

# B型肝炎ワクチン基礎接種後の時間経過に伴う HBs抗体価およびHBs抗原に対する免疫の 記憶の低下

—医療系学部新入生における検討—

Decline in levels of HBs antibody titer and immune memory  
against HBs antigen associated with elapsed time after primary  
HBV vaccination - A study for freshmen of medical faculties.

長井 瑠菜\*      横山 裕一\*      久根木康子\*      澁谷麻由美\*  
松本 可愛\*      高橋 綾\*      大山 晶子\*      弦巻 美保\*  
和田みどり\*      渡邊沙也佳\*      森 正明\*      西村 知泰\*  
広瀬 寛\*

慶應保健研究, 43(1), 051-059, 2025

**要旨：**近年、B型肝炎ワクチン（HBVx）基礎接種を終え大学へ入学する者（終了者）を散見する。その者らの大学入学時のHBVに対する感染防御能を検討し、基礎接種終了からの年数（経過年数）との関係を調べた。2022～23年度の本学医療系学部入学者の終了者（男性3名、女性40名）の入学時の①HBs抗体価、②その陽性率、③抗体陰性者でHBVx追加接種を希望した者の追加接種後のHBs抗体価、即ち、HBsに対する免疫の記憶（免疫の記憶）の程度を調べた。さらに、①②③と経過年数（0～19年）の関係を調べた。①②とも経過年数が長い者程低下し、②は18年以上群で30.8%だった。③の検討では全員の陽転化が確認されたが、経過年数が長い者程低下していた。②③の低下は14年以上経過群で10年以下経過群と比べ有意であった（夫々、 $p < 0.05$ ）。今回の結果は、現在のコンセンサス「HBVx基礎接種終了後、獲得したHBs抗体価は時間経過に従い低下するが、陰性化しても免疫の記憶が残存する」に合致する。しかし、経過年数と残存する免疫の記憶の程度の負の相関が示された。同記憶の消失は経過年数30年から始まるとする過去の報告を鑑み、本邦のユニバーサルワクチンプログラムで0歳時にHBVx基礎接種を受けた場合は、今回確認された同記憶が確実に残っている20歳前後でのHBVx追加接種によるHBs抗原に対する免疫力の強化が推奨される。

**keywords：**B型肝炎ウイルスワクチン、HBs抗体価、追加接種、ユニバーサルワクチン、免疫の記憶

Hepatitis B virus vaccine, HBs antibody titer, vaccination booster, universal vaccination, immune memory

---

\*慶應義塾大学保健管理センター

（著者連絡先）横山 裕一 〒223-8521 神奈川県横浜市港北区日吉4-1-1

## はじめに

B型肝炎ウイルス（HBV）感染によるB型肝炎発症の予防は重要で、その対策の基本は同ウイルスに対するワクチン（HBVx）接種によるHBs抗体獲得である<sup>1)</sup>。初回のHBVx接種（基礎接種）は、一般的には、HBVxを約6ヵ月間かけて3回接種する。Medical Device Solution社（MDS大阪）は同社のHBVxをこの方法で接種すると被接種者の92.4～100%がHBs抗体を獲得し、HBV感染防御を可能にするとしている<sup>2)</sup>。

このワクチン接種により獲得したHBs抗体価（抗体価）は時間経過で減衰し、最終的に陰性化する<sup>1)</sup>。台湾（基礎接種終了後20-31年の検討）<sup>3)</sup>、米国（アラスカ、同22年）<sup>4)</sup>、中国（同23年）<sup>5)</sup>からの報告は、抗体陽性率は夫々71.4～44.4%、59.0%、48.1%に低下している。また、Garaらは米国のNIH提携病院の医療従事者の検討で、ワクチン接種後10-15年、16-20年、21年以上の抗体陽性率は、夫々、88%、74%、76%だったことを示している<sup>6)</sup>。

しかし、基礎接種は、HBs抗体陰性化後も宿主内に存在し続ける、HBs抗原に対する免疫の記憶（「免疫の記憶」）も形成する。同記憶は、宿主にHBs抗原暴露後に約14～30日で感染防御に十分なHBs抗体産生を惹起する。基礎接種後、HBs抗原が陰性化しても、1回HBVxを接種すると1月程度で感染防御に十分なHBs抗体が産生されるのは、この記憶の作用による<sup>1)</sup>。

「免疫の記憶」が存在すれば、HBVに感染した場合も宿主にHBs抗体産生を促し、その抗体量は感染後14～30日後に、HBV感染防御十分量となる。一方、B型肝炎の潜伏期間は約30日なので、HBs抗体陰性化している状況でHBVに感染しても、「免疫の記憶」が残存していれば、B型肝炎の症状は軽減され、多くは不顕性感染で終了する<sup>1)</sup>。

