
シンポジウム

B型肝炎ワクチンをめぐる諸問題

Recent problems on HB vaccine in Japan

第412回新潟医学会

日時 昭和60年10月19日(土)

会場 新潟大学医学部研究棟

司会 市田文弘教授(第三内科)

演者 吉川 明(第三内科), 青柳 豊(第三内科), 吉谷徳夫(産婦人科), 上村 桂(新潟県公衆衛生課)

発言者 登坂尚志(巻病院 内科)

司会 これから「B型肝炎ワクチンをめぐる諸問題」のシンポジウムを行います。先づ成人および小児に対するHBワクチン接種によるHBs抗体の反応の状態および獲得HBs抗体の推移について吉川先生に使用経験を話してもらい、つづいて合成ワクチンの可能性について青柳先生に文献的立場から解説を願います。そして実際に現在行なっているHBウイルスの母児間感染予防の臨床的研究について婦人科吉谷先生に、それから来年の1月1日から国の事業として行なわれる母児間感染の予防対策を行政的に新潟県ではどのように考えているのか上村先生にお話を願うわけでございます。それに先立って、B型肝炎ワクチンの歴史について少しお話しします。世界で最も早く取りくんだのが1970年から73年にかけてKrugman教授がニューヨークのWillowbrookにある知恵遅れの子供達を収容した施設で実施した人体接種実験の成績です。それはHBウイルスを多く含んだMS-2株というプール血清を生理的食塩水で10倍にうすめ、98°C、1分間加熱して不活化したものを子供達に接種したわけです。それによってB型肝炎ウイルスの感染を予防できることを証明しました。その後、1978年になってメルク研究所のHillman博士らはB型肝炎ウイルス関連抗原のうちの小型球形粒子(直径22nm)

を分離精製し、それに少量のホルマリンを添加して不活化し、現在のHBワクチンの原型を作ったわけです。わが国では1976年に織田敏次先生を班長として、厚生省B型肝炎ワクチン開発協議会を発足させました。そして1984年にはHBワクチンの安全性と有効性が確かめられて、国の製造許可を得て、来年の1月から一般に使われるようになるわけです。それでわが国のHBワクチンの特徴というのは、欧米のものとは違ってHBe抗体陽性、すなわち感染性が少ない血漿からHBs抗原を精製し、初めは60°C10時間加熱しまして、それから1対2,000の割合にホルマリンを添加しています。それからB型肝炎ウイルスの混入を防ぐために37°C96時間で処理し、adjuvantとして水酸化アルミニウムを使い、HBワクチンを作っているわけです。しかしHBe抗体陽性の血漿は少なく、原材料にするには限界があるので、この2年ほど前からHBe抗原陽性の血漿を用いても十分だということがわかり、一応許可を得ながら進められている現況です。それに続きまして、最近になり、血漿ワクチンではなく、組かえ操作によりHBワクチンとして、yeastワクチンが登場してきました。すでにこのyeastワクチンの臨床研究もはじめられ、現在第2相臨床試験を行いつつあります。

1) 成人における HB ワクチンの接種試験

新潟大学第三内科 吉川 明・市田 文弘

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染を受けると40日から6ヶ月の潜伏期を経てB型急性肝炎を発症する。多くは一過性の感染で治癒するが2~6%の頻度で劇症肝炎となり、不幸な転帰をとる例が存在する。感染経路は血行性であり、汚染源はHBVキャリアの血液をはじめとする体液である。医療従事者にとってはHBVキャリアの血液に汚染された諸々医療器具が汚染源となりうる。HBVキャリアの家族は汚染を受け易い環境にあるが、とくにその配偶者は高率に感染を受ける。以上のことからとくに医療従事者を中心にHBワクチンを投与し、抗体産生に及ぼす効果を検討したので報告する。

方法と対象

1) 使用した HB ワクチン

HBs抗原陽性で同時にHBe抗体陽性のヒトプール血漿からHBs抗原(小型および桿状粒子)を精製し、加熱さらにホルマリン処理で不活化し、アジュバントとして水酸化アルミニウムを加えたものである。本ワクチンはミドリ十字より供与された。

