

総 説

B型肝炎ウイルス(HBV)感染における予防 法研究の変遷

吉 川 明¹⁾

はじめに

1964年、Blumberg¹⁾らによりHBウイルス（当時オーストラリア抗原）が発見されて以来すでに約25年が経過した。この間、数多くのHBウイルスに関する疫学的、形態学的、免疫学的さらに物理生化学的研究がなされ、その全貌が明らかになってきた。その中でも最も注目された事実は世界的にみて、HBウイルス保有者（HBウイルスキャリア）の約77%がアジア地域に限局していることである。わが国でのキャリアの頻度が約1~2%とされているが、台湾、韓国などでは10%前後と高率である。同時にこれらの地域では肝細胞癌例におけるHBウイルス陽性率の高いことも報告されている。

HBウイルスキャリアは母から子へ分娩時に感染する母子感染（垂直感染）と、幼児期に感染し、そのままキャリア化する水平感染によって成立する。現在では主に母子感染がキャリア成立の主たる成因と考えられている。キャリア例の一部は将来慢性肝炎→肝硬変さらに肝細胞癌に進展する。また、HBウイルスキャリアの体液が感染源となり、性的交渉、輸血、汚染事故などによって被汚染者の一部がB型急性肝炎を発症する。この中には劇症肝炎となり不幸な転帰をとる例が存在する。

このようにHBウイルスキャリアはかれら自身のみならず、周囲への影響が多岐であることからキャリア化の防止と水平感染の防止を目指して臨床研究がなされてきた。

予防には受身免疫法と能動免疫法の2つがある。前者はHBウイルスに対する特異抗体（高力価HBs抗体含有グロブリン：HBIG）を、後者はHBワクチンを用いる方法である。

本欄では自験例を中心にHBウイルス感染予防法確立に至る変遷について述べる。

受身免疫による水平感染の予防

HBウイルス感染に対するHBs抗体を用いた予防効果についての研究は1971年、Krugman²⁾らの行った人体接種実験で証明されたことに始まる。その後、欧米ではHBIGによる臨床治験が精力的に進められたが、当初はHBウイルス感染のハイリスク環境にあった透析施設スタッフや患者、さらに施設の子供など対象として選ばれた。一方、わが国でも1973年、日本製薬によってHBIGが試作され、1974年に厚生省によって研究班が設置され、以後5年間、HBIGの製作、検査、臨床治験、適応決定に関する研究が行われた。1978年、同研究班の答申によると医療従事者の汚染事故が受身免疫の第1の適応対象となるとされ、それに基づいて臨床成績が集積された。全国各地で治験が進められ、使用されたHBIGの大多数がPHA抗体価2~3万倍程度のものである。この力価のHBIGを投与すると図1のようにPHA法で追跡検査すると概ね2~

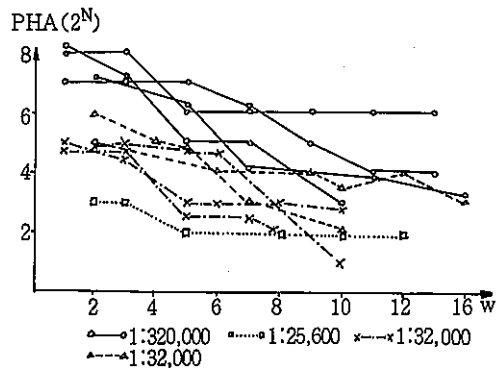


Fig.1 Transition of anti-HBs PHA titer after injection of HBIG with various titers

1) 中央総合病院 内科

3カ月間は血中HBs抗体が持続して検出されることがわかる。ただし、RIA法で検査した場合は4~5カ月間は陽性であるので、B型肝炎の潜伏期を考えると初回投与のみで十分ではなからうかという見解であった。そこで1回投与のみ行った場合の肝炎発症状況をみると表1に示した様に407例中2例(約0.5%)が発症したにすぎなかった。control studyが人道上実施できなかったため自然経過観察例との比較はし得ないが、通常の γ -グロブリン投与例との比較試験を行った欧米での報告³⁾ではHBIG使用群の肝炎発症率が明らかに低率であったことを考え合わせるとHBIGの有効性は十分示されたものと思われる。

