

[原著] 千葉大学医学部附属病院における過去7年間の
B型肝炎ウイルス汚染事故とB型肝炎
ワクチン投与による能動免疫の成績

松山 泰久* 小俣 政男* 横須賀 収* 伊藤よしみ*
内海 勝夫* 森 順子* 今関 文夫* 田中 晶子*
広田勝太郎* 田川まさみ* 奥田 邦雄*

(昭和59年3月12日受付)

要 旨

B型肝炎ウイルスの院内感染は医療従事者にとって重要な問題であり、その対策が苦慮されている。千葉大学医学部附属病院にて過去7年間の院内汚染事故の状況とHBワクチンによる予防について報告する。

昭和51年4月1日より昭和57年12月31日までに、当院にて発生したB型肝炎ウイルス汚染事故により、抗HBsヒト免疫グロブリンを投与された例は、159件あった。内訳は、医師97件、看護婦(士)50件、その他12件で、肝疾患患者および血液との接触の多い職場に比較的多く発生し、採血ないし注射後の針の始末中に自己の指を刺す例が、42%と最も多い。事故減少のためには、当事者の注意はもとより使用針の処置の仕方、針キャップの改良も必要と思われた。

B型肝炎感染予防のためB型肝炎ワクチンによる能動免疫が開発されてきている。医療従事者73名(男19名、女54名)に精製HBs抗原20 μ gを含むHBワクチンを3回投与し、85%に抗体産生を見た。女性で92.6%の抗体陽性化率に対し、男性は63.2%と有意な性差を認めた($p < 0.01$)。年齢的な陽性化率の違いは明らかではなかったが、40歳以上では、免疫後の平均抗体価は低い傾向であった。HBワクチン投与による大きな副作用は見られず、能動免疫による積極的B型肝炎ウイルス汚染予防の可能性が示された。

Keywords: 院内HBV汚染事故, HBIG, B型肝炎ワクチン

略語一覧: HB: hepatitis B, HBV: hepatitis B virus, HBs: hepatitis B virus surface, HBe: hepatitis B virus e, HBIG: hepatitis B immunoglobulin, PHA: passive hemagglutination, RPHA: reversed passive hemagglutination, RIA: radioimmunoassay

はじめに

千葉大学医学部附属病院では、医療従事者のB型肝炎

ウイルス(HBV)汚染事故に対して、HBs抗原、HBs抗体共に陰性を確認の上、48時間以内であれば抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)を筋注投与してきた。こ

* 千葉大学医学部第1内科学教室

Yasuhisa MATSUYAMA, Masao OMATA, Osamu YOKOSUKA, Yoshimi ITO, Katsuo UCHIUMI, Junko MORI, Fumio IMAZEKI, Masako TANAKA, Katsutarō HIROTA, Masami TAGAWA and Kunio OKUDA: Accidental Hepatitis B Virus (HBV) Exposure in Chiba University Hospital in Seven Years and Results of Active Immunization with Hepatitis B Vaccine.

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received for publication, March 12, 1984.

れに対して近年、積極的感染予防策として、HBV 陽性ヒト血漿より精製・不活化した HBs 抗原よりなる B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン) を接種し、中和抗体である HBs 抗体を産生させる能動免疫の方法が、試みられてきている。

過去 7 年間に当院内で発生し、確認されている HBV 汚染事故の状況及び、HB ワクチン投与による能動免疫の成績・安全性について報告する。

対象・方法

当院において、昭和51年4月より昭和57年12月までの7年間に、院内で起きた HBV 汚染事故のうち、汚染血の HBs 抗原陽性、被汚染者の HBs 抗原陰性、HBs 抗体陰性を確認の上、HBIG の投与を受けた159件について、事故者の職種・所属・事故状況を職員係への届出に基いて調べた。なお HBIG の発生予防効果については別の機会に報告する予定である。

