

Universal vaccination of hepatitis B virus vaccine

Hiroshi Yotsuyanagi¹⁾*, Yasuhito Tanaka²⁾, Akihiko Saitoh³⁾, Takeji Umemura⁴⁾, Kiyooki Ito⁵⁾,
 Masataka Tsuge⁶⁾, Shoichi Takahashi⁶⁾, Hiroyuki Nakanishi⁷⁾, Kanako Yoshida⁸⁾,
 Satoru Sekoguchi⁹⁾, Hideaki Takahashi¹⁰⁾, Kazuhiko Hayashi¹¹⁾, Hitoshi Tajiri¹²⁾,
 Haruki Komatsu¹³⁾, Fuminaka Sugauchi¹⁴⁾, Kazuto Tajiri¹⁵⁾, Yoshihide Ueda¹⁶⁾,
 Chiaki Okuse¹⁰⁾, Hiroshi Yatsushashi¹⁷⁾, Masashi Mizokami⁵⁾

Key words: selective vaccination mother-to-child transmission horizontal transmission
 de novo hepatitis HBV genotype

Kanzo 2012; 53: 117—130

-
- 1) Department of Infectious Diseases, Internal Medicine, University of Tokyo
 - 2) Department of Virology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 - 3) Division of Infectious Diseases, Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development
 - 4) Department of Medicine, Division of Hepatology and Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine
 - 5) The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine
 - 6) Department of Medicine and Molecular Science, Division of Frontier Medical Science, Programs for Biomedical Research, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
 - 7) Department of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital
 - 8) Department of Hepatology, Graduate School of Medicine, Osaka City University
 - 9) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Daiichi Red Cross Hospital
 - 10) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, St Marianna University School of Medicine
 - 11) Department of Gastroenterology, Nagoya University Graduate School of Medicine
 - 12) Department of Paediatrics, Osaka General Medical Center
 - 13) Department of Pediatrics, Saiseikai Yokohama Eastern Hospital
 - 14) Department of Gastroenterology, Nagoya City Koseiin Medical Welfare Center
 - 15) Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Toyama
 - 16) Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University
 - 17) Department of Therapeutic Research, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center

*Corresponding author: hyotsu-ky@umin.ac.jp

〈原著〉

看護学生に対する B 型肝炎ワクチン接種の評価

青野 淳子¹⁾・四柳 宏²⁾・森屋 恭爾³⁾・小池 和彦⁴⁾*Evaluation of Hepatitis B Vaccination in Nursing School Students*Junko AONO¹⁾, Hiroshi YOTSUYANAGI²⁾, Kyoji MORIYA³⁾ and Kazuhiko KOIKE⁴⁾¹⁾Department of Nursing, Yokkaichi Nursing and Medical Care University,²⁾Department of Infectious Diseases, ³⁾Department of Infectious Control and Prevention,⁴⁾Department of Gastroenterology, Internal Medicine, University of Tokyo Hospital

(2011年12月14日 受付・2012年3月14日 受理)

要 旨

看護学生の B 型肝炎防止策として、各学年 4 月に HBs 抗原・抗体の測定を行い、HBs 抗原・抗体両者陰性者に B 型肝炎ワクチン接種を行った。2007 年から 2009 年までの入学生 315 名(女性 279 名, 男性 36 名)は、入学年次における 1 シリーズ(3 回)の HB ワクチン接種により、2 学年 4 月には女性 97.8%(273/279), 男性 97.2%(35/36)が HBs 抗体陽性となった。2 学年 4 月における HBs 抗体陰性者 7 名(女性 6 名, 男性 1 名)に最初の 1 シリーズと同じワクチン同量を同様の方法で 1~3 回接種し、全員が HBs 抗体陽性となった。ワクチン接種後 4 学年までの経過を追跡した 129 名では 3 学年 4 月には 3.9%(5/129), 4 学年 4 月には 10.1%(13/129)が陰性化した。陰転者への HB ワクチン追加接種では良好な抗体価の再上昇がみられ、2 学年 4 月に陽性化が確認されれば、卒業まで陰転者に対する追加接種が必須でないことが示された。一方、HBs 抗体陽性となっても HBs 抗原が一過性に陽性となった例も 1 例みられ、ワクチンにより感染を完全に防止できないことも示唆された。