2) 対 象

第1相試験はボランティア32名に投与し、安全性、有効性試験を行った。第2相試験では医療関係者で接種を希望した199名、第3相試験では356名に対象を拡大した。

3) 投 与 量

第1相と第2相試験では含有HBs抗原蛋白20 μ gワクチンと40 μ gワクチン接種の2群に分け、投与量による抗体反応の差をみた。第3相では全例20 μ gワクチンを投与した。

4) 投与方法と採血時期

ワクチンは初回、4週後、20週後の計3回接種した。いずれも皮下注である。採血は初回ワクチン接種後、第1相では2週毎に、8週目以降は4週間隔で、28週まで、第2相はすべて4週間隔で28週まで、第3相ではワクチン接種日と24週後の4回行った。

5) 検査項目

各相ともHBs抗原、HBs抗体の測定を必須とし、第1相試験ではHBe抗体、GOT、GPT、総蛋白、A/G比、総コレステロール、BUN、検血を、第2相試

験ではGOT、GPTを各々追加検査した。なお、HBs抗原はRPHA法とRIA法、HBs抗体はPHA法とRIA法、HBc抗体はRIA法にて測定した。

副作用に関してはワクチン接種時毎に副反応調査表を配布し、アレルギー反応、発熱、悪心、局所痛、発赤等の発現の有無を記入して貰った。

成 績

第1相試験から第3相試験までの最終結果を表1に示した。

1. 第1相試験

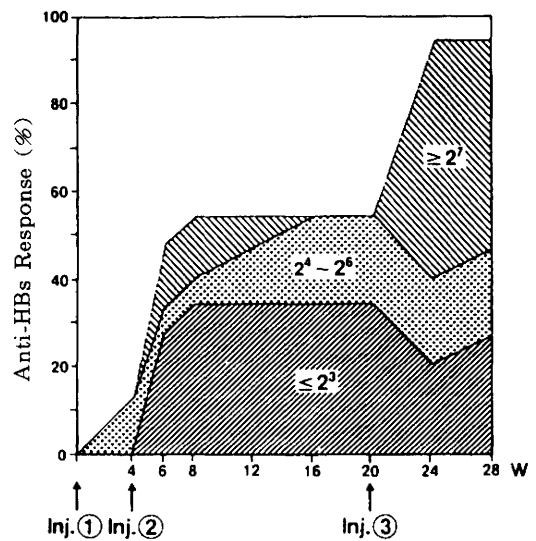
① HB ワクチン20 μ g 投与群

初回投与で15名中2名(13%)、2回目投与で15名中10例(67%)、3回目投与で全例陽転した(表1)。

抗体陽転率と力価の推移を図1に示した。最終28週目抗体陽転例中相 2^7 以上(高力価)例、 2^{4-6} (中等度力価)例、 2^{1-3} (低力価)例の比率は5:2:3であった。

② HB ワクチン40 μ g 投与群

初回投与で24%、2回目投与で65%、3回目投与で88%が

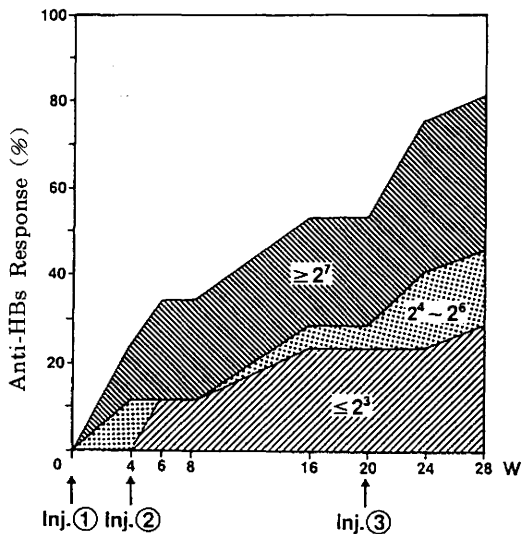


Anti-HBs Response and the Titer (PHA)
(Phase I: 20 μ g dose)

