

## 当院における B 型肝炎ワクチンの臨床試験

川崎医科大学附属川崎病院 内科

小林 和司, 加藤啓一郎, 中嶋伸一郎  
須藤 淳一, 朝倉 康景, 大村 晃一  
野坂 芳樹, 小林 敏成

(昭和59年11月12日受付)

### A Clinical Trial of Hepatitis B Vaccine at Kawasaki Hospital

Kazushi Kobayashi, Keiichiro Kato  
Shinichiro Nakashima, Junichi Sudo  
Yasukage Asakura, Koichi Ohmura  
Yoshiki Nosaka and Toshinari Kobayashi

Department of Medicine, Kawasaki Hospital  
Kawasaki Medical School

(Accepted on November 12, 1984)

川崎医科大学附属川崎病院の職員を中心に18名(男性16名, 女性2名)のハイリスクグループに, HBs 抗原蛋白として  $20 \mu\text{g}$  の B 型肝炎ワクチンを, 初回, 4 週間後, 24 週後の 3 回接種した. 3 回接種後の HBs 抗体陽転率は, RIA 法では疑陽性も含めると, 88.9% (16名/18名) で, HB ワクチンの有効性が確かめられた. 6 名の low responder のうち, 初回ワクチン接種 38 週後に HBs 抗体を検索し得た 2 名は抗体価の低下がみられ, 早期の追加接種が必要と考えられた. Low responder と non-responder は全員男性で, 男性はワクチンに対する抗体反応が弱いという既報に一致した. PHA 法では, 抗体陽転率は 55.5% (10名/18名) で, RIA 法で good responder であったもののみ陽性であった. 副作用は局所痛 4 件 (7.4%), 軽度倦怠感 3 件 (5.3%) のみで, 初回接種時に多くみられた. 重篤なものはなく, 安全性に問題はなかった.

The authors carried out a clinical trial of hepatitis B vaccine. Our study was comprised of 16 males and 2 females of high risk who received subcutaneous injections of HB vaccine at 4 and 24 weeks after the initial vaccination. One dose of the vaccine contained  $20 \mu\text{g}$  of HBsAg protein.

Of these subjects, 88.9 per cent (16/18) developed a primary HBs antibody which was measured by radioimmunoassay. HB vaccinations were highly effective, but 6 males were low responders (cut off index  $\leq 9.9$ ), and 2 of these 6 low responders showed a decrease in HBs antibody levels at 38 weeks after the initial vaccination. These low responders required another injection of HB vaccine. Since the 2 non-responders and 6 low responders were all males, it is likely that males tend to have a weak response to HB vaccinations. Of the persons vaccinated, 55.5 per cent (10/18) developed a primary HBs antibody which was

measured by passive homoagglutination. All of these persons showed a good response on the radioimmunoassay.

Side effects were seen in 7 of the 54 injections, including a sore arm in 4 injections (7.4%) and fatigue in 3 injections (5.3%). Most of these side effects were seen after the initial vaccination. No serious side effects were experienced in HB vaccinations. Thus, HB vaccinations appear to be safe.

Key Words ① Hepatitis B vaccine ② Clinical trial ③ HBs antibody

## はじめに

1965年に Blumberg<sup>1)</sup> がオーストラリア抗原 (HBs 抗原) を発見して以来, B型肝炎の研究は急速に進展し, B型肝炎ウィルス (HBV) の持続感染の成立, そして, その一部が慢性肝炎, 肝硬変, 肝癌と進行することや, 一過性感染でも, 少数例であるが劇症化することなどが明らかになった. このような症例の治療は困難な場合が多く, 感染予防対策が最も重要な課題と考えられる.

B型肝炎の予防には高力価抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) を注射する受動免疫と, B型肝炎ワクチン (HB ワクチン) 接種の能動免疫がある. すでに, HBIG は HBs 抗原陽性血で汚染された注射やメスの誤刺などによる事故, および HBe 抗原陽性の母親から生まれた児のキャリア化防止に使用され, 有効性と安全性が確立されている.