Key words : HBs 抗体, 不応者, B 型肝炎ワクチン

はじめに

我が国における B 型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染者は 110 万から 140 万人存在するといわれている。1985 年に開始された母子感染防止事業により新たなキャリアの発生はきわめて少なくなった¹⁾。しかし、近年では、欧米型である genotype A を中心に B 型急性肝炎から慢性肝炎への移行が問題になりつつある^{2~4)}。また免疫抑制薬や分子標的薬などの投与により、肝臓内に微量に残存する HBV の再活性化がみられ、新たな問題となっている^{4,5)}。こうした問題に対する一つの対策として、国民全員にワクチンを投与すること(universal vaccination: UV)が検討されている。

HBV は血液媒介感染をする病原体として最も感染力

が強く、乾燥した環境表面でも 7 日以上にわたって感染力を維持するとの報告もある⁶⁾。医療機関では HBV は針刺しや患者に使用した鋭利物による切創、血液・体液の粘膜や傷害された皮膚への暴露などで感染する可能性が高い。幸い効果的な HB ワクチンが存在する。米国ではすべての医療関係者に対してこのワクチン接種が勧告されている^{7~9)}。我が国においても 2009 年、日本環境感染学会により院内感染対策としてのワクチンガイドラインが作成された¹⁰⁾。このガイドラインでは患者、患者の血液・体液が付着した環境表面に接する可能性があるすべての医療関係者を HB ワクチン接種の対象としている。看護学生は直接患者の医療・ケアに携わるので HBV 感染のハイリスクグループであり、実習中の HBV 感染を防止するために医療機関での実習開始以前に HB ワクチンの接種を終了しておくことが望ましい。四日市看護医療大学(以下、本学)では、日本環境感

¹⁾四日市看護医療大学看護学部, 東京大学医学部附属病院 ²⁾感染症内科, ³⁾感染制御部, ⁴⁾消化器内科

染学会のガイドラインに準拠し、毎年4月の健康診断でHBs抗原・抗体検査を行い、HBs抗原・抗体両者陰性者にHBワクチン接種を行っている。

本報では、入学時の年齢が18歳から25歳の学生を対象として、HBワクチンの接種成績を検討し、キャッチアップワクチンとしての有効性についても考察した。

材料と方法

1. 対象

対象者は2007年から2009年に本学に入学した看護学生のうち入学時の年齢が18歳から25歳で、本研究に同意した320名(女性284名、男性36名)である。このうち、3回のHBワクチン接種終了者315名(女性279名、男性36名)、平均年齢 18.1 ± 0.6 歳(女性 18.1 ± 0.6 歳、男性 18.2 ± 0.5 歳)についてHBワクチンの接種成績を解析した。

2. HBワクチンと接種法

毎学年4月の健康診断においてHBs抗原・抗体検査を行い、HBs抗原とHBs抗体ともに陰性の者に対しHBワクチンを接種した。入学年次に1シリーズ(3回)を2007年では6月、7月、2008年1月に接種し、2008年以降は5月、6月、11月に接種した。2学年から4学年では、4月の健康診断でHBs抗原とHBs抗体ともに陰性の者に対し1回から3回のHBワクチン追加接種を行った。ワクチンは、初回および追加接種いずれにおいても、組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)(ビームゲン[®]、財団法人化学及血清療法研究所)、1回0.5 mL(10 μ g)を上腕の筋肉内に接種した。

3. 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0.05 mIU/mL未満、HBs抗体は10.0 mIU/mL未満、HBc抗体は1.00未満を陰性と判定した。

4. HBV DNAの定量

HBV DNAはリアルタイムPCR法で測定した。

5. L-Alanine aminotransferase(ALT)(GPT)の測定

JSCC標準化対応法で測定し、2.0 U/L以上を陽性、2.0 U/L未満を陰性と判定した。

6. 統計的解析

データの解析は χ^2 検定、Mann-Whitney U検定を用い、pが0.05未満を有意差ありとした。統計ソフトはSPSS 17.0を用いた。

なお、本研究の遂行にあたっては、本学学長河野啓子氏の許可を得た。

結果

1. 入学時におけるHBs抗原およびHBs抗体の陽性率

HBs抗原は、入学年4月では320名全員が陰性であったが(表1)、3学年4月の健康診断で女性1名が陽性であった。本学生は2学年4月、3学年4月のHBs抗体は共に陽性であった。3学年医療機関での再検査でもHBs抗原陽性であったが他の肝炎マーカーは陰性であった(表2)。

