

看護学生の風疹・麻疹・水痘・ムンプス抗体保有状況および追跡調査

田代 隆良¹・緒方 優衣²・西崎 仁美²・田中 千明²
疋田 桂子²・田代 将人³・石松 祐二⁴・泉川 公一³

要 旨 2001～2013年度に入学した看護学生923名の風疹、麻疹、水痘、ムンプス抗体を検討した。風疹は、HI法で8倍未満を陰性、32倍以上を陽性、EIA法で2.0未満を陰性、8.0以上を陽性、麻疹は、EIA法で2.0未満を陰性、16.0以上を陽性、水痘とムンプスは、EIA法で2.0未満を陰性、4.0以上を陽性とし、陰性でも陽性でもないものは弱陽性とした。抗体陽性、弱陽性、陰性の割合は、風疹：80.8%、14.7%、4.4%、麻疹：49.9%、48.2%、1.9%、水痘：91.8%、5.8%、2.4%、ムンプス：79.3%、14.5%、6.3%であり、2001～2008年度入学生と2009～2013年度入学生で比べると、風疹、麻疹、水痘の抗体陽性率、抗体価中央値は後半で高く、予防接種法との関連が示唆された。入職時（4年後）の追跡調査では、抗体価は低下する者が多いが、増加した者もあり、入学後の感染によるブースター効果と思われた。看護学生では、1年次早期の抗体検査と入職時の抗体確認が必要である。さらに、麻疹、風疹だけでなく、水痘、ムンプスに対しても2回のワクチン接種が必要と考える。

保健学研究 27 : 13-19, 2015

Key Words : ワクチンで予防可能な感染症, 2回接種, ブースター効果, 看護学生

(2014年7月31日受付)
(2014年9月29日受理)

緒言

風疹、麻疹、水痘、ムンプスはワクチンで予防可能なウイルス感染症である。風疹に対しては1977年8月から中学生女子を対象に定期接種として1回の集団接種が開始された。1989年4月からは生後12か月以上72か月未満の男女が対象となり、希望により麻疹・ムンプス・風疹(MMR)ワクチンが選択されたが、無菌性髄膜炎の多発により、MMRワクチンは1993年4月に中止された。1994年の予防接種法改正により、1995年4月からは生後12か月以上90か月未満の男女に個別接種されることとなり、経過措置もとられたが、その接種率は低かった。2006年4月から2回接種となり、1歳児(第1期)と小学入学前1年間の幼児(第2期)に原則として麻疹・風疹(MR)ワクチンの個別接種が開始された。

麻疹に対しては1978年に生後12か月以上90か月未満の男女を対象に1回の定期接種が開始された。1989年から1993年までMMRワクチンの時期があり、2006年度からは風疹と同様、2回接種制度が導入されたが、10～20代を中心とする麻疹の全国流行をうけて、2008～2012年度までの5年間、中学1年生(第3期)および高校3年生相当(第4期)に定期接種としてMRワクチン接種が行われた。

ムンプスは1981年に任意接種が始まり、MMRワクチンとして定期接種の時期(1990～1993年)があったが、1994年の予防接種法改正に伴い再び任意接種となった。水痘は1987年に任意接種となり、ムンプス、水痘とも1歳以上の者に1回個別接種されている。

長崎大学では、1997年度入学生から看護学生の風疹、麻疹、水痘、ムンプス抗体検査を行っている^{1,2)}。抗体検査は当初、赤血球凝集抑制反応(hemagglutinin inhibition: HI)法または補体結合反応(complement fixation: CF)法を用いていたが、麻疹、水痘、ムンプスは2001年度から、風疹は2012年度から、感度の高い酵素免疫測定(enzyme immunoassay: EIA)法に変更した。そこで本研究では、2001～2013年度入学生を対象とし、風疹、麻疹、ムンプス、ムンプスに対する抗体保有状況の年次推移を調べ、予防接種法との関連を検証する。2009年度以降の入学生は、高校3年次にMRワクチン接種を受けているので、その効果についても検証した。また、ワクチン接種後の抗体価は、経年的に低下すると言われていたので、本学卒業後、長崎大学病院に就職した看護師の抗体保有状況を追跡調査した。