図 1

表 1 Anti-HBs response after HB vaccine administration

| Study | dose | 0 ▽ | 4 ▽ | 8 | 14 | 20 ▽ | 24-28w |
|---------|------------|-------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| phase 1 | 20 μ g | 0/15 | 2/15 (13%) | 8/15 (50%) | 9/15 (60%) | 10/15 (67%) | 15/15 (100%) |
| | 40 μ g | 0/17 | 4/17 (24%) | 6/17 (35%) | 10/17 (59%) | 11/17 (65%) | 15/17 (86%) |
| phase 2 | 20 μ g | 0/43 | 7/43 (16%) | 25/43 (58%) | 30/43 (70%) | 34/43 (79%) | 39/43 (91%) |
| | 40 μ g | 0/156 | 59/156 (38%) | 98/156 (63%) | 125/156 (80%) | 126/156 (81%) | 142/156 (91%) |
| phase 3 | 20 μ g | 0/531 | 153/477 (32%) | | | 285/459 (62%) | 322/365 (88%) |
| Total | | 0/762 | 225/708 (32%) | | | 466/690 (68%) | 533/596 (89%) |



Anti-HBs Response and the Titer (PHA)
(Phase I: 40 μ g dose)

図 2

抗体陽転した(表1)。20 μ g 群同様、陽転率と力価の推移を図2に示した。最終的に 2⁷ 以上例、2⁴⁻⁶ 例と 2¹⁻³ 例の比率は 4:2:4 であった。

2. 第2相試験

① HB ワクチン 20 μ g 投与群

男性22名、女性21名の計43名を対象とした。
初回投与で16%、2回目投与で79%、3回投与で91%

表 2 Side-effects

1. At the time of injection

| | Body temperature rise | Local pain | Flare and Induration | Others * |
|------------------|-----------------------|------------------|----------------------|------------------|
| 20 μ g Group | 3/63 (4.8%) | 1/63 (1.6%) | 1/63 (1.6%) | 0/63 (0%) |
| 40 μ g Group | 49/545 (9.0%) | 29/545 (5.3%) | 8/545 (1.5%) | 36/545 (6.6%) |

* Headache, nausea and fatigue

2. Hematological examinations

No abnormality was observed

3. Anti-HBc development

None

が陽転した(表1)。

② HB ワクチン 40 μ g 投与群

男性129名、女性27名の計156名を対象した。

初回投与で38%、2回目投与で81%、3回目投与で91%が抗体陽転した(表1)。

以上のように第1相と第2相試験成績を総計すると抗体陽転率が20 μ g 投与群で54/58名(93.1%)、40 μ g 投与群で157/173名(90.8%)と有意差はみられなかった。

3. 副作用(表2)