入学時のHBs抗体陽性者は4名(1.3%)で、すべて女性であり、うち2名ではHBワクチン接種歴が確認できたが、他の2名におけるワクチン接種歴の有無は不明である(表1)。

2. HBワクチン(1シリーズ)接種後、2学年4月のHBs抗体陽転率

入学時4月HBs抗原、HBs抗体ともに陰性でHBワクチン接種を行った318名のうち、入学時HBc抗体陽性であった女性1名、3学年4月にHBs抗原陽性であった女性1名、1回目のワクチン接種で酵母アレルギーと推定される反応を示したため2回目以降の接種を中止した女性1名を除く315名(女性279名、男性36名)を対象としてHBワクチンの接種成績を解析した。

本学では1学年12月(1週間)、2学年2月から3月まで(2ヶ月間)、3学年9月から4学年3月(7ヶ月間)まで医療機関での実習を実施している。2007年度は1シリーズ(3回)のHBワクチンを1学年7月、8月、1月に接種したが、12月の実習開始前に接種を終了するために、2008年より1学年5月、6月、11月に接種した。日本環境感染学会のガイドラインでは、最終接種日より1ヶ月から2ヶ月後までにHBs抗体を測定し、陽

表1 入学時のHBs抗原・HBs抗体陽性率

入学年度	学生数			HBs抗原陽性			HBs抗体陽性		
	女性	男性	計	女性	男性	計	女性	男性	計
2007	120	11	131	0	0	0	1	0	1
2008	83	13	96	0	0	0	2	0	2
2009	81	12	93	0	0	0	1	0	1
Total	284	36	320	0	0	0	4	0	4

表2 一過性HBs抗原陽性例におけるB型肝炎ウイルスマーカーの推移

年度	HBs抗原 (mIU/mL)	HBs抗体 (mIU/mL)	HBV DNA	HBc抗体 (mIU/mL)	ALT (U/L)
2007	0.05	<10	未測定	未測定	未測定
2008	0.05	632.0	未測定	未測定	未測定
2009	0.23	100.0	検出せず	陰性	6
2010	0.05	30.7	検出せず	陰性	3

各年とも4月に採取した血液を用いた検査の結果

性化の有無を判定することになっている。しかし、本学では便宜的に2学年4月の健康診断でHBs抗体を測定し陽性化の有無を判定した。したがって2007年度入学生では最終接種日の約10週間後、2008年度および2009年度入学生では最終接種日の約17週間後にHBs抗体価を測定した。年度別HBs抗体陽転率は2007年度で99.2%、2008年度で95.7%、2009年度で97.8%であった(表3)。2007年度と2008年度、2007年度と2009年度の抗体陽転率に有意差はみられず($p=0.08, 0.38$)、測定時期(最終接種日より約10週間後と約20週間後)によるHBs抗体陽転率に有意差はないと判定された。また性別による有意差もなかった($p=0.51\sim 0.76$)(表3)。

3. HBワクチン接種後、2学年4月のHBs抗体陰性者への追加接種

2学年4月のHBs抗体陰性者の中には最終接種日より1ヶ月から2ヶ月後ではHBs抗体陽性であったが、2学年4月までに陰性化した者(secondary vaccine failure)が含まれる可能性がある。

日本環境感染学会のガイドラインに準拠し、2008年度および2009年度においては、2学年4月のHBs抗体陰性者で接種を希望した5名(女性4名、男性1名；2007年度入学生および2008年度生)にもう1シリーズ(3回)HBワクチンを追加接種(5月、6月、11月)した。3学年4月の検査で5名全員がHBs抗体陽性となったが、HBs抗体価が100 mIU/mL以上を示したのは1名のみであった(女性11.2, 73.4, 79.7, 982.0；男性88.4 mIU/mL)。2010年度には、2学年4月のHBs抗体陰性者2名(女性、2009年度入学生)に対しHBワクチンを1回追加接種し、ガイドラインどおり4週間後にHBs抗体価を測定した。良好な抗体価の上昇がみられた(182.0, 208.0 mIU/mL)ので、その後の追加接種(6月、11月)を中止した。

