

輸血後 B 型肝炎は何故未だに起こるのか

吉澤 浩司

(広島大学大学院医歯薬学総合研究科 疫学・疾病制御学 教授)

飯野先生、ご紹介ありがとうございました。

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染の全般について、これまでの背景を詳しく紹介していただきましたので、さっそく本題に入りたいと思います。

わが国では、輸血後肝炎を予防するために、献血による血液供給体制の確立以来、その時代、その時代の社会的背景、ウイルス肝炎研究の進歩に合わせて、血液の安全性の向上のための対策が立てられ、いち早く実施に移されてきたことは御承知の通りです。

1999年からは、世界に先駆けて核酸増幅検査 (Nucleic acid amplification test: NAT) による HBV DNA、HCV RNA、HIV RNA の同時検査が導入され、わが国の血液の安全性は、一段と向上しました。

しかし、それにもかかわらず、輸血に用いた血液を感染源とする B型肝炎 (以下、輸血後 B型肝炎と記す) は根絶するには至らない現状にあります。

今日は、わが国における輸血後 B型肝炎の現状と、HBV の感染論的視点を基とした今後の対応策についてお話してみたいと思います。

スライド 1

輸血後 B型肝炎は何故未だに起こるのか

— 感染論的視点からのアプローチ —

吉澤 浩司

広島大学大学院 疫学・疾病制御学

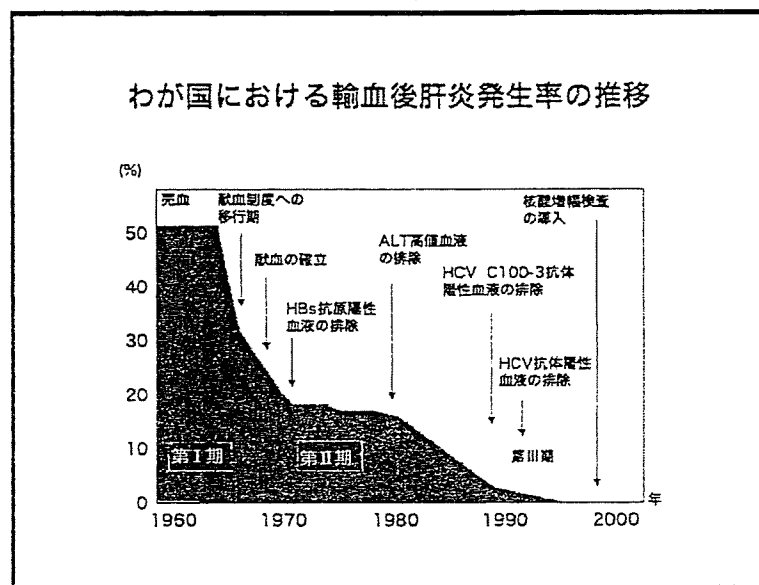
平成17年度 厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業
公開報告会 (2006.2.11) 福岡県
シンポジウム「ウイルス肝炎最近の進歩」

まず、わが国における輸血後肝炎発生率の年次推移をみていただきます。

1989年11月からのHCV C100-3抗体検査の導入、およびHBc抗体検査、続いて1992年2月からのHCV抗体検査の導入に伴って、1980年代の終りまで残っていた輸血後C型肝炎がほとんどその姿を消すに至った段階で、わが国の輸血後肝炎対策の大筋は達成されたと言っても過言ではないと思います。

これに加えて、1999年10月から、核酸増幅検査（NAT）によるHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAの同時検査によるスクリーニングが全面的に導入され、輸血後B型、C型肝炎の発生率は、お示しする図の上では見えない程度にまで減少して現在に至っている。これが今日の話の背景ということになります。

スライド2



日赤血液センターによって全国の病院から収集され、解析された核酸増幅検査（NAT）によるHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAの同時検査導入の前と後における輸血後B型肝炎、C型肝炎、HIV感染発生率の集計結果をまとめたものです。

各病院から「輸血後B型肝炎疑い」、「輸血後C型肝炎疑い」、および「輸血に伴うHIV感染疑い」として届け出がなされた症例数を分母に、また、輸血に用いた血液と「感染」との因果関係が立証された症例数を分子に示しています。

核酸増幅検査（NAT）によるHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAの同時検査が導入される前には、わずかに残っていた輸血後C型肝炎、輸血に伴うHIV感染が、NAT導入後には完全にゼロとなっています。これに対して、輸血後B型

肝炎（輸血に伴うHBVの不顕性感染症例も含む）だけは導入前に比べて半減したものの、その後もごく少数ながら残っている点が注目されます。

なお、わが国では、年間約100万人が輸血を受け、このうち輸血後1年以上の生存者数は約50%、すなわち約50万人とされています。

日赤血液センターが行なった遡及調査の結果によれば、この50万人の中から発生する輸血に伴う（顕性、不顕性の両者を併せた）HBV感染例は、最大限に見積もっても年間20例には満たないとされています。今日の話は、ここまで追いつめた後の、このごくわずかに残っている「輸血に伴うHBV感染」例への対処に関するものであるということをご理解しておいていただきたいと思えます。

スライド3

核酸増幅検査（NAT）導入前後における 輸血後HBV、HCV、HIV感染の推移				
JRC 1999~2002				
年	NAT導入	HBV	HCV	HIV
1999	前	18 /39	5 /45	2 /2
1999	後	3 /14	0 /15	0
2000		5 /41	0 /56	0
2001		7 /49	0 /51	0 /1
2002		8 /65	0 /33	0

