

## 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

田代 隆良<sup>1</sup>・浦田 秀子<sup>1</sup>・山崎真紀子<sup>1</sup>・入山 茂美<sup>1</sup>・岩永喜久子<sup>1</sup>・松本 正<sup>1</sup>

**要旨** 2002年から2006年に長崎大学に入学した看護学生348人（女性321人，男性27人，平均年齢18.5歳）のHBs抗原およびHBs抗体陽性率はそれぞれ0.00%と2.30%だった。338人に1クール3回のB型肝炎ワクチン接種を行い，HBs抗体獲得率と抗体価幾何平均は98.5%と1696.6mIU/mL，性別ではそれぞれ，女性99.0%，1743.2mIU/mL，男性92.3%，1225.8mIU/mLだった。1クールでHBs抗体を獲得しなかった3人に第2クルールの追加接種を行った。2人がHBs抗体陽性となり，HBs抗体価は273.0mIU/mL，788.8mIU/mLだった。1年次のワクチン接種によりHBs抗体を獲得した学生の5.1%が3年次に陰転した。3人に2回の追加接種を行い，HBs抗体価は320.0mIU/mL，56.5mIU/mL，236.0mIU/mLと再上昇した。1クルールのワクチン接種でHBs抗体価が10mIU/mL未満のものに対しては追加接種して抗体価を上げておく必要があるが，一度高い抗体価を獲得したものは，その後陰転しても追加接種により直ちに再上昇することが示された。

保健学研究 19(2): 21-25, 2007

**Key Words** : B型肝炎，ワクチン，追加接種，HBs抗体，看護学生

(2007年1月19日受付)  
(2007年3月2日受理)

### はじめに

針刺し事故によるB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) の感染率は，血液がHBs抗原とHBe抗原の両者が陽性的場合，臨床的肝炎を発症する危険性は22～31%，感染の血清学的エビデンスがみられる危険性は37～62%であり，HBe抗原陰性的場合はそれぞれ1～6%，23～37%とされている<sup>1)</sup>。針刺し事故はHBV感染の重要な血液曝露であるが，HBV感染者のなかには針刺し事故の既往のない医療従事者もいる。HBVは環境表面の乾燥血液の中で少なくとも1週間は生き続けることが示されており<sup>2)</sup>，皮膚の擦り傷や引っ掻き傷，火傷などの損傷皮膚や粘膜表面からも感染する<sup>3)</sup>。従って，スタンダードプリコーションを遵守し，針刺し事故を防止するのは当然であるが，無自覚のHBV感染を防止するためにも血液や体液に接触する可能性のある医療者と看護学生はB型肝炎ワクチンを接種することが勧められている。

長崎大学では，1990年度から看護学生のHBs抗原およびHBs抗体検査を行っており，1998年度からは，HBs抗原およびHBs抗体陰性者に対するB型肝炎ワクチン接種を実施している<sup>4,5)</sup>。本論文ではワクチン接種後のHBs抗体価と追加接種の成績を中心に報告する。

### 対象と方法

#### 1. 対象

対象は2002年度から2006年度に長崎大学医学部保健学科看護学専攻に入学した学生348人で，性別は女性321

人，男性27人，年齢は18.5±1.6歳（18歳～35歳）である。

#### 2. 方法

1年次の4月にHBs抗原およびHBs抗体を検査し，抗原・抗体とも陰性的ものにB型肝炎ワクチンを接種した。ワクチン接種は1年次の5月，6月，11月の3回行い，3回目接種4週後にHBs抗体獲得の有無を検査した。検査方法は，スクリーニングでは受身赤血球凝集 (PHA) 法で定性，ワクチン接種後は化学発光酵素免疫測定 (CLIA) 法で抗体価を定量した。ワクチンはヒト培養細胞 (huGK-14株) 由来の沈降B型肝炎ワクチン「明乳」<sup>®</sup> (明治乳業) を用い，1回0.5mL (10 $\mu$ g) を上腕の皮下または筋肉内に接種した。

