

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
八橋 弘	抗体を用いた医療・血清療法から抗体医薬まで、免疫グロブリン製剤、抗HBs人免疫グロブリン製剤 (hepatitis B immunoglobulin : HBIG)	臨床と微生物	39(5)	415-420	2012
八橋 弘	【家庭医のためのワクチン・プラクティス】知っておきたい任意接種ワクチンB型肝炎ワクチン (解説/特集)	JIM	22(9)	664	2012

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

免疫グロブリン製剤

抗 HBs 人免疫グロブリン製剤
(hepatitis B immunoglobulin : HBIG)

YATSUHASHI HIROSHI

八橋 弘

◎国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター

要 旨 HBIG 製剤は、HBV の表面抗原に対する抗体である抗 HBs 人免疫グロブリンを有効成分とする製剤で、①HBV 母子感染予防、②HBV 針刺し事故後の感染予防、③肝臓移植後の B 型肝炎再発抑制の目的に使用されている。HBIG を用いた HBV 母子感染の歴史と今後の HBIG の国内自給問題について概説した。

■B型肝炎とは

B型肝炎はヘパドナウイルス科 (Hepadnaviridae) に属する B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) の感染によって引き起こされる。世界中で 20 億人の HBV 感染者が存在し、そのうち 3 億 5 千万人が持続感染者で、年間 50 万～70 万人が B型肝炎や B型肝炎に起因する疾病 (肝硬変・肝癌など) で死亡していると推定されている。

HBV は、主として、HBV 感染者の血液や精液などの体液を介して感染する。また、出血などで体外に出た血液は乾燥してもすぐに感染性を失わず、体外で少なくとも 1 週間は感染性を保つと考えられているため、適切な消毒処置が必要である。

B型肝炎の病態は、その感染様式により、一過性感染と持続感染 (HBV キャリア) の 2 つに分かれる。HBV キャリアとは、HBs 抗原の 6 カ月間以上持続陽性例をいう。一過性感染例では急性肝炎として発症し、1～2% の例では劇症化して死亡する例がみられるが、残りの大多数の例では一過性感染として経過して治癒し終生免疫が成立す

る。これに反し HBV キャリアは、長期的には慢性肝炎、肝硬変、肝癌への進展の可能性を有する重大な感染となる。

HBV キャリアの感染経路は、垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染は、いわゆる母子感染であり、HBe 抗原陽性の母親からの出産時に感染が成立し、その約 90% がキャリア化するといわれている^{1,2)}。一方、免疫応答が不十分な乳幼児期での HBV 感染例 (水平感染) でも、容易に HBV キャリア化する。HBV キャリア化の成立年齢に関する調査では、3 歳以下では約 80%、4～10 歳までの感染では約 30% がキャリア化すると報告されている³⁾。

成人水平感染例、いわゆる成人期の B 型急性肝炎例でのキャリア化率は、従来、我が国では腎不全や免疫不全などの特殊な状況を除きまれであり、1% 以下と考えられてきた。しかし近年、HBV 感染のグローバル化や HBV 感染経路の多様化を反映して、2000 年以後、本来我が国には存在しない欧米型の B 型急性肝炎、すなわち HBV 遺伝子型が Ae タイプの B 型急性発症事例が急増し問題となっている^{4,5)}。国内での感染が

確認されている HBV 遺伝子型 A タイプの B 型急性肝炎例も、欧米での成人水平感染例でのキャリア化率と同様、約 10%が慢性化してキャリア化し、HBV 遺伝子型 A タイプの臨床的特徴と考えられるようになってきている。

世界における HBV キャリアの頻度は、欧米では人口の 0.1%前後にすぎないのに対し、アジア、アフリカ諸国では 3~10%と高率である。我が国の HBV キャリア率は 1.0~1.5%の範囲であり、その総数は約 130 万人程度と推定されている。

■HBIG とは

HBIG 製剤は、HBV の表面抗原に対する抗体である抗 HBs 人免疫グロブリンを有効成分とする製剤であり、その中和作用により B 型肝炎発症を予防するものである。HBIG 製剤は、初めに筋注用の抗 HBs 人免疫グロブリンが開発され、長く使用されてきた。しかし、B 型肝炎発症予防には汚染事故後できるだけ早い時期に HBIG 製剤を投与することが望ましいとされているにもかかわらず、筋注用製剤では、投与後の血中 HBs 抗体価が最高値に達するのに 2~4 日を要し、抗 HBs 抗体の血中移行率も低いといった難点が指摘されていたことから 1988 年に、速やかに血中 HBs 抗体価を高める製剤として、静注用の乾燥ポリエチレングリコール処理 HBIG が開発され、その後 2001 年には、液状加熱処理された HBIG の使用が可能となっている。

