

慶應義塾大学保健管理センターにおける B型肝炎ワクチン接種法と接種後管理法の考察

—米国Center of Disease Control and Defenseの指針との比較検討—

横山 裕一* 濵谷麻由美* 小坂 桃子*
藤井 香* 清水 良絵* 斎藤 圭美*
高山 昌子* 齊藤 郁夫*

慶應義塾保健管理センターでは、医学部、薬学部、看護学部の学生、および、慶應義塾大学病院の教職員に対してB型肝炎(HBV)ワクチン接種および接種後の管理を行っている。本邦においては、今まで、その方法について公的機関からの明確な指針は提示されておらず、本センターではそれを従来の経験に基づいて行っているのが現状で、それは、必ずしも明確なエビデンスに基づいたものではない。

一方、米国においては、公的機関であるCenter of Disease Control and Defense(CDC)がB型肝炎ワクチンの接種、管理法について明確な指針を提供している。本稿は、その指針を概観し、その観点から現行の本塾における方法を検証し、今後、本塾における方法の試案を提言することを目的とする。

1. ワクチンについて

1-1 ワクチンの種類

現在米国ではMerck社製のものとGlaxoSmithKline社製のHBVワクチンが公認されている¹⁾。この両者は、欧米に多く流行し

ているHBV adw型を抗原としたものである。本センターでは、本邦某製薬会社(A社)が扱っているMerck社製のワクチン(A社ワクチン)を2007年度から使用している。米国のMerck社製成人用ワクチンは、HBs抗原10μgが1.0mlの溶解液に溶解されているが、本邦では同量の抗原が0.5mlの溶液中に溶解されている。この規格の違いの理由は不明であるが、ワクチン効果の上では問題ないと考える。

1-2 ワクチンの保存

CDCは、HBVワクチンは凍結させると効果が減弱するため、長期の保存は、2-8℃で行うように推奨している¹⁾。本保健管理センターでは、ワクチンのバイアルは購入後4℃の冷蔵室で保存されている。

1-3 ワクチンの接種部位

CDCの指針では、HBVワクチン接種は三角筋へ筋注するよう推奨し、本邦で散見される臀部への接種は効果が減弱するとしている¹⁾。A社ワクチンの説明文には、皮下注または筋注で接種するよう記されているが²⁾、筋注が望ましいと考える。本センターでは、CDCの推奨通

* 慶應義塾大学保健管理センター

り通常三角筋への接種を行っている。

1-4 ワクチン接種直前の注意

CDCとは関係なく、最近、A社から、A社ワクチンの使用にあたり、1)保存後は室温になつてから使用すること、2)(バイアル内壁面に付着している抗原成分がバイアル内に残ることを防ぐために)、使用直前にワクチンバイアルをよく振つてから注射器に詰めることの注意を喚起するインフォメーションが配布された³⁾。しかし、これは注射薬使用の際の常識的な注意であり、聞き取り調査の結果、本センターでは遵守されていたことを確認した。

2. ワクチンの接種について

2-1 ワクチン接種対象者

米国では、HBVを国内から駆除するために、HBV感染のハイリスクグループに対するワクチン接種を行つてきたが、HBVの新規感染が増加した。それを受け、1991年に米国のNational Advisory Committee on Immunization PracticesはHBVの国内からの駆除を目的に、HBVキャリアから生まれた乳児のみならず、病院で出生したすべて乳児に対して、退院までの間にルーチンにワクチン接種を開始することを提言した⁴⁾。さらに、1995年からは、HBVワクチンをすべての国民に推奨する所謂HBV universal vaccinationの考え方方が提唱された⁵⁾。それに対し、本邦ではHBVを完全に国内から駆除しようとする戦略はまだ確立しておらず、HBVのuniversal vaccinationはまだ議論の段階で、HBV感染のハイリスク群のみにワクチン接種を行うことが主流である。

即ち、本邦では、HBVワクチン接種の対象を決定する際に、HBV感染のリスク評価が重要になる。本センターが管理する慶應義塾大学病院においては、従来、医師、看護師をHBV感染のハイリスク群としてワクチン接種を行つ