HBワクチンの開発は, 1970年に Krugmann<sup>2)</sup> が HBV を含む血清を希釈, 不活化したものを子供に接種し, 70%に有効であったと報告したのがきっかけとなり, その後, 各国で無症候性キャリアの血漿中から HBs 抗原を精製, 不活化した HB ワクチンが開発されてきた. 日本では1976年より厚生省 B型肝炎ワクチン開発協議会で基礎研究が開始され, 現在までに人体接種第3相試験が終了し, まもなく市販される段階である.

我々はこの全国的な第3相試験の一環として, 川崎医科大学附属川崎病院の職員を中心に18名のハイリスクグループに HB ワクチンを接種する機会を得, 若干の知見が得られたので, 文献的考察を加えて報告する.

## 対象と方法

HB ワクチン試験接種の対象 (Table 1) は HB ワクチンの意義と第1相および第2相試験の成績を了解し, ワクチンの接種を希望した健康人18名である. うちわけは川崎病院に勤務する内科医師7名, 外科医師4名, 整形外科医師4名, 内科外来看護婦1名と HBs 抗原陽性, HBe 抗原陽性の持続感染者の妻と子供で, 性別では男性16名, 女性2名, 年齢は4~53歳 (平均36.4歳) であった.

使用した HB ワクチンは北里研究所製で, HBs 抗原陽性, HBe 抗体陽性の無症候性キャリアの血漿から密度勾配超遠心法で HBs 抗原の小型粒子を精製し, Dane 粒子の混合の可能性も考慮して, その後, 60°C, 10時間の熱処理と 37°C, 96時間の0.05%ホルマリン処理をして二重の不活化が行われている. HBs 抗原蛋白 (adr) は 40 µg/ml で, アジュバンドとして水酸化アルミニウム (Al: 300 µg/ml), 保存剤として 0.01% (W/V) のチメロサルが添加されている.

HB ワクチンの接種方法は HBs 抗原蛋白として 20 µg を初回, 4週後, 24週後の3回皮下注射した. 4歳児 (Table 1, No. 1) には 10 µg を同様に接種した. 初回ワクチン接種前に HBs 抗原 (RIA 法), HBs 抗体 (RIA 法と PHA 法), GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP を, 4週後, 24週後のワクチン接種前と 28週後に HBs 抗体 (RIA 法と PHA 法), GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP を測定した.

RIA 法による HBs 抗原と HBs 抗体の測定 (使用キット名はそれぞれオースリア II-125, オーサブ) では cut off index を算定し, HBs

**Table 1.** Characteristics of 18 persons with hepatitis B vaccine inoculation and anti HBs response by weeks after initial hepatitis B vaccine inoculation by RIA (cut off index).

No.	age	sex	occupation	0 W	4 W	24 W	28 W
1	4	M	—	-(0.2)	-(0.6)	±(1.9)	+(30)
2	25	M	surgeon	-(0.4)	-(0.9)	+(9.8)	+(91)
3	26	M	surgeon	-(0.4)	-(0.5)	+(2.6)	+(29)
4	26	M	internist	-(0.5)	-(0.2)	-(0.4)	-(0.4)
5	28	M	internist	-(0.3)	-(0.3)	+(19)	+(31)
6	28	M	internist	-(0.2)	-(0.3)	±(1.9)	±(1.7)
7	29	M	internist	-(0.4)	-(0.2)	-(0.4)	-(0.4)
8	29	M	internist	-(0.6)	-(0.9)	+(13)	+(71)
9	30	F	nurse	-(0.3)	-(0.6)	+(2.0)	+(19)
10	30	M	surgeon	-(0.3)	+(2.2)	-(0.8)	+(2.5)
11	30	M	internist	-(0.4)	-(0.4)	+(4.1)	+(20)
12	31	M	orthopedist	-(0.4)	-(0.6)	-(0.9)	±(1.4)
13	31	M	orthopedist	-(0.2)	-(0.3)	-(0.7)	+(4.0)
14	32	M	orthopedist	-(0.2)	-(0.3)	±(1.7)	+(47)
15	32	M	surgeon	-(0.4)	-(0.4)	-(0.7)	+(7.5)
16	39	M	orthopedist	-(0.3)	-(0.3)	-(0.6)	±(1.1)
17	44	F	housewife	-(0.3)	-(0.5)	+(4.6)	+(7.9)
18	53	M	internist	-(0.3)	±(1.6)	+(18)	+(100)