筋注用 HBIG 製剤の適応は、①HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防と、②新生児の B 型肝炎予防である。一方、静注用 HBIG 製剤の適応は、①HBs 抗原陽性血液の汚染事故後の B 型肝炎発症予防と、②HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制、③HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制であり、製剤により適応が一部、異なっている。

■HBV 感染予防法

HBV 感染予防は、受動免疫による HB 免疫グロブリン (HBIG) の投与と能動免疫による HB ワクチンの投与のふたつからなる。HBIG、HB ワクチンの使い分けは、期待する予防効果出現までの時間による。HBV の感染の機会を受けた場合は速やかに HBIG を投与し、HBV が肝臓に着床し増殖する前に HBIG に含まれる HBs 抗体によって HBV を中和排除させる。HBIG は、HBV 感染に暴露後 72 時間まで有効と記載されているが、24 時間以内、しかも可能な限り早期に投与した方が感染防御効果は高い。ただし HBIG は受動免疫法であるため、その効果は一過性であり、数カ月しか持続しない。

一方、HB ワクチンは、個体の免疫応答を刺激し、HBs 抗体を産生させ能動免疫状態とし、HB ウイルス感染を防御する方法である。HB ワクチンにより得られた HBs 抗体は、通常 3、4 年間は陽性となる。仮に HBs 抗体が陰性化してもワクチンによる能動免疫は、少なくとも 10~15 年間持続すると考えられている。

■HBIG を用いての HBV 母子感染予防の試み

HBIG を用いての HBV 感染予防については、Krugman らが 1971 年に報告したものが第 1 報であり⁶⁾、その後、1974 年に Kohler らにより、HBs 抗原陽性の母親より出産した児 4 例に対して高単位 HBs 抗体を投与する母子感染予防法が報告された⁷⁾。我が国でも厚生省「抗 B 型肝炎ヒト免疫グロブリン開発研究班」によって研究が進められ、その成果が 1980 年に報告されている⁸⁾。

長崎医療センターの矢野らは、1970 年代に HBe 抗原陽性キャリアの母親より出産した児は、8 例中 8 例 (100%) が生後 3 カ月以内に HBV キャリア化したのに対し、HBe 抗原陰性キャリアの母親からの出産では、9 例中どの児も HBs 抗原陽性にはならないことを確認し、HBV キャリ