よって、この「免疫の記憶」の存在は、抗体価とともに、HBV感染対策管理に重要な情報である。しかし、この免疫の記憶がどの程度の期間存在し続けるのか最終的なコンセンサス

は得られていない。Garaらは基礎接種終了後10～31年の検討で94%<sup>6)</sup>に、Van Dammeは、基礎接種終了後22～30年の検討で全例において、「免疫の記憶」の残存を示している<sup>7)</sup>。一方、上述のアラスカで継続されている観察研究では、基礎接種終了後22年では100%であったものの<sup>4)</sup>、同残存率は30年<sup>8)</sup>および35年<sup>9)</sup>では夫々88.2%、73.7%に低下するとしている。しかし、その研究では、HBs抗体陽性存続者を含めると、基礎接種より30年、35年経過しても対象者の約94%、86%はHBV感染またはB型肝炎の発症を防げると算定している<sup>8), 9)</sup>。これらの所見から、米国疾病対策予防センター（CDC）は「基礎接種を公認された方法で完遂し、HBs抗体の獲得が確認されれば、即ち、本基礎接種が成功すれば、同抗体が陰性化してもHBVx追加接種（追加接種）は不要」との見解を示しており<sup>10)</sup>、それが、現在のHBVx接種管理の指針となっている。しかし、アラスカでの観察<sup>8), 9)</sup>が基礎接種から30年、35年経過すると夫々6%、14%の対象者はHBV感染またはB型肝炎発症を防げなくなっていることを意味していることは無視できない。

慶應義塾大学保健管理センター（本センター）では、医療学部入学者、および医療従事者を対象にHBV感染対策を行ってきた。当初、医療系学部入学者に、入学時のHBs抗原・抗体測定を行い、抗原・抗体陰性者にHBVxを接種していたが、近年、入学前に基礎接種を終了させる者（終了者）が増えた。その終了者が過去にHBs抗体測定を行っていない場合は、日本環境感染学会の指針<sup>11)</sup>に従い、同抗体測定を行い、同抗体が陰性の場合、1回の追加接種を行い、約30日後の抗体測定を行う。この追加接種後のHBs抗体確認は、「免疫の記憶」残存の有無の判定であるが<sup>4)</sup>、過去の基礎接種の成否の判定でもある。今回、その取り組みのデータをまとめ、基礎接種終了からの経過年数（経過年数）と抗体価、および追加接種後の抗体価から想定する残存する「免疫の記憶」の程度の関連を検討し、

「免疫の記憶」の長期残存について考察した。

尚，本邦では，2016年より，HBV<sub>x</sub>ユニバーサルワクチン接種が始まり，0歳児を対象に定期接種としてHBV<sub>x</sub>が接種されるようになった<sup>12)</sup>。今回の研究の対象者に，ユニバーサルワクチンの施策でHBV<sub>x</sub>接種を行った者は含まれていないが，同施策と同様に，幼少期にHBV<sub>x</sub>接種を受けた者も多く含む。本論では，今回得られた所見より，HBV<sub>x</sub>ユニバーサルワクチン接種施策が，今後の本邦の医療系学部学生のHBV<sub>x</sub>管理に及ぼす影響についても併せて考察した。

## 対象と方法

2022～23年度本学医療系学部に入學した，入學前基礎接種終了者43名（男性3名，女性40名）を対象とした（年齢：範囲18～22歳，中央値18歳）。今回の対象者はすべて，基礎接種終了後のHBs抗体検査を行っていないかった。

対象者の入學時の抗体価をCLEIA法で測定し（株式会社エスアールエル，東京），基礎接種終了からの年数（0～19年）と，抗体価との関係および，抗体価が10IU/L以上を陽性と定義した場合の陽性率との関係を調べた。

さらに，抗体価が陰性で，追加接種を希望した18名（対象者全員）に対し1回の追加接種を行い，4週間後に抗体価を測定し，その抗体

価と基礎接種終了からの年数の関係を調べた。また，経過年数と追加接種後の抗体価の関係を示す回帰直線および回帰曲線より抗体価が陰性化する経過年数を推測した。

尚，抗体価3.0IU/L以下，1000IU/L以上は，夫々3.0IU/L，1000IU/Lとして，統計処理に供した。二群間の相関は単回帰分析および二次回帰分析で検討した。度数（陽性率）の差はFisher's exact testで，二群間の抗体価の差はWilcoxon順位和検定（Mann-Whitney U-test）で分析し $p < 0.05$ を有意差とした。

