

## &lt;特別寄稿&gt;

## 日本肝臓学会評議員を対象とした B 型肝炎ワクチンに関するアンケート調査

田中 靖人<sup>1)</sup> 乾 あやの<sup>2)</sup> 森屋 恭爾<sup>3)</sup> 江口有一郎<sup>4)</sup> 四柳 宏<sup>5)</sup>

要旨：B 型肝炎 (HB) ワクチンの在り方を検討するために、日本肝臓学会 HB ワクチンワーキンググループとして日本肝臓学会評議員などを対象に HB ワクチンに関するアンケート調査を実施した。その結果、1)「HB ワクチンの適切な接種時期 (キャッチアップ)」に関しては、小学生高学年 64% と最多であった。2)「ワクチン無効例に対する対策」としては、筋肉内注射や 4 回以上投与などが挙げられた。3)「HBs 抗体価が低下した医療従事者に対する HB ワクチンのブースターの必要性」について、「必要」が 63% で最も多く、その施設の多くは職員に対する HBs 抗体の定期検査を 12 カ月ごとに行い、HBs 抗体価 10 mIU/mL 未満の時点で HB ワクチンを追加接種していた。これらの結果を踏まえると、「追加のワクチン接種は必要ではない」とする日本環境感染学会ガイドラインについて再度議論する必要があるように思われた。

索引用語： HBV B型肝炎ワクチン ワクチンブースター HBs抗体

## 緒 言

わが国では、1972 年に日本赤十字社の血液センターにおける HBs 抗原のスクリーニング検査が開始された。さらに、1986 年に開始された母子感染防止事業に基づく出生児に対するワクチンおよび免疫グロブリン投与により、垂直感染による新たな HBV キャリア成立が阻止され、若年者における HBs 抗原陽性率は著しく減少した。しかし、一方で性交渉に伴う水平感染による B 型肝炎の発症数は減少せず、近年では、肝炎が遷延し慢性化しやすいゲノタイプ A の HBV 感染が増加傾向にある<sup>1)</sup>。

2016 年 10 月より 0 歳児を対象とした B 型肝炎 (HB) ワクチンの定期接種が開始されたが、定期接種の対象から漏れた小児への対応、性行為感染症としての B 型肝炎、ワクチン無反応・低反応者対策、ブースター接種の必要性、HB ワクチン接種による HBV 再活性化抑制などの問題が残されている。

また、HBV ワクチン接種によって免疫が得られても、HBs 抗体は最初の 1 年で急速に低下し、それ以降はゆっ

くりと減少する。健康人では、ワクチン接種者の 90～95% に抗体産生がみられるが、抗体産生は時間の経過とともに減弱し、8 年以上経過すると約 60% の人で抗体が検出されなくなる。しかし、HBV に対する免疫は保たれるため、再度ワクチンを接種する必要はないとしている<sup>2)3)</sup>。実際、4～23 年前にワクチンが接種されて HBs 抗体を獲得したにも拘わらず、時間の経過によって 10 mIU/mL 未満まで低下してしまった人にワクチンをブースター接種すると僅か 2～4 週間後に 74～100% の人で抗体が再陽転化した。このデータはワクチン接種者の多くが免疫記憶を維持しており、HBV の曝露によって HBs 抗体を獲得することができることを示している。以上の結果を踏まえて、米国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ガイドラインでは、一度十分な抗体価が得られれば、その後抗体価が低下しても曝露に際して効果的な免疫反応が得られると判断され、腎不全を含む免疫不全症例以外は、経時的な抗体価測定は不要とした<sup>4)</sup>。

今回、HB ワクチンの在り方を検討するために、小池和彦理事長の承認の下、企画広報委員会 (持田 智委員長) に依頼して、同委員会内に HB ワクチン小委員会を設置し、日本肝臓学会 HB ワクチンワーキンググループ (WG) として日本肝臓学会評議員などを対象に HB ワクチンに関するアンケート調査を実施したので、その結果を報告する。

- 1) 名古屋市立大学医学研究科病態医科学
- 2) 済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科
- 3) 東京大学医学部感染制御学・生体防御感染症学
- 4) 佐賀大学医学部付属病院肝炎センター
- 5) 東京大学医科学研究所感染免疫内科

