のみならず、唾液などの分泌液からの感染も報告されている。したがってすべての医療従事者や医療系学生にとって、B型肝炎ワクチン（以下 HB ワクチン）による感染予防が非常に重要である。

富山大学医薬系キャンパスでは、実習における感染予防の目的で、入学時にB型肝炎と4種感染症の抗体検査を施行し、抗体陰性者にワクチン接種を勧奨している。今回、当施設におけるB型肝炎ワクチン接種について、接種結果ならびに追加接種の効果について検討を行ったので、若干の考察をふまえて報告する。

【対象と方法】

対象は、20XX年から20X(X+5)年までの5年間に於いて、HBs抗体検査およびHB ワクチン

接種を実施した学生1223名である。HB ワクチンは、組み替え沈降B型肝炎ワクチン「ビームゲン®」（化学及血清療法研究所：以下 化血研、熊本）を用い、0.5mlを1シリーズ3回（初回、1ヶ月後、6ヶ月後）上腕に皮下注射（もしくは筋肉内注射）した。HB ワクチン接種後の抗体検査は最終接種から約1ヶ月後に施行し、PHA法にて8倍以上を陽性とした。

さらに1シリーズの接種後において抗体が陰性である者を追加接種対象者として、希望者に対して初回から約12ヶ月後に追加接種を1回行い、その約1ヶ月後に抗体検査を施行した。

また201(X+4)年および20(X+5)年に、肝炎ワクチン1シリーズ施行後2年ないし3年を経た学生の希望者272名を対象として、PHA法による肝炎抗体検査を施行した。

なお統計解析はカイ2乗検定を行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】

接種者の1クール施行後の平均抗体陽性率は、98.5%であった。また各年度における抗体陽性率には、大きな変化を認めなかった(表1)。また、1シリーズ後に抗体陰性であった計18名に対して追加接種を勧奨し、17名が1回の追加接種を行った。その結果、陽転化が得られなかった者は8名(追加接種者の47%、全体の0.7%)であった(表2)。

表1 1クール後のB型肝炎抗体の陽性率

年度	%
201(X+1)	98.8
201(X+2)	99.2
201(X+3)	98.3
201(X+4)	97.9
201(X+5)	98.0

表2 1クール後の追加接種者数と接種結果

年度	対象者数	追加接種希望者数	陽性者数	陰性者数
201(X+1)	3	2	1	1
201(X+2)	2	2	1	1
201(X+3)	4	4	2	2
201(X+4)	5	5	3	2
201(X+5)	5	5	3	2

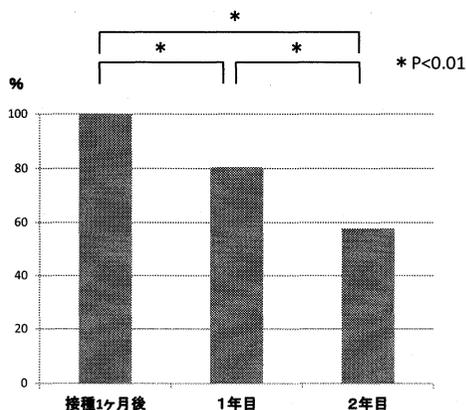
一方、1シリーズ施行後に抗体陽性を確認した学生272名を対象に、陽転化2~3年後にあたる年度において、希望者に対して抗体陽性を再確認するために、肝炎抗体検査を実施した。その結果、全体での陽性者は178名(73.6%)、抗体陰性者は94名(34.6%)であった(表3)。年度別での比較では、201Y年の受験者140名中、抗体陰性者は37名(26.4%)、201(Y+1)年の受験者132名中、抗体陰性者は57名(43.2%)であり、前年度に比して次年度の抗体陰性者の割合が増加していた

($P < 0.01$)。また陽転化後の経年変化でみると、陽転後1年目で検査を行った者92名中、抗体陰性者は18名(19.6%)であったのに対して、2年目で検査を行った180名中、抗体陰性者は104名(42.2%)であり(図1)、有意に1年間で急速な陰転化が認められた($P < 0.01$)。

表3 抗体陽転後2-3年目の陽性率

年度	受検者数	抗体陽性者数 (%)
201Y	140	103 (73.6%)
201(Y+1)	132	75 (56.8%)

図1 抗体陽性率の推移



【考察】

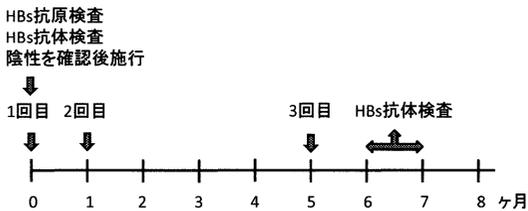
医療従事者は日常的に患者の血液などを扱う機会が多いため、感染症のリスクが高いと考えられている。特にHBV感染症は、HBe抗原陽性者の血液による針刺し事故が起こった場合に、感染率は約30%~50%ときわめて高率であることから、医療に従事する者にはできる限りの予防が必要である。またHBVは体液などからの感染も報告されているため、医療関連施設の事務職、ボランティアなど医療や介護や携わる関係者すべてがHBs抗体を獲得しておく必要があると考えられる。