#### 3. 分析

HBs抗体陽性率の比較は $\chi^2$ 検定，HBs抗体価の比較はMann-WhitneyのU検定を用い，有意水準0.05未満を有意差ありとした。統計ソフトはSPSS 10.0Jを用いた。

#### 4. 倫理的配慮

入学時オリエンテーションにおいて，学生および保護者に対し，看護実習におけるB型肝炎ウイルス感染の危険性とワクチン接種の必要性について文書と口頭で説明し，HBs抗原・HBs抗体検査とB型肝炎ワクチン接種についての同意を文書で得た。

## 結 果

## 1. HBs抗原・HBs抗体陽性率

HBs抗原は全員陰性、HBs抗体は8人(2.30%)陽性であり、HBs抗体陽性者は全員女性だった(表1)。

表1. HBs抗原・HBs抗体陽性率

年度	人数	HBs抗原陽性	HBs抗体陽性
2002	69	0	0
2003	69	0	1
2004	70	0	2
2005	70	0	1
2006	70	0	4
計	348	0 (0.00%)	8 (2.30%)

## 2. ワクチン接種後のHBs抗体獲得率

HBs抗原・HBs抗体とも陰性の340人のうち休学中の3人を除く337人に対し、B型肝炎ワクチンを1クール3回接種した。337人中332人(98.5%)がHBs抗体陽性となり、性別では、女性311人中308人(99.0%)、男性26人中24人(92.3%)と女性が高率であるが、有意差は認められなかった( $P=0.050$ )(表2)。

表2. ワクチン接種後のHBs抗体

性	人数	陰性	陽性*
女性	311	3 (1.0%)	308 (99.0%)
男性	26	2 (7.7%)	24 (92.3%)
計	337	5 (1.5%)	332 (98.5%)

\*:  $P=0.050$

## 3. HBs抗体価

ワクチン接種4週後のHBs抗体価の幾何平均と中央値はそれぞれ1696.6mIU/mLと2145.0mIU/mLだった。性別では、女性は1743.2mIU/mLと2175.0mIU/mL、男性は1225.8mIU/mLと1610.0mIU/mLと、女性が高値だが、有意差は認められなかった( $P=0.689$ )(表3)。

表3. ワクチン接種後のHBs抗体価

性	幾何平均	中央値*
女性	1743.2	2175.0
男性	1225.8	1610.0
計	1696.6	2145.0

\*:  $P=0.689$

単位: mIU/mL

抗体価を5段階に分けると、10mIU/mL未満が5人(1.5%)、10mIU/mL以上100mIU/mL未満が15人(4.4

%)、100mIU/mL以上1000mIU/mL未満が92人(27.2%)、1000mIU/mL以上10000mIU/mL未満が187人(54.4%)、10000mIU/mL以上が42人(12.4%)だった(図1)。

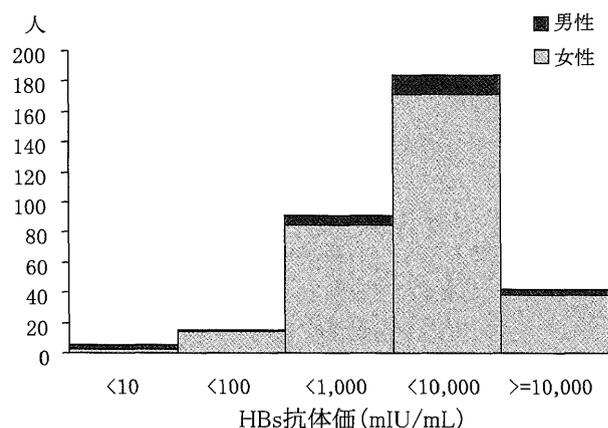


図1. ワクチン接種後のHBs抗体価の分布

## 4. 追加接種

1クール3回のワクチン接種でHBs抗体を獲得しなかった5人中3人が追加接種を希望し、2年次に1年次と同様1クール3回の追加接種を行った。3人中2人(66.7%)が抗体を獲得し、抗体価は273.0mIU/mL、788.8mIU/mLだった。

