

医療従事者における B 型肝炎ワクチン追加接種後の

HBs 抗体価の推移に関する検討

研究分担者 細野 覚代 国立がん研究センターがん対策研究所検診研究部 室長

研究要旨

当研究班で構築した医療従事者の肝炎ウイルス検査データと B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン) 接種データを統合したデータベースを用いて、HB ワクチン追加接種者の特性や追加接種後の HBs 抗体価の推移を検討した。

複数回のワクチン接種データが登録されている名古屋市立大学病院のデータを用いて解析した。対象者は 2004 年以降に HB ワクチン接種と肝炎ウイルス検査を受けた記録がある名古屋市立大学病院スタッフ 847 名である。ワクチン接種 1 回のみであった者 (HB ワクチン 1 回接種者) は 738 名、2 回目のワクチン接種を受けた者 (HB ワクチン 2 回接種者) は 115 名であった。初回 HB ワクチン_全接種者、初回 HB ワクチン_1 回接種者のみ、初回 HB ワクチン_2 回接種者のみ、2 回目 HB ワクチン_全接種者の 4 群でワクチン接種後 30-179 日 (P1)、180-539 日 (P2)、540-899 日 (P3)、900-1259 日 (P4)、1260-1619 日 (P5)、1620-1979 日 (P6) の各期間における HBs 抗体価の算術平均と幾何平均を算出し、比較した。

HB ワクチン 2 回接種者の特性として、性別はやや男性が多く (30.5%)、その他の医療職の割合が高い (27.8%)。初回接種年齢はいずれの群も 20-29 歳までが約 70%を占めるが、2 回ワクチン接種者は 20-24 歳の群 (54.1%)と 50 歳以上の群 (7.3%) がやや多い傾向がみられた。期間 P1 における HBs 抗体価の幾何平均は、初回 HB ワクチン_全接種者 210.11mIU/ml (95%信頼区間 [95%CI]=184.7-238.90)、初回 HB ワクチン_1 回接種者のみ 291.81mIU/ml (95%CI=261.53-325.59)、初回 HB ワクチン_2 回接種者のみ 21mIU/ml (95%CI=13.19-33.44)、2 回目 HB ワクチン_全接種者 119.56mIU/ml (77.67-184.03) であり、時間経過とともに徐々に低下した。2 回目 HB ワクチン_全接種者の抗体価は初回接種時の抗体価よりも有意に高く、追加接種の効果が確認された。しかし、初回 HB ワクチン_1 回接種者のみよりも抗体価は低く、2 回目 HB ワクチン_全接種者のワクチンへの反応性は低いと考えられる。

共同研究者

村上周子 (名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野)、田中聡司 (国立病院機構大阪医療センター消化器内科)、磯田 広史 (佐賀大学医学部附属病院肝疾患センター)、八橋 弘 (国立病院機構長崎医療センター)、田中 靖人 (熊本大学大学院生命科学研究部消化器内科学講座、名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学分野)

A. 研究目的

本研究班は、肝炎ウイルス感染のハイリスク集団である医療従事者や病院勤務者の肝炎ウイルス検査データを収集し、医療従事者に対する B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン) 追加接種の是非を検討するための基盤となる全国規模のデータベースを構築している。これまでは、初回接種後の HBs 抗体価の推移を検討し、HB ワクチン接種後 30-180 日に測定された HBs 抗体価が高いと HBs 抗体が陰性化する可能性が低いことが示されている。

今年度は名古屋市立大学病院勤務者の肝炎ウイルス検査データを用いて、HB ワクチン 2 回接種者の抗体価の推移を検討した。また、HB ワクチン 2 回接種者と HB ワクチン 1 回接種者の特性を比較した。

B. 研究方法

対象者は、2004 年以降に HB ワクチン接種と肝炎ウイルス検査を受けた記録がある名古屋市立大学病院スタッフ 847 名である。ワクチン接種 1 回のみであった者 (HB ワクチン 1 回接種者) は 738 名、2 回目のワクチン接種を受けた者 (HB ワクチン 2 回接種者) は 115 名であった。HB ワクチン 2 回接種者には名古屋市立大学病院での初回 HB ワクチンの記録がない 6 名が含まれていた。

初回 HB ワクチン接種者全員、HB ワクチン 1 回接種者、HB ワクチン 2 回接種者の対象者特性として、各群の HB ワクチン初回接種後 30-179 日に測定された HBs 抗体価中央値、性別、初回ワクチン接種年齢、職種を示した。また、HB ワクチン 2 回接種者においては、2 回目接種後 30-179 日に測定された HBs 抗体価中央値と 2 回目ワクチン接種年齢、初回接種から 2 回目接種までの間隔も算出した。