統計検定，単回帰直線作成にはEZR（自治医科大学配布無料統計ソフト<sup>13)</sup>）を用いた。二次回帰曲線作成には高精度計算サイト<sup>14)</sup>を利用した。

本研究は，本センターの「学校における感染症予防に関する後方視的観察研究（慶應義塾大学日吉キャンパス倫理委員会受理番号24-017）」の一部として行い，対象者に，研究参加の自由，参加後のオプトアウトの自由が保障されている。

## 結果

対象者（終了者）の入學時抗体価の中央値は19.9（範囲：3.0～1000），IU/L（ $n = 43$ ）で，単回帰分析により，経過年数と抗体価に負の相関が示された（ $r^2 = 0.173$ ， $p = 0.003$ ，図1）。

経過年数と抗体価の陽性率（陽性率）の検討

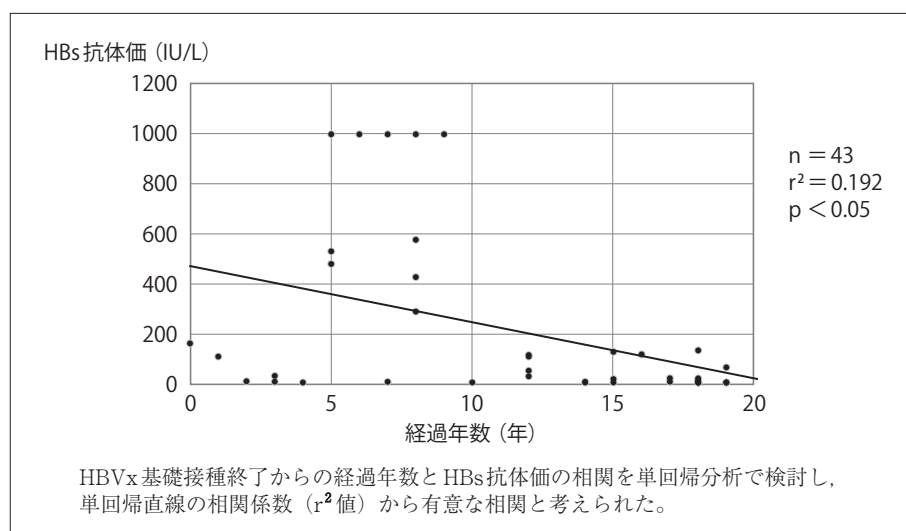


図1 HBV<sub>x</sub>基礎接種終了からの経過年数とHBs抗体価

も行った。対象者全体の陽性率は60.5％であった。本検討では、経過年数が10年以下の群の陽性率と、10年、12年、14年～19年の各年数以上の経過群の陽性率の差をFisher's exact testで比較した。尚、今回の対象者に基礎接種から11年経過した者、13年経過した者はいなかったため、これらの年数に対応する群は設定していない。10年以下群、12年以上群の陽性率は夫々、72.2％、44.0％であったが、両者に統計的有意差はなかった。14年以上経過群からの陽性率は、年数の増加に伴う減少傾向にあり、14～18年以上経過群では38.1％、40.0％、35.3％、31.3％、

30.8％、で、これらは、10年以下過群の陽性率と有意差を認めた（夫々 $p < 0.05$ ）。19年経過群の陽性率は25.0％（ $n = 4$ ）とさらに低下していたが、10年以下経過群の陽性率との有意差は認められなかった（表1）。

入学時抗体価が陰性の終了者に追加接種を行った後の抗体価の中央値は729.5（範囲：73.5－1000）IU/L（ $n = 18$ ）で、全員が抗体陽性になった。単回帰分析で、経過年数と本抗体価の負の相関も示された（ $r^2 = 0.184$ ,  $p = 0.043$ , 図2）。

その相関を明確にする目的で、10年以下の経

表1 HBVx基礎接種後の経過年数とHBs抗体価陽性率

| 経過年数（年）* | 陽性率（％）           | 10以下群との比較（p値）** |
|----------|------------------|-----------------|
| 10以下     | 72.2（ $n = 18$ ） | NE***           |
| 12以上     | 44.0（ $n = 25$ ） | NS****          |
| 14以上     | 38.1（ $n = 22$ ） | $p < 0.05$      |
| 15以上     | 40.0（ $n = 20$ ） | $p < 0.05$      |
| 16以上     | 35.3（ $n = 17$ ） | $p < 0.05$      |
| 17以上     | 31.3（ $n = 15$ ） | $p < 0.05$      |
| 18以上     | 30.8（ $n = 13$ ） | $p < 0.05$      |
| 19以上     | 25.0（ $n = 4$ ）  | NS****          |