輸血との因果関係確定数 / 病院からの報告数

社会におけるHBVの感染率を論じる際には、1) HBV持続感染者の率（HBVキャリア率）、2) HBVの感染既往者の率（HBc抗体陽性率）、3) HBV感染の新規発生率、の3つに分けて考えるとわかり易いことがわかってきました。

まず、1) のHBVキャリア率については改めて説明するまでもないと思えます。2) のHBc抗体陽性率については、HBs抗体が同時に検出される場合も、されない場合も含めて、これまでは、HBVに感染して治癒した後の状態（感染既往、血清学的には、過去におけるHBVへの曝露率）と考えられてきました。しかし、近年、HBc抗体陽性者の肝細胞内にはごく微量ながらHBVが存在し続けており、また、現在の核酸増幅検査（NAT）の検出感度で検出できる量の（ 10^2 コピー/ml以上の）HBV DNAが血中に放出されている場合があります、時に、

このような状態にある人の血液が感染源となって輸血に伴うHBV感染が起こる場合があることも明らかとなってきました。今日は、このような状態を「HBV感染晩期」と呼んで以後の話をすすめることにしたいと思います。3)のHBV感染の新規発生については、改めて説明するまでもないと思いますが、この状態では血中のHBVは免疫複合体 (immune complex) を形成していないため、単位ウイルス量あたりの感染力が強く、対処が難しいことがわかっています。後程、この状態に対する対処の仕方について感受性動物 (チンパンジー) を用いた感染実験の結果も加えて感染論の立場から話してみたいと思います。

スライド4

HBV感染の特性に基づいた 血液の安全性向上のための対策	
HBV感染の態様	対 策
・ HBV持続感染 (HBVキャリア状態)	: HBs抗原の検出
・ HBV感染既往 (HBV感染の晩期)	: Hbc抗体の検出、測定 : 核酸増幅検査 (NAT) によるHBV DNAの検出 (過去の献血履歴)
・ HBV感染の新規発生 (HBV感染の早期)	: 核酸増幅検査 (NAT) によるHBV DNAの検出 : 安全性向上のための教育 (検査を目的とした献血の排除)

まず、定型的なB型肝炎ウイルスの持続感染状態 (HBVキャリア状態) の経過から見ていただきます。

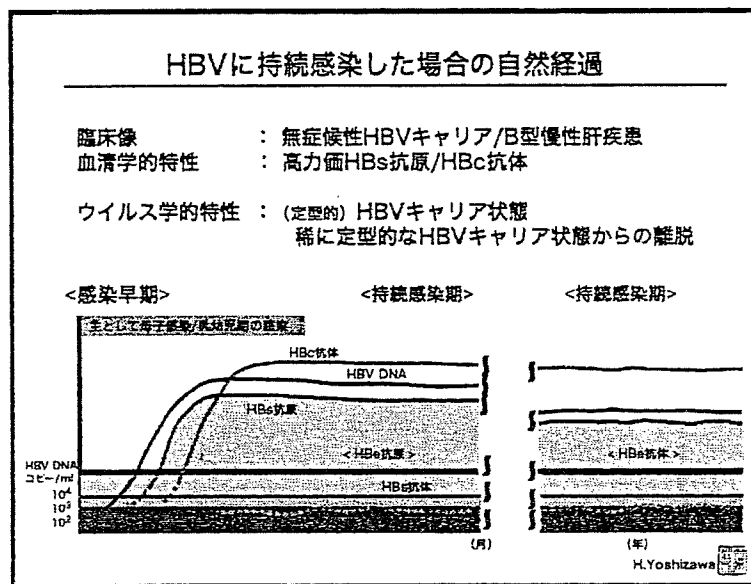
一般に、HBVキャリアの血中には高力価のHBs抗原、Hbc抗体が存在し続け、またHBV DNAも多量に存在し続けます。

従って、この状態にある人の血液をスクリーニングするためには、凝集法 (R-PHA法) を用いたHBs抗原検査を行うだけで十分であると言えます。日赤血液センターでは、凝集法によるHBs抗原検査に加えて、Hbc抗体価測定によるスクリーニング検査 (Hbc抗体価 2^5 HI価以上の血液を排除) も平行して行なっていることから、この集団を対象とした対処に限って言えば、より検出感度の高いHBs抗原検出系の導入を考える必要も、また、核酸増幅検査 (NAT) によるHBV DNA検査を追加して行なう必要もないと言えます。

なお、HBV キャリアでは多くの場合、10代～30代にHBe抗原陽性の状態からHBe抗体陽性の状態への変換が occurs (HBe抗原、抗体のセロコンバージョン)。一般に、HBe抗体陽性の状態になると、HBs抗原の力価は低下しますが、それでも上記のHBs抗原検査、HBc抗体価の測定を組み合わせたスクリーニングシステムで十分に対処することができます。

また、稀にHBV キャリア状態からの自然離脱が occurs、HBs抗原が検出できなくなることもありますが、HBc抗体は年単位で徐々にその力価は低下するものの血中に存在し続けるため、この状態に対してはHBc抗体価測定によるスクリーニングと、核酸増幅検査 (NAT) によるHBV DNAの検出を組み合わせた、次に述べる「HBV感染晩期」の状態に対する対応により十分に対処することができます。

スライド5



次の「HBV感染の晩期」の状態についての理解と対処は、もう少し複雑になります。

従来は、HBVの一過性感染を経過した後は、HBVは生体(宿主)から完全に排除されて免疫ができ、生涯にわたってHBVに再感染することはないと解釈されてきました。また、HBVキャリア状態からの離脱が occurred後も同様の状態になると解釈され、両者は一括して「HBV感染既往の状態」と呼ばれてきました。