①注射時:局所痛、発熱(最高37.5℃)、発赤と硬結、頭痛、悪心、倦怠感などが10%以下にみられた。40 μ g

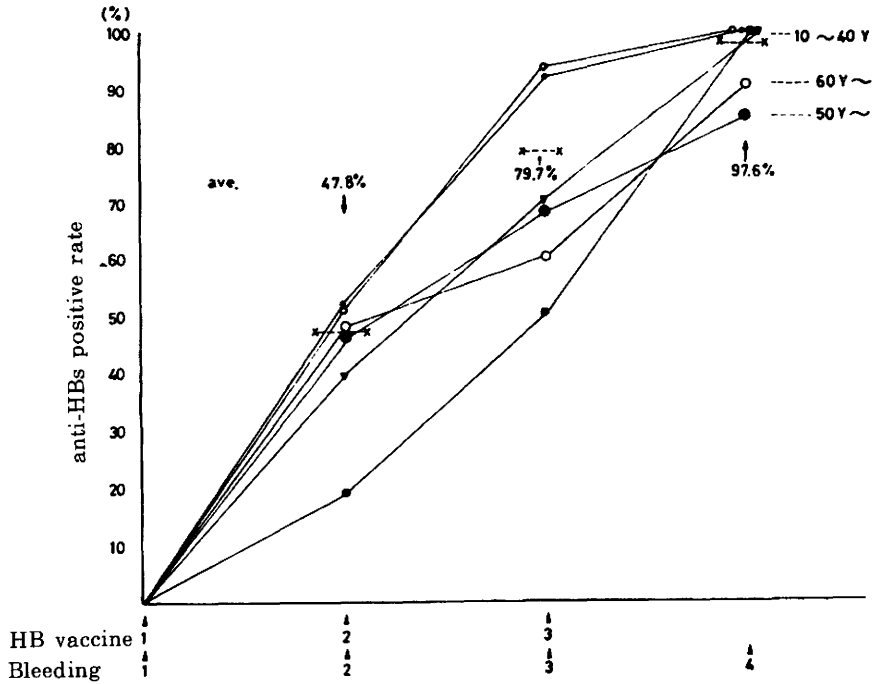


図3 Transition of anti-HBs response in age distribution (Female N=167)

投与群でより高率であったことから接種量の差 (20 μ g: 0.5ml, 40 μ g: 1.0 ml) によるものと考えられた。

その他重篤なアレルギー反応やショック症状はみられなかった。

②生化学検査: GOT, GPT の一過性の軽度上昇を示した例はあったが、持続的に異常を示した例はなかった。

③ HBc 抗体: HB ウイルス感染の証在となる HBc 抗体の出現は全例みられなかった。

4. 第3相試験

第1相, 2相試験の結果から20 μ gと40 μ g投与群における抗体陽転率には有意差がなかったことから第3相は20 μ gに統一して接種された。また, 性差および年齢による抗体反応の差違が認められたためそれらに分別して成績をまとめた。最終的に365名を対象とした。内訳は女性167名, 男性198名である。

①女性群 (図3)

266名で投与開始し, 初回投与で111/232名(47.8%), 2回目投与で163/167名(97.6%)が抗体陽転した。年代別では10代が88/88名, 20才代が24/24名, 30才代が3/3名, 40才代が11/11名と100%陽転した。しかし, 50才

代は17/20名(85%), 60才代以降は19/21名(90.5%)と若干低率であった。

②男性群 (図4)

265名で投与開始し, 抗体陽転率は初回投与で42/245名(17.1%), 2回目投与で112/242名(46.3%), 3回目投与で159/198名(80.3%)であった。年代別では10才代では8/8名(100%), 20才代で56/63(88.9%), 30才代で53/62名(85.5%), 40才代が23/29名(79.3%), 50才代で13/23(56.5%), 60才代以降が6/13名(46.2%)と加齢とともに低率であった。

5. 獲得 HBs 抗体の消長 (図5)

HB ワクチン3回接種後の獲得 HBs 抗体を追跡調査し, その PHA 抗体力価の推移を図5に示した。比較的長期間追跡し得た19例を HB ワクチン3回接種後に最高 PHA 力価を獲得した時点から約18ヶ月後と約32ヶ月後の2回採血し, 各々の抗体価をプロットした。大部分の例は経過とともに漸時減少したことから最小2乗法で抗体の半減期を算出した結果, 低力価群(2³以下)では約2年, 中等度力価群(2⁴~6)では約3年, 高力価群(2⁷以上)では約4年間は血中抗体を持続するものと推測された。