\*Corresponding author: ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp

B型肝炎ワクチンに関するアンケートのお願い

2016年10月より0歳児を対象としたB型肝炎(HB)ワクチンの定期接種が開始されました。現在残された問題点として、定期接種の対象から漏れた小児への対応、性行為感染症としてのB型肝炎急性肝炎(欧米型A)及びHBV再活性化があり、これらの点に関して学会として対応を考えるべく、「HBワクチン小委員会」が発足致しました。つきましては今回、日本肝臓学会評議員の先生方のご意見を伺いたく簡単なアンケートを実施させていただきますので、以下の質問に対する御回答をお願いします。いづれも複数回答可です。

- 無効例に対する対策、3)院内職員に対する HBs 抗体の定期検査の実施状況、4)HBs 抗体価が低下した医療従事者に対する HB ワクチンのブースターの必要性和実際の対応について質問した。

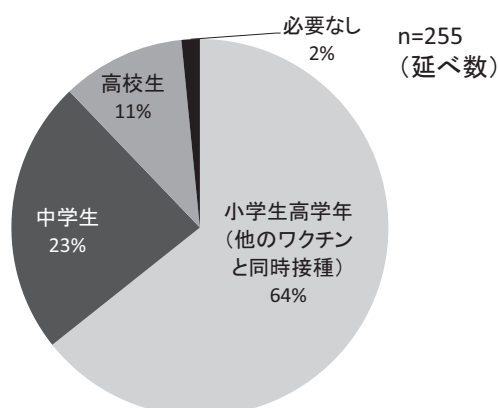


Fig. 1 HBワクチンの適切な接種時期(キャッチアップ)

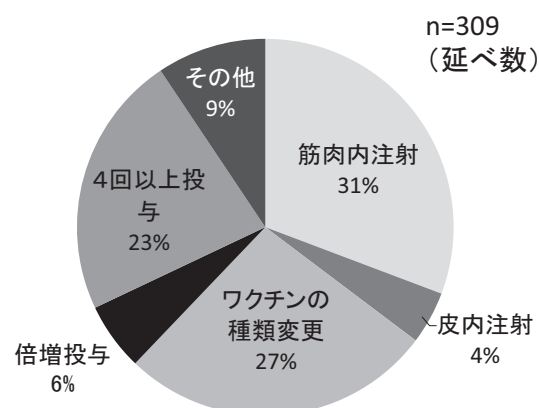


Fig. 2 ワクチン無効例対策

## 結果

アンケート調査の回収率は24%(206/805)であった。1)「HBワクチンの適切な接種時期(キャッチアップ)」に関しては、小学生高学年(他のワクチンと同時に接種)64%、中学生23%、高校生11%であった(Fig. 1)。2)「ワクチン無効例に対する対策」としては、筋肉内注射31%(皮内注射4%)、ワクチンの種類を変更27%、4回以上投与23%、倍量投与6%であった(Fig. 2)。3)「職員に対するHBs抗体の定期検査の有無」は、「あり」62%で、検査頻度は12カ月毎の採血が91%と最多であった(Fig. 3)。4)「HBs抗体価が低下した医療従事者に対するHBワクチンのブースターの必要性」について、「必要」63%で、このうち93%でHBs抗体価10 mIU/mL未満の時点で実施していた(Fig. 4)。

## 考察

米国CDCガイドラインの発表を受けて、日本環境感染学会ガイドラインでも「ワクチン接種シリーズ後の抗体検査で免疫獲得と確認された場合、その後の抗体検査や追加のワクチン接種は必要ではない」という勧告を出した<sup>5)</sup>。すなわち、1)透析患者、2)HIV感染者、3)造血幹細胞移植を受けた患者、4)化学療法や免疫抑制療法を受けた患者などのハイリスクグループ以外は追加のワクチン接種は必要ではないとするガイドラインである。確かに、集団免疫(医療機関として)の観点からは、医療従事者の肝炎発症と患者への2次感染を防ぐことが目標であり、コストベネフィットを考慮した米国のガイドラインは正しいと言えよう。