- 1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻
- 2 長崎大学医学部保健学科看護学専攻
- 3 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座
- 4 長崎大学医学部第2内科

対象と方法

1. 対象

対象は、2001年度から2013年度に長崎大学に入学した看護学生923名、性別は女性848名、男性75名、年齢は18～44歳（18.6±2.3歳）である。

2. 方法

1年次の4月に風疹、麻疹、水痘、ムンプスの抗体を検査した。風疹は、2001～2011年度はHI法、2012、2013年度はEIA法で、麻疹、風疹、ムンプスはすべてEIA法で特異IgG抗体を測定した。判定は、風疹は、HI法で8倍未満を陰性、8、16倍を弱陽性、32倍以上を陽性、EIA法で2.0未満を陰性、2.0～8.0未満を弱陽性、8.0以上を陽性とした。麻疹は、EIA法で2.0未満を陰性、2.0～16.0未満を弱陽性、16.0以上を陽性とした。水痘とムンプスは、EIA法で2.0未満を陰性、2.0～4.0未満を弱陽性、4.0以上を陽性とした。ワクチン接種は、2001～2011年度は陰性者と弱陽性者に1回、2012、2013年度は陰性者に2回、弱陽性者に1回接種を原則とした。採血とワクチン接種は、長崎大学病院または長崎大学医学部保健学科内で実施し、検査は民間の検査センター（シー・アール・シー長崎検査室）に依頼した。費用は、抗体検査は校費、ワクチンは自己負担（実費）とした。

3. アンケート調査および追跡調査

本学卒業後、長崎大学病院に就職した看護師を対象に感染者との接触や感染事故に関するアンケート調査と就職時の4種感染症抗体を追跡調査した。

4. 統計的解析

データの解析は、 χ^2 検定、Kruskal-Wallis検定、Mann-WhitneyのU検定、t検定、Wilcoxonの符号付き順位和検定を用い、有意水準0.05未満を有意差ありとした。統計ソフトはSPSS ver. 20.0を用いた。

5. 倫理的配慮

入学時オリエンテーションで学生および保護者に対し、看護実習における感染予防の重要性と風疹、麻疹、水痘、ムンプスの抗体検査および抗体陰性者に対するワクチン接種について文書と口頭で説明した。抗体陰性者にはワクチン接種の必要性を改めて文書と口頭で説明し、文書で同意を得た。本学卒業生の入職時のウイルス抗体調査に関しては、病院長および対象者に文書と口頭で説明し、文書で同意を得た。アンケート調査は回答をもって同意と判断した。本研究は長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号13061314）。

結果

1. 抗体保有状況

2001～2013年度入学生に対する抗体陽性、弱陽性、陰性の割合は、風疹；80.8%，14.7%，4.4%，麻疹；49.9%，48.2%，1.9%，水痘；91.8%，5.8%，2.4%，ムンプス；79.3%，14.5%，6.3%であり、麻疹は他と比べると陽性が少なく、弱陽性が多かった（ $p<0.001$ ）。また、陰性は麻疹と水痘で少なく、ムンプスで多かった（ $p<0.001$ ）（表1）。男女では、いずれも有意差はなかった。

4種感染症の抗体保有状況の年次推移を図1に示す。風疹は各年度で変動が見られ、2001～2008年度（前半）入学生と2009～2013年度（後半）入学生と比較すると、陰性は6.5%から1.1%と有意に減少した（ $p<0.001$ ）。麻疹も各年度で変動が見られ、前半と後半では、陽性が40.7%から64.4%と有意に増加し、弱陽性は56.2%から35.6%，陰性は3.1%から0.0%と有意に減少した（ $p<0.001$ ）。水痘も麻疹、風疹ほど顕著ではないが、各年度で変動し、前半と後半では、陽性が89.8%から94.9%と有意に増加した（ $p=0.027$ ）。一方、ムンプスでは年度による変化は見られず、前半と後半でも有意差はなかった（ $p=0.304$ ）。