Table 1 Correlation between HBe status of exposure source and development of acute hepatitis (type B).

exposure source	HBe status			n.l.	Total
	HBeAg	anti-HBe	neither HBeAg nor anti-HBe		
No. of exposed persons	103	67	84	153	407
No. of development of hepatitis	1*	0	0	1**	2 (0.5%)

★ Development of hepatitis at 10th month
 ★★ Development of hepatitis at 7th month

能動免疫による水平感染の予防

HBIG投与による感染防御法は一時的である。恒久的な免疫防御状態を得るにはHBワクチンによる能動免疫が本道である。

HBウイルスを不活化し、これをワクチンとして最初に試みたのはHBIG同様Krugmanら²⁾である。当時、B型肝炎を発症させた血清(MS-II株)を希釈し、98℃、1分間の熱処理を施し、人体接種実験によって肝炎の防止を試みたことに始まった。その後ワクチン作成に対し、種々の改良が加えられ、HBs抗原陽性の原血清を直接熱処理することなく、1975年、Purcellら⁴⁾の報告にみられるごとくHBs抗原を精製し、ホルマリン、および熱処理によってウイルスの不活化をする方法がとられる様になった。試作のワクチンが臨床試験に使用され、その成績が報告され始めたのは1976年頃からである。^{5) 6) 7)} 接種試験の対象として、肝炎発症の危険が最も高いと考えられた腎透析施設の職員ならびに患者などが主にフランスで、現在AIDSで社会的問題となっているHomosexual manが米国で、

各々選定された。ワクチンの投与量、期間、方法については各国の報告者間で相違がみられたものの、次の点では一致した見解が得られた。それは(1)精製したHBs抗原粒子を熱、ホルマリンで不活化したのちアジュバントとして水酸化アルミニウムを加えることによって抗体産生能を増すことができる。(2)ワクチンの1回投与量は蛋白含有5~40 μ gで約90%以上の抗体陽転率が得られるが、投与量の多い程、その率は若干増してくる。なお、ワクチンの2回、あるいは3回投与によってブースター効果が現われ、抗体価および抗体陽転率が上昇する。(3)ワクチン接種により透析施設での肝炎発症率は著しく減少した。

わが国でも1974年科学技術庁、翌年より厚生省⁸⁾によって研究班が設置され、HBs抗原の精製と不活化、ワクチンの安全性と有効性の検討、作製したワクチンの人体接種実験における効果の3段階に分けて進められていった。

HBs抗原をHBウイルスキャリアの血漿より精製し、これを熱およびホルマリンによって不活化、さらに水酸化アルミニウムをアジュバントとして加え、ワクチンが製造された。その後、チンパンジーを対象に接種し、HBs抗体を産生させたのちHBs抗原陽性血でchallenge testを行い、肝炎を発症しなかったことで安全性が確認された。この事実をふまえ、全国規模でHBワクチンの臨床接種実験が開始されたのが1980年の秋であった。当時、治験の第1相試験として班員約50名に北里研究所試作ワクチンが使用され、安全性を確認した。その後、医療従事者を中心とする第2相試験、さらに接種対象を拡大した第3相試験へと移っていった。厚生省のHBワクチン開発協議会では民間3社の製剤を協議会ワクチンとして採用、全国で約5,000名を対象とした成績を集積したのが1984年である。各社の製剤別に集計された成績ではHBs抗体の陽転率が約86%と近似しており、各製品の均一性が示された。筆者らの関連したM社製ワクチンを使用した第3相試験結果を次に示す。