**Table 2.** Anti HBs response by weeks after initial hepatitis B vaccine inoculation by PHA.

No.	0 W	4 W	24 W	28 W
1	—	—	—	2 <sup>5</sup>
2	—	—	—	2 <sup>8</sup>
3	—	—	—	2 <sup>5</sup>
4	—	—	—	—
5	—	—	2 <sup>3</sup>	2 <sup>5</sup>
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	—	—	2 <sup>6</sup>	2 <sup>7</sup>
9	—	—	—	2 <sup>5</sup>
10	—	—	—	—
11	—	—	2 <sup>4</sup>	2 <sup>5</sup>
12	—	—	—	—
13	—	—	—	—
14	—	—	—	2 <sup>5</sup>
15	—	—	—	—
16	—	—	—	—
17	—	—	2 <sup>3</sup>	2 <sup>7</sup>
18	—	—	2 <sup>4</sup>	2 <sup>7</sup>

抗原は0.9以下を陰性, 1.0~4.9を疑陽性, 5.0以上を陽性とし, HBs抗体は0.9以下を陰性, 1.0~1.9を疑陽性, 2.0以上を陽性とした。PHA法によるHBs抗体の測定(エーザイ)では2<sup>2</sup>以下を陰性, 2<sup>3</sup>以上を陽性とした。

副作用は接種翌日に調査し, 以後も副作用と思われる症状が見られた場合には直ちに担当医へ連絡するように指導した。さらに採血時にも問診した。

## 成 績

ワクチン接種前のHBs抗原, HBs抗体は全員陰性で, GOT, GPT,  $\gamma$ -GTPも正常であった。

ワクチン接種後のHBs抗体をRIA法で測定すると(Table 1), HBs抗体はワクチン接種4週後(初回接種後)では陰性16名(88.9%), 疑陽性1名(5.6%), 陽性1名(5.6%), 24週後(2回接種後)では陰性7名(38.9%), 疑陽性3名(16.7%), 陽性8名(44.4%)であった。28週後(3回接種後)では陰性2名(11.1%)

%, 疑陽性3名(16.7%), 陽性13名(72.2%)であった。3回接種後のcut off indexでは0.9以下のnon-responderが2名(11.1%), 1.0~9.9のlow responderが6名(33.3%), 10以上のgood responderが10名(55.6%)であった。

Low responderのうち初回ワクチン接種38週後にHBs抗体をRIA法で測定し得たNo.10と13の男性はそれぞれcut off indexで2.5(陽性), 4.0(陽性)から1.9(疑陽性), 2.8(陽性)へ低下していた。

性別の成績では, 男性は16名のうち2名がnon-responder, 6名がlow responderであったが, 女性は2名ともgood responderであった。

年齢別の成績では, 3回接種後のcut off indexは最年少の4歳の男児で30, 最年長の53歳の男性は100となり, 共にgood responderであった。

HBs抗体をPHA法で測定すると(Table 2), 1回接種後は全員陰性, 2回接種後は5名が陽

性, 3回接種後では10名(55.5%)が陽性であった。

経過中に行った肝機能検査では, No.11の男性のワクチン接種24週間のみ $\gamma$ -GTPが49 mu/mlと軽度高値を示したが, その後の経過観察では正常化していた。

副作用は54回接種のうち7件(13%)に認められたが, 局所痛4件(No.2, 4, 12の初回接種時, No.18の2回接種時), 軽度倦怠感3件(No.6, 15の初回接種時, No.9の3回接種時)のみで重篤な副作用はなかった。