一方、個人免疫の観点からは肝炎も嫌だが、将来の肝がんも防ぎたい。すなわち、HBc抗体が陽性化する

感染を防ぐことにより、肝炎、肝臓、さらにはHBV再活性化すべてを予防することが可能となる。実際に福祉の国であるイギリスのガイドラインでは、抗体低下時の追加接種を推奨しており、HBs抗体価10~100 mIU/mLの人でさえ、1回追加接種したのち5年ごとに1回追加接種を推奨している<sup>6)</sup>。特に、1)医療従事者、2)透析患者、3)パートナーや家族内にHBVキャリアがいる場合は強く推奨される。興味深いことに、今回の日本肝臓学会評議員などを対象としたアンケート調査では、「HBs抗体価が低下した医療従事者に対するHBワクチンのブースターの必要性」について、「必要」が63%で最も多く、その施設の多くは職員に対するHBs抗体の定期検査を12カ月ごとに行い、HBs抗体価10 mIU/mL未満の時点でHBワクチンを追加接種していた。これらの結果を踏まえると、「追加のワクチン接種は必要ではない」とする日本環境感染学会ガイドラインについて再度議論する必要があるように思われる。これは「B型肝炎」を「肝臓病」として捉えている肝臓専門医と「感染症」として捉えている感染症専門医との間にある根本的な考え方の相違に起因するものかもしれない。

これまでに医療従事者を何百人も対象とした研究や男性同性愛者やエスキモーを対象とした研究が長期間実施されており、これらの研究の成果はCDCからの勧告を支持しているが、HBc抗体が検出された症例が存在するのも事実である<sup>7)~9)</sup>。HBc抗体はHBVワクチンでは獲得されない抗体であり、この存在はHBV自体が体内に入り込み、免疫が反応したという根拠になる。すなわち、HBワクチン接種でHBs抗体陽性となった場合、その後のHBVへの曝露により肝炎を発症するこ