HB ワクチンに関しては、内容説明の上志望した医療従事者のうち、HBs 抗原・HBs 抗体ともに陰性の78名を対象に、ミドリ十字社製 HB ワクチン (HBs 抗原陽性かつ HBe 抗体陽性ヒト血漿より精製し、加熱・ホルマリン処理不活化したワクチン。HBs 抗原蛋白濃度40 μ g/ml。adjuvant として水酸化アルミニウム含有。Lot. #20011-#20015)0.5ml を初回・4週目・20~24週目の3回皮下投与した。各接種直前および最終接種後4週目の計4回採血し、HBs 抗原、HBs 抗体を RPHA 法、PHA 法で測定した。なお最終採血時 HBs 抗体陰性の者に対しては、さらに4週後に採血検査を行った。

結 果

HBV 汚染事故159件の事故者の内訳は、医師97件、看護婦 (士) 50件、その他12件 (表1) で、所属別には医師では、1内・小児・1外・2外科で3分の2を占めている。看護婦 (士) では、11F・手術部・6F・母子2Fに比較的多くこの4カ所で全体の半分を占めている (表2)。事故状況では、汚染注射針を手指に刺す accidental needlestick が42%と最も多いが、血液等で傷部を直接汚染する事故も11%認められた (表3)。

HB ワクチン接種の中途脱落者、および再検にて接種前すでに HBs 抗体陽性であった者を除いた人数は73名であり、男19名 (平均年齢 \pm S.D. = 27.2 \pm 6.3歳)、女54名 (同=30.4 \pm 10.6歳) であった。抗体陽性化率は、初回接種4週後で9/73 (男10.5%、女13.0%)、2回目接種後で41/72 (男21.1%、女69.8%) 3回目接

表 1. 年別 HBV 汚染事故件数と事故者内訳

年	件数	事故者内訳		
		医師	看護婦 (士)	その他
S. 51*	6	3	3	0
52	25	15	10	0
53	16	12	4	0
54	26	14	11	1
55	21	10	9	2
56	32	22	4	6
57	33	21	9	3
計	159	97	50	12**

* S51.4.1~12.31

** 助産婦学校生徒 3, 看護学生 2, 運搬夫 1, ゴミ収集夫 4, 同人社職員 1, 付添婦 1

表 2. 所属別 HBV 汚染事故件数

(S51.4.1~S57.12.31)

医師	件数 (%)	看護婦 (士)	件数 (%)
1 内科	25(26)	11F (1内・2内・神内)	9(18)
小児科	16(16)	手術部	6(12)
1 外科	13(13)	6 F (整形・肺外)	5(10)
2 外科	9 (9)	母子 2 F (産・婦人)	5(10)
脳外科	6 (6)	4 F (2外・泌尿)	3(6)
産婦人科	4 (4)	8 F (耳鼻・眼)	3(6)
2 内科	3 (3)	9 F (皮膚・麻酔・呼吸)	3(6)
3 内科	3 (3)	精神科	3(6)
麻酔科	3 (3)	その他	8(16)
その他	15(15)	不明	5(10)
計	97	計	50

種4週後で62/73 (男63.2%、女92.6%) に増加している (図)。抗体陽性化率には、性差が見られた ($p < 0.01$, Yates の修正)。なお抗体産生の見られなかった者のうち8名に、さらに4週後に HBs 抗体を測定したところ2名が抗体陽性化していた。HBs 抗原の陽性化した例はなかった。