てきた。しかし、CDCが定めるHBV感染リスクを定めた表¹⁾(表1)には、医師、看護師というカテゴリーではなく、代わりに「医療従事者で血液に触れる者」というカテゴリーが中等度リスク群に分類されている。その見地から、病院では医師、看護師のみならず、パラメディカルで、血液汚染事故の危険を含む職種に対してもHBVワクチン接種を行うべきと考える。実際に、2010年度より、本センターは慶應義塾大学病院感染対策室の指導のもと、中央手術部技術員、看護助手にワクチン接種を開始する。今後、血液検査や採血業務を担当する中央検査室技術員、後述の薬剤師などへも当然ワクチン接種を行うべきと考える。

近年本邦の薬学調整機構から薬学部の学生に対してもHBVワクチンを行うべきであるとの通達があった。近年、薬剤師に入院患者病棟に出向く、病棟薬剤師という業務が与えられており、その業務の際に血液汚染事故に遭遇する可能性がある。その業務を行う薬剤師や、その実習を行う学生はHBVワクチン接種対象と考え、本センターでは、2008年度から、薬学部の学生に対してのワクチン接種を開始した。

2-2 ワクチン前検査

CDCでは、費用対効果比の観点から、表1に示す感染の可能性が高いと考えられる特定のグループのみワクチン前検査が有効であると

表1 B型肝炎の感染リスク評価

高リスク群	HBV流行地からの移民、難民 精神病患者 違法薬物使用者 同性愛者 透析患者 HBVキャリアの同居人
中等度リスク群	男性囚人 医療従事者で血液に触れる者 精神病院の従業員 複数の者と性交する者
低リスク群	医療従事者で血液にほとんど 触れない者 健康成人

結論している（表1）。CDCは、HBVキャリアが人口の8%以上の地域からきた移民には、キャリアまたは不顕性感染者を発見する意味で、ワクチン前検査は有効としている（表2）。現在本邦におけるHBVキャリアは人口の1%で、1985年以降に生まれた者に限っては、0.3%程度である。よって、本邦では、その表に掲げられている他の特殊な背景を有さない限りワクチン前検査は不要と結論される。

しかし、医療従事者の場合HBVキャリアであった場合、就業に際し注意を要するため、病院の教職員において潜在的キャリアの発見は重要である。さらに、学生のHBVワクチン接種は、現在学生の費用負担で行っており、キャリア、不顕性感染者などでワクチン接種が不要な学生に費用負担でワクチン接種を受けさせることは問題がある。それらの理由から、本センターで行っているHBVワクチン前検査を継続することの妥当性はあるが、必須でなく、任意の検査で良いという考え方も成立する。

表2 米国においてHBVワクチン前検査が必要とされるグループ

推 奨	HBVキャリアーが8%以上の地域で生まれた者 HBs抗原陽性者と接触がある者 (同居人、性交、針の共通使用) HIV感染者
費用対効果比 で有益と考え られる	男性同性愛者 針を用いた薬剤使用者 囚人

2-3 ワクチンスケジュール

CDCは、これまでHBVへの感染歴またはワクチン接種歴を有さない者へ免疫獲得のために基礎接種として3回のHBVワクチン接種を薦めている¹⁾。CDCは初回接種後4週以上あけて2回目を、そして、2回目の後4-6月後に3回目を接種するようにとしている。また、初回接種の後、4週以後に2回目を、2回目接

種の8週以後（但し、1回目から16週以上あけて）に3回目を接種するという最低16週で終了する変法も認められている。本センターでは本邦での通常法である初回接種後4週、24週後にそれぞれ2回目、3回目を行うという方法をとっているが、種々の行事や他のワクチン接種との兼ね合いで、日程の調整が強いられる場合がある。その際には、CDCの指針の範囲で日程変更は可能であると考える。

2-4 2回接種による基礎接種

1999年にCDCは、11歳から15歳の対象者にHBVワクチンを接種する場合に限り、Merck社のワクチンを使用すれば、初回と初回から4-6月離した2回目だけで基礎接種を終了できるという変法を提唱し¹⁾、米国のFood and Drug Administration (FAD)もそれを認定している⁶⁾。但し、この年齢の対象者は、Merck社ワクチンを用いた通常法では、1回あたり5μgの抗原が接種されるが、2回法では、1回あたり10μgが接種される。この変法でも、通常法と抗体の獲得率は同等であるとされている^{1,6)}。本センターはこの年齢層に対してのワクチン接種を行っていないので、接種に際してこの方法を考慮する必要は無い。しかし、管理者の中に、特に帰国子女でこの変法でHBVワクチン接種を行ってきた者を散見する。それらの者を不完全なワクチン接種者と間違わないことが重要である。