しかし、近年、このような状態にある人の肝細胞内には、ごく微量ながら

HBVが存在し続けており、血液中にもHBVが放出されている（NATにより検出できる量のHBV DNAが放出されている）場合があり、時にこの状態の血液が感染源となって輸血後B型肝炎が起こる場合があることもわかってきました。

HBc抗体陽性（HBs抗原は陰性）の血液が、HBVの感染源となり得ることが初めて認識されたきっかけは、1970年代に、当時国立療養所東京病院で輸血後肝炎の追跡調査をしておられた外科の片山透先生が輸血後B型劇症肝炎の1例に遭遇されたことでした。

当時は既に凝集法（R-PHA法）によるHBs抗原のスクリーニング検査が定着していましたが、この患者への輸血に使われた血液を提供した献血者全員の協力を得て血液を再採血して改めて調べてみると、HBs抗原は全例陰性であったものの、1例だけHBc抗体が陽性（高力価陽性：2^{12.1}IAHA価）の献血者がみつき、この献血者の血液が感染源になったと想定されました。

当時は、ごく微量のHBVを直接検出する方法がなかったため、HBs抗原が陰性であっても、高力価のHBc抗体が検出される血液（の一部）は他に対して感染源となる場合もあり得る、という、いわば傍証を得た段階で終わっていたわけです。

スライド6

HBV感染の特性に基づいた 血液の安全性向上のための対策	
HBV感染の態様	対 策
・HBV持続感染 (HBVキャリア状態)	: HBs抗原の検出
・HBV感染既往 (HBV感染の晩期)	: HBc抗体の検出、測定 : 核酸増幅検査 (NAT) によるHBV DNAの検出 (過去の献血履歴)
・HBV感染の新規発生 (HBV感染の早期)	: 核酸増幅検査 (NAT) によるHBV DNAの検出 : 安全性向上のための教育 (検査を目的とした献血の排除)

1980年代に入り、当時埼玉県赤十字血液センターの研究部にいた柚木久雄氏（現 日赤中央血液研究所 NAT部 部長）がHBc抗体陽性（HBs抗原は陰性）の血液を対象としてHBV DNAの検出を試みた結果、HBc抗体価が高い値を示す（HBs抗原陰性の）集団では、比較的高い頻度でHBV DNAが検出されること、HBc抗体価が2⁶HI 価未満の集団では（当時の検出感度では）HBV DNAは検出されないことがわかりました。

この成績が基礎となって、全国の日赤血液センターにおいて1989年11月からHBc抗体が2⁶HI 価以上の血液を排除するスクリーニングが導入されることとなりました（現在はHBc抗体：2⁵HI 価以上の血液を排除）。

更に、1999年10月からは核酸増幅検査（NAT）によるHBV DNA検査が導入され、輸血後B型肝炎は日常的にはほとんどその姿をみることはない程にまで減少し今日に至っていることは初めにお話しした通りです。

スライド7

HBc抗体価別にみたHBV DNA検出率
 - HBc抗体価測定によるスクリーニングの根拠となったデータ -
 - Iizuka H. et al. Vox Sang 1992 -

HBc 抗体価 2 ^N HI 価	対象数 ¹⁾	HBV DNA 陽性数 ²⁾ (%)
12 ^U	13	5 (38.5)
11	8	1 (12.5)
10	14	0
9	13	2 (15.3)
8	26	1 (3.8)
7	48	1 (2.0)
6	53	2 (3.8)

5	53	0
4	49	0
3	17	0
合 計	294	12

12

 175
 (6.9)

0

 119

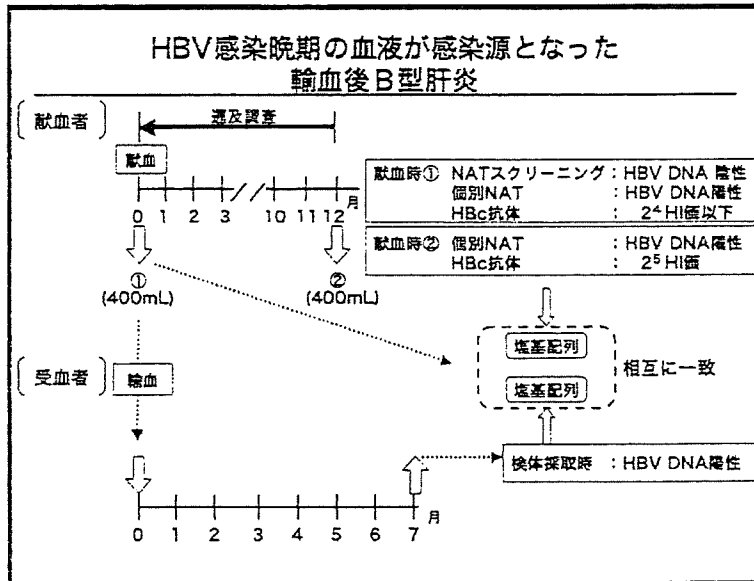
1)¹⁾ HBs抗原 陰性
 2)²⁾ PCR によるHBV DNAの検出 (1980年代)

しかし、一方では、日赤血液センターによって行われた丹念な遡及調査の結果、HBc抗体価が、現在のスクリーニングレベルである2⁵HI 価未満で、当時の50本ミニプールNAT（献血された血液50本をプールしたものを1検体としてNATによりHBV DNAを検出する方法）ではHBV DNAが検出できない（HBV DNA量に換算して、10³ コピー/ml 未満のHBV量の）血液が感染源となった輸