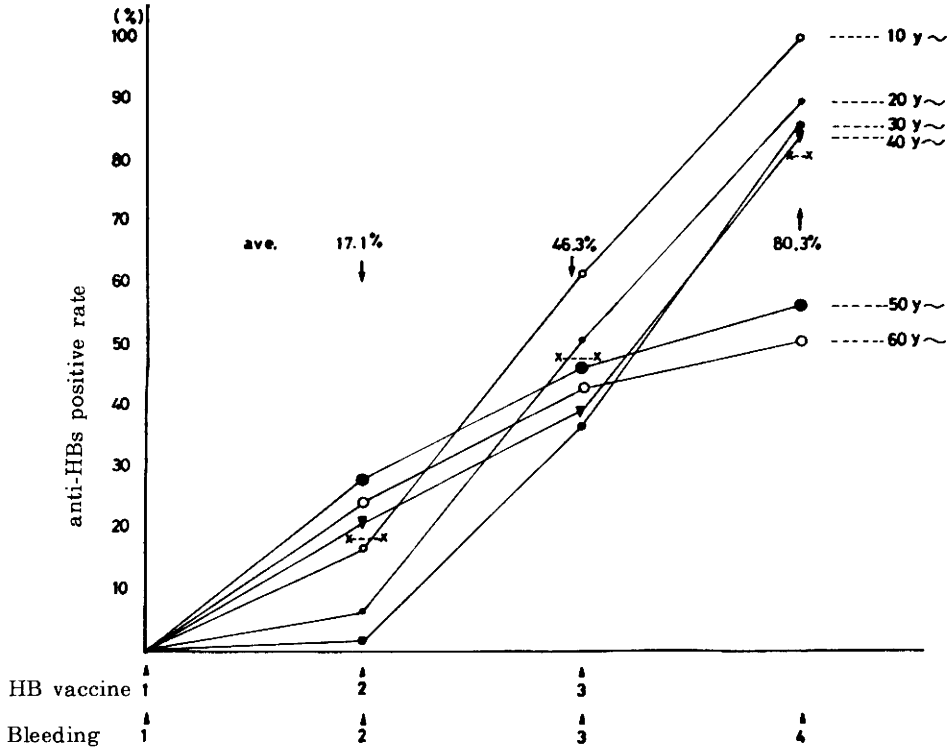


図 4 Transition of anti-HBs response in age distribution (Male N=198)

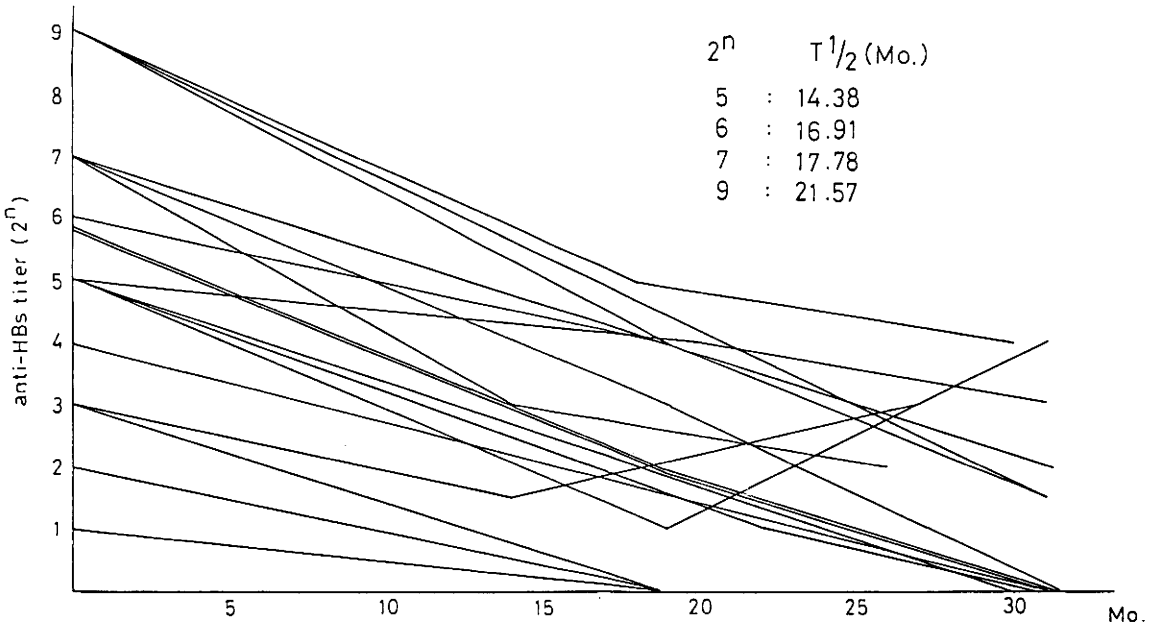


図 5 Transition of anti-HBs PHA titer after last injection of HB vaccine

考 案

HB ワクチンの開発は1971年 Krugman¹⁾らによってB型肝炎発症因子含有血清を98℃1分間熱処理したことに始まる。その後、Hilleman²⁾、Maupas³⁾などの努力により、現在行なわれているHBs抗原の精製、不活化過程を経たワクチンが作成されるに至った。