4. HBワクチン接種後のHBs抗体価の推移と陰転者への追加接種

1シリーズのHBワクチン接種により獲得したHBs抗体価(2学年4月測定)は経時的に低下した。図1は2007年度入学生について、2学年4月の抗体価を3群(10~100 mIU/mL未満、100~300 mIU/mL未満、300~1000 mIU/mL以上)に分け、4学年4月までの抗

抗体価の推移を示している。抗体価はいずれのグループについても女性が男性よりも高く、2学年4月では100~300 mIU/mL未満($p=0.040$)および300~1000 mIU/mL以上($p=0.016$)のグループで、3学年4月では300~1000 mIU/mL以上($p=0.024$)のグループで有意差が認められた。経時的な抗体価の低下は最初の1シリーズのHBワクチンで獲得した抗体価に逆比例し、高い抗体価を獲得すれば抗体陽性の期間が長く持続すると推定された。

2007年入学生では3学年4月(1年経過後)に5名(女性4名、男性1名)が陰性化し(3.9%；5/129)、4学年4月(2年経過後)に新たに8名(女性8名、男性0名)が陰性化した(10.1%；13/129)。2008年入学生では3学年4月に7名(女性6名、男性1名)が陰性化した(7.8%；7/90)。

2009年度から2010年度の間、本学ではsecondary vaccine failureのうち接種希望者に追加接種を行った。2009年度には3学年4月の陰転者5名のうち5名に追加の1シリーズ3回(6月、7月、11月)再接種し、4学年4月(約17週間後)にHBs抗体価を測定した。5名全員が再び陽性化した(62.7~542.0 mIU/mL)。2010年度には1シリーズの追加接種後ではなく毎回の追加接種について4週間後に抗体価を測定するよう変更した。1回追加接種し4週間後の検査で4学年4月の陰転者8名(2007年度入学生)全員が再び陽性化し(221.0~1000.0 mIU/mL)、また3学年4月の陰転者7名(2008年度入学生)全員が再び陽性化した(62.6~1000.0 mIU/mL)。再接種後のHBs抗体価は最初の1シリーズ接種後(2学年4月)のHBs抗体価にほぼ比例して増加した。

5. HBc抗体価の測定

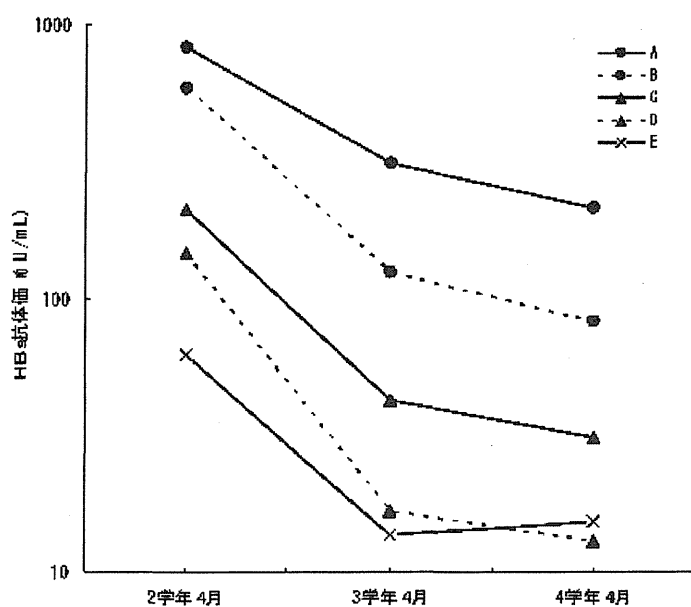
毎学年4月の定期健康診断ではHBc抗体の検査を行っていない。ワクチン低反応及び無反応の原因としてHBVの感染があるかどうかを調べる目的で2008年度入学生のうち血清が残っていた91名(女性81名、男性10名)について入学年次および3学年次4月の血清を用いてHBc抗体価を測定した。91名中1名(女性)の入学時血清がHBc抗体陽性(HBs抗原陰性、HBs抗体陰性)であったが、3学年次ではHBc抗体陰性であった。その他の学生ではHBc抗体は陰性であった。HBc抗体陽性は過去にHBVの感染を受けた証拠であるので、すでに述べたようにこの学生は本検討におけるHBワクチン接種対象者に含まれていない。2008年度入学生の2学年次、また2007年度、2009年度入学生についてはいずれの学年についてもHBc抗体を測定しなかったの、HBc抗体陽性者の有無は不明である。

