

総説

医療従事職員がこうむるB型肝炎ウイルスならびにC型肝炎ウイルスの
暴露事故感染への方策：日本の慣習とは異なる国外レコメンデーション
導入の混乱（肝炎ユニバーサルワクチネーションを含めて）Measures for Preventing Occupational Exposure Infection with Hepatitis B Virus and
Hepatitis C Virus in Medical Units: A Confusion Caused by Introducing Foreign
Recommendations Different from Traditional Practice in Japan
(Including Hepatitis Universal Vaccination)

小方 則夫

Norio OGATA

要 旨

医療従事職員の公務災害であるB型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）とC型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）への暴露事故対策は、世界地理的な感染状況の変化や予防の歴史など、地域・国家別にエビデンスが相違するため世界共通のマニュアルは存在しない。日本では長年の方策と米国の方策とが混在している。日本は肝炎ユニバーサルワクチネーション実施が世界に約25年遅れた稀有な国家であり、この期間を含めた疫学動向や、使用可能ワクチン種、感染後抗ウイルス治療の適応、等が、国際的に孤立している。これらの理解なしに他国式を模倣・導入することは非科学的かつ危険である。

HBV・HCV感染の世界的現状を概観し、国内に乱在する職業感染対策マニュアルの問題点と実効性を考察する。国内で初めての指摘となろう。

施設内感染による肝炎死亡事件はときどき起こるが公表されることは少ない。病院職員諸氏が自身の感染対策ととらえ、再考する機会となれば幸甚である。

はじめに

医療・介護施設勤務者（health care personnel: HCP）に対する、職業感染症としてのB型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）・C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）感染対策は、最新の疫学や研究を基盤にup date しなければならない。

世界の疫学は、HBV・HCVともに経静脈薬物使用者（intravenous drug users: IDU）による感染例数の著増が大問題である。予防は、HBVでは、肝炎ユニバーサルワクチネーション（hepatitis universal vaccination: HUV）の20～30年の長期フォロー結果が着実に集積されていること、HCVでは、ワクチンの第2相臨床試験結果が初めて公表され、開発が

継続していること、等が、現在の主な動向である。

本邦は、というと、IDUの増加は顕著ではなさそうであるが、今後嚴重な調査が必要である。HUVは、筆者らが2010年に国内で初めて提唱し2016年から実施された。この実現は国立感染症研究所の主導であり、日本肝臓学会の貢献はない。本邦は、上記、HBワクチンやHCワクチンの開発や、抗HBV・抗HCV人免疫グロブリン（hepatitis B immunoglobulin: HBIG・hepatitis C immunoglobulin: HCIG）の開発も他国に依存する現況である。

HCPのHBV・HCV感染予防対策は、医療施設や自治体医師会ごとに、大筋では同様ながら細部では個別のマニュアル、多くは1980年代から本邦で慣習的に運用されてきたものが多い。一方で、日本環境

新潟県立がんセンター新潟病院 臨床検査部, 内科

Key words : B型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus), C型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus),
医療従事職員 (Health Care Personnel), 経静脈薬物使用者 (Intravenous Drug Users),
肝炎ユニバーサルワクチネーション (Hepatitis Universal Vaccination)

感染学会や関連団体は米国CDCレコメンデーションを導入する方向にある。このため現場では混乱が深まっているはずであるが、知らない人にとっては混乱はないであろう。

このような事態に鑑み、世界とくに米国と日本の疫学動向やワクチン普及動向などを概観したうえで、HCPの職業感染制御対策を考察する。マニュアル提唱ではない。

国内で施設内ウイルス肝炎死亡事故は時々発生しているというが、公表されることは稀有である。

本稿が、新潟県立がんセンター新潟病院（以下、当院）職員諸氏が、わが身の感染予防対策として再考する契機となれば幸甚である。

I 基本と背景

1 ウイルス感染成立の要件

ウイルス感染成立は、曝露の頻度（疫学）、暴露ウイルスの量と質、曝露の規模、加えて個人の免疫能、等により規定される。前3者については、以下、項目たてて記載する。個人の免疫能は、先天性には自然免疫系Toll様受容体（Toll-like receptor: TLR）発現や主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex :MHC）多型など、一方、後天性には透析や免疫抑制薬管理下など、の要因により相違する。

2 ウイルス肝炎予防のガイドライン

肝炎ウイルス曝露前対策や曝露後対策は、上記より推定したprobabilityに基づき、responses on case-by-caseが基本である。国際的エビデンスの共有は重要ではあるが、世界共通のガイドラインは存在し得ない。

II HBV感染とHCV感染の疫学

頻度は、当該国家～当該地域～当該職域の疫学より類推される確率である。日常出会う人、HCPでは、患者さんや業務上接する職員である。

1 米国CDCが最近公表した国家・地域別の感染頻度（図1）¹⁾。

1) HBV

日本は2%未満と登録されている。

世界では、アフリカ、次いで西太平洋地域に多い。

2) HCV

日本は1.5%未満と登録されている。

世界では、アフリカに多い。

2 米国・日本のHBV・HCV持続感染者数（表1）

表1に示すように、先に米国のデータを示すのは、肝炎ウイルス感染現場の特徴に基づき、調査方法を考えているからである。米国ではこれまでの反

省にもとづき、頻度が低いことがわかっている献血者を排除、またi) 拘置施設収監者、ii) ホームレス、iii) 兵役期間徴兵者、iv) 介護施設入居者、の能動的な検査・診療へのアクセスが困難な人々を調査対象に追加した²⁻⁴⁾

一方、本邦の大規模調査では、資料は、i) 献血・検診、供血者、ii) 健保加入者の診療報酬記録、iii) National Database（医科レセプト259億件、DPC35億件、調剤レセプト98億件）、iv) 肝炎医療費助成に係る治療受給者証交付実績、等である。すなわち、能動的に検査・診療へのアクセスを実行した人々に限定される⁵⁾。したがって単純には比較できない。

歴史的に、感染者は米国より日本のほうが多いという認識であったが、下記のように逆転している。

1) HBV

米国では国内出生者と移住者との間で大きく相違し、総数では日本より多く総人口を加味するとさらに多い。

2) HCV

米国では近年の急増を反映して日本の2倍以上である。

3 米国におけるB型急性肝炎・C型急性肝炎の発生動向および持続感染者新規報告者数（図2）⁶⁾

2019年の調査の概略である⁶⁾。

1) B型急性肝炎

連邦データは横ばいに見えるが、いくつかの州・地域では最近5年間に1.5倍以上の増加がある。年齢別では20歳代・30歳代に多い。

2) C型急性肝炎

連邦データは右肩上がりの急増であり、いくつかの州・地域では最近5年間で5倍になったという。年齢別では20歳代・30歳代に多い。

3) 年齢別HBV持続感染者とHCV持続感染者の新規登録者数

慢性化率が、HBVは10%、HCVは70~90%とされる。HBV持続感染者数の増減は目立たない。しかし、例年の報告数は多い。一方、HCV持続感染者数は特徴的な2峰性を示す。若年者層のピークは30歳代にあり、高齢者層のピークは60歳代にある。この2つのピークは後述するように、IDUに関連する。

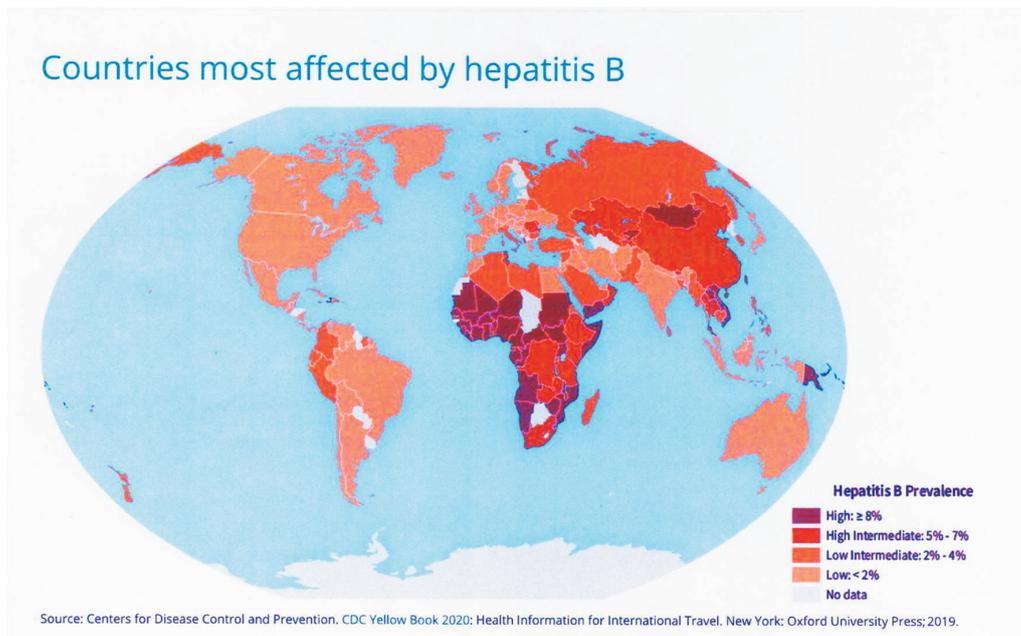
尚、本邦にはこの統計はなさそうである。

4 日本におけるB型急性肝炎・C型急性肝炎の発生動向（図3）^{7, 8)}

B型肝炎・C型肝炎、ともに全数把握対象5類感染症に分類され、全国的な統計は国立感染症研究所への届け出のみである^{7, 8)}。

公表される届け出数は、現場の感覚からは実数に比べ少ない。届け出を行う医師とそうでない医師が固定されているのであろう。

A.



B.

