

HBウイルス母児感染予防におけるHBワクチン投与例のHBs抗体保有状況とInvitroでのHBs抗原の特異抗原に対する細胞性免疫反応に関する検討

寺澤 総介

(厚生連岐阜病院小児科)

研究目的

HBIG-HBワクチン併用によりHBウイルス母児感染予防を施行した児を長期追跡し、HBウイルス(以下HBV)感染予防状況、HBs抗体保有状況及び、HBワクチンによりHBs抗体が陽性になり能動免疫を獲得した後、HBs抗体がPHA法にて陰性でもHBV感染が予防されている根拠に、In vitroでHBs抗原の特異抗原に対する細胞性免疫能がどれぐらい獲得されているかを検討した。この方法により、HBワクチン投与者のHBV予防能力の推定に利用できるか検討した。

研究対象及び方法

1. HBIG-HBワクチンによりHBウイルス母児感染予防を施行した児で、1年以上の経過観察をした90例を対象とした。HBIGは生後2日以内と2カ月時、HBワクチンは2, 3, 5カ月時に投与している児を原則とし、生後6カ月までにはHBIG, HBワクチンの投与は完了している。経過観察例の最長は6歳5カ月である。
2. HBV感染予防状況とHBs抗体保有状況は各例のHBs抗体(PHA法)、HBc抗体(RIA法)、HBs抗原(RPHA法)を参考とした。
3. HBs抗原の特異抗原に対する細胞性免疫能の検討は、HBIG-HBワクチン併用により予防した上記の児のうち、実施できた20例について検討した。なお、HBIG, HBワクチン非接種者5例、HBe抗原(+) HBs抗原キャリア5例をコントロールとした。

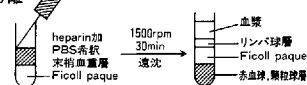
HBs抗原によるリンパ球刺激試験の方法は

図1に示した。

図1 方法

A. HBs抗原によるリンパ球刺激試験

1) リンパ球の分離



2) リンパ球数算定とHBs抗原液の調整

3) リンパ球浮遊液調整

リンパ球 : 1.0×10^6
 Streptomycin : 100µg
 Penicillin : 100unit
 FCS : 0.2ml
 RPMI 1640 : 0.8



4) リンパ球の培養及び³H-TdRの添加

CO₂培養器(37°C, 95%air, 5%CO₂)にて5日間培養。
 最後の16hrに³H-TdR添加培養

5) リンパ球の回収。

6) 液体シンチレーションカウンターにて³H-TdRの測定。

7) 判定

$$S.I.(\text{Stimulation Index})\% = \frac{\text{HBs抗原添加機体cpm}}{\text{HBs抗原無添加機体cpm}} \times 100$$

200%以上 : 陽性
 200%未満 : 陰性

B. HBウイルス関連抗原抗体の測定

HBsAg(RPHA法), HBsAb(PHA法),
 HBeAg, HBeAb, HBcAb(RIA法)

研究結果

HBIG-HBワクチン併用例の1年以上経過観察例を、調査時点の年齢で表1の如く区分し、そ

の時点におけるHBs抗体の保有状況、HBc抗体が陽性か否かを検討した。調査時点の一時点におけるHBs抗体の保有状況は、

表1 HBIG-HBワクチン併用例の最終観察時点でのHBs抗体保有状況(1年以上経過観察例)

最終観察期間		1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳	累積総計	
HBs抗体	HBsAbが観察中等時2 ³ 以上であった例数	26 (81.2%)	11 (76.6%)	8 (80%)	8 (66.7%)	4 (40%)	3	1	1	0	2	1	65
	PHA法	6 (18.8%)	3 (21.4%)	2 (20%)	4 (33.3%)	6 (60%)	0	2	0	1	0	1	25
観察期間中の総計		32	14	10	12	10	3	3	1	1	2	2	90
HBsAb(RIA法)の陽性例数 (インヒビション70%以上)		0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3