欧米におけるHBワクチンの接種成績^{4) 5) 6)}をみると投与量は5~40 μ gと若干相違しているがワクチン3回接種後の抗体陽転率はRIA法で89%~96%である。今回の我々の成績はPHA法で89%であった。PHA法がRIA法に比し、感度が若干劣ることを考えるとほぼ満足し得る成績と思われる。

HBワクチンによる抗体反応には明らかに性差が認められた。女性での抗体陽転率が男性に比し高く、とくに高年齢になるほどその傾向は著しかった。女性における抗体産生能の高いことは自己免疫性疾患が圧倒的に多いことから推測されるが、このことは女性ホルモンが関与しているとの報告⁷⁾もある。3回接種でようやく陽転し、さらに獲得抗体価の低い、いわゆるlow responderや、no responderが男性に多かったが、no responder 6名にさらに3回の追加接種を行ったところ3名に抗体反応が認められた。したがって、3回接種で抗体反応がみられなくとも頻回に追加接種を行うとともに接種量を増加することにより抗体反応を期待し得るであろう。教室高木らのnoあるいはlow responderにおけるHBs抗原添加によるリンパ球幼弱試験成績でもこれらの細胞性免疫の成立が不十分であるとする結果を得ている。

獲得した血中抗体は半永久的に持続するのではないかと考えられていたが、追跡調査の結果から比較的短期に減衰することが知られた。獲得抗体価が高いほど長期に持続することは予想したが約半数が中等度以下の力価であり、4年後にはほぼ半数がPHA法では陰性化する。あらゆる様式のHBウイルス感染を防禦するためには少なくともPHA法で検出し得る抗体価を保有する必要があると思われる。このことから追加接種時期は低力価群では約2年、中等度力価群では約3年、高力価群では約4年後が妥当ではないかと考える。

HBワクチン材料の供給をHBVキャリア血清に頼らざるを得ないことから現在遺伝子工学によるrecombinant vaccineの製造が行われ、臨床試験に入っている。3~4年後には実用化されることが確実視されており、引き続きHBウイルス根絶という目標を継続し得る

見通しがついている。

参 考 文 献

- 1) Krugman, S., et al.: Viral hepatitis type B (MS-2 strain). Studies on active immunization. JAMA. 217:41, 1971.
- 2) Hilleman, P., et al.: Purified and inactivated human hepatitis B Vaccine; progress report. Ame. J. Med. Sci. 270:401, 1975.
- 3) Maupas, P., et al.: Immunization against hepatitis B in man. Lancet I: 1367, 1976.
- 4) Maupas, P., et al.: Vaccine against hepatitis B - 18 months prevention in a high risk Setting. Med. Microbiol. Immunol. 166: 109, 1978.
- 5) Szmunn, W., et al.: 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, 1980.
- 6) Crosnier, J., et al.: Randomiseel placebo-controlleel trial of hepatiti B surface antigen vaccine in French hemodialysis units:1, Medical staff. Lancet. I: 455, 1981.
- 7) 池本吉博, 他: HBV感染者の抗体産生に及ぼす女性ホルモンの影響について, 第69回日本消化器病学会総会講演, 於, 大阪, 1983.