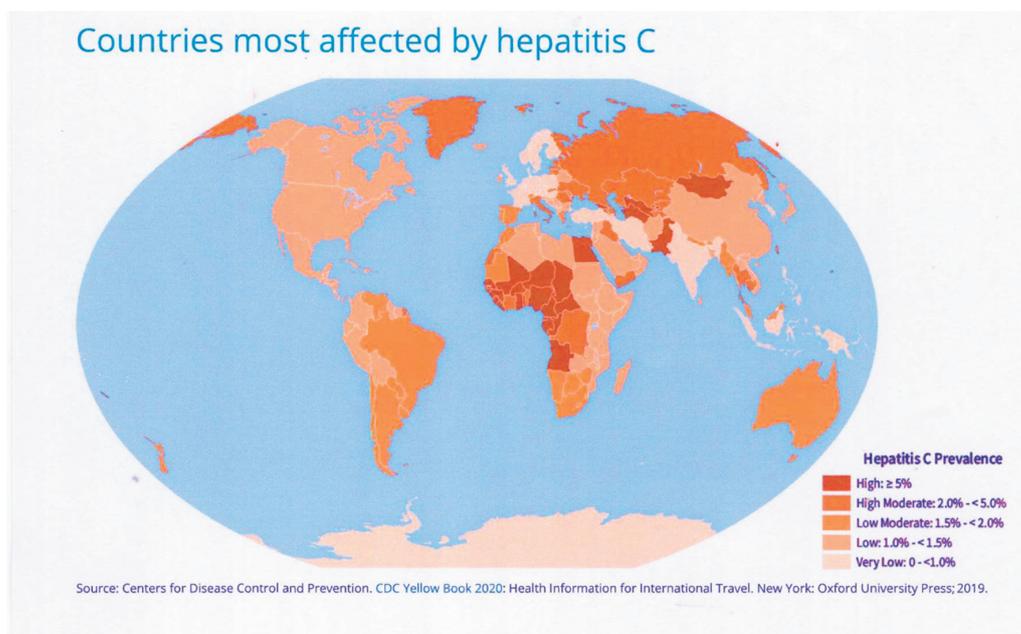


図1 世界規模の肝炎ウイルス感染頻度
A. HBV, B. HCV
(文献1)より転載

表1 米国と日本におけるHBVならびにHCVの持続感染者数

	HBV 持続感染者数	HCV 持続感染者数
米国	0.42 million (0.28~0.67 million) : 米国出生者数* 1.89 million (1.49~2.40 million) : 総数* 1.59 million (1.25~2.49 million)**	2.40 million (2.00~2.80 million)***
日本	1.11~1.19 million	0.89~1.30 million

米国：*文献2)より引用, **文献3)より引用, ***文献4)より引用。

日本：文献5)より引用。

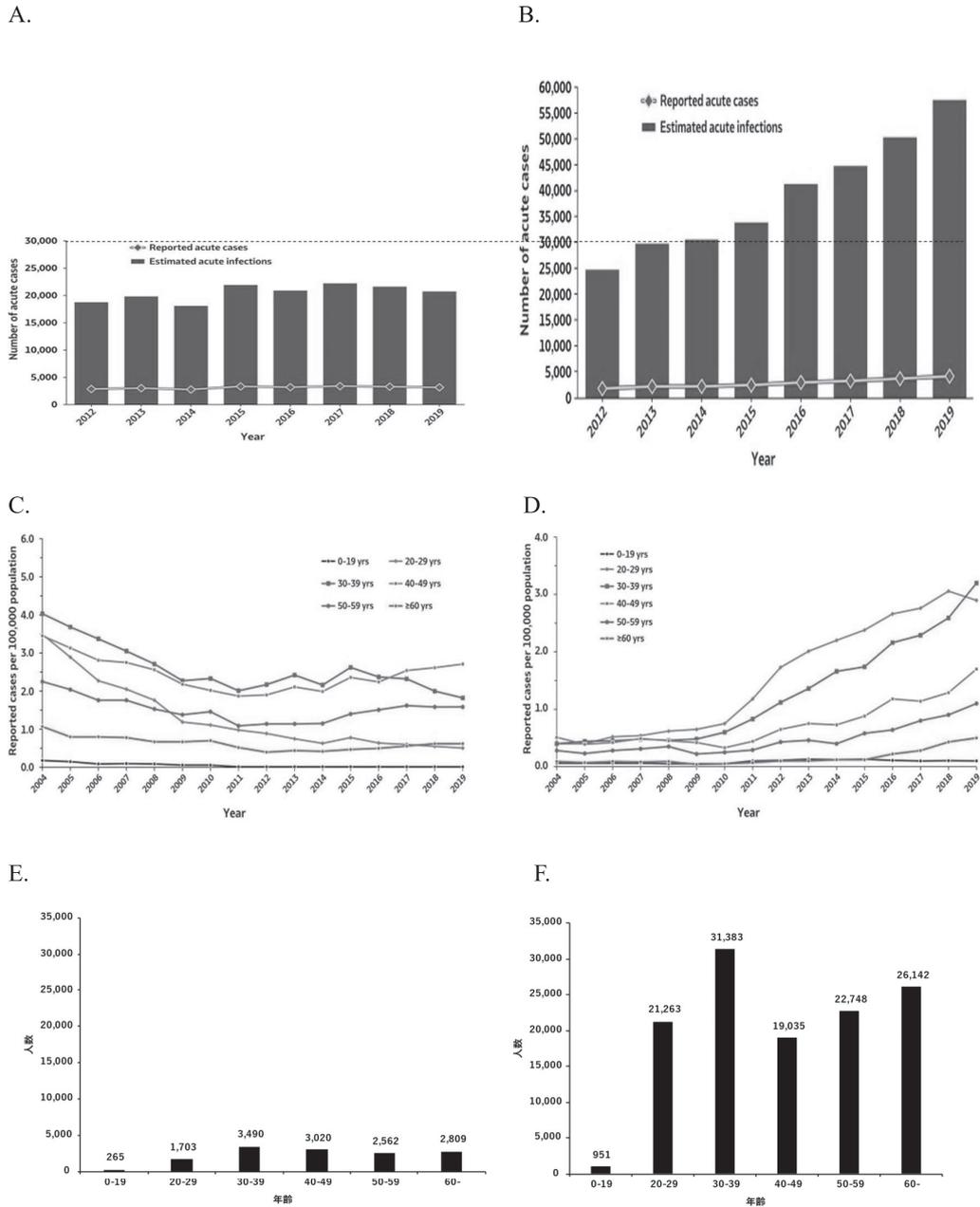


図2 米国におけるウイルス肝炎発症者数の動向

A. B型急性肝炎発症者数, B. C型急性肝炎発症者数,
 C. B型急性肝炎の年齢別発症者数, D. C型急性肝炎の年齢別発症者数,
 E. HBV持続感染者数, F. HCV持続感染者数,
 (A, C, B, D:文献6)より一部改変し引用, E, F:文献6)よりデータに基づいて作図)

1) B型急性肝炎

2006年4月からの届け出数で、各年180~240人前後と大きな変化はない。

2) C型急性肝炎

2006年4月からの届け出数で、各年30~50人前後と大きな変化はない。

3) 年齢別発症数

毎年の公表はないため、上記期間全体のデータである。

B型急性肝炎は、20歳代、次いで30歳代にピー

クがみられる。

C型急性肝炎は、30歳代にピークがあるが、50~70歳代も多い。

5 HBV・HCV感染の原因

1) 米国

HBV・HCVともにIDUがトップである。職業感染は、実数でHBV 2例, HCV 7例と報告されている⁶⁾。

2) 日本

公開されるデータ^{7, 8)}は、筆者には理解困難

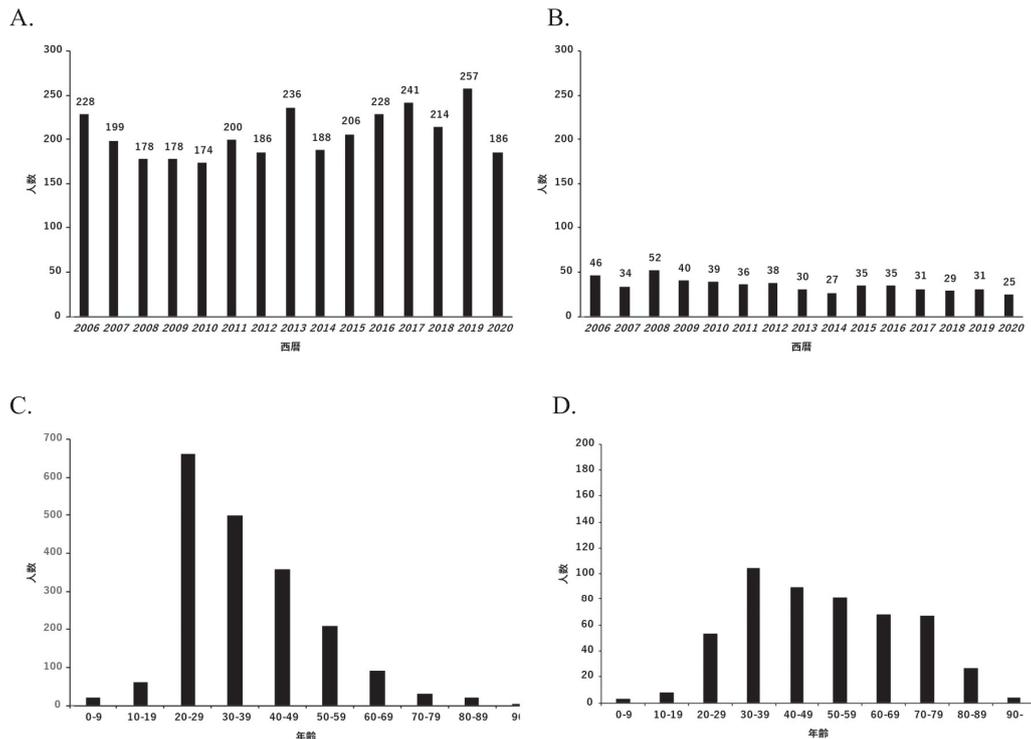


図3 日本におけるウイルス肝炎発症者数の動向

- A. B型急性肝炎届け出数, B. C型急性肝炎届け出数,
- C. 2006年～年齢別B型急性肝炎届け出数の概要,
- D. 2006年～年齢別C型急性肝炎届け出数の概要,
- (A, C: 文献7) 等よりデータに基づいて作図
- (B, D: 文献8) 等よりデータに基づいて作図

であるので言及しない。

6 薬物使用者の問題

IDUとウイルス肝炎との因果関係は以前から指摘されてきたが、大きな社会問題となったのは、米国で製薬会社のpromotionにより医師のオピオイド処方が増えたためであり、かつ、2010年ころには異常事態と気づかれていたにもかかわらず、行政がこの問題に取り組むことを懈怠したため、とされている⁹⁻¹¹⁾。

1) 米国 (図4)

2020年の公表によると、過量服用による死亡者7万人超、処方薬の誤用1千万人超、注射として使用されることが多いmethamphetamine使用者は約200万人でheroin使用者は約75万人、等と報告されている。

IDUの報告は1940年代後半から1960年代前半にピークがあり、これは第二次世界大戦後のbaby boomer世代である (図4 A)¹²⁾。ごく最近報告された肝細胞癌増加はこの世代にあたる¹³⁾。2010年頃から現在のopioid crisisの前兆が始まった (図4 B)¹⁴⁾。