4種感染症のEIA-IgG抗体価中央値の年次推移を図2に示す。麻疹と水痘は、2008年度以前と比べ2009年度以降は有意（ $p<0.001$ ）に高値を示したが、ムンプスは変わらなかった。風疹は2011年度まではHI法なので2012年度と2013年度をみると、風疹EIA-IgG抗体価中央値は麻疹のそれとほぼ同レベルだった。

2. 抗体価度数分布

4種感染症の抗体価度数分布を図3に示す。風疹は2011年度までHI法、2012年度と2013年度はEIA法で測定しているため、2001～2008年度入学生と2009～2011年度入学生のHI抗体価を比較し、麻疹、水痘、ムンプスでは2001～2008年度入学生と2009～2013年度入学生のEIA-IgG抗体価を比較した。風疹HI抗体価の最頻値と中央値は、前半、後半とも64倍だが、8倍未満は後半が有意に少なかった（ $p=0.049$ ）。麻疹EIA-IgG抗体価の最頻値は、前半8.0～15.9、後半16.0～31.9、中央値は、前半13.2、後半20.1と、後半で有意に増加した（ $p<0.001$ ）。水痘EIA-IgG抗体価の最頻値は、前半8.0～15.9、後半16.0～31.9、中央値は、前半12.8、後半23.2と、後半で有意に増加した（ $p<0.001$ ）。ムンプスEIA-IgG抗体価の

表1. 4種感染症の抗体保有状況

	人数	陽性 (%)	弱陽性 (%)	陰性 (%)
風疹	902	729 (80.8)	133 (14.7)	40 (4.4)
麻疹	901	450 (49.9)	434 (48.2)	17 (1.9)
水痘	910	835 (91.8)	53 (5.8)	22 (2.4)
ムンプス	911	722 (79.3)	132 (14.5)	57 (6.3)