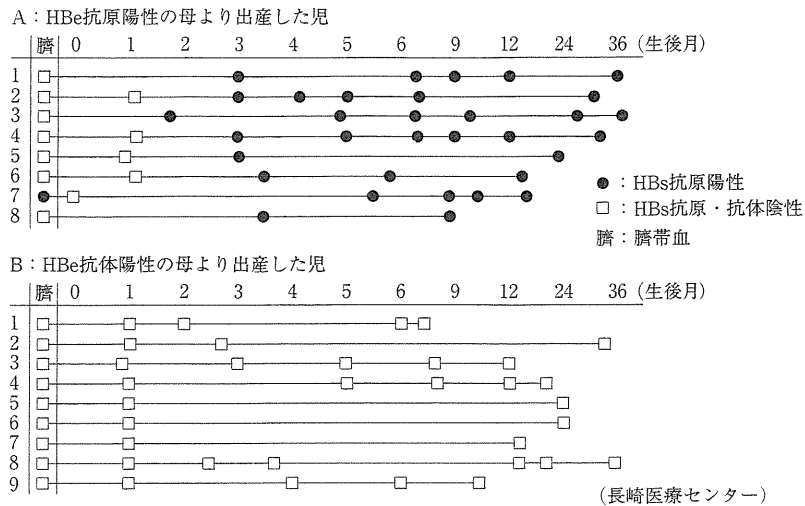


図1 HBs抗原陽性の母より出産した児の経時的ウイルスマーカーの検討

アの起源は HBe 抗原陽性の母親からの母子感染であることを明らかにした⁹⁾ (図1)。

1977年8月、矢野らは、長崎医療センターにおいて HBs 抗原陽性の母親が出産するにあたり、無処理の場合、生後3カ月以内に100%出生児が HBV キャリアに移行すること、HBs 抗体陽性血液が輸血された場合に副作用がないことなどを母親に説明した上で、高力価 HBIG 投与の承諾を得て、第1例目の HBIG 投与を行った。生後24時間以内に HBIG 0.16mL/kg を筋肉内に投与し、生後1年間により児の血中 HBs 抗体陽性を持続させる計画を立て、経時的に HBs 抗体の測定を行った。結果的に HBIG を4回投与することで生後1年間、受動免疫状態を保ち、3歳時点まで HB キャリアに移行しないことが確認され、HBIG 投与による HBV 感染予防に成功した。その後、症例を増やし1980年4月までに13例に対して HBIG 投与を行ったが、HBIG を生後1回しか投与できなかった例を除いた12例において HBV 感染予防ができた⁹⁾ (図2)。

■現在の HBV 母子感染予防

HBV の母子感染経路としては子宮内、出生時

の経胎盤、産道、出生後の母乳などを介しての感染の可能性はあるが、主な感染経路は出生時の経胎盤と考えられている。その理由は以下のとおりで、①図1に示したごとく、出生時に何らの感染防止処置をしないで自然経過をみた場合、児が HBs 抗原陽性になるのは通常、生後1~3カ月であること。②多数例での検討から生後1週以内の HBs 抗原が陽性化する例はきわめて少なく1%以下であること。③また生後4カ月以降に陽性化することもまれであることなどから、HBV の潜伏期を考慮した上で、HBV 母子感染時期は多くの場合、出生時と考えられるようになった。

矢野らが示したように、HBIG を用いて児に受動免疫を与えることによる母子感染防止を行い、HBIG を反復投与して血中 HBs 抗体陽性を保つことにより HBV 母子感染防御が可能であることが明らかとなったが、その後、生後1年経過の後に HBIG 投与をやめると6カ月ほどしてから HBs 抗原陽性になるものが発生したこと¹⁰⁾、また、その後、HB ワクチンが開発されたことから、これによる能動免疫を追加する試みが行われた(図3)。

通常の HB ワクチンによる HBs 抗体上昇には

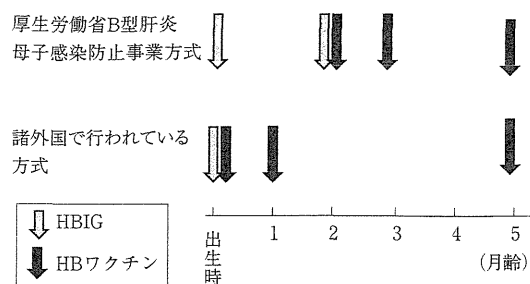


図4 B型肝炎ウイルス母子感染防止プロトコール

その後の検証作業によって、HBIGとHBワクチンを用いた我が国の母子感染防止法はHBe抗原陽性HBVキャリアからの出生児のキャリア化を85%から5%にまで激減させたことが確認されている。なお1985年6月の本事業開始当時の対象はHBe抗原陽性HBVキャリアからの出生児に限定されていたが、その後1995年の改定によって、妊婦のHBe抗原、抗体の結果にかかわらず、HBs抗原陽性妊婦は全員、母子感染予防の対象となった。

現在、HBV母子感染予防の主役は、一般的にHBワクチンであると考えられている。しかし、母子感染の主な感染経路は出生時の経胎盤であり感染成立時期が出産時であること、1970年代から行われたHBIGだけによる母子感染予防から始まりHBIG-HBワクチンを用いた本予防法へ到達したというプロセスから、本プロジェクトに当初から深くかかわった矢野らは「HBIGによって出産早期のHBV感染が予防され、その後のHBワクチン投与で恒久的免疫を獲得される。HBV母子感染予防の主役はHBIGでありHBワクチンは脇役である」として母子感染予防におけるHBIGの役割を強調している⁹⁾。