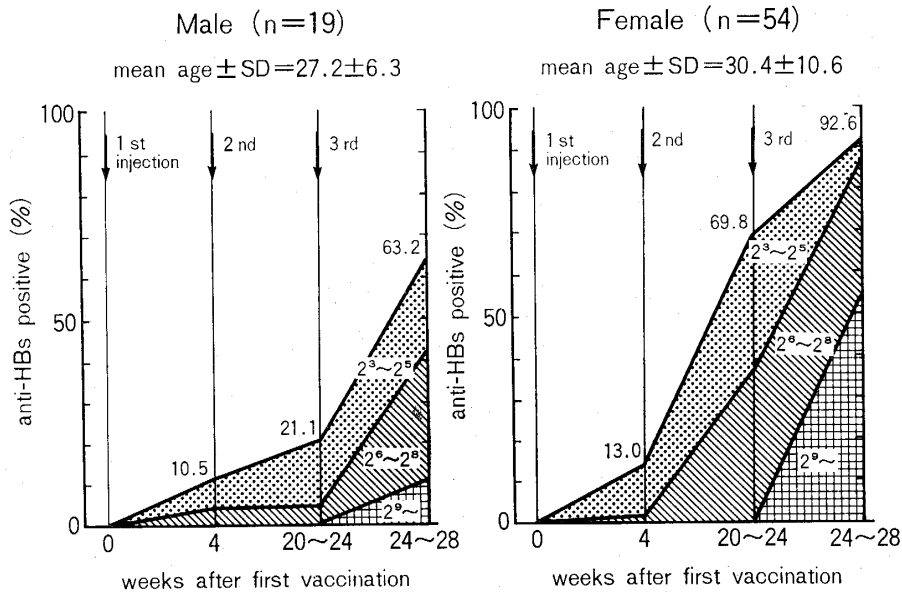
HB ワクチンの副作用は、接種時の注射痛をほぼ全員に認めたほか、若干名に2~3日間続く発赤・硬結・また数名に1~2日間の全身倦怠感を認めたが、大きな副作用は見られなかった。

考 察

当院内での医療従事者における HBV 汚染事故件数は、今回の調査では年平均24件であるが、昭和56・7年

表 3. HBV 汚染事故内容 (S51.4.1~S57.12.31)

	医師	看護婦(士)	その他	計(%)
1. 汚染器具による受傷				
(1) 注射針	34	31	1	66(42)
(2) 縫合針	10	4	3	
(3) 穿刺針	5	1	0	
(4) 不明・その他の針	14	2	2	
(5) メス・カミソリ	3	1	0	11(7)
(6) 縫合糸	1	0	0	
(7) ガラス片	2	1	0	
(8) 不明・その他	2	0	1	
2. 汚染手袋上より受傷	1	2	0	3(2)
3. 汚物(血液・分泌物等)による直接汚染				
(1) 傷 部	12	3	3	18(11)
(2) 眼 結 膜	2	2	0	4(3)
(3) 皮 膚	6	2	0	8(5)
(4) 経 口	1	0	0	1(1)
4. HBV 陽性患者による咬傷	2	0	0	2(1)
5. その他・不明	2	1	2	5(3)
計	97	50	12	159(100)



図：初回接種よりの HBs 抗体の経過。打点部は PHA にて 2^3-2^5 抗体価，斜線部， 2^6-2^8 ；格子部， 2^9 以上を示す

のデータを見ると最近では、年間約30件と考えてよいであろう。ただし、未報告の事故に関しては、不明であり、実数が、これ以上の可能性はある。場所的には、肝疾病患者の多い1内・11Fなど、血液との接触の機会が多い手術場・小児病棟などの職場に比較的多く発生していた。

HBs 抗原陽性患者の採血直後の針の始末中、あるいは点滴抜去後の針の始末中に自らの手指を誤刺する例が

圧倒的に多い。事故減少のためには、当事者の更なる注意が必要なのは言うまでもないが、針をキャップに収める時に多様なので、キャップの形状を大きなものに変え、指を保護しかつ収め易くする、あるいは針の始末の仕方を変え、使用済の針は、元のキャップに収めることなく直後発泡スチロール等に刺してそのまま捨てる等の別の面からの対策も必要と思われる。

事故後の処置は、抗原抗体系を確認の上48時間以内に

表 4. HB ワクチンによる HBs 抗体陽性化率 (3 回投与後)