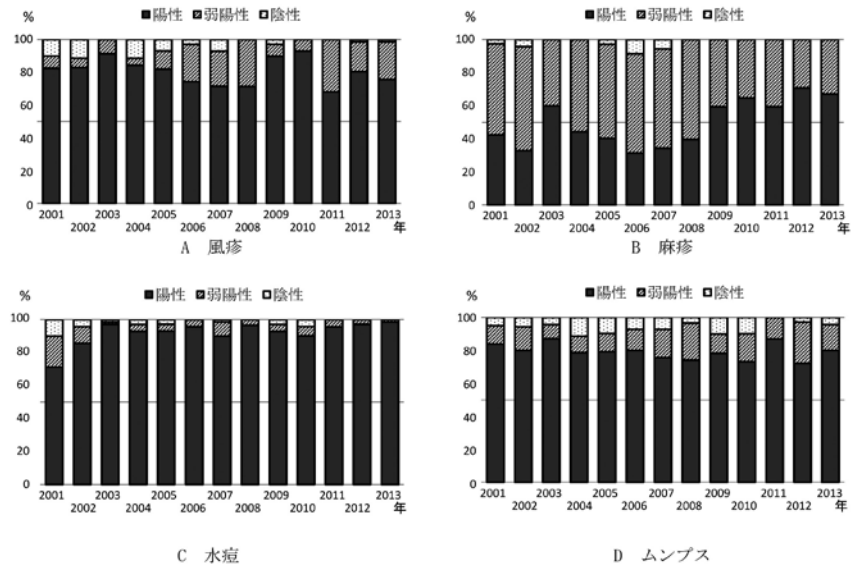


図1. 抗体保有状況の年次推移

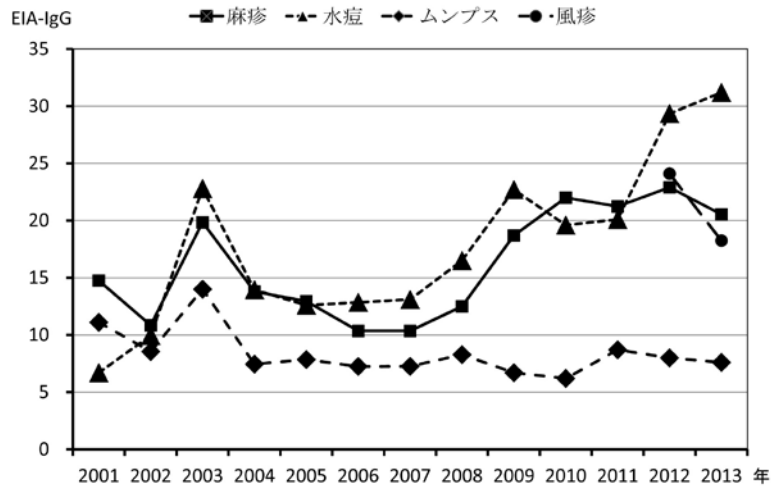


図2. 抗体価中央値の年次推移

2001～2013年度入学生の麻疹、水痘、ムンプスに対するEIA-IgG抗体価中央値の年次推移を示す（風疹は2012、2013年度のみ）。

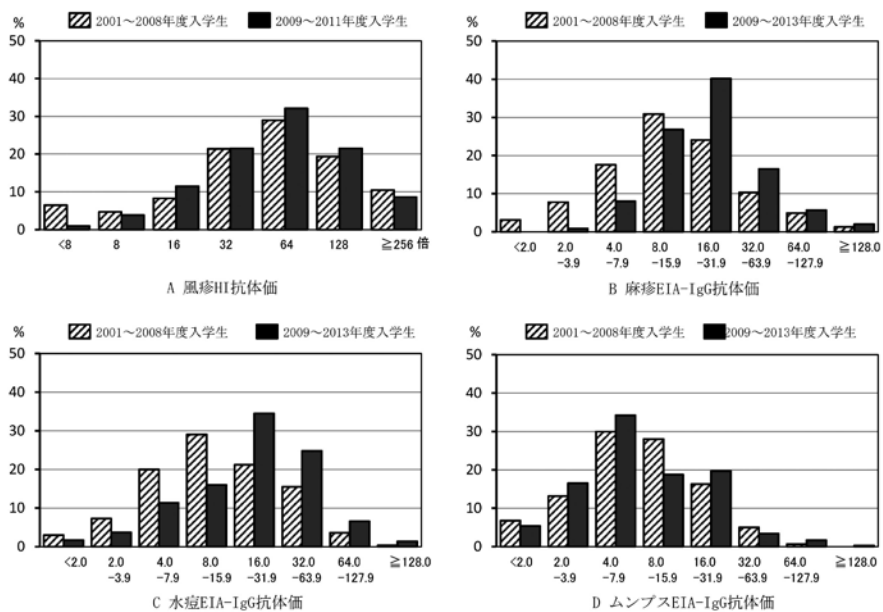


図3. 抗体価度数分布

最頻値は、前半、後半とも4.0～7.9、中央値は、前半7.95、後半7.10と有意差はなかった ($p=0.475$)。

3. 追跡調査

卒業後、長崎大学病院に就職した22～36歳 (25.6 ± 2.9 歳)の看護師41名(女性39名, 男性2名)の入職時抗体保有状況を追跡調査した。水痘は、入学時陽性者は入職時も全員陽性だったが、麻疹、麻疹、ムンプスではそれぞれ6人、4人、9人が陽性から弱陽性に、ムンプスでは1人が陽性から陰性になった、逆に、麻疹、麻疹、ムンプスで、それぞれ2人が弱陽性から陽性になった、抗体価をみると、同じ陽性でも抗体価が低下した者、逆に増加した者がおり、1年次ワクチン未接種者のEIA-IgG抗体価中央値は、麻疹 ($n=38$) は15.15から12.90 ($p=0.030$)、水痘 ($n=36$) は17.95から15.40 ($p=0.255$)、ムンプス ($n=33$) は8.40から5.30 ($p<0.001$) と、麻疹とムンプスで有意に低下した(図4)。入学時抗体陰性または弱陽性で1年次にワクチン接種を受けたものでは、麻疹 ($n=2$) は3.15から6.55、水痘 ($n=5$) は、3.60から5.60、ムンプス ($n=8$) は、3.35から3.95と増加したが、有意差がみられたのは水痘 ($p=0.043$) のみだった。

アンケート調査では、就職後、感染者に接触したと回答した者が、麻疹は1人(2年目)、麻疹は2人(2年目, 7年目)、水痘は5人(1年目, 2年目が2人, 3年目, 7年目)いたが、発症者はいなかった。

考察