■肝臓移植例に対するHBIG投与

1989年に日本で初めての生体部分肝臓移植が施行されて以来、末期肝硬変患者に対する治療として肝臓移植が広く行われるようになった。現在、

我が国では年間約500例の肝臓移植が行われている。

肝硬変患者がHBs抗原陽性である場合のみならず、ドナーがHBc抗体陽性のHBV既往感染例の場合にも、移植される肝臓にHBVが潜在していることが明らかとなり、それらの対象者では移植後無処置の場合、B型肝炎再発がほぼ必発であり、また移植後のHBV感染コントロールが生存率に深くかかわることが明らかとなっている。しかし、B型肝炎再発に関しては移植前からの核酸アナログ製剤投与と、術中・術後のHBIG投与によりHBV感染を予防できることが明らかとなり、2008年2月には、HBIGの保険適用として「HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制」および「HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制」の効能が追加承認された。

しかしながら、移植後のHBIG投与は、血中HBs抗体価を一定以上の価を保つように追加投与を行うことが基本であることから、肝臓移植例の増加と移植後の長期生存例の増加とともにHBIGの国内需要は年々高まっている状況にある。

■HBIGの供給と国内自給に向けてのプロジェクト

既述したように、HBIGは、HBV母子感染予防、針刺し事故後の感染予防、肝臓移植例でのHBV再活性化予防などを目的とする医療医薬品として広く用いられている。HBIGの材料は、献血者を対象に高力価のHBs抗体を有する血漿を原料に製造されているが、我が国の国内自給率は3%以下で、その多くは外国からの輸入血漿に依存している。過去における輸入血液製剤によるHIV、HCV薬害感染例の反省等から、血液製剤の原料血漿も国内献血で確保すべきと法律上明記されているが、全国民に対するHBワクチン投与(universal vaccination: UV)が実施されていない我が国の一般住民、献血者世代のHBs抗体陽性率は諸外国に比してきわめて低い^{11,12)}(図5)。

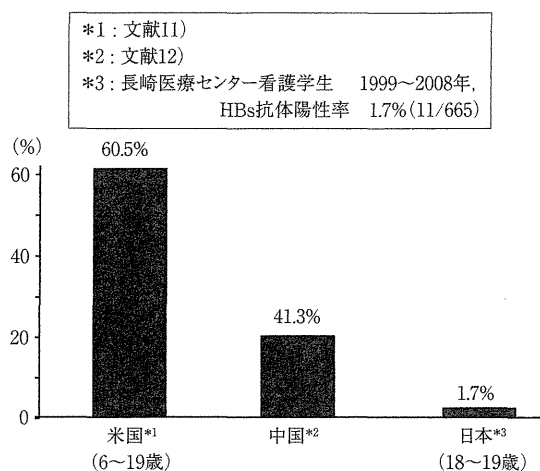


図5 米国, 中国, 日本の一般住民のHBs抗体陽性率

このような現状の中, 早急にHBIG製剤の国内自給体制を確立するためには, HBワクチンプロジェクトとしてHBs抗体陽性例にHBワクチン投与し, HBs抗体価を上昇させ献血に協力いただくという積極的, 能動的収集法が考えられるが, 過去にこのような検討は行われたことはない. 筆者らは厚生労働省研究班として, HBs抗体陽性者を対象にHBワクチン投与し, 投与前後のHBs抗体価の変化を評価することで, 本プロジェクトの妥当性, 実現性について検討している¹³⁾. 現在, 中間成績が得られているが, 長崎医療センターと久留米大学において, 本プロジェクトの妥当性, 実現性をパイロット的に検討し, 十分実現可能であることを示し報告した¹³⁾. 我が国で今後もUVが導入されない状況が続く限り, 現状のままではHBIG製剤の国内自給は不可能に近く, 今後も輸入血漿に依存せざるを得ない. HBIG製剤国内自給の実現のためには, 医療従事者を中心とする献血ボランティアらによって本プロジェクトを実施する必要がある.