図2は男女別にHBワクチン接種後のHBs抗体陽転率を比較したものである。HBs抗体は3回のワクチン接種後各々1カ月の時点で採血検査した陽性率を示しているが、いずれの時期でも明らかに女性の陽転率が高いことが知られた。この理由は明らかでないが、自己免疫疾患が女性に多いことや、抗体産生には女性ホルモンが関与するのではないかとされていることを考えると興味深い。また、年代別にみると図3に示したごとく加齢とともに陽転率が低下する傾向にあり、加齢と抗体産生能の間にも関連のあることが覗かれた。

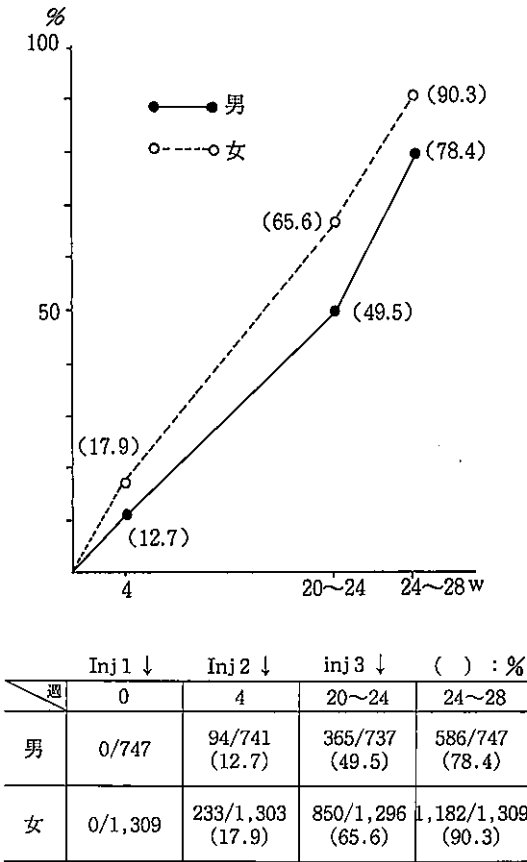


図2 性別陽転率

母子感染における受動および能動免疫による予防

HBウイルスキャリアの大半は母から子への母子(垂直)感染によって成立することは既に述べた。表2に示したごとくHBe抗原陽性のキャリアの母親から生まれた児の約85%がキャリア化することが知られるに至り、これらの児に限り感染予防を行うことになった。当初HBIG単独による予防法を検討した。母から児への感染の大部分は産道通過時に起こることが知られているため分娩後できる限り早期にHBIGを投与し、HBウイルスが肝に倒逆する前に中和、排除する必要があった。従って、分娩後24時間以内にHBIGを投与し、児の血中HBs抗体が陰性化した時点で再投与を繰り返すことで血中抗体の維持をはかった。その後、児の受身抗体は1回投与すれば2~3カ月は充分量の血中抗体価を維持できることがわかり、一定の投与間隔で4~5回投与を行った。しかし、これとても投与期

年齢	Inj ↓ () : %			
	週 0	4	20~24	24~28
0~9	0/80	6/78 (7.7)	48/76 (63.2)	69/80 (86.3)
10~19	0/225	37/225 (16.4)	169/224 (75.4)	210/225 (93.3)
20~29	0/809	116/806 (14.4)	500/802 (62.33)	709/809 (87.6)
30~39	0/467	62/463 (13.4)	255/465 (54.8)	407/467 (87.2)
40~49	0/222	32/220 (14.5)	118/220 (53.6)	185/222 (83.3)
50~59	0/147	39/146 (26.7)	59/145 (47.6)	110/147 (74.8)
60~	0/106	35/106 (33.0)	56/101 (55.4)	78/104 (73.6)