本研究では2001～2013年度に入学した看護学生の麻疹、麻疹、水痘、ムンプスに対する抗体保有状況を検討した。これら4種感染症に対するEIA-IgG抗体価は、一般には、2.0未満を陰性、2.0～4.0未満を保留、4.0以上を陽性としているが、日本環境感染症学会は2009年に「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」を発表

し、麻疹と麻疹に関しては、医療者では、追加接種によりブースター効果が得られると報告されている値、すなわち、麻疹は16.0以上、麻疹は8.0以上を基準を満たすとし、陰性者には2回、陰性ではないが基準を満たさない者には1回のワクチン接種を提言した³⁾。また、麻疹抗体HI法では、32倍以上を陽性、8倍未満を陰性とし、8倍、16倍は陰性ではないが基準を満たさないとした。

本研究では日本環境感染症学会の提言に基づき、基準を満たすを陽性、陰性ではないが基準を満たさないを弱陽性とした。その結果、麻疹、麻疹、水痘、ムンプスの抗体陽性率は、それぞれ80.8%、49.9%、91.8%、79.3%と麻疹の陽性率が低かったが、これは弱陽性が48.2%と多かったためであり、陰性は1.9%と低かった。

本研究の対象者は1982年4月以降の生まれなので、麻疹と麻疹に対しては全員が1回はワクチン接種の機会があり、2009年度以降の入学生は高校3年次に2回目接種の機会があったことになる。そこで2001～2008年度入学生と2009～2013年度入学生を比べると、後半入学生は、抗体陽性率は有意に高く、陰性率は有意に低かった。さらに麻疹のEIA-IgG抗体価は、最頻値、中央値とも後半で有意に上昇していた。曾谷ら⁴⁾は、1998～2007年度入学の看護学生の4種感染症抗体を検討し、抗体陽性率は減少傾向にあると報告しているが、本研究の結果から、2008～2012年度に定期接種として実施された高校3年生に対するMRワクチン接種の効果が示された。

2007～2008年に10～20代の若者を中心に麻疹が流行した。その原因として、①ワクチン未接種者と②麻疹未既往者の存在、③ワクチン接種したが抗体未獲得のprimary vaccine failure、④自然感染によるブースター効果を受ける機会が減少したことにより、ワクチン接種後の獲得抗体が減衰したsecondary vaccine failureが考えられている⁵⁾。本研究の対象者も2006年度と2007年度