司会 どうも有難うございました。主として成人に使っているわけで、そしてHBs抗体のresponseについて血漿ワクチンとyeastワクチンについて話されたわけです。現在yeastワクチンは第2相臨床試験に入っているところでございます。何かご質問でございますでしょうか。どうぞ。

登坂 HBウイルスに感染する危険性のある医療従事者に対してもワクチンを使ってみたいと思いますが、ワクチン接種の時期、また何時頃から実施が可能か教えてください。

吉川 追加接種時期の問題に関しては、厚生省のHBワクチン開発協議会で既に問題になっていることとございます。今後のワクチンの供給量とからめまして、はっきりとデータを出さなければダメだということで現在検討中とございます。欧米の報告をみますと大体3年から5年の間くらいが追加接種の時期じゃないかという

ことですが、日本での報告を合わせ考えますと恐らくそういう結論が今後得られるのではないかという感触はもっております。

登坂 その際の反応みたいなものは、おわかりになりますか。

吉川 まず1回の追加接種で抗体反応があるということは、もちろん想像されておりますし、今回も booster をかけた方で抗体の上昇をみておりますし、これもまた近々結果がでると思います。私事になりますが、私自身も booster をかけておりますが、1回でまたもとの titer に戻っております。ですから1回の接種で十分だろうと思います。

司会 やはりブースター効果を期待して1回だけです。今のところはそういう具合に考えていって、B型肝炎ワクチン開発協議会でこれについて検討しております。それで、これはまたのち程の母子間感染の予防に際してもやはり問題になってくるわけです。追加ワクチンをいつやるかということについてはアメリカでは現在3年ということをしていっているのですが、人によっては5年でもいいという人もいます。これはもちろん接種後の HBs 抗体の力価に左右され、高い人は消失するのが遅いわけですから、その辺のところにも問題がありますがその都度 HBs 抗体の力価を測るわけにはいきませんので、大体平均して何年位の間隔で追加接種するかは残された大きな問題だと考えております。また、人によっては HBs 抗体の力価よりもリンパ球が既にメモリーをもっているため追加接種が必要でないという説もあります。どなたかございますか、どうぞ。

吉谷 我々も、low responder に対する対策には、非常に頭を痛めているところです。low responder に対する具体的な対策として、ワクチン投与回数を増やすか、あるいは、1回投与量を増やすことにより、ある程度は反応はしてくれると思うのですが、先生の方はどのように考えていらっしゃるのでしょうか。

吉川 no responder というのは、3回接種しても抗体反応のない人を便宜的に no responder といっていますが、それは本当の意味での no responder ではな

いと思います。繰り返し投与し6回目でもようやく出た方が約半数おりますので、真の意味の no responder は、恐らく5%弱になるのではないかと考えております。ただしその5%弱の no responder をどうするかということになりますと、今のところは特に、これといった対策は持ってません。ただ反応の悪いのは、何が原因かわかればいいと思うのですが、現在のところは免疫遺伝学にもあまりはっきりした HLA における locus の差はないと、また他の教室の成績を見ましても各 locus の陽性率には相違がみられるのが現状です。リンパ球は確かに感作されてはいるのしょうけれども、非常に反応が低いというのは先程の blastogenesis の成績でわかっています。免疫能をいかに高めるかは難しい問題ですが、ただ大阪市立大学から、女性があれ程反応がいいのは、やはり女性ホルモンに関係しているのではないのかという成績が出ているのです。ただし、no responder の方に女性ホルモンを打ちながらやるかというようなことは、非常に人道的に問題がございますし、一寸実現の可能性は少ないということで、今のところ、私自身は対策は一寸ないと言った方がいいのではないかと考えております。

司会 大体何%位いるのですか。

吉川 うちの6人打って3人出ましたので大体半数位だと思われま

司会 接種量が足らなかったんだという考え方なんです

吉谷 そうですね。母児間感染予防については、ここ1年位はワクチンの供給が、思うようにいかない状態で、何回も接種するわけにはいかなかったのですけれども、44例中2例が4回のワクチン接種でも反応して来ない、low responder でありました。

司会 どなたか他にございませんか。大事な根本的な問題だと思うのですが、ないようでしたら今度は合成ワクチンについて、生化学的にみて本当に可能性があるのかどうかということ、青柳先生にお願いしたいと思