## 考 察

北里研究所製のHBワクチン人体接種試験は, 第1相試験は開発関係者に16 $\mu$ gで, 第2相試験は医療従事者に40 $\mu$ gで, 初回, 4週間後, 24週間後の3回接種が行われた。初回接種4週間後(1回接種後), 28週間後(3回接種後)のHBs抗体(PHA法)の陽性率は第1相試験ではそれぞれ0%, 84%であったが, 第2相試験ではそれぞれ40%, 91%で, 抗体価も第1相試験より高く, 抗原量の多い方が抗体の出現時間が早く, 抗体価も高いことが明らかにされた。性別と年齢別陽性率では女性と若年者が高く, 男性と高齢者が低いことが示された。副作用は9.3%に認められたが, ほとんどが局所の腫脹, 倦怠感, 微熱で重篤なものは1例もなかったと報告されている。

第3相試験の一環として行った我々のHBワクチン接種試験でのHBs抗体陽転率は, RIA法では疑陽性も含めると, 初回接種後11.1%, 2回接種後61.1%, 3回接種後88.9%であった。これまで報告された医療従事者を主とするハイリスクグループにおけるHBワクチンの抗体陽転率は初回接種後25.7 $\pm$ 9.7%(12~43%), 2回接種後61.1 $\pm$ 17.7%(35~82%), 3回接種後95.0~3.2%(89.2~100%)と概算<sup>3)</sup>され, 我々の成績は既報とほぼ同じと考えられた。

今回の接種試験では18名のうち6名(33.3%)のlow responderがみられたが, 荒川<sup>3)</sup>

や鈴木ら<sup>4)</sup>の接種試験ではlow responderはそれぞれ37.8%, 19.7%であったと報告している。6名のlow responderのうち初回接種38週間後にHBs抗体を検索し得た2名の男性はcut off indexが低下していた。また, Szmunessら<sup>5)</sup>がhomosexualに対して行ったHBワクチンの二重盲検試験の報告では, 肝炎発症率が, low responder群ではプラセボ群より低いが, good responder群より高いことを明らかにしている。上述のように, low responderは, その数がかかり多く, われわれの成績から抗体価も早期に低下すると考えられ, ワクチン接種後も肝炎発症率がgood responderより高いことは, このグループに対する今後の検討の必要性を痛感させる。

現在までの報告では, non-responderは透析患者, 低栄養者, 高齢の男性に多くみられることが明らかにされ, 免疫遺伝学的な研究も行われている。Maupas<sup>6)</sup>は3回接種後non-responderであった22名に追加接種したところ, 15例(68.2%)が陽転, 最終的には98%が陽転し追加接種が有効であるとしている。我々の報告のNo.4, 7の2名のnon-responderとともに20歳台の健康な男性であることから, 追加接種をすれば, 抗体の陽転化が期待される。

男性は女性よりHBs抗体反応の弱いことは既に報告されているが, 我々の性別の成績でも, non-responder2名, low responder6名とも男性であり, 2名の女性はgood responderであった。

年齢別の成績では, 対象が主に20歳台, 30歳台であり, 年齢別による陽転率の差は論ぜられないが, 4歳の男児も53歳の男性もgood responderであった。現在までの接種試験の結果では, 高齢者は陽転率が低いことが示され, Maupas<sup>7)</sup>の小児についての成績では, 生後1か月以降であれば抗体反応は十分であることが証明されている。

PHA法で測定したHBs抗体陽転率は, 3回接種後に55.5%(10名/18名)で, RIA法で測定した陽転率よりかなり低い。PHA法で陽性

の10名はRIA法で全員 good responder, 陰性の8名はRIA法ではすべて low responder (6名) と non-responder (2名) であった. 荒川ら<sup>9)</sup>の接種試験では, low responder の14名中12名(85.7%)がPHA法で陰性であったと記載している. PHA法とRIA法の違いは感度の差であり, 感度の低いPHA法で測定した抗体陽転率は, RIA法で cut off index 10以上とした good responder の陽転率とほぼ同一と考えてよいように思われる.