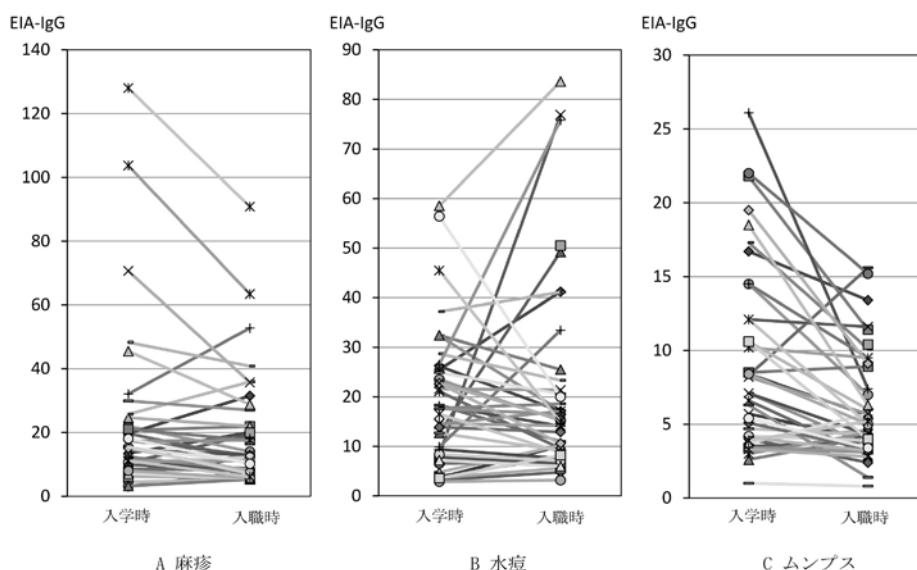


図4. 入学時-入職時の抗体価変化
入学時抗体陽性者の入学時と就職時抗体価を示す。

入学生の麻疹抗体陽性者は有意に少なく、陰性者は有意に多かった。MRワクチン2回接種の導入により、わが国の麻疹患者数は、2008年の11,013人から、2011年には442人に減少し、高等学校や大学等における大規模な集団発生は見られなくなった⁶⁾。また2011年以降に検出された麻疹ウイルスは、2007～2008年に流行したD5型ではなく、すべて海外由来株（おもにD4, D9）であり、麻疹輸入国になったとも言える。

麻疹患者数も減少し、2008年には293人になったが、麻疹とは逆に2012年から増加し、2013年は14,357人と、麻疹が全数報告疾患となった2008年以降では最も多い報告数となった⁷⁾。これは、2011年にアジアで大規模な麻疹流行が発生し、海外で感染を受けて帰国した後に麻疹を発症する人が増えたためである。すなわち、麻疹も輸入国になったと言えるが、患者の9割が成人であり、男性が女性の約3.5倍で、男性は20～40代に多く、女性は20代に多かった。これはわが国の予防接種法と関連しており、2012年度の調査では、20～40代の男性は、約16%（20代10%、30代21%、40代16%）が麻疹抗体陰性だった。また、20～40代女性の4%が麻疹抗体陰性であり、10%は抗体価が低く、感染予防には不十分だった⁷⁾。抗体を持たない、または抗体価の低い女性が妊娠中に麻疹にかかると、新生児に難聴や心疾患、白内障、緑内障などの障害（先天性麻疹症候群）が起こる可能性があり、2012年10月1日から2014年1月29日までに、41人の先天性麻疹症候群の患者が報告された。このような輸入麻疹を防ぐためにも2回接種の意義は大きい。

水痘に対しては1987年に任意接種が始まったので、2001年度入学生はすでに5歳になっており、水痘抗体陽性率が71.4%と低かったのは、任意接種が始まったばかりで未接種者が多かったためと推測される。前半入学生と後半入学生で比べても、抗体陽性率、抗体価中央値とも後半で有意に増加していた。一方、ムンプスに対しては、抗体陽性率、抗体価中央値とも前半と後半で有意差はなかった。ムンプスに対しては1981年に任意接種が始まったので、本研究の対象者は全員、ワクチン接種の機会があったことになり、水痘、ムンプスにおいても抗体獲得と予防接種法との関連が示された。