血後B型肝炎例も見つかってきました。

ここで、「HBV感染の晩期」という概念を形作る過程で得た様々な傍証、確証を順を追って話しておきたいと思います。

スライド8



血中のHBs抗原が陰性であっても、HBe抗体価が高い値 (2¹² IU/mL以上) を示す例では肝細胞内にHBVが存在する場合がある (正しくは肝細胞内にHBs抗原、HBe抗原の存在が証明される場合がある) ことは1977年に蛍光抗体法により初めて見出されました。これは、当時岐阜大学の内科に居られた小島峯雄先生の症例を、当時東京都立臨床医学総合研究所に居た私達が蛍光抗体法により染め出したことにより明らかになったものです。

その後、永い間にわたり、この問題についての進展はみられませんでした。1990年代の後半に入り、肝移植が行われるようになってから、再び注目を集めることとなりました。

まず、1997年に、HBVに免疫を持たない患者 (レシピエント) が、HBe抗体陽性 (HBs抗原は陰性) の提供者 (ドナー) 由来の肝臓の移植を受けると、その75%はHBVに感染するとの報告が米国からなされました。

同様に、1998年には、京都大学のグループから、その100%にHBVの感染がおこるとの報告がなされています。

当初、私達は片山先生の例、および蛍光抗体法による経験などから、ドナー

のHBc抗体価は高い値を示すに違いないと考えていたのですが、京都大学からの報告では、ドナーのHBc抗体価を測定してあり、HBc抗体価が高い場合でも、低い場合でも全てのレシピエントにHBVの感染が成立するとされている点が驚きでした。これらの報告が契機となって、その直後から多くの研究者によってHBc抗体陽性（HBs抗原は陰性）の人の肝細胞内でのHBV DNAの局在（存在状態）が調べられ、最終的には2000年に、同じ京都大学のグループによって、このような症例では（現在の検出系による感度では血中にHBV DNAが検出されない場合でも）肝細胞の中にはHBVそれ自体が存在し続けていることが明らかにされました。

つまり、従来は「感染既往」=「完全治癒後の状態」と考えられていた一過性感染経過後あるいはHBVキャリア状態からの離脱後の状態は、ウイルス学的には全てウイルスの持続感染状態であると言って良いこと（従来の概念を変更する必要があること）が初めて明らかにされたわけです。

スライド 9

HBVの急性感染経過後（HBs抗原陰性、HBc抗体陽性）の肝細胞内にHBVは存在し続ける

1977 Immunohistological evidence of staining HBsAg/HBcAg in the liver (Japan)
Gastroenterology
CORRELATION BETWEEN TITER OF ANTIBODY TO HEPATITIS B CORE ANTIGEN AND PRESENCE OF VIRAL ANTIGENS IN THE LIVER

1997 Transmission of HBV to naive recipients of liver transplantation (USA)
Transplantation
INFECTIVITY OF HEPATIC ALLOGRAFTS WITH ANTIBODIES TO HEPATITIS B VIRUS

1998 (Japan)
Transplantation
TRANSMISSION OF HEPATITIS B VIRUS FROM HEPATITIS B CORE ANTIBODY-POSITIVE DONORS IN FURTHER RELATED LIVER TRANSPLANTS

2000 Molecular evidence of latent infection in the liver (Japan)
Hepatology
Latent Hepatitis B Virus Infection in Healthy Individuals With Antibodies to Hepatitis B Core Antigen

この事実、核酸増幅検査（NAT）により HBV DNA が検出された献血者集団のウイルス、血清学的解析結果からも裏付けられています。

日赤血液センターにおいて、1999年7月から首都圏での試行、同年10月からの全面実施以来、2005年12月末までに、計33,837,075本の献血者の血液を対象として核酸増幅検査（NAT）によるHBV DNA、HCV RNA、HIV RNAの同時検査が行われ、HBV DNA、HCV RNA、HIV RNA 陽性の血液がそれぞれ625本、93本、12本見出されています。

スライド10

核酸増幅検査（NAT）による HBV DNA、HCV RNA、HIV RNA検出数					
— 日赤中央血液研究所 1999.7.1～2005.12.31 —					
期間	検体の プールサイズ	検査数	陽性数		
			HBV DNA	HCV RNA	HIV RNA
1999.7～2000.1	500	2,140,207	19	8	0
2000.2～2004.8	50	24,702,784	473	72	8
2004.8～2005.12	20	6,994,084	133	13	4
合計		33,837,075	625	93	12

HBV DNA が検出された625人の献血者を10歳きざみの年齢集団ごとに区切り、日常検査に用いられている凝集法（HI法）よりも検出感度の高い酵素抗体法（EIA法）によりHBc抗体を検出したところ、30歳代以下の集団ではわずか5例にHBc抗体が検出されたにすぎないのに対して、40歳代では18.3%、50歳代では52.0%、60歳代では88%にHBc抗体が検出される（これらの献血者は「HBV感染の晩期」にあたる）という結果が得られました。

現在、日赤血液センターでは、HBc抗体価が2⁵HI価以上の値を示し、中和抗体であるHBs抗体価が200mIU/ml未満の値を示すという条件を満たす献血者の血液は核酸増幅検査（NAT）によるHBV DNA検査に回される前にあらかじめ排除されています。

にもかかわらず、スライド8に示したような「HBV感染晩期」の血液を感染源とする輸血後B型肝炎例が稀ながら現実に発生していること、また、ここに

示したように NAT により HBV DNA が検出された高年齢層の献血者を調べてみると、その多くは現行の HBc 抗体のスクリーニング基準ではチェックされない、ごく低力価の HBc 抗体陽性者によって占められていることなどから、HBc 抗体価のスクリーニングレベルを現行の 2⁵HI 価よりも低く設定することにより、血液の安全性の向上を図ろうと言う考え方も当然出てくることとなります。