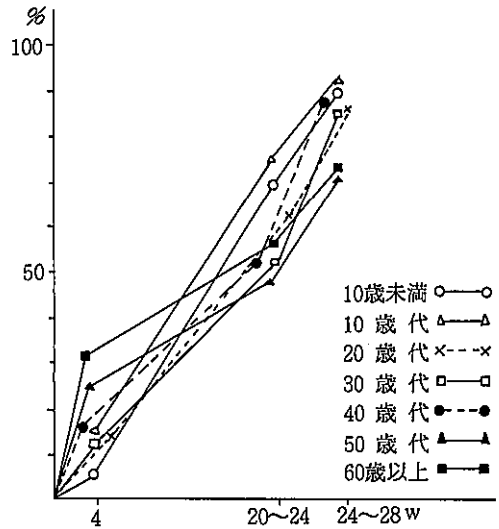


図3 年齢別陽転率

間をどこで区切るかについては一定の見解が得られていなかった。成人でのHBワクチン接種成績をふまえて、1981年厚生省よりHBワクチンの児への投与が許可されるに至り、恒久的なHBs抗体維持をはかるHBI GとHBワクチンの併用が開始された。生後早期は受身免疫で抗体を維持し、その後ワクチンで能動抗体を産生させようとするものである。1981年、Maupasらの報告で、生後2カ月目位になるとHBワクチンに対する抗体産生反応のみられることが知られたため、分娩後と2カ月後の2回HBIGを、2、3、5カ月目にHBワクチンを投与する方法がとられることになっ

Table 3 Result of the study for prevention of maternal transmission of HBV.

Group	Outcome of infants			Total
	HBsAg(%)	anti-HBs	Neither HBsAg nor anti-HBs	
A	4	10	10	24
B	2	4	1	7
Subtotal	6(19.4)	14	11	31
AB-V	1	11	0	12
C-V	1	15	0	16
D-V	2	35	10	47
Sobtotal	4(5.3)	61	10	75

た。1985年までに集積された成績を表3に示した。HBIG単独投与では31例中6例(19.4%)の児がキャリア化したのに比し、HBIGとHBワクチン併用群では75例中4例(5.3%)の児がキャリア化したにすぎなかった。すなわち、併用療法がキャリア化防止の現時点における最善の方法であることが示された。

全国各施設でも近似した成績が得られたことから、班会議の答申を受けた厚生省は1985年6月をもって地方自治体との共同援助で公費負担による予防法を定め現在に至っている。

Table 2 Correlation between HBe status of carrier mothers and HBs status of their infants.

Mothers	Infants				Total
	HBsAg/anti-HBs	+	+*	-	
+/-	57 (85.1)	1 (1.5)	3 (4.5)	6 (9.0)	67
-/-	1 (1.6)	1 (1.6)	52 (82.5)	9 (14.3)	63
-/+	0	0	84 (97.7)	2 (2.3)	86

* Transient HBs antigenemia

おわりに

B型肝炎ウイルス感染における根本的対策は感染源であるB型肝炎ウイルス保有者をなくすることである。その意味で母子感染予防対策が確立されたことはHBウイルス根絶への第一歩を踏み出したといえる。

文 献

- 1) Blumberg, B.S. et al: a new antigen in leukemia sera JAMA, 191, 541, 1965
- 2) Krugman, S. et al: Viral hepatitis type B (MS-II Strain): prevention with specific hepatitis B immune serum globulin, JAMA, 218, 1665, 1971
- 3) Seeff LB, et al: Type B hepatitis after needle-stick exposure: prevention with Hepatitis B immune globulin. Final report of the veterans administration cooperative study. Ann. Int. Med. 88: 285, 1978
- 4) Purcell RH, et al: Hepatitis B subunit Vaccine: a preliminary report of safety and efficacy tests in chimpanzees. Amer. J. Me. sci. 270: 395, 1975
- 5) Maupas, P. et al: Immunisation against hepatitis B in man. Lancet, I: 1367, 1976
- 6) Szmunes, 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
- 7) Crosnier, J. et al: Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen Vaccine in French hemodialysis units: I, medical staff. Lancet. I: 455, 1981
- 8) 昭和55年度B型肝炎ワクチンの開発に関する特別研究報告書
厚生省薬務局生物製剤課B型肝炎ワクチン開発協議会発行
- 9) Maupas P, et al: Efficacy of hepatitis B Vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children: controlled trial in an endemic area (Senegal) .Lancet I: 289-292, 1981