報告者	1 回の投与 HBs 抗原量 (μg)	HBs 抗体検出法	陽性化率 (%)
Maupas ら ⁷⁾	2~10	RIA	93
Szmunness ら ¹⁴⁾	40	RIA	96
Crosnier ら ⁸⁾	5	RIA	94
荒川 ら ⁵⁾	40	RIA	89.2
吉川 ら ⁴⁾	20, 40		90.5
矢野 ら ⁶⁾	5~32	PHA, RIA	53~81
大野 ら ⁶⁾	20	PHA	93.4
森岡 ら ⁶⁾	32	PHA	72.7
堀池 ら ⁶⁾	10~40	PHA	86
著者 ら	20	PHA	84.9

表 5. 年齢別 HBs 抗体陽性化率と平均抗体価 (PHA 法)

年齢	男		女	
	陽性化率 (%)	平均抗体価	陽性化率 (%)	平均抗体価
~19	—		9/9 (100)	29.7
20~29	10/16 (63)	24.9	20/22 (91)	28.8
30~39	1/2 (50)	22.5	13/13 (100)	29.8
40~49	—		7/8 (88)	27.2
50~59	1/1 (100)	25	3/4 (75)	26.8

HBIG を投与しているが、昭和52年頃には、48時間を過ぎてからの報告も散見されたが、最近ではそのような遅すぎる報告は見られなくなった。

HBIG の有効性は、sexual contact による感染に対して Redeker ら¹⁾、accidental needlestick に対して Seeff ら²⁾、母子垂直感染に対して Beasley ら³⁾ によって double blind study で示されている。ただ Grady ら⁴⁾ は、accidental needlestick を対象とした実験で、潜伏期間の延長作用はあるも、感染防止作用に関してはコントロールと有意差を認めないとの報告をしている。しかし彼等の投与方法が needle stick 後 7 日以内と長い事、低 HBs 抗体ヒト免疫グロブリンと比較しており完全な placebo ではない事などの問題点がある。

近年 HBs 抗原陽性ヒト血漿より、感染性のある HBV 粒子を除去した上で HBs 抗原を各種精製法により分離・精製し、さらに加熱・ホルマリン処理等により不活化して HB ワクチンを作製する事が開発されてきており、現在チンパンジーへの動物実験・第 1 相・第 2 相の安全・効果実験の過程を経、広く医療従事者等ハイリスクの者を対象に臨床試験が行われている。

3 回のワクチン接種により 85% の人に抗体産生をみて

いる。本邦の他施設での成績は、ワクチンの種類・接種量・投与間隔・抗体測定法は異なるもいづれも 3 回接種にて 53%~93%^{5,6)} の成績であり多くは、80~90% 程度である。一方欧米での成績は、Maupas ら⁷⁾ を始め 93~96% で我々と対象者の構成の似ている Crosnier ら⁸⁾ も 94% と我々及び本邦での陽性化率よりも高い (表 4)。この結果は、接種量・測定法だけでは説明できそうもない。HBs 抗体産生能の人種差に由来するのかもしれない。

男性の陽性化率は 63.2% と女性の 92.6% と比べ有意差を持って低い。この傾向は 2 回目の接種後から明らかで女性では 1 回の追加免疫で既に男性の 2 回の追加免疫投与以上の陽性率を得ている。Crosnier ら⁸⁾、飯野 ら¹⁰⁾、荒川 ら⁵⁾ も性差の傾向を指摘し、Stevens ら¹¹⁾ は透析患者で有意差を持って抗体陽性化率の違いを示している。一般に透析患者では、抗体産出能が低化しておりその為により差異が明瞭となるためかもしれない。

今回の対象の年齢構成では、年齢による抗体陽性化率の違いを、男性では検討する事はできない。また女性では 10 代から 50 代まで分布しているが差異を認める事はできなかった (表 5)。ただ女性での各年齢層での平均抗体価を求めると 10 代 29.7、20 代 28.8、30 代 29.8、40 代 27.2、50 代 26.8 と 40 歳以上では、やや低くなる傾向があった。