さらに、初回 HB ワクチン接種者全員、HB ワクチン 1 回接種者、HB ワクチン 2 回接種者のワクチン接種後 30-179 日 (P1)、180-539 日 (P2)、540-899 日 (P3)、900-1259 日 (P4)、1260-1619 日 (P5)、1620-1979 日 (P6) の各期間における HBs 抗体価の算術平均と幾何平均を算出し、比較し

た。

(倫理面への配慮)

本研究は連結可能匿名化された既存の肝炎ウイルス検査データを使用するため、研究対象者に侵襲は無い。よって同意はオプトアウトとし、研究対象者等が研究参加拒否を表明できる機会を保証した。研究対象者等への告知を名古屋市立大学病院ホームページに掲載した。共同研究機関(国立病院機構大阪医療センター、佐賀大学医学部附属病院肝疾患センター)にも本研究計画書を送付し、それぞれが自施設の研究倫理審査委員会の承認を得た上でデータの提供を受けた。しかし、今回の解析に共同研究機関のデータは含まれていない。

C. 研究結果

結果 1: 表 1 において、初回 HB ワクチン接種者全員、HB ワクチン 1 回接種者、HB ワクチン 2 回接種者の対象者特性を比較した。2 回接種者の HB ワクチン初回接種後 30-179 日に測定された HBs 抗体価中央値は 25mIU/ml であり、他の群に比べて低かった。しかし、2 回目接種後の HBs 抗体中央値は 197.35mIU/ml であり、初回接種よりも高値であった。また、性別はやや男性が多く (30.5%)、その他の医療職の割合が高い(27.8%)。初回接種年齢はいずれの群も 20-29 歳までが約 70%を占めるが、2 回ワクチン接種者は 20-24 歳の群 (54.1%)と 50 歳以上の群 (7.3%) がやや多い傾向がみられた。また、初回 HB ワクチン接種から 2 回目接種までの期間の中央値は 555 日であった。最小値は 209 日、最大値は 3619 日とばらつきが大きかった。

結果 2: 表 2 において、期間 P1-P6 における HB ワクチン接種後の HBs 抗体価の推移を示した。算術平均と幾何平均を算出した。初回 HB ワクチン_全接種者、初回 HB ワクチン_1 回接種者のみ、初回 HB ワクチン_2 回接種者のみ、2 回目 HB ワクチン_全接種者の 4 群で比較をした。期間 P1 における HBs 抗体価の幾何平均は、初回 HB ワクチン_全接種者 210.11mIU/ml (95%信頼区間 [95%CI]=184.7-238.90)、初回 HB ワ

クチン_1 回接種者のみ 291.81mIU/ml (95%CI=261.53-325.59)、初回 HB ワクチン_2 回接種者のみ 21mIU/ml (95%CI=13.19-33.44)、2 回目 HB ワクチン_全接種者 119.56mIU/ml (77.67-184.03)であった。2 回目 HB ワクチン_全接種者の期間 P1 の抗体価は、初回接種（初回 HB ワクチン_2 回接種者のみ）よりも有意に高値であるが、初回 HB ワクチン_1 回接種者と比べると有意に低い。期間 P2 と P3 における初回 HB ワクチン_2 回接種者のみの抗体価と比べて、2 回目 HB ワクチン_全接種者の抗体価は有意に高く、この期間においても初回より予防接種への反応性が改善している。しかし、初回 HB ワクチン_1 回接種者のみと比べて、2 回目 HB ワクチン_全接種者の抗体価は期間 P1-P6 のすべての期間において有意に低い（表 2）。結果として、3 回目接種は 21 名に、4 回目接種は 3 名に実施されていた（data not shown）。

D. 考察

HB ワクチン 2 回接種者は男性がやや多く、初回ワクチン接種年齢が 20-24 歳と 50 歳以上がやや多い。職種としては医師とその他の医療職が多かった。男性やワクチン接種年齢が高いほど抗体価の低下が早いという先行研究の結果とも矛盾はなかった。

これまで本研究班で実施してきた解析では、HB ワクチン接種後 30-180 日に測定された HBs 抗体価が高いと HBs 抗体が陰性かする可能性が低いことが示されている。2 回目 HB ワクチン_全接種者の HBs 抗体価に注目すると、初回接種（初回 HB ワクチン_2 回接種者のみ）よりは抗体価が高くなり、ワクチンへの反応性が改善しているものの、初回 HB ワクチン_1 回接種者よりも抗体価が有意に低く、21 名が 3 回目接種を受けることになった。HB ワクチンの追加接種が必要な症例は接種直後(P1)の抗体価が低く、抗体価が陰性化しやすいが、追加接種を行うことで、ワクチンへの反応性が改善する可能性も示された。

E. 結論

名古屋市立大学病院勤務者の肝炎ウイル

ス検査データを用いて、2 回目の HB ワクチン接種後の抗体価の推移を検討した。2 回目 HB ワクチン_全接種者の抗体価は初回接種時の抗体価よりも有意に高く、追加接種の効果が確認された。しかし、初回 HB ワクチン_1 回接種者のみよりも抗体価は低く、2 回目 HB ワクチン_全接種者のワクチンへの反応性は低いと考えられる。