しかし、この考え方は、はたして現実的、かつ有効なものなのでしょうか。これからいくつかの傍証をもとに話をすすめていってみたいと思います。

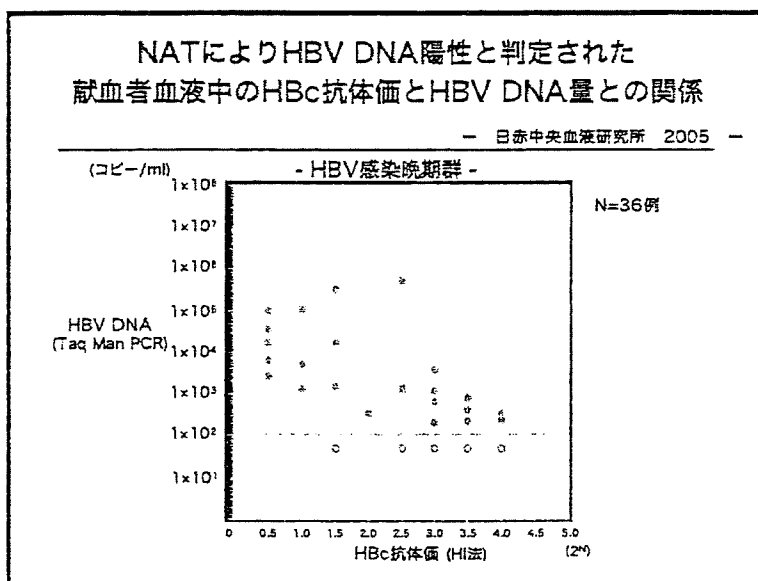
スライド 11

核酸増幅検査 (NAT) により HBV DNA が検出された献血者 625 例の 年齢別にみた HBc 抗体陽性率 — 日赤中央血液研究所 2005.12 —		
年 齢	HBV DNA 陽性数	HBc 抗体 陽性数 (%)
10代	67	2 (3.0)
20代	285	3 (1.1)
30代	138	0
40代	60	11 (18.3)
50代	50	26 (52.0)
60代	25	22 (88.0)
合 計	625	64 (10.2)

・HBc 抗体の測定：HI法 and/or AxSYM[®] による

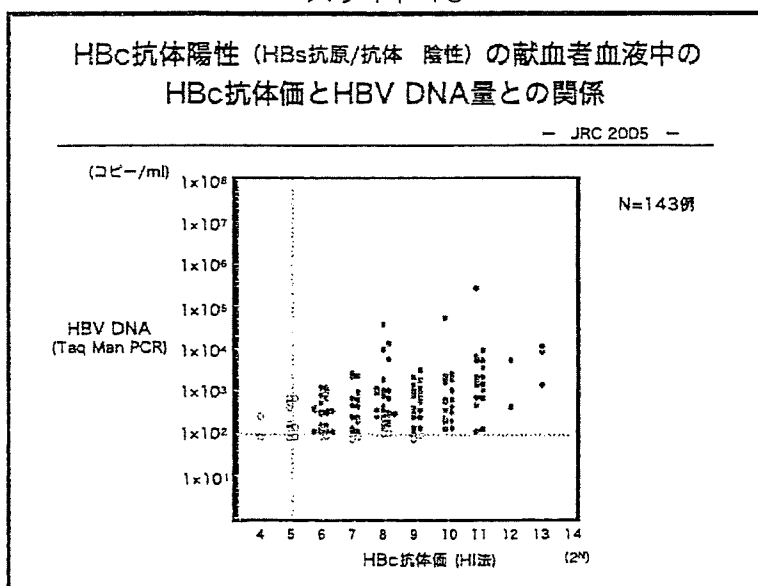
まず、NAT により HBV DNA が検出され、同時に低力価の (2⁵HI 価未満の) HBc 抗体が検出された、計 36 例の献血者由来の血液中の HBV DNA 量と HBc 抗体価の分布を対比してみると、この集団で見ると、HBV DNA 量と HBc 抗体価との間に相関はみられないことが明らかとなりました (HBc 抗体価がごく低力価を示すものでも、HBV DNA の量が多い例が見られます)。

スライド 12



更に、この関係は、HBc抗体価が2⁵HI価以上の(HBs抗原、抗体陰性の)143例の集団でみた場合でも同じで、HBV DNA量とHBc抗体価との間に相関はみられません。では、核酸増幅検査(NAT)に回す前に、各都道府県の血液センターの検査室でHBc抗体価を測定する意味はどこにあるのでしょうか？

スライド 13



無作為に集めた HBc 抗体陽性 (HBs 抗原は陰性) の 143 例の集団を、現在の核酸増幅検査 (NAT) による検出感度、すなわち、HBV DNA 量に換算して、 10^2 コピー/ml 以上を「陽性」、それ未満のものを「陰性」と判定して、HBc 抗体価別に並べてみますと、HBc 抗体価が高い集団では、HBV DNA 陽性と判定される頻度が高く、HBc 抗体価が低い集団では HBV DNA 陽性と判定される頻度が低いという関係があることがわかりました。

現在、HBs 抗原が検出されない場合でも HBc 抗体が 2^5 HI 価を上回る献血者の血液は (中和抗体である HBs 抗体が 200mIU/ml 未満である場合には) あらかじめ、排除するというスクリーニング法が採用されていますが、このスクリーニング方式は結果的に、NAT により HBV DNA が検出される頻度の高い集団をあらかじめ排除し、その後に残った (HBV DNA が検出される頻度が低い) HBc 抗体低力価の (2^5 HI 価未満の) の集団を NAT による HBV DNA 検査によりバックアップして安全性の向上を図るという合理的なシステムになっていたことが改めてわかったわけです。