3. ワクチン接種後の管理について

3-1 ワクチン接種後検査

現在、本センターでは、HBVワクチン基礎接種終了の約4週後に、対象者の血清中HBs抗体価をルーチンに測定している（ワクチン後検査）。CDCは、成人では、透析患者、HIV患者、がん患者、副腎皮質ホルモン使用者など免疫が障害されている者を除き、一般的には、ワ

クチン後検査も推奨していない¹⁾。しかし、医療従事者を含め、HBVに汚染された血液やその血液に汚染された針に接触する可能性のある者へはワクチン後検査を薦めているので、慶應義塾大学病院教職員、および、将来的にその職につく可能性が高い医学部、看護学部、さらに薬学部の学生においては、現行通りHBVワクチン後検査がなされるべきと考える。

現在、本センターは、ワクチン接種後約4週でHBVワクチン後検査を行っているが、CDCは、その時期を1-2月としている。よって、現行のHBVワクチン後検査のタイミングを多少遅らせることも可能であると考える。

3-2 ワクチン後検査のHBs抗体陽性のカットオフ値

CDCは、ワクチン接種後検査における、HBs抗体が10mIU/ml以上あれば、HBV感染を防御できるとしている^{1,7)}。しかし、これは、HBV adw型ワクチンでのエビデンスであり、本邦に多く流通しているHBV adr型のワクチンではその妥当性が検証されていない。また、本邦の現在の状況では、接種ワクチンと測定キットの抗原性不一致が起こり、抗体価にはばらつきが起こる。そのような現状を勘案し、本センターでは、CDC推奨の10mIU/mlというカットオフ値をやや厳しく20mIU/mlと定めた⁸⁾。しかし、20mIU/mlと決定した当時は、adr型ワクチンを使用していたが、現在はadw型ワクチンを使用している。そこで、10mIU/mlを採用することも可能と考える。ワクチン後検査で10mIU/ml以上20mIU/ml未満の者については、これらの情報を開示した上で、抗体価をさらに高めるための追加接種を行う意思があるかどうかを面接の上確認することが現実的対応と考える。

臨床検査会社のB社は、CLEIA法で測定した場合、HBs抗体5mIU/ml以上を陽性として

いる⁹⁾。しかし、この基準値は、その測定方法と従来の測定方法の換算式から算出された数値で、少なくとも単位としてはUを用いるべきで、国際共通を意味するIUを用いることは問題がある。この点について、現在のB社（実際はキット販売元のC社）の担当者は誤りを認めている¹⁰⁾。さらに、「5mIU/mlは、血液中にHBs抗体が存在することを示す値で、HBV感染防御を担保するものではない」との回答も得ている¹⁰⁾。B社のCLEIA法のカットオフ値の5mIU/mlは感染防御の見地からは参考値とするべきである。

3-3 ワクチン接種後陽転しなかった者への対応

本邦では、3回のワクチン接種で抗体価が陽性にならなかつた者に対して、単発の追加接種を行うことが一般的であるが、CDCは新たに3回の接種からなる基礎接種を行うことを強く推奨し、単発の追加接種の施行は強く否定している¹¹⁾。本センターでは、本邦の一般的な方法に倣い、基礎接種で抗体を獲得できなかつた者に対し追加接種を行い、再度ワクチン後検査を行い、それでも、抗体が獲得できなかつた者へはさらなる追加接種を行っている。毎回の追加接種前には、種々の情報を開示した上で、本人がそれを受ける意思があるかどうかの確認を行っている。今後本センターにおいて、1回目の基礎接種で陽性にならなかつた者に対してCDCに倣いもう一度基礎接種を行うべきか、従来通り追加接種で対応していくべきか議論を要する（3-4参照）。

CDCの指針によると、6回のHBVワクチン接種（基礎接種2シリーズ）を終了しても陽転しないものをnon-responderとして管理している¹¹⁾。医療現場で、non-responderがHBV関連の血液汚染事故に遭遇した場合は、HBs免疫グロブリン製剤投与で対処すること