2) 日本 (図5)

第二次世界大戦直後に覚醒剤使用者のピークが

ある (図5 A)¹⁵⁾。これは第二次世界大戦で兵士が服用していた覚醒剤が、戦後、市場に流通し当時20歳代の人々に流行したからである。その後、この世代の死因のトップが50歳代～60歳代のC型肝炎硬変・肝細胞癌であることが、数理統計学的に証明された¹⁶⁾。

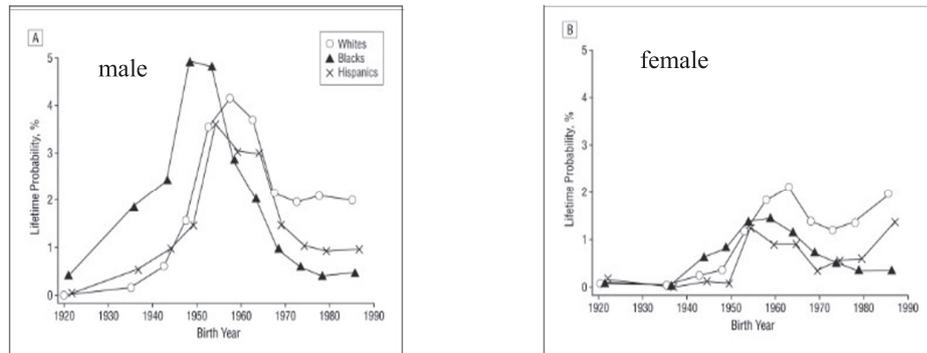
現在では不法使用者数の増加はなさそうであるが押収量の増加が気にかかる (図5 B)¹⁵⁾。

本邦でも、刑事事件拘置所入所者等の調査で、IDUにおいては、HBc抗体陽性者40～50%、HBs抗原陽性者10%、HCV抗体陽性者50～60%、とされており、ほぼ半数がHBVまたはHCV、あるいは両ウイルスに感染している¹⁷⁻²⁰⁾。

IDUとウイルス肝炎増加は米国のみならず世界各国で大問題となっているが、本邦の肝臓学関連では散発的に報告されるものの大きな潮流とはなっていない²¹⁻²³⁾。

本邦でもがん性疼痛や非がん性疼痛を訴える患者さんへのオピオイド処方が許可されているが米国・世界のようなopioid crisisになっていない要因は、医療界や薬剤界の努力ではなく国民の倫理性であると言われている²⁴⁾。

A.



B.

Three Waves of Opioid Overdose Deaths

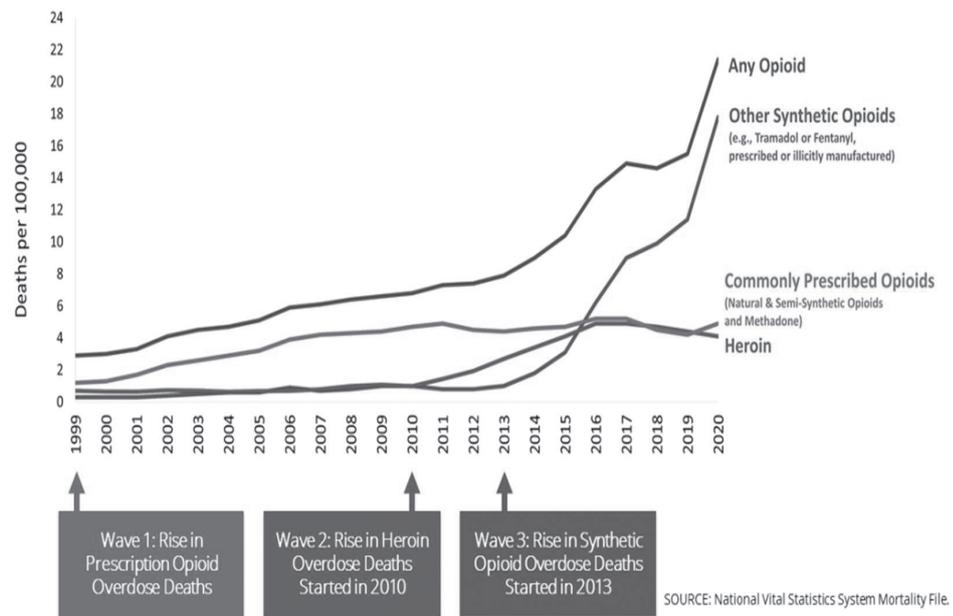


図4 米国における薬物蔓延状況

- A. 経静脈薬物接種者数 1920年～1990年の推移 左図：男性，右図：女性
(文献12)より引用)
- B. オピオイドなど，薬物別使用者数1999年～2020年の推移
(文献14)より転載)

Ⅲ 曝露源が保有するウイルスの量と質および曝露規模

個々人が、肝炎ウイルスを保有していることと感染源となることとは別次元の事象である。これを誤解すると、HBVまたはHCV持続感染者は、家族との同居もままならず、就職時に拒絶される、という困った事態に発展する。筆者も何回か相談を受けたことがある。

ただし、一定量以上のHBV・HCVを保有するHCPは、患者さんに感染させる危険があるため、業務内容が制限される。

1 ウイルスの量

1) 患者さん，等

HBV・HCVともに古典的ウイルス学的な培養細胞での複製系開発が困難であるため、他のウイルスのような組織培養感染価（median tissue culture infectious doses : TCID₅₀）を使用できない。

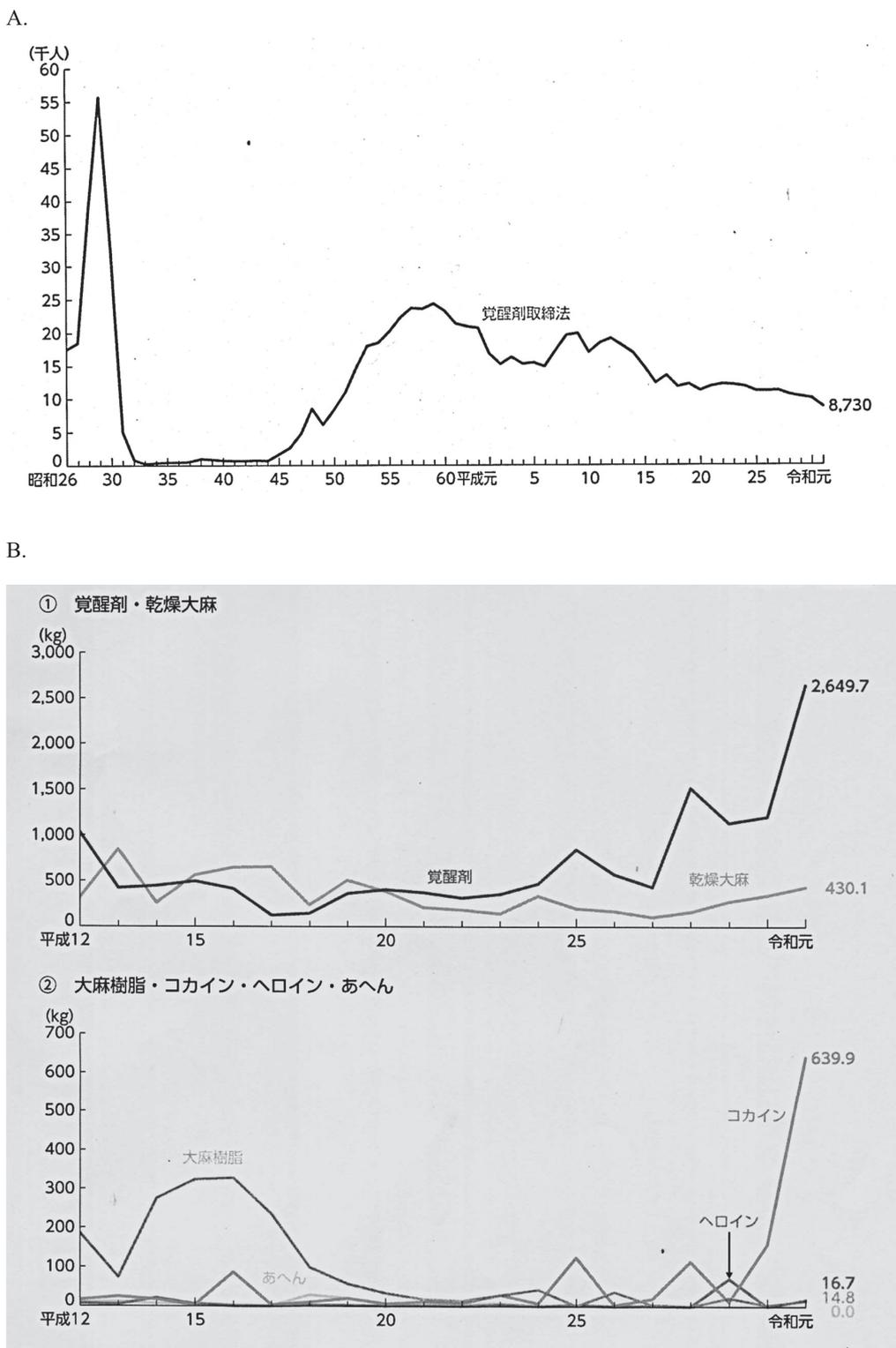


図5 日本における薬物蔓延状況

A. 覚醒剤取締法による検挙者数, 1951年~2019年の推移
 B. 薬物別押収量2000年~2019年の推移
 (ともに文献15)より転載)

しかし、幸いなことに哺乳類霊長目、チンパンジー (*Pan troglodytes*) に感染性・病原性がありヒトにごく近似する感染モデルとしてチンパンジー感染価 (median chimpanzee infectious doses:

CID₅₀) という概念が確立された。本実験系確立なしでは現代ウイルス肝炎学はない²⁵⁻²⁶⁾。

上記による最小感染量を簡潔に記述すると、ヒト体重換算で、HBV・HCVともに10個~10²個の

各ウイルス粒子が循環血中に侵入すると感染が起こると考えてよい。

曝露源となるHBV持続感染者（HBs抗原陽性者）の血中HBV DNA量は、個人差が大きい 10^9 個以上/mLの人も存在する。HCV持続感染者（HCV RNA陽性者）の血中HCV RNAも、個人差が大きい 10^7 個/mL程度である。