HB ワクチン接種後日数 30-179 日(P1)における抗体価はワクチン接種を受けた者の今後の経過を考える上で重要なマーカーであり、HB ワクチン接種後の抗体価チェックが確実に実施されるよう配慮されるべきであろう。また、追加接種を行ってもワクチンへの反応性が低い群が一定数あり、引き続き検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 対象者の特性

	初回HBワクチン_全 員	HBワクチン1回接種者 (n=738)	HBワクチン2回接種者 (n=115)*
初回接種後30-180日に測定されたHBs抗体価 (mIU/mL)			
中央値 (min-max)	347.3 (0.1-1000)	438 (0.4-1000)	25 (0.1-1000)
2回目接種後30-180日に測定されたHBs抗体価 (mIU/mL)			
	-	-	197.35 (0-1000)
性別			
男性	192 (22.7)	160 (21.7)	35 (30.5)
女性	624 (73.7)	547 (74.1)	80 (69.6)
不明	31 (3.7)	31 (4.2)	0 (0)
名古屋市立大学における初回ワクチン接種年齢			
20-24	413 (48.8)	354 (48.0)	59 (54.1)
25-29	178 (21.0)	158 (21.4)	20 (18.4)
30-49	207 (24.4)	185 (25.1)	22 (20.2)
50-	49 (5.8)	41 (5.6)	8 (7.3)
名古屋市立大学における2回ワクチン接種年齢			
20-24	-	-	32 (27.8)
25-29	-	-	43 (37.4)
30-49	-	-	29 (25.2)
50-	-	-	11 (9.6)
職種			
医師・歯科医師	136 (16.1)	122 (16.6)	17 (14.8)
看護師	538 (63.5)	474 (64.2)	64 (55.7)
臨床検査技師	25 (3.0)	23 (3.1)	2 (1.7)
その他の医療職	148 (17.5)	119 (16.1)	32 (27.8)
初回接種から2回目接種までの間隔 (日)			
中央値 (min-max)	-	-	555 (209-3619)

*HBワクチン2回接種者のうち6名に初回接種のデータが無い

表 2. B 型肝炎ワクチン接種状況別の HBs 抗体価の推移

	HBワクチン接種後日数 30-179日	HBワクチン接種後日数 180-539日	HBワクチン接種後日数 540-899日	HBワクチン接種後日数 900-1259日	HBワクチン接種後日数 1260-1619日	HBワクチン接種後日数 1620-1979日
初回HBワクチン_全接種者						
レコード数	721	981	689	469	320	224
算術平均 (95%CI)	465.59 (436.81-494.37)	322.94 (300.47-345.42)	260.67 (236.61-284.74)	265.17 (236.02-294.31)	263.03 (227.71-298.35)	235.85 (197.48-274.21)
幾何平均 (95%CI)	210.11 (184.78-238.90)	117.57 (104.81-131.88)	99.17 (87.52-112.36)	104.06 (89.70-120.72)	112.40 (95.86-131.80)	103.06 (85.38-124.41)
初回HBワクチン_1回接種者のみ						
レコード数	631	833	626	439	309	222
算術平均 (95%CI)	517.64 (487.22-548.05)	346.32 (321.87-370.77)	275.84 (250.34-301.33)	266.39 (236.74-296.05)	260.52 (225.07-295.96)	237.65 (199.02-276.28)
幾何平均 (95%CI)	291.81 (261.53-325.59)	145.87 (130.31-163.28)	112.71 (99.42-127.77)	111.76 (96.57-129.35)	113.42 (96.63-133.13)	104.25 (86.29-125.95)
初回HBワクチン_2回接種者のみ						
レコード数	90	148	63	30	11	2
算術平均 (95%CI)	100.66 (65.50-135.82)	191.38 (138.60-244.16)	109.99 (48.52-171.47)	247.21 (100.01-394.42)	333.65 (36.12-631.17)	35.55 (-223.02-294.12)
幾何平均 (95%CI)	21.00 (13.19-33.44)	34.35 (23.78-49.62)	27.23 (17.16-43.22)	36.69 (15.43-87.23)	87.36 (24.38-313.07)	29.15 (.01-114219.6)
2回目HBワクチン_全接種者						
レコード数	80	158	112	77	47	27
算術平均 (95%CI)	355.18 (268.38-441.98)	255.29 (203.53-307.05)	203.75 (152.00-255.50)	189.61 (128.39-250.83)	165.89 (89.67-242.11)	107.77 (28.98-186.56)
幾何平均 (95%CI)	119.56 (77.67-184.03)	69.72 (50.30-96.63)	65.80 (45.94-94.25)	74.13 (52.80-104.08)	58.88 (37.67-92.03)	46.05 (28.07-75.55)