になっている¹⁾。本センターにおいても、追加接種を何回か行ったにも関わらず抗体が産生されない者に対して同様の措置をとることが推奨されている。CDCの指針と整合性を持たせるためには、追加接種は3回まで、即ち、基礎接種と併せ計6回の接種までnon-responderの判定をするべきと思われる。

CDCは、HBVワクチンの基礎接種によるHBs抗体の獲得率は、年齢に影響を受け、20歳未満では95%以上であるのに対し、40-60歳では90%，また60歳を超えた場合は75%程度であるとしている¹⁾。さらに、種々の生活習慣、即ち、喫煙¹¹⁾、肥満¹¹⁾、アルコール症、特に重症の肝障害¹²⁾が獲得率を下げる要因であることが報告されている。HBVワクチンでは報告が無いものの、睡眠障害がA型肝炎ウイルスワクチンの効果を減弱させるとする報告もある¹³⁾。抗体を獲得できなかった者に対して、生活習慣を見直し、可能な部分は改善した上で2回目の基礎接種や追加接種を行うことが望ましい。

CDCは透析患者などの免疫異常者にHBs抗体を獲得させるために、1回あたりのHBs抗原の投与量を2-4倍にすること、または、投与回数を増加することを推奨している¹⁾。本センターは現在のところそのような患者へのワクチン接種、管理を行った事例がない。

3-4 本センターにおける非陽転者に対する追加接種の経験

上述のように本邦ではHBVワクチン基礎接種後にHBs抗体を測定し、十分な抗体獲得がなされていない者へは、ワクチンの追加接種を行うことが一般的で、本センターでも同様の管理を行なっている。

2008年度の某学部の20歳から39歳までの男女366人を対象にA社ワクチンを用いて基礎接種を行なったところ、355人（91.5%）が抗体

を獲得した。抗体を獲得しなかった31人に対して半年後に追加接種を行なったところ、23人（74.1%）が陽性になり、さらに、1回の追加接種で抗体を獲得しなかった8人に対してその半年後に2回目の追加接種を行なったところ3人（37.5%）が陽性になった。即ち、累計では、1回の追加接種で、97.8%、2回の追加接種で98.6%が陽性になったことになる。この結果を見る限り、基礎接種で抗体を獲得しなかった者に対して新たに3回の基礎接種を行なわなくても、追加接種で対応することは意義があると推察される。よって、1回の基礎接種で陽性にならなかった者に対しては、追加接種の効果を示すデータ、CDCの指針などの情報開示を行い、追加接種で対応するか、再度基礎接種を行うかを各自に決定してもらうことが現実的対応であると考える。

3-5 ワクチン接種によりHBs抗体を獲得した者の長期管理

HBVワクチン接種が成功した所謂 responderにおいても、獲得された液性免疫は徐々に生体から失われ、抗体価は年々減少し、やがてその抗体価が陽性のカットオフ値を下回る。現在、本邦では、感染防御力を持続させるためという理由で、そのような例に対し、HBVワクチンの追加接種を行い、抗体価を再度高めておくという考え方方が主流である。しかし、現在、CDCはHBVワクチンの場合、一度ワクチン接種をして抗体を獲得すれば、「免疫記憶」が残り、たとえ抗体価が落ちても、HBVに対して十分な感染防御力があるとしている¹⁾。免疫記憶が残っている宿主に、抗原が侵入した場合、免疫記憶が全く無い場合に比べ、速やかに抗体形成が惹起される。一方、HBVが感染後、肝臓に定着し、症状が出るまでの期間、即ち潜伏期は60-150日で、これは、麻疹やインフルエンザなど増殖力が強く、潜伏期間が短いウイル

スとは性質を異にする。免疫記憶により十分量の抗体が産生されるまでの時間とHBVウイルスが肝臓に定着するまでの時間を比べると、前者の方が短いと推察され、抗体価が低くとも、免疫記憶が残っていれば、肝炎の発症を防げると考えられ、その効果は、20年以上も続くとされる¹⁴⁾。しかし、対象者が何らかの理由で免疫不全状態になった場合はその限りではない。

CDCは、HBVワクチン接種後「免疫記憶」が残っていることを鑑み、ワクチン接種後に時間が経過し、抗体価が陽性カットオフ値を下回った者に対する追加接種は推奨していない¹⁾。また、抗体価の定期的なチェックそのものを推奨していない¹⁾。