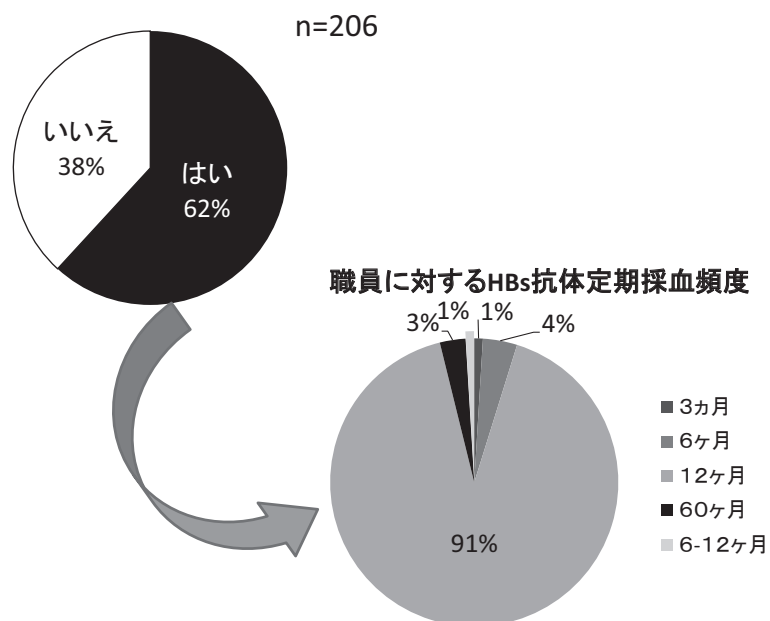


Fig. 3 職員に対する HBs 抗体の定期採血

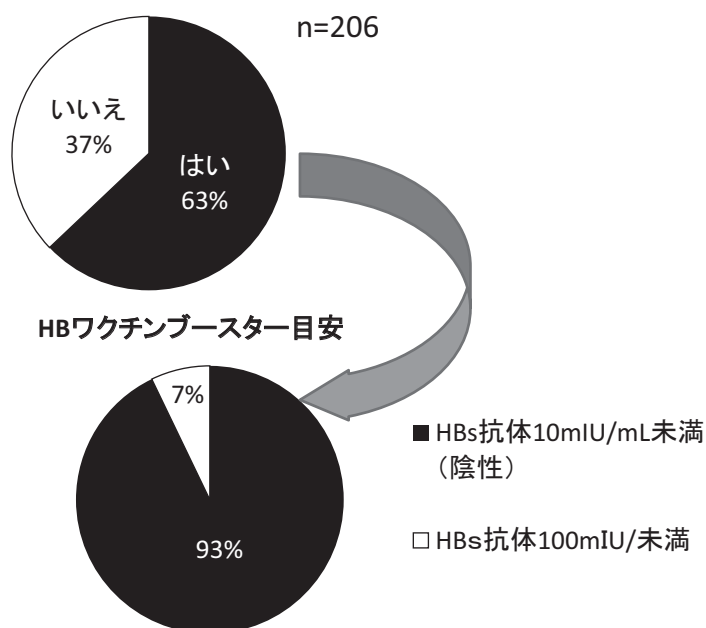


Fig. 4 医療従事者に対する HB ワクチンブースター

とはまれであるが, HBs 抗体価が低下した際には HBV への曝露後に HBV DNA が陽性となることがある<sup>10)</sup>. このような状態はオカルト HBV 感染と称され, 免疫抑制状態において HBV 再活性化を引き起こすことがあ

る<sup>11)</sup>. 現在のところ, HB ワクチン接種後 HBs 抗体が陰転化した場合の HB ワクチン追加接種は推奨されていないが, HB ワクチン接種数年後に HBs 抗体価が低下し, 急性肝炎 (ALT 3,510 U/L) を発症した症例<sup>12)</sup>や急性肝

炎発症 (ALT 211 U/L) からキャリア化した症例<sup>13)</sup>も報告されており, HBs 抗体価 10 mIU/mL 未満に低下した場合には HB ワクチンを追加接種することも選択肢となりうる。特に, 肝炎を発症しないまでも, HBc 抗体が陽転化した時点で, 肝臓内には HBV はすでに侵入・感染していることになり, がん化学療法や免疫抑制剤使用時に HBV 再活性化のリスクを背負うことになる。そのような予測可能な事態を肝臓専門医として容認してよいのか, 今後も議論が必要と思われる。

### 結 語

日本肝臓学会評議員などを対象にアンケート調査を行った結果, HB ワクチンに関する重要なエクスパートオピニオンが得られた。今後も, 日本肝臓学会としての意見をまとめて広く情報発信する予定である。

謝辞: 今回, HB ワクチンの在り方を検討するための「日本肝臓学会 HB ワクチンワーキンググループ(企画広報委員会 HB ワクチン小委員会)」設立にご尽力頂きました小池和彦理事長ならびに企画広報委員会委員長の持田智先生に深く感謝申し上げます。なお, 本アンケートにご協力いただきました日本肝臓学会役員及び評議員の先生方に深謝いたします。

### 文 献

- 1) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 2006; 36: 107–14
- 2) CDC. Guideline for infection control in hospital personnel 1998 <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/InfectControl98.pdf>
- 3) U.S. Public Health Service. Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for postexposure prophylaxis <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5011.pdf>
- 4) CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Admin-

istering Postexposure Management. *MMWR* 2013; 62 (No RR-10).

- 5) 医療関係者のためのワクチンガイドライン (第2版). 環境感染誌 2014; Vol 29, Supple III
- 6) Hepatitis B: the green book, chapter 18 ver3\_0 (2016) <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-b-the-green-book-chapter-18>
- 7) Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, et al. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2601–2605
- 8) Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, et al. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine* 2001; 19 (28-29): 4081–4085
- 9) Dentinger CM, McMahon BJ, Butler JC, et al. Persistence of antibody to hepatitis B and protection from disease among Alaska natives immunized at birth. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (9): 786–792
- 10) Stramer SL, Wend U, Candotti D, et al. Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors. *N Engl J Med* 2011; 364: 236–247
- 11) Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma therapy in an anti-HBc negative patient. *J Med Virol* 2013; 85: 597–601
- 12) Boot HJ, van der Waaij LA, Schirm J, et al. Acute hepatitis B in a healthcare worker: a case report of genuine vaccination failure. *J Hepatol* 2009; 50: 426–431
- 13) O'Halloran JA, De Gascun CF, Dunford L, et al. Hepatitis B virus vaccine failure resulting in chronic hepatitis B infection. *J Clin Virol* 2011; 52: 151–154

本論文内容に関連する著者の利益相反:

四柳 宏 (MSD (株))