\* : 今回の対象者に11年経過した者、13年経過した者はいなかったため、夫々の年数に対応する群は設定していない。

\*\* : Fisher's exact test 両側検定のp値

\*\*\* : not examined

\*\*\*\* : not significant

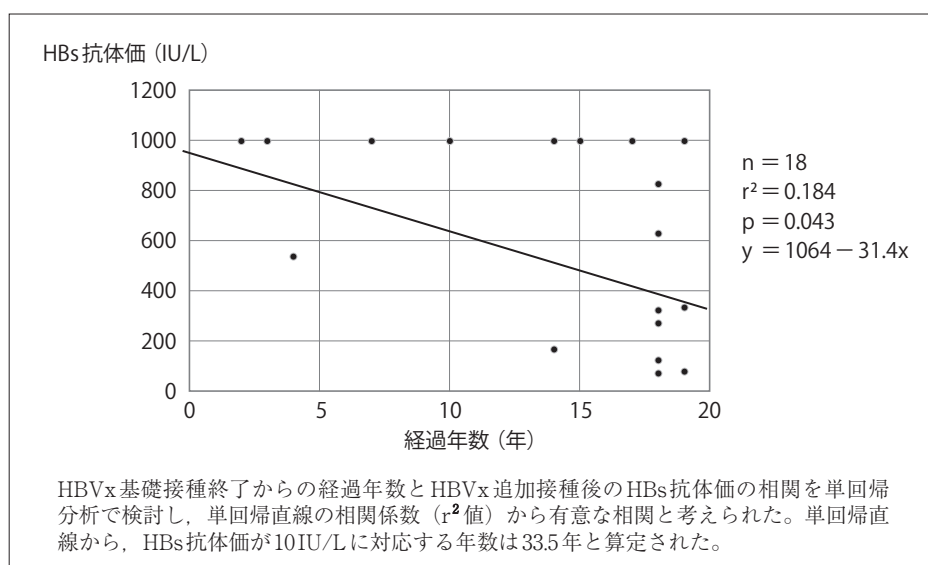


図2 HBVx基礎接種終了からの経過年数とHBVx追加接種後のHBs抗体価

過群の抗体価と，14，15年，17～19年の各年数以上の経過群の抗体価を Mann-Whitney U test で比較した。尚，今回の対象者に11～13年，および16年経過した者はいなかったため，夫々の年数に対応する群は設定していない。14，15，17，18年以上経過群において，経過年数の増加に伴った抗体価中央値の低下が観察され（437.5，339.5，325.0，299.0 IU/L）これらの抗体価は10年以下経過群の抗体価中央値（1000.0 IU/L）より有意に低下していた（表2）。19年以上経過群の抗体価の中央値も336.0 IU/L（n = 3）で，10年以下経過群の抗体価中央値より低かったが，両群に有意差は認められなかった（表2）。

本相関を二次回帰モデルで解析したところ，単回帰分析より  $r^2$  値の大きい曲線に当て嵌めることができた（ $r^2 = 0.271$  図3）。経過年数を説明変数，抗体価を目的変数と定義し，夫々を単回帰分析，二次回帰分析から求められた相関直線（ $y = 1064 - 31.4x$ ），および相関曲線（ $y = 776.1 + 48.3x - 3.58x^2$ ）に当て嵌め，目的変数10.0 IU/Lに対応する説明変数の値は，夫々，33.5年，22.9年であった。

### 考察

本大学医療系学部に入學した終了者を対象に

① 抗体価，② その陽性率，③ および，① の抗

表2 HBVx基礎接種後の経過年数とHBs抗体価陽性率

| 経過年数（年）*     | 中央値；範囲（IU/L）      | 10以下群との比較（p値）** |
|--------------|-------------------|-----------------|
| 10以下（n = 5）  | 1000；539 – 1000   | NE***           |
| 14以上（n = 13） | 437.5；73.5 – 1000 | p < 0.05        |
| 15以上（n = 11） | 339.5；73.5 – 1000 | p < 0.05        |
| 17以上（n = 10） | 325.0；73.5 – 1000 | p < 0.05        |
| 18以上（n = 9）  | 299.0；73.5 – 1000 | p < 0.01        |
| 19以上（n = 3）  | 336.0；81 – 1000   | NS****          |