女性に対しては、現在の投与方法で十分であるが、男性に対しては、追加免疫を更にして抗体陽性化率を上げる必要がある。

HB ワクチンの感染防止効果は、ワクチン投与後のチンパンジーに HBV 陽性血液の challenge を行なって示された。チンパンジーは 2⁴~2⁹ の HBs 抗体価を獲得し HBe 抗原陽性血を 180ml 投与した例で 4 頭中 1 頭に発症例があったものの、needle stick に相当する血清量に対しては十分に予防効果がある事が示されている

(Shikata ら¹²⁾)。またハイリスクの者に、ワクチンおよびプラセボを投与しB型肝炎の自然発症率の違いをdouble blind にてみた実験では good and fair responder 0.23%, weak responder 11.11%, non-responder 33.33%, placebo 21.60%と抗体獲得によって発症率の著明な減少をみている。

今回の我々の院内 HBV 汚染事故調査の中には、外傷の救急処置時に多数の医療従事者が、大量のHBV陽性血液で汚染された例があり、これは患者救命の立場からは不可避性の強いケースである。常に汚染および感染の危険性のある事と考えると、単に受動的に事故後に抗体を投与するだけでなく、ハイリスクの者は能動免疫を付けるのが望ましいであろう。

結 語

当院では年間平均24件HBV汚染事故にてHBIGを投与しており、汚染針による誤刺が最も多い。これら事故後の受動免疫に対し、HBワクチンは、HBs抗原20 μ gの3回投与にて85%にHBs抗体の陽性化がみられ、感染防止に有効と思われるが、男性で陽性化率が低く、投与回数を多くする必要があるであろう。またHBワクチン投与による大きな副作用は認められなかった。

おわりに協力頂きました千葉大学医学部附属病院総務課職員係の方々に感謝いたします。

SUMMARY

We report nosocomial accidental hepatitis B virus (HBV) exposures for the last seven years in Chiba University Hospital. Of 159 accidents, physicians were involved in 97 (61%), and nurses in 50 (31%). Accidental exposures frequently occurred during manipulating needles or surgery.

Recently developed hepatitis B vaccine was administered to 73 medical personnel (19 male, 54 female). Development of anti-HBs was shown in 92.6% of female and in 63.2% of male with active immunization.

It may be warranted to actively immunize medical personnel with high risk to HBV exposure.