注：HBIG-HBワクチン併用例でHBsAgキャリア化した症例はなかった。

2歳半～3歳の段階でHBs抗体(PHA法)2³以上は12例中8例(66.7%)3歳から3歳半の段階で10例中4例(40%)と3歳を境界として半数を割っていた。3歳半以後に関しては例数が少なく、確定的なことは言えないが、HBs抗体価が低くてもHBV感染はおこしていない。

HBIG-HBワクチン併用例で1年以上経過観察した例には1年以後でHBVキャリア化した例はなかった。今回のプロトコールで行なったHBIG-HBワクチン投与例で生後4カ月で3例、生後2カ月で1例、HBVキャリア化した失敗例が4例あった。また、図1の如く、HBc抗体が陽性であるがHBVキャリア化をまぬがれた例が3例あった。これは、HBワクチンによる不完全な予防例と考えられる。これらの症例を呈示する。

(症例1)(図2)：2歳。女兒。

HBIGは生下時と1カ月時HBs抗体(-)なので投与し、2カ月に追加し、3,4カ月時にもHBs抗体上昇するので追加投与した。HBワクチンは2,3,5カ月に投与した。全般にHBs抗体の上昇がわるく、9カ月時HBs抗原2³(+)となる。HBs抗原は一過性陽性のみで、自然経過でHBs抗体上昇しないので14カ月にHBワクチンを追加し、16カ月時より2³陽性となった。

(症例2)(図3)：2歳半。男児。

HBIGは生下時、2カ月時、HBワクチンは2,3,5カ月時に投与した。HBs抗体は2⁵まで上昇したが低下が早く、16カ月にHBs抗原2⁵陽性、GPT 305 IU/lと肝障害が出現した。HBs抗原は20カ月まで陽性であったが、22カ月時陰性化しており、HBs抗体2³陽性であった。HBs抗原が一過性に陽性になったが、キャリア化はまぬがれた。

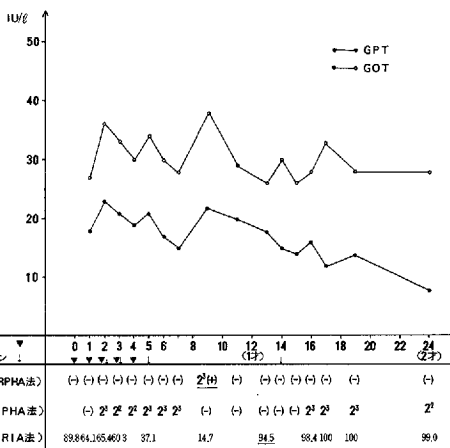


図2 症例1の臨床経過

(症例3)(図4): 3歳半。男児。

HBIGは生下時, 2カ月時に投与し, HBワクチンは2, 3, 5カ月時に投与した。しかしHBs抗体は上昇せず, HBc抗体は10カ月時 inhibition %, 66.1%と最低となり, 以後再上昇を示した。13カ月以後HBs抗体陽性となり, HBV感染があったと考えられた。

つぎにHBs抗原の特異抗原に対する細胞性免疫能をHBIG-HBワクチン併用例に対し検討した。まずHBs抗原によるリンパ球刺激試験の至適培養時間と濃度は図5の如くである。培養時間は5日間, 濃度は4, 0.4, 0.04 $\mu\text{g/ml}$ の3点とした。一例を図6に示した。この症例の場合4 $\mu\text{g/ml}$ で205%で陽性と判定した。

表2に検討した症例のHBs抗体価とHBs抗原に対する細胞性免疫反応をまとめた。HBs抗体が陽性でも, HBs抗原に対するリンパ球刺激試験(LST)が陰性である例があるが, これはHBs抗体産生メモリーの低下があると考えられる。

一般に1歳半~2歳の間でHBs抗原に対する細胞性免疫反応は高く, 1歳~1歳半の間では, HBs抗体は陽性だが, 細胞性免疫反応は陰性である傾向があった。液性免疫能と細胞性免疫能