スライド 14

**HBc 抗体陽性 (HBs 抗原/抗体 陰性) 463 例の
HBc 抗体価別にみた HBV DNA 検出率**

- JRC 2005 -

HBc 抗体価 (2^N HI 価)	対象数	HBV DNA 陽性数 (%)
12 \hat{U}	5	5 (100.)
11	20	17 (85.0)
10	31	19 (61.3)
9	48	24 (50.0)
8	54	27 (50.0)
7	72	17 (23.6)
6	96	23 (24.0)
5	117	9 (7.7)
4	20	2 (10.0)
合計	463	143 (30.8)

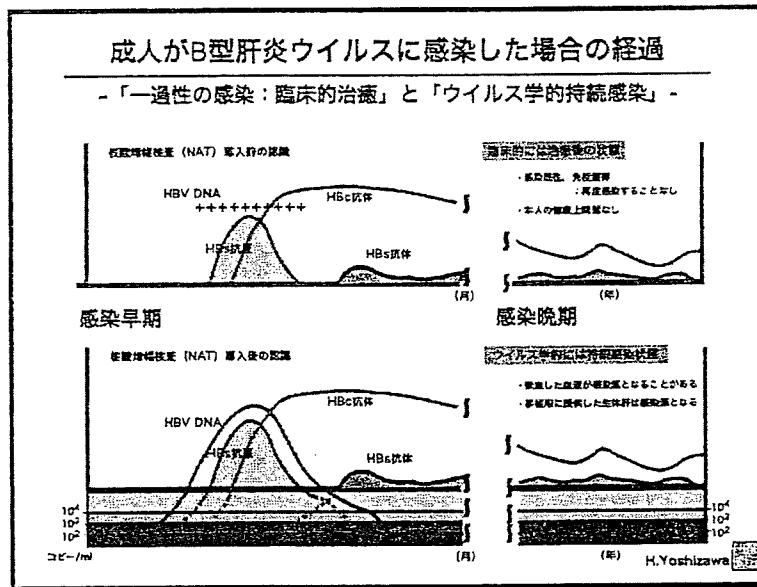
ここで、これまでの話をもとに、成人が HBV に急性感染した場合の自然経過について従来の理解と、核酸増幅検査 (NAT) 導入後の (現時点における) 理解とを対比してまとめておきたいと思います。

従来の理解では、HBVに感染すると、一定の潜伏期を経て、HBV DNA、HBs抗原、HBc抗体が順を追って血中に出現し、HBs抗原が血中から消失した後に、月単位での間隔をあけて、HBs抗体が出現する。この状態は臨床的には完全治癒、免疫を獲得した状態であり、生涯にわたってHBVに再感染することはない状態になったと解釈されてきました。また、もちろん（肝臓の病気に関しては）本人の健康上問題はありません。くり返しますが、臨床的には、HBVの急性感染経過後の概念については、これまでの理解を変更する必要はありません。

しかし、ウイルス学的に精査すると、一過性の感染経過後も、HBVは肝細胞の中に存在し続け、血中にもごく微量ながらHBV DNAは放出され続けており、時に核酸増幅検査（NAT）の検出感度（ 10^2 コピー/ml）、あるいはこれを上回る濃度に達する場合があること、また、輸血後B型肝炎の原因となる場合もあることを理解しておく必要があることがわかってきました。つまり、一過性感染経過後の状態（同様に、HBVキャリアからの離脱後の状態も）は、ウイルス学的にみればHBVの持続感染状態にあると理解しておくことが必要であると言えます。この状態を「HBV感染の晩期」と呼ぶことにいたします。

なお、「HBV感染早期」の経過をウイルス学的立場からみた詳細については後程、話をさせていただきます。

スライド 15



HBc抗体陽性率が低い欧米では、低力価のものも含めて、HBc抗体陽性の全ての血液を排除すれば、「HBV感染晩期」の血液を感染源とする輸血後B型肝炎の問題については解決済みということになります。

しかし、広島県赤十字血液センターで調べてみると、低力価のものも含めると、献血者におけるHBc抗体陽性率は19%にものぼり、特に50歳以上の年齢層では30%を越えることがわかりました。日本国内では、いずれの地域においてもこれと似たような状況であると考えられることから、欧米のやり方をまねて低力価のものも含めてHBc抗体陽性の血液の全てを排除することは実際的ではないことは誰が見ても明らかなことだと言えます。

スライド16

年齢別にみたHBc抗体陽性率						
- HBs抗原陰性の献血者375例について -						
- 広島県赤十字血液センター, 2001 -						
合計			男性		女性	
年齢	献血者数	HBc抗体 陽性数(%)*	献血者数	HBc抗体 陽性数(%)	献血者数	HBc抗体 陽性数(%)
<19	40	3 (7.5)	20	3 (15.0)	20	0
20~29	40	2 (5.0)	20	1 (5.0)	20	1 (5.0)
30~39	40	3 (7.8)	20	2 (10.0)	20	1 (5.0)
40~49	98	12 (12.2)	50	7 (14.0)	48	5 (10.4)
50~59	96	32 (30.0)	60	26 (43.3)	36	6 (16.6)
60~	61	21 (34.5)	31	9 (29.0)	30	12 (40.0)
合計	375	73 (19.5)	201	48 (23.9)	174	25 (14.4)