文 献

- 1) Redeker, A. G., Mosley, J. W., Gocke, D. J., McKee, A. P. and Pollack, W.: Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. *N. Engl. J. Med.* **298**, 1055-1059, 1975.
- 2) Seeff, L. B., Wright, E. C., Zimmerman, H. J., Alter, H. J., Dietz, A. A., Felsher, B. F., Finkelstein, J. D., Garcia-Pont, P., Gerin, J. L., Greenlee, H. B., Hamilton, J., Holland, P. V., Kaplan, P. M., Kiernan, T., Koff, R. S., Leevy, C. M., McAuliffe, V. J., Nath, N., Purcell, R. H., Schiff, E. R., Schwartz, C. C., Tamburro, C. H., Vlahcevic, Z., Zemel, R. and Zimmon, D. S.: Type B hepatitis after needle-stick exposure: Prevention with hepatitis B immune globulin—Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann. Intern. Med.* **88**, 285-293, 1978.
- 3) Beasley, R. P., Hwang, L., Lin, C., Stevens, C. E., Wang, K., Sun, T., Hsieh, F. and Szmunes, W.: Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet* **ii**, 388-393, 1981.
- 4) Grady, G. F., Lee, V. A., Prince, A. M., Gitnick, G. L., Fawaz, K. A., Vyas, G. N., Levitt, M. D., Senior, J. R., Galambos, J. T., Bynum, T. E., Singleton, J. W., Clowdus, B. F., Akdamar, K., Aach, R. D., Winkelman, E. I., Schiff, G. M. and Hersh, T.: Hepatitis B immune globulin for accidental exposures among medical personnel: Final report of a multicenter controlled trial. *J. Infect. Dis.* **138**, 625-638, 1978.
- 5) 荒川泰行, 勝原徳道, 天木秀一, 松尾 裕, 本田利男, 神田靖男, 雨宮洋一, 志方俊夫, 須藤祐司: B型肝炎ワクチンの臨床試験に関する研究. *日消誌* **81**, 974-982, 1983.
- 6) 第19回日本肝臓学会総会講演要旨. 132-137, 日本肝臓学会, 東京, 1983.
- 7) Maupas, P., Goudeau, A., Coursaget, P., Drucker, J., Barin, F. and André, M.: Immunization against hepatitis B in Man: a pilot study of two years' duration. In: viral hepatitis. Girish, N. V. et al., eds. pp. 539-556. Franklin Inst. Press, Philadelphia, 1978.
- 8) Crosnier, J., Lungers, P., Couroucé, A., Laplanche, A., Benhamou, E., Degos, F., Lacour, B., Prunet, P., Cerisier, Y. and Guesry, P.: Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units: I, Medical staff. *Lancet* **i**, 455-459, 1981.
- 9) Crosnier, J., Lungers, P., Couroucé, A., Laplanche, A., Benhamou, E., Degos, F., Lacour, B., Prunet, P., Cerisier, Y. and Guesry, P.: Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in

- french haemodialysis units: II, haemodialysis patients. *Lancet* **i**, 797-800, 1981.
- 10) 飯野四郎, 高橋 隆, 志方俊夫, 織田敏次: 肝炎ワクチン開発の見通し. *総合臨床* **31**, 400-404, 1982.
- 11) Stevens, C. E., Szmunn, W., Goodman, A. I., Weseley, S. A. and Fotino, M.: Hepatitis B vaccine: Immune responses in haemodialysis patients. *Lancet* **ii**, 1211-1213, 1980.
- 12) Shikata, T., Karasawa, T., Yano, M. and Oda, T.: Hepatitis B vaccine: Strategy of application in Asian-African countries, and Japanese pilot study in chimpanzees. In: *Viral hepatitis*. Szmunn, W. et al. eds., pp. 399-410. Franklin Inst. Press, Philadelphia, 1981.
- 13) Szmunn, W., Stevens, C. E., Zang, E. A., Harley, E. J., Taylor, P. E. and Kellner, A.: Hepatitis B vaccine: a controlled clinical trial in homosexual Men. In: *Viral hepatitis*. Szmunn, W. et al. eds., pp. 467-486. Franklin Inst. Press, Philadelphia, 1981.
- 14) Szmunn, W., Stevens, C. E., Harley, E. J., Zang, E. A., Oleszko, W. R., William, D. C., Sadovsky, R., Morrison, J. M. and Kellner, A.: Hepatitis B vaccine—demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-Risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.* **303**, 833-841, 1980.

前立腺肥大症の治療に……

新発売!

前立腺肥大症治療剤

プロスタール錠[®]25

プロスタール錠25は、1錠中 酢酸クロルマジノン 25mgを含有する微黄色の錠剤で前立腺肥大結節に直接作用し、それを萎縮させ、排尿障害を改善するアンチアンドロゲン作用を有する、前立腺肥大症治療剤である。

健保適用

【効能・効果】

前立腺肥大症

【用法・用量】

1回1錠（酢酸クロルマジノンとして25mg）、
1日2回食後に経口投与する。

【包装】 100錠（10錠×10）
500錠（10錠×50）



注意—医師等の処方せん・
指示により使用すること



使用上の注意等については添付文書をよくご覧ください。

帝国臓器製薬株式会社
東京都港区赤坂二丁目5番1号