* * *

- 1) Okada K, Kamiyama I, Inomata M *et al.*: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294: 746-749, 1976.
- 2) Beasley RP, Trepo C, Stevens CE *et al.*: The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 105: 94-98, 1977.
- 3) 福田信臣, 小島峯雄, 足立信幸ほか: 乳幼児におけるHBウイルスcarrier成立年齢について. *肝臓* 19: 936-941, 1978.
- 4) Sugauchi F, Orito E, Ohno T *et al.*: Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 36: 107-114, 2006.
- 5) Tamada Y, Yatsuhashi H, Masaki N *et al.*: Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut* 61: 765-773, 2012.
- 6) Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis. type B (MS-2 strain). Prevention with specific hepatitis B immune serum globulin. *JAMA* 218: 1665-1670, 1971.
- 7) Kohler PF, Dubois RS, Merrill DA *et al.*: Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 291: 1378-1380, 1974.
- 8) 厚生省肝炎研究連絡協議会, 昭和55年度研究報告, 12-32, 1980.
- 9) 矢野右人: HBV Universal Vaccinationはなぜ進まなかったのか? -HBV母子感染対策成り立ちのころ. *黎明* 20: 58-63, 2011.
- 10) 白木和夫, 桜井迪朗, 衛藤 隆ほか: B型肝炎ウイルスの垂直感染—そのnatural historyと予防. *医学のあゆみ* 118: 536-545, 1981.
- 11) Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W *et al.*: Prevalence of HBV infection and vaccine-induced immunity by age. *J Infect Dis* 202: 192-201, 2010.
- 12) Lu J, Yongdong Z, Xiaojing L *et al.*: General epidemiological parameters of viral hepatitis A, B, C, and E in six regions of China: a cross-sectional study in 2007. *Plos One* 4: e8467, 2009.
- 13) 八橋 弘: 抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集におけるB型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討, 厚生労働省平成23年度報告書, 2011.

B型肝炎ワクチン

八橋 弘

B型肝炎ワクチン(HBワクチン)投与対象者とは、今までB型肝炎ウイルス(HBV)に曝露されず、今後感染する可能性のある者である。具体的にはHBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陰性者が対象となる。最もHBV感染のリスクの高いグループとは、HBVキャリアを配偶者とする者、HBVキャリアと同居する者である。第二のハイリスクグループとは、医師、看護師、検査技師などの医療従事者である。第三のハイリスクグループは、消防士、救命救急職員、警察官など、職業上、感染血液に曝露される可能性の高い職種、および長期に集団生活を行う施設入所者などである。

HBV感染予防は、受動免疫によるHB免疫グロブリン(HBIG)の投与と能動免疫によるHBワクチンの投与の2つからなる。HBIG、HBワクチンの使い分けは、期待しうる予防効果出現までの時間による。HBVの感染の機会を受けた場合は速やかにHBIGを投与し、HBVが肝臓に着床し増殖する前にHBIGに含まれるHBs抗体によってHBVを中和排除させる。HBIGは受動免疫法であるため、その効果は一過性であり、数カ月しか持続しない。一方、HBワクチンは、個体の免疫応答を刺激し、HBs抗体を産生させ能動免疫状態とし、HBウイルス感染を防御する方法である。HBワクチンにより得られたHBs抗体は、通常、3、4年間は陽性となる。仮にHBs抗体が陰性化してもワクチンによる能動免疫は、少なくとも10年から15年間、持続すると考えられている。

HBワクチンは成人においては、遺伝子組換えワクチン1バイアル9.5 ml (10 µg)を筋肉内または皮下へ接種する。10歳以下の小児には、新生

児を含め半量の0.25 mlを投与する。通常は、初回、1カ月後、6カ月後の3回投与を行う。HBワクチンの効果は、3回接種後の1カ月目、つまり初回接種より7カ月目のHBs抗体価で判定する。HBs抗体10 mIU/ml以上を示した場合を陽性と判定する。現在、市販されている遺伝子組換えワクチンを3回投与した場合、接種者の91～96%においてHBs抗体の陽転化が認められる。HBワクチンの反応性は、男性よりも女性、高齢者よりも若年者において良好である。

3回のHBワクチン投与後もHBs抗体が10 mIU/ml未満の者では追加接種を試みる。ただし、4回目のHBワクチンの追加接種を行った場合のHBs抗体陽転率は30%前後である。

HBワクチンの臨床試験の際の副作用調査によると、接種部位の局所の反応の主なものとして、疼痛2.3%、搔痒感2.6%、全身反応として倦怠感5.1%、その他の副作用として、めまい、ふらつき0.1%、吐き気、嘔吐0.2%、腕がだるい0.2%、腕が上がらない0.1%と報告されている。いずれも一過性で重篤なものは報告されていない。一時期、HBワクチン投与と脱毛、HBワクチン投与と多発性硬化症との関係が議論されたが、現在ではこれらの因果関係はともに否定されている。

やつはしひろし

国立病院機構長崎医療センター

臨床研究センター長

〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1

Tel: 0957-52-3121 Fax: 0957-53-6675