* HBc抗体の測定: AxSYM[®] による

ここで、「HBV感染晩期」の状態を、再度整理してまとめてみました。

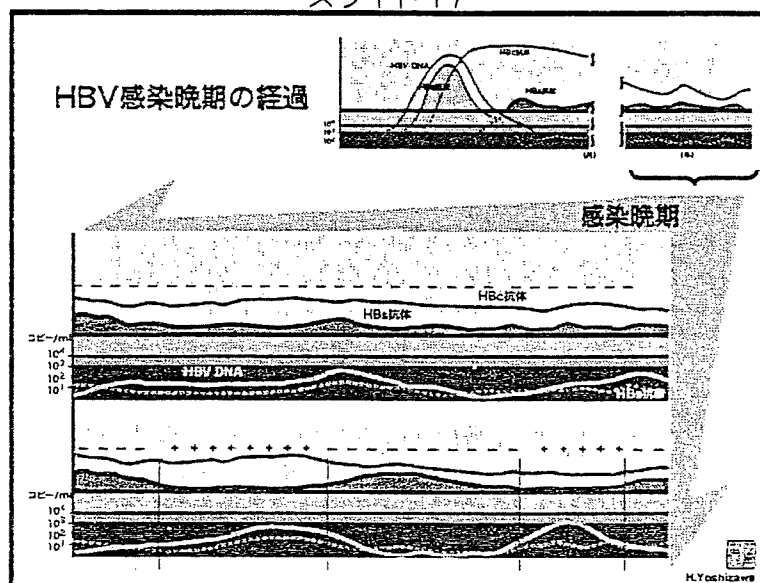
「HBV感染晩期」の状態にあるほとんどの人の血中にはHBVはごくわずかに存在するものの、中和抗体であるHBs抗体が過剰に存在する（HBs抗体が検出される）か、あるいは、HBVとの免疫複合体を作っていることから、HBs抗体は検出されないものの、血液を輸血に用いても感染源とはならない場合がほとんどであると考えられます。

ごく稀に、経過中に血中に放出されたHBs抗原によりHBs抗体が消費されて中和能力が低下したり、血中に放出されるHBV量が増えたりするなどして、中和抗体とHBVとのバランスが崩れた場合に輸血に伴うHBVの感染源となるこ

とがあると考えられます。

実際、日赤血液センターが行なった遡及調査の結果によれば、現在のミニプールNATによる日常検査ではHBV DNAは検出されず（ 10^3 コピー/ml未満のウイルス量で）、低力価（ 2^5 HI 価未満）のHBc抗体が共存するという条件を満たす血液を感染源とする輸血後B型肝炎は、年間1例～2例おこるにすぎないと推定されています。

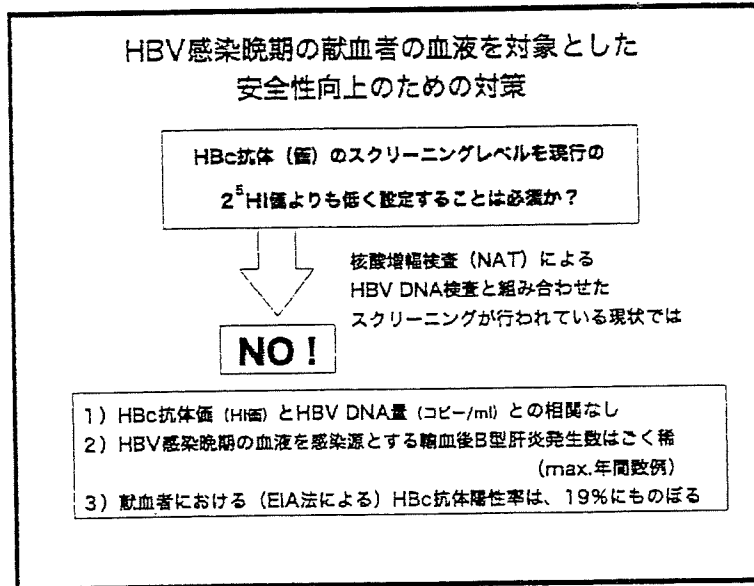
スライド17



これまで順を追って話してきたことをもとにまとめると、HBc抗体価の測定と核酸増幅検査（NAT）によるHBV DNA検査との組み合わせによるスクリーニングが行われている現状では、「HBV感染晩期」の血液を対象とした場合、更なる血液の安全性向上を図るための対策として、HBc抗体価のスクリーニングレベルを現行の 2^5 HI 価より低いところに設定し直して、献血された血液の廃棄率をこれ以上増やす必要はほとんど無いとすることができるかと思えます。

むしろ、HBc抗体価のスクリーニングレベルは現行の 2^5 HI 価から動かさずに据え置いて、NATによるHBV DNAの検出感度を現行のものより1ケタ上げる（ 10^2 コピー/ml前後にまで上げる）ことができれば、残された問題のほとんどは解消できるのではないかと考えられます。

スライド18



3つ目のHBV感染の態様、すなわち、1番の難問である「HBV感染早期」の血液を対象とした安全性向上の問題に話をすすめてみたいと思います。

結論から先に言うと、ウイルス感染の検査を目的とした献血をしない、あるいはさせないという教育を徹底すること、この1点に尽きると言うことができると思います。

スライド19

HBV感染の特性に基づいた 血液の安全性向上のための対策	
HBV感染の態様	対 策
<ul style="list-style-type: none"> • HBV持続感染 (HBVキャリア状態) : HBs抗原の検出 	
<ul style="list-style-type: none"> • HBV感染既往 (HBV感染の晩期) : HBs抗体の検出、測定 	<ul style="list-style-type: none"> : 核酸増幅検査 (NAT) によるHBV DNAの検出 (過去の献血履歴)
<ul style="list-style-type: none"> • HBV感染の新規発生 (HBV感染の早期) : 核酸増幅検査 (NAT) によるHBV DNAの検出 	<ul style="list-style-type: none"> : 安全性向上のための教育 (検査を目的とした献血の併発)