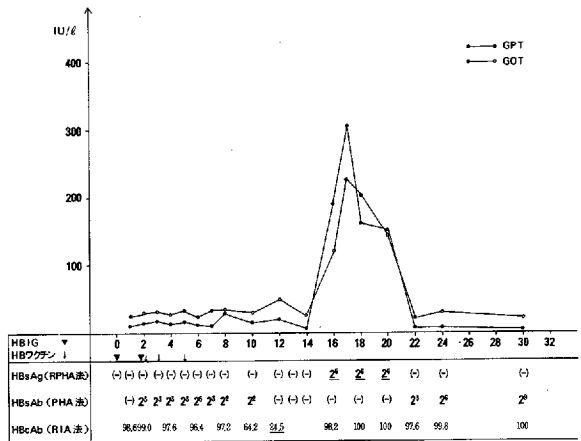


図3 症例2の臨床経過

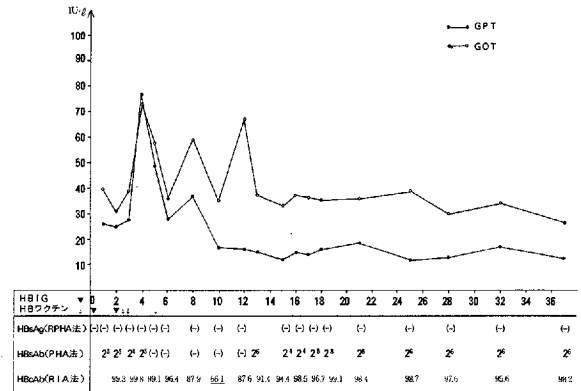


図4 症例3の臨床経過

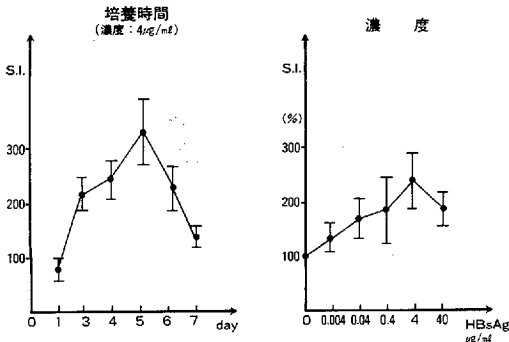


図5 HBs抗原によるリンパ球刺激試験の培養時間, 濃度についての検討

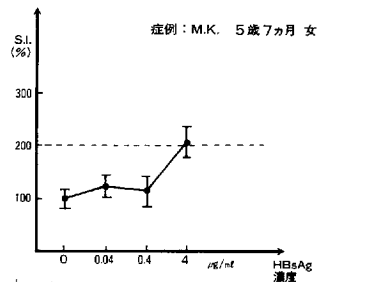


図6 HBs抗原刺激 Lymphocyte Stimulation Test

の時間的なずれがあると考えられた。年長になるほど細胞性免疫能は高まる傾向があった。

考 按

HBワクチン投与例の経過観察はつぎの点で必要である。HBs抗体陽性がどれぐらいの期間つづき、HBV感染を予防しているか否か。HBs抗体が下がって来てブースター効果を期待するとしたら、いつ頃、HBワクチンを投与すればよいか。著者らの検討では3歳¹⁾頃を境界としてHBs抗体の陰性化が半数におこると考えられる。しかし、HBVに感染しても、キャリア化を防止しており、HBワクチンは機能していると考えられた。

²⁾ HBs抗原の特異抗原に対するリンパ球幼若化反応は、In vitroでのHBVに対する細胞性免疫能を示すと考えられ、HBワクチン投与者について検討した。普通、HBs抗体陽性であればHBs抗原に対するリンパ球幼若化反応は陽性と考えられるが、HBs抗体陽性とHBs抗原に対するLSTに前者が後者に先行するという時間的なずれが認められた。これは、HBワクチンの第3回目の投与を初回より遅くなればなるほど反応がよくなるという事実の証明となる。HBs抗原によるLSTは、HBワクチン投与者のHBVに対する免疫能をみる参考になると考えられた。