\*：今回の対象者に11～13年，および16年経過した者はいなかったため夫々の年数に対応する群は設定していない。

\*\*：Mann-Whitney test のp値

\*\*\*：not examined

\*\*\*\*：not significant

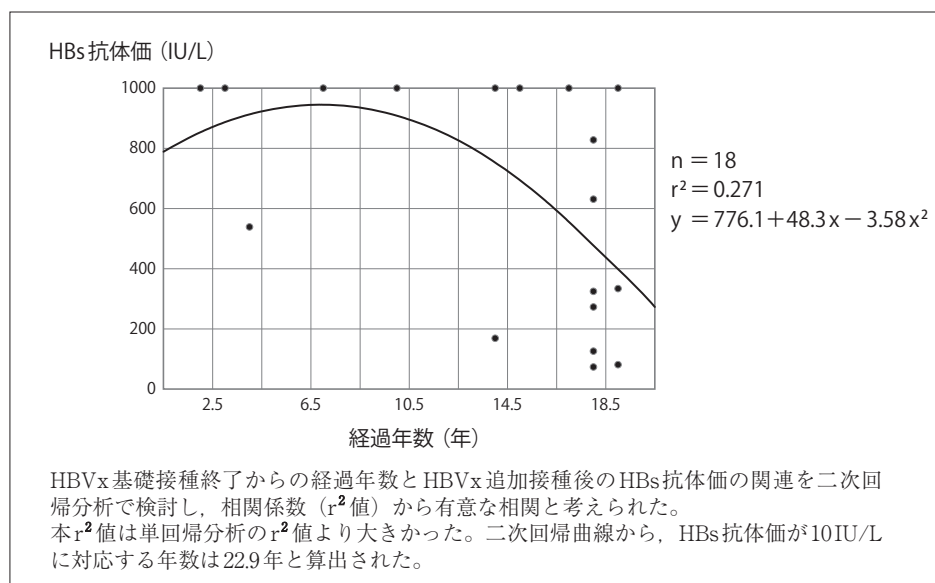


図3 HBVx基礎接種終了からの経過年数とHBVx追加接種後のHBs抗体価（二次回帰分析）

抗体価が陰性の者に行った追加接種後の抗体価を調べ、それらと経過年数の関係を調べた。尚、今回、①の抗体価陰性者の全員が追加接種を希望した。

CDCは「基礎接種で一回HBs抗体の陽転化が確認されれば、同抗体が陰性化した後の追加接種は不要」としている<sup>10)</sup>。今回の追加接種を行った者は全員、基礎接種後の抗体獲得検査を受けておらず、基礎接種の成否は不明だったので、日本環境感染学会<sup>11)</sup>の指針に基づいて、「HBs抗体測定、陰性者への追加接種、追加接種後のHBs抗体測定」を行った。この本センターの管理（プロトコル）はCDCの推奨に反しない。寧ろ、今回、対象者全員の追加接種後陽転化、即ち、全員の基礎接種成功が証明され、CDCの推奨を補完していると言える。

尚、基礎接種への不応（同接種不成功）に、男性、ワクチン接種時の年齢、肥満、喫煙<sup>15)</sup>アルコール依存症<sup>16)</sup>、遺伝<sup>17)</sup>、などの諸因子が関与するとされるが、今回の対象者全員が基礎接種成功者だったので議論は割愛する。

今回、経過年数と抗体価またはその陽性率の間に負の相関が示されたが、これは、現在のコンセンサス「経過年数に伴い抗体価およびその陽性率は低下する」<sup>1)</sup>に矛盾しない。今回の観察では、経過年数14年以上群で陽性率低下が有意になり、経過年数18年以上群で同率は30.8%まで低下していた。尚、経過年数19年以上群では更に低下し、25.0%であったが、同群の陽性率と経過年数10年以下群の陽性率の間の有意差が得られなかったため、同値は参考値とした。有意差が得られず、同群の少ない症例数にあったと推察する。

この経過年数18年以上群での陽性率30.8%は過去の報告<sup>3-6)</sup>に比べより低い。その背景の一つに、調査地域のHBV蔓延程度の差が想定される。HBs抗体獲得者がHBVに接触した場合HBV感染は成立しないが、その接触がブースターになり、抗体価上昇や抗体価持続の延長に寄与する可能性がある。今回の引用に、

台湾<sup>3)</sup>、中国<sup>4)</sup>、アラスカ<sup>5)</sup>からの報告が含まれるが、これらの地域のHBVキャリアの人口比は、近年のワクチンプログラム導入で改善傾向にあるものの、それらの観察が始まった時点ではまだ高く、その地域の住民はHBVへの接触機会は多かったと推察される。