考 察

HBワクチン1シリーズ(3回)接種により、接種者の

表3 1シリーズのHBワクチン接種後のHBs抗体陽転率

入学年度	陽性(女性)	陽性(男性)	陽性(合計)
2007	99.2%(117/118)	100.0%(11/11)	99.2%(128/129)
2008	96.3%(78/81)	92.3%(12/13)	95.7%(90/94)
2009	97.5%(78/80)	100.0%(12/12)	97.8%(90/92)
合計	97.8%(273/279)	97.2%(35/36)	97.8%(308/315)



抗体価の区分 (mIU/mL)	性別	学生数	平均抗体価 2 学年 4 月	平均抗体価 3 学年 4 月	平均抗体価 4 学年 4 月
A 300~1000	女性	91	825.4±229.7 a	311.3±298.7 c	213.4±255.7 e
B 300~1000	男性	7	581.9±239.2 a	123.8±130.6	81.9±85.8
C 100~300 未満	女性	17	211.1±61.1 b	42.5±38.4 d	30.9±27.8 f
D 100~300 未満	男性	4	145.8±44.0	16.7±2.2	12.9±2.0
E 10~100 未満	女性	9	62.3±30.2	13.5±2.0	15.1±7.1
	男性	0			

a: p=0.016, b: p=0.040, c: p=0.024, d: p=0.064, e: p=0.079, f: p=0.070

図1 2007年度入学生における抗体価の推移

85~95%でHBs抗体が産生される¹⁰⁾。本検討では1シリーズ接種後のHBs抗体陽転者が女性で97.8%(273/279),男性で97.2%(35/36)と高率であった。また,1シリーズ接種後の抗体陰性者に対する追加の1シリーズ(3回)接種における抗体獲得率は30~50%とされるが¹¹⁾,本検討では追加の1回または3回の再接種により全員がHBs抗体陽性となり,「ワクチン不応者」はゼロであった。このような高い抗体陽転率は,筋注による抗体獲得率の上昇も一因と思われるが,主因は平均18.1±0.6歳(入学時)の健康な成人が対象であるためと考えられる^{12,13)}。しかし,最初の1シリーズでHBs抗体陽性とならなかった1名は追加の1シリーズ再接種に対してもきわめて低応答(11.2 mIU/mL)であり,翌年(4学年4月)には再び陰性化した,再追加接種を希望しなかった。このように真のHBワクチン低反応者もごく少数ではあるが存在する。このような人がHBVに曝露した際には高力価抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)の投与を行うが,血液製剤であり,より免疫原性の高いワクチンが開発され,抗体が獲得できることが望ましい。

HBワクチン接種により獲得した抗体価は次第に低下

することが知られている^{14,15)}。日本環境感染学会のガイドラインではHBワクチン接種によりいったんHBs抗体陽性となったがその後陰性化した者(secondary vaccine failure)には追加のワクチン接種は必須としないが,その適否は今後の課題であるとしている¹⁰⁾。本学プロトコールでは1シリーズのHBワクチン接種後2学年4月にHBs抗体陽性となった者についても4学年4月までHBs抗体価を追跡し,陰性化したもの(secondary vaccine failure)に対しHBワクチンを追加接種した。Secondary vaccine failureに対する追加接種で良好なブースター効果がみられ,最初の1シリーズのワクチン接種で抗体陽性となればその後陰性化しても,卒業までワクチンの追加接種は必須でないことが示唆された。しかし,最初の1シリーズのワクチン接種では抗体陽性とならず,追加の1回または3回(1シリーズ)の接種で抗体陽性となったHBワクチン低応答者がその後陰性化した場合の再追加接種効果については不明である。今後検討したい。