これらの人々からの血液から $10\sim 10^2$ 個のウイルスがHCPの流血中に侵入する可能性を計算してみると、その脅威が理解されよう。

入院患者さんは入院時検査でHBs抗原陽性またはHCV抗体陽性なら、それぞれHBV DNA定量とHCV RNA定量とを行うべきである。

2) HCP

HCPにおいて、米国SHEAは、HBV DNAは1,000 IU/mL、HCV RNAは2,000 IU/mLをそれぞれ閾値としてこれら以上の場合は、業務内容を制限するよう勧告している²⁷⁾。主に手術を担当しないことである。

2 ウイルスの質

劇症肝炎発症に対して警戒すべきである。肝細胞癌発症に対しては慢性化を防止することである。

1) HBV

本邦に多い遺伝子型B・Cのうち前者は比較的軽症であり、輸入型の遺伝子型Aは慢性化しやすい。

本邦では、2人の医師・1人の看護師がほぼ同時にB型劇症肝炎を被り、前2者が死亡する事件が起きた²⁸⁾。筆者らは感染源と目される患者さんのHBV（遺伝子型C）を解析し、複製能が高いこと、チンパンジーに最重症肝炎を起こすこと、エンハンサー領域～プレコア・コアプロモーター領域～コア遺伝子にかけての多数の変異が存在すること、がウイルス側要因である可能性を提起した^{29, 30)}。

2) HCV

遺伝子型別重症度の相違の報告はなさそうである。本邦では遺伝子型1b・2a/2bが大部分であるが、まれに遺伝子型3が存在する。

本邦では、確実なC型劇症肝炎の報告はない。米国の劇症肝炎例のHCV（遺伝子型1a）の解析では、やはり複製能が高いこと、チンパンジーに最重症肝炎を起こすこと、エンベロープ遺伝子のheterogeneityが少ないこと、がウイルス側要因である可能性が指摘されている³¹⁾。

3 暴露事故の規模

刺創（いわゆる針刺し）は、中空針か縫合針か、動静脈用か筋肉・皮下用か、切創では広さ・深さ、出血を伴うか、等が目安となろう。眼球結膜・鼻腔・口腔粘膜への血液・体液暴露はその量が目安と

なろう。前述したresponses on case-by-case である。

IV 中和抗体の考え方（図6，図7）

1 HBV（図6A）

S遺伝子内のa determinantと呼称される領域が中和抗体（HBs抗体がsurrogate marker）を産生する³²⁾。血清HBs抗体値10mIU/mLを最小防御抗体値、100 mIU/mL以上を安全防御抗体値とすることが国際標準でありWHO reference preparationを基準とする測定法に限られる。

1) HBs抗体測定法の特異性乖離（図7）

2003年以降、筆者は国内で汎用されるHBs抗体測定法間の大きな乖離を見出した³³⁻³⁷⁾。このうち凝集法（PHA法）とWHO基準法（CLIA法）の結果を示す（図7A）³⁶⁾。その後、同様な結果は国外においても報告されている。当時使用されていた本邦国産キットの中には、国際単位使用の前提であるWHO reference preparationを使用していないという悪質なものがあり、同一検体で国際基準キットの3倍ものHBs抗体値を示した。筆者の報告は日本臨床検査医学会を通してウイルス検査の国家検定を担う国立感染症研究所の部門へ通達され、調査が行われ、必要な測定キットには改善命令が下された³⁸⁾。

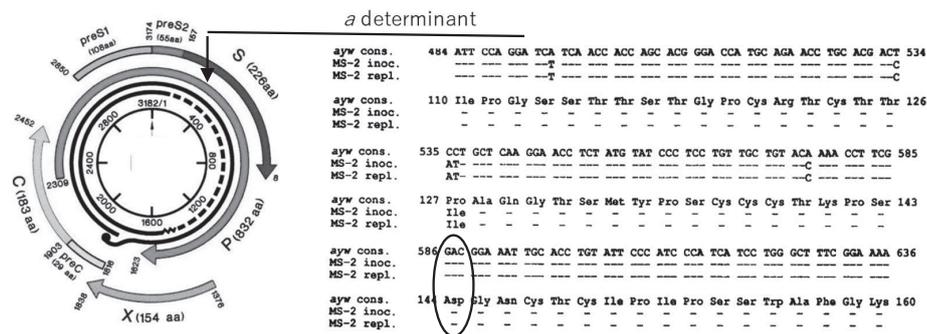
2014年までには改善されたというが、筆者の精査結果ではいまだ乖離する（図7B）³⁹⁾。国立感染症研究所は2020年に再調査し、改善傾向にあるとしている⁴⁰⁾。

2) S遺伝子・蛋白変異株

イタリア人小児が出生時からHBIGとHBワクチンによる母児感染予防を受けながら、キャリア化した事例が報告された⁴¹⁾。本例HBVは、a determinant内S蛋白G145R変異があり、英国ではこれを受けてこの変異株対応の新しいHBワクチンの必要性を主張した。

筆者らが、本例血清を、米国FDA認可HBワクチン接種よりHBs抗体を獲得したチンパンジーへの接種実験を行ったところ、4頭すべて完全に感染を防御した⁴²⁾。その後、本アミノ酸変異を含め、a determinant内のいくつかの変異は自然界にも存在することが明らかとなった。イタリアは当時、本邦と同様、HBワクチンを出生直後ではなく1～2か月後に接種というとりきめであったため、筆者らは本変異は、HBIG等による中和抗体圧力により優位化するが、あらかじめHBワクチンによるHBs抗体獲得者には感染しないこと、数理統計学的に本変異が野生株に置きかわるには50年以上かかるであろうこと、と考察した。この知見は欧米では広く受け入れられている。

A.



B.

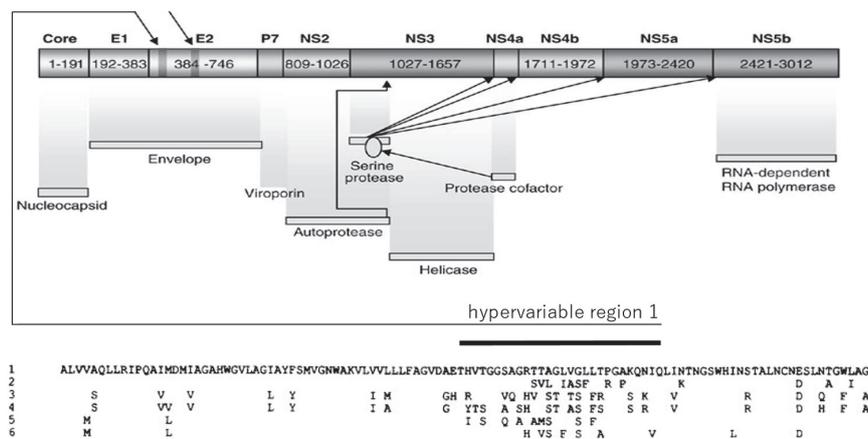


図6 肝炎ウイルスゲノムの中和抗体産生コード領域

- A. HBV a-determinant の塩基・アミノ酸配列
Major S蛋白G145R変異が中和抗体エスケープ変異株の原型 (文献32) より改変引用
- B. HCV hypervariable region 1 のアミノ酸配列
E2蛋白N末端領域に存在する
アミノ酸配列1, 2が同一患者由来の13年間の変化 (文献43) より改変引用

2 HCV (図6B)

E2 遺伝子内の主にhypervariable region (HVR) 1・2と称される領域が中和抗体 (surrogate markerは存在しない) を産生する⁴³⁾。

これは筆者らが、同一患者の13年の経過中の変異集中領域として初めて記載した領域で、HCVは中和抗体回避能力が強いためワクチン開発の困難さを予見した⁴³⁾。

1) HCV抗体の特性

通常使用されるHCV抗体は複数の非構造蛋白に対するもので、中和抗体ではないことを改めて強調したい。また定量法ではないことに留意すべきである。

2) HCV感染回復期血清・血漿中の中和抗体

HCV感染後中和抗体ができることは事実であるが、上記のようにHVRを中心にウイルス変異

が異常に早いため、再感染防御できない⁴⁴⁾。体液性免疫の限界を示すものである。

V 肝炎ウイルスワクチン開発と抗ウイルス人血漿製剤の現状

1 HBワクチン

1) 中和抗体産生領域遺伝子発現ワクチン

血漿由来ワクチンからの脱却を目的とし、上記、a determinantを含有するS遺伝子発現が試みられた。大腸菌発現蛋白はすぐに分解してしまうため酵母発現蛋白へ切り替え、米国⁴⁵⁾と大阪大学・Matsubara研究室⁴⁶⁾から、ほぼ同時に、成功が報告された。

前者が欧米製ワクチン、後者が国産ビームゲン[®]の基礎である。

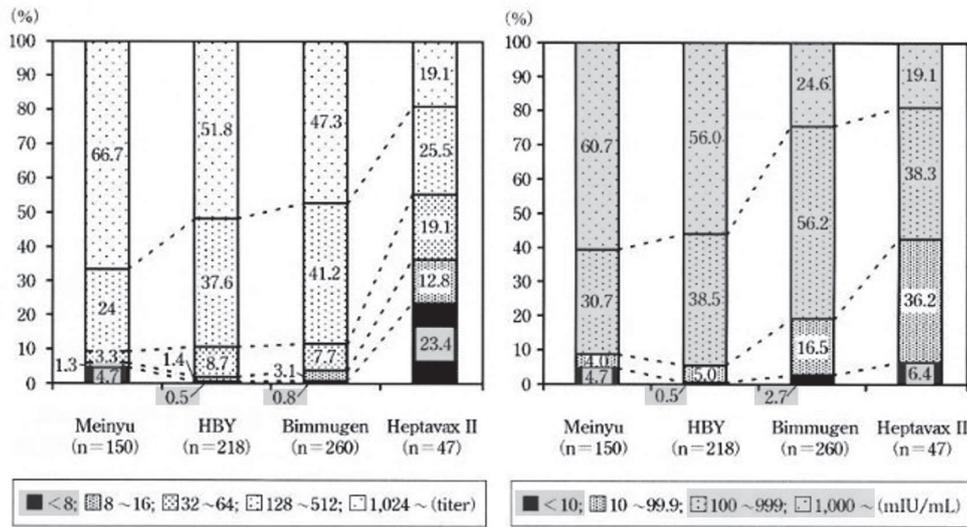
ワクチン製造に使用されたHBV DNAクローン

A.

明乳 (Meinyu)
 エッチビーワイ (HBY)
 ビームゲン (Bimmugen)
 ヘプタバックスII (Heptavax II) 各接種者のHBs抗体反応：

マイセル凝集価別人数比率

アーキテクト定量値別人数比率



B.