本邦のHBVキャリアの人口比も、過去には、これらの地域と同程度だったが、1986年に始まった、抗HBs抗体血液製剤投を用いたHBV母子感染防止事業が功を奏し、本邦はこれらのHBV蔓延国に先んじてHBVキャリアの減少に成功した<sup>18)</sup>。本研究では2003年以降に基礎接種を受けた者が対象になっているが、その時点で本邦はすでに欧米なみのHBV非蔓延国であった。そのHBV蔓延レベルの違いが、今回の母集団における抗体価陰性化の速い進行に寄与したと推察する。この推察は、中国からの「国家レベルのHBVxプログラムでHBVキャリアが減少した後、抗体の維持効果が低下した」という報告、具体的には、プログラム開始前後で、経過年数15年の抗体陽性率は75.0% vs 44.6%だったという所見に支持される。後者は今回筆者らが観察したレベルに、前者は他地域から報告<sup>3-5)</sup>されたレベルに、近い。

しかし、今回観察された経年経過に付随する陽性率の低下は、HBV非蔓延地域からのデータ、即ち米国のNIH提携病院のデータ<sup>6)</sup>と比較しても著明であった。その理由は不明であるが、筆者は、米国と本邦のHBVx接種方法の違いに着目している。即ち、米国のHBVxは、幼児、小児に対しても筋注投与であるが<sup>20)</sup>、本邦では10歳以下には皮下注投与と決められている<sup>21)</sup>。HBVxの筋注と皮下注の効果は同等との報告<sup>22)</sup>もあるが、その検討は抗体獲得率の検討に限られ、長期効果、即ち、抗体保持期間への影響は言及されていない。今後その検討が待たれる。

性別、疾病、生活習慣など、種々の交絡因子が経過年数に伴う抗体価保持に影響を与える可能性もある。しかし、Garaら<sup>6)</sup>は19の想定される交絡因子の多変量解析で、「高齢でのワク

チン接種」のみが、HBs抗体保持の極めて強い負の予測因子で、他の生活習慣、諸疾病、性別などは影響がなかった、またはあっても弱かった、としている。今回、研究の対象者は、「高齢でのワクチン接種」とは関係ないため、抗体価保持に関する交絡因子の影響も検討しなかった。

今回、基礎接種後の抗体価が陰性化した者に対し、「免疫の記憶」の程度を示す<sup>4)</sup>追加接種後の抗体価を測定し、経過年数との関係を調べた。今回、経過年数2～19年までの対象者全員が追加接種で陽転した。即ち、経過年数19年までの「免疫の記憶」の100%残存が示された。これは、その残存を経過年数22年までとするMcMahonの報告<sup>4)</sup>や30年までとするVan Dammeの報告<sup>7)</sup>と合致する。

今回特筆すべきは、追加接種後の抗体価で判定した「免疫の記憶」の程度が、経過年数14～18年以上群で、同10年以下群と比べ有意に低下していた所見である。このことは「免疫の記憶」も経過年数の増加に伴い減弱する可能性を示唆する。経過年数19年以上群でも、同10年以下群と比べ、抗体価の中央値は低下していたが、両群間の有意差は得られず同値は参考値とした。有意差が検出されなかった原因は、同群の大きな分散と少ない症例数にあったと推察する。

今回、経過年数と「免疫の記憶」の程度の関連を、単回帰モデル、二次回帰モデルに当て嵌め、「免疫の記憶」が消失する、即ち、追加接種後の抗体価が10IU/L未満になる経過年数を予測し、夫々、33.5年、22.9年と算出された。今回の検討は、症例数が少なく、さらに、夫々のモデルの当て嵌めの妥当性も担保されていないので、得られた年数の解釈は難しいが、少なくとも、経過年数により「免疫の記憶」が消失する可能性を示唆する。実際に、McMahonの観察<sup>4)</sup>を引き継いだBruceの観察<sup>8),9)</sup>は、経過年数30年、35年で夫々、「免疫の記憶」の保有率が88.2%、73.7%に低下したことを示しており、経過年数に伴う「免疫の記憶」の消失は十分にありうる想定である。

本センターのプロトコル（日本環境感染学会<sup>11)</sup>の指針）で、追加接種でも抗体価の陽転が見られず、「免疫の記憶」の消失が確認された場合は、さらに2回のHBVx接種、即ち計3回のHBVx接種を受けることになるが、対象者に大きな負担を強いることになる。また、その3回接種が確実に「免疫の記憶」を復活させる保証もない。さらに、その消失を知らないでHBVに感染すると、通常肝炎を発症する。これらの理由から、医療従事者などのHBV感染リスク高リスク者における「免疫の記憶」の保持は重要である。