本検討において入学年次のHBワクチン接種により高力価HBs抗体陽性(632.0 mIU/mL)となったが,1年後の3学年4月にHBs抗原陽性になった例が存在し

た。再検査にても HBs 抗原が低力価陽性であったこと、HBs 抗原陽転時に HBs 抗体価の著明な低下がみられたこと、他の HB マーカーがすべて陰性であったことから、HBV が感染したものの発症しなかった例であると考えられる(表 2)。HB マーカー陰性の原因は HBs 抗体が高力価陽性であったためと推定される。このような症例が他にも存在するかどうかの検討が必要ではあるが、医師・看護師をはじめ HBV に曝露する機会の多い職種は、低力価の HBs 抗体では HBV に感染する危険があることを示唆している。Secondary failure に対しては適切な時期にワクチンの追加接種を行い抗体価を高めておくことが望ましいと考えられる。

米国の疾病管理予防センター(CDC)はいったん 10 mIU/mL 以上の HBs 抗体価を獲得した者はその後抗体価が 10 mIU/mL 未満に低下しても接種の必要はないとしている^{8,16)}。その根拠として抗体を獲得した場合、以後 HBV 陽性血に暴露されても急性 B 型肝炎の発症はないことをあげている。しかし、Boot らは追加接種で高応答を示した secondary vaccine failure で、14 年後に急性肝炎を発症した例を報告している¹⁷⁾。また、Stramer らはワクチン接種歴があっても、96 mIU/mL 以下の低抗体価では肝炎の発症を防ぐことはできるが、HBV の感染を防御できない可能性を示している¹⁸⁾。ワクチン接種歴のある症例が HBV に曝露した場合、少なくとも 20 日間は HBs 抗体価の上昇はなく、感染そのものを防御できないことがその理由の一つと考えられる。Yoshida らは抗体低値者に追加接種したところ、追加接種後 1 週間では抗体価は十分に上昇しなかったことを示しており¹⁹⁾、抗体低値者ではブースター効果の発現までに一定の期間を要することは間違いないものと考えられる。したがって仮に HBs 抗体が低力価陽性で HBV に曝露した場合、顕性の肝炎の発症は免れても HBc 抗体陽性となる可能性がある。こうした場合、肝炎治療後にウイルスの再活性化をきたす危険があり、問題となる可能性がある^{4,5)}。その防止にはワクチン再接種が望ましい。こうした secondary vaccine failure 例への HB ワクチン再接種必要性の有無については議論、検討を重ねる必要がある。

本学プロトコルで 1 シリーズ接種の効果判定を最終接種日の 1~2 ヶ月後に行わず、便宜的に 2 学年 4 月(最終接種日の約 10 週間後または約 17 週間後)まで延期したことによる弊害はみられなかったが、同一プロトコルを実施することでデータが蓄積される、他の研究者のデータと直接比較ができるなどの利点があるので、効果判定はガイドラインどおり最終接種日の 4 週間後から 8 週間後までに行うよう検討中である。

現在我が国においては universal vaccination (UV) は行われていないが、UV による HBs 抗体獲得率は高

く、乳児期の UV は HBV に対する基礎免疫の獲得には最も有効な方法である²⁰⁾。また、我々の今回の検討からは、乳児期の UV により一度抗体が獲得された場合、追加接種に対する反応は良好であることが示唆される。従って我が国においても諸外国同様、乳児期の UV で HBV に対する基礎免疫を獲得し、医療職など HBV への曝露の可能性が高い職業を選んだ後(青年期)に追加接種を行うことでより効果的な感染防御を行えることが期待される。

謝 辞：本研究に際して資料の提供にご協力いただいた四日市看護医療大学学長河野啓子氏および四日市検診クリニック、資料の解析にご協力いただいた吉田 襄氏および試料の保存にご協力いただいた愛知学院大学歯学部吉村文信博士に心よりお礼を申し上げます。