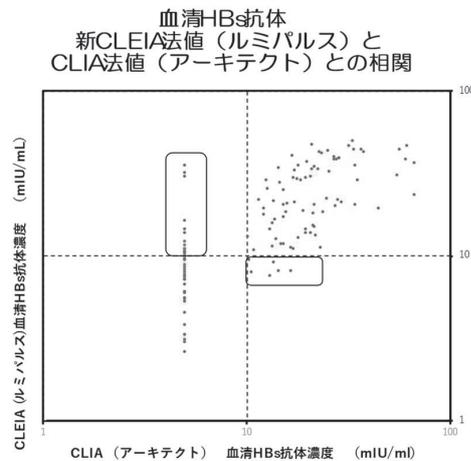


図7 日本で承認されていたHBワクチンのHBs抗体誘導能の測定系別比較

- A. 4種HBワクチン別にみた接種効果とPHA法(特殊免疫研究所)とCLIA法(アボット)との測定値乖離(文献36)より引用)
- B. CLIA法(アボット)とCLEIA法(富士レビオ)とのHBs抗体10mIU/mL付近の比較(文献39)の公表内容)

のサブタイプの相違(ヘプタバックスII®は*adw*, ビームゲン®は*adr*)を懸念する論文があるが, 上記のように, 中和活性はサブタイプを超えて保存されている*a*-determinantと呼称される領域であり, 心配はないと考える。

2) CpG oligonucleotide をアジュバントとしたワクチン

CpG ODN motifを含有することで, Toll-like receptor (TLR) 9 と結合しHBs抗原に対する免疫

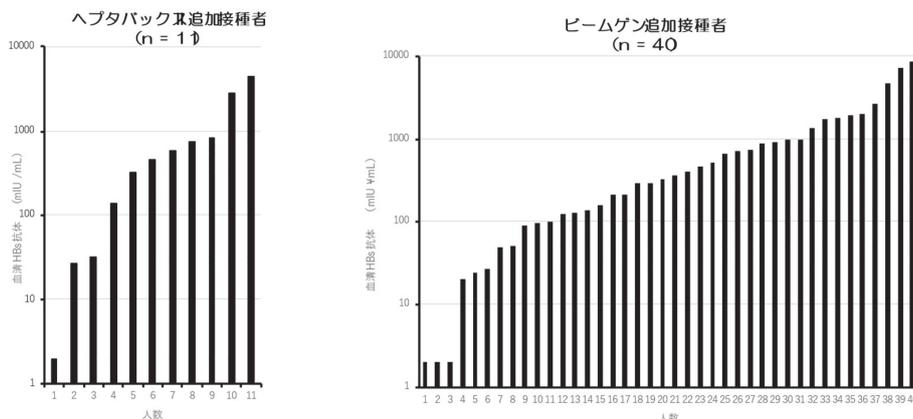
反応を刺激する。1か月間隔での2回接種で完了し, 免疫抑制状態・透析・糖尿病・肥満・高齢者・など, 従来型HBワクチン無反応者に対しても好成績である。

米国FDAは2018年8月に18歳以上適応で承認した(Heplisab®)⁴⁷⁾。米国CDCは早速使用を勧奨した⁴⁸⁾。欧州などは早速輸入している。日本での情報は無い。

3) 真核細胞由来PreS1蛋白・PreS2蛋白・S蛋白

A.

HBワクチン接種後のHBs抗体低下者に対する
HBワクチン1回ブースター接種 1ヶ月後の血清HBs抗体



B.

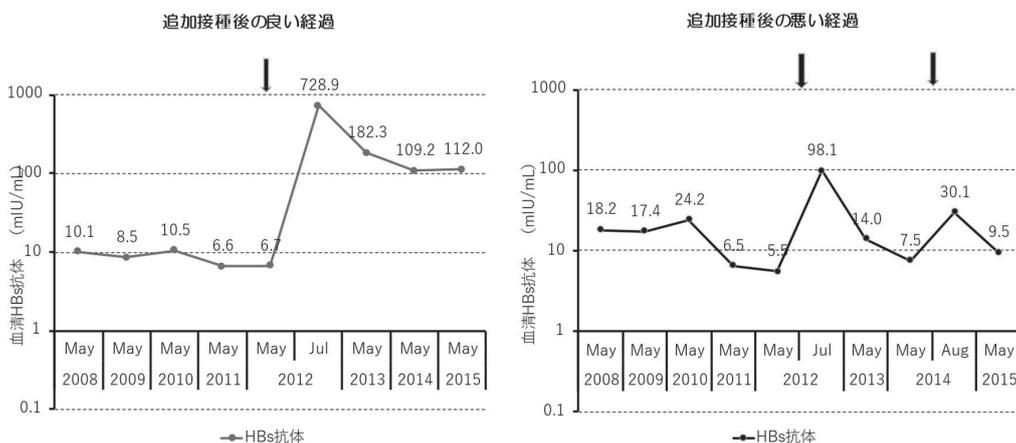


図8 医療従事者へのHBワクチン追加接種の効果

A. HBワクチン3回接種スケジュール時と同一ワクチン追加接種による血清HBs抗体値
B. 追加接種後の血清HBs抗体値の経年推移
(文献64)の公表内容)

の3種表面蛋白含有ワクチン

真核細胞由来ワクチンは糖鎖も付随され効果は高い。従来型どおり3回接種を必要とするが、高齢者にも好成绩である。さらに筆者個人的には、本ワクチンは将来(数10年後)懸念されるHBs蛋白変異株流行に対してよりポリクローナルな抗体を産生し有効と期待する。

米国FDAは2021年11月に18歳以上適応で承認した(PreHevbrio[®])⁴⁹⁾。日本での情報は無い。

2 抗HBV人免疫グロブリン (hepatitis B immunoglobulin: HBIG)

作用機序は、血中に侵入したHBVが肝細胞に到達する前に血中でHBs抗体と反応し処理されることによる。したがって、暴露事故後、可及的速やかに与薬する。筋注用と静注用とがあるが、米国では前

者のみが承認、本邦では後者の使用が多い。

- 1) 血漿HBs抗体高値のドナーの血液が原料である。
- 2) 米国での製造方法は、HBワクチン接種によりHBs抗体高値となった信頼できるドナーから血漿交換にて採取とある⁵⁰⁾。本邦では日本血液製剤機構発行HBIGのdrug informationに“採血米国、非献血”とのみ記載されている。
- 3) 貴重・高価なものであり、ヘブスプリンIH[®] 静注1000単位(5 mL)の2022年9月現在の薬価は、35,976円である。
- 4) 筆者らは、ヒト血漿由来からの脱却を目標に、HBs抗体モノクローナル抗体による感染予防効果を確認したが、残念ながら臨床応用には未だいたっていない³²⁾。

3 HCワクチン

第2相試験にいたった。

1) 中和抗体産生領域遺伝子発現ワクチン

HVRを標的とするワクチン開発が継続しているが、上記予測どおり臨床試験に進めない状況らしい^{51, 52)}。

2) アデノウイルスベクターと非構造蛋白

非構造蛋白 (NS3・NS4・NS5A・NS5B) を simian adenovirus ベクターを利用しT細胞を活性化する、という、他のウイルスでも試みられる手法である⁵³⁾。

第2相臨床試験の結果は、感染予防の効果は確実ではないが軽症化をもたらすという⁵⁴⁾。

4 抗HCV人免疫グロブリン (hepatitis C immunoglobulin: HCIG)

HCV感染者の血清に中和抗体が存在することは確実である。

1) チンパンジー感染実験である程度の感染予防効果が認められた⁵⁵⁾。

2) 人血漿由来免疫グロブリン製剤のうちHCV抗体スクリーニング以前のロットがHCV感染を防御した⁵⁶⁾。HCIG実用化の可能性を期待させる。

VI 肝炎ユニバーサルワクチネーション

HBV対策は、長期間の実績がある。HCV対策は、近未来の課題である。

1 世界の動向

1980年代に開始した国家・地域は、HBV高侵淫であった台湾、イタリア、ガンビア (英国連邦)、米国アラスカ州先住民族である。

WHOは1991年の会議で加盟国に対して1997年までにHBワクチン接種をすべての新生児へ施行すること、すなわちHUVを勧奨した⁵⁷⁾。日本は受け入れなかった。

2012年時点で、日本 (2016年開始) 以外では、先進国では北欧4国と英国 (2017年開始) のみとなった。この間、世界ではHUV実施は180カ国に上り、うち138カ国は3回接種実施率が80%を超えていた。

2 日本の歴史

前述した筆者らの一連のHBワクチンの内科学的・検査学的研究³³⁻³⁵⁾が国立感染症研究所に注目されこれを機会にHUVを目指そうと、いうことになり、2007年厚生労働省研究会が発足した。

この会議で、母親以外の家族からの感染、1987年の沖縄県・2002年の佐賀県の保育園内集団感染、有名な7歳未満者に対する集団予防接種時の感染など、HUVの必要性和検査法の改善等が確認され、本邦初の提唱へと至った^{58, 59)}。その後、班会議は小児科領域へ引き継がれ、2016年10月より乳児期の定期接種として開始された。

3 ブースター (追加) 接種の問題

1) 1990年代前半より、特に1996年、HBワクチン接種による免疫記憶は長期間維持されるという論文⁶⁰⁾以降、欧米を中心にブースター接種不要論が台頭した。米国・イタリアは不要論である。英国は5年に1回程度とするが根拠不明である⁶¹⁾。一方HBV感染率が高い西太平洋地域で、HUVを行っていた国々 (台湾・香港・インドネシア・シンガポール・タイ・ベトナム) は、2005年、「職員・患者を守ることは、管理者・内科医の責任である。HBV感染率が高い我々の国は初回ワクチン接種10~15年目にはブースター接種を勧奨し、個人にはresponses on case-by-caseで対処する」、という欧米には反するガイドラインを公表した⁶²⁾。同じ区域に属する日本は不参加である。

これらの相違に対して一定の見解を示したのがコクラン・ライブラリーである。結論は、「ブースター接種の要・否は、randomized controlled trials (RCT) が存在しないため、両者ともにエビデンスがない」というものであった⁶³⁾。

2) 海外ではHUVを受けた世代がHCPとして就学・就業する時代となり、新生児期のHUVの18歳時の有効性についての議論が華々しい。各国複数の施設からはほぼ5年刻みでフォロー結果を論文化するため膨大な量となり整理に困る。筆者が概観すると、i) 劇症肝炎の報告はない、ii) 急性肝炎はある、iii) 慢性肝炎もある、iv) 感染既往を示す血清HBc抗体陽転率は、HBV感染高率国では10~20%、HBV感染低率国では1~2%、となる。