2002年度と2003年度の入学生に対しては3年次5月にHBs抗体を再検査した。その結果、1クルールのワクチン接種によりHBs抗体を獲得した136人中7人(5.1%)がHBs抗体陰性となった。1クールワクチン接種後のHBs抗体価は23.4mIU/mL~417.2mIU/mL(幾何平均88.7mIU/mL)であり、抗体価が23.4mIU/mL、39.6mIU/mL、41.9mIU/mLだった3人が追加接種を強く希望した。1回0.5mL(10 $\mu$ g)を1カ月間隔で2回追加接種し、HBs抗体価は320.0mIU/mL、56.5mIU/mL、236.0mIU/mLと上昇した。

## 考 察

2002年度から2006年度に長崎大学に入学した看護学生のHBs抗原とHBs抗体の陽性率はそれぞれ0.00%、2.30%だった。本学ではHBs抗原・HBs抗体とも陰性の学生に、十分なインフォームド・コンセントのもとB型肝炎ワクチンを接種しており、接種率は休学者を除き100%である。ワクチンはヒト培養細胞(huGK-14株)由来の沈降B型肝炎ワクチンを1回0.5mL(10 $\mu$ g)、1クール3回(0, 1, 6カ月)接種し、HBs抗体獲得率は98.5%と高率だった。一般に抗体獲得率は女性、若年者で高いと言われているが<sup>6)</sup>、今回の対象者は平均年齢18.5歳の若年者で、92.2%が女性である。性別に見ると女性のみでは抗体獲得率99.0%と男性の92.3%より高く、ワクチン接種4週後のHBs抗体価(CLIA法)の幾何平

均値も、女性1743.2mIU/mL、男性1225.8mIU/mLと女性が高いが、有意差はなかった。

1クール3回のワクチン接種で抗体を獲得しないものに対し追加接種が試みられ、その方法には、ワクチンの種類を変える、2倍量のワクチンを1回接種する、通常量を1カ月間隔で2回接種する、1年後に再度、通常の3回接種を行う、などがある。本学では、1年後にもう1クール3回接種する方法を採用している。1クール3回接種でHBs抗体陽性とならなかったものに第2クールの接種を行うと30~50%が抗体を獲得すると言われているが<sup>3)</sup>、今回の調査では66.7%が抗体陽性となり、十分な抗体価を獲得した。対象者が若年女性であったため、抗体獲得率が高かったものと思われる。

2002年度と2003年度の入学生に対しては3年次にもHBs抗体検査を行い、1クールのワクチン接種によりHBs抗体を獲得した136人中7人(5.1%)がHBs抗体陰性となった。1クールワクチン接種4週後のHBs抗体価は23.4mIU/mL~417.2mIU/mL(幾何平均88.7mIU/mL)だった。追加接種を強く希望した3人に対し通常量の2回接種を行い、HBs抗体価は320.0mIU/mL、56.5mIU/mL、236.0mIU/mLと1クール接種後よりも高値となった。HBVに対する感染防御最小HBs抗体価は10 international units per liter (IU/L)とされ、WHO reference preparationを基準に検定された10mIU/mLが採用されているが、測定法による乖離も指摘されている<sup>7)</sup>。HBs抗体価は経年的に低下することが知られており<sup>8-14)</sup>、本研究の対象者も1年6カ月という短期間のうちに約5%が10mIU/mL未満に低下した。

日本では、HBs抗体陰転者には一般に追加接種が行われている<sup>15)</sup>。しかし、一度、HBs抗体を獲得すると、かりにHBs抗体が陰転しても、メモリー細胞の免疫記憶によりHBs抗原曝露後3~5日以内に二次免疫応答が生じ、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞、ナチュラルキラー細胞が出現してHBV感染肝細胞を攻撃すると言われている<sup>16-18)</sup>。また、陰転したものに1回量を追加接種すると抗原特異B細胞とT細胞が増殖し、2~4週でHBs抗体価は上昇する<sup>19,20)</sup>。HBV感染の潜伏期間は6週~6カ月なので、たとえ感染しても不顕性感染となり、臨床的に問題とはならない<sup>21-24)</sup>。従って、1クール3回接種でHBs抗体価が10mIU/mL未満のものに対しては追加接種して抗体価を上げておく必要があるが、一度高い抗体価を獲得したら、その後陰転しても少なくとも10年間はブースターのための追加接種は不要と考えられている<sup>25-27)</sup>。本学では、一旦、HBs抗体を獲得した後陰転した学生に対し、原則として追加接種を行っていないが、今回は、1クール接種後のHBs抗体価が50mIU/mL未満で希望の強かった学生に追加接種を行い、抗体価は1クール接種後よりも高値となった。このように一度抗体を獲得したものは追加接種により直ちに抗体価は上昇するので、経時的にHBs抗体価をフォローする必要はなく、