Bruce<sup>8),9)</sup>の報告を鑑み、「免疫の記憶」の記憶の消失が経過年数30年以降に始まるとすれば、基礎接種を受ける時期が重要となる。「免疫の記憶」の残存を30年まで保証するVan Damme<sup>7)</sup>の論文に、「基礎接種を20歳で完遂させれば50歳まではHBV肝炎発症を防ぐことができる」とのコメントがある。HBVへの感染リスクとして、HBV流行地の訪問、不特定多数の性交、結婚に伴うHBVキャリアとの接触、医療従事者の観血的手技など、が想定されるが、それらの機会は50歳を超えると減ると推察されるので、基礎接種を20歳頃に受けたなら、費用対効果の面からも「基礎接種が成功すれば、生涯追加接種は不要」とするCDCの見解<sup>10)</sup>は尤もと考える。

しかし、本邦のHBVユニバーサルワクチンプログラムのように、基礎接種が0～1歳で終了した場合、HBV防御能喪失は30歳位から始まると想定される。その年齢では、上述のHBV感染機会もまだ多く、生涯、追加接種は不要かどうか、議論の余地がある。成人になれば、自制や注意により、HBV感染リスクを軽減できる可能性はあるが、自分の意思とは関係なく感染リスクを負う医療従事者にとっては30歳でのHBV防御能消失は看過できない。

HBVユニバーサルワクチンの施行を青年期に遅らせれば、Van Damme<sup>7)</sup>の言う「20歳での接種」に合致した接種となる。米国のCDCは、幼児期にHBVx接種を行わなかった場合でも、

キャッチアップ接種として、生涯、基礎接種を受けることを推奨しており<sup>10)</sup>、米国では青年期や成人後に接種を受ける者も多いと推察される。しかし、「小児のHBV肝炎の罹患率低下」が本邦のHBVxユニバーサルワクチン施策の基本理念<sup>18)</sup>なのでその接種時期の変更は難しい。すると、本邦のHBVxユニバーサルワクチン施策を受けた者の「免疫の記憶」の消失を壮年期以降に遅らせる代替策は、ある時期での追加接種となる。また、「免疫の記憶」の消失を前提とすれば、その追加接種は、その時点での抗体価に関係なく遂行されることが推奨される。

その接種時期として、McMahonの報告<sup>4)</sup>や今回の所見から、確実に「免疫の記憶」が存続すると考えられる経過年数20年以前の接種が一つの目安になる。この遂行は、Van Damme<sup>4)</sup>の言う「20歳前後でのHBVx接種」を実現し、一方でGaraが指摘するHBVx効果減弱因子「高齢での接種」<sup>6)</sup>を回避できる。しかし、今回「免疫の記憶」の減衰が経過年数14年から始まっていること鑑みると、さらに早い時期の追加接種も選択肢となる。

加えて、Bruce<sup>8), 9)</sup>は、経過年数30年、35年の研究で、一部の対象者の「免疫の記憶」が消失しても、定期接種による抗体価陽性者の残存と併せると9割前後がHBV肝炎発症を予防できる状態にあるので、追加接種は不要としている。しかし、今回の母集団の検討は、HBV非蔓延国になった本邦では、基礎接種後の抗体価陰性化がBruceの調査地域より早く訪れる可能性を示している。このことも、本邦では、「免疫の記憶」の保持期間延長のみならず、抗体価保持の延長にも寄与する追加接種が推奨される理由の一つである。

小児期～大学入学直前に基礎接種を受けた場合も経過年数20年位の追加接種が推奨される。しかし、Garaによる「高齢での接種による可能性もあるHBVxの効果の減弱」<sup>6)</sup>を鑑みると、その場合より短い経過年数での接種も推奨される。尚、今回得られた「より短い経過年数での

追加接種の効果はより高かった」という所見がその早期の追加接種を支持する。

現在の本邦のユニバーサルワクチン施策では、基礎接種終了後のHBs抗体検査が行われず、基礎接種が成功したかどうか、即ち、「免疫の記憶」が獲得されたかどうかは判定されない。今後も本邦のユニバーサルワクチンの体制が変わらないのであれば、本センターのプロトコルは、CDCの推奨の補完になり続ける。加えて、CDCの推奨<sup>10)</sup>に従い、プロトコルにHBs抗原とHBc抗体の測定を組み入れ、HBVキャリアとHBV既感染者を確実に抽出することも重要と考える。