利益相反について：利益相反はない。

文 献

- 1) 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 2004; 50: 279-85.
- 2) 八橋 弘「厚生労働省科学研究補助金(肝炎など克服緊急対策研究事業)国立病院機構共同臨床研究：本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型 B 型(genotype A)肝炎と E 型肝炎の発生状況に関する研究。平成 19 年度報告書」2008; 1-7.
- 3) 山田典栄, 四柳 宏, 小坂橋優, 長瀬良彦, 奥瀬千晃, 安田清美, 他：首都圏における B 型急性肝炎の実態と変遷——Genotype A に焦点を当てて——。肝臓 2008; 49: 553-9.
- 4) 伊藤清頭, 溝上雅史：ウイルス性肝炎。総合臨 2010; 59: 441-6.
- 5) Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM: Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. Gut 2004; 53: 1363-5.
- 6) Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE: Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet 1981; 1: 550-1.
- 7) CDC: Immunization of health-care workers: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) and the hospital infection control practices advisory committee (HIPAC). MMWR Recomm Rep 1997; 46(rr-18): 1-42.
- 8) 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 2001; 50(rr-11): 1-52.
- 9) Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al.: A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep 2006; 55(rr-16): 1-33.
- 10) 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 2009; 24(Suppl): S1-3.
- 11) Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, *et al.*: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-14.
 - 12) 矢野右人: 遺伝子組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチン第Ⅲ相臨床試験成績. 基礎と臨 1987; 21: 2681-90.
 - 13) 田代隆良, 蒲田秀子, 山崎真紀子, 入山茂美, 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 2007; 19(2): 21-5.
 - 14) 飯野四郎, 黒木哲夫, 村田良輔, 多田 裕, 森 辰治, 山本祐夫: 組換え型 HB ワクチン接種者の抗体持続期間と HBs 抗体スタンダードについて. 薬理と治療 1990; 18: 4741-51.
 - 15) Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F, Zachoval R: Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 1984; 2: 458.
 - 16) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-5.
 - 17) Boot HJ, van der Waaij LA, Schrim J, Kallenberg CG, van Steenberghe J, Wolters B: Acute hepatitis B in a healthcare worker: A case report of genuine vaccination failure. *J Hepatol* 2009; 50: 426-31.
 - 18) Stramer SL, Wend U, Candotti D, Foster GA, Hollinger FB, Dodd RY, *et al.*: Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011; 364: 236-47.
 - 19) Yoshida T, Saito I: Hepatitis B booster vaccination for healthcare workers. *Lancet* 2000; 355: 1464.
 - 20) Fujisawa T, Onoue M, Inui A, Kosugi T: Serial changes in titers of antibody hepatitis B surface antigen after immunization of infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 270-4.

〔連絡先〕〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
東京大学医学部附属病院感染症内科 四柳 宏
E-mail: hyotsu-ky@umin.ac.jp

Evaluation of Hepatitis B Vaccination in Nursing School Students

Junko AONO¹⁾, Hiroshi YOTSUYANAGI²⁾, Kyoji MORIYA³⁾ and Kazuhiko KOIKE⁴⁾

¹⁾Department of Nursing, Yokkaichi Nursing and Medical Care University,

²⁾Department of Infectious Diseases, ³⁾Department of Infectious Control and Prevention,

⁴⁾Department of Gastroenterology, Internal Medicine, University of Tokyo Hospital

Abstract

Three hundred and fifteen nursing school students (279 women and 36 men, mean age 18.1 ± 0.6) who entered the school between 2007 and 2009, inclusive, were inoculated with hepatitis B (HB) vaccine, and the immunogenicity of the HB vaccine was evaluated. Seroconversion to anti-HB surface (HBs) antigen by the primary series of vaccinations performed during the first academic year was seen in 97.8% of women and 97.2% of men in April of the second academic year. An additional single dose or full three-dose series induced seroconversion in 100% of both female and male non-responders to the primary series. Among the students who responded to the primary vaccination, 3.9% (5/129) became seronegative (anti-HBs titer, < 10 mIU/mL) during the first year, and 10.1% (13/129) during the two years after seroconversion by the primary series of vaccinations. Among those with secondary vaccine failure, booster inoculation induced prompt response, indicating that booster inoculation may not be necessary in the following academic years until graduation. Meanwhile, one student who showed a high level of anti-HBs antibody titers after completion of the primary series of vaccination, transiently became anti-HBs antigen positive, suggesting that vaccination may not prevent HBV infection completely.

Key words : anti-HBs antibody, nonresponder, HB vaccine