HBs抗原陽性血液の針刺し事故が発生した場合に追加接種を行えばよいと考える<sup>28-31)</sup>。

## 文 献

- 1) Werner BG, Grady GF: Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations. Use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Intern Med*, 97: 367-369, 1982.
- 2) Bond WW, Favero MS, Petersen NJ, Gravelle CR, Ebert JW, Maynard JE: Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week [Letter]. *Lancet*, 1: 550-551, 1981.
- 3) CDC: Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*, 50 (No. RR-11): 1-42, 2001.
- 4) 前田規子, 岡田純也, 志水友加, 松本麻里, 大石和代, 浦田秀子, 石井伸子, 田代隆良: 過去10年間におけるHBs抗原・抗体保有状況, 長崎大学医療技術短期大学部新入生の健康診断から. 長崎大学医療技術短大紀, 13: 75-78, 1999.
- 5) 田代隆良, 浦田秀子, 岩永喜久子, 辻 慶子, 半澤節子, 鷹居樹八子, 宮原春美, 宮下弘子, 石原和子: 看護学生に対するB型肝炎ワクチン接種成績. 長崎大学医学部保健学科紀要, 16: 51-55, 2003.
- 6) 医薬品インタビューフォーム: 生物学的製剤基準組換え沈降B型肝炎ワクチン(huGK-14細胞由来)沈降B型肝炎ワクチン「明乳」®. 2005年4月.
- 7) 小方則夫: 国際基準共有に向けたB型肝炎ウイルス感染防御HBs抗体評価標準化の必要性—本邦にて汎用されるHBs抗体測定法の特性乖離—. *臨床病理*, 54: 960-965, 2006.
- 8) Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY: Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics*, 90: 170-173, 1992.
- 9) Ozaki T, Mochizuki H, Ichikawa Y, Fukuzawa Y, Yoshida S, Morimoto M: Persistence of hepatitis B surface antibody levels after vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine: a 3-year follow-up study. *J Oral Sci*, 42: 147-150, 2000.
- 10) Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F: Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol*, 6: 201-207, 1988.
- 11) Tilzey AJ, Palmer SJ, Banatvala JE, Vines SK, Gilks WR: Hepatitis B vaccine boosting among young healthy adults. *Lancet*, 344: 1438-1439, 1994.
- 12) Ayerbe MC, Pe´rez-Rivilla A, ICOVAHB Group: Assessment of long-term efficacy of hepatitis B