一般に、透析患者さんや免疫能低下者は感染超高危険群とされ、ブースター接種を勧奨される。しかしHCPは、この群に含まれてこなかった。

3) HCPへのブースター接種効果 (図8)

HUVは受けていない、就業中のHCPにおける筆者らの成績を紹介する⁶⁴⁾。

初回3回接種シリーズ反応者のうち職員検診でHBs抗体10mIU/mL未満を示したHCPのうち希望者に1回のブースター接種を行った。結果、抗体反応は極めて良好であった。これが、ブースター不要論者のいう「HBs抗体が陰性化しても免疫系が素早く反応し感染防御する」と関わりがあるのであろうか。

ブースター接種後の経年的観察では、大きく2群、HBs抗体が保持される群と再度低下する群とに分かれる。

4) 米国では、前述したB型急性肝炎の増加に鑑み、2023年よりHUVの対象に19歳~59歳の人々が追加される⁶⁵⁾。

Ⅶ B型肝炎 (図9)

2018年版米国CDCレコメンデーション⁶⁶⁾をフローチャート化し図9に提示する。

1 米国CDCレコメンデーション

長い文章をチャート化してみても複雑に見えるが、米国ではHBV感染予防策の“written document”書面の結果“を重視するために、その保持別に対策が変わるためである。

1) 曝露前対策

本邦では、医療系学生時代、実習前にHBワクチン接種を完了していることが多いと思われる。次の段階が就業時である。

ブースター接種不要論の米国CDCでさえ、書面でのHBワクチン標準接種記録が存在しても、就業時検査でHBs抗体10mIU/mL未満者は1回の接種をし、1～2か月後にHBs抗体を再検し、10mIU/mL未満者は2回目・3回目のスケジュールまで完遂する、としている。この部分は本邦では和訳されていない。

本邦で多い例は、口頭で「ワクチン3回接種の記憶はあるが、HBs抗体記録はわからない」であろう。1回の接種を行い1～2か月後にHBs抗体検査、10mIU/mL以上なら反応者として終了、である。

2) 曝露後対策

過去のワクチン反応者・不応者判定を重視し、曝露事故直後の採血は不要としている。

本邦で多い例は、就業時または毎年の検診でHBs抗体が陽性であることが確認されていることであろう。これらHCPは、ワクチン接種記録があれば、曝露源がHBs抗原陽性でも曝露後検査は不要かつ無処置となる。

3) 経過観察

6ヶ月後にHBs抗原・HBc抗体を検査する。

4) 感染後対策

B型急性肝炎に対する抗ウイルス治療(nucleotide analogs: NUCs)適応は、重症化・劇症化が懸念される場合である。

2 日本環境感染学会

曝露前対策が、米国CDCレコメンデーションを導入している⁶⁷⁾。曝露後対策は提案がない。

3 職業感染制御研究会

刊行誌⁶⁸⁾において、曝露前対策は誤記が多い。曝露後対策は過去の米国CDCレコメンデーションに準拠する。「過去1度でもHBs抗体陽性であれば無処置」とある。

4 国公立大学付属病院感染対策協議会

本邦の慣習と海外の方策とが混在し、要旨と解説とが一致しない⁶⁹⁾。以下、指摘する。

1) 「HBワクチン不応者はHBIGを2倍量投与する」、これは一般的でない。

2) 「ブースター接種は必要ではない」は、解説では「今後の検討を要する」となっている。

3) 「HBs抗体はCLIA法で10mIU/mL云々」、これは筆者の知見³³⁻³⁷⁾を引用しての記載であろうが、病院・施設検査部の大型汎用機器をHBV検査のためだけに選定することには無理がある。

5 ワクチン3回シリーズ途中で種類を変更すること

本邦ではワクチン供給が不安定のため、3回接種シリーズの途中でワクチン種を変更せざるを得ない場合がある。安全であろう⁷⁰⁾が、米国CDCは「変更すべきではない」としている。

Ⅷ C型肝炎 (図10)

2020年版米国CDCレコメンデーション⁷¹⁾をフローチャート化し図10に提示する。

1 米国CDCレコメンデーション

曝露後対策が複雑に見えるが、米国におけるHCV感染急増へ対応である。

1) 曝露前対策

対策はない。

本邦で多い例は、HCV抗体陰性、である。

2) 曝露後対策

曝露源・HCPともに可及的速やかにHCV RNA検査を行う、または先にHCV抗体検査を行い、陽性ならHCV RNAリフレックス検査(同一検体でHCV RNA検査)を行う。

本邦ではHCV RNA検査を院内で行う環境は少ない。それでも、HCV抗体だけでも直後に知ったほうが良い。

3) 経過観察

3～6週後にHCV RNA、4～6か月後にHCV抗体を検査する。

4) 感染後対策

C型急性肝炎に対する抗ウイルス治療(direct acting antivirals: DAAs)適応は全例である。この理由は、米国内の著しい新規HCV感染者の急増に鑑み、新たな感染源とならないこと、本人の不安をとりのぞくため、とされている。しかし、DAAsは米国においても高薬価のため、現実の実効性は不明である。