現在、医療従事者については、一般社団法人日本環境感染学会が推奨するワクチンガイドライ

ンに準拠したワクチン接種勧奨が求められている。

この中で肝炎ワクチンに関しては、0、1、6ヶ月後の3回接種を1シリーズとして行い、3回目の接種終了後から1～2ヶ月後にHBs抗体検査を行い、10mIU/mL以上であれば免疫獲得とされる(図2)。本ワクチンの抗体獲得率は90%以上と高率であり、予防効果は高い。

図2 HB ワクチン実施スケジュール



しかしHBワクチンで産生された抗体は時間の経過とともに減弱し、接種後10年以上経過すると約50~70%の人において検出されなくなるとされていたため、従来は経時的にHBs抗体価を測定し、抗体価が低下したときに、追加のワクチン接種を行うことが推奨されていた。しかしこれまでの欧米を中心とする種々の調査から、肝炎抗体は一度抗体が獲得されれば、その後は長期にわたり発症予防効果が続くこと、また経年により抗体価が基準値以下に低下した場合も発症予防効果は続くことが判明したため、2014年12月に公表された米国CDC(Centers for Disease Control and Prevention: 疾病管理予防センター)のガイドラインでは、追加接種は不要であることが明示された¹⁾。これらのガイドラインの改訂を受けて、日本環境感染学会でも同様の内容を明記し、2014年10月に「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版」として公表した²⁾。

当大学の結果においては、1クール後の抗体獲得率は98%と高率であり、従来の報告と一致していた。また1回の追加接種にて免疫を獲得できなかった者は、0.7%と低率であった。当施設では、

ガイドラインに沿って2シリーズ目を行う場合は、附属の医療機関への受診を勧奨するため、2シリーズ後の検討は行っておらず、最終的な抗体獲得率は明かではないが、HBワクチンによる予防効果は高いと推察される。しかし、その後の抗体陽性率は2年間で半減しており、陽転後の抗体価の減衰が著しいことが示唆された。従来、HBワクチンの予防効果は5年で80%前後、10年で60%前後に減衰する事が報告されている³⁾。今回の検討はまだ少数例であるが、調査対象者の抗体維持に関しては、従来の文献報告等より抗体保持がされにくいことが示唆された。当施設の抗体検査は、費用が安い半定量のPHA法を用いているため、より感度の高いEIAやCLIA法などの国際単位(IU/ml)での検査法への変更が必要と考えられる。しかし、減衰の原因はそれだけであろうか?

我々が2015年に報告したように、麻疹などにおいてもワクチン接種後の抗体価を維持できない現象が認められている⁴⁾。

最近の日本は、過剰ともいえる無菌環境であり、トイレなども世界で類をみない清潔さである。このような環境の中で、自然界からの外的刺激を受けずに育った青年層が、はたして幼時~学童期のワクチン接種のみで、種々の免疫を獲得しその抗体を維持できるのかどうかは、不明である。特にB型肝炎は、母子の垂直感染の予防効果により、近年の青年層にキャリアがほとんどいない現状であり、免疫を維持する環境にはない。各種感染症の抗体維持についての問題は、医薬系学部や教育実習系学部を併設する大学との情報交換を行いながら、今後も検証を重ねていく必要があると考えられた。

なお現在、国産のB型肝炎ワクチンは、ビームゲン®(製造販売:化血研)、ヘプタバックス-II®(製造販売:MSD株式会社)がある。しかし2015年、化血研が国の承認とは異なる方法で血液製剤やワクチンを製造していた問題が発覚し、2016年1月より110日間の業務停止となることが公表された。この現状から今後国内の供

給体制の悪化が予測されるため、日本小児科学会は、母子感染や針刺し事故後の発症の予防など優先的な接種事項を設ける必要があるとの見解を公表した。

2008年にも、当時広く使用されていた明乳のワクチンが、医薬品の製造管理及び品質管理に関する調査（GMP調査）において、生産ラインの無菌性保証に関する問題点を指摘されたため以後ワクチンの製造から撤退し、その結果肝炎ワクチンは一時的な品不足に陥った。今回の厚労省による化血研の業務停止命令後もしくは、供給体制に問題が生じる恐れがある。医薬系の学生の場合、1年次からの早期臨床体験実習などがあるため、実習等においても、感染予防が困難になることが予想される。行政においては、ワクチン製造に関する厳重な監視と共に、供給等に関する危機管理対策を切に望みたい。

【結語】

B型肝炎ワクチンを1クール接種した大学生において、そのHBs抗体価を測定した。その結果、1クール施行後の抗体獲得は高率であったが、陽転後の抗体減衰者も多かった。米国CDCのガイドラインでは、免疫獲得者のB型肝炎予防効果は長期にわたって持続するとされているが、今回の調査において抗体の減衰が急速であることから、感染予防を徹底した慎重な実習体制が必要と考えられた。

【文献】

- 1) CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering post exposure management. MMWR 2013;62 (No.RR-10).
- 2) 「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第2版」. 日本環境感染学会誌 2014;26:Suppl.
- 3) Huang LM, Chiang BL, Lee CY, et al. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen.

Hepatology. 29:954-9, 1999.

- 4) 松井祥子, 高倉一恵, 野口寿美, 他. 大学生における麻疹・風疹抗体価の推移. 学園の臨床研究 14: 1-4, 2015