核酸増幅検査（NAT）によりHBV DNAが陽性と判定された625例の年齢別にみた陽性者数の分布を再度見ていただきます。陽性者数は20歳代～30歳代の献血者に圧倒的に多いことがわかります。

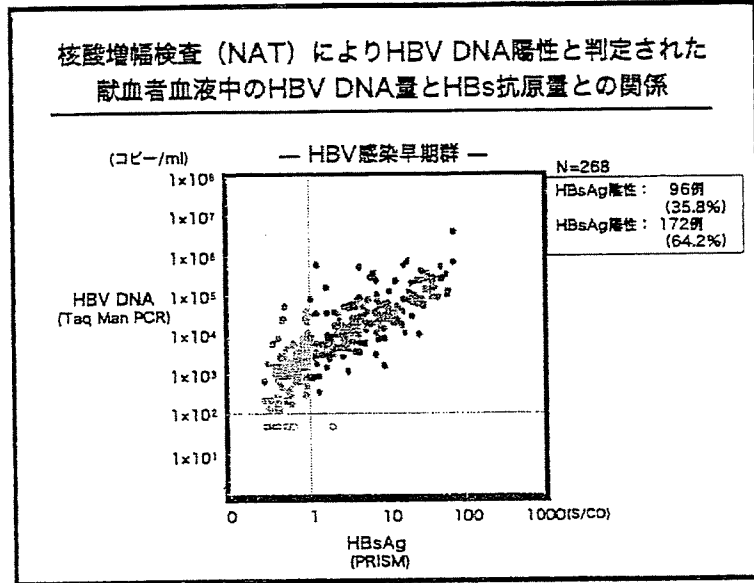
スライド20

核酸増幅検査（NAT）により HBV DNAが検出された献血者の年齢分布			
— 日赤中央血液研究所 2005.12 —			
年 齢	男女計	男性	女性
10～19	67	22	45
20～29	285	173	112
30～39	138	105	26
40～49	60	45	15
50～59	50	39	11
60～69	25	20	5
合 計	625	404	221

このうち、HBc抗体陰性（「HBV感染早期」）の血清を対象として、現在、最も検出感度、および特異度が高いとされている検出系を用いてHBs抗原を検出し、HBs抗原価とHBV DNA量との関係を見ました。その結果、HBs抗原は、HBV DNA量が 10^5 コピー/ml以上に達した群のほとんどで陽性と判定されるのに対して、 10^3 コピー/ml以下の群のほとんどで陰性と判定されるという関係があることがわかりました。

では、 10^3 コピー/ml以下のHBV（DNA）量の血液を輸血に用いた場合、HBVの感染は起こるのでしょうか？

スライド21

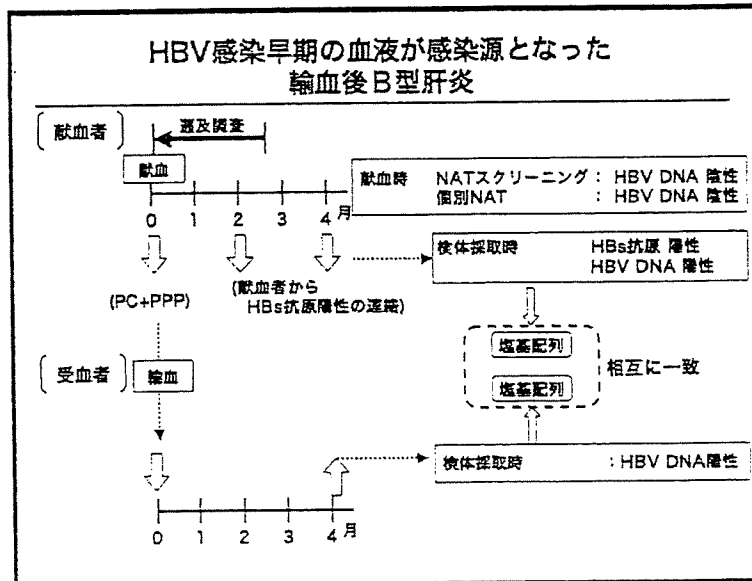


日赤血液センターが行なった遡及調査から、HBV DNA量が核酸増幅検査 (NAT) の検出感度である 10^2 コピー/mlを下回る、HBV感染ごく初期の血液の輸血によってHBVの感染が起こった実例が見出されています。

生体 (宿主) が抗体を産生し始める前の「HBV感染早期」の血液中に存在するHBVは、免疫複合体 (immune complex) を形成していないことから、「HBV感染晚期」の血液に比べて感染成立に必要な最少ウイルス量が少ないことは容易に想定されます。

私達は、「HBV感染早期」の血清を用いて、感染を成立させるために必要な最少ウイルス量を明らかにするための感染実験を行いましたので、ここで、その成績を紹介させていただきます。

スライド22



感染実験は、

1. 感染成立に必要な最少 HBV 量 (in-vitro での測定値として表示される HBV DNA 量に換算したウイルス量)。
2. NAT のウィンドウ期、すなわち、末梢血中の HBV DNA 量が個別の NAT の検出感度である 10^2 コピー/ml に達するまでの期間。
3. 末梢血中の HBV DNA 量が 2 倍量、10 倍量に増えるために要する時間。
4. および、これらは HBV のジェノタイプによって差があるかどうか。

を明らかにすることを目的として行ないました。

スライド 23

HBVの感染論的視点からのアプローチ
— 感受性動物 (チンパンジー) を用いた感染実験 —

- 1) 感染成立に必要な最少HBV量 (絶対量) は?
- 2) NATのウィンドウ期間は?
- 3) 末梢血中においてHBV DNAが2倍、10倍に増えるために要する時間 (doubling time, log time) は?
- 4) HBVのジェノタイプによる増殖速度の差は?