現在、本センターは、慶應義塾大学病院の教職員に対して毎年の教職員健康診断の際にHBs抗体を測定し、その抗体価の推移を毎年経過観察し、抗体価が低くなった者に追加接種

を推奨しているが、CDCの方針に従うのであれば、responderかnon-responderの判定のみを行い、抗体価の経年観察および追加接種は不要ということになる。

3-6 HBVワクチン接種を受けたが、その効果判定を受けていない者への対応

過去に完全である、不完全である、HBVワクチンの基礎接種を行なったが、ワクチン後検査を受けておらず、responderかnon-responderかが不明なケースがある。その者に対してはHBs抗体検査を行い、それが陽性であれば、responderと判定する。陰性の場合は、CDCは一回のみワクチンの追加接種を行ない、1-2月後のHBs抗体測定を行い、陽性になればresponderと判定すると定めている¹⁾。

HBVワクチンの免疫記憶が20年残っているとされるが、ワクチン接種後20年経過した者が医療現場で働いていた場合、その者が免疫記憶を

表3 HBVワクチンの接種プロトコールの試案

	現行法	新試案
ワクチン対象者	医学部、看護学部、薬学部学生 医師、看護師	医学部、看護学部、薬学部学生 医師、看護師 血液に触れる可能性のある病院職員 免疫能低下の場合変法を考慮
ワクチン前検査	全員 HBs抗原、HBs抗体 いずれか陽性でワクチン不要	学生は希望者のみ。 内容は変更なし。
ワクチン接種時期	初回、4週後、24週後	初回、4-8週後、2回目の16-24週後
ワクチン後検査	終了後4週	終了後4-8週
HBs抗体カットオフ値	20 mIU/ml	20 mIU/ml 10 mIU/ml以上かつ20 mIU/ml未満の者へは、情報開示
非陽転者	6月後の追加接種(3回まで)	6月後の追加接種(3回まで) または、基礎接種を再度行う選択肢もある旨の情報開示 再接種前の生活習慣改善の指導
ワクチン後フォロー	学生：行わず 病院職員：年一回の抗体検査	学生：行わず 病院職員：行わず responder/non-responderの判定 (ワクチン接種後20年後の追加接種)

残しているかどうか判定する必要がある。上述のCDCの指針を参考にすれば、そのような者に対しても、1回の追加接種および接種後検査を行ない、そこで再度 responderとnon-responderに分類し、管理する方法も考えられる。

まとめ

B型肝炎ワクチンの接種および管理法についての米国CDCの指針をCDCのホームページで概観し、本センターにおける現行の方法と比較検討した。また、その指針と本センターにおける現行法の相違点について、今後どう対応するべきか考察を加えた。その結果は表3にまとめた。

文 献

- 1) CDC HBV Pink Book. Pdf
http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/addiction_resources/CDC%20HBV%20Pink%20Book.pdf
- 2) A社ワクチン説明書(第9版) A社 2007年8月
- 3) 「組替え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)」(A社ワクチン)のご使用に関するお願い A社 2010年2月
- 4) Immunization Practices Advisory Committee: Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP).
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033405.htm> 1991
- 5) Hinman AR et al: Institute of Medicine Report on Financing Vaccines in the 21st Century: National Vaccine Advisory Committee / National Vaccine Program Office Follow-up. <http://www.hhs.gov/nvpo/nvac/NVAC-IOM100604.htm>, 2004.
- 6) Bartnoff HS: New Dosing of Recombivax HB Vaccine for adolescents in 2000. http://www.hivandhepatitis.com/hep_b/vaccines/051700.html 2000
- 7) Hadler SC et al: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 315 : 209-214, 1986
- 8) 横山裕一 他:慶應義塾大学病院におけるB型肝炎ウイルス関連血液汚染事故対策への考察. 慶應保健研究, 21 : 1-8, 2003
- 9) 総合検査案内2009 B社 2009年6月
- 10) C社 HBs 抗体測定キット担当者私信 2010年2月
- 11) Roome AJ et al: Hepatitis B vaccine responsiveness in Connecticut public safety personnel. *JAMA*, 270 : 2931-2934, 1993.
- 12) Rosman AS et al: Efficacy of high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: a randomized clinical trial. *Am J Med* 103 : 217-222, 1997.
- 13) Lange T et al: Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med*, 65 : 831-835, 2003
- 14) McMahon BJ et al: Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*, 200 : 1360-1369, 2009