- vaccine. Eur J Epidemiol, 17: 151-156, 2001.
- 13) Chadha MS, Arankalle VA : Ten-year serological follow up of hepatitis B vaccine recipients. Indian J Gastroenterol, 19 : 168-171, 2000.
  - 14) West DJ, Calandra GB : Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen : implications for policy on booster vaccination. Vaccine, 14 : 1019-1027, 1996.
  - 15) 厚生労働省 : B型肝炎について (一般的なQ & A). 平成18年3月改訂 (改訂第2版) : 40, 2006.
  - 16) Boland GJ, De Gast GC, Italiander E, van der Reijden J, van Hattum L : Long term immunity to hepatitis B infection after vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. Hepatology, 22 : 325, 1995.
  - 17) Dentico P, Crovari P, Lai PL, Ponzio F, Safary A, Pellegrino A, Meurice F, Pasquale AD, Tornieporth N, Volpe A, Icardi G : Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long-term non-protective antibody titres. Vaccine, 20 : 3725-3730, 2002.
  - 18) Leroux-Roels G, Van Hecke E, Michielsen W, Voet P, Hauser P, Petre J : Correlation between *in vivo* humoral and *in vitro* cellular immune responses following immunization with hepatitis B surface antigen (HBsAg) vaccines. Vaccine, 12 : 812-818, 1994.
  - 19) Petersen KM, Bulkow LR, McMahon BJ, Zanis C, Getty M, Peters H, Parkinson AJ : Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. Pediatr Infect Dis J, 23 : 650-655, 2004.
  - 20) Bauer T, Jilg W : Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. Vaccine, 30 : 572-577, 2006.
  - 21) Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr : A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. Clin Infect Dis, 17 : 475-479, 1993.
  - 22) Lee PI, Lee CY, Huang LM, Chang MH : Long-term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. J Pediatr, 126 : 716-721, 1995.
  - 23) Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ : Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population : results of 10-year study. J Infect Dis, 175 : 647-677, 1997.
  - 24) Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP : Hepatitis B vaccination in high-risk infants : 10-year follow-up. J Infect Dis, 179 : 1319-1325, 1999.
  - 25) Banatvala JE, Van Damme : Hepatitis B vaccine - do we need boosters? J Viral Hepatitis, 10 : 1-6, 2003.
  - 26) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity : Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet, 355 : 561-565, 2000.
  - 27) Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Pariato A, Zamparo E, Zotti C, Stroffoloni T, Mele A, Study Group : Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster : an Italian multicentre study. Lancet, 366 : 1379-1384, 2005.
  - 28) Lin YC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Chen DS : Long-term immunogenicity and efficacy of universal hepatitis B virus vaccination in Taiwan. J Infect Dis, 187 : 134-138, 2003.
  - 29) Yuen MF, Lim WL, Chan AO, Wong DK, Sum SS, Lai CL : 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. Clin Gastroenterol Hepatol, 2 : 941-945, 2004.
  - 30) McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM, Bulkow LR, Parkinson AJ, Nainan O, Khristova M, Zanis C, Peters H, Margolis HS : Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination : results of a 15-year follow-up. Ann Intern Med, 142 : 333-341, 2005.
  - 31) Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, Twu SJ, Su IJ, Huang LM, Lee CY : Waning immunity to plasma-derived hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. Hepatology, 40 : 1415-1420, 2004.

## Serological Response to Administration of Absorbed Hepatitis B Vaccine in Nursing Students

Takayoshi TASHIRO<sup>1</sup>, Hideko URATA<sup>1</sup>, Makiko YAMASAKI<sup>1</sup>, Shigemi IRIYAMA<sup>1</sup>,  
Kikuko IWANAGA<sup>1</sup>, Tadashi MATSUMOTO<sup>1</sup>

1 Department of Nursing, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Received 19 January 2007

Accepted 2 March 2007

**Abstract** The positive rates of hepatitis B surface antigen (HBs antigen) and antibody to HBs antigen (anti-HBs) of 348 nursing students (321 women, 27 men) who entered Nagasaki University from 2002 to 2006 were 0.00% and 2.30%. Among 337 students who received the hepatitis B vaccination of a primary vaccine series of three doses 332 (98.5%) acquired anti-HBs with a geometric mean titer of 1696.6 mIU/mL; 99.0% and 1748.2 mIU/mL in women and 92.3% and 1225.8 mIU/mL in men, respectively. Three students who did not respond to the primary 3-dose vaccine series received a 3-dose revaccination series, after which two acquired anti-HBs with the levels of 273.0 mIU/mL and 788.8 mIU/mL. Among the responders who achieved anti-HBs after a primary vaccination 5.1% has become anti-HBs negative in their third year. Three students of them received two doses of additional vaccination, and anti-HBs levels increased to 320.0 mIU/mL, 56.5 mIU/mL, and 236.0 mIU/mL. These findings indicate that individuals who do not respond to a primary vaccination should complete a booster vaccination, and that the anti-HBs levels decline after a primary immunization, however, they rapidly respond to an additional vaccination.

Health Science Research 19(2): 21-25, 2007

**Key Words** : hepatitis B, vaccine, booster, anti-HBs, nursing student