表2 HBIG-HBワクチン併用例のHBs抗体価とHBs抗原に対する細胞性免疫反応

症 例	年 齢	性	HBs抗体価 (mIU/ml)	HBs抗原数 LST(%)	HBs抗原に対する 細胞性免疫反応	
1	M. K.	5歳7ヵ月	女	2 ^a	205	1/1
2	Y. F.	4歳2ヵ月	男	2 ^a	239	1/1
3	K. O.	3歳6ヵ月	男	2 ^a	87	2/4
4	Y. K.	3歳2ヵ月	女	2 ^a	344	
5	M. S.	3歳1ヵ月	女	2 ^a	309	
6	N. S.	3歳	女	(-)	118	
7	S. R.	2歳8ヵ月	女	2 ^a	309	
8	K. S.	2歳2ヵ月	男	2 ^a	139	
9	T. O.	2歳	男	2 ^a	81	
10	A. K.	1歳11ヵ月	男	2 ^a	412	4/7
11	K. R.	1歳7ヵ月	女	2 ^a	419	
12	M. R.	1歳6ヵ月	女	(-)	275	
13	H. Y.	1歳6ヵ月	男	2 ^a	107	
14	O. K.	1歳6ヵ月	男	(-)	126	
15	M. E.	1歳6ヵ月	女	2 ^a	215	
16	O. T.	1歳6ヵ月	女	2 ^a	109	
17	S. K.	1歳2ヵ月	男	(-)	181	0/4
18	K. K.	1歳	男	2 ^a	115	
19	N. D.	1歳	男	2 ^a	109	
20	F. T.	1歳	男	2 ^a	131	
21	HBsAg キャリア	5歳-15歳 5例	男 4人 女 1人		107±28.9 (m±SD)	
22	健康人 コントロール	2ヵ月-14歳 5例	男 3人 女 2人		119±27.43 (m±SD)	

文 献

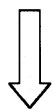
- 1) 橋本悦子, 中西敏己, 吉田錦吾, 邱世賢, 栗原毅, 山内克己, 奥田博明, 久満薫樹, 小幡裕 : B型肝炎ウイルスワクチンによるHBs抗体responseの長期観察と抗体産生のメモリーについて。肝臓27(10):1371~1375, 1986.
- 2) 高木均, 吉川朗, 山舖昌由, 吉田俊明, 桑原一郎, 永井茂雄, 石原清, 市田文弘 : HBワクチン接種者および各種B型肝炎患者におけるHBs抗原に対する特異的ならび非特異的細胞性免疫反応に関する研究。肝臓27(9):1237~1243, 1986.

追 記

岐阜県における61年4月1日~61年12月31日までのHBV母児感染予防実施状況は下記の如くです。

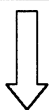
妊婦 :	新生児 :
HBs抗原の検査受診者 15267人(3261人)	第1回HBs抗原検査者 49人(9人)
HBs抗原陽性者 196人(79人)	第2回HBs抗原検査者 32人(9人)
妊婦のHBs抗原キャリア率は $\frac{196}{15267} \times 100 = 1.3\%$	第1回HBグロブリン投与者 48人(9人)
HBe抗原陽性者数 59人(17人)	第2回HBグロブリン投与者 40人(10人)
HBe抗原陽性者の占る割合 $\frac{59}{196} \times 100 = 30\%$	第1回HBワクチン投与者 40人(10人)
	第2回HBワクチン投与者 39人(10人)
	第3回HBワクチン投与者 29人(10人)

注:数字は岐阜県全体での総数()は岐阜市での人数



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

HBIG-HB ワクチン併用により HB ウイルス母児感染予防を施行した児を長期追跡し,HB ウイルス(以下 HBV)感染予防状況,HBs 抗体保有状況及び,HB ワクチンにより HBs 抗体が陽性になり能動免疫を獲得した後,HBs 抗体が PHA 法にて陰性でも HBV 感染が予防されている根拠に,In vitro で HBs 抗原の特異抗原に対する細胞性免疫能がどれくらい獲得されているかを検討した。この方法により,HB ワクチン投与者の HBV 予防能力の推定に利用できるかを検討した。