しかし、水痘、ムンプスとも任意接種であり、接種率は10～40%と低いにも関わらず、入学時の抗体陽性率は、それぞれ91.8%、79.3%と高いことから、自然感染による抗体獲得も多いことが示唆される。2001～2003年度入学生を対象とした調査では、入学前の罹患率は、水痘86.4%、ムンプス50.7%、麻疹49.8%、麻疹28.4%であり、とくに水痘の既罹患率が高かった²⁾。今回の追跡調査で、抗体価は経年的に低下するが、逆に増加した者もいること、アンケート調査で、就職後、感染者との接触したと回答したものがいることから、幼小児期はもちろん成人になってから感染する者も多いと思われる。

水痘は全数把握ではないが、ワクチン導入後も約3000

箇所の小児科定点から、毎年25万人前後の患者が登録されており、わが国全体では約100万人の患者発生が推測され、約4000人が重症化して入院し、10数名が死亡している⁸⁾。また、妊婦が妊娠初期に感染すると1～2%に奇形などの重篤な障害（先天性水痘症候群）を起し、麻疹とともにTORCH症候群の一つである。ムンプス患者数は、2002～2007年における全国年間罹患数の推計によると、報告が多かった2005年で135.6万人、最も少なかった2007年は43.1万人と推計され、発症者の約10%が無菌性髄膜炎を合併し、約500人が難聴になっている⁹⁾。このようにわが国では今なお水痘、ムンプスの患者が多く発生しているが、アメリカやドイツ、イギリスなど多くの国が水痘、ムンプスに対しても2回のuniversal immunizationを採用しており、患者数は激減している¹⁰⁻¹²⁾。わが国でも2回の定期接種化が望ましい¹³⁻¹⁵⁾。

入職時の追跡調査では、入学時陽性から入職時に弱陽性あるいは陰性になった者がいた。1年次抗体陽性でワクチン追加接種をしなかった者の抗体価は入職時には低下しており、年月の経過により抗体価が低下することが示された。逆に、抗体価が上昇した者がおり、これは感染者との接触によるブースター効果と思われる。抗体価が上昇した者は水痘が最も多く、アンケート調査でも水痘・带状疱疹感染者と接触したと回答した者が最も多かった。ムンプス患者と接触したと回答した者はいなかったが、入職時に抗体が上昇した者がおり、やはり、学生時代あるいは入職後早期の感染が示唆される。入学時抗体陰性でワクチン接種を受けた者の入職時抗体価は増加していたが、その程度は軽度だった。一般にワクチン接種後の抗体価は接種1か月後に最高となり、その後、低下することが知られている。本研究では4年後の抗体価をみているので、ワクチン接種1か月後には高値だったとも考えられるが、入職時抗体価は、入学時ワクチン未接種者のそれよりも低く、ワクチン接種によるブースター効果がかかりにくい、あるいはもともと抗体産生能が低い個体である可能性が推測される。

本研究の結果から、入学時抗体陽性には、自然感染と予防接種による抗体獲得があること、獲得した抗体価は経年的に低下することが分かった。また、入学から入職までの間、あるいは入職後に感染したと推測される者もおり、看護学生には1年次早期の抗体検査とワクチン接種および入職時の抗体確認が必要である。さらに、麻疹、風疹だけでなく、水痘、ムンプスに対しても2回のワクチン接種が必要と考える。

文献

- 1) 岡田純也, 前田規子, 志水友加, 松本麻里, 宮原春美, 宮下弘子, 浦田秀子, 田代隆良: 看護学生の風疹, 麻疹, 水痘, ムンプスに対する抗体保有状況調査. 長崎大学医療技短大紀, 13: 43-46, 1999.
- 2) 田代隆良, 浦田秀子, 岡田純也, 岩永喜久子, 徳永