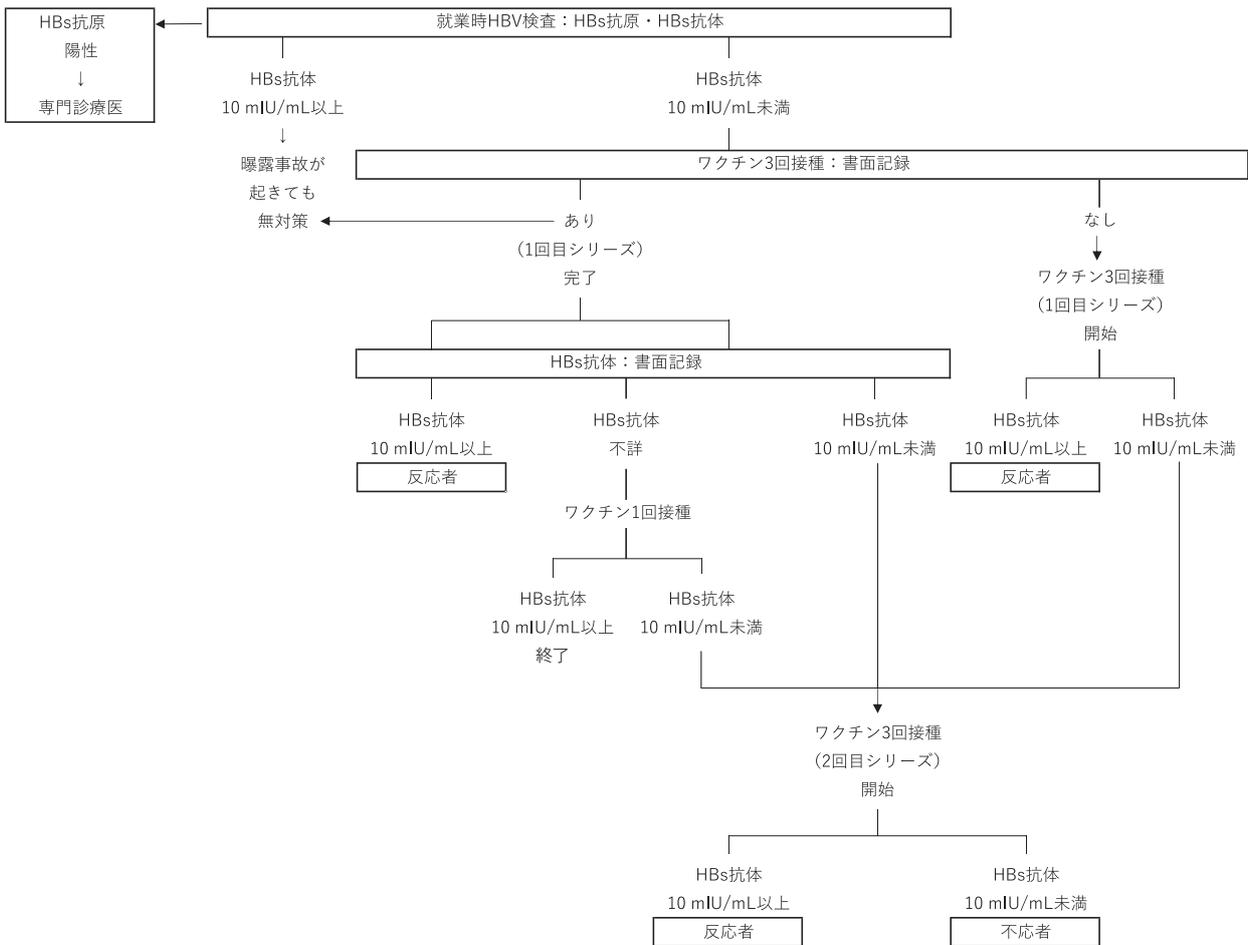
2 日本環境感染学会

曝露後対策が、米国CDCレコメンデーションを導入している⁷²⁾。感染後対策のDAAs治療は今後の課題とされている。

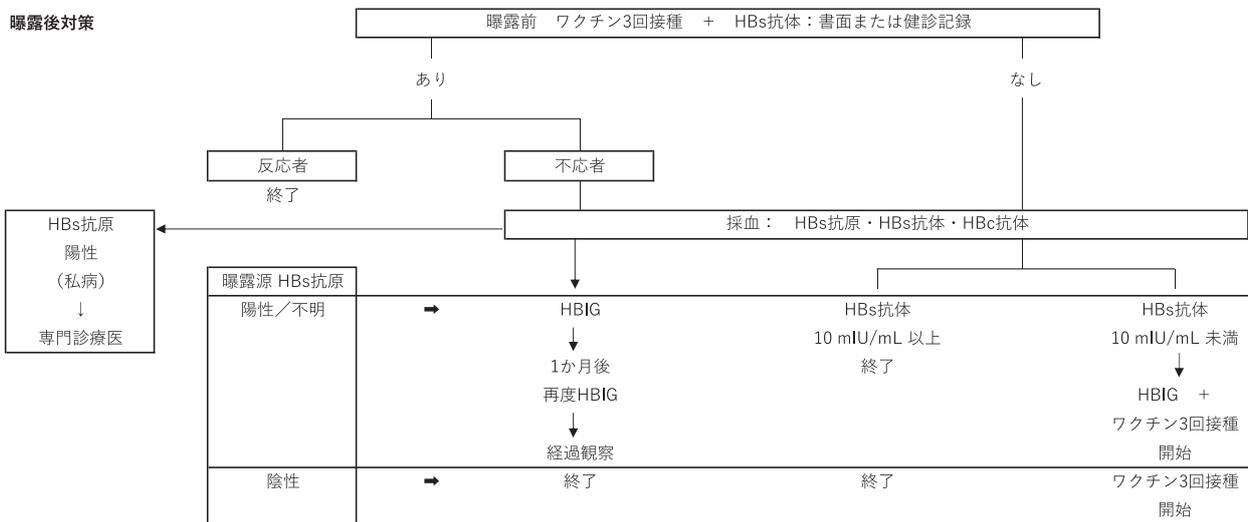
3 職業感染制御研究会

刊行誌⁶⁸⁾では、過去の米国CDCレコメンデーションに準拠する。「3週間以上経過後HCV RNA陰性な

曝露前対策



曝露後対策



経過観察

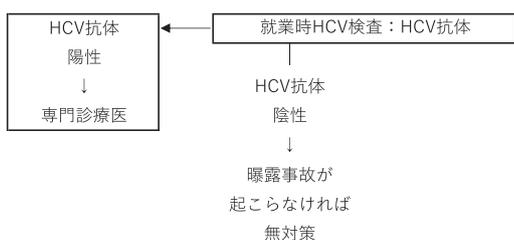


感染後対策

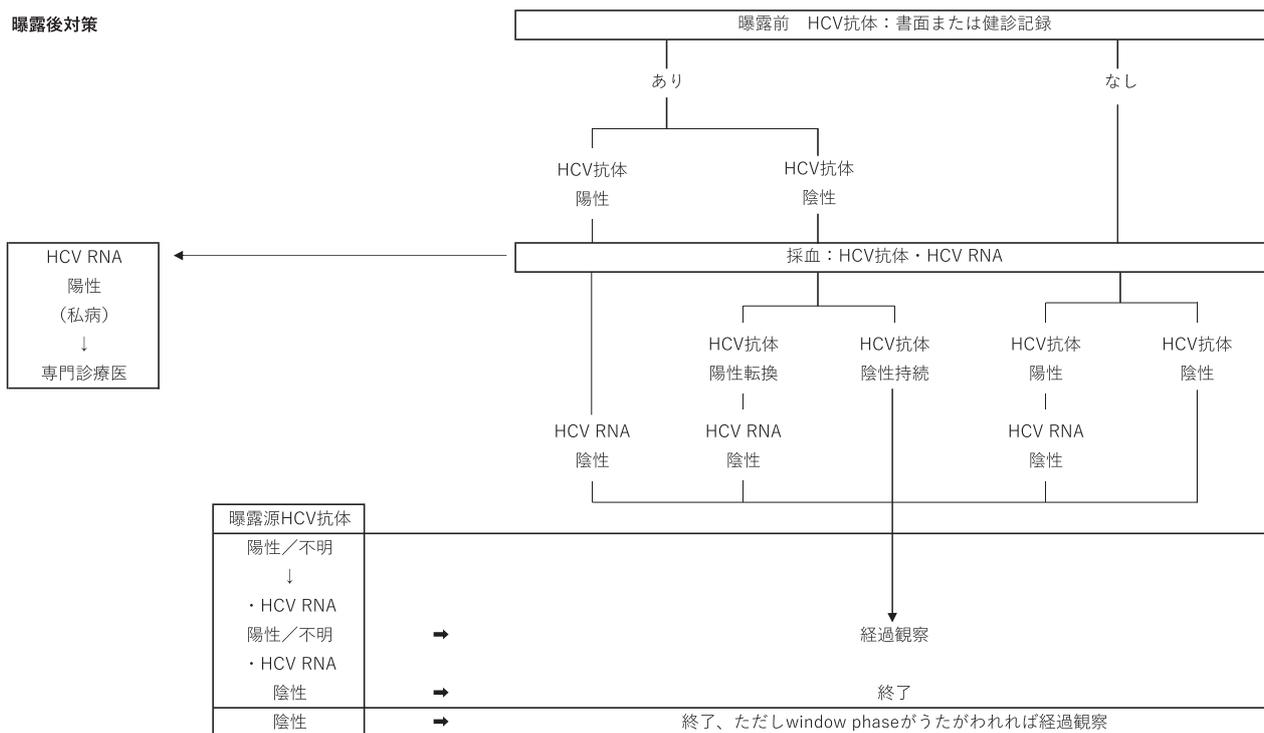
抗ウイルス治療 (NUCs) : 適応なし

図9 HBV職業感染予防対策, 2018年版米国CDCレコメンデーションの自作フローチャート化

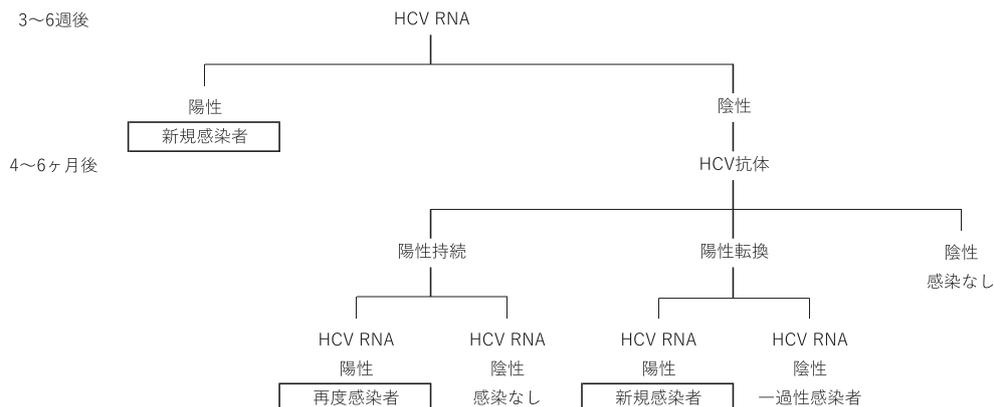
曝露前対策



曝露後対策



経過観察



感染後対策

抗ウイルス治療 (DAAs) : 適応あり

図10 HCV職業感染予防対策, 2020年版米国CDCレコメンデーションの自作フローチャート化

ら終了」とある。

4 国公立大学附属病院感染対策協議会

現在の知見に無頓着のようである⁶⁹⁾。以下、指摘する。

- 1) 「HCV RNAが陽転化したら、インターフェロン治療云々」、現在ではこれはなしである。
- 2) 「HCPが、曝露時HCV抗体陽性なら感染危険はない」、これは危険な誤謬である。

おわりに

肝炎ウイルス職業感染防御対策において、本邦の疫学動向は重要であるが、米国のような正確を期した詳細な調査は存在しない。IDU増加とウイルス肝炎増加の相関は米国のみならず、世界各国で大問題となっている。しかし本邦ではこれに関する系統的調査はなく、ウイルス肝炎はそのまま減少していくとの楽観論で手打ちの雰囲気がある。

米国CDCレコメンデーションは秀逸なものであり、その論議を尽くした明快な方針を踏襲することは容易である。しかし、本邦特有の事情の理解なしでは混乱する。旧来の日本式慣習を貫いたほうがよいとする意見もある。集団をみて「少数の感染者は止むなし、しかし医療経済的には有用であろう」方策と、「一人の感染者も出さない、しかし医療経済的には無駄かもしれない」方策とは異なる。

論文や筆者の現場経験から事実を記載した。知識不足かもしれないので筆者個人の方針はあえて提示しないが、本邦における問題点を多々指摘する内容であるため国内では初めての記載となろう。

本稿が、当院職員が自分自身の感染防御を再考する契機となれば幸甚である。

参考文献

- Centers for Disease Control and Prevention. Global viral hepatitis: Millions of people are affected. <https://www.cdc.gov/hepatitis/global/index.htm>. [引用2022-9-30]
- Wong RJ, Brosgard CL, Welch S, et al. An updated assessment of chronic hepatitis B prevalence among foreign-born persons living in the United States. *Hepatology*. 74 (2): 607-626. 2021.
- Lim JK, Nguyen MH, Kim WR, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Am J Gastroenterol*. 115 (9): 1429-1438, 2020.
- Hofmeister MG, Rosenthal EM, Barker LK, et al. Estimated prevalence of hepatitis C virus in the United States, 2013-2016. *Hepatology* 69 (3): 1020-1031. 2019.
- 田中純子, 栗栖あけみ, 秋田智之 他. HBV/HCV持続感染者数の2000年以降の動向-NDBによるreal world解析を含めた推計. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服政策研究事業: 肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究. 令和元年度分担研究報告書. p 225-237. 2019.
- Centers for Disease Control and Prevention. Viral hepatitis surveillance report United States 2019. <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/SurveillanceRpts.htm>, [引用2022-9-30]
- 国立感染症研究所. 急性B型肝炎. 2006年4月~2015年12月. *IASR 病原微生物検出情報*. 37: 147-148. 2016.
- 国立感染症研究所. 急性C型肝炎. 2006年4月~2020年10月. *IASR 病原微生物検出情報*. 42: 1-2. 2021.
- Johansson ED and Nunez M. Acute hepatitis B surge: Opioid epidemic implication and management challenges. *Open Forum Infect Dis*. 7 (6): ofaa190. 2020.
- Liang TJ and Ward JW. Hepatitis C in injection drug users-A hidden danger of the opioid epidemic. *N Engl J Med*. 378 (13): 1169-1171. 2018.
- Levitt A, Mermin J, Jones CM, et al. Infectious diseases and injection drug use: public health burden and response. *J Infect Dis*. 222 (Suppl 5): S213-S217. 2020.
- Armstrong GL. Injection drug users in the United States, 1979-2002. *Arch Intern Med*. 167 (2): 166-173. 2007.
- Han J, Wang B, Liu W, et al. Declining disease burden of HCC in the United States, 1992-2017: A population-based analysis. *Hepatology*. 76 (3): 576-588. 2022.
- Centers for Disease Control and Prevention. Understanding the opioid overdose epidemic. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html>. [引用2022-9-30]
- 薬物犯罪. 令和3年版犯罪白書. 法務省法務総合研究所編. p165-175. 2021
- 岡本悦司. 昭和ヒトケタ男性短命と1950年代覚醒剤乱用との関連. *日本医事新報*. 4721: 45-51. 2014.
- 田辺泰登, 佐々木富美子, 守屋尚 他. 覚醒剤常用者におけるB型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルスの感染状況についての検討. *肝臓*. 34 (4): 349. 1993.
- 奈良浩介, 河野正樹, 五十嵐正紘. 女子受刑者の肝炎ウイルス抗体ならびにヒト免疫不全ウイルス陽性率に関する研究. *日本公衆衛生学会雑誌*. 44 (1) 55-60. 1997.
- 山口浩二, 永井裕司, 玉川浩二 他. 大阪刑務所におけるC型肝炎感染者の最近の動向. *矯正医学* 53 (2-4): 132-133. 2005.
- 小野宏人, 諏訪敦彦, 谷川栄治 他. C型肝炎の診断における, 刺青と覚せい剤使用歴の有用性の検討. *矯正医学*. 65 (3): 144. 2017.
- 権藤和久, 神代龍吉, 江森啓悟 他. 若年者に発生した覚醒剤乱用が原因と考えられるC型肝炎. *日本消化器病学会雑誌*. 99 (10): 1240-1242. 2002.
- 吉澤 要, 森田 進, 田中榮司. C型急性肝炎ウイルスの新規感染の現状と予防対策. *肝臓*. 56 (suppl.1): A120. 2015.
- 川村悦史, 榎本 大, 河田則文. 大阪のHCV高浸淫エリアにおけるDAA治療の実情と対象者の拾い上げ. *肝臓*. 63 (suppl.1): A183. 2022.
- 林 伸治, 高薄敏史, 山口重樹. 日本でのオピオイドクライシスを防ぐために-製薬会社の立場から. *日本ペインクリニック学会誌*. 28 (12): 245-252. 2021.
- Wieland SF. The chimpanzee model for hepatitis B virus infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 5 (6): a021469. 2015.
- Cox AL. Challenges and promise of a hepatitis C virus vaccine. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 10 (2): a036947. 2020.
- Henderson DK, Dembry L-M, Sifri CD, et al. Management of healthcare personnel living with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus in US healthcare institutions. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 43 (2): 147-155. 2022.
- Kosaka Y, Takase K, Kojima M, et al. Fulminant hepatitis B: induction by hepatitis B virus mutants defective in the precore region and incapable of encoding e antigen. *Gastroenterology*. 100 (4): 1087-1094. 1991.
- Ogata N, Miller RH, Ishak G, et al. The complete nucleotide sequence of a pre-core mutant of hepatitis B virus implicated in fulminant hepatitis and its biological characterization in chimpanzees. *Virology*. 194 (1): 263-276. 1993.
- Ogata N, Miller RH, Ishak KG, et al. Genetic and biological characterization of two hepatitis B virus variants: A precore mutant implicated in fulminant hepatitis and a surface mutant resistant to immunoprophylaxis. In: *Viral Hepatitis and Liver*