## 結語

医療系学部に入学者において、経過年数が長い者における、抗体価、抗体価陽性率および「免疫の記憶」の程度の低下が示された。抗体価が陰性化しても、「免疫の記憶」が残存していれば、HBV感染の発症は防げるとされるが、今回の結果はその「免疫の記憶」の将来的な陰性化の可能性を示唆し、実際に経過年数30年からその消失が始まることが示されている<sup>8), 9)</sup>。このことは、本邦では、ユニバーサルワクチン施策に従い、0～1歳で基礎接種を終了させると、30歳前後からHBV感染への防御力を持たない者が出現することを示唆する。今後、ユニバーサルワクチン施策による終了者が増えることが想定されるが、将来的に医療現場で働く医療学部生は、抗体価の陽性/陰性に関わらず、「免疫の記憶」の残存が確実な大学入学時の頃に追加接種を受け、「免疫の記憶」の持続時間の延長を図る選択肢があることを提唱する。その妥当性の判定に、今後の、本邦における「免疫の記憶」持続年数の検討結果の集積が重要である。

## 文献

- 1) Mironova M, Ghany MG. Hepatitis B Vaccine : Four Decades on. *Vaccines* 2024 12 ; 439.  
<https://doi.org/10.3390/vaccines12040439>
- 2) MDS 社. ヘプタバックス®-II 添付文書.  
[https://www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2021/02/pi\\_heptavax2\\_sr.pdf](https://www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2021/02/pi_heptavax2_sr.pdf) cited 2025/04/23.
- 3) Wang ZZ, Gao YH, Lu W et al. Long-term persistence in protection and response to a hepatitis B vaccine booster among adolescents immunized in infancy in the western region of China. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:909-915.
- 4) McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D 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* 2009; 200:1390-1396.
- 5) Wang R, Li N, Zhang M, et al. Antibody levels and immune memory 23 years after primary plasma-derived hepatitis B vaccination: Results of a randomized placebo-controlled trial cohort from China where endemicity is high. *Vaccine* 2011;29:2302-2307.
- 6) Gara N, Abdalla A, Rivera E et al. Durability of Antibody Response Against Hepatitis B Virus in Healthcare Workers Vaccinated as Adults. *Clin Infect Dis* 2014;60:505-513.
- 7) Van Damme P, Dionne M, Leroux-Roels G, et al. Persistence of HBsAg-specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults. *J Viral Hepatol* 2010;26:1066-1075.
- 8) Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D et al. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. *J Infect Dis* 2016; 214:16-22, 2016.
- 9) Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, et al. Protection and antibody levels 35 years after primary series with hepatitis B vaccine and response to a booster dose. *Hepatol* 2022;76:1180-1189.
- 10) CDC:  
<https://www.cdc.gov/hepatitis-b/vaccination/index.html> (cited 2024.9.30)
- 11) 一般社団法人 日本環境感染学会 ワクチン委員会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン. *環境感染誌* 2020;35:S1-S4
- 12) 井上健斗, 渋谷守栄, 山本茜, 他. 今だからこそ考える B 型肝炎. *小児感染免疫* ;2016;26:334-338.
- 13) <https://www.jichi.ac.jp/usr/hema/EZR/statmed.html> (Cited on 2025/4/10)
- 14) <https://keisan.casio.jp/exec/system/1402032384> (Cited on 2025/4/30)
- 15) Yu AS, Chueng RC, Keffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20:27-45.
- 16) Degos F, Duhamel G, Brechot C, et al. Hepatitis B vaccination in chronic alcoholics. *J Hepatol*. 1986;2:402-9.
- 17) Hennig BJ, Fielding K, Broxholme J, et al. Host genetic factors and vaccine-induced immunity to hepatitis B virus infection. *PLoS One*. 2008;3:e1898.
- 18) 角田知之, 乾あやの, 村山晶俊, 他. HBV 母子感染防止対策事業による母子感染予防の長期予防効果. *肝臓* 2011;52:491-493.
- 19) Wang LU, HU CT, Ho TY et al. Geographic and ethnic variations of long-term efficacy and immunogenicity of hepatitis B vaccination in Hualien, a HBV hyperendemic area. *Vaccine* 2006; 15:4427-4432.
- 20) CDC. Administer the Vaccine(s). Vaccine administration Route and Site.  
<https://www.cdc.gov/vaccines/index.html> CDC (cited on 4/27/2025)
- 21) 日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会. 小児に対するワクチンの筋肉内接種法について (改訂第4版).  
[https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20250422\\_kinniku.pdf](https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20250422_kinniku.pdf) (cited on 4/27/2025)
- 22) Carpenter SL, Soucie JM, Presley RJ et al. Hepatitis B vaccination is effective by subcutaneous route in children with bleeding disorders: a universal data collection database analysis. *Haemophilia* 2015;21:e39-43. (cited on 4/27/2025)