- 瑞子, 松本 正: 看護学生における風疹, 麻疹, 水痘, ムンプス感染防止対策, 抗体価測定とワクチン接種. 感染症誌, 78: 398-403, 2004.
- 3) 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, 24 (Suppl): S4-8, 2009.
- 4) 曾谷貴子, 影本妙子, 岡田初恵, 沖田聖枝, 大島亜由美, 小薮智子, 阿部裕美, 日野照子: 看護学生の臨地実習前の感染予防対策, 麻疹, 風疹, 流行性耳下腺炎, 水痘の10年間の抗体価の推移から. 川崎医療短期大学紀要, 27: 71-76, 2007.
- 5) 多屋馨子: MRワクチン, 2012年麻疹排除に向けて目指すべき目標. 小児科診療, 75: 631-638, 2012.
- 6) 国立感染症研究所: 麻疹 2012年. IASR, 34: 21-23, 2013.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/measles-m/measles-iasrtpc/1942-tpc396-j.html>
- 7) 国立感染症研究所: 風疹・先天性風疹症候群 2013年3月現在. IASR, 34: 87-89, 2013.
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/rubella-m-111/rubella-iasrtpc/3459-tpc398-j.html>
- 8) 国立感染症研究所: 水痘ワクチンに関するファクトシート. (平成22年7月7日版).
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqx.pdf>
- 9) 国立感染症研究所: おたふくかぜワクチンに関するファクトシート. (平成22年7月7日版).
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bybc.pdf>
- 10) Marin M, Zhang JX, Seward JF: Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program. *Pediatrics*, 128: 214-220, 2011.
- 11) Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, LaRussa PS, Gershon AA: Effectiveness of 2 doses of varicella vaccine in children. *J Infect Dis*, 203: 312-315, 2011.
- 12) Kattan JA, Sosa LE, Bohnwagner HD, Hadler JL: Impact of 2-dose vaccination on varicella epidemiology: Connecticut - 2005-2008. *J Infect Dis*, 203: 509-512, 2011.
- 13) 尾崎隆男, 西村直子, 後藤研誠, 舟橋恵二, 吉井洋紀, 奥野良信: 水痘ワクチンの初回接種後3~5年における追加接種の免疫原性. 感染症誌, 87: 409-414, 2013.
- 14) 野々山恵章: 免疫学から見た予防接種の理論的効果. 母子保健情報, 59: 35-41, 2009.
- 15) 庵原俊昭: ムンプスとムンプスワクチン. 日小医会報, 41: 95-98, 2011.

Analysis of serum antibodies against rubella, measles, varicella, and mumps in nursing students

Takayoshi TASHIRO¹, Yui OGATA², Hitomi NISHIZAKI², Chiaki TANAKA²
Keiko HIKITA², Masato TASHIRO³, Yuji ISHIMATSU⁴, Koichi IZUMIKAWA³

- 1 Department of Health Promotion Nursing, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- 2 Division of Nursing, Nagasaki University School of Health Sciences
- 3 Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- 4 Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Received 31 July 2014

Accepted 29 September 2014

Abstract A total of 923 nursing students of Nagasaki University School of Health Sciences were examined for serum antibodies against rubella, measles, varicella, and mumps at their first year between 2001 and 2013. The rates of positive, weak positive and negative were 80.8%, 14.7%, 4.4% for rubella; 49.9%, 48.2%, 1.9% for measles; 91.8%, 5.8%, 2.4% for varicella; and 79.3%, 14.5%, 6.3% for mumps. The positive rates and median titers of rubella, measles and varicella were significantly higher between 2009 and 2013 than between 2001 and 2008. These results suggest the effects of vaccination program in Japan. Although the titers decreased in most, they increased in some after 4 years at their employment. These mean booster effects due to infection during their school days. Hence, nursing students should be examined antibodies for vaccine preventable diseases at their first year and be re-checked at their employment time. Two-dose vaccination should be introduced for not only rubella, measles, but varicella and mumps.

Health Science Research 27 : 13-19, 2015

Key words : vaccine-preventable disease, two-dose vaccination, booster effect, nursing student