- Disease, Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S (eds), pp 238-242, Springer-Verlag, Tokyo. 1994.
- 31) Farci P, Munoz SJ, Shimoda A, et al. Experimental transmission of hepatitis C virus-associated fulminant hepatitis to a chimpanzee. *J Infect Dis.* 179 (4): 1007-1011. 1999.
- 32) Ogata N, Ostberg L, Ehrlich PH, et al. Markedly prolonged incubation period of hepatitis B in a chimpanzee passively immunized with a human monoclonal antibody to the a determinant of hepatitis B surface antigen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 90 (7): 3014-3018. 1993.
- 33) 小方則夫, 渡辺明治, 高嶋修太郎. HBワクチン種とHBs抗体測定法におけるHBs抗原サブタイプの相違がHBs抗体評価に与える影響. *肝臓.* 44 (suppl.2): A451. 2003.
- 34) Ogata N, Takashima S, Shimaki K, et al. Antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) induced by a recombinant hepatitis B vaccine consisting of subtype *adr* antigen is underestimated on the World Health Organization (WHO)-standardized assay. *Intern Med.* 42 (5): 446-447. 2003.
- 35) 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 (9): 960-965. 2006.
- 36) 小方則夫. B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus:HBV) 感染症対策 日本において接種可能である (あった) 4種HBワクチンのHBs抗体誘導能の凝集法 (passive hemagglutination assay) 評価と国際単位表示法 (chemiluminescent immunoassay) 評価との比較検討. *臨床病理.* 57 (10): 954-960. 2009.
- 37) 小方則夫, 舟田久, 青柳豊. B型肝炎ワクチン (HBワクチン) と抗HBs人免疫グロブリン (HBIG) の適応と効果 我が国におけるB型肝炎ウイルス (HBV) 感染予防対策の現状と課題. *日本臨床.* 69 (増刊4): 408-416. 2011.
- 38) 水落利明, 小高千加子, 山口一成. 国内で販売されている抗HBs抗体定量用体外診断用医薬品の評価 国内標準品を用いた検討. *臨床検査.* 52 (1): 111-115. 2008.
- 39) 小方則夫, 玄間雅克. B型肝炎ウイルス (HBV) 感染防御HBs抗体値: 改良CLEIA法とCLIA法とが示す10mIU/mL基準の比較検討. *臨床病理.* 62 (suppl.): 233. 2014.
- 40) 百瀬暖佳, 加藤孝信, 浜口功. 標準物質を用いた抗HBs抗体定量用体外診断薬の評価. *日本輸血細胞治療学会誌.* 66 (4): 629-633. 2020.
- 41) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet.* 336 (8711): 325-329. 1990.
- 42) Ogata N, Cote PJ, Zanetti AR, et al. Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology.* 30 (3): 779-786. 1999.
- 43) Ogata N, Alter HJ, Miller RH, et al. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 88 (8): 3392-3396. 1991.
- 44) Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science.* 258 (5079): 135-140. 1992.
- 45) Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, et al. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature.* 298 (5872): 347-350. 1982.
- 46) Miyanohara A, Toh-E A, Nozaki C, et al. Expression of hepatitis B surface antigen gene in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA.* 80 (1): 1-5. 1983.
- 47) The Medical Letter. A two-dose hepatitis B vaccine for adults (Heplisav-B). *Medical Letter on Drugs & Therapeutics.* 60 (1539): 17-18. 2018.
- 48) Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Hepatitis B Vaccine with a Novel Adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 67 (15): 455-458. 2018.
- 49) The Medical Letter. A three-antigen hepatitis B vaccine (PreHevbrio). *Medical Letter on Drugs & Therapeutics.* 64 (1650): 73-75. 2022.
- 50) Terrault NA and Vyas G. Hepatitis B immune globulin preparations and use in liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 7 (3): 537-550. 2003.
- 51) Law JLM, Logan M, Wong J, et al. Role of the E2 hypervariable region (HVR1) in the immunogenicity of a recombinant hepatitis C virus vaccine. *J Virol.* 92 (11): e02141-17. 2018.
- 52) Johnson J, Freedman H, Logan M, et al. A recombinant hepatitis C virus genotype 1a E1/E2 envelope glycoprotein vaccine elicits antibodies that differentially neutralize closely related 2a strains through interactions of the N-terminal hypervariable region 1 of E2 with scavenger receptor B1. *J Virol.* 93 (22): e00810-19. 2019.
- 53) Swadling L, Capone S, Antrobus RD, et al. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. *Sci Trans Med.* 6 (261): 261ra153. 2014.
- 54) Page K, Malia MT, Veenhuis RT, et al. Randomized trial of a vaccine regimen to prevent chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 384 (6): 541-549. 2021.
- 55) Farci P, Shimoda A, Wong D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 93 (26): 15394-15399. 1996.
- 56) Yu M-yW, Bartosch B, Zhang P, et al. Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 101 (20): 7705-7710. 2004.
- 57) World Health Organization. WHO expanded programme on immunization. Global advisory group. *Wkly Epidemiol Rec.* 3:11-16. 1992.
- 58) 小方則夫. 日本におけるuniversal HB vaccination実施に向けての課題: 日本で使用されるHBワクチン性能とHBs抗体測定キット特性の検討, およびHBワクチン・エスケープとされるHBV変異株の霊長類モデル感染実験の概要. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業: 肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築. 平成19-21年度総合分担報告書. p35-47. 2010.
- 59) 水落利明. ユニバーサルHBワクチン接種に関する提言. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業: 肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築. 平成19-21年度総合分担報告書. p194-224. 2010.
- 60) Simons BC, Spradling PR, Bruden DJ, et al. A longitudinal hepatitis B vaccine cohort demonstrates long-lasting hepatitis B virus (HBV) cellular immunity despite loss of antibody against HBV surface antigen. *J Infect Dis.* 214 (2): 273-280. 2016.
- 61) UK Health Security Agency. Guidance Hepatitis B. in *Green Book chapter 18*, Crown, Glasgow, pp 1-25, 2022.
- 62) John TJ, Cooksley G, and Streering Committee for the Prevention and Control of Infectious Diseases in Asia. Hepatitis B vaccine boosters: is there a clinical need in high endemicity populations? *J Gastroenterol Hepatol.* 20 (1): 5-10. 2005.
- 63) Poorolajal J and Hooshmand E. Booster dose vaccination for

- preventing hepatitis B. Cochrane database of systematic reviews. 2016 (6): CD008256. 2016.
- 64) 小方則夫, 玄間雅克, 石黒健一. B型肝炎(HB)ワクチン接種者の血清HBs抗体値: 低下者に対するヘプタバックスII・ビームゲン追加投与の効果. 臨床病理. 63 (suppl.): 111. 2015.
- 65) Weng MK, Doshani M, Khan MA, et al. Universal hepatitis B vaccination in adults aged 19-59 years: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2022. Am J Transplant. 22 (6): 1714-1720. 2022.
- 66) Schlie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 67 (1): 1-31. 2018.
- 67) 日本環境感染学会ワクチン委員会. B型肝炎ワクチン. 医療関係者のためのワクチンガイドライン第3版. 日本環境感染学会誌. 35 (suppl. II): S1-S4. 2020.
- 68) 矢野邦夫. 血液・体液曝露後の対応 (HBV, HCV, HIVを含む). 医療従事者のための感染予防: 針刺し切創・皮膚粘膜曝露予防. 感染制御. 10 (別冊2). 147-159. 2019.
- 69) 国公立大学附属病院感染対策協議会. 針刺し・切創, 皮膚・粘膜障害. 病院感染対策ガイドライン2018年版 (2020年3月増補版). p266-277. じほう. 2020.
- 70) 小方則夫. B型肝炎ワクチンの種類を途中で変更することで生じうる問題とは? 日本医事新報. 4796: 55-56. 2016.
- 71) Moorman AC, De Perio MA, Goldschmidt R, et al. Testing and Clinical Management of Health Care Personnel Potentially Exposed to Hepatitis C Virus - CDC Guidance, United States, 2020. MMWR Recomm Rep. 69 (6): 1-8. 2020.
- 72) 國島広之, 吉川 徹, 網中真由美 他. 職業感染制御委員会 医療機関におけるC型肝炎ウイルス曝露後検査の進め方. 日本環境感染学会誌. 37 (1): 31-32. 2022.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし