

1. 日本人の献血由来のものだけにしてほしい。
2. 海外の人たちの献血で作られたアルブミン(輸入製剤)だけにしてほしい。
3. どちらでもかまわない。

平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

特定生物由来製品の感染発見時における
医療機関関係に関する研究

分担研究報告書

HBs Ag 陰性 HIV 感染患者における HBV DNA の検出

分担研究者

柴山隆男
(東京都立豊島病院 消化器内科 部長)

平成 17 年度 厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
「特定生物由来製品の感染発見時における医療機関連携に関する研究」

分担研究報告書

HBs Ag 陰性 HIV 感染患者における HBV DNA の検出

分担研究者 柴山 隆男 (東京都立豊島病院 消化器内科)
研究協力者 比留間 潔 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科)
津田 文男 (東芝病院研究部)

研究要旨

HBs 抗原陰性血液の輸血で輸血後急性 B 型肝炎発症例が報告されている。この輸血のドナー血中には、HBs 抗原陰性であるにもかかわらず微量 HBV が存在 (occult HBV) している。今回の研究では、HBs 抗原陰性 HIV 感染症例において、HBV マーカー、および HBV DNA の出現頻度とその遺伝子型を検討した。その結果、HBs 抗体陽性あるいは HBc 抗体低力価であるにもかかわらず血中に微量 HBV を認める症例が少なからず存在し、その遺伝子型は日本には稀な遺伝子型が多いことが判明した。この事実は、今後の献血システムに対して問題点を惹起すると同時に、微量 HBV 持続陽性の原因と病態を解明し献血者保護を図ることが将来の安全な血液製剤の確保のために必要であることを示したと思われる。

分担研究者 柴山隆男
東京都立豊島病院 消化器内科 部長

A. 研究目的

我々は、日本人 HIV 感染者の HBV 感染率は健常人に比し高率で、その遺伝子型は日本で稀な遺伝子型 (A 型、D 型、E 型、G 型、H 型) が多いことを報告してきた。また、最近の傾向として、従来日本には認められない遺伝子型 A の HBV が都会を中心に多く認めるようになり、この遺伝子型 A の特徴として成人の急性 B 型肝炎から高率に慢性化することが知られてきている。一方、HBs 抗原陰性血液から微量 HBV (occult HBV) が認められる症例が報告され、この occult HBV の輸血で輸血後急性 B 型肝炎発症例も報告されている。

そこで今回我々は、HBs 抗原陰性日本人 HIV 感染者において HBV DNA を検出し、その頻度、HBV 遺伝子型、および臨床的意義を検討した。

B. 研究方法

対象は 1990 年から 2002 年の間に都立駒込病院を受診した日本人 HIV 感染者で、かつ HBs 抗原陰性者 276 例である。その内訳は男性 239 例、女性 37 例で、平均年齢は 39.7 歳である。HIV 感染の危険因子は性感染 247 例、血友病 11 例、その他 18 例であ

る。

検査方法は、HBs Ag は enzyme immunoassay (EIA) 法、抗 HBs 抗体は passive hemagglutination (PHA) 法、抗 HBc 抗体は hemagglutination inhibition (HI) 法である。HBV DNA は nested polymerase chain reaction (PCR) 法。HBV 遺伝子型の決定は S 領域の 396 塩基 (nt 272-667) と PreS 領域の 522 塩基 (nt 2948-154) を用いて、既報の genotype と同じ領域で neighbor-joining 法により対比した。抗 HCV 抗体は EIA 法で検査した。

C. 研究結果

1) HBV の各種抗体と抗 HCV 抗体の出現頻度

日本人で、かつ HBs 抗原陰性の HIV 感染患者 276 例の肝炎ウイルスマーカー (抗 HBs 抗体、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体) の出現頻度を年齢別に検討した (Table 1)。HIV 感染者 276 例の抗 HBs 抗体の陽性率は 47%、抗 HBc 抗体の陽性率は 52% であった。年齢別に分けて検討すると、抗 HBs 抗体、抗 HBc 抗体とも若い 20 歳から 50% 前後の高い陽性率を示した。抗 HCV 抗体の陽性率は 9% であった。HIV 感染患者は若い年代でも高率に肝炎ウイルスに感染している事が示された。

2) HBV DNA の陽性率

HBs 抗原陰性 HIV 感染患者において HIV 感染の危険因子ごとの HBV DNA の陽性率を示す (Table 2)。HBV DNA 検出率は 276 例中 11 例 (4%) であった。11 例とも HIV 感染の危険因子は性感染で、その遺伝子型は日本では稀な A 型 (ヨーロッパ型) が 6 例 (55%) と半分以上を占め、B 型 (アジア型) は 1 例 (9%)、C 型は 4 例 (36%) であった。この比率は、D 型、E 型、G 型、H 型は認めなかったが以前我々が報告した HBs 抗原陽性者の HBV 遺伝子型とほぼ同様であった。

3) HBV DNA 陽性症例における抗 HBs 抗体あるいは抗 HBc 抗体の有無

HBs 抗原陰性 HBV DNA 陽性例を抗 HBs 抗体あるいは抗 HBc 抗体の有無で分け、各群における HBV DNA 陽性率を検討した (Table 3)。すると、抗 HBs 抗体 (+) 抗 HBc 抗体 (+) は 6 例、抗 HBs 抗体 (+) 抗 HBc 抗体 (-) は 1 例、抗 HBs 抗体 (-) 抗 HBc 抗体 (+) は 1 例、抗 HBs 抗体 (-) 抗 HBc 抗体 (-) は 3 例であった。すなわち、抗 HBs 抗体陽性にもかかわらず HBV DNA を検出した症例は 11 例中 7 例 (64%) と高率であった。また、HBV DNA を検出した例で抗 HBc 抗体陰性であった症例は 4 例 (36%) であった。

4) HBV DNA 陽性あるいは陰性群における臨床的な差異

HBs 抗原陰性 HIV 感染者を HBV DNA 陽性例と陰性例に分け、年齢、性、HBV 関連抗体、あるいは抗 HCV 抗体、CD4 の各項目で検討した (Table 4)。その結果、CD4 の平均値は、HBV DNA 陰性群に比し、HBV DNA 陽性群で統計学的に有意に低かった (< 0.05)。

D. 考察

今回の研究で HBs 抗原陰性日本人 HIV 感染者では、HBV の既往感染者は約 64% と高率であることが示された。さらに、HIV 感染者では HBs 抗原陰性にもかかわらず HBV DNA を検出した例 (occult HBV) は約 4% であった。これは献血者の内 occult HBV とされる症例は約 0.01% であることから、HIV 感染者では有意に occult HBV の出現頻度が高いことが示された。

最近、occult HBV による輸血で輸血後急性 B 型肝炎発症例が報告されている。現在日赤では抗 HBc 抗体価が 32 倍以上を陽性とし、この抗 HBc 抗体陽性例に対しては個別に NAT を行い、微量 HBV DNA をチェックしている。しかし、抗 HBc 抗体価が 16 倍以下を抗 HBc 抗体陰性として扱い、これらに対しては現在 20 本プールで (HIV、HCV、HBV を一括して) NAT 検査をしている。すなわち、抗 HBc 抗体陰性群においては個別 NAT に比較して 20 倍感度が低下しているといえる。過去に occult HBV の輸血で輸血後 B

型肝炎を来たしたドナーの抗 HBc 抗体価は 16 倍であったことより抗 HBc 抗体低力価症例における HBV の微量な存在が重要な問題となっている。

我々の今回の検討では HIV 感染者では抗 HBc 抗体陰性あるいは抗 HBs 抗体陽性者においても高率に occult HBV の存在することを示した。すなわち、T 細胞を介した細胞性免疫機構が破綻した HIV 感染の様な症例では、抗 HBc 抗体陰性でも HBV が微量に存在することが多く、輸血血液に対する NAT 検査の基準の見直しのみならず、輸血の安全確保のためには微量 HBV 持続陽性の機序解明が重要であると考えられた。したがって、occult HBV の献血者が発見された場合、ただ献血者として不適格として排除するのみではなく、免疫応答をも調査して微量

HBV 持続陽性の原因を解明し献血者の保護をも図ることが、将来の安全な血液製剤の確保のために重要であると思われた。

E. 結論

HIV 感染患者では細胞性免疫が不全なため、高率に HBV キャリアーになっている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 第 4 1 回日本肝臓学会総会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

Table 1. Age-dependent prevalence of hepatitis virus markers among 276 patients with HIV-1

Age	N	HBs (%)	HBc (%)	Anti-HBV* (%)	HCV (%)
~19	2	0	0	0	0
20~29	64	27 (42.2)	34 (53.1)	38 (59.4)	9 (14.1)
30~39	78	34 (43.6)	35 (44.9)	45 (57.7)	7 (9.0)
40~49	79	44 (55.7)	46 (58.2)	59 (74.4)	7 (8.9)
50~59	37	15 (40.5)	18 (48.6)	21 (56.8)	1 (2.7)
60~70	16	9 (56.3)	10 (62.5)	14 (87.5)	2 (12.5)
Total	276	129 (46.7)	143 (51.8)	177 (64.1)	26 (9.4)

* Anti-HBV: Anti-HBs positive and/or anti-HBc positive

Table 2. The prevalence of HBV DNA in the 276 patients infected with HIV-1

	N	Age	Male (%)	HBV DNA	Genotype		
					Ae	Ba	C
Sexual contact							
Homosexual	110	38.2±10.4	100	6 (5.5%)	3	1	2
Bisexual	26	43.2±12.1	100	0			
Heterosexual	111	41.1±11.4	73	5 (4.5%)	3	0	2
Total	247	39.7±11.5	88	11 (4.5%)	6	1	4
Hemophilia	11	28.5±6.8	91	0			
Drug abuse	2	26.0±1.0	100	0			
BT* & Vaccine	4	47.0±13.8	50	0			
Unknown	12	42.9±13.1	75	0			
Total	276	39.7±11.5	87	11 (4.1%)			

* BT: Blood transfusion

Table 3. The prevalence of HBV DNA in the groups with or without anti-HBV*

Anti-HBs	Anti-HBc	N	Age	Male (%)	HBV DNA	Genotype		
						Ae	Ba	C
+	+	95	39.8±11.4	94	6 (6.3%)	4	0	2
-	+	48	41.2±12.3	94	1 (2.1%)	1	0	0
+	-	34	43.0±11.1	97	1 (2.9%)	0	1	0
-	-	99	37.7±10.9	73	3 (3.0%)	1	0	2
		276	28.5±6.8	91	11 (4.0%)	6	1	4

* Anti-HBV: Anti-HBs positive and/or anti-HBc positive

Table 4. The comparison of the features of the patients with HBV DNA with those of the patients without HBV DNA

	HBV DNA (+) (N=11)	HBV DNA (-) (N=265)	P
Age	37.9±10.0	39.8±11.6	NS
Male (%)	10 (91%)	229 (86%)	NS
Anti-HBs	7 (64%)	122 (46%)	NS
Anti-HBc	7 (64%)	136 (51%)	NS
Anti-HBV*	6 (54%)	89 (34%)	NS
Anti-HCV	1 (9%)	22 (8%)	NS
CD4	168±134	287±236	<0.05

* Anti-HBV: Anti-HBs positive and/or anti-HBc positive

研究成果の刊行

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻名	ページ	出版年
比留間潔	医療機関における遡及調査への 対応 -緊急アンケート調査の結果 報告-	血液事業	27(1)	176-179	2004
比留間潔	血液製剤の遡及調査	東京都 臨床検査 技師会誌	33(6)	357-361	2005