このようにして獲得したHBs抗体がいつまで有効かの検討は十分に行われているとは言えないが, 矢野ら<sup>9)</sup>によれば, 抗体は1年後に80%以上消失するが, booster 効果により消失後も当分の間は予防効果があるとしている. Krugmannら<sup>9)</sup>は5年あるいはそれ以上の間隔で追加接種が必要であろうと報告している. 特に low responder は早期に抗体価が低下するので, 追加接種が特に必要であると考えられる.

経過中に1例にみられた $\gamma$ -GTPの軽度上昇は一時的なものであり, GOT, GPTの上昇も全くみられなかった. HBワクチン臨床試験で $\gamma$ -GTPの上昇について検討した文献は見当たらないが, 鈴木ら<sup>4)</sup>はGPTの異常出現率は3.0%であり, 一般の集団検診におけるGPTの異常出現率5~10%よりむしろ低率であったことから, HBワクチンとの因果関係は少ないとしている.

副作用を我々の接種試験でみると, 局所痛

4件(7.4%), 軽度倦怠感3件(5.3%)のみで, 局所痛に腫張は伴っていなかった. これらは初回接種時5件, 2回接種時1件, 3回接種時1件と, 初回接種時に多くみられた. 鈴木ら<sup>4)</sup>の報告でも副作用は初回接種時に多く, 接種ごとに減少している. Szmunnessら<sup>10)</sup>のまとめによれば, 局所痛, 微熱が主で, 局所痛は, 成人の10%, 小児の4%, 微熱はそれぞれ3%, 19%であったが, プラセボ群と著名な差はないことを示している. 成人は小児より接種量が多いため, 痛みを訴える人が多いと考えられる. 小児に使用する場合には, アジュバンドによる好ましくないIgEの反応を惹き起こす可能性もあり, アジュバンドなしの方が良いとの見解もある. 現在, 遺伝子組みかえにより生産されたHBワクチンが臨床試験中であり副作用も減少することが期待されている.

## 結 語

1. 18名のハイリスクグループにHBワクチンの臨床試験を行い, 有効性と安全性が確かめられた.
2. low responder は6名で, 得られた抗体価も早期に低下すると考えられた.
3. 男性は女性よりワクチンに対する抗体反応が弱いことが示唆された.
4. PHA法で測定した抗体陽性率は低く, RIA法で good responder のみに陽性であった.

## 文 献

- 1) Blumberg, B. S., Alter, H. J. and Vinich, S.: A new antigen in leukemia sera. J. A. M. A. 191: 541-546, 1965
- 2) Krugman, S., Giles, J. P. and Hammond, J.: Viral hepatitis, type B (MS-2 strain) studies on active immunization. J. A. M. A. 217: 41-45, 1971
- 3) 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 80: 974-982, 1983
- 4) 北研B型肝炎ワクチン研究会: 北研肝炎ワクチンの第3相試験成績について. 肝胆膵 9: 141-150, 1984
- 5) Szmunness, W., Stevens, C. E., Harley, E. J., Zang, E. A., Oleszko, 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: 832-841, 1980

- 6) Maupas, P., Chiron, J. P., Barin, F., Coursaget, P., Goudeau, A., Perrin, J., Denis, F. and Diopmar, I.: Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBs Ag carrier state in children. *Lancet* 1: 289—292, 1981
- 7) Maupas, P.: Potency and efficacy of HB vaccine applied to a high risk population—a five year study. *In* Hepatitis B vaccine, ed. by Maupas, P. and Guesery, P. Amsterdam, North-Holland Biomedical Press. 1981, p. 117
- 8) 矢野右人: HB ワクチンによる 抗体反応と獲得抗体の消長. 第 19 回日本肝臓学会総会抄録集. 久留米. 1983, p. 134
- 9) Krugmann, S.: The newly licensed hepatitis B vaccine characteristics and indications for use. *J. A. M. A.* 247: 2012—2015, 1982
- 10) Szmuness, W., Stevens, C. E., Zang, E. A., Harley, E. J. and Kellner, A.: A controlled clinical trial of the efficacy of hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology* 1: 377—385, 1981